doi:10.11659/jjssx.02E024043

·综 述·

局部进展期直肠癌新辅助治疗的研究进展

胡欲飞[1,2],孙 越[3],付 焱[1],李 恒[1] (1.湖北省十堰市太和医院/湖北医药学院附属医院普外科,湖北 十堰 442000;2.湖北省十堰市郧阳区人民医院胃肠外科,湖北 十堰 442500;3.湖北省十堰市人民医院/湖北医药学院附属人民医院医养中心,湖北 十堰 442000)

[摘 要] 直肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,早期直肠癌患者仅行手术治疗即可达到肿瘤根治的目的,但大多数直肠癌患者就诊时已处于局部进展期阶段。针对这一类人群,单纯通过手术治疗难以获得较好的预后,手术前行干预性放化疗具有重要的临床意义。大量临床研究证明,术前行新辅助治疗可以有效降低肿瘤分期,提高病理完全缓解(pCR)率,极大改善患者的预后。目前,局部进展期直肠癌新辅助治疗的核心手段是放疗、化疗以及新兴的靶向、免疫治疗等,但各种治疗的最佳组合顺序仍存在较大争议,本文就近些年各种新辅助治疗方案进行总结,为直肠癌多学科合作综合治疗提供证据。

[关键词] 直肠癌;局部进展期;新辅助治疗;新辅助放化疗
[中图分类号] R735.3+7 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-02-21

Research progress in neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer

HU Yu-fei[1,2],SUN Yue[3],FU Yan[1],LI Heng[1] (1.Department of General Surgical,Taihe Hospital/Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine,Shiyan Hubei 442000,China;2.Renmin Hospital in Yunyang District of Shiyan,Shiyan Hubei 442500,China;3.Medical Care Center,Shiyan Renmin Hospital/Renmin Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine,Shiyan Hubei 442000,China)

Abstract: Rectal cancer is one of the most common gastrointestinal malignant tumors,and patients with early rectal cancer can achieve radical tumor resection by surgical treatment alone,while most patients with rectal cancer are in the locally advanced stage when admitted to hospital. For this group of people,it is difficult to obtain a good prognosis through surgical treatment alone,and interventional chemoradiotherapy before surgery is of important clinical significance. A large number of clinical studies have proved that preoperative neoadjuvant therapy can effectively reduce tumor stage,increase pathological complete response (pCR) rate,thereby greatly improving the prognosis of patients. At present,the core methods of neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer are radiotherapy and chemotherapy,as well as the emerging targeted therapy and immunotherapy,while the optimal combination order of various treatments remains in dispute. This article summarizes various neoadjuvant therapy regimens in recent years,in order to provide evidence for the multidisciplinary and comprehensive treatment of rectal cancer.

Keywords: rectal cancer;locally advanced stage;neoadjuvant therapy;neoadjuvant chemoradiotherapy

根据2020年全球癌症统计,结直肠癌的发生率及病死率在所有癌症中居第3位和第2位[1]。我国结直肠癌发生率及病死率也位居前列,且呈上升趋势[2]。此外,直肠癌发病年龄趋于青年化,早期直肠癌可通过手术进行有效治疗,但由于早期临床症状表现不典型,绝大多数患者确诊时肿瘤已处于进展期(即Ⅱ/Ⅲ期),这一阶段的直肠癌因未发生远处转移,也被称为局部进展期直肠癌(locally advanced rectal cancer,LARC)[3]。目前国内外普遍接受的LARC的定义为:经影像学或病理学检查发现肿瘤原发病灶侵犯肠壁肌层外的直肠周围组织或邻近器官,或系膜内及真骨盆范围内出现淋巴结转移,但无远处转移的距肛门12 cm以内的直肠癌[4]。对于LARC患者的治疗,传统的治疗模式以全直肠系膜切除术(total mesorectal excision,TME)为主,术后行辅助性放化疗,但其存在局部复发率和永久造口率高、毒副反应大等缺点。而后临床医师尝试将放化疗提前到术前进行,并将此类治疗方式定义为新辅助治疗,且通过大量临床研究证明LARC患者行新辅助治疗效果更好,并发症更少,患者预后明显改善[5]。本文拟阐述现有的新辅助治疗方案的优劣,以期为临床上LARC患者制定更合理的治疗策略提供参考。

