

·述评·

局部进展期胃癌围手术期治疗的现状与展望

李国新 赵丽瑛

南方医科大学南方医院普通外科, 广州 510515

通信作者: 李国新, Email: gzliguoxin@163.com

【摘要】 胃癌是常见的消化道恶性肿瘤之一, 局部进展期胃癌肿瘤负荷大, 多存在微小转移病灶, 复发风险高。“D₂根治术+围手术期治疗”的综合治疗逐渐成为局部进展期胃癌的标准治疗模式。近年来, 放疗、靶向治疗、尤其是免疫治疗应用于局部进展期胃癌的围手术期治疗探索不断取得突破。笔者深入分析国内外相关研究进展, 系统阐述局部进展期胃癌围手术期治疗的现状和展望。

【关键词】 胃肿瘤; 局部进展期; 围手术期治疗; 联合治疗; 辅助治疗; 新辅助治疗

基金项目: 国家自然科学基金(82172814); 广州市科技计划项目(201903010072)

Current status and prospect of perioperative treatment of locally advanced gastric cancer

Li Guoxin, Zhao Liying

Department of General Surgery, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: Li Guoxin, Email: gzliguoxin@163.com

【Abstract】 Gastric cancer is one of the common digestive tract malignant tumors. Locally advanced gastric cancer has a large tumor load, mostly small metastatic lesions, and a high risk of recurrence. The comprehensive treatment strategy of "radical operation with D₂ lymph node dissection and perioperative treatment" has gradually become the standard treatment mode for locally advanced gastric cancer. In recent years, there have been breakthroughs in perioperative treatment of locally advanced gastric cancer by radiotherapy, targeted therapy and especially immunotherapy. In this article, the authors analyze the research progress of perioperative treatment of locally advanced gastric cancer at home and abroad, systematically describe the current status and prospect of perioperative treatment of locally advanced gastric cancer.

【Key words】 Stomach neoplasms; Locally advanced; Perioperative treatment; Combination therapy; Adjuvant therapy; Neoadjuvant therapy

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82172814); Guangzhou Science and Technology Project (201903010072)

中国是全世界胃癌发病率和病死率最高的国家, 2020 年中国新发病例 47.9 万人, 新发死亡病例 37.4 万人, 在全世界占比分别为 43.9% 和 48.6%^[1]。同为胃癌高发地区, 日本与韩国新发病例以早期胃癌为主, 而中国则以进展期胃癌为主^[2]。按照美国癌症联合委员会(AJCC)和国际抗癌联盟(UICC)联合制订的第 8 版胃癌 cTNM 分期, 局部进展期胃癌的

临床分期包括 cT1~2N+M0 期或 cT3~4b 任意 NM0 期。高级别临床研究结果显示: D₂根治术能有效减少局部复发和提高患者生存率^[3-5]。中国临床肿瘤学会(CSCO)和日本胃癌学会(JGCA)的胃癌治疗相关指南均推荐进展期胃癌行 D₂根治术^[6-7]。近年来, 西方国家也逐渐把 D₂淋巴清扫作为治疗局部进展期胃癌的推荐手术范围。CLASS-01 研究比

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220215-00081

收稿日期 2022-02-15

引用本文: 李国新, 赵丽瑛. 局部进展期胃癌围手术期治疗的现状与展望[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(3): 327-334. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220215-00081.



较传统开腹手术与腹腔镜手术的安全性与肿瘤学疗效。该研究为腹腔镜远端胃癌 D₂根治术的可行性提供全世界首个高级别证据,使腹腔镜微创手术成为进展期胃癌可选择的手术方式之一^[8]。

尽管合适的手术范围与方式已经逐渐明确,但局部进展期胃癌患者术后复发风险高。因此,能否通过围手术期治疗进一步降低患者术后复发风险成为近 20 年来的研究热点,多项大型随机对照研究进行不同治疗方案与治疗时机探索。由于研究结果不尽相同,东西方国家对于局部进展期胃癌的围手术期治疗也存在差异。在 D₂淋巴结清扫的手术范围逐渐确立以后,局部进展期胃癌围手术期治疗模式的探索可分为以下 3 个方面:术后辅助化疗与放化疗、新辅助化疗与放化疗、靶向与免疫治疗。笔者深入分析国内外相关研究进展,系统阐述局部进展期胃癌围手术期治疗的现状和展望。

