

2024年度结直肠癌治疗研究进展

饶佳伟, 许诗语, 陈创奇*

中山大学附属第一医院 胃肠外科中心, 广东 广州 510080

【摘要】 结直肠癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一。在我国, 结直肠癌的发病率和死亡率位居所有恶性肿瘤中的第2位和第5位, 严重危害国民健康。随着手术技术、药物研发、治疗理念等多方面的发展, 2024年结直肠癌的诊治取得了长足的进步, 各种临床研究不断涌现, 提供了充足的循证医学证据。其中, 免疫治疗已成为研究热点, 在微卫星不稳定与微卫星稳定结直肠癌中, 关于免疫单药治疗、双重免疫治疗、化疗免疫治疗联合等治疗组合的探索日渐增多。较高的病理完全缓解率也给结直肠癌患者的器官保留带来希望。总体而言, 结直肠癌治疗向着多学科诊疗、微创化、器官保留化的方向发展。本文旨在回顾2024年度结直肠癌治疗的研究进展, 为后续研究提供新思路。

【关键词】 结直肠癌; 加速康复外科; 器官保留; 免疫治疗

Research progress on diagnosis and treatment of colorectal cancer in 2024

Rao Jiawei, Xu Shiyu, Chen Chuangqi*

Gastrointestinal Surgery Department, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

*Corresponding author: Chen Chuangqi, E-mail: 2632864588@qq.com

【Abstract】 Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors worldwide. In China, the incidence rate and mortality of colorectal cancer rank the second and fifth among all malignant tumors, seriously endangering national health. With the development of surgical techniques, clinical research, treatment concepts and other aspects, significant progress has been made in the diagnosis and treatment of colorectal cancer in 2024. Various clinical studies continue to emerge, improving evidence-based medicine significantly. Among them, immunotherapy has become a research hotspot. In microsatellite unstable and microsatellite stable colorectal cancer, there is an increasing exploration of treatment combinations such as single immune therapy, dual immune therapy, and chemoimmunotherapy. The higher pathological complete remission rate also brings hope for organ preservation in colorectal cancer patients. Overall, the treatment of colorectal cancer is developing towards multidisciplinary diagnosis and treatment, minimally invasive techniques, and organ preservation. This article aims to review the research progress on the treatment of colorectal cancer in 2024 and provide new ideas for future research.

【Key words】 Colorectal cancer; Enhanced recovery after surgery; Organ preservation; Immunotherapy

1 外科治疗

1.1 内镜治疗

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的转归和预后与肿瘤分期密切相关。研究表明, 早期结直肠癌(early colorectal cancer, ECC)的5年总体生存率远

高于出现远处转移的进展期CRC(90%比14%)^[1]。然而, 临床上首诊的CRC患者, 超过85%发现即是中晚期, ECC者不足15%。当前, 内镜技术发展迅速, 它不仅能帮助早期筛查发现CRC, 还能帮助根治性切除ECC(ECC内镜切除适应证: ①垂直切缘阴性; ②病理为乳头状腺癌、管状腺癌或髓样癌; ③黏膜下浸润深度<1000 μm; ④无脉管侵犯; ⑤肿瘤出芽分级为1级)及癌前病变(结直肠腺

