

局部进展期直肠癌新辅助免疫治疗联合根治性手术后低位前切除综合征的发生情况及危险因素分析

黄泳霖 谢星宇 赵鸣鹤 孙婷婷 姚云峰 詹天成 王林 武爱文

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 消化系统肿瘤整合防治全国重点实验室
恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 胃肠肿瘤中心三病区,北京 100142
通信作者:武爱文,Email:wuaw@sina.com

【摘要】目的 探索局部进展期直肠癌新辅助免疫治疗联合根治性手术后低位前切除综合征(LARS)发生情况及其相关危险因素。**方法** 本研究采用观察性研究方法。回顾性纳入2019年11月至2024年2月期间,于北京大学肿瘤医院接受新辅助免疫治疗并行根治性直肠手术的直肠癌患者。病例纳入标准:(1)接受根治性直肠低位前切除手术,病理确诊为直肠腺癌、黏液腺癌或印戒细胞癌;(2)初诊肠镜或影像学检查提示肿瘤下缘距离肛缘0~10 cm;(3)接受过新辅助免疫治疗。排除标准:(1)术前发现远处转移;(2)末次随访距根治性手术<1年或肠道连续性恢复<6个月;(3)随访出现肿瘤局部复发或远处转移;(4)造口状态或二次造口者。采取电话随访方式对入组患者进行肠道功能评估。量表使用汉化版LARS评分问卷,并根据量表评分将患者分为无LARS(0~20分)、轻度LARS(21~29分)和重度LARS(30~42分),分析新辅助免疫治疗组患者术后LARS和重度LARS的患病率,以及相关危险因素分析。**结果** 全组52例患者,其中男性34例;年龄为(58.0±9.8)岁;体质指数为(25.1±2.6) kg/m²。中位随访27.5(12.0~63.7)个月,本组患者中位LARS评分为21(1~41)分,共有26例(50.0%)患者存在LARS,其中13例为重度LARS。80.8%(42/52)的患者存在不同程度的排便簇集(1 h内反复排便)。单因素分析结果显示:MRI肿瘤下缘距齿状线距离(OR=3.597, 95%CI: 1.140~11.360, P=0.026)、左结肠动脉处理方式(OR=0.133, 95%CI: 0.026~0.691, P=0.008)、手术-还纳时间间隔(OR=5.250, 95%CI: 1.381~19.960, P=0.011)与术后LARS的发生有关;手术-还纳时间间隔(OR=4.200, 95%CI: 1.064~16.584, P=0.040)与重度LARS的发生有关。Logistic多因素回归分析显示:MRI肿瘤下缘距齿状线距离≤3.5 cm(OR=7.407, 95%CI: 1.377~40.000, P=0.020)、不保留左结肠血管(OR=8.403, 95%CI: 1.183~58.823, P=0.033)、手术-还纳时间间隔>6个月(OR=10.865, 95%CI: 2.039~57.896, P=0.005)是本组患者术后发生LARS的独立危险因素;手术-还纳时间间隔>6个月(OR=4.356, 95%CI: 1.105~17.167, P=0.035)是发生重度LARS的独立危险因素。**结论** 接受新辅助免疫治疗的直肠癌患者于根治性手术后LARS发生率较高,排便簇集是其最主要的症状。肿瘤下缘与齿状线距离≤3.5 cm、术中不保留左结肠血管和手术造口还纳间隔时间>6个月是本组患者发生LARS的危险因素。

【关键词】 直肠肿瘤; 新辅助免疫治疗; 肠道功能; 低位前切除综合征

基金项目:国家自然科学基金项目(82173156);北京市医院管理中心“登峰”计划专项经费资助(DFL20241105);北京市自然科学基金京津冀基础研究项目(22JCZXJC00140)

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20250305-00085

收稿日期 2025-03-05 本文编辑 万晓梅

引用本文:黄泳霖,谢星宇,赵鸣鹤,等.局部进展期直肠癌新辅助免疫治疗联合根治性手术后低位前切除综合征的发生情况及危险因素分析[J].中华胃肠外科杂志,2025,28(6):653-661. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20250305-00085.



Analysis of the incidence and risk factors of low anterior resection syndrome after radical sphincter-preserving surgery for locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant immunotherapy: a single-center retrospective study

Huang Yonglin, Xie Xingyu, Zhao Minghe, Sun Tingting, Yao Yunfeng, Zhan Tiancheng, Wang Lin, Wu Aiwen

Gastrointestinal Cancer Center, Unit III, State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: Wu Aiwen, Email: wuaw@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the impact of neoadjuvant immunotherapy on the occurrence of low anterior resection syndrome (LARS) in patients with locally advanced rectal cancer who underwent restorative anterior resection, and to analyze associated risk factors.

Methods This study was an observational study. Patients with adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, or signet ring cell carcinoma of the rectum located 0–10 cm from the anal verge who received neoadjuvant immunotherapy followed by curative restorative anterior resection at Peking University Cancer Hospital between November 2019 and February 2024 were retrospectively examined. Exclusion criteria were as follows: (1) metastasis detected preoperatively; (2) follow-up <1 year or stoma closure <6 months; (3) local recurrence or metastasis during follow-up; and (4) stoma without closure or stoma re-creation. The Chinese version of the LARS questionnaire was used to assess bowel function by telephone interview, and patients were classified based on score into no LARS (0–20 points), minor LARS (21–29 points), and major LARS (30–42 points). The incidence of LARS, major LARS, and associated risk factors were analyzed.

