

# 新辅助放疗在直肠癌中的应用及研究进展

刘思潮<sup>1</sup>, 陈小娇<sup>1</sup>, 杨怡萍<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院研究生院, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省肿瘤医院, 陕西省放疗治疗临床医学研究中心, 陕西 西安

收稿日期: 2023年6月6日; 录用日期: 2023年7月1日; 发布日期: 2023年7月10日

## 摘要

直肠癌作为最常见的恶性肿瘤之一, 近年来发病率及死亡率日益升高。同时, 直肠癌的治疗也逐渐标准化, 已经有多项研究表明术前同步放化疗联合根治性手术治疗已成为直肠癌的标准治疗方法。全世界也在为提高放化疗疗效和更好的个体化治疗而探索。本文对新辅助放疗中的放疗方案的选择、放射治疗技术、放疗后手术时间间隔、放疗不良反应以及不同放疗技术下危及器官的剂量受量等问题的最新研究进展进行了系统性的综述。以期待未来直肠癌能进行更个性化的治疗。

## 关键词

直肠癌, 新辅助放疗, 放射治疗技术, 放疗后手术间隔, 放疗不良反应

# Application and Advances of Neoadjuvant Radiotherapy in Rectal Cancer

Sichao Liu<sup>1</sup>, Xiaojiao Chen<sup>1</sup>, Yiping Yang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Shaanxi Clinical Medical Research Center for Radiotherapy, Shaanxi Cancer Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 6<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jul. 1<sup>st</sup>, 2023; published: Jul. 10<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

As one of the most common malignant tumors, the incidence and mortality of rectal cancer have been increasing in recent years. At the same time, the treatment of rectal cancer has been gradually standardized, and a number of studies have shown that preoperative concurrent chemoradi-

\*通讯作者。

文章引用: 刘思潮, 陈小娇, 杨怡萍. 新辅助放疗在直肠癌中的应用及研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 10854-10862. DOI: 10.12677/acm.2023.1371516

otherapy combined with radical surgery has become the standard treatment of rectal cancer. The world is also exploring ways to improve the efficacy of chemoradiotherapy and better individualized treatment. In this paper, the latest research progress on the selection of radiotherapy scheme in neoadjuvant radiotherapy, radiotherapy technique, surgical interval after radiotherapy, adverse effects of radiotherapy, and dose-receiving of organs at risk under different radiotherapy techniques are systematically reviewed, in order to look forward to more personalized treatment of rectal cancer in the future.

## Keywords

Rectal Cancer, Neoadjuvant Radiotherapy, Radiotherapy Techniques, Interval after Radiotherapy, Adverse Reactions of Radiotherapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

结直肠癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,在2020年世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)发布的全球癌症统计数据表示,结直肠癌的发病率位居恶性肿瘤中的第三,其死亡率也高居第二,[1]在我国,由于经济水平的发展以及生活习惯的改变,结直肠癌的发病率也呈稳步上升且逐渐年轻化,我国的结直肠癌发病及死亡率分别位于所有肿瘤的第三位和第五位[2][3]。在过去的几十年,已经有多项研究表明术前同步放化疗联合根治性手术治疗已成为直肠癌的标准治疗方法[4][5],其中德国CAO/ARO/AIO-94[4]和英国MRC CR07[6]两项实验起到了至关重要的作用。德国的CAO/ARO/AIO-94临床试验对局部晚期直肠癌患者进行术前和术后放化疗的疗效对比发现术前放化疗较术后放化疗提高了保肛率,局部复发率较术后明显降低。而英国的MRC-CR07临床试验对无远处转移可手术切除的直肠癌患者,分为术前5×5短程放疗组和直接手术组,研究结果表明术前放疗组较直接手术组降低了局部复发,提高了生存率。欧洲肿瘤内科学会(ESMO)提出,在直肠肿瘤局部晚期、任何淋巴结分期以及考虑直肠全系膜切除术(TME)不能达到完全切除的情况下行新辅助治疗[7]。由此可见术前新辅助放化疗可以降低可切除肿瘤的局部复发风险,降低肿瘤分期,改善大多数不能切除肿瘤的可切除性。新辅助治疗包括放疗、化疗和放化疗结合,能够降低患者的复发率、提高患者的生存率,但接受放射治疗的患者可能出现不同程度的放射治疗不良反应,进而对患者的整体生活质量产生负面影响[7][8]。新辅助放疗后手术间隔的选择以及放疗后不良反应的预测对于优化患者个体化治疗及疾病预后极为关键。本篇综述对目前直肠癌新辅助放疗治疗的研究进展进行系统性总结。

## 2. 新辅助放疗技术的选择

### 2.1. 新辅助短程放疗和长程放疗的选择

目前直肠癌的常规新辅助治疗包括短程放射治疗(RT),25 Gy 5次/次,或新辅助同步长程放化疗(CRT)50.4 Gy 28次 + 5-氟尿嘧啶(5-FU)或卡培他滨。这是基于随机对照试验德国直肠CAO/ARO/AIO-94试验(Sauer等人,2004年)[4]的结果,该试验比较了新辅助放化疗和辅助放化疗,发现新辅助放化疗改善了局部控制,与降低毒性有关,但不能提高总体存活率。(Sauer等人,2004年)NSABP R-03试验[4]研究了

