

·讲座·

美国结直肠外科医生协会直肠癌临床实践指南 2023 增补要点解读

谢豪 康亮

中山大学附属第六医院结直肠外科 广东省结直肠盆底疾病研究重点实验室 广州市
黄埔区中山六院生物医学创新研究院, 广州 510655

通信作者: 康亮, Email: kangl@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 直肠癌手术极具技术挑战性, 并与胃肠道、泌尿系统和性功能的重大改变以及生活质量下降有关。直肠癌的治疗发展迅速, 新数据不断涌现。对比 2020 年版美国结直肠外科医师协会直肠癌诊疗临床实践指南, 2023 年增补版指南对直肠癌治疗中长久以来及新近出现的问题提供了新的循证推荐, 包括上段直肠癌治疗、全程新辅助治疗、新辅助后临床完全缓解患者的等待观察策略、经肛全直肠系膜切除术的安全性。

【关键词】 直肠肿瘤; 临床实践指南; 新辅助治疗; 外科手术

基金项目: 国家临床重点专科; 中山大学临床医学研究 5010 计划项目 (2016005)

Interpretation of the American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer 2023 Supplement

Xie Hao, Kang Liang

Department of Colorectal Surgery, the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University; Guangdong Provincial Key Laboratory of Colorectal and Pelvic Floor Diseases, the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University; Biomedical Innovation Center, the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China

Corresponding author: Liang Kang, Email: kangl@mail.sysu.edu.cn.

【Abstract】 Surgery for rectal cancer is highly technically challenging and often results in significant changes to the gastrointestinal, urinary, and sexual function, with impact on quality of life. The treatment of rectal cancer has advanced rapidly, with new data continually emerging. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer 2023 Supplement introduces new evidence-based recommendations addressing both longstanding and emerging issues, compared to the 2020 edition. These updates include treatment strategies for upper rectal cancer, the use of total neoadjuvant therapy, the adoption of a watch-and-wait strategy for patients who achieve a clinical complete response after neoadjuvant therapy, and the safety of transanal total mesorectal excision.

【Key words】 Rectal neoplasms; Clinical practice guidelines; Neoadjuvant therapy; Surgery

Fund programs: National Key Clinical Discipline; Project 5010 for Clinical Research of Sun Yat-sen University (2016005)

2024 年 1 月, 美国结直肠外科医生协会 (the American Society of Colon and Rectal Surgeon, ASCRS) 对 2020 年发布的直肠癌临床实践指南进行了中期增补, 纳入了近年涌现的高影响力数据, 以对直肠癌的诊疗提供最新的建议^[1-2]。

本文将从上段直肠癌治疗、全程新辅助治疗、临床完全缓解 (clinical complete response, cCR) 患者的等待观察、经肛全直肠系膜切除术 (transanal total mesorectal excision, taTME) 的安全性等 4 个方面, 对该指南增补的要点进行概括和解读。

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240516-00179

收稿日期 2024-05-16 本文编辑 朱雯洁

引用本文: 谢豪, 康亮. 美国结直肠外科医生协会直肠癌临床实践指南 2023 增补要点解读[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(8): 857-861. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240516-00179.



一、上段直肠癌优先手术切除

增补要点:“上段直肠”是位于腹膜反折之上直肠的最远端部分,与中下段直肠癌相比,上段直肠癌局部复发率较低^[3-5]。腹膜反折通常距肛缘 11~15 cm,根据患者的个体解剖而有所不同,可由核磁共振成像、硬性或软性内镜将肿瘤定位于上段直肠^[6-7]。

