

局部进展期低位直肠癌新辅助放化疗初步临床观察

刘璐¹ 冯林春¹ 刘其腾² 贾宝庆³ 杜晓辉³ 戴广海⁴ 陈静¹ 戴相昆¹ 杨涛¹

¹解放军医学院解放军总医院第五医学中心肿瘤学部放射治疗科, 北京 100853;

²首都医科大学附属北京潞河医院放射治疗科, 北京 101149; ³解放军医学院解放军总医院第一医学中心普通外科, 北京 100853; ⁴解放军医学院解放军总医院第五医学中心肿瘤学部肿瘤内科, 北京 100853

通信作者: 冯林春, Email: 301flc@163.com

【摘要】 目的 探讨局部进展期低位直肠癌新辅助放化疗疗效。**方法** 回顾分析 2014–2018 年间入组的 46 例局部进展期低位直肠癌患者, 肿瘤下缘距肛缘 6 cm 内。术前放疗采用 SIB-IMRT 技术, 直肠肿瘤及阳性淋巴结照射 58.75 Gy 分 25 次 (2.35 Gy/次), 盆腔淋巴引流区照射 50 Gy 分 25 次 (2.0 Gy/次), 同步口服卡培他滨进行化疗。放化疗结束后间隔 6~12 周行直肠癌根治术。**Kaplan-Meier** 法计算总生存 (OS)、无瘤生存 (DFS)、无进展生存 (PFS)、无局部复发生存 (LRFS)、无转移生存 (MFS)。单因素分析用 *log-rank* 法检验, 多因素分析用 *Cox* 回归模型。**结果** 中位随访时间为 47 个月, 局部复发 3 例, 远处转移 6 例, ypCR 率为 26% (12/46), 保肛手术率为 74% (34/46), R₀ 切除率为 100% (44/44), TN 总降期率为 87% (40/46), 术后并发症发生率为 13% (6/46)。3 年 OS、DFS、PFS 分别为 93%、91%、87%。单因素分析显示 ypN 分期是影响 OS、DFS、PFS、LRFS、MFS 的重要因素 (均 $P < 0.05$), 多因素分析显示 ypN 分期与 DFS、PFS、LRFS、MFS 均显著相关 (均 $P < 0.05$)。**结论** 局部进展期低位直肠癌患者行术前 SIB-IMRT 58.75 Gy 分 25 次联合卡培他滨化疗方案安全可行, 提高了 ypCR 率及生活质量, 不良反应可耐受, 长期生存是否获益有待进一步深入研究。

【关键词】 直肠肿瘤/新辅助放化疗; 放射疗法, 同期加量调强; 化学疗法, 卡培他滨

临床试验注册: 中国临床试验注册中心, ChiCTR-ONC-12002387

基金项目: 科技部国家重点研发计划项目 (2016YFC0105700)

DOI: 10.3760/cma.j.cn113030-20191128-00493

Preliminary clinical observation of neoadjuvant chemoradiotherapy for low and locally advanced rectal cancer

Liu Lu¹, Feng Linchun¹, Liu Qiteng², Jia Baoqing³, Du Xiaohui³, Dai Guanghai⁴, Chen Jing¹, Dai Xiangkun¹, Yang Tao¹

¹Department of Radiation Oncology, the Fifth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Medical School of Chinese PLA; Beijing 100853, China; ²Department of Radiation Oncology, Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China; ³Department of General Surgery, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China; ⁴Department of Medical Oncology, the Fifth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Corresponding author: Feng Linchun, Email: 301flc@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy for low and locally advanced rectal cancer. **Methods** Clinical data of 46 patients with low rectal tumors located within 6 cm from the edge of anal admitted to our hospital between February 2014 and December 2018 were retrospectively analyzed. SIB-IMRT technique was adopted for preoperative radiotherapy. Rectal tumors and positive lymph nodes were irradiated with a dose of 58.75 Gy in 25 fractions (2.35 Gy/fraction), and pelvic lymphatic drainage area was given with 50 Gy in 25 fractions (2.0 Gy/fraction). Oral administration of capecitabine was delivered for concurrent chemotherapy. Radical surgery for rectal cancer was performed at 6 to 12 weeks after the end of chemoradiotherapy. The overall survival (OS), disease-free survival (DFS), progression-free survival (PFS), local recurrence-free survival (LRFS) and metastasis-free survival (MFS)

