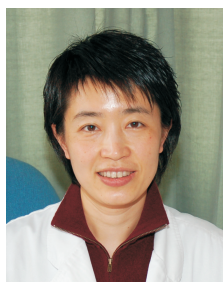


放疗在局部进展期胃癌术前治疗中的应用价值

具有优势

周梦龙 章真



章真

作者单位:200032 上海复旦大学
上海医学院肿瘤学系(周梦龙);
200032 上海复旦大学附属肿瘤
医院放射治疗中心(章真)
通信作者:章真, Email: zhen_zhang
@fudan.edu.cn

根据最新统计数据,我国胃癌患者的分期呈现出“两头小、中间大”的特点,即 I 期和 IV 期胃癌分别占 19.5% 和 9.7%, II~III 期胃癌占比则高达 70.8%^[1]。这一不同病期胃癌构成的显著差异,使我国难以照搬日本和韩国的胃癌治疗经验和模式。因此,如何提高局部进展期胃癌的疗效和生存率,是我国临床医生当下所面对的重点问题。针对局部进展潜在可切除(potentially resectable)的胃癌患者,使其肿瘤降期、提高 R₀ 切除率并延长总生存期,是术前治疗的主要目的;而针对局部进展不可切除(unresectable)的胃癌患者,应采取化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗等多学科治疗手段的共同参与,提高术前治疗的疗效,以获得病理学缓解和肿瘤及淋巴结最大程度的降期。

Valentini 等^[2]进行的一项 Meta 分析显示,放疗能够为局部进展期胃癌患者带来显著的生存获益。单纯术前化疗的临床完全缓解率(cCR)为 30%~50%,病理完全缓解率(pCR)在 2%~10%^[3,6]。如果在术前化疗的基础上联合放疗,则疗效可进一步提高,基于影像学的 cCR 可提高至 70%~90%,若干前瞻性 & 回顾性研究报道的 pCR 率为 9%~31% 不等,亦有高达 49% 的报道^[7]。但多数研究获得的 pCR 在 15%~30% 之间^[3,4,8-16]。以 POET 研究为例,其化疗组和放疗组的 pCR 分别为 2.0% 和 15.6% ($P=0.03$)^[3]。一项二期随机对照研究的术前放化疗组和化疗组的 pCR 分别为 31% 和 8% ($P=0.01$)^[4]。Valenti 等^[17]的回顾性研究评价的指标主要为病理学缓解率,放化疗组显著优于化疗组(47.6% 比 3.3%, $P=0.0024$)。值得注意的是,POET 研究于 2017 年更新的长期随访结果显示,术前放化疗组的手术后局部无进展生存显著优于术前化疗组($P=0.01$),并且术前放化疗组的 3 年

和 5 年的总生存亦显示出获益趋势($P=0.055$)^[18]。现有的三期随机对照研究中,CROSS 研究进行的是术前放化疗加手术与单纯手术的比较^[19];TOPGEAR 研究是在围手术期化疗的基础上联合术前放疗进行的两组比较,目前仍在进行中^[20]。2018 年最新版的 NCCN 指南,对术前化疗和术前放化疗均作了推荐,但前者为 I 级,后者为 II B 级。

自 INT0116 研究到 ARTIST 研究,我们在胃癌术后放化疗中获得的经验可为胃癌术前放疗的应用提供指导。首先我们认为,放疗作为一种局部治疗手段,在局部控制方面的作用已被证实,而阻碍患者从放疗提高局部控制率转化为生存获益的因素,主要是局部进展期胃癌较高的腹膜种植和远处转移发生率导致的治疗失败;其次,获益人群的筛选至关重要。例如,ARTIST 研究的亚组分析结果显示,Lauren 肠型或许更能从术后放化疗中获益。

以上经验对于胃癌术前放化疗的实施和研究设计均有借鉴意义。本中心正在开展的三期随机对照临床试验(PREACT 研究,NCT03013010)有针对性地进行了相应的设计。第一,入组标准中加入了腹腔镜探查和腹腔脱落细胞学检查的内容,以排除腹膜种植(P1/CY1)的干扰;第二,设置 Lauren 分型(肠型对比非肠型)为随机分层因素。

