

国际外科动态

DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.04.19

日本第15版《胃癌处理规约》及第5版《胃癌治疗指南》更新内容解读

胡 祥



【摘要】 日本《胃癌处理规约》及《胃癌治疗指南》(以下分别简称规约和指南)对全球胃癌诊治具有重大影响,且其迅速筛选并汲取新研究、新理念,及时进行充实修订。在2016年和2017年的第88、89届日本胃癌学会年会,分别对

cancer association discussed the future revisions, protocol will revise the sub classification of regional lymph nodes, the criteria of peritoneal metastasis, pathological classification and other related content complement. The guidelines part mainly focused on surgery treatment; chemical therapy (recommend new drugs and chemotherapy); endoscopic treatment (indication expanded). The revised version of the classification and guidelines will be published in 2017, the revision is based on the latest research results, will have a significant impact on clinical diagnosis and treatment.

Keywords gastric cancer; classification; guidelines; evidence-based medicine; chemical therapy

规约和指南再度修订要点进行了严谨而深入的讨论。规约对胃区域淋巴结的亚分类、胃癌腹膜转移程度的判定标准、病理学分类等相关内容进行补充和修订。指南更新部分主要集中在外科治疗、化疗(推荐新的药物及化疗方案)、内镜治疗(内镜切除适应证扩大)和指南的文书形式方面。修订后新版规约及指南将于2017年出版。此次修订汇集当今最新的科学研究成果,将对胃癌临床诊治产生重要影响。

【关键词】 胃癌;规约;指南;循证医学;化学治疗
中图分类号:R6 文献标志码:A

2017年3月8-10日,“第89届日本胃癌学会(JGCA)年会”在日本广岛召开,会议中再度对第15版《胃癌处理规约》和第5版《胃癌治疗指南》(以下分别简称规约和指南)修订要点进行了讨论。随着新的研究成果的涌现以及全球胃癌发病和死亡数据的汇集,对规约和指南的更新修订势在必行,充实后将成为更严谨、更前沿、更具影响力的指导性文件。继2016年“第88届JGCA年会”之后,本次年会再次就一些新的研究成果、新理念进行了深层次讨论,为第15版规约及第5版指南的发行奠定了雄厚的科学基础。本文对其更新作一解析。

New treatment modalities for Japanese gastric cancer treatment guidelines and classification HU Xiang.
Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China

Abstract The Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines (referred to as Guidelines) and Japanese Classification of gastric carcinoma(referred to as Classification) have a significant impact on the global treatment for gastric cancer. Based on the latest research results, classification and guidelines will be revised again in 2017. In 2016 and 2017, the 88th and 89th Japanese gastric

1 第15版规约修订要点

规约是关于胃癌手术治疗的临床病理学相关事项、基本原则和规定的文件。第15版规约对上一版的部分内容进行了修订,主要聚焦在:(1)幽门下区域淋巴结亚分类。(2)腹膜转移(P)分类。(3)十二指肠浸润病例淋巴结转移的处理。

1.1 幽门下区域淋巴结亚分类 第15版规约将对幽门下区域淋巴结(No.6)进行亚分类。参照第14版规约,幽门下淋巴结(No.6)包括胃网膜右动脉(RGEA)根部至胃大弯第1支间的淋巴结以及胃网膜右静脉与胰十二指肠前上静脉(ASPDV)汇合部的淋巴结。第15版规约将幽门下淋巴结(No.6)分成No.6a(胃网膜右动脉根部至胃大弯第1支间的淋巴结)、No.6i(幽门下动脉淋巴结)、No.6v(胃网膜右静脉

作者单位:大连医科大学附属第一医院普通外科,辽宁大连 116011

E-mail:g.shuxian@aliyun.com

与ASPDV汇合部的淋巴结)。其理论依据为文献[1-2]的研究结果,即:胃十二指肠动脉(GDA)与RGEA、幽门下动脉(IPA)之间存在不同的类型,而且不同部位淋巴结的数目各异,平均No.6a淋巴结数目为5.0枚, No.6i为2.5枚, No.6v为2.5枚;M区域的早期胃癌No.6i、No.6v淋巴结无转移,进展期胃癌No.6i淋巴结转移阳性病例的肿瘤大小为111 mm,与幽门的距离为44 mm。因此,进行No.6淋巴结亚分类是为早期胃癌的手术治疗,尤其是缩小手术如保留幽门的远端胃切除术(PPG),提供更精细化的分类需求。因此,第15版规约将引入上述最新的研究结果。

