

可切除直肠癌术前放化疗研究进展

陈远航, 李志平

Advance in Preoperative Radiochemotherapy for Resectable Rectal Cancer

CHEN Yuan-Hang, LI Zhi-Ping

[ABSTRACT] The aim of preoperative radiotherapy for rectal cancer is to improve the local control rate, increase the possibility for sphincter preservation, and improve the survival and the quality of life. Randomized clinical trials have shown that combining radical surgery with preoperative radiochemotherapy is more effective in improving the local control rate as compared with radical surgery or preoperative radiotherapy alone. With introduction of more effective novel chemotherapeutic agents and schemes of their combination, multimodal treatment with preoperative radiochemotherapy will be applied individually to treat selected patients, which is expected to further enhance the therapeutic effect of rectal cancer. This article reviewed the current status and development of preoperative radiochemotherapy for rectal cancer.

KEYWORDS: Rectal neoplasm; Preoperative; Radiotherapy; Chemotherapy; Combined therapy

【摘要】术前放疗在直肠癌综合治疗中的目标是提高局部控制率,增加保肛的几率,提高生存率及生活质量。随机临床研究已证实术前放疗联合化疗的综合治疗,较单纯手术或术前联合单纯放疗可显著提高肿瘤的局部控制率。更多有效的药物及新配伍方案的引入,对直肠癌患者采取个体化的术前放化疗,将使直肠癌的治疗效果得到进一步提高。本文综述了直肠癌术前放化疗的现状和进展。

关键词: 直肠肿瘤; 手术前; 放射治疗; 化学疗法; 综合治疗

中图分类号: R730.55; R735.3 文献标识码: A

文章编号: 1000-467X(2008)12-1341-04

四川大学华西医院
腹部肿瘤科,
成都 四川 610041

Department of Abdominal Oncology,
West China Medical School,
Sichuan University,
Chengdu, Sichuan, 610041,
P. R. China

通讯作者: 李志平

Correspondence to: LI Zhi-Ping

Tel: 86-28-81812784

E-mail: lizhiping620321@yahoo.
com.cn

收稿日期: 2007-12-10

修回日期: 2008-02-15

外科手术目前仍然是直肠癌最有效的治疗手段,但传统外科手术的5年生存率徘徊在50%^[1],盆腔局部复发率较高,T3N0M0的病例术后复发率15%~35%,T3~4N1~2M0可达45%~65%^[2]。术后放化疗可减少局部复发,提高生存率,但术后毒副反应、并发症的发生率高,而术前放疗能明显改善局部控制率,可使局部复发相对危险降低50%~70%^[1,3],增加保肛的几率,改善患者生活质量,联合化疗还有望提高生存率。

1 术前放疗的理论

术前放疗潜在优点:(1)放疗使癌细胞退变、凋亡,可实现肿瘤缩小、降期,部分肿瘤可达病理完全缓解,提高根治性切除率,提高低位直肠癌的保肛率;(2)杀伤、杀灭肿瘤周围的卫星病灶和亚临床病灶,减少术中肿瘤种植机会,从而降低术后局部复发率;(3)术前

放疗通过降低肿瘤细胞的活性和闭塞癌周组织脉管而降低淋巴结转移率;(4)术前肿瘤区的血供丰富,细胞氧合好,增加肿瘤放疗敏感性;(5)受照射直肠可在术中切除,术后发生放射性直肠炎明显减少;(6)放疗后骶筋膜纤维化增厚,保护骶前血管,减少术中骶前静脉出血等手术风险;(7)手术前小肠未降入盆腔,放射性小肠损伤的发生率明显减少,急性和晚期毒性反应较轻,患者容易接受全量放疗^[2,4]。

两个荟萃分析显示了直肠癌术前放疗的益处。第一个研究是Colorectal Cancer Collaborative Group进行的荟萃分析,与单纯手术相比,术前放疗组死于直肠癌的几率明显减少,手术切除时淋巴结阳性率明显降低,5年总复发率和局部复发率明显降低,5年总生存率及10年总生存率稍有所提高^[5]。第二个研究是Camma等进行的荟萃分析,术

