

# 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

杨永净,曹玲,石磊,赵玲  
(吉林省肿瘤医院,吉林长春 130012)

**摘要:**目前基于氟尿嘧啶及卡培他滨的术前同步放化疗是局部进展期直肠癌的标准治疗模式,但仍有较高的远处转移率,为进一步提高疗效,探索新的化疗药物越来越受到学界的重视。其中奥沙利铂因其在辅助化疗及姑息治疗中的效果卓越,受到越来越多学者的关注,并因此开展了一系列 I~III 期临床研究。绝大多数 I/II 期临床研究表明奥沙利铂具有很好的应用前景,不仅达到良好病理完全缓解(pCR)率及肿瘤降期率,且不良反应可耐受。但是,在 III 期临床研究中,STAR-01、ACCORD-12、NSABP-R04、PETACC-6 均为阴性结果,仅 CAO/ARO/AIO-04 是阳性结果,显示奥沙利铂组能够获得显著的总生存期(DFS)获益,故奥沙利铂能否应用于局部进展期直肠癌术前放化疗存在明显的争议。因此根据目前研究结果,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。全文对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行了总结,希望为进一步的临床研究提供依据。

**关键词:**奥沙利铂;直肠癌;同步放化疗;术前

中图分类号:R735.3+7 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2016)08-0622-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.08.A009

## The Progress of Oxaliplatin Application in Preoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer

YANG Yong-jing, CAO Ling, SHI lei, et al.

(Cancer Hospital of Jilin Province, Changchun 130012, China)

**Abstract:** Nowadays, fluorouracil and capecitabine based-on preoperative chemoradiotherapy is the standard modality to treat locally advanced rectal cancer, but the distant metastasis rate is still high. To further improve the curative effect, the exploration of chemotherapy drugs has received increasing attention from academic circles. Among these drugs, oxaliplatin received more attention because of its excellent effects in adjunctive chemotherapy and palliative treatment. Thus a series of phase I-III clinical studies have been carried out. Vast majority of phase I/II clinical studies showed a very good application prospect of oxaliplatin, which provided not only good pathological complete response and tumor downstaging rate, but also tolerable adverse reactions. However, in phase III clinical studies, STAR-01, ACCORD-12, NSABP R-04 and PETACC-6 were all negative results, only CAO/ARO/AIO-04 was positive result. Therefore, it is still controversial whether or not oxaliplatin can be applied in preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Nevertheless, some experiments are still continuing, it needs to wait for final results to give a further answer. Consequently the author summarized the progress of oxaliplatin application in preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer, expecting to provide some evidences for clinical studies. However, according to the current study results, it is still not recommended to routinely use oxaliplatin on the base of 5-Fu/capecitabine in preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer.

**Key words:** oxaliplatin; rectal neoplasm; chemoradiotherapy; preoperative

结直肠癌是全世界第三大恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。其中局

部进展期直肠癌 (locally advanced rectal cancer, LARC) 为直肠癌治疗中的难点<sup>[2]</sup>。对于局部进展期直肠癌,以氟尿嘧啶为基础同步放化疗已成为直

收稿日期:2015-10-21;修回日期:2016-01-21  
通讯作者:赵玲, E-mail:18686696488@163.com

肠癌根治术后的标准治疗方案,但术后盆腔射野内小肠体积多以及术后的乏氧环境影响放化疗疗效成为术后放疗的缺点<sup>[3]</sup>。CAO/ARO-094 等多项随机对照研究证据,确立了术前同步放化疗在 LARC 治疗中的地位<sup>[4-6]</sup>。目前,LARC 标准治疗模式是以氟尿嘧啶及卡培他滨为基础的术前同步放化疗,放疗剂量一般为 45~50.4Gy<sup>[6]</sup>。

以氟尿嘧啶类药物为基础的术前同步放化疗治疗 LARC 可以明显降低局部复发率,但远处转移率仍较高<sup>[2]</sup>。为进一步提高疗效,探索新的化疗药物越来越引起学界的重视。其中奥沙利铂因其在辅助化疗及姑息治疗中的显著疗效,受到越来越多的学者的关注,并开展了一系列 I~III 期临床研究,但同时也存在很多争议,故笔者对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行了总结,希望能为进一步的临床研究提供依据。

