

## II / III 期直肠癌术后奥沙利铂联合5-FU同步放化疗的疗效

李永恒, 李小凡, 李金鑫, 朱向高, 徐博, 蔡勇

李永恒, 李小凡, 徐博, 蔡勇, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所放疗科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 北京市 100142

李金鑫, 福建省肿瘤医院放疗科 福建省福州市 350014

朱向高, 北京大学人民医院放疗科 北京市 100044

李永恒, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤精确放疗的研究。

作者贡献分布: 此课题由蔡勇设计; 试验过程由李永恒、李小凡、李金鑫、朱向高及蔡勇完成; 试验结果判定由李永恒与蔡勇完成; 数据统计分析由李永恒完成; 本论文写作由李永恒与李小凡完成; 文章修改及审阅由徐博与蔡勇完成。

通讯作者: 蔡勇, 教授, 100142, 北京市海淀区阜成路62号, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所放疗科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室。cai Yong109@sohu.com

收稿日期: 2013-01-31 修回日期: 2013-03-01

接受日期: 2013-03-02 在线出版日期: 2013-03-18

### Therapeutic effect of postoperative radiotherapy in combination with oxaliplatin and 5-Fu in patients with stage II / III rectal cancer

Yong-Heng Li, Xiao-Fan Li, Jin-Luan Li, Xiang-Gao Zhu, Bo Xu, Yong Cai

Yong-Heng Li, Xiao-Fan Li, Bo Xu, Yong Cai, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Department of Radiation Oncology, Peking University Cancer Hospital and Institute, Beijing 100142, China

Jin-Luan Li, Department of Radiation Oncology, Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350014, Fujian Province, China

Xiang-Gao Zhu, Department of Radiation Oncology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Correspondence to: Yong Cai, Professor, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Department of Radiation Oncology, Peking University Cancer Hospital and Institute, 52 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. caiyong109@sohu.com

Received: 2013-01-31 Revised: 2013-03-01

Accepted: 2013-03-02 Published online: 2013-03-18

### Abstract

**AIM:** To evaluate the dose limited toxicity (DLT), maximal tolerated dose (MTD) and recommended dose (RD) of oxaliplatin weekly administered with 5FU/leucovorin in combination with concurrent postoperative radiotherapy in patients with stage II / III rectal cancer.

**METHODS:** Patients with stage II / III rectal cancer after radical excision were enrolled. A modified 3+3 dose-escalation design was used

for evaluating 3 dose levels (40 mg/m<sup>2</sup>, 50 mg/m<sup>2</sup> and 60 mg/m<sup>2</sup>) of oxaliplatin and fixed-dose 5-FU/leucovorin given once weekly, with 50 Gy XRT delivered in 25 fractions of 2 Gy, five times per week over 5 weeks. Patients received oxaliplatin at the assigned dose level, and 5-FU and leucovorin doses were fixed at 600 mg/m<sup>2</sup> and 200 mg/m<sup>2</sup> for all cohorts, respectively. Dose-limiting toxicity (DLT) was defined as any grade 4 hematologic toxicity (including grade 3 thrombocytopenia) or grade 3 non-hematologic toxicity (except for alopecia).

**RESULTS:** Nine evaluable patients were enrolled, including 3 treated at 40 mg/m<sup>2</sup>, 3 at 50 mg/m<sup>2</sup> and 3 at 60 mg/m<sup>2</sup>. At dose level 3, 2 of 3 patients experienced dose-limiting diarrhea and hypodynamia. Another 14 patients received the dose of 50 mg/m<sup>2</sup> in a phase 2 study. Main toxicities were hematologic, primarily affecting neutrophils and platelets. The most common non-hematologic toxicities were gastrointestinal. None experienced grade 3 or 4 acute toxicities. The 3- and 5-year overall survival (OS) rates were 86.1% and 63.3%, respectively. The rates of 5-year progression-free survival, local failure and metastasis were 56.9%, 8.5% and 22.3%, respectively.