*通信作者: 陈创奇, E-mail: 2632864588@qq.com

瘤、腺瘤病、无蒂锯齿状病变、传统锯齿状腺瘤等),相较于传统手术具有手术创面小、时间短、术后并发症少等优势,为CRC患者带来福音^[2]。

目前,关于不同直径、不同浸润深度的结直肠病变内镜治疗方式选择仍是结直肠外科治疗研究的重点及难点。

对于结直肠息肉和部分ECC,内镜下黏膜切除(endoscopic mucosal resection, EMR)应用得较为广泛。近期,一项大型随机对照试验评估了冷圈套息肉切除术(cold snare polypectomy, CSP)和热圈套息肉切除术(hot snare polypectomy, HSP)在386例患者的647个 ≤ 10 mm的有蒂息肉中的应用情况。研究人员发现,与HSP相比,接受CSP患者的即时出血(围手术期使用夹子止血)发生率更高(10.8%比3.2%, $P<0.001$),手术时间更短[(123.0 \pm 117.8)s比(166.0 \pm 237.7)s, $P=0.003$]^[3]。尽管CSP与更多的即时出血事件相关,但未造成不良临床事件,亦无延迟出血(术后2周内发生的出血)发生,该研究结果支持CSP作为 ≤ 10 mm的有蒂结肠息肉的标准治疗方法^[3]。而对于较大的腺瘤病变,其最佳切除技术的选择仍存在争议。最近的一项研究将诊断为大型(≥ 25 mm)良性结肠病变并计划进行切除的360例患者通过病变位置和研究中心分层随机分配至内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)组($n=178$)或EMR组($n=182$),结果提示,ESD组的6个月复发率低于EMR组(0.6%比5.1%, $RR=0.12$,95% CI 0.01~0.96),但ESD组的治疗相关不良事件(treatment-related adverse event, TRAE)发生率高于EMR组(35.6%比24.5%, $RR=1.4$,95% CI 1.0~2.0),提示ESD虽然疗效更佳,但可能伴随更高的并发症风险^[4]。

随着内镜下缝合技术与工具的进步,内镜下全层切除(endoscopic full-thickness resection, EFTR)正成为结直肠病变治疗的又一选择^[5]。近期,中国人民解放军总医院第一医学中心消化内科令狐恩强教授团队报道了1例改良传统EFTR技术治疗早期结肠癌,通过“边切边夹”的方式,在保证全层切除的基础上,同时进行切口关闭,极大减少了气腹相关并发症,但仍然需要高循证医学证据的临床试验以验证该技术的疗效与安全性^[6]。

EMR、ESD及EFTR技术均存在各自的优劣势。对于良性病变而言,EMR技术,尤其是冷圈套EMR,展现出省时、安全等特点,具有在更大腺瘤

息肉治疗中应用的可能性。对于恶性病变而言,根治性切除更为关键,期待更多的大型研究证实EFTR技术的优越性。

1.2 手术治疗

基于精细解剖的微创外科手术是CRC治疗的基石,除传统腹腔镜、机器人辅助手术之外,经肛全直肠系膜切除术(transanal total mesorectal excision, TaTME)、经自然腔道取标本手术(natural orifice specimen extraction surgery, NOSES)等术式也在快速发展。虽然微创手术在短期预后方面具有优势,但在肿瘤预后方面仍存争议。近年也有较多相关的高质量随机对照研究结果发布。

自2009年Hohenberger教授提出全结肠系膜切除(complete mesocolic excision, CME)后^[7],这一技术在全世界范围内得到了广泛的应用。既往中国的RELARC研究指出,相较于传统D2淋巴结清扫术,遵循CME原则进行右半结肠切除的术中血管损伤发生率虽然较高(3%比1%),但Ⅲ~Ⅳ级术后并发症发生率下降(1%比3%, $P=0.022$),且术后总体并发症发生率差异无统计学意义(22%比20%, $P=0.39$)^[8]。该研究还发现中央组淋巴结转移患者仅3%,这也进一步削弱了在CME原则下进行淋巴结清扫的必要性。最近,该研究公布了远期疗效,结果提示CME组与传统D2手术组患者的3年总生存(overall survival, OS)率(94.7%比92.6%, $P=0.17$)和3年无病生存(disease-free survival, DFS)率(86.1%比81.9%, $P=0.06$)差异均无统计学意义^[9]。而一项来自意大利的多中心临床研究的初步结果表明,与非CME组相比($n=116$),CME组($n=133$)具有更多的淋巴结活检数目(25枚比20枚, $P=0.012$)以及更短的术后住院时长($P=0.039$),但主要结局指标3年DFS率尚未公布^[10]。因此,尽管CME手术带来更多的淋巴结检出,但考虑到中央组淋巴结的低转移率,在临床工作中需严格把控手术指征,避免过度清扫带来的手术并发症。