新辅助放化疗与辅助放化疗的对比, 得出结论: 新辅助放化疗显著提高了无病存活率, 总体存活率有提高的趋势。(Roh 等人, 2009 年) NSABP R-04 [9]口服试验调查了卡培他滨与 5-Fu 输注在新辅助放化疗中的致敏作用。使用或不使用奥沙利铂的  $2 \times 2$  析因设计结果显示, 卡培他滨与 5-FU 的结果相似, 奥沙利铂增加了毒性, 但没有改善局部复发、无瘤生存率或总生存率。(Allegra 等人, 2015) [10]目前的网络荟萃分析证实, 与未接受新辅助治疗相比, 长程放化疗在完全缓解、阳性切除范围、两年和三年的无瘤生存期以及两年和三年的总生存期方面都有改善的结果。与未接受新辅助治疗相比, 短程放疗在切除切缘阳性、两年和三年局部复发、两年、三年和五年无瘤生存期以及三年总生存期方面有更好的结果。可见新辅助治疗较传统的放化疗能够降低直肠癌患者的局部复发率、延长患者生存时间。但目前局部进展期直肠癌尚无最佳的新辅助治疗方案, 选择新辅助长程同步放化疗或是短程放化疗尚有争议。Bujko 等人对新辅助短程放疗与 7 天内手术与传统的长程放化疗进行了比较发现, 两组的无瘤存活率和局部复发率没有显著差异。放疗组完全缓解率为 16.1%, 短程放疗组为 0.7%, 放化疗后肿瘤周缘受累为 4%, 短程放疗组为 13% ( $P < 0.05$ ), 但毒副反应(III~IV 级不良反应发生率) CRT 组明显高于 RT 组(分别为 18.2% 和 3.2%) [10] [11]。来自 Radu 等人的回顾数据。结果显示, 短期放疗加延迟手术(6~8 周)与长期放化疗相似, 病理完全缓解和局部疾病控制相似, 两组的毒副作用都很低[12]。2016 年的一项随机对照试验对 150 例 II~III 期直肠癌患者随机分为两组: 常规长程放化疗(CRT)和短期放疗(RT)进行对比, 得出在总生存率(OS)无差异的情况下, CRT 组的 3 年无病生存期(DFS)优于 RT 组。两组之间的手术恢复和围手术期发病率相似[13]。2018 年, 一项荟萃分析了长程放化疗和短程放疗的利弊, 并评估两种模式对直肠癌患者的安全性和有效性, 文章按照类型和化疗的具体方式纳入了 16 项研究, 共计 2773 例直肠癌患者, 随机对照试验研究后得出结论, 显示相比于短程放疗, 长程放化疗具有更好的病理完全缓解(PCR)及肿瘤降期率, 但两组在局部复发率、远处转移率、死亡率和 III~IV 级的晚期毒性上并没有明显的差异[14]。2022 年的一项荟萃分析对 23 项试验在两年内报告的 7599 名的患者、23 项试验在三年内报告的 8232 名患者和 15 项试验报告了五年内 5856 名的患者进行分析评估。对长程放化疗与短程放射治疗的新辅助治疗进行比较发现, 与短程放射治疗相比, 长程放化疗的五年无瘤存活率提高, 两年总存活率提高。得出结论虽然短程放疗被认为比同步长程放化疗更快、更具成本效益, 但后者可能会改善长期生存结果[15]。因此, 在患者不需急切手术及或不缺乏医疗资源时, 可优先行新辅助同步长程放化疗。

## 2.2. 新辅助化疗模式-TNT 模式

全新辅助治疗(TNT)是治疗局部晚期直肠癌的一种新方法, 它试图在手术前同时进行全身化疗和新辅助放化疗[16]。越来越多的证据表明, 在直肠癌的患者中使用 TNT 有望通过系统化疗来防止微转移的发生, 从而提高生存率[17]。TNT 是治疗直肠癌患者的一种有前途的治疗方法, 尽管样本量较小, 但在之前的单组临床试验中已经进行了探索。这些研究表明, 接受 TNT 治疗的患者的 PCR 率约为 20% 至 40% [18] [19]。不仅如此, TNT 还与好的依从性相关并降低毒性、减少回肠造口的需要及其持续时间、增加完全临床反应以及随后的观察和等待策略来提高肛门括约肌的保留率[20] [21] [22] [23]。在一项回顾性队列研究中, 与标准 CRT 组相比, 采用 TNT 方案的直肠癌患者在手术前接受诱导化疗后 CRT 的化疗剂量占计划化疗剂量的百分比更大[24]。OPRA 的研究发现, 与 LARC 患者的标准治疗相比, 两个 TNT 治疗组的无 TME 保肛比率都有所增加[25]。我国中山大学正在进行的一项 II 期试验(NCT03840239)正在评估长程放疗前、中和后两个周期的化疗(CAPOX)是否会提高括约肌保留率[26]。这项研究的结果令人期待。在 2021 年的一项荟萃分析中肯定了 TNT 的作用, 该分析对涉及 2196 名 LARC 患者的 8 项 II/III 期随机对照试验进行了评估。初步分析显示, TNT 治疗的 PCR 率有统计学意义的改善( $OR = 1.77, 95\%CI: 1.28 \sim 2.45, P = 0.0005$ )。与标准 CRT 相比, TNT 治疗的 DFS 和 OS 结果也有改善( $HR = 0.83, 95\%CI: 0.72 \sim 0.96, P = 0.03$ ;

