

胃癌辅助治疗的研究进展

李宏伟, 杨金坤, 赵爱光

李宏伟, 杨金坤, 赵爱光, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科 上海市 200032

李宏伟, 在读硕士, 主要从事中西医结合治疗消化系统恶性肿瘤的研究。

上海市中医药事业三年行动计划第二批重大研究基金资助项目, No. ZYSN XD-CC-ZDYJ044

作者贡献分布: 本文综述由李宏伟完成; 杨金坤与赵爱光审核。

通讯作者: 杨金坤, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科。

jinkunyang@126.com

电话: 021-64385700

收稿日期: 2014-08-14 修回日期: 2014-09-18

接受日期: 2014-10-15 在线出版日期: 2014-11-18

Adjuvant therapy for gastric cancer

Hong-Wei Li, Jin-Kun Yang, Ai-Guang Zhao

Hong-Wei Li, Jin-Kun Yang, Ai-Guang Zhao, Department of Oncology (Division I), the Affiliated Longhua Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: Shanghai Business Action Plan of the Second Batch of Three Years of Traditional Chinese Medicine Major Research Projects, No. ZYSN XD-CC-ZDYJ044

Correspondence to: Jin-Kun Yang, Chief Physician, Department of Oncology (Division I), the Affiliated Longhua Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. jinkunyang@126.com

Received: 2014-08-14 Revised: 2014-09-18

Accepted: 2014-10-15 Published online: 2014-11-18

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in China. Since the rate of early diagnosis is low, postoperative recurrence and metastasis rates are still high. In recent years, the curative effect of postoperative adjuvant therapy is becoming better with the development of new chemotherapy drugs, targeted drugs, biological immune therapy and postoperative rehabilitation. The purpose of this paper is to introduce the progress in postoperative adjuvant therapy for gastric carcinoma.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Surgery; Adjuvant therapy

Li HW, Yang JK, Zhao AG. Adjuvant therapy for gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 4921-4927 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4921.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4921>

摘要

在我国, 胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 由于早期诊断率低, 术后复发、转移率仍然较高。近年来, 随着新的化疗药物、靶向药物、生物免疫治疗药物以及术后放化疗技术的长足发展, 术后辅助治疗在不断完善, 疗效也在不断提升, 给患者带来了更多生存获益。本文旨在介绍胃癌辅助治疗的进展情况, 以供临床参考。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 手术; 辅助治疗

核心提示: 胃癌辅助治疗方面, 虽然不同地区存在巨大的差异, 但针对不同人群的辅助化疗方案已基本固定, 随着新的细胞毒药物、新化疗方案、分子靶向治疗和免疫治疗的不断出现, 相信在不久的将来胃癌辅助治疗将会实现多学科结合, 个体化治疗的临床治疗模式, 为胃癌术后患者带来更多生存获益。

李宏伟, 杨金坤, 赵爱光. 胃癌辅助治疗的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(32): 4921-4927 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4921.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4921>

0 引言

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 在世界常见癌症中发病率居第4位, 死亡率居第2位^[1,2]。在中国, 2010年胃癌的发病与死亡均居第3位^[3]。虽然, 近年来, 全球胃癌的总发病率在下降^[4], 但是, 全球近70%胃癌患者发生于亚洲国家, 其中我国占42%, 胃癌死亡率位居我国恶性肿瘤前列^[5], 而且我国早期诊断率低, 部分患者虽接受根治手术, 但术后容易出现复发、转移。进展期胃癌术

■背景资料

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 在我国, 2010年胃癌的发病与死亡均居第3位, 进展期胃癌术后的5年生存率在20%-50%, 一般不超过60%。手术联合化疗、放疗及生物靶向的多学科综合治疗已成为关注的重点, 也成为提高胃癌治愈率的关键。

■同行评议者

陈国忠, 主任医师, 广西中医学院第一附属医院消化内科

■ 研发前沿

近年来, 综合治疗成为提高胃癌治愈率的关键. 但由于东西方国家患者的在发病部位、手术观念及治疗理念的不同, 胃癌术后辅助治疗策略及治疗方案存在巨大差异. 本文将对不同地区术后辅助治疗作一综述, 以供临床参考, 更好的指导临床.

后的5年生存率在20%-50%, 一般不超过60%^[6].

鉴于此, 手术联合化疗、放疗及生物靶向的多学科综合治疗已成为关注的重点, 也成为提高胃癌治愈率的关键. 但由于东西方国家患者的在发病部位、手术观念及治疗理念的不同, 胃癌术后辅助治疗策略及治疗方案存在巨大差异. 根据第7版国际抗癌联盟(International Union Against Cancer, UICC)胃癌TNM分期^[7], 术后分期在I B期以上的患者在美国予以术后放化疗治疗, 在欧洲予以围手术期治疗, 若术前未予新辅助治疗, 术后予以辅助化疗; 术后分期在II期以上的患者在中国、日本、韩国予以术后辅助化疗. 本文将对不同地区术后辅助治疗作一综述, 以供临床参考, 更好的指导临床.

