

国际外科动态

DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.10.15

晚期胃癌综合治疗国内外指南解析

李国立,相小松

【摘要】 我国胃癌病人多为局部侵犯较重或伴远处转移的晚期胃癌,如何提高这部分病例的疗效是临床上必须关注的问题。基于JCOG0110、JCOG1001研究结果,第5版日本胃癌治疗指南不推荐对进展期胃癌进行常规联合脾切除及网膜囊切除术。但这两项研究入组病例的肿瘤进展和恶性程度均偏低,与我国临床病例特点不同,故应慎重借鉴。对难以切除的局部进展期胃癌,国内外指南尚无统一治疗方案。大量研究证明,术前化疗有助于提高R0切除率,延长病人生存时间。动静脉结合给药的术前化疗能够进一步提高化疗效果,改善病人生存。对于伴腹主动脉旁淋巴结或腹膜转移等远处转移的进展期胃癌,可通过化疗、放疗、腹腔化疗等转化治疗手段,有效地延长病人的生存时间。对于我国晚期胃癌病人,应结合病人特点,采用个体化多学科综合治疗模式予以积极治疗,以期改善其生存。

【关键词】 晚期胃癌;指南;综合治疗;腹膜转移

中图分类号:R6 文献标志码:A

Content analysis of domestic and international guidelines about comprehensive treatment of advanced gastric cancer LI Guo-li, XIANG Xiao-song. *Research Institute of General Surgery, General Hospital of Nanjing Military Command of the Chinese People's Liberation Army, Nanjing 210002, China*

Corresponding author: LI Guo-li, E-mail: drguoli@163.com

Abstract In China, advanced gastric cancer with severe local progression or distant metastasis is more common. How to improve the survival of patients with advanced gastric cancer by multimodality therapies, such as splenectomy, bursectomy and neoadjuvant chemotherapy, and the treatment of advanced gastric cancer accompanied by metastasis to the para-aortic lymph nodes or peritoneal metastasis has been focused on by Chinese scholars. Based on the recently released results of JCOG0110 and 1001 research, the fifth edition of Japanese gastric cancer treatment guidelines currently does not recommend conventional combined

splenectomy and bursectomy. Compared with the current situation that the advanced gastric cancer is dominant in China, however, these patients of the two projects showed a low degree of progression and malignancy. Therefore, the clinical significance of these two surgeries should not be completely denied in China. There is no unified treatment plan for the local advanced gastric cancer that has no distant metastasis but is difficult to resect. In fact, a large number of studies have demonstrated that neoadjuvant chemotherapy can improve the resection rate of R0 and prolong the survival time. The author finds out that the preoperative chemotherapy with arterial + vein administration can increase the chemotherapy response rate and improve the survival of patients. There are also many domestic and foreign studies have shown that chemotherapy, radiation therapy, intraperitoneal chemotherapy and other multimodality therapies can effectively prolong the survival time of the patients even with advanced gastric cancer accompanied by metastasis to the para-aortic lymph nodes or peritoneal metastasis. The author believes that it is advisable to actively treat patients with advanced gastric cancer in China through the individualized multidisciplinary comprehensive treatment model so as to improve their survival.

Keywords advanced gastric cancer; guideline; comprehensive treatment; peritoneal metastasis

胃癌在我国较常见,每年新发病例约40.5万例,占全球的42.5%;死亡病例约32.5万例,占全球的45%^[1]。我国的早期胃癌发现率较低,临床上多为进展期胃癌,由于局部侵犯严重或发生转移,治疗效果不理想。上海、浙江等地区的流行病学资料显示,胃癌的5年总存活率(OS) < 40%^[2-4]。因此,如何通过综合治疗改善其疗效,成为临床上非常值得关注的问题。本文结合日本《胃癌治疗指南》、美国国家综合癌症网络(NCCN)指南等,对目前进展期胃癌综合治疗的一些探索予以解析。