一、局部进展期胃癌的术后辅助化疗与放化疗

(一)局部进展期胃癌的术后辅助化疗

亚洲日本开展胃癌术后辅助化疗的临床研究较早,ACTS-GC 研究及 JACCRO GC-07 是代表性研究^[9-10]。2011 年发布的 ACTS-GC 研究共纳入 1 059 例行 D₂根治术且术后病理学检查为 II 期或 III 期的胃癌患者,随机分配至观察组或 S-1 化疗组,该研究结果显示:与观察组比较,S-1 化疗组患者的 5 年疾病无进展生存率(65.4%比 53.1%, $HR=0.65$,95% CI :0.54~0.80)和 5 年总体生存率(71.7%比 61.1%, $HR=0.67$,95% CI :0.54~0.83)均显著升高^[9]。进一步亚组分析结果显示:术后单药 S-1 辅助化疗能为 II 期或 IIIA 期患者带来生存获益,但不能改善 IIIB 期患者的生存情况^[9]。

III 期胃癌患者术后辅助化疗中联合用药能否进一步改善生存?为回答该问题,日本进一步开展 JACCRO GC-07 研究,比较 S-1 联合多西他赛与单药 S-1 辅助治疗 D₂根治术后 III 期胃癌患者的疗效。该研究纳入 915 例术后病理学分期 III 期胃癌患者,1:1 随机分为单药 S-1 化疗组或 S-1 联合多西他赛化疗组,研究结果于 2021 年发布:与单药 S-1 化疗组比较,S-1 联合多西他赛可显著改善患者 3 年疾病无复发生存率(67.7%比 57.4%, $P=0.0008$)和 3 年总体生存率(77.7%比 71.2%, $P=0.0076$)^[10]。因此,日本推荐 S-1 联合多西他赛方案为 D₂根治术后 III 期胃癌患者术后辅助化疗的新标准。

CLASSIC 是一项亚洲多中心随机对照 3 期临床研究,共纳入 1 035 例 D₂根治术后 II~IIIB 期胃癌患者,1:1 随机分配至术后观察组或术后 XELOX 辅

助化疗组,结果显示:与观察组比较,术后 XELOX 辅助化疗可显著改善患者 5 年无病生存率(68%比 53%, $P<0.0001$)和 5 年总生存率(78%比 69%, $P=0.0015$);且亚组分析结果显示:XELOX 辅助化疗带来的生存获益在不同分期、国家、年龄患者中均一致性存在^[11]。2018 年韩国学者回顾性分析 XELOX 方案与单药 S-1 用于胃癌 D₂根治术后辅助治疗的临床疗效,结果显示:与单药 S-1 比较,XELOX 方案在 pIIIA、pIIIB、pIIIC 期患者中的疗效更为显著^[12]。CLASSIC 研究确立了 XELOX 方案作为 D₂根治术后 II 期或 III 期胃癌辅助化疗的地位,获得美国国立癌症综合网络(NCCN)指南及 CSCO 指南的一致推荐。

我国季加孚教授和沈琳教授牵头开启的 RESOLVE 研究是一项全国多中心、三臂、随机、开放性 3 期临床试验,共纳入 1 049 例 cT4aN+M0 期或 cT4bNxM0 期的胃癌或食管胃结合部腺癌患者,按 1:1:1 随机分配至 D₂根治术+XELOX 辅助化疗组、D₂根治术+SOX 辅助化疗组、SOX 术前化疗+D₂根治术+SOX 术后化疗组^[13]。该研究结果显示:术后 XELOX 辅助化疗组与 SOX 辅助化疗组的 3 年无病生存率比较,差异无统计学意义(51.1%比 56.5%, $P=0.170$);围手术期 SOX 化疗组患者的 3 年无病生存率高于术后 XELOX 辅助化疗组(59.4%比 56.5%, $P=0.027$)。RESOLVE 研究证实了术后辅助化疗中 SOX 方案不劣于 XELOX 方案,且 SOX 新辅助化疗可进一步提高患者的无病生存率,为中国进展期胃癌患者的治疗提供高级别证据,被中国胃癌诊治专家指南作为 I 级证据录入^[6]。

高度微卫星不稳定或错配修复缺陷患者是一类特殊人群,在局部进展期胃癌的相关研究中,一项多中心 Meta 分析纳入新辅助化疗的 MAGIC 研究和术后辅助化疗的 CLASSIC、ARTIST 和 ITACA-S 研究,探索高度微卫星不稳定患者的预后和接受围手术期化疗的价值,结果显示:对于局部进展期可手术切除的错配修复缺陷或高度微卫星不稳定患者,与术后辅助化疗比较,单纯手术预后更佳^[14]。2021 版的 CSCO 指南将该类型患者单列,且对术后治疗不作推荐,推荐患者参加相关临床试验。