1 辅助化疗

一直以来, 患者术后体内残留的癌细胞被认为是复发、转移的主要根源, 术后辅助化疗的目的在于杀灭这些残留的癌细胞及手术无法清除的微小病灶, 减少复发、转移, 提高患者的无病生存和总生存率.

美国退伍军人管理委员会在胃癌术后辅助化疗方面进行了首次尝试, 该机构在19世纪70年代分别应用噻替派单药^[8]和5-氟脱氧尿苷单药^[9]进行胃癌术后辅助化疗的随机对照试验研究, 两项研究结果表明, 术后辅助化疗并没有延长患者生存时间, 而且噻替派的研究中, 因药物不良反应导致了患者术后的死亡增加. 但是, 随着新的化疗药物的出现, 人们并没有放弃胃癌辅助化疗的尝试, 然而很长的一段时间内, 胃癌术后辅助化疗并未显示生存获益^[10-13].

随着研究不断深入, 近年来的一些荟萃分析不断显示出胃癌术后辅助化疗的优势, 2008年公布的2篇荟萃分析^[14,15]显示, 与单纯的手术相比, 术后进行辅助化疗的3年生存率、无进展生存期均有改善趋势. 2010年Paoletti等^[16]发表在《JAMA》上的一项荟萃分析入选了2004-2010年17个比较术后辅助化疗与单纯手术的临床随机对照研究, 共3838例患者入组, 化疗方案包括顺铂/阿霉素/依托泊苷(cis-dichlorodiamineplatinum/doxorubicin/etoposide, DDP/ADM/VP-16)、丝裂霉素/阿霉素/氟尿嘧啶(mitomycin/ADM/5-fluorouracil, MMC/ADM/5-Fu)、阿霉素/甲氨蝶呤/氟尿嘧啶(ADM/methotrexate/5-Fu, ADM/MTX/5-Fu)等, 中位随访时间超过7年, 术后辅助化疗与单纯手术患者的总生存期(overall survival, OS)和无病生

存期(disease-free survival, DFS)有显著性差异, 其中OS风险比(hazard ratio, HR) = 0.82; 95%CI: 0.76-0.90; $P < 0.001$, DFS(HR = 0.82; 95%CI: 0.75-0.90, $P < 0.001$). 术后化疗较单纯手术的5年总生存率提高了5.8%(49.6% vs 55.3%), 10年OS提高了7.4%(37.5% vs 44.9%). 相对于单纯手术, 术后辅助化疗已逐渐被广泛接受.

2007年由Sakuramoto等^[17]报道的一项III期多中心临床研究(ACTS-GC研究)和2012年由韩国Bang等^[18]报道的一项III期多中心临床研究(CLASSIC研究)的结果奠定了胃癌D2术后辅助化疗的地位. ACTS-GC试验将1058例II-III期胃癌根治术后患者随机分为单纯D2淋巴结清扫术组(530例)与术后S₁辅助化疗组(529例), 辅助化疗组口服单药S₁ 80 mg/(m²·d)化疗, 持续4 wk, 休息2 wk, 共持续12 mo. 结果显示, 辅助化疗组比单纯手术组3年OS为80.1% vs 70.1%($P = 0.003$), 3年无疾病生存率为72.2% vs 59.6%($P < 0.001$). 5年OS为71.7% vs 61.1%(HR = 0.669, 95%CI: 0.540-0.828). 5年无复发生存率为65.4% vs 53.1%(HR = 0.653, 95%CI: 0.537-0.793). 但亚组分析中, 单药S₁并未显著改善IIIB期胃癌患者的预后, 化疗组的远处转移发生率也无显著差异^[19].

2012年Bang等^[18]报道的CLASSIC研究是一项包括中国在内的国际多中心前瞻性随机对照临床研究, 该研究将纳入的1035例II-III期D2根治术后胃癌患者分为化疗组(520例)和观察组(515例). 化疗组(奥沙利铂130 mg/m² d1+卡培他滨1000 mg/m² biw d1-14 q3w)共8个疗程, 持续6 mo. 中位随访34.2 mo, 结果显示化疗组和单纯手术组3年DFS分别为74% vs 59%(HR = 0.56, 95%CI: 0.44-0.72, $P < 0.0001$). 而且与S₁单药相比, 希罗达联合奥沙利铂方案(XELOX方案)在IIIB期的胃癌患者中也显示了生存获益, 降低了远处转移率. 所以, 在临床实践中, 我们要合理选择术后化疗方案, 对于分期较早、耐受较差的患者在D2术后可接受S₁单药或XELOX方案辅助化疗, III期患者则尽量接受XELOX方案辅助化疗.

