

术前放疗或放化疗后接受根治术的cT3~4直肠癌患者：患者是否能从基于氟尿嘧啶的辅助化疗中获益？欧洲癌症研究与治疗组织肿瘤放射组的一项临床试验

Laurence Collette, Jean-François Bosset, Marcel den Dulk, France Nguyen, Laurent Mineur, Philippe Maingon, Ljiljana Radosevic-Jelic, Marianne Piérart, and Gilles Calais

From the Statistics Department, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Data Center, Brussels, Belgium; Department of Radiation Therapy, University of Franche-Comté, Besançon; Department of Radiation Therapy, Clinic Sainte-Catherine, Avignon; Department of Radiation Therapy, Cancer Center Dijon, Dijon; Department of Radiation Therapy, University François Rabelais, Tours, France; Department of Surgery, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands; and Institute for Oncology and Radiology, Belgrad, Serbia.

Submitted April 2, 2007; accepted June 12, 2007.

Supported by Grant Nos. 2U10-CA11488-21 through 5U10 CA11488-35 from the National Cancer Institute, by Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC 1992-France) and by the Ligue Contre le Cancer Comité du Doubs. M.D. is supported by a Quality Assurance Fellowship of the European Society of Surgical Oncology.

Presented in an oral session of the 13th European Cancer Conference, October 30-November 3, 2005, Paris, France.

The contents of this article are solely the responsibility of the authors and do not necessarily represent the official views of the National Cancer Institute.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Address reprint requests to Laurence Collette, MSc, PhD, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Department of Statistics, Avenue E. Mounier 83/11, B-1200 Bruxelles, Belgium; e-mail: laurence.collette@eortc.be.

© 2007 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/07/2528-4379/\$20.00
DOI: 10.1200/JCO.2007.11.9685

摘要

目的

欧洲癌症研究与治疗组织 (EORTC) 22921研究通过2×2析因分析随机比较了基于氟尿嘧啶的辅助化疗方案作为可切除T3~4直肠癌患者的术前(化)放疗与不进行辅助治疗的疗效。结果显示辅助化疗对无疾病进展生存期或总生存期无影响，尽管二者在术前治疗开始后约2年和5年时似乎存在差别。我们对试验数据进行了深入分析以了解长期结果。

患者与方法

1,011例根治性手术时为M0、接受随机分组的患者中，785例数据被用于分析。应用荟萃分析的方法，我们研究了辅助化疗对各亚组患者术后至复发或死亡时间[无病生存期(DFS)]和生存期影响的同质性。

结果

尽管就全组患者而言，辅助化疗对无病生存期的影响无统计学意义($P>0.5$)，但ypT0~2与ypT3~4患者间的疗效存在明显差别(异质性检验 $P=0.009$)，只有ypT0~2患者从辅助化疗中获益($P=0.011$)。对总生存期的分析结果也和上述结果相同。

结论

探索性分析提示只有预后良好的患者(ypT0~2)能从辅助化疗中获益。这或许解释了为什么在全组患者中，无疾病进展生存期和总生存期只有在预后不良的患者(ypT3~4)治疗失败后才显现出差别。未能达到降期的患者也不能获益。这一结果提示这些预后因素有助于预测初始治疗的敏感性以及进一步辅助化疗的长期临床获益。

J Clin Oncol 25:4379-4386. © 2007 by American Society of Clinical Oncology

引言

EORTC 22921试验是一项2×2析因设计、含有4种治疗方案的随机研究，旨在评价术前放化疗与术前放疗、辅助化疗与无辅助治疗对可切除的cT3~4M0期直肠癌患者总生存期和无进展生存期的影响。

从1993年4月至2003年3月，1,011例患者被随机分为以下4组：第1组术前放疗；第2组术前放化疗；第3组术前放疗联合辅助化疗；第4组术前放化疗联合辅助化疗。

中位随访5.4年的主要试验结果已于近期发表^[1]。先前的分析提示将化疗加入术前放疗能明显增加降期率^[2]。长期结果^[1]显

示化疗(无论是术前还是术后)对主要研究终点，即无疾病进展生存率和总生存率无显著影响。无辅助化疗组和辅助化疗组的5年总生存率分别为63.2%和67.2%($P=0.12$)，辅助化疗组的风险比(HR)为0.85(95% CI, 0.68~1.04)。两组的无疾病进展生存率分别为52.2%和58.2%($P=0.132$; HR=0.87; 95% CI, 0.72~1.04)。然而，无疾病进展生存率和总生存率曲线分别在入组后约2年和5年时开始分开，提示一部分预后较好且生存期达到2至5年的患者在初始治疗后可能从辅助治疗中长期受益。

为了对长期结果有更为精确的理解，我们进一步分析了试验数据。基于此目标，我

们将研究集中在那些术前术中未发生远处转移且手术切除完全的合格患者。该亚组术后应该达到无病状态。这样一来,我们就能尝试根据患者基线情况、治疗因素(包括术前治疗、手术治疗)、以及治疗后的情况找出那些能从辅助治疗中显著长期受益的亚组患者。

