

直肠癌新辅助治疗后肿瘤退缩模式及远切缘安全距离的研究进展

王晔 楼征 孟荣贵 季力强 李书原 郑阔 金路 龚海峰 刘连杰 郝立强
张卫

海军军医大学第一附属医院肛肠外科, 上海 200433

通信作者: 楼征, Email: louzhengpro@126.com

【摘要】 新辅助治疗在直肠癌中得到了广泛运用,其可缩小肿瘤体积,降低肿瘤分期,改善患者预后,是局部进展期直肠癌患者术前的标准治疗方法。新辅助治疗对于直肠癌患者的治疗效果存在显著个体差异,其肿瘤退缩结果差别明显,部分肿瘤退缩良好的患者甚至达到病理完全缓解。肿瘤退缩结果对于手术方式的选择和远切缘的确定具有重要意义,但目前关于肿瘤退缩模式的研究较少,且新辅助治疗后远切缘安全距离也存在较大争议。因此,本文结合目前研究进展,对直肠癌新辅助治疗后肿瘤主要退缩模式进行总结,将其分为肿瘤收缩、肿瘤碎片化和黏液湖形成这三种;对肿瘤大体退缩和镜下退缩进行对比,描述两者退缩不同步的现象;对临床完全缓解患者非手术治疗的安全性进行分析,阐述手术治疗必要性;对手术安全切除范围进行研究,探讨远切缘安全距离。

【关键词】 直肠肿瘤; 新辅助治疗; 肿瘤退缩模式; 远切缘

基金项目: 海军军医大学第一附属医院“234 学科攀峰计划”(2020YXK043)

Advances in tumor regression patterns and safe distance of distal resection margin after neoadjuvant therapy for rectal cancer

Wang Ye, Lou Zheng, Meng Ronggui, Ji Liqiang, Li Shuyuan, Zheng Kuo, Jin Lu, Gong Haifeng, Liu Lianjie, Hao Liqiang, Zhang Wei

Department of Colorectal Surgery, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Lou Zheng, Email: louzhengpro@126.com

【Abstract】 Neoadjuvant therapy has been widely applied in the treatment of rectal cancer, which can shrink tumor size, lower tumor staging and improve the prognosis. It has been the standard preoperative treatment for patients with locally advanced rectal cancer. The efficacy of neoadjuvant therapy for rectal cancer patients varies between individuals, and the results of tumor regression are obviously different. Some patients with good tumor regression even achieve pathological complete response (pCR). Tumor regression is of great significance for the selection of surgical regimes and the determination of distal resection margin. However, few studies focus on tumor regression patterns. Controversies on the safe distance of distal resection margin after neoadjuvant treatment still exist. Therefore, based on the current research progress, this review summarized the main tumor regression patterns after neoadjuvant therapy for rectal cancer, and classified them into three types: tumor shrinkage, tumor fragmentation, and mucin pool formation. And macroscopic regression and microscopic regression of tumors were compared to describe the phenomenon of non-synchronous regression. Then, the safety of non-surgical treatment for patients with clinical complete response (cCR) was analyzed to elaborate the necessity of surgical treatment. Finally, the review studied the safe surgical resection range to explore the safe distance of distal resection margin.

【Key words】 Rectal neoplasms; Neoadjuvant therapy; Tumor regression pattern; Distal resection margin

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220627-00280

收稿日期 2022-06-27 本文编辑 万晓梅

引用本文: 王晔, 楼征, 孟荣贵, 等. 直肠癌新辅助治疗后肿瘤退缩模式及远切缘安全距离的研究进展[J].

中华胃肠外科杂志, 2023, 26(3): 302-306. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220627-00280.



