

·述评·

回眸 2018——聚焦胃癌研究领域

李子禹 高翔宇

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所胃肠肿瘤中心一病区 恶性肿瘤

发病机制及转化研究教育部重点实验室 100142

通信作者:李子禹, Email:ziyu_li@hsc.pku.edu.cn, 电话:010-88196605



扫码阅读电子版



李子禹

【摘要】 中国是胃癌发病大国,拥有世界上约半数的新发病例,且诊断时多为进展期胃癌。2018年,胃癌研究领域在病因学、分子病理学、诊断及治疗方面均取得了重大进展。(1)病因:环境因素在胃癌的发生、发展中起到至关重要的作用,幽门螺杆菌和 Epstein Barr 病毒感染已被证实为胃癌发生的重要致病因素之一。(2)分子病理学与诊断:随着分子生物学及基因测序技术的发展应用,基于患者基因特征的、用于指导精准治疗及预测预后的分子分型相继被提出。(3)治疗:外科手术是胃癌治疗的基石,近 20 多年来,胃癌外科手术趋于精准和微创。腹腔镜借其微创及放大视野、精细化解剖等技术特点的临床应用优势赢得了飞速的发展,现已成为早期胃癌的标准治疗选择之一,并继续拓展着其在胃癌治疗中的适应证。而早期胃癌内镜治疗及缩小手术的应用,进一步改善了患者的生活质量。手术联合放疗和化疗的综合治疗策略为局部进展期胃癌的标准治疗方式,对药物及给药模式的探索是当前此领域的研究热点,而靶向及免疫治疗的研发应用为其提供了更多选择。晚期胃癌的治疗更是着重于化疗、靶向治疗及免疫治疗等综合治疗模式的探索,部分研究展示出了良好的应用前景,为转化治疗提供了更多的契机。本文将借此机会与各位同道分享 2018 年胃癌研究领域的一些新进展。

【关键词】 胃肿瘤; 研究领域; 诊断与治疗

基金项目:科技部支撑计划[胃癌转化医学和综合防治研究(2014BAI09B02)];国家自然科学基金[ABCC2 单核苷酸多态性预测胃癌新辅助化疗疗效的分子生物学基础(31870805)]

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.001

Looking back 2018—focused on gastric cancer

Li Ziyu, Gao Xiangyu

Department of Gastrointestinal Surgery, Key Laboratory of

Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education / Beijing), Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: Li Ziyu, Email: ziyu_li@hsc.pku.edu.cn, Tel:010-88196605

【Abstract】 China is a country with high incidence of gastric cancer, most of which are advanced gastric cancer, accounting for about half of the new cases in the world. Environmental factors play a crucial role in the occurrence and development of gastric cancer. *Helicobacter pylori* and Epstein Barr virus (EBV) infection have been confirmed as one of the important pathogenic factors of gastric cancer. With the development and application of molecular biology and sequencing technology, molecular typing based on patient genetic characteristics has been proposed to guide accurate treatment and predict prognosis. Surgery is the cornerstone of gastric cancer treatment. Laparoscopy has been developing rapidly in the past 20 years on account of its clinical application advantages such as minimally invasive and magnified visual field and refined anatomy, making it one of the standard treatment options for early gastric cancer, with its indications for the treatment of gastric cancer continuously expanding. The application of endoscopic treatment and reduction surgery for early gastric cancer further improves the quality of life of patients, and surgical treatment of gastric cancer tends to be precise and minimally invasive. The comprehensive treatment of surgery combined with radiotherapy and chemotherapy is a standard treatment of local advanced gastric cancer. The exploration of related drugs and treatment models is the current research hotspot, and the development and application of targeted therapy and immunotherapy provide more choices in this field. The treatment of advanced gastric cancer is focused on the exploration of chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. Some studies have shown good prospects and provided more opportunities for conversion therapy. This article will share the new developments in the field of gastric cancer research in 2018.

【Key words】 Stomach neoplasms; field of investigation; Diagnosis and treatment

Fund program: Ministry of Science and Technology Support Program [Comprehensive Prevention and Translational Medical Research of Gastric Cancer (2014BAI09B02)]; National Natural Science Foundation of China [Molecular Biological Basis for Predicting the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy in Gastric Cancer by ABCC2 Single Nucleotide Polymorphism (31870805)]

