

· 讲座 ·

围手术期化疗在局部晚期结直肠癌中的应用

陈治宇

复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科 复旦大学上海医学院肿瘤学系 200032

Email: chanhj75@aliyun.com; 电话: 021-64175590



扫码阅读电子版

【摘要】 化疗是结直肠癌多学科综合诊疗的主要治疗措施之一,在可切除的结直肠癌中,系统性化疗的地位越来越重要。在可切除的结肠癌中,对于局部晚期的高危T₃或者T₄期患者,围手术期化疗可降低肿瘤分期、提高病理完全缓解率(pCR)和术后病理肿瘤退缩,远期疗效还需长期随访证实,也需要三期随机对照研究证实。对于局部晚期直肠癌,在标准治疗策略-术前同步放化疗联合手术的基础上,放化疗前诱导化疗或放化疗后间隔期化疗构成的全程新辅助治疗模式,显示出化疗完成率更高、剂量给予更充分、患者依从性更好、毒性更易耐受,且有提高pCR率的趋势。而去放化疗的围手术期化疗也显示出长期生存结果与放化疗类似,且可避免放疗带来的功能受损和远期继发第二肿瘤。因此,在结直肠癌多学科诊疗中,围手术期化疗扮演着重要的角色。

【关键词】 结直肠肿瘤; 围手术期治疗; 新辅助化疗

基金项目: 上海市自然科学基金资助项目 (16ZR1406800)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.04.014

Application of perioperative chemotherapy in locally advanced colorectal cancer

Chen Zhiyu

Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Chen Zhiyu, Email: chanhj75@aliyun.com, Tel: 021-64175590

【Abstract】 Perioperative chemotherapy is the major component of therapeutic approaches in multidisciplinary team (MDT) of colorectal cancer. In resectable colorectal cancer, the role of systemic chemotherapy is more important. In resectable colon cancer, especially locally advanced high-risk T₃ or T₄ tumor, perioperative chemotherapy can confer downstaging of primary tumor, improve pathologic complete response (pCR) rate and postoperative tumor regression. However, long-term oncological outcomes need prolonging follow-up period and phase III randomized controlled trials to confirm. On the basis of standard of care with chemoradiation followed by surgery, total neoadjuvant therapy (TNT) strategy is

suggested in locally advanced rectal cancer. Addition of systemic chemotherapy before or after chemoradiation showed advantages of more completion of neoadjuvant chemotherapy, high percentage of delivering drugs dosage, good compliance and tolerance. The trend toward higher pCR rate was also observed in TNT strategy. Neoadjuvant chemotherapy without chemoradiation had similar long-term efficacies compared with concurrent chemoradiation, with avoiding functional impairment and secondary cancers. In brief, perioperative chemotherapy plays a very important role in MDT of colorectal cancer.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Perioperative therapy; Neoadjuvant chemotherapy

Fund program: Natural Science Foundation of Shanghai (16ZR1406800)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.04.014

可切除结直肠癌对围手术期化疗的需求并不一致,大致分为以下两种情况:(1)局部晚期结肠癌(locally advanced colon cancer, LACC):围手术期给予新辅助化疗,可达到降期、提高局部切除率和希冀延长术后无复发生存期(disease free survival, DFS)及总生存期(overall survival, OS)的目的。(2)局部晚期直肠癌(locally advanced rectal cancer, LARC):围手术期化疗通过结合标准的同步放化疗,作为全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)的组成部分,成为术前综合治疗的新模式;或者单独给予新辅助化疗,避免放疗带来的治疗相关不良反应。本文在上述不同的临床背景下,对结直肠癌围手术期化疗进行分别阐述。

一、局部晚期结肠癌的围手术期化疗

可切除结肠癌目前的标准治疗是手术切除±术后辅助化疗。辅助化疗的适应证为高危Ⅱ期和Ⅲ期患者,但在Ⅱ、Ⅲ期患者中,由于T和N分期不同,预后差别非常显著,例如在超过10万例患者的美国国立癌症研究所数据库中,长达10年随访的研究显示:淋巴结阴性的T_{4a}和T_{4b}患者5年OS分别为79.6%和58.4%,这说明T分期,特别是侵犯邻近器官和(或)组织的T_{4b}是影响预后重要因素^[1]。基于美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第7版分期,Ⅱ期的T_{4a}和T_{4b}患者5年OS只有58.6%和37.3%^[2-3]。淋巴结阳性Ⅲ期患者,从ⅢA期到ⅢC期,患者5年OS由73.1%下降到28.0%,故将CT术前分期为浸润至固有肌层

