

第5版日本《胃癌治疗指南》解读

所 剑,李 伟



【摘要】 日本胃癌学会的第5版《胃癌治疗指南》于2018-01-31正式发行。第5版指南在胃癌的手术治疗、内镜治疗、化学疗法等方面均有不同程度的更新,在第4版的基础上,更加注重循证医学证据,胃癌治疗的指征和方案更加细致,是一部更加适合推荐,能够帮助临床

医生制定临床决策的高度重要性的指南。其不仅在日本,在国际上也有重要的影响,充分掌握其精神和内容,制定符合我国的诊治指南,对于推动我国胃癌的规范化诊治具有重要意义。

【关键词】 胃癌;治疗;指南

中图分类号:R6 文献标志码:A

Interpretation of Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) gastric cancer treatment guidelines 2018—the 5th Edition SUO Jian, LI Wei. Department of Gastrointestinal Surgery, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: SUO Jian, E-mail: suojian0066@126.com

Abstract Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) Gastric Cancer Treatment Guidelines 2018—the 5th Edition was issued on 31st January, 2018. Based on a high level evidence-based medicine, surgery, endoscopic therapy and chemotherapy were updated based on the 4th edition. The 5th edition of gastric cancer treatment guidelines provided more advanced and precise indication and treatment programs. It was a more recommendable and highly important guideline which can help clinicians making clinical decisions. It has an important influence not only on Japan but also on the world.

Mastering the content and developing a gastric cancer treatment guidelines in line with China's actual were of great significance in promoting the standardization diagnosis and treatment of gastric cancer in our country.

Keywords gastric cancer; treatment; guideline

由日本胃癌学会主持编写的《胃癌治疗指南》(以下简称指南),自2001年首次出版后,分别于2004年、2010年、2014年进行修订并发布了第2、3、4版,目的是为提供标准的治疗方案,降低不同单位胃癌治疗水平的差距,提高胃癌治疗的安全性和疗效。2018-01-31正式出版的第5版指南对胃癌治疗的指征和方案描述更细致,其是基于循证医学和临床研究证据,整合系统性综述,并且平衡利弊,帮助病人和医生制定临床实践决策的高度重要性文件^[1]。本文对第5版指南进行解读。

1 第5版指南修订的主要内容

同之前版本一样,第5版指南在序言中对本次修订的内容进行了大体介绍。在本次修订中,首先在制作委员会和学会年会上讨论了指南的构成和形式。以指导评价委员会会员为对象进行问卷调查,多数意见希望维持以往的教科书形式。在其他器官癌症诊疗指南的动向基础上,尽量体现推荐的强弱,增加了临床问题(clinical question, CQ)和推荐说明。第5版指南保持了初版的基本理念,同时确定了以循证形式为过渡的讨论。

第4版指南发布后,关于外科手术的一些重要的随机对照试验和内镜切除的试验纷纷得出结论,化学疗法中也出现了许多新的药物,增加了选择性,是这次修订的主要内容,以下是主要的修订点。(1)指南与同期修订的第15版《胃癌处理规约》和AJCC第8版胃癌TNM分期的整合。(2)日常临床治疗指南修订,内容与CQ合并。(3)全胃切除术的D2淋巴结清扫中删除了脾门淋巴结(No.10),其他临床试验的结果在正文中叙述。(4)修改了内镜切除的适应证。另外,认为根治性的评价中“非治愈性切除”等表达不适合,因此规定了“内镜根治度(eCura)”的定义。(5)进展期胃癌化学疗法的方案,“推荐的方案”与“条件推荐方案”进行列举,同时记录了推荐方案的证据水平。(6)对于临床实践遇到的重要临床问题,指南进行推荐和说明,在外科手术、内镜切除、化学疗法的每个领域均尽量多设定了问题。

作者单位:吉林大学第一医院胃结直肠肛门外科,吉林长春130021

通信作者:所剑, E-mail: suojian0066@126.com

另外,指南推荐在医疗现场准则下普及以讨论为目的的Quality Indicator。2013年的院内登记和DPC数据胃癌病例的解析也正在进行,以摘要方式记载在附录中。

2 第15版《胃癌处理规约》病理学和临床分期内容摘录

N1:区域淋巴结(No.1~12、14v)的转移数目为1~2个; N2:3~6个; N3a:7~15个; N3b:16个及以上。M1:有区域淋巴结以外的转移(包含CY1)^[2]。进展程度分期参照表1~2。

表1 临床分期

	N0	N(+)
T1(M,SM)/T2(MP)	I	II A
T3(SS)/T4a(SE)	II B	III
T4b(SI)	IVA	
Any T, M1	IVB	

注:cTNM, cStage:影像学诊断,并结合腹腔镜探查或开腹所见综合判断

表2 病理学分期

	N0	N1	N2	N3a	N3b	M1
T1a(M), T1b(SM)	I A	I B	II A	II B	III B	
T2(MP)	I B	II A	II B	III A	III B	
T3(SS)	II A	II B	III A	III B	III C	IV
T4a(SE)	II B	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	
T4b(SI)	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	

