

局部进展期胃癌新辅助免疫治疗后淋巴结清扫范围的再思考

陈礼升 徐丰 杨熹 王桂华

华中科技大学同济医学院附属同济医院胃肠外科, 武汉 430030

通信作者: 王桂华, Email: ghwang@tjh.tjmu.edu.cn

【摘要】 局部进展期胃癌的综合治疗是以手术为核心, 而合理规范的淋巴结清扫是胃癌根治术的关键, 但随着进展期胃癌治疗方式和治疗药物的不断发展, 淋巴结清扫的范围是否需要有所改变值得探索。新辅助免疫治疗为局部进展期胃癌带来了新的突破, 提高了病理完全缓解率, 使肿瘤临床降期, 提高了手术根治性切除率, 但已有的研究并没有显示出患者总体生存率的提升。淋巴结是人类抗肿瘤免疫反应中具有重要作用, 基础研究显示: 保留部分正常淋巴结可能更有助于增强免疫治疗疗效。因此, 免疫治疗时代局部进展期胃癌淋巴结的清扫范围需要兼顾药物持续获益、患者生活质量及生存获益, 尚有待更多高质量的临床研究来确定。如何区分正常淋巴结和转移淋巴结、如何合理保留正常淋巴结、保留部分淋巴结功能是否能够让患者从免疫治疗中有更大获益等问题, 值得深入探索。

【关键词】 胃肿瘤, 局部进展期; 新辅助治疗; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 淋巴结清扫

基金项目: 国家重点研发计划 (2022YFA1105303)

Rethinking the scope of lymphadenectomy after neoadjuvant immunotherapy for locally advanced gastric cancer

Chen Lisheng, Xu Feng, Yang Xi, Wang Guihua

Department of Gastrointestinal Surgery, Tongji Hospital, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Wang Guihua, Email: ghwang@tjh.tjmu.edu.cn

【Abstract】 Radical gastrectomy is the core of comprehensive treatment for patients with locally advanced gastric cancer, while reasonable and standardized lymphadenectomy is the key to radical gastrectomy. With the continuous development of treatment methods and therapeutic drugs for advanced gastric cancer, it is worth exploring whether the scope of lymphadenectomy needs to be changed. Neoadjuvant immunotherapy has brought a new breakthrough for locally advanced gastric cancer, increased pathological complete response rate, reduced clinical stage of tumors, and increased radical surgical resection rate, but it has not brought long-term benefits to patients. Lymph nodes play an important role in human anti-tumor immune response, and some basic studies suggest that preserving some normal lymph nodes may be more helpful to enhance the efficacy of immunotherapy. Thus, in the era of immunotherapy, the extent of lymph node dissection for locally advanced gastric cancer needs to balance continuous drug benefits, patient quality of life, and survival benefits, awaiting further high-quality clinical research for determination. Questions such as how to differentiate between normal and metastatic lymph nodes, how to rationally preserve normal lymph nodes, and whether preserving partial lymph node function can lead to greater benefits for patients from immunotherapy warrant further exploration.

【Key words】 Stomach neoplasms, locally advanced; Neoadjuvant therapy; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitor; Lymphadenectomy

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2022YFA1105303)

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240507-00168

收稿日期 2024-05-07 本文编辑 万晓梅

引用本文: 陈礼升, 徐丰, 杨熹, 等. 局部进展期胃癌新辅助免疫治疗后淋巴结清扫范围的再思考[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(7): 672-677. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240507-00168.



胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一,虽然近年来我国胃癌发病率呈缓慢下降趋势,但根据 2020 年中国最新数据,其发病率和死亡率在各恶性肿瘤中仍均位居第三^[1]。全球每年新发胃癌病例约 120 万,中国约占其中的 40%^[2]。我国胃癌患者以局部进展期胃癌(locally advanced gastric cancer,LAGC)为主,占比约 70%,其 5 年总生存率(overall survival,OS)难以突破 50%^[3]。因此,如何提高 LAGC 患者的 OS 是改善胃癌整体疗效及预后的重要环节。目前,手术根治性切除仍是 LAGC 的主要治疗手段^[4]。随着对围手术期治疗模式的探索,术前新辅助治疗在 LAGC 中得到了越来越多的认可^[5]。与此同时,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor,ICI)在胃癌中的应用取得了一系列令人鼓舞的结果^[6-7]。免疫治疗与新辅助治疗模式的结合有望进一步实现肿瘤降期、病理缓解和根治性切除,从而提升 LAGC 的整体治疗效果。