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.001

据2018年世界卫生组织及国际癌症研究机构的全球癌症(GLOBOCAN)统计报告显示,全球胃癌每年新发病例104万,位列恶性肿瘤新发患者数第5位,死亡人数78万,位列恶性肿瘤死亡人数第3位^[1]。据国家癌症登记中心(NCCR)的调查显示,我国每年约有41万新发胃癌病例,死亡病例数约29万^[2]。随着胃癌诊疗手段和策略的逐步完善及其分子机制的理解加深,胃癌整体的发病率及病死率呈现下降趋势,但仍然面临巨大挑战。本文将就2018年胃癌研究领域中心病因学、分子病理学、诊断及治疗方面的重大进展进行回顾,希望借此与各位同道分享当下的经验,着眼未来的发展。

一、胃癌病因学

1. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *HP*): *HP* 感染是胃癌的重要致病因素。研究证实, *HP* 感染可引起细菌、宿主和环境等因素间相互作用,促进组织损伤,引起慢性炎性病变及肿瘤的发生。此外, *HP* 参与肿瘤细胞的增殖、凋亡及癌基因的表达遗传修饰,导致炎性病变相关的肿瘤发生^[3]。但对于手术后的早期胃癌患者,是否要常规根治 *HP* 尚无定论,且既往学界关于根治 *HP* 是否可以有效终止癌前病变向癌的演进过程一直存在争议。2018年,韩国学者发表在新英格兰医学期刊上的研究显示,早期胃癌患者接受外科手术后,与使用安慰剂组相比,根除 *HP* 可明显降低异时胃癌发生率($HR=0.50$, $P=0.03$)^[4]。肯定了术后随访中根治 *HP* 感染的意义。该研究结果显示,根除 *HP* 可减少50%的胃癌发病率,肯定了癌前病变及早期癌阶段根除 *HP* 的意义。

2. Epstein Barr 病毒(EBV): EBV 主要存在于胃癌细胞及淋巴样间质内,正常上皮细胞多无 EBV。近年来,伴随着胃癌分子分型的建立和免疫治疗的兴起,EBV 相关胃癌逐渐受到重视,但 EBV 在胃癌

致病过程中的作用机制尚不清楚^[5]。TCGA 分子分型中,EBV 型具有较高的 CpG 岛甲基化、PI3K 突变、程序性死亡配体 1/2(PD-L1/2)过表达和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A(CDKN2A)沉默,并有免疫相关信号通路的激活^[6]。提示,EBV 相关胃癌可能有其独立的生物学及临床特征。2018 年发表于 *Nature Medicine* 的研究表明,EBV 阳性的转移性胃癌患者使用帕姆单抗(Pembrolizumab)治疗后,客观缓解率(objective response rate, ORR)达 100%,初步证实了 EBV 阳性可以作为潜在的分子标志物来预测免疫治疗的可能性^[7]。但其受限于回顾性研究的特点,仍需进一步验证。相信随着对 EBV 相关胃癌分子机制的深入研究,可为细化胃癌分子分型及开发新型药物提供理论基础。

二、胃癌相关分型

1. 解剖学分型:食管胃结合部胃癌和其他部位胃癌有着不同的发病率、临床病程及治疗方式。目前, Siewert 分型^[8]在国际上被普遍采纳,但其中 Siewert II 型和 Siewert III 型的生物学行为是否一致、治疗选择宜按照食管癌还是胃癌进行,尚不清楚^[9]。2018 年,国际抗癌联盟(the Union for International Cancer Control, UICC)及美国肿瘤联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)执行的第八版胃癌 TNM 分期中,将肿瘤中心位于齿状线下方 2 cm 内且未侵及齿状线的肿瘤按胃癌进行治疗,从而将一部分 Siewert II 型食管胃结合部癌归还给了胃癌,这也势必会对未来食管胃结合部癌的治疗策略产生影响。

2. 分子分型:近年来,随着二代测序技术(“next-generation” sequencing, NGS)的成熟,多组学和生物信息学的高速发展,前沿交叉学科的研究逐年增加,分子分型逐渐成为研究热点。新加坡分型^[10]、TCGA 分型^[6]及 ACRG 分型^[11]都拓展了胃癌研究的前景,但仍存不足。如现有分型临床应用性不强,与预后的关系不明确,且多数只是基于单组学,无多组学的数据等。

我国学者在这方面也进行了积极的探索,胃印戒细胞癌有着特殊的流行病学及病因学特点,且预后相对较差。2018年,胡建昆教授团队发表了其相关研究结果,发现 1 868 例印戒细胞癌患者中约 1/4 存在 CLDN18-ARHGAP 26/6 基因融合,且 CLDN18-ARHGAP 26/6 基因融合与患者的不良预后及对以铂类和氟类为基础的化疗抵抗相关^[12]。提示,该融

