

# 中低位直肠癌的精准诊断与规范治疗

杨璠 辛城霖 张忠涛

首都医科大学附属北京友谊医院普通外科中心 国家消化系统疾病临床医学研究中心  
消化健康全国重点实验室, 北京 100050

通信作者:张忠涛, Email: zhangzht@ccmu.edu.cn

**【摘要】** 结直肠癌是我国主要消化系统疾病,并以中低位直肠癌为主。经过数十年发展,我国结直肠外科取得长足进步,在临床诊断与治疗、科研探索和数据平台建设等方面,均取得一定建树,但仍需提高诊断的精准度与治疗的规范化。此外,以程序性死亡受体 1 为代表的免疫检查点治疗,在中低位直肠癌治疗中初显成效,需进一步探索免疫检查点抑制剂与传统放化疗之间的关系和作用,将之转化为精准的临床实践。笔者深入阐述我国中低位直肠癌的诊断与治疗现状,以期对直肠癌精准诊断与规范治疗提供参考。

**【关键词】** 直肠肿瘤; 中国结直肠癌手术病例登记数据库; 中国经肛全直肠系膜切除病例登记协作研究; 免疫治疗; 新辅助治疗; 磁共振成像

**基金项目:** 国家科技支撑计划(2015BAI13B09); 国家重点研发计划(2017YFC0110904); 北京市临床重点专科基金卓越项目(2018-118); 北京市自然科学基金海淀原始创新联合基金(L222149); 北京市属医院科研培育项目(PX2022002); 首都医科大学结直肠肿瘤临床诊疗与研究中心基金(1192070313)

## Precision diagnosis and standardized treatment of mid-low rectal cancer

Yang Yun, Xin Chenglin, Zhang Zhongtao

Department of General Surgery, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, National Clinical Research Center for Digestive Diseases, State Key Laboratory of Digestive Health, Beijing 100050, China  
Corresponding author: Zhang Zhongtao, Email: zhangzht@ccmu.edu.cn

**【Abstract】** Colorectal cancer is a major digestive disease in China, with mid-low rectal cancer as the predominant cause. Over the years, Chinese colorectal surgery has made considerable strides, attaining certain successes in clinical diagnosis and treatment, scientific research, and data platform construction. Nevertheless, there is still room for improvement in terms of the accuracy of diagnosis and standardization of treatment. Furthermore, immune checkpoint therapy represented by programmed death-1 have demonstrated initial efficacy in the treatment of mid-low rectal cancer. Further research is required to better understand the relationship and role between immune checkpoint inhibitors and traditional radiotherapy and chemotherapy, and to apply them to precise clinical practice. The authors elaborate on current status of diagnosis and treatment for mid-low rectal cancer in China, in order to provide references for its precision diagnosis and standardized treatment.

**【Key words】** Rectal neoplasms; Chinese colorectal cancer surgery database; Chinese trans-anal total mesorectal excision registry collaborative; Immunotherapy; Neoadjuvant therapy; Magnetic resonance imaging

**Fund programs:** National Science and Technology Support Program (2015BAI13B09); National Key Research and Development Program of China (2017YFC0110904); Exce-

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231211-00248

收稿日期 2023-12-11

引用本文:杨璠,辛城霖,张忠涛.中低位直肠癌的精准诊断与规范治疗[J].中华消化外科杂志,2024,23(1):85-90. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231211-00248.



llence Program of Beijing Key Clinical Discipline Foundation (2018-118); Beijing Natural Science Foundation (L222149); Beijing Municipal Administration of Hospitals Incubating Program (PX2022002); Program of Clinical Center for Colorectal Cancer of Capital Medical University (1192070313)

