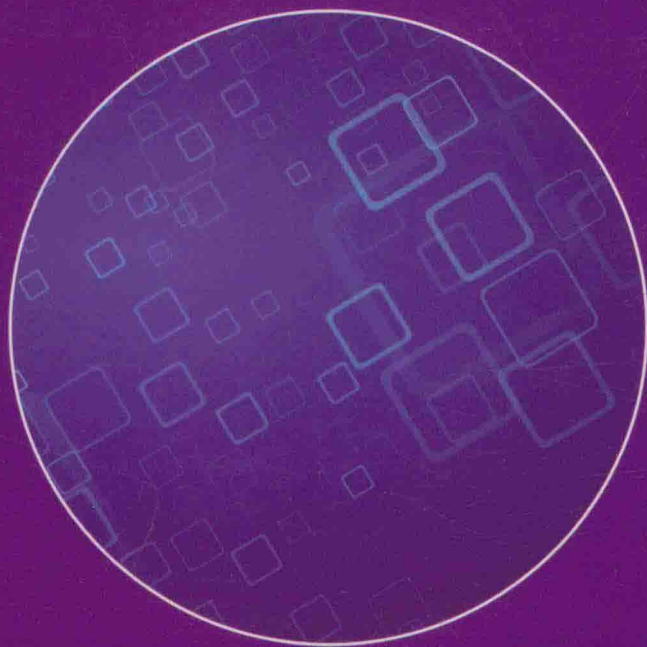


现代临床肿瘤学

(下)

黄 锦等◎主编



 吉林科学技术出版社

现代临床肿瘤学

(下)

黄 锦等◎主编

第五章 小细胞肺癌

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)占肺癌总数的 10%~15%, 主要发生在主支气管和叶支气管。与非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)相比, SCLC 更容易表现为肺门周围肿块, 恶性程度高, 生长迅速, 容易发生脑、骨、肝脏等远处转移, 还有部分患者表现为上腔静脉综合征。SCLC 对化疗敏感, 广泛期患者的有效率高达 60%~80%, 完全缓解(complete response, CR)可达 8%~10%(有报道为 20%~30%)。放化疗联合治疗局限期可使 3 年生存率由不足 10%提高到接近 40%。但是, SCLC 容易出现病情进展, 能被治愈的极少。近 30 年人们一致努力寻求更有效的治疗方法和药物, 希望能获得更好疗效, 但一直未有重大突破。

第一节 临床检查、病理分型和分期

一、临床检查

所有患者初诊时的检查均应包括胸、肝、肾上腺 CT 和病理定性检查。这些检查的适应证和禁忌证基本与 NSCLC 相同, 但由于 SCLC 较 NSCLC 更易出现脑、骨的转移, 因此在选取检查项目时有以下不同: ①所有患者都应该进行脑部 MRI 或 CT 检查(首选 MRI), 而 NSCLC $\geq$ I B 期才需要行脑部检查。②有条件者行 PET-CT; 无条件者可以行骨扫描或 PET, 骨扫描或 PET 扫描显示异常摄取的部位行骨影像学检查。有报道 PET-CT 使 15% 的局限期上调至广泛期, 这些患者可因此避免无意义的手术。③有核红细胞、粒细胞或血小板减低患者, 可能是肿瘤浸润骨髓所致, 需行骨穿细胞学或骨髓活检明确。有 5% 的广泛期患者只有骨髓浸润, 而无其他部位转移。④临床诊断为 $T_{1-2}N_0M_0$, 有条件者需行纵隔病理分期, 可酌情使用的检查手段有支气管内超声引导下经支气管针吸活检(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA)、电视胸腔镜(video-assisted thoracoscopy, VAST)、纵隔镜或纵隔切开术。

胸片或 CT 显示有胸腔积液者, 行胸腔积液细胞学检查, 若阴性且不是血性或渗出性, 则可判定胸腔积液与癌症并不直接相关, 否则考虑胸腔镜活检。如果胸腔积液较少无法抽取, 则不应成为广泛期 SCLC 的依据。

乳酸脱氢酶与 SCLC 的预后相关, 检查简便, 应当作为常规。

SCLC 经常发生于长期吸烟且伴有心血管疾病的高龄患者, 病史、体检、血常规、血清电解质、肝肾功能等检查更应重视。有手术指征时尚需肺功能检测。

二、病理分型

2004 年 WHO 肺肿瘤分类中的 SCLC 列出了复合型小细胞癌亚型, 这是小细胞癌与另外一种成分复合组成的癌。其他成分必须不少于 10%, 通常为腺癌、鳞状细胞癌或大细胞癌, 也可为少见的梭形细胞或巨细胞癌, 甚至含有肉瘤样成分, 这些成分应在病理诊断中说明。但

是,小细胞癌为分化差的神经内分泌癌,而不是未分化的小细胞型。虽然两者的恶性程度都比较高,但在形态学方面仍有区别,后者属于 NSCLC 中鳞癌的一个亚型。一些 NSCLC 也具有某些神经内分泌特点,如类癌、具有神经内分泌化的腺癌等,它们的生物学行为和预后与 SCLC 存在很大差异,在病理诊断时要通过形态学和神经内分泌化的相关免疫组织化学指标予以区分,从而指导治疗和判断预后。

三、分期

SCLC 有两种分期方法,一种是美国癌症联合会(American Joint Commission For Cancer, AJCC)分期(第 7 版),分期标准与 NSCLC 相同。美国退伍军人署肺癌研究组(Veteran's Administration Lung Group, VALG)则将 SCLC 分为:①局限性:肿瘤限于一侧胸腔内及其区域淋巴结,包括同侧肺门淋巴结、同侧纵隔淋巴结、同侧锁骨上淋巴结。也可以简单理解为肿瘤局限于一个放射野所能包括的范围。对侧纵隔、锁骨上淋巴结阳性是否属于局限性存在争议,国际肺癌研究会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)认为此类情况应包括在局限性。②广泛期:肿瘤超出上述范围,包括癌性胸腔积液、心包积液和血行转移。

AJCC 分期更为细致,适用于少数可行手术的患者,临床试验中也常被采纳;不能手术的患者多采用 VALG 分期。SCLC 的临床分期标准与病理分期相同。

(唐域)

第二节 治疗原则

SCLC 的治疗根据局限性或广泛期而定。

一、局限性($T_{1-2}N_0M_0$, I 期)

仅占 SCLC 的 5%,治疗首选手术。术后病理分期可能与术前相比发生变动,但即便淋巴结阴性仍需辅助化疗,辅助化疗可以使该部分患者的 5 年生存率由低于 5% 提高到 47%。术后淋巴结阳性者即使手术彻底,仍应化放疗。