外深度>5 mm 的高危 T₃或 T₄期结肠癌定义为 LACC^[4]。与更早期结肠癌相比, LACC 患者预后更差, 给予术前新辅助治疗, 理论上可以清除循环中微转移病灶, 通过降期提高根治性(R₀)切除率, 从而最终改善患者预后。

与术后辅助化疗相比, 新辅助治疗地位一直未明确, 开展的临床研究也较少, 只有个别病例报道。对 LACC 行新辅助治疗的顾虑之处在于: 第一, 如果术前治疗失败, 疾病进展可能引发肠梗阻需行紧急手术, 并导致术后并发症发生率和病死率增加, 延误初始手术治疗时机; 第二, 影像学准确评估非常困难, 如何利用现有的影像技术准确挑选适合接受新辅助治疗的患者, 一直是研究的难点^[5]。Arredondo 等^[6]报道的一项 65 例单臂二期临床研究, 术前接受 CAPOX (卡培他滨+奥沙利铂)或 FOLFOX [奥沙利铂+氟尿嘧啶(5-FU)+亚叶酸钙]方案化疗 4~6 个周期, 化疗期间未发现疾病进展, CT 评价肿瘤体积在化疗后明显缩小, 平均为 62.5%, 功能影像正电子发射计算机断层显像/CT (positron emission tomography/CT, PET-CT) 的标准摄取值 (standard uptake value, SUV) 最大值在化疗后比化疗前平均降低 40.5%, 术后病理完全缓解 (pathologic complete response, pCR) 占 4.6%, 15.4% 的患者发生术后并发症, 但无治疗相关性死亡, 3 年和 5 年 DFS 分别为 88.9% 和 85.6%, 5 年实际 OS 为 95.3%, 术后有 60% 的患者继续接受辅助化疗。

随着 CT 影像评估在结肠癌 T 分期中的准确性较前明显改善, 以及利用分子标记物筛选抗 EGFR 单抗治疗有效人群, 在 KRAS 野生型可切除的 LACC 中进行了一项二期随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)——FOX-TROT 研究。试验组先给予 3 周期 FOLFOX 方案联合帕妥单抗 (panitumumab), 然后手术, 术后继续给予 9 周期 FOLFOX 方案辅助治疗; 而对照组直接手术, 术后 12 周期 FOLFOX+帕妥单抗方案辅助治疗; 结果显示: 试验组降期的比例明显高于对照组 ($P=0.04$), 试验组术后病理 pTNM 分期为低危 II 期以下者占 25%, 而对照组仅为 7%, 试验组和对照组的系膜根部淋巴结转移率分别为 1% 和 20% ($P<0.0001$), 切缘阳性率分别为 4% 和 20% ($P=0.002$), 肿瘤退缩分级 (tumor regression grade, TRG) 中度评分以上者分别占 31% 和 2% ($P=0.0001$), 试验组完成术前和术后化疗的比例分别为 89% 和 82%, 小部分 (17%) 患者在术前治疗期间发生肿瘤进展, 但无需行急诊手术, 两组术后并发症发生率无差异, 提示在 LACC 中, 新辅助治疗耐受性好, 安全且有效^[5]。此研究结果推动后续三期临床研究, 目前正在进行中。但肿瘤学结局的差异还需长期随访证实。

另一项二期 RCT 研究——PRODIGE 22 旨在比较 RAS 基因野生型高危 T₃、T₄和 (或) N₂ 的 LACC 患者围手术期和术后辅助化疗效果, 该研究分为 3 组, 分别为手术加术后 12 个周期 FOLFOX 辅助化疗 (A 组)、术前 FOLFOX 化疗 4 个周期+手术+术后 8 个周期 FOLFOX 辅助化疗 (B 组) 和在 B 组围手术期治疗基础上联合西妥昔单抗 (C 组)。2017 年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 年会