Fund program: "234 Discipline Peak Climbing Project" of the First Affiliated Hospital of Naval Medical University (2020YXK043)

结直肠癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,严重危害人类健康^[1]。目前,新辅助治疗被视为局部进展期直肠癌患者术前的标准治疗方法^[2-4]。其可使肿瘤出现不同程度及类型的退缩,肿瘤退缩结果对于手术方式的选择和远切缘的确定具有重要意义。在局部进展期直肠癌患者中,远切缘是影响肛门括约肌保留及肛门功能保留的重要因素,而肛门功能的保留与患者生活质量密切相关^[5-6]。因此,本文将对直肠癌新辅助治疗后肿瘤退缩模式及远切缘安全距离的研究进展进行综述。

一、直肠癌新辅助治疗后肿瘤退缩模式

直肠癌新辅助治疗后,肿瘤退缩模式复杂多样,且各种模式可同时存在,目前研究表明,肿瘤主要退缩模式为肿瘤收缩、肿瘤碎片化和黏液湖形成 3 种。

1. 肿瘤收缩:即肿瘤大小及浸润程度沿黏膜方向的整体收缩,这是肿瘤退缩的主要反应模式,也是术前评估新辅助治疗效果的主要模式^[7-8]。有研究表明,新辅助治疗后,肿瘤大小平均收缩约 50%,浸润程度能得到不同程度的降低,甚至部分患者可达到降低 T 分期的效果^[2]。对于无病生存期和总体生存期而言,分期下调具有独立的预后价值^[9]。这种退缩模式是新辅助治疗后“等待观察”(Watch & Wait, W&W)治疗策略的基本原理,可通过影像学检查及电子结肠镜检查评估新辅助治疗效果^[7]。

2. 肿瘤碎片化:即主要肿瘤块的破坏和小肿瘤细胞群的形成。Hayden 等^[6]研究显示,约 80% 的患者存在碎片化,而且碎片化可导致肿瘤大体和镜下退缩不同步。多项研究显示,在距离大体残余肿瘤(病变或疤痕)边缘 3 cm 的范围内,其各个方向(近端、远端和侧面)均有可能发现碎片,这种碎片化与残留淋巴结转移、阳性切缘和不良预后有关^[10-12]。此外,单纯的碎片化并不能使肿瘤分期降低。因此,手术方式的选择及远切缘的确定要充分考虑到这一退缩模式,要彻底切除大体残余肿瘤之外的肿瘤细胞。Nagtegaal 等^[7]研究发现,在手术方式不合理的情况下,肿瘤碎片化非常容易导致患者术后肿瘤复发。

3. 黏液湖形成:新辅助治疗后部分患者可有黏液湖形成(也称胶体反应),这是肿瘤反应的一种形式。2015 年的一项研究显示,有 40.7% 的术后病理标本中存在黏液湖,其中 26.0% 为有肿瘤细胞黏液湖,14.7% 为无肿瘤细胞黏液湖^[13]。有肿瘤细胞黏液湖与不良预后相关,但可以在术后进行强化治疗,降低术后复发率^[14-16]。在一项平均随访为 79.0 个月的研究中,无肿瘤细胞黏液湖的患者 5 年和 10 年无病生存率分别为 81.5% 和 78.1%,而有肿瘤细胞黏液湖的患者则分别为 63.7% 和 61.2% ($P=0.026$);与黏液湖中无肿瘤细胞相比,有肿瘤细胞致使患者的 5 年和 10 年无病生存率分别降低 17.8% 和 16.9%^[13]。这一结果也提示,应在手术

过程中彻底切除这些黏液湖中残留的肿瘤细胞,降低患者肿瘤复发的概率。目前,无肿瘤细胞黏液湖被认为是一种肿瘤反应,而不是残余的肿瘤^[14,17]。Bhatti 等^[18]研究发现,在 pCR 的患者中,27% 的患者存在无肿瘤细胞黏液湖,而且这种无肿瘤细胞黏液湖并不影响预后。