were calculated by using *Kaplan-Meier* method. Univariate analysis was conducted by log-rank test, and multivariate analysis was performed by Cox's regression model. **Results** After a median follow-up of 47 months, local recurrence occurred in 3 patients and distant metastasis in 6 patients. The ypCR rate was 26% (12/46), the sphincter-preservation rate was 74% (34/46), the R₀ resection rate was 100% (44/44), the overall tumor response TN down staging rate was 87% (40/46), and the postoperative complication rate was 13% (6/46). The 3-year OS, DFS, and PFS were 93%, 91% and 87%, respectively. In univariate analysis, ypN staging was an important factor affecting OS, DFS, PFS, LRFS and MFS (all $P < 0.05$). In multivariate analysis, ypN staging was significantly correlated with DFS, PFS, LRFS and MFS (all $P < 0.05$). **Conclusions** Preoperative SIB-IMRT 58.75 Gy in 25 fractions combined with capecitabine chemotherapy is a safe and efficacious treatment for patients with low and locally advanced rectal cancer, which improves the ypCR rate and quality of life, and yields tolerable adverse reactions. Nevertheless, the long-term survival benefits remain to be validated.

【Key words】 Rectal neoplasm/neoadjuvant chemoradiotherapy; Radiotherapy, simultaneous integrated boost intensity-modulated; Chemotherapy, capecitabine

Trial registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR-ONC-12002387

Fund program: National Key Research and Development Program of Ministry of Science and Technology (2016YFC0105700)

DOI: 10.3760/cma.j.cn113030-20191128-00493

直肠癌是最常见恶性肿瘤之一,一项基于 SEER 数据库的研究表明,在 TN 分期可评估的直肠癌患者中, T₃₋₄N₀ 期及 T_xN₊ 期约占 72.20%, 以中低位直肠癌居多^[1]。目前局部进展期中低位直肠癌的标准治疗模式为术前新辅助放化疗联合全直肠系膜切除术 (total mesorectal excision, TME), 与单纯手术治疗相比, 新辅助放化疗取得了较高的 ypCR 率、TN 降期率、保肛手术率及较低的局部复发率^[2-3]。本研究共入组 46 例局部进展期中低位直肠癌患者, 术前采用图像引导同期加量 IMRT (simultaneous integrated boost-IMRT, SIB-IMRT) 联合卡培他滨化疗, 放疗后 6~12 周后行直肠癌根治术。对所有患者进行随访, 观察新辅助放化疗的生存获益、不良反应及生活质量, 现将临床结果报道如下。

资料与方法

1. 入组标准: 2014 年 2 月 1 日至 2018 年 12 月 30 日解放军总医院收治的病理证实为直肠腺癌, 依据肠镜、直肠 MRI 平扫+动态增强影像进行评估入组肿瘤下缘距离肛缘 6 cm 内 (3~6 cm), 无直肠系膜筋膜、肠壁外血管浸润且临床分期大多为 II 或 III 期 (T₃₋₄N₊M₀, 第 7 版 AJCC 分期) 的初治患者, 年龄 18~78 岁, 无严重合并症 (如高血压、冠心病和精神病病史), 无严重过敏史, KPS 评分 ≥ 70 。

2. 一般临床资料: 共入组 46 例患者, 其中男 31 例、女 15 例, 年龄 22~78 岁 (中位数 55.5 岁)。肿瘤下缘距离肛缘 3~6 cm (中位数 5 cm)。cT₁ 期 2 例, cT₂ 期 3 例, T₃ 期患者 33 例, T₄ 期 8 例; cN₀ 期 15 例, cN₁ 期 17 例, cN₂ 期 14 例。低分化腺癌 7 例, 中分化腺癌 22 例, 高分化腺癌 12 例, 黏液腺

