

国际外科动态

DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.04.18

“第89届日本胃癌学会年会”特别演讲 重要内容介绍

梁 寒



【摘要】 第5版日本《胃癌治疗指南》缩小了胃癌标准手术的切除范围,不推荐对近端非大弯侧胃癌行脾切除,对于cT3/4期胃癌不推荐行网膜囊切除。对于IV期病例,不推荐手术+化疗的治疗模式,化疗+手术可能是选项之一。扩大了早期胃癌行内

镜黏膜下剥离术(ESD)的绝对适应证。增加了新的化疗药物、靶向药物和化疗方案,例如奥沙利铂和RAM单抗批准用于胃癌的化疗和靶向治疗。扩大了卡培他滨和奥沙利铂用于围手术期化疗的适应证。选择了30~40个临床问题,经过讨论后给予最可能的回答。第15版日本《胃癌处理规约》与第8版国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会(UICC/AJCC)胃癌分期系统进行了整合,该分期是基于国际胃癌学会胃癌TNM分期项目的结果修订的,第一次体现了国际化。第15版日本《胃癌处理规约》修订了幽门下淋巴结,将其分成No.6a、No.6v和No.6i三个亚组。对腹膜转移分级进行修订,将P1按转移范围进一步分成P1a、P1b和P1c。如果胃窦癌侵犯十二指肠, No.13淋巴结发生转移,应该视为区域淋巴结转移,不做为M1对待。传统意义的R0不适用于对ESD手术质量的评估。食管胃结合部癌的诊断标准应该结合内镜所见、上消化道造影及病理诊断。对化疗疗效评价标准进行修订,确定了肿瘤消退的界值为10%。

【关键词】 日本胃癌学会;胃癌;食管结合部;内镜黏膜下剥离术;内镜下黏膜切除术

中图分类号:R6 文献标志码:A

作者单位:天津医科大学肿瘤医院胃部肿瘤科 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤防治重点实验室,天津300060

E-mail: tjlianghan@126.com

Reports of plenary session from the 89th Annual Meeting of the Japanese Gastric Cancer Association LIANG

Han. Department of Gastrointestinal Oncological Surgery, Tianjin Cancer Hospital, Tianjin Medical University, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China

Abstract According to the Japanese gastric cancer treatment guidelines, the 5th edition, splenectomy is not recommended to the standard D2 procedure for proximal gastric cancer that does not invade the greater curvature. Bursectomy is not recommended as a standard treatment for cT3/4 gastric cancer. “Surgery first followed by chemotherapy” strategy is not recommended but chemotherapy first can be a choice for patients with stage IV gastric cancer. Absolute indication for standard EMR/ESD is expanded for early gastric cancer. Oxaliplatin and Ramucirumab are approved for chemotherapy and target therapy for gastric cancer. The indication of Capecitabine and oxaliplatin to perioperative chemotherapy is expanded. 30–40 clinical questions were selected and best possible answers after discuss are be done. Based on IGCA TNM Project, the 15th Japanese and 8th UICC/AJCC Classification are integrated and for the first time, it has international view. According to the 15th Japanese Classification of Gastric Carcinoma, No.6 lymph nodes are redefined as No.6a, No.6v and No.6i. Revision of macroscopic peritoneal metastasis (P1) has been made. According to the metastasis extent, P1 is divided into P1a, P1b and P1c. In case with duodenal invasion of gastric cancer, if No.13 lymph nodes metastasis is present, such metastasis is considered to be regional but not M1. R concept is not suitable in endoscopic resection. The definition of EGJ cancer is depended on the endoscopic findings, upper gastrointestinal series and pathological study. The criteria of pathological response rate is modified and the 10% of residual tumors cutoff is defined.