[通信作者] 李 恒,E-mail:taiheliheng@163.com

1 新辅助长程放化疗

以美国国家综合癌症网络为首的指南推荐术前长程同步放化疗(long-course concurrent chemoradiotherapy,LCCRT)联合TME作为Ⅱ/Ⅲ期直肠癌的标准

治疗方案[6-7]。LCCRT指术前进行大剂量放疗,具体方案为:总放疗剂量为40.0~50 Gy,分25~28次进行,同时口服氟尿嘧啶单药、卡培他滨单药或卡培他滨联合伊立替康双药方案进行同步化疗;在放疗结束后6~8周再进行TME[8]。对于可切除的LARC患者,该治疗模式可以显著缩小肿瘤体积,并阻断肿瘤侵袭,提高病理完全缓解(pathological complete response,pCR)率和手术R0切除率。在放化疗后,肿瘤组织会出现不同程度的坏死、纤维化,部分肿瘤细胞被杀灭,术中肿瘤细胞脱落、扩散和种植的概率得以降低,从而减少了局部复发。但是,对于放化疗不敏感的肿瘤患者,LCCRT可能会延迟手术切除的时机,导致肿瘤进展[9]。Sun等[10]对比了新辅助放化疗后行TME治疗与单纯行TME治疗LARC患者的效果,结果显示,新辅助放化疗后行TME治疗和单纯行TME治疗患者的5年总生存率(75.42% *vs.* 72.76%)、5年无病生存率(74.25% *vs.* 70.13%)、5年远处转移率(21.10% *vs.* 27.10%)比较均无统计学差异;但对于Ⅲb/Ⅲc期LARC患者,虽然新辅助放化疗后行TME治疗与单纯行TME治疗患者的5年总生存率无显著差异(77.16% *vs.* 65.60%),但新辅助放化疗后行TME治疗患者的5年无病生存率更高(74.79% *vs.* 62.29%),5年局部复发率更低(4.51% *vs.* 6.02%),故新辅助放化疗后行TME治疗的患者在肿瘤预后方面要优于单纯行TME治疗;而对于Ⅱa期LARC患者,新辅助放化疗后行TME治疗与单纯行TME治疗的5年总生存率(77.75% *vs.* 94.74%)差异不显著,但5年无病生存率(75.58% *vs.* 100%)有显著差异,单纯行TME治疗患者的总体预后优于接受新辅助放化疗后行TME治疗的患者。这可能与新辅助放化疗后行TME治疗的短期毒性和长期副作用有关。因此,在特定的情况下,对于部分LARC患者(如对放化疗不敏感、Ⅱa期LARC患者),新辅助放化疗可能不是必需的[11]。

2 新辅助短程放疗

新辅助短程放疗方案最先在北欧地区被提出,具体方案是将总放疗剂量25 Gy分5次进行,连续放疗5 d后间隔1周行TME治疗,欧洲肿瘤内科学会指南将其作为LARC患者治疗的标准模式之一[12]。相关研究证明,短程放疗的放疗毒性在可接受范围内,与LCCRT相比,其并未增加术后并发症发生风险[13]。国内一项研究显示,术前进行短程放疗与LCCRT治疗的患者3年pCR率、术后并发症发生率、保肛率、肿瘤局部复发率及生存率比较均无统计学差异[14]。但长时间大剂量放疗可使瘤体周围小血管及淋巴管闭塞,进而发生血液、淋巴回流不畅,导致周围组织水肿,甚至组织纤维化、坏死,增加了手术难度及术后吻合口瘘等并发症的发生率,影响肿瘤的根治效果及预后[15];而小剂量短程放疗方案可有效降低上述副反应发生率,治疗周期的缩短从一定程度上可以避免术前肿瘤发生远处转移,且治疗费用更少,患者的依从性相对更高[16-20]。尽管短程放疗被普遍认为是直肠癌患者的有效治疗策略,但对于放疗结束后的最佳手术时机尚无共识。有学者提出应适当延长间隔时间,放疗后间隔4~8周行手术治疗可以有效减少术后并发症的发生,但与立即手术相比也增加了放疗的辐射毒性[21-22]。

