

直肠癌新辅助治疗之复旦之路

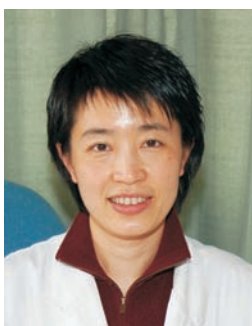
张敬 申丽君 万觉峰 杨立峰 朱骥 章真

复旦大学附属肿瘤医院放疗治疗中心 复旦大学上海医学院肿瘤学系 200032

通信作者:章真, Email: zhen_zhang@fudan.edu.cn, 电话: 021-64175590



扫码阅读电子版



章真

【摘要】 新辅助放化疗是局部晚期直肠癌的标准治疗模式。自 2005 年以来,复旦大学附属肿瘤医院开展了多项系列研究来探索新辅助治疗模式的优化。一方面“做加法”,在新辅助治疗阶段给患者更高强度的治疗,以获取肿瘤更好的退缩;另一方面“做减法”,在现有的手术、放疗、化疗的三联模式基础上,

减少一些不必要的治疗,提高患者的生活质量。但局部进展期直肠癌异质性大,单一的治疗模式并非最佳选择。制定治疗方案需要结合临床、影像及分子生物多方面进行患者的精准分层,并根据疗效适应性动态调整方案,实现患者生命延长及生活质量改善的双重目标。而基于生物靶标指导下的目标人群的治疗决策,仍需根据疗效进行动态的自适应调整,这将成为未来直肠癌精准医疗的发展方向与目标。

【关键词】 直肠肿瘤; 新辅助治疗; 放化疗

基金项目: 国家自然科学基金 (81773357、81572955、81372432)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.04.005

Fudan experience of neoadjuvant treatment for rectal cancer

Zhang Jing, Shen Lijun, Wan Juefeng, Yang Lifeng, Zhu Ji, Zhang Zhen

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

Corresponding author: Zhang Zhen, Email: zhen_zhang@fudan.edu.cn, Tel: 021-64175590

【Abstract】 Neoadjuvant chemoradiotherapy is the standard treatment for locally advanced rectal cancer. Fudan University Shanghai Cancer Center has carried out multiple series of studies to explore the optimization of the neoadjuvant therapy since 2005. On the one hand, the "addition" method refers to a higher intensity treatment at the neoadjuvant stage

to obtain better tumor regression. On the other hand, the "subtraction" method reduces some unnecessary treatment from the current triad of surgery, radiotherapy and chemotherapy to improve the quality of life of patients. However, locally advanced rectal cancer is associated with great heterogeneity, and therefore, any single treatment mode will not be optimal for all. Notably, the treatment decision-making should be based on clinical presentations, imaging findings, and molecular biology to precisely stratify patients. Besides, the scheme should be dynamically adjusted according to the therapeutic response, so as to realize the dual goals of prolonging patients' life and improving their quality of life. Meanwhile, the treatment decision-making for target population under the guidance of biomarker should be dynamically and self-adaptively adjusted based on the therapeutic effect. This approach will become the future development direction and objective for the precise medical treatment for rectal cancer.

【Key words】 Rectal neoplasms; Neoadjuvant therapy; Chemoradiotherapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81773357, 81572955, 81372432)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.04.005

术前新辅助治疗(包括放疗、化疗或放化疗)联合根治性手术是局部进展期直肠癌[T₃₋₄和(或)N₁₋₂]的规范治疗模式。新辅助治疗有效地提高了根治性切除率,降低了局部复发风险,并且增加了保肛的机会^[1-2]。直肠癌新辅助治疗的开展需要多学科协作完成。复旦大学附属肿瘤医院自 2005 年率先成立“大肠癌多学科协作治疗组”以来,开展了多项系列研究来探索直肠癌的新辅助治疗模式的优化。一方面是“做加法”,在新辅助阶段给患者更高强度的治疗,以获取更好的肿瘤退缩;另一方面是“做减法”,在现有的手术、放疗、化疗的三联治疗模式基础上,减少一些不必要的治疗,提高患者的生活质量。另外,临床、影像、分子生物学等多方面预后或

