·专题论坛·

围手术期联合免疫检查点抑制剂治疗局部进展期胃癌或胃食管结合部腺癌的临床意义

朱正纲
上海交通大学医学院附属瑞金医院外科　上海消化外科研究所　上海市胃肿瘤重点实验室，上海 200025
Email：zzg@rjh.com.cn

【摘要】 临床应用免疫检查点抑制剂（ICI）为局部进展期胃癌（LAGC）或胃食管结合部腺癌（AGEJ）提供了新的治疗手段，获得了更高的治愈率。通过免疫组织化学、基因检测与分子特征分析，发现对于错配修复缺陷（dMMR）/微卫星高度不稳定（MSI-H）、PD-L1 综合阳性评分（CPS）≥5 或 EB 病毒高表达、MSI-H 和微卫星稳定（MSS）/TP53 阳性的肿瘤患者，在围手术期联合应用 ICI 可作为标准的治疗方案。深入了解“冷”和“热”肿瘤的免疫反应机制，能帮助更好地筛选 ICI 治疗获益者；同时可为将无应答的“冷”肿瘤转化为有应答的“热”肿瘤提供理论依据，使无应答患者能受益于 ICI 免疫治疗。最近的一些临床试验明确地表明，ICI 与化疗或放化疗联合，或者 ICI 联合抗 HER-2 或抗血管内皮生长因子（VEGF）/VEGF 受体（VEGFR）与化疗具有多药协同与互补作用；与单纯化疗相比，联合治疗能明显提高病理完全缓解率、主要缓解率或 ypT0N0 比例等，并有望改善患者预后。本文总结了近年来在 LAGC/AGEJ 围手术期联合应用 ICI 与其他治疗模式的一系列临床试验结果，深入讨论了 ICI 应用于 LAGC/AGEJ 新辅助和辅助治疗的现状，探讨了未来新的围手术期免疫联合治疗的可行性。

【关键词】 胃肿瘤，局部进展期；　胃食管结合部腺癌；　围手术期治疗；　免疫检查点抑制剂；　病理完全缓解

基金项目：国家自然科学基金（81871904）

Clinical significance of combined therapy with immune checkpoint inhibitor in perioperative treatment for locally advanced gastric cancer or adenocarcinoma of gastroesophageal junction

Zhu Zhenggang
Department of Surgery, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Institute of Digestive Surgery, Shanghai Key Laboratory of Stomach Neoplasms, Shanghai 200025, China
Email:zzg@rjh.com.cn

【Abstract】 The clinical application of immune checkpoint inhibitor (ICI) offers novel treatment modality for locally advanced gastric cancer (LAGC) and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction (AGEJ), with the crucial benefit of providing higher cure rates. These agents have become part of standard treatments in the perioperative setting for selected cases, such as tumor with MSI-H/dMMR, high expression of CPS (≥5) or EBV (+), MSI-H and MSS/TP53+ according to tumor immunohistochemical, genetic testing or molecular characterization. An in-depth

DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20240507-00166
收稿日期　2024-05-07　　**本文编辑**　万晓梅
引用本文：朱正纲. 围手术期联合免疫检查点抑制剂治疗局部进展期胃癌或胃食管结合部腺癌的临床意义[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(7): 659-665. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240507-00166.

understanding of the immune response mechanisms in "cold" and "hot" tumors enables us to better identify ICI beneficiary and further provide a rationale for converting nonresponsive "cold" tumors into responsive "hot" tumors, subsequently allowing nonresponders to benefit from ICI immunotherapy. Several recent clinical trials clearly demonstrated a synergistic and complementary effect of combining ICI with chemotherapy or chemoradiotherapy, as well as combining ICI with anti-HER2 or anti-VEGF/VEGFR and chemotherapy. Compared with chemotherapy alone, the combination treatment can significantly improve pCR, MRR or ypT0N0, and is expected to improve the prognosis. This article reviews the results of a series of clinical trials in recent years in the field of perioperative application of ICI with other modalities in LAGC/AGEJ, aiming at expanding upon the discussion of current standard neoadjuvant and adjuvant therapies for LAGC/AGEJ and exploring the feasibility of new perioperative combined immunotherapy in the future.