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤,在我国的发病率和病死率高居所有恶性肿瘤第 2 位和第 5 位<sup>[1]</sup>。外科手术作为结直肠癌最重要的治疗方法之一,在过去的 30 年,随着腹腔镜技术、全直肠系膜切除等手术理念和多学科综合治疗的推广与应用,我国结直肠癌患者的预后显著改善<sup>[2]</sup>。我国的结直肠癌手术中,直肠癌占比最高,其中又以中低位直肠癌为主,约占总体的 90%,诊断与治疗难度大,且新发病例数不断增加。因此,更需重视中低位直肠癌的精准诊断与规范治疗,以及多学科团队诊断与治疗模式的普及。近年来,针对免疫检查点的研究不断深入,免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 在直肠癌的临床应用价值得到肯定,尤其对微卫星高度不稳定 (microsatellite instability high, MSI-H)/错配修复缺陷 (mismatch repair deficient, dMMR) 型直肠癌患者疗效显著,为直肠癌的综合治疗开创新范式<sup>[3]</sup>。笔者深入阐述我国中低位直肠癌的诊断与治疗现状,以期为直肠癌精准诊断与规范治疗提供参考。

一、我国中低位直肠癌诊断与治疗存在的问题:中国数据

据国家癌症中心最新数据显示:我国结直肠癌发病率为 29.51/10 万,排名消化道恶性肿瘤第 1 位。我国拥有全世界最大的结直肠癌群体,为掌握我国结直肠癌患者的人口学特征、肿瘤基线数据、诊断、治疗与随访信息等资料,中华医学会外科学分会结直肠外科学组在 2018 年建立中国结直肠癌手术病例登记数据库 (Chinese Colorectal Cancer Surgery Database, CCCD),通过回顾性及前瞻性研究收集相关数据。2022 年度 CCCD 报告显示<sup>[4]</sup>:数据库共纳入 73 家医学中心结直肠癌患者 83 063 例,其中直肠癌占 57.6%,术前肠镜检查结果显示中低位直肠癌占 88.8% (图 1),直肠 MRI 检查示直肠中低位占性病变更占 87.3%,两者结果相近,均凸显中低位直肠癌仍是直肠癌的主体,且以局部进展期患者为主 (II 期、III 期直肠癌患者占比 75.4%)。因此,中低位直肠癌的精准诊断与治疗仍是中国结直肠外科医师面临的主要问题。

同时,为推动和规范针对中、低位直肠癌的经

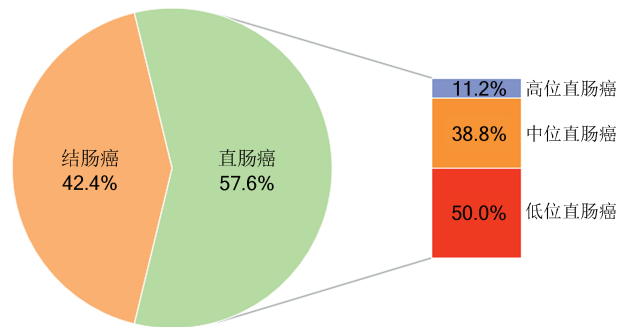


图 1 我国结直肠癌占比及位置分布情况

Figure 1 Proportion of colorectal cancer and tumor location distribution in China

肛全直肠系膜切除术 (transanal total mesorectal excision, TaTME) 发展,开展高质量的多中心临床研究,中华医学会外科学分会结直肠外科学组在 2018 年成立中国直肠癌 TaTME 临床研究协作组,建立全国 TaTME 病例登记协作研究 (Chinese TaTME Registry Collaborative, CTRC) 数据库,入组患者均为中低位直肠癌。