3 单纯新辅助化疗

放疗严重的副反应和较多的并发症会给患者身心造成极大的伤害。荷兰的一项研究表明,放疗会导致患者排便次数增加,且大便失禁及肛门出血的发生率显著上升[23]。同时放疗可能导致机体更易患其他肿瘤,但此观点还需更多研究支持[24]。此外,放疗会引起性功能障碍,其中男性患者主要表现为勃起障碍和射精障碍,女性患者表现为性欲下降,不适用于有生育需求的患者[25-26]。在这种背景下,一种不含放疗的单纯新辅助化疗方案引起广大研究者的关注。美国一项关于LARC治疗的研究使用FOLFOX6方案联合贝伐珠单抗进行术前新辅助化疗,纳入的32例患者均获得R0切除[27]。虽然该研究纳入样本量较小,结果缺乏说服力,却为临床LARC治疗方案的选择提供了一种新的思路。我国一项多中心、随机、Ⅲ期大型临床试验纳入495例LARC患者,近期结局指标显示,单纯mFOLFOX6(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)化疗的pCR率较氟尿嘧啶联合放疗更低,但肿瘤降期率相同,并具有围术期并发症发生率低、手术间隔时间短、患者依从性更高等优点;远期结果显示,单纯mFOLFOX6化疗、mFOLFOX6联合放疗及氟尿嘧啶联合放疗三种方案治疗患者的3年总生存率(90.70% *vs.* 89.10% *vs.* 91.30%)、无病生存率(73.50% *vs.* 77.20% *vs.* 72.90%)、局部复发率(8.30% *vs.* 7.00% *vs.* 8.00%)比较差异均无统计学意义[28-29]。其他研究显示,单纯新辅助化疗可明显降低直肠癌低位前切除综合征的发生率,提高患者的生活质量,改善直肠癌患者预后[30]。目前LARC患者的新辅助化疗方案主要选择mFOLFOX6,因其化疗期间出现的不良反应较少,相对安全,患者更易接受[31]。部分研究在两药化疗的基础上做“加法”,采用三药化疗方案。2021年中山六

院邓艳红教授等发表了《结直肠癌改良三药cmFOLFOXIRI方案临床应用中国专家共识》[32],推荐联合使用5-氟/亚叶酸钙、奥沙利铂和伊立替康三种化疗药物进行单纯新辅助化疗,可以提高患者耐受性,有效改善患者预后。值得注意的是,增加化疗药物意味着增加化疗的毒副反应,因此,如何选择合适的药物剂量还有待进一步研究。目前,单纯新辅助化疗方案作为一种安全、可行的治疗方案,其疗效和临床应用价值已经得到广泛的关注[33]。相信不久的将来,其将不断完善,并广泛运用于LARC患者的临床治疗。