二、超出 $T_{1-2}N_0M_0$ 的局限性

定义为 $T_{3-4}N_0M_0$,伴多发肺结节灶的 T_{3-4} 除外。此类患者可分为两部分,一部分术前检查(包括纵隔淋巴结病理分期检查)为 $T_{1-2}N_0M_0$,但术后分期超出 $T_{1-2}N_0M_0$ 的患者;另一部分患者初诊即为超出 $T_{1-2}N_0M_0$ 的局限性。两者治疗原则相同,健康状况是主要的变量:① PS 0~2 同步放化疗。有多项研究比较了局限性 SCLC 的化放疗和单纯化疗的疗效,证实化放疗的有效率高达 70%~90%,中位生存期为 14~20 个月,2 年生存率约 40%,胸部放疗的加入使局控率提高至 25%,并将 2 年生存率提高了 5.4%。② 由于肿瘤并发症导致的健康状况不好(PS 3~4)。SCLC 对放化疗敏感,故肿瘤并发症导致的 PS 降低并非化疗的禁忌证,特别是在初治患者。肿块堵塞或压迫气管造成的肺不张、上腔静脉综合征等,化疗±放疗有可能取得很好的疗效。③ 非肿瘤并发症导致的健康状况不好(PS 3~4),应全面评估,根据具体情况决定能否承受化疗或放疗。例如,卧床是脑血管意外、骨折导致的后期并发症,谨慎治

疗是可行的。即使伴有肾衰竭行血液透析者,也可给予标准剂量的 2/3 进行化疗。

三、广泛期

无局部症状且健康状况较佳推荐先化疗,化疗后疗效明显者可作局部残存肿瘤的补充放疗。对于有局部症状(骨破坏、脊髓压迫综合征、上腔静脉综合征、肺不张)的广泛期患者,可行同步或序贯放化疗。无症状的脑转移患者先化疗再予全脑放疗,有症状的脑转移患者先全脑放疗后化疗。

四、复发或进展

需根据患者的健康状况、治疗史包括末次化疗时间选择治疗方案。根据一线治疗反应,可将肿瘤分为 3 类:①敏感型:一线化疗有效,缓解期大于 3 个月,可用原来的一线方案继续治疗。②继发耐药型:一线化疗有效,但病情进展在化疗结束后 3 个月内。③原发耐药型:一线治疗无效。继发耐药和原发耐药均需考虑二线单药或联合化疗。治疗持续的时间应以患者达到最大获益或出现不可耐受的毒副反应为标准。

五、老年患者

以往进行的临床研究中,入组条件都有年龄的限制,以至于大于 70 岁的患者进入临床研究的还不到 1%,因此,目前尚无循证医学证据给出一个最佳的老年患者的治疗策略。有研究表明,对于 PS 0~2 的老年患者,足叶乙苷单药劣于顺铂+足叶乙苷。著者认为,只要患者健康状况能够耐受化疗,年龄本身不具有重要的限制意义,但治疗中应考虑老年患者的并发症、认知状况、功能状况、情绪状态、营养状态等,避免使用增加已有受损器官毒性的药物,适当降低剂量,注意监护并给予积极的支持治疗。多维老年学评估(multidimensional geriatric assessment, MGA)和老年综合评估(comprehensive geriatric assessment, CGA)均可用于老年健康状况评估。

(唐域)

第三节 治疗方法

一、手术

仅 $T_{1-2}N_0M_0$ 的患者考虑手术。术前要有全面的分期检查,包括胸腹部 CT、骨扫描、头颅影像学,有可能应该行纵隔镜或其他外科纵隔分期,以避免不必要的过度手术。超出 $T_{1-2}N_0M_0$ 的局限期 SCLC,手术的地位目前还未得到大型、前瞻性的临床研究的证实。肺癌研究组进行的前瞻性随机试验中,排除 I 期($T_{1-2}N_0M_0$)后的全部局限期患者先接受 5 周期的 CAV 化疗,如有效再随机分为肺切除组或非手术组,均接受胸部和脑部放疗,未发现两组的生存曲线有差别。因此 NCCN 认为 $T_{1-2}N_0M_0$ 的患者应行根治术,术后化疗,超出 $T_{1-2}N_0M_0$ 期的局限期患者直接行同步放化疗。欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)则建议所有局限期患者直接行同步放化疗而不手术。

如有手术适应证,首选肺叶切除+纵隔淋巴结清扫术,该术式较楔形切除术和段切除术

的术后复发比例小。

二、化疗

对 SCLC 有效的细胞毒药物主要有:足叶乙苷、顺铂、卡铂、伊立替康、异环磷酰胺、环磷酰胺、长春新碱、蒽环类抗生素、氨柔比星、洛铂、吉西他滨、托泊替康等。在有选择的患者中,可在化疗后预防性使用粒细胞集落因子,以保证足量化疗能够进行。

(一)一线化疗

20 世纪 70 年代,CAV 方案是 SCLC 的一线治疗方案,80 年代后 EP 方案显示出了更高的疗效,两者均是 SCLC 的一线治疗方案。在美国,EP 方案中常用卡铂替代顺铂,以减少呕吐和神经毒性,但增加了骨髓抑制,疗效或不如顺铂。著者认为其意义在于,铂类药物的毒性谱不同,给已有潜在器官损害的患者提供了更多的选择空间。

一线化疗的最佳疗程数存在争议,多数指南推荐为 4~6 周期,增加化疗的周期数只能略微延长无进展生存期(progression-free survival, PFS),并不能提高总生存期(overall survival, OS),反而增加了更多的毒性。NCCN 不推荐对 CR 或部分缓解(partial response, PR)的患者进行维持治疗。但也有研究认为,达到 CR 或接近 CR 者继续维持治疗 6 个周期,可以使局限期患者的中位生存时间提高 10 个月(17 vs 7 个月),广泛期患者提高 4 个月。

伊立替康联合铂类也可考虑作为一线化疗方案。一项日本的Ⅲ期临床试验比较了广泛期的 SCLC 患者使用伊立替康+顺铂和足叶乙苷+顺铂方案的疗效,结果显示中位生存期分别为 12.8 个月和 9.4 个月,2 年生存率为 19.5% 和 5.2%,但伊立替康发生Ⅲ度腹泻的比例为 17%(足叶乙苷组为 0%),还有 3 例患者出现了治疗相关性死亡。美国和欧洲相同的Ⅲ期临床试验未发现两种方案在生存率和缓解率上有明显差异。

(二)二线化疗

尽管 SCLC 初始治疗敏感,但几乎所有的患者都会出现复发或进展,复发患者再化疗后的中位生存期为 4~5 个月。二线治疗可以是联合也可以是单药方案。拓扑替康、氨柔比星、洛铂等单药有效率为 17%~31%,联合化疗的有效率>50%,可以作为治疗失败时的替代药物。一项Ⅲ期临床研究显示,在二线治疗中,托泊替康单药与 CAV 相比,有效率和生存期相似但毒性更小。培美曲塞联合卡铂可用于二线治疗,尽管效果不如卡铂+足叶乙苷(中位总生存期分别为 8.1 个月和 10.6 个月,中位无进展生存期分别为 3.8 个月和 5.4 个月)。吉西他滨和卡铂(GC)方案对于含有非小细胞肺癌成分的 SCLC 可能更为适合。

