

进展期胃癌围手术期治疗的探索与思考

李元方 周志伟

中山大学肿瘤防治中心胃外科 华南肿瘤学国家重点实验室 肿瘤学协同创新中心, 广州 510060

通信作者: 周志伟, Email: zhouzhiw@sysucc.org.cn



扫码阅读电子版



周志伟

【摘要】 进展期胃癌患者的围手术期治疗是提高胃癌整体疗效、改善预后的重要环节。可切除胃癌围手术期治疗的主要模式为 D₁/D₂ 手术+围手术期化疗、D₀/D₁ 手术+辅助放化疗和 D₂ 手术+辅助化疗。多年来,业内围绕如何进一步优化胃癌围手术期治疗模式开展了大量临床研究,包括术后放化疗模式的优

化、围手术期化疗模式的优化;并探索了术前放化疗、靶向治疗和免疫治疗在进展期胃癌围手术期中的治疗。虽然经历了近 20 年的发展探索,进展期胃癌的围手术期治疗模式目前已经日趋成熟,但仍遗留了一些核心问题急需解决,包括进展期胃癌围手术期治疗获益人群的选择尚未完全明确,疗效评价体系存在局限性,新辅助治疗前的腹腔镜探查尚不够重视,食管胃结合部肿瘤诊治模式的探索和研究尚显不足等。我们应该在临床实践中充分结合目前临床研究数据,通过多学科诊疗模式,在对患者特征进行多方位的分析基础上,遵循规范化诊治的原则,拟定最合理的治疗策略,最终使患者获益。

【关键词】 胃肿瘤, 进展期; 围手术期; 治疗模式

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20201129-00630

Exploration and thoughts on perioperative treatment of advanced gastric cancer

Li Yuanfang, Zhou Zhiwei

Department of Gastric Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China; Collaborative Innovation Center of Cancer Medicine, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Zhou Zhiwei, Email: zhouzhiw@sysucc.org.cn

【Abstract】 Perioperative treatment is critical to improve the outcomes of patients with advanced gastric cancer. There are three therapeutic modes of perioperative treatment for resectable gastric cancer: neoadjuvant

chemotherapy + D₁/D₂ surgery + adjuvant chemotherapy, D₀/D₁ surgery + adjuvant radiochemotherapy, and D₂ surgery + adjuvant chemotherapy. Over the decades, a large number of clinical studies had been conducted to optimize the perioperative treatment mode of gastric cancer, including the postoperative radiotherapy and chemotherapy, and perioperative chemotherapy, and to explore the feasibility of preoperative radiochemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy in advanced gastric cancer. After nearly 20 years of development and exploration, although the perioperative treatment mode for advanced gastric cancer has become standardized, there are still some core issues that need to be solved urgently, including the selection of population for perioperative treatment, the limitation of efficacy evaluation criteria, insufficient emphasis on laparoscopic exploration before neoadjuvant treatment, and lack of exploration in esophagogastric junction cancer. We should fully integrate the current clinical research data into clinical practice, adopt a multidisciplinary diagnosis and treatment mode, and follow the principles of standardized diagnosis and treatment based on a multi-dimensional analysis of patient characteristics, and formulate the most reasonable treatment strategy to ultimately benefit patients.

【Key words】 Stomach neoplasms; Advanced; Perioperative; Treatment mode

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20201129-00630

据 2019 年全国癌症报告数据显示:中国每年胃癌新发病例约 63 万例,因胃癌死亡人数约 50 万例。在所有新发病例中,有超过 80% 的患者为进展期胃癌^[1]。对于进展期胃癌,特别是 III B 及 III C 期的患者,其根治术后的 5 年总生存率仍难以突破 50%^[1]。因此,多种治疗手段在围手术期的合理运用以改善这些患者的整体预后,成为胃癌治疗领域非常重要的研究方向。

胃癌的围手术期治疗是指在胃癌手术前和(或)后进行的放疗或药物治疗,其最终目的在于减

少复发、改善预后。值得注意的是,既往的术前治疗局限于可切除胃癌领域,但随着新药及其他治疗手段的不断丰富,部分原本不可切除的胃癌患者也成功地实现了向 R₀切除的转化,并获得了长期无瘤生存。因此,对于这两种不同的术前治疗,分别称为新辅助治疗及转化治疗。治疗人群是两者重要的差异,新辅助治疗主要针对可切除胃癌,其目的为了提高 R₀切除、消灭微转移灶,从而提高总生存率,新辅助治疗一般进行 2~4 个周期;而转化治疗主要针对部分可能实现 R₀切除的晚期胃癌,进行 4~6 周期药物等治疗后评价疗效,选择合适病例进行手术切除。本文将重点讨论可切除胃癌的围手术期治疗。

