

直肠癌新辅助治疗新时代下保直肠策略研究进展

王洋洋^{1,2}, 陈致奋¹, 黄颖¹

¹福建医科大学附属协和医院结直肠外科, 福州 350001; ²山东第一医科大学第二附属医院胃肠外科, 泰安 271000

摘要: 新辅助放化疗 (neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT) 后施行全直肠系膜切除 (total mesorectal excision, TME) 手术并联合术后辅助化疗, 已成为局部进展期直肠癌 (locally advanced rectal cancer, LARC) 的标准治疗方式, 然而, 近年来, 这种传统“三明治”模式的弊端凸显, 逐渐迎来新辅助治疗。通过全程新辅助治疗 (total neoadjuvant therapy, TNT) 或者CRT联合免疫治疗等各种不同的术前治疗策略, 强化肿瘤降期来改变直肠癌手术治疗模式“从大变小, 从小变无”, 从而使LARC的治疗进入功能保留 (肛门括约肌功能、性功能和膀胱排尿功能的三保留) 和近远期肿瘤学效果并重的新时代, 因而对于获得临床完全缓解或近临床完全缓解的病人可以采取保直肠策略 (包括经肛门局部切除和非手术治疗即观察 & 等待策略) 来最大限度保全患者的器官功能。目前, 对于直肠癌新辅助治疗后保直肠策略的施行还存在很多争议的焦点问题, 本文通过文献检索结合我科的治疗经验, 对保直肠策略的必要性、筛选标准、获得临床缓解的新辅助治疗方案、保直肠策略方式的选择等方面做一评述。

关键词: 直肠肿瘤, 新辅助放化疗, 临床缓解, 局部切除, 等待观察

Advances in research on rectal preservation strategies in the new era of neoadjuvant treatment for rectal cancer

Yangyang Wang^{1,2}, Zhifen Chen¹, Ying Huang¹

¹ Department of Colorectal Surgery, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China; ² Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Shandong first medical university, Tai'an 271000, China.

Abstract: Neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) followed by total mesorectal excision (TME) combined with postoperative adjuvant chemotherapy has become the established treatment for locally advanced rectal cancer (LARC). However, the drawbacks of this conventional "sandwich" model have come to light in recent years, leading to the emergence of a new era of neoadjuvant radiotherapy. By using varied preoperative treatment strategies, such as total neoadjuvant therapy (TNT) or combining chemoradiotherapy (CRT) with immunotherapy, a tumor can be further downstaged, leading to a shift in the surgical approach to rectal cancer from a "large to small, small to none" paradigm. Consequently, the management of LARC can now embrace the era of functional preservation, encompassing the preservation of anal sphincter function, sexual function, and bladder urinary function, while also considering short-term and long-term oncological outcomes. In patients in whom clinical complete remission or near clinical complete remission has been achieved, rectal preservation strategies, such as transanal local excision and a watch & wait strategy, can be used to optimize the preservation of the patients' organ functions. Right now, there are still a number of disputes concerning the use of a rectal preservation strategy subsequent to neoadjuvant therapy for rectal cancer. This article comprehensively examines the indispensability of rectal preservation strategies, screening criteria, neoadjuvant treatment alternatives to achieve clinical remission, and the selection of rectal preservation strategies based on a thorough review of the literature and the authors' experience with treatment.

Keywords: rectal tumor, neoadjuvant radiotherapy, clinical remission, local excision, watch & wait

1. 保直肠策略的必要性

保直肠策略包括非手术治疗 (non-operation management,

NOM) 或者watch&wait策略 (W&W) 和经肛门局部切除 (local excision, LE)。新辅助放化疗后获得完全临床缓解 (cCR) 的比例可高达67%⁽¹⁾, 另外, 有研究表明TME手术后获得病理完全缓解 (pCR) 比例可高达15-40%⁽²⁾, 所以鉴于逐渐增高的cCR和pCR率, 伴随的问题是, 这些患者中是否有一部分可能被“过度治疗”⁽³⁾。2004年Habr-Gama教授发表的文章, 比较了ycT0N0期 (cCR) 和ypT0N0期 (pCR) 病人的长期预后, 发现0期患者无论是接受等待观察还是TME手术治疗其5年OS、DFS无明显

收稿日期: 2023-12-20; 修回日期: 2024-1-24

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 黄颖/Ying Huang, E-mail: fjxhhy@sina.com

本文编辑: 张旭东

差异⁽⁴⁾。在全球范围内来讲，新辅助化疗后保留或者不保留肛门括约肌的TME手术并发症发生率为30-45%，死亡率在1-3%，而且随着年龄、体弱和共病的增加而增加^(5,6)。所以对于CRT后能获得临床完全缓解或近缓解的患者采取保留直肠策略，可能会避免TME手术带来的对机体功能和生活质量的影响。虽然保留直肠策略常需要频繁的重新评估以及长时间的随访，但有研究⁽⁷⁾表明与CRT后TME的标准治疗相比，保留直肠策略在LARC中是一种具有成本效益的策略。从早期的报告到现在的器官保存经验已经发生了巨大的变化，保留直肠策略不应该再被认为仅仅是偶然或意外的结果⁽⁸⁾。直肠癌的保留直肠治疗策略模式从机会性向计划性逐渐转变，但是必须要做好人群选择、筛选标准、治疗规划和决策的全程质量控制。

