

新辅助治疗时代对胃癌外科发展趋势的影响与思考

白飞¹, 王伟², 李胜^{3*}

1.湖南省肿瘤医院 胃十二指肠胰腺外科, 湖南 长沙 410013

2.湖南省肿瘤医院 消化泌尿内二科, 湖南 长沙 410013

3.邵阳市中心医院 胃肠外科, 湖南 邵阳 422000

【摘要】 胃癌的发病率在我国恶性肿瘤中排名第五,死亡率位居第三。新辅助治疗已成为局部进展期胃癌术前的标准治疗手段,它可以使肿瘤退缩,提高R0切除率,减少局部复发和远处转移,改善患者预后。临床上我们时常会遇到胃癌患者在接受新辅助治疗后,部分病例获得临床或病理完全缓解。这时我们面临一个现实的问题,这些病例是否可以缩小手术范围,甚至选择等待观察的策略?特别是当患者对保留器官要求很高的时候,外科医生是否可以去做尝试?目前这些问题都是很值得探究的,也是临床医生最为关注的焦点问题。本文结合现有循证医学证据,就上述临床问题进行探讨。本文将为未来接受新辅助治疗的胃癌患者在确保肿瘤学疗效的前提下,是否缩小手术范围或等待观察提供思路,期待起到抛砖引玉的作用。

【关键词】 胃癌; 新辅助治疗; 手术范围; 等待观察; 外科手术

The impact and reflection on the development trend of surgery for gastric cancer in the era of neoadjuvant therapy

Bai Fei¹, Wang Wei², Li Sheng^{3*}

1.Department of Gastrointestinal and Pancreatic Surgery, Hunan Cancer Hospital, Changsha 410013, Hunan, China

2.Department of Gastroenterology and Urology II, Hunan Cancer Hospital, Changsha 410013, Hunan, China

3.Department of Gastrointestinal Surgery, the Central Hospital of Shaoyang, Shaoyang 422000, Hunan, China

*Corresponding author: Li Sheng, E-mail: suhuashiafei@163.com

【Abstract】 The incidence of gastric cancer ranks fifth among malignant tumors in China, while its mortality rate ranks third. Neoadjuvant therapy has become standard preoperative treatment for locally advanced gastric cancer, which can cause tumor regression, increase the R0 resection rate, reduce local recurrence and distant metastasis, and improve the prognosis of patients. In clinical practice, we often encounter cases of gastric cancer who achieve clinical or pathological complete response after neoadjuvant therapy. There is a practical question at this time: Whether the extent of surgery could be reduced or even a watch and wait strategy be adopted for these cases? Can surgeons attempt to do it especially when patients have a high demand for organ preservation? Currently, these issues are highly worthy of exploration and are the most concerning focus for clinicians. This article discusses the above clinical issues based on existing evidence-based medicine. It will also provide ideas for reducing the extent of surgery or watch and wait under the premise of ensuring oncological safety for gastric cancer after neoadjuvant therapy in the future, and hopes to play a role in stimulating further discussion.

【Key words】 Gastric cancer; Neoadjuvant therapy; Extent of surgery; Watch and wait; Surgery

胃癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤之一。

基金项目: 湖南省创新型省份建设专项经费资助项目(2023SK4089)

*通信作者: 李胜, E-mail: suhuashiafei@163.com

国家癌症中心2022年恶性肿瘤统计数据显示,我国胃癌发病率位居第五,死亡率位列第三^[1]。目前,我国胃癌以局部进展期居多,胃癌异质性强,预后较差。随着胃癌新辅助治疗的引入,目前国内均已将“新辅助治疗-D2手术-辅助治疗”作为

局部进展期胃癌的标准治疗手段。新辅助治疗包括新辅助化疗、新辅助放疗及新辅助免疫治疗等。胃癌的新辅助治疗具有将肿瘤降级降期、杀灭微转移等作用,部分患者甚至可以获得临床完全缓解(clinical complete response, cCR)或病理完全缓解(pathological complete response, pCR)。然而,新辅助治疗也为外科临床工作带来了一些困惑,比如新辅助治疗后可否缩小手术范围,可否选择等待观察(watch and wait, W&W),以及它对外科手术带来的影响等,这些问题值得临床研究者探索。

