

ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 11 月 28 日 第 26 卷 第 33 期 (Volume 26 Number 33)



## 33 / 2018

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



### 述评

- 1907 莫迪司、普美显增强磁共振与肝纤维化分期的相关性研究

肖曼君, 肖恩华

### 基础研究

- 1914 从多项行为学测评分析慢传输型便秘大鼠的精神心理异常及其意义

张桢, 贺平

### 临床研究

- 1920 综合预见性护理联合延续护理对脑卒中吞咽障碍患者出院后的护理效果分析

蔡文焕

- 1927 原发性胆汁性肝硬化的早期诊断运用

李建柱, 周琛, 王剑飞

- 1933 微生态制剂对老年肠道菌群失调相关性腹泻的影响分析

章科清, 江琴, 张海兵

### 文献综述

- 1939 胃癌新辅助治疗进展和展望

张顺, 蒋小华

- 1947 重症急性胰腺炎早期液体复苏

刘爱茹, 胡端敏

### 临床实践

- 1953 复方嗜酸乳杆菌预处理在根除幽门螺杆菌阳性胃溃疡的疗效评价

王立明, 尚惺杰

## 消 息

- 1913 《世界华人消化杂志》正文要求  
1926 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
1932 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
1952 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
1958 《世界华人消化杂志》参考文献要求

## 封面故事

孙学英, 教授, 博士生导师, 哈尔滨医科大学第一附属医院肝脾外科中心. 主要从事消化道肿瘤的基础研究及抗癌药物研发. 现任国家教育部肝脾外科重点实验室副主任, 山东省泰山学者, 新西兰奥克兰大学医学院高级研究员; 国家自然科学基金委员会医学领域学科评审组成员, 科技部科研评审和成果奖励评审专家; *Associate Editor of Clinical Cancer Drugs* 和5种英文杂志编委, 国外基金委Cancer Research UK, National Science Centre(Poland)和Netherland Cancer research Fund评审专家, 100余种英文杂志审稿人. 先后承担国家科技部重点研发计划、国家自然科学基金、英国Wellcome Trust等国内外课题20余项. 共发表研究论文200余篇, 其中SCI收录152篇. 获得9项国际发明专利, 16项国家发明专利.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-11-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 26 Number 33 Nov 28, 2018

### EDITORIAL

- 1907 Staging of liver fibrosis using Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA enhanced magnetic resonance imaging

*Xiao MJ, Xiao EH*

### BASIC RESEARCH

- 1914 Behavioral analysis of mental and psychological abnormalities and their significance in rats with functional constipation

*Zhang Z, He P*

### CLINICAL RESEARCH

- 1920 Effect of comprehensive predictive nursing combined with continuous nursing on dysphagia in stroke patients

*Cai WH*

- 1927 Clinical value of inflammatory factors in early diagnosis of primary biliary cirrhosis with bacterial infection

*Li JZ, Zhou C, Wang JF*

- 1933 Therapeutic effect of microecological preparation plus Rifaximin on diarrhea associated with intestinal flora imbalance in elderly patients

*Zhang KQ, Jiang Q, Zhang HB*

### REVIEW

- 1939 Neoadjuvant therapy in gastric cancer: Current status and future perspectives

*Zhang S, Jiang XH*

- 1947 Early fluid resuscitation in severe acute pancreatitis

*Liu AR, Hu DM*

### CLINICAL PRACTICE

- 1953 Therapeutic efficacy of pretreatment with compound *Acidophilus lactobacillus* tablets followed by quadruple therapy in gastric ulcer patients with *Helicobacter pylori* infection

*Wang LM, Shang XJ*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 26 Number 33 Nov 28, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xue-Ying Sun, Professor, Supervisor for PhD students, The Hepatosplenic Surgery Center, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** November 28, 2018

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892  
Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue  
RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 胃癌新辅助治疗进展和展望

张顺, 蒋小华

张顺, 蒋小华, 上海市东方医院(同济大学附属东方医院)肛肠外科  
上海市 200120

张顺, 主治医师, 主要从事肛肠外科研究.

作者贡献分布: 本文综述由张顺与蒋小华完成; 蒋小华审核.

通讯作者: 蒋小华, 主任医师, 教授, 200120, 上海市浦东新区云台路  
1800号, 上海市东方医院胃肠肛肠外科. [jiangxiaohuash@163.com](mailto:jiangxiaohuash@163.com)  
电话: 021-38804518

收稿日期: 2018-09-17

修回日期: 2018-10-10

接受日期: 2018-10-19

在线出版日期: 2018-11-28

### Neoadjuvant therapy in gastric cancer: Current status and future perspectives

Shun Zhang, Xiao-Hua Jiang

Shun Zhang, Xiao-Hua Jiang, Department of Gastrointestinal  
Surgery, Shanghai East Hospital, Shanghai 200120, China

Corresponding author to: Xiao-Hua Jiang, Chief Physician,  
Professor, Department of Gastrointestinal Surgery, Shanghai East  
Hospital, 1800 Yuntai Road, Pudong New Area, Shanghai 200120,  
China. [jiangxiaohuash@163.com](mailto:jiangxiaohuash@163.com)

