

NCCN 指南——胃癌 2021.V1



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

胃癌

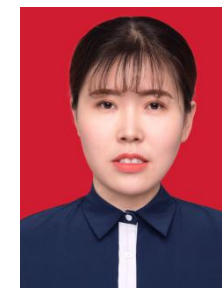
2021 V1——2021.02.09

Continue

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

译者有话说

—刘华



“为天地立心，为生命立命，为往圣继绝学，为万世开太平”

作为一名医学生
在不断充实自己的同时
更想将这份知识分享给你



肿瘤指南者医生端



肿瘤指南者患者端

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！更新

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

译者提醒：以下内容在 NCCN 指南者后台也进行了同步更新，您可随时进入指南者免费查阅！

< 首页 胃癌 IV期

- 口服及静脉造影胸部/腹部/盆腔增强CT
- 若无M1证据，且有临床指证，则进行FDG-PET/CT检查（从颅底至大腿中部）
- 全血细胞计数及生化检查
- 如果怀疑早期肿瘤或者确定为早期或局部晚期，首选EUS（内镜下超声）
- 内镜切除术(ER)对早期癌症(T1a或T1b)的准确分期至关重要。早期癌症最好由ER诊断
- 有临床指证时，转移病灶活检
- 对所有新诊断的胃癌患者，建议普遍通过PCR法检测MSI/通过IHC检测MMR
- 如果已经明确诊断或怀疑有转移性腺癌，则进行HER2和PD-L1检查
- 评估Siewert类别
- 营养评估以及咨询
- 戒烟建议，咨询，药物治疗
- 家族史筛查



< 首页 胃癌 IV期

- 全血细胞计数及生化检查
- 如果怀疑早期肿瘤或者确定为早期或局部晚期，首选EUS（内镜下超声）
- 内镜切除术(ER)对早期癌症(T1a或T1b)的准确分期至关重要。早期癌症最好由ER诊断
- 有临床指证时，转移病灶活检
- 对所有新诊断的胃癌患者，建议普遍通过PCR法检测MSI/通过IHC检测MMR
- 如果已经明确诊断或怀疑有转移性腺癌，则进行HER2和PD-L1检查
- 如果完成以上检查后上有充足的组织，可行二代测序（NGS）
- 评估Siewert类别
- 营养评估以及咨询
- 戒烟建议，咨询，药物治疗
- 家族史筛查



< 首页 胃癌 0期

二代基因测序（NGS）

二代基因测序（NGS）

●目前FDA已经批准3种靶向治疗药物（曲妥珠单抗、雷莫芦单抗和帕博利珠单抗）用于治疗胃癌。使用曲妥珠单抗基于HER2阳性的检测结果。使用帕博利珠单抗基于MSI(通过PCR法)/MMR(通过IHC法)、PD-L1表达（根据组合阳性评分 [CPS]评估）、或高肿瘤突变负荷（TMB,通过NGS).FDA批准将选择性TRK抑制剂用于NTRK基因融合阳性的实体瘤。当现有用于检测的组织有限或患者不能进行传统活检时，序贯检测单个生物标志物或使用有限的分子学诊断组合可能会很快耗尽样品。在这些情况下，通过在CLIA认可的实验室中进行经过验证的NGS分析的全面基因组分析可用于鉴定HER2扩增、MSI、MMR突变、TMB和NTRK基因融合。但是，应注意到NGS有一些固有的局限性，因此，应尽可能采用金标准检测方法（IHC/ISH/靶向PCR)如果现有的组织充足，可考虑附加行NGS检测。

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！更新

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

NCCN 胃癌指南 V1.2021 版从 V4.2020 版起的更新包括：

一、GAST-1 检查

- 1.第 9 项修订：对所有新诊断的胃癌患者，建议普遍通过 PCR 法检测 MSI/通过 IHC 检测 MMR。
- 2.新增项目：如果完成以上检查后有充足的组织，可行二代测序（NGS）。

二、GAST-9

- 1.不可切除的局部晚期、局部复发或转移性疾病；第三栏；补充建议，如果完成以上检查后有充足的组织，可行二代测序（NGS）。

三、GAST-B 病理回顾和生物标志物检测原理（1/6）

1.病理检查（表 1）；分析/解释/报告；新增项目：

- ▶ 组织活检：所有新诊断的患者都建议普遍地通过 PCR 法检测 MSI/通过 IHC 法检测 MMR。
- ▶ 内镜下黏膜切除：所有新诊断的患者都建议普遍地通过 PCR 法检测 MSI/通过 IHC 法检测 MMR。
- ▶ 未行术前放化疗的胃切除：所有新诊断的患者都建议普遍地通过 PCR 法检测 MSI/通过 IHC 法检测 MMR。

2.评估胃癌中 HER2 的过度表达或扩增（3/6）

- ▶ 修订：“……二代测序（NGS）提供了同时评估许多突变和其它分子学事件（如扩增、缺失、肿瘤突变负荷和微卫星不稳定性状态）的机会。当之前用于诊断的组织现存（剩余）有限或者当患者不能进行传统活检时，可以考虑使用 NGS 代替序贯检测单个生物标记物。但是，应注意到 NGS 有一些固有的局限性，因此，应尽可能首先采用金标准检测方法（IHC/ISH）；如果现有的组织充足，可考虑附加行 NGS 检测。”

3.微卫星不稳定性（MSI）或错配修复（MMR）：（4/6）

- ▶ 对于 PD-1 抑制剂候选治疗的局部晚期、复发或转移性胃癌患者，应考虑通过聚合酶链反应（PCR）或 IHC 的 MMR 对 MSI 进行修订的通用检测。对所有新诊断的胃癌进行检查。检测……MSI-H 或 dMMR 肿瘤患者应在适当的临床环境下转诊给遗传学顾问进行进一步评估。PD-L1 检测：修订版，“……FDA 批准的用于 FFPE 组织的辅助诊断试验可用于帮助确定使用 PD-1 抑制剂治疗的患者。”

4.下一代测序（NGS）：

- ▶ 修订，“目前 FDA 已经批准 3 种靶向治疗药物（曲妥珠单抗、雷莫芦单抗和帕博利珠单抗）用于治疗胃癌。使用曲妥珠单抗基于 HER2 阳性的检测结果。使用帕博利珠单抗基于 MSI(通过 PCR 法) /MMR(通过 IHC 法)、PD-L1 表达（根据组合阳性评分 [CPS]评估）、或高肿瘤突变负荷（TMB,通过 NGS).FDA 批准将选择性 TRK 抑制剂用于 NTRK 基因融合阳性的实体瘤。当现有用于检测的组织有限或患者不能进行传统活检时，序贯检测单个生物标志物或使用有限的分子学诊断组合可能会很快耗尽样品。在这些情况下，通过在 CLIA 认可的实验室中进行经过验证的 NGS 分析的全面基因组分析可用于鉴定 HER2 扩增、MSI、MMR 突变、TMB 和 NTRK 基因融合。但是，应注意到 NGS 有一些固有的局限性，因此，应尽可能采用金标准检测方法（IHC/ISH/靶向 PCR）；如果现有的组织充足，可考虑附加行 NGS 检测。”

5.液体活检：

- ▶ 修订，“……因此，对于转移性或进展期胃癌患者，不能进行传统活检……”

四、GAST-C 外科治疗原则

1.可切除肿瘤

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！更新

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

- ▶ 第 1 项修订：“…如果它们符合适当的标准，可能适合在有经验的中心行 EMR(内镜下粘膜切除术)或 ESD(内镜下粘膜剥离术)”
- ▶ 第 2 项修订：“…应切除足够的胃以获得镜下切缘阴性并进行淋巴结清扫。”
- ▶ 第 3 项修订：T4 T4b 期肿瘤需要连同累及的组织结构整块切除。
- ▶ 第 6 项修订：“一些进行全胃切除术的选择性患者（尤其是可能需要行术后放化疗的患者），可以考虑放置喂养管”增加了关于微创手术入路（MIS）和腹腔热化疗（HIPEC）或腹腔镜 HIPEC 的新项目。

2.增加了 MIS 和 HIPEC 的新参考文献。

五、胃癌遗传评估的 GAST-D 原则（3/8）

1.与胃癌风险增加相关的遗传性癌症易感综合征：

- ▶ 遗传性弥漫性胃癌：箭头子项目：CDH1 突变的基因检测标准得到更新和显著修订。
- ▶ 参考文献更新：Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer updated clinical practice guidelines. Lancet Oncol 2020;21:e386-e397.

2.筛查建议表；遗传性弥漫性胃癌：新增加的项目，对于那些没有 DGC 家族史的患者，有指征进行遗传咨询和多学科会诊。（5/8）

六、GAST-F：系统治疗原则（1/15）

1.术前放化疗

- ▶ 首选方案：所有方案均已取消，目前没有方案被列为首选方案。
- ▶ 其他推荐方案：
 - 增加了氟尿嘧啶和奥沙利铂，并将其从 1 类改为 2B 类。以前它被列为首选。
 - 增加了氟尿嘧啶和顺铂，并将其从 1 类改为 2B 类。以前它被列为首选。
 - 将氟嘧啶类（氟尿嘧啶或卡培他滨）作为 2B 类建议添加。
 - 氟嘧啶类（氟尿嘧啶或卡培他滨）和紫杉醇作为一种选择被删除。

2.二线或后续治疗（4/15）

- ▶ 首选方案：
 - 本节的治疗方案重新排序。
 - 修改：“派姆单抗用于胃腺癌的三线治疗或后续治疗…”
- ▶ 其他推荐方案
 - 增加了伊立替康和雷莫卢单抗。
 - 氟尿嘧啶和伊立替康+雷莫昔单抗从“在某些情况下有用”改为 2B 类，改为 2A 类。
- ▶ 在某些情况下有用
 - 对于 NTRK 基因融合阳性肿瘤的治疗，增加恩曲替尼或拉罗替尼。以前它被列在“其他推荐方案”下。
 - 对于 MSI-H 或 dMMR 的肿瘤，增加了派姆单抗。以前这种适应症被列为首选方案。

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！更新

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

-用于 TMB 高 (≥ 10 突变/碱基) 肿瘤的派姆单抗已添加。这是一个新的迹象。

3. 全身治疗方案和给药方案的原则 GAST-F 5-12/15

▶ 更新给药计划，以反映算法的变化。

▶ 术前放化疗：首选方案(6/15)

-增加了氟尿嘧啶和奥沙利铂的额外剂量计划：

-氟尿嘧啶 300 mg/m² 静脉持续输注每天 24 小时以上，持续 4 天（96 小时以上），第 1 天

-每周静脉注射奥沙利铂 85 mg/m²，持续 2 小时，每 14 天循环一次，连续 3 个放疗周期

▶ 新增脚注 m：根据一致意见，专家组修改了 GO2 试验 C 级研究的剂量和时间表。（9/15）

▶ 系统治疗的原则参考了 13-15/15 页

▶ 更新参考页以反映算法的变化，包括增加：

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, (15_suppl):TPS4138.

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.

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.

七、GAST-I 生存原则

1. 疾病或治疗的长期后遗症管理

▶ 在化疗诱导的神经病变下，新增了新的菱形子项目：考虑将有跌倒风险的化疗诱导的神经病变患者转诊至职业、康复和/或物理治疗。

NCCN 胃癌指南 3.2020 版从 2.2020 版起的更新包括：

MS-1

• 已更新讨论，以反映算法的变化。

NCCN 胃癌指南第 2.2020 版从 1.2020 版开始的更新包括：

一、GAST-F 全身治疗转移性或局部晚期疾病

全身治疗方案和给药计划的 14 个原则中的 11 个

• 对 MSI-H/dMMR 肿瘤进行二线或后续治疗，或对 PD-L1 表达水平 ≥ 1 的胃腺癌进行第三线或后续治疗；首选方案：增加一个额外的可瑞达给药方案，在第 1 天静脉注射派姆单抗 400 mg IV 第一天；每 42 天循环一次。

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！更新

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

NCCN 胃癌指南第 1.2020 版从 2019 年第 4 版起的更新包括：

一、GAST-1 检查；

1. 第七条修订：内镜下精确的肿瘤切除术（ER）对于早期癌症（T1a 或 T1b）的分期至关重要。最好用内镜下精确的肿瘤切除术（ER）诊断早期癌症。
2. 第九条修订：如果确定/怀疑转移性疾病，则行 **MSI-H/dMMR** MSI-PCR/MMR-IHC 检测。

二、GAST-3

1. 身体状况合适的患者的主要治疗：疗效评估：新增根据临床指证行进行 FDG-PET/CT 扫描。

三、GAST-9

1. 无法切除的局部晚期、局部复发或转移性疾病；体能状态良好：已修订，如果确定或怀疑转移性腺癌，则行 HER2、PD-L1、~~MMR-MSI~~、MSI-PCR/MMR-IHC 检查（如果之前没有做过）。

四、GAST-B 病理学检查和生物标志物检测原理，第 3 页，共 6 页

1. 胃癌 HER2 的过度表达或扩增评估

► 已修订推荐：“...建议使用荧光原位杂交（FISH）或其他原位杂交（ISH）方法。二代测序（NGS）提供了同时评估大量突变的机会，以及其他分子事件，诸如扩增、缺失、肿瘤突变负荷和微卫星不稳定性状态。当可供检测的诊断组织有限时，且患者无法接受其他的程序时，则可对单个生物标志物可以考虑用 NGS，而非序贯检测。应该注意的是，NGS 存在若干固有局限性，因此，应尽量执行金标准检测方法（IHC/ISH）。”

2. 微卫星不稳定性（MSI）或错配修复（MMR）试验：第 4 页，共 6 页

► 修订以下项目：对于适合接受 PD-1 抑制剂治疗的局部晚期、复发或转移性胃癌患者，应考虑通过用 **MMR** 或用聚合酶链反应（PCR）行 MSI 检测或通过 IHC 检测行 MMR。检测标本为福尔马林固定、石蜡包埋（FFPE）的组织，结果报告为高 MSI（MSI-H）或错配蛋白修复缺陷（dMMR）依据 CAP DNA 错配修复生物标志物报告指南。MMR 或 MSI 测试只能在 CLIA 认证的实验室进行。MSI-H 或 dMMR 肿瘤患者 应转诊至遗传咨询师，以进行进一步评估。

► 新增“MMR 解读和 MSI 解读”新子条目。

3. PD-L1 测试：修订第 1 条：“...胃腺癌。被视为合适进行 PD-L1 评估样本的 PD-L1 染色涂片上必须至少有 100 个肿瘤细胞...”

4 修订脚注 h：IHC 测定 MMR 和 PCR 测定 MSI 是测量相同生物学效应的不同分析方法。PCR 测定 MSI 和 IHC 测定 MMR 蛋白是测量由 dMMR 功能造成的不同生物学效应。

5. 二代测序：修订条目，“...派姆单抗基于 MSI-PCR/MMR-IHC 检测和或通过 CPS 行 PD-L1 表达检测...”

6. 增加了液体活检的新章节。

7. 脚注“i”为新增：参见免疫治疗相关毒性的管理指南。

8. 参考文献更新。第 6 页，共 6 页

五、GAST-C 手术原理

1. Siewert 分型：术语“中心”被澄清为“中心距离”。

2. 已修订“可切除肿瘤”的条目和子条目修订：

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！更新

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

► T1b–T3: 应切除足够的胃以实现镜下切缘阴性 (通常距离肿瘤边缘 ≥ 4 cm)。

► “.....至少 15–16 个或更多淋巴结。”

► D2 清扫是在 D1 清扫的基础上, 在清扫沿着胃左动脉、肝总动脉、腹腔动脉、脾门和脾动脉的分布的淋巴结。

► 不需要常规或预防性脾切除术。当脾脏及其门部受累时, 脾切除术是可以接受的, 但常规脾切除术是不必要的, 除非脾脏受累或注意到广泛肺门淋巴结肿大。

六、GAST-F: 系统治疗原理

1. 第 1 页, 共 13 页: 第三个要点: 澄清为, 对于 HER2 高表达转移性腺癌, 一线化疗方案中加入曲妥珠单抗。

2. 术后化疗 第 2 页, 共 13 页

► NCCN 首选方类已运用到推荐方案。

卡培他滨和奥沙利铂被列为首选方案

氟尿嘧啶和奥沙利铂作为术后化疗方案, 并被列为首选。

3. 用于肿瘤无法切除患者的放化疗方案

► NCCN 首选方类已运用到推荐方案。

► 添加了所有方案的相应剂量 (8/13)

无法切除的局部晚期、复发或转移性疾病的全身治疗 第 3 页, 共 13 页

(1) 一线治疗: 添增条目, 对比顺铂, 因奥沙利铂毒性较低, 通常更为推荐。

(2) 二线或后续治疗 第 4 页, 共 13 页

► 氟尿嘧啶和伊立替康+雷莫芦单抗添加为“在某些情况下有用”的下一个选项。该方案的剂量增加到第 11 页/13 页。

► 修订脚注 g 补充: 参见免疫治疗相关毒性管理 NCCN 指南。(同样适用于 11/13)

► 修订脚注 h: 派姆单抗经过 FDA 批准, 可用于治疗第三线治疗”

4. 全身治疗的原则和方案给药计划 第 5 页, 共 13 页

(1) 脚注 c 至其他页: 亚叶酸钙可用于某些氟尿嘧啶为基础的方案。取决于可获得性, 这些方案可联合或不联合亚叶酸钙。有关亚叶酸缺乏的重要信息, 请参见讨论部分。(同样适用于第 6/13 页, 第 7/13 页, 第 9/13 页, 第 10/13 页, 第 11/13 页)

5. 术后放化疗 (对于初始接受 D2 淋巴结清扫的患者) 第 7 页, 共 13 页

► 删除“氟尿嘧啶 (推注) 和亚叶酸钙”给药计划:

已修订说明文本: “专家组认为组间 0116 试验奠定了术后辅助化疗策略的基础。然而, 专家组因为考虑到相关毒性, 对上述指定本次试验中指定细胞毒药物的剂量或和给药计划并无建议。专家组建议由以下改良方案之一代替...”

► 氟尿嘧啶: 修订了“联合放疗”剂量: 氟尿嘧啶 200–250 mg/m² 每天 24 小时持续泵入, 第 1–5 天或 4–7 天, 持续 5 周

卡培他滨: 修订了“联合放疗”剂量: 卡培他滨 625–825 mg/m² PO BID, 每周 1–5 天或 4–7 天, 持续 5 周

6. 术后化疗

译者提醒: 上述知识无需通篇记忆, 按照患者病期和治疗情况, 选择“进入系统”开心使用吧! 更新

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

▶添加氟尿嘧啶和奥沙利铂剂量。

第9页，共13页

▶一线治疗；首选方案：有关“氟尿嘧啶和奥沙利铂”，增加低剂量卡培他滨和奥沙利铂方案：

▶卡培他滨 625 mg/m²，第1-14天

奥沙利铂 85 mg/m²，第一天，每21天为一周期

7. 参考页面已更新，反映变化的算法。第12页，共13页

六、GAST-G 放射治疗原理 第4页，共5页

1.支持疗法；已修订最后一条：放化疗期间以及早期恢复时，可能需要充分的肠内和/或静脉补液恢复。

2.生存原则 第3页，共3页

•关于健康行为的辅导：已修订最后一条：应根据指证，按照初级保健医生（PCP）的治疗或与其联合进行其他防御保健措施及免疫接种。

3.生存护理计划和治疗的协调

▶添加链接：参见癌症相关感染预防和治疗 NCCN 指南

▶关于生存照护计划的第四条和相应的子条目由以下内容替代

持续生存照护计划

- 接受治疗的信息，包括所有手术、放疗和全身治疗

- 随访护理、监测和筛查推荐的相关信息

- 关于治疗后需求的信息，包括关于急性、晚期和长期治疗相关影响和健康风险的相关信息（见局部癌症治疗 NCCN 指南）

- 描述肿瘤科医生、初级保健医师（PCP）和次专业护理医师在长期护理中的角色，以及转移护理的适当时机。

- 健康行为建议（见 NCCN 生存指南[见 HL-1]）

- 对持续需求进行定期评估并确定相关资源

七、GAST-J 姑息治疗/最佳支持支持治疗原则

•新增脚注 b：有关具有免疫介导毒性的患者，参见免疫治疗相关毒性管理 NCCN 指南。

2019.v2 版胃癌较 2019.v1 版的更新要点

一、GAST-B 病理检查及生物标记检测原则

1.MSI 或 MMR 检测修改：检测是在福尔马林固定 FFPE（石蜡包埋）的组织上进行的，结果应根据结直肠癌标本指南解读为-CAPDNA 错配修复标记报告指南解读为 MSI-high 或错配蛋白修复缺陷。

二、GAST-F 3 of 12 不可切除的局部晚期，复发或远处转移疾病

1.一线治疗；首选方案修改

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！更新

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

◆氟尿嘧啶类(5-FU 或卡培他滨)+顺铂从 1 类改为 2A 类推荐

◆氟尿嘧啶类(5-FU 或卡培他滨)+奥沙利铂移动到首位

三、GAST-F 4 of 12

1. 二线或后续治疗；其他推荐方案修改

◆派姆单抗推荐改动

◇用于 PD-L1 表达水平 CPS \geq 1 胃腺癌的三线或后续治疗

2. 修改脚注

四、GAST-F 7 of 12 方案和剂量

1. 术后放化疗（对于接受小于 D2 的淋巴结切除的患者）

- 放化疗前 1 周期,放化疗后 2 周期卡培他滨 750-1000 mg/m² 口服, 1 天 2 次, 1-14 天 2021 天为 1 周期

五、GAST-F 10 of 12 方案和剂量

1. 派姆单抗用于 PD-L1 表达水平 CPS \geq 1 胃腺癌的三线或后续治疗。

2019.v1 版胃癌较 2018.v2 版的更新要点:

一、普遍修改

1. 将 PET-CT 改为 FDG-PET/CT

二、GAST-1

1. 局限型胃癌 (cM0): 修改: 体格适宜, 手术不能切除。(GAST-2 同样修改)

三、GAST-2

1. 局限性胃癌的初始治疗:

◆“体格适宜。手术不可切除”移除“姑息治疗”的选项。

◆“不可手术”移除“放化疗”的选项

四、GAST-3

1. 此页面广泛的修改。“无疾病证据”的路线被删除。

2. 名称修改: “持续的局部病变可切除疾病”

3. 移除脚注: 病人拒绝手术时监测

五、GAST-5

1. R1 切除后的手术治疗: 移除“化疗, 如术前使用过者”

六、GAST-7

译者提醒: 上述知识无需通篇记忆, 按照患者病期和治疗情况, 选择“进入系统”开心使用吧! 更新

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

1. “P II/III 期或 yp I-III 期（新辅助治疗+辅助治疗）”的随访和检测：第四个栏目修改：“胸/腹/盆腔 CT 口服或静脉造影（首选）”

七、GAST-9

1. 姑息治疗

◆不可切除的局部进展期、局部复发或者转移性疾病：对于体能状态较好的患者，“当怀疑或证实远处转移的腺癌时，进行 HER-2，PD-L1，MSI/MMR 检测”

◆新增脚注 d：见病理学评估和标记检测 GAST-B

八、GAST-A 2 of 3 内镜分期和治疗原则

◆治疗：最后一个栏目修改：于谨慎筛选、肿瘤未累及胃远端的病例，可通过内镜或放射线引导下胃造口灌食（~~PEG~~），或空肠造口（~~PEJ~~）灌食来改善厌食、吞咽困难或营养不良等长期症状。

九、GAST-B 4 of 5 病理检查及生物标记检测原则

1. 新增下一代测序的内容。

十、GAST-D 4 of 7 胃癌遗传风险评估原则

1. “监测”一词被改为“筛查”。

十一、GAST-F 2 of 12 系统治疗原则

1. 术前放化疗

◆紫杉醇+卡铂移动至其他推荐方案。1 类改为 2B 类推荐

◆将下列的方案从其他推荐方案移动到首选方案中

◇氟尿嘧啶+紫杉醇

◇氟尿嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）+紫杉醇

2. 术后放化疗

◆增加描述：“适用于接受小于 D2 淋巴结切除的患者”

3. 新增“不可切除疾病的放化疗”部分

• 氟尿嘧啶和奥沙利铂

• 氟尿嘧啶和顺铂

• 氟尿嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）和紫杉醇（2B 类）

4. 修改脚注 c：Leucovorin 用于某些以氟尿嘧啶为基础的方案。根据可用性的不同，这些方案可以与叶酸一起使用，也可以不与之一起使用。有关亚叶酸钙短缺的重要信息，请参阅 discussion

十二、GAST-F 4 of 12 不可手术的局部转移性、复发或晚期肿瘤的化疗

1. 二线或后续治疗

新增曲氟尿苷复方片（对于三线或后续治疗）

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！更新

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

十三、GAST-F 5 of 12 方案与剂量用法

1.更新反应 GAST-F 2 of 12 以及 GASF-F 4 of 12 的改动

十四、GAST-F 6 of 12 方案与剂量用法

1.修改脚注

十五、GAST-F 11 of 12

1.参考文献改动

2018 V2 版胃癌较 2018V1 版的更新要点

一、GAST-F 全身治疗原则

1.将 NCCN 的优先级分类应用至所有推荐治疗方案中

2.化疗方案以及剂量页面也按照上述要求更新

二、MS-1

1.讨论板块体现算法更新

2018 V1 版胃癌较 2017V5 版的更新要点

一、GAST-1

1. 检查

第四个子栏目修改：“若无 M1 证据^b，且有临床指证，则进行 PET-CT 检查（从颅底至大腿中部）”。

第六个子栏目修改：“如果怀疑早期肿瘤或者确定为早期或局部晚期，首选 EUS（内镜下超声）”。

二、GAST-2

1. 初始治疗

身体状况良好，肿瘤潜在可切除，cT2 或以上，任何 N：“围手术期化疗（1 类）”列为首选。在围术期化疗以及术前放化疗后，增加新表格“反应评估”。之前对这些患者推荐手术。

