·专题论坛·

胃癌新辅助治疗后病理完全缓解的意义及治疗策略

陈杰 刘凤林
复旦大学附属肿瘤医院胃外二科 复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032
通信作者：刘凤林，Email：fenglinliu@hotmail.com

【摘要】 新辅助治疗作为局部进展期胃癌综合治疗中的重要一环，已被各大指南所推荐。部分局部进展期胃癌患者在经过新辅助治疗后，可以达到病理完全缓解，从而获得相对较好的预后。但局部病理学上的完全缓解是否都能转化成生存获益仍存争议；获得病理完全缓解的患者是否等同于治愈、后续是否需要辅助治疗，这些均尚未明确。因此，如何预测新辅助治疗后能够达到病理完全缓解的患者以及甄别出真正治愈的患者是未来探索的方向。

【关键词】 胃肿瘤； 新辅助治疗； 病理完全缓解； 预后
基金项目：国家自然科学基金（82373381、82172803）

Significance and treatment strategies of pathologic complete response after neoadjuvant therapy for gastric cancer

Chen Jie, Liu Fenglin
Second Department of Gastric Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China
Corresponding author: Liu Fenglin, Email: fenglinliu@hotmail.com

【Abstract】 Neoadjuvant therapy, as an important part of comprehensive treatment for locally advanced gastric cancer, has been recommended by various guidelines. Partial locally advanced gastric cancer patients can achieve pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant therapy, thus achieving relatively good prognosis. However, there is still controversy over whether complete remission in local pathology can translate into survival benefits, whether pCR is equivalent to cure, and whether subsequent adjuvant therapy is needed. Therefore, how to predict patients who can achieve pathologic complete response after neoadjuvant therapy and identify truly cured patients is the direction of future exploration.

【Key words】 Stomach neoplasms; Neoadjuvant therapy; Pathological complete response; Prognosis
Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82373381, 82172803)

局部进展期胃癌患者尽管接受了根治性手术和充分的淋巴结清扫，但其预后仍不尽如人意。越来越多的研究证据表明，新辅助化疗可以降低肿瘤分期、提高 R_0 切除率、降低复发和转移风险，从而改善患者生存[1-2]。因此，虽然在适应人群上有所差别，但新辅助化疗作为局部进展期胃癌综合治疗中的重要一环，已被各大指南所推荐；甚至有部分局部进展期胃癌患者在经过新辅助化疗后，可以达到病理完全缓解（pathological complete response，pCR），从而获得相对较好的预后。但局部病理学上的完全缓解是否都能转化成生存获益，以及获得 pCR 的患者后续是否可以豁免辅助治疗，仍然存在

DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20240425-00153
收稿日期 2024-04-25 本文编辑 万晓梅
引用本文：陈杰，刘凤林. 胃癌新辅助治疗后病理完全缓解的意义及治疗策略[J]. 中华胃肠外科杂志，2024, 27(7): 666-671. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240425-00153.

争议。本文从近年来国内外开展的新辅助治疗的临床研究结果及相关研究进展着手，探讨局部进展期胃癌新辅助治疗后获得pCR的影响因素、预后价值及综合治疗策略，以期为新辅助治疗后获得pCR患者的临床诊疗提供参考。