Results A total of 52 patients (34 men) were included for analysis. Mean age was 58.0 ± 9.8 years and mean body mass index was 25.1 ± 2.6 kg/m². Median follow-up was 27.5 months (range, 12.0–63.7). Median LARS score was 21 (range, 1–41). Twenty-six patients (50.0%) developed LARS after surgery, and half of these (13 cases) were classified as major LARS. Stool clustering (repeated defecation within 1 hour) was observed in 80.8% (42/52) of patients. Distance between the tumor edge and the dentate line [odds ratio (OR), 3.597; 95% confidence interval (CI), 1.140–11.360; $P=0.026$], management of the left colic artery (OR, 0.133; 95% CI, 0.026–0.691; $P=0.008$), and interval of stoma closure (OR, 5.250; 95%CI, 1.381–19.960; $P=0.011$) were significantly associated with LARS. Interval of stoma closure was significantly associated with major LARS (OR, 4.200; 95%CI, 1.064–16.584; $P=0.040$). In multivariate logistic regression, ≤ 3.5 cm between the tumor edge and the dentate line (OR, 7.407; 95%CI, 1.377–40.000; $P=0.020$), non-preservation of the left colic artery (OR, 8.403; 95%CI, 1.183–58.823; $P=0.033$) and interval of stoma closure >6 months (OR, 10.865; 95% CI, 2.039–57.896; $P=0.005$) were independent risk factors for LARS. Interval of stoma closure >6 months (OR, 4.356; 95% CI, 1.105–17.167; $P=0.035$) were independent risk factors for major LARS. **Conclusion** Patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant immunotherapy experienced a high incidence of LARS after curative surgery, with stool clustering as the predominant symptom. Tumor edge – dentate line distance ≤ 3.5 cm, non-preservation of the left colic artery, and interval of stoma closure >6 months were risk factors for LARS.

【Key words】 Rectal neoplasms; Neoadjuvant immunotherapy; Bowel function; Low anterior resection syndrome

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82173156); Beijing Hospitals Authority's Ascent Plan (DFL20241105); Beijing Natural Science Foundation's Beijing-Tianjin-Hebei Basic Research Project (22JCZXJC00140)

新辅助放化疗可以促使局部进展期直肠癌 (locally advanced rectal cancer, LARC) 肿瘤降期, 并可降低术后复发与远处转移风险。目前, 新辅助治疗联合全直肠系膜切除术 (total mesorectal excision, TME) 已成为 LARC 的推荐治疗方案^[1-2]。近年来, 免疫治疗在直肠癌领域逐步得到应用, 多项临床研究相继开展, 显著提升了肿瘤学结局和保

肛率^[3]。不过, 部分直肠癌患者在保肛术后的恢复阶段, 会出现一系列排便功能障碍, 称为低位前切除综合征 (low anterior resection syndrome, LARS), 严重影响患者生活质量。直肠癌术后 LARS 的发生率为 55.0%~80.8%, 其中重度 LARS 占比可达 50.7%^[4-6]。LARS 的发病机制和诱因复杂多样, 主要为肛门括约肌及盆腔神经损伤和直肠结构改变

及容量减少^[7]。除了传统放化疗的影响外,免疫治疗的加入是否会引发新问题,值得深入探讨。现阶段,针对直肠癌的免疫治疗研究多聚焦于患者的生存结局,而对于肠道功能的影响以及 LARS 综合征的发生情况却鲜有报道。因此,本研究通过回顾性收集直肠癌新辅助免疫治疗患者数据,初步总结本组患者根治性手术后 LARS 发生情况,并探索相关危险因素,以期为临床实践提供参考依据。

资料与方法

一、研究对象

本研究采用观察性研究方法。

纳入标准:(1)接受根治性直肠低位前切除术,病理确诊为直肠腺癌、黏液腺癌或印戒细胞癌;(2)初诊肠镜或影像学检查提示肿瘤下缘距离肛缘 0~10 cm;(3)接受过新辅助免疫治疗。排除标准:(1)术前发现远处转移;(2)末次随访距根治性手术<1 年或肠道连续性恢复<6 个月;(3)随访发现肿瘤局部复发或远处转移;(4)造口状态或二次造口者。

根据上述标准,回顾性收集 2019 年 11 月至 2024 年 2 月期间,北京大学肿瘤医院胃肠肿瘤中心三病区结直肠免疫治疗数据库及北京大学肿瘤医院电子病历系统的 52 例接受新辅助免疫治疗和根治性手术的直肠癌患者资料,患者入组流程见图 1。全组患者临床病理资料特征见表 1。本研究通过医院伦理委员会审批(审批号:2025YJZ07)。



