

局部进展期直肠癌新辅助治疗优化进展

范进 朱骥

复旦大学附属肿瘤医院放疗科, 上海 200032

通信作者: 朱骥, Email: leo.zhu@126.com, 电话: 021-64175590



扫码阅读电子版



朱骥

【摘要】 目前局部进展期直肠癌治疗主要的推荐方案为新辅助放化疗, 其治疗模式的改进是临床关注的重点, 也是近年来临床研究的重点议题。本文综合国际正在开展的相关研究进展, 并将其归纳为以下3个方面。(1)增效: 通过增加治疗强度获取更好的肿瘤退缩, 如在新辅助放化疗期间增加药物、延长间隔期或将辅助治疗前移。目前研究数据尚不足以支持在新辅助放化疗期间增加药物或将辅助治疗前移的策略, 但伊立替康或许值得期待, 而适当延长间隔期可能也是不错的选择。(2)减毒: 在不明显减低疗效的前提下, 减少治疗强度以改善患者的生活质量, 如采取非手术治疗模式(“等待观察”策略)、用局部切除替代全直肠系膜切除术、或去除术前放疗策略。国际观察等待数据库(IWWD)的大数据提示, 采用“等待观察”策略的患者长期生存结果与达到接受手术并获得病理完全缓解者相似; 而局部切除替代全直肠系膜切除术、或去除术前放疗策略目前尚缺少足够数据支持。(3)预测: 寻找生物标志物来区分敏感人群和抵抗人群, 达到精准化治疗, 如基因组学、代谢组学及影像组学等。但目前直肠癌新辅助治疗领域, 还没有公认的生物标志物能够用于临床治疗的指导。

物、延长间隔期或将辅助治疗前移。目前研究数据尚不足以支持在新辅助放化疗期间增加药物或将辅助治疗前移的策略, 但伊立替康或许值得期待, 而适当延长间隔期可能也是不错的选择。(2)减毒: 在不明显减低疗效的前提下, 减少治疗强度以改善患者的生活质量, 如采取非手术治疗模式(“等待观察”策略)、用局部切除替代全直肠系膜切除术、或去除术前放疗策略。国际观察等待数据库(IWWD)的大数据提示, 采用“等待观察”策略的患者长期生存结果与达到接受手术并获得病理完全缓解者相似; 而局部切除替代全直肠系膜切除术、或去除术前放疗策略目前尚缺少足够数据支持。(3)预测: 寻找生物标志物来区分敏感人群和抵抗人群, 达到精准化治疗, 如基因组学、代谢组学及影像组学等。但目前直肠癌新辅助治疗领域, 还没有公认的生物标志物能够用于临床治疗的指导。

【关键词】 直肠肿瘤; 新辅助放化疗; 全程新辅助治疗; 非手术治疗

基金项目: 上海市自然科学基金(13ZR1408100)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.06.005

Advances of optimized neoadjuvant therapy in the treatment of locally advanced rectal cancer

Fan Jin, Zhu Ji

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

Corresponding author: Zhu Ji, Email: leon.zhu@gmail.com, Tel: 021-64175590

【Abstract】 Neoadjuvant chemoradiotherapy is the current standard of care for locally advanced rectal cancer.

However, this modality is facing more and more challenges. The research progress on this issue around the world can be summarized into three aspects. The first is to increase the intensity of treatment to obtain better tumor regression, such as adding a second drug during the neoadjuvant chemoradiotherapy, prolonging the interval and receiving sufficient chemotherapy before surgery. Current research data are not sufficient to support strategies for adding drugs or receiving sufficient chemotherapy before surgery, but it may be worth looking forward to adding irinotecan during neoadjuvant chemoradiotherapy, and an appropriate extension of the interval before surgery may also be a good option. Secondly, we can reduce the intensity of treatment to improve the quality of life of patients with a non-inferior clinical outcome, such as non-surgical approach, local excision rather than total mesorectal excision and removal of preoperative radiotherapy. The data of the International Watch & Wait Database (IWWD) suggest that patients with a Watch & Wait strategy have similar long-term survival outcomes as those who have undergone surgery and have pathologic complete response, meanwhile the data are still inadequate to support using local excision instead of total mesorectal excision, or removal of preoperative radiotherapy strategies. Finally, to achieve a precise individual treatment, some potential biomarkers are investigated via genomics, metabolomics and radiomics. But so far, there is no recognized biomarker for clinical treatment in the field of neoadjuvant therapy for rectal cancer. This article summarizes the clinical research progress of locally advanced rectal cancer in recent years from the above three aspects.