注:pTNM, pStage:胃切除后病理学检查所见诊断

3 手术治疗

3.1 手术种类

3.1.1 根治手术

3.1.1.1 定型手术 定型手术指主要是以治愈为目的并按标准实施的胃切除术。在进行胃的2/3以上切除时,进行D2淋巴结清扫。

3.1.1.2 非定型手术 非定型手术指根据进行度改变切除范围及淋巴清扫范围进行的手术,包括缩小手术及扩大手术。(1)缩小手术:切除范围及淋巴结清扫程度不需要定型的手术(D1、D1+等)。(2)扩大手术:①含其他器官联合切除的扩大合并切除手术;②D2+淋巴清扫的扩大清扫手术。

3.1.2 非根治手术 非根治手术是对于没有根治希望的病症进行的手术,从治疗目的角度可分为缓解症状手术及减瘤手术。

3.1.2.1 缓解症状手术(即姑息手术, palliative surgery) 缓解症状手术指在不能治愈性切除时,为了改善出血、狭窄等压迫症状而进行的手术,是IV期病例日常诊疗的选择之一。对于因肿瘤引起的狭窄及持续出血,若安全地对胃进行切除,一般进行姑息性胃切除,但当切除困难或存在危险的情况下,一般进行胃空肠吻合术之类的迂回手术。有

报告显示,在迂回手术中,比起单纯的胃空肠吻合术,实施将胃体部部分或整体分开,将病灶空置的空置胃空肠吻合术,病人的生活质量(QOL)等疗效评价良好。

3.1.2.2 减瘤手术(reduction surgery) 减瘤手术是指有不能切除的肝转移及腹膜转移等非治愈因素,并且没有出血、狭窄、疼痛等因肿瘤引起的症状,对此类病人进行的胃切除术。其目的是减小肿瘤量,延迟症状出现,延长生存。日本与韩国联合进行的随机对照试验(REGATTA试验)确认减瘤手术的延长生存效果,强烈推荐。

3.2 胃的切除范围

3.2.1 胃手术的种类 大多数胃癌手术切除范围是按照以下顺序进行的。(1)全胃切除术(total gastrectomy, TG):包含贲门(食道胃结合部)及幽门(幽门轮)的胃全切除。(2)远端胃切除术(distal gastrectomy, DG):包含幽门的胃切除术,保留贲门。定型手术中切除超过2/3的胃。(3)保留幽门胃切除术(pylorus-preserving gastrectomy, PPG):保留胃上部1/3、幽门及部分幽门前庭部的胃切除术。(4)近端胃切除术(proximal gastrectomy, PG):包含贲门(食道胃结合部)的胃切除,幽门保留。(5)胃分段切除术(segmental gastrectomy, SG):保留贲门、幽门的胃全周性切除,适合保留幽门胃切除术者除外。(6)胃局部切除术(local resection, LR):胃的非全周性切除。(7)非切除手术:吻合术,胃瘘、肠瘘造口术。对手术后的残胃癌进行的手术如下。(8)残胃全切除术(completion gastrectomy):初次手术术式不计,含贲门或幽门的残胃全切除手术。(9)残胃次全切除术(subtotal resection of remnant stomach):保留贲门的远端胃切除

3.2.2 胃切除范围的决定

3.2.2.1 保证切缘距离 在以治愈为目的的手术中,从肿瘤的边缘要尽量保留充分的断端距离。在T2以上的情况下,术中判定应尽量确保局限型的肿瘤为>3cm,浸润型>5cm的断端距离。当怀疑切断距离比较短的切面为阳性时,应迅速提交近肿瘤断端的全层病理学诊断,以确认其切面阴性。在食管浸润胃癌中,不必一定确保>5cm的断端,但应迅速进行断端的病理学检查。在T1肿瘤中,应确保肉眼>2cm的切断距离。在边缘不明的肿瘤中,当离预想切除断端很近的情况下,应通过术前内镜活检确认肿瘤边缘并进行标记,以供术中确定切除范围。

3.2.2.2 切除术式的选择 在对cN(+)或者T2以上肿瘤进行的定型手术中,通常考虑选择幽门侧胃切除术或胃全切除术。幽门侧胃切除术适应可以确保近端切缘断端距离的肿瘤,全胃切除术适应很难确保的肿瘤。即使能够保证近端切除断端的病变,如浸润胰腺而进行联合胰脾切除时,须行全胃切除术。另外,在胃大弯病变中,如考虑No.4sb淋巴结发生转移,建议行联合脾切除的胃全切除术。食管胃结合部癌中,当病变大部分存在于食管的情况下,进行食管癌基准的中下部食管切除、贲门胃切除及胃管再建。

对于cN0的T1肿瘤,根据其位置可考虑缩小切除范

围。(1)幽门保留胃切除术:在胃中部的肿瘤中,远端边缘远离幽门>4 cm时。(2)贲门胃切除术:在胃上部肿瘤中,可以保存 1/2 以上胃时。胃局部切除术及胃分段切除术被视为研究性手术方法。

