



National Comprehensive  
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

# 胃癌

版本2.2022 — 2022年1月11日

[NCCN.org](https://www.nccn.org)

NCCN Guidelines for Patients® 可于网址 [www.nccn.org/patients](https://www.nccn.org/patients) 获取

续

National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines 版本 2.2022

## 胃癌

[NCCN Guidelines 索引](#)  
[目录](#)  
[讨论](#)**\*Jaffer A. Ajani, 医学博士/主席 † ☒**The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center**\*Thomas A. D'Amico, 医学博士/副主席 ¶**

Duke Cancer Institute

**David J. Bentrem, 医学博士, 理学硕士 ¶**Robert H. Lurie Comprehensive Cancer  
Center of Northwestern University**Joseph Chao, 医学博士 †**City of Hope  
National Medical Center**\*David Cooke, 医学博士 ¶**UC Davis Comprehensive Cancer  
Center**Carlos Corvera, 医学博士 §**UCSF Helen Diller Family Comprehensive  
Cancer Center**\*Prajnan Das, 医学博士, 理学硕士,  
公共卫生硕士 §**The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center**Peter C. Enzinger, 医学博士 †**Dana-Farber/Brigham and Women's  
Cancer Center**\*Thomas Enzler, 医学博士, 博士 † ‡**University of Michigan Rogel  
Cancer Center**Paul Fanta, 医学博士 ‡ †**UC San Diego Moores Cancer  
Center**Farhood Farjah, 医学博士 ¶**Fred Hutchinson Cancer Research  
Center/Seattle Cancer Care Alliance**Hans Gerdes, 医学博士 ☒ ¶**Memorial Sloan Kettering  
Cancer Center**Michael Gibson, 医学博士, 博士 † ‡ ¶**

Vanderbilt-Ingram Cancer Center

**Steven Hochwald, 医学博士 ¶**Roswell Park Comprehensive  
Cancer Center**\*Wayne L. Hofstetter, 医学博士 ¶**The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center**\*David H. Ilson, 医学博士, 博士 †**¶ Memorial Sloan Kettering  
Cancer Center**Rajesh N. Keswani, 医学博士 ☒ ¶**Robert H. Lurie Comprehensive  
Cancer Center of Northwestern  
University**Sunnie Kim, 医学博士 †**University of Colorado  
Cancer Center**\*Lawrence R. Kleinberg, 医学博士 §**The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center at Johns Hopkins**\*Samuel Klempner, 医学博士 †**Massachusetts General Hospital  
Cancer Center**Jill Lacy, 医学博士, †**Yale Cancer Center/Smilow  
Cancer Hospital**Quan P. Ly, 医学博士 ¶**Fred & Pamela Buffett  
Cancer Center**\*Kristina A. Matkowskyj, 医学博士,  
博士 ≠**University of Wisconsin  
Carbone Cancer Center**Michael McNamara, 医学博士 †**Case Comprehensive Cancer  
Center/University Hospitals Seidman  
Cancer Center and Cleveland Clinic  
Taussig Cancer Institute**Mary F. Mulcahy, 医学博士 ‡ †**Robert H. Lurie Comprehensive  
Cancer Center of Northwestern  
University**Darryl Outlaw, 医学博士 †**O'Neal Comprehensive Cancer  
Center at UAB**Haeseong Park, 医学博士, 公共卫生硕  
士 † ¶**Siteman Cancer Center at Barnes-  
Jewish Hospital and Washington  
University School of Medicine**Kyle A. Perry, 医学博士 ¶**The Ohio State University  
Comprehensive Cancer Center -  
James Cancer Hospital and Solove  
Research Institute**\*Jose Pimiento, 医学博士 ¶**

Moffitt Cancer Center

**\*George A. Poultsides, 医学博士,  
理学硕士 ¶**

Stanford Cancer Institute

**Scott Reznik, 医学博士 ¶**UT Southwestern Simmons  
Comprehensive Cancer Center**Robert E. Roses, 医学博士 ¶**Abramson Cancer Center at the  
University of Pennsylvania**Vivian E. Strong, 医学博士 ¶**Memorial Sloan Kettering  
Cancer Center**Stacey Su, 医学博士 ¶**

Fox Chase Cancer Center

**\*Hanlin L. Wang, 医学博士, 博士 ≠**UCLA Jonsson Comprehensive  
Cancer Center**Georgia Wiesner, 医学博士/联络人 Δ**

Vanderbilt-Ingram Cancer Center

**\*Christopher G. Willett, 医学博士 §**

Duke Cancer Institute

**Danny Yakoub, 医学博士, 博士 ¶**St. Jude Children's Research  
Hospital/The University of  
Tennessee Health Science Center**Harry Yoon, 医学博士 †**

Mayo Clinic Cancer Center

**NCCN****Nicole McMillian, 理学硕士 Lenora  
A. Pluchino, 博士**[NCCN Guidelines 专家组公开信息](#)**续**☒ 肠胃病学  
Δ 遗传学  
‡ 血液病学/血液肿瘤学  
¶ 内科学  
† 肿瘤内科学≠ 病理学  
§ 放射治疗学/放射  
肿瘤学  
¶ 外科学/肿瘤外科学  
\* 讨论编写委员会成员



### NCCN Guidelines® 胃癌（版本2.2022）中文版专家组

#### 主译专家

田艳涛  
中国医学科学院肿瘤医院

#### 专家组成员（按姓氏拼音排序）

胡海涛  
中国医学科学院肿瘤医院

金 鹏  
天津医科大学肿瘤医院

康文哲  
中国医学科学院肿瘤医院

李 洋  
中国人民解放军总医院第一医学中心

李维坤  
中国医学科学院肿瘤医院

卢一鸣  
中国医学科学院肿瘤医院

邵欣欣  
中国医学科学院肿瘤医院

解亦斌  
中国医学科学院肿瘤医院

熊建平  
中国医学科学院肿瘤医院

徐 泉  
中国医学科学院肿瘤医院

钟宇新  
中国医学科学院肿瘤医院

#### 学术秘书

医脉通《NCCN指南专栏》编辑部



### [胃癌 NCCN Guidelines 小组成员指南更新概要](#)

[检查和进一步评估 \(GAST-1\)](#)

[多学科会诊结论、主要治疗 \(GAST-2\)](#)

[疗效评估、进一步处理 \(GAST-3\)](#)

[未接受术前治疗患者的手术结果 / 临床病理结果 \(GAST-4\)](#)

[接受过术前治疗患者的手术结果 / 临床病理结果 \(GAST-5\)](#)

[治疗后评估 / 进一步处理 \(GAST-6\)](#)

[随访 / 监测 \(GAST-7\)](#)

[复发 \(GAST-8\)](#)

[姑息治疗 \(GAST-9\)](#)

[内镜分期和治疗的原则 \(GAST-A\)](#)

[病理学检查和生物标志物检测原则 \(GAST-B\)](#)

[手术原则 \(GAST-C\)](#)

[胃癌的遗传风险评估原则 \(GAST-D\)](#)

[食管胃癌多学科团队合作原则 \(GAST-E\)](#)

[全身治疗原则 \(GAST-F\)](#)

[放射治疗原则 \(GAST-G\)](#)

[监测 \(GAST-H\)](#)

[生存原则 \(GAST-I\)](#)

[姑息治疗 / 最佳支持治疗原则 \(GAST-J\)](#)

[分期 \(ST-1\)](#)

**临床试验：** NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**查找 NCCN 成员机构：**

<https://www.nccn.org/home/member-institutions>。

**NCCN 对证据和共识的分类：** 所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

请参见 [NCCN 对证据和共识的分类](#)。

**NCCN 首选分类：** 所有建议均视为合理。

请参见 [NCCN 首选分类](#)。

本 NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点，对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines，临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断，以确定患者所需的护理和治疗。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保，对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network® 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可，不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。©2022。



**NCCN 胃癌指南 2022 年第 2 版较 2022 年第 1 版的更新内容包括：**

### MS-1

- 更新讨论部分以反映诊疗流程的变化。

**NCCN 胃癌指南 2022 年第1版较 2021 年第 5 版更新内容包括：**

### GAST-1

- 检查
  - 修订第 9 条：对所有新诊断的患者推荐广泛采用 PCR/MMR/二代测序(NGS) 检测 MSI 或免疫组化(IHC)检测 MMR
  - 修订第11条：如果在上述检测完成后，有足够的组织，可考虑使用NGS
  - 新增条目：如果怀疑贫血，[请参阅 NCCN 造血生长因子指南](#)
- 临床分期；局部区域途径(cM0)；额外的评估；这部分的所有患者推荐“考虑腹腔镜和细胞学检查(2B类)”。这项建议修改如下：
  - 医学上适合，潜在可切除：改为，[推荐腹腔镜细胞学检查](#)
  - 医学上适合，手术不可切除：考虑腹腔镜细胞学检查，推荐等级从 2B 类改 2A类
  - 不适合手术治疗患者：改为[姑息性治疗](#) (参阅 [GAST-9](#))

### GAST-2

- 局部区域疾病(cM0)途径；医学上合适，潜在可切除；cT2 或更高；任何 N；初始治疗：修订为，围手术期化疗(1类) —(首选)— (同样适用于 GAST-3)

### GAST-9

- 不可切除局部晚期，局部复发或转移性疾病；第三栏修订
  - 如果确诊或怀疑出现转移性腺癌，进行 HER2、PD-L1、PCR 检测 MSI/免疫组化检测 MMR 及微卫星检测 (如果以前未进行)
  - 修订：如果在上述检测完成后，有足够的组织，可以考虑通过 NGS 再次验证。

### GAST-B 病理检查和生物标记物检测原则

#### GAST-B 1/6

- 病理检查表；分析/解释/报告栏：整个表中 PCR/MMR 改为 *PCR/NGS 或 MMR*。

### GAST-B 病理检查和生物标志物检测原则(续)

#### GAST-B 3/6

- HER2 过表达或扩增在胃癌中的评估
  - 修订：“...传统的活检。值得注意的是，NGS 有几个固有的局限性，因此，只要有可能，应首先考虑使用金标准检测(IHC/ISH)，如果有足够的组织，然后应该考虑进行加做 NGS 检测。对于进展期/转移性胃腺癌患者，当临床或影像学诊断进展时可以考虑重复进行生物标志物检测。”

#### GAST-B 4/6

- 微卫星不稳定性(MSI)或错配修复(MMR)检测
  - 修订：“通用检测：MSI 用聚合酶链反应(PCR)，NGS 或 MMR...根据 [CAP DNA 错配修复生物标志物报告指南](#)。MMR 或 MSI 检测只能在 CLIA 批准的实验室进行。”

脚注 h：“微卫星不稳定性(MSI)用 PCR/NGS，错配修复蛋白(MMR)用 IHC (免疫组化)检测...”

#### GAST-B 5/6

- 二代测序(NGS)
  - 目前，曲妥珠单抗、雷莫芦单抗和帕博利珠单抗/纳武利尤单抗，以及恩曲替尼/拉罗替尼三几种靶向治疗药物已获 FDA 批准用于胃癌治疗。曲妥珠单抗的应用基于 HER2 阳性过表达。帕博利珠单抗/纳武利尤单抗应用基于 PCR/MMR PCR 或 NGS 检测 MSI 或免疫组化检测 MMR、CPS 检测 PD-L1 免疫组化表达，或 NGS 检测肿瘤高突变负荷(TMB-H)...在这些情况下，通过在 CLIA 批准的实验室中，用经过验证的 NGS 进行全面的基因组谱分析，可用于 HER2 扩增、MSI 状态、MMR 突变缺陷、TMB 和 *NTRK* 基因融合的鉴定。需要注意的是，NGS 有一些固有的局限性，因此，只要有可能，—首先应考虑使用金标准检测(IHC/FISH/靶向 PCR)，—如果有足够的组织，之后再行 NGS 检测。



### GAST-B 5/6 病理检查和生物标志物检测原则(续)

- 液体活检：修订，“...液体活检越来越多地用于进展期患者，尤其是那些无法进行临床活检和疾病监测和管理的患者...因此，对于转移性或进展期胃癌患者，且如果无法进行传统活检或疾病进展监测，则需要使用经过验证的基于 NGS 的综合基因组谱分析方法进行检测...”

### 全身治疗原则

#### GAST-F 1/16

- 修订第 4 条：进展期胃癌患者首选两种细胞毒性药物联合给药方案，因其毒性相对较低。三药细胞毒性方案仅用于体能状态 PS 较好，且能多次进行毒性评价的患者。而三种细胞毒性药物联合给药方案，应仅用于全身状况合适 (PS 评分好) 并能够经常接受毒性评估的患者。
- 修订第 8 条：围手术期化疗或术后辅助化疗加放疗是治疗局限性胃癌的首选方法。围手术期化疗是局限性胃癌的 1 类推荐疗法。对于接受 D2 以下淋巴清扫术的患者来说，术后化疗加放疗是一种替代选择。

### 无法切除的局部晚期、复发或转移性疾病的全身治疗方案

#### GAST-F 3/16

- 一线治疗；在某些情况下有用；HER2 过表达阴性：修订：氟尿嘧啶类（氟尿嘧啶或卡培他滨）、奥沙利铂和纳武利尤单抗 (PD-L1 CPS1-4 < 5) (2B 类)

#### GAST-F 4/16

- 脚注 k 修订：用于在先前治疗期间或先前治疗后进展的已经进展的癌症患者 (不包括 PD-1i、PDL-1i 或 CTLA4i 等检查点抑制剂)，且没有令人满意的替代治疗方案。在这些患者中，事先使用免疫肿瘤治疗将使他们不符合应用 Dostarlimab-gxly 治疗的条件。

### 全身治疗原则—方案和给药计划

#### GAST-F 5/16

- 围手术期化疗；首选方案
  - 氟尿嘧啶类药物联合奥沙利铂：修订，(术前 3-4 周期及术后 3-4 周期)

#### GAST-F 7/16

术后同步放化疗：氟尿嘧啶类药物及卡培他滨的剂量修订，包括以下声明，对于同步放化疗后的周期，在同步放化疗后 1 月开始化疗。

#### GAST-F 10/16

- 一线治疗；其他建议方案：
  - 紫杉醇联合或不联合顺铂或卡铂
    - 顺铂剂量修订如下：顺铂 75mg/m<sup>2</sup> iv d 2-1。

### 系统治疗原则-参考文献

#### GAST-F 14/16 至 GAST-F16/16

- 参考文献页已同步更新

### GAST-G 放疗原则

#### GAST-G 1/5

- 模拟和处理计划；修订第 1 条：CT 模拟和适形治疗计划应与 3D 适形放疗 (3D-CRT) 或调强放疗 (IMRT) 联合。可用于需要减少危险器官如—(如心脏、肺、肝脏、肾脏、小肠) 剂量的临床环境中，这是无法通过 3D 技术实现的。

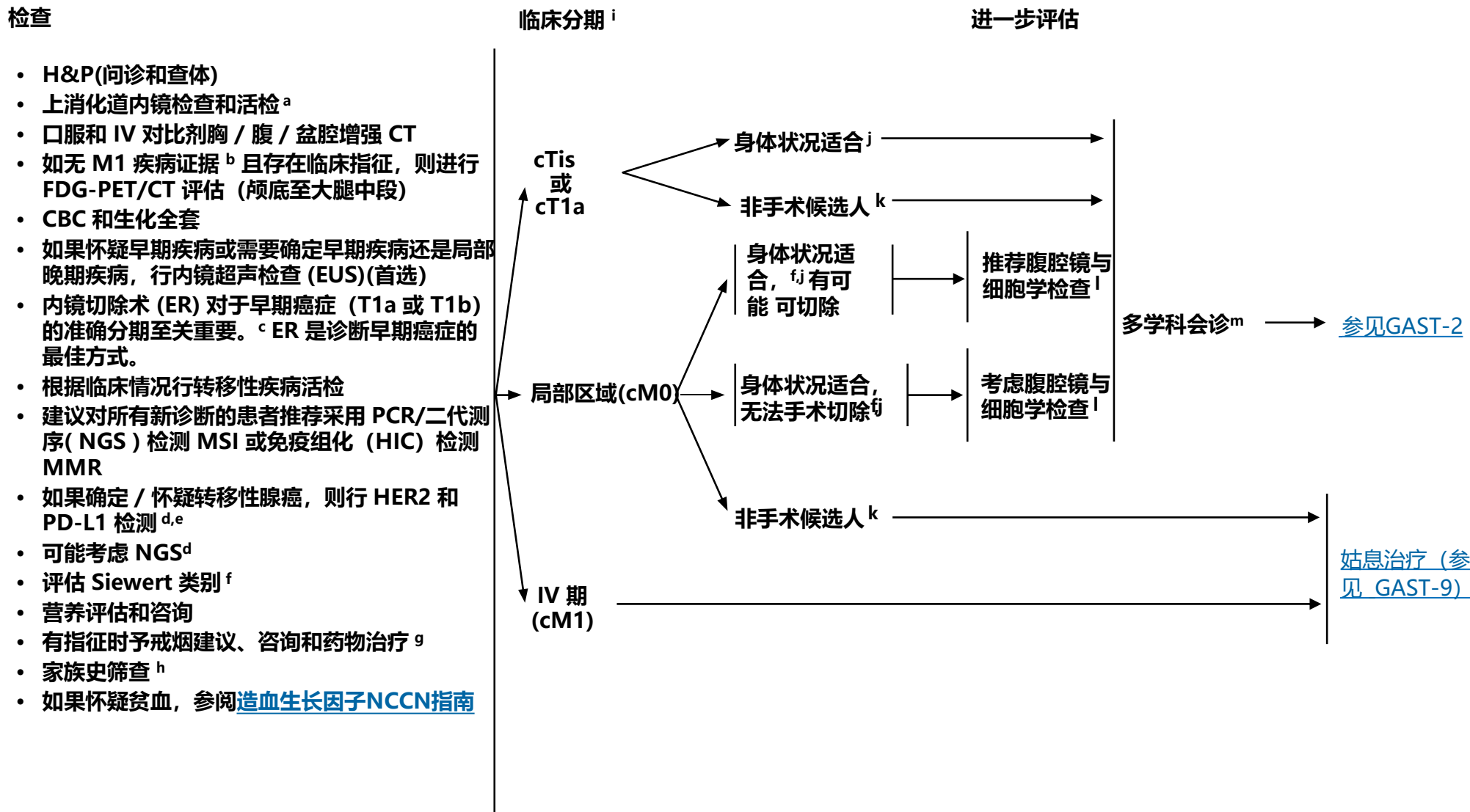
#### GAST-G 3/5

- 正常组织耐受剂量限制：这部分进行了广泛修订。
- RT 剂量修订：45-50.4Gy(1.8Gy/天)(总共 25-28 分割)

#### GAST-G 5/5

- 参考文献更新

更新



### 参阅 GAST-1A 的脚注

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。  
临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

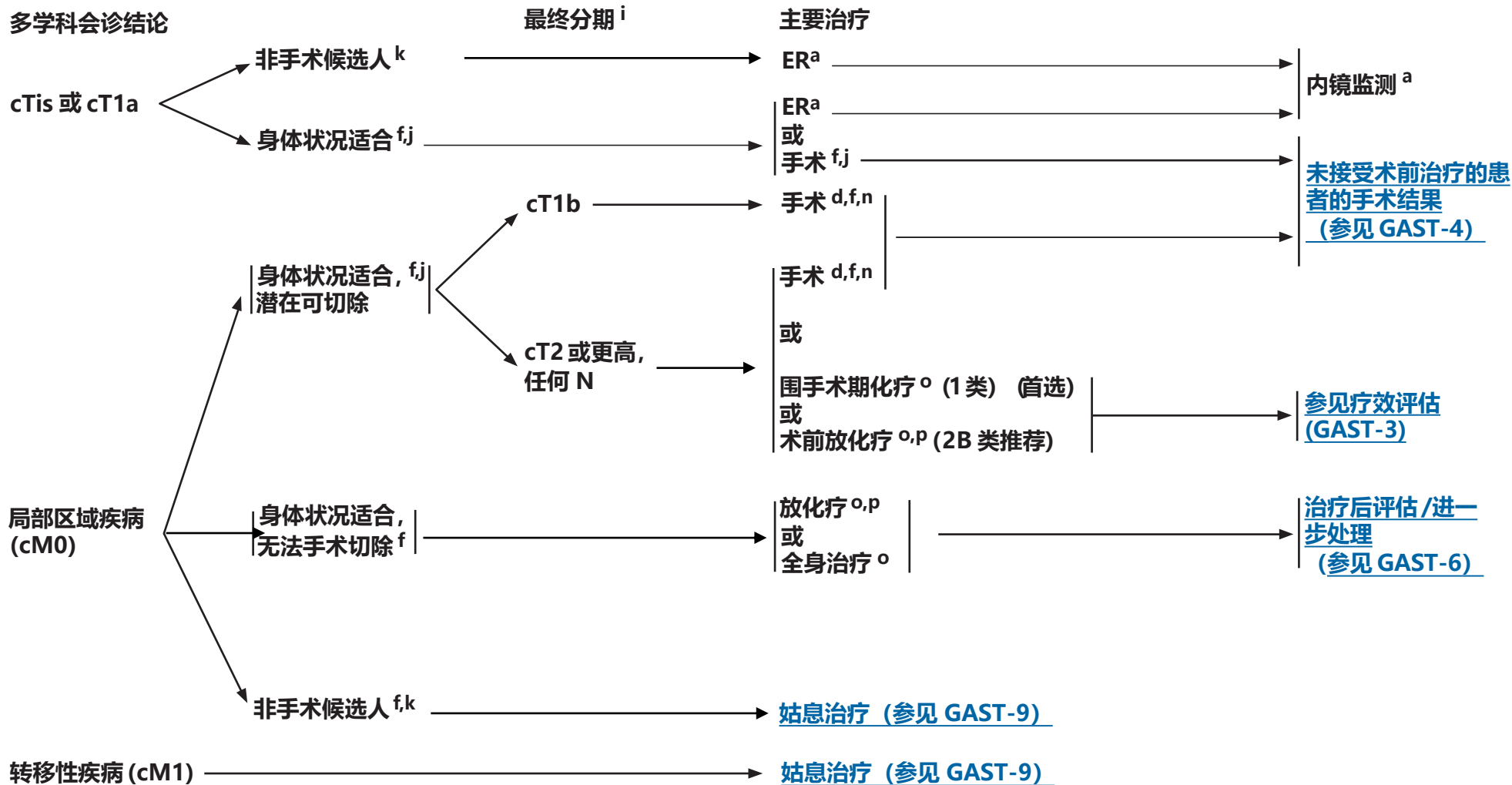


### GAST-1 的脚注

- a [参见内镜分期和治疗原则 \(GAST-A\)](#)。
- b 可能不适用于 T1。
- c ER 也可用于早期疾病 / 病灶的治疗。
- d [参见病理学检查和生物标志物检测原则 \(GAST-B\)](#)。
- e 肿瘤 EB 病毒状态正在成为胃癌个体化治疗策略的潜在生物标志物，但目前不建议将其用于临床治疗。
- f [参见手术原则 \(GAST-C\)](#)。
- g [参见戒烟 NCCN Guidelines](#)。
- h [参见胃癌遗传风险评估原则 \(GAST-D\)](#)。另参见[结直肠癌筛查 NCCN Guidelines](#) 和 [遗传 / 家族高危评估 NCCN Guidelines: 乳腺癌和卵巢癌](#)。
- i [参见分期 \(ST-1\)](#) 以了解肿瘤分类。
- j 身体状况可以耐受大手术。
- k 身体状况不能耐受大手术，或身体状况适合但拒绝手术的患者。
- l 考虑放化疗或手术时，行腹腔镜和细胞学检查以评估腹膜扩散情况。如果计划姑息性切除术，则不建议进行腹腔镜和细胞学检查。临床分期  $\geq$  T1b 者，需要行腹腔镜和细胞学检查。
- m [参见多学科团队合作原则 \(GAST-E\)](#)。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。





<sup>a</sup> 参见内镜分期和治疗原则 (GAST-A)。

<sup>d</sup> 参见病理学检查和生物标志物检测原则 (GAST-B)。

<sup>f</sup> 参见手术原则 (GAST-C)。

<sup>i</sup> 参见分期 (ST-1) 以了解肿瘤分类。

<sup>j</sup> 身体状况可以耐受大手术。

<sup>k</sup> 身体状况不能耐受大手术, 或身体状况适合但拒绝手术的患者。

<sup>n</sup> 对于 ≥ T1b 癌或活动性出血癌, 或首选术后治疗时, 宜将手术作为主要治疗方法。

<sup>o</sup> 参见全身治疗原则 (GAST-F)。

<sup>p</sup> 参见放射治疗原则 (GAST-G)。

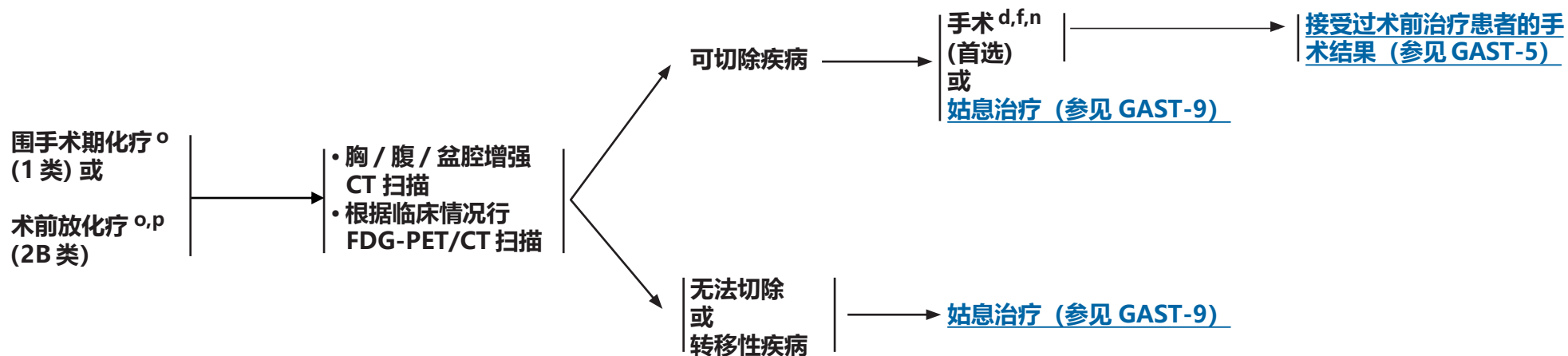
注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。  
临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

身体状况适合患者  
的主要治疗

疗效评估

结果

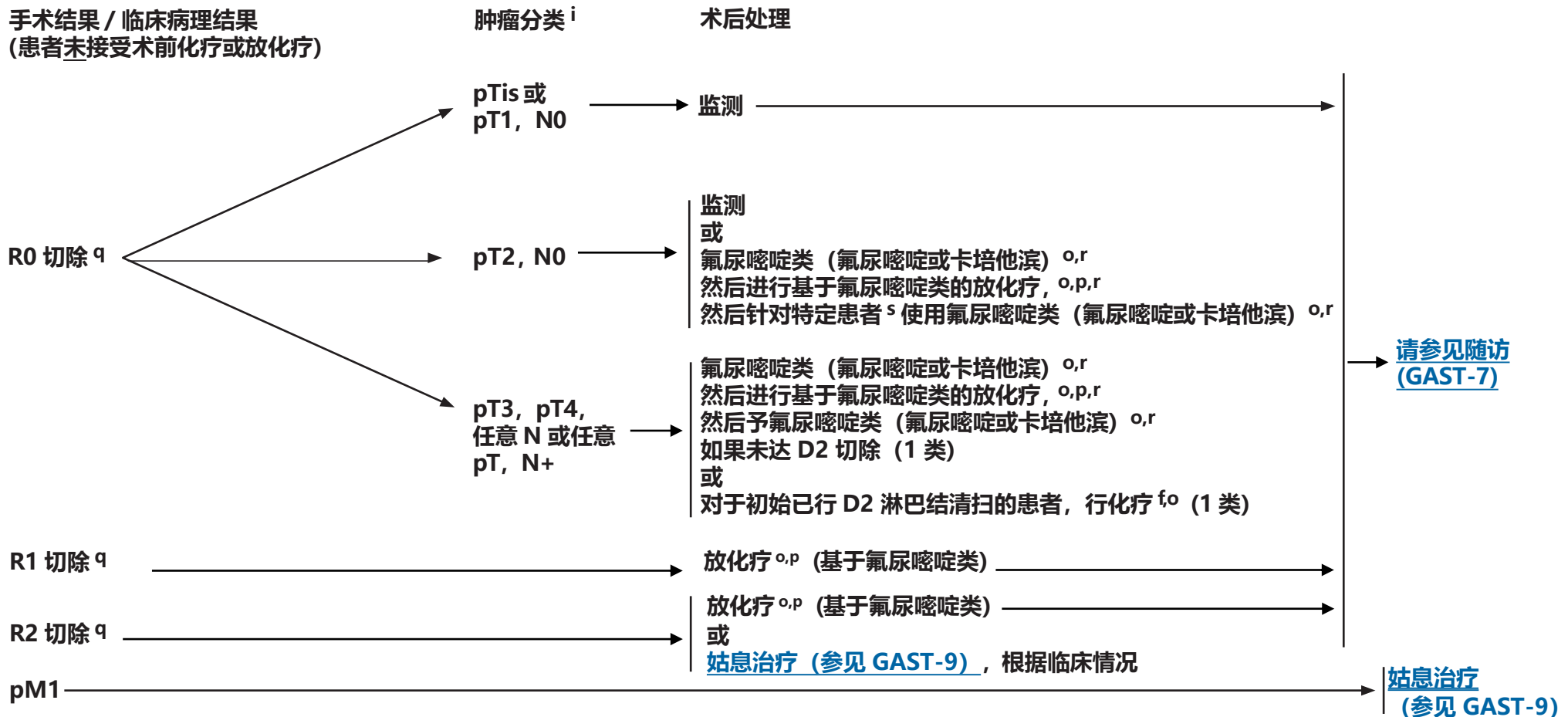
进一步处理

d [参见病理学检查和生物标志物检测原则 \(GAST-B\)](#)。f [参见手术原则 \(GAST-C\)](#)。

n 对于 ≥ T1b 癌或活动性出血癌，或首选术后治疗时，宜将手术作为主要治疗方法。

o [参见全身治疗原则 \(GAST-F\)](#)。p [参见放射治疗原则 \(GAST-G\)](#)。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。  
 临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



<sup>f</sup> 参见手术原则 (GAST-C)。

<sup>i</sup> 参见分期 (ST-1) 以了解肿瘤分类。

<sup>o</sup> 参见全身治疗原则 (GAST-F)。

<sup>p</sup> 参见放射治疗原则 (GAST-G)。

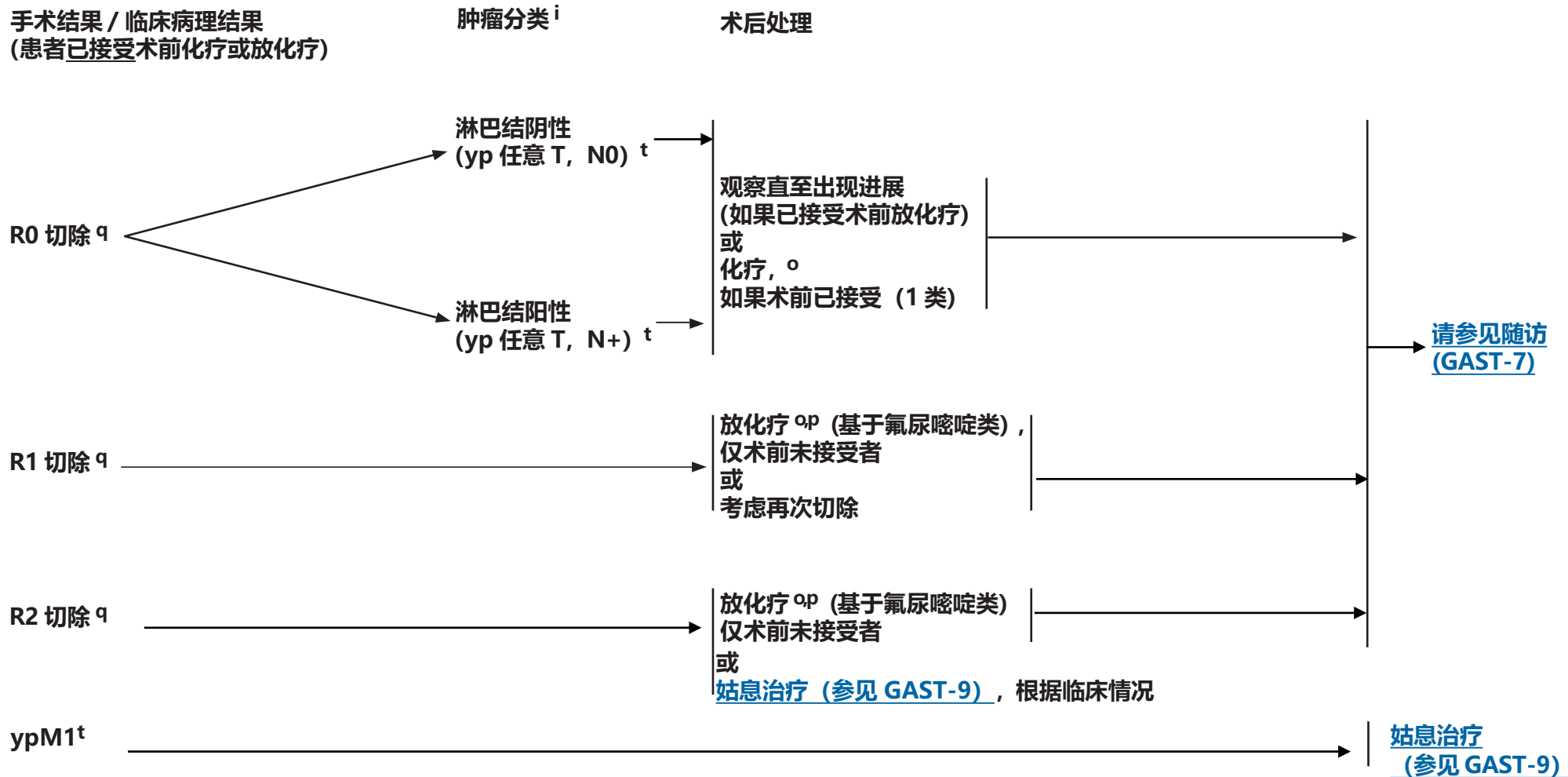
<sup>q</sup> R0 = 切缘未见癌, R1 = 镜下可见肿瘤残留, R2 = 肉眼可见肿瘤残留或 M1。

<sup>r</sup> Smalley SR, et al. J Clin Oncol 2012;30:2327-2333. 参见全身治疗原则 (GAST-F)。

<sup>s</sup> 高风险特征包括低分化或更高级别的癌症、淋巴血管浸润、神经浸润或 < 50 岁或未进行 D2 淋巴结清扫术的患者。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



<sup>i</sup> 参见分期 (ST-1) 以了解肿瘤分类。

<sup>o</sup> 参见全身治疗原则 (GAST-F)。

<sup>p</sup> 参见放射治疗原则 (GAST-G)。

<sup>q</sup> R0 = 切缘未见癌, R1 = 镜下可见肿瘤残留, R2 = 肉眼可见肿瘤残留或 M1。

<sup>t</sup> yp 前缀用于提示术前治疗后分期。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。  
临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



### 治疗后评估

### 结果

### 进一步处理

无法切除的疾病或  
非手术候选人<sup>k</sup>  
主要治疗后

再分期：  
• 口服和 IV 对比剂  
胸 / 腹 / 盆腔增强 CT  
• CBC 和生化全套  
• 根据临床情况进行 FDG-PET/CT 扫描<sup>u</sup>

可切除且身体状况可耐受手术

手术 (首选)<sup>d,f</sup>  
如合适  
或  
[请参见随访 \(GAST-7\)](#)

无法切除  
或  
身体状况无法耐受手术  
和 / 或  
转移性疾病

[姑息治疗](#)  
(参见 [GAST-9](#))

<sup>d</sup> 参见[病理学检查和生物标志物检测原则 \(GAST-B\)](#)。

<sup>f</sup> 参见[手术原则 \(GAST-C\)](#)。

<sup>k</sup> 身体状况不能耐受大手术，或身体状况适合但拒绝手术的患者。

<sup>u</sup> 肾脏功能不全或对 CT 对比剂过敏情况下。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

**随访/监测<sup>w</sup>****Tis**  
(经 ER 成功治  
疗)<sup>v</sup>

- H&P：第 1-2 年，每 3-6 个月 1 次；第 3-5 年，每 6-12 个月 1 次，之后每年 1 次
- 根据临床指征行 CBC 和生化检查
- 第 1 年每 6 个月一次行上消化道内镜检查 (EGD)，此后每年复查一次，持续 3 年
- 根据症状和对复发的关注，根据临床指征行常规影像学检查（口服和 IV 对比剂胸/腹/盆腔增强 CT）

**p I 期**  
(T1a, T1b,  
N0-1 手术切除  
或 T1a ER 治  
疗)<sup>v</sup>

- H&P：第 1-2 年，每 3-6 个月 1 次；第 3-5 年，每 6-12 个月 1 次，之后每年 1 次
- 根据临床指征行 CBC 和生化检查
- 对于经 ER 治疗的患者，第 1 年每 6 个月复查一次 EGD，之后每年复查一次，持续 5 年
  - 之后，基于症状和/或影像学结果，按需复查
- 对于经手术切除治疗的患者，根据临床指征复查 EGD
- 根据临床指征，行口服和 IV 对比剂胸/腹/盆腔 CT<sup>x</sup>
- 对于手术切除患者（尤其是全胃切除术后），监测是否有营养不良（如 B<sub>12</sub> 和铁），并根据指征治疗

**P II/III 或 yp**  
**I-III 期（新辅**  
**助治疗 ± 辅**  
**助治疗)<sup>v</sup>**

- H&P：第 1-2 年每 3-6 个月进行一次；第 3-5 年每 6-12 个月一次，之后每年一次
- 根据临床指征行 CBC 和生化检查
- 对于部分胃切除术或胃次全切除术的患者，根据临床指征行 EGD
- 前 2 年每 6-12 个月一次，行口服和 IV 对比剂（首选）胸/腹/盆腔增强 CT，然后每年一次共 5 年<sup>x</sup>和/或根据临床指征考虑行 FDG-PET/CT
- 对于手术切除患者（尤其是全胃切除术后），监测是否有营养不良（如 B<sub>12</sub> 和铁），并根据指征治疗

复发  
(参见 [GAST-8](#))  
或生存状况<sup>y</sup>

<sup>v</sup> 对以治愈为目标接受全胃切除术的患者，除内镜检查外，应遵循这些建议进行监测。对于接受全胃切除术的患者，除非有症状，内镜检查在常规监测中没有意义。

<sup>w</sup> [参见监测原则\(GAST-H\)](#)。

<sup>x</sup> 5 年后，可根据风险因素和合并症考虑行进一步随访。

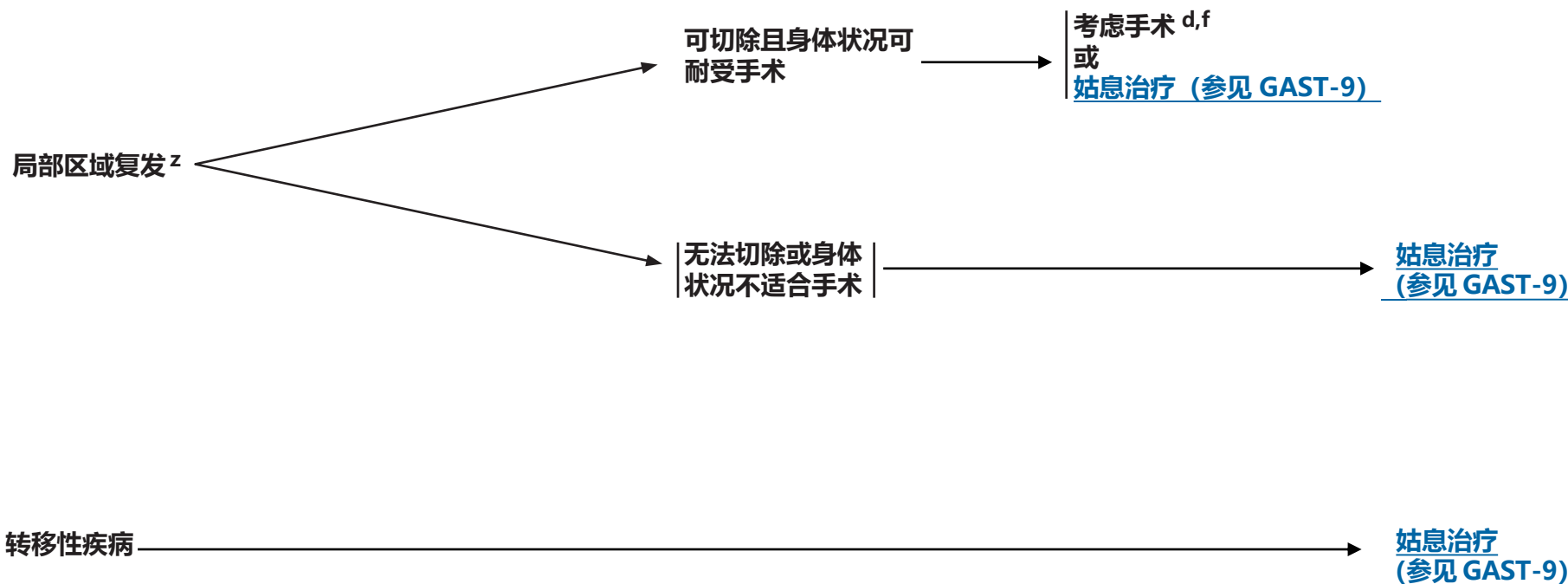
<sup>y</sup> [参见生存原则 \(GAST-I\)](#)。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 复发



<sup>d</sup> 参见病理学检查和生物标志物检测原则 (GAST-B)。

<sup>f</sup> 参见手术原则 (GAST-C)。

<sup>z</sup> 对于孤立的局部复发患者，重新审查是否适合手术。对于全身状况良好的局部复发患者，可考虑将手术作为一种治疗选择。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 体能状态