HR = 0.88, 95%CI: 0.74~1.05, P = 0.15)。此外, TNT 治疗可显著降低远处转移的风险(HR = 0.81, 95%CI: 0.68~0.95, P = 0.012)。TNT 组的 PCR 率也高于辅助化疗组(36%对 21%)。在 LARC 患者中, TNT 与标准的新辅助 CRT 相比, TNT 可能有助于提高 PCR 率, 增加 DFS 和 OS, 并降低 DM 的风险[27]。目前, TNT 模式尤其是新辅助巩固化疗的加入对患者远期生存指标的改善初见成效, 仍需在未来的研究中进一步探索 TNT 对疾病复发和患者生存的长期影响。

### 3. 新辅助放疗后的手术间隔

多项试验和荟萃分析似乎表明, 就局部控制而言, 短程放疗和长程放疗大致相同[15] [28] [29]。然而, 手术和放疗之间的间隔时间是局部无复发生存应该考虑的一个重要因素。延迟手术可以为肿瘤的降级提供更多的时间, 并在手术前减少放疗后的组织炎症/水肿症。目前有些学者认为, 肿瘤细胞死亡发生在治疗期间, 而不是在延迟期间[30]。DNA 损伤对肿瘤细胞的影响要到放疗后一段时间才能从形态上体现出来, 但无论手术是否推迟, 复发的风险都不会受到影响。同时, 新辅助治疗的持续效果将随着时间的推移继续导致肿瘤细胞死亡, 因此, 手术前等待的时间越长, 手术时的肿瘤细胞的存活率就会越低[31], 这就会减少手术过程中通过血管和淋巴通道的癌细胞渗漏, 从而减少全身复发的机会[32]。但目前新辅助治疗后的最佳手术时机是有争议的。目前把 6~8 周作为术前放疗最佳手术时机是基于里昂 R90-01 研究[33], 此实验比较了直肠癌患者术前放射治疗后短时间(不到 2 周)和长时间(6~8 周)的结果。发现间歇期越长, 肿瘤的病理降期的比例越高。并且发现手术间隔时间越长, 括约肌保留率越高的试验。因此, 放射治疗和手术之间的 6~8 周的间隔已经成为直肠癌的常规做法。然而, 在这项研究中, 患者接受了不寻常的放射剂量(13 次 39 Gy 射线), 也没有接受术前化疗。但后续的实验陆续在证明这个观点。Akgan 等人在 2018 年比较了 T3-4 和/或 N+ 直肠癌患者新辅助放化疗后 8 周或更短的手术间隔与超过 8 周的手术间隔, 发现当放化疗和手术之间的间隔超过 8 周时, 疾病消退得到改善, 病理完全应答率增加[34]。同样, Terzi 等人将放化疗和手术之间的间隔从 8 周延长到 12 周, 然后进行对比证明了延长手术间隔后病理完全缓解率增加了两倍[35]。WU 等人的一篇荟萃分析[36]中纳入了五项研究, 共 1244 名患者, 将他们按手术间隔时间进行分组, 分为短程放疗后手术间隔 <4 周和 >4 周, 发现手术延迟 4 周以上的短程放疗虽然不能提高生存率和括约肌保留率, 但在病理结果和术后并发症方面有一定的优势。但 GRECCAR-6 试验[37]比较了放化疗和手术治疗之间 7 周和 11 周的延迟, 发现病理完全缓解率没有显著差异。之后 GRECCAR-6 试验公布了他们的 3 年生存结果, 显示在总体、无病生存率、远处复发和复发方面两组并没有显著差异。或局部复发。同样延长手术间隔时间在控制术前急性不良反应也有争议, 目前放疗所导致的肿瘤细胞损伤的机制一般认为是由于 DNA 损伤所导致的肿瘤细胞死亡, 其中肿瘤细胞血管的减少和机体免疫识别功能的提高(免疫效应)可能在其中起到了重要的作用。但在治疗时由于皮肤黏膜离放射源距离较近, 所以会出现不同程度的急性皮肤损伤, 而且由于对血管系统或干细胞成分的间接影响, 会降低了治疗后的修复损伤的能力[38]。所以当间隔时间延长后, 正常细胞有时间进行自我的修复, 可能会减轻放射治疗所带来的急性不良反应症状。Erlandsso 等人的实验证明了这点, 实验结果显示短程延迟放疗的放射毒性较高, 但与短程放疗立即手术相比, 短程延迟放疗的术后并发症显著减少[39]。但 Dr. Garcia Aguilar 等人的研究发现, CRT 后间隔 11 周的骨盆纤维化比间隔 6 周的更严重[27]。GRECCAR-6 随机对照试验的结果显示了, 与 7 周的间隔相比, CRT 后 11 周的间隔增加了术后并发症和局部复发的风险[37]。这可能是由于骨盆纤维化、水肿和局部炎症积聚增加了手术平面的难度, 从而增加了 TME 手术的难度, 从而降低了 R0 切除率。综上所述, 无论是对于生存率和括约肌保护率的提高还是术前毒性反应的降低, 术前短程放疗和术前长程放疗手术时间的选择方面还存在很多争议, 有待进一步的临床试验验证。

