·特别推荐论著·

程序性死亡蛋白-1抑制剂联合新辅助放化疗治疗微卫星稳定极低位直肠癌的安全性及其疗效

周乐其[1] 于冠宇[1] 沈钰新[2] 丁海波[1] 郑阔[1] 温镕博[1] 江思源[1] 王颢[1] 刘连杰[1] 白辰光[3] 郝立强[1] 张火俊[2] 张卫[1]

[1]海军军医大学附属长海医院肛肠外科,上海 200433; [2]海军军医大学附属长海医院放射治疗科,上海 200082; [3]海军军医大学附属长海医院病理科,上海 200082

通信作者:张卫,Email:weizhang2000cn@163.com

【摘要】 **目的** 探究程序性死亡蛋白-1(PD-1)抑制剂联合新辅助放化疗治疗微卫星稳定(MSS)极低位直肠癌的安全性和疗效。**方法** 本研究为前瞻性二期、单臂、开放性临床研究的初步结果报道。筛选2021年1—10月间海军军医大学附属长海医院收治的$cT_{1\sim3a}N_{0\sim1}M_0$、无法保肛的极低位直肠癌患者。研究纳入标准:(1)具有强烈的保肛意愿,愿意接受新辅助治疗的患者;(2)18~75周岁,体质指数≤30 kg/m^2,性别不限;(3)经肠镜、腔内超声和盆腔高分辨率MRI(增强CT)检查确诊为肿瘤下缘距齿线≤2 cm内的极低位直肠癌,治疗前分期$cT_{1\sim3a}N_{0\sim1}M_0$;(4)错配修复蛋白(MMR)检测为MSS患者;(5)经组织病理学诊断为直肠腺癌;(6)患者依从性较好,能按要求来医院复查;(7)美国东部肿瘤协作组体力状况评分0~1分;(8)常规实验室检查指标正常;(9)自愿签署知情同意书。排除标准:(1)既往具有恶性结直肠肿瘤病史;(2)合并肠梗阻、肠穿孔、肠出血等需急诊手术的患者;(3)已知对卡培他滨、PD-1单抗等药物过敏者;(4)病理提示为低分化腺癌、印戒细胞癌患者。新辅助放化疗联合免疫治疗方法如下:使用长程放疗模式,对原发肿瘤和高危区域照射肿瘤剂量50 Gy(2 Gy/次×25次);放疗过程中同步给予卡培他滨;首次放疗2周后添加PD-1抗体(200 mg/3周),放疗期间应用2个疗程PD-1抗体。放疗结束后给予卡培他滨单药或XELOX方案化疗,再应用2个疗程的PD-1抗体(200 mg/3周×2)。完成新辅助治疗后通过直肠指检、内镜、盆腔MRI等手段评估治疗效果,对于达到临床完全缓解(cCR)的患者行等待观察;肿瘤退缩不良甚至进展的患者根据情况进行根治性手术;对于肿瘤退缩良好,接近临床完全缓解(ncCR)的患者,经多学科团队讨论后决定是行经肛肿瘤全层切除术或进入等待观察队列。观察指标:(1)患者基本资料;(2)新辅助治疗及其不良事件发生情况;(3)后续治疗决策及随访情况。**结果** 共入组24例患者,2例患者退出研究,4例患者仍在治疗中。完成治疗并进行评估的18例患者最终纳入分析,其中男性12例,女性6例;中位年龄55(39~71)岁;基线临床分期为:$cT_2N_0M_0$ 8例,$cT_2N_1M_0$ 2例,$cT_{3a}N_0M_0$ 5例,$cT_{3a}N_1M_0$ 3例。完成新辅助治疗后,初始疗效评估结果为cCR 7例,ncCR 5例,临床部分缓解6例。本组仅有1例患者出现3级以上的不良事件,1~2级不良事件共计发生30例次。7例cCR和1例ncCR患者直接进入等待观察队列,其中1例患者出现局部再生并进行Miles手术;4例ncCR患者行局部切除,之后重新进入等待观察队列(分别为1例ypT_0,TRG=0;1例ypT_1,TRG=1;2例ypT_2,TRG=2);6例临床部分缓解患者行根治性手术。至末次随访,直肠肛门保留比例为11/18,保肛比例为17/18。**结论** 新辅助放化疗联合免疫治疗应用于MSS极低位直肠癌安全可

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20211207-00487

收稿日期 2021-12-07 **本文编辑** 朱雯洁

引用本文:周乐其,于冠宇,沈钰新,等. 程序性死亡蛋白-1抑制剂联合新辅助放化疗治疗微卫星稳定极低位直肠癌的安全性及其疗效[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022,25(3):250-256. DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20211207-00487.

