

# 精准医学时代胃癌诊治的现状与进展

赵恩昊\* 赵刚 曹晖#

上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科(200127)

**摘要** 精准医学作为一种全新的医学概念和医疗模式,已日益在疾病的临床诊治中体现其价值。随着基因组学、影像学诊断和外科技术的发展,恶性肿瘤的诊疗也开始逐步迈向精准医学时代。胃癌的精准外科治疗是在利用现代分子诊断技术和影像学实施精准分子分型和分期的基础上,制订精准化和个体化的外科手术方案,并将微创化和功能保留的理念贯彻其中。对于晚期胃癌应采用包括传统放化疗以及分子靶向治疗、免疫治疗在内的综合治疗手段,以进一步改善患者的预后。

**关键词** 精准医学; 胃肿瘤; 外科手术; 分子靶向治疗; 免疫疗法

## Current Status and Progress of Diagnosis and Treatment for Gastric Cancer in the Era of Precision Medicine

ZHAO Enhao, ZHAO Gang, CAO Hui. Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai (200127)

**Correspondence to:** CAO Hui, Email: caohuishen@hotmail.com

**Abstract** As a new medical concept and medical model, precision medicine has been increasingly showing its benefits in the clinical diagnosis and treatment. With the development and progress of cancer genomics, imaging diagnosis and surgical techniques, the diagnosis and treatment of malignant tumors is gradually moving towards the era of precision medicine. The precision surgical treatment for gastric cancer is the use of modern molecular and imaging diagnostic technologies, on the basis of molecular classification and clinical staging, to develop accurate and individualized surgical plan with the concept of minimally invasive surgery and functional preservation. For the advanced gastric cancer, comprehensive treatments including chemoradiotherapy, molecular targeted therapy and immunotherapy are used to further improve the prognosis of patients.

**Key words** Precision Medicine; Stomach Neoplasms; Surgical Procedures, Operative; Molecular Targeted Therapy; Immunotherapy

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,我国最新流行病学统计显示 2015 年胃癌估计发病率为 679.1/10 万,估计死亡率为 498.0/10 万,均仅次于肺癌,高居恶性肿瘤发病率和死亡率的第二位<sup>[1]</sup>。近年来,随着人类基因组计划的初步完成,以及以高通量为特点的新一代基因测序技术的广泛应用,人们对恶性肿瘤发病机制的研究取得了长足的进步。尤其是 2015 年 1 月时任美国总统奥巴马在国情咨文演讲中提出了精准医学计划 (precision medicine initiative),使人们对未来恶性肿瘤的诊治有了进一步的期待。精准医学定义为“以个体化医

疗为基础,随着基因组测序技术以及生物信息与大数据科学的交叉应用而发展起来的新型医学模式,旨在通过基因组学、蛋白质组学等医学前沿技术对大样本人群和特定疾病进行生物学标记物的分析、鉴定和靶向治疗,最终实现对疾病个体化、精准化的治疗目标”<sup>[2]</sup>。而在外科治疗领域,在现代影像学发展和微创技术革新的推动下,伴随着手术机器人的应用乃至新一代人工智能的出现,外科手术也逐步朝着微创化、精准化的方向发展。因此,笔者认为未来精准医学的理念和思路将贯穿恶性肿瘤预防、诊断和治疗的全过程。本文从胃癌的分型、术前评估、手术方式、靶向和免疫治疗等方面对精准医学时代胃癌诊治的现状和进展作一阐述。

一、从传统胃癌分型到新的胃癌分子分型的精准化转变

1. 传统胃癌分型:主要包括 Borrmann 分型、WHO 组织学分型和 Lauren 分型,其中 Borrmann 分型对进展期胃癌的大体形态学作了较为准确的描述,后两种经典的组织病理学分型则能在一定程度上区分患者的预后和治疗敏感性,如 WHO 组织学分型中分化程度较差的肿瘤预后较差,尤其是印戒细胞癌和未分化癌;而 Lauren 分型中肠型的预后优于弥漫型,但弥漫型对氟尿嘧啶类化疗药物显示出更好的敏感性。然而,上述分型方式并不具备精确区分患者预后的作用,对临床诊治和随访的指导意义有限。