癌 4 例, 未分类腺癌 1 例。所有患者均签署临床试验知情同意书。

3. 治疗方法

(1) 放疗: 患者取仰卧位, 膀胱充盈后体模固定, Siemens SOMATOM Definition AS 型 CT 定位机下行增强扫描, 层厚为 5 mm, 根据直肠 MRI 平扫+动态增强影像进行靶区勾画, GTV 为直肠病变及阳性淋巴结, pGTV 为 GTV 前后、左右各外扩 5 mm, 头脚方向外扩 5~10 mm; CTV 为直肠病变高危复发区域及区域淋巴引流区, 包括骶前区、盆侧壁、坐骨肛门窝及盆腔区域淋巴结。物理计划均在 Eclipse 10.0 治疗计划系统上完成, 处方剂量至少覆盖 95% 靶体积, pGTV 58.75 Gy 分 25 次, PTV 50 Gy 分 25 次。膀胱 V_{40Gy} < 45%, 小肠 V_{30Gy} < 40%、V_{15Gy} < 100~120 cm³、V_{45Gy} < 78 cm³、V_{50Gy} < 17 cm³, 骨盆 V_{10Gy} < 95%、V_{20Gy} < 80%、V_{40Gy} < 50%, 股骨头 V_{40Gy} < 5%。放疗设备采用 RapidArc (5 次/周, 共 25 次), 在 CBCT 图像引导下隔日扫描。

(2) 化疗: 患者均接受同步放化疗, 口服卡培他滨 (825 mg/m², 2 次/d, 5 d/周, 共 5 周), 放化疗结束休息 1 周后继续口服 1 周期卡培他滨 (1 250 mg/m², 2 次/d, 连续口服 2 周)。

(3) 手术及辅助化疗: 所有患者依据肠镜、放疗前直肠 MRI 平扫+动态增强影像判断肿瘤位置及周围肠壁浸润、淋巴结转移情况, 按照 TME 原则于放疗后 6~12 周行根治性手术。术式包括直肠低位前切除术 (Dixon 术)、腹会阴联合直肠癌根治术 (Miles 术)、经腹直肠癌切除、近端造口、远端封闭术 (Hartman 术)。术后根据手术情况及病理结果经肿瘤内科会诊决定是否化疗及方案。

4. 观察指标:以 ypCR 率、局控率为主要终点,次要终点包括保肛手术率、肿瘤降期率及术后并发症。ypCR 定义为病理标本显微镜下无肿瘤细胞 (ypT₀N₀M₀ 期)。降期定义为临床和病理分期之间原发肿瘤 (T 降期) 和局部淋巴结 (N 降期) 的任何阶段的缩小。对放化疗后肿瘤反应进行肿瘤消退分级 (tumor regression grade, TRG)。放化疗不良反应的分级按不良事件评价标准 4.0 版。

5. 随访方法:患者放化疗期间每周行血常规、肝肾功能检查。术后 2 年内每 3 个月复查 1 次,术后 3~5 年每半年复查 1 次,随访方式以门诊为主、电话为辅,随访内容包括盆腔增强 MRI、腹部肝胆胰脾、腹膜后超声、胸部 CT、全身骨扫描,其中检验项目包括血常规、肝肾功能、肿瘤标记物。

6. 统计方法:SPSS 25.0 软件行 Kaplan-Meier 法计算总生存 (overall survival, OS)、无瘤生存 (disease-free survival, DFS)、无进展生存 (progression-free survival, PFS)、无局部复发生存 (local recurrence-free survival, LRFS)、无转移生存 (metastasis-free survival, MFS)。临床预后因素包括年龄、性别、ypT 分期、ypN 分期、ypCR、T 降期、N 降期、TRG,单因素分析用 log-rank 法检验,多因素分析用 Cox 回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 手术情况及病理反应:46 例患者均在术前评估后行手术治疗,放疗结束至手术中位时间 2 个月 (1~3 个月)。12 例 (26%) 接受 Miles 术,33 例 (72%) 接受 Dixon 术,1 例 (2%) 接受 Hartmann 术。保肛手术率为 74% (34/46), R₀ 切除率为 100% (44/44), 术后并发症发生率为 13% (6/46), 其中放射性直肠炎 2 例, 直肠膀胱瘘、直肠阴道瘘、肠瘘、尿道损伤各 1 例。无围术期死亡。ypCR 率即 TRG₄ 为 26% (12/46), TN 总降期率为 87% (40/46), 其中 T 降期率为 63% (29/46)、N 降期率为 59% (27/46), 余见表 1。