Keywords Japanese Gastric Cancer Association; gastric cancer; esophago-gastric junction; endoscopic submucosal dissection; endoscopic mucosal resection

“第89届日本胃癌学会年会”于2017-03-08在日本广岛召开,大会主席是来自广岛大学分子病理学系的安井弥教授,他也是笔者的老朋友。看上去朴实如农民的老者,却是日本顶尖的胃癌病理学大家,这也是第一次由胃癌基础研究及病理学专家担任大会主席。本次年会的主题是“Cross-disciplinary learning to control the gastric cancer”,强调了跨越学科,控制胃癌。安井弥教授在开幕式中的演讲充满自信:日本在胃癌的研究和临床实践方面引领世界,近年来日本胃癌学会致力于将日本的研究和实践成果及时传播出去,本届年会开始,大会演讲、核心会议、口头交流和壁报交流均以英文作为大会语言。笔者粗略计算,大约全部内容的70%均采用英文,这极大方便了中医生交流和了解会议主要信息。第一天开幕式后的全体会议有两个重量级的议题:新版日本《胃癌治疗指南》和《胃癌处理规约》解读,共邀请了参与编写的10位专家从不同侧面对其进行了深度解读,为来自世界各地的学者提供了一场饕餮学术盛宴。

1 关于第5版日本《胃癌治疗指南》

首先,由日本胃癌学会胃癌指南委员会主席佐野武教授介绍了日本《胃癌治疗指南》的历史。第1版指南于2001年出版,也是日本第1部恶性肿瘤治疗指南。2004年出版第2版,没有太多的更新。至2006年及时在网站补充了基于ACTS-GC研究^[1]结果的辅助化疗的相关内容;基于JCOG9501研究^[2]结果,及时在网站增补了有关不推荐预防清扫腹主动脉旁淋巴结的内容。2010年出版了第3版,主要更新了日本胃癌分期的内容,2011年随着ToGA研究^[3]结果的公布,及时在网站增补了曲妥单抗针对HER2+病例的适应证,同时增加了二线化疗有效性的内容。2014年出版了第4版《胃癌治疗指南》,增加了推荐化疗分类的内容,2015年在网站增补了奥沙利铂用于胃癌化疗以及基于RAUNBOW/REGARD研究^[4]RAM单抗的内容。在2010年整合了《胃癌处理规约》与《胃癌治疗指南》:《胃癌处理规约》提供了描述肿瘤状态(T/N/M分期)的基本原则和评估治疗效果(疗效评估、切缘等)。建议每10年或随着国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会(UICC/AJCC)胃癌分期系统的更新而更新。而《胃癌治疗指南》是提供确切的治疗方法 with 适应证,因此,建议每2~3年更新一版。病例的记录采用日本胃癌分期,治疗依据指南。随着与国际社会的深入交流,日本分期与第7版UICC/AJCC分期系统最终相融合,疗效评估采用RECIST;指南方面也简化了淋巴结清扫的“D”程度。并分别于2011年和2014年以英文发表在Gastric Cancer杂志上^[5-6],供全球的同道使用。

即将发表的第5版日本《胃癌治疗指南》基于最新获得的证据:(1)缩小了手术范围,例如脾切除、网膜囊切除等。(2)扩大了内镜黏膜下剥离术(ESD)的“绝对适应证”。(3)增加了新的化疗药物、化疗方案。第5版日本《胃癌治疗指南》在体例上也有重大调整,融合了“教科书”风格和

“循证医学”风格。增设了临床问题和最可能的回答环节。整合了第15版《胃癌处理规约》和第8版UICC胃癌分期^[7]。新分期是基于国际胃癌学会(IGCA)研究项目进行的。该项目于2009年启动,由佐野武教授担任总的学术负责人,最终从17个国家的57个机构收集了20400例行D2手术且有完整5年随访数据的病例,这其中也包括了笔者单位在内的3家中国肿瘤诊治中心的1000例数据^[8]。佐野武教授特别指出,专家委员会成员中外科医生的比例过高,今后应该逐步增加肿瘤科、病理科等医生的比例。

来自日本东邦大学的岛田英昭教授就新版《胃癌治疗指南》的更新理念做了说明:以往的“教科书”风格似与临床脱节,而且与更接地气的“想法推荐”(minds instruction)风格完全不同。第5版《胃癌治疗指南》特别强调基于原来的“教科书”风格与“想法”风格的折中。该版指南将根据每一例病人的临床分期最大限度地提供标准的治疗模式。新版《胃癌治疗指南》的版式是基于科学证据和(或)专家共识,而后者是在采取系统回顾或改良的德尔菲法(Delphi method)进行的。专家组选择大约30~40个临床问题进行深入讨论,采用10进制打分,基于4个推荐水平:(1)强烈推荐。(2)一般推荐。(3)一般不推荐。(4)强烈不推荐。这标志着由从前的“天才人物(诸如笹子三津留和佐野武教授)主导”的时代过渡到“团队主导”的时代。2014年发布的《胃癌治疗指南》采取由专家组成员通过系统回顾精炼回答临床问题。而新版《胃癌治疗指南》包括了精准的临床肿瘤分期。