(二)局部进展期胃癌的术后辅助放化疗

与亚洲国家不同,欧美国家在早期多行 D₁或 D₀胃癌切除术,因此,其临床研究设计多为术后化疗联合放疗。2012 年发表的北美 INT-0116 研究结果奠定了胃癌术后辅助放化疗的地位,该研究纳入 1991—1998 年 559 例 T3 期或 T4 期可手术切除的胃

癌患者,随机分配至手术组或者手术+术后放化疗组(放疗+氟尿嘧啶),结果显示:手术+术后放化疗组3年中位疾病无复发生存时间(27个月比19个月, $P<0.001$)和3年中位总体生存时间(35个月比27个月, $P=0.0046$)均显著优于单纯手术组^[15]。基于该研究结果,术后同步放化疗被NCCN胃癌指南推荐用于局部进展期胃癌术后辅助治疗。然而,该研究中行D₂淋巴清扫术患者仅9.6%,绝大多数患者手术范围为D₁(36%)和D₀(54%),因此,该研究结论并不适合行D₂淋巴清扫患者。

在亚洲国家,“D₂根治术+术后辅助化疗”常规推荐用于局部进展期胃癌患者的治疗,在此基础上,放疗能否进一步改善生存?韩国ARTIST研究比较D₂根治术+XP与D₂根治术+XP+放疗的疗效,两组3年无病生存率比较,差异无统计学意义(74.2%比78.2%, $P=0.0862$)^[16]。ARTIST-II研究比较针对淋巴结阳性患者的D₂根治术+SOX与D₂根治术+SOX+放疗的疗效,两组患者3年无病生存率比较,差异无统计学意义(74.3%比72.8%)^[17]。上述2项临床研究证实,在D₂淋巴清扫术+两药辅助化疗的基

础上,增加放疗不能进一步改善患者生存。同时也提示,前述INT-0116研究术后辅助放化疗获益的主要原因可能来自该研究中患者手术中淋巴清扫范围不足。

基于多项大型随机对照研究结果(表1),对于局部进展期胃癌患者,D₂根治术后辅助化疗可显著改善生存,S-1、S-1+多西他赛、SOX、XELOX均为可选择的化疗方案。对于D₂根治术后Ⅲ期胃癌患者,两药联合化疗比单药化疗疗效更好。目前,各大指南均推荐局部进展期胃癌术后接受辅助治疗。在术后化疗基础上增加放疗,可提高D₁或D₀清扫范围患者的生存率,但不能进一步改善D₂根治术后患者生存。

二、局部进展期胃癌的新辅助化疗与放化疗

新辅助治疗是指术前给予化疗或放疗等,旨在降低肿瘤临床分期、提高R₀切除和病理学缓解程度、改善患者预后。新辅助化疗有消灭微小转移、减少术后复发等潜在优势。术前肿瘤血管更丰富,给药更容易通过血管进入肿瘤内部,并可增加放疗敏感性。术前新辅助放疗更容易针对肿瘤定位,放

表1 局部进展期胃癌术后化疗及放化疗相关研究

Table 1 Researches of postoperative chemotherapy and radiochemotherapy of locally advanced gastric cancer

研究	发表年份	国家或地区	研究设计	肿瘤部位(肿瘤分期)	研究分组(样本量)	完整疗程率	手术方式	3年无病生存率	总体生存率
JACCROGC-07 ^[10]	2022	日本	3期随机对照	胃(Ⅲ期)	手术+S-1(459例)	80%	D ₂	57.4%	71.2%(3年总体生存率)
					手术+S-1、多西他赛(456例)	40%	D ₂	67.7%	77.7%(3年总体生存率)
CLASSIC ^[11]	2014	亚洲	3期随机对照	胃(Ⅱ~ⅢB期)	手术(515例)	83%	D ₂	59%	69%(5年总体生存率)
					手术+XELOX(520例)	67%	D ₂	74%	78%(5年总体生存率)
RESOLVE ^[13]	2021	中国	3期随机对照	胃/食管胃(T4aN+M0期/T4bNxM0期)	手术+XELOX(364例)	70%	D ₂	51.1%	-
					手术+SOX(365例)	68%	D ₂	56.5%	-
					SOX+手术+SOX、S-1(365例)	58%	D ₂	59.4%	-
INT-0116 ^[15]	2012	北美	2期随机对照	胃(T3~4NxM0期)	手术(277例)	96%	D ₁ 或D ₂	中位疾病无复发生存时间19个月	中位总体生存时间27个月
					R ₀ 手术+放疗、氟尿嘧啶、亚叶酸(282例)	65%	D ₁ 或D ₂	中位疾病无复发生存时间27个月	中位总体生存时间35个月
ARTIST ^[16]	2012	韩国	3期随机对照	胃(Ⅱ~Ⅳ期)	手术+XP(228例)	82%	D ₂	74.2%	73%(5年总体生存率)
					手术+XP+放疗(230例)	75%	D ₂	78.2%	75%(5年总体生存率)
ARTIST II ^[17]	2021	韩国	3期随机对照	胃(Ⅱ~Ⅲ期)	手术+S-1(182例)	71%	D ₂	64.8%	-
					手术+SOX(181例)	85%	D ₂	74.3%	-
					手术+SOX+放疗(183例)	83%	D ₂	72.8%	-