2. 生存及复发转移情况:末次随访日期为 2019 年 10 月 30 日,随访时间为 10~67 个月,中位随访时间为 47 个月。全组死亡 3 例,其中 1 例死于局部复发,2 例分别死于多发骨转移、肝转移。局部复发 3 例,复发时间主要发生在治疗完成后 2 年内。远处转移 6 例,其中单纯肺转移、肝转移各 1 例,另外 4 例为多发转移。1、3 年 OS 分别为 99%、93%,1、3 年 DFS 分别为 96%、91%,1、3 年 PFS 分别为

表 1 46 例局部进展期低位直肠癌新辅助放化疗结果分析

项目	例数 (%)	项目	例数 (%)
ypT 分期		病理完全缓解	
T ₀ 期	13 (28)	达到	12 (26)
T ₁ 期	2 (4)	未达到	34 (74)
T ₂ 期	13 (28)	肿瘤消退分级	
T ₃ 期	13 (28)	0 级	10 (22)
T ₄ 期	5 (11)	1 级	13 (28)
ypN 分期		2 级	6 (13)
N ₀ 期	36 (78)	3 级	5 (11)
N ₁ 期	8 (17)	4 级	12 (26)
N ₂ 期	2 (4)		

94%、87%,3 年 LRFS、MFS 分别为 91%、84%。

3. 急性不良反应:46 例患者均顺利完成新辅助放化疗及根治性手术,同步放化疗期间大部分为 1、2 级急性不良反应。1、2、≥3 级不良反应发生率分别为 76% (35/46)、43% (20/46)、13% (6/46),余见表 2。

表 2 46 例局部进展期低位直肠癌新辅助放化疗急性不良反应 [例 (%)]

项目	1 级	2 级	3 级	4 级	合计
腹泻	9 (20)	11 (24)	1 (2)	0 (0)	21 (46)
腹痛	4 (9)	3 (7)	0 (0)	0 (0)	7 (15)
乏力	9 (20)	1 (2)	2 (4)	0 (0)	12 (26)
恶心	4 (9)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	5 (11)
白细胞降低	6 (13)	6 (13)	1 (2)	0 (0)	13 (28)
血小板降低	6 (13)	3 (7)	0 (0)	0 (0)	9 (20)
血红蛋白降低	5 (11)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	6 (13)
尿频/尿急	19 (41)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	19 (41)
放射性皮炎	15 (33)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	18 (39)
手足综合征	6 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (13)

4. 预后因素分析:单因素分析结果显示 ypN 分期是影响 OS、DFS、LRFS、MFS、PFS 因素 (P 值分别为 0.048、0.006、0.006、 < 0.001 、 < 0.001)。多因素分析结果显示 ypN 分期可能与更好的 DFS ($HR = 6.852$, 95%CI 为 1.132~41.157, $P = 0.036$)、PFS ($HR = 9.500$, 95%CI 为 2.238~40.319, $P = 0.002$)、LRFS ($HR = 6.852$, 95%CI 为 1.132~41.157, $P = 0.036$)、MFS ($HR = 9.984$, 95%CI 为 1.962~50.433, $P = 0.006$) 相关,但 OS 未见明显相关。

讨 论

结直肠癌发病率位居中国癌症第 5 位,随着生活水平的提高、生活方式的改变其发病率呈逐年上升趋势^[4]。局部中晚期直肠癌的标准治疗模式为新辅助放化疗 (neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT) 6~8 周后联合 TME 术, nCRT 后的临床结局