术前放疗是否对围手术期安全性带来影响?放射野内的组织早期会出现水肿、充血和增厚,后期则发生纤维化改变。因而,外科医生对于术前放疗的担忧主要为这些质脆、易出血的组织所造成的手术难度增加和发生吻合口漏的风险。在 20 世纪 80 年代,我国进行的一项随机对照研究中,术前放疗加手术组与单纯手术组的吻合口漏发生率分别为 1.8% 和 4.0%,手术死亡率为 0.6% 和 2.5%,差异均无统计学意义。在 POET 研究中,虽然术前放化疗组的术后院内死亡率较术前化疗组略有增加,但差异并无统计学意义^[18]。提示,术前放化疗并未明显增加治疗毒性和手术并发症发生率,可以被多数患者所耐受。但在实际操作时,临床医生仍应注意采取必要的手段预防术后并发症和治疗毒性反应的发生。

对于术前放疗争议较多的一点在于术前治疗后的疾病进展,导致部分原本具有切除可能性的患者丧失手术的机会。然而,这是一个具有两面性的问题。若患者对术前治疗存在原发抵抗,往往预示着肿瘤的生物学行为较差。对于这类患者,即使接受手术,究竟能否带来获益目前尚无定论。而通过术前治疗的观察或许可以让这部分患者避免不必要的手术。但是,疗效预测仍然非常必要,不仅体现了精准治疗的思路,也可让部分对术前治疗抵抗的患者豁免无效的治疗所带来的毒性反应和资源浪费,选择其他的治疗手段。胃癌作为一种高度异质性的瘤种,我们从分子水平出发,利

用基因组、转录组、肿瘤微环境、患者全身免疫状态等多组学结合的方式进行疗效预测势在必行。

综上,现有研究已体现出胃癌术前放疗具有的优势,结合其与其他消化道肿瘤中的成功经验,我们期待这一治疗手段在局部进展期胃癌中能够带来更好的疗效和生存获益。同时,我们仍有必要开展随机对照临床研究验证术前放疗在局部进展期胃癌中的作用。

参 考 文 献

- [1] 王胤奎,李子禹,陕飞,等.我国早期胃癌的诊治现状——来自中国胃肠肿瘤外科联盟数据的启示[J].中华胃肠外科杂志,2018,21(2):168-174. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.018.02.010.
- [2] Valentini V, Cellini F, Minsky BD, et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 92 (2): 176-183. DOI: 10.1016/j.radonc.2009. 06.014.
- [3] Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (6): 851-856. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.0506.
- [4] Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, et al. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47 (3): 354-360. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.09.009.
- [5] Persiani R, D'Ugo D, Rausei S, et al. Prognostic indicators in locally advanced gastric cancer (LAGC) treated with preoperative chemotherapy and D2-gastrectomy [J]. *J Surg Oncol*, 2005, 89 (4): 227-238. DOI: 10.1002/jso.20207.
- [6] D'Ugo D, Persiani R, Rausei S, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy and effects of tumor regression in gastric cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32 (10): 1105-1109. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.07.009.
- [7] Spigel DR, Greco FA, Meluch AA, et al. Phase I/II trial of preoperative oxaliplatin, docetaxel, and capecitabine with concurrent radiation therapy in localized carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (13): 2213-2219. DOI: 10.1200/JCO.2009.24. 8773.
- [8] 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. DOI: 10.1200/JCO.2004.01.015.
- [9] Lowy AM, Feig BW, Janjan N, et al. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2001, 8 (6): 519-524.
- [10] Ajani JA, Walsh G, Komaki R, et al. Preoperative induction of CPT-11 and cisplatin chemotherapy followed by chemoradiotherapy in patients with locoregional carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction [J]. *Cancer*, 2004, 100 (11): 2347-2354. DOI: 10.1002/cncr.20284.
- [11] 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.
- [12] Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (24): 3953-3958.
- [13] Wydmański J, Suwinski R, Poltorak S, et al. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study [J]. *Radiother Oncol*, 2007, 82 (2): 132-136.
- [14] Reed VK, Krishnan S, Mansfield PF, et al. Incidence, natural history, and patterns of locoregional recurrence in gastric cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71 (3): 741-747. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.030.
- [15] Rivera F, Galán M, Tabernero J, et al; Spanish Cooperative Group for Digestive Tumor Therapy. Phase II trial of preoperative irinotecan-cisplatin followed by concurrent irinotecan-cisplatin and radiotherapy for resectable locally advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75 (5): 1430-1436. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.087.
- [16] Díaz-González JA, Rodríguez J, Hernández-Lizoain JL, et al. Patterns of response after preoperative treatment in gastric cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80 (3): 698-704. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.054.
- [17] Valenti V, Hernandez-Lizoain JL, Beorlegui MC, et al. Morbidity, mortality, and pathological response in patients with gastric cancer preoperatively treated with chemotherapy or chemoradiotherapy [J]. *J Surg Oncol*, 2011, 104 (2): 124-129. DOI: 10.1002/jso.21947.
- [18] Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 81: 183-190. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.04.027.
- [19] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa.1112088.
- [20] Leong T, Smithers BM, Michael M, et al. TOPGEAR: a randomised phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCICCTG) [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 532. DOI: 10.1186/s12885-015-1529-x.

