

胃癌放射治疗进展

李桂超, 章 真

(复旦大学上海医学院, 复旦大学附属肿瘤医院, 上海 200032)

摘要:早期胃癌单纯手术治疗可以取得较好的效果,但是进展期胃癌的比例高于75%,局部进展期胃癌患者即使根治性手术切除预后仍较差。有证据显示辅助治疗可以改善胃癌患者生存,在西方国家,辅助治疗的手段为术后放化疗或围手术期化疗。哪种治疗策略最佳一直在争议中,然而高剂量的胃部照射会带来明显的毒性反应,所以降低正常器官的剂量和毒性也越来越受到关注。放射治疗技术的不断进步带来了靶区勾画和放疗实施的改善,但是胃癌放疗仍然面临着技术性挑战并且需要对术后解剖结构、复发模式和淋巴引流综合深刻的理解,以及器官移动与充盈的理解和识别。临床试验正试图探索胃癌包括(放)化疗和靶向治疗的最佳治疗策略。全文就胃癌放(化)疗进展及胃癌放射治疗管理中面临的技术挑战进行综述。

关键词:胃肿瘤;放射疗法

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2015)12-0954-07

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2015.12.B003

Progress in the Radiotherapy of Gastric Cancer

LI Gui-chao, ZHANG Zhen

(Shanghai Medical College, Fudan University, Tumor Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Early staged gastric cancer can obtain good effect by surgery alone, but the proportion of advanced gastric cancer is higher than 75%, the prognosis of patients with locally advanced gastric cancer remains poor, despite radical surgical resection. Adjuvant therapy has been shown to improve survival, and in western countries, it is delivered either postoperatively (chemoradiotherapy) or perioperatively (chemotherapy). Debate continues as to which of these represents the optimal strategy. High-dose gastric radiation results in the expense of significant toxicity and increasing efforts have focused on attempts to reduce normal tissue doses and toxicity. The development of radiotherapy technologies permits improved target delineation and radiation delivery. However, gastric radiotherapy remains technically challenging and requires a comprehensive understanding of postoperative surgical anatomy, patterns of failure and lymph node drainage, as well as an identification of the uncertainties around organ motion and filling. Ongoing trials are examining the optimal strategy in which to combine chemoradiotherapy, as well as the addition of targeted therapies in gastric cancer. This overview discusses the development of chemoradiotherapy, as well as the technical challenges encountered in the radiotherapy management of resectable gastric cancer.

Subject words: gastric neoplasms; radiation therapy

胃癌在全世界而言,发病率和死亡率分别居第4位和第2位,2008年约有989 600例胃癌新发病例,死于胃癌的人数约为738 000例^[1,2]。据国家癌症中心统计,2010年我国胃癌新发病例为404 565例,死亡病例为287 851例,发病率和死亡率均居第3位^[3]。

早期胃癌单纯手术治疗可以取得较好的效果,

但早期胃癌的比例低于25%,多数为局部进展期胃癌,而局部进展期胃癌患者的预后较差,穿透浆膜和淋巴结受累患者的生存率低于50%和20%^[4]。对于局部进展期胃癌患者,局部病灶的完整切除和足够的淋巴结清扫仍是根本的治疗方法,辅助治疗的研究和实施则是为了在手术的基础上改善局部进展期胃癌患者的预后,根据与手术配合的时机可以分为新辅助和辅助治疗,根据治疗的方法则可以分为化疗、放疗和放化疗。

胃癌放疗的发展经历了姑息治疗、辅助治疗再

通讯作者:章 真,教授,主任医师,博士生导师,博士;复旦大学附属肿瘤医院放射治疗中心,上海市徐汇区东安路270号(200032);E-mail: zhenzhang6@hotmail.com

