

## NCCN 胃癌专家组成员

**\*Jaffer Ajani, MD/Chair † ㉔**  
The University of Texas M. D. Anderson  
Cancer Center

**Tanios Bekaii-Saab, MD †**  
Arthur G. James Cancer Hospital &  
Richard J. Solove Research Institute at  
The Ohio State University

**David Bentrem, MD ¶**  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer  
Center at Northwestern University

**Thomas A. D'Amico, MD ¶**  
Duke Comprehensive Cancer Center

**Charles Fuchs, MD †**  
Dana-Farber/Brigham and Women's  
Cancer Center | Massachusetts General  
Hospital Cancer Center

**Hans Gerdes, MD ㉔ ㉔**  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

**James A. Hayman, MD, MBA §**  
University of Michigan  
Comprehensive Cancer Center

**Lisa Hazard, MD §**  
Huntsman Cancer Institute  
at the University of Utah

**David H. Ilson, MD, PhD † ㉔**  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

**Scott T. Kelley, MD ¶**  
H. Lee Moffitt Cancer Center and Research  
Institute at the University of South Florida

**Mary Frances McAleer, MD §**  
The University of Texas  
M. D. Anderson Cancer Center

**Neal J. Meropol, MD †**  
Fox Chase Cancer Center

**Mary F. Mulcahy, MD ‡**  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer  
Center at Northwestern University

**Mark B. Orringer, MD ¶**  
University of Michigan  
Comprehensive Cancer center

**Raymond U. Osarogiagbon, MD † ㉔ ㉔**  
St. Jude Children's Research  
Hospital/University of Tennessee Cancer  
Institute

**James A. Posey, MD †**  
University of Alabama at Birmingham  
Comprehensive Cancer Center

**Jack Roth, MD ¶**  
The University of Texas M.D. Anderson  
Cancer Center

**Aaron R. Sasson, MD ¶**  
UNMC Eppley Cancer Center at The  
Nebraska Medical Center

**Walter J. Scott, MD ¶**  
Fox Chase Cancer Center

**Vivian E. M. Strong, MD ¶**  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

**Stephen G. Swisher, MD ¶**  
The University of Texas  
M. D. Anderson Cancer Center

**Mary Kay Washington, MD, PhD ≠**  
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

**Christopher Willett, MD §**  
Duke Comprehensive Cancer Center

**Douglas E. Wood, MD ¶**  
Fred Hutchinson Cancer Research  
Center/Seattle Cancer Care Alliance

**Gary Yang, MD §**  
Roswell Park Cancer Institute

**Yun Yen, MD, PhD ‡**  
City of Hope Cancer Center

† 肿瘤内科  
㉔ 胃肠科  
¶ 外科/肿瘤外科  
≠ 病理科  
㉔ 内科  
§ 放疗/肿瘤放射科  
‡ 血液科/血液肿瘤科  
\* 编写委员会成员  
ø 放射分会会员

## 目录

[NCCN胃癌专家组成员](#)

[指南更新概要](#)

[检查和评估（GAST-1）](#)

[腹腔镜探查后分期和治疗（GAST-2）](#)

[手术治疗的结局（GAST-3）](#)

[辅助治疗（GAST-4）](#)

[随访和姑息性治疗（GAST-5）](#)

[多学科综合治疗原则（GAST-A）](#)

[外科治疗原则（GAST-B）](#)

[全身治疗原则（GAST-C）](#)

[放射治疗原则（GAST-D）](#)

[分期](#)

[文稿（待更新）](#)

[参考文献](#)

**临床试验：** NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

**NCCN对共识的分类：**

除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

见[NCCN对共识的分类](#)

本指南作为一项共识声明，反映了作者们对当前被认可的治疗方法的观点。任何临床医师欲参考或应用本指南，应根据个人所在的临床环境做出独立的医疗判断，决定患者需要的护理和治疗。NCCN对该指南内容、应用不做任何提议或担保，并且不为此承担任何责任。本指南的版权为NCCN所有，并保留其他所有相关权利。未经NCCN书面允许，本指南和图解不能以任何方式被复制。©2008.

## 指南更新概要

胃癌指南2008年第一版较2007年第二版主要变化包括：

- 指南中“化疗/放疗(chemotherapy/RT)”用词全部改为“放化疗(chemoradiation)”
- 指南中“救援性(salvage)”用词全部改为“姑息性(palliative)”

### (GAST-1)

- 诊断检查
  - PET/CT扫描现在是“可选择的”
  - 专家组增加了“内镜超声(EUS) (可选择的)”

### (GAST-2)

- 通过脚注d的方式对三种情况来增加如下推荐“对患者病情进行多学科讨论是很有必要的”
- 第一种情况“T2或T2以上”
  - “术前化疗”现在是1类证据
  - “术前放化疗(2B)”现在作为“主要治疗”的一个选择

### (GAST-3)

- R0 切除的情况下，保守意见：“如果术前接受了 ECF”，专家组增加了“ECF”作为“T2, N0 或 T3-4, 或任何 T,N+患者”的术后治疗选择
- “化疗/ 放疗后的辅助治疗”移到[GAST-4](#)

### (GAST-4)

- 第三栏, 下一种情况修改为“肿瘤残留, 不可切除, 局部和/或远处转移”

### (GAST-5)

- 随访：最后一点专家组改为“近端胃大部切除或全胃切除患者应监测或 补充维生素B<sub>12</sub>”

### (GAST-A)

- 新增页“多学科综合治疗原则”，概括了如何对癌症患者实施有效的多学科治疗的特殊指引

### (GAST-B)

- 整个“外科治疗原则”重新修订

### (GAST-C)

- 整个“全身治疗原则”重新修订

### (GAST-D)

- 新增页“放射治疗原则”，概括了胃癌放射治疗的特殊治疗指引

## 诊断检查

- 多学科评估
- 病史及体格检查
- 全血细胞计数（CBC）、血小板、生化检查
- 腹部CT
- 盆腔CT/超声（女性）
- 胸片
- 食管胃十二指肠镜检查
- PET/CT扫描<sup>a</sup>（优选）
- 超声内镜（EUS）（优选）

## 临床表现

局限性胃癌  
(M0)

- 身体状况良好<sup>b</sup>,  
肿瘤可以切除
- 身体状况良好<sup>b</sup>,  
肿瘤无法切除
- 身体状况差

IV 期 (M1)

## 进一步评估

考虑腹腔镜检查<sup>c</sup>  
(2B 类)

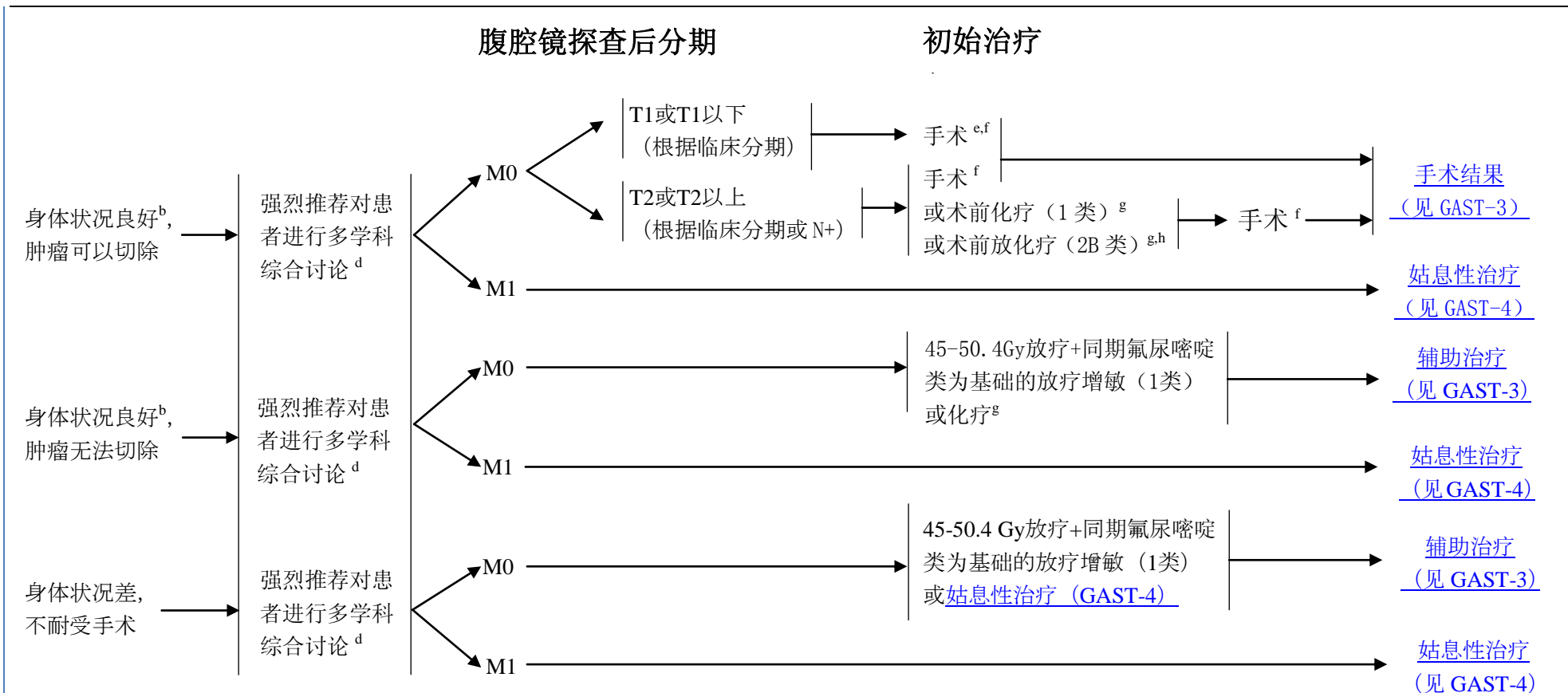
[腹腔镜探查后分期  
见 \(GAST-2\)](#)