行，患者可获得较高的cCR率，有利于保留器官及肛门。

【关键词】 直肠癌，极低位； 新辅助治疗； 免疫治疗； 程序性死亡蛋白-1； 器官保留

基金项目：国家自然科学基金（82072750）；上海市自然科学基金（20ZR1457200）

新辅助放化疗（neoadjuvant chemoradiotherapy，nCRT）后行根治性手术，是低位局部进展期直肠癌的标准治疗方式，这一治疗模式能够显著降低肿瘤的局部复发率，并且能够使肿瘤缩小、降期从而增加保肛的机会。随着各种保肛术式的出现和应用，低位直肠癌的保肛率得到了显著的提升。但是这些手术创伤大、术中及术后并发症多，患者常需行临时性或永久性造口，极大影响了患者术后的生活质量[1]。2004年，Habr-Gama等[2]首次报道了对nCRT后达到临床完全缓解（clinical complete response，cCR）患者行等待观察策略，通过密切随访，必要时行补救手术，其5年无病生存率（disease-free survival rate，DFS）和总体生存率（overall survival，OS）与根治性手术后达到病理完全缓解（pathological complete response，pCR）的患者相当。后续众多研究亦证实等待观察是安全可行的，并且不会增加远处转移的发生率以及对患者生存产生负面影响。但目前nCRT后达到cCR的患者比例仍较低，最新的文献报道仅为22%[3]。如何改进新辅助治疗方案，提升患者的cCR率，达到器官保留的目的，是目前结直肠癌领域的研究重点。

免疫治疗目前在肿瘤的治疗中得到了广泛的应用，KEYNOTE-177研究结果显示，错配修复缺陷（mismatch repair deficient，dMMR）或微卫星高度不稳定（microsatellite instability-high，MSI-H）的转移性结直癌中，免疫治疗能够显著延长患者DFS，同时不良事件发生率明显更低；但对于错配修复正常（mismatch repair proficient，pMMR）或微卫星稳定（microsatellite stability，MSS）患者，免疫治疗并不能使其获益[3-4]。NICHE研究首次报道了免疫治疗在结直肠癌新辅助治疗中的应用，其结果显示，15例接受纳武利尤单抗+伊匹木单抗联合治疗的pMMR型转移性结直肠癌患者中，有4例（27%）出现肿瘤退缩，其中2例达到了pCR[4]。近年来，已有研究发现放疗与免疫治疗可能存在协同促进作用，其机制主要包括：（1）放疗诱发肿瘤细胞死亡后释放肿瘤抗原和免疫激活信号，促进特异性T细胞抗肿瘤应答；（2）放疗改变了肿瘤免疫微环境，使肿瘤细胞的免疫逃逸受到抑制，促进免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用；（3）放疗可诱导肿瘤组织中肿瘤浸润淋巴细胞的聚集和程序性死亡蛋白配体-1（programmed death ligand-1，PD-L1）的表达上调，从而增加免疫治疗敏感性[5-6]。因此，在MSS结直肠癌患者中，放疗有望增加其对免疫治疗的敏感性，进而提升新辅助治疗后cCR患者的比例，为更多的患者提供器官保留的机会（等待观察或局部切除）。

据此，本研究拟针对极低位直肠癌患者，结合新辅助放化疗和免疫治疗，探究其在MSS极低位直肠癌的安全性和疗效，提升此类患者的治疗效果及生活质量。

资料与方法

一、研究对象

本研究为一项前瞻性、单臂、二期、开放性单中心临床研究的初步结果报道。筛选2021年1—10月期间，海军军医大学附属长海医院收治的临床分期为$T_{1\sim3a}N_{0\sim1}M_0$的、无法保肛的极低位直肠癌患者（肿瘤下缘距齿状线≤2 cm）。本项目已通过上海长海医院伦理委员会批准（伦理审批号：CHEC-Y2021-006），并在中国临床试验注册中心注册（ChiCTR2100042785）。

