

放射治疗在局部晚期胃肠恶性肿瘤治疗中的地位

朱 远

(浙江省肿瘤医院,浙江省放射肿瘤学重点实验室,浙江 杭州 310022)

摘要:手术是胃肠肿瘤的主要治疗手段,但局部晚期患者很难通过单纯手术获得疾病根治,需要通过综合治疗来达到治愈肿瘤的目的,以取得治愈率最大化的同时毒性最小化,获得最佳的生活质量。在局部晚期直肠癌的治疗中,放疗的地位比较肯定,已有相关随机研究结果。但在局部晚期胃癌的治疗中,对于放疗的作用,虽然已有一些随机研究提供了一些循证医学依据,但还存在很多不确定因素。

关键词:放射疗法;胃肿瘤;直肠肿瘤

中图分类号:R735.2;R735.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2015)12-0951-03

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2015.12.B002

Role of Radiotherapy in Patients with Locally Advanced Gastric and Rectal Cancers

ZHU Yuan

(Zhejiang Cancer Hospital, Key Laboratory of Radiation Oncology in Zhejiang Province, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Surgery is the cornerstone treatment for gastric and rectal cancers, but for locally advanced patients, it is difficult to obtain curative treatment by surgery alone, it needs the combination modality therapy, to achieve the maximum of cure rate with minimum of toxicity and best quality of life. In the treatment of locally advanced rectal cancer, the role of radiotherapy is clearly, and have the results from several randomized trials. However, in locally advanced gastric cancer, certain randomized trials have provided evidence regarding their results, it still exist many uncertain factors for radiotherapy.

Subject words: radiotherapy; gastric neoplasms; rectal neoplasms

据 2014 年中国肿瘤登记年报资料报道, 中国 2010 年恶性肿瘤发病胃癌居第 3 位, 结直肠癌居第 6 位; 死亡胃癌居第 3 位, 结直肠癌居第 5 位^[1]。2015 年美国癌症流行病学资料估计美国胃癌新发病例数为 24 590 例, 死亡为 10 720 例; 直肠癌新发病例数为 39 610 例^[2]。虽然手术仍然是胃肠肿瘤的主要治疗手段, 但在中国很大一部分患者就诊时病灶已属局部晚期, 很难通过单纯手术获得疾病根治, 因此需要通过综合治疗来达到治愈肿瘤的目的, 以取得治愈率最大化的同时毒性最小化, 获得最佳的生活质量。要达到这一目标通常存在多方面的挑战, 这取决

于患者、肿瘤、医生和社会文化以及财政背景等。在局部晚期直肠癌的治疗中, 放疗的地位比较肯定, 综合治疗相关随机研究结果和建议已为达到该治疗目标提供了有力证据。但在局部晚期胃癌的治疗中, 虽然已有一些随机研究提供了一些循证医学依据, 但还存在很多不确定因素。

1 局部晚期直肠癌

在过去的 20 年间, 直肠癌的治疗已经有了很大的进步。突出显示在将手术、放疗和化疗相结合的多学科综合治疗作用方面。目前, 手术仍然是主要的基础治疗, 虽然局部晚期直肠癌术后放化疗可以获得和术前放化疗相同的 DFS (中位无进展生存期) 和

通讯作者:朱 远, 主任医师, 教授, 硕士生导师; 浙江省肿瘤医院腹部放疗科, 浙江省杭州市半山桥广济路 38 号(310022); E-mail: zhuyuan63@hotmail.com

收稿日期:2015-07-28; **修回日期:**2015-08-20

OS(中位生存期),但后者的局部复发率更低,不良反应更轻,患者耐受性更佳^[3]。因此,5-Fu持续静脉滴注或口服卡培他滨的新辅助化疗,已达成共识,被认为是局部晚期直肠癌的常规治疗方法。目的是减少局部复发率和进行保肛手术,并期望能改善生存。

在改善局部—区域控制方面的重大进步包括全系膜切除的标准化、放疗剂量的分割、不同化疗药物整合到化疗方案中等^[4]。许多Ⅲ期研究显示:①新辅助治疗优于辅助治疗(即使是实施了“TME”手术)^[3,5,6];②化疗(CRT)优于单纯放疗^[7,8];③长程化疗可能比短程放疗(25/5)在ypCR方面更有效^[9],但在局部控制率、总生存率和晚期不良反应方面两种模式并没有显著差异^[10,11];④同步化疗中化疗用药卡培他滨和5-Fu一样有效,但奥沙利铂不增加获益^[12-15]。总的来说,与新辅助放疗相比较,新辅助化疗的获益仍然是有限的,主要在于减少局部复发,但无论是在生存上还是保留括约肌手术方面均未被证实获益。

