

胃癌的诊疗策略

李科研¹, 李杭隆¹, 张雄杰¹, 赵强^{2*}

¹长治医学院研究生院, 山西 长治

²长治医学院附属和平医院胃肠外科, 山西 长治

收稿日期: 2023年5月3日; 录用日期: 2023年5月26日; 发布日期: 2023年6月6日

摘要

胃癌是全球最常见恶性肿瘤之一, 在中国, 其发病率及死亡率均位居“癌谱”第3位, 随着预防工作的全面实施及诊疗技术的不断发展, 胃癌患者5年生存率也逐步提高, 但与日本、韩国等发达国家相比, 胃癌的治疗水平仍相对较低。本文通过结合胃癌诊疗指南、相关学术共识以及最新研究成果等, 从预防与筛查、诊断、治疗及康复几方面对胃癌的诊疗进行阐述, 意旨为胃癌的防治工作提供参考。

关键词

胃癌, 三级预防, 多学科治疗

Diagnosis and Treatment Strategies for Gastric Cancer

Keyan Li¹, Hanglong Li¹, Xiongjie Zhang¹, Qiang Zhao^{2*}

¹Graduate School of Changzhi Medical College, Changzhi Shanxi

²Department of Gastrointestinal Surgery, Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi Shanxi

Received: May 3rd, 2023; accepted: May 26th, 2023; published: Jun. 6th, 2023

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in the world, and its morbidity and mortality rank the third in the malignant tumor in China. With the comprehensive implementation of prevention and continuous development of diagnosis and treatment technology, the 5-year survival rate of patients with gastric cancer has been gradually improved. However, compared with developed countries such as Japan and South Korea, the treatment level of gastric cancer is still relatively low. Based on the guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, the

*通讯作者。

文章引用: 李科研, 李杭隆, 张雄杰, 赵强. 胃癌的诊疗策略[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 8851-8858.

DOI: 10.12677/acm.2023.1361237

relevant academic consensus and the latest research achievement, this paper elaborated the diagnosis and treatment of gastric cancer from the aspects of prevention and screening, diagnosis, treatment and rehabilitation, aiming to provide reference for the prevention and treatment of gastric cancer.

Keywords

Gastric Cancer, Three-Grade Prevention, Multi-Disciplinary Treatment (MDT)

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

据当前全球数据最新显示,胃癌位居恶性肿瘤发病率第5位,新增病例108.9万例;死亡率居第4位,新增死亡病例76.9万例[1],其中,中国新增病例47.9万例,新增死亡病例37.4万例,发病率及死亡率均位居“癌谱”第3位[2]。随着预防工作的全面实施及诊疗技术的不断发展,2000年至2014年期间,中国胃癌患者5年生存率逐步上升,分别为30.2%、33.2%及35.9% [3],但与日本、韩国等发达国家相比,胃癌患者5年生存率仍相对较低[4]。因此,结合中国胃癌现状,多部胃癌诊疗指南及专家共识纷纷修订出炉。本文通过结合胃癌诊疗指南、相关学术共识及最新研究成果等,从预防与筛查、诊断、治疗及康复几方面对胃癌诊疗进行阐述,意旨为胃癌防治工作提供参考,现综述如下。

2. 胃癌的预防与筛查

2.1. 胃癌的预防

胃癌的预防主要遵循三阶段预防的原则。初级预防是干预不健康生活方式及病因的预防,以防止或降低发病率,其中,HP的根除是最有效的初级预防措施。二级预防是运用有效的筛查手段,尽可能早发现、早诊治,以争取良好的预后并防止复发。三级预防则是规范化的治疗防止病情进一步发展恶化,以及运用良好的康复手段提高患者生活质量[5]。