2. 人群选择

2.1. 年龄

尽管最初认为保留直肠策略适用于可能涉及肛门切除、年老体弱或不愿意接受根治手术的患者⁽⁹⁾，但没有相关研究报告年龄是cCR后采取保留直肠策略影响预后的危险因素。最近，研究表明保留直肠策略在年轻和老年患者中都是安全有效的策略^(10,11)。

2.2. 分期

在保留直肠策略模式最初期，不注重初始临床分期，直肠癌CRT后临床完全缓解者在行等待观察策略时，初始分期为cT2期和cT3-4期患者2年局部再生率分别为15%和42%⁽¹²⁾，cCR后采取局部切除的患者中基线cT3或cT4期局部复发的风险也很高，因此，对于局部进展期直肠癌患者，新辅助化疗后决定治疗方案时应结合临床判断、患者意愿和风险-效益评估。在计划性保留直肠模式下，基线

cT和ycT、ycN均应作为保留直肠手术的评估重点⁽¹²⁾，有很多研究逐渐将保留直肠策略分期标准缩小到了早期直肠癌患者（cT2-3N0高中分化腺癌），肿瘤初始直径≤4 cm，占据周径≤40%⁽¹³⁻¹⁵⁾，可能这部分病人在CRT后能获得更好应答，然而，对于早期直肠癌患者并不常规给予CRT治疗，可以直接进行TME手术，采取CRT可能会让这部分患者经历与CRT相关的不必要的风险，因此，必须要与患者做好沟通并咨询其意愿。

3. 筛选标准

保留直肠策略的前提是患者分期达到或接近ycT0N0，已有研究结果^(16,17)表明TME手术后淋巴结转移情况随着pT分期的增加而增加：ypT0N+（5-13%），ypT1-2N+（17%-31%），ypT3-4N+（50%以上）。所以需要严格评判cCR、near-cCR标准。

3.1. cCR、near-cCR标准

目前临床上诊断cCR的标准较多（表1），我中心也有改良的near-cCR标准（表2）。通常建议对于某一个患者进行基线检查的医生与CRT治疗后评估肿瘤反应的医生是同一位。通过DRE、内镜和MRI（T2加权和DWI）相结合，可识别高达98%的cCR⁽¹⁸⁾，PET-CT成像可以更好的帮助判断对治疗有完全反应的患者⁽¹⁹⁾，一项Meta分析研究报告也证实了PET-CT具有很好的效果⁽²⁰⁾。Habr-Gama教授曾报道不建议在cCR的情况下仅为确认是否为ypT0而进行局部切除病理活检⁽²¹⁾。其中一个主要原因是，在新辅助治疗的情况下，局部切除后切口裂开的风险高达25.6%⁽²²⁾，切除活检的位置出现的明显的疤痕和肉芽肿结构也会影响放射影像对于局部复发或再生情况的判断⁽²³⁾。然而，结合笔者中心报道的研究⁽²⁴⁾，推荐对于near-cCR、PET-CT结合MRI判定为ycN0，予以行局部切除，然后如果病理判定为

表1 直肠癌新辅助化疗后完全临床缓解主要诊断标准

诊断标准	时间	内镜	直肠指检	影像学	病理学	血清检验
Habr-Gama标准 ⁽⁶³⁾	2010	1.无深溃疡；2.无不规则浅溃疡；3.无阻碍直肠镜的狭窄	4.未触及结节	—	—	—
Mass标准 ⁽⁶⁴⁾	2011	1.无残余肿瘤或仅有小红斑性溃疡或瘢痕	2.未触及结节	3.肿瘤退缩或残留纤维化，DWI呈低信号高b值；4.MRI可疑淋巴结转移	瘢痕、溃疡或原肿瘤位置病理活组织检查阴性	—
MSKCC标准 ⁽⁶⁵⁾	2015	1.平坦、白色瘢痕，毛细血管扩张、无溃疡或结节	2.正常	3.T2加权相稍低或中等信号；4.无可见淋巴结；5.高b值800-1000时未见肿瘤和（或）表现弥散系数图无或低信号，肿瘤以上肠壁线性信号无异常	—	—
OnCoRe标准 ⁽⁵⁹⁾	2016	1.无深溃疡；2.无不规则浅溃疡；3.无阻碍直肠镜的狭窄	4.未触及结节	5.MRI直肠系膜及盆腔无转移淋巴结	—	—
ESMO标准 ⁽⁶⁶⁾	2017	1.除扁平瘢痕、毛细血管扩张或黏膜发白，无其他可见病灶	2.未触及结节或不平整	3.MRI或EUS直肠系膜及盆腔无转移淋巴结	瘢痕或原肿瘤位置病理活组织检查阴性	癌胚抗原升高者恢复正常

