

2013 NCCN 胃癌临床实践指南（2013.V2） 要点介绍及解读

郭仁宏（江苏省肿瘤医院 肿瘤内科，南京 210009）

2013年3月美国国立综合癌症网络（NCCN）发布了2013.V1《NCCN胃癌临床实践指南》（以下简称指南），在1个月之后又发布了V2版指南，相对于V1版指南，V2版指南仅仅在版面上做了一些修改，增加了讨论部分的目录。在内容上，2013.V2版指南与2012.V2版指南相比，在胃癌的诊断及治疗等方面进行了重要更新。

1 概述

胃癌在全世界很多国家中的发病率都很高。在日本，胃癌仍旧是男性最常见的恶性肿瘤。中国每年都有较其他国家更多的新发胃癌病例。不过，在二次世界大战之后，全球胃癌的发病率逐渐下降。与西方国家近端胃癌发病率升高不同，非近端胃癌仍然是日本、中国和世界其他地区胃癌的主要形式^[1]。

由于世界上大多数国家没有开展早期胃癌筛查，因此胃癌常常到晚期才得以确诊，目前只有日本经常进行胃癌的早期检测（韩国也在部分地开展）。胃癌的危险因素包括幽门螺杆菌感染、吸烟、高盐饮食和其他饮食因素。最近的一项荟萃分析显示，适度饮酒与胃癌并没有关系，然而，重度嗜酒却和胃癌有关联，特别是非贲门癌。1%~3%的胃癌与遗传性胃癌易感综合征有关^[2]。

2 分期

目前常用的胃癌分期方法主要有两种。日本分期方法最为精细，该方法根据肿瘤侵犯的精确解剖学范围尤其是淋巴结分站情况而异。另一种胃癌分期方法由美国癌症联合委员会（AJCC）和国际抗癌联盟（UICC）联合制定。西方国家采用后一种

分期方法，即AJCC/UICC分期方法^[3]。充分的分期需要检查至少15枚淋巴结。

治疗前分期能够为初始治疗方案的制定提供有价值的信息。大约50%的胃癌患者在确诊时已经处于晚期，这类患者预后较差。能够预测预后较差的其他因素还包括体力状态较差、存在转移以及碱性磷酸酶水平 ≥ 100 U/L^[4]。对于局部可切除的胃癌患者，其临床结局取决于疾病的手术分期。大约70%~80%的胃癌患者伴区域淋巴结受累。阳性淋巴结数目对生存有显著影响^[5]。

CT扫描已常规应用于胃癌患者的术前分期，它对肿瘤T分期的准确度已达到43%~82%。在区域淋巴结受累的检测中，尽管CT联合正电子发射断层扫描（PET-CT）的特异性高于CT（分别为92%和62%），但PET-CT的敏感性显著低于CT（分别为56%和78%）。在术前分期方面，PET-CT的精确度（68%）高于CT（53%）或PET（47%）。新近的研究证实，单用PET对于胃癌进行检测和术前分期并不能提供充分的诊断信息，但与CT联合使用则有助于临床诊治^[6]。

超声内镜（EUS）可用于评估肿瘤浸润深度^[7]。EUS对肿瘤T分期和N分期的准确度分别达到65%~92%和50%~95%，具体情况视操作而定。EUS不能很好地评估远处淋巴结转移情况^[8]。

腹腔镜能够发现其他影像学检查无法发现的转移灶。Sloan-Kettering纪念癌症中心的一项临床研究^[9]对657例可切除的胃腺癌患者进行了为期10年的腹腔镜探查随访，发现有31%的患者出现远

通讯作者：郭仁宏 E-mail: guorh610@sina.com

处转移（M1）。腹腔镜探查的局限性在于仅能进行二维评估，并且对肝转移及胃周淋巴结转移的评估作用有限。术前影像学提示为 T3 和（或）N+ 患者，如果未接受术前治疗而准备直接手术治疗，腹腔镜可能有助于发现影像学隐匿性转移病灶。而接受过术前治疗的患者，推荐行腹腔镜加腹膜灌洗细胞学检查^[9]。