Received: 2018-09-17

Revised: 2018-10-10

Accepted: 2018-10-19

Published online: 2018-11-28

### Abstract

Gastric cancer (GC) remains one of the most common tumors in China. Most patients with GC in China are already in a locally advanced stage at the time of diagnosis. Neoadjuvant therapy has attracted increasing attention. Clinical literature and meta-analyses show that neoadjuvant therapy results in a significant survival benefit for resectable locally advanced GC,

and preoperative chemoradiotherapy also should be a standard treatment for advanced GC *vs* surgery alone. The optimal regimens of neoadjuvant therapy and comparisons between preoperative chemotherapy and chemoradiotherapy still need to be studied further.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Advanced gastric cancer; Gastric cancer; Neoadjuvant radiotherapy; Neoadjuvant chemotherapy; Neoadjuvant chemoradiotherapy

Zhang S, Jiang XH. Neoadjuvant therapy in gastric cancer: Current status and future perspectives. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(33): 1939-1946 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1939.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i33.1939>

### 摘要

胃癌在我国发病率较高, 预后较差. 多数患者确诊时已处于局部进展期, 单纯手术治疗局部复发率高, 生存状况较差, 因此新辅助治疗受到关注. 目前相关临床研究显示新辅助治疗使进展期患者获得临床受益, 而有关新辅助治疗的最佳方式以及新辅助放疗和新辅助化疗的疗效比较仍需要更多前瞻性临床研究数据.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 进展期胃癌; 胃癌; 新辅助放疗; 新辅助化疗; 新辅助放化疗

核心提要: 新辅助治疗对局部进展期胃癌(gastric cancer, GC)的治疗效果较以前有了很大的提高, 本文主要阐述了GC新辅助治疗的临床研究进展, 包括新辅助化疗及放疗, 同时也对联合靶向药物的临床研究做了阐述.

张顺, 蒋小华. 胃癌新辅助治疗进展和展望. 世界华人消化杂志 2018; 26(33): 1939–1946 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1939.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i33.1939>

## 0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)的病死率在全球恶性肿瘤中位居第3位<sup>[1]</sup>. 在中国恶性肿瘤发病及死亡位居第3位<sup>[2]</sup>, 目前根治性手术仍是治愈GC的唯一手段. 在我国进展期GC比例高达50%-60%, 此类患者手术切除率低, 获得根治性切除的比例更少. 提高手术切除率、寻求更有效的手术治疗以外的其他治疗手段是GC治疗手段研究的发展方向<sup>[3]</sup>. 近20年来, GC研究领域一系列著名临床试验的发表, 使得我们对GC的诊治认识有了翻天覆地的变化. 新辅助治疗(neoadjuvant therapy)在GC患者中的应用逐渐成为治疗进展期GC的研究热点<sup>[4]</sup>.

## 1 新辅助治疗的理论基础

术前治疗包括术前新辅助治疗和术前转化治疗(conversion therapy). 前者的目的是通过肿瘤降期达到提高手术根治性的目的, 而后者则是在晚期病例中努力争取手术切除的机会. 新辅助治疗通常包括了新辅助放疗(neo-adjuvant radiotherapy)、新辅助化疗(neo-adjuvant chemotherapy)、新辅助放化疗(neo-adjuvant chemoradiotherapy). 理论上, 新辅助治疗能够使患者得到以下收益: 使肿瘤缩小, 降低分期; 提高手术的可切除性; 消灭或预防术前可能存在的微转移.

## 2 新辅助化疗

化疗对于进展期GC有效的研究开始于上世纪70年代末, 但是直到90年代初, 关于化疗对初始不可切除GC患者的研究才取得令人鼓舞的结果, Wilke等<sup>[5]</sup>和Plukker等<sup>[6]</sup>的两项研究表明对于初始不可切除的患者, 化疗能增加40%-50%的治疗后手术切除率, 同时延长中位生存期到18 mo. 随着研究结果的发表, 人们对新辅助化疗对可切除进展期GC的研究不断地展开(表1). 但是早期的临床研究往往存在一些方法学的缺陷, 例如纳入研究患者的标准不统一, 部分研究甚至包括了食管癌患者. 研究缺少统一的术前分期手段, 对可切除与不可切除缺乏清晰的定义, 手术方式存在D0/D1/D2各种不同的处理<sup>[4]</sup>.

1993年荷兰GC研究组(Dutch Gastric Cancer Group, DGC)开展了世界上第一项关于GC新辅助化疗的随机对照试验<sup>[7]</sup>. 53例患者被随机分为试验组(术前化疗方案为FAMTX, 3周期)和对照组(单纯手术). 但是该实验中期分析时却发现使用FAMTX并不能提供15%可

治愈性切除而提前中止, 在83 mo的随访期内, 术前化疗组和单纯手术.

直到2006年*N Engl J Med*发表的英国MAGIC III期临床试验(开始于1994年)<sup>[8]</sup>和2007年*J Clin Oncol*发表了法国FNLCC ACCORD 07 FFCD9703临床试验(开始于1996年)<sup>[9]</sup>, 才使人们重新认识了新辅助化疗的效果. MAGIC试验被称为GC新辅助化疗中具有里程碑的临床研究, 其试验组术前和术后各行3周期ECF方案化疗, 对照组为单纯手术组, 研究对象为GC和胃与食管交界部癌患者. 结果发现, 新辅助化疗可明显的降低肿瘤大小和手术时患者分期, 并且围手术期ECF方案可提高患者的OS( $P = 0.009$ )和PFS( $P < 0.001$ ). FFCD9703研究结果显示, 224例患者被随机分为试验组(术前化疗应用5-Fu+顺铂, 2-3周期)和对照组(单纯手术); 如果术前化疗有效, 则推荐术后继续该方案化疗. 结果显示, 试验组和对照组的根治性切除率分别为84%和73%, 5年无病生存率分别为34%和19%, 总生存率分别为38%和24%, 差异均有统计学意义. 但MAGIC研究和FFCD9703研究的最大问题是术前分期手段缺乏, 无法准确筛选局部进展期GC患者. 另外患者手术治疗不足, 淋巴清扫仅为D0或D1.

