

ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

2018 年 8 月 8 日 第 26 卷 第 22 期 (Volume 26 Number 22)



**22 / 2018**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

二零一八年八月八日

第二十六卷

第二十二期

## 目次

2018年8月8日 第26卷 第22期 (总第606期)

## 述评

- 1329 胆胰肠结合部疾病的诊治策略

王坚, 王伟

- 1334 PPIs使用与NSAIDs相关小肠损伤: 如何平衡风险和获益

朱兰平, 赵经文, 陈鑫, 王邦茂

- 1340 直肠癌新辅助药物治疗进展

林晓琳, 肖秀英

## 临床研究

- 1348 双歧杆菌四联活菌辅助治疗对溃疡性结肠炎患者脂质过氧化损伤指标、炎症因子和免疫功能的影响

张燕, 吴绵勇, 陈叶琴

## 文献综述

- 1355 肝硬化伴胃静脉曲张内镜下治疗进展

刘霞, 汪安江, 李弼民

- 1360 左右半结直肠癌差异的研究进展

孙燕滨, 董俊成, 夏会, 袁学敏, 姜开通

## 临床实践

- 1364 动态监测生化、凝血指标及Wnt3a对肝硬化肝癌病情评估及预后判断的价值

李淑琴, 朱贤勇, 章剑坚

- 1371 培菲康联合兰索拉唑对消化道溃疡患者临床症状及心理健康状况的影响

赵紫烟

## 消 息

- 1333 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
1339 《世界华人消化杂志》栏目设置  
1347 《世界华人消化杂志》正文要求  
1354 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
1370 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

## 封面故事

刘德良, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 410011, 湖南省长沙市芙蓉区人民中路139号, 中南大学湘雅二医院消化内科, 主攻消化内镜诊疗技术与临床应用研究, 在消化道早期癌症及癌前病变、胃肠道黏膜下肿瘤、消化道出血、消化道狭窄、消化道瘘管及异物等的内镜诊治方面积累了丰富的经验. 现任中华医学会消化内镜学分会委员, 中国医师协会介入医师分会常委、湖南省消化内镜学专业委员会主任委员, 湖南省消化病专业委员会副主任委员, 担任*Gastrointestinal Endoscopy*等10余个SCI杂志编委或审稿人, 在*Gastroenterology*、*Gastrointestinal Endoscopy*、*Endoscopy*等杂志发表SCI论文50余篇.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-08-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科  
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: 010-85381892  
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, E M)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 26 Number 22 Aug 8, 2018

## EDITORIAL

- 1329 Diagnosis and treatment of diseases in biliary-pancreatic-duodenal junction

*Wang J, Wang W*

- 1334 Proton pump inhibitor usage and nonsteroidal anti-inflammatory drugs-associated small intestinal injury: How to balance risks and benefits

*Zhu LP, Zhao JW, Chen X, Wang BM*

- 1340 Progress in neoadjuvant drug therapy of rectal cancer

*Lin XL, Xiao XY*

## CLINICAL RESEARCH

- 1348 Effect of adjuvant therapy with
- Bifidobacterium quadruple bacteria tablets*
- on lipid peroxidation injury markers, inflammatory factors, and immune function in ulcerative colitis patients

*Zhang Y, Wu MY, Chen YQ*

## REVIEW

- 1355 Progress in endoscopic treatment of gastric varices in patients with liver cirrhosis

*Liu X, Wang AJ, Li BM*

- 1360 Difference between right and left colorectal cancer

*Sun YB, Dong JC, Xia H, Yuan XM, Jiang KT*

## CLINICAL PRACTICE

- 1364 Value of dynamic monitoring of biochemical and coagulant indexes in disease evaluation and prognosis judgment of liver cancer with liver cirrhosis

*Li SQ, Zhu XY, Zhang JJ*

- 1371 Effect of live combined bifidobacterium, lactobacillus, and enterococcus powder plus lansoprazole on clinical symptoms and mental health in patients with peptic ulcer

*Zhao ZY*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 26 Number 22 Aug 8, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, De liang Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, No.139 Renmin Middle Road, Furong District, Changsha 410011, Hunan Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** August 8, 2018

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 直肠癌新辅助药物治疗进展

林晓琳, 肖秀英

林晓琳, 肖秀英, 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科 上海市 200127

林晓琳, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤的基础和临床研究.

基金项目: 上海高校青年教师培养资助计划基金资助项目, No. ZZjdyx13063; 北京市希思科临床肿瘤学研究基金会项目, No. Y-MX2016-002.

作者贡献分布: 本文由林晓琳与肖秀英写作完成; 肖秀英审校.

通讯作者: 肖秀英, 副主任医师, 200127, 上海市浦建路160号, 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科. xiaoxiuying2002@163.com  
电话: 021-68385559

收稿日期: 2018-05-21

修回日期: 2018-06-16

接受日期: 2018-07-08

在线出版日期: 2018-08-08

### Progress in neoadjuvant drug therapy of rectal cancer

Xiao-Lin Lin, Xiu-Ying Xiao

Xiao-Lin Lin, Xiu-Ying Xiao, Department of Oncology, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Supported by: Fund for Young Teachers in Colleges and Universities of Shanghai City, No. ZZjdyx13063; Beijing Chinese Society of Clinical Oncology Research Foundation, No. Y-MX2016-002.

