

• 论 著 •

# 手术间隔期对经导管直肠动脉化疗栓塞联合放化疗的局部晚期直肠癌患者预后的影响\*

高雨辰<sup>1</sup>, 陈 琪<sup>1</sup>, 赵国威<sup>1</sup>, 廖 娟<sup>1</sup>, 李春穴<sup>2</sup>, 白 鍊<sup>1△</sup>

(1. 重庆医科大学附属永川医院胃肠外科, 重庆 402160; 2. 陆军特色医学中心普通外科, 重庆 400042)

**[摘要]** **目的** 探讨手术间隔期对经导管直肠动脉化疗栓塞联合放化疗的局部晚期直肠癌患者预后的影响。**方法** 收集 2013 年 1 月至 2021 年 1 月在陆军特色医学中心普通外科接受直肠动脉化疗栓塞联合同步放化疗的 77 例局部晚期直肠癌患者, 根据直肠动脉化疗栓塞术与直肠癌根治术的手术间隔期将其分为长间隔组( $n=38$ )和短间隔组( $n=39$ )。比较 2 组患者的病理反应、肿瘤消退分级、局部复发及远处转移情况等指标。**结果** 短间隔组患者病理完全缓解率[43.6%(17/39)]显著高于长间隔组[18.4%(7/38)], 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 但 2 组患者在肿瘤消退分级、局部复发及远处转移方面比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 局部晚期直肠癌患者应在直肠动脉化疗栓塞结束后按期尽早行直肠癌根治术, 可提高患者预后。

**[关键词]** 局部进展期直肠癌; 直肠动脉化疗栓塞; 新辅助治疗; 错配修复蛋白; 手术间隔期; 病理完全缓解

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.08.005

中图法分类号: R735.3

文章编号: 1009-5519(2023)08-1288-06

文献标识码: A

## The effect of operation interval on the prognosis of patients with locally advanced rectal cancer treated with transcatheter rectal arterial chemoembolization combined with radiochemotherapy\*

GAO Yuchen<sup>1</sup>, CHEN Qi<sup>1</sup>, ZHAO Guowei<sup>1</sup>, LIAO Juan<sup>1</sup>, LI Chunxue<sup>2</sup>, BAI Lian<sup>1△</sup>

(1. Department of Gastrointestinal Surgery, Yongchuan Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China; 2. Department of General Surgery, Army Specialty Medical Center, Chongqing 400042, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the effect of operation interval on the prognosis of patients with locally advanced rectal cancer treated with transcatheter rectal arterial chemoembolization combined with chemoradiotherapy. **Methods** A total of 77 patients with locally advanced rectal cancer who underwent rectal artery chemoembolization at the Department of General Surgery, Army Specialty Medical Center from January 2013 to January 2021 were enrolled. According to the interval time between rectal arterial chemoembolization and radical resection of rectal cancer, the patients were divided into the long interval group ( $n=38$ ) and the short interval group ( $n=39$ ). The pathological response, tumor regression grade, local recurrence and distant metastasis were compared between the two groups. **Results** The pathological complete response rate in the short interval group[43.6%(17/39)] was significantly higher than that in the long interval group[18.4%(7/38)], and the difference was statistically significant( $P<0.05$ ). There was no significant difference in tumor regression grade, local recurrence and distant metastasis between the two groups( $P>0.05$ ). **Conclusion** Patients with locally advanced rectal cancer should undergo radical rectal cancer surgery as early as possible after the end of rectal artery chemoembolization as scheduled, which can improve patient prognosis.