3.3 淋巴结清扫

3.3.1 淋巴结清扫范围 淋巴结清扫范围包括 D1、D1+、D2,系统的淋巴结清扫范围按胃切除手术规定如下。部分超过规定范围进行清扫的情况及仅有一部分不满足规定的情况,采用如 D1(+No.8a)、D2(-No.12a)等来标记。(1)全胃切除术:D0,不满足 D1 的清扫;D1, No.1~7;D1+, D1+No.8a、9、11p;D2, D1+No.8a、9、10、11p、11d、12a。但在食管浸润癌中,D1+中追加 No.110,D2 中追加 No.19、20、110、111。(2)幽门侧胃切除术:D0,不满足 D1 的清扫;D1, No.1、3、4sb、4d、5、6、7;D1+: D1+No.8a、9;D2, D1+No.8a、9、10、11p、12a。(3)幽门保留胃切除术:D0,不满足 D1 的清扫;D1; No.1、3、4sb、4d、6、7;D1+, D1+No.8a、9。(4)贲门侧胃切除术:D0,不满足 D1 的清扫;D1, No.1、2、3a、4sa、4sb、7;D1+, D1+No.8a、9、11p。在食管浸润癌中,D1+追加 No.110。食管浸润癌中胸部下部周围食管淋巴结(No.110),是以充分确保切离断端阴性范围的附着于食管的淋巴结为清扫对象。在食道胃结合部腺癌中,进行食管、贲门侧胃切除时,以食管癌处理规约为基准。

3.3.2 淋巴结清扫的适应证 原则上,对于 cN(+)或 T2 以上的肿瘤进行 D2 清扫;对于 cT1N0 肿瘤,实施 D1 或 D1+ 清扫。术前、术中的肿瘤浸润深度诊断受限,且基本不可能以肉眼确定有无淋巴结转移。故在有所怀疑的情况下,原则上应实施 D2 清扫。(1)D1 清扫:不适合行 EMR、ESD 的 T1a,以及 1.5 cm 以下的分化型 T1b 肿瘤中的 cN0。(2)D1+清扫:上述以外的 T1 肿瘤中的 cN0。(3)D2 清扫:有根治切除可能的 T2 以上的肿瘤,以及 cN(+)的 T1 肿瘤。在上部进展期胃癌行全胃切除,病变位不于大弯侧时,保留脾脏。对于浸润大弯的病变脾脏切除的意义尚未明确。(4)D2+清扫:超过 D2 的扩大淋巴结清扫被归为非定型手术。

虽然证据尚未明确,在能够安全实施的情况下,可以选择下面的术式。(1)浸润胃大弯的上部胃癌伴(或不伴)脾切除:D2+No.10(原属于第4版指南的D2清扫范围)。(2)下部胃癌 No.6 淋巴结转移:D2+No.14v(肠系膜上静脉淋巴结)。(3)十二指肠浸润:D2+No.13(胰头后方淋巴结)。另外, No.13 淋巴结转移在胃癌中是区域外淋巴结转移(M1),十二指肠浸润癌中十二指肠的区域淋巴结被认为是胃癌的区域淋巴结(依据第8版胃癌 TNM 分期和第15版《胃癌处理规约》), No.13 淋巴结转移不是 M1,而是区域淋巴结。(4)存在高度淋巴结转移的胃癌:术前进行化疗后根治性行 D2+No.16(腹主动脉周围淋巴结)。

3.4 食管胃结合部癌(直径 <4 cm) 在本指南中,不论肿瘤的部位如何,均按胃切除术式对淋巴结清扫范围进行定义,但仅限食管胃结合部癌(在食管胃结合部的上下 2 cm

以内有中心的腺癌和鳞癌),还没有切除术式选择及淋巴结清扫范围相关的证据。日本胃癌学会及日本食管学会 2012、2013 年共同对于直径 <4 cm 的食管胃结合部癌中的淋巴结转移进行了全国调查,从 273 所机构收集了 3177 例病例数据。该调查是针对 2001—2010 年的手术病例进行了延伸,肿瘤深度依据切除标本的组织学所见。以此制作了淋巴结清扫的步骤,作为临时标准进行提示。目前,两个学会共同展开的食管胃结合部癌的淋巴结转移相关的前瞻性 II 期试验正在进行。

考虑到很难准确划分 No.19、20 及 No.110、111、112 正确的范围,所以可以考虑对裂孔周围及纵隔进行一并清扫。在进行近端胃切除时,并非一定需要清扫 No.3b 淋巴结。

3.4.1 食管、胃的切除范围 可以选择近端胃切除术(+下部食管切除)、全胃切除术(+下部食管切除)、食管切除、胃上部切除其中之一。

3.4.2 淋巴结清扫范围 虽然推荐按指南标出的范围进行清扫,但也不否定除此之外的清扫。关于 D 号码及相关的淋巴结清扫,按传统的全胃切除或近端胃切除的规定进行记录。例:对于偏胃侧(GE)直径 3 cm 的食管胃结合部癌(cT3),在进行胃全切除、下部食管切除及步骤中标识的清扫(No.1、2、3、7、8a、9、11p、11d、19、20)时,记载为「D2(-No.10、110、111)」。

