

·述评·

局部进展期胃癌围手术期免疫检查点抑制剂的应用策略

程向东

浙江省肿瘤医院胃外科, 杭州 310022

Email: chengxd516@126.com

【摘要】 目前免疫治疗已成为晚期胃癌的标准治疗,其在局部进展期胃癌围手术期治疗中的探索也是近几年的热点。进展期胃癌即使接受外科手术治疗,5年生存率仍偏低,疗效欠佳。术后辅助化疗可延长局部进展期胃癌患者的生存时间,新辅助化疗可使肿瘤降期,延长生存时间。虽然免疫检查点抑制剂目前在局部进展期胃癌围手术期治疗中广泛应用,但同时也面临着应用指征、适用人群、疗效相关并发症处理等诸多问题。笔者梳理目前进展期胃癌免疫检查点抑制剂相关临床研究结果,并结合临床实践经验,深入阐述其应用现状和临床问题。

【关键词】 胃肿瘤; 免疫检查点抑制剂; 围手术期; 疗效; 不良反应

基金项目:浙江省上消化道肿瘤诊治中心项目(JBZX-202006)

Application strategies of immune checkpoint inhibitors in perioperative therapy of locally advanced gastric cancer

Cheng Xiangdong

Department of Gastric Surgery, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China

Email: chengxd516@126.com

【Abstract】 At present, immunotherapy has become the standard treatment for advanced gastric cancer. The exploration of immunotherapy in perioperative therapy of locally advanced gastric cancer is a hotspot in recent years. The 5-year survival rate of advanced gastric cancer is still low even after surgical treatment. Postoperative adjuvant chemotherapy can improve the survival time of patients with locally advanced gastric cancer, while neoadjuvant chemotherapy can reduce tumor progression and prolong survival time. Although immune checkpoint inhibitors are currently widely used in the perioperative treatment of locally advanced gastric cancer, they also face many problems such as indications for application, target audience, and management of efficacy related complications. The author summarizes the current clinical research results related to immune checkpoint inhibitors in advanced gastric cancer, and elaborates on the current application status and clinical issues based on own clinical experience.

【Key words】 Stomach neoplasms; Immune checkpoint inhibitors; Perioperative period; Efficacy; Adverse events

Fund program: Zhejiang Provincial Upper Gastrointestinal Tumor Diagnosis and Treatment Center Project (JBZX-202006)

世界卫生组织 2020 年统计报告显示:我国每年约有 48 万新发胃癌病例,死亡病例约 37 万,我国仍然是以进展期胃癌为主的胃癌大国,治疗现状欠佳,

其高居我国恶性肿瘤死亡人数第 3 位^[1]。2018 年中国胃肠肿瘤外科联盟收集全国 88 340 例胃癌手术患者资料,其中局部进展期胃癌(locally advanced

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240219-00116

收稿日期 2024-02-19

引用本文:程向东.局部进展期胃癌围手术期免疫检查点抑制剂的应用策略[J].中华消化外科杂志,2024,23(3):339-344. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240219-00116.



gastric cancer, LAGC) 占比为 70.8%^[2]。LAGC 患者行根治术后的高复发转移率,严重影响患者生存时间,为改善 LAGC 患者生存,学者们开展系列围手术期放化疗临床研究,但疗效仍差强人意。近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在进展期胃癌中的应用是国内外研究的热点。笔者查阅相关文献,梳理 ICIs 在 LAGC 应用的相关临床研究结果,并结合自身的临床经验,深入阐述其应用现状和临床问题。

一、免疫检查点抑制剂在胃癌中的应用现状

(一) ICIs 在晚期胃癌中应用现状

随着 CHECKMATE-649 研究结果的发布, ICIs 联合化疗已经成为晚期人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阴性胃癌患者的一线标准治疗方案。已有的研究结果显示:与安慰剂联合化疗比较, ICIs 联合化疗可显著延长患者的无进展生存时间和总生存时间(overall survival, OS)^[3]。《中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南 2023》根据一系列临床研究结果对不同 ICIs 药物进行推荐,对于晚期胃癌,纳武利尤单抗克隆抗体和信迪利单抗克隆抗体(PD-L1 综合阳性分数 ≥ 5 分),替雷利珠单抗克隆抗体(PD-L1 肿瘤细胞阳性比例评分 $\geq 5\%$)联合化疗为 I 级推荐^[4]。随着 ICIs 在晚期胃癌治疗中振奋人心的临床研究结果公布,胃癌学者积极探索 ICIs 在进展期胃癌围手术期中的应用。