LAGC 患者需要进行 D₂ 淋巴结清扫已成为全球共识,目前国内外指南都推荐根据胃切除的方式进行 D₂ 淋巴清扫范围的区分^[8-9]。但对于 D₂ 淋巴结清扫的范围和免疫治疗时代 D₂ 淋巴结清扫是否需要有所改变,存在争议^[10]。而合理的淋巴结清扫对改善患者的预后及减少手术的并发症,具有重要的临床意义。但新辅助免疫治疗后,针对胃癌患者手术切除方式及淋巴结清扫范围的研究相对匮乏,还有待进一步探索。因此,本文就 LAGC 新辅助免疫治疗后淋巴结清扫范围进行再思考。

一、目前 LAGC 的淋巴结清扫范围

2021 年第 6 版日本《胃癌治疗指南》是目前全球范围内影响力最大的胃癌治疗指南^[9],其规定:(1)远端胃切除时,D₂ 淋巴结清扫范围应包括 No.1、No.3、No.4sb、No.4d、No.5、No.6、No.7、No.8a、No.9、No.11p 和 No.12a;(2)近端胃切除时,D₂ 淋巴结清扫范围应包括 No.1、No.2、No.3a、No.4sa 和 4sb、No.7、No.8a、No.9、No.11p 和 No.11d;(3)全胃切除时,D₂ 淋巴结清扫范围应包括 No.1~No.7、No.8a、No.9、No.11p、No.11d 和 No.12a;(4)当肿瘤侵及食管时,清扫范围应包括 No.19、No.20 和 No.110。针对 No.10、No.13、No.14v、No.16 和纵隔淋巴结等常规 D₂ 清扫范围外的淋巴结,根据具体情况可适当地进行扩大范围的淋巴结清扫。No.10 组淋巴结清扫:胃上部癌累及胃大弯侧时,可行 D₂+No.10 组淋巴结清扫,联合或不联合脾切除。No.14v 组淋巴结清

扫:胃下部癌伴 No.6 组淋巴结转移时,可行 D₂+No.14v 组淋巴结清扫。No.13 组淋巴结清扫:胃癌累及十二指肠,可行 D₂+No.13 组淋巴结清扫。No.16 组淋巴结清扫:胃癌伴广泛淋巴结转移,经新辅助化疗后,可行 D₂+No.16 组淋巴结清扫。纵隔淋巴结:当肿瘤侵犯食管 2~4 cm 时,推荐 D₂ 联合下纵隔淋巴结清扫。当肿瘤侵犯食管≥4 cm 时,推荐经胸入路清扫上、中、下纵隔淋巴结。

目前,LAGC 患者接受 D₂ 淋巴结清扫时,建议对各组淋巴结“*en-bloc*”(整块)切除,然而“*en-bloc*”的边界却需要进一步界定。由此,膜解剖理论悄然萌发,并在胃癌根治术领域得以迅速发展成熟^[11]。基于膜解剖理论提出的 D₂ 淋巴结清扫加完整胃系膜切除术(D₂+CME)被一系列研究证实,不仅可以减少术中出血,降低手术风险,还可以有效降低腹腔内肿瘤细胞扩散,从而改善肿瘤预后^[12-14]。LAGC 淋巴结的规范完整切除,对保证胃癌根治手术质量及改善预后具有重要意义。