**CONCLUSION:** The MTD and RD of oxaliplatin are 60 mg/m<sup>2</sup> and 50 mg/m<sup>2</sup>, respectively. The DLT includes diarrhea and hypodynamia. The combination of oxaliplatin and 5-Fu weekly with postoperative radiotherapy was well tolerated and demonstrated encouraging efficacy in patients with stage II / III rectal cancer after radical excision.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Rectal cancer; Oxaliplatin; Chemoradiotherapy

Li YH, Li XF, Li JL, Zhu XG, Xu B, Cai Y. Therapeutic effect of postoperative radiotherapy in combination with oxaliplatin and 5-Fu in patients with stage II / III rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(8): 729-733 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/729.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i8.729>

### ■背景资料

II / III 期直肠癌根治术后同步放化疗效果优于术后单纯放疗和单纯化疗, 奥沙利铂联合5-FU化疗疗效确切, 术后奥沙利铂联合5-FU化疗同步放疗有较好的临床应用前景, 探索奥沙利铂的耐受剂量和同期放化疗的不良反应有迫切的现实意义。

### ■同行评议者

顾国利, 副主任医师, 中国人民解放军空军总医院普通外科; 官泳松, 教授, 四川大学华西医院放射科

## ■研发前沿

II/III期直肠癌根治术后同步放化疗研究热点为探索奥沙利铂及希罗达的耐受剂量、同步放化疗的不良反应和临床疗效,目前亟待研究的问题是同步放化疗方案中化疗方案的选择及耐受性。

## 摘要

**目的:**探讨II/III期直肠癌患者根治术后同步放化疗,奥沙利铂联合5-FU每周方案中奥沙利铂剂量的限制性不良反应(dose-limiting toxicity, DLT)、最大耐受剂量(maximal tolerance dose, MTD)。

**方法:**2005-02/2010-01选年龄为18-70岁、KPS评分 $\geq 70$ 分、根治性手术后病理证实为II/III期的直肠癌患者入组。进行盆腔三维适形或调强放疗5 wk, 50 Gy, 共25次。每周放射治疗的第1天开始给予奥沙利铂联合5-FU(氟尿嘧啶)方案化疗, 5-FU和LV(亚叶酸钙)的剂量固定分别为600 mg/m<sup>2</sup>和200 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注, 奥沙利铂从40 mg/m<sup>2</sup>开始递增, 1次/wk, 共化疗5 wk。奥沙利铂DLT(剂量限制性不良反应)的定义为4级血液学毒性(除血小板减少为3级)或 $\geq 3$ 级非血液学毒性(除外脱发)。

**结果:**9例患者分别入奥沙利铂每周40 mg/m<sup>2</sup>组(3例)、50 mg/m<sup>2</sup>组(3例)、60 mg/m<sup>2</sup>组(3例); 40 mg/m<sup>2</sup>组、50 mg/m<sup>2</sup>组未出现II度以上不良反应, 60 mg/m<sup>2</sup>组相继出现2例DLT(3度乏力和3度腹泻各1例), I期研究终止, 继续14例患者入奥沙利铂50 mg/m<sup>2</sup>组, 所有患者均如期完成放化疗; 50 mg/m<sup>2</sup>组患者II度骨髓抑制16.7%(3/18), I度骨髓抑制22.2%(4/18); II度腹泻16.7%(3/18), I度腹泻50%(9/18), I度恶心33.3%(6/18), I度乏力16.7%(3/18); 未出现II度以上的不良反应; 3年和5年生存率(OS)分别为86.1%和63.3%。5年无进展生存率(progression free survival, PFS)、局部复发率和远处转移率分别为56.9%、8.5%和22.3%。