[姑息性治疗  
\(见 GAST-4\)](#)

a 对T1或M1患者可能不适合。

b 身体状况可以耐受腹部大手术。

c 当考虑化疗/放疗或手术时，行腹腔镜检查评价腹膜播散情况；如考虑姑息性切除术，则无需腹腔镜检查。



b 身体状况可以耐受腹部大手术

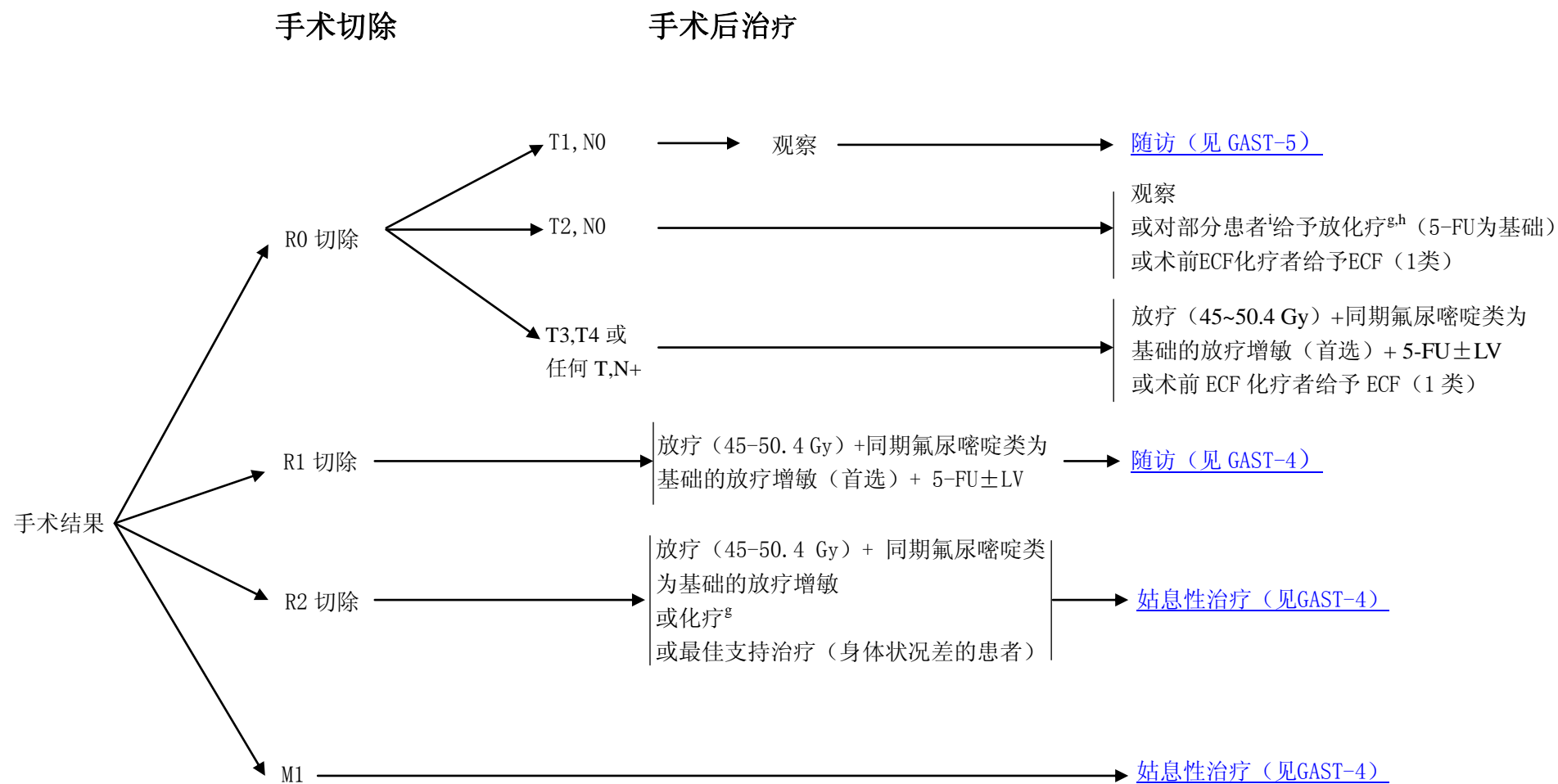
d 见[多学科综合治疗原则 \(GAST-A\)](#)

e 对于肿瘤为 T1 期或有活动性出血、或倾向于术后辅助治疗的患者，以手术为初始治疗是恰当的。

f 见[外科治疗原则 \(GAST-B\)](#)

g 见[全身治疗原则 \(GAST-C\)](#)

h 见[放射治疗原则 \(GAST-D\)](#)

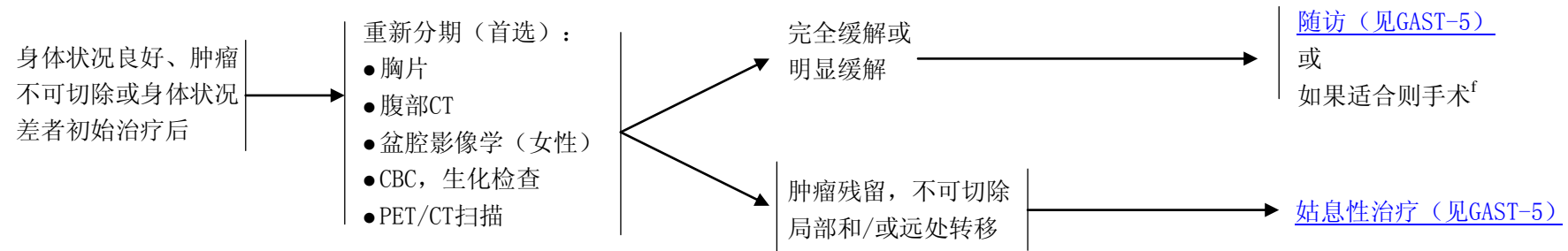


<sup>g</sup> 见[全身治疗原则（GAST-C）](#)

<sup>h</sup> 见[放射治疗原则（GAST-D）](#)

<sup>i</sup> 高危特点包括肿瘤分化差或高分级、血管淋巴管浸润、神经浸润、或年龄<50岁

## 辅助治疗



<sup>f</sup> 见[外科治疗原则（GAST-B）](#)

## 随访

## 姑息性治疗

- 病史及体格检查，每4~6月一次，共3年，之后每年1次
- 视情况进行CBC、血小板计数、生化检查
- 视临床情况行放射影像学或内镜检查
- 对近端胃大部切除或全胃切除患者监测或补充维生素B<sub>12</sub>水平<sup>j</sup>

Karnofsky 评分 ≥ 60  
或  
ECOG 评分 ≤ 2

化疗<sup>g</sup>；  
或  
临床试验；  
或  
最佳支持治疗

Karnofsky 评分 < 60  
或  
ECOG 评分 ≥ 3

最佳支持治疗

### 支持治疗方式：

- 梗阻：支架。激光、光动力学疗法、放疗、手术
- 营养：肠内营养、营养指导
- 疼痛控制：放疗和/或药物
- 出血：放疗、手术或内镜治疗

<sup>g</sup> 见[全身治疗原则（GAST-C）](#)

<sup>j</sup> 应监测患者维生素 B<sub>12</sub> 水平，如有缺乏应予治疗



## 胃食管癌的多学科综合治疗原则

1类证据支持多学科综合治疗对局限性胃食管癌患者是有效的。

NCCN专家组坚信只有这样才能避免治疗该类患者的各个学科作出片面的治疗决策。

对局限性胃食管癌患者的多学科综合治疗，在满足下列条件时将能更好的实施：

- 相关学科的机构和人员负责共同地对患者的详细资料进行周期性的评估。频繁的联合会诊是有用的（每周一次或每两周一次）。
- 每一次联合会诊，均应鼓励所有相关学科积极参与，包括：肿瘤外科、肿瘤内科、胃肠病学科、肿瘤放射治疗学科和病理科。而且，营养支持、社工、护理和其他支持学科的参与也是令人期待的。
- 所有的长期治疗策略最好在足够的分期检查完成之后制定出来，但理想的应在任何治疗开始之前。
- 在作治疗决策时，将实际的医疗数据联合会诊评估要远远有效于仅仅阅读检查报告。
- 多学科团队给每个个体患者作出的共识推荐，对此进行简要的文件记录将很有用。
- 多学科团队作出的治疗推荐可以考虑做为该患者初治医生的顾问性治疗建议。
- 在治疗进行后选择性地将部分患者的治疗结果再介绍，对整个多学科团队来说是另外一个有效的学习途径。
- 在多学科联合会诊过程中进行定期正式的相关文献复习，对整个多学科团队来说是一种高效的教育方法。

## 胃癌外科治疗的原则（1-2）

分期

- 应用 CT 扫描±超声内镜来判断疾病的程度
- 对部分选择性的患者，腹腔镜探查可能是有用的<sup>1</sup>

无法根治性切除的标准

- 局部晚期
  - 影像学高度怀疑第 3、4 站淋巴结转移或活检证实
  - 肿瘤侵犯或包绕大血管
- 远处转移或腹膜种植（包括腹腔细胞学阳性）

可切除肿瘤

- 局限于固有肌层的 T1 肿瘤<sup>2</sup>可能适合行内镜下黏膜切除（在有经验的单位）
- T1-T3<sup>3</sup>:足够的胃切除以获得镜下阴性切缘（一般距离肿瘤≥4cm）
  - 远端胃部分切除术
  - 次全胃切除术
  - 全胃切除术
- T4 肿瘤要求连同受累脏器整块切除
- 胃切除术应该同时清扫区域淋巴结（D1），理想的目标是切除并送检 15 枚或更多淋巴结<sup>4,5</sup>
- 不必常规或预防性脾切除<sup>6</sup>。当脾脏或脾门受累时行脾切除是可以接受的。
- 对选择性患者应该考虑留置空肠营养管（尤其是考虑推荐术后放化疗者）
- 近端或远端肿瘤肉眼切缘≥5cm 为佳

不可切除肿瘤（姑息性手术）

- 局限的胃切除术，尽管切缘阳性也是可以接受的
- 不要求淋巴结清扫
- 有梗阻时行近侧的胃空肠短路手术有助于缓解症状
- 留置胃造瘘管和/或空肠造瘘管

## 胃癌外科治疗的原则（2-2）

## （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 (1):134-138.
- 2 Soetikno R, Kaltenbac T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (20): 4490- 4498.
- 3 Ito H, Clancy TE, Osteen RT, Swanson RS, et al. Adenocarcinoma of the gastric cardia: what is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg*. 2004; 199 (6): 880- 886.
- 4 Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, 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(11) 2069-2077.
- 5 Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14(2): 317-328.
- 6 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(5): 559-563.