Correspondence to: Xiu-Ying Xiao, Associate Chief Physician, Department of Oncology, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, 160 Pujian Road, Shanghai 200127, China. xiaoxiuying2002@163.com

Received: 2018-05-21

Revised: 2018-06-16

Accepted: 2018-07-08

Published online: 2018-08-08

### Abstract

Rectal cancer is one of the most common malignant tumors of the digestive system. A portion of patients have had locally advanced disease at the time of diagnosis and have lost the chance of radical surgery. How to increase the R0 resection rate has always been a major difficulty in clinical practice. Some studies have shown that for some patients, neoadjuvant drug therapy can achieve reduction of clinical stage, increase the R0 resection rate and anus-preserving rate, reduce the local recurrence and micro-metastasis, and prolong the survival time of patients. This article mainly reviews the progress in neoadjuvant drug therapy of rectal cancer.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rectal cancer; Neoadjuvant therapy; Drug therapy

Lin XL, Xiao XY. Progress in neoadjuvant drug therapy of rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(22): 1340-1347  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1340.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1340>

### 摘要

直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 部分患者在就诊时已处于局部晚期, 失去根治性手术机会. 如何通过术前治疗提高R0切除率, 一直是临床上的重点和难点. 已有一些研究表明: 通过新辅助药物治疗, 部分患者可实现降期、增加R0切除率、提高保肛率、降低肿瘤局部复发率、控制和消除微小转移灶, 从而延长患者生存时间, 本文主要就新辅助药物治疗在直肠癌中的意义、可能适应人群及研究进展作相关介绍.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 直肠癌; 新辅助治疗; 药物治疗

**核心提要:** 新辅助化疗是局部晚期直肠癌术前推荐的治疗模式, 但远处转移和总生存并未改善, 单一模式可能不是最佳选择, 对部分化疗敏感的患者行新辅助化疗可能成为一种趋势, 靶向药物在新辅助治疗中的应用目前尚未达成统一共识, 本文就目前研究进展做一介绍。

林晓琳, 肖秀英. 直肠癌新辅助药物治疗进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(22): 1340-1347 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i22/1340.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i22.1340>

## 0 引言

结直肠癌是常见的恶性肿瘤之一, 且发病率呈逐年上升趋势, 据2018年美国癌症数据显示其发病率占所有恶性肿瘤的第3位, 死亡率占第3位<sup>[1]</sup>, 我国2018年最新癌症报告显示, 结直肠癌发病率居第三位, 死亡率居第五位, 且直肠癌发病率略高于结肠癌。直肠癌治疗较结肠癌更为复杂, 肿瘤灶根治性切除仍是直肠癌唯一根治性治疗手段, 也是决定患者预后的最重要因素。但直肠癌确诊时一般分期较晚, 部分患者就诊时已经失去手术机会, 随着新辅助药物治疗的应用, 部分患者可实现降期、降低局部复发率、提高保肛率和术后长期生存。本文主要就新辅助药物治疗在直肠癌中的意义、适应人群及研究进展作相关介绍。

## 1 直肠癌新辅助药物治疗理论依据和临床价值

直肠由于其特殊的解剖结构和位置, 无腹膜包裹、与盆腔组织脏器间的空间较小以致实施手术切除时技术难度较大, 目前手术效果仍不满意, 其复发率明显高于结肠癌, 术后5年生存率仍波动于50%左右<sup>[2]</sup>。新辅助治疗是指在手术前采用的一些治疗方法, 对于局部晚期直肠癌目前采取的手段主要是新辅助放疗和化疗。2004年德国AIO-94研究<sup>[3]</sup>结果表明: 术前同步放化疗能提高直肠癌患者保肛率和降低局部复发率。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南于2007年首次推荐, 在直肠癌全系膜切除手术(total mesorectal excision, TME)前给予新辅助放化疗已成为T3-4AnyNM0和AnyTN1-2M0直肠癌患者的标准治疗方案, 推荐联合氟尿嘧啶化疗为基础的同期放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CRT)。但与单纯TME比较, 术前CRT显著增加了肠道功能障碍和男性性功能障碍的发生, 多为放疗引起的并发症, 且多为不可逆性, 而放

疗后手术等待时间较长, 患者依从性较差, 加上对于低位保肛的患者, 放疗后吻合口瘘的发生率明显增高。虽然“术前CRT-TME-术后辅助化疗”模式显著降低了结直肠癌的局部复发率, 但仍具有局限性, 不能改善患者总生存, 主要原因之一是由于同步放化疗的毒性和患者依从性使全身化疗不足, 约一半的患者不能按计划完成6 mo围手术期辅助治疗, 约20%-30%患者发生远处转移<sup>[4]</sup>。可见目前单一术前同步放化疗治疗模式并非是所有患者的最佳选择, 如何减少直肠癌患者远处转移是目前临床研究的热点、难点之一。因此, 临床研究中关于直肠癌新辅助化疗越来越受到重视。

1.1 缩小肿瘤, 降低分期, 提高保肛率, 降低局部复发和远处转移率 直肠癌术前及术后放疗可以达到使肿瘤降期、降低术后局部复发的作用, 但是对于提高患者的总生存无明显获益。化疗是一种全身治疗, 术前新辅助化疗可以不同程度的降低肿瘤负荷, 使肿瘤与周围组织的黏连度减小, 降低临床分期, 有利于手术切除肿瘤, 提高R0切除率和保肛率, 降低局部复发率, 同时术前为直肠癌患者提供全身系统性治疗, 可以控制和消除微转移灶, 有助于减少肿瘤播散, 继而降低远处转移率。如果行同步放化疗, 部分化疗药物与放疗还有协同作用, 能进一步提高放疗疗效。EORTC 22921研究<sup>[5]</sup>和FFCD 9203研究<sup>[6]</sup>结果均显示术前放化疗较之术前放疗能有效提高局部控制率(pCR 13.7% vs 5.3%, 11.4% vs 3.6%,  $P<0.05$ )。因此, 新辅助化疗理论依据充分, 具有一定的临床应用价值, 虽然在直肠癌的相关研究仍在探索阶段, 但已有的研究数据初步表明将辅助化疗前移或将术前同步放化疗变为新辅助化疗, 可提高部分患者全身化疗的依从性, 减少放疗毒性, 降低远处转移率, 有利于进一步改善患者总生存。