预测指标提示患者的治疗敏感性,在治疗前可帮助优化选择适合患者的个体化治疗模式,且在治疗期间有助于动态调整患者的治疗方案。

一、“做加法”——增加治疗强度获取更好的肿瘤退缩

从“做加法”的方向考虑,增加新辅助治疗的强度,可以提高新辅助治疗阶段放疗剂量强度;把化疗从辅助化疗阶段前移到新辅助化疗阶段进行(在放化疗之前进行,称之为诱导化疗;或是在放化疗之后进行,称之为间隔期化疗);增加放疗同期化疗强度,在氟尿嘧啶(5-FU)基础上联合其他有效药物,以期获得更好的肿瘤降期。

1. 提高放疗剂量强度与增加手术间隔期化疗强度:在新辅助长程放化疗后,有 6~8 周的手术间隔期,本中心在间隔期尝试加入化疗从而提高疗效。系列研究共分为 3 个阶段^[3-4]:第一阶段,针对不可切除的局部晚期直肠癌患者,放疗采用三维适形技术(three dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT),全盆腔 45 Gy/25 Fx,同期联合奥沙利铂和卡培他滨;第二阶段,针对局部晚期直肠癌,放疗改为束流调强技术(intensity modulated radiation therapy, IMRT),全盆腔 44 Gy/20 Fx,同期联合奥沙利铂和卡培他滨,放疗结束 2 周后加用一程卡培他滨单药口服;第三阶段,同样是局部晚期直肠癌,采用 IMRT 技术,全盆腔 50 Gy/25 Fx,可见病灶同期增量至 55 Gy,联合奥沙利铂和卡培他滨,放疗结束 2 周后加用一程奥沙利铂和卡培他滨联合化疗。病理完全缓解率(pathologic complete response, pCR)在 3 个阶段分别为 10%、16% 和 23%。3 年无进展生存率由第 2 阶段 57.4% 提升至第 3 阶段 63.8%;3 年总生存率也由 66.0% 提升至 77.4%,而放疗期间的不良反应并未明显增高。由此可见,适当提高放疗剂量、增加手术间隔期化疗强度,可期待更好的肿瘤退缩和 pCR 率;同时,辅助化疗部分前移,患者耐受性好,整体治疗的完成度更高;全身系统治疗的强化也有利于早期控制潜在的远处转移灶。

2. 增加同期化疗强度:目前,局部进展期直肠癌标准的新辅助治疗方案是 5-FU 单药联合长程放疗。那么,在 5-FU 的基础上,进一步增加同期化疗强度是否有助于更好的肿瘤退缩呢?荟萃分析显示,在 5-FU 单药增敏的基础上联合其他化疗药物能够增加 pCR 率^[5]。目前,同期联合奥沙利铂的研究较为透彻,共有 6 项临床三期的随机对照研究

(STAR 研究、ACCORD 研究、CAO/ARO/AIO-04 研究、NSABP R-04 研究、PETACC-6 研究以及中国的 FOWARC 研究)分析长程放疗同期联合奥沙利铂和 5-FU 的疗效,结果显示,在近期疗效 pCR 方面,除了德国的 CAO/ARO/AIO-04 研究和中国的 FOWARC 研究显示在长程放化疗的基础上联合奥沙利铂 pCR 有提高的趋势之外,其他 4 项研究均没有显著提高 pCR;而且从不良反应来看,只有德国的 CAO/ARO/AIO-04 研究认为联合奥沙利铂毒性增加不明显,其余 5 项研究均认为联合奥沙利铂导致不良反应明显增加^[6-10]。长期的随访中,联合奥沙利铂后 3 年无病生存率和 3 年总生存率并没有显著的提高^[11]。所以,目前普遍认为,在新辅助治疗中放疗同期联合奥沙利铂增毒但不增效。