1.2 腹膜转移分类 鉴于第12版规约曾对腹膜转移进行亚分类并应用于临床,加之近年来新的化疗药物和方案对腹膜转移治疗更加有效,且临床效果与腹膜转移程度相关,因而修订现行规约中对腹膜转移程度的判定标准势在必行。第12版规约将腹膜转移程度划分为P0、P1、P2、P3。P0:无任何腹膜转移,包括胃浆膜、大小网膜、肠系膜、腹腔内脏浆膜、腹壁腹膜、后腹膜;P1:接近肿瘤的腹膜转移,远处无转移;P2:远处腹膜少数转移;P3:远处腹膜多数转移。远处转移是指横结肠下方腹膜和横膈膜腹膜的转移。仅卵巢转移为P2。第13版规约中分类标准为:P0为腹膜转移阴性,P1为腹膜转移阳性,PX为腹膜有无转移不明。第15版则在此基础上进行了修改,其草案中分为PX、P0、P1a、P1b、P1c、P1x。PX为腹膜转移不明确;P0为腹膜转移阴性;P1a为胃大小网膜、横结肠系膜前叶、胰腺被膜、脾脏局限性腹膜转移;P1b为上腹部的腹膜(脐以上部位壁层腹膜和横结肠以上部位脏层腹膜)转移;P1c为中下腹部的腹膜转移;P1x为腹膜转移分布不明(注:影像学检查明确有腹膜转移时,诊断为P1x)。

1.3 十二指肠浸润病例淋巴结转移 第15版规约将增加如下规定:对于十二指肠浸润的胃癌病人,发生No.13淋巴结转移时不作为M1,而是作为区域淋巴结转移,但并非指必须常规清扫No.13淋巴结。

1.4 内镜切除时的残余肿瘤(residual tumor, R)概念 内镜切除时R的定义应有别于外科手术。外科手术中R定义为:R0,治愈性切除;RX,肿瘤残留与否无法评价;R0,无肿瘤残留;R1,显微镜下有肿瘤残留;R2,大体标本上见肿瘤残留。日本一项关于内镜黏膜下剥离术(ESD)疗效的研究显示,2000-2011年19个单位收治了15 785例行ESD的早期胃癌病例,其中1969例未达到治愈标准的病例被纳入研究,分为根治手术组(行补充根治性手术,1064例)和随访组(无进一步治疗,905例),结果发现,根治手术组3年肿瘤特异性存活率为99.4%,5年肿瘤特异性存活率为98.8%,而随访组分别为98.8%和97.9%^[3]。此外,未治愈切除病例中仅5%~10%有淋巴结转移^[3]。由此可见,内镜手术的R0含有非根治性切除,外科手术中R的定义不适用于内镜切除(注:内镜切除的评价标准将在下文讨论)。另外,关于内镜切除的水平切缘、垂直切缘的记载应予以补充,例如:HM0为水平切缘未被侵犯(应记载切缘的长度);HM1为水

平切缘被侵犯(应记载阳性切片数)。

1.5 食管胃结合部(esophago-gastric junction, EGJ)的判定标准 EGJ的内镜检查定义为,食管下部栅状血管的下缘,如不清晰时则取胃大弯纵行皱襞的口侧缘;上消化道造影检查时定义为,食管下段最狭窄部位或胃大弯纵行皱襞的口侧缘。

1.6 病理学修订 第15版规约在病理学方面虽然没有大的修订,但一些细节的变化应予以注意。其以第14版规约的基本原则为基础,与TNM等国际分期接轨,而且明确了与国际分期间的差异。第15版规约将对脉管侵袭、静脉侵袭、癌组织的间质量、浸润增殖方式等方面进行修改。脉管侵犯、静脉侵犯的级别分类诊断受主观因素的影响,不同医生、不同医院的诊断各异。另外,手术标本的记载方法与内镜下黏膜切除术(EMR)、ESD不一致。因此,第15版规约将针对上述相关问题进行修订,制定新的信用度高的分类标准。