二、纳入标准和排除标准

纳入标准：（1）具有强烈的保肛意愿，愿意接受新辅助治疗的患者；（2）18~75岁，体质指数≤30 kg/m^2，性别不限；（3）经肠镜、腔内超声和盆腔高分辨率MRI（增强CT）检查确诊为肿瘤下缘距齿线≤2 cm内的极低位直肠癌，治疗前分期$cT_{1\sim3a}N_{0\sim1}M_0$；（4）错配修复蛋白（MMR）检测为MMS患者；（5）经组织病理学诊断为直肠腺癌；（6）患者依从性较好，能按要求来医院复查；（7）美国东部肿瘤协作组体力状况评分0~1分；（8）实验室常规检查正常；（9）自愿签署知情同意书。

排除标准：（1）既往具有恶性结直肠肿瘤病史；（2）合并肠梗阻、肠穿孔、肠出血等需急诊手术的患者；（3）已知对卡培他滨、奥沙利铂、程序性死亡蛋白-1（programmed death-1，PD-1）单抗等药物过敏者；（4）病理提示为低分化腺癌、印戒细胞癌、黏液腺癌患者；（5）患者伴有任何不稳定的系统性疾

病，包括但不限于：严重感染、未控制的糖尿病、药物无法控制的原发性高血压病、不稳定型心绞痛、脑血管意外或短暂性脑缺血、心肌梗死、充血性心力衰竭、需要药物治疗的严重心律失常、肝脏、肾脏或代谢性疾病；影响患者生命的疾病；(6)患者伴有的疾病(如精神疾病等)或状况(如酗酒或药物滥用等)会增加患者接受试验药物治疗的风险或者影响患者遵守试验要求，或有可能混淆研究结果；(7)筛选前30 d内，患者曾接受其他试验药物治疗或参加过另一项干预性临床试验；(8)妊娠或哺乳期女性或准备在研究期间妊娠或哺乳的女性；不愿采取有效避孕措施的男性或女性；(9)研究者判断不适合参加该临床试验的其他情况等。

剔除标准：(1)受试者入选后发现不符合入选或排除标准；(2)严重违反试验方案要求；(3)入选研究后，患者因肠梗阻、肠穿孔、肠出血等需要急诊手术切除的患者；(4)入选研究后，患者因对化疗、放疗、免疫治疗产生严重过敏、难以耐受的患者；(5)入选研究后，患者因各种其他原因要求退出本研究队列者；(6)伴发其他非肿瘤病症、使患者不能继续接受本治疗方案者。

三、治疗方法与疗效判定

1.新辅助治疗方案：使用长程放疗模式，对原发肿瘤和高危区域照射肿瘤剂量50 Gy(2 Gy/次×25次)；放疗过程中同步给予卡培他滨。首次放疗两周后添加PD-1抗体(200 mg/3周)，放疗期间应用2个疗程PD-1抗体。放疗结束后给予卡培他滨单药或XELOX方案(奥沙利铂+卡培他滨)化疗，再应用2个疗程的PD-1抗体(200 mg/3周×2)治疗。治疗流程见图1。

2.疗效判定与后续治疗策略的选择：结束后行盆腔MRI、内镜和肛门指检，评估肿瘤退缩分级(tumor regression grade，TRG)[7]。cCR及ncCR评判标准：cCR主要根据直肠指诊、直肠内镜及盆腔高分辨MRI表现进行评估。(1)肛门指诊：局部光滑，未触及包块或仅在原肿瘤部位触及局部僵硬。(2)内镜：可见黏膜苍白，完整光滑并可见毛细血管的增生；或可见瘢痕改变；也有的患者肿瘤可完全消失。(3)高分辨磁共振：在原肿瘤部位T2加权表现低信号，mrTWI无弥散受限，磁共振肿瘤退缩分级(MRI tumor regression grade，mrTRG)1级。