**[Key words]** Locally advanced rectal cancer; Rectal arterial chemoembolization; Neoadjuvant therapy; Mismatch repair protein; Surgical interval; Pathological complete response

近年来, 结直肠癌是我国常见恶性肿瘤之一, 也是人体消化系统疾病中较难治疗的一类疾病<sup>[1-3]</sup>, 以

直肠、乙状结肠最为常见<sup>[4]</sup>。直肠癌早期症状不明显, 因此, 多数患者确诊时已处于中晚期, 即局部晚期

\* 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目(2019QNXM013)。

作者简介: 高雨辰(1994—), 硕士研究生, 主要从事胃肠道肿瘤的研究工作。△ 通信作者, E-mail: 19828386708@163.com。

直肠癌。目前,局部晚期直肠癌的 I 类推荐治疗方案为同步放化疗/间隔期化疗、直肠癌根治术和辅助化疗<sup>[5-6]</sup>,该方案的病理完全缓解(pCR)率约为 25%<sup>[7]</sup>,而术前经导管直肠动脉化疗栓塞联合同步放化疗后再行根治性手术治疗的病理缓解率可达 30%左右<sup>[8]</sup>,且能有效解决病灶化疗浓度低、肿瘤消退慢等问题。

2022 年《CSCO 结直肠癌诊疗指南》指出,局部晚期直肠癌患者在传统放化疗后,可延长间隔期,在 6~11 周后行直肠癌根治术可有效增加放化疗后肿瘤退缩<sup>[9]</sup>。Lyon R90-01 试验指出,与间隔 2 周患者相比,新辅助治疗后 6~8 周内接受手术的患者对放疗的反应有所提高<sup>[10-11]</sup>。近年来,新辅助治疗的手术间隔期逐渐延长,12 周病理反应最大<sup>[12]</sup>,但经导管直肠动脉化疗栓塞联合同步放化疗后再行直肠癌根治术的间隔期研究尚鲜见报道。本研究旨在探讨手术间隔期对经导管直肠动脉化疗栓塞联合同步放化疗后再行直肠癌根治术的局部晚期直肠癌患者预后的影响,为该方案筛选更适用人群提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

**1.1.1 一般资料** 收集 2013 年 1 月至 2021 年 1 月陆军特色医学中心普通外科接受了经导管直肠动脉化疗栓塞联合同步放化疗的 77 例局部晚期结直肠癌患者,其中男 54 例,女 23 例。根据直肠动脉化疗栓塞术与直肠癌根治术的手术间隔期将其分为长间隔组( $n=38$ )和短间隔组( $n=39$ ),其中长间隔组手术间隔时间均大于或等于 76 d;短间隔组手术间隔时间均小于 76 d。本研究经医院医学伦理委员会审批,每例患者在研究开始前均已签署知情同意书。

**1.1.2 纳入标准** (1)年龄 18~80 岁;(2)首次确诊,经组织学证实为  $T_{3-4}N_0M_0$  或  $T_{1-4}N_{1-2}M_0$  直肠癌腺癌;(3)肿瘤下缘距离肛缘小于或等于 12 cm;(4)东部肿瘤合作组(ECOG)绩效状态评分小于或等于 1 分;(5)接受 TRACE 联合同步放化疗治疗;(6)无严重心脏、肺功能、肝肾功能异常或免疫缺陷性疾病。

**1.1.3 排除标准** (1)术前检查提示有远处转移;(2)存在严重的心肺功能障碍或其他手术禁忌证;(3)既往有腹部手术史;(4)有放疗或化疗史。(5)其他肿瘤病史。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 所有患者使用 Seldinger 技术和数字减影血管造影进行股动脉穿刺。然后在导丝的引导下对直肠上动脉和直肠下动脉进行超选择性插管,确认后,通过碘克沙醇血管造影确定肿瘤的主要供血动脉。随后将奥沙利铂注射液(江苏恒瑞医药有