前放疗加手术与单纯手术相比,明显降低了5年总死亡率、与癌症有关的死亡率和局部复发率,但没有降低远处转移率^[1]。

有学者认为术前放疗可能存在一些不良反应:(1)形成手术区域的充血水肿或纤维化增加了手术的风险;(2)延长了手术后创面的愈合时间;(3)推迟了手术切除的时间,需要进行同步化疗,否则易增加肿瘤的远处转移;(4)增加保肛手术后排便失禁和肠功能紊乱的发生;(5)增加术后心血管和血栓栓塞等并发症的发生^[6-8]。术前放疗还存在延误放疗不敏感患者病情的风险。

2 术前放疗的模式

可切除直肠癌最常用的术前放疗模式是短程强化放疗或常规放疗^[4,9-12]。

2.1 术前短程强化放疗

术前短期放疗(5×5 Gy),一周内手术。术前短期放疗的理论基础是短期放疗避免了肿瘤细胞的快速增殖,放疗后存活的克隆源性细胞的再分布在放疗第一周后,若放疗时间>4周,必须每日增加0.6 Gy的放射剂量才能抵消肿瘤细胞的增殖效果。采用高分次剂量,短疗程的分割模式更有利于提高肿瘤局部的生物有效剂量(biologically effective dose, BED),减少或避免放疗中加速再增值的影响。利用LQ公式的换算方法 $BED=nd(1+d/\alpha/\beta)$ (n 为放疗次数, d 为分次剂量, α/β 值在早期反应组织取10)计算得出5×5 Gy的术前放疗的生物有效剂量为37.5 Gy。与常规放疗相比,不会明显增加局部水肿,可以在一周内手术,患者依从性好。

在瑞典进行的随机研究共入组可切除直肠癌1168例,随机分两组,一组单纯手术,另一组术前放疗(5×5 Gy),放疗后一周内手术,随访5年结果表明术前放疗不仅可使局部复发率从27%降至11%($P<0.001$),而且5年生存率由48%提高到58%($P=0.004$);随访13年的结果仍显示术前放疗降低了局部复发率(由29%减少至6%, $P<0.001$),提高了生存率(由30%提高到38%, $P=0.008$)^[9,13]。但荷兰CKVO 94-04研究未显示出生存获益^[10,14]。该研究入组1861例可切除直肠癌随机分两组,一组单纯行直肠系膜全切除(total mesorectal excision, TME),另一组术前

放疗(5×5 Gy)+TME,术前放疗组与单纯TME组相比,2年局部复发率2.4% vs. 8.2%($P<0.001$),2年生存率82.0% vs. 81.8%($P=0.84$);5年局部复发率5.6% vs. 10.9%($P<0.001$),5年生存率64.2% vs. 63.5%($P=0.902$),尽管没有提高生存率,但术前放疗依然能降低采用了目前最佳外科技术TME的局部复发率。

短疗程强化术前放疗与单纯手术相比,提高了局部控制率,但是对保留肛门和生存期影响目前意见不统一^[9,10]。强化放疗不足之处:(1)放疗与手术间隔时间短,肿瘤退缩不明显,不容易达到保肛的目的。Marijnen等^[15]对短程高剂量术前放疗进行分析得出的结论是产生肿瘤退缩降期效应,放疗与手术的间隔时间至少需10 d。(2)单次剂量大,结果产生较多急性和晚期毒性,如放射性腰骶神经丛损伤,导致行走困难,持续性疼痛。(3)治疗时间短,不能同步化疗。

2.2 术前常规放化疗

氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)可对放疗起到增敏作用,放疗也可上调肿瘤细胞内胸苷磷酸化酶的活性^[16],从而增强5-FU的作用。研究表明术前常规放疗(45~50.4 Gy, 1.8~2.0 Gy/次)加5-FU化疗,降期率可达86%~90%,而术前单纯放疗为64%,病理完全缓解率在放化疗组为20%~27%,单纯放疗组为6%~14%^[17,18],这些研究显示5-FU同步化疗具有协同作用。

大量研究证实术后放疗联合以5-FU为基础的化疗可提高局部进展期直肠癌患者的肿瘤局部控制率和总生存率,因此曾在1990年美国国立卫生研究院推荐术后放化疗作为II~III期直肠癌的标准治疗^[19]。随着术前放化疗被越来越多地应用于直肠癌治疗中,并取得了显著疗效,人们就开始争论究竟是术前还是术后放化疗。德国的CAO/ARO/AIO 94研究随机共入组799例直肠癌患者,分术前放化疗和术后放化疗两组,在术前预计需接受腹会阴切除术的患者中,最终可行保肛的在术前放化疗组和术后放化疗组分别为39%和19%($P=0.001$),5年局部复发率分别是6%和13%($P=0.006$),急性毒性反应在两组分别是27%和40%($P=0.001$),晚期毒性反应分别为14%和24%($P=0.01$),

