

·述评·

回眸2019——聚焦胃肿瘤的研究进展

刘凤林 秦新裕

复旦大学附属中山医院普通外科,上海 200032

通信作者:秦新裕, Email:qin.xinyu@zs-hospital.sh.cn



扫码阅读电子版



秦新裕

【摘要】 目前胃部肿瘤以胃癌、胃肠间质瘤和胃神经内分泌肿瘤最为常见。2019年胃癌的腹腔镜手术方面,一系列的研究成果均显示,微创手术在早期胃癌治疗中的安全性以及进展期胃癌的肿瘤学疗效都与传统开放手术相似,为腹腔镜手术在胃癌治疗中的推广提供了高级别循证医学依据。胃癌

综合治疗方面,也有重大研究结果公布,我国的临床研究也逐渐得到国际上的认可和关注。靶向治疗和免疫治疗的应用虽有进展,但在胃癌术后的一线治疗尚未能得到认可。胃肠间质瘤领域,腹腔镜手术也逐渐得到推广,晚期耐药患者手术治疗仍有其价值。胃神经内分泌肿瘤方面,最新研究显示,手术方式应根据肿瘤特性来加以选择,胃癌若合并神经内分泌肿瘤成分则可能预后更差。

【关键词】 胃肿瘤; 胃肠间质瘤; 神经内分泌肿瘤; 手术; 综合治疗

基金项目:国家自然科学基金(31842033)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.01.002

Retrospect of 2019: focus on the research progress of gastric neoplasm

Liu Fenglin, Qin Xinyu

Department of General Surgery, Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Qin Xinyu, Email: qin.xinyu@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Gastric carcinoma, gastrointestinal stromal tumor and gastric neuroendocrine tumor are the most common gastric neoplasms. A series of researches in 2019 showed that the safety and efficacy of laparoscopic gastrectomy in the treatment of both early and advanced gastric cancer patients are similar to open surgeries, providing a high-level evidence-based medical basis for the promotion of laparoscopic surgery in the treatment for gastric cancer. In multidisciplinary

treatment and perioperative chemoradiotherapy, major research results have also been published, and clinical researches in China are gradually gaining international recognition and attention. Although the application of targeted therapy and immunotherapy has made progress, the first-line therapy after gastric cancer surgery has not been established. In the field of gastrointestinal stromal tumors, laparoscopic surgery has gradually been recognized, and surgical treatment of patients with advanced drug resistance still has its value. In terms of gastric neuroendocrine tumors, the latest researches showed that surgical methods should be selected according to tumor characteristics, and gastric adenocarcinoma with neuroendocrine components may have a worse prognosis.

【Key words】 Gastric carcinoma; Gastrointestinal stromal tumor; Neuroendocrine tumor; Surgery; Comprehensive treatment

Fund program: National Natural Science Foundation of China (31842033)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.01.002

胃部恶性肿瘤仍然是影响人类健康和寿命的主要疾病之一,胃癌、胃胃肠间质瘤和胃神经内分泌肿瘤是当今胃肿瘤外科治疗主要的疾病谱。近年来,胃肿瘤的研究从单纯的临床研究逐渐向基础-临床的转化研究转变,精准医学和真实世界研究正成为未来的研究热点。本文重点对2019年胃肿瘤领域的研究进展进行梳理,尽可能地呈现当前国际胃肿瘤领域的研究热点,以期能够指导临床工作和研究方向,希望对广大胃肠外科医师有所裨益。

一、胃癌

据世界卫生组织2018年发布的全球癌症统计报告(GLOBOCAN)显示,全球每年新发胃癌病例104万,据恶性肿瘤发病率第5位,而死亡人数78万,位列第3位^[1]。国家癌症中心发布的2015年我国胃癌发病率为29.3/10万,死亡率为21.2/10万,均列第3位^[2]。因此,如何提高胃癌诊治水平和效果,不仅

