

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.16.014

局部晚期直肠癌诱导化疗的安全性及近期疗效分析^{*}

孙文韬, 乔文波[△]
(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院腹部放疗科, 哈尔滨 150081)

[摘要] **目的** 比较分析局部晚期直肠癌(LARC)患者新辅助放化疗(nCRT)和诱导化疗的安全性及近期疗效。**方法** 回顾性分析 2017 年 12 月至 2020 年 6 月在该院接受治疗的 100 例 LARC 患者的临床资料,分为 nCRT 组($n=48$)、诱导化疗组($n=52$)。nCRT 组给予 nCRT 治疗,诱导化疗组在 nCRT 治疗前进行 4 个周期的奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX 方案)化疗,放疗采用适形调强放射治疗(IMRT),剂量为 45.0~50.4 Gy,同步口服卡培他滨。治疗结束 5~12 周复查磁共振成像,根据美国放射肿瘤学协作组(RTOG)放疗不良反应评价标准比较两组放疗时不良反应,治疗后依据 MRI 肿瘤退缩分级(mrTRG)对肿瘤的改变进行评价。**结果** 所有患者都完成治疗,未出现 4 级不良反应,其中放射性肠道反应发生率高于其他不良反应,其在诱导化疗组的发生率略低于 nCRT 组(69.2% vs. 72.9%, $P>0.05$)。共有 16 例患者达到临床完全缓解(cCR),其中 nCRT 组 4 例(8.3%),诱导化疗组 12 例(23.1%),差异有统计学意义($P=0.045$)。诱导化疗组肿瘤缩小长度[(17.75±15.02)cm vs. (12.73±8.18)cm, $P=0.043$]、T 分期降期率(61.5% vs. 39.6%, $P=0.028$)均明显高于 nCRT 组。**结论** 诱导化疗可以提高 LARC 患者的 cCR 率和临床降期率,并且未明显增加放疗不良反应,耐受性良好。**[关键词]** 局部晚期直肠癌;新辅助化疗;安全性;近期疗效
[中图法分类号] R735.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)16-2764-06

Analysis on safety and short-term efficacy of induction chemotherapy for locally advanced rectal cancer^{*}

SUN Wentao, QIAO Wenbo[△]
(Department of Abdominal Radiotherapy, Affiliated Tumor Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150081, China)

[Abstract] **Objective** To comparatively analyze the safety and short-term efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) and induction chemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer (LARC). **Methods** The clinical data of 100 patients with LARC treated in this hospital from December 2017 to June 2020 were retrospectively analyzed. The patients were divided into the nCRT group ($n=48$) and induction chemotherapy group ($n=52$). The nCRT group was given nCRT. The induction group conducted four cycles of the XELOX scheme (oxaliplatin combined with capecitabine) chemotherapy before nCRT. The radiotherapy adopted conformal intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a dose of 45.0—50.4 Gy and synchronously received oral capecitabine. The nuclear magnetic resonance was reexamined in 5—12 weeks after the end of treatment. The adverse reactions during radiotherapy were compared between the two groups according to Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) radiotherapy toxicity evaluation criteria, and the changes of tumors after treatment were evaluated according to mrTRG grading. **Results** All patients completed the treatment without the grade 4 adverse reactions, in which the incidence rate of radiation intestinal reactions was higher than that of other toxic reactions, and its incidence rate in the induction chemotherapy group was slightly lower than that in the nCRT group (69.2% vs. 72.9%, $P>0.05$). A total of 16 cases achieved complete clinical remission (cCR), including 4 cases (8.3%) in the nCRT group and 12 cases (23.1%) in the induction chemotherapy group, and the difference was statistically significant ($P=0.003$). The tumor reduced length and T stage decrease rate in the induction chemotherapy group were significantly higher than those in the nCRT group [(17.75±15.02)cm vs. (12.73±8.18)cm, $P=0.043$; 61.5% vs. 39.6%, $P=0.028$]. **Conclusion** In the treatment of LARC, the induction chemotherapy can improve the rate of cCR and clinical downstage

^{*} 基金项目: 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院海燕科研基金(JJZD2016-04)。 作者简介: 孙文韬(1995—), 在读硕士研究生, 主要从事腹部肿瘤的放化疗研究。 [△] 通信作者, E-mail: 867428927@qq.com。

rate without significantly increasing the adverse reaction of radiotherapy,and is well tolerated.