然而, 对于III期患者, 在最近刚刚召开的2014年美国临床肿瘤协会年会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)会议似乎给我们提供了更多选择. 鉴于在晚期胃癌患者中, 多烯紫杉醇或顺铂与S₁同用, 使生存获益. 2014年ASCO会议上, 来自韩国的Lee等^[20]报到了一项III期胃癌患者中比较S₁+紫杉醇和S₁+顺铂的随

机、多中心、III期临床试验。试验结果显示, 对III期胃癌患者而言, S_1 +顺铂或多烯紫杉醇是一种有效的、可耐受的治疗方案。另一项来自日本Matsuyama等^[21]对 S_1 加多烯紫杉醇对III期胃癌D2术后辅助治疗的可行性进行了研究。该研究共纳入D2根治术后的III期胃癌患者62例(男41例、女21例), 治疗予(S_1 80 mg/(m²·d), d1-14+多系紫杉醇40 mg/m² d1, q3w)。术后45 d内开始治疗, 重复6 mo, 随后口服 S_1 直至术后1年。结果显示完成6 mo治疗计划的可行性为77.4%(95%CI: 65.0%-87.1%, $P<0.001$)。4级中性粒细胞减少发生率19%, 无3级中性粒细胞减少。III级以上的非血液毒性不良反应发生率疲劳10%, 厌食症18%, 腹泻2%, 恶心2%。无治疗相关死亡。所以, 对于胃癌III期接受D2手术后的患者, S_1 加多烯紫杉醇方案有很好的耐受性、不良反应低, 可作为III期D2术后胃癌患者第三阶段临床研究的推荐方案。

2 辅助放化疗

放疗作为恶性肿瘤的三大治疗手段之一, 然而与术后辅助化疗一样, 术后辅助放化疗在应用早期也未显示其生存获益^[22-25]。

2001年美国报道的INT-0116研究^[26]结果显示了术后放化疗对胃癌D0、D1术后患者带来显著生存获益, 从而奠定了术后放化疗在美国的治疗地位。该研究将556例I B-IV(M0)期胃和胃食管连接部腺癌分为单纯手术组(275例)和术后联合同步放化疗组(281例)。同步放化疗组方案为1周期LV/5-Fu(LV 20 mg/m² d1-5, 5-Fu 425 mg/m² d1-5, q28d), 之后予放疗DT4 5 Gy/25 f/35 d, 放疗期间同步LV 20 mg/m² d1-4, d33-35, 5-Fu 400 mg/m² d1-4, d33-35, 休息4 wk后, 再行LV/5-Fu方案2周期。结果显示, 中位随访5年, 与单纯手术相比, 同步放化疗组的中位生存时间明显延长(36 mo vs 27 mo), 3年OS和DFS存在显著性差异, 分别为(50% vs 41%, $P=0.005$)和(48% vs 31%, $P<0.001$), 中位随访7年, 术后同步放化疗组无病生存时间(30 mo vs 19 mo)和总生存时间(35 mo vs 26 mo)较单纯手术组明显延长, 同步放化疗并没有产生长期不良反应^[27]。中位随访时间10年, 两组的OS和DFS风险比分别为1.32($P=0.004$)和1.51($P=0.001$), 而且并没有观察到远期毒性的增加^[28]。该项研究带来了美国胃癌术后标准治疗模式的重大转变, 术后同步放化疗成为美洲的标准治疗方案。但因该试验54%的患者出现3-4度血液学毒性和33%患者出现胃肠道反应^[26], 同步放化疗组仅

有64%的患者完成治疗。还有该研究超过90%的患者施行的是D0或D1根治术, 故对于行D2术的胃癌患者是否存在生存获益仍存疑问。

2004年Lim等^[29]报道了一项II期临床试验, 筛选出322例符合INT-0116入组条件的D2根治术后患者, 其中291(90%)例患者完成了INT-0116方案的同步放化疗。中位随访时间48 mo(5-84 mo), 5年总生存时间62 mo, 5年OS为62%, 5年DFS为58%。术后复发中位时间为16 mo(3-59 mo)。无因治疗产生的不良反应死亡病例, 3级及以上胃肠道反应恶心36例(12%)、腹泻30例(10%)、3级以上血液学并发症为中性粒细胞减少90例(31%)、血小板减少15例(5%)。该研究证实D2术后同步放化疗是安全可行的。

2005年Kim等^[30]采用多中心回顾性非随机临床研究对990例符合INT-0116入组条件的患者进行分析, 446例进入单纯D2根治术组, 544例进入D2术后同步放化疗组, 方案同INT-0116试验, 结果显示, 术后同步放化疗组和单纯手术组的中位总生存时间存在显著性差异(95.3 mo vs 62.6 mo, $P=0.0200$), 术后同步放化疗降低20%的死亡风险。中位无复发生存时间分别为75.6 mo和52.7 mo($P=0.0160$), 5年RFS为54.5%和47.9%($P=0.0161$), 5年OS为57.1%和51.0%($P=0.0198$), 虽然这是一个非随机的临床对照研究, 但明显提示D2术后同步放化疗可延长生存和减少局部复发, 使患者的生存获益。