### 姑息治疗

无法切除的局部晚期、  
局部复发或转移性疾病：

Karnofsky 体能评分  $\geq 60\%$   
或  
ECOG 体能状态  $\leq 2$

如果确定或怀疑转移癌，则行  
HER2、PD-L1、微卫星检测  
(如之前未行)<sup>d</sup>  
• 可考虑NGS再次验证<sup>d</sup>

放化疗 (仅用于局部无法切除且先前  
未接受过放化疗者)<sup>o,p</sup>  
或  
全身治疗<sup>o</sup>  
或  
最佳支持治疗<sup>aa</sup>

Karnofsky 体能评分  $< 60\%$   
或  
ECOG 体能状态  $\geq 3$

最佳支持治疗<sup>aa</sup>

<sup>d</sup> 参见病理学检查和生物标志物检测原则 (GAST-B)。

<sup>o</sup> 参见全身治疗原则 (GAST-F)。

<sup>p</sup> 参见放射治疗原则 (GAST-G)。

<sup>aa</sup> 参见姑息治疗 / 最佳支持治疗原则 (GAST-J)。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。





### 内镜分期和治疗原则

内镜检查已成为胃癌患者诊断、分期、治疗和缓解症状的重要工具。尽管某些内镜检查可以在不需要麻醉的情况下进行，但是大多数操作需由内镜医师或辅助护士进行清醒镇静，或由内镜医师及护士、麻醉护士或麻醉师进行更深层麻醉（监护性麻醉）。存在误吸风险的某些患者在内镜检查过程中可能需要全身麻醉。

#### 诊断

- 进行诊断性和监测性内镜检查的目的是确定肿瘤疾病是否存在及其部位，并对任何可疑病灶进行活检。因此，完善的内镜检查应该能够解决这两个问题。应仔细记录肿瘤在胃内的位置（贲门、胃底、胃体、胃窦和幽门）以及近端肿瘤与食管胃结合部（EGJ）的关系，以协助制定治疗计划并进行随访检查。
- 应使用标准内镜活检钳进行多处（6-8）活检，以提供组织远处所需的足够大小的标本，尤其是存在溃疡病灶情况下。<sup>1,2</sup> 较大的活检钳可得到更多样本。
- 内镜下粘膜切除术（EMR）或内镜下粘膜下层剥除术（ESD）可用于小病灶的评估。对 ≤ 2 cm 的局灶性结节可安全进行 EMR 或 ESD，以获取更多样本，便于病理科医生更准确评估，提供有关分化程度、是否存在淋巴管浸润（LVI）以及肿瘤浸润深度的更多信息，从而准确进行 T 分期。<sup>3</sup> 这种切除活检有潜在治疗作用。<sup>4</sup>
- 刷片或灌洗液细胞学检查通常不足以用于初始诊断，但在活检不能诊断时，可用于确认是否存在癌症。

#### 分期

- 任何治疗之前进行 EUS 对胃癌初始临床分期很重要。<sup>5</sup> 仔细分辨超声图像可提供肿瘤浸润深度（T 类）、是否存在由于癌症转移所致的淋巴结异常或增大（N- 评估）证据、有时还可发现远处播散征象如周围脏器病灶（M 类）或存在腹水。<sup>6</sup> 这对于考虑进行内镜切除（EMR 或 ESD）的患者尤为重要。<sup>7</sup>
- 胃壁层的低回声（暗区）扩大可确定肿瘤部位，伴与肿瘤穿透深度相对应的正常胃壁分层模式逐渐丧失，与更高的 T 分期相关。1-3 层暗区扩大提示浸润浅表层、粘膜深层加粘膜下层，为 T1 期病变。1-4 层暗区扩大提示浸润固有肌层，为 T2 期病变；肿瘤突破固有肌层导致外界不规则提示浆膜下层侵犯，为 T3 期病变。浆膜亮线缺失目前归为 pT4a 期；肿块侵犯周围器官，如肝脏、胰腺、脾脏，归为 pT4b 期病变。
- 通过 EUS 容易观察到胃周淋巴结，发现胃周有增大、低回声（暗区）、内部均匀、包膜完整的圆形结构，提示存在恶性或炎性淋巴结。将各项特征相结合可显著提高诊断的准确性，但也可通过细针穿刺活检（FNA）进行细胞学评估确诊。<sup>8</sup> 因此，如果穿刺活检不穿过原发肿瘤或大血管，并且活检结果将影响治疗决策，应对可疑淋巴结进行 FNA。此外，应尝试鉴别是否存在腹水并考虑行 FNA 排除腹膜转移。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 内镜分期和治疗原则

#### 治疗

- 对于早期胃癌，当病灶直径  $\leq 2\text{cm}$ ，组织病理学检查显示分化良好或分化中等、未穿透超出粘膜下层、无淋巴血管浸润 (LVI) 证据并且侧切缘和深切缘清晰时，可认为 EMR 或 ESD 是足够的治疗。对于小的早期胃癌的治疗，通过 ESD 整块切除胃小病灶比 EMR 更有效，但是实施需要更好的技术和设备，而且存在显著并发症风险（包括穿孔）。<sup>9</sup>
- 日本胃癌指南推荐 EMR 或 ESD 应考虑用于直径  $\leq 2\text{ cm}$  且不伴溃疡形成的早期胃癌。<sup>3</sup>
- 对于低分化、存在 LVI 证据、浸润至粘膜下层深部、侧切缘或深切缘阳性、或淋巴结转移的胃癌，认为行 EMR 或 ESD 治疗不够，应考虑胃切除加淋巴结清扫进一步治疗。<sup>10</sup>
- 在化疗后或放疗后进行 EUS 检查，其确定治疗后疾病分期的准确力降低。<sup>11</sup> 同样，在化疗后或放疗后进行活检也可能无法准确诊断是否存在残留病灶，但仍可提供有价值的信息。<sup>12</sup>
- 内镜下肿瘤消融可用于短期控制出血。内镜下置入金属扩张支架可有效长期缓解 EGJ 或胃流出道的肿瘤梗阻，不过对于存活期更长的患者而言，手术行胃空肠吻合可能更为有效（参见[姑息治疗 / 最佳支持治疗原则 \[GAST-J\]](#)）。<sup>13,14</sup>
- 内镜或放射影像学引导下放置胃造口管进行管饲（适用于经严格筛选的肿瘤未累及远端胃患者）或放置空肠造口管（J 管）进行管饲，可能使厌食、吞咽困难或营养不良得到长期缓解。<sup>15</sup>

#### 治疗后监测

- 胃癌根治性治疗后的内镜监测需要密切关注粘膜表面变化的细节，并对所见任何异常部位进行多处（4-6 处）活检。应对狭窄部位进行活检以排除肿瘤所致。超声内镜与内镜下检查手段联合进行，对于发现疾病复发具有高度敏感性。<sup>16</sup> 对于疑似转移的淋巴结或胃壁增厚的区域，应在超声内镜引导下进行 FNA。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 内镜分期和治疗原则 参考文献

- 1 Hatfield AR, Slavin G, Segal AW, Levi AJ. Importance of the site of endoscopic gastric biopsy in ulcerating lesions of the stomach. *Gut* 1975;16:884-886.
- 2 Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982;82:228-231.
- 3 Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011;14:113-123.
- 4 Akiyama M, Ota M, Nakajima H, Yamagata K, Munakata A. Endoscopic mucosal resection of gastric neoplasms using a ligating device. *Gastrointest Endosc* 1997;45:182-186.
- 5 Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, et al. Endoscopic ultrasound in the pre-operative staging of gastric cancer: A comparative study with dynamic CT. *Radiology* 1991;181:426-432.
- 6 Bentrem D, Gerdes H, Tang L, Brennan M, Coit D. Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1853-1859.
- 7 Okada K, Fujisaki J, Kasuga A, et al. Endoscopic ultrasonography is valuable for identifying early gastric cancers meeting expanded-indication criteria for endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2011;25:841-848.
- 8 Keswani RN, Early DS, Edmundowicz SA, et al. Routine positron emission tomography does not alter nodal staging in patients undergoing EUS-guided FNA for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1210-1217.
- 9 Yahagi N, Fujishiro M, Kakushima N, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using the tip of an electrocautery snare (thin type). *Dig Endosc* 2004;16:34-38.
- 10 Ahn JY, Jung HY, Choi KD. Endoscopic and oncologic outcomes after endoscopic resection for early gastric cancer: 1370 cases of absolute and extended indications. *Gastrointest Endosc* 2011;74:485-93.
- 11 Park SR, Lee JS, Kim CG, et al. Endoscopic ultrasound and computed tomography in restaging and predicting prognosis after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Cancer* 2008;112:2368-2376.
- 12 Sarkaria IS, Rizk NP, Bains MS, et al. Post-treatment endoscopic biopsy is a poor-predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2009;249:764-767.
- 13 Schmidt C, Gerdes H, Hawkins W, et al. A prospective observational study examining quality of life in patients with malignant gastric outlet obstruction. *Am J Surg*.2009;198:92-99.
- 14 Vakil N, Morris AI, Marcon N, et al. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1791-1796.
- 15 Shike M, Latkany L, Gerdes H, Bloch AS. Direct percutaneous endoscopic jejunostomies for enteral feeding. *Gastrointest Endosc* 1996;44:536-540.
- 16 Lightdale CJ, Botet JF, Kelsen DP, Turnbull AD, Brennan MF. Diagnosis of recurrent upper gastrointestinal cancer at the surgical anastomosis by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 1989;35:407-412.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 病理学检查和生物标志物检测原则

病理检查表格 1

标本类型	分析/解释/报告 <sup>a</sup>
活检	病理报告包括以下内容： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 浸润，如果存在</li> <li>• 组织学类型<sup>b</sup></li> <li>• 分级</li> <li>• 建议所有新诊断的患者通过 PCR/NGS 行 MSI 或通过 IHC 行 MMR 检测</li> </ul>
内镜下粘膜切除	病理报告包括以下内容： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 浸润，如果存在</li> <li>• 组织学类型</li> <li>• 分级</li> <li>• 肿瘤浸润深度</li> <li>• 血管/淋巴管浸润</li> <li>• 粘膜和深切缘状态</li> <li>• 建议所有新诊断的患者通过 PCR/NGS 行 MSI 或通过 IHC 行 MMR 检测</li> </ul>
胃切除术，先前未接受过放化疗	病理报告除包含内镜下粘膜切除的所有要素外，还应包括 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 肿瘤中心位置与 EGJ 的关系<sup>c</sup></li> <li>• 肿瘤是否跨越 EGJ</li> <li>• 淋巴结状态和收检的淋巴结数目</li> <li>• 建议所有新诊断的患者通过 PCR/NGS 行 MSI 或通过 IHC 行 MMR 检测，如果之前未检测</li> </ul>
胃切除术，先前接受过放化疗	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 对于新辅助治疗后肉眼无明显肿瘤残留的标本，应在肿瘤部位广泛取样</li> <li>• 病理学报告包括无术前放化疗胃切除加治疗效果评估在内的所有要素</li> </ul>

<sup>a</sup> 病理结果的报告推荐采用标准化的最小数据集，例如美国病理学家协会癌症协议（可在 <http://www.cap.org> 上获取）。

<sup>b</sup> 胃腺癌的亚型分类（区分肠型或弥漫型）可能对治疗有一定指导意义，因为肠型腺癌 HER2 过表达可能性更大。<sup>1</sup>

<sup>c</sup> 肿瘤中心点位于胃近端 2 cm 以内并跨越 EGJ，按食管癌的分期进行分类；而肿瘤中心距离近端胃大于 2 cm 的肿瘤，按胃癌分期进行分类。<sup>2</sup>

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**病理学检查和生物标志物检测原则****治疗效果评估**

应报告原发肿瘤和转移淋巴结对先前化疗和/或放疗的反应。尽管尚未就胃癌的疗效评分系统达成一致，但总体上，病理科医师中三分类系统的重复性较好。据报道，观察者之间以下用于直肠癌的分级系统的一致性较好，但也可以采用其它系统。放化疗后可能出现大的无细胞粘液湖，不能将其认为是肿瘤残留。<sup>3</sup>

**表格 2<sup>d</sup>**

肿瘤退缩评分	描述
0 (完全缓解)	无可见癌细胞，包括淋巴结
1 (接近完全缓解)	单个癌细胞或罕见小群癌细胞
2 (部分缓解)	残留癌细胞伴肿瘤消退证据但超过单个癌细胞或罕见小群癌细胞
3 (缓解差或无缓解)	广泛癌细胞残留，无肿瘤消退证据

**淋巴结检出数目**

- 尽管建议至少病理评估16枚区域淋巴结，但最好能够清扫并评估30枚淋巴结。<sup>2</sup>

<sup>d</sup> 经许可转载并改编自 Shi C, Berlin J, Branton PA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the stomach. In: Cancer Protocol Templates. Northfield, IL: College of American Pathologists; 2017 (. 可在 <http://www.cap.org> 上获取)。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

### 病理学检查和生物标志物检测原则

#### 胃癌 HER2 过表达或扩增的评估

对于考虑曲妥珠单抗<sup>e</sup>治疗的不能手术的局部晚期、复发性或转移性胃腺癌患者，推荐使用免疫组织化学 (IHC) 和荧光原位杂交 (FISH) 或其他原位杂交 (ISH) 方法评估肿瘤 HER2 过表达。<sup>4</sup> NGS 提供了同时评估大量突变以及其他分子事件的机会，例如扩增、缺失、肿瘤突变负荷和微卫星不稳定性 (MSI) 状态。当可用的诊断组织有限或患者无法进行传统活检时，可考虑使用 NGS 代替单一生物标志物的序贯检测。应首先考虑使用 IHC/ISH，其次可酌情进行额外的 NGS 检测。对于进展期/转移性胃腺癌患者，可考虑在临床或影像学进展时重复生物标志物检测。

表格 3: 胃癌 HER2 表达的免疫组化评分标准<sup>f,g</sup>

	手术切除标本的表达形式、免疫组化	活检标本的表达形式、免疫组化	HER2 过表达评估
0	无染色或 <10% 的癌细胞存在膜染色	无染色或所有癌细胞均不存在膜染色	阴性
1+	≥ 10% 的癌细胞有微弱或勉强可见的膜染色；细胞仅在其部分膜存在染色	成簇 (5个或更多) 癌细胞有微弱或勉强可见的膜染色，无论阳性细胞百分比多少	阴性
2+	≥ 10% 的癌细胞有弱至中度完全、基侧膜或外侧膜染色	成簇 (5个或更多) 癌细胞有弱至中度完全、基侧膜或外侧膜染色，无论阳性细胞百分比多少	未明确
3+	≥ 10% 的癌细胞有强烈的完全、基侧膜或外侧膜染色	成簇 (5个或更多) 癌细胞有强烈完全、基侧膜或外侧膜染色，无论阳性细胞百分比多少	阳性

<sup>e</sup> FDA 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的合适替代品。

<sup>f</sup> NCCN Guidelines 专家组推荐首选采用 IHC 检测 HER2，对于 IHC 检测结果 (疑似) 为 2+ 的病例推荐随后采用 ISH 方法检测。HER2 IHC 检测结果阳性 (3+) 或阴性 (0 或 1+) 的患者无需再行进一步 ISH 检测。HER2:CEP17 比值 ≥ 2 或平均 HER2 拷贝数 ≥ 6.0 信号因子/细胞的病例被视为 ISH/FISH 检测结果阳性。

<sup>g</sup> 经美国临床肿瘤学会许可转载并改编自 Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society of Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2017;35:446-464.

注：除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

待续  
参考文献

GAST-B  
3 / 6



### 病理学检查和生物标志物检测原则

#### 微卫星不稳定性 (MSI) 或错配修复 (MMR) 检测<sup>h</sup>

- 所有新确诊的胃癌都应通过聚合酶链反应 (PCR)、NGS 检测 MSI 或 IHC 的 MMR 进行检测。<sup>5</sup> 该测试在福尔马林固定、石蜡包埋 (FFPE) 的组织上进行，结果根据 [CAP DNA 错配修复生物标志物报告指南](#) 解读为 MSI 高 (MSI-H) 或错配修复缺陷 (dMMR)。<sup>6</sup> 测试只能在经 CLIA 批准的实验室进行。MSI-H 或 dMMR 的肿瘤患者可能会被转诊给遗传学顾问，以便在合适的临床环境中更进一步评估。

##### ▶ MMR 解读

- ◇ 无 MMR 蛋白的核表达缺失：无 dMMR 证据 (MSI-H 的可能性低)
- ◇ 缺失一或多个 MMR 蛋白原核表达：dMMR

##### ▶ MSI 解读

- ◇ MSI 稳定 (MSS)
- ◇ MSI 低频型 (MSI-L)
  - 1%–29% 标志物显示不稳定性
  - 5 个中有 1 个美国国家癌症研究所 (NCI) 或单核苷酸标记显示不稳定性
- ◇ MSI 高频型 (MSI-H)
  - ≥30% 标志物显示不稳定性
  - 5 个中有 2 个或以上 NCI 或单核苷酸标记显示不稳定性

#### PD-L1 检测

- 对于适合接受 PD-1 抑制剂治疗的局部晚期、复发或存在转移的胃癌患者，可考虑进行 PD-L1 检测。采用 FDA 批准的伴随诊断检测方法对 FFPE 组织进行检测，可用于鉴定患者是否适合接受 PD-1 抑制剂治疗。PD-L1 检测只能在 CLIA 认证的实验室进行。
- 胃癌 PD-L1 蛋白表达的评估
  - ▶ 使用抗 PD-1 抗体检测胃腺癌 FFPE 组织中 PD-L1 蛋白的免疫组化定性分析。标本的 PD-L1 染色载玻片必须存在至少 100 个肿瘤细胞方可视为 PD-L1 评估充分。如果综合阳性评分 (CPS) ≥ 1，则认为标本有 PD-L1 表达。CPS = PD-L1 染色细胞 (即：肿瘤细胞、淋巴细胞、巨噬细胞) 的数目 ÷ 镜下可见的肿瘤细胞总数 (100 倍视野下)。

<sup>h</sup> PCR 测定 MSI 和 IHC 测定 MMR 蛋白可以测量由 dMMR 功能导致的不同生物学效应。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 病理学检查和生物标志物检测原则

#### 二代基因测序 (NGS):

- 目前，曲妥珠单抗、<sup>e</sup>帕博利珠单抗/纳武利尤单抗以及恩曲替尼/拉罗替尼这几种靶向药物已被FDA批准用于治疗胃癌。曲妥珠单抗基于 HER2 过表达。帕博利珠单抗/纳武利尤单抗则基于 PCR /NGS 检测 MSI 或 IHC 检测 MMR、PD-L1 免疫组化表达或 NGS 检测高肿瘤突变负荷 (TMB)。FDA 已批准使用选择性 TRK 抑制剂来治疗 *NTRK* 基因融合阳性实体瘤。当可用于检测的组织有限，或患者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。在这些情况下，通过在 CLIA 认证的实验室中进行的经过验证的 NGS 试验来进行全面基因组分析，可用于识别 HER2 扩增、MSI 状态、MMR 缺陷、TMB 和 *NTRK* 基因融合。应首先考虑使用 IHC/ISH/靶向 PCR 检测，然后再酌情进行额外的 NGS 检测。

#### 液体活检<sup>7,8</sup>

- 通过评估血液中的循环肿瘤 DNA (ctDNA) 可识别实体瘤的基因组改变，因此可作为“液体活检”的一种形式。液体活检更多地用于晚期疾病患者，特别是那些无法进行临床活检以进行疾病监测和管理的患者。检测胃癌脱落的 DNA 中的突变/改变可以识别可进行靶向的改变或治疗反应谱有所改变的克隆进化。因此，对于可能无法进行传统活检或疾病进展监测的转移性或晚期胃癌患者，可以考虑在 CLIA 批准的实验室中使用经过验证的基于 NGS 的综合基因组分析测定进行检测。阴性结果应谨慎解释，因为这并不能排除存在肿瘤突变或扩增。

<sup>e</sup> FDA 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的合适替代品。

<sup>i</sup> 请参见免疫疗法相关毒性管理指南

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。





### 病理学检查和生物标志物检测原则 参考文献

- 1 Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: Results from a validation study. *Histopathology* 2008;52:797-805.
- 2 Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer 2017.
- 3 Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005;47:141-146.
- 4 Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society of Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2017;35:446-464.
- 5 Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.
- 6 Bartley AN, Fitzgibbons PL, Broaddus RR, Shi C. Template for Reporting Results of DNA Mismatch Repair Testing in Patients Being Considered for Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. College of American Pathologists. 2018.
- 7 Kato S, Okamura R, Baumgartner JM, et al. Analysis of circulating tumor DNA and clinical correlates in patients with esophageal, gastroesophageal junction, and gastric adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2018;6248-6256.
- 8 Willis J, Lefterova MI, Artyomenko A, et al. Validation of microsatellite instability detection using a comprehensive plasma-based genotyping panel *Clin Cancer Res* 2019;25:7035-7045.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 手术原则

#### N 类别确定

- 通过胸、腹和盆腔 CT 扫描确定疾病范围 ± EUS (如果 CT 未发现转移性疾病)。
- 对于未经术前治疗而考虑手术切除的患者，腹腔镜检查<sup>1</sup> 可用于检测术前影像学中观察到的 cT3 和 / 或 cN+ 疾病患者的放射学隐匿性转移性疾病。如果腹腔镜检查和细胞学检查分开施行，也应进行腹膜冲洗。
- 对于接受术前治疗的患者，应考虑进行基线腹腔镜检查和腹膜冲洗。
- 腹膜细胞学检查阳性 (在无可见腹膜种植体的情况下进行) 与预后不良有关，定义为 pM1 疾病。<sup>2</sup>

#### Siewert 分类

- 所有累及 EGJ 的腺癌患者均应进行 Siewert 肿瘤类型评估。<sup>3,4</sup>
  - ▶ Siewert I 型：食管下段腺癌 (通常与 Barrett 食管相关)，中心位于解剖学 EGJ 上方 1 cm 至 5 cm 范围内。
  - ▶ Siewert II 型：原发性 EGJ 贲门癌，肿瘤中心位于 EGJ 上方 1 cm 和下方 2 cm 以内。
  - ▶ Siewert III 型：贲门下腺癌，肿瘤中心位于 EGJ 下方 2 cm 至 5 cm 处，从下方浸润 EGJ 和食管下段。
- Siewert I 型和 II 型的治疗方法见[食管癌和 EGJ 癌 NCCN 指南](#)。
- Siewert III 型病变被认为是胃癌，因此应按照胃癌 NCCN Guidelines 所述进行治疗。在某些情况下，可能需要进行额外的食管切除以获得足够安全边距。<sup>3,5,6</sup>

#### 无法通过手术切除治愈的标准

- 局部晚期
  - ▶ 影像学高度可疑或经活检证实肠系膜或主动脉旁淋巴结根部的疾病浸润转移
  - ▶ 主要血管结构的浸入或包裹 (不包括脾脏血管)
- 远处转移或腹膜种植 (包括阳性腹膜细胞学)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 手术原则

#### 可切除的肿瘤

- Tis 或局限于粘膜层 (T1a) 的 T1<sup>7</sup> 期肿瘤如果符合适当的标准, 可能适合行EMR或ESD (在经验丰富的治疗中心进行)。<sup>8</sup>
- T1b–T3<sup>9</sup>: 应切除足够的胃以实现镜下切缘阴性。
  - ▶ 远端胃切除术
  - ▶ 胃次全切除术
  - ▶ 全胃切除术
- T4b 期肿瘤需要连同受累组织结构整块切除。
- 胃切除术应包括区域淋巴结清扫: 胃周淋巴结 (D1) 和沿腹腔干分布、按所处血管命名的淋巴结 (D2), 目标是至少检出 16 个或更多淋巴结。<sup>10-12</sup>
  - ▶ D1 和 D2 淋巴结清扫的定义
    - ◇ D1 清扫需要切除胃和大网膜及小网膜 (包括沿贲门左右、沿胃小弯及胃大弯、沿胃右动脉的幽门上和沿幽门下区分布的淋巴结)。
    - ◇ D2 清扫是在 D1 清扫基础上, 再清扫沿胃左动脉、肝总动脉、腹腔动脉和脾动脉分布的淋巴结。
- 除非观察到脾脏受累或脾门淋巴结肿大扩散, 否则常规脾切除术不能作为指征。<sup>13</sup>
- 部分选择全胃切除的患者 (尤其是可能需要术后放疗的患者), 可以考虑放置喂养管。
- 基于以下标准, 可考虑对选定病例采用微创手术 (MIS) 方法:
  - ▶ 外科医师有进行腹腔镜或机器人前肠手术的经验, 并有淋巴结切除术的经验。
  - ▶ 鉴于来自东西方相同肿瘤学结局的证据支持, 早期和局部进展期胃癌均可考虑行腹腔镜或机器人胃切除术。<sup>14-17</sup>
  - ▶ 对于T4b或N2融合淋巴结胃癌, 通常不建议采用微创方法。
- 在正在进行的临床试验中, 腹腔热灌注化疗 (HIPEC) 或腹腔镜HIPEC可能是慎重选择的 IV 期患者的治疗替代方案, 有待进一步临床研究。<sup>18-20</sup>

#### 姑息性操作

- 对于无法治愈的胃癌患者, 胃切除术仅用于缓解症状 (如梗阻或无法控制的出血)。
- 无需行淋巴结清扫。
- 对于存在胃出口梗阻的患者, 如患者全身状况可以耐受手术并且预后尚可, 胃空肠吻合术 (开放或腹腔镜下) 优于放置腔内支架。<sup>14</sup>
- 可考虑行胃造口术和 / 或放置喂养管。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

#### 参考文献



### 手术原则参考文献

- 1 Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg* 2006;191:134-138.
- 2 Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, et al. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3173-3180.
- 3 Siewert JR, Stein HJ. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus* 1996;9:173-182.
- 4 Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000;232:353-361.
- 5 Rusch VW. Are Cancers of the esophagus, gastroesophageal junction, and cardia one disease, two, or several? *Semin Oncol* 2004;31:444-449.
- 6 Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scan J Surg* 2006; 95:260-269.
- 7 Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005;23:4490-4498.
- 8 Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001;48:225-229.
- 9 Ito H, Clancy TE, Osteen RT, et al. Adenocarcinoma of the gastric cardia: what is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg* 2004;199:880-886.
- 10 Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15- year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439-449.
- 11 Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol* 2007;14:317-328.
- 12 Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than Number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg* 2000;232:362-571.
- 13 Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg* 2006;93:559-563.
- 14 Kim HH, Han SU, Kim MC, et al. Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with stage I gastric cancer: the KLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:506-513.
- 15 Lee HJ, Hyung WJ, Yang HK, et al. Short-term outcomes of a multicenter randomized controlled trial comparing laparoscopic distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy to open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer (KLASS-02-RCT). *Ann Surg* 2019;270:983-991.
- 16 Yu J, Huang C, Sun Y, et al. Effect of laparoscopic vs open distal gastrectomy on 3-year disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer: the CLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1983-1992.
- 17 Huscher CGS, Mingoli A, Sgarzini, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg* 2005;241:232-237.
- 18 Badgwell B, Ikoma N, Murphy MB, et al. A phase II trial of cytoreduction, gastrectomy, and hyperthermic intraperitoneal perfusion with chemotherapy for patients with gastric cancer and carcinomatosis or positive cytology. *Ann Surg Oncol* 2021;28:258-264.
- 19 Yang X, Huang C, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1575-1581.
- 20 Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study): A propensity score analysis. *J Clin Oncol* 2019;37:2028-2040.
- 21 Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2007;7:18.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 胃癌的遗传风险评估原则

#### 高危综合征需进一步行风险评估的标准：<sup>1-6</sup>

##### •符合以下一个或多个条件的个体，建议转诊至肿瘤遗传学专业人士：

- ▶ 胃癌患者，发病年龄小于 40 岁
- ▶ 胃癌患者，发病年龄小于 50 岁，同时有 1 名一级亲属或二级亲属患胃癌
- ▶ 胃癌患者，无论发病年龄，同时有 2 名或更多一级亲属或二级亲属患胃癌
- ▶ 同时患胃癌和乳腺癌，其中有一种肿瘤在 50 岁前确诊
- ▶ 胃癌患者，无论发病年龄，同时有乳腺癌家族史，有 1 名一级亲属或二级亲属在 50 岁前确诊乳腺癌
- ▶ 胃癌患者，无论发病年龄，同时有幼年性息肉或胃肠息肉病家族史
- ▶ 胃癌患者，无论发病年龄，同时有林奇综合征相关癌症（结直肠癌、子宫内膜癌、小肠癌或泌尿道癌）家族史

##### 或存在以下一种家族史：

- ▶ 1 名近亲存在已知的胃癌易感基因突变
- ▶ 有 1 名一级或二级亲属在 40 岁以前确诊胃癌
- ▶ 有 2 名一级或二级亲属患胃癌，其中 1 名在 50 岁前确诊
- ▶ 有 3 名一级或二级亲属患胃癌，不论其发病年龄如何，或
- ▶ 患者患胃癌和乳腺癌，其中有一种肿瘤在 50 岁前确诊，1 名近亲存在幼年性息肉或胃肠息肉病

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 胃癌的遗传风险评估原则

#### 风险评估/遗传咨询:1-6

- 尽管认为大部分胃癌为散发，但据估计其中有 5%-10% 存在家族因素成分，3%-5% 与遗传性肿瘤易感综合征相关。强烈建议在基因检测前和获得检测结果后进行遗传咨询 / 患者宣教。对于可能符合遗传综合征标准的患者，遗传咨询师、医学遗传学家、肿瘤科医师、胃肠内科医生、外科医生、肿瘤科护士或其他具有癌症遗传学专业知识和经验的卫生专业人士应尽早参与辅导。风险评估和遗传咨询应包括：
  - ▶ 详细的家族史
  - ▶ 详细的用药史及手术史
  - ▶ 针对相关表现的直接检查
  - ▶ 心理评估和支持
  - ▶ 风险咨询
  - ▶ 教育支持
  - ▶ 讨论基因检测
  - ▶ 知情同意
- 识别家族中是否存在致病基因突变的最有效策略是对一名患有癌症的近亲进行检测。如果亲属不愿意或不能进行检测，再考虑对一名未发病的亲属进行检测。有关遗传咨询和检测的详细讨论可参见[遗传/家族性高风险评估 NCCN Guidelines : 结直肠癌](#)和[遗传/家族高风险评估 NCCN Guidelines : 乳腺癌 卵巢癌和胰腺癌](#)。
- 近亲定义为一级、二级或三级亲属。一级亲属包括父母、兄弟姐妹和子女；二级亲属包括祖父母、阿姨、叔伯舅；三级亲属包括堂（表）兄弟姐妹和（外）曾祖父母。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 胃癌的遗传风险评估原则

#### 与胃癌发病风险增高相关的遗传性癌症易感综合征

##### • 遗传性弥漫型胃癌

- ▶ 这是一种常染色体显性遗传综合征，特征是在较年轻时发生弥漫型（印戒细胞）胃癌。<sup>7,8</sup> 在 30%-50% 的病例中发现存在 *CDH1* 基因（编码细胞粘附分子 E-Cadherin）截断突变。<sup>9</sup> 该综合征患者在整个生命过程中，至 80 岁发生胃癌的风险概率预计男性为 67%，女性为 83%。<sup>10</sup> 诊断胃癌的平均年龄为 37 岁。携带 *CDH1* 突变的女性患小叶型乳腺癌的风险较高。此类患者应该转诊至具有专注该领域的多学科团队的中心。该团队应包括擅长上消化道（UGI）肿瘤手术的外科医生、消化内科医生、临床遗传学专家、营养学专家以及心理咨询师或心理科医生。
  
- ▶ 符合以下任一标准时，应考虑行 *CDH1* 突变的遗传学检测：<sup>a</sup>
  - ◇ 一个家族中有 2 名胃癌患者，其中 1 名患者确诊弥漫型胃癌 (DGC)，与年龄无关  
或
  - ◇ 诊断 DGC 的年龄小于 50 岁，无家族史  
或
  - ◇ 有 DGC 和小叶型乳腺癌的个人或家族史，其中一种肿瘤在 70 岁前确诊  
或
  - ◇ 两例家庭成员 50 岁以前患小叶型乳腺癌  
或
  - ◇ 毛利人种族或有唇裂/腭裂个人或家族史的 DGC，与年龄无关  
或
  - ◇ 双侧小叶型乳腺癌，诊断年龄在 70 岁以前

<sup>a</sup> 经许可转载或改编自 Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer updated clinical practice guidelines. Lancet Oncol 2020;21:e386-e397.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 胃癌的遗传风险评估原则

#### 与胃癌发病风险增高相关的遗传性癌症易感综合征 (续)

- 林奇综合征
  - ▶ 林奇综合征 (LS) 者发生胃癌的风险为1%-13%，且亚洲人群风险高于西方人群。胃癌是这些患者第二常见的结肠外肿瘤，位居子宫内膜癌之后。林奇综合征的个体罹患其他癌症的风险也增加：[参见遗传/家族性高风险评估 NCCN Guidelines: 结直肠癌。](#)
- 幼年性息肉病综合征
  - ▶ 幼年性息肉病综合征 (JPS) 的个体如果累及上消化道，则一生中有 21% 的风险患胃癌，主要见于 *SMAD4* 基因突变携带者。JPS 个体罹患其他癌症的风险也增加：[参见遗传/家族性高风险评估 NCCN Guidelines : 结直肠癌。](#)
- 黑斑息肉综合征
  - ▶ 黑斑息肉综合征 (PJS) 的个体有 29% 的风险发生胃癌。PJS 的个体罹患其他癌症的风险也增加：[参见遗传/家族性高风险评估 NCCN Guidelines: 结直肠癌。](#)
- 家族性腺瘤性息肉病
  - ▶ 家族性腺瘤性息肉病 (FAP) 个体除轻表型 FAP (AFAP) 以外，一生中有 1-2% 的风险发生胃癌，FAP/AFAP 的个体罹患其他癌症的风险也增加：[参见遗传/家族性高风险评估 NCCN Guidelines: 结直肠癌。](#)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



**胃癌的遗传风险评估原则****筛查建议**

尚无充分证据表明筛查遗传性癌症综合征与胃癌发病风险相关，但是提议了以下指南。这些癌症综合征中的每一种都与一些其他肿瘤的发病风险增高相关，其中有一些在其他 NCCN Guidelines 中说明。

综合征	基因	遗传方式	胃筛查建议
遗传性弥漫型胃癌 <sup>1-4</sup>	<i>CDH1</i>	常染色体显性遗传	<ul style="list-style-type: none"> <li>对于 <i>CDH1</i> 突变携带者，建议在 18 岁至 40 岁进行预防性全胃切除术。在预防性全胃切除术前需行基线内镜检查。应进行术中冰冻切片检查，以确认近端切缘包含食道鳞状粘膜，远端边缘包含十二指肠粘膜，从而确保完全切除胃组织。预防性全胃切除术无需 D2 淋巴结清扫。</li> <li>不建议在 18 岁之前进行预防性胃切除术，但对于某些患者，尤其是家庭成员中有 25 岁之前诊断胃癌者，可以考虑进行胃切除术。</li> <li>选择不接受胃切除术的 <i>CDH1</i> 突变携带者，应每隔 6-12 个月行内镜检查及多部位随机活检以进行筛查。携带 <i>CDH1</i> 突变的女性患乳腺癌的风险增加，应遵循 <a href="#">遗传 / 家族性高风险评估 NCCN Guidelines: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌</a>。</li> <li>对于没有较强 DGC 家族史的患者，适合进行多学科会诊的遗传学咨询。</li> </ul>
林奇综合征 (LS)	<i>EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	常染色体显性遗传	一些经筛选的个人或家庭或亚裔患者，可考虑在行 EGD 时扩大十二指肠镜的检查范围（十二指肠远端或进入空肠）。参见 <a href="#">遗传 / 家族性高风险评估 NCCN Guidelines: 结直肠癌</a> 以获得进一步筛查建议。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

待续  
参考文献

GAST-D  
5 / 8



## 胃癌的遗传风险评估原则

## 筛查建议 (续)

综合征	基因	遗传方式	胃筛查建议
幼年性息肉病综合征 (JPS)	<i>SMAD4</i> , <i>BMPR1A</i>	常染色体显性遗传	考虑从 15 岁开始行 EGD，如果发现息肉，则每年复查一次；如果未发现息肉，则每 2-3 年复查一次。 <a href="#">参见遗传 / 家族性高风险评估 NCCN Guidelines: 结直肠癌</a> 以获得进一步筛查建议。
黑斑息肉综合征 (PJS)	<i>STK11</i>	常染色体显性遗传	考虑在 18、19 岁开始行 EGD，每 2-3 年复查一次。 <a href="#">参见遗传 / 家族性高风险评估 NCCN Guidelines: 结直肠癌</a> 以获得进一步筛查建议。
家族性腺瘤性息肉病 (FAP)/ 轻表型 FAP (AFAP)	<i>APC</i>	常染色体显性遗传	<ul style="list-style-type: none"> <li>无明确证据支持在 FAP/AFAP 人群中进行胃癌筛查。但是，鉴于 FAP/AFAP 人群中十二指肠癌的风险增加，应该在十二指肠镜检查的同时检查胃。</li> <li>如果可能，应在内镜下对胃内的非胃底腺息肉进行处理。息肉无法在内镜下切除、但活检发现存在高度不典型增生或浸润性癌的息肉患者，应转诊行胃切除术。</li> <li>建议在 25-30 岁时行基线 EGD 和侧视内镜，并根据十二指肠息肉状态进行复查（关于十二指肠镜检查结果和十二指肠镜检查间隔，<a href="#">参见遗传 / 家族高危评估 NCCN Guidelines: 结直肠癌</a>）。<a href="#">参见遗传 / 家族性高风险评估 NCCN Guidelines: 结直肠癌</a>以获得进一步筛查建议。</li> </ul>

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
 临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

### 胃癌的遗传风险评估原则

以下所列其它遗传性癌症易感综合征可能亦与胃癌发病风险增高有关。但无充足证据表明应对存在这些综合征的人群进行胃癌筛查。

综合征	基因	遗传方式
共济失调毛细血管扩张症	<i>ATM</i>	常染色体隐性遗传
布卢姆综合征	<i>BLM/RECQL3</i>	常染色体隐性遗传
遗传性乳腺癌和卵巢癌综合征	<i>BRCA1, BRCA2</i>	常染色体显性遗传
李 - 佛美尼症候群	<i>TP53</i>	常染色体显性遗传
着色性干皮症	7 种不同基因	常染色体隐性遗传
多发性错构瘤综合征	<i>PTEN</i>	常染色体显性遗传

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
 临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

[参考文献](#)

 GAST - D  
 7 / 8



### 胃癌的遗传风险评估原则参考文献

- 1 van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 2015;52:361-374.
- 2 Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* 2015;16:e60-70.
- 3 Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110:223-62; quiz 263.
- 4 Kluij I, Sijmons RH, Hoogerbrugge N, et al. Dutch Working Group on Hereditary Gastric Cancer. Familial gastric cancer: guidelines for diagnosis, treatment and periodic surveillance. *Fam Cancer* 2012;11:363-369.
- 5 Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, et al. Guideline Development Group, American College of Medical Genetics and Genomics Professional Practice and Guidelines Committee and National Society of Genetic Counselors Practice Guidelines Committee. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med* 2015;17:70-87.
- 6 Petrovchich I, Ford JM. Genetic predisposition to gastric cancer. *Semin Oncol* 2016;43:554-559.
- 7 Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010;47:436-444. Erratum appears in *J Med Genet* 2011;48:216; Note: Van Krieken, Nicola [corrected to Van Grieken, Nicola C].
- 8 Dixon M, Seevaratnam R, Wirtzfeld D, et al. A RAND/UCLA appropriateness study of the management of familial gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20:533-541.
- 9 Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, et al. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998;58:4086-4089.
- 10 Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001;121:1348-1353.

**注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。**  
**临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。**



### 食管胃癌多学科团队合作原则

**1 类证据支持联合多种治疗手段(综合治疗)对局部性食管胃癌有效。<sup>1,2,3</sup> NCCN 专家组鼓励由参与这组患者治疗的所有学科的成员共同制定多学科治疗决策。**

**做到以下几点时，可使局部性食管胃癌患者获得最好的综合治疗：**

- **相关机构和来自相关科室的人员应定期共同对患者的详细病史资料进行分析。鼓励经常召开会议（每周 1 次或每两周 1 次）。**
- **最好每次会议都鼓励所有相关学科积极参与，包括：肿瘤外科、肿瘤内科、消化内科、肿瘤放射科、放射科和病理科。此外还欢迎营养科室、社会工作者、护士、姑息治疗专科医师和其它支持学科人员参加。**
- **在进行充分的分期后方可确定最佳长期治疗策略，最理想的状况是在还未进行任何治疗之前就确定。**
- **在作出合理的治疗决策时，对精确的医疗数据进行联合分析比阅读报告更有帮助。**
- **将多学科专家小组对个体患者提出的共识建议整理成简要文件，可能会有所帮助。**
- **多学科专家小组提出的建议对负责特定患者诊治的主要医师团队可能有参考价值。**
- **再次陈述一些选择性患者治疗后的结果，于整个多学科团队而言，可能是一种有效的教育方法。**
- **积极鼓励在多学科会议期间，定期回顾学习相关文献。**

1 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11-20.

2 Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *Radiation Therapy Oncology Group. JAMA* 1999;281(17):1623-1627.

3 Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345(10):725-730.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



- 全身治疗原则推荐用于晚期食管和 EGJ 腺癌、食管鳞癌和胃腺癌的全身性治疗方案可以互换使用（除非另有注明）。
- 应根据体能状态 (PS)、内科合并症和毒性反应等情况选择治疗方案。
- 对于 HER2 过表达的转移性腺癌，一线化疗方案中应加入曲妥珠单抗。<sup>a</sup>
- 晚期胃癌患者首选两种细胞毒药物联合给药方案，因其毒性相对较低。而三种细胞毒药物联合给药方案，应仅用于全身状况适合（PS 评分好）并能够经常接受毒性评估的患者。
- 如果有证据支持毒性更低并且无疗效时，可以首选（根据指征）1 类证据方案的改良方案或使用 2A 或 2B 类证据的方案。<sup>1</sup>
- 任何方案的剂量和给药计划若不是来自 1 类证据，则只作为一种建议，应根据具体情况进行适当修改。
- 允许根据获取药物的能力、临床实践中的偏好和禁忌证改变细胞毒药物组合及给药计划。
- 围手术期化疗<sup>2,3</sup> 是局限性胃癌的 1 类推荐疗法。对于接受 D2 以下淋巴清扫术的患者来说，术后化疗加放化疗<sup>4</sup> 是一种替代选择。
- 推荐在初始 D2 淋巴结清扫后进行术后化疗。<sup>5,6</sup> ([见手术原则 \[GAST-C\]](#))
- 在辅助治疗背景下，完成化疗或放化疗后，应监测患者所有可能发生的长期治疗相关并发症。

#### 脚注

<sup>a</sup> FDA 批准的生物类似药是曲妥珠单抗的适当替代品。

#### 参考文献

1 Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-4997.

