

## · 专家论坛 ·

# 胃癌的综合治疗

徐泽宽 王森 汪未知

南京医科大学第一附属医院胃外科, 南京 210029

通信作者: 徐泽宽, Email: xuzekuan@njmu.edu.cn

**【摘要】** 随着对胃癌认识不断深入和新技术发展, 多种针对不同阶段胃癌的综合治疗模式逐渐被广泛认可。以内镜下黏膜剥离术为主的内镜技术是胃癌诊断重要手段, 也是早期胃癌不可或缺的治疗手段。手术治疗是局部进展期胃癌的首选治疗方式, 主要包括全胃切除术、远端胃切除术、保留幽门胃切除术、近端胃切除术等, 并需要针对区域淋巴结进行淋巴结清扫术。新辅助化疗、辅助化疗以及腹腔热灌注化疗等方式对于术前、术后的辅助治疗具有重要作用, 而放疗在胃癌治疗中的作用需要进一步观察。近年来, 包括针对人表皮生长因子受体-2 阳性的曲妥珠单抗克隆抗体和程序性死亡受体-1 抑制剂等胃癌靶向治疗和免疫治疗均取得重要进展, 然而其要成为胃癌一线治疗方案还需要进一步证明。笔者相信: 随着更多胃癌研究结果的不涌现, 胃癌综合治疗方式必将更加丰富, 使胃癌治疗更加个体化和精确化, 最终让更多患者获益。

**【关键词】** 胃肿瘤; 综合治疗; 内窥镜; 手术; 化疗; 免疫治疗

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目(81871946、82072708); 江苏省医学重点学科(普通外科 ZDXKA2016005); 江苏高等教育机构重点学科建设项目(PAPD、JX10231801)

## Comprehensive treatment of gastric cancer

Xu Zekuan, Wang Sen, Wang Weizhi

Department of Gastric Surgery, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Xu Zekuan, Email: xuzekuan@njmu.edu.cn

**【Abstract】** With the deep understanding of gastric cancer and the development of new technology, various comprehensive treatment modes for different stages of gastric cancer have been widely recognized. Endoscopic technology represented by endoscopic submucosal dissection is an important method for diagnosis of gastric cancer and treatment for early gastric cancer. Surgical operation is the preferred treatment for locally advanced gastric cancer, mainly including total gastrectomy, distal gastrectomy, pylorus preserving gastrectomy, proximal gastrectomy and the corresponding regional lymph node dissection. Neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy play important roles in preoperative and post-operative adjuvant therapy of gastric cancer, while the role of radiotherapy needs to be further observed. In recent years, targeted therapy represented by trastuzumab which is positive for human epidermal growth factor receptor-2 and immunotherapy represented by programmed death-1 inhibitors have made important progress in the treatment of gastric cancer. However, they need to be further proved to become the first-line treatment for gastric cancer. The authors believe that with more research results of gastric cancer, the comprehensive treatment of gastric cancer will be more diversified, which will make the treatment of gastric cancer individualized and accurate and finally benefit more patients.

**【Key words】** Stomach neoplasms; Comprehensive treatment; Endoscopy; Surgery; Chemotherapy; Immunotherapy

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220107-00021

收稿日期 2022-01-07

引用本文: 徐泽宽, 王森, 汪未知. 胃癌的综合治疗[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(3): 335-341. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220107-00021.



**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81871946, 82072708); Key Disciplines of Medicine in Jiangsu Province (ZDXKA2016005); Key Discipline Construction Project of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD, JX1023 1801)

胃癌是起源于胃壁黏膜上皮细胞的肿瘤,是常见的消化道恶性肿瘤之一。截至 2021 年,在全世界范围内,胃癌的发病率位列第 5 位、病死率位列第 4 位<sup>[1]</sup>。而作为胃癌大国,中国的胃癌发病率和病死率均高居第 2 位<sup>[2]</sup>。随着对胃癌认识不断深入和新技术发展,针对不同阶段的胃癌综合治疗模式逐渐被广泛认可。目前,手术依旧是可切除胃癌首选的治疗方式,随着微创技术的发展,腹腔镜及机器人手术得到广泛应用。与此同时,基于分子亚型的胃癌分类为个体化治疗提供了机会,全身化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗已成为近年来胃癌综合治疗的热点<sup>[3]</sup>。

