

伊立替康联合 25 Gy 短程强化超分割放疗新辅助治疗低位直肠癌疗效观察

荀微微,马国龙,王振华,刘东博,王毅,任一鹏

中国医学科学院肿瘤医院山西医院,山西省肿瘤医院消化微创外科,肝胆胰肠胃外科,山西 太原 030013

【摘要】 目的 探讨伊立替康+5-氟尿嘧啶(5-Fu)+亚叶酸钙(Lv)联合短程强化超分割放疗新辅助方案治疗低位直肠癌的近远期疗效。**方法** 纳入 2015 年 10 月至 2018 年 10 月 130 例低位直肠癌患者,采用随机数字表法将患者分为新辅助治疗组 61 例和对照组各 65 例。新辅助组接受伊立替康+5-Fu/Lv 联合 25 Gy(5×5)放疗,6 周后评估疗效,依结果选择手术或随访;对照组直接行 TME 手术。两组 II、III 期患者术后均化疗 6 周期并随访 5 年。**结果** 新辅助组患者距肛缘 <5 cm 肿瘤保肛率 71.4%,显著高于对照组的 45.0% ($P<0.05$),两组 R0 除率均为 100%。新辅助组 3 度腹泻发生率更高($P<0.05$),两组吻合口瘘发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。新辅助组 3 年无病生存率(disease-free DFS)和 5 年总生存率(overall survival,OS)优于对照组,但分期亚组分析显示,仅 I 期差异显著,II、III 期无统计学意义。多因素分析表明治疗方式对 OS 无显著影响。**结论** 伊立替康+5-Fu/Lv 联合短程强化超分割放疗新辅助方案安全有效,可提高保肛率,显著改善 II、III 期低位直肠癌患者 5 年 OS。

【关键词】 直肠癌;新辅助放疗;伊立替康;短程强化超分割放疗

【中图分类号】 R735.37

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)04-0048-06

Observation on the efficacy of irinotecan combined with 25 Gy short-course intensive hyperfractionated radiotherapy in the neoadjuvant treatment of low rectal cancer XUN Wei-wei, MA Guo-long, WANG Zhen-hua, LIU Dong-bo, WANG Yi, REN Yi-peng *Department of Digestive and Minimally Invasive Surgery, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Shanxi Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Taiyuan 030013, China*

【Corresponding author】 REN Yi-peng

【Abstract】 Objective To investigate the short- and long-term efficacy of the neoadjuvant regimen of irinotecan + 5-Fu/Lv combined with short course intensive hyperfractionated radiotherapy in the treatment of low rectal cancer. **Methods** A total of 130 patients with low rectal cancer from October 2015 to October 2018 were enrolled. The patients were divided into a neoadjuvant treatment group($n=61$) and a control group($n=65$) by using random number table method. The neoadjuvant group received irinotecan+5-Fu/Lv combined with 25Gy (5×5) radiotherapy. Efficacy was evaluated after 6 weeks of treatment. The patients were treated with surgery or follow-up according to the results. The control group underwent the total mesorectal excision (TME) surgery directly. Patients with stage II and III in both groups received 6 cycles of chemotherapy and were followed up for 5 years. **Results** The anal preservation rate of patients in the neoadjuvant group with tumors <5 cm from the anal verge was 71.4%, which was significantly higher than 45.0% of the control group ($P<0.05$). The R0 removal rate in both groups was 100%. The incidence of grade 3 diarrhea was higher in the neoadjuvant group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of anastomotic leakage between the two groups ($P>0.05$). The 3-year disease-free survival (DFS) rate and 5-year overall survival (OS) rate of the neoadjuvant group were better than those of the control group. However, the subgroup analysis of stages showed that only stage I had a significant difference, while stages II and III had no statistical significance. Multivariate analysis showed that the treatment methods had no significant effect on the overall survival rate. **Conclusions** This neoadjuvant regimen is safe and effective. It can improve the sphincter-preservation rate and significantly enhance the 5-year OS of patients with stage II and III low rectal cancer.

