

·述评·

2020 年胃癌临床诊治研究进展

秦新裕

复旦大学附属中山医院普通外科, 上海 200032

Email: qin.xinyu@zs-hospital.sh.cn



扫码阅读电子版



【摘要】 胃癌是全球常见恶性肿瘤之一,其临床治疗效果仍差强人意。2020年,高质量的临床研究结果不断涌现,给临床诊疗的新理念和新方式提供了循证医学证据。外科手术、围手术期治疗和免疫治疗等多个方面的研究结果,胃癌手术方式改变、围手术期化疗方案改进

和免疫与化疗的代替与结合,都为胃癌临床疗效的进一步提高提供了可能。胃肠外科医师在临床实践过程中需结合当前研究进展、为不同患者制定个体化的综合治疗方案,有望进一步改善患者预后和生活质量。

【关键词】 胃癌; 腹腔镜手术; 围手术化疗; 免疫治疗

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20201225-00682

Research progression in clinical treatment of gastric cancer in 2020

Qin Xinyu

Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Email: qin.xinyu@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Gastric cancer is a common type of malignant tumors, but its clinical prognosis remains unsatisfactory. Up to 2020, a growing number of high-quality clinical researches has provided reliable evidence for clinical practice. Evidences from surgery, perioperative treatment and immunotherapy, such as changes in surgical methods, improvement of perioperative chemotherapy and combination of immune and chemotherapy strategy, provided the possibility to improve the clinical efficacy of gastric cancer. In our clinical practice, gastrointestinal surgeons need to integrate the current research progression and develop individualized strategy for different patients, which is expected to further improve the prognosis and quality of life for patients with gastric cancer.

【Key words】 Gastric cancer; Laparoscopic surgery; Perioperative chemotherapy; Immunotherapy

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20201225-00682

胃癌是我国常见的恶性肿瘤,其发病率和死亡率均高居第2位,严重威胁国人的生命健康^[1]。近年来,临床转化研究、精准医学和真实世界研究已成为胃癌领域的热点。本文将从外科手术、靶向和免疫治疗以及围手术期放化疗三方面切入,着重梳理2020年胃癌领域的新进展,呈现当前国际胃癌研究的新成果,希望能为胃癌的临床诊疗和基础研究提供方向。

一、外科手术

在早期和进展期远端胃癌方面,多项研究表明,腹腔镜与开放手术的安全性和临床疗效相仿^[2-4]。日本的JCOG0912研究公布了腹腔镜远端胃切除的长期随访数据,该项目为多中心、非劣效、三期临床随机对照试验,入组IA期和IB期且术前未行放化疗的远端胃癌患者。数据显示,腹腔镜治疗早期远端胃癌的远期预后不劣于开放手术,两组5年无复发生存率分别为95.1%和94.0%;术后3~4级并发症发生率的差异无统计学意义,但腹腔镜组远期肠梗阻的发生率更低^[5]。关于机器人手术技术在远端胃切除方面是否安全适用,目前尚无定论。我国开展的临床随机对照试验论证了该技术的安全性和临床疗效,显示机器人手术组相较于腹腔镜组术后恢复更快,炎性反应更轻,病死率更低^[6]。

CLASS-01研究已经证实了腹腔镜手术治疗局部进展期远端胃癌的安全性,但是对于局部晚期且接受新辅助化疗的胃癌患者,腹腔镜手术是否安全可行?近期我国开展的安全性研究初步解答了该疑问。该项目共入组95例进展期远端胃癌患者(cT₂₋₄aN+M₀),按1:1比例随机分为腹腔镜组和开放组,所有患者均接受术前3个周期和术后5个周期(6周内)的XELOX方案(卡培他滨加奥沙利铂)化

疗。结果显示,腹腔镜组较开放组术后并发症发生率更低(20%比46%, $P=0.007$),术后辅助化疗的完成率更佳,而且因不良反应而终止化疗的患者比例也更低^[7]。

关于腹腔镜全胃切除的安全性研究,日本和韩国的数据均来自于单臂研究,难以如实反映真实世界的情况。我国 CLASS-02 研究则是评估腹腔镜辅助全胃切除手术安全性的多中心随机对照试验。研究共入组 I 期胃癌患者 227 例,其中腹腔镜组 113 例,开放组 114 例。结果表明,腹腔镜组与开放组术后并发症发生率相仿(18.1%比 17.4%)^[8]。该研究证实了腹腔镜手术在全胃切除中的安全性,为其临床推广奠定了基础。