注:“-”为此项无

射容积更精准,从而减少不良反应等。局部进展期胃癌淋巴结转移和术后复发风险高,且术后辅助放化疗的疗效瓶颈已难以突破。因此,针对局部进展期胃癌,许多国家开展了一系列新辅助化疗或放化疗研究。

(一)局部进展期胃癌的新辅助化疗

欧洲 MAGIC 研究在 2006 年首先报道了胃癌新辅助治疗相关数据,该研究纳入 503 例 cⅡ期或 cⅢ期的胃癌或食管胃结合部癌患者,1:1 随机分配至单纯手术组或新辅助化疗组(ECF+手术+ECF),结果显示:新辅助化疗组的 5 年总体生存率(36%比 23%, $P=0.009$)和 3 年疾病无进展生存率(38%比 26%, $P<0.001$)均高于单纯手术组,且并发症发生率比较,差异无统计学意义(46%比 45%, $P>0.05$)^[18]。2011 年发表的 FNCLCC/FFCD 研究纳入 224 例胃或食管胃结合部癌患者,随机分配至单纯手术组或两药新辅助化疗组(CF+手术+CF),结果显示:接受新辅助化疗的患者在 R₀切除率、无病生存率、总体生存率均获益显著^[19]。此研究进一步证实新辅助化疗在局部进展期胃癌的有效性。MAGIC 研究结果奠定了欧洲 ECF 新辅助化疗的基础,曾被 NCCN 指南优先推荐。

2019 年发布的 FLOT4-AIO 研究头对头比较新辅助 FLOT 方案与 ECF/ECX 方案的疗效,共纳入 716 例 cT2~4N₀M₀期或者 cTxN₀M₀期的胃或食管胃结合部腺癌患者,随机分为 FLOT 组(FLOT+手术+FLOT)和 ECF/ECX 组(ECF/ECX+手术+ECF/ECX),结果显示:与 ECF/ECX 组比较,FLOT 组患者的 R₀切除率更高(85%比 78%, $P=0.016$),3 年疾病无进展生存时间(30 个月比 18 个月, $P=0.004$)和 5 年总体生存时间(50 个月比 35 个月, $P=0.012$)均显著延长^[20]。基于 FLOT4-AIO 研究,欧洲肿瘤内科学会(ESMO)和 NCCN 指南均将 FLOT 方案作为局部进展期胃癌围手术期治疗推荐方案,并且删除对 ECF 方案的推荐。

在亚洲国家,2021 年韩国 PRODIGY 3 期临床研究结果显示:与术后 S-1 辅助治疗比较,术前增加 DOS 三药化疗(多西他赛+奥沙利铂+S-1)后患者的 3 年疾病无进展生存率提升 6%(60%比 66%, $P=0.0227$),且安全性可耐受,因此,DOS 新辅助化疗序贯手术及 S-1 辅助化疗也被视为治疗选择之一^[21]。我国 RESOLVE 研究亦证实相对于术后 XELOX 辅助化疗,给予 SOX 新辅助化疗,患者总体生存更好^[22]。目前正在开展的 RESOLVE2 研究,则进一步探索相对于术前 SOX 两药化疗,术前 DOS(多西他赛+奥沙利铂+S-1)三药新辅助化疗是否可进一步改善患者