来自韩国的另一项大型III期随机临床试验ARTIST研究^[31]进一步论证了D2根治术后辅助放化疗的临床意义。该研究入组D2根治术后IB-IV(M0)胃癌患者458例, 按1:1随机分入术后单纯化疗组(228例)或同步放化疗组(230例)。术后单纯化疗组术后予XP(顺铂60 mg/m² d1+卡培他滨2000 mg/m² d1-14, q3w)化疗, 共6周期; 同步放化疗组先予XP方案2周期化疗, 随后予以卡培他滨[1650 mg/(m²·d)]+放疗(45 Gy)共5 wk, 之后再行2周期XP方案化疗。单纯化疗组和同步放化疗组分别有75.4%和81.7%的患者完成治疗。在2014年ASCO会议上公布的最终结果发现, XP化疗方案增加放疗后并没有显著延长DFS($P=0.0922$)。分层分析显示, 在肠型胃癌中, XP/XRT/XP的DFS明显长于XP组($P=0.0057$)。而在弥漫型的胃癌中, 增加放疗后并没有延长DFS($P=0.4985$), 在淋巴结阳性患者中, 同步放化疗组组的DFS优于单纯化疗组^[32]。

另一项来自中国的Peng等^[33]观察胃癌D2根

■ 相关报道

近年来, 对于胃癌术后辅助治疗的综述较多, 但大多数文章基本都局限在胃癌术后辅助治疗的某一方面, 例如“胃癌术后辅助化疗进展”、“胃癌术后辅助放疗进展”等等, 未系统对胃癌术后辅助治疗进行深入总结, 本文对胃癌术后辅助治疗进行详尽总结、分析, 内容全面, 值得一读。

■创新盘点

本文对胃癌术后辅助治疗进行全面详尽总结、分析,包括免疫治疗,内容全面,结构调理,思路清晰。

治疗后患者辅助放化疗的受益情况。研究者将2003年至2012年武汉大学附属中南医院收治的347例(分期T3-4和/或N1-3和M0;组织学证实为胃腺癌)胃癌D2根治术后患者分为辅助放化疗组(128例)和辅助化疗组(219例);辅助化疗组利用的化疗方案包括FOLFOX、ECF、卡培他滨或S₁单药治疗或组合治疗,多烯紫杉醇在内的化疗等。放化疗组用的化疗方案为5-Fu/CF。中位随访时间54 mo。整体分析未见统计学意义,辅助放化疗组组和辅助化疗组的中位生存分别为52.5 mo和45.8 mo($P = 0.366$),无疾病生存期分别为40.7 mo和34.2 mo($P = 0.079$);但在分层分析中发现,两组IIIC期胃癌根治术后患者的总生存时间在分别为25.7 mo和21.1 mo($P = 0.041$),DFS为21.1 mo和14.8 mo($P = 0.033$),存在显著性差异。而主要不良事件(3-4级血液学毒性和胃肠道反应)无显著性差异。

通过以上研究,我们可以发现,在以D2术为主要手术方式的东亚地区术后放化疗是可耐受到,并可降低局部复发,因此术后辅助放化疗给分期较晚、淋巴结阳性的胃癌根治术后患者带来更多生存获益。

3 靶向治疗

近年来,随着人们对胃癌分子生物学研究的不断深入,不断出现的分子靶向药物也逐步应用于胃癌治疗的临床实践。主要有表皮生长因子受体抑制剂、血管生成抑制剂等。

虽然现在正在进行的靶向药物临床试验很多,主要针对晚期胃癌患者^[34-37]和胃癌新辅助化疗患者^[38,39],但针对于胃癌根治术后的辅助靶向治疗很少,2006年来自韩国的Park等^[40]学者采用荧光原位杂交法检测182例胃癌手术标本,结果显示,人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性是胃癌的独立预后不良因素。因此HER2极有可能成为胃癌治疗的靶点。而且有研究显示胃癌HER2阳性率约为15%-45%^[41]。

2010年韩国报到的ToGA研究^[42]对胃癌靶向治疗具有里程碑式的意义,他证实了曲妥珠单抗联合化疗可改善HER2阳性晚期胃癌患者的生存,总生存期达到13.5 mo;同时使客观有效率(response rate, RR)从34.5%提高至47.3%。曲妥珠单抗或可用于胃癌的辅助治疗。但近期Oshima等^[43]报到的研究却未得到阳性结果。该研究入组183例HER2⁺的II/III或IV期胃癌术后患者,采

