

局部进展期和晚期胃癌化疗的临床应用及进展

李孝远, 赵 林

(北京协和医院, 北京 100032)

摘要:胃癌在全球是癌症患者的重要死因,局部进展期和晚期胃癌患者预后差。(新)辅助化疗或化放疗在局部进展期胃癌治疗中获得广泛认可,姑息化疗仍是晚期胃癌的重要治疗手段。全文基于大量临床研究的证据进行综述,以更深入认识化疗的临床应用和进展,更好地指导胃癌的临床实践策略。

关键词:胃肿瘤;晚期;药物疗法

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2018)12-1159-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2018.12.B004

Advances of Chemotherapy for Patients with Locally Advanced and Advanced Gastric Cancer

LI Xiao-yuan, ZHAO Lin

(Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100032, China)

Abstract: Gastric cancer remains a leading cause of cancer-related mortality worldwide. The prognosis for patients with locally advanced or metastatic disease is poor. A multimodal approach to treatment with (neo)adjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy has therefore been accepted to treat locally advanced gastric cancer. Palliative chemotherapy is still major therapy choice for metastatic gastric cancer. A number of clinical trials are ongoing, which seek to directly compare treatment options. This review will browse current evidences and strategies of gastric cancer treatment and hope to provide clarity and guide management in this area.

Subject words: gastric cancer; advanced; drug therapy

胃癌在世界范围内居癌症死因第3位,占癌症总死亡人数的8.2%^[1]。我国是胃癌高发国家,多数患者确诊时已处于中晚期,对这部分患者,化疗在多学科综合治疗中占重要地位。近年来,局部进展期胃癌治疗的最大进展是以手术联合多学科综合治疗模式的建立,有效地改善了患者的生存期。而肿瘤精准分子靶向药物以及抗血管靶向药物、免疫检查点抑制剂等新的治疗手段为晚期胃癌提供了更多的有效治疗选择,然而在临床应用过程中,仍然存在疗效不满意、相关不良事件较多等问题,因此,系统化疗依旧是局部进展期和晚期胃癌的主要治疗手段。本综述将对局部进展期和晚期胃癌的化疗应用和进展进行阐述。

1 初始可切除局部进展期胃癌围手术期化疗相关进展

多项临床研究证实术前新辅助治疗可以缩小肿

基金项目: 中国抗癌协会基金(CORP-143-09);北京协和医院中青年科研基金(PUMCH-2016-1.13)

通讯作者: 赵林,副主任医师,博士;北京协和医院肿瘤内科,北京市西城区大木仓胡同41号(100032);E-mail: wz20010727@aliyun.com

收稿日期: 2018-09-24; **修回日期:** 2018-11-28

瘤,对局部进展期肿瘤进行降期,提高了根治性切除率,消除体内微小转移灶,减少了术后复发转移的几率,同时可以检测肿瘤对化疗的敏感性。而通过多学科综合治疗模式的建立和应用,更有利于对患者全程管理及优化治疗,有效地改善患者的生存期。

1.1 术前新辅助化疗

MAGIC 试验纳入了 503 例潜在可切除的胃癌(74%)、远端食管腺癌(11%)或胃食管结合部腺癌(EGJ)(15%)患者, cT₂ 或更高分期,术前给予 3 周期 ECF(表阿霉素、顺铂和氟尿嘧啶)方案化疗,然后手术治疗,术后再接受 3 周期 ECF 方案化疗。与单纯手术治疗组进行比较,联合治疗组 T_{1/2} 期肿瘤患者更多 (52% vs 37%), N₀/N₁ 期患者也更多 (84% vs 71%)。结果显示联合治疗组无病生存时间和 5 年生存率明显延长,无复发转移风险下降 34%(HR=0.66, P<0.001),死亡风险下降 25% (HR=0.75, P=0.009)。化疗总体耐受性良好。因完成术后 3 周期辅助化疗的患者只有 42%,提示联合治疗组所带来的生存获益可能与新辅助化疗有关^[2]。

