

放射治疗在直肠癌新辅助治疗后等待观察策略中的作用



扫码阅读电子版

王雅琪 章真

复旦大学附属肿瘤医院放射治疗中心 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

通信作者: 章真, Email: zhen_zhang@fudan.edu.cn



章真

【摘要】 以放疗为基础的新辅助治疗联合全直肠系膜切除术(TME)是局部晚期直肠癌的标准治疗模式。对于获得临床完全缓解(cCR)的患者,采取非手术的“等待观察(W&W)”策略,能最大限度地保留器官功能、提高生活质量。对于W&W,放射治疗仍是其新辅助治疗不可或缺的核心环节,进一步提

高肿瘤退缩程度及cCR率是其努力方向。本文着重对放射治疗在直肠癌新辅助治疗后W&W策略中的作用进行总结,同时从放疗、化疗、免疫治疗、间隔期等方面,对增加cCR率的优化策略进行阐述,如加强放疗同化疗、局部腔内加量、增加诱导和巩固化疗、联合免疫治疗以及延长放疗后间隔期等,期待能给患者带来更高的生存时间和生活质量。

【关键词】 直肠肿瘤,局部晚期; 等待观察策略; 放射治疗

基金项目: 国家自然科学基金(81773357)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200224-00080

Role of radiotherapy in watch and wait strategy after neoadjuvant therapy for rectal cancer

Wang Yaqi, Zhang Zhen

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

Corresponding author: Zhang Zhen, Email: zhen_zhang@fudan.edu.cn

【Abstract】 For locally advanced (T₃₋₄/N+M₀) rectal cancer (LARC), radiation-based neoadjuvant therapy followed by total mesorectal excision (TME) is the standard treatment. For those who achieved clinical complete response (cCR), a non-operative management called "watch and wait" (W&W) strategy can preserve organ function and improve the life quality. For W&W strategy, radiotherapy is still the core part of

neoadjuvant therapy. To increase the tumor response grade and cCR rate is the goal of optimized neoadjuvant regimens. In this review, we summarized the role of radiotherapy in the W&W strategy and discussed the advances of optimized radiation-based neoadjuvant therapy to achieve higher cCR rate, including new radiosensitizing agents, induction and consolidation chemotherapy, combination with immunotherapy, and prolonged interval time. All of the above efforts aim to improve patient survival and quality of life.

【Key words】 Rectal neoplasms, locally advanced; Watch and wait strategy; Radiotherapy

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81773357)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200224-00080

对于局部晚期(T₃₋₄/N+M₀)直肠癌(locally advanced rectal cancer, LARC),以放疗为基础的新辅助治疗联合全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)是其标准治疗模式,包括氟尿嘧啶(5-FU)或卡培他滨增敏的长程放化疗(45.0~50.4 Gy/25 Fx)和术前短程放疗(25 Gy/5 Fx)。有15%~20%的患者术后可达病理性完全缓解(pathological complete response, pCR)^[1]。但是,TME手术有可能造成肛门和泌尿生殖功能受损,甚至永久性结肠造瘘。为了最大限度地保留器官功能、提高生活质量,2004年巴西Habr-Gama等^[2]首先提出,对于新辅助放化疗后达到临床完全缓解(clinical complete response, cCR)的局部晚期直肠癌患者,可以不进行根治性手术,而是在严格筛选后予以密切观察、评估和随访,当出现局部复发时再进行挽救性手术,这便是近年来备受关注的“等待观察”(watch and wait, W&W)治疗策略。

十几年来,研究者针对W&W人群进行了单臂研究,但由于样本量较小,各研究结果差异较大,如局部复发率2.8%~50.0%,5年无病生存率76.3%~93.0%,5年总体生存率85.5%~100%^[2-16]。2018年7月,国际