## 4. 直肠癌放疗不良反应及预测

### 4.1. 新辅助放疗不良反应

在直肠癌的放疗过程中，急性和慢性小肠、膀胱及股骨头毒性是直肠癌放疗期间的常见不良反应。严重的毒性可能会限制剂量的进一步增加，或者导致治疗的延长中断或放疗疗程的提前终止，这可能会降低治疗效果。几个研究已经证明了接受中、低剂量辐射的小肠数量和严重腹泻发生率之间的剂量 - 体积关系[40] [41] [42] [43]。他们发现，在接受术前放化疗的患者中，存在着强烈的剂量 - 体积关系，导致3级急性小肠毒性的发生。放射治疗引起的肠道各类损伤在放疗第三周开始出现，包括：隐窝细胞坏死，绒毛减少，黏膜增厚，炎症，隐窝脓肿形成。小肠的放射性损伤有两种特殊临床分型：内科型肠损伤和外科型肠损伤，发生率为10%~15% [44]。一旦出现提示预后不佳，5年总生存率为50%~60%。实际上，严重的放射性肠道损伤预期生存率是需行盆腔放疗肿瘤的1/5 [45]。膀胱是一个中空的粘弹性器官，与尿失禁有关。就其解剖位置而言，在体外放射治疗或骨盆区域的近距离放射治疗中，膀胱会全部或部分暴露于辐射。外照射后急性期和晚期功能改变主要表现为尿频、顺应性缺失和血尿。尿路副作用的发生率，以及相关的放射治疗方式目前在文献中描述得较少。对应用于膀胱的剂量限制的建议主要是从前列腺放射治疗研究中确定的，但没有明确的共识。在临床实践中，剂量限制考虑到临床环境：需要膀胱照射的膀胱癌或其他骨盆肿瘤(直肠、前列腺、子宫)时，膀胱被视为危及器官[46]。放射性膀胱炎的风险也会随着总剂量(60 Gy 以上)、膀胱照射体积和伴随的化疗而增加。虽然与放射治疗有关的常见的副作用是肠道毒性及膀胱毒性，但性行为障碍是遇到的问题之一，尤其是在延长存活期[47] [48]。据报道，接受过放射治疗的患者血清睾酮水平较低，计算的游离睾酮值也较低。在接受直肠癌手术前放射治疗的男性中，有剂量依赖性的内分泌睾丸衰竭伴随血清睾酮的急剧下降，随后黄体生成素的调节性增加。精子发生是指从男性生殖细胞发育成熟精子[49]。这个过程大约需要70天，由下丘脑 - 垂体 - 性腺轴调节。卵泡刺激素(FSH)刺激睾丸支持细胞诱导精子发生并释放抑制素B，对FSH的分泌具有负反馈信号[50]。对含有精子和副性腺分泌物的精液进行分析，可以评估精子发生和射精道功能。已有报道直肠癌放疗后FSH水平升高，表明支持细胞受损[51]。L. de la Mott 等学者在“直肠癌术前放疗对精子生成的影响” [52]一文中得出结论直肠癌的多模式治疗会导致精子发生、射精道和支持细胞功能受损。在治疗后24个月内，观察到TNS和激素水平部分恢复的迹象，但平均没有达到基线水平，少精子症男性比例高于基线水平。直肠癌治疗对射精功能的负面影响(以精液量衡量)在24个月内没有恢复。

### 4.2. 不同的放射技术减少放疗不良事件的发生

虽然放射治疗的不良反应较多，但随着放射治疗标准化及放疗技术和设备的提高，放疗后的不良反应严重程度在不断降低。与放射治疗相关的副作用可以使用先进的治疗方法和设备来减少。与适形放射治疗(CRT)相比，调强放射治疗(IMRT)通过限制对周围器官的辐射剂量来减少急性和晚期毒性[53] [54]。与IMRT相比，机架旋转的VMAT技术在更短的治疗时间内提供了更均匀的剂量分布[55]。VMAT治疗局部晚期直肠癌患者有可能在不损害短期肿瘤学结果的情况下显著减少III~IV级急性及晚期毒性。小肠是直肠癌放射治疗的主要剂量限制器官。肠道不良反应的发生率与肠道照射剂量和体积密切相关。研究观察到，大容量或大剂量照射肠道时，容易出现严重的肠粘连、肠梗阻，甚至肠穿孔等胃肠道症状[56]。盆腔骨髓是人体主要的活性造血部位，基础研究显示骨髓造血干细胞对低剂量辐射十分敏感，临床研究同样也证实骨髓接受低剂量照射是造成急性骨髓抑制的主要原因。直肠癌患者行新辅助放疗时，大部分的盆腔造血活性骨髓都处于低剂量照射范围内，同期化疗更进一步加剧骨髓抑制的发生。有研究[46]比较分析表明，VMAT方案中小肠的V40和V50均低于IMRT，对保护小肠具有重要意义。同时还发现，大剂