【Key words】 Rectal cancer; Neoadjuvant radiochemotherapy; Irinotecan; Short-course intensified hypofractionated radiotherapy

局部复发和远处转移是低位直肠癌治疗失败的主要原因,而无法保肛又严重影响患者的生活质量,因此低位直肠癌的治疗策略一直是研究的热点。一直以来新辅助放化疗(neoadjuvant

chemoradio-therapy, nCRT)联合全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)已经成为针对局部进展期低位直肠癌的标准治疗模式^[1~3],手术技术的不断进步与革新,如经括约肌间切除术、适形保肛术等也将低位保肛做到了极致^[4]。然而,手术后患者仍面临造口、肛门功能不佳、局部复发以及远处转移等诸多问题,影响患者生命安全及生活质量^[5]。局部进展期直肠癌(locally advanced rectal cancer, LARC)治疗需要经过多学科综合治疗协作组(multi-disciplinary team, MDT)讨论,完善各项基

【基金项目】 山西省卫生健康委科研项目资助(编号:2015050)

【通讯作者简介】 任一鹏,男,副主任医师。山西省抗癌协会消化肿瘤精准诊疗专业委员会委员,山西省抗癌协会大肠癌肝转移专业委员会委员,山西省老年学和老年健康学会消化道肿瘤多学科诊疗专委会委员,山西省抗癌协会肝胆胰肿瘤整合专业委员会委员。主要研究方向:消化道肿瘤综合诊疗及外科微创治疗。

线检查后,根据患者的年龄、肿瘤情况、体能状况、治疗目标及意愿,制定个体化治疗方案^[6]

虽然近年来全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)被提出用于临床^[7~9],与新辅助放化疗相比,TNT可在显著提高pCR率的同时,减少远处转移,延长无病生存期(disease free survival, DFS)甚至总生存期(overall survival, OS)^[10~13]。目前,TNT已成为LARC的重要治疗手段,被各类指南及共识一致推荐,而与此同时,在实际临床工作中,又有诸多相关问题仍未解决,如适用人群、首选的放疗和化疗方案及实施顺序、手术时机和辅助治疗的作用等,且关于其在对低位直肠癌的病理完全缓解率(pCR)、保肛率、局部复发率、远期生存等方面的数据仍然较少。本研究探讨了短程强化超分割放疗25 Gy(5×5 Gy)联合伊立替康+5-氟尿嘧啶(5-Fu)+左亚叶酸钙的新辅助放化疗方案对低位直肠癌患者的近远期疗效和其毒副反应。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年10月8日至2018年

表1 两组患者一般资料比较

项目		新辅助治疗组(n=61)	对照组(n=65)	统计量	P
性别	男	36	34	$\chi^2=0.124$	0.725
	女	29	31		
年龄(岁)		48.0±13.25	50.0±12.13	$t=0.263$	0.792
术前分期	T2N0M0	3	3	$\chi^2=0.901$	0.825
	T3N0M0	24	19		
	T3N+M0	19	22		
	T4N+M0	19	21		
肿瘤距肛缘距离	≤5 cm	49	40	$\chi^2=2.886$	0.089
	5~7 cm(包括7 cm)	16	25		

1.2 方法

1.2.1 化疗方案 新辅助组于术前给予伊立替康+5-Fu+左亚叶酸钙化疗方案治疗3周期,具体方案:伊立替康(商品名:开普拓;厂家:Aventis Pharma Dagenham)85 mg/m²,静脉滴注30~90 min, d1、8、22;5-FU(商品名:氟尿嘧啶注射液;厂家:四川汇宇制药,批号:HY150615-01、HY170816-01、HY180901-02)400 mg/m²,静脉推注2~4 min, d1~2、8~9、22~23;左亚叶酸钙(商品名:注射用左亚叶酸钙;厂家:恒瑞医药,批号:HR-ZY150708-02、HR-ZY161208-01、HR-ZY180308-02)100 mg/m²静脉滴注2 h, d1~2、8~9、22~23;5-FU(厂家:四川汇宇制药)1200 mg/m²,48 h持续静脉泵入, d1~2、8~9、22~23。