手术不可切除者，增加全身治疗的选项。

三、GAST-4

1. 术前未接受化疗或放化疗者的术后 治疗

R0 切除;pT3, pT4, 任何 N 或任何 pT, N+:

修改：“5-FU±甲酰四氢叶酸或卡培他滨后以氟尿嘧啶类为基础放化疗后 5-FU±甲酰四氢叶酸或卡培他滨，若手术小于 D2 切除（1 类）或 D2 根治术后患者给予化疗。”

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！更新

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

将“D2 根治术后患者给予化疗”更改为 1 类推荐。

四、GAST-7

1. 随访/监测

第二和第三个表格的最后一行更改：“对于手术切除患者(尤其是全胃切除者)和治疗提示时检测营养素缺乏情况 (B₁₂ 和铁)

P II/III 期或 yp I-III 期 (新辅助治疗+辅助治疗) 第四条修改：“胸/腹/盆腔 CT 口服或静脉造影, 每 6 月 1 次, 共 2 年; 后每年 1 次, 共 5 年和/或有临床指证可考虑 PET/CT”

五、GAST-9

1. 姑息治疗

Karnofsky 评分 $\geq 60\%$ 或 ECOG 评分 ≤ 2 : “放化疗 (只有在局部不可切除且之前没有接受过放化疗), 全身治疗, 最佳支持治疗。

两个分支均修改: “姑息治疗/最佳支持治疗”

六、GAST-B

1. 标题修改: “病理检查及 HER2 生物标记检测原则”

2. 这个部分新增了包括 MSI (微卫星不稳定性) 或 MMR (错配修复) 检测以及 PD-L1 检测的内容。

七、GAST-D 遗传风险评估原则

1.4 of 7

监测推荐:

遗传性弥漫性胃癌修改: “18-40 岁的 CDH1 突变携带者建议行预防性胃切除。在胃切除前, 应行基线水平的内镜检查并随机多点活检。”

Lynch 综合症更改: “部分选择的个体或家族, 或亚洲人群后代家庭可考虑进行 EGD 及广泛十二指肠内镜检查 (至十二指肠远端或空肠)。应 ~~MSH6~~ 和 ~~PMS2~~ 突变携带者伴发胃癌风险较低, 胃癌筛选推荐于 MLH1, MSH2 和 EPCAM 突变携带者。其他筛查建议参照: [NCCN 指南遗传/家族性高风险评估: 结直肠癌](#)”。

八、GAST-F 全身治疗原则

1.2 of 11

围手术期化疗修改

“氟尿嘧啶核苷+奥沙利铂”改为首选

增加“氟尿嘧啶、亚叶酸钙、奥沙利铂、多西他赛 (FLOT)”的治疗选项, 并增加相应的脚注“由于其毒性, 三药方案仅在全身状况适宜的患者身上推荐使用”。

删除下列治疗方案

ECF (表柔比星、顺铂和 5-FU) (2B 类)

ECF 改良方案 (2B 类)

表柔比星、奥沙利铂和 5-FU

表柔比星、顺铂和卡培他滨

译者提醒: 上述知识无需通篇记忆, 按照患者病期和治疗情况, 选择“进入系统”开心使用吧! 更新

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

表柔比星、奥沙利铂和卡培他滨

2.4 of 11

化疗方案与剂量用法更新来反应上述改动

3.10 of 11

参考文献区算法更新

九、GAST-I 生存原则

癌症筛查建议（对于一般危险的生存者）：肺癌：见《NCCN 肺癌筛查指南》

十、ST-1

分期更新至 AJCC 第八版

2017 V5 版胃癌较 2017V4 版的更新要点

一、GAST-1

- 检查：第 10 条，修改为：“若证实或怀疑转移，进行 HER2 和 PD-L1 检查”

二、ESOPH-F 3/12

- 系统治疗原则，转移性或局部晚期肿瘤的系统治疗（不适宜进行局部治疗时）：二线或后续治疗中的其他药物——哌姆单抗修改为：
 - 1) 哌姆单抗可作为二线治疗或后续治疗（对 MSI-H/dMMR 肿瘤）
 - 2) 哌姆单抗可作为三线治疗或后续治疗（对 PD-L1 阳性腺癌）
- 新增脚注：“对于 PD-L1 表达水平 ≥ 1 的胃癌患者，推荐哌姆单抗。”

三、ESOPH-F 10/12

- 系统治疗原则：哌姆单抗：*可作为二线治疗或后续治疗（对 MSI-H/dMMR 肿瘤）；作为三线治疗或后续治疗（对 PD-L1 阳性的腺癌）*

四、MS-1

- 对讨论部分进行了更新，以反映算法方面的改变。

2017 v4 版胃癌较 2017 v3 版的更新要点

一、GAST-1

- 新增检查项目：“当有转移可能或证实转移时，检查 MSI-H/dMMR”
- 修改脚注“卫星灶的不稳定性和 EB 病毒的状态是对于个体化的胃癌治疗决策制定的新兴潜在生物标志物，但目前临床尚未推荐使用”

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！更新

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

二、GAST-F 1/11

- 不可手术的局部转移性、复发或晚期肿瘤的化疗中的二线治疗：新增“哌姆单抗（MSI-H/dMMR）”

三、GAST-F 9/11

- 新增哌姆单抗（MSI-H/dMMR）用量：哌姆单抗 200mg IV 第一天、21 天为 1 周期

四、MS-1

- 对讨论部分进行了更新，以反映算法方面的改变。

2017 v3 版胃癌较 2017 v2 版的更新要点

一、MS-1

- 对讨论部分进行了更新，以反映算法方面的改变。

2017 v2 版胃癌较 2017 v1 版的更新要点

一、GAST-6

- 依据病理分期对随访/监测大部分内容进行的修改.具体内容见指南该页

二、GAST-D

- 基因遗传风险评估原则，第一页“符合以下标准的高风险综合征要进行进一步评估”和第二页“风险评估/遗传咨询”大部分内容进行了修改,具体内容见指南该页

三、GAST-D 4/7：遗传性弥漫型胃癌的监测随访：女性具有 CDH1 突变乳腺癌发病率明显增高，应参照高危指南 [BRCA1/BRCA2 基因携带者概要](#)—[NCCN 指南遗传/家族性高风险评估：乳腺和卵巢](#)

四、GAST-D 6/7：新增错构瘤

五、GAST-H 1/2 2/2 监测原则

该页内容依据 GAST-6 内容新增了关于随访的补充信息,具体内容见指南该页

六、GAST-I 1/3 2/3 3/3 生存原则

- 该部分为新增内容，疾病或治疗长期后遗症的管理，健康行为的咨询，肿瘤筛查推荐（对于普通风险患者），生存护理计划和调整.具体内容见指南该页

2017 v1 版胃癌较 2016 v3 版的更新要点

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！更新

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

二、总体变化

- “HER2-nue 检查”更新为“HER2 检查”

三、GAST-1

- 检查；第 7 项修改为：内镜下切除对于早期癌症的准确分期（T1a 或 T1b）是至关重要的
- 新增脚注“m”：卫星灶的不稳定性和 EB 病毒的状态是对于个体化的胃癌治疗决策制定的新兴潜在生物标志物，但目前临床尚未推荐使用。

四、GAST-2

- 局限型胃癌（cM0）；手术不可切除；首选治疗推荐修改如下：

▶同期以氟尿嘧啶或紫杉醇为基础同步放化疗¹⁰（1类）

▶化疗姑息治疗（见 GAST-7）

- 局限型胃癌（cM0）；非手术适应者；首选治疗推荐修改如下：

同期以氟尿嘧啶或紫杉醇为基础同步放化疗¹⁰（1类）（根治性）

五、GAST-4

- 术后管理修改为：

▶R0 切除：淋巴结阴性：监测观察直至病情进展（若接受了术前放化疗）

▶R0 切除：淋巴结阳性：新增“观察直至病情进展（若接受了术前放化疗）”

▶R1 切除：新增“化疗”和“考虑再切除”

- 新增脚注“t”：应用 yp 作为前缀表示肿瘤分期是在术前治疗后进行的。

六、GAST-5

- 新增脚注：若肾功能不全或对 CT 检查过敏

七、GAST-6

- 监测/随访修改如下：

▶有临床指征时，CBC,生化全项检查

▶新增：有临床指征时，盆腔 CT 检查

八、GAST-7

- 对于不可切除的局部转移、局部复发或转移且 ps 水平较好患者的姑息管理，删除“临床试验”

九、GAST-B 病理检查和 HER2 检查

1/4

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！更新

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

- 新增“活组织检查及相关内容”

2/4

- 治疗效果评估：修改如右“原发肿瘤和淋巴结转移的初步化疗或放疗效果应该被报告”

3/4

- 新增参考文献

十、GAST-F 化疗原则

1/11

- 删除下列内容

▶ 静脉滴注 5-FU 和口服卡培他滨可互换使用（除非明确标示外）。与 5-FU 推注相比，应该优选静脉持续滴注 5-FU²

▶ 顺铂和奥沙利铂可以根据毒性反应互换使用

▶ 如有临床指征可进行诱导化疗

2/11

- 术前化疗

▶ 新增“氟尿嘧啶核苷+奥沙利铂”

- 术后化疗

▶ 卡培他滨+奥沙利铂（2A—1 类推荐）

▶ 删除“卡培他滨+顺铂”

3/11

- 一线治疗：其他药物修改了相应的推荐级别

- 二线治疗：推荐药物新增了“氟尿嘧啶+伊立替康”、删除了“卡培他滨+伊立替康”

4/11

- 依据 GAST-F 2/11 和 3/11 内容进行了修改

10/11

- 修改了参考文献

十一、GAST-G 放疗原则

1/4

- 总体原则：CT 扫描、吞钡检查、EUS.....

- 治疗计划：应该强烈建议使用 CT 模拟定位和 3D-适形放疗。调强放射治疗（IMRT）可用于减低某些存在风险的器官的照射剂量（如：心脏、肺、肝脏、肾脏，小肠等）

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！更新

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

尤其是正常组织，这时候三维适形是无法达到的。

2/4

- 靶区体积

新增“淋巴结引流区域可能会因临床情况和毒性风险变化”

删除了“UGI”

- 中三分之一/胃体癌

该部分将术前、术后内容合并、重新进行了描述

- 远端三分之一/胃窦/幽门原发癌

该部分将术前、术后内容合并、重新进行了描述

3/4

- 正常组织限定剂量

该部分进行了修改

- 支持治疗：在放化疗过程中以及早期恢复时有*可能*必要进行充分的肠内和/或静脉补液。

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！更新

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

检查

临床分期

进一步评估

- 病史和体检
- 上消化道内镜及活检^a
- 口服及静脉造影胸部/腹部/盆腔增强 CT
- 若无 M1 证据^b，且有临床指证，则进行 FDG-PET/CT 检查（从颅底至大腿中部）
- 全血细胞计数及生化检查
- 如果怀疑早期肿瘤或者确定为早期或局部晚期，首选 EUS（内镜下超声）
- 内镜切除术(ER)对早期癌症(T1a或T1b)^c的准确分期至关重要。^c早期癌症最好由 ER 诊断。
- 有临床指证时，转移病灶活检
- 对所有新诊断的胃癌患者，建议普遍通过 PCR 法检测 MSI/通过 IHC 检测 MMR^d
- 如果已经明确诊断或怀疑有转移性腺癌，则进行 HER2 和 PD-L1 检查^{d,e}
- 如果完成以上检查后上有充足的组织，可行二代测序（NGS）
- 评估 Siewert 类型^f
- 营养评估和辅导
- 戒烟建议，咨询和根据指征药物治疗^g
- 家族史筛查^h

cTis 期或 cT1a 期

身体状况良好^j

非手术候选^k

局限型胃癌 (cM0)

体格适宜，肿瘤潜在可切除^f

体格适宜，手术不可切除^f

非手术候选^k

考虑腹腔镜和细胞学检查ⁱ（2B类）

IV 期 (cM1)

首选进行多学科小组评估^m

见 GAST-2

姑息治疗
见 GAST-9

a 见内镜分期及治疗原则（GAST-A）

b 对 T1 患者可能不合适

c ER 也可以治疗早期疾病/病变

d 见病理学检查和生物标志物检测原则（GAST-B）。

e 肿瘤 EB 毒状态正在成为胃癌个性化治疗策略的潜在生物标志物，但目前不推荐用于临床护理。

f 见手术原理(GAST-C)。

g 见 NCCN 戒烟指南

H 见胃癌遗传风险评估原则（GAST-D）。另见《NCCN 大肠癌筛查指南》和《NCCN 遗传/家族性高风险评估指南》《乳腺癌和卵巢癌指南》。

I 参见肿瘤分类的分期（ST-1）

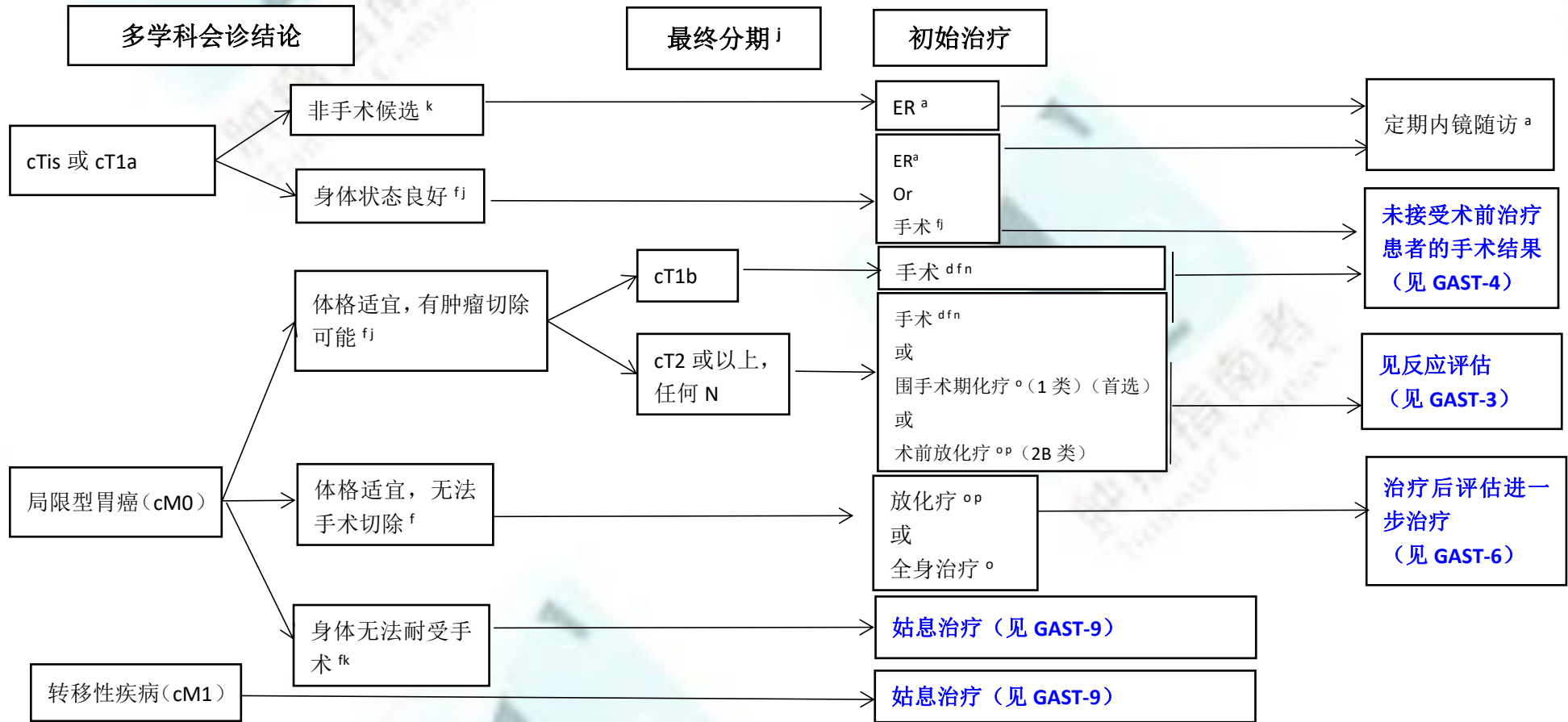
J 医学上能够耐受大手术。

K 医学上不能容忍大手术或医学上适合拒绝手术的患者

L 在考虑化疗或手术时，进行腹腔镜和细胞学检查以评估腹膜扩散。如果计划进行姑息性切除术，则不会显示细胞学腹腔镜检查。细胞学腹腔镜检查适用于临床 T1b 或更高阶段。

M 参见多学科团队方法原则（GAST-E）。

NCCN 指南——胃癌 2021.V1



a. 见内镜分期和治疗原则 (GAST-A).

f. 见手术原则 (GAST-C).

j. 全身状况可以耐受大手术。

n. 将手术作为初始治疗适用于 $\geq T1b$ 的肿瘤或活动性出血的患者, 或当术后治疗作为首选时。

p. 见放射治疗原则 (GAST-G).

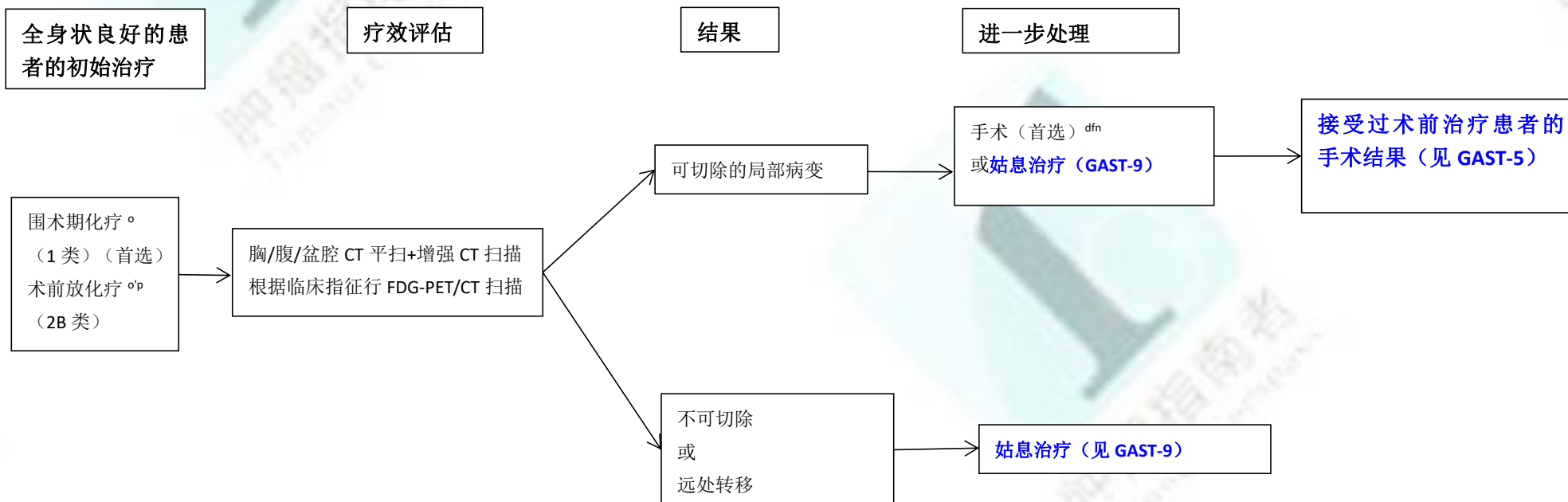
d. 见病理检查和生物标志物检测原则 (GAST-B).

i. 肿瘤分期见分期 (ST-1).

k. 全身状况无法耐受大手术的患者或全身状况适合但是拒绝手术的患者。

o. 见系统治疗原则 (GAST-F).

NCCN 指南——胃癌 2021.V1



d 见病理检查以及生物标志物检测原则 (GAST-B)

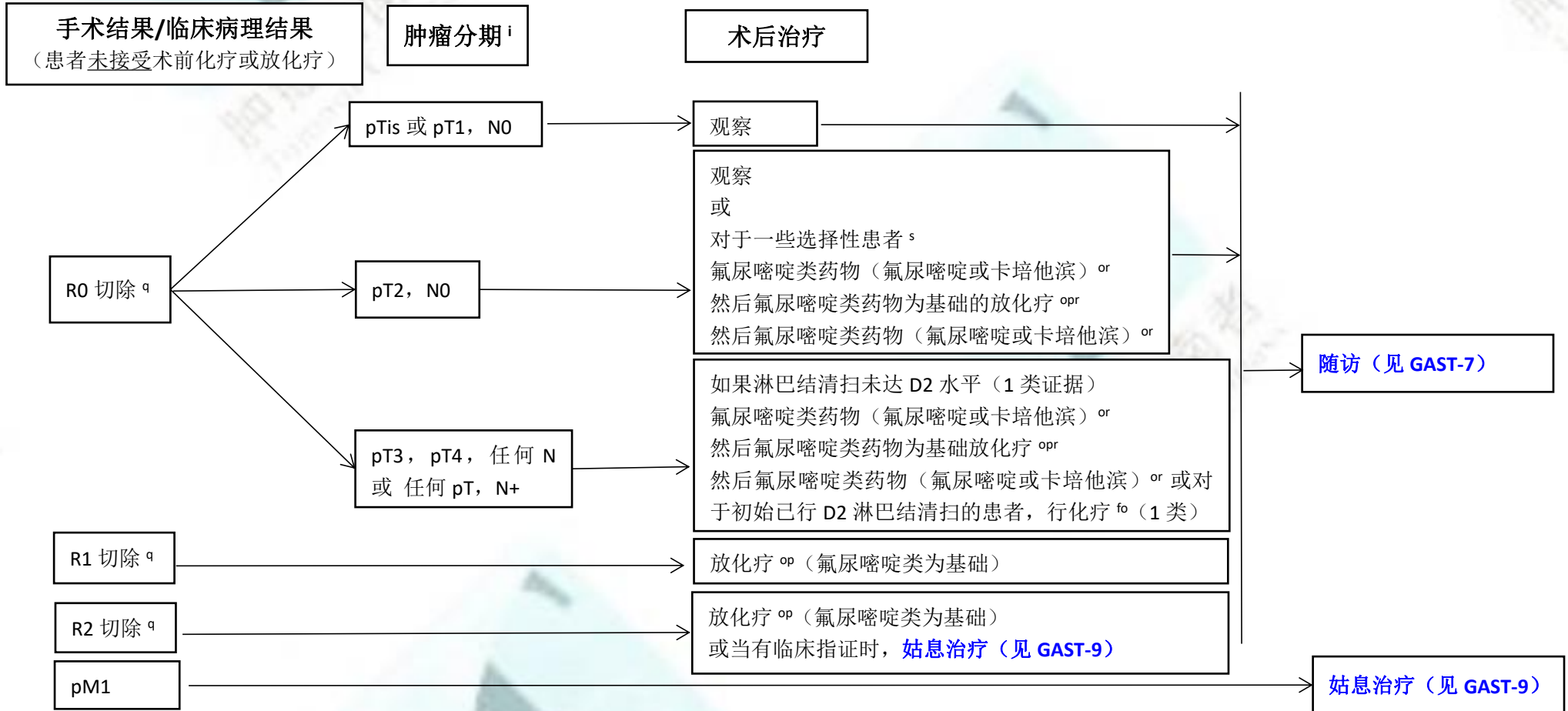
f 见手术原则 (GAST-C)

n 手术作为主要治疗方法适用于 $\geq T1b$ 癌症或活动性出血性的患者，或首选术后治疗。

o 见全身治疗原则 (GAST-F)

p 见放疗原则 (GAST-G)

NCCN 指南——胃癌 2021.V1



f 见外科手术治疗原则（GAST-C）

i 见肿瘤分类分期（ST-1）

o 见全身治疗原则（GAST-F）

p 见放射治疗原则（GAST-G）

q R0: 切缘阴性; R1:切缘有镜下残余病灶; R2: 切缘有肉眼残余病灶或 M1.

r Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG 等人。SWOG 指导的组间研究 0116 的更新分析：辅助放化疗与 III 期临床试验胃癌根治术后的观察 J Clin Oncol 2012; 30:2327-2333。参见全身治疗原则（GAST-F）。

s 高危因素包括中路低分化或组织学分级高。淋巴管浸润、神经系统浸润或年龄 > 50 岁或未接受标准 D2 淋巴结清扫。

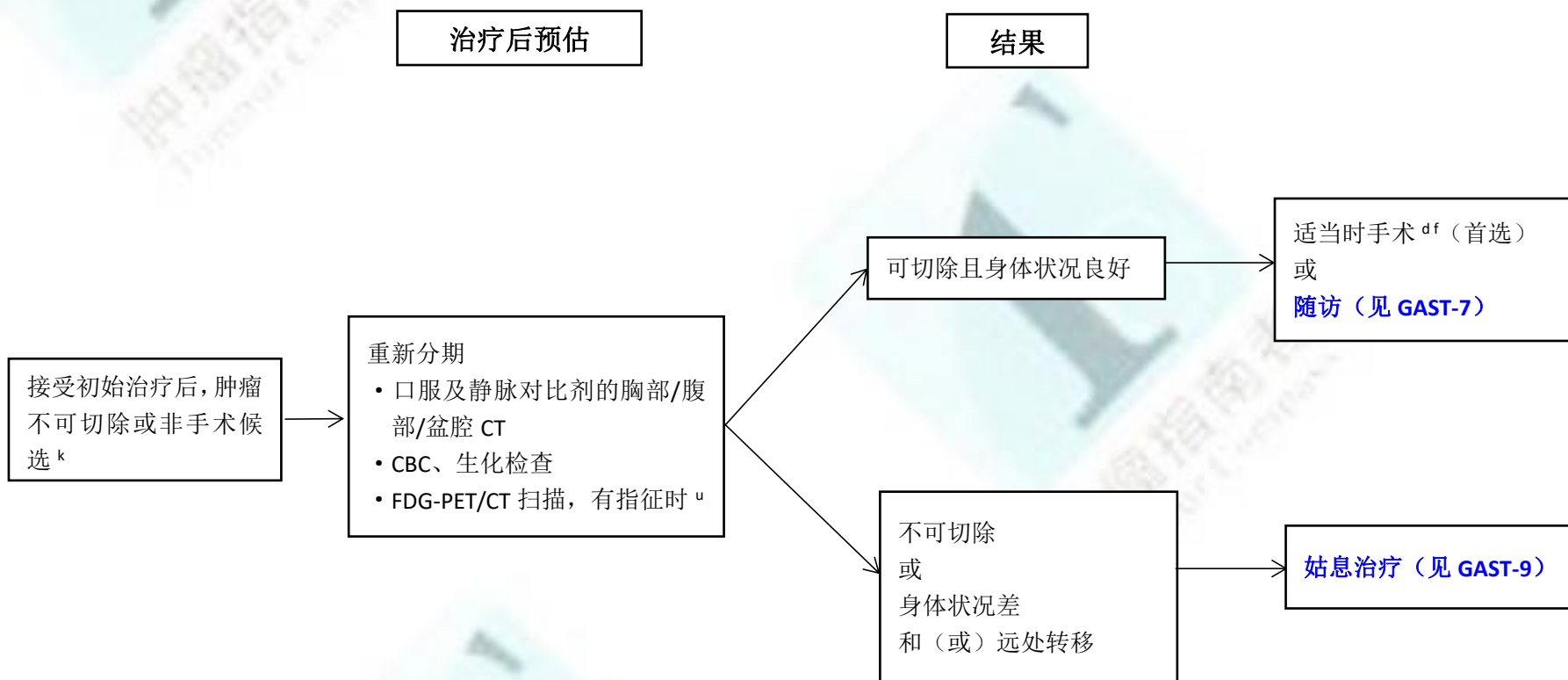
译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1



译者提醒: 上述知识无需通篇记忆, 按照患者病期和治疗情况, 选择“进入系统”开心使用吧!

