



关注公众号



阅读本文

[DOI] 10.3969/j.issn.1005-6483.20241978

<http://www.lcwkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.20241978>

Journal of Clinical Surgery, 2025, 33(1):015-017

· 专家笔谈 ·

美国国立综合癌症网络临床实践指南： 胃癌外科治疗(2024. V4)更新解读

李思佳 李国新

[关键词] 胃癌； 美国国立综合癌症网络； 指南； 解读

2024 年 8 月 12 日,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发布了 2024 年第 4 版胃癌临床实践指南(以下简称指南)。相较于 2023 年指南,新版指南对于胃癌外科治疗领域主要在二代基因测序(NGS)的应用、胃癌单一腹膜转移的治疗、系统治疗特别是免疫和靶向治疗方案、胃切除术后营养补充与监测等方面进行了更新。本文将结合国内外指南及最新研究成果,对新版 NCCN 胃癌指南在胃癌外科治疗方面的更新内容进行解读。

一、NGS

新版 NCCN 指南在胃癌临床路径的检查部分将 NGS 检测从“可以考虑”修订为“应该考虑”。对胃癌生物标志物的检测,指南依然推荐优先通过免疫组织化学(IHC) / 原位杂交(ISH) / 靶向聚合酶链式反应(PCR)方法。当可用于检测的组织有限,或病人无法进行传统活检时,对单一生物标志物进行连续检测或使用有限的分子诊断试剂盒可能会很快耗尽样本。在上述情况或者临床医生建议下,应考虑通过 NGS 检测进行基因组分析,需涵盖的生物标志物包括:人表皮生长因子受体 2 (HER2) 过表达/扩增、程序性死亡配体 1 (PD-L1) 表达、微卫星不稳定(MSI)状态、肿瘤突变负荷(TMB)、NTRK 基因融合、RET 基因融合以及 BRAF V600E 突变。

目前,对于进展期胃癌均建议检测生物标志物,以进行病人分层与精准治疗,指导靶向和免疫药物使用。2024 年,欧洲肿瘤内科学会(ESMO)精准医学工作组更新了 NGS 检测建议,仍建议在进展期胃癌病人中考考虑进行。在可进行肿瘤无关疗法的国家,建议对所有晚期肿瘤病人进行泛瘤种生物标志物 NGS 检测,以寻找泛瘤种用药的可能性^[1]。在精准医学背景下,肿瘤

学也向精准肿瘤学迈进,肿瘤无关疗法是其中重要革新,其改变了根据肿瘤的起源或位置来确定肿瘤特征的传统方法,取而代之是将目标锁定在肿瘤具有的特定基因异常上。从 2017 年美国食品药品监督管理局(FDA)首次批准帕博利珠单抗用于 MSI-H/错配修复缺陷(dMMR)的实体瘤治疗后,获得 FDA 批准的泛瘤种治疗药物不断增多,包括靶向治疗药物(针对 BRAF V600E 突变、RET 基因融合)、免疫治疗药物(针对 TMB-H、dMMR)和抗体药物偶联物(ADC)药物(针对 HER2 过表达)^[2]。在临床实践中,应综合考虑 NGS 检测的成本经济效益,作出最有利于病人的临床决策。

二、幽门螺杆菌(Hp)和 Epstein-Barr 病毒(EBV)检测

Hp 感染是胃癌主要危险因素之一,全球近 90% 胃癌归因于 Hp 感染,中国每年约 80% 非贲门胃癌病例和超过 60% 的贲门癌病例可归因于 Hp 感染^[3]。2023. V3 指南推荐胃癌病人“考虑进行”Hp 检测,新版指南删除“考虑”字样。如有 Hp 检测阳性,应酌情与病人家庭成员讨论建议。

肿瘤 EBV 状态正逐渐成为肿瘤个体化治疗策略的潜在生物标志物,约有 8% ~ 10% 的胃癌与 EBV 感染相关。Derks 等^[4]利用 IHC 方法发现,EBV 阳性胃癌相较其他胃癌有更高的 PD-L1 表达,同时发现干扰素- γ 驱动的基因特征在 EBV 阳性和 MSI 的胃癌病人中富集。综合以上证据,指南建议对于肿瘤包含明显淋巴样基质时进行 EBV 检测。

