

局部晚期直肠癌全程新辅助治疗的系统评价[△]

赵鹏飞^{1*}, 满新贺², 赵宏¹, 黄永杰¹, 贾甲旭¹, 曹邦伟^{3#} (1. 首都医科大学附属北京友谊医院放疗科, 北京 100050; 2. 清华大学附属垂杨柳医院血管外科, 北京 100021; 3. 首都医科大学附属北京友谊医院肿瘤科, 北京 100050)

中图分类号 R979.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2023)02-0219-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.02.019



摘要 目的:系统评价全程新辅助治疗(TNT)用于局部晚期直肠癌的疗效及安全性,以期为局部晚期直肠癌的治疗决策提供新的思路及临床证据。方法:通过检索 the Cochrane Library、PubMed、Embase 以及中国知网、万方数据库,收集截至2022年7月所有对比 TNT 与标准治疗的随机对照研究。根据纳入及排除标准,筛选出符合要求的文献进行质量评估,提取相关的数据和资料,采用 Stata 14.0 软件进行 Meta 分析。结果:共选取 10 篇文献,纳入 2 980 例患者,文献质量较好,无发表偏倚。Meta 分析结果显示,与标准治疗组比较,TNT 组患者具有较高的病理学完全缓解率($RR=1.73, 95\%CI=1.45\sim2.06$),且 TNT 组患者的无病生存期($HR=0.81, 95\%CI=0.70\sim0.95$)、总生存期($HR=0.78, 95\%CI=0.65\sim0.93$)更长,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者 3—4 级不良事件发生率($RR=1.27, 95\%CI=0.93\sim1.75$)、手术并发症发生率($RR=1.00, 95\%CI=0.88\sim1.14$)的差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:对比标准治疗,TNT 模式可改善局部晚期直肠癌患者的病理学完全缓解率,延长其无病生存期和总生存期,且未增加 3—4 级不良事件及手术并发症。

关键词 局部晚期直肠癌; 全程新辅助治疗; 同步放化疗

Systematic Review on Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer[△]

ZHAO Pengfei¹, MAN Xinhe², ZHAO Hong¹, HUANG Yongjie¹, JIA Jiaxu¹, CAO Bangwei³ (1. Dept. of Radiotherapy, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Dept. of Vascular Surgery, Chuiyangliu Hospital Affiliated to Tsinghua University, Beijing 100021, China; 3. Dept. of Oncology, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the efficacy and safety of total neoadjuvant therapy (TNT) for locally advanced rectal cancer, so as to provide new thinking and clinical evidence for the treatment decision-making of locally advanced rectal cancer. **METHODS:** Randomized controlled trials on comparison between TNT and standard treatment for locally advanced rectal cancer were collected by retrieving the Cochrane Library, PubMed, Embase, CNKI, Wanfang Data up to Jul. 2022. According to the inclusion and exclusion criteria, the eligible literature was screened for quality assessment, relevant data and information were extracted, and Meta-analysis was performed by using Stata 14.0 software. **RESULTS:** Totally 10 studies were selected, including 2 980 patients, with good literature quality and no publication bias. Results of Meta-analysis indicated that compared with the standard treatment group, patients in the TNT group had a higher pathological complete remission rate ($RR=1.73, 95\%CI=1.45-2.06$), and patients in the TNT group had longer disease-free survival ($HR=0.81, 95\%CI=0.70-0.95$) and overall survival ($HR=0.78, 95\%CI=0.65-0.93$), all with statistically significant differences ($P<0.05$). The differences in the incidences of grade 3-4 adverse events ($RR=1.27, 95\%CI=0.93-1.75$) and surgical complications ($RR=1.00, 95\%CI=0.88-1.14$) between two groups were not statistically significant ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Compared with standard treatment, the TNT model can improve pathological complete remission rate, prolong disease-free and overall survival in patients with locally advanced rectal cancer, without increasing grade 3-4 adverse events or surgical complications.

