

新辅助治疗模式下局部进展期直肠癌患者保肛术后生活质量的调查研究

石维坤¹ 李昀昊² 邱小原³ 肖毅¹ 周皎琳¹ 吴斌¹ 林国乐¹

¹中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院基本外科, 北京 100730; ²中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院外科, 北京 100730; ³中国医学科学院北京协和医学院 研究生院, 北京 100730

石维坤、李昀昊和邱小原对本文有同等贡献

通信作者: 林国乐, Email: lingule@126.com

【摘要】 目的 对新辅助治疗模式下行根治性低位前切除联合保护性造口的局部进展期直肠癌患者进行调查, 探讨新辅助治疗前至造口还纳后 12 个月患者的生活质量。**方法** 本研究采用描述性病例系列研究方法。回顾性收集 2017 年 12 月至 2020 年 1 月期间, 于北京协和医院接受完整新辅助长程放疗并行根治性低位前切除(LAR)联合保护性造口的中低位局部进展期直肠癌患者。纳入标准: (1)新辅助治疗前行直肠 MRI 评估为 mT₃₋₄b 或 mN₁₋₂ 而无远处转移(M₀)的患者, 同时肿瘤下缘距肛缘 < 12 cm; (2)新辅助治疗前活检病理确诊直肠腺癌; (3)行完整周期的新辅助治疗; (4)接受根治性保肛手术治疗, 术式均为 LAR 联合保护性造口, 已经完成造口还纳, 同时随访 12 个月以上。排除美国麻醉医师协会分级 IV~V 级、合并多原发结直肠癌者、过去 5 年内有其他恶性肿瘤病史、需要急诊手术的患者、怀孕或哺乳期女性、有严重精神疾病史者、行核磁共振检查、放疗或手术治疗禁忌者后, 共纳入 83 例患者, 男性 51 例(61.4%), 中位年龄 59 岁, 体质指数(24.4±3.1) kg/m²。采用欧洲癌症研究与治疗机构生活质量问卷的结直肠癌模块(EORTC QLQ-CR29)、国际勃起功能指数(IIEF)、Wexner 便秘评分和低位前切除综合征(LARS)量表, 分别调查了解患者新辅助治疗前、术前、造口还纳后 3 个月、造口还纳后 12 个月的生活质量变化情况, 包括直肠肛门功能、性功能等方面。量表的各项分值采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。**结果** (1)EORTC QLQ-CR29 评分显示, 新辅助治疗前、术前、造口还纳后 3 个月、造口还纳后 12 个月, 患者焦虑[分别为 64.4(52.0, 82.5)分、75.3(66.0, 89.5)分、82.6(78.0, 90.0)分、83.6(78.0, 91.0)分]和担心身体形象[分别为 76.8(66.0, 92.0)分、81.1(76.5, 91.5)分、85.5(82.5, 94.0)分、86.1(82.0, 92.0)分]均有所改善(均 $P < 0.01$); 盆腔痛[分别为 5.4(2.0, 8.0)分、5.0(2.0, 7.8)分、3.9(1.0, 5.0)分、3.0(1.0, 5.0)分]、尿失禁[分别为 15.7(7.0, 22.0)分、11.1(0, 17.5)分、10.0(0, 17.0)分、9.9(0, 16.0)分]、阳痿[分别为 14.3(4.2, 19.0)分、12.2(0, 16.8)分、5.6(0, 10.0)分、5.2(0.2, 8.0)分]、尿频[分别为 26.4(13.0, 38.5)分、13.9(0, 20.0)分、13.4(2.5, 21.5)分、13.2(2.0, 20.0)分]和黏液血便[分别为 4.7(3.0, 6.0)分、2.6(0, 5.0)分、2.2(0, 5.0)分、1.9(0, 4.0)分]等症均有改善(均 $P < 0.01$)。在改善男性性功能、腹痛、口干、担心体质量改变、皮肤疼痛和性交困难方面, 评分存在波动, 但造口回纳后较新辅助治疗前症状均有改善(均 $P < 0.05$)。在女性性功能、排尿困难、味觉障碍和排便失禁方面, 造口回纳后较新辅助治疗前差异未见统计学意义(均 $P > 0.05$)。(2)IIEF 量表显示: 新辅助治疗模式前后, 各项评分均接近, 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。(3)直肠肛门功能量表显示: 新辅助治疗前、术前、造口还纳后 3 个月、造口还纳后 12 个月, 患者的排气失禁[分别为 3.1(0, 4.0)分、2.3(0, 4.0)分、1.8(0, 4.0)分、1.2(0, 3.0)分]和急迫排粪[分别为 7.2(0, 11.0)分、5.2(0, 11.0)分、2.9(0, 9.0)分、1.7(0, 0)分]症状均有改善(均 $P < 0.01$); 在改善不完全排空感方面, 患者症状存在波

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20210808-00315

收稿日期 2021-08-08 本文编辑 朱雯洁

引用本文: 石维坤, 李昀昊, 邱小原, 等. 新辅助治疗模式下局部进展期直肠癌患者保肛术后生活质量的调查研究[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(4): 348-356. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20210808-00315.



动,但造口回纳后较新辅助治疗前症状有改善(均 $P<0.05$);在需要协助排粪[分别为0(0,0)分、0.7(0,1.0)分、0.6(0,1.0)分、0.7(0,1.0)分]和排粪失败[分别为0.2(0,0)分、1(0,2.0)分、0.8(0,1.5)分、0.8(0,1.0)分]方面,患者症状呈现恶化趋势(均 $P<0.01$)。对新辅助治疗效果不同的患者进行分层分析,比较术前与新辅助治疗前的生活质量改变情况。新辅助治疗较不敏感与较敏感的患者在功能、症状方面改变大致相同,区别在于,较不敏感的患者在排尿困难、尿失禁、皮肤疼痛和性交困难方面症状显著改善(均 $P<0.05$),而较敏感患者在便秘方面症状改善($P<0.05$)。 **结论** 对于局部进展期直肠癌患者,新辅助放化疗后行根治性低位前切除联合保护性造口的治疗模式可以从许多方面改善患者生活质量。但需注意患者在需要协助排粪及排粪失败方面,呈现恶化趋势。