1 胃癌新辅助治疗后可否缩小手术范围

胃癌手术的切除范围主要是依据肿瘤所在部位及转移淋巴结组别来决定。一般认为,位于胃中上部癌行全胃切除,胃下部癌多施行远端胃切除。

对于胃上部癌,如为 $cT_1N_0M_0$,我国胃癌诊疗指南推荐近端胃切除^[2]。该术式既保留了远端 1/2 以上的残胃,也不需要清扫远端胃周淋巴结(No.4d、5、6、12a 组)。但随着肿瘤浸润深度的加深,远端胃周淋巴结转移的概率明显增加,所以仍然推荐全胃切除^[3]。对于食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of the esophagogastric junction, AEG)患者,2016 年日本一项多中心研究显示,如肿瘤直径 ≤ 4 cm 推荐行近端胃切除,因其远端胃周淋巴结转移的概率极低(No.4、5、6 组均 $<1\%$)^[4]。2019 年日本另一项多中心研究再次验证了上述结果,同时也发现如肿瘤直径超过 6 cm,远端胃周淋巴结中至少有一组的转移概率超过 10%^[5]。因此,日本胃癌治疗指南(第 6 版)更新了近端胃切除手术的适应证: cT_1N_0 的胃上部癌、直径 ≤ 4 cm 的 AEG (Nishi 分型、弱推荐)^[6]。

需要接受新辅助治疗的胃癌患者均为局部进展期,不少患者期望通过新辅助治疗使得肿瘤缩小进而“保胃”,特别是原本计划行全胃切除的能否改行近端胃切除。此时,外科医生的临床决策不仅要思考胃体的切除距离,更要考虑远端胃周淋巴结是否需要清扫。文献报道,转移淋巴结病灶从新辅助治疗中的获益较原发病灶有限^[7]。部分患者新辅助治疗后原发病灶病理评估为肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG) G_{1a} (Becker 分级),而淋巴结仍有肿瘤细胞呈 TRG G_3 ,推断这可能与肿瘤微环境不同有关^[8]。临床中也时常碰到这样的情况,术后病理胃肿瘤部位无肿瘤细胞残留,但

部分组别淋巴结仍然有转移,与上述文献报道一致。中山大学附属第六医院彭俊生教授团队发现, cT_{3-4} 胃上部癌患者即使接受了新辅助治疗,幽门上下区依然有较高的淋巴结转移概率(No.5 组、No.6 组、No.12 组分别为 6.7%、6.0%、2.7%)^[9]。此外,目前新辅助治疗后的影像学评估准确度有待提高,即便是采用正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)检查,也仍有部分伴有淋巴结转移甚至腹膜转移的患者未能被识别^[10]。因此,新辅助治疗后不可盲目缩小胃切除范围,目前仍然推荐按照患者基线评估状况切除,行常规 D2 淋巴结清扫。

随着医学的进步,功能影像组学检查及各种示踪技术应用于临床,如吡啶菁绿、纳米碳示踪等可以协助术中显影胃周淋巴结。新辅助治疗后施行外科手术时联合示踪技术、选择性清扫远端胃周淋巴结,进而缩小胃切除范围,可能也是未来值得探索的方向。

2 胃癌新辅助治疗后可否选择等待观察

对于直肠癌新辅助放化疗后评估为 cCR 的患者,W&W 策略已渐成熟。国际观察与等待数据库(International Watch & Wait Database, IWWD)的长期随访数据显示,W&W 并没有降低直肠癌患者的肿瘤学疗效(5 年总生存率为 85%,5 年无病生存率为 94%)^[11]。我国也推出了《直肠癌新辅助治疗后等待观察策略中国专家共识(2024 版)》,推荐对于新辅助治疗后评估为 cCR 的患者可以选择 W&W,对于近 cCR 的患者可以选择性地行局部切除^[12]。那么,对于胃癌患者,W&W 策略是否也值得参考呢?