用S₁联合曲妥珠单抗的辅助化疗。结果显示,II/III期HER2⁺患者的OS与HER2表达无关,IV期HER2⁺患者的OS与HER2表达也无关性。因此,对HER2⁺的II/III或IV期胃癌术后患者,能否应用曲妥珠单抗进行辅助化疗需要更多的III期临床研究进一步证实。靶向药物用于胃癌术后辅助治疗还有很长的路要走。

4 生物治疗

肿瘤生物治疗作为一种新兴的治疗手段,其目的是激发或调动机体的免疫系统,提高患者的免疫应答能力,从而增强肿瘤微环境的抗肿瘤免疫力,主要可以分为非特异性免疫治疗和特异性免疫治疗。

在研究早期,研究者主要把目光集中在非特异性免疫治疗上,而且疗效并不确切^[44-47]。2004年来自波兰的Popiela等^[48]将非特异性免疫增强剂-卡介苗(*Bacillus Calmette-Guérin*, BCG)应用于胃癌根治术后的患者进行临床观察,156例III-IV期胃癌根治术后患者被随机分配到:FAM组(5-Fu、阿霉素、丝裂霉素)、BCG+FAM组和单纯手术组。随访10年发现联合应用BCG组生存率明显高于单用化疗组和单纯手术组($P < 0.037$ vs FAM组和 $P < 0.0006$ vs 单纯手术组),而且耐受性良好。该研究表明BCG联合化疗可以延长胃癌术后患者的生存期,特别对其中以pT2/T3患者和肠型胃癌患者效果最好。人们逐渐认识免疫疗法在胃癌根治术后患者的临床疗效及意义。

随着研究的不断深入,特异性免疫受到越来越多的关注。激发机体对肿瘤特异性免疫反应的关键步骤是肿瘤抗原的呈递,树突状细胞(dendritic cells, DCs)是体内功能最强的抗原递呈细胞,在肿瘤特异性免疫治疗中处于核心地位。早在2002年,Märten等^[49]发现将DCs疫苗与细胞因子诱导杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)细胞共培养,则杀伤活性和增殖能力将进一步提高,特别是对抗原特异性靶细胞的杀伤力更为明显。所以,近年来通过体外培养DC联合CIK的免疫治疗策略逐渐兴起。

汪灏等^[50]观察了25例胃癌患者术后进行DCs疫苗注射的临床初步疗效观察,该研究采用外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)及自体肿瘤抗原在体外制备DCs疫苗,然后皮下注射胃癌术后患者,结果显示外周血T淋巴细胞亚群比值和NK细胞活性水平显著升高,16例患者出现迟发性过敏反应阳性,提示

树突状细胞疫苗可改善胃癌术后患者免疫功能状态, 并诱导出了肿瘤特异性的免疫反应. 2007年来自中国的巩新建等^[51]的一项针对110例胃癌术后患者的临床随机对照研究也证实, DC-CIK联合化疗组患者3年和5年生存期较单纯化疗组均显著延长. 2012年樊永丽等^[52]观察了胃癌患者术后化疗联合CIK免疫治疗的临床疗效, 结果显示化疗联合CIK治疗组胃癌患者的3、5年总生存率较单纯化疗组差异无统计学意义(60% vs 47%, 55% vs 23%, $P>0.05$). 但是化疗联合CIK治疗组胃癌患者的3、5年无进展生存率明显高于单纯化疗组(48% vs 31%, 47% vs 20%, $P<0.05$). 化疗联合CIK治疗组患者的中位OS为96 mo, 明显高于单纯化疗组的32 mo($P=0.001$); 化疗联合CIK治疗组患者的中位PFS为36 mo, 高于单纯化疗组的23 mo($P=0.011$). 与术后单纯化疗相比, 化疗联合CIK治疗明显延长胃癌患者的OS, 而且CIK治疗次数增加, 临床疗效会更显著.

肿瘤生物治疗作为一种新兴的治疗手段, 在提高患者的免疫应答能力、抑制肿瘤残留细胞等方面表现出非常重要的作用, 但大部分仍处于试验研究阶段, 虽然临床有一些细胞免疫治疗的临床实践, 然而这些研究多为单中心、小样本、回顾性研究, 所以生物治疗要想在临床实践中有所突破, 仍然需要组织多中心、大样本的临床研究. 我们相信, 随着基础免疫和抗肿瘤免疫机制的研究以及新技术新方法的应用, 胃癌的免疫治疗在胃癌术后辅助治疗中将会占有一席之地.

5 结论

在胃癌辅助治疗方面, 虽然不同地区存在巨大的差异, 但针对不同人群的辅助化疗方案已基本固定, 随着新的细胞毒药物、新化疗方案的不断出现, 对于D2术后III期患者, 临床医生仍在积极探索新的化疗方案, 以期待更好的临床疗效. 分子靶向治疗和免疫治疗作为一种新的治疗模式正日益成熟, 逐渐得到临床验证. 相信在不久的将来胃癌术后辅助治疗将会有更多选择. 从而实现多学科结合, 个体化治疗的临床治疗模式, 使胃癌术后患者带来更多生存获益.