患者和方法

试验设计

本研究的设计和入组标准以前已报道^[1]。在此作者仅概述主要特点:患者≤80岁,可切除的T3或T4M0[1987年国际抗癌协会(UICC)分期]直肠腺癌^[3],肿瘤距肛缘15 cm之内,WHO体力状况评分(PS)0或1,既往无癌症、无心绞痛、无回肠或结肠炎性疾病史的患者可以入选本研究。肿瘤分期检查包括临床体检、乙状结肠镜检查、胸部X线摄片和腹部CT。直肠内超声为可选检查。

试验得到所有参加单位的医学伦理委员会的批准。在随机分组前获得所有患者的知情同意。在EORTC数据中心集中将患者随机分入术前治疗的放疗(RT)组或放化疗(RT-CT)组和辅助治疗的化疗组或无治疗组。

放疗方案为总剂量45 Gy,按1.8 Gy/次×25次对后骨盆照射^[2,4]。放疗技术以及治疗量已于先前报道^[2,4]。术前化疗为2个为期5天的疗程,分别在放疗的第1周和第5周进行。手术安排在术前治疗之后3~10周进行且从1999年开始推荐进行全直肠系膜切除术。辅助化疗必须在术后3~10周进行,3周1疗程,共4疗程。术前化疗和辅助化疗包括氟尿嘧啶(350 mg/m²/d)和亚叶酸(20 mg/m²/d)静脉推注。

治疗过程中监测毒性反应^[4]。患者每6月随访1次,至少随访5年,包括临床体检、腹部超声、胸部X线检查以及每年1次的结肠镜检查。通过影像学或组织学检查确认是否复发。局部复发定义为盆腔或会阴内的肿瘤再生。

分析设定和终点

仅有785例(占1,011例患者的77.6%)术前或术中未发生远处转移,且接受了显微镜下证实的完全切除(R0)的患者被纳入了数据分析。本研究中完全切除的定义为手术切缘经大体和显微镜检查均为阴性。无病生存期(DFS)定义为从手术日期至首次局部复发、远处复发、任何原因所致的死亡或者排除病例的末次随访时间。该终点相当于一般研究方案中的无进展生存期,但是从手术日期开始计算。生存期为从手术至任何原因所致死亡的时间,对仍生存者为至最后一次获得患者存活信息的日期。

统计学方法

分析是探索性质的。患者分类与转归之间的关联采用异质性和疗效log-rank检验评估,并用森林图表示^[5],采用Kaplan-Meier曲线^[6]计算至事件发生时间终点的分布。各因

素与疗效之间的相互关系采用交互风险比(HR)及95%可信区间(CI)表示^[7]。交互HR为某一水平的解释性变量的治疗HR相对于参考水平协变量的治疗HR的比值,因此代表协变量对于相对疗效的影响程度。对于被分组的患者,连续性变量根据样本的中位值和已发表的值进行对分。将相近水平的小数量离散变量集中在一起。双侧检验采用5%的显著水平。除了术前治疗外的所有分析都根据所接受的术前治疗进行分层。

结果

共有226例患者被排除在本项分析之外(其中102例最初分配至无辅助化疗组,124例辅助化疗组):其中15例不符合入组标准,45例在手术前出现转移性肿瘤进展,57例转移与否不明,10例尽管属于M0但肿瘤未切除,78例肿瘤手术切除不完全,21例手术切除完整与否不明。

785例纳入本研究的患者中,199例被随机入组RT无辅助化疗组,204例入组RT-CT无辅助化疗组,190例入组RT伴辅助化疗组,192例入组RT-CT伴辅助化疗组。进行数据分析时,所有接受辅助化疗患者至少接受1个疗程的辅助化疗。190例RT伴辅助化疗患者中的140例(73.7%)接受了4疗程的辅助化疗;192例RT-CT伴辅助化疗患者中的142例(73.9%)接受了4疗程的辅助化疗。

手术后中位随访5.2年时,RT组有233例(57.8%)达到无病生存;相对地,RT-CT组有237例(62.0%)达到无病生存(图1)。在RT组和RT-CT组中,局部复发患者分别为37例和19例,远处复发的分别为98例和91例,局部、远处复发同时发生的患者分别为5例和8例,无复发死亡患者分别为28例和25例,复发部位不确定的患者在两组中均为2例。