【 **Key words** 】 Stomach neoplasms, locally advanced; Adenocarcinoma of gastroesophageal junction; Perioperative therapy; Immune checkpoint inhibitor; Pathological complete response

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81871904)

对局部进展期胃癌(locally advanced gastric cancer,LAGC)或胃食管结合部腺癌(adenocarcinoma of gastroesophageal junction,AGEJ)开展围手术期综合治疗,尤其是术前新辅助治疗已被国内外主要胃癌诊疗指南积极推荐[1-5]。新辅助治疗使众多患者临床获益,明显改善预后[6-7]。近10余年来,以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor,ICI)为代表的免疫治疗在临床逐渐普及应用,进一步提升了LAGC/AGEJ围手术期综合治疗的疗效[8-9]。另一方面,人们也深刻认识到胃癌是一类高度异质性的肿瘤,同一肿瘤在不同的个体、原发灶与转移灶、原发灶内不同部位或治疗前后,其肿瘤生物学行为可存在较大的差异,即所谓的"时-空异质性(spatial and temporal heterogeneity)"[10-11]。因此,同一治疗方案或同一药物对不同个体或在不同时期的疗效可能存在显著差异,如何提高围手术期ICI治疗LAGC/AGEJ的疗效,已成为临床上普遍关注的热点问题。

一、"冷-热肿瘤"及其对ICI治疗的影响

肿瘤免疫状态受肿瘤微环境(tumor microenvironment,TME)和宿主免疫系统的调节。临床上,基于对肿瘤治疗的临床疗效,提出"冷-热肿瘤"的概念。通常,对治疗反应不佳的肿瘤定义为冷肿瘤(cold tumor),对治疗反应良好的肿瘤则定义为热肿瘤(hot tumor)。"冷肿瘤"潜在的生物学行为主要表现为:(1)缺乏新抗原、人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)分子缺失或无法将肿瘤抗原呈递到HLA,致肿瘤免疫原性低下;(2)树突状细胞在募集、激活、成熟、抗原交叉呈递或T细胞功能启动等发生障碍,导致抗原呈递缺陷;(3)由于TME趋化因子分泌不足、循环T细胞趋化能力低下,运动受限;且瘤体内异常的脉管系统和富含胶原或成纤维细胞基质进一步抑制了T细胞的浸润;(4)免疫抑制性TME包括免疫抑制性细胞亚群,如肿瘤相关巨噬细胞、肿瘤相关中性粒细胞、髓源性抑制细胞和调节性T细胞等导致T细胞功能障碍或死亡。此外,包括缺氧、高乳酸、高脂肪酸和高钾离子等在内的TME代谢也成为抗肿瘤免疫功能和影响ICI疗效的主要障碍。而"热肿瘤"则表现出强烈的细胞毒性T细胞和自然杀伤细胞介导的肿瘤杀伤性能。"热肿瘤"TME内反应性$CD8^+$T细胞通过HLA-肽复合物识别并杀伤肿瘤细胞,自然杀伤细胞则可直接杀伤缺乏HLA分子的肿瘤细胞。宿主系统通过营养能量、神经系统、激素和微生物代谢等在调节肿瘤免疫表型中起着至关重要的作用[12-13]。对LAGC/AGEJ开展积极的新辅助化疗、放疗或放化疗等,可以诱导肿瘤细胞发生免疫原性死亡,刺激瘤体产生的大量新的肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen,TAA)并产生具有抗肿瘤免疫活性细胞,使原来免疫原性较弱的"冷肿瘤"转变成具有免疫活性的"热肿瘤";若联合应用ICI治疗,则犹如给体内接种原位癌肿疫苗,有利于激活全身性抗肿瘤免疫反应,即在肿瘤被切除之前让自身免疫系统熟悉所患肿瘤的变异,促使肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte,TIL)的免疫应答,从而使免疫系统能够更好地做出抑癌反应,故积极开展术前联合ICI的新辅助综合治疗,对施行根治性手术、降低术后肿瘤复发风险具有特殊意义[14-17]。