在肿瘤部位方面,新版规约将EGJ癌的部位分为A、B、C 3种情况。A:肿瘤侵犯EGJ,但中心位于EGJ线以下2 cm以外区域;B:肿瘤中心位于EGJ线以下2 cm以内,但肿瘤未侵犯EGJ线;C:肿瘤侵犯EGJ线,且中心位于EGJ线以下2 cm以内。此变更直接与临床分期标准相关联,第8版美国癌症联合委员会和国际抗癌联盟(AJCC/UICC)癌症分期系统规定,A和B按照胃癌标准进行分期,C则按食管癌进行分期。

处理ESD标本时强调记载切除后标本远近切缘、大体观察,伸展固定后用10%福尔马林缓冲液固定。摄像时须加标尺。标本切割后再度摄像。在浸润深度方面,以癌浸润接触到浆膜面为T4a(SE)。内镜切除标本须记载病灶内是否存在消化性溃疡,通过有无溃疡瘢痕进行判定,消化性溃疡瘢痕位于肿瘤内时记为UL(+)。组织学分型以占优势的组织象记载[中分化型管状腺癌(tub2)>非实体型低分化腺癌(por2)>印戒细胞癌(sig)]。对于特殊类型胃癌,第15版规约提出增加神经内分泌癌(属于类癌)及胃底腺癌(属于内分泌细胞癌)。癌的浸润增殖方式(INF)分为3类,主要用于浸润深度在T1b以下肿瘤的记载。INFa:癌细胞灶呈膨胀性生长,与周围组织有明确界限;INFb:癌细胞的生长状态处于INFa和INFc的中间状态;INFc:癌细胞灶呈浸润性生长,与周围组织界限不清。新版规约将Ly1(存在淋巴管侵袭)细分为Ly1a(轻度侵袭)、Ly1b(中度侵袭)、Ly1c(高度侵袭);将V1(存在静脉侵袭)细分为V1a(轻度侵袭)、V1b(中度侵袭)、V1c(高度侵袭)。新版规约将放化疗组织学效果判定标准中的Grade 2细分为Grade 2a(能增殖的癌细胞比例为1/10~1/3)、Grade 2b(能增殖的癌细胞比例<1/10,但未完全消失)。

2 第5版指南修订要点

第5版指南的修订主要聚焦在最新的研究证据,例如:减量手术,联合脾切除术、网膜囊切除术的范围,ESD

绝对适应证的扩大,新的化疗药物和方案,新的临床分期。此外,指南的体例格式也进行了调整。

2.1 外科手术治疗 新版指南仍然沿用了第4版指南的胃癌治疗流程图的基本原则。修订内容主要基于以下研究:(1)引入减量手术的研究(REGATTA trial)。(2)清扫No.10、No.11淋巴结的联合脾切除研究(JCOG0110)。(3)T3、T4a期胃癌的网膜囊切除研究(JCOG1001)。(4)食管胃结合部癌的淋巴结清扫研究(JGCA和JES)。新版指南引入了上述研究结论来指导临床实践。

对于存在不可治愈因素(肝转移、腹膜转移、腹主动脉周围淋巴结转移、其他器官转移)的IV期胃癌,仅推荐姑息性手术以解决出血、狭窄梗阻等症状。根据REGATTA trial的研究结果否定了以往实施的减量手术。该研究是日本和韩国共同进行的前瞻性临床III期试验,其纳入仅存在H1、P1、M1(No.16a1、No.16b2淋巴结)中一个因素且无法切除的胃癌病例,比较胃切除+化疗与单纯化疗的疗效^[4],结果提示,对于IV期胃癌不推荐先手术再化疗,建议采取化疗优先的策略。