3.5 其他

3.5.1 迷走神经保留手术 有报道显示,保留迷走神经肝枝(前干)、腹腔枝(后干),可减少术后胆结石的发生,降低腹泻的频度,有利于术后体重减轻的早期恢复及生活质量的改善。

3.5.2 大网膜切除 在对 T3 以上的肿瘤进行定型手术时,通常大网膜也被切除。在 T1、T2 肿瘤中,如从胃大网膜动脉 3 cm 以上的距离切除,其结肠侧的大网膜也可保留。

3.5.3 网膜囊切除 对于肿瘤已穿破胃后壁浆膜的病症中,虽有以切除网膜囊内微小播种病变为目的网膜囊切除,但是大规模随机对照试验(JCOG1001)结果否定了其意义。

3.5.4 联合其他器官切除 原发病灶或者转移病灶直接浸润到胃周边的器官,通过联合切除有望治愈。

3.5.5 食管下部入路方法 食管浸润 <3 cm 的胃癌中,开腹经膈肌入路是标准方式(JCOG9502)。

除此之外的食管浸润,在可进行治愈手术的情况下,可考虑开胸入路。

3.5.6 腹腔镜下胃切除术 在适合幽门侧胃切除术的 cStage I 病例中,腹腔镜手术可作为日常诊疗的选择。在日本内镜外科学会指南(2014 年版)中,对于第 14 版《胃癌处理规约》中 cStage I 胃癌,也可推荐腹腔镜幽门侧胃切除术(推荐度 B)。小规模随机试验及调查中报道了其术后短期疗效的优越性,熟练的外科医生在 II 期试验

(JCOG0703)中也展示了其安全性,但有报告显示由于医生经验数少,其术后并发症增多,各机构应根据其熟练度设计适应基准。有关长期疗效、存活率、生活质量等有必要等待日韩大规模随机试验(JCOG0912, KLASS01)的结果。对于进展期胃癌,有关安全性及长期疗效的随机试验(JLSSG0901)正在进行,在现阶段针对 cStage II 期以上胃癌的腹腔镜下幽门侧胃切除相关的推荐依据仍很少。

目前,还没有针对早期胃癌的腹腔镜下全胃切除的前瞻性试验,在日本内镜外科学会的指南(2014年版)中,其推荐度为 C1(是否可以考虑进行,还没有充分的科学依据)。有报告显示,其术后并发症较多,须慎重处理。考虑腹腔镜手术时,应充分向病人说明其长期疗效的不确定性。

3.6 重建方法 常用重建法如下,各有优缺点。也有尝试进行造口的,但关于其有效性目前仍处于研究阶段。(1)全胃切除术:Roux-en-Y 吻合,空肠间置法, double tract 法。(2)幽门侧胃切除术:Billroth-I 式, Billroth-II 式, Roux-en-Y 吻合,空肠间置法。(3)保留幽门的胃切除术:胃胃吻合法。(4)贲门侧胃切除术:食管残胃吻合法,空肠间置法, double tract 法。

4 内镜切除

4.1 内镜切除术分类

4.1.1 内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR) 将胃黏膜上的病变处拉起,利用钢制肠线固定,通过超声烧灼清除病灶的方法。

4.1.2 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD) 通过超声刀将病灶周围黏膜切开后,进一步剥离黏膜下层组织切除病灶的方法。

4.2 内镜切除术标本处理

4.2.1 标本处理 切除的标本依据第15版《胃癌处理规约》的规定处理。

4.2.2 分化型癌与未分化型癌 根据病理学检查和内镜切除后的组织像来判断类型(分化型癌或未分化型癌)。在第14版《胃癌处理规约》的组织分类中,恶性上皮性肿瘤一般型的 pap、tub1、tub2 为分化型癌,而 por1、por2、sig 则为未分化型癌。但如果在 SM 浸润部位发现 muc 时,无论是哪种类型的癌,均按非治愈性切除处理。

4.2.3 组织学优势及溃疡(UL)判断 未分化型癌与分化型癌共存时,根据具有优势的组织像来判断分类。如存在多个组织型混合时,按照数量多少的顺序来记录组织型(如 tub2>tub1 等)。通常依据存在组织学意义的 UL 来判断 UL1,但由于术前的病理学检查取样处的瘢痕会被误认为溃疡瘢痕,所以即使通过病理学检查也很难判定。因此,希望主治医生根据内镜、X线片等影像学检查结果以及术前活检的有无等情况综合考虑治疗方法。通常,活检留下的瘢痕会局限于黏膜肌层下方呈纤维化的小范围区域内。当无法区分活检瘢痕还是溃疡瘢痕时判定为 UL1。

4.3 内镜切除的适应证处理 第5版指南认为,对于淋巴结转移风险<1%的病变,内镜切除与外科手术具有相同的疗效,为绝对适应证。判断淋巴结转移风险<1%,但是缺乏长期预后相关的病变为扩大适应证。另外,对于适合外科胃切除标准治疗的病变,内镜切除有可能治愈的,鉴于难以选择外科手术,这样的病变为相对适应证。