限公司)根据体表面积(BSA)计算( $85\text{ mg/m}^2$ ),并稀释到 50 mL 生理盐水中,通过导管缓慢输注用于化疗。然后用明胶海绵颗粒( $350\sim 560\ \mu\text{m}$ )和 15 mL 碘克沙醇注射液栓塞直肠上动脉,同时通过血管造影来确认最终的栓塞结果。考虑到如果同时将直肠上动脉和直肠下动脉栓塞可能会引起组织坏死,因此,只选择性栓塞直肠上动脉。所有患者均在行介入手术后开始口服替吉奥药物(日本东京太和制药公司)。替吉奥的口服剂量和给药频次要根据 BSA 计算,剂量为:第 1~28 天,BSA $<1.2\ \text{m}^2$ ,每次 40 mg,每天 2 次;BSA 为  $1.2\sim 1.5\ \text{m}^2$ ,每次 50 mg,每天 2 次;BSA $>1.5\ \text{m}^2$ ,每次 60 mg,每天 2 次;然后停止服用 14 d。此外,所有患者同时接受为期 5 周的放射治疗。放射总剂量为 45 Gy,1.8 Gy/(次·天),每周 5 次,持续 5 周。照射范围包括原发病灶和盆腔淋巴结。

放化疗结束后进行直肠癌根治术,分为腹会阴切除术(Miles 手术)和低位前切除术(Dixon 手术),具体手术方式取决于术前影像学检查及术中探查。手术原则按照全直肠系膜切除,常规行乙状结肠造口术或回肠造口术,术后 6 个月进行造口闭合。术后所有患者纳入随访计划,包括至少每 6 个月 1 次的临床检查,直到第 5 年。建议使用 mFOLFOX6 方案(奥沙利铂、亚叶酸和氟尿嘧啶)或 CapeOX 方案(卡培他滨和奥沙利汀)进行 4~6 个月的辅助化疗。mFOLFOX6 方案包括在第 1 天静脉注射剂量为  $85\text{ mg/m}^2$  的奥沙利铂、 $400\text{ mg/m}^2$  的亚叶酸和  $400\text{ mg/m}^2$  的氟尿嘧啶,第 2 天继续静脉注射氟尿嘧啶。CapeOX 方案包括在第 1 天静脉注射剂量为  $130\text{ mg/m}^2$  的奥沙利铂,然后在第 1~14 天口服剂量为  $1000\text{ mg/m}^2$  的卡培他滨,为期 7 d,持续 3 周。

肿瘤消退等级(TRG)按照美国癌症联合委员会(AJCC)发布的《肿瘤消退分级标准第七版》评定<sup>[13]</sup>。TRG0:表现为完全反应,无肿瘤细胞残留;TRG1:在仅有单个或极少数残留肿瘤细胞时表现出更好的反应;TRG2:对肿瘤反应较弱,仍有残留肿瘤细胞;TRG3:对肿瘤反应较差,肿瘤细胞很少或没有被消除。

所有患者均经肠镜和病理组织学活检确诊,标本采集前均未行放化疗、手术治疗或全身治疗。同时按照 4 种错配修复蛋白 MLH-1、MSH-2、MSH-6、PMS-2 的免疫组织化学(免疫组化)结果将这些患者进行标记。MLH-1、MSH-2、MSH-6、PMS-2 免疫组化阳性判读标准为肿瘤细胞核着色且每张片子中正常肠黏膜、肿瘤间质细胞、炎症细胞核阳性,若正常肠黏膜及间质细胞、炎症细胞核阳性而癌细胞阴性时表

明该蛋白表达缺失。任意一种蛋白表达缺失则为错配修复蛋白缺失(dMMR),以上 4 种蛋白表达均为阳性则为错配修复蛋白完整(pMMR)。在治疗过程中,2 组患者均依照既定药物治疗方案完成经导管直肠动脉化疗栓塞联合同步放疗。此外,所有行保护性造口的患者在根治性手术后 4~6 个月均成功进行了造口还纳术。

**1.2.2 观察指标** 术后由本团队专人随访,随访方式包括定期电话随访及门诊随诊,主要随访内容(结局指标)为 pCR 率、TRG、无病生存期(DFS)及远处转移情况、错配修复蛋白状态等。随访截止时间为 2022 年 10 月 19 日。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,采用 Mann-