【关键词】 直肠肿瘤; 新辅助放化疗; 低位前切除; 保护性造口; 生活质量

基金项目:北京市科技重大专项基金(D171100002617003)

Quality of life of patients with locally advanced rectal cancer after neoadjuvant therapy and sphincter-preserving surgery

Shi Weikun¹, Li Yunhao², Qiu Xiaoyuan³, Xiao Yi¹, Zhou Jiaolin¹, Wu Bin¹, Lin Guole¹

¹Department of General Surgery, Peking Union Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; ²Department of Surgery, Peking Union Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; ³Graduate School, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Shi Weikun, Li Yunhao and Qiu Xiaoyuan contributed equally to the article

Corresponding author: Lin Guole, Email: linguole@126.com

【Abstract】 Objective To investigate quality of life (QoL) of patients with locally advanced rectal cancer (LARC) who underwent low anterior resection with protective stoma under neoadjuvant therapy mode, and to explore the changes of QoL of patients from before neoadjuvant therapy to 12 months after stoma reversal. **Methods** A descriptive case series study was carried out. A retrospective study was performed on patients with mid and low LARC who received complete neoadjuvant long course radiotherapy and chemotherapy, followed by radical low anterior resection (LAR) combined with protective stoma at Peking Union Medical College Hospital from December 2017 to January 2020. Inclusion criteria: (1) patients with rectal MRI assessment of mT3-4b or mN1-2 without distant metastasis (M0) before neoadjuvant therapy; (2) distance from tumor lower margin to the anal verge <12 cm; (3) rectal adenocarcinoma confirmed by biopsy before neoadjuvant therapy; (4) complete cycle of neoadjuvant therapy; (5) patients undergoing radical LAR with sphincter preservation and protective ostomy; (6) patients receiving follow-up for more than 12 months after stoma reversal. Exclusion criteria: (1) patients as grade IV to V classified by the American Society of Anesthesiologists (ASA); (2) patients with multiple primary colorectal cancer; (3) patients with history of other malignant tumors in the past 5 years; (4) patients of emergency surgery; (5) pregnant or lactating women; (6) patients with history of severe mental illness; (7) patients with contraindication of MRI, radiotherapy, chemotherapy, or surgical treatment. A total of 83 patients were enrolled, including 51 males and 28 females with median age of 59 years and mean BMI of (24.4 ± 3.1) kg/m². EORTC QLQ-CR29, international erectile function index (IIEF), Wexner constipation score and low anterior resection syndrome (LARS) score were applied to investigate the QoL of the patients before neoadjuvant therapy, 3 and 12 months after ostomy reversal, including rectal anal function and sexual function. M (P25, P75) was used for the scores of the scale. **Results** (1) EORTC QLQ-CR29 score showed that before neoadjuvant therapy, before surgery, 3 months and 12 months after ostomy reversal, anxiety [64.4 (52.0, 82.5), 75.3 (66.0, 89.5), 82.6 (78.5, 90.0), 83.6 (78.0, 91.0)] and concern about body image [76.8 (66.0, 92.0), 81.1 (76.5, 91.5), 85.5 (82.5, 94.0), 86.1 (82.0, 92.0)] were improved (all $P<0.01$); pelvic pain [5.4 (2.0, 8.0), 5.0 (2.0, 7.8), 3.9 (1.0, 5.0), 3.0 (1.0, 5.0)], urinary incontinence [15.7 (7.0, 22.0), 11.1 (0, 17.5), 10.0 (0, 17.0), 9.9 (0, 16.0)], impotence [14.3 (4.2, 19.0), 12.2 (0, 16.8), 5.6 (0, 10.0), 5.2 (0.2, 8.0)], urinate [26.4 (13.0, 38.5), 13.9 (0, 20.0), 13.4 (2.5, 21.5), 13.2 (2.0, 20.0)] and mucous bloody stool [4.7 (3.0, 6.0), 2.6 (0, 5.0), 2.2 (0, 5.0), 1.9 (0, 4.0)] were improved as well (all $P<0.01$). The scores fluctuated in the improvement of male sexual function, abdominal pain, dry mouth,

worry about body mass change, skin pain and dyspareunia, but the symptoms were significantly improved after ostomy reversal compared with before neoadjuvant therapy (all $P<0.05$). There were no significant changes in female sexual function, dysuria, dysgeusia and fecal incontinence after ostomy reversal compared with before neoadjuvant therapy (all $P>0.05$). (2) IIEF scale showed that all scores were similar before and after neoadjuvant therapy (all $P>0.05$). (3) Rectal and anal function scale revealed that before neoadjuvant therapy, before operation, 3 months and 12 months after stoma reversal, gas incontinence [3.1 (0, 4.0), 2.3 (0, 4.0), 1.8 (0, 4.0), 1.2 (0, 3.0)] and urgent defecation [7.2 (0, 11.0), 5.2 (0, 11.0), 2.9 (0, 9.0), 1.7 (0, 0)] were improved (all $P<0.001$). In terms of improving incomplete emptying sensation, the symptoms fluctuated, but the symptoms improved significantly after ostomy reversal compared with before neoadjuvant therapy (all $P<0.05$). While the symptoms of assistance with defecation [0 (0, 0), 0.7 (0, 1.0), 0.6 (0, 1.0), 0.7 (0, 1.0)] and defecation failure [0.2 (0, 0), 1.0 (0, 2.0), 0.8 (0, 1.5), 0.8 (0, 1.0)] showed a worsening trend (all $P<0.001$). Stratified analysis was performed on patients with different efficacy of neoadjuvant therapy to compare the changes in QoL before and after neoadjuvant therapy. Patients with less sensitive and more sensitive neoadjuvant therapy showed similar changes in function and symptoms. Patients with less sensitive therapy showed significant improvement in dysuria, urinary incontinence, skin pain and dyspareunia (all $P<0.05$), and the symptom of defecation frequency in more sensitive patients was significantly improved ($P<0.05$). **Conclusions** For patients with LARC, neoadjuvant radiochemotherapy combined with radical LAR and protective stoma can improve QoL in many aspects. It is noted that patients show a worsening trend in the need for assistance with defecation and in defecation failure.