等待观察数据库(International Watch & Wait database, IWWD)于 *Lancet* 发表了大样本的随访数据, 880 例 cCR 患者的 2 年累计局部复发率为 25.2%, 2 年远处转移率为 8.1%, 5 年无病生存率为 94%, 5 年总体生存率为 84.7%^[7]。与此同时, 多项对比研究也报道, 包括 cCR 后 W&W 人群对比 TME 术人群^[8-12]以及 W&W 人群对比术后 pCR 人群^[13-16]。研究结果提示, cCR 后采取 W&W 策略和 TME 术的患者长期预后相似, 故 cCR 患者可以尝试不进行根治性手术, 以获得更高的生活质量; 同时, W&W 患者可以获得与术后 pCR 患者相似的生存预后, 但是仍需加强远处转移的控制。因此, 直肠癌 W&W 策略患者的生存时间数据令人鼓舞, 具有广泛的应用前景。如何进一步增加 cCR 率, 扩大 W&W 策略的适用人群, 是研究者努力的方向。

局部晚期直肠癌新辅助治疗的元素主要涉及放疗(长程放疗和短程放疗)和化疗(放疗同期化疗、诱导和巩固化疗等)。另外, 放疗结束后的间隔期、放疗和化疗的顺序组合、新兴的治疗手段如免疫治疗等, 均可对肿瘤退缩产生影响。对于 W&W 策略, 放射治疗仍是其新辅助治疗不可或缺的核心环节, 并与其他治疗元素相辅相成、互不独立。为了进一步提高肿瘤退缩程度及 cCR 率, 研究者在目前标准新辅助治疗方案的基础上, 尝试对放疗及其他元素进行优化, 以期增加 W&W 策略的适用人群。下面我们将分别从放疗、化疗、免疫治疗、间隔期这四个方面进行讨论。

一、新辅助治疗之放疗

目前标准的新辅助治疗方案包括 5-FU 或卡培他滨增敏的长程放化疗(45.0~50.4 Gy/25 Fx)和术前短程放疗(25 Gy/5 Fx)。对于长程放化疗, 在标准方案基础上, 提高 cCR 率的主要方法包括: 增强放疗同期化疗、局部腔内加量等。而对于短程放疗, 由于 cCR 率较低, 短程放疗联合巩固化疗可成为潜在优化方案。

(一)长程放化疗

1. 标准长程放化疗: 21 世纪初, CAO/ARO/AIO 94^[17]和 NSABP R-03^[18]等研究显示, 在 TME 术前进行放化疗, 比术后放化疗有更低的局部复发率, 奠定了局部晚期直肠癌进行新辅助放化疗的基础。另外, EORTC 22921^[19]和 FFCD 9203^[20]研究证实, 对比术前单纯放疗, 以 5-FU 增敏的术前放化疗的局部复发率更低。MARGIT 研究^[21]又证实了卡培他滨与 5-FU 疗效相似。因此, 对于局部晚期直肠癌, 5-FU 或卡

培他滨增敏的新辅助放化疗(45.0~50.4 Gy/25 Fx)联合 TME 手术是目前美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南中的标准治疗模式, 其 pCR 率可达 15%~20%。这部分放化疗后评估为 cCR(即拥有潜在术后 pCR)的患者, 可以考虑采取 W&W 策略, 以获得更好的生活质量。

目前的 W&W 相关研究几乎均采取了上述标准的新辅助放化疗方案。但是, 该标准方案也达到了瓶颈期。首先, 15%~20% 的 pCR 率进一步提升较为困难, 这也是制约 W&W 策略实施的重要因素; 其次, 总体生存没有进一步改善, 远处转移(20%~30%)成为了治疗失败的主要模式; 再次, 放化疗的不良反应使得相当比例的患者没有完成 6 个月的围手术期化疗, 影响总体疗效。对于标准长程新辅助放化疗, 研究者可通过增强放疗同期化疗、局部腔内加量等方式, 尝试增加 cCR 率。

2. 增强放疗同期化疗: 为了获得更高的肿瘤退缩, 研究者致力于探索 5-FU 或卡培他滨之外的增敏化疗药物。奥沙利铂是结直肠癌常用的化疗药物, 已在多项国际临床试验进行了探索, 除了 CAO/ARO/AIO-04 研究, 其余均可见毒性反应的明显增加而未见 pCR 率的明显增高^[22-25]。国内的 FOWARC 研究^[26]也对奥沙利铂进行了尝试, 共纳入 495 例局部晚期直肠癌患者, 1:1:1 随机分配至 3 个治疗组中: 标准放化疗组(5-FU+放疗), 加强放化疗组(mFOLFOX6+放疗), 以及单纯化疗组(mFOLFOX6), 上述 3 组的 pCR 率分别为 14%、28% 和 6%; 分别有 37.6%、57.4% 和 35.8% 的患者肿瘤显著降期(分期降为 0~I 期); 然而, 长期随访结果发现, 这 3 组患者 3 年局部复发率、3 年无病生存率和 3 年总体生存率差异均没有统计学意义, pCR 率的提高仍旧没有转化为生存的获益, 且加强放化疗组产生了明显增高的不良反应。因此, 纵观国内外研究, 新辅助放化疗同期加入奥沙利铂, 非但不增加疗效, 反而增加毒性, 故常规不推荐奥沙利铂作为提升 cCR 率的方法。