很大程度上取决于肿瘤的退缩程度,其中达到 ypCR 的患者通常具有较好的 OS、DFS^[5-7]。中国一项 II 期临床试验共入组 43 例 II - III 期直肠腺癌患者, TRG₃-TRG₄ 组、TRG₁-TRG₂ 组 1 年 OS 分别为 83.9%、40.7% ($P = 0.007$), 1 年 DFS 分别为 81.6%、16.8% ($P < 0.001$)^[6]。Maas 等^[7] Meta 分析显示 ypCR 组、未达 ypCR 组 5 年 DFS 分别为 83.3%、65.6% ($P < 0.05$), ypCR 可作为独立预后因素。

近年来研究表明,在一定范围内放疗剂量的提高可增加肿瘤的 ypCR 率, Appelt 等^[8]关于 ypCR 率的数学预测模型表明,放疗剂量达 92 Gy 后半数患者可达 ypCR,且 ypCR 率在放疗剂量达 60 Gy 后呈指数增长。Li 等^[9]对 63 例可手术切除局部中晚期直肠癌患者术前 SIB-IMRT,盆腔照射剂量为 41.8 Gy 分 22 次(1.9 Gy/次),肿瘤局部病灶及阳性淋巴结同期补量至 50.6 Gy 分 22 次(2.3 Gy/次),同时口服卡培他滨进行化疗,在可进行病理评估的 58 例患者中 ypCR 率高达 31%,急性 3、4 级不良反应发生率为 14.3%,围术期并发症为 6.9%,2 年局部复发率、PFS、OS 分别为 5.7%、90.5%、96.0%。Hernando-Requejo 等^[10]对 74 例局部晚期直肠癌患者采用 SIB-IMRT 及卡培他滨进行 nCRT,放化疗结束约 6~8 周后行手术,盆腔淋巴引流区照射 46 Gy 分 23 次(2.0 Gy/次),直肠病变及阳性淋巴结同期补量至 57.5 Gy 分 23 次(2.5 Gy/次),ypCR 率可达 30.6%,TN 总降期率为 76.38%,3 年 OS、DFS 分别为 95.4%、85.9%,急性不良反应为 17.6%。Picardi 等^[11]也得出类似结果。本研究 ypCR 率达 26%,TN 总降期率为 87%,nCRT 期间大部分为 1、2 级不良反应,不良反应可耐受,结果和近年来国内外研究报道一致。

手术是直肠癌的主要治疗手段,肿瘤的解剖部位及特点直接影响其手术策略,目前低位直肠癌主要采用标准 TME 术, Miles 术居多^[12]。Park 等^[13]报道术前放疗可提高肿瘤退缩程度及保肛手术率。这可能与盆腔未行手术,肿瘤细胞氧合较好,对放疗的敏感性增高有关^[14]。术前 nCRT 可提高肿瘤退缩程度,环周切缘阳性率明显下降,从而影响手术技术类型,低位直肠癌患者获益较多^[15]。nCRT 后低位直肠癌的保肛率可由 45% 左右提高到约 70%^[16-17]。本研究依据肠镜、放疗前直肠 MRI 平扫+动态增强影像评估行保肛手术的可能性,无直肠系膜筋膜、肠壁外血管浸润,T₄ 期经 nCRT 后肿瘤降

期至 T₃ 期及以下,肛门括约肌无明确受侵,肿瘤下缘距肛缘 ≥ 4 cm (4~6 cm),则考虑实施保留肛门的直肠低位前切除及横结肠保护性造瘘,要求远端黏膜切缘 > 1 cm、系膜切缘 > 5 cm、环周切缘 > 2 mm。术后根据病理结果评估肿瘤的切缘状态及淋巴结清扫范围,本研究均在 R₀ 切除及淋巴结彻底清扫的前提下行保肛手术,R₀ 切除率为 100%,保肛手术率为 74%。此外由于目前术前检查敏感性预测存在一定不足,术前放疗可能存在过度治疗,随着直肠内超声、直肠 MRI 功能成像等影像技术的发展,越来越精准的术前分期可能弥补此项缺陷。