而欧洲癌症研究和治疗组织 (EORTC) 试验 40954 纳入了局部进展期,即 AJCC II~III 期胃癌或

EGJ 癌患者(一半位于上 1/3 段胃或贲门),将其随机分入手术联合术前化疗组或单纯手术组,化疗方案为顺铂+亚叶酸调节的氟尿嘧啶。该试验计划纳入 360 例患者,因入组缓慢实际仅纳入了 144 例患者。新辅助化疗组的 R0 切除率明显更高 (81.9% vs 66.7%, $P=0.036$),中位随访 4.4 年时,该组患者并无显著生存优势 ($HR=0.84$, 95% CI: 0.52~1.35, $P=0.466$)。由于招募人数有限,该研究的检验效能不足以证明生存终点的获益情况^[3]。

法国多中心临床研究 (FFCD 9703) 纳入了 224 例潜在可切除的 II 期或更高分期胃腺癌(55 例)、EGJ 腺癌(144 例)或远端食管腺癌(25 例)患者,将其随机分入 2~3 周期术前化疗及 3~4 周期术后化疗的围手术治疗组或单纯手术组,化疗方案为静脉输注氟尿嘧啶每天 800mg/m²,共 5d,并在第 1d 或第 2d 给予顺铂 100mg/m²,每 4 周重复。接受新辅助化疗的患者 R0 切除率更高 (84% vs 73%, $P=0.04$);中位随访 5.7 年发现,围手术期化疗使肿瘤复发风险显著下降 35% (5 年 DFS 率分别为 34% 和 19%, $P=0.003$),死亡风险显著下降 31% (5 年生存率分别为 38% 和 24%, $P=0.02$)。进一步证实了围手术期化疗可以提高局部进展期胃癌患者的生存获益^[4]。

围手术期治疗的最新进展是德国的 II/III 期 FLOT4-AIO 试验,该研究纳入 716 例临床分期 $\geq cT_2$ 和/或 cN+ 的胃癌或 GEJ 腺癌患者。ECF/ECX 方案为表阿霉素 50mg/m², d₁, 顺铂 60mg/m², d₁, 氟尿嘧啶 200mg/m² 或卡培他滨 1250mg/m², d₁₋₁₄, 21d 重复,术前术后各 3 周期。FLOT 方案为多西他赛 50mg/m², d₁, 奥沙利铂 85mg/m², d₁, 亚叶酸钙 200mg/m², d₁, 氟尿嘧啶 2600mg/m², d₁, 每 14d 重复,术前术后各 4 周期。结果显示中位无进展生存时间 ECF/ECX 方案组为 18 个月, FLOT 方案组为 30 个月 ($P=0.004$);中位总生存时间分别为 35 个月和 50 个月 ($P=0.012$);3 年总生存率分别为 48% 和 57%^[5,6];提示 FLOT 方案明显优于 ECF 方案。因此, FLOT 方案被 2018 NCCN 指南推荐为标准围手术期化疗方案。

由于顾虑化疗耐受性,亚洲国家一般采用两药(铂类联合氟尿嘧啶)联合方案。我国的 RESOLVE-2 研究也将比较两药与三药联合方案的价值,目前还在进行中。

1.2 术前新辅助化疗联合靶向药物

2014 年 ASCO 报道了德国的 HER-FLOT 研究,该研究选取 HER-2 阳性的 cT₂₋₄ 和/或 N+、M₀ 的进展期胃或 GEJ 腺癌患者,给予术前术后各 4 周期 HER-FLOT 方案:曲妥珠单抗 4(首剂 6) mg/kg, d₁, 多西他赛 50mg/m², d₁, 奥沙利铂 85mg/m², d₁, 亚叶酸钙 200mg/m², d₁, 氟尿嘧啶 2600mg/m², d₁, 每 2 周重复,随后 9 个周期曲妥珠单抗单药维持治疗;主要终点为 pCR,次要终点为 DFS、OS、R0 切除率和安全性。58 例患者入组该研究,其中 40 例为 GEJ 腺癌,52 例淋巴结阳性。术前 4 个疗程的 HER-FLOT 治疗未出现非预期的不良事件,3~4 级不良反应主要为中性粒细胞减少(28%)、腹泻(8%)和恶心(8%)。中期安全性分析时 45 例可评价手术数据和病理。结果,R0 切除率为 93.3%,5 例患者发生吻合口瘘,1 例患者术后死亡。10 例患者达到 pCR, pCR 率为 22.2%;另有 11 例(24.4%)患者接近病理完全缓解(残留肿瘤细胞 < 10%)^[7]。