Whitney *U* 检验。计数资料以率或构成比表示,采用  $\chi^2$  检验。采用 Kaplan-Meier 法评估 2 组患者的生存情况,并进行 Log-rank 检验。采用双侧检验,检验水准  $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 2 组患者术前一般资料** 短间隔组患者中男 27 例,女 12 例,平均年龄(58.92±10.31)岁;长间隔组患者中男 27 例,女 11 例,平均年龄(58.89±11.31)岁。2 组患者中位肿瘤最大直径均为 3.00 cm。短间隔组患者平均肿瘤下缘至肛缘的距离为(6.17±2.72)cm,长间隔组为(5.09±2.61)cm。短间隔组 T<sub>2</sub>~T<sub>4</sub> 期患者分别为 1、30、4 例,长间隔组 T<sub>2</sub>~T<sub>4</sub> 期患者分别为 0、31、7 例。短间隔组和长间隔组区域淋巴结阳性者(N≥1)分别为 24 例和 25 例。2 组患者术前一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。具有可比性。

表 1 2 组患者术前一般资料比较

项目	短间隔组(n=39)	长间隔组(n=38)	t/Z/χ <sup>2</sup>	P
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	58.92±10.31	58.89±11.31	0.011	0.991
性别[n(%)]			0.030	0.861
男	27(69.2)	27(71.1)		
女	12(30.8)	11(28.9)		
ECOG 绩效状态评分 1 分[n(%)]	8(20.5)	6(15.8)	0.185	0.667
肿瘤特征				
肿瘤最大直径[M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), cm]	3.00(3.00, 4.78)	3.00(2.00, 5.00)	0.606	0.544
肿瘤下缘至肛缘的距离( $\bar{x} \pm s$ , cm)	6.17±2.72	5.09±2.61	1.768	0.081
术前临床分期[n(%)]				
T 分期			1.070	0.586
2 期	1(2.6)	0		
3 期	30(76.9)	31(81.6)		
4 期	8(20.5)	7(18.4)		
N 分期			10.051	0.007
0 期	15(38.5)	3(7.9)		
1 期	12(30.8)	17(44.7)		
2 期	12(30.8)	18(47.4)		

**2.2 2 组患者术后指标** 2 组患者均为 R0 切除。短间隔组、长间隔组选择直肠癌根治术患者分别为 33 例(84.6%)和 36 例(94.7%),差异无统计学意义( $P>0.05$ )。2 组患者造口手术率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。短间隔组 T<sub>0</sub>~T<sub>4</sub> 期患者分别为 13、0、5、15、6 例,长间隔组 T<sub>0</sub>~T<sub>4</sub> 期患者分别为 7、1、7、17、6 例。2 组淋巴结阳性者均为 7 例。短间隔组、长间隔组远处转移的患者分别为 1、2 例。2 组患

者术后临床分期指标(T、N、M 期)比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。2 组患者术后中位 Ki67 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。短间隔组、长间隔组 pMMR 患者分别为 15、25 例,dMMR 患者分别为 24、13 例,2 组患者错配修复蛋白状态比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

**2.3 2 组患者预后指标** 77 例切除标本中,短间隔组有 17 例 TRG0(pCR),11 例 TRG1,8 例 TRG2,3

例 TRG3; 长间隔组有 7 例 TRG0 (pCR), 13 例 TRG1, 10 例 TRG2, 8 例 TRG3, 短间隔组患者 pCR 率显著长于长间隔组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。2 组患者 DFS 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。短间隔组患者初诊到随访时生存期长于长间隔组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。随访期间, 短间隔组共

有 4 例发生远处转移 (其中肝转移 3 例, 肺转移 1 例), 长间隔组共有 4 例发生远处转移 (其中肝转移 2 例, 肺转移 2 例), 2 组患者远处转移情况比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。2 组患者死亡率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。2 组患者 Kaplan-Meier 生存曲线见图 1。

