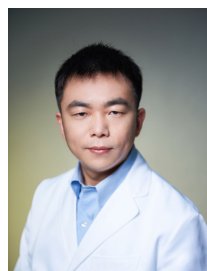


• 中国抗癌协会青年科学家奖专栏-专家论坛 •



彭智 教授,北京大学肿瘤医院医院主任医师、博士研究生导师。中组部万人计划“青年拔尖人才”获得者。兼任中国抗癌协会肿瘤转移专业委员会委员、中国抗癌协会肿瘤精准治疗委员会委员、中国免疫学会自身免疫分会委员等。主要从事胃癌的分子分型和个体化治疗研究,针对胃癌治疗的瓶颈和难点问题,围绕新的治疗方法及其耐药机制,探索临床前与临床间的双向精准研究模式,并基于此开展基础与转化研究;开展高质量临床研究,参与多个胃癌精准治疗药物方案的临床试验,推动维迪西妥单抗、多个免疫检查点抑制剂药物及方案在国内获批胃癌适应证或纳入国际和国内胃癌诊疗指南,显著提高了患者的生存获益。主持国家自然科学基金、北京市自然科学基金重点专项等多项基金项目,以第一作者或者通讯作者近五年发表 SCI 论文 30 余篇。主译《肿瘤免疫治疗概要》,副主编《图说肿瘤免疫治疗》,参与《消化道恶性肿瘤合理用药指南》、《免疫检查点抑制剂临床应用指南》、《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》、《肿瘤免疫治疗相关不良反应患者教育手册》等书籍和指南的编写工作。获得中国抗癌协会青年科学家奖、中华医学科技奖一等奖、中国抗癌协会科技奖一等奖、华夏医学科技奖一等奖等奖励。

晚期胃癌的综合治疗进展

高鸿超 彭智

摘要 我国多数胃癌患者在确诊时已处于中晚期,针对晚期胃癌的综合治疗显得至关重要。全身药物治疗是晚期胃癌的主要治疗手段,在精准医疗的理念下,如 HER2 阳性患者的德曲妥珠单抗治疗,以及免疫治疗如纳武利尤单抗联合化疗,均显著改善了晚期胃癌患者的生存期。同时,局部治疗、营养和社会心理支持也提高了患者的生活质量。本文综合讨论了晚期胃癌围手术期治疗、缩小淋巴结清扫范围及去手术治疗的可行性,并强调多学科综合治疗模式的重要性,以期实现晚期胃癌患者的个体化、精准化治疗。

关键词 晚期胃癌 综合治疗 转化治疗 局部治疗 多学科治疗

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20240679

Progress in comprehensive therapy for advanced gastric cancer

Hongchao Gao, Zhi Peng

Correspondence to: Zhi Peng; E-mail: zhipeng@bjmu.edu.cn

Department of Digestive Oncology, Peking University Cancer Hospital & Institute, State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers, Beijing Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Beijing 100142, China

Abstract In China, most patients with gastric cancer are diagnosed at an advanced stage, making comprehensive treatment for advanced gastric cancer crucial. Systemic pharmacotherapy is the mainstay treatment for such patients. Guided by the concept of precision medicine, trastuzumab deruxtecan for HER2-positive patients and immunotherapy, such as nivolumab in combination with chemotherapy, have significantly improved the survival outcomes of patients with advanced gastric cancer. Furthermore, local therapy, nutritional support, and psychosocial interventions have enhanced patient quality of life. Herein, the perioperative treatment strategies, feasibility of reduced lymphadenectomy, and surgery-sparing approaches are explored, emphasizing the importance of a multidisciplinary treatment models to achieve individualized and precise treatment for patients with advanced gastric cancer.

Keywords: advanced gastric cancer, comprehensive therapy, conversion therapy, local therapy, multidisciplinary therapy

根据中国最新数据,在 2022 年新发胃癌约 36 万例,死亡约 26 万例,胃癌的发病率和死亡率在各种恶

性肿瘤中分别位居第 5 位和第 3 位^[1]。由于早期胃癌症状不明显,多数患者在胃癌确诊时已处于中晚期。

作者单位:北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所消化肿瘤内科,消化系统肿瘤整合防治全国重点实验室,恶性肿瘤转化研究北京市重点实验室(北京市100142)

通信作者:彭智 zhipeng@bjmu.edu.cn

多学科的综合治疗有助于改善生存期并提高生活质量,对于晚期胃癌患者意义重大。

药物治疗是晚期胃癌患者综合治疗中的重要组成部分,靶向治疗和免疫治疗药物的突破为晚期胃癌的综合治疗带来了新的改变,尤其是一些具有特定生物标志物的患者能够从中获益更多。这些患者不仅能够通过转化治疗降低肿瘤分期,将原本不可切除的晚期胃癌实现 R0 切除变为可能,实现较高的病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)率,而且在术后的肿瘤控制方面反应较好。另一些转移性胃癌患者也能够从手术治疗中获得生存益处。局部治疗以及营养、心理等方面的管理提高了患者的生活质量,丰富了晚期胃癌综合治疗的理念。新的治疗药物和治疗方式在不断更新,但是如何将新的进展针对性地应用于患者的综合治疗,使患者真正从中获益,仍然需要进一步研究。

