

转化治疗在晚期胃癌中的应用

竹永宝, 赵爱光

■背景资料

晚期胃癌检出率高, NCCN指南等共识均主张姑息性全身化疗或靶向治疗, 但以化疗和靶向治疗为基础的一些大样本的临床研究表明晚期胃癌的生存期仍不超过14 mo, 转化治疗可显著提高晚期胃癌患者生存期。

竹永宝, 赵爱光, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科上海市 200032

竹永宝, 在读硕士, 主要从事中西医结合消化系统肿瘤研究。

基金项目: 上海市中医药事业发展三年行动计划基金资助项目, No. ZY3-CCCX-3-2003。

作者贡献分布: 本文综述由竹永宝完成; 赵爱光审校。

通讯作者: 赵爱光, 主任医师, 博士生导师, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科。
aiguang@hotmail.com
电话: 021-64385700

收稿日期: 2016-04-20
修回日期: 2016-05-22
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-06-28

Application of conversion therapy in advanced gastric cancer

Yong-Bao Zhu, Ai-Guang Zhao

Yong-Bao Zhu, Ai-Guang Zhao, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: Three-year Action Plan to Promote Shanghai Traditional Chinese Medicine, No. ZY3-CCCX-3-2003.

Correspondence to: Ai-Guang Zhao, Chief Physician, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. aiguang@hotmail.com

Received: 2016-04-20
Revised: 2016-05-22
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-06-28

Abstract

Patients with advanced gastric cancer (AGC) have short overall survival and poor prognosis. Current guidelines recommend palliative treatments. The success of conversion therapy in liver metastases of colorectal cancer gives an inspiration to AGC treatment. Some small sample studies indicated that conversion therapy provided AGC patients longer overall survival time compared to those who received palliative treatments. The application of conversion therapy in AGC is still lack of effective evidence of evidence-based medicine. The multidisciplinary team (MDT) mode is an important guarantee for the conversion therapy of AGC. The conversion therapy of AGC requires multi-disciplinary comprehensive treatment. This article makes a comprehensive discussion on the choice of cases, treatment plans and timing of treatment from the perspective of nonsurgical treatment, with an aim to provide a reference for clinical treatments.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Conversion therapy; Multidisciplinary treatment

Zhu YB, Zhao AG. Application of conversion therapy in advanced gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2830-2837 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2830.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2830>

摘要

晚期胃癌生存期短, 预后差, 目前的指南均

■同行评议者

孔桂美, 讲师, 扬州大学医学院中西医结合系中西医结合临床教研室; 沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院

推荐姑息性治疗为主。而鉴于转化治疗在结直肠癌肝转移治疗上的成功, 其对于晚期胃癌也有着相似的启示。一些小样本的研究发现转化治疗能给晚期胃癌患者带来较姑息治疗显著的生存期提高, 而由于目前转化治疗在晚期胃癌的应用上尚缺乏有效的循证医学证据, 多学科协作组(multidisciplinary team, MDT)模式是当前的晚期胃癌转化治疗的重要保障。晚期胃癌的转化往往需要多个学科配合的综合治疗, 本文更多的从非外科角度上对转化治疗在病例、治疗方案和治疗时机的选择进行全面论述, 旨在为临床治疗提供参考。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 转化治疗; 多学科综合治疗

核心提示: 晚期胃癌的转化往往需要多个学科配合的综合治疗, 本文更多的从非外科角度上对转化治疗在病例、治疗方案和治疗时机的选择进行全面论述, 旨在为临床治疗上提供参考。

竹永宝, 赵爱光. 转化治疗在晚期胃癌中的应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2830-2837 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2830.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2830>

0 引言

胃癌是世界上第五大最常见的癌症和第三大死亡原因。研究^[1]表明本病占新发肿瘤总数的6.8%, 占总死亡人数的8.8%。在中国, 胃癌是最常见的消化系肿瘤, 其发病率和死亡率均位各类癌症第二位^[2]。很多胃癌患者一经发现即是中晚期, 而在晚期胃癌的治疗策略上, NCCN指南等共识均主张姑息性全身化疗或靶向治疗, 以期延长患者的生存期, 但以化疗和靶向治疗为基础的一些大样本的临床研究表明晚期胃癌的生存期仍不超过14 mo^[3-5]。

转化治疗首先由Bismuth等^[6]在1996年提出, 最早用于结直肠癌肝转移, 通过化疗的方式使肝转移灶得以切除并获得了较好的预后。转化治疗是转化化疗的延伸, 即通过化疗、放疗、靶向等多种治疗措施, 使无法获得R₀切除的局部晚期或远处转移灶得以手术切除, 从而获得较姑息治疗相对延长的生存期和较高的生存质量。Beppu等^[7]的一项研究表明经化疗和靶向转化治疗后, 肿瘤切除的结直肠癌肝

