

结直肠癌的综合治疗

杨盈 孟文建 王自强

四川大学华西医院胃肠外科, 成都 610041

通信作者: 孟文建, Email: mengwenjian@126.com

【摘要】 目前, 外科手术仍然是结直肠癌患者的主要治疗手段。随着肿瘤外科手术的发展, 腹腔镜和经肛全直肠系膜切除等微创技术和侧方淋巴结清扫、联合脏器切除等个体化手术技术的进步, 传统手术相关病死率降低。新辅助治疗可降低局部复发和远处转移, 改善患者生存。辅助治疗的优化, 缩短了治疗周期, 降低治疗风险及减少不良反应。新辅助免疫治疗成为错配修复缺陷/微卫星高度不稳定型结直肠癌治疗新标准, 但对大部分无错配修复缺陷/微卫星稳定型结直肠癌表现不佳, 还需突破结直肠癌基因表型的限制。笔者认为: 未来研究应筛选出更多能预测治疗反应的生物标志物, 研发新的联合治疗方案, 使结直肠癌治疗更加个体化和精确化, 最终让更多患者获益。

【关键词】 结肠肿瘤; 直肠肿瘤; 综合治疗; 手术; 新辅助化疗; 化疗; 免疫治疗

基金项目: 四川省科技计划项目(重点研发计划 2021YFS0025); 四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程项目(20HXJS003)

Comprehensive treatment of colorectal cancer

Yang Ying, Meng Wenjian, Wang Ziqiang

Department of Gastrointestinal Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Meng Wenjian, Email: mengwenjian@126.com

【Abstract】 At present, surgical resection remains as the main treatment for patients with colorectal cancer (CRC). Alongside the progress in oncologic surgical technique, minimally invasive approaches, such as laparoscopy and transanal total mesorectal excision (taTME), and individualized surgical options, such as lateral lymph node dissection and multivisceral resection, the patient mortality associated with traditional surgical approaches has been improved. Neoadjuvant therapy can decrease local recurrence and distant metastasis, and improve the survival of patients. The optimization of adjuvant therapy shortens treatment cycle, reduces treatment risk and toxicities. Recently, neoadjuvant immunotherapy has become the new standard of the treatment for mismatch repair-deficient or microsatellite instability high CRC. However, it shows unsatisfactory outcomes in patients with mismatch repair-proficient/microsatellite stable CRC, which needs overcoming the limitation of CRC genephenotype. With more researches on CRC, the more biomarkers predicting the response to treatment will be found and the novel comprehensive treatment of CRC will be developed, which will make the treatment of CRC more individualized and accurate, and finally benefit more patients.

【Key words】 Colon neoplasms; Rectal neoplasms; Comprehensive treatment; Surgery; Neoadjuvant chemotherapy; Chemotherapy; Immunotherapy

Fund programs: Sichuan Science and Technology Planning Project (2021YFS0025); 1·3·5 Discipline Excellence Development Program of West China Hospital of Sichuan University (20HXJS003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220505-00251

收稿日期 2022-05-05

引用本文: 杨盈, 孟文建, 王自强. 结直肠癌的综合治疗[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(6): 753-765. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220505-00251.



结直肠癌是威胁人类健康的常见肿瘤,其发病率在全世界高居第 3 位,仅次于肺癌和乳腺癌。在过去 20 多年中,大肠癌发病人数和死亡人数在全世界大多数国家和地区都呈上升趋势^[1]。结直肠癌的治疗方法包括手术、化疗、放疗、生物靶向治疗、免疫治疗等,特别强调结直肠癌的综合治疗。这需在多学科协作治疗(multi-disciplinary treatment, MDT)模式下,采用个体化治疗原则,充分发挥各种治疗手段优势,寻求最大治疗效果。

一、手术治疗

(一)手术原则

对于局部进展期直肠癌患者,手术是重要的治疗方法。全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)和全结肠系膜切除术(complete mesocolic excision, CME)概念的提出为结直肠癌手术的规范、普及与推广提供了更坚实的理论基础和实践标准。

TME 目前已经成为直肠癌手术的金标准,并获得广泛应用^[2]。TME 强调直视下锐性解剖,完整切除盆筋膜脏层包绕的直肠及其周围淋巴结、脂肪和血管。手术过程中不损伤骶前筋膜和脏层筋膜,保证系膜切除的完整性和植物神经的保留。直肠癌 TME 的理论基础是建立在盆腔脏层和壁层筋膜间有 1 个外科平面。该平面为直肠癌完整切除设定了切除范围,且直肠癌浸润常局限于该范围内。局部复发率是衡量直肠癌手术效果的重要指标。已有的研究结果显示:规范 TME 可使低位直肠癌术后局部复发率<10%,患者术后生存率>80%^[3]。

为将结肠癌切除术标准化,提高手术质量和疗效,德国 Hohenberger 等^[4]于 2009 年首次提出 CME 概念,即在直视下连续锐性分离,将脏层筋膜层从壁层分离,获得被脏层筋膜层完全包被的整个结肠系膜,保证安全暴露并结扎供血动脉起始部。CME 联合血管高位结扎可作为最佳肿瘤学清扫技术,尽管这不是一项新技术,但其理论基础是建立在良好胚胎学和解剖学基础、结肠癌淋巴结转移模式及淋巴结获得数量与预后关系上,核心目的是通过标准化手术步骤,最大化清扫肿瘤负载区域淋巴结,通过标准化高质量手术进一步提高结肠癌的手术疗效。其强调手术医师在手术观念和技术的强化,使结肠癌手术标准化。CME 清晰定义了结肠癌手术入路的解剖层次和淋巴结清扫范围,降低肿瘤局部复发率,积极推动结肠癌规范化手术进程。

腹腔镜辅助结肠癌切除术的安全性和有效性

等同于传统开腹手术。因此,2006 年美国国立综合癌症网络(NCCN)指南已明确腹腔镜手术成为结肠癌根治术的标准方案之一。多项直肠癌腹腔镜手术临床研究出现有冲突的研究结果,一直未能被列入 NCCN 指南推荐的适用治疗方式^[5-8]。直至 2012 年直肠癌 NCCN 指南(V1)才将直肠癌腹腔镜手术列为外科治疗原则,提出腹腔镜手术最好在临床试验中应用,2016 年该指南才给出谨慎而客观的推荐,但直肠癌腹腔镜手术的疗效仍亟需 RCT 证实。

(二)经肛全直肠系膜切除术

经肛全直肠系膜切除术(transanal total mesorectal excision, taTME)代表 TME 技术的革新。大多数医师认为骨盆狭窄、内脏肥大或肿瘤较大的患者适合行 taTME。taTME 由 TME、经肛内镜显微技术、经肛直肠内拖出术、经自然腔道内镜技术和经肛门、微创手术发展创新而成^[9]。taTME 的优势:(1)在手术开始时直视下完成经肛由远及近游离直肠,方便在狭窄或固定盆腔内行根治性切除术,并能保证远端切缘阴性。(2)与传统腹腔镜或机器人 TME 相反,经肛技术可经肛门取出标本。经自然腔道取出标本的真正微创手术,可进一步改善患者术后疼痛和降低外科手术部位感染和术后切口疝的风险。已有的研究结果显示:taTME 具有与传统开腹和腹腔镜 TME 相似的术中并发症和再入院率;其具有短期肿瘤学结果优势,且直肠系膜标本质量更高、远端切缘更长和环周切缘阳性率更低,并可提高保肛率^[10-13]。但与开腹和腹腔镜 TME 比较,taTME 有发生罕见并发症(如尿道损伤和膀胱功能障碍)的可能^[14-16]。2018 年 4 月,挪威报道了 110 例行 taTME 患者中,≥10 例局部复发,且 taTME 术后复发以盆腔和侧壁快速、多灶性生长为特征,与常规手术后复发的典型表现不同^[17]。笔者认为:taTME 术后肿瘤复发特征可能与术者对该技术的操作不当直接有关。吻合口并发症发生率较高可能也与 taTME 技术有关^[18]。1 项英国的 RCT 通过扩大样本量评估 taTME 在原发性直肠癌患者中的安全性,其研究结果显示:2 年局部复发率为 4.8%,2 年总生存率和无瘤生存率分别为 91.9% 和 76.6%^[19]。此外,taTME 联合单孔腹腔镜技术治疗低位直肠癌也显示出不错的短中期结果:在 29 个月的中位随访时间里,行 taTME 联合单孔腹腔镜治疗的低位直肠癌患者总生存率和无瘤生存率分别为 97.5% 和 80.5%^[20]。但笔者认为:仍需长期随访结果证实 taTME 肿瘤学安全性。

taTME 的操作和传统腹腔镜手术不一致,传统手术是自上而下,taTME 是由下往上;taTME 存在经肛单孔操作。对初学者而言 taTME 操作困难和需度过学习曲线。因此,需有可供参考的标准方案,且由对微创或经肛内镜手术经验丰富的结直肠外科医师才可施行 taTME。应建立结构化训练和技术标准化机制,以确保恰当、广泛地施行 taTME^[21]。笔者认为:尽管 taTME 安全、可行,但目前仍需更多研究评估其功能学结果、局部复发率和生存率结果。