复发进展化疗仅有 PR 或稍微有效者,维持治疗的持续时间和每个疗程之间的间隔更不明确,有人认为应尽可能在患者最大获益后巩固 2 个周期。著者的意见,只要身体可以耐受且化疗获益,化疗周期数不必勉强规定,化疗间隔可为 3 个月或到有症状时才启动化疗,或视患者意愿而定。

常用的化疗方案如下:

- 氨柔比星:40mg/m²,静滴,d1~3,每 3 周重复。

- 卡铂+异环磷酰胺+足叶乙苷+长春新碱 VICE:卡铂,300mg/m²,静滴,d1;异环磷酰胺,5000mg/m²,静滴 24h(美司钠保护,IFO 剂量的 60%,于 IFO 后 0、4、8h 分 3 次静滴,d1);足叶乙苷,120mg/m²,静滴,d1~2,240mg/m²,口服,d3;长春新碱,0.5~1.0mg,静滴,d14 或 d1;每 3~4 周重复,共 6 个周期。

• 环磷酰胺+阿霉素+长春新碱(CAV):环磷酰胺,1000mg/m²,静滴,d1;阿霉素,40mg/m²,静滴,d1;长春新碱,1mg/m²,最大2mg,静滴,d1;每3周重复,共6个周期。

• 环磷酰胺+阿霉素+足叶乙苷(CAE):环磷酰胺,1000mg/m²,静滴,d1;阿霉素,45mg/m²,静滴,d1;足叶乙苷,100mg/m²,静滴,d1,3,5,或150mg/m²,静滴,d1~2;每3~4周重复,共5~6个周期。

• 洛铂:30mg/m²,静滴,d1;每3周重复。

• 托泊替康1.5mg/m²,静滴30min,d1~5;每3周重复。或托泊替康,2~3mg/m²,口服,d1~5;每3周重复。

• 托泊替康+卡铂:托泊替康,1.25mg/m²,静滴,d1~3;卡铂,AUC=5,静滴,d3;每3周重复,共6个周期。

• 托泊替康+顺铂:托泊替康,0.75mg/m²,静滴30min,d1~5;顺铂,60mg/m²,静滴15~60min,d1;每3周重复。或托泊替康,1.7mg/m²,口服,d1~5;顺铂,60mg/m²,静滴,d5,每3周重复。

• 伊立替康100mg/m²,静滴,d1,8,15,每4周重复;或伊立替康300mg/m²,静滴,d1;每3周重复。

• 伊立替康+顺铂(IP):伊立替康,60mg/m²,静滴,d1,8,15;顺铂,60mg/m²,静滴,d1;每4周重复;或伊立替康,65mg/m²,静滴,d1,8;顺铂,30mg/m²,静滴,d1,8;每3周重复。

• 伊立替康+卡铂(IC):伊立替康,175mg/m²,静滴,d1;卡铂,AUC=4,静滴,d1;每3周重复,共4个周期。

• 紫杉醇250mg/m²,静滴24h,d1,8,15。或紫杉醇,175mg/m²,静滴3h,d1;每3周重复。

• 紫杉醇+卡铂(TC):紫杉醇,175mg/m²,静滴3h,d1;卡铂,AUC=7,静滴3h,d1;每3周重复,共5个周期。

• 足叶乙苷+卡铂(EC/CE):足叶乙苷,100mg/m²,静滴,d1~3;卡铂,450mg/m²,静滴,d1;每4周重复,共6个周期。

• 足叶乙苷+顺铂(EP/PE):足叶乙苷,80mg/m²,静滴1h,d1~3;顺铂,80mg/m²,静滴1h,d1,每3周重复,共6个周期。或顺铂,80mg/m²,静滴1h,d1;足叶乙苷,120mg/m²,静滴1h,d1;每3周重复。或顺铂,80mg/m²,静滴1h,d1;足叶乙苷,120mg/m²,静滴1h,d1~3;每3周重复,共4个周期。

• 足叶乙苷+异环磷酰胺+顺铂(VIP):足叶乙苷,75mg/m²,静滴,d1~4;异环磷酰胺,1200mg/m²[美司钠(IFO剂量的60%)]于IFO后0、4、8h分3次静滴,d1;顺铂,20mg/m²,静滴,d1~4;每3周重复,共4个周期。

注:卡铂剂量(mg)=AUC(mg/mL/min)×[内生肌酐清除率(mL/min)+25]。内生肌酐清除率计算:男性内生肌酐清除率=[(140-年龄)×体重(kg)]/[0.818×血肌酐(μmol/L)]或=(140-年龄)×体重(kg)/72×血肌酐(mg/dl);女性按男性内生肌酐清除率公式计算结果×0.85。

三、放疗

(一)原发灶

有研究表明,同步放化疗比单纯化疗可以提高局限期患者的生存期。放疗最佳的启动时

间,目前认为越早越好。加拿大国立癌症研究所完成了一项从化疗第2周期或第6周期开始放疗的随机对照试验,所采用的化疗方案均为EP方案,放疗剂量也严格统一为40Gy/15f/3w。早期放疗组的2年、5年和1年生存率分别为26%、22%和16%,延迟放疗组的分别为19%、13%和9%。日本肿瘤协作组类似的研究入组231名局限期SCLC患者,随机分为化放疗同步组(第一周期化疗时即开始放疗)和化放疗序贯组(4周期化疗后开始放疗)。化疗方案均为EP方案,3周重复,放疗剂量为40Gy/15f/3w。结果显示同步组和序贯组的中位生存期分别为27.2个月和19.7个月。2年、3年和5年生存率分别为54.4%、29.8%、23.7%和35.1%、20.2%、18.3%。

放疗范围有不同的意见,新近有人建议:未发生转移的纵隔、锁骨上淋巴结引流区域,不必预防性照射;如有纵隔淋巴结转移,需照射该淋巴结所在及其引流区域;对于已经化疗的患者,仅照射化疗后残留肿瘤。

放疗的最佳总剂量、分割剂量、分割方式还没有明确的标准。美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)和肿瘤放疗协作组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)对412名患者进行同步放化疗,放疗总剂量45Gy/30f/3w(2次/d、共3周),或45Gy/30f/5w(1次/d、共5周)。2次/d方案食管炎发生率更高,但获得生存获益大,中位生存期23个月 vs 19个月,5年生存率26% vs 16%。放疗的生物剂量越高越有效,但是对于双侧纵隔淋巴结转移的患者,2次/d分割是个难题(因为这可能带来严重的放射性食管炎)。由于此项试验选择的是更低级别淋巴结病变的患者,其预后本身可能就更好,而且1次/d的分割放疗没有使用最大耐受剂量,因此超分割是否更优越仍不清楚。60~70Gy/30~35f/6~7w和45Gy/30f/3w方案的等效生物剂量相同,因此对于不能耐受超分割产生的副反应患者可以选择常规分割照射。NCCN推荐在局限期患者中,放疗与化疗同步进行时,尽可能选用三维适型放疗。放射剂量:总剂量45Gy,超分割(每次1.50Gy, bid);或总剂量60~70Gy/30~35f/6~7w(每次1.8~2Gy, qd)。不推荐放疗期间常规使用粒细胞集落刺激因子。