收稿日期:2015-01-04; **修回日期:**2015-02-25

到新辅助治疗的阶段,放射治疗技术也不断进步,胃癌放射治疗的相关临床问题也逐渐明确。本文就胃癌的(化)放疗相关内容及其进展进行综述。

1 姑息治疗

胃癌姑息治疗的探索开始于 20 世纪 60 年代,包括局部无法切除的胃癌应用高能射线进行外照射,美国 Mayo 医学中心的 Moertel 等比较了 5-Fu 联合放疗和单纯放疗治疗局部无法切除的胃癌,研究结果显示联合治疗组的中位生存期和 5 年生存率均比单纯放疗组有显著改善^[5];由美国胃肠协作组进行的另一项研究中,90 例局部晚期患者随机分为两组,一组接受联合化疗,另一组接受联合放化疗(5-Fu+甲基-CCNU),结果显示联合放化疗对部分患者有效,且手术切除原发灶可以提高生存^[6]。随后 Hazard 等^[2]回顾分析后认为,无法切除的胃癌患者应用联合放化疗比单用放疗有优势。此外,日本的 Abe 率先将术中放疗应用于手术不能彻底切除的原发灶进行姑息性照射,但是疗效欠佳,后逐渐发展为手术切除配合术中照射残存或亚临床病灶及邻近淋巴引流区。然而术中放疗应用的局限性限制了其推广应用。

2 术后辅助放疗

姑息放化疗在不可切除胃癌中应用的有效性以及对提高可切除胃癌术后局部控制的迫切性,使得胃癌术后辅助放化疗的研究得以开展。

英国胃癌研究组进行的一项临床研究^[7]入组了 432 例胃癌患者,随机给予单纯手术或手术后继以放疗或化疗,随访 5 年,术后放疗或化疗并未较单纯手术带来更多的生存优势,但是术后放疗显著降低局部复发率(单纯手术 27% vs 术后辅助放疗 10% vs 术后辅助化疗 19%)。

之后的 SWOG9008/INT-0116 研究^[8]是一项具有里程碑意义的临床研究。研究了可手术切除的胃癌或胃食管结合部腺癌患者手术联合术后放化疗对于生存的影响。研究中 556 例胃或胃食管结合部腺癌患者(Ib~IV 期)随机分组,分别接受单纯手术(275 例)或手术联合放化疗(281 例,静脉注射氟尿嘧

啶/四氢叶酸在同期放化疗之前或之后)。大部分患者为 T₃ 或 T₄ 期肿瘤,85% 患者淋巴结阳性,仅有 31% 患者为 T₁₋₂ 期及 14% 患者为淋巴结阴性。对手术的清扫范围并不作为该研究要求关注的内容。术后放化疗(针对于所有 $\geq T_1$,伴或不伴淋巴结转移的患者)明显改善总体生存期和无复发生存期。中位总体生存期在单纯手术组和手术+放化疗组分别为 27 个月和 36 个月($P=0.005$)。放化疗组相比于单纯手术组,具有显著更好的 3 年总体生存率(50% vs 41%)。以局部复发为首次复发的比例在联合放化疗组明显降低(19% vs 29%)。当中位随访时间超过 10 年时,接受术后同步放化疗的 Ib~IV(M₀)期胃癌患者仍然存在生存获益,并且没有观察到远期毒性的增加。该项研究的发表,确立了放疗在胃癌辅助治疗中的价值,而且,在后续 7 年和 11 年长期随访结果均表明,术后辅助放化疗对无病生存和总生存仍保持获益,并未随时间的延长而减弱。

虽然 INT-116 研究结果建立了未接受术前治疗的胃癌完全切除术后放化疗为标准治疗的模式。但是也存在一些问题,如较大的不良反应、不足的淋巴结清扫和相对较弱的辅助化疗方案。INT-0116 研究中放化疗组具有较高的 3 度和 4 度血液学毒性和胃肠道不良反应(分别为 54% 和 33%)。放化疗组的 281 例患者,仅有 64% 的患者完成了所有治疗,而 17% 的患者因为不良反应治疗中断。3 例(1%)患者死于化疗引起的不良反应包括肺纤维化、心血管事件和骨髓抑制。这与其应用的放疗技术有关,研究采用的为挡铅的前后野照射的二维放疗技术,这种治疗技术,患者受照射体积大,难免会产生较大的不良反应。也对以后放疗技术的发展提出了更高的要求。

