



· 专题论著 ·



程向东，教授，主任医师，博士研究生导师。现任中国科学院大学附属肿瘤医院（浙江省肿瘤医院）党委书记，浙江省上消化道肿瘤防控与诊治重点实验室主任，肿瘤分子诊断与智能筛查浙江省国际科技合作基地负责人，消化道肿瘤诊治创新技术浙江省工程研究中心主任，浙江省消化道肿瘤临床医学研究中心主任，浙江省上消化道肿瘤诊治技术研究中心主任。兼任中国医师协会外科医师分会肿瘤外科医师委员会副主任委员，中国抗癌协会胃癌专业委员会副主任委员，中华医学会外科学分会胃肠外科学组常务委员，浙江省抗癌协会肿瘤微创诊治专业委员会主任委员，浙江省医师协会肿瘤MDT专业委员会主任委员，浙江省中西医结合学会副会长，浙江省医学会外科学分会副主任委员，浙江肿瘤联盟胃癌专业委员会主任委员等。作为浙江省胃癌诊治领域的学科带头人，擅长开展开腹和腹腔镜微创胃癌根治术，曾连续3年获全国手术比赛第1名，多次在胃癌国际会议上进行演讲和现场手术演示；善于技术创新，自主设计新型Kissing式胰肠吻合术，使Whipple术后胰瘘和消化道出血率低于2%；创新开展累及幽门胃癌D2+淋巴结清扫术，提高根治度，降低复发风险；开创性提出经腹进胸胃食管结合部癌的手术方式及重建方式；创新性提出程氏“三步法”胃癌胃大弯区淋巴结清扫术等。国内最早开展晚期胃癌转化治疗研究，在亚洲临床肿瘤学联盟研究（CONVO-GC-1）中提供的数据居全球第3，国内第1；开展了6项相关临床研究，其中Ahead-G325研究结果入选2017年美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤研讨会大会交流，并为2018版中国临床肿瘤学会官方指南更新贡献临床指导依据；胃癌腹膜种植转移外科治疗技术全国领先，省内最早引进术中腹腔热灌注化疗方法，率先提出腹腔化疗-手术-热疗-化疗的模式治疗腹膜转移性胃癌和卵巢切除-化疗-手术-化疗的胃癌卵巢种植治疗模式，牵头制定《胃癌卵巢转移诊断和治疗中国专家共识（2021版）》。近年来，在胃癌诊治方法、转化治疗、胃癌上皮-间充质转化发生机制、胃癌生物标志物筛选和老年胃癌患者综合治疗方面均取得了一系列重大突破和创新，作为首席科学家牵头“十四五”科技部国家重点研发计划，牵头国家“十三五”重大疑难疾病（胃癌）中西医临床协作试点项目，获得10多项国家级、省级和厅级重点项目和专项资助，累计科研经费达5 000万以上，在*Molecular Cancer*、*Drug Resistance Updates*、*Cell Communication and Signaling*、*Journal of Natural Products*等国际知名学术刊物上发表论文100多篇，其中在SCI收录期刊上发表50多篇，出版专著2部，获得国家发明专利2项、软件著作权2项，作为第一完成人获得浙江省科学技术进步三等奖1项、浙江省中医药科学技术一等奖2项和三等奖1项。

胃癌根治术后早期复发转移的危险因素分析

曹孟轩^{1, 2}，胡 灿¹，张延强¹，黄 灵¹，杜义安¹，于鹏程^{1, 3}，章若岚^{1, 4}，徐志远¹，程向东¹

基金项目：国家自然科学基金（82074245，81973634）。

第一作者：曹孟轩（ORCID: 0000-0003-3805-324X），硕士在读，E-mail: mengxuan00001@126.com。

通信作者：徐志远（ORCID: 0000-0002-7257-6856），博士，主任医师，中国科学院大学附属肿瘤医院（浙江省肿瘤医院）胃外科副主任，E-mail: xuzhy@zjcc.org.cn；程向东（ORCID: 0000-0003-1470-2831），博士，主任医师，中国科学院大学附属肿瘤医院（浙江省肿瘤医院）党委书记，E-mail: chengxd@zjcc.org.cn。