4 全新辅助治疗

全新辅助治疗是在TME前行新辅助放化疗或短程放疗的基础上继续追加化疗的一种全新治疗模式,可增强化疗的强度,延长手术治疗的时机,从而提高肿瘤缓解率,达到改善预后的目的。根据化疗选择的不同时间段,新辅助治疗前的化疗称为诱导化疗,新辅助治疗后的化疗称为巩固化疗或贯续化疗,包括新辅助放化疗+巩固/贯续化疗+TME及诱导化疗+新辅助放化疗+TME两种方案[34]。近年来,部分学者尝试在新辅助短程放疗的基础上做“加法”,在短程放疗后贯续口服卡培他滨巩固化疗,结果显示,这一创新方案的疗效和安全性与术前LCCRT相当[35]。曲智锋等[36]研究报道,短程放疗在抑制肿瘤生长、破坏肿瘤生存免疫环境等方面明显优于LCCRT。国内一项关于全新辅助治疗的随机试验纳入了599例LARC患者,观察组[302例患者行新辅助短程放疗,后贯续进行4个疗程的CAPOX方案(奥沙利铂+卡培他滨)化疗]和对照组(297例患者行长程新辅助治疗,总放疗剂量50 Gy,分25次进行,期间同步口服卡培他滨化疗)患者均在治疗结束后6~8周行TME,术后按照CAPOX方案进行辅助化疗,结果显示,观察组患者pCR率显著高于对照组(21.80% *vs.* 12.30%),观察组与对照组患者3年无病生存率(64.50% *vs.* 62.30%,*HR*=0.88)、3年总生存率(86.50% *vs.* 75.10%)均有统计学差异[37]。因此,该研究认为,短程放疗贯续化疗这一全新辅助治疗方案具有较好的疗效和预后,可替代长程新辅助治疗方案用于LARC患者的治疗。此外,放疗前增加化疗是另一种全新辅助治疗模式,有研究认为这种模式可以在肿瘤发展早期消除微转移灶,获得更高的pCR率[38]。同时,依赖于多学科协作诊疗模式配合对肿瘤治疗进行系统化管理,患者依从性更好,整个治疗过程完成度高,肿瘤患者预后得到进一步改善。目前,全新辅助治疗模式已成为各大指南推荐的标准治疗方案之一,但强化化疗带来较强的毒副反应,一方面需要更全面的安全性评价指标,另一方面则需要临床工作者在治疗中及时发现问题并调整后续方案。

5 靶向和免疫治疗

当前,化疗的效果已进入平台期,随着分子医学的发展以及对肿瘤微环境的认识,分子靶向治疗或将成为改善结直肠癌患者预后的主要治疗手段,主要包括靶向治疗和免疫治疗。其中,作为靶向治疗的代表,抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)药物在结直肠癌的治疗中具有重要地位。Song等[39]的研究显示,与对照组[接受新辅助化疗(奥沙利铂+卡培他滨)+TME治疗]相比,观察组(在新辅助化疗期间联合予以贝伐单抗治疗+TME治疗)LARC患者的新辅助pT降期率更明显,围术期并发症的总体发生率显著降低(18.20% *vs.* 53.30%),治疗期间白细胞减少症发生率显著降低(37.30% *vs.* 48.90%),无进展生存期明显更长。这说明LARC患者行新辅助化疗期间添加VEGF类药物贝伐单抗并联合TME治疗的短期和长期临床获益更高,安全性更好。EGFR类药物应用最广泛的是西妥昔单抗,这是一种人鼠免疫球蛋白抗体IgG抗体,与放化疗联合具有较强的协同效应[40]。但Kripp等[41]的研究显示,对于LARC患者,在放化疗中加用西妥昔单抗既不能改善无病生存期,也不能改善总生存期。