2 Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721.

3 Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393:1948-1957.

4 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 after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30:2327-2333. ([参见 GAST-F 7 / 16](#)).

5 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. *Lancet Oncol* 2014; 15:1389-1396.

6 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 Clin Oncol* 2015;33:3130-3136.

注：除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类。  
临床试验：NCCN 认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



## 全身治疗原则

**围手术期化疗****首选方案**

- 氟尿嘧啶<sup>b</sup>、亚叶酸钙、奥沙利铂和多西他赛 (FLOT)<sup>c</sup> (1类)<sup>1</sup>
- 氟尿嘧啶类和奥沙利铂<sup>b,d</sup>

**其他推荐方案**

- 氟尿嘧啶和顺铂 (1类)<sup>2</sup>

**术前放化疗**(输注氟尿嘧啶<sup>b</sup>可用口服卡培他滨替代)**首选方案**

- 无

**其他推荐方案**

- 紫杉醇和卡铂 (2B类)<sup>3</sup>
- 氟尿嘧啶<sup>b</sup>和奥沙利铂<sup>4,5</sup>
- 氟尿嘧啶和顺铂 (2B类)<sup>6,7</sup>
- 氟尿嘧啶 (氟尿嘧啶或卡培他滨) (2B类)

**术后放化疗**(用于未达 D2 淋巴结清扫术的患者 [\(参见手术原则 \[GAST-C\]\)](#))

- 在基于氟尿嘧啶类的放化疗前和放化疗后给予氟尿嘧啶类化疗 (输注氟尿嘧啶<sup>b</sup>或口服卡培他滨)<sup>8</sup>

**术后化疗**用于初始接受 D2 淋巴结清扫的患者 [\(参见手术原则 \[GAST-C\]\)](#) )**首选方案**

- 卡培他滨和奥沙利铂<sup>e</sup> (1类)<sup>9</sup>
- 氟尿嘧啶<sup>b</sup>和奥沙利铂<sup>e</sup>

**用于肿瘤无法切除患者的放化疗方案**(输注氟尿嘧啶<sup>b</sup>可用口服卡培他滨替代)**首选方案**

- 氟尿嘧啶<sup>b</sup>和奥沙利铂<sup>4,5</sup>
- 氟尿嘧啶和顺铂<sup>6,7</sup>

**其他推荐方案**

- 氟尿嘧啶类 (氟尿嘧啶或卡培他滨) 和紫杉醇 (2B类)<sup>10</sup>

<sup>b</sup>使用某些基于氟尿嘧啶的方案时，需要使用亚叶酸钙。取决于可获得性，这些方案可以与亚叶酸钙一起或不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息，请参见[讨论](#)部分。

<sup>c</sup>由于毒性原因，三药方案仅推荐用于全身状况适合的一些选定患者。

<sup>d</sup>使用这种方案和给药计划是基于已发表文献和临床实践的推断。

<sup>e</sup>在这种情况下，顺铂不可与奥沙利铂互换使用。

**抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的处理比较复杂。由于预期毒性以及患者个体差异、先前的治疗、营养状态、合并症等因素，经常需要修改药物剂量和给药计划并采取支持治疗干预措施。因此，抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富抗癌药物使用及相关毒性处理经验的医疗服务团队。**

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

**全身治疗原则****无法切除的局部晚期、复发或转移性疾病的全身治疗方案（无局部治疗指征）**

<b>一线治疗</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 由于毒性较低，对比顺铂，通常优先选择奥沙利铂。</li> </ul>
<b>首选方案</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HER2 过表达阳性腺癌<sup>f</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 氟尿嘧啶类（氟尿嘧啶<sup>b</sup>或卡培他滨）和奥沙利铂和曲妥珠单抗<sup>a</sup></li> <li>▶ 氟尿嘧啶类（氟尿嘧啶<sup>b</sup>或卡培他滨）和顺铂和曲妥珠单抗（1类）<sup>a,11</sup></li> </ul> </li> <li>• <b>HER2 过表达阴性<sup>f</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 氟尿嘧啶类（氟尿嘧啶<sup>b</sup>或卡培他滨），奥沙利铂和纳武利尤单抗（PD-L1 CPS ≥5）（1类）<sup>g,h,12</sup></li> <li>▶ 氟尿嘧啶类（氟尿嘧啶<sup>b</sup>或卡培他滨）和奥沙利铂<sup>13-15</sup></li> <li>▶ 氟尿嘧啶类（氟尿嘧啶<sup>b</sup>或卡培他滨）和顺铂<sup>13, 16-18</sup></li> </ul> </li> </ul>
<b>其他推荐方案</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HER2 过表达阳性腺癌<sup>f</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 氟尿嘧啶类（氟尿嘧啶<sup>b</sup>或卡培他滨）和顺铂和曲妥珠单抗（1类）<sup>a</sup>和帕博利珠单抗<sup>g,h,19</sup></li> <li>▶ 氟尿嘧啶类（氟尿嘧啶<sup>b</sup>或卡培他滨）和奥沙利铂和曲妥珠单抗<sup>a</sup>和帕博利珠单抗<sup>g,h,19</sup></li> </ul> </li> <li>• 氟尿嘧啶<sup>b,i</sup>和伊立替康<sup>j,20</sup></li> <li>• 紫杉醇联合或不联合顺铂或卡铂<sup>j,21-25</sup></li> <li>• 多西他赛联合或不联合顺铂<sup>j,26-29</sup></li> <li>• 氟尿嘧啶类<sup>j,17,30,31</sup>（氟尿嘧啶<sup>b</sup>或卡培他滨）</li> <li>• 多西他赛，顺铂或奥沙利铂和氟尿嘧啶<sup>b,j,32,33</sup></li> <li>• 多西他赛、卡铂和氟尿嘧啶（2B类）<sup>j,34</sup></li> </ul>
<b>某些情况下有用</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HER2 过表达阴性<sup>f</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 氟尿嘧啶类（氟尿嘧啶<sup>b</sup>或卡培他滨），奥沙利铂和纳武利尤单抗（PD-L1 CPS &lt; 5）（2B类）<sup>g,h,12</sup></li> </ul> </li> </ul>

<sup>a</sup> 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的合适替代品。

<sup>b</sup> 使用某些基于氟尿嘧啶的方案时，需要使用亚叶酸钙。取决于可获得性，这些方案可以与亚叶酸钙一起或不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息，请参见[讨论](#)部分。

<sup>f</sup> [请参见病理学检查和生物标志物检测原则（GAST-B）](#)

<sup>g</sup> 如果在接受检查点抑制剂治疗期间既往肿瘤无进展。

<sup>h</sup> [请参见免疫疗法相关毒性管理 NCCN Guidelines.](#)

<sup>i</sup> 在含伊立替康的方案中，卡培他滨不可与氟尿嘧啶互换使用。

<sup>j</sup> 对于 HER2 过表达阳性腺癌，应在一线化疗的基础上加用曲妥珠单抗。FDA 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的合适替代品。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。





## 全身治疗原则

无法切除的局部晚期、复发或转移性疾病的全身治疗方案（无局部治疗指征）

<b>二线或二线以上治疗方案</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>取决于之前的治疗方案和 PS</li> </ul>
<b>首选方案</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>雷莫芦单抗 + 紫杉醇 (1 类)<sup>35</sup></li> <li>注射用 trastuzumab deruxtecan 用于 HER2 过表达阳性腺癌<sup>36</sup></li> <li>多西他赛 (1 类)<sup>28, 29</sup></li> <li>紫杉醇 (1 类)<sup>24,25,37</sup></li> <li>伊立替康 (1 类)<sup>37-40</sup></li> <li>氟尿嘧啶<sup>b,i</sup> + 伊立替康<sup>38,41,42</sup></li> <li>三氟胸苷 + 盐酸替吡嘧啶用于三线或三线以上治疗 (1 类)<sup>43</sup></li> </ul>
<b>其他推荐方案</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>雷莫芦单抗 (1 类)<sup>44</sup></li> <li>伊立替康 + 顺铂<sup>14,45</sup></li> <li>氟尿嘧啶和伊立替康 + 雷莫芦单抗<sup>b,i,46</sup></li> <li>伊立替康 + 雷莫芦单抗<sup>47</sup></li> <li>多西他赛 + 伊立替康 (2B 类)<sup>48</sup></li> </ul>
<b>某些情况下有用</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>对于 <i>NTRK</i> 基因融合阳性肿瘤，使用恩曲替尼或拉罗替尼<sup>49,50</sup></li> <li>对于 MSI-H 或 dMMR 肿瘤，<sup>51-53</sup> 使用帕博利珠单抗<sup>g,h</sup></li> <li>对于 TMB 高 (≥ 10 个突变/兆碱基) 肿瘤<sup>54</sup>，使用帕博利珠单抗<sup>g,h</sup></li> <li>对于 MSI-H 或 dMMR 肿瘤，<sup>55</sup> 使用 Dostarlimab-gxly<sup>g,h,k</sup></li> </ul>

b 使用某些基于氟尿嘧啶的方案时，需要使用亚叶酸钙。取决于可获得性，这些方案可以与亚叶酸钙一起或不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息，请参见[讨论](#)部分。

g 如果在接受检查点抑制剂治疗期间既往肿瘤无进展。

h [请参见免疫疗法相关毒性管理 NCCN Guidelines.](#)

i 在含伊立替康的方案中，卡培他滨不可与氟尿嘧啶互换使用。

k 用于在前期治疗过程中或治疗后发生癌症进展的患者（不包括检查点抑制剂，如 PD-1i、PDL-1i 或 CTLA4i），同时无有效的替代治疗方案。若事前使用免疫肿瘤治疗，这些患者则不符合使用 Dostarlimab-gxly 的条件。

注：除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

全身治疗的原则 - 方案和给药计划<sup>l</sup>**围手术期化疗****首选方案****氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙 + 奥沙利铂 + 多西他赛 (FLOT)<sup>b</sup>****(术前 4 周期 + 术后 4 周期)****氟尿嘧啶 2600 mg/m<sup>2</sup> 持续静脉滴注 24 小时, d1****亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1****奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1****多西他赛 50 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1****每 14 天为一周期<sup>1</sup>****氟尿嘧啶类 + 奥沙利铂<sup>b</sup>****(术前 4 周期 + 术后 4 周期)****奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1****亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1****氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注, d1****氟尿嘧啶 1200 mg/m<sup>2</sup> 每天 24 小时持续静脉输注, d1 和 d2****每 14 天为一周期<sup>14</sup>****奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1****亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1****氟尿嘧啶 2600 mg/m<sup>2</sup> 持续静脉滴注 24 小时, d1****每 14 天为一周期<sup>13</sup>****卡培他滨 1000 mg/m<sup>2</sup> PO BID, d 1-14****奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1****每 21 天为一周期<sup>15</sup>****其他推荐方案****氟尿嘧啶和顺铂****(术前 4 周期 + 术后 4 周期)****氟尿嘧啶 2000 mg/m<sup>2</sup> 持续静脉滴注 48 小时, d 1-2****顺铂 50 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1****每 14 天为一周期**

<sup>c</sup>使用某些基于氟尿嘧啶的方案时,需要使用亚叶酸钙。取决于可获得性,这些方案可以与亚叶酸钙一起或不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息,请参见[讨论](#)部分。

<sup>l</sup>全身治疗方案和给药计划是基于已发表的文献和临床实践的推断。

**抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的处理比较复杂。由于预期毒性以及患者个体差异、先前的治疗、营养状态、合并症等因素,经常需要修改药物剂量和给药计划并采取支持治疗干预措施。因此,抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富抗癌药物使用及相关毒性处理经验的医疗服务团队。**

注:除非另有说明,否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为,任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

**全身治疗的原则 - 方案和给药计划<sup>l</sup>****术前放化疗****首选方案**

• 无

**其他推荐方案紫醇和卡铂**紫杉醇 50 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
卡铂 AUC 2 静脉输注, d1  
每周 1 次 × 5 周<sup>3</sup>**氟尿嘧啶 + 奥沙利铂<sup>b</sup>**奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup>, d1  
氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注, d1  
氟尿嘧啶 800 mg/m<sup>2</sup> 每天 24 小时持续静脉滴注, d1 和 d2  
每 14 天为一周期, 与放疗同步 3 周期<sup>m,4</sup>氟尿嘧啶 300 mg/m<sup>2</sup> 每天 24 小时持续静脉滴注  
每周 4 天 (共 96 小时)奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注 2 小时, d1  
每 14 天为一周期, 与放疗同步 3 周期<sup>56</sup>**卡培他滨 + 奥沙利铂**奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1, d15 和 d29, 给药3次  
卡培他滨 625 mg/m<sup>2</sup> PO BID d1-5, 持续 5 周<sup>57</sup>**其他推荐方案 - 续****氟尿嘧啶和顺铂**顺铂 75-100 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1 和 d29  
氟尿嘧啶 750-1000 mg/m<sup>2</sup> 每天 24 小时持续静脉滴注,  
d1-4 和 d29-32  
每 35 天为一周期<sup>6</sup>顺铂 15 mg/m<sup>2</sup> 每天静脉输注, d1-5  
氟尿嘧啶 800 mg/m<sup>2</sup> 每天 24 小时持续静脉滴注, d1-5  
每 21 天为一周期 × 2 周期<sup>7</sup>**卡培他滨 + 顺铂**顺铂 30 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
卡培他滨 800 mg/m<sup>2</sup> PO BID, d1-5  
每周 1 次, 持续 5 周<sup>58</sup>**氟尿嘧啶类 (氟尿嘧啶或卡培他滨)**氟尿嘧啶 200-250 mg/m<sup>2</sup> 每天 24 小时持续静脉滴注d1-5,  
持续 5 周<sup>59</sup>卡培他滨 625-825 mg/m<sup>2</sup> PO BID, d1-5  
每周 1 次, 持续 5 周<sup>60</sup>

<sup>b</sup> 使用某些基于氟尿嘧啶的方案时, 需要使用亚叶酸钙。取决于可获得性, 这些方案可以与亚叶酸钙一起或不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息, [请参见过论部分](#)。

<sup>l</sup> 全身治疗方案和给药计划是基于已发表的文献和临床实践的推断。

<sup>m</sup> 该方案可以根据患者具体情况个体化和/或减弱。

**抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的处理比较复杂。由于预期毒性以及患者个体差异、先前的治疗、营养状态、合并症等因素, 经常需要修改药物剂量和给药计划并采取支持治疗干预措施。因此, 抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富抗癌药物使用及相关毒性处理经验的医疗服务团队。**

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

**全身治疗的原则 - 方案和给药计划<sup>1</sup>****术后放化疗**

(用于手术未达 D2 淋巴结清扫的患者)：

专家组认为组间 0116 试验<sup>8,61</sup> 奠定了术后辅助放化疗策略的基础。但是，由于担心相关毒性，专家组并不建议本次试验指定的细胞毒素药物剂量和给药计划。专家组建议由以下改良方案之一替代：

**氟尿嘧啶<sup>b</sup>**

放化疗前 2 周期，放化疗后 4 周期。对于同步放化疗后的周期，在同步放化疗后 1 个月开始化疗。

亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，d1

氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，d1

氟尿嘧啶 1200 mg/m<sup>2</sup> 每天 24 小时持续静脉滴注，d1 和 d2  
每 14 天为一周期

**与放疗同步**

氟尿嘧啶 200-250 mg/m<sup>2</sup> 每天 24 小时持续静脉滴注，d1-5  
每周 1 次 × 5 周<sup>59</sup>

**卡培他滨**

放化疗前 1 周期，放化疗后 2 周期。对于放化疗后的周期，在放化疗后 1 个月开始化疗。

卡培他滨 750-1000 mg/m<sup>2</sup> PO BID，d1-14  
每 21 天为一周期<sup>62</sup>

**与放疗同步**

卡培他滨 625-825 mg/m<sup>2</sup> PO BID，d1-5  
每周 1 次 × 5 周<sup>60</sup>

<sup>b</sup> 使用某些基于氟尿嘧啶的方案时，需要使用亚叶酸钙。取决于可获得性，这些方案可以与亚叶酸钙一起或不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息，请参见[讨论](#)部分。

<sup>1</sup> 全身治疗方案和给药计划是基于已发表的文献和临床实践的推断。

**抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的处理比较复杂。由于预期毒性以及患者个体差异、先前的治疗、营养状态、合并症等因素，经常需要修改药物剂量和给药计划并采取支持治疗干预措施。因此，抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富抗癌药物使用及相关毒性处理经验的医疗服务团队。**

注：除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

**术后化疗**

(用于初始接受 D2 淋巴结清扫的患者)

**首选****卡培他滨 + 奥沙利铂**

卡培他滨 1000 mg/m<sup>2</sup> PO BID，d1-14

奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，d1

每 21 天为一周期 × 8 周期<sup>9</sup>

**氟尿嘧啶类 + 奥沙利铂<sup>b</sup>**

奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，d1

亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，d1

氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，d1

氟尿嘧啶 1200 mg/m<sup>2</sup> 每天 24 小时持续  
静脉输注，d1 和 d2

每 14 天为一周期<sup>14</sup>

奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，d1

亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，d1

氟尿嘧啶 2600 mg/m<sup>2</sup> 持续静脉滴注 24 小时，d1

每 14 天为一周期<sup>13</sup>



### 全身治疗的原则 - 方案和给药计划<sup>†</sup>

#### 用于肿瘤无法切除患者的放化疗方案 (输注氟尿嘧啶<sup>b</sup>可用口服卡培他滨替代)

##### 首选方案

氟尿嘧啶 + 奥沙利铂<sup>b</sup>  
奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注  
d1、d15 和 d29, 给药三次  
氟尿嘧啶 180 mg/m<sup>2</sup> 每天静脉输注, d1-33<sup>5</sup>

奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注, d1  
氟尿嘧啶 800 mg/m<sup>2</sup> 每天 24 小时持续静脉滴注, d1 和 d2  
每 14 天为一周期, 与放疗同步 3 周期  
继以 3 周期无放疗<sup>4</sup>

##### 卡培他滨 + 奥沙利铂

奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1、d15 和 d29, 给药三次 卡培他滨  
625 mg/m<sup>2</sup> PO BID  
d1-5, 每周 1 次, 持续 5 周<sup>57</sup>

##### 氟尿嘧啶和顺铂

顺铂 75-100 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
氟尿嘧啶 750-1000 mg/m<sup>2</sup> 每天 24 小时持续静脉滴注, d1-  
每 28 天为一周期, 与放疗同步 2 周期  
继以 2 周期无放疗<sup>63</sup>

##### 卡培他滨 + 顺铂

顺铂 30 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
卡培他滨 800 mg/m<sup>2</sup> PO BID, d1-5  
每周 1 次, 持续 5 周<sup>58</sup>

##### 其他推荐方案

##### 紫杉醇 + 氟尿嘧啶类

紫杉醇 45-50 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1, 每周一次  
氟尿嘧啶 300 mg/m<sup>2</sup>, 每天持续静脉滴注, d1-5  
每周 1 次, 持续 5 周<sup>10</sup>

紫杉醇 45-50 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
卡培他滨 625-825 mg/m<sup>2</sup> PO BID, d1-5  
每周 1 次, 持续 5 周<sup>10</sup>

<sup>b</sup> 使用某些基于氟尿嘧啶的方案时, 需要使用亚叶酸钙。取决于可获得性, 这些方案可以与亚叶酸钙一起或不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息, 请参见[讨论](#)部分。

<sup>†</sup> 全身治疗方案和给药计划是基于已发表的文献和临床实践的推断。

抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的处理比较复杂。由于预期毒性以及患者个体差异、先前的治疗、营养状态、合并症等因素, 经常需要修改药物剂量和给药计划并采取支持治疗干预措施。因此, 抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富抗癌药物使用及相关毒性处理经验的医疗服务团队。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为 2A 类。  
临床试验: NCCN 认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

**全身治疗的原则- 方案和给药计划<sup>l</sup>**

转移性或局部晚期癌症（无局部治疗指征）的全身治疗

**一线治疗**（方案列表请参见[GAST-F \[3 / 16\]](#)）**曲妥珠单抗<sup>a</sup> 联合化疗**

第 1 周期第 1 天，给予曲妥珠单抗负荷量 8 mg/kg 静脉输注，然后  
曲妥珠单抗 6 mg/kg 静脉输注，每 21 天给药一次<sup>1</sup>  
或  
第 1 周期第 1 天，给予曲妥珠单抗负荷量  
6 mg/kg 静脉输注，然后 4 mg/kg 静脉输注，  
每 14 天给药一次

**首选方案****氟尿嘧啶类 + 奥沙利铂<sup>b</sup>**

奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，d1  
亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，d1  
氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，d1  
氟尿嘧啶 1200 mg/m<sup>2</sup> 每天 24 小时持续静脉输注，  
d1 和 d2  
每 14 天为一周期<sup>14</sup>

奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，d1  
亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，d1  
氟尿嘧啶 2600 mg/m<sup>2</sup> 持续静脉滴注 24 小时，d1  
每 14 天为一周期<sup>13</sup>

卡培他滨 1000 mg/m<sup>2</sup> PO BID，d1-14  
奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，d1  
每 21 天为一周期<sup>15</sup>

卡培他滨 625 mg/m<sup>2</sup> PO BID，d1-14<sup>n</sup>  
奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，d1  
每 21 天为一周期<sup>64</sup>

**首选方案- 续****氟尿嘧啶 + 顺铂<sup>b</sup>**

顺铂 75-100 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，d1  
氟尿嘧啶 750-1000 mg/m<sup>2</sup>  
每天 24 小时持续静脉滴注，d1-4  
每 28 天为一周期<sup>16</sup>

顺铂 50 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，每天一次，d1  
亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，d1  
氟尿嘧啶 2000 mg/m<sup>2</sup> 持续静脉滴注 24 小时，  
d1  
每 14 天为一周期<sup>13,17</sup>

顺铂 80 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，每天一次，d1  
卡培他滨 1000 mg/m<sup>2</sup> PO BID，d1-14  
每 21 天为一周期<sup>18</sup>

**首选方案- 续****氟尿嘧啶类（氟尿嘧啶或卡培他滨）****奥沙利铂和纳武利尤单抗<sup>b,h</sup>**

纳武利尤单抗 360 mg 静脉输注，d1  
卡培他滨 1000 mg/m<sup>2</sup> PO BID，d1-14  
奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，d1  
每 21 天为一周期<sup>12</sup>

纳武利尤单抗 240 mg 静脉输注，d1  
奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，d1  
亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注，d1  
氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注，d1  
氟尿嘧啶 1200 mg/m<sup>2</sup>  
每天 24 小时持续静脉输注，d1 和 d2  
每 14 天为一周期<sup>12</sup>

<sup>a</sup> FDA 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的合适替代品。<sup>b</sup> 使用某些基于氟尿嘧啶的方案时，需要使用亚叶酸钙。取决于可获得性，这些方案可以与亚叶酸钙一起或不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息，[请参讨论部分。](#)<sup>h</sup> [请参见免疫疗法相关毒性管理 NCCN Guidelines。](#)<sup>l</sup> 全身治疗方案和给药计划是基于已发表的文献和临床实践的推断。<sup>n</sup> 根据共识意见，专家小组修订了 GO2 试验 C 级研究的剂量和给药方案。

抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的处理比较复杂。由于预期毒性以及患者个体差异、先前的治疗、营养状态、合并症等因素，经常需要修改药物剂量和给药计划并采取支持治疗干预措施。因此，抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富抗癌药物使用及相关毒性处理经验的医疗服务团队。

注：除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

## 一线治疗 - 续

## 其他推荐方案

氟尿嘧啶 + 伊立替康<sup>b</sup>

伊立替康 180 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注,  
d1 亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注,  
d1 氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注,  
d1

氟尿嘧啶 1200 mg/m<sup>2</sup>  
每天 24 小时持续静脉输注, d1 和 d2,  
每 14 天为一周期<sup>20</sup>

伊立替康 80 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
亚叶酸钙 500 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
氟尿嘧啶 2000 mg/m<sup>2</sup> 持续静脉滴注 24 小时, d1  
连续 6 周, 继以停止治疗 2 周<sup>65</sup>

## 紫杉醇搭配顺铂或卡铂

紫杉醇 135-200 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
每 21 天为一周期<sup>21</sup>

紫杉醇 90 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
顺铂 50 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
每 14 天为一周期<sup>22</sup>

紫杉醇 200 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
卡铂 AUC 5 静脉输注, d1  
每 21 天为一周期<sup>23</sup>

紫杉醇 135-250 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
每 21 天为一周期<sup>25</sup>

紫杉醇 80 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, 每周一次  
每 28 天为一周期<sup>24</sup>

<sup>b</sup>使用某些基于氟尿嘧啶的方案时, 需要使用亚叶酸钙。取决于可获得性, 这些方案可以与亚叶酸钙一起或不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息, 请参见讨论部分。

<sup>l</sup>全身治疗方案和给药计划是基于已发表的文献和临床实践的推断。

抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的处理比较复杂。由于预期毒性以及患者个体差异、先前的治疗、营养状态、合并症等因素, 经常需要修改药物剂量和给药计划并采取支持治疗干预措施。因此, 抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富抗癌药物使用及相关毒性处理经验的医疗服务团队。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

全身治疗的原则 - 方案和给药计划<sup>l</sup>

## 转移性或局部晚期癌症 (无局部治疗指征) 的全身治疗

## 其他推荐方案 - 续

## 多西他赛联合或不联合顺铂

多西他赛 70-85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
顺铂 70-75 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
每 21 天为一周期<sup>26,27</sup>

多西他赛 75-100 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
每 21 天为一周期<sup>28,29</sup>

氟尿嘧啶类<sup>b</sup>

亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注, d1  
氟尿嘧啶 1200 mg/m<sup>2</sup>  
每天 24 小时持续静脉输注, d1 和 d2  
每 14 天为一周期<sup>17</sup>

氟尿嘧啶 800 mg/m<sup>2</sup>  
每天 24 小时持续静脉输注, d1-5  
每 28 天为一周期<sup>30</sup>

卡培他滨 1000-1250 mg/m<sup>2</sup>  
PO BID, d1-14  
每 21 天为一周期<sup>31</sup>

## 其他推荐方案 - 续

多西他赛 + 顺铂或奥沙利铂 + 氟尿嘧啶<sup>b</sup>

多西他赛 40 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
氟尿嘧啶 1000 mg/m<sup>2</sup>  
每天 24 小时持续静脉滴注, d1 和 d2  
顺铂 40 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d3  
每 14 天为一周期<sup>32</sup>

多西他赛 50 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
氟尿嘧啶 1200 mg/m<sup>2</sup>  
每天 24 小时持续静脉滴注, d1 和 d2  
每 14 天为一周期<sup>33</sup>

## 多西他赛 + 卡铂 + 氟尿嘧啶

多西他赛 75 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
卡铂 AUC 6 静脉输注, d2  
氟尿嘧啶 1200 mg/m<sup>2</sup>  
每天 24 小时持续静脉滴注, d1-3  
每 21 天为一周期<sup>34</sup>

**全身治疗的原则 - 方案和给药计划<sup>1</sup>****转移性或局部晚期癌症 (无局部治疗指征) 的全身治疗****一线治疗 - 续****其他推荐方案 - 续****曲妥珠单抗<sup>a</sup>和帕博利珠单抗<sup>h</sup>联合****氟尿嘧啶和奥沙利铂或顺铂****(仅用于 HER2 过表达阳性腺癌)**

第 1 周期第 1 天, 给予曲妥珠单抗负荷量

8 mg/kg 静脉输注, 然后

曲妥珠单抗 6 mg/kg 静脉输注,

每 21 天给药一次<sup>11</sup>

或

第 1 周期第 1 天, 给予曲妥珠单抗负荷量

6 mg/kg 静脉输注, 然后 4mg/kg 静脉输注,

每 14 天 给药一次

帕博利珠单抗 200 mg 静脉输注, d1

每 3 周为一周期

或

帕博利珠单抗 400 mg 静脉输注, d1

每 6 周为一周期<sup>19</sup>**其他推荐方案 - 续****氟尿嘧啶类 + 奥沙利铂<sup>b</sup>**奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1氟尿嘧啶 1200 mg/m<sup>2</sup>

每天 24 小时持续静脉输注, d1 和 d2

每 14 天为一周期<sup>14</sup>奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注,

d1

氟尿嘧啶 2600 mg/m<sup>2</sup>

持续静脉滴注 24 小时, d1

每 14 天为一周期<sup>13</sup>卡培他滨 1000 mg/m<sup>2</sup> PO BID, d1-14奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注,d1 每 21 天为一周期<sup>15</sup>卡培他滨 625 mg/m<sup>2</sup> PO BID, d1-14<sup>n</sup>奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1每 21 天为一周期<sup>64</sup>**首选方案 - 续****氟尿嘧啶类 + 顺铂<sup>b</sup>**顺铂 75-100 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1氟尿嘧啶 750-1000 mg/m<sup>2</sup> 每天 24 小时持续静脉输注, d1-4,每 28 天为一周期<sup>16</sup>顺铂 50 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, 每天一次, d1亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1氟尿嘧啶 2000 mg/m<sup>2</sup> 持续静脉滴注 24 小时, d1每 14 天为一周期<sup>13,17</sup>顺铂 80 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, 每天一次, d1卡培他滨 1000 mg/m<sup>2</sup> PO BID, d1-14每 21 天为一周期<sup>18</sup><sup>a</sup> FDA 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的合适替代品。<sup>b</sup> 使用某些基于氟尿嘧啶的方案时, 需要使用亚叶酸钙。取决于可获得性, 这些方案可以与亚叶酸钙一起或不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息, [请参讨论部分](#)。<sup>h</sup> [请参见免疫疗法相关毒性管理 NCCN Guidelines.](#)<sup>1</sup> 全身治疗方案和给药计划是基于已发表的文献和临床实践的推断。<sup>n</sup> 根据共识意见, 专家小组修订了 GO2 试验 C 级研究的剂量和给药方案。**抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的处理比较复杂。由于预期毒性以及患者个体差异、先前的治疗、营养状态、合并症等因素, 经常需要修改药物剂量和给药计划并采取支持治疗干预措施。因此, 抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富抗癌药物使用及相关毒性处理经验的医疗服务团队。**

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



**全身治疗的原则- 方案和给药计划<sup>1</sup>****转移性或局部晚期癌症（无局部治疗指征）的全身治疗****二线及二线以上治疗****首选方案****雷莫芦单抗 + 紫杉醇**

雷莫芦单抗 8 mg/kg 静脉输注, d1 和 d15

紫杉醇 80 mg/m<sup>2</sup>, d1、d8 和 d15每 28 天为一周期<sup>35</sup>**Fam-rastuzumab deruxtecan**

(用于 HER2 过表达阳性腺癌)

6.4 mg/kg 静脉输注, d1

每 28 天为一周期<sup>o,36</sup>**紫杉类**多西他赛 75-100 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1每 21 天为一周期<sup>28,29</sup>紫杉醇 135-250 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1每 21 天为一周期<sup>25</sup>紫杉醇 80 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1, 每周一次每 28 天为一周期<sup>24</sup>紫杉醇 80 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1、d8 和 d15每 28 天为一周期<sup>37</sup>**首选方案 - 续****伊立替康**伊立替康 250-350 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1每 21 天为一周期<sup>39</sup>伊立替康 150-180 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1每 14 天为一周期<sup>37,38</sup>伊立替康 125 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1 和 d8每 21 天为一周期<sup>40</sup>**氟尿嘧啶 + 伊立替康<sup>b</sup>**伊立替康 180 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注, d1氟尿嘧啶 1200 mg/m<sup>2</sup> 每天 24 小时持续静脉输注, d1 和 d2每 14 天为一周期<sup>38</sup>**三氟胸苷 + 盐酸替吡嘧啶**三氟胸苷和盐酸替吡嘧啶起始剂量为 35 mg/m<sup>2</sup>,

增加至单次最大剂量 80 mg

(基于三氟胸苷成分)

每天两次口服, d1-5 和 d8-12

每 28 天为一周期<sup>43</sup><sup>b</sup>使用某些基于氟尿嘧啶的方案时, 需要使用亚叶酸钙。取决于可获得性, 这些方案可以与亚叶酸钙一起或不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息, 请参见[讨论](#)部分。<sup>1</sup> 全身治疗方案和给药计划是基于已发表的文献和临床实践的推断。<sup>o</sup> 注射用 trastuzumab deruxtecan 被批准用于转移性 HER2 阳性乳腺癌, 以不同剂量 5.4 mg/kg 静脉输注, d1, 每 21 天为一周期。**抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的处理比较复杂。由于预期毒性以及患者个体差异、先前的治疗、营养状态、合并症等因素, 经常需要修改药物剂量和给药计划并采取支持治疗干预措施。因此, 抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富抗癌药物使用及相关毒性处理经验的医疗服务团队。**

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

**全身治疗的原则 - 方案和给药计划<sup>l</sup>**

转移性或局部晚期癌症（无局部治疗指征）的全身治疗

**二线及二线以上治疗****其他推荐方案 雷莫芦单抗**雷莫芦单抗 8 mg/kg 静脉输注, d1  
每 14 天为一周期<sup>44</sup>**伊立替康和顺铂**伊立替康 65 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1 和 d8  
顺铂 25-30 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1 和 d8  
每 21 天为一周期<sup>14,45</sup>**氟尿嘧啶和伊立替康 + 雷莫芦单抗<sup>b</sup>**雷莫芦单抗 8 mg/kg 静脉输注, d1  
伊立替康 180 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注, d1  
氟尿嘧啶 1200 mg/m<sup>2</sup> 每天 24 小时持续静脉输注, d1 和 d2  
每 14 天为一周期<sup>66</sup>**伊立替康 + 雷莫芦单抗**伊立替康 150 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1  
雷莫芦单抗 8 mg/kg 静脉输注, d1  
每 14 天为一周期<sup>47</sup>**多西他赛 + 伊立替康**多西他赛 35 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1 和 d8  
伊立替康 50 mg/m<sup>2</sup> 静脉输注, d1 和 d8 每 21 天为一周期<sup>48</sup><sup>b</sup>使用某些基于氟尿嘧啶的方案时, 需要使用亚叶酸钙。取决于可获得性, 这些方案可以与亚叶酸钙一起或不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息, 请参见[讨论](#)部分。<sup>g</sup>如果在接受检查点抑制剂治疗期间既往肿瘤无进展。<sup>h</sup>[请参见免疫疗法相关毒性管理 NCCN Guidelines。](#)<sup>l</sup>全身治疗方案和给药计划是基于已发表的文献和临床实践的推断。**抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的处理比较复杂。由于预期毒性以及患者个体差异、先前的治疗、营养状态、合并症等因素, 经常需要修改药物剂量和给药计划并采取支持治疗干预措施。因此, 抗癌药物的最佳给药需要一个拥有丰富抗癌药物使用及相关毒性处理经验的医疗服务团队。**注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。  
临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。**某些情况下有用****恩曲替尼或拉罗替尼****(对于 *NTRK* 基因融合阳性肿瘤)**  
恩曲替尼 600mg, 每天口服一次<sup>49</sup>  
或  
拉罗替尼 100mg, 每天口服两次<sup>50</sup>**帕博利珠单抗<sup>g,h</sup>****对于 MSI-H / dMMR 肿瘤或 TMB 高 ( ≥ 10 个突变 /兆碱基) 肿瘤**帕博利珠单抗 200 mg 静脉输注, d1  
每 21 天为一周期<sup>67</sup>帕博利珠单抗 400 mg, 静脉输注, d1  
每 6 周为一周期<sup>68</sup>**Dostarlimab-gxly<sup>g,h</sup>****(对于 MSI-H 或 dMMR 肿瘤)**Dostarlimab-gxly 500 mg 静脉输注, 每 3 周为一周期, 给药 4 次  
继以 1000mg 静脉输注, 每 6 周为一周期<sup>55</sup>

**全身治疗原则 - 参考文献**

- 1 Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393:1948-1957.
- 2 Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721.
- 3 van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*.2012;366:2074- 2084.
- 4 Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:305-314.
- 5 Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:2844-2850.
- 6 Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26:1086-1092.
- 7 Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:1160- 1168.
- 8 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 after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30:2327-2333.
- 9 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. *Lancet Oncol* 2014;15:1389-1396.
- 10 Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953-3958.
- 11 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. *Lancet* 2010;376:687- 697.
- 12 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. *Lancet* 2021;398:27-40.
- 13 Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-1442.
- 14 Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: a randomized phase II study of three chemotherapy regimens plus cetuximab in metastatic esophageal and gastroesophageal junction cancers. *J Clin Oncol* 2016;34:2736-2742.
- 15 Kim GM, Jeung HC, Rha SY, et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine- oxaliplatin in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:518-526.
- 16 Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2009;20:1667-1673.
- 17 Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study-FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004;22:4319-4328
- 18 Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/ cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20:666-673.
- 19 Chung HC, et al First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2- positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811. *Future Oncol* 2021;17:491-501.

**全身治疗原则 - 参考文献**

- 20Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: A French Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) Study. *J Clin Oncol* 2014;32:3520-3526.
- 21Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Cancer J* 2000;6:316-323.
- 22Petrasch S, Welt A, Reinacher A, et al. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. *Br J Cancer* 1998;78:511-514.
- 23Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK, et al. Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:37-41.
- 24Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2007;18:898-902.
- 25Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, et al. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1086-1091.
- 26Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5660-5667.
- 27Kim JY, Do YR, Park KU, et al. A multi-center phase II study of docetaxel plus cisplatin as first-line therapy in patients with metastatic squamous cell esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66:31-36.
- 28Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:78-86.
- 29Albertsson M, Johansson B, Friesland S, et al. Phase II studies on docetaxel alone every third week, or weekly in combination with gemcitabine in patients with primary locally advanced, metastatic, or recurrent esophageal cancer. *Med Oncol* 2007;24:407-412.
- 30Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 2003;21:54-59.
- 31Hong YS, Song SY, Lee SI, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1344-1347.
- 32Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, et al. Randomized multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2015;33:3874-3879.
- 33Blum Murphy MA, Qiao W, Mewada N, et al. A phase I/II study of docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil (D-FOX) chemotherapy in patients with untreated locally unresectable or metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction. *Am J Clin Oncol*.2018;41:321-325
- 34 Elsaid AA, Elkerm Y. Final results of a randomized phase III trial of docetaxel, carboplatin and 5FU versus epirubicin, cisplatin and 5FU for locally advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4014.
- 35 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. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-1235.
- 36 Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2419-2430.
- 37 Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4438-4444.
- 38Sym SJ, Hong J, Park J, et al. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/ leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:481-488.
- 39Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47:2306-2314.
- 40Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:807-814.

待续

**GAST-F**  
**15/16**

**全身治疗原则 - 参考文献**

- 41Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, et al. Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan, plus 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine, platinum, and taxane. *Am J Clin Oncol* 2008;31:151-156.
- 42Assersohn L, Brown G, Cunningham D, et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15:64-69.
- 43Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1437-1448.
- 44Fuchs 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. *Lancet* 2014;383:31-39.
- 45Ilson DH. Phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:22-25.
- 46Klempner SJ, Maron SB, Chase L, et al. Initial report of second-line FOLFIRI in combination with ramucirumab in advanced gastroesophageal adenocarcinomas: a multi-institutional retrospective analysis. *Oncologist* 2019;24:475-482.
- 47Sakai D, Boku N, Kodera Y, et al. An intergroup phase III trial of ramucirumab plus irinotecan in third or more line beyond progression after ramucirumab for advanced gastric cancer (RINDBERG trial). *J Clin Oncol* 2018;36:TPS4138.
- 48Burtness B, Gibson M, Egleston B, et al. Phase II trial of docetaxel-irinotecan combination in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1242-1248.
- 49Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2019;21:271-282.
- 50Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739.
- 51Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*.2015;372:2509-2520.
- 52Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
- 53Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10.
- 54Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365.
- 55Berton D, Banerjee SN, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high tumors: A combined analysis of two cohorts in the GARNET study. *J Clin Oncol* 2021;39:2564-2564.
- 56Goodman KA, Hall N, Bekaii-Saab TS, et al. Survival outcomes from CALGB 80803 (Alliance): a randomized phase II trial of PET scan-directed combined modality therapy for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:4012.
- 57Javle MM, Yang G, Nwogu CE, et al. Capecitabine, oxaliplatin and radiotherapy: a phase IB neoadjuvant study for esophageal cancer with gene expression analysis. *Cancer Invest* 2009;27:193-200.
- 58Lee SS, Kim SB, Park SI, et al. Capecitabine and cisplatin chemotherapy (XP) alone or sequentially combined chemoradiotherapy containing XP regimen in patients with three different settings of stage IV esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:829-835.
- 59Leong T, Joon DL, Willis D, et al. Adjuvant chemoradiation for gastric cancer using epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil before and after three-dimensional conformal radiotherapy with concurrent infusional 5-fluorouracil: a multicenter study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:690-695.
- 60Lee HS, Choi Y, Hur WJ, et al. Pilot study of postoperative adjuvant chemoradiation for advanced gastric cancer: adjuvant 5-FU/cisplatin and chemoradiation with capecitabine. *World J Gastroenterol* 2006;12:603-607.
- 61Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
- 62Jansen EP, Boot H, Saunders MP, et al. A phase I-II study of postoperative capecitabine-based chemoradiotherapy in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1424-1428.
- 63Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-1174.
- 64Hall PS, Swinson D, Waters JS, et al. Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): The GO2 phase III trial. *J Clin Oncol* 2019;37:4006.
- 65Wolff K, Wein A, Reulbach U, et al. Weekly high-dose 5-fluorouracil as a 24-h infusion and sodium folinic acid (AIO regimen) plus irinotecan in patients with locally advanced nonresectable and metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the oesophagus: a phase II trial. *Anticancer Drugs* 2009;20:165-173.
- 66Taberero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:499-508.
- 67Fuchs 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. *JAMA Oncol* 2018;4:e180013.
- 68Lala M, Li TR, de Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer* 2020;131:68-75.



