

·论著·

中低位直肠癌新辅助放疗前后肛门功能的比较:单中心回顾性观察性研究

孙振¹ 王智凤² 孙曦羽¹ 徐徕¹ 张冠南¹ 陆君阳¹ 肖毅¹¹中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院基本外科结直肠专业组,北京 100730;²中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院消化内科,北京 100730

孙振和王智凤对本文有同等贡献

通信作者:肖毅,Email:xiaoy@pumch.cn

【摘要】目的 比较中低位直肠癌患者放疗前后的肛门测压资料,探讨新辅助放疗对肛门功能的影响。**方法** 本研究采用回顾性观察性研究方法,收集2020年6月至2023年4月期间,北京协和医院基本外科结直肠专业组直肠癌前瞻性登记数据库中具有新辅助放疗前后肛门直肠压力测定数据的中低位直肠癌患者临床资料,观察指标包括患者临床病理资料以及新辅助放疗前后患者肛门直肠压力测定结果,并使用logistic回归分析确定与肛门直肠测压指标发生显著改变的有关因素。**结果** 对45例中低位直肠癌患者进行分析。其中男性32例(71.1%),女性13例(28.9%);年龄为(60±11)岁;体质指数(BMI)为(23.4±3.7) kg/m²。肿瘤距肛缘距离为(5.4±1.5) cm,MRI T分期(mrT)3~4期患者有41例(81.1%),MRI N分期(mrN)阳性患者有40例(88.9%),肿瘤最大径中位数为3.4(2.9~4.5) cm,环周比中位数为66.0(45.5~75.0)%。新辅助放疗后患者的最大静息压有降低的趋势[(55.3±32.0) mmHg比(48.0±28.5) mmHg, $t=1.930$, $P=0.060$],但差异无统计学意义;最大缩榨压无明显变化。新辅助放疗后患者各时期感觉阈值均降低,其中感觉阈值的最大耐受量降低具有统计学意义[66.0(49.0,88.0) ml比52.0(39.0,73.5) ml, $Z=-2.481$, $P=0.013$]。logistic回归分析结果提示,mrN降期与最大静息压的降低有关(OR=6.533,95%CI:1.254~34.051, $P=0.026$),未发现与感觉阈值的最大耐受量降低有关的因素。**结论** 新辅助放疗会导致直肠癌患者肛门功能损伤,使得肛门静息压降低和排便敏感性增高,此外mrN降期与最大静息压的降低有关。

【关键词】 直肠肿瘤; 新辅助放疗; 肛门功能; 肛门直肠测压**基金项目:**中央高水平医院临床科研业务费(2022-PUMCH-C-027);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2022-I2M-C&T-A-001)

Comparison of the anorectal function before and after neoadjuvant radiotherapy in mid-low rectal cancer: a retrospective observational study from single center

Sun Zhen¹, Wang Zhifeng², Sun Xiyu¹, Xu Lai¹, Zhang Guannan¹, Lu Junyang¹, Xiao Yi¹¹Division of Colorectal Surgery, Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China; ²Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Sun Zhen and Wang Zhifeng contributed equally to the article

Corresponding author: Xiao Yi, Email: xiaoy@pumch.cn

【Abstract】 Objective The aim of this study was to evaluate the impact of neoadjuvant radiotherapy on anorectal function of patients with mid-low rectal cancer by means of high-resolution anorectal manometry. **Methods** A retrospective observational study was conducted. Information on patients with mid-low rectal cancer was collected from the prospective registry database of Rectal Cancer at Peking Union Medical College Hospital (PUMCH) from June 2020 to April 2023.

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230920-00097

收稿日期 2023-09-20 本文编辑 万晓梅

引用本文:孙振,王智凤,孙曦羽,等.中低位直肠癌新辅助放疗前后肛门功能的比较:单中心回顾性观察性研究[J].中华胃肠外科杂志,2024,27(1):63-68. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230920-00097.