NCCN 指南——胃癌 2021.V1



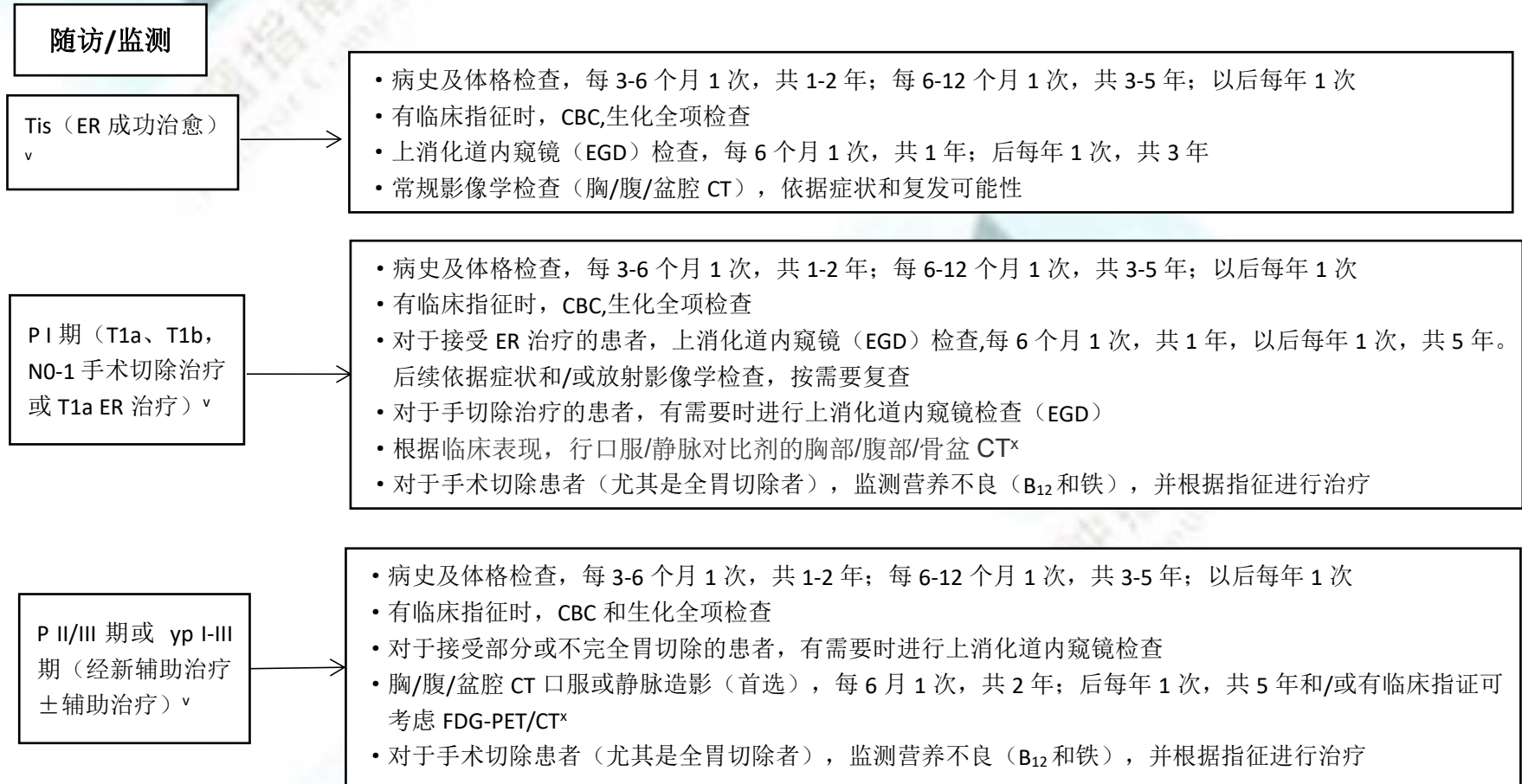
d 见病理检查及 HER2-neuJ 检查原则 (GAST-B)

f 见外科治疗原则 (GAST-C)

k 身体状况不适合手术或拒绝手术者

u 若肾功能不全或对 CT 对比剂过敏情况

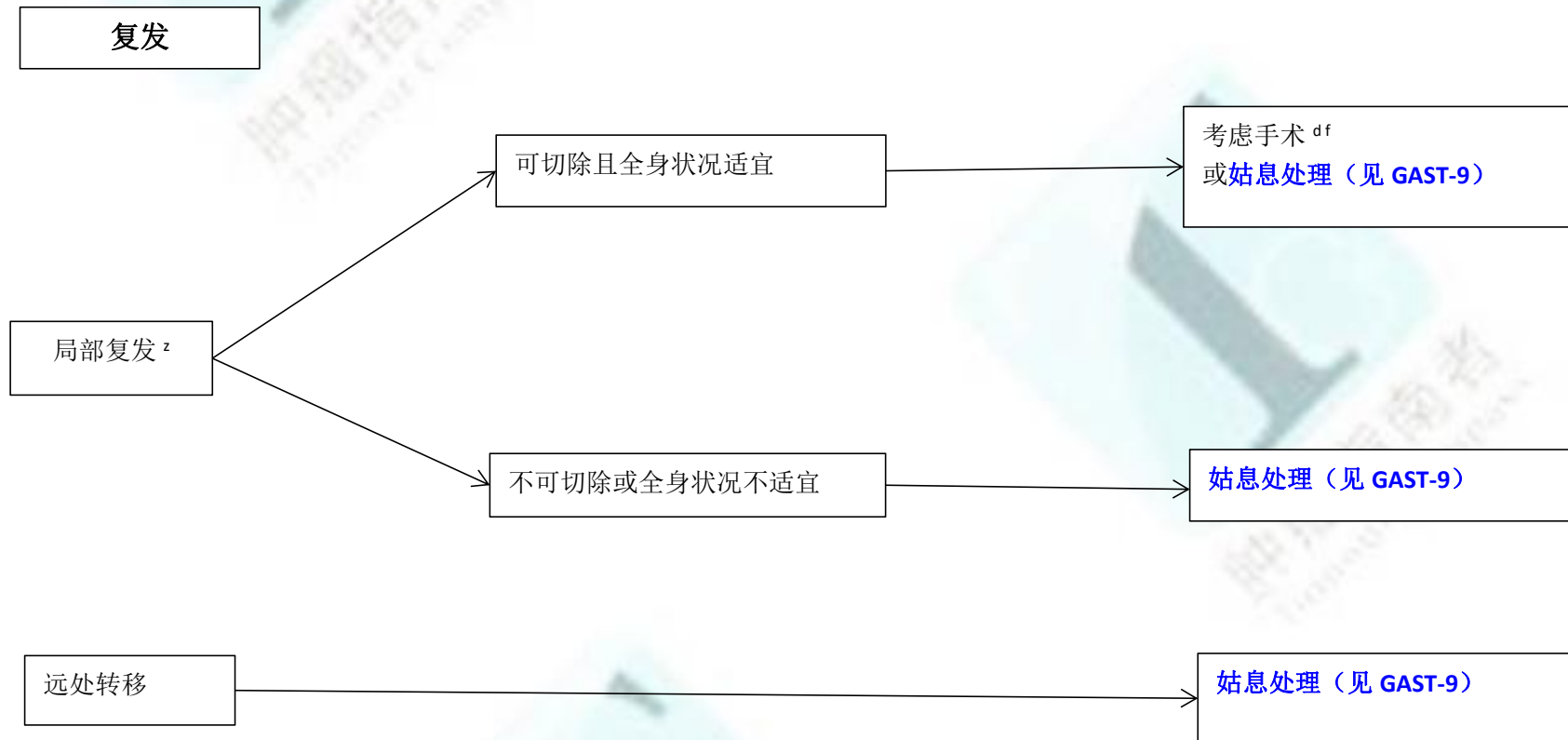
NCCN 指南——胃癌 2021.V1



见 GAST-8

v 对于接受全胃切除术以达到治愈目的的患者, 除内窥镜检查外, 监测应遵循这些建议。除非患者有症状, 否则内窥镜检查在全胃切除术的常规监测中没有作用
w 见监视原则 (GAST-H)
x 5 年后, 可根据风险因素和合并症考虑进行额外的随访
y 见幸存者原则 (GAST-I)

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

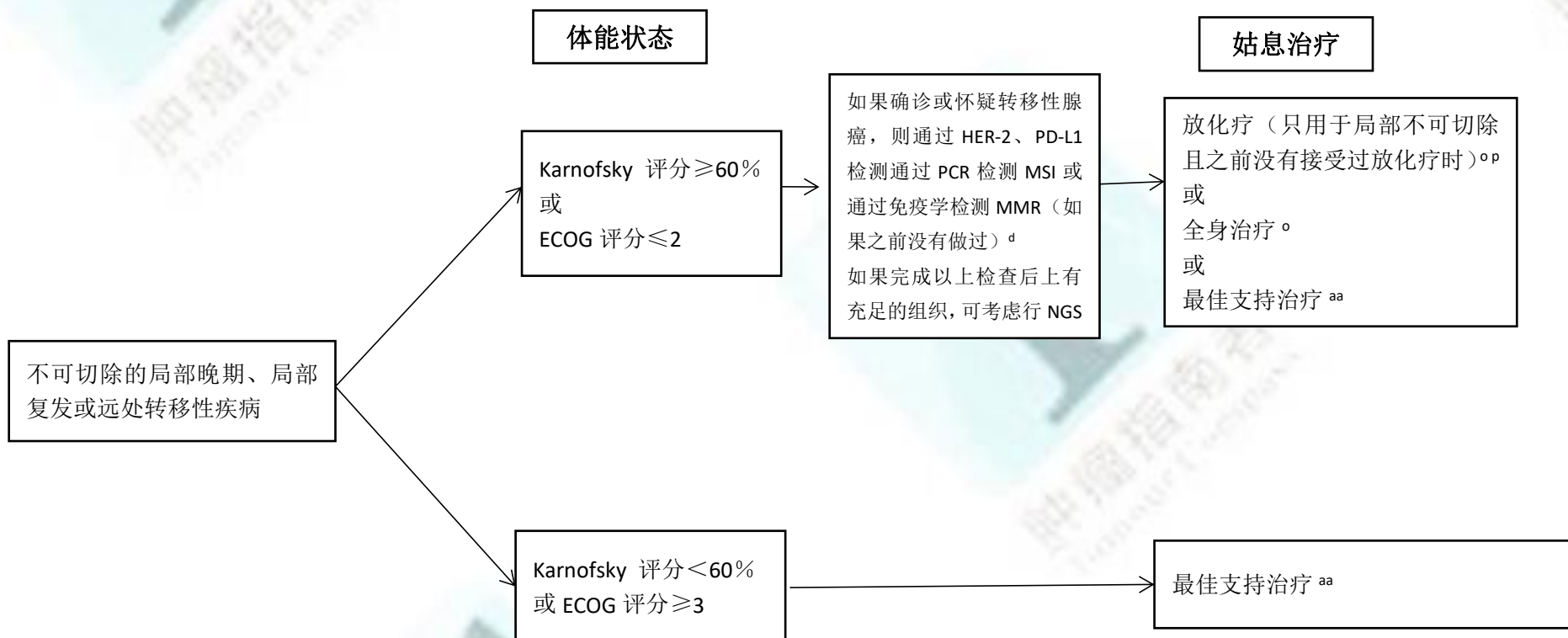


d 参见病理学评论和生物标志物测试原则 (GAST-B)

f 见手术原理 (GAST-C)

z 对于孤立的局部复发患者，重新审视是否核实手术。对于全身状况良好的局部复发者，手术应该被考虑作为一种治疗选择。

NCCN 指南——胃癌 2021.V1



d: 见病理学评估和标记检测 GAST-B

o 见全身治疗原则（GAST-F）

p 见放射治疗原则（GAST-G）。

aa 见姑息治疗原则/最佳支持治疗（GAST-J）。

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

内镜分期及治疗原则

内镜已成为胃癌患者诊断、分期、治疗及缓和症状的一个重要工具。尽管一些内镜操作可以在不需要麻醉的情况下施行，但大多数操作需由内镜医师或协助的护士进行清醒镇静，或由内镜医师及护士、一位麻醉护士或一位麻醉医师进行更深层的麻醉（监护性麻醉）。一些存在误吸风险的患者在内镜操作过程中需接受全身麻醉。

诊断

- 施行诊断性和筛查性内镜检查的目的在于明确肿瘤是否存在以及肿瘤的部位，并对任何可疑病灶进行活检。因此，一个完善的内镜检查应包括这两项组成部分。应仔细记录肿瘤在胃的位置（贲门、胃底、胃体、胃窦及幽门）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及随访检查。
- 应使用标准的内镜活检钳进行多处（6~8处）活检，以提供组织学读片所需的足够大小的标本，尤其是存在溃疡病灶的情况下。^{4,2}较大的活检钳可能增加活检的样本量。
- 内镜下粘膜切除（EMR）或内镜下粘膜下层剥除术（ESD）可用于小病灶的评估。 $\leq 2\text{cm}$ 的局灶性结节可行EMR或ESD安全切除，以提供较大的样本，便于病理科医生更好地评估，提供更多关于分化程度、是否存在淋巴管侵犯以及肿瘤浸润的深度的信息，从而提供准确的T分期。³这种切除活检有潜在的治疗作用。⁴
- 刷片或灌洗液的细胞学检查很少足够用于初始诊断，但在活检不能诊断癌症时有助于确定癌症是否存在。

分期

- 在治疗前进行超声内镜（EUS）检查对于胃癌的初始临床分期十分重要。⁵仔细分辨超声图像可提供肿瘤浸润深度（T分类）、是否存在由于癌症转移所致的异常或增大的淋巴结（N评估）的证据，有时还可发现远处播散征象，如：周围脏器的病灶（M分类）或存在腹水。⁶这对于那些正考虑行内镜下切除（EMR或ESD）的患者尤为重要。⁷
- 指示肿瘤部位的胃壁层低回声区（暗区）扩大，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T4a期；肿块侵犯周围器官，如肝脏、胰腺、脾脏，归为T4b期。
- 胃周淋巴结容易通过EUS观察到，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）进行细胞学评估来确诊。⁸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的决策，应对可疑淋巴结进行细针穿刺活检（FNA）。此外，应尝试鉴别是否存在腹水并考虑行FNA来排除腹膜转移。

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

内镜分期及治疗原则

治疗

- 对于早期，当病灶直径 $\leq 2\text{cm}$ ，组织病理学检查显示分化好或分化中等、没有穿透超出粘膜下层、无淋巴血管浸润（LVI）的证据并且侧切缘和深切缘清晰时，EMR 或 ESD 可被认为是足够的治疗。在小的早期胃癌的治疗上，通过 ESD 整块切除胃小病灶比 EMR 更有效，但是需要更好的技术和设备来施行，而且存在显著的包括穿孔在内的并发症风险。⁹
- 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。³
- 低分化、存在 LVI、浸润至黏膜下层深部、侧切缘或深切缘阳性、或淋巴结转移的胃癌行 EMR 或 ESD，治疗应被认为是不够的，应考虑行胃切除加淋巴结清扫进一步治疗。¹⁰
- 在化疗后或放疗后施行的 EUS 检查，确定治疗后疾病分期的准确力降低。¹¹类似地，在化疗后或放疗后施行的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。¹²
- 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地长期缓解食管胃结合部或胃流出道的肿瘤梗阻，尽管对于那些有更长期存活期的患者，手术行胃空肠吻合可能更为有效。（见姑息治疗/最佳支持治疗原则[GAST-J]）。^{13,14}
- 厌食、吞咽困难或营养不良可能可以通过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远端胃未受肿瘤侵犯的患者）或放置空肠造口管进行管饲来得到长期缓解。¹⁵

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点（4~6）活检。狭窄部位应进行活检以除外肿瘤所致。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敏感性。¹⁶对于疑似转移的淋巴结或胃壁增厚的区域，应施行超声内镜引导下细针穿刺活检。

[接下页](#)

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

内镜分期及治疗原则 (参考文献)

- ¹Hatfield 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.
- ²Graham 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.
- ³Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011;14:113-123.
- ⁴Akiyama 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.
- ⁵Botet JF, Lightdale CJ, Zaubler AG, et al. Endoscopic ultrasound in the pre-operative staging of gastric cancer: A comparative study with dynamic CT. *Radiology* 1991;181:426-432.
- ⁶Bentrem 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.
- ⁷Okada 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.
- ⁸Keswani 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.
- ⁹Yahagi N, Fujishiro M, Kakushima N, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using the tip of an electrosurgical snare (thin type). *Dig Endosc* 2004;16:34-38.
- ¹⁰Ahn 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.
- ¹¹Park 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.
- ¹²Sarkaria 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.
- ¹³Schmidt 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.
- ¹⁴Vakil 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.
- ¹⁵Shike M, Latkany L, Gerdes H, Bloch AS. Direct percutaneous endoscopic jejunostomies for enteral feeding. *Gastrointest Endosc* 1996;44:536-540.
- ¹⁶Lightdale 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.

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

病理检查及生物标记检测原则

病理检查

表 1

标本类型	分析/解释/报告 ^a
组织活检	病理报告应包括以下内容： <ul style="list-style-type: none">• 是否存在浸润• 组织学类型^b• 分级• 所有新诊断的患者都建议普遍地通过 PCR 法检测 MSI/通过 IHC 法检测 MMR
内镜下粘膜切除	病理报告应包括以下内容： <ul style="list-style-type: none">• 是否存在浸润• 组织学类型^b• 分级• 肿瘤浸润深度• 血管/淋巴管侵犯• 粘膜和深切缘的状态• 所有新诊断的患者都建议普遍地通过 PCR 法检测 MSI/通过 IHC 法检测 MMR
未行术前放化疗的胃切除	病理报告除了包括以上所有内镜报告内容外，还应该包括： <ul style="list-style-type: none">• 肿瘤中心位置相对胃食管结合部的关系^c• 肿瘤是否夸胃食管结合部• 淋巴结数量及状态• 所有新诊断的患者都建议普遍地通过 PCR 法检测 MSI/通过 IHC 法检测 MMR
术前放化疗的胃切除	对于新辅助治疗后肉眼观察无明显肿瘤残余的标本，应在肿瘤区域广泛取样 病理报告应包括以上所有内容，并增加疗效评估。

a.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）。

b.胃腺癌的亚型分类（区分肠型或弥漫型）可能对治疗有一定的指导意义，因为肠型腺癌 HER2-neu 过表达的可能性更大。¹

c.肿瘤中心点位于胃的近端 2cm 以内并穿过 EGJ，按食管癌的分期进行分类；而中心距离近端胃大于 2cm 的肿瘤，按胃癌的分期进行分类。²

接下页

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

病理检查及生物标记检测原则

疗效评估

应报告原发肿瘤和淋巴结转移对化疗或放疗的反应。尽管对胃癌放化疗的疗效评估方法尚未达成一致，但在总体上，三种评估方法在病理医师中都获得了良好的可重复性。据报道以下用于直肠癌的疗效评估方法获得了观察者一致的认可，但其他也可采用。放化疗或可能出现大的细胞粘液湖，不能视其为肿瘤残余。³

表 2^d

肿瘤消退评分	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）	单个或小灶癌细胞残留
2（部分缓解）	残留癌细胞有肿瘤消退的证据但不只是单个癌细胞小灶癌细胞残留
3（缓解差或无缓解）	广泛残余癌细胞且无肿瘤消退的证据

检出淋巴结的数目

- 尽管病理学评估建议至少需要 16 枚淋巴结，但是渴望切除和评估 30 枚以上淋巴结。²

[接下页](#)

经许可转载和改编自 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）

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

病理检查及生物标记检测原则

胃癌 HER2 过表达或扩增的评估

对无法手术的局部晚期、复发或转移性胃癌患者，如考虑接受曲妥珠单抗治疗，则推荐采用免疫组化（IHC）和荧光原位杂交法（FISH）或其它原位杂交方法进行肿瘤 HER2-过表达的评估。4 二代测序（NGS）提供了同时评估许多突变和其它分子学事件（如扩增、缺失、肿瘤突变负荷和微卫星不稳定性状态）的机会。当之前用于诊断的组织现存（剩余）有限或者当患者不能进行传统活检时，可以考虑使用 NGS 代替序贯检测单个生物标记物。但是，应注意到 NGS 有一些固有的局限性，因此，应尽可能首先采用金标准检测方法（IHC/ISH）；如果现有的组织充足，可考虑附加行 NGS 检测。

表 3：胃癌 HER2 表达的免疫组化评分标准^{fg}

	手术切除标本的表达形式，免疫组化学法	活检标本的表达形式，免疫组化学法	HER2-neu 过表达的评估
0	没有染色，或 <10% 的肿瘤细胞存在膜染色	没有染色，或所有肿瘤细胞都不存在膜染色	阴性
1+	≥10% 的肿瘤细胞有微弱/勉强可见的膜染色；肿瘤细胞仅有部分存在膜染色	只要有成簇的肿瘤细胞有微弱/勉强可见的膜染色，而不管染色肿瘤细胞百分比	阴性
2+	≥10% 的肿瘤细胞有弱到中等的完整膜染色；基侧膜或侧膜染色	成簇（5 个或 5 个以上）的肿瘤细胞有弱到中等的完整膜染色；基侧膜或侧膜染色而不管染色肿瘤细胞百分比	意义不明
3+	≥10% 的肿瘤细胞有强的完整膜染色；基侧膜或侧膜染色	成簇（5 个或 5 个以上）的肿瘤细胞有强的完整膜染色；基侧膜或侧膜染色，而不管染色肿瘤细胞百分比	阳性

e. FDA 批准的生物类似药适合用于替代曲妥珠单抗。

f. NCCN 指南专家组推荐首选采用免疫组化法检测 HER2，对于 IHC 检测结果为 2+ 的病例推荐接着采用原位杂交方法检测。IHC 检测结果 HER2 阳性（3+）或阴性（0 或+）的患者不需要再行进一步的 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。

g. 经美国临床肿瘤学会许可转载和改编自 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。

[接下页](#)

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

病理检查及生物标记检测原则

微卫星不稳定 (MSI) 或错配修复 (MMR) 检测^h

- 对于所有新诊断的胃癌患者，应普遍地通过 PCR 法检测 MSI 或通过 IHC 法检测 MMR。⁵ 检测标本为福尔马林固定、石蜡包埋 (FFPE) 的组织，结果按 CAP DNA 错配修复生物标志物报告指南以“MSI-H 或错配修复缺陷”进行解释。⁶ MMR 或 MSI 检测只能在美国临床实验室改进法案修正案 (CLIA) 认证的实验室进行。患有 MSI-H 或 dMMR 肿瘤的患者在适当的临床背景下应转介给遗传学顾问行进一步评估。

▶ MMR 解读

- ◇ 无 MMR 蛋白核表达缺失：没有证据表明错配修复缺陷 (MSI-H 可能性低)
- ◇ 存在一个或多个 MMR 蛋白核表达缺失：错配修复缺陷

▶ MSI 解读

- ◇ MSI-稳定 (MSS)
 - 1%-29%的标记物表现出不稳定性
 - 美国国家癌症研究所 (NCI) 建议使用的 5 个检测位点或单核苷酸标记物中有 1 个表现出不稳定性。
- ◇ MSI-高水平 (MSI-H)
 - $\geq 30\%$ 的标记物表现出不稳定性
 - 美国国家癌症研究所 (NCI) 建议使用的 5 个检测位点或单核苷酸标记物中有 ≥ 2 个表现出不稳定性。

PD-L1 检测

- 对于适合接受 PD-1 抑制剂治疗的局部晚期、复发或存在远处转移的胃癌患者，可考虑进行 PD-L1 检测。应使用 FDA 批准的伴随诊断检测方法对福尔马林固定、石蜡包埋 (FFPE) 的组织进行检测，用于辅助识别适合接受 PD-1 抑制剂治疗的患者。PD-L1 检测只能在美国临床实验室改进法案修正案 (CLIA) 认证的实验室进行。
- 胃癌 PD-L1 蛋白表达的评估
 - ▶ 方法：使用抗 PD-L1 抗体检测胃腺癌 FFPE 组织中 PD-L1 蛋白的免疫组化定性分析。在 PD-L1 染色的标本载玻片中，必须至少存在 100 个肿瘤细胞，该标本才能被认为足以进行 PD-L1 评估。如果联合阳性评分 (CPS) ≥ 1 ，则认为标本具有 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 \div 镜下可见的肿瘤细胞总数 (100 倍视野下)。

h. PCR 法检测 MSI 和 IHC 法检测 MMR 蛋白质，这两种方法检测由 dMMR 功能引起的不同生物学效应。

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

二代基因测序 (NGS)

●目前 FDA 已经批准 3 种靶向治疗药物（曲妥珠单抗、雷莫芦单抗和帕博利珠单抗）用于治疗胃癌。使用曲妥珠单抗基于 HER2 阳性的检测结果。使用帕博利珠单抗基于 MSI(通过 PCR 法) / MMR(通过 IHC 法)、PD-L1 表达（根据组合阳性评分 [CPS]评估）、或高肿瘤突变负荷（TMB,通过 NGS).FDA 批准将选择性 TRK 抑制剂用于 NTRK 基因融合阳性的实体瘤。当现有用于检测的组织有限或患者不能进行传统活检时，序贯检测单个生物标志物或使用有限的分子学诊断组合可能会很快耗尽样品。在这些情况下，通过在 CLIA 认可的实验室中进行经过验证的 NGS 分析的全面基因组分析可用于鉴定 HER2 扩增、MSI、MMR 突变、TMB 和 NTRK 基因融合。但是，应注意到 NGS 有一些固有的局限性，因此，应尽可能采用金标准检测方法（IHC/ISH/靶向 PCR);如果现有的组织充足，可考虑附加行 NGS 检测。

液体活检^{7,8}

●可以通过评估血液中的循环肿瘤 DNA(ctDNA)来识别实体瘤的基因组改变，因此是一种“液体活检”形式。液体活检正在被越来越多地用于无法行临床活检以监测和管理疾病的晚期胃癌患者。检测从胃癌脱落的 DNA 的突变/变异，可以发现一些可靶向治疗的变异或一些会改变治疗反应的克隆演变。因此，对于转移性或进展期胃癌患者，不能进行传统活检，可以考虑在 CLIA 认可的实验室中使用经过验证的基于 NGS 的综合基因组分析方法进行检测。阴性结果应谨慎解释，因为并不能排除存在肿瘤突变或扩增。

[e.FDA 批准的生物类似药适用于替代曲妥珠单抗。](#)

[i.参见《免疫治疗相关毒性管理指南》。](#)

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

病理检查及生物标记检测原则 (参考文献)

¹Hofmann 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.

²Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer 2017.

³Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005;47:141-146.

⁴Bartley 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(4):446-464.

⁵Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.

⁶Bartley 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.

⁷Kato 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.

⁸Willis 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.

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

外科治疗原则

分类的确定

- 通过 CT 扫描（胸部、腹部和盆腔）±EUS（如果 CT 上没有见到远处转移）确定病灶的范围。
- 如果患者正考虑接受手术切除而不行术前治疗，对于那些术前影像学检查为 cT3 和/或 N+ 的患者，腹腔镜¹可能有助于发现放射影像学没有发现的远处转移。如果腹腔镜和细胞学检查同步施行，还应行腹腔冲洗。
- 对于接受术前治疗的患者，应考虑行基线腹腔镜检查和腹腔冲洗。
- 腹膜细胞学检查结果阳性（在无肉眼可见的腹膜种植情况下施行）的患者，预后差，归为 pM1。²

Siewert 分类

- 对于所有侵及食管胃结合部（EGJ）的腺癌患者，均应评估 Siewert 肿瘤类型。^{3,4}
 - ▶Siewert I 型：下段食管腺癌（通常与 Barrett's 食管相关），中心位于食管胃结合部解剖位置上 1-5cm。
 - ▶Siewert II 型：在 EGJ 部位的真正贲门癌，肿瘤中心位于 EGJ 上 1 cm 至下 2 cm 范围。
 - ▶Siewert III 型：贲门下腺癌，肿瘤中心位于 EGJ 下 2-5 cm，由下往上侵犯 EGJ 及食管下段。
- Siewert I 型和 Siewert II 型的治疗在 NCCN 食管和食管胃结合部癌指南中描述。
- Siewert III 型病灶被视为胃癌，因此应按照 NCCN 胃癌指南所描述的进行治疗。部分病例可能需要额外行食管切除以获得足够的安全边距。^{3,5,6}

定义为无法通过手术切除治愈的标准

- 局部晚期
 - ▶肿瘤侵犯肠系膜根部或影像学检查高度怀疑或经活检证实存在腹主动脉旁淋巴结转移。
 - ▶肿瘤侵犯或包绕主要大血管（脾血管除外）。
- 远处转移或腹膜种植（包括腹膜细胞学检查阳性）。

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

可切除的肿瘤

- Tis 或局限于黏膜层 (T1a) 的 T1 期肿瘤, 如果它们符合适当的标准, 可能适合在有经验的中心行 EMR(内镜下粘膜切除术) 或 ESD(内镜下粘膜剥离术)。⁸
- T1b-T3: 应切除足够的胃以获得镜下切缘阴性并进行淋巴结清扫
 - ▶ 远端胃切除术
 - ▶ 胃次全切除术
 - ▶ 全胃切除术
- T4b 期肿瘤需要连同累及的组织结构整块切除
- 胃切除术应包括区域淋巴结清扫: 胃周淋巴结 (D1) 和那些沿腹腔轴分布、按所处血管命名的淋巴结 (D2), 目标是至少检出 16 个或更多的淋巴结。¹⁰⁻¹²
 - ▶ 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。
- 除非脾脏受累或发现广泛的脾门淋巴结转移, 否则不建议常规行脾切除术。
- 一些进行全胃切除术的选择性患者 (尤其是可能需要行术后放化疗的患者), 可以考虑放置喂养管。
- 基于以下标准, 对于一些选择性情况, 可以考虑使用微创手术 (MIS) 方法:¹³
 - ▶ 外科医生具有施行腹腔镜或机器人前肠 (foregut) 手术的经验, 并具有淋巴结清扫术的经验。
 - ▶ 早期和局部晚期胃癌都可以考虑进行腹腔镜或机器人胃切除术, 因为有来自东方和西方的证据支持等效肿瘤学结局。¹⁴⁻¹⁷
 - ▶ 对于 T4b 期或 N2 大体积胃癌, 通常不建议采用微创方法。
- 在一些仍在进行的临床试验中, 腹腔热灌注化疗 (HIPEC) 或腹腔镜辅助 HIPEC 可能是一些经过精心挑选的 IV 期患者的治疗选择, 并且在进行进一步的临床研究。¹⁸⁻²⁰

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)。
- 不需要行淋巴结清扫。
- 对于存在胃出口梗阻的患者, 如果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。
- 可考虑行胃造口术和 / 或放置喂养管。²¹

译者提醒: 上述知识无需通篇记忆, 按照患者病期和治疗情况, 选择“进入系统”开心使用吧!

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

外科治疗原则 (参考文献)

- ¹Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg* 2006;191:134-138.
- ²Mezhir 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.
- ³Siewert JR, Stein HJ. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus* 1996;9:173-182.
- ⁴Siewert 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.
- ⁵Rusch VW. Are Cancers of the esophagus, gastroesophageal junction, and cardia one disease, two, or several? *Semin Oncol* 2004;31:444-449.
- ⁶Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scan J Surg* 2006; 95:260-269.
- ⁷Soetikno 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.
- ⁸Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001;48:225-229.
- ⁹Ito 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.
- ¹⁰Songun 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.
- ¹¹Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol* 2007;14:317-328.
- ¹²Karpeh 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.
- ¹³Yu 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.
- ¹⁴Kim 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.
- ¹⁵Lee 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.
- ¹⁶Yu 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.
- ¹⁷Huscher 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.
- ¹⁸Badgwell 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.
- ¹⁹Yang 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.
- ²⁰Bonnot 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.
- ²¹Jeurnink 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.

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

胃癌遗传风险评估原则

高危综合征需进一步行风险评估的标准：¹⁻⁶

- 符合以下一个或多个条件的个体，建议转介至肿瘤遗传专业人士：
 - ▶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，无论在什么年龄发病，同时有 2 名或 2 名以上一级亲属或二级亲属患胃癌
 - ▶同时患胃癌和乳腺癌，其中有一种肿瘤是在 50 岁前确诊
 - ▶胃癌患者，无论在什么年龄发病，同时有乳腺癌的家族史，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，无论在什么年龄发病，同时有幼年性息肉或胃肠息肉病的家族史
 - ▶胃癌患者，无论在什么年龄发病，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）的家族史或存在以下一种家族史：
 - ▶1 名近亲中存在已知的胃癌易感基因突变
 - ▶有 1 名在 40 岁以前确诊胃癌的一级或二级亲属
 - ▶有 2 名患有胃癌的一级或二级亲属，其中有 1 名在 50 岁前确诊
 - ▶有 3 名患有胃癌的一级或二级亲属，不论其发病年龄如何
 - ▶一名患者患胃癌和乳腺癌，其中有一种肿瘤是在 50 岁前确诊，1 名近亲存在幼年性息肉或胃肠息肉病

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

胃癌遗传风险评估原则

风险评估/遗传咨询¹⁻⁶

- 在大部分的胃癌发病被认为是散发的同时，据估计其中有 5%-10%的胃癌发病有家族因素成分，并且有 3%-5%与遗传性肿瘤易感综合征相关。强烈建议在进行基因检测前和检测结果出来后进行遗传咨询/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
 - ▶针对相关的表现的检查
 - ▶心理评估和支持
 - ▶风险辅导
 - ▶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，然后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《NCCN 遗传/家族性高风险评估指南：结直肠癌》和《NCCN 遗传/家族性高风险评估指南：乳腺癌和卵巢癌》。
- 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。

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

胃癌遗传风险评估原则

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的综合征，特征是在年轻时发生弥漫型（印戒细胞）胃癌。^{7,8} 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。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男性预计为 67%，女性为 83%。¹⁰ 诊断胃癌的平均年龄是 37 岁。携带 CDH1 突变的女性患小叶型乳腺癌的风险较高。这类患者应该转介至具有专注这领域的多学科团队的中心。该团队应包括擅长上消化道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。

▶ 当符合以下任一标准，应考虑行 CDH1 突变的遗传学检测：

◇ 一个家族中 2 名胃癌患者，其中一名患者确诊弥漫型胃癌（DGC），无论什么年龄确诊

或

◇ 诊断 DGC 时年龄小于 50 岁，无家族史

或

◇ 具有 DGC 和乳腺小叶癌的个人或家族史，其中一种肿瘤是在 70 岁前确诊

或

◇ 家族中有 2 名成员在 50 岁前确诊乳腺小叶癌

或

◇ 无论在什么年龄确诊患有 DGC 的毛利族人、或有唇裂/腭裂的个人史或家族史的 DGC

或

◇ 在 70 岁前确诊的双侧乳腺小叶癌

a 经许可转载和改变 Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer updated clinical practice guidelines. Lancet Oncol 2020;21:e386-e397.

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

●林奇综合征

▶ 林奇综合征的个体有 **1%-13%** 的风险发生胃癌，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以外肿瘤，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：见 NCCN 遗传/家族性高风险评估指南：结直肠癌。

●幼年性息肉病综合征（JPS）

▶ JPS 的个体如果波及上消化道，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 的个体罹患其他癌症的风险也增加：见 NCCN 遗传/家族性高风险评估：结直肠癌。

●黑斑息肉综合征（PJS）

▶ 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：见 NCCN 遗传/家族性高风险评估：结直肠癌。

●家族性腺瘤样息肉病（FAP）

▶ FAP 的个体，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：见 NCCN 遗传/家族性高风险评估：结直肠癌。

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

胃癌遗传风险评估原则

筛查推荐

尚没有充分的证据表明监测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个都与一些其它肿瘤的发病风险增高相关，其中有一些在其它 NCCN 指南中说明。

综合征	基因	遗传方式	胃筛查推荐
遗传性弥漫型胃癌 ^{1,4}	CDH1	常染色体显性遗传	<ul style="list-style-type: none">对于 CDH1 突变携带者，建议在 18 岁—40 岁进行预防性全胃切除术，在预防性全胃切除术之前，有指征进行基线内窥镜检查。应进行术中冰冻切片，以确认近端切缘包含食管鳞状粘膜、远端切缘包含十二指肠粘膜，从而确保完全切除胃组织。预防性全胃切除术不需要 D2 淋巴结清扫，不推荐在 18 岁以前行预防性胃切除术；但对于某些患者（特别是那些家族成员中有人在 24 岁以前确诊胃癌的患者），可能会考虑行预防性胃切除术。选择不接受预防性胃切除术的 CDH1 突变携带者，应每隔 6-12 个月进行一次上消化道内镜检查以及多部位随机活检，携带 CDH1 突变的妇女患乳腺癌的风险增加，应遵循“NCCN 遗传/家族性高风险评估指南：乳腺癌和卵巢癌”中列出的高风险指南进行监测。对于那些没有 DGC 家族史的患者，有指征进行遗传咨询和多学科会诊。
Lynch 综合征	EPCAM MLH1 MSH2 MSH6 PMS2	常染色体显性	<ul style="list-style-type: none">部分经筛选的个体或家族或亚洲人群后代家庭可考虑进行 EGD 检查时扩大十二指肠内镜检查范围（至十二指肠远端或空肠）。其他筛查建议参照：《NCCN 指南遗传/家族性高风险评估：结肠直肠癌》

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

胃癌遗传风险评估原则

筛查推荐（续）

综合征	基因	遗传方式	胃监测推荐
幼年型息肉病综合征(JPS)	SMAD4 BMPR1A	常染色体显性	15 岁左右开始考虑行 EGD，如发现息肉，每年复查，如未发现息肉则每 2-3 年复查。其他筛查见： NCCN 指南遗传/家族性高风险评估：结直肠癌
Peutz-Jeghers 综合征 (PJS)	STK11	常染色体显性	快到 18、19 岁时开始考虑胃、食管、十二指肠镜 (EGD)，每 2-3 年复查。其他筛查建议参照： NCCN 指南遗传/家族性高风险评估：结直肠癌
家族性腺瘤型息肉 (FAP) /轻表型 FAP (AFAP)	APC	常染色体显性	没有明确证据支持在 FAP/AFAP 患者中筛查胃癌。然而，由于 FAP/AFAP 具有十二指肠癌发病率明显增高的风险，应该进行十二指肠内镜检查时同步检查胃。如有可能，非胃底腺息肉应该在内镜下切除，息肉不能在内镜下切除，但活检标本发现伴有高度不典型增生或浸润性癌应转诊行胃癌根治术。推荐 25-30 岁基线水平行 EGD 和可侧视内镜，并根据十二指肠息肉状态进行复发。（十二指肠镜检查的结果和十二指肠检查的间隔时间见： NCCN 指南遗传/家族性高风险评估：结直肠癌 。其他筛查建议参照： NCCN 指南遗传/家族性高风险评估：结直肠癌

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

胃癌遗传风险评估原则

其它遗传性癌症易感综合征列于下表，可能亦与胃癌发病风险增高有关。然而，没有充足的证据表明应对存在这些综合征的人群进行胃癌监测。

综合征	基因	遗传方式
共济失调-毛细血管扩张	ATM	常染色体隐性
Bloom 综合症	BLM/RECQL3	常染色体隐性
遗传性乳腺癌和卵巢癌综合征	BRCA1, BRCA2	常染色体显性
Li-Fraumeni 综合征	TP53	常染色体显性
着色性干皮病	7 个不同基因	常染色体隐性
错构瘤综合征	PTEN	常染色体显性

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2020.V3

胃癌遗传风险评估原则 (参考文献)

- ¹van 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 Jun;52:361-374.
- ²Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* 2015;16:e60-70.
- ³Syngal 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.
- ⁴Kluijt 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.
- ⁵Hampel 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.
- ⁶Petrovchich I, Ford JM. Genetic predisposition to gastric cancer. *Semin Oncol* 2016;43:554-559.
- ⁷Fitzgerald 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].
- ⁸Dixon 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.
- ⁹Gayther 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.
- ¹⁰Pharoah 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.

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

食管胃结合部癌的多学科处理原则

1 类证据支持联合多种治疗手段（综合治疗）对局限性食管胃癌有效。^{1,2,3}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。

当做到以下几点，可使局限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常规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人员、社会工作者、护士、姑息治疗专科医师和其它支持学科参加。
- 在进行充分的分期后才能确定最佳的长期治疗策略，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用。
- 将多学科专家小组对单个患者提出的统一建议整理成简要文件，可能是有帮助的。
- 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都有参考价值。
- 再次陈述一些选择性患者治疗后的结果，于整个多学科团队来说，可能是一种有效的教育方法。
- 积极鼓励在 multidisciplinary 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.

NCCN 指南——胃癌 2020.V3

全身治疗原则

- 推荐用于晚期食管和食管胃结合部（EGJ）腺癌、食管鳞癌和胃腺癌的化疗方案可以互换使用（除非另有注明）。
- 化疗方案应该根据功能状态、内科合并症和毒性反应等情况来选择。
- 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^a。
- 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宜（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疗效不受影响时，可以优选（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。¹
- 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来改变细胞毒药物的组合及给药计划。
- 对于局限性胃癌，首选围手术期化疗^{2,3}或术后化疗加放化疗⁴。
- 术后化疗推荐在初始行 D2 淋巴结清扫后进行。^{5,6}（见手术原则 GAST-C）
- 在辅助治疗背景下，当化疗或放化疗完成后，应当对患者监测所有可能发生的长期的治疗相关并发症。

脚注 a FDA 批准的生物仿制药是曲妥珠单抗的适当替代品。

[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. (见 GAST-F, 7/13).

[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.

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

全身治疗原则

围手术期化疗

首选方案

- 氟尿嘧啶^c+亚叶酸钙+奥沙利铂+多西他赛（FLOT）^d（1类证据）¹
- 氟尿嘧啶类+奥沙利铂^{b,d}

其它推荐方案

- 氟尿嘧啶+顺铂（1类证据）²

术前放化疗

（输注氟尿嘧啶^b可用口服卡培他滨替代）

首选方案

- 无

其它推荐方案

- 紫杉醇+卡铂（2B类证据）³
- 氟尿嘧啶^c+奥沙利铂（2B类证据）^{4,5}
- 氟尿嘧啶+顺铂（2B类证据）^{6,7}
- 氟尿嘧啶类（氟尿嘧啶或卡培他滨）（2B类证据）

术后放化疗

（用于手术未达D2淋巴结清扫的患者，见手术原则[GAST-C]）

- 在氟尿嘧啶为基础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^b或口服卡培他滨）⁸

术后化疗

（用于初始接受D2淋巴结清扫的患者，见手术原则[GAST-C]）

首选方案

- 卡培他滨+奥沙利铂^e（1类证据）⁹
- 氟尿嘧啶^b+奥沙利铂^e

用于肿瘤无法切除的患者的放化疗方案

（输注氟尿嘧啶^b可用口服卡培他滨替代）

首选方案

- 氟尿嘧啶^b+奥沙利铂^{4,5}
- 氟尿嘧啶+顺铂^{6,7}

其它推荐方案

- 氟尿嘧啶类（氟尿嘧啶或卡培他滨）+紫杉醇（2B类证据）¹⁰

b.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。

c.使用某些基于氟尿嘧啶的方案时，有使用亚叶酸钙的指征。根据获取条件不同，这些方案可能与亚叶酸钙一起使用，也可能不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息，请参见讨论部分。

d.由于毒性的原因，三药方案仅推荐用于全身状况适合的一些选择性患者。

e.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的个体差异、先前的治疗、营养状态、合并症等因素，经常需要修改药物的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有丰富的使用抗癌药物及处理相关毒性经验的医疗服务团队。

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

全身治疗原则

不能切除的局部晚期、复发或转移性疾病的全身治疗（不需要局部治疗）

一线治疗

- 由于毒性较低，奥沙利铂通常优先于顺铂。

首选方案

- HER2 过表达阳性腺癌^f
 - 氟尿嘧啶类（氟尿嘧啶^b或卡培他滨）+奥沙利铂+曲妥珠单抗^a
 - 氟尿嘧啶类（氟尿嘧啶^b或卡培他滨）+顺铂+曲妥珠单抗（1类）^{a, 11}
- HER2 过表达阴性^f
 - 氟尿嘧啶类（氟尿嘧啶或卡培他滨）+ 奥沙利铂+纳武单抗（PD-L1 CPS \geq 5）（1类）^{g, h, 12}
 - 氟尿嘧啶类（氟尿嘧啶或卡培他滨）+ 奥沙利铂¹³⁻¹⁵
 - 氟尿嘧啶类（氟尿嘧啶或卡培他滨）+ 顺铂^{13,16-18}

其他推荐方案

（对于 HER2 过度表达阳性腺癌，应在一线化疗中加入曲妥珠单抗^a）

- 氟尿嘧啶^{b,i}+ 伊立替康¹⁹
- 紫杉醇 ± 顺铂或卡铂²⁰⁻²⁴
- 多西紫杉醇 ± 顺铂²⁵⁻²⁸
- 氟尿嘧啶类^{17,29,30}（氟尿嘧啶^b或卡培他滨）
- 多西紫杉醇 + 顺铂或奥沙利铂 + 氟尿嘧啶，^{31,32}
- 多西紫杉醇、卡铂 + 氟尿嘧啶（2B类）³³

a.FDA 批准的生物类似药适合用于替代曲妥珠单抗。

b.使用某些基于氟尿嘧啶的方案时，有使用亚叶酸钙的指征。根据获取条件不同，这些方案可能与亚叶酸钙一起使用，也可能不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息，请参见讨论部分。

f.见病理学检查原则和生物标志物检测原则（GAST-B）。

g.如果先前没有在接受免疫检查点抑制剂治疗中肿瘤进展的历史。

h.参见《NCCN 免疫治疗相关毒性管理指南》。

i.在含伊立替康的方案中，卡培他滨可能不能与氟尿嘧啶互换使用。

不能切除的局部晚期、复发或转移性疾病的全身治疗（不需要局部治疗）

<p>二线或二线以上治疗</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 方案的选择取决于之前的治疗方案和全身状况（PS）
<p>首选方案</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 雷莫芦单抗+紫杉醇（1类证据）³⁴ ● 多西他赛（1类证据）^{27,28} ● 紫杉醇（1类证据）^{23,24,25} ● 伊立替康（1类证据）³⁵⁻³⁸ ● 氟尿嘧啶 b,i+伊立替康^{36,39,40} ● 三氟胸苷+三氟尿嘧啶（用于三线或三线以上治疗）（1类证据）⁴¹ ● 帕博利珠单抗^{g,h}（用于 PD-L1 表达水平 CPS\geq1 的胃腺癌三线或三线以上治疗）^{i,42}
<p>其它推荐方案</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 雷莫芦单抗（1类证据）⁴³ ● 伊立替康+顺铂^{14,44} ● 氟尿嘧啶+伊立替康+雷莫昔单抗（2B类）^{b, i, 45} ● 伊立替康+雷莫昔单抗⁴⁶ ● 多西他赛+伊立替康（2B类证据）⁴⁷
<p>用于某些情况的方案</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 恩曲替尼或拉罗替尼（适用于 NTRK 基因融合阳性的肿瘤）^{48,49} ● 帕博利珠单抗^{g,h}（用于 MSI-H 或 dMMR 肿瘤）⁵⁰⁻⁵² ● 帕博利珠单抗^{g,h}（用于 TMB-H 肿瘤[\geq10 个突变/百万碱基）⁵³

b.使用某些基于氟尿嘧啶的方案时，有使用亚叶酸钙的指征。根据获取条件不同，这些方案可能与亚叶酸钙一起使用，也可能不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息，请参见讨论部分。

g.如果先前没有在接受免疫检查点抑制剂治疗中肿瘤进展的历史。h.参见《NCCN 免疫治疗相关毒性管理指南》。

i.在含伊立替康的方案中，卡培他滨可能不能与氟尿嘧啶互换使用。

j.帕博利珠单抗被 FDA 批准用于 PD-L1 表达水平 CPS \geq 1（使用经 FDA 认证的伴随诊断检测方法）的胃肿瘤患者。关于 PD-L1 检测的更多信息，请参见病理检查原则和生物标志物检测原则（GAST-B）。

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

全身治疗原则—围手术期化疗方案和给药计划^k

首选方案

氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂+多西他赛（FLOT）^b

（术前 4 周期+术后 4 周期）

氟尿嘧啶 2600 mg/m² 持续静脉滴注 24 小时 d1

亚叶酸钙 200 mg/m² IV d1

奥沙利铂 85 mg/m² IV d1

多西他赛 50 mg/m² IV d1

每 14 天为一个周期¹

氟尿嘧啶类+奥沙利铂^b

（术前 3 周期+术后 3 周期）

奥沙利铂 85 mg/m² IV d1

亚叶酸钙 400 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 400 mg/m² 静脉推注 d1

氟尿嘧啶 1200 mg/m² 每天 24 小时持续静脉输注 d1,d2

每 14 天为一个周期¹⁴

奥沙利铂 85 mg/m² IV d1

亚叶酸钙 200 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 2600 mg/m² 持续静脉滴注 24 小时 d1

