

从全程管理角度看进展期胃癌围手术期治疗的布局与策略

施敏 张俊 朱正纲



张俊

【摘要】 我国胃癌发病率高,多数患者在确诊时即为进展期胃癌,单纯手术难达根治目的。目前已形成以手术为主,包括化疗、放疗、分子靶向治疗和免疫治疗的多学科综合治疗模式。就追求生存期延长这一终极目标而言,从全程管理的角度,进一步优化和布局围手术期治疗的策略、方法、技术和时机

等,将胃癌外科手术从单纯的技术性切除提升为多学科参与的以生物学根治为目标的治疗方法,仍有较多问题亟待解决。基于循证医学证据的治疗决策和完善疗效评价标准进行富有针对性的治疗布局,同时基于基因检测的分子标志物组筛查,有助于指导合理选择药物、预测疗效和判断预后。在临床实践中,如何做到基于精准分期、明确治疗目标导向下的个体化治疗,以兼顾在缩瘤、降期、追求局部控制的基础上,切实延长患者生存期,乃是持续努力的目标。

【关键词】 胃肿瘤, 进展期; 全程管理; 围手术期治疗; 多学科综合治疗

基金项目: 国家自然科学基金(81672327); 上海市优秀学术带头人计划(17XD1402600); 上海市医学领军人才; 临床研究培育项目(SHDC12017X06); “研究型医师”以及“临床专职科研队伍”项目(20161410)

Therapeutic arrangement and strategies in perioperative treatment of locally advanced gastric cancer from the view of whole-process management Shi Min, Zhang Jun, Zhu Zhenggong

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.10.003

作者单位: 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院肿瘤科(施敏、张俊), 外科(朱正纲); 200025 上海消化外科研究所(张俊、朱正纲)

通信作者: 张俊, Email: junzhang10977@sjtu.edu.cn

作者简介: 施敏, 男, 1986 年 2 月出生, 医学博士, 主治医师, Email: sm11998@rjh.com.cn; 张俊, 男, 1973 年 5 月出生, 医学博士, 研究员, 博士生导师

Department of Oncology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China (Shi M, Zhang J); Department of Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China (Zhu ZG); Shanghai Institute of Digestive Surgery, Shanghai 200025, China (Zhang J, Zhu ZG)

Corresponding author: Zhang Jun, Email: junzhang10977@sjtu.edu.cn

【Abstract】 The incidence of gastric cancer is high in China. Most patients are advanced incurable and by surgery at diagnosis. At present, the treatment of advanced gastric cancer in China has been mainly based on multidisciplinary treatment including surgery, chemotherapy, radiotherapy, molecular targeted therapy, as well as immunotherapy. In the pursuit of the ultimate goal of prolonging survival, from the perspective of management throughout the patient journey, we should further optimize and arrange the strategies, methods, techniques and timing in perioperative treatment. There are still many unsolved problems to promote gastric cancer surgery from simple technical resection to biological resection. Treatment procedure based on evidence-based medicine and efficacy evaluation criteria may result in correct decision. In addition molecular markers based on gene sequencing may help select appropriate agents and predict efficacy and prognosis. In clinical practice, how to achieve individualized treatment based on precise staging and goal orientation is the aim of continuous efforts to prolong the survival of advanced gastric cancer patients.

【Key words】 Stomach neoplasms, advanced staging; Whole process management; Perioperative treatment; Multidisciplinary treatment

Fund program: National Nature Science Foundation of China (81672327); Program of Shanghai Academic/Technology Research Leader (17XD1402600); Program for Outstanding Medical Academic Leader and Development Grant for Clinical Trial (SHDC12017X06); Shanghai Municipal Education Commission-Gaofeng Clinical Medicine Grant Support (20161410)

全球每年新发胃癌病例数近百万^[1],我国约占 42%,其发病率和死亡率均占我国恶性肿瘤第 3 位^[2]。由于目前国内尚未形成完整的胃癌筛查系统,且早期胃癌缺乏典型症状,故多数患者在确诊时即为进展期,单纯手术难达根治目的。鉴于此,国内多家单位已逐渐建立并完善以手术、化放疗、分子靶向治疗乃至免疫治疗等在内的多学科诊疗团队(multidisciplinary team, MDT),加之各专科相关的技术及学术研究快速进展,为进一步提高进展期胃癌的临床疗效奠定了基础。但就追求生存期延长这一终极目标而言,从全程管理的角度,进一步优化和布局围手术期治疗的策略、方法、技术和时机等,将胃癌外科手术从单纯的技术性切除提升为多学科参与的生物学根治为目标的治疗方法,仍有较多问题亟待解决。

