

直肠癌新辅助治疗后等待观察策略中国专家共识 (2024版)

中国直肠癌新辅助治疗后等待观察数据库研究协作组, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 中国医师协会结直肠肿瘤医师专业委员会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 中国医师协会外科医师分会结直肠医师工作组

【摘要】 近年国内外数据均证实,对新辅助治疗后达到临床完全缓解(cCR)的患者采用等待观察策略,具有很好的安全性和有效性。等待观察及部分患者采取的局部切除可实现患者器官保留,提高生活质量。自《直肠癌新辅助治疗后等待观察策略专家共识(2020版)》发布以来,在直肠癌治疗领域引起了医务人员和患者的广泛关注。近年来,直肠癌新辅助治疗后cCR比例进一步提高。虽然等待观察策略相关数据在逐步积累,但实施过程中在终点指标、风险获益、适用人群、评效标准和时机、随访和补救方法以及疗效提高策略等方面,仍存在不同的意见。这与考量的角度、实践经验以及研究证据等有关,将对等待观察策略的稳步推进有所影响。鉴于此,中国直肠癌新辅助治疗后等待观察数据库研究协作组联合中华医学会外科学分会结直肠外科学组、中国医师协会结直肠肿瘤医师专业委员会、中国抗癌协会大肠癌专业委员会和中国医师协会外科医师分会结直肠医师工作组及相关专家,在2020版共识基础上,根据列出的直肠癌等待观察和器官保留实践中的关键问题,通过文献证据、循证医学证据级别和专家意见,讨论更新形成了2024版共识,为未来此项工作的开展提供思路和借鉴。

【关键词】 直肠肿瘤; 新辅助治疗; 临床完全缓解; 病理完全缓解; 等待观察策略; 局部切除; 器官保留

Chinese expert consensus on the watch and wait strategy in rectal cancer patients after neoadjuvant treatment (2024 version)

Chinese Watch & Wait Database Research Cooperation Group (CWWD), Chinese Society of Colorectal Surgery, Chinese Medical Association, Colorectal Cancer Physician Specialty Committee, Colorectal Cancer Committee, Chinese Anti-Cancer Association, Colorectal Surgeon Working Group, Medical Doctor Association

Corresponding authors: Wu Aiwen, E-mail:wuaw@sina.com; Zhang Zhongtao, E-mail:zhangzht@medmail.com.cn; Wang Xishan, E-mail:wxshan1208@126.com

【Abstract】 In recent years, domestic and foreign data have demonstrated that the watch and wait strategy has good safety and efficacy for patients who achieve clinical complete response (cCR) after neoadjuvant therapy. Watch and wait strategy and local resection in selective patients can achieve organ preservation and improve the quality of life. Since the release of the *Expert Consensus on Watch and Wait*

利益申明: 本文首次发表在《中华胃肠外科杂志》2024年27卷4期,第301-315页,DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240227-00075。征得《中华胃肠外科杂志》同意后在本刊二次发表。

基金项目: 国家重点研发计划(2021YFF1201100); 国家自然科学基金(82173156); 北京市医院管理中心重点医学专业扬帆计划(ZYLX202116); 北京市医院管理中心临床医学发展专项(ZLRK202327); 北京大学肿瘤医院科学基金项目(PY202317); 首都临床特色诊疗技术研究及转化应用(Z221100007422030)

通信作者: 武爱文, E-mail: wuaw@sina.com; 张忠涛, E-mail: zhangzht@medmail.com.cn; 王锡山, E-mail: wxshan1208@126.com

Strategy Following Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer (2020 version), it has attracted widespread attention from medical professionals and patients in the field of rectal cancer treatment. In recent years, the proportion of cCR after neoadjuvant therapy has further increased, and the relevant data of observation strategy has gradually accumulated. However, there are still different opinions on issues such as outcome parameters, risks and benefits, eligible population, re-evaluation criteria and timing, follow-up and salvage methods, and strategies to improve efficacy. Though it can be explained by the various viewpoints, experiences, and evidences, it objectively hinders the development of watch and wait strategy. Therefore, the Chinese Watch and Wait Database Research Collaboration Group (CWWD), together with Chinese Society of Colorectal Surgery, Chinese Medical Association; Colorectal Cancer Physician Specialty Committee, Chinese Medical Doctor Association; Colorectal Cancer Committee, Chinese Anti-Cancer Association; Colorectal Surgeon Working Group, Medical Doctor Association and relevant experts has updated consensus into the 2024 version. This consensus lists the key issues in the practice of watch and wait for rectal cancer, marks the level of evidence and expert opinions through literature review and expert opinion, and exposes the unresolved problems to provide thoughts and solutions for future work in this area.

【Key words】 Rectal neoplasms; Neoadjuvant therapy; Clinical complete response; Pathological complete response; Watch and wait strategy; Local resection; Organ preservation

新辅助治疗是局部进展期直肠癌的标准治疗方式^[1]。新辅助治疗联合全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)的术后并发症包括吻合口漏、泌尿系统功能障碍和性功能障碍及前切除综合征等,其发生率可达40%左右,部分患者还可能面临着临时性造口永久化的风险^[2-6]。新辅助治疗后接受TME的患者中,有15%~38%的病理标本中没有肿瘤细胞残留,即为病理完全缓解(pathological complete response, ypCR), ypCR患者的5年总生存率在90%左右,预后极佳^[7-10]。

对新辅助治疗后达到临床完全缓解(clinical complete response, cCR)的患者群体,等待观察(watch and wait, W&W)策略的安全性和有效性已在多项研究中得到了验证^[11-13]。W&W策略可在不降低肿瘤学疗效的前提下,减少不必要的手术创伤和风险,大幅提高患者生活质量。此外,新辅助治疗降期后实施局部切除可使部分患者获得R0切除,达到保留器官和直肠反射弧的效果^[14]。直肠癌的器官保留率(organ preservation rate, OPR)也已成为前瞻性研究和临床实践中重要的治疗终点和评价指标。

《直肠癌新辅助治疗后等待观察策略专家共识(2020版)》发布至今,得到了直肠治疗领域医务人员及患者的广泛关注。近年来,相关研究结果陆续发布。鉴于此,我们组织在此领域经验丰富的专家,共同对此共识进行更新,以期稳步推进开展此治疗模式奠定基础。

本共识架构为首先提出直肠癌W&W策略和

器官保留(organ preservation, OP)实践中的关键问题,在文献证据和专家意见的基础上,列出循证医学证据级别和专家推荐意见,并对少数悬而未决的问题进行了简述。本共识的证据等级和推荐等级见表1^[15]。

表1 证据等级及推荐等级^[15]

| 证据等级 | |
|------|---|
| I a | 来自随机对照研究的 Meta 分析文献 |
| I b | 至少来自 1 个随机对照研究 |
| II a | 至少来自 1 个设计严谨的非随机对照研究 |
| II b | 至少来自 1 个设计严谨的试验性研究 |
| III | 至少来自 1 个设计良好的非试验性描述研究,如相关性分析研究、比较性分析研究或病例报告 |
| IV | 来自专家委员会的报告或权威专家的经验 |
| 推荐等级 | |
| A | 有良好和连贯的科学证据支持(有随机对照研究支持,如 I 级证据) |
| B | 有限的或不连贯的文献的支持(缺乏随机性的研究,如 II 或 III 级证据) |
| C | 主要根据专家共识(如 IV 级证据) |

