

全程新辅助治疗对比新辅助放化疗治疗 局部晚期直肠癌的疗效及安全性的 Meta 分析

张一擎¹ 孙开国¹ 陆佳莹¹ 马继¹ 姚楠¹ 覃朝晖² 姚元虎^{1,3}

¹徐州医科大学附属医院 肿瘤放射治疗科, 徐州 221002; ²徐州医科大学管理学院,

徐州 221004; ³徐州医科大学医学影像学院, 徐州 221004

通信作者: 姚元虎, Email: yyhxz@xzhmu.edu.cn

【摘要】 目的 系统性评价全程新辅助治疗(TNT)在局部晚期直肠癌中的疗效和安全性。
方法 计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、万方数据库、维普数据库和中国知网等数据库, 查阅自建库至2021年5月公开发表的TNT联合全直肠系膜切除术(TME)对比标准治疗方案即新辅助放化疗(nCRT)联合TME治疗局部晚期直肠癌的临床随机对照研究文献, 对两组总生存期、无病生存期、R₀根治性切除率、病理完全缓解率、T分期降期率、≥3级不良反应(包括中性粒细胞下降、恶心呕吐、腹泻、放射性皮炎和神经系统不良反应等)发生率和术后30 d内并发症发生率等数据, 应用Review Manager 5.3软件进行统计分析。
结果 最终纳入9项研究, 共计2 430例患者。Meta分析结果显示, TNT组的总生存期(HR=0.80, 95%CI: 0.65~0.97, P=0.03)和病理完全缓解率(RR=1.73, 95%CI: 1.44~2.08, P<0.01)均优于nCRT组, 差异有统计学意义(均P<0.05); 两组无病生存期(HR=0.86, 95%CI: 0.71~1.05, P=0.14)、R₀根治性切除率(RR=1.02, 95%CI: 0.99~1.06, P=0.17)和T分期降期率(RR=1.04, 95%CI: 0.89~1.22, P=0.58)差异无统计学意义(均P>0.05)。在治疗安全性方面, 两组间≥3级不良反应发生率(RR=1.09, 95%CI: 0.70~1.70, P=0.70)和术后30 d内并发症发生率(RR=1.07, 95%CI: 0.97~1.18, P=0.19)差异无统计学意义(均P>0.05)。
结论 在局部晚期直肠癌的治疗中, TNT相比于nCRT可以带来更多的生存获益, 且未明显增加不良反应发生。TNT可能是局部晚期直肠癌患者的一种推荐治疗方案。

【关键词】 直肠肿瘤, 局部晚期; 全程新辅助治疗; 新辅助放化疗; 总生存期; 安全性; Meta分析

Efficacy and safety of total neoadjuvant therapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced rectal cancer: a meta-analysis

Zhang Yiqing¹, Sun Kaiguo¹, Lu Jiaying¹, Ma Ji¹, Yao Nan¹, Qin Zhaohui², Yao Yuanhu^{1,3}

¹Department of Radiation Oncology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China; ²School of Public Health, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; ³School of Medical Imaging, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China

Corresponding author: Yao Yuanhu, Email: yyhxz@xzhmu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of total neoadjuvant therapy (TNT) in the comprehensive treatment of locally advanced rectal cancer. **Methods** Literatures were screened from PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, CBM, Wanfang Data, VIP and

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20210806-00311

收稿日期 2021-08-06 本文编辑 朱雯洁

引用本文: 张一擎, 孙开国, 陆佳莹, 等. 全程新辅助治疗对比新辅助放化疗治疗局部晚期直肠癌的疗效及安全性的Meta分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(6): 531-538. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20210806-00311.



CNKI from the inception date to May 2021 to collect the randomized controlled clinical trials (RCTs) of TNT followed by total mesorectal excision (TME) versus neoadjuvant chemotherapy (nCRT) followed by TME in the treatment of locally advanced rectal cancer. The data of overall survival, disease-free survival, R0 radical resection rate, pathological complete response (pCR) rate, T downstaging rate, the incidence of adverse events \geq grade III, including neutropenia, nausea and vomiting, diarrhea, radiation dermatitis and nervous system toxicity, and the morbidity of complications within postoperative 30 days of the two groups were extracted from the included literatures. Review Manager 5.3 software was utilized for statistical meta-analysis. **Results** Nine RCTs were finally enrolled including 2430 patients. Meta-analysis results showed that compared with nCRT group, patients in TNT group had longer overall survival (HR=0.80, 95%CI: 0.65-0.97, $P=0.03$) and higher pCR rate (RR=1.73, 95%CI: 1.44-2.08, $P<0.01$) with significant differences. Besides, there were no significant differences between two groups in disease-free survival (HR=0.86, 95%CI: 0.71-1.05, $P=0.14$), R0 radical resection rate (RR=1.02, 95%CI: 0.99-1.06, $P=0.17$) and T downstaging rate (RR=1.04, 95%CI: 0.89-1.22, $P=0.58$) between two groups. In terms of treatment safety, the incidence of adverse events \geq grade III (RR=1.09, 95%CI: 0.70-1.70, $P=0.70$) and morbidity of complications within postoperative 30 days (RR=1.07, 95%CI: 0.97-1.18, $P=0.19$) did not significantly differ between two groups. **Conclusions** In the treatment of locally advanced rectal cancer, TNT may bring more survival benefits than nCRT and does not increase the incidence of adverse events and postoperative complications. Therefore, TNT could be used as a recommended treatment for patients with locally advanced rectal cancer.