针对上述 2 个中华医学会外科学分会结直肠外科学组建立的数据库而言,我国中低位直肠癌的精准诊断与治疗方面还存在以下问题,主要表现为:(1)中低位直肠癌的保肛率有待提高,根据 2019 年度 CCCD 报告示 72 650 例接受手术治疗的中低位直肠癌患者中,永久性结肠造口率高达 21.2%<sup>[5]</sup>。(2)虽然国内外各种指南均推荐对于中低位直肠癌患者在治疗前应进行 MRI 检查。但在我国术前 MRI 检查率仅约为 60%,环周切缘评估率更低约为 39.2%<sup>[6]</sup>。这必将影响手术前的精准分期和治疗方式的选择。(3)虽然国内外各种指南均推荐局部进展期中低位直肠癌应行新辅助治疗,以提高 R<sub>0</sub> 切除率和保肛率、降低局部复发率。但我国接受新辅助治疗的患者比例仅约为 50%,其中接受单纯放疗、单纯化疗、长程同步放化疗、短程同步放化疗的比例分别为 1.9%、17.8%、31.7%、4.9%<sup>[7]</sup>。因此,目前直肠癌治疗仍存在新辅助治疗比例低且不规范的问题。(4)直肠癌腹腔镜手术比例为 60.8%,行开放手术比例为 38.2%,全直肠系膜切除术 (total mesorectal excision, TME) 完成率为 80.1%<sup>[4]</sup>。因此,直肠癌手术方式方面,腹腔镜手术率和手术规范性

方面有待提高。

## 二、中低位直肠癌:诊断优先、方法正确

精准诊断与分期是直肠癌规范化治疗的前提和基础,MRI 检查作为直肠癌首选影像学检查方法,在判断肿瘤特征、分期分级、疗效评估和指导治疗策略作用已得到国内外指南推荐<sup>[8-10]</sup>。由于其具有良好的软组织分辨率,MRI 检查被认为是直肠癌局部分期和再分期的首选方法。Meta 分析结果显示:MRI 检查对 T 分期的综合灵敏度和特异度分别为 87% 和 75%<sup>[11]</sup>。MRI 检查 T2 加权图像示固有肌层表现为低信号层,与黏膜下层及周围高信号的直肠系膜、中等信号的脂肪形成对比,可判断固有肌层是否浸润与浸润深度,并区分 T2~T3 期,以及进一步区分 T3 期亚组。MRI 检查是指导直肠癌患者进行新辅助治疗的重要依据。MERCURY 研究结果显示:MRI 检查测量直肠癌壁外浸润深度的准确性和可重复性满意,与组织病理学结果的误差  $< 0.5 \text{ mm}$ <sup>[12]</sup>。虽然指南推荐应用 EUS 对 T1~2 期直肠癌进行鉴别和诊断,与 MRI 检查比较,EUS 检查具有更好的特异度和类似灵敏度,但由于其无法准确评估直肠壁外系膜内情况,仅作为 MRI 检查的补充方法。

除 TNM 分期外,MRI 检查能够提供更多基于循证的风险预测信息,包括环周切缘情况,壁外血管侵犯(extramural vascular invasion, EMVI),肿瘤与肛门括约肌复合体的关系等,可帮助临床医师决策<sup>[13-14]</sup>。与直肠系膜筋膜(mesorectal fascia, MRF)距离  $< 1 \text{ mm}$  肿瘤强烈预示肿瘤预后不良,提示潜在环周切缘阳性,是局部复发的决定性因素。MRI 检查对肿瘤浸润深度的测量与病理学结果相当,在没有接受新辅助治疗的患者中,其预测环周切缘受累及的准确率为 91%<sup>[12,15]</sup>。因此,术前应用 MRI 检查评估肿瘤与 MRF 间的距离,对直肠癌患者进行风险分层至关重要。QuickSilver 研究选择预后良好的患者施行初次手术,发现术后环周切缘阳性率较低,证实基于 MRI 检查可用于风险分层指导手术的安全性和可行性<sup>[16]</sup>。此外,MERCURY II 研究结果显示:EMVI 阳性直肠癌患者无病生存差,局部复发风险增加,证实 EMVI 阳性是环周切缘受累及的独立危险因素<sup>[17]</sup>。基于我国 CTCC,对 805 例行 TaTME 直肠癌患者分析结果显示:术前 MRI 检查示 T4 期患者占比 8.6%,MRF 受侵犯患者占比 11.1%,EMVI 阳性患者占比 37.3%<sup>[18]</sup>。术后病理学检查环周切缘阳性率为 2.7%,进一步单因素分析发现术前 MRI

检查示肿瘤分期为 T4 期、EMVI 阳性和 MRF 受侵犯是术后病理学标本环周切缘阳性的危险因素,再次印证术前 MRI 检查评估的必要性<sup>[18]</sup>。