6 参考文献

- 1 Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol* 2009; 472: 467-477 [PMID: 19107449]
- 2 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*

- 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855]
- 3 陈万青, 张思维, 曾红梅, 郑荣寿, 邹小农, 赵平, 吴良有, 李光琳, 赫捷. 中国2010年恶性肿瘤发病与死亡. *中国肿瘤* 2014; 23: 1-10
- 4 Milosavljević T, Kostić-Milosavljević M, Krstić M, Sokić-Milutinović A. Epidemiological trends in stomach-related diseases. *Dig Dis* 2014; 32: 213-216 [PMID: 24732185 DOI: 10.1159/000357852]
- 5 蔡琳, Yang GB, Maxwell PD, 张作风. 东亚地区癌症负担和预防策略. *肿瘤* 2008; 28: 410-414
- 6 季加孚, 季鑫. 胃癌新辅助化疗的现状与展望. *中国肿瘤临床* 2012; 39: 1458-1461
- 7 Hari DM, Leung AM, Lee JH, Sim MS, Vuong B, Chiu CG, Bilchik AJ. AJCC Cancer Staging Manual 7th edition criteria for colon cancer: do the complex modifications improve prognostic assessment? *J Am Coll Surg* 2013; 217: 181-190 [PMID: 23768788 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.04.018]
- 8 Dixon WJ, Longmire WP, Holden WD. Use of triethylenethiophosphoramide as an adjuvant to the surgical treatment of gastric and colorectal carcinoma: ten-year follow-up. *Ann Surg* 1971; 173: 26-39 [PMID: 4925450 DOI: 10.1097/0000658-197101000-00004]
- 9 Serlin O, Wolkoff JS, Amadeo JM, Keehn RJ. Use of 5-fluorodeoxyuridine (FUDR) as an adjuvant to the surgical management of carcinoma of the stomach. *Cancer* 1969; 24: 223-228 [PMID: 4240353]
- 10 Coombes RC, Schein PS, Chilvers CE, Wils J, Beretta G, Bliss JM, Rutten A, Amadori D, Cortes-Funes H, Villar-Grimalt A. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1362-1369 [PMID: 2199622]
- 11 Nakajima T, Nashimoto A, Kitamura M, Kito T, Iwanaga T, Okabayashi K, Goto M. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial. *Gastric Cancer Surgical Study Group. Lancet* 1999; 354: 273-277 [PMID: 10440302 DOI: 10.1016/S0140-6736(99)01048-X]
- 12 Macdonald JS, Fleming TR, Peterson RF, Berenberg JL, McClure S, Chapman RA, Eyre HJ, Solanki D, Cruz AB, Gagliano R. Adjuvant chemotherapy with 5-FU, adriamycin, and mitomycin-C (FAM) versus surgery alone for patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: A Southwest Oncology Group study. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 488-494 [PMID: 8591078 DOI: 10.1007/BF02307081]
- 13 Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Beretta E, Bozzetti F, Bordogna G, Aitini E, Fava S, Schieppati G, Pinotti G, Visini M, Ianniello G, Di BM. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5-year results of a randomised study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) Group. *Ann Oncol* 2002; 13: 299-307 [PMID: 11886009 DOI: 10.1093/annonc/mdf040]
- 14 Zhao SL, Fang JY. The role of postoperative adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer: a meta-analysis. *Cancer Invest* 2008; 26: 317-325 [PMID: 18317973 DOI: 10.1080/07357900701834686]
- 15 Liu TS, Wang Y, Chen SY, Sun YH. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1208-1216 [PMID: 18353606]
- 16 Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, Rougier P, Sakamoto J, Sar-

■应用要点

本文内容充实, 有一定的科学意义和临床价值. 阅读本文后, 对胃癌术辅助治疗能够有一个较全面的了解, 具有较强的临床指导意义.

