

《2024 NCCN 胃癌临床实践指南（第 2 版）》解读

彭智¹, 卢瑗瑗², 聂勇战²

1. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 消化系肿瘤整合防治全国重点实验室, 北京 100142; 2. 中国人民解放军空军军医大学西京消化病医院, 消化系肿瘤整合防治全国重点实验室, 国家消化系统疾病临床医学研究中心, 陕西西安 710032

【关键词】胃癌; 胃肿瘤; 腹膜转移; 新辅助; 美国国家综合癌症网络; 指南

中图分类号: R735.2 文献标识码: A 文章编号: 2095-8552(2024)10-1158-05

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2024.10.008

胃癌作为全球常见的一种恶性肿瘤, 其不良预后对人类健康构成了严峻挑战。根据全球癌症发病率和死亡率信息中心的最新统计数据, 截至 2022 年, 全世界新增胃癌病例约为 97 万例, 死亡病例约为 66 万例^[1]。面对这一严峻形势, 2024 年 5 月 29 日, 美国国家综合癌症网络(The National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 发布了《2024 NCCN 胃癌临床实践指南(第 2 版)》。该指南在之前版本的基础上, 结合最新的临床试验结果和循证医学证据, 对胃癌的多个关键治疗领域进行了全面更新。更新内容重点涵盖了胃癌的检查和评估、附加管理, 以及术后管理、胃癌腹膜转移的诊疗策略、早期胃癌的内镜治疗、二代测序技术的应用、可切除肿瘤的治疗原则、晚期胃癌的系统治疗方案、新辅助或围手术期免疫治疗策略及随访/监测等方面。这一更新为胃癌的诊疗提供了更为详尽、科学的指导意见, 旨在进一步提升胃癌患者的治疗效果和生存质量。

1 胃癌检查和评估更新优化

胃癌筛查在促进早期肿瘤识别、加速积极治疗部署及提升治疗效果方面扮演着至关重要的角色。最新的胃癌检查与临床评估路径中, 一系列关键性更新得以实施, 显著推进了个性化与精准医疗策略的发展进程。

1.1 氟脱氧葡萄糖正电子发射断层显像 /X 线计算机断层扫描评估范围的拓宽

本次更新显著扩大了氟脱氧葡萄糖正电子发射断层显像 /X 线计算机断层扫描 (fluorine fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, FDG PET/CT) 的评估应用范围, 不再受限于特定的

疾病分期。

1.2 二代测序重要性的提升

指南中将二代测序 (next-generation sequencing, NGS) 技术的应用地位从“可被考虑”提升至“应被考虑”, 凸显了其在胃癌诊疗中的核心作用。

1.3 幽门螺杆菌检测的全面化

针对幽门螺杆菌 (*H. pylori*) 感染状态的评估, 指南进行了全面化更新, 要求对所有相关患者进行系统性的“*H. pylori* 状态评估”。

1.4 临床分期的精确修订

指南对胃癌的临床分期进行了精确修订, 调整为“局部区域 (cM0, N0 任何 N)”, 以确保与最新的肿瘤分类标准保持一致, 从而提高分期的准确性和治疗的有效性。

2 响应评估、附加管理及术后管理更新优化

随着医疗技术的不断进步和临床实践的深入探索, 癌症治疗策略与管理措施持续得到优化。

2.1 术后管理策略的精细化调整

在无疾病证据路径及 R0 切除术后的管理中, 传统的“监测”模式已逐步转变为更为细致的“观察”策略。

2.2 反应评估路径的全面修订

针对接受围手术期化疗或术前放化疗的患者, 反应评估路径强调采用口服及静脉对比剂的胸部/腹部/盆腔 CT 扫描, 以确保对治疗效果进行全面、准确的评估。

2.3 微卫星高度不稳定 / 错配修复缺陷肿瘤治疗的策略

针对具有高度免疫原性的微卫星高度不稳定 / 错配

基金项目: 国家自然科学基金原创探索计划项目(82350122); 国家十四五重点研发计划课题(2022YFC2505104)

通信作者: 聂勇战, E-mail: nieyongzhan@qq.com

修复缺陷 (microsatellite instability-high /mismatch repair-deficient, MSI-H/dMMR) 类型肿瘤, 治疗策略得到了显著丰富与拓展。