**结论:**II/III期直肠癌根治术后奥沙利铂联合5-FU每周方案同步放化疗是安全、可行的; 奥沙利铂的最大耐受剂量为60 mg/m<sup>2</sup>/wk, 推荐剂量为50 mg/m<sup>2</sup>/wk。

© 2013年版权归Baishideng所有。

**关键词:**直肠癌; 奥沙利铂; 同步放化疗

李永恒, 李小凡, 李金磊, 朱向高, 徐博, 蔡勇. II/III期直肠癌术后奥沙利铂联合5-FU同步放化疗的疗效. 世界华人消化杂志 2013; 21(8): 729-733 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/729.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i8.729>

## 0 引言

局部复发是直肠癌最常见的治疗失败原因, 而且随疾病分期的增加局部失败明显增加。目前

术前放化疗已成为II/III期(T3-4/N1-2M0)可手术切除直肠癌的标准治疗模式, 但II/III期直肠癌根治术后患者如果未行术前放疗, 需要进行术后放化疗以提高局控率。II/III期直肠癌术后同步放化疗效果优于术后单纯放疗和单纯化疗, 显著提高了肿瘤的局部控制率和5年的总生存率<sup>[1]</sup>。奥沙利铂联合5-FU化疗疗效较好, 为明确术后同步放化疗中奥沙利铂的剂量限制性毒性(dose limited toxicity, DLT)、最大耐受剂量(maximal tolerated dose, MTD)和推荐剂量(recommended dose, RD), 我们设计了该临床研究, 报告如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2005-02/2010-01, 共入组患者23例, 本组患者中位年龄57岁(26-72岁), 男性患者18例, 女性患者5例, 入组前2 wk对患者进行详细的病史询问、体格检查和相关辅助检查, 包括血常规、肝肾功能、消化系肿瘤标志物(CEA、CA199、CA723和CA242)、颈部B超、胸部正侧位片、腹部CT或B超、术后盆腔MRI或CT。23例患者均签署知情同意书。每周进行体格检查并复查血常规和肝肾功能, 评估各种不良反应; 如有特殊情况, 随时复查及时处理。

### 1.2 方法

**1.2.1 入组标准:**年龄为18-70岁; KPS评分 $\geq 70$ 分; 行根治性手术, 术后病理证实为II/III期的直肠腺癌(T3-4/N1-2M0), 根据AJCC第6版分期标准进行分期<sup>[2]</sup>; 未接受过盆腔放疗和含有5-FU的化疗; 无氟尿嘧啶类药物过敏史; 白细胞(white blood cell, WBC) $\geq 4.0 \times 10^9/L$ , 血红蛋白(hemoglobin, HGB) $\geq 100 g/L$ , 血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ ; 肌酐 $\leq 1.0 \times$ 正常值上限, 总胆红素 $\leq 1.0 \times$ 正常值上限, 谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)和丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT) $\leq 2.5 \times$ 正常值上限。排除标准: 不符合入组标准; 妊娠或哺乳女性。

**1.2.2 放疗:**采用加速器10MV-X线三维适形(3-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)或调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)技术, CTV剂量50 Gy/25次, 2 Gy/次, 5次/wk。根据ICRU 62号(3DRT)报告<sup>[3]</sup>和83号报告(IMRT)<sup>[4]</sup>: CTV定义为原发灶高危区和区域淋巴引流区, 包括瘤床、吻合口、骶前软组织、髂内血管周围淋巴引流区和会阴手术瘢痕。CTV上界为腰5椎体下缘水平或腰5椎体1/2

## ■相关报道

Aschele等对T3-4的直肠癌进行了奥沙利铂联合5-FU每周方案新辅助放化疗的I/II期临床研究, 初步探索了奥沙利铂和5-FU的最大耐受剂量和推荐剂量, 这是国外较早开展的剂量爬坡研究, 为后续的相关研究提供参考经验和依据。

处, 下界为闭孔上缘, 包括整个盆底(上段直肠癌). 危及器官包括小肠、膀胱、双侧股骨头. 所有靶区和危及器官的勾画均由同一位医生完成.