免疫治疗是癌症研究的另一个重要领域,肿瘤患者的免疫系统存在免疫清除、免疫平衡和免疫逃逸等阶段是免疫治疗的重要理论基础[42]。目前相关免疫治疗已经广泛应用于血液系统恶性肿瘤、乳腺癌及其他肿瘤的治疗中[43],其中以免疫检查点中的细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)、程序性死亡蛋白1及其受体(programmed cell death protein 1/programmed cell death ligand 1,PD-1/PD-L1)的研究最为成熟。研究表明,PD-1/PD-L1抑制剂对于DNA错配修复缺陷型(deficient mismatch repair,dMMR)及微卫星高度不稳定型(microsatellite instability-high,MSI-H)直肠癌患者显示出非常好的治疗效果[44]。新辅助放化疗可能会增加患者血液中的PD-L1水平,在放化疗期间阻断PD-1/PD-L信号通路可以通过增强全身抗肿瘤免疫反应来消除微转移灶,降低肿瘤复发风险[45-46]。一项关于卡瑞利珠单抗的单臂、Ⅱ期试验招募了30例LARC患者,共27例患者在完成标准新辅助短程放疗1周后接

受2周期CAPOX方案+卡瑞利珠单抗化疗,治疗完成后行外科手术治疗,结果显示总体pCR率(ypT0N0)为48.10%(13/27),其中dMMR患者的pCR率为100%[47]。靶向治疗和免疫治疗是当前直肠癌治疗的研究热点,其中部分药物已展现出相当好的疗效,更多的新药也在研究中,但精准化治疗方案的制定依赖于肿瘤的基因检测及免疫组化结果,这加大了肿瘤治疗的难度,并增加了医疗成本。

6 总结与展望

当前,直肠癌作为一种常见的恶性肿瘤,其高发病率及病死率严重危害患者的生命健康。随着医学的发展与进步,新辅助治疗在直肠癌的治疗中占据重要的地位,丰富而灵活的治疗方案可供临床医生选择。然而,各个方案都有一定的优势与不足,该选取哪种治疗方案仍是临床面临的挑战之一;此外,个别方案在用药剂量及用药种类上临床证据尚不充分,临床应用价值还有待商榷,还需进一步研究证实。我们应对新辅助治疗有足够的信心,可能在不久的将来,新辅助治疗模式或将成为LACR治疗的主体,一举打破以手术为核心的肠癌治疗模式。

[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] 杨宗明,朱章航,徐李莎,等. 全球结直肠癌疾病负担与筛查比较[J]. 实用肿瘤杂志,2023,38(3):211-217. doi:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.033.

[3] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33. doi:10.3322/caac.21708.

[4] 中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌专家委员会. 可切除的进展期结直肠癌围手术期治疗专家共识(2019)[J]. 中华胃肠外科杂志,2019,22(8):701-710. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.08.001.

[5] Oronsky B, Reid T, Larson C, et al. Locally advanced rectal cancer: the past, present, and future[J]. Semin Oncol, 2020, 47(1): 85-92. doi:10.1053/j.seminoncol.2020.02.001.

[6] Sineshaw HM, Jemal A, Thomas CJ, et al. Changes in treatment patterns for patients with locally advanced rectal cancer in the United States over the past decade: an analysis from the National Cancer Data Base [J]. Cancer, 2016, 122 (13): 1996-2003. doi: 10.1002/cncr.29993.

[7] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. NCCN guidelines insights: rectal cancer, version 6.2020[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(7): 806-815. doi:10.6004/jnccn.2020.0032.

[8] 国家卫生健康委员会医政司,中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2023版)[J]. 协和医学杂志,2023,14(4):706-733. doi:10.12290/xhyxzz.2023-0315.

[9] Koukourakis IM, Kouloulias V, Tiniakos D, et al. Current status of locally advanced rectal cancer therapy and future prospects[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2023, 186: 103992. doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.103992.

[10] Sun XY, Cai SH, Xu L, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy might provide survival benefit in patients with stage Ⅲb/Ⅲc locally advanced rectal cancer: a retrospective single-institution study with propensity score-matched comparative analysis[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2020, 16(3): 142-149. doi:10.1111/ajco.13306.

[11] Zhang Y, Sun Y, Xu Z, et al. Is neoadjuvant chemoradiotherapy always necessary for mid/high local advanced rectal cancer: a comparative analysis after propensity score matching[J]. Eur J Surg Oncol, 2017, 43(8): 1440-1446. doi:10.1016/j.ejso.2017.04.007.