## 1 奥沙利铂的体内、体外增敏实验研究

奥沙利铂为第 3 代铂类药物,体内、外实验均证实为较理想的放疗增敏剂,其增敏机制有待进一步研究。

2003 年,Magne 等<sup>[7]</sup>观察了奥沙利铂对结直肠癌细胞系的放疗增敏效果。研究表明 5-Fu 联合奥沙利铂的同步放化疗组的细胞杀伤效力更大,且两种细胞株损伤程度基本一致。所以该研究认为奥沙利铂具有放疗增敏疗效,但细胞 p53 的状态并不影响奥沙利铂的放疗增敏效果。

2005 年,Kjellstrom 等<sup>[8]</sup>研究在结直肠癌细胞系中奥沙利铂及 5-Fu 的体外增敏效果,研究结果显示放疗增敏效果的排序为:奥沙利铂>5-Fu(24h)>5-Fu(1h),该作者认为奥沙利铂较 5-Fu 有着更好的放疗增敏效果。

为了进一步明确奥沙利铂在体内实验中疗效,Folkvord 等使用人结直肠癌细胞 HT29 移植瘤的 BALBc 裸鼠,根据移植瘤的生长情况判断奥沙利铂的增敏疗效。实验结果表明奥沙利铂联合卡培他滨同步放疗组的小鼠移植瘤缩小最为明显,奥沙利铂与卡培他滨具有协同增敏效果<sup>[9]</sup>。

基于以上的体外及体内研究结果,奥沙利铂被认为是潜在的放疗增敏剂,但其增敏机制尚不明确。

## 2 I 期临床研究

为明确奥沙利铂在新辅助治疗中的有效性及安全剂量,多个 I 期临床研究在此方面进行了探究。

2003 年 Rodel 等<sup>[10]</sup>入组 32 例局部进展期(T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>)或低位直肠癌患者,研究结果推荐奥沙利铂联合卡培他滨的剂量为 50mg/m<sup>2</sup>/周。Ryan 等<sup>[11]</sup>进一步探索了奥沙利铂联合 5-Fu 的使用剂量,共入组 44 例患者,试验结果显示奥沙利铂联合 5-Fu 在新辅助放化疗中的最大耐受剂量为 60 mg/m<sup>2</sup>/周。除此之外,LENE 等还对奥沙利铂联合 UFT 的最佳剂量进行了探究,研究发现当奥沙利铂使用剂量上升至 60 mg/m<sup>2</sup>/周时,患者耐受性良好,且病理完全缓解(pathological complete response,pCR)率较高<sup>[12]</sup>。Ohue<sup>[13]</sup>及 Ishihara<sup>[14]</sup>等均对奥沙利铂联合 S-1 治疗 LARC 进行了探索,一致认为奥沙利铂周剂量 60 mg/m<sup>2</sup>是安全而且有效的。

综上所述,局部进展期直肠癌术前同步放化疗中,推荐奥沙利铂与卡培他滨联合使用的周剂量为 50mg/m<sup>2</sup>;与 5-Fu 持续灌注的最大耐受周剂量为 60mg/m<sup>2</sup>;与 S-1 或 UFT 同期使用的推荐周剂量均为 60mg/m<sup>2</sup>。

## 3 II 期临床研究

明确了奥沙利铂联合化疗的有效性及安全剂量后,为了进一步明确 LARC 新辅助治疗中加入奥沙利铂的可行性,很多学者开展了 II 期临床研究。

### 3.1 奥沙利铂联合 5-Fu

IngGerard 等<sup>[15]</sup>入组了 40 例符合条件的患者,予以盆腔放疗剂量:45Gy/25 次,每周行肿瘤局部推量 1 次,肿瘤局部累计总量达 50Gy。同步化疗方案:奥沙利铂(130mg/m<sup>2</sup>,d<sub>1</sub>,d<sub>29</sub>),氟尿嘧啶(350mg/m<sup>2</sup>,d<sub>1-5</sub>,d<sub>29-33</sub>),四氢叶酸(100mg/m<sup>2</sup>,d<sub>1-5</sub>,d<sub>29-33</sub>),放化疗 5 周后行手术治疗。仅 1 例患者因出现了 3~4 级毒性反应而暂停治疗,余患者均完成了放化疗,结果显示共 7 例患者出现了 3 级放化疗毒副反应,5 周后所有患者均顺利完成手术,26 例患者行保肛手术。客观临床缓解率(objective clinical response,CR+PR)可达 75%。

