

胃癌新辅助化疗的研究进展

韩琪琪, 马金华

青海大学附属医院肿瘤内科, 青海 西宁

收稿日期: 2021年9月18日; 录用日期: 2021年10月11日; 发布日期: 2021年10月21日

摘要

胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤, 发病率和病死率均较高。以手术和化疗为主的综合治疗是胃癌的标准治疗方式, 胃癌新辅助化疗作为胃癌综合治疗的一部分已得到越来越多的关注, 其在胃癌治疗中的地位日趋重要。虽然新辅助化疗能够改善胃癌患者的治疗效果, 但西方国家和东亚国家对于具体的用药方案尚未形成共同的理念。

关键词

胃癌, 新辅助化疗, 疗效

Research Progress of Neoadjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer

Qiqi Han, Jinhua Ma

Department of Oncology, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Sep. 18th, 2021; accepted: Oct. 11th, 2021; published: Oct. 21st, 2021

Abstract

Gastric cancer is a common malignant tumor of digestive system, with high incidence and mortality. The comprehensive treatment based on surgery and chemotherapy is the standard treatment for gastric cancer. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer, as a part of comprehensive treatment for gastric cancer, has attracted more and more attention, and its position in the treatment of gastric cancer is becoming more and more important. Although neoadjuvant chemotherapy can improve the therapeutic effect of gastric cancer patients, western countries and East Asian countries have not formed a common concept for specific drug regimens.

Keywords

Gastric Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, Curative Effect

Copyright © 2021 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

胃癌是全球癌症发病率第五位的恶性肿瘤,其死亡率居于第三位[1]。2019年中国国家癌症中心报告显示,2015年我国胃癌新发病例40.3万例,发病率为29.31/10万,位列发病癌谱第二;胃癌死亡病例20.09万例,死亡率为21.16/10万,居恶性肿瘤死亡顺位第三位[2]。手术仍然是胃癌最重要的治疗方法,绝大多数早期胃癌患者可以通过手术治愈,但手术改变不了残留癌细胞局部复发和远处转移的生物学特性。特别是进展期胃癌患者术后局部复发转移的发生率可高达50.0% [3]。这促使我们寻找更有效的策略来预防胃癌复发,提高胃癌患者的生存率。目前,以根治性手术切除为基础的围手术期胃癌综合治疗模式已得到众多研究的认可,并已广泛应用于临床。

2. 新辅助化疗的发展历程及研究现状

局部进展期胃癌(locally advanced gastric cancer, LAGC)是指胃癌浸润穿透黏膜下层但不伴远处转移者。由于胃癌的早期症状不典型、筛查体系不完善,我国约70%的胃癌患者确诊时已处于局部进展期[4][5]。根治性手术是LAGC最主要的治疗方式,但由于进展期胃癌多伴有淋巴转移,导致手术根治率不高,术后易引起复发,治疗效果并不理想。有数据显示,中国III期胃癌患者总体预后不佳,其5年总生存率仅为18.9%~44.4% [6]。由韩国牵头的CLASSIC研究[7]结果显示术后辅助化疗可显著延长患者的生存期,降低疾病复发风险,但手术及并发症可能会降低患者对后续化疗的耐受性,所以一直以来如何提高可切除的进展期胃癌患者的远期生存率,消灭微小转移灶并且减少术后并发症,一直是临床研究的热点,术前的新辅助化疗或许提供了一个解决途径。