(收稿日期:2018-07-12)

存在局限和不足

李宁 金晶



金晶

作者单位:中国医学科学院肿瘤医院放射治疗科

通信作者:金晶, Email: jinjing@csc.org.cn

局部晚期胃癌的治疗模式主要是以手术为主的综合治疗。已有的循证医学研究结果均肯定了化疗对于局部进展期胃癌的价值,但围手术期放疗的价值尚无定论,特别是缺乏基于术前胃癌的临床研究证据。本文主要分析局部进展期胃癌术前放疗价值的局限性以及不足。

一、术前放疗研究人群的异质性

既往研究认为,放疗的近期疗效和局部区域控制有明显的优势^[1-4]。但是这些研究的对象存在异质性。里程碑意义的研究是中国医学科学院肿瘤医院在 1998 年发表的三期随机对照研究^[5]。该研究入组患者均为食管胃结合部腺癌,随机分为单纯手术组和术前放疗组,术前放疗组患者在术前接受 40 Gy 剂量的放疗。CROSS 研究中,入组病例更为混杂,该研究入组 T₁N₁M₀ 或 T₂₋₃N₀M₀ 的食管和食管胃结合部腺癌 366 例,中上段食管癌占 26%,下 1/3 段食管癌和食管胃结合部腺癌占 80%;腺癌占 75%,鳞癌 23%,未明确类型占 2%^[6]。国际上具有代表性的有关胃癌术前放疗三期临床研究来自德国的 Stahl 等^[7]的报道,该研究选取了术前分期为 cT₃₋₄NanyM₀ 的食管胃结合部腺癌患者。

由此可见,目前术前放疗的研究中,纳入研究的人群具有明显的异质性,包括了食管、食管胃结合部以及胃体的鳞癌以及腺癌。这些不同部位的不同病理类型的癌种,生物学行为不同。因此,对治疗的反应以及长期预后均存在差异,可能对这些研究结果的一致性产生影响。

二、术前治疗结果的不一致性

中国医学科学院肿瘤医院开展的胃癌术前二期临床研究中,入组可切除或不可切除的胃癌患者,按临床分期 cT₁₋₃ 与 cT₄, 按 1:1 比例随机分为新辅助化疗组和新辅助同步放化疗组。2014 年 1 月至 2017 年 10 月,共 75 例患者随机分为同步放化疗组 38 例,化疗组 37 例;R₀ 切除率分别为 77.8%和 77.1%,病理完全缓解率 (pCR) 分别为 14.3%和 11.1% (P=0.724);术后并发症发生率相似 (6.9%比 7.1%);全组中位随访 27 个月,2 年总生存率 (OS) 差异无统计学意义。提示,术前同步放化疗未必能改善近期疗效和长期总生存。中国医学科学院肿瘤医院的三期随机对照研究结果显示,入组 370 例患者中,单纯手术组和术前放疗组术后死亡率分别为 2.5%和 0.6% (P>0.05),R₀ 手术切除率分别为