2.4 R0 切除术路径的简洁化与高效化

在 R0 切除术路径的优化方面, 原先针对淋巴结阴性 (yp 任意 T, N0) 与淋巴结阳性 (yp 任意 T, N+) 肿瘤的复杂分类分流路径已被有效移除。简化了治疗路径, 便于临床医生快速、准确地制订治疗方案。

3 新增针对胃癌单一腹膜转移的临床路径

腹膜转移是胃癌患者较为常见的转移或复发模式, 在西方胃癌患者中, 多达 30% 的患者可能患有隐匿性腹膜疾病, 尽管他们接受了全身化疗, 但生存率仍然很低, 通常为 6~15 个月^[2]。鉴于胃癌患者中腹膜转移的高发生率及其对患者预后的显著影响, 新版 NCCN 指南针对胃癌腹膜转移, 特别是单一腹膜转移的情形, 制订了详尽而具体的诊疗路径 (图 1)。

3.1 病情全面评估与远端转移排除

针对胃癌单一腹膜转移或腹腔细胞学检测阳性者, 必须通过包括胸、腹、盆腔的增强 CT、诊断性

腹腔镜检查、PET 或 PET-CT 以及病理学结果来明确病情, 并排除其他远端转移的情况。

3.2 系统治疗与再评估

患者需接受至少为期 3 个月的系统性治疗, 随后进入再评估阶段。这一过程中, 通过诊断性腹腔镜探查, 重点评估腹腔积液或灌洗液中的细胞学变化, 以及腹膜癌指数 (peritoneal cancer index, PCI) 的动态变化。必要时, 可重复进行活检及上消化道内镜检查, 以获取最新的疾病进展信息。

3.3 基于再评估结果的治疗策略选择

若患者再评估结果显示 PCI > 10 或疾病出现进展或存在腹膜外转移, 则建议患者转入后线系统治疗或接受最佳支持治疗。同时, 鼓励符合条件的患者参与临床试验, 以探索新的治疗可能; 对于 PCI ≤ 10、疾病稳定或好转且无腹膜外转移的患者, 若经多学科会诊评估认为有实现完全细胞减灭的可能性, 则应考虑采用胃切除术伴减瘤术, 并结合腹腔内化疗或腹腔热灌注化疗的综合治疗模式; 若预计无法实现完全细胞减灭, 患者则应继续接受系统性治疗, 或考虑加入临床试验以寻求新的治疗机会。