2. 胃癌分子分型:2011 年 Tan 等<sup>[3]</sup>的研究根据基因表型将胃癌分为基因组肠型(G-INT)和基因组弥漫型(G-DIF)。在患者队列中,单变量和多变量分析显示此种基因分型可预测生存情况,Lauren 分型则无预测作用;体外实验显示 G-INT 型胃癌细胞较 G-DIF 型对 5-氟尿嘧啶和奥沙利铂更敏感,但更易对顺铂出现耐药。因此提出该分型方法有可能预测胃癌患者的预后及其对化疗的敏感性。

在美国,由国家卫生研究院领导的国家癌症研究中心和国家人类基因组研究中心进行了大规模的胃癌样本基因组测序工作,建立了大样本量的人类胃癌基因组、转录组、蛋白质组、甲基化等重要信息的数据库,成为人类癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)的一个重要组成部分。2014 年 7 月,基于上述大样本量的人类胃癌基因组研究,TCGA 研究团队于《Nature》杂志在线发表了一篇重要论文<sup>[4]</sup>,受到胃癌临床医师和基础研究人员的广泛关注。该团队对 295 例来自欧洲、美国和亚洲的原发性胃腺癌样本和对照样本进行了 6 种分子平台的二代测序分析:①成组体细胞拷贝数分析;②全外显子序列分析;③成组 DNA 甲基化程度分析;④ mRNA 序列分析;⑤ miRNA 序列分析;⑥成组反相蛋白分析。77% 的样本完成上述所有测序分析,同时全部样本行 DNA 微卫星不稳定(microsatellite instable, MSI)检测,107 例样本行低通量全基因组测序。对所获庞大检测数据进行分析整合和计算后,提出根据分子特征将胃癌分为四个亚型。①EB 病毒感染型:特征为 PIK3CA 基因高频突变、DNA 超甲基化和 JAK2、CD274(PD-L1)、PDCD1LG2(PD-L2)基因扩增;②MSI 型:特征为突变率升高,包括编码癌基因信号通路蛋白的激活性基因突变;③基

因组稳定(genomically stable, GS)型:特征为 RHOA 基因高频突变或 RHO 家族 GTP 酶活化蛋白融合现象,多见于弥漫型胃癌;④染色体不稳定(chromosomal instability, CIN)型:具有标志性的异倍染色体和受体酪氨酸激酶原位扩增,多见于肠型胃癌。

2015 年亚洲癌症研究组(Asian Cancer Research Group, ACRG)基于 300 例来自亚洲单中心的胃腺癌手术切除样本,通过整合基因表达谱数据,也提出了四种胃癌分子亚型<sup>[5]</sup>。①MSI 型;②微卫星稳定/上皮间质转化(microsatellite stable/epithelial-mesenchymal transition, MSS/EMT)型;③MSS/TP53<sup>+</sup>型;④MSS/TP53<sup>-</sup>型。该分型与患者预后和复发相关。尽管目前对胃癌分子分型的临床意义和相应诊疗方案尚在摸索中,但这些分型具有独特而显著的基因组特征,可为未来靶向药物临床试验中的患者分组和疗效评价提供指导,是胃癌精准治疗发展的重要理论依据。

## 二、可切除胃癌术前评估精准化的应用

胃癌的术前精准分期和可切除性评估是成功施行手术的关键,传统的消化道造影、腹部增强 CT 和普通胃镜检查虽能明确病灶性质、部位以及有无远处转移,但对于原发灶浸润深度(T 分期)、区域淋巴结转移程度(N 分期)的评估以及新辅助或转化治疗后的疗效评价有一定难度。

随着现代影像学和内镜设备的发展,包括多层螺旋 CT(MSCT)、能谱 CT、MRI、PET-CT 以及内镜超声、色素内镜、放大内镜等在胃癌术前评估中的应用,胃癌临床分期判断的准确性有了极大的提高。笔者所在团队发现,胃 MSCT 联合多平面重建技术不仅能精确评估胃周区域淋巴结和远处转移情况<sup>[6]</sup>,还能判断胃周主要血管的解剖和走行,给腹腔镜胃癌手术操作带来极大的便利。能谱 CT 可提高组织分辨率,能谱曲线和物质分离技术可对浆膜外脂肪组织间隙的组织成分特征进行定量描述,并能提高 T 分期尤其是 T4a 期判断的准确性<sup>[7]</sup>。MRI 扩散加权成像(DWI)则可能为胃癌放疗后的疗效评价提供新的指标,辅助解决胃癌新辅助或转化治疗后缺乏合适的形态学靶病灶的问题<sup>[7]</sup>。在内镜检查手段中,内镜超声对于 T 分期的评估有较大优势,还能评估胃周淋巴结转移情况,而放大内镜对于早期病灶的累及范围和性质能作出较为精准判断,在内镜治疗和术前病灶定位中发挥重