注：DWI为弥散加权成像；MRI为磁共振成像；EUS为内镜超声；“—”为此项无

表2 直肠癌新辅助化疗后近完全临床缓解主要诊断标准及改进

诊断标准	时间	内镜	直肠指检	影像学	病理学
MSKCC标准 ⁽⁶⁵⁾	2015	1.黏膜不规则、小结节或异常、浅溃疡、瘢痕轻微红斑	2.平滑硬结或微小的黏膜异常	3.大部分为T2加权相低信号或中等信号，和（或）淋巴结部分退缩；4.高b值800-1000时明细消退，和（或）表观弥散系数图微小低信号	—
笔者中心改良标准 ⁽²⁴⁾	2020	1.黏膜不规则、小结节或异常、浅溃疡、瘢痕轻微红斑	2.硬结或微小的黏膜异常，直径≤2 cm	3.大部分为T2加权相低信号或中等信号；4.高b值800-1000时明细消退，和（或）表观弥散系数图微小低信号；5.PET-CT及MRI未见区域淋巴结转移	癌胚抗原升高者恢复正常

注：PET-CT为正电子发射断层显像/X线计算机体层成像；MRI为磁共振成像；“—”为此项无

ypT0者，可进入等待观察。

3.2. 评判cCR间隔时间

原发肿瘤对CRT的反应明显是时间依赖性的，多项研究表明，在CRT治疗完成后间隔时间延长，临床和病理完全缓解率更高^(25,26)。利用PET-CT代谢活性降低来衡量CRT后肿瘤反应，大多是在放疗完成后的6周内开始出现肿瘤缓解⁽²⁷⁾。在CRT完成后6周能达到≥70%的肿瘤缓解（基线原发肿瘤标准摄取值降低的百分比）是与cCR独立相关的预测因素⁽²⁸⁾。这表明，在第一次评估（6-8周）未达到显著缓解（≥70%）的患者获得cCR的可能性较小，相比之下，在第一次评估中获得良好治疗反应的患者更有可能获得cCR，并可能从间隔时间较长的第二次重新评估中获益。大多数通过采取保直肠策略能够成功保留器官的患者（近75%）在放疗完成16周后才达到cCR的所有临床、内镜和放射学判断标准，很少有患者需要超过24周达到cCR⁽²⁹⁾。总之，预判cCR的患者应在CRT后6-8周的第一轮评估中必须表现出显著缓解，然后每3-4周对肿瘤反应进行连续的重新评估，同时对于临床缓解差的患者要适时机给予TME手术干预。

3.3. 假阴性的cCR：局部再生

即使在最专业的团队中，结合临床、内窥镜和放射学信息也不是完全准确的评估cCR，仍有一部分肿瘤反应不完全的患者误诊为cCR，导致假阴性，然后短时间内出现局部再生（local regrowth, LR），LR能占到20-30%⁽³⁰⁾。同样也有发生假阳性cCR，误认为临床反应不完全的患者（行过度治疗TME切除）术后病理表现为pCR。总之，如果在最初能准确判断cCR后的患者中不太可能短时间内出现原发肿瘤的第二次生长，LR是一种误诊的cCR。因此，局部再生其实是一种在最初判断为cCR，但仍有持续存在显微残留病灶，表现为碎片状肿瘤或分散的残留瘤的微观癌岛随后导致肿瘤再生的发展^(31,32)。在LR的残留瘤中，对于放化疗敏感的克隆消失，而耐药克隆持续存在并扩大，与治疗前的原始癌症相比，LR肿瘤异质性更差，转移能力更强⁽³³⁾。有研究表明，基线T分期是LR发生的唯一重要危险因素，基线cT2、cT3和cT4出现LR发生的风险呈现逐渐升高趋势（分别为20%、30%和40%）⁽³⁴⁾。患者维持cCR的时间是LR发展的最重要的预测因素。一旦患者达到并维持cCR 3年，LR的发生风险就变得非常低（<5%）⁽³⁵⁾。而对于发生LR后，如果基线是I期直肠癌

（cT2N0）患者可以通过局部切除解救手术，而对于基线局部进展期直肠癌需行TME手术解救⁽³⁶⁾。最近报道的一项多中心合作研究（IW&WD）也调查了LR在与远处转移的关系，表明LR是发生远处转移的独立危险因素（HR 4.98, 95% CI 3.20-7.78; $P < 0.001$ ）⁽³⁵⁾。所以笔者中心认为为了减少保直肠策略患者发生LR和远处转移，核心问题仍是最大限度地提高cCR检测的准确性，避免假阳性cCR，早期发现和解救LR，并加强对远处转移的监测。