合基因可作为分子标志物预测预后、化疗敏感性及治疗靶点改善患者生存、化疗抵抗的可能性。分子分型的深入研究,有望给予患者更为精准的分层和治疗。

三、胃癌外科治疗

1. 腹腔镜手术:胃外科自1881年Billroth完成胃大部切除术至今,经历了100多年的发展。期间,改善手术质量、提高患者生存及降低术后并发症方面的努力从未停止过。1994年,日本Kitano教授完成了首例腹腔镜胃癌手术后,腹腔镜凭借其微创及放大视野、精细化解剖等技术特点的临床应用优势,赢得了近20多年来的飞速发展,现已成为早期胃癌的标准治疗选择之一,其对于进展期胃癌应用的可行性也正在验证中。

我国李国新教授团队于2018年的美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)会议上,率先发布了CLASS-01的3年随访结果:局部进展期远端胃癌患者中,腹腔镜组的3年无病生存率(disease-free survival rate, DFS)为76.5%,开腹组为77.8%;3年总生存率(overall survival rate, OS)分别为83.1%和85.2%^[13]。初步确认了腹腔镜手术治疗局部进展期远端胃癌的远期疗效并不劣于开腹手术,且前期的安全性结果已经发表在《Journal of Clinical Oncology》上^[14]。同期,韩国的小样本研究COACT 1001也在2018年的ASCO上发布结果:研究纳入了局部进展期远端胃癌患者腹腔镜辅助手术组和开放手术组的5年OS分别为85.1%和84.1%,5年DFS分别为74.5%和78.7%^[15]。再次显示,腹腔镜手术与开腹手术相同的远期疗效。而日本的JCOG 1401研究结果证实了对于临床I期患者腹腔镜辅助全胃或近端胃切除术的安全性^[16]。上述结果预示着腹腔镜治疗胃癌拓展适应证的前景,而探索过程中技术的规范化成为亟待解决的问题。因此,2018年,我国也发布了《完全腹腔镜胃癌手术消化道重建专家共识及手术操作指南(2018版)》,用以指导临床外科医生规范化开展完全腹腔镜胃癌手术^[17]。

2. 日本治疗指南的更新:时隔4年后,日本胃癌学会的第5版《胃癌治疗指南》在2018年进行了更新^[18]。其中与外科治疗密切相关的有:内镜下切除适应证、风险评级的变化、局部进展期胃癌治疗策略的细分、淋巴结清扫范围和网膜囊切除范围等。

JCOG 0607 对于既往内镜黏膜下剥离术

(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗属于扩大适应证的两类患者(即>2 cm的非溃疡型和≤3 cm的溃疡型早癌)进行长期随访,结果使得此类患者进行内镜治疗得到了长期随访的支持,因此原扩大适应证更改为绝对适应证^[19]。另外提出了基于局部切除完整性及淋巴结转移风险的eCura评价系统,采用此系统进行内镜切除后的治愈性评价,进一步细化术后复发或转移的风险,以便进行针对性干预。在局部进展期胃癌治疗策略方面,与第4版指南统一建议直接手术不同,第5版指南建议,对具有肿大淋巴结(Bulky N)的亚组行术前化疗后再行手术切除。并在后附的临床问题(clinical question, CQ)中,对术后辅助化疗方案的选择也进行了区别推荐,建议病理II期患者采用替吉奥(S-1)单药治疗,而对病理III期的患者进行联合化疗。第5版指南在D₂手术淋巴结清扫方面也进行了更新, No.14v仅在No.6有转移时才要求清扫, No.10不再作为D₂清扫的常规要求。后者是基于前期JCOG 0110的研究结果。研究对比脾切除与否对患者生存的影响发现,脾切除术导致术后并发症发生率增高(30.3%比16.7%, $P=0.0004$),但生存并无获益;脾切除组254例患者中仅6例有No.10淋巴结转移,转移率仅为2.36%;因此,不再将No.10淋巴结清扫纳入D₂手术范围^[20]。针对网膜囊切除范围的研究, JCOG 1001今年发布了其研究结果:网膜囊保留组(602例)与网膜囊切除组(602例)的总生存率分别为76.7%和76.9% ($P=0.65$),两组胰漏发生率分别为2%(15/602)和5%(29/602) ($P=0.032$);网膜囊保留组中有129例复发,其中腹膜复发56例;网膜囊切除组有140例复发,其中腹膜复发63例;研究显示,网膜囊切除并未改善患者的总生存期,且有失血增加及手术时间延长的风险,而网膜囊切除也未能改善腹膜复发^[21]。因此,不推荐网膜囊切除作为cT₃期和T_{4a}期胃癌的标准治疗方式。上述指南的更新,体现了胃癌外科治疗个体化、精细化的发展方向,为我们临床决策提供了新的指导。但日本胃癌患者总体分期相对较早,我们需慎重借鉴。