量 VMAT 对膀胱的照射体积和平均剂量也明显减少。MU 数与治疗时间呈正相关，VMAT 治疗时间短于 IMRT。这反过来又有助于降低由于舒适度较低而导致的辐射风险。有研究对不同放射技术下直肠癌及各危及器官剂量进行对比，Zhao 等人在“VMAT、IMRT 和 3DCRT 治疗局部进展期直肠癌同期综合增强的剂量学比较” [57] 一文中比较了 CRT、IMRT 和 VMAT，这三种治疗局部晚期直肠癌的计划是同时进行综合推进的，结论是尽管 IMRT 和 VMAT 达到了类似的目标覆盖率，但 IMRT 更适合于保留正常组织。Shih 等人在“VMAT 与 IMRT 在直肠癌根治术后辅助放射治疗中的剂量学对比研究” [58] 中报道，与调强放射治疗相比，VMAT 提供了更好的小肠保护，治疗时间更短，但 IMRT 对膀胱的剂量较 VMAT 少，对膀胱起到了很好的保护。在 Duman E 的研究 [59] 中，VMAT 在保护小肠和膀胱方面优于 IMRT，IMRT 优于 CRT。VMAT 和 IMRT 虽然无差异，但对左右股骨的保护作用均优于 CRT。综上所述，如果追求更低的危及器官受照射量，IMRT 可能是最佳的选择。而采用 VMAT 技术能够更好地控制靶区剂量，减少股骨头、小肠受高剂量照射范围，缩短治疗时间，提高放疗设备的使用率。但对其他的危及器官还需要更多的剂量学研究来验证。

## 5. 总结

直肠癌的治疗是具有挑战性的，需要多学科的共同参与。目前通过适当使用新辅助放疗、细致的手术技术和化疗，改善了局部控制。同时，TNT 治疗模式可通过在治疗过程中早期引入全身化疗来降低远处转移的可能性，同时提高完全缓解率。使用最佳的 TNT 方案可以使直肠癌患者更有机会保留器官，这也可以在不影响患者的肿瘤学结果的情况下降低治疗发病率。但对于接受新辅助放疗后患者手术时间的选择上还是需要进一步去探讨。最后，放疗所引起的不良反应一直是人们关注的重点话题，通过不同的放射技术来减少正常器官的剂量受量可以有效减轻放疗所带来的不良反应。放疗医师也需要综合考虑不同放疗技术的优缺点，根据临床及患者需求做出判断，选择合适的直肠癌术前新辅助放疗技术。也期待未来可以对直肠癌进行更个性化的治疗。

## 参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2018) Cancer Statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- [2] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(1): 1-11.
- [3] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [4] Sauer, R., Becker, H., Hohenberger, W., et al. (2004) Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **351**, 1731-1740. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040694>
- [5] Bosset, J.-F., Collette, L., Calais, G., et al. (2006) Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **355**, 1114-1123. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060829>
- [6] Sebag-Montefiore, D., Stephens, R.J., Steele, R., et al. (2009) Preoperative Radiotherapy versus Selective Postoperative Chemoradiotherapy in Patients with Rectal Cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): A Multicentre, Randomised Trial. *Lancet*, **373**, 811-820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60484-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60484-0)
- [7] Glynne-Jones, R., Wyrwicz, L., Tiret, E., et al. (2018) Corrections to “Rectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up”. *Annals of Oncology*, **29**, Article No. IV263. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy161>
- [8] Couwenberg, A.M., Burbach, J.P.M., Van Grevenstein, W.M.U., et al. (2018) Effect of Neoadjuvant Therapy and Rectal Surgery on Health-Related Quality of Life in Patients with Rectal Cancer during the First 2 Years after Diagnosis. *Clinical Colorectal Cancer*, **17**, e499-e512. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.03.009>
- [9] Roh, M.S., Colangelo, L.H., O’Connell, M.J., Yothers, G., Deutsch, M., Allegra, C.J., Kahlenberg, M.S., Baez-Diaz, L., Ursiny, C.S., Petrelli, N.J. and Wolmark, N. (2009) Preoperative Multimodality Therapy Improves Disease-Free Survival in Patients with Carcinoma of the Rectum: NSABP R-03. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 5124-5130.