术前化疗可以直接杀灭肿瘤及微小转移灶,减少围术期肿瘤继续生长及扩散,近年来许多 II 期试验比较了直肠癌输注氟尿嘧啶与口服卡培他滨的疗效,结果显示两者疗效相近,且不良反应可耐受^[18-19]。由于卡培他滨可口服给药,不需要静脉穿刺,因此患者依从性较好。本研究采用单药卡培他滨术前化疗(单次剂量为 825 mg/m², 2 次/d, 5 d/周,共 5 周),放化疗结束后休息 1 周,继续口服 1 个周期卡培他滨(1 250 mg/m², 2 次/d,连续口服 14 d),同时口服维生素 B₆;结果显示 > 3 级急性不良反应发生率为 13%,且不良反应可耐受。目前同步口服卡培他滨或静脉输注氟尿嘧啶已成为局部进展期直肠癌 nCRT 的标准化疗方案,但添加奥沙利铂是否会提高患者生存获益尚未定论^[20-21]。Musio 等^[20]的研究显示术前 nCRT 添加奥沙利铂有益于改善 OS 及局控率,而 Felice 等^[21]的 Meta 分析报道添加奥沙利铂并未改善 OS、DFS,反而增加了不良反应。另外 S-1 作为一种氟尿嘧啶衍生物,可长时间维持较高的血药浓度,因此近几年广泛应用于临床^[22-23],Morimoto^[24]报道 S-1 应用于直肠癌 nCRT 与卡培他滨疗效类似,且不良反应温和。

nCRT 结束后与手术时间间隔也可影响患者的生存获益,充足的时间间隔有利于肿瘤降期,可明显提高 ypCR 率、降低局部复发率,有利于患者长期生存。田含含等^[25]将局部中晚期直肠癌患者按不同时间间隔分为 ≤ 7 周(A 组)组和 > 7 周(B 组)组,A 组:B 组 ypCR 率为 8.2% : 13.6% ($P = 0.027$),局部复发率为 20.4% : 4.5% ($P = 0.023$),3 年 DFS 为 28.6% : 52.3% ($P = 0.013$)。Van Eeghen 等^[26]也得出类似结论。

本研究为单臂、单中心非对照 II 期临床试验,入组样本量较小,还需要大样本、多中心、随机对照临床研究进一步证实;另外随访时间有限,还需要长期

深入的随访来进一步分析患者生存获益。

综上所述,本研究初步表明局部进展期低位直肠癌患者行术前 SIB-IMRT 58.75 Gy 分 25 次联合卡培他滨化疗方案安全可行,提高了 ypCR 率及生活质量,不良反应可耐受,长期生存是否获益有待进一步深入研究。