一、胃癌新辅助治疗后pCR的现状及影响因素

pCR是指在接受新辅助治疗后的胃癌切除标本中，大体观察未见明显肿瘤残留，且在原发肿瘤区域广泛取材，镜下未见肿瘤细胞残留。对于pCR的评判标准，有研究认为，原发灶完全缓解即可判断为pCR[3-4]；也有研究认为，原发灶和淋巴结均完全缓解才能判断为pCR[5-6]。既往研究结果表明，由于治疗人群不同、治疗模式不同、治疗方案和周期不同，pCR率差异较大（2.2%~26.8%）[7-14]。一项收集2004—2016年美国国家癌症数据库（National Cancer Database，NCDB）资料的回顾性研究发现，接受新辅助治疗后接受手术的胃癌患者pCR率只有2.2%[7]。在FLOT4-AIO研究中，采用FLOT方案（氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂+多西他赛）的pCR率为16%，采用ECF（表柔比星+顺铂+氟尿嘧啶）/ECX（表柔比星+顺铂+卡培他滨）方案的pCR率为6%[8]。在NeoFLOT研究中，采用FLOT新辅助化疗方案治疗进展期胃癌的pCR率为20%[9]。在AIO研究中，采用DCX方案（多西他赛+顺铂+卡培他滨）新辅助化疗方案的pCR率为13.7%[10]。在季加孚教授和沈琳教授牵头的RESOLVE研究中，局部进展期胃癌采用SOX方案（奥沙利铂+S-1）新辅助化疗的pCR率为5.6%[1]。随着免疫检查点抑制剂如PD-1/PD-L1在晚期胃癌治疗中取得了重大进展，其治疗阵地也在不断向前推进，在2023年欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology，ESMO）年会中公布的多项关于胃癌新辅助免疫治疗联合化疗的临床研究中，都观察到了pCR率的显著提升。如在MATTERHORN研究中，度伐利尤单抗联合FLOT方案化疗的pCR率为19%[11]。在KEYNOTE-585研究中，帕博利珠单抗联合FLOT方案化疗的pCR率为13%[12]。在朱正刚教授团队牵头的DragonⅣ研究中，围手术期化疗四药模式SOXRC（SOX+卡瑞利珠单抗+阿帕替尼）的pCR率为18.3%[13]。在梁寒教授团队牵头的一项全国多中心、前瞻性Ⅱ期随机对照研究中，SOX方案化疗联合信迪利单抗新辅助治疗的pCR率高达26.8%[14]。

众所周知，pCR作为评价新辅助治疗疗效的病理性依据，是与预后相关的重要因素，许多大型随机对照临床研究也将其作为主要研究终点之一。因此，新辅助化疗前识别出可能获得pCR的患者非常重要。Becker等[15]研究发现，肿瘤位于胃上三分之一和肠型胃癌患者接受新辅助化疗更有可能实现pCR。另有研究表明，肿瘤体积和肿瘤分化程度与新辅助治疗的疗效密切相关[16]。研究表明，新辅助治疗后的印戒细胞形态和血清肿瘤生物标志物水平与局部晚期癌症新辅助治疗后的pCR状态相关[17]。其他研究发现，治疗前临床分期、肿瘤大小、治疗前血清肿瘤学指标、新辅助治疗模式、新辅助化疗结束与手术的时间间隔，这些都是影响局部进展期胃癌新辅助治疗后pCR的因素[18]。由笔者牵头发起的一项针对中国人群中局部进展期胃癌新辅助治疗后获得pCR样本量最大的（331例）、全国多中心、回顾性研究发现，分期较早、分化较好以及化疗联合免疫治疗的局部进展期胃癌患者更有可能实现pCR[19]。然而，目前仍缺乏精准的筛查方法来预判出可能获得pCR的患者。因此，如何在病理学信息、影像学信息和分子生物学特征上，结合人工智能、液体活检等先进手段，精准地筛选出这部分患者是值得探索的方向。

二、pCR的预后价值

尽管pCR在局部进展期胃癌的新辅助治疗中具有良好的预后评估价值，并能作为预测新辅助治疗效果的短期指标。然而，pCR是否可以替代长期生存率作为疗效预测指标的问题仍颇具争议。有研究结果显示，新辅助治疗可以降低肿瘤分期、提高R_0切除率、降低复发和转移率，从而改善患者生存，尤其是行新辅助治疗后获得pCR的患者[20]。Hofheinz等[21]研究显示，pCR是接受新辅助治疗联合行根治性切除胃癌患者无病生存时间（disease free survival，DFS）改善的预测因素，但不是总生存时间（overall survival，OS）改善的预测因素。然而，Ajani等[22]的研究结果显示，pCR率的增加并不能最终转化为生存获益。此外，KEYNOTE-585研究结果显示，免疫治疗联合化疗较单纯化疗组的pCR率提升了10%，但无事件生存时间和OS均未达到预设的研究终点[12]。因此，pCR对远期预后的作用仍需进一步评估。