- <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.0467>
- [10] Allegra, C.J., Yothers, G., O'Connell, M.J., Beart, R.W., Wozniak, T.F., Pitot, H.C., Shields, A.F., Landry, J.C., Ryan, D.P., Arora, A., Evans, L.S., Bahary, N., Soori, G., Eakle, J.F., Robertson, J.M., Moore Jr., D.F., Mullane, M.R., Marchello, B.T., Ward, P.J., Sharif, S., Roh, M.S. and Wolmark, N. (2015) Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine plus Radiation with or without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **107**, Article No. djv248. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv248>
- [11] Bujko, K., Nowacki, M.P., Kępka, L., Olędzki, J., Bębenek, M. and Kryj, M. (2005) Postoperative Complications in Patients Irradiated Pre-Operatively for Rectal Cancer: Report of a Randomised Trial Comparing Short-Term Radiotherapy vs Chemoradiation. *Colorectal Disease*, **7**, 410-416. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2005.00796.x>
- [12] Radu, C., Berglund, A., Pahlman, L. and Glimelius, B. (2008) Short-Course Preoperative Radiotherapy with Delayed Surgery in Rectal Cancer—A Retrospective Study. *Radiotherapy and Oncology*, **87**, 343-349. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.11.025>
- [13] Latkauskas, T., Pauzas, H., Kairevice, L., Petrauskas, A., Saladzinskas, Z., Janciauskiene, R., Gudaityte, J., Lizdenis, P., Svagzdys, S., Tamelis, A. and Pavalkis, D. (2016) Preoperative Conventional Chemoradiotherapy versus Short-Course Radiotherapy with Delayed Surgery for Rectal Cancer: Results of a Randomized Controlled Trial. *BMC Cancer*, **16**, Article No. 927. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2959-9>
- [14] Yu, Y., Li, Y., Xu, C., Zhang, Z. and Zhang, X. (2019) Comparison of Long Course and Short Course Preoperative Radiotherapy in the Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, **111**, 17-27. <https://doi.org/10.17235/reed.2018.5674/2018>
- [15] Simillis, C., Khatri, A., Dai, N., Afxentiou, T., Jephcott, C., Smith, S., Jadon, R., Papamichael, D., Khan, J., Powar, M.P., Fearnhead, N.S., Wheeler, J. and Davies, J. (2023) A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials Comparing Neoadjuvant Treatment Strategies for Stage II and III Rectal Cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **183**, Article ID: 103927. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.103927>
- [16] Alawawdeh, A., Krishnan, T., Roy, A., et al. (2021) Curative Therapy for Rectal Cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **21**, 193-203. <https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1845145>
- [17] Glynne-Jones, R., Grainger, J., Harrison, M., Ostler, P. and Makris, A. (2006) Neoadjuvant Chemotherapy Prior to Preoperative Chemoradiation or Radiation in Rectal Cancer: Should We Be More Cautious? *British Journal of Cancer*, **94**, 363-371. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602960>
- [18] Chua, Y.J., Barbachano, Y., Cunningham, D., et al. (2010) Neoadjuvant Capecitabine and Oxaliplatin Before Chemoradiotherapy and Total Mesorectal Excision in MRI-Defined Poor-Risk Rectal Cancer: A Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **11**, 241-248. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70381-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70381-X)
- [19] Gao, Y.-H., Lin, J.-Z., An, X., et al. (2014) Neoadjuvant Sandwich Treatment with Oxaliplatin and Capecitabine Administered Prior to, Concurrently with, and Following Radiation Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Prospective Phase 2 Trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **90**, 1153-1160. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.021>
- [20] Azin, A., Khorasani, M. and Queresby, F.A. (2019) Neoadjuvant Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer: The Surgeon's Perspective. *Journal of Clinical Pathology*, **72**, 133-134. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2018-205595>
- [21] Goodman, K.A. (2018) Total Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer. *Cancer/Radiothérapie*, **22**, 459-465. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2018.01.004>
- [22] Kim, H.S. and Kim, N.K. (2020) Challenges and Shifting Treatment Strategies in the Surgical Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *Annals of Gastroenterological Surgery*, **4**, 379-385. <https://doi.org/10.1002/ags3.12349>
- [23] Gollins, S. and Sebag-Montefiore, D. (2016) Neoadjuvant Treatment Strategies for Locally Advanced Rectal Cancer. *Clinical Oncology*, **28**, 146-151. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2015.11.003>
- [24] Cercek, A., Roxburgh, C.S.D., Strombom, P., et al. (2018) Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Oncology*, **4**, e180071. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0071>
- [25] Garcia-Aguilar, J., Patil, S., Kim, J., et al. (2020) Preliminary Results of the Organ Preservation of Rectal Adenocarcinoma (Opra) Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, Article No. 4008. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.4008](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4008)
- [26] Xiao, W. (2019) TNT versus Conventional CRT to Increase the Sphincter Preservation Rate for Distal LARC (TESS). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03840239>
- [27] Liu, S., Jiang, T., Xiao, L., Yang, S., Liu, Q., Gao, Y., Chen, G. and Xiao, W. (2021) Total Neoadjuvant Therapy (TNT) versus Standard Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Oncologist*, **26**, e1555-e1566. <https://doi.org/10.1002/onco.13824>
- [28] Ngan, S.Y., Burmeister, B., Fisher, R.J., et al. (2012) Randomized Trial of Short-Course Radiotherapy versus Long-Course Chemoradiation Comparing Rates of Local Recurrence in Patients with T3 Rectal Cancer: Trans-Tasman