利益冲突 本人与其他作者宣称没有任何利益冲突,未接受任何不正当的职务或财务利益

作者贡献声明 刘璐负责论文撰写;冯林春负责总体文章修改;其他人参与了研究工作

参 考 文 献

- [1] Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(2): 256-263. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9194.
- [2] 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 Clin Oncol*, 2014, 12(4): 513-519. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2014.01.009.
- [3] Guckenberger M, Saur G, Wehner D, et al. Comparison of preoperative short-course radiotherapy and long-course radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer [J]. *Strahlenther Onkol*, 2012, 188(7): 551-557. DOI: 10.1007/s00066-012-0131-2.
- [4] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [5] Park YJ, Oh BR, Lim SW, et al. Clinical significance of tumor regression grade in rectal cancer with preoperative chemoradiotherapy [J]. *J Kore Soc ColoProctol*, 2010, 26(4): 279-286. DOI: 10.1109/HICSS.2006.392.
- [6] Zhu J, Gu W, Lian P, et al. A phase II trial of neoadjuvant IM-RT-based chemoradiotherapy followed by one cycle of capecitabine for stage II/III rectal adenocarcinoma [J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8(1): 130-130. DOI: 10.1186/1748-717X-8-130.
- [7] 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.
- [8] Appelt AL, Ploen J, Vogelius IR, et al. Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(1): 74-80. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.017.
- [9] Li JL, Ji JF, Cai Y, et al. Preoperative concomitant boost intensity-modulated radiotherapy with oral capecitabine in locally advanced mid-low rectal cancer: a phase II trial [J]. *Radiation Oncol*, 2012, 102(1): 4-9. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.07.030.
- [10] Hernando-Requejo O, Mercedes L, Cubillo A, et al. Complete pathological responses in locally advanced rectal cancer after preoperative IMRT and integrated-boost chemoradiation [J]. *Strahlenther Onkol*, 2014, 190(6): 515-520. DOI: 10.1007/s00066-014-0650-0.
- [11] Picardi V, Macchia G, Guido A, et al. Preoperative chemoradiation with VMAT-SIB in rectal cancer: a phase II study [J]. *Clin Colorect Canc*, 2016; S1533002816300780. DOI: 10.1016/j.clcc.2016.06.004.
- [12] 顾晋, 杜长征. 从解剖学角度谈中低位直肠癌术式选择 [J]. *中国实用外科杂志*, 2009(4): 300-302. DOI: CNKI: SUN: ZGWK.0.2009-04-011.
- [13] Park JH, Yoon SM, Yu CS, et al. Randomized Phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer [J]. *Cancer*, 2011, 117(16): 3703-3712. DOI: 10.1002/encr.25943.
- [14] Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. German rectal cancer study group. preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 351(17): 1926-1933. DOI: 10.1056/NEJMoa040694.
- [15] Kim DW, Lim SB, Kim DY, et al. Pre-operative chemo-radiotherapy improves the sphincter preservation rate in patients with rectal cancer located within 3 cm of the anal verge [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32(2): 1-167. DOI: 10.1016/j.ejso.2005.10.002.
- [16] Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy [J]. *Radiation Oncol*, 2004, 72(1): 15-24. DOI: 10.1016/j.radonc.2003.12.006.
- [17] 邱辉忠, 周峻琳. 直肠癌新辅助放疗 [J]. *癌症进展*, 2006, 4(1): 46-49. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1535.2006.01.011.
- [18] Das P, Lin EH, Bhatia S, et al. Preoperative chemoradiotherapy with capecitabine versus protracted infusion 5-fluorouracil for rectal cancer: a matched-pair analysis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(5): 1378-1383. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.07.1374.
- [19] Velenik V, Anderlüh F, Oblak I, et al. Capecitabine as a radiosensitizing agent in neoadjuvant treatment of locally advanced resectable rectal cancer: prospective phase II trial [J]. *Croat Med J*, 2006, 47(5): 693-700. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.07.546.
- [20] Musio D, Felice FD, Bulzonetti N, et al. Neoadjuvant-intensified treatment for rectal cancer: time to change? [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(20): 3052-3061. DOI: 10.3748/wjg.v19.i20.3052.
- [21] Felice FD, Benevento I, Magnante AL, et al. Clinical benefit of adding oxaliplatin to standard neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a meta-analysis: oxaliplatin in neoadjuvant treatment for rectal cancer [J]. *Bmc Cancer*, 2017, 17(1): 1-6. DOI: 10.1186/s12885-017-3323-4.
- [22] Nakata E, Fukushima M, Takai Y, et al. S-1, an oral fluoropyrimidine, enhances radiation response of DLD-1/FU human colon cancer xenografts resistant to 5-FU [J]. *Oncol Rep*, 2006, 16(3): 465-471. DOI: 10.3892/or.16.3.465.
- [23] Yokoyama H, Koyama M, Muroya T, et al. Ten cases of locally advanced rectal cancer that were treated with preoperative chemotherapy with S-1 plus oxaliplatin [J]. *Gan Kagaku Ryoho Canc Chemother*, 2013, 40(12): 1971-1973. DOI: 10.1002/anie.200601737.
- [24] Morimoto SS. Preoperative radiotherapy combined with S-1 for advanced lower rectal cancer: phase I trial [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(117): 1428-1432. DOI: 10.5754/hge11699.
- [25] 田含含, 王海峰, 张瑾熔, 等. 术前放疗与手术时间间隔对 IIIA、IIIB 期直肠癌的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2014(26): 3918-3924. DOI: 10.11569/wcjd.v22.i26.3918.
- [26] Van Eeghen EE, Den Boer F, Bakker SD, et al. Outcome of rectal cancer after radiotherapy with a long or short waiting period before surgery, a descriptive clinical study [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2016, 7(3): 321-325. DOI: 10.21037/jgo.2015.10.08.

(收稿日期: 2019-11-28)