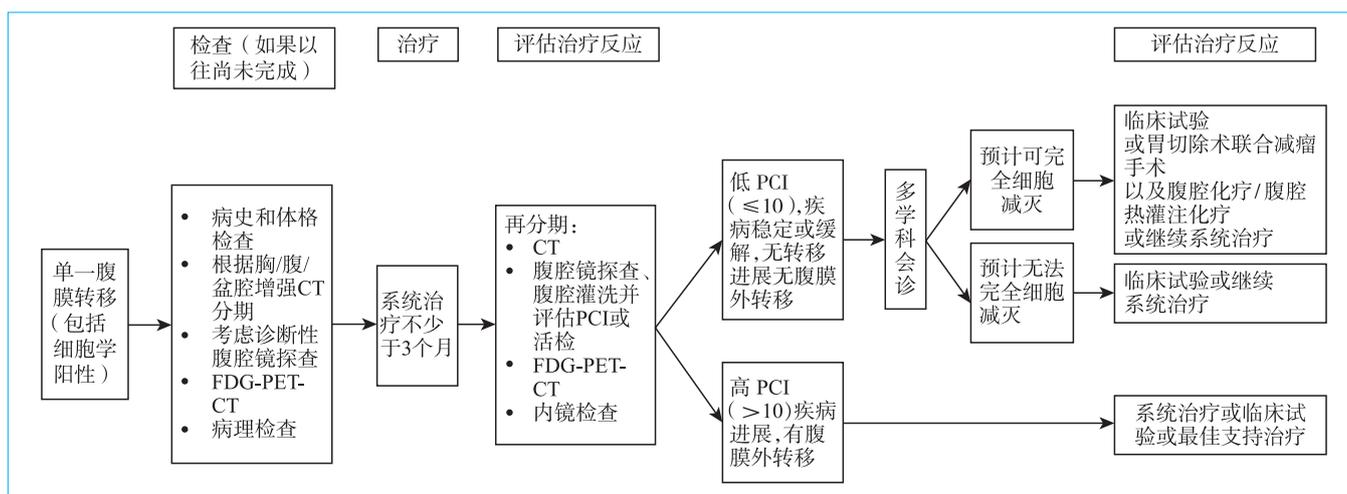


图 1 NCCN 指南 (2024 年第 2 版) 胃癌单一腹膜转移诊疗路径示意图

这一胃癌腹膜转移诊疗路径的设立, 切实反映了对该复杂病情处理的深入考虑与重视, 为临床医生提供了更为明确和实用的操作指南。

4 新增早期胃癌的内镜治疗原则

随着全球内镜治疗技术的飞速发展, 尤其是受美国与欧洲胃肠内镜协会近期发布的关于内镜黏膜下剥离术 (endoscopic submucosal dissection, ESD) 治疗指南的深刻影响^[3-4], NCCN 指南及时且全面地纳

入了针对早期胃腺癌的内镜治疗新路径 (图 2)。

4.1 精细内镜评估与个性化患者分层

新路径的核心在于强调对早期胃腺癌患者进行精细化的内镜评估与活检。这一过程不仅要求内镜医师具备高超的操作技巧, 还需结合详尽的组织学特征分析, 以实现患者的精准分层。

4.2 ESD 治疗优先原则的确立

在治疗方案的选择上, 新路径明确提出了 ESD 治疗的优先地位。对于分化不良或呈现弥漫型的肿

瘤，鉴于其较高的侵袭性和转移风险，推荐采取更为彻底的胃切除手术。然而，对于符合内镜治疗指征的患者，则应优先考虑 ESD 作为首选方案。

4.3 术后病理评估与综合决策框架

术后阶段，新路径强调由具备胃肠病理专业知识的病理医师进行详尽的病理评估。评估内容不仅涵盖黏膜下层浸润深度、分化程度等关键指标，还需综合考虑淋巴血管浸润情况等多维度因素。基于这些精准的病理评估结果，临床医生能够做出更为

科学的决策，包括是否需要进一步的外科补救措施、系统治疗或随访监测等。这一综合决策框架的建立，确保了每位患者均能获得最适合其病情的治疗方案。

新路径在内镜检查概述与诊断部分进行了必要的精简与聚焦。删除了关于内镜检查麻醉方式及细胞学刷片或灌洗在诊断中作用的冗余阐述，使指南内容更加精练且聚焦于核心治疗策略。这一调整不仅提升了指南的实用性，也便于临床医生快速掌握并应用于实践。

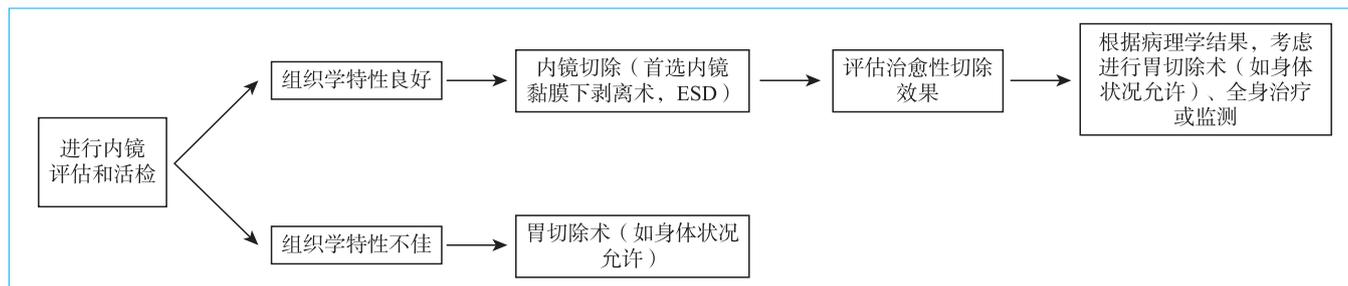


图 2 NCCN 指南（2024 年第 2 版）早期胃腺癌的内镜治疗路径示意图

5 强调并提升二代测序等新型分子病理检测手段在胃癌诊疗中的应用地位

随着医学分子生物学的迅猛发展，新版 NCCN 胃癌诊疗指南显著提升了 NGS 等新型分子病理检测手段在胃癌诊疗中的应用地位，进一步推动了胃癌的精准医疗进程。

5.1 NGS 检测的战略提升

指南明确指出，在胃癌患者治疗前，应首先利用免疫组织化学、原位杂交或靶向聚合酶链反应技术鉴定关键生物标志物，随后推荐进行 NGS 检测以获取更全面的基因组信息。若组织样本有限或患者无法进行传统活检，则应通过单一生物标志物或有限分子诊断面板的序贯检测来充分利用样本。在这些特定情况下，或根据治疗医生的判断，建议在经临床实验室改进修正案认证的实验室中进行经验证的 NGS 检测，以进行全面的基因组分析。