1.2 明确肿瘤对化疗药物的敏感性, 了解肿瘤生物学特征 判断新辅助化疗方案对患者是否有效可以通过观察化疗前后肿瘤病灶的大小、肿瘤标记物变化、术后病理学改变等指标, 对于化疗敏感的患者, 能够避免放疗的不良反应, 增加患者的依从性, 减少治疗费用, 而对于化疗敏感性较差的患者, 再进一步给予放疗, 以期在最大程度减少放疗带来不良反应的同时, 达到降期的目的。如果对化疗不敏感的患者, 亦有助于及时调整治疗方案, 以期最大限度提高患者生活质量, 达到总生存获益。对新辅助化疗的疗效进行及时评价, 可以进一步了解肿瘤的生物学行为, 对于临床后续治疗决策的选择及预后评价至关重要。

## 2 直肠癌新辅助治疗的适应症

目前对直肠癌而言, NCCN和中国结直肠癌诊疗指南均



推荐: 术前新辅助治疗适用于在术前临床分期为T3、淋巴结N1或N2的患者; T4或局部晚期不可切除的患者。首先, 必须明确局部进展期直肠癌的定义: 影像学或病理检查表现为原发肿瘤侵出肠壁肌层直至周围组织结构(c/pT3-4b)或系膜内及真骨盆范围内出现淋巴结转移(c/pN1-2)而无远处转移(M0)的距肛12 cm以内的直肠癌患者。因此, 局部进展期直肠癌的影像学评估尤为重要。目前判断方法主要集中在术前影像学评估, 如盆腔直肠MRI、腔内超声等检查有助于了解直肠癌原发病灶范围、浸润深度、软组织浸润情况、淋巴结受累状况, 胸腹部CT检查有助于全面评估有无远处转移, 必要时行全身PET-CT检查。只有通过术前充分评估才能进一步决定后续治疗策略。虽然“术前CRT-TME-术后辅助化疗”模式已经被推荐应用于符合适应症的局部进展期直肠癌, 但并非所有患者均能从同一治疗模式中获益, 根据个体差异的不同, 新辅助治疗方案的选择应从肿瘤特征(临床表现、肿瘤负担、肿瘤部位、肿瘤生物学、RAS、BRAF突变状态)、患者特征(年龄、PS评分、器官功能、合并症)、患者偏好(毒性、社会经济因素、生活质量、患者预期)等方面加以全面衡量考虑, 制定个体化的新辅助治疗方案, 使患者得到最大获益。

### 3 直肠癌新辅助药物治疗方案研究进展

新辅助治疗方案选择时要根据患者的具体病情进行个体化综合分析, 结合药物不良反应、治疗目标、患者意愿等选择最适合患者的药物或方案。目前氟尿嘧啶类作为直肠癌新辅助化疗的基础药物, 用于肠癌新辅助治疗或同步放化疗增敏已成为标准方案<sup>[7]</sup>, 对于联合化疗方案或联合靶向治疗方案目前仍存在争议。

**3.1 FOLFOX或Capox方案用于联合放化疗前后新辅助化疗的研究** 按照局部进展期直肠癌目前治疗模式“CRT-TME-术后辅助化疗”, 如为长程放化疗, 45-50Gy/25-28Fx, 放疗同期联合氟尿嘧啶类药物增敏, 放疗结束后6-10 wk接受手术治疗, 接受全身辅助化疗的时间一般较晚, 要在确诊后15 wk左右, 部分患者因术后并发症、CRT后的毒性反应、耐受性、依从性等原因未能及时接受辅助化疗或未能完成足疗程的辅助化疗, 容易造成肿瘤的复发转移<sup>[8]</sup>。如把术后辅助化疗提前, 让患者尽早接受全身系统治疗, 可能有利于减少毒副作用并控制远处转移, 因此有学者进行了将全身化疗前移到新辅助化疗的研究, 如西班牙的学者进行的一项II期研究: 在放化疗前加全量的全身化疗, 比较了标准治疗卡培他滨联合放疗, 后TME手术后接受辅助化疗, 与4个疗程Capox方案诱导化疗, 再进行同步放化疗及TME手术, pCR率两组分别为13% vs 14%, 5年的DFS分

别为64% vs 62%, 5年的OS分别为78% vs 75%, 是一个阴性的结果<sup>[9]</sup>。最新发表在JAMA Oncol上的一项回顾性研究发现: 完全新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)可能作为一种有助于保留器官的非手术治疗策略<sup>[10]</sup>, 该研究纳入2009-2015年纪念斯隆-凯特林癌症中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC)的811例局部进展期直肠癌患者, 最终纳入分析的628例局部进展期直肠癌患者中320例接受术前放化疗联合术后辅助化疗(联合治疗组), 308例接受完全新辅助治疗(以氟尿嘧啶和奥沙利铂为基础的诱导化疗, 后行放化疗), 结果显示: 与联合治疗组相比, 完全新辅助治疗组患者接受了更高比例的奥沙利铂和氟尿嘧啶处方剂量。完全新辅助治疗组和联合治疗组患者的完全缓解(complete response, CR)率为36%对21%, CR率包括手术患者的病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)率和未行手术患者治疗后至少12 mo的持续临床完全缓解(clinical complete response, cCR)率, 但能否转化为生存获益仍有待于长期随访。NCCN指南已将完全新辅助治疗列为直肠癌的一种可选的治疗策略, 但如何选择获益患者, 降低治疗风险仍需进一步研究<sup>[11]</sup>。FOWARC研究的B组<sup>[12]</sup>, 是在放疗期间同时加上全量的5程FOLFOX方案化疗, 结果显示聚合酶链式反应pCR率显著提高(28% vs 14%)。韩国目前正在开展的KONCLUDE<sup>[13]</sup>研究在局部进展期直肠癌患者中分析比较了CRT后强化术前FOLFOX方案化疗与是否能改善pCR和3年DFS, 期待相关结果的发布。目前关于辅助化疗前移的研究有限, 虽然增加了毒性, 但是可耐受, 亦没有降低患者的依从性, 取得一定疗效, 相关研究的后续报道能为部分直肠癌患者提供一种有效的治疗模式。