4. 获得cCR的新辅助治疗方案

4.1. TNT模式下的新辅助治疗方案

基于为了提高术后辅助化疗依从性，以达到早期控制全身微转移灶、减少远处转移的目的，在传统CRT模式基础上，将辅助化疗前移变为新辅助化疗（NeoCT），而把TME手术做为LARC治疗模式的最后一个环节，这就是全程新辅助化疗（TNT）的理念雏形。而根据全身化疗与CRT的顺序，分为两种模式：巩固策略（CRT/SCRT-NeoCT-TME）和诱导模式（NeoCT-CRT/SCRT-TME）。2017年MSKCC报道的628例回顾性大宗病例对比分析⁽³⁷⁾，是诱导TNT模式的经典代表。TNT组21.8%的患者因此没有接受手术治疗并且在CRT结束后1年时间内依然处于无瘤状态，但对照组传统CRT模式，比例仅为5.9%，发现TNT模式能让更多患者由于肿瘤完全缓解而接受W&W策略，从而保全器官功能。最近，三个名为PRODIGE-23⁽³⁸⁾（FOLFIRINOX三药联合的诱导模式），RAPIDO⁽³⁹⁾（CAPOX或FOLFOX两药联合的巩固模式）和STELLAR⁽⁴⁰⁾（CAPOX巩固模式）III期试验均表明相对于传统CRT，TNT策略可以明显提高pCR率达到28-30%，但遗憾未提及将pCR率转化为器官保留率。2022年OPRAII期前瞻性随机对照试验研究的开展⁽⁴¹⁾表明CRT后采取FOLFOX/CAPOX巩固化疗相对诱导化疗能够提高cCR率，并有更高的3年器官保留率（53% vs. 41%, $P = 0.016$ ），更低的局部再生率（27% vs. 40%, $P = 0.03$ ）。CAO/ARO/AIO-12的III期研究⁽⁴²⁾也证实了如果基于保直肠策略为目的，巩固模式是TNT的更好选择。最近也有研究基于保直肠策略纳入早期直肠癌行TNT辅助治疗，笔者中心建议，TNT模式还是要根据个人风险分层选择，避免过度治疗，应选择高危风险人群。

4.2. CRT联合免疫治疗的新辅助治疗方案

有研究⁽⁴³⁾表明通过CRT与免疫治疗（PD-1/PD-L1单克隆抗体）联合后的相互致敏作用，促进了局部和全身治疗的协同作用，从而达到更好的肿瘤消退和长期预后。2022年Wang等⁽⁴⁴⁾的一项回顾性研究评估了29例dMMR/MSI-H的LARC接受单药pd1抗体治疗显示完全缓解率为83%，包括cCR（66%）和pCR（17%），在达到cCR后的中位随访17个月后，未观察到局部或远处复发，2年DFS和OS均为100%。然而，dMMR/MSI-H肿瘤在直肠癌中所占比例不到3%，超过97%的肿瘤被归类为对单独免疫治疗不太敏感的pMMR/MSS肿瘤，考虑到免疫治疗与放化疗的相互致敏性，因此，在pMMR/MSS直肠癌中去探索CRT联合免疫治疗后肿瘤退缩程度具有更重要意义。

根据CRT联合免疫治疗的顺序，可以分为诱导免疫与巩固免疫或序贯免疫治疗，目前大部分研究巩固免疫治疗比例较多，巩固免疫的代表是在LCRT后采用PD-1单克隆抗体，日本VOLTAGE-A研究⁽⁴⁵⁾报道了巩固免疫的结果，纳入了MSS的LARC患者，采用CRT后5个疗程纳武利尤单抗，相比标准CRT方案，能够获得更好的肿瘤应答，pCR率达到38%。此外，NRG-GI002研究⁽⁴⁶⁾报道在TNT模式下即强调辅助化疗前移的基础上再联合免疫治疗，能够使LARC患者cCR率达到50%，提示TNT模式与免疫治疗相结合有利于实现肿瘤最大程度的消退。在SCRT联合免疫治疗方面，虽然有少数临床试验发表了结果，但都显示出惊人的高肿瘤消退效果，pCR率为37.5-57.1%，主要代表是Averectal⁽⁴⁷⁾和TORCH研究⁽⁴⁸⁾。遗憾的是上述研究大都是小样本II期研究，而且同样很少将cCR后保直肠策略的随访纳入研究终点。在LARC的新辅助治疗中，near-cCRT联合免疫治疗的新模式能够带来更高cCR，并突破了免疫治疗对MSS直肠癌肿瘤消退反应率低的瓶颈，但仍需通过III期大样本随机对照试验进行验证免疫毒性和临床缓解患者保直肠策略的长期生存情况。

5. 保直肠策略的方式

5.1. 局部切除（LE）

5.1.1. 适应症

LARC患者通过新辅助治疗后如果能够达到cCR或near-cCR可以考虑行经肛局部切除术，笔者中心Huang等⁽⁴⁹⁾研究报道ypT0-1N0患者为潜在保直肠手术候选者，CRT前后CEA \leq 2.25 ng/mL和CRT后残存肿瘤大小是ypT0-1N0独立预测因素。Perrez等研究⁽⁵⁰⁾提出选择LE标准主要是ycT1-2N0期，局部异常黏膜直径2-3 cm。Habr-Gama教授⁽⁵¹⁾提出LE后选择TME补救手术一般推荐在ypT \geq 2或阳性切缘（R1），或ypT1、残留肿瘤直径 \geq 2 cm、淋巴血管浸润、神经周围浸润、肿瘤出芽、分化差的情况下施行。但必须认识到在LE后大约15%至20%的患者会出现局部复发，有研究⁽⁵²⁾报道在局部复发行补救切除标本的检查中发现，这些患者中只有10%ypN+，相比之下，90%的切除标本为ypT3-4N0，因此，局部复发机制并非完全是因为区域系膜残留阳性淋巴结引起。而Smith等⁽⁵³⁾首先提出肿瘤碎片的存在可能是局部切除复发的另一种机制，CRT后肿瘤反应表现出不均衡的退缩，出现肿瘤反应的碎片化模式，未退缩的肿瘤细胞被正常或炎症组织包围而位于直肠壁深层