新辅助化疗是手术前进行的综合治疗,目前已有许多中心的研究证实术前新辅助化疗不仅可以降低肿瘤分期而提高R0手术切除率,降低远处转移和复发率,提高患者的生存期,而且是安全和可耐受的[8][9][10]。近年来已成为LAGC的重要治疗方式。目前已有大量评估新辅助化疗疗效的临床研究,其中2006年英国报道的一项围手术期化疗的III期临床试验(MAGIC试验)是胃癌新辅助化疗的里程碑式的进展[11],此研究共入组了503例可切除胃、食管下段以及胃食管结合部癌的患者,首次证明了对于此类患者围手术期给予表阿霉素+顺铂+5-FU(ECF)方案化疗,可提高R0切除率,改善无进展生存(DFS)以及总生存(OS),而且不增加术后并发症的发生。在2007年的ASCO会议上报道的法国FNCLCC/FFCD研究[12]再次证实了胃癌围手术期化疗的有效性,与单纯手术治疗比较,CF方案(顺铂+氟尿嘧啶)新辅助化疗明显提高了胃癌患者的R0切除率(84%和73%, $P=0.04$)、5年总生存率(38%和24%, $P=0.02$)和5年无病生存率(34%和19%, $P=0.02$)。FNCLCC是继MAGIC之后第2个新辅助化疗的大型多中心RCT,这两个研究建立了新辅助化疗治疗胃食管腺癌的标准模式,也为胃癌围术期治疗开辟了新篇章。

局部进展期胃癌围手术期最佳治疗方式一直是东西方学者所争议的焦点,MAGIC研究显示与仅采用手术的患者相比,围手术期进行3周期的ECF治疗能够增加13%的总生存(OS),但ACTS-GC或CLASSIC

研究显示 D2 根治术后进行辅助化疗的效果与前者相当。那么针对 III 期、预后差、复发风险高的人群, 如何进一步提高生存率, 成为临床医师非常关注的问题。由我国学者牵头的一项三臂、随机、多中心、开放性标签 III 期临床试验 (RESOLVE 研究), 是首次在局部晚期胃癌患者中直接比较新辅助治疗与辅助治疗的大规模随机研究。此研究旨在比较 D2 根治术后使用 CapeOX (卡培他滨 + 奥沙利铂) 或 SOX (奥沙利铂 + S-1) 与围手术期使用 SOX 的疗效及安全性。研究结果显示, 在接受 D2 胃切除术的局部晚期胃癌患者中, 围手术期 SOX 与辅助 CapeOX 相比具有临床意义的改善。在这些患者中, 辅助 SOX 不劣于辅助 CapeOX [13]。同时在 2019 年的 ESMO 大会上也公布了来自韩国的大型 III 期 PRODIGY 研究的 3 年随访数据, 研究结果显示 D2 胃切除术和辅助 S-1 的基础上增加新辅助 DOS 可达到降期效果, 同时改善患者 PFS, 安全性可接受 [14]。这两项研究结果的发布将为胃癌新辅助治疗模式的临床实践带来重要指导意义, 也推动并见证了中国研究者发起临床研究的发展与规范并登上世界舞台。

3. 新辅助化疗适合人群

术后肿瘤进展风险较高的患者是胃癌新辅助化疗的受益人群, 因此, 针对患者个体确定合适的新辅助化疗方案, 术前明确诊断临床分期显得尤为重要。目前, 国内临床主要将新辅助化疗用于术前分期为 T3~4 或 N1~3 且无远处转移的局部进展期胃癌患者。进展期胃癌患者手术治疗可能存在部分患者不能达到根治性切除的情况, 尤其是存在较多局部淋巴结转移的患者。针对这类胃癌患者, 术前进行新辅助化疗可达到降低肿瘤活性, 消除可能存在的微小转移灶的作用。