一、W&W 策略中的重要概念

1. 临床完全缓解(cCR): cCR 是指新辅助治疗后未发现原发灶和区域淋巴结有肿瘤残留证据(yield clinical T₀N₀, ycT₀N₀)的状态。cCR 的诊断依赖于所采用的检查手段。目前较为公认的临床诊断手段包括直肠指检、内镜、直肠核磁(T2WI/DWI)、病理活检、胸腹盆 CT、直肠超声和血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平等。新

辅助治疗后肿瘤退缩良好、但尚未达到严格 cCR 标准者,可认为近 cCR(near-cCR)。(证据等级:Ⅲ,推荐等级:C级,专家组同意率:90.32%)

2.器官保留(OP)策略:OP策略是通过 W&W 或局部切除等手段,对原发灶实施有效的局部治疗,成功保留直肠器官及功能的策略。满足以下条件可判定为成功的 OP:①接受 W&W 且局部未发生再生;②接受局部切除,获得阴性切缘且无局部复发;③免除 TME,保留有功能的直肠反射弧;④无确切的局部肿瘤残留证据;⑤自接受新辅助治疗开始随访时间至少 3 年;⑥没有永久性造口,或未闭合的临时性造口。(证据等级:Ⅲ,推荐等级:C级,专家组同意率:90.32%)

3.等待观察(W&W)策略:W&W 策略是对新辅助治疗后原发病灶达到 cCR 的直肠癌患者,通过密切的随访观察,使其免除手术的策略。对局部进展期直肠癌,以肿瘤降期为主要目标,进行新辅助治疗,对获得 cCR 的患者实施 W&W 策略,定义为偶得性等待观察(accidental W&W);以 OP 为目标,进行新辅助治疗,对获得 cCR 的患者实施 W&W 策略,定义为主动性等待观察(intentional W&W)。(证据等级:Ⅲ,推荐等级:C级,专家组同意率:93.55%)

4.肿瘤局部再生和局部复发:肿瘤局部再生是指新辅助治疗后接受 W&W 的过程中,肠壁原病灶区域或系膜淋巴结再次进展;局部复发系指患者接受根治性 TME 或局部切除后,肠壁或真骨盆内再次发现肿瘤。(证据等级:Ⅲ,推荐等级:C级,专家组同意率:88.71%)

5.OP 策略相关肿瘤学评价指标:①无造口生存(stoma-free survival,SFS)时间系指自诊断直肠癌开始至接受永久性造口手术(含因各种原因无法还纳的转流性造口)、死亡或随访结束的时间间隔。②无肿瘤再生的无病生存(non-regrowth disease free survival, NR-DFS)时间,自诊断直肠癌开始至发生患者死亡、盆腔局部复发、远处转移或随访结束等事件的时间间隔。NR-DFS 定义中,可根治性切除补救的局部再生,不被视为阳性事件。③肿瘤特异性生存(cancer specific survival, CSS)时间系指自诊断直肠癌开始到患者因直肠癌疾病死亡或随访结束的时间。④总生存(overall survival, OS)时间系指自诊断直肠癌开始到患者死亡或随访结束的时间。⑤无远处转移的生存(metastasis-

free survival, MFS)时间,自诊断直肠癌开始至发生患者死亡、远处转移或随访结束等事件的时间间隔。(证据等级:Ⅲ,推荐等级:C级,专家组同意率:88.71%)

二、W&W 策略对直肠癌患者的收益和风险

新辅助治疗后评效为 cCR 的直肠癌患者,选择 W&W 策略的远期预后总体较好。出现远处转移的风险略有增高,主要发生于局部再生者。

推荐意见 1:W&W 策略的获益包括:保留直肠反射弧、保留直肠及肛门的器官功能、避免手术损伤和并发症风险,从而提高直肠癌患者远期生活质量和重返社会的能力。(证据等级:Ⅲ,推荐等级:B级,专家组赞同率:100%)

推荐意见 2:W&W 策略的风险包括:在 W&W 周期内,存在局部再生以及发生远处转移的风险、部分患者出现放疗相关的远期不良反应等;W&W 期间患者需密切随访,可能增加患者经济及心理负担。(证据等级:Ⅲ,推荐等级:B级,专家组赞同率:95.16%)

循证医学证据:W&W 策略的肿瘤学结局在国际范围内一致性较高,见附件中的附表 1 和附表 2。研究显示,在达到 cCR 后 3 年内,局部再生的风险似乎最高,在 25%~38%,此后局部再生的风险低于 5%,cCR 在随访期间持续稳定,达到 cCR 并采用 W&W 策略患者发生远处转移的风险会略有增高(0~3.2%)^[16]。总体而言,新辅助治疗后评效为 cCR 的直肠癌患者选择 W&W 策略,可行性及安全性较好,远期预后与根治性手术后达 ypCR 的患者相近^[14,17-19]。

三、开展 W&W 策略的条件和直肠癌适用人群

推荐意见 3:开展 W&W 的临床中心需满足以下条件:①拥有包括外科、内科、放疗科、影像科、消化内镜和病理科等科室的肿瘤多学科诊疗团队;②有专业医生和团队密切随访患者;③能够与患者充分沟通和知情同意,做到医患共决策。(证据等级:Ⅲ,推荐等级:B级,专家组赞同率:91.94%)

推荐意见 4:对治疗后原发病灶达到 cCR 的局部进展期直肠癌患者,可考虑采用 W&W 策略;对评效为 near-cCR、无明确病理学肿瘤残留

证据者,如患者有强烈保肛意愿、手术保肛技术难度较大,或手术对患者生活质量影响较大者,可在患者及家属充分知情的前提下,谨慎施行 W&W 策略并密切随访。(证据等级:III,推荐等级:B级,专家组赞同率:88.71%)

推荐意见 5: 不建议开展 W&W 策略的患者因素包括:①局部复发风险较高的直肠癌;②无法耐受新辅助治疗;③对 W&W 存在疑虑或无法接受 W&W 相关风险;④依从性差而不能接受密切随访者。(证据等级:IV,推荐等级:C级,专家组赞同率:83.87%)

循证医学证据:国内外主要指南针对 W&W 策略开展条件的建议见附件中的附表 3。

局部复发的高风险因素主要包括病理学特征和直肠核磁特征。研究提示,肿瘤局部再生率与 T 分期密切相关;影像学 N 分期与局部再生无明确相关性;病理为黏液腺癌和印戒细胞癌的预后较差^[20-21]。

采用 W&W 策略相比于接受 TME 或经肛局部切除手术发生低位前切除综合征(low anterior resection syndrome, LARS)的风险明显降低^[22-23]。因此,对于新辅助治疗后达到 cCR、但预估 TME 术后重度 LARS 发生概率较高的直肠癌患者,采用 W&W 策略可能受益更多。