每 14 天为一个周期¹³

卡培他滨 1000 mg/m² PO BID d1-14

奥沙利铂 130 mg/m² IV d1

每 21 天为一个周期¹⁵

其它推荐方案

氟尿嘧啶+顺铂

（术前 4 周期+术后 4 周期）

氟尿嘧啶 2000 mg/m² 持续静脉滴注 48 小时 d1-2

顺铂 50 mg/m² IV d1

每 14 天为一个周期

b.使用某些基于氟尿嘧啶的方案时，有使用亚叶酸钙的指征。根据获取条件不同，这些方案可能与亚叶酸钙一起使用，也可能不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息，请参见讨论部分。

k.系统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、给药和给药以及相关毒性的管理是复杂的。由于预期的毒性和个体患者的可变性、既往治疗、营养状况和共病，通常需要修改药物剂量和时间表，并启动支持性护理干预措施。因此，抗癌药物的最佳递送需要一个在抗癌药物使用和癌症患者相关毒性管理方面经验丰富的医疗服务团队。

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

全身治疗原则—术前放化疗方案和给药计划^g

术前放化疗

首选方案

- 无

其他推荐方案

紫杉醇+卡铂

紫杉醇 50mg/m² IV d1

卡铂 AUC 2 IV d1

每周 1 次×5 周³

氟尿嘧啶+奥沙利铂^b

奥沙利铂 85 mg/m² IV d1

亚叶酸钙 400 mg/m² d1

氟尿嘧啶 400 mg/m² 静脉推注 d1

氟尿嘧啶 800 mg/m² 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^{l,4}

氟尿嘧啶 300 mg/m² 每天 24 小时持续静脉滴注×4 天（输注 96 小时），每周一次

奥沙利铂 85 mg/m² 静脉输注 2 小时 d1

每 14 天为一周期，与放疗同步 3 周期⁵⁴

卡培他滨+奥沙利铂

奥沙利铂 85 mg/m² IV d1、d15 和 d29 卡培他滨 625 mg/m² PO BID d1-5

每周 1 次×5 周⁵⁵

氟尿嘧啶+顺铂

顺铂 75-100mg/m² IV d1,d29

氟尿嘧啶 750-1000 mg/m² 每天 24 小时持续静脉滴注 d1-4 和 d29-32 每 35 天为一周期⁶

顺铂 15 mg/m² IV d1-5

氟尿嘧啶 800mg/m² 每天 24 小时持续静脉滴注 d1-5 每 21 天为一周期×2 周期⁷

卡培他滨+顺铂

顺铂 30 mg/m² IV d1

卡培他滨 800 mg/m² PO BID d1-5 每周 1 次×共 5 周⁵⁶

b.使用某些基于氟尿嘧啶的方案时，有使用亚叶酸钙的指征。根据获取条件不同，这些方案可能与亚叶酸钙一起使用，也可能不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息，请参见讨论部分。

k.系统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。

l.该方案可基于患者的具体情况个体化和/或减弱使用。

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

全身治疗原则—术后放化疗和术后化疗方案和给药计划ⁱ

术后放化疗（用于手术未达 D2 淋巴结清扫的患者）

指南专家组认为 INTERGROUP 0116 试验^{8,57} 奠定了术后辅助放化疗的基础。然而，专家组由于担心相关毒性，并不推荐采用在这项临床实验中细胞毒药物的特定剂量或给药计划。专家组推荐由以下改良方案的其中一个替代：

氟尿嘧啶^b

放化疗前 2 周期，放化疗后 4 周期

亚叶酸钙 400 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 400 mg/m² 静脉推注 d1

氟尿嘧啶 1200 mg/m² 持续静脉滴注 24 小时 d1,2 每 14 天为一周期

与放疗同步

氟尿嘧啶 200-250 mg/m² 每天持续静脉滴注 24 小时 d1-5

每周一次×5 周⁵⁶

卡培他滨

放化疗前 1 周期，放化疗后 2 周期

卡培他滨 750-1000 mg/m² PO BID d1-14 每 21 天为一周期⁵⁹

与放疗同步

卡培他滨 625-825 mg/m² PO BID d1-5 每周一次，共 5 周⁶⁰

术后化疗方案（用于初始接受 D2 淋巴结清扫的患者）

首选方案

卡培他滨+奥沙利铂

卡培他滨 1000 mg/m² PO BID d1-14 奥沙利铂 130 mg/m² IV d1

每 21 天为一周期，共 8 周期⁹

氟尿嘧啶+奥沙利铂^b

奥沙利铂 85 mg/m² IV d1 亚叶酸钙 400 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 400 mg/m² 静脉推注 d1

氟尿嘧啶 1200 mg/m² 持续静脉滴注 24 小时 d1,2 每 14 天为一周期¹⁴

奥沙利铂 85 mg/m² IV d1 亚叶酸钙 200 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 2600 mg/m² 持续静脉滴注 24 小时 d1 每 14 天为一周期¹³

b.使用某些基于氟尿嘧啶的方案时，有使用亚叶酸钙的指征。根据获取条件不同，这些方案可能与亚叶酸钙一起使用，也可能不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息，请参见讨论部分。

k.系统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。

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

全身治疗原则—无法切除疾病的放化疗（静脉输注氟尿嘧啶 c 可替代卡培他滨）

首选方案

氟尿嘧啶+奥沙利铂^b

奥沙利铂 85 mg/m² IV d1,d15 和 d29

氟尿嘧啶 180 mg/m² IV qd d1-33⁵

奥沙利铂 85 mg/m² IV d1

亚叶酸钙 400 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 400 mg/m² 静脉推注 d1

氟尿嘧啶 800 mg/m² 持续静脉滴注 24 小时 d1,2

每 14 天为一周期，3 周期联合放疗，接着再行 3 周期化疗不联合放疗⁴

卡培他滨+奥沙利铂

奥沙利铂 85 mg/m² IV d1,d15 和 d29

卡培他滨 625 mg/m² PO BID d1-5

每周为一周期×5 周期⁵⁵

氟尿嘧啶+顺铂

顺铂 75-100 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 750-1000 mg/m² 持续静脉滴注 24 小时 d1-4

每 28 天为一周期，2 周期联合放疗，接着再行 2 周期化疗不联合放疗⁶¹

卡培他滨+顺铂

顺铂 30 mg/m² IV d1

卡培他滨 800 mg/m² PO BID d1-5 每周为一周期×5 周期⁵⁶

其它推荐方案

紫杉醇+氟尿嘧啶

紫杉醇 45-50 mg/m² IV d1 每周一次

氟尿嘧啶 300 mg/m² 持续静脉滴注 QD d1-5 每周为一周期×5 周期¹⁰

紫杉醇 45-50 mg/m² IV d1 每周一次

卡培他滨 625-825 mg/m² PO BID d1-5 每周为一周期×5 周期¹⁰

b.使用某些基于氟尿嘧啶的方案时，有使用亚叶酸钙的指征。根据获取条件不同，这些方案可能与亚叶酸钙一起使用，也可能不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息，请参见讨论部分。

k.系统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。

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

全身治疗原则—远处转移或局部晚期胃癌（无局部治疗指征）

一线治疗 曲妥珠单抗 ^a （联合化疗） （参见 GAST[3/15]中列出的方案） 在第 1 周期的第 1 天，给予曲妥珠单抗负荷量 8mg/kg IV， 然后曲妥珠单抗 6mg/kg IV，每 21 天给药一次 ¹¹ 或 在第 1 周期的第 1 天，给予曲妥珠单抗负荷量 6mg/kg IV， 然后曲妥珠单抗 4mg/kg IV，每 14 天给药一次	奥沙利铂 85mg/m ² IV d1 亚叶酸钙 200 mg/m ² IV d1 氟尿嘧啶 2600 mg/m ² 24 小时持续静脉输注 d1 每 14 天为一周期 ¹³ 卡培他滨 1000 mg/m ² PO BID d1-14 奥沙利铂 130mg/m ² IV d1 每 21 天为一周期 ¹⁵ 卡培他滨 625 mg/m ² PO BID d1-14 奥沙利铂 85 mg/m ² IV d1 每 21 天为一周期 ⁶²	氟尿嘧啶 2000 mg/m ² 24 小时持续静脉输注 d1 每 14 天为一周期 ^{13,17} 顺铂 80 mg/m ² IV d1 卡培他滨 1000 mg/m ² PO BID d1-14 每 21 天为一周期 ¹⁸ 氟尿嘧啶类药物（氟尿嘧啶或卡培他滨）+奥沙利铂+纳武利尤单抗^{b,h} 纳武利尤单抗 360mg IV d1 卡培他滨 1000 mg/m ² PO BID d1-14 奥沙利铂 130 mg/m ² IV d1 纳武利尤单抗 240mg IV d1 奥沙利铂 85 mg/m ² IV d1 亚叶酸钙 400 mg/m ² IV d1 氟尿嘧啶 400 mg/m ² 静脉推注 d1 氟尿嘧啶 1200 mg/m ² 每天 24 小时持续静脉输注 d1,d2 每 14 天为一周期 ¹²
首选方案 氟尿嘧啶类+奥沙利铂^b 奥沙利铂 85mg/m ² IV d1 亚叶酸钙 400 mg/m ² IV d1 氟尿嘧啶 400 mg/m ² 静脉推注 d1 氟尿嘧啶 1200 mg/m ² 每天 24 小时持续静脉输注 d1 和 d2 每 14 天为一周期 ¹⁴	氟尿嘧啶+顺铂^b 顺铂 75-100 mg/m ² IV d1 氟尿嘧啶 750-1000 mg/m ² 每天 24 小时持续静脉输注 d1-4 每 28 天为一周期 ¹⁶ 顺铂 50 mg/m ² IV d1 亚叶酸钙 200 mg/m ² IV d1	

a.FDA 批准的生物类似药适合用于替代曲妥珠单抗。

b.使用某些基于氟尿嘧啶的方案时，有使用亚叶酸钙的指征。根据获取条件不同，这些方案可能与亚叶酸钙一起使用，也可能不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息，请参见讨论部分。
h.见《NCCN 免疫治疗相关毒性管理指南》。

k.系统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。m.基于共识意见，专家组修改了 GO2 试验中使用的给药剂量和方案（该研究是 C 类证据水平）。

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

全身治疗原则—远处转移或局部晚期胃癌（无局部治疗指征）（续）

其它推荐方案

氟尿嘧啶+伊立替康^b

伊立替康 180 mg/m² IV d1

亚叶酸钙 400 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 400 mg/m² 静脉推注 d1

氟尿嘧啶 1200 mg/m² 每天 24 小时持续静脉输注 d1,d2

每 14 天为一周期 19

伊立替康 80 mg/m² IV d1

亚叶酸钙 500 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 2000 mg/m² 每天 24 小时持续静脉输注 d1

每周一次×6 周，接下来停止治疗 2 周⁶³

紫杉醇±顺铂或卡铂

紫杉醇 135-200mg/m² IV d1

顺铂 75 mg/m² IV d2

每 21 天为一周期²⁰

紫杉醇 90mg/m² IV d1

顺铂 50 mg/m² IV d1 每 14 天为一周期²¹

紫杉醇 200mg/m² IV d1

卡铂 AUC 5 IV d1

每 21 天为一周期²²

紫杉醇 135-250mg/m² IV d1 每 21 天为一周期²⁴

紫杉醇 80mg/m² IV d1 每周一次每 28 天为一周期²³

多西他赛±顺铂

多西他赛 70-85mg/m² IV d1

顺铂 70-75 mg/m² IV d1

每 21 天为一周期^{25,26}

多西他赛 75-100mg/m² IV d1

每 21 天为一周期^{27,28}

氟尿嘧啶类^b

亚叶酸钙 400 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 400 mg/m² 静脉推注 d1

氟尿嘧啶 1200 mg/m² 每天 24 小时持续静脉输注 d1 和 d2 每 14 天为一周期¹⁷

氟尿嘧啶 800 mg/m² 每天 24 小时持续静脉输注 d1-5 每 28 天为一周期²⁹

卡培他滨 1000-1250mg/m² PO BID d1-14 每 21 天为一周期³⁰

多西他赛+顺铂或奥沙利铂+氟尿嘧啶^b

多西他赛 40mg/m² IV d1

亚叶酸钙 400 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 400 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 1000 mg/m² 每天 24 小时持续静脉输注 d1 和 d2 顺铂 40mg/m² IV d3

每 14 天为一周期 31

多西他赛 50mg/m² IV d1

奥沙利铂 85mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 1200 mg/m² 每天 24 小时持续静脉输注 d1 和 d2 每 14 天为一周期 32

多西他赛+卡铂+氟尿嘧啶

多西他赛 75mg/m² IV d1

卡铂 AUC 6 IV d2

氟尿嘧啶 1200 mg/m² 每天 24 小时持续静脉输注 d1-3 每 21 天为一周期³³³

b.使用某些基于氟尿嘧啶的方案时，有使用亚叶酸钙的指征。根据获取条件不同，这些方案可能与亚叶酸钙一起使用，也可能不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息，请参见讨论部分。

k.系统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。

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

全身治疗原则—远处转移或局部晚期胃癌（无局部治疗指征）二线和后续系统治疗

雷莫芦单抗+紫杉醇

雷莫芦单抗 8mg/kg IV d1 和 d15
紫杉醇 80mg/m² IV d1,8,15
每 28 天为一周期³⁴

紫杉醇类

多西他赛 75-100mg/m² IV d1 每 21 天为一周期^{27,28}

紫杉醇 135-250mg/m² IV d1 每 21 天为一周期²⁴

紫杉醇 80mg/m² IV d1 每周给药一次每 28 天为一周期²³

紫杉醇 80mg/m² IV d1,8,15 每 28 天为一周期³⁵

伊立替康

伊立替康 250-350mg/m² IV d1 每 21 天为一周期³⁷

伊立替康 150-180mg/m² IV d1 每 14 天为一周期^{35,36}

伊立替康 125mg/m² IV d1,8 每 21 天为一周期³⁸

氟尿嘧啶+伊立替康^b

伊立替康 180mg/m² IV d1
亚叶酸钙 400 mg/m² IV d1
氟尿嘧啶 400 mg/m² IV d1
氟尿嘧啶 1200 mg/m² 每天 24 小时持续静脉输注 d1 和 d2
每 14 天为一周期³⁶

三氟胸苷+tipiracil

三氟胸苷+tipiracil: 起始剂量为 35 mg/m²,
增加至单次最大剂量 80 mg（基于三氟胸苷成分），
每日两次，d1-5 和 d8-12
每 28 天为一周期⁴¹

帕博利珠单抗^{g,h}

（用于 PD-L1 表达水平 CPS \geq 1 的胃腺癌的三线治疗或三线以上治疗）

帕博利珠单抗 200mg IV d1
每 21 天为一周期⁴²

帕博利珠单抗 400mg IV d1 每 42 天为一周期⁶⁴

b.使用某些基于氟尿嘧啶的方案时，有使用亚叶酸钙的指征。根据获取条件不同，这些方案可能与亚叶酸钙一起使用，也可能不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息，请参见讨论部分。

g.如果先前没有在接受免疫检查点抑制剂治疗中肿瘤进展的历史。

h.参见《NCCN 免疫治疗相关毒性管理指南》。

k.系统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。

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

全身治疗原则—远处转移或局部晚期胃癌（无局部治疗指征）二线和后续系统治疗

其它推荐方案

雷莫芦单抗

雷莫芦单抗 8 mg/kg IV d1 每 14 天为一周期⁴³

伊立替康+顺铂

伊立替康 65mg/m² IV d1,8

顺铂 25-30mg/m² IV d1,8

每 14 天为一周期^{14,44}

氟尿嘧啶+伊立替康+雷莫芦单抗^b

雷莫芦单抗 8 mg/kg IV d1

伊立替康 180mg/m² IV d1

亚叶酸钙 400 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 400 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 1200 mg/m²

每天 24 小时持续静脉输注 d1 和 d2

每 14 天为一周期⁶⁵

伊立替康+雷莫芦单抗^c

伊立替康 150mg/m² IV d1

雷莫芦单抗 8 mg/kg IV d1 每 14 天为一周期⁴⁶

多西他赛+伊立替康

多西他赛 35mg/m² IV d1,8

伊立替康 50mg/m² IV d1,8

每 21 天为一周期⁴⁷

用于某些情况的方案

恩曲替尼或拉罗替尼

（用于 NTRK 基因融合阳性的肿瘤）

恩曲替尼 600mg PO QD48

或

拉罗替尼 100mg PO BID49

帕博利珠单抗^{g,h}

（用于 MSI-H/dMMR 肿瘤或 TMB-H[≥10 个突变/百万碱基]肿瘤）

帕博利珠单抗 200mg IV d1

每 21 天为一周期⁴²

帕博利珠单抗 400mg IV d1 每 42 天为一周期⁶⁴

b.使用某些基于氟尿嘧啶的方案时，有使用亚叶酸钙的指征。根据获取条件不同，这些方案可能与亚叶酸钙一起使用，也可能不一起使用。有关亚叶酸缺乏的重要信息，请参见讨论部分。

g.如果先前没有在接受免疫检查点抑制剂治疗中肿瘤进展的历史。

h.参见《NCCN 免疫治疗相关毒性管理指南》。

k.系统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。

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

全身治疗原则——方案与剂量用法（参考文献）

- ¹Al-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.
- ²Ychou 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.
- ³van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084.
- ⁴Conroy 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.
- ⁵Khushalani 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.
- ⁶Tepper 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.
- ⁷Bedenne 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.
- ⁸Smalley 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.
- ⁹Noh 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.
- ¹⁰Ajani 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.
- ¹¹Bang 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.
- ¹²Moehler M, Shitara K, Garrido M, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma: first results of the CheckMate 649 study. [abstract]. Presented at the Oral Presentation presented at the ESMO 2020 Annual Meeting; September 19-21, 2020; Virtual Meeting.
- ¹³Al-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.
- ¹⁴Enzinger 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.
- ¹⁵Kim 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.
- ¹⁶Lorenzen 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.
- ¹⁷Bouche 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* 2005;23:5660-5667.
- ¹⁸Kang 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.
- ¹⁹Guimbaud 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.
- ²⁰Ilson 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.
- ²¹Petrasch 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.
- ²²Gadgeel 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.
- ²³Ilson 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.
- ²⁴Ajani 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.
- ²⁵Ajani 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.

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

全身治疗原则——方案与剂量用法（参考文献）

- ²⁶Kim 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.
- ²⁷Ford 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.
- ²⁸Albertsson 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.
- ²⁹Ohtsu 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.
- ³⁰Hong 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.
- ³¹Shah 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.
- ³²Blum 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.
- ³³Elsaid 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.
- ³⁴Wilke 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.
- ³⁵Hironaka 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.
- ³⁶Sym 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.
- ³⁷Thuss-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.
- ³⁸Fuchs 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.
- ³⁹Sym 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.
- ⁴⁰Assersohn 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.
- ⁴¹Shitara 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.
- ⁴²Fuchs 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 Onc* 2018;4:e180013.
- ⁴³Fuchs 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-control phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31-39.
- ⁴⁴Ilson DH. Phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:22-25.
- ⁴⁵Klempner 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;24:482.
- ⁴⁶Sakai D, Boku N, Kodera Y, et al. An intergroup phase I 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:TPS413.
- ⁴⁷Burtness B, Gibson M, Egleston B, et al. Phase II trial of docetaxel-irinotecan combination in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1242-1248.
- ⁴⁸Doebele 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.
- ⁴⁹Drilon 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.
- ⁵⁰Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.
- ⁵¹Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

全身治疗原则——方案与剂量用法（参考文献）

- ⁵²Marabelle 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.
- ⁵³Marabelle 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.
- ⁵⁴Goodman 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.
- ⁵⁵Javle 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.
- ⁵⁶Lee 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.
- ⁵⁷Macdonald 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.
- ⁵⁸Leong 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.
- ⁵⁹Jansen 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.
- 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.
- ⁶¹Minsky 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.
- ⁶²Hall 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.
- ⁶³Wolff 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.
- ⁶⁴Lala 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.
- ⁶⁵Tabernero 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.

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

放射治疗原则

通用指导原则

- 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。
- 多学科团队应阅读 CT 扫描、EUS、内镜检查报告、和 PET 或 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的信息来确定靶区。
- 一般来说，Siewert I 型和 II 型肿瘤的放射治疗应遵循食管和食管胃结合部（EJG）指南。Siewert III 型肿瘤的放射治疗则根据不同的临床状况，可能适合遵循食管癌和食管胃结合部癌（EJG）指南或胃癌指南。这些建议可能根据大体肿瘤的位置做出修改。
- 可酌情使用影像引导来加强临床靶区的定位。

模拟定位和治疗计划

- 应采用 CT 模拟定位和适形治疗计划。可能采用调强放疗（IMRT）用于一些需要减少存在风险的器官（如心、肺、肝、肾、小肠）的受量而三维技术不能达到这一要求的部位。
- 应告知患者在模拟定位和治疗前 3 小时不要饱食。酌情根据临床所需，采取使用静脉或/和口服造影剂的 CT 模拟定位来帮助确定靶区的位置。
- 强烈建议使用固定装置来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。
- 可适当采用四维 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的部位的放疗。
- 当设计 IMRT 计划时，需要仔细确定和包绕靶区。应当把不同的胃充盈和呼吸运动等变化不定的因素考虑在内。

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

放射治疗原则

靶区（一般指南）

●术前¹

▶应使用治疗前的诊断性检查（EUS、EGD、PET 和 CT 扫描）来识别肿瘤和相关的淋巴结组。^{2,3} 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和包括肿瘤浸润胃壁的范围和深度在内的其它因素。覆盖的淋巴结区放疗野可能根据临床情况和毒性风险作调整。

●术后⁴

▶应使用治疗前的诊断性检查（EUS、EGD、PET 和 CT 扫描）和术中放置银夹来识别肿瘤/胃床、吻合口或残端以及相关淋巴结组。^{2,3}

▶残胃的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和包括肿瘤浸润胃壁的范围和深度在内的其它因素。⁵

▶覆盖的淋巴结区放疗野可能根据临床情况和毒性风险作调整。

近三分之一/胃底/贲门/食管胃结合部原发

●近端胃或食管胃结合部（EGJ）的病变，照射野应该包括远端食管 3~5 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

●如果肉眼可见的肿瘤侵犯到胃十二指肠结合部，照射野应包括十二指肠端 3~5 cm。高危淋巴结区包括：胃周、腹腔、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。

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

放射治疗原则

正常组织耐受剂量

- 治疗计划必须减少对存在风险的器官的不必要照射剂量。
- 已认识到：这些指南中的放疗剂量可根据临床情况适当增加。

肺^a <ul style="list-style-type: none">• $V_{20Gy} \leq 30\%$• 平均 ≤ 20 Gy	心脏 <ul style="list-style-type: none">• $V_{30Gy} \leq 30\%$ (首选接近20%)• 平均 < 30 Gy
脊髓 <ul style="list-style-type: none">• 最大剂量 ≤ 5 Gy	左肾, 右肾 (每侧单独评估): <ul style="list-style-type: none">• $V_{20Gy} \leq 33\%$• 平均 < 18 Gy
Bowel <ul style="list-style-type: none">• $V_{45Gy} < 195$ cc	肝 <ul style="list-style-type: none">• $V_{30Gy} \leq 33\%$• 平均 < 25 Gy

- 45~50.4 Gy (1.8 Gy/d)
 - ▶ 在一些手术切缘阳性的选择性病例，可采用更高的剂量对该区域进行推量照射。

a.在接受同步放化疗的胃癌/食管胃结合部癌患者中，强烈推荐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（虽然尚没有达成作为理想标准的共识）。需尽一切努力使肺的受照体积和剂量降到最低。负责治疗的医师需意识到 DVH 的降低并不是评判放射性肺损伤的唯一危险因素。将 DVH 参数作为胃癌/食管胃结合部癌患者发生放射性肺损伤的预测指标，是目前 NCCN 成员机构以及其它机构正在热门研究的一个领域。

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

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和辅予积极的支持治疗要优于中断治疗。
- 在放疗期间，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，按需给予抗酸药和止泻药。
- 如果估计摄入的热量 <1500 kcal/d，应考虑口服和/或肠内高营养。当有指征时，可行空肠造瘘管饲（J 管）或放置鼻胃管来保证充足的热量摄入。术中可放置空肠营养管（J 管）用于术后行营养支持。
- 在放化疗期间以及早期恢复时，需要行充分的肠内和/或静脉补液。

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

放射治疗原则
(参考文献)

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY REFERENCES

- ¹Ajani 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.
- ²Willett CG, Gunderson LL. Stomach, in: Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007;1318-1335.
- ³Smalley 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.
- ⁴Macdonald 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.
- ⁵Tepper JE, Gunderson LE. Radiation treatment parameters in the adjuvant postoperative therapy of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:187-195.