是我国,也是世界关注的焦点和热点。

(一) 外科手术

韩国开展的比较腹腔镜与开放治疗早期远端胃癌的肿瘤学疗效(KLASS-01)研究结果显示:对于 I 期胃癌患者,腹腔镜治疗组 5 年生存率为 94.2%,与开放手术组的 93.3% 相比,差异无统计学意义^[3]。中国腹腔镜胃肠外科研究组(Chinese laparoscopic gastrointestinal study group, CLASS)开展的腹腔镜与开放手术对于远端进展期胃癌的治疗的临床研究(CLASS-01),继 2016 年在 *Journal of Clinical Oncology* 发布了安全性研究结果,今年进一步在国际最高级别的期刊 *JAMA* 上发表了肿瘤学疗效研究结果,这是我国胃癌临床研究的突破性成果^[4]。该研究结果显示,腹腔镜与开放手术相比,两组 3 年无瘤生存率和 3 年总生存率的差异均无统计学意义(分别 76.5% 比 77.8%;83.1% 比 85.2%)。首次在国际证实了微创手术在进展期胃癌治疗中的肿瘤学疗效,为腹腔镜在进展期胃癌中的推广提供了最高级别的循证医学依据。该研究已被 2019 年美国国家癌症综合网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发布的《胃癌临床实践指南(2019 年第 2 版)》引用。

韩国的 KLASS-02 研究与我国的 CLASS-01 研究相似,也是比较腹腔镜与开放手术在进展期远端胃癌的治疗研究,其安全性研究发表在 *Annals of Surgery*^[5]。其结果与 CLASS-01 结果相似:腹腔镜与开放手术相比,在近期并发症、术后疼痛及术后恢复等方面都显示了明显优势,而两组围手术期病死率相似。因此,中国和韩国研究先后证实了腹腔镜在进展期远端胃癌根治术中的安全性,并显示了微创手术在术后近期恢复方面能够带给患者获益。与中国的 CLASS-01 研究结果结合起来看,对于远端胃癌,不论早期还是进展期,腹腔镜手术和开放手术的安全性、肿瘤学疗效都相似,相信很快会在胃癌治疗指南中加以更新。

对于腹腔镜辅助全胃切除术的安全性研究,日本和韩国开展的均为单臂研究。日本的 JCOG1401 研究为腹腔镜辅助全胃切除和腹腔镜辅助近端胃切除的单臂安全性研究,共入组 244 例患者(其中 T₁N₀、T₁N₁ 及 T₂N₀ 分别为 212 例、9 例和 23 例)^[6]。方案中规定全胃切除吻合方式为食管空肠 Roux-en-Y 吻合,近端胃切除后吻合方式为双通道吻合或空肠间置,主要研究终点为食管吻合口漏(CTCAE2-4

级)。研究结果显示,食管空肠吻合口漏的发生率为 2.5%,证实了腹腔镜辅助全胃切除术和腹腔镜辅助近端胃切除术的安全性。韩国开展的腹腔镜辅助全胃切除术治疗早期胃癌的单臂安全性研究(KLASS-03)结果,也进一步证实了其安全性,为临床推广奠定了基础^[7]。而我国 CLASS 开展的腹腔镜辅助全胃切除术安全性研究为随机、对照、多中心研究(CLASS-02)^[8]。目前该研究已经完成了入组,其结果更值得期待。

在 CLASS-01 研究基础上,CLASS 总结 10 年的临床研究经验,并与中国抗癌协会胃癌专业组、中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组共同制定了《中国腹腔镜局部进展期远端胃癌 D₂ 根治术标准操作流程:CLASS-01 研究共识》,在腹腔镜胃癌手术的相关定义、适应证、围手术期处理、并发症管理、操作基本原则和手术质量控制等方面,做了科学和严格的阐述^[9]。对于确保我国腹腔镜胃癌外科的规范发展,具有重要的指导价值。