本文拟从全程管理和合理布局的角度,围绕评估、决策及判效体系等方面,探讨进展期胃癌围手术期治疗的布局与策略。

一、精确分期是决策的基础

对胃癌浸润深度、淋巴结转移范围以及有无远处转移等情况做出精确的评估与分期,有助于确立治疗目标及方案。胃癌患者更易出现区域淋巴结转移和腹膜转移,目前用于胃癌术前临床分期的检查手段主要包括超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)、多层螺旋 CT (multi spiral computed tomography, MSCT)、PET-CT 及腹腔镜探查等。EUS 对肿瘤浸润深度(T)分期准确率达 75.0%~80.3%,是判断 T 分期的首选;MSCT 是判断有无淋巴结转移的首选,准确率约为 75.2%^[3];PET-CT 对进展期胃癌疑有远处转移者具优势;对肿瘤侵犯浆膜者,NCCN 指南推荐腹腔镜探查。需要指出的是,临床操作中应明确腹腔镜探查阳性、脱落细胞学阳性及腹膜微转移等情况的差别,针对不同的腹膜转移模式开展研究,明确不同转移类型的影响,从而真正将腹腔镜探查及腹腔冲洗整合至临床决策中。此外,腹腔镜对胃周淋巴结的探查仍存一定局限。尽管目前国情尚难做到全面开展,但应有推广之价值。

基于上述形态学诊断技术,加之从组织病理或液体活检等获取的标本开展分子层面检测,有助于从器官、组织、分子等不同角度,充实胃癌术前评估体系,提高对远处转移病灶、特别是腹膜转移的诊断敏感性及特异性。目前正在荷兰开展的 PLASTIC 临床研究,拟通过术前 PET-CT 结合腹腔镜探查,

从功能影像学及微创探查的角度,进一步完善局部进展期胃癌的术前分期,研究者预期在不少于 239 例入组者中,通过术前 PET 结合腹腔镜分期,改变 27% 的局部进展期胃癌患者的临床决策^[4]。

近年来,在影像医学领域兴起的放射组学(radiomics),应用大量的自动化数据特征化算法,将感兴趣区域的影像数据转化为分辨率高、可发掘的特征空间数据,有望成为精准影像医学的新突破,其在胃癌中的应用前景值得期待^[5]。

二、新辅助治疗与转化治疗

对局部进展期胃癌而言,首先应明确转化治疗与新辅助治疗的区别。前者是指无手术条件的晚期患者通过治疗获得手术切除的机会。对“不可切除”的界定,不仅从技术角度,更要从肿瘤学角度综合判断。在追求 R₀ 切除的同时,应兼顾手术风险及术后生活质量。手术决策应整体考虑患者转归,通过完善的临床分期,明确病变属局部晚期、且无远处转移,是决策实施转化治疗的关键。

以转化为目的,治疗方案应选择反应率(response rate, RR)高的方案,对体力评分好者,优先选择三药联合(如 mDCF 或 ECF)方案,两药方案亦可考虑,但不宜单药。本课题组已尝试联合多西他赛、奥沙利铂、卡培他滨的三药联合方案用于 37 例进展期胃癌的一线治疗,RR 为 29.7%,疾病控制率为 91.9%^[6]。此外通过术前治疗,充分观察肿瘤生物学行为的友好程度,对部分治疗有效者施行手术,有望达到转化目标。该领域急需开展随机对照临床试验,比较在初始治疗有效后接受根治性手术者较之于持续药物治疗者,是否存在生存获益。其次,胃癌转化治疗是否可像转移性结直肠癌那样,经转化治疗达到无疾病证据(no evidence of disease, NED)的目标即可达到较好预后转归,目前尚无证据。所以,胃癌“转化治疗”的对象选择很重要,目前的考虑因素包括体力状态好、无多发转移、腹腔冲洗液游离癌细胞阴性、生物学行为相对友好、对治疗应答率较好等。

