DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20210105

胃癌临床研究进展

高翔宇，季加孚 *

（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，
恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室，北京 100142）

【摘要】胃癌是我国的高发癌种，外科治疗是胃癌治疗的基石，腔镜手术和淋巴结清扫范围仍然是外科研究的重点。同时，随着免疫及分子靶向药物的不断推陈出新，围术期治疗及晚期治疗的模式都有了长足的改变和进步，也增加了患者生存的机率。此外，随着分子生物学及二代测序的飞速发展，精准的筛选人群及基于亚人群的精准用药，都为胃癌患者打开了生存之门。

【关键词】胃癌；临床研究；免疫治疗；腹腔镜手术

中图分类号：R735.2 **文献标识码**：A **文章编号**：2096-8965（2021）01-0033-06

Progress in clinical research of gastric cancer

Gao Xiangyu, Ji Jiafu*

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

【**Abstract**】Gastric cancer is a high incidence cancer in China. Surgical treatment is regarded as the cornerstone of gastric cancer treatment. Surgical research has been focusing on endoscopic surgery and lymph node dissection. At the same time, with the continuous innovation of immunotherapeutic and targeted therapeutic drugs, the mode of perioperative treatment and IV stage treatment has made great changes and progress, and the survival benefit of patients has been improved. In addition, with the rapid development of cancer biology and next-generation sequencing, accurate stratification of patients' populations and accurate drug use based on patients' subpopulation have been providing hopes for gastric cancer patients.

【**Keywords**】Gastric cancer; Clinical trail; Immunotherapy; Laparoscopic surgery

前言

据 2013 年国家癌症登记中心（National Central Cancer Registry，NCCR）的数据显示，我国约有 76 万新发胃癌患者，死亡患者人数约为 54 万 [1]。胃癌仍然是我国重要的致死性疾病，严重的影响着国民的身心健康，也给国家和社会带来巨大负担。外科治疗仍然为胃癌治疗的基石。近年来，随着腹腔镜和内镜下切除术的广泛应用，胃癌外科走向了更加精细化和合理化，损伤控制理念广泛传播。伴随着药物和人类基因组学的飞速发展，综合治疗的理念也已经深入人心。围术期及晚期胃癌的药物研究进展迅猛，依托二代测序发展起来的伴随诊断，将人类的胃癌治疗史带入了分子时代。

基金项目：北京大学临床科学家计划专项，中央高校基本科研业务费专项资金（BMU2019LCKXJ011）；示范性研究性病房建设项目经费（211-01-017-03）

通讯作者：季加孚（1959-），男，内蒙古呼和浩特市人，博士生导师，主要从事胃癌临床与转化研究。E-mail：jijiafu@hsc.pku.edu.cn

同时，基于胃癌患者分子特征的精准分层，为具有极大异质性的胃癌治疗带来了新的契机。此外，循证医学（Evidence-based Medicine，EBM）的出现，为合理有效的治疗胃癌患者提供了坚实的基础和依据。循证医学始于 20 世纪 90 年代初，最初的重点是教育临床医生如何理解和使用已发表的文献来优化临床治疗。其对临床医学的贡献在于将临床实践建立在坚实的科学基础上，同时，认识到患者价值观和偏好在临床决策中的关键作用[2]。而临床研究就是拥有高等级循证医学证据并用于指导临床实践的科学研究。本文将对近几年胃癌临床研究领域有高等级循证医学证据，且有突破性进展的研究进行简要综述。

1 胃癌的手术治疗

虽然近年来，学界在胃癌分子生物学、新药研发及药物治疗方面都取得了颇多进展，但外科手术及内镜下切除仍然是不可或缺的治疗手段。胃癌外科手术研究的热点集中于：讨论淋巴结切除术的最佳范围，以及基于屏幕交互技术的快速数字技术发展，这些技术引导了微创手术的出现，如早期胃癌的内镜黏膜切除术和早期及局部晚期胃癌的腹腔镜和机器人胃切除术。