二、依据肿瘤分子病理分型与生物标志物指导ICI用药

已有多项针对胃癌分子病理分型研究成果问

世，对临床具有重要参考价值的主要有美国国家癌症研究所的TCGA分型与亚洲癌症研究组织的ACRG分型。前者依据295例胃癌患者的肿瘤组织及血液标本分子检测结果，提出4类分子亚型，包括Epstein-Barr病毒（EBV）阳性型、微卫星不稳定（microsatellite instability，MSI）型、染色体不稳定（chromosomal instability，CIN）型以及基因组稳定（genomically stable，GS）型。其中，EBV阳性型和MSI型是免疫治疗可能获益类型，而CIN型和GS型对免疫治疗的反应性较差[18]。ACRG分型则依据对300例胃癌标本的检测结果，也分为4个亚型：MSI型、微卫星稳定/上皮间质转化型（microsatellite stability / epithelial-to mesenchymal transition，MSS/EMT型）、微卫星稳定（microsatellite stability，MSS）/TP53+型和MSS/TP53−型，其中MSI与MSS/TP53+两种亚型肿瘤对ICI治疗的敏感性较高，疗效较好[19]。

此外，鉴于胃癌瘤体高度的异质性，并非所有患者均能从免疫治疗中获得满意疗效。为增强免疫治疗的效果，结合肿瘤分子病理分型，对肿瘤组织进行相关生物标志物检测，将有助于筛选免疫治疗潜在的获益人群。目前，临床上将肿瘤组织中程序性死亡蛋白配体1（programmed death protein ligand-1，PD-L1）表达水平与MSI或错配修复（mismatch repair，MMR）状态等作为主要的生物标志物。临床上多采用综合阳性评分（combined positive score，CPS）对肿瘤组织PD-L1表达水平进行量化[20]。CheckMate 649与ORIENT-16等研究已证实，对晚期不可切除的LAGC/AGEJ，若CPS≥5，接受化疗与ICI联合治疗后，预后可有明显改善[21-22]。DANTE研究表明，围手术期联合应用FLOT方案（氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂+多西他赛）与阿替利珠单抗可使进展期食管胃腺癌达到临床降期及肿瘤组织病理学退缩，尤其在PD-L1高表达或MSI-H患者中效果更显著[23]。既往对于LAGC/AGEJ患者，手术+围手术期铂类化疗是标准治疗，但是对于dMMR/MSI-H的LAGC/AGEJ患者进行围手术期化疗仍有争议。Ⅱ期试验GERCOR NEONIPIGA临床研究结果表明，dMMR/MSI-H的LAGC/AGEJ患者在接受纳武利尤单抗和伊匹木单抗新辅助治疗后，可获得令人满意的病理完全缓解（pathological complete response，pCR）率（58.6%）[24]。

如何在新辅助免疫治疗前，依据PD-L1 CPS检测结果来筛选潜在的获益患者，存在较大的挑战性，因为术前主要是通过内镜活检取得肿瘤标本，且多在肿瘤表面取材，取材量少，难以客观反映整个瘤体组织生物学行为。Yamashita等[25]的研究结果显示，内镜活检样本与手术样本之间PD-L1检测阳性符合率为64.4%，内镜活检PD-L1检测的假阴性率为29.8%；经内镜活检的数量可以影响PD-L1的检测值，故推荐术前行内镜活检肿瘤标本时，应在肿瘤不同部位多点获取，至少达5枚或更多，以提高对PD-L1 CPS表达水平的判断正确率，以帮助甄别胃癌术前新辅助免疫治疗的潜在获益者。德国一项研究对22例胃癌作术前内镜活检标本进行PD-L1 CPS分析，其中PD-L1阴性（CPS<1）为59.1%，PD-L1低表达（CPS：1~4）为22.7%，PD-L1中表达（CPS：5~9）与高表达（CPS：≥10）合计为9%；另对56例手术标本的检测结果分析，发现PD-L1阴性为27.3%，低表达为43.6%，中-高表达合为16.4%，说明与手术标本取材相比，通过内镜活检标本检测PD-L1的CPS值存在较大的误差；若活检标本>4个，总量达到4.5 mm^3，则检测PD-L1的阳性率可有所提高，灵敏度可达0.73[26]。

