

文章编号:1005-2208(2015)04-0357-04

DOI:10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.04.04

第4版日本《胃癌治疗指南》中7个“临床问题”解析

陈峻青

【摘要】 第4版日本《胃癌治疗指南》提出,对无其他非治愈因素的3种能切除的M1病变的胃癌施行手术+化疗的综合治疗。即,胃切除+No.16a2、b1肿大淋巴结扩大清扫术;CY1病例行胃癌根治切除+围手术期化疗,均取得较好疗效。对少数转移灶的胃癌肝转移,提倡包括外科切除的综合治疗。对难以适用标准化疗的4种晚期胃癌均提出了值得重视的有价值疗法。

【关键词】 胃癌;No.16a2、b1淋巴结;腹腔脱落癌细胞阳性;化疗

中图分类号:R6 文献标志码:A

Explanation of the 7 clinical questions in Japanese gastric cancer treatment guidelines—the 4th edition 2014

CHEN Jun-qing. Department of Surgical Oncology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Abstract Japanese gastric cancer treatment guide lines –the 4th Edition has proposed a solution for 3 kinds of patients with resectable M1 disease and without any other non-curative factors. They are scheduled to receive combined treatment –operation and chemotherapy. For example, patients who are scheduled to receive gastrectomy with extended lymphadenectomy (No.16a2, b1). Patients with CY1 disease, who are proposed to receive radical resection as routines, have achieved better results, combined with paraoperative chemotherapy. Patients with a small number of liver metastases are recommended with surgical therapy combined with systemic treatment. The guide provided effective treatments, which deserve attention, considered for patients with four kinds of advanced gastric cancer that are not applicable to standard chemotherapy.

Keywords gastric carcinoma; No.16a2、b1 lymph node; peritoneal cytology positive; chemotherapy

日本胃癌学会制定的《胃癌治疗指南》(以下简称《指南》)第4版于2014年5月出版。胡祥^[1]首先在我国介绍了

该书的更新要旨,为中日两国胃癌治疗工作的交流作用起到了良好的作用。该书中第Ⅲ章A节为7个“临床问题”^[2],是反映当今胃癌治疗方面有进展、有争议的热点或难点问题,亦即按日常诊疗规范规定有3种病变属M1(远隔转移),为非手术适应证。该《指南》提出为适应手术的综合治疗,4种病例不甚适用标准化疗的化疗方案。

本文拟就这些问题做简略解析,以期加深理解,有利外科同道共同推动胃癌治疗工作向前发展。

1 问题1

【问】 诊断为胃癌腹主动脉旁淋巴结转移,不是胃切除术的适应证吗?

【答】 少数局限在No.16a2、b1淋巴结肿大,无其他非治愈因素,可行包括外科扩大清扫术的综合治疗。

腹主动脉旁淋巴结转移为M1,属远隔转移,该《指南》日常诊疗规范规定为非根治手术适应证。2008年Sasako等^[3]报告JCOG9501研究结果,对T2b、T3或T4胃癌行D2清扫术与D2+No.16淋巴结清扫术比较,术后5年存活率前、后组分别为69.2%与70.2%,术后并发症发生率为20.9%与28.1%,否定了预防性No.16淋巴结清扫术的临床价值。然而,日本一些医院仍继续施行此扩大清扫术,10%~20%的No.16淋巴结转移病例获得了治愈。近年,其他国家也有同样报告。发现影像学所见局限在No.16a2、b1淋巴结肿大者,不能完全否定施行胃切除+No.16a2、b1清扫术的意义。

之后,进一步研究影像学诊断腹主动脉旁淋巴结转移(+)的高度淋巴结转移病例,腹腔镜检查无腹膜转移者,术前行S-1+顺铂化疗两个疗程,然后行扩大清扫+胃切除Ⅱ期临床试验,结果获得5年存活率53%^[4]。所以,本手术成为扩大清扫术技术熟练医院积极选择的术式。此外,因No.16淋巴结转移(+)为非治愈因素行化疗者5年存活率为10%。这些报告中也包含着化疗有效后施行胃切除术者,反映了综合治疗的效果。