1.1 腹腔镜手术

1.1.1 早期胃癌的腹腔镜手术

自 1994 年日本的 Kitano 教授完成世界上首次报道腹腔镜胃大部切除手术（Laparoscopic Gastrectomy，LG）后[3]，基于这种屏幕交互数字技术的微创手术得到快速发展，而腹腔镜手术凭借其超越人眼的精确及放大视野，为手术医生提供了更加精细化解剖的可能。胃癌手术也逐步从“开放和扩大根治手术”向“腔镜下和精准解剖手术”转变；从“强调生存”向“生存及生活质量并重”转变。

针对早期远端胃癌治疗（非 EMR/ESD 适应症），腹腔镜下远端胃癌根治术已经是主流手术方式，被《日本胃癌指南》所采纳。日本的 JCOG0912（The Japan Clinical Oncology Group）研究[4]纳入了921名肿瘤位于胃下部临床Ⅰ期（T1N0，T1N1 或 T2N0）的胃癌患者，462 名患者入组腹腔镜辅助组（Laparoscopy-assisted Distal Gastrectomy，LADG），459 名患者入组开放手术组（Open Distal Gastrectomy，ODG）。研究发现，LADG 组的 5 年无复发生存（Relapse-free Survival，RFS）率为 95.1%（95% *CI*：92.7~96.8），而 ODG 组为 94.0%（95% *CI*：91.4~95.9），LADG 组非劣于 ODG 组（*HR* = 0.84，90% *CI*：0.56~1.27，*P* = 0.007 5）。研究表明，对于位于胃下部的早期胃癌，腹腔镜手术无论是安全性还是在肿瘤学终点方面，都和开放手术类似。这种手术方式可以推荐在有经验的外科医生中开展，也将成为标准的手术方式。

韩国的 KLASS01（The Korean Aparoendoscopic Gastrointestinal Surgery Study Group）研究[5]纳入了 1 416 名肿瘤位于胃下部临床Ⅰ期的胃癌患者，其中 LADG 组 705 人，ODG 组 711 人。相比于 ODG 组 93.3% 的 5 年生存率，LADG 组的 5 年生存率为 94.2%，非劣于 ODG 组（*P* = 0.64）。两组的 5 年肿瘤特异性生存率也相似，LADG 组为 97.1%，ODG 组为 97.2%（*P* = 0.91）。此外，在并发症方面，LADG 组的总并发症发生率显著低于 ODG 组，分别为 LADG 组的 13.0% 对比 ODG 组的 19.9%（*P* = 0.001）。而 LADG 组伤口相关的并发症发生率明显低于 ODG 组（3.1% vs. 7.7%，*P* < 0.001）[6]，这同样提示了，腹腔镜手术不论是在安全性方面，还是在肿瘤学终点方面都非劣于开放手术，甚至在安全性方面优于开放手术。

中国研究者针对早期胃癌全胃切除术的可行性，也进行了 CLASS02（The Chinese Laparoendoscopic Gastrointestinal Surgery Study Group）研究[7]分析 214 例患者的发病率和死亡率，腹腔镜全胃切除术（Laparoscopic Total Gastrectomy，LTG）组 105 例，开腹全胃切除术（Open Total Gastrectomy，OTG）组 109 例。两组患者的总体发病率和死亡率无显著差异（95% *CI*：−11.8%~9.6%）。LTG 组有 3 名患者（2.9%）出现术中并发症，OTG 组有 4 名患者（3.7%）出现术中并发症（95% *CI*：−6.5%~4.9%）。此外，LTG 组和 OTG 组的术后总并发症发生率分别为 18.1% 和 17.4%（*RD* = 0.7%，95% *CI*：−9.6%~11.0%）。LTG 组和 OTG 组之间的死亡率没有显著差异（95% *CI*：−2.5%~5.2%）。CLASS02 研究结果表明，临床Ⅰ期胃癌的 LTG 安全性与 OTG 相当。

1.1.2 进展期胃癌的腹腔镜手术

学界对进展期胃癌患者行腹腔镜手术仍然有一定争议。部分学者认为腹腔镜手术增加患者腹腔转移风险，也有学者认为腹腔镜手术进展期胃癌患者和开放手术具有同样的肿瘤学终点。我国 CLASS01 研究[8]是进展期胃癌腹腔镜手术的

