

肿瘤降期在低位直肠癌新辅助治疗中的意义

郁宝铭, 张敏, 吴唯勤

■背景资料

局部进展期直肠癌采用单纯手术治疗, 局部复发率高、根治性切除率低、保肛机率低、5年生存差。近年来推行术前放化疗结合TME手术操作可明显提高疗效, 已被国际公认为标准治疗方案, 国内尚未见临床报道。

郁宝铭, 上海交通大学医学院附属瑞金医院外科 上海市 200025

张敏, 吴唯勤, 上海市第八人民医院结直肠外科 上海市 200235

上海市卫生局重点课题资助项目, No. 99ZD-11003

通讯作者: 郁宝铭, 200025, 上海瑞金二路197号, 上海交通大学医学院附属瑞金医院外科. baomingiok@163.com

电话: 021-64514139

收稿日期: 2007-06-11 修回日期: 2007-09-30

Significance of down-staging following neoadjuvant radiochemotherapy for low rectal cancer

Bao-Ming Yu, Min Zhang, Wei-Qin Wu

Bao-Ming Yu, Department of Surgery, Ruijin Hospital, Medical College, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Min Zhang, Wei-Qin Wu, Department of Colorectal Surgery, Shanghai 8th People's Hospital, Shanghai 200235, China

Supported by: the Key Item from Shanghai Hygiene Administration, No. 99ZD-11003

Correspondence to: Bao-Ming Yu, Department of Surgery, Ruijin Hospital, Medical College, Shanghai Jiaotong University, 197 Ruijin Second Road, Shanghai 200025, China. baomingiok@163.com

Received: 2007-06-11 Revised: 2007-09-30

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of preoperative oral capecitabine combined with radiation (RT) on locally advanced low rectal cancer.

METHODS: Patients with T₃/T₄ tumors located 3 to 7 cm from the anal verge, without distant metastases or extension to the anal canal, were stratified according to clinical staging and subjected to oral capecitabine 1250 mg/(m²•d) + pelvic radiation 40-46 Gy at 2 Gy per day. Surgery was carried out 6-8 weeks following completion the radiation, under the rule of TME for curative resection, and oral capecitabine was taken persistently during the interval leading up to surgery.

RESULTS: One hundred and five patients were enrolled in this study. Thirteen patients

showed a clinical complete response and were followed up without surgery. Ninety two patients received curative (RO) resection, including low anterior resections in 71 cases. Parks' coloanal anastomosis was performed in 17 cases and abdominoperineal excision was in 4 cases, with an overall sphincter preservation in 101 patients (96.19%). Pathologically, 11 patients showed a complete response plus clinical complete response, with an overall complete response rate of 22.86%. There was no disease progression. According to Dworak's tumor regression grading, there were 5 cases of TGR0, 18 of TGR1, 11 of TGR2, 46 of TGR3 and 24 of TGR4. The pathologic response rate (TGR2 + 3 + 4) or downstaging occurred in 78.09% of patients. All patients were followed up with a median follow-up time of 39 months (16-67 months). Local recurrence occurred in 4 patients (3.81%), lung metastases in 4 patients and liver metastases in 2 patients, with a distant metastatic rate of 5.71% and overall recurrence rate of 9.52%. The disease-free survival (DFS) was 82.81% and overall survival (OS) was 96.16%. Grade 3 toxicities occurred only, in 2 cases (1.9%) of hand-foot syndrome.

CONCLUSION: Preoperative radiochemotherapy with capecitabine is highly effective and safe, and the results from this study are extremely encouraging. Downstaging occurred in this series, including complete (TGR4) and intermediate pathologic responses (TGR2 + 3), resulting in improved DFS and OS after preoperative capecitabine combined with radiotherapy, meanwhile preoperative radiochemotherapy significantly increased curative resectability and sphincter preservation, with an apparent improvement in local control and overall long term survival.