来自日本多项临床研究也值得人们关注. 2014年日本的II期COMPASS临床研究报道了4个周期的S-1/顺铂或紫杉醇/顺铂的新辅助化疗方案能够使术后病理完全缓解率达到10%, 同时又不明显增加药物毒性<sup>[10]</sup>. 针对远处淋巴结转移的患者, 日本的研究提示相对单纯化疗, 术前辅助化疗联合手术可能取得更理想的效果. 日本JCOG 0405研究采用的治疗方案为S-1+顺铂2周期新辅助化疗方案, 后续进行D2+腹主动脉旁淋巴结清扫手术(ara-aortic lymph node dissection, PAND)手术. 研究共纳入53例患者并完成了5年随访, 最终R0切除率为82%, 3年和5年的总生存率分别为59%和53%. 对于单纯腹主动脉旁淋巴结转移患者, 5年生存率为57%; 而具有多处淋巴结转移的患者, 5年生存率仅为17%. 研究提示对于存在广泛淋巴结转移的进展期GC患者, 术前S-1联合顺铂方案化疗后接受根治手术联合主动脉旁淋巴结清扫对于部分患者安全有效<sup>[11]</sup>. 基于JCOG 0405研究的结果, 日本学者启动了JCOG 1301和JCOG 1002研究, 分别探讨对于此类广泛淋巴结转移的患者, 术前靶向治疗及三药方案能否进一步改善生存.

## 3 靶向药物在新辅助化疗的研究

除了传统的化疗药物以外, 新辅助治疗也把靶向药物纳入研究. 对于HER-2阳性的局部进展期GC, 目前的一些II期临床研究表明曲妥单抗联合化疗是高度有效的

表 1 可切除胃癌的新辅助化疗研究

作者	时间	分期	纳入标准	研究分组	患者数	R0切除率(%)	病理CR率(%)	中位生存时间(mo)
Ajani <sup>[30]</sup>	1991	II	可切除M0+EGJ	EFP 2+手术+EFP 3	25	72	0	15
Leichman <sup>[31]</sup>	1992	II	可切除M0	PFL 2+手术	8	88	8	>17
Kang	1992	III RCT	局部进展M0	1. EFP 3+手术+EFP 3-6	53	79	8	43
				2. 手术+EFP 3-6	54	61		30
Ajani <sup>[32]</sup>	1993	II	可切除M0	EAP 3+手术+EAP 2	48	90	0	16
Rougier <sup>[33]</sup>	1994	II	局部进展M0+EGJ	FP 6+手术	30	78	0	16
Kelsen <sup>[4]</sup>	1996	II	局部进展M0	FAMTX 3+手术+IP FP+F	56	77	NS	15
Crookes <sup>[34]</sup>	1997	II	可切除M0+EGJ	PFL 2+手术	59	71	9	52
Songun <sup>[7]</sup>	1999	II RCT	T2-4 M0	1.FAMTX 3+手术	27	75	NS	18
				2. 手术	29	75		30
Schuhmacher <sup>[35]</sup>	2001	II	III-IV (M0)+EGJ	EAP+手术	42	86	0	19
D'Ugo <sup>[36]</sup>	2006	II	T3-4 Nx M0或T≤2N+ M0	EEP 3/ECF 3+手术+EEP 3/ECF 3	34	82	3	>28
Cunningham <sup>[8]</sup> (MAGIC)	2006	III RCT	可切除胃癌+EGJ腺癌	1.ECF 3+手术+ECF 3	250	74	NS	1.18
				2. 手术	253	68		30
Ychou <sup>[9]</sup> (ACCORD)	2011	III RCT	可切除胃癌+EGJ腺癌	1.FP 2-3+手术+FP 3-4	113	84	NS	NS
				2. 手术	111	73		
Schuhmacher <sup>[37]</sup> (EORTC)	2010	III RCT	T3-4NxM0	1.PFL 2	72	81.9	NS	>36
				2. 手术	72	66.7		
Kinoshita <sup>[38]</sup>	2009	II	T2-3/N+或T4aN0	S-1 2+手术	55	80.8	0	NS
Biffi <sup>[39]</sup>	2010	III RCT	T3-4 Nx或Tx N1-3 M0+EGJ	1.TCF 4+手术	34	85	11.7	NS
				2. 手术	35			
Yoshikawa <sup>[10]</sup>	2014	II RCT	T2-3/N+或T4aN0+EGJ	1.SC 2+手术	21			
				2.SC 4+手术	20	NS	NS	NS
				3.PC 2+手术	21			
				4.PC 4+手术	21			
Cunningham <sup>[13]</sup> ST03	2017	III RCT	可切除胃癌+EGJ腺癌+食管癌	1.贝伐单抗+ECX+手术	530	64	NS	NS
				2. ECX+手术	533	61		