(三)侧方淋巴结清扫

侧方淋巴结转移是中低位直肠癌患者的重要转移方式,也是导致术后局部复发的重要原因。目前东西方国家对于侧方淋巴结转移的诊断、临床意义、治疗和预后仍有争议。

已有多项研究将 CT 或 MRI 检查结果的侧方淋巴结长径 ≥ 10 mm 作为确诊侧方淋巴结转移的一项重要标准^[22-24]。CT 或 MRI 检查结果示淋巴结边缘(毛刺、模糊、不规则)和信号密度(不均质)改变,可预测淋巴结受累及^[25]。此外,可根据侧方淋巴结对新辅助放化疗的反应判断其是否转移,以明确施行侧方淋巴结清扫术的指征。多项研究结果显示:新辅助治疗后侧方淋巴结短径仍 > 5 mm,是侧方淋巴结清扫术后肿瘤复发的独立危险因素,淋巴结阳性率为 47.2%~67.7%,总复发率为 25.4%~47.2%;放疗后侧方淋巴结短径 ≤ 5 mm,淋巴结阳性率为 0~32.3%,总复发率为 20%^[26-27]。

因此,对于中低位 II、III 期直肠癌行 TME 后,是否施行侧方淋巴结清扫,东西方国家持有不同观点。西方国家研究者多数主张单纯行 TME:(1)侧方淋巴结转移率较低^[25]。(2)侧方淋巴结转移被认为是“全身转移”^[28]。(3)新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT)可以廓清侧方淋巴结转移(清扫术获益较少)^[29]。(4)侧方淋巴结清扫术手术时间长、出血量多、术后并发症多等^[30-31]。美国 NCCN 指南和欧洲肿瘤内科学会(ESMO)指南也推荐直肠癌患者单纯行 TME 而不常规加行侧方淋巴结清扫术,除非侧方淋巴结可疑转移。东方国家尤其是日本对侧方淋巴结清扫术持积极态度,主要基于:(1)侧方淋巴结转移率可达 7%~14.9%,未行侧方淋巴结清扫术后局部复发可高达 27%,如行侧方淋巴结清扫术骨盆内肿瘤复发风险降低 50%,5 年生存率可提高 8%~9%^[32-33]。(2)侧方淋巴结转移属于“区域淋巴结”,可达到手术完整切除^[22]。日本《大肠癌诊疗规范》也推荐中低位 II、III 期直肠癌

(腹膜返折以下)常规行 TME 联合侧方淋巴结清扫术^[34]。1 项荟萃分析纳入 5 502 例直肠癌患者,研究结果显示:侧方淋巴结清扫术虽然会增加男性患者泌尿和性功能障碍,但不影响患者的 5 年总生存率、5 年无瘤生存率、局部与远处复发率^[35]。日本 1 项 RCT(JCOG0212 研究,样本量 701 例)探讨了侧方淋巴结清扫术的短期疗效:行 TME 联合侧方淋巴结清扫术患者的侧方淋巴结转移率为 7%,与单纯行 TME 患者比较,前者术中出血量大和手术时间长,但两组术后并发症发生率并无明显差异^[32]。长期疗效显示:侧方淋巴结清扫术可降低侧盆壁局部复发率,且并不增加性功能和泌尿功能障碍发生率^[36-37]。

因此,目前侧方淋巴结转移治疗的有效策略是 TME 联合放化疗及侧方淋巴结清扫。《中国直肠癌侧方淋巴结转移诊疗专家共识(2019 版)》^[38]对于侧方淋巴结的治疗做以下推荐:(1)将侧方淋巴结短径为 5~10 mm 作为疑诊标准,短径 > 10 mm 作为确诊标准。(2)未达临床疑诊标准患者,不推荐常规行预防性侧方淋巴结清扫术。(3)对符合临床疑诊标准的中低位直肠癌患者,推荐 nCRT 联合侧方淋巴结清扫。nCRT 后淋巴结消失或缩小显著患者,可施行侧方淋巴结清扫术或严密随访策略。(4)对符合临床诊断标准的侧方淋巴结转移患者,应常规行 nCRT 联合侧方淋巴结清扫术。

笔者认为:侧方淋巴结转移的诊断与治疗仍是未来研究的热点和难点问题,诊断的不确定性将导致治疗策略的变异性,亟需大样本 RCT 改进侧方淋巴结诊断和 nCRT 的选择标准,防止过度治疗和漏诊、漏治。

(四)联合脏器切除术

手术是结直肠癌的主要治疗方法,但最佳生存获益的手术规模仍存在争议。肿瘤侵犯邻近器官是拓展整体切除术(包括盆腔切除术)的适应证。改善围手术期护理,可更积极开展手术干预,从而提高治愈率。

根治性切除术对于结直肠癌获得长期生存至关重要^[39-41]。对于原发性结直肠癌或局部复发癌,10%~20% 患者会累及邻近器官^[42-43]。联合脏器切除术(multivisceral resection, MVR)为整块切除原发肿瘤和邻近受累器官,可达到彻底清除肿瘤的目的。局部进展期结直肠癌行 MVR 3 年无瘤生存率可达到 42%~70%^[44-45]。然而 MVR 的决策十分困难:(1)术前很难明确是否需要行 MVR。(2)nCRT

特别是放疗不能改变手术切除范围。(3)术中确切区分肿瘤受侵犯或炎性粘连常十分困难^[46]。(4)MVR 将增加手术相关并发症^[47]。上述因素导致外科医师对局部进展期结直肠癌行 MVR 持谨慎态度。美国 1 项人口学分析结果显示:MVR 可以改善患者生存,但大多数进展期结直肠癌患者未行 MVR^[48]。MVR 不适合做 RCT,所以许多根治性切除的证据来源于小样本量和回顾性研究。超过 TME 切除平面的原发性直肠癌(primary rectal cancer beyond total mesorectal excision, PRC-bTME)或复发直肠癌,若仅行 TME,很难达到根治疗效。因此,2013 年超 TME 协作小组就此问题作以下诊断与治疗共识^[49]:(1)病理学活组织检查是理想的诊断方法,但临床实践常难以实现。(2)盆腔 MRI 检查预测是否需要扩大至 TME 平面外,以获得病理学 R₀ 切除为可切除性原则。(3)需行超 TME 平面手术时,患者应转诊至 MDT。(4)术前准确分期以评估盆腔的可切除性和排除转移性病变。高分辨 MRI 检查是盆腔最佳影像学检查,多层螺旋增强 CT 检查可行盆腔外病变分期,是否需行常规 PET-CT 检查仍需探讨。(5)大多数 PRC-bTME 和所有复发直肠癌患者,如无禁忌证,应行 nCRT。(6)应在 nCRT 后再分期,评估时间为治疗后 6~8 周或 10~12 周。(7)可以选择性探查患者盆腔,以明确可切除性。(8)常行超越直肠系膜平面的个体化盆腔廓清手术。(9)术后应前瞻性记录患者肿瘤学结果和生命质量,包括活动能力、肠道功能、泌尿功能、性功能和术后疼痛等。该共识综合考虑外科手术方法和技术差异,为 PRC-bTME 和复发直肠癌患者的治疗提供指导。