(二) 围手术期放化疗

在术前新辅助化疗方面,日本的 JCOG1002 研究公布其长期随访结果。对于进展期胃癌合并广泛淋巴结转移(腹主动脉旁淋巴结转移/腹腔干及其分支旁单个淋巴结肿大超过 3 cm 或两个淋巴结直径均超过 1.5 cm)患者,术前化疗在 CS(顺铂+S-1)方案基础上,加入多西紫杉醇治疗广泛淋巴结转移,生存率无显著提高^[10]。术前 CS 方案化疗,后行 D₂+ 主动脉旁淋巴结清扫术联合 S-1 辅助化疗仍然是广泛淋巴结转移患者的标准治疗方法。而欧洲开展的 FLOT4 研究也公布其最终研究结果,对于局部可切除的胃癌和食管胃结合部腺癌患者,与传统的 ECF(表柔比星+氟尿嘧啶+顺铂)/ECX(表阿霉素+氟尿嘧啶+奥沙利铂)方案相比,术前给予 FLOT(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂+多西他赛)联合化疗,可以显著延长患者长期生存期。FLOT 组 2 年、3 年和 5 年生存率分别为 68%、57% 和 45%,较传统 ECF/ECX 组(59%、48% 和 36%)显著提高;FLOT 组中位生存时间为 50 个月,而 ECF/ECX 组仅为 35 个月,差异具有统计学意义^[11]。造成两个研究结果并不一致的原因,可能与入组患者的分期以及肿瘤部位不同有关,需要我们谨慎应用。

在 2019 年的美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)会议上,韩国公布了 ARTIST2 研究结果:在 II~III 期且淋巴结转移

阳性并接受 D₂根治术的患者,随机 1:1:1 分为 S-1 单药组、SOX(S-1+奥沙利铂)组和 SOXRT(SOX+放疗)组;与 S-1 单药组相比,SOX 组和 SOXRT 组均显著提高患者 3 年无病生存率(78%和 73%比 65%);但是 SOXRT 组与 SOX 组比较,辅助放疗并未能给患者带来生存获益^[12]。结合 2018 年发表的 CRITICS 研究,对于可切除的胃癌患者,术后辅助放化疗与术后辅助化疗相比,并不能延长患者生存^[13]。因此,接受 D₂根治术后的胃癌患者,术后辅助放疗应严格控制指征,谨慎开展。现在我们更加期待关于术前放疗的 TOPGEAR 研究结果,来明确放疗在可切除胃癌患者围手术期治疗的价值。

在 2019 年的欧洲肿瘤学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)会议上,我国的 RESOLVE 研究结果在大会上以口头汇报的形式加以公布。1 022 例进展期胃癌患者按照 1:1:1 随机分为 3 组:A 组为 D₂根治术后 XELOX 方案辅助化疗(345 例),B 组为 D₂根治术后 SOX 方案辅助化疗(340 例),C 组为术前以 SOX 方案行新辅助化疗(337 例),D₂根治术后继以 XELOX 方案辅助化疗。研究终点为 3 年无病生存率,方案设计分为两部分,A 和 B 为非劣效检验,而 A 组和 C 组为优效检验。最后研究结果显示,A 组、B 组及 C 组 3 年无病生存率分别为 54.78%、60.29% 及 62.02%;组间 3 年无病生存率的比较,A 组和 B 组差异无统计学意义,而 C 组优于 A 组,均达到了预期的研究目标^[14]。在 D₂根治术后的中国进展期胃癌患者,SOX 方案与 XELOX 方案的疗效相似,并且术前新辅助化疗可以提高患者的长期生存率。

(三)靶向治疗和免疫治疗

曲妥珠单抗在胃癌治疗中的价值由 TOGA 研究得以确认,因此,靶向治疗曾被寄予厚望,为胃癌治疗的突破性进展。但关于血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)的单克隆抗体——贝伐珠单抗在晚期胃癌辅助治疗价值的 AVAGAST 研究,得出了一个阴性结果^[15]。关于另一个 VEGF2 的单克隆抗体——雷莫芦单抗在晚期胃癌治疗价值的临床研究(RAINFALL),2019 年在 *Lancet Oncology* 发表了最终结果,显示对于 Her-2 阴性的晚期胃癌,氟尿嘧啶+顺铂的化疗方案联合雷莫芦单抗并不能延长患者生存时间^[16]。