四、胃癌化疗

1. 新辅助化疗: MAGIC研究第一次通过三期随机对照试验,证明了新辅助化疗的意义及合理性^[22]。此后,新辅助化疗领域的探索侧重于甄别获益人群、合理的药物使用及搭配和最佳的治疗周期数及分子标志物等方面。2018年发布的FLOT4研

究结果提示:与传统的ECX/ECF方案(表柔比星、顺铂和氟尿嘧啶/卡培他滨)相比,FLOT方案(氟尿嘧啶、亚叶酸钙、奥沙利铂和多西紫杉醇)可显著提高OS及DFS,两组的OS分别为35个月和50个月($HR=0.77, P=0.012$),DFS分别为18个月和30个月($HR=0.75, P=0.004$)^[23]。FLOT方案因此被推荐进入指南,而ECF方案也退出了历史舞台。此外,我国的刘天舒教授在2018年ASCO会议上报道了NEO-CLASSIC研究结果,针对病期较晚的局部进展期胃癌,应用XELOX方案(卡培他滨和奥沙利铂)新辅助化疗是安全有效的^[24]。由于存在手术后局部血供破坏及患者耐受性相对较差、辅助化疗完成率不高等问题,治疗前移得到越来越多的重视和认可。2018年,开始实行由UICC及AJCC发布的第八版胃癌TNM分期系统,首次将单分期系统更改为包括临床分期(cTNM)、病理分期(pTNM)及新辅助治疗后病理分期(ypTNM)的3个分期系统。这在一定程度上解决了单分期无法良好分层患者、指导治疗的缺陷。我中心基于前期数据对ypTNM分期的合理性进行验证,是目前针对ypTNM分期预测预后价值的最大宗研究,并提出ypTNM分期的亚组分期可能有利于预测患者预后^[25]。

2. 辅助化疗:ACTS-GC研究使得S-1成为Ⅱ、Ⅲ期胃癌患者的标准辅助化疗方案^[26]。研究显示了单药S-1化疗1年患者生存明显获益。此后,对患者进行精细分层和针对性治疗成为临床关注热点。2018年ASCO会议上报道了JACCRO GC-07研究结果,研究纳入接受D₂根治术、病理分期Ⅲ期的患者,对比S-1联合多西他赛与单独使用S-1的有效性;结果显示:S-1联合多西他赛可显著提高3年无复发生存率(relapse-free survival rate, RFS)(65.9%比49.6%, $HR=0.632, P=0.0007$)^[27]。因此,S-1联合多西他赛方案被推荐为Ⅲ期胃癌患者D₂根治术后辅助化疗的新标准。此外,纳入病理分期Ⅱ期患者的JCOG 1104研究结果更新,研究显示:S-1治疗8周期组与4周期组,两组的3年RFS分别为93.1%和89.8%($HR=1.84$),总生存率分别为96.1%和92.6%($HR=3.34$),未证实使用4周期S-1的非劣效性;考虑到疗效,对于病理分期Ⅱ期的胃癌患者,S-1辅助化疗仍应持续1年^[28]。

3. 腹腔灌注化疗:2018年,日本的PHOENIX-GC研究也发布了其结果。在针对有腹膜转移的患者,腹腔灌注联合化疗组和单纯化疗组的OS分别为

17.7个月和15.2个月($HR=0.72, P=0.080$);3年OS分别为21.9%和6.0%;研究结果虽然未达到预计的研究终点,但经平衡基线并进行敏感性分析后,差异具有统计学意义($P=0.0079$);研究还发现,中量腹水患者可能有显著获益(中位生存时间13.0个月比6.8个月)^[29]。我们有理由相信,PHOENIX-GC的研究结果并不能预示腹腔治疗模式的终结,而将是一个新的开始。

4. 疗效预测:甄别化疗有效及耐药人群,既可以使患者免受化疗带来的不必要痛苦,又可以减轻国家卫生经济学负担。2018年,韩国学者Cheong等^[30]应用CLASSIC研究的标本^[31]研发出GZMB、WARS、SFRP4和CDX1的基因组合(Panel),来预测患者的预后和辅助化疗是否获益。研究显示,基于该Panel,将625例患者分为高危组40%(250例)、中危组47%(296例)及低危组13%(79例),3组患者的5年OS分别为66.0%、74.8%和83.2%($P=0.012$)^[30]。此外,研究者应用此Panel,将患者分为辅助化疗获益组和辅助化疗不获益组,在辅助化疗获益组中,接受辅助治疗亚组与单纯手术治疗亚组相比,5年的OS分别为80.0%和64.5%($HR=0.47, P=0.0015$);但在辅助化疗不获益组中,两亚组5年的OS分别为72.9%和72.5%($P=0.71$)^[30]。但此Panel是基于回顾性研究数据得出,仍需验证。