一、可切除胃癌围手术期治疗的主要模式与发展背景

经历了近 20 年循证医学的发展,目前进展期胃癌的围手术期治疗有 3 种主要的模式,其中胃癌淋巴结清扫方式的不同是 3 种模式形成的重要背景。

1. D₁/D₂手术+围手术期化疗:即新辅助化疗+手术+辅助化疗的模式(CSC)。其主要研究依据来自欧洲开展的 MAGIC^[2]及 FFCD^[3]研究。这两项研究分别证实了术前及术后 ECF 方案[表阿霉素、顺铂、氟尿嘧啶(5-FU)]和 PF 方案(泰素帝、顺铂联合 5-FU)的化疗,在 D₁为主的淋巴结清扫方式基础上,能为患者带来 10%左右的总体生存获益,且不会额外增加手术并发症发生率及手术相关死亡。这种模式在欧洲各国得到了广泛推荐。

2. D₀/D₁手术+辅助放化疗:其主要研究证据来自北美开展的 INT-0116 研究^[4]。该研究入组了 556 例进展期胃癌病例,并在接受切除手术后随机分组到术后 5-FU/亚叶酸钙(CF)同步放化疗组或观察组,结果为术后放化疗组获得了 13%的 5 年总生存获益;但淋巴结清扫不彻底是该研究一直被诟病的问题,如 D₂手术比例不到 10%,而放疗的加入充当了淋巴结清扫不足的补救治疗,且即使是放化疗组的 5 年总体生存率(overall survival, OS),也仅在 30%左右^[4]。因此,这一模式难以得到东亚国家的认同。

3. D₂手术+辅助化疗:东亚各国始终致力于进展期胃癌手术方式的研究,目前已基本确立 D₂手术作为进展期胃癌规范手术方式^[5-6]。而在 D₂手术的基础上,ACTS-GC^[7-8]及 CLASSIC^[9-10]研究分别证实,术后 1 年的替吉奥(S-1)单药以及术后 8 周期 XELOX

方案(卡培他滨和奥沙利铂)的辅助化疗能有效改善进展期胃癌术后的 OS。因此,这种模式获得了东亚各国指南的充分认同和推荐。

二、进展期胃癌围手术期治疗模式的优化与探索

尽管上述 3 种模式均被证实能有效改善进展期胃癌切除术后患者的整体生存,但对于分期偏晚的 III B 及 III C 期患者,其生存状况仍不理想。因此,近 10 年来,业内围绕如何进一步优化胃癌围手术期治疗的问题开展了大量临床研究。

1. 术后放化疗模式的优化与探索:尽管 INT-0116 研究获得了阳性结果,但淋巴结清扫不充分的问题可能是导致全组人群生存不理想的重要原因^[4]。针对这一问题,韩国先后开展了针对 D₂基础上术后放化疗价值的 ARTIST^[11]及 ARTIST- II^[12]研究。遗憾的是,尽管有数据显示这两项多中心临床研究中,对于淋巴结转移率高于 25%、术后区域复发可能性大的患者进行术后放化疗,有可能减少复发,但在总体人群均未获得阳性结果,即与单纯辅助化疗相比,增加放疗并不能改善预后^[11-12]。而欧洲学者也开展了 CRITICS 研究,该研究的主要方法是在围手术期 ECF 方案化疗的基础上在术后增加放疗,遗憾的是,该研究同样未能证实术后放疗对改善患者生存的作用^[13]。因此,目前对于术后放疗的普遍观点为:对于淋巴结清扫没有达到 D₂的进展期胃癌病例可以选择。

2. D₂手术+辅助化疗模式的进一步优化:尽管 ACTS-GC 及 CLASSIC 研究均取得了阳性结果,证实了辅助化疗的价值,但仍遗留了许多问题有待解决。如 S-1 单药在 III 期患者中获益不明显,又如 XELOX 方案在女性及分化差的亚组分析中并未体现生存优势等。因此,东亚各国也在近 10 年积极开展临床研究对其进行优化。日本学者开展的 JACCRO GC-07 研究入组了 915 例接受 D₂手术的病理 III 期胃癌病例,试验组为 DS 方案(多西他赛联合 S-1)6 周期序贯 S-1 单药至术后 1 年,对照组为标准治疗,即口服 S-1 至术后 1 年,两组的 3 年无病生存期(disease-free survival, DFS)分别为 66%和 50%(风险比 0.63, P<0.001),说明对于 III 期患者,联合方案优于单药^[14]。而在韩国进行的 ARTIST- II 研究也比较了术后 SOX 方案(奥沙利铂联合 S-1)8 周期化疗对比术后 S-1 口服 1 年,结果显示:SOX 组及 S-1 单药组的 3 年 DFS 分别为 78%和 65%(风险比 0.60,