Anorectal functions were detected using three-dimensional high-resolution manometry system. Logistic regression analysis was performed to identify the factors associated with the changed anorectal manometry. **Results** A total of 45 patients with mid-low rectal cancer were included in the study. Thirty-two (71.1%) patients were male, 13 (28.9%) patients were female. The mean age was 60 ± 11 years, and the mean BMI was 23.4 ± 3.7 kg/m². The mean distance between the lower edge of the tumor and the anal verge was 5.4 ± 1.5 cm. The median size of the tumor was 3.4 (2.9-4.5) cm, and the median circumferential extent of the tumor was 66.0 (45.5-75.0) %. 41 (81.1%) patients were MRI T3-4 and 40 (88.9%) patients were MRI N positive. The resting pressure has a decreasing trend after neoadjuvant radiotherapy (55.3 ± 32.0 mmHg vs. 48.0 ± 28.5 mmHg, $t=1.930$, $P=0.060$). There was no significant change in maximum squeezing and the length of the high-pressure zone after neoadjuvant radiotherapy. All volumes describing rectal sensitivity (first sensation, desire to defecate, and maximum tolerance) were lower after neoadjuvant radiotherapy. And maximum tolerance was significantly lower (66.0 [49.0, 88.0] ml vs. 52.0 [39.0, 73.5] ml, $Z=-2.481$, $P=0.013$). Univariate analysis demonstrated that the downstage of N-stage was associated with the decrease in maximum tolerance (OR=6.533, 95%CI: 1.254-34.051, $P=0.026$). **Conclusion** Neoadjuvant radiotherapy damages anorectal function by decreasing the resting pressure and rectal sensory threshold of patients. The N-stage downstaging was associated with a decrease in maximum tolerance.

【Key words】 Rectal neoplasms; Neoadjuvant radiotherapy; Anorectal function; Anorectal manometry

Fund programs: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-C-027); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS) (2022-I2M-C&T-A-001)

近年来,新辅助放化疗联合全直肠系膜切除术及辅助化疗逐渐成为中低位进展期直肠癌治疗的主体模式^[1-4]。新辅助放化疗成功使肿瘤退缩降期,从而提高了患者保肛率并控制局部复发率,使得中低位直肠癌患者的生活质量和预后得到改善。但是,随着新辅助放化疗的广泛应用,结直肠外科医生也发现,接受新辅助放疗的直肠癌患者肛门控便功能较差^[5-6]。放疗对直肠肠管和肛门括约肌的损伤及手术时直肠壶腹结构的切除,是造成术后肛门功能不佳的主要原因^[7]。部分患者甚至因为无法控便而不得不接受永久性造口;且放疗亦未带来患者长期生存的获益^[8]。虽然放疗可以控制局部复发率,但是国内一项研究报道中低危险度直肠癌局部复发率极低^[9]。说明该部分患者从放疗获益可能性较小。同时,放疗在两组中均未带来明显的5年生存获益。该团队进一步进行的二期研究证实新辅助化疗可以得到令人满意的肿瘤缓解^[10]。因此,有正在进行的大型随机对照研究旨在验证中低危险度 II ~ III 期直肠癌患者能否免除术前放疗^[11-12]。

基于此,我们认为有必要评估接受新辅助放疗直肠癌患者的肛门功能,以明确放疗对其的损伤程度,为“去放疗”的新辅助治疗方案的制定提供参考。作为较为可观的评价指标,三维高分辨肛门直肠测压系统可以很好地检出肛管括约肌功能的改变,从而评估放疗对肛门功能的影响^[13]。本研究整

理北京协和医院基本外科结直肠专业组直肠癌专病数据库中登记的中低位直肠癌患者的资料,探讨新辅助放疗对直肠癌患者肛门功能的影响。

资料与方法

一、研究对象

本研究采用回顾性观察性方法。

纳入标准:(1)病理检查证实为直肠腺癌;(2)肿瘤下缘距肛缘 ≤ 10 cm;(3)接受新辅助放疗;(4)在新辅助放疗前后均进行肛门直肠压力测定。排除新辅助放疗前后肛门直肠压力测定检查结果缺失者。

按照上述标准,回顾性收集北京协和医院基本外科结直肠专业组直肠癌数据库 2020 年 6 月至 2023 年 4 月登记的接受肛门直肠压力测定的中低位直肠癌患者临床资料。本研究经北京协和医院伦理委员会批准(审批号:K2733),所有患者均签署知情同意书。