新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, NCRT)的主要目的是减少直肠切除术后局部复发,然而上段直肠肿瘤通常不能从 NCRT 中获益。瑞典一项纳入 243 例肿瘤距离肛缘>11 cm 直肠癌患者的研究中,接受短程放疗与直接手术者局部复发率差异无统计学意义(8%比 12%, $P=0.3$)^[8]。荷兰 TME 研究同样发现,在上段直肠癌患者中,与直接手术相比,短程放疗没有减少局部复发率(3.7%比 6.2%, $P=0.122$)^[9]。2009 年 MRC CR07 和 NCIC-CTG C016 研究对上段直肠癌患者的亚组分析显示,接受 NCRT 和直接手术者的 3 年局部复发率差异无统计学意义(1.2%比 6.2%, $P=0.19$)^[10]。

解读:与中下段直肠癌相比,上段直肠癌局部复发率较低,与左侧结肠癌类似。NCRT 并未显著减少上段直肠癌患者的局部复发率,且与盆底功能损害、放射性肠炎、吻合口漏等并发症相关^[8-10]。在上段直肠癌中使用术前放化疗进行局部控制,取决于多方面因素。上述研究证实了上段直肠肿瘤通常可豁免新辅助治疗,但某些亚组患者,包括 T4b 肿瘤、直肠系膜筋膜受累或壁外血管浸润的患者,可能会从新辅助放疗中受益。对于 T4b 或直肠系膜筋膜受累的患者,难以在不进行联合脏器切除的情况下直接行肿瘤根治性切除。研究显示,NCRT 可显著增加 R₀ 切除率,改善肿瘤特异生存率^[11]。此外 MERCURY 系列研究证明,放化疗后直肠系膜筋膜受累或壁外血管浸润的肿瘤降期为阴性状态的患者,有较低的局部复发和远处转移率^[12-13]。

二、对于 II 期或 III 期中、低位直肠癌建议采用全程新辅助治疗

增补要点:全程新辅助治疗分为“诱导型全程新辅助治疗”(全身化疗后放疗+评估手术)或“巩固型全程新辅助治疗”(预先放疗后化疗+评估手术)。全程新辅助治疗可使所有预期的放疗和化疗均在接受根治性手术之前完成,显著提高了放化疗完成率。2019 年一项汇总了 10 项全程新辅助治疗研究的系统回顾中,新辅助化疗完成率可达到 86%~100%^[14]。

除了比传统疗法更高的化疗完成率外,全程新辅助治疗还与 cCR 及病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)的提高有关。在一项单中心回顾性研究中,接受全程新辅助治疗与传统 NCRT 的直肠癌患者的 cCR 率分别为 55% 和 15% ($P<0.001$)^[15]。在 TIMING 研究中,巩固型全程新辅助化疗组和传统 NCRT 组的 pCR 率分别为 38% 和 18% ($P=0.003$)^[16]。荟萃分析也显示,与传统 NCRT 相比,全程新辅助或近似全程新辅助方案后的 pCR 率更高(19%~22%

比 13%~14%)^[15,17]。基于短程放疗的全程新辅助治疗同样也可以实现较高的 cCR 率。前瞻性非随机 NORMAL-R 研究中,74% 患者达到 cCR^[18];RAPIDO 试验中全程新辅助治疗组的 pCR 率为 28%,传统 NCRT 组的 pCR 率为 14% ($P<0.0001$)^[19]。

与传统疗法相比,接受全程新辅助治疗的直肠癌患者的无病生存率也有所改善。在 TIMING 试验中,接受过任意周期巩固化疗研究组的 5 年无病生存率高于未接受巩固化疗的研究组(76%~86%比 50%, $P=0.004$)^[20]。RAPIDO 试验显示,与传统 NCRT 相比,全程新辅助治疗的 3 年无病生存率更佳(76.3%比 69.6%, $P=0.01$)。在 UNICANCER-PRODIGE-23 试验中,近全程新辅助治疗组的 3 年无病生存率为 76%,高于传统 NCRT 组(69%, $P=0.03$)^[21]。