### 放射治疗原则

#### 一般指南

- 治疗建议应由一个包含肿瘤外科、肿瘤放射科、肿瘤内科、放射科、消化内科和病理科医生在内的多学科团队经过联合会诊和 / 或讨论后制定。
- 多学科团队应审查 CT 扫描、EUS、内镜检查报告以及 FDG-PET 或 FDG-PET/CT 扫描 (如有) 检查的结果。这样可以在模拟定位之前对治疗靶区和放射野边界的确定达成共识。
- 应使用所有可获取的治疗前诊断性检查信息来确定靶区。
- 一般而言, Siewert I 型和 II 型肿瘤的放射治疗应遵循食管和 EGJ 癌放疗指南。Siewert III 型肿瘤的放射治疗则根据不同的临床状况, 可能更适合遵循食管癌和 EGJ 或胃癌放疗指南。可根据大体肿瘤的部位对这些建议做出修改。
- 可酌情使用影像引导以加强临床靶区定位。

#### 模拟定位和治疗计划

- CT 模拟和适形治疗计划应与3D适形放疗 (3D-RT) 或强调放疗 (IMRT) 联合。
- 应告知患者在模拟定位和治疗前 3 小时避免饱食。酌情根据临床所需, 使用静脉和 / 或口服对比剂 CT 模拟定位以帮助确定靶区的位置。
- 强烈建议使用固定装置以保证每天摆位的可重复性。
- 仰卧位是放疗开始时的理想治疗体位, 更具稳定性和可重复性。
- 可适当采用 4D-CT 计划或其它运动管理, 用于一些器官可能随呼吸大幅度活动部位的放疗。
- 设计 IMRT 计划时, 需要仔细确定和包绕靶区。应将胃充盈和呼吸运动变化的不确定性考虑在内。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。  
临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



### 放射治疗原则

#### 靶区 (一般指南)

##### • 术前<sup>1</sup>

- ▶ 应使用治疗前的诊断性检查 (EUS、EGD、FDG-PET 和 CT 扫描) 识别肿瘤和相关淋巴结组。<sup>2,3</sup>
- ▶ 特定淋巴结区的淋巴结转移相对风险取决于原发肿瘤的部位以及其它因素, 包括肿瘤浸润胃壁的范围和深度。可根据临床情况和毒性风险对覆盖的淋巴结区放疗野进行调整。

##### • 术后<sup>4</sup>

- ▶ 应使用治疗前的诊断性检查 (EUS、EGD、FDG-PET 和 CT 扫描) 和术中放置银夹识别肿瘤 / 胃床、吻合口或残端以及相关淋巴结组。<sup>2,3</sup>
- ▶ 残胃治疗应权衡正常组织可能发生并发症和残胃可能出现局部复发的风险。特定淋巴结区的淋巴结转移相对风险取决于原发肿瘤的部位以及其它因素, 包括肿瘤浸润胃壁的范围和深度。<sup>5</sup>
- ▶ 可根据临床情况和毒性风险对覆盖的淋巴结区放疗野进行调整。

#### 近三分之一 / 胃底 / 贲门 / 食管胃结合部原发

- 近端胃或 EGJ 病灶, 照射野应包括远端食管 3 至 5 cm 和高危淋巴结区。高危淋巴结区包括: 胃周、腹腔、胃左动脉、脾动脉、脾门、肝动脉和肝门淋巴结。

#### 中三分之一 / 胃体癌

- 高危淋巴结区包括: 胃周、腹腔、胃左动脉、脾动脉、脾门、肝动脉、肝门、幽门上、幽门下和胰十二指肠淋巴结。

#### 远三分之一 / 胃窦 / 幽门原发

- 如果肉眼可见病灶侵犯胃十二指肠结合部, 照射野应包括十二指肠或十二指肠残端 3 至 5 cm。高危淋巴结区包括: 胃周、胃左动脉、腹腔、肝动脉、肝门、幽门上、幽门下和胰十二指肠淋巴结。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。  
临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

**放射治疗原则****正常组织耐受剂量限制<sup>6,7</sup>**

- 治疗计划必须对存在风险的器官减少不必要照射剂量。
- 已认识到可根据临床情况适当增加这些指南中的放疗剂量。

<b>肺<sup>a</sup></b>	<b>心脏</b>
• $V_{40Gy} \leq 10\%$	• $V_{30Gy} \leq 30\%$ (首选接近 20%)
• $V_{30Gy} \leq 15\%$	• 平均 < 30 Gy (首选接近 26Gy)
• $V_{20Gy} \leq 20\%$	
• $V_{10Gy} \leq 40\%$	<b>左肾、右肾</b>
• $V_{05Gy} \leq 50\%$	<b>(每侧单独评估):</b>
平均值 < 20Gy	• $V_{20Gy} \leq 33\%$
<b>脊髓</b>	• 平均 < 18 Gy
• 最大 $\leq 45$ Gy	
<b>肠</b>	<b>肝脏</b>
• 最大剂量 < 54Gy	• $V_{30Gy} \leq 33\%$
• $V_{45Gy} < 195$ cc	• 平均 < 25 Gy

**RT 剂量**

- 45-50.4 Gy (1.8 Gy/d) (共计 25–28 分割)

▶ 对于一些手术切缘阳性的选择性病例，可采用更高剂量对该区域进行推量照射。

<sup>a</sup> 对于接受同步放化疗的胃癌 / 食管胃结合部癌患者，强烈建议考虑将肺的剂量体积直方图 (DVH) 参数作为肺部并发症的预测指标（虽然尚未就理想标准达成共识）。需尽一切努力使肺的受照体积和剂量降至最低。负责治疗的医师需意识到 DVH 降低方案并不是评判肺部并发症的唯一危险因素。将 DVH 参数作为胃癌 / 食管胃结合部癌患者发生肺部并发症的预测指标，是目前 NCCN 成员机构以及其它机构正在研究的一个热门领域。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。





### 放射治疗原则

#### 支持治疗

- 应避免因可处理的急性毒性反应而导致治疗中断或剂量减少。对患者进行密切监测并予积极支持治疗要优于中断治疗。
- 放疗期间，应至少每周查看一次患者的状况，注意其生命体征、体重和血细胞计数。
- 应预防性止吐，必要时给予抗酸药和止泻药。
- 如果估计摄入热量 <1500 kcal/d，应考虑口服和 / 或肠内营养。有指征时，可放置空肠造口管进行管饲（J 管）或放置鼻胃管以保证充分热量摄入。术中可放置 J 管用于术后行营养支持。
- 放化疗期间以及恢复时，需要行充分的肠内和 / 或静脉补液。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



### 放射治疗原则 参考文献

- <sup>1</sup>Ajani AJ, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): Quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953-3958.
- <sup>2</sup>Willett CG, Gunderson LL. Stomach, in: Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007;1318-1335.
- <sup>3</sup>Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:283-293.
- <sup>4</sup>Macdonald JS, Smalley S, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
- <sup>5</sup>Tepper JE, Gunderson LE. Radiation treatment parameters in the adjuvant postoperative therapy of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:187-195.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



### 监测原则

- 胃癌根治性手术切除 (R0) 后的监测策略仍然存在争议，仅很少的前瞻性数据可用于建立循证随访流程以平衡该组患者的获益与风险（包括费用）。
- [GAST-7](#) 提供的针对特定分期的监测指南以当前可获取的回顾性分析文献<sup>1-10</sup>和专家共识为基础。
- 尽管大部分胃癌的复发（70% -80%）发生在局部治疗完成后 2 年内，几乎所有胃癌复发（约 90%）发生在局部治疗完成后 5 年内，但重要的是要认识到，在完成以治愈为目标的治疗后 5 年以上仍然偶尔有可能复发。因此，5 年后可能应根据风险因素和合并症考虑进行进一步随访。
- 早期胃癌随访的差异反映了复发和总生存存在异质性可能。<sup>1-10</sup>虽然获得 R0 切除的胃原位癌预后与非癌症组近似，但 T1aN0 和 T1b 胃癌的预后并非如此良好。因此，随访建议因肿瘤浸润深度和治疗方式不同而存在差异。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



### 监测原则 参考文献

- <sup>1</sup>Lee JH, Kim HI, Kim MG, et al. Recurrence of gastric cancer in patients who are disease-free for more than 5 years after primary resection. *Surgery* 2016;159:1090-1098.
- <sup>2</sup>Cao L, Selby LV, Hu X, et al. Risk factors for recurrence in T1-2N0 gastric cancer in the United States and China. *J Surg Oncol* 2016;113:745-749.
- <sup>3</sup>Jin LX, Moses LE, Squires MH, et al. Factors associated with recurrence and survival in lymph node-negative gastric adenocarcinoma: A 7-institution study of the US Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg* 2015;262:999-1005.
- <sup>4</sup>Baiocchi GL, Marrelli D, Verlato G, et al. Follow-up after gastrectomy for cancer: an appraisal of the Italian research group for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2005-2011.
- <sup>5</sup>Fields RC, Strong VE, Gonen M, et al. Recurrence and survival after pathologic complete response to preoperative therapy followed by surgery for gastric or gastroesophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2011;104:1840-1847.
- <sup>6</sup>Youn HG, An JY, Choi MG, et al. Recurrence after curative resection of early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:448-454.
- <sup>7</sup>Yoo CH, Noh SH, Shin DW, et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:236-242.
- <sup>8</sup>D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004;240:808-816.
- <sup>9</sup>Song J, Lee HJ, Cho GS, et al. Recurrence following laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer: a multicenter retrospective analysis of 1417 patients. *Ann Surg Oncol*;17:1777-1786.
- <sup>10</sup>Honda M, Hiki N, Kinoshita T, et al. Long-term outcomes of laparoscopic versus open surgery for clinical stage I gastric cancer: The LOC-1 Study. *Ann Surg* 2016;264:214-222.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



### 生存原则

#### 监测：(参见 GAST-7)

- 监测的实施应结合良好的日常医疗保健，包括日常健康维持、预防保健和癌症筛查。
- 不建议常规进行胃癌特异性监测（例如放射影像学检查、内镜评估、肿瘤标记物）持续时间超过 5 年。

#### 疾病或治疗的长期后遗症管理：(关于常见的生存问题，参见生存 NCCN Guidelines)

##### • 胃癌生存者的一般问题：

###### ▶ 体重减轻：

- ◇ 胃切除术后定期监测体重，确保体重稳定
- ◇ 鼓励更频繁进食，避免进餐时摄入液体
- ◇ 考虑转诊至营养师或营养部门进行个体化辅导
- ◇ 评估并解决引起体重减轻的医疗和 / 或心理社会因素

###### ▶ 腹泻：考虑使用止泻药、大便成形剂并控制饮食

###### ▶ 化疗引起的神经病变：

- ◇ 对于单纯疼痛性神经病变，考虑使用度洛西汀（对麻木或刺痛无效）
- ◇ 对于因化疗引发神经病变的患者，若存在跌倒风险，应考虑转诊至专科、康复和/或物理治疗机构
- ◇ [参见生存 NCCN Guidelines \(SPAIN-3\)](#) 和 [成人癌痛 NCCN Guidelines \(PAIN 3-5 和 PAIN-H\)](#)

###### ▶ 疲劳：

- ◇ 鼓励根据耐受程度参加体力活动并采取节能措施
- ◇ 评估并解决引起体重减轻的医疗和 / 或心理社会因素
- ◇ [参见生存 NCCN Guidelines \(SFAT-1\)](#) 和 [癌症相关疲劳 NCCN Guidelines](#)

###### ▶ 骨健康：

- ◇ 根据已制定的国家指南定期筛查并处理低骨密度
- ◇ 考虑检测维生素 D 并根据临床指征进行替代治疗

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 生存原则

#### 疾病或治疗的长期后遗症管理 (有关常见生存问题, [参见生存 NCCN Guidelines](#))

##### • 胃次全切除术后生存者的问题:

- ▶ 消化不良：
  - ◇ 避免增加产酸的食物 (例如柑橘汁、番茄沙司、辛辣食物) 或降低胃食管下括约肌张力的食物 (如咖啡因、薄荷、巧克力)。
  - ◇ 考虑使用质子泵抑制剂
- ▶ 维生素 B<sub>12</sub> 缺乏：(仅对于远端胃切除术后患者)
  - ◇ 监测全血细胞计数和 B<sub>12</sub> 水平，每 3 个月一次，持续 3 年；然后每 6 个月一次，直至 5 年；此后每年一次
  - ◇ 根据临床指征补充 B<sub>12</sub>
- ▶ 铁缺乏：(仅对于远端胃切除术后患者)
  - ◇ 监测全血细胞计数和铁水平，至少每年一次
  - ◇ 根据临床指征补充铁剂。

##### • 全胃切除术后的问题:

- ▶ 餐后饱胀或进食障碍：
  - ◇ 鼓励少食多餐
  - ◇ 避免在用餐时摄入液体
- ▶ 倾倒综合征：
  - ◇ 早期：
    - 发生在餐后 30 分钟内
    - 与心悸、腹泻、恶心和痉挛相关
  - ◇ 迟发：
    - 餐后 2-3 小时发生
    - 与头晕、饥饿、冷汗、头昏有关
  - ◇ 鼓励每天定时多餐饮食
  - ◇ 摄入高蛋白质和高纤维、低简单碳水化合物或浓缩糖的膳食
  - ◇ 避免在用餐时摄入液体
- ▶ 维生素 B<sub>12</sub> 缺乏：
  - ◇ 监测全血细胞计数和 B<sub>12</sub> 水平，每 3 个月一次，持续 3 年；然后每 6 个月一次，直至 5 年；此后每年一次
  - ◇ 根据临床指征补充 B<sub>12</sub>
- ▶ 铁缺乏：
  - ◇ 监测全血细胞计数和铁水平，至少每年一次
  - ◇ 根据临床指征补充铁剂；如果可能，避免使用缓释或肠溶制剂
- ▶ 小肠细菌过度生长 (盲袢)
  - ◇ 考虑使用抗生素治疗 (首选利福昔明 550 mg TID × 7-10 天)
  - ◇ 高蛋白和低碳水化合物饮食

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 生存原则

#### 关于健康行为的辅导 (参见生存 NCCN Guidelines [HL-1])

- 终生保持健康体重
- 采取参与身体活动的生活方式, 避免不活动。目标: 一周中大部分日期至少进行 30 分钟中等强度活动。基于治疗后遗症(如神经病变)调整身体活动建议。
- 重视植物来源的健康饮食, 基于治疗后遗症(例如倾倒综合征、肠功能障碍)按需调整。
- 限制饮酒。
- 酌情建议戒烟。参见戒烟 NCCN Guidelines。
- 应根据指征, 按照初级保健医生的治疗或与其联合进行其他预防保健措施和免疫接种。

#### 癌症筛查建议 (对于平均风险的生存者)

- 乳腺癌: [参见乳腺癌筛查和诊断 NCCN Guidelines](#)
- 结直肠癌: [参见结直肠癌筛查 NCCN Guidelines](#)
- 前列腺癌: [参见前列腺癌早期检测 NCCN Guidelines](#)
- 肺癌: [参见肺癌筛查 NCCN Guidelines](#)

#### 生存照护计划和治疗的协调:

- [参见生存 NCCN Guidelines \(SURV-1 至 SURV-B\)](#)
- [请参见癌症相关感染的预防和治疗 NCCN Guidelines](#)
- 鼓励终生与初级保健医生 (PCP) 保持治疗关系。肿瘤科医生和 PCP 应定义自己在生存照护中的角色并将信息传达给患者。
- 持续对生存照护进行规划<sup>a</sup>
  - 接受治疗的信息, 包括所有手术、放疗和全身治疗
  - 随访护理、监测和筛查建议相关信息
  - 治疗后需求的信息, 包括急性、迟发和长期治疗相关反应和健康风险相关信息 (如有可能) [\(请参见特定疾病 NCCN Guidelines\)](#)
  - 在长期护理中肿瘤科医生、PCP 和亚专科医生相关角色的描述以及护理转诊时间安排 (如适用)
  - 健康行为建议 [\(请参见生存 NCCN Guidelines \[HL-1\]\)](#)
  - 定期评估持续需求和识别适当资源

<sup>a</sup> 来自癌症委员会。癌症护理最佳资源 (2020 年标准): [https://www.facs.org/-/media/files/quality-programs/cancer/coc/optimal\\_resources\\_for\\_cancer\\_care\\_2020\\_standards.ashx](https://www.facs.org/-/media/files/quality-programs/cancer/coc/optimal_resources_for_cancer_care_2020_standards.ashx) 和 [生存 NCCN Guidelines](#)。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。  
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 姑息治疗和最佳支持治疗原则<sup>a</sup>

最佳支持治疗的目标是预防和减轻患者的病痛，并使患者及其家人尽可能获得最佳生活质量，无论肿瘤处于哪一期或是否需要接受其它治疗。对于胃癌患者而言，采取能减轻主要症状的干预措施将可能延长其生存期，尤其当采取多学科会诊讨论、多种治疗手段相结合时更是如此。因此，胃癌患者的姑息治疗鼓励采取多学科会诊讨论、多种治疗手段相结合的模式。<sup>b</sup>

### 出血

• 急性出血是胃癌患者的常见症状，可能为肿瘤直接出血或治疗导致。患者出现急性严重出血（呕血或黑便）时，应立刻进行内镜检查评估。<sup>1</sup>

#### ▶ 内镜治疗

◇ 内镜治疗对控制胃癌患者出血效果方面尚未得到深入研究。<sup>2</sup> 有限数据表明，内镜治疗出血初始可能有效，但再出血几率很高。<sup>3</sup>

◇ 普及的治疗选择包括注射疗法、机械疗法（如内镜钳夹止血）、烧灼疗法（如氩等离子体凝固）或上述疗法相结合。

#### ▶ 介入放疗

◇ 在内镜治疗无效或发生出血情况下，血管造影栓塞术可能有效。

▶ 已有多个小型病例报道表明体外放疗（EBRT）可有效治疗急性和慢性消化道出血。<sup>4,5</sup>

### • 胃癌慢性失血

▶ 虽然可以使用质子泵抑制剂降低胃癌出血的风险，但无明确数据支持这种情况下使用质子泵抑制剂。

▶ EBRT 可用于治疗胃癌导致的慢性失血。<sup>4,5</sup>

<sup>a</sup> 参见姑息治疗 [NCCN Guidelines](#)。

<sup>b</sup> 对于有免疫介导毒性的患者，请参见免疫疗法相关毒性管理 [NCCN Guidelines](#)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。





### 姑息治疗和最佳支持治疗原则<sup>a</sup>

#### 梗阻

对于合并恶性胃梗阻的患者，姑息治疗的主要目的是减少恶心和呕吐，并在可能的情况下允许恢复口服进食。

#### • 减轻或绕过梗阻

##### ▶ 内镜

- ◇ 放置肠内支架缓解出口梗阻<sup>6</sup> 或放置食管支架缓解 EGJ/ 胃贲门梗阻  
(参见[食管和食管胃结合部癌 NCCN Guidelines](#))

##### ▶ 手术

- ◇ 胃空肠吻合术<sup>6</sup>
- ◇ 一些选择性患者行胃切除术<sup>7</sup>

##### ▶ EBRT

##### ▶ 化疗<sup>b</sup>

• 无法减轻或绕过梗阻时，治疗的主要目标是通过胃造口术以减轻梗阻症状（如果不适合进行内镜腔内扩张或扩张无效）。<sup>8</sup>

▶ 如果肿瘤位置许可，则经皮、内镜、手术或介入放射学放置胃造瘘管行胃肠减压。

▶ 如果存在腹水，应先引流腹水，再放置胃造瘘管以减少感染相关并发症风险。

• 对于伴 EGJ/ 胃贲门梗阻、不能经口进食的患者，可经胃造瘘管进食；对于伴中部或远端胃梗阻、不能经口进食的患者，如果肿瘤位置许可，可放置空肠营养管。

#### 疼痛

##### • EBRT

##### • 化疗<sup>c</sup>

• 如果患者存在肿瘤相关疼痛，应对疼痛进行评估并遵循[成人癌痛 NCCN Guidelines](#) 进行治疗。

#### 恶心 / 呕吐

• 如果患者存在恶心或呕吐，应遵循[止吐 NCCN Guidelines](#) 进行治疗。

• 恶心和呕吐可能与消化道梗阻有关，因此应进行内镜或透视检查评估以确定是否存在梗阻。

<sup>a</sup> 参见[姑息治疗 NCCN Guidelines](#)。

<sup>c</sup> 参见[全身治疗原则 \(GAST-F\)](#)。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 姑息治疗和最佳支持治疗原则 参考文献

- 1 Imbesi JJ, Kurtz RC. A multidisciplinary approach to gastrointestinal bleeding in cancer patients. *J Support Oncol* 2005;3:101-110.
- 2 Kim Y and Choi IJ. Endoscopic management of tumor bleeding from inoperable gastric cancer. *Clin Endosc* 2015;48:121-127.
- 3 Sheibani S, Kim JJ, Chen B, et al. Natural history of acute upper GI bleeding due to tumours: short-term success and long-term recurrence with or without endoscopic therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:144-150.
- 4 Kim MM, Rana V, Janjan NA, et al. Clinical benefit of palliative radiation therapy in advanced gastric cancer. *Acta Oncol* 2008;47:421-427.
- 5 Kondoh C, Shitara K, Nomura M, et al. Efficacy of palliative radiotherapy for gastric bleeding in patients with unresectable advanced gastric cancer: a retrospective cohort study. *BMC Palliat Care* 2015;14:37.
- 6 Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2007;7:18.
- 7 Lim S, Muhs BE, Marcus SG, et al. Results following resection for stage IV gastric cancer; are better outcomes observed in selected patient subgroups? *J Surg Oncol* 2007;95:118-122.
- 8 Issaka RB, Shapiro DM, Parikh ND, et al. Palliative venting percutaneous endoscopic gastrostomy tube is safe and effective in patients with malignant obstruction. *Surg Endosc* 2014;28:1668-1673.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**美国癌症联合委员会 (AJCC)**  
**胃癌 TNM 分期 (第 8 版, 2017)****表 1. T、N、M 的定义****T 原发性肿瘤****TX** 原发肿瘤无法评估**T0** 无原发肿瘤证据**Tis** 原位癌：未侵犯固有层上皮内肿瘤，重度不典型增生**T1** 肿瘤侵犯固有层、粘膜肌层或粘膜下层

T1a 肿瘤侵犯固有层或粘膜肌层

T1b 肿瘤侵犯粘膜下层

**T2** 肿瘤侵犯固有肌层\***T3** 肿瘤穿透浆膜下结缔组织，但未浸润脏层腹膜或邻近结构<sup>\*\*,\*\*</sup>**T4** 肿瘤侵犯浆膜（脏层腹膜）或邻近结构<sup>\*\*,\*\*</sup> T4a 肿瘤侵犯浆膜（脏层腹膜）

T4b 肿瘤侵犯邻近结构 / 器官

\* 肿瘤可能穿透固有肌层并延伸至胃结肠韧带或肝胃韧带，或侵入大网膜或小网膜，但未穿透覆盖这些结构的脏层腹膜。这种情况下，肿瘤分类为 T3。如果穿透覆盖胃韧带或网膜的脏层腹膜，肿瘤应分类为 T4。

\*\* 胃的邻近结构包括脾脏、横结肠、肝脏、横膈、胰腺、腹壁、肾上腺、肾脏、小肠和腹膜后。

\*\*\* 壁内延伸侵犯十二指肠或食道不被视为侵犯邻近结构，但根据这些部位的最大侵犯深度进行分类。

**N 区域淋巴结****NX** 区域淋巴结无法评估**N0** 无区域淋巴结转移**N1** 1 个或 2 个区域淋巴结转移**N2** 3-6 个区域淋巴结转移**N3** 7 个或 7 个以上区域淋巴结转移

N3a 7-15 个区域淋巴结转移

N3b 16 个或 16 个以上区域淋巴结转移

**M 远处转移****M0** 无远处转移**M1** 远处转移**G 组织学分期****GX** 分级无法评估**G1** 分化好**G2** 分化中等**G3** 分化差、未分化

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册，第八版 (2017)。

**美国癌症联合委员会 (AJCC)**  
**胃癌 TNM 分期 (第 8 版, 2017)****表 2. AJCC 预后分期分组 临床分期 (cTNM)**

	cT	cN	M
<b>分期 0</b>	Tis	N0	M0
<b>I 期</b>	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
<b>IIA 期</b>	T1	N1, N2, N3	M0
	T2	N1, N2, N3	M0
<b>IIB 期</b>	T3	N0	M0
	T4a	N0	M0
<b>III 期</b>	T3	N1, N2, N3	M0
	T4a	N1, N2, N3	M
<b>IVA 期</b>	T4	任何 N	0
	b		M
<b>IVB 期</b>	任何 T	任何 N	M1

**病理分期 (pTNM)**

	pT	pN	M
<b>分期 0</b>	Tis	N0	0
<b>IA 期</b>	T1	N0	M0
<b>IB 期</b>	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>IIA 期</b>	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIB 期</b>	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
<b>IIIA 期</b>	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1 或 N2	M0
	T4b	N0	M0
<b>IIIB 期</b>	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1 或 N2	M0
<b>IIIC 期</b>	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a 或 N3b	M0
<b>IV 期</b>	任何 T	任何 N	M1

**新辅助治疗后分期 (ypTNM)**

	ypT	ypN	M
<b>I 期</b>	T1	N0	0
	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
<b>II 期</b>	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
<b>III 期</b>	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
<b>IV 期</b>	任何 T	任何 N	M1

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。

**NCCN 对证据和共识的分类**

<b>1 类</b>	基于高水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
<b>2A 类</b>	基于低水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
<b>2B 类</b>	基于低水平证据，NCCN 基本认为此项治疗合理。
<b>3 类</b>	基于任何水平证据，NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。

所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

**NCCN 优先使用分类**

<b>首选干预方法</b>	若合适、可负担，则基于疗效、安全性和证据更优的干预方法。
<b>推荐的其他干预方法</b>	其他干预方法可能疗效较低、毒性更多，或依据的数据不太成熟；或者具有相似疗效，但费用明显较高。
<b>某些情况下有用</b>	其他干预方法可能会用于选定的患者人群（根据推荐类型定义）。

所有建议均视为合理。

### 讨论 目录

该讨论与胃癌 NCCN Guidelines 相对应。最近一次更新日期为 2022 年 1 月 11 日。

概述.....	MS-2	一般指南.....	MS-15
文献检索标准和指南更新方法.....	MS-3	模拟和治疗计划.....	MS-15
与胃癌发病风险增高相关的遗传性癌症易感综合征.....	MS-3	靶区.....	MS-16
遗传性弥漫型胃癌.....	MS-3	正常组织耐受性和剂量限制.....	MS-16
林奇综合征.....	MS-4	支持治疗.....	MS-16
幼年性息肉病综合征.....	MS-4	<b>联合治疗.....</b>	<b>MS-16</b>
黑斑息肉综合征.....	MS-4	围手术期化疗.....	MS-16
家族性腺瘤性息肉病.....	MS-4	术前放化疗.....	MS-17
不太常见的遗传性癌症易感综合征.....	MS-5	术后放化疗.....	MS-18
分期.....	MS-5	术后化疗.....	MS-19
病理学检查和生物标志物检测.....	MS-6	用于肿瘤无法切除患者的放化疗方案.....	MS-19
病理学审查原则.....	MS-6	<b>局部晚期或转移性疾病的全身治疗.....</b>	<b>MS-19</b>
治疗效果评估.....	MS-7	一线治疗.....	MS-19
生物标志物检测原则.....	MS-7	二线及二线以上治疗.....	MS-20
HER2 过表达评估.....	MS-7	<b>靶向疗法.....</b>	<b>MS-21</b>
MSI 和 MMR 检测.....	MS-8	曲妥珠单抗.....	MS-21
PD-L1 检测.....	MS-9	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki.....	MS-22
液态活检.....	MS-9	雷莫芦单抗.....	MS-23
新兴生物标志物: 肿瘤EB病毒.....	MS-9	纳武利尤单抗.....	MS-23
手术.....	MS-10	帕博利珠单抗.....	MS-24
手术原则.....	MS-10	Dostarlimab-gxly.....	MS-24
淋巴结清扫术.....	MS-10	恩曲替尼和拉罗替尼.....	MS-24
腹腔镜切除.....	MS-12	<b>治疗指南.....</b>	<b>MS-25</b>
腹腔热灌注化疗 (HIPEC).....	MS-12	检查.....	MS-26
内镜治疗.....	MS-13	附加评估.....	MS-26
内镜检查原则.....	MS-13	主要治疗.....	MS-26
诊断.....	MS-13	疗效评估和进一步治疗.....	MS-26
分期.....	MS-13	术后管理.....	MS-26
治疗.....	MS-14	随访/监测.....	MS-27
监测.....	MS-14	无法切除的局部晚期、复发或转移性疾病.....	MS-28
放射疗法.....	MS-15	亚叶酸钙短缺.....	MS-28
放射治疗原则.....	MS-15	姑息治疗/最佳支持治疗.....	MS-29
		<b>生存状况.....</b>	<b>MS-30</b>
		<b>总结.....</b>	<b>MS-31</b>
		<b>参考文献.....</b>	<b>MS-32</b>

### 概述

过去几十年间，美国和西欧地区胃癌的发病率已大幅降低。<sup>1-4</sup> 但是，胃癌仍然构成主要的全球健康问题，尤其是在东亚的国家/地区。<sup>5,6</sup> 2020 年全球范围估计有 100 多万例病例，导致 768,000 多例死亡，使胃癌成为全球第五大最常诊断的癌症，也是第三大癌症相关死亡原因。<sup>7,8</sup> 全球胃癌发病率存在广泛地理差异，发病率高、低区域之间的差异高达 15 至 20 倍。<sup>1</sup> 东北亚、南美和中美洲以及东欧胃癌的发病率最高。<sup>5,6</sup> 在日本和韩国，胃癌是男性中最常诊断的癌症；在中国，胃癌是与癌症相关死亡的主要原因。<sup>5,6,8</sup> 相反，胃癌是西欧、撒哈拉以南非洲、澳大利亚和北美最不常诊断的癌症之一。<sup>6</sup> 在 2021 年，估计美国将诊断 26,560 例该病，预计 11,180 例死亡，使胃癌成为美国第 16 位最常诊断的癌症，也是美国癌症相关死亡的第 17 位主要原因。<sup>4,10,11</sup> 尽管整体数据呈下降趋势，但据近期证据显示，早发胃癌发病率在美国有所上升。<sup>12</sup>

95% 以上的胃癌为腺癌，通常根据解剖位置（贲门/近端或非贲门/远端）和组织学类型（弥漫型或肠型）进行分类。<sup>3</sup> 弥漫型表现为低分化、松散的肿瘤细胞，呈印戒或非印戒样形态弥漫浸润促纤维增生间质中的胃壁，在低风险地区更为普遍，大多与遗传性基因异常有关。<sup>3,9,13-15</sup> 肠型易形成占位病变，表现为不同分化的肿瘤细胞呈管状或腺体状排列，存在分散的杯状细胞，在高危地区更为常见，也是该病存在地理差异的大部分原因。肠型胃癌通常与环境因素有关，例如幽门螺杆菌（H.Pylori）感染、吸烟、高盐摄入和其他饮食因素。<sup>3,9,13-15</sup> 然而，酒精作为胃癌危险因素的角色尚未达成共识。尽管一些荟萃分析结果表明，轻度或中度饮酒与胃癌风险之间无明显相关性，但确实表明重度饮酒与胃癌、尤其是非贲门胃癌之间存在正相关。<sup>16-19</sup>

北美和欧洲上消化道（GI）肿瘤的类型和部位发生了巨大变化。<sup>2,20,21</sup> 过去几十年间，北美和西欧国家远端胃的肠型胃癌已显著下降，这主要归因于获取清洁饮用水的意识加强、食品保存条件改善以及采取对胃癌发生发展促进作用较低的均衡饮食方法和采取幽门螺杆菌根除措施。<sup>1-4,15</sup> 但是，近端胃的弥漫型胃癌发病率正逐步上升。<sup>1-3</sup> 这种增加原因不明，可能是多因素作用的结果。与高收入国家发病率趋势相反，低收入国家和中等收入国家远端胃肿瘤继续占主导地位。<sup>2</sup> 由于通常在进展期确诊，胃癌常伴有不良预后。日本和韩国会对胃癌进行广泛筛查，经常可以早期发现，进而改善预后。<sup>1,6</sup> 在美国，早期发现对医疗保健专业人员而言仍然是重大挑战，因此胃癌的存活率仍然很低。

### 文献检索标准和指南更新方法

在更新此版本胃癌 NCCN Guidelines 之前，使用以下搜索术语：gastric cancer、gastric adenocarcinoma 和 stomach cancer，对 PubMed 数据库进行电子检索，以获取自上次指南更新以来发布的关键文献。之所以选择 PubMed 数据库，是因为它一直都是应用最广泛的医学文献资源，也是索引同行评审的生物医学文献。<sup>22</sup>

通过选择以英文发表的人体研究缩小检索结果范围。结果被限制为以下文章类型：临床试验，II 期；临床试验，III 期；临床试验，IV 期；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统性回顾；以及验证研究。

指南更新会议期间专家组选择审阅的核心 PubMed 文献以及被视为与本指南相关并经专家组讨论的其他来源的文献数据已被纳入该版本的“讨论”章节（例如：印刷前的电子出版、会议摘要）。对于缺乏高水平证据的内容，其推荐基于专家组对低水平证据和专家意见的审核。

NCCN Guidelines 编写和更新的全部详情请浏览 [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)。

### 与胃癌发病风险增高相关的遗传性癌症易感综合征

尽管认为大部分胃癌为散发，但据估计其中有 3%-5% 与遗传性肿瘤易感综合征相关。对于已知遗传性癌症易感综合征风险较高的患者，建议转诊癌症遗传学专家。请参阅该方案中的《胃癌遗传风险评估原则》，以获取进一步评估高危综合征风险的标准。

#### 遗传性弥漫型胃癌

遗传性弥漫型胃癌（HDGC）是常染色体显性遗传综合征，其特征是年轻时发生弥漫型胃癌。<sup>23,24</sup> 在 30% 至 50% HDGC 患者家族中发现了肿瘤抑制基因 *CDH1*（编码细胞间粘附蛋白 E-cadherin）的种系截短突变。<sup>25,26</sup>

诊断的平均年龄为 37 岁，据估计，80 岁时，男性一生罹患胃癌的风险为 67%，女性为 83%。<sup>27</sup> 在近期一项对 75 例伴 *CDH1* 致病性突变家庭的分析中，推测在 80 岁时，胃癌累积发病率在男女群体中的估值分别为 42% 和 33%，这一数据表现出 *CDH1* 突变携带者的胃癌终生风险可能大大低于之前所报告的水平。<sup>28</sup>

对于 *CDH1* 种系截短突变携带者，建议在 18 至 40 岁之间行预防性全胃切除术（不进行 D2 淋巴结清扫术）。<sup>29,30</sup> 不建议在 18 岁之前进行预防性胃切除术，但对于某些患者，尤其是有家庭成员在 25 岁之前诊断胃癌的患者，可以考虑进行胃切除术。在预防性全胃切除术前需行基线内镜检查。对于选择不进行预防性全胃切除术的 *CDH1* 突变携带者，应每 6 至 12 个月行上消化道内镜筛查并多处随机活检。但是，现有证据表明，内镜检查可能无法充分检出弥漫型胃癌的前驱病变。<sup>31-33</sup> 此外，携带 *CDH1* 种系截短突变的女性患乳腺癌<sup>34</sup> 的风险更高，应遵循[遗传/家族高危评估 NCCN Guidelines: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)中概述的高风险指南。对于没有较强 HDGC 家族史的 *CDH1* 突变携带者，建议进行多学科审查的遗传咨询。

40% 以上 HDGC 患者不携带 *CDH1* 突变，表明存在其他易感基因。<sup>35</sup> 最近研究表明，已知的乳腺癌易感基因 *PALB2*（编码 *BRCA2* 功能所需的衔接蛋白）可促进家族性胃癌易感性。<sup>36,37</sup> 在一项关于癌症易感性变异的大型基因组研究中，发现胃癌患者 *PALB2* 五个不同种系的功能缺失突变。<sup>37</sup> 在 *CDH1* 突变非相关性 HDGC 家族的全外显子组测序研究中，确认 *PALB2* 存在多种功能缺失变异。<sup>36</sup> 此外，还发现 HDGC 家族中 *PALB2* 功能缺失变异较普通人群更为普遍。<sup>36</sup> 这些结果提示可推定 *PALB2* 在 HDGC 中发挥作用。然而，需要更多证据以证实对无 *CDH1* 突变的 HDGC 家庭成员进行常规 *PALB2* 基因检测是合理的。



### 林奇综合征

林奇综合征（也称为遗传性非息肉性结直肠癌）是一种常染色体显性综合征，其特征是大肠癌、子宫内膜癌和胃癌的早期起病。<sup>38</sup>林奇综合征由四种 DNA 错配修复（MMR）基因（*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 和 *PMS2*）的种系突变导致。<sup>39</sup>上皮细胞粘附分子（*EPCAM*）基因缺失也与林奇综合征有关。<sup>40</sup>胃癌是林奇综合征患者第二大最常见的结肠外癌（仅次于子宫内膜癌）。这些患者罹患胃癌（主要是肠型）的风险为 1% 至 13%，发生年龄较普通人群更早。<sup>41-44</sup>亚洲人风险高于西方人。在近期一项对 3828 例林奇综合征相关突变携带者的数据研究中发现，胃癌个人史与男性、年龄较大、*MLH1* 或 *MSH2* 中有突变和第一近亲罹患胃癌的人数独立相关。<sup>45</sup>

食管胃十二指肠镜检查（EGD）和扩大的十二指肠镜检查（十二指肠远端或空肠）可作为某些个体或亚裔的筛查策略。<sup>38</sup> [参见遗传/家族高危评估 NCCN Guidelines: 结直肠癌](#) 以获得进一步筛查建议。

### 幼年性息肉病综合征

幼年性息肉病综合征（JPS）是一种罕见的常染色体显性遗传综合征，其特征是沿胃肠道存在多处幼年息肉，并与罹患胃肠癌风险增加相关。<sup>46</sup> JPS 源于 *SMAD4* 或 *BMPRI1A* 基因的种系突变。<sup>38</sup> JPS 患者一生中发生胃肠癌的风险因突变类型而异，从 9% 至 50% 不等。<sup>47</sup> 上消化道受累时，JPS 个体终生患胃癌的风险为 21%，主要见于 *SMAD4* 突变携带者。<sup>47</sup> 可以考虑使用 EGD 进行筛查，如果发现息肉，则从十几岁开始，每年复查一次；如果未发现息肉，则每 2 至 3 年复查一次。<sup>38</sup> [参见遗传/家族性高危评估指南: 结直肠癌](#) 以获得进一步筛查建议。

### 黑斑息肉综合征

黑斑息肉综合征（PJS）是常染色体显性综合征，由 *STK11* 肿瘤抑制基因的种系突变所致，<sup>48,49</sup> 见于 30% 至 80% 的患者。<sup>50</sup> PJS 以皮肤黏膜色素沉着和胃肠道息肉病为特征，并与胃肠道癌的发生风险增加有关。<sup>52-55</sup> PJS 个体一生罹患胃癌的风险为 29%，罹患其他癌症的风险也有所增加。<sup>38,51</sup> 可以考虑使用 EGD 进行筛查，从青少年后期开始，然后根据胃息肉负荷每 2 至 3 年复查一次。<sup>38</sup> [参见遗传/家族高危评估 NCCN Guidelines: 结直肠癌](#) 以获得进一步筛查建议。

### 家族性腺瘤性息肉病

家族性腺瘤性息肉病（FAP）是一种常染色体显性遗传性结肠直肠癌综合征，因 5q21 号染色体腺瘤性息肉病大肠杆菌（*APC*）基因的种系突变所致。<sup>56,57</sup> FAP 的特征是腺瘤性结肠直肠息肉在 35 至 40 岁时进展为结直肠癌。胃、十二指肠和壶腹周围区域的上消化道息肉是 FAP 的最常见结肠外表现。<sup>58</sup> 大部分胃息肉（约 90%）为非腺瘤性良性胃底腺息肉，见于约 50% 的 FAP 患者。胃腺瘤性息肉（可能导致胃癌）占这些患者诊断胃息肉的 10%。<sup>58</sup> FAP 个体终生罹患胃癌的风险为 1% 至 2%。

尚无明确证据支持在 FAP 人群中进行胃癌筛查的具体建议。但是，鉴于十二指肠癌的风险增加，应在十二指肠镜检查的同时检查胃。如果可能，应在内镜下对胃内的非胃底腺息肉进行处理。<sup>59</sup> 息肉无法在内镜下切除（如浸润型癌）的患者，应转诊行胃切除术。<sup>59</sup> 建议在 25 至 30 岁时行基线 EGD 及侧视内镜，并根据十二指肠息肉负荷复查。[参见遗传/家族高危评估 NCCN Guidelines: 结直肠癌](#) 以获得进一步筛查建议。

### 不太常见的遗传性癌症易感综合征

除了上面讨论的较常见综合征外，还有许多较少见的遗传性癌症易感综合征也与罹患胃癌风险相关。据报道，共济失调-毛细血管扩张症、<sup>60</sup>布卢姆综合征、<sup>61</sup>遗传性乳腺癌和卵巢癌综合征、<sup>60,62</sup>李-佛美尼综合征、<sup>60,62</sup>色素干性皮肤病<sup>60</sup>和考登综合征<sup>62</sup>均使罹患胃癌的风险增加。但是，对这些患者进行胃癌筛查的证据不足，因此目前不建议使用。

### 分期

美国癌症联合委员会 (AJCC) 使用肿瘤 (T)、淋巴结 (N) 和转移 (M) 分期系统，这是国际公认的癌症分期标准，也是影响预后和治疗决策的主要因素。AJCC 癌症分期手册第八版中提出的胃癌分期建议包括临床分期 (cTNM; 新诊断患者，尚未接受治疗)、病理分期 (pTNM; 患者接受切除，未经事先治疗) 和新辅助治疗后分期 (ypTNM; 患者接受术前治疗)。<sup>63</sup>第八版还介绍了有关位于胃食管结合部 (EGJ) 和胃贲门内肿瘤的改良方法。使用该系统，累及 EGJ 且中心距胃近端大于 2cm 的肿瘤现在被归类为胃癌。累及 EGJ 且中心距胃近端小于或等于 2cm 的肿瘤仍归类为食管癌。不累及 EGJ 胃贲门的肿瘤归类为胃癌。