KEYWORDS Locally advanced rectal cancer; Total neoadjuvant therapy; Concurrent radiochemotherapy

[△] 基金项目:北京市临床重点专科项目(2018-2020)

* 主治医师。研究方向:恶性肿瘤的放射治疗。E-mail:perfei88@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:恶性肿瘤的早期诊断与靶向治疗。E-mail:oncology@cemu.edu.cn

流行病学数据显示,2016 年我国结直肠癌发病率和死亡率较往年均有一定的升高趋势^[1]。目前,新辅助放化疗后行全系膜直肠切除术是局部晚期直肠癌的标准治疗方法。虽然这种综合治疗可以明显降低直肠癌术后 5 年局部复发率(低至 5%~9%),但是远处转移率的控制仍不理想,5 年远处转移率高达 25%~35%。局部晚期直肠癌新辅助放化疗后是否行辅助化疗仍存在争议,目前大多数Ⅲ期随机对照研究结果证实,辅助化疗并未延长无病生存期(DFS)^[2-4]。因此,探索新的治疗方案以改善直肠癌患者预后是临床亟待解决的问题。近年来,为尽早治疗亚临床微小转移灶,全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy,TNT)的模式应运而生。TNT 模式包括新辅助放化疗前进行诱导化疗或新辅助放化疗后进行巩固化疗 2 种方式,即将原存在争议的辅助化疗提至手术前进行。目前,已有多项研究探讨了 TNT 模式用于直肠癌的疗效及安全性,但研究结论间存在矛盾。因此,本研究纳入最新研究,对 TNT 模式用于局部晚期直肠癌的疗效及安全性进行更新的 Meta 分析,以期对局部晚期直肠癌治疗决策提供新的思路及临床证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

- 1.1.1 研究类型:Ⅱ或Ⅲ期随机对照试验(RCT),且具备临床试验注册号,并正式发表。
- 1.1.2 研究对象:Ⅱ—Ⅲ期局部晚期直肠癌患者。
- 1.1.3 干预措施:TNT 对比标准新辅助放化疗治疗局部晚期直肠癌。
- 1.1.4 结局指标:病理学完全缓解(pCR)、DFS、总生存期(OS)、3—4 级不良反应和手术并发症。
- 1.1.5 排除标准:研究对象为晚期直肠癌患者;非 RCT 研究或无临床试验注册号;两组治疗方案均为 TNT 模式;仅为会议发言或以摘要形式发表初步数据。

1.2 检索策略

本次 Meta 分析根据“Systematic Reviews and Meta-Analyses”(PRISMA)声明条目进行汇报^[5],在 PubMed、Embase、the Cochrane Library 等英文数据库和中国知网、万方数据库中系统性搜索直肠癌全程新辅助治疗的临床研究,时间截至 2022 年 7 月。对相关文献的参考文献也进行检索,以确保所有文献均纳入分析。搜索文献的中文关键词包括“直肠癌”“新辅助放化疗”“全程新辅助治疗”“TNT”“RCT”和“随机对照试验”,英文关键词包括“Rectal cancer OR Rectal neoplasms OR Rectal carcinoma”AND “Total neoadjuvant therapy OR TNT OR Neoadjuvant chemoradiotherapy OR Concurrent chemoradiotherapy”AND “RCT OR Randomized controlled trial”。

1.3 纳入文献的资料提取与质量评价

由 2 名研究者对纳入的文献阅读全文并提取数据,若对数据提取存在分歧,则与第 3 名研究者讨论直到意见达成一致。提取入组研究的基本临床特征包括作者、临床研究名称、临床试验期别、随访时间,TNT 组及标准治疗组具体治疗方

案、临床基本资料、主要疗效及预后结局指标。应用 Cochrane 偏倚风险工具^[6-7]对文献质量进行方法学评估,通过“高风险”“未知风险”及“低风险”3 个标准进行评估描述,应用 RevMan 5.3 软件制作偏倚风险图和偏倚风险汇总图。

1.4 统计学方法

采用 Stata 14.0 软件进行 Meta 分析数据统计。生存结局治疗提取危险比(HR)及 95%CI 为效应量进行分析,二分类变量资料选用风险比(RR)及 95%CI 进行分析。数据资料异质性通过 I^2 检验统计,若 $I^2>50\%$ 且 $P<0.05$,说明数据资料存在异质性,Meta 分析应用随机效应模型;否则,选取固定效应模型。 $RR>1$ 说明 TNT 组较标准治疗组具有更高的 pCR 率、3—4 级不良事件发生率及手术并发症发生率。发表偏倚通过 Begg's 和 Egger's 检测评估。

2 结果

2.1 文献资料

通过数据库搜索,共检索出 4 420 篇文献;阅读题目和摘要后,剔除重复文献、与研究内容不相关的文献、综述类、病例报道及基础实验文献后入组 42 篇文章;阅读全文后,32 篇文献由于不属于 RCT 研究、不存在目标结局等内容被剔除,最终共纳入 10 项临床 RCT 研究(涉及 11 篇文献^[8-18])。纳入 10 项研究均进行了 TNT 模式与新辅助放化疗后手术的标准治疗进行对比,包括 2 980 例患者(TNT 组 1 504 例患者,标准治疗组 1 476 例患者)。纳入研究的基本临床特征见表 1。