作为结直肠癌化疗的 3 种有效药物之一,伊立替康与放疗的结合也备受关注。然而,伊立替康在局部晚期直肠癌的术前放化疗研究中并不顺利。欧美国家的一、二期临床研究显示,较高的腹泻发生率是限制其应用的重要原因之一^[12-13]。本中心先在无放疗史、应用含铂化疗后复发的直肠癌患者中,探索了伊立替康和卡培他滨联合 IMRT 的疗效和毒性,研究纳入 71 例复发性直肠癌患者,结果发现,化放疗后接受根治性切除术的 14 例患者中有 7 例达到 pCR,另外 4 例(5.6%)患者达临床完全缓解(clinical complete response, cCR),22 例(31.0%)患者有部分反应,仅 5 例(7.0%)患者出现疾病进展^[14]。最常见的不良反应是腹泻,3 级腹泻发生率为 22.5%(16/71),无 4 级腹泻发生。由此可见,IMRT 联合伊立替康和卡培他滨双药在复发性直肠癌中表现出可观的疗效和可控的毒性。

进一步地,本中心设计系列临床研究探索卡培他滨联合伊立替康用于直肠癌新辅助治疗的疗效^[15]。其中,一期研究探索伊立替康用于直肠癌新辅助化放疗的最大耐受剂量,结果显示,当 UGT1A1*28 位点基因型为 6/6 表型时,伊立替康的周剂量强度可由 50 mg/m² 增加到 80 mg/m²,而为 6/7 表型时,伊立替康的周剂量强度也可达 65 mg/m²,且伊立替康的总剂量和 pCR 存在剂量效应关系。探索性研究显示,卡培他滨联合伊立替康用于局部进展期直肠癌新辅助治疗, pCR 率达 36.4%(12/33),3 级和 4 级骨髓抑制发生率分别为 18.2%(6/33)、9.1%(3/33),并且及早干预可显著减少 4 级骨髓抑制发生。

在此基础上,本中心开展多中心三期随机对照 CinClare 临床研究,探索 UGT1A1 基因引导下卡培他滨±伊立替康用于直肠癌新辅助放化疗的疗效,纳入距肛缘<12 cm、T₃₋₄期和(或)淋巴结阳性的 360 例直肠腺癌病例,随机分为单药组(放疗+卡培他滨)及双药组(放疗+卡培他滨+伊立替康),主要研究终点为 pCR。与此类似的英国 Aristotle 研究中,纳入 600 例患者,随机分为放疗+卡培他滨组与放疗+卡培他滨+伊立替康组(60 mg/m²,每周,共 4 次)。期待这两个研究的结果,或许将影响未来的指南。

总之,目前认为放疗同期化疗,奥沙利铂联合 5-FU 并没有显著地提高疗效,而对于伊立替康及靶向治疗的联合暂时没有高质量的临床三期研究报告,相关 CinClare 研究目前已完成入组,期待结果公布。

二、“做减法”——器官保留策略改善生活质量

尽管新辅助放化疗结合全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)能够获得较佳的肿瘤根治,但是接受 TME 手术后部分患者需要永久性造口,影响长期的生活质量。而优化新辅助放化疗方案,增加治疗强度以增加临床缓解率后,局部切除或“等待-观察”(watch and wait)策略可能为新辅助放化疗后局部晚期直肠癌的治疗提供器官保留的可能性。

为探索放化疗后局部切除的选择,我们分析了 2006—2013 年本中心 517 例接受新辅助放化疗的局部晚期直肠癌患者术后的淋巴结转移发生率^[16]。结果显示,基线临床分期 cN₀、术后病理 ypT₀₋₁的局部进展期直肠癌患者中仅有 3.3% 出现 ypN 阳性,提示这部分患者可能适合局部切除。

而对于低位直肠癌未能获取保肛机会,但新辅助治疗后 cCR 的患者,通过“等待-观察”的治疗策略可显著提高生活质量。目前,多中心临床研究中符合并接受“等待-观察”的患者数量并不多,所以建立了全球等待-观察协作数据库(International Watch & Wait database, IWWD),本中心有幸作为国内两家参与单位之一加入其中,以评估这种治疗策略的可行性。2018 年 6 月 IWWD 的汇总分析显示,共纳入 880 例(87%)cCR 患者,经中位 3.3 年(95%CI: 3.1~3.6)的随访,2 年局部复发率为 25.2%(95%CI: 22.2%~28.5%),仅有 8% 出现远处转移;5 年总生存率达 85%(95%CI: 80.0%~87.7%),5 年疾病特异性