【Key words】 Rectal neoplasm; Neoadjuvant chemoradiotherapy; Low anterior resection; Protective stoma; Quality of life

Fund programm: Beijing Science and Technology Major Special Fund (D171100002617003)

随着新辅助放化疗在进展期直肠癌 (locally advanced rectal cancer, LARC) 的开展和深入研究, 其疗效已被证明可以显著改善患者预后^[1-2]。尽管其具体模式目前尚存争议, 但新辅助放化疗已经成为 LARC 综合治疗的标准模式。新辅助放化疗对手术方式的选择有着重要的影响, 部分患者新辅助治疗后肿瘤缩小、降期明显, 使得原先无法保留的肛门得以保留。随着 LARC 患者总生存的延长和保肛率的提高, 以及人们对生活质量要求的提升, 以生活质量和直肠肛门功能等为结局事件的研究逐渐增加, 成为关注程度不亚于生存结局的研究终点^[3-4]。

北京协和医院在应用新辅助放化疗治疗 LARC 方面, 有着丰富的临床经验。我们采用术前长程放化疗 (常规分割放疗联合同步单药或多药化疗), 并根据患者具体情况施行局部切除或根治手术。目前, 尚无深入探讨新辅助治疗的 LARC 患者行根治性保肛手术术前、术后生活质量及直肠肛门功能变化过程的相关研究。考虑本中心绝大多数根治性手术为低位前切除 (low anterior resection, LAR) 联合保护性造口, 我们设计本研究, 拟从多个量表角度深入探讨该类患者生活质量及直肠肛门功能的改变。

资料与方法

一、研究对象

采用描述性病例系列研究方法。回顾性收集 2017 年 12 月至 2020 年 1 月期间, 于北京协和医院接受完整新辅助长程放化疗并行根治性低位前切除联合保护性造口的中低位 LARC 患者。共纳入 83 例患者, 男性 51 例 (61.4%), 中位年龄 59 (29~75) 岁, 术前体质指数为 (24.4 ± 3.1) kg/m²。行单药卡培他滨口服化疗 55 例 (66.3%), 行 CapeOX 方案 (奥沙利铂+卡培他滨) 化疗 28 例 (33.7%)。新辅助放化疗后根据美国病理学会 (College of American Pathologists, CAP) 分级进行疗效评估: 0 级 30 例 (36.1%), 1 级 21 例 (25.3%), 2 级 30 例 (36.1%), 3 级 2 例 (2.4%)。手术方面均行 LAR 联合保护性造口; 行保护性横结肠造口 27 例 (32.5%)、末端回肠造口 56 例 (67.5%)。术中中位出血量 50 (10~200) ml。术后并发症共 4 例 (4.8%), 其中吻合口漏 1 例 (1.2%), 腹腔感染 2 例 (2.4%), 尿潴留 1 例 (1.2%)。本组患者的一般临床资料见表 1。本研究通过医院伦理委员会审批 (审批号: S-K1742)。

表 1 83 例接受新辅助放化疗并行根治性低位前切除联合保护性造口的进展期直肠癌患者的临床资料

临床特征	数据
术前一般资料	
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	59(51, 65)
男性[例(%)]	51(61.4)
体质指数(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	24.4 $\pm$ 3.1
新辅助放化疗前 T 分期[例(%)]	
T ₂	4(4.8)
T ₃	61(73.5)
T ₄	18(21.7)
新辅助放化疗前 N 分期[例(%)]	
N ₀	4(4.8)
N ₁	21(25.3)
N ₂	58(69.9)
新辅助化疗方案[例(%)]	
卡培他滨单药	55(66.3)
CapeOX ^a	28(33.7)
新辅助放化疗后肿瘤 T 分期[例(%)]	
T ₀₋₁	9(10.8)
T ₂	10(12.0)
T ₃	52(62.7)
T ₄	12(14.5)
新辅助放化疗后肿瘤 N 分期[例(%)]	
N ₀	41(49.4)
N ₁	34(41.0)
N ₂	8(9.6)
肿瘤下缘距肛缘距离(cm , $\bar{x} \pm s$)	6.8 $\pm$ 2.5
肿瘤长径[cm , $M(P_{25}, P_{75})$]	4.1(3.5, 4.9)
直肠系膜筋膜浸润[例(%)]	
是	24(28.9)
否	59(71.1)
肠壁外血管浸润[例(%)]	
是	19(22.9)
否	64(77.1)
术后一般资料	
病理 T 分期[例(%)]	
未发现肿瘤	30(36.1)
T ₁	7(8.4)
T ₂	22(26.5)
T ₃	24(28.9)
病理 N 分期[例(%)]	
N ₀	72(86.7)
N ₁	8(9.6)
N ₂	3(3.6)
肿瘤消退分级[例(%)] ^b	
CAP 0	30(36.1)
CAP 1	21(25.3)
CAP 2	30(36.1)
CAP 3	2(2.4)
预防性造口[例(%)]	
横结肠造口	27(32.5)
末端回肠造口	56(67.5)
术中出血量[ml , $M(P_{25}, P_{75})$]	50(45, 55)
术后并发症[例(%)]	
吻合口漏	1(1.2)
腹腔感染	2(2.4)
尿潴留	1(1.2)

注:^aCapeOX 方案为奥沙利铂静脉滴注+卡培他滨口服化疗;^bCAP 为美国病理学会

二、纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)新辅助治疗前行直肠 MRI 评估为 mT_{3-4b} 或 mN_{1-2} 而无远处转移(M_0)的患者,同时肿瘤下缘距肛缘 $<12\text{ cm}$;(2)新辅助治疗前活检病理确诊直肠腺癌;(3)行完整周期的新辅助治疗;(4)接受根治性保肛手术治疗,术式均为 LAR 联合保护性造口,已经完成造口还纳,同时随访 12 个月以上。

排除标准:(1)美国麻醉医师协会分级 IV~V 级;(2)合并多原发结直肠癌;(3)过去 5 年内有其他恶性肿瘤病史;(4)合并肠梗阻、肠穿孔、消化道出血等需要急诊手术的情况;(5)怀孕或哺乳期女性;(6)有严重精神疾病史者;(7)有行核磁共振检查、放化疗或手术治疗禁忌者。