(二)预防性脑照射(prophylactic cranial irradiation, PCI)

脑转移在SCLC十分常见,初诊患者中有10%发生,50%以上的患者在病程中出现,这个比例远远高于NSCLC。SCLC对放疗敏感,不需要很高的剂量即可控制病灶,因此提出了PCI的概念。20世纪90年代之前认为,PCI降低脑转移的发生率,但不能延长生存期,并可能存在一定的中枢神经系统的不良反应,包括头痛、认知功能损害、运动功能失调等。1999年的一项Meta分析回顾了20世纪70年代至90年代的7个临床试验,包括987例患者,大多数患者的PCI剂量在24~40Gy,发现PCI能明显降低脑转移的比例(治疗组和对照组的3年脑转移发生率分别为58.6%、33.3%),还使患者的3年生存率从15.3%上升至20.7%。进一步分析发现,脑转移发生率下降和生存时间的延长,在 ≤ 40 Gy时与放射剂量的提高正相关。欧洲癌症治疗研究组织(European Organization for Research on Treatment of Cancer, EORTC)对PCI进行了前瞻性随机临床研究,286名化疗后缓解的广泛期SCLC患者随机分成PCI治疗组和观察组,两组的脑转移发生率分别为14.6%和40.4%,1年生存率分别为27.7%和13.3%。NCCN明确推荐无论为局限期还是广泛期,在治疗后达到完全缓解或部分缓解且PS为0~2的患者,在与患者充分讨论并得到知情同意后,即可开始PCI治疗。前者的剂量多为25Gy,后者为20Gy。有多种合并症,PS评分差(3~4)或认知功能受损的患者

不应使用 PCI。

PCI 是否会产生远期神经系统损害一直备受关注。Arriagada 等未发现 PCI(DT24Gy/8f)患者在 2 年内有脑照射引起的任何神经功能缺陷。欧洲和北美的大部分研究剂量为 25Gy/10f 或 30Gy/15f,随访也未发现严重的神经系统损害。而 Fleck 等人发现单次分割剂量大于 4Gy 时会造成神经系统损伤,因此 NCCN 推荐 PCI 剂量为 25Gy/10f 或 30Gy/15f。PCI 是预防性治疗,应尽可能降低毒副反应,因此不建议与化疗同步使用,这与脑转移后的姑息放疗不同。

(三)姑息放疗

有症状的转移癌,可行姑息性放疗。

(唐域)

第四节 预后及随访

一、预后

SCLC 的预后因素包括分期、PS 评分、体重减轻情况、性别、年龄。分期是最重要的预后因素,局限期的 2 年、5 年生存率分别为 20%~40%和 10%~13%,而广泛期则为 4%~5%和 1%~2%。但 Yu 等报道美国流行病学监督和最终结果评价(surveillance epidemiology and end results evaluation, SEER)数据库中 1998—2004 年间 1560 例 I 期 SCLC,247 例(15.8%)接受了肺叶切除,5 年生存率高达 50.3%,同期仅接受外照射治疗的 636 例(40.8%)5 年生存率为 14.9%。

广泛期患者的预后与转移脏器的数目、部位相关,有肝转移和骨髓侵犯的患者预后更差。乳酸脱氢酶升高也被认为是预后差的因素,有研究发现其升高与病期一致,尤其是在骨髓浸润的患者中,其升高的比例为 100%,预后较差。

二、随访

治疗缓解(包括 CR 和 PR)或稳定的患者随访频率如下:第一年,2~3 个月 1 次;第二年,3~4 个月 1 次;第四至五年,4~6 个月 1 次;五年后,1 年 1 次。随访内容包括:体检、胸部影像学检查(建议 CT)、全血检查、其他相关症状的检查,并建议戒烟。脑部的 MRI 或 CT 以及 PET-CT 并不作为常规随访项目。

(唐域)

第六章 消化系统肿瘤

第一节 胃癌

全国肿瘤登记中心的《2012 中国肿瘤登记年报》显示,我国近 20 年来癌症呈现年轻化及发病率和死亡率“三线”走高的趋势。全国每分钟有 6 人被诊断为恶性肿瘤。胃癌占我国恶性肿瘤发病率的第二位,恶性肿瘤死亡率的第三位。中国胃癌占全世界的 42%。近年在发达国家及中国大城市统计逐年有下降趋势,但广大农村仍持平或有增长,胃食管交界处癌(贲门癌)全世界均无下降。胃癌多见于男性,发病年龄以 40~60 岁为最常见,男女比例为 2.67:1,30 岁以下少见。我国每年死于胃癌约 16 万人。胃癌已成为严重威胁国人健康的隐患和主要致死病因之一。

一、癌的诊断方法

胃癌一般早期无或仅有轻微症状,表现为上腹部不适,食欲不振,体重减轻。随病情的发展症状可增多,但不典型,常出现类似胃炎或胃溃疡症状,大多数患者体征不明显,40.1%进展期胃癌可有贫血,24%可扪及腹部包块。由于胃癌的症状体征不典型,所以早期诊断极为不易,据统计,中国早期胃癌仅占 10%左右,极大影响了胃癌的生存率。目前胃癌的诊断主要根据临床表现、体格检查及特殊检查包括胃镜,影像学检查如 X 线钡餐、B 超、CT、MR、PET/CT,腹腔镜探查和分子诊断等。

(一)无症状人群筛查

据统计,日本 1975 年早期胃癌占有所有接受治疗胃癌病例的 20.9%,1990 年迅速升至 43.4%,2004 年以来在日本早期胃癌检诊协会所属医疗机构中,检出的胃癌中超过 70%为早期胃癌,如此高的早期胃癌检出率得益于对无症状的日本人群进行的胃癌筛查。日本癌症研究医院统计该院 44 年期间治疗的 3000 例早期胃癌中,47.6%的患者是在无任何症状的情况下检出的。显然,中国仅在症状性患者中提高门诊筛选早期胃癌的水平是远远不够的,大量的早期胃癌患者因无症状而未能及时就诊,因此必须全社会关心这项工作,努力开展无症状人群的早期胃癌筛查。胃癌的癌前状态包括癌前疾病和癌前病变两类,国内外大量事实证明,患有重度萎缩性胃炎、残胃、恶性贫血等癌前疾病和上皮内瘤变等癌前病变的患者发生胃癌的几率明显高于普通人群,因此必须定期随访复查,许多患者有望在早期胃癌阶段被检出。