三、胃癌单一腹膜转移的治疗

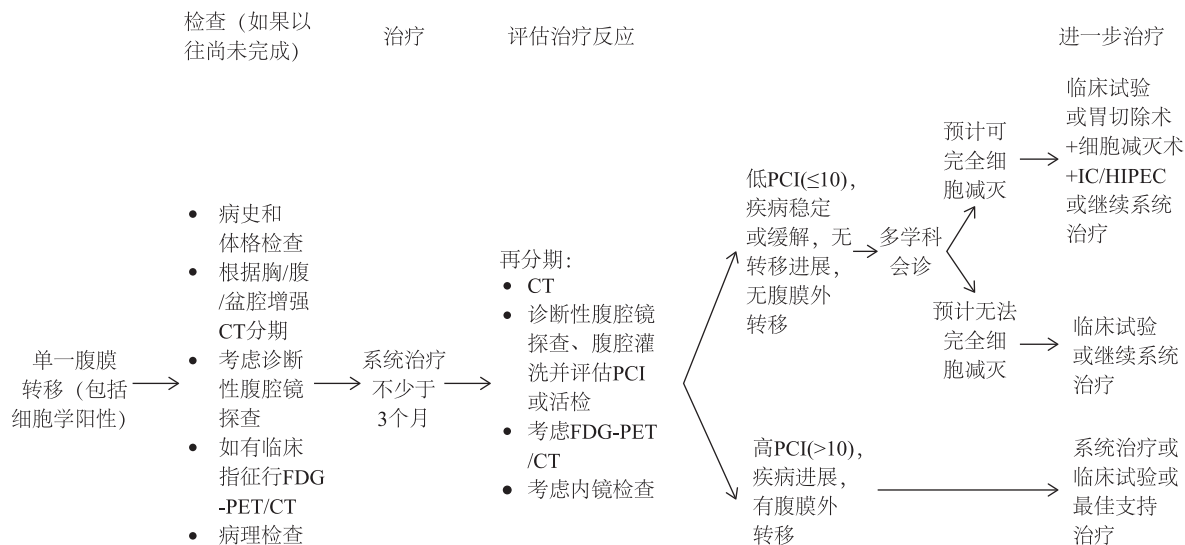
腹膜是晚期胃癌最常见的复发、转移部位^[5]。对比 2023 年指南,2024 年指南参考 2020 年的芝加哥共识^[6],在晚期胃癌治疗部分新增了针对单一腹膜转移病人的临床诊疗路径,并在新版本更新时进行了内容调整(图 1)。

与 2024. V1 指南相比,胃癌单一腹膜转移病人的系统治疗时间由“至少 6 个月”调整为“至少 3 个月”。

基金项目:北京医管中心扬帆计划 3.0(ZLRK202519)

作者单位:102218 清华大学附属北京清华长庚医院肿瘤中心

通信作者:李国新,Email:gzliguoxin@163.com



注: FDG-PET/CT, 氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层扫描; PCI, 腹膜癌指数; IC, 腹腔内化疗; HIPEC, 腹腔热灌注化疗

图 1 2024. V4 NCCN 指南胃癌单一腹膜转移临床诊疗路径

手术原则部分也对腹腔内化疗 (IC)/腹腔热灌注化疗 (HIPEC)/腹腔加压雾化化疗 (PIPAC) 进行了描述, 强调使用 IC/HIPEC/PIPAC 的证据有限, 仅有病例报告和小型队列研究, 缺乏随机对照试验。IC/HIPEC 仅是单一腹膜转移的胃癌病人的治疗选择, 可能对于肿瘤负担小的病人有效, 可与肿瘤细胞减灭术 (CRS) 联合使用。对于腹膜癌指数 (PCI) 评分高的病人, IC/HIPEC 仅推荐用于临床试验。PIPAC 在新版指南中仅建议在临床试验中使用。预防性 IC/HIPEC/PIPAC 现仍处于研究阶段。

一项在法语国家开展的多中心回顾性研究纳入了 159 例胃癌腹膜转移接受 CRS 和围术期 IC (包括 HIPEC) 病人, 研究发现, 总体术后死亡率为 6.5%, 严重并发症发生率为 27.8%。多因素分析显示, 唯一的独立预后因素是 CRS 的细胞减灭程度 (CC)。对于 CRS 后无可见腹膜结节 (CC0) 的病人, 唯一的预后因素是 PCI 评分^[7]。我国《胃癌腹膜转移诊治中国专家共识 (2023 版)》与 NCCN 指南推荐存在一定差异, 我国共识里对初始怀疑者腹腔镜探查建议度更高, 同时也对预防性 HIPEC 有一定推荐。此外, 我国共识建议, 胃癌腹膜转移病人可考虑行全身系统治疗 + IC/HIPEC, 治疗后 PCI < 6 者, 可考虑切除原发灶 + CRS + IC/HIPEC^[8]。对于新辅助腹腔内联合全身化疗 (NIPS), 新版指南并未提及, PHOENIX-GC 研究对比了腹腔 + 静脉紫杉醇 + S-1 与 S-1 + 顺铂系统治疗, 联合治疗组未发现明显统计学优势^[9]。我国研究者发起了 DRAGON-01 研究^[10], 并在 2024 中国胃肠肿瘤圆桌会议 (CGWGIM-2024) 上公布了研究结果, 针对胃癌腹膜转移的 NIPS 治疗共识有望于近期发布。