1. 中国科学院大学附属肿瘤医院（浙江省肿瘤医院）胃外科，中国科学院基础医学与肿瘤研究所，浙江 杭州 310005；
2. 温州医科大学，浙江省肿瘤医院研究生培养基地，浙江 温州 325035；
3. 浙江中医药大学第一临床医学院，浙江 杭州 310053；
4. 浙江中医药大学第二临床医学院，浙江 杭州 310053

[摘要] **背景与目的：**目前胃癌仍是癌症死亡的重要原因，其术后复发是导致胃癌患者生存率较低的主要因素。本研究旨在探讨胃癌患者术后早期、晚期复发转移与临床病理学特征的关系，以便更好地改善胃癌预后。**方法：**回顾性分析2014年1月—2016年1月在浙江省肿瘤医院行胃癌根治性手术后出现复发转移的188例胃癌患者的临床病理学资料，比较早期复发转移患者（ ≤ 2 年）与晚期复发转移患者（ > 2 年）的临床病理学特征的差异。**结果：**188例患者中，126例患者出现早期复发，62例患者出现晚期复发，总体中位复发时间为术后18个月。复发部位、淋巴结转移、浆膜浸润、无术前新辅助化疗、无术后辅助化疗及低分化是胃癌术后早期复发的独立危险因素。**结论：**复发部位、术前新辅助化疗、术后辅助化疗、淋巴结转移、浸润深度及组织分化程度与术后复发有关。

[关键词] 胃癌；术后复发；危险因素；预后

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.07.002

中图分类号: R735.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)07-0588-08

Analysis of risk factors of early recurrence and metastasis after radical resection of gastric cancer CAO Mengxuan^{1,2}, HU Can¹, ZHANG Yanqiang¹, HUANG Ling¹, DU Yian¹, YU Pengcheng^{1,3}, ZHANG Ruolan^{1,3}, XU Zhiyuan¹, CHENG Xiangdong¹ (1. Institute of Basic Medicine and Cancer, Chinese Academy of Sciences, Department of Gastric Surgery, The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China; 2. Postgraduate Training Base of Zhejiang Cancer Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, Zhejiang Province, China; 3. The First Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China; 4. The Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China)

Correspondence to: XU Zhiyuan, E-mail: xuzy@zjcc.org.cn; CHENG Xiangdong, E-mail: chengxd@zjcc.org.cn.

[Abstract] **Background and purpose:** At present, gastric cancer is still an important cause of cancer death, and its postoperative recurrence is the main factor leading to the low survival rate of gastric cancer. The purpose of this study was to investigate the relationship between early and late postoperative recurrence and metastasis and clinicopathological features in patients with gastric cancer in order to improve the prognosis of gastric cancer. **Methods:** The clinicopathological data of 188 patients with recurrent and metastatic gastric cancer after radical operation in Zhejiang Cancer Hospital from January 2014 to January 2016 were analyzed retrospectively. The clinicopathological characteristics of patients with early recurrence and metastasis (≤ 2 years) and late recurrence and metastasis (> 2 years) were compared. **Results:** Among the 188 patients, 126 patients had early recurrence and 62 patients had late recurrence. The overall median time of recurrence was 18 months after operation. Recurrence site, lymph node metastasis, serosa infiltration, no preoperative neoadjuvant chemotherapy, no postoperative adjuvant chemotherapy and poor differentiation are independent risk factors for early postoperative recurrence of gastric cancer. **Conclusion:** The location of recurrence, preoperative neoadjuvant chemotherapy, postoperative adjuvant chemotherapy, lymph node metastasis, depth of invasion and degree of tissue differentiation are related to postoperative recurrence.

[Key words] Gastric cancer; Postoperative recurrence; Risk factors; Prognosis

胃癌是全世界发病率较高的恶性肿瘤之一，尽管近年来全球胃癌的发病率呈显著下降趋势，但胃癌仍在癌症相关死亡原因中排名第3位^[1-2]。中国胃癌患者术后约60.8%出现复发转移，术后复发是导致胃癌死亡率较高的重要原因^[3]。因此，探讨胃癌术后复发转移的高危因

素，分析患者的临床病理学特征与术后早期复发转移（ ≤ 2 年）、晚期复发转移（ > 2 年）的关系对于肿瘤预防至关重要。本研究回顾性分析188例胃癌根治术后复发患者的临床病理学资料，探讨胃癌术后早期复发的影响因素，以制订个性化的综合治疗方案。