要作用。

腹腔镜技术对于胃癌术前分期有着独特的优势,东亚地区如中国、日本以及欧美国家的胃癌治疗指南均将术前腹腔镜探查联合腹腔脱落细胞学检查作为一项非常重要的分期手段予以推荐<sup>[8-9]</sup>。未来该方法有望成为诊断胃癌腹膜转移的金标准,从而避免不必要的开腹手术探查。

### 三、胃癌外科手术精准化的推广

胃癌外科手术的精准化是通过术前精准分期,在符合肿瘤外科手术根治性的原则下,确保肿瘤病灶完整切除和合理、规范的区域淋巴结清扫,并尽可能多地保留消化道功能和减小损伤,改善患者术后生活质量。从胃癌外科手术的发展历程中可以看到,在尚未认识到胃癌存在淋巴结转移的特性时,手术往往只切除原发灶而不行区域淋巴结清扫,随后则开始盲目追求手术切除范围的扩大,淋巴结清扫也从 D<sub>1</sub> 扩大到 D<sub>3</sub>,甚至采用联合脏器切除模式以达到清扫淋巴结的目的,但均已被证明无法提高长期生存率,反而增加了围术期并发症和死亡风险。日本临床肿瘤组(Japan Clinical Oncology Group, JCOG)开展的一系列临床研究证明了上述观点。其中对比 D<sub>2</sub> 淋巴结清扫与 D<sub>2</sub> + 腹主动脉旁淋巴结清扫对胃癌患者生存率影响的 JCOG9501 试验结果明确否定了预防性腹主动脉旁淋巴结清扫的价值<sup>[10]</sup>。JCOG0110 试验则显示未累及大弯侧的近端胃癌行全胃切除联合脾切除术将增加并发症发生率,且并不能改善术后生存期<sup>[11]</sup>。JCOG1001 试验发现 cT3 或 cT4a 期胃癌患者行网膜囊切除术未能降低腹膜复发率和改善生存率,反而导致失血增多和手术时间延长<sup>[12]</sup>。

随着对胃癌区域淋巴结转移特点认识的逐步深入,淋巴结清扫范围逐渐缩小并日趋规范,特别是在日本胃癌处理规约和国际抗癌联盟对胃癌分期尤其是 N 分期达成统一以后, D<sub>2</sub> 淋巴结清扫成为全球范围内公认的标准化淋巴结清扫模式<sup>[13]</sup>。中国抗癌协会胃癌专业委员会于 2008 年组织开展了胃癌根治性手术中国十省市巡讲,通过手术演示和学术讲座,推动胃癌 D<sub>2</sub> 根治术的规范化操作。近十年来,我国外科医师的胃癌 D<sub>2</sub> 根治术技术日臻成熟。来自中国胃肠肿瘤外科联盟的最新数据显示,从 2014 年到 2016 年,全国除港澳台和西藏地区以外的所有省级行政区共 85 家中心提供的 88 340 例

胃癌手术病例中,局部进展期胃癌手术的平均淋巴结检获数量达到 28.65 枚<sup>[14]</sup>,充分体现了手术规范化和精准化水平的提高和进步。

早期胃癌(early gastric cancer, EGC)治疗的发展和变迁则更充分地体现了精准外科的理念。伴随着内镜技术的不断提高和操作器械、能量设备的革新,以内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)为代表的内镜治疗成为 EGC 治疗的重要手段。最新日本 JCOG0607 试验结果显示,对于不伴有溃疡且直径 >2 cm 或伴有溃疡且直径 ≤3 cm 的肠型黏膜癌,即符合 ESD 扩展适应证的 EGC,应采用 ESD 作为标准治疗方案以取代传统外科胃切除术<sup>[15]</sup>,该结论业已被 2018 年 1 月发布的第五版日本胃癌治疗指南采纳。从外科胃切除到内镜下病灶的精准切除,胃切除范围缩小带来的是胃功能的完整保留。同时,在对 EGC 淋巴结转移特点深入研究的基础上,前哨淋巴结导航手术(sentinel node navigation surgery, SNNS)等技术的出现,使未来 EGC 淋巴结清扫从区域清扫转变为更精准的定点清扫成为可能。胃癌 SNNS 的标准方法为通过术前或术中于病灶周围注射示踪剂,对可能发生转移的淋巴区域进行预判,以进行精准的胃周淋巴结清扫。

