

# 进展期胃癌及胃食管结合部腺癌术前同期放化疗的临床研究进展

周梦龙 综述 王亚农 审校

复旦大学附属肿瘤医院胃及软组织外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

**[摘要]** 近年来, 胃癌及胃食管结合部腺癌术前同期放化疗的临床试验, 大部分采用45 Gy的放射剂量。联合氟尿嘧啶、顺铂、紫杉醇等胃癌的基础化疗药物行同期增敏。部分试验在同期放化疗前先行诱导化疗。试验的有效性通过R0切除率、病理学完全缓解率及生存期等指标进行评价。安全性采用放化疗不良反应、治疗相关病死率及其术后并发症的发生率予以评价。结果表明, 术前同期放化疗可以显著提高R0切除率, 为患者预后带来获益。同时, 其安全性及其对手术的影响在可控范围内。目前的研究主要集中于II期, 大部分有理想获益, 但缺乏大型的随机对照研究, 若要全面开展术前同期放化疗这一治疗手段, 仍需更多循证医学证据及远期疗效指标等予以支持。

**[关键词]** 进展期胃癌; 胃食管结合部腺癌; 临床研究; 术前同期放化疗; R0切除; 病理学完全缓解

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.10.012

中图分类号: R735.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2013)10-0852-05

**Clinical research progress in preoperative concurrent chemoradiotherapy for advanced adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction** ZHOU Meng-long, WANG Ya-nong (Department of Gastric Cancer and Soft Sarcoma, Fudan University, Shanghai Cancer Centre, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WANG Ya-nong E-mail: wang\_yn\_ch@163.com

**[Abstract]** This paper is about the clinical trials of preoperative concurrent chemoradiotherapy for advanced adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction reported in recent years. The radiation dose of most trials is 45 Gy. Chemotherapy drugs such as 5-fluorouracil, cisplatin and taxol are concurrently used as sensitizers. A number of trials have induction chemotherapy prior to chemoradiotherapy. The validity is evaluated by R0 resection rate, pathological complete response rate and overall survival rate. The safety is assessed by the adverse reaction, treatment related mortality, and its effect on postoperative complications and mortality. The results showed that preoperative chemoradiotherapy can significantly improve the R0 resection rate and benefit the prognosis of the patients. Meanwhile, the security and impact on operations of preoperative chemoradiotherapy is controllable. The recent researches are mostly in phase II, and more randomized controlled studies are needed. To fully accept the preoperative chemoradiotherapy as a standard treatment, more evidence and long-term efficacy index are indispensable.

**[Key words]** Advanced adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction; Clinical trials; Preoperative concurrent chemoradiotherapy; R0 resection; Pathologic complete response

世界范围内, 胃癌的发病例数正在逐步下降, 但仍位居常见恶性肿瘤的第4位<sup>[1]</sup>。中国的胃癌新发病例占世界的40%之多<sup>[2]</sup>。在西方国家至少有70%以上的胃癌患者一经诊断已是局部进展期<sup>[3]</sup>, 中国对于早期胃癌的诊断情况亦不容乐观。R0切除被认为是胃癌获得治愈的主要方法, 但是由于肿瘤的生物学特性, 进展

期胃癌即使已行根治性切除, 局部复发率仍然高达24%~54%<sup>[4]</sup>, 术后5年生存率仅为10%~49%<sup>[5]</sup>。

胃癌的综合治疗模式在世界各地不尽一致。术后化疗在西方国家未被普及, 日本则确立了以替吉奥(S-1)为主的术后化疗方案<sup>[6]</sup>。MAGIC和EORTC 40954的试验结果在欧洲确立了针对II、III期患者以围手术期化疗为主的治疗方

案<sup>[7-8]</sup>。而INT-0116/SWOG-9008等数项胃癌R0切除术后同期放化疗的临床研究均有较好的生存获益<sup>[9]</sup>，在北美被作为未接受术前治疗者的标准术后治疗。

### 1 术前同期放化疗的优势

理论上，术前治疗存在如下优势：①与术后治疗相比，未经手术的患者能更好地耐受放化疗的不良反应；②胃癌患者手术前解剖结构未发生改变，放疗区域的定位更加准确。在INT-0116试验中，约33%的术后放疗患者需要重新设计放疗靶区<sup>[9]</sup>；③术前治疗能够降低分期，提高R0切除率，而R0切除则是胃癌术后患者的独立预后因素之一<sup>[10]</sup>；④微转移可在较早阶段得到控制；⑤术前治疗可降低肿瘤细胞活性，最大程度减少腹腔中游离的肿瘤细胞以及手术时肿瘤细胞的转移和种植；⑥术前化疗可作为化疗药物的体内药敏资料，为术后化疗提供用药依据<sup>[3]</sup>。因此，术前同期放化疗已成为了极具潜力的研究方向<sup>[11]</sup>。