日本JCOG0110试验是探讨清扫No.10、No.11淋巴结的目的及联合脾切除意义的临床研究^[5]。该研究中,脾切除组(254例)和保脾组[251(248)例]的失血量分别为390.5 mL、315 mL($P=0.025$),检出淋巴结数目为64枚、59枚($P=0.005$),术后并发症发生率为77%、42%($P=0.004$),胰瘘发生率为32%、6%($P<0.0001$),总存活率(OS)为76.4%、75.1%。其结论为,对于近端胃癌未波及大弯时行全胃切除无需联合脾切除,如此时联合脾切除将增加并发症发生率,且并不改善术后存活。

JCOG1001试验是以cT3(SS)或cT4a(SE)、Cn0~2、H0、P0、M0、非淋巴结融合转移、20~80岁、非4型或巨大(>8 cm)3型胃癌病人作为研究对象的前瞻性临床III期试验^[6]。保留网膜囊组(602例)与切除网膜囊组(602例)的OS差异无统计学意义,胰瘘发生率差异有统计学意义(2.5% vs. 4.8%, $P=0.032$)。保留网膜囊组肿瘤复发129例,其中腹膜复发56例;切除网膜囊组肿瘤复发140例,其中腹膜复发63例。可见,切除网膜囊并未改善存活率,而且导致失血增多和手术时间延长。切除网膜囊亦未降低腹膜复发率。因此,不推荐切除网膜囊作为cT3(SS)或cT4a(SE)胃癌的标准治疗方式。

一项关于EGJ癌淋巴结清扫的回顾性研究中,纳入JGCA和日本食管学会(JES)的273个单位3175例病人,其中EGJ癌R0切除2807例(腺癌2384例、鳞癌370例、其他53例)^[7]。该研究认为,EGJ癌直径<4 cm时,无需进行远端胃淋巴结清扫。

2.2 化学疗法 2013年,胃肠道肿瘤研讨会(ASCO-GI)报告了SOX方案[S-1+oxaliplatin(L-OHP)]的有效性。该研究是关于SP方案(S-1+CDDP)与SOX方案[S-1+L-OHP]对进展期胃癌疗效比较的III期临床试验。无进展生存期(PFS):SOX方案组中位值为5.5个月,SP方案组为5.4个月

(HR=1.004,95%CI 0.840~1.199);OS:SOX方案组中位值为14.1个月,SP方案组为13.1个月(HR=0.958,95%CI 0.803~1.142)。可见,SOX方案一线治疗进展期胃癌的疗效不劣于SP方案^[8]。而且,在白细胞减少、贫血、发热性中性粒细胞减少等并发症发生率方面,SOX方案组明显低于SP方案组($P<0.0001$),但SOX方案组末梢神经损害发生率明显增高($P<0.0001$)。

2015年,L-OHP作为新的化疗药物应用于日本临床。L-OHP的使用剂量有100 mg/m²和130 mg/m²,SOX方案中L-OHP的使用剂量为100 mg/m²。日本没有使用130 mg/m²这一剂量的报道,故对其尚无确定意见。第5版指南在上一版基础上进行了调整和补充,对于不能切除的进展期复发性HER-2阴性胃癌,一线化疗主要选择S-1+CDDP方案(推荐度1),二线化疗选择Cape+CDDP、SOX(L-OHP 100、130 mg/m²)、CapeOX(L-OHP 130 mg/m²)、S-1+Docetaxel方案(推荐度2)。

REGARD试验是以进展期EGJ癌和既往化疗无效转移、不能切除的进展期胃癌为研究对象,比较Ramucirumab(RAM)与Placebo(PBO)的III期随机双盲试验^[9]。OS中位值:RAM组为5.2个月,PBO组为3.8个月(HR=0.776,95%CI 0.603~0.998, $P=0.0473$);PFS中位值:RAM组为2.1个月,PBO组为1.3个月(HR=0.483,95%CI 0.376~0.620, $P<0.0001$)。说明联合应用RAM能显著改善病人存活。有效率:二者相同,均为3%。病情控制率:RAM组为49%,PBO组为27%($P<0.0001$)。