图 1 本研究病例入组流程图

二、治疗方案

1. 新辅助免疫治疗:本研究病例所涉及的免疫治疗药物包括卡瑞利珠单抗、阿替利珠单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗,根据患者身体状况及医生决策选择联合(或不联合)新辅助放疗和化疗。

2. 手术方法:新辅助治疗后施行根治性保肛手术,所有手术均遵循全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)原则。手术方式包括腹腔镜手术和开腹手术。根据不同的术者习惯,肠系膜血管处理包括肠系膜下动脉根部离断和保留左结肠动脉的直肠上动脉离断。术中根据具体情况选择吻合肠段(降结肠-直肠,乙状结肠-直肠或乙状结肠-肛管),吻合方式为吻合器吻合或手工吻合。根据患者状况、术中具体情况以及吻合口漏风险选择性施行预防性造口。

三、观察指标与评价标准

本研究主要结局指标是全组术后 1 年以上和肠道连续性恢复至少半年患者的 LARS 发生情况以及重度 LARS 的发生率。

通过电话方式完成 LARS 问卷评估。直肠功能评价采用汉化版 LARS 量化评分标准,主要涉及 5 个方面:排气失禁、稀便失禁、排便次数、排便簇集(1 h 内反复排便)、排便急迫。按照量表评分标准,0~20 分为无 LARS,21~29 分为轻度 LARS,30~42 分为重度 LARS^[9]。

四、随访方法

患者术后每 3~6 个月于本院或当地医院完善体格检查、实验室检查及影像学检查,门诊或线上完成就诊并记录门诊病历,术后 2 年以上每半年复查 1 次。通过门诊、住院电子病历系统收集患者临床基线信息、治疗信息和预后信息。关于 LARS 临床信息,均由 1 名接受过随访沟通培训的胃肠外科医师通过电话随访进行收集。同时为了避免信息传递偏倚,要求所有电话及问答均由患者完成。末次随访时间为 2025 年 2 月 17 日。

五、统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。正态分布连续变量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布连续变量以 M (范围)表示,组间比较采用 t 检验;分类资料采用频数(%)表示,组间比较和单因素分析采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。采取有条件下退法的模型方法将 $P < 0.05$ 的变量纳入 Logistic

表 1 52 例接受新辅助免疫治疗联合根治性手术的局部进展期直肠癌患者临床病理资料[例(%)]

临床病理资料	数据
性别	
男	34(65.4)
女	18(34.6)
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	58.0 \pm 9.8
体质指数(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	25.1 \pm 2.6
美国东部肿瘤协作组评分	
0	50(96.2)
1	2(3.8)
MRI 肿瘤长径(cm)	
≥ 5	29(55.8)
< 5	23(44.2)
MRI 肿瘤下缘距齿状线距离(cm)	
≤ 3.5	28(53.8)
> 3.5	24(46.2)
肿瘤下缘距肛缘距离	
低位(0~5 cm)	10(19.2)
中位($> 5\sim 10$ cm)	42(80.8)
直肠系膜筋膜侵犯阳性	22(42.3)
肠壁外血管侵犯阳性	36(69.2)
新辅助放疗	
无	9(17.3)
长程	42(80.8)
短程	1(1.9)
手术方式	
经腹腔镜	48(92.3)
开腹	4(7.7)
左结肠动脉保留	40(76.9)
预防性造口	49(94.2)
吻合方式	
吻合器	51(98.1)
手工	1(1.9)
吻合肠段	
直肠-乙状结肠	49(94.2)
直肠-降结肠	1(1.9)
肛管-乙状结肠	2(3.8)
手术时间(min)	
≥ 180	18(34.6)
< 180	34(65.4)
出血量(ml)	
≥ 100	4(7.7)
< 100	48(92.3)
ypT 分期	
T0	20(38.5)
T1	2(3.8)
T2	10(19.2)
T3	20(38.5)
T4	0
ypN 分期	
N0	45(86.5)
N+	7(13.5)

续表 1

临床病理资料	数据
NCCN 病理退缩等级	
TRG 0	20(38.5)
TRG 1	6(11.5)
TRG 2	24(46.2)
TRG 3	2(3.8)
MMR 状态	
pMMR	48(92.3)
dMMR	4(7.7)
辅助化疗	17(32.7)
直肠术后并发症	8(15.4)
吻合口漏	3(5.8)
腹腔感染	3(5.8)
肠梗阻	3(5.8)
放疗-手术间隔[周, M (范围)]	14.3(6.6~37.0)
手术-还纳间隔[月, M (范围)]	4.5(1.5~15.9)
手术-随访间隔[月, M (范围)]	27.5(12.0~63.7)
还纳-随访间隔[月, M (范围)]	24.1(7.7~56.6)

注: NCCN: 美国国立综合癌症网络; TRG: 肿瘤退缩分级; MMR: 错配修复系统蛋白; dMMR 为错配修复系统蛋白缺失; pMMR 为错配修复系统蛋白完整

回归模型进行多因素分析。报告比值比(OR)和 95% 置信区间(CI)。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、术后 LARS 发生及症状分布情况