5.2 靶向生物标志物清单的扩展与细化

为了更精准地指导胃癌的个体化治疗，指南扩展了靶向生物标志物的清单，并对其进行了细化。这些生物标志物包括人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 的过表达或扩增、免疫组化程序性细胞死亡配体 1 (programmed cell death 1-ligand 1, PD-L1) 的表达情况、微卫星不稳定性、肿瘤突变负荷 (tumormutationalburden, TMB)、神经营养酪氨酸受体激酶 (neurotrophictyros-

inereceptorkinase, NTRK) 基因融合、转染重排基因 (rearranged during transfection, RET) 基因融合及 BRAFV600E 突变。

5.3 EBV 状态作为潜在生物标志物

指南首次在诊断检查的脚注中提及了肿瘤 EBV (Epstein-Barr 病毒) 状态作为胃癌个体化治疗策略中的潜在生物标志物。尽管目前 EBV 状态尚未被正式推荐用于胃癌的临床诊疗实践，但指南建议，在肿瘤形态表现出明显淋巴样基质特征时，应考虑进行 EBV 检测。这一探索性建议为胃癌的生物标志物研究开辟了新的方向，有望为特定亚群患者提供更加精准的治疗方案。

6 可切除肿瘤手术治疗原则

NCCN 指南针对 N 类判定及腹腔内化疗手段的应用进行了重要更新，这些变化不仅体现了对胃癌诊疗策略的精细化调整，也反映了医学界对提升治疗效果与患者生存质量的持续追求。

6.1 N 类判定的精准化修订

指南在 N 类判定中进行了更新，将“腹腔镜细胞学检查”修改为“腹腔镜检查”，以更准确地反映这一检查手段的实际内容。

6.2 腹腔内化疗手段的详细阐述与条件性推荐

在可切除胃癌的手术原则部分，指南新增了对腹腔内化疗 (intraperitoneal chemotherapy, IPC)、腹腔热灌注化疗 (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy,

HIPEC)及腹腔内压力灌注化疗(pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy, PIPAC)的详细说明^[5-8]。尽管这些治疗手段目前尚缺乏大规模随机对照试验的充分证据支持,但指南指出,对于肿瘤负荷较低的部分患者,IPC/HIPEC可能展现出一定的疗效潜力。因此,指南强调,对于是否采用IPC/HIPEC治疗,应基于多学科团队的充分讨论与综合评估,确保决策的科学性与合理性。同时,指南明确指出了PIPAC目前仍处于研究阶段,其应用应严格限制在临床试验的背景下进行,以避免不必要的风险与不确定性。对于腹膜转移患者,请参考胃癌单一腹膜转移诊疗路径(图1)。

此次更新还包括对相关参考文献的修订和补充,以确保指南内容的准确性和时效性。这一系列的更新和优化,无疑将为胃癌的诊疗提供更加科学、全面的指导。

7 优化晚期胃癌的系统治疗方案

针对HER2过表达阴性的不可切除的局部晚期、复发或转移性疾病(在不适用局部治疗的情况下),全身治疗的首选方案已进行了重要修订。

7.1 HER2 阴性肿瘤首选方案

氟嘧啶(氟尿嘧啶或卡培他滨)作为基础药物,与不同化疗及免疫检查点抑制剂的组合展现出显著的治疗潜力。对于PD-L1 CPS ≥ 5 的患者,氟嘧啶联合奥沙利铂与纳武利尤单抗的1类推荐方案提供了强有力的治疗选择^[9]。而对于所有PD-L1 CPS ≥ 1 的患者,氟嘧啶联合奥沙利铂或顺铂与帕博利珠单抗的组合则根据PD-L1 CPS值的不同(≥ 10 为1类推荐,1~10为2B类推荐)^[10],为患者提供了个性化的治疗路径。这基于全球多中心双盲随机对照III期试验KEYNOTE-859的期中分析结果^[10],该试验旨在比较帕博利珠单抗联合FP或CAPOX方案化疗与单纯化疗在未经治疗的HER2阴性的局部晚期或转移性胃或食管胃结合部腺癌中的疗效。化疗方案由研究者自行选择,主要研究终点是总生存期(overall survival, OS),次要研究终点包括无进展生存期、客观缓解率、缓解持续时间和安全性。结果显示,在治疗意向人群中,帕博利珠单抗联合化疗的中位OS优于单纯化疗,差异具有统计学意义(12.9个月比11.5个月,HR=0.78, $P < 0.0001$),在PD-L1 CPS ≥ 1 和 ≥ 10 的亚组中也有类似的结果。