生存率为 94%(95%CI: 91%~96%);而且,复发的大多在放化疗之后的 2 年内发生,范围局限在肠壁以内,完全可以通过挽救性治疗有效控制疾病^[17]。仍期待这种“等待-观察”非手术器官保留治疗策略后续的研究结果报道。

直肠癌新辅助治疗模式优化,不论“做加法”还是“做减法”,都不能简单地一概而论,实质是如何将患者分层进行合适的治疗。要达到分层治疗的目标,我们需要对患者疗效进行准确的预测。预测方面,目前主要是根据 TNM 分期或者临床设计这些循证依据,即基于目前标准的治疗模式。但是对于患者个体而言,还缺乏一个基于人群但有针对性的个体预测靶标。一方面,如何选择合适的治疗对象来指导治疗对策;另一方面,新辅助治疗中如何优化方案,以及新辅助治疗后,如何预测不同的治疗反应来决定后续手术、辅助治疗等。

三、治疗对象的选择——精准分层治疗

选择合适的患者进行直肠癌新辅助治疗决策主要依靠临床信息、影像学 and 基因组学多角度的评估。

1. 临床信息:临床信息包括患者肿瘤的 TNM 分期、直肠癌病灶位置、血液学指标等。通过回顾性分析本中心接受新辅助放化疗的临床资料,发现新辅助治疗后,手术病理分期 ypT₀₋₂N₀的局部进展期直肠癌患者可能不需要超过 3 个周期的术后辅助化疗^[18]。另外,基线中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)可显著预测局部晚期直肠癌患者的预后,NLR≥2.8 的临界值是患者总生存率降低的独立危险因素(HR: 2.123, 95%CI: 1.140~3.954, P=0.018),可用于指导局部进展期直肠癌的分层治疗^[19]。

2. 影像学:影像学主要依赖磁共振分析提示 T 分期、N 分期、直肠系膜筋膜和肠壁外血管侵犯情况。直肠癌患者经高分辨 MRI 测量治疗前肿瘤浸润深度、转移淋巴结数目、病灶长度及直肠系膜间隙侵犯情况,比较肿瘤侵犯超过直肠固有肌层的最远深度的不同,即 T_{3a}(<5 mm)、T_{3b}(5~10 mm)和 T_{3c}(>10 mm)与新辅助疗效的关系。研究发现,T_{3a}的直肠癌患者经过新辅助放化疗后较 T_{3b}和 T_{3c}更易获得 pCR,肿瘤侵犯超过直肠固有肌层<5 mm,可能作为一个疗效好的预测因子对 T₃期直肠癌进行分层,指导后续治疗^[20]。除了常规磁共振分析以外,我们还在直肠癌患者中进行影像组学的特征提取,发现影像组学具有提示预后的作用,可区分出预后

不同的患者人群^[21-23]。在影像方面,目前比较缺乏证据揭示影像与分子生物学的桥梁关系,期待未来进一步的探索。

3. 基因组学:与肺癌、乳腺癌不同,直肠癌基因组学研究发现的、具有预后意义的基因各异,很少重叠,难以成为公认指标。这也说明直肠癌可能不是单个基因驱动,而是多基因组合影响的癌种。而多基因生信分析的结果,如放疗敏感性评分、结直肠癌分子分型是否具有普遍适用性,仍需要更多的临床研究来证实。

随着直肠癌新辅助治疗的转化研究更多的证据,希望能真正筛选出从新辅助治疗中得到获益的亚组人群进行个体化精准治疗,以提高疗效,避免不必要的放疗、化疗或手术,减少相关不良反应及并发症。

四、治疗反应的预测——适应性调整方案

直肠癌新辅助治疗反应的预测工具,从影像学到分子生物学,再到液体活检、人源肿瘤异体移植模型(patient-derived xenografts, PDX)和人源肿瘤类器官模型(patient-derived organoids, PDO),都帮助我们适应性地调整新辅助治疗方案。