“新辅助治疗”一词,乃对应于“辅助治疗”,即只有具备“辅助治疗”机会的患者才是接受“新”辅助治疗的适宜对象。英国 MAGIC 研究入组对象为 T₂ 期以上的胃癌,而并非东亚临床实践中的至少 T₃N₂M_x 者^[7]。新辅助治疗的对象乃针对能手术切除者,期望通过术前的全身治疗达到降期和降级、减少手术创伤、减低术中播散风险的目的,并作为体

内药敏试验为术后辅助治疗提供信息,且术前化疗的耐受性较术后化疗更好。MAGIC 研究结果显示,经新辅助化疗-手术-辅助化疗模式(CSC 模式)治疗者获益明显,围手术期化疗(ECF 方案:表柔比星、顺铂和氟尿嘧啶)联合手术对比单纯手术治疗 II、III 期胃癌(或胃食管结合部癌),5 年生存率提高 13%(36%比 23%, $P=0.009$),中位生存期(mOS)较单纯手术组延长 4 个月(24 个月比 20 个月)^[7]。FFCD9703 研究^[8]和 EORTC40954^[9]研究结果亦提示,III B 期以上的局部进展期胃癌经新辅助治疗后 R₀ 切除率更高。德国 FLOT4 研究结果显示,对可切除的胃及胃食管结合部腺癌,三药联合方案(多西他赛、奥沙利铂以及氟尿嘧啶)相较于 MAGIC 研究中的 ECF(表阿霉素、顺铂、氟尿嘧啶)方案,其中位生存时间分别为 50 个月和 35 个月,中位无进展生存时间分别为 30 个月和 18 个月,pCR 率提高 9.8%;需要指出的是,FLOT 方案以 2 周为一疗程,化疗药物均通过静脉给药形式投予,留下了充足的休整时间;而对照组则采用经典的 ECF/ECX(表阿霉素、顺铂、氟尿嘧啶/卡培他滨)3 周方案,不仅药物陈旧,且每天输注氟尿嘧啶或口服 2 周卡培他滨的方案,不仅给患者带来不便,且就每 9 周而言,FLOT 可完成 4 次,而 ECF/ECX 仅可行 3 次,治疗强度也处劣势^[10]。尽管 FLOT 研究在临床研究终点指标方面大获全胜,但该方案较高的术后 3 个月病死率亦值得关注。就安全性而言,化疗导致的血管炎性变和水肿,增加了术后并发症的风险,安全性与疗效间的天平需要准确把握。

在以化疗为基础,联合其他治疗手段方面,还有化疗联合放疗(TOPGEAR 系列研究、80101 研究)、化疗联合分子靶向治疗(STO-3 研究)、化疗联合局部动脉内介入化疗等诸多尝试,结果喜忧参半。TOPGEAR 研究是在澳洲、欧洲、北美等 17 国开展的多中心临床研究,分为二期和三期两个阶段,目前公布了二期研究安全性的数据,正处于三期研究阶段^[11]。靶向治疗在该领域目前仍缺高级别循证医学证据,在晚期胃癌患者中开展的靶向表皮生长因子受体(EGFR)单克隆抗体的 EXPAND 研究^[12]和 REAL3 研究^[13],靶向血管内皮生长因子(VEGF)单克隆抗体的 AVAGAST 研究^[14]和 AVATAR 研究^[15],均未能证明化疗联合分子靶向药物的获益。此外,英国开展的化疗联合贝伐珠单抗作为胃癌新辅助治疗方案的 STO-03 临床研究也未能成功^[16]。抗 HER2 治

疗,目前在新辅助治疗中尚缺少高级别循证依据^[17]。故进展期胃癌围手术期治疗中靶向药物的使用仍需谨慎,建议开展大规模随机对照临床研究积累更多证据。

不同国家对于新辅助化疗的适应证不尽相同,美国的适应证为 T₂ 及以上且淋巴结阳性;中国的适应证为局部进展期胃癌,T₃、T₄ 且淋巴结阳性;日本考虑的适应证则为复发风险高、c III a~III c、Borrmann III、IV 型者。东西方差异主要在于对 T₂、N+ 患者处理不同。日韩早期胃癌确诊率高,真正需要接受新辅助治疗者并不多,目前尚缺乏来自东亚地区的高级别证据支持。2018 年 ASCO 会议报告的日本 JCOG0501 临床研究结果,随机入组皮革胃或巨大的 Borrmann III 型胃癌患者,分别给予 2 周期的 SP 方案新辅助化疗后手术或直接手术,两组术后均予以为期 1 年的替吉奥(S-1)单药辅助化疗,结果新辅助治疗组并未显示更获益^[18]。对此类策略而言,肿瘤部位、Lauren 分型、分子分型、分子标志物等探索,有助于富集潜在获益的患者;也提示开展此类临床研究的紧迫性。目前我国在该领域内的主要临床研究见表 1。