(二) ICIs 在 LAGC 新辅助治疗中应用现状

近年多项 II 期单臂临床研究结果显示:在 LAGC 新辅助治疗中,化疗联合免疫治疗在提高患者病理学完全缓解(pathological complete response, pCR)率方面存在明显的优势^[5-9]。RESOLVE 研究结果显示:替吉奥+奥沙利铂(SOX 方案)新辅助化疗后 pCR 率为 5.6%,目前公布的化疗联合免疫治疗新辅助化疗后 pCR 率为 18.8%~45.0%^[10]。Yuan 等^[11]开展的 RCT 比较化疗联合 ICIs 和单纯化疗在 cT3~4aN+M0 期的可切除胃癌或食管胃结合部腺癌中的近期疗效,结果显示:化疗联合 ICIs 组的 pCR 率(y_pT0N0 期)更高(22.2%比 7.4%, $P=0.030$),肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG)0/1 的比例更高(44.4%比 20.4%),化疗联合 ICIs 组与单纯化疗组 TRG 0/1 的风险差异为 22.7%(95%CI 为 5.8%~39.6%, $P=0.009$),达到研究预定的终点。一系列 II 期临床研究结果显示:与单纯化疗比较,化疗联合 ICIs 可提高患者的 pCR 率及主要病理学缓解(major pathological response, MPR)率, III 期围手术期临床研究

MATTERHORN 和 KEYNOTE-585 也证实化疗联合 ICIs 相较安慰剂联合化疗可以显著提升患者的 pCR 率^[12-13]。遗憾的是 KEYNOTE-585 研究中无事件生存、OS 未达到预设的终点,而 MATTERHORN 研究尚未公布生存数据,化疗联合 ICIs 对 LAGC 患者的长期生存获益仍不明确。

(三) ICIs 在 LAGC 术后辅助治疗中的应用现状

术后辅助治疗方面,2023 年中国临床肿瘤学会上公布的 ATTRACTION-5 研究结果显示:免疫辅助治疗未能给局部进展期胃癌患者带来获益。该研究共纳入 755 例患者,纳武利尤单抗克隆抗体联合化疗组和安慰剂联合化疗组的 3 年无复发生存率分别为 68.4%(95%CI 为 63.0%~73.2%)和 65.3%(95%CI 为 59.9%~70.2%),未达到预设的统计学差异。亚组分析结果显示:pStage III C 期及 PD-L1 TPS $\geq 1\%$ 的患者可能从术后化疗联合 ICIs 中获益^[14]。ATTRACTION-5 研究作为 I 项 III 期、双盲、安慰剂对照临床研究,其结果让化疗联合 ICIs 在术后辅助治疗中的应用前景不甚乐观。笔者认为:ATTRACTION-5 研究入组患者的整体基线可能存在偏移,比如肿瘤位置(胃食管结合部癌占比较少,Checkmate577 研究结果显示 ICIs 在胃食管结合部癌术后辅助治疗中可使患者获益),PD-L1 阳性患者占比较少等;化疗联合 ICIs 组较单纯化疗组完成率(61.5%比 71.4%)。这些因素是否会影响研究结果尚未可知,因此,在术后辅助治疗中,探索化疗联合 ICIs 的获益人群,如何进一步开展临床研究值得胃癌学者思考及探索。