1. 影像学:影像学方面,我们发现磁共振弥散加权成像(diffusion-weighted magnetic resonance imaging, DW-MRI)的动态变化与肿瘤消退情况相关,新辅助放化疗前后平均肿瘤表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值的变化与肿瘤消退情况呈负相关($P=0.021$),尤其是第二周与基线 ADC 差值可预测放化疗疗效($P=0.004$),提示 DW-MRI 可早期预测新辅助治疗疗效^[24]。另外,动态影像动态对比增强(dynamic contrast enhanced-MRI, DCE-MRI)的 K-trans 这个预测值可以很好地区分 pCR 和非 pCR 患者^[25]。还有,功能影像正电子发射计算机断层显像/CT(position emission tomography/CT, PET/CT)的代谢参数变化大小也可区分 pCR 与非 pCR 患者,对于评估和预测直肠癌新辅助放化疗疗效方面具有较好的应用价值^[26]。这些影像学预测都为“等待-观察”非手术治疗策略提供了很好的依据。而且影像学提供的信息不仅包括肿瘤本身,还能挖掘肿瘤周围微环境的改变,可能更有助于分析未来免疫治疗参与的研究。

2. 液态活检:除了影像,液态活检在疗效评价方面的探索也越来越多。例如,通过免疫磁珠富集的方法捕获循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC),用于评估和预测直肠癌放化疗疗效,优于传

统的血清肿瘤标记癌胚抗原^[27]。但是 CTC 只能区别细胞个数和大小,对于细胞内在的基因变化无法得知。而循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)可以弥补这方面的不足。已经有研究显示,术后 ctDNA 阳性的 II 期肠癌患者,预后差于阴性患者^[28]。那么 ctDNA 可否预测新辅助治疗的反应度或 pCR,以指导器官保留“等待-观察”策略的安全进行呢?我们收集了基线、放疗两周、放疗结束以后、手术前和手术后 5 个时点的 ctDNA,来探索分析新辅助放化疗后 ctDNA 的变化。与 II 期肠癌患者类似,手术以后 ctDNA 呈阳性,与预后差是相关的,但未发现与 pCR 的相关性(研究结果尚未发表)。在我们的研究中,ctDNA 在基线的检出率是 69%(研究结果尚未发表),有其他研究报道检出率达 77%^[29]。可以认为检出率基本在 70%左右,而 70%左右的检出率对于预测患者新辅助治疗疗效、尤其是早期疗效的评估会有一定的难度。未来,欲将 ctDNA 应用于患者疗效预测,可能在患者选择、ctDNA 的检测方法等方面都有待更深的挖掘和提高。

3. PDX/PDO 模型:PDX/PDO 模型可能成为更接近临床的预测方法^[30-31]。目前,PDX 模型更多应用于肿瘤化疗方案的疗效预测方面,模型要求相对较高,且培养时间比较长,提示预测结果一般需要等待 3 个月。而临床实践中,患者很难等待这么久。PDO 即类器官的预测,可以弥补这方面的缺陷^[32-33]。我们对 Cinclare 研究中的部分新辅助治疗患者进行了 PDO 模型的预测,分别检测对放疗、5-FU 化疗和 CPT-11 化疗这三者的敏感性。分析初期 20 例患者,发现类器官与临床有近 95% 的吻合度(研究结果尚未发表)。所以 PDO 模型提供了临床中可以比较快速预测疗效的方法。

五、总结

局部进展期直肠癌是一个充满异质性的群体,许多患者有保留肛门的需求,单一的治疗模式并非最佳选择。所以制定局部进展期直肠癌患者的治疗方案需要综合患者治疗的疗效、患者发生局部复发和远处转移的危险度以及患者的意愿来决策,同时结合影像学及分子生物学的发现进行精准分层。在制定治疗决策时,应综合考虑患者生命的延长及生活质量的改善,使患者尽可能获得最大的获益。而基于生物靶标指导下的目标人群的治疗决策,仍需根据疗效进行动态的自适应调整,这将成为未来直肠癌精准医疗的发展方向与目标。

