

## 新辅助放化疗与新辅助化疗对进展期胃癌的疗效及安全性比较\*

李欣慧, 喻雄杰<sup>△</sup>, 张 军, 俞远东, 狄全书

(十堰市人民医院/湖北医药学院附属人民医院肿瘤中心 III 病区 442000)

**[摘要]** **目的** 观察新辅助放化疗与新辅助化疗对进展期胃癌的疗效及安全性。**方法** 该院肿瘤科及胃肠外科 2014 年 5 月至 2017 年 6 月收治的有完整资料的 48 例 III A~III C 期局部进展期胃癌患者, 其中行新辅助放化疗(观察组)21 例, 术前行调强放疗(IMRT)联合 XELOX 方案同期化疗 2 个周期, 放疗后 6~8 周行 D2 根治术; 新辅助化疗(对照组)27 例, 术前行 XELOX 方案化疗 4 个周期, 化疗后 4~6 周行 D2 根治术; 两组均根据术后中国临床肿瘤学会(CSCO)指南行辅助化疗。比较两组的客观缓解率(ORR)、病理完全缓解率(pCR)、R0 切除率、中位无进展生存期(PFS)、中位总生存期(OS)及不良反应。**结果** (1)观察组和对照组 ORR 分别为 80.95% 和 74.07%, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); (2)观察组 pCR 及 R0 切除率均高于对照组(33.33% vs. 7.41%, 66.67% vs. 37.04%), 差异均有统计学意义( $P=0.024, P=0.042$ ); (3)观察组的中位 PFS 及中位 OS 均优于对照组(41.00 个月 vs. 27.00 个月, 44.00 个月 vs. 38.00 个月), 差异均有统计学意义( $P=0.032, P=0.040$ ); (4)观察组的白细胞减少发生率和手足综合征发生率均低于对照组(23.81% vs. 51.85%, 14.29% vs. 40.74%), 差异有统计学意义( $P=0.049, P=0.045$ ); 两组在血小板减少、恶心呕吐及腹泻发生率方面差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 新辅助放化疗治疗进展期胃癌安全有效, 值得临床推广。

**[关键词]** 新辅助放化疗; 新辅助化疗; 胃肿瘤; 进展期; 安全性**[中图分类号]** R735.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)01-0067-05

## Comparison of efficacy and safety of neoadjuvant chemoradiotherapy and neoadjuvant chemotherapy in treatment of advanced gastric cancer\*

LI Xinhui, YU Xiongjie<sup>△</sup>, ZHANG Jun, YU Yuandong, DI Quanshu

(Ward III, Cancer center, Shiyan People's Hospital/People's Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the efficacy and safety of neoadjuvant chemoradiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer. **Methods** Forty-eight cases of stage III A—III C locally advanced gastric cancer with complete data in our hospital from May 2014 to June 2017 were collected. Among them, 21 cases received neoadjuvant chemoradiotherapy (the observation group) of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) combined with XELOX regimen for 2 cycles, then D2 radical surgery was performed 6—8 weeks after radiotherapy. 27 cases received neoadjuvant chemotherapy (the control group) of XELOX regimen for 4 cycles, then D2 radical surgery was performed 4—6 weeks after chemotherapy. Both groups received adjuvant chemotherapy for 4 cycles according to CSCO guidelines. The objective response rate (ORR), pathological complete remission (pCR) rate, R0 resection rate, median progression-free survival (PFS), median overall survival (OS) and adverse reactions in the two groups were compared. **Results** (1) The ORR (80.95% vs. 74.07%) of the two groups were no significant difference ( $P>0.05$ ). (2) The pCR rate and R0 resection rate in the observation group were higher than those of the control group (33.33% vs. 7.41%, 66.67% vs. 37.04%), the difference was statistically significant ( $P=0.024, P=0.042$ ). (3) The median PFS and median OS in the observation group were better than those of the control group (41.00 months vs. 27.00 months,