4. 新辅助化疗方案的选择

随着医学界对胃癌临床治疗研究的认识, 从单一化疗药物的选择到多种化疗药物的联合应用, 新辅助化疗的用药方案在不断变化发展, 选择疗效最佳、毒副作用最小、有利于长期生存的方案仍是一个难题。英国的 MAGIC 实验研究及法国的 FNCLCC/FFCD 研究肯定了 ECF (表柔比星、顺铂、氟尿嘧啶) 及氟尿嘧啶和顺铂方案对胃癌围手术期化疗的重要价值, 此后多项高级别研究证据证实了不同化疗方案新辅助化疗的确切疗效, 确立了以氟尿嘧啶类及铂类为基础的经典联合方案, 和紫杉类药物为基础的联合化疗方案 [11] [12]。尽管围术期化疗方案的选择已经取得了一些进展, 但胃或胃食管交界部腺癌的预后仍有待改善。因此, 研究者们开展了一项 FLOT4 II/III 期研究 [15], 比较 ECF/ECX 方案和 FLOT 方案在可切除的胃/胃食管结合部腺癌围手术期治疗中的疗效。患者进行围术期化疗, 结果显示, 与 ECF/ECX 方案相比, FLOT 方案延长了患者总生存期 (50 个月比 5 个月, $P = 0.012$) 和无进展生存期 (30 个月比 18 个月, $P = 0.004$), FLOT 方案患者 3 年总生存率 (57% 比 48%) 及肿瘤降期率 (25% 比 15%, $P = 0.001$) 均优于 ECF/ECX 方案, 且 2 种方案的围术期不良反应发生率相似 (51% 比 50%), 结果提示, FLOT 方案在临床疗效及安全性上较 ECF/ECX 方案显示出了明显优势。

新辅助化疗多主张联合用药, 如何选择疗效最好、不良反应作用最小的方案仍是亟待解决的问题。Terazawa 等 [16] 研究发现, 对于接受 CapeOX 术前新辅助化疗的局部进展期胃癌患者, 可达到较好的 R0 切除率 (78.4%) 和病理缓解率 (54.1%), 且未出现严重化疗相关不良事件。而 RESONANCE 研究结果显示, LAGC 患者接受 SOX 术前新辅助化疗后出现降期 (67.6%), R0 切除率显著提高 (73.1% 比 58.1%), 病理缓解率为 67.8%, 病理完全缓解率为 23.6% [17]。在 CLASSIC 研究 [7] 之后展开的 NEO-CLASSIC 研究 [18] 是一项多中心、开放、单臂 II 期研究, 旨在探索卡培他滨 + 奥沙利铂围手术期治疗可切除胃癌的效果和安全性。研究显示了令人满意的 R0 切除率 (83.3%), 3 年无进展生存率和总生存率为 40% 和 48%, 其不良事件发生率明显低于 FLOT4 研究 [19]。虽然该研究样本量较小, 但仍然证实了 CapeOX 方案是局部晚期胃癌围手术期治疗的有效方案。此外, 以铂类药物为基础的 CapeOX 方案和 SOX 方案无须持续静脉

输注, 可显著减少输液相关并发症, 且药物口服吸收迅速, 给药途径便捷, 因此被广泛应用于临床。随着各种各样的新药不断研发出来, 局部进展期胃癌的术前化疗方案逐渐增多, 但对于个体化方案的选择尚无统一标准。