2.2 纳入文献的质量评价

纳入文献的质量评价见图 1。纳入文献均为 RCT 研究,结果显示均为高质量研究。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 临床有效率:(1)TNT 对比标准治疗对 pCR 率的影响。10 篇文献^[8,10-18]报告了 pCR 情况,TNT 组患者的 pCR 率为 21.1%(302/1 429),标准治疗组为 12.2%(172/1 413);Meta 分析结果显示,TNT 组患者的 pCR 率高于标准治疗组,差异有统计学意义($RR=1.73,95\%CI=1.45\sim2.06,P<0.05$),见图 2。根据临床试验分期进行亚组分析,结果显示,Ⅲ期临床试验中 TNT 组患者的 pCR 率较标准治疗组更高,差异有统计学意义($RR=1.79,95\%CI=1.49\sim2.16,P<0.05$),而Ⅱ期临床试验中两组患者 pCR 率的差异无统计学意义($RR=1.41,95\%CI=0.92\sim2.15,P>0.05$),见图 3。

(2)TNT 对比标准治疗对 DFS、OS 的影响。4 篇文献^[8,12,16-17]报告了 DFS(中位随访时间见表 1),Meta 分析结果显示,TNT 组患者的 DFS 长于标准治疗组,差异有统计学意义($HR=0.81,95\%CI=0.70\sim0.95,P<0.05$),见图 4。5 篇文献^[8,12,16-18]报告了 OS,Meta 分析结果显示,TNT 组患者的 OS 长于标准治疗组,差异有统计学意义($HR=0.78,95\%CI=0.65\sim0.93,P<0.05$),见图 5。

(3)TNT 中短程放疗(short-course radiotherapy,SCRT)或长程放疗(long-course radiotherapy,LCRT)以及 TNT 中巩固化

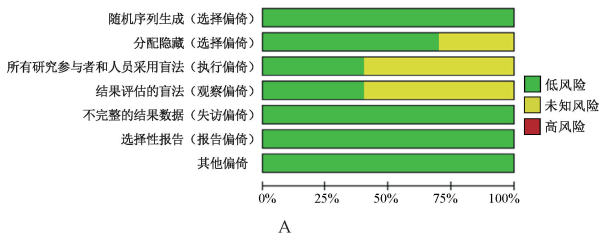
表 1 纳入研究的基本临床特征

Tab 1 Basic clinical characteristics of enrolled studies

文献(研究名称)	临床试验期别	随访时间	组别	新辅助治疗方案	放疗剂量	病例数	主要结局指标	pCR率/%
Fernández-Martos 等(2010 年、2015 年) ^[8-9] (GCR-3)	Ⅱ期	69.5 个月	TNT 组	CAPOX×4→长程放疗→TME	50.4 Gy	56	pCR 率	14.3
Maréchal 等(2012 年) ^[10]	Ⅱ期	—	标准治疗组	长程放疗→TME→CAPOX×4	50.4 Gy	52	ypT ₀₋₁ N ₀ M ₀ 率	13.5
			TNT 组	FOLFOX6×2→长程放疗(5-FU)→TME	45 Gy	28		28.0
			标准治疗组	长程放疗(5-FU)→TME	45 Gy	29		25.0
Borg 等(2014 年) ^[11] (INOVA)	Ⅱ期	—	TNT 组	FOLFOX4+贝伐单抗×2→长程放疗(5-FU+贝伐单抗)→TME	45 Gy	46	pCR 率	23.8
			标准治疗组	长程放疗(5-FU+贝伐单抗)→TME	45 Gy	45		11.4
Bujko 等(2016 年) ^[12]	Ⅲ期	35 个月	TNT 组	短程放疗→FOLFOX4×3→TME	25 Gy	261	R0 切除率	16.0
			标准治疗组	长程放疗(5-FU/亚叶酸钙+奥沙利铂)→TME	50.4 Gy	254		12.0
李雷蕾等(2017 年) ^[14]	Ⅱ期	30 个月	TNT 组	长程放疗→FOLFOX4×4→TME→FOLFOX4×4	45 Gy+肿瘤同步加量 50 Gy	40	pCR 率、降期率	20.0
			标准治疗组	长程放疗→TME→FOLFOX4×8	40	40		5.0
Moor 等(2017 年) ^[13] (WAIT)	Ⅱ期	—	TNT 组	长程放疗→5-FU/亚叶酸钙×3→TME	45 Gy+肿瘤序贯加量 50.4 Gy	25	pCR 率	16.0
			标准治疗组	长程放疗→TME	24	24		25.0
Kim 等(2018 年) ^[15] (KCSG CO 14-03)	Ⅱ期	26 个月	TNT 组	长程放疗→CAPOX×2→TME	50.4 Gy	53	降期率	13.6
			标准治疗组	长程放疗→TME	50.4 Gy	55		5.8
Bahadoer 等(2021 年) ^[16] (RAPIDO)	Ⅲ期	4.6 年	TNT 组	短程放疗→CAPOX×6/FOLFOX4×9→TME	25 Gy	462	3 年疾病相关治疗失败率	28.4
			标准治疗组	长程放疗→TME→CAPOX×8/FOLFOX4×12	50.4 Gy	450		14.3
Conroy 等(2021 年) ^[17] (PRODIGE 23)	Ⅲ期	46.5 个月	TNT 组	FOLFIRINOX×6→长程放疗→TME→mFOLFLOX6×6 或卡培他滨×4	50 Gy	231	3 年 DFS	28.0
			标准治疗组	长程放疗→TME→mFOLFOX6×12 或卡培他滨×8	50 Gy	230		12.0
Jin 等(2022 年) ^[18] (STELLAR)	Ⅲ期	35 个月	TNT 组	短程放疗→CAPOX×4→TME→CAPOX×2	25 Gy	302	DFS	16.6
			标准治疗组	长程放疗→TME→CAPOX×6	50 Gy	297		11.8