1.2.3 化疗: 1次/wk的化疗方案为: (1)固定5-FU和LV的剂量; (2)奥沙利铂剂量递增的治疗方案. 每周放射治疗的第1天开始给予奥沙利铂联合5-FU方案化疗. 5-FU固定在恒定的剂量 $600\text{ mg/m}^2$ , LV固定剂量是 $200\text{ mg/m}^2$ , 静脉滴注, 奥沙利铂初始化疗剂量选定为每周 $40\text{ mg/m}^2$ , 静脉滴注. 从初始剂量开始, 每剂量组最少入组3例, 如果3例均未发生DLT, 按 $10\text{ mg/m}^2$ 进行剂量递增, 在同一受试者不重复试验. 如果3例患者中有2例出现DLT则达到MTD, 试验终止, 如果3例患者中1例出现DLT则再以同样剂量治疗3例, 追加的3例中未再出现DLT, 则继续剂量递增, 如追加的3例中再有1例患者DLT则达到MTD, 试验终止.

1.2.4 评价标准: 急性不良反应采用NCI-CTC毒性分级评定标准3.0版进行评价. 放疗晚期毒性评价参照RTOG/EORTC晚期放射损伤分级方案<sup>[5]</sup>.

1.2.5 DLT和MTD定义: DLT定义为: 粒细胞缺乏性发热超过4 wk; 4级血液学毒性(血小板减少3级即为DLT);  $\geq 3$ 级非血液学毒性(除外脱发); 放疗相关不良反应: 单次放疗中断 $\geq 10\text{ d}$ , 2次及以上放疗中断总和 $\geq 14\text{ d}$ , 以及治疗相关死亡. 出现上述两种DLT剂量水平时达到MTD, 其低一级剂量定为奥沙利铂的推荐剂量(recommended dose, RD), 亦为II期临床研究的推荐剂量.

1.2.6 随访: 所有患者术后放化疗后定期随访, 2年以内每3 mo复查一次, 2年到5年期间每半年复查1次, 以后每年复查1次, 随访内容包括: 病史询问、体格检查、血常规、肝肾功能、消化系统肿瘤标志物(CEA、CA199、CA723和CA242)、颈部B超、胸部正侧位片、腹部CT或B超、盆腔MRI或CT.

**统计学处理** 采用SPSS16.0统计软件包进行统计学处理. 计数资料采用 $\chi^2$ 检验, 生存率的计算采用Kaplan-Meier法.

## 2 结果

23例患者均接受了根治性手术, 我院手术患者5例, 外院手术患者18例, 其中LAR 18例, APR5例, 术后病理证实23例均II、III期的直肠腺癌(T3-4/N+), II期6例, III期17例. 本组患者中, 16例采用三维适形放疗, 7例采用调强放疗, 所有患者放疗5 wk, 25次, 总治疗剂量为50 Gy, 临床资料见表1.

表 1 23例直肠癌患者的临床资料

项目	n	%
n	23	100
性别		
男	18	78.3
女	5	21.7
T分期		
T2	2	8.7
T3	16	69.6
T4	5	21.7
N分期		
N0	6	26.1
N1	11	47.8
N2	6	26.1
临床分期		
II	6	26.1
III	17	73.9
手术医院		
本院	5	21.7
外院	18	78.3
手术方式		
LAR	18	78.3
APR	5	21.7

2.1 奥沙利铂剂量递增试验结果 9例患者完成了3个剂量的爬坡试验, 剂量分别为 $40\text{ mg/m}^2$ 组(3例)、 $50\text{ mg/m}^2$ 组(3例)、 $60\text{ mg/m}^2$ 组(3例). 其中 $40\text{ mg/m}^2$ 组、 $50\text{ mg/m}^2$ 组未出现DLT,  $60\text{ mg/m}^2$ 组3例患者有2例DLT(III度乏力和III度腹泻各1例), I期研究终止,  $60\text{ mg/m}^2$ 为MTD,  $50\text{ mg/m}^2$ 为推荐剂量. 继续14例患者进行奥沙利铂II期临床研究, 入组推荐剂量 $50\text{ mg/m}^2$ 组, 所有患者均如期完成放化疗, 未出现II度以上的不良反应.