值得注意的是，选取的pCR判断标准不同，其对预后的指导意义也不同，甚至影响评估患者的远

期疗效，例如当pCR定义为原发灶完全缓解时，此时的淋巴结状态是影响生存的重要因素[23]。

在笔者牵头的一项全国多中心、回顾性研究中，pCR定义为原发灶完全缓解，结果表明，pCR组患者的OS和DFS明显长于非pCR组患者，pCR是OS和DFS的独立预测因素[18]。此外，我们将pCR组中ypN+的这类患者（比如原发灶pCR，但仍有淋巴结转移）视为一个特殊的群体，发现这类患者对新辅助治疗敏感，但pCR中ypN+这部分患者与非pCR患者的OS和DFS差异无统计学意义，这表明pCR的生存益处更多地存在于ypN0中，而不是在ypN+中，这是一个全新的发现[19]。

对于这一发现，笔者推测这与肿瘤转移模式有关。目前，关于肿瘤转移存在两种经典学说：Halsted转移模型[24]和Fisher转移模型[25]。Halsted转移模型认为，区域淋巴结可以作为肿瘤细胞的屏障，只有当靠近原发肿瘤的淋巴结有肿瘤细胞浸润时，它们才会进一步转移到下一站，直到远处转移[24]。因此，可切除肿瘤是一种局部疾病。相反，Fisher的理论证明淋巴结转移是肿瘤转移途径之一，它有可能发生在肿瘤早期，甚至有可能从原发灶随机转移到淋巴结或远处脏器[25]。如果Fisher转移模型成立，那么淋巴结清扫只是确定肿瘤分期的一个步骤，无法改善患者预后，这意味着肿瘤已经发展成一种全身性疾病。笔者牵头的这项全国多中心、回顾性研究证实，单独的原发灶pCR并不能带来生存获益，只有当原发灶和淋巴结都达到pCR时，才能延长生存[18]。因此我们推断，在局部进展期胃癌患者中，微转移对治疗的反应可能会对生存产生更大的影响。这种残留的转移性淋巴结可能最终导致复发和不良的临床结局。所以，局部进展期胃癌伴有淋巴结转移是一种全身性疾病。术前进行新辅助治疗是希望将其转化为一种局部疾病，以最大限度地提高手术效果并改善预后。只有在新辅助治疗后实现ypT0N0时，肿瘤才会不再是全身性疾病，这更符合Fisher的理论。

2022年一项食管癌新辅助化疗的回顾性研究发现，与原发灶病理反应相比，转移性淋巴结的病理反应更能预测接受新辅助化疗后行根治性手术的食管癌患者的长期生存[26]。ypN状态与淋巴结消退分级相结合，可能是预测预后的良好指标。同时，淋巴结消退分级与pTNM分期相结合，可能使患者的生存分层更准确，从而改善接受新辅助化疗后行根治性手术的食管癌患者的术后辅助化疗指征。而目前我们对新辅助化疗后病理消退评估仅针对原发灶，缺乏针对转移性淋巴结的病理消退评估系统。相信在未来，在胃癌的新辅助治疗中，新的病理消退系统将原发灶和转移性淋巴结的病理反应相结合，定能更好地预测生存，并制定和优化后续的辅助治疗策略。

三、pCR后治疗策略的选择

到目前为止，pCR是否等同于治愈，pCR患者术后治疗策略如何选择、如何随访，这方面研究甚少，医疗界也尚无定论。理论上，获得pCR的患者应该属于治愈，但事实并非如此。众多研究表明，胃癌新辅助治疗后获得pCR的患者依然会发生复发转移，尤其是肝转移或脑转移[5,27-28]。由于内在的生物学行为和术后辅助治疗及术后监测的忽略，有些pCR患者预后比非pCR的患者更差[29]。因此，pCR不等同于治愈，不能因为病理学上的降期而放弃术后辅助治疗、忽略术后定期随访监测。有学者提出，pCR用于评估肿瘤缓解是一个动态过程，与肿瘤本身因素、治疗因素都相关[30]。以pCR为导向的治疗方案调整可能会对OS和DFS产生影响。有学者应用倾向评分匹配法评估食管胃结合部癌新辅助放化疗后的辅助化疗对预后的影响，发现术后辅助化疗可以显著改善患者的预后；同时，亚组分析还发现pCR患者可能从术后辅助化疗中获益最大[29]。近期，有学者为了探讨pCR的患者是否需要接受辅助化疗，回顾性分析了39例新辅助化疗后获得pCR患者的临床资料及随访信息，其中20例行辅助化疗，19例未行辅助化疗；该研究结果显示，行辅助化疗并不影响pCR患者的OS和DFS[31]。这表明新辅助化疗后行根治性手术获得pCR的患者可能不需要接受术后辅助化疗，但是该研究纳入的病例数只有39例，可能存在选择偏倚。在笔者发起的全国多中心、回顾性研究中，术后接受辅助化疗（263例，占比79.5%）与未接受辅助化疗（68例，占比20.5%）的患者在OS和DFS方面比较，差异均无统计学意义[19]。这表明，术后辅助化疗也许不能改善新辅助治疗后获得pCR患者的预后。在真实世界中，pCR患者可能包含不同的亚群，生物学行为良好的患者，可能彻底治愈；生物学行为差的患者，预后可能较非pCR患者更差。因此，笔者认为，pCR患者治疗策略的选择，核心的问题在于甄别出真正治愈的患者。

