

国际外科动态

DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.04.21

第5版日本《胃癌治疗指南》更新要点

所 剑

【摘要】“第89届日本胃癌学会年会”对第5版日本《胃癌治疗指南》进行了更新内容的解读。新版本《胃癌治疗指南》是由团队的集体想法所确定内容的临床型指南而不单纯是之前版本的共识型指南;基于JCOG0607试验结果,确定了内镜治疗胃癌的绝对适应证、扩大切除适应证和相对适应证;新版指南在存在单一不可治愈因素胃癌的治疗方式的选择、脾切除对完全清扫No. 10和No. 10淋巴结的价值、cT3/T4期胃癌网膜囊切除的选择以及胃食管结合部癌淋巴结清扫范围给予了明确解答;基于专家组投票,确定了进展期胃癌的推荐化疗方案。

【关键词】 胃癌;日本胃癌学会;指南

中图分类号:R6 文献标志码:A

Updated contents of Japanese gastric cancer treatment guidelines—the 5th edition SUO Jian. *Department of Gastric and Colorectal Surgery, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China*

Abstract The 89th annual meeting of the Japanese gastric cancer association released the updated contents of Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines –the 5th Edition. New guideline will be established based on MINDS instruction how to make up the clinical guideline. Based on the results of JCOG0607 trail, the absolute indication, expanded indication and relative indication of EMR/ESD were determined; several old argument in the course of diagnose and treatment of gastric cancer were resolve, such as the treatment choice of gastric cancer with a single non-curable factor, the role of splenectomy for complete resection of No.10 and No.11 nodes, bursectomy for patients with c T3/T4 gastric cancer and lymph node dissection for esophagogastric junction carcinoma. The recommended chemotherapy regimens were listed based on voted results of specialist.

Keywords gastric cancer; Japanese Gastric Cancer Association; guideline

作者单位:吉林大学第一医院胃结直肠肛门外科,吉林长春130021

E-mail:suojian0066@126.com

2017年3月7-9日,“第89届日本胃癌学会年会(JG-CA)”在日本广岛召开。本次年会的主题是“Cross-disciplinary learning to control the gastric cancer”,即希望由外科学、病理学到基础研究的各学科的专家提供学科协作的机会,为未来控制胃癌留下宝贵的遗产。本次会议上,针对即将出版的第5版《胃癌治疗指南》的更新点进行了解读。

本文主要对其更新主要内容作一简介。

1 第5版《胃癌治疗指南》主要更新简介

之前版本的《胃癌治疗指南》的基本形式为教科书模式,没有证据水平和推荐分类,是共识性指南而非循证性的指南。2014年出版的第4版《胃癌治疗指南》修订了直径<4 cm的食管胃结合部癌的淋巴结清扫范围, I期胃癌的腹腔镜远端胃切除术,内镜黏膜下剥离术(ESD)的扩大切除指征,推荐化疗方案的1~3级分类,临床问题和最佳可能答案以及临床路径和随访时间,而在第5版《胃癌治疗指南》中基于最新获得的证据,对以下内容进行了更新:(1)缩小手术,脾切除术、网膜囊切除术等。(2)扩大了ESD的绝对适应证。(3)增加了新的化疗药物和化疗方案。而第5版《胃癌治疗指南》在基本形式方面则融合了教科书模式和循证医学形式,提供了更多的临床问题以及可能的答案,并且基于国际胃癌学会项目进行了新的分期,整合了第15版《胃癌处理规约》及第8版国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会(UICC/AJCC)胃癌分期系统。

2 第5版《胃癌治疗指南》的概念更新要点

临床实践指南是一个适合推荐的,能够帮助病人和实践者制定临床实践决策的高度重要性的文件,需要基于循证医学,整合系统性综述,并且需要平衡利弊。第5版《胃癌治疗指南》致力于制定一本临床型的指南,即由团队集体的想法来确定指南内容,将会根据每一个例病人的临床分期给与最大限度的标准治疗。形式主要是基于科学证据和(或)尽可能追求采取系统回顾或改良德尔菲方法(Delphi method)的专家共识。该指南一共有30~40个临床问题(clinical questions, CQ)被选出进行讨论,并将结果分为4个推荐度:强烈推荐,一般推荐,一般不推荐和强烈不推荐,所有临床问题均是由团队成员进行系统性回顾后进行精炼的回答,并且新的指南包括了精确的临床肿瘤分期和质量指示(quality indicators, QIs),应用GRADE和(或)