52 例局部进展期直肠癌患者新辅助免疫治疗联合根治性保肛术后低位前切除综合征(LARS)评分见表 2。中位随访 27.5 (12.0~63.7) 个月, LARS 评分量表随访结果显示, 本研究 52 例患者的中位 LARS 评分为 21 (1~41) 分, 共有 26 例 (50.0%) 存在 LARS, 其中 13 例 (25.0%) 为重度 LARS。80.8% (42/52) 发生排便簇集, 其次是排便急迫症状 (51.9%, 27/52)。

二、影响直肠癌新辅助免疫治疗联合直肠癌根治性手术后 LARS 发生的因素分析

单因素分析结果见表 3, 显示 MRI 肿瘤下缘距齿状线距离、左结肠动脉处理方式、手术-还纳时间间隔与本组 52 例直肠癌患者术后 LARS 发生有关 (均 $P < 0.05$)。Logistic 多因素回归分析结果见表 4, 显示 MRI 肿瘤下缘距齿状线距离 ≤ 3.5 cm、不保留左结肠动脉、手术-还纳时间间隔超过 6 个月是影响直肠癌患者新辅助免疫治疗联合全直肠系膜切除术后发生 LARS 的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。

表 2 52 例局部进展期直肠癌患者新辅助免疫治疗联合根治性手术后低位前切除综合征(LARS)评分[例(%)]

组别	例数	LARS 评分			排气失禁(次/周)			稀粪失禁(次/周)		
		无 LARS (0~20分)	轻度 LARS (21~29分)	重度 LARS (30~42分)	从来没有	<1	≥1	从来没有	<1	≥1
全组	52	26(50.0)	13(25.0)	13(25.0)	35(67.3)	6(11.5)	11(21.2)	23(44.2)	20(38.5)	9(17.3)
联合放疗组	43	20(46.5)	11(25.6)	12(27.9)	29(67.4)	5(11.6)	9(20.9)	19(44.2)	17(39.5)	7(16.3)
不联合放疗组	9	6(66.7)	2(22.2)	1(11.1)	6(66.7)	1(11.1)	2(22.2)	4(44.4)	3(33.3)	2(22.2)

组别	例数	排便次数(次/d)				排便簇集(次/周)			排便急迫(次/周)		
		>7	4~7	1~3	<1	从来没有	<1	≥1	从来没有	<1	≥1
全组	52	3(5.8)	18(34.6)	23(44.2)	8(15.4)	10(19.2)	9(17.3)	33(63.5)	25(48.1)	13(25.0)	14(26.9)
联合放疗组	43	18(41.9)	15(34.9)	3(7.0)	7(16.3)	7(16.3)	8(18.6)	28(65.1)	18(41.9)	11(25.6)	14(32.6)
不联合放疗组	9	5(55.6)	3(33.3)	0	1(11.1)	3(33.3)	1(11.1)	5(55.6)	7(77.8)	2(22.2)	0

表 3 影响本组局部进展期直肠癌患者新辅助免疫治疗联合根治手术后发生低位前切除综合征(LARS)的单因素分析[例(%)]

变量	例数	LARS (26例)	OR(95%CI)	P值
年龄(岁)			1.181(0.381~3.655)	1.000
≥65	33	16(48.5)		
<65	19	10(10/19)		
性别			0.711(0.226~2.241)	0.771
男	34	18(52.9)		
女	18	8(8/18)		
体质指数(kg/m ²)			1.696(0.525~5.481)	0.375
>24	35	16(45.7)		
≤24	17	10(10/17)		
新辅助放疗			2.300(0.508~10.411)	0.465
有	43	23(53.5)		
无	9	3(3/9)		
MRI 肿瘤下缘距齿状线距离(cm)			3.597(1.140~11.360)	0.026
≤3.5	28	18(64.3)		
>3.5	24	8(33.3)		
肿瘤下缘距肛缘距离(cm)			1.000(0.502~1.993)	1.000
≤5.0	10	5(5/10)		
>5.0	42	21(50.0)		
左结肠动脉保留			0.133(0.026~0.691)	0.008
无	12	10(10/12)		
有	40	16(40.0)		
预防性造口			2.083(0.177~24.390)	1.000
无	3	2(2/3)		
有	49	24(49.0)		
直肠术后并发症			1.825(0.388~8.590)	0.703
无	44	21(47.7)		
有	8	5(5/8)		
手术-还纳间隔*			5.250(1.381~19.960)	0.011
≤6个月	33	12(36.4)		
>6个月	16	12(12/16)		

注:*共计 49 例患者接受造口还纳

三、影响直肠癌新辅助免疫治疗联合根治手术后发生重度 LARS 的因素分析

单因素分析结果见表 5,显示手术-还纳时间间隔与发生重度 LARS 相关;多因素分析结果见表 6,显示手术-还纳时间间隔>6 个月是发生重度 LARS 的独立危险因素(均 $P<0.05$)。