61.8%和 80.1% (P=0.20),术前放疗组的 5 年和 10 年 OS 分别为 30.1%和 19.8%,显著优于单纯手术组的 20.3%和 13.3% (均 P<0.01)^[5]。该研究虽然为阳性结果,但其入组标准为食管胃结合部腺癌病例,且围手术期未行化疗,因此,该研究不能代表胃癌的现代综合治疗模式现状。

Kleivebro 等^[8]在 2016 年发表的研究,入组标准为 T₁₋₃、任何 N 分期 (T₁N₀ 除外) 的食管癌和 Siewert I、II 型食管胃结合部癌;该研究共入组 181 例,其中腺癌、鳞癌分别为 131 (72.3%) 例和 50 (27.6%) 例,中上段占 15%、下段和食管胃结合部占 85%,随机分为术前化疗组和术前 40 Gy 同步放化疗组;结果发现,同步放化疗组的近期疗效显著优于化疗组,但两组 OS (49%和 47%) 差异无统计学意义 (P=0.77)。德国的 Stahl 研究计划入组 354 例,化疗组行 2.5 周期 (6 周/周期) 的 PLF 方案 (氟尿嘧啶、四氢叶酸、顺铂) 然后接受手术治疗,放化疗组行 2 周期 (6 周/周期) 的 PLF 方案同期行 3 周放疗然后接受手术治疗,两组患者术后均未予辅助治疗;放化疗组 pCR 比化疗组明显提高 (15.6%比 2.0%),但两组生存差异未显示出统计学意义 (P=0.07)。因此,关于围手术期放化疗能否提高局部进展期胃癌患者的疗效仍未有定论^[7]。

三、肿瘤临床分期的不确定性

术前或者术后放疗策略的选择一直是学者探讨的热点问题^[9-11]。临床分期的准确性是术前放疗病例选择的关键。对分期准确的患者进行适当的术前治疗,可以避免影响晚期转移性胃癌的全身治疗策略。术前分期检查应包括胸部、腹部和盆腔 CT 以及胃镜加超声内镜。腹腔镜探查和腹腔冲洗查找癌细胞相对复杂,但是可以明确常规影像学无法准确判断的腹膜腹腔播散。术后辅助治疗,则不光有影像学手段的支持,同时结合手术探查以及术后病理可以获得准确的分期。临床评估为 M₀ 的胃癌患者中腹腔游离癌细胞检出率一般为 10%~20%,部分研究中甚至可高达 30%^[12]。因此,准确分期是术前放疗选择的重要前提,也是影响长期预后的重要因素。

四、靶区勾画规范的缺乏

胃癌靶区主要需要关注吻合口、瘤床和淋巴引流区,特别是外科医生不易于达到充分切缘和彻底清扫而复发更常见的区域。Yoon 等^[13]研究了 91 例 D₂ 手术切除后淋巴结复发的模式,结果发现,最常见的复发分组依次为 No.16b (62%)、No.16a (58%)、No.12 (29%)、No.14 (20%)、No.13 组 (15%)、No.9 (15%)、No.11 (7%)、No.8 (3%)、No.2 (2%) 和 No.10 (1%),而 No.1、No.3、No.4、No.5、No.6、No.7 和 No.15 均无复发。ARTIST 研究中未接受放疗组失败模式结果类似,淋巴结复发主要为第 3 站淋巴引流区,其次为第 2 站,术后放射治疗则显著改善了 No.13、No.14 和 No.16 淋巴结的复发 (P<0.001)^[14]。因此,靶区应注重腹主动脉、腹腔干、肝总动脉、胃左动脉、脾动脉和肠系膜上动静脉等大血管周围的淋巴引流区。目前缺乏靶区规范,因此,既往研究中靶区勾画不尽一致。术前放疗靶区由于包括了原发病灶以及转移淋巴结的范围,则更加不确定,甚至各个研究给予的放