(五)器官保留

局部进展期直肠癌基于临床完全缓解的等待观察策略,是近年来关于器官功能保护的热门话题。2004 年研究者提出:直肠癌 nCRT 后采用非手术等待观察策略^[50-51]。笔者认为:通过系统评估、筛选及随访,nCRT 后获得临床完全缓解直肠癌患者可以得到安全的监控管理以及取得良好的肿瘤学疗效,且避免立即行 TME^[52]。已有的研究结果显示:nCRT 后获得临床完全缓解行等待观察策略直肠癌患者,可获得与手术治疗相当的预后^[53-55]。受限于上述研究样本量、随访时间、研究类型缺乏对照等原因,等待观察策略的局部复发和远期生存数据,仍需高级别循证医学证据验证。

研究者建立了国际等待观察数据库,1 009 例患者施行 nCRT 后等待观察策略,其中 880 例达到

临床完全缓解,5 年总生存率和无瘤生存率分别为 85% 和 94%^[56]。该研究验证了直肠癌等待观察策略的安全性。2021 年研究者分析了该数据库中 793 例患者的随访资料,结果显示:达到临床完全缓解且 1、3、5 年无远处转移患者,未来 2 年无远处转移的可能性分别为 93.8%、97.8%、96.6%^[57]。如患者在观察等待策略施行前 3 年内达到并维持临床完全缓解状态,则可降低其监测强度。尽管直肠癌 nCRT 后等待观察策略受到较多关注,但应明确根治性手术仍然是目前的标准治疗模式。直肠癌 nCRT 后治疗方案选择应充分告知患者各方案的相关风险。筛选受益和需求人群、优化 nCRT 方案、完善精准评估标准和严密随访方案,均需要更加深入研究探讨。

(六)转移性结直肠癌

肝是结直肠癌远处转移的最主要器官,也是结直肠癌患者死亡的主要原因之一^[58]。手术是目前结直肠癌肝转移(colorectal liver metastasis, CRLM)的主要治疗手段。CRLM 患者如未切除肝转移病灶生存>5 年较罕见^[59]。CRLM 患者完全切除肝转移灶 5 年生存率>50%^[60]。因此,《中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(V2020)》^[61]推荐对 CRLM 患者施行肝转移灶切除术,适应证包括:(1)结直肠癌原发灶能够或已经根治性切除。(2)根据肝脏解剖学基础和病灶范围,肝转移灶可完全(R₀)切除,且要求保留足够功能性肝组织(根据肝脏功能情况,保留剩余肝脏体积>30%~40%)。(3)患者全身状况允许,没有不可切除或毁损的肝外转移病变,或仅为肺部结节性病灶,但不影响肝转移灶切除。手术方式包括分期切除(原发灶优先或肝脏优先)和同期切除。这两种手术方式的优劣目前尚存在争议,两者 5 年总生存率和无病生存时间比较,差异均无统计学意义^[62-63]。同期切除的围手术期并发症发生率更高,但具有住院时间短、避免二次手术等优势^[64-65]。但 1 项 RCT 结果显示:两种手术方式并发症发生率比较,差异无统计学意义;但分期切除会损害 CRLM 患者的总生存^[66]。尽管肝转移灶切除能够让 CRLM 患者生存获益,但 80%~90% CRLM 患者初始评估为不可切除,需行转化治疗(化疗方案包括 FOLFOX、FOLFIRI、CapeOX 或 FOLFOXIRI 等),让患者获益^[67-73]。肺是结直肠癌转移中第二常见的器官,其进展缓慢,预后相对较好^[74-75]。结直肠癌的肺转移需要在 MDT 模式下进行综合治疗,治疗手段主要包括药物治疗,根治性局部治疗

(手术切除、立体定向放疗、消融术等)和局部姑息性治疗^[76]。手术治疗可改善结直肠癌肺转移以及卵巢转移患者预后,治疗过程需强调MDT模式,而非单纯手术治疗^[76-77]。

二、nCRT

(一)结肠癌新辅助化疗

可切除局部进展期结肠癌新辅助化疗仍然属于探索阶段,标准治疗模式为外科手术联合术后辅助化疗。与术后化疗比较,新辅助化疗具有以下优势:(1)可以及早治疗临床或亚临床微小转移灶,降低术后肿瘤复发和转移、临床分期,缩小原发病灶,增加手术切除机会。(2)有助于了解肿瘤对化疗药物的敏感性,判断肿瘤的生物学特性,并有利于术后化疗方案的制订。(3)患者对新辅助化疗的耐受性更好,可减少治疗延误。但新辅助化疗对血液系统和肝肾功能损伤可能增加手术风险以及肿瘤早期进展,导致错过手术时机窗口期,是其潜在缺点^[78]。

英国的FOxTROT研究(奥沙利铂为基础新辅助化疗与直接手术)是目前全世界最大型的评估新辅助化疗治疗局部进展期结肠癌疗效的Ⅲ期RCT^[79]。英国、丹麦和瑞典85家医学中心1052例患者纳入研究,CT检查评估为T3~4N0~2M0期可切除结肠癌患者,随机分为围手术期化疗组和新辅助化疗组,研究结果显示:结肠癌新辅助化疗降期作用明显,可提高R₀切除率(从88.9%到95.2%, $P=0.001$);奥沙利铂新辅助化疗有较强生存获益趋势,结肠癌相关病死率从21%下降至16%($RR=0.73$, 95%CI为0.52~1.03, $P=0.07$),其中左半结肠癌($HR=0.58$, 95%CI为0.38~0.91)、T4期肿瘤($HR=0.59$, 95%CI为0.35~1.00)和pMMR群体($RR=0.72$, 95%CI为0.52~1.00)等亚组人群更能获益^[80]。新辅助化疗是进展期结肠癌有效的治疗选择,且并不增加手术并发症^[81-83]。有研究回顾性分析美国国家癌症数据库2006—2014年27575例cT3期和cT4期结肠癌,26654例(97%)行新辅助化疗,921例(3%)行新辅助化疗联合手术,与cT3期和cT4期比较,新辅助化疗可改善cT4b期患者预后^[84]。胰腺、十二指肠、髂血管等处肿瘤因部位特殊、困难无法扩大手术切缘,基于术前CT检查评估,可行新辅助化疗实现肿瘤降期,提高R₀切除率。目前NCCN指南已将新辅助化疗作为cT4b期患者的治疗方案^[85]。

目前结肠癌新辅助化疗最大的问题是无法精准分期评估。依靠单纯CT检查进行术前分期,受结肠蠕动,存在误判可能,从而导致过度治疗。已

有的研究结果显示:CT检查对鉴别T1~2期与T3~4期结肠癌具有较高灵敏度(90%),但特异度不足^[86]。MRI检查对T3、T4期结肠癌的诊断有较高的灵敏度(72%~91%)和特异度(84%~89%),对诊断T3cd期、T4期肿瘤灵敏度低(43%~67%)和特异度高(75%~88%)。MRI检查对于诊断肿瘤侵犯肠壁、壁外血管侵犯以及浆膜受累及的灵敏度高,且在肝脏显像中具有优势,MRI检查可能成为结肠癌的最佳分期方法^[87]。淋巴结状态是评估肿瘤分期的重要指标。术前CT检查诊断淋巴结转移评估肿瘤分期的准确度低^[86]。通过影像学检查淋巴结状态,提高术前分期的准确度对于避免过度诊断和过度治疗意义重大。

目前,结肠癌的新辅助化疗仍属临床试验阶段,相关研究OPTICAL研究(NCT02572141)仍在进行中,对于R₀切除有难度患者可行新辅助化疗。

(二)直肠癌新辅助化疗

1项Ⅲ期研究(PETACC6)探讨直肠癌患者行长程放疗+奥沙利铂作为优化nCRT方法的疗效,结果显示:患者在病理学完全缓解率、无瘤生存率和总生存率方面并无获益^[88]。德国CAO/ARO/AIO-04研究结果显示:直肠癌患者行长程放疗中加入奥沙利铂可显著增加病理学完全缓解率(17%比13%),提高3年无病生存率(75.9%比71.2%)^[89]。目前长程放疗联合奥沙利铂作为局部进展期直肠癌患者的标准治疗方案。