注:R0 为完全切除无残留;CAPOX 为卡培他滨+奥沙利铂;TME 为全直肠系膜切除术,FOLFIRINOX 为奥沙利铂+伊立替康+亚叶酸钙+氟尿嘧啶,mFOLFOX6 为改良奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶;5-FU 为 5-氟尿嘧啶;ypT₀₋₁N₀M₀ 为新辅助治疗后病理分期为 T₀₋₁N₀M₀ 期;“—”表示不详或未报告

Note R0 indicates complete excision without residue; CAPOX indicates capecitabine + oxaliplatin; TME indicates mesorectal excision; FOLFIRINOX indicates oxaliplatin + irinotecan + leucovorin + fluorouracil; mFOLFOX6 indicates modified oxaliplatin + leucovorin + fluorouracil; 5-FU indicates 5-fluorouracil; ypT₀₋₁N₀M₀ indicates pathologic TNM stage after neoadjuvant therapy; “—” means not available or not reported



A

疗或诱导化疗对比标准治疗对 pCR 率的影响。Meta 分析结果显示,TNT 组患者放疗采用 SCRT 或 LCRT 的 pCR 率较标准治疗组高,差异均有统计学意义(SCRT:RR=1.68,95%CI=1.36~2.07,P<0.05;LCRT:RR=1.82,95%CI=1.36~2.45,P<0.05),见图 6;TNT 组患者化疗采用巩固化疗或诱导化疗的 pCR 率较标准治疗组高,差异均有统计学意义(巩固化疗:RR=1.68,95%CI=1.37~2.05,P<0.05;诱导化疗:RR=1.85,95%CI=1.34~2.57,P<0.05),见图 7。

2.3.2 放化疗期间 3—4 级不良反应及手术并发症:Meta 分析结果显示,TNT 组与标准治疗组患者 3—4 级不良反应发生率的差异无统计学意义(RR=1.27,95%CI=0.93~1.75,P>0.05),见图 8;TNT 组与标准治疗组患者手术并发症发生率的差异无统计学意义(RR=1.00,95%CI=0.88~1.14,P>0.05),见图 9。

2.4 发表偏倚

对于两组患者 pCR 率进行发表偏倚分析,Egger's 检测的 P 值为 0.183,Begg's 检测的 P 值为 0.386,提示两组患者的 pCR 率不存在发表偏倚。进一步的漏斗图分析发现,基线两侧基本对称,亦提示不存在发表偏倚。

3 讨论

目前,局部晚期直肠癌相关指南已推荐 TNT 模式可用于Ⅱ/Ⅲ期直肠癌患者,但其中仍存在一些问題。虽然既往有研究对相关内容进行了 Meta 分析,但其入组包含多个回顾性研

