

指南(共识)解读

DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.01.01

第5版日本《胃癌治疗指南》临床问题解读

中国抗癌协会胃癌专业委员会青年委员会

中图分类号:R6 文献标志码:A

【关键词】 日本胃癌学会;胃癌;指南;治疗;临床实践

Keywords Japanese Gastric Cancer Association; gastric cancer; guideline; treatment; clinical practice

临床问题 1: 姑息性胃切除应被推荐用于改善具有非治愈性因素存在的进展期胃癌病人预后吗?

指南推荐意见: 强烈不推荐为改善预后进行减量手术。

解读: 在我国, 胃癌发病率仍处较高水平, 且以进展期胃癌为主, 其中Ⅳ期胃癌约占10%~20%。Ⅳ期胃癌是指存在非治愈因素, 仅单纯手术无法完全切除者。目前为止, 化疗仍然是Ⅳ期胃癌的标准治疗方式。对于不能治愈的进展期胃癌, 手术干预主要仅限于出现梗阻或出血等症状时。日本、韩国联合开展Ⅲ期临床对照试验(REGATTA)的研究结果已经证实: 对于无症状的Ⅳ期胃癌行姑息性胃切除并无益于病人生存期的延长^[1], 故第5版《日本胃癌治疗指南》强烈不推荐行姑息性胃切除术以期改善Ⅳ期胃癌病人的预后。

REGATTA 研究中, 单个不可治愈因素是指肝转移(H1), 腹膜转移(P1)或腹主动脉旁淋巴结转移(No.16a1/b2), 而具体定义为: H1是2~4个转移灶, 直径1~5 cm; P1是位于横膈膜或腹膜横结肠尾侧, 同时没有大量腹水或肠梗阻; No.16a1/b2是位于腹腔干以上、肠系膜下动脉以下的腹主动脉旁淋巴结且淋巴结最大径 ≥ 1 cm, 但并不包括位于解剖学标志可能为D3淋巴结清扫术所清扫的淋巴结(即腹腔干以下、肠系膜下动脉以上的淋巴结)。入组的病人被随机分为单纯化疗和手术+化疗两组, 化疗组采用化疗方案为s-1+顺铂, 且该组只允许在出现严重的不可控症状如出血、梗阻时才进行手术治疗; 手术序贯化疗组手术为全胃、近端胃或远端胃切除加D1淋巴结清扫, 术后8周内病人辅以同化疗组相同的化疗方案。研究结果发现同单纯化疗组相比, 手术序贯化疗组并未明显提高两年生存率(31.7%比25.1%, HR 1.09, 95% CI 0.78~1.52, 单侧优效性检验 $p=0.7$), 而且手术序贯化疗组出现了更多的并发症。因

此, 该研究结论为手术序贯化疗并不能延长包含至少一个非治愈性因素的胃癌病人的生存期, 单纯化疗仍是治疗Ⅳ期胃癌病人的首选治疗方式。

但是, 仅根据REGATTA研究结论而完全否定手术对于Ⅳ期胃癌病人的治疗作用仍然也值得进一步探讨。首先, REGATTA 研究中采用的化疗方案为口服S-1联合顺铂, 该方案虽然为日本治疗转移性胃癌的一线治疗方案, 而NCCN指南则推荐身体状况较好病人采用静脉给药且三药联合(DCF: 多西他塞、顺铂和氟尿嘧啶联合)的化疗方案^[2]。应用口服化疗药物通常容易受到术后并发症的影响, 在REGATTA研究中就出现多例病人因术后并发症的出现而推迟S-1口服化疗时间或减少化疗剂量的情况。因此, 是否存在不同的化疗方案对手术序贯化疗这一策略治疗Ⅳ期胃癌产生不同的效果仍值得关注。此外, REGATTA 研究中仅进行了针对手术病人的原发癌切除和D1淋巴结清扫术, 而此前却有研究报告, 同时切除原发灶和转移灶比单纯化疗可显著延长Ⅳ期胃癌病人生存时间^[3]。

撰文: 臧璐, 上海交通大学医学院附属瑞金医院

审校: 邓靖宇, 天津医科大学肿瘤医院

参考文献

- [1] Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(3): 309-318.
- [2] Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Gastric cancer, version 3.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J NCCN, 2016, 14(10): 1286-1312.
- [3] Kim KH, Lee KW, Baek SK, et al. Survival benefit of gastrectomy $\pm$ metastasectomy in patients with metastatic gastric cancer receiving chemotherapy [J]. Gastric Cancer, 2011, 14(2): 130-138.

通信作者: 季加孚, E-mail: jijiafu@hsc.pku.edu.cn; 徐惠绵, E-mail: xuhuimian@126.com; 梁寒, E-mail: tjianghan@126.com; 沈琳, E-mail: linshenpku@163.com; 张小田, E-mail: zhangxiaotianmed@163.com

临床问题2:对于早期胃癌(early gastric cancer, EGC)行保留幽门的胃切除术(pylorus-preserving gastrectomy, PPG)的推荐度?

指南推荐意见:对于M区EGC,弱推荐PPG。

解读:从2010年第3版《日本胃癌治疗指南》起就对于PPG的适应证和淋巴结清扫范围都做出了较为详细的规定,明确了该手术主要用于M区EGC且病灶远端距离幽门管长度>4 cm,手术须保留上1/3的胃、幽门以及部分幽门前庭区的胃,其中D1淋巴结清扫范围包括No.1、No.3、No.4sb、No.4d、No.6和No.7淋巴结,D1+淋巴结清扫则增加了No.8a和No.9淋巴结,还应保留迷走神经肝支和腹腔支。

近年来,日韩学者报道PPG术后5年总生存(overall survival, OS)在96%~98%之间。2017年来自日本多中心的倾向评分匹配队列研究比较了3个中心共1004例临床I期胃癌病人行远端胃切除术(distalgastrectomy, DG)或PPG术后长期生存情况,其中DG组5年OS为96.6%,3年无复发生存(relapse-free survival, RFS)98%,8例出现肿瘤复发或转移;而PPG组5年OS为98.4%,3年RFS为99.5%,有4例出现复发转移,两组间各项数据差异均无统计学意义^[1]。由韩国首尔国立大学医院牵头开展的比较腹腔镜下PPG和DG的多中心随机对照的前瞻性研究(KLASS-04)已于2017年7月完成,共256例入组,该研究首要终点是倾倒综合征的发生率,次要终点包括3年无病生存(disease-free survival, DFS)和OS等,该研究的结果也将为在M区EGC中的开展PPG提供更高级别的循证医学证据。

PPG在技术上要求保留幽门区域的血供,因此No.5淋巴结不予清扫,而出于保留幽门下血管的原因,对于No.6淋巴结的清扫也可能有一定影响。韩国首尔大学医院的Kong等发现当EGC病灶远端距离幽门 ≥ 6 cm时, No.5淋巴结的转移率在T1a和T1b分别为0和0.9%,而No.6淋巴结转移率则分别为0和1.8%。Kim等采用角蛋白免疫组织化学方法检测130例M区EGC病例淋巴结微转移情况后发现, No.5和No.6淋巴结微转移发生率分别为0和0.9%,上述两项研究给PPG不行No.5淋巴结清扫奠定了理论基础。对于No.6淋巴结的清扫则存在一定争议。2013年,日本shinohara等^[2]率先提出将No.6淋巴结细化分为三个亚组:胃网膜右动脉周围淋巴结(No.6a)、胃网膜右静脉周围淋巴结(No.6v)和幽门下动脉周围淋巴结(No.6i),并被2017年第15版《日本胃癌处理规约》所采纳。最近的一项来自日本的研究显示,对于T1的M区胃癌, No.6v和No.6i淋巴结的转移率均为0,因此,认为PPG可以不行No.6i淋巴结清扫^[3],但目前尚无确切的循证医学证据来明确该区域如何进行淋巴结清扫。

来自中国胃肠肿瘤外科联盟的最新统计数据显示,我国EGC的诊断率已经达到19%。由于PPG的适应证相对较为严格,需要术前完善的评估和病灶的精准定位,且腹腔镜下PPG对于幽门下区域的操作仍然有较高的要求,因此,目前在国内并未得以全面开展,且尚无大样本的报

告。随着我国EGC诊断率的逐年升高,PPG也将在EGC的功能保留手术中占据一席之地,并逐步为我国外科医师和学者所认识。

撰文:赵恩昊,上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

审校:邓靖宇,天津医科大学肿瘤医院

参 考 文 献

- [1] Aizawa M, Honda M, Hiki N, et al. Oncological outcomes of function-preserving gastrectomy for early gastric cancer: a multicenter propensity score matched cohort analysis comparing pylorus-preserving gastrectomy versus conventional distal gastrectomy[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(4): 709-717.
- [2] Shinohara H, Kurahashi Y, Kanaya S, et al. Topographic anatomy and laparoscopic technique for dissection of no. 6 infrapyloric lymph nodes in gastric cancer surgery[J]. Gastric Cancer, 2013, 16(4): 615-620.
- [3] Mizuno A, Shinohara H, Haruta S, et al. Lymphadenectomy along the infrapyloric artery may be dispensable when performing pylorus-preserving gastrectomy for early middle-third gastric cancer [J]. Gastric Cancer, 2017, 20(3): 543-547.

临床问题3:对于不能行EMR及ESD的U区cT1N0肿瘤,是否推荐近端胃切除术?

指南推荐意见:对于不能行EMR及ESD的U区cT1N0肿瘤,作为选择之一,弱推荐近端胃切除术。

解读:临床问题3主要针对不能行EMR及ESD的U区cT1N0肿瘤的手术方式进行讨论。该指南原文对此问题的考虑是基于全胃切除术仍是U区肿瘤的标准术式。有Meta分析结果提示,U区肿瘤行近端胃大部切除术后局部复发率高于全胃切除术,但U区早期胃癌远端淋巴结转移的风险极低,同时考虑到尽量保留胃功能的背景下,尽管缺乏大样本前瞻性临床研究数据,对于U区cT1N0肿瘤病人行近端胃切除术为弱推荐。

据统计,胃上部癌的发生率在近20年明显增加。日韩两国国家层面胃癌筛查项目的开展极大地促进了早期胃癌病人的发现。在我国,随着人民健康意识提高、医生对本病认识程度提升、内镜逐渐普及等,早期胃癌的发病率亦有所增加。因此,总体而言,胃上部早期癌的发病率在一定程度上较前增加。

对于符合内镜治疗绝对适应证的胃上部早期癌病人,可以选择ESD/EMR,根据内镜切除的根治性再决定下一步的治疗策略。然而,由于解剖位置的特殊性,胃上部癌内镜治疗时须将胃镜反折过来或肿瘤临近贲门口,造成了操作困难,时有不能行EMR或ESD的U区cT1N0肿瘤。对于这部分肿瘤,根据日本《胃癌治疗指南》,应考虑行胃切除,并行D1或D1+淋巴结清扫,但选择近端胃大部切除须谨慎,近端胃切除术虽然作为一种保留功能的手术方式,

但该指南规定胃上部的cT1N0早期癌且保留的胃>1/2时方采用近端胃大部切除术,余均应考虑行全胃切除术。此外,近端胃大部切除术后反流性食管炎、吻合口狭窄等问题也让外科医生在选择近端胃大部切除时有所顾忌。为降低近端胃大部切除术后胃酸反流、吻合口狭窄等发生率,应用了多种改良的消化道重建方式,如间置空肠吻合、间置空肠储袋吻合及双通道吻合等,可能有一定的作用,但均各有优缺点且缺乏强有力的证据支持,目前仍没有一种是公认的最佳方式。在实施时,应结合病人具体的解剖生理特点、手术硬件条件、病人经济水平及自身操作技术水平与习惯等选择合理的消化道重建方式。在我国,以进展期胃癌多见,同时考虑到术前分期可能存在偏差,选择近端胃大部切除术更应该谨慎。

对于确实符合行EMR或ESD指征而不能实施的U区cT1N0肿瘤,同时又因病人身体情况、合并症等因素不能行近端胃大部切除术时,由于这种情况下淋巴结转移的风险小,局部切除或前哨淋巴结导航下的胃切除亦是可探索的治疗方法之一,但须向病人及家属交代淋巴结转移和局部复发、远处转移的风险,并对复发时根治困难及预后不良反应予以说明并得到其充分理解和同意;同时,术后密切随访。

撰文:杨昆,四川大学华西医院胃肠外科

审校:黄华,复旦大学附属肿瘤医院胃外科

参考文献

- [1] Liu K, Yang K, Zhang W, et al. Changes of esophagogastric junctional adenocarcinoma and gastroesophageal reflux disease among surgical patients during 1988–2012: A single-institution, high-volume experience in china [J]. Ann Surg, 2016,263(1): 88–95.
- [2] 张驰,胡祥.从日本胃癌研究看早期胃癌保留功能胃切除术[J].中华胃肠外科杂志,2018,21(2):148–153.
- [3] Pu YW, Gong W, Wu YY, et al. Proximal gastrectomy versus total gastrectomy for proximal gastric carcinoma. A meta-analysis on postoperative complications, 5-year survival, and recurrence rate[J]. Saudi Med J, 2013,34(12):1223–1228.
- [4] Takeuchi H, Goto O, Yahagi N, et al. Function-preserving gastrectomy based on the sentinel node concept in early gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2017,20(1):53–59.
- [5] Nakamura M, Yamaue H. Reconstruction after proximal gastrectomy for gastric cancer in the upper third of the stomach: a review of the literature published from 2000 to 2014[J]. Surg Today, 2016,46(5):517–527.