TaTME可不受狭窄骨盆的影响,直视下确定肿瘤远端切缘,是低位直肠癌保肛的重要手段。尽管既往研究指出TaTME可能存在较高的局部复发率和术中肿瘤细胞泄漏率,但这被认为与学习曲线更为相关。日本的一项前瞻性研究发现,在TaTME术中的6个代表性步骤中行手术区域细胞学评估,并未检测到肿瘤细胞残留;同时,严格执

行2次荷包缝合与盆腔冲洗有助于减少术中肿瘤细胞播散^[11]。

中山大学附属第六医院发起的TaLaR随机对照研究指出,与传统腹腔镜全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME)相比, TaTME的术中并发症(4.8%比6.1%, $P=0.42$)、术后并发症(13.4%比12.1%, $P=0.53$)发生率差异均无统计学意义^[12]。近期,该研究的后续长期随访结果公布,提示TaTME组的3年DFS率优于传统腹腔镜组(82.1%比79.4%),双尾97.5%CI的下尾高于-10%的非劣效性界值^[13]。该研究结果表明,对于中低位直肠癌患者, TaTME的3年DFS率不劣于腹腔镜TME。

目前仍有COLOR III、ETAP-GRECCAR 11等多中心随机对照研究正在进行,这些研究的结果将提供更多的高质量证据,有助于低位直肠癌保肛的手术决策。

NOSES被誉为“微创中的微创”,通过在腔镜下进行消化道重建,并从自然腔道取出标本,避免了额外腹壁辅助切口,顺应了目前功能保留与微创化的趋势。既往一项纳入5055例行NOSES的CRC患者的研究指出,术后30d并发症发生率为14.1%,其中吻合口瘘发生率仅为4.9%^[14]。近期的一项回顾性研究,采用倾向性评分匹配的方法,聚焦左半结肠癌患者,发现NOSES组较传统治疗组有更低的疼痛评分[(2.6±0.7)分比(4.7±1.7)分, $P<0.001$],更快的排气时间[(2.3±0.6)d比(3.3±0.7)d, $P=0.001$],而两组的5年OS率(88.3%比85.0%, $P=0.487$)、5年DFS率(82.9%比83.6%, $P=0.824$)和5年局部复发率(4.4%比4.0%, $P=0.667$)差异均无统计学意义^[15]。另外,一项纳入22篇研究的Meta分析指出,相较于传统术式术后,NOSES术后具有显著降低的炎症因子水平,且白细胞计数等感染指标、围手术期感染相关并发症无显著差异^[16]。

综上所述,NOSES术后疼痛轻、恢复快、远期预后良好,是ECC安全有效的手术方式。

1.3 围手术期管理

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念在1997年由丹麦学者Kehlet首次提出,并在2007年由黎介寿院士和江志伟教授引入国内。ERAS通过应用有循证医学证据支持的一系列围手术期优化措施,来减轻手术创伤及应激反应、减少术后短期并发症、改善营养不良状况、促进患者术后快速恢复、缩短住院时间、降低住院费

用等。这些年,ERAS理念逐渐深入人心,国内外学者也通过各种高质量临床研究不断完善CRC的围手术期管理。

近期,江苏大学附属医院的一项随机对照研究共纳入313例65岁以上CRC患者,其中182例接受术前麦芽糖糊精饮料、术中限制补液、术后早期经口进食等ERAS措施(ERAS组),131例接受传统围手术期处理措施(非ERAS组),结果提示,ERAS组的术后住院时间及花费均优于非ERAS组,且肿瘤坏死因子 α 、白介素6等炎症因子水平也低于非ERAS组,证明了ERAS措施在老年患者中仍具有安全性和有效性^[17]。

术前肠道准备也一直是研究人员关注的热点。机械性肠道准备包括口服泻药和灌肠,最近的研究发现,两者带来的肠道菌群紊乱、术后感染发生比例差异并无统计学意义^[18]。一项来自意大利的前瞻性队列研究发现,口服抗生素联合机械性肠道准备较单独肠道准备能获得显著降低的吻合口瘘发生率(5.8%比6.0%, $OR=3.77$, 95%CI 1.22~11.67, $P=0.021$)^[19]。另一项来自芬兰的多中心、双盲、安慰剂对照的随机临床试验再次证实,与单独机械肠道准备相比,加用口服抗生素可降低直肠癌术后吻合口瘘(5.8%比13.5%, $OR=0.39$, 95%CI 0.21~0.72)及手术部位感染(8.3%比16.7%, $OR=0.45$, 95%CI 0.27~0.77)发生率^[20]。因此,机械肠道准备联合口服抗生素可作为择期直肠切除手术的标准术前准备。

