

## 胃癌围手术期治疗现状和新进展

徐 玮, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕 敏, 朱正纲

徐玮, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕敏, 朱正纲, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科 上海消化外科研究所 上海市胃肿瘤重点实验室 上海市 200025

杨秋蒙, 副教授, 硕士生导师, 主要从事胃肠道恶性肿瘤综合治疗的研究。

**作者贡献分布:** 本文题目由杨秋蒙制定; 资料收集与整理由杨秋蒙、刘文韬及徐玮共同完成; 本文撰写由徐玮于朱正纲、燕敏、杨秋蒙及刘文韬指导下完成。

**通讯作者:** 杨秋蒙, 副教授, 硕士生导师, 200025, 上海市黄浦区瑞金二路197号, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科, 上海消化外科研究所, 上海市胃肿瘤重点实验室。  
1228562411@qq.com  
电话: 021-64370045

收稿日期: 2016-04-28  
修回日期: 2016-06-08  
接受日期: 2016-06-21  
在线出版日期: 2016-12-18

### Current situation and new advances in perioperative treatment of gastric cancer

Wei Xu, Wen-Tao Liu, Qiu-Meng Yang, Min Yan, Zheng-Gang Zhu

Wei Xu, Wen-Tao Liu, Qiu-Meng Yang, Min Yan, Zheng-Gang Zhu, Department of General Surgery, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine; Shanghai Institute of Digestive Surgery; Key Laboratory of Shanghai Gastric Neoplasms, Shanghai 200025, China

**Correspondence to:** Qiu-Meng Yang, Associated Professor, Department of General Surgery, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine; Shanghai Institute of Digestive Surgery; Key Laboratory of Shanghai Gastric Neoplasms, 197 Ruijin 2nd Road, Shanghai 200025, China. 1228562411@qq.com

Received: 2016-04-28

Revised: 2016-06-08  
Accepted: 2016-06-21  
Published online: 2016-12-18

### Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in the world, and radical surgery is still the most effective treatment. Since gastric cancer screening is not popular in China and early cases are usually asymptomatic, advanced gastric cancer accounts for the vast majority. The prognosis of patients with advanced gastric cancer after surgery alone is still poor. With regard to improving the long-term survival of patients with advanced gastric cancer, the importance of multimodality therapy has been gradually recognized. Perioperative treatment is an important part of multimodality therapy. Nowadays, the perioperative treatment for advanced gastric cancer consists of preoperative chemotherapy, preoperative chemoradiotherapy, targeted therapy, and immune therapy.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Gastric cancer; Preoperative chemotherapy; Preoperative chemoradiotherapy; Targeted therapy; Immune therapy

Xu W, Liu WT, Yang QM, Yan M, Zhu ZG. Current situation and new advances in perioperative treatment of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(35): 4621-4633 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4621.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4621>

### ■背景资料

目前, 全球范围内胃癌仍高居恶性肿瘤发病率第5位和死亡率第3位, 而我国胃癌的发病率和死亡率均占恶性肿瘤第3位, 其中又以进展期胃癌为主。手术仍然是唯一可能治愈胃癌的方法, 但对于进展期胃癌, 单纯手术疗效仍有限。手术治疗联合围手术期放化疗等辅助治疗是提高进展期胃癌疗效、改善患者预后的重要手段。

### ■同行评议者

管小青, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院(徐州医科大学附属宿迁医院)普通外科; 刘展, 主任医师, 湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科

## ■ 研发前沿

术前化疗和术前放化疗的研究已有一定的积累, 临床上运用较多, 且都取得了较好的效果。然而, 靶向治疗和免疫治疗是近年来迅速发展起来的新型治疗方式, 仍需要大家进一步深入的研究。严密设计和执行的临床试验是检验各种围手术期综合治疗方案的可靠依据, 综合评价已有的临床试验有助于形成胃癌围手术期综合治疗的合理方案。

## 摘要

胃癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 手术治疗仍然是治愈胃癌的最佳方法。由于早期胃癌缺乏症状以及我国胃癌筛查不普及, 我国胃癌以进展期胃癌为主。进展期胃癌单纯手术治疗效果欠佳, 为了增加胃癌患者的长期生存, 胃癌围手术期的综合治疗已经逐渐被广大学者所接受。胃癌围手术期治疗是综合治疗的一个重要组成部分, 主要包括术前化疗、术前放化疗、靶向治疗和免疫治疗。本文就这几种综合治疗方案进行介绍。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 胃癌; 术前化疗; 术前放化疗; 靶向治疗; 免疫治疗

**核心提要:** 除了传统的术后辅助化疗外, 进展期胃癌的围手术期治疗主要包括术前化疗、术前放化疗、靶向治疗和免疫治疗。这些治疗补充了手术的局限, 可以达到减少全身肿瘤负荷, 降低肿瘤分期, 提高手术根治度, 降低肿瘤复发风险的作用。

徐玮, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕敏, 朱正纲. 胃癌围手术期治疗现状和新进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4621-4633  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4621.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4621>

## 0 引言

胃癌一直是全球最常见的恶性肿瘤之一, 虽然发病率和死亡率有逐渐下降趋势, 但最新GLOBOCAN统计显示, 在所有恶性肿瘤中胃癌的发病率仍占第5位、死亡率占第3位<sup>[1]</sup>。2012年, 全球约有951000例新发胃癌, 超过70%的新发病例来自发展中国家, 这其中就有近一半的病例发生在东亚地区<sup>[2]</sup>。我国作为人口大国, 占据了全球40%的胃癌新发病, 据统计, 我国胃癌的发病率和死亡率均占恶性肿瘤的第3位<sup>[3]</sup>。

胃癌不仅严重威胁着人类的健康, 同时给人民和国家都带来了巨大的经济负担。目前, 手术仍然是唯一可能治愈胃癌的方法, 也是胃癌治疗的基石, 但仅靠手术治疗是远远不够的。全球范围内统计, 可切除胃癌患者的5年生存率只有20%-30%。日本由于有完善的胃癌筛查程序, 早期胃癌居多, 胃癌5年生存率可达到

70%<sup>[4,5]</sup>。迄今为止我国尚缺乏胃癌的筛查程序, 早期胃癌又缺乏典型的症状而容易引起忽视, 因此我国确诊病例中早期胃癌较少, 以进展期胃癌为主, 手术治疗必须辅以其他综合治疗才能达到改善预后的目的。除了沿用多年的术后辅助化疗外, 越来越多的术前治疗也被应用到胃癌的治疗中, 主要包括化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗等, 已有临床数据证明, 综合应用适当的术前治疗可以改善胃癌患者的预后。这些治疗补充了手术的局限, 可以达到减少全身肿瘤负荷, 降低肿瘤分期, 提高手术根治度, 降低肿瘤复发风险的作用。然而, 迄今为止这些治疗方案仍处于临床试验阶段, 不同机构不同方案的效果相差很大, 尚未形成广泛接受的治疗指南。从目前各机构开展的临床试验, 可以对胃癌围手术期治疗的现状和新进展有一全面了解, 并有助于在进展期胃癌病例中选择合理的治疗策略。现代医学迅速发展, 已经逐步进入精准医学的时代。随着多种治疗方式研究的深入以及一些胃癌组织的基因测试, 逐渐实现了对每一个胃癌患者进行个体化治疗, 从而实现真正的精准医疗。

## 1 术前化疗

1.1 术前化疗现状 术前化疗包括术前新辅助化疗和术前转化治疗。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。

第1个研究术前化疗的前瞻性随机对照临床试验是20世纪90年代初荷兰开展的FAMTX试验<sup>[6,7]</sup>。当时5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)、阿霉素和甲氨蝶呤的三药联合化疗方案被认为是最有效的化疗方案和未来临床试验化疗方案的金标准, 研究评估了该方案用于术前化疗的价值。入组临床试验的患者均为75岁以下, 有良好的身体和精神状态同时经过组织学证实为胃腺癌的患者, 此临床试验并未纳入早期胃癌和食管与胃结合部位癌患者。入组的患者被随机分为两组, 分别是术前化疗联合手术组和单一手术组。化疗联合手术组的患者在2个或4个化疗疗程后接受评估。在经过2个疗程化疗后, 对患者进行评估, 若病灶进展, 则不再继续化疗而直接接受手术治疗; 若病灶完全缓解、部分缓解或稳定, 则再继续接受2个疗程的化疗。手术采用了D1淋巴结清扫。然后