四、直肠癌新辅助治疗后的临床评估

推荐意见 6: 建议通过直肠指检、内镜、直肠核磁(T2WI/DWI)结合病理活检、CEA、经直肠超声、胸腹盆 MR 和 CT 以及 PET-CT 等综合判断患者是否达到 cCR 或 near-cCR,但目前尚无准确而统一的诊断标准。(证据等级:IV,推荐等级:C级,专家组赞同率:91.94%)

循证医学证据:合理的 cCR 诊断标准、严格的病例纳入及密切随访是直肠癌患者接受 W&W 策略的安全保障。明确有肿瘤残留者,不建议采用 W&W 策略。目前国际上尚无准确、统一的 cCR 诊断标准。cCR 的评估准确性与评估手段及时机密切相关。现有评估手段一般包括直肠指检、结肠镜、病理活检、MRI、直肠超声、血清 CEA 水平、胸腹 CT 和 PET-CT 等。现有研究及指南推荐的常用评估手段见附件中的附表 4。

值得关注的是,目前制定的 cCR 标准并不能准确预测 pCR。研究报道显示,有 27% 的 cCR 患者的病理结果显示存在残留肿瘤细胞^[24]。pCR 的直肠癌组织标本中也有相当一部分不符合 cCR 标准^[25];内镜检查提示黏膜异常,其中包括黏膜微小缺损、浅黏膜溃疡和黏膜纠集等,而这些改变目前部分被纪念斯隆-凯特琳癌症中心(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC)标准纳入 near-cCR 标准中^[17]。本文结合文献及专家经验,提出 CWWD 标准,作为后续参考及改进的模板,见表 2。

对于 pCR 预测因素的研究在国际上已广泛开展,包括核磁肿瘤退缩分级(MRI tumor regression grade, mrTRG)以及微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)、分子标志物等有望成为新的 pCR 预测因素^[26-27]。未来,联合 cCR 临床标准及上述 pCR 预测因素筛选 W&W 优势人群的模式有望使患者获益。

五、直肠癌新辅助治疗后的评估时机

推荐意见 7: 评估时间应结合治疗目标、肿瘤基线特征、新辅助治疗方案、疾病控制风险、补救治疗难度及患者意愿等综合考量,以避免过度治

表 2 直肠癌新辅助治疗临床评效分级(CWWD 标准,2024 版)

| 检查项目 | 临床完全缓解 | 近临床完全缓解 | 肿瘤残留 |
|--------------------------------|----------------------|------------------------|-------------------------|
| 直肠指检——必选 | 正常 | 黏膜轻度异常 | 可触及明显肿瘤结节 |
| 直肠 MR——必选(mrTRG ^a) | mrTRG 1 | mrTRG 1~2 | mrTRG 3~5 |
| 内镜——必选(黏膜形态) | 接近正常 ^b | 轻度异常 ^c | 可见肿瘤 |
| ——可选(黏膜活检) | 活检无肿瘤残留 ^d | 黏膜活检无肿瘤残留 ^e | 黏膜活检可见肿瘤残留 ^e |
| 经直肠穿刺活检——可选 | — | 未见肿瘤残留 ^e | — |
| 血清癌胚抗原——可选 | 正常 ^e | 正常 | 正常或升高 |

注:^amrTRG,核磁肿瘤退缩分级,参照 Mandard 标准;^b直肠黏膜可见扁平白色瘢痕、新生毛细血管、无溃疡、无结节;^c直肠黏膜不规则或其他较小的黏膜异常、瘢痕伴持续黏膜红斑、浅溃疡、黏膜可见小结节;^d为非必需项目;^e为必需项目;“—”示无内容。

疗或过度等待。(证据等级:IV,推荐等级:C级,专家组赞同率:96.77%)

推荐意见 8:推荐采用动态梯度评估策略,评估达到 cCR 者不建议继续强化治疗;未达到 cCR 者可继续巩固治疗,可在新辅助治疗完全结束后进行第 2 次评估,通常不建议新辅助治疗时间超过 24 周。超过 24 周仍考虑肿瘤残留者,建议病理活检,确认肿瘤残留后及早行 TME;如果病理活检阴性,建议与患者及家属充分沟通协商决定。(证据等级:IV,推荐等级:C级,专家组赞同率:88.71%)

推荐意见 9:对于错配修复完整(mismatch repair proficiency, pMMR)/微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)类型的直肠癌,新辅助治疗方案除部分采用单纯化疗外,多以放疗为主;错配修复缺失(mismatch repair deficiency, dMMR)/微卫星高度不稳定(microsatellite instability high, MSI-H)直肠癌可考虑免疫检查点抑制剂单药治疗。无论采用何种新辅助治疗方案,通常初次评估时间宜在治疗后 12 周内完成。建议传统长程放疗结束后 8~12 周、短程放疗联合巩固治疗或单纯药物治疗结束后 4 周作为初次评估时间。(证据等级:IV,推荐等级:C级,专家组赞同率:90.32%)

循证医学证据:目前,W&W 策略中进行 cCR 评估的最佳时间仍存在争议。对肿瘤治疗反应评估的时机受到肿瘤的初始分期、生物学特征、治疗持续时间和治疗强度以及评估手段等诸多因素影响。国内外主要指南和专家共识针对新辅助治疗后评估时间的建议见附件的附表 5。

考虑到治疗方式对评估结果的影响,建议放疗后至少 4 周、化疗结束后至少 2~4 周进行,过早评估会影响评估的准确性。

建议采用序贯评估策略,放疗后 4~6 周进行评估,如 cCR 可考虑 W&W,如退缩明显或达 near-cCR,可巩固治疗或观察到 12~16 周再行评估。肿瘤对于放疗的反应具有时间依赖性,随着等待间隔时间的延长,完全缓解(complete response, CR)的发生率将更高,到放疗结束 12 周时达到平台期^[28]。有研究报道,在放化疗后 8~10 周评估为 near-cCR 的患者,在 12 周后再次评估时,有 90% 可以达到 cCR^[29]。

对于保肛意愿强烈、使用强化新辅助方案(如

多周期巩固化疗)、接受过近距离放疗等治疗的患者,可以酌情延长 W&W 评估时间至放疗后 16~24 周^[30-31]。OPERA 研究采用 5 周的长程同步放化疗结束后 2 周进行 4 周的原发灶近距离加量治疗(90 Gy/3 f)模式,分别在治疗开始 14、20 和 24 周(即近距离治疗结束后 3、9 和 13 周)进行了评估,以 24 周的结果作为最佳疗效^[32]。如果在 16~24 周评估仍不除外肿瘤残留,建议及早进行 TME。

六、直肠癌新辅助治疗后 W&W 的随访策略

推荐意见 10:建议两年内每 2~3 个月随访 1 次;随访超过两年的患者,可酌情考虑延长随访间隔到 6 个月。评估为 near-cCR 的患者接受 W&W 策略应适当缩短随访间隔。(证据等级:IV,推荐等级:C级,专家组赞同率:87.10%)

推荐意见 11:随访过程中应关注原发肿瘤的再生和远处转移情况。(证据等级:III,推荐等级:B级,专家组赞同率:98.39%)