围手术期焦虑是CRC患者常见的表现,既往报道其发生率波动在11%~80%^[21]。围手术期焦虑不仅可导致机体应激,破坏免疫微环境平衡,还与疼痛、睡眠障碍等神经认知紊乱相关。一项随机对照研究发现,术前2个周期的经颅直流电刺激可有效改善CRC患者的围手术期焦虑、疼痛及睡眠水平^[22]。此外,围手术期认知障碍可导致患者手术相关并发症发生率显著上升,住院时间延长,严重影响患者的术后功能恢复与远期生存预后,已成为人们关注的焦点。术后谵妄(postoperative delirium, POD)是围手术期神经认知障碍的早期与最具特征性的临床表现。一项纳入30项研究超过9000例患者的Meta分析提示,术后疼痛是POD发生的重要风险因素^[23],这提示了术后疼痛管理的重要性。研究人员还通过一项纳入超过10万例患者的多中心回顾性队列研究发现,术中应用去

氧肾上腺素较麻黄素可显著提升 POD 的发生率($AOR=1.35, 95\%CI 1.06\sim 1.71, P=0.015$)^[24]。这一研究结果为我国围手术期血压管理策略的规范化提供了重要依据。

术后早期进食饮水一直被认为是 ERAS 的重要措施。近期, Dai 等^[25]进行了一项纳入 10 项随机对照试验的 Meta 分析, 其结果显示全身麻醉 CRC 患者在术后苏醒期的早期饮水可缓解口渴, 且不增加恶心、呕吐、误吸等不良事件的发生率, 这为 ERAS 指导下的围手术期管理提供了有力的支持。

2 内科治疗

2.1 新辅助治疗

当前的肿瘤治疗已由单纯手术向术前新辅助治疗、手术、术后辅助治疗相结合的多学科诊疗模式转变。近年来, 围手术期治疗领域涌现了多项新方案, 为临床工作者提供了更为有力的循证医学证据。

传统的新辅助化疗在局部进展期结肠癌中的应用效果并不理想。纳入了 744 例患者的随机对照 OPTICAL 研究发现, 相较于直接手术, 术前 T₃ 及以上分期的结肠癌患者接受 6 个疗程 mFOLFOX6 方案(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)化疗或 4 个疗程 CAPOX 方案(卡培他滨+奥沙利铂)化疗后手术, 尽管取得了一定的降期效果, 但 3 年 DFS 率差异并无统计学意义(82.1%比 77.5%, $HR=0.74, 95\%CI 0.54\sim 1.03$)^[26]。

全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)在局部进展期直肠癌中正逐渐显露优势。TNTCRT 试验是一项多中心、随机、开放标签 III 期临床研究, 旨在对比化疗联合长程放疗 TNT 和新辅助同步放化疗在治疗高复发风险局部晚期直肠癌中的疗效, 研究发现, 化疗联合长程放疗 TNT 组的 3 年 DFS 率较新辅助同步放化疗组提升(76.8%比 67.9%, $P=0.009$), 病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率也提升(27.51%比 9.84%, $P=0.0001$), 但两组患者的 3 年 OS 率差异无统计学意义(89.8%比 88.2%, $P=0.276$)^[27]。

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗是目前 CRC 新辅助治疗研究的另一热点。单药 ICI 在错配修复功能缺陷(deficient mismatch repair, dMMR) / 高微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)患者中已取得不错的疗

效。国内外多家中心开始探索 ICI 在 CRC 新辅助治疗中的应用。近期, 首个多中心的临床试验 NEOPRISM-CRC 研究发现, 在纳入的 32 例接受帕博利珠单抗新辅助治疗的 CRC 患者中, 有 17 例到达 pCR, 这些患者均为肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)高(突变数>20 个突变/Mb); 安全性方面, 未出现 3 级以上免疫相关不良事件, 提示了帕博利珠单抗新辅助治疗在 II 期或 III 期高 TMB 的 CRC(dMMR/MSI-H)患者中显著的疗效和良好的安全性, 且 TMB 可作为疗效预测的有用的标志物^[28]。