【解析】 根据笔者多年临床、病理学研究^[5]与观察,胃癌淋巴结转移可分为大结节(融合)型与小结节(孤立)型。大结节型淋巴结明显肿大,常达小指头甚或鸡蛋大小,转移程度轻(转移阳性个数少,转移比例低,N3转移少),癌肿大体局限型多,组织学生长方式膨胀型(团块+巢状)多,清扫后预后较好;小结节型常如米粒大小,散在,影像学不易显示,生物学特性与大结节型几乎相反,不易

作者单位:中国医科大学附属第一医院,辽宁沈阳 110001

E-mail:cmucjq@126.com

彻底清扫,病人预后不佳。该《指南》所言影像学显示No.16淋巴结肿大者当属大结节型,此型病理生物学特性较好,正是本手术适应证的病理生物学基础,成为可能治愈的重要原因之一。此外,在No.16淋巴结分布的4个小分区,不同转移类型中筛选出a2、b1两个分区中的肿大淋巴结成为适应证,可谓具有“淘金”意义,确是胃癌外科治疗中一大进步。

2 问题2

【问】胃癌肝转移的治疗原则是什么?

【答】转移灶个数少,又无其他非治愈因素,可行包含外科切除的综合治疗。

肝转移是远隔转移,该《指南》日常诊疗常规中规定为非根治手术适应证。

胃癌肝转移多为两叶、多发转移,多伴有肝外转移等,难以成为胃癌切除对象。迄今尚无胃癌肝转移行肝切除的临床试验研究,仅有一些单位长期比较少数肝切除病例的报告。虽然这些研究报告5年存活率10%~40%,但却是经过慎重选择适应证,切除后获得的长期生存者。而且多数报告为少数或单发转移灶病例。近年影像学检查技术有了巨大进步,不必限于单发转移灶,希望对少数转移灶,无其他非治愈因素的病例亦可考虑行肝切除术。

因为对异时性、同时性何者有利尚无共识,即使复发病例,同样条件亦适应手术。但是,多数为切除后复发病例,以往首次手术时未接受术后辅助治疗等。希望今后考虑围手术期化疗。但现在尚无特定方案。

【解析】 胃癌肝转移发生率低,过去诊断时多为全肝内多发转移灶,且合并肝外转移,适合外科治疗者极少,又无有效的围手术期治疗方法,疗效不佳。近年,多种影像技术,如超声检查、增强CT、MRI、PET-CT等均取得很大进步,对肝转移多可作出精准诊断,正确判定转移部位、个数、大小。此外,还出现了化疗等多种围手术期治疗方法,于是产生了积极治疗胃癌肝转移的理念。首先考虑对无肝外转移的肝内少数转移灶病例施行包含外科治疗的综合治疗。但是,尚无特定有效方案。

3 问题3

【问】腹腔内脱落癌细胞阳性(CY1)胃癌的治疗方针是什么?对原发灶切除的CY1病例推荐何种化疗方法?

【答】对于无其他非治愈因素病例,推荐行包含常规根治手术的综合治疗。已行原发癌切除者推荐行S-1单药治疗。

日本胃癌手术中一般均行腹腔脱落癌细胞检测。(+)者为远隔转移,该《指南》中日常诊疗规定为非根治手术适应证。但无其他治愈因素的CY1病例施行常规根治手术者不少。从过去的治疗成绩看,中位生存期约为12个月,5年存活率为7.8%,这是仅行手术治疗的结果。

CCOG0301研究组资料包含可能切除的微小腹膜转移

(+)的CY1病例47例,行常规根治手术后至复发给予通常量的S-1治疗,无复发生存期和中位生存期分别为376d和705d,5年无复发存活率和总存活率为21%和26%^[6]。文献^[7]报告,原发癌切除后,CY1病例行S-1化疗120例,5年存活率为26.6%,显示了可重复性。这些成绩比应用S-1前报告的结果良好^[7]。与高度腹膜转移的胃硬癌切除后疗效相当。还有JCOG0501第Ⅲ期试验结果表明,对CY1大3型、4型胃癌行S-1+顺铂新辅助化疗是适宜的,施行根治手术,术后标准治疗是S-1疗法。