一项随机、多中心、开放临床研究(UK Medical Research Council ST03)比较联合贝伐单抗联合化疗的疗效,化疗方案为表阿霉素 50mg/m², d₁, 顺铂 60mg/m², d₁, 卡培他滨每天 1250mg/m², d₁₋₁₄, 每 3 周重复。术前术后各化疗 3 周期,试验组联合贝伐单抗 7.5mg/kg, d₁, 每 3 周重复,在完成术后 3 周期化疗后,单用贝伐单抗维持治疗 6 周期。遗憾的是,中位随访 38.4 个月,联合贝伐单抗组和单纯化疗组 3 年生存率分别为 48.1% 和 50.3% ($P=0.36$),此外,联合贝伐单抗增加了术后伤口并发症及吻合口瘘的发生风险。该研究结果不支持贝伐单抗在胃癌新辅助治疗中的应用^[8]。

正在进行的一系列新辅助治疗的研究,包括雷莫芦单抗、阿帕替尼、帕妥珠单抗等,及免疫检查点抑制剂等联合化疗方案,将为探索、解答新辅助化疗联合更多靶向药物的可能性。

1.3 术前新辅助化疗联合放疗

随机试验 TOPGEAR 在可切除胃腺癌及 EGJ 腺癌患者中直接比较了单纯术前化疗(ECF 方案:表阿霉素+顺铂+输注氟尿嘧啶)与术前放化疗(2 个周期的 ECF 化疗,之后再给予基于氟尿嘧啶的同步放化疗);两组在术后都再接受了 3 个周期的 ECF 化疗。初步报告显示,术前放化疗对绝大多数患者是安全

的,治疗相关毒副反应或外科并发症并未显著增加,疗效尚未公布^[9]。

1.4 术前新辅助化疗后术后辅助放化疗

新辅助化疗并胃癌手术后,辅助化疗对比辅助放化疗的一项多中心、随机、Ⅲ期试验(CRITICS)中,患者被随机分至术后两种治疗组:一组进行术前3个周期的表阿霉素加顺铂(或奥沙利铂)和卡培他滨辅助化疗,一组进行术后放疗同步顺铂联合卡培他滨化疗,结果显示术后化疗和放化疗 OS 分别为 43 个月和 37 个月($P=0.90$),接受术前新辅助化疗后术后辅助放化疗与辅助化疗相比并未改善生存^[10]。

对新辅助化疗疗效欠佳的胃癌患者的后续治疗方案如何调整目前尚缺乏相应的临床试验,需要设计临床试验解答或进行个体化的药物选择。

2 初始手术治疗胃癌患者辅助化疗进展

2.1 术后辅助化疗

对于未接受过新辅助治疗的完全切除的 pT₂N₊或 T₃或 T₄ 胃腺癌患者,推荐术后辅助治疗。日本 ACTS-GC 试验证实了 S-1 辅助治疗 1 年的益处。该试验纳入了 1059 例接受胃癌根治手术加 D2 淋巴结清扫术的Ⅱ或Ⅲ期胃癌患者,将其随机分配至 S-1 组(80~120mg/d,持续 4 周,每 6 周为 1 个周期,持续 1 年)或单纯手术组。S-1 组的 5 年总生存率显著高于单纯手术组(72% vs 61%)^[11]。