生存。新辅助化疗究竟是三药更好还是两药更好,RESOLVE2 研究将提供高级别证据支持,非常值得期待。

(二)局部进展期胃癌的新辅助放化疗

2012 年发布的 CROSS 研究评估了新辅助放化疗在局部进展期胃癌的疗效,该研究纳入 366 例可切除食管或食管胃结合部癌患者,随机分配至术前放化疗组(卡铂+紫杉醇+放疗)与单纯手术组,其结果显示:术前放化疗能显著提高 R₀切除率(92%比 69%, $P<0.001$),且中位生存时间显著延长(49.4 个月比 24.0 个月, $P=0.003$)^[23]。尽管该研究纳入部分食管癌患者,且研究设计的对照组仅为单纯手术,不符合目前常规治疗策略,但是研究结果提示新辅助放疗或可改善患者生存。全世界多中心 TOPGEAR 研究共纳入 120 例胃或者食管胃结合部癌患者,评估在 ECF 新辅助化疗的基础上增加放疗是否可改善生存,中期结果提示术前放化疗较单纯化疗并未显著增加不良事件的发生,生存结果尚在随访中^[24]。此外,正在进行中的 CRITICS-Ⅱ研究(NCT02931890)和我国中山大学肿瘤防治中心牵头的 5010 研究(NCT01815853)等的结果将为术前放化疗在局部进展期胃癌的疗效验证提供更多高级别循证医学证据。

在手术+术后化疗的基础上,增加新辅助化疗可进一步改善患者的疾病无进展生存情况,在新辅助化疗基础上再增加新辅助放疗是否可进一步改善生存,仍需上述几项随机对照研究结果验证。鉴于多项临床研究结果(表 2),新辅助治疗的地位日益提高,2021 版 NCCN 指南推荐临床分期在 cT2 及以上、任何 N、M₀期的可切除胃或食管胃结合部癌患者行新辅助化疗(ⅠA 级证据),优选方案为:FLOT 方案或 FOLFOX 方案或 XELOX 方案,对术前放化疗亦给予推荐(2B 级证据)。在我国,2021 版 CSCO 指南对于 cⅡ期或 cⅢ期的食管胃结合部癌推荐新辅助化疗(ⅠB 级证据)或新辅助放化疗(ⅠB 级证据),对于 cⅢ期非食管胃结合部癌推荐新辅助化疗(ⅠB 级证据),新辅助化疗方案推荐 SOX 方案(ⅠA 级证据)。

三、局部进展期胃癌的围手术期靶向和免疫治疗

靶向治疗在胃癌的应用进展缓慢,目前尚无高级别循证医学证据显示靶向或免疫治疗在局部进展期胃癌的有效性,相关研究仍在不断探索中。人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2,HER2)过表达可能是胃癌的独立不良预后因素^[22]。2010 年发布的 ToGA 研究首次证实了曲妥珠单抗治疗晚期胃癌的有效性,开启了

表 2 局部进展期胃癌围手术期化疗及放化疗相关研究

Table 2 Researches of perioperative chemotherapy and radiochemotherapy of locally advanced gastric cancer

研究	发表年份	国家或地区	研究设计	肿瘤部位(肿瘤分期)	研究分组(样本量)
MAGIC ^[18]	2006	欧洲	3期随机对照	胃/食管胃(Ⅱ~Ⅳ期)	手术(253例) ECF+手术+ECF(250例)
FFCD ^[19]	2011	法国	3期随机对照	胃/食管胃/食管(Ⅰ~Ⅳ期)	手术(111例) CF+手术+CF(113例)
FLOT4 ^[20]	2019	德国	2/3期随机对照	胃/食管胃(T2~4N+M0期)	ECF/ECX+手术+ECF/ECX(360例) FLOT+手术+FLOT(356例)
PRODIGY ^[21]	2021	韩国	3期随机对照	胃/食管胃(Ⅱ~Ⅲ期)	手术+S-1(264例) DOS+手术+S-1(266例)
CROSS ^[23]	2012	荷兰	3期随机对照	食管/食管胃(T1N1M0期/ T2~3N0~1M0期)	手术(188例) 铂、紫杉醇、放疗+手术(178例)
TOPGEAR ^[24] (中期结果)	2017	全世界	3期随机对照	胃/食管胃(ⅠB~ⅢC期)	ECF/ECX+手术+ECF/ECX(60例) ECF/ECX+放疗+手术+ECF/ECX(60例)
研究	手术率	R ₀ 切除率	病理学完全缓解率	疾病无进展生存/无病生存情况	总体生存情况
MAGIC ^[18]	96.4%	—	—	26%(3年疾病无进展生存率)	23%(5年总体生存率)
	91.6%	—	—	38%(3年疾病无进展生存率)	36%(5年总体生存率)
FFCD ^[19]	90%	74%	—	19%(3年无病生存率)	38%(5年生存率)
	94%	87%	—	34%(3年无病生存率)	24%(5年生存率)
FLOT4 ^[20]	95%	78%	—	18个月(3年疾病无进展生存时间)	35个月(5年总体生存时间)
	97%	85%	—	30个月(3年疾病无进展生存时间)	50个月(5年总体生存时间)
PRODIGY ^[21]	100%	84%	—	60%(3年疾病无进展生存率)	73.4%(3年生存率)
	93%	95%	10.4%	66%(3年疾病无进展生存率)	74.2%(3年生存率)
CROSS ^[23]	99%	69%	—	—	24.0个月(中位生存时间)
	94%	92%	29%	—	49.4个月(中位生存时间)
TOPGEAR ^[24]	90%	—	—	—	—
	85%	—	—	—	—