三、新辅助放化疗方案

所有患者新辅助放化疗前均行直肠 MRI 评估肿瘤长径、肿瘤浸润深度、局部淋巴结转移情况、直肠系膜筋膜浸润情况和肠壁外血管浸润情况,使用硬质乙状结肠镜确认肿瘤下缘距肛缘距离。采用总剂量 $50\text{ Gy}/25$ 次总计约 5 周的盆腔放疗模式。靶体积包括肿瘤、直肠系膜区、骶前淋巴结和髂内淋巴结、闭孔淋巴结,以及影像学阳性的盆腔淋巴结。

采用单药卡培他滨口服化疗,每 3 周为一个疗程,与放疗同步开始,共行 2 个疗程。或采用 CapeOX 方案化疗,与放疗同步开始,共行 3 个疗程。用药或放疗期间不良反应经由门诊医师对症处理。所有患者新辅助放化疗结束 6~8 周后均行直肠 MRI,对上述指标再次进行评估。

四、手术治疗及新辅助疗效评估

同步放化疗结束 8 周后,患者接受根治性手术,要求符合全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME)^[5]。具体术式为 LAR 同期行保护性造口,造口方式有横结肠造口与末端回肠造口。

采用 CAP 制订的结直肠癌新辅助治疗后判读标准评估新辅助疗效^[6]。CAP 0 级为完全反应,无存活肿瘤细胞残留;CAP 1 级为几乎完全反应,仅见少许单个或小簇肿瘤细胞残留;CAP 2 级为部分反应,肿瘤组织呈现明显消退,但明显多于单个或小簇癌细胞残留;CAP 3 级为差或无反应,肿瘤组织广泛残留,无明显消退表现。

五、观察指标和评价标准

(一)观察指标

比较治疗前后及随访期间患者生活质量评分、男性患者勃起功能评价和直肠肛门功能评分。

(二)评价标准

1. 生活质量评分:采用欧洲癌症研究与治疗机构生活质量问卷的结直肠癌模块(European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Colorectal Cancer 29, EORTC QLQ-CR29)对患者生活质量进行评估^[7]。问卷包括功能性维度和症状性维度两大方面。功能性维度包括焦虑、身体形象、男性或女性的性功能评价,满分均为 100 分,分数越高,表示功能越正常;症状性维度评分越高,表示症状越明显。

2. 男性患者的勃起功能:采用国际勃起功能指数(International Index for Erectile Function, IIEF)评价^[8]。该量表一共有 5 项指标,每项 0~5 分,分别从勃起自信程度、插入次数、维持勃起状态、完成性交的困难程度和性交满足感进行评价,分数越高,代表状态越好。

3. 直肠肛门功能评分:采用 Wexner 便秘评分系统对患者便秘程度进行评价^[9]。本量表共有 8 个问题,分别为排便次数、排便困难程度、不完全排空感、腹痛、排便时间、需要协助排便、排便失败次数等。每个问题对应 0~4 分,分数越高,代表便秘情况越严重。采用低位前切除综合征(low anterior resection syndrome, LARS)量表从控制排便角度进一步评价肛门功能^[10]。LARS 量表包括 5 个项目:排气失禁、稀粪漏出、排便次数、急迫排便、密集排便(排便后 1 h 内再次排便),每个问题设置 3 个选项,每个选项 0~16 分,分数越高,代表肛门功能越差。

六、随访方法

采用医生门诊复查,结合专门的随访人员经电话、微信等方式完成随访。于新辅助治疗前、术前、造口还纳术后 3 个月及造口还纳术后 12 个月 4 个时间点,完成前述 4 个量表并收集相关数据。其中,术前时间节点定义为完成新辅助治疗后第 8 周、患者尚等待手术的状态。

七、统计学方法

统计分析均采用 R 4.0.3(www.r-project.org)语言软件。正态分布的连续变量使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的连续变量使用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,分类变量使用例(%)表示。采用重复测量方差分析对量表各时间点的各项分数进行比较,并采用 Mauchly 球形检验对数据是否满足球形假设进行检验;针对违背球形假设的数据,采取 Greenhouse-Geisser 法校正自由

度;在 $P < 0.05$ 的基础上,行进一步两两比较。双侧 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、生活质量评估

1. 功能评估:新辅助治疗后,患者在焦虑、身体形象方面评分均提高(均 $P < 0.001$)。在男性和女性性功能方面,术前患者状态最好,术后会出现评分下降,整体评分差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。回纳后男性性功能仍较新辅助治疗前评分升高(均 $P < 0.05$),而回纳后女性性功能与新辅助治疗前比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。

2. 症状评估:新辅助治疗模式后,在排尿困难、味觉障碍及排便失禁方面,整体差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);但其中排尿困难的术前评分较新辅助治疗前下降($P < 0.05$)。其余症状均有改善,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

二、性功能评价

对男性患者进行勃起功能评估发现,新辅助治疗模式前后,患者在自信程度、能够插入、能够维持勃起状态、维持勃起至性交完成的困难程度以及性交满足感程度方面,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 3。

三、直肠肛门功能评分

1. Wexner 便秘评分:新辅助治疗前后,虽然本组患者在排便次数和排便时间方面变化差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),但在排便困难、不完全排空感、腹痛、需要协助排便和排便失败方面,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。其中,在不完全排空感方面,患者回纳后较新辅助治疗前及术前均改善(均 $P < 0.05$);在需要协助排便和排便失败方面,患者术前、回纳后 3 个月和 12 个月较新辅助治疗前均恶化(均 $P < 0.05$)。见表 4。

2. LARS 评价量表:新辅助治疗模式中,患者排便次数差异没有统计学意义($P = 0.46$),但在排气失禁、稀粪漏出、急迫排便和密集排便(排便后 1 h 内再次排便)方面,评分均下降(均 $P < 0.05$)。其中,在排气失禁和急迫排便方面,患者术前、回纳后 3 个月和 12 个月较新辅助治疗前均改善(均 $P < 0.05$)。见表 4。