RCT: 随机对照实验; CR: 完全缓解; EGJ: 胃食管结合部; EFP: 依托泊苷、氟尿嘧啶、顺铂; PFL: 顺铂、氟尿嘧啶、SC: S1、顺铂; TCF: 多西他赛、顺铂、氟尿嘧啶; EEP: 依托泊苷、表柔比星、顺铂; EAP: 依托泊苷、阿霉素、顺铂; FP: 氟尿嘧啶、顺铂; F: 氟尿嘧啶; ECX: 表柔比星、顺铂、卡培他滨; PC: 紫杉醇、顺铂; NS: 没有提及。

新辅助治疗方案。2014年ASCO报道的德国HER-FLOT研究表明4个周期的曲妥珠单抗联合FLOT新辅助化疗方案, 结果达到主要研究终点, R0切除率为93%, 12例患者达到pCR, 13例患者接近病理完全缓解<sup>[12]</sup>。2015年ASCO报道的西班牙NEOHX研究报道了曲妥珠单抗联合XELOX治疗可切除GC或胃食管结合部癌的疗效, ORR为39%, pCR为8%, 研究者认为疗效确切, 但仍需要大型III期随机对照研究来证实。2017年发表的英国ST03研究, 这是一项对比术前ECX联合贝伐单抗在可切除性GC、食管胃结合部癌和食管癌中的II/III临床研究<sup>[13]</sup>。该研究共入组1063例患者(530人贝伐联合ECX, 533人ECX), 中位随访33 mo, 联合贝伐单抗组与对照组3年总生存率(48.1% vs 50.3%)和无病生存期差异均无统计学意义; 联合使用贝伐单抗, 未见R0切除率和肿瘤反应率提高。联合贝伐单抗组术后吻合口瘘发生率较高。该研

究表明增加贝伐单抗并不会使患者获得生存益处。

#### 4 新辅助放疗(联合化疗)

新辅助放疗的目的是为了提高R0切除率和降低局部或区域复发率。随着INT-0116/SWOG9008试验研究结果的发表<sup>[14]</sup>, 围手术期联合放疗越来越引起人们的注意, 尤其是新辅助放疗对于进展期GC的疗效更加引起人们的关注。关于术前放疗的临床研究的设计主要在以下三个方面: (1)术前放疗联合手术对比单纯手术治疗; (2)术前放化疗联合手术对比单纯手术; (3)术前放化疗对比术前化疗。目前已经有许多重要的关于术前放疗的单中心随机研究(表2)。

1998年中国医学科学院肿瘤医院发表了关于术前放疗联合手术对比单纯手术治疗的随机对照试验的研究结果, 共入组370例贲门癌病人, 随机分为术前放疗



表 2 可切除胃癌的新辅助放化疗的研究

作者	时间	分期	纳入标准	研究分组	患者数	R0切除率(%)	病理CR(%)	中位生存时间
Zhang <sup>[40]</sup>	1998	RCT	EGJ	1.40Gy EBRT+手术	171	89.5	0	5-yr OS 30%
				2.手术	199			20%
				1.手术	98			5-yr OS 21%
Shchepotin <sup>[41]</sup>	1994	RCT	任何M0	2.20Gy EBRT	100	NS	NS	
				3.20Gy EBRT+Hy	95			
Skoropad <sup>[42]</sup>	2002	RCT	可切除M0+EGJ	1.20Gy EBRT + Hy + 20Gy IORT	59	66	0	16
				2.手术	53			
Safran <sup>[43]</sup>	1997	I	不可切除的M0	45 Gy EBRT + 紫杉醇	27	NS	11	2-yr OS 35%
Lowy <sup>[44]</sup>	2001	I	T>2, N±, M0	45 Gy EBRT, 5-FU	24	75	11	NS
Ajani <sup>[45]</sup>	2004	II	T>2, N±	5-FU, LV, P+45 Gy EBRT, 5-FU	33	70	30	34 mo
Ajani <sup>[46]</sup>	2005	II	可切除M0+EGJ	FP, 紫杉醇+45 Gy EBRT	41	78	20	>36 mo
Allal <sup>[47]</sup>	2005	I	T3-T4, N+	FP, 亚叶酸钙+31.2-45.6 Gy EBRT	19	NS	5	5-yr OS 35%
Ajani <sup>[48]</sup>	2006	II	可切除M0	FP, LV, P + 45Gy EBRT, 5-FU, cis	49	63	26	23 mo
Stahl <sup>[16]</sup>	2009	III	EGJ	1. PFL 3+ 30 Gy+顺铂/依托泊苷+手术	62	72	15.6	33.1 mo
		RCT		2. PFL 2,5+手术	64	69	2.0	21.1 mo
Van Hagen <sup>[15]</sup>	2012	III	食管癌或EGJ	1. 卡铂+紫杉醇+41.1 Gy+手术	178	92		49.9 mo
CROSS trial		RCT		2. 手术	188	69		24 mo

EBRT: 体外放射治疗; IORT: 术中放射治疗; Hy: 热疗; EGJ: 胃食管结合部; FP: 氟尿嘧啶; 顺铂; LV: 亚叶酸钙; NS: 没有提及; OS: 总生存期。

联合手术组和单纯手术组, 放疗剂量为40 Gy(分20次给予), 结果显示, 术前放疗可提高肿瘤切除率(89.5% vs 74.9%)和R0切除率(80.1% vs 60.8%),且提高了病人的长期存活率(10年存活率: 20.3% vs 13.3%). 但研究中手术质量、淋巴结清扫及肿块侵犯范围有限的描述导致其治疗存在一定的缺陷; 另外, 其采用的放射治疗方式、分割剂量和总剂量均不统一, 因而存在内部偏倚。