【Key words】 Rectal neoplasms, locally advanced; Total neoadjuvant therapy; Neoadjuvant chemoradiotherapy; Overall survival; Safety; Meta-analysis

我国直肠癌发病率和死亡率均较高,2/3的直肠癌患者为局部晚期,目前临床上针对局部晚期直肠癌的标准治疗方案是新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT)、全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)和术后辅助化疗^[1-3]。相比于术后同步放化疗,标准治疗方案明显降低了局部晚期直肠癌患者的肿瘤局部复发率,但未能显著提高10年总生存率(overall survival, OS)^[4]。为了进一步提高局部晚期直肠癌患者的疗效,多项临床研究将术后辅助化疗提至手术前进行,即全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)^[5]。但目前TNT相关研究结论不一^[6-9]。因此,本研究通过Meta分析对TNT与nCRT治疗局部晚期直肠癌的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)相关文献进行综合评价,分析TNT的疗效及安全性,为其临床应用提供一定参考。

资料与方法

一、文献检索策略

检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、万方数据库、维普数据库和中国知网等数据库。采用关键词检索,英文检索词包括“rectal neoplasms”、“rectal

carcinoma”、“rectal cancer”、“total neoadjuvant therapy”、“neoadjuvant chemoradiotherapy”,中文检索词包括“直肠癌”、“直肠恶性肿瘤”、“全程新辅助治疗”、“新辅助放化疗”。检索时间为对应数据库建库至2021年5月。

二、文献纳入与排除标准

纳入标准:(1)已公开发表的研究;(2)研究对象:局部晚期直肠癌患者;(3)研究类型:TNT联合TME手术(试验组)对比nCRT联合TME手术(对照组)的RCT研究;(4)结局指标:研究文献报告了TNT具体治疗方案、近期疗效、生存资料和不良反应等数据。排除标准:(1)对于同一研究人群样本的重复报道;(2)综述、会议摘要、个案报道、单臂研究及回顾性分析;(3)结局指标数据不完整的文献。

三、文献数据提取

由两位评价者根据文献纳入与排除标准独立完成文献筛选,出现争议时则由第3位评价者进行评定。最终提取纳入文献的基本资料包括作者、发表时间、分组、样本数及治疗策略等。本研究提取的结局指标包括OS、无病生存期(disease-free survival, DFS)、R₀根治性切除率、病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率、T分期降期

率、3级以上不良反应发生率和术后 30 d 内并发症发生率等数据。

四、文献质量评价

采用 Cochrane 偏倚风险评价工具对纳入的 RCT 进行质量评价^[10]。评价项目包括选择偏倚(随机方法和分配隐藏)、实施偏倚(研究者和受试者的盲法)、测量偏倚(研究结局的盲法评价)、随访偏倚(结局数据完整性)、报告偏倚(选择性报告研究结果)和其他偏倚。根据风险评估准则,每个项目可以判定为“低风险”、“高风险”和“风险不清楚”。由 2 位评价者按照以上标准独立进行,若存在分歧则由第 3 位评价者进行评定。

五、统计学方法

使用 Review Manager 5.3 统计软件进行数据处理。OS 与 DFS 的生存资料统计分析方法为倒方差法,使用风险比(hazard ratio, HR)作为效应指标。 R_0 根治性切除率、pCR 率、T 分期降期率、3 级以上不良反应发生率和术后 30 d 内并发症发生率等数据类型皆为二分类变量,使用危险比(risk ratio, RR)作为效应指标。对于各效应指标的置信区间(confidence interval, CI)范围,本研究均采用以 95%CI 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Q 检验和 I^2 检验作为本研究异质性检验方法,若 $P > 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$,认为各研究间统计学异质性较小,采用固定效应模型进行分析;若 $P < 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$,则认为各研究间统计学异质性较大,采用随机效应模型合并效应量进行分析。采用漏斗图分析文献的发表偏倚。