胃癌的三级预防中针对病因的初级预防尤为关键。遗传因素是胃癌风险因素之一,可分为聚集性家族遗传和散发性人群遗传。然而,与人们熟知的不同,胃癌大多是散发性人群遗传,仅约10%表现为聚集性家族遗传,且符合孟德尔遗传模式的遗传性胃癌占比不到3% [6] [7],但有胃癌家族史的人群患胃癌的风险明显偏高,比没有胃癌家族史的人群高出约三倍[8]。饮食因素与胃癌发病风险之间的相关性已经得到了广泛研究。据报道,水果和蔬菜能够有效预防胃癌的发生,而烧烤、炭化肉类、腌熏制食品对于胃癌的发生则起到促进作用[9]。对于人群日常的生活习惯,吸烟和饮酒已经被列入胃癌发生的重要风险因素。研究表明,在不喝酒的人群中,吸烟者患胃癌的风险增加了约80%,此外,重度饮酒者患胃癌风险则更高[10]。胃癌发生的高风险因素还包括HP感染。自1994年世界卫生组织将HP归类为胃癌发生的I类致癌物以来[11],人们对HP引发胃癌过程的机制也日渐清晰,即HP在胃上皮细胞上的直接表观遗传学结果和胃黏膜上HP感染的间接炎症反应[12]。此外,癌前病变者继发胃癌风险明显增加。

2.2. 胃癌的筛查

中国将胃癌高危人群归类为年龄 ≥ 40 岁,且符合1) 高危地区人群; 2) HP感染者; 3) 伴有癌前病

变者; 4) 有胃癌一级亲属者; 5) 高危环境因素, 任意一项者。此外, 还应重点注意筛选遗传性胃癌人群。目前 CACA 胃癌整合指南对于胃癌筛查方案采纳 HP 结合胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)检测并联合胃镜检查, 同时推荐新型筛查流程与筛查评分系统[13]。

3. 胃癌的诊断

胃癌的诊断应遵循多学科综合诊断模式, 血清学、内镜学联合病理学、分子分型予以诊断, 影像学、腹腔镜探查及细胞灌洗评估肿瘤分期及转移。

3.1. 血清学检查

血清学检查应包括 PG、胃泌素-17 (G-17)及肿瘤标志物 CEA、AFP、CA199、CA724、CA125。CACA 胃癌整合指南推荐联合检测以提高诊断的灵敏性及特异性。

3.2. 内镜学、病理学检查及分子诊断

基于微血管微表面(vessels plus surface, VS)理论的放大内镜诊断已成为内镜诊断的主要诊断流程, 联合染色内镜可提高内镜检查准确率; 超声内镜可反应肿瘤浸润深度, 为目前 cT 分期主要手段, 同时, 也可作为辅助检查用于 N 分期。CSCO 胃癌指南及 CACA 胃癌整合指南推荐 2005 年巴黎分型用于早期胃癌(early gastric cancer, EGC)内镜下分型[14], 即 I 型(隆起型)、II 型(表浅型)及 III 型(凹陷型), I 型又分为有蒂型(Ip)和无蒂型(Is); II 型根据病灶轻微隆起、平坦、轻微凹陷分为 II a、II b、II c 三个亚型; I 型与 II a 型的界限为隆起高度达到 2.5 mm; II c 型与 III 型的界限为凹陷深度达到 1.2 mm。进展期胃癌(advanced gastric cancer, AGC)采用 Borrmann 分型, 即 Borrmann I 型(结节或息肉型)、Borrmann II 型(局部溃疡型)、Borrmann III 型(浸润溃疡型)、Borrmann IV 型(弥漫浸润型, 皮革胃)。内镜下对可疑病灶应进行多点取材, 确保标本足够深、足够大。