RAIBOW试验同样以进展期EGJ癌和既往化疗无效转移、不能切除的进展期胃癌为研究对象,比较RAM(8 mg/m²,第1、15天)+PTX(80 mg/m²,第1、8、15天)与PBO(第1、15天)+PTX(80 mg/m²,第1、8、15天)的III期随机双盲研究^[10]。共纳入665例(日本病例140例)。OS中位值:RAM+PTX组为9.6个月,PBO+PTX组为7.4个月(HR=0.807,95%CI 0.678~0.962, $P=0.0169$);PFS中位值:RAM+PTX组为4.4个月,PBO+PTX组为2.9个月(HR=0.635,95%CI 0.536~0.752, $P<0.0001$)。说明联合应用RAM可显著改善病人存活。有效率:RAM+PTX组为28%,PBO+PTX组为16%($P=0.0001$);病情控制率:RAM+PTX组为80%,PBO+PTX组为64%($P<0.0001$)。

上述两项研究结果均证实,RAM对化疗后不能切除胃癌和进展期EGJ癌有效,作为二线治疗方案可延长病人存活时间。第5版指南将补充,二线化疗选择Ramucirumab+Paclitaxel方案(推荐度1),Paclitaxel、Docetaxel、Ramucirumab、Irinotecan(推荐度2);对于一线化疗未使用Trastuzumab的HER-2阳性胃癌病人,可采用Paclitaxel+Trastuzumab。

术后辅助化疗的目的是预防根治手术后微小残留肿瘤复发。ACTS-GC试验纳入D2手术后的II、III期胃癌病例,比较单纯手术与术后6周内开始口服S-1 1年的疗效^[11]。5年存活率:单纯手术组为61.1%,S-1组为71.7%(HR=0.66,

95%CI 0.540~0.828)。第3版指南基于此结果推荐,S-1作为Ⅱ、Ⅲ期胃癌D2手术后标准辅助化疗方案。CLASSIC试验(韩国、中国、中国台湾共同试验)以行根治性切除的Ⅱ、Ⅲ期胃癌病例为研究对象,比较单纯手术与术后给予capecitabine+oxaliplatin(CapeOX方案)的疗效^[12-13]。研究结果证实术后给予CapeOX方案疗效更好。5年DFS:CapeOX组为68%,单纯手术组为53%(HR=0.58,95%CI 0.47~0.72, $P<0.0001$);5年OS:CapeOX组为78%,单纯手术组为69%(HR=0.66,95%CI 0.51~0.85, $P=0.0015$)。对于不能切除的复发癌,指南为CapeOX和RAM方案标注了推荐度,但对于根治性切除的Ⅱ、Ⅲ期胃癌,日本无CapeOX方案的研究数据,故须慎重选择根治性手术后的辅助化疗,不标注推荐度。

术前辅助化疗虽能使肿瘤缩小,显示有效,但缺少改善长期生存的证据,尚不能推荐为常规治疗方法,需等待研究结果作为证据(目前登记结束的JCOG0501试验是对胃切除术后或不伴S-1联合顺铂新辅助治疗4型和巨大3型胃癌的短期安全性和有效性的Ⅲ期随机临床试验)。

第89届JGCA的肿瘤专业委员会对第5版指南化疗部分在上届会议的基础上又做了进一步补充,主要内容为:(1)Oxaliplatin的许可。(2)Ramucirumab的许可。(3)围手术期Cx Capecitabine和Oxaliplatin适应证扩大。(4)Nab-Paclitaxel(Absolute trial)^[14]。(5)Nivolumab挽救性治疗的Ⅲ期临床试验^[15]。

附委员会对化疗方案的讨论意见,以及第5版指南化疗部分一、二、三线化疗方案的草案。

关于一线化疗方案推荐度的讨论意见

关于围手术期的化疗提出扩大capecitabine和oxaliplatin的适应证。在辅助化疗中对于s-1和capecitabine的推荐度为1a。关于姑息性化疗(palliative chemotherapy),REAL-2 trial结果显示,对于晚期食管癌,Oxaliplatin与Cisplatin疗效相似。另外,G-SOX trial结果显示,SOX与SP方案具有相近的有效性。日本没有CapeOX治疗进展期胃癌的相关数据,故无证据显示其可作为标准治疗,但在近期的循证医学研究中CapeOX常被作为对照。Trastuzumab的使用则主要基于ToGA trial和HERBIS-1的研究结果。