2.2 不良反应结果 3例奥沙利铂 $60\text{ mg/m}^2$ 组的患者中, 1例因III度腹泻中断放疗3 d, 化疗推迟7 d. 1例III度乏力的患者未中断放疗, 只推迟化疗3 d. 入组的17例 $50\text{ mg/m}^2$ 组患者(I期研究3例+II期研究15例)中, 22.2%(4/18)患者出现I度骨髓抑制, 16.7%(3/18)患者出现II度骨髓抑制, 腹泻的发生率为: I度50%(9/18), II度腹泻16.7%(3/18). 33.3%(6/18)患者出现I度恶心, 16.7%(3/18)患者出现I度乏力; 未出现II度以上的不良反应. 随访中患者未出现放疗晚期不良反应. 本组患者不良反应见表2.

2.3 远期疗效 23例患者中位随访时间56 mo(11-89 mo). 3年和5年生存率(overall survival, OS)分别为86.1%和63.3%. 5年无进展生存率(progression free survival, PFS)、局部复发率和远

## ■创新盘点

本研究放疗采用的是三维适形或调强放疗等放疗新技术, 而不是三野普通放疗, 放疗不良反应较普通放疗减轻, 患者的治疗耐受性明显提高.

## ■应用要点

本研究初步探索了奥沙利铂的最大耐受剂量和推荐剂量, 初步证实了II/III期直肠癌根治术后奥沙利铂联合5-FU每周方案同步放化疗的安全性及可行性, 进一步研究有待更多样本的观察.



### ■名词解释

适形调强放疗: 当前国际放疗领域内最先进的放疗技术之一, 是指放射野的形状和照射剂量在三维立体空间方向上与靶区(肿瘤)的实际形状相一致. 适形调强放疗最大限度地提高了肿瘤的照射剂量, 最大限度地减少了周围正常组织、器官的照射体积和剂量.

表 2 23例患者的不良反应情况

不良反应	0度		I度		II度		III度		IV度	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
白细胞下降	12	52.2	8	34.8	2	8.7	0	0	0	0
贫血	17	73.9	6	26.1	0	0	0	0	0	0
血小板下降	20	87.0	3	13.0	0	0	0	0	0	0
转氨酶升高	20	87.0	3	13.0	3	13.4	0	0	0	0
胆红素升高	21	91.3	2	8.7	0	0	0	0	0	0
恶心	17	73.9	6	26.1	0	0	0	0	0	0
呕吐	22	95.7	1	4.35	0	0	0	0	0	0
腹泻	2	8.7	16	69.6	4	17.4	1	4.35	0	0
乏力	17	73.9	5	21.7	0	0	1	4.35	0	0
皮肤反应	16	69.6	4	17.4	3	13.4	0	0	0	0

处转移率分别为56.9%、8.5%和22.3%. 14例患者未出现复发转移, 2例患者出现盆腔复发, 7例患者出现远处转移, 其中腹腔淋巴结转移4例, 肝转移2例, 脑转移1例. 4例患者死亡, 均死于肿瘤进展.

### 3 讨论

局部复发是直肠癌治疗失败的主要原因. 直肠癌根治术后T和N分期越高, 局部复发率越高, T3-4N0的复发率为16%-53%, N+的复发率为34%-65%, T3-4N1-2复发率可达45%-65%. 目前局部进展期直肠癌(II/III期: T3-4/N1-2M0)标准治疗是术前放化疗+TME手术<sup>[6-9]</sup>, 但仍有部分患者未行术前放化疗, 或临床分期为早期直肠癌, 术后发现为pT3-4/N1-2M0, 为降低复发提高局控率, 推荐此类患者行术后放化疗. 另外, 由于我院对II/III期直肠癌患者均行标准的术前放化疗, 入组本研究的基本是在外院行根治术后的患者, 或者术后发现分期为II/III期的患者, 故入组较慢, 耗时较长.