■同行评价

本文对胃癌辅助治疗的进展情况进行了系统总结、分析,以供临床参考。

- gent D, Sasako M, Van Cutsem E, Buyse M. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 1729-1737 [PMID: 20442389]
- 17 Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810-1820 [PMID: 17978289 DOI: 10.1056/NEJMoa072252]
- 18 Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzén F, Noh SH. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 315-321 [PMID: 22226517 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4]
- 19 Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, Nashimoto A, Fujii M, Nakajima T, Ohashi Y. 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 Clin Oncol* 2011; 29: 4387-4393 [PMID: 22010012]
- 20 Lee CK, Jung M, Kang SY, Kim BS, Kim KH, Lee KH, Lee MH, Shin DB, Zang DY, Ahn JY, Kim HI, Hyung WJ, Noh SH, Kim HS, Chung HC, Rha SY. Randomized, multicenter, phase III trial to compare S-1 plus docetaxel (DS) with S-1 plus cisplatin (SP) in gastric cancer patients with stage III (POST trial). *J Clin Oncol* 2014; 32 5 suppl: abstr 4069
- 21 Matsuyama Jin, Fujitani K, Tamura S, Kimura Y, Imamura H, Fujita J, Iijima S, Ueda S, Shimokawa T, Kurokawa Y, Satoh T, Tsujinaka T, Furukawa H. Phase II feasibility study of adjuvant S-1 plus docetaxel for stage III gastric cancer patients after curative D2 gastrectomy (OGSG 1002). *J Clin Oncol* 2014; 32 suppl: abstr e15032
- 22 Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 1309-1312 [PMID: 7910321 DOI: 10.1016/S0140-6736(94)92464-3]
- 23 Dent DM, Werner ID, Novis B, Cheverton P, Brice P. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. *Cancer* 1979; 44: 385-391 [PMID: 113074 DOI: 10.1002/1097-0142(197908)44: 2<385: : AID-CNCR2820440203>3.0.CO; 2-8]
- 24 Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, Holbrook MA, Schutt AJ, Reitemeier RJ. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1249-1254 [PMID: 6491703]
- 25 Bleiberg H, Goffin JC, Dalesio O, Buyse M, Pector JC, Gignoux M, Roussel A, Samana G, Michel J, Gerard A. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in resectable gastric cancer. A randomized trial of the gastro-intestinal tract cancer cooperative group of the EORTC. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15: 535-543 [PMID: 2689236]
- 26 Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730 [PMID: 11547741 DOI: 10.1056/NEJMoa010187]
- 27 MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Haller S, Hundahl J. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: Update of the results of intergroup study INT-0116 (SWOG 9008). American Society of Clinical Oncology 2004 Gastrointestinal Cancers Symposium. USA: ASCO, 2004
- 28 Macdonald JS, Benedetti J, Smalley S, Haller D, Hundahl S, Jessup J, Ajani J, Gunderson L, Goldman B, Martenson J. A 10-year follow-up of the phase III trial INT0116 (SWOG 9008). *J Clin Oncol* 2007; 25: 15 suppl: abstr 4515
- 29 Lim DH, Kim DY, Kang MK, Kim YI, Kang WK, Park CK, Kim S, Noh JH, Joh JW, Choi SH, Sohn TS, Heo JS, Park CH, Park JO, Lee JE, Park YJ, Nam HR, Park W, Ahn YC, Huh SJ. Patterns of failure in gastric carcinoma after D2 gastrectomy and chemoradiotherapy: a radiation oncologist's view. *Br J Cancer* 2004; 91: 11-17 [PMID: 15162146 DOI: 10.1038/sj.bjc.6601896]
- 30 Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, Park SH, Lee SH, Kim K, Park JO, Kim WS, Jung CW, Park YS, Im YH, Sohn TS, Noh JH, Heo JS, Kim YI, Park CK, Park K. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant post-operative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1279-1285 [PMID: 16099596 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.005]
- 31 Lee J, Lim do H, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Choi MG, Sohn TS, Noh JH, Bae JM, Ahn YC, Sohn I, Jung SH, Park CK, Kim KM, Kang WK. 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 Clin Oncol* 2012; 30: 268-273 [PMID: 22184384 DOI: 10.1200/JCO.2011.39.1953]
- 32 Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Lim HY, Kim ST, Kim KM, Kang WK. Phase III trial to compare capecitabine/cisplatin (XP) versus XP plus concurrent capecitabine-radiotherapy in gastric cancer (GC): The final report on the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5 suppl: abstr 4008
- 33 Peng J, Zhou FX, Dai J, Zhong YH, Xie CH, Qin YE, Gong J, Xiong B, Zhou YF. Benefit from adjuvant chemoradiation to resected stage IIIC gastric cancer patients with D2 lymph node dissection. *J Clin Oncol* 2014; 32 suppl: abstr e15028
- 34 Pinto C, Di Fabio F, Siena S, Cascinu S, Rojas Llimpe FL, Ceccarelli C, Mutri V, Giannetta L, Giaquinta S, Funaioli C, Berardi R, Longobardi C, Piana E, Martoni AA. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol* 2007; 18: 510-517 [PMID: 17164226 DOI: 10.1093/annonc/mdl459]
- 35 Doi T, Koizumi W, Siena S, Cascinu S, Ohtsu A, Michael M, Takiuchi H, Swaisland H, Gallagher N,