近年来双示踪剂法(放射性核素和染料)以及吲哚菁绿染料联合红外线电子内镜等技术的出现,为腹腔镜下 SNNS 提供了更好的示踪方法。日本一项多中心前瞻性试验显示,采用双示踪剂法的前哨淋巴结检出率为 97.5%,淋巴结转移检测敏感性为 93%,准确性为 99%,结果令人满意<sup>[16]</sup>。而在韩国,也有一项多中心前瞻性 III 期临床试验(SENORITA 试验)正在进行中,该试验主要是比较腹腔镜下保留胃联合 SNNS 与传统腹腔镜胃癌根治术(D<sub>1</sub> 或以上淋巴结清扫)对 EGC 的临床疗效<sup>[17]</sup>。如果 SNNS 在 EGC 中应用的安全性得以证实,可以期待未来更为精准的腹腔镜或内镜下肿瘤局部切除联合 SNNS 极有可能取代现有的手术方式,成为 EGC 更为理想的外科治疗模式。

### 四、晚期胃癌精准分子靶向治疗

对于不可切除的或转移性胃癌,外科手术疗效有限,多学科综合治疗可能是提高远期疗效的惟一手段。随着肿瘤诊断进入分子分型时代,分子靶向

药物的应用给晚期胃癌的治疗带来了新的希望和挑战。

2010年报道的ToGA(Trastuzumab for Gastric Cancer)试验是第一个证实分子靶向治疗联合化疗能延长晚期胃癌患者生存时间的随机对照开放性国际多中心Ⅲ期临床试验<sup>[18]</sup>,在胃癌精准分子靶向治疗中具有里程碑式的意义,其结果显示对于人表皮生长因子受体-2(Her-2)阳性晚期胃癌患者,采用曲妥珠单抗(trastuzumab)联合化疗的总生存期和无疾病进展生存期较单用化疗显著延长,并首次使晚期胃癌患者的总生存期超过1年(13.8个月)。曲妥珠单抗已成为Her-2阳性晚期胃癌的一线治疗方案。

在抗血管生成的靶向治疗方面,则有二线的雷莫芦单抗(ramucirumab)和三线的阿帕替尼(apatinib)两种分子靶向药物。雷莫芦单抗是针对血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)的单克隆抗体,能与VEGFR-2的胞外域高效结合,从而阻断VEGF激活受体。目前报道的两项Ⅲ期临床试验REGARD<sup>[19]</sup>和RAINBOW<sup>[20]</sup>肯定了雷莫芦单抗单药或联合紫杉醇作为二线治疗对晚期胃癌的疗效,美国国立综合癌症网络(NCCN)胃癌临床实践指南和第五版日本胃癌治疗指南已将该药列入二线治疗方案予以推荐。阿帕替尼则是我国自主研发的针对VEGFR-2的小分子酪氨酸激酶抑制剂,国内多中心随机对照Ⅲ期临床试验共纳入267例二线或二线以上化疗失败的晚期胃腺癌或胃食管结合部腺癌患者,结果显示阿帕替尼单药口服与安慰剂相比能显著延长总生存期(6.5个月对4.7个月, $P=0.0149$ ),客观缓解率和疾病控制率均得到显著提高<sup>[21]</sup>。该药物的优势在于口服途径更为方便,价格也相对低廉,且作为三线甚至以上治疗仍有效,体现了其价值所在。

与结直肠癌、肺癌等恶性肿瘤相比,目前分子靶向治疗在晚期胃癌中明显获益的药物并不多,可能在于试验设计中未纳入人种、病理类型、分子分型和靶点等因素。未来针对分子靶向药物的临床试验应更加注重基于组织学评估可能存在的分子突变,并按照基因分型给予精准化治疗,同时进一步筛选能预测疗效的分子标记物,锁定药物敏感人群。