转移患者5年总生存率和中位生存期(median survival time, MST)明显高于不可切除的患者(54.6% vs 5.3%, 77.3 mo vs 21.3 mo, $P<0.0001$)。鉴于转化治疗在结直肠癌肝转移上取得的积极效果, 其在胃癌方面的应用也逐渐得到认可。与目前晚期胃癌的综合治疗控制进展为目的不同, 转化治疗是在综合治疗的基础上, 对适合的病例施以合理的治疗方案, 最大程度地使肿瘤降期, 目的是达到可手术切除的状态, 最终实现由晚期到根治的逆向转变。根据现有研究得出的结论, 转化治疗在晚期胃癌中的应用前景广阔。

1 转化治疗为晚期胃癌带来的获益

1.1 生存期是晚期胃癌转化治疗所带来的最直观效果 Yamamoto等^[8]的研究中20例不可切除晚期胃癌转化化疗后手术比另外14例的单纯化疗MST延长(747 d vs 476 d, $P<0.02$); 而经转化化疗组, 15例获得R₀切除, 5例R₁切除, R₀组的MST明显较R₁组患者延长(794 d vs 485 d, $P<0.02$)。Fukuchi等^[9]的研究纳入151例不可切除胃癌, 40例转化化疗后行手术, 其中完成R₀切除32例(80%)。转换手术的40例患者的5年生存率为43%(MST: 53 mo), 单纯化疗的111例5年生存率为1%(MST: 14 mo)。接受转化治疗的手术患者比单纯化疗的患者生存期延长; 手术病例当中R₀切除的比R₁和R₂切除的生存期延长。转化治疗可显著提高晚期胃癌患者生存期。在转化的病例当中, R₀切除是最理想的状态。

1.2 可接受的安全性 胃癌转化治疗后患者所承担的风险降低。Tanizawa等^[10]对20例晚期胃癌患者行转化后R₀切除, 另外2例行R_{1/2}切除, 8例未接受手术。其中手术后并发症发生率41%, 病死率0%。行R₀切除的患者MST为1409 d, 未R₀切除的783 d($P=0.0017$)。Ito等^[11]的一项纳入70例的回顾性分析表明最初不能手术切除的IV期胃癌, 14例转化后行手术, 术后并发症的发生率21.4%。虽然有较高的术后并发症发生率, 但与未手术组相比, 3年总生存率分别为65.6%和7.7%($P<0.0001$)。所以经转化后的手术切除仍是安全有效的, 虽然这两项研究的病例数都待提高, 但安全性的研究价值仍是肯定的。

2 可转化治疗的晚期胃癌类型

我们可根据晚期胃癌初始可切程度, 将可能行转化治疗的晚期胃癌分为潜在可切除和初始

■ 研究前沿

近年来, 随着指南的不断更新和多学科协作组(multidisciplinary team, MDT)模式的日渐规范, 通过多学科综合治疗模式的汇总, 尤其是化疗等临床研究进行分析, 探讨目前临床上转化治疗的详细治疗策略。一些前瞻性的大样本研究是以以后的工作重点。

■ 相关报道

转化治疗在胃癌领域的应用仍然是一个新鲜事物, 尽管目前转化治疗在临床中运用较多, 患者从中获得临床获益的报道也层出不穷, 但其尚缺乏循证医学证据。2015 中国胃肠肿瘤圆桌会议的主题即是转化。

不可切除2个类型。

2.1 潜在可切除 借鉴结直肠癌肝转移的转化治疗, 胃癌肝转移也可适用。胃癌肝转移满足单发肝转移灶是可行切除的最佳选择^[12]。一项研究独立预后因子的多变量分析发现, 是否满足手术适应证, 包括转移性灶个数、单叶的分布、孤立性肿瘤、肿瘤直径、包膜的形成, 其中的转移灶个数被认为是一个重要因素^[13]。Komeda等^[14]的回顾性分析表明满足<5 cm的单个转移灶这一条件, 肝切除术是治疗胃癌肝转移的一个选择。Garancini等^[15]的单因素分析显示孤立性转移, 切缘阴性(R₀)切除的瘤周纤维包膜的存在显著有利的预后因素。尽管对胃癌肝转移可切除的标准存在争议, 根据众多研究提示, 目前大体认为满足原发病灶可行根治切除、肝转移病灶局限于单叶、且单发转移灶大小<5 cm或多发灶<3个、无腹腔种植转移或其他肝外转移、残余肝功能正常可行肝转移灶切除。

腹主动脉旁淋巴结转移是进展期胃癌中常见转移方式, 发生率10%-40%, 主要是第16组淋巴结。目前不主张预防性第16组淋巴结清扫, 治疗性的第16组淋巴结清扫的临床意义仍有争议。对于第16组淋巴结细胞学阳性的转移, 来自日本的研究表明采取化疗的方式可对包括转移灶的根治切除带来超过50%的5年生存率^[16,17]。

