

第 15 版日本《胃癌处理规约》及第 5 版《胃癌治疗指南》更新内容择要

李浙民, 王胤奎, 李双喜, 吴舟桥, 高翔宇, 李子禹 (北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 胃肠肿瘤中心一病区 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

【摘要】日本《胃癌处理规约》(简称规约)及《胃癌治疗指南》(简称指南)是胃癌诊治的重要参考。第 15 版规约及第 5 版指南在不同分期胃癌的诊治方面均作出了较大程度的调整, 对于临床诊疗流程具有重要影响, 对其变更的细致解读有助于临床工作者了解其更新内容, 并更好地应用于日常工作中。

【关键词】胃癌; 指南; 淋巴结清扫

Comments on 15th version of Japanese gastric cancer classification and 5th Japanese gastric cancer treatment guideline

LI Zhe-min, WANG Yin-kui, LI Shuang-xi, WU Zhou-qiao, GAO Xiang-yu, LI Zi-yu (Ward 1, Center of Gastrointestinal Surgery, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China)

Corresponding author: LI Zi-yu, E-mail: ziyu_li@hsc.pku.edu.cn

【Abstract】The Japanese Gastric Cancer Treatment Guideline (referred to as guidelines) and Japanese Gastric Cancer Classification (referred to as classification) has long been important references for diagnosis and treatment of gastric cancer. The fifteenth version and fifth guidelines have made adjustment in great degree, and will affect clinical pathway. The detailed interpretation will help clinicians understand these update better, thus help with application in daily work.

【Key words】Gastric Cancer; Guideline; Lymphadenectomy

日本最新的第 15 版《胃癌处理规约》(简称规约)及第 5 版《胃癌治疗指南》(简称指南)分别于 2017 年 10 月及 2018 年 1 月进行了更新, 继而在 2018 年 3 月第 90 届日本胃癌学会 (Japanese Gastric Cancer Association, JGCA) 年会上进行了专题讨论。外科领域重要的更新内容包括: 内镜下切除的适应证及风险评级的更新、局部进展期治疗策略的细分、单一不可治愈因素晚期胃癌的治疗、与外科治疗关联更密切的淋巴结清扫范围及网膜囊切除范围的变化。本文将就上述内容逐一进行介绍, 并就其对临床工作的影响进行述评。

1 内镜下切除的适应证及风险评级的变化

内镜下切除的适应证及切除后的治愈性评价均出现了较大程度的变动, 对临床实际工作将产生较大影响。

内镜下切除适应证的变化: 基于日本临床肿瘤协会 (Japanese Clinical Oncology Group, JCOG) 0607^[1] 的结果, 原有的扩大适应证更改为绝对适应证, 变更之后的绝对适应证为: cT_{1a} (M)、UL (-)、分化型癌、直径 ≤ 2 cm 为内镜下黏膜切除术 (endoscopic mucosal resection, EMR) / 内镜下黏膜剥离术 (endoscopic submucosal dissection, ESD) 的绝对适应证; 原有的 ESD 扩大适应证更改为 ESD 绝对适应证的为: cT_{1a} (M)、UL (-)、分化型癌、直径 > 2 cm 和 cT_{1a} (M)、UL (+)、分化型癌、直径 ≤ 3 cm。扩大适应证为: cT_{1a} (M)、UL (-)、未分化型癌、直径 ≤ 2 cm。

在第 90 届 JGCA 年会上, 来自东京大学的藤城光弘 (Mitsuhiro Fujishiro) 教授对内镜下切除适应证的意义进行了再次阐述。绝对适应证、扩大适

应证及相对适应证的主要决定因素包括淋巴结转移的概率及是否具有长期随访结果。绝对适应证需满足：淋巴结转移概率 $< 1\%$ ，且长期随访结果与胃切除术相仿；扩大适应证需满足：淋巴结转移概率 $< 1\%$ ，但缺乏长期随访结果；相对适应证即不符合前两者，标准治疗应为胃切除+淋巴结清扫。

JCOG0607^[1] 对于既往 ESD 治疗属于扩大适应证的两类患者进行长期随访验证，即： $> 2\text{ cm}$ 的非溃疡型和 $\leq 3\text{ cm}$ 的溃疡型早癌。研究为前瞻性单臂多中心验证性试验，于 2007—2010 年共纳入 470 例患者，ESD 整块切除率为 99.1%，28% 的患者接受了进一步手术治疗。中位随访 73.8 个月后，患者整体 5 年生存率为 97.0%，符合治愈性切除标准的 317 例患者未出现复发。基于这一研究结果，即原扩大适应证中的部分人群得到了长期随访的支持，因此由扩大适应证修改为绝对适应证。