结 果

一、纳入文献的选择与基本特征

最终纳入 9 项研究,10 篇文献(其中一项研究发表了 2 篇文献)^[9,11-19]。具体文献筛选流程见图 1。9 项研究合计 2 430 例患者,其中 TNT 组患者 1 225 例, nCRT 组患者 1 205 例。纳入分析的文献基本特征及治疗策略见表 1。TNT 组化疗方案包括 CAPEOX(卡培他滨+奥沙利铂)、FOLFOX(亚叶酸钙+氟尿嘧啶+奥沙利铂)、mFOLFOX[亚叶酸钙+氟尿嘧啶+奥沙利铂(改良版)]、FOLFIRINOX(亚叶酸钙+氟尿嘧啶+伊立替康+奥沙利铂)、氟尿嘧啶单药和卡培他滨单药等方案,具体药物治疗剂量和治疗方式的采用均遵循药物说明书。

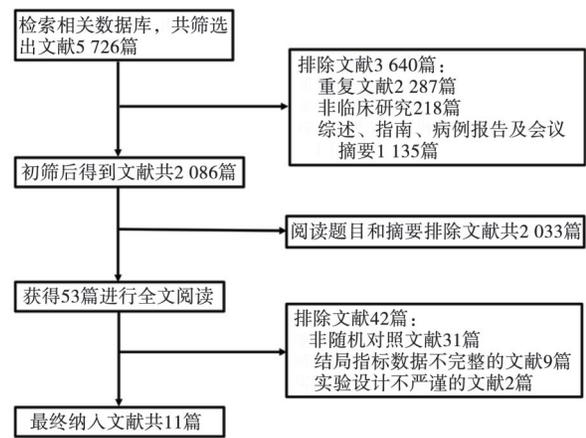


图 1 文献筛选流程图

二、文献质量评价

采用偏倚风险评估对纳入文献进行质量评价,结果显示,7 项研究描述了随机序列的产生方法^[11-15,17,19]; 5 项研究进行了充分的分配隐藏^[11-13,17,19]。由于该临床试验的特殊性,9 项研究中研究者和受试者双盲均无法实现^[11-19], 8 项研究中报道了系统评估者对研究结果盲法评价^[11-14,16-19]。9 项研究中结局数据均完整,6 项研究中报道偏倚属于低风险^[11,13,15-17,19]。

三、Meta 分析结果

1.OS: 有 5 篇文献报道了 OS^[9,13,15,17,19];其异质性检验提示各研究间异质性较小($P=0.74, I^2=0$),因此采用固定效应模型进行分析,结果显示, TNT 组较 nCRT 组的 OS 更高(HR=0.80, 95%CI: 0.65~0.97, $P=0.03$),见图 2A。

2.DFS: 有 3 篇文献报道了 DFS^[9,13,19];其异质性检验提示各研究间异质性较小($P=0.29, I^2=18\%$),因此采用固定效应模型进行分析,结果显示, TNT 组与 nCRT 组的 DFS 相近(HR=0.86, 95%CI: 0.71~1.05, $P=0.14$),见图 2B。

3. R_0 根治性切除率: 9 篇文献均报道了 R_0 根治性切除率^[11-19];其异质性检验提示各研究间异质性较小($P=0.12, I^2=38\%$),因此采用固定效应模型进行分析,结果显示, TNT 组与 nCRT 组的 R_0 根治性切除率相近(RR=1.02, 95%CI: 0.99~1.06, $P=0.17$),见图 3A。

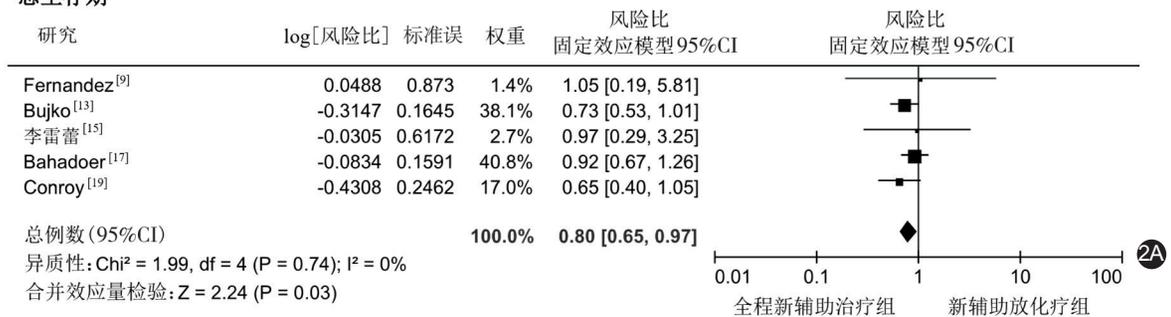
4.pCR 率: 9 篇文献均报道了 pCR 率^[11-19];其异质性检验提示各研究间异质性较小($P=0.12, I^2=37\%$),因此采用固定效应模型进行分析,结果显示, TNT 组较 nCRT 组的 pCR 率更高(RR=1.73, 95%CI: 1.44~2.08, $P < 0.01$),见图 3B。

