

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.14.005

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240328.1654.014\(2024-03-29\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240328.1654.014(2024-03-29))

局部晚期直肠癌术前同期加量调强放疗与 三维适形放疗的远期疗效比较*

崔莹珊,丁叔波[△]

(金华市中心医院放疗科,浙江金华 321000)

[摘要] **目的** 评估局部晚期直肠癌术前同期加量调强放疗(SIB-IMRT)与三维适形放疗(3D-CRT)的远期疗效及晚期毒性反应。**方法** 选取2010年5月至2015年5月在该院行新辅助放化疗的130例临床分期为T3~4/N⁺M0初治低位直肠腺癌患者为研究对象,根据随机数表法分为SIB-IMRT组(66例)和3D-CRT组(64例)。SIB-IMRT组对直肠原发肿瘤及盆腔转移淋巴结照射55 Gy/25次,高危复发区域和区域淋巴引流区照射45 Gy/25次。3D-CRT组对高危复发区域和区域淋巴引流区照射45 Gy/25次。所有患者放疗第1~14天及第22~35天口服卡培他滨825 mg/m²(每天2次)同步化疗。放化疗结束后6~8周行全直肠系膜切除术。观察并比较两组总生存(OS)率、无病生存(DFS)率、局部无复发生存(LRFS)率、远处转移率(DMR)及晚期毒性反应发生情况。**结果** 所有研究对象中位随访时间为105(2,136)个月。SIB-IMRT组10年OS率、DFS率、LRFS率、DMR分别为67.8%、64.5%、91.8%、29.9%,3D-CRT组10年OS率、DFS率、LRFS率、DMR分别为62.6%、61.2%、88.7%、34.5%,差异无统计学意义($P>0.05$)。SIB-IMRT组2、3级不良反应高于3D-CRT组(34.48% vs. 28.07%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** SIB-IMRT较3D-CRT提供可接受的远期疗效与毒性结果。

[关键词] 局部进展期直肠癌;调强放射治疗;同期加量;预后;新辅助放化疗

[中图法分类号] R735.37 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)14-2104-06

Comparison of long term effects between preoperative simultaneous integrated boost intensity-modulated radiation therapy and three dimensional conformal radiotherapy for locally advanced rectal cancer*

CUI Yingshan, DING Shubo[△]

(Department of Radiotherapy, Jinhua Municipal Central Hospital, Jinhua, Zhejiang 321000, China)

[Abstract] **Objective** To compare the long-term effects and later period toxic reactions between preoperative simultaneous integrated boost intensity-modulated radiation therapy (SIB-IMRT) and 3-dimensional conformal radiotherapy RT (3D-CRT) for locally advanced rectal cancer. **Methods** A total of 130 patients with clinical stage cT3-4/N⁺M0 rectal adenocarcinoma receiving neoadjuvant chemoradiotherapy in this hospital from May 2010 to May 2015 were selected as the study subjects. The patients were divided into the SIB-IMRT group (66 cases) and 3D-CRT group (64 cases) according to the random number table method. The SIB-IMRT group took the irradiation 55 Gy/25 frequencies, irradiation 45 Gy/25 frequencies in the high risk recurrent region and regional lymphatic drainage area. The 3-DCRT group took the irradiation 45 Gy/25 frequencies in the high risk recurrent region and regional lymphatic drainage area. All patients orally took capecitabine (825 mg/m²) on 1-14 d and 22-35 d of radiotherapy (twice daily) in synchronized radiotherapy. The total mesorectal excision was performed in 6-8 weeks after radiotherapy end. The overall survival (OS) rate, disease free survival (DFS) rate, locoregional recurrence free survival (LRFS) rate, distant metastasis rate (DMR) and occurrence situation of advanced stage toxic reactions were observed and compared between the two groups. **Results** The median follow-up time of all study subjects was 105(2,136) months. The

10-year OS rate, DFS rate, LRFS rate and DMR in the SIB-IMRT group was 67.8%, 64.5%, 91.8% and 29.9% respectively, which in the 3D-CRT group was 62.6%, 61.2%, 88.7% and 34.5% respectively, but the differences were not statistically significant ($P > 0.05$). The grade 2 and 3 adverse reactions in the SIB-IMRT group were higher than those in the 3D-CRT group (34.48% vs. 28.07%), but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** SIB-IMRT provides the acceptable long term effect and toxic results than 3D-CRT.