四、MSI-H/dMMR 胃癌的新辅助或围术期免疫治疗

GERCOR NEONIPGA 研究证实了对于 MSI-H/dMMR 的胃癌/胃食管结合部癌病人使用围术期纳武利尤单抗联合伊匹木单抗方案的有效性与安全性, 此研究共入组 32 例, 29 例病人在治疗 12 周后接受了手术, 术后病理检测提示病理完全缓解 (pCR) 率为 58.6%, 2 例病人接受 12 周治疗后内镜检查及活检未见肿瘤并拒绝手术治疗^[11]。另一项 II 期临床试验证实了帕博利珠单抗用于 MSI-H/dMMR 的不可切除或切除高风险的实体瘤病人的围术期治疗效果, 入组 35 例病人, 17 例病人在 12 周治疗后选择手术, pCR 率为 65%, 10 例病人在 12 周治疗后未行手术而是继续监测, 后续随访中 6 例病人出现进展, 其中 4 例进行了挽救手术^[12]。

2023 年 NCCN 指南即在系统治疗原则中新增了新辅助或围术期免疫治疗方案, 新版指南基于上述临床研究施行情况, 延长了术前免疫治疗时间, 将纳武利尤单抗联合伊匹木单抗术前治疗时间从“12 周”修改为“至少 12 周”, 帕博利珠单抗术前治疗时间从“8 周”调整为“至少 12 周”。对于经过新辅助治疗后评估获得临床完全缓解的病人, 其手术的必要性和后续治疗方案仍待进一步研究。

五、晚期胃癌的系统治疗

1. HER2 过表达阴性的晚期胃癌病人使用帕博利珠单抗: 多中心 III 期随机对照试验 KEYNOTE-859 研究结果表明, 对于 HER2 过表达阴性的晚期胃癌病人, 帕博利珠单抗联合化疗组中位总生存期 (OS) 长于安慰剂联合化疗组 (12.9 个月 比 11.5 个月), 亚组分析显示, 对于 PD-L1 联合阳性分数 (CPS) ≥ 1 的病人中位 OS 分别为 13.0 个月和 11.4 个月, CPS ≥ 10 的病人中位 OS 分别为 15.7 个月和 11.8 个月, 可见 CPS 是帕博利珠单

抗治疗效果的潜在预测指标^[13]。基于此研究结果,指南将化疗结合帕博利珠单抗列为 HER2 过表达阴性的晚期胃癌病人一线治疗的推荐方案之一。与 2023 年指南对比,新版指南对帕博利珠单抗的使用增加了 PD-L1 CPS $\geq$ 1 的限定条件,其中 CPS $\geq$ 10 为 1 类推荐,CPS < 10 为 2B 类推荐。CheckMate 649 研究显示,纳武利尤单抗联合氟尿嘧啶类及奥沙利铂相较单纯化疗也能改善中位 OS^[14],指南建议用于 PD-L1 CPS $\geq$ 5 的病人(1 类推荐),对于 CPS < 5 的病人也可使用(2B 类推荐)。

2. 瑞普替尼:瑞普替尼是第二代 ROS1 和 TRK 酪氨酸激酶抑制剂(TKI),2023 年被 FDA 批准上市。TRIDENT-1 研究是一项评估瑞普替尼用于 ROS1/NTRK/ALK 基因融合的晚期肿瘤病人的国际 I/II 期研究。经 I 期研究确定的瑞普替尼推荐用法为:第 1~14 天每次口服 160 mg,每日 1 次;14 天以后每次口服 160 mg,每日 2 次。2023 年,TRIDENT-1 试验结果(截至 2022 年 12 月 19 日)公布,数据显示,在初始 TKI 治疗组中,确认的客观缓解率(cORR)为 52%,缓解持续时间(DOR)和无进展生存期(PFS)达 12 个月比例分别为 92%和 64%;在既往接受过 TKI 治疗组中,cORR 为 12%,DOR 和 PFS 达 12 个月比例分别为 44%和 23%^[15]。基于上述结果,新版指南增加了对瑞普替尼的推荐,其可用于既往接受过 TKI 治疗但疾病进展的 NTRK 基因融合的晚期胃癌病人。2024 年 1 月 TRIDENT-1 最新研究结果发表,证实了其对 ROS1 融合阳性的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗效果^[16]。目前,瑞普替尼已被国家药品监督管理局批准用于治疗 ROS1 阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 病人,其对胃癌病人疗效仍待进一步研究。