三、化疗或放化疗联合ICI治疗LAGC/AGEJ

近几年的临床研究相继证实，对于LAGC/AGEJ患者，联合化疗或放化疗与ICI开展围手术期治疗较之单纯化疗，可明显增加肿瘤退缩比例，改善患者预后，且不增加不良事件发生率。

2024年，Verschoor等[27]报道了阿特利珠单抗联合化疗应用于21例LAGC/AGEJ患者的治疗结果，全组未发生3级以上不良事件，仅发生2例3级不良事件；20例患者均接受手术，术后病理显示14例为主要病理缓解（major pathological response，MPR），其中9例为pCR；全组中位随访47个月时，14例MPR患者中有13例无病生存，另6例肿瘤无明显退缩（Mandard TRG 3~5级）者中有5例因肿瘤复发死亡。因此，未来有望进一步开展随机对照研究探索该治疗方案的安全性。中山大学附属肿瘤中心的NEOSUMMIT-01研究结果显示，相较于围手术期单纯化疗组，在围手术期化疗中加入特普瑞利单抗可以提高TRG 0~1级患者的比例（44.4%比20.4%，P=0.009）、pCR率（22.2%比7.4%，P=0.030），且未增加手术并发症发生率、病死率、≥3级不良事件发生率[28]。上海复旦大学中山医院的Neo-PLANET研究结果显示，放化疗联合卡瑞利珠单抗新辅助治

疗后的总 pCR 率、MPR 率和 R_0 切除率分别为 33.3%、44.4% 和 91.7%，ypN0 为 77.8%；2 年疾病无进展生存率（progression-free survival，PFS）和总体生存率分别为 66.9% 和 76.1%，最常见的 3~4 级不良事件是淋巴细胞计数减少（75.0%），表明该治疗方案对于患者具有良好的病理反应和可接受的安全性[29]。全球性Ⅲ期临床研究 KEYNOTE-585 研究针对 LAGC/AGEJ 的围手术期治疗，结果显示，化疗联合帕博利珠单抗组（502 例）的 pCR 率高于单纯化疗组（505 例）（13.0% 比 2.4%，P<0.001）；前组较后组延长无事件生存期（event-free survival，EFS）（44.4 个月比 25.3 个月，P=0.019 8），但尚未达到显著性差异；两组 3~4 级不良事件发生率相似（65% 比 63%）[30]。另一项全球性Ⅲ期临床试验 MATTERHORN 的中期结果显示，与安慰剂联合 FLOT 方案组比较，度伐利尤单抗联合 FLOT 方案组的 pCR 率更高（19% 比 7%；P<0.000 01），完全与近完全病理缓解（pCR+near-pCR）率提高近 1 倍（27% 比 14%）；临床病理分期降期率更高（ypT0：23% 比 11%；ypN0：52% 比 37%），且未增加 3~4 级不良事件发生率（58% 比 56%）[31]。

四、“靶-免-化”联合治疗 LAGC/AGEJ

“靶-免-化”治疗，首先系针对肿瘤明确的靶点，结合相应的靶向药物，并联合应用 ICI 与化疗药物组成治疗方案，以达到不同药物间互补、协同与增效的作用。迄今，多个胃癌临床诊疗指南中，均已明确的胃癌治疗靶点主要有：（1）人类表皮生长因子受体-2（human epidermal growth factor receptor，HER-2），HER-2 能调控肿瘤的生长、浸润与转移；（2）血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）或血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor，VEGFR）。近几年，临床上对抗 HER-2 或抗 VEGF/VEGFR 与 ICI 联合化疗作为 LAGC/AGEJ 的围手术期治疗方案开展了有益的探索，取得了初步的成效。

1. 抗 HER-2 与 ICI 联合化疗的“靶-免-化”治疗：HER-2 阳性的病例约占胃癌患者的 15%~20%，富含 HER-2 的胃癌通常更具侵袭性，较早发生转移，术后复发率高[32-33]。既往研究显示，抗 HER-2 靶向治疗联合化疗后 pCR 率为 9.6%~23.0%，这为 HER-2 阳性晚期胃癌患者带来了新希望[32-33]。由于针对 HER-2 阳性晚期胃癌临床治疗显著获益，HER-2 阳性 LAGC/AGEJ 围手术期“靶-免-化”联合治疗的系列临床研究已逐步开展并取得初步成功。