Ⅲ期随机对照临床研究（Randomized Controlled Trial，RCT），研究入组了中国 14 家中心的 1 039 名患者接受手术，其中 519 例患者入组腹腔镜组（Laparoscopy Distal Gastrectomy，LDG），520 例入组 ODG 组。研究结果显示：LDG 组的 3 年无病生存率为76.5%，而ODG 组为77.8%；3 年生存率 LDG 组为 83.1%，ODG 组为 85.2%（*HR*=1.19，90% *CI*: 0.87~1.64，*P* = 0.28）。同样，3 年的复发率两组分别为18.8% 和 16.5%（*HR*=1.15，90% *CI*：0.86~1.54，*P* = 0.35）。此外，在安全性方面[9]，LDG 组和 ODG 组的术后并发症相类似（15.2% vs. 12.9%，*P* = 0.285），两组间的死亡率也无统计学差异（0.4% vs. 0.0%，*P* = 0.249）。

韩国 KLASS02 研究[10] 入组 1 050 名 cT2-4 胃癌患者，分别纳入腹腔镜手术组（*n* = 524）或开放手术组（*n* = 526）。腹腔镜组与开放手术组相比，不论是在早期（15.7% vs. 23.4%，*P* = 0.002 7）或晚期（4.7% vs. 9.5%，*P* = 0.003 8）并发症都显著少。腹腔镜组 3 年无复发生存率为 80.3%（95% *CI*：76.0%~85.0%），开放组为 81.3%（95% *CI*：77.0%~85.0%），两组间比较无统计学差异（*P* = 0.726）。腹腔镜远端胃切除术加 D2 淋巴结切除术在局部晚期胃癌患者无复发生存率方面与开放手术相当。因此腔镜下远端胃切除术加 D2 淋巴结切除术可能是局部晚期胃癌的一种新的标准治疗方法。

2 胃癌的围术期治疗

围术期化疗增加了根治性切除的机会，同时消灭了潜在的微转移，为术后的药物使用提供了依据，也增加了患者围术期化疗的完成率。依据 FLOT4 研究[11] 和 RESOLVE 研究（ESMO 2019，LBA 42）结果，围手术期化疗已逐渐成为局部进展期胃癌东西方患者的标准治疗手段。

德国的 FLOT4 研究入组 716 例 cT2 以上或淋巴结阳性的局部可切除的胃及胃食管结合部癌症患者，其中 360 例患者入组传统的 ECF/ECX（表柔比星、顺铂和氟尿嘧啶/卡培他滨）方案，356 例入组 FLOT（氟尿嘧啶、亚叶酸钙、奥沙利铂和多西紫杉醇）方案组。研究结果提示：相比于 ECX/ECF 方案，FLOT 方案可显著提高总生存期（Overall Survival，OS）及无病生存期（Disease Free Survival，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）。FLOT 方案无论在 OS 还是 DFS 方面都明显优于 ECF/ECX 方案[11]。此外，在前期发表的数据[12] 也显示了 FOLT 方案较 ECF/ECX 方案有着更好的病理完全缓解（Pathology Complete Response，pCR）率，FOLT 方案组为 16%（20/128）（95% *CI*：10~23），ECF/ECX 方案组为 6%（8/137）（95% *CI*：3~11），*P*=0.02。但是值得注意的是，FLOT 方案组的 3~4 级不良反应（Adverse Events，AE）率为 52%（67/128），较 ECF/ECX 组 38%（52/137）明显升高，主要的不良反应为白细胞减少症、恶心、感染、疲劳和呕吐。FLOT 研究也成为美国国家综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network，NCCN）指南中推荐的围术期治疗方案。

中国的 RESLOVE 研究（ESMO 2019，LBA 42）入组了 1 022 例患者，其中术后辅助 XELOX（卡培他滨、奥沙利铂）方案化疗组 345 例，术后辅助 SOX（替吉奥、奥沙利铂）方案化疗组 340 例和围术期 SOX方案化疗组 337 例。研究结果显示：围术期 SOX 方案组 3 年的无病生存率（62.02%）明显高于手术辅助 XELOX 方案组（54.78%），无病生存风险降低 21%（*HR*=0.79，95% *CI*：0.62~0.99，*P* = 0.045）。首次在亚洲人群中证明围术期化疗的有效性及安全性，SOX 方案化疗更加适合亚洲人。