东京大学的藤城光弘教授就内镜切除早期胃癌的更新内容做了说明。JCOG0607研究^[9]回顾分析了29个中心470例肠型cT1a胃癌行ESD的扩大适应证的非随机验证研究。整块切除率达到99.1%,5年总存活率97.0%。对比了无溃疡直径>2 cm组与伴有溃疡直径<3 cm组病人的远期生存,结果发现差异没有统计学意义。基于上述研究,对内镜治疗早期胃癌的适应证调整如下:cT1a(M)、UL(-)、分化型癌、直径≤2 cm,为ESD/内镜下黏膜切除术(EMR)的绝对适应证;cT1a(M)、UL(-)、分化型癌、直径>2 cm和cT1a(M)、UL(+)、分化型癌、直径≤3 cm,为ESD的绝对适应证;cT1a(M)、UL(-)、未分化型癌、直径≤2 cm,为ESD的扩大适应证,仅作为研究性临床治疗。

熊本大学大学院馬場秀夫教授就《胃癌治疗指南》中手术修订内容做了说明。根据REGATTA研究^[10],姑息手术+化疗不能改善晚期胃癌病人的生存。因此,对于IV期胃癌病人不推荐手术+化疗模式;但是先化疗(转化后手术)可能是治疗模式的选项。化疗+转化手术模式可能使病人获益,也是可以(医患)接受的。但是缺乏循证医学证据。根据JCOG0110研究^[11],非大弯侧近端胃癌采取全胃切除+脾切除不但增加了手术并发症,而且不能改善病人的远期生存。但是,对于胃大弯侧的近端胃癌,预防性脾切除能提高病人生存尚无证据。根据JCOG1001研究^[12],网膜囊切除不能提高cT3/4胃癌病人的远期生存。因此,不推荐网

膜囊切除做为标准手术。根据全国271家机构的2807例直径 ≤ 4 cm的食管胃结合部癌的回顾性研究^[13]结果,不同部位的胃癌淋巴结转移率明显不同。食管胃结合部癌胃远端淋巴结转移罕见,清扫淋巴结无助于提高生存期。由于清扫率低,纵隔淋巴结清扫的临床价值不明。

日本国立癌中心中央病院朴成和教授针对新版《胃癌治疗指南》增加的进展期胃癌的化疗内容做了说明。基于CLASSIC研究^[14],经过专家组投票,将奥沙利铂作为胃癌辅助化疗的1A类证据。经过专家组投票,针对HER-2(-)胃癌的一线化疗方案中,1A类证据包括SP、XP方案;1B类证据是SOX方案;2A类证据包括XELOX;2B类证据有S-1+DTX;FOLFOX方案被定义为2A或2B类证据。而针对HER-2(+)病例一线化疗方案,经过专家组投票,XP+T是1A类证据;SP+T是1B类证据;FP+T是2A类证据;XELOX+T为2B类证据。而SOX+T不能评价。二线化疗方面:经专家组投票后,wPTX+RAM为1A类证据;wPTX、DTX、wNab-PTX、CPT-11、Ramcirumab为2A类证据;而3wNab-PTX为3A类证据。三线化疗方面,根据专家组投票,Nivolumab做为1A类证据,CPT-11为1B类证据。

2 关于第15版日本《胃癌处理规约》

日本鹿儿岛大学夏越祥次教授针对幽门下组淋巴结的解剖定义、腹膜转移的定义以及侵犯十二指肠的胃癌淋巴结转移做了说明。由于近年来保留幽门的远端胃切除精准淋巴结转移评估的需要,将幽门下组淋巴结进一步细化成3个亚组:No.6a、No.6v和No.6i。凤凰研究的初步结果虽然没有获得阳性结论,但是由于入组病例在腹水方面缺乏平衡,因此,腹腔注射PTX配合PTX/S-1有望改善胃癌腹膜转移病人的预后。新版日本《胃癌处理规约》就胃癌腹膜转移重新进行了定义,将腹膜转移简化成PX:不明确,P0:无腹膜转移,P1:有腹膜转移。P1进一步细分为:P1a,转移局限于胃、大网膜、小网膜、胰腺背膜或脾;P1b:转移局限于上腹部(脐以上的壁层腹膜或横结肠以上的脏层腹膜);P1c,转移至中、下腹腹膜;P1x,腹膜转移范围不明。特别强调远端胃癌侵犯十二指肠情况下,如果No.13(胰头后)淋巴结发生转移,这些转移的淋巴结应该作为区域淋巴结对待,而不是作为M1对待,但是也不意味着需要常规清扫No.13淋巴结。笔者的数据证实,远端局部进展期胃癌, No.13淋巴结的转移率为9%,D2+No.13淋巴结清扫可以改善该组病人的远期存活率^[15]。