二、新辅助治疗策略

按照《国家卫生健康委员会中国结直肠癌诊疗规范(2020 版)》^[2],本研究对 T3~4 或 N+ 的局部进展期中低位直肠癌患者行新辅助放化疗;而对于有强烈保肛意愿的 T1~2N0 期的患者,在进行充分沟通后亦可行新辅助放化疗。

三、数据收集和观察指标

(1)患者的性别、年龄、肿瘤距肛缘距离、美国麻

醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级等一般情况;(2)患者新辅助放疗前后直肠MRI资料以及术后病理资料;(3)在新辅助放疗前及放疗后7~8周由专人使用3D high-resolution anorectal manometry (3D HR-ARM) (美国 Sierra Scientific Instruments Company)设备对患者进行两次肛门直肠压力测定的指标,包括:最大缩榨压、最大静息压、括约肌高压带长度及有效长度、感觉阈值(初始感觉、持续便意感和最大耐受量)以及对排便动作的反应和直肠肛门抑制反射是否存在,并进行比较;(4)影响肛门直肠压力变化的相关因素。

四、统计学方法

采用PASS 21.0. 软件计算样本量。按照文献中所报道的新辅助放疗前后最大缩榨压变化情况,估计平均值及标准差的差值分别为6 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)和10 mmHg,取 α 为0.05, power为0.9,计算所需的样本量为34例^[14]。

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。服从正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,新辅助放疗前后的差异比较分别采用配对 t 检验。不服从正态分布的计量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。计数资料采用例(%)表示,采用配对 χ^2 检验(McNemar test)比较新辅助放疗前后的差异。采用logistic回归分析确定与明显改变肛门直肠测压指标相关的因素,回归结果用比值比(odds ratio, OR)和95%CI表示。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、患者资料

本研究共纳入45例中低位直肠癌患者,见表1。其中男性患者32例(71.1%),女性13例(28.9%),年龄为(60±11)岁,体质指数(body mass index, BMI)为(23.4±3.7) kg/m²。直肠MRI提示肿瘤距肛缘距离为(5.4±1.5) cm, MRI T分期(mrT)3~4期患者有41例(81.1%), MRI N分期(mrN)阳性患者有40例(88.9%),肿瘤最大径中位数为3.4(2.9, 4.5) cm, 环周比中位数为66.0(45.5, 75.0)%。其中37例(82.2%)患者接受卡培他滨为基础的新辅助化疗, 8例(17.8%)患者接受短程放疗。有5例患者未接受手术; 40例接受手术的患者中11例(27.5%)达到病理学完全缓解(pathological complete response, pCR)。

表1 45例接受肛门直肠压力测定的中低位直肠癌患者临床资料

临床资料	数据
性别[例(%)]	
男	32(71.1)
女	13(28.9)
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	60±11
肿瘤距肛缘距离(cm, $\bar{x}\pm s$)	5.4±1.5
体质指数(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	23.4±3.7
美国麻醉医师协会评分[例(%)]	
I	4(8.9)
II	37(82.2)
III	4(8.9)
新辅助治疗方案[例(%)]	
卡培他滨单药	24(53.3)
卡培他滨联合XELOX ^a	11(24.5)
卡培他滨联合免疫治疗	2(4.4)
免疫治疗	8(17.8)
短程放疗[例(%)]	8(17.8)
接受手术[例(%)]	40(88.9)
MRI T分期[例(%)]	
2	4(8.9)
3	33(73.3)
4	8(17.8)
MRI N分期[例(%)]	
阳性	40(88.9)
阴性	5(11.1)
直肠系膜筋膜受累[例(%)]	17(37.8)
肠壁外血管侵犯阳性[例(%)]	17(37.8)
肿瘤最大径[cm, $M(Q_1, Q_3)$]	3.4(2.9, 4.5)
肿瘤环周比[% , $M(Q_1, Q_3)$]	66.0(45.5, 75.0)
肿瘤分化程度[例(%)] ^b	
高分化腺癌	1(2.2)
中分化腺癌	33(73.3)
低分化腺癌	4(8.9)
新辅助放疗后病理T分期[例(%)]	
0	17(37.8)
1	1(2.2)
2	15(33.3)
3	10(22.2)
4b	2(4.4)
新辅助放疗后病理N分期[例(%)]	
0	37(82.2)
1	7(15.6)
2	1(2.2)
病理完全缓解[例(%)]	11(27.5)