表 2 2 组患者术后指标比较

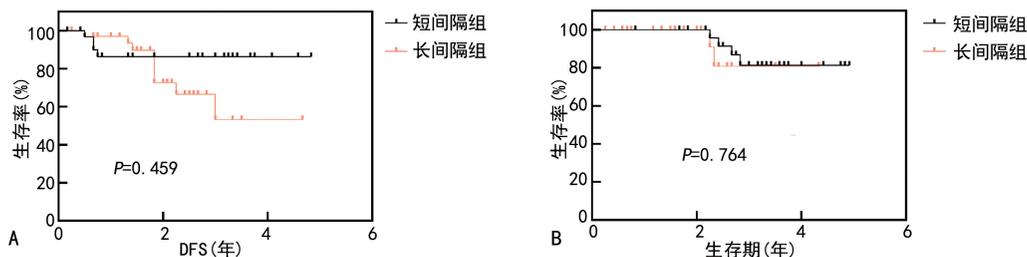
项目	短间隔组 ( $n=39$ )	长间隔组 ( $n=38$ )	$Z/\chi^2$	$P$
造口手术 [ $n(\%)$ ]	30(76.9)	35(92.1)	3.372	0.066
术后临床分期 [ $n(\%)$ ]				
T 分期			3.246	0.518
0 期	13(33.3)	7(18.4)		
1 期	0	1(2.6)		
2 期	5(12.8)	7(18.4)		
3 期	15(38.5)	17(44.7)		
4 期	6(15.4)	6(15.8)		
N 分期			3.822	0.148
0 期	32(82.1)	31(81.6)		
1 期	7(17.9)	4(10.5)		
2 期	0	3(7.9)		
M 分期			0.374	0.541
0 期	38(97.4)	36(94.7)		
1 期	1(2.6)	2(5.3)		
免疫组化指标				
Ki67 [ $M(P_{25}, P_{75}), \%$ ]	28.50(17.50, 48.25)	28.00(16.00, 60.00)	2.960	0.767
MLH1 阳性 [ $n(\%)$ ]	9(23.1)	9(23.7)	0.004	0.950
MSH2 阳性 [ $n(\%)$ ]	20(51.3)	11(28.9)	3.992	0.046
MSH6 阳性 [ $n(\%)$ ]	11(28.2)	10(26.3)	0.035	0.852
PMS2 阳性 [ $n(\%)$ ]	4(10.3)	7(18.4)	1.048	0.347
错配修复蛋白状态 [ $n(\%)$ ]			5.758	0.016
pMMR	15(38.5)	25(65.8)		
dMMR	24(61.5)	13(34.2)		

表 3 2 组患者预后指标比较

项目	短间隔组 ( $n=39$ )	长间隔组 ( $n=38$ )	$t/\chi^2$	$P$
介入治疗后疗效				
病理反应 [ $n(\%)$ ]			5.683	0.017
pCR	17(43.6)	7(18.4)		
non-pCR	22(56.4)	31(81.6)		
TRG [ $n(\%)$ ]			6.816	0.078
0 级	17(43.6)	7(18.4)		
1 级	11(28.2)	13(34.2)		
2 级	8(20.5)	10(26.3)		
3 级	3(7.7)	8(21.1)		

续表 3 2 组患者预后指标比较

项目	短间隔组 (n=39)	长间隔组 (n=38)	t/χ <sup>2</sup>	P
远期预后				
DFS( $\bar{x} \pm s$ , 年)	2.3 ± 1.3	1.9 ± 1.1	1.146	0.257
初诊到随访时生存期( $\bar{x} \pm s$ , 年)	2.9 ± 1.3	1.8 ± 1.2	3.291	0.002
远处转移[n(%)]	4(10.3)	4(10.5)	0.002	1.000
死亡[n(%)]	7(17.9)	2(5.3)	3.001	0.083