研究中接受 D2 根治术的比例仅有 10%,因此有学者认为,辅助放疗仅对手术彻底性有局限的患者才有意义,对于 D2 清扫术后是否需要辅助放化疗仍存有争议。对此,以韩国学者为主要研究者,开展了一项 D2 术后患者接受辅助化疗(XP)与辅助化疗(XP)联合放化疗的 ARTIST 研究^[9],该研究入组的 458 例患者手术均规定必须接受 D2 根治术;研究结果显示,放化疗组和单纯化疗组的 3 年无病生存率分别为 78.2% 和 74.2% ($P=0.0862$),差异无统计学意义;但在有淋巴结转移的患者中,接受放化疗患者的 3 年无病生存率为 77.5%,高于单纯化疗组的

72.3% ($P=0.0365$);提示有淋巴结转移患者中值得进一步进行放化疗的相关研究,此后,已启动了针对淋巴结阳性患者的 ARTIST-II 临床试验。然而需要注意的是由于事件的发生较预期的少,该 ARTIST 研究最终分析的时间早于最初计划的时间,这可能与60%的患者均为早期(I b/II a)有关,这些早期患者中超过20%为T₁或T₂期。在西方国家多数早期患者并不需要辅助放化疗。因此,在目前的研究证据中,INT 0116 研究中接受D2根治术比例低,而ARTIST研究中,纳入的早期患者比例过高,使得局部进展期患者术后辅助放化疗真实作用的共识尚未能达到一致。

然而,即使随机临床研究和实际临床结果显示了胃癌辅助放疗对生存的获益,接受辅助放化疗后患者的远处转移率却无明显降低。因此有学者探索是否可通过加强术后辅助化疗的强度以降低远处转移率,CALGB80101的随机对照研究即针对此问题,研究共纳入546例患者,以INT0116的辅助放化疗组为该研究的对照组,保持同样的放化疗方案,而辅助化疗则采用ECF方案,探索加强化疗后对远处转移的控制,初步结果显示两组未有明显差异。可能与其辅助化疗的疗程数不足有关,也有可能是在术后辅助放疗的基础上加强辅助化疗的强度对胃癌的总体生存帮助不大,这需要在以后的临床试验中证实。

INT0116试验确立了放射治疗在胃癌辅助治疗中的价值,此外,还有一些其他的证据支持放疗在胃癌治疗中的获益,包括多项荟萃分析和一项大样本数据分析,均比较稳定地显示了手术的基础上加用放疗的生存获益。最近由Ohri等^[10]发表的一项荟萃分析,包括13项临床研究和2 811例患者。与以前发表的荟萃分析结果相近,提示放疗的应用(联合或不联合化疗)提高了胃癌患者的总生存(HR:0.78;95%CI:0.70~0.86, $P<0.001$)。最近发表的3个亚洲研究,比较了术后辅助化疗和辅助放化疗,结果显示放化疗相比于辅助化疗提高了DFS(HR:0.77;95%CI:0.65~0.91, $P=0.002$)。一项基于SEER数据库的分析^[11],包括了11 630例患者,提示辅助放疗的获益,特别是在淋巴结阳性的患者中(5年生存率30.4% vs 21.4%, $P<0.0001$)。且放化疗的生存获益在淋巴结分期N_{1/2}和N₃中清扫了大于15或大于30个淋巴结的患者中是恒定的。

3 术前新辅助放化疗

新辅助治疗较辅助治疗有如下优势:①使肿瘤缩小进而使肿瘤切除更容易;②可提高切除率并可能提高R0切除率;③可能降低局部复发率和区域复发;④可降低肿瘤细胞的活性从而降低手术过程中腹膜种植的发生率;⑤相同剂量的术前化放疗可能较术后化放疗更有效,因为术前肿瘤的血供和氧合度较术后更丰富;⑥具有更好的耐受性。当早期的研究显示了放疗在不可切除胃癌中的有效性后,有学者也开始探索新辅助放疗在胃癌治疗中的价值。借鉴在其他消化道肿瘤中的研究结果,术前的新辅助放疗可能提高手术的切除率,使患者有更多的获益。但与术后辅助治疗相比,术前新辅助治疗临床研究的样本量和循征医学证据较低,多为小样本的II期研究,并且多数集中于胃食管结合部肿瘤。