- Radiation Oncology Group Trial 01.04. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 3827-3833. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.9597>
- [29] Zhou, Z.-R., Liu, S.-X., Zhang, T.-S., *et al.* (2014) Short-Course Preoperative Radiotherapy with Immediate Surgery versus Long-Course Chemoradiation with Delayed Surgery in the Treatment of Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surgical Oncology*, **23**, 211-221. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2014.10.003>
- [30] Glimelius, B. (2017) On a Prolonged Interval between Rectal Cancer (Chemo)Radiotherapy and Surgery. *Uppsala Journal of Medical Sciences*, **122**, 1-10. <https://doi.org/10.1080/03009734.2016.1274806>
- [31] de Campos-Lobato, L.F., Geisler, D.P., da Luz Moreira, A., Stocchi, L., Dietz, D. and Kalady, M.F. (2011) Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer: The Impact of Longer Interval between Chemoradiation and Surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **15**, 444-450. <https://doi.org/10.1007/s11605-010-1197-8>
- [32] Zorcolo, L., Rosman, A.S., Restivo, A., Pisano, M., Nigri, G.R., Fancellu, A., *et al.* (2012) Complete Pathologic Response after Combined Modality Treatment for Rectal Cancer and Long-Term Survival: A Meta-Analysis. *Annals of Surgical Oncology*, **19**, 2822-2832. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2209-y>
- [33] Francois, Y., Nemoz, C.J., Baulieux, J., *et al.* (1999) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **17**, 2396-2402. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.8.2396>
- [34] Akgun, E., Caliskan, C., Bozbiyik, O., Yoldas, T., Sezak, M., Ozkok, S., Kose, T., Karabulut, B., Harman, M. and Ozutemiz, O. (2018) Randomized Clinical Trial of Short or Long Interval between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery for Rectal Cancer. *British Journal of Surgery*, **105**, 1417-1425. <https://doi.org/10.1002/bjs.10984>
- [35] Terzi, C., Bingul, M., Arslan, N.C., Ozturk, E., Canda, A.E., Isik, O., Yilmazlar, T., Obuz, F., Birkay Gorken, I., Kurt, M., Unlu, M., Ugras, N., Kanat, O. and Oztop, I. (2020) Randomized Controlled Trial of 8 Weeks' vs 12 Weeks' Interval between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery for Locally Advanced Rectal Cancer. *Colorectal Disease*, **22**, 279-288. <https://doi.org/10.1111/codi.14867>
- [36] Wu, H., Fang, C., Huang, L., Fan, C., Wang, C., Yang, L., Li, Y. and Zhou, Z. (2018) Short-Course Radiotherapy with Immediate or Delayed Surgery in Rectal Cancer: A Meta-Analysis. *International Journal of Surgery*, **56**, 195-202. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.05.031>
- [37] Lefèvre, J.H., Mineur, L., Cachanado, M., Denost, Q., Rouanet, P., de Chaisemartin, C., Meunier, B., Mehrdad, J., Cotte, E., Desrame, J., Karoui, M., Benoist, S., Kirzin, S., Berger, A., Panis, Y., Piessen, G., Saudemont, A., Prudhomme, M., Peschaud, F., Dubois, A., Loriau, J., Tuech, J.-J., Meurette, G., Lupinacci, R., Goasguen, N., Creavin, B., Simon, T. and Parc, Y. (2019) Does a Longer Waiting Period after Neoadjuvant Radio-Chemotherapy Improve the Oncological Prognosis of Rectal Cancer?: Three Years' Follow-Up Results of the Greccar-6 Randomized Multicenter Trial. *Annals of Surgery*, **270**, 747-754. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003530>
- [38] Gwynne, S. and Staffurth, J. (2012) Principles of Cancer Treatment by Radiotherapy. *Surgery*, **30**, 191-193. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2012.01.012>
- [39] Erlandsson, J., Holm, T., Pettersson, D., Berglund, Å., Cedermarck, B., Radu, C., Johansson, H., Machado, M., Hjern, F., Hallböök, O., Syk, I., Glimelius, B. and Martling, A. (2017) Optimal Fractionation of Preoperative Radiotherapy and Timing to Surgery for Rectal Cancer (Stockholm III): A Multicentre, Randomised, Non-Blinded, Phase 3, Non-Inferiority Trial. *The Lancet Oncology*, **18**, 336-346. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30086-4)
- [40] Baglan, K.L., Frazier, R.C., Yan, D., Huang, R.R., Martinez, A.A. and Robertson, J.M. (2002) The Dose-Volume Relationship of Acute Small Bowel Toxicity from Concurrent 5-FU-Based Chemotherapy and Radiation Therapy for Rectal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **52**, 176-183. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01820-X](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01820-X)
- [41] Tho, L.M., Glegg, M., Paterson, J., Yap, C., MacLeod, A., McCabe, M. and McDonald, A.C. (2006) Acute Small Bowel Toxicity and Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: Investigating Dose-Volume Relationships and Role for Inverse Planning. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **66**, 505-513. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.05.005>
- [42] Robertson, J.M., Lockman, D., Yan, D. and Wallace, M. (2008) The Dose-Volume Relationship of Small Bowel Irradiation and Acute Grade 3 Diarrhea during Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **70**, 413-418. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.06.066>
- [43] Wolff, H.A., Wagner, D.M., Conradi, L.C., Hennies, S., Ghadimi, M., Hess, C.F. and Christiansen, H. (2012) Irradiation with Protons for the Individualized Treatment of Patients with Locally Advanced Rectal Cancer: A Planning Study with Clinical Implications. *Radiotherapy and Oncology*, **102**, 30-37. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.10.018>
- [44] Polico, C., Capirci, C., Stevanin, C., *et al.* (1993) Enteropatia da Raggi. *Scientifiche Nutricia*, Milano, 1-44.
- [45] Harling, H. and Balslev, I. (1988) Long-Term Prognosis of Patients with Severe Radiation Enteritis. *The American Journal of Surgery*, **155**, 517-519. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(88\)80126-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(88)80126-0)