\* 基金项目: 湖北省教育厅科学研究计划指导性项目(B2015471)。 作者简介: 李欣慧(1986—), 主治医师, 硕士, 主要从事消化系统肿瘤方面的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: yuxiongjie52@163.com。

44.00 months vs. 38.00 months), the differences were statistically significant ( $P = 0.032, P = 0.040$ ). (4) The incidence of leukopenia and hand-foot syndrome in the observation group were lower than that in the control group (23.81% vs. 51.85%, 14.29% vs. 40.74%), the difference between the two groups was statistically significant ( $P = 0.049, P = 0.045$ ). There were no significant difference in incidence of thrombocytopenia, nausea, vomiting and diarrhea between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Neoadjuvant chemoradiotherapy is safe and effective, which is worthy of clinical promotion.

**[Key words]** neoadjuvant chemoradiotherapy; neoadjuvant chemotherapy; stomach neoplasm; advanced gastric; safety

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率居各种恶性肿瘤的第二位,仅次于肺癌,5 年生存率仅 5%~15%<sup>[1]</sup>。早期胃癌缺乏特异征象,很大一部分患者就诊时已为进展期胃癌,虽可勉强行根治性手术切除,但因其微小转移灶的存在,术后易出现复发或转移,总体预后较差。单纯通过扩大淋巴结清扫范围、联合脏器切除等手术方式已经无法给患者带来更多益处<sup>[2]</sup>。国外 AJANI 等<sup>[3]</sup>最早开展的 RTOG9904 试验证实,新辅助放化疗可提高局部晚期胃癌患者的 R0 切除率及病理完全缓解率(pathological complete remission, pCR)。CUNNINGHAM 等<sup>[4]</sup>在 2005 年 ASCO 大会上报告的 MAGIC 研究证实新辅助化疗在局部晚期胃癌中具有重要的作用。国内关于局部进展期胃癌新辅助化疗的研究报道较多,新辅助放化疗的研究报道较少,关于两种方案疗效的对比报道则更少<sup>[5]</sup>。本研究回顾分析本院术前新辅助放化疗与新辅助化疗对进展期胃癌的治疗效果,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集本院肿瘤科及胃肠外科 2014 年 5 月至 2017 年 6 月收治的局部进展期(ⅢA~ⅢC 期)胃癌患者 48 例,男 34 例,女 14 例,年龄 29~68 岁,平均(55.8±6.2)岁;其中新辅助放化疗组(观察组)21 例,新辅助化疗组(对照组)27 例。纳入标准:(1)均行胃镜病理活检确诊为胃癌,未并发其他恶性疾病;(2)均进行 CT 或 PET-CT 联合超声胃镜检查,依据美国癌症联合委员会(AJCC)第七版 TNM 分期标准,证实为ⅢA~ⅢC 期局部进展期胃癌;(3)所有患者血常规、肝功能、肾功能、心电图、凝血功能正常,无传染性疾病,无严重心、肺、肝、肾等疾病,Karnofsky 评分大于或等于 80 分,无放化疗及手术禁忌证。两组患者的一般资料(年龄、性别、分期、病变部位、病理类型、组织学分级)比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。

### 1.2 观察组放疗方案

患者采用仰卧位,定位及放疗前胃排空,口服牛

奶 250 mL,以 3 mm 层厚行增强 CT 扫描,扫描上界在膈肌上 3 cm,下界在第 5 腰椎水平。采用 Varian 21EX 直线加速器,6 MV X 线,束流调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)进行放射治疗。据治疗前胃镜检查结果及 CT 影像勾画肿瘤原发病灶(GTV)及淋巴结转移灶(GTVnd),亚临床区(CTV)包括肿瘤病灶外 1~1.5 cm 及淋巴引流区,计划肿瘤靶区(PGTV)、计划转移淋巴结区(PGTVnd)、计划亚临床靶区(PCTV)分别为 GTV、GTVnd、CTV 外扩 5 mm,并勾画脊髓、双肾、肝脏、胰腺、十二指肠、结肠、小肠等危及器官。通过影像学系统验证,危及器官剂量在 RTOG 标准安全范围,保证 95% PGTV、PGTVnd、PCTV 剂量为 46.8~50.4 Gy,单次剂量 1.8 Gy,周一至周五每天 1 次,共放疗 5~6 周。