三、术后辅助治疗

淋巴瘤或血液系统肿瘤有望通过根治性化疗治愈。胃癌辅助治疗能否完全杀灭残存肿瘤细胞,达到长期无复发,该目标目前尚难达到。胃癌术后大致可分三类:一类通过根治性手术即达治愈;另一类通过辅助化疗可达治愈;还有一类即便接受辅助化疗终究要复发。目前尚未开发出像伊马替尼治疗胃肠间质瘤那样有效、方便的口服靶向药,以行长期维持治疗。化疗药物毒性大,难以长期使用。故从异质性明显的胃癌患者人群中,筛选出能从术后辅助化疗中获益的人群并给予针对性治疗,有望治愈疾病。笔者所在团队开展的基于节拍化疗的研究,在该领域也正在探索中。某种程度而言,辅助治疗对于晚期胃癌更呼吁个体化治疗。

就胃癌术后辅助治疗模式而言,大致有两种主流模式:(1)以标准 D₂ 根治术联合术后辅助化疗为代表的东亚模式:主要依据为日本的 ACTS-GC 研究^[19]和韩国的 CLASSIC 研究^[20],前者发现 D₂ 根治术后予以 S-1 辅助化疗使 5 年生存率提高 10.6%($HR=0.669$),后者则发现 D₂ 根治术后辅以 XELOX 方案(奥沙利铂联合卡培他滨)相较单纯手术患者,3 年无进展生存率提高 15%($P<0.001$),3 年生存率

表 1 中国胃癌新辅助治疗的部分临床研究

研究名称	研究内容	入组例数	研究期别	主要研究者
RESOLVE 研究	Surg/SOX 对比 SOX/Surg/SOX 对比 Surg/XELOX	1094	三期	季加孚
MATCH 研究	优化局部晚期胃(或食管胃结合部腺癌)新辅助化疗策略的二期临床研究:A.三药对比二药化疗(DOS 比 SOX);B.化疗(SOX)±曲妥珠单抗	268	二期	周爱萍
CAPITAL 研究	进展期胃癌 D ₂ 根治术后患者辅助化疗的随机、对照、多中心、开放性三期临床研究;SOX, 半年对比 S-1, 1 年	867	三期	周志伟
FOCUS 研究	进展期胃癌围手术期化疗的多中心、开放、随机对照研究:FOLFOX 对比 SOX	583	三期	于吉人
RESONANCE 研究	SOX Regimen as Neoadjuvant Chemotherapy for AJCC Stage II-III Gastric Cancer (RESONANCE trial)	772	三期	陈凇
LAGCCS001 研究	术前联合放化疗提高局部晚期胃癌根治性手术机会的探索性研究;SOX 方案联合放疗	682	三期	王亚农
RESCUE-GC 研究	S-1 联合奥沙利铂对比 S-1 单药针对进展期胃癌 D ₂ 根治性远端胃切除术后患者辅助化疗的随机、对照、多中心、开放性三期临床研究	564	三期	步召德

提高 5% ($P=0.0493$)。(2)以术后放化疗为代表的美国模式:INT0116 研究^[21]结果显示,术后辅助放化疗可使患者的 3 年生存率从单纯手术的 41.0% 提高至 50.0% ($P=0.005$), 总体生存期(OS)延长近 8 个月 ($P=0.046$)。但也有对该研究的质疑,即 54% 的患者未达到 D₁ 清扫,术后放化疗或许仅仅是弥补了手术的不足。韩国 ARTIST 研究结果也提示,术后辅助放疗或对淋巴结转移者有效^[22]。值得指出的是,如将放疗从术后移到术前,那其目标就从预防局部复发的辅助效应,上升到参与缩瘤、降期、追求客观缓解率(ORR)的治疗效应,其定位和价值则完全不同。