随着直肠 MRI 检查的实践价值不断扩大,应用结构化报告变得至关重要。结构化报告对内容有明确规定和架构,可避免关键内容遗漏,能够更准确指导制订治疗方案<sup>[19]</sup>。因此,笔者推荐:MRI 检查采用 DISTANCE 标准格式化报告,以及根据第 8 版 AJCC 肿瘤分期出具格式化病理报告,提高报告信息的完整性,以利于指导治疗决策、提升手术治疗和综合治疗的效果<sup>[20]</sup>。

## 三、中低位直肠癌基于免疫分型的新辅助治疗探索

新辅助治疗是局部进展期中低位直肠癌不可或缺的一环,并得到国内外指南推荐<sup>[8-10]</sup>。已有的研究结果显示:新辅助放化疗后,50%~60% 的直肠癌患者分期降级,14%~36% 的患者获得病理学完全缓解(pathological complete response, pCR),提升了 R<sub>0</sub> 切除率、保肛率,降低了局部复发率。但与术后辅助放化疗患者比较,新辅助放化疗患者 5、10 年总生存率并没有明显提高<sup>[21]</sup>。如何进一步提高 pCR 率,改善患者总生存时间是新辅助治疗的关注点。

近年来,免疫治疗因其良好的抗肿瘤作用在临床应用中得到快速发展和重视。与传统治疗比较,免疫治疗通过激活抗肿瘤免疫杀伤癌细胞,并针对肿瘤特异性抗原进行靶向识别,避免正常细胞受到攻击。其中,PD-1 和 PD-L1 是关键免疫检查点,在肿瘤免疫逃逸过程中起促进作用。通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路,CD8<sup>+</sup>T 细胞的肿瘤杀伤功能得到恢复,可达到抑制肿瘤的效果。

dMMR/MSI-H 被认为是 ICI 疗效的可靠预测标志物,其特征是具有高水平的肿瘤突变负担,以及更多的肿瘤新抗原和高密度的肿瘤浸润淋巴细胞。此类免疫原性特征使患者对 ICI 治疗具有较高应答率。对于局部进展期直肠癌,其具有膨胀性生长特点,常表现为巨大肿瘤和侵犯周围脏器的特点,术前 ICI 治疗能否缩小肿瘤、提高 R<sub>0</sub> 切除率,改善生存,一直是临床的热点问题。目前,ICI 对于 MSI-H/dMMR 型局部进展期直肠癌患者的显著疗效已得到证实,Cercek 等<sup>[22]</sup>开展 II 期单臂临床试验,对 12 例 dMMR 型局部进展期直肠癌患者应用抗 PD-1 药物, $> 6$  个月的随访结果显示:患者均达到临床完全缓解,且不良反应率低。同时,局部晚期结直肠癌新辅助免疫治疗的长期疗效,也被中山大学肿瘤防

治中心开展的多中心真实世界队列研究证实<sup>[23]</sup>。该研究共纳入 73 例行抗 PD-1 单抗新辅助免疫治疗的结直肠癌患者,结果显示:84.9% 的患者获得客观缓解,其中 23.3% 的患者为临床完全缓解采取观察等待策略;手术治疗的患者中,近 60% 获得 pCR。患者平均随访 17.2 个月后,均未达到中位无病生存时间和中位总生存时间,进一步证实 ICI 治疗的理想疗效。

因此,国内外指南均推荐对直肠癌初诊患者进行错配修复蛋白和微卫星不稳定性检测<sup>[8-10]</sup>。但直肠癌患者中仅 1.6%~2.0% 的患者为 MSI-H 型,绝大部分为微卫星稳定型。不同于 MSI-H 的免疫特点,微卫星稳定型直肠癌无 DNA 错配修复障碍,免疫检查点分子的表达量低,缺乏 T 细胞浸润,对 ICI 单药治疗不敏感。KEYNOTE-016 研究结果显示:单药免疫治疗在微卫星稳定型转移性结直肠癌患者中的后线治疗无客观应答。因此,如何提高此类患者的免疫应答率,成为亟待解决的问题。

