

直肠癌的新辅助治疗

罗扬 冯奉仪

中国医学科学院中国协和医学院肿瘤医院内科 (北京 100021)

【摘要】 局部晚期直肠癌的治疗已经形成放疗、化疗联合手术切除的多学科综合治疗的模式。NCCN 指南推荐的局部晚期直肠癌综合治疗的最佳顺序是新辅助短程放疗或新辅助同步放化疗后接受全直肠系膜切除手术, 随后 4 个月的辅助化疗。新辅助治疗可以使肿瘤降期、降级, 达到提高根治性切除率、减少局部复发和增加保肛率的目的。但是随着晚期治疗中更高疗效药物的出现以及对生活质量的重视, 个体化治疗成为未来研究的方向。

【关键词】 直肠癌; 新辅助治疗; 同步放化疗

【中图分类号】 R735.37; R730.53

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.02.001

Neoadjuvant Therapy for the Rectal Cancer Luo Yang, Feng Feng-yi. Department of Medical Oncology, Cancer Institute & Hospital, Peking Medical University, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China

【Abstract】 The treatment of the locally advanced rectal cancer had entered the multimodel treatment combined with radiotherapy, chemotherapy and surgery. NCCN guidelines recommended the best sequence is neoadjuvant short-course radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy, then total mesorectal excision, thereafter four months of adjuvant chemotherapy. Neoadjuvant therapy can make tumor down-stage and degradation, improve the radical resection, reduce the local recurrence and increase the sphincter preservation. But with the advent of more effective drugs and the emphasize on the quality of life, the individualized therapy for rectal cancer has become the keypoint in the future research.

【Key words】 rectal cancer; neoadjuvant therapy; concurrent radiochemotherapy

手术仍是直肠癌根治性治疗的基石, 由于直肠与盆腔结构和脏器间的间隙太小, 手术切除时因技术难度而难以获得较宽的手术切缘, 而且直肠无浆膜包裹, 局部复发危险较高。在短短的 50 年间, 全直肠系膜切除术 (total mesorectal excision, TME) 的发展以及新辅助治疗的应用使直肠癌的局部复发率由单纯手术的 30%~60% 下降至 10%~12%, 同时使患者的生存率提高了 10%~15%^[1]。与此同时, 如何在保证局部控制率的基础上给予患者个体化治疗以降低毒副作用、减少转移, 进一步改善患者生存成为研究的重点。

1 新辅助治疗的优缺点

新辅助治疗的优点: ①可以减少手术中肿瘤的种植, 使肿瘤缩小, 淋巴结转移数目减少, 降低分期;

②可增加保肛的可能性, 提高患者的生活质量; ③对于未接受手术治疗的照射野组织氧含量较好, 有助于增加对放射治疗的敏感性; ④术前放疗还可以避免对小肠产生放射性损伤。然而, 新辅助治疗最重要的缺点就是可能使那些其实并不需要辅助治疗的早期病例接受了过度治疗。所幸的是, 直肠癌术前分期技术日益改进, 如内镜超声和 MRI, 使得术前分期越来越准确, 但是分期过高的情况依然存在。

2 新辅助治疗的临床研究

2.1 术前短程放疗

TME 的开展大大减少了直肠癌术后切缘阳性和阳性淋巴结残留的概率, 使直肠癌的局部复发率减少至 10%~15%。但即使手术技术有了很大程度的提高, 荷兰开展的 CKVO 95-04 研究^[2]的结果仍

显示,术前短程放疗可以增加局部控制率,该研究共入组 1805 例直肠癌患者,随机分为术前短程放疗后 TME 切除或直接 TME 手术,结果显示术前短程放疗可以显著降低 2 年局部复发率 ($P=0.001$),并且接受新辅助短程放疗患者的生活质量良好。

2.2 新辅助放疗与新辅助同步放化疗

法国 2003 年发表了 FFCD9203 研究^[3]的结果,该研究比较了新辅助放疗和新辅助同步放化疗的结果,724 例 $T_{3-4}N_x$ 可手术切除的直肠癌患者随机分为两组,分别接受新辅助放疗或者新辅助同步放化疗,化疗方案为氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸,手术在放疗或同步放化疗结束后的 3~10 周进行,结果接受新辅助同步放化疗的患者取得了更高的病理完全缓解率(11.4%对 3.6%, $P < 0.0001$)和更低的局部失败率(8.1%对 16.5%, $P=0.004$),但两组在保肛率、5 年无病生存率和 5 年总生存率上无显著性差异,而新辅助同步放化疗组有更多的 3/4 度不良反应(14.9%对 2.9%, $P < 0.0001$)。