二、LAGC 淋巴结清扫范围的争议

在 LAGC 领域,将淋巴结清扫范围从 D₁ 扩大至 D₂ 至 D₂+,目前仍存在一些争议^[9]。为了证实胃癌 D₂ 淋巴结清扫的安全性及有效性,欧洲开展了 3 项随机对照试验(randomized control trial,RCT),包括荷兰的 Dutch 研究^[15]、英国的 MRC 研究^[16]和意大利的联合研究^[17],但均未能证明 D₂ 淋巴结清扫的 OS 获益优于 D₁,同时显示,前者的死亡及并发症发生风险高于后者。经过长达 15 年的随访,荷兰的 Dutch 研究显示,虽然 D₁ 淋巴结清扫组与 D₂ 淋巴结清扫组 OS 的差异仍然无统计学意义(22%比 28%, $P=0.34$);但是 D₁ 组的胃癌相关病死明显更高(48%比 37%, $P=0.01$),而其他原因导致的病死率则没有差异^[15]。意大利的研究也提示,两组 15 年 OS 无明显差异,然而在 pT>1N+亚组中,D₂ 淋巴结清扫组疾病特异性生存期(disease specific survival,DSS)显著优于 D₁ 淋巴结清扫组(29.4%比 51.4%, $P=0.035$);而在年龄>70 岁的患者及早期胃癌患者中,D₁ 淋巴结清扫组的 DSS 更高^[18]。日本的 JCOG 9501 多中心研究显示,D₂+腹主动脉旁淋巴结清扫(para-aortic lymph node dissection,PAND)未能改善患者预后^[19]。JCOG0405 结果显示,对于 No.16 淋巴结转移的患者,术前采取顺铂+替吉奥(CS)方案化疗,随后采取 D₂+PAND 治疗,客观缓解率达 65%,切除率为 82%,患者 5 年 OS 达 53%,可改善此类患者的预后^[20]。

支持淋巴结扩大清扫术的观点认为,随着淋巴结清扫范围的扩大,能够逐渐降低或者避免淋巴结分期迁移的发生,淋巴结分期迁移现象(也称 Will-Roger 现象)是指转移淋巴结数目与淋巴结清扫范围大小成正比。反对常规使用淋巴结扩大清扫术的观点则认为,随着淋巴结清扫范围的扩大,并发症发生率和病死率也相应升高,且大多数随机临床试验中的淋巴结扩大清扫术缺乏生存获益。JCOG 研究和其他研究的数据提示,进行有效培训及手术量规模大的医院可将围手术期病死率控制在 2% 以下,从而安全地实施 D₂ 淋巴结清扫术^[19-23]。胃癌患者的疗效不仅与淋巴结清扫范围有关,也与外科医生的手术量和技术水平密切相关。在当前新辅助治疗模式及免疫治疗大规模应用的背景下,我们需要进一步探索 LAGC 的淋巴结清扫范围。

三、LAGC 新辅助免疫治疗现状

免疫逃逸是恶性肿瘤的基本特征之一,包含胃癌在内的多种实体肿瘤已经进入免疫治疗的时代^[24]。纳武利尤单抗(Check Mate 649 研究^[25])、信迪利单抗(ORIENT-16 研究^[26])和替雷利珠单抗(RATIONALE-305 研究^[27])等 ICI 相继获批用于晚期胃癌一线治疗,临床研究显示:化疗联合抗 PD-1 治疗在晚期胃癌中显著延长了患者的生存期,部分患者甚至获得临床完全缓解(clinical complete response, cCR)和长期生存。而免疫逃逸是恶性肿瘤在发生阶段就具备的基本特征,并不是晚期肿瘤所特有,越来越多的研究证明,免疫治疗时间窗的提前为患者带来的获益更明显,在肺癌、宫颈癌和肝癌等肿瘤的研究中,都显示出免疫治疗时间窗的提前有积极价值。因此,将免疫治疗应用在新辅助治疗阶段也成为胃癌治疗探索的热点。多个小样本的临床研究初步证明了化疗联合抗 PD-1 的胃癌新辅助治疗有积极价值^[28-30];相关研究的结论中,完全缓解率最高的报道超过 30%^[31-32]。一项探讨新辅助免疫治疗可切除胃癌疗效和安全性的 Meta 分析纳入 2020—2022 年报道的 21 项前瞻性 I 和 II 期新辅助免疫治疗研究(共 687 例),结果显示:病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率为 21%,主要病理缓解(major partial response, MPR)率为 41%,R₀ 切除率为 94%,提示新辅助免疫治疗在 LAGC 中的作用显著^[6]。一项特瑞普利单抗+化疗围手术期治疗可切除 LAGC 的随机对照 II 期研究结果显示,围手术期特瑞普利单抗+化疗