A. 偏倚风险图;B. 偏倚风险汇总表

A. diagram of risk of bias; B. summary diagram of risk of bias

图 1 纳入文献的质量评价

Fig 1 Quality evaluation on enrolled literature

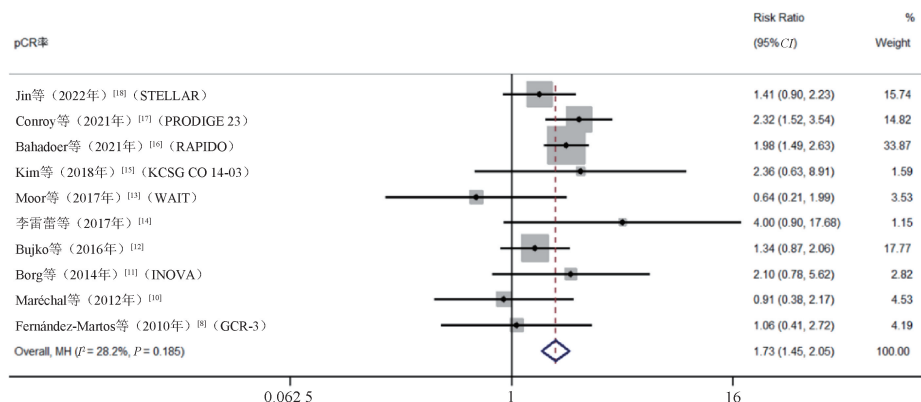


图2 TNT组与标准治疗组患者pCR率比较的Meta分析森林图

Fig 2 Meta-analysis of comparison of pCR rates between TNT group and standard treatment group

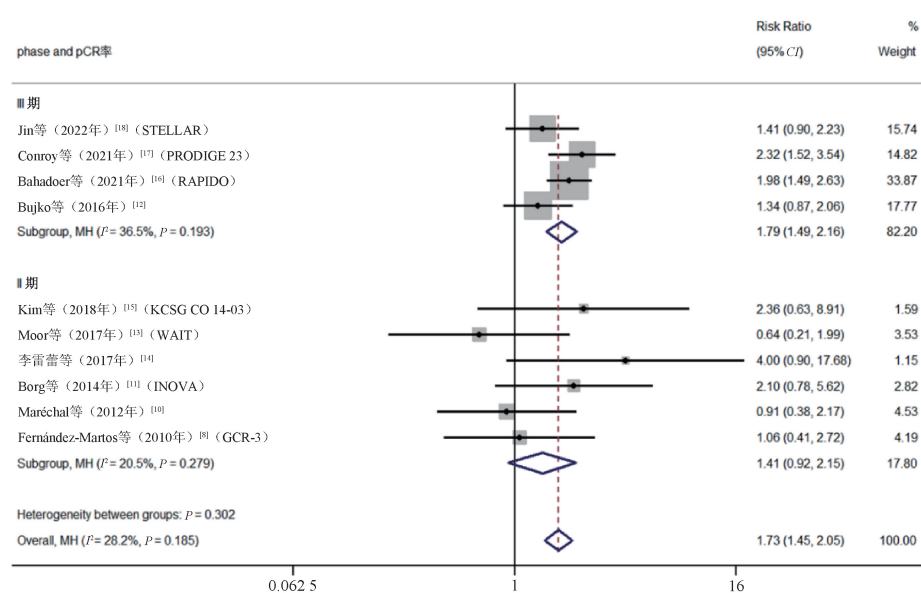


图3 II期及III期临床试验中TNT组与标准治疗组患者pCR率比较的Meta分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of comparison of pCR rates between TNT group and standard treatment group in phase II and III clinical trials

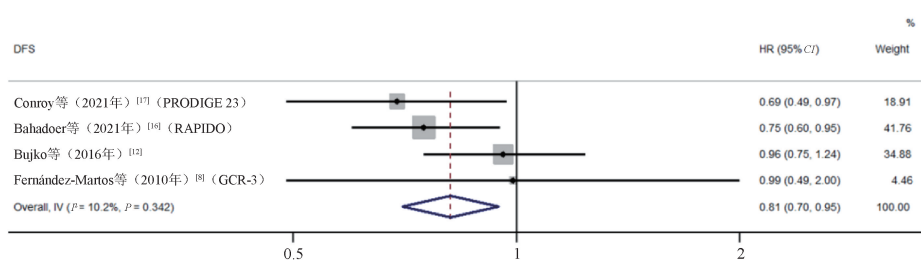


图4 TNT组与标准治疗组患者DFS比较的Meta分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of DFS between TNT group and standard treatment group