最近发表在《Lancet Oncology》杂志的 CRITICS 研究,对比了接受新辅助化疗后行标准根治术者,术后分别接受辅助化疗或辅助放化疗的差异,该研究首次头对头比较了围手术期化疗与术前化疗加术后放化疗在可切除胃腺癌患者中的疗效差异,相较于 INT0116 研究,CRITICS 研究的手术质量达到了较高标准,D₁+清扫率为 86%,R₀ 切除率为 81%^[23]。在接受了术前化疗的可切除胃癌患者中,术后放化疗作用有限。需要指出的是,该研究随机分组时间为术前化疗之前,以求抵消各种混杂因素的干预,但由于胃癌根治术后恢复较慢,后续仅约 60% 的患者开始术后治疗,以致初始随机化形成的组间“平衡”被打破,难以直接比较术后化疗和放化疗的疗效。此外,联合卡培他滨和顺铂作为与术后放疗同步的化疗方案,也值得商榷。

对多数经转化治疗成功、接受 R₀ 切除术后患

者而言,鉴于营养状况和身体恢复等因素,对高强度抗肿瘤治疗耐受较差,可考虑将转化治疗的三药联合方案调整为两药联合(氟尿嘧啶加铂类、或紫杉类加铂类)。如术后评估有残留病灶,则为姑息治疗,建议沿用转化治疗的化疗方案。

四、建立精准判效体系的迫切性

就术前化疗后病期再评估的问题,即便经术前治疗肿瘤缩小甚至临床完全缓解,仍可能残存肿瘤细胞,建议仍按治疗前分期界定肿瘤切除及淋巴结清扫范围。故对术前治疗后、技术上可切除的进展期胃癌,D₂ 根治术仍是标准术式;对胃癌术前分期及术前治疗后的再评估应持谨慎态度,避免出现分期不足或分期过度,必要时需结合 MDT 团队中放射诊断专家的意见。

对术前治疗效果的评价标准,目前主要使用肿瘤退化级别(tumor regression grade, TRG)来评估,0 级是完全反应,未见肿瘤细胞;1 级是中度反应,仅见散在单个细胞或小团肿瘤细胞残留;2 级是微小反应,残余肿瘤部分纤维化;3 级是弱反应,大量肿瘤细胞残留,对治疗没有反应或反应微弱。AJCC 第 8 版分期新增了胃癌 ypTNM 分期,充实了新辅助治疗后的胃癌分期系统。ypT 分期判断主要基于残存肿瘤细胞位于胃壁的最深层次;阳性淋巴结定义为至少淋巴结中含有 1 个残存肿瘤灶。对接受过新辅助治疗者,术后病理报告应体现 ypT 和 ypN,若怀疑有远处转移,也应将转移灶送病理检查进一步明确。2018 年 ASCO-GI 会议报告一项回顾性临

床研究^[24]结果,发现接受术前新辅助治疗的胃癌患者,ypN₀与cN₀患者的总生存时间一致;ypN+患者预后较差,ypN₀对评价围手术期治疗疗效有重要影响。我们在临床实践中也观察到,新辅助化疗后,有些患者原发灶退缩不明显,而转移淋巴结退缩明显,这是因为CT等影像学判效手段对空腔脏器原发病灶的鉴别能力(尤其是T₂与T₃)及在明确淋巴结转移等方面的局限性,抑或是肿瘤异质性问题,也值得深入研究。

结语 历经多年努力,在局部进展期胃癌围手术期治疗的策略、时机、方法等方面,已获长足进步,但在临床实践中,如何做到基于精准分期、明确治疗目标导向下的个体化治疗,以兼顾在缩瘤、降期、追求局部控制的基础上,切实延长患者生存期,乃是持续努力的目标。