4.3.1 适用原则 淋巴结转移风险非常低,有明确可整体切除的范围和大小的肿瘤。

4.3.2 适应证

4.3.2.1 绝对适应证 (1)EMR、ESD适应证:直径 ≤ 2 cm,肉眼可见的黏膜内癌(cT1a),分化型癌,UL0。(2)ESD适应证:>2 cm,肉眼可见的黏膜内癌(cT1a),分化型癌,UL0; ≤ 3 cm,肉眼可见的黏膜内癌(cT1a),分化型癌,UL1。

4.3.2.2 扩大适应证 直径 ≤ 2 cm,肉眼可见的黏膜内癌(cT1a),未分化型癌,UL0。满足这个条件的病变,截止到目前,长期预后的证据仍旧不足,JCOG1009、1010试验结果出来之前,不属于绝对适应证。

4.3.2.3 相对适应证 上述以外的病变的标准治疗是外科胃切除。但对于由于年龄、并发症等难以选择外科胃切除的早期胃癌,判断考虑淋巴结转移发生率后,可能选择内镜切除。在这种情况下,作为相应适应证,对于未进行外科胃切除标准治疗,淋巴结转移风险须充分说明,只有取得病人的理解和同意的情况下才可施行。

4.3.2.4 残留、复发性病变的适应证 初次进行 EMR、ESD 时的病变是绝对适应证,术后局部再次出现黏膜内癌细胞时,可以按扩大适应证处理。但由于目前暂时缺乏支持再次进行 ESD 的明确证据,所以希望能够收集更多的长期观察病例证据。

4.4 内镜切除的根治性评价 EMR、ESD 的治愈性由局部完全切除程度和有无淋巴转移可能性这两个主要因素决定。

4.4.1 内镜根治度 A(eCura A) 肿瘤整体切除。(1)UL0 的情况下,无论肿瘤长度,分化型癌占优势,pT1a,水平及垂直切缘阴性,无淋巴管和血管侵犯。(2)UL1 的情况下,直径 ≤ 3 cm 分化型癌占优势,pT1a,水平及垂直切缘阴性,无淋巴管和血管侵犯。满足这些条件视为内镜根治度 A(eCura A),但(1)中未划分成分的直径>2 cm 时为内镜根治度 C-2。

4.4.2 内镜根治度 B(eCura B) 肿瘤整体切除。(1)直径 ≤ 2 cm 的 UL0,未分化癌占优势,pT1a。②直径 ≤ 3 cm,分化型癌占优势,pT1b(SM1)(黏膜肌层以下<500 μ m)。水平及垂直切缘阴性,无淋巴管和血管侵犯。为内镜根治度 B(eCura B)。但(2)中 SM 浸润部中含有未分化型成分时为内镜根治度 C-2。

4.4.3 内镜根治度 C(eCura C) 上述内镜根治度 A 和 B 不适用的情况为内镜根治 C(eCura C)。(1)内镜根治度 C-1(eCura C-1):分化型癌的整体切除如果伴有单侧断端阳性,或只进行分割切除的内镜根治度 A、B 标准以外的情

况。(2)内镜根治度C-2(eCura C-2):不适用上述内镜根治度A、B或C-1任何一个的情况。

4.5 内镜切除后的治疗方案 根据切除后病理诊断来判断其治愈度,再制定后期治疗方案。

4.5.1 内镜根治度A(eCura A) 建议每年1~2次内镜检查,便于整个过程观察。

4.5.2 内镜根治度B(eCura B) 过程观察中,建议在每年1~2次内镜检查的基础上,还进行腹部超声和CT检查,以便判断何时出现转移。对于内镜根治度A、B,均推荐检查有无幽门螺杆菌感染,同时对呈阳性的病人进行除菌处理。但由于也有报告显示是否除菌不影响异时性多发胃癌的发生,所以对此需进一步研究。

4.5.3 内镜根治度C(eCura C) (1)内镜根治度C-1(eCura C-1):转移的风险很低。这时,在病人签署知情同意后,再次行ESD或追加外科切除手术等,对切除时的烧灼效果(burn effect)须慎重进行过程观察,选择烧灼法(激光,氩离子凝固等)。但①分化型、pT1a(M)、UL(+)、直径 ≤ 3 cm,以及②分散型、pT1b(SM1)、直径 ≤ 3 cm的情况时,需要通过内镜再次检查残留癌的大小。残留癌与ESD标本癌的直径合计 > 3 cm时须进行追加外科切除手术。同时,在SM浸润部位的分割切除以及断端阳性时,因病理学诊断的不确定性,可以追加外科切除手术。(2)内镜根治度C-2(eCura C-2):原则上追加外科切除手术。因年龄和合并症等理由不选择追加外科胃切除的情况,根据的淋巴结转移的危险性、局部复发、远处转移等数据评价根治性,需要充分说明。在复发的情况下,如根治困难,说明预后不良,最终须得到病人的充分理解和同意。

5 不可切除或复发胃癌化学疗法

对不能进行切除或复发性癌症实施化学治疗,由于当前医学技术的进步对肿瘤的缩小(有效率)起到了一定效果。但在现有条件下,想通过化疗方法达到完全治愈的目的还很困难。从国内外临床试验结果来看,中位生存时间(median survival time, MST)为6~14个月。目前治疗的目的是改善癌症临床症状并使其延迟出现,以延长病人生存时间。