$P=0.016$),联合化疗优于单药^[12]。而中国进行的多中心临床研究 RESOLVE 也证实,SOX 方案在进展期胃癌术后辅助治疗中非劣于标准治疗 XELOX 方案^[15]。同时,也有学者积极探索对于分期较早的 II 期患者,缩短化疗时间是否可以获得相似的生存获益。日本进行的 JCOG1104 研究针对进展期胃癌 D₂ 术后病理分期为 II 期的患者,分别予以标准的 S-1 单药术后 1 年或探索性的 S-1 单药术后半年治疗,两组进行非劣性比较^[16]。但遗憾的是,该研究最终并未获得阳性结果,即不支持缩短 S-1 化疗时间的方法。

3. 围手术期化疗模式的优化与发展:随着胃癌化疗药物的不断发展,紫杉类药物及口服氟尿嘧啶类药物相继被引入可切除胃癌的围手术期治疗中。2019 年发表在 *Lancet* 杂志上的 FLOT4-AIO 研究证实,含紫杉醇的 FLOT 方案(多西他赛、奥沙利铂、5-FU/CF)对比 ECF/ECX 方案(表柔比星、顺铂、5-FU/CF 或卡培他滨),可将进展期胃癌的中位无复发生存期及总生存期分别延长 12 个月和 15 个月;并推荐 D₂ 淋巴结清扫方式^[17]。其结果更易于获得东亚各国的认同和接受。

在 D₂ 基础上,围手术期化疗与单纯辅助化疗,哪个模式更具优势? 2019 年欧洲肿瘤年会上,来自中国和韩国的两项临床研究结论初步证实了,对比术后辅助化疗,围手术期化疗能为接受 D₂ 手术的进展期胃癌患者带来更多的生存获益。来自韩国的 PRODIGY 研究,入组 468 例进展期胃癌病例,研究组接受术前 DOS 方案(多西他赛、奥沙利铂、S-1)化疗 3 周期,序贯 D₂ 手术及 S-1 口服至术后 1 年,对照组接受 D₂ 手术及 S-1 口服至术后 1 年,两组 3 年 DFS 分别为 66.3% 和 60.2%(风险比 0.70, $P=0.023$),显示围手术期化疗组更优^[18]。而来自中国的多中心三期研究 RESOLVE,入组 1 049 例进展期胃癌病例,对照组为 D₂ 手术联合术后 XELOX 方案化疗 8 周期,研究组 1 为 D₂ 手术联合术后 SOX 方案化疗 8 周期,并与对照组进行非劣性比较;研究组 2 为 SOX 方案 3 周期新辅助化疗联合 D₂ 手术及术后 5 周期 SOX 方案化疗,与对照组进行优效性检验;该研究的结果显示,在两个辅助化疗方案的比较中,SOX 不劣于 XELOX;而 SOX 围手术期化疗组的整体生存优于 XELOX 辅助化疗组,两组的 3 年 DFS 分别为 62.2% 和 54.7%(风险比 0.79, $P=0.045$)^[15]。尽管这两项研究均获得了阳性结果,但都存在一些问题。如在 PRODIGY 研究中,对照组选择 S-1 单药辅助化疗,但

如前所述,对于 III 期患者而言,S-1 单药是劣于两药方案的,因此,若术后化疗采用效果更佳的两药方案,是否还是能获得一样的结论? 而在 RESOLVE 研究中,SOX 术后化疗组与 SOX 围手术期化疗组的 3 年 DFS 分别为 60.3% 和 62.2%,由于研究设计中两组并无比较关系,但若两组进行比较的话,是否还能得出围手术期化疗优于术后辅助化疗的结论? 值得说明的是,尽管上述两项研究存在一些问题,但在对照标准治疗的比较中,均显示出其优势,并获得了 2020 年中国胃癌指南的认可和推荐。