[Key words] locally advanced rectal cancer;neoadjuvant chemotherapy;safety;short-term effect

直肠癌在国内尤其在城市发病率逐年上升,大多数患者发现肿瘤时已达到Ⅱ~Ⅲ期,即为局部晚期直肠癌(local advanced rectal cancer,LARC)^[1]。美国国家综合癌症网(NCCN)指南推荐,LARC 的标准治疗方案为先行新辅助同步长程放化疗,5~12 周后行全直肠系膜切除术,最后予以辅助化疗^[2-3]。新辅助放化疗(Neoadjuvant chemoradiotherapy,nCRT)明显降低了局部复发率,提高了保肛率,但是并没有降低远处转移及改善生存。因此,有研究提出了在 nCRT 前增加诱导化疗和 nCRT 后增加巩固化疗的全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy,TNT)^[4]。其优势在于可以提高治疗的依从性,在治疗早期给予局部和全身的综合治疗可有效清除微转移病灶,提高降期率,增加手术的可行性及保肛率^[5-6]。本研究回顾性分析本院进行诱导化疗和 nCRT 的 LARC 患者的急性不良反应和近期疗效,探讨 TNT 中的诱导化疗能否降低放疗期间不良反应,提高临床缓解率、降期率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性队列研究方法将患者分为 nCRT 组

和诱导化疗组。病例入组标准:(1)经病理检查明确诊断为直肠腺癌,肿瘤下缘距离肛缘 15 cm 以内;(2)经磁共振成像(MRI)或直肠腔内超声检查,依照美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer,AJCC)第 8 版 TNM 分期标准^[7],治疗前临床分期为Ⅱ、Ⅲ期;(3)无放化疗禁忌证,能耐受治疗过程,卡氏功能状态(KPS)评分≥70 分;(4)胸腹部 CT、超声、MRI 等辅助检查未发现远处转移、同时性多原发恶性肿瘤;(5)所有入组病例治疗前未接受过手术、放疗或化疗等其他治疗;(6)临床、病理、检验资料完整;(7)既往无其他肿瘤史。

按照上述纳入标准,收集 2017 年 12 月至 2020 年 6 月在本院接受治疗的 100 例 LARC 患者的临床资料,其中男 70 例、女 30 例,年龄 27~77 岁。nCRT 组 48 例,诱导化疗组 52 例,两组年龄、性别、肿瘤距肛缘距离、肿瘤大小、肿瘤侵及肠管范围、TN 分期、直肠系膜筋膜(MRF)阳性(MRF+)、肠壁外血管侵犯(EMVI)阳性(EMVI+)、癌胚抗原(CEA)升高、糖类抗原 199(CA199)升高患者比例等临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组临床基本资料比较

临床资料	nCRT 组($n=48$)	诱导化疗组($n=52$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	59.79 \pm 7.39	59.37 \pm 9.78	1.834	0.067
性别[$n(\%)$]			2.205	0.138
男	37(77.1)	33(63.5)		
女	11(22.9)	19(36.5)		
肿瘤距肛缘距离[$n(\%)$]			0.788	0.689
<5 cm	20(41.7)	24(46.2)		
5~10 cm	25(52.1)	23(44.2)		
>10 cm	3(6.2)	5(9.6)		
肿瘤大小($\bar{x}\pm s$,mm)	43.73 \pm 12.21	46.48 \pm 20.19	0.816	0.416
肿瘤侵及肠管范围[$n(\%)$]			1.313	0.519
1/4~<1/2 周	7(14.6)	4(7.7)		
1/2~<3/4 周	15(31.2)	16(30.8)		
3/4~1 周	26(54.2)	32(61.5)		
肿瘤临床 T 分期[$n(\%)$]			3.332	0.068
T3	36(75.0)	30(57.7)		
T4	12(25.0)	22(42.3)		
肿瘤临床 N 分期[$n(\%)$]			2.790	0.248
N ₀	11(22.9)	7(13.5)		
N ₁	16(33.3)	14(26.9)		