二、肿瘤大体退缩与镜下退缩的差异对比

Fernández-Aceñero 等^[12]研究发现,退缩的主要组织病理学方式为纤维化(93.4%)、胶体化(29.2%)和细胞化(64.2%),这一结论再次验证了上述肿瘤退缩的类型。不同的新辅助治疗方案对于不同类型的患者,治疗效果差异很大,但绝大多数肿瘤会有不同程度的退缩,同时肿瘤大体退缩和镜下退缩时常呈现退缩不同步的情况,存在远端壁内扩散的现象(新辅助治疗后大体肿瘤边缘与镜下肿瘤边缘之间存在距离的现象)^[6]。这一现象的产生可能是由于肿瘤碎片化后,部分残留的肿瘤细胞(团块),只能被显微镜观察到而无法被肉眼观察到所导致,也有可能是新辅助治疗前肿瘤细胞早已在肉眼正常的黏膜下潜行,新辅助治疗并未将这些潜行肿瘤细胞完全清除,从而在显微镜下被再次观察到,甚至还有一种可能是在新辅助治疗期间,肿瘤继续生成一些新的微小病灶。2005 年 Mezhr 等^[2]研究发现,20 例直肠癌患者在新辅助治疗后,有 2 例(10%)镜下未观察到残留肿瘤细胞,有 7 例(35%)镜下肿瘤细胞均位于大体残余肿瘤边界内,其余均存在远端壁内扩散,其中 10 例(50%)扩散距离在 1 cm 以内,只有 1 例(5%)扩散距离超过 1 cm。2021 年 Özer 等^[19]研究再次发现,直肠癌新辅助治疗后,有 17.9% 的患者镜下未观察到残留肿瘤细胞,23.2% 的患者镜下肿瘤细胞均位于大体残余肿瘤边界内,39.3% 的患者远端壁内扩散距离 ≤ 0.5 cm,16.1% 的患者扩散距离为 0.5~1.0 cm,只有 3.6% 的患者扩散距离 > 1 cm。Smith 等^[20]研究发现,新辅助治疗后,71% 的患者存在远端壁内扩散,而且不同的分期扩散的范围不同,其中 ypT1 中位扩散距离和最大扩散距离分别为 0.0 mm 和 4 mm; ypT2 分别为 2.5 mm 和 9.0 mm; ypT3 则分别为 4.0 mm 和 9.0 mm。这也就意味着新辅助治疗后,肿瘤分期越高,扩散距离可能越远。

三、cCR 后手术治疗的必要性

cCR 通常是指新辅助治疗后,经直肠指诊、血清癌胚抗原、内镜(活检)、MRI 和 CT 等检查,未发现直肠腔内存在残留肿瘤以及全身远处转移^[21-22]。pCR 是指术后病理标本中未发现任何存活的肿瘤细胞^[23]。在新辅助治疗后,不同的新辅助治疗方案达到 cCR 的比例不同,但总体而言在 15%~25% 之间^[24-25]。W&W 在 cCR 患者的治疗方面取得了一定的进展,使其获得了更多非手术治疗的机会,在肛门功能保护上优势明显,但也因局部复发和远处转移问题一直被质疑。2018 年国际等待观察数据库(International Watch &

Wait Database, IWWDD) 数据中 cCR 患者采取 W&W 后, 2 年局部复发率为 25.2%, 88% 的局部复发发生在 2 年内, 97% 为肠腔内复发^[25]。Smith 等^[26]研究发现, 采取 W&W 的 cCR 患者与 pCR 患者, 5 年总生存率分别为 73% 和 94%, 无病生存率分别为 75% 和 92%, 疾病特异性生存率分别为 90% 和 98%, 研究还发现, 采用 W&W 的局部复发者远处转移率明显高于无局部复发者 (36% 比 1%, $P<0.001$)。Yigit 等^[27]研究则发现, 只有约 50% 的 cCR 患者能够达到 pCR。这就提示, cCR 并不是真正的肿瘤完全消退, 而且采取 W&W 的患者, 一旦发现肿瘤局部复发, 也就意味着患者很有可能发生或者已经发生远处转移, 因此, 该策略可能还存在一定的风险。目前, 对于新辅助治疗后达到 cCR 的患者而言, 外科手术仍然是标准治疗方式^[28]。