在新辅助治疗中已经进行了不同药物联合的试验。由于氟尿嘧啶联合放疗的效果已得到确认^[7,8],5-Fu为基础的化疗代表了奠基石。奥沙利铂联合5-Fu的主要作用在结肠癌中已得到证明,接受奥沙利铂和5-Fu辅助治疗的患者生存率,包括总生存和无病生存两者都得到了显著改善。鉴于这些结果,推测奥沙利铂可能增加肿瘤细胞的敏感性,导致较高的降期率。尽管在直肠癌新辅助治疗中缺乏随机对照Ⅱ期研究,一些研究组还是设计了Ⅲ期随机研究,比较常规5-Fu为基础的新辅助治疗化疗与5-Fu或5-Fu类似物联合奥沙利铂联合化疗替代单药的新方案。在STAR-01^[12]、ACCORD12/0405-Prodige-2^[13,14]和NSABP-R04^[15]等研究中发现增加奥沙利铂并未增加原发肿瘤的反应率,然而,CAO/ARO/AIO-04研究^[16]的结果却令人鼓舞,新辅助治疗中增加奥沙利铂显示DFS从71.2%提高到了75.9%($P=0.03$)。与上述几个研究的不同之处是CAO/ARO/AIO-04研究仅在第1、2、4、5周使用5-Fu(200mg/m²)和奥沙利铂(50mg/m²)。患者对治疗的依从性高并成功获得了疾病的控制,而前述3个随机研究在放疗期间每周均予以化疗。因此,在常规同步化疗时给予1周的停用化疗间歇可能是合适的选择,这样有更好的耐受性,从而提高了整个治疗的完成率。尽管在常规新辅助方案中增加奥沙利铂似乎可以耐受,事实是 OXP-5-Fu 的真正获益仍然是不

明确的。虽然 CAO/ARO/AIO-04 研究证实改善了 DFS,我们因而就推断局部晚期直肠癌 OXP-5-Fu 联合能提供生存获益吗?当然,CAO/ARO/AIO-04 研究的结果代表了向胜利的方向迈进了一步:它论证了新辅助—强化化疗在直肠癌多学科治疗方案的可行性。

另外,直肠癌新辅助治疗后获得 pCR 是一个良好的终点,与极好的长期预后相关联^[17],不少学者认为可作为预后因素,建议采用“等待和观察”方法,不加用辅助化疗^[18]。

2 局部晚期胃癌

放疗在胃癌根治性治疗中的地位一直都存在争议。对于未扩散的胃癌患者,手术切除是主要的治疗方式,但局部晚期患者单纯手术疗效较差。辅助治疗策略,包括化疗、放疗和化疗,在过去的40年中已在一些临床试验中进行了探索,获得了喜忧参半的结果^[19]。

迄今为止,术前放疗治疗局部晚期胃癌只有一些小样本的Ⅱ期研究,虽有两个大型的随机研究目前已经证明了局部晚期胃癌手术切除辅助(包括新辅助)治疗改善 OS^[20,21],但因东西方国家在手术术式及手术技术方面的不一致,故在亚洲国家仍不作为常规辅助治疗。

在美国 INT 0116 研究中,R0 切除后给予术后化疗将中位生存时间从27个月延长至35个月^[21]。但该研究中仅10%的患者进行了D2清扫术。随后 MAGIC 研究显示,胃、低位食管或胃食管结合部腺癌手术切除,加围手术期 ECF(epirubicin, cisplatin, fluorouracil)化疗也可改善疗效,5年 OS 绝对值增加了13%^[20]。但在韩国的 ARTIST 研究中,全部患者均行 R0 切除加 D2 淋巴结清扫术,与辅助化疗相比较,辅助放化疗并未改善总体人群的 DFS,但淋巴结受侵的亚组或劳伦分型为肠型的患者 DFS 获益达到统计学差异^[22]。

胃癌临床资料很难诠释,因为疾病表现和治疗随解剖部位不同有明显不同^[23]。非常有争议的是西方国家研究显示辅助治疗获益的并不一定适用于东亚国家,后者手术中进行了更广泛的淋巴结清扫。另外,不同种族患者疾病的生物学行为也可能不同。在临床