表1 纳入Meta分析的文献基本特征和治疗策略

作者团队	发表年份	分组	例数	治疗策略
Fernandez-Martes ^[9,11]	2010	TNT	56	CAPEOX×4周期+nCRT+手术
		nCRT	52	nCRT+手术+CAPEOX×4周期
Maréchal ^[12]	2012	TNT	28	mFOLFOX×2周期+nCRT+手术
		nCRT	29	nCRT+手术
Bujko ^[13]	2016	TNT	261	SCRT+FOLFOX×3周期+手术
		nCRT	254	nCRT+手术
Moore ^[14]	2017	TNT	25	nCRT+5-FU×3周期+手术
		nCRT	24	nCRT+手术
李雷蕾 ^[15]	2017	TNT	40	nCRT+FOLFOX×4周期+手术
		nCRT	40	nCRT+手术+FOLFOX×8周期
Kim ^[16]	2018	TNT	53	nCRT+CAPEOX×2周期+手术
		nCRT	55	nCRT+手术
Bahadoer ^[17]	2021	TNT	462	SCRT+CAPEOX×6周期或FOLFOX×9周期+手术
		nCRT	450	nCRT+手术+CAPEOX×8周期或FOLFOX×12周期
Chakrabarti ^[18]	2021	TNT	69	SCRT+CAPEOX×2周期+手术+CAPEOX×6周期
		nCRT	71	nCRT+手术+CAPEOX×6周期
Conroy ^[19]	2021	TNT	231	FOLFIRINOX×6周期+nCRT+手术+mFOLFOX×6周期或CAP×4周期
		nCRT	230	nCRT+手术+mFOLFOX×12周期或CAP×8周期

注:TNT为全程新辅助治疗;nCRT为新辅助化疗;CAPEOX为卡培他滨+奥沙利铂;FOLFOX为亚叶酸钙+氟尿嘧啶+奥沙利铂;mFOLFOX为亚叶酸钙+氟尿嘧啶+奥沙利铂(改良版);SCRT为短程放疗;5-FU为氟尿嘧啶;FOLFIRINOX为亚叶酸钙+氟尿嘧啶+伊立替康+奥沙利铂;CAP为卡培他滨