4. 术前放化疗在进展期胃癌围手术期治疗中的探索:虽然在胃癌术后治疗的研究中,术前放化疗并未获得阳性结果,但放疗在疾病的局部控制方面有其独特优势,在术前治疗领域是否能有所作为? 在德国开展的 POET 研究,为放疗在胃癌术前治疗中的应用带来了曙光,尽管该研究因入组缓慢而提前终止,但在入组 126 例进展期食管胃结合部癌的情况下,术前放化疗组与术前化疗的患者其 3 年 OS 分别为 47.4% 和 27.7%(风险比 0.67, $P=0.10$)^[19]。该研究体现出了术前放化疗的生存获益趋势,为日后开展术前放化疗的临床研究奠定了重要的基础。目前,已有多项关于对比术前放化疗与术前化疗的研究正在开展,包括国际多中心研究 TOPGEAR、中山大学 5010 研究以及针对食管胃结合部癌的 CORG 和 ESCOPE 研究等。综合目前这些研究在会议上报道的数据,均显示术前放化疗的安全性是良好的,并不会额外增加手术并发症发生率和手术相关病死率;且其 20% 左右的病理完全缓解率也显著优于术前化疗组。但最终其对整体生存的改善作用还需要期待最后的结果。

5. 靶向治疗和免疫治疗在进展期胃癌围手术期治疗的探索:随着晚期胃癌临床实践中靶向治疗与免疫治疗取得的成功,可切除胃癌围手术期治疗的格局也正朝着这个方面靠拢。TOGA 作为第一个获得阳性结果的胃癌靶向治疗临床研究,使 HER-2 阳性胃癌作为一个独立的类型被业界认知^[20]。近 10 年来,围绕 HER-2 与预后关系的研究也备受关注。已有多个研究显示,HER-2 阳性可切除胃癌,常规围手术期化疗或放化疗并不能显著改善其预后^[21]。因此,针对 HER-2 阳性胃癌围手术期治疗的研究成为近年来的热点。其中比较有代表性的是 HER-FLOT 研究,该研究为单臂二期前瞻性研究,选择 HER-2 阳性的 T₂₋₄ 和(或)N+M₀ 的食管胃结合部腺

癌患者 52 例,术前予以 FLOT 方案联合赫赛汀 4 周期后接受手术切除,术后予 FLOT 方案联合赫赛汀 4 周期及赫赛汀单药 9 周期,初步结果显示,病理完全缓解率为 23%,且安全性可以接受^[22]。此外,免疫治疗在晚期胃癌的临床研究中取得了突破,除 KEYNOTE、CHECKMATE 和 ATTRACTION 系列研究分别在晚期胃癌二、三线治疗中获得成功^[23-24]; 2020 年欧洲肿瘤年会上报道的 CHECKMATE-649 研究的结果显示,纳武利尤单抗联合化疗在晚期胃癌的一线治疗上,对比一线标准方案 SOX 或 FOLFOX 显示出更显著的总生存获益^[25]。另外, CHECKMATE-577 研究是一项全球多中心随机对照研究,入组接受了新辅助治疗及 R₀切除的食管癌及食管胃结合部癌患者 794 例,随机分为术后辅助纳武利尤单抗组及安慰剂组,结果显示,两组的中位 DFS 分别为 22.4 个月和 11.0 个月,差异有统计学意义,亦成为第一个在食管及食管胃结合部癌围手术期治疗领域中获得阳性结果的免疫治疗研究^[26]。因此,可以预见,在未来的几年,靶向治疗及免疫治疗必将活跃在进展期胃癌围手术期治疗的研究与临床实践中。

三、进展期胃癌围手术期治疗的思考

虽然经历了近 20 年的发展与探索,进展期胃癌的围手术期治疗模式目前已经日趋成熟,但仍遗留了一些核心问题急需解决。

1. 进展期胃癌围手术期治疗获益人群的选择尚未完全明确:从目前的临床研究证据来看,进展期胃癌可以从不同的治疗模式中实现总生存的获益,但另一方面,作为可切除胃癌的核心治疗手段——手术,从很大程度上影响了最终治疗的效果。比较 ACTS-GC^[7-8]、CLASSIC^[9-10]以及 MAGIC^[2]和 INT-0116 研究^[4],对照组即未接受任何围手术期治疗的患者其总体预后可以发现,相对彻底地进行淋巴结清扫是保障良好预后的关键因素。因此,在 D₂手术基础上,筛选出能通过围手术期治疗获益的群体或个体,将能在保证疗效的同时最大程度地避免过度治疗的发生。目前的临床研究设计仍主要依照分期进行样本筛选,这与胃癌分子分型研究水平依然处在起步阶段,尚不足以很好地指导临床实践策略的制定有密切关系。

