

局部进展期胃癌新辅助治疗的研究现状

王亚丰¹, 王 成²

¹青海大学附属医院, 青海 西宁

²青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月16日; 录用日期: 2022年5月10日; 发布日期: 2022年5月17日

摘 要

在我国, 胃癌的早期发现及诊断率比较低, 多数的胃癌患者出现症状而就诊时已发展为局部进展期; 伴随着胃癌治疗模式的更新与进步, 局部进展期胃癌(Local advanced gastric cancer, LAGC)的治疗模式已转变为多学科治疗的综合治疗模式, LAGC的新辅助治疗更是在其综合治疗中占据重要的地位。LAGC患者接受新辅助治疗, 可使原肿瘤病症、隐匿的淋巴结缩小或消失, 其肿瘤分期下降的几率升高, 手术及根治性手术成功率提高, 减少肿瘤手术后的复发率。进行新辅助治疗的肿瘤患者的体力、相关药物的耐受性等优于辅助治疗的患者, 利于治疗周期很好的完成, 从而为LAGC患者带来受益。

关键词

局部进展期胃癌, 化疗, 放疗, 靶向治疗, 免疫治疗

Research Status of Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Gastric Cancer

Yafeng Wang¹, Cheng Wang²

¹Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

²Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 16th, 2022; accepted: May 10th, 2022; published: May 17th, 2022

Abstract

Early detection and diagnosis of gastric cancer are relatively low in our country, and most patients with gastric cancer develop local progression when they show symptoms and attend a clinic. With the update and progression of gastric cancer treatment models, the local advanced gastric cancer (LAGC) treatment model has been transformed into a multidisciplinary approach to combination therapy, and new adjuvant therapies for LAGC occupy a significant place in its portfolio. In LAGC

patients undergoing neoadjuvant therapy, tumor stage decreased, tumor lesions and hidden lymph nodes shrank or disappeared, increasing surgical and radical surgical success and reducing recurrence after tumor surgery. Patients with neoadjuvant therapy have better physical strength and resistance to associated drugs than patients with adjuvant therapy, enabling a good completion of the treatment cycle, thus benefiting LAGC patients.

Keywords

Locally Advanced Gastric Cancer, Chemotherapy, Radiation Therapy, Targeted Therapy, Immunotherapy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌在各国均是最常见的恶性肿瘤,其中在中日韩等东亚国家,在其恶性肿瘤发病率中所占比例更高[1]。因为早期的胃癌大多是无症状的,居民的体检意识不强,内镜筛查系统不完善,在我国胃癌早期的诊断占比相对较低,每年新确诊的胃癌患者中,LAGC所占的比例呈现出上升的趋势[2]。目前,胃癌治疗的方法有:手术、化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗等。对于LAGC,以D2根治性手术为标准手术;以D2手术加辅助化疗为标准治疗,但其复发率仍然较高,远期疗效的提升仍较为困难。因此,新辅助治疗愈发的重要,其也受到了更多的关注。对于LAGC的患者,其主要的辅助治疗方式包括:新辅助化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗。近年来,越来越多的研究表明,这些新型疗法在临床应用中取得了较好疗效,并为晚期肿瘤患者带来希望。目前还没有任何一种方法能够完全解决晚期恶性肿瘤的所有问题。现将这些治疗方式综述如下。

2. 新辅助化疗(Neoadjuvant Chemotherapy, NAC)

Cunningham等[3]于1982年首次提出新辅助化疗的概念,随后各国学者相继开展了对于LAGC的新辅助化疗的临床研究。Wilke等[4]1989年发表开展的临床研究,首次将新辅助化疗用于胃癌患者治疗,显示出了新辅助化疗较好的效果,并为后期开展临床研究的学者提供了参考依据。一项MAGIC[3]临床研究结果显示,术前NAC显示出了较好的R0切除率,对于总生存期、无进展生存期等也显示出了良好的效果。Salah-Eddin Al-Batran等学者2010年开展的一项多中心的随机对照研究[5],这项研究包括来自德国多家医院的716名LAGC或食管胃交界癌患者,随机将其分为ECF/ECX组(360例)和FLOT组(356例),研究结果显示,FLOT方案对于患者的总生存期、无进展生存期及降低肿瘤分期等方面均有较好的效果,作为治疗标准,该方案被纳入了进展期胃癌NCCN诊疗指南[6]。但是,各国对于LAGC新辅助化疗的研究结果及推荐标准不太相同。日本JCOG0405的临床结果表明,S-1和顺铂方案联合新辅助治疗可改善淋巴结转移较多的LAGC患者的R0切除率、肿瘤降期率和总体生存率[7]。