基于循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)检测技术评估微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)已初步应用于多种实体肿瘤[32-33]。有研究表明,手术后残留的ctDNA能反映实体瘤MRD的存在及复发风险,术后ctDNA、MRD阳性胃癌患者的复发风险显著高于阴性患者,同时也发现,MRD状态是最强的预后预测因素[34-35]。

MRD检测同样可预测接受新辅助治疗的进展期胃癌患者的复发风险。2023年美国临床肿瘤学会胃肠道肿瘤研讨会报道了一项回顾性研究,纳入45例完成新辅助治疗和根治性手术且术后病理学评估为完全缓解或接近完全缓解的Ⅰ~Ⅲ期胃癌和食管癌患者;在术后第16周MRD检测窗发现ctDNA阳性患者的复发率为66.7%,阴性患者则为11.1%,ctDNA阳性与无复发生存时间(recurrence free survival, RFS)缩短呈显著相关;而在术后任一时间点,ctDNA阳性患者的复发率为87.5%,阴性患者为7.4%,两组患者RFS比较,差异有统计学意义[36]。据此,笔者设想,对于新辅助治疗后的pCR患者,是否可以通过ctDNA的检测来判断MRD的状态,根据其状态,筛选出真正治愈的患者,从而决定后续治疗方案。当然,这需要大样本、前瞻性的临床研究去证实。

四、未来展望

局部进展期胃癌围手术期多模式治疗格局已呈现"多元化",既为胃癌的治疗提供了可能性,也带来了相应的挑战。包括新辅助化疗、新辅助放化疗、新辅助化疗+免疫治疗、新辅助化疗+靶向+免疫治疗等,部分患者通过术前新辅助治疗而获得了pCR,从而改善了生存,尤其是免疫治疗阵地不断向前推进,pCR率显著提高。然而,pCR不等同于治愈,并非所有的pCR患者都预后良好,其与远期肿瘤学结局之间的因果关系受到治疗模式、患者本身的生物学行为以及肿瘤类型等相关因素的混杂影响。因此,笔者认为,pCR尚不能作为远期疗效的替代终点,而基于ctDNA和循环游离DNA(circulating free DNA, cfDNA)评估的MRD检测技术能预测新辅助治疗后胃癌患者的复发风险,有可能成为远期疗效替代终点。

由于pCR不等同于治愈,因此,胃癌患者术后是否需要辅助治疗成了临床实践中的复杂难题。笔者认为,探索能实现患者最大健康获益的精准医学之路是未来的研究方向。一方面,探索MRD阴性的pCR患者是否可以豁免辅助化疗,也就是做减法,避免低复发风险的pCR患者的过度治疗;另一方面,对于MRD阳性的pCR患者是否应给予更强化的辅助化疗,也就是做加法,增加辅助治疗的强度以降低高危pCR患者的复发风险,进而达到个体化的精准治疗目的。但MRD仍处于探索阶段,距离真正应用到临床还有很长的路要走。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 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.

[2] Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(35): 5210-5218. DOI:10.1200/JCO.2009.26.6114.

[3] Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction[J]. Ann Oncol, 2016,27(4):660-667. DOI: 10.1093/annonc/mdw010.

[4] Stark AP, Ikoma N, Chiang YJ, et al. Characteristics and survival of gastric cancer patients with pathologic complete re-sponse to preoperative therapy[J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(11): 3602-3610. DOI: 10.1245/s10434-019-07638-8.

[5] 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.

[6] 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.