总生存期



无病生存期

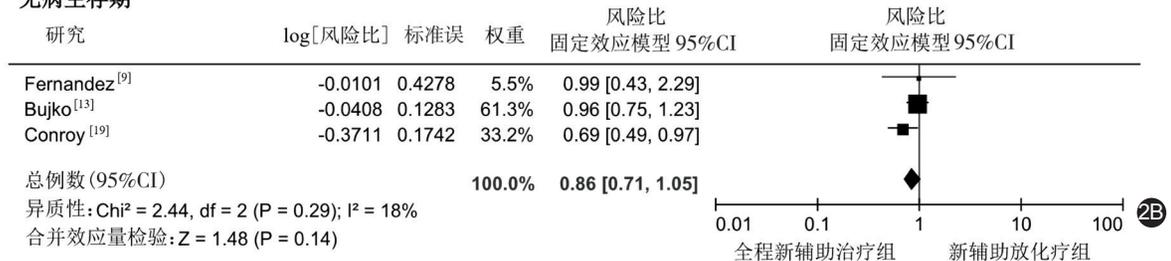


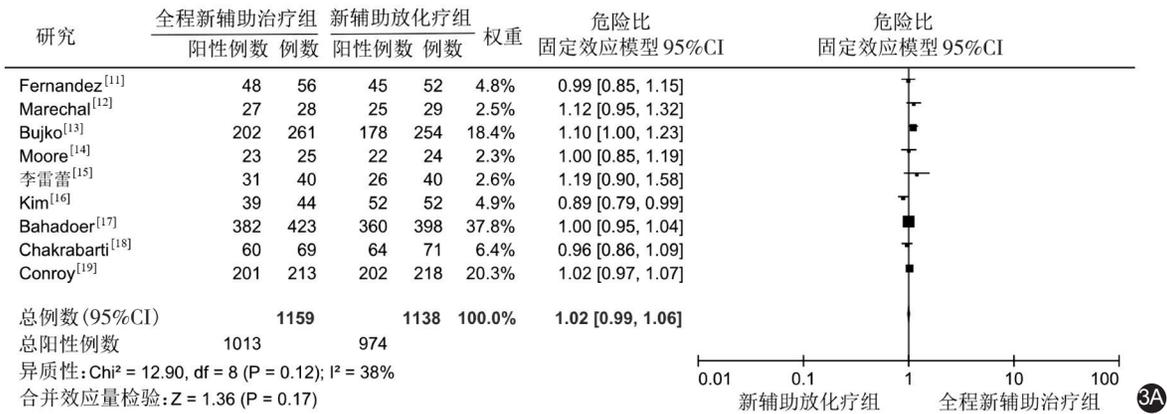
图2 全程新辅助治疗组对比新辅助化疗组治疗局部晚期直肠癌患者生存情况的比较结果 2A. 总生存期;2B. 无病生存期

5.T分期降期率:有5篇文献报道了T分期降期率^[11-12,15-16,18];其异质性检验提示各研究间异质性较小($P=0.11, I^2=48\%$),因此采用固定效应模型进行分析,结果显示,TNT组与nCRT组的T分期降

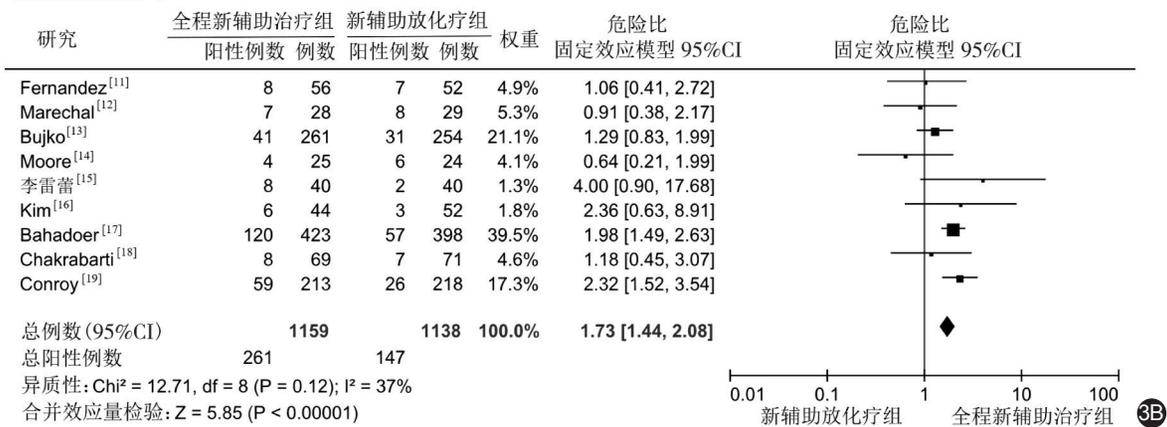
期率相近($RR=1.04, 95\%CI: 0.89\sim 1.22, P=0.58$),见图3C。