二、靶向治疗和免疫治疗

ToGA 研究结果为以曲妥珠单抗为代表的靶向药物用于胃癌治疗带来了希望^[9]。2020 年 5 月,日本和韩国学者在《新英格兰医学杂志》发表了曲妥珠单抗偶联药物(DS-8201)治疗 Her2 阳性胃癌的临床数据^[10]。DS-8201 是一种抗体偶联药物,由抗 Her2 抗体、四肽基连接物和细胞毒性拓扑异构酶 I 抑制剂组成。该二期临床试验的入组标准为:Her2 阳性的胃或食管胃结合部腺癌患者,入组前接受过至少两种治疗(包括曲妥珠单抗)但出现进展。按照 2:1 比例随机分为 DS-8201 组和化疗组,结果显示,DS-8201 组客观缓解率较化疗组更高(51%比 14%, $P<0.001$),且 DS-8201 组的中位总体生存期(overall survival, OS)更长(12.5 个月比 8.4 个月)^[10]。Margetuximab 是曲妥珠单抗的优化版本,2020 年 7 月 CP-MGAH22-05 研究公布了 margetuximab 联合帕博利珠单抗(pembrolizumab)治疗 Her2 阳性的食管胃结合部腺癌的临床数据^[11]。联合治疗组中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 2.7 个月,中位 OS 为 12.5 个月。有趣的是, margetuximab 联合帕博利珠单抗的疗效与 Her2 和 PD-L1 组织表达有关, Her2 和 PD-L1 双阳性亚组的客观缓解率达 44%(11/25),疾病控制率 72%(18/25),中位 PFS 4.8 个月,中位 OS 20.5 个月。

免疫检查点抑制剂(PD-1 抗体和 PD-L1 抗体)被证实可以延长化疗耐药晚期胃癌患者的生存时间,但 Keynote-062 研究表明,PD-L1 联合化疗并不能改善晚期患者 OS 和 PFS^[12]。最新研究显示,免疫治疗联合靶向治疗可能为晚期胃癌治疗带来新的希望。2020 年 EPOC1603 研究结果发布,80 mg 瑞戈

非尼(regorafenib)联合纳武单抗(nivolumab)具有良好的安全性和抗肿瘤效果,客观缓解率为 44%,中位 PFS 为 5.6 个月^[13]。而对于转移或复发的胃癌患者, EPOC1706 项目研究了帕博利珠单抗和仑伐替尼(Lenvatinib)联用的安全性和疗效,69%(20/29)的晚期胃癌出现客观缓解,中位 OS 12.6 个月;最常见的 3 级不良反应为高血压、蛋白尿和血小板减少等,无 4 级不良反应^[14]。此外,帕博利珠单抗与曲妥珠单抗联用呈现出令人震惊的疗效,帕博利珠单抗+曲妥珠单抗+化疗用于治疗 Her2 阳性的食管、胃和胃食管结合部肿瘤,可获得 27.3 个月中位 OS 和 80% 的 1 年 OS,疾病控制率达 100%,客观缓解率接近 91%,其中 17% 出现完全缓解^[15]。该结果相较于 ToGA 研究有了巨大的飞跃,但仍需要大型临床试验进行验证。

三、围手术期化疗

在术前新辅助化疗方面,欧洲的 FLOT4 研究证实,采用 FLOT 方案(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂+多西他赛)进行术前化疗,可显著延长局部可切除的胃癌和食管胃结合部腺癌患者的生存时间^[16]。2019 年 9 月在欧洲内科肿瘤年会(European Society for Medical Oncology, ESMO)上,季加孚教授团队^[17]口头报告了 RESOLVE 研究结果:局部晚期($cT_{4a}/N_{+}M_{0}$ 或 $cT_{4b}/N_{x}M_{0}$)D₂切除的胃癌患者,围手术期使用 SOX 方案(奥沙利铂+替吉奥)效果优于 XELOX 方案,且术后继续接受 SOX 方案疗效不劣于 XELOX 方案,该研究为 SOX 方案应用于局部晚期胃癌提供了巨大的证据支持。在 2020 年的美国临床肿瘤年会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)上,陈凜教授团队公布了 RESONANCE 研究数据。在 II~III 期胃癌和食管胃结合部肿瘤患者中,新辅助化疗组(SOX 方案)67.6% 的患者出现降期,其病理有效率 and 病理完全缓解率分别为 67.8% 和 23.6%^[18]。RESONANCE 研究表明,使用 SOX 方案进行围手术期化疗可延长患者的无病生存和 OS。另外, RAMSES/FLOT7 研究公布了围手术期 FLOT 方案联合雷莫芦单抗(RAM)的有效性和安全性结果^[19]。该研究纳入 Her2 阴性、原发性可切除的胃癌和食管胃结合部腺癌患者,1:1 随机分为 FLOT+RAM 组和 FLOT 组,结果显示, FLOT+RAM 显著提高 R₀ 切除率(97%比 83%),在巨大肿瘤(T₄)和弥漫型/混合型中疗效更为显著。提示 VEGFR 抑制剂在巨块肿瘤中的作用,为开展三期临床研究提供了良好的基础。