首次报道了术后 A 组和 B 组的初步结果, B 组完成 4 周期术前化疗的比例为 96%, A 组与 B 组手术并发症发生率 (35% 比 34.5%)、R₀ 切除率 (98% 比 94%) 比较差异无统计学意义, 而两组显著缓解患者比例分别为 8% 和 44% ($P<0.001$), 术后 pT₄ 和 (或) N₂ 期患者比例分别为 59% 和 37.5% ($P=0.033$), 术后 pTNM III 期患者比例分别为 61% 和 40% ($P=0.019$), 显示围手术期化疗耐受性良好, 不增加手术并发症发生率, 且能诱导肿瘤降期, 提高术后 TRG 退缩良好的比例, 但仍需长期随访肿瘤学结局^[7]。

因此, LACC 围手术期化疗仍缺乏高证据级别的三期 RCT 研究支持, 但是二期 RCT 结果乐观可期。在 2018 年第 3 版 NCCN 结肠癌指南中, 对 T_{1b} 期患者可推荐 FOLFOX 或 CAPOX 方案进行新辅助治疗, 但对局部无法切除或医学上不可切除的 LACC, 则参照转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 进行系统性治疗, 或者给予局部放疗后再评估可切除性^[8]。未来对可切除 LACC 围手术期治疗研究, 应不仅限于单纯 FOLFOX 方案化疗, 联合靶向治疗应是大势所趋。根据肿瘤部位和分子标记物进行靶向治疗筛选, 是精准医学个体化治疗的需要^[9]。

二、局部晚期直肠癌的围手术期化疗

LARC 标准治疗包括术前新辅助放化疗加全直肠系膜切除术 (total mesorectal excision, TME) 加减术后辅助化疗, 但术前新辅助放化疗降低局部复发率 (local recurrence, LR) 和增加保肛机会, 不能降低远处转移率 (distant metastasis, DM) 和延长 OS^[10]。术前给予新辅助放化疗者, 术后是否需要辅助化疗, 仍然存在争议, 特别是中低位直肠癌经过新辅助放化疗后肿瘤反应良好者。对所有给予新辅助放化疗和手术的 II~III 期直肠癌, 如果没有接受术前新辅助化疗, 美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南推荐都应接受辅助化疗, 围手术期的总治疗时间不超过 6 个月, 而选择何种辅助化疗方案, 主要依赖于初始的临床分期和判断的环周切缘情况, FOLFOX、CAPOX、5-FU 加亚叶酸和卡培他滨都是可选择的辅助治疗方案^[8]。

近年来, 在 LARC 围手术期治疗中, 加入含奥沙利铂的新辅助化疗或诱导化疗成为研究关注点, 在同步放化疗和手术之前, 先给予 6~8 周期 FOLFOX 或 4 周期 CAPOX 方案诱导化疗, 之后再根据肿瘤退缩情况决定后续治疗, 称之为 TNT, TNT 模式的优势在于早期清除微转移灶、降期便于手术切除、提高 pCR 率以及改善患者依从性^[11]。该模式最早由西班牙 GCR-3 二期研究报道, 该研究在新辅助放化疗前或手术后予以 4 周期 CAPOX 方案化疗, 尽管两组在 pCR 率 (13.5% 比 14.3%)、降期和 R₀ 切除率方面相似, 但在化疗的毒性和耐受性方面, 新辅助放化疗前的诱导化疗毒性更低、耐受更好^[12]。长期随访结果也证实, 在 5 年 DFS、OS、局部复发和远处转移各方面均相似^[13]。尽管 2015 年 NCCN 指南中将此治疗模式列入对 T₃ 以上和 (或) N₊ 的 LARC 治疗可选项, 但一直未得到三期 RCT 研究证据的支持。2018 年, JAMA Oncol 发表了纽约纪念斯隆-凯特琳癌症中心 (Memorial Sloan-Kettering