在韩国及中国(包括台湾)进行的 CLASSIC 研究纳入了 1035 例Ⅱ、ⅢA 或ⅢB 期胃癌患者,在 D2 切除术后将其随机分为两组,一组联合卡培他滨(1 次 1000mg/m²,2 次/d,d₁₋₁₄) + 奥沙利铂(130mg/m²,d₁),21d 为 1 个周期,共 8 个周期,另一组仅接受手术。5 年随访结果显示接受卡培他滨联合奥沙利铂(XELOX)辅助化疗的胃癌患者较单纯手术者的 5 年 OS 率显著提高,分别为 78% 和 69% ($P=0.0015$),证实 XELOX 辅助化疗半年可显著降低术后复发风险,并延长无病生存(DFS)的获益可转化为延长患者总生存。该研究结果进一步确立了 XELOX 方案作为Ⅱ期或Ⅲ期胃癌患者标准术后辅助化疗的地位^[12]。

韩国一项多中心、回顾性研究,分析 D2 胃癌术后辅助 S-1 或 XELOX 化疗的效果,结果显示,S-1 与 XELOX 治疗Ⅱ、ⅢA 期患者的 3 年 DFS 率无差

异,但对ⅢB、ⅢC 期患者,XELOX 化疗的 3 年 DFS 率优于 S-1 (ⅢB 期:68.6% vs 65.8%, $P=0.019$;ⅢC 期:66.7% vs 48.4%; $P=0.002$)^[13]。

2018 年 ASCO-GI 上报告了 S-1 联合奥沙利铂或卡培他滨联合奥沙利铂辅助治疗行 D2 胃切除的Ⅲ期胃癌患者的日本两项Ⅱ期研究(SOXaGC 和 J-CLASSIC 研究)的汇总分析,3 年 RFS 率分别为 70.9% 和 67.8% ($HR=0.93$;95%CI:0.50~1.72),3 年 OS 率分别为 75.7% 和 79.3% ($HR=1.10$;95%CI:0.54~2.26)。研究认为两种方案对Ⅲ期患者的辅助治疗效果相似,但该研究例数偏少,且并非头对头研究^[14]。

2018 年 6 月 ASCO 会议上报告了日本 JACCRO GC-7 随机对照临床研究,将根治性胃切除术后(D2, R0)的Ⅲ期胃癌患者随机分为 S-1/多西他赛试验组与 S-1 单药对照组。S-1/多西他赛组:先给予 S-1 口服化疗(80~120mg/d,d₁₋₁₄,休息 7d),随后给予 6 个周期 S-1(80~120mg/d,d₁₋₁₄,休息 7d,3 周为 1 个周期)+多西他赛(40mg/m²,d₁),之后再给予 4 个周期 S-1 口服化疗(80~120mg/d,d₁₋₂₈,休息 14d,6 周为 1 个周期);S-1 单药组:S-1 口服化疗 8 个周期(80~120mg/d,d₁₋₂₈,休息 14d,6 周为 1 个周期)。该研究中中期分析结果显示试验组 3 年 RFS 显著高于对照组(65.9% vs 49.6%, $P=0.0007$),并显著降低血行转移、淋巴结转移与腹膜种植的复发风险,且该方案安全可控,因试验组疗效显著,该研究提前结束。该研究证明了紫杉类药物在Ⅲ期胃癌辅助治疗中的价值,S-1+多西他赛方案也成为胃癌 D2 术后Ⅲ期患者辅助化疗的新选择^[15]。

2.2 术后辅助放化疗

美国 INT 0116 随机对照临床试验入组 556 例胃癌或胃食管腺癌患者,被随机分为根治性手术后接受氟尿嘧啶联合亚叶酸钙加放疗的辅助治疗组与仅接受根治性手术的对照组,结果显示,术后辅助放化疗组 OS 明显优于对照组(36 个月 vs 27 个月, $P=0.005$),DFS 分别为 30 个月和 19 个月($P<0.001$)。因此,美国将辅助放化疗推荐为胃癌根治术后的标准治疗方案。但全组采用 D2 手术清扫淋巴结者只有 10%,而 D0 及 D1 手术分别占 54% 和 36%,5 年生存率不足 42%,国内外不少学者认为胃癌术后的局部复发与手术术式、切除范围以及手术技巧关系密切,因此对此研究的结论持有疑义^[16]。