四、生活质量变化与新辅助治疗效果的关系

进一步对不同 CAP 分级的各组患者进行亚组分析。(1) 0~1 级:对于新辅助治疗后 CAP 0~1 级患

者,术前与新辅助治疗前相比,焦虑、男女性功能方面评分增加(均 $P<0.05$);在腹痛、口干、体质量改变、尿频、便频和黏液血便方面评分降低(均 $P<0.05$)。(2)2~3级:对于新辅助治疗后CAP 2~3级患者,术前与新辅助治疗前相比,焦虑、男女性功能方面评分增加(均 $P<0.05$);在排尿困难、腹痛、口干、尿失禁、体质量改变、皮肤疼痛、尿频、性交困难和黏液血便方面评分降低(均 $P<0.05$)。见表5。

讨 论

新辅助治疗模式在降低局部复发风险的前提下,提高了根治性手术的保肛率,已经成为LARC标准治疗模式^[11-12]。然而,随着接受新辅助治疗患者的总体生存期延长,直肠癌患者群体对生活质量及

器官保留等方面也有了越来越高的期望。除了肿瘤学结局,功能性结局也成为了评价治疗效果的重要指标。如何在降低肿瘤复发、转移风险与维持生活质量之间达到平衡,也逐渐成为学界关注的焦点,而关于新辅助治疗对生活质量的影晌始终在不断地争论中^[13]。

新辅助治疗对中低位LARC患者的生活质量是否存在改善作用,尚存在诸多争议。本研究的结果显示,接受新辅助治疗的LARC患者在焦虑程度、身体形象担忧程度等功能维度方面均较新辅助前有了较为明显的改善($P<0.05$),同时在腹痛、盆腔痛等数个症状维度层面,亦有较为明显改善,体现出新辅助治疗模式对于患者生活质量改善的积极影响。目前,多数研究研究结论集中在患者于新辅助治疗后

表2 本组83例接受新辅助治疗的进展期直肠癌患者生活质量评分的变化 $[M(P_{25}, P_{75})]^a$

评估项目(分)	新辅助治疗前	术前	回纳后3个月	回纳后12个月	F值	P值
功能方面评估						
焦虑	64.4(52.0, 82.5)	75.3(66.0, 89.5) ^b	82.6(78.5, 90.0) ^{b,c}	83.6(78.0, 91.0) ^{b,c}	22.02	<0.01
身体形象	76.8(66.0, 92.0)	81.1(76.5, 91.5)	85.5(82.5, 94.0) ^b	86.1(82.0, 92.0) ^{b,c}	6.63	<0.01
男性性功能	30.9(12.0, 44.0)	53.6(23.8, 88.0) ^b	45.3(12.8, 80.0) ^b	46.1(11.0, 86.0) ^b	4.44	<0.01
女性性功能	22.1(9.0, 24.0)	51.8(16.0, 82.0) ^b	34.0(9.0, 78.0) ^c	35.9(9.5, 79.0)	4.95	<0.01
症状方面评估						
排尿困难	1.7(0, 2.0)	1.2(0, 2.0) ^b	1.2(0, 2.0)	1.3(0, 2.0)	1.78	0.16
腹痛	5.6(2.0, 8.0)	3.6(0, 5.0) ^b	4.4(0.5, 7.0)	3.8(1.0, 5.0) ^b	3.99	0.01
盆腔痛	5.4(2.0, 8.0)	5.0(2.0, 7.8)	3.9(1.0, 5.0) ^b	3.0(1.0, 5.0) ^{b,c}	7.30	<0.01
口干	5.6(3.0, 8.0)	2.5(0, 5.0) ^b	2.6(0, 5.0) ^b	3.1(0, 5.0) ^b	16.86	<0.01
味觉障碍	1.3(0.5, 2.0)	1.2(0, 2.0)	1.3(0, 2.0)	1.2(0, 2.0)	0.13	0.94
脱发	1.1(0, 2.0)	0.9(0, 2.0)	1.3(0, 2.0)	1.5(0, 2.0) ^c	2.89	0.04
尿失禁	15.7(7.0, 22.0)	11.1(0, 17.5) ^b	10.0(0, 17.0) ^b	9.9(0, 16.0) ^b	4.78	<0.01
体质量改变	25.6(8.0, 38.5)	15.2(1.0, 21.0) ^b	13.5(2.0, 21.0) ^b	13.7(2.0, 20.0) ^b	9.95	<0.01
肠胃胀气	14.5(7.0, 21.0)	15.9(5.5, 25.0)	12.3(5.0, 20.0) ^c	9.9(4.0, 14.5) ^{b,c}	5.81	<0.01
皮肤疼痛	11.8(4.5, 18.0)	7.3(0, 10.0) ^b	8.1(2.0, 10.0) ^b	7.1(2.0, 10.0) ^b	5.13	<0.01
排便失禁	11.0(5.0, 17.0)	9.8(1.0, 15.0)	10.7(5.0, 12.0)	9.6(3.0, 10.5)	0.45	0.72
阳痿	14.3(4.2, 19.0)	12.2(0, 16.8)	5.6(0, 10.0) ^{b,c}	5.2(0.2, 8.0) ^{b,c}	10.02	<0.01
尿频	26.4(13.0, 38.5)	13.9(0, 20.0) ^b	13.4(2.5, 21.5) ^b	13.2(2.0, 20.0) ^b	15.11	<0.01
性交困难	4.2(1.5, 5.0)	2.5(0, 4.0) ^b	2.6(0, 5.0) ^b	2.6(0, 4.0) ^b	5.09	<0.01
便频	18.1(12.0, 23.5)	13.8(2.0, 24.0) ^b	15.0(5.5, 22.5)	13.7(5.0, 19.0) ^b	3.17	0.02
黏液血便	4.7(3.0, 6.0)	2.6(0, 5.0) ^b	2.2(0, 5.0) ^b	1.9(0, 4.0) ^b	23.75	<0.01

注:^a生活质量采用欧洲癌症研究与治疗机构生活质量问卷的结直肠癌模块(EORTC QLQ-CR29)进行评价;^b与新辅助治疗前相比, $P<0.05$;^c与术前相比, $P<0.05$

