

晚期局限转移胃癌手术及综合治疗研究进展

俞鹏飞, 朱利明

(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要:晚期胃癌预后差, 目前仍然缺乏有效的治疗手段。部分局限转移晚期胃癌患者通过放化疗等综合治疗手段, 使原发肿瘤及转移灶获得了根治性手术切除, 显著延长了生存时间。但由于胃癌转移途径的复杂以及肿瘤生物学行为不同, 目前仍缺乏高级别临床证据, 诸如晚期胃癌的分类、化疗药物及方案的选择、手术时机及范围的把握等问题仍然存在争议。全文就晚期局限转移胃癌外科及综合治疗的研究进展作一综述。

关键词:胃癌; 转移; 手术; 综合治疗

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)12-1165-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.12.B005

Research Progress on Surgery and Comprehensive Treatment for Advanced Gastric Cancer with Limited Metastasis

YU Peng-fei, ZHU Li-ming

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: The prognosis of advanced gastric cancer is generally poor and there is still lack of effective treatments. Advanced gastric cancer patients with limited metastasis are treated with comprehensive treatment such as radiotherapy and chemotherapy, and some of them may receive radical surgical resection of primary tumors and metastases, and a significant prolonged survival may be achieved. However, due to the different biological behavior of gastric cancer and the complexity of metastasis, it is still lack of a high level clinical evidence. Issues such as the classification of advanced gastric cancer, the choice of chemotherapy drugs and regimens, and the timing and scope of the surgery are still controversial. The research progress on surgery and comprehensive treatment for advanced gastric cancer with limited metastasis is reviewed in this article.

Subject words: stomach neoplasms; metastasis; surgery; comprehensive treatment

胃癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤, 患者多数就诊时已属进展期, 其中远处转移性胃癌患者占20%~30%, 中位生存时间为5~12个月, 5年生存率小于10%^[1,2]。因此, 如何提高对晚期转移性胃癌治疗的认识显得尤为重要。

既往对于晚期转移性胃癌的标准治疗是系统化疗或支持治疗, 出现危及生命体征的出血、穿孔、梗阻等情况时予姑息手术^[3]。近年来, 随着各类新型抗肿瘤药物的发展及化疗方案的优化, 使部分晚期局限转移胃癌患者也获得了根治性手术切除的机会, 推动了转化治疗概念的衍生^[4,5], 晚期局限转移胃癌外科治疗的价值进一步被肯定。

然而, 由于胃癌转移途径的复杂以及肿瘤生物

学行为不同对治疗选择的影响, 到目前为止仍难以获得高级别临床证据^[6], 晚期局限转移胃癌的分类、化疗药物的选择、手术时机的把握等关键问题仍然存在争议。本文将晚期局限转移胃癌外科及综合治疗的现有依据进行梳理, 讨论治疗选择及后续的研究方向。

1 晚期胃癌的分类

众所周知, 晚期胃癌通常是多因素、多途径参与的过程, 可能同时存在多种转移类型, 具有不同的生物学行为。但究竟哪一部分晚期胃癌可以归类为局限转移胃癌, 哪些患者可以从化疗联合手术等转化治疗模式中获益尚无定论。因此对晚期胃癌进行分类, 研究其不同的生物学行为, 在晚期胃癌的治疗中具有重要意义。

基金项目: 浙江省自然科学基金(LY18H160032)

通讯作者: 朱利明, 院长助理, 主任医师, 学士; 浙江省肿瘤医院腹部肿瘤内科, 浙江省杭州市拱墅区半山南路1号(310022); E-mail: hzhazlm@163.com