注: A. DFS; B. 生存期。

图 1 2 组患者 Kaplan-Meier 生存曲线

### 3 讨 论

目前,新辅助放化疗联合手术治疗已成为治疗局部晚期直肠癌的标准化治疗方式。有研究表明,新辅助放化疗可使肿瘤降期,降低术后局部复发率,提高手术 R0 切除率、保肛率和 pCR 率<sup>[14]</sup>。直肠癌新辅助治疗是目前对于局部进展期直肠癌患者的规范化治疗方式,如何使患者在获得最大治疗效果的同时,又尽量减少治疗的不良反应,是肿瘤学专家们一直致力解决的问题<sup>[15]</sup>。错配修复蛋白在维持基因组稳定性方面起着至关重要的作用<sup>[16-17]</sup>。免疫治疗对错配修复缺失状态的转移性结直肠癌患者疗效高于错配修复完整状态<sup>[18-20]</sup>。但错配修复蛋白对直肠癌患者新辅助治疗效果影响尚不明确。随着介入治疗的不断发展,介入栓塞化疗在许多恶性肿瘤中得到了实践并取得了较好的效果。但对于局部晚期直肠癌的介入化疗,目前国内外相关报道较少,缺乏高质量的前瞻性随机对照试验。在本项临床试验的前期研究中,评估了经导管直肠动脉化疗栓塞同步放化疗联合新辅助放化疗对于改善局部晚期直肠癌原发病灶病理缓解率的疗效,结果显示,这种介入栓塞化疗的应用提高了局部晚期直肠癌的 pCR 率。本研究继续聚焦于探索介入栓塞化疗后与手术的间隔时间对局部晚期直肠癌患者肿瘤反应和预后的影响。

本研究主要发现,在直肠癌患者中介入栓塞化疗后尽早进行手术与提高 pCR 率相关。在临床工作中,观察等待策略被越来越多地应用于临床经过新辅助治疗后可达到完全缓解的患者。近年来,针对新辅助治疗后不同的等待时间与结直肠癌预后之间的关

系,大多集中于肿瘤对药物的反应方面。已有研究表明,将术前的间隔时间延长至 12 周及以上一直与高 pCR 率趋势相关<sup>[21]</sup>。DEIDDA 等<sup>[22]</sup> 研究指出,通过 12 个转诊中心的数据表明,手术间隔时间正在逐年增加,从 6~7 周增加至 11~12 周。但本研究同样发现,就总生存期而言,延迟手术切除对患者的有害影响程度也与临床相关,延长术前的间隔时间并不利于所有局部晚期直肠癌患者。但目前术前对新辅助治疗反应良好的肿瘤患者,大多数外科医生会更加希望术前等待更长时间,以期达到最佳的临床反应,从而使患者获益最大化。在 GRECCAR-6 的研究中,将新辅助放化疗和手术的间隔时间延长至 11 周,不会影响 3 年的 DFS 和总生存期;然而,间隔时间较长组患者 2 年局部复发率明显更高<sup>[23]</sup>。本研究结果还显示,2 组患者 DFS 和远处转移情况比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。综上所述,介入栓塞化疗后与手术间隔时间延长不会对患者的远期预后产生负面影响。但本研究结果显示,2 组患者术后 pCR 率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),这表明手术间隔时间较短患者的肿瘤消退反应更好。因此,若在不影响患者远期预后的情况下缩短与手术的间隔时间,将会提高患者肿瘤 pCR 率,如果效果好的话还能避免手术。这将对一部分局部晚期直肠癌患者做出更精准的治疗建议,当前针对癌症患者的治疗模式主要聚焦在如何对每例患者进行个体化治疗方面。