腹水的细胞遗传学分析能够鉴别隐匿性转移癌，从而提高分期的准确性。腹膜细胞学检查阳性的胃癌患者预后差，文献报告提示，腹膜细胞学检查阳性是判断根治术后高复发风险的独立预后预测因素^[10]。腹腔镜灌洗细胞学阳性可以鉴别出不太可能从单纯手术切除获益的 M1 患者。专家组推荐进展期胃癌患者，T3 或 N1 应该考虑行腹腔镜分期并行腹膜灌洗从而行细胞学检查。

3 病理检查原则

胃腺癌特异性诊断的目的是为了分期及治疗。内镜下黏膜切除术（EMR）的病理报告以及手术切除标本应该评估淋巴管侵袭，肿瘤浸润深度以及黏膜状态和深部的切缘。病理报告还需报告手术切除标本肿瘤中点位置离胃食管结合部的距离，淋巴结转移情况以及淋巴结送检个数。如果肿瘤病灶术前已行化疗且没有明显的残余肿瘤，应该仔细地检查手术标本，确定显微镜下检查是否有肿瘤残留。

目前，对胃癌准确分期应具有最低送检淋巴结数目还没有统一意见，为了尽可能地分期准确，推荐送检至少 15 枚淋巴结。送检淋巴结数多则趋于获得更好的预后^[11]。

新辅助化疗的病理反应类型及肿瘤组织消退是胃腺癌生存的预测因素^[12]。研究显示，新辅助化疗后，残留 10% 肿瘤的患者中位生存明显好于残留 50% 肿瘤的患者。肿瘤大小、腹膜或者脉管浸润及淋巴结转移是更好的预后预测因素。

人表皮生长因子受体 2（HER2）基因和（或）HER2 蛋白经证实在胃癌和胃食管结合部腺癌的发生起重要作用^[13]。文献报道的 HER2 基因扩增及 HER2 蛋白过表达在胃癌分别为 12% ~ 27% 和 9% ~ 23%^[14]。目前，所有转移性胃癌患者在诊断

时要推荐行 HER2 检测。指南推荐 HER2 表达情况评估首先使用 IHC 方法，采用 ToGA 研究中评分系统^[15]。IHC 评分为 0 或 1+ 则认为是 HER2 表达阴性。IHC 评分 2+ 则认为不能明确，应该行 FISH 或者其他原位杂交方法进一步确认。专家组仅推荐 IHC2+ 的病例再进一步使用 FISH 检测。

4 手术治疗

外科手术是早期胃癌的主要治疗方法。被广泛认可的胃癌手术治疗原则是有足够切缘（≥ 4 cm）的完全切除。手术前应使用 CT（胸部、腹部和盆腔）进行临床分期以评估病变范围，可联合或不联合 EUS。手术的主要目的是达到切缘阴性的完全切除（R0 切除），然而只有 50% 的患者能够在首次手术时获得 R0 切除^[16]。

远端胃癌首选胃次全切除。这种手术治疗预后与全胃切除术相似，但并发症显著减少。近端胃切除术和全胃切除术均适用于近端胃癌，但术后通常发生营养障碍。在东亚，胃切除术联合 D2 淋巴结清扫术是可根治性胃癌的标准治疗方法。在西方国家，D2 切除仅作为推荐而非治疗规范。然而，对于清扫足够的淋巴结（15 枚或者更多）有利于分期已经达成了共识。

腹腔镜切除术是新近出现的一种外科手术方法，对于胃癌患者，它比其他开腹手术有更多重要的优势（术中出血少，术后疼痛轻，恢复快，肠道功能恢复早以及患者住院时间缩短）^[17]。然而，进一步确定腹腔镜切除术在胃癌治疗中的地位尚需更大规模的随机临床研究。

5 内镜治疗

EMR 和内镜下黏膜下层切除术（ESD）对于早期胃癌患者可作为外科的替代治疗。EMR 是胃肠微创手术的巨大进步^[18]。而 ESD 整块切除肿瘤对早期胃癌的治疗更具优势^[19]。ESD 具有更高的技术要求和更好的器械，但也伴有更高的出血率和穿孔的并发症。目前暂无关于胃肠道肿瘤 EMR 与其他手术治疗对照的随机研究。因此，EMR 仍将会是胃癌诊断和治疗的一项具有良好前景的技术。由于缺少长期的随访和生存数据，因此不建议在临床试验以外常规使用内镜技术，其应用也应仅限于