1 资料和方法

1.1 一般资料

2014年1月—2016年1月于浙江省肿瘤医院行胃癌根治术的患者共1 436例, 其中Ⅲ期胃癌患者636例。随访截至2021年11月, 术后复发患者188例, 其中男性136例, 女性52例。纳入标准: ①术后病理学检查确诊的原发性胃癌或食管胃结合部腺癌; ②接受R0切除的胃癌根治术; ③存在术后复发转移; ④D2及以上淋巴结清扫; ⑤临床诊疗记录及后续随访资料完整(随访方式为术后定期门诊复查、电话随访)。排除标准: ①接受姑息性手术; ②D0/D1淋巴结清扫; ③手术切缘阳性; ④根治性手术前或术中存在转移。

1.2 研究方法

将188例术后复发患者按无病生存期(disease-free survival, DFS)分成早期复发组($n=126$, $DFS \leq 24$ 个月)和晚期复发组($n=62$, $DFS > 24$ 个月)。收集两组患者的性别、个人史、术后总生存期(overall survival, OS)、年龄(≥ 60 岁、 < 60 岁)、重建方式(毕I式、毕II式、Roux-en-Y吻合术)、术后TNM分期[参照美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)/国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)胃癌第8版TNM分期标准]、原发灶部位(胃窦、胃体、贲门、全胃)、组织分化程度(低-中分化, 中-高分化)、Borrmann分型(I、II、III、IV型)、肿瘤长径(≥ 3 cm、 < 3 cm)、淋巴结转移数(> 12 、 ≤ 12)、是否印戒细胞癌、有无神经侵犯或脉管癌栓、有无术前新辅助化疗、有无术后辅助化疗、转移部位(单一肝转移、单一腹腔转移、其他)、cTNM分期等临床病理学特征(表1)。比较早期复发转移患者(≤ 2 年)与晚期复发转移患者(> 2 年)的临床病理学特征及预后的差异。

1.3 术后随访

所有患者手术后, 前2年内每3个月复查1次, 术后2~5年每3~6个月复查1次。复查项目包括体格检查、血常规、胃镜、超声、计算机体层

成像(computed tomography, CT)及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI), 必要时经腹腔镜探查, 有明确的胃癌复发证据。采用门诊复查、电话等随访方式, 随访截至2021年11月。

1.4 统计学处理

应用SPSS 25.0软件对数据进行统计学处理。分类资料采用 χ^2 检验, 运用Kaplan-Meier检验行单因素分析, 建立COX风险回归模型对胃癌术后影响因素进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌早、晚期复发时间及转移部位分析

188例胃癌复发患者的中位复发时间为23.98个月(95% CI: 21.31~26.66个月), 复发时间主要集中在2年内, 术后1、2、3、4和5年的复发率分别为28.7%(54/188)、67.0%(126/188)、80.9%(152/188)、91.5%(172/188)和95.7%(180/188)(图1)。早期复发组的中位复发时间为14.21个月(95% CI: 13.27~15.16个月), 晚期复发组的中位复发时间为43.84个月(95% CI: 38.73~48.94个月)。126例胃癌早期复发患者中, 单一肝转移27例(21.4%), 单一腹腔转移59例(46.8%), 其他40例(31.7%); 62例胃癌晚期复发患者中, 单一肝转移3例(4.8%), 单一腹腔转移36例(58.1%), 其他23例(18.3%)(图2)。各转移部位的早、晚期复发患者比例差异有统计学意义($\chi^2=8.561$, $P < 0.05$)。Kaplan-Meier检验和COX多因素分析结果显示, 胃癌术后肝转移是早期复发的独立危险因素($HR=1.292$, $P < 0.05$)。

2.2 胃癌患者的临床病理学特征与早、晚期复发转移的关系

将188例复发患者以2年为界限, 分为早、晚期复发两组, 对两组患者的临床病理学特征进行统计学分析。结果显示, 性别($\chi^2=4.118$, $P < 0.05$)、手术重建方式($\chi^2=6.607$, $P < 0.05$)、术前新辅助化疗($\chi^2=8.632$, $P < 0.05$)、淋巴结转移($\chi^2=7.443$, $P < 0.05$)、