病理学诊断应规范取材, 根据标本类型记录肿瘤部位、大小、形态、分型、浸润深度、水平和垂直切缘及血管、淋巴管、神经和浆膜面是否受侵[15]; 同时确保淋巴结准确分区及取材数目(至少 16 枚, ≥ 30 枚为佳)以准确评估 N 分期。根据大体分型, 将胃癌分为 EGC 和 AGC。对于 AGC, 采用 Borrmann 分型(具体参考上文), 其反应肿瘤浸润能力和生长方向以用于评估切缘距离是否足够; 食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)采用 Siewert 分型[16], 即 Siewert I 型(肿瘤中心位于齿状线上方 1 至 5 cm 的腺癌), Siewert II 型(肿瘤中心位于齿状线上方 1 cm 至下方 2 cm 之间的腺癌), Siewert III 型(肿瘤中心位于齿状线下方 2 至 5 cm 的腺癌)[17]; 此外, 根据肿瘤组织学生长方式, 将胃腺癌进行 Lauren 分型, 包括肠型、弥漫型和混合型; 同时根据肿瘤分化程度予以分级, 包括高分化(G1)、中分化(G2)和低分化/未分化(G3)。胃癌分期采用第 8 版美国癌症联合会(AJCC)/国际抗癌联盟(UICC)分期, 包括临床分期(cTNM)、病理分期(pTNM)及新辅助治疗后病理分期(yoTNM)。

经组织病理学确诊后, CSCO 胃癌指南建议行分子分型的诊断。目前建议所有经病理学确诊胃腺癌的患者均有必要行 HER-2 靶点检测以及微卫星不稳定(MSI)/错配修复缺陷(MMR)状态的评估; 其中错配修复蛋白包括 MLH1、PMS2、MSH2、MSH6, 微卫星检测位点包括 BAT25、BAT26、D5S34、D2S123、D17S250; 免疫治疗是近年来肿瘤药物治疗的热点话题, 对于拟行 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的胃癌患者, 推荐评估 PD-L1 表达状态[18]。

3.3. 影像学、腹腔镜探查及细胞灌洗检查

影像学、腹腔镜探查及细胞灌洗检查可判断胃癌分期及转移。腹、盆增强 CT 已成为早期胃癌分期的首选手段, 可对淋巴结、肝脏及腹腔播散转移予以评估。胸部增强 CT 可用于进展期胃癌特别是 AEG,

以评估肺部及纵膈转移情况。对有增强 CT 禁忌症或怀疑肝转移时, MRI 及 PET 可作为备选手段。X 线钡剂造影检查常用于判断 AEG 食管受侵范围。影像学报告内容应覆盖原发灶、淋巴结及远处转移等, 以保证分期准确。腹腔镜探查联合腹腔灌洗液评价可用于腹腔内转移及程度的评估, 目前推荐用于 CT 怀疑腹膜转移时进一步明确的手段, 其标准为使用约 200 ml 的生理盐水灌洗腹腔不同象限, 并回收大于 50 ml 灌洗液。

4. 胃癌的治疗

4.1. 内镜治疗

内镜治疗仅适用于 EGC, 并且在内镜治疗前尽可能排除淋巴结转移。胃癌内镜下切除术主要包括内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)。EMR 的绝对适应症包括直径 ≤ 2 cm 的分化型黏膜内癌(cT1a), 不伴有溃疡; ESD 的绝对适应症包括 1) 对于不伴有溃疡的黏膜内分化型癌(cT1a), 肿瘤直径大小未做明确要求, 2) 对于伴有溃疡的黏膜内分化型癌(cT1a), 肿瘤直径应 ≤ 3 cm; ESD 的扩大适应症要求对于未分化型黏膜内癌的肿瘤直径 ≤ 2 cm, 并且不伴有溃疡。内镜下切除的根治度由两个要素决定, 即局部切除程度和淋巴结转移风险。eCura 评价系统可指导内镜切除后的治疗策略和随访; eCura 评价系统包括根治度 A (eCuraA)、根治度 B (eCuraB)、根治度 C (eCuraC), 其中 eCuraC 又分为 eCuraC-1 和根治度 eCuraC-2; 1) eCuraA 要求在上述 ESD 绝对适应症的基础上水平及垂直切缘阴性并无淋巴血管受侵, 2) eCuraB 包括① 在上述 ESD 扩大适应症的基础上水平及垂直切缘阴性并无淋巴血管受侵, ② 术后病理证明肿瘤直径 ≤ 3 cm 分化型的黏膜下癌(T1b-SM1), eCuraA 及 eCuraB 无需后续治疗, 随访要求于术后第 1 年内镜检查 1 次/3 月、第 2 年内镜检查 1 次/6 月、之后内镜检查 1 次/1 年, 3) eCuraC-1 可以理解为水平切缘阳性的 eCuraA、eCuraB, 建议再次行 ESD 或追加外科手术治疗, 余其为 eCuraC-2, 原则上应追加外科手术治疗。