2012 年 JCO 发表了 INT 0116 随访 10 年以上的更新数据,术后辅助放化疗显著改善总生存($HR=1.32, 95\%CI:1.10\sim1.60, P=0.0046$),及无复发生存($HR=1.51, 95\%CI:1.25\sim1.83, P<0.001$),显示了胃癌患者术后接受同步放化疗的长期临床益处^[17]。不少学者认为未达到 D2 手术切除、或手术中可能肿瘤残余、预计局部复发率高的患者,应考虑联合放化疗。

2017 年 JCO 发表了 CALGB 80101 的研究结果,该研究共入组 546 例胃癌根治性切除术后患者,比较了以下方案:一种是 INT 0116 的方案,即在氟尿嘧啶联合同步放疗之前和之后静脉推注氟尿嘧啶+亚叶酸钙,另一种是在氟尿嘧啶联合同步放疗之前和之后给予表阿霉素、顺铂和氟尿嘧啶(ECF)化疗。中位随访持续时间为 6.5 年, FU 加 LV 组的 5 年总生存率为 44%, ECF 组为 44% (ECF 与 FU 加 LV 相比较, $P_{\text{对数秩}}=0.69$; 多变量风险比为 0.98; 95% CI: 0.78~1.24)。FU 加 LV 组的 5 年无疾病生存率为 39%, ECF 组为 37% ($P_{\text{对数秩}}=0.94$; 多变量风险比为 0.96; 95% CI: 0.77~1.20)。在 post hoc 分析中,所有患者亚组的治疗效果相似。结果显示,放疗前后应用 ECF 方案的术后放化疗方案与放疗前后应用 FU 和 LV 方案相比,未能改善生存期^[18]。

2.3 术后辅助化疗 vs 术后辅助放化疗

至少已有 6 项试验直接比较了术后辅助放化疗与辅助化疗,其中仅 1 项试验表明在化疗基础上加用放疗可带来显著的总生存获益^[19-24]。2012 年发表的 ARTIST 试验是最大型的相关试验之一,它将 458 例接受了胃癌完全切除及 D2 淋巴结清扫术的患者随机分为两组,一组接受 6 个周期的术后 XP 化疗,另一组先接受 2 个周期的术后 XP 化疗,再接受放化疗,放疗总量 45Gy,同时每日给予卡培他滨,剂量为 1 次 825mg/m², 2 次/d,然后再给予 2 个周期的 XP 化疗。中位随访 84 个月时,联合放化疗组的 3 年 DFS(主要终点)无明显改善($HR=0.74, 95\%CI:0.52\sim1.05$);但计划外亚组分析表明,淋巴结阳性患者接受放化疗后的 DFS 显著更高,3 年 DFS 率分别为 76% 和 72% ($P=0.004$)^[19]。

上述研究积极探索了可切除胃癌患者术后辅助治疗的多种方案。辅助化疗方案选择上,在含铂(铂类联合氟尿嘧啶)方案和非铂(紫杉类联合氟尿嘧啶)方案之间如何选择也将是未来的临床问题和研究方向。辅助化疗联合放疗获益人群仍需要继续探索。