注:^aXELOX方案奥沙利铂+卡培他滨;^b7例患者病理分化程度不详

二、肛门直肠压力测定指标的比较

新辅助放疗后最大缩榨压、肛门括约肌高压带有效长度无明显变化(均 $P>0.05$)。最大静息压在放疗后具有降低的趋势,但差异无统计学意义

($P=0.060$)。新辅助放疗后患者各时期感觉阈值均较前降低,敏感性较前增高,其中最大耐受量感觉阈值的变化差异有统计学意义($P=0.013$)。放疗前后患者对排便动作的反应差异无统计学意义($P>0.05$),所有患者在放疗前后均存在直肠肛门抑制反射。患者肛门直肠压力测定指标见表 2。

三、影响肛门直肠压力变化的相关因素分析

对在新辅助放疗前后具有显著差异的最大静息压及感觉阈值中最大耐受量进行单因素分析,结果显示,患者基线指标均不影响最大静息压的改变,而在疗效评估指标中,mrN 降期的患者出现最大静息压降低的 mrN 未降期患者的 6.533 倍,而患者的基线指标以及疗效评估指标均与感觉阈值最大耐受量的降低无关。见表 3。

讨 论

本研究发现,新辅助放疗对患者肛门功能有一定的损伤,放疗后患者直肠最大耐受量的感觉阈值较放疗前明显下降,而且肛门最大静息压有降低的趋势。但是放疗前后患者肛门最大缩榨压、括约肌高压带长度及有效长度和其他时期的感觉功能等肛门测压指标均无明显变化。此外还发现,新辅助放疗后 mrN 降期与最大静息压的降低正相关。

新辅助放化疗的优势是使肿瘤退缩降期,这在治疗方面体现为局部复发率的控制^[15]和保肛率的提高^[16],而在患者自身感觉方面体现为排便习惯改变及便血等症状的改善^[17]。但是越来越多的研究发现,新辅助放疗对患者肛门功能造成了影响,放

表 2 45 例中低位直肠癌患者新辅助放疗前后肛门直肠测压指标比较

测压时间	例数	最大缩榨压 (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	最大静息压 (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	括约肌高压带长度 (cm, $\bar{x}\pm s$)	括约肌高压带有效长度 (cm, $\bar{x}\pm s$)	感觉阈值[ml, $M(Q_1, Q_3)$]			对排便动作的反应下降 [例(%)]	直肠肛门抑制反射存在 [例(%)]
						初始感觉	持续便意感	最大耐受量		
新辅助放疗前	45	301.1±145.2	55.3±32.0	3.0±0.8	3.0±0.8	21.0(16.0, 28.0)	37.0(23.5, 49.0)	66.0(49.0, 88.0)	39(86.7)	45(100.0)
新辅助放疗后	45	298.3±128.0	48.0±28.5	3.2±0.9	3.2±0.9	18.0(11.0, 26.0)	31.0(22.5, 42.5)	52.0(39.0, 73.5)	35(77.8)	45(100.0)
统计值		$t=0.175$	$t=1.930$	$t=-1.010$	$t=-1.010$	$Z=-1.282$	$Z=-1.062$	$Z=-2.481$	$\chi^2=1.125$	-
P 值		0.862	0.060	0.318	0.318	0.200	0.288	0.013	0.289	-