(四) ICIs 在特殊类型 LAGC 围手术期治疗中应用现状

近年来随着分子病理学的发展,学者们提出一些新的胃癌分子分型策略。2014 年根据癌症基因组图谱分析提出 4 种分子亚型,其中,EB 病毒相关性胃癌和微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)和(或)错配修复缺陷(deficiency of mismatch repair, dMMR)胃癌是免疫治疗可能获益的类型^[15]。Shah 等^[16]采取动态单细胞转录组测序技术对应用化疗联合 ICIs 前后 EB 病毒阳性和阴性胃癌的肿瘤免疫微环境进行解析,结果显示:EB 病毒阳性胃癌患者存在 EB 病毒抗原特异性 CD8⁺ T 细胞亚群(ISG-15+CD8⁺ T 细胞),而更高基线水平的 ISG-15+CD8⁺ T 细胞能够预测更好的免疫治疗响应。1 项纳入 61 例经帕博利珠单抗克隆抗体治疗的胃癌患者研究,其中 6 例为 EB 病毒阳性,客观缓解率(objective response rate, ORR)为 100%^[17]。这提

示 ICI 在 EB 病毒相关胃癌的治疗中更具前景。但该群体占比较少,目前相关数据均为小样本研究,还需更多研究证实 ICI 在 EB 病毒阳性胃癌治疗中的地位。CheckMate-649 研究结果显示:MSI-H 型胃癌患者化疗联合 ICI 组较单独化疗组的中位 OS 显著延长(38.7 个月比 12.3 个月)^[3]。这提示 MSI-H 为 ICI 治疗的获益因素。2 项关注 MSI-H/dMMR 局部进展期胃癌新辅助治疗的临床研究结果初步显示:ICI 治疗在该类患者围手术期中表现出色。GERCOR NEONIPGA 研究结果显示:双免新辅助治疗后,pCR 率达到 58.6%^[18]。INFINITY 研究结果显示:ICI 治疗后该类患者 pCR 率为 60%,MPR 率为 80%^[19]。值得关注的是采用新辅助治疗的 MAGIC 研究结果显示:MSI-H/dMMR 患者不能从新辅助化疗中获益(9.6 个月比 19.5 个月, $P=0.03$)^[20]。术后辅助化疗的 CLASSIC 研究结果显示:术后辅助化疗并不能改善 MSI-H 患者的生存情况^[21]。这预示着 ICI 可能会成为 MSI-H/dMMR LAGC 患者围手术期的主要治疗手段。目前相关 II 期临床研究的生存数据以及后续大型 III 期临床研究的开展令人期待。

ICI 联合靶向治疗同样是目前 LAGC 围手术期治疗的研究热点。KEYNOTE-811 研究结果显示:化疗联合 ICI 和曲妥珠单抗联合抗体可提高 HER2 阳性晚期胃癌患者的 ORR(72.6% 比 58.4%),与单独曲妥珠单抗联合化疗比较,疾病进展或死亡风险降低了 29%($HR=0.73$,95%CI 为 0.61%~0.87%)^[22]。HER2 阳性 LAGC 患者中,目前开展的 1 项 II 期临床研究共纳入 18 例患者,12 例患者行 D₂ 根治术,其中 pCR 率为 58.3%,MPR 率为 66.7%,R₀ 切除率为 100%^[23]。另 1 项研究纳入 16 例 HER2 阳性 LAGC 患者,结果显示:pCR 率为 31.3%,MPR 率为 56.3%,具体生存分析有待进一步结果的揭示^[24]。另外,Claudin18.2 是目前胃癌治疗领域的热门靶点,GLOW 研究显示了其在晚期胃癌一线治疗中的有效性,在晚期一线治疗中联合免疫治疗的临床研究正陆续开展,40% 的阳性率使其在胃癌治疗中的地位举足轻重^[25]。其他联合抗血管生成靶向药物的临床研究也有待进一步生存数据的公布。

在治疗模式上国内学者同样进行了探索。SHARED 研究结果显示:化疗联合 ICI 及放疗可达 42.1% 的 pCR 率和 73.7% 的 MPR 率^[26]。这可能与放疗导致的肿瘤微环境重塑,肿瘤细胞表面 MHC 表达上调,增强了细胞毒性 T 淋巴细胞对肿瘤细胞的识别有关,进而增强肿瘤细胞对 ICI 的敏感

