

直肠癌放射治疗的现状与研究热点

孙文洁 章真

复旦大学附属肿瘤医院放疗科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[关键词] 直肠癌; 放射治疗; 化疗; 疗效预测

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.06.014

中图分类号: R735.3⁺7 文献标志码: A 文章编号: 1007-3969(2013)06-0476-05

近年来,随着人们生活水平的不断提高,直肠癌的发病率也呈逐年上升趋势。由于直肠解剖位置的特殊性,早期肿瘤不易被发现,大多数患者就诊时已处于局部中晚期。这部分患者单纯手术切除后复发率较高,而在手术的基础上配合放疗及化疗可以明显降低局部复发率,提高长期生存,因此手术联合放化疗的综合治疗已成为局部中晚期直肠癌的标准治疗模式。然而,如何将这几种治疗手段更好地结合并使之发挥最佳的治疗效果,如何针对不同直肠癌患者的特点采用个体化的治疗模式成为当前直肠癌综合治疗中迫切需要解决的问题。现就直肠癌放射治疗的现状及目前的研究热点进行综述。

1 术前放疗和术后放疗

术前新辅助放疗相比于术后辅助放疗具有明显的理论优势:通过术前放疗使肿瘤降期,提高肿瘤的手术切除率及保肛率;未行手术的组织结构血供丰富,肿瘤对放射治疗敏感;术前盆腔结构未破坏,盆腔中受照射的小肠组织较少;术前放疗可降低肿瘤术中播散的机会。然而,过去由于术前分期诊断技术的落后,造成许多早期直肠癌患者被错误地分期而接受了过度治疗,从而一定程度限制了术前放疗的顺利开展。近年来,随着影像新技术的迅速发展,如MRI、腔内超声等,极大地提高了术前分期的准确性,使局部晚期直肠癌的术前放疗也得到了广泛应用。而对于可手术的局部晚期直肠癌究竟应该进行术前还是术后放疗,已成为研究的热点。

目前有多项来自欧美的大型随机对照临床对术前及术后放疗的疗效进行比较,从而奠定了术前同步放化疗的优势地位^[1-4]。德国CAO/ARO/AIO-94研究是最经典的研究之一^[1],共有799例II、III期直肠癌患者入组,分别接受术前同步放化疗或术后同步放化疗,手术均采用TME。该研究结果指出术前同步放化疗不仅可获得与术后同步放化疗相似的总生存率(overall survival, OS)及无疾病生存率(disease-free survival, DFS),并且可进一步降

低局部复发率(6% vs 13%, $P=0.006$)。同时,术前同步放化疗明显提高了患者的保肛率(39% vs 19%, $P=0.004$),而其急性及长期不良反应也明显低于术后同步放化疗组。虽然,伤口愈合延迟略高于术后同步放化疗组,但两者差异无统计学意义($P>0.05$),也未增加吻合口瘘、术后出血和肠梗阻等并发症的发生率。2012年这项研究更新了其随访12年的结果^[2],结果仍然提示术前同步放化疗组相比于术后同步放化疗组明显降低了患者的局部复发率(7.1% vs 10.1%, $P=0.048$),但总生存率并未进一步改善(59.6% vs 59.9%)。其他一些研究也得出类似的结论, MRC CR07以及NCIC CO16共入组1 350例直肠癌患者^[3],随机分为术前放疗组和术后放化疗组,通过3年的随访发现术前放疗组的局部复发率明显降低,而DFS和OS两组间未见明显差异($P>0.05$)。NSABP R-03试验因入组缓慢被迫提前终止^[4],但对其入组的267例患者进行5年随访发现,虽然术前放化疗组与术后放化疗组虽然局部控制率相似,但前者DFS明显提高,同时有OS延长的趋势。因此,基于以上这些研究,2012年版NCCN指南指出,对于临床诊断为II、III期的直肠癌推荐行术前同步放化疗,正式将局部进展期直肠癌的治疗模式从术后放化疗转化为术前新辅助放化疗。