Key Words: Rectal cancer; Neoadjuvant radiochemotherapy; Down-staging

Yu BM, Zhang M, Wu WQ. Significance of down-staging following neoadjuvant radiochemotherapy for low rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(32): 3446-3450

摘要

目的: 评估口服卡培他滨与放疗联合治疗局部进展低位直肠癌的疗效。

方法: 按临床分期属T₃/T₄、距肛缘3-7 cm、无远处转移或侵犯肛管的局部进展期低位直肠癌病例给予卡培他滨1250 mg/m²·d, 分2次po和盆腔放射总剂量40-46 Gy, 每次2 Gy. 放疗结束后休息6-8 wk, 按TME操作原则进行根治性切除术, 在休息期间继续服用卡培他滨直至手术。

结果: 本研究共105例, 13例临床肿瘤完全消退, 未手术予以随访. 92例进行根治性切除术(RO)包括直肠前切除71例, Parks'结肠肛管吻合术17例和腹会阴切除术4例, 实际保留肛门括约功能者101例(96.19%). 病理上11例肿瘤完全消退, 加上临床肿瘤完全消退, 肿瘤完全消退率(CR)达到22.86%, 未见疾病进展(PD). 按Dworak's肿瘤消退分级(TRG), TRG 0 5例, TRG1 18例, TRG2 11例, TRG3 47例和TRG4 24例. 病理有效率或降期(TGR2+3+4)为78.09%. 全部病例获得随访, 中位随访39(16-67) mo. 局部复发4例(3.81%), 肺转移4例和肝转移2例, 远处转移率5.71%, 总复发率9.52%. 3年无病生存(DFS)82.81%, 总生存(OS)96.16%. 3级毒副反应仅见于手足综合征2例(1.9%).

结论: 采用卡培他滨的新辅助放化疗是高度有效和安全的. 通过术前卡培他滨与放射联合, 绝大多数肿瘤降期包括完全消退(TGR4)和中度消退(TGR3+2), 使DFS和OS增高, 同时术前放化疗又明显增加了切除率和保肛手术率, 并提高了局部控制和长期生存, 疗效确切。

关键词: 直肠癌; 新辅助放化疗; 肿瘤降期

郁宝铭, 张敏, 吴唯勤. 肿瘤降期在低位直肠癌新辅助治疗中的意义. 世界华人消化杂志 2007; 15(32): 3446-3450
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/3446.asp>

0 引言

目前在我国直肠癌是发病率呈上升趋势的常见恶性肿瘤, 其治疗结果常不能令人满意. 问题的症结在于复发率高和常需牺牲肛门致术后生活质量差. 因而降低局部复发率和改善术后生活质量已成为当前直肠癌治疗的两大目标, 也是检验治疗质量的重要指标. 因为我国直肠癌的特点之一是低位直肠癌占大多数, 所以上述二项指标尤为重要. 自直肠根治性切除采用全直肠系膜切除(TME)操作原则后总体治疗效果虽

已有明显提高, 但局部复发率尚有10%左右. 为此, 我们对局部进展期低位直肠癌患者采用手术前的新辅助放化疗后再进行手术, 以观察其在提高手术的近远期疗效和改善生活质量方面是否有更好的效果。

1 材料和方法

1.1 材料 2001/05-2005/08随机对105例局部进展期(T₃T₄期)低位直肠癌(距肛缘≤7 cm)患者先给予手术前辅助性放化疗, 再行手术. 全部病例需经直肠手指检查、直肠腔内B超扫描、盆腔CT或MRI、纤维结肠镜检、活组织病理切片检查确诊为腺癌, 病变符合T₃或T₄期. 经腹部B超和CT以及胸部X线摄片确认无肝、肺等远处器官受累。

1.2 方法 本文入组病例年龄在31-86岁, 男59例, 女46例, 年龄32-77岁. T₃期78例, T₄期27例. 全部病例统一给予术前放射治疗, 剂量为40-46 Gy/4-5 wk, 每周5天, 每次2 Gy. 放射治疗结束后休息6 wk复查决定手术治疗. 在开始放射时给予卡培他滨1250 mg/m²·d, 分两次po, 持续服用至决定手术. 如无3/4级毒副反应, 中间不中断给药. 放疗结束休息6 wk后应通过直肠指检、直肠腔内B超、盆腔CT或MRI、纤维结肠镜, 必要时再次活组织病理切片检查以及肝脏B超、CT和胸片等检查, 当然还有血液常规、肝肾功能、肿瘤指标物等检测, 对患者进行全面的评估以决定是否手术以及选用何种术式。