卵巢转移是女性胃癌患者中常见转移方式, 发病机制可能与胃肠道肿瘤的逆行性淋巴道转移有关。一项回顾性研究表明在胃癌Krukenberg瘤与姑息性化疗相比, 化疗加手术提供了更加优越的生存期: 在同时转移型的Krukenberg瘤中化疗加手术组和姑息化疗组的MST分别为18 mo和8 mo, 复发型Krukenberg瘤患者化疗加手术组和姑息化疗组的MST分别为19 mo和9 mo。其中R₀切除组有一个显著延长生存期比R₁、R₂切除组: MST为30 mo和15 mo^[18]。转移灶个数、印戒细胞病理、腹膜转移, 和CA125水平与其生存预后关系密切。同胃癌肝转移类似, 胃癌卵巢转移尚缺乏明确治疗标准, 但无论是同时转移或是胃切除后异时转移, 对满足条件的病例行手术治疗可能是其改善预后的最大机会。

无论是脏器转移还是淋巴结转移, 均需满足一定的临床标准, 如数目、大小、位置、边

缘等条件, 才能实施手术, 由于缺乏询证医学证据, 转化治疗在技术上的可行性目前主要依赖MDT的讨论判断。

2.2 初始不可切除 初始不可切除是指那些首先不认为是最佳的手术对象, 可能包括多个转移灶, 或转移灶体积过大, 或位置邻近重要大血管等。

胃癌局部复发包括残胃复发与局部(手术野)复发, 由于复发部位经历过手术, 其复发瘤往往非常容易向黏连于周围的相关脏器, 直接浸润涉及的脏器、血管, 浸润的范围广, 多无法切除。有报道显示胃癌局部复发中未发生腹膜种植及远处转移的占25.9%^[19], Nunobe等^[20]的一项回顾性研究中36例胃癌局部复发患者, 复发灶完全切除29例(80.6%), 其余7例(19.4%)未完全切除术, 总的MST: 23.0 mo±2.8 mo。完整切除是唯一重要的预后因素。而对于局部进展的不可切除胃癌, 术前化疗是十分必要的, 与传统全身化疗相比, 静脉联合动脉强化化疗, 是局部晚期胃癌的术前治疗的一个安全的和有前途的方案, 可明显提高R₀切除率和可切除的患者的总体生存率^[21,22]。

胃癌腹膜转移常常伴随腹痛、腹水和肠梗阻等症状, 中位生存期不足6 mo。传统上认为一旦发生腹膜转移即失去根治性手术机会, 治疗上通常以姑息性治疗为主, 包括姑息性化疗, 腹腔化疗和姑息性手术等。近年来有一些新的研究进展如新辅助腹腔内与全身联合化疗、肿瘤细胞减灭术联合腹腔内温热化疗等可明显延长腹膜转移患者的MST, 治疗理念上更加重视手术时机的把握。在对胃癌腹膜转移的病例研究中, Kitayama等^[23]对有严重的腹膜转移及腹水的64例患者采用S1加紫杉醇静脉和腹腔化疗后, 胃切除术34例, 其中R₀手术22例(65%), 与30例未接受根治术相比MST分别为26.4 mo和12.1 mo, 1年总生存率分别为82%和26%。而姑息切除, 一方面可以改善患者状态, 控制腹膜转移带来的消化系出血、肠梗阻等并发症, 甚至延长生存期^[24]。但同时也有报告认为胃癌腹膜转移姑息性手术不能为患者生存期带来获益^[25,26]。

尽管姑息性手术对生存获益尚存在争议, 但术前运用化疗等手段控制肿瘤的进展, 也是为达到转化治疗做出努力的一部分。初始技术上不可切除的病灶, 经转化治疗后实现切除,

其结果在一定程度上并不可控制, 根据现有的指南推荐或临床研究进展给出的指导在术前的治疗仍具有较高的现实价值。

3 晚期胃癌转化治疗方法

3.1 全身化疗 全身化疗作为晚期胃癌治疗的一个最重要方面, 一定程度上可使肿瘤缩减、降期。V325研究^[27]和REAL-2研究^[28]确立了以紫杉类为基础的DCF方案和含奥沙利铂的EOF、EOX方案与含顺铂的ECF、ECX方案的一线化疗地位。NCCN指南将DCF、ECF及其三药调整方案作为晚期胃癌的优选方案, 其同样适用于晚期胃癌的转化治疗。一项国内的研究^[29]通过对72例晚期胃癌患者行PCF方案化疗, 50例完成化疗和手术切除, 其中42例R₀切除。术后并发症发生率为6%, 3级/4级不良反应包括骨髓抑制(30.6%)和胃肠道反应(40.3%), 总的缓解率(RR)为72.2%。手术切除的患者的OS时间要远高于非手术组: 30.2 mo和8.9 mo($P<0.01$)。证明了PCF方案在转化治疗的安全有效。来自日本的两项研究^[30,31]均表明DCS方案化疗, 可明显提高晚期胃癌的R₀切除率和患者的中位生存期, 且安全有效。根据现有研究报告, 三药联合化疗是转化化疗的首选。