[12] Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2018, 29(Suppl 4): iv263. doi:10.1093/annonc/mdy161.

[13] Cambray M, Gonzalez-Viguera J, Berenguer MA, et al. Short-course radiotherapy in locally advanced rectal cancer [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2020, 11(6): e162. doi: 10.14309/ctg.0000000000000162.

[14] 曾庆范,张 帆,王颖拓. 局部进展期直肠癌患者术前短程放疗与同步放化疗的效果对比[J]. 中国肛肠病杂志,2022,42(5):4-6. doi:10.3969/j.issn.1000-1174.2022.05.002.

[15] 黄斌杰,秦启元,马腾辉. 放疗相关直肠吻合口并发症的外科预防及治疗[J]. 中国实用外科杂志,2023,43(10):1122-1125. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2023.10.09.

[16] Mowery YM, Salama JK, Zafar SY, et al. Neoadjuvant long-course chemoradiation remains strongly favored over short-course radiotherapy by radiation oncologists in the United States[J]. Cancer, 2017, 123(8): 1434-1441. doi:10.1002/cncr.30461.

[17] Raldow AC, Chen AB, Russell M, et al. Cost-effectiveness of short-course radiation therapy *vs* long-course chemoradiation for locally advanced rectal cancer[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(4): e192249. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.2249.

[18] 杨 彦,谭昌静,杨效东,等. 术前改良短程放疗联合卡培他滨对腹腔镜直肠癌低位前切除术患者近远期疗效和安全性的影响分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2021,13(10):126-130. doi:10.12037/YXQY.2021.10-26.

[19] 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.

[20] 陈 诚,冉文华,张 敬,等. 术前短程放疗与术前同步放化疗用于局部进展期直肠癌临床疗效比较[J]. 中国药业,2020,29(18):73-75. doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.18.025.

[21] 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.

[22] Erlandsson J, Fuentes S, Radu C, et al. Radiotherapy regimens for rectal cancer: long-term outcomes and health-related quality of life in the Stockholm Ⅲ trial[J]. BJS Open, 2021, 5(6): zrab137. doi:

10.1093/bjsopen/zrab137.

[23] Abdel-Rahman O, Kumar A, Kennecke HF, et al. Impact of duration of neoadjuvant radiation on rectal cancer survival: a real world multi-center retrospective cohort study[J]. Clin Colorectal Cancer, 2018, 17(1): e21-e28. doi: 10.1016/j.clcc.2017.06.003.

[24] Martling A, Smedby KE, Birgisson H, et al. Risk of second primary cancer in patients treated with radiotherapy for rectal cancer[J]. Br J Surg, 2017, 104(3): 278-287. doi: 10.1002/bjs.10327.

[25] Svanström RA, Buchli C, Bottai M, et al. Effect of radiotherapy for rectal cancer on female sexual function: a prospective cohort study[J]. Br J Surg, 2020, 107(5): 525-536. doi: 10.1002/bjs.11373.

[26] Margalit O, Mamtani R, Lawrence YR, et al. Locally advanced rectal adenocarcinoma: are preoperative short and long course radiotherapy truly equivalent?[J]. Mol Clin Oncol, 2019, 10(5): 555-559. doi: 10.3892/mco.2019.1825.

[27] Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(6): 513-518. doi: 10.1200/JCO.2013.51.7904.

[28] 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.

[29] Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(34): 3223-3233. doi: 10.1200/JCO.18.02309.

[30] 王少怡,柏强善,陈 安. 单纯新辅助化疗治疗进展期低位直肠癌的疗效分析[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(18): 3411-3415. doi: 10.3969/j.issn.1672-4992.2023.18.014.

[31] Miwa K, Oki E, Enomoto M, et al. Randomized phase Ⅱ study comparing the efficacy and safety of SOX versus mFOLFOX6 as neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for locally advanced rectal cancer (KSCC1301)[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 23. doi: 10.1186/s12885-020-07766-5.