临床问题4:对于U区的进展期胃癌,是否推荐为清扫No.10、No.11淋巴结而行预防性脾切除?

指南推荐意见:肿瘤未浸润胃大弯时,强烈不推荐脾切除。

解读:胃癌流行病学调查显示,近端胃癌特别是食管胃连接部癌的发病率在全球呈上升趋势。脾门淋巴结在近端胃癌中属于第二站淋巴结,近端胃癌D2根治手术理论上应清扫脾门淋巴结。以往,联合脾脏切除术曾一度被部分外科医生所推崇,以达到“彻底”的淋巴结清扫目的。然而缺乏严格手术指征的联合脾脏切除术不仅疗效不确切,而且增加手术的并发症发生率和死亡率,其临床价值备受质疑。正如预期,日本JCOG0110研究的最新结果显示,非大弯侧近端进展期胃癌根治性手术时,预防性脾切除并不能提高病人的远期生存,反而增加了围手术期感染相关并发症^[1-2]。由于脾门淋巴结转移通常意味着胃癌病期较晚,病人获得根治性切除的机会相对较低,脾门淋巴结转移的胃癌病人总体预后较差,其5年存活率仅在10%左右。因此,即便是治疗性联合脾脏切除对改善病人生存也多数无益,其临床价值目前亦存有较大争议^[3]。

胃癌脾门淋巴结转移状态主要与原发肿瘤所处的部位、肿瘤的大小及其浸润深度有关。文献报道显示,近端胃癌脾门淋巴结转移率为7.1%~26%,且主要发生在大弯侧胃癌,或虽起源于胃小弯侧但已累及胃壁中线结合部,当存在小弯侧淋巴结广泛转移融合,正常的淋巴回流途径受阻,小弯侧淋巴结改向大弯侧和脾门引流,容易导致脾门淋巴结转移。此外,弥漫浸润性胃癌脾门淋巴结转移率相对较高^[3-4]。

笔者认为,预防性脾门淋巴结清扫应在临床研究的范畴内谨慎施行,且应仅限于以下几种情况:(1)可根治性切除的U区或UM区大弯侧进展期胃癌,尤其是病灶靠近脾门或伴有浆膜面浸润者。(2)U区小弯侧进展期胃癌直径4 cm以上,或已侵及胃壁中线结合部,或伴有明显的小弯侧淋巴结转移融合者。(3)弥漫浸润性胃癌。值得注意的是,与其他各组淋巴结相比,脾门淋巴结清扫的技术要求较高,手术创伤较大,并发症发生率较高。因此,脾门淋巴结清扫应在完成其他第一站和第二站淋巴结清扫的基础上施行。

由于联合切除脾脏的手术创伤较大,术后并发症发生率较高,且切除脾脏影响机体免疫功能,进而可能影响病人术后远期存活率。近年来,随着保留脾脏的脾门淋巴结清扫的技术逐渐成熟,应成为预防性脾门淋巴结清扫的首选术式。

撰文:汪学非,复旦大学附属中山医院普外科

审校:黄华,复旦大学附属肿瘤医院胃外科

参考文献

- [1] Sano T, Sasako M, Mizusawa J, et al. Stomach Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma[J]. Ann Surg, 2017,265(2):277–283.
- [2] Yamamoto M, Baba H, Kakeji Y, et al. Postoperative morbidity/

mortality and survival rates after total gastrectomy, with splenectomy/pancreaticosplenectomy for patients with advanced gastric cancer[J].Hepatogastroenterology, 2004,51(55):298-302.

- [3] Brar SS, Seevaratnam R, Cardoso R, et al. A systematic review of spleen and pancreas preservation in extended lymphadenectomy for gastric cancer[J].Gastric Cancer,2012,15(suppl 1):89-99.
- [4] Zhang CH, Wu AW, Li ZY, et al. Analysis of splenic hilar lymph node metastasis in advanced gastric cancer and dissection techniques [J].Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi,2011,14(8):589-92.

临床问题5:对于潜在可切除淋巴结转移(No.16),是否推荐术前化疗加扩大清扫

指南推荐意见:对于少数局限于No.16a2/b1的淋巴结转移,如果没有其他非治愈因素,弱推荐术前化疗加外科手术。

解读:第5版日本《胃癌治疗指南》认为,针对No.16淋巴结转移的局部晚期胃癌病人,单纯手术难以达到根治切除的效果,手术预后极差。日本有3个相关的II期临床试验,分别是JCOG0001、JCOG0405、JCOG1002,这些试验均经过腹腔镜联合CT检查排除其他非治愈因素存在,后实施了D2手术+腹主动脉旁淋巴清扫。其中,JCOG0001出现3例治疗相关死亡,提前终止;在SP方案(S-1+CDDP)成为晚期胃癌一线方案后,启动了JCOG0405研究,最终5年OS达到53%,取得了良好疗效。后来JCOG1002探索在两药方案的基础上加上DTX,临床反应率为58%,两药变三药并没有明显增加有效率,并未取得预期效果^[1]。所以第5版日本《胃癌治疗指南》认为,对于少数淋巴结肿大局限在No.16a2/b1者,扩大淋巴结清扫是实现R0切除的惟一手段,但目前这种术式难度很大,会增加术后并发症,术前化疗+扩大淋巴结清扫的胃切除手术目前仅仅是在有经验中心实验性开展,该指南倾向于弱推荐。

目前,预防性No.16淋巴结清扫已被JCOG9501的随访结果所否定,而治疗性No.16淋巴结清扫目前仍有争议。2018年NCCN指南将No.16淋巴结转移归为无法通过手术切除治愈的局部晚期胃癌,总体远期预后不佳,治疗方案多采用以卡培他滨为基础的化疗方案,但部分回顾性临床研究显示No.16转移的胃癌病人在进行No.16a2/b1淋巴结清扫后5年存活率为16%~21%,明显高于其他IV期胃癌病人的4%~8%^[2]。国内学者报道术前如伴No.16a2/b1淋巴结肿大,治疗性No.16淋巴结清扫联合围手术期化疗可延长病人的远期生存,5年存活率从31.8%(D2清扫)升至43.7%^[4]。但该研究为单中心研究,仍需要有多中心随机对照研究加以证实。

在该类病人临床诊疗中,须注意一些相关问题。第一,强调多学科综合治疗的必要性。临床上对CT提示为胃癌伴潜在可切除No.16a2/b1淋巴结转移病人,均须由胃肠外科、内科、放疗科、影像科、核医学科、病理科等进行多学科

讨论,行全身PET-CT、腹腔镜探查和腹腔游离细胞检查排除腹膜种植转移等其他远处转移后,先行术前化疗甚至联合靶向药物进行转化治疗;第二,后续方案的选择。经过转化治疗后,须严格评估其疗效以及化疗副反应,从而制订后续手术或其他治疗方案。对这类病人施行扩大清扫手术带来生存获益的前提条件是转化治疗的实施及显效,对于转化治疗效果不明显的病人,局部手术干预反而不利于其生存期的延长。基于目前的循证医学证据,在我国临床实践中,对于胃癌局限于No.16a2/b1而无其他远处部位转移的病人,应行多学科综合治疗,不盲目清扫No.16a2/b1可能是适宜的方案。

撰文:叶再生,福建省肿瘤医院胃肠外科

审校:臧璐,上海交通大学医学院附属瑞金医院

参考文献

- [1] Ito S, Sano T, Mizusawa J, et al. A phase II study of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 followed by gastrectomy with D2 plus para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis: JCOG1002[J]. Gastric Cancer, 2017,20(2):322-331.
- [2] Morita S, Fukagawa T, Fujiwara H, et al. The clinical significance of paraaortic nodal dissection for advanced gastric cancer [J]. Eur J Surg Oncol, 2016,42(9):1448-1454.
- [3] Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis [J]. Br J Surg, 2014, 101(6):653-660.
- [4] 宋武,何裕隆. 晚期胃癌腹主动脉旁淋巴结转移综合治疗策略[J]. 中国实用外科杂志, 2017,37(10):1102-1106.

临床问题6:对于食管胃结合部癌,适当的淋巴结清扫范围是什么?

指南推荐意见:对于食管胃结合部癌,适当的淋巴结清扫范围是以No.1、2、3、7和下纵隔淋巴为基础,根据组织类型、肿瘤长径、食道胃结合部至肿瘤口侧缘的距离,选择包括上、中纵隔清扫的食管次全切除术。

解读:食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophago-gastric junction, AEG)是指起源于上消化道腺上皮并侵犯食管胃结合部的腺癌性病变。目前,临床上最常用的分型是Siewert分型:I型为远端食管腺癌,其肿瘤中心位于齿状线上1~5 cm;II型为真正意义上的食管胃结合部腺癌,其肿瘤中心位于齿状线上1 cm至齿状线下2 cm;III型为贲门腺癌,其肿瘤中心位于齿状线下2~5 cm,是真正意义上的贲门癌。该分型目前被国际胃癌协会和国际食管疾病学会大多数学者所接受,是较为公认的分型方式。对于AEG的外科治疗,临床上多采用下段食管切除+近端胃切除(或全胃切除)+D2淋巴结清扫。而临床上对于淋巴结清扫范围仍存在较大的争议。第5版日本《胃癌治疗指南》认为对

于食管胃结合部癌,适当的淋巴结清扫范围是以No.1、2、3、7和下纵隔淋巴为基础,根据组织类型、肿瘤长径、食管胃结合部至肿瘤口侧缘的距离,选择包括上、中纵隔清扫的食管次全切除术。

目前,临床上主要争议在于Siewert II型AEG的淋巴结清扫范围,是否应该行脾门淋巴结或纵隔淋巴结清扫。JCOG0110研究表明,对于发生于胃近端大弯侧或后壁的进展期胃癌,脾门淋巴结转移率较高,应行脾门淋巴结清扫^[1]。黄昌明主导的CLASS-04研究的相关结果将使这个问题获得进一步的答案。就目前为止,推荐针对胃近端大弯侧或后壁的进展期胃癌可以行脾门淋巴结清扫,而其他部位的食管胃结合部癌,仅存在肿大的脾门淋巴结时行彻底的清扫。Siewert II型AEG下段食管旁及膈上淋巴结转移率分别为26.4%~35.4%以及4.1%~8.5%,然而目前尚无证据表明行彻底的胸内淋巴结清扫可以改善Siewert II型AEG病人的预后^[2]。在临床实践中,笔者通常选择肿瘤较大或术前影像学检查示胸内或者食管下段存在肿大淋巴结的病人行彻底的胸内淋巴结清扫^[3]。然而具体的相关清扫范围及标准仍有待于进一步的临床研究进行证实。

综上所述,笔者认为,对于发生于胃近端大弯侧或后壁的进展期胃癌,脾门淋巴结转移率较高,应着重对脾门淋巴结行彻底的清扫。而对于肿瘤较大或术前影像学检查示胸内或者食管下段存在肿大淋巴结的病人则应进行彻底的胸内淋巴结清扫。

撰文:陈实,中山大学附属第六医院

审校:臧璐,上海交通大学医学院附属瑞金医院

参 考 文 献

- [1] Sano T, Sasako M, Mizusawa J, et al. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma[J]. Ann Surg, 2017,265(2):277-283.
- [2] Okholm C, Svendsen LB, Achiam MP. Status and prognosis of lymph node metastasis in patients with cardia cancer - a systematic review[J]. Surg Oncol, 2014,23(3):140-146.
- [3] Okholm C, Fjederholt KT, Mortensen FV, et al. The optimal lymph node dissection in patients with adenocarcinoma of the esophagogastric junction[J]. Surg Oncol, 2018,27(1):36-43.

临床问题7:对于U区胃癌是否推荐行腹腔镜下全胃切除术?