[7] Kaltenmeier C, Althans A, Maria M, et al. Pathologic complete response following neoadjuvant therapy for gastric adenocarcinoma: a national cancer database analysis on incidence, predictors, and outcomes[J]. Am Surg, 2021, 87(7): 1145-1154. DOI: 10.1177/0003134820972083.

[8] Al-Batran SE, Hofheinz RD, 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 multi-

center, open-label, randomised phase 2/3 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(12): 1697-1708. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30531-9.

[9] Schulz C, Kullmann F, Kunzmann V, et al. NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma-very good response predominantly in patients with intestinal type tumors [J]. Int J Cancer, 2015, 137(3): 678-685. DOI: 10.1002/ijc.29403.

[10] Thuss-Patienc PC, Hofheinz RD, Arnold D, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and capecitabine (DCX) in gastro-oesophageal adenocarcinoma: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie(AIO) [J]. Ann Oncol, 2012, 23(11): 2827-2834. DOI: 10.1093/annonc/mds129.

[11] Oh DY, Janjigian YY, Al-Batran SE, et al. 129O 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 4: S1520-S1521. DOI:10.1016/j.annonc.2023.10.265.

[12] Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, et al. LBA74 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: S1316. DOI:10.1016/j.annonc.2023.10.075.

[13] Li C, Zheng YN, Shi Z, et al. Perioperative camrelizumab combined with rivoceranib and chemotherapy versus chemotherapy for locally advanced resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the first interim analysis of a randomized, phase 3 trial (DRAGON IV/CAP 05) [J]. Ann Oncol, 2023, 34 Suppl 2: S852. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.1425.

[14] Ding XW, Wang XJ, Li B, et al. Efficacy and safety of perioperative sintilimab combination with SOX for resectable locally advanced gastric/gastroesopheageal junction cancer (GC. GEJC): a multi-center, open-label, randomized-controlled, prospective phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41 Suppl 4:S364. DOI:10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.36.

[15] Becker K, Langer R, Reim D, et al. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases[J]. Ann Surg, 2011, 253(5): 934-939. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318216f449.

[16] Piessen G, Mathieu M, Leteurtre E, et al. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation[J]. Ann Surg, 2009, 250(6): 878-887. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b21c7b.

[17] Heger U, Blank S, Wiecha C, et al. Is preoperative chemotherapy followed by surgery the appropriate treatment for signet ring cell containing adenocarcinomas of the esophagogastric junction and stomach? [J]. Ann Surg Oncol, 2014,21(5):1739-1748. DOI:10.1245/s10434-013-3462-z.

[18] 田园, 杨沛刚, 李勇, 等. 进展期胃癌新辅助治疗后病理完全缓解相关因素分析及风险预测模型建立[J]. 中国肿瘤临床, 2010, 47(16): 829-834. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.16.688.

[19] 陈杰, 林超, 臧潞, 等. 局部进展期胃癌新辅助治疗病理学完全缓解预测因素及预后分析的全国多中心研究[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(3): 371-379. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240130-00050.

[20] Ikoma N, Blum M, Estrella JS, et al. Evaluation of the American Joint Committee on Cancer 8th edition staging system for gastric cancer patients after preoperative therapy[J]. Gastric Cancer, 2018, 21(1): 74-83. DOI: 10.1007/s10120-017-0743-4.

[21] Hofheinz RD, Hegewisch-Becker S, Kunzmann V, et al. Trastuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel as perioperative treatment for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: a phaseII trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Gastric Cancer Study Group[J]. Int J Cancer, 2021,149(6):1322-1331. DOI:10.1002/ijc.33696.

[22] Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(24): 3953-3958. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4840.

[23] Mizrak Kaya D, Nogueras González GM, Harada K, et al. Efficacy of three-drug induction chemotherapy followed by preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma[J]. Oncology, 2020, 98(8): 542-548. DOI: 10.1159/000506519.

[24] Klein CA. Parallel progression of primary tumours and metastases[J]. Nat Rev Cancer, 2009,9(4):302-312. DOI:10.1038/nrc2627.

[25] Fisher B, Fisher ER. The organ distribution of disseminated 51 Cr-labeled tumor cells[J]. Cancer Res, 1967,27(2):412-420.

[26] Hagi T, Makino T, Yamasaki M, et al. Pathological regression of lymph nodes better predicts long-term survival in esophageal cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery[J]. Ann Surg, 2022,275(6):1121-1129. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004238.