全部直肠切除手术均按全直肠系膜切除(TME)操作要求进行, 低位前切除术均采用双钉合器完成吻合, 部分超低位前切除术则按Parks'结肠肛管吻合术经肛门完成手法吻合。

本组病例疗效评判首先按WHO标准分为CR: 肿瘤完全消退, 切除标本中已无肿瘤存在, 完全消失; PR: 肿瘤部分缓解, 切除标本肿瘤较术前缩小>50%, 病理显示肿瘤浸润变浅; SD: 病情稳定, 无变化, 切除标本肿瘤缩小<25%, 病理中浸润深度无改变; PD: 疾病进展、肿瘤增大, 病理中肿瘤浸润深度增加. 同时为了更精确地了解放化疗对肿瘤的作用, 本组标本还参照Dworak's肿瘤消退分级(tumor regression grading)进行评定: TRG0为肿瘤无消退, 肿瘤细胞无变化; TRG1为肿瘤轻微消退, 肿瘤组织中伴明显纤维化, 但不超过肿瘤的25%; TRG2为中度消退, 肿瘤组织中伴明显纤维化, 纤维化占26%-50%; TRG3为肿瘤消退良好, 纤维化细胞长出肿瘤外, 占50%以上; TRG4为肿瘤完全消退, 已经完全找

■ 相关报道

由于放疗方案、化疗方案以及放化疗结束后间歇期长短上存在的差异, 加上T₃、T₄和N0、N1病期病例比例的不同. 因而各家报道疗效亦尚存在着一定的差距, 新一代化疗药物的出现更为疗效的提高提供了希望。

■应用要点

本文采用中等剂量放疗(40 Gy-46 Gy)和新一代口服氟嘧啶类药物卡培他滨相结合, 间歇期为6 wk, 强调间歇期口服化疗药物不能停止, 一直服用到手术, 而且卡培他滨采用小剂量持续服用, 中间不休息, 较常规静脉给药既方便又安全、依从性好、不良反应轻。

不到肿瘤细胞, 仅见纤维组织。

统计学处理 本组资料采用Kaplan-Meier法统计分析无瘤生存与总生存率。

2 结果

全部患者按计划完成放化疗。在手术前复查时发现13例肿瘤临床完全消退(cCR)占12.38%, 未行手术。其余92例均进行了根治性切除术(RO), 包括低位前切除术(LAR)71例, 超低位前切除术(ULAR)-Parks'结肠肛管吻合术17例, 腹会阴切除术4例, 完成保肛手术88例, 占直肠根治性切除手术的95.65%, 全组实际保肛率达96.19%(101/105例), 无疾病进展, 无手术死亡。术后发生吻合口漏5例, 发生率5.68%(5/88例), 包括直肠阴道漏3例。2例单纯吻合口漏经保守治疗痊愈, 3例直肠阴道漏需再次行近端结肠失功性造口加一期漏口修补后痊愈。

放化疗期间36例(34.29%)出现各种毒副反应, 包括手足综合征, 肛门疼痛, 肛周皮肤糜烂, 白细胞减少, 腹泻, 恶心等。各种毒副反应的严重程度详见表1, 绝大多数反应均属1和2级。