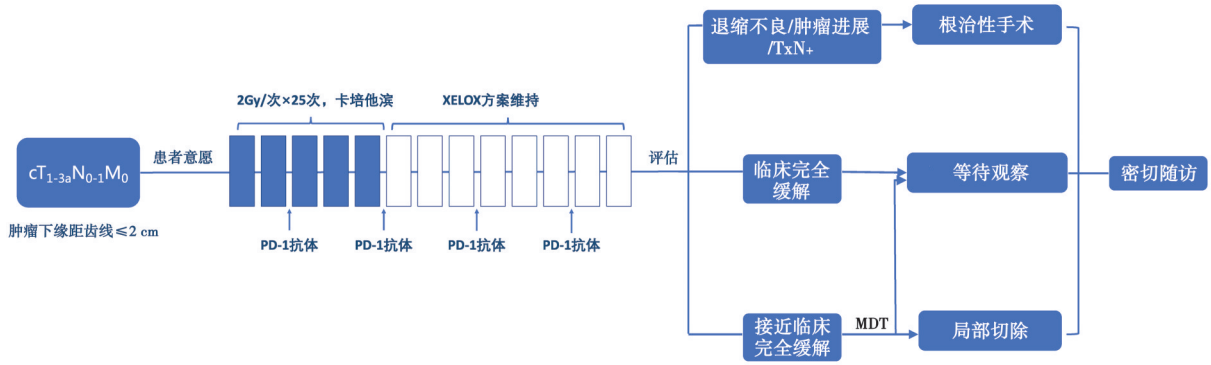
在cCR和明确肿瘤残留之间会存在一个中间状态，即ncCR，判断标准包括：(1)直肠指诊局部正常，或仅触及≤2 cm的不平整或结节；(2)内镜可见黏膜泛白和(或)毛细血管扩张，但伴轻度黏膜不平整；(3)高分辨磁共振在原肿瘤部位T2加权表现低信号，评分mrTRG 1~2级。

3.后续治疗策略：肿瘤退缩不良甚至进展及评估为TxN+的患者根据情况行手术治疗；肿瘤退缩良好，接近cCR(near cCR，ncCR)的患者，经多学科团队讨论后决定是行经肛肿瘤全层切除术、或继续化疗、或进入等待观察队列；cCR的患者进入等待观察随访方案。见图1。

四、研究终点

主要研究终点为获得cCR的情况。

次要研究终点为保器官(定义为行等待观察或局部切除后，得以保肛或保直肠)、pCR和生存的情况，并评价新辅助放化疗联合免疫治疗的安全性，安全性根据常见不良事件评价标准4.0(common terminology criteria adverse events version 4.0，CTCAE 4.0标准)评价[8]。



注：XELOX方案为奥沙利铂联合卡培他滨；MDT为多学科诊疗

图1 本研究治疗流程图

五、随访方法

接受等待观察策略的患者实行严格的随访计划：前2年内，每2个月进行指诊和肠镜检查，并需结合内镜窄带成像术（narrow band imaging，NBI）观察；每4~6个月行盆腔磁共振检查；每3个月查血癌胚抗原；每6个月行胸腹部CT检查；肠镜检查按目前肿瘤随访指南进行。2年后如果仍然维持cCR，肠镜可每6个月1次，3年以后可改为1年1次。本研究实际随访截止日期为2021年12月31日。

局部切除术后重新进入等待观察队列，随访策略与上文相同；根治性手术患者的随访策略与常规结直肠癌术后随访一致。

六、样本量估算

本研究采用Simon最佳二阶段研究设计，目前nCRT后cCR率为30%左右，本次研究预设cCR率为50%，预设α=0.05，β=0.20，按最优化设计准则，在第一阶段选择15个病例进入试验，若观察到的cCR病例数≤5例，则终止试验；如果>5例，则可以进入第二阶段，并增加总病例数到46例，此时如果cCR病例数≤18例则终止试验。考虑到10%的病例脱失，计算得出需要的样本量为51例。

七、统计学方法

应用SPSS 22.0软件（美国IBM公司）进行数据统计分析。非正态分布的计量资料采用*M*（范围）表示，计数资料采用绝对数或比例表示。

结　果

一、基线资料

共入组24例患者，其中1例患者因免疫治疗后出现甲状腺功能异常，患者要求退出研究；1例患者因放疗后持续性白细胞降低而退出研究；另有4例患者处于治疗中，未能进行安全性和疗效评估。共18例患者完成治疗并进行初步分析。其中男性12例，女性6例；基线临床分期为：$cT_2N_0M_0$ 8例，$cT_2N_1M_0$ 2例，$cT_{3a}N_0M_0$ 5例，$cT_{3a}N_1M_0$ 3例。见表1。