（肿瘤分散），如果在正常或炎症周围组织上进行切口，局部切除标本可能被认为是R0，但直肠深层的残留癌细胞岛未被切除导致复发。总之，理想情况下，治疗前影像学评估mrT2-3aN0，EMVI（-）的患者应该是LE的潜在候选者。但是GRECCAR 2研究⁽¹⁵⁾报道，纳入cT2-3N0，肿瘤直径 \leq 4 cm低位直肠癌接受CRT，cCR或near-cCR施行局部切除，如果ypT存在危险病理特征行TME补救手术，而未接近临床缓解的患者直接行TME手术，三个亚组分析对比发现，补救TME手术的患者近远期生存是最差的，那么考虑到这种情况，为了避免LE后补救手术，所以必须提高判断cCR或ncCR的准确性，提前预判临床缓解反应不良的病人，选择直接TME手术。

5.1.2. 短期和远期疗效

既往研究结果显示，CRT后局部切除的患者并发症发生率最高达70%，主要包括切口裂开、疼痛、出血、再入院率高达47%⁽⁵⁴⁾。有研究报道⁽⁵⁵⁾局部切除后补救性TME手术的难度挑战增加，常常会导致TME标本质量不理想，也有研究与始行TME手术对比，补救性TME手术中施行经腹会阴联合根治术（APR）的比例更高，笔者考虑主要原因是LE入选人群多为存在可能初始行APR手术的低位或极低直肠癌。在随访监测方面，LE后创面的疤痕不规则结构变化，有时也会对MR成像判断局部有无复发产生影响⁽⁵⁶⁾。尽管LE存在一定的缺陷，但最近的一些前瞻性研究均报道了CRT治疗后与初始TME手术相比，LE具有更好的肿瘤学效果，器官保留率为64-91%，3年和5年局部复发率为3-5%和8-10%，3年和5年DFS分别为78-91%和78-82%，3年和5年OS分别为92%和83-91%^(14,15,57)。笔者中心通过放疗后强化化疗或TNT对32例患者施行保直肠治疗，其中29例行LE，器官保留率达到87.5%，所有患者3年DFS和OS分别为89.7%和100%⁽²⁴⁾。但必须强调一点，大部分CRT研究纳入初始人群为cT2-3N0早期直肠癌患者并非LARC病人，所以需要综合考虑LE的优缺点，期待更大的数据集，通过更长时间的随访和监测，才能了解在cCR或near-cCR患者中施行LE能否替代TME手术。

5.2. 观察&等待（W&W）

最早2004年巴西学者Habr-Gama教授提出观察等待策略，目前“国际观察等待数据库”（IW&WD）纳入共有来自15个国家的880例采用W&W策略的cCR患者⁽⁵⁸⁾，局部再生率25%，其中84%发生在随访的前2年内，所有患者的5年OS为85%，局部再生患者的5年OS为75%。OnCoRe的对照研究⁽⁵⁹⁾报告W&W组局部再生率为34%，大约95%的局部再生患者可以进行补救性TME手术，3年DFS为88%，而TME手术切除组3年DFS为78%（ $P=0.043$ ），W&W组3年无结肠造口生存率为74%，而手术切除组为47%（ $P<0.0001$ ），两组3年OS无差异。最近的一项匹配对照研究还比较了W&W组和TME手术组患者在near-cCRT后的生活质量，W&W组表现为更好的身体功能、角色功能和认知功能⁽⁶⁰⁾。总的证据表明，与手术相比，对于经过严格评估达到cCR的直肠癌患者，W&W似乎是一种可行的、安全的非手术治疗模式是对患者功能（肛门括约肌功能、性功能和膀胱排尿功能的三保留）最佳的保全策略，

但也面临着挑战:首先,目前的数据多来自非随机对照试验,没有对患者初始分期选择、CRT方案、cCR定义或随访方案进行标准化,还需要进一步开展大规模随机对照研究;其次,LARC中能达到cCR的患者比例过低(20%左右),在观察等待过程中需进行主动的、密切的监测随访,这需患者有很好的依从性,一旦发现“局部再生”,应积极给予补救性干预;再次,核心问题仍是治疗前难以准确预测获cCR患者。