2013 年 Fontana 等<sup>[16]</sup>公布了其 II 期临床研究的长期结果。该研究共入组了 66 例患者,盆腔放疗剂

量为:45Gy/25f/5w,同步化疗方案:奥沙利铂 60mg/m<sup>2</sup>/w,5-Fu200mg/m<sup>2</sup>/d,每周持续静滴 5d。该研究显示 pCR 率为 16.7%。中位随访时间 73.5 个月,共有 23 例(34.8%)患者出现复发,5 年无复发生存率为 64%,总生存率为 73%。

### 3.2 奥沙利铂联合卡培他滨

早在 2005 年,Machiels 等<sup>[17]</sup>发表了一篇关于奥沙利铂联合卡培他滨的 II 期临床研究,该研究共入组了 40 例 LARCs(cT<sub>3-4</sub>/N<sup>+</sup>)。术前同步化疗方案为:奥沙利铂 50mg/m<sup>2</sup>/w,共 5 周;卡培他滨 825mg/m<sup>2</sup>,放疗期间每天 2 次。研究结果显示:最常见的 3/4 级毒副反应为腹泻(30%),pCR 率达 14%,提示奥沙利铂加入直肠癌术前同步放化疗是可行的。

为进一步明确奥沙利铂联合卡培他滨术前同步放化疗治疗 LARCs 的疗效,2006 年,Rodel 等<sup>[18]</sup>开展了一项多中心 II 期临床研究。该研究共入组 110 例 LARCs (cT<sub>3-4</sub>/N<sup>+</sup>),同步化疗方案:卡培他滨 825mg/m<sup>2</sup>/d(bid,d<sub>1-14</sub>,<sub>22-35</sub>),奥沙利铂 50mg/m<sup>2</sup>/w;盆腔放疗剂量 50.4Gy/28 次。试验结果显示:17 例(15.5%)达 pCR;53 例(48.1%)肿瘤退缩>50%;总保肛率达 77%。12%患者放化疗期间出现了 3~4 级腹泻,43%患者术后出现了轻度的并发症。试验结果提示奥沙利铂联合卡培他滨在 LARCs 术前同步放化疗中的应用安全、有效,毒副反应可耐受。

2011 年,Ofner 等<sup>[19]</sup>共入组了 59 例局部进展期中、低位直肠癌患者,该研究的放疗剂量 45Gy/25 次,同步化疗方案:卡培他滨(825mg/m<sup>2</sup>/d,bid,与放疗同步,4 周)联合奥沙利铂(50mg/m<sup>2</sup>/w)。结果显示 T 分期降期率 53%,pCR 率 10%(6 例),15 例(25%)患者出现 3/4 级毒副反应,其中最常见的是腹泻(12%)。

以上 II 期临床研究结果表明奥沙利铂联合 5-Fu/卡培他滨在局部进展期直肠癌新辅助治疗中具有很好的前景,不仅有着较高的 pCR 率及肿瘤降期率,而且不良反应可耐受。在此基础上,一些大型肿瘤研究中心开始着手进行大样本的随机对照 III 期临床研究,以期进一步明确其疗效。