6.3级及以上不良反应发生率:有8篇文献报道了治疗相关过程中3级以上不良反应发生率(包括

R₀根治性切除率



病理完全缓解率



T分期降期率

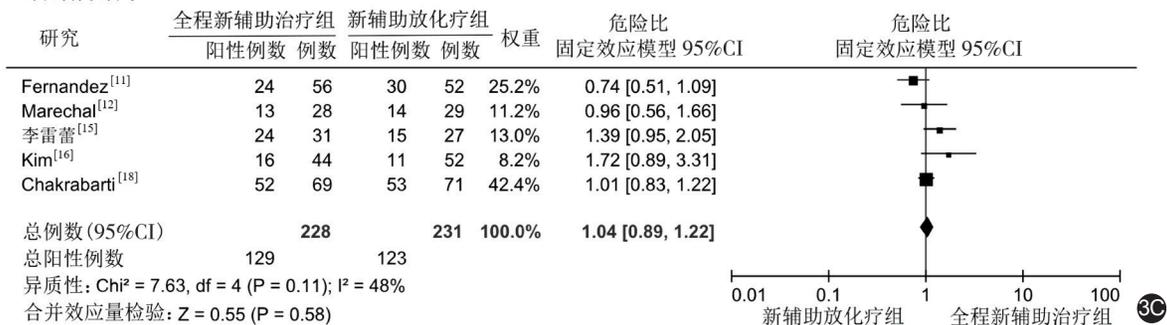


图3 全程新辅助治疗组对比新辅助放化疗组治疗局部晚期直肠癌患者近期疗效的比较结果 3A. R₀根治性切除率;3B. 病理完全缓解率; 3C. T分期降期率

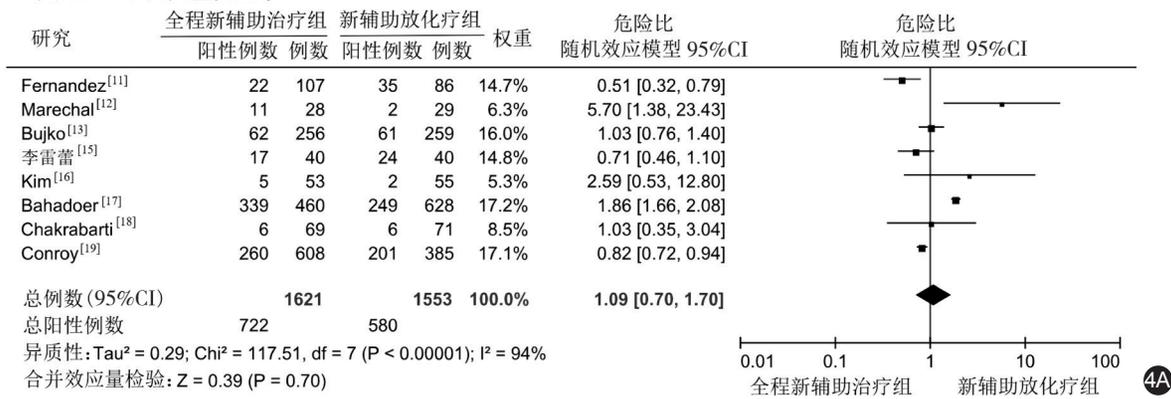
中性粒细胞减少、恶心呕吐、腹泻、放射性皮炎和神经系统不良反应等)^[11-13,15-19];其异质性检验提示,各研究间存在统计学异质性($P < 0.01, I^2 = 94%$),因此采用随机效应模型进行分析,结果显示,TNT组与nCRT组的 ≥ 3 级不良反应发生率相近($RR = 1.09, 95\%CI: 0.70 \sim 1.70, P = 0.70$),见图4A。

7. 术后30 d内并发症发生率:9篇文献均报道了术后30 d内并发症发生率(包括术后30 d内病死

率、吻合口漏和伤口延期愈合等)^[11-19];其异质性检验提示各研究间异质性较小($P = 0.96, I^2 = 0$),因此采用固定效应模型进行分析,结果显示,TNT组与nCRT组的术后30 d内并发症发生率相近($RR = 1.07, 95\%CI: 0.97 \sim 1.18, P = 0.19$),见图4B。