日本大学後藤田卓志教授就新版日本《胃癌处理规约》中有关内镜切除中“R”(残余肿瘤)做了重新定义。来自日本的多中心回顾研究从19个研究机构共收集了15785例早期胃癌行ESD的病例。其中的2526例未达到治愈标准,最终纳入研究的1969例,分成根治手术组(1064例)和单纯随访组(905例)。随访后发现,根治手术组与单纯随访组的3、5年肿瘤相关存活率分别为99.4%、98.8%和98.8%、97.9%,差异无统计学意义^[16]。基于上述结果,新版日本

《胃癌处理规约》就内镜切除术的“R0”做了特别规定:内镜R0切除包括了“非治愈”切除。传统或普遍意义上的“R0”不适用于内镜下切除。

日本东京大学附属医院赖户泰之教授就食管癌的定义做了特别说明。众所周知,对于食管胃结合部(EGJ)癌,国际上一直沿用1987年由德国慕尼黑大学Siewert教授提出的分型方法^[17],而日本习惯使用自己的Nishi分型。两者的共同之处均以食管胃结合部(齿状线)为解剖标志。2007年出版的第10版日本《食管癌处理规约》将EGJ癌定义为肿瘤中心位于食管胃结合部区域(齿状线上下2 cm)内,并不考虑组织学类型。为了进一步统一EGJ癌的分期,2011年日本胃癌学会与食管癌学会共同组成工作组,至2013年,共召开8次工作会议。主要确定了两项共识:EGJ的定义(诊断标准)和淋巴结清扫范围。后者是基于2016年发表在Gastric Cancer杂志上全国EGJ癌淋巴结清扫的回顾性研究的结果并已经在2014年发表的第4版《胃癌治疗指南》中有所体现。EGJ癌的诊断标准应该分成内镜、影像学[上消化道造影(UGI)]和病理学检查。内镜检查结果有优先权:栅栏状血管的下缘,如果不明显,侧以胃大弯侧纵行皱褶的口侧缘为标志。而UGI的标识为食管下端最窄的部位^[18-19]。病理学诊断内容未做调整。上述内容将在第15版日本《胃癌处理规约》中体现。

日本滋贺医科大学九嶋亮治教授针对第15版日本《胃癌处理规约》病理学诊断部分进行说明。具体包括17项内容,特别强调了组织标本的及时处理:越早固定越好。ESD标本用大头针环周固定标本板上,注明肛侧和口侧。间隔2~3 mm做连续切片。参照最新版AJCC癌症分期系统,对pT3(SS)和pT4a(SE)做了特别说明。针对经内镜切除的标本,应该特别注明肿瘤内是否有消化性溃疡瘢痕。淋巴管侵犯(Ly)分成Lyx、Ly0和Ly1。Ly1又分成Ly1a(轻)、Ly1b(中)、Ly1c(重)。静脉侵犯(V)分成VX、V0、V1(显微镜下侵犯)和V2(大体侵犯)。化疗疗效评价部分,根据JCOG1004-A研究结果将残留肿瘤量的界值定义为10%^[20]。依据肿瘤退缩的程度分别定义为G0(无退缩)、G1a(癌占2/3以上)、G1b(癌占1/3以上,但不足2/3)、G2a(癌不足1/3)、G2b(癌不足10%,但未完全消失)和G3(肿瘤完全消失)。

最后,日本国立癌中心落合淳治教授就第15版日本《胃癌处理规约》加以概括总结:第1版于1965年7月出版。标志性事件分别是1971年第8版建立了早期胃癌的概念,对活检标本进行分组;1999年第13版增加了ESD和EMR治疗内容;2001年出版了日本《胃癌治疗指南》;2011年第14版实现了与UICC/AJCC癌症分期系统的整合。肿瘤分期:(1)第14版日本《胃癌处理规约》;2016年第8版UICC/AJCC癌症分期系统;组织学分级:G1(分化好的)、G2(中等分化)、G3(分化差的)、G4(未分化)。组织学分类:第14版《胃癌处理规约》;(2)2010年第4版WHO分类:乳头状、管状、分化差的、黏液细胞和印戒细胞等。另外还有