### 一、内镜治疗

内镜技术不仅是胃癌诊断的重要手段,同时也是早期胃癌不可或缺的治疗手段<sup>[4-8]</sup>。目前胃癌的内镜治疗主要方式为内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)。

ESD 主要使用高频电刀切开病变周围黏膜,分离并切除黏膜下层<sup>[4-5]</sup>。根据第 5 版日本胃癌治疗指南,ESD 适应证可分为以下 3 类:(1)绝对适应证。肿瘤长径 $>2$  cm 的黏膜内癌(cT1a 期),分化型癌,UL0(无溃疡或溃疡瘢痕);肿瘤长径 $\leq 3$  cm 大体可见的黏膜内癌(cT1a 期),分化型癌,UL1(存在溃疡或溃疡瘢痕);肿瘤长径 $\leq 2$  cm 大体可见的黏膜内癌(cT1a 期),未分化型癌,UL0。(2)扩大适应证:绝对适应证病变在初始 ESD 或内镜下黏膜切除术局部复发为黏膜内癌(cT1a 期),组织学类型为分化型癌,且内镜可治愈性(eCura 评分系统)级别为 C-1 级。(3)相对适应证:上述以外病变的标准治疗是胃切除术,但因年龄、合并疾病等原因而难以行胃切除术的早期胃癌,在能够预估淋巴结转移率的前提下,也可选择内镜切除<sup>[9]</sup>。

内镜可治愈性分为 3 个等级:(1)内镜治愈性 A 级:肿瘤能整块切除。(2)内镜治愈性 B 级:能一次性整块切除,肿瘤长径 $\leq 3$  cm,分化型癌为主, pT1b 期[SM1(距黏膜肌层 $<500$   $\mu$ m)],而且水平及垂直切缘阴性,无淋巴管和血管侵犯。(3)内镜治愈性 C 级:与上述内镜根治度 A、B 级条件不符时,则作为根治度 C 级。其中, C 级分为内镜治愈性 C-1 级:

肿瘤为分化型癌,切缘不符合内镜根治度 A、B 级标准者;内镜治愈性 C-2 级:除上述内镜根治度 A、B、C-1 级以外者。针对 C-1 级患者,应根据具体病情,在向患者充分说明情况并取得知情同意后,慎重选择不追加治疗密切随访或烧灼治疗区域等治疗策略。而针对 C-2 级患者,原则上须追加外科切除。

### 二、手术治疗

目前手术治疗是可切除胃癌的首选治疗方式,手术的主要目标是完全切除胃癌病灶且切缘阴性( $R_0$ 切除)。以治愈为目的的胃切除术应确保足够切缘,对于具有膨胀性生长的 $\geq T2$ 期胃癌,推荐近端切缘 $\geq 3$  cm;对于浸润性生长的胃癌,推荐近端切缘 $\geq 5$  cm。当切缘距离不能满足时,建议快速冷冻切片病理学检查近端切缘的厚度,以确保 $R_0$ 切除<sup>[9]</sup>。

胃癌手术根据切除范围主要分为全胃切除术、远端胃切除术、保留幽门胃切除术以及近端胃切除术。胃癌手术方式的选择不仅要考虑肿瘤的位置以及浸润情况,同时也要考虑患者营养以及全身状况<sup>[10]</sup>。对于无法治愈的患者,可行姑息性手术治疗<sup>[11-12]</sup>。胃癌姑息性手术尽管无法根治,但通过手术可减少并发症发生、提高患者生命质量,也可在一定程度上延长生存时间。