尽管放疗控制局部复发有优势,然而存在放射性损伤所致肛门功能损害和肠管永久性狭窄的弊端。为避免放疗的不良作用,预防肿瘤远处转移和提高患者总生存率,研究者探索nCRT代替SCPRT或CRT取得更好疗效的可能性。PROSPECT研究将中等风险的Ⅱ~Ⅲ期(T1~3/N0~1期)直肠癌患者随机分为对照组(5-氟尿嘧啶联合放疗)及研究组(先予6个周期FOLFOX方案化疗、若肿瘤退缩≥20%则直接手术、否则给予5-氟尿嘧啶长程放化疗后再手术),期待研究的最终结果^[90]。我国FOWARC多中心研究改良FOLFOX6(mFOLFOX6)联合或不联合放疗对比5-氟尿嘧啶联合放疗治疗局部进展期直肠癌的结果显示:mFOLFOX6方案3年疾病无进展生存率无明显改善。未联合放疗的mFOLFOX6方案与联合放疗的氟尿嘧啶方案的长期随访结果相似^[91]。笔者团队开展Ⅱ期临床研究,纳入中低位Ⅱ/Ⅲ期中低危险度直肠癌患者行新辅助化疗,结果显示:61例患者给予4个周期CAPOX方案化疗后,

临床和病理学完全缓解率分别为 87.7% 和 21.3%^[92]。上述研究均提示了单纯新辅助化疗的重要作用,但仍需探索最佳化疗方案以期改善局部进展期直肠癌患者的临床和病理学缓解率。

(三) 直肠癌 nCRT

局部进展期直肠癌的治疗进入肿瘤学疗效和功能并重的时代。nCRT 可降低局部进展期直肠癌局部复发,延长患者的无复发生存时间,提高肿瘤降期率和保肛率。

20 世纪 90 年代瑞典的可切除直肠癌术前短程放疗研究(25 Gy, 5 次)可降低肿瘤局部复发率^[93]。但该研究开展于 TME 广泛应用前,这也是单独手术组肿瘤局部复发率(23%)较高的原因。Dutch 研究结果显示:直肠癌行新辅助短程放疗联合 TME 与单纯 TME 治疗比较,前者可显著降低肿瘤局部复发率(2.4% 比 8.2%),且不增加主要并发症发生率^[94]。笔者团队纳入临床分期为 cT3 期或 cN+ 2~3 期直肠癌患者,根据直肠系膜受累及程度和淋巴结转移情况分为高危组和低危组,结果显示:低危 2~3 期患者即使不行新辅助放疗,其肿瘤局部复发率也较低^[95]。

德国 CAO/ARO/AIO-94 研究中,中低位直肠癌患者行长程放疗+同步氟尿嘧啶化疗+TME,结果显示:该治疗模式的肿瘤局部控制和保肛率优于辅助放疗^[96]。EORTC22921 研究结果显示:术前放疗联合氟尿嘧啶同期化疗比单纯术前放疗具有更高的病理学完全缓解率和更低局部复发率^[97]。目前长程放疗已成为中低位直肠癌 nCRT 的标准模式。

(四) 直肠癌全程新辅助治疗

nCRT 是否适合全部进展期直肠癌患者仍然存在争议。nCRT-TME-术后化疗模式尽管可以显著降低肿瘤局部复发率,但未能改善远期生存,远处转移仍然是治疗失败的主要原因。分析其原因为患者行 nCRT 和 TME 后,术后辅助化疗完成度仅为 42%~58%^[98]。强化术前治疗的全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)模式就应运而生。

1 项 Meta 分析纳入 7 项研究,1 206 例患者行 TNT+手术治疗,1 210 例患者行标准 nCRT+手术+辅助化疗,结果显示:TNT 组和标准组的病理学完全缓解率分别为 29.9% 和 14.9%,两组保肛率和回肠造口率比较,差异均无统计学意义,无瘤生存率 TNT 组更优^[99]。2018 年 NCCN 指南将 TNT 列为进展期直肠癌的首选治疗方法^[100]。

1 项进展期直肠癌 III 期随机 TNT 研究(PRODIGE-23 研究),直肠癌器官保留的 OPRA 研究相继报道^[101]。上述研究结果显示:部分获得临床完全缓解患者有望接受非手术治疗。上述研究结果也被纳入最新 NCCN 直肠癌治疗指南^[102]。但目前 TNT 模式能否降低直肠癌远期病死率,最佳放疗策略为 SCRT 或 CRT,三药(mFOLFIRINOX)方案是否优于双药化疗方案(FOLFOX)仍不清楚,需进一步探索。TNT 模式 3~4 级急性不良反应普遍高于标准 nCRT,但尚无证据表明增加不良反应会影响患者生存^[103]。笔者团队 II 期研究结果显示:TNT 模式最常见的 3 级或更严重的不良反应为 WBC 减少(10.6%)和放射性皮炎(6.4%),TNT 模式安全有效^[104]。

因此,TNT 模式提前全身治疗时间,提高剂量强度,进而提高患者对全身治疗的耐受性和依从性,最终增加肿瘤缓解程度,提高保肛率或非手术治疗率。TNT 模式是一个多方面的治疗模式,需不断改进^[105]。

三、辅助治疗

(一) III 期结肠癌:IDEA 研究

III 期结肠癌患者术后辅助化疗(含奥沙利铂)标准治疗疗程为 6 个月。2017 年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会报道了 IDEA 国际协作组研究结果,汇总分析 6 项随机 III 期临床研究,旨在评估 3 个月辅助 FOLFOX/CAPOX 的疗效不劣于 6 个月方案。2018 年发布主要研究终点 3 年无瘤生存率,两组患者生存差异为 0.9%(HR=1.07,95%CI 为 1.00~1.15),未达到非劣效性^[106]。短疗程化疗可降低不良反应,因此研究者对研究结果的临床解读引发争论。2021 年,IDEA 研究结果显示:6 个月疗程的奥沙利铂辅助化疗方案与 3 个月比较,前者 5 年疾病无进展生存率仅提高 3.2%(83.9% 比 80.7%),后者却能显著降低不良反应发生率^[107]。

IDEA 研究最终结论认为:60% 的 III 期结肠癌患者属于低危,应该接受 3 个月的 CAPOX 辅助化疗;40% 的患者属于高危,该类患者中大部分“风险-获益”评估也建议行 3 个月 CAPOX 化疗即可。对于少部分不愿意损失约 3% 生存获益患者,或需要接受 FOLFOX 化疗患者,则依然推荐 6 个月化疗。3 个月的辅助化疗模式开始成为部分 III 期结肠癌患者的新标准。

笔者认为:IDEA 研究改变了临床实践。结肠癌患者的术后辅助治疗,临床医师因综合考虑现有的循证医学证据、化疗的必要性以及患者意愿和耐

受性等因素,借助更多的生物标志物选择合适人群、制订合适方案、安排合适时间,采取个体化治疗模式,让患者最大获益,减轻社会经济负担。

(二) II 期结肠癌

II 期结肠癌的辅助治疗仍是消化道肿瘤中最具争议的话题。2004 年 ASCO 指南推荐 II 期结肠癌患者不常规使用基于氟尿嘧啶的辅助化疗方案(ACT)。因此,医师应与患者共同讨论支持治疗的证据本质、治疗的预期并发症、存在的高风险预后因素以及患者的偏好,制订最终临床决策^[108]。2022 年 ASCO 推荐^[109]:(1)低复发风险患者无需进行 ACT。(2)错配基因修复缺陷或高微卫星不稳定患者,一般不建议氟尿嘧啶单药辅助化疗。(3)具有高危临床特征的 II A 期患者采用 ACT 治疗,风险因素的数量应该纳入共同决策过程。(4)检测循环肿瘤 DNA 指导辅助化疗,但其对化疗预测的价值不够充分,还需 RCT 验证。

关于辅助化疗开始时间,目前仍有争议。MOSAIC 研究认为:患者在手术 7 周内开始奥沙利铂联合氟尿嘧啶化疗^[110-111]。QUASAR 研究认为:患者应于手术 6 周内开始使用氟尿嘧啶和亚叶酸钙化疗^[112]。关于辅助化疗的治疗时间,参考 IDEA 研究中关于 II 期结肠癌辅助化疗的亚组分析,综合 3 个月和 6 个月化疗疗程对生存的获益以及不良反应发生率,符合双药辅助化疗条件的患者,可以给予 3 个月或 6 个月含奥沙利铂的辅助化疗^[109]。