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

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，只有很少的前瞻性数据可用于创建循证的随访流程来平衡该组患者的获益与风险（包括费用）。
- GAST-6 提供的针对特定分期的监测指南是基于当前可获取的回顾性分析文献¹⁻¹⁰和专家共识。
- 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，并且几乎所有胃癌（~90%）在局部治疗完成后 5 年内复发，但重要的是要注意认识到——在完成以治愈为目标的治疗后 5 年以上仍然偶尔可能发生复发。因此，在 5 年后可能应根据风险因素和合并症考虑进行进一步的随访。
- 早期胃癌随访的差异反映了存在复发和总生存的异质性可能。1-10 虽然获得 R0 切除的胃原位癌的预后与非癌症组近似，但 T1aNO 和 T1b 的胃癌没有这样良好的预后。因此，随访建议因肿瘤浸润的深度和治疗方式不同而存在差异。

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

监测原则 (参考文献)

- ¹Lee 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.
- ²Cao 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.
- ³Jin 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.
- ⁴Baiocchi 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.
- ⁵Fields 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.
- ⁶Youn HG, An JY, Choi MG, et al. Recurrence after curative resection of early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:448-454.
- ⁷Yoo CH, Noh SH, Shin DW, et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:236-242.
- ⁸D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, et al. Patterns of Initial Recurrence in Completely Resected Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004;240:808-816.
- ⁹Song 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*;17:1777-1786.
- ¹⁰Honda 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.

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

生存原则

监测：（见 GAST-7）

- 监测的实施应结合良好的日常医疗保健，包括日常健康维护、预防保健和癌症筛查。
- 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）的持续时间不推荐在 5 年以上。

管理疾病或治疗的远期后遗症：（关于常见的生存问题，请参阅 NCCN 生存指南）

- 胃癌生存者的一般问题：
 - ▶体重减轻：
 - ◇在胃切除术后定期监测体重，确保体重稳定
 - ◇鼓励更频繁的进食和避免在进餐时摄入液体
 - ◇考虑转介给营养师或营养部门进行个体化辅导
 - ◇评估和解决引起体重减轻的医疗和/或心理社会的因素
 - ▶腹泻：考虑使用止泻药、大便成形剂和控制饮食
 - ▶化疗引起的神经病变：
 - ◇对于单纯的疼痛性神经病变，考虑使用度洛西汀（对于麻木或刺痛无效）
 - ◇对于因化疗诱发神经病变而存在跌倒风险的患者，考虑转诊至作业疗法、康复疗法和/或物理疗法
 - ◇见 NCCN 生存指南（SPAIN-3）和 NCCN 成人癌痛指南（PAIN 3-5 和 PAIN-H）
 - ▶疲劳：
 - ◇鼓励根据能耐受的程度参加体力活动和采取节能措施
 - ◇评估和解决引起疲劳的医疗和/或社会心理因素
 - ◇见 NCCN 生存指南（SFAT-1）和 NCCN 癌症相关疲劳指南
 - ▶骨健康：
 - ◇根据已制定的国家指南定期筛查和处理低骨密度
 - ◇考虑检测维生素 D 和根据临床指征进行替代治疗

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

生存原则

疾病或治疗的长期后遗症的管理：（普遍生存问题，见《NCCN 生存指南》）

●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）或增加胃食管下括约肌张力的食物（即咖啡因、薄荷、巧克力）。

◇考虑使用质子泵抑制剂

▶维生素 B12 缺乏：（仅存在于远端胃切除术后的患者）

◇监测全血细胞计数和 B12 水平，每 3 个月一次，持续 3 年；然后每 6 个月一次，直至 5 年；再往后每年一次

◇根据临床指征补充 B12

▶铁缺乏：（仅存在于远端胃切除术后的患者）

◇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：

◇鼓励少量多餐

◇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

◇高蛋白和高纤维，低简单碳水化合物或浓缩糖饮食

◇避免在用餐时饮水

▶维生素 B12 缺乏：

◇监测全血细胞计数和 B12 水平，每 3 个月一次，持续 3 年；然后每 6 个月一次，直至 5 年；再往后每年一次

◇根据临床指征补充 B12

▶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

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

生存原则

关于健康行为的辅导（见 NCCN 生存指南[HL-1]）

- 终生保持一个健康的体重
- 采取参与体力活动的生活方式，避免不活动。目标：一周中大部分的日子至少进行 30 分钟中等强度的活动。基于治疗后遗症（例如：神经病变）调整体力活动建议。
- 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 NCCN 戒烟指南。
- 应根据指征，由初级保健医生实施或与初级保健医生联合进行其它预防保健和免疫接种。

癌症筛查建议（对于平均风险的生存者）

- 乳腺癌：参见 NCCN 乳腺癌筛查和诊断指南
- 结直肠癌：参见 NCCN 结直肠癌筛查指南
- 前列腺癌：参见 NCCN 前列腺癌早期检测指南
- 肺癌：参见 NCCN 肺癌筛查指南

生存照护计划和治疗的协调

- 见《NCCN 癌症生存者指南》（SURV-1 至 SURV-B）
- 见《NCCN 癌症相关感染的预防与治疗指南》
- 鼓励在终生与初级保健医生保持治疗关系。肿瘤科医生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。
- 持续性生存医疗保健计划^a
 - ▶ 所接受治疗（包括所有手术、放疗和系统性治疗）的信息
 - ▶ 关于后续治疗、监测和筛查的信息
 - ▶ 治疗后需求的信息，包括一些可能发生的急性、迟发和长期性治疗相关副作用和健康风险的信息（参见 NCCN 特定疾病指南）
 - ▶ 告知在长期治疗中肿瘤科医生、初级保健医生（PCP）和亚专科治疗医生的职责以及酌情需要转诊的时机
 - ▶ 健康行为建议（见 HL-1）
 - ▶ 定期评估持续性的需求并确定适当的资源

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

姑息护理/最佳支持治疗原则^a

最佳支持治疗的目标是预防和减轻患者的病痛，并使患者及他们的家人尽可能获得最佳的生活质量，无论肿瘤处于哪一期或是否需要接受其它治疗。对于胃癌患者来说，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。^b

出血

●急性出血是胃癌患者常见的症状，可能是肿瘤直接出血或治疗引起的出血。出现急性严重出血（呕血或黑便）的患者应立刻进行内镜检查评估。¹

▶ 内镜治疗

◇内镜治疗在控制胃癌患者出血的效果方面尚没有得到很好的研究。² 有限的证据表明内镜治疗出血初始可能有效，但再出血的几率很高。³

◇广泛可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

◇在内镜治疗无效或急性出血的情况下，血管造影栓塞术可能有效。

▶ 已有多个小宗病例报道显示体外放疗可有效治疗急性和慢性消化道出血。^{4,5}

●胃癌的慢性失血

▶ 虽然可以使用质子泵抑制剂来降低胃癌出血的风险，但没有明确的数据支持在这种情况下使用质子泵抑制剂。

▶ 外放疗可能可以用于治疗胃癌导致的慢性失血。^{4,5}

a 参见姑息治疗 NCCN 指南。

b: 有关具有免疫介导毒性的患者，参见免疫治疗相关毒性管理 NCCN 指南

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

姑息护理/最佳支持治疗原则^a

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且在可能的情况下，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⁶，或放置食管支架缓解 EGJ/胃贲门梗阻（见 NCCN 食管和食管胃结合部癌指南）

▶手术

◇胃空肠吻合术⁶

◇对于一些选择性患者行胃切除术⁷

▶体外放射治疗

▶化疗^b

●当梗阻无法减轻或绕过时，治疗的主要目标是通过行胃造口术以减轻梗阻的症状（不适合进行内镜腔内扩张或扩张无效）。⁸

▶如果肿瘤位置许可，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的风险。

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

疼痛

●体外放射治疗

●化疗^c

●如果患者存在肿瘤相关疼痛，那么应该对疼痛进行评估并遵循 NCCN 成人癌痛指南进行治疗。

恶心/呕吐

●如果患者存在恶心或呕吐，应遵循 NCCN 止吐指南进行治疗。

●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。

a.参见《NCCN 姑息治疗指南》。

c.见系统治疗原则（GAST-F）。

译者提醒：上述知识无需通篇记忆，按照患者病期和治疗情况，选择“进入系统”开心使用吧！

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

姑息护理/最佳支持治疗原则^a
(参考文献)

¹Imbesi JJ, Kurtz RC. A multidisciplinary approach to gastrointestinal bleeding in cancer patients. *J Support Oncol* 2005;3:101-110.

²Kim Y and Choi IJ. Endoscopic management of tumor bleeding from inoperable gastric cancer. *Clin Endosc* 2015;48: 121-127.

³Sheibani 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.

⁴Kim MM, Rana V, Janjan NA, et al. Clinical benefit of palliative radiation therapy in advanced gastric cancer. *Acta Oncol* 2008;47:421-427.

⁵Kondoh 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.

⁶Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2007;7:18.

⁷Lim S, Muhs BE, Marcus SG, Newman E, Berman RS, Hiotis SP. Results following resection for stage IV gastric cancer; are better outcomes observed in selected patient subgroups? *J Surg Oncol* 2007;95:118-122.

⁸Issaka 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.

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

表 1
美国癌症联合委员会 (AJCC)
胃癌 TNM 分期 (第8版, 2017)

原发肿瘤的定义 (T)

T 分类	T 标准
TX	原发肿瘤不能评估
T0	无原发肿瘤的证据
Tis	原位癌：未侵犯固有层的上皮内肿瘤，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临近结构 **,**
T4	肿瘤侵犯浆膜 (脏层腹膜) 或邻近结构 **,**
T4a	肿瘤侵犯浆膜 (脏层腹膜)
T4b	肿瘤侵犯临近结构/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，但没有穿透覆盖这些结构的脏层腹膜。在这种情况下，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、横结肠、肝、横膈、胰腺、腹壁、肾上腺、肾、小肠和腹膜后。
***壁内延伸侵犯十二指肠或食道不被视为是侵犯邻近结构，但按这些部位的最大浸润深度来进行分类。

区域淋巴结的定义 (N)

N 分类	N 标准
NX	区域淋巴结不能评估
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

远处转移的定义 (M)

M 分类	M 标准
M0	无远处转移
M1	存在远处转移

组织学分级的定义 (G)

G	G 定义
GX	分级不能评估
G1	分化好
G2	分化中等
G3	分化差、未分化

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

表1 (续)

临床分期 (cTNM)

	cT	cN	M
0 期	Tis	N0	M0
I 期	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA 期	T1	N1, N2, 或 N3	M0
	T2	N1, N2, 或 N3	M0
IIB 期	T3	N0	M0
	T4a	N0	M0
III 期	T3	N1, N2, 或 N3	M0
	T4a	N1, N2, 或 N3	M0
IVA 期	T4b	任何 N	M0
IVB 期	任何 T	任何 N	M1

AJCC 预后分期分组

病理分期 (pTNM)

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

新辅助治疗后分期 (ypTNM)

	yp T	yp N	M
I 期	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
II 期	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
III 期	T1	N3	M0
	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
IV 期	T3	N3	M0
	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
	任何 T	任何 N	M1

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

NCCN 对证据和共识的分类	
1 类	基于高水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
2A 类	基于低水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
3 类	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	
首选干预方法	若合适，可负担，则基于疗效，安全性和证据更优先的干预方发。
推荐的其他干预方法	其他干预方法可能疗效较低，毒性更多，或依据数据不太成熟；或具有相似疗效，但费用明显较高
在某些情况下有用	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。

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

本讨论与胃癌 NCCN 指南相对应，2019 年 6 月 3 日最后更新

讨论

目录

概术	MS-2	用于肿瘤无法切除患者的放化疗方案.....	MS-15
文献检索标准和指南更新方法.....	MS-2	局部晚期或转移性疾病的全身治疗.....	MS-15
与胃癌发病风险增高相关的遗传性癌症易感综合.....	MS-2	一线治疗.....	MS-15
遗传性弥漫型胃癌	MS-2	二线及二线以上治疗	MS-16
林奇综合征.....	MS-3	靶向疗法.....	MS-17
幼年性息肉病综合征.....	MS-3	曲妥单抗.....	MS-17
黑斑息肉综合征.....	MS-3	雷莫司单抗.....	MS-18
家族性腺瘤性息肉病.....	MS-4	派姆单抗.....	MS-18
不太常见的遗传性癌症易感综合征.....	MS-4	其他免疫疗法.....	MS-19
分期	MS-4	治疗指南.....	MS-20
病理学检查和生物标志物检测.....	MS-5	检查.....	MS-20
病理学审查原则.....	MS-5	进一步评估.....	MS-21
生物标志物检测原则.....	MS-6	主要治疗.....	MS-21
手术	MS-8	疗效评估和进一步治疗.....	MS-21
手术原则	MS-8	术后管理.....	MS-22
内镜治疗	MS-10	随访/监测.....	MS-22
内镜检查原则	MS-10	无法切除的局部晚期、复发或转移性疾病.....	MS-23
放射疗法	MS-11	亚叶酸钙短缺.....	MS-23
放射治疗原则	MS-11	姑息治疗/最佳支持治疗.....	MS-23
联合治疗.....	MS-12	生存状况.....	MS-24
围手术期化疗	MS-13	总结.....	MS-25
术前放化.....	MS-13	参考文献.....	MS-26
术后放化疗.....	MS-14		
术后化疗.....	MS-15		

概述

MS-1

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

过去几十年间，美国和许多发达国家胃癌的发病率和死亡率已大幅降低。^{1,4}但是，起源于胃、食管或食管胃交界处 (EGJ) 的上消化道 (GI) 癌症仍然构成主要的全球健康问题，尤其是在中低收入国家。⁵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。¹东亚、南美和中美洲以及东欧胃癌的发病率最高。⁵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率的主要原因。^{5,6}2018 年全球范围估计有 103 万例病例，导致 780000 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。^{7,8}相反，胃癌是西欧、澳大利亚和北美最不常诊断的癌症之一。2019 年估计美国将诊断 27510 例该病，11140 例死亡，使胃癌成为美国第 15 位最常诊断的癌症，也是癌症相关死亡的第 15 位主要原因。^{9,10}

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。³弥漫型以纤维基质中未分化肿瘤细胞分散排列为特征，在低风险地区更为普遍，大多与遗传性基因异常有关。^{3,6,11-13}肠型以高分化肿瘤细胞呈管状或腺状排列为特征，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。^{3,6,11-13}然而，酒精作为胃癌危险因素的角色存在争议。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。¹⁴⁻¹⁶

北美和欧洲上消化道肿瘤的类型和部位发生了巨大变化。^{2,17,18}过去几十年间，西方国家远端胃的肠型胃癌已显著下降，这主要归因于卫生标准提高、食品储存条件改善、饮食改善和幽门螺杆菌根除措施。^{1,4,13}但是，近端胃的弥漫型胃癌发病率正逐步上升。¹⁻³这种增加原因不明，可能是多因素作用的结果。与西方国家发病率趋势相反，发展中国家远端胃肿瘤继续占主导地位。²尽管总体发病率下降，但西方国家胃癌很难治愈，因为诊断时通常已为晚期。日本对胃癌进行广泛筛查（韩国进行有限筛查），经常可以早期发现，进而改善预后。

¹ 在世界其他地区，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：胃癌、胃腺癌和胃癌，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。¹⁹

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。

与胃癌发病风险增高相关的遗传性癌症易感综合征

据估计，3% 至 5% 的胃癌与遗传性癌症易感综合征有关。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。请参阅该算法中的 *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胃癌，主要是弥漫型胃癌。^{20,21}在 30% 至 50% HDGC 患者家族中发

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

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。^{22,23} 胃癌诊断的平均年龄为 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%。²⁴

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)。^{25,26} 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。²⁷⁻²⁹ 此外, 携带 *CDH1* 突变的女性患乳腺癌³⁰ 的风险更高, 因此应按照[遗传/家族高危评估 NCCN Guidelines: 乳腺和卵巢](#)中所述, 对 *BRCA1/BRCA2* 突变携带者进行类似随访。

40% 以上 HDGC 患者不携带 *CDH1* 突变, 表明存在其他易感基因。³¹ 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。^{32,33} 在一项关于癌症易感性变异的大型基因组研究中, 发现胃腺癌患者 *PALB2* 五个不同种系的功能缺失突变。³³ 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。³² 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。³² 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。³⁴ 林奇综合征由 4 种 DNA 错配修复基因 (*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 和 *PMS2*) 的种系突变导致。³⁵ 上皮细胞粘附分子 (*EPCAM*) 基因缺失也与林奇综合征有关。³⁶ 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。³⁷⁻⁴⁰ 亚洲人风险高于西方人。

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。³⁴ 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。⁴¹ JPS 源于 *SMAD4* 或 *BMPR1A* 基因的种系突变。³⁴ 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。⁴² 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。⁴² 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。³⁴ 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。

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,^{43,44} 见于 30% 至 80% 的患者。⁴⁵ PJS 以皮肤粘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。⁴⁶⁻⁵⁰ 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。^{34,46} 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。³⁴ 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。

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

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。^{51,52} 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。⁵³ 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%。⁵³ 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。⁵⁴ 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。⁵⁴ 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、⁵⁵ 布卢姆综合征、⁵⁶ 遗传性乳腺癌和卵巢癌综合征、^{55,57} 李-佛美尼综合征、^{55,57} 色素干性皮肤病⁵⁵ 和考登综合征⁵⁷ 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 8 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)。⁵⁸ 第 8 版还介绍了有关位于 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 >2 cm 的肿瘤现在被归类为胃癌。累及 EGJ 且中心距胃近端 ≤ 2 cm 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 8 版提供了第 7 版中没有的胃癌其他资料，包括新增 c 和 yp 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，病理分期也常用于接受术前治疗的患者。使用病理学评估建立 c 和 yp 分期尚未得到验证，可能不合适。因此，第 8 版中新增 c 和 yp 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 患者) 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。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 yp 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 8 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 8 版胃癌 p 分期中所用参数的预测能力和准确性。^{59,60} 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。⁵⁸

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

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

癌的基线临床分期。⁶¹⁻⁶³ EUS用于评估肿瘤浸润深度（T分期）。⁶⁴ 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。⁶⁵ 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%。⁶⁶ 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。⁶⁷ 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。^{65,66} EUS 也可用于识别需要进行内镜检查的 T1 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 T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。^{68,69} 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%)。⁷⁰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。⁷¹ 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。^{72,73}

腹腔镜分期可用于检测隐匿性转移。在Memorial Sloan Kettering 癌症中心进行的一项研究中，10 年期间 657 例可能切除的胃腺癌患者接受了腹腔镜分期。⁷⁴ 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。⁶¹ 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。⁷⁵⁻⁷⁷ 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。⁷⁶ 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。对于接受术前治疗的患者，建议进行腹腔镜检查以及腹膜冲洗液细胞学检查。⁷⁴ 对于临床分期 \geq T1b 者，建议进行腹腔镜分期、腹腔冲洗液细胞学检查（2B 类）。专家组建议在考虑放化疗或手术时行腹腔镜检查以评估腹膜扩散情况。但是，如果计划姑息性切除术，则不建议进行腹腔镜检查。

在北美和西欧，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晚期，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。⁷⁸ 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。⁷⁹ 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、分类和分子表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改善早期诊断并对治疗产生影响。胃癌发生过程中会发生遗传变异的累积，包括生长因子和/或受体过表达、DNA 损伤反应的改变以及基因组稳定性丧失。对这些途径进行表征，可应用分子病理学以辅助胃癌的诊断、分类和治疗。¹³ 分子检测的实施，尤其是对人类表皮生长因子受体 2 (HER2) 状态的分析，对临床实践和患者护理产生了重大影响。

病理学审查原则

出于分期和治疗目的，应确定胃腺癌的特异性诊断。由于肠型肿瘤更可能为 HER2阳性，因此将胃腺癌细分为肠型或弥漫型可能会对治疗产生影响

（见下文）。除组织学类型外，病理报告（与标本类型无关）应包括分期所需的有关肿瘤浸润和病理分级的详细信息。内镜粘膜切除术 (EMR) 标本

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

的病理报告应包括淋巴管浸润 (LVI)、肿瘤浸润深度以及粘膜和深切缘状态的评估。未行放化疗患者胃切除标本的病理报告也应记录肿瘤中点与 EGJ 的相对位置、肿瘤是否跨过 EGJ、淋巴结状态以及检出的淋巴结数量。如果胃切除之前已行放化疗，且无明显肿瘤残留，则应在肿瘤部位彻底取样，以检测镜下残留疾病。病理报告应包括以上所有内容以及治疗效果评估。

尽管对于胃癌准确分期所需淋巴结的最小数目尚无一致意见，但为更准确进行淋巴结状态分期，建议检出 ≥ 15 个淋巴结。^{80,81}对 SEER 数据库和

NCDB 数据的分析表明，随着胃切除术检查的淋巴结数目增多，总生存率 (OS) 有改善趋势。⁸¹⁻⁸³ 所有分期亚组中均证实，基于更多淋巴结检查生存趋势占优。

治疗效果评估

应报告原发肿瘤和受累淋巴结对先前的化疗和/或放疗的反应。已证明新辅助治疗后的病理反应和组织学肿瘤退缩是胃腺癌患者的生存预测指标。Lowy 等人报道，对于接受胃癌根治性切除术的患者，新辅助化疗的疗效是 OS 的唯一独立预测因子。⁸⁴ 此外，Mansour 等人报告，对新辅助化疗的病理反应 $>50\%$ 的患者，其 3 年疾病特异性生存率显著高于病理学反应 $<50\%$ 的患者 (分别为 69% 和 44%)。⁸⁵ Becker 等人在另一项研究中证明，肿瘤退缩的组织病理学分级与新辅助化疗患者的生存率相关。⁸⁶ 相反，作为 MAGIC 试验的一部分，Smyth 等人报道，对于接受新辅助化疗的患者，淋巴结转移 (而非对治疗的病理学反应) 是生存的唯一独立预测因子。⁸⁷

尚未采用统一的胃癌肿瘤反应评分系统。专家组建议使用 Ryan 等人^{88,89} 开发的改良方案，因为病理科医生之间通常重复性良好，但也可以使用其他系统。建议采用以下方案：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；残留癌细胞伴肿瘤退缩证据，但较单个细胞或罕见小群癌细胞多)；3 (缓解差或无缓解；广泛癌细胞残留且无肿瘤退缩证据)。由于残留淋巴结转移对生存率有影响，因此建议将淋巴结纳入退缩评分。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。

生物标志物检测原则

目前，HER2 状态、微卫星不稳定性状态和程序性死亡配体 1 (PD-L1) 表达的分子检测与转移性胃癌的临床管理有关。虽然需要加强对胃癌基因组学/表观基因组学的理解，但是在初始诊断作临床决策时，尚无足够数据支持进行二代测序 (NGS) 检查。然而，NGS 分析可用于指导治疗方案的选择和/或临床试验的入组。NGS 可能对一些晚期的癌症患者有用，而不是早期阶段的肿瘤患者。目前尚不清楚液体活检在胃癌基因组谱分析中的作用，正在对其进行研究。

HER2 阳性评估

HER2 基因或蛋白质过表达或扩增与胃腺癌发生有关。⁹⁰ 然而，与乳腺癌不同，尚不清楚 HER2 状态在胃癌中的预后意义。一些研究表明，HER2 阳性与预后不良相关，⁹¹⁻⁹⁶ 而另一些研究表明，除极少数肠型组织学患者亚组外，它不是患者预后的独立预后因素。⁹⁷⁻⁹⁹ 尽管需要进一步研究以评估 HER2 在胃癌中的预后意义，但在化疗方案中加用 HER2 单克隆抗体，对于 HER2 阳性转移性疾病患者是一种有前途的治疗选择。

据报道，胃癌患者 HER2 阳性率为 12% 至 23%。^{92,93,98-101} HER2 阳性也随组织学亚型 (肠型 $>$ 弥漫型) 和肿瘤等级 (中度分化 $>$ 分化程度差) 而异。^{93,98-100} 据报道，西方转移性胃癌患者中， $\leq 20\%$ 为 HER2 阳性，肠型组织学患者中观察到的发生率显著更高 (弥漫型/混合型组织学为 33% vs 8%； $P = .001$)。⁹⁸ 据报道，美国人群中胃癌 HER2 阳性率为 12%，在肠型 (而非弥漫性亚型) 中更为常见 (分别为 19% 和 6%)。⁹⁹ 在评估 HER2 阳性晚期胃癌或 EGJ 癌患者化疗加用曲妥珠单抗的 ToGA 试验中，EGJ 腺癌、胃腺癌、肠型胃腺癌和弥漫型胃腺癌患者 HER2 阳性率分别

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

32.2%、21.4%、31.8% 和 6.1%。^{102,103} 因此，将胃腺癌分类为肠型或弥漫型可能对治疗有影响。如果确诊或怀疑有转移性疾病，建议在诊断时对所有胃腺癌患者进行HER2检测。根据美国病理学家学院(CAP)、美国临床病理学会(ASCP)、美国临床肿瘤学会(ASCO) HER2检测指南，¹⁰⁴NCCN Guidelines建议使用免疫组化(IHC)，并在需要时采用原位杂交(ISH)技术评估胃癌HER2状态。IHC评估肿瘤细胞膜免疫染色，包括染色强度和程度以及免疫反应性肿瘤细胞的百分比，评分范围为0(阴性)至3+(阳性)。2008年，Hofmann等人以切除标本肿瘤细胞免疫反应 $\geq 10\%$ 临界值作为标准，对评估胃癌HER2状态的该4层评分系统进行了改进。^{103,105}在随后的验证研究(n=447份前瞻性诊断性胃癌标本)中，发现不同病理科医生之间该评分系统是重复的。¹⁰⁶因此，专家组建议使用这种改良的HER2评分系统。将评分0(<10%的癌细胞存在膜反应)或1+(>=10%的癌细胞中存在微弱膜反应)视为HER2阴性。将评分2+(>=10%的癌细胞存在弱至中等膜反应)视为模棱两可，应另外通过荧光原位杂交(FISH)或其他ISH方法进行检查。FISH/ISH结果以至少20个癌细胞中计数的HER2基因拷贝数与细胞核内17号染色体着丝粒(CEP17)之比(HER2:CEP17)表示。也可以将FISH/ISH结果以每个细胞的平均HER2拷贝数表示。IHC分数为3+(>=10%的癌细胞存在较强的膜反应)或IHC分数为2+且FISH/ISH阳性(HER2:CEP17之比 ≥ 2 或HER2平均拷贝数 ≥ 6 信号/细胞)被视为HER2阳性。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。参见算法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3以获得更多信息。