- [46] Pointreau, Y., Atean, I. and Durdux, C. (2010) Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains: La vessie [Normal Tissue Tolerance to External Beam Radiation Therapy: Bladder]. *Cancer/Radiothérapie*, **14**, 363-368. (In French) <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2010.02.007>
- [47] Li, Y., Wang, J., Ma, X., Tan, L., Yan, Y., Xue, C., et al. (2016) A Review of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, **12**, 1022-1031. <https://doi.org/10.7150/ijbs.15438>
- [48] Buchli, C., Martling, A., Arver, S. and Holm, T. (2011) Testicular Function after Radiotherapy for Rectal Cancer—A Review. *The Journal of Sexual Medicine*, **8**, 3220-3226. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02455.x>
- [49] De Felice, F., Marchetti, C., Marampon, F., Cascioli, G., Muzii, L. and Tombolini, V. (2019) Radiation Effects on Male Fertility. *Andrology*, **7**, 2-7. <https://doi.org/10.1111/andr.12562>
- [50] World Health Organization (2010) WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th Edition, World Health Organization, Geneva. <https://fctc.who.int/publications/i/item/9789241547789>
- [51] Hennies, S., Wolff, H., Jung, K., Rave-Fränk, M., Gaedcke, J., Ghadimi, M., et al. (2012) Testicular Radiation Dose after Multimodal Curative Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. Influence on Hormone Levels, Quality of Life, and Sexual Functioning. *Strahlentherapie und Onkologie*, **188**, 926-932. <https://doi.org/10.1007/s00066-012-0139-7>
- [52] de la Motte, L., Custovic, S., Tapper, J., Arver, S., Martling, A. and Buchli, C. (2021) Effect of Preoperative Radiotherapy for Rectal Cancer on Spermatogenesis. *British Journal of Surgery*, **108**, 750-753. <https://doi.org/10.1093/bjs/zxab019>
- [53] Eade, T.N., Hanlon, A.L., Horwitz, E.M., Buyyounouski, M.K., Hanks, G.E. and Pollack, A. (2007) What Dose of External-Beam Radiation Is High Enough for Prostate Cancer? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **68**, 682-689. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.01.008>
- [54] Viani, G.A., Stefano, E.J. and Afonso, S.L. (2009) Higher-Than-Conventional Radiation Doses in Localized Prostate Cancer Treatment: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **74**, 1405-1418. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.10.091>
- [55] Mellon, E.A., Javedan, K., Strom, T.J., Moros, E.G., Biagioli, M.C., Fernandez, D.C., et al. (2015) A Dosimetric Comparison of Volumetric Modulated Arc Therapy with Step-and-Shoot Intensity Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Practical Radiation Oncology*, **5**, 11-15. <https://doi.org/10.1016/j.prr.2014.03.003>
- [56] Dröge, L.H., Weber, H.E., Guhlich, M., Leu, M., Conradi, L.C., Gaedcke, J., et al. (2015) Reduced Toxicity in the Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: A Comparison of Volumetric Modulated Arc Therapy and 3D Conformal Radiotherapy. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 750. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1812-x>
- [57] Zhao, J., Hu, W., Cai, G., Wang, J., Xie, J., Peng, J., et al. (2016) Dosimetric Comparisons of VMAT, IMRT and 3DCRT for Locally Advanced Rectal Cancer with Simultaneous Integrated Boost. *Oncotarget*, **7**, 6345-6351. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6401>
- [58] Shi, J., Yang, F., Ju, X., Huang, Y. and Jiang, F. (2017) Comparative Study on Dosimetry of VMAT and IMRT in Assisted Radiotherapy after Radical Resection of Rectal Cancer. *Oncology Letters*, **13**, 2971-2974. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.5842>
- [59] Duman, E., Bilek, Y. and Ceyran, G. (2021) A Comparison of Radiotherapy Treatment Planning Techniques in Patients with Rectal Cancers by Analyzing Testes Doses. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **17**, 56-61. [https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT\\_328\\_19](https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_328_19)