### 胃或胃食管结合部腺癌的全身治疗原则（1-2）

- 对于转移性胃或胃食管结合部腺癌，以下列出的一些化疗方案只代表不同中心的选择，但可能并不优于 1 类证据的方案。
- 有关具体的剂量、给药方式和剂量调整，请参考原始的文献报告。
- 有关放射治疗的具体事宜请参考“放射治疗的原则（[GAST-D](#)）”。
- 在推荐化疗之前，患者的器官功能和体力状况应达到所要求。
- 化疗的实施进度、毒副反应和潜在获益均应该详细地和患者及其亲属讨论。患者教育的内容还应包括如何警惕并采用适当措施来减少化疗并发症的严重程度和持续时间。
- 化疗过程中患者应接受密切观察，积极治疗出现的任何并发症，并适当监测血液学结果。
- 一旦化疗结束，应评估患者的治疗反应和任何长期的并发症。

#### 术前化疗（包括胃食管结合部腺癌）：

- ECF（表阿霉素,顺铂,5-FU）（1 类）<sup>1</sup>
- 改良 ECF（1 类）<sup>2</sup>

#### 术前放化疗

- 紫杉醇或多西紫杉醇+氟尿嘧啶类（5-FU 或卡培他滨）（2B）<sup>3</sup>

#### 术后化疗（仅适用于术前化疗者，见上述）：

- ECF（表阿霉素,顺铂,5-FU）（1 类）<sup>1</sup>
- 改良 ECF（1 类）<sup>2</sup>

#### 术后放化疗（包括胃食管结合部腺癌）：

- 氟尿嘧啶类（1 类）<sup>4</sup>

#### 转移性或局部晚期胃癌（不推荐放化疗的情况）：

- DCF（多西紫杉醇,顺铂,5-FU）（1 类）<sup>5</sup>
- ECF（1 类）<sup>6</sup>
- 改良 ECF（1 类）<sup>2</sup>
- 伊立替康+顺铂（2B）<sup>7,8</sup>
- 奥沙利铂+氟尿嘧啶类（5-FU 或卡培他滨）（2B 类）<sup>9,10</sup>
- 改良 DCF（2B 类）<sup>11</sup>
- 伊立替康+氟尿嘧啶类（5-FU 或卡培他滨）（2B 类）<sup>12</sup>

胃或胃食管结合部腺癌的全身治疗原则 (2-2)(参考文献)

- 1 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(1):11-20.
- 2 Cunningham D, Starling, N., Rao, S., Iveson, T., et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
- 3 Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006; 24(24):3953-3958.
- 4 Macdonald JS, SmalleySR, Benedetti J, Hundahl SA, 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.
- 5 Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S. Majlis A, 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(31):4991 -4997.
- 6 Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(8):1996-2004.
- 7 Ilson DH. Phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2004;18(14 Suppl 14):22-25.
- 8 Ajani JA, Baker J, Pisters PW, Ho L et al. Irinotecan plus cisplatin in advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Oncology (Williston Park)* 2001; 15 (3 Suppl 5):52-54.
- 9 A1-Batran 5, Hartmann JT, Probst S. et al. A randomized phase III trial in patients with advanced adenocarcinoma of the stomach receiving first-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FLO) versus fluorouracil, leucovorin and cisplatin (FLP). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*.2006; 24 (18\_suppl) LBMO 16.
- 10 Kang Y, Kang WK, Shin DB, et al. Randomized phase III trial of capecitabine/cisplatin(XP)vs. continuous infusion of 5-FU/cisplatin (FP) as first-line therapy in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): Efficacy and safety results. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2006;24 (18\_suppl): LBA4018.
- 11 Ajanl JA, Phan A, Ho L, Tetzlaff ED, Baker J, Wei Q. Phase I/II trial of docetaxel plus oxaliplatin and 5-fluorouracil (D-FOX) In patients with untreated, advanced gastric or gastroesophageal cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 200725(18\_suppl):4612.
- 12 Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase 3 trial of irinotecan (CPT-11) + 5FU/folinic acid (FA) vs CDDP + 5FU in 1st-line advanced gastric cancer patients. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2005; 23 (16\_suppl):4003.

## 放射治疗的原则（胃）（1-3）

### 放射治疗的一般信息

- 在模拟定位之前，相应的影像学照片，手术记录和病理报告应该由一个多学科团队进行详细复习，该团队应包括来自肿瘤外科、肿瘤内科、肿瘤放疗、胃肠病学科、影像学和病理学科的医学成员。这将使得在模拟定位之前能最准确地确定治疗靶区和照射野边界。

### 模拟定位和治疗计划

- 强烈推荐适用 CT 模拟定位和三维治疗计划设计。
- 应告知患者定位和治疗前 3 小时应避免进食难消化的食物。如临床上适合，CT 模拟定位时采用静脉或口服造影剂增强对靶区定位可能有益。
- 强烈推荐使用制动装置来保证每天的摆位具有可重复性。
- 所有患者均应在仰卧体位下进行模拟定位和治疗。
- 尽管仅仅使用平行相对射野技术，就可分配 AP（前-后）/PA（后-前）野中前野的剂量，从而保持脊髓受量在一个可接受水平。但如果可行的话，应该采用 4-野技术（AP/PA 和相对侧野）来保护脊髓并提高剂量分布的均质化。通过来自两侧的照射，可以保证位于身体前侧的胃的治疗靶区和引流区域淋巴结，足够达到具有 1.5-2cm 边缘，同时可以保护脊髓。在这种多野照射技术中，来自侧方的射线在患者身上有足够的使用空间，但应该考虑到因胃充盈和呼吸移动变异而带来的不确定性。
- 随着三维治疗计划系统的广发使用，使得越来越有可能对高危靶区的更精确定位，并通过使用非常规照射野的安排来达到更优越的剂量分布。要达到这个目标并且避免边缘遗漏，很有必要认真确定并包含不同的治疗靶区，因为斜面或非共面射线的使用可能会排除部分治疗靶区，而在 AP/PA 野或多野照射技术中该部分靶区则不会被遗漏。

### 治疗靶区（一般指引）

- 术前放疗<sup>1</sup>
  - 治疗前的诊断检查（超声内镜，上消化道造影，CT）应该用于确定肿瘤和相应的淋巴结受累情况<sup>2,3</sup>。某一具体部位的淋巴结发生转移的相对危险性取决于原发肿瘤的部位和另外一些因素，包括肿瘤侵犯胃壁的广度和深度。
- 术后放疗<sup>4</sup>
  - 治疗前的诊断检查（超声内镜，上消化道造影，CT）和术中定位标记夹应该用于确定肿瘤/胃床、吻合口或残端、以及相应的淋巴结受累情况<sup>2,3</sup>。残胃的治疗应取决于正常组织发生并发症的可能性和残胃复发的预知风险之间的平衡。某一具体部位的淋巴结发生转移的相对危险性取决于原发肿瘤的部位和另外一些因素，包括肿瘤侵犯胃壁的广度和深度。

## 放射治疗的原则（胃）（2-3）

### 近侧三分之一/贲门/胃食管结合部的原发肿瘤

#### ●术前和术后

- 近端胃肿瘤或位于胃食管结合部得肿瘤，照射野应包含远端食管 3-5cm、中间偏左的半侧横膈以及临近的胰体部。处于危险区的淋巴结包括：临近的食管旁淋巴结、胃周淋巴结、胰上淋巴结和腹腔干淋巴结。胰十二指肠淋巴结。

### 中三分之一/胃体部的原发肿瘤

#### ●术前和术后

- 胰体应被涵盖。处于危险区的淋巴结包括：胃周淋巴结、胰上淋巴结、腹腔干淋巴结、脾门淋巴结、肝门区淋巴结和胰十二指肠淋巴结。

### 远侧三分之一/胃窦/幽门部的原发肿瘤

#### ●术前

- 如果肿瘤大体已经延伸到胃十二指肠结合部，照射野应包括胰头和十二指肠的第一、二段。处于危险区的淋巴结包括：胃周淋巴结、胰上淋巴结、腹腔干淋巴结、肝门区淋巴结和胰十二指肠淋巴结。

#### ●术后

- 如果肿瘤大体已经延伸到胃十二指肠结合部，照射野应包括胰头和十二指肠残端的 3-5cm 边缘。处于危险区的淋巴结包括：胃周淋巴结、胰上淋巴结、腹腔干淋巴结、肝门区淋巴结和胰十二指肠淋巴结。

### 挡块

- 必须使用根据患者个体化设计的挡块来减少正常结构不必要的放射剂量，

包括肝脏（60%的肝脏受量应 $<30\text{Gy}$ ），肾（至少单侧肾的  $2/3 < 20\text{Gy}$ ），脊髓（ $<45\text{Gy}$ ），心脏（心脏的  $1/3 < 30\text{Gy}$ ，应尽可能将左心室的受量减到最小）和肺<sup>a</sup>。

### 剂量

- 45-50.4Gy

### 支持治疗

- 对可处理的急性毒性反应，应避免治疗中断或剂量减少。谨慎的患者监测和强烈的支持治疗要好过中断治疗。
- 放射治疗过程中，至少应每周探视患者一次，以评估其状态，包括生命体征、体重和血细胞计数。
- 应该预防性给予止呕药，必要时可以给予制酸剂和治疗腹泻的药物。
- 如果估计能量摄入 $<1500$  千卡/天，应该考虑给予口服、肠内和/或静脉高营养支持治疗。如有指征，可以放置空肠营养管（J-tube）来保证足够的能量摄入。手术中可以放置 J-tube 以备术后营养支持用。
- 应密切监测维生素 B<sub>12</sub>、铁和钙水平，尤其是术后患者。每月注射维生素 B<sub>12</sub> 可能是必需的，因为缺乏内源性因子。没有胃酸，铁的吸收减少了。口服补充酸，例如橙汁，能够经常维持足够的水平。也应该鼓励补充钙。

<sup>a</sup>胃/胃食管结合部癌患者同期放化疗过程中，强烈推荐使用肺的剂量容积直方图（Dose Volume Histogram, DVH）参数作为肺并发症发生的预测指标，尽管对合适的标准尚未达成共识。应尽一切可能将肺的靶区和受量减到最小。经治医生应该清楚，经计算的DVH减少，很少就是肺并发症发生的唯一危险因素。将DVH参数作为胃/胃食管结合部癌同期放化疗过程中患者发生肺并发症的预测指标，是NCCN会员中心及其他机构正积极发展的一个领域。

放射治疗的原则（胃）（3-3）  
（参考文献）

- 1 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. JCO 2006; 24: 3953-3958.
- 2 Willett CC, Gunderson LL. Stomach, in: Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 1318-1335.
- 3 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.
- 4 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 345: 725-730, 2001.