术前化疗联合手术组中只有32%的患者病灶得到了完全缓解或部分缓解, 而有36%的患者病灶有所进展<sup>[8]</sup>。经过长期的生存随访, 术前化疗联合手术组的中位生存期(median survival time, MST)是18 mo, 而单一手术组的中位生存期是30 mo<sup>[9]</sup>。这一临床试验显示出胃癌患者并未从术前FAMTX方案化疗中获益。虽然试验结果并不支持应用术前化疗, 但是对于入选标准和化疗方案选择的争论并未令研究者们放弃这一领域的探索, 不同研究机构开展了越来越多的有关术前化疗的临床试验。其中MAGIC和FNCLCC/FFCD 2个大型的随机对照临床试验均证实围手术期化疗可以增加手术R0切除率和改善患者的总生存期。虽然这两个临床试验使用的化疗方案并不相同, 但是研究结果是相似的。

MAGIC试验研究探索围手术期化疗是否可以改善可切除胃癌患者的预后。采用了联合应用表柔比星、顺铂和氟尿嘧啶的ECF方案。已有研究<sup>[10,11]</sup>显示ECF方案在局部进展期胃癌患者治疗中可以取得49%-56%的反应率。相比于FAMTX方案, 应用ECF方案可以改善进展期胃癌患者的生存和化疗反应率<sup>[10,12]</sup>。纳入试验的患者均为可切除胃腺癌、胃食管结合部腺癌或低位食管腺癌患者。患者随机分到围手术期化疗联合手术组和单一手术组, 分别有250例和253例。ECF方案用药具体为: 表柔比星50 mg/m<sup>2</sup>, 第1天静脉滴注; 顺铂60 mg/m<sup>2</sup>, 第1天静脉滴注; 氟尿嘧啶200 mg/m<sup>2</sup>, 第1天到第21天持续性静脉滴注。每一个化疗疗程为3 wk。围手术期化疗联合手术组的患者计划接受3个疗程的ECF术前化疗和3个疗程的ECF术后化疗。术前应用ECF方案化疗可以通过使肿瘤降期、消灭微小转移灶和快速改善肿瘤相关症状从而增加肿瘤根治性切除的可能性, 此外还探索了肿瘤是否对化疗敏感从而指导术后用药。该研究<sup>[13]</sup>的结果显示围手术期化疗联合手术组和单一手术组的5年生存率分别是36%和23%。MAGIC研究显示两组的术后并发症发生率并无差异。此研究证实了围手术期ECF方案化疗可以使肿瘤缩小和降期, 同时显著改善患者的无进展生存期(progression-free-survival, PFS)和总生存期。

另外一项证实围手术期化疗价值的随机临床试验是FNCLCC/FFCD试验。这项试验采用的化疗方案联合应用顺铂和氟尿嘧啶, 并

不包括表柔比星。低位食管、胃食管结合部或胃腺癌患者随机分配为围手术期化疗联合手术组和单一手术组, 分别有113例和111例。化疗方案具体为: 顺铂100 mg/m<sup>2</sup>, 第1天静脉滴注; 氟尿嘧啶800 mg/m<sup>2</sup>, 第1天到第5天持续性静脉滴注。每一个化疗疗程为4 wk。围手术期化疗联合手术组的患者计划接受2个或3个术前化疗疗程, 3个或4个术后化疗疗程。围手术期化疗联合手术组和单一手术组的5年生存率分别是38%和24%, 两组的5年无病生存率分别是34%和19%, 此外两组的根治性切除率分别是84%和73%<sup>[14]</sup>。虽然化疗方案不同, 但FNCLCC/FFCD试验同样证实围手术期化疗的应用可以增加胃癌患者的手术根治性切除率、无病生存和总生存率。

MAGIC和FNCLCC/FFCD均证实了围手术期化疗对于可切除胃癌的有效性, 但是术前化疗的价值依旧不明。欧洲癌症研究和治疗协作组开展了一项关于胃癌术前化疗联合手术与单一手术对比的随机临床试验, 这项试验简称为EORTC 40954试验。化疗方案联合应用了顺铂、亚叶酸钙和氟尿嘧啶。在这个试验中, 术前化疗联合手术组和单一手术组分别有72例, 手术R0切除率分别是81.9%和66.7%, 淋巴结转移率分别是61.4%和76.5%, 此外胃癌患者的2年生存率分别是72.7%和69.9%<sup>[15]</sup>。此试验证实术前化疗可以增加手术R0切除率, 但并未给胃癌患者带来生存获益。不管是MAGIC, FNCLCC/FFCD还是EORTC 40954试验均证实术前化疗可以增加手术R0切除率, 奠定了术前化疗在国际上的地位。在此基础上, 越来越多关于术前化疗的研究开展起来, 术前化疗的价值得到了肯定。

**1.2 术前化疗新进展** 随着对术前化疗价值的认识越来越深入, 术前化疗逐渐应用到不可切除胃癌患者中, 并且证实了其有效性。当胃癌伴有腹主动脉旁淋巴结转移时, 患者的预后往往较差。为了改善伴有腹主动脉旁淋巴结转移的胃癌患者的预后, Oyama等<sup>[16]</sup>回顾了44例接受手术治疗的伴有腹主动脉旁淋巴结转移的胃癌患者资料, 其中有16名患者接受了多西他赛、顺铂和S-1(DCS)方案的术前化疗, 然后再接受手术治疗。此研究<sup>[16]</sup>显示术前DCS方案化疗可以给伴有腹主动脉旁淋巴结转移的胃癌患者带来较高的临床反应率(68.8%)和疾病

## ■ 相关报道

Fushida和Katayama等对远处转移IV期胃癌, Hirakawa和Oki等对局部进展期胃癌应用术前化疗研究, 分别证实了其在转化治疗和新辅助治疗方面的价值。Hagen等研究显示术前放化疗组的R0切除率、中位生存期明显高于单一手术组。Masuzawa等研究VEGFR1和VEGFR2多肽疫苗联合S-1和顺铂化疗对于进展期胃癌治疗的作用, 显示患者对免疫治疗耐受良好总生存期和肿瘤进展时间均有所延长。



# ■创新盘点

该文章全面介绍了目前国际上开展的胃癌围手术期综合治疗Ⅱ期临床试验的情况, 覆盖了术前化疗、术前放疗、免疫治疗这四种综合治疗途径, 反映了国际前沿研究动态及未来发展趋势。

控制率(100%), 手术切除标本上病理反应率是87.5%, 经过术前DCS方案化疗的患者术后2年生存率是93.8%, 2年无复发率是75.0%, 而未接受术前化疗的患者2年生存率只有32.9%。由此可见, 对于有腹主动脉旁淋巴结转移的胃癌患者综合应用术前DCS方案化疗和手术治疗是非常有效和可行的。对于潜在可切除的Ⅳ期胃癌患者的术前化疗研究也逐渐开展, Kinoshita等<sup>[17]</sup>回顾性研究了57例接受术前DCS方案化疗的Ⅳ期胃癌患者, 其中34例患者最终接受了胃切除术。此研究<sup>[17]</sup>发现术前化疗联合胃切除术组的3年生存率是50.1%, MST是29.9 mo, 相比于未接受胃切除术组生存期有显著的延长。这两个回顾性试验均显示术前化疗联合手术治疗可以应用于晚期的胃癌, 提高可切除机会, 并且可以改善晚期胃癌患者的生存期。由此可见, 术前化疗的应用范围更加广泛。