参 考 文 献

- [1] Smith CA, Kachnic LA. Evolving treatment paradigm in the treatment of locally advanced rectal cancer [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(7): 909-915. DOI: 10.6004/jncn.2018.7032.
- [2] AJD N, Park YY, Kim NK. Contemporary management of locally advanced rectal cancer: Resolving issues, controversies and shifting paradigms [J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(1): 131-146. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.14.
- [3] Zhu J, Gu W, Lian P, et al. A phase II trial of neoadjuvant IMRT - based chemoradiotherapy followed by one cycle of capecitabine for stage II/III rectal adenocarcinoma [J]. Radiat Oncol, 2013, 8: 130. DOI: 10.1186/1748-717X-8-130.
- [4] Zhu J, Liu F, Gu W, et al. Concomitant boost IMRT - based neoadjuvant chemoradiotherapy for clinical stage II/III rectal adenocarcinoma: results of a phase II study [J]. Radiat Oncol, 2014, 9: 70. DOI: 10.1186/1748-717X-9-70.
- [5] Hartley A, Ho KF, McConkey C, et al. Pathological complete response following pre - operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials [J]. Br J Radiol, 2005, 78(934): 934-938. DOI: 10.1259/bjr/86650067.
- [6] Gérard JP, Azria D, Gourgou - Bourgade S, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(36): 4558-4565. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8771.
- [7] 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.
- [8] O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04 [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(18): 1927-1934. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.7753.
- [9] Rödel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(7): 679-687. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70187-0.
- [10] 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.
- [11] Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO - 94 randomized phase III trial after a median follow - up of 11 years [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(16): 1926-1933. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.1836.
- [12] Hofheinz RD, Von GB, Wenz F, et al. Phase I trial of capecitabine and weekly irinotecan in combination with radiotherapy for neoadjuvant therapy of rectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(7): 1350-1357. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.171.
- [13] Willeke F, Horisberger K, Kraus-Tiefenbacher U, et al. A phase II study of capecitabine and irinotecan in combination with concurrent pelvic radiotherapy (CapIri - RT) as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer [J]. Br J Cancer, 2007, 96(6): 912-917. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603645.
- [14] Cai G, Zhu J, Palmer JD, et al. CAPIRI-IMRT: a phase II study of concurrent capecitabine and irinotecan with intensity - modulated radiation therapy for the treatment of recurrent rectal cancer [J]. Radiat Oncol, 2015, 10: 57. DOI: 10.1186/s13014-015-0360-5.
- [15] Zhu J, Li X, Shen Y, et al. Genotype-driven phase I study of weekly irinotecan in combination with capecitabine - based neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer [J]. Radiother Oncol, 2018, 129(1): 143-148. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.11.026.
- [16] Wan J, Liu K, Zhu J, et al. Implications for selecting local excision in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation [J]. Oncotarget, 2015, 6(13): 11714-11722. DOI: 10.18632/oncotarget.3418.
- [17] van der Valk MJM, Hilling DE, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31078-X.
- [18] Wan JF, Yang LF, Zhu J, et al. Adjuvant chemotherapy for patients with ypT0-2N0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. Mol Clin Oncol, 2017, 7(5): 864-868. DOI: 10.3892/mco.2017.1426.
- [19] Shen L, Zhang H, Liang L, et al. Baseline neutrophil - lymphocyte ratio (≥ 2.8) as a prognostic factor for patients with locally advanced rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiation [J]. Radiat Oncol, 2014, 9: 295. DOI: 10.1186/s13014-014-0295-2.
- [20] Shen L, Sun Y, Zhang H, et al. T3 subclassification using the EMD / mesorectum ratio predicts neoadjuvant chemoradiation outcome in T3 rectal cancer patients [J]. Br J Radiol, 2018, 91(1081): 20170617. DOI: 10.1259/bjr.20170617.
- [21] Hu P, Wang J, Zhong H, et al. Reproducibility with repeat CT in radiomics study for rectal cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(44): 71440-71446. DOI: 10.18632/oncotarget.12199.
- [22] Wang J, Lu J, Qin G, et al. Technical Note: A deep learning-