讨 论

免疫治疗的作用机制是通过作用于程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)及其配体 PD-L1 单抗,促进 CD8⁺T 细胞在肿瘤微环境的浸润,从而增加肿瘤抗原的免疫原性和机体的免疫应答^[10]。对高度微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)和错配修复基因缺失(mismatch repair deficiency, dMMR)的患者效果显著^[11]。研究指出 pCR 率可达 60% 以上,这部分患者可免除放疗,甚至有机会免除手术治疗^[3, 12-15]。而对于微卫星稳定(microsatellite stable, MSS)或者错配修复基因完整(mismatch repair proficiency, pMMR)的患者,免疫治疗同样具有一定疗效。研究显示,新辅助放化疗联合免疫治疗 pCR 率可达 33.3%~39.8%^[16-17]。基础研究发现,放疗可以通过局部杀伤增加肿瘤特异性抗原释放,促进肿瘤浸润 T 细胞浸润,增加免疫治疗敏感性。两者作用相辅相成,有望成为直肠癌新的治疗模式^[18]。但免疫治疗对直肠及其周围组织和肠道功能的后续效应及不良反应,目前尚不明确。因此,本研究聚焦于进展期低位直肠癌患者免疫治疗联合直肠低位前切除术后 LARS 的发生情况和危险因素。

在本研究中,直肠癌新辅助免疫治疗联合直肠癌低位前切除术后 LARS 综合征发生率为 50.0%,重度 LARS 的发生率为 25.0%,与既往文献报道相

表 4 影响本组局部进展期直肠癌患者新辅助免疫治疗联合根治性手术后发生低位前切除综合征(LARS)的 Logistic 多因素分析

变量	回归系数	标准误	Wald 值	OR(95%CI)	P 值
肿瘤下缘距齿状线距离≤3.5 cm	2.005	0.860	5.429	7.407(1.377~40.000)	0.020
不保留左结肠血管	2.129	1.000	4.530	8.403(1.183~58.823)	0.033
手术-还纳间隔>6个月	2.386	0.854	7.809	10.865(2.039~57.896)	0.005

表 5 影响本组局部进展期直肠癌患者新辅助免疫治疗联合根治性手术后重度低位前切除综合征(LARS)的单因素分析

变量	例数	重度 LARS [13 例,例(%)]	OR(95%CI)	P 值
年龄(岁)			2.625(0.726~9.489)	0.187
≥65	33	6(18.2)		
<65	19	7(7/19)		
性别			0.480(0.113~2.031)	0.502
男	34	10(10/34)		
女	18	3(3/18)		
体质指数(kg/m ²)			1.406(0.380~5.201)	0.735
>24	35	8(22.9)		
≤24	17	5(5/17)		
新辅助放疗			3.097(0.349~27.479)	0.420
有	9	1(1/9)		
无	43	12(27.9)		
MRI 肿瘤下缘距齿状线距离(cm)			1.520(0.422~5.464)	0.749
≤3.5	28	8(28.6)		
>3.5	24	5(20.8)		
肿瘤下缘距肛缘距离(cm)			1.372(0.502~1.993)	0.697
≤5.0	10	3(3/10)		
>5.0	42	10(23.8)		
左结肠动脉保留			1.000(0.225~4.436)	1.000
无	12	3(3/12)		
有	40	10(25.0)		
预防性造口			0.649(0.054~7.802)	1.000
无	3	1(1/3)		
有	49	12(24.5)		
直肠术后并发症			2.040(0.414~10.060)	0.396
无	44	10(22.7)		
有	8	3(3/8)		
手术-还纳间隔 ^a			4.200(1.064~16.584)	0.040
≤6个月	33	5(15.2)		
>6个月	16	7(7/16)		

注:^a共计 49 例患者接受造口还纳

表 6 影响本组局部进展期直肠癌患者新辅助免疫治疗联合根治性手术后重度低位前切除综合征的 Logistic 多因素分析

变量	回归系数	标准误	Wald 值	OR(95%CI)	P 值
肿瘤下缘距齿状线距离≤3.5 cm	1.831	1.114	2.704	0.160(0.018~1.421)	0.100
不保留左结肠血管	1.690	1.147	2.170	5.422(0.572~51.394)	0.141
手术-还纳间隔>6个月	1.471	0.700	4.422	4.356(1.105~17.167)	0.035

当^[7,19-21]。这表明,免疫治疗并未增加直肠低位前切除术 LARS 的发生。LARS 的发生机制尚未完全清楚,存在括约肌损伤、直肠储存能力下降、结肠运动障碍等假说^[22]。主流观点认为,其受多种因素共同影响,相关危险因素包括肛门括约肌及其支配神经的损伤、术前放化疗、吻合口位置低、吻合口瘘、男性和高龄等^[23]。直肠癌手术过程中的肠管游离及消化道重建都有可能对肛门括约肌和周围的神经造成不同程度的损伤。加之骨盆漏斗状结构尤其是男性骨盆相对狭窄,低位直肠手术难度和损伤风险都陡然增加。