伊立替康是另一种结直肠癌常见化疗药物, 由于其 TOP I 抑制剂的特性, 近年来也进入研究者的视野。复旦大学肿瘤医院的 CinClare 临床试验是基于 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, 三期研究中期结果证实, 相对于卡培他滨+放疗组, 卡培他滨+伊立替康+放

疗组的 pCR 率显著提高(18.0% 比 34.0%), 而腹泻、中性粒细胞减少等相关不良反应, 在早期干预下都能得到较好的控制, 其复发转移生存数据有待进一步随访。英国 Aristotle 研究已纳入 600 例患者, 同样对比伊立替康+卡培他滨联合放疗组和卡培他滨联合放疗组, 其结果值得关注。

总之, 增强放疗同期化疗(如加入伊立替康)可以明显提高 cCR 率, 是 W&W 策略的利好消息, 但是其不良反应需要早期管理, 其长期生存情况有待进一步随访。

3. 局部腔内加量: 目前标准的长程放疗剂量为 45.0~50.4 Gy, 理论上更高的放疗剂量会带来更高的肿瘤退缩, 但是否增加不良反应也值得格外关注。在 Myint 等^[27]的研究中, 34 例局部晚期直肠癌患者在接受了标准放化疗(45 Gy/25 Fx+5-FU/卡培他滨)后另接受了 10 Gy 的高剂量速率(high-dose rate, HDR)腔内加量, 6~8 周后接受根治手术。加量患者相比标准放化疗者, R₀ 切除率(83.0% 比 63.0%)和 pCR 率(31.0% 比 12.0%)明显增高, 不良反应没有明显增加。Appelt 等^[5]发表于 *Lancet Oncology* 的前瞻性试验报道对高剂量放疗联合腔内加量进行了探索, 纳入 55 例 T₂₋₃N₀₋₁、距肛门 <6 cm 的直肠癌患者, 接受高剂量新辅助放疗和腔内加量放疗(原发灶 60 Gy/30 Fx、选择性淋巴引流区 50 Gy/30 Fx、最后 1 周 5 Gy 腔内加量, 同期每天口服替加氟 300 mg/m²)。最终 40 例患者达到 cCR 并采取 W&W 策略, 1 年局部复发率 15.5%, 排粪失禁及其他严重不良反应发生率尚处较低水平。因此, 研究者认为, 高剂量放疗后实施 W&W 是可行的。但是该研究 T₂N₀ 患者比例较多(35%), 导致 cCR 率明显高于其他研究, 故此研究结果需要谨慎解读, 该模式的推广仍需验证。

局部腔内加量放疗的高剂量射线主要针对肿瘤病灶, 在带来高 R₀ 切除率和 cCR 率的同时, 可尽量避免对周围正常组织的超量辐射及不良反应的产生, 故该模式有进一步推广至临床应用的潜力, 尤其对于一般状况较差、老年、保肛意愿强烈的患者, 可能成为 W&W 策略新辅助治疗的选择方案之一。

(二) 短程放疗

早期的 Stockholm I 和 Stockholm II^[28] 及荷兰 CKVO 95-04^[29] 为代表的一系列研究, 证实了术前短程放疗(25 Gy/5 Fx)方式的有效性, 术前短程放疗联合 TME 手术也被纳入 NCCN 指南。但是短程放疗的肿瘤降期效果不明显, 对于肿瘤浸润严重或初诊评估为不可切除的患者不宜适用, 也没有常规用作