2012年发表多中心随机对照CROSS研究是关于术前放疗联合手术对比单纯手术治疗的III期临床试验<sup>[15]</sup>. 研究对象为可切除食管癌或胃食管结合部癌, 共入组366例病人. 试验组给予新辅助放化疗+手术治疗, 放疗剂量为41.4 Gy(分23次给予), 同期化疗方案为每周给予卡铂+紫杉醇. 结果显示, 新辅助放化疗显著提高 mo vs 24.0 mo)和总生存期(HR = 0.657, 95%CI: 0.495-0.871)均显著高于单纯手术组. 但由于该研究中多数为食管癌病人, 胃食管结合部癌患者所占比例<26%, 故其结果不一定适用于GC病人。

2009年发表的德国的POET研究是关于术前放疗对比术前化疗的临床研究<sup>[16]</sup>. 该研究纳入局部进展期胃食管结合部腺癌病人(Siewert分型 I -III型), 研究终点为3年总体生存期, 其2017年的更新结果显示, 术前放疗组无局部进展存活率、3年和5年存活率均高于术前化疗组<sup>[17]</sup>. 故认为对于局部晚期AEG病人, 在术前化疗的基础上联合放疗可提高局部无进展存活率. 然而此项研究同样是针对于AEG病人, 而对于GC病人仍须更进一步

步的研究证实。

2018年*Lancet Oncol*发表了荷兰的CRITICS研究<sup>[18]</sup>, 这是首次头对头比较了围手术期化疗与术前化疗+术后化疗在可切除胃腺癌患者中的疗效的III期临床研究. 其初步结果表明, 在接受过术前化疗的可切除GC患者中, 术后放化疗作用并不明显, 术后局部复发率无显著性差异(15% vs 11%). 但也有学者指出造成这样的原因是入组病例中完成研究方案的比例较低(50%). 值得注意的是, 化疗组和放化疗组中只有一半的患者按计划完成术后治疗, 术后治疗比较困难, 在其他研究中也是如此. 鉴于术后治疗患者的依从性差, 未来的研究应着重于优化术前治疗策略。

## 5 进行中的临床研究

可切除进展期GC的治疗中尚有许多问题没有解决. 而目前尚在进行的临床试验在不久的将来可能会给出相应的答案(表3)。

2017年*Ann Surg Oncol*刊登了澳大利亚肿瘤放疗协作组主导的TOPGEAR国际多中心III期临床研究初步结果. TOPGEAR是评估术前同步放化疗的模式, 研究同样将MAGIC研究的术前+术后化疗模式设定TOPGEAR研究包括 II 期和III期研究两部分, 预期分别入组患者120例和632例. 初期结果表明术前放化疗并不会显著增加治疗毒副作用等<sup>[19]</sup>.

2017年ASCO发表了德国的AIO-FLOT4研究, 这是

表 3 正在开展的有关可切除胃癌的放化疗临床研究

国家	研究题目	分期	研究分组	研究注册号
澳大利亚及新西兰	TOPGEAR	II/III	ECF+45 Gy+手术 vs ECF+手术	NCT01924819
中国		III	ECX+手术 vs XP+手术	NCT01558947
韩国	PRODIGY	III	DOS+手术+S-1 vs 手术+S-1	NCT01515748
爱尔兰	MAGIC vs CROSS	III	MAGIC vs CROSS	NCT01726452
德国	FLOT-AIO	III	FLOT vs ECF/ECX	NCT01216644
日本	JCOG1301C	II	HER-2+SP+曲妥珠单抗 vs SP	UMIN000016920

一项比较术前使用FLOT方案[氟尿嘧啶(5-FU)、四氢叶酸、奥沙利铂和多西他赛]对比ECF方案(表柔比星、顺铂和5-FU)对可切除胃/胃食管结合部腺癌患者的围手术期化疗, 一项多中心、随机的三期临床研究, 共随机分配患者716人(360人ECF/ECX, 356人FLOT)<sup>[20]</sup>。FLOT方案显示了对比ECF方案在临床上疗效获益, 以及安全性的优势, 与ECF/ECX相比, FLOT延长了PFS(30 mo对18 mo, HR = 0.77,  $P = 0.004$ )和OS(50 mo对35 mo, HR = 0.77,  $P = 0.012$ )。该研究结果公布后, 对欧美术前治疗产生较大的影响, 但在亚洲人群中还需要验证。