胃癌根治术还包括针对区域淋巴结的淋巴结清扫术。有研究结果显示:清扫 $\geq 15$ 枚淋巴结对晚期胃癌患者的生存率有积极影响<sup>[13]</sup>。胃切除术时淋巴结清扫范围主要包括 $D_1(D_{1+})$ 及 $D_2$ 淋巴结清扫。对于局部进展期胃癌, $D_2$ 淋巴结清扫已成为共识,但对于 $D_2$ 淋巴结清扫范围以外转移风险较高的淋巴结,是否需要选择性行 $D_{2+}$ 淋巴结清扫仍存在争议。早期的 JCOG9501 研究否定了腹主动脉周围淋巴结预防性清扫的意义,但 JCOG0405 结果显示:对于临床 No.16 组淋巴结阳性患者,化疗后行 $D_2$ +No.16 组淋巴结清扫可改善预后。回顾性研究结果显示:远端胃癌转移至 No.14v 组淋巴结的发生率为 18.3%~19.7%,但临床分期为 I 或 II 期远端胃癌患者的转移率较低<sup>[14-15]</sup>。 $D_2$ 淋巴结清扫联合 No.14v 组淋巴结清扫可改善临床 III 或 IV 期中下部胃癌患者的总体预后<sup>[14-15]</sup>。因此,临床分期为 III 期,肿瘤位于胃中下部,尤其是转移至幽门下淋巴结的

患者可考虑追加 No.14v 组淋巴结清扫。针对脾门淋巴结清扫(No.10 组),JCOG0110 研究结果显示:切除脾脏的患者术后并发症显著增加,故不支持预防性切除脾脏。因此,保留脾脏的 No.10 组淋巴结清扫成为主流,但其临床意义及适用范围仍有待进一步研究。

此外根据 JCOG1001 研究结果,网膜囊不需要进行常规切除。针对进展期胃癌是否需要联合大网膜切除的问题,日本开展 JCOG1711 研究,该研究目前仍在进行中。我国梁寒教授也牵头开展一项多中心随机对照研究(TOP-GC)探究该问题。

目前,随着微创技术的发展,腹腔镜在胃癌治疗中的运用越来越广泛<sup>[16]</sup>。针对 cstage I 期远端胃切除的日本和韩国大规模随机对照研究(JCOG 0912、KLASS-01)结果显示:腹腔镜胃切除术患者预后与开腹手术比较,差异无统计学意义,因此,强烈推荐行腹腔镜远端胃切除术。JCOG1401、CLASS-02 及 KLASS-03 研究证实早期胃癌患者行腹腔镜全胃、近端胃切除术的安全性。此外,对于进展期胃癌行腹腔镜远端胃切除术的研究(KLASS-02、CLASS-01)结果显示:腹腔镜手术不会增加术后并发症,长期预后与开腹手术比较,差异无统计学意义。而针对进展期胃癌行腹腔镜全胃或近端胃切除术的研究仍在进行中。

机器人手术系统辅助胃癌根治术也已在世界范围内逐步开展。NCT01309256 研究结果显示:对于临床分期为 I 期胃癌患者,机器人手术系统辅助胃切除术和腹腔镜胃切除术在总体并发症发生率和  $\geq$  III a 级并发症发生率比较,差异无统计学意义<sup>[17]</sup>。而 Uyama 等<sup>[18]</sup>对临床分期为 I、II 期胃癌患者行机器人手术系统手术的结果显示: $\geq$  III a 级并发症发生率机器人手术系统辅助胃切除术组明显低于腹腔镜胃切除术组(2.5%比 6.4%, $P=0.0018$ )。国内的一项随机对照研究结果显示:机器人手术系统辅助胃切除术在术后并发症、术后恢复及淋巴结清扫方面存在优势<sup>[19]</sup>。近期,日本也开展一项随机对照研究(JCOG1907),对比机器人手术系统辅助胃切除术与腹腔镜胃切除术治疗 cT1~2N0~2 期胃癌患者的安全性及有效性,该研究目前正在进行中。