表 1 两组患者的一般资料(n)

项目	观察组(n=21)	对照组(n=27)	$\chi^2$	P
年龄(岁)			0.035	0.853
≤60	8	11		
>60	13	16		
性别			0.006	0.936
男	15	19		
女	6	8		
临床分期			0.001	0.978
ⅢA	7	9		
ⅢB	11	14		
ⅢC	3	4		
病变部位			0.57	0.45
胃窦	12	17		
贲门胃底	8	7		
胃体	1	3		
病理类型			0.149	0.699
腺癌	18	22		
印戒细胞癌	3	5		
组织学分级			0.546	0.46
高分化(G <sub>1</sub> )	13	15		
中分化(G <sub>2</sub> )	6	9		
低分化(G <sub>3</sub> )	2	3		

### 1.3 观察组化疗方案

观察组放疗期间行 XELOX 方案[奥沙利铂 100 mg/m<sup>2</sup>第 1 天+卡培他滨每次 825 mg/m<sup>2</sup>(第 1~14 天,每天 2 次)每 3 周为 1 个周期]化疗 2 个周期,放疗后 6~8 周行 D2 根治术,术后根据中国临床肿瘤学会(CSCO)指南是否存在高危因素(T3 以上、N<sup>+</sup>、低分化、印戒细胞癌、脉管瘤栓及年龄小于 50 岁)行 4 个周期的辅助化疗。

### 1.4 对照组化疗方案

术前行 XELOX 方案[奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>第 1 天+卡培他滨每次 1 g/m<sup>2</sup>(第 1~14 天,每天 2 次)每 3 周为 1 个周期]化疗 4 个周期,化疗后 4~6 周行 D2 根治术,术后根据 CSCO 指南是否存在高危因素行 4 个周期的辅助化疗。

### 1.5 手术方法

根据治疗前胃镜检查结果及影像学表现、术中探查情况,对位于胃上部的肿瘤行近端胃大部分切除,胃中部的肿瘤行全胃切除,胃下部的肿瘤行远端胃大部分切除;采用食管、胃空肠 Roux-en-Y 吻合术或 Billroth II 式胃空肠吻合术,手术时常规行 D2 淋巴结清扫。

### 1.6 观察指标

采用电话和门诊、住院复查的方式进行随访,截止时间为 2019 年 7 月。随访时间为 25~60 个月,平均(43.6±5.3)个月。比较两组的客观缓解率(objective response rate, ORR)、pCR、R0 切除率、中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)、中位总生存期(overall survival, OS)及不良反应发生率。不良反应按照世界卫生组织(WHO)2009 年抗肿瘤药物不良反应评分标准(NCI-CTC4.0)进行评价。采用 RECIST 评价临床疗效。

### 1.7 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计数资料以百分率表示,采用  $\chi^2$  检验,检验水准为  $\alpha=0.05$ ;中位 PFS、中位 OS 生存分析采用 Kaplan-Meier 法并行 Log-rank 检验。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 两组 ORR 比较

观察组完全缓解率(CR)为 42.86%,对照组 CR 为 14.81%,差异具有统计学意义( $\chi^2=4.704, P=0.030$ );但两组的 ORR 分别为 80.95%和 74.07%,差异无统计学意义( $\chi^2=0.316, P=0.574$ ),见表 2。

### 2.2 两组 pCR 及 R0 切除率比较

观察组 pCR 为 33.33%,明显高于对照组(7.41%),两组间差异具有统计学意义( $\chi^2=5.103,$

$P=0.024$ );观察组 R0 切除率为 66.67%,也明显高于对照组(37.04%),两组间差异也具有统计学意义( $\chi^2=4.148, P=0.042$ ),见表 3。