### 2 术前同期放化疗的临床试验

术前氟尿嘧啶(5-FU)联合同期放疗 + 术中放疗：Lowy等<sup>[4]</sup>的一项单组临床试验纳入23例局部进展期(T<sub>2-4</sub>N<sub>x</sub>或T<sub>1</sub>N<sub>1</sub>, M<sub>0</sub>)胃癌患者，术前接受以5-FU为基础的放化疗(为期5周，放疗总剂量45 Gy，同期5-FU增敏)，接受手术的患者加行10 Gy术中放疗。R0切除率为78%(18/23)。11%(2/19)达到病理学完全缓解(pathological complete response, pCR)，63%(12/19)达到病理学部分缓解(pathological partial response, pPR)。术前放化疗不良反应发生率为9%(2/23)，术后并发症发生率和病死率分别为32%(6/19)和5%(1/19)。作者提及了两个有关术前放化疗的问题：①放疗对手术的影响，结论是术前治疗未对手术带来任何实质性影响；②放疗对本淋巴结数量的影响，术前放化疗组的淋巴结中位数少于术前化疗组(13 vs 24枚)，差异有统计学意义(P<0.003)。

5-FU与顺铂(cisplatin, CDDP)联合同期放疗：Balandraud等<sup>[12]</sup>的一项单组临床试验纳入42例局部进展期胃癌患者，术前接受以5-FU

和CDDP为基础的放化疗(为期5周，放疗总剂量45 Gy，同期5-FU + CDDP增敏)。R0切除率为81%(34/42)。16%(6/38)达到pCR。术后病死率为13%(5/38)。中位生存期(overall survival, OS)和中位无病生存期(disease free survival, DFS)分别为23个月和19个月，1年和2年生存率分别为71%和46%。

5-FU、甲酰四氢叶酸(CF)和CDDP + 5-FU联合同期放疗：Ajani等<sup>[13]</sup>的一项多中心单组临床研究纳入33例局部进展胃癌患者(T<sub>2-3</sub>N<sub>x</sub>或T<sub>1</sub>N<sub>1</sub>, M<sub>0</sub>)。术前接受2个周期的诱导化疗(5-FU + CF + CDDP)，序贯放化疗(为期5周，45 Gy的放疗，同期5-FU增敏)。85%(28/33)的患者接受了手术，R0切除率为70%(23/33)，36%(10/28)达到pCR，29%(8/28)达到pPR，中位OS为33.7个月，2年生存率为54%。诱导化疗导致了1例死亡，同期放化疗未发生IV度不良反应，术后死亡1例，总病死率为6%(2/33)。

5-FU、CDDP和紫杉醇(taxol, TAX)诱导 + 5-FU和TAX联合同期放疗：Ajani等<sup>[14]</sup>的一项单组临床研究纳入了41例局部进展期胃癌患者(T<sub>2-3</sub>N<sub>0/+</sub>或T<sub>1</sub>N<sub>1</sub>, M<sub>0</sub>)。治疗方案包括1~2个疗程的诱导化疗(5-FU + CDDP + TAX)，然后行5周的放化疗(45 Gy的放疗，同期5-FU + TAX增敏)。最终40例患者接受了手术，R0切除率为78%(32/41)，20%(8/40)达到pCR，15%(6/40)达到pPR。诱导化疗无患者死亡，同期放化疗导致1例患者死亡，发生手术并发症3例。

5-FU、CDDP和多西他赛(docetaxel, DOC)诱导 + 5-FU和DOC联合同期放疗：Rostom等<sup>[15]</sup>治疗了41例局部进展期胃癌或胃食管结合部腺癌的患者(T<sub>1</sub>N<sub>1/2</sub>或T<sub>2/3</sub>N<sub>0/1</sub>, M<sub>0</sub>)，先行2个疗程的诱导化疗(5-FU + CDDP + DOC)，序贯5周的同期化放疗(45 Gy的放疗，同期5-FU + DOC增敏)。最终85%(35/41)的患者接受了手术，R0切除率为71%(29/41)。29%(10/35)达到pCR，20%(7/35)达到pPR。同期放化疗IV度不良反应发生率为20%，放化疗未导致患者死亡。术后并发症发生率为43%(15/35)。3年生存率和无病生存率分别为47%和42%。回收淋巴结