## 6 新辅助治疗客观评价体系

进展期GC的治疗的不同过程中都应当进行疗效评估, 以便为临床医师制定/改变治疗方案提供准确依据。

解剖影像学评价是评估新辅助治疗是否有效的主要手段, 其中CT、MRI、内镜、超声等是主要方法。评价的标准有许多, 1979年WHO确定了实体瘤双径测量的疗效评价标准, 即将所有病灶的最长径与垂直径乘积之后作为判断依据, 将治疗前后进行比较。但该标准存在一定的局限, 如对于肿瘤数目多、直径小的病灶难以准确评估疗效等缺点。因此2000年美国、加拿大及欧洲的研究组织提出了实体肿瘤治疗反应评估标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST), 此方法将双径测量方法(最长径及其垂直径的乘积)改为单径测量法(最长径之和), 明确定义了可测量、不可测量病灶、靶病灶及肿瘤负荷<sup>[21]</sup>。疗效评价标准和WHO标准相同, 但简单易行, 重复性更高。2009年欧洲癌症组织(European Cancer Organisation, ECCO)发布了RECIST 1.1实体瘤评价标准, 此版本具有循证性, 以文献为基础, 采用了欧洲癌症治疗研究组织(EORTC)实体瘤临床试验数据库中6500例患者、18000多处靶病灶的检验数据, 主要针对靶病灶的数目、疗效确认的必要性及淋巴结的测量等方面作了更新, 并肯定了PET-CT的应用价值<sup>[22]</sup>。2010年mRECIST疗效评价标准发布, 将评估对象改为存活肿瘤, 排除坏死肿瘤的干扰<sup>[23]</sup>。日本GC联合会(Japanese Gastric Cancer Association, JGCA)推荐使用

JGCA治疗评估标准<sup>[24]</sup>。依据气钡造影和/或胃镜检查结果, 将进展期GC分为三类: (1)类为可测量病变, 测量其最长径治疗前后变化率; (2)类为可评估而无法测量病变, 针对凸起、凹陷病变, 以肿瘤进展、稳定、退缩、扁平 and 消失来描述; (3)类为广泛浸润性病变, 依据钡餐检查结果, 估算胃腔容积, 计算治疗前后胃腔扩大百分比作为疗效评估指标。

组织病理反应评价是基于新辅助治疗患者术后标本的病理特征、肿瘤残留情况来判定肿瘤对治疗有无反应, 进而评价其疗效。目前欧美普遍采用的是Becker评分: 1级, 完全或次全退缩(每个肿瘤床少于10%的肿瘤残留, 1a为完全, 1b为次全); 2级, 部分肿瘤退缩(每个肿瘤床10%-50%肿瘤残留); 3级, 少量或无肿瘤退缩(每个肿瘤床超过50%肿瘤残留)。评分为1a和1b者判断为新辅助治疗有反应, 2级和3级者无反应<sup>[25]</sup>。而JGCA推荐依据手术后肿瘤标本病理切片中降解或坏死的组织细胞比例进行评估。0级, 无治疗反应; 1级, 又分为1a和1b, 1a级为存活肿瘤细胞超过检查区域的2/3, 1b级为存活肿瘤细胞超过1/3但小于2/3; 2级, 为存活肿瘤细胞少于1/3的检查区域; 3级, 无存活肿瘤细胞残留<sup>[24]</sup>。

## 7 基于临床研究临床指南

由于前瞻性随机对照临床研究的进行, 新辅助化疗对于进展期GC患者的作用是显而易见的。美国NCCN指南推荐临床分期T $\geq$ 2 N0-3 M0的可切除GC患者接受术前新辅助化疗, 证据等级为1级<sup>[26]</sup>。欧洲ESMOGC诊疗指南基于MAGIC和FNCLCC/FFCD两项研究, 推荐所有临床分期高于T $\geq$ 2 M0的患者接受术前新辅助化疗<sup>[27]</sup>。由于日本GC筛查普及, 以早期GC为主, 进展期GC相对较少, 且GCD2淋巴结清扫普及较广, 手术治疗预后较佳, 故今年发布第五版日本JGCA GC治疗指南仍未将新辅助化疗列入其中, 该指南指出仍需等待正在进行的临床研究结果<sup>[28]</sup>。而韩国GC发病情况与日本类似, 但目前仍没有权威性的多学科GC治疗指南推出。我国卫生部GC诊疗规范则推荐T3-4N1-3M0的局部进展期GC接受新辅助化疗<sup>[29]</sup>, 但是我国仍缺乏大型III期临床研究评估新辅助

治疗联合GCD2淋巴结清扫术的最佳适应症。

## 8 新辅助治疗目前存在的问题

(1)新辅助治疗的适应证, 究竟如何准确判断可切除进展期GC。(2)新辅助方案的选择、治疗周期、对HER2阳性病例是否需联合靶向治疗, 新辅助化疗时间过长是否会错过最佳手术时机, 而时间过短是否会达不到术前化疗所期望的效果?(3)新辅助化疗肿瘤退缩后能否真正使患者获得OS获益。(4)新辅助治疗后术后是否继续需要放疗/化疗。这些问题已成为GC新辅助化疗在临床具体应用中遇到的难点。

## 9 结论

进展期GC的治疗原则在于选择合适的患者, 通过适当的化疗/放疗, 并最终通过合理的手术方式为患者带来生存获益。而对于这些环节每一个节点, 都需要进一步临床试验进行解答。相信随着时间推移, 随着临床研究的不断开展, 进展期GC的治疗效果会越来越好, 未来在进展期GC的研究领域中, 会有更多值得期待的结果。