Cancer Center, MSKCC)一项时间跨度为6年(2009—2015年)的回顾性队列研究结果,其分为标准同步放化疗+手术(或非手术管理)+辅助化疗组(常规组320例)和TNT组(308例),在TNT组,先给予8周期FOLFOX或5周期CAPOX方案诱导化疗+放化疗+手术(或非手术管理),与常规组相比,TNT组奥沙利铂(90%比73%)和5-FU药物(96%比88%)的治疗剂量水平、接受>8周期含奥沙利铂化疗比例(78%比42%)明显较高,差异均具有统计学意义,将手术切除术后pCR率和非手术者维持至少1年临床完全缓解(clinical complete response, cCR)统称为完全缓解率,TNT组为36%,而常规组为21%,但目前仍无长期随访生存的结果^[14]。尽管这是非RCT、非前瞻性三期临床研究,但回顾性队列研究已经显示出TNT策略的优势,与标准同步放化疗相比,将术后辅助化疗前移至新辅助化疗,显示出化疗的完成率更高、剂量给予更充分、依从性更好、毒性更易耐受,有利于综合治疗策略的实施,特别是具有高危因素的低位直肠癌,也不失为真实世界研究改变临床实践的一个范例^[15]。

尽管多项旨在评价同步放化疗加用奥沙利铂同步增敏的研究以失败而告终^[16-18];但几项研究在同步放化疗之后延迟手术的间隔期内加用含奥沙利铂的全身化疗,发现OS有延长趋势,包括POLISH II、ACCORD 12/0405研究^[18-19]。此外,多项回顾性研究发现,推迟同步放化疗结束至手术时间,可以提高pCR率^[20-21]。因此,新辅助化疗的另外一种模式,即在间隔期加入全身化疗,尽量确保不因间隔期过长而导致疾病进展,TIMING试验是MSKCC进行的一项二期对照研究,比较同步放化疗之后6周直接手术及同步放化疗之后分别给予2、4、6周期FOLFOX方案化疗,研究主要终点为pCR率,直接手术组pCR率为18%,给予6周期化疗组pCR率高达38%($P=0.0036$)^[22]。这是目前LARC术前综合治疗之后获得的最好的pCR结果。此外,在延迟手术间隔期内,并未发现疾病进展风险增加,因此,同步放化疗之后给予适当周期的术前全身化疗,也不失为一个合理选择。但因为TIMING试验是一项非随机的二期研究,研究本身内在的局限性,意味着此结果还需三期RCT研究加以证实。

LARC围手术期化疗的第三种模式,就是以单独的新辅助化疗为主,不结合同步放化疗。目前标准的术前同步放化疗模式中,盆腔放疗可能会导致出现远期并发症,例如对直肠和性功能的影响以及继发的第二原发肿瘤。单独的新辅助化疗与术前同步放化疗相比,具有以下优势:(1)尽早清除微转移灶和循环中的肿瘤细胞;(2)给予足量的化疗药物;(3)与辅助化疗相比,患者依从性更好;(4)避免放疗带来的远期并发症;(5)验证肿瘤的生物行为,鉴别早期进展者^[23]。随着新的化疗和靶向药物问世,对术前单独的新辅助化疗做了较多探索性研究。在所有的研究中,唯一一项三期RCT研究是来自于中山大学附属第六医院牵头进行的FOWARC试验,在这项研究中,围手术期化疗组给予12周期mFOLFOX6(奥沙利铂+四氢叶酸+5-FU)方案,不联合放疗或者靶向治疗药物,试验的主要研究终点为3年DFS率,围手

术期单独化疗组和其他联合放疗组(5-FU+放疗、FOLFOX+放疗)相比,3年的DFS率差异无统计学意义(FOLFOX为74.9%;5-FU+放疗为75.7%,FOLFOX+放疗为77.1%, $P=0.97$),3年LR率无明显差别(FOLFOX为8.7%,5-FU+放疗组为10.3%,FOLFOX+放疗组为8.0%, $P=0.83$),尽管pCR率、降期比例在FOLFOX+放疗组最高,肝转移发生率最低,但没有带来远期生存获益,而单独FOLFOX围手术期化疗也没有因降低局部控制率并且损失长期获益^[24-25]。

几项二期临床研究也评价了化疗或化疗联合靶向新辅助治疗在LARC中的疗效,包括来自于MSKCC和日本的研究^[26-29]。在这些二期试验中,围手术期化疗或联合靶向治疗都得到了良好的近期疗效。例如MSKCC的研究纳入32例T₃和(或)N+患者,术前给予贝伐珠单抗+mFOLFOX6方案新辅助治疗4周期,后给予2周期单独mFOLFOX6方案后行手术切除,术后继续4周期单独mFOLFOX6方案辅助化疗,新辅助治疗完成率93.8%,R₀切除率100%,pCR率25%,4年DFS为84%,4年OS为91%^[26]。另一项日本报道的多中心二期研究,纳入了除外cT_{4b}的60例LARC,其中40例为KRAS野生型,20例为KRAS突变,新辅助化疗方案为mFOLFOX6,根据KRAS基因突变情况联合西妥昔单抗或贝伐珠单抗,新辅助治疗完成率88.4%,R₀切除率98.3%,pCR率16.7%,术后2度以上并发症发生率为21.7%,在KRAS野生及突变型之间,各终点指标差异无统计学意义^[28]。此外,还有两项正在进行的RCT研究——PROSPECT和BACCHUS也在试图回答单独的围手术期化疗是否在局部疗效指标上不差于术前放化疗。