(SOX 或 XELOX)相比单纯化疗,新辅助免疫组可显著提高病理缓解率[pCR 率:22% 比 7%,肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG)0~1 级占比:44% 比 20%]^[30]。DANTE 研究是一项多中心 II b 期试验,主要评价阿替利珠单抗联合 FLOT 在可切除胃癌或食管胃结合部腺癌围手术期治疗的作用,与 FLOT 组相比,阿替利珠单抗+FLOT 组肿瘤降期更明显(pCR 率:23% 比 14%);且高表达 PD-L1 以及微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)人群,病理退缩获益更明显^[33]。MATTERHORN 研究旨在评估度伐利尤单抗联合 FLOT 用于可切除胃癌患者围术期治疗的疗效和安全性,与安慰剂组相比,度伐利尤单抗联合 FLOT 可观察到具有显著的 pCR 率改善(19% 比 7%)^[28]。这些研究证实了新辅助化疗结合 ICI 相比传统化疗模式在 LAGC 治疗中有了新的突破。

四、LAGC 新辅助免疫治疗存在的问题和挑战

然而,我们也看到了胃癌新辅助免疫治疗存在的问题和挑战。KEYNOTE-585 研究中包含了化疗联合抗 PD-1 的胃癌新辅助治疗患者,这部分患者在术前有很好的肿瘤降期,部分患者达到了 cCR 或 pCR 的状态,遗憾的是,患者在接受根治性胃癌切除术后继续行辅助化疗联合抗 PD-1 治疗并未显示 5 年 OS 的获益,无疑为联合免疫治疗的胃癌新辅助治疗按下了暂停键^[34]。此外,ATTRACTION-05 研究中,针对接受了胃癌根治术后的患者开展术后辅助免疫治疗,也未获得阳性结果,患者 5 年 OS 未得到提高^[29]。这两项研究为开展如火如荼的胃癌免疫治疗蒙上了阴影。不难发现,晚期胃癌(未接受根治性手术)的临床研究 CheckMate649^[25]、ORIENT-16^[26]、RATIONALE-305^[27]都取得了胜利,患者有显著的 OS 获益,而纳入接受根治性胃癌切除患者的临床研究 KEYNOTE-585^[34]、ATTRACTION-05^[29]都未获得生存获益。

此外,虽然免疫治疗为一部分胃癌患者带来了希望,但在临床实践过程中也发现,部分患者的免疫治疗效果不佳,同时免疫治疗给患者带来的不良反应也值得重视,因此,选择能够从免疫治疗中获益的潜在人群至关重要。目前,应用于临床筛选免疫治疗潜在获益人群的指标包括 PD-L1 综合阳性评分(combined positive score, CPS)、肿瘤细胞阳性比例分数(tumor cell proportion score, TPS)、微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)状态和肿瘤

突变负荷(tumour mutation burden, TMB)等,但是这些指标在临床应用过程中依然存在不足,对免疫治疗敏感人群的筛选效率较低,临床迫切需要新的筛选指标和筛选体系。笔者在以往研究中,发现 PD-L1 K162 位点甲基化水平同肿瘤抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗敏感性相关,其原理在于当 PD-L1 K162 位点发生甲基化时,PD-1 同 PD-L1 的结合减弱,此类患者在肿瘤免疫逃逸过程中,不依赖于 PD-1 和 PD-L1 通路逃避免疫,因此 PD-L1 K162 位点甲基化水平可以作为新型预测抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗敏感性的指标,我们原创性地提出了一个新的筛选指标 PD-L1 甲基化比值(methylation PD-L1 ratio, MPR)用于免疫治疗敏感人群的筛选^[35]。