患者情况以及可能的预测因子列于表1。由于仅5.2%的

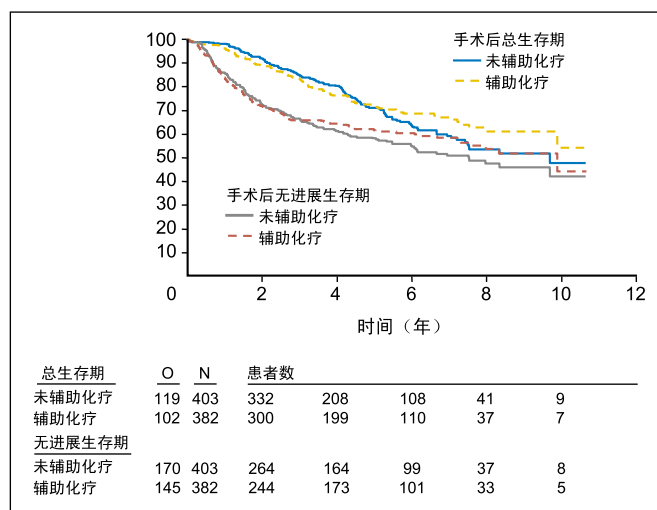


图1. 辅助化疗对手术后无进展生存期和总生存期的影响。O, 事件数; N, 病例数。

表1. 数据分析和单变量交互检验(检验各分类的不同水平之间治疗效果的异质性)中的患者、疾病以及治疗特征

特征	频率				单因素交互检验					
	未辅助CT(n=403)		辅助CT(n=382)		无病生存期			总生存期		
	例数	%	例数	%	P	交互HR	95% CI	P	交互HR	95% CI
入组时患者和疾病特征										
年龄, 岁										
中位值		62.5		63.2						
范围		23.3~79.6		22.0~78.6						
≤60	175	43.4	161	42.1						
>60	228	56.6	221	57.9	0.983	1.01	0.64~1.58	0.989	1.00	0.58~1.72
性别										
男性	295	73.2	285	74.6						
女性	108	26.8	97	25.4	0.588	1.16	0.68~1.97	0.965	1.01	0.52~1.98
肿瘤距肛缘距离, cm										
0~5	198	49.1	185	48.4						
>5	205	50.9	197	51.6	0.202	0.75	0.48~1.17	0.026	0.54	0.31~0.93
临床T分期 ^[3]										
T3	368	91.3	345	90.3						
T4	35	8.7	37	9.7	0.757	0.90	0.44~1.81	0.962	1.02	0.48~2.18
术前治疗										
RT	199	49.4	190	49.7						
RT-CT	204	50.6	192	50.3	0.763*	1.07	0.69~1.67	0.482*	1.21	0.71~2.06
术前治疗中最差WHO毒性分级										
0~1	212	52.6	197	51.6						
≥2	178	44.2	176	46.1	0.764	0.93	0.59~1.47	0.879	0.96	0.56~1.67
丢失	13	3.2	9	2.4						
手术										
术前WHO体力状态评分										
0	294	73.0	242	63.4						
>0	101	25.1	123	32.2	0.984	1.01	0.62~1.63	0.398	0.78	0.43~1.39
丢失	8	2.0	17	4.5						
术前治疗结束到手术时间, 周										
≤6	271	67.2	262	68.6						
>6	132	32.8	120	31.4	0.398	0.81	0.50~1.32	0.283	0.72	0.39~1.31
手术方式										
APR	163	40.4	149	39.0						
AR或其他	240	59.6	233	61.0	0.146	0.72	0.46~1.12	0.023	0.54	0.32~0.92
肿瘤组织病理学										
肿瘤长度, mm										
≤30	244	60.5	238	62.3						
>30	143	35.5	132	34.6	0.474	0.85	0.53~1.34	0.780	0.92	0.53~1.60
丢失	16	4.0	12	3.1						
WHO分化										
高度分化	174	43.2	153	40.1						
低/中度分化	213	52.9	205	53.7	0.419	0.83	0.52~1.31	0.778	0.92	0.53~1.60
丢失	16	4.0	24	6.3						
组织学										
粘液性	23	5.7	18	4.7		未检验		未检验		
其他	380	94.3	363	95.0						
丢失	0	0.0	1	0.3						
肿瘤病理分期										
ypT0~2	225	55.8	198	51.8						
ypT3~4	176	43.7	183	47.9	0.008	1.87	1.18~2.98	0.024	1.89	1.09~3.27
丢失	2	0.5	1	0.3						
检查淋巴结数										
<8	188	46.7	167	43.7						
≥8	206	51.1	207	54.2	0.714	0.92	0.59~1.44	0.895	0.96	0.56~1.66
丢失	9	2.2	8	2.1						
淋巴结病理状态										
ypN0	278	69.0	281	73.6						
ypN+	119	29.5	97	25.4	0.818	1.06	0.67~1.66	0.903	1.04	0.59~1.80
丢失	6	1.5	4	1.0						
静脉、神经周围或淋巴浸润										
无	310	76.9	294	77.0	0.568	1.15	0.71~1.88	0.423	1.28	0.70~2.32
有	82	20.3	80	20.9						
丢失	11	2.7	8	2.1						