浆膜浸润 ($\chi^2=22.862$, $P<0.05$)、肿瘤长径 ($\chi^2=7.393$, $P<0.05$) 及组织分化程度 ($\chi^2=9.982$, $P<0.05$) 与早期复发转移显著相关。不同年龄、手术方式、原发部位、是否印

戒细胞癌、有无神经侵犯或脉管癌栓、有无术后辅助化疗、cTNM分期和Borrmann分型的早、晚期复发患者比例之间差异均无统计学意义 ($P>0.05$, 表2)。

表1 188例胃癌术后复发患者临床资料

Tab. 1 Clinical data of 188 patients with postoperative recurrence of gastric cancer

Data	Case <i>n</i>	Data	Case <i>n</i>
Gender		Body	48
Male	136	Antrum	94
Female	52	Cardiac	43
Age/year		Full	3
≥ 60	99	Borrmann type	
< 60	89	I	4
Chronic illness		II	102
Yes	54	III	52
No	134	IV	30
Drinking history		Site of recurrence	
Yes	64	Liver	30
No	124	Abdominal	95
Smoking history		Other mode	63
Yes	88	Lymph node metastasis	
No	100	N ₀	26
Preoperative chemotherapy		N ₁	20
Yes	53	N ₂	40
No	135	N ₃	102
Postoperative chemotherapy		Vascular tumor thrombus	
Yes	148	Positive	117
No	40	Negative	71
Reconstruction		Nerve infiltration	
Billroth I	67	Positive	137
Billroth II	21	Negative	51
Roux-en-Y	100	Serosa infiltration	
Tumor length/cm		Positive	152
≥ 3	168	Negative	36
< 3	20	Number of lymph nodes	
Signet-ring cell carcinoma		> 12	51
Yes	79	≤ 12	137
No	109	cTNM stage	
Differentiated degree		I	4
Low-medium	115	II	31
Medium-high	73	III	148
Primary site		IV	5

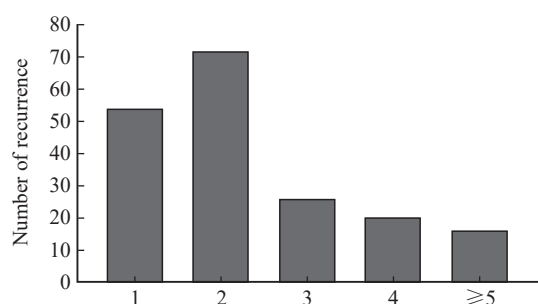


图1 188例胃癌根治术后5年复发数比较

Fig. 1 Comparison of 5-year recurrence in 188 cases of gastric cancer after operation

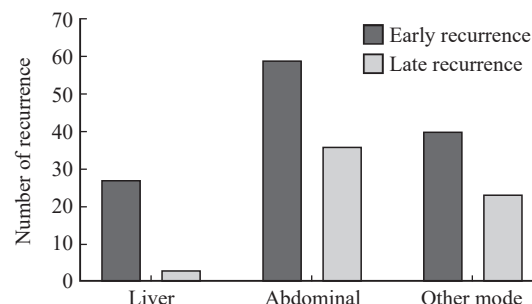


图2 188例胃癌术后早期与晚期复发转移部位比较

Fig. 2 Comparison of metastasis sites between early and late recurrence of 188 cases of gastric cancer after operation

表2 188例胃癌根治术后早期与晚期复发的临床病理学特征比较

Tab. 2 Comparison of clinicopathological features between early and late recurrence of 188 cases of gastric cancer after operation

Data	Early recurrence (n=126)	Late recurrence (n=62)	χ^2	P value
Age/year				
≥60	68	31	0.262	0.608
<60	58	31		
Gender				
Male	97	39	4.118	0.042
Female	29	23		
Reconstruction				
Billroth I	37	30	6.607	0.037
Billroth II	15	6		
Roux-en-Y	74	26		
Serosa infiltration				
Positive	114	38	22.862	0.000
Negative	12	24		
Preoperative chemotherapy				
Yes	27	26	8.632	0.003
No	99	36		
Tumor length/cm				
≥3	118	50	7.393	0.007
<3	8	12		
Site of recurrence				
Liver	27	3	8.561	0.014
Abdominal	59	36		
Other mode	40	23		
Number of lymph nodes				
>12	42	9	7.443	0.006
≤12	84	53		
Differentiated degree				
Low-medium	87	28	9.982	0.002
Medium-high	39	34		