中位数为19枚, 阳性淋巴结中位数为4枚。

### 2.1 I 期临床试验

CDDP和S-1联合同期放疗: Takahashi等<sup>[16]</sup>进行了一项I期临床试验(KOGC-01), 共10例进展期胃癌患者入组( $T_{2-4}$ ,  $N_{1-3}$ ,  $M_{0-1}$ , 注:  $M_1$ 为远处淋巴结转移)。S-1剂量根据患者的体表面积(BSA)进行计算:  $BSA < 1.25 \text{ m}^2$ , 80 mg/d;  $BSA$ 介于 $1.25 \sim 1.5 \text{ m}^2$ , 100 mg/d;  $BSA > 1.5 \text{ m}^2$ , 120 mg/d。试验分为level-1组(S-1 + CDDP 20 mg/m<sup>2</sup>)和level-0组(S-1 + CDDP 15 mg/m<sup>2</sup>), 联合40 Gy的放疗。最终level-1入组3例, level-0入组6例。共7例完成了术前治疗接受了R0切除, 其中1例达到pCR, 2例达到pPR。无III度以上的非血液学毒性反应, 无治疗相关死亡, 术前放化疗对于手术的影响也在可接受范围内, 且无严重术后并发症。

奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)和S-1联合同期放疗: Lee等<sup>[17]</sup>进行了一项基于SOX方案(S-1 + L-OHP)的I期临床研究, 共12例局部进展期胃癌患者( $T_2N_+$ 或 $T_{3/4}N_{0/+}$ )入组。试验分为level-1组(S-1 60 mg/m<sup>2</sup> + L-OHP)和level 1组(S-1 80 mg/m<sup>2</sup> + L-OHP), 联合41.4 Gy的放疗。最终有11例获得了R0切除, 1例达到pCR, 5例获得了明显的降期。level 1组有2例因剂量限制性毒性(DLTs)降至-1组, level-1组有1例发生III度厌食呕吐反应, 无术后并发症。该试验由于获得了良好的疗效而将继续II期试验。

### 2.2 II 期临床试验

5-FU和CDDP诱导 + 5-FU、TAX联合同期放疗: Ajani等<sup>[18]</sup>进行了名为RTOG9904的II期临床研究。共纳入了49例局部进展期胃癌患者( $T_1N_1$ ,  $T_{2-3}N_{0/1}$ ), 先行2个周期诱导化疗(5-FU + CDDP), 序贯放化疗(45 Gy的放疗, 同期5-FU + TAX增敏)。最终36例接受手术, R0切除率为55%(27/49), 31%(11/36)达到pCR, 中位OS为23.2个月。21%发生了IV度不良反应, 无治疗相关死亡。

5-FU和CF联合同期放疗的耐受性试验: Wydmanski等<sup>[19]</sup>的一项II期临床研究, 分为4组: ①5-FU 325 mg/m<sup>2</sup>, 第1~3、29~31天; ②5-

FU 325 mg/m<sup>2</sup> + CF 20 mg/m<sup>2</sup>, 第1~3、29~31天; ③5-FU 325 mg/m<sup>2</sup>第1~5、29~33天; ④5-FU 325 mg/m<sup>2</sup> + CF 20 mg/m<sup>2</sup>, 第1~5、29~33天。同期行45 Gy的放疗。共入组40例局部进展期胃癌患者, 38例完成全部治疗, 32例接受手术, R0切除率为75%(30/40), 22%(7/32)达到pCR, 25%(8/32)达到pPR。1年和2年生存率分别为75%和63%。无IV度不良反应, III度不良反应2例, 1例死亡。

伊立替康(irinotecan, CPT-11)和CDDP诱导 + CPT-11、CDDP联合同期放疗: Rivera等<sup>[20]</sup>进行了一项针对局部进展期胃癌或胃食管结合部腺癌的II期临床研究。先行2个周期诱导化疗(CPT-11 + CDDP), 序贯放化疗(45 Gy的放疗, 同期CPT-11 + CDDP增敏)。共23例入组, 21例完成全部治疗, R0切除率为65%(15/23), 10%(2/20)达到pCR, 中位OS为14.5个月, 2年生存率为35%。诱导化疗及同期放化疗不良反应均是中性粒细胞减少。1例患者于术后30 d内死亡。