W&W 的新辅助治疗方案。为增强其肿瘤退缩, 延迟放疗至手术时间, 或放疗后序贯巩固化疗是目前的研究热点。

2017 年, Stockholm III 研究观察到短程放疗延迟手术比短程放疗立即手术产生更高的 pCR 率(1.7% 比 11.8%)^[30]。但是对于术前评估为切缘高危受累的直肠癌, 长程放化疗仍优于短程放疗。对于这些患者, 短程放疗后增加巩固化疗, 可能获得与长程放化疗相似的结局。Polish II 研究纳入了 515 例 cT₄ 或固定的 cT₃ 患者, 发现短程放疗联合巩固化疗与长程放化疗在 pCR 率(16% 比 12%)、无病生存期及毒性方面, 差异均无统计学意义, 但短程放疗联合巩固化疗取得了令人欣喜的更高的 3 年总体生存率(P=0.046)^[31], 虽然 8 年总体生存率在最近被证实优势不再^[32]。正在进行的短程放疗+巩固化疗对比长程放化疗的临床试验还有 RAPIDO 和 STELLAR 研究, 其结果值得关注。

因此, 短程放疗后延长间隔期, 以及联合巩固化疗具有提高 cCR 率的可能, 尤其对于浸润程度不高、分期较低的肿瘤患者, 效果应该更加明显。因其缩短治疗时间、节约经济成本, 有可能成为局部晚期直肠癌新辅助治疗的选择之一。

二、新辅助治疗之化疗

化疗作为新辅助治疗中的重要元素, 与放疗相辅相成, 其与放疗的同步结合、序贯结合均可对肿瘤退缩产生影响。为了进一步提高 cCR 率, 新辅助治疗之化疗可以从诱导和巩固化疗、放疗同期化疗和全新辅助化疗这三个方面进行改善。

1. 诱导和巩固化疗: 近年来, 为了提高围手术期化疗的依从度, 较早地控制远处转移, 同时提高术前肿瘤退缩程度, 研究者尝试将辅助化疗提前至放化疗前, 甚至进行全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)。

多项研究提示, 延长新辅助放化疗结束后至肿瘤退缩评估的间隔期, 并在期间加入间隔期化疗, 可提升 pCR 率(即疗效评估时 cCR 率)。2015 年发表在 *Lancet Oncology* 的 TIMING 研究显示, 间隔期接受 0、2、4 和 6 周期的 FORFOX6 方案化疗后, 患者的 pCR 率分别为 18%、25%、30% 和 38%, 而手术并发症未有显著性增加^[33]。另外, 如前所述, 短程放疗联合巩固放疗也有增加 cCR 率的潜力。

诱导化疗即在新辅助放化疗前进行化疗。西班牙 GCR3 研究结果提示, 诱导化疗组和辅助化疗组之间的 pCR 率差异没有统计学意义(14.3% 比

13.5%);另外,在肿瘤降期、R₀切除、肿瘤复发和患者总体生存期方面差异均无统计学意义,但将辅助化疗提前使得化疗依从性提高^[34]。MSKCC 一项发表的大样本回顾性研究显示,诱导化疗后进行新辅助放化疗的 TNT 模式拥有比标准新辅助放化疗后根治术模式明显增高的 CR 率(pCR 率+持续超 1 年的 cCR 率,36%比 21%)^[35]。美国纪念斯隆凯特琳癌症中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC)正在进行的 OPRA 研究正在评估 TNT 的最佳模式(诱导化疗后放化疗比放化疗后巩固化疗),其结果值得期待。

2. 放疗同期化疗:在传统的 5-FU 和卡培他滨基础上,研究者尝试加入其他放疗增敏化疗药物,主要包括奥沙利铂和伊立替康。多项研究证实,加入奥沙利铂“增毒不增效”,故没有被纳入 NCCN 指南。而伊立替康的研究显示其可明显提高 pCR 率,且不良反应早期可控,是潜在的明星增敏化疗药物。

3. 全新辅助化疗:对于全新辅助化疗,相关探索仍在进行中,如美国 PROSPECT 研究和我国 FOWARC 研究。PROSPECT 研究纳入的患者肿瘤分期相对较早,其结果需谨慎解读。FOWARC 研究中,虽然单纯化疗获得了与标准放化疗相似的 3 年局部复发率和 3 年无病生存率,但是 pCR 率偏低。因此,对于提高 cCR 率,单纯新辅助化疗没有优势,我们仍然认为放疗是新辅助治疗的核心和基础。