- Van Cutsem E. Efficacy, tolerability and pharmacokinetics of gefitinib(ZD1839)in pretreated patients with metastatic gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: abstract 1036
- 36 Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, Wang J, Benedetti JK, Baker AF, Hackett CB, Urba SG, Zaner KS, Blanke CD, Abbruzzese JL. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4922-4927 [PMID: 17050876]
- 37 Kang Y, Ohtsu A, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park S, Lim H, Wu J, Langer B, Shah MA. AVA-GAST: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol* 2010; 28(suppl 18): abstr LBA4007
- 38 Ma HY, Newman E, Ryan T, Miller G, Sarpel U, Pachter HL, Cohen DJ, Choi H, Goldberg JD, Hochster HS. Neoadjuvant therapy of gastric cancer with cetuximab added to both irinotecan and cisplatin, followed by surgical resection and adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: e15552
- 39 Rivera F, Jimnez P, Alfonso PG, Lopez C, Gallego J, Limon ML, Alsina M, Lopez-Gomez L, Galn M, Falco E, Manzano JL, Gonzalez E, Serrano R, Parra EF, Jorge M. NeoHx study: Perioperative treatment with trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin (XELOX-T) in patients with HER2 resectable stomach or esophagogastric junction (EGJ) adenocarcinoma-R0 resection, pCR, and toxicity analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31 suppl: a4098
- 40 Park DI, Yun JW, Park JH, Oh SJ, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Yoo CH, Son BH, Cho EY, Chae SW, Kim EJ, Sohn JH, Ryu SH, Sepulveda AR. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1371-1379 [PMID: 16868827]
- 41 Lordick F, Leon-Chong J, Kang Y. Her2 status of advanced gastric cancer is similar in Europe and Asia. *Ann Oncol* 2007; 18(suppl 7): 253
- 42 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. 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. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]
- 43 Oshima T, Kunisaki C, Fujii S, Rino Y, Masuda M, Imada T. Can trastuzumab enhance the effectiveness of chemotherapy in patients with resected, HER2-positive, stage II /III, or stage IV gastric cancer. *ASCO Meeting Abstracts* 2011; 29: e14501
- 44 Cerea K, Romano F, Bravo AF, Motta V, Uggeri F, Brivio F, Fumagalli LA, Uggeri F. Phase IB study on prevention of surgery-induced immunodeficiency with preoperative administration of low-dose subcutaneous interleukin-2 in gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2001; 78: 32-37 [PMID: 11519066 DOI: 10.1002/jso.1120]
- 45 Shibata M, Nezu T, Fujisaki S, Andou K, Tomita R, Fukuzawa M. Clinical potential of biological response modifiers combined with chemotherapy for gastric cancer. Japanese experience. *Dig Surg* 2002; 19: 255-260 [PMID: 12207066 DOI: 10.1159/000064577]
- 46 Sato Y, Kondo M, Kohashi S, Takahashi N, Takahashi S, Sinohara T, Ono K, Matsuda M, Ryoma Y, Shioto H, Kondo Y, Uchino J, Saito K, Todo S. A randomized controlled study of immunotherapy with OK-432 after curative surgery for gastric cancer. *J Immunother* 2004; 27: 394-397 [PMID: 15314548 DOI: 10.1097/00002371-200409000-00008]
- 47 吴淼, 余佩武, 曾冬竹, 雷晓, 周立新, 饶云. 胃癌患者术后NDV-ATV治疗对机体免疫功能的影响. *实用癌症杂志* 2003; 18: 179-181
- 48 Popiela T, Kulig J, Czupryna A, Szczepanik AM, Zembala M. Efficiency of adjuvant immunotherapy following curative resection in patients with locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2004; 7: 240-245 [PMID: 15616772 DOI: 10.1007/s10120-004-0299-y]
- 49 Märten A, Greten T, Ziske C, Renoth S, Schöttker B, Buttgerit P, Schakowski F, von Rücker A, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf IH. Generation of activated and antigen-specific T cells with cytotoxic activity after co-culture with dendritic cells. *Cancer Immunol Immunother* 2002; 51: 25-32 [PMID: 11845257 DOI: 10.1007/s00262-001-0251-5]
- 50 汪灏, 余佩武, 赵永亮, 石彦, 吴淼, 曾冬竹, 蔡志民. 自体树突状细胞疫苗诱导胃癌患者术后肿瘤特异性免疫反应的作用. *第三军医大学学报* 2006; 28: 408-410
- 51 巩新建, 刘军权, 李玺, 王涛, 冯霞, 陈复兴. 进展期胃癌术后自身CIK细胞和树突状细胞联合治疗的临床观察. *中国肿瘤临床* 2007; 34: 803-806
- 52 樊永丽, 赵华, 于津浦, 李慧, 任宝柱, 曹水, 刘亮, 李润美, 张乃宁, 安秀梅, 任秀宝. 胃癌患者术后化疗联合CIK免疫治疗的临床疗效. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2012; 19: 168-174

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