[32] 中国南方肿瘤临床研究协会结直肠癌专业委员会. 结直肠癌改良三药cmFOLFOXIRI方案临床应用中国专家共识[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(6): 473-479. doi: 10.3760/cma.j.cn.441530-20210209-00060.

[33] Tokuhara K, Matsui Y, Ueyama Y, et al. Feasibility and efficacy of neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for locally advanced rectal cancer[J]. J Anus Rectum Colon, 2022, 6(1): 24-31. doi: 10.23922/jarc.2021-033.

[34] 周 荻,周珺珺,胡 斌,等. 局部进展期直肠癌的全程新辅助治疗模式[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(1): 17-22. doi: 10.11855/j.issn.0577-7402.2369.2023.0619.

[35] 任文豪,韩文静,许粤明. 术前短程放疗序贯化疗与长程放疗同步化疗对Ⅱ/Ⅲ期中低位直肠癌的疗效比较[J]. 中国现代普通外科进展, 2023, 26(6): 485-488. doi: 10.3969/j.issn.1009-9905.2023.06.017.

[36] 曲智锋,徐 远,原 翔. Ⅲb期直肠癌术前短程放疗与术前长程放疗分别联合化疗疗效的随机对照研究[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(11): 1923-1928. doi: 10.3969/j.issn.1672-4992.2021.11.020.

[37] 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. doi: 10.1200/JCO.21.01667.

[38] Kim JK, Marco MR, Roxburgh C, et al. Survival after induction chemotherapy and chemoradiation versus chemoradiation and adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer[J]. Oncologist, 2022, 27(5): 380-388. doi: 10.1093/oncolo/oyac025.

[39] Song J, Wang Y, Yu H, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus bevacizumab combined with total mesorectal excision in treating locally advanced rectal cancer patients with BRAF mutation: clinical benefit and safety[J]. Comput Math Methods Med, 2021: 4227650. doi: 10.1155/2021/4227650.

[40] 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会,中国抗癌协会大肠癌专业委员会,国家癌症中心国家肿瘤质控中心结直肠癌质控专家委员会. 结直肠癌靶向治疗中国专家共识[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2023, 17(1): 1-8. doi: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2023.01.001.

[41] Kripp M, Horisberger K, Mai S, et al. Does the addition of cetuximab to radiochemotherapy improve outcome of patients with locally advanced rectal cancer? Long-term results from phase Ⅱ trials[J]. Gastroenterol Res Pract, 2015: 273489. doi: 10.1155/2015/273489.

[42] 李鹏飞,韩天赐. 非小细胞肺癌新辅助免疫治疗在临床中的应用进展[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(2): 1-5. doi: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.02.001.

[43] Friedlaender A, Naidoo J, Banna GL, et al. Role and impact of immune checkpoint inhibitors in neoadjuvant treatment for NSCLC[J]. Cancer Treat Rev, 2022, 104: 102350. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102350.

[44] Shu Y, Zheng S. The current status and prospect of immunotherapy in colorectal cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2024, 26(1): 39-51. doi: 10.1007/s12094-023-03235-0.

[45] Tominaga T, Akiyoshi T, Yamamoto N, et al. Clinical significance of soluble programmed cell death-1 and soluble programmed cell death-ligand 1 in patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. PLoS One, 2019, 14(2): e212978. doi: 10.1371/journal.pone.0212978.

[46] Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy[J]. Science, 2020, 367(6477): eaax0182. doi: 10.1126/science.aax0182.

[47] Lin Z, Cai M, Zhang P, et al. Phase Ⅱ, single-arm trial of preoperative short-course radiotherapy followed by chemotherapy and camrelizumab in locally advanced rectal cancer[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(2): e003554corr1. doi: 10.1136/jitc-2021-003554corr1.

(编辑:龙小芬)