指南推荐意见:虽然缺乏足够的循证医学依据,腹腔镜下全胃切除术可考虑在临床分期I期病人中施行。推荐熟练掌握该术式的医生施行,或在其指导下进行。

解读:目前,还没有针对早期胃癌的腹腔镜下全胃切除与开放全胃切除对照的前瞻性试验研究。因此,目前尚缺乏较高级别的循证医学证据^[1-2]。韩国KLASS03是一项针对早期胃癌行腹腔镜辅助全胃切除的多中心、单臂研究,其总的并发症发生率为20.6%,吻合口相关并发症发生率

为3.2%,其研究设计并非与开放手术的随机对照研究。中国CLASS研究组发起的CLASS02研究针对早期胃癌及食管结合部癌行腹腔镜全胃切除与开放全胃切除术的随机对照研究,最近即将完成入组,研究结果值得期待。现有的文献显示,腹腔镜全胃切除术后并发症较多,须慎重处理。考虑行腹腔镜手术时,应充分向病人说明其长期疗效的不确定性。腹腔镜下全胃切除术可考虑在临床分期I期病人中施行。推荐由熟练掌握该术式的医生施行,或在其指导下进行。

撰文:黄华,复旦大学附属肿瘤医院胃外科

审校:陕飞,北京大学肿瘤医院

参 考 文 献

- [1] Kataoka K, Katai H, Mizusawa J, et al. Non-Randomized confirmatory trial of laparoscopy-assisted total gastrectomy and proximal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1401 [J]. J Gastric Cancer, 2016,16(2):93-97.
- [2] Wada N, Kurokawa Y, Takiguchi S, et al. Feasibility of laparoscopy-assisted total gastrectomy in patients [J]. Gastric Cancer, 2014,17(1):137-140.

临床问题8:对于胃癌肝转移,是否推荐行肝转移灶切除?

指南推荐意见:转移个数少、无其他非治愈因素时,弱推荐肝转移切除。

解读:有关胃癌肝转移是否具有手术适应证和手术时机的把握目前尚无定论,由于至今尚无证据级别较高的研究支持,显然不能得出肯定的结论。虽然一些回顾性研究显示,同时性肝转移病人如果转移灶较小、单发,可以考虑行原发灶转移灶同时切除。但是,笔者认为,对肝转移灶行手术切除仍应该持谨慎态度。临床上多数病人在肝转移灶切除术后,总生存时间并无延长^[1]。少数治疗成功的病人,往往是因为具备了以下前提条件:肝转移灶数目少,局限在一个肝叶或肝段,尤其是在术前化疗后肝转移灶明显缩小,缓解时间较长的病人,行肝转移灶切除术后,能取得不错的生存获益^[2]。因此,在转移灶个数少、无其他非治愈因素时,弱推荐肝转移灶切除。

撰文:黄华,复旦大学附属肿瘤医院胃外科

审校:陕飞,北京大学肿瘤医院

参 考 文 献

- [1] Nishi M, Shimada M, Yoshikawa K, et al. Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines [J]. J Med Invest, 2018,65(1.2):27-31.
- [2] Shinohara T, Maeda Y, Hamada T, et al. Survival benefit of surgical treatment for liver metastases from gastric cancer [J]. J Gastrointest Surg, 2015,19(6):1043-1451.

临床问题 9: 对于 cT2 以上的残胃癌, 合理的淋巴结清扫范围为何?

指南推荐意见: 推荐清扫首次手术未清扫的胃周淋巴结。空肠系膜及脾门淋巴结的清扫意义目前尚不明确。

解读: 对于进展期残胃癌, 通常行残全胃切除(TG), 如侵犯其他器官且能达到 R0 切除, 则行联合脏器切除的根治手术。初次手术切除为良性病变且残胃较大者, 也可以考虑行残胃次全切除术。

由于残胃癌手术是二次手术, 淋巴液引流规律受第一次手术影响, 淋巴结转移方式可能发生改变。有文献报道: 残胃癌淋巴结转移还可能与初次手术消化道重建方式有关: 采用 Billroth II 式或 Roux-en-Y 吻合且浸润吻合口部位的情况, 空肠系膜淋巴结转移的发生率为 15%~35%。这是残胃癌特有的淋巴结转移现象。因此, 在第 14 版日本《胃癌处理规约》中区域淋巴结也包含空肠系膜淋巴结, 但是清扫范围和效果仍无明确证据。Ohashi 等^[1]报道, 胃癌术后残胃癌的胃周淋巴结(No.2、4sa 淋巴结)转移发生率为 35%, 腹腔动脉与肝动脉旁淋巴结(No.8、9、12)转移发生率为 31%。关于残胃癌手术是否需要联合脾脏切除目前意见尚不统一。文献报道, 残胃癌脾门淋巴结转移发生率为 15%~26%, 因此认为脾切除是清扫脾门淋巴结的可靠方法。而且由于日本 JCOG0110 试验的入组标准中排除了残胃癌, 故其研究结果不能指导残胃癌的手术治疗。2012 年以前的统计结果中初次手术疾病主要是良性溃疡(约占 40%)^[2], 但以后的残胃癌主要是胃部恶性病变的病例, 初次手术疾病是良性还是恶性决定了保留的淋巴结不同, 所以转移形式和对预后的影响也可能不同。

关于残胃癌的预后, 根据 Ohashi 等^[1]的报道, 胃癌术后残胃癌伴胃周淋巴结转移病例的 5 年存活率仅为 17%, 预后不良。Tokunaga 等^[3]报道 III 期残胃癌预后较普通胃癌差, 但 I 期、II 期与 IV 期残胃癌与普通胃癌相比却没有差异。关于残胃癌与普通胃癌相比是否预后不良, 仍无高级别证据, 有报道认为有淋巴结转移者预后不良, 但还需要大样本的研究证实。

综上所述, 对于 cT2 以上的残胃癌, 推荐清扫以 D2 为基础的包括初次手术未清扫组别的胃区域淋巴结, 而空肠系膜淋巴结和脾门淋巴结清扫的意义仍不明确。

撰文: 徐皓, 南京医科大学第一附属医院胃外科

审校: 陕飞, 北京大学肿瘤医院

参 考 文 献

- [1] Ohashi M, Morita S, Fukagawa T, et al. Surgical treatment of non-early gastric remnant carcinoma developing after distal gastrectomy for gastric cancer [J]. J Surg Oncol, 2015, 111(2): 208-212.
- [2] Irino T, Hiki N, Ohashi M, et al. Characteristics of gastric stump cancer: A single hospital retrospective analysis of 262 patients [J]. Surgery, 2016, 159(6): 1539-1547.

- [3] Tokunaga M, Sano T, Ohyama S, et al. Clinicopathological characteristics and survival difference between gastric stump carcinoma and primary upper third gastric cancer [J]. J Gastrointest Surg, 2013, 17(2): 313-318.

临床问题 10: 为制定治疗方针, 是否推荐行腹腔镜探查?

指南推荐意见: 腹腔灌洗液中游离癌细胞阳性的进展期胃癌病人出现腹膜播散概率高, 属于术前化疗的适应证。鉴于腹腔镜探查对于这类病人制定治疗方针的临床意义, 弱推荐实施。

解读: 腹膜种植是进展期胃癌常见的肿瘤播散方式之一, 可于术前、术中以及术后发生。究其原因有: (1) 术前分期评估不足。(2) 术中医源性肿瘤细胞播散。(3) 术后残留复发。由于腹膜存于密闭的腹腔中, 早期腹膜种植灶难以被 CT 等影像学手段识别, 文献报道约 25%~40% 的胃癌病人接受了无意义的剖腹探查术[远处转移(M1), 腹膜种植(P1)或游离癌细胞阳性(CY1)]^[1], 术后全身辅助化疗因腹膜血供稀少而难以达到杀灭或抑制腹膜种植肿瘤细胞的增殖。尽管标准根治术(D2)已经成为胃癌治愈的“金标准”的共识, 但原发灶的广泛切除和淋巴系统转移途径的彻底清理并不能够消灭掉已经存于腹腔的残余癌细胞, 即术中肉眼 R0 切除不能肯定病人腹腔细胞学试验的结果(CY0/CY1), 约 6%~8% 进展期胃癌即使被证实仅有腹腔游离癌细胞阳性但预后极差^[2]。P1 最初阶段则是由于胃癌细胞大量增殖后细胞间黏附力减低从原发灶脱落于腹腔中的游离癌细胞开始, 而对于腹腔游离癌细胞的探查是评估胃癌病人治疗模式的重要临床依据。临床治疗前判断是否存在腹腔灌洗细胞阳性的腹膜种植是非常重要的, CT 诊断胃癌腹膜种植的敏感度仅为 0.33 (95% 可信区间为 0.16~0.56), 而腹腔镜探查敏感度则可以达到 64%~94%, 准确率达 85%~99%。P1 是导致胃癌病人死亡的重要原因之一, 胃癌腹膜种植的预后类似于 M1, 且已经在第七版 AJCC 胃癌分期中定义为转移性病灶, 对于 P1 胃癌病人行胃切除术是无获益可言。腹腔镜探查在判断是否需要行新辅助化疗且放弃肉眼 R0 切除的治疗策略方面起到很大作用。CY1 胃癌病人通常合并 P1, 通过腹腔镜探查和腹腔灌洗细胞学检查能够发现约 10% 的浆膜侵犯胃癌病人存在 CY1, 从而为这部分晚期胃癌病人免去了剖腹探查且给予对改善预后更为有利的以化疗为主的综合治疗。MD Anderson 癌症中心对于 CY1P0 病人采用新辅助新辅助治疗后, 3 年存活率达到 12%^[3]。

关于腹腔镜探查的适合人群的筛选也是值得讨论的话题。欧美国家胃癌病人多为初诊时进展期胃癌, 因而认为 cT3/T4 和 cN+ 的病人适合推荐术前腹腔镜探查和腹腔灌洗细胞学检查。针对浆膜侵出的胃癌病人而言, 腹腔镜探查除了能够发现壁层腹膜种植灶外, 还能发现肝、卵巢等实质脏器的脏层腹膜播散灶。尽管有部分学者反对, 但鉴于

病人最佳治疗措施的选择依据原因,多数研究者还是赞成针对术前cT3/T4期病人行腹腔镜探查和腹腔灌洗细胞学检查。JCOG 0501是Borrmann III和IV型胃癌行新辅助化疗的III期临床试验,其结果显示术前腹腔镜探查是必要的,特别是针对原发灶直径大的Borrmann III型(肿瘤直径>8cm)和Borrmann IV型胃癌病人,这类病人被认为腹膜种植率较高,腹腔灌洗细胞为阳性的腹膜种植率高达53.4%~56.8%。其次,对于JCOG0001、JCOG0405、JCOG1002临床研究所指出Bulky N, No.16a2/b1转移则推荐行腹腔镜探查,因为这些II期临床研究报道腹膜转移率为20.0%~21.4%。近年来,新辅助化疗后再次行腹腔镜探查分期越来越受到重视。2013年,Sloan Katterring纪念癌症中心再次报道针对局部进展期胃癌及胃食管结合部癌(cT3-4Nany或cN+)病人行新辅助化疗后再次腹腔镜探查和腹腔灌洗细胞学检查。研究发现,腹腔镜探查发现术前影像学未能证实的M1病人与直接剖腹探查发现的概率基本一致(7.3% vs. 7.5%),而腹腔镜探查对于M1的漏诊率仅为1.8%,从而提示腹腔镜探查可以避免新辅助治疗后的M1病人接受不必要的剖腹探查^[2]。

尽管目前日本《胃癌治疗指南》关于腹腔镜探查适应证尚无统一标准,暂时对于以下情况予以弱推荐行腹腔镜探查:Borrmann IV型胃癌,肿瘤直径>8cm的Borrmann III型胃癌以及需要新辅助化疗的有淋巴结转移的病人。但在临床高度考虑浆膜浸润、低分化或未分化癌和新辅助治疗后的局部进展期胃癌病人也应考虑推荐腹腔镜探查,为最适合的治疗模式提供依据。

撰文:邓靖宇,天津大学肿瘤医院

审校:李凯,中国医科大学附属第一医院胃肠肿瘤外科

参考文献

- [1] Power DG, Schattner MA, Gerdes H, et al. Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer [J]. J Am Coll Surg, 2009,208(2):173-178.
- [2] Cardona K, Zhou Q, Gönen M, et al. Role of repeat staging laparoscopy in locoregionally advanced gastric or gastroesophageal-cancer after neoadjuvant therapy [J]. Ann Surg Oncol, 2013,20(2):548-554.
- [3] Muntean V, Mihailov A, Iancu C, et al. Staging laparoscopy in gastric cancer. Accuracy and impact on therapy [J]. J Gastrointest Liver Dis, 2009,18(2):189-195.