表3 本组51例接受新辅助治疗的进展期直肠癌男性患者勃起功能评价的变化 $[M(P_{25}, P_{75})]^a$

评估项目(分)	新辅助治疗前	术前	回纳后3个月	回纳后12个月	F值	P值
勃起自信程度	3.3(3.0, 4.0)	3.4(3.0, 5.0)	3.6(3.0, 5.0)	3.8(3.0, 5.0)	1.11	0.35
插入次数	3.1(1.5, 5.0)	3.1(1.5, 5.0)	3.1(1.0, 5.0)	3.5(3.0, 5.0)	0.53	0.66
维持勃起状态	2.9(0, 4.0)	3.0(1.5, 5.0)	3.0(0, 5.0)	3.3(3.0, 5.0)	0.41	0.75
完成性交的困难程度	3.1(0, 5.0)	3.3(1.0, 5.0)	3.1(0, 5.0)	3.6(4.0, 5.0)	0.81	0.49
性交满足感	2.9(0, 4.0)	3.0(1.5, 5.0)	2.9(1.0, 5.0)	3.3(2.0, 5.0)	0.45	0.71

注:^a性功能采用国际勃起功能指数(IIEF)进行评价

表 4 本组 83 例接受新辅助治疗的进展期直肠癌患者肛门功能量表评分的变化 [$M(P_{25}, P_{75})$]^a

评估项目(分)	新辅助治疗前	术前	回纳后 3 个月	回纳后 12 个月	F 值	P 值
Wexner 便秘评分						
排便次数	0.5(0, 1.0)	0.7(0, 1.0)	0.7(0, 2.0)	0.6(0, 1.0)	0.88	0.45
排便困难程度	0.8(0, 1.0)	1.3(1.0, 2.0) ^b	0.9(0, 2.0) ^c	0.8(0, 1.5) ^c	4.40	<0.01
不完全排空感	1.2(1.0, 1.0)	1.4(1.0, 2.0)	0.8(0, 1.0) ^{b,c}	0.8(0, 1.0) ^{b,c}	8.16	<0.01
腹痛	0.9(0, 1.0)	1.4(1.0, 2.0) ^b	1.2(0, 2.0)	1.1(0, 2.0)	3.23	0.02
排便时间	1.1(1.0, 2.0)	1.4(1.0, .02) ^b	1.3(0.5, 2.0)	1.3(0, 2.0)	1.65	0.18
需要协助排便	0(0, 0)	0.7(0, 1.0) ^b	0.6(0, 1.0) ^b	0.7(0, 1.0) ^b	10.53	<0.01
排便失败	0.2(0, 0)	1.0 (0, 2.0) ^b	0.8(0, 1.5) ^b	0.8(0, 1.0) ^b	11.14	<0.01
LARS 评价量表						
排气失禁	3.1(0, 4.0)	2.3(0, 4.0) ^b	1.8(0, 4.0) ^b	1.2(0, 3.0) ^{b,c,d}	11.33	<0.01
稀粪漏出	1.5(0, 3.0)	1.0 (0, 3.0) ^b	0.7(0, 1.0) ^b	1.2(0, 3.0)	3.36	0.02
排便次数	1.8(2.0, 2.0)	1.4(0, 2.0)	1.4(0, 2.0)	1.4(0, 2.0)	0.86	0.46
急迫排便	7.2(0, 11.0)	5.2(0, 11.0) ^b	2.9(0, 9.0) ^{b,c}	1.7(0, 0) ^{b,c}	18.47	<0.01
排便后 1 h 内再次排便	3.5(0, 9.0)	4.8(0, 11.0)	3.1(0, 9.0) ^c	1.6(0, 0) ^{b,c,d}	6.14	<0.01

注:^a直肠肛门功能采用 Wexner 便秘评分系统和低位前切除综合征(LARS)量表进行评价;^b与新辅助治疗前相比, $P<0.05$;^c与术前相比, $P<0.05$;^d与回纳后 3 个月相比, $P<0.05$

表 5 本组 83 例接受新辅助治疗的进展期直肠癌患者生活质量变化与新辅助治疗效果的关系 [$M(P_{25}, P_{75})$]^a

评估项目	0~1 级(51 例)				2~3 级(32 例)			
	新辅助治疗前	术前	F 值	P 值	新辅助治疗前	术前	F 值	P 值
功能方面评估								
焦虑	64.7(52.5, 87.0)	74.8(64.5, 89.5)	2.24	<0.01	63.8(50.0, 79.0)	76.1(70.0, 88.5)	2.63	<0.01
身体形象	75.7(64.5, 90.0)	82.0(77.5, 91.0)	1.69	0.11	78.7(68.3, 93.3)	79.5(76.5, 92.0)	0.19	0.50
男性性功能	26.5(8.0, 39.5)	43.3(18.3, 73.8)	2.38	<0.01	37.3(23.0, 44.0)	67.7(47.5, 89.5)	3.53	<0.05
女性性功能	19.0 (10.0, 22.0)	53.1(14.0, 83.0)	4.48	<0.01	27.4(6.5, 29.0)	48.9(19.3, 78.3)	2.02	0.03
症状方面评估								
排尿困难	1.4(0, 2.0)	1.2(0, 2.0)	0.69	0.41	2.1(1.0, 3.2)	1.1(0, 2.0)	2.25	<0.01
腹痛	5.4(2.0, 7.5)	3.3(0, 5.0)	2.92	<0.01	5.8(1.8, 8.0)	4.0(0, 6.5)	1.60	0.01
盆腔痛	5.1(2.0, 8.0)	5.0(2.0, 7.0)	0.10	0.90	5.8(3.0, 8.0)	5.0(2.0, 8.0)	0.77	0.36
口干	5.8(3.0, 9.0)	2.6(0, 4.0)	5.02	<0.01	5.2(3.0, 6.0)	2.4(0, 5.0)	3.47	<0.01
味觉障碍	1.5(1.0, 2.0)	1.2(0, 2.0)	0.87	0.36	1.1(0, 1.3)	1.3(0, 2.0)	0.43	0.66
脱发	1.0(0, 2.0)	1.2(0, 2.0)	0.66	0.64	1.3(1.0, 2.0)	0.6(0, 1.0)	2.53	0.14
尿失禁	14.8(7.0, 21.5)	12.0(0.5, 18.0)	1.16	0.11	17.3(9.8, 22.3)	9.7(0, 11.8)	2.18	0.03
体质量改变	26(7.5, 40.5)	18.6(4.5, 23.0)	1.80	<0.01	25.1(9.8, 34.3)	9.9(0, 14.3)	3.38	0.01
肠胃胀气	13.8(6.0, 19.0)	16.1(5.5, 25.0)	1.04	0.29	15.5(10.0, 22.0)	15.6(5.8, 25.3)	0.02	0.86
皮肤疼痛	9.9(3.0, 16.5)	8.0(0, 11.0)	1.12	0.11	14.8(8.8, 20.8)	6.3(0, 8.5)	3.61	<0.01
排便失禁	11.9(7.0, 18.0)	10.7(2.0, 16.0)	0.75	0.16	9.6(3.0, 15.3)	8.4(0.8, 12.0)	0.62	0.92
阳痿	12.7(4.0, 12.8)	15.3(0, 26.8)	0.65	0.89	16.6(6.8, 20.5)	7.9(0, 11.5)	2.14	0.26
尿频	26.2(13.0, 37.5)	15.0(1.5, 20.0)	3.38	<0.01	26.7(12.8, 42.0)	12.2(0, 18.5)	3.29	<0.01
性交困难	3.5(2.0, 4.5)	2.9(0, 4.0)	0.83	0.11	5.4(1.0, 5.0)	1.8(0, 2.5)	3.29	<0.01
便秘	18.1(12.0, 24.5)	14.4(2.0, 23.5)	1.80	0.02	18.1(11.5, 23.0)	12.8(2.8, 24.3)	1.81	0.08
黏液血便	4.5(4.0, 5.5)	2.7(0, 4.0)	4.71	<0.01	4.8(3.0, 7.0)	2.5(0, 5.0)	3.37	<0.01