目前,免疫治疗联合其他方案的探索,成为局部进展期中低位直肠癌的重要解题思路。通过联合放疗、化疗等治疗,可增加 ICI 的反应性。将传统意义上的“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤成为解决 ICI 应答不佳的主要手段(图 2)。其中,放疗联合 ICI 具有明显协同作用,放疗刺激肿瘤细胞破膜死亡,增加抗原释放;同时,放疗上调主要组织相容性复合体-I 类抗原呈递分子,并通过干扰素依赖的方式使 PD-L1 表达增加。两者均可增强树突状细胞和巨噬细胞的抗原提呈作用,增加 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润进入肿瘤微环境,提高肿瘤对免疫治疗的反应<sup>[24-25]</sup>。国内外已有多项 II 期单队列研究,对新辅助放疗联合 ICI 在局部进展期直肠癌中的疗效和安全性进行初步探索,pCR 率可达到 23.0%~48.1% 令人鼓舞<sup>[26-29]</sup>。然而,作为早期探索,上述研究均为单臂队列试验,并未筛选患者的 MMR 状态,也没有长期的生存结果。

此外,越来越多的研究结果显示:与术后辅助化疗比较,新辅助治疗具有优越性,后者通过术前调整治疗方案,可获得更好的依从性、更少的不良反应及更高的 pCR 率。其中长程放疗联合化疗是普遍应用的方案,综合考虑 PD-1 抑制剂与放疗的协同作用,该方案可能更安全且合适<sup>[30]</sup>。为探索新辅助放疗联合 PD-1 抑制剂在 pMMR 型局部进展期中低位直肠癌新辅助治疗中的安全性和有效性。笔者团队开展 II 期多中心单臂前瞻性研究,在

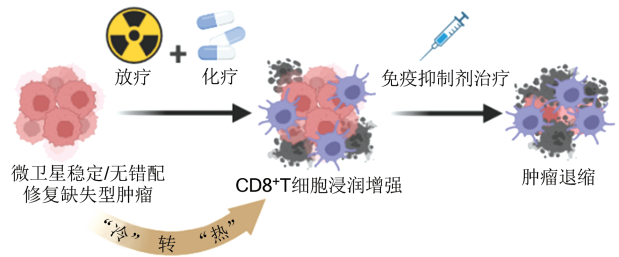


图 2 免疫检查点抑制剂与放化疗的协同效应

Figure 2 Cooperative effect of immune checkpoint inhibitor and chemoradiotherapy

传统的长程放疗基础上同步或序贯使用化疗及 PD-1 抑制剂。该研究共纳入 46 例患者,术前病理学检查均提示为 pMMR/MSS 状态,患者均行手术治疗,pCR 率达 43.5%,且免疫相关不良反应和手术并发症发生率处于较低水平<sup>[31]</sup>。这提示放化疗与 ICI 的联合应用,可进一步提高 pCR 率,降低局部复发率,提高远期生存率。

目前关于新辅助放化疗联合免疫治疗的时机仍无定论,为进一步比较长程放化疗与 PD-1 抑制剂序贯应用和同期应用在疗效与安全性上的优劣,获得高级别循证医学证据。笔者团队继续开展 II 期多中心三臂 RCT POLAR-STAR (NCT05245474),试验臂 2 组均予以患者长程放疗联合卡培他滨,替雷利珠单抗抗体首剂给药时间在放疗同期或完成放疗后间隔 2 周,3 组在放化疗后间隔一定时间行根治性切除(图 3),最终的 pCR 率以及序贯与同期应用免疫治疗的优劣有待后续展示,目前入组已经完成,数据正在整理中<sup>[32-33]</sup>。