2 术前放疗方式的选择

目前术前放疗主要有两种方式:短程大分割放疗(25 Gy, 每次5 Gy, 1周后手术)和常规分割的长程放疗(45.0~50.4 Gy, 每次1.8 Gy, 4~8周后手术)。虽然术前新辅助放疗已成为局部进展期直肠癌标准的治疗方案,但是术前究竟采用何种放疗方式仍未达成共识。短程大分割放疗优点是不延误手术时机,近期不良反应发生率低,耐受性强,但由于其在放疗后1周内进行手术,因此肿瘤退缩率不明显,不能较好地提高手术切除率和保肛率;而常规分割的长程放疗在治疗后4~8周手术,可以使肿瘤明显退缩和降期,其中部分肿瘤可以达到完全退缩即病理完全缓解(pathological complete remission, pCR)。NSABP R-03研究显示,达到pCR的患者在随访中没有出现局部复发,提示明显降期有转化为生存获益的可能^[4-5]。同时,常规分割

放疗可以更好地与化疗药物及靶向药物联合,从而可能进一步提高疗效。

一项来自波兰的随机临床研究共入组316例局部进展期的低位直肠癌,比较短程放疗(总剂量为25 Gy,共5次)和常规分割同步放化疗(总剂量为50.4 Gy,共28次,同期5-FU/LV化疗)的疗效,结果显示,常规分割同步放化疗组的pCR率和降期率明显高于短程放疗组,而对于手术严重的并发症、长期局部复发率和OS、3~4度远期不良反应,两组差异无统计学意义^[6-7]。另一项来自澳大利亚的类似III期临床研究入组了326例直肠癌患者,结果同样表明两组3年局部复发率、5年OS及3~4度远期不良反应未见明显差异^[8]。瑞典一项前瞻性III期研究(Stockholm)随机将直肠癌患者分为3组:①短程放疗(5×5 Gy)后立即手术;②短程放疗(5×5 Gy)后4~8周手术;③常规放疗(总剂量为50 Gy,共25次)后4~8周手术^[9]。3组的pCR率分别为0.8%、12.5%和5%,说明了短程放疗后延迟手术同样可以获得较好的肿瘤退缩率,对于局部进展期的老年患者,不能耐受同期化疗,可能这种方式会更加适合。

虽然术前放疗方式的选择还未统一,但是仍然建议在选择放疗方式时可结合患者的具体特点而定。对于年龄较大、伴有其他内科疾病、由于交通或者费用等因素而无法接受长疗程放疗的患者可考虑短程放疗;而相对临床分期较高,想通过放疗提高肿瘤切除率及保肛率的患者,则推荐常规分割同期放化疗的方式。

3 放疗同期药物的选择

静脉应用5-FU为基础的同步放化疗方案长期被NCCN指南所推荐,随着口服卡培他滨及其他有效化学药物或靶向药物的引入,可能为直肠癌同步放化疗提供更好的选择。

3.1 5-FU和卡培他滨

NSABP R-04研究^[10]对比了5-FU及卡培他滨在II、III期直肠癌术前同步放化疗中的作用,1608例患者随机分为两组,一组给予持续静脉输注5-FU联合放疗同时加或不加奥沙利铂,另一组给予卡培他滨联合放疗加或不加奥沙利铂。研究结果显示,5-FU持续输注组与卡培他滨组具有相似的pCR率、保肛率和肿瘤降期率。近期发表的一项III期临床研究再次证实了卡培他滨在局部进展期直肠癌同步放化疗中的地位^[11]。这项研究将患者随机分为两组,一组术前或术后同步放化疗及术后辅助化疗均采用卡培他滨,另一组则同期化疗药物及术后辅助化疗均采用5-FU,中位随访52个月,结果显示,两组3年DFS及局部复发率差异均无统计学意义,但卡培他滨组远处转移率明显低于5-FU组(19% vs 28%, $P=0.04$),同时卡培他滨组具有较高的5年OS(76% vs 67%, $P=0.0004$)。因此,基于上述研究结果,2012年NCCN指南将术前卡培他