性。放疗与 ICI 的联用可否为胃癌治疗带来新的突破同样令人期待。

二、免疫检查点抑制剂应用于 LAGC 围手术期面临的问题

(一)如何进行 LAGC 新辅助治疗后疗效评估

相对晚期胃癌的研究而言,LAGC 的临床研究无法短时间内获得生存数据,所以相关临床研究为了保证时效性,常采用 pCR 率和(或)MPR 率作为临床研究终点。KEYNOTE-585 研究结果显示:化疗联合 ICI 组较单纯化疗组的 pCR 率提升了 10%,但无事件生存期、OS 均未达到预设的研究终点,且在亚组分析中未观察到可从免疫治疗中明确获益的亚组患者,包括 PD-L1 表达阳性患者^[12]。新辅助治疗后病灶达到 pCR 代表对治疗更敏感,理论上可获得更好的生存效果。多数回顾性研究结果也得出 pCR 或 MPR 的患者有更好的生存结果^[27-30]。彭良群等^[31]随访 21 例化疗后获得 pCR 患者的生存情况,结果显示:3 年无复发生存率和总生存率分别达到 90.2% 和 90.5%。笔者单位回顾分析 551 例接受新辅助化疗患者的临床资料,结果显示:TRG 0/1 患者的 3 年 OS 优于 TRG 2/3(70.9% 比 48.8%, $P<0.001$)^[32]。笔者认为:前期结果多出自单纯化疗后获得 pCR 和(或)MPR 的生存数据,而不同治疗模式获得 pCR 和(或)MPR 的预后存在差异^[33-34]。1 项纳入美国国家癌症数据库 413 例新辅助治疗后获得 pCR 患者的研究结果显示:新辅助化疗患者的 5 年总生存率优于新辅助放化疗(94.0% 比 60.0%, $P<0.01$)^[35]。这可能与新辅助放化疗获得 pCR 的部分原因是放疗的局部作用,不能完全反映全身状态有关。在 LAGC 新辅助治疗中,pCR 和(或)MPR 主要评估切除病灶的状态,而复发转移的关键是微转移灶的清除。ATTRACTION-5 研究的失利,推测可能与胃癌根治术后,肿瘤微环境出现重大改变有关。ICI 治疗与肿瘤的微环境息息相关,肿瘤病灶与微转移灶的肿瘤微环境不尽相同,化疗联合 ICI 获得的 pCR 和(或)MPR 主要是对肿瘤病灶评估的结果,不能完全反映全身状态。不同治疗模式获得 pCR 和(或)MPR 的预后不同,化疗联合 ICI 产生的 pCR 和(或)MPR 患者的长期生存数据尚无大规模报道。因此,笔者建议:研究者对待 pCR 和(或)MPR 替代 OS 作为主要研究终点应更加谨慎。另一方面,pCR 和(或)MPR 可快速获得,作为预测新辅助治疗效果的终点指标可以加快新疗法的测试,笔者认为:可考虑将其作为部分 II 期临床研究的主要终

点,但不推荐在Ⅲ期临床研究中取代 OS。

(二)LAGC 围手术期 ICI 治疗人群的选择

ATTRACTION-5 和 KEYNOTE-585 研究的失利提示,在 LAGC 围手术期进行全人群的 ICI 应用道路坎坷,筛选出有效人群可能是未来的探索方向。目前较为明确的 ICI 治疗获益人群为 EB 病毒阳性胃癌和 MSI-H/dMMR 胃癌,两者在胃癌全人群占比均较低,难以满足尽可能筛出有效人群的需求。KEYNOTE-062 和 CHECKMATE-649 研究结果显示:PD-L1 表达水平与 ICI 治疗的疗效密切相关^[36]。但在 CHECKMATE-032、ATTRACTION-2、PANDA 研究以及 JAVELIN 300 研究中,均未观察到 PD-L1 表达水平的预测价值^[37-39]。LAGC 围手术期Ⅲ期临床研究(KEYNOTE-585)中同样未观察到 PD-L1 表达阳性人群可从免疫治疗中明确获益,因此,笔者认为:PD-L1 表达水平难以作为指导 LAGC 围手术期应用 ICI 的有效生物标志物。在非小细胞肺癌 1 项预测 ICI 疗效的研究中,基于血液的蛋白质组技术将肿瘤分为宿主免疫分类器-热型及宿主免疫分类器-冷型,结果显示:无论 PD-L1 表达如何,宿主免疫分类器-热型组患者的中位生存时间显著长于冷型组^[40]。这提示未来研究者可以采取多组学、单细胞测序等多种手段探索预测胃癌 ICI 治疗疗效的标志物,目前笔者单位采取单细胞测序技术,陈凇教授利用蛋白质组学手段进行相关探索^[41]。