临床问题 11:对于符合EMR/ESD适应证的病变(2 cm以下、无溃疡、分化型黏膜内癌),推荐行EMR和ESD,?

指南推荐意见:对于符合EMR/ESD适应证(≤ 2 cm、无溃疡、分化型、黏膜内癌)的病变,弱推荐ESD。

解读:已有多项回顾性研究及Meta分析证实,ESD在提高胃癌整块切除率和降低局部复发率上优于EMR^[1-3]。

一项回顾性研究提示,对于具有绝对适应证的病变(直径2 cm以下、无溃疡、分化型的黏膜内癌),ESD较EMR有着更低的局部复发率(2.9% vs. 0)^[4]。然而目前尚无关于EMR与ESD的随机对照研究。对于较小病变(直径 ≤ 1 cm),一项研究结果提示5年存活率两者并差异无统计学意义^[5]。

ESD与EMR相比,主要缺点是需要要求较高的内镜技术和设备,耗时较长,并发症发生率更高,医疗费用也较高。两者的主要并发症为出血和穿孔。但随着技术和设备的进步,耗时已有明显缩短,相关并发症往往较为轻微,通过保守或内镜下处理即可,很少有严重不良后果报道^[6-7]。

在我国,无论ESD还是EMR都已经是比较成熟的技术。可结合病人的状况、机构设备和术者的经验综合考虑。对于有经验的中心,较小、无溃疡的分化型黏膜内癌变无论ESD还是EMR都可以安全地在较短时间内完成。技术问题并不是首要考虑的因素,这或许是多年来没有一个多中心的随机对照研究的原因。

值得一提的是,选择术式时应将能否整块切除作为决策的主要考虑因素。分块切除增加局部复发率,更重要的是无法进行充分的病理学评估,低估肿瘤的病理学可将病人暴露在肿瘤复发风险中。

对于具有EMR/ESD绝对适应证的病例:直径 ≤ 2 cm的黏膜内癌(cT1a)、分化型癌、不伴溃疡,根据现有证据,弱推荐ESD。

撰文:闫炎,北京大学肿瘤医院内镜中心

审校:李凯,中国医科大学附属第一医院胃肠肿瘤外科

参考文献

- [1] Ono H. Early gastric cancer: diagnosis, pathology, treatment techniques and treatment outcomes [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006, 18(8):863-866.
- [2] Shimura T, Sasaki M, Kataoka H, et al. Advantages of endoscopic submucosal dissection over conventional endoscopic mucosal resection [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(6):821-826.
- [3] Watanabe K, Ogata S, Kawazoe S, et al. Clinical outcomes of EMR for gastric tumors: historical pilot evaluation between endoscopic submucosal dissection and conventional mucosal resection [J]. Gastrointest Endosc, 2006, 63(6):776-782.
- [4] Tanabe S, Ishido K, Higuchi K, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a retrospective comparison with conventional endoscopic resection in a single center [J]. Gastric Cancer, 2014, 17(1):130-136.
- [5] Nakamoto S, Sakai Y, Kasanuki J, et al. Indications for the use of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer in Japan: a comparative study with endoscopic submucosal dissection [J]. Endoscopy, 2009, 41(9):746-750.
- [6] Oda I, Suzuki H, Nonaka S, et al. Complications of gastric endo-

sopic submucosal dissection [J]. Dig Endosc, 2013, 25 (suppl 1):71-78.

- [7] Park YM, Cho E, Kang HY, et al. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis [J]. Surg Endosc, 2011, 25(8):2666-2677.

临床问题 12: 幽门螺旋杆菌(Helicobacter pylori, HP)阳性病人, 内镜切除(ER)后是否推荐清除HP?

指南推荐意见: 对于HP阳性病例, ER后弱推荐行除菌治疗。

解读: HP感染可诱发持续的HP相关胃炎, 与胃癌发生相关。1994年, WHO下属国际肿瘤研究机构(IARC working group)定义HP为胃癌的一级致癌物。

关于ER术后是否根治HP, 日本的多中心随机对照研究纳入544例早期胃癌ER病例, 随机分组后根治组异时性胃癌发病率明显低于未根治组, 除菌后再发胃癌的年发病率从4.0%降至1.4%^[1]。韩国的单中心随机对照研究NCT01510730纳入了更多病例($n=901$), 在治疗后第1、2、3、4年的随访中根治组和未根治组异时性胃癌发病率差异无统计学意义^[2]。由于这两个结果相互矛盾, 且其他研究也未得到一致的结论^[3-4]。因此, 本版指南“弱推荐”ER术后行HP根治。2018年5月韩国该研究最新的结果发布, 在经过>5年的随访后(平均随访时间71.6个月), 根治治疗组异时性胃癌发病率显著低于未治疗组(4.1% vs. 8.2%, $P=0.01$)^[5]。

是否所有病人都可从根治HP中获益目前尚有争论。研究表明, 根治HP对异时胃癌的保护效能取决于根治时胃黏膜病变的严重程度, 基线的黏膜广泛萎缩是异时胃癌的独立危险因素^[6]。HP根治的保护作用与随访时间有关, 对于老年病人, 须综合考虑预期寿命及根治治疗本身带来的肝肾毒性等负面影响, 不可一概而论。基于风险获益分层的HP感染管理策略, 目前仍在探索中。

结合最新的RCT研究结果, 对早期胃癌接受ER治疗后的病人, 推荐进行HP根治治疗, 并且HP根治对再患胃癌的保护作用或随随访年限的增加而显现, 对年轻病人更应推荐。

值得强调的是, 并非所有胃癌均与HP感染有关, 且胃黏膜萎缩后根治HP仍不能完全排除再发胃癌风险, ER后病人属再发胃癌的高危人群, 故根治后对异时性胃癌的规律复查仍属必要, 并应长期进行。同时, 根治HP治疗后, 再发胃癌的黏膜表现有其特殊性, 也给内镜筛查带来了困难, 相关特征的识别与总结亦是临床研究的热点。

撰文: 闫炎, 北京大学肿瘤医院内镜中心

审校: 李凯, 中国医科大学附属第一医院胃肠肿瘤外科

参考文献

- [1] Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of

Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2008, 372 (9636):392-397.

- [2] Choi J, Kim SG, Yoon H, et al. Eradication of Helicobacter pylori after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(5):793-800.
- [3] Yoon SB, Park JM, Lim CH, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: a meta-analysis [J]. Helicobacter, 2014, 19(4):243-248.
- [4] Kato M, Nishida T, Yamamoto K, et al. Scheduled endoscopic surveillance controls secondary cancer after curative endoscopic resection for early gastric cancer: a multicentre retrospective cohort study by Osaka University ESD study group [J]. Gut, 2013, 62(10):1425-1432.
- [5] Choi JM, Kim SG, Choi J, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial [J]. Gastrointest Endosc, 2018, 88: 475-485.
- [6] Machata Y, Nakamura S, Fujisawa K, et al. Long-term effect of Helicobacter pylori eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer [J]. Gastrointest Endosc, 2012, 75(1):39-46.

临床问题 13: 对于不能手术切除的进展期或复发胃癌的一线治疗, 是否推荐氟尿嘧啶类联合铂类药物的联合治疗或根据毒性选择单药?

指南推荐意见: 对于不能切除的进展、复发胃癌, 根据给药方法和毒性, 推荐氟尿嘧啶和铂类联合化疗。

解读: 临床问题13主要针对晚期胃癌的一线化疗方案的两药或单药的选择方向上进行讨论。该指南对此问题的考虑主要矛盾在于化疗疗效与毒副反应的抉择。两药联合方案与单药化疗在疗效上的对比, 两药联合方案优于单药化疗。但是, 由于铂类药物的累积性神经毒性可能会使一部分病人的生活质量有所下降, 甚至大大降低对两药联合方案化疗的耐受性。针对这类问题, 临床中应选择个体化治疗原则。

实际上, 对于晚期胃癌联合方案的选择有许多大型的相关临床研究。其中, V325 III期临床研究^[1]证实: DCF三药方案一线治疗疗效显著优于CF两药方案。因此, 在部分欧美国家, DCF等三药联合方案被视为一线标准治疗方案, 但是该方案毒副反应较大, 亚洲人群的耐受性较差。因此, 从安全性角度考虑, 在亚洲, 对晚期胃癌一线化疗的推荐仍以氟尿嘧啶类联合铂类的两药联合方案为首要选择。随着化疗药物的更新, 氟尿嘧啶类及铂类有许多新的药物出现, 氟尿嘧啶类衍生物卡培他滨、替吉奥, 第三代铂类药物奥沙利铂等药物的出现为胃癌的治疗带来新的选择。

REAL-2研究^[2]证实了CX方案非劣效于CF方案,从而证实了卡培他滨可代替5-FU。FLAGS III期临床研究^[3]也证实了CS非劣效于CF方案,因此,替吉奥可以替换5-FU。基于上述研究,目前晚期胃癌一线化疗首要推荐氟尿嘧啶类联合铂类的两药联合方案,主要包括奥沙利铂/顺铂联合5-FU/卡培他滨/替吉奥等药物的组合。

对一部分身体状态较差、KPS评分较低或年纪偏大以及对两药方案副反应难以耐受的病人来说,通常建议行单药化疗,在病人能耐受的情况下尽可能延长病人的总生存。常用的单药主要是氟尿嘧啶类及紫杉类药物。氟尿嘧啶类包括卡培他滨或替吉奥,紫杉类^[3-4]主要为多西他赛。

因此,对于进展期胃癌及术后复发的晚期胃癌首要推荐氟尿嘧啶类联合铂类的两药联合方案,对于身体状态较差、KPS评分较低、年纪偏大的病人可以选择氟尿嘧啶类或紫杉类单药化疗。

撰文:千年松,邓国超,中国人民解放军总医院

审校:骆卉妍,中山大学肿瘤防治中心内科

参 考 文 献

- [1] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 study group [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(31): 4991-4997.
- [2] Kang YK, Kang WK, Shin DB. Capecitabine/Cisplatin versus 5-Fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: A randomised phase III noninferiority trial [J]. Ann Oncol, 2009, 20(4): 666-673.
- [3] Foukakis T, Lundell L, Gubanski M, et al. Advances in the treatment of patients with gastric adenocarcinoma [J]. Acta Oncol, 2007, 46(9): 277-285.
- [4] Albertsson M, Johansson B, Friesland S, et al. Phase II studies on docetaxel alone every third week, or weekly in combination with gemcitabine in patients with primary locally advanced, metastatic, or recurrent esophageal cancer [J]. Med Oncol, 2007, 24(): 407-412.

临床问题 14: 对于不能手术切除的进展期或复发胃癌的一线治疗, 是否推荐紫杉类药物?

指南推荐意见: 在不能切除的进展、复发胃癌的一线治疗中, 对于铂类药物难以使用的病例, 有条件的推荐紫杉类药物。

解读: 对于手术不能切除的进展期或复发胃癌的一线治疗, 氟尿嘧啶类联合铂类的两药联合方案一直是作为标准选择。在NCCN以及CSCO等治疗指南中, 该方案也是作为1类推荐。紫杉类的药物通常并不作为一线化疗的首选药物, 一般是作为2类推荐。

关于紫杉类的药物一线使用的主要III期临床研究是V325研究^[1], 该研究主要证实了DCF的三药联合方案对比

CF方案可以显著提高病人的ORR、PFS及OS, 但是, 该方案的毒副反应较大, 因此, 许多研究者们开始在两药联合方案上进行了一些探究, 从而奠定铂类联合氟尿嘧啶类的两药联合方案在一线治疗中的地位。而紫杉醇类药物在胃癌的治疗中的有效性也是经过证实的, 尤其在二线化疗^[2-3]中, 因此, 紫杉类的药物在胃癌的治疗中占据重要地位。所以, 部分研究者尝试了采用紫杉类药物联合铂类药物的两药联合方案用于进展期胃癌的一线化疗。Shirish等^[4]开展了一项紫杉醇联合铂类的II期临床研究, 该研究共纳入27例病人, 采用紫杉醇联合卡铂方案化疗, 其ORR达到33%, 中位生存mOS达到7.5个月, 1年存活率达23%。Ajani等^[5]开展一项关于多西他赛联合顺铂(DC)对比经V325研究证实的DCF方案的一项II期临床研究, 共纳入155例病人, 将病人随机分入DCF组及DC组, 最终结果ORR为43% vs. 26%, mOS 9.6个月 vs. 10.5个月, 再次证实了DCF方案与DC方案的有效性, 但是DCF的3~4级的血液学毒性比例较高。因此, 证明多西他赛联合顺铂是可以作为进展期胃癌一线化疗的方案选择之一, 这也为紫杉类药物用于一线治疗奠定了一定的基础。目前, 除了V325研究外并没有其他关于紫杉醇类药物作为一线治疗的III期临床试验的相关研究报告。因此, 关于紫杉醇类药物在一线化疗的应用的证据并不十分充分, 相关研究也是紫杉类联合其他药物的联合方案, 我们更多的是推荐在铂类药物不能耐受或存在禁忌时, 可以考虑使用紫杉类药物, 但不作为首选。

撰文:千年松,邓国超,中国人民解放军总医院

审校:骆卉妍,中山大学肿瘤防治中心内科

参 考 文 献

- [1] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 study group [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(31): 4991-4997.
- [2] Ford HE, Marshall A, Birdgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(1): 78-86.
- [3] Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, et al. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer [J]. Ann Oncol, 2007, 18(5): 898-902.
- [4] Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK, et al. Phase II Study of Paclitaxel and Carboplatin in patients with advanced gastric cancer [J]. Am J Clin Oncol, 2003, 26(1): 37-41.
- [5] Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(24): 5660-5667.