续表 1 两组临床基本资料比较

临床资料	nCRT 组(<i>n</i> =48)	诱导化疗组(<i>n</i> =52)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
N ₂	21(43.8)	31(59.6)		
MRF+[<i>n</i> (%)]	15(31.2)	26(50.0)	3.628	0.057
EMVI+[<i>n</i> (%)]	25(52.1)	34(65.4)	1.826	0.177
CEA 升高[<i>n</i> (%)]	26(54.2)	21(40.4)	1.903	0.168
CA199 升高[<i>n</i> (%)]	10(20.8)	6(11.5)	1.604	0.205

1.2 方法

1.2.1 nCRT 组

(1)放疗前定位和准备:患者定位 1 h 前排空膀胱,20%泛影葡胺 20 mL+清水 1 000 mL,分 3、4 次饮入充盈膀胱。定位时采用仰卧位体膜固定,静脉应用造影剂碘帕醇 100 mL,以便勾画盆腔血管和靶区。扫描范围:腰椎 1、2 节至坐骨结节下 10~15 cm,层厚 5 mm。(2)靶区勾画和保护正常组织:肿瘤区(gross tumor volume,GTV)为影像学上确定的大体病灶,包括原发病灶和区域淋巴结。临床靶区(clinical target volume,CTV)为 GTV+选择性淋巴引流区,包括直肠及系膜区、骶前区、髂内淋巴结、部分闭孔淋巴结,上界位于骶 1 上缘,下界包括全直肠系膜,且距肿瘤下缘至少 2 cm,左右界为真骨盆内侧缘,前界为膀胱后壁、阴道后壁前 1 cm,髂内动静脉外扩 0.8 cm,后界为骶骨前缘后 0~0.5 cm。计划靶区(planning target volume,PTV)为 CTV 外扩 0.5~1.0 cm,并勾画膀胱、小肠、股骨头、睾丸等正常组织。(3)计划设计:所有患者放疗计划均为逆向设计,采用适形调强放射治疗(intensity-modulated radiation therapy,IMRT)技术,处方剂量 95%PTV DT 45.0~50.4 Gy/25~28 次,单次剂量 1.8~2.0 Gy。(4)正常器官保护剂量:膀胱 D50%≤50 Gy,小肠 V50≤5%,股骨头 V20≤50%、V50≤5%。(5)同步化疗:放疗期间同步卡培他滨化疗,剂量为 825 mg/m²,放疗日口服,2 次/天。治疗结束后 5~12 周复查 MRI、肠镜、直肠腔内超声、直肠指检等,确定下一步治疗。

1.2.2 诱导化疗组

先行奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX 方案)诱导化疗 4 个周期,之后治疗同 nCRT 组。XELOX 方案:奥沙利铂 130 mg/m²,静脉注射,第 1 天;卡培他滨 1 000 mg/m²,口服,2 次/天,第 1~14 天;每 3 周重复。

1.3 观察指标及近期疗效评估

(1)各组治疗时的不良反应:根据美国放射肿瘤学协作组(RTOG)放疗不良反应评价标准^[8]对皮肤反应、肠道反应、血液学反应进行评估分级。(2)近期疗效评估:针对 MRI 肿瘤退缩分级(mrTRG)系统对治疗后肿瘤的改变进行分级。mrTRG1,肿瘤组织完全退缩,各层存在少量纤维组织;mrTRG2,肿瘤大部

分为大块纤维组织所代替;mrTRG3,部分肿瘤为纤维所代替(约 50%);mrTRG4,仅少部分肿瘤为纤维组织所代替;mrTRG5,肿瘤完全无退缩^[9-10]。mr-TRG1 在通过肛门指检或直肠腔内超声或肠镜检查均未发现病变残留后即可认为达到临床完全缓解(clinical complete response,cCR)^[11]。

1.4 统计学处理

应用 SPSS25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验。计数资料采用例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗完成情况

两组患者按计划完成治疗,耐受性良好,均未出现 4 级急性放疗不良反应而终止治疗的情况。放疗总剂量为 45.0~50.4 Gy,同步卡培他滨化疗。

2.2 两组不良反应发生情况比较

两组均未出现严重不良反应,其中放射性肠道反应发生率远高于其他不良反应。nCRT 组和诱导化疗组放射性肠道反应发生率分别为 72.9%(35/48)和 69.2%(36/52),差异无统计学意义(*P*>0.05)。诱导化疗组放射性皮肤反应的发生率为 34.6%(18/52),稍高于 nCRT 组的 27.1%(13/48),差异无统计学意义(*P*>0.05)。nCRT 组白细胞减少、中性粒细胞减少、血红蛋白减少发生率分别为 33.3%(16/48)、10.4%(5/48)、8.3%(4/48),诱导化疗组分别为 32.7%(17/52)、11.5%(6/52)、7.7%(4/52),差异均无统计学意义(*P*>0.05)。两组不良反应发生情况见表 2。