对于化学治疗,在PS 0-2的病例中,进行了最佳支持治疗(best supportive care, BSC)组和化疗组的随机对照试验,化疗组的病人生存时间延长,证实其具有临床意义,其中,少数病例甚至长期生存(> 5 年)。因此,化疗或许是对不能切除或复发性癌和非治愈性切除病例的最佳治疗方案。

5.1 不可切除胃癌或复发癌的化疗的适用原则 不可切除或复发的病例,以及非治愈性切除(R2)病例,病人全身状态相对良好,主要器官功能保持良好。具体适用条件:PS 0-2,局部进展,存在远处淋巴结或其他器官的远处转移等。

5.1.1 适用标准概要 实施化学疗法时,请参考以下适用条件,以此来判断其使用标准。(1)经过病理组织学确诊。(2)PS 0-2。PS 3以上一般不推荐化学疗法,须从安全性和疗效综合判断是否适用(特别是伴有大量的腹水或高度的腹膜种植时,须考虑安全性)。(3)维持主要器官正常功能。(4)不并存危重疾病。(5)病人已签署知情同意书。

5.1.2 实施治疗的注意点 (1)治疗前确认PS、身高、体重、自觉症状、他觉症状、血液检查结果(包括病毒性肝炎检查)等确认全身状态,以及通过CT等影像学检查确认病变等。(2)治疗效果须通过CT、上消化道内镜、造影检查等影像学检查结果与治疗前的影像学检查的肿瘤最小时间点进行比较和判断,原则上每2~3个月判定1次。按照肿瘤缩小比例,胃癌处理规约和实体肿瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)的相关规定判断是否需要继续治疗。(3)治疗开始后,斟酌治疗相关的有害副反应及疗效,参照以往的临床试验的证据,判断可否继续治疗或停药,是否需要改变药剂量。特别要注意积累性有害副反应,如皮肤障碍、味觉障碍、末梢神经障碍等。(4)针对乙型肝炎病毒(HBV)携带者以及感染者实施化疗时,须防止HBV的再活化,遵守指南的相关规定(日本肝脏学会《乙型肝炎治疗指南(第11版)》2013年5月版 www.jsh.or.jp/doc/guidelines/HBV_GL_ver2.201406.pdf)。

5.1.3 治疗药物 主要使用的化疗药品有氟尿嘧啶(5-FU),亚叶酸钙,S-1,卡培他滨,顺铂,奥沙利铂,伊立替康,多西他赛,紫杉醇,白蛋白结合型紫杉醇,曲妥珠单抗, Ramcirumab, Nivolumab等。使用这些药品的单独疗法或联合疗法,须经过临床试验证实的疗法才能应用于临床。

5.2 化学疗法方案的推荐度定义和证据等级 指南对每个化疗方案提供推荐度和证据等级,鉴于日常诊疗,分为以下2种。

5.2.1 推荐方案 以满足各个临床试验的合适标准的良好全身状态的病人为对象,满足以下任何条件的方案。(1)不分国内外,在以生存时间终点为基础的Ⅲ期临床对照试验中,被证明有优越性或非劣性,确认有临床获益的治疗方案。(2)不分国内外,根据特定病人群体的经2个以上的Ⅱ期临床研究重复验证了对特定病人的有效性,确认其具有临床获益的治疗方案。(3)不分国内外,在多个Ⅲ期临床试验中作为对照组的方案。

5.2.2 一定条件下的推荐方案 每个病人的病情、年龄、器官功能、合并症等全身状态,是否需要住院、入院的距离、次数、费用等社会因素,病人对副反应的认可等理由,需要满足以下条件:(1)有合理的原因不使用“被推荐”方案。(2)没有明确证据,因日常诊疗广泛应用,以其他临床实践结果的考察为依据,考虑能够临床获益。

由日本胃癌学会指南编委会的6名肿瘤内科医生所共识[70%(5/6)以上一致],最终确定化学疗法方案的推荐度,指南没有记载的方案并不意味着不推荐,例如,“被推荐”

或“条件推荐”对50%以上而不足70%[4/6]赞成方案没有被记载,在日常诊疗中使用不在指南中记载的方案也是可以的。另外,高龄和器官功能低下、合并症等,“推荐”的方案应用困难时,“推荐”的方案可以减量和变更疗程使用,选择使用“条件推荐”方案,由于在各种限定条件的对象中几乎没有临床试验,所以不能进行优先排序,应根据各病例慎重选择。

5.3 不可切除胃癌、复发胃癌的一次化学疗法 联合曲妥珠单抗的化疗方法是针对HER2阳性胃癌标准治疗,所以在进行一次化疗前强烈推荐进行HER2检查。HER2检查方法包括免疫组织化学检查和原位杂交(ISH)检查。