(三)ICI 带来的围手术期并发症

ICI 相关毒性可累及人体所有器官及组织,主要为胃肠道毒性(16%)、肝脏毒性(11%)、内分泌不良事件(8%)^[42]。KEYNOTE-585 研究结果显示:化疗联合 ICI 组和安慰剂联合化疗组 3 级和(或)4 级治疗相关不良反应发生率分别为 65% 和 63%,手术相关不良反应发生率分别为 23% 和 20%,ICI 不增加严重不良反应的发生率^[12]。ICI 相关毒性有其特殊性,发生率较高的免疫性肠炎、免疫性肝炎以及免疫性肾炎处理均较棘手,治疗周期长。ICI 中,细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 抑制剂致死性免疫相关不良事件的发生率较 PD-1/PD-L1 抑制剂高,达到 1.08%,主要由出血性结肠炎导致。PD-1/PD-L1 抑制剂死亡原因多为肺炎、肝炎和神经毒性^[43]。在临床工作中,笔者建议:应对 ICI 相关毒性有充分的认识,尽量避免致死性不良事件的发生,对存在肝炎、心脏及肺部基础疾病的患者应谨慎使用 ICI。

三、结语

ICI 作为近年来胃癌治疗领域的重大突破,在成为晚期胃癌一线治疗后积极向 LAGC 围手术期治疗推进。一系列临床研究显示了 ICI 在 LAGC 围手术期具有广阔的应用前景,但同时也存在较多的问题与争议,部分Ⅲ期临床研究的失利提示需要进一步界定获益人群。ICI 治疗方案及模式的进一步细化,寻找最佳组合,探索不同治疗的干预时机包括免疫治疗药物的耐药等都是未来研究方向。笔者坚信:随着新技术的应用,更多精准预测免疫治疗疗效的生物标志物将被研究与发现;同时,伴随大型临床研究的开展,目前 LAGC 围手术期应用 ICI 的全人群、低效率的局面将发生改变,这将进一步合理与规范地提升 LAGC 患者的生存情况。

利益冲突 作者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] 王胤奎,李子禹,陕飞,等.我国早期胃癌的诊治现状——来自中国胃肠肿瘤外科联盟数据的启示[J].中华胃肠外科杂志,2018,21(2):168-174. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.02.010.
- [3] 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.
- [4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南 2023[M].北京:人民卫生出版社, 2023.
- [5] Yin Y, Lin Y, Yang M, et al. Neoadjuvant tislelizumab and tegafur/gimeracil/octeracil (S-1) plus oxaliplatin in patients with locally advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: early results of a phase 2, single-arm trial[J]. Front Oncol, 2022,12:959295. DOI:10.3389/fonc.2022.959295.
- [6] Yuan S, Nie RC, Jin Y, et al. Perioperative PD-1 antibody toripalimab plus SOX or XELOX chemotherapy versus SOX or XELOX alone for locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Results from a prospective, randomized, open-label, phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(suppl_16):abstr4001. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16-suppl.4001.
- [7] Ding X, Zhang WJ, You R, et al. Camrelizumab plus apatinib in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: an open-label, single-arm, phase II study [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(14):2571-2582. DOI:10.1200/JCO.22.01450.