【Key words】 Rectal neoplasms; Neoadjuvant chemoradiotherapy; Total neoadjuvant therapy; Non-surgical treatment

Fund program: Natural Science Foundation of Shanghai (13ZR1408100)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.06.005

结直肠癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率都位居前列。在我国, 随着人们生活

习惯的改变,结直肠癌发病率呈现逐年增高的趋势。其中,直肠癌约占结直肠癌的三分之一,我国直肠癌所占比例甚至更高。

随着德国CAO/ARO/AIO-94研究结果的发表,术前长程化疗模式在局部进展期直肠癌中的地位被确立^[1]。相比术后放化疗,术前放化疗模式虽然未明显提高无病生存期(disease free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS),但其局部控制率更高、3~4级毒性反应更低。而根据EORTC 22921和FFCD 9203等研究结果,术前放疗联合氟尿嘧啶(5-FU)同期化疗比单纯术前放疗具有更高的病理完全缓解率(pathological complete response, pCR)和更低的局部复发率^[2-3]。之后的MARGIT研究又证实了卡培他滨可以替代5-FU^[4]。另外,以Stockholm I、Stockholm II及荷兰CKVO 95-04等为代表的一系列研究,证实了术前短程放疗方式的有效性^[5-6]。

基于这些研究结果,目前美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐的局部进展期直肠癌的标准治疗为:新辅助放疗后行全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)手术切除。术前放化疗常选用长程放化疗,方案为单次照射剂量在1.8~2.0 Gy,总剂量45.0~50.4 Gy,在5周半内完成,放疗的同期选择5-FU或卡培他滨单药,放化疗结束后6~10周让患者选择根治性的手术。另外一种术前放疗为短程放疗,方案为单次采用5 Gy照射,连续5 d,放疗完成后要求患者在一周内立即接受手术。

但目前的治疗模式仍然存在一些局限性。首先是同步放化疗后完全缓解率低;其次是治疗后远处转移率仍然较高,这成为治疗失败的主要原因;最后,由于毒性及患者依从性的原因,约一半的患者不能够按计划完成6个月围手术期辅助治疗。因此,局部进展期直肠癌治疗模式的改进是临床关注的重点,也是近年来临床研究的重点议题。本文将从增效、减毒和预测3个方面阐述局部进展期直肠癌的临床研究进展。

一、增效——增加治疗强度获取更好的肿瘤退缩 (一)新辅助化放疗期间增加药物

目前NCCN推荐新辅助化放疗期间使用5-FU或卡培他滨单药,是否可以联合其他药物增加疗效呢?候选的联合化疗药包括奥沙利铂、伊立替康及新型靶向药等在结直肠癌领域有效的药物。其中,奥沙利铂是曾被寄予厚望、至今研究最为透彻的药

物。在早期的临床二期研究中,奥沙利铂+5-FU用于新辅助化放疗取得了理想的pCR率。为了进一步证实奥沙利铂的新辅助治疗价值,国内外共开展了6项随机对照临床三期研究^[7-12]: STAR-01研究、ACCORD 12/0405研究、CAO/ARO/AIO-04研究、NSABP R-04研究、PETACC-6研究和FOWARC研究。见表1。但遗憾的是,除了德国CAO/ARO/AIO-04研究和中国的FOWARC研究外,其余4项研究均认为,联合奥沙利铂后近期疗效pCR没有显著提高;而从毒性反应来看,只有CAO/ARO/AIO-04研究认为加上奥沙利铂的毒性反应增加不明显,其余5个研究均认为,加上奥沙利铂导致毒性反应明显增加;远期疗效方面,研究都显示,联合奥沙利铂后3年的DFS和3年的OS并没有显著的提高。因此,目前主流观点认为,奥沙利铂在新辅助治疗中增毒不增效。