8. 发表偏倚评价:以OS为指标进行了漏斗图绘制,散点大致分布在倒置的漏斗内,可以认为潜在发表偏倚风险较小,见图5。

3级及以上不良反应发生率



术后30 d内并发症发生率

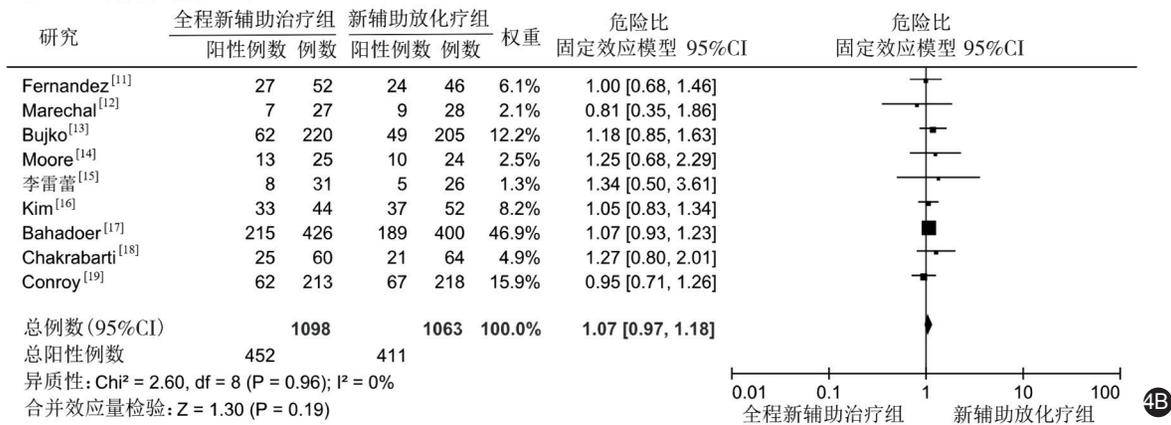


图4 全程新辅助治疗组对比新辅助放化疗组治疗局部晚期直肠癌患者治疗安全性的比较结果 4A.3级及以上不良反应发生率;4B.术后30 d内并发症发生率

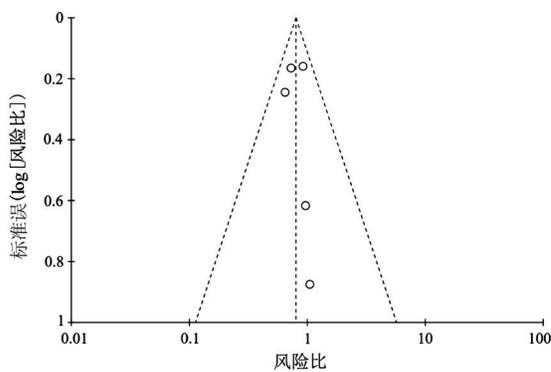


图5 以总生存期为指标的漏斗图分析

讨 论

直肠癌早期病变症状隐匿,确诊时多为局部晚期,肿瘤体积较大,并且由于盆腔结构较为复杂,根治性手术难度较大^[20]。作为局部晚期直肠癌新型治疗策略之一的TNT方案受到了广泛关注。新近发表的RAPIDO研究将912例局部晚期直肠癌患者随机分为TNT组和nCRT组,结果显示,两组间OS无明显差别(HR=0.92, 95%CI: 0.67~1.25, P=0.59),

但研究人员认为,OS可能会随着随访时间的延长表现出在统计学上的改善;同时,TNT组患者具有较好的pCR率(28%比14%, P<0.01)^[17]。Bujko等^[13]将515例局部晚期直肠癌患者随机分为TNT组和nCRT组,结果提示,TNT组具有更高的3年OS率(73%比65%, P=0.046),但两组患者3年DFS率和pCR率差异无统计学意义(53%比52%, P=0.85; 16%比12%, P=0.17)。而GCR-3研究随机纳入了56例接受TNT和52例接受nCRT的中低位局部晚期直肠癌患者,结果提示,两组不仅具有相似的5年OS率和DFS率(75%比78%, P=0.64; 62%比64%, P=0.85), pCR率也相似(14%比13%, P=0.94)^[9,11]。上述临床研究结果并不一致,TNT对局部晚期直肠癌患者的疗效尚存争议。为此,有必要针对相关RCT研究进行Meta分析,进一步探讨TNT治疗局部晚期直肠癌的有效性及安全性。

本研究结果提示,TNT相比于nCRT提高了局部晚期直肠癌患者OS和pCR率,组间DFS、R₀根治性切除率和T分期降期率相近。2021年美国临床肿

瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)大会报道的 STELLAR 研究,随机纳入了 298 例接受 TNT 和 293 例接受 nCRT 的来自中国的局部晚期直肠癌患者,结果表明,TNT 组 3 年 OS 率明显高于 nCRT 组(86.5% 比 75.1%, $P=0.036$),并达到了非劣效 DFS 终点($P<0.01$);虽然两组患者 pCR 率相似(16.6% 比 11.8%, $P=0.134$),但 TNT 组获得 pCR 和临床完全缓解的患者明显多于 nCRT 组(22.5% 比 12.6%, $P<0.01$)^[21]。Conroy 等^[19]开展的 RCT 研究也表明,TNT 可以改善局部晚期直肠癌患者的 DFS 和 pCR 率(HR=0.69, 95%CI: 0.49~0.97, $P=0.034$; 28% 比 12%, $P<0.01$)。此外,RAPIDO 研究终点还表明,TNT 组相比于 nCRT 组,具有较低疾病相关治疗失败率(23.7% 比 30.4%, $P=0.019$)和远处转移率(20.0% 比 26.8%, $P=0.005$)^[17]。基于上述研究结果,表明 TNT 可以通过加强局部晚期直肠癌患者术前治疗强度,从而提高手术疗效,降低肿瘤负荷,带来更多生存获益,但仍需更多高质量的 RCT 进一步验证。

在 TNT 治疗的安全性方面,本研究结果表明,局部晚期直肠癌患者两组间 3 级以上不良反应发生率和术后 30 d 内并发症发生率均无明显差别,其中较为常见的不良反应是中性粒细胞计数下降、腹泻和吻合口漏。一项前瞻性非随机对照研究纳入了 259 例局部晚期直肠癌患者,结果表明,相比于术前同步放化疗模式,TNT 组 3 级以上不良反应发生率和围手术期并发症发生率并未增加($P>0.05$)^[22]。翟志伟等^[23]开展的回顾性临床研究结果也显示,两组术后并发症发生率差异无统计学意义,包括切口感染、吻合口漏和吻合口出血等方面。基于上述研究结果,加入术前全身化疗的 TNT 治疗模式和术前同步放化疗治疗模式安全性相当。