二、安全性评估和疗效评价

新辅助治疗期间，所有患者均完成了50 Gy的放疗，其中1例患者因出现甲状腺功能异常，完成了2个疗程的免疫治疗；1例患者因出现急性肾功能不全，完成了3个疗程的免疫治疗；另1例患者因肿瘤退缩不明显，3个疗程的免疫治疗后即进行手术治疗；15例患者完成了既定的50 Gy剂量的放疗及4个疗程的免疫治疗。本组共发生30例次1~2级不良事件，仅有1例患者出现3级以上的不良事件。见表2。完成新辅助放化疗联合免疫治疗后进行评估，18例患者中，7例获得cCR，5例获得ncCR，临床部分缓解6例。

表1 18例完成免疫治疗的极低位直肠癌患者的基线资料

项目	数据
年龄［岁，*M*（范围）］	55（39~71）
性别（例）	
男	12
女	6
肿瘤下缘距齿状线距离［cm，*M*（范围）］	1（0~2）
美国东部肿瘤协作组评分（例）	
0	16
1	2
治疗前临床分期（例）	
$cT_2N_0M_0$	8
$cT_2N_1M_0$	2
$cT_{3a}N_0M_0$	5
$cT_{3a}N_1M_0$	3

表2 18例极低位直肠癌患者发生免疫治疗相关不良事件情况（例）

治疗相关不良事件	分级		
	1级	2级	3级
皮疹	4	2	–
肝功能异常	–	1	–
肛周炎性反应	–	2	–
便血	1	–	–
甲状腺功能异常	1	1	–
发热	3	–	–
白细胞降低	2	2	–
手足综合征	1	–	–
泌尿系统感染	–	3	–
排尿困难	–	1	–
心慌心悸	1	–	–
腹痛	1	–	–
腹泻	1	–	–
恶心呕吐	2	–	–
肾功能异常	–	–	1

注：采用不良事件评价标准4.0进行评价；“–”示无数据

三、后续治疗情况与随访

经过多学科团队讨论，患者的初始治疗决策见表3。

全组中位随访时间8.4（4.3~12.0）个月。随访期间，7例采取等待观察策略的cCR患者中，有1例在4个月后局部再生，行Miles手术，术后病理提示ypT_3NM_0，TRG评分为2分；其余6例患者仍维持cCR

状态。4例行局部切除手术的ncCR患者，其中1例患者达到pCR，其余患者切缘均呈阴性，均未追加根治性切除，重新进入等待观察队列。临床部分缓解患者中，4例患者行经肛适形保肛术，2例患者行Dixon术，1例患者达到pCR。见表4。

至末次随访，初始等待观察cCR患者6例，ncCR后等待观察患者1例，局部切除后重新进入等待观察患者4例。11例获得器官保留，17例获得保肛，2例pCR。无复发、转移、死亡等事件发生。

表3 18例完成免疫治疗的极低位直肠癌患者疗效评估及初始治疗决策（例）

疗效评估	例数	初始决策		
		等待观察	局部切除	根治性手术
临床完全缓解	7	7	0	0
接近临床完全缓解	5	1	4	0
临床部分缓解	6	0	0	6

表4 18例完成免疫治疗的极低位直肠癌患者手术及病理信息

序号	术前分期	手术方式	术后病理分期	肿瘤退缩分级评分（分）
1	$T_3N_0M_0$	Miles术	$ypT_3N_0M_0$	2
2	$T_{3a}N_1M_0$	经肛适形切除	$ypT_2N_1M_0$	1
3	$T_{3a}N_1M_0$	局部切除	ypT_0	0
4	$T_2N_0M_0$	局部切除	ypT_1	1
5	$T_2N_1M_0$	经肛适形切除	$ypT_2N_1M_0$	2
6	$T_2N_0M_0$	经肛适行切除	$ypT_2N_0M_0$	2
7	$T_{3a}N_1M_0$	Dixon	$ypT_3N_{2a}M_0$	1
8	$T_2N_0M_0$	局部切除	ypT_2	2
9	$T_{3a}N_1M_0$	经肛适形切除	$ypT_3N_0M_0$	1
10	$T_2N_1M_0$	局部切除	ypT_2	2
11	$T_2N_0M_0$	Dixon	$ypT_0N_0M_0$	0