因此,笔者认为:不推荐 II 期结肠癌患者常规行辅助化疗,个体化治疗需考虑肿瘤和患者因素。首先通过错配修复状态及临床高危风险因素评估患者预后,并评估其治疗风险及不良反应,综合考虑患者自身因素,借助生物标志物如循环肿瘤 DNA、免疫评分等甄别术后容易复发的人群,施行个体化辅助化疗。

四、免疫治疗

(一) 微卫星高度不稳定

结直肠癌的免疫治疗成为研究热点。结直肠癌基因分型影响免疫治疗疗效。结直肠癌免疫治疗主要获益人群是基因错配修复缺陷或微卫星高度不稳定型患者。该类患者仅约占结直肠癌整体人群 15%,具有较高肿瘤突变负荷,且肿瘤组织中有大量免疫细胞浸润和较高水平肿瘤新抗原^[113]。因此,对免疫检查点抑制剂反应良好,治疗效果较好。KEYNOTE-016 研究结果显示:帕博利珠单抗抗体在既往三线或以上治疗方案无效的微卫星

不稳定转移性结直肠癌患者的总缓解率达 40%,错配修复完整患者的总缓解率为 0^[114]。该研究确定错配修复缺陷和(或)微卫星高度不稳定是免疫治疗疗效的分子标志物。此外,KEYNOTE-164 和 158 研究结果显示:帕博利珠单抗抗体用于经治晚期错配修复缺陷和(或)微卫星高度不稳定结直肠癌患者有效(总缓解率为 33%),且有长期生存获益,开启了结直肠癌的免疫治疗时代^[115-116]。基于上述研究成果,美国食品药品监督管理局(FDA)已于 2017 年批准帕博利珠单抗抗体用于治疗二线及以上的错配修复缺陷和(或)微卫星高度不稳定的晚期实体瘤患者(包括结直肠癌)。2016—2020 年 ESMO 年会陆续公布 CheckMate-142 各阶段研究结果显示:以纳武利尤单抗抗体为基础的单免或双免药物治疗,在错配修复缺陷和(或)微卫星高度不稳定转移性结直肠癌患者中有良好的疗效与安全性,将免疫治疗从三线治疗前移至一线治疗^[117]。FDA 于 2018 年批准纳武利尤单抗抗体单药或联合伊匹木单抗抗体用于治疗错配修复缺陷或微卫星高度不稳定转移性结直肠癌。KEYNOTE-177 研究结果显示:帕博利珠单抗抗体与标准一线化疗方案治疗错配修复缺陷和(或)微卫星高度不稳定转移性结直肠癌的疗效和安全性均较好^[118]。2020 年 ASCO 年会公布的中期研究结果显示:帕博利珠单抗组与标准治疗组比较,前者疾病无进展生存时间更长(16.5 个月比 8.2 个月,HR=0.59),总缓解率更高(45.1%比 33.1%),≥3 级治疗相关不良事件发生率更低(21.6%比 66.4%)。因此,美国 FDA 和欧盟药品监管机构皆批准帕博利珠单抗抗体单药作为一线治疗不可切除或转移性错配修复缺陷和(或)微卫星高度不稳定结直肠癌的适应证,NCCN 发布的结肠癌诊疗指南(2021 V2 版)和直肠癌诊疗指南(2021 V1 版)中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南均将其作为一线治疗方案推荐^[71-72,100,118]。研究者探索免疫治疗前移的效果,包括免疫治疗用于结肠癌 nCRT(NICHE 研究和 NICOLE 研究)、直肠癌 nCRT(VOLTAGE-A 研究和 AVANA 研究)以及结肠癌辅助治疗(ATOMIC 研究和 POLEM 研究)^[119-120]。笔者认为:未来研究有必要评估 nCRT 免疫治疗能否替代传统手术治疗,以及辅助免疫治疗能否实现术后辅助治疗的去化疗策略。

(二) 微卫星稳定

错配修复缺陷或微卫星高度不稳定结直肠癌患者可在免疫治疗中取得持久应答疗效。但临床上

90% 结直肠癌患者为微卫星稳定/无错配修复缺陷表型,免疫治疗(单药)在该分型结直肠癌患者中无效,且与患者的 PD-L1 表达状态无关^[121]。研究者进一步探索免疫联合治疗微卫星稳定和(或)无错配修复缺陷结直肠癌的临床疗效:(1)KEYNOTE-651、METIMMOX 研究和 MEDETRIME 试验,免疫联合一线化疗与既往一线或二线化疗联合靶向药物的疗效相似^[122]。(2)免疫联合靶向治疗。IMblaze370 研究分析免疫联合靶向药物 MEK 抑制剂治疗微卫星稳定和(或)无错配修复缺陷结直肠癌疗效,结果显示:免疫单药、免疫靶向联合用药均未能改善患者无瘤生存率和总生存率^[123]。加拿大 CCTGCO.26 研究(NCT02870920)旨在评估联合使用免疫检查点抑制剂(PD-L1 和 CTLA-4)在难治性转移性结直肠癌中的治疗价值,其研究结果:双免疫组总生存时间显著延长,但无进展生存时间未延长,且有效率仅 1%;总突变负荷>28 的患者可从免疫治疗获益^[124]。MODUL 最新公布的研究结果显示:抗血管+免疫维持治疗无法在微卫星稳定和(或)无错配修复缺陷人群中获益^[125]。REGONIVO 研究结果显示:免疫(纳武利尤单抗克隆抗体)联合抗血管生成靶向治疗(瑞戈非尼)对微卫星稳定和(或)无错配修复缺陷结直肠癌的客观缓解率达 33%,抗血管生成靶向治疗可改善肿瘤微环境,解除免疫抑制效应,从而有益于免疫治疗更好发挥作用^[126]。LCCC1632 研究(NCT03442569)评估帕尼单抗克隆抗体+伊匹木单抗克隆抗体+纳武利尤单抗克隆抗体治疗 KRAS、NRAS、BRAF 野生型无错配修复缺陷转移性结直肠癌患者的疗效和安全性,49 例可评估患者的中位疾病无进展生存时间为 5.7 个月^[127]。(3)直肠癌 nCRT 联合免疫治疗。日本的 VOLTAGE-A 研究结果显示:局部进展期直肠癌患者术前放化疗无进展后,序贯 5 个周期纳武利尤单抗克隆抗体后行手术切除,无错配修复缺陷患者主要病理学缓解率、病理学完全缓解率分别为 38%(14/37)和 30%(11/37)^[120]。NRG-GI002 TNT 研究分析 TNT 联合免疫治疗(帕博利珠单抗克隆抗体)的研究结果显示:帕博利珠单抗克隆抗体和对照组患者病理学完全缓解率分别为 31.9%和 29.4%,两组比较,差异无统计学意义^[128]。(4)短程放疗联合免疫治疗。Averectal(NCT03503630)研究评估新辅助短程放疗+mFOLFOX6+阿维鲁单抗克隆抗体治疗局部晚期直肠腺癌的疗效和安全性,主要终点病理学完全缓解率为 37.5%^[129]。NCT04231552 研究探索短程放疗序贯卡瑞利珠单抗克隆抗体+

CAPOX 后延迟手术治疗局部晚期直肠腺癌,结果显示:所有患者都获得较高病理学完全缓解率(无错配修复缺陷为 46%,错配修复缺陷为 110%)^[130]。笔者认为:免疫治疗联合新辅助放化疗可提高大部分微卫星稳定和(或)无错配修复缺陷结直肠癌患者的病理学完全缓解率,对疾病无进展生存率和总生存率的影响仍需进一步随访验证。免疫治疗耐药机制,预测治疗反应的生物标志物,研发新联合治疗方案是未来研究的方向。