来自法国的研究^[32]表明伊立替康联合氟尿嘧啶方案, 比ECX方案无明显疗效的差异, 且具有更好的耐受性。2015版NCCN指南已将伊立替康联合氟尿嘧啶两药方案作为胃癌晚期一线化疗方案的证据上升为1级。两药联合化疗同样可用作转化化疗, 目前报告的有S1联合顺铂的术前化疗: 一项韩国的研究^[33]44例的不能手术切除或转移性胃癌患者入组。以S-1联合顺铂化疗, RR为40.9%(18/44), 切除率为27.2%(12/44), 其中8例R₀切除, 4例姑息切除。MST分别为: R₀切除组41 mo, 姑息切除组21 mo和非手术组8 mo。日本的一项II期研究^[34]评估局部不可切胃癌术前S-1联合顺铂化疗的结果。27例晚期胃癌患者接受术前S-1联合顺铂治疗, RR为63%, 13例患者(48.1%)R₀切除, MST和3年生存率分别为50.1 mo和53.8%。虽然两药化疗的RR较三药化疗的更低, 但应用于晚期程度较轻的或不能耐受三药不良反应的晚期胃癌患者当中, 同样也可作为转化治疗的选择。

3.2 靶向治疗 经典的TOGA实验^[5]研究当中Her-2表达阳性的晚期胃癌患者应用CF方案

联合曲妥珠单抗的患者生存期可达到13.8 mo, 对于Her-2高表达的亚组, 其生存期可提高到17.9 mo。目前NCCN指南也推荐对Her-2表达阳性的晚期胃癌患者使用曲妥珠单抗。Mitsui等^[35]通过对16例Her-2阳性的转移性胃癌患者实行曲妥珠单抗联合DCS方案化疗, 总的RR为93.8%(15/16), 其中56.3%(9/16)的患者实现了手术R₀切除, 术后生存期18.3 mo以上。Choda等^[36]报告了1例胃癌伴肝转移和腹膜转移的Her-2阳性患者, 通过曲妥珠单抗联合卡培他滨加顺铂方案化疗10周期, 最终实现R₀切除的转化治疗。同样也有不少Her-2阳性的晚期胃癌患者通过曲妥珠单抗联合XP、SP等方案化疗, 转化后再行切除的个案报道^[37-39]。目前胃癌的靶向治疗研究当中较少能够取得满意的临床效果, 雷莫芦单抗和阿帕替尼同为抗VEGFR2的靶向药, 是经证实有效的, 被批准可分别用于晚期胃癌二线 and 二线以上的治疗, 可作为转化治疗的可能性较小。

3.3 局部治疗 胃癌肝转移可适用于局部治疗, 转化过程中多配合全身化疗, 也可单独局部治疗后行切除术。KSCC1302研究^[12]是局限性胃癌肝转移的第一个多中心队列研究, 通过比较手术患者和消融患者的生存率和无复发生存率, 表明接受手术切除的患者与接受消融治疗的患者预后无显著性差异。除了射频消融, 肝转移还可行介入治疗, 常见的包括肝动脉灌注化疗和肝动脉化疗栓塞, 肝动脉灌注化疗的优点是在肝脏中的高浓度的药物浓度, 可延长患者的MST, 且没有严重不良反应^[40]。肝动脉化疗栓塞应用化疗药物与血管栓塞药物联合应用不仅使转移瘤局部获得较高的药物浓度, 且阻断转移灶的血供, 其对于血供丰富的病灶有较强的控制率。一项回顾性研究^[41]结果显示接受肝动脉化疗栓塞患者部分缓解率为46.9%, 确诊肝转移后的MST为14.7 mo。表明肝动脉化疗栓塞是一种有效的治疗胃癌肝转移的方法, 包括在转化治疗的中的应用。

腹膜转移的腹腔化疗。由于腹膜-血浆屏障的存在, 腹腔灌注化疗可以使腹腔内高浓度的细胞毒药物与散在肿瘤组织细胞充分接触, 且腹腔内药物作用时间持久。紫杉醇因为其分子量大, 不易被血管吸收的特点, 常常被用作腹腔灌注化疗, 有研究^[42]表示其在腹腔内有效持续作用时间可达72 h。而近年来, 关于口服S1

■创新盘点

目前晚期胃癌转化治疗临床研究中, 大多报道的是单一的治疗方式, 而患者的实际情况往往比较复杂, 需要多个学科之间的配合, MDT提供了一个良好的保障。同时, 对手术时机的把握关乎转化治疗的成败, 需引起重视。

应用要点

本文对于研究晚期胃癌转化治疗有详细以及最新的总结, 对现在研究有一定的参考意义。

联合多西他赛在腹腔化疗中的研究取得较好的临床效果在生存期、缓解率和不良反应方面^[43,44]。另一方面, 肿瘤细胞不耐高温, 通过对化疗药物加热腹腔热灌注, 可使腹腔内肿瘤细胞变性坏死。腹腔热灌注通常与细胞减灭术联合应用, 不属于转化治疗的范畴, 但却有一个良好的预后^[45]。