微卫星不稳定性和PD-L1表达的评估

美国食品药品监督管理局(FDA)在首个无关癌症部位的批准中，批准派姆单抗用于无法切除或转移性高微卫星不稳定性(MSI-H)或错配修复缺陷(dMMR)实体瘤的二线或二线上治疗。¹⁰⁷因此，如果确认或怀疑转移性疾病，则所有胃腺癌患者应评估MSI-H/dMMR状态。通过IHC

染色评估

MMR状态，以测定参与DNA错配修复的蛋白质(即MLH1、MSH2、MSH6、PMS2)表达水平。¹⁰⁸通过聚合酶链反应(PCR)评估MSI，以测定微卫星标志物(即BAT25、BAT26、MONO27、NR21、NR24)的基因表达水平。¹⁰⁹应当注意，IHC测定MMR和PCR测定MSI是测量相同生物学效应的不同分析方法。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。¹¹⁰

此外，对于肿瘤表达PD-L1且综合阳性评分(CPS) ≥ 1 (根据FDA批准的伴随诊断性检查确定)的复发性局部晚期或转移性胃腺癌患者，派姆单抗已获得FDA加速批准，作为这些患者的三线或三线上治疗选择。¹¹¹后者使用抗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。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(100倍视野下)。¹¹¹如果确诊或怀疑有转移性疾病，建议对所有胃腺癌患者进行PD-L1检测。

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。^{112,113}EBV阳性肿瘤首选发生于胃近端，并与弥漫型组织学有关。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。¹¹⁴⁻¹¹⁸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。¹¹⁹⁻¹²¹此外，Derks等人报告，EBV阳性胃癌中富集干扰素- γ 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。¹²⁰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。

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

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。^{122,123} 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。¹²⁴ 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（通常距大体肿瘤 ≥ 4 cm），而 T4 肿瘤则需要对相关结构进行整块切除。¹²⁵ Tis 或 T1a 肿瘤患者可以考虑在具有丰富经验的中心进行 EMR。

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。¹²⁶ 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。

应避免常规或预防性脾切除。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。¹²⁷ 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。¹²⁸ 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的肉眼阴性淋巴结。

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。^{129,130} 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，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。^{131,132} 也可以考虑行胃造口术和/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，为减轻症状性出血，可进行有限的胃切除术，即使切缘阳性。

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）。回顾性分析表明，淋巴结清扫 ≥ 15 个对晚期胃癌患者的生存有积极影响。^{133,134} 在包括 1377 例晚期胃癌患者的 SEER 数据库分析中，检查淋巴结 ≥ 15 个的患者，其长期生存结果最佳。¹³³ 但是，淋巴结清扫的范围仍存在争议。取决于胃切除术时淋巴结清扫的程度，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、脾门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。^{82,133,135} 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。^{136,137} 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。¹³⁶ 接受 D2 淋巴结清扫患者的术后发病率（25% vs. 43%， $P < 0.001$ ）和死亡率（4% vs. 10%， $P = 0.004$ ）较高，两组间 OS 无差异（30% vs. 35%， $P = 0.53$ ）。中位随访 15 年后，D2 淋巴结清扫患者局部复发率（12%

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

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%, $P=0.34$)。¹³⁸ 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%)。¹³⁷ 因此, 西方认为 D2 淋巴结清扫术是建议但并非必需的手术。然而, 在切除足够数量 (≥ 15) 淋巴结对于分期有益方面达成了一致共识。

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 OS 有改善趋势。¹³⁹⁻¹⁴¹ 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。¹³⁹ 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。^{140,141} 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 ($P = .695$)。¹⁴¹

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某些患者有益。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。^{136,137,142,143} 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。^{142,143} 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%。¹⁴³ 这些比值与荷兰和英国试验中 D1 淋巴结清扫的比值相当。

^{136,137} 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。¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

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 ≥ 15 个淋巴结。^{133,138,142,143} 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,^{127,147} 仅在脾脏或脾门受累情况下方可接受脾切除术。

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)。¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ 因此, 最近几项研究对腹腔镜切除术与标准开放性切除术的安全性和有效性进行了评估。在一项多中心 III 期临床试验 (CLASS-01) 中, 将 1056 例局部晚期胃癌患者随机分配 (1:1) 接受腹腔镜或开放性远端胃切除术, 均行 D2 淋巴结清扫。¹⁵¹ 3 年后, 腹腔镜组 DFS 率为 76.5%, 开腹组 DFS 率为 77.8% (复发风险比 [HR] = 1.069)。两组 3 年 OS 率相似 (腹腔镜组为 83.1%, 开腹组为 85.2%; HR = 1.162)。因此, 对于晚期胃癌患者, 腹腔镜远端胃切除术的长期肿瘤学效果不逊于传统开放手术。最近发表了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。¹⁵² 两组中位随访 45 个月后, 3 年累积生存率相似。最近一项涉及 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。¹⁵³ 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。尽管这些结果表明腹腔镜切除术可能是可行的手术策略, 但这种方法在治疗胃癌中的作用尚需进一步研究。

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

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，以提供组织读片所需的足够大小的标本。

^{154,155} 较大的活检钳可得到更多样本。

在早期疾病情况下，对 $\leq 2\text{cm}$ 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。^{156,157} 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)。^{158,159} 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。¹⁶⁰

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。¹⁶¹ 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。¹⁶² 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。¹⁶³⁻¹⁶⁷ Uedo 等人的一项针对 124 例早期黏膜胃癌患者的研究中报告，接受 EMR 患者的 5 年和 10 年生存率分别为 84% 和 64%。¹⁶⁴ 在对 215 例粘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。¹⁶⁷ 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。¹⁶⁵

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。¹⁶⁸⁻¹⁷⁵ 几项研究表明，通过 ESD 整块切除胃小病灶比 EMR 更有效。¹⁷⁶⁻¹⁸³ 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%）。¹⁷⁶ 对于直径 $> 5\text{cm}$ 的病灶，ESD 的完整切除率要好得多，而对于直径 $< 5\text{cm}$ 的病灶，无论部位如何，EMR 和 ESD 的切除率均无差异。¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ 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。¹⁸¹⁻¹⁸⁴ 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。

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

对于早期胃癌，当病灶直径 $\leq 2\text{cm}$ 、分化良好至中等、未侵犯至粘膜下层深部、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。^{157,183,185} 对于低分化、存在 LVI 或淋巴结转移证据、浸润至粘膜下层深部、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。¹⁸⁶

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。^{187,188} 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）或放置空肠造口管进行管饲，可能使厌食、吞咽困难或营养不良得到长期缓解。¹⁸⁹

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。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。¹⁹⁰ 如果观察到可疑淋巴结或壁增厚区域，应在 EUS 引导下行 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。¹⁹¹ 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。¹⁹²

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。¹⁹³

RT 作为单一治疗手段对无法切除的胃癌患者价值极小。¹⁹⁴ 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。¹⁹⁵ 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。¹⁹⁶ 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。¹⁹⁷ 随访 5 年，与仅接受手术治疗的患者相比，接受术后 RT 或化疗的患者并无生存优势。但是，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%， $P = .0094$ ）。¹⁹⁸ 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。¹⁹⁹ 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。多项回顾性研究已证实 IMRT 用于局部和晚期胃癌治疗的可行性。²⁰⁰⁻²⁰⁴ 因此，临床环境中，对于存在风险的器官（如心、肺、肝、肾、小肠），需要减少 RT 剂量，而 3-D 技术无法达到这一要求，则可能需要采用 IMRT。

放射治疗原则

一般指南

RT 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。该

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

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。

临床环境中，对于存在风险的器官可能需要采用 IMRT 以减少剂量，而 3D 技术无法达到这一要求。²⁰⁰⁻²⁰⁴ 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。^{193,205} 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。^{193,206} 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，请参见算法中的放射治疗原则 - 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，对于接受同步放化疗的患者，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）。NCCN成员机构正在积极制定 DVH 参数的最佳标准。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。如果估计摄入热量 <1500kcal/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。放化疗期间以及早期恢复时，可能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。²⁰⁷⁻²⁰⁹ 围手术期化疗是局部可切除疾病的首选方法。^{208,210-213} 未达到 D2 淋巴结清扫的患者首选术后放化疗。^{206,214,215} 接受原发性 D2淋巴结清扫患者²¹⁸⁻²²⁰的其他治

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

疗选择包括术前放化疗^{205,216,217}或术后化疗。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。²¹³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 (\geq 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。^{210,221}在研究的 II 期阶段, 265 例患者随机分组, 接受 ECF3 个术前和术后周期 (n = 137) 或 FLOT4 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; $P = .02$)。²²¹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。²¹⁰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 FOLFOX (氟尿嘧啶加奥沙利铂)。

在 FNCLCC ACCORD07 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。²¹¹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晚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。²¹²患者随机分组, 术前和术后各接受 3 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; $P = .90$)。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))²²²

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。²²³⁻²²⁶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 NCCN Guidelines 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。^{205,216,227-230}

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 RT 安全且耐受性良好, 其中 38% 的患者达到 pCR。²²⁹ CALGB9781 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。²²⁸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

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

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。²²⁷ 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。因此，尽管 FOLFOX 的治疗相关不良事件较少，但 FOLFOX 和氟尿嘧啶加顺铂均为术前放化疗的 1 类首选推荐。

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。²¹⁶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%、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。²¹⁷由于该试验排除了胃癌患者，因此这种情况下紫杉醇和卡铂是 2B 类推荐。

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。^{205,224-226,231} 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。²⁰⁵ 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。²²⁶ 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%。²²⁶ 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Intergroup-0116 (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。^{206,214}该试验中，556 例患者 (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 ($n = 275$)。²⁰⁶ 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%) 和无复发生存 (RFS) (48% vs. 31%) 率也优于单纯手术组。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。²¹⁴

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给药方案使 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% 因放化疗相关毒性停止治疗，3 例患者死亡，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，不再建议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，请参见算法中的全身治疗原则 - 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。一项回顾性分析中，对单纯手术治疗与术后接受基于氟尿嘧啶类的放化疗患者的结局进行了比较，结果表明，术后放化疗使D1淋巴结清扫术后复发率显著降低 (D1淋巴结清扫后接受术后放化疗的患者复发率为 2%，而仅接受D1淋巴结清扫的患者为 8%; $P = .001$) 然而，D2淋巴结清扫术后两组复发率无显著差异。²¹⁵ ARTISTIII 期试验结果还表明，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。^{219,232} 因此，建议术后放化疗仅用于未达到 D2淋巴结清扫的患者，而接受D2淋巴结清扫的患者应接受术后化疗。有趣的是，在对淋巴结阳性患者进行的亚组分析中，术后放化疗组 3 年 DFS 较术后化疗组显著延长

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

(77.5% vs. 72%; $P = .0365$)。²³² 由于这些结果表明术后放化疗对部分患者 DFS 有显著的获益,因此,ARTIST II 试验目前正在招募患者,对术后化疗和放化疗用于淋巴结阳性、D2 清扫的胃癌患者进行评估(临床试验ID: [NCT01761461](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01761461))。

术后化疗

在韩国、中国和台湾进行 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。^{218,220} 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 个月后,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%) ($P < .0001$)。²²⁰ 中位随访 62.4 个月后,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%。²¹⁸ 这些结果支持 D2 淋巴结清扫继以术后化疗用于晚期可切除的胃癌患者。但应该指出,在随机临床试验中尚未证明 D1 或 D0 淋巴结清扫术后这种方法的益处。因此,术后放化疗仍然是该患者人群的首选治疗方法。^{206,214,215}

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)。这种情况下,推荐治疗方案包括 FOLFOX、氟尿嘧啶加顺铂,以及氟尿嘧啶类(氟尿嘧啶或卡培他滨)加紫杉醇(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。²²⁷ 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。²²⁹ 在 FFCD9102 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。²³⁰ 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。²⁰⁵ 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。²³³⁻²³⁶ 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。而三种细胞毒性药物联合给药方案,应仅用于全身状况适合、体能状态较好并能够经常接受毒性评估的患者。根据 ToGA 试验的结果,对于 HER2 阳性转移性胃腺癌患者,指南建议在一线化疗方案中加用曲妥珠单抗(联合顺铂和氟尿嘧啶为 1 类;联合其他化疗药物为 2B 类)。¹⁰³ 不建议将曲妥珠单抗与蒽环类药物联合使用。有关曲妥珠单抗的更多信息,请参见下文靶向治疗。

一线全身治疗的首选方案包括氟尿嘧啶类(氟尿嘧啶或卡培他滨)联合奥沙利铂²³⁷⁻²³⁹或顺铂。^{237,240-242} 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。²³⁷ 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; $P = .77$)。²³⁷ 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。^{238,243,244}

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

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。^{242,245,246}在 III 期随机试验 (ML17032) 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，XP 作为晚期胃癌患者的一线治疗并不逊于 FP。²⁴²此外，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。^{245,246}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。²⁴⁷这些结果表明，对于晚期胃食管癌患者的一线治疗，可以认为卡培他滨是氟尿嘧啶的有效替代品。

DCF 在局部晚期或转移性胃癌患者中也表现出活性。^{248,249}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)。²⁴⁸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。²⁵⁰⁻²⁵⁵在一项随机 II 期研究中，剂量调整后的 DCF 方案的毒性低于标准 DCF，并使初治转移性胃或 EGJ 腺癌患者的疗效改善。²⁵⁵剂量调整后的 DCF 方案也使中位 OS 改善 (18.8 个月 vs. 12.6 个月； $P = .007$)。在另一项 II 期随机临床试验中，以转移性或局部复发性胃或 EGJ 腺癌患者为对象，对多西他赛加奥沙利铂 ± 氟尿嘧啶输注或卡培他滨治疗进行了评估，多西他赛、奥沙利铂加氟尿嘧啶的安全性更好、缓解率更高、中位 PFS 和 OS 更长 (分别为 47%、7.7 个月和 14.6 个月)，优于多西他赛加奥沙利铂 (分别为 23%、4.5 个月和 9 个月) 或多西他赛、奥沙利铂和卡培他滨 (分别为 26%、5.6 个月和 11.3 个月)。²⁵⁴此外，多西他赛、奥沙利铂加氟尿嘧啶治疗组患者 3-4 级毒性反应的发生率 (25%) 低于多西他赛加奥沙利铂 (37%) 或多西他赛、奥沙利铂加卡培他滨组 (38%)。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。^{251,254,255}

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。^{241,256-267}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，对依立替康加氟尿嘧啶 (FOLFIRI) 与顺铂加氟尿嘧啶进行了比较，结果表明，就 PFS 而言，FOLFIRI 并不逊于 CF (FOLFIRI 组 6 个月和 9 个月 PFS 分别为 38% 和 20%，CF 组分别为 31% 和 12%)，但 OS (9 个月 vs. 8.7 个月) 或进展时间 (5 个月 vs. 4.2 个月) 并非如此。²⁶²FOLFIRI 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。²⁶⁷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； $P = .008$)。²⁶⁷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 专家组认为 FOLFIRI 是晚期或转移性胃癌患者可接受的一线治疗选择。一线治疗的其他推荐方案包括紫杉醇加顺铂或卡铂、²⁶⁸⁻²⁷⁰多西他赛加顺铂、^{271,272}或氟尿嘧啶类单药 (氟尿嘧啶或卡培他滨)、^{241,273,274}多西他赛^{234,275}或紫杉醇。^{276,277}这种情况下，多西他赛联合卡铂加氟尿嘧啶²⁵¹以及 ECF²⁷⁸和改良 ECF^{279,280}均为 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。^{281,282}此外，派姆单抗已被列为 MSI-H/dMMR 肿瘤的二线或二线以上治疗选择 (首选)，^{108,283}以及 PD-L1 表达水平 CPS ≥ 1 的胃腺癌的三线或三线以上治疗选择。²⁸⁴有关雷莫芦单抗和派姆单抗的更多信息，请参见下文 **靶向治疗**。

二线或二线以上治疗的 1 类首选方案包括多西他赛单药，^{234,275}紫杉醇^{276,277}。

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

²⁸⁵和伊立替康。^{235、285-287}在一项随机三期（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）。²³⁴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）。²⁸⁵因此推荐多西他赛、紫杉醇和伊立替康单药作为晚期胃癌的首选二线治疗方案。

也已证明 FOLFIRI 二线治疗对转移性胃癌患者有效且耐受性良好。^{258,287-290}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。²⁹⁰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。²⁸⁷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。²⁸⁸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%)。因此，如果先前 FOLFIRI 未用作一线治疗，则可将 FOLFIRI 视为安全的二线治疗首选方案。其他推荐用作二线治疗的联合方案包括伊立替康加顺铂^{238,291}以及伊立替康加多西他赛 (2B 类)。²⁹²

最近发表的一项 III 期临床试验 (TAGS) 证明了三氟吡啶联合盐酸替吡嘧啶三线治疗对转移性胃和 EGJ 腺癌的活性。²⁹³FDA 于 2019 年批准了三氟吡啶加盐酸替吡嘧啶方案用于经治复发或转移性胃和 EGJ 腺癌，²⁹⁴最初由日本在 II 期试验中对该方案进行了研究，其中位 OS 为 8.7 个月，疾病控制率为 65.5%。²⁹⁵在全球 TAGS III 期试验中，507 例经多种治疗的转移性胃或 EGJ 癌患者按 2:1 的比例随机分组，接受三氟吡啶、盐酸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)。²⁹³该研究报告，三氟吡啶加盐酸替吡嘧啶方案组中位 OS 较安慰剂组显著改善 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，有统计学意义 (2.0 vs. 1.7 个月; HR = 0.57; 95% CI, 0.47-0.70;

P < .0001)。三氟吡啶和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%)，与涉及这些药物的其他研究一致。对于接受过基于氟嘧啶、铂、紫杉醇或伊立替康化疗和抗 HER2 治疗 (如果 HER2 阳性) 后复发或转移性胃癌患者，推荐将三氟吡啶和盐酸替吡嘧啶作为三线或三线以上治疗的首选 1 类选择。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。其他推荐三线或三线以上治疗方案包括先前未使用过的推荐二线治疗方案以及派姆单抗用于 PD-L1 阳性腺癌。

靶向疗法

目前 FDA 已经批准三种靶向治疗药物 (曲妥珠单抗、雷莫芦单抗和派姆单抗) 用于治疗胃癌。^{107,111,296-298}使用曲妥珠单抗基于 HER2 检测结果。¹⁰³使用派姆单抗基于微卫星不稳定和 PD-L1 表达检测。^{108,283,284,299}靶向表皮生长因子受体 (EGFR) 或多 (ADP-核糖) 聚合酶 (PARP) 的研究药物对晚期或转移性胃癌患者的效果也令人鼓舞。^{238,300-303}但是，在将这些药物推荐用于临床治疗之前，需要进一步研究。

曲妥单抗

ToGA 试验是第一项随机、前瞻性、多中心、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。¹⁰³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。¹⁰³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

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

转移性胃食管腺癌患者的标准治疗方法。加用曲妥珠单抗对肿瘤评分为 IHC 3+ 或 IHC 2+ 且 FISH 阳性的 HER2 患者特别有益。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)。

在一项纳入 34 例转移性胃或 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。³⁰⁴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，mFOLFOX6 联合曲妥珠单抗是一种有效的方案，安全性可接受，值得在 HER2 阳性胃食管癌患者中进行进一步研究。

雷莫司单抗

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。^{281,282}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。²⁸¹该研究中，355 例患者随机分组，接受雷莫芦单抗 (n = 238; 178 例胃癌，60 例 EGJ 腺癌) 或安慰剂 (n = 117; 87 例胃癌，30 例 EGJ 腺癌)。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。²⁸²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)。两个治疗组的中位 PFS 分别为 4.4 个月和 2.86 个月。此外，雷莫芦单抗加

紫杉醇组 ORR 为 28%，而紫杉醇单药组 ORR 为 6% (P = .0001)。但是，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。有趣的是，对这两项试验的暴露量 - 效应分析表明，两项试验中雷莫芦单抗均是 OS 和 PFS 的重要预测指标。³⁰⁵雷莫芦单抗暴露量较高与 OS 和 PFS 更长相关，但与 ≥ 3 级高血压、白细胞减少症和中性粒细胞减少症发生率也相关。这项探索性暴露量 - 效应分析表明，雷莫芦单抗暴露量与疗效及可控毒性之间存在正相关关系。

一项国际随机 III 期试验 (RAINFALL) 最近完成了雷莫芦单抗联合氟尿嘧啶与顺铂用于胃食管腺癌一线治疗的研究。³⁰⁶该试验中，645 例患者随机分组，接受卡培他滨和顺铂联合雷莫芦单抗 (n = 326) 或安慰剂 (n = 319)。初步结果显示，雷莫芦单抗治疗患者中位 PFS 显著高于安慰剂 (分别为 5.7 个月和 5.4 个月; P = .011; HR, 0.75; 95% CI, 0.61-0.94)。但是，加用雷莫芦单抗并未观察到中位 OS 改善 (11.2 vs. 10.7 个月; P = .68; HR, 0.96; 95% CI, 0.80-1.16)。雷莫芦单抗组 ORR 为 41.1% (95% CI, 35.8-46.4)，而安慰剂组为 36.4% (95% CI, 31.1-41.6)。雷莫芦单抗组最常见的 ≥ 3 级不良事件为中性粒细胞减少症、贫血和高血压。这些早期结果表明，对于初治转移性胃食管腺癌患者，雷莫芦单抗可能不会降低疾病进展或死亡风险。因此，目前不建议在氟尿嘧啶类和顺铂一线化疗中加用雷莫芦单抗。然而，需要更多数据以确定在其他一线化疗方案中加用雷莫芦单抗是否可以改善这些患者的 OS。

派姆单抗

派姆单抗是一种 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。¹⁰⁷这是有史以来首次无关组织和部位的批准，以 5 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% (95% CI, 31.7-47.9)，派姆单抗缓解者中，78% 缓解持续 ≥ 6 个月。派姆单抗治疗后，11 例完全缓解，48 例部分缓解，无论患者诊断为结直肠癌 (36%) 还是其他癌症类型 (46%)

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

为其他 14 种癌症类型），ORR 均相似。

FDA 批准中包括多中心 II 期试验 KEYNOTE-016, 以 41 例至少接受过两线化疗的转移性难治性 dMMR 大肠癌、MMR 完整的结直肠或 dMMR 非结直肠癌患者为对象，对派姆单抗的活性进行了评估。^{108,283}该研究中，dMMR 非结直肠癌患者 (n = 9) 的免疫相关 ORR 为 71%，20 周时免疫相关 PFS 率为 67%。²⁸³中位 PFS 为 5.4 个月，未达到 OS。有临床意义的不良事件包括皮疹或瘙痒 (24%)、甲状腺功能障碍 (10%) 和无症状胰腺炎 (15%)，与其他涉及派姆单抗的试验相似。最近对该研究扩展阶段的报告称，12 种不同癌症类型（包括胃食管癌）的 86 例 dMMR 肿瘤患者的数据表明，ORR 为 53%，其中 21% 的患者在派姆单抗治疗后达到完全缓解。¹⁰⁸虽然尚未达到中位 PFS 和 OS, 但 1 年和 2 年时这些结果的估计值分别为 PFS 64% 和 53%，OS 76% 和 64%。KEYNOTE-016 试验仍在几个机构招募患者（临床试验 ID: [NCT01876511](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01876511)）。

FDA 于 2017 年另外批准派姆单抗用于治疗复发性、局部晚期或转移性 PD-L1 阳性胃或 EGJ 腺癌患者，这些患者经过两线或多线治疗后发生进展，包括含氟尿嘧啶类和铂类化疗以及 HER2 靶向治疗（如果适用）。¹¹¹该批准以两项 KEYNOTE 研究（KEYNOTE-012 和 KEYNOTE-059）的结果为基础。KEYNOTE-012 为多中心 Ib 期研究，评估了派姆单抗对 PD-L1 阳性复发性或转移性胃或 EGJ 腺癌患者的安全性和活性。³⁰⁷ORR 为 22%，13% 的患者发生 3-4 级治疗相关性不良事件，包括疲劳、类天疱疮、甲状腺功能减退、周围感觉神经病变和肺炎。该试验的结果证明，在 II 期 KEYNOTE-059 试验队列 1 中对派姆单抗单药治疗进行研究是正确的，其包括 259 例已接受过两线或两线以上治疗的胃或 EGJ 腺癌患者。²⁸⁴PD-L1 阳性肿瘤患者 (57.1%；n = 143) ORR 为 15.5% (95% CI, 10.1 - 22.4)，其中 2% (95% CI, 0.4-5.8) 的患者达到完全缓解。中位缓解持续时间为 16.3 个月。正在进行 KEYNOTE-059 试验队列 2 和队列 3 的研究，旨在探讨一线派姆单抗单药或联合化疗的疗效（临床试验 ID: [NCT02335411](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02335411)）。³⁰⁸⁻³¹⁰初步

结果表明，派姆单抗单药或联合顺铂和氟尿嘧啶作为 PD-L1 阳性晚期胃癌和 EGJ 癌的一线治疗，其抗肿瘤活性大有前途且毒性可接受。

最新的 KEYNOTE 试验之一 (KEYNOTE-061) 以晚期经治胃癌或 EGJ 癌患者为对象，比较了派姆单抗单药与紫杉醇的疗效。³¹¹在这项多中心国际 III 期试验中，PD-L1 CPS ≥ 1 的 395 例患者随机分组，接受派姆单抗 (n = 196) 或标准剂量紫杉醇 (n = 199)。派姆单抗和紫杉醇的中位 OS 分别为 9.1 个月 (95% CI, 6.2-10.7) 和 8.3 个月 (95% CI, 7.6-9.0) (HR = 0.82, 95% CI, 0.66-1.03; P = .0421)。中位 PFS 分别为 1.5 个月 (95% CI, 1.4-2.0) 和 4.1 个月 (95% CI, 3.1-4.2) (HR = 1.27; 95% CI, 1.03-1.57)。派姆单抗和紫杉醇治疗组患者分别有 14% 和 35% 发生 3-5 级治疗相关性不良事件。因此，尽管与紫杉醇相比，派姆单抗作为晚期胃或 EGJ 癌的二线治疗并未能使 OS 显著改善，但派姆单抗的安全性更高，患者耐受性更好。