AJCC 癌症分期手册第八版提供了第七版中没有的胃癌其他资料，包括新增 cTNM 和 ypTNM 分期分组，以满足不同情况下患者分期的需求。由于过去缺乏正式临床分期分类，治疗医生通常将病理分期用于对患者进行临床分期。此外，由于缺乏 yp 分期分组，病理分期也常应用于接受术前治疗的患者。使用病理学评估建立 cTNM 和 ypTNM 分期尚未得到验证，可能不合适。因此，第八版中新增 cTNM 和 ypTNM 分期分组和预后信息，以解决这些问题。新的临床分期分组和预后信息基于国家癌症数据库 (NCDB) 数据集 (代表在美国接受手术或非手术治疗的) 和静冈癌症中心数据集 (代表在日本接受手术治疗的) 患者，共计 4091 例患者。

这些临床分期分组与病理分期或新辅助治疗后分期中所使用的分组不同。新增的建议 cTNM 分期标准的预后价值已经在于日本进行的 4374 例接受过手术治疗的胃癌患者队列中得到外部验证。<sup>63</sup>由于可用于分析的患者人数有限 (n = 700)，因此仅使用四个大致的分期类别 (I-IV 期) 提供了 ypTNM 分期的最新预后信息。这种新增的 ypTNM 分期分组系统满足了临床上亟待解决的需求，因为现在很多胃癌患者都接受了术前治疗。此外，第八版中所述分期分组和预后信息目前以国际胃癌协会 (IGCA) 数据库 25000 余例接受过适当淋巴结切除手术的胃癌患者数据为基础。分析中不包括接受过术前治疗的患者。根据 5 年生存数据对病理分期分组进行了细化。尽管 IGCA 数据库中的大多数合格病例 (84.8%) 来自日本和韩国，但已在美国人群中验证了第八版胃癌 pTNM 分期中所用参数的预测能力和准确性。<sup>65,66</sup>新增的 pTNM 分期分类标准同样已经在胃癌晚期比例高于 IGCA 队列的队列 (对比 IGCA 队列的 26%，该队列 III 期占比为 49%， $P < .001$ ) 中得到外部验证。<sup>67</sup>但是，该数据集仍然存在局限性，包括初始临床分期评估缺乏统一性、缺乏统一的手术方法以及使用 yp 类别的 p 评估。<sup>63</sup>

基线临床分期为制定初始治疗策略提供了有用信息。内镜超声 (EUS)、CT、18 氟脱氧葡萄糖 (FDG)-PET/CT 和腹腔镜等诊断手段的使用极大改善了胃癌的基线临床分期。<sup>68-70</sup> EUS 用于评估肿瘤浸润深度 (T 分期) 和淋巴结 (N 分期)。<sup>71</sup>但是，EUS 的诊断准确性取决于操作员、T 分期为 57% 至 88%，淋巴结分期 (N) 为 30% 至 90% 不等。<sup>72</sup>在一项大型多机构研究中，对接受胃腺癌根治性切除术患者的 EUS 使用情况和准确性进行了评估，EUS 的 T 分期总体准确性为 46.2%，N 分期为 66.7%。<sup>73</sup>考虑到传感器的深度和可视性有限，通过 EUS 进行远处淋巴结评估也不理想。<sup>74</sup> EUS 可能有助于区分 T3 和 T4 肿瘤，但应与其他分期方法结合使用。<sup>72,73</sup> EUS 也可用于识别需要进行内镜检查的浅表肿瘤。因此，如果怀疑早期疾病或需要确定早期疾病还是局部晚期疾病，则应行 EUS。

CT 扫描可常规用于术前分期，其对浸润深度测量分期的总体准确性为 43% 至 82%。相反，由于胃癌常见的弥散型和粘液性肿瘤类型中 FDG 摄取较低，因此 FDG-PET 的准确率较低。<sup>75,76</sup> FDG-PET 在检测局部淋巴结受累方面的敏感性也显著低于 CT (56% vs. 78%)，但 FDG-PET 的特异性较高 (92% vs. 62%)。<sup>77</sup> 因此，与单纯 FDG-PET 或 CT 扫描相比，FDG-PET/CT 成像相结合具有多种潜在优势。<sup>78</sup> FDG-PET/CT 术前分期的准确率 (68%) 远远高于单纯 FDG-PET (47%) 或 CT (53%)。此外，有报告证实，单纯 FDG-PET 不能作为胃癌检测和术前分期的适当诊断方法，但与 CT 相结合时可能会有帮助。<sup>79,80</sup> 因为 FDG-PET 无法检测到腹膜转移，因此不能代替分期腹腔镜检查，因为它无法检测到腹膜疾病。

诊断性腹腔镜检查可用于检查隐匿性转移。在 Memorial Sloan Kettering 癌症中心进行的一项研究中，10 年期间 657 例可能切除的胃癌患者接受了腹腔镜分期。<sup>81</sup> 31% 的患者检出远处转移性疾病 (M1)。然而，腹腔镜分期的局限性包括二维评估，以及对肝转移和确定胃周淋巴结的作用有限。腹腔积液细胞学检查可通过确定隐匿性癌变从而帮助改善腹腔镜分期。<sup>66</sup> 腹膜细胞学检查阳性与胃癌患者预后差有关，是根治性切除术后复发的独立预测因子。<sup>82-84</sup> 通过化疗清除细胞学阳性疾病与疾病特异性生存的统计学显著改善有关，但治愈方法很少，且尚不确定手术的作用。<sup>83</sup> 因此，即使在无可见腹膜种植情况下，也应将腹膜细胞学检查阳性视为 M1 疾病，不建议手术作为初始治疗。对于未经术前治疗而考虑手术切除的患者，腹腔镜检查可能有助于检测术前影像学中观察到的 T3 和/或 N+ 疾病患者的放射学隐匿性转移性疾病。专家组建议在考虑术前放化疗和/或手术时，对潜在可切除的 cT1b 期或更高局部疾病的符合条件的患者进行诊断性腹腔镜检查以评估腹膜腔（根据需要进行活检）和腹膜冲洗液的细胞学检查。<sup>81</sup> 对于不能手术切除的医学上适合的患者，可以考虑进行腹腔镜联合细胞学检查。

在大部分国家，由于发病率低，早期检测胃癌的筛查程序缺乏或不可行，因此通常在病程中做出诊断。大约 50% 的患者在诊断时已为进展期，可能会出现不良结果。其他不良结果指标包括体能状态不佳、存在转移以及碱性磷酸酶水平  $\geq 100$  U/L。<sup>85</sup> 此外，近 80% 的患者存在区域淋巴结受累，阳性淋巴结数量对生存率影响深远。<sup>86</sup> 对于局部可切除疾病的患者，结局取决于疾病的手术分期。

### 病理学检查和生物标志物检测

病理学检查和生物标志物检测在胃癌的诊断、分类和分子特征中发挥着重要作用。基于组织学亚型和分子特征的分类有助于提高早期诊断率，并对治疗有意义。在胃癌发生过程中会发生遗传畸变的积累，包括生长因子和/或受体的过表达、DNA 损伤反应的改变以及基因组稳定性的缺失。这些通路的特征使分子病理学能够应用于胃癌的诊断、分类和治疗。<sup>15</sup>

### 病理学检查原则

胃腺癌的特异性诊断，应该基于分期和治疗目的。将胃腺癌细分为肠型或弥漫型可能对治疗有意义，因为肠型肿瘤更可能存在 HER2 过表达阳性（见下文）。除组织学类型外，病理报告（无论标本类型）应包括肿瘤侵袭和病理分级的详细信息，这是分期所必需的。建议在所有新诊断的患者中通过聚合酶链反应 (PCR)/二代测序 (NGS) 进行微卫星不稳定性 (MSI) 的检测或通过免疫组织化学 (IHC) 进行 MMR 缺陷的检测。内镜黏膜切除术 (EMR) 标本的病理报告应包括对淋巴血管浸润 (LVI)、肿瘤浸润深度、肿瘤直径以及黏膜和深切缘状态的评估。未经放化疗的胃切除标本的病理学报告还应记录肿瘤中心与 EGJ 的关系、肿瘤是否跨越 EGJ、淋巴结状态和收检的淋巴结数量。行术前放化疗且没有明显肿瘤残余的情况下，应在肿瘤部位彻底取样以显微镜下检测残余瘤灶。病理报告应包括上述所有要素以及治疗效果评估。

### 治疗效果评估

应报告原发肿瘤和受累淋巴结对先前化疗和/或放疗的反应。新辅助治疗后的病理反应和组织学肿瘤消退已被证明是胃癌患者生存的预测因素。Lowy 等报道，对新辅助化疗的反应是胃癌根治性切除术患者 OS 的唯一独立预测因素。<sup>87</sup>此外，Mansour 等报道，与病理反应低于 50% 的患者相比，对新辅助化疗的病理反应大于 50% 的患者的 3 年疾病特异性生存率显著提高（分别为 69% 和 44%）。<sup>88</sup>在另一项研究中，Becker 等证明，肿瘤消退的组织病理学分级与接受新辅助化疗患者的生存期密切相关。<sup>89</sup>相反，Smyth 等报道，在 MAGIC 试验中接受新辅助化疗的患者中，淋巴结转移而非对治疗的病理反应是生存的唯一独立预测因素。<sup>90</sup>

胃癌的肿瘤反应评分系统尚未统一采用。专家组建议使用由 Ryan 等<sup>91,92</sup>提出的改良方案，因为它通常在病理学家中提供良好的可重复性，但也可以使用其他系统。推荐使用以下方案：0（完全缓解；无存活癌细胞，包括淋巴结）；1（接近完全缓解；单细胞或罕见小群癌细胞）；2（部分缓解；残留癌细胞伴明显肿瘤消退，但多于单个细胞或罕见小群癌细胞）；和 3（反应差或无反应；广泛癌灶残留，无明显肿瘤消退）。由于残留淋巴结转移对生存的影响，建议将淋巴结因素纳入消退评分。放疗后可能存在大量无细胞粘蛋白，但这不应解释为残留肿瘤。

尽管建议至少对 16 个区域淋巴结进行病理评估，但最好能够切除并评估超过 30 个淋巴结。<sup>63,93</sup> SEER 数据库和 NCDB 的数据分析显示，随着胃切除术后检出的淋巴结数量的增加，总生存期（OS）有改善的趋势。<sup>93-95</sup>在所有分期亚组中都证实了检出淋巴结越多，生存率更高的趋势。

### 生物标志物检测原则

目前，针对 HER2/*ERBB2* 状态、MSI 或 MMR 状态、PD-L1 表达、肿瘤突变负荷高（TMB-H）状态和神经营养性原肌球蛋白相关激酶（*NTRK*）基因融合的 IHC 和/或分子检测对进展期胃癌的临床管理有意义。当可用于检测的组织有限或患者无法接受传统活检时，可通过在临床实验室改进修正案（CLIA）批准的环境中行经过验证的 NGS 试验来进行全面基因组分析，以识别 *ERBB2* 扩增、MSI 状态、MMR 缺陷、TMB 和 *NTRK* 基因融合。应首先考虑使用 IHC、原位杂交（ISH）或靶向 PCR，然后酌情进行 NGS 检测。

### HER2 过表达评估

HER2 蛋白的过表达或 *ERBB2* 基因的扩增与胃癌的发展有关。<sup>96</sup>然而，与乳腺癌不同，HER2 状态在胃癌中的预后意义尚不清楚。一些研究表明 HER2 阳性与预后不良有关<sup>97-102</sup>，而另一些研究表明它不是患者结局的独立预后因素，除了 1 个非常小的有肠型组织学表现的患者亚组。<sup>103-105</sup>虽然需要进一步的研究来评估 HER2 状态在胃癌预后中的意义，但在化疗方案中添加 HER2 单克隆抗体对 HER2 过表达阳性患者是一种有前景的治疗选择。

报告的胃癌患者 HER2 阳性率在 12% 到 23% 之间。<sup>98,99,104-107</sup> HER2 阳性也因组织学亚型（肠型 > 弥漫型）和肿瘤分级（中分化 > 低分化）而异。<sup>99,104-106</sup>在欧洲和美国的转移性胃癌患者中，HER2 阳性率低于或等于 20%，在肠型组织学患者中发生率显著更高（33% vs. 8% 弥漫型/混合型； $P=.001$ ）。<sup>104</sup>在美国人群中，报告的胃癌 HER2 阳性率为 12%，并且更常见于肠亚型而不是弥漫亚型（分别为 19% 和 6%）。<sup>105</sup>

HER-EAGLE 研究检测了近 5000 名患有胃或胃食管结合部腺癌的大型跨人群中的 HER2 阳性率，研究称 14.2% 的样本为 HER2 过表达阳性。<sup>108</sup>男性相较女性、EGJ 肿瘤相较胃肿瘤、肠道亚型相较弥漫亚型的 HER2 阳性率显著升高。在评估曲妥珠单抗联合化疗治疗 HER2 过表达阳性进展期胃癌或胃食管结合部癌患者的 ToGA 试验中，胃食管结合部腺癌、胃腺癌、肠型胃腺癌和弥漫型胃腺癌患者的 HER2 阳性率依次分别为 32.2%、21.4%、31.8% 和 6.1%。<sup>109,110</sup>因此，将胃腺癌细分为肠型或弥漫型可能对治疗是有意义的。

如果确认或怀疑有转移，建议在诊断时对所有胃癌患者进行 HER2 检测。美国病理学家学会 (CAP)、美国临床病理学会 (ASCP)、美国临床肿瘤学会 (ASCO) 111 和 NCCN 指南的 HER2 检测指南，建议使用 IHC 和 ISH 技术 (如需要) 评估胃癌的 HER2 状态。NGS 提供了同时评估大量突变以及其他分子事件 (如扩增、融合、缺失、TMB 和 MSI 状态) 的机会。当可用的诊断组织有限或患者无法进行传统活检时，可以考虑使用 NGS 代替对单一生物标志物的序贯检测。应首先考虑使用 IHC/ISH，然后酌情进行 NGS 检测。当进展期或转移性疾病临床或影像学进展时，可考虑重复生物标志物检测。

IHC 评估肿瘤细胞的膜免疫染色，包括染色的强度和程度以及免疫反应性肿瘤细胞的百分比，评分范围从 0 (阴性) 到 3+ (阳性)。2008 年，Hofmann 等改进了这个 4 层评分系统，通过使用大于或等于 10% 免疫反应性肿瘤细胞的截断值来评估胃癌的 HER2 状态。<sup>110,112</sup>在随后的验证研究 (n = 447 前瞻性诊断性胃癌样本) 中，发现该评分系统在不同病理学家之间具有可重复性。<sup>113</sup>因此，专家组推荐这种改良的 HER2 评分系统。0 分 (<10% 的癌细胞有膜反应性) 或 1+ (≥10% 的癌细胞有微弱的膜反应性) 被认为是 HER2 阴性。2+ 分 (≥10% 的癌细胞中的弱至中度膜反应性) 被认为是不明确的，应通过荧光原位杂交 (FISH) 或其他 ISH 方法进行额外检查。

FISH/ISH 结果表示为 *ERBB2* 基因的拷贝数与在至少 20 个癌细胞 (*ERBB2:CEP17*) 中计数的细胞核内 17 号染色体着丝粒 (CEP17) 的数量之间的比率。或者，FISH/ISH 结果可以表示为每个细胞的平均 *ERBB2* 拷贝数。IHC 评分为 3+ (≥10% 的癌细胞具有强膜反应性) 或 IHC 评分为 2+ FISH/ISH 阳性 (*ERBB2:CEP17* 比率 ≥2 或平均 *ERBB2* 拷贝数 ≥6 个信号/细胞) 被认为是 HER2 过表达阳性。阳性 (3+) 或阴性 (0 或 1+) HER2 IHC 结果不需要进一步的 ISH 测试。参见方案中的病理学检查和生物标志物检测原则：HER2 在胃癌中的过表达或扩增评估 - 表格 3 以获得更多信息。

### MSI 和 MMR 检测

建议对所有新确诊的胃癌患者进行 MSI (PCR/NGS) 或 MMR (IHC) 的检测。通过 PCR 评估 MSI 状态以测量微卫星标志物 (即 *BAT25*、*BAT26*、*MONO27*、*NR21*、*NR24*) 的基因表达水平。<sup>114</sup>通过 IHC 评估 MMR 缺陷以评估参与 DNA 错配修复的蛋白质 (即 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2) 的核表达。<sup>115</sup>PCR/NGS 检测 MSI 和 IHC 检测 MMR 蛋白用来测量 MMR 功能缺陷引起的不同生物学效应。使用福尔马林固定、石蜡包埋 (FFPE) 的组织进行检测，[根据 CAP DNA 错配修复生物标志物报告指南](#)，将结果报告为 MSI-H 或 dMMR。<sup>116</sup>检测只能在 CLIA 批准的实验室进行。伴 MSI-H 或 dMMR 肿瘤的患者应转诊给遗传学顾问，在合适的临床环境下更进一步评估。

### PD-L1 检测

对于局部进展期、复发性或转移性胃癌并愿意接受PD-1 抑制剂治疗的患者，可考虑PD-L1 检测。应使用FDA 批准的伴随诊断试验来确定接受PD-1抑制剂治疗的患者。伴随诊断试验使用抗 PD-L1 抗体进行定性 IHC 分析，用于检测 FFPE 肿瘤组织中的 PD-L1 蛋白水平。PD-L1 染色载玻片中必须至少存在100 个肿瘤细胞，才能对样本进行充分评估。联合阳性评分（CPS）定义为 PD-L1 染色细胞（即：肿瘤细胞、淋巴细胞、巨噬细胞）的数目除以所评估的活肿瘤细胞总数，再乘以 100。如果 CPS 大于或等于1，则认为样本具有PDL1 表达。PD-L1 检测只能在 CLIA 批准的实验室进行。在一些试验中也考虑并报告了肿瘤比例评分（TPS）。

### 液体活检

通过评估血液中的循环肿瘤 DNA（ctDNA）可识别实体瘤的染色体改变，因此可作为“液体活检”的一种形式。<sup>101,117</sup> 液体活检更多地用于进展期疾病患者，特别是那些无法进行临床活检以进行疾病监测和管理的患者。检测因胃癌脱落DNA 中的突变/改变可以识别具有治疗反应特征的靶标改变或克隆进化。一项研究显示，63% MSI阳性（经由无细胞 DNA 分析）的进展期胃癌患者对免疫疗法呈现出完全或部分缓解。<sup>117</sup> 在另一项使用NGS 对血浆提取的ctDNA 进行的研究中，对55 例晚期胃食管腺癌患者的染色体改变进行了研究，69% 的患者呈现出≥1 特征改变，理论上符合FDA 批准药物（适应症或超适应症）的靶标。<sup>101</sup> 因此，对于进展期或转移性胃癌但无法进行传统活检或者监测疾病进展的患者，可以考虑在 CLIA 认证的实验室行使用经过验证的基于 NGS 的全面基因组分析检测法的检测。应谨慎解释阴性结果，原因在于结果为阴性并不能排除存在肿瘤 突变或扩增。

### 新兴生物标志物：肿瘤 EB 病毒

肿瘤 EBV 病毒日益成为胃癌个体化治疗策略的潜在生物标志物。估计有 8%至 10% 的胃癌与 EBV 感染有关，从而使 EBV 阳性胃癌成为最大的一组EBV 相关性恶性肿瘤。<sup>118,119</sup> EBV 阳性肿瘤首选发生于胃近端，并与弥漫型组织学和早期起病有关。<sup>12</sup> 尽管 EBV 状态对胃癌患者生存的预后价值仍然是存在争议，但多项研究表明，EBV 阳性胃癌患者的 OS 率优于其他基因型患者。<sup>120-124</sup> 其他研究表明，EBV 阳性胃癌患者 PD-L1 表达升高，并与 OS 率降低相关。<sup>125-127</sup> 此外，Derks 等人报告，EBV 阳性胃癌中富集干扰素- $\gamma$  驱动的基因标志物，表明其对 PD-1/PD-L1 免疫疗法的敏感性增加。<sup>126</sup> 因此，PD-1/PD-L1 免疫疗法可能是治疗 EBV 阳性胃癌患者的可行选择。但需要更多数据来证实这一说法。由于缺乏前瞻性试验，并且对 EBV 和胃癌之间确切关系的了解有限，因此目前不建议常规临床治疗中进行 EBV 状态检测。

### 手术

手术是局部胃癌患者的主要治疗选择。公认的标准目标是完全切除术且切缘阴性，而切除术的类型（次全切除术与全胃切除术）和淋巴结清扫范围仍然存在争议。

### 手术原则

术前应进行胸/腹/盆腔 CT 扫描临床分期，行或不进行 EUS（如果 CT 未发现转移性疾病），以评估疾病程度和淋巴结受累程度。手术的主要目的是达到完全切除、切缘阴性（R0 切除术）。但仅有 50% 的患者会达到原发肿瘤的 R0 切除。<sup>128,129</sup> R1 切除表明镜下可见肿瘤残留，R2 切除表明肉眼可见肿瘤残留，均无远处转移。<sup>131</sup> 对于可切除的 T1b 至 T3 肿瘤，应进行充分的胃切除术以达到镜下切缘阴性同时行淋巴结清扫，而 T4 肿瘤则需要对相关结构进行整块切除。<sup>131</sup> Tis 或 T1a 肿瘤患者可以考虑 EMR 或 ESD（在经验丰富的中心）。

胃次全切除术是远端胃癌的首选手术方法。该方法与全胃切除术的手术效果相似，但并发症少得多。<sup>132</sup> 近端胃切除术和全胃切除术均适用于近端胃癌，通常与术后营养不良有关。对于某些患者，尤其是将接受术后放化疗的患者，可以考虑放置空肠造口饲管。

除非观察到脾脏受累或脾门淋巴结肿大扩散，否则常规脾切除术不能作为指征。在一项随机临床研究中，接受全胃切除术联合脾切除术的患者，其术后死亡率和发病率显著高于仅接受全胃切除术的患者。<sup>133</sup> 最近发表的一项随机对照试验的荟萃分析得出结论，不建议对近端胃癌行脾切除术，因为与保留脾脏的手术相比，脾切除术使手术发病率增加，而 OS 无改善。<sup>134</sup> 对于因近端胃癌接受全胃切除术的患者，这些研究的结果不支持使用预防性脾切除术或切除脾脏附近肉眼可见的阴性淋巴结。

对于无法治愈的胃癌患者，胃切除术仅用于缓解症状（如梗阻或无法控制的出血），且无需行淋巴结清扫。<sup>135,136</sup> 对于存在胃流出道梗阻的患者，如患者全身状况可以耐受手术并且预后尚可，因其症状复发率较低，胃空肠吻合术（开放或腹腔镜下）优于放置腔内支架。<sup>137,138</sup> 也可以考虑行胃短路手术和/或放置空肠喂养管。

如果存在腹膜受累（包括腹膜细胞学检查阳性）、远处转移或局部晚期疾病（N3 或 N4 淋巴结受累或除脾脏血管外主要血管结构的侵袭/包绕）证据，则认为胃腺癌无法切除。对于无法切除的肿瘤，即使切缘阳性，可进行有限的胃切除术，为减轻症状性出血。

### 淋巴结清扫术

胃切除术应包括切除区域淋巴结（淋巴结切除术）。取决于胃切除术时淋巴结清扫的范围，淋巴结清扫可分为 D0、D1 或 D2。D0 清扫是指不完全切除沿胃小弯和大弯的淋巴结。D1 清扫需要切除大网膜及小网膜（包括沿胃小弯及胃大弯的贲门左右淋巴结、沿胃右动脉的幽门上淋巴结和幽门下区分布的淋巴结）。D2 清扫是在 D1 清扫基础上，再清扫沿胃左动脉、肝总动脉、腹腔动脉和脾动脉分布的淋巴结。进行 D2 淋巴结清扫的技术方面需要大量培训和专业技能。因此，应在拥有此技术经验的中心进行 D2 清扫。

胃切除术加 D2 淋巴结清扫是东亚可治愈胃癌的标准治疗方法。在西方国家，远处淋巴结的扩大清扫有助于该病的准确分期，但其对延长生存期的作用尚不清楚。<sup>94,139,140</sup> 西方国家进行的两项大型随机试验的初步结果未能证明 D2 淋巴结清扫术在生存获益方面明显优于 D1。<sup>141,142</sup> 在荷兰胃癌小组试验中，将 711 例接受根治性手术的患者随机分组，接受 D1 或 D2 淋巴结清扫术。<sup>141</sup>

接受 D2 淋巴结清扫患者的术后发病率 (25% vs. 43%,  $P < .001$ ) 和死亡率 (4% vs. 10%,  $P = .004$ ) 较高, 两组间 OS 无差异 (30% vs. 35%,  $P = .53$ )。中位随访 15 年后, D2 淋巴结清扫患者局部复发率 (12% vs. 22%)、区域复发率 (13% vs. 19%) 以及胃癌相关死亡率 (37% vs. 48%) 均低于 D1 淋巴结清扫患者, 但两组 OS 率相似 (分别为 21% 和 29%,  $P = .34$ )。<sup>143</sup> 由医学研究理事会进行的英国协作试验也未能证明 D2 淋巴结清扫术优于 D1 (5 年 OS 率分别为 35% 和 33%)。<sup>142</sup> 因此, 在西方, D2 淋巴结清扫术是推荐但并非必需的手术。

相反, 西方国家的其他报告则表明, 在拥有丰富手术和术后管理经验的大容量中心进行 D2 淋巴结清扫术, 其术后并发症的发生率较低, 并且对生存有改善趋势。<sup>144-147</sup> 在一项涉及 Intergroup 0116 试验患者的分析中, Enzinger 等人评估了医院规模对淋巴结清扫患者 (54% 为 D0 淋巴结清扫, 46% 为 D1 或 D2 淋巴结清扫) 预后的影响。<sup>144</sup> 对于接受 D0 淋巴结清扫的患者, 高容量中心对 OS 或无病生存率 (DFS) 无任何影响。然而, 在中度至大容量癌症中心接受 D1 或 D2 淋巴结清扫的患者, 其 OS 有改善趋势。意大利胃癌研究小组进行了 D1 与 D2 淋巴结清扫的随机 II 期试验, 纳入 267 例患者 (133 例分至 D1 淋巴结清扫, 134 例为 D2 淋巴结清扫), 两组之间术后 30 天发病率和死亡率无显著差异。<sup>145,146</sup> 中位随访 8.8 年后, D1 和 D2 淋巴结清扫组 5 年 OS 率分别为 66.5% 和 64.2%, 差异并不显著 ( $P = .695$ )。<sup>146</sup>

长期以来, 研究人员一直认为, 如果并发症发生率降低, D2 淋巴结清扫术可能对特定的患者有益。尽管日本在 D2 淋巴结清扫术中广泛进行了胰腺切除术和脾切除术, 但已证明这两种方法均会使术后死亡率和发病率增加。<sup>141,142,148,149</sup> 在意大利胃癌研究小组进行的一项前瞻性、随机、II 期研究中, 胰腺保留 D2 淋巴结清扫术与晚期胃癌患者的生存获益和并发症发生率降低相关。<sup>148,149</sup> 仅在怀疑 T4 肿瘤受累时才进行胰腺切除术。D2 胃切除术后的术后并发症发生率高于 D1 (16.3% vs. 10.5%), 但差异无统计学意义 ( $P = .29$ )。D1 和 D2 组的术后死亡率分别为 0% 和 1.3%。D2 淋巴结清扫不伴胰腺切除术的 5 年总发病率为 20.9%, 术后院内死亡率为 3.1%。<sup>149</sup> 这些比值与荷兰和英国试验中 D1 淋巴结清扫的比值相当。<sup>141,142</sup> 荟萃分析已证实, 在接受 D2 淋巴结清扫的患者中, 未行脾脏或胰腺切除的患者存在生存率改善和胃癌相关死亡率降低的趋势。<sup>150-152</sup>

对于局部可切除的胃癌患者, NCCN Guidelines 建议行胃切除术与 D1 或改良 D2 淋巴结清扫, 并检查  $\geq 16$  个淋巴结。<sup>139,143,148,149</sup> 该指南强调, D2 淋巴结清扫术应由经验丰富的外科医师在大容量中心进行。不建议行常规或预防性胰腺切除术与 D2 淋巴结清扫,<sup>133,153</sup> 仅在观察到脾脏受累或脾门淋巴结肿大扩散的情况下接受脾切除术。



### 腹腔镜切除

与开放式胃癌手术相比，腹腔镜切除术是一种新兴的手术方法，具有多种潜在优势（失血量减少、术后疼痛减轻、恢复加快、肠功能早期恢复、住院时间缩短）。<sup>154-156</sup> 一项针对胃癌全胃切除术 692 例患者的倾向评分匹配分析，与接受开腹手术的患者相比，腹腔镜切除患者失血量减少、平均手术时间缩短，切除的淋巴结数量也更多。<sup>157</sup> 两组中位随访 45 个月后，3 年累积生存率相似。一项涉及 9337 例晚期胃癌患者的荟萃分析结果

（5000 例接受腹腔镜胃切除，4337 例接受了开放式胃切除）表明，腹腔镜手术使术中失血量减少、恢复时间缩短。<sup>158</sup> 但是，手术时间、检出的淋巴结数量、术后死亡率或 5 年 OS 均无差异。

在亚洲开展的一些临床试验中，已经评估了腹腔镜手术与标准开放手术的安全性和有效性。在 III 期 CLASS-01 临床试验中，纳入 1056 例来自中国的局部进展期胃癌 (cT2 到 cT4a) 患者，随机分为腹腔镜或开放性远端胃切除术加 D2 淋巴结清扫术。<sup>159</sup> 3 年后，腹腔镜组 DFS 率为 76.5%，开放组为 77.8%（复发风险比 [HR] = 1.069）。两组的 3 年 OS 率和复发累积发病率同样类似（腹腔镜组和开腹组分别为 83.1% 和 85.2%，以及 18.8% 和 16.5%），这表明对于进展期胃癌患者，腹腔镜远端胃切除术的长期肿瘤学效果并不次于传统开放手术。CLASS-02 随机试验，在 277 例早期胃癌患者中比较了腹腔镜与开放性全胃切除术加淋巴结切除术的安全性。<sup>160</sup> 两组的总体发病率和死亡率、术中并发症和总体术后并发症发生率并无显著差异。尽管腹腔镜组有 1 例患者死于脾动脉出血继发的腹腔内出血，但腹腔镜组和开腹组的死亡率无显著差异。这些结果表明，由经验丰富的外科医生进行的腹腔镜全胃切除术联合淋巴结清扫术治疗早期胃癌的安全性与开放性手术相当。

随机 III 期 KLASS-01 试验报告了 1416 例 I 期韩国胃癌患者接受腹腔镜或开放性胃切除术的长期效果。<sup>161</sup> 腹腔镜手术组和开放手术组的 5 年 OS 率分别为 94.2% 和 93.3% ( $P = .64$ )，5 年癌症特异性生存率分别为 97.1% 和 97.2% ( $P = .91$ )。意向性治疗分析确认，腹腔镜胃切除术的效果不次于开放性胃切除术。尽管这些结果表明腹腔镜切除术可能是可行的手术策略，但这种方法在西方国家/地区中治疗胃癌的作用尚需进一步研究。随机 III 期 KLASS-02 试验报告了 974 例局部晚期韩国胃癌患者腹腔镜或开放性远端胃大部切除术联合 D2 淋巴结清扫术的长期结局。<sup>162</sup> 与开放手术组相比，腹腔镜组的早期并发症 (15.7% vs. 23.4%;  $P = .0027$ ) 和晚期并发症 (4.7% vs. 9.5%;  $P = .0038$ ) 更少。腹腔镜组的 3 年无复发生存率为 80.3%，开放手术组为 81.3% ( $P = .726$ )。因此，在局部晚期胃癌患者中，腹腔镜远端胃切除术联合 D2 淋巴结清扫术的结局与开放性手术相当。

基于这些和其他表明东西方的肿瘤学结局相同的数据，该小组认为，如果外科医生有进行腹腔镜或机器人前肠手术的经验，并且有淋巴结切除术的经验，则可以考虑对选定的病例采用微创手术。<sup>163</sup> T4b 或巨块型 N2 胃癌一般不推荐微创手术方式。

### 腹腔热灌注化疗 (HIPEC)

HIPEC 治疗指细胞减灭术后用加热的含无菌化疗溶液在整个腹膜腔内连续循环。HIPEC 能够把高剂量化疗药直接灌注入腹腔，而传统的化疗方法不能有效到达腹腔。该手术有可能改善长期预后，并为晚期胃癌患者提供更多的治疗选择。该技术目前正处于临床试验研究阶段。

在 CYTO-CHIP 研究中，包括 277 例胃癌腹膜转移患者，他们接受了 HIPEC（180 例）或单独的细胞减灭手术（97 例），加入 HIPEC 改善了 OS 和无复发生存率，没有增加并发症发生率和死亡率。<sup>164</sup>然而，HIPEC 组治疗后腹膜癌的中位指数仍然较高。因此，对于严格筛选的有限腹膜转移的患者，HIPEC 联合细胞减灭手术可能是有效的。

在一项 II 期临床试验中，20 例完成全身化疗和腹腔镜 HIPEC 的胃腺癌，腹膜细胞学阳性或腹膜转移患者接受了细胞减灭、胃切除术和 HIPEC。90 天发病率和死亡率分别为 70% 和 0%。从细胞减灭术、胃切除和 HIPEC 开始计算的中位 OS 为 16.1 个月；诊断为转移性疾病的 1 年、2 年和 3 年的 OS 率分别为 90%、50% 和 28%。<sup>165</sup>在一项 III 期临床试验中，68 名胃癌伴有腹膜转移的胃癌患者随机接受单纯肿瘤细胞减灭术或肿瘤细胞减灭术联合 HIPEC 治疗。<sup>166</sup>在中位随访 32 个月时，单纯手术组 97% 的病例死亡，手术加 HIPEC 组 85% 的病例死亡。中位生存期分别为 6.5 个月和 11 个月 ( $P=.046$ )。单独手术组 4 例 (11.7%) 和 HIPEC 组 5 例 (14.7%) 发生严重不良事件 ( $P=.839$ )。多变量分析发现，在细胞减灭术加入 HIPEC 是更好生存的独立预后因素。

根据现有数据，NCCN 专家组建议仅对正在进行临床试验的精心选择的 IV 期患者使用 HIPEC 或腹腔镜 HIPEC 作为一种替代治疗方案。

## 内镜治疗

内镜检查已成为胃癌患者诊断、分期、治疗和缓解症状的重要工具。EMR 和内镜粘膜下剥离术 (ESD) 已成为亚洲早期胃癌患者手术的替代疗法。但是，由于疾病早期的发现率低，这些技术在美国的应用受到限制。

## 内镜检查原则

大多数内镜检查操作需由内镜医师及护士、麻醉护士或麻醉师进行清醒镇静或监护性麻醉下进行。存在误吸风险的某些患者在内镜检查过程中可能需要全身麻醉。内镜手术最好在有经验的医师中心进行。

## 诊断

进行诊断性内镜检查以确定是否存在胃肿瘤及其部位，并对可疑病变进行活检。应仔细记录肿瘤在胃内的位置（贲门、胃底、胃体、胃窦或幽门）以及近端肿瘤与 EGJ 的关系，以协助制定治疗计划。应使用标准内镜活检钳进行多处 (6-8) 活检，以提供组织读片片所需的足够大小的标本。

<sup>167,168</sup> 较大的活检钳可得到更多样本。

在早期疾病情况下，对  $\leq 2$  cm 的局灶性结节可安全进行 EMR 或 ESD，以提供有关分化程度、是否存在 LVI 以及肿瘤浸润深度的更多信息，且具有潜在治疗作用。<sup>169,170</sup> 刷片或灌洗液细胞检查学通常不足以用于初始诊断，但在活检不能诊断时，可用于确认是否存在癌症。

## 分期

EUS 可提供局部区域胃癌的准确初始临床分期。任何治疗之前进行 EUS 可提供肿瘤浸润深度 (T)、是否存在因癌症转移所致的淋巴结异常或增大 (N) 证据、转移迹象如周围脏器病灶 (M)。<sup>171,172</sup> 准确的临床分期对于考虑进行内镜切除 (ER) 的患者尤为重要。<sup>173</sup>

胃壁层的低回声（暗区）扩大可确定肿瘤部位，伴与肿瘤浸润深度相对应的正常胃壁分层模式逐渐丧失，与更高的 T 分期相关。通过 EUS 容易观察到胃周淋巴结，发现胃周有增大、低回声、内部均匀、包膜完整的圆形结构，提示存在恶性或炎性淋巴结。通过多种检查组合可显著提高诊断的准确性，但也可以通过细针穿刺活检（FNA）进行细胞学评估确认。<sup>174</sup> 如果穿刺活检不穿过原发肿瘤或大血管，并且活检结果将影响治疗决策，应对可疑淋巴结进行 FNA。还应考虑 FNA 以排除疾病的腹膜转移。

### 治疗

EMR 代表着早期胃癌患者微创治疗方法的重大进展。<sup>175</sup> 针对早期疾病行 EMR 的大多数经验来自胃癌高发和实施积极筛查计划的国家。<sup>176-180</sup> Uedo 等人的一项针对 124 例早期黏膜胃癌患者的研究报告，接受 EMR 患者的 5 年和 10 年生存率分别为 84% 和 64%。<sup>177</sup> 在对 215 例黏膜内胃癌患者进行的另一项回顾性研究中，EMR 使得住院时间明显缩短，但就死亡和复发风险而言，与手术相当。<sup>180</sup> 正确选择患者对于改善 EMR 的临床结局至关重要。已确定内镜下的大体类型（凹陷病变）、分化程度和浸润深度是完全切除率更高的独立预测因子。<sup>178</sup>

据报道，由经验丰富的内镜医师对早期胃癌患者进行 ESD 治疗是一种安全有效的方法。<sup>181-188</sup> 几项研究表明，通过 ESD 整块切除胃小病灶比 EMR 更有效。<sup>189-196</sup> 在一项针对早期胃癌患者 ER 的多中心回顾性研究中，ESD 组 3 年无复发率显著高于 EMR 组（分别为 98% 和 93%）。<sup>189</sup> 对于直径大于 5cm 的病灶，ESD 的完整切除率要好得多，而对于直径小于 5 cm 的病灶，无论部位如何，EMR 和 ESD 的切除率均无差异。<sup>190-192</sup> ESD 需要更高水平的操作技巧，且出血和穿孔并发症发生率更高。<sup>194-197</sup> 这些技术不断进展，成为早期胃癌大有前途的诊断和治疗选择，NCCN 专家组建议在具有丰富经验的大型医疗中心进行 ER（EMR 或 ESD）治疗。

对于早期胃癌，当病灶直径小于等于 2 cm、分化良好至中等、未侵犯至黏膜下层深部、无 LVI 或淋巴结转移证据并且侧切缘和深切缘清晰时，可采取 EMR 或 ESD 进行有效治疗。<sup>170,196,198</sup> 对于低分化、存在 LVI、浸润至黏膜下层深部、侧切缘或深切缘阳性的胃癌，认为行 EMR 或 ESD 治疗不够，应考虑胃切除加淋巴结清扫进一步治疗。<sup>199</sup>

内镜治疗在姑息治疗中也发挥作用。内镜下肿瘤消融可用于短期控制胃癌相关出血。内镜下置入自膨式金属支架 (SEMS) 可有效长期缓解 EGJ 或胃出口的肿瘤梗阻，尽管对于存活期更长的患者而言，手术行胃空肠吻合可能更为有效。<sup>200,201</sup> 内镜或放射影像学引导辅助下放置胃造口管进行管饲（适用于经严格筛选的肿瘤未累及远端胃患者）或放置空肠造口管进行管饲，可能使厌食、吞咽困难或营养不良得到长期缓解。<sup>202</sup>

### 监测

胃癌根治性治疗后的内镜监测需要密切关注黏膜表面变化的细节，并对所见任何异常部位进行多处（4-6 处）活检。此外，应对狭窄部位进行活检以排除肿瘤所致。内镜检查结合 EUS 检测复发性疾病的敏感性很高。<sup>203</sup> 如果观察到可疑淋巴结或壁增厚区域，应在 EUS 引导下进行 FNA。应该注意的是，在化疗后或放疗 (RT) 后进行 EUS 检查，其确定治疗后疾病分期的准确力降低。<sup>204</sup> 同样，在化疗后或放疗后进行活检也可能无法准确诊断是否存在残留病灶。<sup>205</sup>

### 放射疗法

已在随机试验中对可切除胃癌患者术前和术后 RT 进行了评估。Smalley 等人对 RT 相关性临床和解剖学问题进行了综述，并为 RT 用于胃癌患者治疗提供了详细建议。<sup>206</sup>

RT 作为单一治疗手段对无法切除的胃癌患者价值极小。但是，早期研究表明，放疗联合化疗可提高生存率。Moertel 等人对氟尿嘧啶加 RT 与单纯 RT 治疗局部晚期无法切除的胃癌进行了评估。<sup>208</sup> 联合治疗患者的中位生存期（13 个月 vs. 6 个月）和 5 年 OS（12% vs. 0%）明显优于仅接受 RT 的患者。在胃肠道肿瘤研究组的另一项研究中，90 例局部晚期胃癌患者随机分组，接受氟尿嘧啶和洛莫斯汀联合化疗，或分割 RT 联合氟尿嘧啶推注后氟尿嘧啶和洛莫斯汀维持治疗。<sup>209</sup> 3 年时，联合治疗组的生存曲线达到平稳期，而单纯化疗组仍继续发生肿瘤相关死亡，表明联合治疗可以治愈一小部分患者。