注:“-”示无数据

表 3 45 例中低位直肠癌患者新辅助放疗前后最大静息压及感觉阈值最大耐受量变化的单因素分析

项目	最大静息压		感觉阈值最大耐受量	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
基线指标				
女性	1.350(0.340~5.356)	0.670	3.300(0.622~17.495)	0.161
年龄≥65 岁	2.042(0.568~7.344)	0.274	1.833(0.494~6.810)	0.365
肿瘤距肛缘距离≤5 cm	0.424(0.118~1.532)	0.190	0.911(0.255~3.253)	0.886
体质指数≥23.9 kg/m ²	0.738(0.212~2.575)	0.634	1.038(0.290~3.722)	0.954
肿瘤大小(每增加 1 cm)	1.073(0.661~1.741)	0.775	0.920(0.571~1.482)	0.731
肿瘤环周占比(每增加 1%)	0.989(0.964~1.015)	0.400	1.014(0.987~1.041)	0.314
MRI T3~4	1.731(0.165~18.161)	0.647	1.393(0.132~14.705)	0.783
MRI N+	0.417(0.042~4.085)	0.452	0.519(0.053~5.122)	0.575
直肠系膜筋膜受累	1.553(0.428~5.640)	0.504	1.137(0.307~4.215)	0.848
肠壁外血管侵犯阳性	0.677(0.194~2.361)	0.540	0.733(0.202~2.662)	0.637
短程放疗	0.210(0.023~1.883)	0.163	1.418(0.288~6.993)	0.668
疗效评估指标				
肿瘤距肛缘距离增加	0.579(0.164~2.045)	0.396	0.990(0.265~3.698)	0.988
肿瘤环周比降低≥50%	0.375(0.069~2.034)	0.256	0.935(0.203~4.315)	0.931
肿瘤体积缩小≥50%	1.193(0.314~4.531)	0.795	0.978(0.242~3.945)	0.975
mrT 降期	1.273(0.368~4.399)	0.703	0.769(0.209~2.838)	0.694
mrN 降期	6.533(1.254~34.051)	0.026	1.579(0.403~6.191)	0.512
美国病理学家协会 0 级	0.744(0.203~2.719)	0.654	1.575(0.430~5.774)	0.493

疗从直肠壶腹的储便功能、直肠肛管神经反射和肛门括约肌功能 3 个方面对肛门功能造成影响^[5,7,18]。

Ihnát 等^[5]回顾性分析接受腹腔镜低位前切除的 65 例直肠癌患者资料,发现接受放疗的患者术后 1 年的肛门静息压显著低于未接受放疗的患者,而且各个时期的感觉阈值均低于未接受放疗的患者,提示患者的敏感性增高,但是上述研究未能分析新辅助放疗对肛门功能的独立影响。本研究发现,放疗导致患者术前对于排便的敏感性增加,主要表现为最大耐受量的显著下降,而且肛门最大静息压有降低的趋势。放射导致的组织纤维化使得壶腹处肠管的肠壁顺应性下降,进而会导致患者直肠储便能力的降低^[18];而储便能力的降低则会导致排便敏感性的增高^[19]。此外,受自主神经支配的肛门内括约肌可以通过反射性松弛和收缩协助排便,但是放疗使得肛门内括约肌内胶原沉积和肠神经丛退行性变及纤维化,从而通过影响肛门内括约肌的运动导致排便敏感性的增高^[20-21]。

不同于由平滑肌构成的肛门内括约肌,肛门外括约肌的成分为横纹肌,具有收缩肛门的功能。Zhu 等^[7]通过电子显微镜的观察证实,放疗会破坏肛门外括约肌的超微结构,使得骨骼肌特征性结构被胶原纤维取代,从而影响肛门外括约肌的收缩能力。但是本研究发现,放疗并不影响肛门最大缩榨压、括约肌高压带长度及有效长度;这与笔者单位前期研究结果一致^[17]。其原因可能是新辅助化疗后肿瘤组织的缩小使得其对肛门括约肌的影响减弱,放疗后早期肛门功能受损的表现被肿瘤退缩降期的症状缓解效应所中和,因此患者新辅助治疗前后主观感觉及客观肛门直肠压力测定没有显著变化^[14]。除了肿瘤退缩所带来的原有症状缓解的中和效应,放疗对组织产生的急性水肿等损伤会随着放疗延迟作用的消失而得到缓解。因此,在放疗后 7 周左右复查肛门测压未能发现明显差异。但是肌肉组织纤维化和神经的退行性变将会在术后逐渐出现。Hass 等^[22]通过与健康志愿者的比较发现,接受放疗的患者在结束放疗超过 18 个月的肛门测压结果提示,肛门静息压和肛门收缩压均显著降低。van der Sande 等^[23]的研究也证明了这一观点,通过对 33 例新辅助放化疗后采取“等待观察”策略的直肠癌患者的长期随访,发现有 1/3 的患者肛门功能较差,而且功能受损的程度与所收到的放射剂量相关。