总生存率分别为76%和74%($P=0.80$)^[4]。术前放化疗较术后放化疗,虽未显示出生存率的差异,却降低了局部复发,提高了肛门括约肌保留的机会,减少了治疗的毒性反应。由于该研究的质控高,手术均为直肠系膜全切除,放疗的剂量为50.4 Gy,同期应用的联合化疗为5-FU持续滴注。基于上述研究结果目前术前放化疗已日趋成为局部进展期直肠癌的标准治疗。

EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) 22921研究,选择T3~T4可切除直肠癌1011例随机分组,术前放疗组(45 Gy/25次)共505例,术前放化疗组[放疗第1周和第5周加入5-FU 350 mg·(m²·d)⁻¹, d1~5;亚叶酸钙(leucovorin, LV)20 mg·(m²·d)⁻¹, d1~5,术前共化疗2个周期]共506例^[11,20]。结果表明术前放疗联合5-FU/LV化疗明显缩小肿瘤大小、降低pTN分期,明显降低淋巴管、血管浸润的发生率,减少局部复发,但增加了急性毒性反应,保肛率比较没有统计学差异,5年OS、DFS尚无统计学差异,但曲线已出现分离,对生存的影响还需要更长期的随访。FFCD(Fédération Francophone de Cancérologie Digestive)9203研究同样研究术前放疗联合5-FU/LV化疗,选择直肠指检可触及的T3/T4NXM0可切除直肠癌762例,与术前放疗组相比,术前放化疗组III~IV级毒性增加(14.9% vs. 2.9%, $P<0.0001$),保肛率两组没有统计学差异(54.4% vs. 52.4%, $P=0.837$),病理完全缓解率提高(11.4% vs. 3.6%, $P<0.05$),5年局部复发率降低(8.1% vs. 16.5%, $P=0.004$),5年总生存率两组没有统计学差异(67.9% vs. 67.4%, $P=0.684$),5年无进展生存期也没有统计学差异(55.5% vs. 59.4%, hazard ratio=0.96; 95%CI, 0.77~1.2)^[12]。

以5-FU为基础的放化疗没有显示出生存优势,迫使寻找新药联合放疗。将新药如卡培他滨、培美曲塞、奥沙利铂和伊立替康等与术前放疗联合可使病理完全缓解率由9%~29%进一步提高到19%~37%^[21]。目前仍没有解决的问题是:口服卡培他滨是否能代替静脉用5-FU以及是否将新的化疗药物或分子靶向药物加入术前放疗能提高生存

率,正在进行的几个关于术前放化疗临床随机试验 NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) R-04、Accord-12 和 RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)0247 可能会找到部分答案。今后将进一步探讨优化放化疗的联合方案,如:化疗药物的选用,给药途径、时间,与生物靶向药物如表皮生长因子受体阻止剂(cetuximab)、抗血管生成剂(bevacizumab)、环氧合酶-2 抑制剂等的合用。

3 术前短程强化放疗与术前常规放化疗的比较

术前短程强化放疗或常规放化疗是可切除直肠癌最常用的术前放疗模式,选择哪种放疗模式常会引起争议。在波兰进行的一项多中心随机试验对比术前短程强化放疗和术前常规放化疗,入组 316 例,随机分两组,一组术前短程强化放疗(5×5 Gy),另一组术前常规放化疗[50.4 Gy/28 次,放疗第 1 周和第 5 周加入 5-FU 325 mg·(m²·d)⁻¹,d1~5;LV 20 mg·(m²·d)⁻¹,d1~5],两组在生存率、局部复发率、保肛率、远处转移率和晚期毒性方面没有统计学差异,由于术前短程强化放疗早期毒性较低(3.2% vs. 18.2%),较好的依从性(97.9% vs. 69.2%)和较低的费用,在波兰已作为可切除直肠癌主要的选择方式。正在斯德哥尔摩进行的一项 III 期临床随机试验,随机分为 3 组:一组为术前强化放疗(5×5 Gy),一周后手术;一组为术前强化放疗(5×5 Gy),≥4 周后手术;一组为术前常规分割(50 Gy,1.8~2.0 Gy/次)放疗。正在澳大利亚进行的研究设计与波兰试验类似。期待这两个试验将提供关于比较术前强化短程放疗与常规分割放疗或放化疗的更多数据。