实践中,对于可切除胃癌,我们经常很难决定是建议围手术期化疗还是辅助化放疗。有荟萃分析发现,化疗加放疗改善了 DFS,并同样可能改善 OS^[22,24,25]。

目前,术后化放疗和围手术期化疗两者都被接受作为局部晚期胃癌的治疗策略,但辅助化疗中加用放疗的获益仍不明确。后续研究(ARTIST II-仅限于淋巴结转移的患者)、正在进行的荷兰 CRITICS 研究和国际多中心 TOPGEAR 研究将提供关于胃癌化放疗与化疗对比的结果,我们将拭目以待。

参考文献:

- [1] Chen WQ,Zhang SW,Zeng HM,et al. Report of cancer incidence and mortality in China,2010[J]. China Cancer, 2014,23(1):1-10.[陈万青,张思维,曾红梅,等. 中国肿瘤登记地区 2010 年恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2014,23(1):1-10.]
- [2] Siegel RL,Miller KD,Jemal A. Cancer statistics,2015[J]. CA Cancer J Clin,2015,65(1):5-29.
- [3] Sauer R,Becker H,Hohenberger W,et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. N Engl J Med,2004,351(17):1731-1740.
- [4] Musio D,De Felice F,Bulzonetti N,et al. Neoadjuvant intensified treatment for rectal cancer:time to change? [J]. World J Gastroenterol,2013,19(20):3052-3061.
- [5] Roh MS,Colangelo LH,O'Connell MJ,et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum:NSABP R-03[J]. J Clin Oncol,2009,27(31):5124-5130.
- [6] Sebag-Montefiore D,Stephens RJ,Steele R,et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016):a multicentre,randomised trial [J]. Lancet,2009,373(9666):811-820.
- [7] Bosset JF,Calais G,Mineur L,et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer:long-term results of the EORTC 22921 randomised study [J]. Lancet Oncol,2014,15(2):184-190.
- [8] 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]. J Clin Oncol,2006,24(28):4620-4625.
- [9] Bujko K,Nowacki MP,Nasierowska-Guttmeier A,et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer:report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy[J]. Radiother Oncol,2004,72(1):15-24.
- [10] Bujko K,Nowacki MP,Nasierowska-Guttmeier A,et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer[J]. Br J Surg,2006,93(10):1215-1223.
- [11] Ngan SY,Burmeister B,Fisher RJ,et al. 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[J]. J Clin Oncol,2012,30(31):3827-3833.
- [12] Aschele C,Cionini L,Lonardi S,et al. Primary tumor re-

sponse 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.

- [13] Gérard 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.
- [14] François E,Azria D,Gourgou-Bourgade S,et al. Results in the elderly with locally advanced rectal cancer from the ACCOR12/PRODIGE 2 phase III trial:tolerance and efficacy[J]. Radiother Oncol,2014,110(1):144-149.
- [15] 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.
- [16] Rödel 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.
- [17] Maas M,Beets-Tan RG,Lambregts DM,et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer [J]. J Clin Oncol,2011,29(35):4633-4640.
- [18] Hamid A,Shapiro JD,McMurrick P,et al. Do patients achieving pathologic complete response (pCR) following neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer (LARC) need adjuvant chemotherapy? 2014 ASCO Annual Meeting[J]. J Clin Oncol,2014,32:5s.
- [19] Schuhmacher C,Gretschel S,Lordick F,et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia:European organisation for research and treatment of cancer randomized trial 40954[J]. J Clin Oncol,2010,28(35):5210-5218.
- [20] Cunningham D,Allum WH,Stenning SP,et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. N Engl J Med,2006,355(1):11-20.
- [21] Macdonald JS,Smalley SR,Benedetti J,et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. N Engl J Med,2001,345(10):725-730.
- [22] Lee J,Lim do H,Kim S,et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with d2 lymph node dissection:the artist trial[J]. J Clin Oncol,2012,30(3):268-273.
- [23] Bickenbach K,Strong VE. Comparisons of gastric cancer treatments:East vs. West[J]. J Gastric Cancer,2012,12(2):55-62.
- [24] Yu C,Yu R,Zhu W,et al. Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard d1/d2 surgery [J]. J Cancer Res Clin Oncol,2012,138(2):255-259.
- [25] Zhu WG,Xua DF,Pu J,et al. A randomized,controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with d2 resection[J]. Radiother Oncol,2012,104(3):361-366.