2.1 胃癌新辅助治疗后如何评估临床完全缓解

IWWD 推荐将直肠指检、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、直肠镜检±活检作为直肠癌新辅助治疗后评估 cCR 的检查手段^[13]。对于低位直肠癌,患者的保肛意愿强烈、随访检查方便、近 cCR 可选局部切除、肠周淋巴结转移容易借助影像学诊断、出现腹膜种植转移概率低,这都为 W&W 的选择创造了较好的条件。

然而,胃癌患者新辅助治疗后无法像直肠癌患者“肛查”样指诊,且胃镜检查也不如直肠镜检查方便,这会使得患者的依从性降低。此外,胃的蠕动能力较强、容积较大,也影响了影像学评估的准

确度。胃癌患者新辅助治疗后 cCR 的评估标准在国际上鲜有报道。Cheedella 等^[14]曾于 2012 年首次尝试将胃癌新辅助治疗后 cCR 定义为:胃镜活检未见癌细胞,PET-CT 未见远处转移、原发灶及胃周淋巴结最大标准摄取值处于生理性摄取水平。然而,国内不少医疗单位尚未普及 PET-CT,评估手段有限。可否选择胸腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)联合超声胃镜及活检来替代,仍值得商榷。

此外,胃癌患者腹膜种植转移较难评估,影像学检查(包括 PET-CT)诊断的阳性率并不高。新辅助治疗前后是否联合诊断性腹腔镜探查+脱落细胞学监测来排除腹膜转移,还需要更多的研究。

2.2 胃癌新辅助治疗后临床完全缓解与病理完全缓解的符合度

依据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)1.1,完全缓解(complete response, CR)是指原发病灶及病理性淋巴结全部消失^[15]。CR 分为 cCR 和 pCR。理论上说,pCR 才算真正的 CR。研究表明,直肠癌患者中 cCR 与 pCR 两者的符合率达 50%~67%^[16]。也就是说,通过肛检、MRI、直肠镜检等评估为 cCR 的直肠癌患者,一半以上的概率属于 pCR。然而,对于胃癌患者来说,两者的符合度却非常低。Cheedella 等^[14]对 284 例胃癌患者进行新辅助治疗,发现有 218 例患者获得 cCR,但术后仅有 67 例患者符合 pCR,阳性预测值仅为 30.7%,即接近 70%的 cCR 胃癌患者在术后病理检查中仍然存在残余肿瘤细胞,未达到 pCR。如此低的符合度,如果外科医生仅凭借胃镜和 PET-CT 的评估而放弃手术,势必会给胃癌患者带来灾难性的后果。换言之,cCR 不等于 pCR!

2.3 胃癌新辅助治疗后获得病理完全缓解是否等于治愈?

胃癌患者经新辅助治疗后原发灶及转移淋巴结获得 pCR,若继续实施根治性手术和术后辅助化疗,理论上推测患者应该实现了治愈。但事实并非如此。美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心学者 Fields 等^[17]对 1985—2009 年 2676 例进行了外科手术的胃癌和 AEG 患者进行分析,其中 714 例患者接受了新辅助治疗,609 例患者接受了 R0 切除手术,有 60 例(8.4%)患者获得 pCR。虽然 pCR 患者的 5 年总生存率和无病生存率均明显高于非

pCR 患者,但 pCR 患者的术后复发转移概率依然高达 23%。更值得关注的是,pCR 患者的术后脑转移概率明显高于非 pCR 患者(36%比 4%, $P<0.01$)。Bhandare 等^[18]分析了印度塔塔纪念医院 2005—2022 年 1001 例新辅助化疗后接受手术治疗的胃癌患者,同样发现了 pCR 患者的生存获益明显,但仍有 23.2%的患者出现复发转移,尤其是腹膜种植转移。因此,pCR 不等于治愈!