在具有丰富经验的医学中心进行。

诊断性内镜用于探查胃癌的存在和位置以及活检可疑的病灶。多次活检（6~8），使用标准的内镜钳以提供足够的组织便于病理分析，特别是针对于溃疡性的病变^[20]。

EMR 适用于治疗早期胃癌包括原位癌（Tis）或局限于黏膜层的 T1a 没有溃疡、淋巴结转移和脉管浸润的高分化或低分化腺癌。在早期胃癌中，ESD 对胃的小病灶整块切除已经被证实比 EMR 更有效。日本胃癌指南推荐 EMR 用于直径 ≤ 3 cm 且无溃疡形成的早期胃癌^[21]。EMR 或 ESD 治疗早期胃癌，如病理证实为低分化、具有脉管浸润、淋巴结转移或侵犯胃壁黏膜下层深肌层，则认为切除不完全，应该考虑继续行胃切除及周围淋巴结清扫术^[22]。

6 放疗

放疗（术前、术后或姑息性放疗）是胃癌综合治疗中的一部分。

胃癌术前放化疗的临床价值目前尚不清楚，有待进行更大规模的前瞻性随机临床试验加以明确。

对于胃癌术后放化疗的意义，INT-0116 研究结果表明了在 T3~T4，N0 及任何 T 伴有淋巴结阳性的患者接受了根治性切除（D0 或 D1 淋巴结切除），术后放化疗可以取得显著生存获益^[23]。而 T2，N0 患者在同样治疗方法中的有效性仍不明确，因为在该研究中，这类患者太少。此外，这项研究同样未能评估 D2 根治术后放化疗的作用。INT-0116 研究结果建立了未接受术前治疗的胃癌完全切除术后放化疗为标准治疗的模式。然而，INT-0116 研究所使用的化疗方案具有较高的 3 度和 4 度的血液学毒性和胃肠道不良反应（分别为 54% 和 33%）。

最近结束的 III 期临床研究（ARTIST）对胃癌 D2 术后辅助放化疗（卡培他滨、顺铂联合放疗）和辅助化疗（卡培他滨加顺铂）进行了比较，结果显示根治性 D2 切除患者（ $n = 458$ ，分期 IB-IV，M0）术后放化疗并没有延长生存时间^[24]。

7 化疗

7.1 围术期化疗 第一项检验能力强大的术前化疗 III 期临床研究（MAGIC 研究）由英国医学

研究委员会主持进行^[25]。503 例患者随机分为两组，一组进行围术期化疗 [ECF（表柔比星、顺铂和 5-FU）术前和术后化疗] 和手术，另一组单用手术治疗。结果显示，围术期化疗明显改善无进展生存期（PFS）（ $P < 0.001$ ）和总生存期（OS）（ $P < 0.009$ ）。患者的 5 年生存率为 36%，单独手术组为 23%。在另一项 FNCLCC/FFCD 研究中，Ychou 等报道以氟尿嘧啶和顺铂的围术期化疗显著提高根治性手术切除率，及其根治术后的无病生存率（DFS）和 OS^[26]。5 年生存率在手术+围术期化疗组为 38% 和在单纯手术组为 24%（ $P = 0.02$ ）。相对应的 PFS 分别为 34% 和 19%。

这两项临床研究为可切除胃癌接受过有限的淋巴结清扫（D0 或 D1）的根治性手术患者，提供了另外一项治疗选择即围术期化疗。然而，这些研究均未能证实接受了 D2 淋巴结清扫患者的术前或围术期治疗的价值。

7.2 术后化疗 日本临床肿瘤协作组的临床实验（JCOG 8801）表明 T1 肿瘤患者根治术后可以获得显著的生存^[27]。最近亚洲的两项研究（ACTS-GC 和 CLASSIC 研究）也表明胃癌患者能够从 D2 根治术后的化疗取得生存获益。