到目前为止术前化疗的方案并没有金标准, 各研究采用了不同的化疗方案, 为结果评价带来了困难。MAGIC等研究确立了含顺铂、表阿霉素和氟尿嘧啶的术前化疗主流方案的有效性, 以后的研究在此基础上替换使用了多种新型化合物, 以期取得更好临床效果和耐受性。Cunningham等<sup>[18]</sup>研究了ECF(表阿霉素+顺铂+5-Fu)、ECX(表阿霉素+顺铂+卡培他滨)、EOF(表阿霉素+奥沙利铂+5-Fu)和EOX(表阿霉素+奥沙利铂+卡培他滨)这四种化疗方案对于胃癌的作用。此研究<sup>[18]</sup>显示ECF、ECX、EOF和EOX这4组的中位生存时间分别是9.9、9.9、9.3和11.2 mo, 1年生存率分别是37.7%、40.8%、40.4%和46.8%。认为对于胃癌患者, 卡培他滨和奥沙利铂的效果与氟尿嘧啶和顺铂是相似的。Kang等<sup>[19]</sup>研究了XP(卡培他滨+顺铂)和FP(氟尿嘧啶+顺铂)方案对于进展期胃癌患者的有效性, 两组的中位PFS分别是5.6 mo和5.0 mo, 中位总生存期分别是10.5 mo和9.3 mo。此研究认为XP相较于FP更有效。瑞士临床癌症研究组织开展了一项Ⅱ期临床试验, 探索DCF(多西他赛+顺铂+5-Fu), DC(多西他赛+顺铂)和ECF这三种化疗方案的有效性。此研究显示以多西他赛为基础的化疗方案有效性高于ECF方案, 但是不良反应也比ECF方案强。认为DCF是一种很有前途的化疗方案<sup>[20]</sup>。

近年来越来越多的不同化疗方案开展Ⅱ期临床试验(表1)。Fushida等<sup>[21]</sup>、Katayama等<sup>[22]</sup>

和Hirakawa等<sup>[23]</sup>前后均研究了DCS(多西他赛+顺铂+S-1)方案对于胃癌术前化疗的有效性, 但3个研究的选择对象是不同的。Fushida研究对象是T4局部进展期胃癌, Katayama研究对象是广泛淋巴结转移的胃癌患者, 例如有腹主动脉旁淋巴结转移(No. 16a2/16b1)或者有较大淋巴结( $\geq 3 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$ 或者 $\geq 1.5 \text{ cm} \times 2 \text{ cm}$ )沿腹腔、脾脏、肝固有动脉或者肠系膜上静脉的患者, 这2项Ⅱ期临床试验仍在进行中。而Hirakawa研究对象是局部进展期可切除胃癌患者。此研究中共有43例接受了术前DCS方案化疗。术前化疗包括2个疗程, 每个疗程为3 wk, 化疗方案具体为多西他赛 $60 \text{ mg/m}^2$ , 第8天静脉滴注; 顺铂 $60 \text{ mg/m}^2$ , 第8天静脉滴注; S-1  $40 \text{ mg/m}^2$ , 第1天到第14天2次/d口服。此研究<sup>[23]</sup>显示化疗反应率为74.4%, 疾病控制率为100%, R0切除率为90.7%, 病理反应率为65.9%。此研究证实对于局部进展期胃癌患者, 通过应用术前的DCS化疗可以得到充分的R0切除率和病理反应率。

Staoh等<sup>[24]</sup>、Inoue等<sup>[25]</sup>和Iwasak等<sup>[26]</sup>则分别研究了CS(顺铂+S-1)方案对于胃癌术前化疗的有效性。Staoh研究对象是Ⅳ期胃癌患者, 采用了术前CS方案化疗后接受手术治疗。一共有51例患者入选, 44例患者完成了术前化疗。术前化疗共2个疗程, 每个疗程化疗方案具体为: S-1  $80 \text{ mg/m}^2$ , 第1天到第21天口服; 顺铂 $60 \text{ mg/m}^2$ , 第8天静脉滴注。术前化疗完成后接受根治性胃切除术。术后S-1单药口服持续1年, 具体为每3 wk为1疗程, 每个疗程第1天到第14天S-1  $80 \text{ mg/m}^2$ 口服。此研究<sup>[24]</sup>显示患者的2年生存率是43.1%, 无进展生存率为33.3%, R0切除率为51%。而Inoue研究对象是最初无法切除的局部进展期胃癌患者, 可能是严重的淋巴结转移或者侵犯周围脏器。此研究共纳入27例患者, 虽然应用药物与Staoh研究相同, 但是具体用药有些稍微不同, 在此研究中, 术前化疗共有2个疗程, 每个疗程为35 d, 具体方案为: S-1  $80 \text{ mg/m}^2$ , 第1天到第21天2次/d口服; 顺铂 $60 \text{ mg/m}^2$ , 第8天静脉滴注。此研究<sup>[25]</sup>显示化疗反应率为63.0%, R0切除率为48.1%, 3年生存率是31.0%, 中位生存时间为31.4 mo。Iwasak研究对象是临床分型胃4型即皮革胃和 $\geq 8 \text{ cm}$ 的3型胃癌。此研究共纳入49例患者, 术前化疗有2个疗程, 每个疗程共28 d, 具体用药为: S-1  $80\text{--}120 \text{ mg/m}^2$ , 第1天到第21天口服; 顺铂

表 1 最新的术前化疗 II 期临床试验

引用来源	n	对象	化疗方案	R0切除率(%)	生存率(%)
Fushida等 <sup>[21]</sup>	55	T4, 局部进展期胃癌	DCS	/	/
Katayama等 <sup>[22]</sup>	50	广泛淋巴结转移的胃癌	DCS	/	/
Hirakawa等 <sup>[23]</sup>	43	可切除的局部进展期胃癌	DCS	90.7	/
Stoah等 <sup>[24]</sup>	51	IV期胃癌	CS	51.0	43.1(2年OS)
Inoue等 <sup>[25]</sup>	27	最初无法切除的局部进展期胃癌	CS	48.1	31.0(3年OS)
Iwasak等 <sup>[26]</sup>	49	临床分型胃4型即皮革胃和≥8 cm的3型胃癌	CS	66.0	24.5(3年OS)
Yahyazadeh-Jabbari等 <sup>[27]</sup>	49	局部进展期胃癌	TOX	/	/
Chen等 <sup>[28]</sup>	19	局部胃癌	改良FOLFOX6	78.9	72.7(5年DFS)
Ok等 <sup>[29]</sup>	47	可切除进展期胃癌	DS	93.6	/
Wang等 <sup>[30]</sup>	48	伴有腹主动脉旁淋巴结转移的胃癌	XELOX	/	/
Jary等 <sup>[31]</sup>	29	可切除胃食管癌	PET	82.7	/

DCS: 多西他赛、顺铂和S-1; CS: 顺铂+S-1; TOX: 多西他赛+奥沙利铂+卡培他滨; PET: 顺铂+表柔比星+紫杉醇; OS: 总体生存率; DFS: 无病生存率。

60 mg/m<sup>2</sup>, 第8天静脉滴注。此研究<sup>[26]</sup>显示MST为17.3 mo, 3年生存率是24.5%, R0切除率为66.0%。Stoah、Inoue和Iwasak这三者的研究均证实了CS方案对于胃癌术前化疗的有效性和安全性。

Yahyazadeh-Jabbari等<sup>[27]</sup>研究以TOX(多西他赛+奥沙利铂+卡培他滨)方案为术前化疗对于局部进展期胃癌患者的有效性。49例患者纳入研究, 12.2%患者病理完全缓解, 36.7%患者病理部分缓解, 而在所有手术患者中, 22%的患者病理完全缓解<sup>[27]</sup>。此研究显示TOX方案对于局部进展期胃癌来说可能是一种有效且安全的术前化疗方案。Chen等<sup>[28]</sup>研究了联合应用术前化疗, 手术治疗和术后放化疗这一综合治疗模式对于局部胃癌的有效性。术前化疗方案为改良FOLFOX6, 术后接受45 Gy放疗和5-Fu化疗。此研究<sup>[28]</sup>显示患者的R0切除率为78.9%, 5年无疾病生存率72.7%。Ok等<sup>[29]</sup>开展了一项DS(多西他赛+S-1)方案为术前化疗应用于临床可切除胃癌的研究。此研究<sup>[16]</sup>证实DS方案耐受良好, 对于可切除胃癌患者, DS方案是一种有前途的术前化疗方案。近期Wang等<sup>[30]</sup>研究了XELOX(卡培他滨+奥沙利铂)方案对于有腹主动脉旁淋巴结转移胃癌患者转化治疗的价值。此研究<sup>[30]</sup>显示经过平均约4个疗程的XELOX方案化疗, 58.3%患者接受了手术治疗, 此研究中所有患者的中位PFS是10 mo, 中位总生存期是29.8 mo。这项研究证实腹主动脉旁淋巴结转移的胃癌患者接受XELOX方案术前化疗后