术前额外的化疗似乎并未带来更多的治疗毒性。在 RAPIDO 和 UNICANCER-PRODIGE-23 试验中,与传统 NCRT 相比,全程新辅助治疗的 3 级或以上治疗相关毒性没有增加^[19,21]。然而在最近发表的 STELLAR 试验中,基于短程放疗的近似全程新辅助治疗与传统 NCRT 相比,3 级或以上急性毒性事件的发生率明显更高(26.5%比 12.6%, $P<0.001$)^[22]。除了治疗相关毒性,全程新辅助治疗术后并发症与传统 NCRT 也未见明显差异。在 UNICANCER-PRODIGE-23 试验中,29% 的全程新辅助治疗组患者和 31% 的传统 NCRT 组患者发生术后并发症($P=0.66$),且吻合口漏或脓肿发生率相近(10%比 11%),两组之间直肠系膜标本的完整性也相当^[21]。在对基于短程放疗的全程新辅助治疗与传统 NCRT 的荟萃分析中,全程新辅助治疗组与传统 NCRT 组的合并术后并发症发生率分别为 42% 和 37% ($P=0.06$)^[23]。

诱导型和巩固型两种全程新辅助治疗模式在治疗不良反应及肿瘤学结局中并未展现出明显差异。CAO/ARO/AIO-12 试验比较了基于长程放疗的诱导型(156 例)和巩固型全程新辅助治疗(150 例)后根治手术治疗的疗效,诱导组和巩固组的 3 年无病生存率(73%和 73%, $P=0.82$)、3 年局部复发率(6%和 5%, $P=0.67$)以及远处转移率(18%和 16%, $P=0.52$)接近。OPRA 试验中,患者被随机分配到长程放疗联合诱导化疗或巩固化疗组,两组 3 年无病生存率、治疗相关不良反应、无局部复发存活率、无远处转移存活率或总生存率差异无统计学意义,但巩固化疗组的长期器官保留率增加(53%比 41%, $P=0.01$)^[24]。

解读:对于 II 或 III 期中低位直肠癌患者,增补版指南强调了全程新辅助治疗这一治疗模式。全程新辅助治疗使患者在接受根治性手术之前完成所有预期的放疗和化疗,提高了化疗完成率,增加了疾病缓解率,改善了无病生存率,术前额外的化疗并未带来更多的治疗相关不良反应。对于希望最大限度地获得完全临床反应从而实现器官保留的患者,全程新辅助治疗更重要。在全程新辅助治疗期间,密切随访以评估肿瘤治疗反应也不容忽视,对于治疗有良好反应患者来说,更长的术前治疗周期会带来更大程度

的肿瘤缓解,然而在对新辅助治疗抵抗的人群中,漫长的术前治疗周期并未带来预期的疾病缓解,延迟手术切除伴随着更差的远期生存结局^[25]。

三、有经验的中心,可根据既定方案为 cCR 患者提供等待观察策略

增补要点:随着器官保留的需求日益增加,新辅助治疗后的等待观察策略近年来受到较多关注。几项前瞻性和回顾性研究评估了 cCR 患者观察策略的安全性,研究结果显示,新辅助治疗后实现 cCR 或近 cCR 采取等待观察策略的患者与接受过直肠切除术的 cCR 患者有相当的远期生存^[26-29]。1998 年的一项包含 118 例低位直肠癌患者的回顾性病例系列研究中,30 例新辅助治疗后未接受直肠切除术 cCR 患者的 10 年总生存率为 97.7%,无病生存率为 84%^[26]。2016 年一项前瞻性队列研究中,100 例 cCR 或近 cCR 后采取等待观察策略的患者 3 年总生存率为 96.6%,无远处转移生存率为 96.8%,无病生存率为 80.6%。等待观察随访期间部分患者经历了局部再生,挽救性的全直肠系膜切除术同样保证了这类患者较好的远期生存率。2018 年的一项回顾性研究从国际等待观察数据库中纳入了 880 例 cCR 患者,2 年累积局部再生率为 25%,在局部再生的患者中,78% 的患者随后接受了挽救性的全直肠系膜切除术,这部分患者 5 年无病生存率为 84%,总体生存率为 75%^[26]。另一项涵盖了 17 项研究的系统评价回顾纳入了 692 例等待观察的 cCR 患者,153 例(22.1%)出现了局部再生,在 130 例接受挽救手术的患者中,其中 121 例(93%)实现 R₀ 切除,等待观察组患者 3 年总体生存率为 93.5%^[30]。