循证医学证据:随访是接受 W&W 患者所必需的环节,但高密度的随访增加医疗费用,也会降低患者的依从性。结合国内外 W&W 的随访经验,建议前 3 年内每 2~3 个月进行 1 次直肠指检,4~5 年时每 6 个月 1 次;两年内每 3 个月进行 1 次 CEA 和 CA19-9 检测,3~5 年内每 6 个月进行 1 次;1 年内每 3 个月进行 1 次直肠核磁和肠镜检查,2~3 年内每 6 个月进行 1 次,4~5 年时每 12 个月 1 次;3 年内每 6 个月进行 1 次胸腹 CT 检查,4~5 年时每 12 个月 1 次。见表 3 和图 1。如在随访过程中发现可疑情况未能定性,需酌情增加随访频率。

国际等待观察数据库(International Watch & Wait Database, IWWD)对于 880 例 cCR 患者的长期随访结果显示:25.2% 的患者出现了局部再生,8.0% 的患者出现远处转移,88.0% 的新辅助治疗后局部再生发生在治疗后的两年内,其中 97.0% 位于肠壁上^[14]。另外一项针对 304 例 cCR 患者进行 W&W 的随访结果显示,98% 的局部再生发生在最初的两年内,其中 84% 仅位于肠壁,6% 仅位于区域淋巴结,10% 同时存在肠壁和淋巴结复发;64% 的局部再生在 MRI 或肠镜上均可发现,24% 仅在肠镜上可以发现,12% 仅通过 MRI 可以发现^[33]。基于以上证据,可随 cCR 诊断后的等待时间延长而逐步降低随访频率。

表3 新辅助治疗后评估为临床完全缓解(cCR)或近临床完全缓解(near-cCR)患者的随访计划(月)

| 复查项目 | 第1年 | | | | 第2年 | | | | 第3年 | | | | 第4年 | | 第5年 | |
|-------------------------|-----|---|---|----|-----|----|----|----|-----|----|----|----|-----|----|-----|----|
| | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 |
| 直肠指诊 | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ |
| CEA/CA19-9 ^a | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ | √ | — | √ | — | √ | √ | √ | √ | √ |
| 直肠MRI ^b | √ | √ | √ | √ | — | √ | — | √ | — | √ | — | √ | — | √ | — | √ |
| 结肠镜+/-活检 | √ | √ | √ | √ | — | √ | — | √ | — | √ | — | √ | — | √ | — | √ |
| 胸腹盆CT | — | √ | — | √ | — | √ | — | √ | — | √ | — | √ | — | √ | — | √ |

注: ^aCEA 为癌胚抗原, CA19-9 为糖类抗原 19-9; ^b 无法行直肠 MRI 采用经直肠超声; “—” 示无内容。

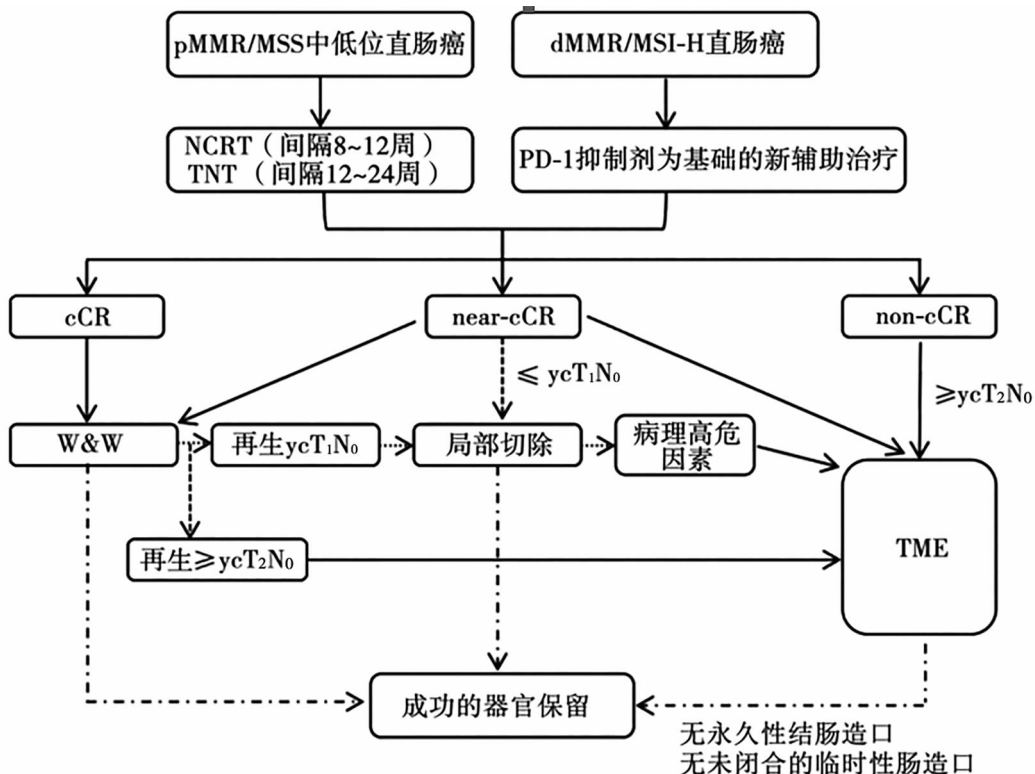


图1 直肠癌患者接受等待观察(W&W)策略流程图

注: pMMR, 错配修复完整; MSS, 微卫星稳定; dMMR, 错配修复缺失; MSI-H, 微卫星高度不稳定; NCRT, 新辅助放疗; TNT, 全程新辅助治疗; cCR, 临床完全缓解; near-cCR, 近临床完全缓解; non-cCR, 未达临床完全缓解; TME: 全直肠系膜切除术。

七、新辅助治疗后 cCR 或 near-cCR 直肠癌的局部切除

推荐意见 12: 治疗后分期为 ycT₁N₀M₀、保肛困难或器官保留意愿强烈的患者, 可选择行局部切除术。(证据等级: III, 推荐等级: B 级, 专家组赞同率: 96.77%)

推荐意见 13: 经评估 TME 可保肛的患者, 需谨慎选择局部切除术。(证据等级: III, 推荐等级: B 级, 专家组赞同率: 95.16%)

推荐意见 14: 接受局部切除术的患者应重新被纳入 W&W 随访计划, 进行严密随访。(证据等

级: IV, 推荐等级: C 级, 专家组赞同率: 98.39%)

推荐意见 15: 对接受局部切除术存在以下高危因素的患者, 建议行补救性 TME: ypT 分期 ≥ T₂, 伴有低分化腺癌、印戒细胞癌、黏液腺癌成分、脉管癌栓、神经浸润和肿瘤出芽者, 或切缘阳性者。(证据等级: IV, 推荐等级: C 级, 专家组赞同率: 93.55%)

循证医学证据: 局部切除术与 W&W 策略具有保留器官功能、避免根治性手术的优点, 肿瘤学安全性较好。附表 6 中列出了目前有关 TME 对比局部切除的临床研究。不同之处在于, 局部切除术

