



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.002
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.002
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(10):1354-1355.

• AME 科研时间专栏 •

多学科方法综合治疗胃癌

Yixing Jiang

(美国宾州州立大学医学院, 宾州癌症研究所)

胃癌依然是一个世界性的公共卫生问题, 尤其是在亚洲。在过去的10年里, 胃癌的模式已发生了很大变化。尽管远端胃癌发病率下降, 但是在美国、欧洲以及亚洲已经观察到近端胃癌发病率的显著增加^[1-2]。两种胃癌类型之间的组织学、肿瘤生物学和临床表现都相当不同。例如, 弥漫性组织学模式和侵袭性的临床病症经常出现在近端胃癌。然而, 这两种胃癌类型的治疗方法在当前的操作中却是相同的。

胃癌的治疗已经演变了20年, 外科全切除手术仍然是治愈早期胃癌的基石。过去20年的研究和讨论主要集中在淋巴结的清扫范围(D₁还是D₂的切除), 以达到最佳的肿瘤切除并限制肿瘤的转移。虽然D₂切除在日本和大多数的亚洲国家成为标准做法, 但是在主要的西方研究当中, Bonenkamp等^[3-4]的Dutch研究和英国的MRC ST01研究^[5]均未能表现D₂切除后的生存益处。这些研究因为手术过程中控制差而受到批评。尽管有这些负面的大规模随机研究, 但大多数医生认为, 因为有更准确的术前分期, D₂切除是有利的。1995年Bunt和同事^[6]首次报道迁移阶段的现象时, 这种观点是被大家支持的。如今, 扩大联合胰腺的淋巴结切除和保脾(被称为“over-D₁”)在美国的大多数医疗研究中心普遍应用。

在过去的20年里, 5-氟尿嘧啶(5-FU)和亚叶酸钙的辅助化疗已经在美国成为标准的治疗方法。INT 0116是一项放化疗疗效的三期临床试验, 有603例术后确诊为胃或食管胃交界处腺癌(IB-IVM0阶段)的患者参加, 这些患者被随机分为观察组和综合治疗组, 包括5个月周期中的第2和第3周期联合45 Gy的同步放疗^[7]。INT-116试验患者是复发高危人群, 其中85%的患者有淋巴结转移。中位随访5年后, 3年无复发生存率(48% vs. 31%, $P<0.001$), 复发风险比($HR=1.52$,

$CI=1.23\sim 1.86$), 这一结果表明化学辅助治疗更有利于这些胃癌患者。更加显著的是, 生存期(50% vs. 41%, $P=0.005$), 死亡风险比($HR=1.35$, $CI=0.09\sim 1.66$), 中位总生存期(36 vs. 27个月, $P=0.0005$) 在化疗组中显著提高。这项试验结果的数据在2004年1月后平均随访7年进行了更新^[8]。试验的主要结论: 总生存期($HR=1.31$, $CI=1.08\sim 1.61$)、无病生存期($HR=1.52$, $CI=1.25\sim 1.85$)与最初的分析结果没有变化。

在日本和其他亚洲国家, 术后放疗并不常用。辅助化疗试验在美国已经令人失望。最近, 日本的辅助试验结果是最有趣的^[9]。总共有1 059例II期或III期胃癌患者接受D₂手术切除, 并被随机分为观察或1年口服S-1辅助治疗。S-1(大鹏药品工业株式会社)是替加氟(一个受体细胞转化为氟尿嘧啶的前药)、吉莫斯特(一个二氢嘧啶脱氢酶的抑制剂, 能降解氟尿嘧啶)和氧嗪酸钾(在胃肠道中抑制氟尿嘧啶的磷酸化)按1:0.4:1的活性组合口服药。在S-1组中, 3年的整体生存率提高(S-1组80.1% vs. 观察组70.1%, $P=0.003$), 毒理性特征是非常有利的。虽然S-1可能影响亚裔人的临床试验, 但这些结果在西方人群中的一线胃癌研究中并未得到证明^[10]。这可能是由于该药物在不同患者群体之间的代谢方式存在生物学差异。