另一个有潜力的药物则是伊立替康。在RTOG 0247研究中,头对头比较了奥沙利铂和伊立替康联合新辅助化放疗的疗效,发现两组在降期率、急性毒性反应方面表现相当,但伊立替康组的pCR率为10%,明显低于奥沙利铂组的21%^[13]。但令人诧异的是,经过随访,伊立替康组4年DFS和OS为66%和85%,反而比奥沙利铂组(56%和75%)高10%^[14]。为何会出现这样的逆袭?我们尚不得知其中机制,但该结果至少说明,伊立替康在新辅助化放疗中值得进一步去研究。目前,关于伊立替康在直肠癌新辅助治疗中价值的探索,主要是两项三期临床研究:中国的CinClare研究和英国的Aristotle研究。其中CinClare研究是基于UGT1A1基因分型,调整伊立替康给药剂量的前瞻性临床试验。其一期研究结果显示,对于*28位点,若是6/6表型,伊立替康的周剂量能从国际推荐的50 mg/m²增加到80 mg/m²;若是6/7表型,可增加到65 mg/m²。在此基础上,三期研究对比了在卡培他滨为基础的新辅助化放疗是否需要增加伊立替康。中期分析显示,在卡培他滨组和联合伊立替康组中,ypT₀的比例分别为18%和34%,加用伊立替康后显示了更好的肿瘤退缩^[15]。伊立替康有可能成为下一个热点。

综上,对于新辅助化放疗期间是否应该增加药物,截至目前奥沙利铂已有结论,伊立替康的两个三期研究尚未正式报道,而靶向治疗相关研究未进入临床三期研究。因此,目前各大指南只推荐卡培他滨或5-FU单药作为术前长程放疗的最佳同期化疗用药。

表1 直肠癌新辅助治疗中加用奥沙利铂的研究

研究和分组	年份	例数	病理完全缓解率(%)	毒性反应	3年局部复发率(%)	3年无病生存率(%)	3年总体生存率(%)
STAR-01 ^[12]	2011	747		联合奥沙利铂组的毒性更大			
氟尿嘧啶组		379	16		-	70.6	77.6
联合奥沙利铂组		368	16		-	74.2	80.4
ACCORD 12/0405 ^[8]	2012	598		联合奥沙利铂组的毒性更大			
卡培他滨组		299	14		6.1	67.9	87.6
联合奥沙利铂组		299	19		4.4	72.7	88.3
CAO/ARO/AIO-04 ^[11]	2012	1 265		联合奥沙利铂组毒性未增加			
氟尿嘧啶组		628	12.8		7.6	71.2	88.0
联合奥沙利铂组		637	16.5		4.6	75.9	88.7
NSABP R-04 ^[7]	2014	1 608		联合奥沙利铂组的毒性更大			
氟尿嘧啶/卡培他滨组		949	19		12.1	64.2 ^a	79.0 ^a
联合奥沙利铂组		659	21		11.2	69.2 ^a	81.3 ^a
PETACC-6 ^[10]	2018	1 094		联合奥沙利铂组的毒性更大			
卡培他滨组		547	11		7.6	74.5	89.5
联合奥沙利铂组		547	13		4.6	73.9	87.4
FOWARC ^[9]	2018	272		联合奥沙利铂组的毒性更大			
氟尿嘧啶组		130	14.3		10.3	76.4	93.7
联合奥沙利铂组		142	28		8.0	77.8	92.0

注：^a为5年生存率；“-”表示无数据

(二) 延长间隔期

Lyon R 90-01 研究是较早探讨延长间隔期的临床试验,其结果显示,放疗后6~8周进行手术的长间隔期组患者有更好的肿瘤降期,患者的保肛手术成功率高于2周内手术的短间隔期组^[16-17]。之后不少研究针对间隔期是否应当延长继续进行了探讨^[18-23]。见表2。除了GRECCAR-6研究显示,放化疗后7周进行手术的短间隔期组与等待11周进行手术长间隔期组在pCR上没有显著差异,其余研究均认为延长间隔期能够提高pCR率。美国国家癌症数据库(National Cancer Database, NCDB)和荷兰数据库也给出了相同结果,放化疗后12周进行手术,是最好的病理完全缓解时间。因此,适当延长间隔期是一个不错的选择,但如何继续优化、从而带来远期生存获益,值得进一步探索。