五、结语

虽然近年来结直肠癌的治疗取得长足进步,但仍面临很多难题。笔者认为:综合治疗是结直肠癌的治疗方向,如何将手术、化疗、放疗、靶向治疗、免疫治疗等治疗手段有机结合,提高患者远期生存率和生命质量有待进一步探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1):7-33. DOI:10.3322/caac.21708.
- [2] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer [J]. Lancet, 2019, 394(10207):1467-1480. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32319-0.
- [3] Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997 [J]. Arch Surg, 1998, 133(8):894-899.
- [4] 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):354-365. DOI:10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x.
- [5] Jeong S-Y, Park JW, Nam BH, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7):767-774. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70205-0.
- [6] Van Der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(3):210-218. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70016-0.
- [7] Fleshman J, Brandt M, Sargent DJ, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial [J]. JAMA, 2015, 314(13):1346-1355. DOI:10.1001/jama.2015.10529.
- [8] Stevenson ARL, Solomon MJ, Lumley JW, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: the ALaCaRT randomi-

- zed clinical trial[J]. JAMA, 2015, 314(13): 1356-1363. DOI: 10.1001/jama.2015.12009.
- [9] Gavagan JA, Whiteford MH, Swanstrom LL. Full-thickness intraperitoneal excision by transanal endoscopic microsurgery does not increase short-term complications[J]. Am J Surg, 2004, 187(5): 630-634. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2004.01.004.
 - [10] Atallah S. Transanal total mesorectal excision: full steam ahead[J]. Tech Coloproctol, 2015, 19(2): 57-61. DOI: 10.1007/s10151-014-1254-5.
 - [11] Dumont F, Goéré D, Honoré C, et al. Transanal endoscopic total mesorectal excision combined with single-port laparoscopy[J]. Dis Colon Rectum, 2012, 55(9): 996-1001. DOI: 10.1097/DCR.0b013e318260d3a0.
 - [12] Rouanet P, Mourregot A, Azar CC, et al. Transanal endoscopic proctectomy: an innovative procedure for difficult resection of rectal tumors in men with narrow pelvis[J]. Dis Colon Rectum, 2013, 56(4): 408-415. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182756fa0.
 - [13] Lee GC, Sylla P. Shifting paradigms in minimally invasive surgery: applications of transanal natural orifice transluminal endoscopic surgery in colorectal surgery[J]. Clin Colon Rectal Surg, 2015, 28(3): 181-193. DOI: 10.1055/s-0035-1555009.
 - [14] Lacy AM, Tasende MM, Delgado S, et al. Transanal total mesorectal excision for rectal cancer: outcomes after 140 patients[J]. J Am Coll Surg, 2015, 221(2): 415-423. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.046.
 - [15] Fernández-Hevia M, Delgado S, Castells A, et al. Transanal total mesorectal excision in rectal cancer: short-term outcomes in comparison with laparoscopic surgery[J]. Ann Surg, 2015, 261(2): 221-227. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000865.
 - [16] Penna M, Hompes R, Arnold S, et al. Transanal total mesorectal excision: international registry results of the first 720 cases[J]. Ann Surg, 2017, 266(1): 111-117. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001948.
 - [17] Larsen SG, Pfeffer F, Kørner H. Norwegian moratorium on transanal total mesorectal excision[J]. Br J Surg, 2019, 106(9): 1120-1121. DOI: 10.1002/bjs.11287.
 - [18] Wasmuth HH, Faerden AE, Myklebust TÅ, et al. Transanal total mesorectal excision for rectal cancer has been suspended in Norway[J]. Br J Surg, 2020, 107(1): 121-130. DOI: 10.1002/bjs.11459.
 - [19] Roodbeen SX, Penna M, Van Dieren S, et al. Local recurrence and disease-free survival after transanal total mesorectal excision: results from the international TaTME registry[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021[2022-06-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34404028/>. DOI: 10.6004/jncn.2021.7012. [Online ahead of print]
 - [20] Meillat H, De Chaisemartin C, Poizat F, et al. Combined NOTES total mesorectal excision and single-incision laparoscopy principles for conservative proctectomy: a single-centre study[J]. Tech Coloproctol, 2017, 21(1): 43-51. DOI: 10.1007/s10151-016-1568-6.
 - [21] 中华医学会外科学分会结直肠外科科学组, 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科科学组. 直肠癌经肛全直肠系膜切除中国专家共识及临床实践指南(2019 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(11): 1121-1128. DOI: 10.19538/j.cjps.issn.1005-2208.2019.11.01.
 - [22] Kim TH, Jeong SY, Choi DH, et al. Lateral lymph node metastasis is a major cause of locoregional recurrence in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(3): 729-737. DOI: 10.1245/s10434-007-9696-x.
 - [23] Kim MJ, Kim TH, Kim DY, et al. Can chemoradiation allow for omission of lateral pelvic node dissection for locally advanced rectal cancer? [J]. J Surg Oncol, 2015, 111(4): 459-464. DOI: 10.1002/jso.23852.
 - [24] Ogawa S, Itabashi M, Hirosawa T, et al. Lateral pelvic lymph node dissection can be omitted in lower rectal cancer in which the longest lateral pelvic and perirectal lymph node is less than 5 mm on MRI[J]. J Surg Oncol, 2014, 109(3): 227-233. DOI: 10.1002/jso.23478.
 - [25] Shihab OC, Taylor F, Bees N, et al. Relevance of magnetic resonance imaging-detected pelvic sidewall lymph node involvement in rectal cancer[J]. Br J Surg, 2011, 98(12): 1798-1804. DOI: 10.1002/bjs.7662.
 - [26] Akiyoshi T, Matsueda K, Hiratsuka M, et al. Indications for lateral pelvic lymph node dissection based on magnetic resonance imaging before and after preoperative chemoradiotherapy in patients with advanced low-rectal cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(Suppl 3): S614-S620. DOI: 10.1245/s10434-015-4565-5.
 - [27] Oh HK, Kang SB, Lee SM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy affects the indications for lateral pelvic node dissection in mid/low rectal cancer with clinically suspected lateral node involvement: a multicenter retrospective cohort study[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(7): 2280-2287. DOI: 10.1245/s10434-014-3559-z.
 - [28] Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, et al. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum[J]. J Am Coll Surg, 1995, 181(4): 335-346.
 - [29] Kusters M, Beets GL, Van De Velde CJH, et al. A comparison between the treatment of low rectal cancer in Japan and the Netherlands, focusing on the patterns of local recurrence[J]. Ann Surg, 2009, 249(2): 229-235. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318190a664.
 - [30] Sugihara K, Kobayashi H, Kato T, et al. Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer[J]. Dis Colon Rectum, 2006, 49(11): 1663-1672. DOI: 10.1007/s10350-006-0714-z.
 - [31] Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Potential prognostic benefit of lateral pelvic node dissection for rectal cancer located below the peritoneal reflection[J]. Ann Surg, 2007, 245(1): 80-87. DOI: 10.1097/01.sla.000022535.9.72553.8c.
 - [32] Fujita S, Akasu T, Mizusawa J, et al. Postoperative morbidity and mortality after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212): results from a multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(6): 616-621. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70158-4.
 - [33] Kobayashi H, Mochizuki H, Kato T, et al. Outcomes of surgery alone for lower rectal cancer with and without pelvic sidewall dissection[J]. Dis Colon Rectum, 2009, 52(4): 567-576. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181a1d994.