较早期的III期临床研究为中国医学科学院肿瘤医院1998年的报道^[12],研究显示,贲门癌患者接受术前放疗加手术较单纯手术相比可提高生存率。研究入组370例患者,随机分为术前放疗联合手术组和单纯手术组,放疗剂量为40Gy/20次,结果显示了术前放疗可提高肿瘤切除率(89.5%和74.9%)和R0切除率(80.1%和60.8%),并且取得了长期生存率的提高,10年生存率分别为20.3%和13.3% ($P=0.009$)。局控率在两组分别为39%和55% ($P<0.05$)。此研究显示了术前放疗对贲门癌患者局控和生存的获益。

鉴于在辅助治疗中观察到同期放化疗优于单纯放疗后,在此后进行的II期研究中,新辅助放疗均采用了联合放化疗。Ajani等^[13]报道的术前放化疗的34例多中心研究中,术前化疗为5-Fu、四氢叶酸和顺铂,放疗同期的化疗为5-Fu,放疗剂量为45Gy,85%的患者随后接受了手术;R0切除率为70%,病理完全缓解率为30%,部分缓解率为24%;显示对新辅助治疗有反应的患者,其中位生存时间63.9个月,明显长于无反应者的12.6个月 ($P=0.03$)。且新辅助放化疗后提高了手术切除率,显示了新辅助放化疗的疗效。在此后的一项II期研究中^[14],同期的放化疗在5-Fu的基础上增加了每周45mg/m²的泰素同期化疗。然而,结果并非如预期设想的加强同期化疗可提高疗效,41例入组患者,病理完全缓解率(20%)并未提高,研究报告时的中位随访时间为36

个月,41 例患者中 28 例(68%)仍存活,故未达中位生存时间。与前一项 II 期研究相似的是,同样观察到新辅助治疗后肿瘤有降期的患者有较好的疗效。但放疗同期的毒性较单药 5-Fu 明显较高。因此,在胃癌放疗同期采用较强烈的同期化疗方案需谨慎。

CROSS 研究^[15]是针对可切除食管或胃食管结合部癌进行的新辅助放化疗的临床试验,共入组了 366 例患者,包括 75%的腺癌、23%的鳞癌和 2%的大细胞未分化癌患者。随机分为两组,对照组给予单纯手术治疗,试验组给予新辅助放化疗+手术治疗,放疗剂量为 41.4Gy/23f,同期化疗方案为每周给予的卡铂+紫杉醇。结果试验组显著提高了 R0 切除率(92% vs 69%, $P<0.001$),且获得了 29%的病理完全缓解率。术后并发症两组类似。院内死亡率在两组均为 4%。试验组中位生存期(49.4 个月 vs 24 个月)和总生存($HR=0.657$;95%CI:0.495~0.871; $P=0.003$)均显著高于单纯手术组。根据病理类型的分层分析发现,无论腺癌和鳞癌新辅助放化疗都可以提高患者的总体生存率。

4 治疗策略的探索

在亚洲和西方国家,有很多正在进行的临床研究旨在探索胃癌包含放疗在内的综合治疗的最佳治疗策略。主要有以下几项,首先 ARTIST II (ClinicalTrials.gov ID NCT01761461) 试验旨在阐明淋巴结阳性的胃癌患者,接受 D2 根治术后,在辅助化疗的基础上联合术后放化疗是否可以进一步获得临床获益。与 ARTIST 研究不同的是,该研究更换了辅助化疗的方案,其辅助化疗方案包括奥沙利铂+S1 方案和单药 S1 方案,同期化疗药物也更换为 S1,意在同时评价单药 S1 辅助化疗与奥沙利铂+S1 的疗效差异。

荷兰进行的 CRITICS 研究(ClinicalTrials.gov ID NCT00407186) 对比 ECX 方案的围手术期化疗和术前 3 个周期 ECX 化疗+术后同期放化疗的疗效差异。