讨　论

本研究将放化疗和免疫治疗联合应用于MSS极低位直肠癌的新辅助治疗中，初步结果显示，此种治疗模式下，cCR比例达到了7/18，保器官比例达到了11/18，保肛比例达到了17/18。这一结果为极低位直肠癌患者保器官治疗提供了全新的数据。

免疫治疗通过激活人体自身免疫系统来对抗肿瘤，并维持肿瘤免疫微环境，以恢复机体正常的抗肿瘤免疫反应，从而达到控制与清除肿瘤的目的。免疫检查点抑制剂在dMMR或MSI-H的结直肠癌患者中晚期疾病的后线治疗及一线治疗中，均展现出令人满意的疗效。但免疫治疗在结直肠癌新辅助治疗中的疗效仍有待探索。

相较于一般的新辅助放化疗，新辅助免疫治疗有其独特的优点：(1)手术前肿瘤内存在表达PD-L1的细胞，在新辅助免疫治疗时，大量的肿瘤抗原有助于激活肿瘤浸润淋巴细胞，引发持久的抗肿瘤效应。(2)术前诱导的系统性免疫反应可使机体产生长期免疫记忆，预防肿瘤复发，有效弥补术后患者因肿瘤的切除无法产生免疫介导持续抗肿瘤效应。(3)免疫治疗后，机体产生的免疫激活效应可以消灭肉眼不可见的肿瘤微转移，抗肿瘤效应可以使肿瘤缩小，并且在手术行淋巴结清扫前最大化激活机体的抗肿瘤效应[9-10]。目前，已有不少研究报道放疗对免疫系统具有激活作用：激活Ⅰ类主要组织相容性复合物，参与CD8 T细胞应答；激活肿瘤浸润淋巴细胞；增加肿瘤内T细胞受体的多样性，从而影响免疫检查点抑制剂的反应[5,11]。Lim等[9]的研究发现，直肠癌患者放疗后会引起PD-L1表达升高及$CD8^+$淋巴细胞浸润增加，提示这些患者可能会从免疫治疗获益。2020年，ASCO会议上报道的VOLTAGE研究，首次明确了新辅助放化疗序贯免疫治疗在MSS结直肠癌新辅助治疗中的价值。其结果显示，在长程新辅助放化疗后序贯纳武单抗免疫治疗5疗程，最终发现37例MSS患者中有11例(28%)达到pCR，3例(8%)达到临近pCR，1例达到cCR进入等待观察[12]。本研究针对的是极低位的MSS直肠癌，同样是采用长程放化疗，但与VOLTAGE研究不同的是，采用放化疗联合免疫治疗的方式，在放疗期间应用2个疗程免疫治疗，放疗结束后继续应用2疗程免疫治疗。初步的结果显示，有7例患者达到了cCR，2例患者达到了pCR，初步的完全缓解率(cCR+pCR)达到了50%(9/18)。尽管本研究中的完全缓解率高于VOLTAGE研究，但本研究中$cT_2N_0M_0$的患者占比较高且未设置对照组。因此，在新辅助免疫治疗中，序贯应用免疫治疗，还是联合应用免疫治疗有待进一步验证。

直肠癌新辅助治疗后的保直肠策略主要包括等待观察和局部切除两种方式，2004年，巴西的Habr-Gama教授首次报道了对nCRT后达到cCR的患者施行等待观察，其治疗策略已被证实可显著改善患者的生活质量，且不损害远期生存[13]。但目前常规nCRT后cCR率仍较低。Martens等[14]的研究结果显示，141例行nCRT的直肠癌患者中，24例(17%)患者达到cCR。Perez等[15]的结果显示，对