(二)定性诊断

普通电子内镜是目前诊断胃癌最常用、最有效的方法,目前,电子内镜已广泛应用于国内外临床,它可以直接观察胃内形态变化,了解病变的部位并可以取病变组织活检病理检查确诊胃癌。内镜诊断胃癌的准确率较高,Bustamante 等在研究中报道,内镜加活组织检查诊断胃癌的敏感性为 82%,特异性为 95%。但是,由于内镜检查前制酸剂的使用、患者就诊时间

的延迟、早期胃癌的内镜表现缺乏特征性、内镜医师对早期胃癌在普通内镜下的表现缺乏认识等原因,仍有一小部分早期胃癌患者在初次内镜检查的时候被漏诊。

传统内镜仍然是最主要的检查方法,但是有一定的漏诊率。超声内镜以及超声内镜下细针抽吸活组织检查,是目前发展很快、技术很全面的检查方法,在早期胃癌诊断和术前分期中具有重要价值。色素内镜常常和放大内镜技术结合,从而明显提高早期胃癌诊断的敏感性和特异性,有广泛的临床应用前景,将来有可能在胃癌及其他胃黏膜病变的诊断中成为常规的检查方法。荧光内镜诊断早期胃癌有一定的优越性,但是技术尚不完善,特异性不高,临床应用有一定的局限性。红外电子内镜由于能够对胃黏膜下血管进行观察,在早期胃癌诊断以及肿瘤的浸润程度确定中有独特的作用。窄谱成像技术结合放大内镜能够观察消化道黏膜上皮结构和黏膜表面的微血管形态,有希望在内镜下得到早期胃癌的病理学诊断,但是目前还不能取代传统的病理活组织检查。共聚焦激光显微内镜能够显示消化道黏膜及黏膜下的组织结构,对胃癌及癌前病变做出在体的即时诊断,但是目前还在研究阶段,广泛应用于临床还需要进一步研究。

X线钡餐检查仍是目前诊断胃癌的主要方法之一,可以鉴别胃的良恶性病变、病变部位及范围,用以胃癌诊断及指导手术范围。气钡双重对比方法改进了传统上消化道造影法,明显提高了早期胃癌的诊断率。当我们在X线检查中疑为早期胃癌时也可和胃镜细胞学等方面的检查结合起来,以提高早期胃癌的诊断率。

二、胃癌的分期

目前国际上比较通用的胃癌分期系统有两种,包括国际抗癌联盟(International Union Against Cancer, UICC)的TNM分期系统和日本胃癌协会(Japanese Gastric Cancer Association, JGCA)的分期系统,这两者均是在不断地继承和革新中建立和完善起来的。2009年以前,两种分期系统的最新版本为2002年UICC第6版胃癌TNM分期(简称国际分期)和日本胃癌规约13版TNM分期(简称日本分期)。这两个分期系统有相似之处,都依赖于原发肿瘤生长情况(T)、淋巴结受累的范围(N)和是否存在远处转移(M)。但是,这两个系统存在一些根本的不同,最明显的区别在于对区域淋巴结扩散的分级。UICC/TNM分期系统以转移淋巴结的数目为基础,而日本分期法强调受累淋巴结的解剖位置。目前日本分期常用于术前分期及指导手术治疗,而国际分期常用于术后分期及预后评估。2009年,随着UICC第7版胃癌TNM分期和日本胃癌规约14版TNM分期更新后,两种分期系统首次达到了高度共识。详见表6-1。

表 6—1 UICC 第 7 版胃癌 TNM 分期及日本胃癌规约第 14 版 TNM 分期

分期	T	N	M
I A	T ₁	N ₀	M ₀
I B	T ₂	N ₀	M ₀
II A	T ₁	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
	T ₂	N ₁	M ₀
II B	T ₁	N ₂	M ₀
	T _{4a}	N ₀	M ₀
	T ₃	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
III A	T ₁	N ₃	M ₀
	T _{4a}	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₃	M ₀
III B	T _{4b}	N ₀	M ₀
	T _{4b}	N ₁	M ₀
	T _{4a}	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₃	M ₀
III C	T _{4b}	N ₂	M ₀
	T _{4b}	N ₃	M ₀
	T _{4a}	N ₃	M ₀
IV	Any T	Any N	M ₁

(一)术前分期

准确的术前分期是治疗胃癌的关键。目前胃癌的术前分期主要依赖于影像学检查包括体表超声、CT 检查、MRI 检查、PET/CT 检查、超声内镜等,近年来又有腹腔镜探查,各有优缺点。

体表超声不但能显示肿瘤受累的程度,肿瘤向腔外生长,还能显示肿瘤侵犯周围和远处转移的情况。B 超对胃癌浸润深度判定失误的主要原因是由于癌旁组织的纤维化及炎症细胞的浸润。

多层螺旋 CT 的空间分辨率和密度分辨率高,图像清晰,大体解剖显示好,尤其是对胃壁厚度、胃周情况、远处转移尤其是肝转移等的判断具有相当的优势,且应用普遍,是目前使用最广泛的胃癌术前分期手段,对 T₄、N、M 分期均有相当的诊断优势。

MRI 对胃癌 T 分期的总体诊断准确率为 73%~88%,N 分期为 52%~65%,对胃癌肝转移具有很高的病灶检出率和敏感性,是较好的术前分期手段。

超声内镜既可以用内镜直接观察腔内情况,同时又可以进行实时超声扫描,显示出胃壁的各层解剖结构及胃周围淋巴结情况,是目前对胃癌 T 分期和 N 分期判断准确率最高的胃癌术前分期手段。

PET/CT 有敏感性高、特异性强等优点,在癌症领域得到越来越广泛的应用,目前最常用的是 ^{18}F 氟脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT。有研究表明,未/低分化腺癌、黏液腺癌等癌细胞对 ^{18}F -DG 的摄取有限,在 ^{18}F -DG-PET/CT 检查上常表现为假阴性,而中国胃癌中上述病理类型不在少数,加之昂贵的价格,因此, ^{18}F -DG-PET/CT 检查目前不应常规应用于胃癌,主要用于发现那些普通影像学检查不能发现的远处转移。

腹腔镜对腹腔的直视检查可鉴别其他影像学方法难以检出的较小的网膜及腹膜种植灶,缺点是淋巴结转移识别准确率低,需要麻醉和有一定创伤性等。腹腔镜超声检查综合了腹腔镜和超声内镜的优点,对肿瘤 T 分期的判断接近于超声内镜,并可检出直径仅为 3mm 的转移淋巴结,能对所有 16 组淋巴结做出较准确的评估,准确率达 89%,同时,腹腔镜超声检查可检出腹腔镜检查漏诊的肝脏转移灶。

(二)术后分期

对于胃癌的术后分期,目前国内外都是主要结合术前影像学检查、术中探查、术后手术标本病理学检查结果最后确定。近年来,国际上广泛应用的胃癌分期是 AJCC/UICC 第 6 版(2002)TNM 分期系统,2010 年 1 月,AJCC 正式发布了更新的第 7 版胃癌分期,主要改变是 T 分期和 N 分期的细化以及Ⅳ期分组的变化。在 T 分期中,第 7 版分期将第 6 版中的 4 个亚组细分为 5 个亚组,强调了肿瘤浸润深度(T 分期)在患者预后中可能存在的差异;在 N 分期中,第 7 版分期针对转移淋巴结数目做了新的修订,以期更好的提示预后;针对Ⅳ期患者,第 7 版分期仅保留 M1 作为Ⅳ期,而将第 6 版中 $T_4N_1M_0$ 及 $T_{any}N_3M_0$ 降期为Ⅱ、Ⅲ期。