[Key words] locally advanced rectal cancer; intensity-modulated radiation therapy; simultaneous integrated boost; prognosis; neoadjuvant chemoradiotherapy

新辅助放化疗+全直肠系膜切除术+辅助化疗是局部进展期直肠癌(locally advanced rectum cancer, LARC)的标准治疗模式,新辅助放化疗较术后辅助放化疗有降低肿瘤分期、改善局部控制率等优点^[1-2]。研究表明,肿瘤病理降期程度与预后相关,获得病理完全缓解(pathological complete response, pCR)患者较未获得 pCR 患者有更长的总生存(overall survival, OS)时间及无病生存(disease-free survival, DFS)时间^[3],提高肿瘤局部放疗剂量可以获得更高的 pCR 率^[4-6]。调强放疗较三维适形放疗(three-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)具有更好的靶区适形性,可以改善靶区剂量分布,通过减少正常组织照射剂量来减轻放疗不良反应^[7];且同时可实现肿瘤局部同期加量照射(simultaneous integrated boost intensity-modulated radiation therapy, SIB-IMRT)。多项 II 期临床研究证实 SIB-IMRT 在不延长整体治疗时间基础上取得了较高的 pCR 率,不良反应可耐受^[8-10]。本课题组前期进行了一项前瞻性随机对照研究,对比了局部进展期直肠癌患者进行新辅助治疗 SIB-IMRT 与 3D-CRT 的疗效及毒性反应,结果显示,提高放疗剂量在肿瘤病理降期和完全缓解方面均有益处^[11],但未跟踪报道远期疗效及晚期毒性反应。因此,本研究旨在探讨 SIB-IMRT 与 3D-CRT 的远期生存及晚期毒性反应情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2010 年 5 月至 2015 年 5 月在本院行新辅助放化疗的 130 例局部进展期直肠癌患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄 18~75 岁;(2)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 0~2 分,预计生存期 > 6 个月;(3)病理活检确诊为直肠腺癌;(4)经盆腔增强 MRI、上腹部增强 CT、胸部 CT 检查临床分期为 T3~4/N⁺M0;(5)肿瘤下缘距离肛缘 < 10 cm。排除标准:(1)既往有腹、盆腔放疗史及化疗史;(2)有严重合并症,慢性腹泻或炎症性肠病患者;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)妊娠或哺乳期妇女。130 例研究对象中男 73 例,女 57 例,中位年龄 56(19, 75)岁。根据随机数表法分为 SIB-IMRT 组

(66 例)和 3D-CRT 组(64 例)。按美国癌症联合委员会(the American Joint Committee on Cancer, AJCC)第 7 版直肠癌分期指南,SIB-IMRT 组中 cT2N⁺M0 2 例,cT3N0M0 19 例,cT3N⁺M0 42 例,cT4N0M0 2 例,cT4N⁺M0 1 例;3D-CRT 组中 cT2N⁺M0 4 例,cT3N0M0 16 例,cT3N⁺M0 40 例,cT4N0M0 2 例,cT4N⁺M0 2 例。本课题组前期研究^[11]提示,两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审查(审批号:20100415),并通过中国临床试验注册中心审批(注册号:ChiCTR-INTR-16008004),所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