因此,在新辅助治疗中,放化疗联合诱导和巩固化疗,采取 TNT 模式,增强放疗同期化疗均有望获得更高的 cCR 率,增加 W&W 策略的获益人群。但其实施的规范需要进一步明确,其生存获益情况也需要后续验证。

三、放化疗联合免疫治疗

近年来,放疗联合免疫检查点抑制剂治疗的研究也日渐增多。荷兰 NICHE 研究是免疫治疗用于早期结直肠癌新辅助治疗的首个研究。研究者纳入了 I~III 期结肠癌患者,接受单纯 CTLA4 和 PD-1 单抗免疫治疗后 6 周内进行手术,7 例微卫星高度不稳定患者术后病理残留癌细胞 <10%,其中 4 例为 pCR;但是 7 例微卫星稳定患者几乎没有出现肿瘤退缩。这项研究获得了令人欣喜的结果,随后免疫治疗在局部晚期直肠癌的新辅助治疗的相关研究也陆续展开。2019 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)会议上报道的 VOLTAGE 研究在新辅助放化疗后序贯纳武单抗免疫治疗 5 程,最终发现 39 例微卫星稳定的患者中有 11 例达到

pCR(28%),3 例达到临近 pCR(8%),1 例达到 cCR 进入 W&W;另外纳入的 2 例微卫星高度不稳定,患者均达到 pCR。另有放疗同期加入免疫治疗的临床试验正在进行,结果值得期待。因此,放化疗联合免疫治疗具有提高 cCR 率的前景,更多研究值得进一步展开。

四、延长放疗后间隔期

早在 1999 年,Lyon R90-01 临床试验即发现,新辅助放化疗(39 Gy/13 Fx)结束后 6~8 周进行手术比结束后 2 周即手术的 pCR 率明显增高(26.0%比 10.3%)^[36]。故目前指南中的长程放化疗至手术的间隔期建议为 6~8 周。对于是否延长间隔期,延长多久最佳,目前尚无定论。

2016 年发表的 GRECCAR-6 研究纳入了 265 例局部晚期直肠癌患者,分别于新辅助放化疗后 7 周和 11 周进行手术,结果显示 7 周组和 11 周组的 pCR 率分别为 15.0%和 17.4%,无差异统计学意义;但是 11 周组比 7 周组有更高的并发症发生率(32.8%比 19.2%)和更低的 TME 手术完成率(78.7%比 90.0%)^[37]。该研究认为,延长间隔时间并没有增加 pCR 率,反而增加手术难度和并发症发生率,因此仍推荐放化疗后 6~8 周进行手术。

不过,还是有越来越多的研究表明,新辅助放化疗结束至手术间隔时间越长,肿瘤组织退缩程度越好,术后 pCR 的比例越高。Akgun 等^[38]证实,间隔期 >8 周比间隔期 <8 周的患者拥有显著更高的 pCR 率(18.6%比 10.0%)。Garcia-Aguilar 等^[39]报道,间隔期 11 周比间隔期 6 周的患者 pCR 率进一步提高(25.0%比 18.0%)。Sloothaak 等^[40]进行了更大样本量的研究,纳入了 1 593 例新辅助放化疗患者,分别分配到间隔期 <13 周、13~14 周、15~16 周和 >16 周的组别中,结果证实,术后 pCR 率随着间隔时间的增长而增加(10.3%、13.1%、18.0%和 11.8%),但是 >16 周手术的患者并没有获得最高的 pCR 率。美国和荷兰数据库提出,放化疗后 12 周进行手术的 pCR 率最佳。

基于上述结果,各大肿瘤中心均推荐肿瘤评估在新辅助放化疗结束后 8~12 周进行。对于保肛意愿强烈、进行多次巩固化疗的患者,可酌情延长至 16~24 周。同理,对于 W&W 策略,可以延长放疗后疗效评估时间,增加获得 cCR 的概率。

综上所述,对于局部晚期直肠癌,放疗是 W&W 策略的新辅助治疗中不可或缺的核心环节。化疗和免疫治疗是新辅助治疗的重要元素,与放疗相辅相成,互不独立。为了提高肿瘤退缩及 cCR 率,增加 W&W 的适用人群,以放疗为基础的新辅助治疗

