

# ASCO 2014 胃癌研究进展撷萃

▲ 南京医科大学附属南京医院（南京市第一医院）肿瘤内科 沈芸竹 陈锦飞



陈锦飞 教授

美国 Dana-Farber 癌症研究所 Robert J. Mayer 等刊文“美国临床肿瘤学会（ASCO）第一个 50 年中抗击胃肠道肿瘤的进展（J Clin Oncol. 2014;32:1521）”，其中展示了过去 50 年胃癌领域的重要进展（图 1）。

美国胃癌的发病率和死亡率从 1930 年开始下降，并在过去 50 年中保持下降趋势，但胃癌仍然是全世界癌症的第二大死亡原因。社会经济地位低的患者人群患胃癌风险更高。

从胃癌发病率高或低的地区移民至美国的第一

代移民仍保持着他们对胃癌的原始敏感性，然而他们的后代患胃癌的风险与所移民地区的流行风险相似。这一结果提示，环境暴露与胃癌发病率有关，饮食中的致癌物质和幽门螺杆菌是主要的致癌因素。

过去的 50 年中，胃癌可进一步分为两种亚型：

（1）肠型，以胃窦部、胃小弯的溃疡型病变（重于浅表性胃炎）为主要特点，常由幽门螺杆菌感染引起；（2）弥漫型，累及整个胃，多无黏膜溃疡，使胃失去扩张能力（皮革胃），与 E-钙黏蛋白表达的减少有关，并且通常预后较差。

弥漫型胃癌在各地的发病率相似，但肠型胃癌在胃癌发病率较高地区更为多见。能够编码细胞黏附蛋白的 E-钙黏蛋白基因（CDH1）的胚系突变是一种常染色体显性遗传病，与年轻无症状携带者

的弥漫型胃癌发病率升高有关。

过去的 20 年中，CT 扫描和胃镜检查已成为上腹部不适的首选检查手段。远端、肠型胃癌患者首选胃次全切除术，而弥漫型胃癌患者行单纯手术效果较差，常采取术前化疗或放疗。

在亚洲等胃癌高发地区，胃癌手术时都会常规清扫多组淋巴结。多项随机试验对比 D2 或 D3 淋巴结清扫与只切除少量淋巴结的手术方式的疗效，结果表明多组淋巴结清扫并未显著提高疗效，可能的原因是虽 D2/D3 手术对肿瘤的控制效果增加，但其围手术期的并发症发生率和死亡率亦增加。

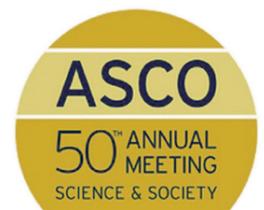
关于晚期胃癌的治疗，以氟脲嘧啶为基础的联合化疗方案，如 FOLFOX（氟脲嘧啶、亚叶酸钙、奥沙利铂）、ECF（表柔比星、顺铂、氟脲嘧啶）、TCF（多

西他赛、顺铂、氟脲嘧啶）缓解率不相同，中位生存时间一般都少于 12 个月，各方案的主要差异在于不良反应的严重程度和治疗费用。

对于人表皮生长因子受体 HER2 过度表达的 15% 的患者，曲妥珠单抗联合化疗可以使中位生存期延长 2.7 个月。血管内皮生长因子受体的单克隆抗体贝伐珠单抗联合化疗

则不会延长中位生存期。但是，一种最新研制的血管内皮生长因子受体的单克隆抗体 Ramucirumab 有望获延长中位生存期。

在亚洲和欧洲进行的临床试验发现，辅助化疗或围手术期化疗可提高手术治愈率。在美国，尽管辅助放疗中，与氟脲嘧啶加亚叶酸钙方案相比，强度更大的 ECF 方案的疗效并无优势，但可能因



为相对非广泛性手术的使用，使术后放疗取得最佳疗效。

在过去的 30 年中，美国胃癌患者 5 年生存率已经从 15% 增至 29%。

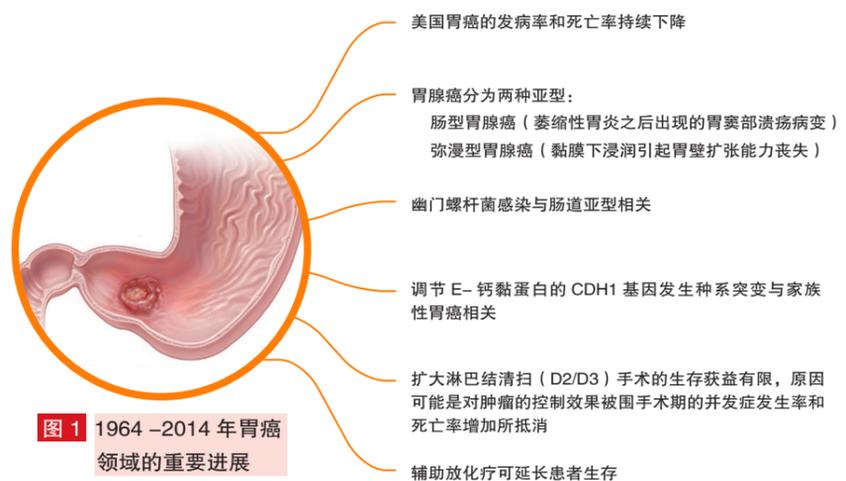


图 1 1964-2014 年胃癌领域的重要进展

美国胃癌的发病率和死亡率持续下降

胃癌分为两种亚型：  
肠型胃癌（萎缩性胃炎之后出现的胃窦部溃疡病变）  
弥漫型胃癌（黏膜下浸润引起胃壁扩张能力丧失）

幽门螺杆菌感染与肠道亚型相关

调节 E-钙黏蛋白的 CDH1 基因发生种系突变与家族性胃癌相关

扩大淋巴结清扫（D2/D3）手术的生存获益有限，原因可能是对肿瘤的控制效果被围手术期的并发症发生率和死亡率增加所抵消

辅助放疗可延长患者生存

## 新辅助化疗：提高 R0 切除率

### 奥沙利铂 + 氟脲嘧啶

一项关于局限性胃及食管结合部腺癌（LGCA）术前辅助放疗的研究显示，LGCA 患者接受术前辅助放疗 + 手术，预后非常乐观（摘要号 4053）。研究入组 58 例 LGCA 患者