临床问题 15: 针对不能切除的晚期胃癌一线治疗,除疾病进展以外的原因停止顺铂治疗后是否推荐氟尿嘧啶类单药维持治疗?

指南推荐意见: 针对不能手术切除的晚期胃癌一线治疗,除疾病进展以外的原因停止顺铂治疗后,强推荐继续氟尿嘧啶类单药治疗。

解读: 临床问题 15 针对晚期胃癌病人一线治疗获得疾病控制后是否需要维持治疗进行讨论。该指南原文对此问题的考虑是基于铂类的累积性神经毒性会限制继续用药,以及晚期结直肠癌 OPTIMOX 经验的支持。因此,尽管缺乏大样本前瞻性临床研究数据,仍强烈推荐在疾病获得控制后进行维持治疗。当然,根据治疗策略的安排,实际可分为计划中的主动维持或因为发生不良事件需要减药的被动维持,本指南更倾向于后者。

事实上,在此领域内国内外有许多回顾性研究、前瞻性 II 期研究、观察性研究,均支持在一线化疗 4~6 周期后,如疾病获得控制,主动以氟尿嘧啶类药物单药维持治疗。由于方便并易于管理,基本选择口服药物。上述研究包括 S1 联合顺铂后以 S1 维持,紫杉醇联合卡培他滨后以卡培他滨维持等^[1-2]。PACC 研究是惟一的一项大样本 III 期随机对照临床研究,纳入 320 例晚期胃腺癌病人,对比顺铂联合卡培他滨对照紫杉醇联合卡培他滨序贯卡培他滨单药的无进展生存期,虽然两组的 PFS 及 OS 差异未见统计学差异,但卡培他滨维持组在消化道反应、粒细胞下降、生活质量等方面均有改善。因此,从安全性和生活质量角度评价,维持治疗的理念在晚期胃癌中是合理可行的^[3]。

在维持治疗的临床实践中,有如下具体问题值得注意。第一,转移性晚期胃癌也存在局部治疗的指征,如部分转移相对局限的病人考虑姑息性放疗甚至姑息性手术,在疾病控制后,提倡多学科讨论局部治疗的必要性,如不具备,可选择维持治疗;第二,由于胃癌疾病控制时间短,不同于大肠癌的“stop-and-go”策略,尚无充分依据建议胃癌病人以固定时间进行维持治疗,然后再于固定时间后重新引入联合化疗的策略,目前往往维持至疾病再次进展;第三,多数病人在维持期间出现进展,中位维持周期数 2~4 周期,此时往往更换二线化疗;但很少部分病人可能长期维持,甚至临床 CR,此类病人如何管理尚缺乏依据,建议根据病人耐受情况、年龄、基础疾病等多方面因素综合考量。

撰文:张小田,北京大学肿瘤医院消化内科

审校:骆卉妍,中山大学肿瘤防治中心内科

参 考 文 献

- [1] Qiu MZ, Wei XL, Zhang DS, et al. Efficacy and safety of capecitabine as maintenance treatment after first-line chemotherapy using oxaliplatin and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma patients: a prospective observation[J]. Tumour Biol, 2014, 35(5):4369-4375.

- [2] Park SR, Kim MJ, Nam BH, et al. A randomised phase II study of continuous versus stop-and-go S-1 plus oxaliplatin following disease stabilisation in first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric cancer[J]. Eur J Cancer, 2017, 83(1):32-42.

- [3] Zhihao Lu, Xiaotian Zhang, linshen. A multicenter, randomized, trial comparing efficacy and safety of paclitaxel/capecitabine and cisplatin/capecitabine in advanced gastric cancer. Gastric cancer [J]. Gastric Cancer, 2018 Feb 27. doi: 10.1007/s10120-018-0809-y.

临床问题 16: 对于不能手术切除的进展期或复发胃癌的二线治疗,是否推荐单药治疗?

指南推荐意见: 对于不能手术切除的进展期或复发胃癌的二线治疗,条件允许情况下推荐单药治疗。

解读: 近年来,越来越多的研究结果支持晚期胃癌病人在一线治疗进展后接受二线化疗,尤其对体力状况较好的病人。2011 年,德国肿瘤内科学会发表的一项随机对照研究奠定了单药伊立替康二线治疗晚期胃癌的地位^[1]。研究共入组 40 例一线化疗失败的晚期胃癌或胃食管结合部腺癌病人,结果表明:相对于最佳支持治疗(BSC),单药伊立替康二线化疗能够明显延长病人的生存时间(4.0 个月 vs. 2.4 个月)。2014 年,英国的多中心随机对照研究 COUGAR-02 奠定了单药多西他赛二线化疗的地位,化疗组和 BSC 组病人的中位 OS 分别为 5.2 个月和 3.6 个月^[2]。基于日本 WJOG 4007 研究, NCCN 指南 1 类推荐单药紫杉醇用于晚期胃癌的二线化疗^[3]。该研究比较了每周单药紫杉醇与每 2 周单药伊立替康用于进展期胃癌的二线治疗的疗效。结果表明,单药紫杉醇和单药伊立替康均可用于胃癌二线治疗。近年来,很多学者也试图回答二线联合化疗是否能进一步改善晚期胃癌病人的生存状况。结果多数研究显示,联合化疗并没有给病人带来进一步的生存获益。

在胃癌二线靶向治疗中,主要是针对 VEGFR-2 通路的雷莫芦单抗。雷莫芦单抗的使用在 III 期临床试验 REGARD 研究中得到了支持^[4]。在靶向治疗和化疗的联合治疗中, III 期 RAINBOW 研究显示,雷莫芦单抗联合紫杉醇单周方案能显著延长晚期胃癌病人的 OS 和 PFS^[5]。

基于上述研究结果,日本《胃癌治疗指南》优先推荐每周紫杉醇联合雷莫芦单抗;在某些条件下可考虑应用单药方案,包括伊立替康、多西他赛、白蛋白结合型紫杉醇/紫杉醇(每周 1 次)和雷莫芦单抗。另外,联合治疗方案也可选择蛋白结合型紫杉醇+雷莫芦单抗;对于一线化疗未使用曲妥珠单抗的 HER-2 阳性胃癌病人,可采用紫杉醇+曲妥珠单抗。

综上所述,化疗仍是晚期胃癌二线治疗的基石,但联合化疗 OS 未见显著性提高,提示化疗药物的研究已陷入瓶颈。REGARD 研究显示了化疗联合靶向治疗的疗效,为胃癌二线治疗的探索提供了新的契机。目前,国内多家中心

开展了化疗联合阿帕替尼二线治疗晚期胃癌的研究,期待能为胃癌治疗带来新的突破。临床医师在选择二线治疗方案时,应该根据病人既往用药情况、目前ECOG评分、肝肾功能和病人意愿等综合考虑,选择合适的方案。对于体力状况较好、无禁忌症、追求最佳疗效的病人推荐紫杉醇联合雷莫芦单抗治疗;对于体力状况一般的病人,条件允许情况下推荐单药治疗;对于体力状况较差的病人,需要充分衡量治疗的获益与风险,选择单药化疗或最佳支持治疗。另外,在有条件的情况下,鼓励病人参加临床试验,以探讨最佳的治疗方案。

撰文:曲晶磊,中国医科大学附属第一医院肿瘤内科

审校:骆卉妍,中山大学肿瘤防治中心内科

参考文献

- [1] Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) [J]. Eur J Cancer, 2011, 7(15):2306–2314.
- [2] Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(1):78–86.
- [3] Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(35):4438–4444.
- [4] Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2014, 383(9911):31–39.
- [5] Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11):1224–1235.

临床问题 17: 对于HER-2阳性不能手术切除的进展期或复发胃癌的二线治疗(即一线应用曲妥珠单抗进展后),是否推荐继续给予曲妥珠单抗治疗?

指南推荐意见: 不推荐继续给予曲妥珠单抗治疗。

解读: 曲妥珠单抗联合化疗为HER-2阳性晚期胃癌的一线标准治疗^[1]。然而,目前欧美和亚洲指南对二线及后线治疗方案的推荐并未考虑HER-2状态,对于HER-2阳性晚期胃癌一线使用曲妥珠单抗后进展能否跨线应用,尚

缺乏大型的前瞻性Ⅲ期随机对照临床试验支持。

多中心回顾性病例对照研究AGEO研究入组104例晚期胃或胃食管结合部腺癌经过一线标准化疗联合曲妥珠单抗后二线进展持续应用曲妥珠单抗(trastuzumab beyond progression, TBP)($n=39$)对比单纯化疗组($n=65$)延长中位PFS(4.4个月 vs. 2.3个月, $P=0.002$)和中位OS(12.6个月 vs. 6个月, $P=0.001$)^[2]。我国的多中心回顾性研究提示二线进展后TBP组($n=32$)对比单纯化疗组($n=27$)延长中位PFS(3.1个月 vs. 2.0个月, $P=0.008$),而两组中位OS差异无统计学意义(10.5个月 vs. 6.5个月, $P=0.172$)^[3]。MD Anderson中心回顾性分析二线进展后TBP组中位PFS(5个月)和中位OS(11个月),提示TBP是可行和安全的^[4]。

然而,2018年ASCO报告的前瞻性随机对照Ⅱ期T-ACT研究显示一线曲妥珠单抗联合铂类+氟尿嘧啶进展后TBP联合紫杉醇对比单用紫杉醇,TBP组较单纯化疗组并没有延长中位PFS(3.68个月 vs. 3.19个月, $HR=0.91$, 95% CI 0.67–1.22, $P=0.33$), mOS(10.2个月 vs. 9.95个月, $HR=1.23$, 95% CI 0.75–1.99, $P=0.20$)、ORR(33.3% vs. 31.6% $P=1.00$)以及DCR(61.5% vs. 71.1% $P=0.47$)。基于此研究的阴性结果,日本第5版《胃癌治疗指南》对于HER-2阳性不能手术切除的进展期或复发胃癌的二线治疗(即一线应用曲妥珠单抗进展后),不推荐继续给予曲妥珠单抗治疗。

曲妥珠单抗是目前唯一能够改善HER-2阳性晚期胃癌病人OS和PFS的抗HER-2药物,如何成功管理好曲妥珠单抗,让此类病人获得最大的生存获益非常重要。临床中存在一部分HER-2阳性胃癌人群,其HER-2的驱动作用稳定且持续,是可以考虑应用TBP策略的。如何优选TBP策略人群? 需要进一步探索以下工作:(1)开展TBP治疗的大型前瞻性Ⅲ期随机对照临床试验是必要的。(2)仅定义HER-2阳性的表达水平鉴定曲妥珠单抗反应者是不理想的,我们需要进一步优化检测HER-2扩增的技术和鉴定HER-2阳性人群的优势亚型(如结合Lauren分型、CDH1单倍型、Fc γ R和PTEN基因型等^[5])来优选曲妥珠单抗持续获益人群。(3)在进展时应该再次活检,重新确认HER2的过表达状态,诠释优选人群时间和空间上的HER-2异质性问题。(4)利用血浆ctDNA测序、定量蛋白组学和外泌体检测等技术动态监测HER-2的表达水平,结合一线曲妥珠单抗治疗的临床参数[如高反应深度(DpR)等]优选TBP人群和再引入治疗时机。(5)深入研究一线曲妥珠单抗的耐药机制,明确分类(固有耐药或获得性耐药)和分子分型(包括:受体合成、聚化以及与其它跨膜受体作用,胞内下游信号传导等),TBP治疗可采取多水平的联合靶向治疗策略。

撰文:肖莉,厦门大学附属中山医院肿瘤内科

审校:骆卉妍,中山大学肿瘤防治中心内科

参 考 文 献

- [1] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 687-697.
- [2] Palle J, Tougeron D, Pozet A, et al. Trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric adenocarcinoma: a multicenter AGEO study[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 101383-101393.
- [3] Li Q, Jiang H, Li H, et al. Efficacy of trastuzumab beyond progression in HER2 positive advanced gastric cancer: a multicenter prospective observational cohort study[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 50656-50665.
- [4] Al-Shamsi HO, Fahmawi Y, Dahbour L, et al. Continuation of trastuzumab beyond disease progression in HER2-positive metastatic gastric cancer: the MD Anderson experience[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2016, 7(4): 499-505.
- [5] Caggiari L, Miolo G, Buonadonna A, et al. Characterizing metastatic HER2-positive gastric cancer at the CDH1 haplotype[J]. *Int J Mol Sci*, 2017 Dec 23; 19(1). pii: E47. doi: 10.3390/ijms19010047.