### 三、化疗

#### (一)围手术期和(或)新辅助化疗

对于初始分期较晚的可切除胃癌患者,新辅助治疗逐渐成为其围手术期治疗选择。欧美国家已将术前化疗规定为标准治疗。MAGIC 研究首次报

道同单独手术治疗比较,新辅助化疗+手术具有更高的生存获益(5年总体生存率 23%比 36%)<sup>[20]</sup>。FLOT4-AIO 研究在可切除胃癌、食管癌患者中比较术前 FLOT 方案(氟尿嘧啶、亚叶酸、奥沙利铂和多西他赛)与 ECF 方案(表柔比星、顺铂和氟尿嘧啶)或 ECX 方案(表柔比星、顺铂和卡培他滨)的疗效。其研究结果显示:接受 FLOT 方案化疗患者拥有更长的总体生存时间,以及更低的 3~4 级不良事件(中性粒细胞减少症、WBC 减少症、恶心、呕吐、感染等)发生率<sup>[21]</sup>。

我国一项多中心临床研究(RESOLVE 研究)评估围手术期应用 S-1 联合奥沙利铂化疗方案与术后应用卡培他滨联合奥沙利铂的化疗方案治疗胃癌 D<sub>2</sub>根治术患者的疗效和安全性。其研究结果显示:与卡培他滨联合奥沙利铂化疗组比较,围手术期应用 S-1 联合奥沙利铂化疗显示出更好的临床获益,其可被视为局部晚期胃癌患者的一种新治疗选择<sup>[22]</sup>。

#### (二)辅助化疗

进行手术治疗且病理学分期为 T3 期或 T4 期或淋巴结阳性的胃癌患者,推荐术后辅助化疗。针对临床分期为 II~III B 期胃癌患者的 CLASSIC 临床研究,确定了辅助性卡培他滨和奥沙利铂联合化疗方案在行胃癌 D<sub>2</sub>根治术患者中较好的临床获益,此类患者 3 年无病生存率达 74%,而单独手术患者仅为 59%<sup>[23-24]</sup>。

口服 S-1 也被证明是一种有效的胃癌辅助化疗药物。ACTS-GC 临床研究结果显示:S-1 辅助化疗相较于单独手术显示出明显生存获益(5年总体生存率 72%比 61%)<sup>[25]</sup>。JACCRO GC-07 临床研究纳入行胃癌 D<sub>2</sub>根治术患者,术后随机应用 S-1 联合多西他赛化疗方案或 S-1 单药化疗方案。其研究结果显示:S-1 和多西他赛联合化疗方案患者的无复发生存率更高<sup>[26]</sup>。

#### (三)腹腔热灌注

腹腔热灌注是化疗和热疗结合应用治疗肿瘤的一种新疗法。胃癌术后肿瘤转移部位中,腹膜种植转移约占 50%,是患者致死的直接因素。已有研究结果显示:高温与化疗有协同作用,对肿瘤也有直接杀灭作用,肿瘤组织细胞与正常组织细胞具有不同温度耐受性,正常组织细胞能耐受 45℃高温,而肿瘤细胞在 40~43℃死亡。该疗法主要用于手术时发现腹腔转移或极有可能发生腹腔转移的高危患者,可以减少总复发和(或)转移率,尤其是腹



膜转移,有助于提高胃癌患者生存率<sup>[27-29]</sup>。在欧美国家,特别是针对局限性腹膜转移患者,行腹腔热灌注化疗后再行减瘤手术的治疗方案取得一定疗效,但预后依旧不佳。

#### 四、放疗

放疗在肿瘤治疗中的作用和地位日益突出,已成为治疗恶性肿瘤的主要手段之一。根据 2020 年中国胃癌放疗指南,胃癌的放疗可分为术前放疗、术后放疗、不可手术胃癌患者根治目的放疗、局部复发放疗和晚期转移姑息放疗<sup>[30]</sup>。ARTIST 研究评估辅助化疗联合放疗改善行胃癌 D<sub>2</sub>根治术患者的无病生存率情况。其研究结果显示:放化疗可显著改善淋巴结阳性和肠型胃癌患者的无病生存率<sup>[31]</sup>。然而,ARTIST-II 研究结果显示:与 S-1 单药化疗方案比较,D<sub>2</sub>根治术伴淋巴结阳性的临床分期为 II/III 期胃癌患者应用 SOX 方案(奥沙利铂+替吉奥)或 SOX 方案联合放疗可有效延长无病生存时间;但是 SOX 方案联合放疗并不会显著降低此类患者术后复发率<sup>[32]</sup>。此外,国际多中心 CRITICS 研究结果显示:与术前充分化疗和手术治疗的可切除胃癌患者比较,术后放化疗并未提高总体生存率<sup>[33]</sup>。因此,放疗如何使患者获得更多生存获益,仍需更多研究探索。