3 晚期胃癌姑息化疗进展

晚期胃癌姑息化疗的重要地位早已确定,化疗的目的包括缓解症状、改善生存质量和延长生存期。化疗比最佳支持治疗可以明显改善患者生存及生活质量^[25]。在选择治疗方案时,关键的考虑因素是体能状态、合并症、疾病负荷及组织学类型。一线化疗可选择的药物包括氟尿嘧啶类(5-Fu、替吉奥、卡培他滨)^[26-30]、铂类(顺铂、奥沙利铂)^[31]、紫杉类(多西他赛、紫杉醇)^[32]、表柔比星^[33]、伊立替康^[33,34]等。但尚无全球公认的进展期 HER-2 阴性患者的标准一线化疗方案。联合化疗方案的缓解率高于单药治疗,但只能轻度延长疾病控制期和生存期,延长时间有限,为数周至数月。氟尿嘧啶类药物是联合化疗的基石,两药联合优于单药,三药方案因毒副作用限制,并不是以疾病控制为目标的患者的最佳选择。二线及以上的系统化疗经多项研究证实亦可以改善生存期。在精准治疗背景下,化疗联合靶向药物以提高疗效是近年研究热点和临床重点。在针对 HER-2 过表达的曲妥珠单抗的 ToGa 试验中,曲妥珠单抗联合化疗治疗晚期胃癌较单纯化疗不仅提高了客观缓解率,而且显著延长了 PFS 和总生存时间,优势亚组人群的中位生存达到了 16.0 个月^[35]。雷莫芦单抗联合紫杉醇化疗^[36]以及单药^[37]在二线治疗中都获得阳性结果,但是一线联合 FOLFOX 治疗失败^[38]。2018 年 ASCO-GI 报告的 RAINFALL 研究,雷莫芦单抗联合卡培他滨、顺铂一线治疗亦未能达到 OS 获益,难以改变临床实践。PD-1 单抗免疫治疗在三线治疗有效^[39,40],而在二线治疗中效果并不优于单药化疗,整体有效率有限,但在 CPS>10、MSI-H 亚组中,PD-1 单抗优于化疗^[41]。目前进行中的多项临床研究将进一步探索抗血管或免疫靶向药物联合化疗的优劣,希望联合治疗能突破单纯化疗的瓶颈状态。

4 小 结

近年来,胃癌治疗的最大进展是以手术联合多学科治疗的综合治疗模式的建立,但如何选择围术期的治疗方案是胃癌个体化诊疗的重点。多项临床研究如 MAGIC、FNCLCC/FFCD、FLOT4-AIO、CRITICS、ACTS-GC、CLASSIC、ARTIST 等研究结果,从新

辅助治疗、术后辅助治疗等方面探讨了胃癌围术期的治疗模式与治疗策略。目前的新辅助放化疗更多用于食管癌或 GEJ 腺癌,新辅助放化疗是否优于新辅助化疗,以及胃癌新辅助放化疗的作用尚待新的临床研究验证。新辅助治疗的最佳化疗方案尚未最终确定。FLOT4-AIO 试验显示 FLOT 方案相较于 ECF 方案有生存获益,成为目前新的标准方案。但尚未确定 FLOT 方案是否优于氟尿嘧啶类药物+铂类的两药联合方案,是否适合亚洲人群,仍需探索,因此目前两药和三药联合均是可取选择。术后辅助化疗的方案包括氟尿嘧啶类单药、与奥沙利铂联合、与紫杉醇类药物联合等多种选择。如何优化围手术期综合治疗方案,需在未来临床研究中进行更深入的探讨。

晚期胃癌的靶向治疗目前失败的临床研究多,成功突破少,新的靶点的突破仍需进一步研究。免疫治疗已获批用于晚期胃癌的三线治疗,免疫治疗的进一步优化是目前晚期胃癌的研究热点,但姑息性化疗仍然是治疗的重要选择。总体而言,化疗仍是局部进展期和晚期胃癌治疗的基石。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018 GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(1):11-20.
- [3] Schuhmacher C, Gretscher S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(35):5210-5218.
- [4] Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(13):1715-1721.
- [5] Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12):1697-1708.
- [6] Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, et al. LBA-008 Docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) as perioperative treatment of resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: The multicenter, randomized phase 3 FLOT4 trial (German Gastric Group at AIO) [J]. *Ann Oncol*, 2017, 8(suppl_3).
- [7] Ralf H, Susanna BH, Patience T, et al. HER-FLOT: Trastuzumab in combination with FLOT as perioperative treatment for patients with HER2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the AIO Gastric Cancer Study Group [J]. 2014 ASCO General poster session, Abs 4073.
- [8] Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3):357-370.
- [9] Leong T, Smithers BM, Haustermans K, et al. TOPGEAR: a randomized, phase III trial of perioperative ECF chemotherapy with or without preoperative chemoradiation for resectable gastric cancer: interim results from an international, intergroup trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(8):2252-2258.
- [10] Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(5):616-628.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Kim IH, Park SS, Lee CM, et al. Efficacy of adjuvant S-1 versus XELOX chemotherapy for patients with gastric cancer after D2 lymph node dissection: a retrospective, multi-center observational study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(5):1176-1183.
- [14] Nakamura Y, Yamanaka T, Chin K, et al. Survival outcomes of two phase 2 studies of adjuvant chemotherapy with S-1 plus oxaliplatin or capecitabine plus oxaliplatin for patients with gastric cancer after D2 gastrectomy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, Nov 19.[Epub ahead of print].
- [15] Yasuhiro K, Kazuhiro Y, Mitsugu K, et al. A randomized phase III study comparing S-1 plus docetaxel with S-1 alone as a postoperative adjuvant chemotherapy for curatively resected stage III gastric cancer (JACCRO GC-07 trial) [J]. *ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2018 Abs 4007*.
- [16] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(10):725-730.
- [17] Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation af-