日本一项大型随机 III 期临床试验（ACTS-GC）评价了扩大淋巴结清扫 D2 切除的胃癌切除（R0 切除）术后用 S-1 进行辅助化疗治疗 II 期（剔除 T1 期）或 III 期胃癌的效果^[28]。1059 例患者随机接受手术及术后 S-1 辅助化疗或单纯手术治疗。S-1 治疗组的 3 年 OS 为 80.1%，单纯手术组为 70.1%。S-1 组的死亡风险比为 0.68。5 年随访资料同样证实了这些结果，这是首次在临床研究中显示术后辅助化疗对 D2 切除术后的日本患者存在优势。

CLASSIC 研究为一项 II、III B 期 D2 根治术后胃癌患者的随机 III 期临床对照研究（完成于韩国、中国内地、台湾）评估卡培他滨和奥沙利铂在术后化疗的作用，至少送检 15 枚淋巴结以保证分期的准确性^[29]。1055 例患者随机分为术后奥沙利铂联合卡培他滨辅助化疗及单纯手术两组，该研究的中期分析（在中位随访时间 34.2 个月之后）显示所有组（II，III A，III B）的患者术后卡培他滨联合

奥沙利铂化疗相比单纯手术明显提高了DFS。3年的DFS分别为74%和59% ($P < 0.0001$)。OS尚无差异可能原因是随访时间过短，但是预计OS也将会有差异。

这些研究结果支持在胃癌D2切除术后使用化疗。但是，应该指出的是，目前尚无临床研究表明D0/D1切除术后可以从术后化疗中受益。而术后化疗在西方国家的临床研究总是缺乏生存优势^[30]。因此术后放化疗仍旧是这些患者的有效治疗选择。

7.3 晚期或转移性胃癌的化疗 晚期或转移性胃癌患者进行化疗，相比于最佳支持治疗，能够缓解症状并获得生存益处^[31]。有几种单药对晚期胃癌有肯定的疗效，这些药物包括5-FU、丝裂霉素、依托泊苷和顺铂^[32]。新的药物包括伊立替康、紫杉醇、多西他赛、口服依托泊苷、奥沙利铂、聚乙二醇化紫杉醇^[33]。

联合化疗比单药化疗能取得更好的反应率。研究显示，相对FAMTX（5-FU、多柔比星、甲氨蝶呤）和MCF（丝裂霉素、顺铂、5-FU）方案而言，ECF（多柔比星、顺铂、5-FU）方案的中位生存期（MST）和生活质量均有改善。与氟尿嘧啶、四氢叶酸和顺铂（FLP）方案相比，氟尿嘧啶、四氢叶酸和奥沙利铂（FLO）方案和FLP有相似的MST，但不良反应显著低于FLP方案^[34]。

一项国际多中心的III期随机临床研究（V325研究），评估了多西他赛、顺铂和5-FU联合方案。445例未经治疗的晚期胃癌患者随机分为两组，一组用DCF（多西他赛、顺铂、5-FU）方案治疗，另一组用CF（顺铂、5-FU）方案治疗^[35]。结果显示，DCF组的疾病进展时间（TTP）明显比CF组延长（5.6个月：3.7个月， $P = 0.0004$ ），MST也明显延长（9.2个月：8.6个月， $P = 0.02$ ），两组RR分别为37%和25%（ $P = 0.01$ ），DCF组和CF组的2年生存率分别为18%和9%。DCF方案在显示有效性的同时暴露出该方案存在严重毒性，导致患者难以耐受该方案，III/IV度的不良事件发生率DCF组明显高于CF组（81%：75%），尤以III/IV度中性粒细胞减少的发生率，DCF组显著高于对照组（82%：57%）。针对V325研究中暴露