#### 五、靶向治疗

靶向治疗是在细胞分子水平上,针对已经明确致癌位点的一种治疗方式(该位点可以是肿瘤细胞内部蛋白分子,也可以是基因片段)<sup>[33-35]</sup>。

ToGA 研究结果显示:在进展期胃癌及食管胃结合部癌患者中,与单纯化疗比较,曲妥珠单抗联合化疗可显著提高患者总体生存率<sup>[36]</sup>。因此,曲妥珠单抗联合化疗被推荐为人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor, HER2)阳性胃癌患者的标准一线治疗方案。JACOB 的研究结果显示:帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗及化疗不能显著改善 HER2 阳性转移性胃癌或食管胃结合部癌患者的总体生存时间<sup>[37]</sup>。根据 TRIO-013/LOGIC 研究结果,在卡培他滨及奥沙利铂的治疗方案中添加拉帕替尼不能改善 HER2 阳性食管胃结合部腺癌患者的预后<sup>[38]</sup>。TyTAN 研究结果显示:拉帕替尼联合紫杉醇在 HER2 阳性晚期胃癌患者的二线治疗中表现出活性,但在意向治疗人群中并未显著改善预后<sup>[39]</sup>。这些结果可能是由于胃癌基因型的高度异质性导致,因此,仍需进一步研究改进靶向药物在 HER2 阳性

胃癌患者中的应用。此外,其他靶向药物也取得一定进展。原肌球蛋白受体激酶抑制剂已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗原肌球蛋白受体激酶基因融合阳性实体瘤。贝伐珠单抗、雷莫芦单抗、MET 靶向治疗、PARP 抑制剂、Claudin 18.2 等的临床研究也在进行中。

#### 六、免疫治疗

近年来,以免疫检查点抑制剂为核心的免疫治疗已经在多种恶性肿瘤中取得令人振奋的疗效<sup>[40]</sup>。这其中主要包括 PD-1、PD-L1 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4,CTLA-4)单克隆抗体<sup>[41]</sup>。

##### (一)CTLA-4 抑制剂

CTLA-4 是一种 WBC 分化抗原,是 T 细胞上的一种跨膜受体,其发挥免疫检查点作用并下调免疫应答。而 CTLA-4 抑制剂通过抑制 CTLA-4 分子活性,使 T 细胞大量增殖、攻击肿瘤细胞。伊匹单抗可与 CTLA-4 相互作用,已有研究结果显示:伊匹单抗能够较为安全治疗晚期胃癌<sup>[42]</sup>。此外,曲美木单抗作为另一种 CTLA-4 抑制剂,其治疗晚期胃癌效果还需要进一步研究。

##### (二)PD-1 抑制剂

错配修复基因是人体内负责修复复制过程中发生错误 DNA 的主要基因。错配修复系统缺陷(mismatch repair-deficient, dMMR)肿瘤具有更多基因突变,及较高水平的微卫星不稳定<sup>[43]</sup>。已有研究结果显示:PD-1 抑制剂对 dMMR 肿瘤患者有更好的治疗效果,可能与 dMMR 肿瘤中更高的新抗原水平和 PD-L1 阳性 T 淋巴细胞浸润相关<sup>[44]</sup>。但胃癌较高的异质性使得免疫疗法效果个体差异大,目前临床上已经应用包括错配修复、微卫星不稳定状态和 PD-L1 表达水平判断个体对 PD-1 免疫治疗的易感性。此外,肿瘤突变负荷也被用于评价 PD-1 的疗效,其可量化基因组每个编码区域的体细胞突变数量,严重突变可产生大量新抗原,诱导 T 细胞浸润,从而增加对免疫治疗的反应<sup>[45]</sup>。