本研究发现,肿瘤下缘距齿状线的距离、不保留左结肠血管及造口还纳时间间隔是本组患者 LARS 发生的独立危险因素。肛管直肠环是肛管周围的一个强大的肌肉环,由肛门外括约肌浅层和深层、直肠下段纵向肌肉、肛门内括约肌和耻骨直肠肌组成,它在肛管扩张和收缩中起着非常重要的作用^[24]。操作和吻合平面越低,越容易损伤肛门括约肌功能复合体,最终导致排便失禁。术中保留残余直肠长度越长,发生 LARS 的概率越小, Bondeven 等^[21]研究发现,保留长度<4 cm 组患者的重度 LARS 发生率是超过 4 cm 组的 4.6 倍(46% 比 10%, $P<0.001$)。Bolton 等^[25]研究也指出,吻合高度每降低 1 cm,发生 LARS 的风险增加 29%。超低位保肛同时伴随着高吻合口漏的风险,其可导致局部感染、充血水肿、肠道及盆腔炎症性反应等变化,经久不愈可致使肠管在长期的炎性刺激下纤维硬化、顺应性下降,最终导致“保肛”失败,或诱发和加重 LARS。如上所述,肠道功能受多种因素控制,既往研究中尚未阐明左结肠动脉处理方式在盆底功能和肿瘤学上的优越性。保留左结肠动脉的低位结

扎潜在的优势可能是有利于保证新直肠的血流灌注以及降低去神经作用(自主神经)对于新直肠的影响,从而降低术后并发症的发生以及促进肠道功能恢复,但技术的选择仍需考虑患者的自身解剖特点、淋巴清扫和预后等诸多因素。有研究指出,术前放化疗在组织层面会使得肌细胞及肌纤维减少,弹性蛋白显著增加,大体上表现为黏膜肌肉或神经血管的损伤,局部坏死及纤维化,顺应性下降^[26-28]。免疫治疗协同放疗是否会增加局部的炎性反应及纤维化程度,最终导致手术难度增加、并发症发生率升高及术后生活质量受损,仍需研究进一步探索^[29-30]。关于预防性造口还纳时间一直存在争议^[31]。本研究也发现,延迟造口还纳与 LARS 发生相关,可能的解释是远端结肠长时间的失用会导致肠道微生态失调和代谢紊乱^[32-33];"新直肠"需要在形态学(新直肠壶腹的形成)以及功能学(神经放电及肠管蠕动)上对排便进行适应^[21, 34]。早期造口还纳可能存在腹腔粘连轻、肠道功能早适应等优势,需进一步研究加以验证^[35]。

随着对盆腔结构、直肠解剖及生理功能认识的加深,外科技术的进步以及治疗模式的发展,在兼顾肿瘤学安全性的同时保肛率与肛门功能越来越受到重视^[36-37]。综合治疗良好的肿瘤降期效果,微创技术提高和延伸了外科医生盆腔盲区可视化能力及操作边界,ISR 和经肛手术(如 taTME)的兴起,极限的超低位保肛成为可能。但低位的保肛术是一把双刃剑,较大比例的低位保肛患者术后恢复过程中会出现 LARS。关于 LARS 的治疗,目前尚无统一的标准和共识,缺乏行之有效的手段,多借鉴治疗排便失禁或便秘的经验性手段。遗憾的是证据等级普遍不高,大多只是起到缓解作用。北京大学人民医院一项横断面研究发现,直肠保肛术后 5 年 LARS 的发生率仍达 50.6%,重度 LARS 为 29.4%,说明相当大比例的 LARS 患者肠道功能并未随时间而缓解^[38]。

笔者团队认为,与其加强术后补救,不如重视术前筛选以及术中预防。完善准确的 LARS 风险评估系统,综合考虑,慎重把握保肛手术适应证^[39]。尽管包括 taTME、Parks 术式和 Bacon 术式等超低位吻合技术的不断推陈出新,但是如果一味追求保肛而忽视功能的变化,以及患者生活质量的影响,这样的手术不可谓成功。其次,优化治

疗方法。对于局部进展期直肠癌,术前新辅助放化疗长期被视为金科玉律,但是 FOWARC 研究表明,对于低风险组直肠癌 FOLFOX 方案(奥沙利铂+亚叶酸+氟尿嘧啶)在不影响肿瘤学结局情况下,可以减少放疗可能带来的危害^[40]。筛选 dMMR 及低风险人群,可使部分患者豁免术前放疗,从而获得更好的肠道功能^[5, 12, 15]。对于外科医生而言,应提高 LARS 的认知与手术质量,术中精细操作,加强对于层面的认识和对重要血管、神经的保护,合理运用新兴技术进一步提高手术的精准性和安全性,例如术中导航、术中神经监测和机器人辅助手术等都更有利于肠道功能保留^[37, 41-42]。总而言之,医生应综合考虑肿瘤学结局、吻合口并发症和肠道功能三者之间的权衡利弊,充分沟通,施行个体化治疗。

本研究的局限性和不足在于:(1)本研究为单中心研究,样本量较小;(2)免疫治疗方式多样,不同治疗间患者基线可能存在差异,混杂因素较多;(3)整体随访时间不长,缺乏对于患者术后肠道功能的动态评估;(4)本研究为单臂研究,新辅助免疫治疗对于术后肠道功能的影响是否非劣于新辅助放化疗及直接手术,仍需进一步研究。