3.4 放疗 复发或局部不可切的肿瘤可能由于腹腔的黏连严重或对相邻器官浸润程度严重, 常伴有疼痛、出血、梗阻等症状。放疗可以缓解局部的状况, 改善生活质量, 甚至影响患者的预后。Stahl等^[46]的一项III期随机研究, 通过对比局部晚期胃癌术前放化疗与术前放疗, 发现放化疗组有着更多程度的降期和较高的3年生存率(47.4% vs 27.7%)。此研究为放疗在局部晚期胃癌术前的应用奠定了基础。一项关于胃癌放疗的Mate分析^[47], 在接受术前放疗的胃癌患者的亚组中, 有一个显著的好处是10年的总体生存期的风险比(hazard ratio, HR)为0.75。在转移型胃癌方面放疗可应用于腹腔和后腹膜淋巴结转移, Safran等^[48]一项研究纳入了已有部分腹膜后和肠系膜淋巴结转移的M1期胃癌患者, 以紫杉醇为基础的同步放化疗, 有效率达到56%, 并有1/3的患者在放化疗后获得了根治性切除的机会。晚期胃癌的放射治疗目前多联合化疗进行, 因其无创的优势, 提高病生活质量疗效确切, 可为晚期胃癌的转化治疗提供一个优质的选择。

4 转化手术时机的选择

关于如何把握转化手术的时间, 一般认为是肿瘤对化疗出现反应而在耐药发生之前。Fukuchi等^[9]的研究通过对151例不能手术切除的胃癌患者接受S-1联合顺铂或紫杉醇联合化疗, 由于S-1联合顺铂和S-1联合紫杉醇治疗周期中位数时间分别为5 mo和4 mo, 而所有患者的PFS为8 mo, 所以对转化手术的时机的选择可能是在首次化疗后4-8 mo。Yoshikawa等^[49]的随机II期临床试验通过采用一个2×2析因设计, 比较2个和4个疗程的新辅助S-1联合顺铂和紫杉醇联合顺铂治疗局部晚期胃癌。表明4个周期的化疗可以诱导肿瘤病理上的完全反应而不会增加不良反应。化疗后评估的频率将影响化疗方案的选择, 所以3-4周期1次的评估是必要的。但即使是R₀切除, 手术后也需继续化疗直到肿

瘤发生耐药或其他不良事件的发生^[50]。

5 MDT模式下的综合治疗

晚期胃癌的病情复杂, 单一治疗方式往往难以获得理想的效果, 系统的综合治疗需要多个学科之间的密切配合。MDT模式的发展目前日益受到重视并逐渐规范化。基于晚期胃癌的个体化差异, 通过MDT, 对于可能转化的病例可得出最合理的治疗方案。Sunagawa等^[51]和Inoue等^[52]报告的个案里胃癌患者根治术后出现转移, 在通过一系列复杂的多学科配合治疗后, 得以R₀切除并最终获得一个理想的生存期和生活质量。这种MDT下的综合治疗被证明是积极有效的, 也为晚期胃癌的转化治疗提供了一个良好的保障。

6 结论

转化治疗是可能提高晚期胃癌的患者预后的方法, 相信其将会在晚期胃癌的治疗方面扮演越来越重要的角色。而这一概念目前尚缺乏大样本的前瞻性队列研究甚至大型的随机对照研究, 所以如何选择合适的病例、治疗方案和治疗时机的把握方面均缺乏循证医学的证据。MDT在当前转化治疗的指导方面意义重大。