$cT_{2\sim4}N_{0/+}$行nCRT，仅有16例（16.2%）患者达到cCR。Dattani等[3]报道的荟萃分析中，纳入了17篇文献共692例患者，其中cCR患者的比例为22.4%。本研究中新辅助治疗后cCR的比例为38.9%（7/18），且有2例患者在手术后显示为pCR，总体完全缓解率（cCR+pCR）达到了9/18，较现有文献的结果有较大提升，这可能是免疫治疗和放疗的协同作用提升了抗肿瘤效应。但值得注意的是，本研究中$cT_2N_0M_0$的患者比例较高（8/18）。Habr-Gama等[16]于2019年发表的研究显示，$cT_2N_0M_0$期患者常规nCRT后其初始cCR率达到了56.6%。本研究中8例$cT_2N_0M_0$期患者中，4例达到了cCR，2例达到了ncCR，1例达到了pCR，1例为临床部分缓解，此结果与Habr-Gama等[16]的研究结果非常接近。因此，新辅助放化疗中添加免疫治疗能否提升患者的cCR率，需要进一步的随机对照研究进行验证。

直肠癌新辅助治疗后行局部切除的保器官策略，目前仍有较大的争议。Hupkens等[17]报道，在新辅助结束后首次评估为ncCR的患者，在间隔12周再次评估时，有90%的患者可以达到cCR，因此，适当延长评估间隔时间可增加cCR率。但如果延长评估间隔后仍有任何表面溃疡残留、不平整以及结节残留，则需要考虑采取经肛局部切除或根治性手术治疗。目前多数学者认为，局部切术后病理提示为ypT_0~Tis的患者，可考虑等待观察；ypT_1且切缘阴性和无脉管癌栓，仅对初始分期早、肿瘤位置低、根治性手术需行腹会阴联合切除术患者谨慎选择等待观察；而对于ypT_2期以上、切缘阳性、有脉管癌栓患者，建议行根治性手术[15,18-20]。本研究中对局部切除术后ypT_2N_0、且切缘阴性的患者同样施行了等待观察，其原因主要有以下几个方面：（1）患者保肛意愿强烈；（2）病理评估均在TRG2级以上，说明前期治疗效果良好；（3）术前经过严格评估，局部没有淋巴结转移；（4）切缘阴性，没有见到神经及脉管侵犯等不良病理表现。此外，新辅助治疗后施行局部切除会明显增加术后并发症发生率，主要是切口裂开。特别是靠近肛门的肿瘤行局部切除后，由于远端固定张力大，容易造成严重伤口裂开，而且位于前方的肿瘤切除后患者的症状会较后方肿瘤更重，但经过良好的对症处理，均能够痊愈。

综上所述，新辅助放化疗联合免疫治疗在极低位的直肠癌患者中能够获得较高的cCR率及ncCR率，从而提升此类患者的保器官、保肛门率，改善患者的生活质量。但本研究仅是初步的研究结果，对患者远期预后的影响仍需要长期的随访观察。为了进一步验证此研究结果，本中心已启动了多中心的新辅助放化疗联合免疫治疗的前瞻性随机对照研究，以期为极低位直肠癌进行等待观察和器官保留的治疗选择，提供更坚实的临床证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 周乐其实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章；于冠宇实施研究、对文章的知识性内容做批评性审阅、指导；沈钰新实施研究、采集数据；丁海波实施研究、采集数据；郑阔实施研究、采集数据；温镕博实施研究、采集数据；江思源实施研究、采集数据；王颢实施研究、指导；刘连杰实施研究、指导；白辰光实施研究、指导；郝立强实施研究、指导；张火俊实施研究、指导；张卫酝酿和设计实验、实施研究、分析/解释数据、对文章的知识性内容做批评性审阅、获取研究经费、指导

参 考 文 献

[1] Yeom SS, Park IJ, Jung SW, et al. Outcomes of patients with abdominoperineal resection (APR) and low anterior resection (LAR) who had very low rectal cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(43): e8249. DOI: 10.1097/MD.0000000000008249.

[2] 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): 711-717; discussion 717-718. DOI: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32.

[3] 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[J]. Ann Surg, 2018, 268(6): 955-967. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002761.

[4] 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.

[5] 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.

[6] Kalbasi A, June CH, Haas N, et al. Radiation and immunotherapy: a synergistic combination[J]. J Clin Invest, 2013, 123(7): 2756-2763. DOI: 10.1172/JCI69219.