2019年,CSCO胃癌指南将临床分期cIII期(cT3~4aN + M0期)的患者纳入新辅助化疗的治疗标准[8]。根据最新专家共识:cT3~4aN + M0的胃腺癌患者,及cT1~2N + M0、cT3~4a,食管胃结合部的癌任何NM0期的相关患者建议术前行新辅助化疗;其中推荐的新辅助化疗方案依次为:替吉奥联合奥沙利铂(SOX),卡培他滨与奥沙利铂(XELOX),氟尿嘧啶与奥沙利铂(FOLFOX),身体状况较好者推荐多西他赛、

奥沙利铂及氟尿嘧啶(或替吉奥)的三联化疗方案(FLOT 或 DOS) [9]。以上研究显示: LAGC 的新辅助化疗在我国逐渐成为了其重要的治疗手段。

3. 新辅助放化疗(Neoadjuvant Chemoradiotherapy)

影响 LAGC 预后的关键因素仍是局部的复发, 放疗作为一种局部治疗的方法, 对 LAGC 术后的局部复发起着主动的作用。根据 Macdonald [10]等学者的一项临床研究, 手术后接受辅助放化疗的患者有 30 个月的无复发生存期, 而单独接受手术的患者有 19 个月的无复发生存期, 总生存期的中位数为 36 个月对比 27 个月; 这项研究表明, 术后接受放化疗的 LAGC 患者, 预后较单纯手术者较好。来自 MD 安德森癌症中心临床研究显示: 对于接受新辅助放疗和化疗的 LAGC 患者或食管胃结合部癌的患者, 其在根治性切除率、病理完全缓解率和降低肿瘤分期方面表现良好[11] [12]。在一项多中心参与的 CROSS 研究中, 将患者分为两组: 新辅助放化疗联合手术治疗组和单纯行手术治疗组, 结果表明新辅助放化疗联合手术治疗有较好的根治性切除率、病理完全缓解率和中位总生存期[13]。一项 POET 临床研究, 将入组病例随机进行分组, 分为新辅助放化疗组和新辅助化疗组, 其结果证实了局部进展期食管胃结合部癌新辅助放化疗的有效性和安全性[14]; 综上, 对于初期可切除的食管癌或食管胃交界癌患者, 建议其新辅助放化疗联合化疗后进行手术的综合治疗模式, 其预后会有明显的改善[13]。以上研究均表明胃癌患者在手术前行放化疗, 在其新辅助治疗中的有效性和安全性。目前国内外一些中心正在进行一些有关新辅助放化疗临床试验, 如复旦大学进行的 PREACT 临床试验研究、中山大学进行的 NCT01815853 临床试验研究以及荷兰进行的多中心随机对照 CRITICS-II 研究, 很多相关的临床工作者都在努力进行相关的临床研究, 期待其有好的研究结果, 希望其能为相关患者带来新的希望。专家指南推荐: 建议 cT3~4aN + M0 的食管胃结合部癌的患者术前行新辅助放化疗; 紫杉醇、氟尿嘧啶类、铂类单药或者减量的铂类联合氟尿嘧啶类双药等为同步化疗方案[9]。

4. 新辅助靶向治疗(Neoadjuvant Targeted Therapy)

目前, 临床上治疗胃癌的靶向药物主要包括: 抗人表皮生长因子受体 2 (HER2)靶向药物和抗 VEGF 受体靶向药物, 其代表药物分别为曲妥珠单抗和阿帕替尼。ToGA 的研究结果表明, 相比单纯的化疗, 化疗与曲妥珠单抗联合的方案胃癌患者的总体生存期有着显著的提高[15]。一项多中心 II 期临床研究的结果证实: DOF 化疗方案与曲妥珠单抗联合的新辅助治疗方案, 在对相关病例的病理缓解率、中位无疾病生存期及总生存期均有较好的获益[16]。这些相关的研究为 HER2 阳性胃癌患者提供了新的希望, 同时也标志着胃癌治疗的模式进入靶向治疗的新时代。目前, 有关曲妥珠单抗新辅助治疗用于 LAGC 的相关研究仍处于临床阶段, 其有效性及安全性仍有待考究, 韩国的 INNOVATION 研究及日本的 JCOG1301 研究均处于临床阶段, 期待其研究有一个好的结果, 也将会为新辅助靶向的胃癌治疗提供坚实的理论基础。