(1)放疗。靶区勾画:肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)定义为直肠原发灶及盆腔转移淋巴结,外扩 1 cm 生成 pGTV。临床靶区(clinical target volume, CTV)定义为原发肿瘤及盆腔转移淋巴结、直肠系膜区、骶前、骶内和闭孔淋巴引流区,如病灶累及以下器官如阴道、子宫、膀胱、前列腺,则包括髂外淋巴引流区。计划靶区(planning target volume, PTV)定义为 CTV 在左右、前后方向外扩 0.6 cm,头足方向外扩 0.8 cm。SIB-IMRT 组处方剂量:95% pGTV = 55.0 Gy/2.2 Gy(5 周),95% PTV = 45.0 Gy/1.8 Gy(5 周)。3D-CRT 组处方剂量:95% PTV = 45.0 Gy/1.8 Gy/5 周。两组放疗体位、危及器官勾画及限量、治疗计划评价等同既往研究^[11]。(2)同步化疗、手术、术后辅助化疗、术后病理评价:放疗第 1~14 天及第 22~35 天两组均口服卡培他滨 825 mg/m²(每天 2 次)同步化疗。放化疗结束后 6~8 周行全直肠系膜切除术,手术方式由外科医生决定。所有患者术后行 4~6 个周期的 XELOX 方案化疗。术后病理降期使用 DWORAK 等提出肿瘤消退分级(tumor regression grading, TRG)5 分法进行分级^[12]。

1.2.2 随访

不良反应的评价标准参照不良事件通用术语评价标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)3.0,初始治疗结束后随访方法包括门

诊、住院及电话随访。患者治疗结束后,建议 2 年内每 3 个月复查 1 次,包括病史询问、直肠指诊、电子结肠镜、盆腔 MRI/CT、胸腹部 CT、血常规、肝肾功能、肿瘤标志物等辅助检查,第 3~5 年每 6 个月复查 1 次,5 年以后每年随访 1 次。首次放疗时间为开始随访时间,末次随访时间为 2021 年 1 月 15 日。患者失访、中途退出被认为是删失数据。

1.2.3 观察指标及定义

(1)OS 率,OS 定义为首次治疗至死亡的时间。(2)DFS 率,DFS 定义为首次治疗至肿瘤进展或死亡的时间。(3)局部无复发生存(local relapse-free survival,LRFS)率,LRFS 定义为首次治疗至局部复发的时间。(4)远处转移率(distant metastasis rate,DMR),远处转移定义为出现肝、肺、脑、骨等远处转移病灶。(5)晚期毒性反应发生情况,主要表现为消化道不良反应(腹泻、肠梗阻)和泌尿道不良反应(膀胱炎)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行数据分析,计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;采用 Kaplan-Meier 法分析生存情况,比较采用 log-rank 法评估,以