HER-2阴性胃癌化疗方案的推荐度:FP(2B);SP(1A);XP(1A);SOX(1B);XELOX(2A);FOLFOX(2A或2B);S-1+DTX(2B)。HER-2阳性病人化疗方案的推荐度:FP+T(2A);SP+T(1B);XP+T(1A);SOX+T(无建议);XELOX+T(2B);FOLFOX+T(无建议)。

关于二线化疗方案推荐度的讨论意见

二线化疗方案的修订是基于REGARD试验、RAINFALL试验、Absolute(Nab-Paclitaxel)试验^[18]。

二线化疗方案的推荐度:wPTX+RAM(1A);wPTX(2A);3wPTX(2C);DTX(2A);wNab-PTX(2A);

3wNab-PTX(3A);CPT-11(2A);Ramcirumab(2A)。

关于三线化疗方案推荐度的讨论意见

基于比较Nivolumab与BSC疗效的Attraction-2试验结果,三线或以上化疗方案推荐应用Nivolumab^[19]。

三线化疗方案的推荐度:Nivolumab(1A);CPT-11(1B)。

综合上述讨论意见,第5版指南化疗部分的修改草案如下:

一线化疗方案:Fluoropyrimidine+platinum;S-1+CDDP(1A);Cape+CDDP(1A);S-1+OHP(1B);Cape+OHP(2B);FOLFOX(2B);5-FU+CDDP(2B);T-mab附加在HER2病例

二线化疗方案:Weekly PTX+Ramcirumab(1A);wPTX(1B);wNab-PTX(1B);Irinotecan(1B);Ramcirumab(1B);如果先前已使用T-mab,T-mab则不被附加(4C)

三线化疗方案:Nivolumab;irinotecan

(第5版指南的修订中化学疗法部分补充的内容相对较多,须格外注意)

3 内镜切除适应证变更

“第88届日本胃癌学会年会”在讨论第5版指南时强调,应注意幽门螺杆菌(helicobacter pylori, HP)除菌治疗后胃癌的发生问题,旨在强调除菌后须行内镜随访。2008年Japan Gast Study Group的多中心随机对照研究证实,早期胃癌行内镜治疗后HP除菌组胃癌复发率明显低于非除菌组;然而,回顾性研究发现,在第5年时HP除菌显著地抑制异时性胃癌的发生,但长期观察则差异无统计学意义。另外,此项研究的观察时间仅为3年,还需要更长期的观察结果作为证据。因此,须注意,HP除菌后仍可能发生异时性胃癌。

2016年,JCOG0607试验结束,其结果将被引入新版指南^[16]。JCOG0607试验是关于ESD的非随机验证研究,研究对象包括:(1)肿瘤直径>2 cm、UL(-)、分化型、cT1a;(2)肿瘤直径≤3 cm、UL(+)、分化型、cT1a。共纳入2007-2010年29个医疗中心470例胃癌病人,其中152例UL(-)、直径≤3 cm,111例UL(-)、直径>3 cm,207例UL(+)、直径≤3 cm。完全治愈切除为67.4%,不完全治愈切除为1.3%,非治愈切除为31.0%,另有1例由于穿孔行急诊手术;整块切除率为99.1%;5年OS为97.9%。基于此项研究结果,第5版指南在EMR/ESD的适应证和根治性等方面将有所调整。第4版指南中内镜治疗的绝对适应证为直径≤2 cm、cT1a、UL(-)、分化型胃癌。新版中将更改为:cT1a(M)、UL(-)、分化型癌、直径≤2 cm,为EMR/ESD的绝对适应证;cT1a(M)、UL(-)、分化型癌、直径>2 cm和cT1a(M)、UL(+)、分化型癌、直径≤3 cm,为ESD的绝对适应证;cT1a(M)、UL(-)、未分化型癌、直径≤2 cm,为ESD的扩大适应证,作为研究性治疗。第5版指南中,治愈性切除评价标准为:肿瘤整块切除,垂直切缘、水平切缘阴性,淋巴管和静