抗 VEGF 受体靶向药物通过抑制肿瘤血管生成杀死肿瘤。一些国家已经对胃癌抗 VEGF 受体靶向药物的有效性进行了研究。总体来说, 此类靶向药物在一线胃癌治疗方面的其疗效仍有很大的进步空间, 而在胃癌的二线和二线以上治疗中已经显示出了疗效[17] [18] [19]。另外, 阿帕替尼在晚期胃癌治疗中的安全性及有效性已被证实, 其是我国自主研发的一种小分子酪氨酸激酶抑制剂, 也值得相关研究者学习。阿帕替尼作为一种新的 LAGC 治疗药物, 目前正在我国多个临床中心进行研究, 期待其研究结果能为阿帕替尼在新辅助治疗 LAGC 中提供更多理论依据。

5. 新辅助免疫治疗(Neoadjuvant Immunotherapy)

近些年, 免疫治疗在肿瘤方面的应用相对比较热, 免疫治疗通过增强或抑制人体免疫系统进而达到

治疗肿瘤的效果。其程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1)抑制剂(如纳武利尤单抗和帕博利珠单抗), 对于晚期胃癌的患者有较好的获益[20] [21]; 其配体(PD-L1)抑制剂(如尼伏单抗和潘利珠单抗)对于晚期胃癌的相关疗效还需要更多的临床试验予以验证, 期待其有一个好的结果。EPOC1603 研究结果显示, 瑞戈非尼联合纳武利尤单抗具有较好的安全性和有效性[22]。而在胃癌的新辅助治疗中, 免疫检测点抑制剂的相关疗效需要更多的临床研究来进行证实, 也为 LAGC 的新辅助免疫治疗了提供相关的证据。

综上所述, 对于胃癌的新辅助治疗, 很多的临床问题并没有达成共识, 其疗效需要更好的临床研究予以验证; LAGC 新辅助治疗的有效性和安全性虽然已被多项临床研究予以证实, 但其在 LAGC 诊疗方案的优化、适用的临床人群选择、治疗效果的评估等方面还存在很多问题, 需要更多相关临床工作者共同努力, 优化和解决。随着相关临床研究的发展, 新辅助治疗的重要性将在 LAGC 治疗中得到更好的体现。

参考文献

- [1] He, Y., Wang, Y., Luan, F., *et al.* (2021) Chinese and Global Burdens of Gastric Cancer from 1990 to 2019. *Cancer Medicine*, **10**, 3461-3473. <https://doi.org/10.1002/cam4.3892>
- [2] Wang, Y., Lei, X., Liu, Z., *et al.* (2021) Short-Term Outcomes of Laparoscopic versus Open Total Gastrectomy after Neoadjuvant Chemotherapy: A Cohort Study Using the Propensity Score Matching Method. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **12**, 237-248. <https://doi.org/10.21037/jgo-20-374>
- [3] Cunningham, D., Allum, W.H., Stenning, S.P., Thompson, J.N., Van de Velde, C.J., Nicolson, M., Scarffe, J.H., Lofts, F.J., Falk, S.J., Iveson, T.J., Smith, D.B., Langley, R.E., Verma, M., Weeden, S., Chua, Y.J. and MAGIC Trial Participants (2006) Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **355**, 11-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531>
- [4] Wilke, H., Preusser, P., Fink, U., Gunzer, U., Meyer, H.J., Meyer, J., Siewert, J.R., Achterrath, W., Lenaz, L., Knipp, H., *et al.* (1989) Preoperative Chemotherapy in Locally Advanced and Nonresectable Gastric Cancer: A Phase II Study with Etoposide, Doxorubicin, and Cisplatin. *Journal of Clinical Oncology*, **7**, 1318-1326. <https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.9.1318>
- [5] Al-Batran, S.E., Homann, N., Pauligk, C., *et al.* (2019) 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. *The Lancet*, **393**, 1948-1957.
- [6] National Comprehensive Cancer Network (2018) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines*): Gastric Cancer (Version 2. 2018). <https://www.nccn.org>
- [7] Ito, S., Sano, T., Mizusawa, J., *et al.* (2017) A Phase II Study of Preoperative Chemotherapy with Docetaxel, Cisplatin, and S-1 Followed by Gastrectomy with D2 plus Para-Aortic Lymphnode Dissection for Gastric Cancer with Extensive Lymphnode Metastasis: JCOG1002. *Gastric Cancer*, **20**, 322-331. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0619-z>
- [8] Wang, F.H., Shen, L., Li, J., *et al.* (2019) The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastric Cancer. *Cancer Communications*, **39**, 10. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0349-9>
- [9] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 局部进展期胃癌围手术期治疗中国专家共识(2021 版) [J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(9): 741-748. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn.441530-20210831-00351>
- [10] Macdonald, J.S., Smalley, S.R., Benedetti, J., *et al.* (2001) Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *The New England Journal of Medicine*, **345**, 725-730. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010187>
- [11] Ajani, J.A., Winter, K., Okawara, G.S., *et al.* (2006) Phase II Trial of Preoperative Chemoradiation in Patients with Localized Gastric Adenocarcinoma (RTOG 9904): Quality of Combined Modality Therapy and Pathologic Response. *Journal of Clinical Oncology*, **24**, 3953-3958. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.4840>
- [12] Ajani, J.A., Walsh, G., Komaki, R., *et al.* (2004) Preoperative Induction of CPT-11 and Cisplatin Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy in Patients with Locoregional Carcinoma of the Esophagus or Gastroesophageal Junction. *Cancer*, **100**, 2347-2354. <https://doi.org/10.1002/cncr.20284>
- [13] Shapiro, J., van Lanschot, J., Hulshof, M., *et al.* (2015) Neoadjuvant Chemoradiotherapy plus Surgery versus Surgery Alone for Oesophageal or Junctional Cancer (CROSS): Long-Term Results of a Randomised Controlled Trial. *The Lancet Oncology*, **16**, 1090-1098.