5. 小结与展望

对于进展期胃癌, 根治性手术仍然是目前的首选治疗方法, 新辅助化疗的最终目的是提高患者的长期生存率而不是肿瘤缩小本身。目前, 在新辅助化疗实施过程中仍面临着诸多问题, 针对问题中的每一个疑点都需要进行进一步的深入研究来解答。相信随着相关临床研究的不断开展, 新辅助化疗将会越来越完善, 使进展期胃癌患者的治疗效果越来越好。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] 王少明, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 陈茹, 孙可欣, 等. 2015 年中国胃癌流行特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(12): 1517-1521.
- [3] Sasako, M., Sakuramoto, S., Katai, H., Kinoshita, T., Furukawa, H., Yamaguchi, T., *et al.* (2011) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 4387-4393. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.5908>
- [4] Petrillo, A., Pompella, L., Tirino, G., Pappalardo, A., Laterza, M.M., Caterino, M., *et al.* (2019) Perioperative Treatment Inresectable Gastric Cancer: Current Perspectives and Future Directions. *Cancers*, **11**, Article No. 399. <https://doi.org/10.3390/cancers11030399>
- [5] Smith, D.D., Schwarz, R.R. and Schwarz, R.E. (2005) Impact of Total Lymph Nodecount on Staging and Survival After Gastrectomy for Gastric Cancer: Data from a Large US-Population Database. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 7114-7124. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.14.621>
- [6] 王玮, 孙哲, 邓靖宇, 王振宁, 周志伟, 梁寒, 等. 基于多中心大样本数据库的胃癌外科治疗相关数据的整合与分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(2): 179-185.
- [7] Bang, Y.J., Kim, Y.W., Yang, H.K., Chung, H.C., Park, Y.-K., Lee, K.H., *et al.* (2012) Adjuvant Capecitabine and Oxaliplatin for Gastric Cancer after D2 Gastrectomy (CLASSIC): A Phase 3 Open-Label, Randomised Controlled trial. *Lancet*, **379**, 315-321. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61873-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61873-4)
- [8] Das, M. (2017) Neoadjuvant Chemotherapy: Survival Benefit in Gastric Cancer. *The Lancet Oncology*, **18**, e307. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30321-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30321-2)
- [9] Hu, Y., Hu, D., Li, W., *et al.* (2019) Neoadjuvant Chemotherapy Brings More Survival Benefits Than Postoperative Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of BUON*, **24**, 201-214.
- [10] Heinemann, V. and Moosmann, N. (2007) Neoadjuvant and Adjuvant Therapies for Solid Tumours. *MMW Fortschritte der Medizin*, **149**, 27-30.
- [11] Cunningham, D., Allum, W.H., Stenning, S.P., Thompson, J.N., Van de Velde, C.J.H., Nicolson, M., *et al.* (2006) Perioperative Chemotherapy versus Surgery alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *New England Journal of Medicine*, **355**, 11-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531>
- [12] Ychou, M., Boige, V., Pignon, J., Conroy, T., Bouché, O., Lebreton, G., *et al.* (2011) Perioperative Chemotherapy Compared with Surgery alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 1715-1721. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.0597>
- [13] Zhang, X.T., Liang, H., Li, Z.Y., Xue, Y.W., Wang, Y., Zhou, Z.W., *et al.* (2021) 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. *Lancet Oncology*, **22**, 1081-1092. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00297-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00297-7)
- [14] Endo, S., Imano, M., Furukawa, H., Yokokawa, M., Nishimura, Y., Shinkai, M., *et al.* (2019) Phase II Study of Preoperative Radiotherapy Combined with S-1 Plus Cisplatin in Clinically Resectable Type 4 or Large Type 3 Gastric Cancer: OGS1205. *Annals of Oncology*, **30**, v302. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz247.110>

-
- [15] Al-Batran, S.E., Homann, N., Pauligk, C., Goetze, T.O., Meiler, J., Kasper, S., *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. *Lancet Oncology*, **393**, 1948-1957. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)
- [16] Terazawa, T., Matsuyama, J., Goto, M., Kawabata, R., Endo, S., Imano, M., *et al.* (2020) A Phase II Study of Perioperative Capecitabine Plus Oxaliplatin Therapy for Clinical SS/SE N1-3 M0 Gastric Cancer (OGSG 1601). *Oncologist*, **25**, 119-e208. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0601>
- [17] Wang, X.X., Li, S., Xie, T.Y., Lu, Y., Guo, X. and Lin, C. (2020) Early Results of the Randomized, Multicenter, Controlled Evaluation of S-1 and Oxaliplatin as Neoadjuvant Chemotherapy for Chinese Advanced Gastric Cancer Patients (RESONANCE Trial). *Journal of Clinical Oncology*, **38**, S280. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.280
- [18] Yu, Y.Y., Fang, Y., Shen, Z.B., Wang, Y., Yan, M., Cao, H., *et al.* (2019) Oxaliplatin Plus Capecitabine in the Perioperative Treatment of Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma in Combination with D2 Gastrectomy: NEO-CLASSIC Study. *Oncologist*, **24**, 1311-e989. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0416>
- [19] Al-Batran, S.E., Hofheinz, R.D., Pauligk, C., Kopp, H.-G., Haag, G.M., Luley, K.B., *et al.* (2016) Histopathological Regression after Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin versus Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil or Capecitabine in Patients with Resectable Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (FLOT4-AIO): Results from the Phase 2 Part of a Multicentre, Open-Label, Randomised Phase 2/3 Trial. *Lancet Oncology*, **17**, 1697-1708. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30531-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30531-9)