ICI 新辅助治疗的疗效虽然显而易见, 但在临床应用中, 其具体的疗程数目是一个值得思考的问题。一项多中心、单臂 IMHOTEP II 期试验发现, CRC 患者的 pCR 率随着帕博利珠单抗新辅助治疗次数的增加而增加^[29]。其中, 接受 1 次帕博利珠单抗新辅助治疗的患者 pCR 率为 47.1%, 接受 2 次治疗患者的 pCR 率为 68.0%。多变量逻辑模型显示, 帕博利珠单抗新辅助治疗的次数与 pCR 率的增加有关($OR=3.6, 95\%CI 1.2\sim 11.3, P=0.026$); 该研究结果也提示, 新辅助治疗的最佳疗程数值得进一步探索。

另外, 2024 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)公布的多塔利单抗新辅助治疗 dMMR 局进展期直肠癌的 II 期临床研究结果提示, 在 42 例接受新辅助治疗的患者中, 所有患者均实现临床完全缓解(clinical complete response, cCR), 缓解持续时间超过 2 年^[30]。

对于 dMMR 患者而言, 双重免疫治疗似乎能获得更好的疗效。近期, 一项随机、开放标签的 Ib 期研究对比了 IBI310(抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 抗体)联合信迪利单抗与单纯信迪利单抗新辅助治疗 MSI-H/dMMR CRC 患者的疗效, 结果提示, 双重免疫治疗方案较免疫单药治疗方案获得了显著的 pCR 率提升(80%比 50%), 显示了双重免疫治疗方案在新辅助免疫治疗领域的潜在优越性^[31]。

NICHE-2 研究纳入了 111 例非转移性、局部晚期、既往未经治疗的 dMMR 结肠癌患者, 予以新辅助纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗, 其中 105 例(95%)出现主要病理缓解, 75 例(68%)为 pCR, 3 年 DFS 率为 100%^[32], 为 dMMR/MSI-H 这一类免疫优势人群实现免除外科手术、保留器官功能

带来了新的希望。

除了双重免疫治疗, ICI 联合抗血管生成治疗同样也在局部进展期 CRC 新辅助治疗中大放异彩。NEOCAP 研究结果表明, 在 52 例接受卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗的局部晚期 CRC 患者中, 54% 患者达到了 cCR, 61% 患者达到了 pCR^[33]。该研究结果初步为 MSI-H/dMMR CRC 患者新辅助治疗后器官保留带来了另一可行方案。

免疫治疗在 CRC 中展现出惊人的疗效, 其适应证正由晚期微卫星不稳定肿瘤的姑息治疗, 向微卫星不稳定局部进展期患者的新辅助治疗、微卫星稳定患者的联合放化疗等进一步扩展, 前景值得期待。

2.2 辅助治疗

目前, CRC 的术后辅助治疗包括以氟尿嘧啶类药物为基础的单药方案和氟尿嘧啶类药物与奥沙利铂的联合方案。其中, 术后辅助治疗的开始时机与疗程一直是研究人员关注的热点。近期一项纳入了 244 个中心的 5719 例 II~III 期行根治性手术的具有高危因素 CRC 患者的 SCOT 研究发现, 术后早期开始化疗(手术后≤6 周)的患者相较于晚期开始(手术后>6 周)的患者, 5 年 DFS 率获得显著提升(78.0% 比 73.2%, $P=0.01$)^[34]。另一项来自荷兰的队列研究提示, 术后行 1~4 个周期 CAPOX 方案的患者与行 5~8 个周期的患者的 3 年 OS 率差异无统计学意义($HR=1.02$, 95%CI 0.89~1.16), 但神经毒性、生活质量等方面受到的影响更小^[35]。