疗剂量亦不同,从而导致研究结果可能由于照射范围的不同出现偏倚。另外,术前分次放疗中,胃随呼吸的移动、胃充盈后位置的变动以及蠕动等,都会对原发病灶和周围淋巴结位置有影响,造成照射部位的不确定性,影响治疗效果。

综上所述,我国胃癌发病率高,局部晚期病例占比大。目前,文献报道的胃癌术前放疗的研究中,病例选择、治疗模式 and 治疗方法均存在较大差异;且目前缺乏术前放疗与术前化疗、术前放化疗与术后放化疗的大型随机对照研究,亦缺乏术前、术后靶区勾画的规范。因此,在现代治疗技术手段下,胃癌术前放疗策略的选择应结合准确的分期、全身状况的评估以及不良反应并发症的预测进行决策。

参 考 文 献

- [1] Cocolini F, Nardi M, Montori G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials [J]. *Int J Surg*, 2018,51: 120-127. DOI:10.1016/j.ijssu.2018.01.008.
- [2] Skoropad V, Berdov B, Zagrebin V. Concentrated preoperative radiotherapy for resectable gastric cancer: 20-years follow-up of a randomized trial[J]. *J Surg Oncol*, 2002,80(2):72-78.
- [3] Fu T, Bu ZD, Li ZY, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy for resectable esophago-gastric adenocarcinoma; a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:322. DOI:10.1186/s12885-015-1341-7.
- [4] Wang X, Zhao DB, Yang L, et al. S-1 chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy after D1/D2 lymph node dissection in patients with node-positive gastric cancer: a phase I/II study[J]. *Br J Cancer*, 2018,118(3):338-343. DOI:10.1038/bjc.2017.424.
- [5] 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.
- [6] Shapiro J, van Lanschot JJB, MCCM H, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS):long-term results of a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015,16(9): 1090-1098. DOI:10.1016/S1470- 2045(15)00040-6.
- [7] Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction [J]. *J Clin Oncol*, 2009,27(6):851-856. DOI:10.1200/JCO.2008. 17.0506.
- [8] Klevebro F, Alexandersson vDG, Wang N, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction [J]. *Ann Oncol*, 2016,27(4):660-667. DOI:10.1093/annonc/ mdw010.
- [9] Chang JS, Choi Y, Shin J, et al. Patterns of care for radiotherapy in the neoadjuvant and adjuvant treatment of gastric cancer: a twelve-year nationwide cohort study in korea [J]. *Cancer Res Treat*, 2018,50(1):118-128. DOI:10.4143/crt. 2016.575.
- [10] Tillman GF, Pawlicki T, Koong AC, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy for locally advanced gastroesophageal junction and proximal gastric cancers: a comparison of normal tissue radiation doses[J]. *Dis Esophagus*, 2008,21(5):437-444. DOI:10.1111/j. 1442-2050.2007.00794.x.
- [11] Wong RK, Jang R, Darling G. Postoperative chemoradiotherapy vs. preoperative chemoradiotherapy for locally advanced (operable) gastric cancer: clarifying the role and technique of radiotherapy [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2015,6(1):89-107. DOI:10.3978/j.issn.2078-6891.2014.089.
- [12] Saito H, Kono Y, Murakami Y, et al. Gross appearance and curability are predictive factors of a better prognosis after gastrectomy in gastric cancer patients with metastasis to the adjacent peritoneum of the stomach[J]. *Yonago Acta Med*, 2017, 60(3):174-178.
- [13] Yoon HI, Chang JS, Lim JS, et al. Defining the target volume for post-operative radiotherapy after D2 dissection in gastric cancer by CT-based vessel-guided delineation [J]. *Radiother Oncol*, 2013,108(1):72-77. DOI:10.1016/j.radonc.2013.05. 025.
- [14] Yu JI, Lim DH, Ahn YC, et al. Effects of adjuvant radiotherapy on completely resected gastric cancer: A radiation oncologist's view of the ARTIST randomized phase III trial[J]. *Radiother Oncol*, 2015,117(1):171-177. DOI:10.1016/j.radonc. 2015.08.009.

(收稿日期:2018-07-26)

(本文编辑:卜建红)