[7] Benson AB 3rd, 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.

[8] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE)v4.0[EB/OL].(2011-07-14)[2019-01-14]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.

[9] Lim YJ, Koh J, Kim S, et al. Chemoradiation-induced alteration of programmed death-ligand 1 and CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes identified patients with poor prognosis in rectal cancer: a matched comparison analysis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 99(5): 1216-1224. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.004.

[10] Keung EZ, Ukponmwan EU, Cogdill AP, et al. The rationale and emerging use of neoadjuvant immune checkpoint blockade for solid malignancies[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(7): 1814-1827. DOI: 10.1245/s10434-018-6379-8.

[11] Melero I, Berraondo P, Rodríguez-Ruiz ME, et al. Making the most of cancer surgery with neoadjuvant immunotherapy[J]. Cancer Discov, 2016, 6(12): 1312-1314. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-1109.

[12] Yuki S, Bando H, Tsukada Y, et al. Short-term results of VOLTAGE-A: Nivolumab monotherapy and subsequent radical surgery following preoperative chemoradiotherapy in patients with microsatellite stability and microsatellite instability-high, locally advanced rectal cancer (EPOC 1504)[J]. Ann Oncol, 2020, 31(Suppl 3): S230-S231. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.052.

[13] Eckert F, Gaipl US, Niedermann G, et al. Beyond checkpoint inhibition - immunotherapeutical strategies in combination with radiation[J]. Clin Transl Radiat Oncol, 2017, 2: 29-35. DOI: 10.1016/j.ctro.2016.12.006.

[14] Martens MH, Maas M, Heijnen LA, et al. Long-term outcome of an organ preservation program after neoadjuvant treatment for rectal cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2016, 108(12): djw171. DOI: 10.1093/jnci/djw171.

[15] Perez RO, Habr-Gama A, São Julião GP, et al. Predicting complete response to neoadjuvant CRT for distal rectal cancer using sequential PET/CT imaging[J]. Tech Coloproctol, 2014, 18(8): 699-708. DOI: 10.1007/s10151-013-1113-9.

[16] Habr-Gama A, São Julião GP, Vailati BB, et al. Organ preservation in cT2N0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy: the impact of radiation therapy dose-escalation and consolidation chemotherapy[J]. Ann Surg, 2019, 269(1): 102-107. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002447.

[17] Hupkens B, Maas M, Martens MH, et al. Organ preservation in rectal cancer after chemoradiation: should we extend the observation period in patients with a clinical near-complete response?[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(1): 197-203. DOI: 10.1245/s10434-017-6213-8.

[18] Pucciarelli S, De Paoli A, Guerrieri M, et al. Local excision after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: results of a multicenter phase II clinical trial[J]. Dis Colon Rectum, 2013, 56(12): 1349-1356. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182a2303e.

[19] Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 390(10093): 469-479. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31056-5.

[20] Stijns R, de Graaf E, Punt C, et al. Long-term oncological and functional outcomes of chemoradiotherapy followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery for distal rectal cancer: the CARTS study[J]. JAMA Surg, 2019, 154(1): 47-54. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.3752.

·读者·作者·编者·

《中华胃肠外科杂志》2022年青年审稿专家遴选结果

我刊计划自2022年起每年招募10名青年审稿专家，一则不断为杂志审稿队伍注入新鲜“血液”，同时作为杂志编委团队的后备力量进行学术培育。经过公平公正的细致遴选，综合考虑临床经验、学术业绩、专业细分等因素，2022年首批招募结果如下(按姓氏拼音排序)：

常文举(复旦大学附属中山医院)　**陈韬**(南方医科大学南方医院)
高显华(上海长海医院)　**李政焰**(陆军军医大学西南医院)
林建贤(福建医科大学附属协和医院)　**王枭杰**(福建医科大学附属协和医院)
徐徕(北京协和医院)　**张峻岭**(北京大学第一医院)
张珂诚(解放军总医院)　**周太成**(中山大学附属第六医院)

衷心祝贺以上入选人员！希望杂志能伴随大家的学术成长，成为各位青年学者的“挚友”！也期待各位青年学者能为杂志作出更多的学术贡献，助力杂志的学术提升！