出来的严重不良反应，近年来以多西他赛或紫杉醇为主双药联合的DCF改良方案获得临床医生的青睐，初步结果显示，DCF改良方案不良反应明显降低，而疗效并无明显差异。

卡培他滨是一种口服氟尿嘧啶类药物，它能够 在细胞内转化为5-FU。已有研究对卡培他滨单药 或与其他药物联合治疗晚期胃癌和胃食管结合部癌 进行了评价。REAL-2和ML17032试验的一项荟萃 分析结果显示，与664例接受含5-FU联合方案 治疗的患者相比，654例接受含卡培他滨联合方案 治疗的患者OS获得改善，但两组的PFS未观察到 差异^[36]。

一项随机III期研究显示，伊立替康联合5-FU/ 四氢叶酸治疗晚期胃或胃食管结合部腺癌的PFS 非劣效于顺铂联合5-FU持续输注，并且前者的耐 受性更好。因此当不能采用含铂化疗方案治疗时， 可将含伊立替康的方案作为替代^[37]。伊立替康在 二线的应用同样得到了证实。二线化疗伊立替康与 氟尿嘧啶联合四氢叶酸（FOLFIRI）在转移性胃癌 患者中有效且耐受性良好^[38]。伊立替康目前还没有 延长晚期胃癌患者生存的I类证据。因此，伊立 替康首选作为二线或者三线治疗。

一些I/II期临床试验已经证实另一种新型 的口服氟尿嘧啶类药物S-1作为单药或与顺铂联 合应用对晚期胃癌有效。在一项随机III期临床研 究（SPIRITS）中，298例晚期胃癌患者随机接受 S-1联合顺铂或S-1单药治疗。S-1联合顺铂在中 位OS和PFS方面均明显优于S-1单药，分别为 13个月：11个月，6个月：4个月^[39]。在美国进 行的一项II期多中心临床试验中，S-1加顺铂的联 合方案在晚期胃癌和胃食管结合部腺癌的初治患者 中具有较好的安全性和疗效。晚期胃癌一线治疗研 究（FLAGS）比较了顺铂联合S-1（CS）与顺铂联 合5-FU（CF）方案在晚期胃或胃食管腺癌患者中 的疗效，最近该研究公布了其结果。在这项研究中， 共有1053例患者被随机分至CS或CF组。CS的 疗效与CF取得了相似的中位OS（分别为8.6个月 和7.9个月； $P = 0.02$ ），但顺铂和S1联合方案安 全性更优^[40]。亚组分析中，CS方案在弥漫型胃或

胃食管腺癌患者中的 OS 优于 CF 方案。

7.4 靶向治疗 ToGA 研究是首个在 HER2 阳性胃癌患者中评价曲妥珠单抗联合顺铂及一种氟尿嘧啶类药物的前瞻性多中心随机 III 期临床研究^[15]。这项研究证实，对于 HER2 阳性的晚期胃癌患者，曲妥珠单抗联合标准化疗的疗效优于单纯化疗。该研究中，594 例 HER2 阳性 [IHC3+ 或 FISH 阳性 (HER2:CEP17 \geq 2)] 胃或食管胃结合部腺癌（局部晚期、复发或转移性）。患者被随机分组，分别接受曲妥珠单抗联合化疗（5-FU 或卡培他滨联合顺铂）或单纯化疗。其中大部分为胃癌患者（曲妥珠单抗组 80%，化疗组 83%）。中位随访时间在两组分别为 19 个月和 17 个月。与单纯化疗相比，曲妥珠单抗联合化疗组的中位 OS 显著改善（分别为 13.8 个月和 11 个月； $P = 0.046$ ）。亚组分析显示，HER2 表达 IHC2+/FISH+ 或 IHC3+ 患者 MST 分别为 16.0 个月和 11.8 个月（HR = 0.65）。化疗加上曲妥珠单抗未增加明显的不良反应。这一研究确立了曲妥珠单抗联合化疗在 HER2 阳性的晚期胃或食管胃结合部癌患者中的标准治疗地位。

多项临床试验正在研究 EGFR 抑制剂（厄洛替尼^[41]和西妥昔单抗^[42]）及血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂（贝伐珠单抗^[43]和索拉非尼^[44]）联合化疗对进展期胃癌或食管胃结合部腺癌的安全性和疗效。