**3.2 单纯新辅助化疗FOLFOX或FOLFOXIRI的研究** 直肠癌患者行TME手术, 加上局部放疗能提高局部控制率, 局部复发率由既往的20%-30%下降至5%-10%<sup>[14]</sup>, 但并不能增加总生存率, 术前放疗容易增加术后肠道功能障碍的发生率, 且增加了直肠癌手术的难度, 有研究发现对于某些化疗敏感的患者单纯新辅助化疗亦可以达到肿瘤降期, 后续根治性切除的效果。FOWARC研究<sup>[12]</sup>的C组便进行术前单纯化疗能否取代放化疗的研究探索, 单纯4-6个疗程FOLFOX方案化疗后, 退缩不理想或者术后有CRM阳性, 淋巴结转移超过4枚以上的患者才接受放疗, RO切除率达91.2%, 获得了6.1%的完全缓解率, 降期率35.8%, 治疗相关毒性最轻, 手术并发症最少, 其中吻合口瘘的发生率为7.9%, 术后感染发生率为7.2%, 较另外两组明显降低, 可见术前单纯化疗部分患者亦可获得良好的手术切除条件, 取得相当的疗效, 后续将对局部复发率和远期总体生存率进行随



表 1 奥沙利铂作为增敏剂用于直肠癌的新辅助化疗方案汇总

分组	STAR-01 <sup>[23]</sup>	0405 <sup>[24]</sup>	AIO-04 <sup>[25]</sup>	NSABP R-04 <sup>[26]</sup>	PETACC-6 <sup>[27]</sup>
pCR	两组均为16%	未显著改善pCR	(13% vs 17%)	未显著改善pCR	未显著改善pCR
病理完全缓解		(13.9% vs 19.2%)	$P = 0.031$	(19% vs 21%)	(11% vs 13%)
CRM≤1 mm (%)	7% vs 4%	13% vs 8%	6% vs 5%	未描述	2% vs 2%
3年局部复发率	未报道	6.1% vs 4.4%	7.6% vs 4.6%	12.1% vs 11.2%	7.6% vs 4.6%
3年DFS	未报道	67.9% vs 72.7%	71.2% vs 75.9%	64.2% vs 69.2% (5 yr)	74.5% vs 73.9%
3年OS	未报道	87.6% vs 88.3%	88.0% vs 88.7%	79.0% vs 81.3% (5 yr)	89.5% vs 87.4%

pCR: 病理完全缓解; CRM: 环周切缘; DFS: 无病生存率; OS: 总体生存率。

访, 期待后续相关的研究报道结果。美国的PROSPECT研究, 亦是一项关于单纯术前新辅助化疗的大规模、多中心 II/III期随机前瞻性试验, 纳入1060例研究, 旨在比较新辅助FOLFOX化疗联合或不联合放化疗的疗效, 明确是否新辅助FOLFOX化疗基础上选择性适用放化疗是否可以安全替代标准放化疗方案, 而不影响手术完全切除、达到局部控制、延长无疾病总生存期。此外, 英国的多中心(BACCCHUS)的研究: 贝伐单抗联合化疗(FOLFOX+Bev vs FOLFOXIRI+Bev)用于直肠癌术前新辅助治疗<sup>[15]</sup>, 评估全直肠系膜切除术前采取加强性全身化疗的疗效和安全性, 期待这些III期研究最终结果。这些研究结果将回答是否可以改变目前的标准治疗, 即新辅助化疗代替放化疗对部分局部进展期直肠癌是可行的, 但如何筛选出哪些患者单纯化疗足够? 具体的判断依据为肿瘤部位、分期或是化疗反应? 何种药物方案更优? 这些都是直肠癌新辅助化疗亟待解决的问题。2008年在Lancet上发表的EPOC(EORTC 40983)<sup>[16]</sup>研究中在初始可切除结直肠癌肝转移患者中围手术期予以FOLFOX4方案先进行新辅助化疗后手术对比直接手术, 结果发现围手术期予以FOLFOX4方案化疗组3年的无进展生存率提高8.1% ( $P = 0.041$ ), 因此相关的指南均推荐对于具有预后不良因素的初始可切除的mCRC患者可采取新辅助化疗<sup>[17]</sup>。2013年Lancet Oncol<sup>[18]</sup>报告其长期随访结果, 围手术期FOLFOX方案化疗组对比直接手术组, 中位OS为61.3 mo vs 54.3 mo, 5年生存率为51.2%对比47.8%, 可见对于初始可切除的结直肠癌肝转移患者, FOLFOX方案围手术期化疗较之直接手术总生存率没有获益, 然而前期的PFS获益意味着新辅助FOLFOX方案化疗仍然是初始可切除的mCRC的可选择的治疗策略, 但关于治疗获益人群的筛选仍需进一步研究。

3.3 新辅助放化疗中奥沙利铂、氟尿嘧啶类增敏研究  
目前结直肠癌常见的化疗药物主要是氟尿嘧啶类、奥沙利铂、依立替康, 5氟尿嘧啶、卡培他滨已被广泛应用于新辅助化疗, 替吉奥亦被推荐用于直肠癌的新辅