仍会带来手术的风险及相关并发症,术后瘢痕会显著增加补救性TME的并发症发生率。局部切除的手术方式、切缘确定、术后康复及随访等更为困难。因此,在有潜在保肛可能的患者中需要充分权衡利弊,谨慎选择局部切除^[34]。Hayden等^[35]发现,肿瘤局部再生患者中近半数的再生肿瘤位于溃疡边界以外,或者位于肌层,被覆正常肠黏膜。Habr-Gama等^[36]发现,新辅助治疗后有37%的肿瘤出现岛状残留,53%的肿瘤退缩后残留在正常黏膜的下方。所以,局部切除的切缘需要充分考虑到原肿瘤的直径和边界。

对于near-cCR患者或cCR出现再生的部分患者,局部切除提供了诊断或器官保留的机会。新辅助治疗后残余病变随访后仍未消失,活检阴性不能排除残留肿瘤,这造成一定的诊治困难。对于部分cCR及near-cCR患者,随访期间在原瘢痕区域可以出现腺瘤样改变,活检提示低级别或高级别腺瘤病变,未见浸润癌,诊断学局部切除可以提供明确的答案^[37]。对于near-cCR患者、新辅助治疗反应较好者及局部再生分期<ycT₂N₀管腔内再生者,肿瘤局部切除术可作为治疗选择之一。局部切除的手术方式包括经肛微创局部肿物切除术(transanal minimally invasive surgery, TAMIS)、经肛内镜显微手术(transanal endoscopic microsurgery, TEM)、经肛直肠肿瘤切除术(transanal excision, TAE)等。局部切除术后的病理评估非常重要,建议切缘阳性或存在病理高危因素的患者接受补救性TME。见附件的附表6。

八、局部再生和远处转移的治疗原则

推荐意见 16:对于W&W过程中出现肿瘤局部再生的患者,TME是标准的治疗方案。(证据等级:II a,推荐等级:B级,专家组赞同率:98.39%)

推荐意见 17:随访中肿瘤局部再生判断为分期ycT₁N₀、保肛意愿特别强烈且保肛困难者,慎重选择局部切除术。(证据等级:IV,推荐等级:C级,专家组赞同率:96.77%)

推荐意见 18:局部再生患者远处转移风险较高,经MDT讨论决定是否接受辅助化疗。(证据等级:IV,推荐等级:C级,专家组赞同率:95.16%)

推荐意见 19:远处转移的处理参考相关指南。(证据等级:IA,推荐等级:A级,专家组赞同

率:96.77%)

循证医学证据:从IWWD报告的数据看,90%以上的局部再生发生在肠壁内,5.5%单纯出现在区域淋巴结,合并发生者不足2%。出现局部再生者远处转移发生率增高(36%比1%)^[14]。对局部再生患者应该进行全面评估,了解区域淋巴结及远处脏器的转移情况。TME联合术后辅助治疗是标准的治疗方案。

另外一项对304例cCR患者进行W&W的随访结果提示,64%的局部再生在MRI或肠镜上均可发现,24%仅在肠镜上可以发现,12%仅通过MRI可以发现^[22]。出现再生的患者要警惕远处转移的发生。

九、如何提高新辅助治疗后完全缓解的比例

推荐意见 20:应基于患者对器官保留的意愿,与患者充分沟通后,确定合适的治疗方案;需要充分考虑并告知患者,强化治疗无法达到cCR可能性及相关的不良反应。(证据等级:IV,推荐等级:C级,专家组赞同率:98.39%)

推荐意见 21:对初诊患者常规行MMR或MS状态检测,对dMMR/MSI-H直肠癌患者,可通过单纯或联合免疫检查点抑制剂获得较高的cCR比例。(证据等级:III,推荐等级:B级,专家组赞同率:100%)

推荐意见 22:对pMMR/MSS直肠癌患者,通过筛选相对早期的患者、采用全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)、延长评效间期、利用外照射推量或内照射手段、放疗联合化疗或免疫检查点抑制剂以及局部切除等方式,有望提高cCR和器官保留的比例。(证据等级:III,推荐等级:B级,专家组赞同率:90.32%)

循证医学证据:目前研究显示,临床分期更早、分化程度较高的直肠癌患者,接受新辅助治疗后的CR率相对更高。大多数研究均提示,TNT模式具有提高CR率或DFS方面的优势。从总体的分类上来说,TNT包括诱导化疗+短程放疗(或长程同步放化疗)和短程放疗(或长程同步放化疗)+巩固化疗两种模式^[38-44]。但分期较早的患者如不能达到cCR,则仍将面临放化疗不良反应、发生手术并发症和无法保留肛门括约肌等后果。

放疗剂量的提升:外照射放疗可以进行原发灶同步补量或序贯补量,近距离治疗技术包括接触性

X线近距离治疗(contact X-ray brachytherapy, CXB)和高剂量率直肠腔内后装补量(high-dose rate endorectal brachytherapy, HDREBT)。大多数外照射放疗补量将直肠原发灶剂量由45.0~50.4 Gy提升至52~65 Gy, 获得了较高的CR率(23.9%~86.0%)^[45-49]。但应关注器官功能和迟发性直肠出血的问题。

放疗联合免疫治疗: 放疗可能会通过诱导肿瘤细胞的免疫原性死亡、促进炎症因子释放、促进抗肿瘤T细胞的活化、增加肿瘤浸润淋巴细胞和诱导肿瘤组织中PD-L1表达的上调等机制, 增强免疫治疗的疗效^[50-52]。目前, 已有不少II期研究探索了放疗与免疫治疗在直肠癌新辅助治疗中的联合应用。但总体样本量偏小, 其CR率波动范围较大(22%~58%)。免疫治疗与放疗联合的最佳模式、免疫治疗的周期数以及远期预后结果尚不明确。

延长W&W时间: 既往指南推荐, 短程放疗结束1周内进行手术, 长程放化疗结束5~12周进行手术; 目前, 已有多项研究提示, 延长放疗结束至复查评效的时间, cCR及pCR率更高; 尤其是采用强化新辅助方案(如多周期巩固化疗)、接受近距离放疗等治疗的患者, 可以酌情延长W&W评估时间至16~24周, 以提高肿瘤退缩和OPR^[30,53-54]。

dMMR/MSI-H直肠癌患者术前免疫新辅助治疗可以带来极高的cCR率(75%~100%)^[55-57]。免疫治疗后达到cCR的直肠癌, 可考虑免除放化疗及手术治疗, 实现器官功能保全和长期治愈的目的。

十、展望

直肠癌新辅助治疗后W&W策略已然成为直肠癌不可忽视的治疗选择之一, 其重要性和必要性将随着新辅助治疗后pCR比例的增高逐步显现。从现有数据中不难看出, W&W对患者生活质量的改善效果明显, 且未显著影响患者的肿瘤学结局。值得注意的是, 目前应特别需要提高患者的随访质量, 及时发现及补救W&W过程中可能出现的局部再生和远处转移。专业人员、患者及家属等社会支持力量均应充分认识到W&W的获益和风险, 以便提高随访依从性, 保障治疗结局。

可以预期, 未来几年内直肠癌新辅助治疗后W&W比例将逐步提高; 以W&W为代表的OP理念将从低位直肠癌扩展到全部直肠癌乃至结肠癌; 同时, 需要警惕盲目开展W&W会带来局部病