10月8日我院130例可切除直肠癌患者,纳入标准:①术前肠镜定位肿物下缘距肛缘7 cm以内,活检病理证实为直肠腺癌;②X射线、CT或MRI检查提示肿瘤浸润深度为T2~T4、N_x,未发现远处转移;③肿物可以手术切除;④卡氏评分(KPs)≥80分,血常规、肝肾功能正常;⑤所有患者均为首次治疗。排除标准:①同时确诊其他恶性肿瘤;②未在研究者中心规律随访≥5年;③错配修复蛋白缺失或微卫星不稳定;④新辅助治疗后复查项目不全;⑤行经肛局部切除术。随机数字表法将其分为两组,新辅助治疗组65例:男36例,女29例,年龄(48.0±5.6)岁。肿瘤下缘平均距肛缘3.73 cm;对照组65例:男34例,女31例,年龄(51.0±4.3)岁,肿瘤下缘平均距肛缘4.2 cm。新辅助治疗组共纳入65例,有4例未完成标准治疗,完成治疗患者61例,其中男33例,女28例;对照组纳入65例:男34例,女31例。两组各项临床特征比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究经医院伦理委员会批准(2015050),所有患者均签署知情同意书。

1.2.2 放疗方案 新辅助组接受化疗同步采用放疗。d15~19采用美国Varian2100C/D直线加速器6 MV-X线进行超分割强化放疗,方案:模拟机定位设野,上界为L4、5~S1,下界平坐骨结节,两侧为真骨盆外1 cm;面积约14~15×16~18 cm。前后对穿射野和等中心剂量照射。剂量5 Gy/天,分两次:每次2.5 Gy、间隔6小时,前后野交替,共5天,总照射剂量为25 Gy;③放疗结束后休息6周,行直肠指检、结肠镜、腹腔超声、直肠腔内B超、盆腔MRI、胸部平片,对患者治疗效果和身体一般情况进行全面评估。

1.2.3 手术治疗 新辅助治疗组患者有肿物残留者行TME,临床完全缓解(cCR)病例根据患者意愿行TME、经肛切除(LE)、补充放化疗。对照组诊断

明确后行 TME 手术。手术均为同一主任医师进行。

1.2.4 术后辅助化疗 根据两组术后病理结果,TNM 分期为Ⅱ、Ⅲ期患者手术四周后开始均给予 FOLFIRI 方案化疗 6 个周期。

1.2.5 观察随访 所有患者术后 1 年内每三个月复查腹部超声、肿瘤标志物,2 年后每 6 个月复查,期间每六个月行肠镜检查,长期随访两组患者 3 年 DFS、5 年 OS 以及 5 年复发率,截止日期 2023 年 10 月 31 日。两组患者中位随访时间为 52 个月(12 ~ 75 个月)。

1.3 疗效评价 对新辅助治疗组治疗后各分期患者降期、cCR、pCR 进行判断。毒性反应根据 NCI CTC 3.0 常见毒性分级标准^[14],对所有患者接受放化疗后的毒性进行评估,根据耐受程度分为 4 度;轻微为 1 度;可耐受为 2 度;经治疗后可耐受为 3 度;

不可耐受、停止治疗为 4 度。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件进行数据分析。两组定量资料正态分布采用 *t* 检验,以均数±标准差表示,非正态分布采用非参数秩和检验;定性资料采用方差分析;生存分析采用 Kaplan-Meier 分析及 Log-rank 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组短期疗效比较 新辅助治疗组 12 例达到 cCR,术后确认 pCR 率为 18.0% (11/61),所有患者均行 TME 手术,R0 切除率 100%。对照组距肛缘小于 5 cm 肿瘤保肛率 45.0% (18/40),R0 切除率 100%,两组间保肛率比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 新辅助治疗组疗效评估

项目	术前分期 [n(%)]				构成比(%)
	T2N0M0(<i>n</i> = 3)	T3N0M0(<i>n</i> = 23)	T3N+M0(<i>n</i> = 17)	T4N+M0(<i>n</i> = 18)	
进展	0	3(13.0)	0	0	4.9
稳定	0	5(21.7)	7(41.1)	8(44.4)	32.8
降期	1(33.3)	11(47.8)	6(35.3)	9(50.0)	44.3
cCR	1(33.3)	7(30.4)	4(23.5)	0	19.7
pCR	2(66.7)	4(17.4)	4(23.5)	1(5.6)	18.0