(三) 辅助治疗前移

将化疗从辅助化疗阶段向前挪到新辅助化疗阶段也是值得寻味的治疗模式。这主要包括两种策略,一个是间隔期化疗,即把化疗放在新辅助放化疗之后、手术之前;另一个为诱导化疗,即把化疗放到新辅助放化疗之前。在这种研究背景下,学者提出了全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)方案:将放疗和化疗全部移到手术前来做,争

取最大化的肿瘤退缩、争取更多的完全缓解患者,提高疗效,保全更多的器官功能,手术后一般不再追加化疗,甚至不再需要手术。TNT模式不仅包括诱导化疗或间隔期化疗的进一步探讨,还有研究采用“三明治”型新辅助治疗模式,即依次进行诱导化疗、同步放化疗和间隔期化疗,再进行手术。

2015年Garcia-Aguilar等^[24]发表的TIMING研究对间隔期化疗进行了探讨,该研究中患者被分为4组,第1组患者在放化疗后等待6周直接接受手术,后面3组分别在间隔期给予2个、4个或6个疗程的FOLFOX6方案(奥沙利铂+亚叶酸钙+5-FU)化疗。结果显示4组的pCR率分别为:18%、25%、30%和38%,差异具有统计学意义。研究还显示,增加间隔期化疗虽然延长了手术时间,但手术相关的并发症并没有显著地增高。

西班牙的GCR 3研究是一项关于诱导化疗的二期临床试验,该研究中108例患者被随机分配至辅助化疗组[术前放化疗+手术+CapOX方案(卡培他滨+奥沙利铂)]与诱导化疗组[CapOX方案(卡培他滨+奥沙利铂)+放化疗+手术]。两组患者pCR率无显著差异(13.5%比14.3%),肿瘤降期、退缩、R₀切除、复发率及OS等差异也无统计学意义,但诱导化疗组有更佳的依从性和更少的不良反应^[25]。

表2 直肠癌新辅助治疗延长间隔期的研究

研究和分组	年份	例数	病理完全缓解率(%)
Lyon R90-01 研究 ^[16-17]	1999, 2003	201	
间隔2周		99	7
间隔6~8周		102	14
Tulchinsky 等 ^[18]	2008	132	
间隔≤7周		48	17 ^a
间隔>7周		84	35 ^a
Kalady 等 ^[21]	2009	306	
间隔≤8周		86	16
间隔>8周		91	31
Garcia-Aguilar 等 ^[20]	2011	144	
间隔6周		60	18
间隔11周 ^b		67	25
GRECCAR-6 研究 ^[19]	2016	265	
间隔7周		133	15
间隔11周		132	17.4
Evans 等 ^[23]	2016	237	
间隔6周		122	9
间隔12周		115	20
Akgun 等 ^[22]	2018	327	
间隔≤8周		160	10
间隔>8周		167	18.6

注:^a包括病理完全缓解和接近病理完全缓解;^b间隔11周组加2程 FOLFOX 方案(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)治疗

纪念斯隆凯特琳癌症中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC)于2018年发表了一项关于TNT的回顾性研究,将2009—2015年的811例患者分成了4组,对比TNT(诱导化疗后化放疗)模式与传统新辅助化疗后手术模式的疗效。结果显示,新辅助放疗组的CR率[包括pCR和维持>12个月的临床完全缓解(clinical complete response, cCR)]为21%,而TNT组的CR率为36%^[26]。MSKCC

还在开展一项临床二期随机对照研究——OPRA研究,以比较间隔期化疗和诱导化疗究竟孰优孰劣。另外,中国有一项探讨TNT模式的TNTCRT研究也正在进行。总的来说,目前关于TNT研究的数据有限,TNT整体策略值得进一步探索。