参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5):E359-386. DOI:10.1002/ijc.29210.
- [2] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2010[J]. *Ann Transl Med*, 2014, 2(7): 61. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.04.05.
- [3] Hwang SW, Lee DH, Lee SH, et al. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(3):512-518. DOI:10.1111/j.1440-1746.2009.06106.x.
- [4] HJF B, Gertsen EC, Vegt E, et al. Evaluation of PET and laparoscopy in STagIng advanced gastric cancer: a multicenter prospective study (PLASTIC-study)[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):450. DOI:10.1186/s12885-018-4367-9.
- [5] Giganti F, Antunes S, Salerno A, et al. Gastric cancer: texture analysis from multidetector computed tomography as a potential preoperative prognostic biomarker [J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(5):1831-1839. DOI:10.1007/s00330-016-4540-y.
- [6] Liu Y, Ye Z, Xi W, et al. Efficacy and safety of docetaxel plus oxaliplatin and capecitabine in the first line treatment of advanced gastric adenocarcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:971096. DOI:10.1155/2013/971096.
- [7] 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. DOI:10.1056/NEJMoa055531.
- [8] Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(13): 1715-1721. DOI:10.1200/JCO.2010.33.0597.
- [9] Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (35):5210-5218. DOI:10.1200/JCO.2009.26.6114.
- [10] Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12):1697-1708. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30531-9.
- [11] Leong T, Smithers BM, Haustermans K, et al. TOPGEAR: A randomized, phase III trial of perioperative ECF chemotherapy with or without preoperative chemoradiation for resectable gastric cancer: interim results from an international, intergroup trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24 (8):2252-2258. DOI:10.1245/s10434-017-5830-6.
- [12] Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6):490-499. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70102-5.
- [13] Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14 (6):481-489. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70096-2.
- [14] 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. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2236.
- [15] Shen L, Li J, Xu J, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study)[J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(1):168-176. DOI:10.1007/s10120-014-0351-5.
- [16] Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma(UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): 357-370. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30043-8.
- [17] Kataoka K, Tokunaga M, Mizusawa J, et al. A randomized

- Phase II trial of systemic chemotherapy with and without trastuzumab followed by surgery in HER2-positive advanced gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma with extensive lymph node metastasis; Japan Clinical Oncology Group study JCOG1301 (Trigger Study)[J]. Jpn J Clin Oncol, 2015,45(11):1082-1086. DOI:10.1093/jjco/hyv134.
- [18] Randomized phase III trial of gastrectomy with or without neoadjuvant S-1 plus cisplatin for type 4 or large type 3 gastric cancer; short-term safety and surgical results; Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 0501)[C]. 2018 ASCO (Abs 4046).
- [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. DOI:10.1200/JCO.2011.36.5908.
- [20] Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. 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. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61873-4.
- [21] 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. DOI:10.1056/NEJMoa010187.
- [22] Park SH, Sohn TS, Lee J, et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors trial, including survival and subset analyses [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(28):3130-3136. DOI:10.1200/JCO.2014.58.3930.
- [23] Cats A, EPM J, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(5):616-628. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30132-3.
- [24] Nodal downstaging in gastric cancer in relation to survival when ypN0 is achieved[C]. 2018 ASCO-GI (Abs 93).
(收稿日期:2018-07-29)
(本文编辑:卜建红)

· 医学信息 ·

基于淋巴结转移风险的 Siewert II 或 III 型早期胃癌患者的内镜治疗指征

背景:由于近端胃癌预后不良,传统的内镜切除指征是否适用仍存在争议。方法:回顾性收集行手术治疗的 256 例 Siewert II~III 食管胃结合部或贲门部癌 T₁ 期患者的临床资料。应用 logistic 回归模型分析淋巴结转移和各临床因素间的关系。受试者工作特征曲线用来确定模型的辨识度。倾向评分匹配筛选非贲门癌的患者用来比较淋巴结转移情况及长期生存率。结果:全组 256 例 Siewert II~III 型的 T₁ 期患者中,21 例(8.2%)存在淋巴结转移。在 T_{1a} 期患者中未见淋巴结转移的情况,故而只在 T_{1b} 患者中进行危险因素分析。肿瘤大小 (OR=1.42,95%CI:1.10~1.82,P=0.007) 和脉管浸润 (OR=5.13,95%CI:1.88~14.06,P=0.002) 是淋巴结转移的预测因子(灵敏度为 66.7%,特异度为 81.6%)。在无脉管浸润的患者中,与淋巴结转移无关的因素为黏膜内癌或黏膜下浸润深度<500 μm 及肿瘤大小≤3 cm。在符合早期胃癌内镜切除的绝对或扩大指征的患者中,术后病理未见有淋巴结转移情况。与其他部位的早期胃癌相比,Siewert II~III 型胃癌患者的淋巴结转移情况和长期生存率没有显著差异。

结论:在 Siewert II~III 型早期胃癌患者中,肿瘤大小和脉管浸润和淋巴结转移相关,并且内镜切除的扩大指征可能适用。

[Pyo JH, et al. Gastric Cancer, 2018,21(4): 672-679. DOI:10.1007/s10120-017-0789-3.中山大学附属肿瘤医院 陈小江、赵百伟摘译 周志伟审校]