随着靶向治疗药物的研发及应用，给围术期治疗提供了更多的可能。2020 年欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology，ESMO）报道了 PETRARCA 研究（ESMO 2020，Mino Oral 1 421），研究入组 40 例 FLOT 联合曲妥珠单抗和帕妥珠单抗方案患者，41 例 FLOT 方案患者，治疗可切除 HER2 阳性胃食管结合部腺癌。研究结果显示：FLOT 联合 Tres/Per 组的 pCR 率 35%（14/40）明显高于单纯 FLOT 组 12%（5/41），*P*=0.02。RAMSES/FLOT7 研究（ESMO 2020，Mino Oral 1 424）入组了 90 例雷莫芦单抗联合 FLOT 方案化疗和 91 例 FLOT 方案化疗的患者，研究结果显示，雷莫芦单抗联合 FLOT 方案化疗组的 R0 手术率为 97%，而单纯 FLOT 方案化疗组为 83%（*P*=0.004 9）。雷莫芦单抗组的 R0 切除率显著高于单纯 FLOT 化疗组。

以上这些研究都为胃癌的围术期治疗展现出更多的可能性，但是针对何种药物的联合、用药人群的精准筛选及以何种指标来作为 OS 的替代性研究

终点，都是十分重要的临床问题，也是未来研究的热点及方向。

3 胃癌的晚期治疗

晚期胃癌患者约占整个胃癌患者的 20% 左右（中国胃癌联盟数据），晚期胃癌的治疗多以化疗为主，且有效率在 40% 左右，无进展生存期（Progression Free Survival，PFS）在 5-6 个月左右，OS 在 10-12 个月左右 [13]。但随着免疫检查点抑制剂（Immune Checkpoint Inhibitor，ICI）药物的快速发展，将给整个晚期胃癌治疗带来新的变革与契机。越来越多的证据表明在晚期胃癌中程序性细胞死亡受体 -1（Program Death 1，PD-1）及其配体（Program Death 1 Ligand，PD-L1）可以为胃癌患者带来生存获益。其中，国外的药物有纳武利尤单抗（Nivolumab，Nivo）和帕博利珠单抗（Pembrolizumab，Pembro）等，国内的药物有卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗和替雷利珠单抗等。2017 年基于 Keynote059[14] 和 Attraction2 研究 [15]，美国 FDA（Food Drug Administration）和日本分别批准了 Pembro 和 Nivo 用于晚期胃癌的三线治疗，也正式标志着 ICI 治疗晚期胃癌患者获得了高等级循证医学证据。但是，在随后的 Keynote061 研究 [16] 向胃癌二线治疗推进，以及 Keynote062 研究 [17] 向胃癌一线治疗推进的过程中，ICI 治疗都未达到预设的主要研究终点，一度让 ICI 治疗晚期胃癌的应用蒙上了一层阴影。

3.1 晚期一线治疗

CheckMate649 研究（ESMO 2020，LBA 6）纳入了 789 例 Nivo 联合化疗患者，792 例单纯化疗患者，治疗晚期胃及胃食管结合部癌。研究结果显示，在 PD-L1 表达的 CPS（Combined Positive Score）≥5 的人群中，Nivo 联合化疗组（n=473）的中位 OS 相比单纯化疗组（n=482）提高 3.3 个月，且死亡风险下降 29%。这项研究具有划时代意义，也是胃癌一线治疗首次成功的免疫治疗研究，且未来终将改变晚期一线胃癌治疗模式，成为新的标准治疗。

SOLAR 研究 [18] 入组 711 例未经治疗的晚期胃及胃食管结合部癌患者，其中 TAS-118（S-1+ 亚叶酸钙）联合奥沙利铂组 356 例，S-1 联合顺铂组 355 例。研究显示，经过中位 26 个月的随访，TAS-118 联合奥沙利铂组的 OS 为 16 个月（95% *CI*：13.8~18.3），而 S-1 联合顺铂组为 15.1 个月（95% *CI*：13.6~16.4）（*HR*=0.83，95% *CI*：0.69~0.99，*P*=0.039）。TAS-118 组的严重不良反应约为 44%（155/352），与另一组相似 46%（159/348）。该研究结果表明 TAS-118 联合奥沙利铂化疗优于 S-1 联合顺铂化疗，有望成为亚洲胃癌患者新的一线治疗。