-
- [14] Stahl, M., Walz, M.K., Stuschke, M., *et al.* (2009) Phase III Comparison of Preoperative Chemotherapy Compared with Chemoradiotherapy in Patients with Locally Advanced Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 851-856. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.0506>
- [15] Bang, Y.J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., *et al.* (2010) Trastuzumab 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. *The Lancet*, **376**, 687-697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
- [16] Hofheinz, R.D., Hegewisch-Becker, S., Kunzmann, V., *et al.* (2021) Trastuzumab in Combination with 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin and Docetaxel as Perioperative Treatment for Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Locally Advanced Esophagogastric Adeno-Carcinoma: A Phase II Trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Gastric Cancer Study Group. *International Journal of Cancer*, **149**, 1322-1331. <https://doi.org/10.1002/ijc.33696>
- [17] Hacker, U.T., Escalona-Espinosa, L., Consalvo, N., *et al.* (2016) Evaluation of Angiopoietin-2 as a Biomarker in Gastric Cancer: Results from the Randomised Phase III AVAGAST Trial. *British Journal of Cancer*, **114**, 855-862. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.30>
- [18] Cunningham, D., Stenning, S.P., Smyth, E.C., *et al.* (2017) Peri-Operative Chemotherapy with or without Bevacizumab in Operable Oesophagogastric Adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): Primary Analysis Results of a Multicentre, Open-Label, Randomised Phase 2-3 Trial. *The Lancet Oncology*, **18**, 357-370. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30043-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30043-8)
- [19] Fuchs, C.S., Muro, K., Tomasek, J., *et al.* (2017) Prognostic Factor Analysis of Overall Survival in Gastric Cancer from Two Phase III Studies of Second-Line Ramucirumab (REGARD and RAINBOW) Using Pooled Patient Data. *Journal of Gastric Cancer*, **17**, 132-144. <https://doi.org/10.5230/jgc.2017.17.e16>
- [20] Boku, N., Satoh, T., Ryu, M.H., Chao, Y., *et al.* (2021) Nivolumab in Previously Treated Advanced Gastric Cancer (ATTRACTION-2): 3-Year Update and Outcome of Treatment beyond Progression with Nivolumab. *Gastric Cancer*, **24**, 946-958. <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01173-w>
- [21] Fuchs, C.S., Doi, T., Jang, R.W., *et al.* (2018) Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients with Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncology*, **4**, e180013.
- [22] Fukuoka, S., Hara, H., Takahashi, N., *et al.* (2020) Regorafenib plus Nivolumab in Patients with Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, EPOC1603). *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 2053-2061. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03296>