既往研究显示,PD-L1 抗体帕博利珠单抗(pembrolizumab,Keytruda)^[17]、阿利库单抗(avelumab)^[18]和 PD-1 抗体纳武单抗(nivolumab,Opdivo)^[19]对于化

疗耐药的晚期胃癌患者,可以延长患者生存。因此,为了验证帕博利珠单抗在胃癌辅助化疗的一线治疗中是否有类似的效果,KEYNOTE-062 研究纳入局部无法切除、存在远处转移的胃癌和食管胃结合部腺癌患者,比较帕博利珠单抗单药、帕博利珠单抗联合氟尿嘧啶/卡培他滨+顺铂以及氟尿嘧啶/卡培他滨+顺铂 3 组的生存情况。在 2019 年的 ASCO 会议上,KEYNOTE-062 研究结果显示,在 PD-L1 阳性联合分数(combined positive score, CPS)≥1 的患者中,帕博利珠单抗单药治疗的总生存期不劣于化疗,而帕博利珠单抗联合化疗组的总生存期(CPS≥1 或 CPS≥10)和无进展生存期(CPS≥1)不优于化疗组^[20]。

(四)精准医学

韩国对于转移性胃癌患者开展的 VIKOTRY(targeted agents evaluation in gastric cancer basket KOREA trial)研究,715 例转移性胃癌患者的原发病灶或转移病灶进行了 RAS、TP53、PIK3CA、MET、TSC2 及 RIG-TOR 等生物标志物的检测和测序,并根据检测结果将患者分配至相应的靶向药物临床研究中。生物标记物指导下的靶向药物联合化疗与单纯化疗相比,患者的有效率和生存率都有所提高^[21]。该研究首次证实,不同患者之间的肿瘤异质性会影响靶向药物对患者的有效性,并验证了肿瘤测序在胃癌治疗中的价值和地位。

二、胃肠间质瘤

以伊马替尼和舒尼替尼为代表的酪氨酸激酶抑制剂作为胃肠间质瘤的主要辅助治疗药物,在带给患者生存获益的同时,其不良反应也给患者带来很多的痛苦,并影响患者的耐受性。2019 年,中国医师协会外科分会胃肠道间质瘤诊疗专业委员会牵头制定了《酪氨酸激酶抑制剂治疗胃肠间质瘤不良反应及处理共识》,根据不良反应的症状和发生机制,提出治疗建议,以期帮助和指导临床实践^[22]。

2019 年,Inaba 等^[23]分析了美国癌症登记系统(National Cancer Database)中胃和小肠来源的胃肠间质瘤,共检索到 5 096 例患者,比较腹腔镜手术和开放手术后 90 d 内的并发症情况和远期生存率。结果显示:腹腔镜和开放手术在术后并发症方面差异无统计学意义;Ⅰ期和Ⅱ期患者腹腔镜手术组远期生存率更高,但是Ⅲ期患者两组之间差异未达到统计学意义。因此,腹腔镜对于胃肠间质瘤的价值和地位,值得进一步探讨。我国已经处于启动阶段的

CLASS-06 研究的目的,即为腹腔镜手术在胃肠间质瘤的安全性。

对于伊马替尼治疗后肿瘤进展的胃肠间质瘤,患者是否应手术还是增加伊马替尼剂量,2019 年我国学者在欧洲肿瘤外科杂志(*European Journal of Surgical Oncology, EJSO*)上发表的研究结果证实,对于伊马替尼一线治疗进展的胃肠间质瘤患者,若再次手术能够做到 R₀或 R₁切除,术后更换为舒尼替尼,则患者的无疾病进展期较伊马替尼增加剂量者明显延长(30 个月比 12 个月)^[24]。外科手术对于耐药的胃肠间质瘤患者仍有一定价值。