缩写: HR, 风险比; RT, 放疗; RT-CT, 放疗化疗; AR, 直肠前切除术; APR, 腹会阴联合切除术

*未对术前治疗分层。

患者为粘液性肿瘤，未对该变量进行分析。尽管采用的是随机分组，2组辅助治疗组间仍有一些因素不够平衡：WHO 体力状况评分大于1分的患者在辅助治疗组中较多(32.2% vs 25%)，而治疗后降期至ypT0~2的患者(51.8% vs 55.8%)和pN+患者(25.4% vs 29.5%)在非辅助治疗组中较少。这些预后因素方面的不均匀最终似乎能够得到平衡：辅助治疗组中未经或经过这些因素调整的无病生存期HR分别为0.94(95% CI, 0.73~1.20; $P=0.262$)和0.92(95% CI, 0.73~1.14; $P=0.443$)，非常相似；总生存期的HR分别为0.93(95% CI, 0.69~1.25; $P=0.623$)和0.92(95% CI, 0.70~1.19; $P=0.514$)，同样相似。

关于无病生存期和总生存期的单变量交互检验见表1。仅有降期(ypT0~2 vs ypT3~4)对辅助治疗效果的影响具有统计学意义($P=0.008$; 图2)，交互HR为1.87(95% CI, 1.18~2.98)，提示达到降期的患者能从辅助治疗中获得更大受益。对于手术时降期达到ypT0~2的患者，无病生存期HR为0.64(95% CI, 0.45~0.91)并支持辅助化疗($P=0.013$)；未化疗和化疗患者无病生存率分别为65.6% (95% CI, 58.3%~72.0%)和76.7%(95% CI, 69.4%~82.5%) (图3)。对于未达到降期的患者，辅助化疗获益无显著统计学意义(HR=1.18; 95% CI, 0.89~1.57; $P=0.244$)。该亚组中未化疗和化疗患者的5年无病生存率分别是48.9%(95% CI, 40.8%~56.5%)和45.1%(95% CI, 37.3%~52.5%; 图3)。

生存期方面，降期同样显著影响辅助治疗效果(异质性检验， $P=0.024$; 图4)，交互HR为1.89(95% CI, 1.09~3.27; 表1)。辅助化疗明显延长了降期患者术后生存时

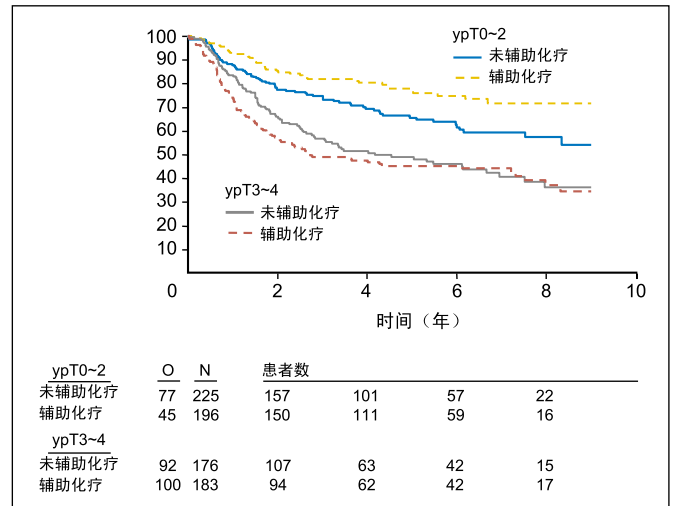


图3. 接受辅助化疗和病理降期至ypT0~2的患者术后无病生存期的Kaplan-Meier曲线。O，事件数；N，患者数。

间($P=0.030$; HR=0.64; 95% CI, 0.42~0.96)，而未达到降期的患者未能从辅助化疗中获益($P=0.337$; HR=1.19; 95% CI, 0.84~1.68)。不同于无病生存期，肿瘤距肛缘 >5 cm的患者较 ≤ 5 cm的患者明显更能从辅助化疗中受益(异质性检验 $P=0.026$; 交互性HR=0.54; 95% CI, 0.31~0.98; 图4)。低位直肠癌患者未能从辅助化疗获益($P=0.353$; HR=1.18; 95% CI, 0.83~1.66)，而辅助化疗对于较高位置直肠癌的患者有益($P=0.033$; HR=0.64; 95% CI, 0.42~0.96)。相似的，外科手术方式也能够影响辅助化疗疗效(交互性