五、胃癌放化疗

从辅助放化疗INT-0116研究^[32]到新辅助放化疗CROSS研究^[33],针对胃癌放化疗联合应用的模式一直在不断地探索中。2018年发表的CRITICS研究纳入了ⅠB至ⅣA期可切除的胃及食管胃结合部癌的患者,所有患者接受新辅助放化疗联合外科手术,术后随机分为放化疗联合组与单纯化疗组;研究结果显示:与单纯化疗相比,联合放化疗未能显示出明显的生存获益;单纯化疗组的OS为43个月,联合放化疗组的OS为37个月($P=0.90$);单纯化疗组的3和4级不良反应发生率分别为48%(113/233)和9%(22/233),联合放化疗组的3和4级不良反应发生率则分别为41%(101/245)和4%(10/245);与术后化疗相比,术后放化疗并未改善患者总体生存率^[34]。究其原因:其一,放疗为局部治疗手段,术前化疗加之胃癌根治术使原发灶得到完整切除后,再次使用局部治疗可能会降低局部复发率,但无助于消灭微转移的肿瘤细胞;其二,由于研究开始之际腹腔镜探查还不是标准治疗流程,腹腔镜探查率约

为10%，这可能影响外科手术的出组率。而针对放疗联合治疗的研究并未停止，基于紫杉醇的CRITICS II (NCT02931890)研究业已启动。

六、靶向治疗

2010年，ToGA研究成为胃癌靶向治疗的里程碑，曲妥珠单抗成为HER-2阳性晚期胃癌患者的一线治疗^[35]。2014年，REGARD^[36]和RAINBOW^[37]研究使得雷莫芦单抗成为晚期胃癌患者二线治疗的标准方案。2016年，李进教授的研究使得阿帕替尼成为晚期胃癌三线治疗的标准方案^[38]。但靶向治疗的研究并非一帆风顺，EXPAND^[39]、REAL3^[40]和AVAGAST^[41]研究的失败，使学者们再次认识到相关分子标志物及适应人群选择的重要性。

1. HER-2抑制剂：2018年，JACOB研究也发布了其研究结果。研究纳入HER-2表达强阳性的晚期胃癌患者，结果显示：帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗及化疗组的OS为17.5个月，曲妥珠单抗联合化疗组的OS为14.2个月，两组间差异无统计学意义($P=0.057$)。虽然帕妥珠单抗在乳腺癌中取得成功，但胃癌HER-2表达存在异质性，且表达较弱及膜染色不完整等原因，帕妥珠单抗组并未显示出明显的生存获益。

2. PARP抑制剂：2018年的GOLD研究纳入接受一线化疗后、或一线化疗期间进展的晚期胃癌患者，对比奥拉帕尼(PARP抑制剂)联合紫杉醇和紫杉醇单药。在全人群中，奥拉帕尼组OS为8.8个月，紫杉醇组为6.9个月($HR=0.79$, $P=0.026$)；在毛细血管扩张性共济失调突变基因(ataxia telangiectasia mutated gene, ATM)阴性人群中，奥拉帕尼组和紫杉醇组的OS分别为12.0个月和10.0个月($HR=0.73$, $P=0.25$)，奥拉帕尼组未显示出生存获益^[42]。奥拉帕尼在二期研究(Study 39)显示出有效性，尤其是在ATM阴性的人群中^[43]。其原因可能是：GOLD研究中奥拉帕尼的剂量是100 mg，而Study 39中是300 mg；PARP抑制剂在其他肿瘤类型中的研究表明，BRCA突变状态或参与同源重组修复的基因突变与PARP抑制剂治疗后的疗效提高有关，但在GLOD研究中这些关系尚不清晰，需要进一步分析。

七、免疫治疗

与既往治疗手段不同，免疫治疗是通过激活人体自身免疫系统和解除免疫抑制来对抗肿瘤。现已成为重要的肿瘤治疗手段。做出开拓性贡献的

美国免疫学家詹姆斯·艾利森和日本免疫学家本庶佑也因此获得了2018年诺贝尔生物学奖。胃癌因异质性较强、肿瘤的突变负荷不够高以及致病性突变不明确等原因，免疫治疗研究相对滞后，而2018年是胃癌免疫治疗取得突破成果的一年，CFDA也批准了帕姆单抗和纳武单抗用于胃癌的治疗。