1 局部进展期胃癌综合治疗

日本《胃癌治疗指南》中对未出现远处转移(M1)者推荐进行根治性手术。但局部进展期胃癌的概念过于宽泛,既包括预后较好的II期胃癌,也涵盖局部浸润较严重或发

作者单位:中国人民解放军南京总医院普通外科研究所,江苏南京 210002

通信作者:李国立, E-mail: drguoli@163.com

生转移的Ⅲb、Ⅲc期胃癌。后者常因癌肿与邻近重要器官或血管关系密切而使手术切除难度增高,难以达到R0切除。对于此类病例,虽然根治性切除手术仍是综合治疗的核心环节,但手术切除范围的确定,以及如何通过综合治疗的手段提高R0切除率并减少术后复发是探索的重点方向。这在以进展期胃癌为主的我国更值得重视。

1.1 胃癌根治手术联合脾切除 第5版日本《胃癌治疗指南》中,D2手术淋巴结清扫范围与第4版基本一致。其中值得关注的是胃上部癌No.10、No.11d淋巴结(脾门、脾动脉远端淋巴结)清扫问题。理论上,这两组淋巴结属于胃上部癌的第2站。在进行常规淋巴结清扫的基础上,行脾切除术甚至胰体尾切除术是彻底清扫No.10、No.11d的传统方法。但近年的一些研究特别是欧洲的两项针对D2手术的随机对照试验(RCT)研究结果显示,联合脾脏切除并不能给病人带来生存获益,反而会增加术后并发症的发生率及病死率^[5-6]。

为明确联合脾切除对胃癌病人的生存获益,日本临床肿瘤学会(the Japan Clinical Oncology Group, JCOG)进行了JCOG0110研究,其将2002—2009年505例胃癌病例随机分为脾切除组与保留脾脏组,其余治疗方法相同。结果显示,两组间的5年OS差异无统计学意义(75.1% vs. 76.4%),而脾切除术后并发症(主要是胰瘘和腹腔感染)的发生率明显高于保留脾脏组(30.3% vs. 6.7%, $P<0.05$)。因此,对于未累及大弯侧的胃上部癌,且临床判断无脾门淋巴结转移的病人,行保留脾脏的全胃切除术疗效不劣于切除脾脏^[7]。据此结果,日本《胃癌治疗指南》和NCCN指南均不推荐进行预防性脾切除^[8]。

须注意,JCOG0110研究旨在研究预防性脾切除是否有意义,研究中排除了脾门淋巴结明确转移以及胃大弯侧明确受累的病例,入组的病例局部侵犯并不严重,73.3%的病例癌肿未突破浆膜层。术后病理学检查显示,所有入组病人No.10淋巴结转移的发生率仅为2.4%。而在此前的JCOG9501研究中,在未对No.10淋巴结转移高危病例进行限定时,No.10淋巴结转移的发生率高达8.4%^[9]。因此,对于No.10淋巴结转移高危病例,如局部侵犯程度较重、癌肿累及胃大弯或临床怀疑No.10淋巴结转移等,脾切除术能否带来生存获益,仍须进一步研究。

1.2 关于网膜囊切除术 包含横结肠系膜前叶及胰腺包膜的网膜囊切除术是传统D2手术的重要组成部分。对于胃后壁癌,特别是累及浆膜的胃后壁癌,理论上其脱落的癌细胞均包含在网膜囊内,通过网膜囊切除术可以清除网膜囊内的脱落癌细胞或微小转移灶。日本《胃癌治疗指南》对于累及浆膜的胃癌推荐进行网膜囊切除;欧美的胃癌治疗指南对此未进行明确的描述,但有部分临床研究认为网膜囊切除增加术后并发症发生率,且不能带来生存获益^[5]。