灶显著进展、联合脏器切除增多的可能, 以及结局不佳案例可能引发的伦理及法律风险。

为此, 需要规范新辅助治疗后的评估, 建立完善W&W多学科团队, 认真落实医患沟通共决策的理念, 建立专门团队提高患者定期随访完成度。提高CR评估的准确度、筛选获益或难以获益人群、研究精准化新辅助治疗策略、完善随访监测及补救治疗体系是现阶段重要的研究方向和抓手。新辅助治疗方式的多样化、尤其是免疫治疗的加入, 将带来pCR率的显著提高, 其治疗策略、评估手段、随访策略和复发模式或将有别于传统放化疗; 人群的筛选和监测将不再单纯依靠传统的影像评估技术, ctDNA等为代表的液态活检技术将发挥更多的作用; 肿瘤细胞命运受环境影响, 未来以肿瘤微环境为代表的相关成果必将逐步进入临床应用。

《直肠癌新辅助治疗后等待观察策略中国专家共识(2024版)》编审成员(按姓氏拼音首字母排序)

编写组成员: 韩加刚(首都医科大学北京朝阳医院)、林国乐(北京协和医院)、孙应实(北京大学肿瘤医院)、王林(北京大学肿瘤医院)、王维虎(北京大学肿瘤医院)、武爱文(北京大学肿瘤医院)、姚宏伟(首都医科大学附属北京友谊医院)

审阅组成员: 卜建红(中华胃肠外科杂志编辑部)、蔡勇(北京大学肿瘤医院)、池畔(福建医科大学附属协和医院)、邓海军(南方医科大学南方医院)、丁培荣(中山大学肿瘤防治中心)、高春芳(联勤保障部队第九八九医院)、高远红(中山大学肿瘤防治中心)、韩加刚(首都医科大学北京朝阳医院)、季福建(吉林大学中日联谊医院)、贾文焯(北京医院)、金晶(中国医学科学院肿瘤医院)、鞠海星(浙江省肿瘤医院)、李军(浙江大学医学院附属第二医院)、李士杰(北京大学肿瘤医院)、李心翔(复旦大学肿瘤医院)、李永恒(北京大学肿瘤医院)、李云峰(云南省肿瘤医院)、李忠武(北京大学肿瘤医院)、林国乐(北京协和医院)、刘革(大连医科大学附属第一医院)、刘骞(中国医学科学院肿瘤医院)、卢云(青岛大学附属医院)、马腾辉(中山大学附属第六医院)、牟廷裕(南方医科大学南方医院)、潘贻飞(温州医科大学附属第一医院)、裴俊鹏(北京大学肿瘤医院)、申占龙(北京大学人民医院)、苏向前(北京大学肿瘤医院)、孙涛(北京大学第三医院)、孙轶(天津市人民医院)、孙应实(北京大学肿瘤医院)、唐源(中国医学科学院肿瘤医院)、王贵英(河北医科大学第二医院)、王海江(新疆医科大学附属肿瘤医院)、王颖(海军军医大学第一附属医院)、王林(北京大学肿瘤医院)、王权(吉林大学第一医院)、

王维虎(北京大学肿瘤医院)、王锡山(中国医学科学院肿瘤医院)、王亚楠(南方医科大学南方医院)、王屹(北京大学人民医院)、王振军(首都医科大学北京朝阳医院)、王振宁(中国医科大学附属第一医院)、吴德庆(广东省人民医院)、武爱文(北京大学肿瘤医院)、夏凡(复旦大学肿瘤医院)、肖巍魏(中山大学肿瘤防治中心)、肖毅(北京协和医院)、燕锦(四川省肿瘤医院)、燕速(青海大学附属医院)、杨盈赤(首都医科大学附属北京友谊医院)、姚宏伟(首都医科大学附属北京友谊医院)、姚云峰(北京大学肿瘤医院)、叶颖江(北京大学人民医院)、于滨(河北医科大学第四医院)、张海增(中国医学科学院肿瘤医院)、张宏(中国

医科大学附属盛京医院)、张睿(辽宁省肿瘤医院)、张涛(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、张卫(海军军医大学第一附属医院)、张忠涛(首都医科大学附属北京友谊医院)、章真(复旦大学肿瘤医院)、赵国华(辽宁省肿瘤医院)、朱骥(浙江省肿瘤医院)

执笔组成员: 王林、裴俊鹏、赵一鸣、张扬子、李英杰、张晓燕、李士杰、王维虎、武爱文(北京大学肿瘤医院)

编写秘书: 裴俊鹏(北京大学肿瘤医院)

利益冲突 编审组所有成员均声明不存在利益冲突

参考文献 略 详见《消化肿瘤杂志(电子版)》官网

附件:

附表 1 关于直肠癌等待观察(W&W)策略的回顾性队列研究

| 时间(年) | 国家及研究类型 | 例数(例) | 纳入人群 | 器官保留 | 局部再生 | 再生模式 | 补救手术成功率 | 远隔转移 | 生存率 |
|-------|---------------------------|-------|--------------|----------------|-------------------|----------------|------------------|---------------------|---|
| 2018 | 荷兰牵头国际多中心 ^[1] | 880 | cCR | — | 2年,25% | 97%肠壁内,88%前2年内 | — | 8% | 5年OS率85%,5年CSS率94% |
| 2018 | 英国牵头国际多中心 ^[2] | 602 | cCR | 522(87%) | 2年,21%; 5年,28% | — | 133/166 (80%) | 9% | 5年OS率87%,5年NR-DFS率81% |
| 2018 | 中国单中心回顾 ^[3] | 62 | cCR和near-cCR | 53(86%) | 2年,24% | — | 12/13 (92%) | 8% | 3年NR-DFS率89%, 3年CSS率100% |
| 2018 | 英国系统综述 ^[4] | 692 | cCR | — | 3年,22% | 96%肠壁内,62%前1年内 | 121/147 (82%) | 8.20% | 3年OS率93.5% |
| 2019 | 美国单中心回顾 ^[5] | 113 | TNT或cCR | 93(82%) | 20% | 86%肠壁内 | 20/22 (91%) | 7% | 5年OS率73%,5年CSS率90% |
| 2021 | 中国多中心回顾性研究 ^[6] | 117 | cCR和near-cCR | — | 14.9% | 92.9%肠壁内 | 85.7% | 9.60% | 3年OS率99%,3年CSS率99%,3年NR-DFS率89% |
| 2024 | 中国多中心回顾性研究(未发表) | 318 | cCR | 271 (85.3%) | 5年,18.5% | 91%肠腔内 | 82.1% | 2年,4.4%; 5年,8.2% | 5年OS率92.4%, 5年CSS率96.6%, 5年OP-DFS率86.6% |

注:cCR,临床完全缓解;near-cCR,近临床完全缓解;TNT,全程新辅助治疗;OS,总生存;CSS,肿瘤特异性生存;NR-DFS,非局部再生无病生存;OP-DFS,器官保留无病生存;“—”表示无内容。