7 参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 3 Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, Gotoh M, Fuse N, Sugimoto N, Nishina T, Amagai K, Chin K, Niwa Y, Tsuji A, Imamura H, Tsuda M, Yasui H, Fujii H, Yamaguchi K, Yasui H, Hironaka S, Shimada K, Miwa H, Hamada C, Hyodo I. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2015; 26: 141-148 [PMID: 25316259 DOI: 10.1093/annonc/mdu472]
- 4 Xiao J, Chen Y, Li W, Gong J, Zhou Z, Deng Y, Wang L, Ren D, Wang J, Peng J, Lan P. Dose-dense biweekly docetaxel combined with 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced gastric cancer: a phase II trial. *Med Oncol* 2015; 32: 334 [PMID: 25609007 DOI: 10.1007/s12032-014-0334-8]
- 5 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]
- 6 Bismuth H, Adam R, Lévi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, Majno P, Engerran L. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224: 509-520; discussion 520-522 [PMID: 8857855 DOI: 10.1097/0000658-199610000-00009]
- 7 Beppu T, Miyamoto Y, Sakamoto Y, Imai K, Nitta H, Hayashi H, Chikamoto A, Watanabe M, Ishiko T, Baba H. Chemotherapy and targeted therapy for patients with initially unresectable colorectal liver metastases, focusing on conversion hepatectomy and long-term survival. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 Suppl 3: S405-S413 [PMID: 24570379 DOI: 10.1245/s10434-014-3577-x]
- 8 Yamamoto M, Sakaguchi Y, Matsuyama A, Yoshinaga K, Tsutsui S, Ishida T. Surgery after preoperative chemotherapy for patients with unresectable advanced gastric cancer. *Oncology* 2013; 85: 241-247 [PMID: 24107642 DOI: 10.1159/000354420]
- 9 Fukuchi M, Ishiguro T, Ogata K, Suzuki O, Kumagai Y, Ishibashi K, Ishida H, Kuwano H, Mochiki E. Prognostic Role of Conversion Surgery for Unresectable Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3618-3624 [PMID: 25663597 DOI: 10.1245/s10434-015-4422-6]
- 10 Tanizawa Y, Terashima M, Tokunaga M, Bando E, Kawamura T, Sugisawa N, Miki Y, Makuuchi R, Yamakawa Y, Kinugasa Y, Kanemoto H, Uesaka K, Yasui H. [Conversion therapy of stage IV gastric cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012; 39: 2469-2473 [PMID: 23235167]
- 11 Ito S, Oki E, Nakashima Y, Ando K, Hiyoshi Y, Ohgaki K, Saeki H, Morita M, Sakaguchi Y, Maehara Y. Clinical significance of adjuvant surgery following chemotherapy for patients with initially unresectable stage IV gastric cancer. *Anticancer Res* 2015; 35: 401-406 [PMID: 25550579]
- 12 Oki E, Tokunaga S, Emi Y, Kusumoto T, Yamamoto M, Fukuzawa K, Takahashi I, Ishigami S, Tsuji A, Higashi H, Nakamura T, Saeki H, Shirabe K12, Kakeji Y, Sakai K, Baba H, Nishimaki T16, Natsugoe S8, Maehara Y; Kyushu Study Group of Clinical Cancer. Surgical treatment of liver metastasis of gastric cancer: a retrospective multicenter cohort study (KSCC1302). *Gastric Cancer* 2016; 19: 968-976 [PMID: 26260876 DOI: 10.1007/s10120-015-0530-z]
- 13 Kodera Y, Fujitani K, Fukushima N, Ito S, Muro K, Ohashi N, Yoshikawa T, Kobayashi D, Tanaka C, Fujiwara M. Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines. *Gastric Cancer* 2014; 17: 206-212 [PMID: 24022130 DOI: 10.1007/s10120-013-0299-x]
- 14 Komeda K, Hayashi M, Kubo S, Nagano H, Nakai T, Kaibori M, Wada H, Takemura S, Kinoshita M, Koga C, Matsumoto M, Sakaguchi T, Inoue Y, Hirokawa F, Kwon AH, Uchiyama K. High survival in patients operated for small isolated liver metastases from gastric cancer: a multi-institutional study. *World J Surg* 2014; 38: 2692-2697 [PMID: 24803345 DOI: 10.1007/s00268-014-2608-x]
- 15 Garancini M, Uggeri F, Degrate L, Nespoli L, Gianotti L, Nespoli A, Uggeri F, Romano F. Surgical treatment of liver metastases of gastric cancer: is local treatment in a systemic disease worthwhile? *HPB (Oxford)* 2012; 14: 209-215 [PMID: 22321040 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00428.x]
- 16 Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, Fukushima N, Nashimoto A, Sasako M. 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. *Br J Surg* 2014; 101: 653-660 [PMID: 24668391 DOI: 10.1002/bjs.9484]
- 17 Kodera Y, Kobayashi D, Tanaka C, Fujiwara M. Gastric adenocarcinoma with para-aortic lymph node metastasis: a borderline resectable cancer? *Surg Today* 2015; 45: 1082-1090 [PMID: 25366353 DOI: 10.1007/s00595-014-1067-1]
- 18 Cho JH, Lim JY, Choi AR, Choi SM, Kim JW, Choi SH, Cho JY. Comparison of Surgery Plus Chemotherapy and Palliative Chemotherapy Alone for Advanced Gastric Cancer with Krukenberg Tumor. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 697-705 [PMID: 25648093 DOI: 10.4143/crt.2013.175]
- 19 D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004; 240: 808-816 [PMID: 15492562 DOI: 10.1097/01.sla.0000143245.28656.15]
- 20 Nunobe S, Hiki N, Ohyama S, Aikou S, Sano T, Yamaguchi T. Outcome of surgical treatment for patients with locoregional recurrence of gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 161-166 [PMID: 21153661 DOI: 10.1007/s00423-010-0730-2]
- 21 Li GL, Liu K, Bao Y, Cao JM, Xu J, Wang XL, Wu B, Li JS. Retrospective analysis of 56 patients with advanced gastric cancer treated with combination of intravenous and intra-arterial intensified neoadjuvant chemotherapy. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 780-785 [PMID: 22490574]
- 22 Zhang C, Li G, Fan C, Xu J, Cao J, Liu S, Li N. Comparison of efficacy of different route of administration of chemotherapy on unresectable, advanced gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 162 [PMID: 22891660 DOI: 10.1186/1477-7819-10-162]
- 23 Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, Emoto S, Kaisaki S, Watanabe T. Salvage gastrectomy after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) administration with oral S-1 for peritoneal dissemination of advanced gastric cancer with malignant ascites. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 539-546 [PMID: 23975319 DOI: 10.1245/s10434-013-3208-y]
- 24 Yang K, Liu K, Zhang WH, Lu ZH, Chen XZ, Chen XL, Zhou ZG, Hu JK. The Value of Palliative Gastrectomy for Gastric Cancer Patients