- based autosegmentation of rectal tumors in MR images [J]. Med Phys, 2018, 45(6): 2560-2564. DOI: 10.1002/mp.12918.
- [23] Sun Y, Hu P, Wang J, et al. Radiomic features of pretreatment MRI could identify T stage in patients with rectal cancer: preliminary findings [J]. J Magn Reson Imaging, 2018, DOI: 10.1002/jmri.25969.
- [24] Tong T, Sun Y, Gollub MJ, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI: use in predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer [J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 42(3): 673-680. DOI: 10.1002/jmri.24835.
- [25] 雷静, 王海屹. 磁共振成像在新辅助治疗后直肠癌再分期及疗效评估中的应用 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(6): 637-641. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.06.004.
- [26] Sun W, Xu J, Hu W, et al. The role of sequential ¹⁸F-FDG PET/CT in predicting tumour response after preoperative chemoradiation for rectal cancer [J]. Colorectal Dis, 2013, 15(5): e231-e238. DOI: 10.1111/codi.12165.
- [27] Sun W, Huang T, Li G, et al. The advantage of circulating tumor cells over serum carcinoembryonic antigen for predicting treatment responses in rectal cancer [J]. Future Oncol, 2013, 9(10): 1489-1500. DOI: 10.2217/fon.13.91.
- [28] Tie J, Wang Y, Tomasetti C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer [J]. Sci Transl Med, 2017, 11(2): 117-118. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6219.
- [29] Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Serial circulating tumour DNA analysis during multimodality treatment of locally advanced rectal cancer: a prospective biomarker study [J]. Gut, 2018. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315852.
- [30] Rossi G, Manfrin A, Lutolf MP. Progress and potential in organoid research [J]. Nat Rev Genet, 2018, 19(11): 671-687. DOI: 10.1038/s41576-018-0051-9.
- [31] 范圣先, 尹健一, 王萌, 等. 胃类器官及胃癌类器官的构建与应用 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(11): 1315-1320. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.11.023.
- [32] Vlachogiannis G, Hedayat S, Vatsiou A, et al. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers [J]. Science, 2018, 359(6378): 920-926. DOI: 10.1126/science.aao2774.
- [33] Lee SH, Hu W, Matulay JT, et al. Tumor evolution and drug response in patient-derived organoid models of bladder cancer [J]. Cell, 2018, 173(2): 515-528.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.017.

(收稿日期: 2018-11-28)

(本文编辑: 万晓梅)

第十五届上海国际大肠癌高峰论坛暨第五届上海国际大肠癌肝转移多学科和分子靶向论坛暨第五届上海国际大肠癌微创论坛会议通知

为促进结直肠癌领域国内外交流, 复旦大学附属中山医院、复旦大学附属中山医院结直肠癌中心和上海结直肠肿瘤微创工程技术研究中心于 2005—2018 年连续举办了 14 届上海国际大肠癌高峰论坛, 第十五届上海国际大肠癌高峰论坛将于 2019 年 6 月 14—16 日在上海国际会议中心举行。

届时海内外结直肠癌领域知名专家济济一堂, 秉承规范和创新的观念, 围绕结直肠癌诊治新理念和新技术进行展开, 探讨内容覆盖结直肠癌分子分型和精准诊疗、无创化液态活检技术、诊疗规范和专家共识解读、微创外科新术式和现场手术转播、晚期结直肠癌的化疗、靶向、免疫等综合治疗。为进一步提升我国结直肠癌领域在国际的影响力和号召力, 会议还将举办首部《结直肠癌肝转移诊断和综合治疗上海国际共识(2019 版)》发布会; 为深入转化医学研究及成果转化, 科研与临床并举, 大会将同时举办第五届上海国际大肠癌肝转移多学科和分子靶向论坛、第五届上海国际大肠癌微创论坛; 大会还精心准备了年青医师展现舞台, 将从投稿的摘要论文中择优, 在自由区域和年青医师论坛上发言, 并设立国外专家点评 (poster discussion)。另外, 会议在国内率先开设结直肠癌患者教育项目, 将围绕患者心理辅导、加速康复外科理念、临床试验研究设计等焦点问题, 既强调治疗效果, 又重视患者生活质量改善。总之, 本次大会亮点突出, 内容精彩纷呈; 必将规范和促进我国结直肠癌临床诊疗和临床科研水平的发展, 并给大家带来最新的国内外研究成果。

会议投稿: 请投稿至 angelhgd@163.com, 大会组委会将择优录用摘要, 在壁报展区展出, 自由会场进行发言或 poster discussion 会场进行讨论。会务联系人: 任黎, 电话: 13681970579, Email: ren.li@zs-hospital.sh.cn; 何国栋, 电话: 13671584405, Email: angelhgd@163.com。

大会组委会
2019 年 2 月