有研究显示, pCR 患者的长期预后不受临床 T 或 N 分期、辅助化疗的实施、肿瘤距肛缘距离和手术类型的影响^[29]。因此, 对于 cCR 患者而言, 在满足肛门器官保留及功能保留的条件下, 采用局部切除等手术方式, 既可实现直肠肿瘤的切除, 也可充分评估肠壁病理情况, 对于解决这类问题或许是一个有效的方法。与术后非 pCR 的患者相比, 术后 pCR 的患者有着更好的生存率和更低的复发率, pCR 患者的 5 年无病生存率为 83.3%, 非 pCR 患者为 65.6% ($P<0.0001$)。pCR 患者的 5 年局部复发风险为 2.8%, 非 pCR 患者为 9.7% ($P<0.0001$)。pCR 患者的 5 年无远处转移生存率为 88.8%, 非 pCR 患者为 74.9% ($P<0.0001$)。pCR 患者的 5 年总生存率为 87.6%, 非 pCR 患者为 76.4% ($P<0.0001$)^[29]。Fan 等^[30]回顾了 195 例达到 pCR 的患者资料, 发现新辅助治疗后达到 pCR 的患者预后良好, 只有 1.5% (3/195) 的患者出现局部复发, 7.7% (15/195) 的患者发生远处转移, 且远处转移患者中, 非肝转移是主要转移模式, 只有 1 例为肝转移。所以, 对于 pCR 患者而言, 虽然其长期预后优于非 pCR 患者, 但这并不意味着没有复发转移的风险, 而且其远处转移风险可能较局部复发风险高, 复查时更应注重检查全身情况。

四、直肠癌新辅助治疗后远切缘安全距离

新辅助治疗后远切缘安全距离目前没有统一的标准, 而且新辅助治疗后远切缘距离与肿瘤复发、转移、术后并发症的相关研究也非常少。未进行新辅助治疗患者的肿瘤下缘是测定远切缘的标志, 但术前新辅助治疗通常会缩小肿瘤体积, 如果按照新辅助治疗前的远切缘标志切除全部原始肿瘤区域, 则切除的直肠可能过多, 中高位直肠癌患者对于远切缘尚有一定的可切除范围, 对于低位直肠癌患者而言, 直肠残余部分的多少对于肛门功能的保留有着重要意义, 部分患者可能会因此改变手术方式并失去保留肛门的机会。对于直肠癌患者而言, 保留肛门有着重要的生理及心理需求, 直接影响患者的生活质量。因此, 手术原则是保证低术后复发率的同时尽可能减少远切缘距离。

新辅助治疗越来越多地被应用于临床实践中, 取得了不错的效果, 新辅助治疗后的患者通常需要继续行根治性手术治疗, 但因目前没有统一的切除标准, 远切缘距离通常

由主刀医生根据其经验来决定。目前我国不同的地区、医院以及外科医生的诊疗水平差异巨大, 发达地区的三甲医院专家教授手术量大, 经验丰富, 对于此类患者能够给予一定的手术质量保证, 而基层医院可能在这一方面就稍有欠缺, 所以对于远切缘安全距离的确定迫在眉睫。

目前, 有观点认为, 新辅助治疗后远切缘 1 cm 是相对安全的。Özer 等^[19]发现, 直肠癌患者接受新辅助治疗后, pCR 率为 17.8%, 58.9% 的患者存在远端壁内扩散, 其距离为 0.56 ± 0.3 cm (范围 0.2~1.8 cm), 其中 87.9% 的患者扩散距离 <1 cm。因此, 研究认为对于绝大多数患者, 1 cm 的远切缘可能足够了。

Manegold 等^[31]在一项 88 例患者的研究中发现, 对于局部进展期直肠癌患者, 远切缘 <1 cm 与远切缘 ≥ 1 cm 的 5 年总生存率分别为 93.2% 和 95.7% ($P=0.642$), 5 年无局部复发生存率分别为 92.3% 和 93.4% ($P=0.936$)。该研究认为, 新辅助治疗后, 对低位直肠癌进行 R_0 切除, 即使远切缘 <1 cm, 也能获得良好的效果, 尽可能减少远切缘距离或许能够使外科医生在不影响患者无局部复发和总体生存的情况下进行保留肛门括约肌的手术。