基于 KEYNOTE 试验，对于接受过多种治疗的 PD-L1 阳性或 MSI-H/dMMR 晚期胃食管腺癌患者，派姆单抗的毒性可控、抗肿瘤活性大有前途。正在进行派姆单抗用于胃癌和 EGJ 癌的其他试验。请访问 <https://keynoteclinicaltrials.com>，以获取更多有关正在进行的派姆单抗用于胃癌和 EGJ 癌患者的 KEYNOTE 临床试验信息。

其他免疫疗法

初步研究已证实了免疫检查点抑制剂纳武单抗 (PD-1 抗体) 和伊匹单抗 (CTLA-4 抗体) 对晚期、复发或转移性胃癌和 EGJ 癌的活性。³¹²⁻³¹⁴尽管这些数据令人鼓舞，但专家组认为这些只是初步研究，无法纳入指南，一旦获得更多成熟数据后将重新进行评估。

CheckMate-032 是一项 I/II 期研究，评估了纳武单抗单药或联合伊匹单抗对晚期或转移性胃癌、食管癌和 EGJ 癌的安全性和活性。³¹²无论患者 PD-L1 状态如何，均随机分组，接受纳武单抗 3mg/kg (N3, n = 59)、纳武单抗 1 mg/kg +

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

伊匹单抗 3 mg/kg (N1 + I3, n = 49) 或纳武单抗 3mg/kg + 伊匹单抗 1mg/kg (N3 + I1, n = 52)。N3、N1 + I3和N3 + I1各治疗组的 ORR分别为 12%、24% 和 8%。对于 PD-L1阳性患者,各治疗组的 ORR分别为19%、40% 和 23%。一年 PFS 率分别为 8%、17% 和 10%,一年 OS率分别为 39%、35% 和 24%。N3、N1 + I3和N3 + I1治疗组患者中,治疗相关性 3-4级不良事件发生率分别为 17%、47%和27%。尽管纳武单抗和纳武单抗加伊匹单抗对晚期胃食管癌患者显示出具有临床意义的活性,但这需要在更大型 III期临床试验中予以证实。III期临床试验 CheckMate-649以晚期胃癌和 EGJ癌患者为对象,对纳武单抗 + 伊匹单抗、纳武单抗 + 化疗和单独化疗一线治疗进行比较,目前正在招募患者(临床试验 ID: [NCT02872116](#))。³¹⁵但是,由于 4 级和 5 级毒性发生率很高,该研究已停止招募纳武单抗+伊匹单抗组。重要的是要注意,尽管依匹单抗联合纳武单抗的结果令人鼓舞,但其单药治疗对胃癌或 EGJ 癌未显示任何益处。II 期临床试验中,以一线化疗后晚期胃癌或 EGJ癌患者为对象,对伊匹单抗与最佳支持治疗进行了比较,结果表明,伊匹单抗治疗组患者 OS 或 PFS 均无明显改善。³¹³

最近发表的一项随机 III期临床试验 (ATTRACTION-2) 中,研究了纳武单抗用于亚洲人 (n = 493) 经多种治疗的晚期胃癌或 EGJ癌患者的安全性和有效性,纳武单抗组 OS较安慰剂显著改善 (5.26个月 vs.4.14个月); HR= 0.63; $P < .0001$)。³¹⁴纳武单抗组(n = 330) 12个月 OS率为 26.2%, 而安慰剂组(n = 163) 为10.9%。纳武单抗组 18个月 OS也高于安慰剂组,表明纳武单抗随时间推移具有持续的生存优势。纳武单抗组患者 10%、安慰剂组 4% 患者报告 3-4级治疗相关性不良事件,包括疲劳和食欲下降。该试验的结果促使日本厚生劳动省批准了纳武单抗用于化疗后发生进展的无法切除的晚期或复发性胃癌。³¹⁶但是,由于胃癌基因表达模式的差异,这些

结果可能不适用于非亚洲人群。^{314,317,318}在一项回顾性分析中,对来自亚洲和非亚洲患者的 1000 多种胃腺癌的基因表达谱进行了评估,发现这两个队列之间免疫和炎症信号表达存在差异,表明亚洲和非亚洲患者对免疫治疗

药物的反应可能不同。³¹⁷因此,需要对纳武单抗用于非亚洲晚期胃癌或 EGJ 癌人群进行验证性随机对照试验。

已对 PD-L1 抗体阿维鲁单抗用于晚期或转移性胃癌和 EGJ 癌的三线或一线维持治疗进行了研究。^{319,320}随机 III 期 JAVELIN Gastric 300 临床试验中,以晚期胃癌或 EGJ 癌患者 (n = 371) 为对象,对阿维鲁单抗与医师选择的化疗进行了比较,结果表明与化疗相比,阿维鲁单抗单药三线治疗并未使 OS 或 PFS 改善。³¹⁹然而,阿维鲁单抗的安全性占优势,仅 9.2% 的患者发生3 级以上治疗相关性不良事件,而化疗组为 31.6%。目前正在进行 III 期JAVELIN Gastric 100 试验,将以晚期或转移性胃癌或EGJ 癌患者为对象,对一线维持治疗与阿维鲁单抗继续化疗的效果进行比较(临床试验 ID: [NCT02625610](#))。³²⁰

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它支持学科人员参加。¹³⁰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,请参见该算法中的 [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/腹和骨盆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,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

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

需要确定早期疾病还是局部晚期疾病，则行 EUS（首选）。还建议行 ER，因为其对于早期癌症（T1a 或 T1b）的准确分期至关重要。如果确定或怀疑转移性疾病，则建议在诊断时行 HER2、MSI-H/dMMR 和 PD-L1 检测。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。^{321,322} 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，请参阅该算法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）

进一步评估

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。对于无法切除的局部区域性疾病患者，考虑放化疗和/或手术时，可行腹腔镜和细胞学检查以评估腹膜扩散情况，但计划行姑息性切除术不做该检查。cT1b 或更高分期时，需行腹腔镜和细胞学检查（2B 类）。

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）。^{205,210,211,231} 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。^{195,323}

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。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，请参见算法中的姑息治疗/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/骨盆CT对比剂增强扫描。影像学检查发现可切除疾病的患者应继续手术，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/骨盆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。

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

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放化疗的益处。^{206,214,219} 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），³²⁴ 以及 pT3-pT4、任何 N 或任何 pT, N+ 肿瘤未达 D2 清扫（1 类）。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）。^{218,220} 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 R0 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³²⁵⁻³³⁴ 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，^{325,327,332} 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。³²⁸ 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。³²⁵⁻³³⁴ 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/骨盆 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 B₁₂ 和铁），并根据指征治疗。

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

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。对于怀疑存在转移性腺癌的患者，如果以前未行检查，则应行 HER2、MSI-H/dMMR 和 PD-L1 检测。

对于无法切除的局部晚期、复发或转移性疾病的患者，始终建议姑息治疗和最佳支持治疗。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\(ECOGPS\)](#) 和[Karnofsky 体能状态量表\(KPS\)](#) 通常用于评估癌症患者的体能状态。³³⁵⁻³³⁷ ECOGPS 是基于症状对正常活动干扰水平的 5 分 (0 - 4) 制量表。患者 ECOGPS 评分越高，体能状态越差。KPS 是一种顺序量表，分为 11 个水平(0%-100%)，根据患者的功能障碍（活动、工作和自我管理）程度对其进行分类。KPS 分数较低与大多数严重疾病生存率较差相关。KPS 评分 <60% 或 ECOGPS 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 $\geq 60\%$ 或 ECOGPS 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。²³³⁻²³⁶ 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。²³³ 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。²³⁵ 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)。²³⁶ 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。²³⁴ 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，请参见算法中的[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。³³⁸ 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/m²，相当于 400 mg/m² 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。³³⁹⁻³⁴¹ 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。

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

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。³⁴² 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。^{343,344} 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。³⁴³ 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。^{345,346} 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¹³¹或胃切除术¹²⁹）、EBRT、化疗以及内镜放置肠内支架以缓解胃出口梗阻¹³¹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。³⁴⁷⁻³⁵⁰ 在一项系统评价中，内镜下放置SEMS的患者比经胃空肠造口术的患者更容易耐受经口进食，住院时间更短。³⁵¹ 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，首选胃空肠造口术。¹³¹ 一项随机试验也报告了类似结果。³⁵² 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。³⁵³ 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。^{354,355} 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。^{356,357} 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基于较小的研究和临床经验。生存照护计划应包括将护理转移至初级保健医师的适当时机，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。

通常，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。还应酌情鼓励戒烟。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

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

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）。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。^{358,359} 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。³⁶⁰

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。³⁶¹ 研究表明，胃癌切除术患者经常会出现长期贫血、缺铁性和维生素B₁₂ 缺乏。^{362,363} 补充维生素B³⁶⁴和铁³⁶⁵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。³⁶⁶⁻³⁶⁸ 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。³⁶⁹ 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。³⁷⁰ 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。

总结

胃癌在世界许多地区都很普遍，西方国家患者在诊断时通常为晚期。胃癌的危险因素包括幽门螺杆菌感染、吸烟和高盐摄入；很少有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，尤其是对于局部晚期或转移性疾病患者。

内镜切除术（EMR 或 ESD）是早期（Tis 或 T1a）肿瘤患者的主要治疗选择。淋巴结清扫术是身体状况适合、可切除的 T1b 或更高分期、任何 N 肿瘤患者的主要治疗选择。对于可切除的 T2 或更高分期、任何 N 肿瘤患者，首选围手术期化疗（1 类）。对于这些患者，也可以考虑进行术前放化疗（2B 类）。对于 T3-T4、任何 N 肿瘤和淋巴结阳性 T1-T2 且未达 D2 淋巴结清扫的肿瘤患者，建议进行术后放化疗。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 肿瘤和淋巴结阳性 T1-T2 且行 D2 淋巴结清扫的肿瘤患者。建议所有切缘有残留疾病的患者进行术后放化疗。对于无法切除和/或远处转移性疾病的患者，可根据体能状况接受最佳支持治疗和姑息治疗，伴或不伴全身治疗。

晚期胃癌患者的治疗中，靶向疗法的结果令人鼓舞。对于 HER2 阳性转移性胃癌患者，建议曲妥珠单抗加化疗作为一线治疗。雷莫芦单抗单药或联合紫杉醇以及派姆单抗（用于 MSI-H/dMMR 肿瘤）可作为转移性胃癌患者的二线治疗或二线上治疗选择。派姆单抗也作为 PD-L1 阳性胃腺癌的三线治疗或三线上治疗选择。

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。

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

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. Al-Sukhun S, Temin S, Chavez-MacGregor M, et al. ASCO Resource-Stratified Guidelines: Methods and Opportunities. 2018:1-8. Available at: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JGO.18.00113>.
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. 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>.
7. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018: stomach cancer fact sheet. 2018. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf>. Accessed February 19,2019.
8. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25651787>.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7-34. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21551>.
10. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018: United States of America cancer fact sheet. 2018. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/840-united-states-of-america-fact-sheets.pdf>. Accessed January 22,2019.
11. 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>.
12. 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>.
13. 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>.
14. 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>.
15. 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>.
16. 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>.
17. Falk J, Carstens H, Lundell L, Albertsson M. Incidence of carcinoma of the oesophagus and gastric cardia. Changes over time and geographical differences.

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

- Acta Oncol 2007;46:1070-1074. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851842>.
18. 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>.
19. Demetri GD, Kris M, Wade J, et al. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:3412-3425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9779721>.
20. 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>.
21. 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>.
22. 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>.
23. 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>.
24. 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>.
25. 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>.
26. 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>.
27. 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>.
28. 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>.
29. 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>.
30. 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>.
31. Carvajal-Carmona LG. PALB2 as a familial gastric cancer gene: is the wait over? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29706559>.
32. Fewings E, Larionov A, Redman J, et al. Germline pathogenic variants in PALB2 and other cancer-predisposing genes in families with hereditary diffuse

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

- 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>.
33. 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>.
34. 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>.
35. 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>.
36. 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>.
37. 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>.
38. 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>.
39. 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>.
40. 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>.
41. 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/>.
42. 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>.
43. 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>.
44. 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>.
45. 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>.
46. 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>.
47. 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>.
48. 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>.
49. van Lier MGF, Westerman AM, Wagner A, et al. High cancer risk and

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. Gut 2011;60:141-147. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205875>.

50. 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>.

51. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol 2006;101:385-398. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454848>.

52. 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>.

53. 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>.

54. 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>.

55. 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>.

56. 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/>.

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

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

58. Amin MB, Edge SB, Greene FL. AJCC cancer staging manual (ed8). New York, NY: Springer;2017.

59. 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>.

60. 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>.

61. 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>.

62. 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>.

63. 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>.

64. 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>.

65. 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>.

66. Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, et al. Use of endoscopic ultrasound in the

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

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>.

67. 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>.

68. 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>.

69. 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>.

70. 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>.

71. 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>.

72. 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>.

73. 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>.

74. Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. Am JSurg 2006;191:134-138.

Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1639914>

75. 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>.

76. 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>.

77. 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>.

78. 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>.

79. 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>.

80. 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. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9477092>.

81. 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>

82. 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

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16192595>

83. 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>.

84. 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>

85. 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>.

86. 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>.

87. 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>.

88. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following longopathology 2005;47:141-146. Available

at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16045774>-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Hist.*

89. 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.

90. 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>.

91. 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>.

92. 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>.

93. 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>.

94. 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>.

95. 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>.

96. 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>.

97. 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

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

- independent series. Cell Oncol 2010;32:57-65. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20208134>.
98. 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>.
99. 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>.
100. 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>.
101. 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>.
102. 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>.
103. 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>.
104. 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>.
105. 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>.
106. 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>.
107. 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, 2019.
108. 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>.
109. 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>.
110. 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>
111. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for advanced gastric cancer. 2017. Available

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

at:<https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm577093.htm>. Accessed February 21, 2019.

112. 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>.

113. 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>.

114. 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>.

115. 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>.

116. 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>.

117. 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>.

118. 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>.

119. 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>.

120. 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>.

121. 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>.

122. 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>.

123. 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>.

124. 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>.

125. 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>.

126. 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>.

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

127. 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>.
128. 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>.
129. 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>.
130. 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>.
131. 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>.
132. 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>.
133. 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>.
134. Biondi A, D'Ugo D, Cananzi FC, et al. Does a minimum number of 16 retrieved nodes affect survival in curatively resected gastric cancer? *Eur J Surg Oncol* 2015;41:779-786. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25899981>.
135. 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>.
136. 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>.
137. 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>.
138. 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>.
139. 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>.
140. 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>.
141. 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>.
142. 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

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

- Group (IGCSG) randomised surgical trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:303-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028313>.
143. 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>.
144. Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, et al. A meta-analysis of D1 versus D2 lymph node dissection. *Gastric Cancer* 2012 15 Suppl1:S60-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138927>.
145. 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>.
146. 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>.
147. 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>.
148. 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>.
149. 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>.
150. 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>.
151. Li G, Yu J, Huang C, et al. Laparoscopic versus open surgery for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:4058. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4058.
152. 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>.
153. 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>.
154. 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>.
155. 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>.
156. 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>.
157. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011;14:113-123. Available

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

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

158. 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>.

159. 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>.

160. 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>.

161. 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>.

162. 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>.

163. 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>.

164. 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>.

165. 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>.

166. 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>.

167. 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>.

168. 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>.

169. 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>.

170. 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>.

171. 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>.

172. 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

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21959325>.

173. Chaves DM, Moura EGH, Milhomem D, et al. Initial experience of endoscopic submucosal dissection in Brazil to treat early gastric and esophagheal cancer: a multi-institutional analysis. *Arq Gastroenterol* 2013;50:148-152. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23903626>.

174. 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>.

175. 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>.

176. 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>.

177. 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>.

178. 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>.

179. 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>.

180. 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>.

181. 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>.

182. Zhao Y, Wang C. Long-term clinical efficacy and perioperativesafety 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>.

183. Yahagi N, Fujishiro M, Kakushima N, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using the tip of an electrosurgical snare (thin type). *Digestive Endoscopy* 2004;16:34-38. Available at:<https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2004.00313.x>.

184. 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>.

185. 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>.

186. 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>

187. Schmidt C, Gerdes H, Hawkins W, et al. A prospective observational study examining quality of life in patients with malignant gastric outlet obstruction. *Am*

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

J Surg 2009;198:92-99. Available

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

188. 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>.

189. 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>.

190. 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>.

191. 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>.

192. 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>.

193. 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. Available

at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872272>.

194. 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>.

195. 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>.

196. 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>.

197. Hallissey 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>.

198. 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>.

199. 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>.

200. Milano MT, Garofalo MC, Chmura SJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of gastric cancer: early clinical outcome and dosimetric comparison with conventional techniques. Br J Radiol 2006;79:497-503. Available

at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16714752>.

201. Minn AY, Hsu A, La T, et al. Comparison of intensity-modulated radiotherapy and 3-dimensional conformal radiotherapy as adjuvant therapy for gastric cancer. Cancer 2010;116:3943-3952. Available

at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564136>.

202. Chakravarty T, Crane CH, Ajani JA, et al. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy as preoperative treatment for localized gastric adenocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:581-586. Available

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22137021>.

203. Boda-Heggemann J, Weiss C, Schneider V, et al. Adjuvant IMRT/XELOX radiochemotherapy improves long-term overall- and disease-free survival in advanced gastric cancer. *Strahlenther Onkol* 2013;189:417-423.

Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23558673>.

204. Liu GF, Bair RJ, Bair E, et al. Clinical outcomes for gastric cancer following adjuvant chemoradiation utilizing intensity modulated versus three-dimensional conformal radiotherapy. *PLoS One* 2014;9:e82642.

Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24416146>.

205. 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>.

206. 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>.

207. 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>.

208. 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/3021730>

209. 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>.

210. 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. Available

at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30982686>.

211. 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>.

212. 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>.

213. 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>.

214. 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>.

215. 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>.

216. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012;366:2074-2084. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22646630>.

217. 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>.

218. 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>.

219. 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>.

220. 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>.

221. 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>.

222. 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>.

223. 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>.

224. 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>.

225. 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>.

226. 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>.

227. 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>.

228. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. J Clin Oncol 2008;26:1086-1092. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309943>.

229. 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>.

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

231. 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>.

232. 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>.

233. 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>.

234. 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>.

235. 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>.

236. 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>.

237. 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>.

238. 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>.

239. 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:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22243774>.

240. 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>.

241. 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

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

Group Study-FFCD 9803. J Clin Oncol 2004;22:4319-4328. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15514373>.

242. 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>.

243. 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>.

244. 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>.

245. Park YH, Lee JL, Ryoo 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>.

246. 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>.

247. 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>.

248. 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>.

249. 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>.

250. 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>.

251. 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.

252. 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>.

253. 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>.

254. 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>

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

255. 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>.

256. 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>.

257. 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>.

258. 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>.

259. 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>.

260. 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>.

261. 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>

262. 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>.

263. 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>.

264. 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>.

265. 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>.

266. 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>.

267. 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

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287828>.

268. 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>.

269. 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>.

270. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576922>.

271. 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>.

272. 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>.

273. 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>.

274. 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>.

275. 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>.

276. 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>.

277. 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>.

278. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956258>.

279. 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;92:1976-1983. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928658>.

280. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172173>.

281. 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>.

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

282. 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>.

283. 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>.

284. 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>.

285. 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>.

286. 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>.

287. 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.

288. 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>.

289. 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>.

290. 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>.

291. 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>.

292. 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>.

293. 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>.

294. Taniot GE, Doley PB, Munker R. Autoimmune hemolytic anemia associated with the use of immune checkpoint inhibitors for cancer: 68 cases from the Food and Drug Administration database and review. *Eur J Haematol* 2019;102:157-162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30347480>.

295. Bando H, Doi T, Muro K, et al. A multicenter phase II study of TAS- 102 monotherapy in patients with pre-treated advanced gastric cancer (EPOC1201). *Eur J Cancer* 2016;62:46-53. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27208903>.

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

296. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves trastuzumab (Herceptin) 2010. Available at:<http://wayback.archive-it.org/7993/20170113081145/http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm230418.htm>. Accessed February 21,2019.

297. U.S. Food and Drug Administration. Ramucirumab in combination with paclitaxel. 2014. Available at:<http://wayback.archive-it.org/7993/20170111231651/http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm421930.htm>. Accessed February 21,2019.

298. U.S. Food and Drug Administration. Ramucirumab. 2014. Available at:<http://wayback.archive-it.org/7993/20170111231700/http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm394260.htm>. Accessed February 21,2019.

299. 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.

300. Satoh T, Lee KH, Rha SY, et al. Randomized phase II trial of nimotuzumab plus irinotecan versus irinotecan alone as second-line therapy for patients with advanced gastric cancer. Gastric Cancer 2015;18:824-832. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25185971>.

301. Bang YJ, Im SA, Lee KW, et al. Randomized, double-blind phase II trial with prospective classification by ATM protein level to evaluate the efficacy and tolerability of olaparib plus paclitaxel in patients with recurrent or metastatic gastric cancer. J Clin Oncol 2015;33:3858-3865. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26282658>.

302. Bang Y-J, Xu R-H, Chin K, et al. Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy (GOLD): a double-blind, randomised, placebo- controlled, phase 3

trial. Lancet Oncol 2017;18:1637-1651. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29103871>.

303. Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:490-499. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23594786>.

304. 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>.

305. Taberero 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>.

306. 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. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30718072>.

307. Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. Lancet Oncol 2016;17:717-726. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27157491>.

308. Bang Y-J, Muro K, Fuchs CS, et al. KEYNOTE-059 cohort 2: safety and efficacy of pembrolizumab (pembro) plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for first-line (1L) treatment of advanced gastric cancer. J Clin Oncol 2017;35:4012. Available at:http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4012.

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

309. Wainberg ZA, Jalal S, Muro K, et al. KEYNOTE-059 update: efficacy and safety of pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal (G/GEJ) cancer. *Ann Oncol* 2017;28:v605-v649. Available at:<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx440.020>.

310. Catenacci DV, Wainberg Z, Fuchs CS, et al. KEYNOTE-059 cohort3: safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy for first-line treatment of patients (pts) with PD-L1-positive advanced gastric/gastroesophageal (G/GEJ) cancer. *Ann Oncol* 2017;28:suppl_3. Available at:<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx302.008>.

311. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang Y-J, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:123-133. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29880231>.

312. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:2836-2844. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30110194>.

313. Bang YJ, Cho JY, Kim YH, et al. Efficacy of sequential ipilimumab monotherapy versus best supportive care for unresectable locally advanced/metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:5671-5678. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28655793>.

314. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:2461-2471. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28993052>.

315. Moehler MH, Janjigian YY, Adenis A, et al. CheckMate 649: A randomized, multicenter, open-label, phase III study of nivolumab(NIVO)+ ipilimumab (IPI) or nivo + chemotherapy (CTX) versus CTX alone in patients with previously untreated advanced (Adv) gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:192. Available at:http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.TPS192.

316. The ASCO Post. Nivolumab approved in Japan for unresectable advanced or recurrent gastric cancer that has progressed after chemotherapy. 2017. Available at:<http://www.ascopost.com/News/58104>. Accessed February 21,2019.

317. Lin SJ, Gagnon-Bartsch JA, Tan IB, et al. Signatures of tumour immunity distinguish Asian and non-Asian gastric adenocarcinomas. *Gut* 2015;64:1721-1731. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385008>.

318. Chau I. Checkpoint inhibition: an ATTRACTION in advancedgastric cancer? *Lancet* 2017;390:2418-2419. Available at:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32131-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32131-1).

319. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* 2018;29:2052-2060. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30052729>.

320. Moehler M, Ryu MH, Dvorkin M, et al. Maintenance avelumab versus continuation of first-line chemotherapy in gastric cancer: JAVELIN Gastric 100 study design. *Future Oncol* 2019;15:567-577. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30379568>.

321. Siewert JR. Carcinoma of the cardia: carcinoma of thegastroesophageal junction classification, pathology, and extentofresection. *Dis Esophagus* 1996;9:173-182. Available at:<https://academic.oup.com/dote/article-abstract/9/3/173/2798630>.

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

322. 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>.

323. 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>.

324. 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>.

325. 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>.

326. 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>.

327. 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>.

328. 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>.

329. 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>.

330. 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>.

331. 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>.

332. 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>.

333. 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>.

334. 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>.

335. 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.

336. 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>.

337. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol* 1984;2:187-193. Available

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6699671>.

338. 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 February 21,2019.

339. 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>.

340. 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>.

341. 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>.

342. 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>.

343. 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>.

344. 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:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23710797>.

345. 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>.

346. 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>.

347. 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>.

348. 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>.

349. 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>.

350. 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>.

351. 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>.

352. 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>.

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

353. 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>.

354. 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>.

355. 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>.

356. 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>.

357. 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>.

358. 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>.

359. 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>

360. 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>.

361. 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>.

362. 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>.

363. 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>.

364. 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>.

365. 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>.

366. 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>.

367. 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>.

NCCN 指南——胃癌 2021.V1

368. 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>.

369. 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>.

370. 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>