## 分期

表 1 美国癌症联合会（AJCC）胃癌TNM分期系统\*

### 原发肿瘤（T）

Tx 原发肿瘤无法评估  
T0 无原发肿瘤的证据  
Tis 原位癌：上皮内肿瘤，未侵及固有层  
T1 肿瘤侵犯固有层或粘膜下层  
T2 肿瘤侵犯固有肌层或浆膜下层†  
T2a 肿瘤侵犯固有肌层  
T2b 肿瘤侵犯浆膜下层  
T3 肿瘤穿透浆膜（脏层腹膜）而尚未侵及邻近结构‡  
T4 肿瘤侵犯邻近结构‡

### 区域淋巴结（N）

Nx 区域淋巴结无法评估  
N0 区域淋巴结无转移 §  
N1 1-6个区域淋巴结有转移  
N2 7-15个区域淋巴结有转移  
N3 15个以上区域淋巴结有转移

### 远处转移（M）

Mx 远处转移情况无法评估  
M0 无远处转移  
M1 有远处转移

### 组织学分级（G）

Gx 分级无法评估  
G1 高分化  
G2 中分化  
G3 低分化  
G4 未分化

### 分期

0 期	Tis	N0	M0
I A 期	T1	N0	M0
I B 期	T1	N1	M0
	T2a/b	N0	M0
II 期	T1	N2	M0
	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA 期	T2a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB 期	T3	N2	M0
IV 期	T4	N1~3	M0
	T1~3	N3	M0
	任何T	任何N	M1

\* 该分期系统的使用得到了位于美国伊利诺斯州芝加哥的美国癌症联合会（AJCC）的授权许可，其原始信息和主要内容来源于由纽约Springer-Verlag出版社出版的《AJCC癌症分期手册》（AJCC Cancer Staging Manual）（2002年第六版）。欲了解更多信息请登陆其网站 [www.cancerstaging.net](http://www.cancerstaging.net)。对该材料任何的引用和转述均须将其原始出处归于AJCC名下。如果未从代表AJCC立场的纽约Springer-Verlag出版社处获得正式的书面授权许可，本指南中采用的该分期系统不得用于其他用途或继续传播。

† 肿瘤可以穿透固有肌层达胃结肠韧带或肝胃韧带或大小网膜，但没有穿透这些结构的脏层腹膜。在这种情况下，原发肿瘤的分期为T2。如果穿透覆盖胃韧带或网膜的脏层腹膜，则应当被分为T3期。

‡ 胃的邻近结构包括脾、横结肠、肝脏、膈肌、胰腺、腹壁、肾上腺、肾脏、小肠以及后腹膜。经胃壁内扩展至十二指肠或食管肿瘤分期取决于包括胃在内的这些部位的最大浸润深度。

§ pN0指所有被检查的淋巴结均为阴性，而不论被切除和检查的淋巴结数目有多少。

## 文稿

## NCCN 共识的分类:

- 1 类:** 所适用推荐基于高水平证据, NCCN 已达成统一的共识。
- 2A 类:** 所适用推荐基于稍低水平证据 (包括临床经验), NCCN 有统一的共识。
- 2B 类:** 所适用推荐基于稍低水平证据 (包括临床经验), NCCN 无统一的共识 (但没有较大分歧)。
- 3 类:** 所适用推荐 NCCN 有较大分歧。

注: 如非标明, 所有共识级别均为2A类。

## 概要

上消化道 (食管、胃食管结合部和胃) 来源的肿瘤是一个重要的世界性健康问题。2007 年美国估计上消化道肿瘤新发病例约有 36,820 例, 死亡 25,150 例<sup>1</sup>。在美国, 上消化道肿瘤的发病部位发生了显著变化<sup>2</sup>。在欧洲部分地区也观察到了上消化道肿瘤组织学和发病部位的改变<sup>3,4</sup>。在西方国家里, 胃癌的发病部位逐渐向近端偏移, 最常见于近端胃小弯侧, 如贲门和胃食管结合部<sup>2</sup>。在未来的数十年, 南美洲和亚洲可能也会出现这种变化趋势。

## 胃癌的流行病学

胃癌在全世界很多国家的发病率都很高。在日本, 胃癌仍旧是男性最常见的肿瘤。不过, 在第二次世界大战之后, 全球胃癌的发病率逐渐下降。据估计, 世界范围内最常见的恶性肿瘤中胃癌排名第四<sup>5,6</sup>。在北美洲, 胃癌是最少见的癌症之一。2007 年, 美国胃癌的新发病例估计超过 21,260 例, 因胃癌死亡的人数约为 11,210<sup>1</sup>。在发达国家, 胃贲门癌的发病率仅随食管癌之后, 但与食管癌不同, 胃癌的发病率自 1998 年以后保持稳定<sup>7-9</sup>。非贲门部位的胃癌也显示出明显的地理差异; 日本、哥斯达黎加、秘鲁、巴西、中国、韩国、智利, 中国台湾和前苏联等国家与地区此类癌的发病率很高<sup>10,11</sup>。与西方发达国家近

端胃癌发病率升高不同, 非近端胃癌仍然是日本和世界其他地区胃癌的主要形式。这种变化的原因目前仍不明确, 可能有多种因素参与其中。

胃癌经常到晚期才能得到诊断, 这是因为世界上大多数国家并没有开展胃癌筛查, 只有日本(韩国也在部分地开展)经常进行胃癌的早期检测。因此, 胃癌依然是医务人员需要面对的重要问题。胃癌的危险因素包括幽门螺旋杆菌感染、吸烟、高盐饮食和其它饮食因素。一小部分胃癌 (1%-3%) 与遗传性胃癌易感综合征有关。25% 的常染色体显性遗传性弥漫型胃癌易感家族存在上皮钙粘素 (E-cadherin) 突变; 这一类胃癌被称为遗传性弥漫型胃癌<sup>14</sup>。研究数据显示, 对具有高外显率遗传性弥漫型胃癌家族史并携带胚系 CDH1 的截断突变的无症状年轻患者提供遗传咨询和实施预防性胃切除术, 可以有所裨益<sup>15</sup>。

## 分期

目前常用的胃癌分期方法主要有两种。日本的分期方法最为精细, 该方法根据肿瘤侵犯的精确的解剖范围, 尤其是淋巴结分站情况而制定<sup>16</sup>。另一种分期方法由美国癌症联合委员会 (AJCC) 与国际抗癌联盟 (UICC) 共同制定, 其依据是胃癌数据库的资料, 该分期系统表明, 淋巴结阳性胃癌患者的预后取决于淋巴结受累的数目<sup>17</sup>。胃癌的现代分期方法依据肿瘤的 TNM 分期, 而不单纯依靠肿瘤的大小。西方国家采用 AJCC/UICC 分期方法。

胃癌患者的预后取决于诊断时的肿瘤分期情况。然而, 将近 50% 的胃癌患者在诊断时已经超过了局部范围。虽然手术病理是最准确的分期方法, 但影像学技术的进步使临床分期有了很大改进, 这些技术包括腹腔镜下对腹腔和肝脏进行检查, 以及用内镜超声对原发肿瘤和局部淋巴结进行评价<sup>18</sup>。近 70~80% 的胃癌切除标本中可以发现局部淋巴结转移, 因此, 晚期胃癌在临床上更为常见。局部晚期和转移性食管-胃癌的预后不良因素包括: 体力状况 (PS) 评分不良 ( $\geq 2$  分)、肝转移、腹腔转移和碱性磷酸酶  $\geq 100$  U/L<sup>19</sup>。

## 手术

外科手术是胃癌的首要治疗方法。被广泛认可的胃癌手术治疗原则是有足够切缘（5cm）的完全切除。相关的切除方式（胃大部切除或全胃切除）以及淋巴结扩大切除的作用在国际上仍有争议。

## 手术原则

手术的目的是达到根治性切除（R0）并且切缘阴性。然而，约 50% 的局限性胃癌患者无法进行根治性切除（R0）<sup>20,21</sup>。R0 是指切缘无肉眼或显微镜下肿瘤残留（切缘阴性）；R1 指显微镜下肿瘤残留（切缘阳性）；R2 指肉眼肿瘤残留（切缘阳性），但无远处病灶<sup>22</sup>。近端切缘和远端切缘应该距离肿瘤 ≥ 5cm。如有可能应该尽可能避免切除脾脏。可以考虑放置空肠营养管。