4.2. 手术治疗

手术治疗是目前胃癌治疗的主要手段。手术切除的范围需根据肿瘤的类型、部位、大小及分期决定, 其关键是保证切缘阴性; 目前建议 EGC 切缘距肿瘤边缘至少 2 cm, 以保证 R0 切除, 对于 AGC 来讲, 需根据内镜下 Bomnann 分型决定, Bomnann I、II 型建议切缘距肿瘤边缘至少 3 cm, Bomnann III、IV 型建议切缘距肿瘤边缘至少 5 cm, 若肿瘤侵犯食管或幽门, 肿瘤切缘距离未明确要求, 需行术中切缘冰冻以保证切缘阴性[19]。针对于手术入路的选择, 特别是 AEG, 目前存在较大争议, 22 版 CSCO 胃癌诊疗指南建议食管受侵 ≤ 3 cm 行经腹入路。

手术治疗不仅包括原发灶的切除, 淋巴结清扫亦是关键。对于 EGC, 1) D1 主要是针对胃周淋巴结的清扫, 其适应症包括不符合 EMR/ESD 适应症或扩大适应症的 cT1N0M0 且肿瘤直径 ≤ 1.5 cm 的患者, 2) D1+的适应症包括不符合 EMR/ESD 适应症或扩大适应症的 cT1N0M0 且肿瘤直径 > 1.5 cm 的患者, 3) D2 清扫是在 D1 的基础上完成肝总、脾动脉主干及其分支的清扫, 其适用于 cT1N+M0 的患者; 对于 AGC, D2 清扫已达成共识。根据肿瘤及切除部位的不同, D2 清扫范围也有所不同, 1) 近端胃切除需在 D1 的基础上 + No.8a、9、10、11; 2) 远端胃切除需在 D1 的基础上 + No.8a、9、11p、12a; 全胃切除需在 D1 的基础上 + No.8a、9、10、11、12a; 对于常规 12 组淋巴结以外有较高转移风险的淋巴结, 可予以酌情清扫。1) 脾门淋巴结是否需清扫目前存在较大争议, 其胃上部肿瘤转移风险明显高于胃下部肿瘤[20], 并且位于胃大弯直径超过 6 cm 肿瘤转移率明显更高, 因此专家委员会建议位于胃大弯、cT3/4、直径超过 6 cm 且位于胃上部的肿瘤需清扫脾门淋巴结。2) No.14v 的转移率与肿瘤分期呈明显正相关[21], 在 III/IV 期中下部胃癌中, 14v 的清扫可改善总体生存率[22], 因此推荐 III 期及以上的中、下部胃癌, 特别

是 No.6 淋巴结阳性的胃癌需行 No.14v 的清扫[23]。3) D2 清扫通常不包括 No.13 淋巴结,但在中、下部胃癌,尤其十二指肠受侵者 No.13 淋巴结转移率明显偏高,所以对于临床分期 III 期及以上并且十二指肠受侵者建议行新辅助治疗 + No.13 淋巴结清扫。4) 对于进展期 AEG 来说,在日本的一项多中心前瞻性研究中,下纵膈淋巴结转移率与食管受侵距离呈正相关[24],因此,基于该结果,目前推荐① 当食管受侵 ≤ 2 cm 时,下纵膈淋巴结无需清扫;② 当食管受侵 2~4 cm 时,需行 No.110 淋巴结清扫;③ 当食管受侵 > 4 cm 时,需行 No. 110、No. 111 和 No. 112 淋巴结清扫[25]。5) 对于患者远期生存率来讲,目前,预防性 No.16 淋巴结清扫不予以推荐,而治疗性 No.16 淋巴结清扫尚存争议,推荐患者参加临床试验。