令人鼓舞的是,这种局面有可能在近年会取得一些突破性的成果。首先,多项关于 HER-2 阳性胃癌的研究,初步证实了在常规围手术期化疗和放疗无法有效改善预后的背景下,联合化疗的抗 HER-2

治疗取得了良好的近期疗效。尽管这些研究样本量小,证据力度不强,尚不足以完全改变目前的临床实践,但也使这类人群获得了更多的关注。其次,近两年随着免疫治疗在晚期胃癌治疗中获得成功,对于免疫治疗获益人群筛选的问题成为热点。2019 年发表在 *J Clin Oncol* 杂志的回顾性研究,分析了 MAGIC、CLASSIC、ARTIST、ITACA-S 研究的 1 556 例患者,结果显示,全组人群中高度微卫星不稳定性 (microsatellite high, MSI-H) 的患者占 7.8%, MSI-H 患者预后较低度微卫星不稳定性 (MSI-L) 和 MSS 人群预后更好,但这些患者非但不能从围手术期治疗中获益,单纯手术的患者其生存更佳^[27]。依据该研究的结论,对于 MSI-H 的患者可以不进行围手术期化疗,而应该选择观察随访或者参加免疫治疗相关的临床研究。最后,对于不同临床研究,即使均证实了围手术期治疗可以为进展期胃癌患者带来生存获益,但在不同的研究中,其亚组分析的结果也存在比较明显的差异,其影响因素既有研究设计、研究药物和治疗方法的差别,也有研究规模和水平的影响,但不可否认的是,研究人群的构成与异质性特征也是很重要的因素。因此,在临床实践中,对于研究证据的选择更应该综合多种因素考虑,在规范治疗的基础上尽可能地多对患者的个体化因素进行考量,做出决策。

2. 进展期胃癌围手术期治疗疗效评价体系的局限性:疗效评价体系是肿瘤治疗的重要组成部分,除判断治疗效果以决策后续治疗外,在早期发现疾病进展以调整治疗方案上也发挥重要作用。目前,对于进展期胃癌的疗效评价标准基本参照晚期胃癌的评价标准——影像学疗效评价体系。不可否认,影像学直观的形态学数据为临床实践提供了可靠的决策依据,但仅由影像学依据来决定手术等后续治疗的措施是否充分? 在多数研究中,病理反应程度、特别是病理完全缓解 (pathological complete response, pCR) 与预后高度相关,那么在如何在影像学评价的基础上结合病理反应情况也将成为今后研究的热点之一。此外,循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 在监测其他癌种疗效及早期复发的临床研究中展现出良好的前景,而 ctDNA 在胃癌中的临床研究也正在开展,其结果值得期待。还有,在晚期胃癌的研究中发现,与疗效或预后相关的特征分子,如 HER-2、PD-L1、错配修复基因 (mismatched repair, MMR) 等均存在时空异质性,即在不同的肿瘤部位,

原发灶与转移灶、治疗的不同阶段等这些分子特征均会出现改变,如有研究结果显示,对于 HER-2 阴性的晚期胃癌病例,其肝转移病灶中 HER-2 阳性率可达 5%~8%,因此,胃癌的分子特征也有可能成为完善疗效评价体系的重要组成部分。

3. 进展期胃癌新辅助治疗前的腹腔镜探查应给予更多的重视:对于进展期胃癌,腹膜转移是最常见的复发转移模式,影像学检查对于腹膜转移诊断的准确率仅在 70% 左右,而腹腔镜探查和腹腔灌洗液细胞学检查,则可以有效地提高腹膜转移(P)及腹腔游离癌细胞(CY)的确诊率。但遗憾的是,我国目前对于进展期胃癌新辅助治疗前的腹腔镜探查及细胞学检查并未得到很好地推广,其造成的分期偏倚也是导致一些随机对照试验结果在真实世界中难以重复的重要原因。这种情况在可切除胃癌术前 HER-2 及 MMR 等分子表达状态的检测方面也同样存在。