术后辅助治疗人群的选择同样值得关注。微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)监测已经从预后评估转变为干预治疗的一部分, 它的阳性结果是 CRC 复发和转移的强预测指标。2024 年 ASCO 发布的前瞻性、观察性 GALAXY 研究的最新结果提示, 在 MRD 窗口期(术后 2 周至术后 10 周或辅助化疗开始)内, 309 例循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) + (MRD+) 患者的 DFS 率劣于 1784 例 ctDNA-(MRD-) 患者(28.9% 比 58.8%, $HR=15.75$, 95%CI 12.59~19.68, $P<0.0001$)。这为筛选高危人群, 精准化实施辅助治疗提供了一定证据。研究者目前正在进行随机性 VEGA 和 ALTAIR 研究, 以确定 ctDNA 指导下的辅助治疗的临床实用性^[36]。

基于患者自身肿瘤标本采样进行的 ctDNA 检

测, BESPOKE CRC 研究前瞻性地纳入了 133 个中心共 623 例患者^[37]。研究结果提示, MRD- 患者的 2 年 DFS 率显著优于 MRD+ 患者(91.59% 比 28.06%, $HR=12.1$, 95%CI 8.0~18.3, $P<0.0001$)。进一步分析显示, 在 MRD+ 队列中, 辅助化疗的应用可显著改善患者的 DFS 率($HR=3.06$, 95%CI 1.43~6.56, $P=0.0025$), 而在 MRD- 队列中, 未观察到辅助化疗的应用为患者带来的显著获益($HR=1.47$, 95%CI 0.78~2.78, $P=0.2316$), 表明 MRD 分析是 CRC 患者有力的预后预测工具, 并提示其用于指导术后辅助治疗的潜力。

术后辅助治疗的模式及适应证值得临床研究者持续关注。ctDNA 也许有助于筛选高危患者, 并指导相关治疗, 从而在不影响生活质量的前提下达到肿瘤预防和控制的效果, 但仍需高质量临床研究的验证。

4 总结与展望

2024 年 CRC 治疗领域取得了显著进展。尤其是在围手术期新辅助治疗方面, 免疫治疗的加入和各种治疗组合使局部进展期 CRC 患者收获令人满意的高 pCR 率。然而, 目前研究均为小样本探索性研究, 且长期随访数据揭示, 患者总体生存获益并不显著, 提示仍需要更多的基础和临床研究进行深入探索。然而, 总体而言, CRC 治疗正向综合治疗转变, 曾经作为基础的外科治疗的地位在不断涌现的新药物和新联合治疗方案下发生动摇。在肿瘤根治的基础上, 对患者生理及心理健康的关注已成为热点。新辅助治疗后器官保留治疗能最大程度地改善患者的生活质量, 可能成为 CRC 治疗的发展趋势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 饶佳伟, 负责文章的总体构思和框架设计, 并撰写了初稿; 许诗语, 参与文献的整理及文章格式的调整; 陈创奇, 负责文章内容的最终审阅、修改与润色工作

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字进行处理

参考文献

- [1] 上海市抗癌协会大肠癌专业委员会. 结直肠癌早筛、早诊、早治上海方案(2023 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2024, 34(1):13-66.