表 2 两组患者的 ORR 比较[n(%)]

项目	观察组(n=21)	对照组(n=27)	$\chi^2$	P
CR	9(42.86)	4(14.81)	4.704	0.030
PR	8(38.10)	16(59.26)	2.116	0.146
ORR	17(80.95)	20(74.07)	0.316	0.574

PR:部分缓解率。

表 3 两组患者 pCR 及 R0 切除率比较[n(%)]

项目	观察组(n=21)	对照组(n=27)	$\chi^2$	P
pCR	7(33.33)	2(7.41)	5.103	0.024
Ⅲ A	4(19.05)	1(3.70)		
Ⅲ B	2(9.52)	1(3.70)		
Ⅲ C	1(4.76)	0		
R0 切除率	14(66.67)	10(37.04)	4.148	0.042
Ⅲ A	5(23.81)	4(14.81)		
Ⅲ B	7(33.33)	5(18.52)		
Ⅲ C	2(9.52)	1(3.70)		

### 2.3 两组中位 PFS 及中位 OS 比较

观察组中位 PFS 为 41.00 个月(95%CI: 35.28~53.06 个月),长于对照组的 27.00 个月(95%CI: 22.51~36.58 个月),差异具有统计学意义( $\chi^2=4.602, P=0.032$ ),见图 1;观察组的中位 OS 为 44.00 个月(95%CI: 40.85~56.42 个月),长于对照组的 38.00 个月(95%CI: 26.58~41.77 个月),差异也具有统计学意义( $\chi^2=4.205, P=0.040$ ),见图 2。

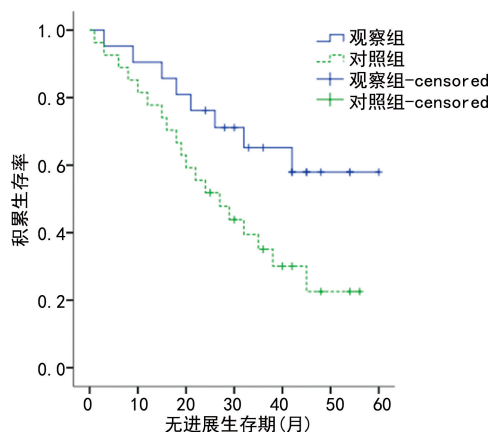


图 1 观察组与对照组的无进展生存曲线

### 2.4 两组的不良反应比较

两组均未发生Ⅳ度不良反应,其中观察组的白细胞减少发生率(23.81%)和手足综合征发生率(14.29%)低于对照组(51.85%和 40.74%),两组间

差异具有统计学意义 ( $\chi^2 = 3.884, P = 0.049; \chi^2 = 4.002, P = 0.045$ ); 两组在血小板减少、恶心呕吐及腹泻发生率方面差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 4。

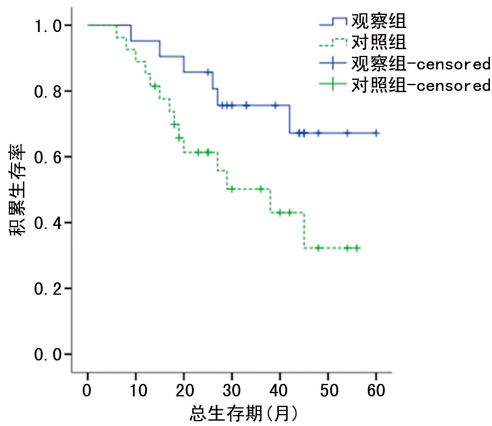


图 2 观察组与对照组的总生存曲线

表 4 两组患者的不良反应比较 (n)

不良反应	观察组 (n=21)				对照组 (n=27)				P
	I 度	II 度	III 度	IV 度	I 度	II 度	III 度	IV 度	
白细胞减少	2	2	1	0	6	5	3	0	0.049
血小板减少	3	2	0	0	4	3	1	0	0.653
恶心呕吐	3	3	2	0	7	5	3	0	0.230
腹泻	2	2	1	0	5	5	3	0	0.084
手足综合征	1	2	0	0	5	4	2	0	0.045