手术治疗仍是残胃癌的主要治疗手段,早期残胃癌 GSC (gastric stump cancer, GSC),淋巴结未转移者可行内镜下 ESD 切除治疗[26],淋巴结转移者或进展期 GSC 应行残胃全切联合淋巴结清扫,若周围脏器受侵,可进行联合脏器切除,术前评估不能实现 R0 切除者,应新辅助放化疗后在行手术治疗;对于有症状不可切除 GSC 者,根据症状的不同可酌情行姑息性切除、短路手术、内镜下支架置入或空肠营养管置入等。

4.3. 药物治疗

胃癌的药物治疗包括术后辅助治疗、术前新辅助治疗及晚期胃癌的药物治疗。针对可切除 AGC,术后辅助治疗适用于 D2 根治术术后病理分期为 II/III 期患者,目前推荐术后 4 周开始,以铂类和氟尿嘧啶类联合用药[27] [28],并在 6 个月内完成,联合用药不耐受者,可酌情减量或氟尿嘧啶类单药治疗。术后病理分期 I 期者是否需行辅助化疗目前尚存争议,专家委员会推荐 I 期患者合并低龄(< 40 岁)、低分化、血管、神经、淋巴管受侵者行研究性治疗; II 期患者推荐 XELOX (奥沙利铂 + 卡培他滨) 6~8 周期或 S-1 单药(替吉奥单药)口服 1 年[29] [30]; III 期患者推荐 XELOX 或 SOX (奥沙利铂 + 替吉奥) 6~8 周期;对于术后未实现 R0 切除者,建议放化疗/MDT 后制定下一步治疗策略。

新辅助化疗适用于术前临床分期 III 期及以上者。III 期患者 1) 对于非食管胃结合部癌,推荐 SOX 方案,周期不宜超过 3 个月。此外, FLOT(奥沙利铂 + 多西他赛 + 5-FU/LV)方案对患者 3 年 OS 和 DFS 也有所改善[31] [32], 2) 对于食管胃结合部癌,单纯化疗疗效较差,推荐新辅助放化疗(DT45-50.4Gy 同期铂类、氟尿嘧啶类或紫杉类); IVa 期患者建议 MDT 后制定个体化治疗方案。

晚期胃癌治疗分为一线、二线及后线治疗。抗 HER-2 药物治疗晚期胃癌的疗效已被肯定,一线治疗中 HER-2 阳性者推荐曲妥珠单抗联合化疗(铂类 + 氟尿嘧啶类) [33],而 HER-2 阴性者推荐铂类、紫杉醇类、氟尿嘧啶类两药/三药联合治疗或 PD-L1 CPS (combined positive score, CPS) ≥ 5 分者行纳武利尤单抗联合化疗(XELOX),化疗方案应根据患者年龄、机体状况、伴随疾病、经济条件、患者意愿、药物可及性等综合考虑,其中,结合我国实际治疗现状更推荐奥沙利铂+氟尿嘧啶类两药治疗;二线及后线治疗主要用于一线治疗后病情未得到控制反而进一步进展者。二线治疗推荐单药化疗、靶向治疗或化疗联合靶向治疗,单药化疗包括紫杉醇、伊立替康、多西他赛; 22 版 CSCO 指南更新了靶向治疗在胃癌上的应用,包括抗血管生成药物及抗体偶联药物,推荐紫杉醇联合雷莫西尤单抗作为晚期胃癌的二线治疗方案,作为人血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2)的拮抗剂,雷莫西尤单抗通过特异性结合 VEGFR2,阻断该受体结合 VEGF-A、C、D,从而抑制血管生成而达到抗肿瘤作用。一项多中心、III 期临床试验显示紫杉醇联合雷莫西尤单抗在提高患者总生存期上优于紫杉醇单药治疗[34],同时来源于 RAINBOW-Asia 三期临床试验也证实接受紫杉醇联合雷莫西尤单抗的患者在无进展生存期及总生存期上明显优于紫杉醇单药治疗[35]。维迪西妥单抗作为抗体偶联药物,通过抗原-抗体的结合特异性识别肿瘤细胞,从而达到更精准的治疗。研究显示,维迪西妥单抗用于既往已接受过二线及以上治疗的 HER-2 过表达的晚期胃癌患者有明确疗效[36]。三线及后线治疗推荐抗血管生成通路药物(阿帕替尼)或免疫单药治疗(纳武利尤单抗)。晚