TOPGEAR 研究是针对可切除胃癌的围手术期治疗的临床研究,研究方案为术前 2 个周期 ECC 方案化疗后给予同期放化疗,术后给予 3 个周期的 ECC 方案的辅助化疗,旨在评估该方案较 MAGIC 试验的围手术期化疗方案的区别,探索是否可以提

高 pCR 率进而提高总生存。然而仍然有诸多问题有待解决,如新辅助放化疗后是否需要继续进行辅助化疗、在放疗参与的情况下辅助化疗需要给予多少疗程。

治疗强度改变对疗效的影响方面,前述的 CALGB 研究未显示化疗方案的强化对疗效的影响。对于化疗疗程对疗效影响,复旦大学附属肿瘤医院李桂超等^[16]就胃癌患者术后化放疗联合辅助化疗进行了回顾分析,显示局部进展期胃癌术后联合辅助放化疗的辅助化疗的疗程为 4~6 个周期的患者 OS 明显高于仅接受了 0~3 个疗程化疗的患者(69.5% vs 50%, $P=0.024$),提示了化疗疗程数对疗效提高的意义。

随着胃癌生物学行为和临床治疗研究的不断深入,对于胃癌个体化治疗的要求也越来越高,除了目前的主要依据 TNM 分期外,也迫切需要其他的预测因素来帮助制定个体化治疗的策略,例如分子分型等因素。这需要更多的肿瘤中心参与,更多的基础和转化性研究不断探索来推动个体化治疗的进展。

5 放疗技术的进展

INT 0116 研究带来疗效提高的同时,也显示了较高的不良反应。这与其应用的传统二维放疗技术有关,在当时二维治疗的背景下,采用的前后野照射,局部挡铅放疗技术,在保证靶区覆盖的同时,正常组织的照射体积也较大,难免会产生较大的不良反应。对以后放疗技术的发展提出了更高的要求,特别是对精确放疗技术的采用,胃癌放疗靶区的勾画、放疗计划的制定和实施的要求。对胃癌放疗中不确定因素包括放疗分次间体位变化、膈肌呼吸运动影响、胃容积的变化及胃肠道蠕动等影响因素都需要加以考虑。

靶区的勾画:随着 CT 模拟和三维适形放疗技术的日益广泛应用,不必依赖骨性标记的更加精确的靶区体积的勾画成为了必然趋势,但是胃癌术后放疗靶区的勾画存在很多难点,包括术后上腹部解剖结构的变化、胃癌手术的相关知识、术后高危复发的淋巴结区域体积和复发模式的认识等。胃癌放疗治疗计划的复杂性从 INT0116 试验^[17]中可见一斑:在最初核查计划时发现 35%的计划存在偏差需要

修正。靶区勾画的不确定性导致了不可避免的勾画差异,在有靶区勾画指引的Ⅱ期和Ⅲ期试验中也有所展现。Leong 等^[18]最近报道了在一项前瞻性胃癌术后辅助放化疗Ⅱ期临床研究中,尽管有详细的靶区勾画指引和计划指南指导,仍有 35% 的放疗计划存在偏差,与其他肿瘤相似,越来越多的证据显示放射治疗的质量(偏差)与患者预后密切相关。