帕博利珠单抗是一种人源化单克隆抗体,通过与 T 细胞表面 PD-1 受体结合抑制 PD-1 活性,阻断肿瘤表面 PD-L1 与之结合,从而诱导 T 细胞的抗肿瘤作用。由于帕博利珠单抗对于高度微卫星不稳定的胃癌患者疗效较好,所以应用二线方案化疗前需要进行微卫星不稳定检测。KEYNOTE-016 研究结果显示:86 例 dMMR 肿瘤患者客观缓解率为 53%,其中 21% 的患者对帕博利珠

单克隆抗体实现完全治疗响应<sup>[46]</sup>。KEYNOTE-158 研究纳入 24 例难治性高水平微卫星不稳定状态/dMMR 胃癌患者进行帕博利珠单抗治疗,其中 11 例缓解(包括 4 例完全缓解),中位疾病无进展生存时间达到 11 个月<sup>[47]</sup>。KEYNOTE-811 研究使用帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗及化疗治疗不可切除或转移性、HER2 阳性胃癌或食管胃结合部腺癌。其第 1 次中期结果显示:在曲妥珠单抗和化疗中加入帕博利珠单抗可显著缩小肿瘤体积,提高客观缓解率<sup>[48]</sup>。KEYNOTE-061 研究主要针对帕博利珠单抗在晚期胃癌二线治疗中的效果。其研究结果显示:与紫杉醇比较,帕博利珠单抗延长了患者总体生存时间,并且随着 PD-L1 评分升高显示出越来越多的获益<sup>[49]</sup>。然而 KEYNOTE-062 研究结果显示:对于 PD-L1 CPS $\geq$ 1 [PD-L1 检测发现的细胞数(肿瘤细胞、巨噬细胞、淋巴细胞) $\div$ 肿瘤细胞总数 $\times$ 100] 的患者,与单独化疗比较,帕博利珠单抗联合化疗(卡培他滨或 5-氟尿嘧啶+顺铂)并不能改善预后<sup>[50]</sup>。

纳武利尤单抗是抑制 PD-1 的人源化单克隆抗体。ATTRACTION-2 研究结果显示:与安慰剂组比较,纳武利尤单抗在其他治疗失败的晚期胃癌患者中能够获得生存获益(总体生存时间 4.1 个月比 5.3 个月)<sup>[51]</sup>。CheckMate-032 研究结果显示:在难治性食管胃结合部腺癌的西方国家人群中,纳武利尤单抗单药方案以及其与伊匹单抗联合治疗方案取得令人鼓舞的疗效<sup>[52]</sup>。CheckMate-649 研究结果显示:在 PD-L1 CPS $\geq$ 5 的患者中,与单独化疗比较,接受纳武利尤单抗联合化疗方案患者能获得更长的总体生存时间(14.4 个月比 11.1 个月),以及疾病无进展生存时间(7.7 个月比 6.1 个月)<sup>[53]</sup>。

## 七、结语

随着治疗手段的不断丰富,胃癌已经进入以精准化和规范化为导向的综合治疗时代。目前,手术切除依旧是进展期胃癌患者的首选治疗方式,配合术前及术后的辅助化疗、放疗等治疗,可取得更好的临床获益。晚期胃癌的治疗目的主要是延长患者生存时间并提高患者生命质量,新型靶向药物和免疫治疗给晚期胃癌患者的综合治疗带来新希望。但众多胃癌靶向治疗研究以失败或提前终止告终。尽管以免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗可能是胃癌治疗未来方向,但寻找新治疗靶点并探索传