4 术前放疗的筛选及生物学预测因子

不是所有可切除直肠癌均应接受术前放疗,术前放疗仅适合一部分能明显获益的患者,因此治疗前选择患者是关键。目前在欧洲较多的肿瘤中心对 T3N1~2M0 或 T4N0~2M0 的患者趋向行术前放疗或放化疗^[4,11,12,21]。研究发现直肠癌环状切缘(circumferential resection margin,CRM)阳性增加了局部复发、远地转移的风险,降低了生存

期^[24],目前可利用高分辨率 MRI 筛选术前预测有潜在肿瘤切缘浸润或存在环状切缘阳性的高风险患者,对其先行术前放化疗。在治疗前预测直肠癌对放疗的反应越来越重要,目前有大量研究直肠癌术前放疗或放化疗反应的生物学预测因子。一些回顾性研究^[25,26]表明治疗前癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)水平提供了关于直肠癌对术前放化疗反应的信息,CEA>5 ng/ml 与术前放化疗反应差有关。Ki-67 是一种 DNA 结合蛋白,是细胞增殖的标记物,检测直肠癌中 Ki-67 的表达有助于判断癌细胞的增殖活性,增殖活性越高的癌组织对放疗的反应越明显,增殖不活跃者放疗效果差,Ki-67 的表达高低可以作为直肠癌术前放疗的筛选指标。凋亡蛋白酶激活因子 1(apoptosis protease-activating factor 1,APAF-1)可能是一个有用的预测直肠癌术前放疗反应的标记物,直肠癌组织中 APAF-1 表达与术前放疗反应好有关,APAF-1 的缺失或突变与肿瘤放疗抵抗有关^[27]。凋亡抑制因子 survivin 介导直肠癌的放疗抵抗,放疗前检测癌组织中 survivin 表达水平可预测术前放疗反应^[28]。一些研究表明直肠癌组织中表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)的表达能降低术前放疗或放化疗的病理反应^[29-31]。Smith 等^[32]研究发现环氧合酶-2 的过度表达与直肠癌术前放化疗反应差有关。Unsal Kilic 等^[33]研究结果表明基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9,MMP-9)在直肠癌中表达与术前放疗反应差有关。Zlobec 等^[34]研究认为放疗前直肠癌组织中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)水平可能是直肠癌术前放疗反应有用的预测标记,VEGF 的表达与术前放疗反应差有关。Komuro 等^[35]检测直肠癌活检标本中 Ku、p53、p21、p16 的表达,发现各指标均与放疗敏感性相关,而 Ku 和 p16 的相关性更显著,是预测直肠癌放疗反应的有效指标。Watanabe 等^[36]利用基因表达谱建立了一个新的预测直肠癌术前放疗反应的模式,在术前放疗开始前用基因芯片检测直肠癌细胞的基因表达谱,研究发现 33 个基因在放疗反应者与放疗无反应者之间表达显著不同,这种预测准确性高达 82.4%。

在将来的临床研究设计时可以根据已知预测因子进行术前放疗或放化疗分组研究。

不久的将来,直肠癌最佳术前治疗要求既有最恰当的肿瘤分期,也有最佳的药物应用于术前放疗中。进一步的研究目标是将影像和肿瘤分子生物学特征加入 TNM 分期来选择最佳的治疗。

【参 考 文 献】

- [1] Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis [J]. JAMA, 2000,284(8):1008-1015.
- [2] 殷蔚伯. 肿瘤放射治疗学 [M]. 第 3 版. 北京:中国协和医科大学出版社, 2002:764-775.
- [3] Glimelius B, Gronberg H, Jarhult J, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer [J]. Acta Oncol, 2003,42(5-6):476-492.
- [4] 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.
- [5] Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials [J]. Lancet, 2001,358(9290):1291-1304.
- [6] Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, et al. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the swedish rectal cancer trial [J]. J Clin Oncol, 2005,23(34):8697-8705.
- [7] Pollack J, Holm T, Cedermark B, et al. Late adverse effects of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer [J]. Br J Surg, 2006,93(12):1519-1525.
- [8] Marijnen C A, Kapiteijn E, van de Velde C J, et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial [J]. J Clin Oncol, 2002,20(3):817-825.
- [9] Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer [J]. N Engl J Med, 1997,336(14):980-987.