对于远端胃癌，胃大部切除术的效果与全胃切除术相当，而并发症明显减少<sup>23</sup>。但对于近端胃癌的手术方式选择有更多争议，因为两种方式（近端胃切除和胃全切术）均会出现术后营养障碍。本指南建议对于近端胃癌可以根据临床指征选择两种手术方式中的一种。D0 淋巴结切除是不能接受的。建议至少切除 15 个淋巴结进行检查。

如果存在腹膜受累、远处转移或主要血管侵犯或包裹，则肿瘤无法切除。

## 淋巴结切除

在淋巴结清扫范围上有更多的争议。日本胃癌研究学会制定了胃周淋巴结分站的病理学检查和评估指南<sup>13</sup>。小弯侧胃周淋巴结（1、3、5 组）和大弯侧胃周淋巴结（2、4、6 组）统一归为 N1 站淋巴结；胃左动脉（7 站），肝总动脉（8 站），腹腔动脉（9 站）和脾动脉（10、11 站）淋巴结统一归为 N2 站淋巴结。更远处的淋巴结，包括主动脉旁（N3 和 N4），被认为是远处转移。

如果 N1 站淋巴结没有清除，则称为 D0 切除。D1 切除是指将受累的远端胃或全胃切除（远端或全胃切除），并包括大、小网膜。D2 切除还要求切除网膜囊与横结肠系膜前叶，同时要彻底清扫相应动脉旁淋巴结。对于近端胃癌，D2 切除还要求将脾切除（切除 10、11 组淋巴结）。D2 切除需要手术者接受过相当程度的训练和拥有相应的专业技能。在一项研究胃癌辅助治疗的多

中心试验中，54% 的患者接受了 D0 淋巴结清除，而只有 10% 的患者接受了推荐的 D2 淋巴结清除<sup>24</sup>。日本的研究者经常强调淋巴结扩大清除（D2 或者更大范围）的意义；然而，西方研究者发现，淋巴结扩大清除与 D1 切除相比并没有生存优势<sup>25</sup>。

荷兰胃癌学会最近公布了一项比较 D1 和 D2 切除的长期生存研究的数据<sup>26</sup>。711 例欲行根治性手术切除的胃癌患者随机分组，分别接受 D1 和 D2 淋巴结清除术。与 D1 切除术相比，D2 切除患者的并发症发生率（25% vs 43%； $P < 0.01$ ）和死亡率（4% vs 10%； $P = 0.04$ ）均更高，总生存率没有差异（30% vs 35%， $p = 0.53$ ）。该文章作者指出，脾切除、胰腺切除和患者年龄超过 70 岁是并发症和死亡率增高的危险因素。在一项亚组分析中，N2 淋巴结阳性患者接受 D2 淋巴结清除后生存期有延长的趋势。但遗憾的是，N2 淋巴结阳性只有通过手术切除标本的显微镜检查才能发现。

由医学研究委员会（MRC）进行的一项类似研究则没有发现 D2 淋巴结清除比 D1 淋巴结清除有更大的生存获益<sup>27</sup>。而且，D2 切除导致患者并发症的发生率和死亡率增高。一项荟萃分析也没有发现淋巴结扩大清除能带来任何生存获益，相反，却发现死亡率增高<sup>28</sup>。尽管如此，人们对于淋巴结扩大清除术（D2 或者更高）的兴趣仍未减弱<sup>29</sup>。一些研究者认为，如果可以降低术后并发症的发生率，那么在部分患者中可以观察到 D2 手术的获益。意大利胃癌研究组（IGCSG）最近的一个关于 D2 切除术的 II 期研究显示 20.9% 的并发症发生率，术后死亡率为 3%<sup>30</sup>。这些结果与荷兰以及英国的关于 D1 切除的研究结果相近。

IGCSG 试验的差别在于近端胃癌患者没有常规行胰腺切除术（除非证实有直接浸润）。日本研究者最近对 D2 和 D2 扩大切除（包括腹主动脉旁淋巴结）进行比较，报道每组术后死亡率为 0.8%<sup>31</sup>，该研究的生存结果尚未公布。保留胰尾部和脾的 D1+淋巴结清除是有可能降低并发症和死亡率的手术方式。<sup>32、33</sup>

## 内镜技术

随着内镜技术（内镜下粘膜切除[EMR]）和微创手术（腹腔镜下楔形切除）的进步，人们对运用这些技术治疗早期胃癌（T1，粘膜和粘膜下）表现出兴趣。淋巴结阴性的 T1 期胃癌 5 年生存率超过 90%<sup>34</sup>。因此，医生对采用更为局限

的切除方式治疗这些肿瘤很感兴趣。在采用内镜下切除或者局限胃癌切除（楔形）时，病人的选择尤为重要。早期胃癌发生淋巴结转移的可能性受肿瘤因素影响，当肿瘤体积增大、侵犯粘膜下层、肿瘤分化不良和淋巴管浸润时这种可能性增大<sup>35</sup>。

内镜下粘膜切除术是胃癌微创手术的主要进步<sup>36,37</sup>。有关早期胃癌 EMR 的经验大多来自于胃癌发病率高同时积极开展胃癌筛查的国家<sup>38</sup>。在美国，由于早期胃癌发病率低，这些技术的应用受到限制。EMR 的适应症为肿瘤分化良好或者中分化、肿瘤直径小于 30mm、没有溃疡以及没有肿瘤浸润的证据<sup>39</sup>。目前还没有随机研究比较 EMR 和其他手术方法对胃肠道肿瘤的治疗效果。然而，EMR 在早期食管癌和胃癌的诊断和治疗方面仍旧是很有发展前途的方法。

内镜超声有助于评价肿瘤的浸润深度，可以辅助选择合适的患者<sup>40,41</sup>。由于缺乏长期随访和生存资料，所以我们不推荐在临床试验之外常规使用内镜下切除技术，这些技术仅可在拥有丰富经验的医疗中心应用。

## 放疗

### 不可切除的胃癌

单独使用中剂量的外照射放疗（45-50.4Gy）作为局限性无法切除的胃癌的姑息性治疗效果很差，不能提高生存率<sup>42</sup>。但是，与 5-FU 联合使用时，中剂量的外放疗可以提高生存率。Moertel 等<sup>43</sup>比较了 5-FU 联合放疗与单纯放疗治疗无法切除的局限性胃癌的效果，试验结果显示联合治疗组比单用放疗组的中位生存期 和 5 年生存率均有显著提高，分别为 13 个月:6 个月和 12%:0%。

在由胃肠肿瘤研究组（GITSG）进行的另一项研究中，90 例局部晚期胃癌患者被随机分为两组，一组接受联合化疗（5-FU+甲基-CCNU[洛莫司汀]），另一组接受分割放疗（RT）加 5-FU 静脉推注，继之以 5-FU+甲基-CCNU 维持治疗<sup>44</sup>。在最初的 12 个月里，联合放化疗组的死亡率较高，但到第 3 年时发现，联合放化疗组的生存曲线达到平台期，而单独化疗组继续出现肿瘤相关性死亡，提示一小部分患者接受放化疗可以获得治愈。

在大多数随机性试验中，相对较少的无法手术切除的胃癌患者应用联合治疗模式比单用放疗有优势<sup>45</sup>。

### 可切除的胃癌

Smalley 等<sup>46</sup>总结了胃的解剖特点和术后复发的类型，并提供了详细的放疗治疗推荐方案。北京 Zhang 及其同事报道了一项随机试验，指出术前放疗可以显著提高生存率（30%vs20%， $P=0.0094$ ）<sup>47</sup>。术前放疗组的切除率为 89.5%，比单独手术组高。这些数据提示术前放疗可以提高局部控制率和生存率。不过，在西方患者中还需要进行随机试验来确认这些结果。随着新的放疗增敏剂的出现，例如紫杉类药物和伊立替康<sup>48,49</sup>，这一方法正在继续发展。其他 II 期临床研究正在进行中。

### 可切除胃癌的放化疗

#### 术前治疗

最近的试验显示，术前诱导化疗继以放化疗可以产生明显的病理缓解，使患者的生存时间延长<sup>50,51,52</sup>。然而，这种治疗途径需要进一步对比试验来证实。

#### 术后治疗

Baeza 等<sup>53</sup>在非随机试验中报告的 R0 切除的胃癌患者接受辅助治疗的结果令人振奋。而为数有限的关于胃癌完整切除、切缘阴性患者术后单独放疗或联合放化疗的随机试验结果则没有显示出明确的生存优势<sup>54,55</sup>。

INT-0116 多中心试验是一项标志性的临床试验<sup>24,56</sup>，入组对象包括 T3 和（或）淋巴结转移的胃癌或胃食管结合部癌。在接受了切缘阴性的手术切除后，603 名患者被随机分为观察组与术后联合放化疗（5 个疗程静脉化疗，每月一周期，同时在第 2-3 周期联合 45Gy 的同步放疗）组。术后放化疗组的局部复发率（19% vs 29%）明显减低，中位生存期（36 个月 vs 27 个月）明显延长，3 年无复发生存率（48% vs 31%）及总生存率（50% vs 41%； $P=0.005$ ）显著提高。



术中放疗（IORT）和调强放疗（IMRT）对胃癌的作用尚需研究。

## 可切除胃癌的化疗

### 围手术期化疗

第一项检验能力强大的术前化疗Ⅲ期临床试验由英国医学研究委员会主持进行<sup>57</sup>（MAGIC 试验，译者注）。患者随机分为两组，一组 250 例进行围手术期化疗[表阿霉素、顺铂和 5-氟尿嘧啶（ECF）术前和术后化疗]和手术，另一组 253 例单纯手术治疗。在每组患者中，74%为胃癌，14%为下段食管癌，11%为食管胃结合部癌。围手术期化疗组中 T1 和 T2 期患者比例较高，为 51.7%，而单纯手术组为 36.8%。围手术期化疗患者的 5 年生存率为 36%，单独组为 23%。以 ECF 方案进行围手术期化疗可以显著延长可手术胃癌和低位食管腺癌患者的无进展生存期和总体生存期。