通常胃癌术后局部区域复发的高危区域包括残胃、十二指肠残端、吻合口和区域淋巴引流区域。而“瘤床”的界定则相对更加困难并且存在位置个体化差异,可能涉及了胃毗邻的所有部位。常用的淋巴结分区方法为日本胃癌研究学会制定的胃癌淋巴结引流区域的定义方法。而对于胃癌靶区勾画的指南,目前只在 Jeremy Tey 和 Jiade J. Lu 主编的《靶区勾画与设野》^[19]一书中有所阐述。而对于淋巴结区域的勾画,2012 年 Wo 等^[20]通过研究给出了勾画的图谱,可以作为临床应用的参考。对于远端胃癌而言,贲门旁(1,2 组)的淋巴结可以不必包括在靶区内,而对于近端胃癌而言,幽门上下(5,6 组)的淋巴引流区域则可以避免照射,胃左动脉干(7 组)和腹腔干(9 组)淋巴结区域则一般推荐包括,根据肿瘤的位置,一般还包括其他的 D2 范围的淋巴结引流区域和部分腹主动脉旁(16a)淋巴结区域。胃癌靶区的确定还需要结合治疗后的复发模式,在复旦大学附属肿瘤医院的一项报道中^[21],对 43 例局部区域复发的患者进行了分析,吻合口或十二指肠残端复发占 25.6%,瘤床复发占 11.6%,残胃复发占 4.6%,区域淋巴结复发占 81.4%,而区域淋巴结复发的患者中主要出现在腹主动脉旁淋巴结和胰十二指肠淋巴结区域。提示在勾画放疗靶区时应注意包括该区域的淋巴引流区域。不仅如此,在放疗靶区勾画时采用日本外科解剖学定义^[21]的区域淋巴结的划分方式也有一定的局限性,在该文中提出了简化的分区方式,应用这种简化的分区方式,可以较好识别高危复发的区域和标示需要勾画的区域。

鉴于胃癌靶区的复杂性和单纯的 AP/PA 前后野照射的传统技术相应的不良反应,以及三维精确放疗技术的发展,为了提高治疗有效性,对于新的放射治疗技术的需求也越来越迫切,首先应用的是 3DCRT 技术,早期报道^[22]显示该技术较 AP/PA 野照射提高了靶区的覆盖并降低了肾脏的照射剂量。此

后更多的学者开始探索 IMRT 技术应用于胃癌术后放疗中,并且很多计划和剂量学研究对 3DCRT 和 IMRT 技术进行了比较。这些研究^[23,24]显示 IMRT 技术有降低肾脏、脊髓和肝脏照射剂量的趋势。有少量的研究报道了临床结果,Min 等^[23]比较了应用 IMRT 技术和 3DCRT 技术胃癌术后放疗患者的临床结果和不良反应,该研究中 31 例患者接受了 IMRT 技术,26 例患者接受了 3DCRT 技术,大于等于 2 度急性胃肠道反应在两组类似(61.5% vs 61.2%)。但是,在 3DCRT 组中有 3 例患者由于不良反应而中断治疗,IMRT 组则没有患者因为不良反应而中断治疗。IMRT 降低了肾脏和肝脏的照射剂量。中位随访 1.3 年,在 3DCRT 组 3 例患者发生了 3 度晚期反应,均为小肠梗阻。在 IMRT 组有 1 例患者发生了小肠狭窄的 3 度晚期反应。该研究显示,IMRT 技术更好了保护了肾脏功能,在其他术前治疗的研究中也有类似报道^[24]。

复旦大学附属肿瘤医院就整合了呼吸因素后 3DCRT 和 IMRT 在胃癌术后放疗中的计量学因素进行了分析,提示整合呼吸移动因素后,IMRT 较 3DCRT 计划有更好的靶区覆盖率和较低的肝脏及左肾受量^[25]。一般而言,尽管很多研究报道了 IMRT 技术降低了肾脏的剂量,但是由于各研究在设计、剂量限制、毒性终点定义和靶区勾画等方面的差异和异质性,目前还不能确定 IMRT 较 3DCRT 有绝对的优势。

由于胃容积和呼吸运动的影响,高度适形技术和缩小外放边界的应用增加了靶区遗漏的可能性,尤其在应用 IMRT 技术时,因为 IMRT 技术具有靶区周围更为陡峭的剂量梯度。一项来自 PMH 的研究^[26]通过评价内在差异和计划靶区边界来探讨这种不确定性,尽管给予患者真空固定装置固定体位,且在定位和治疗时给予日常的饮食指导,脾门、胃和肾脏分次间的头脚方向的差异最高分别达到了 52、36、38mm,中位和 90% 分位的差异则较低,分别为 10、26mm,7.2、23mm,6.2、29.5mm。左右和前后方向的偏差则较小。呼吸运动导致的分次内差异同样较高,脾门、胃和肾脏头脚方向的偏差最大为 56、41.5、59mm。复旦大学附属肿瘤医院对比了自由呼吸状态下和主动呼吸控制(active breathing control, ABC)技术控制呼吸运动下靶区移动范围^[27],结果显示自由