术前放化疗及围手术期化疗为下阶段的原发肿瘤和消除早期微转移提供了裨益。此外, 该术前治疗一般有较好的耐受性。最令人信服的证据是英国医学研究理事会的围手术期化疗的III期辅助胃试验(Medical Research Council Adjuvant Gastric, MAGIC)^[11]。围手术期化疗组实现了一个更好的总生存期($HR=0.75$, $CI=0.60\sim 0.93$, $P=0.009$; 5年36% vs. 23%)和无进展生存($HR=0.66$, $CI=0.53\sim 0.81$, $P<0.001$)。该试验由于其非标

准化的手术、缺乏腹腔镜导致可能不精确的术前分期及单纯手术组较差的结果而受到批评。最近的大型Ⅲ期术前化疗研究，MRC OEO2和群体组8911则有完全不同的结论^[12]。然而，这两个试验群体主要是食道癌患者。在OEO2研究中，共有802位患者被随机分为2个周期的顺铂术前化疗且手术切除或单纯手术5-FU术后化疗。这项研究展示了一个好结果：术前化疗组总体生存率提高且复发风险降低了16%（ $HR=0.84$ ， $CI=0.72\sim 0.98$ ， $P=0.03$ ）。然而，群体组8911并不支持总生存率升高。

几个新的补充研究已经证明完整的病理反应（complete pathological response, pCR）表示有较好的预后。单纯化疗很难达到pCR。术前放化疗通常产生约25%的pCR。最近，Van Hagen和同事^[13]发表了一项随机Ⅲ期研究，比较手术与单纯手术的术前放化疗。该研究纳入了368例单纯手术或卡铂和紫杉醇同步放化疗后的手术患者。中位总生存期放化疗组为49.4个月，单纯手术组为24个月（ $P=0.003$ ）。在放化疗组完成了29%pCR。这项研究展示了综合治疗良好的生存获益。

临床资料表明，多学科方法联用通常能达到最大的临床受益。目前在中国，季加孚等^[14]制定的指南中包含了胃癌诊断和治疗最新、最全的信息。该指南明确了治疗该病的多学科联用法。该准则将在中国肿瘤领域提供一个标准的做法，并尽量减少操作中的变化。重要的是，这些准则的提出向前迈进了一步，使中国患者人群能够进入国际临床试验，并提供了一个巨大的机会使我们进一步了解肿瘤生物学、药理学和胃癌的流行病学。

参考文献

- [1] Roder DM. The epidemiology of gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2002, 5(Suppl 1):5-11.
- [2] Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia[J]. *JAMA*, 1991, 265(10):1287-1289.
- [3] Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(12):908-914.
- [4] 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.
- [5] Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group[J]. *Br J Cancer*, 1999, 79(9/10):1522-1530.
- [6] Bunt AM, Hermans J, Smit VT, et al. Surgical/pathologi-stage migration confounds comparisons of gastric cancer survival rates between Japan and Western countries[J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(1):19-25.
- [7] 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.
- [8] Macdonald J, Smalley S, Benedetti J, et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: Update of the results of Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008)[C]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2005, 106:abstract.
- [9] 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.
- [10] Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(9):1547-1553.
- [11] 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.
- [12] Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(30):5062-5067.
- [13] van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(22):2074-2084.
- [14] NCCN胃癌临床实践指南(中国版)专家组. NCCN clinical practice guidelines in Oncology-Gastric cancer guideline(2011) [in Chinese] [EB/OL]. Available: <http://www.nccnchina.org.cn/nccnguidelines-china.aspx>.

(本文翻译 何海)

[该文原载于 AME 科研时间]

本文引用格式: Jiang Y. 多学科方法综合治疗胃癌[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(10):1354-1355. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.002
 Cite this article as: Jiang Y. Multidisciplinary approach for the treatment of gastric cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(10):1354-1355. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.002