放疗对于肛门功能的影响还与血管毒性和阴部神经的损伤相关,从而进一步加重肛门功能的损伤^[24]。本研究还发现,放疗所导致的肛门功能的损伤与放疗后的疗效评估指标有关,即 mrN 分期的降期与最大耐受量的感觉阈值下降有关。笔者认为,对于分期评估淋巴结阳性的患者,放疗会覆盖存在可疑淋巴结的直肠系膜,这不可避免地会对神经以及血管束造成损害,并最终影响患者的肛门功能。

本研究仍有不足之处。首先,纳入病例数较少,需要进一步扩大样本量;其次,后续需要在临床工作中完善直肠癌患者在新辅助治疗前、新辅助治疗后、术后(造口还纳前以及造口还纳后)等不同时期进行肛门测压和相关的问卷调查来全面地评估监测患者的肛门功能,期待前瞻观察性研究(NCT05671809)的结果^[25];此外,还需要通过不同时期肛门测压的监测来明确放疗对肛门功能影响最为显著的时期从而选择合理的手术时机。

综上,本研究认为,直肠癌患者接受新辅助放疗会在一定程度上损伤肛门功能,导致患者肛门静息压的降低和排便敏感性的增高。此外,鉴于部分研究发现接受规范新辅助治疗患者的远期生存并未得到改善^[26-28];以及新辅助化疗可以使中低危险度的直肠癌患者达到肿瘤缓解^[10]。如何筛选出能从新辅助放疗中得到生存获益的患者,并最大程度地降低放疗对肛门功能的影响,是目前结直肠外科领域需要克服的一大难题。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 孙振、王智凤、孙曦羽、徐徕、张冠南和陆君阳:研究实施、数据收集;孙振:研究设计、数据收集、统计分析和初稿撰写;肖毅:研究设计、文章审阅与修改

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] 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)专家组. 国家卫生健康委员会中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020,23(6):521-540. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200520-00289.
- [3] Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2017, 28 suppl 4: S22-S40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.
- [4] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Rectal Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(10): 1139-1167. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0051.