呼吸和采用 ABC 后头脚、左后、前后轴向上的移动幅度分别为 11.1、1.9、2.5mm 和 2.2、1.1、1.7mm,采用 ABC 后移动幅度明显减少,提示对于呼吸运动幅度较大的患者,呼吸控制装置的应用可以明显减少靶区的移动幅度,从而减少计划靶区的范围。

对于呼吸运动引起的靶区移动的解决方法,复旦大学附属肿瘤医院进行了初步的研究,并且研发了新的呼吸控制方法——被动呼吸控制 (PBG) 技术。Hu 等^[28]报道了新的门控系统,在保持一定精度(呼吸引起的膈肌运动幅度 $<3\text{mm}$)的基础上,较目前商用的门控技术,可以延长患者呼吸控制的时间(15~25s)从而提高需要控制呼吸患者的治疗效率。

胃癌放疗中剂量限制器官:在胃癌接受高剂量放疗后,肾脏和肝脏是两个容易发生晚期反应的器官,同时脊髓和小肠也会部分受到照射,虽然在适形照射的条件下不会超过限制剂量,但是需要注意的是避免热点。对于肝脏的限量,QUANTEC 报告^[29]建议肝脏平均受量小于 30Gy 。在临床实践中,除非由于需要包括肝门淋巴结区域导致靶区体积覆盖较多的肝实质,很多治疗技术包括 AP/PA 技术都可以满足此要求,鉴于在中国患者肝癌研究中获得的数据,目前采用的平均肝受量建议低于 23Gy 。而肾脏的剂量限制则还不确定,很少有精确清晰定义且临床相关的终点事件确定的肾脏放疗效应的相关剂量—体积资料供我们参考。常用的 Emami 估算模型更多基于临床判断而不是详细的剂量和体积资料,并且应用肾硬化作为终点来估计肾脏的耐受剂量。QUANTEC 报告中肾脏的剂量限制差异较大,并非来自与胃癌放疗的资料(如精原细胞瘤和淋巴瘤)。在多数病例中,胃癌的放疗常伴随着相对高剂量的单侧或双侧的肾脏的照射,所以要保证实际实施的时候满足剂量限制条件。而小肠的剂量限制在较高剂量照射时需要特别注意,小肠受到较高剂量($>50\text{Gy}$)时会有部分患者出现肠腔狭窄或出血。

局部进展期胃癌的治疗仍然是一个巨大挑战,尽管存在很多有希望的治疗方法,包括新的靶向治疗药物和新辅助放化疗等治疗策略,在西方国家,依据现有证据建议术后放化疗和围手术期化疗为标准治疗方法。术后放化疗的作用仍存在争议,特别是在局部进展期的 D2 根治术后的患者中,但是根据目前的证据和国内现状,术后放化疗仍应该向存在高

危因素的低于 D2 清扫的胃癌患者推荐。正在进行的 ARTIST- II 试验(针对于亚洲人群)和 CRISTICS 试验会帮助明确术后放化疗的作用。而对于术前放化疗的作用则特别是对于非胃食管结合部癌的作用,则有待进一步的研究证实。胃癌生物学特性和标志物的研究则可以帮助预测不同胃癌的不同复发模式,从而更好地指导临床治疗策略和方法的选择。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69–90.
- [2] Hazard L, O'Connor J, Scaife C. Role of radiation therapy in gastric adenocarcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(10): 1511–1520.
- [3] 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 2010 年恶性肿瘤发病与死亡 [J]. 中国肿瘤, 2014, 23(1): 1–10.]
- [4] Edge SB, BDR, Compton CC, FAG, Greene FL, TA. American Joint Committee on Cancer staging manual [M]. 7th ed. New York: Springer, 2010. 117–126.
- [5] Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer [J]. Lancet, 1969, 2(7626): 865–867.
- [6] A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group [J]. Cancer, 1982, 49(9): 1771–1777.
- [7] Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, et al. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up [J]. Lancet, 1994, 343(8909): 1309–1312.
- [8] 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.
- [9] Lee J, Lim dH, 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.
- [10] Ohri N, Garg MK, Aparo S, et al. Who benefits from adju-