在晚期胃癌姑息化疗方面,日本和韩国的 SOLAR 研究最近公布了最终结果。对于病理证实 Her2 阴性或未知状态的晚期胃癌患者,TAS-118(替吉奥+亚叶酸钙)联合奥沙利铂方案优于传统的 SP 方案(替吉奥+顺铂),TAS-118+奥沙利铂组总体反应率和疾病控制率分别为 73% 和 93%,较 SP 组(50% 和 88%)显著提高;中位 OS 为 16.0 个月,亦优于 SP 组的 15.1 个月^[20]。关于纳武单抗联合化疗一线治疗晚期胃癌/食管胃结合部癌/食管癌的疗效,近期 ASCO 会议公布了 CheckMate-649 研究主要结果。CheckMate-649 研究纳入既往未经治疗、不可切除的进展期或转移性胃癌、食管胃结合部腺癌或食管腺癌患者,随机分为纳武单抗联合化疗组和化疗组(化疗方案为 FOLFOX 或 XELOX),结果显示,在 PD-L1 阳性联合分数(combined positive score, CPS) ≥ 5 的人群中,纳武单抗联合化疗可将死亡风险降低 29%,中位 OS 延长 3.3 个月,且客观缓解率显著高于化疗组(60% 比 45%);结论认为,纳武单抗联合化疗有望成为进展期胃癌的一线治疗方案^[21]。而在经过多线治疗的晚期或复发性胃癌或胃食管结合部腺癌方面,ASCO 公布了 ATTRACTION-4(ONO-4538-37) 研究结果。该研究是一项多中心随机对照试验,旨在评估纳武单抗联合化疗治疗 Her2 阴性、晚期胃癌或食管胃结合部腺癌的有效性和安全性。中期分析结果显示,与接受单纯化疗的对照组相比,纳武单抗联合化疗显著提高客观缓解率(57.5% 比 47.8%, $P=0.0088$)和中位 PFS(10.45 个月比 8.34 个月, $P=0.0007$),但两组中位 OS 的差异无统计学意义(17.5 个月比 17.2 个月, $P=0.257$)^[22]。

在术后辅助化疗方面,近期 Checkmate-577 研究也公布了最新数据。该研究纳入接受新辅助放疗和手术切除的 II~III 期食管癌和食管胃结合部腺癌患者,按照 2:1 比例随机分为纳武单抗组和安慰剂组,结果显示,术后接受纳武单抗治疗可显著延长患者中位无病生存率(22.4 个月比 11.0 个月, $P=0.0003$),而且纳武单抗组只有不足 1% 的患者发生了 3~4 级相关不良事件^[23]。

四、小结

近年来,胃癌临床研究发展迅速,相关结果接踵而至,临床治疗理念也随之不断更新。同时,以 CLASS 组织和胃癌肿瘤外科联盟为代表的我国胃肠外科研究组织不断尝试和突破,为世界胃癌诊疗理念增添中国元素。然而,我国胃癌人群有别于其他