综上,本研究通过电话随访的形式调查了局部进展期直肠癌新辅助免疫治疗后 LARS 的发生。LARS 总体发生率为 50%,重度 LARS 发生率为 25%,相较于既往研究未见明显升高,最常见的症状是簇集排便及排便急迫。基于此认为,新辅助免疫治疗并未加重直肠低位前切术后肠道功能障碍。同时肿瘤下缘距齿状线距离越近,不保留左结肠动脉和造口还纳时间延长可能会影响患者术后肠道功能恢复。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 黄泳霖: 酝酿和设计实验,实施研究,采集数据,分析/解释数据,起草文章;谢星宇和赵鸣鹤: 采集数据;孙婷婷: 采集数据,对文章的知识性内容作批评性审阅;姚云峰、詹天成和王林: 分析/解释数据;武爱文: 酝酿和设计实验,分析/解释数据,对文章的知识性内容作批评性审阅,获取研究经费,行政、技术或材料支持,指导和支持性贡献

参 考 文 献

- [1] Cercek A, Roxburgh C, Strombom P, et al. Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(6): e180071. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0071.
- [2] Poulsen LØ, Qvortrup C, Pfeiffer P, et al. Review on

- adjuvant chemotherapy for rectal cancer - why do treatment guidelines differ so much? [J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(4): 437 - 446. DOI: 10.3109/0284186X.2014.993768.
- [3] Hu H, Kang L, Zhang J, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(1): 38 - 48. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00348-4.
- [4] Liang Z, Zhang Z, Wu D, et al. Effects of preoperative radiotherapy on long-term bowel function in patients with rectal cancer treated with anterior resection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2022, 21:15330338221105156. DOI: 10.1177/15330338221105156.
- [5] 黄斌杰, 朱苗苗, 吴雅丽, 等. 低位直肠癌新辅助化疗联合保肛术后发生低位前切除综合征的现状调查 [J]. *腹部外科*, 2023, 36(6):450-456,462. DOI: 10.3969/j.issn.1003-5591.2023.06.005.
- [6] Hou XT, Pang D, Lu Q, et al. Validation of the Chinese version of the low anterior resection syndrome score for measuring bowel dysfunction after sphincter-preserving surgery among rectal cancer patients [J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2015, 19(5):495-501. DOI: 10.1016/j.ejon.2015.02.009.
- [7] Ryoo SB. Low anterior resection syndrome [J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2023, 7(5): 719 - 724. DOI: 10.1002/ags3.12695.
- [8] 闫晶晶, 牟绍玉, 谭人福, 等. 直肠癌低位前切除综合征评分表中文版的实证研究 [J]. *解放军护理杂志*, 2015, 32(4): 12-15. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2015.04.003.
- [9] Qin Q, Huang B, Wu A, et al. Development and validation of a post-radiotherapy prediction model for bowel dysfunction after rectal cancer resection [J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(6):1430-1442.e14. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.08.022.
- [10] Orhan A, Justesen TF, Raskov H, et al. Introducing neoadjuvant immunotherapy for colorectal cancer: advancing the frontier [J]. *Ann Surg*, 2025, 281(1):95-104. DOI: 10.1097/SLA.0000000000006443.
- [11] Taieb J, Svrcek M, Cohen R, et al. Deficient mismatch repair/microsatellite unstable colorectal cancer: Diagnosis, prognosis and treatment [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 175:136-157. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.07.020.
- [12] Li Y, Tan L, Chen N, et al. Neoadjuvant immunotherapy alone for patients with locally advanced and resectable metastatic colorectal cancer of dMMR/MSI-H status [J]. *Dis Colon Rectum*, 2024, 67(11): 1413 - 1422. DOI: 10.1097/DCR.0000000000003290.
- [13] 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.
- [14] Yu JH, Liao LE, Xiao BY, et al. Long-term outcomes of dMMR/MSI-H rectal cancer treated with anti-PD-1-based immunotherapy as curative-intent treatment [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(3): e237096. DOI: 10.6004/jnccn.2023.7096.
- [15] Tosi F, Salvatore L, Tamburini E, et al. Curative immune checkpoint inhibitors therapy in patients with mismatch repair-deficient locally advanced rectal cancer: a real-world observational study [J]. *ESMO Open*, 2024, 9(10): 103929. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103929.
- [16] Li Y, Pan C, Gao Y, et al. Total neoadjuvant therapy with PD-1 blockade for high-risk proficient mismatch repair rectal cancer [J]. *JAMA Surg*, 2024, 159(5): 529 - 537. DOI: 10.1001/jamasurg.2023.7996.
- [17] Lin ZY, Zhang P, Chi P, et al. Neoadjuvant short-course radiotherapy followed by camrelizumab and chemotherapy in locally advanced rectal cancer (UNION): early outcomes of a multicenter randomized phase III trial [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(10): 882 - 891. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.06.015.
- [18] Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, et al. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms [J]. *Lancet Oncol*, 2003, 4(9):529-536. DOI: 10.1016/S1470-2045(03)01191-4.
- [19] Li X, Fu R, Ni H, et al. Effect of neoadjuvant therapy on the functional outcome of patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2023, 35(2): e121 - e134. DOI: 10.1016/j.clon.2022.07.003.
- [20] 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.
- [21] Bondeven P, Emmertsen KJ, Laurberg S, et al. Neoadjuvant therapy abolishes the functional benefits of a larger rectal remnant, as measured by magnetic resonance imaging after restorative rectal cancer surgery [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(11): 1493 - 1499. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.07.003.
- [22] Pi YN, Xiao Y, Wang ZF, et al. Anorectal dysfunction in patients with mid-low rectal cancer after surgery: a pilot study with three-dimensional high-resolution manometry [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(12): 3754 - 3763. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i12.3754.
- [23] Jung WB. Beyond survival: a comprehensive review of quality of life in rectal cancer patients [J]. *Ann Coloproctol*, 2024, 40(6):527-537. DOI: 10.3393/ac.2024.00745.0106.
- [24] Grimes WR, Stratton M. *Pelvic Floor Dysfunction* [M]. Florida: StatPearls Publishing LLC, 2023.
- [25] Bolton WS, Chapman SJ, Corrigan N, et al. The incidence of low anterior resection syndrome as assessed in an international randomized controlled trial (MRC/NIHR ROLARR) [J]. *Ann Surg*, 2021, 274(6): e1223-e1229. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003806.
- [26] Hofsjö A, Bohm-Starke N, Blomgren B, et al. Radiotherapy-induced vaginal fibrosis in cervical cancer survivors [J]. *Acta Oncol*, 2017, 56(5): 661 - 666. DOI: 10.1080/0284186X.2016.1275778.
- [27] Reggiani Bonetti L, Domati F, Farinetti A, et al. Radiotherapy-induced mesorectum alterations: histological evalua-