在内镜切除后的治愈性评价方面，现行内镜下采用的治愈性切除容易发生混淆：R0 切除意味着阴性切缘，但内镜下的阴性切缘并不意味着治愈性切除，因此不再提及 R 状态，而是采用 eCura 评价系统。

与既往简单分为治愈性与非治愈性切除不同，eCura 系统通过 2 个维度进行评价：局部是否完整切除以及淋巴结的转移风险。

eCura A 或 eCura B 均需实现局部完整切除，但评价为 eCura B 的患者淋巴结转移风险相对略高。满足 eCura A 或 B 的其他条件，但未能实现完整(en bloc)切除或垂直切缘阴性(HM0)者，评价为 eCura C-1，其余为 eCura C-2。eCura 分级系统见表 1。依据各组的危险不同，采取不同的随访策略：①评价为 eCura A 者，内镜下每 6 个月或 12 个月随访；②评价为 eCura B 者，由于淋巴结转移风险较高，随访时需联合超声或 CT；③评价为 eCura C-1 者，由于主要为局部切缘问题，可以采用局部治疗，如再次行 ESD、内镜下消融等，同样也可考虑 ESD 的热效应，采取积极随访的办法；④评价为 eCura-2 者，原则上建议手术，但也强调与患者沟通的重要性，对于高龄/手术风险高的患者，应告知其淋巴结转移风险。

表 1 eCura 分级系统的判断标准

分期	溃疡/深度	分化型		未分化型	
pT _{1a}	UL (—)	$\leq 2\text{ cm}^*$	$> 2\text{ cm}^*$	$\leq 2\text{ cm}^\#$	$> 2\text{ cm}^\oplus$
(M)	UL (+)	$< 3\text{ cm}^*$	$> 3\text{ cm}^\oplus$	@	@
pT _{1b}	SM1	$\leq 3\text{ cm}^\#$	$> 3\text{ cm}^\oplus$	@	@
(SM)	SM2	@	@	@	@

注：*：eCura A；#：eCura B；@：eCura C-2；eCura C-1：满足 eCura A 或 B 的条件，但未实现完整切除/HM0；eCura A 或 B 需满足完整切除，HM0，VM0，Ly (—)，v (—)

2 局部进展期治疗策略的细分

对于局部进展期胃癌，第 4 版 JGCA 指南^[2] 的推荐意见均为直接手术，但第 5 版指南显示，具有肿大淋巴结(Bulky N)的亚组被单独列于治疗流程中，建议对此类患者术前化疗后再行手术切除。此外，在第 5 版指南后附的临床问题(clinical question, CQ)中，对术后辅助化疗方案的选择也进行了区别推荐。整体呈现出进一步细分的趋势。

Bulky N 由 2 个亚组组成：① Bulky N2：3 个第 2 站淋巴结的直径 $\geq 1.5\text{ cm}$ 或 1 个第 2 站淋巴结直径 $\geq 3\text{ cm}$ ；② 16 组淋巴结转移：在 16 组 b1 或 16a2 有 1 个淋巴结的直径 $\geq 1\text{ cm}$ ^[3]。显然这类患者直接手术面临可切除性的问题，属于潜在可切除的范畴，影响可切除性最主要的因素为淋巴结的状态。因此，术前新辅助化疗后行根治性切除成为日本学者探索的方向，目前已有 JCOG0001、JCOG0405 及 JCOG1002 三项 II 期单臂研究探索其有效性。

3 项研究均为术前化疗后手术，区别之处为术前治疗方案。JCOG0001^[4] 为伊立替康联合顺铂方案，在治疗过程中出现 3 例治疗相关死亡，因此研究提前终止；在替吉奥联合顺铂成为日本晚期胃癌一线方案后，启动了 JCOG0405^[5] 研究，该研究最终入组 51 例患者，R0 切除率为 82%，最终 5 年总生存率达 53%。在这一结果的鼓舞下，JCOG1002^[6] 探索在两药方案的基础上增加了多西他赛，希望进一步提高药物治疗效果，但影像学评效的反应率(58%)低于预期，长期生存率有待进一步随访。基于这 3 项研究结果，针对伴随 Bulky N 的胃癌，建议术前替吉奥联合顺铂方案化疗后根治性手术切除。同时，对于此类患者，由于其分期偏晚，特别在指南最后的 CQ 讨论中强调了对于此类患者基线腹腔镜探查除外腹膜转移的必要性。