地区或国家,存在早期胃癌比例低和 5 年 OS 低等特点。如果提高我国胃癌整体临床疗效,需要考虑这些因素。不仅如此,我们也要重视胃癌的异质性和分子生物学特征,制定出符合中国人群的胃癌分子分型,并以此为“钥匙”制定个体化的胃癌综合治疗体系和新药研发。中国正处于快速发展的阶段,也处于历史的关键节点,我国的胃癌外科也是如此,相信今后会有更多的成果出现,给更多的患者带来福音。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] Yu J, Huang C, Sun Y, et al. Effect of laparoscopic vs open distal gastrectomy on 3-year disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer: the CLASS - 01 randomized clinical trial [J]. JAMA, 2019, 321(20): 1983-1992. DOI: 10.1001/jama.2019.5359.
- [3] Kim HH, Han SU, Kim MC, et al. Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with stage I gastric cancer: the KLASS - 01 randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(4): 506-513. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.6727.
- [4] Lee HJ, Hyung WJ, Yang HK, et al. Short-term outcomes of a multicenter randomized controlled trial comparing laparoscopic distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy to open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer (KLASS-02-RCT) [J]. Ann Surg, 2019, 270(6): 983-991. DOI: 10.1097/SLA.00000000000003217.
- [5] Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al. Survival outcomes after laparoscopy - assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA or IB gastric cancer (JCOG0912): a multicentre, non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(2): 142-151. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30332-2.
- [6] Lu J, Zheng CH, Xu BB, et al. Assessment of robotic versus laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer: a randomized controlled trial [J]. Ann Surg, 2020, In press. DOI: 10.1097/SLA.00000000000004466.
- [7] Li Z, Shan F, Ying X, et al. Assessment of laparoscopic distal gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: a randomized clinical trial [J]. JAMA Surg, 2019, 154(12): 1093-1101. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.3473.
- [8] Liu F, Huang C, Xu Z, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic vs open total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: the CLASS02 multicenter randomized clinical trial

- [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(10): 1590-1597. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.3152.
- [9] 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. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
- [10] Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(25): 2419-2430. DOI: 10.1056/NEJMoa2004413.
- [11] Catenacci DVT, Kang YK, Park H, et al. Margetuximab plus pembrolizumab in patients with previously treated, HER2-positive gastro-oesophageal adenocarcinoma (CP-MGAH22-05): a single-arm, phase 1b-2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(8): 1066-1076. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30326-0.
- [12] Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(10): 1571-1580. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.3370.
- [13] Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric or colorectal cancer: an open-label, dose-escalation, and dose-expansion phase 1b trial (REGONIVO, EPOC1603) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(18): 2053-2061. DOI: 10.1200/JCO.19.03296.
- [14] Kawazoe A, Fukuoka S, Nakamura Y, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced gastric cancer in the first-line or second-line setting (EPOC1706): an open-label, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(8): 1057-1065. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30271-0.
- [15] Janjigian YY, Maron SB, Chatila WK, et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 821-831. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30169-8.
- [16] Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10184): 1948-1957. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
- [17] Ji J, Shen L, Li Z, et al. Perioperative chemotherapy of oxaliplatin combined with S-1 (SOX) versus postoperative chemotherapy of SOX or oxaliplatin with capecitabine (XELOX) in locally advanced gastric adenocarcinoma with D2 gastrectomy: a randomized phase III trial (RESOLVE trial) [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30:v877.
- [18] Wang X, Li S, Xie T, et al. Early results of the randomized, multicenter, controlled evaluation of S-1 and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy for Chinese advanced gastric cancer patients (RESONANCE Trial) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(4 Suppl): 280.
- [19] Al-Batran SE, Hofheinz RD, Schmalenberg H, et al. Perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma (RAMSES / FLOT7): Results of the phase II-portion—A multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15 Suppl): 4501.
- [20] Kang YK, Chin K, Chung HC, et al. S-1 plus leucovorin and oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer (SOLAR): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(8): 1045-1056. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30315-6.
- [21] Moehler M, Shitara K, Garrido M, et al. LBA6_PR Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer / gastroesophageal junction cancer (GC / GEJC) / esophageal adenocarcinoma (EAC): First results of the Check Mate 649 study [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31:S1191.
- [22] Boku N, Ryu MH, Oh DY, et al. LBA7_PR Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric / gastroesophageal junction (G / GEJ) cancer: ATTRACTION - 4 (ONO-4538-37) study [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31:S1192.
- [23] Kelly RJ, Lockhart AC, Jonker DJ, et al. CheckMate 577: A randomized, double-blind, phase 3 study of nivolumab (Nivo) or placebo in patients (Pts) with resected lower esophageal (E) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(4 Suppl): TPS212.

(收稿日期: 2020-12-25)

(本文编辑: 汪挺)

本文引用格式

秦新裕. 2020 年胃癌临床诊治研究进展 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(1): 23-26. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201225-00682.