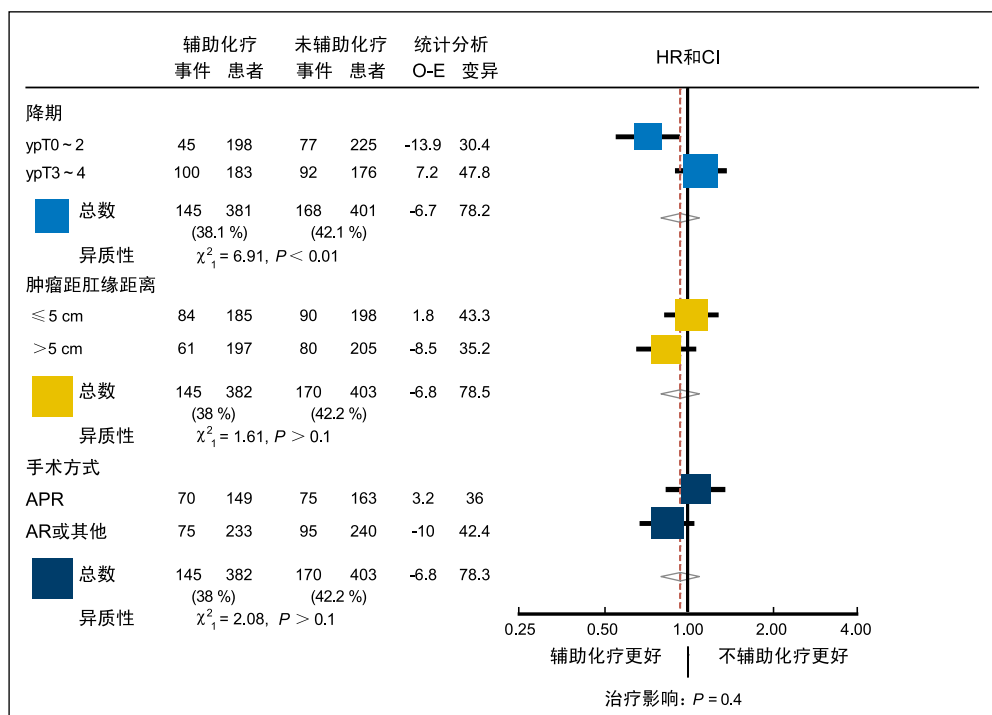


图2. 辅助化疗对术后无病生存期的效果受术前治疗降期、肿瘤位置以及手术方式三者影响的单变量交互检验森林图。垂直实线代表无影响。垂直虚线和菱形代表总HR和CI。正方形的中心为每组的HR并附95% CI(水平线)。正方形的面积与每组信息量成正比。O，观察到的事件数；E，无治疗影响时预期事件数；APR，腹会阴联合切除术；AR，直肠前切除术。

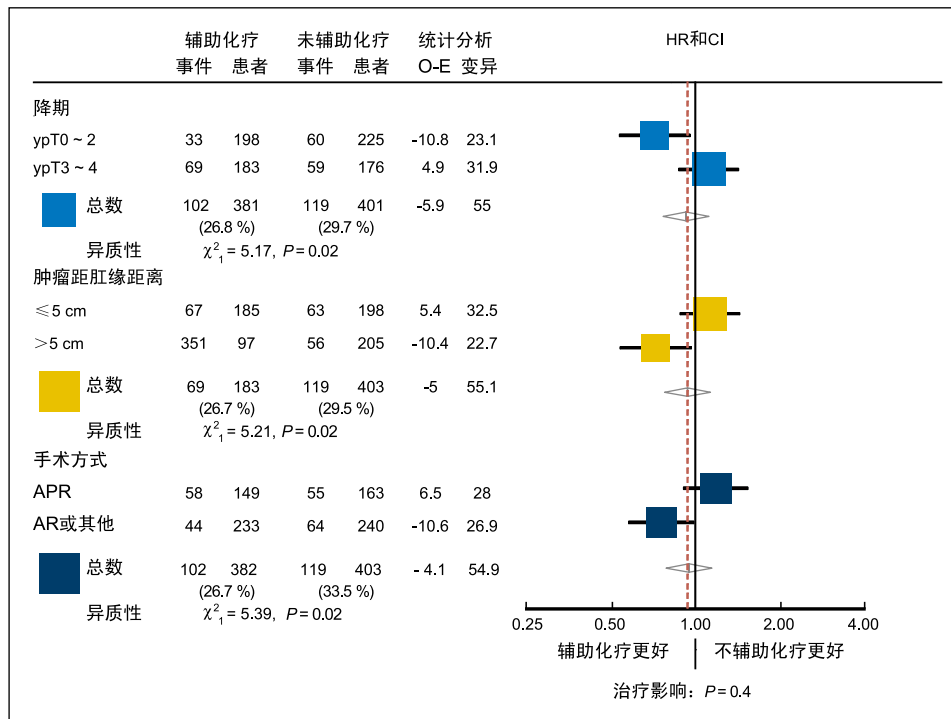


图4. 辅助化疗对术后总生存期的效果受术前治疗降期、肿瘤位置以及手术方式三者影响的单变量交互检验结果的森林图。垂直实线代表无影响。垂直虚线和菱形代表总HR和CI。正方形的中心为每组的HR并附95% CI(水平线)。正方形的面积与每组信息量成比例。O, 观察到的事件数; E, 无治疗影响时预期事件数; APR, 腹会阴联合切除术; AR, 直肠前切除术。