### 3 讨 论

据 2018 年发布的世界癌症数据统计, 2012 年全球共有 95.2 万新增胃癌病例 (占癌症新增病例总数的 7%) 和 72.3 万死亡胃癌病例 (占癌症死亡病例总数的 9%), 超过 2/5 的新增病例发生在中国<sup>[6]</sup>。根据国家癌症中心的数据, 2014 年以来, 我国胃癌发病率及死亡率仅次于肺癌, 位居第二。3/4 以上的患者确诊时已为胃癌晚期, 胃癌分别占男性癌症死亡人数的 15.5% 和女性癌症死亡人数的 13.3%<sup>[7]</sup>。由于局部进展期胃癌无法行根治性切除, 因此, 临床研究者一直寻求新辅助的方法使肿瘤缩小, 以期达到根治性切除的目的。

新辅助化疗患者耐受性好, 能使肿瘤的临床分期降低, 给手术创造了有利的条件, 并能抑制微小病灶的生长, 降低术后复发率, 提高生存期<sup>[8]</sup>。其中, CUNNINGHAM 等<sup>[4]</sup> 的 MAGIC 研究表明, 与单纯手术组相比, 术前使用表柔比星、顺铂和氟尿嘧啶联合的 ECF 方案化疗, 可提高患者 R0 切除率 (79% vs. 69%) 和 5 年 OS 率 (36% vs. 23%)。但三药联合化疗不良反应发生率高, 中国人对上述药物耐受性差, 临床应用并不广泛。国内 ZHENG 等<sup>[9]</sup> 研究发现,

XELOX 新辅助化疗治疗进展期胃癌有效率为 62.9%, 疾病控制率为 91.5%, 3 年 OS 率为 77.1%, 3 年无病生存率为 74.3%。YU 等<sup>[10]</sup> 采用 XELOX 方案对 54 例局部进展期胃腺癌患者进行新辅助化疗, 其中 R0 切除率 83.3%, 客观有效率为 50.0%, 中位随访时间为 52.97 个月, 中位 PFS 为 20.10 个月, 中位 OS 为 30.77 个月, 3~4 级不良事件发生率为 8.5%。上述研究均证实 XELOX 新辅助化疗方案毒副作用小, 能提高患者的手术疗效。

虽然新辅助化疗可延长局部进展期胃癌患者的生存期, 但延长时间有限, 仍有大部分患者发生复发或转移, 5 年 OS 率不足 40%<sup>[8]</sup>。因此, 研究者们尝试在新辅助化疗的基础上联合放疗, 以期进一步提高局部进展期胃癌患者的生存率。LIU 等<sup>[11]</sup> 对 36 例晚期胃癌或食管胃结合腺癌患者, 术前采用放疗联合两个周期的 SOX 方案 (奥沙利铂联合替吉奥胶囊) 化疗, 术后 pCR 为 13.9%, 随访 3 年, 平均存活时间为 30.3 个月, 证明术前放化疗能提高局部晚期胃癌或食管胃结合腺癌患者的 3 年无病生存率。王鑫等<sup>[12]</sup> 初步探讨采用放疗联合不同化疗方案治疗潜在可切除或不可切除的局部进展期胃癌患者 11 例, 其中接受 R0 切除率 81.8%, pCR 9.1%, 发生 3 级不良反应 5 例, 无 4 级不良反应, 初步证明术前同步放化疗有助于提高局部进展期胃癌患者 R0 切除率, 不良反应可耐受。