2.2 两组治疗毒副反应比较 主要表现为骨髓抑制、胃肠道反应、乏力等,新辅助治疗组 3 度腹泻发生率较高(*P* < 0.05)。两组均未做预防性造口,新辅助治疗组术后发生吻合口瘘 1 例,对照组术后吻合

口瘘 2 例,差异无统计学意义(*P* > 0.05),两组间其余项目比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05),两组均无死亡病例。见表 3。

表 3 两组毒副反应比较 [n(%)]

组别	副反应程度	上消化道(恶心、呕吐)	下消化道(腹泻)	骨髓抑制(血象偏低)	乏力
新辅助治疗组(<i>n</i> = 61)	1、2 级	51 (83.6)	5 (8.2)	10 (16.4)	11 (18.0)
	3 级	10 (16.4)	8 (13.1) *	2 (3.3)	2 (3.3)
对照组(<i>n</i> = 65)	1、2 级	49 (75.4)	4 (6.2)	11 (16.9)	15 (23.1)
	3 级	13 (20.0)	2 (3.1)	3 (4.6)	2 (3.1)

* 与对照组比较, *P* < 0.05

2.3 两组长期疗效比较 新辅助治疗组中 pCR 无局部复发,无远处转移,无死亡病例;Ⅰ期无复发、远处转移和死亡病例;Ⅱ期无局部复发,1 例 1 年后肝转移死亡;Ⅲ期 1 例 1 年后局部复发,1 例 3 年后出现远处转移死亡。术后辅助治疗组中Ⅱ期 1 例局部复发,1 例 3 年后远处转移,均于 5 年内死亡;Ⅲ期 3 例局部复发,9 例远处转移。

2.4 两组生存分析比较 与对照组相比,新辅助治疗组患者 3 年 DFS 优于对照组 ($\chi^2 = 9.344, P =$

0.002),见图 1; Logrank 检验显示新辅助治疗组与对照组的 5 年 OS 差异有统计学意义($\chi^2 = 6.84, P < 0.05$),见图 2。分期亚组分析呈现以下特征:Ⅰ期患者(含 PCR)中新辅助组(*n* = 29)与对照组(*n* = 3)均未观察到死亡或复发事件;Ⅱ期和Ⅲ期患者中,两种治疗方式的 OS 差异均未达到统计学意义(均 *P* > 0.05)。经 Cox 比例风险模型调整分期因素后,治疗方式对 OS 的影响不再具有统计学意义(*HR* = 0.482,95% CI 0.160 ~ 1.455, *P* = 0.196)。