临床问题 18: 对于不能手术切除的进展期或复发胃癌的二线治疗, 是否推荐继续S-1治疗?

指南推荐意见: 不推荐继续S-1治疗。

解读: 该问题讨论的是进展期胃癌(AGC)二线治疗病人, 问题的关键词是S-1“继续”应用与否, 这说明在一线治疗中已选取了含S-1的治疗方案, 那么无论是从一线治疗失败后化疗药物原发或继发耐药的层面考虑, 还是从常规一线治疗后还有其他化药甚至是靶向药物的可选择性而言, 该问题的答案无疑都是不推荐继续S-1治疗。

一项纳入1080例病人的Ⅲ期临床研究及相关Meta分析显示, 20%~50%的AGC病人在一线治疗失败后会接受二线治疗, 尤其日本等东亚国家, >70%的病人会接受二线治疗^[1-2]。胃癌的二线治疗在东亚地区较西方国家开展普遍, 然而优化AGC病人二线及后线治疗仍是一项不小的挑战。依据NCCN指南及我国2018版CSCO胃癌诊疗指南, 对于体力状况较好病人来说(PS=0-1), 行单药二线化疗是标准选择, 当然双药联合化疗也是可选策略。NCCN指南中, 对于二线治疗中的单药方案包括多西他赛、紫杉醇、伊立替康, 2015年的证据水平从2A级升为1级。而最新版CSCO胃癌指南明确, 二线治疗策略新增HER2作为主要分层因素, 保留ECOG作为次要分层因素; HER2阳性病人, 若ECOG PS=0-1分, I级推荐参与临床研究, II级推荐既往铂类治疗失败且未应用过曲妥珠单抗则曲妥珠单抗联合紫杉醇(1A/2A类), III级推荐参考HER2阴性胃癌的二线药物选择(3类)。

在AGC一线治疗后的靶向治疗研究中, 取得成功的药物均为抗VEGF类, 主要有雷莫芦单抗和阿帕替尼。2012年REGARD研究的公布开启了靶向药物进入二线治疗的时代^[3], AGC二线治疗中, 雷莫芦单抗与安慰剂相比显著延长病人OS(5.2个月 vs. 3.8个月)。RAINBOW研究中, 雷莫芦单抗+紫杉醇二线治疗较单药紫杉醇相比延长病人OS达2.3个月。2014年NCCN将雷莫芦单抗单药治疗GC/EGJ作为1类推荐, 2015年进一步将雷莫芦单抗±紫杉醇作为AGC二线治疗的1类优选方案。另一个比较成功的靶向药物是阿帕替尼, 其三线治疗AGC的研究延长OS约1.6个月, 相关的二线临床研究值得期许^[4]。

至于在二线化疗中选取两药联合, 继续留用S-1, 这样有可能获得更佳疗效吗? 其实早在2014年ASCO上, 日本一项Ⅱ期研究^[5]报道了对比伊立替康和紫杉醇分别加S-1治疗S-1单药或S-1加顺铂治疗失败后的AGC。研究进行CPT-11、PTX、CPT-11联合S-1、PTX联合S-1四组比较, 结果各组间疗效并无差异(mOS: 11.3个月 vs. 11.3个月 vs. 14.6个月 vs. 10.5个月; mPFS: 3.0个月 vs. 4.4个月 vs. 3.8个月 vs. 3.5个月)。CPT-11和PTX在延长生存方面无差异, 而在S-1或SP治疗失败的AGC中二线序贯应用S-1并没有观察到疗效。

近年虽然胃癌二三线治疗取得了不小的进步, 但与其他常见实体瘤治疗现状相比仍有较大差距, 未来应该精准筛选获益人群进行个体化治疗。

撰文: 丁震宇, 北部战区总医院全军肿瘤诊治中心

审校: 骆卉妍, 中山大学肿瘤防治中心内科

参 考 文 献

- [1] Catalano V, Graziano F, Santini D, et al. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: who may benefit? [J] *Br J Cancer*, 2008, 99(): 1402-1407.
- [2] Lee J, Lim T, Uhm JE, et al. Prognostic model to predict survival following first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric adenocarcinoma [J]. *Ann Oncology*, 2007, 18(): 886-891.
- [3] Charles S Fuchs, Jiri Tomasek, Cho Jae Yong. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomized, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(1): 31-39.
- [4] Apatinib combined with docetaxel in second-line treatment in advanced gastric cancer: a prospective randomized controlled clinical study. ESMO-Asia 2017, AHEAD-301, clinical trial NO. NCT 02596256.
- [5] Matsuyama J, Imamura H, Gotoh M, et al. Randomized phase II study of CPT-11 versus PTX versus each combination chemotherapy with S-1 in patients with advanced gastric cancer refractory to S-1 or S-1 plus CDDP [J]. *Ann Oncology*, 2014, 25(4): 217-218.

临床问题 19: 不能手术切除的进展期或复发胃癌的三线及以上治疗, 是否推荐化学治疗?

指南推荐意见: 不能切除进展、复发性癌的三次治疗以后, 推荐PD-1 和伊立替康化学疗法。

解读: 该问题针对晚期胃癌病人三线及以上治疗所选方案进行讨论。胃癌的一、二线化疗已经证实能延长病人的总生存。部分胃癌病人在二线治疗进展后一般状态依然良好, 针对这部分病人, 可以考虑行三线及以上治疗。免疫检查点抑制剂 (immunocheckpoint inhibitor, ICPi) 在晚期胃或食管结合部腺癌的三线治疗中已有前瞻性研究结果支持, 目前在日本和美国胃癌获批的两个PD1单抗分别是 nivolumab 和 pembrolizumab, 主要证据来源为ONO-4538-12研究^[1]和KEYNOTE-059研究^[2], 二者的适应证分别为不限人群的三线治疗, 以及PD-L1表达 $\geq 1\%$ 的三线治疗, 特别是FDA尚批准Pembrolizumab用于MSI-H或dMMR的所有实体瘤病人的三线治疗。由此揭开了ICPi在胃癌治疗中的热潮, 目前两种药物在我国均已获批上市; 国内自主研发的PD1抗体以及PDL1抗体的临床研究也在如火如荼地开展, ICPi已成为标准治疗失败的晚期胃癌的重要选择。但ICPi在胃癌的治疗中尚存在诸多难点, 如单药有效率仅10%~15%, 获益人群未完全明确, 1%是否为最合适的PDL1表达筛选标准, 联合治疗的安全性不明确, 胃癌病人特殊不良事件的管理经验欠缺, 在维持治疗及围手术期治疗中的价值不明确等。因此, 除了慎重评价药物经济学因素之外, ICPi在胃癌的治疗经验尚须积累, 特别强调要多学科评估, 积极活体组织检查, 除了肿瘤因素外, 须全面评估免疫状况。

以紫杉类或伊立替康进行胃癌的二线化疗已得到高级别循证医学依据支持, 但三线化疗仅有小样本研究进行探讨, 临床获益缺乏明确的数据支持。在二线化疗的WJOG4007研究中^[3], 尽管差异无统计学意义, 紫杉醇较伊立替康的客观有效率、无进展时间及总生存期的数值均略优于伊立替康, 但耐受更好, 因此我国临床实践中, 二线化疗以紫杉类为主; 因此, 铂类、氟尿嘧啶类和紫杉醇类药物治疗失败后的胃癌的三线治疗, 如体力状况尚可, 可考虑伊立替康化疗。相较日本, 我国尚有阿帕替尼作为三线治疗的选择, 在临床实践中, 应根据病人体力状况、基础疾病、肿瘤负荷及部位、肿瘤相关症状和并发症风险, 衡量治疗风险和利益, 综合考虑, 建议化疗以单药为主。

撰文: 骆卉妍, 中山大学肿瘤防治中心内科

审校: 张小田, 北京大学肿瘤医院消化内科

参 考 文 献

- [1] Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2017;

390(10111):2461-2471.

- [2] Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial [J]. JAMA Oncol. 2018, 4(5): e180013.
- [3] Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(35):4438-4444.

临床问题 20: 对于腹腔脱落细胞学阳性(CY1)的胃切除术后病人, 是否推荐化疗?

指南推荐意见: 推荐化疗

解读: 在日本, 腹腔脱落细胞学阳性为术中腹腔灌洗送检证实, 在本问题中特指除CY1外并无其他远处转移因素的胃癌根治性切除术病人, 此类病人在疾病分期中仍归属为IV期。因此, 尽管其长期生存较肉眼可见腹膜转移的胃癌病人好, 但大多数病人仍会在2年内发生腹腔复发, 术后5年存活率仅0~18%, 中位生存期仅10~15个月。

事实上, 此类病人治疗难点首先在于诊断, 其次为围手术期治疗, 最后是根治切除的时机。在本版日本《胃癌治疗指南》中, 推荐D2根治术及术后化疗, 优先推荐替吉奥(S-1)单药治疗。但事实上, 针对CY1胃癌术后化疗现仅有小样本II期临床研究或回顾性研究支持上述结论, 且均为日本的研究。如II期研究CCOG0301显示, 对CY1胃癌病人行原发灶切除+D2根治术, 术后予S-1直至复发, 中位PFS及OS分别为376d、705d, 2年存活率达到47%, 5年OS达26%^[1], 远高于IV期胃癌。一项回顾性分析报道36例CY1胃癌病人接受原发灶切除及S-1治疗, mOS为22.3个月, 5年OS达17.8%^[2]。

在我国胃癌治疗临床实践中有以下问题: 第一, 此类病人存在大量漏诊, 通过CT难以实现术前诊断, 而术中腹腔灌洗并送检目前在我国临床实践中尚难以常规展开, 因此有医疗机构尝试术前腹腔穿刺灌洗送检, 对比术中送检, 一致率约95%, 也不失为一种在现阶段值得推荐的方法; 第二, 作为一类特殊的IV期病人, R0切除术后行化疗符合治疗原则, 但是否S1单药值得商榷。S-1联合铂类或紫杉类药物治疗胃癌腹膜转移优于S-1单药^[3-4], 因此, 对于身体状况良好病人, 未来的临床研究不会停步于S1单药, S-1为基础的两药联合治疗可能更合适; 第三、术中或术后尽早腹腔热灌注化疗值得尝试, 可提高腹腔药物浓度, 联合术后静脉化疗可能进一步降低腹腔复发率; 第四、此类病人明确诊断后先行腹腔和或静脉化疗实现CY转阴后再手术也已在临床研究中进行探讨, 通过转化治疗实现降期并延长生存, 但须合理安排腔镜探查保证可行性; 第五, 腹膜转

移病人多数为弥漫型低分化腺癌,腹膜转移的机制未完全明了,但特异性靶向上皮细胞黏附分子EpCAM的药物Catumaxomab、抗血管生成药物贝伐珠单抗是否可以阻断CY1病人腹膜转移黏附侵袭过程,进一步改善CY1病人预后值得探索。

撰文:赵传华,解放军第307医院消化肿瘤科

审校:张小田,北京大学肿瘤医院消化内科

参考文献

- [1] Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, et al. Long-term follow up of patients who were positive for peritoneal lavage cytology: final report from the CCOG0301 study [J]. Gastric Cancer, 2012, 15 (3): 335-337.
- [2] Kano K, Aoyama T, Maezawa Y, et al. The survival and prognostic factors of peritoneal cytology-positive gastric cancer patients who received upfront gastrectomy and subsequent S-1 chemotherapy [J]. Int J Clin Oncol, 2017, 22(5): 887-896.
- [3] Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial [J]. Lancet Oncol, 2008, 9(3): 215-221.
- [4] Koizumi W, Kim YH, Fujii M, et al. Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: a randomized study (START) [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140(2): 319-328.