HR=0.54; 95% CI, 0.31~0.93; $P=0.026$)。接受腹会阴联合切除术(APR)的患者似乎不能从辅助化疗中获益(HR=1.26; $P=0.222$)，而接受其他术式的患者可以获益(HR=0.68; $P=0.046$; 图4)。这并不奇怪，因为肿瘤在直肠的位置是选择手术式的主要决定因素。68%的低位直肠癌患者接受了APR，相比之下位置较高的直肠癌患者仅12%接受了这一术式。

由于手术式与肿瘤在直肠的位置非常相关^[9,10]，我们只使用了肿瘤位置这一个因素以及肿瘤分期对患者总生存期进行多变量预测因素分析。本研究的4个分组加上肿瘤降期(ypT0~2 vs ypT3~4)和肿瘤位置(距肛缘≤5 cm vs >5 cm)在统计学上显著影响了治疗效果(异质性检验 $P=0.012$; 3 df; 图5A)。然而，在ypT0~2亚组中肿瘤位置对疗效的影响似乎不大(异质性检验 $P=0.255$)，而在ypT3~4亚组中肿瘤位置对于疗效的影响似乎更大(异质性检验 $P=0.071$)，尽管没有统计学意义。ypT、肿瘤位置和治疗分组这三者之间的相互影响没有显著统计学意义($P=0.731$)。对于ypT0~2患者，HR的结果支持辅助化疗(低位直肠癌HR=0.73, 95% CI, 0.43~1.26; 中/高位直肠癌HR=0.45, 95% CI, 0.24~0.85)。对于ypT3~4患者，HR结果不支持辅助化疗(低位直肠癌HR=1.55, 95% CI, 0.99~2.44; $P=0.053$; 中/高位直肠癌HR=0.81, 95% CI, 0.47~1.41)。

以上各种因素对术后无病生存期的影响见图5B，其中只有ypT类型影响无病生存期。尽管本研究未能显示术前治疗类型对结果的影响是否具有统计学意义，但即便患者没有接受术前化疗，这种预测效果仍然存在。

讨论

总之，EORTC 22921研究并不能证明对所有可切除T3~T4的直肠癌患者进行辅助化疗能够延长无进展生存期或总生存期^[1]。本研究集中研究了肿瘤可完全切除以及在术前未发生转移的患者。我们由此得出，对于经过术前治疗降期至ypT0~2的患者，辅助化疗可延长至肿瘤复发时间和生存期。

然而，我们不应该误解这些结果：把事件的相关性认为是因果关系是一种常见的错误。本研究并未显示这些患者是因为肿瘤降期而受益于辅助化疗，相反，我们仅仅显示了达到降期患者所患的肿瘤对术前治疗和术后辅助化疗敏感。这一结果提示好的预后因素不但能增加术前治疗后降期几率，还能够增加辅助化疗后受益的几率。这些结果并不证明肿瘤降期能够替代长期终点指标^[10]，而是与Valicenti等的观点^[11]相符，即肿瘤行为存在异质性，而术前治疗有助于我们鉴别这些异质性。

人们可能会由此发问，哪些因素能够决定术前治疗或术后治疗的敏感性。从本研究的数据来，能否达到降期的影响因素包括术前治疗^[4]、肿瘤长度以及采用直肠内超声的现代分期方法(数据未显示)。术后无进展生存期的预测因素包括手术方式、pN状态、镜下切缘情况以及术前治疗后的肿瘤降期^[9]。因此，我们主要关注了根治性手术后患者。然而我们相信，与放疗和/或化疗敏感性以及肿瘤生物学更为相关的其他因素可能更有助于定义“预后良好的”患者。然