2.4 如何提高胃癌患者新辅助治疗后临床完全缓解率或病理完全缓解率

随着免疫治疗、术前联合放疗、全程新辅助治疗模式(total neoadjuvant therapy, TNT)的引入,胃癌新辅助治疗后 cCR 率或 pCR 率有望得到提升。

KEYNOTE-585 和 MATTERHORN 均为胃癌围手术期化疗联合免疫治疗的 III 期临床研究,两项研究均表明,新辅助化疗联合免疫治疗可显著提高患者的 pCR 率(12.9%比 2.0%, $P<0.000\ 01$;19%比 7%, $P<0.000\ 01$)^[19-20]。然而,2024 年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)GI 会议公布了 KEYNOTE-585 研究的最终结果,发现围手术期化疗联合免疫治疗对总生存的改善效果有限^[21]。TOPGEAR 是一项胃癌新辅助放化疗对比单纯化疗的 III 期临床研究,其结果证实,虽然放疗的加入可以明显提高患者的 pCR 率(17.0%比 8%, $P<0.05$),但总生存仍未获益^[22]。关于胃癌 TNT 的研究相对较少,美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心的 Yang 等^[23]就 2014 年 5 月至 2020 年 6 月接受围手术期化疗的 121 例胃癌患者和接受 TNT 治疗的 28 例胃癌患者进行对比,发现 TNT 虽有提高 pCR 率的趋势(14.0%比 5.8%, $P=0.6$),但总生存也同样并无改善。这似乎与我们临床工作中看到的结果不同,一般认为新辅助治疗后获得 pCR 的患者预后更好。究其原因,是因为上述临床研究并没有单独把 pCR 患者和非 pCR 患者做生存比较,且高微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)患者占比低(9%,KEYNOTE-585)。

2022 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)会议上报道了来自美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心的研究,14 例 MSI-H 的直肠癌患者使用免疫治疗后全部获得 cCR,这些患者都免除了后续的手术及放化疗^[24]。随访至 2024 年 12 月,所有患者均未出现复发或转移,缓

解率依然保持在100%。该研究结果也同步发表于《新英格兰医学杂志》^[25],同期评论认为该项研究将改变直肠癌的治疗方式。这对胃癌的治疗也有所启示,如果是MSI-H的胃癌患者,是否也可以尝试免疫单药治疗进而达到“去化疗”“去手术”呢?

目前,国际上已有多项针对MSI-H胃癌新辅助免疫治疗的II期临床研究,如GERCOR、NEONIPIGA、INFINITY、DANTE等,均报道免疫单药可以显著提高pCR率,依次为59%、60%、63%^[26-28]。因此,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)胃癌指南2023年第2版作出了更新:对于MSI-H的胃癌患者,推荐围手术期免疫治疗;之后通过PET-CT和超声胃镜活检评估,如无肿瘤证据,则可以考虑观察^[29]。这也为胃癌的W&W迈出了坚定的一步!法国有一项专门针对MSI-H局部进展期胃癌患者使用免疫治疗后的W&W研究(NCT06059495),目前正在招募患者中^[30]。

未来,通过探索出更多敏感标志物来精确地预判pCR,以及联合微小残留病灶动态监测,对于新辅助治疗高敏感的胃癌患者(如MSI-H)或许可以在多学科会诊及充分医患沟通的情况下慎重选择W&W。

3 新辅助治疗对胃癌外科手术的影响

3.1 新辅助治疗对手术部位及患者全身的影响

新辅助治疗让不少胃癌患者获得肿瘤退缩,可以提高手术R0切除率,减少联合脏器切除如脾切除、联合开胸手术等。然而,新辅助治疗引起的肿瘤原发病灶及周围淋巴结的组织学改变亦不容忽视。原发病灶处肿瘤细胞可以出现退变、坏死、细胞核增大等。细胞间质可以出现组织水肿、显著纤维化、泡沫细胞反应、无细胞黏液湖、不同程度的炎症细胞浸润以及血管改变如内膜增生、炎症反应、血栓形成等。周围淋巴结的改变与上述类似^[31]。此外,奥沙利铂作为胃癌新辅助治疗常用的化学药物,它可能带来肝窦阻塞综合征(hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS),属肝窦性门静脉高压^[32]。因胃周静脉均汇入门静脉系统,HSOS将导致胃周静脉压力增大甚至曲张。这些改变都给外科手术操作带来诸多挑战,例如组织液渗出增多影响术野、手术层面显露困难、术中容易出血以及副损伤风险增加等。

另外,新辅助治疗可能给患者带来全身的影响,比如白细胞下降、血小板减少、肝功能受损;营养吸收障碍;抗血管生成药物可能带来出血、吻合口瘘的风险;免疫相关不良反应如甲状腺功能减退、肺炎等^[33],有些不良反应甚至是未知的。这些全身不良反应会导致患者的手术耐受性降低,影响围手术期的安全。