5.3. LE vs. W&W

对于cCR或near-cCR患者如何选择保直肠策略仍存在争议,主张W&W的学者认为LE有较高的再手术率和相对较高的并发症发生率,而且补救性TME手术的并发症更高和预后更差导致影响保肛率;主张LE的学者认为W&W需面临密切的随访以及25%的局部再生率,存在长期带瘤生存的心理负担,cCR诊断标准苛刻,灵敏度低,而LE可以纳入near-cCR患者并可以二次评估ypT情况决定是否继续保直肠治疗。Habr-Gama等⁽⁵¹⁾报道与LE对比,W&W组患者排便障碍明显少于LE组患者,在肛门静息压力、最大收缩压力、护垫使用方面结果类似,在抑郁以及尴尬方面有相反的结果,这可能与W&W组患者长期的带瘤生存压力有关。目前大部分研究都是针对LE或W&W与TME手术的比较,保直肠策略是可行的。但很少研究在器官保留率、复发情况和近远期生存方面直接比较两种不同策略如何选择。最近的回顾性研究均是在前瞻性数据库中收集cCR和near-cCR患者,cCR患者采用W&W方案,而near-cCR伴有残余溃疡患者采用LE治疗,Al-Najami等⁽⁶¹⁾报道W&W和LE患者的器官保留率分别为95.2%和73.0%,3年DFS分别为74.9%和66.2%,Park等⁽⁶²⁾报道LE组器官保留率明显高于W&W组(100% vs. 87.5%),5年RFS分别为84.6%和69.8%。但分析两个研究报道发现Park等人的研究中,LE组推荐行补救TME的11名患者都拒绝手术,而Al-Najami等人的研究中,16名患者中只有3名接受了补救性TME手术。考虑到在cCR的判断标准、新辅助治疗方案、补救手术的适应症及完成率存在广泛的异质性,使得W&W和LE的比较研究仍需高质量证据来支持。笔者认为仍需强调两个概念,局部再生是一种假阴性的cCR,而局部复发除了与区域淋巴结转移有关,更可能与原发残余肿瘤碎片分散在肠壁深层有关,局部再生和局部复发都与初始判断cCR的准确性相关。推荐精准cCR患者可施行W&W,near-cCR患者可以施行LE,判定为ypT0者,可进入等待观察,都需要采取严格密切的随访监测,如有不良特征适时采取补救手术,并保证患者完成补救手术的依从性,才能使患者在保直肠策略治疗中获益最大。

6. 结语

最初发现CRT治疗后LARC部分患者会出现cCR这种“机会性”肿瘤完全缓解,适时提出了保直肠策略研究,逐渐进入了新辅助治疗下的计划性保直肠治疗时代。除了局部进展期直肠癌患者,特别是对于早期直肠癌患者基于器官功能保留的目的,建议只有在具有丰富经验的专门的直肠癌评估管理和多学科团队配合下,可以严格筛选入选人群,并尊重患者的个人意愿,通过TNT模式或CRT联合免

疫治疗模式去提高cCR,并对其精准判断评估,确定最佳反应间隔时间,决定具有个体化的直肠保留策略。总之,器官保留作为直肠癌治疗中一个新兴的问题,还需要更多的高质量临床研究来证实和解决更多的细节和争议问题。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢:无。

作者贡献声明:无。

参考文献

1. Habr-Gama A, Sao Juliao GP, Gama-Rodrigues J, *et al.* Baseline T Classification Predicts Early Tumor Regrowth After Nonoperative Management in Distal Rectal Cancer After Extended Neoadjuvant Chemoradiation and Initial Complete Clinical Response. *Dis Colon Rectum.* 2017;60:586-594.
2. Sanghera P, Wong DW, McConkey CC, *et al.* Chemoradiotherapy for rectal cancer: An updated analysis of factors affecting pathological response. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2008;20:176-183.
3. Fleming FJ, Monson JR. The contemporary (over)treatment of rectal cancer: The goldilocks effect. *Dis Colon Rectum.* 2014;57:403-406
4. 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. *Ann Surg.* 2004;240:711-7; discussion 17-18.
5. Paun BC, Cassie S, MacLean AR, *et al.* Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg.* 2010;251:807-818.
6. Bedrikovetski S, Dudi-Venkata NN, Kroon HM, *et al.* Outcomes of Minimally Invasive Versus Open Proctectomy for Rectal Cancer: A Propensity-Matched Analysis of Bi-National Colorectal Cancer Audit Data. *Dis Colon Rectum.* 2020;63:778-787.
7. Rodriguez-Pascual J, Nunez-Alfonso J, Ielpo B, *et al.* Watch-and-Wait policy versus robotic surgery for locally advanced rectal cancer: A cost-effectiveness study (RECCOSTE). *Surg Oncol.* 2022;41:101710.
8. Perez RO. Expert Commentary on Organ Preservation in the Treatment of Stage II and III Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2020;63:1189-1190.
9. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, Sao Juliao GP, *et al.* Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: Impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88:822-828.
10. Smith FM, Rao C, Oliva Perez R, *et al.* Avoiding radical surgery improves early survival in elderly patients with rectal cancer, demonstrating complete clinical response after neoadjuvant therapy: Results of a decision-analytic model. *Dis Colon Rectum.* 2015;58:159-171.
11. Bahadoer RR, Peeters K, Beets GL, *et al.* Watch and wait after a clinical complete response in rectal cancer patients younger than 50 years. *Br J Surg.* 2021;109:114-120.
12. Maeda K, Shibutani M, Tachimori A, *et al.* Prognostic Significance of Neoadjuvant Rectal Score and Indication for Postoperative Adjuvant Therapy in Rectal Cancer Patients After Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *In Vivo.* 2020;34:283-289.
13. Garcia-Aguilar J, Shi Q, Thomas CR, Jr, *et al.* A phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal

- cancer: Preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:384-391.
14. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, *et al.* Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): Results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1537-1546.
 15. Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, *et al.* Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): A prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:469-479.
 16. Wan J, Liu K, Zhu J, *et al.* Implications for selecting local excision in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation. *Oncotarget.* 2015;6:11714-11722.
 17. von den Grun JM, Hartmann A, Fietkau R, *et al.* Can clinicopathological parameters predict for lymph node metastases in ypT0-2 rectal carcinoma? Results of the CAO/ARO/AIO-94 and CAO/ARO/AIO-04 phase 3 trials. *Radiother Oncol.* 2018;128:557-563.
 18. Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, *et al.* Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:3873-3880.
 19. Perez RO, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, *et al.* Accuracy of positron emission tomography/computed tomography and clinical assessment in the detection of complete rectal tumor regression after neoadjuvant chemoradiation: Long-term results of a prospective trial (National Clinical Trial 00254683). *Cancer.* 2012;118:3501-3511.
 20. Rymer B, Curtis NJ, Siddiqui MR, *et al.* FDG PET/CT Can Assess the Response of Locally Advanced Rectal Cancer to Neoadjuvant Chemoradiotherapy: Evidence From Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Nucl Med.* 2016;41:371-375.
 21. Habr-Gama A, Sao Juliao GP, Perez RO. Pitfalls of transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2014;23:63-69.
 22. Marks JH, Valsdottir EB, DeNittis A, *et al.* Transanal endoscopic microsurgery for the treatment of rectal cancer: Comparison of wound complication rates with and without neoadjuvant radiation therapy. *Surg Endosc.* 2009;23:1081-1087.
 23. Sao Juliao GP, Ortega CD, Vailati BB, *et al.* Magnetic resonance imaging following neoadjuvant chemoradiation and transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2017;19:O196-O203.
 24. 黄颖, 黄胜辉 池畔, 等. 低位直肠癌强化或全程新辅助治疗后保直肠手术的疗效初探. *中华胃肠外科杂志.* 2020;23:281-288.
 25. Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, *et al.* Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg.* 2009;250:582-589.
 26. Harris DA. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer (*Br J Surg* 2013; 100: 933-939). *Br J Surg.* 2013;100:939-940.
 27. Van den Begin R, Kleijnen JP, Engels B, *et al.* Tumor volume regression during preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: A prospective observational study with weekly MRI. *Acta Oncol.* 2018;57:723-727.
 28. Perez RO, Habr-Gama A, Sao Juliao GP, *et al.* Predicting complete response to neoadjuvant CRT for distal rectal cancer using sequential PET/CT imaging. *Tech Coloproctol.* 2014;18:699-708.
 29. Habr-Gama A, Sao Juliao GP, Fernandez LM, *et al.* Achieving a Complete Clinical Response After Neoadjuvant Chemoradiation That Does Not Require Surgical Resection: It May Take Longer Than You Think! *Dis Colon Rectum.* 2019;62:802-808.
 30. Dattani M, Heald RJ, Goussous G, *et al.* Oncological and Survival Outcomes in Watch and Wait Patients With a Clinical Complete Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Ann Surg.* 2018;268:955-967.
 31. Hayden DM, Jakate S, Pinzon MC, *et al.* Tumor scatter after neoadjuvant therapy for rectal cancer: are we dealing with an invisible margin? *Dis Colon Rectum.* 2012;55:1206-1212.
 32. Perez RO, Habr-Gama A, Smith FM, *et al.* Fragmented pattern of tumor regression and lateral intramural spread may influence margin appropriateness after TEM for rectal cancer following neoadjuvant CRT. *J Surg Oncol.* 2014;109:853-858.
 33. Bettoni F, Masotti C, Habr-Gama A, *et al.* Intratumoral Genetic Heterogeneity in Rectal Cancer: Are Single Biopsies representative of the entirety of the tumor? *Ann Surg.* 2017;265:e4-e6.
 34. Chadi SA, Malcomson L, Ensor J, *et al.* Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium): An individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:825-836.
 35. Fernandez LM, Sao Juliao 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. *Lancet Oncol.* 2021;22:43-50.
 36. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, *et al.* Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: A multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:957-966.
 37. Cercek A, Roxburgh CSD, Strobom P, *et al.* Total neoadjuvant chemotherapy to facilitate delivery and tolerance of systemic chemotherapy and response in locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35:3519-3519.
 38. 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. *Lancet Oncol.* 2021;22:702-715.
 39. 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. *Lancet Oncol.* 2021;22:29-42.
 40. Jin J, Tang Y, Hu C, *et al.* Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). *J Clin Oncol.* 2022;40:1681-1692.
 41. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, *et al.* Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol.* 2022;40:2546-2556.
 42. Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B, *et al.* Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Results of the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022;8:e215445.
 43. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, *et al.* Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res.* 2014;74:5458-5468.
 44. Wang QX, Xiao BY, Cheng Y, *et al.* Anti-PD-1-based immunotherapy as curative-intent treatment in dMMR/MSI-H rectal cancer: A multicentre cohort study. *Eur J Cancer.*