方案也正在不断优化,如增强放疗同期化疗、局部腔内加量、联合诱导和巩固化疗、联合免疫治疗、延长放疗后间隔期等。但是,即使目前的研究取得了巨大进步,远处转移仍然是治疗失败的主要原因,如何早期控制远处转移,是研究者需要面对的重要问题。因此,未来仍需要更多的大型临床试验进行探索和验证,期待能为局部晚期直肠癌患者带来更高的生存时间和生活质量。

参 考 文 献

- [1] Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta - analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. *Br J Surg*, 2012, 99(7): 918-928. DOI: 10.1002/bjs.8702.
- [2] 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. DOI: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Appelt AL, Ploen J, Harling H, et al. High - dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 919-927. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00120-5.
- [6] Sanchez Loria F, 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.
- [7] 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.
- [8] Ayloor Seshadri R, Kondaveeti SS, Jayanand SB, et al. Complete clinical response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancers: can surgery be avoided? [J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60(123): 410-414. DOI: 10.5754/hge12354.
- [9] Li J, Liu H, Yin J, et al. Wait-and-see or radical surgery for rectal cancer patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a cohort study [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(39): 42354-42361. DOI: 10.18632/oncotarget.6093.
- [10] Lai CL, Lai MJ, Wu CC, Jao SW, Hsiao CW. Rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy, surgery, or "watch and wait" [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2016, 31(2): 413-419. DOI: 10.1007/s00384-015-2460-y.
- [11] 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.
- [12] Lee SY, Kim CH, Kim YJ, et al. Oncologic outcomes according to the treatment strategy in radiologic complete responders after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer [J]. *Oncology*, 2015, 89(6): 311-318. DOI: 10.1159/000439279.
- [13] Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(9): 835-844. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70172-8.
- [14] 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.
- [15] Smith RK, Fry RD, Mahmoud NN, et al. Surveillance after neoadjuvant therapy in advanced rectal cancer with complete clinical response can have comparable outcomes to total mesorectal excision [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2015, 30(6): 769-774. DOI: 10.1007/s 00384-015-2165-2.
- [16] Araujo RO, Valadao 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.
- [17] 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.
- [18] Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(31): 5124-5130. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.0467.
- [19] Bosset JF, Calais G, Daban A, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group [J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(2): 219-224. DOI: 10.1016/j.ejca.2003.09.032.
- [20] Gerard JP, 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (10) :1638-1644. DOI:10.1200/JCO.2009.25.8376.
- [24] 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.
- [25] Rodel C, Graeven U, Fietkau R, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil - based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study) : final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8) :979-989. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00159-X.
- [26] 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.
- [27] Myint AS, Mukhopadhyay T, Ramani VS, et al. Can increasing the dose of radiation by HDR brachytherapy boost following pre operative chemoradiotherapy for advanced rectal cancer improve surgical outcomes?[J]. *Colorectal Dis*, 2010, 12 Suppl 2:S30-S36. DOI:10.1111/j.1463-1318.2010.02322.x.
- [28] 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. DOI: 10.1002/1097-0142(19900701)66:1<49>:aid-cnrc2820660111>3.0.co;2-1.
- [29] 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.
- [30] Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3) : 336-346. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30086-4.
- [31] Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Long - course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5×5 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.
- [32] Cisel B, Pietrzak L, Michalski W, et al. Long - course preoperative chemoradiation versus 5×5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long - term results of the randomized Polish II study [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8) :1298-1303. DOI:10.1093/annonc/mdz186.
- [33] 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.
- [34] Fernandez -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.
- [35] Cercek A, Roxburgh CSD, 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.
- [36] 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.
- [37] 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: ac multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6) [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(31):3773-3780. DOI:10.1200/JCO.2016.67.6049.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Sloothaak DA, Geijsen DE, van Leersum NJ, et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer [J]. *Br J Surg*, 2013, 100(7) :933-939. DOI: 10.1002/bjs.9112.

(收稿日期:2020-02-11)

(本文编辑:卜建红)

本文引用格式

王雅琪,章真. 放射治疗在直肠癌新辅助治疗后等待观察策略中的作用[J].中华胃肠外科杂志,2020,23(3):252-257. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200224-00080.