基于以上,对CY1病例推荐应用围手术期化疗和常规根治切除术是有意义的。另外,对已行原发癌切除者,推荐术后行S-1单药疗法。对先行化疗,再检测CY结果转为(-)者,施行手术可获得预期的结果。但切除的适宜时间,更佳方案和实施时间尚无循证医学证据,详细的综合治疗仍是今后研究课题。

【解析】 1999年日本胃癌学会制定的第13版《胃癌处理规约》中规定,CY(+)与癌残留R1相同,TNM分期均列入Ⅳ期,预后不良,相当于腹膜转移(+),即使切除原发癌与清扫胃周淋巴结,亦为非治愈性切除术。是术后发生腹膜转移的首要因素^[8]。临床上是否适合根治切除,甚或是否适合原发癌与清扫胃周淋巴结的切除术,均产生了疑虑或不同主张。本次第4版《胃癌治疗指南》就此问题提出明确的推荐性治疗意见,无疑是重要的、有益的,可谓对CY1胃癌治疗具有“起死回生”意义。尽管当前仍有不甚确定之处,坚信继续努力研究,定会取得更为合理、完善的治疗原则与方法。

4 问题4

【问】胃癌术后辅助化疗中或化疗后早期(6个月以内)复发,可推荐何种化疗方案?

【答】尚无确定性的可推荐方案,但6个月以内复发病例的二次治疗多选择非S-1单药治疗方案。

根据ACTS-GC试验结果^[9],S-1单药疗法确立为胃癌根治术后辅助治疗的标准治疗,但确定应用此方案后复发病例的标准治疗方法仍是重要课题。

多数报告应用S-1单药辅助治疗后6个月内复发病例,换用S-1+顺铂联合治疗的有效率(5%)比6个月以后复发有效率(37.5%)明显降低^[10],可能是对辅助化疗药物产生了抗药性。但也有与此意见不同的报告。

尽管如此,对术后辅助疗法中和早期(6个月内)复发病例的二次治疗,多数学者主张选择非S-1单药治疗。但现在尚无确定的标准治疗。

【解析】 2000年前后,开发了几个治疗胃癌新的药物,如S-1、Taxotere、oxaliplatin、Cp-11等。东西方学者们提出了数个治疗胃癌的著名方案,如日本的ACTS-GC方案,欧美Cunningham等^[11]的胃癌围手术期化疗方案等。各方案均有各自特点,其中ACTS-GC方案被认为是适宜治疗东亚人胃癌的方案,特别对预防胃癌腹膜转移是其强项。但

临床应用过程中发现有些病例疗效不佳,尚需另外研究新的化疗药物、方案,同时也需要我们更深入地研究这些治疗不佳胃癌的生物学特性。

5 问题5

【问】因严重腹膜转移不能经口进食或已伴有大量腹水病人推荐何种治疗?

【答】依全身状态,应慎重地决定化疗的适应证,尽可能选用毒性小的5-FU和紫杉醇。

因严重腹膜转移不能经口进食或大量腹水时,行S-1+顺铂疗法是困难的。这些病例通常是临床试验之外的对象,无明确的标准疗法。或因全身状态不良,多数考虑行最佳支持疗法(best supportive care),慎重地决定化疗适应证。

日本JCOG0106研究比较了持续静滴5-FU疗法(5-FU ci)和MTX/5-FU的时间差疗法,结果生存期无差别,5-FU ci毒性小。不能经口进食者改善率为41%(7/27)。因此,对严重腹膜转移不能进食病人,首选5-FU ci疗法。但是,此疗法对大量腹水病例效果不明确。此外,日本还进行了第Ⅲ期临床试验(ISO-5FU 10),比较5-FU/leucovorin(LV)疗法与S-1单药疗法,结果,前者并不劣于后者。所以,全身状态良好者也可在门诊进行5-FU/LV疗法。