5.3.1 HER2阴性胃癌 在日本国内进行的SPIRITS试验和JCOG9912试验等第Ⅲ期试验的结果看,S-1+顺铂疗法(SP疗法)是最佳推荐的治疗方案(证据等级A)。卡培他滨+顺铂疗法(XP疗法),国外5-FU+顺铂疗法(FP疗法)在被证明非劣性后,作为标准治疗方案之一,在ToGA试验和AVAGAST试验的对照治疗中,两试验均显示在日本病例人群中具有安全性和有效性,是最佳推荐的治疗方案(证据等级A)。日本2014年将奥沙利铂纳入保险,卡培他滨+奥沙利铂(CapeOX疗法)的国外Ⅲ期临床试验结果分析显示FP疗法具有同等以上的有效性(证据等级B),G-SOX试验的SP疗法,与S-1+奥沙利铂(SOX疗法)具有同等有效性(证据等级B)。因联用奥沙利铂的疗法无需大量输液,使其成为较SP/XP疗法更简便的治疗方法。5-FU+亚叶酸钙+奥沙利铂(FOLFOX疗法)最近经常被对照试验中作为对照组所采用(证据等级B)。日本国内也被纳入保险,特别是成为不能够口服进食的情况下的选择。

在START试验的主要项目中,S-1+多西他赛疗法尚未显示出对S-1单独疗法具有统计学意义的证据,但在追加解释中显示出病人生存时间延长。对于上述联合应用铂剂不适用的病例,针对有意愿的门诊病例等限定性对象可以作为选择性治疗方案(条件推荐)。

伊立替康+顺铂疗法或伊立替康+S-1疗法中任何一个与S-1单药疗法相比,都无明显证据表明可以延长生存时间,也无充分证据证明,因此不推荐作为一线化学疗法使用三种药品并用的疗法,从欧美的V325试验结果看,确认多西他赛+顺铂+5-FU疗法的有用性,但还须从有效性和毒性的平衡,以及日本国内几乎没有其相关经验等方面来考虑。目前,日本国内受多西他赛+顺铂+S-1(DCS)疗法的Ⅱ期试验结果的影响,DCS疗法与SP疗法比较的JCOG1013试验正在进行。现阶段,需要认识到DCS疗法已经处于临床试验阶段。含铂类的三药并用疗法目前不作为一线化疗方案推荐。

不可口服,或高度腹膜转移(呈现出中度以上腹腔积液或肠管狭窄)和只以高龄者为对象的临床试验很少,尚未规定具体的标准治疗方案,只能作为条件推荐。

5.3.2 HER2阳性胃癌 关于HER2阳性胃癌的定义,尽

管ToGA试验是以IHC3+以及FISH阳性为对象病例,但亚组分析中,仅在IHC3+,以及IHC2+且FISH阳性的HER2高发现群中显示出明确的生存时间延长的证据。因此,在实际临床试验中,推荐对IHC3+或IHC2+且FISH阳性病例使用包括曲妥珠单抗在内的化学疗法。目前,5-FU持续静脉应用减少,ToGA试验使用的卡培他滨+顺铂+曲妥珠单抗联用的疗法(证据等级A)和2个Ⅱ期临床试验重现了S-1+顺铂+曲妥珠单抗联用疗法的有效性(证据等级B)成为被推荐的方案。

另外,根据卡培他滨+奥沙利铂+曲妥珠单抗联用疗法和S-1+奥沙利铂+曲妥珠单抗联用疗法的Ⅱ期临床试验结果,这两种方案被推荐为CCDP无法使用情况下的条件推荐方案。

5.4 不可切除胃癌、复发癌的二线化学疗法 化学疗法组与最佳支持治疗(BSC)组的对照试验中,二线化学疗法后延长了生存时间,治疗药物间的比较试验效果良好,因此对于全身状态良好的病例中推荐进行二线化疗。

德国、韩国、英国的报告中,化学疗法(伊立替康或多西他赛)和BSC组比较结果证明,化学疗法组能够延长总体生存期的优势。日本国内尽管WJOG4007试验没有证明伊立替康和紫杉醇(每周一次)对全部生存周期具有优越性影响,但报告中均显示生存时间中位数为9个月左右等令人欣慰的结果。单药疗法只有在紫杉醇+雷莫芦单抗联用疗法不能应用的情况下才可作为条件推荐方案。

根据比较紫杉醇单药疗法和紫杉醇+雷莫芦单抗联用疗法的总体生存时间优越性的Ⅲ期临床试验(RAINBOW试验)结果,紫杉醇+雷莫芦单抗联用疗法目前被推荐(证据等级A)。REGARD试验中二线治疗以后雷莫芦单抗单药疗法与BSC组比较生存期延长。因而,无论何种情况导致紫杉醇+雷莫芦单抗无法使用的情况下,紫杉醇、多西他赛、伊立替康和雷莫芦单抗单药疗法被推荐为条件推荐疗法。另外,2013年日本保险纳入了白蛋白结合型紫杉醇,ABSOLUTE试验中采用紫杉醇(每周法)与白蛋白结合型紫杉醇的单药疗法的对比证明为非劣性,在无法使用雷莫芦单抗的情况下列为“条件推荐方案”。另外,对HER-2阳性胃癌一次治疗联合曲妥珠单抗的治疗方案实施后,二线治疗中曲妥珠单抗是否继续使用仍不清楚。