#### 四、中低位直肠癌的手术治疗

在结直肠癌中,中低位直肠癌具有较高的局部复发率和远处转移率,其诊断与治疗难度更大。外科手术作为综合治疗的关键环节,其首要目的在于肿瘤学根治。TME 理念是中低位直肠癌手术的“金标准”。该理念规范了直肠癌手术切除的范围,通过完整切除直肠系膜,显著降低肿瘤阳性切缘率和局部复发风险<sup>[34]</sup>。基于患者日益增长的保肛需求,在根治的前提下,有效保护括约肌与盆腔神经功能,最大限度提高患者术后生命质量成为外科医师关注的重点。随着外科技术、理念以及影像学方法的进步,中低位直肠癌的外科策略逐渐朝精准手术方向发展,国内外专家提出多项精准手术策略,如经括约肌间切除术、经肛门微创手术和 TaTME 等。在具体技术上,衍生出适形经括约肌间切除术的极限保肛技术、J-pouch 储袋直肠肛管吻合及经肛直

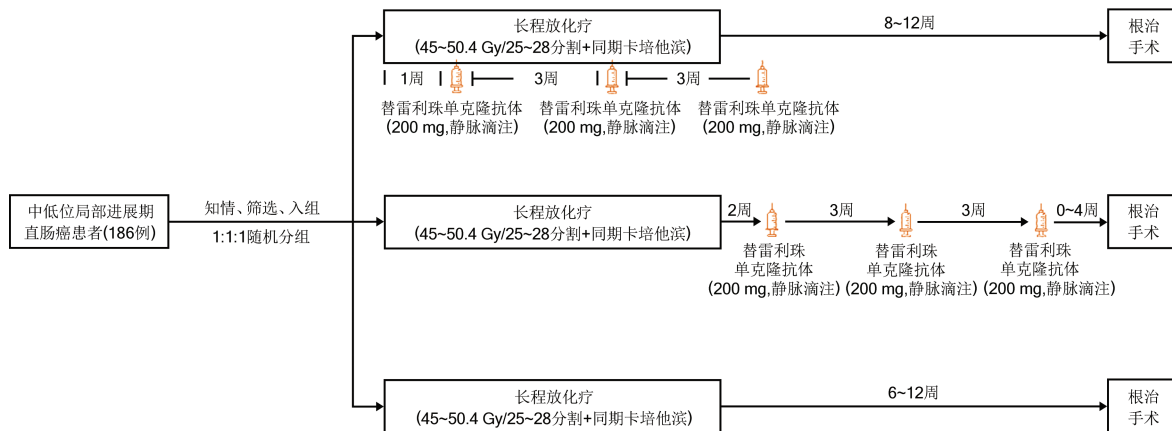


图3 POLAR-STAR 试验分组及治疗干预流程

Figure 3 Grouping and therapeutic intervention process of POLAR-STAR trial

肠吻合口加固缝合术等多样化的手术技巧。针对超低位直肠癌的治疗,笔者团队在国内率先开展TaTME联合经括约肌间切除术并取得较好预后,2种技术的结合也兼具微创、保肛、根治以及美观的优点<sup>[35]</sup>。该手术方式也被纳入《直肠癌经肛全直肠系膜切除专家共识及手术操作指南(2017版)》的直肠癌手术适应证中。该联合手术方式的手术操作细节、远期预后和临床价值,仍待研究证实。

五、结语

中低位直肠癌治疗已进入精准治疗时代,在保证肿瘤学根治的前提下,保护器官功能,提高生活质量,最大限度地减少局部复发和远处转移是当前诊断与治疗的目标。应重视MRI检查在直肠癌中的诊断与分期作用,做到规范化报告。同时,免疫治疗为进展期直肠癌的治疗提供新范式,新辅助放疗联合ICI或将成为进展期直肠癌的一线治疗方案,以获得更佳的器官保护率和生存预后。但如何平衡放化疗与免疫治疗的作用,特别是治疗时机和剂量的选择,是今后探索的重要方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9. DOI:10.1016/j.jncc.2022.02.002.  
 [2] 姚宏伟,高加勒,魏鹏宇,等.继续提升我国高质量结直肠外科多中心临床研究[J].中华消化外科杂志,2023,22(6):699-702. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20230517-00218.  
 [3] 陈功,张荣欣,李丹丹,等.结直肠癌免疫检查点抑制剂治疗现状与展望[J].临床肿瘤学杂志,2020,25(10):947-955. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2020.10.015.  
 [4] 姚宏伟,李心翔,崔龙,等.中国结直肠癌手术病例登记数据库 2022 年度报告:一项全国性登记研究[J].中国实用外科