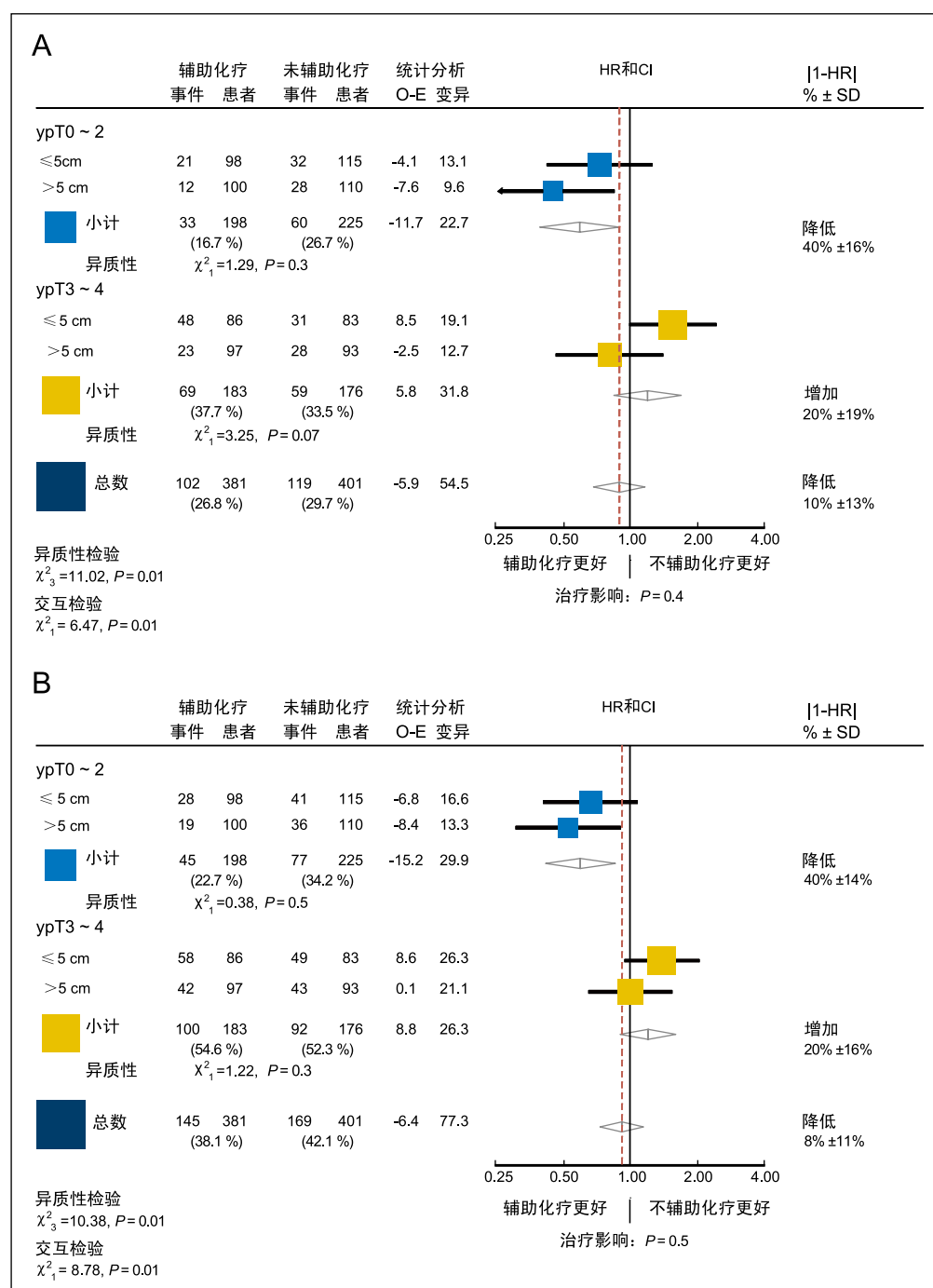


图5. 辅助化疗对总生存期(A)和无病生存期(B)的效果受降期和肿瘤位置影响的森林图。垂直实线代表无影响。垂直虚线和菱形代表总HR和CI。正方形的中心为每组的HR并附95% CI(水平线)。正方形的面积与每组信息量成比例。O, 观察到的事件数; E, 无治疗影响时预期事件数; SD, 标准差。

而, 这些因素无法从本研究的数据得出。因此, 我们仅能根据术前治疗后的病理降期结果对这一亚组进行推测性的鉴别。

其他那些似乎能影响辅助治疗对总生存期的效果的因素(肿瘤位置和手术类型)并未被证实能够影响治疗对无进展生存期的效果。这些因素被认为是预后因素^[8,9], 但我们的研究未能证实他们能预测辅助治疗对无进展生存期的益处。

该研究的数据分析在本质上只是探索性的: 最初在

研究方案中并未设定该研究终点或计划研究这一假设。某一亚组可能受益于辅助治疗的假设来自于首次研究结果, 这些结果提示研究样本为混合的患者, 对受试辅助治疗的敏感性和潜在受益程度存在差异。因此, 这些结果必须通过对cT3~4期直肠癌、接受术前治疗、手术治疗、降期至pT0~2、被随机分组接受基于氟尿嘧啶的辅助化疗或不进行辅助化疗的一组患者进行独立研究而得到证实。