可以得到较好的反应率和R0切除率。Jary等<sup>[31]</sup>开展了一项关于PET(顺铂+表柔比星+紫杉醇)为术前化疗方案对于可切除胃食管癌治疗的有效性和可行性。这项研究<sup>[31]</sup>共纳入29例患者, 27例患者在化疗后接受了手术治疗, 手术R0切除率为82.7%。尽管这项研究中R0切除率和病理反应率较高, 但是要证明PET方案的有效性仍然需要进一步的深入研究。关于不同化疗方案对于胃癌术前化疗有效性的研究非常多, 他们都或多或少证实了不同化疗方案的有效性, 但是关于不同化疗方案比较的研究暂时还欠缺, 仍然需要更多有价值的临床试验来验证不同化疗方案的有效性。

## 2 术前放化疗

2.1 术前放化疗现状 Macdonald等<sup>[32]</sup>研究已经证实了术后放化疗的有效性, 并对所有有较高复发风险的胃癌都推荐使用。在此基础上, 胃癌术前放化疗的研究逐渐受到大家的关注。目前基本认为术前放化疗可以提高手术R0切除率和病理反应率, 同时这一治疗方式又是安全可行的。不同的术前放化疗研究中, 所应用的化疗方案各不相同。2001年, Lowy等<sup>[33]</sup>发表了一项关于可切除胃癌术前放化疗的研究。入选患者接受术前45 Gy放疗的同时接受5-Fu化疗, 手术过程中再接受10 Gy放疗。此研究显示术前放化疗并没有增加手术的并发症, 对患者是安全的。手术R0切除率和病理完全缓解率分别是75%和11%<sup>[33]</sup>。Wydmanski等<sup>[34]</sup>研究了可切除

## 应用要点

本文为进展期胃癌围手术期治疗选择提供了临床指导, 有助于临床医生根据患者具体情况选择可行的综合治疗方案。

# ■名词解释

转化治疗: 初始评估不能手术根治性切除的进展期胃癌患者, 通过药物治疗或结合放化疗后使之降期, 可能会重新获得根治性切除机会;  
新辅助治疗: 实施局部治疗方法(如手术或放疗)前所做的全身化疗, 目的是使肿块缩小、及早杀灭看不见的转移细胞, 以利于后续的手术、放疗等治疗。

胃癌患者接受以5-Fu和亚叶酸钙为化疗方案的术前放化疗。此研究<sup>[34]</sup>显示手术R0切除率和病理完全缓解率分别是75%和18%。提示增加亚叶酸钙仅能轻微提高病理完全缓解率, 对于手术R0切除率并没有很大的改变。Allal等<sup>[35]</sup>和Ajani等<sup>[36]</sup>分别研究以5-Fu、亚叶酸钙和顺铂为化疗方案的术前放化疗。两者的研究均证实了术前放化疗的安全性, 但是两者的病理完全缓解率差异较大, 分别是5%和30%。这一差异可能是由于统计样本量较小所致, 为了进一步研究以5-Fu、亚叶酸钙和顺铂为化疗方案的术前放化疗, 需要开展更多大型有说服力的随机对照临床试验。Ajani等<sup>[36-38]</sup>研究过多种不同化疗方案的术前放化疗, 其研究结果大致相似。Stahl等<sup>[39]</sup>开展了一项III期随机对照临床试验, 旨在比较术前化疗和术前放化疗对于局部进展期胃食管结合部腺癌的价值, 虽然这项研究由于效益较差而被提前终止, 但是仍然发现术前放化疗可以提高病理完全缓解率和改善3年生存率。

**2.2 术前放化疗新进展** 在上面所有提及的临床研究中均使用了5-Fu, 而S-1作为一种5-Fu的口服制剂, 近年来在胃癌治疗上的作用已经被证实是安全有效的<sup>[40]</sup>。Inoue等<sup>[41]</sup>和Lee等<sup>[42]</sup>分别研究了局部进展期胃癌中应用含S-1的术前放化疗的安全性和可行性。在Lee的研究中, 术前放化疗还加入了奥沙利铂。这两项研究均证实了S-1在胃癌术前放化疗治疗中的安全性和可行性。在局部进展期胃癌的术前放化疗中, 不管是S-1单药还是S-1联合其他药物都值得研究探索。

近年来, 紫杉醇和卡铂这一新化疗方案被应用于术前放化疗, Trip等<sup>[43]</sup>和van Hagen等<sup>[44]</sup>均对此进行了研究。他们的研究结果是相似的, 而且非常值得深入探索。van Hagen开展了一项III期随机对照临床试验, 旨在探索术前放化疗对于食管或胃食管结合部癌的作用。此项研究一共纳入了366例患者, 这些患者随机分配到两组中, 一组是单一手术组, 另一组是术前放化疗联合手术组。放化疗联合手术组的患者不仅接受放疗同时接受了紫杉醇和卡铂为方案的化疗。研究结果显示术前放化疗组的R0切除率高达92%, 明显高于单一手术组的69%, 此外术前放化疗组的患者有29%达到了病理完全缓解, 在长期生存随访上, 术前放化疗组的MST

为49.9 mo, 同样高于单一手术组的24 mo<sup>[44]</sup>。虽然有许多关于术前放化疗的研究都显示术前放化疗可以有效提高手术R0切除率和病理完全缓解率, 但是他们的研究对象大多为胃食管结合部癌或食管癌, 例如上述提及的Stahl和Hagen的III期随机对照临床试验, 但是针对于远端胃癌术前放化疗的随机对照试验仍然欠缺。

目前国际上有一项正在开展的II/III期随机对照临床试验TOPGEAR<sup>[45]</sup>, 这项试验纳入研究对象均为可切除胃癌或胃食管结合部癌。纳入研究的患者被随机分为两组, 一组围手术期化疗组, 另一组是围手术期化疗联合术前放化疗组。围手术期化疗组的患者将接受3个疗程的ECF或ECX术前化疗和3个疗程的ECF或ECX术后化疗。具体用药为: 表柔比星50 mg/m<sup>2</sup>, 第1天静滴; 顺铂60 mg/m<sup>2</sup>, 第1天静滴; 5-Fu 200 mg/m<sup>2</sup>, 持续21 d静滴, 或者卡培他滨625 mg/m<sup>2</sup>, 持续21 d, 2次/d口服。围手术期化疗联合术前放化疗组将接受2个疗程的ECF或ECX化疗和术前放化疗, 手术后再接受3个疗程的ECF或ECX化疗。放疗具体为: 放射剂量为45 Gy, 分25次放射, 5 d/wk, 共5 wk接受放疗, 同时放疗期间每天接受5-Fu 200 mg/m<sup>2</sup>化疗或者卡培他滨825 mg/m<sup>2</sup>, 每周5 d和放疗同步。本研究建议行胃切除术的同时至少行D1淋巴结清扫(建议D2淋巴结清扫), 尽可能完整切除原发病灶和相关淋巴结。这项研究最主要的目的是探索术前放化疗联合围手术期化疗是否能比单一围手术期化疗更加改善胃癌患者的总生存。这项研究将分为两部分。第一部分为II期临床试验将会纳入120例患者, 旨在证实术前放化疗的可行性、安全性和有效性。第二部分为III期临床试验, 将会进一步纳入632例患者, 此研究终点是总生存期, PFS, 不良反应和病理反应率。TOPGEAR试验虽然仍然在研究阶段, 但是这项试验研究了一个全球都关注的问题, 若最终能得到令人满意的结果, 相信这将改变目前可切除胃癌的治疗模式。