L-OHP、DOC和卡培他滨(capecitabine, CAP)联合同期放疗: Spigel等<sup>[21]</sup>进行一项I期/II期针对食管癌及胃食管结合部腺癌的临床试验。共49例入组(I期试验10例, II期试验39例), 术前分期主要集中在I、IIA、IIB、III期, 有1例为IVA期(腹腔淋巴结转移)。行同期放化疗(放疗总剂量为45 Gy, 同期L-OHP + DOC + CAP增敏)。最终34例进行了手术, 71%(24/34)达到pCR, 18%(6/34)达到pPR。术前同期放化疗后3例死亡, 1例患者发生III度贫血和血小板减少, 最常见的非血液学不良反应为III~IV度的厌食反应(发生率为20%)。术后死亡3例。中位DFS和OS分别为16.3个月和24.1个月。

5-FU、L-OHP和CDDP联合同期放疗: Pera等<sup>[22]</sup>进行了一项针对局部进展期食管癌、胃食管结合部腺癌及胃癌的II期临床试验。共41例入组, 其中胃食管结合部腺癌和胃癌25例, 分期为 $T_{2-4}N_{0/+}M_0$ 。行术前放化疗(放疗总剂量为45 Gy, 同期5-FU + L-OHP + CDDP增敏)。

共37例完成术前治疗, 76%(31/41)接受了手术, 71%(29/41)获得了R0切除, 25例胃食管结合部腺癌和胃癌患者中, 12%(3/25)达到pCR。同期放化疗不良反应多为I~II度, 包括疲乏(27%), 中性粒细胞减少(14%)等, III度及以上不良反应发生率<8%。治疗相关死亡1例。术后病死率为10%(3/31)。中位PFS为23.2个月, 2年无进展生存率为47%; 中位OS为28.4个月, 2年生存率为58%。

### 2.3 III期临床试验

5-FU、CF和CDDP诱导 + CDDP、依托泊苷(VP-16)联合同期放疗: Stahl等<sup>[23]</sup>在一项III期临床随机对照试验中, 比较了术前化疗与术前同期放化疗的疗效。放化疗组先行12周诱导化疗(5-FU + CF + CDDP), 然后序贯3周同期放化疗(放疗总剂量为30 Gy, 分割为15次, 同期CDDP + VP-16增敏)。研究结果显示, 对于胃食管结合部腺癌(T<sub>3-4</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub>), 化疗组和放化疗组的pCR率分别为2%和16%( $P=0.03$ ), 3年生存率分别为28%和47%( $P=0.07$ ), 两组术后病死率分别为4%(2/52)和10%(5/49)( $P=0.26$ )。放化疗组III度和IV度血液学毒性发生率分别为12%和5%。遗憾的是, 该研究最终因入组缓慢而提前结束, 但为术前放化疗带来了循证医学依据。

TAX和卡铂(CBP)联合同期放疗: Van Hagen等<sup>[24]</sup>进行了一项针对食管或胃食管结合部肿瘤的III期临床试验, 将366例患者(分期为T<sub>1</sub>N<sub>1</sub>或T<sub>2-3</sub>N<sub>0-1</sub>, M<sub>0</sub>)分为放化疗组(178例)和手术组(188例)。行术前同期放化疗(放疗总剂量为41.4 Gy, 同期TAX + CBP增敏)。放化疗组和手术组的R0切除率分别为92%(148/161)和69%(111/161)( $P<0.001$ )。医院内病死率分别为4%(6/168)和4%(8/186)( $P=0.7$ )。术后30d内病死率分别为2%和3%( $P=0.85$ )。放化疗组29%(47/161)达到pCR, 其中包括23%(28/121)的腺癌患者达到pCR。回收淋巴结分别为15枚和18枚( $P=0.77$ )。放化疗不良反应发生率为7%(12/171), 1例发生IV度血液学不良反应, 为中性粒细胞减少伴发热。1例死亡。中位OS分别为49.4个月和24.0个月( $P=0.003$ )。