2.3 两组治疗疗效评估

两组共有 16 例(16.0%)达到 cCR(mrTRG 1 级),其中 nCRT 组 4 例(8.3%),诱导化疗组 12 例(23.1%),差异有统计学意义(*P*=0.045);治疗后,两组 mrTRG 分级构成比较,差异无统计学意义(*P*=0.132)。诱导化疗组肿瘤缩小长度大于 nCRT 组,差异有统计学意义(*P*=0.043);nCRT 组的 T 分期降期率为 39.6%,明显低于诱导化疗组的 61.5%(*P*=0.028);诱导化疗组 N 分期降期率稍高于 nCRT 组(59.6% vs. 43.8%,*P*=0.113),见表 3。治疗后,诱

导化疗组 MRF 转阴率为 57.7%(15/26)、EMVI 转阴率为 61.8%(21/34),nCRT 组分别为 33.3%(5/15)、56.0%(14/25),差异均无统计学意义($\chi^2=2.259,P=0.133;\chi^2=0.198,P=0.656$)。两组治疗前 CEA 水平升高患者中,治疗后 nCRT 组有 61.5%(16/26)降至正常水平,诱导化疗组有 52.4%(11/21)降至正常水平,差异无统计学意义($\chi^2=0.399,P=0.528$);两组治疗前 CA199 水平升高患者中,治疗后 nCRT 组 70.0%(7/10)降至正常水平,诱导化疗组均未降低至正常水平,差异有统计学意义($P=0.011$)。

表 2 两组不良反应发生情况比较[n(%)]

不良反应	nCRT 组(n=48)	诱导化疗组(n=52)	χ^2	P
放射性皮肤反应			0.662	0.416
1 级	7(14.6)	9(17.3)		
2 级	5(10.4)	8(15.4)		
3 级	1(2.1)	1(1.9)		
放射性肠道反应			0.165	0.685
1 级	24(50.0)	24(46.2)		
2 级	7(14.6)	8(15.4)		
3 级	4(8.3)	4(7.7)		
白细胞减少			0.005	0.946
1 级	6(12.5)	6(11.5)		
2 级	9(18.8)	9(17.3)		
3 级	1(2.1)	2(3.8)		
中性粒细胞减少			0.042	0.858
1 级	4(8.3)	2(3.8)		
2 级	0	3(5.8)		
3 级	1(2.1)	1(1.9)		
血红蛋白减少(释然比)			—	1.000
1 级	4(8.3)	2(3.8)		
2 级	0	1(1.9)		
3 级	0	1(1.9)		

—:无数据。

表 3 两组治疗后 MRI 特征比较

项目	nCRT 组(n=48)	诱导化疗组(n=52)	t/χ^2	P
mrTRG[n(%)]			7.079	0.132
1 级	4(8.3)	12(23.1)		
2 级	22(45.8)	18(34.6)		
3 级	16(33.3)	12(23.1)		
4 级	4(8.3)	9(17.3)		
5 级	2(4.2)	1(1.9)		
肿瘤缩小长度($\bar{x}\pm s$,mm)	12.73±8.18	17.75±15.02	2.051	0.043
临床 T 分期降期[n(%)]	19(39.6)	32(61.5)	4.814	0.028
临床 N 分期降期[n(%)]	21(43.8)	31(59.6)	2.517	0.113

3 讨 论

LARC 的 nCRT 相较于传统的单纯手术+放化疗可以很大程度降低局部复发率,但是并未改善无病生存率(DFS)和总体生存率(OS)^[12-13]。近年来有研究提出 TNT,理论上在早期给予充足化疗不仅可以

及时清除微转移病灶,比术后化疗有更好的依从性,而且有助于肿瘤降期,从而使达到 cCR 或病理完全缓解(pCR)的患者甚至不用手术,有利于器官保留^[14-15]。因此,本研究对 TNT 中的诱导化疗和 nCRT 在安全性和短期疗效进行比较。