解读:据报道接近 65% 接受新辅助治疗的直肠癌患者可实现 cCR,随着全程新辅助治疗模式的推行,高 cCR 率可为器官保留提供更多机会。多个研究显示,等待观察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,提高患者生活质量。然而,等待观察的患者中有 20%~30% 经历了局部再生,对于这部分局部再生患者,早期发现与高挽救性全直肠系膜切除率相关。接受后续直肠切除的局部再生患者的 R₀ 切除率和长期存活率与直接进行全直肠系膜切除术的患者相似。故对于采取等待观察策略的患者,行频繁的重新评估是必要的,以防止诊断延误并适时进行补救性手术。研究显示,在达到 cCR 后 3 年内,局部再生的风险较高,此后风险低于 5%,在此期间建议每 2~3 个月随访 1 次^[31]。除了等待观察,经肛局部切除术同样是新辅助治疗后 cCR 或近 cCR 患者一种可靠的器官保留策略。ACOSOG Z6041、CARTS 以及 The GRECCAR2 等大型前瞻性队列研究表明,对于肿瘤退缩显著的直肠癌患者,经肛局部切除手术保证了与全直肠系膜切除术相当的远期生存,同时对患者肛门功能及生活质量方面有较大的保障^[32-34]。此外,局部切除可作为 pT 精确分期手段,甄别 cCR 患者,预测淋巴结转移风险,指导后续治疗。若局部切除术后病理提示肿瘤完全退缩,则实施等待观察更为安全、可靠。

四、与腹腔镜和机器人全直肠系膜切除术相比,taTME 治疗中低位直肠癌的总体并发症发生率相似

增补要点:挪威早期 taTME 经验报道了 110 例患者中有 10 例(9.5%)出现局部复发,2018 年挪威全国暂停该技术^[35]。鉴于 taTME 的较长学习曲线和并发症问题,以及缺乏长期肿瘤随访结果,这项术式在 2020 年直肠癌临床实践指南中被认为是具有争议的^[1]。

在这样一个矛盾的背景下,新的数据不断涌现。最近两项随机对照临床研究进一步阐明了 taTME 并发症的相对发生率。中国经肛腔镜外科协作组报告了纳入 1 089 例患者的腹腔镜全直肠系膜切除术与 taTME 的 III 期随机试验的短期结果,术中并发症发生率(6.1% 比 4.8%, $P=0.03$)和吻合口漏发生率(5.3% 比 7.2%, $P=0.21$)差异无统计学意义。taTME 组的 544 例患者中,出现 2 例(0.4%)尿道损伤和 2 例(0.4%)CO₂ 栓塞。这项试验的初步结果确定了由熟练的外科医生在选定的直肠癌患者中实施 taTME 的安全性和可行性。西班牙一项纳入 116 例患者的小型多中心随机对照试验同样将 taTME 与腹腔镜全直肠系膜切除术进行了比较,结果显示相似的并发症和吻合口漏发生率;在中位时间为 39 个月的随访中,该试验报告腹腔镜全直肠系膜切除术组的局部复发率为 6.1%,taTME 组的局部复发率为 1.8%($P=0.3$)^[36]。荷兰的一项大型回顾性倾向性匹配队列研究比较了机器人全直肠系膜切除术和 taTME,显示出相似的并发症发生率(54.6% 比 43.5%,)、标本质量(96.3% 比 98.1%)、中转开腹手术比率(4.6% 比 1.9%)以及吻合口漏发生率(21.6% 比 17.6%)^[37]。一项系统回顾和荟萃分析也显示,taTME(1 326 例)与机器人全直肠系膜切除术(3 835 例)有相似的汇总中转率(1.0% 比 1.2%)和病理结局(环周切缘阳性 3.2% 比 2.7%,直肠系膜标本完整率 84.6% 比 90.1%)^[38]。然而,短期病理终点是否能转化为长期肿瘤学结局尚不明确。