AGREE方法进行分级评估。CQ和QIs能够降低肿瘤治疗的不一致性，CQ着眼于证据的等级，而QI则强调病人的获益情况，最终形成由指南、执行、质量指示、行动组成的GDQA循环而改善指南。

3 第5版《胃癌治疗指南》内镜治疗更新要点

JCOG0607^[1]试验的目的是研究内镜下切除直径>2 cm的无溃疡的分化型cT1a腺癌或者<3 cm的有溃疡的分化型cT1a腺癌的安全性及有效性，目前已经完成了29个中心的470例病人的入组(2007年7月至2010年10月)，无溃疡且直径≤3 cm为152例，无溃疡且>3 cm为111例，有溃疡但是≤3 cm为207例(图1)。2015年10月完成了5年随访，结果显示整块切除率达99.1%(466/470)，5年总存活率(OS)为97%(95%CI: 95%-98.2%)，显著高于86.1%的平均阈值。基于此结果，第5版《胃癌治疗指南》将直径≤2 cm、无溃疡的分化型cT1a胃癌确定为内镜下黏膜切除术(EMR)/ESD的绝对适应证；将>2 cm、无溃疡的分化型的cT1a胃癌和≤3 cm、有溃疡的分化型的cT1a胃癌确定为ESD的绝对适应证；将≤2 cm、无溃疡的未分化型的cT1a胃癌确定为

ESD扩大切除的相对适应证，其余的T1期肿瘤均分为“其他类别(相对适应证)”(图2)。此外，第5版《胃癌治疗指南》强调了评估内镜下切除的治愈性，移除肿瘤的完整性和淋巴结转移可能性是两个重要因素。而评价是否治愈性切除的肿瘤相关因素包括整块切除并且垂直切缘、水平切缘均为阴性，淋巴管和脉管无浸润。一旦出现非治愈性切除，则需要补充胃切除手术，但是由于多数病例并不伴有淋巴结转移，因此，也可行非胃切除手术治疗，如补充ESD、内镜下激光凝固或者氩离子凝固，另外由于ESD具有创面烧灼效应，因此在病人知情同意的基础上可以密切观察。整块切除并且垂直切缘阳性的分化型癌是唯一的非治愈性因素。非整块切除的分化型癌应分为“其他类别”，其他类应采取手术治疗，特别是可能存在淋巴结转移的情况(如淋巴结转移风险>3%)。

4 第5版《胃癌治疗指南》有关手术治疗的更新要点

虽然多学科综合治疗协作组(MDT)治疗模式能够改善胃癌病人的预后，但是手术治疗仍然是胃癌的主要治疗手段。2016年发表在《柳叶刀杂志》的REGATTA研究^[2]是由

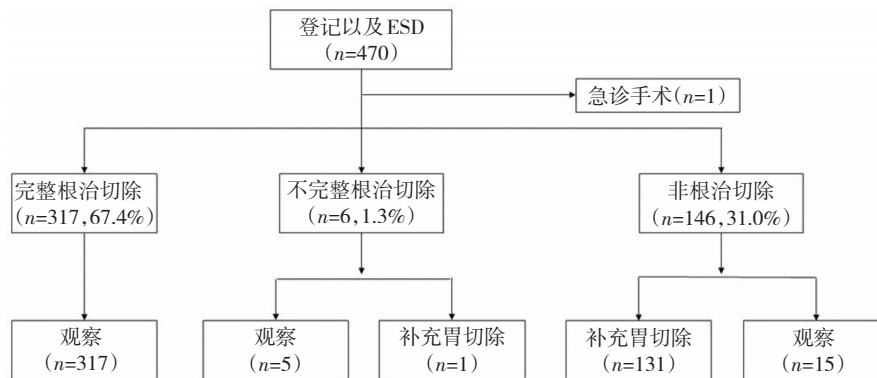


图1 JCOG0607病例流程图

深度(Depth)	溃疡(Ulcer)	分化型		未分化型	
		≤2 cm	>2 cm	≤2 cm	>2 cm
cT1a(M)	UL(-)	绝对适应证	绝对适应证	绝对适应证	绝对适应证
	UL(+)	绝对适应证	绝对适应证	绝对适应证	绝对适应证
cT1b(sM)	SM1	绝对适应证	绝对适应证	绝对适应证	绝对适应证
	SM2	绝对适应证	绝对适应证	绝对适应证	绝对适应证