## 3 靶向治疗

近年来, 随着现代分子医学的发展, 分子靶向治疗逐渐成为大家研究的热点。胃癌作为全球发病率第5和死亡率第3的恶性肿瘤, 其靶向治疗的研究更显迫切。靶向治疗可以特异性和选



表 2 靶向药物相关临床试验

靶点	药物	相关试验	在胃癌治疗中的价值
EGFR	西妥昔单抗	EXPAND <sup>[51]</sup>	有待进一步研究
	帕尼单抗	REAL3 <sup>[52]</sup>	有待进一步研究
	曲妥珠单抗	ToGA <sup>[56]</sup>	应用于HER-2阳性的胃癌和胃食管结合部癌. 第1个被批准用于胃癌一线治疗的靶向药物
HER-2	帕妥珠单抗	Yamashita-Kashima等 <sup>[57]</sup>	在HER-2阳性的胃癌异种移植瘤模型中联合应用帕妥珠单抗和曲妥珠单抗可以显著增强抗癌作用
	拉帕替尼	TyTAN <sup>[59]</sup>	拉帕替尼联合紫杉醇在HER2阳性的进展期胃癌中有一定作用
	吉非替尼	/	有待进一步研究
EGFR/HER2-TK	埃罗替尼	Dragovich等 <sup>[60]</sup>	埃罗替尼在胃食管结合部癌治疗中有效
	贝伐单抗	AVAGAST <sup>[62]</sup>	在卡培他滨和顺铂化疗基础上加用贝伐单抗可以显著延长进展期胃癌患者的无进展生存期和总反应率
	雷莫芦单抗	REGARD <sup>[64]</sup>	对于经过一线化疗的进展期胃癌或胃食管结合部癌, 雷莫芦单抗联合最佳支持治疗可以改善患者生存
VEGF	雷莫芦单抗	RAINBOW <sup>[65]</sup>	雷莫芦单抗联合紫杉醇显著延长进展期胃癌患者总生存期
	舒尼替尼	Yi等 <sup>[66]</sup>	西他赛联合舒尼替尼治疗氟尿嘧啶和铂类化疗过的转移性胃癌可以提高缓解率
	索拉非尼	/	有待进一步研究

EGFR: 表皮生长因子受体; VEGF: 血管内皮生长因子; HER-2: 人类表皮生长因子受体2.

择性的与靶点结合, 因此靶向治疗可以避免不必要的非选择不良反应. 目前, 关于胃癌靶向治疗的研究越来越多, 成果也越来越令人期待(表2). 根据靶点的不同, 靶向药物种类也有很多.

**3.1 表皮生长因子受体相关靶向药物** 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一个巨大的跨膜糖蛋白, 本身具有酪氨酸激酶活性, 一旦与表皮生长因子结合, 可以激活细胞内多条信号通路, 从而影响肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭及转移. EGFR家族包括4个成员, 分别是HER-1(EGFR), HER-2(Neu), HER-3和HER-4. Jácóme等<sup>[46]</sup>研究显示在胃癌中EGFR和HER-2表达升高. 有报道<sup>[47,48]</sup>显示在27%-55%的胃食管癌患者中, EGFR呈现出高表达, 同时与总生存期下降相关<sup>[47,49]</sup>. 下面将详细介绍靶点为EGFR或HER-2的靶向药物.

**3.1.1 抗EGFR的单克隆抗体:** 西妥昔单抗是一种人源化的IgG1单克隆抗体, 能够特异性的与EGFR结合, 竞争性的抑制EGFR与体内自然配体结合, 从而阻断自然配体所引起的一系列变化. 西妥昔单抗可以下调细胞表面受体的表达和减弱受体相关的细胞内信号传导. Kohrt等<sup>[50]</sup>研究表示西妥昔单抗可以通过抗体依赖的细

胞免疫杀死肿瘤细胞. Lordick等<sup>[51]</sup>开展了一项3期随机对照临床试验, 称为EXPAND, 旨在研究对于进展期胃癌或胃食管结合部位癌来说, 在卡培他滨和顺铂的基础上加用西妥昔单抗是否可以改善患者的生存. 一共被纳入904例患者, 他们按1:1的比例随机分配为两组, 试验组接受卡培他滨, 顺铂联合西妥昔单抗的药物疗法; 对照组只接受卡培他滨和顺铂的药物疗法. 试验组药物治疗具体为: 1个疗程3 wk, 卡培他滨1000 mg/m<sup>2</sup>, 持续14 d, 每天两次口服; 顺铂80 mg/m<sup>2</sup>, 第1天静脉滴注; 西妥昔单抗每周用药(第1周第1天400 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注; 后2 wk的每周第1天250 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注). 对照组的用药和试验组的区别就是没有使用西妥昔单抗. EXPAND研究<sup>[51]</sup>最终显示试验组和对照的中位PFS分别是4.4 mo和5.6 mo, MST分别为9.4 mo和10.7 mo. 两组的PFS和MST统计学上均无差异. 这项试验并未证明西妥昔单抗在胃癌治疗中的作用. 对于西妥昔单抗在胃癌治疗上的安全性和有效性仍然需要进一步的研究.

帕尼单抗是另一种抗EGFR的单克隆抗体, 与西妥昔单抗不同, 他是一种完全人源化的单克隆抗体. 在一项叫做REAL3的III期随机对照临床试验<sup>[52]</sup>中, 研究了对于进展期或转移

## 同符评价

本文结合国内外相关试验对胃癌术前的治疗现状及进展作了较为详细的阐述, 能够反映目前胃癌治疗的现状及未来发展趋势, 有一定的应用价值.

的胃食管癌联合应用表柔比星、奥沙利铂、卡培他滨和帕尼单抗治疗后的效果。此研究一共纳入553例患者, 随机分为两组, 试验组接受表柔比星、奥沙利铂、卡培他滨和帕尼单抗联合治疗, 而对照组则不接受帕尼单抗治疗。REAL3最终显示试验组和对照组的MST分别为8.8 mo和11.3 mo, PFS分别为6 mo和7.4 mo, 在EOX化疗的基础上加用帕尼单抗并没有延长患者的生存。不管是EXPAND还是REAL3都没有证实两种抗EGFR的单克隆抗体在胃癌治疗中的作用。不管是试验设计有缺陷, 还是药物对胃癌的治疗无价值, 抗EGFR抗体在胃癌治疗中的作用仍待进一步研究。

**3.1.2 抗HER-2的单克隆抗体:** HER-2是EGFR家族中的一员, HER-2是胃癌生成过程中重要的生物标志物, 在7%-34%肿瘤中有高表达<sup>[53-55]</sup>。有研究<sup>[53,55]</sup>显示在胃癌组织中, HER-2阳性与预后差和侵袭性相关的。

ToGA研究是一项III期随机对照临床试验, 旨在研究HER-2阳性的进展期胃癌或胃食管结合部癌患者在化疗基础上加用曲妥珠单抗是否比单一化疗有效。ToGA研究一共纳入594例患者, 他们被随访分配为两组, 试验组曲妥珠单抗联合化疗, 对照组为单一化疗组。此研究<sup>[56]</sup>显示试验组和对照组的总生存期分别为13.8 mo和11.1 mo, PFS分别为6.7 mo和5.5 mo, 曲妥珠单抗联合化疗组的总生存期和PFS均显著延长。这项研究奠定了曲妥珠单抗在HER-2阳性胃癌和胃食管结合部癌中应用的地位。曲妥珠单抗是目前第1个被批准用于胃癌一线治疗的靶向药物。在此基础上, 正在进行的HELOISE研究将探索曲妥珠单抗治疗的最佳剂量, 此外还有许多曲妥珠单抗的临床研究正在进行中。这些研究或许会给HER-2阳性的胃癌患者带来更多的希望。

曲妥珠单抗-DM1是由曲妥珠单抗和DM1两者组成的, 是一种抗体-药物偶联物。DM1是一种微管蛋白抑制剂, 可以干扰细胞的有丝分裂和促进细胞凋亡。相关的临床试验也正在研究中。