- [8] Tang Z, Wang Y, Liu D, et al. The neo-PLANET phase II trial of neoadjuvant camrelizumab plus concurrent chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinoma of stomach or gastroesophageal junction[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6807. DOI:10.1038/s41467-022-34403-5.
- [9] Wei J, Lu X, Liu Q, et al. Neoadjuvant sintilimab in combination with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a single-arm phase 2 trial[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4904. DOI:10.1038/s41467-023-40480-x.
- [10] 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.
- [11] Yuan SQ, Nie RC, Jin Y, et al. Perioperative toripalimab and chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer: a randomized phase 2 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(2): 552-559. DOI:10.1038/s41591-023-02721-w.
- [12] Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy as neoadjuvant and adjuvant therapy in locally-advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: the phase III KEYNOTE-585 study [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(suppl_2): S1254-S1335. DOI:10.1016/annonc/annonc1358.
- [13] Janjigian YY, Al-Batran S, Wainberg ZA, et al. Pathological complete response (pCR) to durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): Interim results of the global, phase III MATTERHORN study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(suppl_2): S1254-S1335. DOI:10.1016/annonc/annonc1358.
- [14] Terashima M, Kang YK, Kim YW, et al. ATTRACTION-5: a phase 3 study of nivolumab plus chemotherapy as postoperative adjuvant treatment for pathological stage III (pStage III) gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(suppl_16): abstr4000. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4000.
- [15] Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. *Nature*, 2014, 513(7517): 202-209. DOI:10.1038/nature13480.
- [16] Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial[J]. *Nat Med*, 2023, 29(8): 2133-2141. DOI:10.1038/s41591-023-02465-7.
- [17] 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.
- [18] André T, Tougeron D, Piessen G, et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in localized deficient mismatch repair/microsatellite instability-high gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma: the GERCOR NEONIPGA phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(2): 255-265. DOI:10.1200/JCO.22.00686.
- [19] Pietrantonio F, Raimondi A, Lonardi S, et al. Infinity: a multi-centre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(suppl_4): abstr358. DOI:10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.358.
- [20] Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, et al. Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival: an exploratory analysis of the medical research council adjuvant gastric infusional chemotherapy (MAGIC) trial[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(9): 1197-1203. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.6762.
- [21] Choi YY, Kim H, Shin SJ, et al. Microsatellite instability and programmed cell death-ligand 1 expression in stage II / III gastric cancer: post hoc analysis of the CLASSIC randomized controlled study[J]. *Ann Surg*, 2019, 270(2): 309-316. DOI:10.1097/SLA.0000000000002803.
- [22] Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: survival results from the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled KEYNOTE-811 study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(suppl_2): S852-S886. DOI:10.1016/annonc/annonc1318.
- [23] Wang F, Zhao CL. Efficacy and safety of perioperative chemotherapy combined with tislelizumab and trastuzumab for HER2-positive resectable gastric/gastroesophageal junction cancer (GC/EGJC): Preliminary results of a phase II, single-arm trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(suppl_2): S852-S886. DOI:10.1016/annonc/annonc1318.
- [24] Li N, Li Z, Fu Q, et al. Phase II study of SHR1210 and trastuzumab in combination with CAPOX for neoadjuvant treatment of HER2-positive gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(suppl_4): 296. DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.296.
- [25] Kubota Y, Shitara K. Zolbetuximab for Claudin18.2-positive gastric or gastroesophageal junction cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2024, 16: 17588359231217967. DOI:10.1177/17588359231217967.
- [26] Wei J, Lu XF, Liu Q, et al. SHARED: efficacy and safety of sintilimab in combination with concurrent chemoradiotherapy (cCRT) in patients with locally advanced gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(suppl_15): 4040. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4040.
- [27] Li Z, Shan F, Wang Y, et al. Correlation of pathological complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in gastric or gastroesophageal junction cancer treated with radical surgery: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0189294. DOI:10.1371/journal.pone.0189294.
- [28] Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, et al. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastroesophageal cancer: a meta-analysis of 17 published studies [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(9): 1607-1616. DOI:10.1016/j.ejso.2017.03.001.
- [29] Nie R, Chen F, Provencio M, et al. Predictive value of radiological response, pathological response and relapse-free survival for overall survival in neoadjuvant immunotherapy trials: pooled analysis of 29 clinical trials[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 186: 211-221. DOI:10.1016/j.ejca.2023.03.010.