究及队列研究^[19-21]。而本研究仅纳入具有临床试验注册号的RCT研究,且汇总了最新发表的临床试验数据,更新的Meta分析结果显示,与标准治疗比较,TNT可提高局部晚期直肠癌患者的pCR率,延长DFS及OS,且不增加3—4级不良事件及手术并发症的发生。

短期疗效指标pCR率作为局部晚期直肠癌相关研究的首要或次要研究指标,其通常与更好的远期预后相关^[22]。本研究结果显示,pCR率更高的TNT组患者有DFS及OS获益,与既往研究结果一致^[23]。进一步分析结果显示,TNT组患者具有的短期疗效和生存获益并不是以增加手术并发症和放疗疗

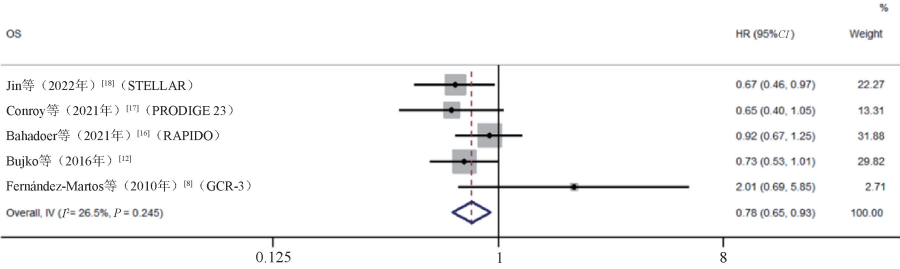


图5 TNT组与标准治疗组患者OS比较的Meta分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of OS between TNT group and standard treatment group

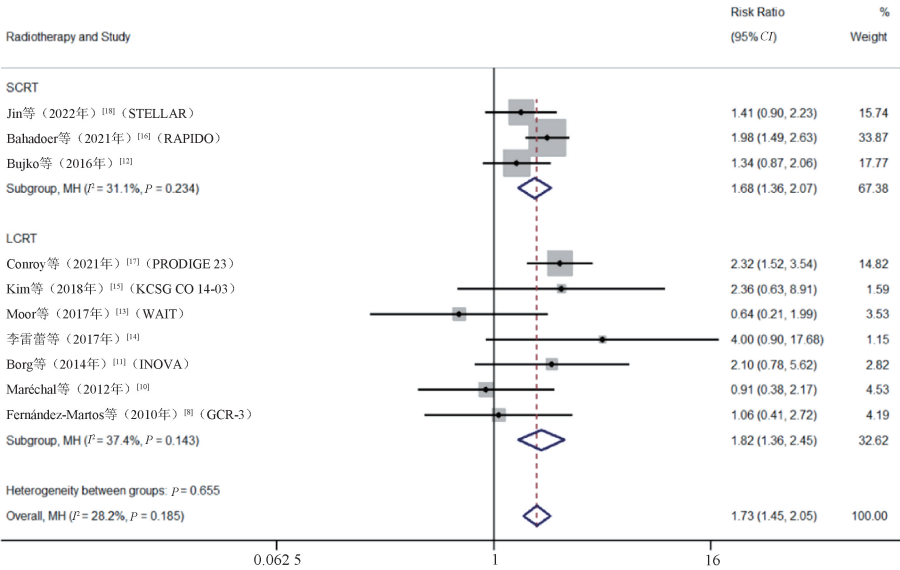


图6 TNT组采用SCRT或LCRT的患者与标准治疗组患者pCR率比较的Meta分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of pCR rates between patients in standard treatment group and patients adopted SCRT or LCRT in TNT group