帕妥珠单抗是一种重组的抗HER-2的单克隆抗体。目前为止, 没有相关的临床试验研究帕妥珠单抗在胃癌治疗中的作用。Yamashita-Kashima等<sup>[57]</sup>研究显示, 在HER-2阳性的胃癌异种移植瘤模型中联合应用帕妥珠

单抗和曲妥珠单抗可以显著增强抗癌作用。一项III期随机对照临床试验<sup>[58]</sup>正在进行中, 旨在研究在顺铂和卡培他滨化疗的基础上, 联合应用帕妥珠单抗和曲妥珠单抗对HER-2阳性的转移性胃癌和胃食管结合部癌的治疗作用。

**3.1.3 EGFR/HER-2的酪氨酸激酶抑制剂:** 拉帕替尼可以同时作用于EGFR和HER-2。Satoh等<sup>[59]</sup>在亚洲人群中开展了一项叫做TyTAN的III期随机对照临床试验, 旨在比较拉帕替尼联合紫杉醇和单一紫杉醇对HER-2阳性的进展期胃癌二线治疗效果。此研究显示拉帕替尼联合紫杉醇组和单一紫杉醇组的MST分别是11 mo和8.9 mo, PFS分别是5.4 mo和4.4 mo。TyTAN研究证实了拉帕替尼联合紫杉醇在HER2阳性的进展期胃癌患者二线治疗中的作用, 但是并没有显著改善患者的生存。

吉非替尼是第一种用于治疗肿瘤的酪氨酸激酶抑制剂。但是目前为止暂时没有证据证实其在胃癌治疗中的作用。埃罗替尼是另一种酪氨酸激酶抑制剂。Dragovich等<sup>[60]</sup>研究显示, 埃罗替尼在胃食管结合部癌治疗中有效, 但在胃癌治疗中无效。

**3.2 血管内皮生长因子相关靶向药物** 肿瘤的生长离不开血供, 大多数的肿瘤都具有丰富的血液供应, 因此肿瘤的生长依赖于新生血管的形成。肿瘤生长过程中会释放许多因子促进肿瘤血管形成、生长和侵袭。因此应用相关药物抑制肿瘤血管形成可以达到抑制肿瘤生长的作用。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是肿瘤血管生成过程中的最重要的因子之一。Grigore等<sup>[61]</sup>研究显示在胃癌组织中VEGF大多升高, 且与肿瘤的侵袭性、临床分期和预后相关。因此VEGF相关靶向药物可以用于治疗胃癌。

**3.2.1 抗VEGF单克隆抗体:** 贝伐单抗是一种抗VEGF的单克隆抗体, 通过与VEGF结合而抑制VEGF与VEGFR的正常结合, 从而阻断正常的信号传导而发挥抗肿瘤作用。AVAGAST研究了在卡培他滨和顺铂为基础的化疗上加用贝伐单抗对于进展期胃癌一线治疗的作用<sup>[62]</sup>。此研究显示在化疗基础上加用贝伐单抗虽然未能改善总生存期, 但是显著延长了进展期胃癌患者的无进展生存期和总反应率, 但是不同人种的生存获益不同, 亚洲患者受益不明显。由于AVAGAST试验中纳入的中国患者只有12



例, 故为了针对性的研究贝伐单抗联合化疗对于中国进展期胃癌患者的治疗价值开展了AVATAR研究, 然而这项试验并未显示贝伐单抗对生存获益的改善<sup>[63]</sup>。

**3.2.2 抗VEGFR单克隆抗体:** 雷莫芦单抗是一种抗VEGFR的单克隆抗体。REGARD是一项旨在研究雷莫芦单抗对于经过一线化疗的进展期胃癌或胃食管结合部癌治疗作用的III期随机对照临床试验。总共355例患者纳入研究, 随机分配为两组, 试验组为雷莫芦单抗联合最佳支持治疗, 对照组给予安慰剂。此研究<sup>[64]</sup>显示雷莫芦单抗联合最佳支持组的MST 5.2 mo显著长于对照组的3.8 mo。雷莫芦单抗是第1个单一治疗一线化疗后进展期胃癌或胃食管结合部癌后能带来生存获益的生物制剂。另一项关于雷莫芦单抗的III期随机对照临床试验是RAINBOW, 这项试验的目的比较雷莫芦单抗联合紫杉醇与安慰剂联合紫杉醇对于经过一线化疗的进展期胃癌或胃食管结合部癌的治疗效果。此项研究<sup>[65]</sup>显示雷莫芦单抗联合紫杉醇组和安慰剂联合紫杉醇组的MST分别是9.6 mo和7.4 mo, 雷莫芦单抗联合紫杉醇显著延长了患者的总生存期, 可以作为进展期胃癌患者的另一种二线治疗方法。

**3.2.3 VEGFR的酪氨酸激酶抑制剂:** 舒尼替尼是一种多靶点的酪氨酸激酶抑制剂, 他可以抑制VEGF的酪氨酸激酶活性, 从而影响肿瘤生长。Yi等<sup>[66]</sup>开展了一项多西他赛联合舒尼替尼治疗氟尿嘧啶和铂类化疗过的转移性胃癌的II期临床试验。此研究显示这一治疗方式虽然没有延长患者的疾病进展时间, 但是提高了缓解率。

索拉非尼也是一种多靶点的酪氨酸激酶抑制剂。相关的临床研究正在进行中, 索拉非尼的对于胃癌治疗的作用仍需进一步深入研究。

除了以上列举的一些靶向药物之外, 还有很多新型的靶向药物正在开发研究中, 随着现代医学的发展, 靶向药物的种类和数量会越来越多, 同时我们对靶向药物的了解也会更加深入, 能够更有效的将这些药物应用于患者身上。

## 4 免疫治疗

免疫治疗是一种新型的治疗方式, 已经在黑色素瘤、乳腺癌和前列腺癌中取得了较好的成果。在胃癌免疫治疗的研究中, 如何使免疫

治疗成为一种可靠有效的治疗方式仍然需要我们不懈的努力。胃癌免疫治疗主要有过继性细胞免疫治疗、肿瘤疫苗和单克隆抗体这3种形式。过继性细胞免疫治疗是将体外的具有抗肿瘤活性的免疫细胞输注到胃癌患者体内, 从而在患者体内发挥抗肿瘤作用。肿瘤疫苗则是通过刺激机体免疫系统产生具有抗肿瘤效应的抗体或T细胞, 从而达到抗肿瘤的作用。Masuzawa等<sup>[67]</sup>开展了一项I/II期临床试验, 旨在研究VEGFR1和VEGFR2多肽疫苗联合S-1和顺铂化疗对于进展期胃癌治疗的作用。此研究显示患者对免疫治疗耐受良好, 患者的总生存期和肿瘤进展时间均有所延长。最近, 有关免疫检测点抑制剂的研究逐渐受到重视。程序化死亡受体-1(PD-1)在激活型T细胞表面表达, PD-1与相应的配体(PD-L1)结合使T细胞的活性受到抑制而引起免疫抑制使肿瘤细胞逃脱自身机体的免疫反应。使用相应的单克隆抗体靶向阻断免疫检查点可以解除免疫抑制。近年来, PD-1/PD-L1、PD-L2通路的研究越来越深入, 也越来越引起人们的重视。有研究显示<sup>[68]</sup>PD-1的单克隆抗体pembrolizumab治疗进展期胃癌的客观缓解率为33%, 24%的患者在6 mo内肿瘤无进展, 69%的患者在6 mo内仍生存。相关的临床研究正在进行中, 希望能得到令人兴奋的结果。

## 5 结论

对于进展期胃癌来说, 单一手术治疗并不能带来长期生存, 围手术期综合治疗已成为广泛共识。术前化疗和术前放化疗的研究已有一定的积累, 临床上运用较多, 且都取得了较好的效果。然而, 靶向治疗和免疫治疗是近年来迅速发展起来的新型治疗方式, 仍需要我们进一步深入地研究。

## 6 参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 2 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842]
- 3 Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Zeng H, Zou X. Report of cancer incidence and mortality in China,