收稿日期: 2018-07-09

日本 Yoshida 教授等^[7]基于前期的回顾性研究,结合肿瘤生物学行为为基础,提出了迄今为止关于Ⅳ期胃癌最为系统的分型方法。该分型首先根据是否存在肉眼可见的腹膜转移,将晚期胃癌分为两大类,进而按照可切除性与转化难度递增分为4型。其中,没有肉眼可见种植转移的晚期胃癌可分为:Ⅰ类,转移灶潜在可切除,包括单发肝转移,或单纯腹腔细胞学阳性(CY1),或局限的16a2、16b1组淋巴结转移;Ⅱ类,转移灶临界可切除,包括肝转移灶 ≥ 2 个,转移灶 $>5\text{cm}$,肿瘤靠近肝静脉或门静脉,局限的肺转移,16a1、16b2组淋巴结转移或远处淋巴结转移;有肉眼可见腹膜种植的晚期胃癌可分为:Ⅲ类,不可切除转移灶(但有姑息治疗必要),包括剖腹或腹腔镜探查发现已有腹腔种植转移,但没有其他远处转移;Ⅳ类:不可切除转移灶,大部分存在肉眼可见的腹膜播散灶和其他器官转移,被认为是不可切除的。不同的肿瘤转移程度和对治疗的敏感度导致晚期胃癌生存期存在差异,Ⅰ、Ⅱ类患者生存期相对较长,Ⅲ类次之,而Ⅳ类患者生存期较短。研究者认为此分类中,晚期局限转移胃癌主要以Ⅰ、Ⅱ类患者为主,包括部分Ⅲ类患者,而Ⅳ类患者属晚期弥漫性转移,应以姑息治疗为主。此分型研究了不同类型晚期胃癌可切除性与转化性难易,提出了可能的治疗方式,对临床选择合适的晚期局限转移胃癌患者进行转化治疗具有重要的参考价值。

国内季加孚教授结合现有理论基础及单中心经验,引入晚期胃癌常见的临床表型,包括腹膜转移、肝转移、第16组淋巴结转移、腹腔游离细胞学阳性和原发病灶侵犯邻近脏器(T4b)等指标,将晚期胃癌分为临床评估后可切除型(resectable Ⅳ)和评估后不可切除型(unresectable Ⅳ)^[8]。可切除型进一步考虑治疗难度与风险的因素,分为低风险组与高风险组,低风险组的手术风险与D2手术相比并不明显增加,而高风险组的手术风险较D2手术明显升高。不可切除型晚期胃癌根据转化成功与否分为转化组、部分转化组和未转化组,转化组指在原病灶从不可切除变为可切除的情况下,并未发生新的病灶;部分转化组指尽管治疗有效,但病灶仍无法达到R0切除;未转化组指病情没有得到有效控制,转化失败。上述分型包含了一定的主观因素,但也有客观的诊断证据,同时也提出了晚期胃癌中肿瘤负荷量

初始较小的患者以及药物治疗效果较好的患者是潜在的手术获益人群。

2 化疗方案的选择

对于晚期局限转移胃癌的治疗,目前建议采用先化疗降低肿瘤负荷,降期后再予以手术切除的原则。这种转化治疗的优势在于区分了生物学行为较好并对药物敏感的患者^[9]。但在化疗方案及给药途径方面还存在一定的争议,如应选择两药方案还是三药方案?联合靶向药物能否够提高反应率,改善生存?对有腹膜转移的晚期胃癌患者,是否应增加腹腔给药途径?

德国的前瞻性Ⅱ期临床研究AIO-FLOT3^[10]对60例局限转移晚期胃癌患者行FLOT方案化疗,36例完成化疗和手术切除,总的缓解率(RR)为60.0%,手术切除组患者的总生存期(OS)为31.3个月,明显高于非手术组的15.9个月。研究证实了FLOT三药方案在转化治疗中安全有效。另一项日本的研究^[11],共纳入57例局限转移晚期胃癌患者,采用DCS方案进行化疗,总的化疗反应率为73.7%,主要的3/4级不良反应包括白细胞减少(17.5%)以及中性粒细胞减少(31.6%),转化治疗组中位生存时间明显高于单纯化疗组。提示包含多西他赛的三药联合方案缓解率高,不良反应可控,是局限转移晚期胃癌转化治疗的理想方案。

两药联合化疗同样可用作转化治疗的方案,一项韩国的研究^[12]回顾性分析44例不能手术切除或局限转移性胃癌患者,接受S-1联合顺铂化疗,RR为40.9%(18/44),手术切除率为27.2%(12/44),中位生存时间R0切除组为41个月,姑息切除组为21个月,非手术组为8个月。中国的一项研究^[13]采用XELOX方案联合手术治疗腹主动脉旁淋巴结16a2/b1转移的局限晚期胃癌患者,临床反应率85.1%,化疗联合手术患者无进展生存期及总生存期均好于单纯化疗组患者。虽然两药化疗的有效率可能较三药化疗偏低,但应用于局限转移或不能耐受三药化疗的晚期胃癌患者,同样也可作为转化治疗的选择方案。