6 辅助化学疗法

6.1 术后辅助化疗的意义 术后辅助化学疗法(adjunct chemotherapy)是指在治愈性切除后为防止微小的残留肿瘤再次复发而采取的化疗方法。尽管日本以往临床试验中没有证实确有延长生存时间的效果,但自从2006年ACTS-GC试验中证实了S-1单药疗法的有效性以来,日本将此作为标准治疗方法(证据等级A)。此后,又实施了将S-1单药疗法与其他药品并用的多项探索性试验(确认术后用药安全性的试验),目前为止,国内外正在进行Ⅲ期试

验来验证其在临床上的有效性。

同时,2012年在韩国实施的 CLASSIC 试验中,证实了卡培他滨与奥沙利铂联合疗法的有效性(无复发、生存时间延长);2015年11月,日本推荐奥沙利铂适用于胃癌(术后辅助疗法)(证据等级 A)。通过适当的术后辅助化疗能够使根治切除后的治愈率提高,考虑治疗时出现全身状态的有害现象的情况,努力维持预定的药物剂量和日程非常重要。

6.2 术后辅助化学疗法的适应证 ACTS-GC 试验的对象病例为根据第 13 版《胃癌处理规约》接受根治 A、B 手术(D2 以上的淋巴结清扫手术)的 pStage II、III A 和 III B 病例(不包含 T1 病例),第 5 版指南对于此类病例推荐使用 S-1 单药疗法进行辅助化疗方法。但决定治疗方案时,由于第 15 版《胃癌处理规约》中关于 T、N 的分类方法和 Stage 均有大幅度变化,故须注意不能单纯地从第 13 版直接替换。

7 缓和治理

缓和治理是指为了提高有危险生命疾病的病人及其家属的生活质量,通过早期认识正确评估,治疗疼痛和生理、心理、精神上的症状来预防和减轻痛苦的方法(WHO, 2002)。随着癌症的发展,缓和治理还具有更大的意义。痛苦援助技术、沟通技术和症状管理技术等均非常有必要。除药物疗法外还包括放射治疗和精神疗法等。以痛苦管理为中心的临床试验也正在进行中。

8 胃癌术后的临床流程

制定通用的胃癌手术临床流程较为困难。但作为“基本流程”希望能够在胃癌外科治疗中实现均享化。因而设定了拔除胃管、开始饮水、开始进食、使用抗生素、补液、检查日、出院日(术后 8~14 d)等胃切除后的基本临床流程项目。出院标准为体温 37℃ 以下,摄食 1/3 以上,疼痛可控。胃全切除手术、幽门侧胃切除手术和贲门侧胃切除手术共

用临床流程,开腹手术和腹腔镜手术共用临床流程。但除外重度的循环器官呼吸器官、合并症,肝病,肾功能障碍等高风险病例。近期,在 ERAS (enhanced recovery after surgery)有正在进行促进术后康复的科学试验的相关报告,但关于胃癌方面的应用仍是今后的课题。

9 胃癌术后随访

关于胃切除手术后的生活指导以及胃切除手术后并发症的治疗,防止复发或早期发现二次癌,针对复发风险制定和实施术后随访计划,但对于术后随访对期待的延长生存的效果方面缺乏证据证明。同时,目前尚无有关定期术后随访方法的前沿研究,因此对于设定适当的随访检查和随访间隔缺乏有力的依据。然而,从过去的研究来看,随访对于复发、残胃癌和重复癌的发现,以及 CT 检查,肿瘤标记物(CEA+CA19-9)和内镜检查都是非常有意义的。通过影像学诊断,发现再发性肿瘤标记物可以提前至 2~3 个月,指南针对早期癌和进展期癌分别做出了关于随访的参考提示。

原则上随访期为术后 5 年,5 年之后希望能够有效利用基本诊断,职业体检和健康体检等方式来进行随访。同一时期,在癌症治疗方面,推进医疗机构的责任分担,以保证胃癌治疗和安全为目的的胃癌治疗区域性协作和资源均享化整合也在同时进行。

今后,有计划的术后随访对延长生存时间是否有意义仍需要科学的试验来加以检验和证明。

参 考 文 献

- [1] 日本胃癌學會. 胃癌治療ガイドライン[M]. 5版. 東京:金原出版株式会社,2018.
- [2] 日本胃癌學會. 胃癌取扱い規約[M]. 15版. 東京:金原出版株式会社,2017.

(2018-03-26收稿)

《中国实用外科杂志》关于论著类文章中英文摘要的要求

本刊论著类文章均应附中英文摘要。摘要应着重反映研究中的创新内容和作者的独到观点,不应简单地重复题名中已有的信息。内容应包括研究目的、研究方法、主要发现(包括关键性和主要数据)和主要结论。应写成冠以“目的(Objective)”、“方法(Methods)”、“结果(Results)”和“结论(Conclusion)”小标题的结构式摘要。中文摘要使用第三人称撰写,不列图、表,不引用文献,不加评论和解释。摘要中首次出现的缩略语、代号等,除了公知公认者外,首次出现时须注明全称或加以说明。新术语或尚无合适汉语译名的术语,可使用原文或在译名后括号中注明原文。

英文摘要应与中文摘要内容相对应。