同步放化疗期间两组最常见的不良反应为肠道反应,nCRT 组和诱导化疗组的发生率分别为 72.9% 和 69.2%,其次为白细胞减少(33.3% vs. 32.7%)和皮肤反应(27.1% vs. 34.6%)。翟志伟等^[16]对 134 例患者进行 TNT 和 nCRT 的安全性比较,两组 3~4 级急性不良反应的发生情况无明显差异;其 TNT 组发生 3~4 级放射性肠炎发生率[nCRT 组(9.1%) vs. TNT 组(8.9%)], $P=1.000$]与本研究相似,中性粒细胞减少[nCRT 组(7.3%) vs. TNT 组(10.1%)], $P=0.794$]和贫血[nCRT 组(3.6%) vs. TNT 组(3.8%)], $P=1.000$]不良反应的患者比例高于本研究。欧阳淦露等^[17]进行的关于 TNT 的单臂研究中,3 级白细胞减少发生率为 12.9%,明显高于本研究诱导化疗组(3.8%)和 nCRT 组(2.1%),3 级放射性肠道反应发生率为 6%,与本研究结果相近;其最常见的 3 级不良反应为白细胞减少,可能由于其化疗周期为(6.0 ± 1.3)个周期,高于本研究的 4 个周期。MARCO 等^[18]研究证实了随着 TNT 过程中化疗周期的增加,发生 3 级及以上不良反应的患者比例也随之增加。就安全性而言,通过表 2 得知诱导化疗相较于 nCRT 并未明显提高放疗急性不良反应发生率,但是由于 TNT 的具体方案仍未确定,化疗周期的长短及化疗药物的应用都可能对安全性造成影响^[19]。

本研究共纳入 100 例患者,经过治疗后有 16 例达到 cCR,其中 nCRT 组 4 例(8.3%),诱导化疗组 12 例(23.1%),差异有统计学意义($P=0.045$)。有研究者进行的 II 期临床试验将 292 例 LARC 患者分为 4 组,分别在 nCRT 和全直肠系膜切除术(total mesorectal excision,TME)之间接受 0、2、4、6 个周期的化疗,4 组 pCR 比例分别为 18%、25%、30% 和 38%,其 4 个周期化疗后的 pCR 比例略高于本研究^[18,20]。WANG 等^[21]进行的具有高危因素的 LARC 患者 TNT 研究显示,患者 pCR(cCR)率达到 36.2%。造成本研究 cCR 率偏低的原因可能是由于化疗周期较少,而且 cCR(pCR)率与治疗后时间间隔相关。翟志伟等^[16]研究结果与本研究相似,共 79 例患者采取 TNT 治疗,共给予 5 个周期的奥沙利铂联合卡培他滨(CapeOX 方案)化疗,结果 22.4% 的患者获得 pCR,高于同期 nCRT 组的 7.4%。本研究同样发现,诱导化疗组相对于 nCRT 组在治疗后肿瘤缩小程度和 T 分期上有差异,诱导化疗组肿瘤缩小长度[(17.75 ± 15.02) cm vs. (12.73 ± 8.18) cm], $P=0.043$]、T 分期降期率(61.5% vs. 39.6%), $P=0.028$]均明显高于 nCRT 组。MRF、EMVI 已被证实是 LARC DFS 和远处转移的独立危险因素^[22-23],本研究 MRF 阳性或 EMVI 阳性的高危患者中,诱导化疗组 MRF、EMVI 转阴率分别为 57.7% 和 61.8%,高于 nCRT 组的 33.3%、56.0%,差异均无统计学($P=0.133$ 、 0.656)。总的来说 cCR(pCR)率的不同可能

是由于治疗方案和 cCR 最终评价标准不同,并且 cCR 并不能完全等同于 pCR^[24-25]。就本研究而言,诱导化疗组的 cCR 率、降期率均明显高于 nCRT 组,短期疗效可见,是否能改善患者的远期生存和生活质量,仍有待观察。

本研究尚存在一些不足之处:(1)本研究为回顾性研究,在患者的选择上可能存在偏倚,只筛选了临床资料完整、治疗过程完整的病例。(2)本研究的终点为 nCRT 后复查 MRI 的 mrTGR 分级及临床治疗结局,缺乏后续手术、观察等待或化疗的治疗过程,更没有随访资料,不能比较两种治疗方式对生存、局部复发、远处转移的影响。以后可以增加巩固化疗甚至“三明治疗法”,并延长随访时间、增加样本量,补充本研究的不足之处。综上所述,本研究发现 LARC 的诱导化疗取得了较好的 cCR 率和降期率,肿瘤缩小明显,而且未明显增加放化疗不良反应,耐受性良好。