统治疗方法与免疫治疗联合的有效性是目前亟需解决的问题。笔者相信:随着更多研究结果的出现,将进一步丰富胃癌综合治疗的“武器库”,并使胃癌治疗更加个体化和精确化。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [3] Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 264-279. DOI:10.3322/caac.21657.
- [4] Ono H, Hasuiki N, Inui T, et al. Usefulness of a novel electrosurgical knife, the insulation-tipped diathermic knife-2, for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2008, 11(1): 47-52. DOI:10.1007/s10120-008-0452-0.
- [5] 李卓然, 吴晰, 杨爱明. 早期胃癌内镜黏膜下剥离术扩大适应症的应用与质疑[J]. 中华消化内镜杂志, 2019, 36(8): 548-551. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.08.002.
- [6] Zhao Y, Wang C. Long-term clinical efficacy and perioperative safety of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: an updated meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 3152346. DOI:10.1155/2018/3152346.
- [7] Lian J, Chen S, Zhang Y, et al. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer[J]. Gastrointest Endosc, 2012, 76(4): 763-770. DOI: 10.1016/j.gie.2012.06.014.
- [8] Park YM, Cho E, Kang HY, et al. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis[J]. Surg Endosc, 2011, 25(8): 2666-2677. DOI:10.1007/s00464-011-1627-z.
- [9] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition)[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(1): 1-21. DOI:10.1007/s10120-020-01042-y.
- [10] Lee K, Kim KW, Lee JB, et al. Impact of remnant stomach volume and anastomosis on nutrition and body composition in gastric cancer patients[J]. Surg Oncol, 2019, 31: 75-82. DOI:10.1016/j.suronc.2019.09.008.
- [11] Lim S, Muhs BE, Marcus SG, et al. Results following resection for stage IV gastric cancer; are better outcomes observed in selected patient subgroups? [J]. J Surg Oncol, 2007, 95(2): 118-122. DOI:10.1002/jso.20328.
- [12] Brar SS, Mahar AL, Helyer LK, et al. Processes of care in the multidisciplinary treatment of gastric cancer: results of a RAND/UCLA expert panel[J]. JAMA Surg, 2014, 149(1): 18-25. DOI:10.1001/jamasurg.2013.3959.
- [13] Machlowska J, Baj J, Sitarz M, et al. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11):

4012. DOI:10.3390/ijms21114012.
- [14] Lordick F, Shitara K, Janjigian YY. New agents on the horizon in gastric cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1767-1775. DOI:10.1093/annonc/mdx051.
  - [15] Meric-Bernstam F, Johnson AM, Dumbra E, et al. Advances in HER2-targeted therapy: novel agents and opportunities beyond breast and gastric cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(7): 2033-2041. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-2275.
  - [16] 季加孚, 李子禹. 胃癌外科治疗新动态[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(1): 34-38. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20211230-00689.
  - [17] Kim HI, Han SU, Yang HK, et al. Multicenter prospective comparative study of robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric adenocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 2016, 263(1): 103-109. DOI:10.1097/SLA.0000000000001249.
  - [18] Uyama I, Suda K, Nakauchi M, et al. Clinical advantages of robotic gastrectomy for clinical stage I/II gastric cancer: a multi-institutional prospective single-arm study[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(2): 377-385. DOI:10.1007/s10120-018-00906-8.
  - [19] Lu J, Zheng CH, Xu BB, et al. Assessment of robotic versus laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer: a randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*, 2021, 273(5): 858-867. DOI:10.1097/SLA.0000000000004466.
  - [20] 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.
  - [21] 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. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
  - [22] Zhang X, Liang H, Li Z, et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): 1081-1092. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00297-7.
  - [23] 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.
  - [24] Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): 1389-1396. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70473-5.
  - [25] Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(33): 4387-4393. DOI:10.1200/JCO.2011.36.5908.
  - [26] Yoshida K, Kadera Y, Kochi M, et al. Addition of docetaxel to oral fluoropyrimidine improves efficacy in patients with stage III gastric cancer: interim analysis of JACCRO GC-07, a randomized controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15): 1296-1304. DOI:10.1200/JCO.18.01138.
  - [27] Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of gastrointestinal cancers with peritoneal metastases: progress toward a new standard of care[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 48: 42-49. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.06.007.
  - [28] Zhu L, Xu Y, Shan Y, 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. DOI:10.1080/02656736.2019.1579372.
  - [29] Zhang HW, Yang JJ, Zheng JY, et al. Postoperative intraperitoneal hyperthermic perfusion improve survival for advanced gastric cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(30): e16598. DOI:10.1097/MD.00000000000016598.
  - [30] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国抗癌协会肿瘤放疗专业委员会. 中国胃癌放疗指南(2020版)[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2021, 30(10): 989-1001. DOI:10.3760/cma.j.cn113030-20210706-00251.
  - [31] Park SH, Sohn TS, Lee J, et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors trial, including survival and subset analyses[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(28): 3130-3136. DOI:10.1200/JCO.2014.58.3930.
  - [32] Park SH, Lim DH, Sohn TS, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial<sup>\*</sup>[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(3): 368-374. DOI:10.1016/j.annonc.2020.11.017.
  - [33] Cats A, Jansen E, van Grieken N, 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.
  - [34] 周东辉, 吴璇, 钱赟, 等. 晚期胃癌分子靶向治疗和免疫治疗的研究进展[J]. *浙江医学*, 2020, 42(3): 203-208. DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.3.2020-309.
  - [35] Lordick F, Shitara K, Janjigian YY. New agents on the horizon in gastric cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1767-1775. DOI:10.1093/annonc/mdx051.
  - [36] 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.
  - [37] Tabernero J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10): 1372-