- [5] Ihnát P, Slívová I, Tulinsky L, et al. Anorectal dysfunction after laparoscopic low anterior rectal resection for rectal cancer with and without radiotherapy (manometry study) [J]. *J Surg Oncol*, 2018,117(4):710-716. DOI: 10.1002/jso.24885.
- [6] De Nardi P, Testoni SG, Corsetti M, et al. Manometric evaluation of anorectal function in patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer[J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(1): 91-97. DOI: 10.1016/j.dld.2016.09.005.
- [7] Zhu X, Lou Z, Gong H, et al. Influence of neoadjuvant chemoradiotherapy on the anal sphincter: ultrastructural damage may be critical[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2016,31(8): 1427-1430. DOI: 10.1007/s00384-016-2618-2.
- [8] 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.
- [9] Deng X, Liu P, Jiang D, et al. Neoadjuvant radiotherapy versus surgery alone for stage II/III mid-low rectal cancer with or without high-risk factors: a prospective multicenter stratified randomized trial[J]. *Ann Surg*, 2020,272(6):1060-1069. DOI: 10.1097/SLA.00000000000003649.
- [10] Deng X, Wu Q, Bi L, et al. Early response to upfront neoadjuvant chemotherapy (CAPOX) alone in low- and intermediate-risk rectal cancer: a single-arm phase II trial [J]. *Br J Surg*, 2021,109(1): 121-128. DOI: 10.1093/bjs/zxab388.
- [11] Schrag D, Weiser M, Saltz L, et al. Challenges and solutions in the design and execution of the PROSPECT phase II/III neoadjuvant rectal cancer trial (NCCTG N1048/Alliance) [J]. *Clin Trials*, 2019,16(2):165-175. DOI: 10.1177/1740774518824539.
- [12] Shen Y, Shi W, Huang C, et al. Comparison of the pathological response to 2 or 4 cycles of neoadjuvant CAPOX in II/III rectal cancer patients with low/intermediate risks: study protocol for a prospective, non-inferior, randomized control trial (COPEC trial) [J]. *Trials*, 2023, 24(1): 397. DOI: 10.1186/s13063-023-07405-x.
- [13] Li Y, Yang X, Xu C, et al. Normal values and pressure morphology for three-dimensional high-resolution anorectal manometry of asymptomatic adults: a study in 110 subjects[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2013, 28(8): 1161-1168. DOI: 10.1007/s00384-013-1706-9.
- [14] Jang NY, Han T], Kang SB, et al. The short-term effect of neoadjuvant chemoradiation on anorectal function in low and midrectal cancer: analysis using preoperative manometric data[J]. *Dis Colon Rectum*, 2010, 53(4): 445-449. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181c38905.
- [15] Li Y, Wang J, Ma X, et al. A review of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(8): 1022-1031. DOI: 10.7150/ijbs.15438.
- [16] Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub M], 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.
- [17] 皮艳娜, 肖毅, 王智凤, 等. 新辅助放疗对中低位直肠癌患者肛门直肠功能的影响[J]. *中华医学杂志*, 2014,94(24):1857-1860. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.24.004.
- [18] 池畔, 陈致奋, 高源, 等. 直肠癌新辅助放疗后盆壁及肠管纤维化并低位肠梗阻的诊治[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2015, 18(11): 1092-1097. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.11.007.
- [19] Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD, et al. Gastrointestinal radiation injury: symptoms, risk factors and mechanisms [J]. *World J Gastroenterol*, 2013,19(2): 185-198. DOI: 10.3748/wjg.v19.i2.185.
- [20] Da Silva GM, Berho M, Wexner SD, et al. Histologic analysis of the irradiated anal sphincter[J]. *Dis Colon Rectum*, 2003,46(11): 1492-1497. DOI: 10.1007/s10350-004-6800-1.
- [21] Nishizawa Y, Fujii S, Saito N, et al. The association between anal function and neural degeneration after preoperative chemoradiotherapy followed by intersphincteric resection[J]. *Dis Colon Rectum*, 2011,54(11): 1423-1429. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31822c94e6.
- [22] Haas S, Faaborg P, Liao D, et al. Anal sphincter dysfunction in patients treated with primary radiotherapy for anal cancer: a study with the functional lumen imaging probe [J]. *Acta Oncol*, 2018,57(4): 465-472. DOI: 10.1080/0284186X.2018.1438658.
- [23] van der Sande ME, Hupkens B, Berbée M, et al. Impact of radiotherapy on anorectal function in patients with rectal cancer following a watch and wait programme[J]. *Radiother Oncol*, 2019,132:79-84. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.11.017.
- [24] Canda AE, Terzi C, Gorken IB, et al. Effects of preoperative chemoradiotherapy on anal sphincter functions and quality of life in rectal cancer patients[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2010, 25(2): 197-204. DOI: 10.1007/s00384-009-0807-y.
- [25] Shi J, Cheng YK, He F, et al. Effects of neoadjuvant radiochemotherapy for anorectal function in locally advanced rectal cancer patients: a study protocol for a prospective, observational, controlled, multicentre study [J]. *BMC Cancer*, 2023,23(1):467. DOI: 10.1186/s12885-023-10951-x.
- [26] 孙振, 李珂璇, 吴斌, 等. 规范化诊疗行为对中低位直肠癌预后影响研究[J]. *中国实用外科杂志*, 2023,43(6):702-707. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2023.06.19.
- [27] Zhang Y, Sun Y, Xu Z, et al. Is neoadjuvant chemoradiotherapy always necessary for mid/high local advanced rectal cancer: a comparative analysis after propensity score matching[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(8): 1440-1446. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.04.007.
- [28] Marin G, Suárez J, Vera R, et al. Local recurrence after five years is associated with preoperative chemoradiotherapy treatment in patients diagnosed with stage II and III rectal cancer[J]. *Int J Surg*, 2017,44:15-20. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.05.070.