2010. *Ann Transl Med* 2014; 2: 61 [PMID: 25333036 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.04.05]
- 4 Quéro L, Guillem S, Hennequin C. Neoadjuvant or adjuvant therapy for gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2015; 7: 102-110 [PMID: 26306142]
- 5 Siewert JR, Böttcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group. *Br J Surg* 1993; 80: 1015-1018 [PMID: 8402053]
- 6 Kelsen D, Atiq OT, Saltz L, Niedzwiecki D, Ginn D, Chapman D, Heelan R, Lightdale C, Vinciguerra V, Brennan M. FAMTX versus etoposide, doxorubicin, and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 541-548 [PMID: 1548519]
- 7 Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, Bleiberg H, Reis H, Korsten F, Conroy T, Fickers M, Leyvraz S, Buyse M. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin--a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991; 9: 827-831 [PMID: 2016625]
- 8 Songun I, Keizer HJ, Hermans J, Klementsichsch 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]
- 9 Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Songun I, Tesselaar ME, Kranenbarg EK, de Vries JE, Wils JA, van der Bijl J, van Krieken JH. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 643-649 [PMID: 15256239]
- 10 Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, Hughes M, Mansi J, Findlay M, Hill A, Oates J, Nicolson M, Hickish T, O'Brien M, Iveson T, Watson M, Underhill C, Wardley A, Meehan M. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 261-267 [PMID: 8996151]
- 11 Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, Price T, Anderson H, Iveson T, Hickish T, Lofts F, Norman A. 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 [PMID: 11956258]
- 12 Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harper P, Joffe JK, Mackean M, Mansi J, Leahy M, Hill A, Oates J, Rao S, Nicolson M, Hickish T. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 1999; 80: 269-272 [PMID: 10390007]
- 13 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. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20 [PMID: 16822992]
- 14 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]
- 15 Schuhmacher C, Gretsches 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]
- 16 Oyama K, Fushida S, Kinoshita J, Makino I, Nakamura K, Hayashi H, Nakagawara H, Tajima H, Fujita H, Takamura H, Ninomiya I, Kitagawa H, Tani T, Fujimura T, Ohta T. Efficacy of pre-operative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS therapy) and curative resection for gastric cancer with pathologically positive para-aortic lymph nodes. *J Surg Oncol* 2012; 105: 535-541 [PMID: 22006649]
- 17 Kinoshita J, Fushida S, Tsukada T, Oyama K, Okamoto K, Makino I, Nakamura K, Miyashita T, Tajima H, Takamura H, Ninomiya I, Ohta T. Efficacy of conversion gastrectomy following docetaxel, cisplatin, and S-1 therapy in potentially resectable stage IV gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1354-1360 [PMID: 26028256]
- 18 Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46 [PMID: 18172173]
- 19 Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, Lichinitser M, Guan Z, Khasanov R, Zheng L, Philco-Salas M, Suarez T, Santamaria J, Forster G, McCloud PI. 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 [PMID: 19153121]
- 20 Roth AD, Fazio N, Stupp R, Falk S, Bernhard J, Saletti P, Köberle D, Borner MM, Rufibach K, Maibach R, Wernli M, Leslie M, Glynne-Jones R, Widmer L, Seymour M, de Braud F. 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 [PMID: 17664469]
- 21 Fushida S, Nashimoto A, Fukushima N,

- Kawachi Y, Fujimura T, Kuwabara S, Musha N. Phase II trial of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 for T4 locally advanced gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 131-133 [PMID: 22167664 DOI: 10.1093/jjco/hyr183]
- 22 Katayama H, Ito S, Sano T, Takahari D, Mizusawa J, Boku N, Tsuburaya A, Terashima M, Sasako M. A Phase II study of systemic chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) followed by surgery in gastric cancer patients with extensive lymph node metastasis: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1002. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 556-559 [PMID: 22525210 DOI: 10.1093/jjco/hys054]
- 23 Hirakawa M, Sato Y, Ohnuma H, Takayama T, Sagawa T, Nobuoka T, Harada K, Miyamoto H, Sato Y, Takahashi Y, Katsuki S, Hirayama M, Takahashi M, Ono M, Maeda M, Takada K, Hayashi T, Sato T, Miyanishi K, Takimoto R, Kobune M, Hirata K, Kato J. A phase II study of neoadjuvant combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 for locally advanced resectable gastric cancer: nucleotide excision repair (NER) as potential chemoresistance marker. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 789-797 [PMID: 23338051 DOI: 10.1007/s00280-013-2073-5]
- 24 Satoh S, Okabe H, Teramukai S, Hasegawa S, Ozaki N, Ueda S, Tsuji A, Sakabayashi S, Fukushima M, Sakai Y. Phase II trial of combined treatment consisting of preoperative S-1 plus cisplatin followed by gastrectomy and postoperative S-1 for stage IV gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15: 61-69 [PMID: 21667134 DOI: 10.1007/s10120-011-0066-9]
- 25 Inoue K, Nakane Y, Kogire M, Fujitani K, Kimura Y, Imamura H, Tamura S, Okano S, Kwon AH, Kurokawa Y, Shimokawa T, Takiuchi H, Tsujinaka T, Furukawa H. Phase II trial of preoperative S-1 plus cisplatin followed by surgery for initially unresectable locally advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 143-149 [PMID: 22154885 DOI: 10.1016/j.ejso.2011.11.009]
- 26 Iwasaki Y, Sasako M, Yamamoto S, Nakamura K, Sano T, Katai H, Tsujinaka T, Nashimoto A, Fukushima N, Tsuburaya A. Phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by gastrectomy for clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancers (JCOG0210). *J Surg Oncol* 2013; 107: 741-745 [PMID: 23400787 DOI: 10.1002/jso.23301]
- 27 Yahyazadeh-Jabbari SH, Malekpour N, Salmanian B, Foodazi H, Salehi M, Noorizadeh F. The Phase 2 Study of "(TOX) Preoperative Chemotherapy" Response Rate and Side Effects in [Locally Advanced Operable Gastric Adenocarcinoma] Patients With Docetaxel, Oxaliplatin and Capecitabine. *Iran J Cancer Prev* 2013; 6: 133-140 [PMID: 25250123]
- 28 Chen SS, Yang XC, Chi F, Yu WZ, Wang ZB, Ning FL, Yu ZS, Hao YZ, Li ML, Wang F, Geng DZ, Liu LH, Dong XJ, Peng XZ, Ji CX. A phase II study of preoperative chemotherapy with modified FOLFOX6 followed by surgery and postoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma. *Oncol Res* 2013; 20: 327-332 [PMID: 23879173]
- 29 Oki E, Emi Y, Kusumoto T, Sakaguchi Y, Yamamoto M, Sadanaga N, Shimokawa M, Yamanaka T, Saeki H, Morita M, Takahashi I, Hirabayashi N, Sakai K, Orita H, Aishima S, Kakeji Y, Yamaguchi K, Yoshida K, Baba H, Maehara Y. Phase II study of docetaxel and S-1 (DS) as neoadjuvant chemotherapy for clinical stage III resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2340-2346 [PMID: 24604583 DOI: 10.1245/s10434-014-3594-9]
- 30 Wang Y, Yu YY, Li W, Feng Y, Hou J, Ji Y, Sun YH, Shen KT, Shen ZB, Qin XY, Liu TS. A phase II trial of Xeloda and oxaliplatin (XELOX) neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced gastric cancer patients with para-aortic lymph node metastasis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 1155-1161 [PMID: 24748418 DOI: 10.1007/s00280-014-2449-1]
- 31 Jary M, Ghiringhelli F, Jacquin M, Fein F, Nguyen T, Cleau D, Nerich V, El Gani M, Mathieu P, Valmary-Degano S, Arnould L, Lassabe C, Lamfichek N, Fratté S, Paget-Bailly S, Bonnetain F, Borg C, Kim S. Phase II multicentre study of efficacy and feasibility of dose-intensified preoperative weekly cisplatin, epirubicin, and paclitaxel (PET) in resectable gastroesophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 141-150 [PMID: 24824852 DOI: 10.1007/s00280-014-2482-0]
- 32 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]
- 33 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]
- 34 Wydmański J, Suwinski R, Poltorak S, Maka B, Miszczyk L, Wolny E, Bielaczyc G, Zajusz A. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study. *Radiother Oncol* 2007; 82: 132-136 [PMID: 17287038]
- 35 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]
- 36 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]
- 37 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]
- 38 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]
  - 39 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]
  - 40 Krasniqi E, Pellicori S, Formica V. Emerging role of S-1 in gastric cancer. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2015; 36: 219-228 [PMID: 26811591]
  - 41 Inoue T, Yachida S, Usuki H, Kimura T, Hagiike M, Okano K, Suzuki Y. Pilot feasibility study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 in patients with locally advanced gastric cancer featuring adjacent tissue invasion or JGCA bulky N2 lymph node metastases. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2937-2945 [PMID: 22466666]
  - 42 Lee DJ, Sohn TS, Lim do H, Ahn HK, Park SH, Lee J, Park JO, Park YS, Lim HY, Choi DI, Kim KM, Choi MG, Noh JH, Bae JM, Kim S, Min BH, Kang WK. Phase I study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 and oxaliplatin in patients with locally advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 1333-1338 [PMID: 22311161]
  - 43 Trip AK, Poppema BJ, van Berge Henegouwen MI, Siemerink E, Beukema JC, Verheij M, Plukker JT, Richel DJ, Hulshof MC, van Sandick JW, Cats A, Jansen EP, Hospers GA. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer, a phase I/II feasibility and efficacy study. *Radiother Oncol* 2014; 112: 284-288 [PMID: 24856116]
  - 44 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 Slangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-2084 [PMID: 22646630]
  - 45 Jacobi R, Göckeritz D. [Stability and stabilization of enzymes]. *Pharmazie* 1989; 44: 678-685 [PMID: 2694186 DOI: 10.1186/s12885-015-1529-x]
  - 46 Jácome AA, Wohnrath DR, Scapulatempo Neto C, Carneseca EC, Serrano SV, Viana LS, Nunes JS, Martinez EZ, Santos JS. Prognostic value of epidermal growth factor receptors in gastric cancer: a survival analysis by Weibull model incorporating long-term survivors. *Gastric Cancer* 2014; 17: 76-86 [PMID: 23455716 DOI: 10.1007/s10120-013-0236-z]
  - 47 Kim MA, Lee HS, Lee HE, Jeon YK, Yang HK, Kim WH. EGFR in gastric carcinomas: prognostic significance of protein overexpression and high gene copy number. *Histopathology* 2008; 52: 738-746 [PMID: 18397279 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03021.x]
  - 48 Langer R, Von Rahden BH, Nahrig J, Von Weyhern C, Reiter R, Feith M, Stein HJ, Siewert JR, Höfler H, Sarbia M. Prognostic significance of expression patterns of c-erbB-2, p53, p16INK4A, p27KIP1, cyclin D1 and epidermal growth factor receptor in oesophageal adenocarcinoma: a tissue microarray study. *J Clin Pathol* 2006; 59: 631-634 [PMID: 16731604]
  - 49 Lieto E, Ferraraccio F, Orditura M, Castellano P, Mura AL, Pinto M, Zamboli A, De Vita F, Galizia G. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 69-79 [PMID: 17896140]
  - 50 Kohrt HE, Colevas AD, Houot R, Weiskopf K, Goldstein MJ, Lund P, Mueller A, Sagiv-Barfi I, Marabelle A, Lira R, Troutner E, Richards L, Rajapaska A, Hebb J, Chester C, Waller E, Ostashko A, Weng WK, Chen L, Czerwinski D, Fu YX, Sunwoo J, Levy R. Targeting CD137 enhances the efficacy of cetuximab. *J Clin Invest* 2014; 124: 2668-2682 [PMID: 24837434 DOI: 10.1172/JCI73014]
  - 51 Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, Kurteva G, Volovat C, Moiseyenko VM, Gorbunova V, Park JO, Sawaki A, Celik I, Götte H, Melezinková H, Moehler M. 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 [PMID: 23594786 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70102-5]
  - 52 Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Okines AF, Okines C, Wotherspoon A, Saffery C, Middleton G, Wadsley J, Ferry D, Mansoor W, Crosby T, Coxon F, Smith D, Waters J, Iveson T, Falk S, Slater S, Peckitt C, Barbachano Y. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 481-489 [PMID: 23594787 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70096-2]
  - 53 Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008; 19: 1523-1529 [PMID: 18441328 DOI: 10.1093/annonc/mdn169]
  - 54 Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W, Ochiai A, Rüschoff J, Henkel T. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008; 52: 797-805 [PMID: 18422971 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x]
  - 55 Tanner M, Hollmén M, Junttila TT, Kapanen AI, Tammola S, Soini Y, Helin H, Salo J, Joensuu