## 4 III 期临床研究

目前,国际上共有 5 个大型 III 期随机对照临床试验对奥沙利铂在 LARCs 术前同步放化疗中的作

用进行了探讨。

STAR-1 试验<sup>[20]</sup>:该研究自 2003 年 11 月至 2008 年 8 月共入组了 LARCs 患者 747 例,随机分为对照组(单用 5-Fu)与试验组(5-Fu 联合奥沙利铂)。两组的放疗剂量均为 50.4Gy/28 次,两组同步化疗方案中 5-Fu 均为 225mg/m<sup>2</sup>/d,持续静脉滴注,试验组同步给予奥沙利铂 60mg/m<sup>2</sup>/w,放化疗结束后 6~8 周行全系膜切除手术。研究结果显示:两组 pCR 均为 16%,无统计学差异( $P=0.904$ )。治疗副反应:试验组 3~4 级不良反应副反应发生率明显高于对照组(24% vs. 8%, $P<0.001$ ),其中尤以腹泻(15.3% vs. 4.2%, $P<0.001$ )、放射性皮炎(4.5% vs. 1.8%, $P=0.037$ )和乏力(3.1% vs. 0%, $P<0.001$ )常见。而两组的手术方式、术中及术后并发症、淋巴结降期率等差异均无统计学意义。考虑到加入奥沙利铂后疗效未见明显提高,而不良反应明显增加,该研究并不推荐在局部进展期直肠癌新辅助放化疗中使用奥沙利铂,至于其对局部控制率、无病生存期(disease-free survival,DFS)、总生存期(overall survival,OS)的影响至今仍未见后续报道。

ACCORD12/0405-Prodige 2 试验<sup>[21]</sup>:该研究自 2005 年 11 月至 2008 年 7 月共入组 598 例 LARCs (cT<sub>3-4</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>),随机分为对照组(CAP45 组 299 例:盆腔放疗剂量 45Gy/25 次,同步卡培他滨化疗)和试验组(CAPOX50 组 299 例:盆腔放疗剂量 50Gy/25 次,同步卡培他滨+奥沙利铂化疗)。两组卡培他滨方案一致:800mg/m<sup>2</sup>,每日 2 次,放疗第 1 天开始,每周 5 天,放疗日口服,持续整个放疗期间;奥沙利铂的剂量为 60mg/m<sup>2</sup>/w。放化疗 6 周后行全直肠系膜切除术,术后不推荐常规化疗,中位随访时间 1 年。与 CAP45 相比,CAPOX50 组的 pCR 率较高(19.2% vs. 13.9%, $P=0.09$ ),但无统计学差异;3~4 级急性不良反应明显增加(25% vs. 11%, $P<0.001$ ),腹泻尤为明显(12.6% vs. 3.2%, $P<0.001$ );两组保肛率、治疗依从性及术后并发症均无统计学差异,但其环周切缘阳性率明显降低(9.9% vs. 19.3%, $P=0.022$ )。2012 年,Gerard 等<sup>[22]</sup>又更新了该研究中位 3 年的随访结果:对照组及试验组的局部复发率为 4.4% vs. 6.1%,总生存率为 88.3% vs. 87.6%,DFS 分别为 72.2% vs. 67.9%,两组排便失禁、性功能障碍、3 年局部复发率,OS、DFS 均无统计学差异。因此,研究者同样不

推荐奥沙利铂应用于局部进展期直肠癌的新辅助治疗中。

NSABP R-04 试验<sup>[23]</sup>:该试验自 2004 年 9 月至 2010 年 8 月共入组 1608 例 LARCs(c II~III 期),将其随机分为 5-Fu±奥沙利铂组及卡培他滨±奥沙利铂组。5-Fu 使用剂量为 225mg/m<sup>2</sup>/d,持续静脉滴注,放疗第 1 天开始,每周 5 天。卡培他滨使用剂量 825mg/m<sup>2</sup>,每日 2 次,放疗第 1 天开始,每周 5 天,放疗日口服。奥沙利铂的使用剂量 50mg/m<sup>2</sup>/w。两组放疗方案一致,均为盆腔放疗组织剂量 45Gy/25f 后肿瘤局部再推量照射 5.4~10.8Gy/3~6 次。研究结果显示:与未使用奥沙利铂组相比,应用奥沙利铂组的 pCR 率(19.1% vs. 20.8%, $P=0.46$ )及保肛率(63.6% vs. 60.4%, $P=0.28$ )均无明显差异;但 3~4 级腹泻明显增加(6.6% vs. 15.4%, $P<0.01$ )。该研究结果提示联合使用奥沙利铂在近期疗效中并未发现明显获益,而且不良反应有所增加。2014 ASCO 会议上该研究有口头汇报并已被纳入指南,本次年会上公布了最终结果<sup>[24]</sup>:卡培他滨与持续静注 5-Fu 在安全性和疗效方面均类似,遗憾的是奥沙利铂并没有改善患者的局部控制率、DFS 及 OS。