对于远期肿瘤学结局,一项纳入 30 项研究、涵盖 5 845 例患者的大型荟萃分析比较了开腹全直肠系膜切除术、腹腔镜全直肠系膜切除术、机器人全直肠系膜切除术和 taTME,各组之间的无病生存率或局部复发率没有显著差异^[39]。2021 年的一项前瞻性国际 taTME 注册研究报告了 2 803 例患者,中位随访时间为 24 个月,局部复发率为 4.8% (95%CI: 3.8%~5.8%),无病生存率为 77% (95%CI: 75%~79%)^[40]。COLOR III、ETAP-GRECCAR 和 ROTA109 对比腹腔镜下全直肠系膜切除术、机器人全直肠系膜切除术和 taTME 的系列随机对照研究正在进行中,未来几年将提供关于远期肿瘤学结局的更多高级别数据。

解读:对于中低位直肠癌患者,在有限的骨盆空间里进行的腹腔镜手术难以保证安全的切缘。作为一种自下而上,从内到外的手术方式,taTME 解决了腹腔镜全直肠系膜切除术固有的一些技术难题,经肛的优势在于可以方便进入中下段直肠,增强解剖平面的可视化,改善切除边缘。然而 taTME 存在较长学习曲线,经过 40 例左右的手术学习才