### 术后化疗

S-1 是一种新型口服氟尿嘧啶类药物，它是替加氟（5-氟尿嘧啶的前体药物）、CDHP（5-氯二氢吡啶）（一种 DPD 酶抑制剂，译者注）和氧嗪酸的复合物<sup>58</sup>。在一项大型Ⅲ期临床试验中（ACTSGC），研究了根治性 D2 切除术后用 S-1 进行辅助性化疗的效果<sup>59</sup>。3 年总生存率在 S-1 辅助治疗组为 80.5%，而单纯手术组为 70.1%。S-1 治疗组的死亡风险比率为 0.68。S-1 辅助化疗对胃癌是可行且有效。这是第一次证明在日本胃癌患者中 D2 切除术后辅助化疗没有显著的生存优势<sup>60</sup>。对此还需要继续随访，并在Ⅲ期胃癌患者中进一步评价 S-1 辅助治疗的作用。

### 晚期或转移性胃癌的化疗

晚期胃癌不能治愈，但是化疗对有症状的患者有姑息性治疗效果。对晚期胃癌有肯定疗效的单药包括 5-FU、丝裂霉素、依托泊甙（VP-16）和顺铂，总体有效率为 10%~20%<sup>61,62</sup>。有几种新药及其联合方案显示出对胃癌有治疗活性。这些药物包括紫杉醇、多西他赛、伊立替康、表阿霉素、奥沙利铂、口服依托

泊甙和 UFT（一种尿嘧啶和替加氟的复合物）<sup>63-80</sup>。一些口服药也有望用于胃癌治疗<sup>81,82</sup>。

研究表明，与最佳支持治疗相比，联合化疗可以提高晚期胃癌患者的生活质量以及总生存率<sup>83-85</sup>。然而，所有这些研究只包括了很少量的患者。在上世纪八十年代初期，FAM 方案（5-FU，阿霉素，丝裂霉素）是治疗晚期胃癌的金标准<sup>86</sup>。但是 NCCTG（癌症治北方中心工作组）进行了一项关键性的研究<sup>87</sup>，用 5-FU 单药或 5-FU 联合阿霉素与 FAM 比，结果发现三种方案的生存率没有显著性差异。但是，FAM 联合用药比单药 5-FU，反应率高。因此联合化疗在姑息治疗上比单药更有优势。

在过去的几年里，一些随机试验分别对 FAMTX 方案（5-FU，阿霉素和甲氧苄啶）和 FAM 方案<sup>88</sup>，FAMTX 方案和 ECF 方案<sup>89</sup>，FAMTX 方案和 ELF 方案（足叶乙甙，LV 和 5-FU）和 5-FU 联合顺铂方案<sup>90</sup>，以及 ECF 方案和 MCF 方案（丝裂霉素、顺铂、5-FU）<sup>91</sup>的疗效进行了比较。相比 FAMTX 和 MCF 方案而言，ECF 方案的中位生存期和生活质量均有改善。然而，从这些试验中并没有得出标准的治疗方案。

在一项国际多中心Ⅲ期随机临床研究中（V325），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，每 3 周一次；另一组用顺铂加氟尿嘧啶治疗（CF）<sup>92</sup>。DCF 组的疾病进展时间明显比 CF 组延长，分别为 5.6 个月和 3.7 个月。DCF 组的两年生存率为 18%，CF 组为 9%。DCF 方案的总体中位生存期比 CF 组明显延长（分别为 9.2 个月和 8.6 个月， $P=0.02$ ）。根据这些研究结果，2006 年 FDA 批准 DCF（多西他赛/顺铂/5-FU）方案用于治疗以前未经化疗的晚期胃癌，包括胃食管结合部癌。

卡培他滨是一种口服氟尿嘧啶类药物，它能够在肿瘤组织中转化为 5-氟尿嘧啶。已经有研究将卡培他滨与其他药物联合应用治疗晚期胃癌和食管癌<sup>93</sup>。有两项Ⅲ期试验（REAL-2 和 ML17032）比较了卡培他滨治疗胃癌时的有效性和安全性。

REAL-2 试验是一项随机多中心Ⅲ期试验，比较卡培他滨和氟尿嘧啶以及奥沙利铂和顺铂治疗晚期胃癌和食管癌的疗效<sup>94</sup>。1003 例经病例组织学证实的腺癌、鳞癌或未分化癌患者入组，病灶部位为食管、胃食管结合部或胃，所

有病例随机分为 4 组，分别接受 4 种以表阿霉素为基础的化疗方案进行化疗，这些方案分别为 ECF（表阿霉素、顺铂、5-FU），EOF（表阿霉素、奥沙利铂、5-FU），ECX（表阿霉素、顺铂、卡培他滨），EOX（表阿霉素、奥沙利铂、卡培他滨）。中位随访 17.1 个月。ECF 方案有效率为 41%，EOF 方案为 42%、ECX 方案为 46% 和 EOX 方案为 48%，差异没有显著性。REAL-2 试验的结论是，在治疗晚期胃食管癌时，卡培他滨不比 5-FU 差，奥沙利铂也不比顺铂差。

ML17032 是一项随机 III 期试验，评价卡培他滨/顺铂（XP）方案和 5-FU/顺铂（FP）方案一线治疗以前未经治疗的晚期胃癌<sup>95</sup>。结果显示 XP 方案比 FP 方案有较高的有效率（41% vs 29%）和总生存期（10.5 个月 vs 9.3 个月）。而中位无进展生存期二者相似（XP 方案为 5.6 个月，FP 方案为 5.0 个月）。这些研究结果也证实卡培他滨不比 5-FU 差。

许多 I/II 期临床试验验证了另外一种口服氟尿嘧啶药物 S-1 作为单药和与顺铂联合应用时的效果<sup>96~99</sup>。在一项随机 III 期试验（SPIRITS 试验）中，S-1 联合顺铂方案的总体生存期和有效率均高于 S-1 单药，这意味着该方案可以作为晚期胃癌的一种一线标准治疗方案<sup>100</sup>。正在进行的一项 III 期试验（FLAGS，一线晚期胃癌研究）将这种联合方案与 5-氟尿嘧啶和顺铂进行了比较。

在一项多中心 II 期试验中，已经证明贝伐单抗（抗 VEGF 抗体）联合伊立替康和顺铂对晚期胃癌或食管胃结合部腺癌有效，疾病进展期为 8.3 月，而中位生存期为 12.3 月，然而，该方案仍然存在安全问题，例如肠穿孔、高血压和血栓栓塞<sup>101</sup>。一项正在进行的 III 期试验将评价联合贝伐单抗的价值。

许多联合化疗方案正在进行 III 期试验，我们预计在不久的将来会出现一种被广泛认可的晚期胃癌一线标准治疗方案。

## 治疗指南

### 诊断检查

胃癌的症状包括贫血、饱胀、体重减轻、恶心/呕吐和/或出血。初诊患者需要接受全面的病史/体格检查（H&P）、胸部 X 线以及上消化道内镜检查。全

血细胞计数（CBC）、血小板计数、血清生化分析（如 SMA-12）、凝血试验以及腹部 CT 扫描也应进行。对于女性患者，建议进行盆腔 CT 或超声检查。对于可切除肿瘤建议进行内镜超声检查。

当没有证据表明存在转移时，行 18-氟脱氧葡萄糖 PET（FDG-PET）扫描可能有用，尽管可能存在假阳性结果<sup>102</sup>。FDG-PET 扫描也可用于术前分期、预测术前化疗的效果以及评价复发性胃癌<sup>103-106</sup>。

PET/CT 联合影像学检查比单用 PET 或 CT 更有优势，它能够显著提高诊断和术前肿瘤分期的准确率<sup>107</sup>。目前还需要其他研究来评估 PET/CT 联合检查对胃癌的效果。

初步诊断检查可以将患者归入到下列两组之一：（1）明显的局限性胃癌（I 至 III 期，或 M0）和（2）明显的转移性胃癌（IV 期或 M1）。明显的局限性胃癌患者可以进一步分为如下几类：

- 在身体状况良好（可以耐受腹部大手术）且肿瘤可以切除；
- 身体状况良好，但肿瘤无法切除；
- 身体状况差，无法耐受腹部大手术。

### 进一步评估

对身体状况良好的局限性胃癌患者，本指南强调了在手术或联合放化疗前腹腔镜检查的作用。NCCN 各成员中心对这种分期技术的开展程度并不一致，有几家中心倾向于对身体状况良好的患者，无论其肿瘤是否可切除，都应用腹腔镜检查以明确分期（2B 类）。对于身体状况差的局限性胃癌患者，在考虑进行放化疗或手术时，可以进行腹腔镜分期检查。如果计划采取姑息性切除，则不必做腹腔镜检查。

### 腹腔镜探查后分期

在腹腔镜探查之后，身体状况良好和身体状况差的局限性胃癌患者都有两种可能性，患者可能是局限性胃癌（M0），或存在肿瘤转移（M1）。

## 主要治疗

对于身体条件允许，肿瘤可切除的 T1 期胃癌或存在活动性出血的患者，推荐手术切除。根据 MAGIC 试验结果，本指南建议对 T2 期或更晚期（临床分期或淋巴结阳性）肿瘤患者进行围手术期化疗（1 类）。对于已经拥有局限性胃癌多学科治疗方法的医疗机构，这种策略是可行的。而在将手术作为主要治疗手段的医疗机构，应该根据术后病理结果选择病例进行术后放化疗。

对于身体状况良好、肿瘤无法切除的局限性胃癌患者，推荐放疗（45~50.4Gy），同期予氟尿嘧啶类为基础的放疗增敏（1 类）<sup>43-44</sup>。对这些患者也可以选择进行挽救性治疗，化疗方案可以选用指南中列举的用于转移性胃癌化疗的任何一种。对于腹腔镜检查后发现已有转移的所有患者也应该选用指南中列举的用于转移性胃癌化疗的任何一种方案进行治疗。

对于身体状况差的局限性胃癌患者，可以选择放疗（45~50.4Gy），同期予氟尿嘧啶类为基础的放疗增敏（1 类）；或行挽救性化疗（仅当适宜的情况下进行），方案可以选用指南中列举的用于转移性胃癌化疗的任何一种。