滨同步放化疗从2A类改为1类推荐,为II、III期直肠癌患者的首选方案。

3.2 奥沙利铂

奥沙利铂联合氟尿嘧啶加四氢叶酸的方案无论在转移性结直肠癌一线治疗还是在结肠癌术后辅助治疗中,疗效均优于氟尿嘧啶和四氢叶酸,但是在同步放化疗中,联合奥沙利铂的方案是否能优于单纯卡培他滨或5-FU的方案仍是现今讨论的焦点。

STAR-01研究^[12]入组了747例T3-4或淋巴结阳性的直肠癌患者,随机接受静脉输注氟尿嘧啶同步放化疗加或不加奥沙利铂化疗,结果显示,两组的pCR率、降期率及环切缘阳性率差异均无统计学意义,而奥沙利铂组3、4级不良反应的发生率却明显高于不加奥沙利铂组(24% vs 8%, $P<0.001$),但是奥沙利铂组患者的腹腔内转移比率较低(0.5% vs 2.9%, $P=0.014$)。该研究结果表明加用奥沙利铂组的同步放化疗的近期疗效并不优于不加奥沙利铂组,反而增加不良反应的发生。ACCORD-12研究^[13]也得出类似的结论,共入组598例直肠癌患者,并随机分为卡培他滨单药的同步放化疗或加用奥沙利铂的Capox方案的同步放化疗两组,结果显示,两组保肛率及pCR率差异均无统计学意义($P>0.05$),虽然Capox组降低了环切缘阳性率(9.9% vs 19.3%, $P=0.02$),但却极大地增加了3、4级不良反应的发生。在随后ACCORD-12^[14]的长期随访结果中也未见Capox组的生存获益,Capox组与单药卡培他滨组的DFS(73.7% vs 68.3%)和3年OS(88.3% vs 87.6%)差异均无统计学意义。NSABP R-04研究^[10]同样也指出氟尿嘧啶同步放化疗中加用奥沙利铂并不能提高患者的保肛率(60.4% vs 63.6%)及pCR率(20.9% vs 19.1%),反而增加了3、4级不良反应的发生(15.4% vs 6.6%, $P<0.0001$)。然而,近期发表的来自德国的CAO/ARO 04研究却给出了不同的结果^[15],该研究将患者随机分为氟尿嘧啶或卡培他滨同步放化疗加或不加奥沙利铂两组,结果显示含奥沙利铂组患者的pCR率显著提高(17% vs 13%, $P=0.033$),而3、4级不良反应也未明显增加。

基于以上各项研究,新辅助放化疗中,同期化疗的联合,卡培他滨或静脉输注5-FU联合放疗仍然是目前首选的推荐方案。当然需要指出的是,加入奥沙利铂虽然在肿瘤降期率及保肛率等近期疗效上未见明显优势,但加入奥沙利铂的真正目的是为了控制远处转移,延长生存,对此仍期待更长期的随访结果。

3.3 靶向药物

西妥昔单抗、贝伐珠单抗等靶向药物在晚期结直肠癌中可延长患者的长期生存,但是这些靶向药物在同步放化疗中的作用还处于探索阶段。

目前关于西妥昔单抗联合术前同步放化疗的I、II

期试验结果表明, 虽然加入西妥昔单抗的安全性可以耐受, 但是其疗效却并不显著。Erben等^[16]对57例局部进展期直肠癌给予西妥昔单抗联合卡培他滨为基础的同步放化疗, 分析了K-ras、BRAF及PTEN等基因表达与肿瘤退缩率及DFS的关系, 结果表明这些基因的突变或缺失并不影响肿瘤的退缩及3年的DFS。Kim等^[17]也同样通过加或不加西妥昔单抗的两组术前同步放化疗的分析, 发现加入靶向药物并不能改善患者的近期及远期疗效, 而K-ras、EGFR、BRAF、PIK3CA等基因的突变对患者的pCR、DFS也无法进行预测。然而, Dewdney等^[18]得出了不同的结论, 通过对165例可手术切除的直肠癌患者的分析, 指出加入西妥昔单抗可以明显延长K-ras/BRAF野生型患者的生存期。