2.3 新辅助同步放化疗和辅助同步放化疗

德国直肠癌研究协作组开展了一项大型的前瞻性随机对照临床试验(CAO/ARO/AIO-94 研究)^[4],比较新辅助同步放化疗与辅助同步放化疗治疗 II/III 期直肠癌的疗效。共有 799 例患者被随机分为两组,分别接受新辅助同步放化疗,或辅助同步放化疗,之后两组均接受氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸辅助化疗 4 周期。与辅助同步放化疗组相比,新辅助同步放化疗组的局部复发率显著减少(6%对 13%, $P=0.006$)、保肛率显著增加(39%对 19%, $P=0.004$),但两组的 5 年无病生存率和 5 年总生存率相仿。并且新辅助同步放化疗组显著减少了治疗相关毒副作用(27%对 49%, $P=0.001$),未增加吻合口瘘、术后出血和肠梗阻的发生率,虽然伤口的延迟愈合高于术后同步放化疗组,但无统计学意义。该研究的结果显示尽管新辅助同步放化疗未能提高总生存率,但其在保证与辅助同步放化疗相同生存率的前提下,进一步降低了局部复发率和毒副作用,并且使更多的患者能够保留肛门括约肌,提高了生活质量。因此,在欧洲和美国,越来越多的医院倾向于新辅助同步放化疗。CAO/ARO/AIO-94 研究 2012 年发表了中位随访 11 年的结果^[5],新辅

助同步放化疗和辅助同步放化疗组的 10 年生存率分别为 59.6% 和 59.9%($P=0.85$);10 年累计局部复发率分别为 7.1% 和 10.1%($P=0.048$),10 年累计远地转移率分别为 29.8% 和 29.6%($P=0.9$)。

EORTC22921 研究^[6]将可手术切除的临床诊断 T_{3-4} 的患者分为新辅助放疗、新辅助同步放化疗、新辅助放疗联合辅助化疗组和新辅助同步放化疗联合辅助化疗组,结果同 FFCD9203 研究相似,新辅助同步放化疗能够进一步降低局部复发率,但是不能提高患者无病生存期(disease-free survival,DFS)和总生存期(overall survival,OS)。

2.4 直肠癌同步放化疗的化疗方案改进

2.4.1 氟尿嘧啶 Mayo/NCCTG794751 研究、Norway 研究和 NSABP R02 研究^[7-8]

中同步化疗方案均使用氟尿嘧啶,NCCTG864751 研究^[7]比较了同步放化疗时静脉持续泵入氟尿嘧啶或氟尿嘧啶推注的疗效,660 例 II/III 期直肠癌在放疗的同时随机接受氟尿嘧啶持续泵入(每天 $225\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$)或者氟尿嘧啶推注(放疗第 1、5 周给予氟尿嘧啶每天 $500\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$,静脉推注,第 1~3 天,共 3d),中位随访 46 个月。结果为同步放化疗采用氟尿嘧啶持续泵入较氟尿嘧啶静脉推注显著降低了局部复发率(37%和 47%, $P=0.01$)、提高了无病生存率(4 年无病生存率分别为 63%和 53%, $P=0.01$)和生存率(4 年生存率分别为 70%和 60%, $P=0.005$)。而 INT-0114 研究^[9]结果显示在同步放化疗中,在氟尿嘧啶的基础上加用生物调节剂(左旋咪唑或甲酰四氢叶酸)不能改善患者的无病生存和总生存。

2.4.2 卡培他滨 美国 MD Anderson 中心^[10]