注:^a生活质量采用 EORTC QLQ-CR29 进行评价,新辅助治疗效果采用美国病理学会标准进行分级

直肠肛门功能、性功能等生活质量方面的下降,这与本研究所得出的部分结论不完全一致。但既往大多研究无法做到新辅助放化疗方案的一致,故而无法进行准确、客观的评价。笔者认为,本研究结果与本中心新辅助治疗的全程、规范及术后密切随访相关。同时,本研究将有关肿瘤退缩的 CAP 分级与 EORTC

评分体系相结合进行综合评估,结果提示,无论是 CAP 0~1 级抑或是 CAP 2~3 级,其对于患者生活质量的影响均是复杂的、多方面的,新辅助治疗效果对生活质量的整体影响尚未明显体现。

新辅助治疗联合保肛术的治疗模式下,由于放射性损伤或手术创伤等因素,患者直肠肛门功能及

性功能均会受到不同程度的影响。其中, LARS 的发生对患者社会功能的影响尤为突出。Battersby 等^[14]的一项纳入近 600 例患者的研究中发现, 重度 LARS 患者常常合并疲劳及长期的慢性盆腔痛症状, 角色功能严重受损。同时, Ozgen 等^[3]的研究结果亦提示, 患者对躯体形象的满意程度和直肠感觉阈值有着密切关系。直肠阈值的升高往往与患者失禁症状相关。以上研究结果均表明, LARS 不仅表现为肛门控气、控粪能力的下降, 更会损害社会功能从而严重影响生活质量。据统计, TME 手术后, 近 50% 患者出现不同严重程度的 LARS, 对术后生活质量产生严重影响。在新辅助治疗方案中, 放疗对直肠肛门功能的损害尤为值得被关注。由于放疗后导致直肠纤维化, 顺应性下降, 同时直肠周围组织(如括约肌, 自主神经, 血管等)损伤, 患者在根治术后出现 LARS 的比例大幅上升, 甚至有部分患者在术前新辅助放疗期间即出现严重的放射性肠炎^[15-16]。而本研究采取 Wexner 及 LARS 量表对患者直肠肛门功能进行评估, 接受新辅助治疗的患者不仅在排粪次数和排粪时间方面与新辅助治疗前无显著差异, 而且在排粪困难, 不完全排空感等方面较新辅助治疗前有所改善, 但是在协助排粪和排粪失败方面, 新辅助治疗后较术前有所恶化。尽管这一结果提示, 患者直肠肛门功能的保留可能因新辅助治疗而有一定获益, 但由于本研究存在回顾性、单中心等局限性, 我们依然应对患者新辅助治疗后直肠肛门功能损害提高警惕与重视。

除直肠肛门功能损伤外, 患者排尿及性功能的改变也不应被忽视。TME 手术由于对全直肠系膜的解剖, 自主神经受损导致的性功能及排尿功能下降的比例远远高于局部切除。同时, 新辅助放化疗的加入也在一定程度上增加了患者罹患泌尿生殖功能障碍的风险。根据本研究中的统计结果, 尽管在 IIEF-5 量表中未观察到接受新辅助治疗患者术后在性交自信感、维持勃起程度等方面与术前存在差异, 但 EORTC-CR-29 结果提示我们, 患者可能在新辅助治疗后性交困难等症状得到改善($P<0.01$)。同时, 本研究中纳入患者在接受规范的新辅助治疗后的尿失禁及尿频等排尿功能相关维度亦较前有所改善, 这也反映了新辅助治疗对于排尿功能保护方面的积极作用。目前, 国内外研究结果显示, 新辅助治疗后患者在排尿及性功能方面的改变可能存在时间依赖性。如我国丛进春等^[17]的研究表明, 与

未行新辅助治疗的患者相比, 接受新辅助治疗+TME 的患者在术后 6 个月时差异无统计学意义, 但在术后 12 个月, 男性患者出现的阳痿症状仍较为明显, 提示新辅助治疗对性功能影响可能持续至术后至少 1 年的时间。Pucciarelli 等^[18]的一项前瞻性多中心研究结果表明, 直肠癌患者接受新辅助治疗及根治性手术后, 仅有不足 15% 患者在术后 12 个月可保持良好的排尿控制能力, 且男性功能障碍普遍存在, 随时间延长不断加重。新辅助治疗对患者术后排尿及性功能相关功能损害较为持久, 尽管如 Couwenberg 等^[19]研究提示, 患者泌尿生殖系统功能可能在术后 1~2 年逐步恢复至治疗前状态, 但仍明显劣于正常人群, 提示我们仍不能忽视患者相关症状主诉。