7.2 替代方案的选择

对于符合特定条件的患者,另一种可行的治疗

方案是采用氟嘧啶类药物联合顺铂与帕博利珠单抗。该方案同样针对PD-L1 CPS ≥ 1 的患者群体,其分类推荐与氟嘧啶/奥沙利铂/帕博利珠单抗联合方案保持一致,为患者提供了更为多元化的治疗选择。

8 新辅助或围手术期免疫治疗

在新辅助或围手术期免疫治疗领域,针对MSI-H/dMMR肿瘤,特定免疫治疗方案展现出了显著潜力。

8.1 纳武利尤单抗与伊匹木单抗的联合免疫疗法应用

GERCOR NEONIPIGA试验^[11]是一项具有划时代意义的研究,该试验首次将纳武利尤单抗与伊匹木单抗的联合免疫疗法应用于局部进展期可切除dMMR/MSI-H胃或食管胃结合部腺癌的新辅助治疗中。该试验纳入32例患者,其中29例成功完成手术,且均达到R0切除标准,术后病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)率高达58.6%。这一结果不仅证实了该联合免疫疗法在诱导肿瘤退缩方面的强大效力,也为其在胃癌新辅助治疗中的应用奠定了坚实基础。具体治疗方案包括术前纳武利尤单抗(240mg,每2周静脉注射)与伊匹木单抗(1mg/kg,每6周静脉注射)的联合应用,持续至少12周,术后继续以纳武利尤单抗单药辅助治疗9个周期^[11]。

8.2 帕博利珠单抗单药围手术期治疗的探索

一项小样本单中心II期试验^[12]聚焦于帕博利珠单抗单药在围手术期治疗中的效果。该研究纳入35例局部进展期dMMR/MSI-H实体瘤患者,尽管胃癌患者仅占少数(1例),但整体数据仍显示出帕博利珠单抗在诱导肿瘤缓解方面的显著作用。在可评估的患者中,最佳总缓解率高达82%,手术患者的pCR率也达到65%。基于这些积极结果,帕博利珠单抗单药围手术期治疗方案被提出,具体为术前帕博利珠单抗(200mg,每3周静脉注射)治疗至少12周,术后继续辅助治疗至16个周期^[12-13]。

基于此,2023年NCCN指南正式将这两项方案纳入。这两个方案为MSI-H/dMMR肿瘤的新辅助或围手术期免疫治疗提供了重要的参考。本次NCCN指南更新对部分方案的用药周期进行了调整。采用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗作为新辅助治疗时,术前治疗时间修改为了“不少于12周”,其中纳武利尤单抗为每2周240mg静脉滴注,伊匹木单抗为每6周1mg/kg静脉滴注;而使用帕博利珠单抗(200mg,每3周静脉滴注1次)术前治疗时间也从8周延长为“不少于12周”。这些进展标志着胃癌治

疗领域的重要突破，为 HER2 阴性患者及其他特定类型胃癌患者带来了新的治疗希望。随着免疫联合化疗等新型治疗策略的不断发展和完善，期待更多成果，丰富治疗手段，提升疗效。

9 随访/监测更新优化

在胃癌患者的术后管理中，NCCN 指南针对营养缺乏的监测与随访策略进行了全面而细致的更新，旨在通过科学化的营养管理提升患者恢复质量，减少并发症，并延长生存期。

9.1 营养缺乏监测的深度细化

对于接受外科手术切除，尤其是全胃切除术的 I 期疾病患者，指南强调了术后营养状况监测的重要性，旨在及时发现并治疗营养缺乏情况。

9.2 随访策略的精准调整

对于 II / III 期或 yp I ~ III 期疾病患者，指南更新了随访策略，推荐在前 2 年内每 6 个月进行 1 次胸部 / 腹部 / 盆腔 CT 扫描，使用口服及静脉对比剂以增强扫描的准确性。此后，每年进行 1 次扫描，持续至术后 5 年。