本研究中观察组的 pCR 为 23.81%, R0 切除率为 66.67%, ORR 为 80.95%, 与 YU 等<sup>[10]</sup> 单纯采用 XELOX 方案作为新辅助化疗治疗局部进展期胃癌的研究比较, ORR 高于 YU 等<sup>[10]</sup> 报道的 50.0%, 与放疗使肿瘤缩小有关; R0 切除率低于 YU 等<sup>[10]</sup> 报道的 83.3%, 可能与其入组患者分期相对早及放化疗后手术难度增加有关; YU 等<sup>[10]</sup> 报道的 R0 切除率高于本研究的对照组, 其对照组 pCR 率为 7.41%, R0 切除率为 37.04%, 与术前放疗降低临床分期有关。随访 25~60 个月观察组的中位 PFS 为 41 个月, 中位 OS 为 44 个月, 均高于 YU 等报道的中位随访时间 52.97 个月, 中位 PFS 20.10 个月, 中位 OS 30.77 个月; 同时本研究观察组中位 PFS、中位 OS 也高于对照组, 对照组的 PFS 为 27 个月, 中位 OS 为 38 个月, 可能与放疗提高了局部控制率, 从而提高了总生存率有关。通过对比分析, 证实了在化疗的基础上联合放疗, 可提高患者的肿瘤切除率、延长患者的生存期。由于本研究对一些术后存在高危因素的患者, 根据 CSCO 指南进行了术后辅助性化疗, 也降低了术后的局部复发率和远处转移率, 故本研究的中位 PFS 和中位 OS 也高于其他同类的研究。

此外, 笔者对观察组和对照组的化疗采用了不同



的药物剂量,即观察组的化疗药物剂量在对照组的基础上减量 20%,在不降低疗效的基础上降低了不良反应。因此观察组不良反应的发生率并不高,虽然在临床观察中发现观察组恶心呕吐、纳差乏力的患者较多,但与对照组比较差异无统计学意义,可能与样本量偏少有关;由于观察组术前化疗次数的减少,因此白细胞减少发生率和手足综合征发生率低于对照组,分别为 23.81% vs. 51.85%、14.29% vs. 40.74%,证实新辅助放化疗安全有效,不良反应可控。本研究证实,局部进展期胃癌术前采用 IMRT 联合低剂量 XELOX 方案的新辅助放化疗,安全有效,不良反应发生率低,值得临床推广。

由于本研究为回顾性分析,且存在入组病例少及随访时间短等不足,需后期开展多中心的前瞻性试验,纳入更多符合标准的病例并进行更长时间的随访,使试验结论更加可靠。

## 参考文献

[1] 王宁,刘硕,杨雷,等. 2018 全球癌症统计报告解读[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2019,5(1):87-97.

[2] 白慧霞. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展[J/CD]. 临床医药文献电子杂志,2019,6(7):192.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 张顺,蒋小华. 胃癌新辅助治疗进展和展望[J]. 世界华人消化杂志,2018,26(33):1939-1946.

[6] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V,

et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. Lancet, 2018, 391(10125):1023-1075.

- [7] 王伟进,张晓路. 中国癌症的现状与疾病负担[J]. 中国经济报告,2019(4):63-73.
- [8] CHEN J, YE Q, HUANG F. Historical evolution and research progress of perioperative therapy of locally advanced gastric cancer[J]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2019, 22(2):196-200.
- [9] ZHENG C H, LU J, HUANG C M, et al. Treatment of locally advanced gastric cancer with the XELOX program of neoadjuvant chemotherapy combined with laparoscopic surgery: the experience in China [J]. Hepatogastroenterology, 2014, 61(135):1876-1882.
- [10] YU Y, FANG Y, SHEN Z, et al. Oxaliplatin plus capecitabine in the perioperative treatment of locally advanced gastric adenocarcinoma in combination with d2 gastrectomy: neo-classic study[J]. Oncologist, 2019, 24(10):1311.
- [11] LIU X, JIN J, CAI H, et al. Study protocol of a randomized phase III trial of comparing preoperative chemoradiation with preoperative chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer or esophagogastric junction adenocarcinoma: PRACT[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):606.
- [12] 王鑫,赵东兵,金晶,等. 局部晚期胃癌术前同步放化疗作用的初步探讨[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2016,25(11):1204-1208.

(收稿日期:2020-01-18 修回日期:2020-09-02)