五、LAGC 新辅助免疫治疗后淋巴结清扫范围的再思考

新辅助治疗后,胃癌患者手术切除方式及淋巴结清扫范围往往需要根据新辅助治疗前的肿瘤位置和侵犯范围决定。新辅助免疫治疗为 LAGC 带来了新的突破,提高了 pCR 率,使肿瘤临床降期,提高了 R₀ 切除率,针对其手术淋巴结清扫范围的研究相对匮乏。合理的淋巴结清扫对改善患者的预后及减少手术并发症,具有重要的临床意义^[36]。新辅助免疫治疗后,患者显著降期后是否可以不按照治疗前原始分期选择手术方式,甚至部分 cCR 的患者是否可以借鉴直肠癌选择等待观察策略,值得进一步探索。2023 年 3 月加州大学旧金山分校的研究人员在 *Cell* 发表了一篇颠覆性文章,在头颈部鳞状细胞癌患者中进行的临床研究显示,免疫治疗结束前保持淋巴结完整可以提高对抗实体瘤的疗效,免疫治疗中起攻击作用的免疫细胞主要藏于肿瘤周围的淋巴结中,而并不单纯是肿瘤微环境中的免疫细胞^[37]。这一研究确定了淋巴结在人类抗肿瘤免疫反应中的重要作用,同时给了我们巨大的启发和提示。在标准胃癌根治性手术中,我们均是以淋巴结清扫的完整性和彻底性作为手术质量评价的重要标准,根治性胃癌切除术几乎完全廓清了胃周的所有淋巴结,手术完全打破和清除了胃周的淋巴环境,我们认为,这可能是根治性胃癌切除手术后患者无法从免疫治疗中获益的原因之一。遗憾的是,KEYNOTE-585^[34]和 ATTRACTION-05^[29]两项研究对于手术的关注度较小,没有对不同手术方式的亚组进行分析和考量,手术缺乏标准化。因此,根治性胃癌切除的手术方式是否影响研究结果的偏倚并不可知,这迫切要求有新的临床研究去验证这一结论,明确胃癌根治性手术方式差异在免疫治疗时代对胃癌患者预后的影响,研究建立免疫治疗时代胃癌手术方式变革的新理论体系。

综上所述,D₂淋巴结清扫仍是 LAGC 根治手术的基石,但是不必要的淋巴结清扫不仅有增加手术并发症的风险,也会影响患者器官功能的保全,从而影响术后的生活质量,同时并不一定能带来生存上的获益。目前,新辅助免疫抑制剂联合化疗提高了 pCR 率,使肿瘤临床降期,提高了手术根治性切除率,而保留部分淋巴结可能更有助于增强免疫治疗疗效、提高患者术后生活质量,有望将新辅助免疫治疗的短期获益转化为患者 OS 的获益。因此,免疫治疗时代,LAGC 的淋巴结清扫范围需要兼顾药物持续获益、患者生活质量及生存获益,有待更多高质量的临床研究来确定。如何区分正常淋巴结和转移淋巴结、如何合理保留正常淋巴结、保留部分淋巴结功能是否能够让患者从免疫治疗中有更大获益等问题值得深入探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Qiu H, Cao S, Xu R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021,41(10):1037-1048. DOI: 10.1002/cac2.12197.
- [2] 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.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胃癌诊疗指南(2022 年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2022,21(9):1137-1164. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220726-00432.
- [4] Terashima M. The 140 years' journey of gastric cancer surgery: from the two hands of Billroth to the multiple hands of the robot[J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2021,5(3): 270-277. DOI: 10.1002/ags3.12442.
- [5] Tong X, Zhi P, Lin S. Neoadjuvant chemotherapy in Asian patients with locally advanced gastric cancer[J]. *J Gastric Cancer*, 2023,23(1): 182-193. DOI: 10.5230/jgc.2023.23.e12.
- [6] Li S, Xu Q, Dai X, et al. Neoadjuvant therapy with immune checkpoint inhibitors in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2023,30(6): 3594-3602. DOI: 10.1245/s10434-023-13143-w.
- [7] Högnér A, Moehler M. Immunotherapy in gastric cancer[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(3): 1559-1574. DOI: 10.3390/curroncol29030131.
- [8] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 局部进展期胃癌规范化淋巴结清扫范围中国专家共识(2022 版)[J]. *中华胃肠外科杂志*