在 CQ23 中,指南对局部进展期胃癌术后辅助化疗方案进行了讨论:对于胃癌的术后辅助化疗,能否根据分期或组织类型推荐化疗方案?该问题的回答主要基于两项Ⅲ期随机对照研究——ACTS-GC 和 CLASSIC 的研究间对比^[7,8],发现对于Ⅱ期胃癌而言,替吉奥单药口服的相对风险比(0.52)小于XELOX 方案(0.58),而对于Ⅲ期胃癌而言,XELOX 方案的相对风险比更小。因此,指南推荐为:在术后辅助治疗方案方面,Ⅱ期胃癌推荐替吉奥,Ⅲ期胃癌推荐替吉奥或XELOX 方案。笔者认为,对于从研究间的直接比较产生的结论应持更加谨慎的态度,今后真实世界中的大数据可能能够从另一方面进一步回答该问题。

3 单一不可治愈因素晚期胃癌的治疗

与局部进展期胃癌的变化类似,第4版JGCA指南中晚期胃癌均指向姑息治疗,而第5版指南中,3类患者被单独列于治疗流程中,分别为:16组淋巴结转移、可切除的肝转移及CY1/局限性腹膜转移。这3类患者均要求不具备其他不可治愈因素,即同属单一不可治愈因素的晚期胃癌。指南最后附录的CQ中对具体的治疗策略进行了单独讨论。虽然指南特别单独列出了单一不可治愈因素晚期胃癌,但在具体的治疗策略方面并无高级别的证据支撑。

笔者认为,细分的治疗策略将成为未来的趋势。针对不同类型患者采取个体化的治疗,将成为后续研究着重解决的问题。同时我们也应看到,随着治疗效果的提高,不同类型的晚期肿瘤之间预后也可能出现分歧,在JCOG0405^[5]取得53%的5年总生存率的前提下,继续将单纯16组阳性的晚期胃癌患者视作“不可治愈”或许会使得本可能通过手术实现长期生存的患者错过手术机会。

同时,第5版指南单独列出的单一不可治愈因素晚期胃癌患者即为REGATTA研究^[9]的研究对象。REGATTA研究将患者随机分入单纯化疗组和姑息手术联合术后化疗组,最终发现两组患者生存基本类似,姑息手术并未带来生存获益。REGATTA研究的阴性结果基本否认了姑息手术在这类患者中的应用。该结果结合第15版规约的变更,最终指向了这样一个问题:对于合并单一不可治愈因素的晚期胃癌患者,我们应期待怎样的治疗目的以制订治疗策略?REGATTA研究的阴性结果

否认姑息手术的意义,另一方面,通过积极的术前治疗联合“根治性”扩大手术,反而有可能带来新的希望。

4 区域淋巴结定义及 D2 淋巴结清扫范围的更新

第15版规约和第5版指南在D2手术淋巴结清扫方面变动非常大:第15版规约规定1~12组+14v组为区域淋巴结,此外,若肿瘤浸润食管,则第19、20、110、111淋巴结亦作为区域淋巴结;肿瘤浸润十二指肠时,则第13组淋巴结亦作为区域淋巴结。将第6组淋巴结划分为6a、6v及6i组,为保留幽门的胃切除术的精细操作奠定基础。同时,在第5版指南中,第10组清扫不再作为D2清扫的常规要求,且第14v组仅在第6组有转移时才要求清扫。即第10组淋巴结和第14v组淋巴结不作为D2手术的常规清扫范围,但这两组淋巴结有转移时仍应进行区域淋巴结处理,而非认为是远处转移。

其中,第10组淋巴结不再作为D2淋巴结清扫的常规要求为临床带来了较大影响,因此理解这一变化也显得非常重要。该决定的做出来自于JCOG0110的研究数据。JCOG0110^[10]纳入近端非大弯的进展期胃癌患者,随机分为脾切除组和保脾组。需要注意的是保脾组并不要求行第10组淋巴结清扫,但若术者判断清扫可行,也可保脾行脾门淋巴结清扫。研究为非劣效设计,共纳入505例患者,按1:1分为两组,最终发现两组患者生存类似,但脾切除组患者并发症发生率更高(30.3%:16.7%, $P=0.0004$)。在第10组淋巴结转移方面,脾切除组254例患者中仅6例有第10组淋巴结转移(第10组淋巴结转移率为2.36%),保脾组251例患者中共58例进行第10组淋巴结清扫,其中仅2例有淋巴结转移。整体上第10组淋巴结转移率非常低,因此第5版指南不再将第10组淋巴结清扫纳入D2手术的常规清扫范围。