1384. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30481-9.
- [38] Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGIC—a randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(5):443-451. DOI:10.1200/JCO.2015.62.6598.
- [39] Satoh T, Xu RH, Chung HC, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN—a randomized, phase III study[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(19):2039-2049. DOI:10.1200/JCO.2013.53.6136.
- [40] 欧凯, 杨林. 胃癌免疫治疗机制及临床应用的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(2):125-133. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2020.02.A008.
- [41] 雷慧君, 吴妍, 吕慧芳, 等. 弥漫型胃癌免疫治疗的现状及研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(14):5. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2021.13.658.
- [42] Bang YJ, Cho JY, Kim YH, et al. Efficacy of sequential ipilimumab monotherapy versus best supportive care for unresectable locally advanced/metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(19):5671-5678. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-0025.
- [43] 李慧敏, 孙文勇, 吴伟. 胃癌免疫检查点抑制剂治疗相关生物标志物应用现状及进展[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(10):1200-1205. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20210128-00089.
- [44] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. N Engl J Med, 2015, 372(26):2509-2520. DOI:10.1056/NEJMoa1500596.
- [45] Wang F, Wei XL, Wang FH, et al. Safety, efficacy and tumor mutational burden as a biomarker of overall survival benefit in chemo-refractory gastric cancer treated with toripalimab, a PD-1 antibody in phase Ib/II clinical trial NCT02915432[J]. Ann Oncol, 2019, 30(9):1479-1486. DOI: 10.1093/annonc/mdz197.
- [46] Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade [J]. Science, 2017, 357(6349):409-413. DOI: 10.1126/science.aan6733.
- [47] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(1):1-10. DOI:10.1200/JCO.19.02105.
- [48] Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer[J]. Nature, 2021, 600(7890):727-730. DOI: 10.1038/s41586-021-04161-3.
- [49] Shitara K, Özgüroğlu 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.
- [50] Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomised clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(10):1571-1580. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.3370.
- [51] Chen LT, Satoh T, Ryu MH, et al. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data[J]. Gastric Cancer, 2020, 23(3):510-519. DOI:10.1007/s10120-019-01034-7.
- [52] 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.
- [53] Janjigian YY, 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. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00797-2.

## 读者·作者·编者

### 本刊对表格的要求

根据中华医学会杂志社的要求,表按统计学的制表原则设计,宜采用三线表。

1. 横、纵标题应有逻辑上的主谓关系,主语一般置表的左侧,谓语一般置表的右侧。本刊采用三线表,如有合计行或表达统计学处理结果的行,则在该行上再加1条分界横线。

2. 表中所用参数须注明单位。若表中所有参数的单位相同,可标注在表的右上方,或表题之后(加括号)。

3. 表中不用“同上”,“同左”和类似词,一律填入具体数字或文字。若使用符号表示未测或未发现,应在表格底线的下方以简练文字注释。