- vant radiation therapy for gastric cancer? A meta-analysis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(2):330–335.
- [11] Shridhar R, Dombi GW, Weber J, et al. Adjuvant radiation therapy increases overall survival in node-positive gastric cancer patients with aggressive surgical resection and lymph node dissection: a SEER database analysis [J]. *Am J Clin Oncol*, 2012, 35(3):216–221.
- [12] Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)—report on 370 patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 42(5):929–934.
- [13] Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14):2774–2780.
- [14] Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(6):1237–1244.
- [15] van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(22):2074–2084.
- [16] Li G, Zhang Z, Ma X, et al. Postoperative chemoradiotherapy combined with epirubicin-based triplet chemotherapy for locally advanced adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e54233.
- [17] Ohri N, Shen X, Dicker AP, et al. Radiotherapy protocol deviations and clinical outcomes: a meta-analysis of cooperative group clinical trials [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(6):387–393.
- [18] Leong T, Joon DL, Willis D, et al. Adjuvant chemoradiation for gastric cancer using epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil before and after three-dimensional conformal radiotherapy with concurrent infusional 5-fluorouracil: a multicenter study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(3):690–695.
- [19] Jeremy TaJJL. Target volume delineation and field setup [M]. 1st edn. 2013. 113–125.
- [20] Wo JY, Yoon SS, Guimaraes AR, et al. Gastric lymph node contouring atlas: a tool to aid in clinical target volume definition in 3-dimensional treatment planning for gastric cancer [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2013, 3(1):e11–e19.
- [21] Li GC, Zhang Z, Ma XJ, et al. The value of patterns of loco-regional recurrence of gastric cancer after curative resection and efficacy of radiation therapy for cancer recurrence in target definition in postoperative radiotherapy [J]. *Tumor*, 2012, 32(10):794–799. [李桂超, 章真, 马学军, 等. 胃癌根治术后局部或区域性复发部位规律及复发后放疗疗效在确定术后放疗靶区中的意义 [J]. *肿瘤*, 2012, 32(10):794–799.]
- [22] Leong T, Willis D, Joon DL, et al. 3D conformal radiotherapy for gastric cancer—results of a comparative planning study [J]. *Radiother Oncol*, 2005, 74(3):301–306.
- [23] Minn AY, Hsu A, La T, et al. Comparison of intensity-modulated radiotherapy and 3-dimensional conformal radiotherapy as adjuvant therapy for gastric cancer [J]. *Cancer*, 2010, 116(16):3943–3952.
- [24] Chakravarty T, Crane CH, Ajani JA, et al. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy as preoperative treatment for localized gastric adenocarcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(2):581–586.
- [25] Sun WJ, Zhang Z, Hu WG, et al. Comparison of dosimetry distribution between three-dimension conformal and intensity modulated plan integrated with breath motion in postoperative radiation of gastric cancer [J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2010, 19(6):528–531. [孙文洁, 章真, 胡伟刚, 等. 整合呼吸因素后三维适形及调强放疗计划在胃癌术后放疗中的剂量学研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2010, 19(6):528–531.]
- [26] Wysocka B, Kassam Z, Lockwood G, et al. Interfraction and respiratory organ motion during conformal radiotherapy in gastric cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77(1):53–59.
- [27] Yu XL, Zhang Z, Gu WL, et al. The impact of respiratory motion and active breathing control on the displacement of target area in patients with gastric cancer treated with postoperative radiotherapy [J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2010, 19(2):131–134. [俞晓立, 章真, 顾卫列, 等. 胃癌术后放疗中呼吸运动及主动呼吸控制对靶区移动影响分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2010, 19(2):131–134.]
- [28] Hu W, Xu A, Li G, et al. A real-time respiration position based passive breath gating equipment for gated radiotherapy: a preclinical evaluation [J]. *Med Phys*, 2012, 39(3):1345–1350.
- [29] Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, et al. Radiation-associated liver injury [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3 Suppl):S94–S100.