3级反应仅2例, 均表现在手足综合征, 发生率1.9%。

术前复查发现13例肿瘤消失, 均通过直肠指检, 直肠腔内B超, 肠镜和活组织检查等多项检查确认。术后标本的病理检查有11例经反复切片未发现癌细胞, 确认为肿瘤完全消退(pCR)加上临床肿瘤消退, 总的肿瘤消退共24例占22.86%, T₂N₀为23例, T₃N₀为43例, T₄N₀为2例, T₂N₁为5例, T₃N₁为8例。按WHO评判标准应为CR 24例, PR为28例, SD为53例, PD为0。根据Dworak's肿瘤消退分级, TRG0为5例, TRG1为18例, TRG2为11例, TRG3为47例, TRG4为24例。而肿瘤降期应为TRG4+TRG3+TRG2, 故本组肿瘤降期共82例占78.09%。本组标本淋巴结检出数平均4.8个, 明显较同期术前未作放化疗病例的平均检出数11.8个为少。本组病例100%获随访, 随访时间16-67 mo, 中位时间为39 mo, 24例CR最长已67 mo至今尚无复发出现。在随访期间出现肺转移4例, 肝转移2例和局部复发4例(3.81%), 总的复发率为9.52%。在远处转移6例患者中3例最终死于癌肿, 局部复发病例中1例经局部切除手术处理后又出现复发, 建议作腹会阴切除。1例再行腹会阴切除术。后来在复发, 随访中, 2例需作腹会阴切除术, 但患者拒绝永久性结肠造口, 目前带瘤生存情况良好。故本组无瘤生存率(DFS)为82.81%。总生存

表 1 化疗的毒副反应

	I	II	III	IV
腹泻	11	4		
呕吐	4	2		
恶心	3	1		
白细胞减少	12	6		
脱发	1	1		
发热	2	1		
手足综合征	15	9	2	
口腔黏膜炎	2			

率为(OS)96.16%。

3 讨论

新辅助放化疗与TME联合对局部进展期低位直肠癌的疗效究竟如何? 自直肠癌切除术遵循全直肠系膜切除(TME)操作原则^[1-2]以来, 局部复发率有了明显下降。保肛手术成功率也有所提高, 5年生存率得到了改善。与传统外科手术操作的结果相比, 无疑已前进了一大步。从我们自己的经验来看, 局部复发率在4%, 5年生存率为78%^[3], 与Heald *et al*^[4]报道的结果基本一致。就国内外各家报道而言, TME手术的局部复发率在10%以下, 5年生存率在70%以上^[5-8], 各家结果的差异与各组病例的病期是密切相关的。众所周知, 在影响预后的诸多因素中, 病期永远是一个决定性因素, 即使在TME手术操作原则下依然摆脱不了病期的影响。作者的资料显示, Dukes'B期的局部复发率为2.3%, Dukes'C期为12.5%, Dukes'D期为53.9%^[9], 显然病期的早晚对局部复发具有决定性作用。然而病期既不是患者本人所能决定, 更不是医师主观愿望所能左右, 完全取决于发现和诊断的早晚, 也许更重要的是患者和诊治医师的警惕性。鉴于直肠癌起病隐匿, 又缺乏特异症状, 多数患者一旦发现已非早期, 这就是局部复发率和5年生存率难以改善的关键所在。因此改变这种局面的根本在于早期发现和早期诊断。

放射治疗是可用于治疗恶性肿瘤的另一种手段。对直肠癌而言, 单纯放疗达不到根治目的, 但用作辅助治疗则具有降低手术后局部复发的效用。考虑到放疗可能引起的毒副反应, 故作为辅助放疗其适用对象仅限于T₃和T₃以上或II期和II期以上的直肠癌, 即进展期直肠癌病例^[10]。通过大量临床研究证明, 唯有手术后放疗与化疗联合应用才能既降低局部复发率, 可使5年生存率比单纯手术有较为明显的提高^[11-12], 但

远处转移率并未减少, 因而无瘤生存率(DFS)与总的生存率(OS)并无明显改善^[13-14]. 美国在研究手术后放射治疗+化疗的时候, 欧洲研究却集中在术前辅助治疗. 德国CAO/ARO/AIO 94研究肯定了包括疗效、毒副反应和保肛成功率等多方面术前放化疗优于术后放化疗, 因而当前在欧洲和美国术前放化疗已成为进展期直肠癌的标准治疗^[10]. 自卡培他滨问世并被证实具有疗效优于5-FU/CF, 毒副反应低, 用药方便等优点后, 我们先后探索了以卡培他滨取代5-FU/CF与放疗结合作为新辅助放化疗的可能性, 安全性及其疗效^[15-16]. 在得出确切的结论后, 我们进一步进行了本研究. 从本组病例的治疗结果中可以清晰地看到经过手术前的放化疗的105例中, 13例(12.38%)肿瘤完全消退, 避免了手术, 92例完成根治性切除, 保肛手术达到88例(95.65%), 仅4例需作AP切除术. 经中位3年随访, 局部复发率3.81%, 远处转移率5.71%, 总复发率9.52%, 3年无瘤生存率82.81%, 总生存率96.16%. 这一结果比以往我们单纯强调TME手术操作原则的疗效又提高了一大步. 因此新辅助放化疗对局部进展期低位直肠癌的疗效应予完全肯定, 并值得在更大范围更多合适病例中推广采用, 本组结果与国际报道的结果完全一致.