奥沙利铂是继顺铂之后的第3代铂类抗癌药, 与5-FU合用有明显的协同作用, 有效率约50%<sup>[10,11]</sup>, 且III-IV度消化系反应少见, 骨髓抑制相对较轻. 多个临床试验已经证明了奥沙利铂联合5-FU、奥沙利铂联合卡培他滨等同步放化疗的耐受性和疗效<sup>[12-14]</sup>. 奥沙利铂在同步放化疗中的用法, 多数是1次/wk的方案<sup>[11,12]</sup>. Aschele等<sup>[13]</sup>对T3-4期直肠癌进行了奥沙利铂联合5-FU每周方案新辅助放化疗的I/II期临床研究, 化疗期间盆腔放疗50.4 Gy/28次, 1.8 Gy/次, 结果表明, 奥沙利铂和5-FU的推荐剂量分别为60 mg/m<sup>2</sup>和225 mg/m<sup>2</sup>, DLT是III度腹泻, II期研

究中, 腹泻发生率是16%, 腹泻在3-5 d内结束, 没有影响放疗进行. 中性粒细胞降低发生率为12%, 未超过II度, 无IV度不良反应发生. 孙国瑞等<sup>[15]</sup>报道, II、III期直肠癌术后放疗同步联合奥沙利铂、5-FU和LV每周方案化疗, 5-FU和LV剂量固定, 奥沙利铂起始剂量为45 mg/m<sup>2</sup>, 剂量爬坡到85 mg/m<sup>2</sup>时出现DLT, 表现为III-IV度腹泻, 1例患者因IV度腹泻停止同步化疗.

本研究采用放疗同步奥沙利铂+5FU+LV每周方案化疗对根治术后II、III期直肠癌患者进行术后辅助治疗, 探讨奥沙利铂+5FU与放疗同步治疗的安全性和可行性. 与孙国瑞等<sup>[15]</sup>研究不同的是, 本研究放疗采用的是三维适形或调强放疗, 而不是三野普放, 奥沙利铂的起始剂量为40 mg/m<sup>2</sup>, 剂量递增至60 mg/m<sup>2</sup>时出现DLT, 为III度腹泻和乏力, 没有出现IV度不良反应, 且所有患者均完成了治疗计划. 本研究中5-FU采用静脉滴注给药, 而没有持续泵入给药, 主要原因是患者多在门诊治疗, 泵入给药不方便. 本研究结果表明全组奥沙利铂同步放化疗最常见不良反应为腹泻(66.7%)和骨髓抑制(37.5%), 骨髓抑制主要为I-II度中性粒细胞降低, 其中全组III级不良反应发生率为8.3%, 主要为腹泻和乏力, 未见IV级反应. 此外, 不良反应还有恶心、呕吐和放射性皮炎. 另外, 随访过程中23例患者均未出现放疗晚期不良反应, 说明盆腔三维适形或调强放疗放疗同步奥沙利铂+5FU+LV每周方案化疗是可以耐受且安全的. 23例患者中, 治疗失败的有12例, 只有2例出现盆腔的局部复发, 7例患者出现远处转移, 其中1例既有局部复发又有远处转移, 5年复发率8.4%, 提示II/III期直肠癌术后放化疗降低了

复发率, 方案可行, 疗效可, 进一步的疗效评价需要入组更多患者。

总之, II/III 期直肠癌根治术后奥沙利铂联合5-FU每周方案同步放化疗是安全、可行的, 奥沙利铂的推荐剂量为50 mg/m<sup>2</sup>/wk, 进一步研究有待更多样本的观察。