临床问题 21: 对于广泛腹膜转移伴大量腹水且无法经口进食的病人,是否推荐化疗?

指南推荐意见: 慎重评估全身状态,在条件允许的情况下,推荐化疗。

解读: 腹膜转移是晚期胃癌病人死亡的主要原因之一,而腹水是影响病人生存预后及生活质量的重要因素。由于缺乏靶病灶,预期生存差,大量腹水病人往往被排除在临床研究之外。而临床实践中,该类病人往往因反复引流以及多种临床症状,很难实施抗肿瘤治疗。为此,针对大量腹水且不能经口进食的病人,应首先进行腹腔置管引流,缓解症状;同时配合全胃肠外营养,补充白蛋白等以改善病人的全身状况。一旦行支持治疗病人情况改善后,应积极通过腹腔化疗的手段控制腹水。腹腔灌注化疗可提高局部药物浓度,降低全身不良反应,常用药物包括紫杉醇、铂类和5-FU。只有腹水获得控制,此类病人才可能维持营养状况,创造良好的全身治疗条件。

对于腹水控制良好、且体能状况较好的胃癌腹膜转移病人,可以经MDT讨论后给予抗肿瘤治疗。全身系统化疗仍然是胃癌腹膜转移的标准治疗。目前,临床上多用5-FU类联合铂类的两药方案,其疗效优于单药方案,毒性小于三药方案。因顺铂所需的水化可能会导致腹水的增多,故此类病人首选奥沙利铂联合5-FU类;对于一般状况较差的病人,可考虑单药化疗。

临床中,腹膜转移与腹水往往是同时存在的,是单纯的顺序进行,还是可能同时联合进行,值得探讨。日本PHOENIX^[1-2]研究对于确诊腹膜转移的初治病人,给予紫杉醇静脉联合腹腔灌注同时口服S1的三路给药,对比静脉顺铂联合口服S1的标准治疗,两组的生存期差异虽未能获得统计学意义,但前者在中量腹水亚组中可获得显著生存延长,并且有部分病人实现了细胞脱落学转阴以及腹膜转移结节完全消失,通过根治性手术实现了长期生存。由此提出两个问题,治疗模式如何联合,以及转化治疗根治手术的获益人群^[3]。总体来说,手术联合化疗较单纯化疗没有显示生存优势,目前手术治疗胃癌腹膜转移仍缺乏前瞻性高级别证据,无论是减瘤手术还是姑息性手术,获益人群仍然需要进一步明确。但如果存在外科急症如肠梗阻、出血等,需要考虑姑息手术缓解症状。在我国现阶段临床实践中,对于化疗后出现明确腹膜转移缓解者,如一般状况较好,建议经过MDT讨论,商议手术的价值及方式考虑。

撰文:骆卉妍,中山大学肿瘤防治中心内科

审校:张小田,北京大学肿瘤医院消化内科

参考文献

- [1] Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, et al. Phase III Trial Comparing Intraperitoneal and Intravenous Paclitaxel Plus S-1 Versus Cisplatin Plus S-1 in Patients With Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis: PHOENIX-GC Trial [J]. J Clin Oncol, 2018, 36: 8613.
- [2] Aizawa M, Ishigami H, Yabusaki H, et al. Phase II study of intra-peritoneal paclitaxel plus S-1/paclitaxel for gastric cancer with positive peritoneal cytology: CY-PHOENIX trial [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(suppl 4): 96-96.
- [3] Kazuhiro Y, Kazuya Y, Naoki O, et al. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification: [J]. Gastric Cancer, 2016, 19(2): 329-338.

临床问题 22: 对于不能手术切除、复发的高龄胃癌病例,是否推荐化疗?

指南推荐意见: 慎重评估全身状态并选择方案后,在条件允许情况下,推荐化疗。

解读: 据美国SEER数据库,胃癌中位发病年龄为68岁,1/3的病人在70岁以上时确诊。化疗是晚期胃癌的重要治疗手段,已证实可显著改善病人的生活质量和总生存。但高龄病人毒副反应可能更大,化疗相关临床研究经常将其排除,实际纳入病人的中位年龄为54~65岁左右。有关高龄晚期胃癌病人的随机对照临床研究较少,多为研究的亚组分析,亦缺乏针对性的治疗指南。

发表在2006年的一项Meta分析对3个临床试验、共1080例晚期胃腺癌或食管腺癌病人按年龄进行分析^[1]。结果发现,257例(23.8%)年龄≥70岁。高龄病人与低龄病人

相比,无论在总生存期、无病生存期、有效率,还是3度以上不良反应方面,结果差异均无统计学。另外一项Meta分析同样研究了年龄对晚期胃癌化疗的影响^[2]。共分析了8个临床研究、367例晚期胃腺癌或食管腺癌病人,其中,年龄 ≥ 65 岁的病人154例(42%)。结果发现,高龄病人的总生存期和无进展生存期与低龄组相当,但3度以上不良反应(中性粒细胞下降、乏力、感染、黏膜炎)的发生率明显升高。

此外,来自西班牙(包含几个智利中心)的研究团队开展了一项真实世界的非劣效性研究^[3],探索在高龄晚期胃癌人群中化疗的安全性和风险获益比,是否可以达到与非高龄病人相同水平。该研究回顾性分析了从2008–2017年1485例接受化疗的晚期胃癌病人,根据 ≥ 70 岁(高龄组)和 < 70 岁(非高龄组)分为两组。结果发现,高龄晚期胃癌病人与年轻病人相比,接受化疗的总生存期和无进展生存期类似,达到了非劣效标准;安全性方面,高龄病人的黏膜炎、肾毒性、乏力等发生率有所上升,但是3度以上不良反应发生率与非高龄病人类似。

以上几项研究提示高龄晚期胃癌病人接受化疗是安全有效的,但必须全面评估病人身体状态和严格监测毒性,谨慎进行姑息性化疗,实施时可由肿瘤科医生根据个体化情况考虑后,对化疗方案进行适当调整,从而减少不良反应的发生。在化疗方案的选择上,对身体状态好的老年病人可选择联合治疗,方案考虑奥沙利铂联合5-FU/LV或卡培他滨更合理一些,而对体弱的老年病人,可考虑卡培他滨或S-1单药的治疗。

撰文:骆卉妍,中山大学肿瘤防治中心内科

审校:张小田,北京大学肿瘤医院消化内科

参 考 文 献

- [1] Trumper M, Ross P J, Cunningham D, et al. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: a pooled analysis of three clinical trials[J]. Eur J Cancer, 2006, 42(7): 827–834.
- [2] Jatoi A, Foster NR, Egner JR, et al. Older versus younger patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastro-esophageal junction, and stomach: a pooled analysis of eight consecutive North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) trials[J]. Int J Oncol. 2010, 36():601–606
- [3] Visa L, Jim é nezfonseca P, Martínez EA, et al. Efficacy and safety of chemotherapy in older versus non-older patients with advanced gastric cancer: A real-world data, non-inferiority analysis[J]. J Geriatric Oncol, 2018, 9(3): 254–264.

临床问题 23: 胃癌术后辅助化疗, 推荐根据分期和组织学类型选择化疗方案吗?

指南推荐意见: 胃癌Ⅱ期时, S-1单药; Ⅲ期时, 综合考虑病人风险和获益的平衡, 选择单药S-1或CapeOX两药治疗。

解读: 日本ACTS-GC研究^[1]及纳入中国病人的CLASSIC^[2]研究为胃癌辅助化疗提供了高级别循证医学依据, 但如何实现精准的个体化选择始终是困扰临床医生的难题。另外, 两项研究事实上均缺乏AJCC分期系统的Ⅲc期病人, 也基本未纳入Ⅰ期病人。因此, 如何性辅助化疗, 对于Ⅲc病人循证医学证据尚空白, 对于Ⅱ期和ⅢA/ⅢB期病人是两种方案无从排序; 而对于Ⅰ期病人, 是缺乏循证医学依据判断高危因素并筛选辅助化疗获益人群, 如pT1N1病人, 或伴有神经侵犯和脉管癌栓者等。

尽管两项研究不能完全直接对比, 但在仔细分析对比不同亚组后, 第5版日本《胃癌治疗指南》推荐Ⅱ期病人采用S-1单药; ⅢB期病人采用CapeOX方案, 后者对T分期早的病人疗效更好。根据组织学分型, 分化型建议CapeOX联合, 未分化型建议S-1单药, 但对于伴印戒细胞的皮革胃, 应用S-1、CapeOX或SOX方案并无定论。

事实上, 2018年最新公布了两项Meta分析研究对此进行了探讨。第一项为Nakamura对日本进行的两项前瞻性研究的Meta分析, 初步结果显示Ⅲ期胃癌D2根治术后进行XELOX与SOX的总体生存受益相似, 但在弥漫型亚组和Ⅲc期病人中, 两组3年RFS分别为62.5% vs. 71.4%(HR: 0.74), 和40.5% vs. 60.9%(HR: 0.60), SOX更具有优势^[3]; 第二项研究为Kim报道的多中心回顾性观察性研究, 显示在ⅢB期胃癌根治术后, S1单药对比XELOX两药方案的3年DFS分别为65.8% vs. 68.6%($P=0.019$), 而在ⅢC期分别为48.4% vs. 66.7%($P=0.002$)。因此, 对于术后分期为ⅢB和ⅢC期病人, XELOX的生存受益优于S1单药^[4]。2018年ASCO报道JACCRO GC07研究显示, 在ⅢA/ⅢB/ⅢC期病人中, 多西他赛联合S1较S1单药在3年RFS具有优势(65.9% vs. 49.5%, HR = 0.632, $P=0.0007$), 显示分期较晚病人两药联合方案具备生存优势^[5]。SAMIT研究失败后, 此研究首次显示了紫杉类药物在胃癌辅助化疗中的价值, 但由此带来的新问题是如何进行个体化选择, 多西他赛抑或奥沙利铂? 在晚期胃癌中尽管进行了大量探索, 临床实践中仍无法根据组织学分型、生物标记物等指导选择铂类或紫杉类。因此, 胃癌术后精准辅助化疗还存在很大的探索空间。基于现有证据, 总体来讲, 在我国临床实践中, Ⅱ期病人可考虑氟尿嘧啶单药; 而Ⅲ期病人则适宜两药联合, 对于Ⅲc期病人, 目前仅有多西他赛联合S1的循证医学依据, 而对于ⅢA及ⅢB期病人, 多西他赛或铂类联合氟尿嘧啶均可作为选择, 在进一步精准筛选药物的标准面世之前, 暂时考虑以年龄、性别、组织学分型、基础疾病等临床特征进行选择。

撰文: 张小田, 北京大学肿瘤医院消化内科

审校: 骆卉妍, 中山大学肿瘤防治中心内科

参 考 文 献

- [1] Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy

- with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(33):4387-4393.
- [2] Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2012, 379(9813):315-321.
- [3] Nakamura Y, Yamanaka T, Chin K, et al. Three-year outcomes of two phase II studies of adjuvant chemotherapy with S-1 plus oxaliplatin or capecitabine plus oxaliplatin in patients with stage III gastric cancer after D2 gastrectomy. 2018 ASCO-GI Abstract 094.
- [4] In-Hwan Kim, Sung-Soo Park, Chang-Min Lee, et al. Efficacy of adjuvant S-1 versus XELOX chemotherapy for patients with gastric cancer after D2 lymph node dissection: A retrospective, multi-center observational study [J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(5):1176-1183.
- [5] Koda Y, Yoshida K, Kochi M, et al. A randomized phase III study comparing S-1 plus docetaxel with S-1 alone as a postoperative adjuvant chemotherapy for curatively resected stage III gastric cancer (JACCRO GC-07 trial). 2018 ASCO Annual Meeting Abstract #4007.

临床问题 24: 对于术后辅助化疗期间或者化疗结束早期(6个月内)复发病人, 是否推荐应用辅助化疗期间的相同药物?

指南推荐意见: 对于术后辅助化疗期间或者化疗结束早期(6个月内)复发病人, 是否推荐应用辅助化疗期间的相同药物?