贝伐珠单抗在术前同步放化疗中也进行了多项I、II期临床试验: Willett等^[19]进行了一项多中心的II期临床试验, 比较了加或不加贝伐珠单抗是否能改善常规术前同步放化疗的疗效, 结果表明加入贝伐珠单抗具有明显提高患者的DFS和OS的趋势, 同时急性及术后不良反应也在可接受范围。其他也有一些小样本的I、II期关于贝伐珠单抗联合同步放化疗的临床报道^[20-22], 获得13%~36%的pCR率。但是需要指出的是, 贝伐珠单抗引起的手术伤口愈合延迟、吻合口瘘和出血等并发症的产生仍需要引起足够重视。近期一项研究也指出, 在5-FU、奥沙利铂联合放化疗的基础上加入贝伐珠单抗明显增加胃肠道不良反应及术后并发症的发生^[23]。

4 放疗与手术的时间间隔

对于新辅助放化疗与手术之间确切的间隔时间, 目前也未获统一论。新辅助放化疗后进行一定的间隔期主要目的是使肿瘤在此期间获得进一步的退缩和降期, 以利于更好地手术切除, 同时经过一定间隔期后放疗引起的炎性反应也逐渐消退, 可以明显降低术中出血及术后并发症的发生。但是, 如果时间间隔过长可能造成局部组织纤维化, 增加手术的难度, 同时可能使肿瘤细胞增殖扩散的风险性加大。

Lyon R 90-01研究^[24]是目前唯一的一项相关的III期临床研究, 共有201例患者接受总剂量为39 Gy, 共13次的单纯放疗, 之后被随机分为短间隔组(2周后手术)和长间隔组(6~8周后手术), 结果长间隔组可以获得较高的肿瘤病理降期率(26% vs 10.3%, $P=0.005$), 保肛率虽然长间隔组高于短间隔组, 但差异无统计学意义(76% vs 68%, $P=0.27$), 中位随访33个月, 两组间局部复发率及OS差异无统计学意义($P>0.05$)。Tulchinsky等^[25]比较了新辅助放化疗7周内和7周后行手术的疗效差异, 后者具有较高的pCR率(35% vs 17%, $P=0.03$), 而且具有较高的DFS。该研究指出新辅助放化疗后超过7周进行手术可以明显

提高肿瘤降期率, 降低复发风险。Lim等^[26]的研究, 将局部晚期直肠癌患者分为4~6周手术组及6~8周手术组, 结果表明两组的pCR率(13.8% vs 15%, $P=0.74$)、保肛率(83.9% vs 82.2%, $P=0.688$)、无复发生存率($P=0.1165$)、吻合口相关的并发症发生率(5.5% vs 3.9%, $P=0.453$)差异均无统计学意义。Kerr等^[27]的回顾性研究指出新辅助放化疗与手术的间隔时间, 与术后pCR率、局部复发率、远处转移率等无相关性, 而间隔时间1周是造成吻合口瘘、术后并发症的独立预测因素。

基于以上研究, 目前临床为提高肿瘤退缩率, 同时降低手术并发症, 一般建议新辅助放化疗后6~8周进行手术治疗, 但是明确的间隔期仍未达成共识。

5 临床完全缓解(clinical complete remission, cCR)患者的非手术治疗

新辅助放疗已成为局部进展期直肠癌的首选治疗模式, 而其中10%~25%的患者术后病理未发现肿瘤细胞即pCR^[28], 当今讨论的重点就是对于达到cCR的患者是否可以免于手术治疗呢?