对于局部无法切除的肿瘤，本指南建议术前化疗可选用以下方案之一：5-FU/甲酰四氢叶酸、以氟尿嘧啶类为基础的方案，以顺铂为基础的方案、以紫杉类药物为基础的方案，或以伊立替康为基础的方案（均为 2B 类）。

## 辅助治疗

如前所述，根据多中心试验（INT-0116）的结果，部分切缘阴性（R0 切除）且术后没有肿瘤转移证据的胃癌患者可以接受辅助性放化疗<sup>24,56</sup>。值得注意的是，INT-0116 试验中有 20% 的患者肿瘤位于胃食管结合部，因此，对类似的癌症患者也应当推荐术后辅助治疗。然而，R0 切除术后病理分期为 T1N0M0 和 T2N0M0 期的患者可以观察。T2N0 期患者，如果存在高危因素（即，肿瘤低分化或组织学分级高、血管淋巴管浸润、神经浸润或年龄小于 50 岁），推荐术后辅助性放化疗。专家组建议所有达到 R0 切除的 T3、T4 或任何 T 伴淋巴转移的胃癌患者术后应接受放疗（45-50.4Gy）+5-FU 为基础的放疗增敏（首选）+5-FU/±甲酰四氢叶酸（LV）化疗。

R1 切除的胃癌患者术后应予以放疗（45-50.4Gy）+同时 5-FU 为基础的放疗增敏（首选）+5-FU/±LV 化疗。R2 切除但无远处转移时，术后应予以放疗（45-50.4Gy）同时进行 5-FU 为基础的放疗增敏；或者予挽救性化疗；如果患者体力状况很差，可以选择最佳支持治疗。

对于已切除的胃癌，只有 5-FU/甲酰四氢叶酸（1 类）与放疗联合在一项 III 期试验（INT-0116）中得到了研究<sup>24,56</sup>。不过，许多中心在 II 期研究中验证过多个其他化疗方案。这些方案反映了各中心的偏好，但不一定优于 5-FU/甲酰四氢叶酸。术后放化疗方案包括 5-FU/甲酰四氢叶酸或以氟尿嘧啶类为基础的方案（二者均为 1 类）、5-FU/顺铂、ECF 方案或以紫杉醇类药物为基础的方案（三者均为 2B 类）。仅当术前用过 ECF 方案时（临床分期为 T2 期或更晚期肿瘤或淋巴结阳性），才可以考虑术后继续用 ECF 方案化疗（1 类）。

身体状况差的患者、或身体状况好但肿瘤无法切除的患者，在完成全部治疗或主要治疗后应对肿瘤重新分期（包括胸片、腹部 CT、全血细胞计数、血生化检查、盆腔影像学检查[女性]、PET/CT 扫描）。如果确定肿瘤达到完全缓解，患者可以接受观察，如果条件合适，可以行手术切除。如果有肿瘤残留或出现远处转移的证据，患者可以进行挽救性治疗。

## 随访和监测

所有胃癌患者都应接受系统性的随访。随访内容包括全面的病史询问和体格检查，前 3 年每 4-6 个月一次，之后每年一次。同时根据临床情况进行全血细胞计数、血小板计数、血生化检查以及其他相关检查（如内镜和放射影像学检查）。对近端胃大部切除或全胃切除的患者应监测维生素 B12 水平。

## 挽救性治疗

挽救性治疗包括最佳支持治疗、化疗或临床试验。一项随机性试验比较了化疗加最佳支持治疗（BSC）和单用 BSC 治疗晚期胃癌的效果。结果显示化疗组患者的质量调整的生存时间和进展时间均较长<sup>108</sup>。最近进行的随机试验荟萃分析也比较了化疗和支持治疗对晚期胃癌患者的效果，结果也显示化疗可以提高 1 年生存率，并提高了生存质量<sup>109</sup>。



## NCCN 胃癌指南专家组声明

每次制订 NCCN 指南的专家组会议召开之时，专家组成员需要公布他们以研究支持、顾问委员会成员或演讲者等形式接受的资助。本专家组成员表示他们接受了以下单位和组织的资助：Asherex、Ascenta、Amgen、AstraZeneca、Berlex、Bristol-Myers Squibb、Discovery Laboratories, Inc.、Eli Lilly、Exelixis、Genentech、Introgen Therapeutics, Inc.、NCI、OSI Pharmaceuticals, Inc.、Pfizer、Sanofi-Aventis、Taiho、U.S. Surgical。一些专家组成员没有从任何机构受过资助。专家组并不认为任何潜在的利益冲突足以影响任何成员参加专家组的讨论。”

只要可能，应鼓励患者参加临床试验。应当根据患者的体力状况决定单纯给予最佳支持治疗还是联合化疗。如果患者 Karnofsky 评分  $\leq 60$ ，或 ECOG（东部肿瘤协作组）评分  $\geq 3$ ，应只给予最佳支持治疗。如果患者身体状况较好，则可以选择单纯最佳支持治疗、化疗或参加临床试验。

对于转移性胃癌，只有少数几项 III 期试验，对 ECF、DCF 和 FOLFIRI 方案进行了评价。然而，各中心在 II 期研究中证实了其他一些化疗方案。但这些没有经过 III 期试验验证的方案可能并不优于 DCF 或 ECF 方案。晚期胃癌二线治疗方案尚未确定。本指南根据两项随机试验的阳性结果，推荐以紫杉类药物为基础以及 ECF 方案作为 1 类方案。下列方案为 2B 类：5-FU/甲酰四氢叶酸、以氟尿嘧啶类为基础、以顺铂为基础、以奥沙利铂为基础、以紫杉类药物为基础或以伊立替康为基础的方案。

最佳支持治疗取决于患者的症状。如果出现梗阻，可采取支架放置、激光治疗、光动力学治疗、放疗、手术或这些方法的联合治疗。对需要营养支持的患者，可以进行经皮内镜胃造瘘术（PEG），也可以给予营养指导。对疼痛的控制可以采用放疗+药物治疗。同样，手术、内镜治疗或放疗可用于控制胃癌活动性出血。

## 总结

胃癌在一些国家是常见病。在过去的 40 多年，西半球国家胃癌的发病率呈下降趋势；然而，在过去的 15 年里，胃癌的发病部位逐渐移向近端，其原因尚不清楚。在胃癌组织学表现上，弥漫型胃癌也比肠型胃癌更常见。胃癌的分期诊断技术，如腹腔镜和内镜超声以及功能性影像学技术，都取得了很多进展。目前的 TNM 分期要求至少检测 15 个淋巴结；D0 切除是不可取的。局限性胃癌患者应当转诊到大型医疗中心接受治疗。在美国，将联合放化疗有选择地用于某些患者的辅助治疗已经成为新的治疗标准。对于局限性胃癌患者，围手术期放化疗治疗也可以作为另外一种标准治疗方法。

NCCN 胃癌指南为美国胃癌患者提供了统一、系统的治疗规范。我们期待新的化疗药物的临床研究结果，包括靶向治疗、疫苗、基因治疗、抗血管生成药物等。指南专家组预计未来胃癌的治疗将出现多项进展。



## 参考文献:

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics. 2007. CA Cancer J Clin. 2007;57 (1): 43-66.
2. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW. et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA 199 1:265:1287-1289
3. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. Br J Cancer 1991 :62:440-443.
4. Reed PI. Changing pattern of esophageal cancer Lancet 1991: 338: 178.
5. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence across Five Continents: Defining Priorities to Reduce Cancer Disparities in Different Geographic Regions of the World. J Clin Oncol. 2006;24(14):2137-2150).
6. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence across Five Continents: Defining Priorities to Reduce Cancer Disparities in Different Geographic Regions of the World. J Clin Oncol 2006;24(14):2137-2150.
7. Powell J. McConkey CC. Gillison EW. et al. Continuing rising trend in oesophageal adenocarcinoma. Int J Cancer 2002;102:422-427.
8. Crew KD. Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. Semin Oncol 2004;31:450-464.
9. Kubo A, Corley DA. Marked regional variation in adenocarcinomas of the esophagus and the gastric cardia in the United States. Cancer 2002;95: 2096-21 02.
10. Nomura A. Stomach cancer In: Cancer Epidemiology and Prevention. 2nd edition Shottenfeld D. Fraumeni JF. eds New York: NY. Oxford University Press. 1996.707-724.
11. Corley DA, Buffler PA Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database. Int J Epidemiol 2001;30:1415-1425.
12. Parkin DM, Muir CS. Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. IARC Sci Publ 1992;45-173.
13. Kajitani T. Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer The general rules for gastric cancer study in surgery and pathology. Jpn J Surg 1981.11:127-145.
14. Fitzgerald RC, Caldas C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. Gut 2004;53:775-778.
15. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR. et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. N Engl J Med 2001: 344.1904-1909.
16. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology 12th ed Tokyo: Kanahara Shuppan, 1993.
17. Roder JD, Bottcher K, Busch R, et al Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma German Gastric Cancer Study Group. Cancer 1998;82:621-631
18. Weber WA, Ott K. Imaging of esophageal and gastric cancer. Semin Oncol 2004: 31: 530-541.
19. 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.
20. 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.
21. Ajani JA, Mayer R, Ota DM. et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst 1993: 85: 1839-1844.
22. Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. Semin Surg Oncol 1994;10:12-20.
23. 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.
24. 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.
25. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M. et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. N Engl J Med 1999;340:908-914.
26. Hartgrink HH, van de Velde CJ, 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.
27. 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.
28. McCulloch P, Nita ME, Kazi H, et al. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. Cochrane Database Syst Rev 2004: (4): CD001964.
29. Mansfield PF. Lymphadenectomy for gastric cancer J Clin Oncol 2004;22:2759-2761.
30. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Survival results of a multicentre phase II study to

evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer* 2004;90:1727-1732.

31. Sano T, Sasako M, Yamamoto S. et al Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy-Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 2004;22:2767-2773.