同样有研究显示, 在接受术前新辅助治疗的局部进展期直肠癌患者中, 远切缘 <1 cm 与局部复发相关。这种情况在 ypT2~4 期肿瘤的患者中明显可见, 而且超过一半的局部复发为中央区域复发, 如骶前区和吻合口; 在 ypT2~4 期组中, 3 年内复发的累积发生率在 ≥ 1 cm 组为 2.3%, <1 cm 组为 9.8% ($P=0.001$); 相比之下, 在 ypT0~1 期肿瘤患者中, 远切缘 <1 cm 不是局部复发的重要风险因素^[32]。这种情况可能是由于新辅助治疗对于不同患者效果不同, 以及不同的肿瘤分期扩散程度不同所导致。有研究表明, 随着肿瘤分期的增加, 远端扩散程度也增加^[20], 对于 ypT0~1 期的患者而言, 新辅助治疗效果相对较好, ypT1 期远端壁内扩散距离近, 而对于 ypT2~4 期的患者而言, 新辅助治疗效果没有达到理想状态, 扩散距离显著大于 ypT1 期。

也有观点认为, 新辅助治疗后只要所有切缘 (远切缘、近切缘、环周切缘) 没有癌细胞残留, 那么远切缘距离对局部复发和长期生存没有统计学上的显著影响^[33]。

相关数据显示, 有超过 50% 的患者在新辅助治疗后存在远端壁内扩散, 肿瘤细胞以不均匀且以不可预测的模式扩散^[6]。但大多数患者远端壁内扩散距离在 1 cm 以内, 且很少有患者肿瘤扩散距离超过 2 cm^[2,20]。那么就这一点而言, 1 cm 的远切缘距离或许就已经足够安全了。有研究表明, 距离超过 2 cm 的这类患者即使术后所有的切缘均为阴性, 也存在不良的长期预后^[34]。这也意味着此类患者的远切缘即使在 2 cm 以上, 对于预后而言, 可能也没有实际临床意义。

肛门对于直肠癌患者而言有着重要的生理和心理作用, 手术应在彻底切除肿瘤的条件下应尽可能实现肛门的器官保留和功能保留。在低位或超低位直肠癌患者的治疗中, 远切缘距离对于手术方式有着举足轻重的作用, 因此要

充分评估患者肿瘤退缩情况,合理确定远切缘距离。在评估过程中,不仅可以采取常规的影像学检查,还可以结合直肠腔内超声及全方位多点的肠镜病理活检,术前充分判断肿瘤浸润深度及远端壁内扩散情况。对于肿瘤退缩良好,残余肿瘤较小的患者,采取直肠前切除等手术方式,术中无法在肠腔外准确进行切缘距离评估,可于术前进行肿瘤染色定位及钛夹定位,方便术中观察及判断远切缘距离。在切除肿瘤时,为避免术后远切缘阳性,可于术中进行快速病理,若切缘发现残余肿瘤细胞,则继续增加远切缘距离,确保肿瘤完全切除。对于手术方式而言,采取经肛全直肠系膜切除术(transanal total mesorectal excision, taTME),可在直视下评估远切缘距离,特别对于骨盆狭窄、直肠系膜肥厚以及肥胖的男性患者而言,taTME 相比目前常用的腹腔镜全直肠系膜切除术,或许能够获得更高的切除质量^[35]。对于新辅助治疗后,肛门功能良好的患者,经约肌间切除术(intersphincteric resection, ISR)既可在直视下评估远切缘距离,又可实现超低位保肛,也是一种可选的手术方式。