采用Kaplan-Meier检验进行单因素分析,术前新辅助化疗、术后辅助化疗、组织分化程度、肿瘤长径、转移部位、神经侵犯、浆膜浸润及淋巴结转移与术后早期复发转移有关($P<0.05$)。建立COX风险回归模型进行多因素分析,淋巴结转移数 >12 ($HR=1.886$,

$P<0.05$)、浆膜浸润($HR=2.047$, $P<0.05$)、术后肝转移($HR=1.290$, $P<0.05$)及组织低分化($HR=1.475$, $P<0.05$)是胃癌根治术后复发的独立危险因素,术前新辅助化疗($HR=0.467$, $P<0.05$)和术后辅助化疗($HR=0.692$, $P<0.05$)是术后复发的保护因素(表3)。

表3 影响胃癌术后患者DFS的单因素和多因素分析

Tab. 3 Univariate and multivariate analysis of DFS in postoperative patients with gastric cancer

Data	<i>P</i> value (univariate)	HR (multivariate)	95% CI (multivariate)	<i>P</i> value (multivariate)
Age/year				
≥ 60				
< 60	0.532			
Gender				
Male				
Female	0.217			
Preoperative chemotherapy				
Yes		0.467	0.313-0.699	0.000
No	0.000			
Postoperative chemotherapy				
Yes		0.692	0.492-0.973	0.034
No	0.047			
Tumor length/cm				
≥ 3		1.460	0.905-2.355	0.121
< 3	0.033			
Number of lymph nodes				
> 12		1.886	1.313-2.709	0.001
≤ 12	0.001			
Signet-ring cell carcinoma				
Yes				
No	0.626			
Primary site				
Body				
Antrum				
Cardiac	0.105			
Full				
Serosa infiltration				
Positive		2.047	1.333-3.144	0.001
Negative	0.000			
Nerve infiltration				
Positive		0.802	0.557-1.155	0.236
Negative	0.020			
Site of recurrence				
Liver				
Abdominal	0.030	1.290	1.006-1.654	0.045
Other mode				
Differentiated degree				
Low-medium		1.475	1.068-2.037	0.018
Medium-high	0.000			
Vascular tumor thrombus				
Positive				
Negative	0.187			

3 讨 论

中国胃癌发病率虽逐年下降, 但仍是影响人群健康的常见疾病^[4], 而胃癌根治术后复发转移是导致患者预后较差的重要原因^[5-6]。关于胃癌术后早期复发的定义尚无定论, 多项研究^[7-9]表明, 胃癌术后复发主要在术后2年内, 大部分学者将胃癌术后2年内复发定义为早期复发, 故本研究以2年为早、晚期复发划分界限。本研究入组的188例复发转移患者的中位复发时间23.98个月(95% CI: 21.31~26.66个月), 术后1、2年累积复发率分别为28.7%、67.0%, 3、5年生存率分别为53.2%、23.9%, 与既往的研究结果相似^[10-11]。

影响胃癌患者术后复发转移的因素较多, 部分研究^[10, 12-13]提示早期复发主要为血行转移, 晚期复发主要为局部复发。本研究结果显示, 腹腔是胃癌术后复发转移的主要部位, 早、晚期复发均以腹腔转移为主, 而肝转移与早期复发相关, 是早期复发的独立危险因素。已有研究^[14-16]指出, 周围神经侵犯与早期复发相关, 会增加复发转移率。周围神经侵犯作为一种未被广泛认识的肿瘤转移性扩散途径, 可能是预测胃癌复发转移的潜在因素。而本研究发现, 神经侵犯与早期复发相关, 但不是影响胃癌患者根治术后复发转移的独立危险因素。此外, 浆膜浸润作为影响胃癌患者术后腹膜复发转移的重要危险因素已被研究^[17]证实, 这与本研究结论类似。针对浆膜浸润患者, 目前有多项研究^[18-19]显示, D2根治术联合腹腔热灌注化疗在不显著增加围手术期并发症的同时, 能降低术后腹膜转移的发生率。然而, 目前预防性腹腔热灌注化疗在人群选择、灌注次数、温度控制等方面尚无统一规范。此外, Li等^[20]研究发现, 肿瘤组织分化程度与早期复发和总体预后相关, 与本研究结论一致, 高分化肿瘤组织侵袭性低, 生长缓慢, 转移能力弱, 术后复发率低。多项研究^[7, 17, 21-22]证实, 淋巴结转移是早期复发的独立预测因素, 淋巴结转移越多, 术后发生转移的风险越高。