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

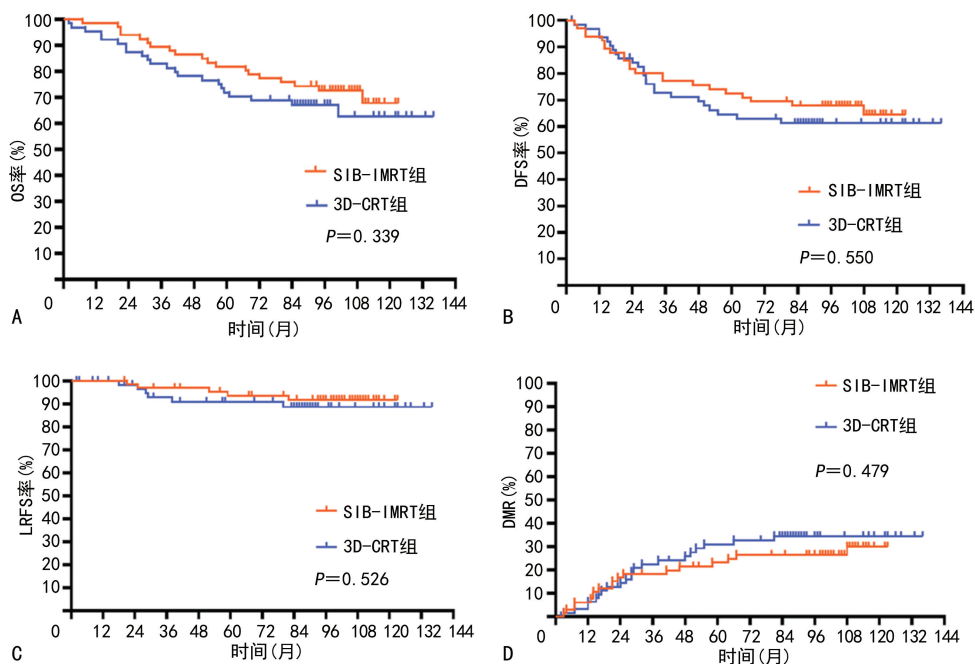
2.1 随访情况

截至 2021 年 1 月 15 日,中位随访时间为 115(2, 136)个月。SIB-IMRT 组 1 例因 3 级腹泻终止放疗,随访过程中 8 例失访,中位随访时间为 107(7,123)个月。3D-CRT 组 1 例患者因 3 级乏力终止放疗,随访过程中有 7 例失访,中位随访时间为 92(2,136)个月。

2.2 生存分析

SIB-IMRT 组死亡 19 例,其中 17 例死于直肠肿瘤复发或转移,1 例死于肺栓塞,1 例死于急性心肌梗死;5 例(7.5%)局部复发;18 例(27.3%)出现远处转移。3D-CRT 组死亡 22 例,其中 19 例死于直肠肿瘤,1 例死于卒中,1 例死于胃癌,1 例猝死(死因不详);6 例(9.3%)局部复发;21 例(32.8%)出现远处转移。

SIB-IMRT 组 5、10 年 OS 率为 81.8%、67.8%,DFS 率为 72.5%、64.5%,LRFS 率为 93.6%、91.8%,DMR 为 23.1%、29.9%。3D-CRT 组 5、10 年 OS 率分别为 71.9%、62.6%,DFS 率为 64.5%、61.2%,LRFS 率为 90.9%、88.7%,DMR 为 31.0%、34.5%,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 1。



A: 两组 OS 率曲线;B: 两组 DFS 率曲线;C: 两组 LRFS 率曲线;D: 两组 DMR 曲线。

图 1 两组生存曲线图

2.3 晚期毒性反应

SIB-IMRT 组 8 例、3D-CRT 组 7 例患者因疾病进展死亡、猝死或失访等原因,无法评估晚期毒性反应。SIB-IMRT 组 1 例在根治术后 23 个月因腹痛行急诊手术,考虑肠粘连引起肠梗阻伴穿孔;1 例在根治

术后 26 个月时因直肠阴道瘘行横结肠造口术。3D-CRT 组 1 例在根治术后 16 个月出现直肠阴道瘘,直肠指检发现直肠后壁微小瘘口,预防性横结肠造口未进行回纳。SIB-IMRT 组 2、3 级不良反应发生率略高于 3D-CRT 组(34.48% vs. 28.07%),但差异无统计

学意义($P > 0.05$),见表 1。两组均未发生晚期放射性皮炎。

表 1 晚期毒性反应

项目	SIB-IMRT ($n=58$)	3D-CRT ($n=57$)	χ^2	P
消化系统				
0 级	29	31	0.222	0.638
1 级	13	14	0.074	0.768
2 级	9	8	0.050	0.823
3 级	6	4	0.091	0.763
4 级	1	0	0.991	0.319
泌尿系统				
0 级	47	49	0.507	0.477
1 级	6	5	0.082	0.774
2 级	3	3	0.191	0.662
3 级	2	1	0.325	0.569
4 级	0	0		

3 讨 论

在采用 SIB-IMRT 对局部晚期直肠癌进行剂量递增的前瞻性研究中仅有少量研究发表了短期结果数据,报道远期疗效及晚期毒性反应的研究较少。本研究在中位随访 105 个月后发现,SIB-IMRT 组 10 年 OS、DFS、LRFS 率高于 3D-CRT 组,10 年 DMR 低于 3D-CRT 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),且两组晚期毒性反应发生率相近。