#### 4 参考文献

- 1 Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, Wexler M, Prager D, Cruz AB, Gordon PH, Petrelli NJ, Deutsch M, Mamounas E, Wickerham DL, Fisher ER, Rockette H, Fisher B. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 388-396 [PMID: 10699069 DOI: 10.1093/jnci/92.5.388]
- 2 Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, Morrow M. AJCC cancer staging manual. 6th edition. Berlin: Springer-Verlag, 2002: 345-346
- 3 Chavaudra J, Bridier A. [Definition of volumes in external radiotherapy: ICRU reports 50 and 62]. *Cancer Radiother* 2001; 5: 472-478 [PMID: 11715299 DOI: 10.1016/S1278-3218(01)00117-2]
- 4 Hodapp N. [The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT)]. *Strahlenther Onkol* 2012; 188: 97-99 [PMID: 22234506 DOI: 10.1007/s00066-011-0015-x]
- 5 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 胡逸民. 肿瘤放射治疗学. 第4版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 1350-1372
- 6 Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 1008-1015 [PMID: 10944647 DOI: 10.1001/jama.284.8.1008]
- 7 Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646 [PMID: 11547717 DOI: 10.1056/NEJMoa010580]

- 8 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. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740 [PMID: 15496622 DOI: 10.1056/NEJMoa040694]
- 9 Koukourakis GV, Georgios V Koukourakis. Role of radiation therapy in neoadjuvant era in patients with locally advanced rectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2012; 4: 230-237 [PMID: 23443049 DOI: 10.4251/wjgo.v4.i12.230]
- 10 Raymond E, Chaney SG, Taamma A, Cvitkovic E. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol* 1998; 9: 1053-1071 [PMID: 9834817 DOI: 10.1023/A:1008213732429]
- 11 孙殿水, 黎莉, 衣翠华, 李明, 孙丽美. 奥沙利铂联合亚叶酸钙和5-氟尿嘧啶一线治疗晚期胃肠道肿瘤的研究. *中国现代普通外科进展* 2005; 8: 115-117
- 12 Valentini V, Coco C, Minsky BD, Gambacorta MA, Cosimelli M, Bellavita R, Morganti AG, La Torre G, Trodella L, Genovesi D, Portaluri M, Maurizi-Enrici R, Barbera F, Maranzano E, Lupattelli M. Randomized, multicenter, phase IIb study of preoperative chemoradiotherapy in T3 mid-distal rectal cancer: raltitrexed + oxaliplatin + radiotherapy versus cisplatin + 5-fluorouracil + radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 403-412 [PMID: 17919844 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.025]
- 13 Aschele C, Friso ML, Pucciarelli S, Lonardi S, Sartor L, Fabris G, Urso ED, Del Bianco P, Sotti G, Lise M, Monfardini S. A phase I-II study of weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil continuous infusion and preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 1140-1146 [PMID: 15894548 DOI: 10.1093/annonc/mdi212]
- 14 Loi S, Ngan SY, Hicks RJ, Mukesh B, Mitchell P, Michael M, Zalberg J, Leong T, Lim-Joon D, Mackay J, Rischin D. Oxaliplatin combined with infusional 5-fluorouracil and concomitant radiotherapy in inoperable and metastatic rectal cancer: a phase I trial. *Br J Cancer* 2005; 92: 655-661 [PMID: 15700033 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602413]
- 15 孙国瑞, 张建东, 邵震宇, 戴勇. 直肠癌术后应用奥沙利铂联合5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙进行同步放疗的剂量研究. *中华普通外科杂志* 2008; 23: 683-685

#### ■同行评价

本文研究内容紧贴临床, 学术意义较好, 具有一定临床实用性和指导意义。

编辑 田滢 电编 闫晋利





百世登  
**Baishideng**®

Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**

Flat C, 23/F., Lucky Plaza,

315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China

Fax: +852-3177-9906

Telephone: +852-6555-7188

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

<http://www.wjgnet.com>