肿瘤降期(downstaging)和肿瘤缩小(downsizing)是新辅助放化疗取得突出疗效的基础, 对于新辅助放化疗的疗效已有大量临床资料予以证明, 归纳起来具有以下几大疗效: (1)可使大量原先不能手术切除的肿瘤转变为可以切除. (2)约有13%-20%的病例在病理上可达到肿瘤完全消退(pCR), 显然这是提高无病生存的基础. 是与改善术后生存率相关的. (3)可使许多原先术前判断需行腹会阴切除术的病例最终完成保留括约肌功能的手术. (4)局部复发率有进一步的下降. (5)术前放化疗在产生上述疗效的同时, 与单纯术前放疗或术后放化疗相比并未增加其他不良副反应, 甚至更轻^[10].

所有这些优点都在本组资料中得到体现. 这些优点在不同的术前放化疗方案中将会有不同的反应. 例如在施行术前短期单次大剂量放疗时, 由于放疗结束后短期即行手术, 因此对提高切除率、保肛手术成功率, 以及肿瘤完全消退率方面都看不到有什么改变. 反之, 由于放疗对组织的作用-反应尚未消退, 手术并发症将明显增加. 尽管局部复发率可以降低, 但术前放化疗的优点就表现得不那么突出, 放疗剂量过高同样会产生较大副反应, 同时术前放疗结束后

需休整的时间也需相应延长, 否则会影响手术的操作, 增加手术并发症. 因此, 当前国际上采用的术前放射剂量多在45 Gy(40-50.4 Gy), 称为中等剂量的范围内, 治疗的目标是争取最佳疗效和最小副反应. 在取得上述疗效中, 术前放化疗所产生的肿瘤降期(down-staging)是最关键的作用. 对一个进展期癌肿患者的群体而言, 术前治疗如不能产生肿瘤降期的效果, 切除率、保肛率、局部复发率和无病生存率这一切都不会有令人满意的结果. 病期下降的程度和比率则是最终决定效果的主要因素, 这是不言而喻的事实. 究竟产生多少病期的下降是件极为重要的事. 以往对治疗反应的判断都是沿用WHO的标准, 术前根据直肠指检、直肠腔内B超, CT或MRI扫描来判断病期, 这种主要依赖影像学诊断的病期带有一定的主观判断, 缺乏精确的定量. 除了CR外, 对PR和SD的判断相对是比较粗略的. Dworak^[17]提出了根据病理切片中肿瘤细胞数量和纤维组织比例的半定量分级系统来进行评定, 正确性相对较高. 本组采用了这一评定系统发现肿瘤完全消退(TRG4, 相当pCR)24例(22.86%), 全组肿瘤降期(TRG4+3+2)^[17]82例(78.09%), 正是由于本组病例经术前放化疗后有3/4以上的病例出现了肿瘤降期, 在临床检查中明显感到肿瘤较治疗前缩小了, 因而达到了90%以上的根治性切除和保留了完整排便控制功能, 并取得了较低的局部复发率和较高的3年中位无瘤生存率和总生存率. 作者认为, 这种肿瘤降期和肿瘤缩小既是术前放化疗的作用和效益, 也是我们追求的目标. 因为唯有产生这样的效益, 才能达到提高疗效的目的. 由于肿瘤缩小, 原先不能切除变为可以切除; 原先肛门无法保留的, 结果可完全地保留下来, 环切缘阳性的机率降低了, 局部复发的风险也相应减少了. 病期的降低为长期生存的提高提供了坚实的基础. 作者认为, 术前放化疗结束后休整期不中断化疗, 则是防止出现肿瘤进展, 特别是发生远处转移的重要措施. 本组未出现1例PD就是一个见证, 这也是本组采用中等放射剂量, 放疗后休整6-8 wk, 等肿瘤充分降期后再行手术的理由^[10,18]. 肿瘤降期表现最突出的是肿瘤的完全消失CR. 在巴西一组260例随访长达10年的资料中, 不论是临床肿瘤消失或病理肿瘤完全消失, 复发率和癌肿相关死亡率在二者间并无差异. 总的10年生存率可高达97%, 10年无病生存率84%. 有4例死亡为非癌肿原因, CR组无盆腔复发, 全组局部复发率5%, 盆腔复发5.7%, 全身性