CAO/ARO/AIO-04 试验<sup>[25]</sup>:该项多中心、随机对照 III 期研究自 2006 年 7 月 25 日至 2010 年 2 月 26 日共入组 1265 例 LARCs(CT<sub>3-4</sub>N<sup>+</sup>),随机分为对照组(623 例)和试验组(613 例)。对照组:放疗过程中行 5-Fu(1000mg/m<sup>2</sup>,d<sub>1-5</sub>、d<sub>29-33</sub>持续滴注)同步化疗,手术后继续行单药 5-Fu 化疗 4 周期;试验组:放疗过程中行 5-Fu(250mg/m<sup>2</sup>,d<sub>1-14</sub>、d<sub>22-35</sub>持续滴注)和奥沙利铂(50mg/m<sup>2</sup>,d<sub>1,8,22,29</sub>)同期化疗(该方案奥沙利铂不是每周给药,结果分析就是奥沙利铂少给了一次剂量,导致不良反应降低),手术后行 8 周期的 mFOLFOX6 方案辅助化疗:奥沙利铂(100mg/m<sup>2</sup>,d<sub>1,15</sub>),四氢叶酸(400mg/m<sup>2</sup>,d<sub>1,15</sub>)和 5-Fu(2400mg/m<sup>2</sup>,d<sub>1-2</sub>,d<sub>15,16</sub>)。两组放疗方案一致,均为盆腔照射剂量 50.4Gy/28 次,放化疗后 5~6 周行全系膜切除手术。试验结果显示:试验组的 pCR 明显高于对照组(17% vs. 13%, $P=0.038$ );放化疗期间两组 3~4 级不良反应发生率无统计学差异(23% vs. 20%),其中试验组 3~4 级腹泻更为常见(12% vs. 8%),但对对照组的 3~4 级血液学毒性高于试验组(36% vs 18%)。该研究认为奥沙利铂的加入可以提高 pCR 率,不良反

应尚可耐受。2014 年 ASCO 会议上进一步更新了该研究的主要终点结果<sup>[26]</sup>:试验组和对照组的 3 年 DFS 率分别为 75.9% vs. 71.2%(HR=0.79,95%CI:0.64~0.98, $P=0.030$ ),3~4 级不良反应发生率分别为 23% vs. 26%( $P=0.14$ )。该研究认为奥沙利铂联合 5-Fu 的新辅助放疗+辅助化疗方案安全可行,并显著提高了 DFS,推荐奥沙利铂可加入直肠癌术前放化疗中,结果显然有别于前述 3 个临床试验。

为了进一步明确奥沙利铂在含卡培他滨为主的 LARCs 新辅助化疗中的作用,2008 年 8 月,由欧洲癌症治疗研究组织(EORTC)发起了一个大型 III 期临床试验 PETACC-6<sup>[27]</sup>。该研究拟入组 1090 例 LARCs(T<sub>3,4</sub>N<sup>+</sup>)。随机分为对照组(放疗/每周 5 天卡培他滨同期化疗,放疗后 4~8 周后手术,术后行 6 周期卡培他滨辅助化疗)与试验组(分别在术前放化疗中及术后辅助化疗中加入奥沙利铂,余无差异)。2014 年 ASCO 上 EORTC 公布了其中期结果分析,该研究共纳入 1094 例患者,中位随访 31 个月以后,对照组和试验组 3 年 DFS 分别为 74.5% vs. 73.9%(HR=1.036,95%CI:0.806~1.331, $P=0.781$ )。中期结果显示在卡培他滨方案基础上,增加奥沙利铂并不能带来 DFS 的获益。