二、减毒——减小治疗强度改善患者的生活质量

(一)非手术治疗模式

近些年来,“等待观察(watch and wait)”策略逐渐受到重视。该策略最早是由巴西的Habr-Gama教授提出,其理念为:根据患者新辅助治疗后分期而非初始分期,决定是否行等待观察;不再强调局部切除^[27]。其研究显示,对直肠癌放化疗后获得cCR的患者采用“等待观察”策略,有比较不错的长期随访结果。但该结果受到了广泛的质疑。有研究显示,如果临床评价为cCR,直接手术后真正pCR的患者只有36%。随后其他国家也出现了相关临床研究的报道^[28-35]。见表3。但由于评估的影像学策略、确定cCR的时机和及时发现肿瘤再生长的随访策略尚未达成国际共识,新辅助治疗时间和化放疗剂量的选择在各研究中都有很大差异,导致cCR率相差很大(10%~78%)。为了解决这种差异性,来自多个国家的临床专家共同发起建立了国际观察等待数据库(International Watch & Wait Database, IWWD)^[36]。2018年IWWD首次公布了数据库中患者的长期生存数据:共纳入来自15个国家、47个中心的880例cCR患者,中位随访时间3.3年,2年复发率25.2%,其中88%的复发在2年以内;97%的复发局限在肠壁内,最终8%的患者出现了远处转移,5年OS为85%,5年的肿瘤特异生存率为94%^[37]。该长期生存结果与达到pCR的患者的结局相似,令人鼓舞。

表3 直肠癌新辅助治疗后非手术治疗的研究

系列研究	年份	例数	随访时间(月)	临床完全缓解率(%)	局部复发率(%)	5年无病生存率(%)	5年总体生存率(%)
Habr-Gama 等 ^[27]	2004	265	57.3	26.8	2.8	92	100.0
Habr-Gama 等 ^[33]	2006	361	59.9	27.4	5.0	93	85.0
Habr-Gama 等 ^[29]	2011	173	65.0	38.7	4.6	96	72.0
Maas 等 ^[34]	2011	192	25.0	10.9	4.8	89 ^a	100.0 ^a
Smith 等 ^[31]	2012	265	28.0	12.1	18.8	88 ^a	96.0 ^a
Dalton 等 ^[28]	2012	49	26.0	24.5	50.0	-	-
Araujo 等 ^[30]	2015	42	47.7	100.0	28.6	60.9 ^a	71.6 ^a
Sanchez 等 ^[32]	2016	68	37.0	100.0	13.2	76.3	93.8
Renchan 等 ^[35]	2016	259	33.0	12.0	34.1	88 ^b	96.0 ^b

注:^a为2年生存率;^b为3年生存率;“-”表示无数据

(二)局部切除替代TME

也有研究者认为,即使对于直肠癌放化疗后cCR的患者,在观察等待的过程中仍有1/4的患者会出现局部复发,而复发主要出现在肠壁。那么,化放疗后接受局部切除而非TME手术,是否可以兼顾肿瘤控制和功能保留呢?这也是这几年值得探索的方向之一。2013年Pucciarelli等^[38]报道了一项根据局部切除术后、根据病理结果选择治疗方案的二期临床研究,共63例T₂或T₃期直肠癌患者同步放化疗后接受局部切除术,43例术后病理提示ypT₀₋₁者接受密切观察,其余20例接受TME手术。结果显示,所有研究人群3年OS和DFS分别为91.5%和91.0%。

2017年,*Lancet*杂志上刊登了一项三期多中心随机对照试验临床研究——GRECCAR 2研究^[39]。该研究探讨了新辅助放化疗后临床评价降期为ypT₁、且肿瘤最大径<2 cm的患者,能否用局部切除替代TME手术。虽然该研究结果未能证明局部切除优于TME,但阴性的研究结果似乎更多应归因于研究设计的缺陷:ypT分期仅仅依靠磁共振而未结合腔内超声,导致先行局部切除的患者,最终有1/3因病理结果不满意而补充TME手术,导致患者的功能预后更差。但该项研究仍然提供了有价值的信息:在新辅助治疗阶段肿瘤退缩满意的患者更倾向于器官保留,如74例分配到局部切除组的患者中,有73例按照方案接受局部切除;而TME组71例患者中仅有60例依从方案进行TME手术。

(三)去除术前放疗

目前放疗是局部进展期直肠癌治疗中的重要环节,但放疗是否真的不可或缺?正在进行的PROSPECT研究将II~III期直肠癌患者随机分为对照组(5-FU联合放疗)及研究组(先予6程FOLFOX方案化疗,若肿瘤退缩≥20%则直接进入手术,否则给予5-FU长程放化疗后再手术)。该设计看似理想,但我们发现,该研究排除合并T₄期、距肛<5 cm和外侵>3 mm高危因素,因此该研究不能完全代表进展期直肠癌人群。2014年有研究报道,将76例患者按照是否符合PROSPECT标准分为两组,结果发现,符合PROSPECT标准的患者pCR率达到42%,另外一组患者pCR率仅有13%^[40]。这说明PROSPECT研究是有意识筛选早期的局部进展期直肠癌,所以即使该研究结果达到预期效果,我们也不能简单地把这个结论推广到所有局部进展期直肠癌患者。