三、胃癌辅助治疗

手术是目前胃癌唯一可能治愈的手段。但Ⅱ期或Ⅲ期患者即使接受根治术后仍有 60% 的机会复发。Ⅰ期胃癌的 5 年生存率约为 58%~78%,Ⅱ期大约 34%,全部胃癌患者的 5 年生存率大约 20%~30%。因此,在过去的半个世纪里,人们进行了大量的临床试验,试图通过术后辅助治疗来提高胃癌的远期生存。

(一)丝裂霉素(mitomycin,MMC)的研究

在 20 世纪 60 年代,日本学者即开始了对胃癌术后辅助化疗的研究。Imanaga 等在 1977 年率先报告了 MMC 对 528 例胃癌的研究结果。单纯手术观察组 283 例,术后接受 MMC 单药化疗组 242 例。辅助化疗组的 5 年与 8 年生存率分别为 67.8%和 63.6%,均明显高于单纯手术组的 54.3%和 53.9%。从此直至 20 世纪末,MMC 一直作为胃癌术后辅助化疗的主要药物之一,对单药 MMC 或含 MMC 的联合方案进行了大量的研究。

1991 年 Estape 等报告了西班牙采用单药 MMC 作为胃癌术后辅助化疗的 10 年随访结果,辅助化疗组 33 例,术后给予 MMC $20\text{mg}/\text{m}^2$,每 6 周 1 次,共 4 次,对照组 37 例,结果显示两组的 5 年生存率分别为 76%和 30%($P<0.001$)。

Ochiai 等采用 MMC/FU/Ara-C+tegafur 联合化疗与单纯手术治疗进行比较,5 年生存率分别为 36%和 31%($P=0.05$)。Maehara 等采用 MMC/FU/PSK(蛋白多糖,一种免疫增强药物)作为术后辅助化疗,5 年生存率为 56.9%,显著高于单纯手术组的 45.7%($P=0.03$),提示将 MMC 与氟尿嘧啶类药物联合应用较单药 MMC 具有一定的优势。

Coombes 等 1990 年报告了国际协作癌症组(International Collaborative Cancer Group, ICGG)的研究成果。共 315 例患者入组,对其中 281 例进行了分析。患者术后 6 周随机给予

FAM 方案(5-氟尿嘧啶+多柔比星+丝裂霉素)化疗或观察。中位随访 68 个月,复发率分别为 56%和 61%,5 年生存率分别为 45.7%和 35.4%,未显示出统计学差异。亚组分析发现,对 T_3 、 T_4 患者,辅助化疗显示出一定的生存受益($P=0.04$)。随后欧洲癌症研究和治疗机构(European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC)和西南肿瘤组(Southwest Oncology Group, SWOG)的研究结果也显示胃癌根治术后给予 FAM 方案辅助化疗未能获得明显的生存优势。

2002 年韩国学者 Chang 等对 416 例 I B~III B 的胃癌根治术后患者随机给以 FAM 方案、5-FU/MMC 方案和单药 5-FU,术后 5 周开始化疗,结果 5 年生存率和无复发生存率在 3 个治疗组中类似,提示与单药 5-FU 相比,5-FU 联合 MMC 或(和)ADM 并无显著意义。

尽管若干研究的结果存在一定的争议性,但 MMC±氟尿嘧啶类药物还是受到人们的关注。日本癌症研究会(Japanese Cancer Institute)在 1994 年对 10 个既往辅助化疗的随机研究进行了 Meta 分析,显示以 MMC 联合氟尿嘧啶类药物可显著提高胃癌患者术后的生存期(OR 0.63, 95%CI 0.51~0.79, $P<0.01$),因此,在此后的 10 多年间,该方案成为许多亚洲国家的术后标准辅助化疗方案。

(二)5-FU±DDP 的研究

在一项非随机对照的研究中,给以 DDP 20mg/m²,连续 5d,同时给以 5-FU 800mg/m² 连续 5d,VP-16 100mg/m² 第 1、3、5d,21d 为 1 个周期,共 3 个周期。50 例 II~III B 期的胃癌患者,中位无复发生存期为 48 个月,中位生存期为 62 个月,5 年生存率 54%,主要毒性为轻度的白细胞下降、恶心、呕吐和脱发,研究结果提示该方案具有一定的应用前景。

一项 III 期随机临床研究纳入 205 例患者,其中单纯手术组为 104 例,101 例给以术后 FUP 方案(5-FU/DDP/LV),两组患者的 5 年生存率均为 39%,但在这个研究中,54%的患者因为不良反应未能完成预期的 9 个化疗周期。因此,尚不能得出肯定结论。

Macdonald 等于 2001 年报告了一项多中心、随机 III 期临床研究(INT0116 研究)。该研究的入组对象为 T_3 、 T_4 和(或)淋巴结阳性的胃或胃食管结合部腺癌患者,在接受了切缘阴性的手术切除后,603 例患者随机分为观察组和联合化放疗组,化放疗组治疗方案:首先给以 5-FU 425mg/m²,d1~d5;LV 20mg/m²,d1~d5,然后局部放疗 5 周,共 4500 cGY,放射野包括肿瘤原发部位、区域淋巴结和距切缘 2cm 的范围,放疗结束后继续化疗 2 个周期。结果显示以局部复发为首次复发的比例在联合化放疗组明显降低(19% vs 29%),中位生存期明显延长(36 个月 vs 27 个月),3 年无复发生存率(48% vs 31%)和总生存率(50% vs 34.1%, $P=0.005$)显著提高 3 中位随访时间超过 10 年时,接受术后同步放化疗的 I B~IV 期(M_0)胃癌患者仍然存在生存获益,且没有观察到远期毒性的增加。尽管该研究获得了重要成果,但仍有许多方面受到人们的质疑,主要包括:①手术方式,缺乏对手术质量的严格控制。在本研究中,54%的病例接受 D_0 手术,36%为 D_1 手术,只有 10%患者接受 D_2 切除,提示手术的非彻底性严重影响了术后的生存状态,也对术后辅助治疗效果的判定产生负面的影响。 D_2 根治术与 D_0 / D_1 术后复发和转移模式不同,美国报道常规施行 D_0 / D_1 胃癌根治术后残胃及手术野淋巴结复发率高达 72%之多;荷兰报道 D_1 根治术后手术野局部复发导致的病死率高达 36%,而 D_2 根治术则降至 27%。日本、韩国和中国的临床随访资料中 D_2 根治术后残胃或区域性淋巴结复发仅占 25%左右,而且以腹膜播散及淋巴结转移为主,这些临床观察结果说明, D_2 根治术后局部复发并非主要的远期生存影响因素,术后放化疗是否会改善 D_2 根治术后患