已经进行了随机临床试验，以可切除的胃癌患者为对象，对单纯手术与手术联合 RT 进行了比较。在英国胃癌小组进行的一项试验中，432 例患者随机分组，接受单纯手术，或手术后接受 RT 或化疗。<sup>210</sup> 随访 5 年，与仅接受手术加 RT 可使局部复发率显著降低（手术为 27%，手术加 RT 为 10%，手术加化疗为 19%）。在另一项试验中，370 例患者随机分组，接受术前 RT 或单纯手术治疗，术前 RT 者生存率显著升高（30% vs. 20%， $P = .0094$ ）。<sup>211</sup> 与单纯手术（79%）相比，术前 RT 组切除率（89.5%）更高，表明术前 RT 可改善局部控制。一项系统评价和荟萃分析的结果还表明，手术加 RT 可显著提高可切除性胃癌患者的 5 年生存率。<sup>212</sup>

调强 RT（IMRT）可针对靶组织递送大剂量 RT 而保留邻近器官，从而降低辐射相关毒性。多项回顾性研究表明，与 3D 适形技术相比，IMRT 可改善邻近器官损伤和降低毒性。<sup>213-216</sup>

### 放射治疗原则

#### 一般指南

RT 治疗建议应由一个包含肿瘤内科、肿瘤放射科、肿瘤外科、放射科、消化内科和病理科医生在内的多学科团队经过联合会诊和/或讨论后制定。该多学科团队应审查影像学检查和内镜检查报告，以确保在模拟定位之前对治疗靶区和放射野边界的确定达成共识。应使用所有可获取的治疗前诊断性检查信息来确定靶区。可酌情使用影像引导以加强临床靶区定位。通常，Siewert I 型和 II 型肿瘤的治疗应遵循适用于食管癌和 EGJ 癌的 RT 指南（[参见食管癌和 EGJ 癌 NCCN Guidelines](#)）。Siewert III 型肿瘤的 RT 治疗则根据不同的临床状况，可能更适合遵循食管癌和 EGJ 或胃癌放疗指南。可根据大体肿瘤的部位对这些建议做出修改。

专家组建议剂量范围为 45 至 50.4 Gy，分割为每天 1.8 Gy。对于一些手术切缘阳性的选择性病例，可采用更高剂量进行推量照射。

#### 模拟定位和治疗计划

应采用 CT 模拟定位和适形治疗计划。酌情根据临床所需，使用静脉或/和口服对比剂 CT 模拟定位以帮助确定靶区的位置。仰卧位是放疗开始时的理想治疗体位，更具稳定性和可重复性。强烈建议使用固定装置以保证摆位的可重复性。可适当采用 4D-CT 计划或其它运动管理技术，用于一些器官可能随呼吸大幅度活动部位的放疗。

IMRT 可用于需要降低危及器官剂量的临床场合。<sup>213-216</sup> 设计 IMRT 计划时，需要仔细确定和包绕靶区。应将胃充盈和呼吸运动变化的不确定性考虑在内。在为有风险器官设计 IMRT 时，应注意接受低剂量至中等剂量的靶区以及高剂量靶区。

### 靶区

在术前情况下，应使用治疗前的诊断性检查（EUS、EGD、FDG-PET 和 CT 扫描）确定原发肿瘤和相关淋巴结组。<sup>206,217</sup>在术后情况下，除使用治疗前的诊断性检查外，还应放置银夹识别肿瘤/胃床、吻合口或残端以及相关淋巴结组。<sup>206,218</sup>残胃治疗应权衡正常组织可能发生并发症和残胃可能出现局部复发的风险。

特定位置的淋巴结转移相对风险取决于原发肿瘤的部位以及其它因素，包括肿瘤浸润胃壁的深度。高危淋巴结区包括：胃周、腹腔、胃左动脉、脾动脉、脾门、肝动脉、肝门、幽门上、幽门下和胰十二指肠淋巴结。可根据临床情况和毒性风险对覆盖的淋巴结区放疗野进行调整。有关更多信息，请参见方案中的放射治疗原则-靶区。

### 正常的组织耐受性和剂量限制

必须制定治疗计划，以对存在风险的器官（肝脏、肾脏、小肠、脊髓、心脏和肺部）减少不必要的 RT 剂量，并限制接受高 RT 剂量的风险器官的受照体积。应尽一切努力使心脏左心室的 RT 剂量降至最低。此外，肺剂量-体积直方图（DVH）参数可用作同步放化疗患者肺部并发症的预测因素。尽管应尽一切努力使存在风险的器官 RT 剂量降至最低，但已认识到可根据临床情况适当增加这些指南中的放疗剂量。

### 支持治疗

对患者进行密切监测并予积极支持治疗处理急性毒性，对避免治疗中断或减少剂量至关重要。RT 治疗期间，应每周至少一次测量患者的生命体征、体重和血细胞计数。酌情予预防性止吐药物。此外，必要时给予抗酸药和止泻药。如果估计摄入量 <1500 kcal/d，应考虑口服和/或肠内高营养。可放置空肠造口管进行管饲或放置鼻胃管以保证充分热量摄入。放化疗期间以及恢复时，需要行充分的肠内和/或静脉补液。

### 联合治疗

已证实综合治疗可显著提高局部区域性胃癌患者的生存率。<sup>219-221</sup>推荐对局部可切除疾病进行围手术期化疗（1类）。<sup>220,222-225</sup>未达到 D2 淋巴结清扫的患者推荐术后放化疗。<sup>218,226,227</sup>其他治疗选择包括术前放化疗（2B 类）<sup>217,228,229</sup>或术后化疗（对于接受过 D2 淋巴结清扫术的患者）。<sup>230-232</sup>单纯放化疗应仅用于无法切除的疾病或拒绝手术的患者。

### 围手术期化疗

围手术期化疗对胃癌的生存获益首先在具有里程碑意义的 III 期 MAGIC 试验中得到了证实。<sup>225</sup>该研究将使用表柔比星、顺铂和氟尿嘧啶（ECF）进行围手术期化疗与单纯手术进行了比较，确定围手术期化疗可改善非转移性 II 期和更高级胃或 EGJ 腺癌患者的无进展生存期（PFS）和 OS。在随机对照 II/III 期 FLOT4 试验中，Al-Batran 等人以可切除的非转移性胃或 EGJ 腺癌（≥ cT2 和/或 N+）患者为对象，对氟尿嘧啶、亚叶酸钙、奥沙利铂和多西他赛（FLOT）围手术期化疗与标准 ECF 方案进行了比较。<sup>222,233</sup>在研究的 II 期阶段，265 例患者随机分组，接受 ECF 三个术前和术后周期（n = 137）或 FLOT 四个术前和术后周期（n = 128）。结果表明，FLOT 组达到 pCR 的患者比例显著高于 ECF 组（16%；95% CI，10-23 vs. 6%；95% CI，3-11；P = .02）。<sup>233</sup>此外，FLOT 组发生至少一种 3-4 级不良事件（包括中性粒细胞减少症、白细胞减少症、恶心、感染、疲劳和呕吐）的患者百分比降低（ECF 组患者为 40%，而 FLOT 组为 25%）。在试验的 III 期阶段，716 例患者随机分组，接受 FLOT（n = 356）或 ECF（n = 360）治疗。<sup>222</sup>结果表明，FLOT 组中位 OS 较 ECF 组有所延长（50 个月 vs. 35 个月；HR = 0.77；95% CI，0.63-0.94）。两组中发生严重化疗相关不良事件的患者百分比相同（ECF 组和 FLOT 组均为 27%）。因此，不再建议在此情况下使用 ECF。然而，由于 FLOT 方案的毒性相当大，专家组建议将其用于某些体能状态良好的患者。对于大多数体能状态良好至中等的患者，围手术期的首选方案为氟尿嘧啶加奥沙利铂（FOLFOX）。

在 FNCLCC ACCORD 07 试验 (n = 224 例患者; 25% 为胃腺癌) 中, Ychou 等人报告围手术期氟尿嘧啶加顺铂化疗可显著提高可切除癌症患者的治愈率、DFS 和 OS。<sup>223</sup>中位随访 5.7 年, 围手术期化疗组患者 5 年 OS 率为 38%, 而单纯手术组患者为 24% ( $P = .02$ )。相应的 5 年 DFS 率分别为 34% 和 19%。尽管该试验由于获益低而提前终止, 但专家组认为, 围手术期氟尿嘧啶加顺铂是局部进展期可切除胃癌患者的可行治疗选择。

III 期随机 CRITICS 试验以 788 例可切除的胃腺癌患者为对象, 对围手术期化疗与术前化疗继以术后放化疗进行了比较, 发现与术后化疗相比, 术后放化疗并未使 OS 改善。<sup>224</sup>患者随机分组, 术前和术后各接受三个周期改良 ECF 方案 (化疗组; n = 393), 或卡培他滨加顺铂与同步 RT (放化疗组; n = 395)。中位随访 61.4 个月时, 化疗组中位 OS 为 43 个月 (95%CI, 31-57), 放化疗组为 37 个月 (95%CI, 30-48) (HR = 1.01; 95%CI, 0.84-1.22;  $P = .90$ )。在中位随访 6.7 年后, 化疗组的 5 年 OS 为 58%, 放化疗组为 46% (HR, 1.62;  $P = 0.0004$ )。<sup>234</sup>因此, 在充分的术前化疗和手术后, 术后化疗加用 RT 并不会带来生存益处。由于两个治疗组术后患者依从性均较差, 因此优化术前治疗策略不可或缺。正在进行的 II 期临床试验 (CRITICS II) 将对三种术前策略 (化疗、同步放化疗以及序贯化疗和放化疗) 进行比较, 该研究正在积极招募可切除胃癌参与者 (临床试验 ID: [NCT02931890](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02931890))。<sup>235</sup>

### 术前放化疗

几项小型单臂研究表明, 术前化疗能够使可切除的胃癌患者发生病理学反应。<sup>236-239</sup>然而, 由于没有 III 期随机对照试验能够证明胃癌生存获益, 术前放化疗对可切除胃癌的价值仍不确定。因此, 术前放化疗指南中列出的治疗方案主要来自涉及食管癌和/或 EGJ 癌患者的 II/III 期试验。<sup>217,228,240-243</sup>

多中心 III 期 CROSS 随机试验的结果表明, 对于可手术切除的 (T2-3, N0-1, M0) 食管癌或 EGJ 癌患者 (n = 368), 与单纯手术相比, 紫杉醇加卡铂术前放化疗使 OS 和 DFS 显著改善。<sup>228</sup>术前放化疗组的中位生存时间为 49 个月, 而单纯手术组为 24 个月。术前放化疗组的 R0 切除率也高于单纯手术组 (分别为 92% 和 69%)。术前放化疗组和单纯手术组 1、2、3 和 5 年生存率分别为 82%、67%、58%、47% 和 70%、50%、44% 和 34%。一项报告 CROSS 试验长期结果的研究证实, 中位随访 84.1 个月后, 术前放化疗组中位 OS 显著改善。<sup>229</sup>

一项包括 38 例食管癌患者的小型 II-IV 期试验表明, 术前情况下, FOLFOX 联合 RT 安全且耐受性良好, 其中 38% 的患者达到 pCR。<sup>242</sup>CALGB 9781 前瞻性试验中, I-III 期食管癌患者 (n = 56) 随机接受术前放化疗或单纯手术治疗, 发现术前氟尿嘧啶加顺铂放化疗具有生存获益。<sup>241</sup>中位随访 6 年后, 中位 OS 分别为 4.5 年与 1.8 年, 术前放化疗占优。术前放化疗患者 5 年 OS 率也显著升高 (39% vs. 16%)。

在一项随机 III 期试验 (PRODIGE5/ACCORD17) 中, 267 例无法切除的食管癌或身体状况不适合手术的患者随机分组, 接受 FOLFOX 或氟尿嘧啶加顺铂放化疗。<sup>240</sup>FOLFOX 组中位 PFS 为 9.7 个月, 而氟尿嘧啶加顺铂组为 9.4 个月 ( $P = .64$ )。尽管 FOLFOX 与氟尿嘧啶加顺铂相比并无 PFS 获益, 但研究者认为, 对于可能不适合手术的患者, FOLFOX 可能是更方便的选择。由于该试验中未纳入胃癌患者, 因此在这种情况下紫杉醇加卡铂、FOLFOX 和氟尿嘧啶加顺铂均是 2B 类推荐。单药氟尿嘧啶类 (氟尿嘧啶或卡培他滨) 也是术前放化疗的 2B 类推荐药物。

### 术前序贯化疗和放化疗

几项研究表明，对于可切除的胃癌患者，术前序贯化疗继以放化疗和手术可产生病理学反应。<sup>217,237-239,244</sup>在 II 期 RTOG 9904 试验中，术前采用氟尿嘧啶加顺铂化疗，随后予氟尿嘧啶加紫杉醇同步放化疗，使局部胃腺癌患者的 pCR 率达到 26%。50% 和 77% 的患者分别达到 D2 淋巴结清扫和 R0 切除。<sup>217</sup>在另一项 II 期研究中，伊立替康加顺铂术前化疗，随后予相同方案同步放化疗，使可切除的局部晚期胃癌和 EGJ 腺癌患者达到中等缓解率。<sup>237</sup>65% 的患者实现 R0 切除，中位 OS 和精算 2 年生存率分别为 14.5 个月和 35%。<sup>239</sup>因此，术前放化疗之前的诱导化疗是可行的，可能适合某些患者。但是，这种方法需要在 III 期随机临床试验中进一步评估。

### 术后放化疗

具有里程碑意义的 INT-0116 试验中，研究了手术继以术后化疗加放化疗对可切除的胃或 EGJ 腺癌患者生存的效果。<sup>218,226</sup>该试验中，对 556 例术前未接受治疗的患者（IB 至 IV 期，M0 期）随机分组，接受手术继以术后化疗加放化疗（n = 281；相同方案同步放化疗前后氟尿嘧啶和亚叶酸钙静推）或单纯手术（n = 275）。<sup>218</sup>大多数患者为 T3 或 T4 肿瘤（69%）和淋巴结阳性疾病（85%）。中位随访 5 年后，单纯手术组中位 OS 为 27 个月，而术后化疗加放化疗组为 36 个月（ $P = .005$ ）。术后化疗加放化疗组的 3 年 OS（50% vs. 41%）和 RFS 率（48% vs. 31%）也优于单纯手术组。放化疗组局部治疗失败（作为第一个失败部位）也显著减少（19% vs. 29%）。中位随访时间 10 余年后，术后放化疗组患者生存率改善仍得以维持。<sup>226</sup>

INT-0116 试验的结果确定了术后放化疗对未接受术前治疗、完全切除的胃或 EGJ 腺癌患者的疗效。但是，该试验中使用的化疗药物剂量和计划使 3-4 级血液学和胃肠道毒性的发生率升高（分别为 54% 和 33%）。分至放化疗组 281 例患者中，17% 的患者停止治疗，3 例患者死于放化疗相关毒性，包括肺纤维化、心脏事件和骨髓抑制。因此，由于对毒性的顾虑，专家组不建议 INT-0116 试验中使用的化疗药物剂量和计划。有关对该方案的建议修改，请参见方案中的《全身治疗原则 - 方案和给药计划》。

胃切除术中淋巴结清扫的程度可能会影响术后放化疗的疗效。一项对比接受单纯手术治疗和术后基于氟尿嘧啶类化疗患者疗效的回顾性分析报告，在 D1 淋巴结清扫后，术后化放疗与更低复发率显著相关。然而，D2 淋巴结清扫术后两组复发率无显著差异。<sup>227</sup>III 期 ARTIST 试验结果证实，对于根治性切除的胃癌患者，与术后化疗相比，术后放化疗并未使 D2 淋巴结清扫术后复发率显著降低。<sup>231,245</sup>值得注意的是，在淋巴结阳性患者亚组（临时）中，对比术后化疗，术后放化疗与 3 年 DFS 延长显著相关（77.5% vs. 72%， $P = .0365$ ）。<sup>245</sup>但是，在 III 期 ARTIST II 试验表明，在 546 例淋巴结阳性 D2 切除的胃癌患者中，术后化疗加用放疗无生存获益（术后化疗和术后放化疗的 3 年 DFS 分别为 74.3% 和 72.8%；HR, 0.971； $P = 0.879$ ）<sup>246</sup>。因此，建议对接受过未达 D2 淋巴结清扫术的患者行术后化放疗，而对于接受过 D2 淋巴结清扫术的患者，则应行术后化疗。

### 术后化疗

在韩国、中国和中国台湾进行 CLASSIC III期试验，以 1035 例 II期或 IIIB期胃癌患者为对象，对根治性胃切除术与 D2淋巴结清扫继以卡培他滨加奥沙利铂术后化疗进行了评估。<sup>230,232</sup>该研究中，患者随机分组，接受单纯手术（ $n = 515$ ）或手术继以术后化疗（ $n = 520$ ）。中位随访 34.2个月，对于所有疾病分期，卡培他滨加奥沙利铂术后化疗组 3年 DFS（74%）均显著高于单纯手术组（59%）（ $P < .0001$ ）。<sup>232</sup>中位随访 62.4个月，术后化疗组估计 5年 DFS率为 68%，而单纯手术组为 53%。相应的估计 5年 OS率分别为 78%和 69%。<sup>230</sup>因此，专家组支持使用 D2淋巴结清扫继以术后化疗联合卡培他滨+奥沙利铂，用来治疗进展期可切除的胃癌患者。专家组同样赞成在此种情况下使用 FOLFOX。但应该指出，在随机临床试验中尚未证明 D1或 D0淋巴结清扫术后行术后化疗的益处。因此，术后放化疗仍然是该患者人群的首选治疗方法。<sup>218,226-227</sup>

### 用于肿瘤无法切除患者的放化疗方案

单纯放化疗可用于身体状况适合但无法切除的疾病患者。由于胃癌数据有限，专家组建议根据基于氟尿嘧啶的放化疗对食管癌的疗效结果进行推断（参见上文术前放化疗）。此种情况下的首选方案包括 FOLFOX以及氟尿嘧啶加顺铂。另一种推荐方案是氟尿嘧啶类（氟尿嘧啶或卡培他滨）和紫杉醇（2B类）。随机 III期试验表明，FOLFOX 或氟尿嘧啶加顺铂放化疗对无法切除的食管癌患者有效。<sup>240</sup>一项针对 II-IV期食管癌患者的试验证实了 FOLFOX 联合 RT±手术的安全性和有效性。<sup>242</sup>在 FFCD 9102 试验中，无论是否手术，接受基于氟尿嘧啶加顺铂放化疗的食管癌患者的生存率相似。<sup>243</sup>此外，患者可能会接受氟尿嘧啶加紫杉醇联合治疗，已证实其对可切除胃癌有效，可达到病理学反应。<sup>217</sup>主要治疗后，应重新分期以确定是否可以选择手术。可切除疾病患者首选放化疗后手术治疗，仍无法切除的疾病患者应接受姑息治疗。

### 局部晚期或转移性疾病的全身治疗

#### 一线治疗

对于局部晚期或转移性胃癌患者，全身疗法可缓解症状、改善生存率并提高生活质量。<sup>247-250</sup> 晚期疾病患者首选两种细胞毒性药物联合给药的一线全身治疗方案，因其毒性相对较低。<sup>251</sup> 由于毒性较低，奥沙利铂通常优于顺铂。

帕博利珠单抗也可以添加到该方案中以治疗 HER2 过表达阳性腺癌。<sup>252</sup> 对于 HER2 阳性转移性腺癌的患者，指南建议在一线化疗方案中加用曲妥珠单抗联合氟尿嘧啶和铂类药物（在联合顺铂时为 1 类；<sup>110</sup> 联合其他铂类药物时为 2A 类）FDA 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的合适替代品。HER2 过度表达阴性、PD-L1 CPS 大于或等于 5 的患者首选方案包括纳武利尤单抗联合氟尿嘧啶类（氟尿嘧啶或卡培他滨）和奥沙利铂（1 类）。<sup>253</sup> 纳武利尤单抗在某些情况下对 CPS 小于 5 的肿瘤有用（2B 类）。有关曲妥珠单抗、纳武单抗和派姆单抗的更多信息，请参见下文的《靶向治疗》。

HER2 阴性疾病的首选方案还包括氟尿嘧啶类（氟尿嘧啶或卡培他滨）联合奥沙利铂<sup>254-256</sup> 或顺铂。<sup>254,257-259</sup> 德国研究小组进行的一项 III 期临床试验中，以 220 例初治晚期胃或 EGJ 腺癌患者为对象，对氟尿嘧啶加顺铂与 FOLFOX 的疗效进行了对比。<sup>254</sup> 结果表明，FOLFOX（称为 FLO）的毒性显著低于氟尿嘧啶加顺铂（FLP），且中位 PFS 有改善趋势（5.8 vs. 3.9 个月； $P = .77$ ）。<sup>254</sup>但是，两组之间中位 OS 无显著差异（分别为 10.7 和 8.8 个月）。有趣的是，对于 65 岁以上患者（ $n = 94$ ），FOLFOX 组缓解率（41.3% vs. 16.7%； $P = .12$ ）、治疗失败时间（5.4 vs. 2.3 个月； $P < .001$ ）、PFS（6.0 vs. 3.1 个月， $P = .029$ ）、OS 改善（13.9 vs. 7.2 个月）显著优于 FLP 组。因此，与氟尿嘧啶加顺铂相比，FOLFOX 毒性较低而疗效与之相似，也可能与老年患者的疗效提高相关。其他研究也证明了 FOLFOX 的安全性和有效性。<sup>255,260,261</sup>



在几项针对晚期胃癌患者的研究中，还对铂类联合卡培他滨方案进行了评估。<sup>259,262,263</sup>在 III 期随机试验 (ML 17032) 中，对卡培他滨联合顺铂 (XP) 与氟尿嘧啶加顺铂 (FP) 的疗效进行了评估，结果表明，卡培他滨作为晚期胃癌患者的一线治疗并不次于氟尿嘧啶。<sup>259</sup>两项 II 期临床试验得出结论，卡培他滨联合奥沙利铂作为晚期胃癌的一线治疗有效且耐受性良好。<sup>262,263</sup>还有，一项荟萃分析的结果表明，对于晚期胃食管癌患者，基于卡培他滨联合方案的 OS 优于基于氟尿嘧啶联合治疗的患者，但治疗组之间 PFS 无显著差异。<sup>264</sup>近期另一项荟萃分析报告，对比基于顺铂的方案，基于奥沙利铂的方案可显著改善胃癌患者的部分缓解率、疾病进展率和 1 年 OS 率。<sup>265</sup>因此，卡培他滨加奥沙利铂同样可作为晚期胃癌患者的首选一线治疗方案。GO2 III 期试验表明了小剂量卡培他滨和奥沙利铂方案 (标准计量的 60%) 在 PFS 和显著降低毒性方面的非劣效性，并且在年龄较大和/或体弱的晚期胃食管癌患者中具有较好综合治疗作用 (n = 514)。<sup>266</sup>因此，对于年龄较大和/或体弱的晚期或转移性疾病患者，建议将此小剂量方案作为标准卡培他滨加奥沙利铂剂量的替代选择。有关对该方案的建议修改，请参见方案中的《全身治疗原则 - 方案和给药计划》。

在涉及晚期或转移性胃食管癌患者的临床试验中，已对基于伊立替康方案的一线治疗进行了广泛探索。<sup>258,267-278</sup>一项随机 III 期随机研究以晚期胃或 EGJ 腺癌患者 (n = 337) 为对象，对伊立替康加氟尿嘧啶 (FOLFIRI) 与顺铂加氟尿嘧啶进行了比较，结果表明，就 PFS 而言，FOLFIRI 并不次于 CF，但 OS 或进展时间并非如此。<sup>273</sup>FOLFIRI 的毒性特征也占优势。在一项最新的 III 期试验 (法国小组研究) 中，对 FOLFIRI 与 ECF 作为晚期或转移性胃或 EGJ 腺癌患者 (n = 416) 的一线治疗进行了比较。<sup>278</sup>中位随访 31 个月后，FOLFIRI 组中位治疗失败时间明显长于 ECF 组 (5.1 个月 vs. 4.2 个月;  $P = .008$ )。<sup>278</sup>但是，中位 PFS (5.3 个月 vs. 5.8 个月;  $P = .96$ )、中位 OS (9.5 个月 vs. 9.7 个月;  $P = .95$ ) 或缓解率 (39.2% vs. 37.8%) 无显著差异。重要的是，与 ECF 相比，FOLFIRI 的毒性更小且耐受性更好。因此，NCCN 专家组建议将 FOLFIRI 作为晚期或转移性胃癌患者的一线治疗选择。

DCF 在局部晚期或转移性胃癌患者中也表现出活性。<sup>279,280</sup>一项国际 III 期研究 (V325) 中，445 例初治晚期胃癌或 EGJ 癌患者随机分组，接受 DCF 或顺铂加氟尿嘧啶 (CF)，结果表明，CF 加用多西他赛可显著改善进展时间、OS 和总缓解率 (ORR)。<sup>279</sup>但是，DCF 与毒性增加有关，包括骨髓抑制和感染并发症。已在晚期胃癌患者的临床试验中证实，与 V325 研究中所评估的 DCF 方案相比，各种改良 DCF 方案的安全性更高。<sup>281-286</sup>因此，出于对毒性的顾虑，应采用剂量调整的 DCF 或其他改良 DCF 替代标准 DCF 方案作为一线治疗选择。<sup>282,285,286</sup>一线治疗的其他推荐方案包括紫杉醇加顺铂或卡铂、<sup>287-289</sup>多西他赛加顺铂、<sup>290,291</sup>或氟尿嘧啶类单药 (氟尿嘧啶或卡培他滨)、<sup>258,292,293</sup>多西他赛<sup>248,294</sup>或紫杉醇。<sup>295,296</sup>这种情况下，多西他赛联合卡铂加氟尿嘧啶<sup>282</sup>是 2B 类推荐。

## 二线及二线以上治疗

二线或二线以上方案的选择取决于先前的治疗和治疗状况。根据可用数据和 FDA 批准，该指南将雷莫芦单抗靶向治疗单药 (1 类) 或紫杉醇联合治疗 (1 类; 首选) 作为二线或二线以上方案的治疗选择。<sup>297,298</sup>Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 是既往接受过曲妥珠单抗为基础治疗后的 HER2 过表达阳性腺癌患者的二线治疗选择方案。<sup>299</sup>有关雷莫芦单抗和 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 的更多信息，请参见下文的《靶向治疗》。

二线或二线以上治疗的 1 类首选化疗选择包括多西他赛单药、<sup>248,294</sup>紫杉醇<sup>295,296,300</sup>和伊立替康。<sup>249,300-302</sup>在一项随机 III 期试验 (COUGAR-02) 中，多西他赛单药组较单纯积极控制症状组 12 个月 OS 显著延长 (分别为 5.2 个月和 3.6 个月;  $HR = 0.67$ ;  $P = .01$ )。<sup>248</sup>此外，多西他赛治疗患者较少出现疼痛、恶心、呕吐、吞咽困难和便秘。一项针对晚期胃癌患者的随机 III 期试验对紫杉醇与伊立替康二线治疗进行了比较，发现两组之间 OS 相似 (紫杉醇组 9.5 个月，伊立替康组 8.4 个月;  $HR = 1.13$ ;  $P = .38$ )。<sup>300</sup>

如果既往未用于一线治疗，FOLFIRI 是可安全用于二线治疗的首选治疗。<sup>269,302-305</sup>一项纳入复发或转移性胃癌患者 (n = 40) 的 II 期临床试验对 FOLFIRI 的疗效和毒性进行了研究，报告 ORR 为 29%，中位 OS 为 6.4 个月。<sup>305</sup>另一项 II 期试验报告了相似结果，接受 FOLFIRI 二线治疗的晚期胃癌患者 (n = 59) ORR 为 20%，OS 为 6.7 个月。<sup>302</sup>此外，对于多西他赛化疗难治性转移性胃癌或 EGJ 癌患者，已证明 FOLFIRI 是一种有效且安全的治疗选择。<sup>303</sup>该研究中，ORR 为 22.8%，中位 PFS 和 OS 分别为 3.8 和 6.2 个月。最常见的 3-4 级毒性为中性粒细胞减少症 (28.5%) 和腹泻 (14.5%)。

三氟吡啶加盐酸替吡嘧啶方案于 2019 年获得 FDA 批准，用于既往接受过治疗的复发性或转移性胃和 EGJ 腺癌，<sup>306</sup> 该方案基于全球 III 期 TAGS 试验的结果，其中 507 例既往接受过多线治疗的转移性胃或 EGJ 癌患者以 2:1 的比例随机接受曲氟尿苷替吡嘧啶加最佳支持治疗 (n=337) 或安慰剂加最佳支持治疗 (n=170)。<sup>307</sup>该研究报告，三氟吡啶加盐酸替吡嘧啶方案组中位 OS 较安慰剂组改善 2.1 个月 (5.7 个月 vs. 3.6 个月) (HR = 0.69; 95% CI, 0.56-0.85; P = .0003)。三氟吡啶和盐酸替吡嘧啶组 PFS 显著更长 (2.0 vs. 1.7 个月; HR = 0.57; 95% CI, 0.47-0.70; P < .0001)。无论患者之前是否行胃切除术，三氟吡啶加盐酸替吡嘧啶均观察到了疗效受益。<sup>308</sup>据报告，三氟吡啶加盐酸替吡嘧啶方案相关的最常见 3-4 级毒性为中性粒细胞减少症 (38%)、白细胞减少症 (21%)、贫血 (19%) 和淋巴细胞减少症 (19%)。对比整体研究人群，65 岁患者发生中度肾功能不全的几率较高 (31% vs. 17%)。<sup>309</sup>建议将三氟吡啶加盐酸替吡嘧啶作为三线或三线以上复发或转移性胃癌患者的首选 1 类治疗选择。但是，三氟吡啶加盐酸替吡嘧啶未达到任何部分或完全缓解，反而产生了 3-4 级的实质毒性。因此，很少一部分症状极少或无症状且可吞咽药丸的低容量胃癌患者可考虑这种治疗方法。

二线或后续治疗的其他推荐方案包括伊立替康和顺铂、<sup>255,310</sup>雷莫芦单抗联合伊立替康<sup>311</sup>或 FOLFIRI<sup>312</sup>、以及伊立替康和多西他赛 (2B 类)。<sup>313</sup>在某些情况下有用的选择包括用于 MSI-H/dMMR 肿瘤的帕博利珠单抗<sup>115,314,315</sup>或多塔利单抗，<sup>316</sup>用于 TMB-H (10 个突变/兆碱基) 肿瘤的帕博利珠单抗，<sup>317</sup>和用于 *NTRK* 基因融合阳性肿瘤的恩曲替尼或拉罗替尼。<sup>318,319</sup>有关帕博利珠单抗、多塔利单抗、恩曲替尼和拉罗替尼的更多信息，请参见下文的靶向治疗。

## 靶向治疗

目前，几种靶向治疗药物曲妥珠单抗、帕博利珠单抗/纳武利尤单抗和恩曲替尼/拉罗替尼已被 FDA 批准用于晚期胃癌。曲妥珠单抗是用于存在 HER2 过表达的治疗。<sup>110</sup>帕博利珠单抗/纳武利尤单抗的治疗基于通过 PCR/NGS 检测 MSI 或通过 IHC 检测 MMR、通过 IHC 检测 PD-L1 表达或通过 NGS 检测高 TMB<sup>115,253,314,315,317,320,321</sup>。使用原肌球蛋白受体激酶 (TRK) 抑制剂恩曲替尼和拉罗替尼是基于 *NTRK* 基因融合的检测。<sup>322,323</sup>当组织有限或病人无法接受传统的活检，可在 CLIA 批准的实验室通过经验证的 NGS 实验进行全面的基因组分析，用于鉴别 *ERBB2* 扩增、MSI 状态、MMR 缺陷、TMB 和 *NTRK* 基因融合。应首先考虑使用 IHC/ISH/ 靶向 PCR，然后酌情进行 NGS 检测。

## 曲妥珠单抗

ToGA 试验是第一项随机、前瞻性、III 期试验，对曲妥珠单抗用于 HER2 阳性晚期胃或 EGJ 腺癌患者的疗效和安全性进行了评估。<sup>110</sup> 该试验中，594 例 HER2 阳性局部晚期复发或转移性胃或 EGJ 腺癌患者随机分组，接受曲妥珠单抗联合化疗 (顺铂加氟尿嘧啶或卡培他滨) 或单纯化疗。<sup>110</sup> 大多数患者为胃癌 (曲妥珠单抗组为 80%，化疗组为 83%)。两组中位随访时间分别为 19 个月和 17 个月。结果

表明，化疗加用曲妥珠单抗治疗后，HER2 阳性患者中位 OS 显著改善（分别为 13.8 和 11 个月； $P = .046$ ）。该研究确定曲妥珠单抗联合顺铂和一种氟尿嘧啶类药物可作为 HER2 阳性转移性胃食管腺癌患者的标准治疗方法。在事后亚组分析中，与 IHC 0 或 1+ 且 FISH 阳性的患者（ $n = 131$ ；10 个月 vs. 8.7 个月； $HR = 1.07$ ）相比，化疗加用曲妥珠单抗使 IHC 2+ 且 FISH 阳性或 IHC 3+ 肿瘤患者 OS 进一步改善（ $n = 446$ ；16 个月 vs. 11.8 个月； $HR = .65$ ）。

II 期 HERXO 试验对用于 HER2 阳性晚期胃或 EGJ 腺癌患者一线治疗的曲妥珠单抗联合卡培他滨加奥沙利铂进行了评估（ $n = 45$ ）。<sup>324</sup> 中位随访 13.7 个月，PFS 和 OS 分别为 7.1 个月和 13.8 个月，达到完全缓解、部分缓解和疾病稳定的患者分别为 8.9%、37.8% 和 31.1%。最常报告的 3 级或以上不良事件为腹泻（26.6%）、疲劳（15.5%）、恶心（20%）和呕吐（13.3%）。在一项纳入 34 例 HER2 阳性转移性胃或 EGJ 腺癌患者的回顾性研究中，对于初治 HER2 阳性患者，曲妥珠单抗联合改良 FOLFOX 方案（mFOLFOX6）的耐受性较顺铂加氟尿嘧啶方案改善。<sup>325</sup> 该方案的 ORR 为 41%，中位 PFS 和 OS 分别为 9.0 个月和 17.3 个月。最常见的 3-4 级毒性为中性粒细胞减少症（8.8%）和神经病（17.6%）。这些结果表明，曲妥珠单抗联合卡培他滨加奥沙利铂或改良 FOLFOX 对 HER2 阳性胃食管癌患者是具有可接受安全性的有效方案。应在 HER2 阳性患者的一线化疗方案中加用曲妥珠单抗联合氟尿嘧啶和铂类药物（在联合顺铂时为 1 类；联合其他铂类药物时为 2A 类）。FDA 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的合适替代品。曲妥珠单抗可以联合其他化疗药物用于一线治疗，但不建议与蒽环类药物联合使用。不得在二线治疗中继续使用曲妥珠单抗。<sup>326</sup>

对入组 KEYNOTE-811 试验（在 HER2 过表达阳性腺癌患者中比较化疗+曲妥珠单抗联合或不联合帕博利珠单抗）的 264 例患者的进行中期分析，结果显示帕博利珠单抗也可以在一线氟尿嘧啶类、铂类和曲妥珠单抗的基础上加用，ORR（74% vs. 52%； $P = 0.0001$ ）和中位缓解持续时间（10.6 vs. 9.5 个月）均得到明显改善。<sup>252</sup>

### Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki

Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 是一种抗体药物偶联物，由曲妥珠单抗和细胞毒性拓扑异构酶 II 抑制剂组成，通过可裂解的基于四肽的连接子连接。在 II 期 DESTINY-Gastric01 试验中评价了 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 治疗进展期或转移性胃或 EGJ 腺癌的疗效和安全性，该试验纳入了 188 例既往至少接受过二线治疗（包括曲妥珠单抗）后疾病进展的患者。<sup>299</sup> 患者以 2:1 的比例随机接受 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 或医生选择的化疗（紫杉醇或伊立替康）。接受 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 治疗的患者确认的 ORR 为 40.5%，而接受化疗的患者为 11%。fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 组的 OS（12.5 vs. 8.4 个月； $P = 0.0097$ ）、中位 PFS（5.6 vs. 3.5 个月）和缓解持续时间（11.3 vs. 3.9 个月）也高于化疗组。在本试验中，Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 产生的毒性大于全身化疗。最常见的不良事件（3 级）为中性粒细胞计数降低（fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 组为 51%，化疗组为 24%）、贫血（分别为 38% 和 23%）和白细胞计数降低（21% 和 11%）。12 例患者发生 Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 相关间质性肺疾病或非感染性肺炎，导致 1 例药物相关死亡（肺炎所致）。医生选择组未发生药物相关死亡。FDA 已批准 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 用于 HER2 过表达阳性肿瘤患者的二线或后续治疗。因此，fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 可用作既往接受过曲妥珠单抗的治疗方案治疗失败的 HER2 过表达阳性腺癌患者的二线或后续治疗的选择。但是，建议仔细选择患者并密切监测患者是否出现过度毒性。

### 雷莫芦单抗

在两项 III 期临床试验中，雷莫芦单抗（一种 VEGFR-2 抗体）对经治晚期或转移性胃食管癌患者的结果令人满意。<sup>297,298</sup> 一项国际随机多中心 III 期临床试验（REGARD）表明，一线化疗后发生进展的晚期胃或 EGJ 腺癌患者可因雷莫芦单抗治疗生存获益。<sup>297</sup> 在这项研究中，355 例患者随机接受雷莫芦单抗（n = 238）或安慰剂（n = 117）。雷莫芦单抗治疗组患者中位 OS 为 5.2 个月，而安慰剂组为 3.8 个月（ $P = .047$ ）。雷莫芦单抗组高血压发生率较安慰剂高（16% vs. 8%），但其他不良事件的发生率相似。

一项更近期的国际 III 期随机试验（RAINBOW）中，以一线化疗后进展的转移性胃或 EGJ 腺癌患者（n = 665）为对象，对紫杉醇 ± 雷莫芦单抗进行了评估。<sup>298</sup> 随机接受雷莫芦单抗加紫杉醇的患者（n = 330），其中位 OS（9.63 个月）明显长于紫杉醇单药治疗患者（n = 335；7.36 个月； $P < .0001$ ）。中位 PFS 分别为 4.4 个月和 2.86 个月，雷莫芦单抗加紫杉醇和紫杉醇单药的 ORR 分别为 28% 和 6%（ $P = .0001$ ）。雷莫芦单抗联合紫杉醇治疗组中性粒细胞减少症和高血压更为常见。根据这两项研究的结果，FDA 批准雷莫芦单抗（作为单药或联合紫杉醇）用于铂类或氟尿嘧啶类化疗一线治疗后难治或发生进展的晚期胃或 EGJ 腺癌患者。对这两项试验的暴露量-效应分析表明，两项研究中雷莫芦单抗均是 OS 和 PFS 的重要预测指标。<sup>327</sup> 指南建议将雷莫芦单抗单药（1 类）或雷莫芦单抗联合紫杉醇（首选 1 类）作为二线或二线上晚期或转移性胃腺癌患者的治疗选择。<sup>297,298</sup>

在某些情况下，雷莫芦单抗联合 FOLFIRI 可作为二线或二线上治疗的选择（2B 类）。一项对 29 例在二线治疗中接受 FOLFIRI 加雷莫芦单抗的晚期胃或 EGJ 腺癌晚期患者的多中心回顾性分析显示，ORR 为 23%，疾病控制率为 79%。<sup>296</sup> 中位 PFS 为 6 个月，中位 OS 为 13.4 个月。

六个月和 12 个月 OS 分别为 90% 和 41%。未观察到安全性信号，意味着 FOLFIRI 加雷莫芦单抗是雷莫芦单抗加紫杉醇的一种安全、无神经毒性的替代选择。雷莫芦单抗联合伊立替康也是晚期胃癌患者二线或后续治疗的选择。<sup>311</sup>

由于国际 III 期 RAINFALL 试验的结果，雷莫芦单抗治疗并未降低初治转移性胃食管腺癌患者的疾病进展或死亡风险，因此目前不建议在一线化疗的基础上加用雷莫芦单抗。<sup>328</sup>

### 纳武利尤单抗

纳武利尤单抗是一种单克隆 PD-1 抗体，于 2021 年 4 月获得 FDA 批准，与氟尿嘧啶类和铂类为基础的化疗联用，用于晚期或转移性胃癌患者的一线治疗。<sup>329</sup> 此次批准是基于 III 期 Checkmate-649 试验的结果，该试验将 1581 例既往未接受过治疗的 HER2 阴性、不可切除的胃、EGJ 或食管腺癌患者随机分配接受单独化疗或纳武利尤单抗加化疗（卡培他滨和奥沙利铂或改良 FOLFOX）。<sup>253</sup> 在 PD-L1 CPS5 的患者（n=955）中，与单独化疗相比，化疗加用纳武利尤单抗 OS（14.4 vs. 11.1 个月；HR=0.71； $P < 0.0001$ ）和 PFS（7.7 vs. 6 个月；HR=0.68； $P < 0.0001$ ）显著改善。其他结果还显示，PD-L1 CPS1 的患者的 OS 和 PFS 有所改善（n=1296；OS=14 vs. 11.3 个月，HR=0.77；PFS=7.5 vs. 6.9，HR=0.74），而所有随机分配的患者（OS=13.8 vs. 11.6，HR=0.8；PFS=7.7 vs. 6.9，HR=0.77）。在所有患者中，纳武利尤单抗联合化疗组中 59% 的患者和单纯化疗组中 44% 的患者出现 3-4 级治疗相关不良事件。两组中最常见的任何级别治疗相关不良事件为恶心、腹泻和周围神经病变。纳武利尤单抗联合化疗组发生 16 例治疗相关死亡，而单独化疗组为 4 例。因此，以纳武利尤单抗+氟尿嘧啶类和奥沙利铂为基础的化疗是 PD-L1 表达水平（CPS5）的 HER2 阴性胃肿瘤患者首选的一线治疗选择（1 类），在某些情况下可用于 CPS < 5 的肿瘤（2B 类）。