一项对腹水病人行紫杉醇每周给药的Ⅱ期临床试验,用CT定点测定评价腹水量,39%(25/61)有改善^[12]。对腹膜转移二次治疗的Ⅱ期试验(JCOG0407)与最有效的5-FU比较,每周给予紫杉醇疗法获得了无加重生存期延长的结果,全生存期无差别,紫杉醇每周给药疗法毒性轻。所以,对严重腹水、转移病例可选用每周给予紫杉醇疗法。进而5-FU/LV加紫杉醇的FLTAX疗法对腹水有效率达44%。

【解析】严重腹膜转移不能进食或大量腹水的胃癌病人是临床医生经常面对而又深感“为难”的问题。疾病为末期,全身状态不良同时出现,成为一对极为棘手的矛盾。该《指南》展示了一些研究成果,为正确选择、应用5-FU类(含其不同制剂和组成方案)和紫杉醇对治疗这两种极为难治病例提出治疗意见,尚非标准疗法,都是在无据可循状态中找出了有据可循的推荐意见,具有一定进步价值。另一方面,也必须慎重评价全身状态,决定用药方案,治疗过程中严密观察,不给病人带来明显的毒性反应是前提。在综合采用最佳支持疗法基础上给予上述化疗药剂。预防过度治疗具有更重要意义。

6 问题6

【问】对高龄不能切除、复发胃癌病人推荐何种化疗方法?

【答】对全身状态良好者推荐行S-1+顺铂疗法,但应充分注意毒副反应。根据全身状态,亦可考虑S-1单药疗法。

现在,日本学者对不能切除和复发胃癌行首次化疗的

标准疗法是S-1+顺铂疗法。这是根据SPIRITS研究结果确定的^[13]。但该组病人年龄多为74岁以下,70岁以上者仅占17%,从年龄亚组分析,高龄组联合疗法效果并不优良。S-1单药疗法与联合疗法比较,生存期无差别。另有报告75岁以上病人S-1单药疗法效果良好。

这样,高龄与非高龄者均应用同样联合疗法就成为值得研究的问题。高龄的定义、高龄别和脏器功能、并发症、既往病等均应共同考虑,但现在尚无确切的评价方法。

今后,对高龄不能切除、复发胃癌临床试验研究仍有必要。现在的情况是,是否应用S-1+顺铂疗法均由负责医生决定,注意全身状态和肾、心功能。可能的话,推荐应用S-1+顺铂疗法,但根据情况亦可考虑S-1单药疗法。治疗开始后,继续评价全身状态和脏器功能,不仅注意重度反应,即使饮食功能减弱,口腔炎,腹泻等非重度反应,对高龄病人的影响亦应予以充分注意。

【解析】该《指南》对高龄不能切除、复发胃癌联合化疗中的年龄差别、适应证、疗效、毒副反应等问题均做了有意义的分析比较,为完善高龄病人应用联合化疗或S-1单药疗法,不拘泥“标准”疗法,提出了更为合理、有益、可遵循的原则与注意事项。

7 问题7

【问】HER2(+)胃癌病人的二次化疗推荐何种化疗方案?

【答】推荐紫杉醇(TAX)类抗癌药或伊立替康。未使用曲妥珠单抗的二次化疗方案,联合使用紫杉醇(每周一次)和曲妥珠单抗疗法可能有效。

关于HER2(+)胃癌的首次化疗方法,ToGA研究推荐联合使用包含曲妥珠单抗的化学疗法。另一方面,已使用过曲妥珠单抗治疗的HER2(+)胃癌,现在尚无特定有充分证据的二次化疗方法,仍推荐治疗胃癌常用的二次化疗方法,紫杉醇类抗癌药或伊立替康。

2013年,日本学者报告了JFMC45-1102试验第Ⅱ期研究的初步结果,对HER2(+)胃癌未使用曲妥珠单抗的化学疗法,使用紫杉醇(每周一次)+曲妥珠单抗联合治疗,46例中有效率为37%,病情控制者占82.6%的良好成绩。安全性方面,发现左心射血分数(LVEF)10%以上者1例^[14]。更全面结果待今后报告。

参考文献

- [1] 胡祥.2014年第4版日本《胃癌治疗指南》更新要旨[J].中国实用外科杂志,2015,35(1):16-19.
- [2] 日本胃癌学会.胃癌治療ガイドライン(改訂第4版)[M].東京:金原出版,2014:34-41.
- [3] 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.