■名词解释

多学科协作组 (MDT): 是指多个相关学科组成固定的工作组, 针对某种疾病进行定期定时的临床讨论会议, 提出诊疗意见的临床工作模式。

■同行评价

本文介绍了转化治疗胃癌中的进展, 包括临床获益, 分类及治疗方式, 对胃癌的治疗具有较重要的意义。

- 25 With Intraoperatively Proven Peritoneal Seeding. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e1051 [PMID: 26166075 DOI: 10.1097/MD.0000000000001051]
- 26 Tokunaga M, Terashima M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Yasui H, Boku N. Survival benefit of palliative gastrectomy in gastric cancer patients with peritoneal metastasis. *World J Surg* 2012; 36: 2637-2643 [PMID: 22820871 DOI: 10.1007/s00268-012-1721-y]
- 27 Chen S, Li YF, Feng XY, Zhou ZW, Yuan XH, Chen YB. Significance of palliative gastrectomy for late-stage gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2012; 106: 862-871 [PMID: 22648960 DOI: 10.1002/jso.23158]
- 28 Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991-4997 [PMID: 17075117 DOI: 10.1200/JCO.2006.06.8429]
- 29 Bölke E, Peiper M, Budach W. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 1965; author reply 1965 [PMID: 18450611 DOI: 10.1056/NEJMoa073149]
- 30 Cheng XD. PCF chemotherapy combined with surgical treatment of advanced gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31: 113
- 31 Kinoshita J, Fushida S, Tsukada T, Oyama K, Okamoto K, Makino I, Nakamura K, Miyashita T, Tajima H, Takamura H, Ninomiya I, Ohta T. Efficacy of conversion gastrectomy following docetaxel, cisplatin, and S-1 therapy in potentially resectable stage IV gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1354-1360 [PMID: 26028256 DOI: 10.1016/j.ejso.2015.04.021]
- 32 Mieno H, Katada N, Ushiku H, Ema A, Moriya HHM, Hosoda K, Yamashita KS, Naitou M, Kikuchi S, Watanabe M. Conversion therapy for initially unresectable advanced gastric cancer after combination chemotherapy of docetaxel, cisplatin and S-1. *Journal of the American College of Surgeons* 2014; 219: e170-e170 [DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.07.844]
- 33 Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, Gornet JM, Aparicio T, Nguyen S, Azzedine A, Etienne PL, Boucher E, Rebischung C, Hammel P, Rougier P, Bedenne L, Bouché O. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3520-3526 [PMID: 25287828 DOI: 10.1200/JCO.2013.54.1011]
- 34 Song JH, Kim SW, Song SK, Kim SW. The results of primary chemotherapy of TS-1/cisplatin regimen in unresectable or metastatic gastric cancer patients. *Korean Journal of Clinical Oncology* 2014; 10: 41-45 [DOI: 10.14216/kjco.14008]
- 35 Inoue K, Nakane Y, Kogire M, Fujitani K, Kimura Y, Imamura H, Tamura S, Okano S, Kwon AH, Kurokawa Y, Shimokawa T, Takiuchi H, Tsujinaka T, Furukawa H. Phase II trial of preoperative S-1 plus cisplatin followed by surgery for initially unresectable locally advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 143-149 [PMID: 22154885 DOI: 10.1016/j.ejso.2011.11.009]
- 36 Mitsui Y, Sato Y, Miyamoto H, Fujino Y, Takaoka T, Miyoshi J, Kagawa M, Ohnuma H, Hirakawa M, Kubo T, Osuga T, Sagawa T, Sato Y, Takahashi Y, Katsuki S, Okuda T, Takimoto R, Kobune M, Nobuoka T, Hirata K, Kato J, Takayama T. Trastuzumab in combination with docetaxel/cisplatin/S-1 (DCS) for patients with HER2-positive metastatic gastric cancer: feasibility and preliminary efficacy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76: 375-382 [PMID: 26099968 DOI: 10.1007/s00280-015-2807-7]
- 37 Choda Y, Ninomiya M, Kanazawa T, Sato D, Tokumoto N, Harano M, Matsukawa H, Ojima Y, Idani H, Shiozaki S, Okajima M. [Gastric cancer with liver metastasis and peritoneal dissemination treated with conversion surgery to achieve r0 resection after capecitabine, cisplatin, and trastuzumab chemotherapy-a case report]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2014; 41: 1421-1424 [PMID: 25434447]
- 38 Nakayama Y, Kawasaki H, Wajima N, Kimura A, Nakai M, Yonaiyama S, Hakamada K. [Two cases of stage IV gastric cancer treated by resection of the primary tumor after chemotherapy combined with trastuzumab]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013; 40: 2188-2190 [PMID: 24394055]
- 39 Yasuyama A, Mikata S, Soma Y, Yoshikawa Y, Watase C, Kubota M, Miyake Y, Matsuura Y, Kim HM, Murakami M, Hirota M, Morishima H, Matsunami N, Hasegawa J, Miwa H, Nezu R. [Two cases of human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced gastric cancer successfully treated with S-1, cisplatin, and trastuzumab combination therapy followed by curative resection]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013; 40: 2203-2206 [PMID: 24394060]
- 40 Ikari N, Nakajima G, Taniguchi K, Sasagawa T, Narumiya K, Yamada T, Kudo K, Kitamura Y, Hayashi K, Nishikawa T, Yamamoto M. HER2-positive gastric cancer with paraaortic nodal metastasis successfully resected after chemotherapy with trastuzumab: a case report. *Anticancer Res* 2014; 34: 867-872 [PMID: 24511024]
- 41 Flörcken A, Schaefer C, Bichev D, Breithaupt K, Dogan Y, Schumacher G, Gebauer B, Riess H, Dörken B, Thuss-Patience PC. Hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastases from gastric cancer: an analysis in Western patients. *Tumori* 2011; 97: 19-24 [PMID: 21528658]
- 42 Wang YY, Zhang W, Qian S, Liu R, Kan ZX, Wang JH. The effect of locoregional transarterial infusion chemotherapy on liver metastasis after gastric cancer resection. *J Int Med Res* 2012; 40: 1141-1148 [PMID: 22906288 DOI: 10.1177/147323001204000334]
- 43 Kobayashi M, Sakamoto J, Namikawa T, Okamoto K, Okabayashi T, Ichikawa K, Araki K. Pharmacokinetic study of paclitaxel in malignant ascites from advanced gastric cancer patients.