### 帕博利珠单抗

帕博利珠单抗是一种 PD-1 抗体，已于 2017 年获得 FDA 加速批准，用于治疗无法切除或转移性 MSI-H 或 dMMR 实体瘤患者，这些患者经治疗后发生进展且没有令人满意的其他治疗选择。<sup>330</sup> 这是首次组织和部位不确定的批准，以五家多中心单臂临床试验中 149 例 MSI-H/ dMMR 癌症患者（90 例结直肠癌）的数据为基础。ORR 为 39.6%，帕博利珠单抗缓解者中，78% 缓解持续 6 个月。11 例完全缓解，48 例部分缓解，ORR 均相似（不考虑癌症类）。2020 年 6 月，FDA 批准帕博利珠单抗用于治疗经 FDA 批准的检测确定既往治疗后进展且无满意替代治疗选择的转移性 TMB-H 实体瘤患者。<sup>331</sup> 该批准是基于对入组 KEYNOTE-158 试验的 102 例患者的回顾性分析，这些患者的肿瘤被确定为 TMB-H317。这些患者的 ORR 为 29%，完全缓解率为 4%。未达到中位缓解持续时间，50% 的患者缓解持续时间 24 个月。基于这些数据，帕博利珠单抗可用于 MSI-H/dMMR 或 TMB-H 胃食管肿瘤的二线或后续治疗。然而，应该注意的是，KEYNOTE-158 试验中未纳入胃食管结合部肿瘤患者。

帕博利珠单抗治疗胃癌和 EGJ 癌的其他试验正在进行中。请访问 <https://keynoteclinicaltrials.com> 查看更多关于正在进行的帕博利珠单抗治疗胃癌和 EGJ 癌患者的 KEYNOTE 临床试验的信息。

### Dostarlimab-gxly

多塔利单抗是一种抗 PD-1 抗体，于 2021 年 8 月获得 FDA 批准，用于治疗既往治疗期间或治疗后疾病进展、无满意替代治疗选择且既往未接受过 PD-1 或 PD-L1 抑制剂的 dMMR 复发性或晚期实体瘤患者。<sup>332</sup> 该批准基于非随机 1 期多队列 GARNET 试验的数据，该试验在 209 例既往未接受过 PD-1、PDL-1 或 CTLA4 抑制剂的 dMMR 实体瘤患者中评价了多塔利单抗的安全性和抗肿瘤活性。<sup>316,333</sup> 大多数患者患有子宫内膜癌或 GI 癌。ORR 为 42%，完全缓解率为 9%，部分缓解率为 33%，中位缓解持续时

间为 35 个月。最常不良事件为疲乏、贫血、腹泻和恶心。还发生了免疫介导的不良事件，包括肺炎、结肠炎、肝炎、内分泌病、肾炎和皮肤毒性。基于这些数据，多塔利单抗可用于治疗 MSI-H/dMMR 胃肿瘤患者。

### 恩曲替尼和拉罗替尼

涉及 *NTRK1*、*NTRK2* 或 *NTRK3* 编码 TRK 融合蛋白 (TRKA, TRKB, TRKC) 的基因融合，可以使激酶活性升高，并与许多实体瘤（头颈部、甲状腺、软组织、肺和结肠）的发生有关。<sup>319,334</sup> 虽然在胃食管癌中实属罕见，但却有一例病历报告可证明 *NTRK* 基因融合确实会发生于胃腺癌中，并可能与侵袭性表型相关。<sup>335-337</sup>

在 2018 年，FDA 授权加速审批，将 TRK 抑制剂拉罗替尼用于对患有 *NTRK* 基因融合、无已知获得性耐药突变实体瘤成人和儿童（12 岁以上）患者（存在癌细胞转移或手术切除可能会导致严重发病，以及没有令人满意的替代治疗或治疗后癌症出现进展）的治疗。<sup>319</sup> 这是第二次组织不确定的用于癌症患者治疗的 FDA 审批，以三家多中心单臂临床试验的数据为基础。前瞻性鉴定为 *NTRK* 基因融合阳性癌症的患者入组三种方案之一：纳入成人的 I 期试验 (LOXO-TRK-14001)、纳入儿童的 I-II 试验 (SCOUT) 以及纳入青少年和成人的 II 期试验 (NAVIGATE)。<sup>319</sup> 总计 55 例在全身治疗后出现疾病进展的无法切除或转移性实体瘤（携带 *NTRK* 基因融合）患者入组上述三项试验，并接受拉罗替尼治疗。最常见的代表性癌症类型为唾液腺肿瘤 (22%)、软组织肉瘤 (20%)、婴儿纤维肉瘤 (13%) 和甲状腺癌 (9%)。三项试验的 ORR 为 75%，完全缓解率为 22%。中位随访 9.4 个月，86% 的患者出现缓解，其中继续接受拉罗替尼治疗或接受了治愈性手术。1 年时，71% 的患者持续缓解，55% 的患者维持无进展。患者缓解时间 6 个月、9 个月和 12 个月的比例分别为 73%、63% 和 39%。

在数据分析时，尚未达到缓解中位时间和 PFS。不良事件主要为 1 级，最常见的为天冬氨酸转氨酶（AST）水平升高、呕吐、便秘和头晕。SCOUT（临床试验 ID: [NCT02637687](#)）和 NAVIGATE（临床试验 ID: [NCT02576431](#)）试验仍在积极招募 *NTRK* 基因融合阳性肿瘤患者。

在 2019 年，FDA 批准了第二种 TRK 抑制剂恩曲替尼，其适应症与拉罗替尼相同，并且可用于转移性非小细胞肺癌（NSCLC）、ROS1 阳性肿瘤的成年患者治疗。<sup>322</sup>批准恩曲替尼用于治疗 *NTRK* 基因融合阳性肿瘤是以三家多中心单臂 I 期和 II 期临床试验的数据为基础。总计 54 例 18 岁以上转移性或局部晚期 *NTRK* 基因融合阳性实体瘤患者入组三种方案之一（ALKA-372-001、STARTRK-1 和 STARTRK-2）。<sup>318</sup>最常见的代表性癌症类型为肉瘤、NSCLC、涎腺乳腺样分泌癌、乳腺癌、甲状腺癌和结直肠癌。三项试验的 ORR 为 57%，完全缓解率为 7%。患者缓解时间 6 个月和 12 个月的比例分别为 68% 和 45%。中位缓解持续时间为 10 个月。最常见的 3-4 级治疗相关不良事件为体重增长和贫血，最常见的严重治疗相关不良事件为神经系统疾病。STARTRK-2（临床试验 ID: [NCT02568267](#)）仍在积极招募 *NTRK* 基因融合阳性肿瘤患者。

这些数据表明，对于 *NTRK* 基因融合阳性肿瘤且安全性可控的患者而言，恩曲替尼和拉罗替尼诱导持久，并且缓解具有临床意义。因此，建议将恩曲替尼和拉罗替尼作为 *NTRK* 基因融合阳性实体瘤患者的二线或二线上治疗选择。

### 治疗指南

胃癌患者的治疗需要多学科专业知识，包括肿瘤外科、肿瘤内科、肿瘤放射科、消化内科、放射科和病理科。此外也需要营养科室、社会工作者、护士、姑息治疗专科医师和其他支持学科人员参加。<sup>136</sup>因此，专家组鼓励由参与这组患者治疗的所有学科的成员共同制定多学科治疗决策。多学科专家小组提出的建议对主要医师团队可能有参考价值。有关更多信息，请参见该方案中的《食管胃癌多学科团队合作原则》。

### 检查

新诊断的患者应接受完整的病史和体格检查、全血细胞计数（CBC）、生化全套以及上消化道内镜检查，并进行原发性肿瘤活检。还应进行胸/腹和盆腔 CT 扫描（口服和 IV 对比剂）。如无转移性疾病证据且存在临床指征（可能不适用于 T1 期病变），则建议行 FDG-PET/CT 评估（颅底至大腿中段）。如果怀疑早期疾病或需要确定早期疾病还是局部晚期疾病，则行 EUS（首选）。ER 对于早期癌症（T1a 或 T1b）的准确分期至关重要。ER 是诊断早进一步评估期癌症的最佳方式。ER 也可用于早期疾病的治疗。应该根据临床情况行转移性疾病活检。在所有 EGJ 腺癌患者的初始检查中，也应包括 Siewert 肿瘤类型评估。<sup>338,339</sup>建议所有患者进行营养评估和咨询，以及戒烟建议、咨询和药物治疗（根据指征）。

建议在所有新诊断的患者中通过 PCR/NGS 进行 MSI 的检测或通过 IHC 进行 MMR 的检测。如果确定或怀疑转移性疾病，则建议在诊断时行 HER2 和 PD-L1 检测。NGS 检测可考虑作为一种验证方法。该指南还建议筛查胃癌的家族史。对于有家族病史或已知与胃癌相关的高危综合征的患者，建议转诊癌症遗传学专家。有关更多信息，请参见该方案中的《胃癌遗传风险评估原则》。

初步检查可以将患者分为三个临床分期组：

- 局部癌（cTis 或 cT1a）
- 局部区域癌（cT1b-cT4a 期；cM0）
- 转移性癌（cT4b 期；cM1）

### 附加评估

还需要进一步评估，以评价患者身体状况、其耐受大手术的能力以及切除的可行性。这些评估可能包括肺功能检查、心脏检查和营养评估。对于医学上适合的 cT1b 期或以上潜在可切除局部区域疾病患者，考虑放化疗和/或手术时，建议使用腹腔镜检查联合细胞学评估（伴或不伴活检）来评价腹膜扩散。对于医学上不可手术切除的患者，可考虑腹腔镜联合细胞学检查。

进一步评估将局部区域性癌症患者分为以下几类：

- 身体状况适合、疾病有切除可能的患者
- 身体状况适合、疾病无法切除的患者
- 非手术候选人（身体状况不能耐受大手术，或身体状况适合但拒绝手术的患者）

### 主要治疗

#### 身体状况适合的患者

ER 或手术是局部肿瘤（cTis 或 cT1a）患者的主要治疗选择。对于有切除可能的局部区域肿瘤（cT1b 或更高分期，任何 N）患者，手术也是主要的治疗选择。但是，对于大多数 cT2 或更高、任何 N 分期肿瘤的患者，单纯手术远远不够，因此建议进行围手术期化疗（1 类；首选）或术前放化疗（2B 类）。<sup>217,222,223,244</sup> 对于身体状况适合、腹腔镜分期后发现无法手术切除的患者，建议放化疗或全身治疗。<sup>208,340</sup>

### 非手术候选人

对于 cTis 或 cT1a 肿瘤的非手术候选人，建议 ER。局部区域疾病的非手术候选人应接受姑息治疗/最佳支持治疗。所有诊断为转移性疾病的患者均被视为非手术候选人，应接受姑息治疗/最佳支持治疗。有关更多信息，请参见方案中的《姑息治疗/最佳支持治疗原则》。

### 疗效评估和进一步治疗

进一步治疗选择基于对基本治疗疗效的评估。因此，在完成术前治疗（化疗或放化疗）后以及手术干预之前，应对身体状况适合的患者进行胸/腹/盆腔 CT 对比剂增强扫描。可根据临床指征行 FDG-PET/CT 扫描。影像学检查发现可切除疾病的患者应继续手术（首选）或姑息治疗，而主要治疗后发现无法切除或转移性疾病的患者应接受姑息治疗。

非手术候选人也应在主要治疗后，行口服和 IV 对比剂增强胸/腹/盆腔 CT 扫描重新分期。肾功能不全或对 CT 对比剂过敏时，可根据临床指征行 FDG-PET/CT 扫描。还建议行 CBC 和生化全套检查。对于在重新分期时发现可切除疾病、身体状况可以耐受手术治疗的患者，如果合适，首选手术治疗。重新分期时疾病无法切除、身体状况无法耐受手术或转移性疾病患者应接受姑息治疗。

### 术后管理

术后管理以肿瘤病理分期、淋巴结状态、手术切缘、淋巴结清扫范围和先前治疗为基础。

### 未接受术前化疗或放化疗的患者

对于未接受术前治疗的患者，已在随机试验中确定了术后治疗的益处。<sup>218,226,231</sup> 因此，建议所有 R1 或 R2 切除术后的患者接受术后放化疗。根据临床情况，姑息治疗是 R2 切除术后患者的另一种选择。建议以下患者 R0 切除术后接受术后放化疗：某些 pT2, N0 肿瘤和高危特征（例如，低分化或高级别癌症、LVI、神经浸润、年龄 <50 岁且未行 D2 淋巴结清扫术），<sup>341</sup> 以及 pT3-pT4、任何 N 或任何 pT, N+ 肿瘤未达 D2 清扫（1 类）。无高危特征的 pT2, N0 肿瘤患者应接受监测。pT3-pT4、任何 N 或任何 pT、N+ 肿瘤、行初始 D2 淋巴结清扫的患者应接受术后化疗（1 类）。<sup>230,232</sup> 鉴于 pTis 或 pT1, N0 肿瘤在 R0 切除后预后相对较好，加之缺乏随机临床试验证据表明这些患者接受术后放化疗具有任何生存获益，专家组建议对其进行监测。

### 接受过术前化疗或放化疗的患者

对于接受过术前放化疗的患者，不论肿瘤分期或淋巴结状态如何，均应观察，直至 R0 切除后疾病进展为止。但是，接受过术前化疗的患者应在切除后接受术后化疗（1 类）。在无远处转移情况下，建议仅未接受术前放化疗的患者在 R1 或 R2 切除后进行放化疗。尽管尚未在前瞻性研究中对这种方法进行评估，但专家组认为这是一种合理的治疗选择，因为切缘阳性患者预后显著差，尤其是未接受术前治疗的患者。如果可行，也可以考虑在 R1 切除后进行再次切除。根据临床情况，所有新发转移性疾病患者应接受姑息治疗，R2 切除患者也可接受姑息治疗。

### 随访/监测

应对所有患者进行系统随访。但是，胃癌根治性手术切除（R0）后的监测策略仍然存在争议，少有前瞻性数据可用于建立循证随访流程以平衡该组患者的获益与风险（包括费用）。本指南中提供的监测策略以当前可获取的回顾性分析文献<sup>342-351</sup>和专家共识为基础。尽管研究表明大部分胃癌的复发（70-80%）发生在局部治疗结束后 2 年内，几乎所有胃癌复发（约 90%）发生在局部治疗结束后 5 年内，<sup>342,344,349</sup> 但一项纳入 1573 例接受根治性治疗患者的研究结果表明，治疗后 > 5 年有 7.6% 复发。<sup>345</sup> 因此，可以考虑 5 年后根据风险因素和合并症进行进一步随访。早期胃癌的随访差异反映了复发和 OS 的异质性。<sup>342-351</sup> 例如，虽然获得 R0 切除的 Tis 疾病预后与非癌症组近似，但 T1a、N0 和 T1b 疾病的预后并非如此良好。因此，监测建议因肿瘤浸润深度和治疗方式不同而存在差异。

通常，对所有患者的监测应包括：前两年内每 3-6 个月询问完整病史并行体格检查，第 3-5 年每 6-12 个月行体格检查，此后每年一次。应根据临床指征行 CBC 和生化检查。接受 ER 治疗的早期（Tis 或 T1a）肿瘤患者，第一年应每 6 个月行 EGD 监测，此后每年一次，共 3 年（Tis）或 5 年（T1a）。T1a 肿瘤患者可基于症状和/或影像学结果行 EGD 监测 5 年以上。接受手术治疗的 I 期疾病（T1a 或 T1b）患者应根据临床指征行 EGD 监测。对于部分或次全胃切除术的患者，根据临床指征行 EGD。Tis 或 I 期疾病患者，可根据症状及对复发的关注，行胸/腹/盆腔 CT 对比剂增强扫描。II 或 III 期疾病患者，前 2 年间应每 6-12 个月一次行口服和 IV（首选）对比剂胸/腹/盆腔 CT 增强扫描，然后每年一次，持续 5 年。也可根据临床指征行 FDG- PET/CT。除内镜检查外，接受根治性全胃切除术的患者监测应遵循这些建议。对于这些患者，除非有症状，否则常规监测中不需要行内镜检查。对于 I-III 期疾病手术切除患者（尤其是全胃切除术后），还应监测是否有营养不良（如 B<sub>12</sub> 和铁），并根据指征治疗。



### 无法切除的局部晚期、复发或转移性疾病

当先前治疗后出现局部区域复发时，临床医生应确定手术是否是合适的选择。对于全身状况良好、孤立的可切除复发患者，可考虑选择手术治疗。对于无法切除或转移性复发患者，建议进行姑息治疗，包括放化疗（仅用于局部无法切除且先前未接受过治疗时）、全身治疗和/或最佳支持治疗。对于确诊或怀疑存在转移性腺癌的患者，如果以前未行检查，则应行 HER2、PD-L1 和 MSI 或 MMR 检测。可考虑通过 NGS 验证。

对于不可切除或转移性疾病的治疗可能包括全身治疗和/或放化疗，目的是缓解症状和延迟进展，应结合缓解症状的最佳支持治疗（见下文的“姑息/最佳支持治疗”）。决定仅予姑息治疗/最佳支持治疗还是结合全身治疗应取决于患者的体能状态。[东部肿瘤协作组体能状态量表 \(ECOG PS\)](#) 和 [Karnofsky 体能状态量表 \(KPS\)](#) 通常用于评估癌症患者的体能状态。<sup>352-354</sup> ECOG PS 评分较高的患者代表体能状态较差，而 KPS 评分较低与大多数严重疾病生存率较差相关。KPS 评分 <60% 或 ECOG PS 评分 ≥3 的患者应仅接受姑息治疗/最佳支持治疗。除姑息性/最佳支持治疗外，体能状态较好的患者（KPS 评分 ≥ 60% 或 ECOG PS 评分 ≤ 2）还可接受全身治疗或放化疗（仅在局部无法切除且未接受过治疗情况下）。

数项随机研究表明，对于晚期胃癌患者，全身治疗与姑息治疗/最佳支持治疗相比具有生存优势。<sup>247-250</sup> 在化疗加最佳支持治疗与单纯最佳支持治疗之间的早期比较中，对于晚期胃癌患者，最佳支持治疗加化疗组患者 OS（8 个月 vs. 5 个月）和进展时间（5 个月 vs. 2 个月）更长。<sup>247</sup> 与单纯最佳支持治疗的患者（20%）相比，化疗组更多患者（45%）的生活质量改善或延长了至少 4 个月。在最近的一项随机 III 期研究中，与单纯最佳支持治疗相比，加用伊立替康二线化疗使转移性或局部晚期胃或 EGJ 腺癌患者（n = 40）OS 显著延长。<sup>249</sup>

伊立替康加最佳支持治疗组的中位生存期为 4 个月，而单纯最佳支持治疗组为 2.4 个月。但该研究因获益低而提前结束。在一项较大的随机试验（n = 193）中，伊立替康（或多西他赛）二线化疗也使晚期胃癌患者 OS 较单纯最佳支持治疗显著改善（5.1 个月 vs. 3.8 个月）。<sup>250</sup> 在另一项 III 期随机试验中，对于基于铂类和氟尿嘧啶类联合化疗期间或治疗 6 个月内发生进展的晚期食管（n = 33）、EGJ（n = 59）或胃（n = 76）腺癌患者，最佳支持治疗加用多西他赛使生存获益。<sup>248</sup> 中位随访 12 个月后，多西他赛和最佳支持治疗组患者中位 OS 为 5.2 个月，而单纯最佳支持治疗组患者中位 OS 为 3.6 个月（P = .01）。因此，最佳支持治疗加用全身治疗可以改善生活质量，并可以延长晚期胃癌患者的生存期。

有关无法切除的局部晚期、复发或转移性疾病特定治疗方案的完整列表，请参见方案中的《全身治疗原则》。指南中包括的某些化疗方案和给药计划是基于已发表文献和临床实践的推断。

### 亚叶酸钙短缺

亚叶酸钙可用于某些基于氟尿嘧啶的治疗方案。然而，目前美国亚叶酸钙短缺。<sup>355</sup> 在这种情况下，无具体的数据可用于指导治疗，所有提出的策略都是经验性的。一种方法是使用左亚叶酸钙，这在欧洲常用。左亚叶酸钙的剂量为 200 mg/m<sup>2</sup>，相当于 400 mg/m<sup>2</sup> 标准亚叶酸钙。另一种选择是所有患者均使用较低剂量亚叶酸钙，因为根据对结直肠癌患者的多项研究，较低剂量可能与较高剂量同样有效。<sup>356-358</sup> 但是，专家组建议在亚叶酸钙短缺情况下，使用不含亚叶酸钙的这些方案。

### 姑息治疗/最佳支持治疗

姑息治疗/最佳支持治疗的目标是预防、减轻和缓解病痛，并提高患者及其家人的生活质量，无论肿瘤处于哪一期或是否需要接受其它治疗。对于晚期或转移性胃癌患者，姑息治疗/最佳支持治疗可缓解症状、改善整体生活质量，并可能使患者寿命延长。尤其当采取多学科方法时更是如此。因此，胃癌患者的姑息/最佳支持治疗应鼓励采取多学科方法。

### 出血

急性出血是胃癌患者的常见症状，可能是肿瘤直接出血或治疗导致。患者出现急性严重出血（呕血或黑便）时，应立刻进行内镜检查评估。<sup>359</sup> 内镜治疗对控制胃癌患者出血效果方面尚未得到深入研究。有限数据表明，内镜治疗出血初始可能有效，但再出血几率很高。<sup>360,361</sup> 普及的内镜治疗选择包括注射疗法、机械疗法（如内镜钳夹止血）、烧灼疗法（如氩等离子体凝固）或上述疗法相结合。<sup>360</sup> 在内镜治疗无效情况下，采用血管造影栓塞术进行放射介入可能有效。此外，已表明体外放疗（EBRT）可有效治疗急性和慢性消化道出血。<sup>363,364</sup> 虽然可以使用质子泵抑制剂降低胃癌出血的风险，但无明确数据支持这种情况下使用质子泵抑制剂。

### 梗阻

对于合并恶性胃梗阻的患者，姑息治疗的主要目的是减少恶心和呕吐，并在可能的情况下允许恢复口服进食。恶性胃梗阻的治疗应个体化，并根据临床情况选择治疗方案。用于减轻或绕过梗阻的治疗选择包括手术（部分患者进行胃空肠吻合术<sup>137</sup>或胃切除术<sup>135</sup>）、EBRT、化疗以及内镜放置肠内支架以缓解胃出口梗阻<sup>137</sup>或食管支架以缓解EGJ/胃贲门

梗阻。对于因晚期胃癌导致管腔梗阻的患者，内镜下放置SEMS是一种安全有效的微创姑息治疗。<sup>365-368</sup> 在一项系统评价中，内镜下放置SEMS的患者比经胃空肠吻合术的患者更容易耐受经口进食，住院时间更短。<sup>369</sup> 另一项系统评价的结果表明，对于预期寿命相对较短的患者，放置SEMS的结果可能更为有利，而对于预后较长的患者，首选胃空肠吻合术。<sup>137</sup> 一项随机试验也报告了类似结果。<sup>370</sup> 但是，这些结果需要在更大的随机试验中得到证实。

如果无法缓解或绕过梗阻，则主要目标便是使用胃造口术减轻梗阻症状。<sup>371</sup> 如果肿瘤位置许可，则经皮、内镜、手术或介入放射学放置胃造瘘管行胃肠减压。经皮减压胃造口术对胃出口梗阻的患者具有姑息作用。<sup>372,373</sup> 如果存在腹水，应先引流腹水，再放置胃造瘘管以减少感染相关并发症风险。<sup>374,375</sup> 伴EGJ/胃贲门梗阻患者可经胃造瘘管进食，伴中部或远端胃梗阻患者可放置空肠营养管，为不能经口进食的患者提供足够的水分和营养支持。营养咨询也可能很有价值。

### 疼痛

使用EBRT或化疗可达到止痛效果。如果患者存在肿瘤相关疼痛，应根据[成人癌痛NCCN Guidelines](#)对疼痛进行评估和治疗。放置胃内支架后出现严重、无法控制的疼痛时，应立即通过内镜取出支架进行治疗。

### 恶心和呕吐

如果患者存在恶心或呕吐，应遵循[止吐NCCN Guidelines](#)进行治疗。恶心和呕吐可能与消化道梗阻有关，因此应进行内镜或透视检查评估以确定是否存在梗阻。

### 生存状况

除与所有癌症幸存者相关的生存照护（[请参阅生存 NCCN Guidelines](#)）以外，胃癌幸存者还因其疾病和治疗性质而具有特殊的长期护理需求。因此，对所有胃癌幸存者而言，长期后遗症的筛查和管理很重要。但是，由于缺乏大型随机试验，专家组提供的生存管理建议是基于较小规模的研究和临床经验。生存照护计划应包括将护理转移至初级保健医生的适当时机，并鼓励终生与初级保健医生保持治疗关系。肿瘤科团队和初级保健医生应定义自己在生存照护中的角色并将信息传达给患者。通常，不建议在治疗结束后进行常规胃癌特异性监测超过 5 年。监测的实施应结合良好的日常医疗保健，包括日常健康维持、预防保健和癌症筛查。应告知胃癌幸存者保持健康的体重、采取积极的生活方式、食用以植物来源为主的健康饮食；并限制饮酒；在适当情况下，还应鼓励戒烟。应根据指征，按照初级保健医生的治疗或与其联合进行其他预防保健措施和免疫接种。

胃癌幸存者面临的常见问题包括体重减轻、腹泻、化疗所致神经病变和疲劳。通过定期监测患者体重、鼓励少食多餐、进餐时避免摄入液体以及体育锻炼和节能措施，可有效控制体重减轻和疲劳。可考虑使用止泻药、大便成形剂并控制饮食以治疗腹泻。对于单纯疼痛性神经病变，考虑使用度洛西汀（对麻木或刺痛无效）。对于有跌倒风险的化疗引起的神经病变患者，应考虑转诊至职业治疗、康复治疗和/或物理治疗。骨质减少症/骨质疏松症是胃癌幸存者的另一种常见长期后遗症，由维生素 D、钙、磷和其他维生素和矿物质缺乏引起。已证明补充维生素 D 和其他疗法可以改善这些患者的骨骼健康。<sup>376,377</sup> 因此，应定期筛查骨密度，并应按照既定国家指南对低骨密度进行治疗。<sup>378</sup>

除上述问题外，接受胃切除术的胃癌幸存者还面临其他长期健康问题，包括消化不良和营养缺乏。告知存在消化不良的患者，应避免增加产酸的食物（例如柑橘汁、番茄沙司、辛辣食物）或降低胃食管下括约肌张力的食物（如咖啡因、薄荷、巧克力）。也可以考虑使用质子泵抑制剂。由于频繁的维生素和矿物质缺乏以及其他胃肠道功能障碍，胃切除术幸存者还存在特殊的营养需求。<sup>379</sup> 研究表明，胃癌切除术患者经常会出现长期贫血、缺铁和维生素 B<sub>12</sub> 缺乏。<sup>380,381</sup> 补充维生素 B<sub>12</sub><sup>382</sup> 和铁<sup>383</sup> 可安全有效逆转这些缺陷。必要时可考虑转诊营养师或营养服务进行个体化咨询。

接受全胃切除术的幸存者面临长期健康问题的特殊风险，因为与接受部分胃切除术的幸存者相比，其受到的限制更大，生活质量也大幅降低。<sup>384-386</sup> 对 254 例胃癌患者胃切除术（部分或全部）后随访 5 年的前瞻性研究发现，腹泻、吞咽困难、反流、进食受限、身体机能、认知功能和疲劳等症状对患者的长期生活质量产生了负面影响。<sup>387</sup> 胃迅速排空至小肠引起倾倒综合征，是全胃切除术幸存者的另一个担忧。早期倾倒综合征（进餐后 30 分钟内发生）患者可能会出现心悸、腹泻、恶心和痉挛，而迟发倾倒综合征（进餐后 2-3 小时发生）患者可能会出现头晕、饥饿、冷汗和昏厥。一项针对 1153 例全胃切除术幸存者的大型研究报告，分别有 67.6% 和 38.4% 的患者发生早期和迟发倾倒综合征。<sup>388</sup> 为帮助控制倾倒综合征的症状，专家组建议改变饮食，包括全天频繁进食、进餐时避免摄入液体以及摄入高蛋白质和高纤维、低简单碳水化合物或浓缩糖的膳食。

专家组建议生存护理计划的制定应包含接受治疗（包括手术、RT 和全身治疗）、随访护理、监测、筛查建议以及急性、迟发和长期治疗相关反应和健康风险的治疗后需求相关信息。应该清楚描述监测护理计划中肿瘤科医生、初级保健医生和亚专科医生的角色。长期监测护理计划还应该包括定期评估持续需求和识别适当资源，包括护理转诊时间安排（如适用）。

### 总结

胃癌在世界许多地区都很普遍，患者在诊断时通常为进展期。胃癌危险因素包括幽门螺杆菌感染、吸烟和高盐摄入。一些胃癌与遗传性胃癌易感综合征相关。建议将具有遗传易感性的个体转介给癌症遗传学专家。NCCN 专家组强烈建议多学科团队合作对局限性胃癌患者的管理至关重要。最佳支持治疗是治疗不可或缺的一部分，尤其是对于不可切除的局部进展期胃癌、复发性胃癌或者转移性胃癌。

ER (EMR 或 ESD) 是早期 (Tis 或 T1a) 肿瘤患者的主要治疗选择。身体状况适合、可切除的 T1b 或更高分期、任何 N 肿瘤患者应接受 D2 淋巴结清扫术。对于可切除 T2 或更高分期、任何 N 肿瘤的患者，围手术期化疗为 1 类建议 (T2、N0 肿瘤患者首选手术)；对于这些患者，也可以考虑进行术前放化疗 (2B 类)。对于不可切除或转移性胃癌患者，可提供最佳支持治疗和姑息治疗，是否进行全身治疗或放化疗，具体取决于体能状态和先前的治疗。

对于 T3-T4、任何 N 肿瘤患者或任何 T、N+ 肿瘤且未达 D2 淋巴结清扫，之前尚未接受放化疗或化疗的患者，建议继以 R0 切除、放化疗 (1 类)。T2，N0 肿瘤和存在高危特征的特定患者也可以考虑进行术后放化疗。术后化疗可用于 T3-T4、任何 N 和/或任何 T、N+ 肿瘤且行 D2 淋巴结清扫的肿瘤患者 (1 类)。如果之前未行，则建议所有切缘有残留疾病的患者进行术后放化疗。之前接受过化疗或放化疗的患者的选择包括 R0 切除术后的化疗 (如果术前接受过则为 1 类) 或观察 (如果术前接受过放化疗)。R1 切除的患者可考虑再次切除，而 R2 切除的患者应接受姑息治疗。

晚期胃癌患者的治疗中，靶向疗法具有可喜结果。对于过表达的 HER2 阳性胃癌患者，建议曲妥珠单抗加化疗作为一线治疗。纳武利尤单抗联合化疗被推荐作为 PD-L1 表达水平 CPS 大于或等于 5 (1 类) 或 CPS 小于 5 (2B 类) 的肿瘤的一线治疗。雷莫芦单抗单药或联合紫杉醇 (首选) 以及派姆单抗 (用于 MSI-H/dMMR 或 TMB-H 肿瘤) 可作为转移性胃癌患者的二线治疗或二线以上治疗选择。Dostarlimab-gxly 是用于 MSI-H/dMMR 肿瘤的派姆单抗的替代选择。恩曲替尼和拉罗替尼推荐用于 *NTRK* 基因融合阳性肿瘤的二线或后续治疗。

胃癌 NCCN Guidelines 为胃癌患者的治疗提供了基于证据和共识的治疗方法。专家组鼓励胃癌患者参加精心设计的临床试验，研究新的治疗策略，以取得进一步进展。



### 参考文献

1. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, et al. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res* 2018;10:239-248. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29445300>.
2. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:354-362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16489633>.
3. Ma J, Shen H, Kapesa L, Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. *Oncol Lett* 2016;11:2959-2964. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27123046>.
4. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Cancer Stat Facts: Stomach Cancer. 2021. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>. Accessed July 9, 2021.
5. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:16-27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26667886>.
6. Etemadi A, Safiri S, Sepanlou SG, et al. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:42–54. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31648970/>.
7. 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. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593>.
8. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020: stomach cancer fact sheet. 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf>. Accessed July 9, 2021.
9. Zhao JK, Wu M, Kim CH, et al. Jiangsu Four Cancers Study: a large case-control study of lung, liver, stomach, and esophageal cancers in Jiangsu Province, China. *Eur J Cancer Prev* 2017;26:357–364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27275735>.
10. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7–33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33433946>.
11. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020: United States of America cancer fact sheet. 2020. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/840-united-states-of-america-fact-sheets.pdf>. Accessed July 9, 2021.
12. Bergquist JR, Leiting JL, Habermann EB, et al. Early-onset gastric cancer is a distinct disease with worrisome trends and oncogenic features. *Surgery* 2019;166:547–555. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31331685>.
13. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:700–713. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24618998>.
14. Yusefi AR, Bagheri Lankarani K, Bastani P, et al. Risk factors for gastric cancer: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19:591–603. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29579788>.
15. Hu B, El Hajj N, Sittler S, et al. Gastric cancer: classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol* 2012;3:251–261. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22943016>.
16. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol* 2012;23:28–36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21536659>.
17. He Z, Zhao TT, Xu HM, et al. Association between alcohol consumption and the risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective



cohort studies. *Oncotarget* 2017;8:84459-84472. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29137439>.

18.Wang PL, Xiao FT, Gong BC, Liu FN. Alcohol drinking and gastric cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget* 2017;8:99013-99023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29228746>.

19.Deng W, Jin L, Zhuo H, et al. Alcohol consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis. *Chem Biol Interact* 2021;336:109365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33412155>.

20.Falk J, Carstens H, Lundell L, Albertsson M. Incidence of carcinoma of the oesophagus and gastric cardia. Changes over time and geographical differences. *Acta Oncol* 2007;46:1070-1074. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851842>.

21.Powell J, McConkey CC, Gillison EW, Spychal RT. Continuing rising trend in oesophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2002;102:422-427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12402314>.

22.U.S. National Library of Medicine Key MEDLINE® Indicators Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.

23.Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010;47:436-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20591882>.

24.Dixon M, Seevaratnam R, Wirtzfeld D, et al. A RAND/UCLA appropriateness study of the management of familial gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20:533-541. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22941158>.

25.Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, et al. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998;58:4086-4089. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751616>.

26.Fitzgerald RC, Caldas C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. *Gut* 2004;53:775-778. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15138199>.

27.Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001;121:1348-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11729114>.

28.Roberts ME, Ranola JMO, Marshall ML, et al. Comparison of CDH1 penetrance estimates in clinically ascertained families vs families ascertained for multiple gastric cancers. *JAMA Oncol* 2019;5:1325-1331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31246251>.

29.Hebbard PC, Macmillan A, Huntsman D, et al. Prophylactic total gastrectomy (PTG) for hereditary diffuse gastric cancer (HDGC): the Newfoundland experience with 23 patients. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1890-1895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19408054>.

30.Seevaratnam R, Coburn N, Cardoso R, et al. A systematic review of the indications for genetic testing and prophylactic gastrectomy among patients with hereditary diffuse gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012;15 Suppl 1:S153-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160243>.

31.Chen Y, Kingham K, Ford JM, et al. A prospective study of total gastrectomy for CDH1-positive hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2594-2598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21424370>.

32.Pandalai PK, Lauwers GY, Chung DC, et al. Prophylactic total gastrectomy for individuals with germline CDH1 mutation. *Surgery* 2011;149:347-355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20719348>.

33.Lim YC, di Pietro M, O'Donovan M, et al. Prospective cohort study assessing outcomes of patients from families fulfilling criteria for hereditary diffuse gastric cancer undergoing endoscopic surveillance. *Gastrointest*



Endosc 2014;80:78-87. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24472763>.

34.Masciari S, Larsson N, Senz J, et al. Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. J Med Genet 2007;44:726-731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17660459>.

35.Carvajal-Carmona LG. PALB2 as a familial gastric cancer gene: is the wait over? Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3:451-452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29706559>.

36.Fewings E, Larionov A, Redman J, et al. Germline pathogenic variants in PALB2 and other cancer-predisposing genes in families with hereditary diffuse gastric cancer without CDH1 mutation: a whole-exome sequencing study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3:489-498. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29706558>.

37.Huang KL, Mashl RJ, Wu Y, et al. Pathogenic germline variants in 10,389 adult cancers. Cell 2018;173:355-370. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29625052>.

38.Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. J Natl Cancer Inst Monogr 2008;1-93. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559331>.

39.Peltomaki P, Vasen H. Mutations associated with HNPCC predisposition- update of ICG-HNPCC/INSiGHT mutation database. Dis Markers 2004;20:269-276. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15528792>.

40.Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. Nat Genet 2009;41:112-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19098912>.

41.Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, et al. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. Int J Cancer

1997;74:551-555. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9355980>.

42.Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. Int J Cancer 1999;81:214-218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10188721>.

43.Watson P, Vasen HFA, Mecklin J-P, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. Int J Cancer 2008;123:444-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398828>.

44.Win AK, Lindor NM, Young JP, et al. Risks of primary extracolonic cancers following colorectal cancer in Lynch syndrome. J Natl Cancer Inst 2012;104:1363-1372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22933731>.

45.Kim J, Braun D, Ukaegbu C, et al. Clinical factors associated with gastric cancer in individuals with Lynch syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;18:830-837. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31319185>.

46.Larsen Haidle J, Howe JR. Juvenile Polyposis Syndrome. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al.; 2003 [Last updated March 9, 2017]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1469/>.

47.Howe JR, Mitros FA, Summers RW. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. Ann Surg Oncol 1998;5:751-756. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869523>.

48.Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. Nature 1998;391:184-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9428765>.

49.Jenne DE, Reimann H, Nezu J, et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. Nat Genet



1998;18:38-43. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9425897>.

50.Hearle NC, Rudd MF, Lim W, et al. Exonic STK11 deletions are not a rare cause of Peutz-Jeghers syndrome. J Med Genet 2006;43:e15.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16582077>.

51.Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. Gastroenterology 2000;119:1447-1453. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113065>.

52.Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. Clin Cancer Res 2006;12:3209-3215. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707622>.

53.van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. Am J Gastroenterol 2010;105:1258-1264. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20051941>.

54.van Lier MGF, Westerman AM, Wagner A, et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. Gut 2011;60:141-147. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205875>.

55.Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, et al. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. Dig Liver Dis 2013;45:606-611.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415580>.

56.Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol 2006;101:385-398. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454848>.

57.Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. Orphanet J Rare Dis 2009;4:22. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822006>.

58.Anaya DA, Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA. Extracolonic manifestations of hereditary colorectal cancer syndromes. Clin Colon Rectal Surg 2008;21:263-272. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20011437>.

59.Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. Gastrointest Endosc 2006;63:570-580. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16564854>.

60.Setia N, Clark JW, Duda DG, et al. Familial gastric cancers. Oncologist 2015;20:1365-1377. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26424758>.

61.Sanz MM, German J, Cunniff C. Bloom's Syndrome. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al.; 2006:[last updated: April 7, 2016]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1398/>.

62.Stoffel EM. Heritable gastrointestinal cancer syndromes. Gastroenterol Clin North Am 2016;45:509-527. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27546846>.

63.Amin MB, Edge SB, Greene FL. AJCC cancer staging manual (ed 8). New York, NY: Springer; 2017.

64.Bando E, Makuuchi R, Irino T, et al. Validation of the prognostic impact of the new tumor-node-metastasis clinical staging in patients with gastric cancer. Gastric Cancer 2019;22:123-129. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29357013>.

65.Sano T, Coit DG, Kim HH, et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project. Gastric Cancer 2017;20:217-225. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26897166>.

66.In H, Solsky I, Palis B, et al. Validation of the 8th edition of the AJCC TNM staging system for gastric cancer using the National Cancer



Database. Ann Surg Oncol 2017;24:3683-3691. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28895113>.

67.Huang SF, Chien TH, Fang WL, et al. The 8th edition American Joint Committee on gastric cancer pathological staging classification performs well in a population with high proportion of locally advanced disease. Eur J Surg Oncol 2018;44:1634-1639. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29941227>.

68.Abdalla EK, Pisters PWT. Staging and preoperative evaluation of upper gastrointestinal malignancies. Semin Oncol 2004;31:513-529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15297943>.

69.Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. J Clin Oncol 2007;25:2107-2116. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513817>.

70.Weber WA, Ott K. Imaging of esophageal and gastric cancer. Semin Oncol 2004;31:530-541. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15297944>.

71.Matsumoto Y, Yanai H, Tokiyama H, et al. Endoscopic ultrasonography for diagnosis of submucosal invasion in early gastric cancer. J Gastroenterol 2000;35:326-331. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10832666>.

72.Cardoso R, Coburn N, Seevaratnam R, et al. A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer. Gastric Cancer 2012;15 Suppl 1:S19-26. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237654>.

73.Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, et al. Use of endoscopic ultrasound in the preoperative staging of gastric cancer: a multi-institutional study of the US gastric cancer collaborative. J Am Coll Surg 2015;220:48-56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25283742>.

74.Tsendsuren T, Jun S-M, Mian X-H. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. World J

Gastroenterol 2006;12:43-47. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16440415>.

75.Stahl A, Ott K, Weber WA, et al. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:288-295. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12552348>.

76.Wieder HA, Krause BJ, Herrmann K. PET and PET-CT in esophageal and gastric cancer. Methods Mol Biol 2011;727:59-76. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21331929>.

77.Chen J, Cheong J-H, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. Cancer 2005;103:2383-2390. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15856477>.

78.Rosenbaum SJ, Stergar H, Antoch G, et al. Staging and follow-up of gastrointestinal tumors with PET/CT. Abdom Imaging 2006;31:25-35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16333707>.

79.Dassen AE, Lips DJ, Hoekstra CJ, et al. FDG-PET has no definite role in preoperative imaging in gastric cancer. Eur J Surg Oncol 2009;35:449-455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19147324>.

80.Lim JS, Yun MJ, Kim M-J, et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. Radiographics 2006;26:143-156. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418249>.

81.Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. Am J Surg 2006;191:134-138. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399124>.

82.Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M, et al. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. Ann Surg Oncol 2005;12:347-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15915368>.



83.Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, et al. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3173-3180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20585870>.

84.De Andrade JP, Mezhir JJ. The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: an evidence-based review. *J Surg Oncol* 2014;110:291-297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24850538>.

85.Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer-pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol* 2004;22:2395-2403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197201>.

86.Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg* 2000;232:362-371. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10973386>.

87.Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Ann Surg* 1999;229:303-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10077040>.

88.Mansour JC, Tang L, Shah M, et al. Does graded histologic response after neoadjuvant chemotherapy predict survival for completely resected gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2007;14:3412-3418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17909917>.

89.Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003;98:1521-1530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14508841>.