全球性Ⅲ期临床试验 KEYNOTE-811 研究的第二、三次中期分析结果显示，在一线曲妥珠单抗+化疗的基础上加入帕博利珠单抗联合治疗，可显著改善 HER-2 阳性 LAGC/AGEJ 患者的 PFS，尤其是 CPS≥1 的患者；最终疗效尚有待总生存随访结果[34]。河南省肿瘤医院的一项单臂Ⅱ研究结果显示，在 CAPOX 化疗方案中加入 SHR1210（与 PD-1 结合的人 IgG4 单克隆抗体）和曲妥珠单抗用于 HER-2 阳性 LAGC/AGEJ 的新辅助治疗，可获得 31.3% 的 pCR 率，56.3% 的 MPR 率，77.3% 的 ORR 率；该研究初步结果令人鼓舞，长期生存结果有待进一步随访[35]。在郑州大学第一附属医院团队的一项多中心单臂Ⅱ期研究中，替雷利珠单抗联合曲妥珠单抗和标准化疗治疗可切除的 18 例 HER-2 阳性 LAGC/AGEJ 患者，11 例完成手术，有 6 例（54.5%）达到 pCR[36]。2024 年北京大学肿瘤医院团队的一项Ⅱ期多中心临床研究初步结果提示，阿替利珠单抗联合曲妥珠单抗及 XELOX 方案在 HER-2 阳性 LAGC/AGEJ 患者中表现出较好的疗效，可获得 38.1% 的 pCR 率[37]。上述研究均表明，在标准化疗方案的基础上加用 PD-1 抑制剂联合曲妥珠单抗后，患者 pCR 率实现了极大的提升。

2. 抗 VEGF/VEGFR 与 ICI 联合化疗的“靶-免-化”治疗：由于肿瘤组织增殖速度较快，血供相对不足，导致 TME 缺氧和酸中毒，由此激活缺氧诱导因子 1（hypoxia-inducible factor 1，HIF-1），上调 VEGF 与 VEGFR 表达水平并促使两者的结合，加速肿瘤血管生成，发生结构畸形与功能紊乱；肿瘤内皮细胞分泌的 VEGF 可抑制祖细胞向 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 淋巴细胞分化，降低 T 细胞增殖和细胞毒作用，促使瘤体过表达 PD-L1、CTLA-4、TIM3 和 LAG3 等，导致 T 细胞衰竭与凋亡；同时，促进肿瘤相关巨噬细胞由免疫支持性 M1 样表型转变为免疫抑制性 M2 样表型；调节性 T 细胞大量聚集在 TME 内，进一步促使 TME 形成免疫抑制状态，干扰 ICI 发挥免疫治疗效应[38]。鉴于此，应用小剂量抗 VEGF 或 VEGFR 联合 ICI 与化疗的“靶-免-化”治疗在胃癌围手术期已取得初步疗效，正成为 LAGC/AGEJ 的重要治疗选择。

山东大学附属齐鲁医院肿瘤团队的一项单臂Ⅱ期探索性试验结果显示，卡瑞利珠单抗、阿帕

替尼和S-1或SOX联合新辅助治疗LAGC后，pCR率和MPR率分别为15.8%和26.3%，且病理反应与MSI状态、PD-L1 CPS表达和肿瘤突变负荷显著相关[39]。在福建医科大学附属协和医院胃癌团队报告的一项多中心随机对照的Ⅱ期临床研究中，卡瑞利珠单抗和阿帕替尼联合化疗相较于单纯化疗，可获得更高的MPR率（33.3%比17.0%，P=0.044）、客观缓解率（66.0%比43.4%，P=0.017）与R_0切除率（94.1%比81.1%，P=0.042）[40]。笔者团队牵头发起的全国多中心随机对照Ⅲ期临床试验DRAGON-Ⅳ/AHEAD-G208研究结果显示，相较于围手术期单纯SOX化疗组（SOX组），围手术期SOX+阿帕替尼+卡瑞利珠单抗治疗组（SOXRC组）可获得更高的pCR率（18.3%比5.0%，P<0.000 1），获得初步阳性结果，其最终EFS、无病生存期以及OS均有待进一步随访[41]。