- tion of 90 consecutive cases[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2015, 50(2): 197 - 203. DOI: 10.3109/00365521.2014.983153.
- [28] Bregendahl S, Emmertsen KJ, Fassov J, et al. Neorectal hyposensitivity after neoadjuvant therapy for rectal cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 108(2): 331 - 336. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.07.004.
- [29] 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.
- [30] Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, et al. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial[J]. *Ann Surg*, 2011, 254(1): 97-102. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182196e1f.
- [31] Jiménez - Rodríguez RM, Segura - Sampedro JJ, Rivero - Belenchón I, et al. Is the interval from surgery to ileostomy closure a risk factor for low anterior resection syndrome? [J]. *Colorectal Dis*, 2017, 19(5): 485-490. DOI: 10.1111/codi.13524.
- [32] Zhang X, Young RL, Bound M, et al. Comparative effects of proximal and distal small intestinal glucose exposure on glycemia, incretin hormone secretion, and the incretin effect in health and type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(4): 520-528. DOI: 10.2337/dc18-2156.
- [33] Beamish EL, Johnson J, Shaw EJ, et al. Loop ileostomy - mediated fecal stream diversion is associated with microbial dysbiosis [J]. *Gut Microbes*, 2017, 8(5): 467-478. DOI: 10.1080/19490976.2017.1339003.
- [34] 顾晋, 潘宏达. 直肠前切除综合征的防范与处理 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(4): 366 - 369. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.04.002.
- [35] Danielsen AK, Park J, Jansen JE, et al. Early Closure of a Temporary Ileostomy in Patients With Rectal Cancer: A Multicenter Randomized Controlled Trial [J]. *Ann Surg*, 2017, 265(2): 284 - 290. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001829.
- [36] Labalde Martínez M, Nevado García C, García Borda FJ, et al. Long - term outcomes of transanal total mesorectal excision for rectal cancer: what could we do to improve them? [J]. *Minerva Surg*, 2022, 77(6): 564 - 572. DOI: 10.23736/S2724-5691.22.09463-1.
- [37] Chiarello MM, Fico V, Brisinda G. Preservation of the inferior mesenteric artery VS ligation of the inferior mesenteric artery in left colectomy: evaluation of functional outcomes: a prospective non - randomized controlled trial [J]. *Updates Surg*, 2023, 75(8): 2413-2415. DOI: 10.1007/s13304-023-01662-w.
- [38] 刘凡, 侯森, 高志冬, 等. 直肠癌保肛术后存活 5 年以上的患者低位前切除综合征的横断面研究 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2023, 26(3): 283 - 289. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530 - 20220914-00384.
- [39] Wang DC, Peng XF, Yu M. Prediction model construction for the occurrence of LARS after neoadjuvant therapy combined with laparoscopic total mesorectal excision in male patients with mid-low rectal cancer [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1492245. DOI: 10.3389/fonc.2024.1492245.
- [40] Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(34): 3223-3233. DOI: 10.1200/JCO.18.02309.
- [41] Wan J, Wang S, Yan B, et al. Indocyanine green for radical lymph node dissection in patients with sigmoid and rectal cancer: randomized clinical trial [J]. *BJS Open*, 2022, 6(6): zrac151. DOI: 10.1093/bjsopen/zrac151.
- [42] Houqiong J, Yuli Y, Yahang L, et al. LASSO - based nomogram predicts the risk factors of low anterior resection syndrome for middle and low rectal cancer underwent robotic surgery [J]. *Surg Endosc*, 2024, 38(6): 3378-3387. DOI: 10.1007/s00464-024-10863-2.