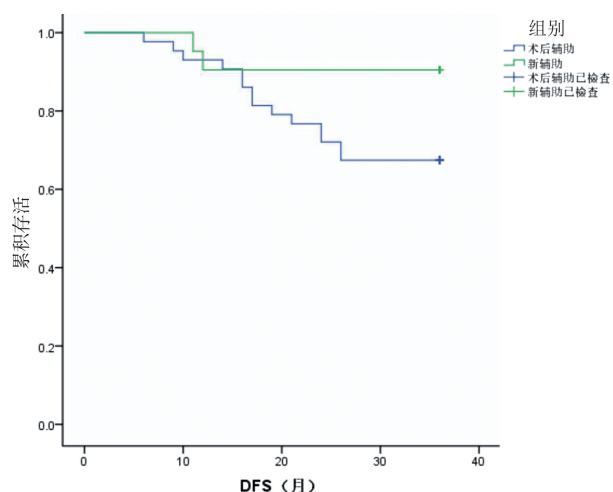


图1 两组3年DFS比较

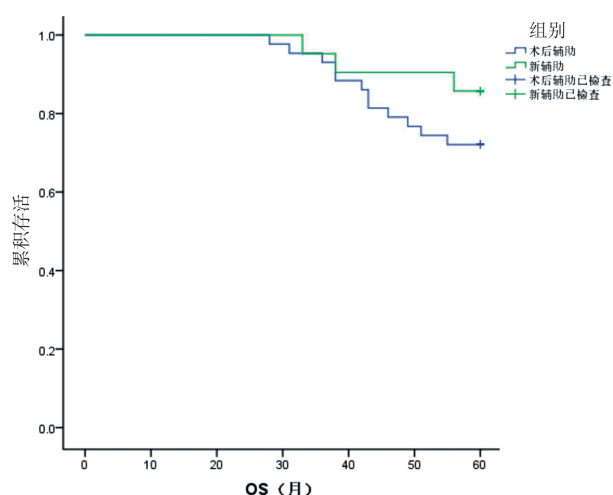


图2 两组5年OS比较

3 讨论

现有研究表明,术前同步放化疗能显著降低肿瘤的临床分期,提高R0切除率,并能提高保肛率,从而保证患者的生活质量,尤其对于局部晚期不可手术切除的直肠癌患者,术前同步放化疗是推荐的治疗手段。目前为了获得更好的围手术期疗效,研究者尝试将辅助化疗提前至术前,包括放疗后行巩固化疗,放疗前行诱导化疗,或者将围手术期放化疗全部在术前完成即TNT^[15,16]。多项三期研究证实,强化放化疗的模式可以将肿瘤完全缓解(complete response, CR)率提高至约30%,有助于实现器官功能保留和降低远处转移率^[17~20]。而来自北大肿瘤医院的一项非随机队列研究也显示,在中国患者中,术前标准放疗通常耐受性较差,中等分割的新辅助放疗效果可提高耐受性而不影响疗效,提示在中国人群中,减少放疗疗程可以增加耐受性^[21]。因此化疗和放疗基础方案的探索仍然是重

点,本研究重点研究了伊立替康+5-Fu/Lv联合短程强化超分割放疗的新辅助方案对低位直肠癌的pCR、局部复发率以及DFS、OS的影响。

以伊立替康为基础的新辅助放化疗很早就引起临床重视^[22],且研究表明强化伊立替康辅助化疗可以增加局部进展期直肠癌新辅助治疗的CR率^[23]。Iles等的I期研究发现,伊立替康在术前新辅助化疗总的最大剂量可达60 mg/m²,在后续的II期研究中,伊立替康60 mg/m²(D1,8,15,22)+5-FU 200 mg/m²(5周)+同步放疗45 Gy的方案用于31例不可切除直肠癌患者。结果显示,19例(79%)达到肿瘤降期,27例手术患者中,22例(87%)切缘阴性,3年DFS和OS分别达到65%和90%^[24]。Bonnetain^[25]等分析两项试验数据后发现伊立替康为基础的新辅助放化疗后局部控制率较好、保肛率提高,这与CAO/ARO/AIO-94试验研究结果类似。而RTOG 0012^[26]进行的伊立替康50 mg/m² d1 5-Fu 225 mg/m² d1~5联合同步放疗45.6 Gy/1.8 Gy治疗进展期直肠癌的研究结果显示,虽然有26%的患者达到pCR,但由于51%的3度以上毒副反应限制了这一方案的进一步研究。本研究采用的伊立替康新辅助治疗剂量为60 mg/m²×3,5-Fu、左亚叶酸钙沿用FOLFIRI^[27]中的方案,于治疗开始后第一、二、四周化疗,第三周短程放疗的三明治放化疗计划,不但pCR率达到了21.4%(9/42),非pCR降期率50%,而且参与治疗的患者无一例因重度毒副反应而退出治疗,只有3度腹泻比例较高,说明较高剂量伊立替康联合短程强化超分割放疗新辅助治疗方案较联合长程放疗是安全高效的。

初期的短程强化超分割放疗后5~7日即行手术治疗^[8],这一间隔期并不能达到降期的目的,且减少了患者对治疗方案的选择性、降低了保肛率^[28]。波兰雅盖隆大学对154例进展期直肠癌患者进行了短程放疗后间隔期分别为7~10日和4~5周的对比研究^[29],结果显示两组降期率为(13% vs. 44.2% $P=0.0001$),pCR率为0 vs. 10%,其5年随访发现虽然两组间局部复发率无显著差异。Bujko等^[30]的荟萃分析评价了短程放化疗方案和手术时间对疗效的影响。其中10项研究采取5×5 Gy放疗后延迟手术方案($n=1343$),6项研究采取5×5 Gy放疗后巩固化疗($n=244$)。荟萃分析显示,短程放疗后短期手术组与延期手术组相比,严重的急性放疗毒性反应较轻(ARR 4.2%),然后术后轻微并发症更多(ARR 13%)。而延期手术组的pCR率