- H, Sihvo E, Elenius K, Isola J. 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 [PMID: 15668283]
- 56 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. 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 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]
- 57 Yamashita-Kashima Y, Iijima S, Yorozu K, Furugaki K, Kurasawa M, Ohta M, Fujimoto-Ouchi K. Pertuzumab in combination with trastuzumab shows significantly enhanced antitumor activity in HER2-positive human gastric cancer xenograft models. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 5060-5070 [PMID: 21700765 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2927]
- 58 Oh DY, Bang YJ. Pertuzumab in gastrointestinal cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2016; 16: 243-253 [PMID: 26619359 DOI: 10.1517/14712598.2016.1126578]
- 59 Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, Tsuji A, Omuro Y, Li J, Wang JW, Miwa H, Qin SK, Chung IJ, Yeh KH, Feng JF, Mukaiyama A, Kobayashi M, Ohtsu A, Bang YJ. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2039-2049 [PMID: 24868024 DOI: 10.1200/JCO.2013.53.6136]
- 60 Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, Wang J, Benedetti JK, Baker AF, Hackett CB, Urba SG, Zaner KS, Blanke CD, Abbruzzese JL. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4922-4927 [PMID: 17050876]
- 61 Grigore D, Simionescu CE, Stepan A, Mărgăritescu C, Bălăsoiu M, Georgescu CC, Cernea D, Dumitrescu D. Assessment of CD105,  $\alpha$ -SMA and VEGF expression in gastric carcinomas. *Rom J Morphol Embryol* 2013; 54: 701-707 [PMID: 24322015]
- 62 Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu J, Langer B, Starnawski M, Kang YK. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3968-3976 [PMID: 21844504 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2236]
- 63 Shen L, Li J, Xu J, Pan H, Dai G, Qin S, Wang L, Wang J, Yang Z, Shu Y, Xu R, Chen L, Liu Y, Yu S, Bu L, Piao Y. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer* 2015; 18: 168-176 [PMID: 24557418 DOI: 10.1007/s10120-014-0351-5]
- 64 Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalcborg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Tabernero J. 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 [PMID: 24094768 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5]
- 65 Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A. 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 [PMID: 25240821 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6]
- 66 Yi JH, Lee J, Lee J, Park SH, Park JO, Yim DS, Park YS, Lim HY, Kang WK. Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who were previously treated with fluoropyrimidine and platinum. *Br J Cancer* 2012; 106: 1469-1474 [PMID: 22460270 DOI: 10.1038/bjc.2012.100]
- 67 Masuzawa T, Fujiwara Y, Okada K, Nakamura A, Takiguchi S, Nakajima K, Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, Osawa R, Takeda K, Yoshida K, Tsunoda T, Nakamura Y, Mori M, Doki Y. Phase I/II study of S-1 plus cisplatin combined with peptide vaccines for human vascular endothelial growth factor receptor 1 and 2 in patients with advanced gastric cancer. *Int J Oncol* 2012; 41: 1297-1304 [PMID: 22842485 DOI: 10.3892/ijo.2012.1573]
- 68 de Guillebon E, Roussille P, Frouin E, Tougeron D. Anti program death-1/anti program death-ligand 1 in digestive cancers. *World J Gastrointest Oncol* 2015; 7: 95-101 [PMID: 26306141 DOI: 10.4251/wjgo.v7.i8.95]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, 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