(下转435页)

- stromal tumors: a model for targeted and multidisciplinary therapy of malignancy[J]. *AnnuRev Med*, 2012, 63(2): 247.
- [7] Johnston FM, Kneuert PJ, Cameron JL, et al. Presentation and management of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: a multi-institutional analysis[J]. *Ann SurgOncol*, 2012, 19(11): 3351-3360.
- [8] Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor a consensus approach[J]. *Hum Pathol*, 2002, 33(5): 459-65.
- [9] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis[J]. *ArchPatholLab Med*, 2006, 130(10): 1466-1478.
- [10] Joensuu H. Treatment of inoperable gastrointestinal stromal tumor (GIST) with Imatinib (Gleevec, Glivec) [J]. *Med Klin*, 2002, 97(suppl 1): 28-30.
- [11] Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinibmesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors[J]. *New Engl J Med*, 2002, 347(7): 472-480.
- [12] Cohen MH, Cortazar P, Justice R, et al. Approval summary: imatinibmesylate in the adjuvant treatment of malignant gastrointestinal stromal tumors[J]. *Oncologist*, 2010, 15(3): 300-307.
- [13] Mohiuddin K, Nizami S, Munir A, et al. Metastatic duodenal GIST: role of surgery combined with imatinibmesylate [M]. *Int Semin Surg Oncol*, 2007, 4(1): 9.
- [14] Van den Abbeele AD, Gatsonis C, de Vries DJ, et al. ACRIN 6665/RTOG 0132 phase II trial of neoadjuvantimatinibmesylate for operable malignant gastrointestinal stromal tumor: monitoring with 18F-FDG PET and correlation with genotype and GLUT4 expression[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(4): 567-574.
- [15] Joensuu H, Eriksson M, Hall KS, et al. One vs Three Years of Adjuvant Imatinib for Operable Gastrointestinal Stromal Tumor: A Randomized Trial [J]. *JAMA*, 2012, 307(12): 1265-1272.

(2015-02-03收稿)

(上接359页)

- [4] 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.
- [5] 陈峻青, 王梅光, 齐春莲, 等. 胃癌淋巴结转移及其分型的病理生物学意义[J]. *实用外科杂志*, 1989, 9(9): 478-480.
- [6] Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, et al. Long-term follow up of patients who were positive for peritoneal lavage cytology: final report from the CCOG0301 study[J]. *Gastric Cancer*, 2012, 15(3): 335-337.
- [7] Kinoshita T, Sasako M, Sano T, et al. Phase II trial of S-1 for neoadjuvant chemotherapy against scirrhous gastric cancer (JCOG 0002) [J]. *Gastric Cancer*, 2009, 12(1): 37-42.
- [8] 日本胃癌学会. 胃癌取扱い規約(改訂第13版)[M]. 東京: 金原出版, 1999: 13.
- [9] Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(18): 1810-1820.
- [10] Shitara K, Morita S, Fujitani K, et al. Combination chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer that recurs after adjuvant chemotherapy with S-1: multi-institutional retrospective analysis[J]. *Gastric Cancer*, 2012, 15(3): 245-251.
- [11] Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(1): 36-46.
- [12] Imamoto H, Oba K, Sakamoto J, et al. Assessing clinical benefit response in the treatment of gastric malignant ascites with non-measurable lesions: a multicenter phase II trial of paclitaxel for malignant ascites secondary to advanced/recurrent gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(1): 81-90.
- [13] Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(3): 215-221.
- [14] Iwasa S, Nishikawa K, Miki A, et al. Multicenter, phase II study of trastuzumab and paclitaxel to treat HER2-positive, metastatic gastric cancer patients naive to trastuzumab (JFMC45-1102) [J]. *J Clin Oncol*, 2013, suppl: Adstr 4096.

(2015-03-10收稿)