助化疗<sup>[19]</sup>, 但相关报道多为日韩的小样本研究。雷替曲塞属于抗代谢类嘧啶核苷酸类似物, 是一种胸苷酸合成酶抑制剂, 与5氟尿嘧啶相比具有更强的抗肿瘤活性, 能与胸苷酸合成酶上叶酸结合位点特异性结合, 因两者结合位点和作用机制不同, 不会产生交叉耐药, 2017年CSCO结直肠癌指南推荐其作为姑息治疗患者的二线及以上治疗选择, 特别在氟尿嘧啶不耐受患者中。关于雷替曲塞在新辅助治疗中的作用, 国内外亦进行了相关的探索性研究<sup>[20-22]</sup>, 初步数据显示其与局部放疗联合能够提高治疗效果, 其与奥沙利铂联合行新辅助化疗可获得较好的术后疗效和远期效果, 有较高的安全性和耐受性, 具有一定的应用前景, 但是相关研究证据级别低, 样本量较少, 尚需大样本临床数据支持其确切有效性。奥沙利铂在结直肠癌晚期和辅助化疗中均取得肯定疗效, 在新辅助化疗中亦被广泛研究, 探讨奥沙利铂在局部进展期直肠癌围手术期应用的III期研究有: 意大利的STAR-01<sup>[23]</sup>、法国的ACCORD-12/0405<sup>[24]</sup>、德国的CAO/ARO/AIO-04<sup>[25]</sup>、美国的NSABP R-04<sup>[26]</sup>以及欧洲的PETACC-6<sup>[27]</sup>, 这几个研究都是在标准5-氟尿嘧啶(5-FU)/卡培他滨的基础上加上奥沙利铂作为增敏剂用于直肠癌的新辅助化疗(见表1)。从短期疗效看只有AIO-04研究<sup>[25]</sup>显示了pCR的提高(13% vs 17%), 试验组和对照组的3年DFS分别为75.9%和71.2% (HR = 0.79, 95%CI: 0.64-0.98,  $P = 0.030$ ), 3-4级不良反应发生率两者间无统计学差异, 研究结果表明基于氟尿嘧啶的新辅助放化疗和辅助化疗中加用奥沙利铂显著改善了临床分期cT3-4或cN1-2直肠癌的患者的DFS。但另外四个研究均为阴性结果, pCR增加不明显, 加入奥沙利铂只增加毒性而不增加疗效, 尤其是腹泻发生率, 而局部复发和DFS似乎获益, OS获益不明显。根据目前研究结果, 奥沙利铂增敏只在CAO/ARO/AIO-04研究中获得阳性结果, 而另外四个试验均为阴性结果, 因此目前在直肠癌术前新辅助放化疗中, 仍然不推荐在5-Fu/卡培他滨基础上常规使用奥沙利铂, 奥沙利铂在新辅助治疗中的地位也

需要进一步确认<sup>[28]</sup>。

3.4 靶向药物用于新辅助治疗研究 目前西妥昔单抗和贝伐单抗已广泛应用于晚期结直肠癌患者的治疗中, 其在新辅助治疗中的作用亦受到广泛关注。

在局部晚期直肠癌中, 关于西妥昔单抗新辅助治疗的研究有EXPERT-C多中心II期临床研究<sup>[29]</sup>, 在CAPOX 4个疗程后同步放化疗基础上加或不加西妥昔单抗, 结果显示加用西妥昔单抗组RR和OS均有所提高, 但不能增加主要研究终点pCR率。SWOG 0713研究<sup>[30]</sup>则是在每周CAPOX方案化疗的基础上联合西妥昔单抗靶向治疗, pCR率为27%, 3年DFS为73%, 毒性可控, 但没有达到主要研究终点预期pCR 35%的目标。头颈部肿瘤中应用西妥昔单抗能增加放疗敏感性<sup>[31]</sup>, 而EXPERT-C和SWOG 0713研究均未达到主要研究终点, 提示西妥昔单抗在新辅助治疗或者放化疗增敏上无获益, 其中的机制值得进一步深入探讨。西妥昔单抗在可切除肝转移结直肠患者中的研究主要是NEW EPOC研究, 术前3 mo的FOLFOX+西妥昔单抗对比FOLFOX新辅助化疗, 然后手术, 术后再继续3 mo与术前治疗相同的化疗, 结合西妥昔单抗在晚期直肠癌中的优异表现, 以期西妥昔单抗能更进一步提高疗效, 然而西妥昔单抗组没带来生存获益, 在整体中位随访20.7 mo时, 西妥昔单抗组的PFS已经呈现出显著缩短(14.1 mo vs 20.5 mo; HR = 1.48, 95%CI: 1.04-2012;  $P = 0.030$ )<sup>[32]</sup>, 因此, 对于在潜在可切除的患者中使用FOLFOX+西妥昔单抗作为新辅助治疗仍存在争议。

贝伐单抗在新辅助治疗中地位亦处于探索阶段, 西班牙学者的GRMCAD 0801 II期研究<sup>[33]</sup>报道: 入组46例经MRI确诊为T3, 术前评估可行R0切除的直肠癌患者, TME前接受XELOX联合贝伐单抗治疗, 发现ORR 78%, ypCR 9例, 44例接受了TME且全部为R0, 但因为毒性反应限制了进一步的研究。2014年JCO报道的一项单中心单臂II期研究, 在32例中危直肠癌患者中应用FOLFOX联合贝伐单抗治疗4周期后继续FOLFOX方案化疗2周期, 如果评估SD或PD者行同步放化疗, 其中30例完成治疗计划的肿瘤均有退缩, 并接受了TME, 4年的局部复发率和DFS分别为0%和84%<sup>[34]</sup>。日本的一项II期研究N-SOG 03<sup>[35]</sup>术前亦予以XELOX联合贝伐单抗化疗, 病理完全缓解率为13.3%, R0切除率90%, 肿瘤退缩率37%, 但吻合口瘘的发生率较高, 并且在化疗过程中有患者出现肠穿孔, 均是与贝伐单抗相关的毒性相关。我国学者<sup>[36]</sup>亦进行了贝伐单抗联合新辅助放化疗(XELOX方案)的II期研究, pCR率是39.5%, 3年的OS和PFS分别为95.3%和88.6%, 但吻合口瘘的发生率仍然较