- ter curative gastric cancer resection [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(19):2327-2333.
- [18] Fuchs CS, Niedzwiecki D, Mamon HJ, et al. Adjuvant chemoradiotherapy with epirubicin, cisplatin, and fluorouracil compared with adjuvant chemoradiotherapy with fluorouracil and leucovorin after curative resection of gastric cancer: results from CALGB 80101 (Alliance) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(32):3671-3677.
- [19] Park SH, Sohn TS, Lee J, et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors trial, including survival and subset analyses [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(28):3130-3136.
- [20] Yu C, Yu R, Zhu W, et al. Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(2):255-259.
- [21] Kim TH, Park SR, Ryu KW, et al. Phase 3 trial of postoperative chemotherapy alone versus chemoradiation therapy in stage III-IV gastric cancer treated with R0 gastrectomy and D2 lymph node dissection [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(5):e585-e592.
- [22] Zhu WG, Xua DF, Pu J, et al. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 104(3):361-366.
- [23] Kwon HC, Kim MC, Kim KH, et al. Adjuvant chemoradiation versus chemotherapy in completely resected advanced gastric cancer with D2 nodal dissection [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2010, 6(4):278-285.
- [24] Bamias A, Karina M, Papakostas P, et al. A randomized phase III study of adjuvant platinum/docetaxel chemotherapy with or without radiation therapy in patients with gastric cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 65(5):1009-1021.
- [25] Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8:CD004064.
- [26] Hong YS, Song SY, Lee SI, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(9):1344-1347.
- [27] Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(11):1063-1069.
- [28] Lee JL, Kang YK, Kang HJ, et al. A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer [J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(4):584-590.
- [29] Lee SJ, Cho SH, Yoon JY, et al. Phase II study of S-1 monotherapy in paclitaxel- and cisplatin-refractory gastric cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 65(1):159-166.
- [30] Jeung HC, Rha SY, Shin SJ, et al. A phase II study of S-1 monotherapy administered for 2 weeks of a 3-week cycle in advanced gastric cancer patients with poor performance status [J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(4):458-463.
- [31] Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Randomized phase III study of S-1 plus oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin for first-line treatment of advanced gastric cancer [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(1):141-148.
- [32] Koizumi W, Kim YH, Fujii M, et al. Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: a randomized study (START) [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(2):319-328.
- [33] Smyth EC, Cunningham D. Epirubicin, cisplatin, and capecitabine versus fluorouracil, leucovorin, and irinotecan for esophagogastric cancer: the original and the rest [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(21):2409.
- [34] Li Q, Wen F, Zhou C, et al. Prospective randomized phase II study of FOLFIRI versus FOLFOX7 in advanced gastric adenocarcinoma: a Chinese Western Cooperative Gastrointestinal Oncology Group Study [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(58):97890-97899.
- [35] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9742):687-697.
- [36] Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11):1224-1235.
- [37] Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2014, 383(9911):31-39.
- [38] Yoon HH, Bendell JC, Braithe FS, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter phase II trial [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(12):2196-2203.
- [39] Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5):e180013.
- [40] Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10111):2461-2471.
- [41] Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10142):123-133.