- World J Gastroenterol* 2006; 12: 1412-1415 [PMID: 16552811]
- 43 Fushida S, Kinoshita J, Kaji M, Hirono Y, Goda F, Yagi Y, Oyama K, Sudo Y, Watanabe Y, Fujimura T. Phase I/II study of intraperitoneal docetaxel plus S-1 for the gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 1265-1272 [PMID: 23423490 DOI: 10.1007/s00280-013-2122-0]
 - 44 Fujiwara Y, Takiguchi S, Nakajima K, Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, Mori M, Doki Y. Intraperitoneal docetaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol* 2012; 105: 38-42 [PMID: 21882194 DOI: 10.1002/jso.22057]
 - 45 Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, Zhou YF, Xiong B, Yonemura Y, Li Y. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1575-1581 [PMID: 21431408 DOI: 10.1245/s10434-011-1631-5]
 - 46 Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach W, Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851-856 [PMID: 19139439 DOI: 10.1200/JCO.2008.17.0506]
 - 47 Pang X, Wei W, Leng W, Chen Q, Xia H, Chen L, Li R. Radiotherapy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Tumour Biol* 2014; 35: 387-396 [PMID: 23929390 DOI: 10.1007/s13277-013-1054-y]
 - 48 Safran H, Wanebo HJ, Hesketh PJ, Akerman P, Ianitti D, Cioffi W, DiPetrillo T, Wolf B, Koness J, McAnaw R, Moore T, Chen MH, Radie-Keane K. Paclitaxel and concurrent radiation for gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 889-894 [PMID: 10705010]
 - 49 Yoshikawa T, Tanabe K, Nishikawa K, Ito Y, Matsui T, Kimura Y, Hirabayashi N, Mikata S, Iwahashi M, Fukushima R, Takiguchi N, Miyashiro I, Morita S, Miyashita Y, Tsuburaya A, Sakamoto J. Induction of a pathological complete response by four courses of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: early results of the randomized phase II COMPASS trial. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 213-219 [PMID: 23838904 DOI: 10.1245/s10434-013-3055-x]
 - 50 Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, Tanahashi T, Kodera Y. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification. *Gastric Cancer* 2016; 19: 329-338 [PMID: 26643880 DOI: 10.1007/s10120-015-0575-z]
 - 51 Sunagawa M, Isogai M, Harada T, Kaneoka Y, Kamei K, Maeda A, Takayama Y. Giant Krukenberg tumor from a perforated gastric cancer that was successfully removed after multidisciplinary therapy: report of a case. *Surg Today* 2014; 44: 171-174 [PMID: 22987279 DOI: 10.1007/s00595-012-0339-x]
 - 52 Inoue Y, Hayashi H, Yahara N, Saeki T, Hayashi H, Furuya T. [A case of long-term survival of recurrent gastric cancer successfully treated with multidisciplinary therapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2009; 36: 2064-2066 [PMID: 20037324]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