前期关于手术前等待时间的长短与预后关系的研究报道对生存率的影响几乎无明显差异。一些学者提出,新辅助放化疗后的肿瘤完全缓解可“等待观

察”替代手术治疗。但目前还没有足够的临床数据支持这种“等待观察”治疗策略的常规应用<sup>[24]</sup>。然而,大多数已发表的研究集中在早期结果,由于患者数量少,随访时间短,缺乏评估长期肿瘤影响的能力。本研究术前经导管直肠动脉化疗栓塞的新辅助治疗方案能提高部分局部晚期直肠癌患者的病理缓解率,但临床上如何精确寻找可从新辅助治疗中获益的患者仍有待深入研究。术前间隔时间大于 76 d 的患者初诊到随访时的生存期较短,虽然 DFS 未见明显统计学差异,但初诊到随访时的生存期延长可能也会给局部晚期直肠癌患者带来较好的预后。本研究也存在一定的局限性,因纳入与排除标准的严格控制,并限于数据完整的局部晚期直肠癌患者,因此样本量有限,目前多中心验证还在继续开展中。

综上所述,术前应用直肠动脉化疗栓塞的局部晚期直肠癌患者,手术间隔期越长,肿瘤反应越差。而对于那些错配修复蛋白完整的局部晚期直肠癌患者,则更应该尽早回医院接受手术治疗。

## 参考文献

[1] 于晓桐,李国东. 我国消化系统疾病样本库的应用现状[J]. 医学综述,2022,28(3):554-557.

[2] 吴春晓,顾凯,龚杨明,等. 2015 年中国结直肠癌发病和死亡情况分析[J]. 中国癌症杂志,2020,30(4):241-245.

[3] 国家卫生健康委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华胃肠外科杂志,2018,21(1):92-106.

[4] 王唯全,李萍,王楚盈,等. 结直肠癌的病因病机与药物治疗的研究进展[J]. 长春中医药大学学报,2020,36(1):194-197.

[5] 张娜,朱远. 局部晚期直肠癌术前短程放疗的研究进展[J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志,2015,4(4):61-63.

[6] 刘昭晖,苏国强. 新辅助放化疗治疗局部晚期直肠癌预后危险因素分析[J]. 中国老年学杂志,2015,35(3):653-655.

[7] ONEILL B D, BROWN G, HEALD R J, et al. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(7):625-633.

[8] YANG B, SHAN J, FENG Y, et al. Transcatheter rectal arterial che-moembolization with oxaliplatin plus S-1 concurrent chemoradiotherapy can improve the pathological remission rate in

locally advanced rectal cancer: A comparative study[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1):94.

[9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 结直肠癌诊疗指南 2022[M]. 北京:人民卫生出版社,2022:109.

[10] FRANCOIS Y, NEMOZ C J, BAULIEUX J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: The Lyon R90-01 randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(8):2396.

[11] 胥子玮,季东健,封益飞,等. 直肠癌新辅助治疗后不同等待时间对术后病理和预后的影响[J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志,2020,9(5):471-474.

[12] 李来元,张维胜. TME 术前短程放疗后化疗对比术前放化疗联合术后辅助化疗治疗局部晚期直肠癌(RAPIDO 研究)一项随机、开放的Ⅲ期临床试验[J]. 结直肠肛门外科,2021,27(1):79-80.

[13] RYAN R, GIBBONS D, HYLAND J M, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer [J]. *Histopathology*, 2005, 47(2):141-146.

[14] 顾晋,詹天成,姚云峰. 结直肠癌新辅助化疗[J]. 中国实用外科杂志,2005,25(5):264-265.

[15] 张荣欣,伍小军,万德森. 直肠癌新辅助放化疗的优化和进展[J]. 广东医学,2015,33(16):2457-2460.

[16] 刘美娜. 结直肠癌错配修复蛋白检测的意义分析[J]. 大医生,2021,6(17):31-32.

[17] 胡雪晴,赵赞博,杜俊,等. 错配修复蛋白表达状态与Ⅱ期结直肠癌患者临床病理特征的相关性及对预后的影响[J]. 中国医药,2021,16(5):725-728.