3.2 新辅助治疗对腹腔镜手术的影响及应对措施

目前,微创手术已成为现代外科手术的主流趋势,它具有创伤小、疼痛轻、恢复快等优势。多个研究验证了腹腔镜技术在局部进展期胃癌手术中的安全性,包括围手术期及肿瘤学的安全性^[34-36]。然而,腹腔镜手术在新辅助治疗后胃癌患者中的安全性仍需进一步评估。

新辅助治疗后的组织学改变同样给腹腔镜手术带来难度,比如术中渗血渗液较多致视野模糊、擦镜率提高,牵拉暴露困难等。但随着腹腔镜器械的进步,如4K超高清腹腔镜及各种能量平台的使用、恒温恒压排雾排烟气腹机的上市等给手术带来了便利。此外,成熟的手术团队也起到至关重要的作用,手术医生对血管、层面、膜解剖的再认识有利于术中的精细解剖分离,第一助手恰当地使用吸引器、合适张力的牵拉显露,扶镜手适时地“进退”或“躲闪”,这些都可以让腹腔镜的“显微放大”优势再次凸显。

因胃癌手术时胰脏上缘淋巴结清扫难度较大,腹腔干及其分支时有变异,特别是新辅助治疗后该区域层面显露困难易致血管损伤,所以笔者团队提出了“术前三维重建引导下基于Adachi腹腔干分型的胰脏上缘淋巴结清扫技术”,即在胃癌手术前,基于CT影像进行胃周血管的三维重建,准确评估患者腹腔干分型(Adachi分型^[37]),进而指导腹腔镜术中胰脏上缘淋巴结清扫。图1为1例Adachi V型胃癌患者,术前三维重建发现该患者肝固有动脉起自肠系膜上动脉,门静脉前方失去了肝总动脉的遮挡而直接裸露在胰脏上缘,术中在清扫No.8a组淋巴结时稍有不慎就可能带来致命性的出血。此外,三维重建还可以为外科手术提供更多的信息,例如脾动脉走行及胃后动脉有无、胃右动脉起源、副肝左动脉有无、胃左静脉汇入部位(肝总动脉前方或后方)等。这些都可以协助指导胃癌手术的淋巴结清扫。由此可见,精准的术前评估将使腹腔镜手术更为安全。

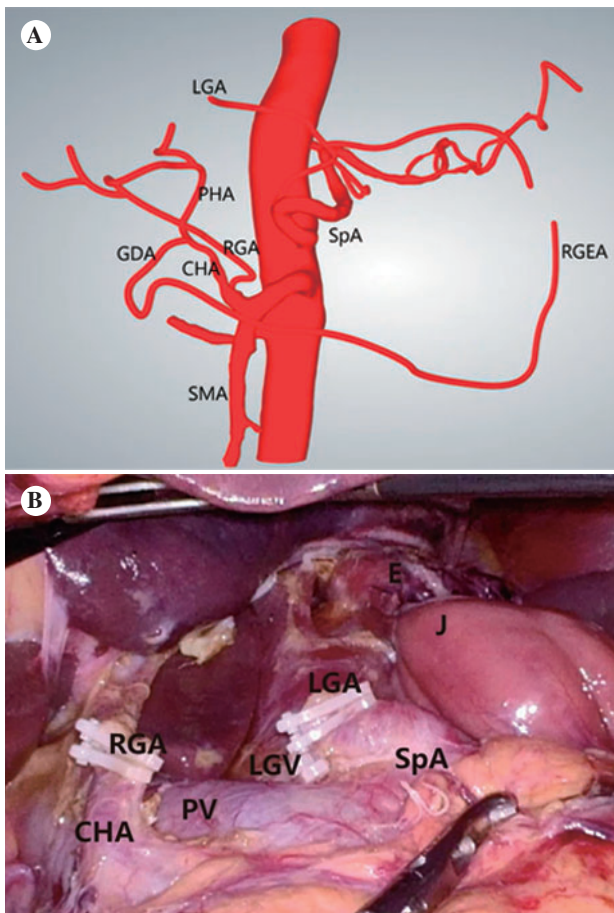


图1 1例Adachi V型胃癌患者的胃周血管三维重建图和腹腔镜手术视野图

注:A,胃周血管三维重建图;B,腹腔镜手术视野图。E,食管;J,空肠;LGA,胃左动脉;LGV,胃左静脉;CHA,肝总动脉;PHA,肝固有动脉;PV,门静脉;RGA,胃右动脉;SpA,脾动脉;SMA,肠系膜上动脉;GDA,胃十二指肠动脉;RGEA,胃网膜右动脉。