三、胃神经内分泌肿瘤

胃神经内分泌肿瘤约占胃部肿瘤的 1%,占神经内分泌肿瘤的 7%左右^[25]。根据其发病机制、病变部位、生物学行为可分为 I 型(G1)、II 型(G2)和 III 型(G3)。2019 年,台湾学者回顾分析了 187 例胃神经内分泌肿瘤患者,发现如果病灶 <10 mm,无论 G1、G2 还是 G3,都不会发生远处和淋巴结转移;若病灶 <20 mm,病变仍局限于黏膜层或黏膜下层时,也不会发生转移。若病灶超过 20 mm,则 G1、G2 及 G3 发生淋巴结转移的概率分别为 21.4%、30.0% 和 59.3%^[26]。因此,建议制定胃神经内分泌肿瘤治疗决策应建立在分级、病灶大小、浸润深度和淋巴结转移风险的基础之上。

我国学者回顾分析了 945 例胃癌患者,其中 275 例(29.1%)合并神经内分泌肿瘤成分。研究结果显示,若神经内分泌肿瘤成分超过 10%,则患者预后明显不佳;多因素回归分析结果显示,Borrmann 分型、肿瘤分期、远处转移和神经内分泌肿瘤成分(10%)是预后危险因素^[27]。这提示临床医师,若患者术后病理的胃癌病灶中提示合并神经内分泌肿瘤成分且比例超过 10%,应在治疗方案中针对有神经内分泌肿瘤的考量。

我国胃肠外科发展迅速,胃肠外科医生们开始更加关注手术技术的规范,因此,2019 年中华医学会外科学分会更新了《普通外科缝合技术和缝合材料选择专家共识(2008 版)》,其中的胃肠外科部分就根据当今微创技术的广泛应用做了大幅的更新。同时,胃肠外科医师们也逐渐开始关注临床研究,并结合我国自身情况,已经能够独立设计、实施高水平的临床研究。虽然胃肿瘤的综合治疗效果现在仍差强人意,但是正如习近平总书记所说:“道阻且长,行且将至”,以 CLASS、中国胃

肠联盟等为代表的研究组织坦诚协作,合作共赢,未来一定会有更多的临床研究帮助我们了解胃肿瘤疾病的本质,为广大患者和人民群众带来更多福音。

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: A Cancer Journal for Clinicians*, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1): 19-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
- [3] Kim HH, Han SU, Kim MC, et al. Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with stage I gastric cancer: the KLASS-01 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(4): 506-513. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.6727.
- [4] Yu J, Huang C, Sun Y, et al. Effect of laparoscopic vs open distal gastrectomy on 3-year disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer: The CLASS-01 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(20): 1983-1992. DOI: 10.1001/jama.2019.5359.
- [5] Lee HJ, Hyung WJ, Yang HK, et al. Short-term outcomes of a multicenter randomized controlled trial comparing laparoscopic distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy to open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer (KLASS-02-RCT) [J]. *Ann Surg*, 2019, DOI: 10.1097/SLA.0000000000003217.
- [6] 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]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(5): 999-1008. DOI: 10.1007/s10120-019-00929-9.
- [7] Hyung WJ, Yang HK, Han SU, et al. A feasibility study of laparoscopic total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: a prospective multi-center phase II clinical trial, KLASS 03 [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(1): 214-222. DOI: 10.1007/s10120-018-0864-4.
- [8] He H, Li H, Su X, et al. Study on safety of laparoscopic total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: the protocol of the CLASS02-01 multicenter randomized controlled clinical trial [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 944. DOI: 10.1186/s12885-018-4846-z.
- [9] 中国腹腔镜胃肠外科研究组(CLASS)中国抗癌协会胃癌专业委员会,中华医学会外科分会腹腔镜与内镜外科学组. 腹腔镜局部进展期远端胃癌 D₂根治术标准操作流程: CLASS-01 研究共识[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(9): 807-811. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.09.002.