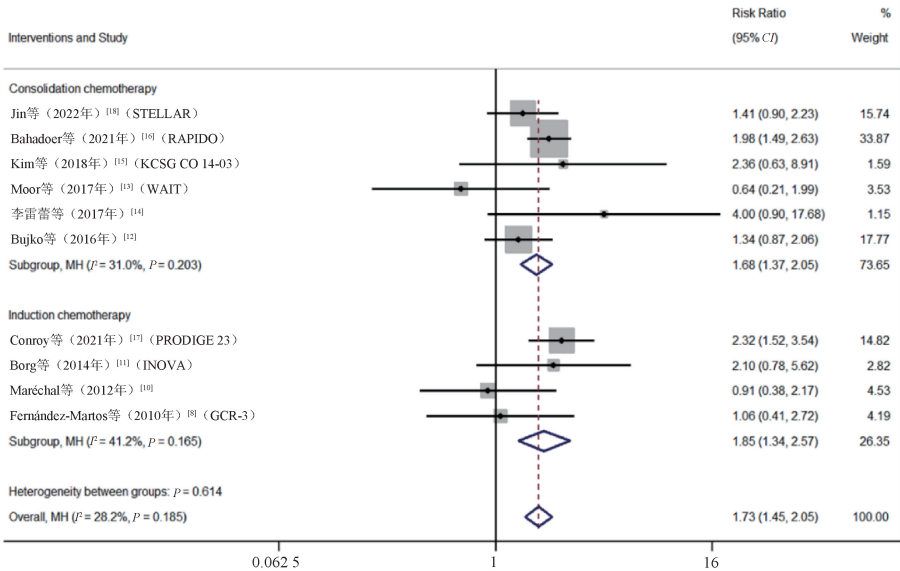


图7 TNT组采用巩固化疗或诱导化疗的患者与标准治疗组患者pCR率比较的Meta分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of pCR rates between patients in standard treatment group and patients receiving consolidate chemotherapy or inducing chemotherapy in TNT group

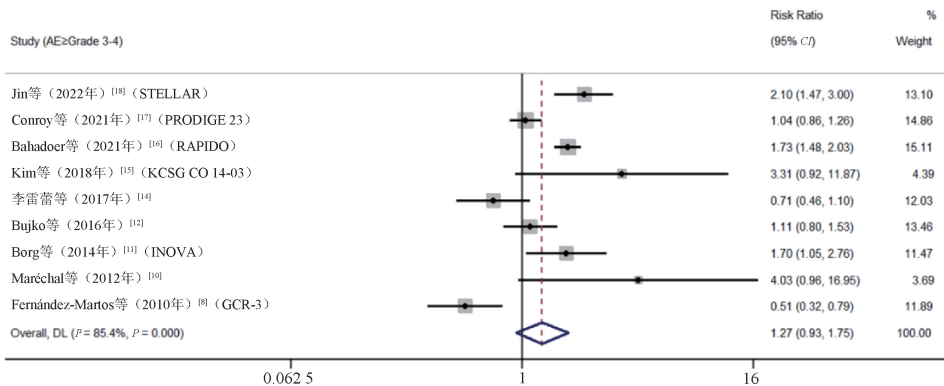


图8 TNT组与标准治疗组患者放化疗期间3—4级不良事件发生率比较的Meta分析森林图

Fig 8 Meta-analysis of comparison of incidences of grade 3-4 adverse events between TNT group and standard treatment group during radiochemotherapy

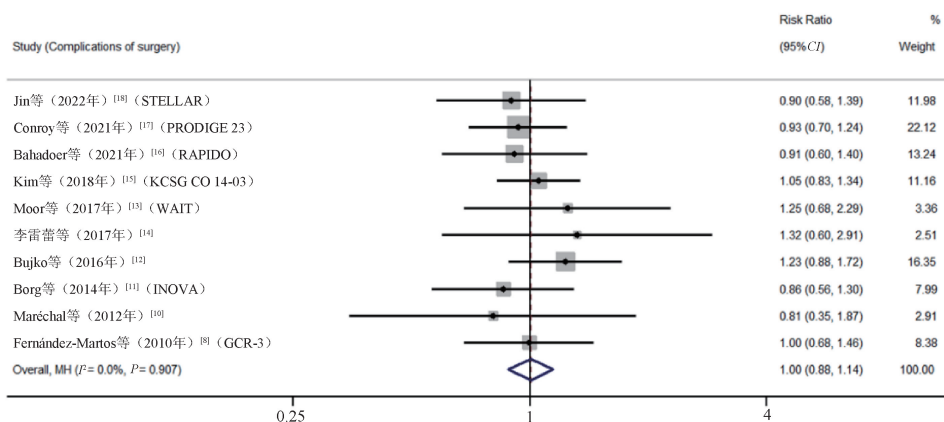


图9 TNT组与标准治疗组患者手术并发症发生率比较的Meta分析森林图

Fig 9 Meta-analysis of comparison of incidences of surgical complications between TNT group and standard treatment group