4. 关注食管胃结合部肿瘤诊治模式的探索和研究:有研究显示,近 20 年来,食管胃结合部癌的发病率上升接近 50%,而多数患者为进展期病例。回顾目前临床研究的数据可以发现,在东亚地区的临床研究中,食管胃结合部癌患者比例较低,如针对术后辅助化疗的 CLASSIC 和 ACYS-GC 研究中,食管胃结合部癌患者比例分别仅为 8.0% 和 2.4%,因此,很难依据这些研究判定辅助化疗模式对这部分患者预后改善的价值。反观欧洲进行的多项围手术化疗及术前放化疗的研究中,食管胃结合部癌入组比例均超过 50%,研究结论充分说明这种模式对于食管胃结合部癌患者的积极作用。因此,在目前的中国胃癌指南推荐中,对于进展期食管胃结合部癌优先推荐了围手术期化疗及术前放化疗的模式。由于食管胃结合部癌与胃癌在疾病特征如淋巴结转移规律、分子特征等方面以及手术方式、对化疗和放疗反应性等治疗环节存在比较明显的差异,故应该进一步提高对食管胃结合部癌开展有针对性的临床探索和研究。

进展期胃癌的围手术期治疗是提高胃癌整体疗效的重要环节,在临床实践中应该在遵循规范化诊治的基础上,充分结合目前临床研究数据,对患者特征进行多方位的分析,积极通过多学科诊疗模式,拟定最合理的治疗策略。《中国临床肿瘤学会胃癌诊治指南》汇集国内顶尖的胃癌领域专家编写,在国内外循证医学证据的基础上,深度结合中国胃

癌临床实践特点,比较全面地解答了胃癌诊治中遇到的问题,特向各位同道推荐!

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 王玮,孙哲,邓靖宇,等. 基于多中心大样本数据库的胃癌外科治疗相关数据的整合与分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(2): 179-185. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.02.014.
- [2] 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.
- [3] Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(13): 1715-1721. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0597.
- [4] 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.
- [5] Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(5): 439-449. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70070-X.
- [6] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0707035.
- [7] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa072252.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5.
- [11] Lee J, Lim DH, Kim S, et al. Phase III trial comparing

- capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(3): 268-273. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.1953.
- [12] Park SH, Zang DY, Han B, et al. ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and / or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC) [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 Suppl 15: S4001-S4001. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4001.
- [13] Cats A, Jansen EPM, 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.
- [14] Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, et al. Addition of docetaxel to oral fluoropyrimidine improves efficacy in patients with stage III gastric cancer: interim analysis of JACCRO GC - 07, a randomized controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15): 1296-1304. DOI: 10.1200/JCO.18.01138.
- [15] 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 Suppl 5: S877. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.033>.
- [16] Yoshikawa T, Terashima M, Mizusawa J, et al. Four courses versus eight courses of adjuvant S-1 for patients with stage II gastric cancer (JCOG1104 [OPAS-1]): an open-label, phase 3, non-inferiority, randomised trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(3): 208-216. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30383-2.
- [17] Al - Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. 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.
- [18] Kang YK, Yook JH, Park YK, et al. Phase III randomized study of neoadjuvant chemotherapy (CT) with docetaxel (D), oxaliplatin (O) and S-1 (S) (DOS) followed by surgery and adjuvant S-1, vs surgery and adjuvant S-1, for resectable advanced gastric cancer (GC) (PRODIGY) [J]. *Ann Oncol*, 2015, 33 Suppl 5: TPS4136-TPS4136.
- [19] Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(6): 851-856. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.0506.
- [20] 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.
- [21] Liu XC, Xu PF, Qiu HB, et al. Clinical utility of HER2 assessed by immunohistochemistry in patients undergoing curative resection for gastric cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 949-958. DOI: 10.2147/OTT.S100979.
- [22] Hofheinz R, Hegewisch-Becker S, Thuss-Patience PC, et al. Trastuzumab in combination with FLOT as perioperative treatment for patients with HER2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the AIO Gastric Cancer Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 15 SUPPL.
- [23] Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10111): 2461-2471. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31827-5.
- [24] Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5): e180013. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0013.
- [25] Moehler M, Shitara K, Garrido M, et al. 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 CheckMate 649 study [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31 Suppl 4: S1191. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2296.
- [26] Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiation therapy (CRT): first results of the CheckMate 577 study [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31 Suppl 4: S1193-S1194. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2299.
- [27] Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(35): 3392-3400. DOI: 10.1200/JCO.19.01124.

(收稿日期: 2020-11-05)

(本文编辑: 卜建红)

本文引用格式

李元方, 周志伟. 进展期胃癌围手术期治疗的探索与思考 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(2): 112-117. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201129-00630.