8 治疗指南

8.1 诊断检查 新诊断的患者应接受全面的病史询问、体格检查、活检（确认病灶转移）以及完整的上消化道内镜检查。还要进行全血细胞计数、血清生化分析以及胸腹部增强 CT 扫描等检查。临床有指征时建议进行盆腔 CT 扫描。对于有可能切除肿瘤的患者，建议进行内镜超声检查。当肿瘤转移不明确时，推荐 EUS 和 PET-CT 扫描检查。如已经有确认的转移病灶或者怀疑为转移的病灶，推荐行 HER2-neu 表达检测。

8.2 初始治疗 手术或 EMR 是身体状况良好的 Tis 或 T1a 期患者的主要治疗方法。手术也是身体状况良好、可切除的局限性胃癌（T1b, T2 或者更晚，任何 N 分期）患者主要的治疗方法。对于可

切除肿瘤患者（T1b, T2 或以上分期，任何 N 分期），指南作为 I 类证据推荐行围术期化疗。尽管术前放化疗在两项临床研究中表明有生存优势，但这些研究均为小样本研究。因此推荐术前放化疗（氟尿嘧啶或者紫杉醇为基础）为可供选择的治疗方案。

不可切除的局部进展胃癌患者推荐（I 类）使用以氟尿嘧啶或者紫杉醇为基础的同时放化疗或者化疗^[45]。

所有经腹腔镜探查分期诊断为转移性胃癌的患者均应考虑姑息治疗（化疗，最佳支持治疗或者临床实验）。

对于身体状况差的患者，EMR 是 Tis 或 T1a 期患者的首选治疗方法，而 T1b, T2 或者更晚、任何 N 分期的患者推荐（I 类）使用以氟尿嘧啶或者紫杉醇为基础的同时放化疗。所有经腹腔镜探查分期诊断为转移性胃癌的患者均应考虑姑息治疗。

8.3 术后评估和辅助治疗 对肿瘤无法切除的患者，在初始治疗完成后应该进行再次分期，包括临床血液学检查、血清生化分析、胸部影像学检查、腹部增强 CT 扫描、如有临床指征行盆腔影像学检查以及 PET-CT 或 PET 扫描。如果肿瘤变成可以切除且患者可以耐受，首选行手术治疗。这些患者也可以继续观察，如果肿瘤仍然无法切除，局部和（或）远处转移，根据患者身体状况选择姑息性治疗（化疗、最佳支持治疗或者临床试验）。

8.4 术后治疗 根据临床研究结果，仅限于术前未接受任何术前治疗肿瘤完全切除（R0 切除）以及术后无转移证据的患者应可从术后放化疗获益。指南推荐术后治疗取决于肿瘤分期和手术淋巴结清扫范围。

未接受过术前放化疗的患者，如手术切缘无肿瘤残留（R0 切除）且术后病理分期为 Tis, T1, N0M0 的患者无需术后治疗。

根据 INT-0116 研究结果，专家组推荐，所有 R0 切除术后病理分期 T3、T4 或淋巴结阳性患者的 T1 ~ T2 患者进行术后放化疗。鉴于 T2, N0 患者具有良好的预后且无来自随机临床试验的充足证据证实能够获得任何生存受益，专家组部分成员认为这部分患者没有必要接受放化疗。术后的放化疗

则仅仅推荐适用于部分存在高危因素（肿瘤低分化或组织学分级高，淋巴管浸润，神经浸润或年龄小于50岁）的所有切缘阴性（R0切除）T2，N0的患者^[46]。

根据 CLASSIC 研究的中期报告，专家组推荐，所有切缘阴性（R0切除）且接受过改良 D2 切除的 T3、T4 和淋巴结阳性的 T1 ~ T2 患者接受术后化疗作为一个选择。对于少于 D2 切除的患者，术后化疗不作推荐，专家组强调，对于这部分患者而言，术后的放化疗才是治疗首选。

对于接受过术前治疗的患者，当术前用过 ECF 方案或其改良方案时（临床分期 T2 期或更晚期肿瘤或淋巴结阳性），术后继续用 ECF 方案化疗（I 类）。对于 T2，N0 患者，观察也是一种选择。接受过术前治疗的患者，术后放化疗的作用如何？一项 III 期临床研究正在进行当中（CRITICS 研究）^[47]。