期胃癌治疗的标准时间为4~6个月,当疾病得到控制后,建议MDT指导下一步治疗。

4.4. 放射治疗

胃癌的放射治疗包括术前新辅助放疗、术后辅助放疗、姑息性放疗以及局部复发的放射治疗。放射治疗同样是胃癌治疗的重要组成部分,但行放射治疗需严格把控放疗指征,1)术前新辅助放疗:① II期及以上无远处转移者,②局部晚期胃癌经评估可行手术治疗者。术前新辅助放疗可对肿瘤予以降期,提高R0切除率并延长生存时间[37],其靶区应包括原发灶、阳性或可疑阳性淋巴结及引流区;2)术后辅助放疗:①无远处转移者,②术后pT3/4和(或)N+但未达到D2根治者,③未达到R0切除者。术后辅助放疗作为部分胃癌患者术后的补救手段,对降低术后肿瘤局部复发率有所改善,其靶区应根据肿瘤位置、手术方式及术后病理情况综合考量;3)姑息性放疗:存在症状的远处转移者。姑息性放疗可缓解如出血、疼痛、消化道梗阻等临床症状,对患者的生活质量有所提高[38];4)局部复发的放射治疗:既往未接受放射治疗的局部复发者,可行放疗治疗,建议6~8周后根据评估结果制定下一步诊疗策略。

5. 胃癌患者的康复

术后按时随访是胃癌康复的重要环节。建议2年内每3~6个月1次,之后每6~12个月1次直至5年。随访内容包括1)血液学检查:全血细胞计数和化学分析,肿瘤标志物CEA和CA19-9;2)幽门螺杆菌检测;3)营养学评估:维生素B12、铁离子;4)胃镜检查;5)胸、腹、盆腔增强CT检查,①对于EGC患者,建议第1年每6~12个月1次,之后每1年1次;②对于AGC患者,建议2年内每6~12个月1次,之后每1年1次。营养评估与治疗对于胃癌患者的康复也起着至关重要的作用。入院患者推荐PG-SGA营养评价标准,并以营养筛查、营养评估与综合评价作为常规三级诊断记录[39]。营养治疗的实施应遵循阶梯性原则,即①健康教育为首选,肠内(enteral nutrition, EN)、肠外(parenteral nutrition, PN)营养作为辅助治疗,②能EN不PN,③能经口不鼻饲。营养治疗推荐从术前1周开始,术后至少持续1周,对于营养状况较差者,建议终身服用营养制剂。对于术前1周不能摄食者或摄入量不足60%超过10天者,应给予EN治疗;同时具备以下情况者应行EN治疗后再择期手术治疗:1)半年内体重下降10%者;2)BMI < 18.5者;3)未合并脏器功能障碍但白蛋白低于30 g/L者[40]。除此之外,围手术期的处理也应遵循ERAS理念,应采用多模式镇痛、减少非必要引流管的使用、术后早期下床活动、早期经口摄食等[41]。

6. 结语

随着医疗事业的发展,胃癌的治疗已从泛泛化的大众经验转变为追求个体化的针对性治疗,从单一性的手术切除转变为以外科学为主、多学科相结合的综合治疗手段。本综述结合中国胃癌患者特点,通过纳入最新学术研究成果,为胃癌的防治工作提供参考。

基金项目

山西省卫生健康委员会(2020142)。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13.
- [3] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., et al. (2015) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*,