不良反应为代价。

局部晚期直肠癌术前 SCRT 后序贯 TME 手术是指南推荐的另一种方案,多项 RCT 研究结果显示,术前 SCRT 与 LCRT 疗效相当,两者的 OS、DFS 及局部控制率无差别,且不良反应和手术并发症的发生率相近。CAO/ARO/AIO-12 的 II 期研究结果显示,放化疗后巩固化疗对比诱导化疗后放化疗具有更高的 pCR 率(25% vs. 17%)^[24]。本研究中,巩固化疗组、诱导化疗组患者的 pCR 率分别为 19%、23.5%,均显著高于标准组。然而,TNT 模式中巩固化疗及诱导化疗之间是否真正存在远期生存预后差异仍然需要进一步随访,根据目前的研究,2 种 TNT 治疗方式均可考虑。

但是,本次 Meta 分析结果显示,与标准治疗组比较,II 期临床试验中 TNT 组患者的 pCR 率无获益,而 III 期临床试验中 TNT 组患者的 pCR 率获益具有统计学意义,不可否认的是,大样本 III 期 RCT 且具有长期生存结局的临床试验结果更具参考价值。此外,本次 Meta 分析中仍有一些问题值得关注:(1) TNT 模式下诱导化疗及巩固化疗方案、剂量、周期数选择各不相同。例如,PRODIGE 23 研究^[17]选择更强的 FOLFIRINOX 三药方案;而其他研究选择 CAPOX、FOLFOX4、

5-FU/亚叶酸钙、FOLFOX4+贝伐单抗和改良 FOLFOX6 方案。

(2) 辅助化疗与否以及方案、剂量、持续时间亦存在明显差异。例如,STELLAR 研究^[18]选择 CAPOX 辅助化疗;PRODIGE 23 研究^[17]中为 mFOLFOX6 或卡培他滨辅助化疗;李雷蕾等^[14]的研究中为 FOLFOX4 辅助化疗;其余研究中 TNT 组无辅助治疗。(3) 入组人群基本临床特征不一,如 T 分期、N 分期、肠壁外血管受侵和直肠系膜筋膜受侵情况等。(4) 各研究的主要结局指标也不相同,研究设计中不同的结局指标也是一种偏倚因素。

总之,TNT 治疗局部晚期直肠癌是一种新的治疗方式,虽然目前 Meta 分析入组研究存在一定的不均质性,最佳的放化疗顺序及化疗方案需要进一步探讨明确,但 TNT 模式仍具有较好的短期疗效和安全性,值得临床进一步应用及推广。

参考文献

- [1] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2 (1): 1-9.
- [2] GLYNNE-JONES R, COUNSELL N, QUIRKE P, et al. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal

- cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(7): 1356-1362.
- [3] BREUGOM A J, VAN GIJN W, MULLER E W, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo) radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch colorectal cancer group (DCCG) randomized phase III trial [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(4): 696-701.
- [4] HONG Y S, KIM S Y, LEE J S, et al. Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): long-term results of a randomized controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(33): 3111-3123.
- [5] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement [J]. *PLoS Med*, 2009, 6(7): e1000097.
- [6] CUMPTON M, LI T J, PAGE M J, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 10: ED000142.
- [7] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GÖTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [8] 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.
- [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.
- [10] 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.
- [11] BORG C, ANDRÉ T, MANTION G, et al. Pathological response and safety of two neoadjuvant strategies with bevacizumab in MRI-defined locally advanced T3 resectable rectal cancer: a randomized, noncomparative phase II study [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(11): 2205-2210.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 李雷蕾, 王文玲, 董洪敏, 等. 局部进展期直肠癌术前同步放化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.
- [15] KIM S Y, JOO J, KIM T W, 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.
- [16] BAHADOER R R, DIJKSTRA E A, 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.
- [17] CONROY T, BOSSET J F, ETIENNE P L, 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.
- [18] 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.
- [19] 高瞻鹏, 姬哲, 董胜利. 全程新辅助治疗与标准治疗对局部进展期直肠癌疗效的 Meta 分析 [J]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2021, 15(6): 472-480.
- [20] 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.
- [21] RIESCO-MARTINEZ M C, FERNANDEZ-MARTOS C, GRAVALOS-CASTRO C, et al. Impact of total neoadjuvant therapy vs. standard chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): 3655.
- [22] OMEJC M, POTISEK M. Prognostic significance of tumor regression in locally advanced rectal cancer after preoperative radiochemotherapy [J]. *Radiol Oncol*, 2018, 52(1): 30-35.
- [23] RÖDEL C, MARTUS P, PAPADOPOULOS T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(34): 8688-8696.
- [24] FOKAS E, ALLGÄUER M, POLAT B, et al. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12 [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(34): 3212-3222.

(收稿日期:2022-07-26 修回日期:2022-10-25)