TOGA研究证实了对Her-2表达阳性的晚期胃癌患者使用曲妥珠单抗可改善患者的生存时间^[14]。

Mitsui 等^[15]通过对 16 例 Her-2 阳性的转移性胃癌患者进行曲妥珠单抗联合 DCS 方案化疗(DCS-T),总的 RR 为 93.8%(15/16),其中 56.3%(9/16)的患者接受了转化手术并获得 R0 切除,原发灶及转移灶病理反应率分别为 88.9%及 100%,在平均 18.3 个月的随访期中,中位 PFS 和 OS 均尚未达到。因此,对于 Her-2 阳性的局限转移晚期胃癌患者,可选择化疗联合赫赛汀作为转化治疗方案。

对于有腹膜转移的晚期胃癌患者,单纯全身性化疗效果欠佳,故近年来多采用联合腹腔与全身性的新辅助化疗(neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy, NIPS)^[16]。Kitayama 等^[17]在 PHOENIX II 期研究中,对 64 例术前经腹腔镜探查证实为腹膜转移伴腹水的胃癌患者予以口服 S-1 并静脉与腹腔内给予紫杉醇的 NIPS 方案,平均治疗 5 个疗程,有 34 例患者经 NIPS 治疗后因无其他远处转移,复查腹腔内游离癌细胞转阴,胃癌原发灶与腹膜转移灶缩小或得到有效控制而施行了胃癌根治手术,其中 22 例(65%)获得 R0 切除,该组中位生存时间为 26.4 个月,1 年生存率达到 82%;而另 30 例未接受手术患者中位生存时间与 1 年生存率分别为 12.1 个月与 26%。紫杉醇腹腔化疗使得腹膜转移癌灶能直接受到较高浓度抗癌药物的作用,有利于控制腹膜转移灶,增加了手术切除的机会^[18]。因此,对有腹膜转移的晚期胃癌患者进行转化治疗,腹腔化疗联合全身化疗是可供选择的方案。

目前,HIPEC 在腹膜转移的晚期胃癌转化治疗中研究还较少。一项 II 期^[19]研究共纳入 19 例局限腹膜转移或腹腔游离癌细胞阳性的晚期胃癌患者,接受了放化疗联合 HIPEC 治疗,结果表明 HIPEC 耐受性良好,有 5 例患者腹膜转移病灶消失并接受了手术治疗,中位 OS 达到了 30.2 个月。但 HIPEC 的生存获益还有待于随机对照研究进一步证实。

3 手术时机的把握

2008 年,日本、韩国和新加坡启动了 REGATTA 三期多中心随机对照试验^[20],旨在对比姑息手术加化疗与单纯化疗对于单一不可切除因素转移性胃癌的优劣。从实验设计可以看出,手术组患者先行胃切除手术后化疗,术后身体状态较差,影响了后续化疗

的依从性。相反,在单纯化疗组患者中,5 例患者化疗后因不可治愈因素消失接受了治愈性手术切除,截至最后随访时间,仅有 1 例死亡。以上结果表明,直接手术非局限转移性胃癌首选的治疗方法,最优手术干预时机可能在化疗缓解后,即患者先接受化疗再进行手术。

对于这类局限转移的晚期胃癌患者实施系统治疗,旨在控制微转移,排除不适合手术者,理念类似于新辅助化疗^[21,22]。但是,对于局限转移晚期胃癌的转化治疗应该进行几个周期化疗后再进行手术干预呢?多数研究者认为转化治疗的患者应采取高反应率的方案,争取在最短的疗程内获得转化,在高效化疗适当疗程后,肿瘤退缩至符合可完整切除标准即可,不追求化疗反应最大化。

Yamaguchi 教授等^[23]回顾性分析了 259 例 IV 期胃癌患者,其中 84 例接受了手术治疗,术前平均化疗 4 个周期,76.2%的患者术前化疗时间小于 6 个月,生存分析显示化疗联合手术组中位生存时间为 30.5 个月,单纯手术组中位生存时间为 11.3 个月。Yoshida 教授认为,参考胃肠道间质瘤的治疗,晚期胃癌手术最佳时机应该是化疗后肿瘤缓解最明显时,而不是等到肿瘤进展或复发时^[24,25]。因此,经过 4~6 个周期有效的治疗达到 CR 或 PR,可能是转化手术介入的最佳时间点^[7]。当然,手术时机的把握不可一概而论,所遵循的原则应是在能获得最大系统治疗效果的同时,避免出现耐药,而这样的权衡与选择取决于现有条件下临床疗效的评估以及多学科协作诊治(MDT)的水平,也有待于更多的研究加以验证。