解读: 胃癌标准根治切除术后辅助化疗期间或化疗结束早期(6个月内)复发病人, 对原辅助化疗期间所用药物原发耐药, 在所有临床研究中均按照一线化疗失败拟接受二线治疗的人群来处理。这个问题之所以在该指南提出, 是因为 ACTS GC 研究在 2011 年追加分析显示, S1 辅助化疗组病人在疾病复发后再次接受含 S1 治疗较不含 S1 治疗组仍可有生存获益(mOS 为 14.9 个月 vs. 8.2 个月, $P=0.013$), 但前者 72% 为 6 个月后复发者^[1], 由于 S1 在日本是主流胃癌治疗药物, 第 5 版指南中对此专门进行陈述, 不推荐在短期复发病人中继续原方案治疗。

尽管此问题的答案毋庸置疑, 但其针对的为胃癌生物学行为最差人群之一, 值得临床重视。而且病人已接受部分或全部胃切除术及消化道重建, 术后化疗期间疾病进展, 病人极易发生营养不足及恶病质, 病人及家属的心理接受度和依从性亦较差, 此时考虑二线化疗无疑为雪上加霜。因此, 临床医生判断疾病确实发生进展须极为慎重。我国临床实践中经常见到如下误诊原因: 第一, 术前检查不完全, 仅行腹部超声或平扫 CT, 术后随访期间增强 CT 可见肝转移等病灶, 由于缺乏对比, 此时不能简单定性为术后早期复发; 第二, 手术后未行基线增强 CT, 数月后随访检查如见术野区域结节, 亦不能轻易诊为淋巴结转移, 须除

外特殊术后改变或围手术期并发症遗留改变, 术中一些特殊操作如放置氟尿嘧啶植入剂亦可能造成炎性改变形成低强化结节, 亦可能被误诊为复发; 第三, 不能单纯依据肿瘤标记物升高确定复发, 必须结合术前数值、病理学分期、动态变化、中药等合并用药、基础疾病、影像检查及病人整体状况判断, 不能明确时, 可停止辅助治疗, 密切监测; 第四, 其他可能误判的原因如新出现腹水, 特别是在分期较晚等腹膜转移高危人群中, 虽然要首先考虑癌性腹水可能, 但须除外基础疾病、营养不足等其他病因。总之, 该类病人预后差、一般状况欠佳、治疗棘手, 应慎重对待。诊断不明确时, 应与病人协商, 严密监测, 既不能掉以轻心, 亦不能过度治疗。

经过慎重判断后如确为 S1 或 XELOX 辅助治疗后短期内复发者, 在我国临床实践中, 病人可考虑的标准治疗为紫杉类或伊立替康的二线化疗。但基于前述原因, 该类病人属于原发耐药, 二线化疗预计有效率低于整体二线化疗人群, 肿瘤内科医生须基于病人身体状况和耐受性等慎重衡量治疗获益; 其次, 肿瘤负荷及复发部位也是临床决策的重要影响因素, 较为局限的复发转移亦可能首先考虑放疗或射频等局部治疗; 另外, 由于常规治疗手段疗效有限, 此类病人应积极考虑分子标记物检测, 除 HER2 外, 建议补充微卫星检测、PDL1^[2], 必要时需要再活检再检测; 最后, 积极鼓励此类病人参加临床研究, 尝试新药物, 除了病人可能受益之外, 未来的新药研发也依赖于此取得进展。

撰文: 张诗峰, 厦门大学中山医院胃肠外科

审校: 张小田, 北京大学肿瘤医院消化内科

参 考 文 献

- [1] Seiji Ito, Yasuo Ohashi, Mitsuru Sasako. Survival after recurrence in patients with gastric cancer who receive S-1 adjuvant chemotherapy: exploratory analysis of the ACTS-GC trial [J]. BMC Cancer, 2018, 18:449.
- [2] Mahipal A, Choi M, Kim R. Second-Line treatment of advanced gastric cancer: Where do we stand [J]. J NCCN, 2015, 13(10): 1281.

临床问题 25: IV 期胃癌行 R0 切除后, 是否推荐术后辅助化疗?

指南推荐意见: IV 期胃癌 R0 切除后, 推荐进行术后辅助化疗

解读: 按照 AJCC 的 TNM 分期的定义, IV 期胃癌是指合并有远处转移的胃癌, 其治疗以系统性治疗为主, 包括全身化疗, 以及在合适的人群中考虑靶向药物。随着对胃癌生物学行为认识的深入以及 MDT 治疗模式的推广, 有部分 IV 期病人在全身化疗后可能接受 R0 切除, 尤其是合并单一转移因素的胃癌病人, 包括单一腹膜转移, 肝转移或腹膜后淋巴结转移等^[1]。回顾性分析显示这部分病人在全身化疗有效或稳定之后, 如果原发灶和转移灶能达到 R0 切除,

手术切除能带来生存获益^[2]。当然也有部分病人因术中确诊或急诊手术等直接行原发灶及转移灶的R0切除。严格从定义来讲,“辅助化疗”为局部进展期胃癌根治术后所接受的化疗,Ⅳ期胃癌R0切除术后的化疗应仅定义为“术后化疗”,且仍应基本遵从于Ⅳ期胃癌的治疗原则;但实现R0切除术后,该类人群又不同于仅以姑息对症为目标的广泛转移者。除疾病的复杂性外,病人的依从性和耐受性也是很大的挑战,故难以开展前瞻性随机对照临床研究来探讨围手术期治疗计划。

少数前瞻性研究虽多为单组开放或者观察性队列研究,但确实可显示围手术期治疗联合R0手术可延长部分Ⅳ期病人的生存,这些研究中干预手段的共同特点是,转化治疗筛选生物学行为良好者接受R0手术,只要身体状况可耐受,术后继续进行术前明确有效的治疗方案。如我国的一项前瞻性Ⅱ期临床研究纳入30例胃癌合并肝转移病人,接受≥3周期卡培他滨联合紫杉醇诱导化疗后,有效或疾病稳定的病人接受原发灶和肝转移灶的R0切除,该组病人的R0切除率为23.3%,术后继续化疗,中位生存期为11.4个月^[3]。再如,前瞻性Ⅱ期研究AIO-FLOT3中纳入60例局限性转移者^[4],接受4周期FLOT(多西他赛、氟尿嘧啶及奥沙利铂)后,肿瘤退缩者中有36例(60%)接受手术,术后继续4周期FLOT化疗,中位生存期为31.3个月,为局限性转移胃癌病人如何安排围手术期治疗提供了重要依据。

如此设计究其原因基于如下考虑,即便是Ⅲ期胃癌根治术后亦要求半年的XELOX或1年的S1辅助化疗^[2,4],Ⅳ期胃癌即使接受了R0切除,仍然有很高的复发转移风险;考虑到耐受性及最大肿瘤退缩出现的时间,Ⅳ期胃癌病人术前化疗时间一般在2~4个月左右,全身化疗强度欠充分^[3,5]。因此,我们赞同本指南的建议,即Ⅳ期胃癌R0切除后仍须术后化疗。但临床实践中尚须结合围手术期并发症、术后身体状况、术前疗效、累积毒性、术前疗程、分子标志物、是否联合放疗等综合考虑术后的化疗安排。

综上,Ⅳ期胃癌合理安排围手术期药物治疗及R0切除术后对临床医生及病人的挑战都非常大,也仍有很多尚待解决的难题,如R0切除的获益人群,围手术期药物的个体化选择,转化治疗成功后的手术时机,术后治疗的疗程,急诊等特殊原因直接手术者的术后管理、未能实现R0切除病人的综合治疗等等。在临床实践中,必须强调MDT讨论的重要性,不但确定各自医疗机构中最优选择,而且可积累经验各学科共同进步;亦可开展国内登记性研究,为开展前瞻性随机对照临床研究奠定基础。

撰文:邱妙珍,中山大学肿瘤防治中心内科

审校:张小田,北京大学肿瘤医院消化内科

参 考 文 献

- [1] Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, Kim YW, Terashima M, Han SU, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curabile

factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol. 2016;17(3):309-318.

- [2] Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer [J]. J Clin Oncol. 2011;29(33):4387-4393.
- [3] Wu AW, Yuan P, Li ZY, et al. Capecitabine plus paclitaxel induction treatment in gastric cancer patients with liver metastasis: a prospective, uncontrolled, open-label Phase II clinical study [J]. Future Oncol. 2016;12:2107-2116.
- [4] Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol. 2014;15(12):1389-1396.
- [5] Tiberio GA, Roviello F, Donini A, et al. Surgery for liver metastasis from gastric cancer [J]. Transl Gastroenterol Hepatol. 2016;(1):68.

临床问题 26: 可切除胃癌病例推荐新辅助治疗吗?

指南推荐意见: 可切除胃癌病例推荐术前新辅助化疗, 但仅推荐于高度淋巴结转移病人。

解读: 本问题主要针对病人为初始可切除的局部进展期胃癌, 但事实上病人范围跨度很大, 除符合ESD适应证的早期胃癌外, 理论上cT1-4b / N0-3都可能符合。尽管在如何选择受益人群以及最佳药物方案等方面存在争议, 局部进展期胃癌中应用新辅助化疗的理念仍日益得到胃肠肿瘤内科医生的认可。相对比欧美指南及研究, 日本指南的推荐意见与我国临床观点及实践更契合。

新辅助化疗的适应证在不同指南中差异很大。基于MAGIC研究, ESMO指南和NCCN指南都推荐T2N0及以上病人接受围手术期化疗, 而我国原卫计委《胃癌诊疗规范(2011版)》中建议为“无远处转移的局部进展期胃癌(T3/4、N+)”, 但日本在第5版指南之前都没有对新辅助化疗的推荐, 直至近年来在日本开展数项新辅助化疗研究并积累了经验。日本的研究基本纳入两类人群: 4型 / 大3型胃癌, 或N3 / 巨大N2胃癌。其中前者如JCOG0002(Ⅱ期, S-1单药)研究, JCOG0210研究^[1](Ⅱ期, S-1+CDDP), JCOG0501^[2]研究(Ⅲ期, S-1+CDDP), 非常遗憾的是, 三项研究均为阴性结果, 仔细分析发现入组人群中约80%病人为N0 / N1, 单独肿瘤较大但N分期较早可能并非新辅助化疗的最佳获益人群。后者如JCOG0001研究(CPT11 + CDDP), JCOG0405研究(S-1 + CDDP)及JCOG1002研究(S-1 + CDDP+DTX)等。其中JCOG0405为Ⅱ期单组开放研究, 术前行S-1联合顺铂2~3周期后接受胃癌根治术(D3淋巴结清扫), R0切除率为82.35%, 5年总存活率及无复发存活率分别为53%及50%, 由此, 日本指南中达成对临床问题26的基本共识, 但由于仅为小样本Ⅱ期研究, 仅能在临床问题部分进行建议, 尚不能明确列入指南推荐。

值得注意的是, 在日本的临床研究和发表文章中, 凡是

技术上可切除的胃癌无论分期,只要是术前进行的化疗都可称为新辅助化疗^[4-5];而我国的定义仅为局部进展期胃癌术前进行者,而对伴有远处转移的胃癌术前化疗定义为转化治疗。此点差异在检索文献并对比研究时格外重要。

为了明确新辅助化疗的最佳获益人群,我国也正在开展数个大型 III 期临床研究,如纳入 cT4aN+ 或 cT4bNx 的 RESOLVE 研究已完成入组,纳入 II/III 期的 RESONANCE 研究等亦正在随访中。期待我国两个胃癌研究的最终结果能够向国际展示中国数据,并指导我国临床实践。

作者:王鑫鑫,中国人民解放军总医院普通外科

审校:张小田,北京大学肿瘤医院消化内科

参 考 文 献

[1] Yoshikawa T, Morita S, Tanabe K, et al. Survival results of a randomised two-by-two factorial phase II trial comparing neoadjuvant chemotherapy with two and four courses of S-1 plus cisplatin (SC) and paclitaxel plus cisplatin (PC) followed by D2 gas-

trectomy for resectable advanced gastric cancer[J]. Eur J Cancer. 2016 Jul;62:103-11. doi: 10.1016/j.ejca.2016.04.012. Epub 2016 May 28.

- [2] Satake H,Miki A,Kondo M,et al. Phase I study of neoadjuvant chemotherapy with S-1 and oxaliplatin for locally advanced gastric cancer (Neo G-SOX PI). Eur J Cancer. 2017 Sep; 83: 32-42.
- [3] Saito H, Suematsu Y, Yamagishi S. Combination chemotherapy using oxaliplatin plus S-1 for well-advanced gastric cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2016,43(12):1933-1935.
- [4] Gakuhara A1, Miyazaki Y, Takahashi T,et al. Laparoscopic total gastrectomy with pancreatosplenectomy after neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer with adjacent organs invasion[J]. Gan To Kagaku Ryoho. 2017 ,44(12):1805-1807.
- [5] Yoshikawa T, Sato T, Yamada T. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer [I]. Gan To Kagaku Ryoho, 2016,43(10): 1157-1160.

(2018-11-15收稿)