六、胃切除术营养监测

与 2023 年指南相比,新版指南更重视胃切除术后营养补充与营养监测,建议病人与医生建立长期随访关系,以便对术后可能出现的营养并发症进行终身监测和管理,可能包括但不限于维生素 B₁₂、铁、锌、钙和维生素 D 缺乏。病人应考虑每日常规补充复合维生素/矿物质、维生素 B₁₂、钙和维生素 D。在病人长期管理方面不再区分胃部分切除和全胃切除,仅在脚注中备注“接受胃部分切除术的病人术后出现营养缺乏等并发症的风险较低,因此对这些病人的监测和营养补充方案可以因人而异”。对维生素 B₁₂ 监测频率作出调整,从“前 3 年每 3 个月 1 次,随后 2 年每 6 个月 1 次,之后每年 1 次”调整为“每 6 个月 1 次(肠外途径补充维生素 B₁₂ 者除外)”。新版指南还增加了对其他微量元素、维生素 D 和钙的补充以及骨质疏松筛查的建议,应考虑对胃切除术后 3 年、绝经后或 50 岁以上的病人进行骨密度检测。NCCN 指南

对术后营养监测的重视也体现了对多学科合作需求度和对术后病人生活质量关注度正逐年提高。

综上,在精准医学背景下,胃癌治疗更注重针对肿瘤的分子分型制定个体化治疗方案,随着新的临床研究不断展开,胃癌临床诊疗路径将愈发完善。新版指南在腹膜癌转移治疗上做了更新,但对于 IC/HIPEC 以及 NIPC 相关研究证据等级较低,更合理的诊疗路径仍待探索。因不同国家胃癌流行病学特点与国情不同,在临床实践中,应结合我国人群特点,参考国内外指南与最新研究成果进行疾病诊疗。

参考文献

- [1] Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(7): 588-606.
- [2] Subbiah V, Gouda MA, Ryll B, et al. The evolving landscape of tissue-agnostic therapies in precision oncology [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(5): 433-452.
- [3] Yang L, Kartsonaki C, Yao P, et al. The relative and attributable risks of cardia and non-cardia gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* infection in China: a case-cohort study [J]. *Lancet Public Health*, 2021, 6(12): e888-e896.
- [4] Derks S, Liao X, Chiaravalli AM, et al. Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr Virus-infected gastric cancers [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 32925-32932.
- [5] Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors [J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(3): 622-628.
- [6] Chicago Consensus Working Group. The Chicago Consensus on Peritoneal Surface Malignancies: Management of Gastric Metastases [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(6): 1768-1773.
- [7] Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(9): 2370-2377.
- [8] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌腹膜转移诊治中国专家共识(2023 版) [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2023, 26(8): 717-728.
- [9] Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, et al. Phase III Trial Comparing Intraperitoneal and Intravenous Paclitaxel Plus S-1 Versus Cisplatin Plus S-1 in Patients With Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis: PHOENIX-GC Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(19): 1922-1929.
- [10] Lu S, Yang ZY, Yan C, et al. A phase III trial of neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis [J]. *Future Oncol*, 2022, 18(10): 1175-1183.
- [11] André T, Tougeron D, Piessen G, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: the GERCOR NEONIPIGA Phase II Study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(2): 255-265.
- [12] Ludford K, Ho WJ, Thomas JV, et al. Neoadjuvant Pembrolizumab in Localized Microsatellite Instability High/Deficient Mismatch Repair Solid Tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(12): 2181-2190.
- [13] Rha SY, Oh DY, Yañez P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(11): 1181-1195.
- [14] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 27-40.
- [15] Solomon BJ, Drilon A, Lin JJ, et al. 1372P Repotrectinib in patients (pts) with NTRK fusion-positive (NTRK+) advanced solid tumors, including NSCLC: Update from the phase I/II TRIDENT-1 trial [J]. *Annals of Oncology*, 2023, 34: S787-S788.
- [16] Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, et al. Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(2): 118-131.

(收稿日期:2024-12-20)

(本文编辑:孙清源 杨泽平)