## 五、胃癌免疫治疗的应用前景

肿瘤的免疫治疗是一种旨在激活人体免疫系统,依靠自身免疫功能杀灭肿瘤细胞的治疗方式,2013年癌症免疫治疗被《Science》杂志评为年度十大科学突破之首,人们越来越清晰地认识到基因问题并不是恶性肿瘤的全部,进而促使研究者转向关注免疫治疗。其中针对程序性细胞死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)和程序性细胞死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)的研究成为热点,部分药物已被批准用于黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈部鳞癌、尿路上皮癌、霍奇金淋巴瘤等晚期恶性肿瘤的临床治疗。

Wu等<sup>[22]</sup>最早通过免疫组化标记检测到约有42.2%的胃癌组织中存在PD-L1表达,并发现肿瘤浸润至深肌层、伴有淋巴结转移或生存时间小于2年的患者中存在PD-L1表达明显增高,提示其表达可能与预后相关。TCGA研究团队发现EB病毒感染型胃癌中存在CD274(PD-L1)基因片段扩增和mRNA高表达<sup>[4]</sup>。Ma等<sup>[23]</sup>的研究发现EB病毒感染型和MSI型胃癌均表现为PD-L1高表达。目前PD-1抑制剂pembrolizumab在KEYNOTE-012<sup>[24]</sup>和KEYNOTE-059<sup>[25]</sup>两项临床试验中显示出能延长复发/转移性和二线/二线以上化疗失败PD-L1阳性晚期胃癌患者的生存时间。关于另一个PD-1抑制剂nivolumab的针对亚洲人群的ATTRACTION-02试验显示,在至少接受过二线治疗的晚期胃癌患者中,nivolumab与安慰剂相比能降低37%的死亡风险,3~4级治疗相关不良事件发生率为10%<sup>[26]</sup>,体现出良好的治疗效果。上述两个药物已分别被美国食品药品监督管理局和日本厚生劳动省批准用于晚期胃癌的治疗。尽管胃癌的免疫治疗已取得一定成果,但仍有较多问题和疑惑尚未解决,如PD-L1的检测方法、单药使用亦或是与其他化疗药物、分子靶向药物联用、药物使用时间和具体方案等,都需要谨慎科学地探索,并在大量临床研究得出的结果和数据中寻找成熟的方案和公认的结论。

## 六、未来展望

近年来,精准医学在我国医疗领域内迅速推广,在政策扶持和基金支持下,一大批精准医疗联盟在国内相继建立,相关重点研究项目的开展以及对恶性肿瘤本质的认识和外科技术设备的进步为实现胃癌精准外科治疗创造了良好的发展环境、奠定了坚实的理论基础,并提供了充分的技术支持。

我国是全球胃癌发病人数最多的国家,尤其是广大农村地区,如何利用精准医学的理念和技术进一步改善胃癌患者的预后是当前亟待解决的问题。应通过精准评估胃癌术前分型和分期,选择精准化、规范化、微创化和个体化的外科治疗手段。对于晚期胃癌患者,结合分子靶点实施靶向或免疫治疗等干预措施是实现胃癌精准外科治疗的关键步骤。笔者相信,在不久的将来,在把胃癌患者个体特征性的基因组信息与临床、影像学、病理学数据进行整合的基础上,胃癌的多学科诊疗团队将更好地实现对疾病的个体化解读,并为患者提供量体裁衣式的综合性诊疗,真正体现胃癌治疗的精准化。

### 参考文献

- 1 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (2): 115-132.
- 2 Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (9): 793-795.
- 3 Tan IB, Ivanova T, Lim KH, et al. Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141 (2): 476-485, 485. e1-e11.
- 4 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma [J]. *Nature*, 2014, 513 (7517): 202-209.
- 5 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.
- 6 曹晖,刘骅,陆明辉,等. 多层螺旋 CT 在胃癌术前分期中的临床应用[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2007, 10 (4): 346-349.
- 7 唐磊. 胃癌影像学分期与评效——多学科诊疗的需求与对策[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2015, 18 (3): 208-212.
- 8 中国医师协会内镜医师分会腹腔镜外科专业委员会;中国研究型医院学会机器人与腹腔镜外科专业委员会;中国腹腔镜胃肠外科研究组. 中国腹腔镜胃癌根治手术质量控制专家共识(2017 版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16 (6): 539-547.
- 9 Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27 (suppl 5): v38-v49.