随着新型ICI联合其他治疗在晚期胃癌一线治疗的成功，以及全程新辅助治疗在临床上的探索，可以预见针对LAGC/AGEJ的围手术期ICI联合治疗将有进一步的发展[42-44]。目前，已经发表的Ⅱ或Ⅲ期临床研究，多以pCR、MRR或ypT0N0等作为主要研究终点，这些指标能否进一步转化为患者的生存获益仍有待最终随访结果，肿瘤显著退缩后如何精准把握手术切除范围等都是我们面临的新挑战。毫无疑问，对于LAGC/AGEJ患者，积极开展围手术期综合治疗业已成为临床普遍的共识。

利益冲突　本文作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(2): 167-192. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0008.

[2] Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2022, 33(10): 1005-1020. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.004.

[3] 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.

[4] Kang YK, Yook JH, Park YK, et al. PRODIGY: a phase III study of neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 plus surgery and adjuvant S-1 versus surgery and adjuvant S-1 for resectable advanced gastric cancer[J]. J Clin Oncol, 2021,39(26):2903-2913. DOI: 10.1200/JCO.20.02914.

[5] Wang FH, Zhang XT, Tang L, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2023[J]. Cancer Commun (Lond), 2024, 44(1): 127-172. DOI: 10.1002/cac2.12516.

[6] 朱正纲. 局部进展期胃癌围手术期治疗的现状与展望[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(2):101-106. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20210105-00003.

[7] 朱正纲. 胃癌外科综合治疗的若干进展与展望[J]. 外科理论与实践, 2023, 28(1): 1-6. DOI: 10.16139/j. 1007-9610.2023.01.01.

[8] Yuan Z, Cui H, Wang SY, et al, Combining neoadjuvant chemotherapy with PD-1/PD-L1 inhibitors for locally advanced, resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Oncol, 2023, 13: 1103320. DOI: 10.3389/fonc.2023.1103320.

[9] 朱正纲. 免疫检查点抑制剂在胃癌新辅助治疗中的临床意义[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(16):1331-1336. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231121-01150.

[10] Jia Q, Wang A, Yuan Y, et al. Heterogeneity of the tumor immune microenvironment and its clinical relevance[J]. Exp Hematol Oncol, 2022,11(1):24. DOI: 10.1186/s40164-022-00277-y.

[11] Li YR, Halladay T, Yang L. Immune evasion in cell-based immunotherapy: unraveling challenges and novel strategies[J]. J Biomed Sci, 2024, 31: 5-21. DOI: 10.1186/s12929-024-00998-8.

[12] Zhang JH, Huang D, Saw PE, et al. Turning cold tumors to hot: from molecular mechanisms to clinical applications [J]. Trends Immunol, 2022,43(7):527-545. DOI: 10.1016/j.it.2022.04.010.

[13] Wang L, Geng H, Liu Y, et al. Hot and cold tumors: Immunological features and the therapeutic strategies[J]. Med Comm, 2023,4(5):e343. DOI: 10.1002/mco2.343.

[14] Petricevic B, Kabiljo J, Zirnbauer R, et al. Neoadjuvant immunotherapy in gastrointestinal cancers—The new standard of care? [J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 2): 834-850. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.05.015.

[15] Saito N, Kobayashi Y, Nagaoka K, et al. Two distinct phenotypes of immunologically hot gastric cancer subtypes[J]. Biochem Biophys Rep, 2021,28:101167. DOI: 10.1016/j.bbrep.2021.101167.

[16] Derks S, de Klerk LK, Xu X, et al. Characterizing diversity in the tumor-immune microenvironment of distinct subclasses of gastroesophageal adenocarcinomas[J]. Ann Oncol, 2020, 31(8): 1011-1020. DOI: 10.1016/j. annonc.2020.04.011.

[17] Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers[J]. Nat Med, 2020, 26(4): 566-576. DOI: 10.1038/s41591-020-0805-8.

[18] Adam JB, Vesteinn T, Ilya S, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma [J]. Nature, 2014, 513(7517): 202-209. DOI: 10.1038/nature13480.