在晚期毒性方面,常常难以区分放化疗引起的副作用和手术引起的并发症,尤其是腹痛、腹胀、腹泻、吻合口瘘、便血等症状^[13]。本研究在随访过程中发现,大部分患者在系统治疗结束 1 年后症状有所好转,部分患者经过手术或保守治疗后生活质量有所改善。末次随访结果显示,SIB-IMRT 组消化系统和泌尿系统晚期毒性未明显增加,这与其他使用 SIB-IMRT 进行新辅助放疗剂量升级的研究基本一致^[14-15]。DELISHAJ 等^[4] meta 分析结果显示,剂量处方与毒性没有相关性。即使对原发肿瘤及阳性淋巴结增加了 10 Gy 的照射剂量,也并未加重晚期毒性反应及手术并发症。事实上,增加 10 Gy 导致生物有效剂量(biologically effective dose, BED)明显增加 26%(如果总剂量为 45.0 Gy,每次 1.8 Gy, BED 为 53.1 Gy;如果剂量为 55.0 Gy,每次 2.2 Gy, BED 为 67.1 Gy,结肠直肠癌 $\alpha/\beta=10$)。这得益于 IMRT 的剂量学优势。利用这种创新的放疗逆向计划系统,可以为靶区提供更高的剂量,同时减少小肠、膀胱、骨髓受照射剂量^[16],达到提高肿瘤应答和疾病控制率,降低急慢性毒副作用的目的。

本研究结果发现两组 LRFS 率相近,提示盆腔放

疗 45.0 Gy 已可以达到较满意的 LRFS 率。而两组 DMR 相仿,提示提高肿瘤床照射剂量不能降低 DMR,这与既往研究^[17]结果相仿。前期研究^[11]结果显示,SIB-IMRT 组 pCR 率及 3、4 级病理降期率高于 3D-CRT 组,提示增加的放疗剂量提高了肿瘤反应率,带来了更多的病理降期,SIB-IMRT 组远期疗效显示出更高的 OS 和 DFS 率,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。肖林等^[17]、李雷蕾等^[18]也报道了相似的结果。这可能是由于以下原因:(1)同期相似研究主要研究终点均为 pCR 而非 OS 或 PFS,若以 OS 或 PFS 时间为主要研究终点需要纳入更大的样本量;(2)手术改善了未达到完全缓解患者的生存率,掩盖了剂量提升带来的获益。多项研究发现,对于同步放化疗后达到临床完全缓解的患者,采取“观察和等待”策略,5 年生存率和根治术后 pCR 患者相当^[19-20],提示这部分患者基本不能从手术中获益。而同步放化疗后肿瘤残留患者需行根治手术治疗,手术可以明显改善未达到完全缓解患者生存。

然而,手术使患者生活质量明显下降。我国直肠癌患者中有 70% 为低位直肠癌,而 20%~30% 的低位直肠癌患者无法保肛。即使经过新辅助放化疗,部分低位直肠癌患者有了保肛手术的机会,但在保肛术后患者仍面临肠道、泌尿及性功能受损,临时性造口不能还纳等问题。近年来,患者对于保肛及改善生活质量的需求在增加。局部晚期直肠癌的目标由控制局部复发进一步向提高肿瘤退缩、争取器官保留和改善长期生存转变。因此,利用 SIB-IMRT 技术提高同步放疗剂量实现完全缓解的优势是,对于低位、极低位的直肠癌患者,可以考虑采用观察和等待策略进行器官保留,以避免终身造口。

近年来的研究一直在探索关于局部晚期直肠癌新辅助治疗的新模式。全程新辅助治疗模式能将肿瘤完全缓解率提高到 30% 左右^[21-23]。将免疫治疗引入新辅助治疗,微卫星稳定型患者完全缓解率可高达 40%~70%^[24-27]。然而,不是所有患者都能耐受全疗程的诱导或巩固化疗及免疫治疗。本研究的意义在于,对于不能耐受或负担新辅助化疗及免疫治疗的患者,可以考虑提升放疗剂量来提升完全缓解率,进而通过“观察及等待”策略达到保肛或改善生活质量效果。即使放化疗后未达到完全缓解,也可进行手术治疗,且不增加急慢性毒副作用和手术并发症。