如果患者未接受术前治疗，切缘有镜下残留（R1 切除）或肉眼残留病灶（R2 切除），但无远处转移的患者，推荐予以氟尿嘧啶类为基础的放化疗。肉眼肿瘤残留的患者根据其身体状况，也可选择姑息性化疗以及最佳支持治疗。

8.5 随访和监测 所有胃癌患者都应接受系统的随访。随访内容包括全面的病史询问和体格检查，每 3 ~ 6 个月随访 1 次，共 1 ~ 2 年；之后每 6 ~ 12 个月随访 1 次，共 3 ~ 5 年；以后每年 1 次。同时根据临床情况进行临床血液学检查、血清生化检测、影像学检查或内镜检查。对于接受手术治疗的患者，应监测维生素 B₁₂ 水平及铁缺乏情况，有指征时应予治疗。

8.6 局部进展、转移或复发 肿瘤一旦出现局部进展、转移或复发，推荐患者接受姑息性治疗（化疗、临床试验或者最佳支持治疗）。对于局部复发可耐受手术的患者，手术也是一种治疗选择。

局部进展、转移或复发的胃癌患者常需进行最佳支持治疗或联合全身化疗。一项随机试验比较了化疗加最佳支持治疗和单用最佳支持治疗用于晚期胃癌的效果，结果显示化疗加最佳支持治疗组的 OS（8 个月：5 个月）和 TTP（5 个月：2 个月）均较长^[48]。化疗加最佳支持治疗组与单纯最佳支

持治疗组相比，有更多的患者（45%：20%）改善或延长了至少 4 个月的高质量生存期。一项随机研究（ $n = 193$ ）中，伊立替康或者多西他赛作为二线治疗相比最佳支持治疗明显改善了晚期胃癌患者生存期（5.1 月：3.8 月）^[49]。

对于进展期或转移性胃癌，双药联合的一线化疗方案为首选。而三药联合方案对于具有良好身体情况能够耐受且能够常规评估不良反应的患者，仍旧作为一种治疗而保留。二线治疗方案的选择，取决于之前的治疗情况和患者的身体情况。专家组的共识是，没有 I 类证据支持任何具体的方案作为二线或者三线治疗应用于进展期或转移性胃癌患者。

基于 ToGA 研究结果，指南推荐曲妥珠单抗联合化疗用于 IHC 3+ 或 IHC 2+ 具有 HER2 扩增证据 FISH 阳性（HER2：CEP17 ≥ 2 ）的胃癌患者。对于 IHC 评分为 0 或 1 的患者，曲妥珠单抗不作推荐。不推荐曲妥珠单抗与蒽环类药物联用。

参考文献

- [1] Parkin DM, Muir CS. Cancer incidence in five continents. comparability and quality of data[J]. IARC Sci Publ, 1992, (120):45-173.
- [2] Fitzgerald RC, Caldas C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer[J]. Gut, 2004, 53(6):775-778.
- [3] Roder JD, Bottcher K, Busch R, et al. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group[J]. Cancer, 1998, 82(4):621-631.
- [4] 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]. J Clin Oncol, 2004, 22(12):2395-2403.
- [5] Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, et al. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than Number? An analysis of 1,038 patients[J]. Ann Surg, 2000, 232(3):362-371.
- [6] Dassen AE, Lips DJ, Hoekstra CJ, et al. FDG-PET has no definite role in preoperative imaging in gastric cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2009, 35(5):449-455.
- [7] Matsumoto Y, Yanai H, Tokiyama H, et al. Endoscopic ultrasonography for diagnosis of submucosal invasion in early gastric cancer[J]. J Gastroenterol, 2000, 35(5):326-331.
- [8] Tsendsuren T, Jun S-M, Mian X-H. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(1):43-47.
- [9] Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, et al. Selection of patients