- 2022;174:176-184.
45. Bando H, Tsukada Y, Inamori K, *et al.* Preoperative Chemoradiotherapy plus Nivolumab before Surgery in Patients with Microsatellite Stable and Microsatellite Instability-High Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2022;28:1136-1146.
 46. 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. *JAMA Oncol.* 2021;7:1225-1230.
 47. Shamseddine A, Zeidan YH, El Husseini Z, *et al.* Efficacy and safety-in analysis of short-course radiation followed by mFOLFOX-6 plus avelumab for locally advanced rectal adenocarcinoma. *Radiat Oncol.* 2020;15:233.
 48. Wang Y, Shen L, Wan J, *et al.* Short-course radiotherapy combined with CAPOX and Toripalimab for the total neoadjuvant therapy of locally advanced rectal cancer: A randomized, prospective, multicentre, double-arm, phase II trial (TORCH). *BMC Cancer.* 2022;22:274.
 49. Huang SH, Chi P, Lin HM, *et al.* Selecting stage ypT0-1N0 for locally advanced rectal cancer following preoperative chemoradiotherapy: Implications for potential candidates of organ-sparing management. *Colorectal Dis.* 2016;18:989-996.
 50. Perez RO, Habr-Gama A, Sao Juliao GP, *et al.* Transanal local excision for distal rectal cancer and incomplete response to neoadjuvant chemoradiation - does baseline staging matter? *Dis Colon Rectum.* 2014;57:1253-1259.
 51. Habr-Gama A, Lynn PB, Jorge JM, *et al.* Impact of Organ-Preserving Strategies on Anorectal Function in Patients with Distal Rectal Cancer Following Neoadjuvant Chemoradiation. *Dis Colon Rectum.* 2016;59:264-269.
 52. Perez RO, Habr-Gama A, Sao Juliao GP, *et al.* Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) Following Neoadjuvant Chemoradiation for Rectal Cancer: Outcomes of Salvage Resection for Local Recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:1143-1148.
 53. Smith FM, Ahad A, Perez RO, *et al.* Local Excision Techniques for Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy: What Are We Doing? *Dis Colon Rectum.* 2017;60:228-239.
 54. Perez RO, Habr-Gama A, Sao Juliao GP, *et al.* Transanal endoscopic microsurgery for residual rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy is associated with significant immediate pain and hospital readmission rates. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:545-551.
 55. Hompes R, McDonald R, Buskens C, *et al.* Completion surgery following transanal endoscopic microsurgery: assessment of quality and short- and long-term outcome. *Colorectal Dis.* 2013;15:e576-581.
 56. Ortega CD, Perez RO. Role of magnetic resonance imaging in organ-preserving strategies for the management of patients with rectal cancer. *Insights Imaging.* 2019;10:59.
 57. Stijns RCH, de Graaf EJR, Punt CJA, *et al.* Long-term Oncological and Functional Outcomes of Chemoradiotherapy Followed by Organ-Sparing Transanal Endoscopic Microsurgery for Distal Rectal Cancer: The CARTS Study. *JAMA Surg.* 2019;154:47-54.
 58. 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. *Lancet.* 2018;391:2537-2545.
 59. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, *et al.* Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): A propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17:174-183.
 60. Hupkens BJP, Martens MH, Stoot JH, *et al.* Quality of Life in Rectal Cancer Patients After Chemoradiation: Watch-and-Wait Policy Versus Standard Resection - A Matched-Controlled Study. *Dis Colon Rectum.* 2017;60:1032-1040.
 61. Al-Najami I, Jones HJ, Dickson EA, *et al.* Rectal cancer: Watch-and-wait and continuing the rectal-preserving strategy with local excision for incomplete response or limited regrowth. *Surg Oncol.* 2021;37:101574.
 62. Park IJ, Lee JL, Yoon YS, *et al.* Oncologic Outcomes of Organ Preserving Approaches in Patients With Rectal Cancer Treated With Preoperative Chemoradiotherapy. *Ann Coloproctol.* 2019;35:65-71.
 63. Habr-Gama A, Perez R, Proscurshim I, *et al.* Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2010;19:829-845.
 64. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, *et al.* Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:4633-4640.
 65. Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ, *et al.* Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma: A phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management. *BMC Cancer.* 2015;15:767.
 66. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, *et al.* Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28:iv22-iv40.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 王洋洋, 陈致奋, 黄颖. 直肠癌新辅助治疗新时代下保直肠策略研究进展. *医学新视角.* 2024;1(1):45-51. doi:10.5582/npjm.2023.01229
- Yangyang Wang, Zhifen Chen, Ying Huang. Advances in research on rectal preservation strategies in the new era of neoadjuvant treatment for rectal cancer. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(1):45-51. doi:10.5582/npjm.2023.01229