- 10 Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al; Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (5): 453-462.
- 11 Sano T, Sasako M, Mizusawa J, et al; Stomach Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2017, 265 (2): 277-283.
- 12 Terashima M, Doki Y, Kurokawa Y, et al. Primary results of a phase III trial to evaluate bursectomy for patients with subserosal/serosal gastric cancer (JCOG1001) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (4 Suppl): 5.
- 13 Okines A, Verheij M, Allum W, et al; ESMO Guidelines Working Group. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21 Suppl 5: v50-v54.
- 14 中国胃肠肿瘤外科联盟. 中国胃肠肿瘤外科联盟数据报告(2014-2016) [J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38 (1): 90-93.
- 15 Hasuike N, Ono H, Boku N, et al; Gastrointestinal Endoscopy Group of Japan Clinical Oncology Group (JCOG-GIESG). 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.
- 16 Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y, et al. Sentinel node mapping for gastric cancer: a prospective multicenter trial in Japan [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (29): 3704-3710.
- 17 Park JY, Kim YW, Ryu KW, et al. Assessment of laparoscopic stomach preserving surgery with sentinel basin dissection versus standard gastrectomy with lymphadenectomy in early gastric cancer - A multicenter randomized phase III clinical trial (SENORITA trial) protocol [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 340.
- 18 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al; ToGA Trial Investigators. 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.
- 19 Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al; REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, ran-

- domised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2014, 383 (9911): 31-39.
- 20 Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al; RAINBOW Study Group. 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.
- 21 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.
- 22 Wu C, Zhu Y, Jiang J, et al. Immunohistochemical localization of programmed death-1 ligand-1 (PD-L1) in gastric carcinoma and its clinical significance [J]. *Acta Histochem*, 2006, 108 (1): 19-24.
- 23 Ma C, Patel K, Singhi AD, et al. Programmed Death-Ligand 1 Expression Is Common in Gastric Cancer Associated With Epstein-Barr Virus or Microsatellite Instability [J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40 (11): 1496-1506.
- 24 Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (6): 717-726.
- 25 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.
- 26 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.

(2018-03-26 收稿; 2018-04-21 修回)

## · 简 讯 ·

### 第八届上海国际消化病学学术大会 (SICG 2018) 会议

由上海交通大学医学院附属仁济医院消化学科、上海市消化疾病研究所、美国 Johns Hopkins 大学医学院和中国医疗保健国际交流促进会消化病分会联合主办,上海交通大学医学院附属仁济医院消化学科、上海市消化疾病研究所承办的第八届上海国际消化病学学术大会(The 8th Shanghai International Conference of Gastroenterology, SICG 2018)将于2018年8月2-4日在上海国际会议中心召开。房静远教授和 Anthony N Kalloo 教授任大会主席。

本次大会设立专题报告、胃肠肿瘤论坛、肝病论坛、幽门螺杆菌和肠道微生态论坛、炎症性肠病论坛、动力与心身疾病论坛、消化内镜论坛和消化内镜技术演示论坛,就国内外学术前沿、最新研究成果和热点问题探讨,并邀请 Emad M El-Omar 教授、David Graham 教授、Peter Malfertheiner 教授、Kentaro Sugano 教授、Nicholas J. Talley 教授、Merrill Eric Gershwin 教授、Weiping Zou 教授等国际知名专家和樊代明院士、沈祖尧院士、张学敏院士、王福生院士、李兆申院士、陈孝平院士等做精彩的学术报告。本次大会将为与会者交流经验、促进理解、增进友谊提供良好的平台。

会议安排:2018年8月2日注册报到;2018年8月3-4日学术会议

会议地点:上海国际会议中心(上海浦东新区滨江大道2727号)

会议注册:敬请登录大会官网 [www.sicg2018.org](http://www.sicg2018.org) 进行在线注册

大会秘书处:上海复一会展管理有限公司

地址:上海市徐汇区肇嘉浜路798号坤阳国际商务广场308室;电话:(86 21) 6445 3107 \* 804;传真:(86 21) 6445 3106;

邮箱: [secretariat@sicg2018.org](mailto:secretariat@sicg2018.org)