注:“—”为此项无

晚期胃癌的靶向治疗时代^[25]。HER2阳性局部进展期胃癌靶向治疗的疗效评价仍在进行,西班牙的NEOHX研究是一项单臂2期临床研究,纳入36例患者,术前和术后均给予曲妥珠单抗联合XELOX治疗,结果显示:31例患者施行手术,其R₀切除率为90%,病理学完全缓解率为9.6%,中位生存时间达79.9个月^[26]。德国的HER-FLOT也是单臂2期临床研究,初步结果提示采用曲妥珠单抗联合FLOT方案后病理学完全缓解率可达22.2%^[27]。PETRARCA-AIO是一项2/3期随机对照临床研究,评估FLOT联合曲妥珠单抗和帕妥珠单抗(双靶)在HER2阳性局部进展期胃或食管胃结合部腺癌围手术期的疗效,2020年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会公布其结果显示:与FLOT+手术+FLOT治疗比较,FLOT+双靶+手术+FLOT+双靶治疗能显著提升病理学完全缓解率(35%比12%),但不良反应更严重,特别是腹泻和WBC减少,其长

期生存结果仍然需要等待。日本学者正在开展的JCOG1301研究则旨在评估曲妥珠单抗联合S-1和顺铂新辅助化疗治疗HER2阳性潜在可切除的腹主动脉旁淋巴结转移或腹腔干周围有融合淋巴结转移的胃癌患者的疗效^[28]。除了靶向HER2药物,抗血管生成药物如贝伐珠单抗、雷莫芦单抗等也陆续进入局部进展期胃癌围手术期的临床研究中,期待后续结果公布。

近年来,免疫治疗不断改变胃癌治疗格局,从三线到一线,再到围手术期治疗,免疫治疗在胃癌中的疗效探索不断前移。CheckMate-649研究率先确立纳武利尤单抗联合化疗在晚期胃癌一线治疗的地位^[29]。针对HER2阳性患者的KEYNOTE-811研究中期分析数据显示:试验组(化疗+曲妥珠单抗+帕博利珠单抗)显著改善患者客观缓解率(74.4%比51.9%, $P=0.000\ 06$),表现出非常有前景的疗效^[30]。局部进展期胃癌免疫治疗的相

关研究均在进行中,尚未见大型随机对照研究数据公布。日本的 ATTRACTION-05 研究旨在评估纳武利尤单抗联合化疗 SOX 或 XELOX 方案用于 D₂ 根治术后 pⅢ期胃癌或食管胃结合部癌辅助治疗的疗效和安全性,目前正在随访中,期待结果公布^[31]。KEYNOTE-585 研究探索免疫治疗在围手术期治疗的价值,旨在评估术前给予帕博利珠单抗联合化疗(XP/FP/FLOT)对比安慰剂联合化疗围手术期治疗局部进展期胃癌或食管胃结合部癌的疗效及安全性,目前正在入组中,结果备受期待^[32]。此外,2021 年 ASCO 大会公布多项术前免疫检查点抑制剂联合化疗治疗局部进展期胃癌的Ⅱ期探索性临床研究的初步数据,其病理学完全缓解率为 10%~30%(表 3)。在免疫联合放化疗方面,一项免

疫治疗+化疗+放疗新辅助治疗胃癌的探索性研究报道的病理学完全缓解率则高达 42.1%(表 3)。同时,笔者正在牵头进行一项多中心、Ⅱ期、随机对照的术前免疫联合化疗新辅助治疗进展期胃癌的临床研究(NICE 研究),主要研究终点为术后病理学缓解率,入组患者均需完成腹腔镜探查与脱落细胞学检查,确认 P0 并且 CY0 后方可入组,入组患者同时包括 PD-L1 阳性患者、EBV 阳性患者和高度微卫星不稳定患者,有望在 2022 年完成 PD-L1 阳性患者群的入组。