附表2 关于直肠癌等待观察策略的前瞻性研究

| 研究名 | 发表杂志及时间 | 研究性质 | 临床特征 | 治疗模式及例数 | 初始cCR率/局部切除指征/器官保留方式 | 主要终点/研究结论 |
|------------------------------------|---|--------------|---|---|---|---|
| 美国 OPR ^[7] | <i>J Clin Oncol</i> , 2022年; <i>J Clin Oncol</i> , 2023年 | 多中心前瞻 RCT | cT ₃₋₄ N ₀₋₂ , ≤6 cm AV | 诱导化疗+长程CRT(158例)比长程CRT+巩固化疗(166例) | 初始cCR率为51%; 对cCR患者施行等待观察 | 5年DFS率71%比69%; TME-free生存率39%比54%; 3年局部再生率28%比40% |
| 中国 PKUCH- R01 ^[8] | <i>Ann Surg</i> , 2022年 | 单中心前瞻 单臂 | cT _{2-3b} N ₀₋₂ , ≤8 cm AV, MRF (-), EMVI (-) | 长程CRT+巩固化疗(64例) | 初始cCR率为51.5%; 初始near-cCR率为20.3%; 对cCR或near-cCR患者进行等待观察或局部切除 | 3年OPR 67.2%, CSS率96.6%, NR-DFS率92.2%, SFS率82.7%; 2年局部再生率12.9%(cCR), 局部再生率42.9%(near-cCR) |
| 丹麦高剂 量放疗研 究 ^[9] | <i>Lancet Oncol</i> , 2015 年 | 单中心前瞻 单臂 | cT ₂₋₃ N ₀₋₁ , ≤6 cm AV | 高剂量同步放化疗原发灶60 Gy/30 f, 50 Gy/30 f, 淋巴结, 5 Gy 腔内近距离加量, 同步口服替吉奥300 mg/m ² 放疗日(55例) | 初始cCR率为78%; 对cCR患者施行等待观察 | 2年局部再生率26%; 72%的患者1年后直肠功能良好 |

注: AV, 肛缘; MRF, 直肠系膜筋膜; EMVI, 壁外血管侵犯; CRT, 放疗; cCR, 临床完全缓解; DFS, 无病生存; TME-free, 无全直肠系膜切除术; OPR, 器官保留率; CSS, 肿瘤特异性生存; NR-DFS, 非局部再生无病生存; SFS, 无造口生存。

附表3 国内外主要指南针对等待观察(W&W)策略开展条件的建议

| 指南名称 | 建议内容 |
|---|--|
| ESMO 直肠癌临床实践指南(2017版) ^[10] | 低度风险、中度风险及高度风险组的直肠癌患者, 在达到cCR后可以采取W&W; T ₃ 且MRF(+), cT _{4a/b} 或侧方淋巴结阳性的极高度风险组患者, 不推荐W&W; 进行W&W需要充分知情同意、制定缜密的随访策略以及必要时及时行补救手术 |
| CWWD 专家共识(2020版) ^[11] | 建议使用MRI评价直肠癌位置, 在低位直肠癌(肿瘤下缘距肛缘≤5 cm或肿瘤下缘距肛管直肠环≤2 cm)的患者中开展W&W策略。 在局部复发、远处转移风险较低的直肠癌患者中, 可以考虑开展W&W策略; 在局部复发、远处转移风险较高的直肠癌患者中, 需谨慎开展W&W策略。 不建议开展W&W策略的患者包括: 基础肛门功能差、无法耐受传统放化疗或全程新辅助治疗、保肛意愿不强、对W&W存在疑虑或无法接受W&W相关风险者。 开展W&W的临床中心需满足以下条件: ①拥有包括外科、内科、放疗科、影像科、消化内镜、病理科等科室的肿瘤多学科诊疗团队; ②保证有专人密切随访患者; ③充分告知风险收益, 签署知情同意书。 有强烈保肛意愿的cT ₂ 分期患者, 新辅助治疗后预期pCR率较高, 可将W&W疗法作为一项治疗选择向患者告知 |
| NCCN 直肠癌临床实践指南(2022.V2) ^[12] | cT ₃₋₄ /N ⁺ 直肠癌在新辅助治疗后评估达到cCR时, 可在经验丰富的多学科团队指导下采用W&W策略; 但是相对于标准的手术切除, 采用W&W局部和/或远处疾病进展的风险增加情况尚未能完全明确, 进行决策时应与患者进行充分的风险承受能力和随访监测方案讨论 |
| CSCO 结直肠癌诊疗指南(2023版) ^[13] | cT ₁₋₂ N ₀ 或cT ₃₋₄ /N ⁺ 的直肠癌, 若新辅助治疗后达到cCR, 常规外科技术保肛困难且有强烈保肛意愿者可进行W&W; 鉴于目前诊断手段的局限性, cCR与pCR之间的判断符合率仍然不尽如人意, 存在肿瘤残留及随之而来的肿瘤原位再生乃至远处转移的风险, 患者需要遵医嘱接受密切的治疗后监测, 肿瘤复发或转移后的补救措施及后果也应该详细告知 |
| 中国结直肠癌诊疗规范(2023) ^[14] | 保留肛门括约肌有困难的低位直肠癌(cT ₁₋₂ N ₀ 、cT ₃₋₄ /N ⁺), 如患者有强烈保肛意愿, 建议行新辅助同步放化疗, 如果放化疗后获得cCR可采取W&W策略 |

注: ESMO, 欧洲肿瘤内科学会; CWWD, 中国等待观察数据库; NCCN, 美国国立综合癌症网络; CSCO, 中国临床肿瘤学会; cCR, 临床完全缓解; W&W, 等待观察; MRF, 直肠系膜筋膜; pCR, 病理完全缓解。

附表4 直肠癌新辅助治疗等待观察主要研究及指南中临床完全缓解的诊断方法

| 临床中心 | 国家 | 年份 | 诊断方法 |
|-------------------------------------|----|------|----------------------------------|
| 马斯克里赫特大学医学中心 ^[15] | 荷兰 | 2011 | 结肠镜、活检、MRI |
| 英国 OnCoRe 协作组 ^[16] | 英国 | 2016 | MRI、直肠指检、结肠镜 |
| 欧洲肿瘤内科学会(ESMO) ^[10] | 欧盟 | 2017 | 直肠指检、结肠镜、活检、MRI、直肠超声、血清癌胚抗原水平 |
| 美国纪念斯隆凯瑟琳癌症中心(MSKCC) ^[5] | 美国 | 2019 | MRI、直肠指检、结肠镜 |
| Sao Paulo 医院 ^[17] | 巴西 | 2019 | 直肠指检、结肠镜、放射成像(MRI或直肠超声)、血清癌胚抗原水平 |
| 中国等待观察数据库(CWWD) ^[11] | 中国 | 2020 | 直肠指检、盆腔MRI、胸腹CT、结肠镜、活检、癌胚抗原 |
| 美国国立综合癌症网络 ^[12] | 美国 | 2022 | MRI、直肠指检、结肠镜 |
| 德国癌症研究中心 ^[18] | 德国 | 2021 | MRI、直肠指检、结肠镜 |