较短期手术组高 10%, 两组间保肛率和 R0 切除完成率无差别。因此, 5×5 Gy 短程放疗联合巩固化疗、放疗后延期手术可能是一种良好的新策略。我们采用 6 周后评价疗效的间隔期, 不但 pCR 率达到 21.4%, 且距肛缘距离小于 5 cm 的肿瘤保肛率达 81.8% (27/33) 与术后辅助治疗组相比显著提高 26.9% (7/26) ($P<0.05$)。说明长间隔期是可行且必要的。

我们中心的前期探索性研究表明, 术前伊立替康化疗联合短程放疗后 LE 切除 T2 低位直肠癌, 术后随访 3、5 年局部复发率分别为 11.7%、14.1%; 术后 3、5 年生存率分别为 94.6%、91.4%。本研究中也证实 LE 患者的 3 年 DFS、5 年 OS、局部复发及远处转移并不劣于 TME 术。而对于观察等待这一策略目前仍存在较大争议^[31], 因为前期未发表的研究表明多数病例 1~2 年会复发, 也可能和病理分期有关, 但建议选择这一策略时应慎重并密切随访。

5-Fu 可增加肿瘤对放疗的敏感性, 但大型多中心临床随机试验 EORTC 22921、FFCD9203 等并未发现 5-FU 为基础的新辅助放化疗在长期生存期方面的获益。RTOG 0012 长期随访结果显示: 伊立替康为基础的术前放化疗较单纯 5-FU 联合放疗, 在 DFS、OS 及复发率上均显示出优势 (3 年 DFS: 85% vs 78%; 5 年 OS: 75% vs 61%; 复发率: 17% vs 16%, $P<0.05$), 提示伊立替康与 5-Fu 联合用药有较好的长期疗效。Engineer 等^[32] 的回顾性研究发现, 行包括伊立替康在内的新辅助化疗以及标准长程放疗患者共 182 例, 其中 131 例化疗 6 周后接受手术。其 3 年 PFS 率为 72%, 5 年 DFS 和 OS 分别为 60% 和 70%。雅盖隆大学^[33] 短程放疗的 5 年随访 OS 为 73%, 本研究中新辅助治疗组的 3 年 DFS 为 86.9%、5 年 OS 达 81%, 与以上研究结果相似, 且 5 年 OS 显著优于对照组, 尤其达到 pCR 的患者 5 年生存率明显延长。

本研究中所有患者均未行侧方淋巴结清扫, 这也是目前低位直肠癌治疗领域关注的热点^[34], 也是本研究需要进一步深入分析的方面。

综上, 本研究结果表明伊立替康联合术前短程放疗+延期手术的方案, 提高了 pCR 率和保肛率, 不但降低了局部复发率, 且显著延长了 5 年 OS, 同时患者耐受良好, 无严重不良反应发生。因此, 对于国内人群, 该方案可能是很有希望的新辅助治疗策略, 进一步疗效需要大型 RCT 研究予以论证。

【参考文献】

- [1] Gérard JP, André T, Bibeau F, et al. Rectal cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO)[J]. Dig Liver Dis, 2017, 49(4): 359-367.
- [2] 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.
- [3] Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): A multicentre, randomised trial[J]. Lancet, 2009, 373(9666): 811-820.
- [4] 张卫, 朱晓明. 极低位直肠癌经括约肌间切除术的分类及其优势与局限性[J]. 中华胃肠外科杂志, 2023, 26(6): 557-561.
- [5] Denost Q, Moreau JB, Vendrely V, et al. Intersphincteric resection for low rectal cancer: the risk is functional rather than oncological. A 25-year experience from Bordeaux[J]. Colorectal Dis, 2020, 22(11): 1603-1613.
- [6] 中华医学会外科学分会结直肠外科学组. 结直肠癌多学科综合治疗协作组诊疗模式中国专家共识(2023 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2024, 44(1): 1-18.
- [7] Hong YS, Kim SY, Lee JS, et al. Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (A-DORE): long-term results of a randomized controlled trial[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(33): 3111-3123.
- [8] Jin J, Tang Y, Hu C, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR)[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(15): 1681-1692.
- [9] Morton D, Seymour M, Magill L, et al. Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: mature results of an international randomized controlled trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(8): 1541-1552.
- [10] 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 randomized, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(1): 29-42.
- [11] 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.
- [12] Conroy T, Etienne P-L, Rio E, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: 7-year results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(suppl 17): LBA3504.
- [13] Dijkstra EA, Nilsson PJ, Hospers GAP, et al. Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared with long-course chemoradiotherapy and sur-