本研究的局限性在于初始临床设计首要研究终点为术后病理完全缓解率,阴性结果与最初研究设计并非以远期效应为主,与统计假设和样本量的强度不足有关。以 OS 或 DFS 为首要研究终点的大型、前瞻、多中心随机对照研究或许更有意义。此外,受限于前期临床设计,没有使用专门的调查问卷收集晚期毒性资料,难以全面评估晚期治疗相关不良反应,尤

其是性功能障碍、大便控制满意度等。此外,也没有使用生活质量调查量表,无法系统、全面评估患者社会活动能力是否受损,在后续开展的临床试验中会着重改进此点。

综上所述,与术前 3D-CRT 比较,SIB-IMRT 远期疗效有所提升但并无明显改善,晚期不良反应未增加。开发更优化的放疗剂量处方,结合新的药物治疗方案,可能是未来研究中改善生存的关键所在。

致谢:感谢杜金林、王建平、张天明、胡望远、黎萍、施红旗老师对本研究的支持与帮助。

参考文献

- [1] BAHADOER R R,DIJKSTRA E A,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.
- [2] ERLANDSSON J, FUENTES S, RADU C, et al. Radiotherapy regimens for rectal cancer: long-term outcomes and health-related quality of life in the Stockholm III trial [J]. *BJS Open*, 2021, 5 (6): zrab137.
- [3] 刘卓,陶金华,沈金闻,等. 局部晚期直肠癌术前同步放射治疗及化学治疗联合热疗 67 例疗效分析[J/CD]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2021, 14(3): 217-221.
- [4] DELISHAJ D, FUMAGALLI I C, URSINO S, et al. Neoadjuvant radiotherapy dose escalation for locally advanced rectal cancers in the new era of radiotherapy: a review of literature[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(30): 9077-9089.
- [5] ZHAO J, LIU X, WANG W, et al. Concomitant dose escalation with image-guided Tomotherapy in locally advanced mid-low rectal cancer: a single-center study [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 1579-1586.
- [6] 刘攀,谢清兰,赵文龙,等. Monaco 通量平滑度对直肠癌术后放疗的剂量学影响[J]. *重庆医学*, 2023, 52(5): 710-714.
- [7] SHAKIR R, ADAMS R, COOPER R, et al. Patterns and predictors of relapse following radical chemoradiation therapy delivered using intensity modulated radiation therapy with a simultaneous integrated boost in anal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 106(2): 329-339.
- [8] HUDSON E M, NOUTCH S, BROWN S, et al. A phase II trial of higher radiotherapy dose in the eradication of early rectal cancer (APHRODITE): protocol for a multicentre, open-label randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(4): e49119.
- [9] BUT-HADZIC J, BOLTEZAR A M, SKERL T, et al. Preoperative intensity-modulated chemoradiotherapy with simultaneous integrated boost in rectal cancer: five-year follow-up results of a phase II study [J]. *Radiol Oncol*, 2021, 55(4): 439-448.
- [10] TEY J, LEONG C N, CHEONG W K, et al. A phase II trial of preoperative concurrent chemotherapy and dose escalated intensity modulated radiotherapy (IMRT) for locally advanced rectal cancer [J]. *J Cancer*, 2017, 8(16): 3114-3121.
- [11] 丁叔波,胡望远,黎萍,等. 局部晚期直肠癌新辅助治疗同期加量调强与三维适形放疗随机对照研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2016, 36(4): 283-287.
- [12] 梁骁,宝莹娜,赵建国. 直肠癌新辅助放化疗疗效及围手术期并发症的研究进展[J]. *癌症进展*, 2021, 19(2): 118-123.
- [13] CARBONARA R, SURGO A, CILIBERTI M P, et al. Impact of preoperative chemoradiation with higher dose intensity modulated radiotherapy on pathological complete response for locally advanced rectal cancer: a systematic review [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2022, 22(11): 1249-1259.
- [14] ENGELS B, PLATTEAUX N, VAN DEN B R, et al. Preoperative intensity-modulated and image-guided radiotherapy with a simultaneous integrated boost in locally advanced rectal cancer: report on late toxicity and outcome [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(1): 155-159.
- [15] LEE D S, OH S, AHN C, et al. Simultaneous integrated boost volumetric modulated arc therapy for rectal cancer: long-term results after protocol-based treatment [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 6986267.
- [16] BAKKAL B H, ELMAS O. Dosimetric comparison of organs at risk in 5 different radiotherapy plans in patients with preoperatively irradiated