Habr-Gama等^[29]首先做出了大胆的尝试, 共有265例低位直肠癌患者接受新辅助放化疗(50.4Gy/28次+5-FU/LV), 治疗结束后8周评估, 其中71例经过临床及影像学检查评价为cCR而未接受手术, 并与根治术后证实为pCR的患者进行比较。经过5年随访, 非手术治疗组总生存率和无疾病生存率分别为100%和92%, 而手术治疗组分别为88%和83%。71例患者中有2例腔内复发, 接受手术治疗后疾病得到控制, 另有3例出现远处转移, 在这项研究随后的更新报道中^[30-31], 到2005年总治疗人数达360例, 其中99例诊断为cCR而未行手术, 包括前期研究中的2例共有5例患者出现局部复发, 而通过挽救性手术疾病都得到控制。因此这项研究指出cCR的患者不一定能从根治性手术中获益, 反而需要承担手术并发症的风险。来自荷兰的另一项研究也得出类似的结论^[32], 对比了21例经新辅助治疗后评估为cCR而接受密切随访的患者与20例根治性手术后达到pCR的患者, 经过25个月的随访, 仅1例出现局部复发, 经过挽救性手术而存活至今, 其余20例均无病生存。非手术组与手术组2年DFS分别为89%和93%, 2年OS分别为100%和91%, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。

虽然非手术治疗方案获得了较好的初步结果, 但是这一观点的提出却引来许多争议, 主要的问题集中在: ①cCR与pCR的吻合率较低。达到cCR的患者中仅有25%~50%病理确诊为pCR^[28], 这就表明直肠癌新辅助治疗后即使患者获得cCR, 仍有可能残存肿瘤细胞。②术前分期的不准确性。Habr-Gama等^[29-31]的研究进行术前评估的依据主要是临床体检及盆腔CT, 并不是当今主流的

MRI检查。由于当时术前分期方法的局限,故有相当部分的T₂肿瘤包括在新辅助放疗中,使cCR率相对较高。

③临床疗效的评估方法。对于放化疗后评估临床疗效的方法目前尚未达成共识,对判断cCR也无统一的标准。MRI在术前分期评估中已成为多数治疗中心的首选,前瞻性研究显示其特异性可达92%^[33],但对判断放化疗后完全缓解的应用研究还尚未成熟。

综上所述,随着学者对直肠癌研究的逐渐深入,放疗作为直肠癌综合治疗中的一个重要组成部分,也逐渐体现出其举足轻重的价值。虽然针对直肠癌的放疗已在一些方面取得共识,并被推荐为局部进展期直肠癌的首选治疗模式。但是仍有许多问题有待解决,如放疗同期药物的选择、新辅助治疗的准确评估及后续治疗的选择、分子生物技术与疗效预测等,需要进一步深入的研究加以探索和验证。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] SAUER R, LIERSCH T, MERKEL S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years [J] . J Clin Oncol, 2012, 30(16): 1926-1933.
- [3] QUIRKE P, STEELE R, MONSON J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG C016 randomized clinical trial [J] . Lancet, 2009, 373(9666): 821-828.
- [4] ROH M S, COLANGELO L H, O'CONNELL M J, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03 [J] . J Clin Oncol, 2009, 27(31): 5124-5130.
- [5] COLLETTE L, BOSSET J F, DULK M D, et al. Patient with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group [J] . J Clin Oncol, 2007, 25(28): 4379-4386.
- [6] BUJKO K, NOWACKI M P, NASIEROWSKA-GUTTMEJER A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomized trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy [J] . Radiother Oncol, 2004, 72(1): 15-24.
- [7] BUJKO K, NOWACKI M P, NASIEROWSKA-GUTTMEJER A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer [J] . Br J Surg, 2006, 93(10): 1215-1223.
- [8] NGAN S, FISHER R, GOLDSTEIN D, et al. A randomized trial comparing local recurrence (LR) rates between short-course (SC) and long-course (LC) preoperative radiotherapy (RT) for clinical T³ rectal cancer: an intergroup trial (TROC, AGITG, CSSANZ, RACS) [C] . ASCO Meeting Abstracts 2010, 28: 3509.
- [9] PETTERSSON D, CEDERMARK B, HOLM T, et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer [J] . Br J Surg, 2010, 97(4): 580-587.
- [10] ROH M S, YOTHERS G A, O'CONNELL M J, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04 [J] . J Clin Oncol, 2011, 29(suppl 15): 3503.
- [11] HOFHEINZ R D, WENZ F, POST S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomized, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial [J] . Lancet Oncol, 2012, 13(6): 579-588.
- [12] ASCHELE C, CIONINI L, LONARDI S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial [J] . J Clin Oncol, 2011, 29(20): 2773-2780.
- [13] GÉRARD J P, AZRIA D, GOURGOU-BOURGADE S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2 [J] . J Clin Oncol, 2010, 28(10): 1638-1644.
- [14] GÉRARD J P, AZRIA D, GOURGOU-BOURGADE S, et al. Clinical results at 3 years of the ACCORD 12 randomized trial in rectal cancer [J] . J Clin Oncol, 2012, 30(suppl 4): 389.
- [15] RÖDEL C, LIERSCH T, BECKER H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial [J] . Lancet Oncol, 2012, 13(7): 679-687.
- [16] ERBEN P, STRÖBEL P, HORISBERGER K, et al. K-ras and BRAF mutations and PTEN expression do not predict efficacy of cetuximab-based chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer [J] . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81(4): 1032-1038.
- [17] KIM S Y, SHIM E K, YEO H Y, et al. K-ras mutation status and clinical outcome of preoperative chemoradiation with cetuximab in locally advanced rectal cancer: a pooled analysis of 2 phase II trials [J] . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85(1): 201-207.
- [18] DEWDNEY A, CUNNINGHAM D, TABERNERO J, et al.

- Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C) [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(14): 1620-1627.
- [19] WILLETT C G, DUDA D G, ANCIKIEWICZ M, et al. A safety and survival analysis of neoadjuvant bevacizumab with standard chemoradiation in a phase I/II study compared with standard chemoradiation in locally advanced rectal cancer [J]. *Oncologist*, 2010, 15(8): 845-851.
- [20] NOGUÉ M, SALUD A, VICENTE P, et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study [J]. *Oncologist*, 2011, 16(5): 614-620.
- [21] VELENIK V, OCVIRK J, MUSIC M, et al. Neoadjuvant capecitabine, radiotherapy, and bevacizumab (CRAB) in locally advanced rectal cancer: results of an open-label phase II study [J]. *Radiat Oncol*, 2011, 6: 105.
- [22] KENNECKE H, BERRY S, WONG R, et al. Pre-operative bevacizumab, capecitabine, oxaliplatin and radiation among patients with locally advanced or low rectal cancer: a phase II trial [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(1): 37-45.
- [23] DIPETRILLO T, PRICOLO V, LAGARES-GARCIA J, et al. Neoadjuvant bevacizumab, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and radiation for rectal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(1): 124-129.
- [24] FRANCOIS Y, NEMOZ C J, BAULIEUX J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(8): 2396.
- [25] TULCHINSKY H, SHMUELI E, FIGER A, et al. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(10): 2661-2667.
- [26] LIM S B, CHOI H S, JEONG S Y, et al. Optimal surgery time after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers [J]. *Ann Surg*, 2008, 248(2): 243-251.
- [27] KERR S F, NORTON S, GLYNNE-JONES R. Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer may reduce postoperative morbidity without compromising prognosis [J]. *Br J Surg*, 2008, 95(12): 1534-1540.
- [28] GLYNNE-JONES R, WALLACE M, LIVINGSTONE J I, et al. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a "wait and see" policy justified? [J]. *Dis Colon Rectum*, 2008, 51(1): 10-19; discussion 19-20.
- [29] HABR-GAMA A, PEREZ R O, NADALIN W, et al. Operative versus non-operative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results [J]. *Ann Surg*, 2004, 240(4): 711-717; discussion 717-718.
- [30] HABR-GAMA A, PEREZ R O, NADALIN W, et al. Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival [J]. *J Gastrointest Surg*, 2005, 9(1): 90-99; discussion 99-101.
- [31] HABR-GAMA A. Assessment and management of the complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy [J]. *Colorectal Dis*, 2006, 8(suppl 3): 21-24.
- [32] MAAS M, BEETS-TAN R G, LAMBREGTS D M, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(35): 4633-4640.
- [33] MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study [J]. *BMJ*, 2006, 333(7572): 779.

(收稿日期: 2013-06-02)