1. 帕姆单抗：2018年，KEYNOTE-059研究Cohort 1纳入了接受过二线或多线治疗的胃癌患者，评估帕姆单抗200 mg治疗的安全性和有效性，结果显示，ORR是11.6%，依据PD-L1的表达程度对患者进行分层，PD-L1高表达组的ORR为15.5%，低表达组为6.4%^[44]。对比三线阿帕替尼治疗，帕姆单抗提高了ORR，但OS和PFS是否延长还有待后续结果的验证^[45]。同时，该研究相关的三期研究也已经启动(NCT02872116和NCT02743494)。本年度另一项重磅研究KEYNOTE-061结果显示：帕姆单抗与标准二线治疗紫杉醇进行对比，未显示出明显的生存获益：两组OS分别为9.1个月和8.3个月($HR=0.82$, $P=0.0421$)，PFS分别为1.5个月和4.1个月($HR=1.27$)，帕姆单抗组的安全性方面明显好于紫杉醇组；此外，亚组分析显示，PD-L1高表达或MSI-H的患者可能从帕姆单抗治疗中获益^[46]。

2. 纳武单抗：CheckMate-032研究纳入了转移性食管胃结合部癌二线治疗失败后，使用纳武单抗3 mg/kg、纳武单抗1 mg/kg联合伊匹单抗3 mg/kg和纳武单抗3 mg/kg联合伊匹单抗1 mg/kg这3组治疗的安全性和有效性，结果显示：3组的ORR别为12%、24%和8%，1年的PFS分别为8%、17%和10%，1年的OS分别为39%、35%和24%，3~4级不良反应发生率分别为17%、47%和27%；此外，ORR与PD-L1的表达情况无关^[47]。纳武单抗1 mg/kg联合伊匹单抗3 mg/kg组虽然显示了良好的ORR及生存获益，但3~4级不良反应发生率高达47%，使得该方案的实际应用受到了限制。

目前，免疫检查点抑制剂、非特异性免疫刺激剂、肿瘤疫苗、过继性免疫细胞疗法都显示出了不错的临床应用前景，联合靶向治疗和化疗等方式提高疗效，将可能是未来的方向。

八、展望

2018年，CONCORD-3全球癌症生存调查更新显示，韩国和日本胃癌患者的5年生存率高达68.9%和60.3%；虽然我国胃癌的5年生存率由2000年的

30.2%提高到了2014年的35.9%,但与韩国和日本还存在差距,仍然任重而道远^[48]。

回眸2018年,全球胃癌研究硕果累累,国内同道也取得了令人瞩目的成绩。展望未来,我国胃癌领域的原创性、引领性高质量研究仍需要加强。外科治疗需进一步加强精细及合理化,降低并发症发生率、改善患者的生活质量;以临床实际问题为核心积极开展临床研究,加强多中心合作,规范和统一各中心的治疗模式及水平;加强胃癌全国性数据平台的建设,为临床研究及诊治的更新提供有力的数据支持;深化分子生物学及交叉学科研究,加强交叉学科平台建设,为精准治疗提供理论支撑;加强国际合作,积极参与国际性研究课题,学习先进经验,提高研究质量,扩大国际学术影响力。综上,相信各位同道的一致努力必将会引领我国胃癌的诊治迈向精准,更好地服务于患者。