日本的JCOG1001研究观察了网膜囊切除术对局部进展期胃癌是否有益。第5版日本《胃癌治疗指南》基于该研

究结果对网膜囊切除进行专门阐述。虽然2012年该项研究的中期报告曾提示网膜囊切除术的生存优势^[10],但2017年公布的最终随访结果却是网膜囊切除组的5年OS为77.5%,非网膜囊切除组为71.3%,前者并未表现出显著的生存优势($P=0.16$)^[11]。因此,日本《胃癌治疗指南》并不推荐对进展期胃癌进行常规的网膜囊切除术。但须注意,该研究入组病例中癌肿浸润浆膜者697例,未累及浆膜者507例,且排除Borrmann IV型胃癌,进展程度与恶性程度均偏低;而且理论上,网膜囊切除的最佳获益人群应该是累及浆膜的胃后壁癌,该研究也未加限定。我国以进展期胃癌为主,是否应该完全照搬该结果应慎重对待。对进展期胃癌提倡以个体化治疗模式为主的今天,针对累及浆膜的胃后壁癌进行网膜囊切除是否有意义仍值得进一步探讨。

1.3 关于局部侵犯严重胃癌的综合治疗 对于胃癌辅助化疗的研究已开展多年,但由于缺乏有效的化疗药物以及毒副反应较重等原因,辅助化疗并没有得到广泛应用^[12-15]。直至Intergroup 0116临床研究证实了术后联合放化疗对进展期胃癌治疗的生存优势^[16]。这一研究结果也成为欧美的胃癌治疗指南术后放化疗的重要证据。其后英国的MAGIC研究和法国的07-FFCD9730研究通过改变围手术期化疗的方式提高了胃癌病人的存活率^[17-18]。2011年,关于应用替吉奥术后辅助化疗的ACTS-GC研究结果奠定了II期和III期胃癌病人D2手术后接受辅助化疗的循证医学基础^[19]。同期,韩国、我国大陆地区等进行的另一项大规模III期多中心临床RCT研究,同样证实了卡培他滨+奥沙利铂术后辅助化疗方案对进展期胃癌病人的生存优势^[20]。因此,日本《胃癌治疗指南》将替吉奥作为术后辅助治疗的一线用药。目前,替吉奥在北美地区尚未上市,故NCCN指南中卡培他滨+顺铂/奥沙利铂是一线推荐用药。在胃癌辅助治疗研究过程中,术前化疗对改善病人生存似乎更有意义。MAGIC研究中,仅55%的局部进展期胃癌病例接受了术后化疗;而在07-FFCD9703研究中围手术期化疗的完成率为48%,术前化疗阶段的完成率则是97%^[17-18]。两项研究均有约50%病例仅接受术前化疗,却均得到了生存获益的结果。2017年公布的JCOG0405研究,其纳入伴有巨块状淋巴结(bulky N)转移和腹主动脉旁淋巴结(PALN)转移的病人,以替吉奥+顺铂方案进行术前化疗,然后行胃癌扩大根治术或腹主动脉旁淋巴结清扫(PAND)。结果提示,所有病人手术根治切除率为82.4%,截至2012年10月的结果分析,病人3年OS及无复发存活率(RFS)分别为59%及50%,5年OS及PFS分别为53%及50%,证实了术前化疗的意义^[21]。但同期进行的JCOG1002研究结果显示,DCS方案(多西他赛+顺铂+替吉奥)对胃癌的反应率只有58%^[22]。同时,其他一些针对难以切除胃癌的术前化疗研究中,有效率均较低,仅约50%。这提示旨在提高R0切除率的术前化疗方案远未达到预期的目标。

笔者从2002年起对局部进展期难以切除的胃癌病例采取动静脉结合的术前化疗方法,静脉缓慢滴注时间依赖

性药物以维持其作用时间,经动脉介入局部注射浓度依赖性药物以提高其局部浓度,通过动静脉不同的给药途径,使两类药物的药理作用得到充分发挥,从而提高肿瘤对化疗的反应率,并减少毒副反应发生,取得良好的效果。笔者团队的前期研究中应用 FLEEOX 方案[氟尿嘧啶(5-FU)+亚叶酸钙,静脉滴注;依托泊苷+奥沙利铂+表柔比星,动脉介入]有效率达 80.8%,平均生存时间为 30.0 个月,明显优于静脉化疗,且没有增加化疗的毒副反应^[23]。基于这一研究成果,笔者目前正在进一步开展 SVOSA 多中心临床研究,运用 SEEEOX(奥沙利铂+依托泊苷+表柔比星,动脉介入;替吉奥,口服)的动静脉结合化疗方案与传统途径给药的 SOX(奥沙利铂,静脉滴注;替吉奥,口服)方案进行对比研究。目前的中期结果显示,有效反应率达 72%,生存情况将进一步随访观察。