参考文献

- [1] CHEN W,ZHENG R,BAADE P D,et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] BOUSTANI J, CAUBET M, BOSSET J F. Adjuvant chemotherapy in rectal cancer after chemoradiotherapy [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2016, 28(2): 140-145.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, GODING SAUER A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(3): 145-164.
- [4] LUDMIR E B, PALTA M, WILLETT C G, et al. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: an emerging option [J]. Cancer, 2017, 123(9): 1497-1506.
- [5] PETRELLI F, TREVISAN F, CABIDDU M, et al. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes [J]. Ann Surg, 2020, 271(3): 440-448.
- [6] SMITH J J, CHOW O S, GOLLUB M J, et al. Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 767.
- [7] AMIN M B, GREENE F L, EDGE S B, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Man-

- ual; continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2):93-99.
- [8] SAHEBNASAGH A, GHASEMI A, AKBARI J, et al. Prevention of acute radiation-induced proctitis by aloe vera: a prospective randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial in pelvic cancer patients[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1):146.
- [9] JANG J K, LEE J L, PARK S H, et al. Magnetic resonance tumour regression grade and pathological correlates in patients with rectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2018, 105(12):1671-1679.
- [10] RENGO M, PICCHIA S, MARZI S, et al. Magnetic resonance tumor regression grade (MR-TRG) to assess pathological complete response following neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(70):114746-114755.
- [11] GUAN Z, SUN R J, CAO W T, et al. Magnetic resonance imaging tumor response score (mr-TRS) predicts therapeutic effect and prognosis of locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective, multicenter study[J]. *Radiother Oncol*, 2020, 151: 288-295.
- [12] ZHANG Y X, LIU H Y, JIANG B, et al. Stepwise neoadjuvant chemoradiotherapy in the management of mid-low locally advanced rectal cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46(3):410-414.
- [13] HE F, YU L, DING Y, et al. Effects of neoadjuvant chemotherapy with or without intensity-modulated radiotherapy for patients with rectal cancer[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(11):4205-4217.
- [14] 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.
- [15] ASOGLU O, TOKMAK H, BAKIR B, et al. The impact of total neo-adjuvant treatment on non-operative management in patients with locally advanced rectal cancer; the evaluation of 66 cases[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46(3): 402-409.
- [16] 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.
- [17] 欧阳淦露, 孟文建, 舒佩, 等. 全程新辅助治疗在高危局部晚期直肠癌患者中的疗效和安全性分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(4): 349-356.
- [18] MARCO M R, ZHOU L, PATIL S, et al. Consolidation mFOLFOX6 chemotherapy after chemoradiotherapy improves survival in patients with locally advanced rectal cancer: final results of a multicenter phase II trial[J]. *Dis Colon Rectum*, 2018, 61(10):1146-1155.
- [19] CERCEK A, ROXBURGH C S D, STROMBOM P, et al. Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(6):e180071.
- [20] GARCIA-AGUILAR J, CHOW O S, SMITH D D, 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.
- [21] WANG X, YU Y, MENG W, et al. Total neoadjuvant treatment (CAPOX plus radiotherapy) for patients with locally advanced rectal cancer with high risk factors: a phase 2 trial[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(2):300-305.
- [22] TRIPATHI P, GUO W, RAO S, et al. Additional value of MRI-detected EMVI scoring system in rectal cancer: applicability in predicting synchronous metastasis[J]. *Tumori*, 2020, 106(4): 286-294.
- [23] LEE S F, CHIANG C L, LEE F A S, et al. Outcome of neoadjuvant chemoradiation in MRI staged locally advanced rectal cancer: retrospective analysis of 123 Chinese patients[J]. *J Formos Med Assoc*, 2018, 117(9):825-832.
- [24] GANI C, GANI N, ZSCHAECK S, et al. Organ preservation in rectal cancer: the patients' perspective[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:318.
- [25] 武爱文. 直肠癌新辅助治疗后“等待观察”策略实施现状及存在问题[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(6):521-526.