32. Jansen EP, Boot H, Verheij M. et al. Optimal locoregional treatment in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4509-4517.

33. van de Velde CJ, Peeters KC. The gastric cancer treatment controversy *J Clin Oncol* 2003;21:2234-2236.

34. Kooby DA, Suriawinata A, Klimstra DS, et al. Biologic predictors of survival in node-negative gastric cancer. *Ann Surg* 2003; 237: 828-835.

35. Hyung WJ, Cheong JH, Kim J. et al. Application of minimally invasive treatment for early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2004;85:181-185.

36. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic Mucosal Resection for Early Cancers of the Upper Gastrointestinal Tract *J Clin Oncol*. 2005; 23 (20):4490-4498.

37. Hull MJ, Mino-Kenudson M, Nishioka NS, et al. Endoscopic mucosal resection: an improved diagnostic procedure for early gastroesophageal epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(1):114-118.

38. 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

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

40. 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

41. Yanai H, Noguchi T, Mizumachi S. et al. A blind comparison of the effectiveness of endoscopic ultrasonography and endoscopy in staging early gastric cancer. *Gut* 1999; 44: 361-365.

42. Wieland C, Hymmen U. Megavoltage therapy for malignant gastric tumors. *Strahlenther Onkol* 1970;140:20-26.

43. Moertel C, Childs D, Reitemeier R. et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy for locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969;2:865-867.

44. The Gastrointestinal Study Group: The concept of locally advanced gastric cancer: Effect of treatment on outcome. *Cancer* 1990;66:2324-2330.

45. Hazard L, O'Connor J, Scaife C. Role of radiation therapy in gastric adenocarcinoma *World J Gastroenterol*. 2006;12(10) 1511-1520

46. Smalley SR, Gunderson L, Tepper JE, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report - rationale and treatment implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:283-293.

47. 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 the gastric cardia (AG C) - report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:929-934

48. Komaki K, Janjan NA, Ajani JA, Lynch PM et al. Phase I study of irinotecan and concurrent radiation therapy for upper GI tumors. *Oncology (Williston Park)*. 2000;14(12\_Suppl 14):34-7.

49. Sikov WM, Safran H. Weekly paclitaxel as a radiation sensitizer for locally advanced gastric and pancreatic cancers. the Brown University Oncology Group experience. *Front Biosci*. 1997; 2: e21-27.

50. 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.

51. 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.

52. 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(24):3953-3958.

53. Baeza MR, Giannini O, Rivera R. et al. Adjuvant radiochemotherapy in the treatment of completely resected, locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 645-650.

54. Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, et al. Combined 5-Fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *Clin Oncol* 1984; 2: 1249-1254.

55. Dent DM, Werner ID, Novis B, et al. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma *Cancer* 1979; 44 385-392.

56. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastrointestinal junction: Update of the results of Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008). 2004 Gastrointestinal Cancers Symposium: abstract 6.

57. 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.

58. Maehara Y. S-1 in gastric cancer: a comprehensive review. *Gastric Cancer* 2003;6:2-8.

59. M. Sasako TY, T. Kinoshita. M Fujii. A. Nashirrioto. H. et al Randomized phase III trial comparing S-1 monotherapy versus surgery alone for stage II/III gastric cancer patients (pts) after curative D2 gastrectomy (ACTS-GC study). 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium. 2007:Abstract No: 8.
60. Nashimoto A, Nakajima T, Furukawa H, et al. Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy With Mitomycin, Fluorouracil, and Cytosine Arabinoside Followed by Oral Fluorouracil in Serosa-Negative Gastric Cancer Japan Clinical Oncology Group 9206-1. *J Clin Oncol*. 2003;21(12):2282-2287.
61. Shah MA, Schwartz GK. Treatment of metastatic esophagus and gastric cancer. *Semin Oncol* 2004;31 574-587.
62. Ajani JA. Evolving Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer. *Oncologist*. 2005;10(suppl\_3):49-58.
63. Einzig AI, Lipsitz S, Wiernik PH, et al. Phase II trial of Taxol in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract: The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results. *Invest New Drugs* 1995;13:223-227.
64. Ohtsu A, Boku N, Tamura F, et al. An early phase II study of a 3-hour infusion of paclitaxel for advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 1998;21:416-419.
65. Ajani JA, Fairweather J, Dumas P, et al. Phase II study of Taxol in patients with gastric carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1998;4:269-274.
66. Kim YH, Shin SW, Kim BS et al. Paclitaxel, 5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for the treatment of advanced gastric carcinoma *Cancer* 1999;85(2):295-301.
67. Sulkes A, Smyth J, Sessa C. et al. Docetaxel in advanced gastric cancer: Results of a phase II clinical trial: EORTC Early Clinical Trials Group. *Br J Cancer* 1994;70:380-383.
68. Einzig AI, Newberg D, Remick SC. et al. Phase II trial of docetaxel (Taxotere) in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results of protocol E1293 *Med Oncol* 1996;13:87-93
69. Roth AD, Maibach R, Martinelli G et al. Docetaxel (Taxotere)-cisplatin (TC): An effective drug combination in gastric carcinoma. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), and the European Institute of Oncology (EIO). *Ann Oncol* 2000;11:301-306.
70. Ajani JA. Chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal cancer: defining the contributions of docetaxel. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2006;7(12): 1627-1631
71. Ajani JA, Mansfield PM, Dumas P. Oral etoposide for patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1999;5:112-114.
72. Ajani JA, Baker J, Pisters PW, 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.
73. Boku, N Ohtsu A, Shimada Y. et al. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Chn Oncol* 1999;17:319-323.
74. Shirao K, Shimada Y, Kondo H. et al. Phase I-II study of irinotecan hydrochloride combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:921-927.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, et al Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF Br *J Cancer* 2005;92(11):1976-1983.
79. 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.
80. Takiuchi T, Ajani JA. Uracil-tegafur in gastric carcinoma A comprehensive review. *J Clin Oncol* 1998;16:2877-2885.
81. DeMario MD, Ratain MJ Oral chemotherapy: Rationale and future directions. *J Clin Oncol* 1998;16:2557-2567.
82. Humerickhouse RA, Schilsky RL. Thymidylate synthase inhibitors in clinical development. *Cancer Ther* 1998;1:100-113.
83. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P. et al. Random ised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995;71:587-591.
84. Murad AM Santiago FF, Petroianu A. et al. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;72:37-41.
85. Glimelius B Hoffmann K, Haglund U, et al Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1994;5:189-190.
86. Macdonald JS, Philip SS, Woolley PV. et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin and mitomycin

(FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer Ann Intern Med 1980;93:533-536.

87. Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma Fluorouracil versus fluorouracil and doxorubicin versus fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. JAMA 1985;253:2061-2067.

88. Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, et al FAMTX (5-FU, Adriamycin and methotrexate): A step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer of the Gastrointestinal Tract Cooperative Group. J Clin Oncol 1991;9:827-831.

89. Webb A, Cunningham D, Scarife JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer J Clin Oncol 1997;15:261-267.

90. Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, et al Final Results of a Randomized Phase III Trial of Sequential High-Dose Methotrexate, Fluorouracil, and Doxorubicin Versus Etoposide, Leucovorin, And Fluorouracil Versus Infusional Fluorouracil and Cisplatin in Advanced Gastric Cancer: A Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol. 2000;18(14):2648-2657.

91. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer J Clin Oncol 2002;20:1996-2004.

92. 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(31):4991-4997.

93. Ajani J. Review of capecitabine as oral treatment of gastric, gastroesophageal, and esophageal cancers. Cancer 2006; 107(2):221-231

94. Cunningham D, Rao S, Starling N, et al Randomized multicenter phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. ASCO Meeting Abstracts. 2006;24(18suppl):LBA401 7.

95. Kang Y, Kang WK, Shin DB, et al. Randomized phase III trial of capecitabine/cisplatin (XP) vs. continuous infusion of 5-FU/cisplatin (FP) as first-line therapy in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): Efficacy and safety results. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2006;24(18\_suppl): LBA401 8.

96. Takahashi I, Kakeji Y, Emi Y, et al. S-i in the treatment of advanced and recurrent gastric cancer current state and future prospects. Gastric Cancer 2003;6:28-33.

97. Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, et al. Phase II study of S-1, a novel oral derivative of

5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-i Cooperative Gastric Cancer Study Group Oncology 2000;58:19i-197.

98. Ohtsu A, Baba H, Sakata Y, et al. Phase II study of S-1, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. S-i Cooperative Colorectal Carcinoma Study Group. Br J Cancer 2000;83:141-145.

99. Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, et al. Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. British Journal of Cancer. 2003;89(12):2207-2212

100. Narahara H, Koizumi W, Hara T, et al. Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 + cisplatin in the treatment for advanced gastric cancer (The SPIRITS trial) SPIRITS S-1 plus cisplatin vs S-1 in RCT in the treatment for stomach cancer. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2007;25(18\_suppl):4514

101. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, et al. Multicenter Phase II Study of Irinotecan, Cisplatin, and Bevacizumab in Patients With Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. J Clin Oncol. 2006;24(33):5201-5206.

102. Tian J, Chen L, Wei B, et al. The value of vesicant 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG PET) in gastric malignancies Nucl Med Commun 2004;25:825-831.

103. 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(i):143-156.

104. Ott K, Fink U, Becker K, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. J Clin Oncol 2003;21:4604-4610.

105. Jadvar H, Tatlidil R, Garcia AA, et al Evaluation of recurrent gastric malignancy with [F-18]-FDG positron emission tomography. Clin Radiol 2003; 58:215-221.

106. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. Cancer 2005; 103:2383-2390.

107. Rosenbaum S, Stergar H, Antoch G, Veit P, Bockisch A, KahI H. Staging and follow-up of gastrointestinal tumors with PET/CT. Abdominal Imaging 2006;31 (1):25-35.

108. Glemelius 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(2):163-168.

109. Casaretto L, Sousa PLR, Man JJ Chemotherapy versus support cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2006;39: 431-440).