高, 其中13.3%的患者需要外科干预。

因此, 关于靶向药物在新辅助治疗中的应用, 西妥昔单抗毒性可控, 但预期疗效尚不理想; 贝伐单抗在肿瘤退缩、RO切除率和DFS延长方面显示出了一定优势, 但其毒性反应较大, 所以二者在新辅助治疗中仍存在争议, 2017版NCCN指南中关于新辅助治疗方面删除了对靶向药物的推荐, 更新为“FOLFOX/CAPEOX(2A类证据, 首选)或FOLFIRI(2B类证据)”<sup>[17,37]</sup>。而2016年ESMO指南在初始可切除mCRC围手术期治疗模式的选择上, 则推荐要从“手术技术标准”和“肿瘤学预后因素”两个方面出发考虑是否应该使用靶向药物<sup>[17,38]</sup>。可见, 目前对于靶向药物在新辅助治疗中的应用, 仍然没有达成统一共识, 在临床实际运用中, 需结合患者具体情况, 以患者为中心, 制定个体化治疗方案。

#### 4 新辅助药物治疗存在问题

新辅助治疗使部分直肠癌患者获益, 争取了手术根治的机会, 但新辅助治疗仍有潜在的风险。研究发现新辅助放化疗后病理学应答与预后相关, AJCC肿瘤消退评分可作为直肠癌新的预后因素, 可能指导后续辅助治疗决策<sup>[39]</sup>, 但新辅助化疗后肿瘤缩小, 甚至完全消失, 临床标准是否能反应新辅助治疗后直肠癌的病理完全缓解<sup>[40]</sup>, cCR与pCR间的判断符合率及后续治疗方案的选择, 目前尚有争议, 如手术如何确定手术范围? 如等待观察, 具体适应人群, 后续需患者具有良好的依从性进行密切随访<sup>[41]</sup>。新辅助化疗后如引起骨髓抑制、体力状态下降、免疫力降低, 容易增加手术风险及术后并发症的发生。结直肠癌根治术后淋巴结检出数小于12个是预后危险因素, 但新辅助化疗后总淋巴结数及阳性淋巴结数目及一些反映患者预后的分子生物学特征可能会发生变化<sup>[42]</sup>, 如何界定其对患者后续治疗、预后的影响, 目前尚无统一标准。部分对化疗不敏感的直肠癌患者, 可能在新辅助化疗期间疾病进展, 失去根治性手术的机会, 可见新辅助治疗机会与风险并存, 如何选择更合适的患者和制定更合理的方案, 需要遵循循证医学, 开展MDT团队协作诊治, 为患者制定更合适的治疗策略。

总之, 新辅助放化疗是局部晚期直肠癌目前的推荐治疗模式, 但单一模式可能不是最佳选择, 对部分化疗敏感的患者行新辅助化疗可能成为一种趋势, 但仍存在很多临床问题, 机遇与挑战并存, 如何更有效的筛选获益人群, 如何合理用药并进行后续评估, 目前没有标准方案和疗程, 需要进一步III期临床研究结果证实。国内目前开展的多学科诊疗模式(multiple disciplinary team, MDT)已日趋成熟, 在MDT模式下能更有效地整

合各个学科的优势、规范肿瘤的治疗, 同时我们亦期望能开展我们国内大型的多中心前瞻性研究, 有利于进一步指导制定适合我国的治疗方案. 目前具体化疗模式的选择, 需要结合患者的情况进行个体化制定, 兼顾治疗效果、毒性和患者生活质量, 选择新辅助药物治疗方案, 以期最大程度提高疗效, 降低治疗相关毒副反应, 提高患者总生存, 改善患者生活质量.

## 5 参考文献

- Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, Gaudet MM, Jemal A, Siegel RL. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018 [PMID: 29809280 DOI: 10.3322/caac.21442]
- Sineshaw HM, Jemal A, Thomas CR Jr, Mitin T. 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. *Cancer* 2016; 122: 1996-2003 [PMID: 27074300 DOI: 10.1002/cncr.29993]
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740 [PMID: 15496622 DOI: 10.1056/NEJMoa040694]
- Garajová I, Di Girolamo S, de Rosa F, Corbelli J, Agostini V, Biasco G, Brandi G. Neoadjuvant treatment in rectal cancer: actual status. *Chemother Res Pract* 2011; 2011: 839742 [PMID: 22295206 DOI: 10.1155/2011/839742]
- Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radošević-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123 [PMID: 16971718 DOI: 10.1056/NEJMoa060829]
- Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untereiner M, Leduc B, Francois E, Maurel J, Seitz JF, Buecher B, Mackiewicz R, Ducreux M, Bedenne L. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFC0 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-4625 [PMID: 17008704 DOI: 10.1200/JCO.2006.06.7629]
- Roselló S, Papaccio F, Roda D, Tarazona N, Cervantes A. The role of chemotherapy in localized and locally advanced rectal cancer: A systematic revision. *Cancer Treat Rev* 2018; 63: 156-171 [PMID: 29407455 DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.01.001]
- 邓艳红. 从化疗角度看直肠癌新辅助治疗的发展. *浙江医学* 2015, 37: 1493-1493
- Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, Maurel J, Aparicio J, Montagut C, Safont MJ, Salud A, Vera R, Massuti B, Escudero P, Alonso V, Bosch C, Martin M, Minsky BD. 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. *Ann Oncol* 2015; 26: 1722-1728 [PMID: 25957330 DOI: 10.1093/annonc/mdv223]
- Cercek A, Roxburgh CSD, Strombom P, Smith JJ, Temple LKF, Nash GM, Guillem JG, Paty PB, Yaeger R, Stadler ZK, Seier K, Gonen M, Segal NH, Reidy DL, Varghese A, Shia J, Vakiani E, Wu AJ, Crane CH, Gollub MJ, Garcia-Aguilar J, Saltz LB, Weiser MR. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4: e180071 [PMID: 29566109 DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0071]
- Hong TS, Ryan DP. Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer-The New Standard of Care? *JAMA Oncol* 2018; 4: e180070 [PMID: 29566113 DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0070]
- Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, Chen D, Cao J, Wei H, Peng X, Huang Z, Cai G, Zhao R, Huang Z, Xu L, Zhou H, Wei Y, Zhang H, Zheng J, Huang Y, Zhou Z, Cai Y, Kang L, Huang M, Peng J, Ren D, Wang J. 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 Clin Oncol* 2016; 34: 3300-3307 [PMID: 27480145 DOI: 10.1200/JCO.2016.66.6198]
- Kim CW, Kang BM, Kim IY, Kim JY, Park SJ, Park WC, Bae KB, Bae BN, Baek SK, Baik SH, Son GM, Lee YS, Lee SH. Korean Society of Coloproctology (KSCP) trial of cONSolidation Chemotherapy for Locally advanced mid or low rectal cancer after neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy: a multicenter, randomized controlled trial (KONCLUDE). *BMC Cancer* 2018; 18: 538 [PMID: 29739356 DOI: 10.1186/s12885-018-4466-7]
- São Julião GP, Habr-Gama A, Vailati BB, Araujo SEA, Fernandez LM, Perez RO. New Strategies in Rectal Cancer. *Surg Clin North Am* 2017; 97: 587-604 [PMID: 28501249 DOI: 10.1016/j.suc.2017.01.008]
- Glynn-Jones R, Hava N, Goh V, Bosompem S, Bridgewater J, Chau I, Gaya A, Wasan H, Moran B, Melcher L, MacDonald A, Osborne M, Beare S, Jitlal M, Lopes A, Hall M, West N, Quirke P, Wong WL, Harrison M; Bacchus investigators. Bevacizumab and Combination Chemotherapy in rectal cancer Until Surgery (BACCHUS): a phase II, multicentre, open-label, randomised study of neoadjuvant chemotherapy alone in patients with high-risk cancer of the rectum. *BMC Cancer* 2015; 15: 764 [PMID: 26493588 DOI: 10.1186/s12885-015-1764-1]
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaecck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-1016 [PMID: 18358928 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60455-9]
- 邵仟仟, 林国乐. 2017.V1版《NCCN结直肠癌诊治指南》更新解读. *中国全科医学* 2017; 20: 635-638 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.06.001]
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaecck D, Mirza D, Parks RW, Mauer M, Tanis E, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised,



- controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1208-1215 [PMID: 24120480 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9]
- 19 Miyamoto Y, Sakamoto Y, Yoshida N, Baba H. Efficacy of S-1 in colorectal cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 1761-1770 [PMID: 25032886 DOI: 10.1517/14656566.2014.937706]
  - 20 Jiang DM, Raissouni S, Mercer J, Kumar A, Goodwin R, Heng DY, Tang PA, Doll C, MacLean A, Powell E, Price-Hiller J, Monzon J, Cheung WY, Vickers MM. Clinical outcomes of elderly patients receiving neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2015; 26: 2102-2106 [PMID: 26232491 DOI: 10.1093/annonc/mdv331]
  - 21 胡志伟, 赖家骏, 黄钟情. 雷替曲塞联合奥沙利铂新辅助化疗对进展期结肠癌手术患者的疗效研究. *临床医学工程* 2017; 9: 1211-1212 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2017.09.1211]
  - 22 王亚儒. 雷替曲塞化疗联合放疗治疗局部晚期直肠癌的效果观察. *临床医学研究与实践* 2017; 18: 14-16 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201718006]
  - 23 Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, Artale S, Tagliagambe A, Ambrosini G, Rosetti P, Bonetti A, Negru ME, Tronconi MC, Luppi G, Silvano G, Corsi DC, Bochicchio AM, Chiaula G, Gallo M, Boni L. 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 Clin Oncol* 2011; 29: 2773-2780 [PMID: 21606427 DOI: 10.1200/JCO.2010.34.4911]
  - 24 Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, Vendrely V, François E, de La Roche G, Bouché O, Mirabel X, Denis B, Mineur L, Berdah JF, Mahé MA, Bécouarn Y, Dupuis O, Lledo G, Montoto-Grillot C, Conroy T. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGE 2. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1638-1644 [PMID: 20194850 DOI: 10.1200/JCO.2009.25.8376]
  - 25 Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, Hofheinz RD, Ghadimi M, Wolff HA, Lang-Welzenbach M, Raab HR, Wittekind C, Ströbel P, Staib L, Wilhelm M, Grabenbauer GG, Hoffmanns H, Lindemann F, Schlenska-Lange A, Folprecht G, Sauer R, Liersch T; German Rectal Cancer Study Group. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 979-989 [PMID: 26189067 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00159-X]
  - 26 O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, Petrelli NJ, Allegra CJ, Sharif S, Pitot HC, Shields AF, Landry JC, Ryan DP, Parda DS, Mohiuddin M, Arora A, Evans LS, Bahary N, Soori GS, Eakle J, Robertson JM, Moore DF Jr, Mullane MR, Marchello BT, Ward PJ, Wozniak TF, Roh MS, Yothers G, Wolmark N. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1927-1934 [PMID: 24799484 DOI: 10.1200/JCO.2013.53.7753]
  - 27 Schmoll K, Haustermans T, Price B, Nordlinger RD, Hofheinz JF, Daisne J, Janssens B, Brenner P, Schmidt H, Reinel S, Hollerbach K, Caca F, Fauth CV, Hannig J, Zalcberg N, Tebbutt ME, Mauer C, Messina M, Lutz E. PG 6.2 Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: disease-free survival at interim analysis. *Eur J Cancer* 2014; abstract 3501
  - 28 杨永净, 曹玲, 石磊, 赵玲. 奥沙利铂在局部进展期直肠癌术前同步放化疗中的应用进展. *中国肿瘤* 2016; 25: 622-627 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.08.A009]
  - 29 Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, Capdevila J, Glimelius B, Cervantes A, Tait D, Brown G, Wotherspoon A, Gonzalez de Castro D, Chua YJ, Wong R, Barbachano Y, Oates J, Chau I. 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 Clin Oncol* 2012; 30: 1620-1627 [PMID: 22473163 DOI: 10.1200/JCO.2011.39.6036]
  - 30 Leichman CG, McDonough SL, Smalley SR, Billingsley KG, Lenz HJ, Beldner MA, Hezel AF, Velasco MR, Guthrie KA, Blanke CD, Hochster HS. Cetuximab Combined With Induction Oxaliplatin and Capecitabine, Followed by Neoadjuvant Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer: SWOG 0713. *Clin Colorectal Cancer* 2018; 17: e121-e125 [PMID: 29233486 DOI: 10.1016/j.clcc.2017.10.008]
  - 31 Moreira J, Tobias A, O'Brien MP, Agulnik M. Targeted Therapy in Head and Neck Cancer: An Update on Current Clinical Developments in Epidermal Growth Factor Receptor-Targeted Therapy and Immunotherapies. *Drugs* 2017; 77: 843-857 [PMID: 28382569 DOI: 10.1007/s40265-017-0734-0]
  - 32 Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, Hornbuckle J, Peterson M, Rees M, Iveson T, Hickish T, Butler R, Stanton L, Dixon E, Little L, Bowers M, Pugh S, Garden OJ, Cunningham D, Maughan T, Bridgewater J. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 601-611 [PMID: 24717919 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70105-6]
  - 33 Fernandez-Martos C, Brown G, Estevan R, Salud A, Montagut C, Maurel J, Safont MJ, Aparicio J, Feliu J, Vera R, Alonso V, Gallego J, Martin M, Pera M, Sierra E, Serra J, Delgado S, Roig JV, Santos J, Pericay C. Preoperative chemotherapy in patients with intermediate-risk rectal adenocarcinoma selected by high-resolution magnetic resonance imaging: the GEMCAD 0801 Phase II Multicenter Trial. *Oncologist* 2014; 19: 1042-1043 [PMID: 25209376 DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0233]
  - 34 Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, Gonen M, Hollywood E, Cercek A, Reidy-Lagunes DL, Gollub MJ, Shia J, Guillem JG, Temple LK, Paty PB, Saltz LB. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 513-518 [PMID: 24419115 DOI: 10.1200/JCO.2013.51.7904]
  - 35 Uehara K, Hiramatsu K, Maeda A, Sakamoto E, Inoue M, Kobayashi S, Tojima Y, Yoshioka Y, Nakayama G, Yatsuya H, Ohmiya N, Goto H, Nagino M. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 Phase II trial. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 964-971 [PMID: 23935207 DOI: 10.1093/jjco/hyt115]
  - 36 Yu X, Wang QX, Xiao WW, Chang H, Zeng ZF, Lu ZH, Wu XJ, Chen G, Pan ZZ, Wan DS, Ding PR, Gao YH. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine combined with bevacizumab plus radiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of a single-institute phase II study. *Cancer Commun (Lond)* 2018; 38: 24 [PMID: 29784042 DOI: 10.1186/s40880-018-0294-z]
  - 37 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer EB / OL. Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 370-398 [DOI: 10.6004/jnccn.2017.0036]
  - 38 Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, Aranda Aguilar E, Bardelli A, Benson A, Bodoky G, Ciardiello F, D'Hoore A, Diaz-Rubio E, Douillard