- [34] Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2020,25(1):1-42. DOI:10.1007/s10147-019-01485-z.
- [35] Georgiou P, Tan E, Gouvas N, et al. Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2009,10(11):1053-1062. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70224-4.
- [36] Saito S, Fujita S, Mizusawa J, et al. Male sexual dysfunction after rectal cancer surgery: results of a randomized trial comparing mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for patients with lower rectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0212[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016,42(12):1851-1858. DOI:10.1016/j.ejso.2016.07.010.
- [37] Ito M, Kobayashi A, Fujita S, et al. Urinary dysfunction after rectal cancer surgery: results from a randomized trial comparing mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or III lower rectal cancer (Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0212) [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018,44(4):463-468. DOI:10.1016/j.ejso.2018.01.015.
- [38] 中国医师协会内镜医师分会腹腔镜外科专业委员会,中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会腹腔镜专业委员会,中华医学会外科学分会结直肠外科科学组.中国直肠癌侧方淋巴结转移诊疗专家共识(2019版)[J].*中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(10):901-912. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.10.001.
- [39] How P, Shihab O, Tekkis P, et al. A systematic review of cancer related patient outcomes after anterior resection and abdominoperineal excision for rectal cancer in the total mesorectal excision era[J]. *Surg Oncol*, 2011,20(4): e149-e155. DOI:10.1016/j.suronc.2011.05.001.
- [40] Davies M, Harris D, Harries D, et al. Local recurrence after abdomino-perineal resection[J]. *Colorectal Dis*, 2009,11(1):39-43. DOI:10.1111/j.1463-1318.2008.01520.x.
- [41] Nielsen MB, Laurberg S, Holm T. Current management of locally recurrent rectal cancer[J]. *Colorectal Dis*, 2011,13(7):732-742. DOI:10.1111/j.1463-1318.2009.02167.x.
- [42] Gebhardt C, Meyer W, Ruckriegel S, et al. Multivisceral resection of advanced colorectal carcinoma[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 1999,384(2):194-199.
- [43] Davies ML, Harris D, Davies M, et al. Selection criteria for the radical treatment of locally advanced rectal cancer[J]. *Int J Surg Oncol*, 2011,2011:678506. DOI:10.1155/2011/678506.
- [44] Bhangu A, Ali SM, Brown G, et al. Indications and outcome of pelvic exenteration for locally advanced primary and recurrent rectal cancer[J]. *Ann Surg*, 2014,259(2):315-322. DOI:10.1097/SLA.0b013e31828a0d22.
- [45] Nielsen MB, Rasmussen PC, Lindegaard JC, et al. A 10-year experience of total pelvic exenteration for primary advanced and locally recurrent rectal cancer based on a prospective database[J]. *Colorectal Dis*, 2012,14(9):1076-1083. DOI:10.1111/j.1463-1318.2011.02893.x.
- [46] Chen YG, Liu YL, Jiang SX, et al. Adhesion pattern and prognosis studies of T4N0M0 colorectal cancer following en bloc multivisceral resection: evaluation of T4 subclassification[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2011,59(1):1-6. DOI:10.1007/s12013-010-9106-z.
- [47] Bartoş A, Bartoş D, Dunca F, et al. Multi-organ resections for colorectal cancer: analysis of potential factors with role in the occurrence of postoperative complications and deaths[J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2012,107(4):476-482.
- [48] Govindarajan A, Coburn NG, Kiss A, et al. Population-based assessment of the surgical management of locally advanced colorectal cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006,98(20):1474-1481. DOI:10.1093/jnci/djj396.
- [49] Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes[J]. *Br J Surg*, 2013,100(8):1009-1014. DOI:10.1002/bjs.9192.
- [50] Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results[J]. *Ann Surg*, 2004,240(4):711-718. DOI:10.1097/01.sla.000.0141194.27992.32.
- [51] Habr-Gama A, Perez RO, Proscurschim I, et al. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy[J]. *J Gastrointest Surg*, 2006,10(10):1319-1328. DOI:10.1016/j.gassur.2006.09.005.
- [52] Habr-Gama A, Perez RO, Proscurschim I, et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71(4):1181-1188. DOI:10.1016/j.ijrobp.2007.11.035.
- [53] Maas M, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011,29(35): 4633-4640. DOI:10.1200/JCO.2011.37.7176.
- [54] Dalton RSJ, Velineni R, Osborne ME, et al. A single-centre experience of chemoradiotherapy for rectal cancer: is there potential for nonoperative management? [J]. *Colorectal Dis*, 2012,14(5):567-571. DOI:10.1111/j.1463-1318.2011.02752.x.
- [55] Appelt AL, Pløen J, Harling H, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study[J]. *Lancet Oncol*, 2015,16(8):919-927. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00120-5.
- [56] Van Der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study[J]. *Lancet*, 2018,391(10139):2537-2545. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31078-X.
- [57] Fernandez LM, São Julião GP, Figueiredo NL, et al. Conditional recurrence-free survival of clinical complete responders managed by watch and wait after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer in the International Watch & Wait Database: a retrospective, international, multicentre registry study[J]. *Lancet Oncol*, 2021,22(1): 43-50. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30557-X.
- [58] Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020,70(3):145-164. DOI:10.3322/caac.21601.
- [59] Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency abla-

- tion, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases[J]. *Ann Surg*, 2004, 239(6):818-827. DOI:10.1097/01.sla.0000128305.90650.71.
- [60] Aghayan DL, Kazaryan AM, Dagenborg VJ, et al. Long-term oncologic outcomes after laparoscopic versus open resection for colorectal liver metastases: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(2):175-182. DOI:10.7326/M20-4011.
- [61] 中国医师协会外科医师分会, 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2020 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2020, 19(12):1229-1242. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20201207-00762.
- [62] Yin Z, Liu C, Chen Y, et al. Timing of hepatectomy in resectable synchronous colorectal liver metastases (SCRLM): Simultaneous or delayed? [J]. *Hepatology*, 2013, 57(6):2346-2357. DOI:10.1002/hep.26283.
- [63] Feng Q, Wei Y, Zhu D, et al. Timing of hepatectomy for resectable synchronous colorectal liver metastases: for whom simultaneous resection is more suitable—a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e104348. DOI:10.1371/journal.pone.0104348.
- [64] Nakajima K, Takahashi S, Saito N, et al. Predictive factors for anastomotic leakage after simultaneous resection of synchronous colorectal liver metastasis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(4): 821-827. DOI: 10.1007/s11605-011-1782-5.
- [65] Gavriilidis P, Sutcliffe RP, Hodson J, et al. Simultaneous versus delayed hepatectomy for synchronous colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis [J]. *HPB (Oxford)*, 2018, 20(1): 11-19. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.08.008.
- [66] Boudjema K, Locher C, Sabbagh C, et al. Simultaneous versus delayed resection for initially resectable synchronous colorectal cancer liver metastases: a prospective, open-label, randomized, controlled trial[J]. *Ann Surg*, 2021, 273(1):49-56. DOI:10.1097/SLA.0000000000003848.
- [67] Adam R, Wicherts DA, De Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(11):1829-1835. DOI:10.1200/JCO.2008.19.9273.
- [68] Ratti F, Fiorentini G, Cipriani F, et al. Laparoscopic vs open surgery for colorectal liver metastases[J]. *JAMA Surg*, 2018, 153(11):1028-1035. DOI:10.1001/jamasurg.2018.2107.
- [69] Passot G, Soubrane O, Giulianti F, et al. Recent advances in chemotherapy and surgery for colorectal liver metastases [J]. *Liver Cancer*, 2016, 6(1):72-79. DOI:10.1159/000449349.
- [70] Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(9):2038-2048. DOI:10.1200/JCO.2005.00.349.
- [71] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [72] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Colon cancer, Version 2. 2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(3):329-359. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0012.
- [73] Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(8):1386-1422. DOI:10.1093/annonc/mdw235.
- [74] Shen T, Liu J-L, Wang C-Y, et al. Targeting Erbin in B cells for therapy of lung metastasis of colorectal cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):115. DOI:10.1038/s41392-021-00501-x.
- [75] Li J, Yuan Y, Yang F, et al. Expert consensus on multidisciplinary therapy of colorectal cancer with lung metastases (2019 edition)[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):16. DOI:10.1186/s13045-019-0702-0.
- [76] 中国医师协会外科医师分会多学科综合治疗专业委员会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会. 结直肠癌肺转移多学科综合治疗专家共识(2018 版)[J/CD]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2018, 7(6):502-509. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2018.06.001.
- [77] 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会. 中国结直肠癌卵巢转移诊疗专家共识(2020 版)[J/CD]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2020, 9(2): 115-121. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2020.02.002.
- [78] Marc T. Roth, Cathy Eng. Neoadjuvant chemotherapy for colon cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9):2368.
- [79] Foxtrot Collaborative G. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(11): 1152-1160. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70348-0.
- [80] Seymour MT, Morton D. FOxTROt: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl):3504. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3504.
- [81] Arredondo J, Pastor E, Simó V, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer: a systematic review[J]. *Tech Coloproctol*, 2020, 24(10):1001-1015. DOI: 10.1007/s10151-020-02289-4.
- [82] Gosavi R, Chia C, Michael M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2021, 36(10): 2063-2070. DOI:10.1007/s00384-021-03945-3.
- [83] Cheong CK, Nistala KRY, Ng CH, et al. Neoadjuvant therapy in locally advanced colon cancer: a meta-analysis and systematic review[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2020, 11(5): 847-857. DOI:10.21037/jgo-20-220.
- [84] Dehal A, Graff-Baker AN, Vuong B, et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival in patients with clinical T4b colon cancer[J]. *J Gastrointest Surg*, 2018, 22(2): 242-249. DOI:10.1007/s11605-017-3566-z.
- [85] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. NCCN guidelines insights: colon cancer, version 2. 2018[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(4): 359-369. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0021.
- [86] Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, et al. Diagnostic accuracy of CT for local staging of colon cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2016, 207(5): 984-995. DOI:10.2214/AJR.15.15785.
- [87] Nerad E, Lambregts DMJ, Kersten ELJ, et al. MRI for local staging of colon cancer: can MRI become the optimal stag-