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, DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] Yang L, Zheng R, Wang N, et al. Incidence and mortality of stomach cancer in China, 2014 [J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(3):291-298. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2018.03.01.
- [3] Wang F, Meng W, Wang B, et al. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer[J]. Cancer Lett, 2014, 345(2):196-202. DOI:10.1016/j.canlet.2013.08.016.
- [4] Choi IJ, Kook MC, Kim YI, et al. Helicobacter pylori Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 378(12):1085-1095. DOI:10.1056/NEJMoa1708423.
- [5] Wu MS, Shun CT, Wu CC, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas: relation to H. pylori infection and genetic alterations[J]. Gastroenterology, 2000, 118(6):1031-1038. DOI:10.1053/gast.2000.7955.
- [6] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. Nature, 2014, 513(7517):202-209. DOI:10.1038/nature13480.
- [7] Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD - 1 inhibition in metastatic gastric cancer[J]. Nat Med, 2018, 24(9):1449-1458. DOI:10.1038/s41591-018-0101-z.
- [8] Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction[J]. Br J Surg, 1998, 85(11):1457-1459. DOI:10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x.
- [9] Demicco EG, Farris AB, Baba Y, et al. The dichotomy in carcinogenesis of the distal esophagus and esophagogastric junction: intestinal - type vs cardiac - type mucosa - associated adenocarcinoma[J]. Mod Pathol, 2011, 24(9):1177-1190. DOI:10.1038/modpathol.2011.77.
- [10] Lei Z, Tan IB, Das K, et al. Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to PI3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil[J]. Gastroenterology, 2013, 145(3):554-565. DOI:10.1053/j.gastro.2013.05.010.
- [11] Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes[J]. Nat Med, 2015, 21(5):449-456. DOI:10.1038/nm.3850.
- [12] Shu, Y, Zhang W, Hou Q, et al. Prognostic significance of frequent CLDN18-ARHGAP26/6 fusion in gastric signet-ring cell cancer[J]. Nat Commun, 2018, 9(1):p2447. DOI:10.1038/nm.3850.
- [13] Li G, Yu J, Huang C, et al. Laparoscopic versus open surgery for advanced gastric cancer [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15_suppl):4058. DOI:10.1200/JCO.2018.36.
- [14] Hu Y, Huang C, Sun Y, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a randomized controlled trial [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(12):1350-1357. DOI:10.1200/JCO.2015.63.7215.
- [15] Kim YW, Nam BH, Lee YJ, et al. Laparoscopy-assisted versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: Five year overall survival and morbidity results from a randomized phase II multicenter clinical trial (COACT 1001) [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15_suppl):4041. DOI:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4041.
- [16] Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al. Single - arm confirmatory trial of laparoscopy assisted total or proximal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1401 [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15_suppl):4028. DOI:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4028.
- [17] 完全腹腔镜胃癌手术消化道重建专家共识及手术操作指南(2018版)编审委员会. 完全腹腔镜胃癌手术消化道重建专家共识及手术操作指南(2018版)[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(8):833-839. DOI:10.19538/j. ejps. issn1005 - 2208.2018.08.01.
- [18] 日本胃癌学会. 胃癌治療ガイドライン[M]. 5版. 東京:金原出版株式会社, 2018.
- [19] 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 (JCOG0607) [J]. Gastric Cancer, 2018, 21(1):114-123. DOI:10.1007/s10120-017-0704-y.
- [20] Sano T, Sasako M, Mizusawa J, et al. Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma[J]. Ann Surg, 2017, 265(2):277-283. DOI:10.1097/SLA.0000000000001814.

- [21] Kurokawa Y, Doki Y, Mizusawa J, et al. Bursectomy versus omentectomy alone for resectable gastric cancer (JCOG1001): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3 (7): 460-468. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30090-6.
- [22] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(1): 11-20. DOI: 10.1056/NEJMoa055531.
- [23] Al-Batran SE, Homann N, Schmalenberg H, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil / leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF / ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): a multicenter, randomized phase 3 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 4004-4004. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4004.
- [24] Liu T, Liu Y, Fang Y, et al. Oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) in the perioperative treatment of locally advanced gastric adenocarcinoma in combination with D2 gastrectomy (NEO-CLASSIC) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (15_suppl): 4022. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4022.
- [25] Li Z, Wang Y, Shan F, et al. ypTNM staging after neoadjuvant chemotherapy in the Chinese gastric cancer population: an evaluation on the prognostic value of the AJCC eighth edition cancer staging system [J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21 (6): 977-987. DOI: 10.1007/s10120-018-0830-1.
- [26] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa072252.
- [27] Koda Y, Yoshida K, Kochi M, et al. A randomized phase III study comparing S-1 plus docetaxel with S-1 alone as a postoperative adjuvant chemotherapy for curatively resected stage III gastric cancer (JACCRO GC-07 trial) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): 4007. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4007.
- [28] Terashima M, Yoshikawa T, Mizusawa J, et al. Updated report of a randomized phase III trial comparing 4 and 8 courses of S-1 adjuvant chemotherapy for p-stage II gastric cancer: JCOG1104 (OPAS-1) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36, (15_suppl), 4024-4024. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4024.
- [29] Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, et al. Phase III trial comparing intraperitoneal and intravenous paclitaxel plus S-1 versus cisplatin plus S-1 in patients with gastric cancer with peritoneal metastasis: PHOENIX - GC trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(19): 1922-1929. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.8613.
- [30] Cheong JH, Yang HK, Kim H, et al. Predictive test for chemotherapy response in resectable gastric cancer: a multi-cohort, retrospective analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (5): 629-638. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30108-6.
- [31] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4.
- [32] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345 (10): 725-730. DOI: 10.1056/NEJMoa010187.
- [33] Shapiro J, van Lanschot JJB, MCCM H, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (9): 1090-1098. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6.
- [34] Cats A, EPM J, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(5): 616-628. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30132-3.
- [35] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
- [36] Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2014, 383 (9911): 31-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5.
- [37] Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1224-1235. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
- [38] Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1448-1454. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.5995.
- [39] Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14 (6): 490-499. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70102-5.
- [40] Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial [J].