- 66, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [4] 高梓茗, 徐惠绵. 胃癌精准外科治疗的研究新进展[J]. 中华医学信息导报, 2021, 36(1): 7-8. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1000-8039.2021.01.106>
- [5] 曹毛毛, 陈万青. 中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(3): 145-149.
- [6] Lauwers, G.Y., Mullen, J.T., Chelcun Schreiber, K.E. and Chung, D.V. (2014) Familial Gastric Cancers: A Review with Focus on Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome. *Pathology Case Reviews*, **19**, 66-73. <https://doi.org/10.1097/PCR.000000000000030>
- [7] Boland, C.R. and Yurgelun, M.B. (2017) Historical Perspective on Familial Gastric Cancer. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **3**, 192-200. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.12.003>
- [8] Pinheiro, H., Oliveira, C., Seruca, R. and Carneiro, F. (2014) Hereditary Diffuse Gastric Cancer—Pathophysiology and Clinical Management. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **28**, 1055-1068. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.09.007>
- [9] Kim, J., Cho, Y.A., Choi, W.J. and Jeong, S.H. (2014) Gene-Diet Interactions in Gastric Cancer Risk: A Systematic Review. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 9600-9610. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9600>
- [10] Moy, K.A., Fan, Y., Wang, R., et al. (2010) Alcohol and Tobacco Use in Relation to Gastric Cancer: A Prospective Study of Men in Shanghai, China. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, **19**, 2287-2297. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0362>
- [11] Sauid, I. and Lois, N. (2015) *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A State of the Art Review. *Shaheed Beheshti University of Medical Sciences*, **8**, S6-S14.
- [12] Khatoon, J., Rai, R.P. and Prasad, K.N. (2016) Role of *Helicobacter pylori* in Gastric Cancer: Updates. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **8**, 147-158. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v8.i2.147>
- [13] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. CACA 胃癌整合诊治指南(精简版) [J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(14): 703-710.
- [14] 国家癌症中心, 国家肿瘤质控中心胃癌质控专家委员会. 中国胃癌规范诊疗质量控制指标(2022 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(10): 997-1002.
- [15] 中华医学会消化内镜学分会病理学协作组. 中国消化内镜活组织检查与病理学检查规范专家共识(草案) [J]. 中华消化内镜杂志, 2014(9): 481-485.
- [16] Bornschein, J., Quante, M. and Jansen, M. (2021) The Complexity of Cancer Origins at the Gastro-Oesophageal Junction. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **50-51**, Article ID: 101729. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2021.101729>
- [17] 国际食管疾病学会中国分会(CSDE)食管胃结合部疾病跨界联盟, 中国医师协会内镜医师分会腹腔镜外科专业委员会, 中国医师协会外科医师分会上消化道外科医师专业委员会, 等. 食管胃结合部腺癌外科治疗中国专家共识(2018 年版) [J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(9): 961-975.
- [18] Kim, S.T., Cristescu, R., Bass, A.J., et al. (2018) Comprehensive Molecular Characterization of Clinical Responses to PD-1 Inhibition in Metastatic Gastric Cancer. *Nature Medicine*, **24**, 1449-1458. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0101-z>
- [19] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 胃癌规范化诊疗指南(试行) [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013(8): 56-63.
- [20] 张成海, 武爱文, 李子禹, 等. 进展期胃癌脾门区淋巴结转移及其清扫方式[J]. 中华胃肠外科杂志, 2011, 14(8): 589-592.
- [21] 焦旭光, 梁寒, 邓靖宇, 等. 进展期胃癌第 14v 组淋巴结转移的危险因素分析[J]. 中华消化外科杂志, 2014, 13(1): 30-33.
- [22] Eom, B.W., Joo, J., Kim, Y.W., et al. (2014) Improved Survival after Adding Dissection of the Superior Mesenteric Vein Lymph Node (14v) to Standard D2 Gastrectomy for Advanced Distal Gastric Cancer. *Surgery*, **155**, 408-416. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.08.019>
- [23] Wu, L., Zhang, C., Liang, Y., et al. (2018) Risk Factors for Metastasis to No.14v Lymph Node and Prognostic Value of 14v Status for Gastric Cancer Patients after Surgery. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **48**, 335-342. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy006>
- [24] Kurokawa, Y., Takeuchi, H., Doki, Y., et al. (2021) Mapping of Lymph Node Metastasis from Esophagogastric Junction Tumors: A Prospective Nationwide Multicenter Study. *Annals of Surgery*, **274**, 120-127. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003499>
- [25] 李双喜, 李子禹. 食管胃结合部腺癌腹腔镜手术的下纵隔淋巴结清扫边界及质量控制[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(2): 120-123.