（T<sub>2-3</sub>、任何 N、M<sub>0</sub>），先接受 < 4 疗程奥沙利铂 + 氟脲嘧啶治疗，每 2 周 1 次，继而行奥沙利铂 + 氟脲嘧啶联合 45 Gy 分割 25 次适形放疗，放疗结束后 5~6 周行 D2 手术治疗。结果显

示，中位生存期为 39.4 个月，5 年总生存（OS）率为 44%，5 年无进展生存（PFS）率为 42%。58 例患者中，72% 行手术治疗，其中 86% 获得 R0 切除，接受手术患者的 5 年生存率为 56%。

### FOLFOX 方案

法国一项多中心 II 期临床试验显示，可切除的胃食管结合部及胃腺癌围手术期以奥沙利铂为基础的化疗方案 FOLFOX 有效且耐受性较好，为以

顺铂为基础的化疗方案的可替代方案（摘要号 e15018）。该研究入组的 106 例患者中，98 例达到 R0 切除，平均治疗周期为术前 4 周期、术后 2.5 周期，

入组时 KPS 评分是能否完成预期 8 周期治疗的唯一相关因素，3~4 级不良反应发生率为 13.8%，中位 OS 为 41 个月，中位无病生存（DFS）为 28 个月。

### mDCS 方案

一项针对多西他赛、顺铂联合 S-1（mDCS）方案的研究显示，mDCS 方案用于新辅助化疗耐受性较好并可提高 R0 切除率（摘要号 e15044）。具体

方案为：多西他赛及顺铂均为 35 mg/m<sup>2</sup> d1、15，S-1 80 mg/m<sup>2</sup> d1~14，每 4 周 1 次。化疗结束后 3~4 周行手术治疗。结果显示，平均化疗周期为 2 周期，总

有效率为 74.8%。接受化疗及手术的患者 5 年生存率为 36.4%，其中 R0 切除率为 52.5%。仅行化疗患者的 5 年生存率为 0，平均生存时间为 14.5 个月。

### S-1 联合顺铂

一项关于 S-1 联合顺铂用于 III 期胃癌新辅助化疗的研究显示，S-1 联合顺铂治疗安全、有效（摘要号

e15058）。具体方案为：S-1 80 mg/m<sup>2</sup> d1~21，顺铂 60 mg/m<sup>2</sup> d8，35 d 为一周期，2 周期后行 D2 手术治疗。

结果提示，S-1 联合顺铂新辅助化疗安全、有效且显著提高 R0 切除率（53 例患者中 48 例获得 R0 切除）。

## 辅助化疗：改善患者生存

### XP 方案与 XP/XRT/XP 方案

对比术后辅助 XP 方案化疗与术后辅助 XP 联合放疗的 III 期临床试验 ARTIST 的最终结果公布（摘要号 4008）。XP 组接受 6 周期卡培他滨 2000 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup> d1~14，联合顺铂 60 mg/m<sup>2</sup> d1，3 周 1 次。XP 联合放疗（XP/XRT/XP）组为行 XP 方

案化疗 2 周期后联合放疗 45 Gy（同步卡培他滨 1650 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>，连续 5 周），放疗结束后再行 2 周期 XP 方案化疗。

最终结果显示，与单纯化疗组相比，联合放疗组并未获得 DFS 的延长。进一步亚组分析显示，肠型胃癌患者中

联合放疗组较单纯化疗组 DFS 获得显著延长（HR=2.883），而弥漫型胃癌患者中两组 DFS 无明显差异（HR=1.161）。在之后的随访过程中发现，淋巴结阳性的患者可能从放疗获益，正在进行的 ARTIST- II 试验将对这一发现进一步证实。

### S-1 6 周方案与 3 周方案

一项对比 S-1 6 周方案与 3 周方案用于淋巴结 D2 清扫术后晚期胃癌患者辅助治疗的有效性及其可行性的试验显示，3 周方案具有更高的可行性（摘要号 e15080）。

既往研究已证实 S-1 6 周方案用于淋巴结 D2 清扫术后晚期胃癌患者的辅助治疗可改善总生存期及无复发生存期。

该项研究通过回顾性分析发现，S-1 6 周方案

（40 mg/m<sup>2</sup>，2 次/d，用药 4 周，间隔 2 周）较 3 周方案（用药 2 周，间隔 1 周）胃肠炎、腹泻及转氨酶升高的发生率均增加（P<0.05），S-1 3 周方案具有更高的可行性。

### S-1 联合多西他赛

一项评估 S-1 联合多西他赛用于接受淋巴结 D2 清扫术 III 期胃癌患者术后辅助治疗的可行性的试验显示，S-1 联合多西他赛辅助化疗可行且不

良反应可耐受（摘要号 e15032）。该研究共入组 62 例患者，接受 S-1 80 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup> d1~14 联合多西他赛 40 mg/m<sup>2</sup> d1 方案化疗，3 周 1 次，其中

77.4% 的患者按计划完成了 6 个月的治疗，4 级中性粒细胞减少的发生率为 19%，未发生治疗相关的死亡。

（下转第 23 版）