2 伴远处转移晚期胃癌综合治疗

2.1 伴 No.16 淋巴结转移胃癌综合治疗

血行转移、腹膜播种等是胃癌伴远处转移的标志。PALN 转移在国内外指南中虽然也被界定为 M1(远处转移),而且不推荐进行手术治疗,但与前两者仍有一定的差别。在 M1 病例中,这类病人最容易通过转化治疗获益,因此,是积极地进行以手术为目的的转化治疗,还是选择彻底放弃手术,代之以系统化疗为主的治疗,仍然值得临床重视。JCOG 9501 研究显示,与 D2 手术相比,D2+PAND 并未给病人带来明显的生存获益,并可能增加术后并发症发生率和病死率^[24]。因此,在此后的指南中,PALN 不再被视为区域淋巴结,而被认为是远处淋巴结,也不再作为根治性手术的目标。近年来,JCOG0001、JCOG0405 系列研究结果相继发表,两项研究均包含伴 No.16 淋巴结转移的病例,经术前化疗再行 PAND,均获得肯定的结果。

笔者曾对伴有 PALN 转移的胃癌病例采用动静脉结合术前化疗+D2 手术+术后化疗及局部放疗的序贯治疗方式,病人 1、2、3 年 OS 分别达到了 97.8%、62.5%、21.9%。因此,笔者认为,对于发生 PALN 转移的晚期胃癌病例不应放弃手术治疗,采取个体化的多学科综合治疗方法可能使其长期生存。第 5 版日本《胃癌治疗指南》中对此也持有类似的意见。

2.2 伴腹膜转移胃癌的综合治疗

腹膜播种是晚期胃癌常见的转移与复发方式,是胃癌常见的非治愈因素,手术或转化性治疗的效果均有限。尽管近年来腹膜播种越来越受到临床重视,有关的临床研究也相继开展,但其治疗仍较棘手,疗效仍有限。虽然第 5 版日本《胃癌治疗指南》和 NCCN 指南中关于腹膜转移病人的治疗内容较少,但目前对于这类病人的综合治疗已成为研究的重点方向,并且我国已形成了胃癌腹膜转移治疗的专家共识。

由于“血浆-腹膜屏障”的存在,对于诊断为腹膜转移的胃癌,既往采用口服与静脉全身性化疗的治疗效果并不理想。而近年来,新辅助腹腔内+系统化疗(NIPS)取得了

一定的效果。Yonemura 等^[25]通过替吉奥口服、多西他赛+顺铂腹腔化疗的 NIPS 治疗腹膜转移胃癌,并实施肿瘤细胞减灭术,病人中位生存时间达 14.4 个月。而目前日本东京大学正在进行的 PHOENIX 系列研究中,应用口服替吉奥+静脉、腹腔给予紫杉醇(PTX)的 NIPS 方案。II 期研究结果显示,64 例病人中 22 例(65%)能获得 R0 切除,而术后的中位生存时间为 26.4 个月,1 年 OS 为 82%。而 2016 年 ASCO 会议上发布的 PHOENIX III 期研究报告中,IP 组(PTX,腹腔注射;PTX+替吉奥,NIPS)与 SP 组(顺铂+替吉奥)中位生存时间分别为 17.7 个月与 15.2 个月($P=0.081$)。但若将治疗过程中改变方案的 6 例病人除外分析,则两组的中位生存时间分别为 17.7 个月与 14.3 个月($P=0.022$)^[27]。