虽然手术是胃癌的主要治疗方法, 但单纯手术治疗不能在进展期胃癌患者中取得令人满意的结果。早期已有相关临床研究^[23-24]证实,

与单独手术切除病灶相比, 围手术期化疗联合手术切除能提高患者的OS率和DFS率。目前, 已有多项研究^[21-22, 25-28]证实, 术后辅助化疗能有效地降低胃癌患者术后复发转移的发生率, 提高患者的生存率。而随着多项新辅助治疗大型临床研究^[24, 29-30]结果的公布, 新辅助治疗已被国内外众多指南所推荐。本研究结果显示, 术前新辅助化疗比例在早、晚期复发转移患者中差异有统计学意义($\chi^2=8.632, P<0.05$), 分层分析发现, 两组行术前新辅助化疗($\chi^2=2.050, P>0.05$)和术后患者($\chi^2=0.652, P>0.05$)的cTNM分期差异无统计学意义, 进一步多因素分析发现, 术前新辅助化疗(HR=0.465, $P<0.05$)和术后辅助化疗(HR=0.692, $P<0.05$)均是预防胃癌术后复发的保护因素。Becker等^[31]研究报道, 对术前新辅助化疗敏感的患者拥有更好的DFS和OS, 最重要的原因是术前新辅助化疗通过降低肿瘤分期、消除微转移灶、降低局部和远处复发风险从而改善局部进展期胃癌患者的预后。Levenson等^[32]提出, 术前新辅助化疗后的肿瘤降级消退可决定胃癌术后患者的预后生存, 是影响术后复发和生存的主要因素。因此, 术前新辅助化疗和术后辅助化疗在预防进展期胃癌患者术后的早期复发转移中具有重要作用。

综上所述, 复发部位、淋巴结转移、浆膜浸润及低分化为术后早期复发的独立危险因素。术前新辅助化疗和术后辅助化疗是术后复发的保护因素, 两者在预防进展期胃癌患者术后的早期复发转移中具有重要作用。术后2年是胃癌复发转移的重要检测期。通过定期随访复查, 根据复发转移危险因素制订个体化治疗方案和随访方案, 可及早发现复发转移征象, 降低胃癌患者术后复发转移的发生率, 提高患者的生存率。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