- [10] Takahari D, Ito S, Mizusawa J, et al. Long-term outcomes of preoperative docetaxel with cisplatin plus S-1 therapy for gastric cancer with extensive nodal metastasis (JCOG1002) [J]. *Gastric Cancer*, 2019, In press. DOI:10.1007/s10120-019-01007-w.
- [11] Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10184):1948-1957.
- [12] Park SH, Zang DY, Han B, et al. ARTIST 2: interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and / or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC) [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 Suppl 15:4001. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4001.
- [13] 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.
- [14] Ji J, Shen L, Li Z, et al. LBA42-Perioperative chemotherapy of oxaliplatin combined with S-1 (SOX) versus postoperative chemotherapy of SOX or oxaliplatin with capecitabine (XELOX) in locally advanced gastric adenocarcinoma with D2 gastrectomy: a randomized phase III trial (RESOLVE trial) [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 Suppl 5:v877.
- [15] 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-blind, placebo-controlled phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(30):3968-3976. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2236.
- [16] Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(3):420-435. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30791-5.
- [17] 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.
- [18] Doi T, Iwasa S, Muro K, et al. Phase I trial of avelumab (anti-PD-L1) in Japanese patients with advanced solid tumors, including dose expansion in patients with gastric or gastroesophageal junction cancer: the JAVELIN Solid Tumor JPN trial [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(4): 817-827. DOI: 10.1007/s10120-018-0903-1.
- [19] Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10111): 2461-2471. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31827-5.
- [20] Tabernero J, Cutsem EV, Bang YJ, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: the phase III KEYNOTE-062 study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 Suppl 18:LBA4007. DOI:10.1200/JCO.2019.37.18_suppl.LBA4007.
- [21] Lee J, Kim ST, Kim K, et al. Tumor genomic profiling guides metastatic gastric cancer patients to targeted treatment: The VIKTORY Umbrella Trial [J]. *Cancer Discov*, 2019;CD-19-0442. DOI:10.1158/2159-8290.CD-19-0442.
- [22] 中国医师协会外科医师分会胃肠道间质瘤诊疗专业委员会. 酪氨酸激酶抑制剂治疗胃肠道间质瘤不良反应及处理共识 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(9):801-806. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.09.001.
- [23] Inaba CS, Dosch A, Koh CY, et al. Laparoscopic versus open resection of gastrointestinal stromal tumors: survival outcomes from the NCDB [J]. *Surg Endosc*, 2019, 33(3): 923-932. DOI: 10.1007/s00464-018-6393-8.
- [24] Zhang XH, Zhou Y, Wu X, et al. Cytoreductive surgery for metastatic gastrointestinal stromal tumors followed by sunitinib compared to followed by imatinib—a multi-center cohort study [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(3): 318-323. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.08.001.
- [25] Gluckman CR, Metz DC. Gastric neuroendocrine tumors (Carcinoids) [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2019, 21(4):13. DOI: 10.1007/s11894-019-0684-7.
- [26] Chung CS, Tsai CL, Chu YY, et al. Clinical features and outcomes of gastric neuroendocrine tumors after endoscopic diagnosis and treatment: a Digestive Endoscopy Society of Taiwan (DEST) [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(38):e12101.
- [27] Zou Y, Chen L, Wang X, et al. Prognostic threshold of neuroendocrine differentiation in gastric carcinoma: a clinicopathological study of 945 cases [J]. *J Gastric Cancer*, 2019, 19(1):121-131. DOI:10.5230/jgc.2019.19.e9.

(收稿日期:2019-11-04)

(本文编辑:王静)

本文引用格式

刘凤林,秦新裕. 回眸 2019——聚焦胃肿瘤的研究进展 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(1): 10-14. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.01.002.