- [26] Ohira, M., Toyokawa, T., Sakurai, K., *et al.* (2016) Current Status in Remnant Gastric Cancer after Distal Gastrectomy. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 2424-2433. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i8.2424>
- [27] Yoshida, K., Kodera, Y., Kochi, M., *et al.* (2019) Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients with Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 1296-1304. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01138>
- [28] Park, S.H., Lim, D.H., Sohn, T.S., *et al.* (2021) 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. *Annals of Oncology*, **32**, 368-374. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.017>
- [29] Lee, J., Lim, D.H., Kim, S., *et al.* (2012) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 268-273. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.1953>
- [30] Bang, Y.J., Kim, Y.W., Yang, H.K., *et al.* (2012) Adjuvant Capecitabine and Oxaliplatin for Gastric Cancer after D2 Gastrectomy (CLASSIC): A Phase 3 Open-Label, Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **379**, 315-321. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61873-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61873-4)
- [31] Kang, Y.K., Yook, J.H., Park, Y.K., *et al.* (2021) PRODIGY: A Phase III Study of Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 Plus Surgery and Adjuvant S-1 versus Surgery and Adjuvant S-1 for Resectable Advanced Gastric Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 2903-2913. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02914>
- [32] Al-Batran, S.E., Homann, N., Pauligk, C., *et al.* (2019) 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. *The Lancet*, **393**, 1948-1957. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)
- [33] Wagner, A.D., Grabsch, H.I., Mauer, M., *et al.* (2019) EORTC-1203-GITCG—The “INNOVATION”—Trial: Effect of Chemotherapy Alone versus Chemotherapy plus Trastuzumab, versus Chemotherapy plus Trastuzumab plus Pertuzumab, in the Perioperative Treatment of HER2 Positive, Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma on Pathologic Response Rate: A Randomized Phase II-Intergroup Trial of the EORTC-Gastrointestinal Tract Cancer Group, Korean Cancer Study Group and Dutch Upper GI-Cancer Group. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 494. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5675-4>
- [34] Wilke, H., Muro, K., Van Cutsem, E., *et al.* (2014) 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. *The Lancet Oncology*, **15**, 1224-1235. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6)
- [35] Xu, R.H., Zhang, Y., Pan, H., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Weekly Paclitaxel with or without Ramucirumab as Second-Line Therapy for the Treatment of Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (RAINBOW-Asia): A Randomised, Multicentre, Double-Blind, Phase 3 Trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **6**, 1015-1024. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00313-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00313-7)
- [36] Peng, Z., Liu, T., Wei, J., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of a Novel Anti-HER2 Therapeutic Antibody RC48 in Patients with HER2-Overexpressing, Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: A Single-Arm Phase II Study. *Cancer Communications*, **41**, 1173-1182. <https://doi.org/10.1002/cac2.12214>
- [37] Pang, X., Wei, W., Leng, W., *et al.* (2014) Radiotherapy for Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Tumour Biology*, **35**, 387-396. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-1054-y>
- [38] Hiramoto, S., Kikuchi, A., Tetsuso, H., *et al.* (2018) Efficacy of Palliative Radiotherapy and Chemo-Radiotherapy for Unresectable Gastric Cancer Demonstrating Bleeding and Obstruction. *International Journal of Clinical Oncology*, **23**, 1090-1094. <https://doi.org/10.1007/s10147-018-1317-0>
- [39] 石汉平. 营养治疗的疗效评价[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2017, 4(4): 364-370.
- [40] Braga, M., Ljungqvist, O., Soeters, P., *et al.* (2009) ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery. *Clinical Nutrition*, **28**, 378-386. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.04.002>
- [41] Liu, X.X., Jiang, Z.W., Wang, Z.M. and Li, J.S. (2010) Multimodal Optimization of Surgical Care Shows Beneficial Outcome in Gastrectomy Surgery. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **34**, 313-321. <https://doi.org/10.1177/0148607110362583>