- with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging[J]. *Am J Surg*, 2006, 191(1):134-138.
- [10] 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[J]. *Ann Surg Oncol*, 2005, 12(5):347-353.
- [11] 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]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(28):7114-7124.
- [12] Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer[J]. *Ann Surg*, 1999, 229(3):303-308.
- [13] 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[J] Lab Med*, 2012, 136(6):691-697.
- [14] 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[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(10):2656-2662.
- [15] 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 gastroesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9742):687-697.
- [16] Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85(22):1839-1844.
- [17] Reyes CD, Weber KJ, Gagner M, et al. Laparoscopic vs open gastrectomy. A retrospective review[J]. *Surg Endosc*, 2001, 15:928-931.
- [18] Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, et al. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(20):4490-4498.
- [19] Yahagi N, Fujishiro M, Kakushima N, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using the tip of an electrosurgical snare (thin type)[J]. *Digestive Endoscopy*, 2004, 16:34-38.
- [20] Hatfield AR, Slavin G, Segal AW, et al. Importance of the site of endoscopic gastric biopsy in ulcerating lesions of the stomach[J]. *Gut*, 1975, 16(11):884-886.
- [21] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3)[J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2):113-123.
- [22] 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[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74(3):485-493.
- [23] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(10):725-730.
- [24] 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]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(3):268-273.
- [25] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(1):11-20.
- [26] 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]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(13):1715-1721.
- [27] Nakajima T, Nashimoto A, Kitamura M, et al. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial. Gastric Cancer Surgical Study Group[J]. *Lancet*, 1999, 354(9175):273-277.
- [28] Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(33):4387-4393.
- [29] 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[J]. *Lancet*, 2012, 379(9813):315-321.
- [30] Dikken JL, Jansen EP, Cats A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(14):2430-2436.
- [31] Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 1995, 71(3):587-591.
- [32] 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]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(1):54-59.
- [33] Cascinu S, Galizia E, Labianca R, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, 5-fluorouracil and cisplatin versus mitomycin-C, 5-fluorouracil and cisplatin for advanced gastric cancer: a randomized phase II trial[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(1):37-43.
- [34] 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]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(9):1435-1442.
- [35] 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]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(31):4991-4997.
- [36] 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[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(9):1529-1534.
- [37] 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[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(8):1450-1457.
- [38] Di Lauro L, Fattoruso SI, Giacinti L, et al. Second-line chemotherapy with FOLFIRI in patients with metastatic gastric cancer (MGC) not previously treated with fluoropyrimidines[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(Suppl 15):4549.
- [39] Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(3):215-221.
- [40] Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(9):1547-1553.
- [41] Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, et al. Phase II Trial of Erlotinib in Gastroesophageal Junction and Gastric Adenocarcinomas: SWOG 0127[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(30):4922-4927.
- [42] Woll E, Greil R, Eisterer W, et al. Oxaliplatin, irinotecan and cetuximab in advanced gastric cancer. A multicenter phase II trial (Gastric-2) of the Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie (AGMT)[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(12):4439-4443.
- [43] Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(30):3968-3976.
- [44] Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, et al. Phase II study of sorafenib in combination with UUYU and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(18):2947-2951.
- [45] No authors listed. The concept of locally advanced gastric cancer. Effect of treatment on outcome. The Gastrointestinal Tumor Study Group[J]. *Cancer*, 1990, 66(11):2324-2330.
- [46] 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]. *J Gastrointest Surg*, 2011, 15(12):2153-2158.
- [47] Dikken JL, van Sandick JW, Maurits Swellengrebel HA, et al. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS)[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11:329.
- [48] Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer[J]. *Ann Oncol*, 1997, 8(2):163-168.
- [49] Kang JH, Lee SI, Lim DH, 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]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(24):3035.

收稿日期：2013-09-28

• 信息窗 •

2014 美国成人高血压管理指南（JNC 8）重磅发布

2013年12月18日JAMA在线发表了2014美国成人高血压管理指南(JNC 8),该指南历经10年才更新,可谓十年磨一剑,《中国医学前沿杂志(电子版)》已邀请到北京大学人民医院高血压研究室王鸿懿教授摘译,孙宁玲教授点评,并将于2014年第1期(1月20日)正式发表,敬请留意 www.yixueqianyan.cn。

原文下载：<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1791497>