- Lancet Oncol, 2013, 14(6):481-489. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70096-2.
- [41] van Cutsem E, de Haas S, Kang YK, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(17):2119-2127. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.9824.
- [42] Bang YJ, Xu RH, Chin K, et al. Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy (GOLD): a double-blind, randomised, placebo - controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(12):1637-1651. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30682-4.
- [43] Bang YJ, Im SA, Lee KW, et al. Randomized, double-blind phase II trial with prospective classification by ATM protein level to evaluate the efficacy and tolerability of olaparib plus paclitaxel in patients with recurrent or metastatic gastric cancer [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(33):3858-3865. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.0320.
- [44] Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE - 059 trial [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(5):e180013. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.0013.
- [45] Ruan H, Dong J, Zhou X, et al. Multicenter phase II study of apatinib treatment for metastatic gastric cancer after failure of second-line chemotherapy[J]. Oncotarget, 2017, 8(61):104552-104559. DOI: 10.18632/oncotarget.21053.
- [46] Shitara K, Özgürođlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro - oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open - label, controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2018. 392(10142): 123-133. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31257-1.
- [47] Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(28):2836-2844. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6212.
- [48] Allemani C, Matsuda T, Di CV, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. Lancet, 2018, 391(10125):1023-1075. DOI:10.1016/S0140-6736(17)33326-3.

(收稿日期:2018-10-20)

(本文编辑:卜建红)

第十二届中国医师协会外科医师年会征文通知

由中国医师协会、中国医师协会外科医师分会主办,北京医师协会、北京医师协会外科专科医师分会联合主办,北京大学人民医院承办的第十二届中国医师协会外科医师年会(CCS2019)将于2019年5月16日至19日在北京国际会议中心召开。

本着面向全国普通外科医师、发挥行业带头作用、搭建高水准医师交流与继续教育平台、促进外科学科发展与进步为目的,中国医师协会外科医师分会自2007年成立以来,连续成功举办了十一届中国外科医师年会。本届年会我们将继续秉承历届年会的优秀传统,理论与实践相结合,力求加强医务工作者的综合能力培养、提高临床实践能力,为全体外科同仁们提供一个国际性高水平的交流平台。

截至2017年底,中国医师协会外科医师分会业已成立了24个分支机构,在年会期间各分支机构都将设立分会会场,并围绕各自专业领域中临床进展与多学科协作、手术和诊疗技术的演示与培训、执业规范和行业标准的研究与制定等主题,邀请国际和国内知名专家学者进行学术报告和现场演示,全方位展现普通外科学领域的最新成就和发展趋势。

诚挚的邀请您参加此次会议,与会者可获得国家级继续教育学分!

征文内容:(1)外科医师行业管理相关内容;(2)我国外科医师执业现况和权益维护;(3)我国外科医师规范化培训的实践和展望;(4)国际外科医师培训方式与考核模式;(5)外科手术技术规范和创新;(6)学科建设与科室管理;(7)外科医师的职业精神和人文情怀;(8)相关外科专业领域:微创外科、甲状腺外科、疝和腹壁外科、肥胖和糖尿病外科、外科手术机器人、结直肠外科、肿瘤外科、胆道外科、血管外科、上消化道外科、包虫病诊疗、多学科联合诊疗(MDT)、肝脏外科、乳腺外科、临床营养、肛肠外科、肠痿诊疗、加速康复外科(ERAS)、经肛门全直肠系膜切除术(TaTME)、胃食管反流疾病诊疗、器官移植、胃肠道间质瘤(GIST)诊疗专业领域等。截稿截止日期:2019年2月20日。

投稿方式:(1)邮件投稿:请将您的电子版稿件发至cmdaccs2019@126.com,邮件主题请写明“第十二届中国医师协会外科医师年会征文”。截稿日期前未能提供电子版稿件者,只在会议论文汇编中刊登列题。(2)在线投稿:请登录大会官网www.ccs2007.org.cn,进行在线投稿。

如希望了解更多征文或会务信息,请致电 010-88325934。

中国医师协会外科医师分会