五、总结与展望

直肠癌新辅助治疗后,肿瘤退缩模式主要包括肿瘤收缩、肿瘤碎片化和黏液湖形成 3 种,手术治疗时要充分考虑这些退缩模式,尽可能切除全部的肿瘤细胞。对于远切缘安全距离,目前的研究很多,但有些研究在分组时肿瘤 T 分期差别明显,产生的偏倚较大,少数研究治疗标准不统一,只有部分患者进行辅助化疗,影响了实验的可靠性。此外,新辅助治疗方案对肿瘤退缩模式及退缩程度差异显著,这也会对远切缘安全距离产生影响。直肠癌新辅助治疗后远切缘安全距离目前没有统一的标准,但现有研究结果显示,1 cm 的手术远切缘确实可以切除绝大多数患者的全部肿瘤细胞,未来可基于当下标准治疗方案,对直肠癌新辅助治疗后到达不同分期的患者,分类进行随机对照研究来确定远切缘安全距离。

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, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(3): 145-164. DOI: 10.3322/caac.21601.
- [2] Mezhir JJ, Smith KD, Fichera A, et al. Presence of distal intramural spread after preoperative combined-modality therapy for adenocarcinoma of the rectum: what is now the appropriate distal resection margin? [J]. Surgery, 2005, 138(4):658-664. DOI: 10.1016/j.surg.2005.06.048.
- [3] Bozzetti F, Andreola S, Baratti D, et al. Preoperative chemoradiation in patients with resectable rectal cancer: results on tumor response[J]. Ann Surg Oncol, 2002, 9(5): 444-449. DOI: 10.1007/BF02557266.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Hayden DM, Jakate S, Pinzon MC, et al. Tumor scatter after neoadjuvant therapy for rectal cancer: are we dealing with an invisible margin? [J]. Dis Colon Rectum, 2012, 55(12): 1206-1212. DOI: 10.1097/DCR.0b013e318269fdb3.
- [7] Nagtegaal ID, Glynne-Jones R. How to measure tumour response in rectal cancer? An explanation of discrepancies and suggestions for improvement[J]. Cancer Treat Rev, 2020, 84:101964. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.101964.
- [8] Gosens MJ, Klaassen RA, Tan-Go I, et al. Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(22 Pt 1): 6617-6623. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1197.
- [9] Rullier A, Laurent C, Capdepon M, et al. Impact of tumor response on survival after radiochemotherapy in locally advanced rectal carcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 2010, 34(4):562-568. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181d438b0.
- [10] 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]. J Surg Oncol, 2014, 109(8):853-858. DOI: 10.1002/jso.23571.
- [11] Hav M, Libbrecht L, Geboes K, et al. Prognostic value of tumor shrinkage versus fragmentation following radiochemotherapy and surgery for rectal cancer[J]. Virchows Arch, 2015, 466(5):517-523. DOI: 10.1007/s00428-015-1723-x.
- [12] Fernández-Aceñero MJ, Estrada Muñoz L, Sastre Varela J, et al. Prognostic influence of histopathological regression patterns in rectal adenocarcinoma receiving neoadjuvant therapy[J]. J Gastrointest Oncol, 2017, 8(1): 49-54. DOI: 10.21037/jgo.2017.01.02.
- [13] Cienfuegos JA, Baixauli J, Rotellar F, et al. Clinical significance of cellular and acellular mucin pools in rectal carcinoma following preoperative chemoradiotherapy[J]. Clin Transl Oncol, 2016, 18(7): 714-721. DOI: 10.1007/s12094-015-1422-8.
- [14] Shia J, McManus M, Guillem JG, et al. Significance of acellular mucin pools in rectal carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. Am J Surg Pathol, 2011, 35(1): 127-134. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318200cf78.
- [15] Lim SB, Hong SM, Yu CS, et al. Prevalence and clinical significance of acellular mucin in locally advanced rectal cancer patients showing pathologic complete response to preoperative chemoradiotherapy[J]. Am J Surg Pathol, 2013, 37(1):47-52. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182657186.
- [16] Rullier A, Laurent C, Vendrely V, et al. Impact of colloid response on survival after preoperative radiotherapy in locally advanced rectal carcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 2005, 29(5):602-606. DOI: 10.1097/01.pas.0000153120.80385.29.
- [17] Shia J, Guillem JG, Moore HG, et al. Patterns of morphologic alteration in residual rectal carcinoma following preoperative chemoradiation and their association with long-term outcome[J]. Am J Surg Pathol, 2004, 28(2): 215-223. DOI: 10.1097/00000478-200402000-00009.