## 10 参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 江良县, 周申康, 刘帅, 叶菲菲. 新辅助化疗联合腹腔镜手术治疗进展期胃癌效果及患者生活质量情况观察. *世界华人消化杂志* 2018; 26: 782-789 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i13.782]
- Knight G, Earle CC, Cosby R, Coburn N, Youssef Y, Malthaner R, Wong RK; Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: a systematic review and practice guideline for North America. *Gastric Cancer* 2013; 16: 28-40 [PMID: 22467061 DOI: 10.1007/s10120-012-0148-3]
- Wilke H, Preusser P, Fink U, Gunzer U, Meyer HJ, Meyer J, Siewert JR, Achterath W, Lenaz L, Knipp H. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1318-1326 [PMID: 2769330 DOI: 10.1200/JCO.1989.7.9.1318]
- Plukker JT, Mulder NH, Sleijfer DT, Grond J, Verschueren RC. Chemotherapy and surgery for locally advanced cancer of the cardia and fundus: phase II study with methotrexate and 5-fluorouracil. *Br J Surg* 1991; 78: 955-958 [PMID: 1913116]
- Songun I, Keizer HJ, Hermans J, Klementsich P, de Vries JE, Wils JA, van der Bijl J, van Krieken JH, van de Velde CJ. Chemotherapy for operable gastric cancer: results of the Dutch randomised FAMTX trial. The Dutch Gastric Cancer Group (DGCG). *Eur J Cancer* 1999; 35: 558-562 [PMID: 10492627]
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20 [PMID: 16822992 DOI: 10.1056/NEJMoa055531]
- Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. 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 [PMID: 21444866 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0597]
- Yoshikawa T, Tanabe K, Nishikawa K, Ito Y, Matsui T, Kimura Y, Hirabayashi N, Mikata S, Iwahashi M, Fukushima R, Takiguchi N, Miyashiro I, Morita S, Miyashita Y, Tsuburaya A, Sakamoto J. Induction of a pathological complete response by four courses of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: early results of the randomized phase II COMPASS trial. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 213-219 [PMID: 23838904 DOI: 10.1245/s10434-013-3055-x]
- Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, Fukushima N, Nashimoto A, Sasako M; Stomach Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *Br J Surg* 2014; 101: 653-660 [PMID: 24668391 DOI: 10.1002/bjs.9484]
- Hofheinz R, H-B S, Peter C, Thuss-Patience, Kunzmann V, Fuchs M, Graeven U, Homann N, Heinemann V, Pohl M, Tannapfel A, Al-Batran SE. Trastuzumab in combination with FLOT as perioperative treatment for patients with HER2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the AIO Gastric Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2014; 32: 4073-4073 [DOI: 10.1200/jco.2014.32.15\_suppl.4073]
- Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, Okines AF, Allum WH, Rowley S, Stevenson L, Grabsch HI, Alderson D, Crosby T, Griffin SM, Mansoor W, Coxon FY, Falk SJ, Darby S, Sumpter KA, Blazeby JM, Langley RE. Perioperative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 357-370 [PMID: 28163000 DOI: 10.1016/S1473-2045(17)30043-8]
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730 [PMID: 11547741 DOI: 10.1056/NEJMoa010187]
- van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sagen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A; CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-2084 [PMID: 22646630 DOI: 10.1056/NEJMoa1112088]
- Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach W, Wilke H. 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 [PMID: 19139439 DOI: 10.1200/JCO.2008.17.0506]
- 17 Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, Stuschke M, Sandermann A, Bitzer M, Wilke H, Budach W. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer* 2017; 81: 183-190 [PMID: 28628843 DOI: 10.1016/j.ejca.2017.04.027]
  - 18 Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordmark M, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Boot H, Trip AK, Swellengrebel HAM, van Laarhoven HWM, Putter H, van Sandick JW, van Berge Henegouwen MI, Hartgrink HH, van Tinteren H, van de Velde CJH, Verheij M; CRITICS investigators. 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 [PMID: 29650363 DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30132-3]
  - 19 Leong T, Smithers BM, Haustermans K, Michael M, Gebisi V, Miller D, Zalberg J, Boussioutas A, Findlay M, O'Connell RL, Verghis J, Willis D, Kron T, Crain M, Murray WK, Lordick F, Swallow C, Darling G, Simes J, Wong R. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGO, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2252-2258 [PMID: 28337660 DOI: 10.1245/s10434-017-5830-6]
  - 20 Al-Batran SE, Homann N, Schmalenberg H, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, Schmiegel WH, Folprecht G, Probst S, Prasnikar N, Thuss-Patience PC, Fischbach W, Trojan J, Koenigsmann M, Pauligk C, Goetze TO, Jaeger E, Meiler J, Schuler MH, Hofheinz R. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 4004-4004 [DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.4004]
  - 21 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216 [PMID: 10655437]
  - 22 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247 [PMID: 19097774 DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026]
  - 23 Fournier L, Ammari S, Thiam R, Cuénod CA. Imaging criteria for assessing tumour response: RECIST, mRECIST, Cheson. *Diagn Interv Imaging* 2014; 95: 689-703 [PMID: 24951349 DOI: 10.1016/j.diii.2014.05.002]
  - 24 Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14: 101-112 [PMID: 21573743 DOI: 10.1007/s10120-011-0041-5]
  - 25 Becker K, Langer R, Reim D, Novotny A, Meyer zum Buschenfelde C, Engel J, Friess H, Hofler H. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. *Ann Surg* 2011; 253: 934-939 [PMID: 21490451 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318216f449]
  - 26 Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Chao J, Das P, Denlinger CS, Fanta P, Farjah F, Fuchs CS, Gerdes H, Gibson M, Glasgow RE, Hayman JA, Hochwald S, Hofstetter WL, Ilson DH, Jaroszewski D, Johung KL, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn WM, Leong S, Linn C, Lockhart AC, Ly QP, Mulcahy MF, Orringer MB, Perry KA, Poultsides GA, Scott WJ, Strong VE, Washington MK, Weksler B, Willett CG, Wright CD, Zelman D, McMillian N, Sundar H. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14: 1286-1312 [PMID: 27697982]
  - 27 Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v38-v49 [PMID: 27664260 DOI: 10.1093/annonc/mdw350]
  - 28 日本胃癌学会. 胃癌治疗. 5版. 2018. 东京: 金原出版株式会社
  - 29 中华人民共和国卫生部. 胃癌诊疗规范(2011年版). 2011
  - 30 Ajani JA, Ota DM, Jessup JM, Ames FC, McBride C, Boddie A, Levin B, Jackson DE, Roh M, Hohn D. Resectable gastric carcinoma. An evaluation of preoperative and postoperative chemotherapy. *Cancer* 1991; 68: 1501-1506 [PMID: 1893349]
  - 31 Leichman L, Silberman H, Leichman CG, Spears CP, Ray M, Muggia FM, Kiyabu M, Radin R, Laine L, Stain S. 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 [PMID: 1453207 DOI: 10.1200/JCO.1992.10.12.1933]
  - 32 Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, Steele GD, Evans D, Roh M, Sugarbaker DJ, Dumas P, Gray C, Vena DA. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1839-1844 [PMID: 8230264]
  - 33 Rougier P, Lasser P, Ducreux M, Mahjoubi M, Bognel C, Elias D. Preoperative chemotherapy of locally advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 3: 59-68 [PMID: 8204531]
  - 34 Crookes P, Leichman CG, Leichman L, Tan M, Laine L, Stain S, Baranda J, Casagrande Y, Groshen S, Silberman H. Systemic chemotherapy for gastric carcinoma followed by postoperative intraperitoneal therapy: a final report. *Cancer* 1997; 79: 1767-1775 [PMID: 9128994]
  - 35 Schuhmacher CP, Fink U, Becker K, Busch R, Dittler HJ, Mueller J, Siewert JR. Neoadjuvant therapy for patients with locally advanced gastric carcinoma with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. Closing results after 5 years of follow-up. *Cancer* 2001; 91: 918-927 [PMID: 11251943]
  - 36 D'Ugo D, Persiani R, Rausei S, Biondi A, Vigorita V, Boccia S, Ricci R. Response to neoadjuvant chemotherapy and effects of tumor regression in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 1105-1109 [PMID: 16930932 DOI: 10.1016/j.ejso.2006.07.009]
  - 37 Schuhmacher C, Gretscher S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, Haag C, Mauer ME, Hasan B, Welch J, Ott K, Hoelscher A, Schneider PM, Bechstein W, Wilke H, Lutz MP, Nordlinger B, Van Cutsem E, Siewert JR, Schlag PM. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5210-5218 [PMID: 21060024 DOI: 10.1200/JCO.2009.26.6114]
  - 38 Kinoshita T, Sasako M, Sano T, Katai H, Furukawa H, Tsuburaya A, Miyashiro I, Kaji M, Ninomiya M. Phase II trial of S-1 for neoadjuvant chemotherapy against scirrhous gastric cancer (JCOG 0002). *Gastric Cancer* 2009; 12: 37-42 [PMID: 19097774 DOI: 10.1007/s10120-011-0041-5]