- [2] JOHNSTON F M, BECKMAN M. Updates on management of gastric cancer [J] . *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(8): 67.
- [3] LIU D, LU M, LI J, et al. The patterns and timing of recurrence after curative resection for gastric cancer in China [J] . *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 305.
- [4] GAO K, WU J. National trend of gastric cancer mortality in China (2003–2015): a population-based study [J] . *Cancer Commun*, 2019, 39(1): 1–5.
- [5] GADDE R, TAMARIZ L, HANNA, et al. Metastatic gastric cancer (MGC) patients: can we improve survival by metastasectomy? A systematic review and meta-analysis [J] . *J Surg Oncol*, 2015, 112(1): 38–45.
- [6] SHRIDHAR R, ALMHANNA K, HOFFE S E, et al. Increased survival associated with surgery and radiation therapy in metastatic gastric cancer: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis [J] . *Cancer*, 2013, 119(9): 1636–1642.
- [7] CHIANG C Y, HUANG K H, FANG W L, et al. Factors associated with recurrence within 2 years after curative surgery for gastric adenocarcinoma [J] . *World J Surg*, 2011, 35(11): 2472–2478.
- [8] SAKAR B, KARAGOL H, GUMUS M, et al. Timing of death from tumor recurrence after curative gastrectomy for gastric cancer [J] . *Am J Clin Oncol*, 2004, 27(2): 205–209.
- [9] LAI J F, KIM S, KIM K, et al. Prediction of recurrence of early gastric cancer after curative resection [J] . *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(7): 1896–1902.
- [10] YOO C H, NOH S H, SHIN D W, et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma [J] . *Br J Surg*, 2000, 87(2): 236–242.
- [11] LEE J H, KIM H I, KIM M G, et al. Recurrence of gastric cancer in patients who are disease-free for more than 5 years after primary resection [J] . *Surgery*, 2016, 159(4): 1090–1098.
- [12] SPOLVERATO G, EJAZ A, KIM Y, et al. Rates and patterns of recurrence after curative intent resection for gastric cancer: a United States multi-institutional analysis [J] . *J Am Coll Surg*, 2014, 219(4): 664–675.
- [13] XU J, SHEN L, SHUI Y J, et al. Patterns of recurrence after curative D2 resection for gastric cancer: implications for postoperative radiotherapy [J] . *Cancer Med*, 2020, 9(13): 4724–4735.
- [14] LIEBIG C, AYALA G, WILKS J A, et al. Perineural invasion in cancer: a review of the literature [J] . *Cancer*, 2009, 115(15): 3379–3391.
- [15] CHOI J Y, HA T K, KWON S J. Clinicopathologic characteristics of gastric cancer patients according to the timing of the recurrence after curative surgery [J] . *J Gastric Cancer*, 2011, 11(1): 46–54.
- [16] BILICI A, SEKER M, USTAALIOGLU B B O, et al. Prognostic significance of perineural invasion in patients with gastric cancer who underwent curative resection [J] . *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(8): 2037–2044.
- [17] ROVIELLO F, MARRELLI D, DE MANZONI G, et al. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer [J] . *Br J Surg*, 2003, 90(9): 1113–1119.
- [18] ZHU L C, XU Y S, SHAN Y Q, et al. Intraperitoneal perfusion chemotherapy and whole abdominal hyperthermia using external radiofrequency following radical D2 resection for treatment of advanced gastric cancer [J] . *Int J Hyperthermia*, 2019, 36(1): 403–407.
- [19] GLEHEN O, PASSOT G, VILLENEUVE L, et al. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study [J] . *BMC Cancer*, 2014, 14: 183.
- [20] LI F X, ZHANG R P, LIANG H, et al. The pattern and risk factors of recurrence of proximal gastric cancer after curative resection [J] . *J Surg Oncol*, 2013, 107(2): 130–135.
- [21] KANG W M, MENG Q B, YU J C, et al. Factors associated with early recurrence after curative surgery for gastric cancer [J] . *World J Gastroenterol*, 2015, 21(19): 5934–5940.
- [22] EOM B W, YOON H, RYU K W, et al. Predictors of timing and patterns of recurrence after curative resection for gastric cancer [J] . *Dig Surg*, 2010, 27(6): 481–486.
- [23] CUNNINGHAM D, ALLUM W H, STENNING S P, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer [J] . *N Engl J Med*, 2006, 355(1): 11–20.
- [24] YCHOU M, BOIGE V, PIGNON J P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial [J] . *J Clin Oncol*, 2011, 29(13): 1715–1721.
- [25] LUI S A, TAN W B, TAI B C, et al. Predictors of survival outcome following radical gastrectomy for gastric cancer [J] . *ANZ J Surg*, 2019, 89(1/2): 84–89.
- [26] HEJNA M, WÖHRER S, SCHMIDINGER M, et al. Postoperative chemotherapy for gastric cancer [J] . *Oncologist*, 2006, 11(2): 136–145.
- [27] LIU T S, WANG Y, CHEN S Y, et al. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer [J] . *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34(11): 1208–1216.
- [28] SAKURAMOTO S, SASAKO M, YAMAGUCHI T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine [J] . *N Engl J Med*, 2007, 357(18): 1810–1820.
- [29] WANG X, ZHAO L, LIU H F, et al. A phase II study of a modified FOLFOX6 regimen as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer [J] . *Br J Cancer*, 2016, 114(12): 1326–1333.
- [30] DONG S, YU J R, ZHANG Q, et al. Neoadjuvant chemotherapy in controlling lymph node metastasis for locally advanced gastric cancer in a Chinese population [J] . *J Chemother*, 2016, 28(1): 59–64.
- [31] BECKER K, LANGER R, REIM D, et al. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases [J] . *Ann Surg*, 2011, 253(5): 934–939.
- [32] LEVENSON G, VORON T, PAYE F, et al. Tumor downstaging after neoadjuvant chemotherapy determines survival after surgery for gastric adenocarcinoma [J] . *Surgery*, 2021, 170(6): 1711–1717.