附表5 国内外主要指南和专家共识针对新辅助治疗后评估时间的建议

| 指南名称 | 建议内容 | 随访项目 | | | | |
|--|---|-------------------------|------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|
| | | 直肠指诊 | 癌胚抗原 | 直肠磁共振 | 肠镜 | 胸腹CT |
| NCCN 直肠癌临床实践指南 2022.V2 版 ^[12] | cT ₃₋₄ /N ⁺ 的直肠癌均推荐TNT治疗模式;12~16周化疗+长程放疗(或短程放疗)和长程放疗(或短程放疗)+12~16周化疗,新辅助治疗结束后进行评估 | 2年内3~4个月1次;3~5年内每6个月1次 | 2年内3~6个月1次;3~5年内每6个月1次 | 3年内每6个月1次 | 2年内3~4个月1次;3~5年内每6个月1次 | 5年内每6~12个月1次 |
| CSCO 结直肠癌诊疗指南 2023 版 ^[13] | 经典的长程放疗后,等待6~11周进行评估;放疗后加入12~16周巩固化疗时,化疗结束2~4周再进行评估 | 2年内3个月1次;3~5年内每6~12个月1次 | 未推荐 | 2年内3~6个月1次;3~5年内每6~12个月1次 | 2年内3个月1次;3~5年内每6~12个月1次 | 未推荐 |
| 等待观察国际专家共识 2021 版 ^[19] | 采用标准的短程和长程放疗时从治疗开始12周时进行初次评估,对于near-cCR的患者可在16~20周时再次评估是否达到cCR;长程放疗后进行后装治疗者在治疗开始14周时进行初次评估,对于near-cCR的患者可在20~24周时再次评估是否达到cCR;采用长程放疗联合诱导或巩固化疗的患者(治疗持续16~20周),应在治疗开始24周时进行评估;对于短程放疗或长程放疗联合延长巩固化疗的患者(治疗持续26~34周),应在治疗开始3~38周评估 | 2年内3~4个月1次;3~5年内每6个月1次 | 3年内每3个月1次;4~5年内每6个月1次 | 2年内3~4个月1次;3~5年内每6个月1次 | 2年内3~4个月1次;3~5年内每6个月1次 | 1年内每6~12个月1次,2~5年内每年1次 |
| ESMO 直肠癌临床实践指南 2017 版 ^[10] | 在长程放疗或短程放疗后间隔12周进行评估时,10%~40%的患者可达到cCR | 未推荐 | 未推荐 | 未推荐 | 未推荐 | 未推荐 |
| 中国结直肠癌诊疗规范 2023 版 ^[14] | 为保留肛门括约肌需增加肿瘤退缩或争取等待观察策略者,推荐放疗或短程放疗联合巩固化疗,或采用全程新辅助治疗模式,间隔期酌情延长为16~24周 | 未推荐 | 未推荐 | 未推荐 | 未推荐 | 未推荐 |

注:以上推荐均针对pMMR/MSS类型的直肠癌;NCCN,美国国立综合癌症网络;CSCO,中国临床肿瘤学会;ESMO,欧洲肿瘤内科学会;TNT,全程新辅助治疗;cCR,临床完全缓解;near-cCR,近临床完全缓解。

附表6 局部切除相关文献

| 研究名 | 发表杂志及时间 | 研究性质 | 临床特征 | 治疗模式及例数 | 局切指征 | 主要终点/研究结论 |
|--|---|-----------------|---|---|----------------------------|---|
| 法国 GRECCAR-2 ^[20] | <i>Lancet</i> , 2017年; <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> , 2020年 | 多中心 RCT | cT ₂₋₃ N ₀ M ₀ , 原肿瘤<4 cm | 长程同步放化疗+局切(74例) 比长程同步放化疗+TME(71例) | cCR/near-cCR 残余瘢痕<2 cm, 局切 | 5年 OS 率 84%比82%; 5年 DFS 率 70% 比 72%; 5年远处转移率 18%比 18%; 5年局部复发率 7%比 7% |
| 荷兰 CARTS ^[21] | <i>Br J Surg</i> , 2015年; <i>JAMA Surg</i> , 2019年 | 多中心 前瞻单臂 | cT ₁₋₃ N ₀ M ₀ , ≤10 cm AV | 长程同步放化疗+局切(55例) | 治疗反应良好, 局切 | 5年 OS 率 82.8%; 5年 DFS 率 81.6%; 5年远处转移率 17%; 5年局部复发率 7.7% |
| 美国 ACOSOG Z6041 ^[22] | <i>Ann Surg Oncol</i> , 2015年 | 多中心 前瞻单臂 | cT ₂ N ₀ M ₀ , 原肿瘤<4 cm, 环周不超过40%, ≤8 cm AV | 长程同步放化疗+局切(76例) | 无论治疗反应, 全部局切 | 3年 OS 率 96%; 3年 DFS 率 88.2%; 3年远处转移率 6%; 3年局部复发率 5% |
| 英国多中心 TREC ^[23] | <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> , 2021年 | 多中心 RCT+回顾数据 | cT ₁₋₂ N ₀ M ₀ , 原肿瘤<3 cm | 长程同步放化疗+局切(27+61例) 比长程同步放化疗+TME(28+7例) | 无论治疗反应, 全部局切 | 3年 OS 率 86%~88% 比 93%~100%; 3年 DFS 率 76%比 85%~100%; 3年远处转移率 10%~11% 比 7%; 3年局部复发率 10% 比 10% |
| 西班牙 TAUTEM ^[24] | <i>Ann Oncol</i> , 2023年 | 多中心 RCT | 术前 EUS 分期为 cT ₂ N ₀ M ₀ 或直肠 MRI 分期为 cT _{2-3a} N ₀ M ₀ , 以分期高为准; AV ≤10 cm | 长程同步放化疗+局切(86例) 比长程同步放化疗+TME(87例) | 治疗反应良好, 局切 | 短期结果 局切组器官保留率 82.7%; 局切组病理完全缓解率为 44.3%; 术后并发症发生率 20.7% 比 50.6% |
| 加拿大 NEO (CTCG CO.28) 研究 ^[25] | <i>J Clin Oncol</i> , 2023年 | 多中心 前瞻单臂 | cT _{1-3a} N ₀ , 中低位 | mFOLFOX6 6 周期或 CapeOX 4 周期 | 治疗反应良好, 局切 | 2年无局部复发生存率 90%; 实际 pCR 率 34.4%; 符合方案的 OPR57%; 实际观察 OPR79% (包含拒绝手术患者) |
| 意大利 ELRR 腔内局部切除 研究 ^[26] | <i>Br J Surg</i> , 2012年 | 单中心 RCT | cT ₂ N ₀ M ₀ 中高分化, 原肿瘤<3 cm, ≤6 cm AV | 长程同步放化疗+局切(50例) 比长程同步放化疗+TME(50例) | 无论治疗反应, 全部局切 | 长期结果中位随访时间 9.6 年; CSS 率 89% 比 94%; OS 率 72% 比 80%; 远处转移率 8% 比 6%; 局部复发率 5% 比 5% |

注: RCT, 随机对照研究; AV, 肛缘; EUS, 内镜超声; mFOLFOX6 方案, 奥沙利铂+亚叶酸钙+5-FU; CapeOX 方案, 奥沙利铂+卡培他滨; TME, 全直肠系膜切除术; cCR, 临床完全缓解; near-cCR, 近临床完全缓解; OS, 总生存; DFS, 无病生存; OPR, 器官保留率; CSS, 肿瘤特异性生存。

附件参考文献 略 详见《消化肿瘤杂志(电子版)》官网