- [2] 柏愚, 杨帆, 马丹, 等. 中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014年, 北京)[J]. 胃肠病学, 2015, 20(6): 345-365.
- [3] TSENG C, CHANG L, WU J, et al. Bleeding Risk of Cold Versus Hot Snare Polypectomy for Pedunculated Colorectal Polyps Measuring 10 mm or Less: Subgroup Analysis of a Large Randomized Controlled Trial[J]. Am J Gastroenterol, 2024, 119(11):2233-2240.
- [4] JACQUES J, SCHAEFER M, WALLENHORST T, et al. Endoscopic En Bloc Versus Piecemeal Resection of Large Nonpedunculated Colonic Adenomas: A Randomized Comparative Trial [J]. Ann Intern Med, 2024, 177(1):29-38.
- [5] COMMITTEE AT, ASLANIAN HR, SETHI A, et al. ASGE guideline for endoscopic full-thickness resection and submucosal tunnel endoscopic resection [J]. VideoGIE, 2019, 4(8):343-350.
- [6] ZHOU X, NING B, CHEN Q, et al. A modified endoscopic full-thickness resection for early colorectal cancer: An expanded application based on super minimally invasive surgery technology [J]. Endoscopy, 2024, 56(S1): E912-E913.
- [7] HOHENBERGER W, WEBER K, MATZEL K, et al. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome[J]. Colorectal Dis, 2009, 11(4):354-364; discussion 364-355.
- [8] XU L, SU X, HE Z, et al. Short-term outcomes of complete mesocolic excision versus D2 dissection in patients undergoing laparoscopic colectomy for right colon cancer (RELARC): a randomised, controlled, phase 3, superiority trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(3):391-401.
- [9] LU J, XING J, ZANG L, et al. Extent of Lymphadenectomy for Surgical Management of Right-Sided Colon Cancer: The Randomized Phase III RELARC Trial [J]. J Clin Oncol, 2024, 42 (33):3957-3966.
- [10] DEGIULI M, AGUILAR AHR, SOLEJ M, et al. A Randomized Phase III Trial of Complete Mesocolic Excision Compared with Conventional Surgery for Right Colon Cancer: Interim Analysis of a Nationwide Multicenter Study of the Italian Society of Surgical Oncology Colorectal Cancer Network (CoME-in trial)[J]. Ann Surg Oncol, 2024, 31(3):1671-1680.
- [11] SUZUKI Y, HASEGAWA H, MORI T, et al. Cytological Analysis of the Surgical Field During Transanal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: A Prospective Study[J]. Dis Colon Rectum, 2024, 67(8):1009-1017.
- [12] LIU H, ZENG Z, ZHANG H, et al. Morbidity, Mortality, and Pathologic Outcomes of Transanal Versus Laparoscopic Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer Short-term Outcomes from a Multicenter Randomized Controlled Trial[J]. Ann Surg, 2023, 277(1):1-6.
- [13] ZENG Z, LUO S, ZHANG H, et al. Transanal vs Laparoscopic Total Mesorectal Excision and 3-Year Disease-Free Survival in Rectal Cancer: The TaLaR Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2025, 333(9): 774-783.
- [14] GUAN X, HU X, JIANG Z, et al. Short-term and oncological outcomes of natural orifice specimen extraction surgery (NOSES) for colorectal cancer in China: a national database study of 5055 patients [J]. Sci Bull (Beijing), 2022, 67(13):1331-1334.
- [15] XU S, WANG Z, DING Z, et al. Comparative long-term outcomes of natural orifice specimen extraction surgery and conventional laparoscopic colectomy for left-sided colorectal cancer: a propensity score-matched analysis [J]. Int J Surg, 2024, 110(3):1402-1410.
- [16] LIU X, YUAN X, YE P, et al. Comparison of postoperative inflammatory response between natural orifice specimen extraction surgery and conventional laparoscopy in the treatment of colorectal cancer: a meta-analysis and systematic review [J]. Int J Surg, 2025, 111(1):1244-1254.
- [17] HAN H, WAN R, CHEN J, et al. Effects of the enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol on the postoperative stress state and short-term complications in elderly patients with colorectal cancer [J]. Cancer Rep (Hoboken), 2024, 7(2): e1979.
- [18] ZUKAUSKAITE K, HORVATH A, GRICIUS Z, et al. Impact of mechanical bowel preparation on the gut microbiome of patients undergoing left-sided colorectal cancer surgery: randomized clinical trial [J]. Br J Surg, 2024, 111(9): znae213.
- [19] CATARCI M, GUADAGNI S, MASEDU F, et al. Oral Antibiotics Alone versus Oral Antibiotics Combined with Mechanical Bowel Preparation for Elective Colorectal Surgery: A Propensity Score-Matching Re-Analysis of the iCral 2 and 3 Prospective Cohorts [J]. Antibiotics (Basel), 2024, 13(3): 235.
- [20] KOSKENVUO L, LUNKKA P, VARPE P, et al. Morbidity After Mechanical Bowel Preparation and Oral Antibiotics Prior to Rectal Resection: The MOBILE2

- Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Surg*, 2024, 159(6):606-614.
- [21] MADSEN BK, ZETNER D, MOLLER AM, et al. Melatonin for preoperative and postoperative anxiety in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 12(12): CD009861.
- [22] LI C, TAO M, CHEN D, et al. Transcranial Direct Current Stimulation for Anxiety During Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(4): e246589.
- [23] KHALED M, SABAC D, FUDA M, et al. Postoperative pain and neurocognitive outcomes after noncardiac surgery: a systematic review and dose-response meta-analysis [J]. *Br J Anaesth*, 2025, 134(1):89-101.
- [24] MA H, AHRENS E, WACHTENDORF LJ, et al. Intraoperative Use of Phenylephrine versus Ephedrine and Postoperative Delirium: A Multicenter Retrospective Cohort Study [J]. *Anesthesiology*, 2024, 140(4):657-667.
- [25] DAI S, CHEN L, WU M, et al. Timing of early water intake post-general anaesthesia: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Anesthesiol*, 2024, 24(1):135.
- [26] HU H, ZHANG J, LI Y, et al. Neoadjuvant Chemotherapy with Oxaliplatin and Fluoropyrimidine Versus Upfront Surgery for Locally Advanced Colon Cancer: The Randomized, Phase III OPTICAL Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(25):2978-2988.
- [27] CHEN W, WANG W, HUANG S, et al. Clinical Analysis of the Efficacy and Safety of Different Neoadjuvant Strategies in the Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer [J]. *Cancer Investigation*, 2024, 42(7):661-670.
- [28] SHIU K, SELIGMANN JF, GRAHAM J, et al. NEOPRISM-CRC: Neoadjuvant pembrolizumab stratified to tumour mutation burden for high-risk stage 2 or stage 3 deficient-MMR/MSI-high colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl_17): LBA3504.
- [29] FOUCHARDIERE CDL, ZAANAN A, COHEN R, et al. 5040 IMHOTEP Phase II trial of neoadjuvant pembrolizumab in dMMR/MSI tumors: results of the colorectal cancer cohort [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(Suppl_2): S429.
- [30] CERCEK A, SINOPOLI JC, SHIA J, et al. Durable complete responses to PD-1 blockade alone in mismatch repair deficient locally advanced rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl_17): LBA3512.
- [31] XU R, WANG F, CHEN G, et al. Neoadjuvant treatment of IBI310 (anti-CTLA-4 antibody) plus sintilimab (anti-PD-1 antibody) in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient colorectal cancer: Results from a randomized, open-labeled, phase I b study [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl_16): 3505-3506.
- [32] CHALABI M, VAN DEN DUNGEN LDW, VERSCHOOR YL, et al. LBA24 Neoadjuvant immunotherapy in locally advanced MMR-deficient colon cancer: 3-year disease-free survival from NICHE-2 [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(Suppl_2): S1217-S1218.
- [33] YU J, XIAO B, LI D, et al. Neoadjuvant camrelizumab plus apatinib for locally advanced microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient colorectal cancer (NEOCAP): a single-arm, open-label, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(7):843-852.
- [34] GOGENUR M, ROSEN AW, IVESON T, et al. Time from Colorectal Cancer Surgery to Adjuvant Chemotherapy: Post Hoc Analysis of the SCOT Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Surg*, 2024, 159(8):865-871.
- [35] FRANKEN IA, BAAN FHVD, VINK GR, et al. Survival and patient-reported outcomes of real-world patients with high-risk stage II and stage III colon cancer after 3 versus 6 months of adjuvant CAPO [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl_16):3616.
- [36] YUKAMI H, NAKAMURA Y, MISHIMA S, et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) dynamics in patients with colorectal cancer (CRC) with molecular residual disease: Updated analysis from GALAXY study in the CIRCULATE-JAPAN [J]. *J Clin Oncol*, 2024, (Suppl_3): abstr 6.
- [37] KASI PM, AUSHEV VN, ENSOR J, et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) for informing adjuvant chemotherapy (ACT) in stage II/III colorectal cancer (CRC): Interim analysis of BESPOKE CRC study [J]. *J Clin Oncol*, 2024, (Suppl_3): abstr 9.