9.3 营养补充与并发症管理的全面优化

在营养补充方面，指南强调了维生素 B₁₂ 补充的重要性，并建议根据当地实践选择合适的给药途径，同时监测血清 B₁₂ 水平。对于未接受肠道外 B₁₂ 补充的患者，指南建议至少每 6 个月监测 1 次 B₁₂ 水平。此外，指南还新增了关于其他微量营养素缺乏症的治疗建议，包括复合维生素和矿物质的日常补充，并强调了维生素 D 的适当补充与监测，以确保钙摄入的充足性。同时，针对骨量减少或骨质疏松症的风险，指南还建议在胃切除术后 3 年以及绝经后或 50 岁以上的人群中进行骨密度检测。在并发症管理方面，指南删除了关于监测全血细胞计数（complete blood counts, CBC）和 B₁₂ 水平的具体频率建议，而是鼓励临床医生根据患者具体情况制订个性化的监测方案。此外，指南还修订了对胃癌切除术幸存者的描述，将“全切”修改为“切除”，以更准确地反映患者群体特征。

9.4 个体化营养监测方案的引入

指南新增的脚注指出，对于接受胃次全切除术的患者，由于其术后并发症风险相对较低，可以根据个体化方案实施营养监测和补充。这一建议体现了指南对患者个体差异的关注，旨在通过更加灵活和个性化的营养管理策略，满足患者的具体需求，提高术后恢复效果。

《2024 NCCN 胃癌临床实践指南（第 2 版）》的发布标志着胃癌治疗领域的重要进展，显著拓宽了患者的治疗方案，推动诊疗策略向全面化、科学化及精细化、个性化发展。分子病理检测技术的日新月异正引领个体化治疗的新纪元，实现精准治疗显著提升治疗效果并延长患者生存期。多学科协作模式作为胃癌诊疗不可或缺的一部分，将多个学科紧密联结，形成强大的综合诊疗团队，为患者提供全方位、多层次的治疗策略，确保治疗方案的全面性和科学性。随着医疗技术的不断进步和临床实践的持续深入，胃癌的诊疗策略将更加优化和完善，为更多患者带来生命的曙光。

参考文献：

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] CHICAGO CONSENSUS WORKING GROUP. The Chicago consensus on peritoneal surface malignancies: management of gastric metastases[J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(6): 1768-1773.
- [3] FORBES N, ELHANAFI S E, FORBES N, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on endoscopic submucosal dissection for the management of early esophageal and gastric cancers: summary and recommendations[J]. Gastrointest Endosc, 2023(98): 271-284.
- [4] PIMENTEL-NUNES P, LIBÂNIO D, BASTIAANSEN B A J, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline-Update 2022[J]. Endoscopy, 2022(54): 591-622.
- [5] BADGWELL B, IKOMA N, MURPHY M B, et al. A phase II trial of cytoreduction, gastrectomy, and hyperthermic intraperitoneal perfusion with chemotherapy for patients with gastric cancer and carcinomatosis or positive cytology[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(1): 258-264.
- [6] YANG X J, HUANG C Q, SUO T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(6): 1575-1581.
- [7] BONNOT P E, PIESSEN G, KEPENEKIAN V, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study): A propensity score analysis[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(23): 2028-2040.
- [8] CHICAGO CONSENSUS WORKING GROUP. The Chicago consensus on peritoneal surface malignancies: management of gastric metastases[J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(6): 1768-1773.
- [9] JANJIGIAN Y Y, SHITARA K, MOEHLER M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2021, 398(10294): 27-40.
- [10] RHA S Y, OH D Y, YAÑEZ P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(11): 1181-1195.
- [11] ANDRÉ T, TOUGERON D, PIESSEN G, et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in localized deficient mismatch repair/microsatellite instability-high gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA phase II study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(2): 255-265.
- [12] LUDFORD K, HO W J, THOMAS J V, et al. Neoadjuvant pembrolizumab in localized microsatellite instability high/deficient mismatch repair solid tumors[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(12): 2181-2190.
- [13] LIU L, WOO Y, D'APUZZO M, et al. Immunotherapy-based neoadjuvant treatment of advanced microsatellite instability-high gastric cancer: A case series[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(8): 857-865.

（收稿日期：2024-07-05；修回日期：2024-08-25）