在临床常规应用时,对于肿瘤侵及大弯的患者,仍应清扫第10组淋巴结。同时,由于我国进展期胃癌患者比率较高,在临床分期整体偏晚的前提下,第10组淋巴结清扫的意义或许需要进一步数据给予回答。目前已完成入组的CLASS04研究即针对腹腔镜下脾门淋巴结清扫,其结果或许会带来不一样的结论。

5 网膜囊切除范围的变化

由于顾虑胃癌的腹腔内微转移,因此胃癌的手术治疗一直注重网膜囊的切除以实现完整切除。但网膜囊切除增加了术后并发症的发生风险,尤其是增加了胰瘘的发生风险。日本纳入 210 例 T_{2-4a} 胃癌患者的随机对照研究^[11]显示,网膜囊切除可以提高患者生存率,两组患者的 5 年总生存率分别为 77.5% 和 71.3%,亦有荟萃分析显示侵及浆膜层的胃癌患者行网膜囊切除获益^[12]。基于这些结果,日本于 2010 年开展了多中心 III 期随机对照研究 JCOG1001^[13],以提供进一步的证据。研究纳入患者为 cT_{3-4a},随机纳入标准的网膜囊切除(Bursectomy)组和大网膜切除(Omentectomy)组。大网膜切除组患者仅行淋巴结清扫所必须的网膜切除,尽量保留横结肠系膜前叶及胰腺被膜。5 年内共纳入 1204 例患者,最终结果在 2018 年发表于 *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 结果显示,网膜囊切除组与大网膜切除组患者 5 年生存率无显著差异(76.9% : 76.7%; $HR = 1.05$; $P = 0.65$),网膜囊切除组患者胰瘘发生率更高(5% : 2%, $P = 0.032$)。此外,切除网膜囊也不能降低患者术后腹膜复发风险。基于该研究结果,第 5 版指南不推荐切除网膜囊作为 cT₃(SS)或 cT_{4a}(SE)胃癌的标准治疗方式。

该研究结论不仅对开腹手术入路具有直接影响,由于腔镜下完成完整的网膜囊切除具有更大困难,因此该研究亦为腹腔镜手术在进展期胃癌中的应用提供了理论基础。

6 总结

第 15 版规约和第 5 版指南的更新内容十分丰富,并且涉及胃癌诊疗的各个方面,限于篇幅,即使仅限于外科相关治疗,仍旧难以涵盖所有内容,但这并不意味着该部分内容的重要性有所降低。如胃食管结合部的重新定义及分类等,同样会对临床治疗产生较大影响,相关解读文献已经很多,读者可自行阅读比较。整体而言,胃癌的诊疗理念逐渐向个体化、精细化发展,治疗的细节问题逐一得到证据确定。但需考虑指南存在的本土差异,我们应在临床诊治过程中注意验证,并通过研究的形式最终形成本土化指南,为国内胃癌患者提供第一手的治疗参考。

参考文献

- [1] Hasuiki N, Ono H, Boku N, et al. A non-randomized confirmatory trial of an expanded indication for endoscopic submucosal dissection for intestinal-type gastric cancer (cT1a): the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0607)[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 21(1):114-123.
- [2] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4)[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(1):1-19.
- [3] Kodera Y. Neoadjuvant chemotherapy for gastric adenocarcinoma in Japan[J]. *Surg Today*, 2017, 47(8):899-907.
- [4] Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(9):1015-1022.
- [5] Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis[J]. *Br J Surg*, 2014, 101(6):653-660.
- [6] Katayama H, Ito S, Sano T, et al. A Phase II study of systemic chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) followed by surgery in gastric cancer patients with extensive lymph node metastasis: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1002[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(6):556-559.
- [7] Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. 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[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(33):4387-4393.
- [8] Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12):1389-1396.
- [9] Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curative factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3):309-318.
- [10] Sano T, Sasako M, Mizusawa J, et al. Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2017, 265(2):277-283.
- [11] Hirao M, Kurokawa Y, Fujita J, et al. Long-term outcomes after prophylactic bursectomy in patients with resectable gastric cancer: Final analysis of a multicenter randomized controlled trial[J]. *Surgery*, 2015, 157(6):1099-1105.
- [12] Marano L, Polom K, Bartoli A, et al. Oncologic Effectiveness and Safety of Bursectomy in Patients with Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis[J]. *J Invest Surg*, 2017, 3:1-10.
- [13] Kurokawa Y, Doki Y, Mizusawa J, et al. Bursectomy versus omentectomy alone for resectable gastric cancer (JCOG1001): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018. [Epub ahead of print]