[27] Cho H, Nakamura J, Asaumi Y, et al. Long-term survival outcomes of advanced gastric cancer patients who achieved a pathological complete response with neoadjuvant chemotherapy: a systematic review of the literature[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(3): 787-792. DOI: 10.1245/s10434-014-4084-9.

[28] An JY, Kim HI, Cheong JH, et al. Pathologic and onclolgic outcomes in locally advanced gastric cancer with neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy[J]. Yonsei Med J, 2013, 54: 888-894. DOI: 10.3349/ymj.2013.54.4.888.

[29] Mokdad AA, Yopp AC, Polanco PM, et al. Adjuvant chemotherapy vs postoperative observation following preoperative chemoradiotherapy and resection in gastroesophageal cancer: a propensity score-matched analysis[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(1): 31-38. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.2805.

[30] Fokas E, Smith JJ, Garcia-Aguilar J, et al. Early efficacy end points in neoadjuvant rectal cancer trials: surrogacy

revisited[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(8): 872-875. DOI: 10.1200/JCO.23.01196.

[31] Wang T, Wang N, Hong Z, et al. Long-term survival results of patients with locally advanced gastric cancer and pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and resection[J]. Transl Cancer Res, 2020, 9(2): 529-535. DOI: 10.21037/tcr.2019.11.37.

[32] Huffman BM, Aushev VN, Budde GL, et al. Analysis of circulating tumor DNA to predict risk of recurrence in patients with esophageal and gastric cancers[J]. JCO Precis Oncol, 2022,6:e2200420. DOI:10.1200/PO.22.00420.

[33] 中国医师协会外科医师分会上消化道外科医师专家工作组. 胃癌分子残留病灶检测与临床应用中国专家共识(2023 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2023,22(10):1147-1154. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231008-00129.

[34] Yang J, Gong Y, Lam VK, et al. Deep sequencing of circulating tumor DNA detects molecular residual disease and predicts recurrence in gastric cancer[J]. Cell Death Dis, 2020,11(5):346. DOI:10.1038/s41419-020-2531-z.

[35] Leal A, van Grieken NCT, Palsgrove DN, et al. White blood cell and cell-free DNA analyses for detection of residual disease in gastric cancer[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 525. DOI: 10.1038/s41467-020-14310-3.

[36] Lander EM, Huffman B, Klempner SJ, et al. Circulating tumor DNA as a marker of recurrence risk in locoregional esophagogastric cancers with pathologic complete response[J]. J Clin Oncol, 2023, 41 Suppl 16: S4066. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4066.

·读者·作者·编者·

在本刊发表的论文中可直接使用的英文缩写名词

AEG(食管胃结合部腺癌)
AJCC(美国癌症联合委员会)
ASA(美国麻醉医师协会)
ASCO(美国临床肿瘤协会)
BMI(体质指数)
CEA(癌胚抗原)
CI(置信区间)
CSCO(中国临床肿瘤学会)
DFS(无病生存率)
DNA(脱氧核糖核酸)
EMR(内镜黏膜切除术)
ERAS(加速康复外科)
ESD(内镜黏膜下剥离术)
ESMO(欧洲肿瘤内科学会)
EUS(内镜超声检查术)
FDA(美国食品药品管理局)
GIST(胃肠间质瘤)
HR(风险比)
ICU(重症监护病房)
Ig(免疫球蛋白)
IL(白细胞介素)
ISR(经括约肌间切除术)
NOSES(经自然腔道取标本手术)
NOTES(经自然腔道内镜手术)
MRI(磁共振成像)
MDT(多学科综合治疗协作组)
NCCN(美国国立综合癌症网络)
NIH(美国国立卫生院)
NK 细胞(自然杀伤细胞)
OS(总体生存率)
OR(比值比)
PET(正电子发射断层显像术)
PFS(无进展生存率)
PPH(吻合器痔上黏膜环切钉合术)
RCT(随机对照试验)
RNA(核糖核酸)
ROC 曲线(受试者工作特征曲线)
RR(相对危险度)
PCR(聚合酶链反应)
taTME(经肛全直肠系膜切除术)
TME(全直肠系膜切除术)
TNF(肿瘤坏死因子)
UICC(国际抗癌联盟)
VEGF(血管内皮生长因子)
WHO(世界卫生组织)