3.2 晚期后线治疗

人类表皮生长因子受体（Human Epidermal Growth Factor Receptor 2，HER2）是胃癌治疗的重要靶点，HER2 在胃癌患者中的表达阳性率约为 15%[22]。曲妥珠单抗 deruxtecan（T-DXd；DS8201）是抗 HER2 抗体同可裂解的四肽连接体和细胞毒性拓扑异构酶Ⅰ抑制剂组成的抗体 - 药物结合物。此药物在乳腺癌的研究中大放异彩。DS8201 在胃癌中的一项二期研究 [19] 针对 HER2 阳性的胃及胃食管结合部腺癌中至少接受过二线治疗的患者，研究入组 187 例，DS8201 组 125 例，化疗组 62 例。研究表明 DS8201 组的客观缓解率（Objective Response Rate，ORR）为 51%，远高于化疗组的 14%（P < 0.001）。DS8201 的 OS 更长（12.5 m vs. 8.4 m，*HR*=0.59，95% *CI*：0.3~0.88，*P*=0.01），PFS 也更好。3~4 级不良事件有：中性粒细胞计数下降（DS8201 组为 51%，化疗组为 24%），贫血（38% 和 23%）和白细胞计数减少（21% 和 11%）；有 12 名患者患有 DS8201 相关的间质性肺病或肺炎（9 名患者为 1 级或 2 级，3 名患者为 3 级或 4 级）；DS8201 组有 1 例药物相关死亡（因肺炎），化疗组无药物相关死亡。既往一线化疗的 OS 也只有 12 个月左右，而 DS8201 在后线的数据就已经达到了这个水平，不能不为之赞叹。因此，DS8201 在胃癌治疗中，值得期待更多更好的数据，以及更多前线及围术期的证据。

另外一项 EPOC1706 单臂二期研究 [20]，研究药物乐伐替尼是血管内皮生长因子（Vascular Endothelial Growth Factor，VEGF）受体和其他受体酪氨酸激酶的多激酶抑制剂，可显著减少肿瘤相关巨噬细胞和增加 CD8+T 细胞的浸润，可增强 PD-1 抑制剂的抗肿瘤活性。研究入组 29 例患者，接受乐伐替尼联合 Pembro 的治疗，中位随访 12.6 个月（10.5~14.3）。ORR 为 69%（20/29）（95% *CI*：49~85）。最常见的 3 级治疗相关不良事件为高血压、蛋白尿和血小板计数下降，分别为 11 例（38%）、5 例（17%）和 2 例（7%）。乐伐替尼联合 Pembro 的治疗体现了良好的安全性和有效性，这也为免疫

联合抗血管生成药物治疗胃癌打开了广阔的前景。

4 总结

我国胃癌患者的 5 年生存率为 35.9%，虽然近些年，我国胃癌诊疗水平有了长足的进步，但与韩国（68.9%）和日本（60.3%）仍存在较大差距[21]。我国的进展期胃癌患者较多，随着药物及基因组学迅速发展，为胃癌的精准治疗提供了机遇，而基于外科手术不论是围术期联合免疫、靶向及化疗的治疗模式，还是晚期的多药联合治疗模式，都将成为胃癌患者全程化管理的重要组成部分。外科治疗需要从既往的追求生存期，转向降低并发症发生率、改善患者的生活质量。而研究方面需加强研究的规范性和统一性，提高治疗水平，建立良好的临床数据库和生物组学数据库，加强交叉学科平台建设，为精准治疗提供理论支撑；同时，也需要加强国际合作，积极参与国际性研究课题，学习国外的先进经验，提高研究质量，扩大国际学术影响力。在此，谨以此文和各位同道互相勉励，为中国胃癌诊疗水平的提高，做一份自己的努力和贡献。

参 考 文 献

[1] CHEN W, ZHENG R, ZHANG S, et al. Cancer incidence and mortality in China in 2013: an analysis based on urbanization level[J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(1): 1-10.