- [18] Bhatti A, Zaheer S, Shafique K. Prognostic role of acellular mucin pools in patients with rectal cancer after pathological complete response to preoperative chemoradiation: systematic review and meta-analysis[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2017, 27(11):714-718.
- [19] Özer İ, Zengin Nİ, Çaycı HM, et al. Distal spread and tumor regression patterns following preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer patients[J]. Turk J Med Sci, 2021, 51(6):2978-2985. DOI: 10.3906/sag-2007-102.
- [20] Smith FM, Wiland H, Mace A, et al. Depth and lateral spread of microscopic residual rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: implications for treatment decisions[J]. Colorectal Dis, 2014, 16(8):610-615. DOI: 10.1111/codi.12608.
- [21] 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.0000141194.27992.32.
- [22] 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[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(12): 3873-3880. DOI: 10.1245/s10434-015-4687-9.
- [23] Trakarnsanga A, Gönen M, Shia J, et al. Comparison of tumor regression grade systems for locally advanced rectal cancer after multimodality treatment[J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(10). DOI: 10.1093/jnci/dju248.
- [24] 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.
- [25] van der Valk M, 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.
- [26] Smith JJ, Strombom P, Chow OS, et al. Assessment of a watch-and-wait strategy for rectal cancer in patients with a complete response after neoadjuvant therapy [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(4):e185896. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5896.
- [27] Yigit B, Kabul Gurbulak E, Ton Eryilmaz O. Usefulness of endoscopic tattooing before neoadjuvant therapy in patients with clinical complete response in locally advanced rectal cancer for providing a safe distal surgical margin[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2022, 32(5): 506-514. DOI: 10.1089/lap.2021.0382.
- [28] Rodriguez-Pascual J, Nuñez-Alfonse J, Ielpo B, et al. Watch-and-Wait policy versus robotic surgery for locally advanced rectal cancer: a cost-effectiveness study (RECCOSTE) [J]. Surg Oncol, 2022, 41: 101710. DOI: 10.1016/j.suronc.2022.101710.
- [29] Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(9):835-844. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70172-8.
- [30] Fan WH, Xiao J, An X, et al. Patterns of recurrence in patients achieving pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(8):1461-1467. DOI: 10.1007/s00432-017-2383-9.
- [31] Manegold P, Taukert J, Neeff H, et al. The minimum distal resection margin in rectal cancer surgery and its impact on local recurrence - a retrospective cohort analysis[J]. Int J Surg, 2019, 69:77-83. DOI: 10.1016/j.ijsu.2019.07.029.
- [32] Song SH, Park JS, Choi GS, et al. Impact of the distal resection margin on local recurrence after neoadjuvant chemoradiation and rectal excision for locally advanced rectal cancer[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 22943. DOI: 10.1038/s41598-021-02438-1.
- [33] Grosek J, Velenik V, Edhemovic I, et al. The influence of the distal resection margin length on local recurrence and long-term survival in patients with rectal cancer after chemoradiotherapy and sphincter-preserving rectal resection[J]. Radiol Oncol, 2017, 51(2): 169-177. DOI: 10.1515/raon-2016-0030.
- [34] Nakagoe T, Yamaguchi E, Tanaka K, et al. Distal intramural spread is an independent prognostic factor for distant metastasis and poor outcome in patients with rectal cancer: a multivariate analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2003, 10(2):163-170. DOI: 10.1245/aso.2003.05.027.
- [35] Persiani R, Biondi A, Pennestrì F, et al. Transanal total mesorectal excision vs laparoscopic total mesorectal excision in the treatment of low and middle rectal cancer: a propensity score matching analysis[J]. Dis Colon Rectum, 2018, 61(7):809-816. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001063.