- ing modality for patients with colon cancer? [J]. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(4):385-392. DOI:10.1097/DCR.0000000000000794.
- [88] Schmoll HJ, Haustermans K, Price TJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine +/- oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: final results of PETACC-6 [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): 3500. DOI:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3500.
- [89] Rödel C, Graeven U, Fietkau R, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8):979-989. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00159-X.
- [90] Schrag D, Weiser M, Saltz L, et al. Challenges and solutions in the design and execution of the PROSPECT Phase II / III neoadjuvant rectal cancer trial (NCCTG N1048/Alliance) [J]. *Clin Trials*, 2019, 16(2):165-175. DOI:10.1177/1740774518824539.
- [91] Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Neoadjuvant modified folfox6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(34): 3223-3233. DOI:10.1200/jco.18.02309.
- [92] Deng X, Wu Q, Bi L, et al. Early response to upfront neoadjuvant chemotherapy (CAPOX) alone in low- and intermediate-risk rectal cancer: a single-arm phase II trial [J]. *Br J Surg*, 2021, 109(1):121-128. DOI:10.1093/bjs/znab388.
- [93] Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(14):980-987. DOI:10.1056/NEJM19970403361402.
- [94] Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(9):638-646. DOI:10.1056/NEJMoa010580.
- [95] Deng X, Liu P, Jiang D, et al. Neoadjuvant radiotherapy versus surgery alone for stage II / III mid-low rectal cancer with or without high-risk factors: a prospective multicenter stratified randomized trial [J]. *Ann Surg*, 2020, 272(6):1060-1069. DOI:10.1097/SLA.0000000000003649.
- [96] Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(17):1731-1740. DOI:10.1056/NEJMoa040694.
- [97] Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(11):1114-1123. DOI:10.1056/NEJMoa060829.
- [98] Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2):184-190. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70599-0.
- [99] Kasi A, Abbasi S, Handa S, et al. Total neoadjuvant therapy vs standard therapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(12):e2030097. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.30097.
- [100] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Rectal cancer, version 2. 2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(7):874-901. DOI:10.6004/jnccn.2018.0061.
- [101] Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5):702-715. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00079-6.
- [102] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. NCCN guidelines insights: rectal cancer, version 6. 2020 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(7):806-815. DOI:10.6004/jnccn.2020.0032.
- [103] Bahadoer RR, Dijkstra EA, Van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(1):29-42. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30555-6.
- [104] Wang X, Yu Y, Meng W, et al. Total neoadjuvant treatment (CAPOX plus radiotherapy) for patients with locally advanced rectal cancer with high risk factors: a phase 2 trial [J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(2):300-305. DOI:10.1016/j.radonc.2018.08.027.
- [105] Nagarajan A. Total neoadjuvant therapy: fact, fantasy, or fallacy? [J]. *Surg Oncol*, 2022:101738[202-06-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35292182/>. DOI:10.1016/j.suronc.2022.101738.[Online ahead of print].
- [106] Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(13):1177-1188. DOI:10.1056/NEJMoa1713709.
- [107] Iveson TJ, Sobrero AF, Yoshino T, et al. Duration of adjuvant doublet chemotherapy (3 or 6 months) in patients with high-risk stage II colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(6):631-641. DOI:10.1200/JCO.20.01330.
- [108] Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(16):3408-3419. DOI:10.1200/JCO.2004.05.063.
- [109] Baxter NN, Kennedy EB, Bergsland E, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: ASCO guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(8):892-910. DOI:10.1200/JCO.21.02538.
- [110] André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(19):3109-3116. DOI:10.1200/JCO.2008.20.6771.
- [111] Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, et al. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(6):1049-1055. DOI:10.1016/j.ejca.2010.01.020.
- [112] Gray R, Barnwell J, Mcconkey C, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study [J]. *Lancet*, 2007, 370(9604):2020-2029. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61866-2.
- [113] Seshagiri S, Stawiski EW, Durinck S, et al. Recurrent R-

- spondin fusions in colon cancer[J]. *Nature*, 2012, 488(7413): 660-664. DOI:10.1038/nature11282.
- [114] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26):2509-2520. DOI:10.1056/NEJMoa1500596.
- [115] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the Phase II KEYNOTE-158 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1):1-10. DOI:10.1200/JCO.19.02105.
- [116] Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1):11-19. DOI:10.1200/JCO.19.02107.
- [117] Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9):1182-1191. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30422-9.
- [118] André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23):2207-2218. DOI:10.1056/NEJMoa2017699.
- [119] Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers[J]. *Nat Med*, 2020, 26(4):566-576. DOI:10.1038/s41591-020-0805-8.
- [120] 张剑威, 邓艳红. 微卫星稳定或错配修复正常结直肠癌的新辅助免疫治疗[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(3):193-198. DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20211217-00505.
- [121] Frenel JS, Le Tourneau C, O'neil B, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: results from the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(36):4035-4041. DOI:10.1200/JCO.2017.74.5471.
- [122] Kim R, Chaves J, Kavan P, et al. 493P Pembrolizumab pembrolizumab plus mFOLFOX7 or FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): updated results from KEYNOTE-651 cohorts B and D[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(suppl 4):S450.
- [123] Eng C, Kim TW, Bendell J, et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(6):849-861. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30027-0.
- [124] Chen EX, Jonker DJ, Loree JM, et al. Effect of combined immune checkpoint inhibition vs best supportive care alone in patients with advanced colorectal cancer: the Canadian Cancer Trials Group CO.26 Study[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(6):831-838. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.0910.
- [125] Schmoll HJ, Arnold D, De Gramont A, et al. MODUL-a multicenter randomized clinical trial of biomarker-driven maintenance therapy following first-line standard induction treatment of metastatic colorectal cancer: an adaptable signal-seeking approach[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(6):1197-1204. DOI:10.1007/s00432-018-2632-6.
- [126] Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric or colorectal cancer: an open-label, dose-escalation, and dose-expansion phase Ib trial (REGONIVO, EPOC1603)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(18):2053-2061. DOI:10.1200/JCO.19.03296.
- [127] Koessler T, Alsina M, Arnold D, et al. Highlights from ASCO-GI 2021 from EORTC Gastrointestinal tract cancer group [J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(7):911-919. DOI:10.1038/s41416-021-01474-y.
- [128] Rahma OE, Yothers G, Hong TS, et al. Use of Total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: initial results from the pembrolizumab arm of a phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(8):1225-1230. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.1683.
- [129] Shamseddine A, Zeidan YH, Kreidieh M, et al. Short-course radiation followed by mFOLFOX-6 plus avelumab for locally-advanced rectal adenocarcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):831. DOI:10.1186/s12885-020-07333-y.
- [130] Lin Z, Cai M, Zhang P, et al. Phase II, single-arm trial of pre-operative short-course radiotherapy followed by chemotherapy and camrelizumab in locally advanced rectal cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(11):e003554. DOI:10.1136/jitc-2021-003554.

读者·作者·编者

本刊对表格的要求

根据中华医学会杂志社的要求,表按统计学的制表原则设计,宜采用三线表。

1. 横、纵标目应有逻辑上的主谓关系,主语一般置表的左侧,谓语一般置表的右侧。本刊采用三线表,如有合计行或表达统计学处理结果的行,则在该行上再加 1 条分界横线。

2. 表中所用参数须注明单位。若表中所有参数的单位相同,可标注在表的右上方,或表题之后(加括号)。

3. 表中不用“同上”,“同左”和类似词,一律填入具体数字或文字。若使用符号表示未测或未发现,应在表格底线的下方以简练文字注释。