杂志, 2023, 43(1):93-99. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2023.01.13.  
 [5] 姚宏伟,李心翔,崔龙,等.中国结直肠癌手术病例登记数据库 2019 年度报告:一项全国性登记研究[J].中国实用外科杂志,2023,43(1):7. DOI:10.19538/j.cjps.issn.  
 [6] 姚宏伟,安勇博,李俊,等.如何做好经肛全直肠系膜切除规范化手术、数据录入及数据库管理[J].中华胃肠外科杂志, 2019, 22(3):4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.03.019.  
 [7] 魏鹏宇,任明扬,张宏宇,等.中国 taTME 病例登记协作研究数据库中直肠癌手术标本质量分析:一项全国性登记研究[J].中华消化外科杂志,2023,22(6):736-741. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20230519-00221.  
 [8] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Rectal cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(10):1139-1167. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0051.  
 [9] Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2017, 28(suppl\_4): iv22-iv40. DOI:10.1093/annonc/mdx224.  
 [10] Mi M, Weng S, Xu Z, et al. CSCO guidelines for colorectal cancer version 2023: updates and insights[J]. Chin J Cancer Res, 2023, 35(3):233-238. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2023.03.02.  
 [11] Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(7):2212-2223. DOI: 10.1245/s10434-011-2210-5.  
 [12] Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study [J]. Radiology, 2007, 243(1): 132-139. DOI:10.1148/radiol.2431051825.  
 [13] Beets-Tan R, Lambregts D, Maas M, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting[J]. Eur Radiol, 2018, 28(4):1465-1475. DOI: 10.1007/s00330-017-5026-2.  
 [14] Rouleau Fournier F, Motamedi M, Brown CJ, et al. Oncologic outcomes associated with MRI-detected extramural