四、结语

纵观局部进展期胃癌的治疗进展,在手术方面,D₂淋巴清扫已经成为局部进展期胃癌的标准手术方式。在围手术期化疗方面,首先明确术后辅

表 3 局部进展期胃癌分子靶向治疗及免疫治疗进展

Table 3 Advances of molecular targeted therapy and immunotherapy of locally advanced gastric cancer

研究/编号	发表年份	国家	研究设计	肿瘤部位(肿瘤分期)
HER-FLOT ^[26]	2021(中期结果)	德国	2期单臂	胃/食管胃(HER2 阳性、IB~Ⅲ期)
RAMSES	2020ASCO	德国 意大利	2期随机对照	胃/食管胃(ⅠB~Ⅲ期)
PETRARCA-AIO	2020ASCO	德国	2/3期随机对照	食管胃(HER2 阳性、Ⅱ~Ⅲ期)
NEOHX ^[25]	2010	西班牙	2期单臂	胃/食管胃(HER2 阳性、IB~Ⅲ期)
Neo-PLANET	2021ESMO	中国	2期单臂	胃(Ⅱ~Ⅲ期)
NCT04065282	2021ASCO	中国	2期单臂	胃/食管胃(Ⅱ~Ⅲ期)
NCT04341857	2021ASCO	中国	2期单臂	胃/食管胃(Ⅱ~Ⅲ期)
JapicCTI-183895	2021ASCO	日本	1期单臂	胃(Ⅰ~Ⅲ期)
NCT03939962	2021ASCO	中国	2期单臂	胃/食管胃(Ⅱ~Ⅲ期)
SHARED	2021ASCO	中国	2期单臂	胃/食管胃(Ⅲ期)

研究/编号	研究分组(样本量)	手术率	R ₀ 切除率	病理学完全缓解率	中位无病生存情况	中位生存时间
HER-FLOT ^[26]	FLOT、曲妥珠单抗联合手术+FLOT、曲妥珠单抗联合手术(58例)	—	93.3%	22.2%	—	—
RAMSES	FLOT+手术+FOLT(91例)	93%	83%	30%	—	—
	FLOT、雷莫芦单抗联合手术+FLOT、雷莫芦单抗联合手术(89例)	98%	97%	27%	—	—
PETRARCA-AIO	FLOT+手术+FLOT(41例)	98%	90%	12%	26个月	—
	FLOT、曲妥珠单抗联合手术+帕妥珠单抗联合手术+FLOT、曲妥珠单抗联合手术+帕妥珠单抗联合手术(40例)	98%	93%	35%	—	—
NEOHX ^[25]	XELOX、曲妥珠单抗联合手术+XELOX、曲妥珠单抗联合手术(36例)	86%	77%	9.6%	60%(1年无病生存率)	79.9个月
Neo-PLANET	XELOX、卡瑞利珠单抗联合手术+放疗+手术(36例)	91.7%	91%	33%	—	—
NCT04065282	信迪利单抗联合手术+XELOX(26例)	96%	100%	23.1	—	—
NCT04341857	信迪利单抗联合手术+FLOT(20例)	85%	88.2%	17.6%	—	—
JapicCTI-183895	纳武利尤单抗联合手术(31例)	96.8%	98%	10%	—	—
NCT03939962	卡瑞利珠单抗联合手术+XELOX(60例)	83%	98%	10%	—	—
SHARED	信迪利单抗联合手术+放疗+信迪利单抗联合手术+放疗+紫杉醇(28例)	67.8%	94.7%	42.1%	—	—

注:ASCO 为美国临床肿瘤学会;ESMO 为欧洲肿瘤内科学会;HER2 为人表皮生长因子受体 2;“—”为此项无

助化疗地位,在“D₂根治术+术后辅助化疗”达到疗效瓶颈后,发现新辅助化疗可进一步改善患者疾病无进展生存率,从而确立新辅助化疗在围手术期治疗中的地位。围手术期放疗方面,D₂根治术+术后辅助化疗基础上再行放疗不能进一步改善生存,新辅助放疗的疗效仍在验证中,未来将进一步明确放疗在局部进展期胃癌中的作用。在靶向和免疫治疗方面,多个备受期待的Ⅲ期临床研究均正在进行中,已经发布的Ⅱ期临床研究结果显示HER2可能是最具潜力的治疗靶点。免疫治疗的疗效也得到初步体现,免疫联合放疗显示出较好的潜力。