- 19390930 DOI: 10.1007/s10120-008-0496-1]
- 39 Biffi R, Fazio N, Luca F, Chiappa A, Andreoni B, Zampino MG, Roth A, Schuller JC, Fiori G, Orsi F, Bonomo G, Crosta C, Huber O. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 868-874 [PMID: 20143466]
- 40 Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. 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 [PMID: 9869212]
- 41 Shchepotin IB, Evans SR, Chorny V, Osinsky S, Buras RR, Maligonov P, Shabahang M, Nauta RJ. Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. *Surg Oncol* 1994; 3: 37-44 [PMID: 8186869]
- 42 Skoropad V, Berdov B, Zagrebin V. Concentrated preoperative radiotherapy for resectable gastric cancer: 20-years follow-up of a randomized trial. *J Surg Oncol* 2002; 80: 72-78 [PMID: 12173383 DOI: 10.1002/jso.10102]
- 43 Safran H, King TP, Choy H, Hesketh PJ, Wolf B, Altenhein E, Sikov W, Rosmarin A, Akerley W, Radie-Keane K, Cicchetti G, Lopez F, Bland K, Wanebo HJ. Paclitaxel and concurrent radiation for locally advanced pancreatic and gastric cancer: a phase I study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 901-907 [PMID: 9060526 DOI: 10.1200/JCO.1997.15.3.901]
- 44 Lowy AM, Feig BW, Janjan N, Rich TA, Pisters PW, Ajani JA, Mansfield PF. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 519-524 [PMID: 11456051]
- 45 Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters PW, Lynch PM, Feig B, Myerson R, Nivers R, Cohen DS, Gunderson LL. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2774-2780 [PMID: 15254045 DOI: 10.1200/JCO.2004.01.015]
- 46 Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Lunagomez S, Lynch PM, Janjan N, Feig B, Faust J, Yao JC, Nivers R, Morris J, Pisters PW. 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 [PMID: 15718321 DOI: 10.1200/JCO.2005.01.305]
- 47 Allal AS, Zwahlen D, Bründler MA, de Peyer R, Morel P, Huber O, Roth AD. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: long-term results of a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1286-1289 [PMID: 16137836 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.033]
- 48 Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, Greskovich JF, Anne PR, Bradley JD, Willett C, Rich TA. 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 [PMID: 16921048 DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4840]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