[19] 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. DOI: 10.1038/nm.3850.

[20] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 基于PD-L1蛋白表达水平的胃癌免疫治疗专家共识(2023年版)[J]. 中国肿瘤临床, 2024,51(2):55-63. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20231335.

[21] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as firstline treatment for advanced gastric cancer/gastro-esophageal junction cancer/oesophageal adeno-carcinoma (CheckMate 649): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2021,398(10294):27-40. DOI: 10.1016/S0140- 6736(21)00797-2.

[22] 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.

[23] 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.

[24] 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 NEONIPIGA phase II study [J]. J Clin Oncol, 2023,41(2): 255-265. DOI: 10.1200/JCO. 22.00686.

[25] Yamashita K, Iwatsuki M, Harada K, et al. Can PD-L1 expression evaluated by biopsy sample accurately reflect its expression in the whole tumour in gastric cancer? [J]. Br J Cancer, 2019, 121(3): 278-280. DOI: 10.1038/s41416-019-0515-5.

[26] Schoemig-Markiefka B, Eschbach J, Scheel AH, et al. Optimized PD-L1 scoring of gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(5): 1115-1122. DOI: 10.1007/s10120-021-01195-4.

[27] Verschoor YL, van de Haar J, van den Berg JG, et al. Neoadjuvant atezolizumab plus chemotherapy in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: the phase 2 PANDA trial[J]. Nat Med, 2024, 30(2): 519-530. DOI: 10.1038/s41591-023-02758-x.

[28] 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.

[29] 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): 6807-6818. DOI: 10.1038/s41467-022-34403-5.

[30] Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, et al. KEYNOTE-585 investigators. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2024,25(2):212-224. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00541-7.

[31] Janjigian YY, AI-Batran SE, Wainberg ZA, et al. Pathological complete response (pCR) to durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer: interim results of the global phase III MATTERHORN study[J]. Ann Oncol, 2023, 34 Suppl 2: S1315-S1316. DOI:10.1016/j.annonc.2023.10.074.

[32] Zhu Y, Zhu X, Wei X, et al. HER2-targeted therapies in gastric cancer[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1876(1):188549. DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188549.

[33] Kahraman S, Yalcin S. Recent advances in systemic treatments for HER-2 positive advanced gastric cancer[J]. Onco Targets Ther, 2021, 14: 4149-4162. DOI: 10.2147/OTT.S315252.

[34] Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2023,402(10418):2197-2208. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02033-0.

[35] 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 adenocarcinoma[J]. J Clin Oncol, 2022, 40 Suppl 4: S296. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.296.

[36] Zhao C, Meng X, Shan Z, et al. 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]. J Clin Oncol, 2023, 41 Suppl 16:e16084. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e16084.

[37] Zhi P, Zhang X, Liang H, et al. Atezolizumab and trastuzumab plus chemotherapy in patients with HER2+ locally advanced resectable gastric cancer or adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: a multicenter, randomized, open-label phase II study[J]. J Clin Oncol, 2024, 42 Suppl 3: S312. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.312.

[38] 朱正纲. 联合抗血管生成、免疫检查点抑制剂与化疗在局部进展期胃癌新辅助治疗中的临床意义[J]. 外科理论与实践, 2024, 29(2): 132-137. DOI: 10.16139/j. 1007-9610.2024.02.07.

[39] Li S, Yu W, Xie F, et al. Neoadjuvant therapy with immune checkpoint blockade, antiangiogenesis, and chemotherapy for locally advanced gastric cancer[J]. Nat Commun, 2023,14(1):8. DOI: 10.1038/s41467-022-35431-x.

[40] Lin JX, Tang YH, Zheng HL, et al. Neoadjuvant camrelizumab and apatinib combined with chemotherapy versus chemotherapy alone for locally advanced gastric cancer: a multicenter randomized phase 2 trial[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 41-53. DOI: 10.1038/s41467-023-44309-5.

[41] 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.

[42] Ji J, Shen L, Li Z, et al. Cadonilimab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for unresectable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (COMPASSION-15): a randomized, double-blind, phase 3 trial [C]. American Association of Cancer Research, 2024.