尽管缺乏依据支持所有接受过术前治疗的可切除T3~T4

直肠癌患者常规进行辅助化疗^[1], 辅助化疗仍被一些学者视为标准辅助治疗方案^[12-16]。然而本研究证明, 至少对于伴有较差预后因素(即术前放疗或放化疗不能降期)的患者而言, 氟尿嘧啶联合甲酰四氢叶酸的辅助化疗可能是一种无效治疗, 且在无法带来任何临床受益的同时还会增加患者的负担和毒性反应。本研究的结果与Das等的建议^[14]不一致而与Janjan等的观点^[17]一致, Das等认为高危患者能从辅助化疗中获益, 而Janjan等报道术前治疗无效的患者即使接受辅助化疗后复发率仍较高。然而, 他们都建议高危患者采用FOLFOX方案, 即在EORTC 22921试验所用的氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸基础上加奥沙利铂。Fietkau等^[13]对95例接受了术前化放疗且显微镜下显示完全切除的直肠癌患者进行了研究, 认为术后化疗对于ypN0患者可能不是必需的。因为他们的研究发现ypN是无病生存期最重要且唯一的独立预后因素, 且术后治疗的类型对转归的影响无统计学意义。EORTC 22921试验也证实ypN是总生存期和無病生存期重要的独立预后因素^[9]; 然而本研究显示术前治疗后ypN的状态与术后化疗获益无关。Fietkau等的分析结果因研究中患者数量过少而可能缺乏检验效能。

因此, 我们认为新药单药或联合方案用于直肠癌的(新)辅助治疗的研究值得继续进行, 但在今后III期临床试验的设计中, 应该考虑到一些比如肿瘤对术前化疗敏感性的预

测因素。根据患者对常规化疗药物敏感性的不同可分别设计治疗策略。最后, 对原发肿瘤的基因表达谱分析可能有助于鉴别出有望从术前化放疗^[16]以及基于氟尿嘧啶的辅助化疗^[18,19]中获益的患者。

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

The author(s) indicated no potential conflicts of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: Laurence Collette, Jean-François Bosset, Gilles Calais

Administrative support: Marianne Piérart

Provision of study materials or patients: Jean-François Bosset, Laurent Mineur, Philippe Maingon, Ljiljana Radosevic-Jelic, Gilles Calais

Collection and assembly of data: Marianne Piérart

Data analysis and interpretation: Laurence Collette, Marcel den Dulk, France Nguyen

Manuscript writing: Laurence Collette, Jean-François Bosset, Marcel den Dulk

Final approval of manuscript: Laurence Collette, Jean-François Bosset, Marcel den Dulk, France Nguyen, Laurent Mineur, Philippe Maingon, Ljiljana Radosevic-Jelic, Marianne Piérart, Gilles Calais

参考文献

1. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 355:1114-1123, 2006
2. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al: Enhanced tumorocidal effect of preoperative radiotherapy on rectal cancer by adding chemotherapy: Results from the 22921 EORTC randomized trial. *J Clin Oncol* 23:5620-5627, 2005
3. Sobin LH, Witteking C: TNM Classification of Malignant Tumours. Geneva, Switzerland, International Union Against Cancer, 1987
4. Bosset JF, Calais G, Daban A, et al: Preoperative chemo radiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: Assessment of acute toxicity and treatment compliance—Report of the 22921 randomized trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group. *Eur J Cancer* 40:219-224, 2004
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Treatment of Early Breast Cancer, Worldwide Evidence 1985-1990, Vol 1. Oxford, United Kingdom, Oxford University Press, 1990
6. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-481, 1958
7. Peterson B, George SL: Sample size requirements

and length of study for testing interactions in 2xk factorial design with time-to-failure outcome. *Control Clin Trials* 14:511-522, 1993

8. Nagtegaal ID, van de Velde CJH, Marijnen CAM, et al: Low rectal cancer: A call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol* 23:9257-9264, 2005

9. Den dulk M, Collette L, Van de Velde CJH, et al: Quality of surgery in T3-T4 rectal cancer: Involvement of circumferential resection margin not influenced by preoperative treatment—Results from EORTC trial 22921. *Eur J Cancer* 43:1821-1828, 2007 (suppl; abstr 370)

10. Baker SG, Kramer BS: A perfect correlate dose not a surrogate make. *BMC Medical Research Methodology* 3:16, 2003

11. Valentini V, Coco C, Picciocchi A, et al: Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:664-674, 2002

12. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al: Preoperative versus adjuvant chemotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351:1731-1740, 2004

13. Fietkau R, Barten M, Klautke G, et al: Adjuvant chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of

rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 49:1284-1292, 2006

14. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al: Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 29:219-224, 2006

15. Gérard 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 Clin Oncol* 24:4620-4625, 2006

16. Ghadimi BM, Grade M, Difilippantonio MJ, et al: Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal adenocarcinomas to preoperative chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 23:1826-1838, 2005

17. Janjan NA, Crane C, Feig BW, et al: Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 24:107-112, 2001

18. Liersch T, Langer C, Ghadimi MB, et al: Lymph node status and TS gene expression are prognostic markers in stage II/III rectal cancer after neoadjuvant fluorouracil-based chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 24:4062-4068, 2006

19. Johnston PG: Prognostic markers of local relapse in rectal cancer: are we any further forward? *J Clin Oncol* 24:4049-4050, 2006

Acknowledgment

The Acknowledgment is included in the full-text version of this article, available online at www.jco.org. It is not included in the PDF version (via Adobe® Reader®).