4 手术方式和范围

对于局限转移晚期胃癌的治疗,除了判断能否切除及掌握手术时机外,另一个关键问题就是手术方式及切除范围。部分回顾性研究发现,R0 切除晚期胃癌患者的预后显著好于 R1 及 R2 切除^[4,26]。因此,对于负荷量较小的可切除型肿瘤,手术范围可考虑在 D2 手术的基础上联合转移灶的完整切除,力求达到 R0。

对于合并有 16 组淋巴结转移的晚期胃癌,虽然日本 JCOG9501 研究否定了预防性腹主动脉旁淋巴

结清扫的价值^[27],但临床实践中部分 16 组淋巴结转移患者行淋巴结清扫后能获得长期生存。日本 JCOG0405 试验^[21]研究腹主动脉周围淋巴结转移胃癌患者在 S-1+顺铂化疗 2~3 个疗程后行 D2 根治术联合腹主动脉旁淋巴结清扫的临床疗效,结果显示,患者 R0 切除率为 82%,病理反应率为 65%,3 年生存率为 59%,5 年生存率为 53%。因此腹主动脉周围淋巴结转移的晚期胃癌患者行转化治疗,除原发灶切除及 D2 淋巴结的清扫外,16 组淋巴结的廓清可改善其预后。

目前对于局限腹膜转移作为唯一非治愈因素的晚期胃癌,化疗有效后是否进行手术干预仍有争议。Ishigami 教授等^[28]回顾性分析 100 例 P1 或 CY1 晚期胃癌患者,通过腹腔化疗联合静脉化疗,当患者腹水细胞学转阴,腹膜转移病灶消失或明显退缩后进行原发灶及转移灶的切除,手术切除组中位生存时间 30.5 个月,明显好于非手术组(14.3 个月)。但在平均 17 个月的时间内,58 例(90.6%)患者出现了复发转移,38 例转移部位仍在腹膜。因此,腹膜转移作为唯一非治愈因素时,尽管尚无明确最佳治疗方案,化疗有效后行根治性切除可延长患者生存时间。然而,腹膜转移晚期胃癌患者尽管能在大体上做到治愈性切除,但由于存在可能的癌细胞残留,腹膜复发转移的风险性极高,是影响预后的重要因素^[7]。

胃癌肝转移具有跨叶多发、弥漫分布等特点,或者同时合并肝外病变,仅有不到 30% 的肝转移患者能够接受根治性手术切除^[29]。一项回顾性研究^[30]结果显示,对于同时性肝转移患者,同期行胃癌 D2 根治术联合肝转移灶切除相对于单纯胃癌切除术,其术后中位生存时间更长(24 个月 vs 12 个月)。Meta 分析结果显示,肝转移灶 R0 切除的患者 3、5 年生存率明显好于非 R0 切除者^[31]。因此,在患者残余肝体积足够的情况下应尽量确保达到 R0 切除。射频消融可作为肝脏转移灶位置特殊而难以行根治性肝切除的替代治疗方法。Cheon 等^[32]发现,行胃癌 D2 根治术加肝转移灶切除或射频消融相对于单纯化疗能够提高患者的中位生存时间(17.0 个月 vs 8.1 个月)和 3 年生存率(31.7% vs 0)。因此,D2 根治术联合肝转移灶完整切除或射频治疗适用于合并局限性肝转移的晚期胃癌患者。

5 小 结

系统治疗现仍是晚期局限转移胃癌治疗的基石,手术改善部分患者生存的价值亦被认可,转化治疗的模式将会在晚期局限转移胃癌的治疗中起到越来越重要的作用,但诸如晚期胃癌的分类,化疗药物及方案的选择,手术时机及范围的把握等关键问题仍然存在争议,后续应结合胃癌的生物学行为及临床表型,开展高级别的临床研究,为晚期局限转移胃癌的合理治疗提供依据。

参考文献:

- [1] Shen L, Shan YS, Hu HM, et al. Management of gastric cancer in Asia: resource-stratified guidelines [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(12): e535-e547.
- [2] Chen XL, Chen XZ, Yang C, et al. Docetaxel, cisplatin and fluorouracil (DCF) regimen compared with non-taxane-containing palliative chemotherapy for gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60320.
- [3] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines (ver. 4) [J]. *Gastric Cancer*, 2014, 2017(20): 1-19.
- [4] Fukuchi M, Ishiguro T, Ogata K, et al. Prognostic role of conversion surgery for unresectable gastric cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(11): 3618-3624.
- [5] Kim SW. The result of conversion surgery in gastric cancer patients with peritoneal seeding [J]. *J Gastric Cancer*, 2014, 14(4): 266-270.
- [6] Du Y, Cheng X, Yu P, et al. PCF chemotherapy combined with surgical treatment of late gastric cancer [J]. *Hepato-gastroenterology*, 2014, 61(132): 1159-1164.
- [7] Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, et al. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification [J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(2): 329-338.
- [8] Li ZY, Xue K, Ji JF. A surgery-oriented classification in conversion therapy of gastric cancer [J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2017, 20 (7): 721-725. [李子禹, 薛侃, 季加孚. 晚期胃癌转化治疗中基于手术的分型 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(7): 721-725.]
- [9] Satoh S, Okabe H, Teramukai S, et al. 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 [J]. *Gastric Cancer*, 2012, 15(1): 61-69.
- [10] Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection

- on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: the AIO-FLOT3 trial[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(9): 1237–1244.
- [11] Kinoshita J, Fushida S, Tsukada T, et al. Efficacy of conversion gastrectomy following docetaxel, cisplatin, and S-1 therapy in potentially resectable stage IV gastric cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(10): 1354–1360.
 - [12] Song JH, Kim SW, Song SK, et al. The results of primary chemotherapy of TS-1/cisplatin regimen in unresectable or metastatic gastric cancer patients[J]. *Korean J Clin Oncol*, 2014, 10(1): 41–45.
 - [13] Wang Y, Yu YY, Li W, et al. A phase II trial of Xeloda and oxaliplatin (XELOX) neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced gastric cancer patients with para-aortic lymph node metastasis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(6): 1155–1161.
 - [14] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 687–697.
 - [15] Mitsui Y, Sato Y, Miyamoto H, et al. Trastuzumab in combination with docetaxel/cisplatin/S-1 (DCS) for patients with HER2-positive metastatic gastric cancer: feasibility and preliminary efficacy [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76(2): 375–382.
 - [16] Coccolini F, Cotte E, Glehen O, et al. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(1): 12–26.
 - [17] Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, et al. Salvage gastrectomy after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) administration with oral S-1 for peritoneal dissemination of advanced gastric cancer with malignant ascites [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(2): 539–546.
 - [18] Zhu ZG. Conversion therapy in gastric cancer with peritoneal metastasis[J]. *Chinese Journal for Surgical Oncology*, 2016, 8(4): 213–216. [朱正纲. 胃癌腹膜转移转化性治疗的临床意义[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2016, 8(4): 213–216.]
 - [19] Badgwell B, Blum M, Das P, et al. Phase II trial of laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for peritoneal carcinomatosis or positive peritoneal cytology in patients with gastric adenocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(11): 3338–3344.
 - [20] Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 309–318.
 - [21] Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, et al. 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 [J]. *Br J Surg*, 2014, 101(6): 653–660.
 - [22] Ito S, Sano T, Mizusawa J, et al. A phase II study of pre-operative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 followed by gastrectomy with D2 plus para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis: JCOG1002 [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(2): 322–331.
 - [23] Yamaguchi K, Yoshida K, Tanahashi T, et al. The long-term survival of stage IV gastric cancer patients with conversion therapy [J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(2): 315–323.
 - [24] Bauer S, Hartmann JT, de Wit M, et al. Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib [J]. *Int J Cancer*, 2005, 117: 316–325.
 - [25] Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib—analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study)[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(4): 412–419.
 - [26] Yu P, Huang L, Cheng G, et al. Treatment strategy and prognostic factors for Krukenberg tumors of gastric origin: report of a 10-year single-center experience from China[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 82558–82570.
 - [27] Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(5): 453–462.
 - [28] Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, et al. Surgery after intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis or positive peritoneal cytology findings[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(Suppl 1): 128–134.
 - [29] Kodera Y, Fujitani K, Fukushima N, et al. Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines[J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17(2): 206–212.
 - [30] Liu J, Li JH, Zhai RJ, et al. Predictive factors improving survival after gastric and hepatic surgical treatment in gastric cancer patients with synchronous liver metastases [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2012, 125(2): 165–171.
 - [31] Li XC, Shao ZC, Zhang JW. Standardized treatment strategy of advanced gastric cancer with liver metastasis [J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2017, 37(10): 1106–1109. [李相成, 邵子诚, 张嘉伟. 晚期胃癌肝转移规范化治疗策略 [J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37 (10): 1106–1109.]
 - [32] Cheon SH, Rha SY, Jeung HC, et al. Survival benefit of combined curative resection of the stomach (D2 resection) and liver in gastric cancer patients with liver metastases [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(6): 1146–1153.