因此,LARC的围手术期化疗目前不是标准术前治疗的主要组成部分,但近年来围绕着手术开展的围手术期化疗研究,其目的是试图改变局部治疗给LARC患者带来的生理功能损失和远期并发症;TNT和非手术管理等新的处理模式对原有治疗策略提出挑战,我们也看到了围手术期化疗及其自身的优势,在LARC多学科综合治疗中发挥越来越重要的作用。

三、总结

总而言之,围手术期化疗是结直肠癌多学科治疗中非常重要的系统治疗措施,在可切除的LACC中,围手术期化疗对于降低肿瘤分期、清除微转移灶、改善治疗耐受等诸方面都显示其优势。在已经建立标准治疗策略的LARC中,新辅助化疗对现有标准治疗进行了优化和改良,包括TNT模式的提出以及纳入治疗指南,且在临床实践中越来越得到认可;而去放疗的单独围手术期系统性治疗,在新的化疗和靶向药物推出之后,尽管目前不能提高pCR率和肿瘤降期,但不会导致远期疗效受损,且可避免放疗带来的远期损伤。尽管围手术期化疗的地位日益重要,但还需看到,关于围手术期化疗的诸多问题仍未厘清,例如近期疗效参数获益较多,包括pCR率、降期率等,但未得到长期随访结果,而且多数是二期非随机对照研究,仍需要扩大临床样本以及开展三期RCT试验进一步证实。随着对结直肠癌分子生物学认识的深入,

基于分子标记物分层、下一代测序和液体活检技术的个体化治疗将是未来的发展方向,在开展临床研究和治疗决策时,需要逐步整合到临床探索和实践中的。

参 考 文 献

- [1] Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data[J]. *J Clin Oncol*, 2010,28(2):264-271. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.0952.
- [2] Arredondo J, Pastor C, Baixauli J, et al. Preliminary outcome of a treatment strategy based on perioperative chemotherapy and surgery in patients with locally advanced colon cancer [J]. *Colorectal Dis*, 2013,15(5):552-557. DOI:10.1111/codi.12119.
- [3] 刘荫华,徐玲.第七版《AJCC肿瘤分期手册》结直肠癌内容的更新与解读[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2010, 13(8):629-631. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2010.08.028.
- [4] Smith NJ, Bees N, Barbachano Y, et al. Preoperative computed tomography staging of nonmetastatic colon cancer predicts outcome: implications for clinical trials [J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(7):1030-1036. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603646.
- [5] Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(11):1152-1160. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70348-0.
- [6] Arredondo J, Baixauli J, Pastor C, et al. Mid-term oncologic outcome of a novel approach for locally advanced colon cancer with neoadjuvant chemotherapy and surgery [J]. *Clin Transl Oncol*, 2017, 19(3):379-385. DOI:10.1007/s12094-016-1539-4.
- [7] Karoui M, Rullier A, Mariette C, et al. Neoadjuvant FOLFOX 4 versus FOLFOX 4 plus Cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II and III colon cancers: a phase II multicentre randomized controlled trial (PRODIGE 22) [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 suppl5:v158-v208. DOI: 10.1093/annonc/mdx393.
- [8] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) (2018 Version 3) [EB/OL]. (2018-08-07) [2019-01-02] <https://www.nccn.org>.
- [9] Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of first-line chemotherapy combined with Cetuximab or Bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 317(23):2392-2401. DOI: 10.1001/jama.2017.7105.
- [10] 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.
- [11] Cercek A, Goodman KA, Hajj C, et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(4):513-519.
- [12] Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5):859-865. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.8541.
- [13] Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8):1722-1728. DOI: 10.1093/annonc/mdv223.
- [14] Cercek A, CSD R, 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.
- [15] Hong TS, Ryan DP. Total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer—the new standard of care? [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(6):e180070. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0070.
- [16] Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(20):2773-2780. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.4911.
- [17] Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: a phase III randomized clinical trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(11):djv248. DOI: 10.1093/jnci/djv248.
- [18] Azria D, Doyen J, Jarlier M, et al. Late toxicities and clinical outcome at 5 years of the ACCORD 12/0405-PRODIGE 02 trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for intermediate-risk rectal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10):2436-2442. DOI: 10.1093/annonc/mdx351.
- [19] Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5x5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(5):834-842. DOI: 10.1093/annonc/mdw062.
- [20] Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection [J]. *Dis Colon Rectum*, 2004, 47(3):279-286. DOI: 10.1007/s10350-003-0062-1.
- [21] Francois Y, Nemoz CJ, 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. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.8.2396.
- [22] 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.
- [23] Jalil O, Claydon L, Arulampalam T. Review of neoadjuvant chemotherapy alone in locally advanced rectal cancer [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2015, 46(3):219-236. DOI: 10.1007/s12029-015-9739-7.
- [24] 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.
- [25] Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: Final results of the Chinese FOWARC multicenter randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 Suppl 15: S3502. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3502.
- [26] Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(6):513-518. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.7904.
- [27] Cercek A, Weiser MR, Goodman K, et al. Complete pathological response in the primary of rectal or colon cancer treated with FOLFOX without radiation [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 Suppl 15:3649. DOI: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.3649.
- [28] Hasegawa S, Goto S, Matsumoto T, et al. A multicenter phase 2 study on the feasibility and efficacy of neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for locally advanced rectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(12):3587-3595. DOI: 10.1245/s10434-017-5967-3.
- [29] Uehara K, Hiramatsu K, Maeda A, et al. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 Phase II trial [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43(10):964-971. DOI: 10.1093/jjco/hyt115.