FOWARC研究则将患者随机分为3组,分别为5-FU联合放疗组、FLOFOX6方案化疗联合放疗组和单纯的FOLFOX6方案化疗组。从近期疗效看,三组pCR率有比较明显的差别,5-FU联合放疗组pCR率为13.1%,FLOFOX6联合放疗组pCR率为29.1%,单纯的FLOFOX6组pCR率为只有6.9%,但三组的降期率较为接近;根据最新报道,三组的长期预后,包括局部复发率、DFS和OS没有显著差别^[9]。为什么pCR的提高未能转化成DFS和OS的获益,是否与基线特征的不均衡相关?这个问题值得进一步探究。但就目前的证据来说,我们还不能确定新辅助化疗是否可以替代新辅助放化疗。但随着更多新辅助化疗临床研究的报道,我们相信能真正筛选出从新辅助化疗中得到获益的亚组人群,来进行个体化精准治疗,以避免放疗的毒性。但另一方面,为了避免放疗而采用的高强度化疗(如三药联合化疗),造成的相关毒性也不应被忽视。

三、预测——寻找生物标志物区分敏感人群

目前有许多研究宣称已找到生物标志物,可将患者分为有疗效和无疗效的组别,从而预测患者在新辅助治疗中的差异。2016年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)会议中有一场辩论,有学者列举了5个通过基因组学找到生物标志物的研究,每个研究都声称找到一个生物标志物的组合,认为这些指标能够帮医生筛选从治疗中获益的患者。但将所有研究放在一起来看,已找到的生物标志物基本上不重叠。从统计学的角度来看,假阳性概率极大。要验证结果是否为真阳性,要看能否被外部数据多次重复验证。

我国学者在这一领域也做了大量的探索,如北京大学肿瘤医院进行的直肠癌新辅助疗效影像组学研究,以及复旦大学附属肿瘤医院报道的一项关于新辅助疗效的代谢组学研究^[41-42]。但正如前所述,找到的生物标志物究竟能否真正用于临床实践,需要更多的外部研究数据进行验证。在缺乏充分外部验证的前提下,目前在结直肠癌新辅助治疗领域,还没有公认的生物标志物能够用于临床治疗的指导。

四、总结

对于局部进展期直肠癌,术前化放疗是局部晚期直肠癌当前最常用的标准治疗。但局部晚期直肠癌患者是一个异质性较高的群体,单一的治疗模式并非最佳选择。所以,我们制定治疗方案需要综

合治疗目标和患者的意愿来决策,同时利用影像学及分子生物学的发展促进精准分层。在制定治疗决策时,我们应同时考虑患者生命的延长及生活质量的改善,只有综合这些因素,患者才能取得最大的获益。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Collette L, Bosset J, den Dulk M, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil - based chemotherapy? A trial of the European organisation for research and treatment of cancer radiation oncology group [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(28):4379-4386. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.9685.
- [3] Gérard J, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203 [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(28):4620-4625. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.7629.
- [4] Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(6):579-588. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70116-X.
- [5] Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(9):638-646. DOI: 10.1056/NEJMoa010580.
- [6] Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial [J]. *Cancer*, 1990, 66(1):49-55.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Schmoll H, Haustermans K, Price TJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine +/- oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Final results of PETACC-6 [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 Suppl 15: S3500.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Wong SJ, Winter K, Meropol NJ, et al. Radiation Therapy Oncology Group 0247: a randomized phase II study of neoadjuvant capecitabine and irinotecan or capecitabine and oxaliplatin with concurrent radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(4):1367-1375. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.027.
- [14] Wong SJ, Moughan J, Meropol NJ, et al. Efficacy endpoints of RTOG 0247: a randomized phase II study of neoadjuvant capecitabine (C) and irinotecan (I) or C and oxaliplatin (O) with concurrent radiation therapy (RT) for locally advanced rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 Suppl 15:S3517.
- [15] Zhu J, Sun X, Zhang T, et al. A randomized phase III trial of capecitabine with or without irinotecan driven by UGT1A1 in neoadjuvant chemoradiation of locally advanced rectal cancer (Cin Clare) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 Suppl 15:S3632.
- [16] 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.
- [17] Glehen O, Chapet O, Adham M, et al. Long-term results of the Lyons R90-01 randomized trial of preoperative radiotherapy with delayed surgery and its effect on sphincter-saving surgery in rectal cancer [J]. *Br J Surg*, 2003, 90(8):996-998. DOI: 10.1002/bjs.4162.
- [18] Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, et al. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(10):2661-2667. DOI: 10.1245/s10434-008-9892-3.
- [19] Lefevre JH, 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. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.6049.
- [20] 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.
- [21] Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, et al. Predictive

- factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer [J]. *Ann Surg*, 2009, 250(4): 582-589. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181b91e63.
- [22] Akgun E, Caliskan C, Bozbiyik O, et al. Randomized clinical trial of short or long interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer [J]. *Br J Surg*, 2018, 105(11): 1417-1425. DOI:10.1002/bjs.10984.
- [23] Evans J, Bhoday J, Sizer B, et al. Results of a prospective randomised control 6 vs 12 trial: Is greater tumour downstaging observed on post treatment MRI if surgery is delayed to 12-weeks versus 6 - weeks after completion of neoadjuvant chemoradiotherapy? [J]. *Ann Surg*, 2016, 27 Suppl 6.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results [J]. *Ann Surg*, 2004, 240(4):711-718.
- [28] Dalton RS, Velineni R, Osborne ME, et al. A single-centre experience of chemoradiotherapy for rectal cancer: is there potential for nonoperative management? [J]. *Colorectal Dis*, 2012, 14(5):567-571. DOI:10.1111/j.1463-1318.2011.02752.x.
- [29] Habr-Gama A, Perez RO, São Julião GP, et al. Nonoperative approaches to rectal cancer: a critical evaluation [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2011, 21(3):234-239. DOI:10.1016/j.semradonc.2011.02.010.
- [30] Araujo RO, Valadão M, Borges D, et al. Nonoperative management of rectal cancer after chemoradiation opposed to resection after complete clinical response. A comparative study [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(11):1456-1463. DOI:10.1016/j.ejso.2015.08.156.
- [31] Smith JD, Ruby JA, Goodman KA, et al. Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy [J]. *Ann Surg*, 2012, 256(6):965-972. DOI:10.1097/SLA.0b013e3182759f1c.
- [32] Sanchez LF, Iseas S, O'Connor JM, et al. Non-surgical management of rectal cancer. Series of 68 cases, long follow up in two leading centres in Argentina [J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48(11):1372-1377. DOI:10.1016/j.dld.2016.05.012.
- [33] Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy [J]. *J Gastrointest Surg*, 2006, 10(10):1319-1329. DOI:10.1016/j.gassur.2006.09.005.
- [34] Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(35):4633-4640. DOI:10.1200/JCO.2011.37.7176.
- [35] Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(2):174-183. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00467-2.
- [36] Beets GL, Figueiredo NL, Habr-Gama A, et al. A new paradigm for rectal cancer: Organ preservation: Introducing the International Watch & Wait Database (IWWD) [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(12):1562-1564. DOI:10.1016/j.ejso.2015.09.008.
- [37] van der Valk M, 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.
- [38] Pucciarelli S, De Paoli A, Guerrieri M, et al. Local excision after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: results of a multicenter phase II clinical trial [J]. *Dis Colon Rectum*, 2013, 56(12):1349-1356. DOI:10.1097/DCR.0b013e3182a2303e.
- [39] Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10093):469-479. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31056-5.
- [40] Myerson RJ, Tan B, Hunt S, et al. Five fractions of radiation therapy followed by 4 cycles of FOLFOX chemotherapy as preoperative treatment for rectal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88(4):829-836. DOI:10.1016/j.ijrobp.2013.12.028.
- [41] Liu Z, Zhang XY, Shi YJ, et al. Radiomics analysis for evaluation of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(23):7253-7262. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-1038.
- [42] Jia H, Shen X, Guan Y, et al. Predicting the pathological response to neoadjuvant chemoradiation using untargeted metabolomics in locally advanced rectal cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2018, 128(3):548-556. DOI:10.1016/j.radonc.2018.06.022.

(收稿日期:2019-04-01)

(本文编辑:朱雯洁)