- venous invasion (mrEMVI) in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Surg*,2022,275(2):303-314. DOI:10.1097/SLA.0000000000004636.
- [15] Battersby NJ, Dattani M, Rao S, et al. A rectal cancer feasibility study with an embedded phase III trial design assessing magnetic resonance tumour regression grade (mrTRG) as a novel biomarker to stratify management by good and poor response to chemoradiotherapy (TRIGGER): study protocol for a randomised controlled trial[J]. *Trials*,2017, 18(1):394. DOI:10.1186/s13063-017-2085-2.
- [16] Kennedy ED, Simunovic M, Jhaveri K, et al. Safety and feasibility of using magnetic resonance imaging criteria to identify patients with "good prognosis" rectal cancer eligible for primary surgery: the phase 2 nonrandomized quick-silver clinical trial[J]. *JAMA Oncol*,2019,5(7):961-966. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0186.
- [17] Battersby NJ, How P, Moran B, et al. Prospective validation of a low rectal cancer magnetic resonance imaging staging system and development of a local recurrence risk stratification model: the MERCURY II Study[J]. *Ann Surg*, 2016,263(4):751-760. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001193.
- [18] 姚宏伟,张宏宇,任明扬,等.经肛全直肠系膜切除术术后病理标本环周切缘阳性危险因素分析:基于全国性病理登记数据库 805 例直肠癌研究结果[J]. *中国实用外科杂志*,2020, 40(1):111-116. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.01.20.
- [19] 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会诊疗技术专委会,中华医学会放射学分会腹部学组.直肠癌 MR 扫描及结构化报告规范专家共识[J]. *中华放射学杂志*,2021,55(11):1121-1127. DOI:10.3760/cma.j.cn112149-20210518-00490.
- [20] Nougaret S, Reinhold C, Mikhael HW, et al. The use of MR imaging in treatment planning for patients with rectal carcinoma: have you checked the "DISTANCE"?[J]. *Radiology*, 2013,268(2):330-344. DOI:10.1148/radiol.13121361.
- [21] Cercek A, Roxburgh C, Strombom P, et al. Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer[J]. *JAMA Oncol*,2018,4(6):e180071. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.0071.
- [22] Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer [J]. *N Engl J Med*,2022,386(25):2363-2376. DOI:10.1056/NEJMoa2201445.
- [23] Xiao BY, Zhang X, Cao TY, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to major response and low recurrence in localized mismatch repair-deficient colorectal cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*,2023,21(1):60-66.e5. DOI:10.6004/jncn.2022.7060.
- [24] Pang K, Yang Y, Zhao P, et al. Adding immune checkpoint blockade to neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer[J]. *Br J Surg*,2022,109(11):1178-1179. DOI:10.1093/bjs/znac298.
- [25] 杨盈赤,庞凯,张忠涛.新辅助放疗联合免疫治疗对直肠癌微创术式应用的影响[J]. *外科理论与实践*,2023,28(3):186-189. DOI:10.16139/j.1007-9610.2023.03.002.
- [26] Gao J, Zhang X, Yang Z, et al. Interim result of phase II , prospective, single-arm trial of long-course chemoradiotherapy combined with concurrent tislelizumab in locally advanced rectal cancer[J]. *Front Oncol*,2023,13:1057947. DOI:10.3389/fonc.2023.1057947.
- [27] 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.
- [28] Salvatore L, Bensi M, Corallo S, et al. 0-12 phase II study of preoperative chemoradiotherapy plus avelumab in patients with locally advanced rectal cancer: the AVANA study [J]. *Ann Oncol*,2021,32:S223. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.016.
- [29] Shamseddine A, Zeidan YH, El Hussein Z, et al. Efficacy and safety-in analysis of short-course radiation followed by mFOLFOX-6 plus avelumab for locally advanced rectal adenocarcinoma[J]. *Radiat Oncol*,2020,15(1):233. DOI:10.1186/s13014-020-01673-6.
- [30] Yang Z, Zhang X, Zhang J, et al. Rationale and design of a prospective, multicenter, phase II clinical trial of safety and efficacy evaluation of long course neoadjuvant chemoradiotherapy plus tislelizumab followed by total mesorectal excision for locally advanced rectal cancer (NCRT-PD1-LARC trial)[J]. *BMC Cancer*,2022,22(1):462. DOI:10.1186/s12885-022-09554-9.
- [31] Yao H, Yang Z, Gao J, et al. Safety and efficacy evaluation of long course neoadjuvant chemoradiotherapy plus tislelizumab followed by total mesorectal excision for locally advanced rectal cancer: Short-term results of a multicenter, phase II study [J]. *J Clin Oncol*,2022,40(16\_suppl):e15599. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.e15599.
- [32] Pang K, Yang Y, Tian D, et al. Long-course chemoradiation plus concurrent/sequential PD-1 blockade as neoadjuvant treatment for MMR-status-unscreened locally advanced rectal cancer: protocol of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial (the POLAR-STAR trial)[J]. *BMJ Open*, 2023,13(9):e069499. DOI:10.1136/bmjopen-2022-069499.
- [33] Yang Y, Pang K, ZHANG Z. 447TiP Neoadjuvant long-course chemoradiation plus tislelizumab (anti-PD1) for MMR-status-unscreened locally advanced rectal cancer: study protocol for a phase II , 3-arm, randomized trial[J]. *Ann Oncol*,2022,33:S739. DOI:10.1016/j.annonc.2022.07.1868.
- [34] 魏鹏宇,李杨,高加勒,等.经肛全直肠系膜切除治疗直肠癌十年回顾与展望[J]. *外科研究与新技术*,2023,12(1):1-5. DOI: 10.3969/j.issn.2095-378X.2023.01.001.
- [35] 姚宏伟,陈宁,张志鹏,等.完全经肛全直肠系膜切除术联合括约肌间切除治疗超低位直肠癌[J]. *首都医科大学学报*, 2017,38(6):790-794. DOI:10.3969/j.issn.1006-7795.2017.06.002.