回顾性配对分析采用卡培他滨或持续泵入氟尿嘧啶术前同步放化疗治疗直肠癌的疗效和毒副作用。结果同步化疗方案采用卡培他滨组和持续泵入氟尿嘧啶组的病理完全缓解率分别为 21%和 12%($P=0.19$),两组的 3 年局部控制率分别为 94.4%和 98.6%($P=0.15$)、3 年生存率分别为 89.8%和 96.4%($P=0.12$)。韩国的 Kim 等^[11]随机研究了卡培他滨或持续泵入氟尿嘧啶作为术前同步放化疗方案治疗直肠癌的疗效。和上述回顾性研究的结果相仿,卡培他滨同步放化疗在病理完全缓解率、降低分期率、局部控制率、远地转移率和长期生存率均与氟尿嘧啶持续静脉泵入无

显著性差别，并且由于卡培他滨口服给药方便，并能避免由于静脉置管所致的不良反应，故现在临床上可以使用卡培他滨代替氟尿嘧啶静脉泵入作为同步放化疗的方案。

2.4.3 奥沙利铂联合氟尿嘧啶/卡培他滨 FOLFOX 和XELOX在结肠癌辅助治疗中的成功经验使得多个中心在直肠癌中开展了奥沙利铂+氟尿嘧啶或卡培他滨同步放化疗的临床研究。2011年ASCO年会上报道的NSABP R-04^[12]研究共入组1608例Ⅱ/Ⅲ期直肠癌患者，术前同步放化疗时随机给予4种方案：氟尿嘧啶±奥沙利铂、卡培他滨±奥沙利铂。结果显示，氟尿嘧啶组与卡培他滨组的病理完全缓解率，保肛手术率及手术降期率相似。联合奥沙利铂非但未能增加病理完全缓解率和保肛手术率，反而使3/4度腹泻发生率显著增高（15.4%对6.6%， $P < 0.001$ ）。与NSABP R-04研究的结果相类似，ACCORD研究^[13]和STAR研究^[14]均证实将奥沙利铂加入标准的氟尿嘧啶泵入方案中未能提高病理完全缓解率，相反显著增加了毒副作用。但是近期发表的德国的CAO/ARO 04研究^[15]给出了不同的结果，该研究随机分为氟尿嘧啶泵入或卡培他滨组±奥沙利铂组，两组均同步总量为50.4Gy的超分割放疗，结果含奥沙利铂组显著提高了患者的病理完全缓解率（17%和13%， $P = 0.033$ ），但加入奥沙利铂仍不能提高保肛率，并且，与上述其它3项阴性结果的研究相比，该研究的奥沙利铂累积剂量低以及采用了超分割的放疗模式，因此毒副作用显著减少。故已发表的大多数研究的结果不支持在直肠癌新辅助同步放化疗中采用含奥沙利铂的联合方案，但仍不能完全否定奥沙利铂在直肠癌新辅助同步放化疗中的作用，通过减少奥沙利铂的累积剂量或改变放疗方式以增加患者的耐受性，并且只针对预后较差的Ⅲ期直肠癌患者的结果仍值得期待。

3 新辅助治疗的研究进展

3.1 在直肠癌新辅助同步放化疗中的靶向治疗

西妥昔单抗和贝伐珠单抗在结肠癌的辅助治疗中均未能提高治愈率，造成这种阴性结果的原因之一是在辅助治疗中，原发肿瘤被根治性切除，靶向治疗所针对的肿瘤的微环境消失了，所以靶向治疗在结肠癌的辅助治疗中非但没有疗效，相反因其毒

副作用反而可能导致生存率降低，但是在直肠癌的新辅助治疗中，靶向治疗联合同步放化疗仍有良好的研究前景，这是因为，新辅助治疗的目的是在术前通过治疗获得最佳疗效来增加保肛率、减少局部复发和减少远地转移，而在晚期直肠癌中，靶向治疗联合化疗确定可以增加疗效。

3.1.1 西妥昔单抗联合同步放化疗^[16] 多个Ⅰ期和Ⅱ期临床研究中将西妥昔单抗联合同步放化疗治疗直肠癌，但大多数研究结果均显示西妥昔单抗联合同步放化疗的病理完全缓解率低（ $< 10\%$ ），并且EGFR、KRAS、BRAF、PTEN等分子标志物的检测均不能预测西妥昔单抗联合同步放化疗的疗效。因此推测西妥昔单抗可能影响同步放化疗的抗肿瘤疗效，同步放化疗对增殖的肿瘤细胞的作用强，而西妥昔单抗的强效抗增殖活性影响了同步放化疗的疗效。