能达到相对熟练且稳定的手术水平,使手术时间及术后并发症发生率显著降低^[41]。因为经肛入路和局部较高气压,taTME 还存在尿道损伤和 CO₂ 栓塞等特有的手术并发症^[42-43]。鉴于以上问题,这项术式在 2020 年直肠癌临床实践指南中被认为是具有争议的。在这一矛盾的背景下,中国经肛肠镜外科协作组证实了由熟练的外科医生在选定的直肠癌患者中实施 taTME 的安全性与可行性,taTME 有着与腹腔镜全直肠系膜切除术相似的手术安全性和病理结局^[44]。然而,短期病理终点是否能转化为长期肿瘤学结局尚不明确,还需更多高级别数据去支撑该术式在直肠癌治疗中的有效性。此外,由于手术理念、操作路径和解剖层次不同,taTME 学习曲线长,早期手术中尿道较易损伤,多个研究团队先后报道了 taTME 术中尿道损伤的高发生率(1.0%~6.7%)^[45-46]。当直肠肿瘤位置较低,需先行括约肌间解剖,后在直肠固有肌层外进行解剖,在直肠前方,尿道直肠肌在靠近直肠壁的位置被分离,若该过程中解剖平面不清晰、解剖位置过于靠上,则会增加前列腺尖部和尿道膜部损伤的危险。taTME 对技术要求高,手术难度大,建立一个有效的学习系统去克服 taTME 陡峭的学习曲线是必要的。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] You YN, Hardiman KM, Bafford A, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer[J]. Dis Colon Rectum, 2020, 63(9): 1191-1222. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001762.
- [2] Langenfeld SJ, Davis BR, Vogel JD, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer 2023 Supplement[J]. Dis Colon Rectum, 2024, 67(1): 18-31. DOI: 10.1097/DCR.00000000000003057.
- [3] Bonadeo FA, Vaccaro CA, Benati ML, et al. Rectal cancer: local recurrence after surgery without radiotherapy[J]. Dis Colon Rectum, 2001, 44(3): 374-379. DOI: 10.1007/BF02234736.
- [4] Marinello FG, Frasson M, Baguena G, et al. Selective approach for upper rectal cancer treatment: total mesorectal excision and preoperative chemoradiation are seldom necessary[J]. Dis Colon Rectum, 2015, 58(6): 556-565. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000349.
- [5] Park JS, Sakai Y, Simon N, et al. Long-term survival and local relapse following surgery without radiotherapy for locally advanced upper rectal cancer: an international multi-institutional study[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(22): e2990. DOI: 10.1097/MD.0000000000002990.
- [6] D'Souza N, de Neree Tot Babberich M, d'Hoore A, et al. Definition of the rectum: an international, expert-based delphi consensus[J]. Ann Surg, 2019, 270(6): 955-959. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003251.
- [7] D'Souza N, Lord A, Shaw A, et al. The sigmoid take-off: an anatomical imaging definition of the rectum validated on specimen analysis[J]. Eur J Surg Oncol, 2020, 46(9): 1668-1672. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.01.008.
- [8] Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(24): 5644-5650. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.144.
- [9] Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma[J]. Ann Surg, 2007, 246(5): 693-701. DOI: 10.1097/01.sla.00000257358.56863.ce.
- [10] Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial[J]. Lancet, 2009, 373(9666): 811-820. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60484-0.
- [11] Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(22): 3687-3694. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.3858.
- [12] Sylla P, Knol JJ, D'Andrea AP, et al. Urethral injury and other urologic injuries during transanal total mesorectal excision: an international collaborative study[J]. Ann Surg, 2021, 274(2): e115-e125. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003597.
- [13] Lord AC, D'Souza N, Shaw A, et al. MRI-diagnosed tumor deposits and EMVI status have superior prognostic accuracy to current clinical TNM staging in rectal cancer [J]. Ann Surg, 2022, 276(2): 334-344. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004499.
- [14] Zaborowski A, Stakelum A, Winter DC. Systematic review of outcomes after total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer[J]. Br J Surg, 2019, 106(8): 979-987. DOI: 10.1002/bjs.11171.
- [15] Rettig RL, Beard BW, Ryoo JJ, et al. Total Neoadjuvant therapy significantly increases complete clinical response [J]. Dis Colon Rectum, 2023, 66(3): 374-382. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002290.
- [16] 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 [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(8): 957-966. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00004-2.
- [17] Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, et al. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes[J]. Ann Surg, 2020, 271(3): 440-448. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003471.
- [18] Kim H, Pedersen K, Olsen JR, et al. Nonoperative rectal cancer management with short-course radiation followed by chemotherapy: a nonrandomized control trial[J]. Clin Colorectal Cancer, 2021, 20(3): e185-e193. DOI: 10.1016/j.clcc.2021.03.003.
- [19] 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[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(1): 29-42. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6.
- [20] Marco MR, Zhou L, Patil S, et al. Consolidation mFOLFOX6 chemotherapy after chemoradiotherapy improves survival in patients with locally advanced rectal cancer: final results of a multicenter phase II trial[J]. Dis Colon Rectum, 2018, 61(10): 1146-1155. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001207.
- [21] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 702-715. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6.