4 总结与展望

新辅助治疗是局部进展期胃癌患者的有效治疗手段,可以起到使肿瘤缩退、降级降期的作用,但目前的证据尚不能支持缩小手术范围,仍推荐按照基线规划胃切除范围并行D2淋巴结清扫。因胃癌新辅助治疗后难以准确评估cCR,且cCR与pCR的符合度较低,pCR也并不等于治愈,所以W&W策略暂不能在大部分胃癌患者中推广。新辅助治疗给外科手术带来了新的困难和挑战,但精细解剖操作、合理使用能量平台、成熟手术团队及术前精确评估等可以提高手术的安全性。随着医学工程技术的进步、新靶点的发现和新药物的上市,未来部分新辅助治疗后的胃癌患者有望缩小

手术范围,对新辅助治疗高敏感的胃癌患者甚至可以W&W。而针对腹腔镜手术在胃癌新辅助治疗后的围手术期及肿瘤学方面的安全性问题,仍然期待更多前瞻性、多中心的大型临床研究进行论证,以期获得更加科学的治疗方案,让更多胃癌患者获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 白飞,负责文章的总体构思和框架设计,并撰写了初稿;王伟、李胜,负责文章内容的最终审阅、修改与润色工作。

参考文献

- [1] HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.
- [2] 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.
- [3] ZHANG C, YAMASHITA H, OKUMURA Y, et al. Signature and Prediction of Perigastric Lymph Node Metastasis in Patients with Gastric Cancer and Total Gastrectomy: Is Total Gastrectomy Always Necessary? [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(14): 3409.
- [4] YAMASHITA H, SETO Y, SANO T, et al. Results of a nation-wide retrospective study of lymphadenectomy for esophagogastric junction carcinoma [J]. Gastric Cancer, 2017, 20(Suppl 1): 69-83.
- [5] KUROKAWA Y, TAKEUCHI H, DOKI Y, et al. Mapping of Lymph Node Metastasis From Esophagogastric Junction Tumors: A Prospective Nationwide Multicenter Study [J]. Ann Surg, 2021, 274(1): 120-127.
- [6] 日本胃癌学会. 胃癌治療ガイドライン[M]. 6版. 东京: 金原出版株式会社, 2021.
- [7] DE JONGH C, TRIEMSTRA L, VAN DER VEEN A, et al. Pattern of lymph node metastases in gastric cancer: a side-study of the multicenter LOGICA-trial [J]. Gastric Cancer, 2022, 25(6): 1060-1072.
- [8] KINOSHITA O, ICHIKAWA D, ICHIJO Y, et al. Histological evaluation for chemotherapeutic responses of metastatic lymph nodes in gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(48): 13500-13506.
- [9] CHEN Y, CHEN X, LIN Y, et al. Oncological risk of proximal gastrectomy for proximal advanced gastric

- cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 314.
- [10] SCHNEIDER PM, ESHMUMINOV D, RORDORF T, et al. 18FDG-PET-CT identifies histopathological nonresponders after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric and cardia cancer: cohort study[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 548.
- [11] VAN DER VALK MJM, HILLING DE, BASTIAANNET E, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10139): 2537-2545.
- [12] 中国直肠癌新辅助治疗后等待观察数据库研究协作组, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 中国医师协会结直肠肿瘤医师专业委员会, 等. 直肠癌新辅助治疗后等待观察策略中国专家共识 (2024版)[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2024, 16(4):389-400.
- [13] FOKAS E, APPELT A, GLYNNE-JONES R, et al. International consensus recommendations on key outcome measures for organ preservation after (chemo) radiotherapy in patients with rectal cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(12): 805-816.
- [14] CHEEDELLE NK, SUZUKI A, XIAO L, et al. Association between clinical complete response and pathological complete response after preoperative chemoradiation in patients with gastroesophageal cancer: analysis in a large cohort [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(5): 1262-1266.
- [15] EISENHAUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [16] KOKAINE L, GARDOVSKIS A, GARDOVSKIS J. Evaluation and Predictive Factors of Complete Response in Rectal Cancer after Neoadjuvant Chemoradiation Therapy[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(10): 1044.
- [17] FIELDS RC, STRONG VE, GONEN M, et al. Recurrence and survival after pathologic complete response to preoperative therapy followed by surgery for gastric or gastroesophageal adenocarcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(12):1840-1847.
- [18] BHANDARE MS, GUNDAVDA KK, YELAMANCHI R, et al. Impact of pCR after neoadjuvant chemotherapy and radical D2 dissection in locally advanced gastric cancers: Analysis of 1001 cases [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2024, 50(6): 108343.
- [19] SHITARA K, RHA SY, WYRWICZ LS, et al. 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.
- [20] JANJIGIAN YY, AL-BATRAN SE, 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): S1315-S1316.
- [21] SHITARA K, RHA SY, WYRWICZ LS, et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE-585 study of pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy as perioperative therapy in locally-advanced gastric and gastroesophageal junction cancer [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35: S213-S213.
- [22] LEONG T, SMITHERS BM, MICHAEL M, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Resectable Gastric Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(19): 1810-1821.
- [23] 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.
- [24] CERCEK A, LUMISH MA, SINOPOLI JC, et al. Single agent PD-1 blockade as curative-intent treatment in mismatch repair deficient locally advanced rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(suppl 17): abstr LBA5.
- [25] CERCEK A, LUMISH M, SINOPOLI J, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(25): 2363-2376.
- [26] 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.
- [27] RAIMONDI A, PALERMO F, PRISCIANDARO M, et al. Tremelimumab and Durvalumab Combination for the Non-Operative Management (NOM) of Microsatellite Instability (MSI)-High Resectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The Multicentre, Single-Arm, Multi-Cohort, Phase II INFINITY Study[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11): 2839.

- [28] LORENZEN S, GÖTZE TO, THUSS -PATIENCE P, et al. Perioperative Ate -zolizumab 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.
- [29] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Gastric cancer, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [EB/OL].(2023-08-29)[2024-12-18]. <https://www.nccn.org>.
- [30] GERCOR -MULTIDISCIPLINARY ONCOLOGY COOPERATIVE GROUP. Watch -and -Wait Approach With Dostarlimab in Localized dMMR/MSI-H Gastric Cancer: GERCOR Phase II Study (DEWI)[EB/OL]. (2024-02-05)[2024-12-18].<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06059495?cond=Gastric%20Cancer&term=Watch%20%26%20Wait&rank=1>.
- [31] BECKER K, MUELLER JD, SCHULMACHER C, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. Cancer, 2003, 98(7): 1521-1530.
- [32] ZHU C, REN X, LIU D, et al. Oxaliplatin -induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome [J]. Toxicology, 2021, 460: 152882.
- [33] MARTINS F, SOFIYA L, SYKIOTIS GP, et al. Adverse effects of immune -checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2019, 16(9): 563-580.
- [34] HUANG C, LIU H, HU Y, et al. Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer: Five -Year Outcomes From the CLASS -01 Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Surg, 2022, 157(1):9-17.
- [35] ETOH T, OHYAMA T, SAKURAMOTO S, et al. Five -Year Survival Outcomes of Laparoscopy -Assisted vs Open Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: The JLSSG0901 Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Surg, 2023, 158(5): 445-454.
- [36] SON SY, HUR H, HYUNG WJ, et al. Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer: 5 -Year Outcomes of the KLASS -02 Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Surg, 2022, 157(10): 879-886.
- [37] ADACHI B. Anatomie der Japaner I : Das Arterien system der Japaner Band II , Kaiserlich -Japanischen Universitat zu Kyoto[M]. Kyoto: Maruzen Publishing Co, 1928: 20-71.

收稿日期:2024-12-27