90.Smyth EC, Fassan M, Cunningham D, et al. Effect of pathologic tumor response and nodal status on survival in the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy trial. *J Clin Oncol*

2016;34:2721-2727. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27298411>.

91.Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005;47:141-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16045774>.

92.Shi C, Berlin J, Branton PA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the stomach. *Cancer Protocol Templates*. Northfield, IL: College of American Pathologists; 2017.

93.Naffouje SA, Salti GI. Extensive lymph node dissection improves survival among American patients with gastric adenocarcinoma treated surgically: analysis of the National Cancer Database. *J Gastric Cancer* 2017;17:319-330. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29302372>.

94.Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol* 2005;23:7114-7124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16192595>.

95.Yuan SQ, Chen YT, Huang ZP. Equipping the 8th edition American Joint Committee on Cancer staging for gastric cancer with the 15-node minimum: a population-based study using recursive partitioning analysis. *J Gastrointest Surg* 2017;21:1591-1598. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28752402>.

96.Hechtman JF, Polydorides AD. HER2/neu gene amplification and protein overexpression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a review of histopathology, diagnostic testing, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:691-697. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22646280>.

97.Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008;19:1523-1529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18441328>.



98.Chua TC, Merrett ND. Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes-a systematic review. *Int J Cancer* 2012;130:2845-2856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21780108>.

99.Gomez-Martin C, Garralda E, Echarri MJ, et al. HER2/neu testing for anti-HER2-based therapies in patients with unresectable and/or metastatic gastric cancer. *J Clin Pathol* 2012;65:751-757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22569536>.

100.Jorgensen JT, Hersom M. HER2 as a prognostic marker in gastric cancer-a systematic analysis of data from the literature. *J Cancer* 2012;3:137-144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22481979>.

101.Kato S, Okamura R, Baumgartner JM, et al. Analysis of circulating tumor DNA and clinical correlates in patients with esophageal, gastroesophageal junction, and gastric adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2018;24:6248-6256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30348637>.

102.Cho JH, Lim JY, Cho JY. Survival analysis based on human epidermal growth factor 2 status in stage II-III gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2017;23:7407-7414. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29151694>.

103.Grabsch H, Sivakumar S, Gray S, et al. HER2 expression in gastric cancer: rare, heterogeneous and of no prognostic value-conclusions from 924 cases of two independent series. *Cell Oncol* 2010;32:57-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20208134>.

104.Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, et al. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA international collaborative analysis. *Ann Oncol* 2012;23:2656-2662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689179>.

105. Kunz PL, Mojtahed A, Fisher GA, et al. HER2 expression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma in a US population:

clinicopathologic analysis with proposed approach to HER2 assessment. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012;20:13-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21617522>.

106.Tanner M, Hollmen M, Junttila TT, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005;16:273-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668283>.

107.Yan B, Yau EX, Bte Omar SS, et al. A study of HER2 gene amplification and protein expression in gastric cancer. *J Clin Pathol* 2010;63:839-842. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20696687>.

108.Kim WH, Gomez-Izquierdo L, Vilardell F, et al. HER2 status in gastric and gastroesophageal junction cancer: results of the large, multinational HER-EAGLE study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2018;26:239-245. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27490762>.

109.Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer* 2015;18:476-484. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25038874>.

110.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. *Lancet* 2010;376:687-697. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20728210>.

111.Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2017;35:446-464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28129524>.

112.Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008;52:797-805. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422971>.

113.Ruschoff J, Dietel M, Baretton G, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch* 2010;457:299-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20665045>.

114.Murphy KM, Zhang S, Geiger T, et al. Comparison of the microsatellite instability analysis system and the Bethesda panel for the determination of microsatellite instability in colorectal cancers. *J Mol Diagn* 2006;8:305-311. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16825502>.

115.Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596308>.

116.Bartley AN, Fitzgibbons PL, Broaddus RR, Shi C. Template for reporting results of DNA mismatch repair testing in patients being considered for checkpoint inhibitor immunotherapy. *College of American Pathologists* 2018. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-general-dnamismatchrepair-18biomarker-1001.pdf>.

117.Willis J, Lefterova MI, Artyomenko A, et al. Validation of microsatellite instability detection using a comprehensive plasma-based genotyping panel. *Clin Cancer Res* 2019;25:7035-7045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31383735>.

118.Sousa H, Pinto-Correia AL, Medeiros R, Dinis-Ribeiro M. Epstein-Barr virus is associated with gastric carcinoma: the question is what is the significance? *World J Gastroenterol* 2008;14:4347-4351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18666324>.

119. Jacome AA, Lima EM, Kazzi AI, et al. Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: a distinct molecular subtype of the disease? *Rev Soc Bras*

*Med Trop* 2016;49:150-157. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27192582>.

120.Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ, et al. Clinical significance of four molecular subtypes of gastric cancer identified by the Cancer Genome Atlas project. *Clin Cancer Res* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28747339>.

121.Hewitt LC, Inam IZ, Saito Y, et al. Epstein-Barr virus and mismatch repair deficiency status differ between oesophageal and gastric cancer: a large multi-centre study. *Eur J Cancer* 2018;94:104-114. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29550565>.

122.Camargo MC, Murphy G, Koriyama C, et al. Determinants of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: an international pooled analysis. *Br J Cancer* 2011;105:38-43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21654677>.

123.van Beek J, zur Hausen A, Klein Kranenbarg E, et al. EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004;22:664-670. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14966089>.

124.Cho J, Kang MS, Kim KM. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and specific features of the accompanying immune response. *J Gastric Cancer* 2016;16:1-7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27104020>.

125.Ma C, Patel K, Singhi AD, et al. Programmed death-ligand 1 expression is common in gastric cancer associated with Epstein-Barr virus or microsatellite instability. *Am J Surg Pathol* 2016;40:1496-1506. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465786>.

126.Derks S, Liao X, Chiaravalli AM, et al. Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr virus-infected gastric cancers. *Oncotarget* 2016;7:32925-32932. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27147580>.

127. Cho J, Lee J, Bang H, et al. Programmed cell death-ligand 1 expression predicts survival in patients with gastric carcinoma with

microsatellite instability. *Oncotarget* 2017;8:13320-13328. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28076847>.

128.Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1839-1844. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8230264>.

129.Leichman L, Silberman H, Leichman CG, et al. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: a University of Southern California pilot program. *J Clin Oncol* 1992;10:1933-1942. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1453207>.

130.Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol* 1994;10:12-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8115781>.

131.Ito H, Clancy TE, Osteen RT, et al. Adenocarcinoma of the gastric cardia: what is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg* 2004;199:880-886. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15555971>.

132.Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1999;230:170-178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10450730>.

133.Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg* 2006;93:559-563. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16607678>.

134.Marano L, Rondelli F, Bartoli A, et al. Oncologic effectiveness and safety of splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anticancer Res* 2018;38:3609-3617. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29848717>.

135.Lim S, Muhs BE, Marcus SG, et al. Results following resection for stage IV gastric cancer; are better outcomes observed in selected patient subgroups? *J Surg Oncol* 2007;95:118-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17262741>.

136.Brar SS, Mahar AL, Helyer LK, et al. Processes of care in the multidisciplinary treatment of gastric cancer: results of a RAND/UCLA expert panel. *JAMA Surg* 2014;149:18-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225775>.

137.Jeurnink SM, van Eijck CHJ, Steyerberg EW, et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2007;7:18-27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17559659>.

138.Upchurch E, Ragusa M, Cirocchi R. Stent placement versus surgical palliation for adults with malignant gastric outlet obstruction. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD012506. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29845610>.

139.Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol* 2007;14:317-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17094022>.

140.Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, et al. How many lymph nodes should be assessed in patients with gastric cancer? A systematic review. *Gastric Cancer* 2012;15 Suppl 1:S70-88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895615>.

141.Hartgrink HH, van de Velde CJH, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2069-2077. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082726>.

142.Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 1999;79:1522-1530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10188901>.



143.Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20409751>.

144.Enzinger PC, Benedetti JK, Meyerhardt JA, et al. Impact of hospital volume on recurrence and survival after surgery for gastric cancer. *Ann Surg* 2007;245:426-434. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17435550>.

145.Degiuli M, Sasako M, Ponti A. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. *Br J Surg* 2010;97:643-649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20186890>.

146.Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2014;101:23-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375296>.

147.Mogal H, Fields R, Maithel SK, Votanopoulos K. In patients with localized and resectable gastric cancer, what is the optimal extent of lymph node dissection-D1 Versus D2 Versus D3? *Ann Surg Oncol* 2019;26:2912-2932. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31076930>.

148.Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, et al. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:303-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028313>.

149.Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Calvo F. Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer* 2004;90:1727-1732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15150592>.

150. Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, et al. A meta-analysis of D1 versus D2 lymph node dissection. *Gastric Cancer* 2012 15 Suppl 1:S60-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138927>.

151.Jiang L, Yang KH, Chen Y, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of extended lymphadenectomy in patients with resectable gastric cancer. *Br J Surg* 2014;101:595-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24668465>.

152.El-Sedfy A, Dixon M, Seevaratnam R, et al. Personalized surgery for gastric adenocarcinoma: a meta-analysis of D1 versus D2 lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1820-1827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25348779>.

153.Csendes A, Burdiles P, Rojas J, et al. A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery* 2002;131:401-407. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11935130>.

154.Reyes CD, Weber KJ, Gagner M, Divino CM. Laparoscopic vs open gastrectomy. A retrospective review. *Surg Endosc* 2001;15:928-931. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11605108>.

155.Jiang L, Yang KH, Guan QL, et al. Laparoscopy-assisted gastrectomy versus open gastrectomy for resectable gastric cancer: an update meta-analysis based on randomized controlled trials. *Surg Endosc* 2013;27:2466-2480. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23361259>.

156.Wang W, Li Z, Tang J, et al. Laparoscopic versus open total gastrectomy with D2 dissection for gastric cancer: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:1721-1734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23990014>.

157.Lin JX, Lin JL, Zheng CH, et al. Short- and long-term outcomes of laparoscopy-assisted versus open total gastrectomy for gastric cancer: a propensity score-matched analysis. *Oncotarget* 2017;8:80029-80038. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29108385>.



158.Wei Y, Yu D, Li Y, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: a meta-analysis based on high-quality retrospective studies and clinical randomized trials. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2018;42:577-590. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30146236>.

159.Yu J, Huang C, Sun Y, et al. Effect of laparoscopic vs open distal gastrectomy on 3-year disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer: the CLASS-01 randomized clinical trial. JAMA 2019;321:1983-1992. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31135850>.

160.Liu F, Huang C, Xu Z, et al. Morbidity and Mortality of Laparoscopic vs Open Total Gastrectomy for Clinical Stage I Gastric Cancer: The CLASS02 Multicenter Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2020;6:1590-1597. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32815991>.

161.Kim HH, Han SU, Kim MC, et al. Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with stage I gastric cancer: the KCLASS-01 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2019;5:506-513. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30730546>.

162.Hyung WJ, Yang HK, Park YK, et al. Long-Term Outcomes of Laparoscopic Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer: The KCLASS-02-RCT Randomized Clinical Trial. J Clin Oncol 2020;38:3304-3313. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32816629>.

163.Huscher CGS, Mingoli A, Sgarzini G, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. Ann Surg 2005;241:232-237. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15650632>.

164.Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, et al. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study): A Propensity

Score Analysis. J Clin Oncol 2019;37:2028-2040. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31084544>.

165.Badgwell B, Ikoma N, Murphy MB, et al. A Phase II Trial of Cytoreduction, Gastrectomy, and Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion with Chemotherapy for Patients with Gastric Cancer and Carcinomatosis or Positive Cytology. Ann Surg Oncol 2021;28:258-264. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32556731>.

166.Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. Ann Surg Oncol 2011;18:1575-1581. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21431408>.

167.Hatfield AR, Slavin G, Segal AW, Levi AJ. Importance of the site of endoscopic gastric biopsy in ulcerating lesions of the stomach. Gut 1975;16:884-886. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1193417>.

168.Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. Gastroenterology 1982;82:228-231. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7054024>.

169.Akiyama M, Ota M, Nakajima H, et al. Endoscopic mucosal resection of gastric neoplasms using a ligating device. Gastrointest Endosc 1997;45:182-186. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9041007>.

170.Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). Gastric Cancer 2011;14:113-123. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21573742>.

171.Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, et al. Preoperative staging of gastric cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. Radiology 1991;181:426-432. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1924784>.

172. Bentrem D, Gerdes H, Tang L, et al. Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1853-1859. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17357856>.
173. Okada K, Fujisaki J, Kasuga A, et al. Endoscopic ultrasonography is valuable for identifying early gastric cancers meeting expanded-indication criteria for endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2011;25:841-848. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20734082>.
174. Keswani RN, Early DS, Edmundowicz SA, et al. Routine positron emission tomography does not alter nodal staging in patients undergoing EUS-guided FNA for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1210-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012886>.
175. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005;23:4490-4498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002839>.
176. Bonenkamp JJ, van de Velde CJ, Kampschoer GH, et al. Comparison of factors influencing the prognosis of Japanese, German, and Dutch gastric cancer patients. *World J Surg* 1993;17:410-414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8337889>.
177. Uedo N, Iishi H, Tatsuta M, et al. Long-term outcomes after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006;9:88-92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16767363>.
178. Youn JC, Youn YH, Kim TI, et al. Factors affecting long-term clinical outcomes of endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2006;53:643-647. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16995480>.
179. Kim JJ, Lee JH, Jung H-Y, et al. EMR for early gastric cancer in Korea: a multicenter retrospective study. *Gastrointest Endosc* 2007;66:693-700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17905010>.
180. Choi KS, Jung HY, Choi KD, et al. EMR versus gastrectomy for intramucosal gastric cancer: comparison of long-term outcomes. *Gastrointest Endosc* 2011;73:942-948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21392757>.
181. Chung I-K, Lee JH, Lee S-H, et al. Therapeutic outcomes in 1000 cases of endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: Korean ESD Study Group multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1228-1235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19249769>.
182. Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut* 2009;58:331-336. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001058>.
183. Akasaka T, Nishida T, Tsutsui S, et al. Short-term outcomes of endoscopic submucosal dissection (ESD) for early gastric neoplasm: multicenter survey by Osaka University ESD study group. *Dig Endosc* 2011;23:73-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21198921>.
184. Farhat S, Chaussade S, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection in a European setting. A multi-institutional report of a technique in development. *Endoscopy* 2011;43:664-670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623560>.
185. Sugimoto T, Okamoto M, Mitsuno Y, et al. Endoscopic submucosal dissection is an effective and safe therapy for early gastric neoplasms: a multicenter feasible study. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:124-129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21959325>.
186. Chaves DM, Moura EGH, Milhomem D, et al. Initial experience of endoscopic submucosal dissection in Brazil to treat early gastric and esophageal cancer: a multi-institutional analysis. *Arq Gastroenterol*





2013;50:148-152. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23903626>.

187.Abe S, Oda I, Suzuki H, et al. Short- and long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer. *Endoscopy* 2013;45:703-707. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23990481>.

188.Repici A, Zullo A, Hassan C, et al. Endoscopic submucosal dissection of early gastric neoplastic lesions: a western series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1261-1264. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23925276>.

189.Oda I, Saito D, Tada M, et al. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006;9:262-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235627>.

190.Hoteya S, Iizuka T, Kikuchi D, Yahagi N. Benefits of endoscopic submucosal dissection according to size and location of gastric neoplasm, compared with conventional mucosal resection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1102-1106. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19383079>.

191.Nakamoto S, Sakai Y, Kasanuki J, et al. Indications for the use of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer in Japan: a comparative study with endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2009;41:746-750. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19681023>.

192.Watanabe T, Kume K, Taip M, et al. Gastric mucosal cancer smaller than 7mm can be treated with conventional endoscopic mucosal resection as effectively as with endoscopic submucosal dissection. *Hepatogastroenterology* 2010;57:668-673. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20698247>.

193.Park YM, Cho E, Kang HY, Kim JM. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis.

*Surg Endosc* 2011;25:2666-2677. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21424201>.

194.Lian J, Chen S, Zhang Y, Qiu F. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012;76:763-770. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22884100>.

195.Zhao Y, Wang C. Long-term clinical efficacy and perioperative safety of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: an updated meta-analysis. *Biomed Res Int* 2018;2018:3152346. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29568748>.

196.Yahagi N, Fujishiro M, Kakushima N, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using the tip of an electro-surgical snare (thin type). *Digestive Endoscopy* 2004;16:34-38. Available at:

<https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2004.00313.x>.

197.Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Muscatiello N. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc* 2014;6:555-563. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25400870>.

198.Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001;48:225-229. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11156645>.

199.Ahn JY, Jung HY, Choi KD, et al. Endoscopic and oncologic outcomes after endoscopic resection for early gastric cancer: 1370 cases of absolute and extended indications. *Gastrointest Endosc* 2011;74:485-493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21741645>.

200. Schmidt C, Gerdes H, Hawkins W, et al. A prospective observational study examining quality of life in patients with malignant gastric outlet obstruction. *Am J Surg* 2009;198:92-99. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19482259>.



201.Vakil N, Morris AI, Marcon N, et al. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1791-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11419831>.

202.Shike M, Latkany L, Gerdes H, Bloch AS. Direct percutaneous endoscopic jejunostomies for enteral feeding. *Gastrointest Endosc* 1996;44:536-540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8934158>.

203.Lightdale CJ, Botet JF, Kelsen DP, et al. Diagnosis of recurrent upper gastrointestinal cancer at the surgical anastomosis by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 1989;35:407-412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2676688>.

204.Park SR, Lee JS, Kim CG, et al. Endoscopic ultrasound and computed tomography in restaging and predicting prognosis after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Cancer* 2008;112:2368-2376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18404697>.

205.Sarkaria IS, Rizk NP, Bains MS, et al. Post-treatment endoscopic biopsy is a poor-predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2009;249:764-767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19387328>.

206.Smallley SR, Gunderson L, Tepper J, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:283-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872272>.

207.Hazard L, O'Connor J, Scaife C. Role of radiation therapy in gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2006;12:1511-1520. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16570342>.

208.Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal

cancer. *Lancet* 1969;2:865-867. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4186452>.

209.Schein PS. A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1982;49:1771-1777. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6176313>.

210.Hallisey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994;343:1309-1312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7910321>.

211.Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)-report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:929-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869212>.

212.Valentini V, Cellini F, Minsky BD, et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009;92:176-183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19586672>.

213.Moningi S, Ajani JA, Badgwell BD, et al. IMRT Reduces Acute Toxicity in Patients Treated With Preoperative Chemoradiation for Gastric Cancer. *Adv Radiat Oncol* 2020;5:369-376. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32529130>.

214.Trip AK, Nijkamp J, van Tinteren H, et al. IMRT limits nephrotoxicity after chemoradiotherapy for gastric cancer. *Radiother Oncol* 2014;112:289-294. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25241995>.

215.Ringash J, Perkins G, Brierley J, et al. IMRT for adjuvant radiation in gastric cancer: a preferred plan? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:732-738. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15978742>.

216.Ren F, Li S, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation treatment for patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol* 2019;14:84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31118042>.

217.Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953-3958. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921048>.

218.Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547741>.

219.Al-Batran SE, Lorenzen S. Management of locally advanced gastroesophageal cancer: still a multidisciplinary global challenge? *Hematol Oncol Clin North Am* 2017;31:441-452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28501086>.

220.Cai Z, Yin Y, Shen C, et al. Comparative effectiveness of preoperative, postoperative and perioperative treatments for resectable gastric cancer: a network meta-analysis of the literature from the past 20 years. *Surg Oncol* 2018;27:563-574. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30217320>.

221.Coccolini F, Nardi M, Montori G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Surg* 2018;51:120-127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29413875>.

222.Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*

2019;393:1948-1957. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982686/>

223.Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444866>.

224.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. *Lancet Oncol* 2018;19:616-628. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29650363>.

225.Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822992>.

226.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 after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30:2327-2333. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22585691>.

227.Dikken JL, Jansen EP, Cats A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2430-2436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368551>.

228.van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22646630>.

229.Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled

trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1090-1098. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254683>.

230.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. *Lancet Oncol* 2014;15:1389-1396. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439693>.

231.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 Clin Oncol* 2015;33:3130-3136. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559811>.

232.Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:315-321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22226517>.

233.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. *Lancet Oncol* 2016;17:1697-1708. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776843>.

234.de Steur WO, van Amelsfoort RM, Hartgrink HH, et al. Adjuvant chemotherapy is superior to chemoradiation after D2 surgery for gastric cancer in the per-protocol analysis of the randomized CRITICS trial. *Ann Oncol* 2021;32:360-367. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33227408>.

235.Slagter AE, Jansen EPM, van Laarhoven HWM, et al. CRITICS-II: a multicentre randomised phase II trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemotherapy and subsequent

chemoradiotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in resectable gastric cancer. *BMC Cancer* 2018;18:877. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30200910>.

236.Lowy AM, Feig BW, Janjan N, et al. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:519-524. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11456051>.

237.Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:2774-2780. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15254045>.

238.Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005;23:1237-1244. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718321>.

239.Rivera F, Galan M, Tabernero J, et al. Phase II trial of preoperative irinotecan-cisplatin followed by concurrent irinotecan-cisplatin and radiotherapy for resectable locally advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1430-1436. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540072>.

240.Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:305-314. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556041>.

241.Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26:1086-1092. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309943>.



242.Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. J Clin Oncol 2002;20:2844-2850. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065561>.

243.Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol 2007;25:1160-1168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17401004>.

244.Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. J Clin Oncol 2009;27:851-856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139439>.

245.Lee J, Lim do H, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. J Clin Oncol 2012;30:268-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184384>.

246.Park SH, Lim DH, Sohn TS, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial(). Ann Oncol 2021;32:368-374. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33278599>.

247.Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. Ann Oncol 1997;8:163-168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093725>.

248.Ford ER, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet

Oncol 2014;15:78-86. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332238>.

249.Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Eur J Cancer 2011;47:2306-2314. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21742485>.

250.Kang JH, Lee SI, Lim do H, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. J Clin Oncol 2012;30:1513-1518. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22412140>.

251.Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). Eur J Cancer 2013;49:835-842. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23063354>.

252.Chung HC, Bang YJ, C SF, et al. First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811. Future Oncol 2021;17:491-501. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33167735>.

253.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. Lancet 2021;398:27-40. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34102137>.

254.Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. J Clin Oncol 2008;26:1435-1442. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349393>.



255.Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: a randomized phase II study of three chemotherapy regimens plus cetuximab in metastatic esophageal and gastroesophageal junction cancers. J Clin Oncol 2016;34:2736-2742. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27382098>.

256.Kim GM, Jeung HC, Rha SY, et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer. Eur J Cancer 2012;48:518-526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22243774>.

257.Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Ann Oncol 2009;20:1667-1673. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19549707>.

258.Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study-FFCD 9803. J Clin Oncol 2004;22:4319-4328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15514373>.

259.Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol 2009;20:666- 673. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19153121>.

260.Louvet C, Andre T, Tigaud JM, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. J Clin Oncol 2002;20:4543-4548. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12454110>.

255.Al-Batran S-E, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with

advanced gastric cancer. J Clin Oncol 2004;22:658-663. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14966088>.

262.Park YH, Lee JL, Ryou BY, et al. Capecitabine in combination with oxaliplatin (XELOX) as a first-line therapy for advanced gastric cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2008;61:623-629. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522863>.

263.Luo HY, Xu RH, Wang F, et al. Phase II trial of XELOX as first-line treatment for patients with advanced gastric cancer. Chemotherapy 2010;56:94-100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357440>.

264.Okines AFC, Norman AR, McCloud P, et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. Ann Oncol 2009;20:1529-1534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474114>.

265.Wang G, Yang B, Fu Z, et al. Efficacy and safety of oxaliplatin-based regimen versus cisplatin-based regimen in the treatment of gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Clin Oncol 2019;24:614-623. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30919257>.

266.Hall PS, Swinson D, Waters JS, et al. Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): the GO2 phase III trial. J Clin Oncol 2019;37:4006. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.4006](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4006).

267.Enzinger PC, Kulke MH, Clark JW, et al. A phase II trial of irinotecan in patients with previously untreated advanced esophageal and gastric adenocarcinoma. Dig Dis Sci 2005;50:2218-2223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16416165>.

268. Ajani JA, Baker J, Pisters PWT, et al. CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction

carcinoma: results of a phase II study. *Cancer* 2002;94:641-646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11857295>.

269.Moehler M, Haas U, Siebler J, et al. Weekly treatment with irinotecan, folinic acid and infusional 5-fluorouracil (ILF) in patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs* 2003;14:645-650. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501387>.

270.Pozzo C, Barone C, Szanto J, et al. Irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophageal-gastric junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:1773-1781. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15550582>.

271.Moehler M, Eimermacher A, Siebler J, et al. Randomised phase II evaluation of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (ILF) vs 5-fluorouracil, leucovorin, and etoposide (ELF) in untreated metastatic gastric cancer. *Br J Cancer* 2005;92:2122-2128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15942629>.

272.Beretta E, Di Bartolomeo M, Buzzoni R, et al. Irinotecan, fluorouracil and folinic acid (FOLFIRI) as effective treatment combination for patients with advanced gastric cancer in poor clinical condition. *Tumori* 2006;92:379-383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17168428>.

273.Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19:1450-1457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18558665>.

274.Brell JM, Krishnamurthi SS, Javle M, et al. A multi-center phase II study of oxaliplatin, irinotecan, and capecitabine in advanced gastric/gastroesophageal junction carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:851-857. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18670776>.

275.Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, et al. Weekly docetaxel, cisplatin, and irinotecan (TPC): results of a multicenter phase II trial in patients with metastatic esophagogastric cancer. *Ann Oncol* 2009;20:475-480. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139178>.

276.Lustberg MB, Bekaii-Saab T, Young D, et al. Phase II randomized study of two regimens of sequentially administered mitomycin C and irinotecan in patients with unresectable esophageal and gastroesophageal adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2010;5:713-718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20354452>.

277.Moehler M, Kanzler S, Geissler M, et al. A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2010;21:71-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605504>.

278.Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase iii study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French Intergroup (Federation Francophone de Cancerologie Digestive, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014;32:3520-3526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287828>.

279.Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-4997. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075117>.

280.Roth AD, Fazio N, Stupp R, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2007;25:3217-3223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664469>.

281.Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2008;19:1882-1887. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669868>.

282.Elsaid AA, Elkerm Y. Final results of a randomized phase III trial of docetaxel, carboplatin and 5FU versus epirubicin, cisplatin and 5FU for locally advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4014. Available at: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2005.23.16\\_suppl.4014](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.4014).

283.Inal A, Kaplan MA, Kucukoner M, Isikdogan A. Docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with modified docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a retrospective analysis of single institution. *Neoplasma* 2012;59:233-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22248282>.

284.Di Lauro L, Vici P, Belli F, et al. Docetaxel, oxaliplatin, and capecitabine combination chemotherapy for metastatic gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014;17:718-724. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24318671>.

285.Van Cutsem E, Boni C, Tabernero J, et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2015;26:149-156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25416687>.

286.Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, et al. Randomized multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2015;33:3874-3879. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26438119>.

287.Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Cancer J* 2000;6:316-323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11079171>.

288.Petrasch S, Welt A, Reinacher A, et al. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. *Br J Cancer* 1998;78:511-514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9716036>.

289.Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK, et al. Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:37-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576922>.

290.Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5660-5667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110025>.

291.Kim JY, Do YR, Park KU, et al. A multi-center phase II study of docetaxel plus cisplatin as first-line therapy in patients with metastatic squamous cell esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66:31-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19763571>.

292.Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 2003;21:54-59. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506170>.

293.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. *Ann Oncol* 2004;15:1344-1347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15319239>.

294.Albertsson M, Johansson B, Friesland S, et al. Phase II studies on docetaxel alone every third week, or weekly in combination with gemcitabine in patients with primary locally advanced, metastatic, or recurrent esophageal cancer. *Med Oncol* 2007;24:407-412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917090>.





295.Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, et al. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1086-1091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7912736>.

296.Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2007;18:898-902. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351256>.

297.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. *Lancet* 2014;383:31-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24094768>.

298.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. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-1235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25240821>.

299.Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2419-2430. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32469182>.

300.Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4438-4444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24190112>.

301.Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:807-814. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610178>.

302.Sym SJ, Hong J, Park J, et al. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:481-488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23192279>.

303.Maugeri-Sacca M, Pizzuti L, Sergi D, et al. FOLFIRI as a second-line therapy in patients with docetaxel-pretreated gastric cancer: a historical cohort. *J Exp Clin Cancer Res* 2013;32:67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24330513>.

304.Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, et al. Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan, plus 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine, platinum, and taxane. *Am J Clin Oncol* 2008;31:151-156. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18391599>.

305.Assersohn L, Brown G, Cunningham D, et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15:64-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679122>.

306.U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Lonsurf for recurrent, metastatic gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm632032.htm>. Accessed March 6, 2020.

307.Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1437-1448. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355453>.

308.Ilson DH, Tabernero J, Prokharau A, et al. Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil treatment in patients with metastatic gastric cancer who had undergone gastrectomy: subgroup analyses of a randomized clinical



trial. JAMA Oncol 2019. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3160036>  
5.

309.Shitara K, Doi T, Hosaka H, et al. Trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) in patients (pts) aged ≥65 years with metastatic gastric/gastroesophageal junction cancer (mGC/mGEJC): subgroup analysis from TAGS. J Clin Oncol 2019;37:4037. Available at:

[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.4037](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4037).

310.Ilson DH. Phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer. Oncology (Williston Park) 2004;18:22-25. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15685830>.

311.Sakai D, Boku N, Kodera Y, et al. An intergroup phase III trial of ramucirumab plus irinotecan in third or more line beyond progression after ramucirumab for advanced gastric cancer (RINDBerG trial). J Clin Oncol 2018;36:TPS4138. Available at:

[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.TPS4138](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS4138).

312.Klempner SJ, Maron SB, Chase L, et al. Initial report of second-line FOLFIRI in combination with ramucirumab in advanced gastroesophageal adenocarcinomas: a multi-institutional retrospective analysis. Oncologist 2019;24:475-482. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30470690>.

313.Burtneß B, Gibson M, Egleston B, et al. Phase II trial of docetaxel-irinotecan combination in advanced esophageal cancer. Ann Oncol 2009;20:1242-1248. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19429872>.

314.Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 2015;372:2509-2520. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255>.

315.Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2020;38:1-10. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31682550>.

316.Berton D, Banerjee SN, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high tumors: A combined analysis of two cohorts in the GARNET study. J Clin Oncol 2021;39:2564. Available at:

[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.2564](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.2564).

317.Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol 2020;21:1353-1365. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32919526>.

318.Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21:271-282.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.

319.Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med 2018;378:731-739. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.

320.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. JAMA Oncol 2018;4:e180013. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29543932>.

321.Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in mismatch repair deficient non-colorectal gastrointestinal cancers. J Clin Oncol 2016;34:195. Available at:

[http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2016.34.4\\_suppl.195](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2016.34.4_suppl.195).

322.U.S. Food and Drug Administration. FDA approves entrectinib for NTRK solid tumors and ROS-1 NSCLC. 2019. Available at:

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-entrectinib-ntkr-solid-tumors-and-ros-1-nsclc>. Accessed July 14,2020

323.U.S. Food and Drug Administration. FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions>. Accessed July 14, 2020.

324.Rivera F, Romero C, Jimenez-Fonseca P, et al. Phase II study to evaluate the efficacy of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: HERXO trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;83:1175-1181. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30927036>.

325.Soularue E, Cohen R, Tournigand C, et al. Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: a retrospective study. *Bull Cancer* 2015;102:324-331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25744576>.

326.Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, et al. Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: WJOG7112G (T- ACT Study). *J Clin Oncol* 2020;38:1919-1927. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32208960>.

327.Tabernero J, Ohtsu A, Muro K, et al. Exposure-response analyses of ramucirumab from two randomized, phase III trials of second-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Mol Cancer Ther* 2017;16:2215-2222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28716815>.

328.Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:420-435. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30718072>.

329.U.S. Food and Drug Administration. FDA approves nivolumab in combination with chemotherapy for metastatic gastric cancer and

esophageal adenocarcinoma. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-combination-chemotherapy-metastatic-gastric-cancer-and-esophageal>. Accessed November 4, 2021.

330.U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm560040.htm>. Accessed February 21, 2020.

331.U.S. Food and Drug Administration. FDA approves pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-adults-and-children-tmb-h-solid-tumors>. Accessed January 19, 2021.

332.U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to dostarlimab-gxly for dMMR advanced solid tumors. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-dostarlimab-gxly-dmmr-advanced-solid-tumors>. Accessed August 30, 2021.

333.Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized phase 1 clinical trial. *JAMA Oncology* 2020;6:1766-1772. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4515>.

334.Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol* 2019;32:147-153. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30171197>.

335.Okamura R, Boichard A, Kato S, et al. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK- Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol* 2018;2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30637364>.



336.Arnold A, Daum S, von Winterfeld M, et al. Analysis of NTRK expression in gastric and esophageal adenocarcinoma (AGE) with pan-TRK immunohistochemistry. *Pathol Res Pract* 2019;215:152662. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31575452>.

337.Shinozaki-Ushiku A, Ishikawa S, Komura D, et al. The first case of gastric carcinoma with NTRK rearrangement: identification of a novel ATP1B-NTRK1 fusion. *Gastric Cancer* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32189226>.

338.Siewert JR. Carcinoma of the cardia: carcinoma of the gastroesophageal junction classification, pathology, and extent of resection. *Dis Esophagus* 1996;9:173-182. Available at: <https://academic.oup.com/dote/article-abstract/9/3/173/2798630>.

339.Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000;232:353-361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10973385>.

340.The Gastrointestinal Tumor Study Group. The concept of locally advanced gastric cancer. Effect of treatment on outcome. *Cancer* 1990;66:2324-2330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1700927>.

341.Du C, Zhou Y, Huang K, et al. Defining a high-risk subgroup of pathological T2N0 gastric cancer by prognostic risk stratification for adjuvant therapy. *J Gastrointest Surg* 2011;15:2153-2158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21938559>.

342.Youn HG, An JY, Choi MG, et al. Recurrence after curative resection of early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:448-454. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19904573>.

343.Yoo CH, Noh SH, Shin DW, et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:236-242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671934>.

344.Song J, Lee HJ, Cho GS, et al. Recurrence following laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer: a multicenter retrospective analysis of 1,417 patients. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1777-1786. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20151217>.

345.Lee JH, Kim HI, Kim MG, et al. Recurrence of gastric cancer in patients who are disease-free for more than 5 years after primary resection. *Surgery* 2016;159:1090-1098. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26747230>.

346.Jin LX, Moses LE, Squires MH, 3rd, et al. Factors associated with recurrence and survival in lymph node-negative gastric adenocarcinoma: a 7-institution study of the US Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg* 2015;262:999-1005. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25607760>.

347.Honda M, Hiki N, Kinoshita T, et al. Long-term outcomes of laparoscopic versus open surgery for clinical stage I gastric cancer: the LOC-1 study. *Ann Surg* 2016;264:214-222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27115899>.

348.Fields RC, Strong VE, Gonen M, et al. Recurrence and survival after pathologic complete response to preoperative therapy followed by surgery for gastric or gastroesophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2011;104:1840-1847. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21610705>.

349.D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004;240:808-816. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15492562>.

350.Cao L, Selby LV, Hu X, et al. Risk factors for recurrence in T1-2N0 gastric cancer in the United States and China. *J Surg Oncol* 2016;113:745-749. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27040753>.

351.Baiocchi GL, Marrelli D, Verlato G, et al. Follow-up after gastrectomy for cancer: an appraisal of the Italian Research Group for Gastric Cancer.



Ann Surg Oncol 2014;21:2005-2011. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24526547>.

352.Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, ed. Evaluation of Chemotherapeutic Agents. New York Columbia University Press; 1949:199-205.

353.Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5:649-655. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7165009>.

354.Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. J Clin Oncol 1984;2:187-193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6699671>.

355.U.S. Food and Drug Administration. Current and resolved drug shortages and discontinuations reported to FDA. 2018. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/>. Accessed January 8, 2020.

356.QUASAR Collaborative Group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. Lancet 2000;355:1588-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821362>.

357.Reynolds J, Chamberland-Tremblay A, Herrington JD, et al. High-versus low-dose leucovorin in the modified FOLFOX6 regimen for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Oncol Pharm Pract 2017;23:173-178. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26786027>.

358.Clarke S, Goldstein D, Mitchell P, et al. Modification of leucovorin dose within a simplified FOLFOX regimen improves tolerability without compromising efficacy. Clin Colorectal Cancer 2007;6:578-582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17681104>.

359.Imbesi JJ, Kurtz RC. A multidisciplinary approach to gastrointestinal bleeding in cancer patients. J Support Oncol 2005;3:101-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15796441>.

360.Kim YI, Choi IJ. Endoscopic management of tumor bleeding from inoperable gastric cancer. Clin Endosc 2015;48:121-127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844339>.

361.Sheibani S, Kim JJ, Chen B, et al. Natural history of acute upper GI bleeding due to tumours: short-term success and long-term recurrence with or without endoscopic therapy. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:144-150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23710797>.

362.Poultuses GA, Kim CJ, Orlando R, 3rd, et al. Angiographic embolization for gastroduodenal hemorrhage: safety, efficacy, and predictors of outcome. Arch Surg 2008;143:457-461. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490553>.

363.Kim MM, Rana V, Janjan NA, et al. Clinical benefit of palliative radiation therapy in advanced gastric cancer. Acta Oncol 2008;47:421-427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17899453>.

364.Kondoh C, Shitara K, Nomura M, et al. Efficacy of palliative radiotherapy for gastric bleeding in patients with unresectable advanced gastric cancer: a retrospective cohort study. BMC Palliat Care 2015;14:37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26238344>.

365.Holt AP, Patel M, Ahmed MM. Palliation of patients with malignant gastroduodenal obstruction with self-expanding metallic stents: the treatment of choice? Gastrointest Endosc 2004;60:1010-1017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15605026>.

366.Lindsay JO, Andreyev HJN, Vlavianos P, Westaby D. Self-expanding metal stents for the palliation of malignant gastroduodenal obstruction in patients unsuitable for surgical bypass. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:901-905. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15080851>.

367.Kim TO, Kang DH, Kim GH, et al. Self-expandable metallic stents for palliation of patients with malignant gastric outlet obstruction caused by stomach cancer. *World J Gastroenterol* 2007;13:916-920. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352023>.

368.Endo S, Takiguchi S, Miyazaki Y, et al. Efficacy of endoscopic gastroduodenal stenting for gastric outlet obstruction due to unresectable advanced gastric cancer: a prospective multicenter study. *J Surg Oncol* 2014;109:208-212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24464867>.

369.Ly J, O'Grady G, Mittal A, et al. A systematic review of methods to palliate malignant gastric outlet obstruction. *Surg Endosc* 2010;24:290-297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19551436>.

370.Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooft JE, et al. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study): a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2010;71:490-499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20003966>.

371.Issaka RB, Shapiro DM, Parikh ND, et al. Palliative venting percutaneous endoscopic gastrostomy tube is safe and effective in patients with malignant obstruction. *Surg Endosc* 2014;28:1668-1673. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24366189>.

372.Wollman B, D'Agostino HB. Percutaneous radiologic and endoscopic gastrostomy: a 3-year institutional analysis of procedure performance. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1551-1553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9393163>.

373.Silas AM, Pearce LF, Lestina LS, et al. Percutaneous radiologic gastrostomy versus percutaneous endoscopic gastrostomy: a comparison of indications, complications and outcomes in 370 patients. *Eur J Radiol* 2005;56:84-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168268>.

374.Lee MJ, Saini S, Brink JA, et al. Malignant small bowel obstruction and ascites: not a contraindication to percutaneous gastrostomy. *Clin Radiol* 1991;44:332-334. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1836988>.

375.Ryan JM, Hahn PF, Mueller PR. Performing radiologic gastrostomy or gastrojejunostomy in patients with malignant ascites. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1003-1006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9762985>.

376.Suzuki Y, Ishibashi Y, Omura N, et al. Alendronate improves vitamin D-resistant osteopenia triggered by gastrectomy in patients with gastric cancer followed long term. *J Gastrointest Surg* 2005;9:955-960. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137591>.

377.Lim JS, Lee JI. Prevalence, pathophysiology, screening and management of osteoporosis in gastric cancer patients. *J Gastric Cancer* 2011;11:7-15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22076196>.

378.Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-2381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25182228>.

379.Rosania R, Chiapponi C, Malfertheiner P, Venerito M. Nutrition in patients with gastric cancer: an update. *Gastrointest Tumors* 2016;2:178-187. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27403412>.

380.Lim CH, Kim SW, Kim WC, et al. Anemia after gastrectomy for early gastric cancer: long-term follow-up observational study. *World J Gastroenterol* 2012;18:6114-6119. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23155340>.

381.Hu Y, Kim HI, Hyung WJ, et al. Vitamin B(12) deficiency after gastrectomy for gastric cancer: an analysis of clinical patterns and risk factors. *Ann Surg* 2013;258:970-975. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096753>.

382.Kim HI, Hyung WJ, Song KJ, et al. Oral vitamin B12 replacement: an effective treatment for vitamin B12 deficiency after total gastrectomy in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3711-3717.



Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21556950>.

383.Jeong O, Park YK. Effect of intravenous iron supplementation for acute postoperative anemia in patients undergoing gastrectomy for gastric carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2014;21:547-552.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23996517>.

384.Rausei S, Mangano A, Galli F, et al. Quality of life after gastrectomy for cancer evaluated via the EORTC QLQ-C30 and QLQ-STO22 questionnaires: surgical considerations from the analysis of 103 patients. *Int J Surg* 2013;11 Suppl 1:S104-109. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24380539>.

385.Svedlund J, Sullivan M, Liedman B, Lundell L. Long term consequences of gastrectomy for patient's quality of life: the impact of reconstructive techniques. *Am J Gastroenterol* 1999;94:438-445.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022643>.

386.Bae JM, Kim S, Kim YW, et al. Health-related quality of life among disease-free stomach cancer survivors in Korea. *Qual Life Res* 2006;15:1587-1596. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17036253>.

387.Yu W, Park KB, Chung HY, et al. Chronological changes of quality of life in long-term survivors after gastrectomy for gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2016;48:1030-1036. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27004956>.

388.Mine S, Sano T, Tsutsumi K, et al. Large-scale investigation into dumping syndrome after gastrectomy for gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2010;211:628-636. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20829078>.