- [30] Wang Y, Xu H, Hu C, et al. Prognostic value and clinicopathological correlation of the tumor regression grade in neoadjuvant chemotherapy for gastric adenocarcinoma: a retrospective cohort study[J]. J Gastrointest Oncol, 2022, 13(3):1046-1057. DOI:10.21037/jgo-22-537.
- [31] 彭良群, 杨巍, 张占东, 等. 21 例新辅助化疗后病理完全缓解胃癌患者临床特征及预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(10):1168-1173. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.10.017.
- [32] Wang Y, Xu H, Hu C, et al. Prognostic value and clinicopathological correlation of the tumor regression grade in neoadjuvant chemotherapy for gastric adenocarcinoma: a retrospective cohort study[J]. J Gastrointest Oncol, 2022, 13(3):1046-1057. DOI:10.21037/jgo-22-537.
- [33] Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial[J]. Eur J Cancer, 2017, 81:183-190. DOI:10.1016/j.ejca.2017.04.027.
- [34] Lorenzen S, Thuss-Patience P, Al-Batran SE, et al. Impact of pathologic complete response on disease-free survival in patients with esophagogastric adenocarcinoma receiving preoperative docetaxel-based chemotherapy[J]. Ann Oncol, 2013, 24(8):2068-2073. DOI:10.1093/annonc/mdt141.
- [35] Ikoma N, Das P, Hofstetter W, et al. Preoperative chemoradiation therapy induces primary-tumor complete response more frequently than chemotherapy alone in gastric cancer: analyses of the National Cancer Database 2006-2014 using propensity score matching[J]. Gastric Cancer, 2018, 21(6):1004-1013. DOI:10.1007/s10120-018-0832-z.
- [36] Zhao JJ, Yap D, Chan YH, et al. Low Programmed death-ligand 1-expressing subgroup outcomes of first-line immune checkpoint inhibitors in gastric or esophageal adenocarcinoma[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(4):392-402. DOI:10.1200/JCO.21.01862.
- [37] 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.
- [38] Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN gastric 300[J]. Ann Oncol, 2018, 29(10):2052-2060. DOI:10.1093/annonc/mdy264.
- [39] 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.
- [40] Rich P, Mitchell RB, Schaefer E, et al. Real-world performance of blood-based proteomic profiling in first-line immunotherapy treatment in advanced stage non-small cell lung cancer[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(10):e002989. DOI:10.1136/jitc-2021-002989.
- [41] 崔昊, 张珂诚, 卫勃, 等. 新辅助免疫治疗在局部进展期胃癌外科治疗的应用现状与挑战[J]. 国际外科学杂志, 2023, 50(5):289-294. DOI:10.3760/cma.j.cn115396-20230301-00042.
- [42] Osorio JC, Ni A, Chaff JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2017, 28(3):583-589. DOI:10.1093/annonc/mdw640.
- [43] Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdjal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer[J]. N Engl J Med, 2021, 384(13):1191-1203. DOI:10.1056/NEJMoa2032125.

广告目次

强生(上海)医疗器材有限公司……………封二
 奥林巴斯(北京)销售服务有限公司……………对封二
 深圳翰宇药业股份有限公司……………对导读
 柯惠医疗器材国际贸易(上海)有限公司……………对中文目次 1
 宁波市金迈得医疗科技有限公司……………对中文目次 2
 广东欧普曼迪科技股份有限公司……………对英文目次 1
 雅培贸易(上海)有限公司……………对英文目次 2

雅培贸易(上海)有限公司……………对正文
 柯惠医疗器材国际贸易(上海)有限公司……………插页 I
 柯惠医疗器材国际贸易(上海)有限公司……………插页 II
 以诺康医疗科技(苏州)有限公司……………插页 III
 雅培贸易(上海)有限公司……………对封三
 费森尤斯卡比华瑞制药有限公司……………封三
 强生(上海)医疗器材有限公司……………封四