EMR/ESD的绝对适应证
 ESD的绝对适应证
 ESD扩大适应证
 相对适应证

图2 基于JCOG06097结果的内镜治疗的更新适应证

日本和韩国联合发起的一项Ⅲ期临床随机对照研究,目的是探讨存在一个单一不可治愈因素[肝转移、腹膜转移或者腹主动脉旁淋巴结(No.16a1/b2)转移]的进展期胃癌在姑息性胃切除术加化疗对比单纯化疗是否能够获得更大的生存获益,结果显示与单纯化疗相比姑息手术联合化疗并未使病人获得生存获益,对于胃上部癌,姑息手术联合化疗的病人生存期反而更短,术后平均化疗周期数也较单纯化疗缩短。因此,对于Ⅳ期胃癌,不推荐姑息手术+化疗模式,但是先行化疗(先化疗后手术)的转化治疗可能是Ⅳ期胃癌的一个治疗选择。

JCOG011研究^[3]是由日本36家医院进行的多中心Ⅲ期临床研究,目的在于探索胃上部T2~4期进展期癌未侵犯食道且肿瘤位于非大弯侧时进行预防性脾切除的意义。所有病人随机分为全胃切除+脾切除组及保留脾脏的全胃切除组,该研究的结果2017年在Ann Surg正式发表,结果提示,由于增加手术并发症且不会提高生存期,对于未侵犯大弯侧的胃上部癌行全胃切除时应该避免行脾切除。而对于肿瘤位于大弯侧的近端胃癌预防性脾切除的价值仍然是一个悬而未决的问题。

2012年Fujita发表在Gastric Cancer上的210例包括T2、T3和T4a期胃癌的小样本随机对照研究证明,对于T3/T4a期肿瘤网膜囊切除能够获得生存获益^[4],为进一步研究网膜囊切除的意义,开展了JCOG1001研究,2017年初该研究的结果在ASCO-GI上公布。该研究主要针对胃癌D2根治术的cT3/cT4a病人,将网膜囊切除与网膜囊保留进行了对比,旨在探讨对于进展期胃癌是否有必要进行网膜囊切除,结果认为网膜囊切除并没有改善cT3/T4期胃癌病人的生存,并且增加了出血量和手术时间。网膜囊切除也没有降低腹膜复发率。因此,不推荐作为标准的cT3/T4期胃癌的手术方式。

一项包括日本271家医院的关于食管胃结合部癌的淋巴结清扫范围的回顾性分析结果发表在2017年的Gastric Cancer上^[5],该研究包含了2807例胃癌,其中腺癌2384例,鳞癌370例,其他53例。结果提示,依据淋巴结转移率、组织学和主要肿瘤位置之间存在本质上的区别,远端胃的区域淋巴结不易发生转移,切除这些淋巴结似乎不会受益,纵膈淋巴结清扫的获益程度由于较低的清扫率仍然未能解决。

5 第5版《胃癌治疗指南》有关进展期胃癌化疗的更新要点

之前发表的ACTS-GC试验^[6]结果证实,S-1单药术后辅助化疗可以显著改善局部进展期胃癌行D2手术后病人的5年存活率。CLASSICⅢ期临床研究结果显示,接受XELOX辅助化疗的病人较单纯手术者的5年OS率有显著提高,分别为78%和69%($P=0.0015$),XELOX组较单纯手

术组显著降低复发风险42%($P<0.0001$),证实XELOX辅助化疗可显著降低术后复发风险,且延长无病生存的获益继而可转化为延长病人总生存。因此,专家组投票通过了S-1和奥沙利铂作为胃癌辅助化疗的1A类证据。基于JCOG9205试验^[7]、JCOG9912试验^[8-9]、AVAGAST试验^[10-11]、ToGA试验^[12]、REAL-2试验^[13]和HERBIS-1^[14]等随机对照研究结果,专家组投票结果显示对于Her-2阴性胃癌的一线化疗方案中,SP、XP为1A类证据,SOX为1B类证据,XELOX为2A类证据,FOLFOX为2A或2B类证据,FP和S-1+DTX为2B类证据,对于HER-2阳性胃癌的一线化疗方案中,XP+T为1A类证据,SP+T为1B类证据,FP+T为2A类证据,XELOX+T为2B类证据,而对SOX+T方案和FOLFOX+T方案未作评价。基于REGARD试验^[15]、RAINBOW试验^[16]以及Absolute试验等结果,专家组投票结果显示在胃癌的二线化疗方案中,wPTX+RAM为1A类证据,wPTX方案、DTX方案、wNab-PTX方案、CPT-11方案、Ramcirumab方案为2A类证据,3wPTX方案为2C类证据,3wNab-PTX为3A类证据。基于Attraction-2试验等相关试验,专家组投票结果显示在胃癌的三线化疗中Nivolumab为1A类证据,CPT-11为1B类证据。