在改善患者生存结局的同时, 减少对患者器官功能的损害, 是直肠癌新辅助治疗的研究热点及不断改善的重要方向。目前, 在世界范围内的诸多学者都将目光放在了针对治疗方案的改进上。一项纳入 119 例患者的研究结果提示, 含奥沙利铂或伊立替康的新辅助化疗治疗方案可能会增加患者味觉障碍及腹泻的风险, 同时影响到患者对疾病及躯体形象的焦虑^[20]。另外, 如中国 FOWARC 研究也证明了全量放疗新辅助方案的可靠性, 相较于联合术前放疗, 在达到相似 3 年无病生存率及局部复发率的基础上, 患者器官功能受损表现更少, 围手术期并发症比例更低^[21]。同时, 对于新辅助治疗效果明显、达到临床完全缓解的患者而言, 越来越多的研究提示了等待观察策略或经肛门局部切除肿瘤残余病灶的可靠性^[22]。尽管限于我国国情及临床完全缓解患者比例较低等因素, 等待观察策略的实行存在困难, 但也为实现器官保留及改善直肠癌患者生活质量提供了新的思路。而如经自然腔道标本取出手术(natural orifice specimen extraction surgery, NOSES)等手术方式的改进, 也展现了外科医生和肿瘤学家们对于直肠癌患者生活质量的关注^[23]。

本研究为单中心、回顾性研究, 存在样本量较为缺乏等问题, 没有对新辅助放疗与患者生活质量动态变化的影响关系进行细致的研究(如未纳入放疗剂量及强度进行比较, 未单独评价女性患者性功能等)。在保证患者肿瘤学结局满意的前提下, 帮助患者维持良好的生活质量, 将“生存”转变为“生活”, 个体化治疗直肠癌患者, 仍需要更多的高质量、前瞻性多中心临床研究予以探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 石维坤负责研究设计、数据采集与分析、数据解释、撰写文章;李昀昊负责研究设计、数据采集、撰写文章;邱小原负责数据采集、数据解释、撰写文章;肖毅、周皎琳、吴斌负责学术指导与论文审阅;林国乐负责研究设计,论文审阅、指导及其他支持性贡献

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Ozgen Z, Ozden S, Atasoy BM, et al. Long-term effects of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by sphincter-preserving resection on anal sphincter function in relation to quality of life among locally advanced rectal cancer patients: a cross-sectional analysis [J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10: 168. DOI: 10.1186/s13014-015-0479-4.
- [4] Meyer VM, Meuzelaar RR, Schoenaker Y, et al. Delayed surgery after neoadjuvant treatment for rectal cancer does not lead to impaired quality of life, worry for cancer, or regret [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4):742. DOI: 10.3390/cancers13040742.
- [5] Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer [J]. *Lancet*, 1986, 1(8496): 1479-1482. DOI: 10.1016/S0140-6736(86)91510-2.
- [6] Gavioli M, Luppi G, Losi L, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 2005, 48(10): 1851-1857. DOI: 10.1007/s10350-005-0133-6.
- [7] Whistance RN, Conroy T, Chie W, et al. Clinical and psychometric validation of the EORTC QLQ-CR29 questionnaire module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(17): 3017-3026. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.08.014.
- [8] Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N 3rd. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review [J]. *Int J Impot Res*, 2002, 14(4): 226-244. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900857.
- [9] Agachan F, Chen T, Pfeifer J, et al. A constipation scoring system to simplify evaluation and management of constipated patients [J]. *Dis Colon Rectum*, 1996, 39(6): 681-685. DOI: 10.1007/BF02056950.
- [10] Emmertsen KJ, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer [J]. *Ann Surg*, 2012, 255(5): 922-928. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824f1c21.
- [11] 汪建平. 2020 年美国结直肠外科医师协会直肠癌诊疗临床实践指南要点解读 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(1): 27-34. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201218-00664.
- [12] 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.
- [13] 王磊, 秦启元, 潘子奇. 直肠癌新辅助治疗对患者生活质量的影响 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2018, 25(11): 1290-1293. DOI: 10.7507/1007-9424.201810041.
- [14] Battersby NJ, Juul T, Christensen P, et al. Predicting the risk of bowel-related quality-of-life impairment after restorative resection for rectal cancer: a multicenter cross-sectional study [J]. *Dis Colon Rectum*, 2016, 59(4): 270-280. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000552.
- [15] 陈代词, 钟清华, 陈懿. 放射性肠损伤血管病变基础及其诊疗进展 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(8): 817-822. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200511-00270.
- [16] 中国医师协会外科医师分会, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组. 中国放射性直肠炎诊治专家共识(2018 版) [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(12): 1321-1336. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.12.001.
- [17] 丛进春, 陈春生, 马明星, 等. 新辅助治疗对局部进展期直肠癌患者的生活质量的影响 [J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(4): 451-457. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.04.010.
- [18] Pucciarelli S, Del Bianco P, Efficace F, et al. Patient-reported outcomes after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a multicenter prospective observational study [J]. *Ann Surg*, 2011, 253(1): 71-77. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181fcb856.
- [19] Couwenberg AM, Burbach J, van Grevenstein W, et al. Effect of neoadjuvant therapy and rectal surgery on health-related quality of life in patients with rectal cancer during the first 2 years after diagnosis [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2018, 17(3): e499-e512. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.03.009.
- [20] Kripp M, Wieneke J, Kienle P, et al. Intensified neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer--impact on long-term quality of life [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(6): 472-477. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.02.002.
- [21] Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(27): 3300-3307. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.6198.
- [22] Beets GL, Figueiredo NL, Habr-Gama A, et al. A new paradigm for rectal cancer: organ preservation: introducing the International Watch & Wait Database (IWWD) [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(12): 1562-1564. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.09.008.
- [23] 孙礼山, 赵豹, 董磊, 等. 全腹腔镜下 NOSES 手术在直肠癌中的应用及近期疗效分析 [J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2021, 13(3): 278-282. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4136.2021.03.016.