[43] Yang J, Greally M, Strong VE, et al. Perioperative versus total neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer[J]. J Gastrointest Oncol, 2023, 14(3): 1193-1203. DOI: 10.21037/jgo-23-4.

[44] DiPeri TP, Gong J, Burch M, et al. Total neoadjuvant therapy for locally advanced gastric cancer: too much of a good thing? [J]. J Gastrointest Oncol, 2023, 14(5): 2287-2289. DOI: 10.21037/jgo-23-682.

《中华胃肠外科杂志》第六届编辑委员会成员名单

顾　　问（按姓氏拼音首字母排序）：

蔡三军　黎介寿　李　宁　刘玉村　王国斌　汪建平　郑　树　周总光　朱正纲

总 编 辑　兰　平

副总编辑（按姓氏拼音字母为序）：

顾　晋　何裕隆　季加孚　李国新　秦新裕　任建安　王　杉　吴小剑　张忠涛　郑民华

编辑委员（按姓氏拼音字母为序）：

蔡建春　曹　晖　曹　杰　陈俊强　陈　凛　陈龙奇　陈路川　程向东　池　畔　崔书中
戴冬秋　邓艳红　丁克峰　董剑宏　杜建军　杜晓辉　方文涛　房学东　冯　波　傅传刚
傅剑华　郜永顺　龚建平　顾　晋　韩方海　何裕隆　胡建昆　胡文庆　胡志前　黄昌明
黄　华　黄美近　黄忠诚　季加孚　姜可伟　江志伟　揭志刚　康　亮　兰　平　李国新
李乐平　李心翔　李　勇　李幼生　李子禹　梁　寒　林国乐　刘炳亚　刘　骞　刘颖斌
马晋平　潘　凯　潘志忠　彭俊生　钱　群　秦新裕　任东林　任建安　沈　琳　苏向前
孙益红　所　剑　陶凯雄　童卫东　汪　欣　王存川　王海江　王　宽　王昆华　王　烈
王　群　王　杉　王锡山　王　屹　王振军　王自强　卫　勃　卫洪波　魏　东　吴国豪
吴小剑　武爱文　肖　毅　徐惠绵　徐瑞华　徐泽宽　许剑民　薛英威　燕　速　杨　桦
姚宏亮　姚宏伟　姚琪远　叶颖江　于颖彦　余　江　余佩武　袁维堂　臧　潞　张　卫
张忠涛　章　真　赵青川　赵　任　郑民华　钟　鸣　周平红　周岩冰　周志伟　朱维铭

通讯编委（按姓氏拼音字母为序）：

陈　功　陈心足　邓靖宇　高志冬　韩加刚　何国栋　何显力　何晓生　胡彦锋　黄　俊
季　刚　江从庆　姜　军　靖昌庆　柯重伟　李　明　李太原　李晓华　李永翔　练　磊
林宏城　刘凤林　卢　云　马君俊　戎　龙　申占龙　沈坤堂　宋　武　孙　锋　孙凌宇
孙跃明　唐　磊　汪学非　王　颢　王　林　王　黔　王　权　王　伟　王旭东　魏　波
吴　涛　谢忠士　严　超　严　俊　杨　力　杨盈赤　俞金龙　袁　勇　曾长青　张　宏
张　俊　张连海　张文斌　赵　刚　赵永亮　郑朝辉　钟芸诗　周　烨　朱　骥　朱甲明

特约审稿专家（按姓氏拼音字母为序）：

柴宁莉　陈瑛罡　戴　勇　刁德昌　董　平　黄　颖　柯　嘉　刘　浩　刘　屹　刘忠臣
楼　征　钱　锋　王海屹　王晰程　王振宁　吴秀文　吴舟桥　赵　刚　叶再生　张　鹏
张信华

青年审稿专家（按姓氏拼音字母为序）：

曹　毅　常文举　陈　实　陈　韬　陈新华　冯青阳　高显华　高翔宇　国　婧　李　俊
李政焰　林建贤　陆　俊　马志明　彭健宏　沈晓菲　田宏亮　田玉龙　王　权　王林俊
王枭杰　王　镇　肖　乾　徐　徕　杨　昆　于冠宇　张峻岭　张珂诚　张　旋　周太成