2015 年 ASCO 上,中山大学第六医院汪建平教授公布了关于 mFOLFOX6 联合或不联合放疗用于局部进展期直肠癌新辅助治疗的多中心随机对照研究(FOWARC 研究)的中期研究结果<sup>[28]</sup>。该研究入组了 2011 年 1 月至 2015 年 2 月期间 II~III 期、距肛门边缘 12cm 内的直肠癌患者共 495 例,随机分组为 5-Fu 联合放疗组(对照组),mFOLFOX6 联合放疗组(FOLFOX-放疗组),单纯接受 4~6 个周期 mFOLFOX6 新辅助化疗,并根据需要接受术后放疗组(FOLFOX 组),每组各 165 例患者,研究的主要终点为 DFS。FOLFOX-放疗组中 92% 的患者完成了至少 46Gy 的放疗,而对照组 86.8% 完成放疗。5% 的 FOLFOX 组患者接受了术后放疗。研究结果显示:对照组、FOLFOX-放疗组及 FOLFOX 组中的 R0 切除率分别为 90.1%、88.2% 及 91.2%;三组的 pCR 率分别为 12.5%、31.3% 及 7.4% ( $P=0.001$ );三组肿瘤降期率分别为 34.7%、57.8% 及 37.9%。接受放疗的患者中观察到了更大的毒性和术后并发症。研究发现 FOLFOX6 联合放疗组较单药 5-Fu 同步放疗组及

FOLFOX 组提高了 pCR 率和肿瘤降期, 三组 R0 切除率无明显差异, 但对 DFS 有无获益还需要进一步观察。

## 5 总 结

尽管在 I/II 期临床试验中, 奥沙利铂展示了良好的应用前景, 但在 III 期临床研究中, STAR-01、ACCORD-12、NSABP R-04、PETACC-6 均为阴性结果, CAO/ARO/AIO-04 是唯一结果阳性的试验。上述 5 项研究中, CAO/ARO/AIO-04 显示奥沙利铂组能够获得显著的 DFS 获益, 有研究者认为这是因为其在术后辅助化疗中也添加了奥沙利铂<sup>[29]</sup>, 但同样在辅助化疗中添加了奥沙利铂的 PETACC-6 研究的中期结果中并没有得到相同结论。其余 3 项研究仅在术前 CRT 中使用奥沙利铂而术后辅助化疗未使用。奥沙利铂的使用方法: 除 CAO/ARO/AIO-04 外, 其他 4 项研究均为奥沙利铂 50mg/m<sup>2</sup>, 每周 1 次, 共 5 次, 而 AIO-04 研究奥沙利铂仅使用 4 次, 第 3 周末使用, 由于奥沙利铂的删除, 使 AIO-04 研究的患者在 CRT 中得到了足够长的无奥沙利铂间隔期, 减少了 3/4 级的治疗相关毒性, 提高了治疗的依从性。因此仅凭该研究结果, 尚不能完全肯定奥沙利铂的加入可提高局部进展期直肠癌新辅助放化疗的疗效, 我们还需要等待最终结果给出进一步的答案。

奥沙利铂在局部进展期直肠癌新辅助治疗中的地位仍存在明显的争议, 临床获益有限, 究其原因可能是由于多种药物的使用导致同期放疗增敏剂 5-Fu 或卡培他滨的活性受到拮抗, 细胞周期再分布、再群体化受到阻滞所致, 但是具体的机制仍有待进一步探讨<sup>[29]</sup>。根据目前研究结果, 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。多种药物与放射线之间的相互作用机制、新的治疗反应预测靶点及合适个体化的筛选将是今后的研究方向。