- 志, 2022, 25(4): 277-283. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220322-00111.
- [9] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition)[J]. *Gastric Cancer*, 2023, 26(1): 1-25. DOI: 10.1007/s10120-022-01331-8.
 - [10] Russell MC, Mansfield PF. Surgical approaches to gastric cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(3): 250-258. DOI: 10.1002/jso.23180.
 - [11] 龚建平. 膜解剖十年回顾——结构、事件和秩序[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2023, 26(7): 619-624. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230419-00128.
 - [12] Zhao D, Deng J, Cao B, et al. Short-term outcomes of D2 lymphadenectomy plus complete mesogastric excision for gastric cancer: a propensity score matching analysis [J]. *Surg Endosc*, 2022, 36(8): 5921-5929. DOI: 10.1007/s00464-022-09092-2.
 - [13] Xie D, Wang Y, Shen J, et al. Detection of carcinoembryonic antigen in peritoneal fluid of patients undergoing laparoscopic distal gastrectomy with complete mesogastric excision [J]. *Br J Surg*, 2018, 105(11): 1471-1479. DOI: 10.1002/bjs.10881.
 - [14] Xie D, Shen J, Liu L, et al. Complete mesogastric excision for locally advanced gastric cancer: short-term outcomes of a randomized clinical trial[J]. *Cell Rep Med*, 2021, 2(3): 100217. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100217.
 - [15] Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(5): 439-449. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70070-X.
 - [16] Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group[J]. *Br J Cancer*, 1999, 79(9-10): 1522-1530. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690243.
 - [17] Norero E, Bustos M, Herrera ME, et al. Postoperative adjuvant treatment for gastric cancer improves long-term survival after curative resection and D2 lymphadenectomy. Results from a Latin American Center [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(1): 94-102. DOI: 10.1016/j.ejso. 2015. 10.003.
 - [18] Degiuli M, Reddavid R, Tomatis M, et al. D2 dissection improves disease-specific survival in advanced gastric cancer patients: 15-year follow-up results of the Italian Gastric Cancer Study Group D1 versus D2 randomised controlled trial[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 150: 10-22. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.03.031.
 - [19] Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(5): 453-462. DOI: 10.1056/NEJMoa0707035.
 - [20] Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis [J]. *Br J Surg*, 2014, 101(6): 653-660. DOI: 10.1002/bjs.9484.
 - [21] Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer [J]. *Br J Surg*, 2010, 97(5): 643-649. DOI: 10.1002/bjs.6936.
 - [22] 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.
 - [23] Katayama H, Tsuburaya A, Mizusawa J, et al. An integrated analysis of two phase II trials (JCOG0001 and JCOG0405) of preoperative chemotherapy followed by D3 gastrectomy for gastric cancer with extensive lymph node metastasis[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(6): 1301-1307. DOI: 10.1007/s10120-019-00981-5.
 - [24] 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.
 - [25] 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.
 - [26] Xu J, Jiang H, Pan Y, et al. Sintilimab plus chemotherapy for unresectable gastric or gastroesophageal junction cancer: the ORIENT-16 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, 330(21): 2064-2074. DOI: 10.1001/jama. 2023. 19918.
 - [27] Moehler MH, Kato K, Arkenau HT, et al. Rationale 305: Phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line treatment (1L) of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 Suppl 4: 286. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.286.
 - [28] Janjigian YY, Van Cutsem E, Muro K, et al. MATTERHORN: phase III study of durvalumab plus FLOT chemotherapy in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer [J]. *Future Oncol*, 2022, 18(20): 2465-2473. DOI: 10.2217/fon-2022-0093.
 - [29] Terashima M, Kang Y-K, Kim Y-W, 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: S4000. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4000.
 - [30] Yuan SQ, Nie RC, Jin Y, et al. Perioperative toripalimab and chemotherapy in locally advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a randomized phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(2): 552-559. DOI: 10.1038/s41591-023-02721-w.
 - [31] 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.
 - [32] 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.
 - [33] Lorenzen S, Götze TO, Thuss-Patience P, et al. Perioperative Atezolizumab plus Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Docetaxel for resectable esophagogastric cancer: interim results from the

- randomized, multicenter, phase II/III DANTE/IKF-s633 trial[J]. J Clin Oncol, 2024,42(4):410-420. DOI: 10.1200/JCO.23.00975.
- [34] Bang YJ, Van Cutsem E, Fuchs CS, et al. KEYNOTE-585: Phase III study of perioperative chemotherapy with or without pembrolizumab for gastric cancer[J]. Future Oncol, 2019, 15(9): 943-952. DOI: 10.2217/fon-2018-0581.
- [35] Huang C, Ren S, Chen Y, et al. PD-L1 methylation restricts PD-L1/PD-1 interactions to control cancer immune surveillance[J]. Sci Adv, 2023, 9(21): eade4186. DOI: 10.1126/sciadv.ade4186.
- [36] Li GZ, Doherty GM, Wang J. Surgical management of gastric cancer: a review[J]. JAMA Surg, 2022,157(5):446-454. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.0182.
- [37] Rahim MK, Okholm T, Jones KB, et al. Dynamic CD8(+) T cell responses to cancer immunotherapy in human regional lymph nodes are disrupted in metastatic lymph nodes[J]. Cell, 2023, 186(6): 1127-1143. DOI: 10.1016/j.cell.2023.02.021.