### 3 结语

综上所述, 对于胃癌的治疗, 经历了单纯手术、术后治疗到术前治疗的探索过程。虽然手术切除是治疗胃癌的最主要方法, 但单纯手术切除的疗效较差已被证实。对于术后及术前治疗的方式仍未能有统一的标准, 北美、欧洲、亚洲均有各自的研究结果和依据, 在上述分歧存在的情况下, 术前同期放化疗已成为中西方学者共同的探索焦点。现阶段所进行的关于术前同期放化疗的临床试验给出了令人振奋的结果, 在提高R0切除率、pCR率、生存率等方面都显示了较大优势, 并且具有较好的耐受性和可接受的并发症和病死率。然而, 针对术前同期放化疗的大型随机对照研究数量太少, 多数研究停留在II期, 为了进一步准确说明术前同期放化疗所能带来的获益, 还需进行长期及更大规模的临床试验。

### [参 考 文 献]

- [1] FOUKAKIS T, LUNDELL L, GUBANSKI M, et al. Advances in the treatment of patients with gastric adenocarcinoma [J]. *Acta Oncologica*, 2007,46(3):277-285.
- [2] JIANG Y, MONTERO A J, STAVELEY-O'CARROLL K F. Adjuvant and preoperative therapy for localized gastric cancer [J]. *Gastrointest Cancer Res*, 2007,1(4):139-145.
- [3] OTT K, LORDICK F, BLANK S, et al. Gastric cancer: surgery in 2011 [J]. *Langenbecks Archives Surg*, 2011,396(6):743-758.
- [4] LOWY A M, FEIG B W, JANJAN N, et al. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2001,8(6):519-524.
- [5] SHIMADA K, AJANI J A. Adjuvant therapy for gastric carcinoma patients in the past 15 years: a review of western and oriental trials [J]. *Cancer*, 1999,86(9):1657-1668.
- [6] JANUNGER K G, HAFSTROM L, GLIMELIUS B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis [J]. *Eur J Surg*, 2002,168(11):597-608.
- [7] CUNNINGHAM D, ALLUM W H, STENNING S P, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006,355(1):11-20.
- [8] 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.
- [ 9 ] MACDONALD J S, SMALLEY S R, 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.
- [ 10 ] ROHATGI P R, MANSFIELD P F, CRANE C H, et al. Surgical pathology stage by American Joint Commission on Cancer criteria predicts patient survival after preoperative chemoradiation for localized gastric carcinoma [ J ] . *Cancer*, 2006,107(7):1475-1482.
- [ 11 ] MICHEL P. Gastric cancer. Treatment in 2008 [ J ] . *Cancer Radiother*, 2008,12(6-7):649-652.
- [ 12 ] BALANDRAUD P, MOUTARDIER V, GIOVANNINI M, et al. Locally advanced adenocarcinomas of the gastric cardia: results of pre-operative chemoradiotherapy [ J ] . *Gastroenterol Clin Biol*, 2004,28(8-9):651-657.
- [ 13 ] AJANI J A, MANSFIELD P F, 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 J A, MANSFIELD P F, CRANE C H, 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 ] ROSTOM Y, ZAGHLOUL H, KHEDR G, et al. Docetaxel-based preoperative chemoradiation in localized gastric cancer impact of pathological complete response on patient outcome [ J ] . *J Gastrointest Canc*, 2012.
- [ 16 ] TAKAHASHI T, SAIKAWA Y, TAKAISHI H, et al. Phase I study of neoadjuvant chemoradiotherapy consisting of S-1 and cisplatin for patients with resectable advanced gastric cancer (KOGC-01) [ J ] . *Anticancer Res*, 2011,31(9):3079-3083.
- [ 17 ] LEE D J, SOHN T S, LIM D H, et al. Phase I study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 and oxaliplatin in patients with locally advanced gastric cancer [ J ] . *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012,69(5):1333-1338.
- [ 18 ] AJANI J A, WINTER K, OKAWARA G S, 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.
- [ 19 ] WYDMANSKI 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.
- [ 20 ] RIVERA F, GALAN M, TABERNERO J, et al. 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.
- [ 21 ] SPIGEL D R, GRECO F A, MELUCH A A, 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.
- [ 22 ] PERA M, GALLEGO R, MONTAGUT C, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy with oxaliplatin, cisplatin, and 5-FU in locally advanced esophageal and gastric cancer [ J ] . *Ann Oncol*, 2012,23(3):664-670.
- [ 23 ] STAHL M, WALZ M K, 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.
- [ 24 ] VAN HAGEN P, HULSHOF M C, VAN LANSCHOT J J, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer [ J ] . *N Engl J Med*, 2012,366(22):2074-2084.

(收稿日期: 2013-01-17 修回日期: 2013-06-20)