## 参考文献:

- [1] Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(2): 104-117.
- [2] Kye BH, Cho HM. Overview of radiation therapy for treating rectal cancer[J]. Ann Coloproctol, 2014, 30(4): 165-174.
- [3] Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results—EORTC 22921[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(24): 5620-5627.
- [4] Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(28): 4620-4625.
- [5] Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(6): 579-588.
- [6] O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. 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]. J Clin Oncol, 2014, 32(18): 1927-1934.
- [7] Magne N, Fischel JL, Formento P, et al. Oxaliplatin-5-fluorouracil and ionizing radiation. importance of the sequence and influence of p53 status [J]. Oncology, 2003, 64(3): 280-287.
- [8] Kjellstrom J, Kjellen E, Johnsson A. In vitro radiosensitization by oxaliplatin and 5-fluorouracil in a human colon cancer cell line[J]. Acta Oncol, 2005, 44(7): 687-693.
- [9] Hermann RM, Rave-Frank M, Pradier O. Combining radiation with oxaliplatin: a review of experimental results[J]. Cancer Radiother, 2008, 12(1): 61-67.
- [10] Rodel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, et al. Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(16): 3098-3104.
- [11] Ryan DP, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Phase I/II study of preoperative oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: Cancer and Leukemia Group B 89901[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(16): 2557-2562.
- [12] Vestermarck LW, Jensen HA, Pfeiffer P. High-dose radiotherapy (60 Gy) with oral UFT/folinic acid and escalating doses of oxaliplatin in patients with non-resectable locally advanced rectal cancer (LARC): a phase I trial[J]. Acta Oncol, 2012, 51(3): 311-317.
- [13] Ohue M, Hamaguchi T, Ito Y, et al. A phase I trial of preoperative S-1 in combination with oxaliplatin and pelvic radiation for lower rectal cancer with T4 and lateral pelvic lymph node metastasis [J]. Int J Clin Oncol, 2015, 20(2): 338-344.
- [14] Ishihara S, Matsusaka S, Kondo K, et al. A phase I dose

- escalation study of oxaliplatin plus oral S-1 and pelvic radiation in patients with locally advanced rectal cancer (SHOGUN trial) [J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10(2): 24.
- [15] IngGerard JP, Chapet O, Nemoz C, et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen; the Lyon R0-04 phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(6): 1119–1124.
- [16] Fontana E, Pucci F, Camisa R, et al. Long-term results of preoperative 5-fluorouracil-oxaliplatin chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(2): 725–730.
- [17] Machiels JP, Duck L, Honhon B, et al. Phase II study of preoperative oxaliplatin, capecitabine and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer; the RadiOx-Cape study [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(12): 1898–1905.
- [18] Rodel C, Liersch T, Hermann R, et al. Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(1): 110–117.
- [19] Ofner D, Devries AF, Schaberl-Moser R, et al. Preoperative oxaliplatin, capecitabine, and external beam radiotherapy in patients with newly diagnosed, primary operable, cT(3) NxM0, low rectal cancer: a phase II study [J]. *Strahlenther Onkol*, 2011, 187(2): 100–107.
- [20] 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.
- [21] Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(36): 4558–4565.
- [22] Gerard JP, 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.
- [23] O’Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. 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]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(18): 1927–1934.
- [24] Carmen Joseph Allegra, Gainesville. FL Final results from NSABP protocol R-04: Neoadjuvant chemoradiation (RT) comparing continuous infusion (CIV) 5-FU with capecitabine (Cape) with or without oxaliplatin (Ox) in patients with stage II and III rectal cancer [R]. USA: The 50th ASCO Annual Meeting, 2014: abstract 3603.
- [25] Rodel 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.
- [26] Claus Rodel. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial [R]. USA: The 50th ASCO Annual Meeting, 2014: abstract 3500.
- [27] Hans-Joachim Schmoll. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: disease-free survival results at interim analysis [R]. USA: The 50th ASCO Annual Meeting, 2014: abstract 3501.
- [28] Yanhong Deng. A multi-center randomized controlled trial of mFOLFOX6 with or without radiation in neoadjuvant treatment of local advanced rectal cancer (FOWARC study): preliminary results [R]. USA: The 51th ASCO Annual Meeting, 2015: abstract 3500.
- [29] Glynne-Jones R, Mawdsley S, Harrison M. Cetuximab and chemoradiation for rectal cancer—is the water getting muddy? [J]. *Acta Oncol*, 2010, 49(3): 278–286.