者的远期生存仍有待探索。但对于 D_0/D_1 术后患者,仍应采用术后放化疗。②5-FU 的用药方式。目前持续性静脉滴注 5-FU 无论在疗效提高还是不良反应的下降方面均具有明显的优势性,已经获得共识,但该方案则是采用静脉推注方式,不符合 5-FU 的主流用药方式。③辅助治疗方案的可行性。只有 66% 的患者完成了预定治疗计划,提示该方案的依从性尚需进一步完善。④放疗技术和放射野的设定。在 INT0116 研究中,较少采用 CT 规划进行更准确的放射靶区定位,而且采用了传统的平行对穿模拟照射方式,与目前的新技术有很大的差异性。因此,尽管美国关于胃癌术后辅助治疗的决策主要根据 INT0116 的研究结果确定,并将该方案作为美国标准的胃癌术后治疗方案,但其他国家的学者仍持谨慎的态度。

2005 年 Bouche 等报告了法国一个多中心 III 期随机临床研究,比较了 FP 方案对 278 例 II~IV 期(无远处转移 IV 期)胃癌患者术后辅助化疗的价值。术后辅助化疗分为 2 个阶段:第 1 阶段在术后 14d 开始,每天给予 5-FU $800\text{mg}/\text{m}^2$,持续滴注 5d;如果未发生 4 度不良反应则进入第 2 阶段,给以 4 个周期的 FP 方案,包括每天 5-FU $1000\text{mg}/\text{m}^2$,持续 5d 输注,DDP $100\text{mg}/\text{m}^2 (>1\text{h})$,第 2d。单纯手术组 133 例,化疗组 127 例,化疗组中 IIIA~IV 期患者的比例明显高于单纯手术组($P=0.01$)。中位随访 97.8 个月,结果显示化疗组和单纯手术组的 MST、DSF 以及五年生存率分别为 44.8 个月 vs 42.1 个月,46.6% vs 41.9%,36.4 个月 vs 28.5 个月,均有提高的趋势,但未能产生统计学意义,可能原因是化疗组患者的临床分期明显比手术组晚,因此术后辅助化疗的价值或许并未充分显示出来。根据多因素 Cox 分析,与手术组相比辅助化疗可使总生存和无病生存期的风险分别下降 26% 和 30%,进一步分层分析显示,受侵淋巴结与切除淋巴结数量之比与患者的预后以及术后辅助化疗的受益密切相关,比值 ≤ 0.3 者,预后明显优于 >0.3 的患者,而比值 >0.3 的患者,辅助化疗受益最大。

III 期临床研究(ARTIST)对胃癌 D_2 术后分别进行辅助放化疗(卡培他滨、顺铂联合放疗)和辅助化疗(卡培他滨联合顺铂),研究终点为 3 年无病生存率,结果显示在卡倍他滨-顺铂基础上联合放疗,未进一步改善患者的无疾病生存期。

(三)5-FU+DDP+蒽环类药物的研究

在 20 世纪 90 年代,5-FU 持续滴注(continuous intravenous, CIV)的用药方式引入晚期胃癌的治疗,其中 ECF 方案的问世受到人们极大的重视。ECF 方案的组成为:EPI $50\text{mg}/\text{m}^2$,DDP $60\text{mg}/\text{m}^2$ 均每 3 周 1 次静脉注射,同时给予 5-FU $200\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ CIV 连续 3 周应用。对晚期胃癌的 II 期研究获得了令人鼓舞的疗效,成为目前英国和一些欧洲国家晚期胃癌的标准化疗方案。

对于 ECF 方案在胃癌辅助治疗中的价值也引起学者的极大关注。2003 年 Allum 等报告了 ECF 方案作为胃癌术后辅助化疗研究(MAGIC 研究)的中期结果,503 例胃癌患者随机分为两组,一组进行围术期化疗和手术(治疗组,250 例),先给以 3 周期 ECF 化疗然后手术,术后再行 3 周期 ECF 化疗,另一组单用手术治疗(观察组,253 例)。每组患者中,74% 为胃癌,14% 为低位食管癌,11% 为胃食管结合部癌。88% 的患者完成了术前化疗,56% 进入术后化疗,40% 完成了预计的全部 6 周期化疗。围术期化疗组 T_1 和 T_2 期患者比例较高,为 51.7%,而单纯手术组为 36.8%。围术期化疗组患者的 5 年生存率为 36%,单纯手术组为 23%。DFS 的 HR 为 0.70(95%CI=0.56~0.88, $P=0.002$),OS 的 HR 为 0.08(95%CI=0.63~1.01, $P=0.06$)。化疗组手术根治率 79%,观察组为 69% ($P=0.02$)。术后并发症均为 46%,术后 30d 内死亡率分别为 6% 和 7%。提示以 ECF 方案为围术期化疗可以显著改善可

切除胃癌和低位食管癌患者的无进展生存和总生存。2005 年对该研究的追踪报告显示,治疗组和观察组的 MST 分别为 24 和 20 个月($HR=0.75, 95\%CI=0.60\sim0.93, P=0.009$), PFS 也显著延长($HR=0.66, 95\%CI=0.53\sim0.81, P=0.0001$)。基于以上研究, NCCN 指南推荐对于术前进行了 ECF 方案(或其改良方案)新辅助化疗的患者, 术后推荐按照 MAGIC 研究流程进行 3 个周期 ECF(或其改良方案)辅助化疗。但对于术前未接受 ECF 或其改良方案新辅助化疗的患者, 术后是否应该接受辅助化疗, 则长期存在争议。

2007 年 De Vita 等报告了应用 ELFE 方案(EPI/LV/5-FU/VP-16)在胃癌辅助治疗中的状况。南意大利 6 个中心共入组 228 例, 手术组 113 例, 化疗组 112 例。术后给以 EPI $60mg/m^2$, 第 1d; 5-FU $375mg/m^2$, 第 1~5d; LV $100mg/m^2$, 第 1~5d; VP-16 $80mg/m^2$, 第 1~3d。3 周重复, 共 6 周期。中位随访 60 个月, 手术组 5 年生存率 43.5%, 化疗组 48%, DFS 分别为 39% 和 44%, 均无显著差异。分层分析显示, 淋巴结阳性者辅助化疗可能会获得较大受益, 5 年生存率化疗组为 41%, 对照组为 34%, 相对风险下降 16%, 但未能达到统计学意义($HR 0.84, 95\%CI: 0.69\sim1.01, P=0.068$), 5 年 DFS 分别为 39% 和 31%, 相对风险下降 14%, 具有较弱的统计学意义($HR 0.88, 95\%CI: 0.78\sim0.91, P=0.051$)。