脉均无侵袭。

JCOG 正在进行的第2期试验(JCOG1009/1010)是对内镜切除适应证范围扩大(分化型、未分化型)的安全性和有效性的多中心前瞻性研究,其以直径<2 cm、UL(-)、未分化型、cT1a胃癌病人为研究对象,现已登记结束。在结果出来前,对于适应证扩大病变的ESD仍定位为临床研究范围。

4 指南的文书形式

第5版指南的文书形式将有所改变。前4版指南主要以教科书的形式发行,其中第4版考虑了Minds形式,引入了Clinical Question方式。2017年发布的第5版指南将重视Minds推荐形式,在保留教科书形式的同时,扩充Clinical Question和Quality Indicator。

参照1990年美国医学研究所(Institute of Medicine)的报告,指南是指在特定的医疗情况下,以能帮助医生和病人作出适宜的决定为目的而制定的系统性文书,遵循循证医学原则,其制定首先明确临床课题,基于系统性回顾具有科学证据的文献,评价、考量利弊平衡,决定证据的水平以及推荐和推荐级别。指南并非指令,对于个别的医疗行为、意见、决策不具约束力。指南能够为临床提供最新有效的诊疗信息,能够医生理清诊疗思路。日本指南已发行4版,基于胃癌的临床分期推荐最适合的治疗方法,在此基础上讨论各自的证据而制定,高度关注和引入循证医学证据和专家共识。今后,指南的修订将更迅速、更严谨。

参 考 文 献

- [1] Haruta S, Shinohara H, Ueno M, et al. Anatomical considerations of infrapyloric artery and its associated lymph during laparoscopic gastric cancer surgery [J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18 (4):876-880.
- [2] Shinohara H, Kurahashi YU, Kanayn S, et al. Topographic anatomy and laparoscopic technique for dissection of No.6 infrapyloric lymph node in gastric cancer surgery [J]. *Gastric Cancer*, 2013, 16(4):615-620.
- [3] Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. Is radical surgery necessary in all patients who not meet the curative criteria for endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer? A multicenter retrospective study in Japan [J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52 (2) : 175-184.
- [4] Fujita KM, Yang HK, Mizusawa JK, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomized controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (3): 309-318.
- [5] Sano T, Sasako MR, Mizusawa JK, et al. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2017, 265(2):277-283.
- [6] Terashima MN, Ooki YC, Kurokawa YN, et al. Primary results of a phase 3 trial to evaluate bursectomy for patients with subserosal/serosal gastric cancer (JCOG 1001) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (suppl 4S):abstract 5.
- [7] Yamashita HH, Seto YY, Sano T, et al. Results of a nation-wide retrospective study of lymphadenectomy for esophagogastric junction carcinoma [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20 (suppl1): 69-83.
- [8] Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naive patients with advanced gastric cancer [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(1):141-148.
- [9] Wilke H, Cutsem EV, Oh SC, et al. RAINBOW: A global, Phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum-and fluoropyrimidine-containing combination therapy rainbow IMCL CP12-0922 (I4T-IE-JVBE) [J]. *J Clin oncol*, 2014, 32(suppl3):abstr LBA7.
- [10] Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-line, placebo-controlled Phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(30):3968-3976.
- [11] Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(18): 1810-1820.
- [12] Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy(CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9813): 315-321.
- [13] Noh HS, Park RS, Yang KH, 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): 1389-1396.
- [14] Koizumi WB, Morita ST, Sakata S, et al. A randomized phase 3 trial of weekly or 3-weekly dose of nab-paclitaxel versus weekly dose of cremophor-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE Trial) [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2015, 45(3):303-306.
- [15] Kang KY, Satoh T, Ryu MH, et al. Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) as salvage treatment after second or later-line chemotherapy for advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer (AGC): A double-blinded, randomized, phase 3 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(suppl 4):abstract2.
- [16] Hasuike N, Ono H, Boku N, et al. A non-randomized confirmatory trial of an expanded indication for endoscopic submucosal dissection for intestinal-type gastric cancer (cT1a): the Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 0607) [J]. *Gastric Cancer*, 2017 21 February. [Epub ahead of print].

(2017-03-24收稿)