- [10] Kapiteijn E, Marijnen C A, Nagtegaal I D, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2001,345(9):638-646.
- [11] Bosset J F, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results-EORTC 22921 [J]. *J Clin Oncol*, 2005,23(24):5620-5627.
- [12] Gérard J P, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFC0 9203 [J]. *J Clin Oncol*, 2006,24(28):4620-4625.
- [13] Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate [J]. *J Clin Oncol*, 2005,23(24):5644-5650.
- [14] Peeters K C, Marijnen C A, Nagtegaal I D, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2007,246(5):693-701.
- [15] Marijnen C A, Nagtegaal I D, Klein Kranenbarg E, et al. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients [J]. *J Clin Oncol*, 2001,19(7):1976-1984.
- [16] Sawada N, Ishikawa T, Sekiguchi F, et al. X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts [J]. *Clin Cancer Res*, 1999,5(10):2948-2953.
- [17] Coco C, Valentini V, Verbo A. Adjuvant radiotherapy in rectal cancer and total mesorectal excision [J]. *Ann Ital Chir*, 2001,72(5):527-532.
- [18] Rinkus K M, Russell G B, Levine EA. Prognostic significance of nodal disease following preoperative radiation for rectal adenocarcinoma [J]. *Am Surg*, 2002,68(5):482-487.
- [19] NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer [J]. *JAMA*, 1990,264(11):1444-1450.
- [20] Bosset J F, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006,355(11):1114-1123.
- [21] De Paoli A, Innocente R, Buonadonna A, et al. Neoadjuvant therapy of rectal cancer: new treatment perspectives [J]. *Tumori*, 2004,90(4):373-378.
- [22] Bujko K, Nowacki M P, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomized trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2004,72(1):15-24.
- [23] Bujko K, Nowacki M P, Nasierowska-Guttmejer 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.
- [24] Luna-Pérez P, Bustos-Cholico E, Alvarado I, et al. Prognostic significance of circumferential margin involvement in rectal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy and low anterior resection [J]. *J Surg Oncol*, 2005,90(1):20-25.
- [25] Park Y A, Sohn S K, Seong J, et al. Serum CEA as a predictor for the response to preoperative chemoradiation in rectal cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2006,93(2):145-150.
- [26] Das P, Skibber J M, Rodriguez-Bigas M A, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer [J]. *Cancer*, 2007,109(9):1750-1755.
- [27] Zlobec I, Vuong T, Compton C C. The predictive value of apoptosis protease-activating factor 1 in rectal tumors treated with preoperative, high-dose-rate brachytherapy [J]. *Cancer*, 2006,106(2):284-286.
- [28] Rödel F, Hoffmann J, Distel L, et al. Survivin as a radioresistance factor, and prognostic and therapeutic target for radiotherapy in rectal cancer [J]. *Cancer Res*, 2005,65(11):4881-4887.
- [29] Giralt J, Eraso A, Armengol M, et al. Epidermal growth factor receptor is a predictor of tumor response in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002,54(5):1460-1465.
- [30] Giralt J, de las Heras M, Cerezo L, et al. The expression of epidermal growth factor receptor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy: a multicenter, retrospective analysis [J]. *Radiother Oncol*, 2005,74(2):101-108.
- [31] Kim J S, Kim J M, Li S, et al. Epidermal growth factor receptor as a predictor of tumor downstaging in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006,66(1):195-200.
- [32] Smith F M, Reynolds J V, Kay E W, et al. COX-2 overexpression in pretreatment biopsies predicts response of rectal cancers to neoadjuvant radiochemotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006,64(2):466-472.
- [33] Unsal Kilic D, Uner A, Akyurek N, et al. Matrix metalloproteinase-9 expression correlated with tumor response in patients with locally advanced rectal cancer undergoing preoperative chemoradiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007,67(1):196-203.
- [34] Zlobec I, Steele R, Compton C C. VEGF as a predictive marker of rectal tumor response to preoperative radiotherapy [J]. *Cancer*, 2005,104(11):2517-2521.
- [35] Komuro Y, Watanabe T, Tsurita G, et al. Evaluating the combination of molecular prognostic factors in tumor radiosensitivity in rectal cancer [J]. *Hepatogastroenterology*, 2005,52(63):666-671.
- [36] Watanabe T, Komuro Y, Kiyomatsu T, et al. Prediction of sensitivity of rectal cancer cells in response to preoperative radiotherapy by DNA microarray analysis of gene expression profiles [J]. *Cancer Res*, 2006,66(7):3370-3374.