- ted rectal cancer[J]. *Medicine*, 2021, 100(1): e24266.
- [17] 肖林, 邓文静, 魏嘉旺, 等. 局部进展期直肠癌术前 3DCRT 与 VMAT 同期化疗远期疗效比较[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2021, 30(2): 127-133.
- [18] 李雷蕾, 王文玲, 董洪敏, 等. 局部进展期直肠癌术前同步放化疗后联合新辅助化疗的前瞻性 II 期随机对照研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2017, 37(2): 107-113.
- [19] SMITH J J, STROMBOM P, CHOW O S, et al. Assessment of a watch-and-wait strategy for rectal cancer in patients with a complete response after neoadjuvant therapy[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(4): e185896-185903.
- [20] VAN DER VALK M J M, HILLING D E, 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.
- [21] 李干斌, 韩加刚, 王振军. 中低位局部进展期直肠癌全程新辅助治疗的研究进展[J]. *中华外科杂志*, 2021, 59(5): 387-391.
- [22] 徐攀攀, 梁晶, 杨怡萍. 全程新辅助治疗在直肠癌治疗中的意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(14): 2555-2559.
- [23] 李干斌, 韩加刚, 王振军. 全程新辅助治疗局部进展期直肠癌疗效和安全性的 meta 分析[J/CD]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2021, 10(2): 177-186.
- [24] WANG Y, SHEN L, WAN J, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy combined with immunotherapy for locally advanced rectal cancer: a new era for anal preservation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1067036-1067045.
- [25] LIN Z, CAI M, ZHANG P, et al. Phase II, single-arm trial of preoperative short-course radiotherapy followed by chemotherapy and camrelizumab in locally advanced rectal cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(11): e3554-3563.
- [26] XIAO B Y, ZHANG X, CAO T Y, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to major response and low recurrence in localized mismatch repair-deficient colorectal cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(1): 60-66.
- [27] RAHMA O E, YOTHERS G, HONG T S, et al. Use of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: initial results from the pembrolizumab arm of a phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(8): 1225-1230.

(收稿日期: 2023-12-18 修回日期: 2024-03-29)

(编辑: 袁皓伟)

(上接第 2103 页)

- [18] GUO H, ZHANG W, WANG Z, et al. Dexmedetomidine post-conditioning protects blood-brain barrier integrity by modulating microglia/macrophage polarization via inhibiting NF- κ B signaling pathway in intracerebral hemorrhage[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 977941.
- [19] GONG W, ZHANG S, LI X, et al. Dexmedetomidine is superior to midazolam for sedation and cerebral protection in postoperative hypertensive intracerebral hemorrhage patients: a retrospective study[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(9): 300060520957554.
- [20] HUANG J, JIANG Q. Dexmedetomidine protects against neurological dysfunction in a mouse intracerebral hemorrhage model by inhibiting mitochondrial dysfunction-derived oxidative stress[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(5): 1281-1289.
- [21] JIHUA C, CAI C, XUBIN B, et al. Effects of dexmedetomidine on the RhoA/ROCK/Nox4 signaling pathway in renal fibrosis of diabetic rats[J]. *Open Med (Wars)*, 2019, 14: 890-898.
- [22] HAN H, DAI D, HU J, et al. Dexmedetomidine improves cardiac function and protects against maladaptive remodeling following myocardial infarction[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(6): 5183-5189.
- [23] CHEN Y, HUANG Y, XIONG B, et al. Dexmedetomidine ameliorates renal ischemia reperfusion-mediated activation of the NLRP3 inflammasome in alveolar macrophages[J]. *Gene*, 2020, 758: 144973.

(收稿日期: 2023-10-18 修回日期: 2024-02-22)

(编辑: 石芸)