- gery: A 5-year follow-up of the RAPIDO trial[J]. *Ann Surg*, 2023, 278(4): e766-e772.
- [14] National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTC) version 3.0 [S]. Washington: U. S. Government Printing Office, 2003.
- [15] Cercek A, Roxburgh C, Strombom P, et al. Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(6): 180071.
- [16] Zhu J, Liu A, Sun X, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of neoadjuvant chemoradiation with capecitabine and irinotecan guided by UGT1A1 status in patients with locally advanced rectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(36): 4231-4239.
- [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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2207-2218.
- [21] Zhan T, Gu J, Li M, et al. Intermediate-fraction neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer[J]. *Dis Colon Rectum*, 2013, 56(4): 422-432.
- [22] Minsky BD. Combined-modality therapy of rectal cancer with irinotecan-based regimens[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2004, 18(14 Suppl 14): 49-55.
- [23] Klautke G, Kuchenmeister U, Foitzik T, et al. Intensified irinotecan-based neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: four consecutive designed studies to minimize acute toxicity and to optimize efficacy measured by pathologic complete response[J]. *Radiother Oncol*, 2007, 85(3): 379-384.
- [24] Iles S, Gollins S, Susnerwala S, et al. Irinotecan+5-fluorouracil with concomitant pre-operative radiotherapy in locally advanced non-resectable rectal cancer: a phase I/II study[J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(7): 1210-1216.
- [25] Bonnetain F, Bosset JF, Gerard JP, et al. What is the clinical benefit of preoperative chemoradiotherapy with 5FU/leucovorin for T3-4 rectal cancer in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD 9203 trials: Surrogacy in question? [J]. *European Journal of Cancer*, 2012, 48(11): 1781-1790.
- [26] Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation therapy oncology group trial 0012[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(4): 650-655.
- [27] Clavero-Fabri MC, Mitry E, Chidiac J, et al. Results of surgery for liver metastasis (LM) after neoadjuvant chemotherapy (CT) with irinotecan+infusional fluorouracil/leucovorin (Iri-FU/LV) in patients (pts) with colorectal cancer (CRC)[J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, abstr 1365.
- [28] 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.
- [29] Pach R, Kulig J, Richter P, et al. Randomized clinical trial on preoperative radiotherapy 25Gy in rectal cancer—treatment results at 5-year follow-up[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2012, 397(6): 801-807.
- [30] Bujko K, Partycki M, Pietrzak L. Neoadjuvant radiotherapy (5 x 5 Gy): immediate versus delayed surgery[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2014, 203: 171-187.
- [31] 顾晋. 理性看待局部进展期中低位直肠癌新辅助治疗完全缓解后采取“等待观察”策略的得与失 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(6): 513-515.
- [32] Engineer R, Basu T, Chopra S, et al. Factors influencing response to neoadjuvant chemoradiation and outcomes in rectal cancer patients: tertiary Indian cancer hospital experience[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2015, 6(2): 155-164.
- [33] Mohiuddin M, Paulus R, Mitchell E, et al. Neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: 5-year updated results of a randomized phase 2 study of neoadjuvant combined modality chemoradiation for distal rectal cancer[J]. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2013, 86(3): 523-528.
- [34] 中国直肠癌侧方淋巴结转移诊疗专家共识 (2019 版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(10): 913-921.

(收稿日期:2025-04-22;修回日期:2025-05-30)

(本文编辑:侯晓林)