(收稿日期:2019-01-02)

(本文编辑:万晓梅)

·读者·作者·编者·

关于中华医学会系列杂志论文二次发表的推荐规范

为了让更多的读者有效获得某些由政府机构和专业组织制定的指南和共识,或其他对临床实践有指导意义的学术论文,根据国际惯例和我国的实际情况,凡符合下列条件并提供相应材料,中华医学会系列杂志允许或接受论文用同一种语言或另一种语言的二次发表。

1. 责任机构或作者须征得相关期刊的同意,首次发表论文的期刊和准备二次发表的期刊均无异议。二次发表的期刊需取得首次发表该论文期刊的同意书,首次发表的期刊向二次发表期刊提供论文首次发表的版本。
2. 尊重首次发表期刊的权益,二次发表至少在首次发表的8周之后,或相关期刊协商决定发表间隔。
3. 二次发表的论文宜面向不同的读者,建议节选或摘要刊登。
4. 二次发表的论文必须忠实于原文,忠实地反映首次发表的版本中的数据 and 解释,作者数量不能增减,顺序也不能改动。
5. 在二次发表的文题页脚注中,要让读者、同行和文献检索机构知道该论文已全文或部分发表过,并标引首次发表的文献。如:“本文首次发表在《中华内科杂志》,2015,54(1):18-21”,英文为“This article is based on a study first reported in the *Chin J Intern Med*, 2015, 54(1):18-21”。
6. 必要时,不同期刊的编辑可共同决定同时或联合发表某篇论文(含指南共识类文章),编辑应在文中告知读者该论文是同时发表。
7. 不同期刊的编辑可共同决定同时发表某个学术会议的新闻报道等消息,但如果附加图表等较多专业内容,宜在一种期刊首先发表,再次发表需遵循二次发表的相关规定。
8. 中华医学会系列杂志发表的文章授权其他杂志二次发表后,可用于学术交流目的,不得用于商业用途。
9. 图书拟收录中华医学会系列杂志发表的指南共识等学术论文,除征得中华医学会杂志社的同意外,需在首次发表的6个月之后收录。
10. 美国国立医学图书馆不提倡对翻译文章二次发表,如果文章首次发表在被 Medline 收录的杂志中,将不再标引翻译文章。如果同一期刊以多种语言同时发表某篇论文,Medline 在收录时标注该论文多种语言发表。