[18] LE D T, URAM J N, WANG H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372:2509-2520.

[19] LUCHINI C, BIBEAU F, LIGTENBERG M J L, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: A systematic review-based approach [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8):1232-1243. (下转第 1299 页)

- 剂的安全性研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2019, 44(10):1363-1366.
- [4] 唐婉, 梅良英, 夏颖, 等. CT 检查场所新型冠状病毒肺炎防控及辐射安全的研究进展[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2021, 41(7):514-518.
- [5] 周甜甜, 苏文杰. 含铁磁性体内植入物患者行磁共振检查的安全性研究进展[J]. 广西医学, 2020, 42(2):203-205.
- [6] 邵静, 罗薇, 耿丽弟, 等. 精神科专科护理质量敏感性指标体系的构建[J]. 中国护理管理, 2021, 21(6):931-936.
- [7] 杨洪菊, 杨晓雯, 杨朝霞, 等. 肿瘤患者临终关怀护理质量评价指标体系构建[J]. 中华护理杂志, 2018, 53(12):1488-1491.
- [8] 何宇, 杨小丽. 基于改良德尔菲法构建精神卫生服务可及性评估体系[J]. 重庆医学, 2018, 47(7):993-995.
- [9] HASSON F, KEENEY S, MCKENNA H. Research guidelines for the Delphi survey technique[J]. J Adv Nurs, 2000, 32(4):1008-1015.
- [10] 崔金锐, 陈英, 徐蓉, 等. 呼吸内科护理敏感性质量指标体系的构建[J]. 中华护理杂志, 2016, 51(11):1285-1291.
- [11] 李素萍, 牛亚琦, 赵娟, 等. 基于三维质量结构模式构建精神科开放病房护理质量评价指标体系[J]. 护理研究, 2018, 32(20):3244-3247.
- [12] 廖艳芳, 么莉, 尚少梅, 等. 我国 46 所医院门急诊护理质量指标使用现况调查[J]. 护理学杂志, 2016, 31(10):1-4.
- [13] 郑淑梅, 李雪. 影像科护理[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019:8-9.
- [14] 兰芳, 赵丽, 刘俊伶, 等. 重组教学在影像科护士培训中的应用[J]. 护理学杂志, 2018, 32(23):71-73.
- [15] 李雪, 张乐天, 刘俊伶, 等. 模块化管理在影像科护理与技术管理中的应用[J]. 中国实用护理杂志, 2016, 32(20):1572-1575.
- [16] 高敏, 秦年, 曾爱英, 等. 消毒供应质量控制敏感指标体系的构建[J]. 中国护理管理, 2021, 21(10):1446-1451.
- [17] 陈科威, 徐晓珍, 程亚菲, 等. 血液净化护理质量敏感指标评价体系的构建[J]. 中国医院, 2019, 23(9):45-47.
- [18] 余满荣, 苏丹, 张明会, 等. 手术室专科护理质量敏感指标的构建[J]. 中华护理杂志, 2017, 52(4):428-421.
- [19] 王莉莉, 王蓓, 伍焱, 等. 乳腺专科护理质量敏感指标的构建[J]. 中国实用护理杂志, 2019, 35(2):86-91.

(收稿日期:2022-07-31 修回日期:2022-12-24)

(上接第 1293 页)

- [20] GANESH K, STADLER Z K, CERCEK A, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: Rationale, challenges and potential[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(6):361-375.
- [21] KALADY M F, DE CAMPOS-LOBATO L F, STOCCHI L, et al. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer[J]. Ann Surg, 2009, 250(4):582-589.
- [22] 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.
- [23] LEFEVRE J H, MINEUR L, KOTTI S, et al. Effect of interval(7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: A multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6)[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(31):3773-3780.
- [24] 蔡国响, 戴卫星, 蔡三军. 结直肠癌多学科综合治疗的现状与未来[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(6):607-611.

(收稿日期:2023-02-10 修回日期:2023-04-08)