[2] DJULBEGOVIC B, GUYATT G H. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on[J]. Lancet, 2017, 390(10092): 415-423.

[3] KITANO S, ISO Y, MORIYAMA M, et al. Laparoscopy-assisted billroth I gastrectomy[J]. Surg Laparosc Endosc, 1994, 4(2): 146-148.

[4] KATAI H, MIZUSAWA J, KATAYAMA H, et al. Survival outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA or IB gastric cancer (JCOG0912): a multicentre, non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(2): 142-151.

[5] KIM H H, HAN S U, KIM M C, 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.

[6] KIM W, KIM H H, HAN S U, et al. Decreased morbidity of laparoscopic distal gastrectomy compared with open distal gastrectomy for stage I gastric cancer: short-term outcomes from a multicenter randomized controlled trial (KLASS-01)[J]. Ann Surg, 2016, 263(1): 28-35.

[7] LIU F, HUANG C, XU Z, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic vs open total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: the class02 multicenter randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(10): 1590-1597.

[8] 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.

[9] 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.

[10] HYUNG W J, YANG H K, PARK Y K, et al. Long-term outcomes of laparoscopic distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: the KLASS-02-RCT randomized clinical trial[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(28): 3304-3313.

[11] AL-BATRAN S E, 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] AL-BATRAN S E, HOFHEINZ R D, PAULIGK C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(12): 1697-1708.

[13] BANG Y J, 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.

[14] FUCHS C S, DOI T, JANG R W, 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.

[15] KANG Y K, 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.

[16] SHITARA K, OZGUROGLU M, BANG Y J, 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.

[17] SHITARA K, VAN CUTSEM E, BANG Y J, 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 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(10): 1571-1580.

[18] KANG Y K, CHIN K, CHUNG H C, et al. S-1 plus leucovorin and oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer (SOLAR): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(8): 1045-1056.

[19] SHITARA K, BANG Y J, IWASA S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated her2-positive gastric cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382(25): 2419-2430.

[20] KAWAZOE A, FUKUOKA S, NAKAMURA Y, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced gastric cancer in the first-line or second-line setting (EPOC1706): an open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(8): 1057-1065.

[21] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, 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.

[22] BANG Y J, 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: 687-697.

[收稿日期] 2020-11-20

（上接第 32 页）

[33] ZHENG M, LV L L, CAO Y H, et al. Urinary mRNA markers of epithelial-mesenchymal transition correlate with progression of diabetic nephropathy[J]. Clin Endocrinol (Oxf)，2012, 76(5): 657-664.

[34] SZETO C C, LAI K B, CHOW K M, et al. Messenger RNA expression of glomerular podocyte markers in the urinary sediment of acquired proteinuric diseases[J]. Clin Chim Acta, 2005, 361(1/2): 182-190.

[35] WANG G, LAI F M, LAI K B, et al. Messenger RNA expression of podocyte-associated molecules in the urinary sediment of patients with diabetic nephropathy[J]. Nephron Clin Pract, 2007, 34(12): 2358-2364.

[36] PEZZOLESI M G, SATAKE E, MCDONNELL KP, et al. Circulating TGF-β 1-regulated miRNAs and the risk of rapid progression to ESRD in type 1 diabetes[J]. Diabetes, 2015, 649(9): 3285-3293.

[37] LV L L, FENG Y, TANG T T, et al. New insight into the role of extracellular vesicles in kidney disease[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(2): 731-739.

[38] LV L L, FENG Y, WU M, et al. Exosomal miRNA-19b-3p of tubular epithelial cells promotes M1 macrophage activation in kidney injury[J]. Cell Death Differ, 2020, 27(1): 210-226.

[39] ABE H, SAKURAI A, ONO H, et al. Urinary exosomal mRNA of WT1 as diagnostic and prognostic biomarker for diabetic nephropathy[J]. J Med Invest, 2018, 65(3/4): 208-215.

[40] ZHOU L T, LV L L, QIU S, et al. Bioinformatics-based discovery of the urinary BBOX1 mRNA as a potential biomarker of diabetic kidney disease[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 59.

[收稿日期] 2020-11-30