- [22] 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]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(15): 1681-1692. DOI: 10.1200/JCO.21.01667.
- [23] Wu H, Fan C, Fang C, et al. Preoperative short-course radiotherapy followed by consolidation chemotherapy for treatment with locally advanced rectal cancer: a meta-analysis[J]. *Radiat Oncol*, 2022, 17(1): 14. DOI: 10.1186/s13014-021-01974-4.
- [24] Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(23):2546-2556. DOI: 10.1200/JCO.22.00032.
- [25] Deidda S, Elmore U, Rosati R, et al. Association of delayed surgery with oncologic long-term outcomes in patients with locally advanced rectal cancer not responding to preoperative chemoradiation[J]. *JAMA Surg*, 2021, 156(12): 1141-1149. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.4566.
- [26] Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U, et al. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment[J]. *Dis Colon Rectum*, 1998, 41(9): 1087-1096. DOI: 10.1007/BF02239429.
- [27] 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.
- [28] 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 [pii]. DOI: 10.1093/jnci/djw171.
- [29] São Julião GP, Karagkounis G, Fernandez LM, et al. Conditional survival in patients with rectal cancer and complete clinical response managed by watch and wait after chemoradiation: recurrence risk over time[J]. *Ann Surg*, 2020, 272(1): 138-144. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003286.
- [30] Custers PA, Geubels BM, Beets GL, et al. Defining near-complete response following (chemo)radiotherapy for rectal cancer: systematic review[J]. *Br J Surg*, 2022, 110(1):43-49. DOI: 10.1093/bjs/znac372.
- [31] Lei P, Ruan Y, Yang X, et al. Trans-anal or trans-abdominal total mesorectal excision? A systematic review and meta-analysis of recent comparative studies on perioperative outcomes and pathological result[J]. *Int J Surg*, 2018, 60:113-119. DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.11.003.
- [32] Wu Z, Zhou W, Chen F, et al. Short-term outcomes of transanal versus laparoscopic total mesorectal excision: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *J Cancer*, 2019, 10(2):341-354. DOI: 10.7150/jca.27830.
- [33] Li P, Ma B, Gong S, et al. Efficacy and safety of endoscopic sleeve gastropasty for obesity patients: a meta-analysis [J]. *Surg Endosc*, 2020, 34(3):1253-1260. DOI: 10.1007/s00464-019-06889-6.
- [34] 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.
- [35] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(2): 174-183. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00467-2.
- [36] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(15): 1537-1546. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00215-6.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] Larsen SG, Pfeffer F, Kørner H. Norwegian moratorium on transanal total mesorectal excision[J]. *Br J Surg*, 2019, 106(9):1120-1121. DOI: 10.1002/bjs.11287.
- [40] Serra-Aracil X, Zarate A, Bargalló J, et al. Transanal versus laparoscopic total mesorectal excision for mid and low rectal cancer (Ta-LaTME study): multicentre, randomized, open-label trial[J]. *Br J Surg*, 2023, 110(2):150-158. DOI: 10.1093/bjs/znac324.
- [41] Hol JC, Burghgraef TA, Rutgers M, et al. Comparison of laparoscopic versus robot-assisted versus transanal total mesorectal excision surgery for rectal cancer: a retrospective propensity score-matched cohort study of short-term outcomes[J]. *Br J Surg*, 2021, 108(11): 1380-1387. DOI: 10.1093/bjs/znab233.
- [42] Butterworth JW, Butterworth WA, Meyer J, et al. A systematic review and meta-analysis of robotic-assisted transabdominal total mesorectal excision and transanal total mesorectal excision: which approach offers optimal short-term outcomes for mid-to-low rectal adenocarcinoma? [J]. *Tech Coloproctol*, 2021, 25(11): 1183-1198. DOI: 10.1007/s10151-021-02515-7.
- [43] Ryan OK, Ryan ÉJ, Creavin B, et al. Surgical approach for rectal cancer: A network meta-analysis comparing open, laparoscopic, robotic and transanal TME approaches[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(2): 285-295. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.06.037.
- [44] Roodbeen SX, Penna M, van Dieren S, et al. Local recurrence and disease-free survival after transanal total mesorectal excision: results from the international TaTME registry[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(11): 1232-1240. DOI: 10.6004/jncn.2021.7012.
- [45] Zeng Z, Liu Z, Huang L, et al. Transanal total mesorectal excision in mid-low rectal cancer: evaluation of the learning curve and comparison of short-term results with standard laparoscopic total mesorectal excision[J]. *Dis Colon Rectum*, 2021, 64(4): 380-388. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001816.
- [46] Bolshinsky V, Shawki S, Steele S. CO(2) embolus during transanal total mesorectal excision: thoughts on aetiology [J]. *Colorectal Dis*, 2019, 21(1): 6-7. DOI: 10.1111/codi.14444.