未来,新辅助治疗在局部进展期胃癌的治疗地位或将进一步提升,免疫及靶向治疗也有可能获得突破性进展,进一步细化治疗方案与模式,寻找最佳组合和治疗时机,甚至免疫治疗与放化疗的先后治疗顺序等都是未来研究方向。胃癌的异质性强,肿瘤的分子特征也是影响局部进展期胃癌疗效和预后的重要因素,未来研究的设计也需要更加精准地将肿瘤分层。笔者相信:随着药物研发的飞速进展和临床试验的广泛开展,局部进展期胃癌患者的生存有望得到进一步改善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021,134(7):783-791. DOI:10.1097/CM9.0000000000001474.
- [2] 中国胃肠肿瘤外科联盟.中国胃肠肿瘤外科联盟数据报告(2014-2016)[J].中国实用外科杂志,2018,38(1):90-93. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.01.20.
- [3] 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.
- [4] Maruyama K, Kaminishi M, Hayashi K, et al. Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry[J]. Gastric Cancer,2006,9(2):51-66. DOI:10.1007/s10120-006-0370-y.
- [5] Kinoshita T, Maruyama K, Sasako M, et al. Treatment results of gastric cancer patients: Japanese experience[M/OL]. Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, et al., eds./Gastric Cancer. Tokyo: Springer Japan,1993:319-330[2022-01-17]. http://link.springer.com/10.1007/978-4-431-68328-5_23. DOI:10.1007/978-4-431-68328-5_23.
- [6] Wang FH, Zhang XT, Li YF, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer,2021[J]. Cancer Commun (Lond),2021,41(8):747-795. DOI:10.1002/cac2.12193.
- [7] Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition)[J]. Gastric Cancer,2021,24(1):1-21. DOI:10.1007/s10120-020-01042-y.
- [8] Huang C, Liu H, Hu Y, et al. Laparoscopic vs open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: five-year outcomes from the CLASS-01 randomized clinical trial[J]. JAMA Surg,2022,157(1):9-17. DOI:10.1001/jamasurg.2021.5104.
- [9] 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.
- [10] Kakeji Y, Yoshida K, Kodera Y, et al. Three-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 plus docetaxel versus S-1 alone in stage III gastric cancer: JACCRO GC-07[J]. Gastric Cancer, 2022,25(1):188-196. DOI:10.1007/s10120-021-01224-2.
- [11] 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.
- [12] Kim IH, Park SS, Lee CM, et al. Efficacy of adjuvant S-1 versus XELOX chemotherapy for patients with gastric cancer after D2 lymph node dissection: a retrospective, multicenter observational study[J]. Ann Surg Oncol,2018,25(5):1176-1183. DOI:10.1245/s10434-018-6375-z.
- [13] Zhang X, Liang H, Li Z, et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol,2021,22(8):1081-1092. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00297-7.
- [14] 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.
- [15] Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection[J]. J Clin Oncol, 2012,30(19):2327-2333. DOI:10.1200/JCO.2011.36.7136.
- [16] 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.
- [17] Park SH, Lim DH, Sohn TS, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxali-

- platin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial^{*} [J]. *Ann Oncol*, 2021,32(3):368-374. DOI:10.1016/j.annonc.2020.11.017.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Kang YK, Yook JH, Park YK, et al. PRODIGY: a phase III study of neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, and S-1 plus surgery and adjuvant S-1 versus surgery and adjuvant S-1 for resectable advanced gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(26):2903-2913. DOI:10.1200/JCO.20.02914.
- [22] Liu X, Xu P, Qiu H, 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.
- [23] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1112088.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Rivera F, Izquierdo-Manuel M, García-Alfonso P, et al. Perioperative trastuzumab, capecitabine and oxaliplatin in patients with her2-positive resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: neohx phase II trial[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 145:158-167. DOI:10.1016/j.ejca.2020.12.005.
- [27] Hofheinz R, Hegewisch-Becker S, Thuss-Patience PC, et al. HER-flot: 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): 4073. DOI:10/gnvq74.
- [28] 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.
- [29] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 27-40. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
- [30] Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer[J]. *Nature*, 2021, 600(7890):727-730. DOI:10.1038/s41586-021-04161-3.
- [31] Terashima M, Kim YW, Yeh TS, et al. ATTRACTION-05 (ono-4538-38/bms ca209844): a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of nivolumab (Nivo) in combination with adjuvant chemotherapy in pstage III gastric and esophagogastric junction (G/EGJ) cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl 5):v266-v267. DOI:10/gm7fwx.
- [32] Bang YJ, Van Cutsem E, Fuchs CS, et al. KEYNOTE-585: Phase III study of perioperative chemotherapy with or without pembrolizumab for gastric cancer[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(9):943-952. DOI:10.2217/fon-2018-0581.