Lauren分型。(3)Venna分类。

追溯历史,第5版日本《胃癌治疗指南》和第15版日本《胃癌处理规约》吸纳了近一个世纪日本胃癌临床研究的精华,并且已经国际化,日本的经验已为全世界从事胃癌诊治研究的临床医生所借鉴和推崇。中日韩同属世界上胃癌高发国家和地区,我国胃癌医务工作者过去10年在胃癌诊治方面取得了长足进步。孔子曰,三人行必有我师,我们应该逐步深化与日韩在胃癌诊治领域的合作,尽早出版中国胃癌治疗指南,造福我国胃癌病人。

参 考 文 献

- [1] Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine[J]. *N Engl J Med*, 2007,357(18):1810-1820.
- [2] Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with paraaortic nodal dissection for gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008,359(5):453-462.
- [3] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER3-positive advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2010,376(9742):687-697.
- [4] Fuchs CS, Jiri Tomasek J, Cho JT, et al. REGARD: A phase III, randomized, double-blinded trial of ramucirumab and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of metastatic or gastroesophageal junction (EGJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and/or fluoropyrimidine-containing combination therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2012,30(suppl 34):abstr LBA5.
- [5] Japanese gastric cancer association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010(ver. 3) [J]. *Gastric Cancer*, 2011,14(2):113-123.
- [6] Japanese gastric cancer association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014(ver. 4) [J]. *Gastric Cancer*, 2017,20(1):1-19.
- [7] Brieley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors[M]. 8th. UK: John Wiley & Song, Ltd, 2017: 63-66.
- [8] Sano T, Coit DC, Kim HH, et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project[J]. *Gastric Cancer*, 2017,20(2):217-225.
- [9] Hasuike N, Ono H, Boku N, et al. A non-randomized confirmatory trial of an expanded indication for endoscopic submucosal dissection for intestinal-type gastric cancer (cT1a): the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0607)[J]. *Gastric Cancer*, 2017 Feb 21. Doi:10.1007/s10120-017-0704-y.
- [10] Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (EGATTA): A phase 3, randomized controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016,17(3): 309-318.
- [11] Sano T, Sasako M, Mizusawa J, et al. Randomized controlled trial to evaluation splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2016,265(2):277.
- [12] Hirao M, Kurokawa Y, Fujita J, et al. Long-term outcomes after prophylactic bursectomy in patients with resectable gastric cancer: Final analysis of a multicenter randomized controlled trial [J]. *Surgery*, 2015, 157(6):1099-109.
- [13] 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):69-83.
- [14] 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, randomized phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2):1389-1396.
- [15] 焦旭光, 梁寒, 邓靖宇, 等. 进展期胃下部癌D2根治术第13组淋巴结清扫的意义[J]. *中华外科杂志* 2013,51(3): 235-239.
- [16] Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. Is radical surgery necessary in all patients who do not meet the curative criteria for endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer? A multi-center retrospective study in Japan [J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(2):175-184.
- [17] Siewert JR, Holscher AH, Becker K, et al. Kariacarcinom: Versuch einer therapeutisch relecaten Klassifikation [J]. *Chirurg*, 1987,58(1):25-32.
- [18] Aida J, Veith M, Ell C, et al. Palisade vessels as a new histologic marker of esophageal origin in ER specimen from columnar-lined esophagus [J]. *Am J Surg Pathol*, 2011,35(8): 1140-1145.
- [19] Kumagai Y, Yagi M, Aida J, et al. Detailed features of palisade vessels as a marker of the esophageal mucosa revealed by magnifying endoscopy with narrow band imaging [J]. *Dig Esophagus*, 2012,25(6):484-490.
- [20] Nakamura K, Kuwata T, Shimoda T, et al. Determination of the optimal cutoff percentage of residual tumors to define the pathological response rate for gastric cancer treated with preoperative therapy (JCOG1004-A) [J]. *Gastric Cancer*, 2015,18(3): 597-604.

(2017-03-14收稿)