本研究也存在一定局限性,目前纳入的部分研究未进行长期随访,关于远期生存结果的报道较少;并且各项研究中实施手术医师的水平、放化疗方案以及给药剂量等差异可能导致一定程度的临床异质性,从而影响分析结果。当前,国际上有关 TNT 的具体治疗策略尚无明确的规范,化疗药物的种类、剂量及疗程也没有较为统一的标准。本文纳入文献中 TNT 组采用了 CAPEOX、FOLFOX、mFOLFOX、FOLFIRINOX、氟尿嘧啶单药和卡培他滨单药等方案,可提供一定临床参考。如何寻找全身化疗与术前同步放化疗或放疗的最合理顺序、术前同步放化

疗和根治性手术的最佳间隔时间等、以及进一步局限 TNT 潜在获益人群,仍是值得关注的键问题。目前,正在中国开展的三期临床试验 TNT CRT 研究和 NCT02031939 研究,分别拟入组 458 例和 194 例局部晚期直肠癌患者,比较 TNT 与 nCRT 之间的差异,主要研究终点分别为 DFS 和 OS,期待其最终结果的报道^[24]。

综上所述,本研究表明,对于局部晚期直肠癌患者,TNT 相比于 nCRT 提高了 OS 和 pCR 率,两组患者 DFS、R₀根治性切除率和 T 分期降期率相近,且治疗安全性相似。TNT 是针对局部晚期直肠癌患者的一种安全有效的治疗方案,但仍有待更多三期临床研究结果验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 张一擎:酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章和统计分析;孙开国:采集数据、对文章知识性内容做批评性审阅、统计分析;陆佳莹:分析/解释数据、起草文章和统计分析;马继:采集数据、起草文章和统计分析;姚楠:起草文章和统计分析;覃朝晖:分析/解释数据、对文章知识性内容做批评性审阅和指导;姚元虎:分析/解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅和指导

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1):19-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
- [3] Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2017, 28(Suppl 4):iv22-iv40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.
- [4] 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.
- [5] Ludmir EB, Palta M, Willett CG, et al. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: an emerging option[J]. Cancer, 2017, 123(9):1497-1506. DOI:10.1002/encr.30600.
- [6] Cercek A, Roxburgh C, 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.
- [7] Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant

- capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging - defined poor - risk rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(4):668-674. DOI:10.1200/JCO.2005.04.4875.
- [8] Ciseł 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.
- [9] 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.
- [10] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343:d5928. DOI:10.1136/bmj.d5928.
- [11] 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.
- [12] Maréchal R, Vos B, Polus M, et al. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized multicentric phase II study [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(6):1525-1530. DOI:10.1093/annonc/mdr473.
- [13] 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.
- [14] Moore J, Price T, Carruthers S, et al. Prospective randomized trial of neoadjuvant chemotherapy during the 'wait period' following preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: results of the WAIT trial [J]. *Colorectal Dis*, 2017, 19(11):973-979. DOI:10.1111/codi.13724.
- [15] 李雷蕾, 王文玲, 董洪敏, 等. 局部进展期直肠癌术前同步放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. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2017.02.005.
- [16] Kim SY, Joo J, Kim TW, et al. A randomized phase 2 trial of consolidation chemotherapy after preoperative chemoradiation therapy versus chemoradiation therapy alone for locally advanced rectal cancer: KCSG CO 14-03 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 101(4):889-899. DOI:10.1016/j.ijrobp.2018.04.013.
- [17] Bahadoer RR, Dijkstra EA, 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. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30555-6.
- [18] Chakrabarti D, Rajan S, Akhtar N, et al. Short-course radiotherapy with consolidation chemotherapy versus conventionally fractionated long-course chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: randomized clinical trial [J]. *Br J Surg*, 2021, 108(5):511-520. DOI:10.1093/bjs/zgab020.
- [19] Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5):702-715. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00079-6.
- [20] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1):7-33. DOI:10.3322/caac.21654.
- [21] Jin J, Tang Y, Hu C, et al. A multicenter, randomized, phase III trial of short - term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR): the final reports [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 Suppl 15:S3510. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3510.
- [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] 翟志伟, 张坤宁, 王琛, 等. 中低位局部进展期直肠癌新辅助治疗与全程新辅助治疗的近期疗效和安全性比较 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(3):274-280. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20190819-00312.
- [24] Zhang RX, Lu ZH, Wang FL, et al. The safety of four cycles of CAPEOX combined with radiotherapy vs. capecitabine combine with radiotherapy for locally advanced rectal cancer: mid-term analysis of NCT02031939 [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl 15):S14040. DOI:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e14040.