因此,腹膜转移的胃癌病人虽然通常已不具备直接手术的指征,但仍应予以积极的转化治疗,从而争取手术治疗尤其是 R0 切除的机会。目前,对于胃癌腹膜转移细化处理以及化疗方案选择等仍需要进行更多的试验研究。

3 结语

进展期胃癌的治疗是临床面临的极具挑战性的难题。单一的治疗方式并不足够为病人带来显著的生存获益。无论是日本《胃癌治疗指南》还是 NCCN 指南,对于进展期胃癌的综合治疗均无统一意见。尤其是,我国胃癌病人的构成、病情特点与日本、欧美存在明显差异,因而对于指南的解读和应用须结合我国胃癌病人的特点,针对我国胃癌治疗过程中的诸多问题开展多中心临床研究,形成适合我国病人的指南或共识。

参考文献

- [1] 左婷婷,郑荣寿,曾红梅,等.中国胃癌流行病学现状[J].中国肿瘤临床,2017,44(1):52-58.
- [2] 彭鹏,吴春晓,龚杨明,等.上海人群胃癌存活率研究[J].中国癌症杂志,2016,26(5):414-420.
- [3] 龚巍巍,罗胜兰,胡如英,等.2005—2010 年浙江省胃癌存活率分析[J].中华肿瘤杂志,2014,36(8):636-639.
- [4] 张永辉,朱健,陈永胜,等.启东市 2001—2007 年胃癌存活率分析[J].现代肿瘤医学,2011,19(11):2328-2330.
- [5] Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients[J]. Lancet, 1995, 345(8952):745-748.
- [6] Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group [J]. Lancet, 1996, 347(9007):995-999.
- [7] 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.
- [8] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4) [J]. Gastric Cancer, 2017, 20

- (1):1-19.
- [9] Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(5):453-462.
- [10] 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):42-48.
- [11] 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):1099-1105.
- [12] Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1+cisplatin in the treatment for advanced gastric cancer (The SPIRITS trial) SPIRITS: S-1 plus cisplatin vs S-1 in RCT in the treatment for stomach cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9: 215-221.
- [13] Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, 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.
- [14] 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.
- [15] Fukagawa T, Katai H, Mizusawa J, et al. A prospective multi-institutional validity study to evaluate the accuracy of clinical diagnosis of pathological stage III gastric cancer (JCOG1302A) [J]. *Gastric Cancer*, 2017 Feb. [Epub ahead of print].
- [16] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(10):725-730.
- [17] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(1):11-20.
- [18] Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: and FNCLCC and FFCF multicenter phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(13):1715-1721.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Y Li, J Chen, Q He, et al. Clinical efficacy of neoadjuvant chemotherapy regimens FLEEOX vs. XELOX in patients with initially unresectable advanced gastric cancer: A propensity score analysis[J]. *Oncotarget*, 2017 Feb. [Epub ahead of print].
- [24] Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(5):453-462.
- [25] Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, et al. Effects of neoadjuvant laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and neoadjuvant intraperitoneal/systemic chemotherapy on peritoneal metastases from gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(2):478-485.
- [26] Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, et al. Salvage gastrectomy after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) administration with oral S-1 for peritoneal dissemination of advanced gastric cancer with malignant ascites[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(2):539-546.
- [27] Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, et al. Phase III study of intraperitoneal paclitaxel plus S-1/paclitaxel compared with S-1/cisplatin in gastric cancer patients with peritoneal metastasis: HPOENIX-GC trial[C]. ASCO, 2016: Abstr4014.

(2017-08-19收稿)

更 正

本刊2017年第37卷第9期第1036页中“1.2 手术方法”部分，“反麦氏点处置入一个5 mm 穿刺器，作为副操作孔(注意避免损伤膀胱)，反麦氏点处置入一10 mm 穿刺器，作为主操作孔”应为“反麦氏点处置入一个10 mm 穿刺器，作为主操作孔”。由于编校失误，对于由此给作者及读者造成的不便，深表歉意。

特此更正。