参考文献

- [1] Hasuike N, Ono H, Boku N, et al. 699 A Non-randomized confirmatory trial of endoscopic submucosal dissection to expand its indication for early gastric cancer (Ct1a): The Japan Clinical Oncology Group Study (Jcog0607)[J]. Gastrointest Endosc, 2016, 83(5):AB164-AB164.
- [2] Fujitani K, Yang H K, 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 Oncology, 2016, 17(3): 309.
- [3] 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.
- [4] Fujita J, Kurokawa Y, Sugimoto T, et al. Survival benefit of bursectomy in patients with resectable gastric cancer: interim analysis results of a randomized controlled trial. [J]. Gastric Cancer, 2012, 15(1):42.
- [5] Yamashita H, Seto Y, Sano T, et al. Results of a nation-wide retrospective study of lymphadenectomy for esophagogastric junction carcinoma[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(suppl 1):69-83.
- [6] Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine[J]. New Engl J Med, 2007, 357(18):1810-1820.
- [7] Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, ad-

- vanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205)[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(1):54-59.
- [8] Takashima A, Boku N, Kato K, et al. Survival prolongation after treatment failure of first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: combined analysis of the Japan Clinical Oncology Group Trials JCOG9205 and JCOG9912 [J]. Gastric Cancer, 2014, 17(3):522-528.
- [9] Takashima A, Boku N, Kato K, et al. Survival prolongation after treatment failure of first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: combined analysis of the Japan Clinical Oncology Group Trials JCOG9205 and JCOG9912 [J]. Gastric Cancer, 2014, 17(3):522-528.
- [10] Ohtsu A, Shah MA, Van CE, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(30):3968-3976.
- [11] Kensei Y, Akira S, Toshihiko D, et al. Efficacy and safety of capecitabine plus cisplatin in Japanese patients with advanced or metastatic gastric cancer: subset analyses of the AVAGAST study and the ToGA study [J]. Gastric Cancer, 2013, 16(2): 175-182.
- [12] Bang Y J, Cutsem E V, 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
- [13] Bölke E, Peiper M, Budach W. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. [J]. New Engl J Med, 2010, 362(9):858.
- [14] Kurokawa Y, Sugimoto N, Miwa H, et al. Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 plus cisplatin in HER2-positive gastric cancer (HERBIS-1) [J]. Br J Cancer, 2014, 110(5):1163.
- [15] Fuchs C S, Tomasek J, Yong C J, 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.
- [16] Wilke H, Muro K, Van CE, 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.

(2017-03-24收稿)

郑重声明

近期,一些非法社会中介组织、代理机构和个人,以《中国实用外科杂志》杂志的名义,公开在某些网站和论坛发布信息,声称能够快速在《中国实用外科杂志》杂志刊发文章,并公开索要高额代理费、版面费或其他费用;有些以假冒《中国实用外科杂志》杂志网站的形式招揽作者投稿;有些甚至私刻我部公章,发放虚假录用通知并索要费用。上述行为严重损害了《中国实用外科杂志》的声誉,也给一些不明真相的作者带来经济损失和精神伤害。

本刊在此郑重声明:(1)我刊从未委托任何社会机构或个人,以任何名义向社会征集稿件;(2)我刊实行严格的匿名审稿制度及程序;作者投稿后,可在《中国实用外科杂志》网站随时关注稿件的审理进程。(3)我刊不收取除版面费和审稿费外的其他任何费用;(4)我刊不接受任何代理人转交的稿件,只接收作者本人直接在《中国实用外科杂志》杂志网站网上投稿,我社的网址是:www.zgsyz.com。(5)我刊编辑部按照国家有关规定收取的版面费和审稿费,要求作者通过邮局直接寄至本刊编辑部,不得由任何个人接收。(6)我刊编辑部地址:110001,沈阳市和平区南京南街9号五层。业务电话为:024-23866561。如作者接到收取版面费等通知(尤其寄至个人和汇至任何账号者),可拨打此电话,与我刊王金瓯老师确认。

在此,我刊编辑部提醒广大读者和作者切勿相信虚假信息,谨防个人声誉和经济损失。同时,我们将提请有关部门依法打击各种假冒《中国实用外科杂志》的违法行为。

《中国实用外科杂志》编辑部