3.1.2 贝伐珠单抗联合同步放化疗^[17] 贝伐珠单抗可通过使肿瘤团块内紊乱的血管网正常化，改善肿瘤细胞的乏氧，增加肿瘤细胞对放射治疗的敏感性而起到放疗增敏作用，同时也可以增加化疗药物在肿瘤内的浓度，因此被研究联合同步放化疗用于直肠癌的新辅助治疗。Ⅰ期临床中，T₃或T₄的直肠癌患者接受氟尿嘧啶方案的同步化放疗联合贝伐珠单抗，结果在新辅助治疗接受后7周手术时，病理检查发现7例可评价患者中有6例仅有显微镜下微小残存。多个Ⅱ期临床研究的结果显示，贝伐珠单抗联合不同方案同步放化疗的病理完全缓解率为13%~36%，虽然疗效可喜，但是加入贝伐珠单抗所增加的不良反应仍不容忽视，如放射性肠炎和穿孔，手术并发症（创口愈合延迟、吻合口瘘和出血等）。

3.2 新辅助治疗的个体化

治疗不足导致复发转移增多，过度治疗会引起毒副作用增加影响远期的生活质量，而Ⅱ期和Ⅲ期直肠癌患者间的预后相差显著，因此对所有患者不加选择的全部采用新辅助同步放化疗或短程放疗受到越来越多的质疑，迫切需要根据患者的分期、发生部位、分子标志物和其它危险因素进行个体化治疗的研究。美国的研究者^[18]回顾性分析了2551例直肠癌患者的资料，T₁N₁、T₂N₁或T₃N₀的直肠癌患者的局部复发率仅为6%~8%，可能不会从辅助

放疗中获益, 欧洲的学者^[19]也开始危险分层个体化治疗的研究, 根据术前 MRI 中肿瘤的侵犯深度、与直肠系膜的关系、是否存在多发的可疑淋巴结而将患者分为低危、中危和高危, 对低危患者单纯手术, 对中危患者给予短程新辅助放疗联合手术, 而对高危患者则给予新辅助同步放化疗。贝伐珠单抗的应用, 靶向联合化疗的疗效较化疗有了进一步的提高, 减免手术或放疗的研究也在小规模范围内进行并初步取得了可喜的结果。

局部晚期直肠癌的新辅助治疗已取得了很大的进步, 尽管如此, 还需要进行更多大样本量的前瞻性研究, 在更多的领域进行不断的探索。

【参考文献】

- [1] O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery [J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(8): 502-507.
- [2] Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(9): 638-646.
- [3] Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T₃₋₄ rectal cancers: results of FFCD9203 [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(28): 4620-4625.
- [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] Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16): 1926-1933.
- [6] Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(11): 1114-1123.
- [7] Gunderson LL, Haddock MG, Schild SE. Rectal cancer: Preoperative versus postoperative irradiation as a component of adjuvant treatment [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13(4): 419-432.
- [8] Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02 [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(5): 388-396.
- [9] Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144 [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(22): 3542-3547.
- [10] O'Connell MJ, Wolmark N, Beart R, et al. Update on the design of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04 [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(4): 933-934.
- [11] Kim DY, Jung KH, Kim TH, et al. Comparison of 5-fluorouracil/leucovorin and capecitabine in preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(2): 378-384.
- [12] Roh MS, Yothers G, O'Connell MJ, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04 [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(Suppl 15): abstr3503.
- [13] Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGE 2 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10): 1638-1644.
- [14] Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(20): 2773-2780.
- [15] Rödel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(7): 679-687.
- [16] Weiss C, Arnold D, Dellas K, et al. Preoperative radiotherapy of advanced rectal cancer with capecitabine and oxaliplatin with or without cetuximab: apooled analysis of three prospective phase I - II trials [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(2): 472-478.
- [17] Rödel C, Hofheinz R and Liersch T. Rectal cancer: state of the art in 2012 [J]. *Curr Opin Oncol*, 2012, 24(4): 441-447.
- [18] Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(10): 1785-1796.
- [19] Smith N and Brown G. Preoperative staging of rectal cancer [J]. *Acta Oncol*, 2008, 47(1): 20-31.