2007 年 Cascinu 等报告了采用 PELFW 方案(DDP/EPI/5-FU/LV)在胃癌辅助治疗中的一个多中心、前瞻性随机对照研究的 III 期结果。共入组 397 例, 对照组 196 例, 术后给以 5-FU $375mg/m^2$, IV, 第 1~5d; LV $20mg/m^2$, IV, 第 1~5d, 每 28d 重复, 共 6 周期。治疗组 201 例, 给以 DDP $40mg/m^2$ (30min), 5-FU $500mg/m^2$ (15min), LV $20mg/m^2$, EPI $35mg/m^2$, 均每周 1 次静脉注射, 共 8 周。对照组有 77% 完成预期计划, 治疗组为 72%。中位随访 54 个月, 结果无论生存率还是 DFS, 两组均无显著差异, 而且两组复发、转移类型也类似。

(四) 口服氟尿嘧啶类药物的尝试

在 20 世纪 80 年代末期, 日本临床肿瘤组(Japan Clinical Oncology Group, JCOG)开始对口服氟尿嘧啶类药物在胃癌辅助化疗中的价值进行研究, 目的是探索常规静脉化疗后给予口服氟尿嘧啶类药物是否会提高胃癌患者术后的生存。其中 2 项重要的研究分别为 JCOG8801 和 JCOG9206 研究。

在 JCOG8801 研究中, 目的是观察对原发病灶为 T_1 、 T_2 浆膜阴性患者术后辅助化疗的意义。对照组 288 例, 化疗组 285 例。化疗方案为 MMC $1.4mg/m^2 + 5-FU 166.7mg/m^2$, 每周 2 次静脉注射, 连续应用 3 周; 然后口服 UFT $300mg/d$, 连续 18 个月。平均随访 72 个月, 化疗组与对照组相比, 总的 5 年生存率分别为 85.8% 和 82.9% ($P=0.17$), 对 T_1 和 T_2 患者进行分层分析也没有发现生存获益。因此作者认为对胃癌术后 T_1 、 T_2 患者, 辅助化疗无意义, 同时建议在今后的研究中不宜再纳入 T_1 患者。

JCOG9206 研究包括 252 例患者, 入组条件与 JCOG8801 类似, 化疗方案为 MMC 与 5-FU, 用法和剂量与 JCOG8801 基本相同, 但加入 Ara-C 每周 2 次静脉注射, 连续使用 3 周; 然后口服 5-FU $134mg/d$, 连续 18 个月。研究证实, 长期口服 5-FU 对复发率和生存率均无显著影响。

S-1 是替加氟(5-FU 的前体药物)、5-氟-2,4-二羟基吡啶(CDHP)和氧嗪酸的复合物, 是一种新型口服氟尿嘧啶类药物。日本一项大型随机 III 期临床试验(ACTS-GC)评价了扩大淋巴结清扫(D_2 切除)的胃癌切除(R_0 切除)术后用 S-1 进行辅助化疗治疗 II 期(剔除 T_1 期)或 III 期胃癌的效果。1059 例患者随机接受手术及术后 S-1 辅助化疗或单纯手术治

疗。S-1 治疗组的 3 年总生存率为 80.1%，单纯手术组为 70.1%。S-1 组的死亡风险比为 0.68。S-1 组的不良反应较轻，仅为恶心、呕吐、食欲减退和轻度血液学毒性。这是首次在临床研究中显示术后辅助化疗对 D₂ 切除术后日本患者存在优势，而在日本临床肿瘤组(JCOG8801)早期进行的一项随机研究(579 例患者)中，D₂ 切除术后 UFT(尿嘧啶和替加氟的复方制剂)辅助化疗并没有显著的生存优势。

2011 ASCO 年会上报道了 CLASSIC 研究的结果，这是迄今为止规模最大的专门针对亚洲人群的胃癌辅助治疗研究。该研究入组患者为可切除的 II、IIIa 或 IIIb 期胃癌患者，先前未接受过放化疗，手术后随机分为 2 组，一组接受 xelox 方案(卡培他滨+奥沙利铂)化疗，另一组观察。主要研究终点是 3 年 DFS。结果显示，化疗组 3 年 DFS 为 74%，较观察组的 60% 提高了 14%。该项研究还证实，XELOX 方案打破了传统辅助化疗在年龄及肿瘤分期上的局限，对可手术的胃癌患者具有良好的有效性和安全性，可以作为胃癌术后辅助化疗的标准方案。

(五)胃癌术后辅助化疗的 Meta 分析

近年来，有几项大的 Meta 分析试图解决术后辅助化疗的问题，但这些 Meta 分析在采用的方法、选择的化疗方案方面存在许多的差异。

1993 年 Hermans 等首次对 1980 年到 1991 年的 11 个随机研究进行了 Meta 分析，将胃癌术后辅助化疗与单纯手术进行比较，发现仅有较小的生存获益(OR=0.88, 95%CI=0.78~1.08)。

第二个 Meta 分析是由 Earle 和 Maroun 于 1999 年报告。该研究完全选择来自非亚洲国家的 13 个随机研究进行综合分析，结果显示术后辅助化疗能够产生接近于统计学意义的、较小的生存获益(OR=0.80, 95%CI=0.66~0.97)，而且进一步提示对术后淋巴结阳性的患者辅助化疗的意义明显提高。

Mari 于 2000 年对全球 20 个随机研究进行了 Meta 分析，共包括 3658 例。结果表明，辅助化疗可使死亡风险下降 18%(OR=0.82, 95%CI=0.75~0.89, P=0.001)，并且发现根据病期的不同，绝对收益率为 2%~4%。

Janunger 于 2002 年报告了汇总了全球 21 个随机研究，共 3962 例的 Meta 分析结果。总体而言，辅助化疗可产生较小的生存获益(OR=0.84, 95%CI=0.74~0.96)。然而如果将亚洲和西方的研究分别进行归纳分析则可发现，仅仅是在亚洲试验组获得较大的受益(OR=0.58, 95%CI=0.44~0.76)，而西方的研究未能获得受益的证明(OR=0.96, 95%CI=0.83~1.12)。

2008 年公布了两项 Meta 分析，纳入的临床随机试验以及病例数分别为 15 项、3212 例和 23 项、4919 例。结果显示，与单独手术相比，术后进行辅助化疗的 3 年生存率、无进展生存期和复发率均有改善趋势。2009 年最新公布的一项纳入 12 项随机临床研究的关于胃癌 D₁ 以上根治术后辅助化疗的 Meta 分析结果显示，术后辅助化疗较单独手术可降低 22% 的死亡风险，由于该分析中仅 4 项为日本研究，其余 8 项为欧洲研究，纳入标准严格，除外仅含 T₁ 期患者和进行 D₀ 手术的研究，与目前临床实践相符，结果较为可信，更具有指导意义。因此，对于术前未接受 ECF 或其改良方案新辅助化疗的 II 期/III 期患者，中国专家组认为术后仍应接受辅助化疗。

尽管几项 Meta 分析均显示出较小的边际获益，但目前大多数胃癌辅助化疗的个体研究