■同行评价

本文资料可靠, 数据可信, 有一定的参考价值 and 临床应用价值.

复发13%^[19],这一结果堪称满意。该组资料指出,在低位直肠癌中不论其原始临床和放射学分期如何,最终的病理分期对决定患者的总生存率和无病生存率是一个重要的预后因素。从术前辅助放化疗所产生的肿瘤降期给我们传送了一个新信息,即原来以为病期是无法改变的现在已被推翻。

人们不得不承认,通过积极有效的措施可以使大部分患者的病期发生变化,从而彻底改变患者的命运。对一个肿瘤患者不是首先进行手术,而是先进行综合治疗来改变病期,应该说是一个新理念。如果这一理念确实能使疗效得到明显提高,那么广泛地采纳这种理念,将会使整个肿瘤治疗的效果提高到一个新的水平。当然真正推广和实现这样一种新理念的治疗还有许多工作需做,有待通过大量临床研究加以证实,但给中后期病变患者提供了一个希望和方向。

总之,本组结果再次显示,对局部进展期低位直肠癌采用术前放疗与卡培他滨相结合,继之按TME原则进行手术可取得比单纯根治性切除手术更好的疗效,值得进一步推广应用。

4 参考文献

- 1 Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613-616
- 2 Heald RJ. The 'Holy Plane' of rectal surgery. *J R Soc Med* 1988; 81: 503-508
- 3 Yu BM, Li DH, Zheng MH, Zhao R, Lu AG, Huang L. Role of total mesorectal excision in curative resection of rectal cancer. *German J Clin Oncol* 2002; 1: 126-128
- 4 Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133: 894-899
- 5 Wibe A, Moller B, Norstein J, Carlsen E, Wiig JN, Heald RJ, Langmark F, Myrvold HE, Soreide O. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer--implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 857-866
- 6 Wibe A, Eriksen MT, Syse A, Myrvold HE, Soreide O. Total mesorectal excision for rectal cancer--what can be achieved by a national audit? *Colorectal Dis* 2003; 5: 471-477
- 7 Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJ. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *Br J Surg* 2002; 89: 1142-1149
- 8 Martling A, Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Holm T. The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1008-1013
- 9 郁宝铭, 李东华, 郑民华, 沈耀祥, 王灏. 直肠系膜全切除在双吻合器低位前切除术中的意义. *中华外科杂志* 2000; 38: 496-498
- 10 Ross HM, Mahmoud N, Fry RD. The current management of rectal cancer. *Curr Probl Surg* 2005; 42: 72-131
- 11 Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ, Thomas PR, Lindblad AS, Mittleman A, Stablein DM, Bruckner HW. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986; 315: 1294-1295
- 12 Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-987
- 13 Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-715
- 14 Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, Fisher ER, Caplan R, Jones J, Lerner H. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 21-29
- 15 郁宝铭, 吴唯勤, 郭宇飞. 卡培他滨在低位直肠癌新辅助治疗中的应用. *外科理论与实践* 2003; 8: 184-186
- 16 郁宝铭, 吴唯勤. 新辅助放化疗与TME联合治疗局部进展期低位直肠癌. *中国实用外科杂志* 2005; 25: 270-272
- 17 Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12: 19-23
- 18 Saltz LB, Minsky B. Adjuvant therapy of cancers of the colon and rectum. *Surg Clin North Am* 2002; 82: 1035-1058
- 19 Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Nahas SC, Ribeiro U Jr, Silva E Sousa AH Jr, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 90-99; discussion 99-101

编辑 李军亮 电编 郭海丽