- JY, Ducreux M, Falcone A, Grothey A, Gruenberger T, Haustermans K, Heinemann V, Hoff P, Köhne CH, Labianca R, Laurent-Puig P, Ma B, Maughan T, Muro K, Normanno N, Österlund P, Oyen WJ, Papamichael D, Pentheroudakis G, Pfeiffer P, Price TJ, Punt C, Ricke J, Roth A, Salazar R, Scheithauer W, Schmoll HJ, Tabernero J, Taïeb J, Tejpar S, Wasan H, Yoshino T, Zaanan A, Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386-1422 [PMID: 27380959 DOI: 10.1093/annonc/mdw235]
- 39 Karagkounis G, Thai L, Mace AG, Wiland H, Pai RK, Steele SR, Church JM, Kalady MF. Prognostic Implications of Pathological Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Pathologic Stage III Rectal Cancer. *Ann Surg* 2018; 2 [PMID: 29465458 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002719]
- 40 Garant A, Florianova L, Gologan A, Spatz A, Faria J, Morin N, Vasilevsky CA, Vuong T. Do clinical criteria reflect pathologic complete response in rectal cancer following neoadjuvant therapy? *Int J Colorectal Dis* 2018; 33: 727-733 [PMID: 29602976 DOI: 10.1007/s00384-018-3033-7]
- 41 Kong JC, Guerra GR, Warriar SK, Ramsay RG, Heriot AG. Outcome and Salvage Surgery Following "Watch and Wait" for Rectal Cancer after Neoadjuvant Therapy: A Systematic Review. *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 335-345 [PMID: 28177997 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000754]
- 42 Degiuli M, Arolfo S, Evangelista A, Lorenzon L, Reddavid R, Staudacher C, De Nardi P, Rosati R, Elmore U, Coco C, Rizzo G, Belluco C, Forlin M, Milone M, De Palma GD, Rega D, Delrio P, Guerrieri M, Ortenzi M, Muratore A, Marsanic P, Restivo A, Deidda S, Zuin M, Pucciarelli S, De Luca R, Persiani R, Biondi A, Roviello F, Marrelli D, Sgroi G, Turati L, Morino M. Number of lymph nodes assessed has no prognostic impact in node-negative rectal cancers after neoadjuvant therapy. Results of the "Italian Society of Surgical Oncology (S.I.C.O.) Colorectal Cancer Network" (SICO-CCN) multicentre collaborative study. *Eur J Surg Oncol* 2018; 8: 1233-1240 [PMID: 29705284 DOI: 10.1016/j.ejso.2018.04.007]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》正文要求

**本刊讯** 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注)。如同一表中另有一套  $P$  值, 则 <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 第 3 套为 <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$ 。  $P$  值后注明何种检验及其具体数字, 如  $P < 0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小  $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