1 以全身药物治疗为主,提高长期生存率

对于晚期胃癌患者,首先应强调以全身抗肿瘤药物治疗为主的综合治疗。目前的药物治疗主要分为化疗、靶向治疗和免疫治疗三类。目前国内一线化疗方案通常为氟尿嘧啶和铂类药物的两药联合,由于中国患者对奥沙利铂更好的耐受性,在铂类药物的选择上更推荐奥沙利铂^[2]。

随着靶向和免疫治疗的进展,精准治疗已经成为晚期胃癌领域的重要理念。通过生物标志物检测确定胃癌的分子分型,是实现精准治疗的基础。对于高表达人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、错配修复(mismatch repair, MMR)状态、细胞程序性死亡配体-1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)和 claudin 18.2 等生物标志物的患者,使用合适的药物进行精准治疗,可带来显著的生存获益。同时,最新研究表明,评估多种生物标志物的表达,在指导晚期转移性胃癌的一线治疗方面具有关键作用^[3]。

1.1 靶向治疗的新进展

HER2 作为胃癌的一个重要靶点,其靶向药物的发展取得了显著成果。既往对于 HER2 阳性的患者,曲妥珠单抗联合化疗是一线治疗方案。近年来,德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan, T-DXd)作为一种靶向 HER2 的抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC),在 DESTINY-Gastric 01/02 研究中表现出优异的疗效,其客观缓解率(objective response rate, ORR)和总生存期(overall survival, OS)均显著高于化疗组,且在 HER2 阳性晚期胃癌的二线治疗中疗效较好,为抗 HER2 靶向治疗开辟了新的道路^[4-5]。在 2024 年 CSCO 胃癌诊疗指南中, T-DXd 被推荐用于 HER2 阳性晚期胃癌三线及以上的治疗。此外,我国自主研发

的新型 ADC 药物维迪西妥单抗也在 2023 年成为 HER2 阳性胃癌三线靶向治疗的一级推荐。

Claudin 18.2 在胃癌恶性转化过程中广泛分布于细胞膜表面,成为近年来胃癌治疗的另一个重要靶点。3 期 SPOTLIGHT 试验和 GLOW 试验的结果均显示,靶向 Claudin 18.2 的佐贝妥昔单抗与不同化疗方案联合治疗可以显著延长患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和 OS,降低疾病进展与死亡风险^[6-7]。目前佐贝妥昔单抗已在日本获得上市批准,为 Claudin 18.2 阳性胃癌患者提供更多治疗选择,推动了靶向治疗领域的发展。

此外,针对血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)靶点的雷莫西尤单抗联合紫杉醇用于我国晚期胃癌患者的二线治疗,显著提高了 PFS^[8],在 2022 年成为我国首个获批用于晚期胃癌二线治疗的靶向药物。

1.2 免疫治疗的新突破

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的发展改变了晚期胃癌患者的治疗格局。Checkmate-649 研究首次证实,与单独化疗相比,纳武利尤单抗联合化疗显著改善了晚期胃癌患者的 OS 和 PFS^[9],开启了免疫治疗新时代。后续亚组人群的 4 年长期随访数据显示,纳武利尤单抗+化疗组综合阳性评分(combined positive score, CPS)≥5 的中国患者 4 年 OS 率达到 25%,死亡风险降低 44%,表明纳武利尤单抗联合化疗的一线治疗方案能够为中国患者带来长期生存获益^[10]。另外,ORIENT-16、RATIONALE-305 等多项 III 期研究同样证实了信迪利单抗、替雷利珠单抗等 ICIs 联合化疗可显著改善晚期胃癌患者生存^[11-12]。对于 HER2 阳性胃癌患者,帕博利珠单抗在 KEYBOTE-811 研究中显示出良好疗效,帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗组患者的 PFS 得到了显著延长^[13]。目前,纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、信迪利单抗和替雷利珠单抗均已在中国上市,在免疫治疗中具有重要地位。

高度微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)是胃癌的一种特殊类型,免疫治疗对此类胃癌患者的治疗效果较好。KETNOTE-059、KETNOTE-061、KETNOTE-062 三项临床研究结果表明,在 MSI-H 的胃癌患者中,帕博利珠单抗单用或联合化疗与单用化疗相比,显示出持久的抗肿瘤活性^[14]。而 KEYNOTE-158 研究的中国队列结果也表明,中国 MSI-H 实体瘤患者能够从帕博利珠单抗治疗中获益,ORR 达到 70%^[15]。

目前免疫治疗仅对部分晚期胃癌患者的效果较好,尤其是在 MSI-H、PD-L1 高表达、高肿瘤突变负荷和 EB 病毒感染相关胃癌的患者中。因此,在治疗

前患者应完善相关生物标志物的检查,明确 HER2、MSI-H、PD-L1 和 Claudin 18.2 的表达情况之后选择不同治疗方案,实现个性化的免疫治疗。然而 COM-PASION-15 研究的初步结果表明,无论 PD-L1 表达情况如何,程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)/细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)双特异性抗体卡度尼单抗联合化疗均能显著改善 OS 和 PFS,有望成为晚期胃癌新的标准一线治疗选择。

1.3 新型治疗药物和策略的研发

除了已上市的药物外,一些新的治疗药物也正处于研发阶段。3 期研究 FRUTIGA 中,靶向 VEGFR 的呋喹替尼联合紫杉醇显著改善了 PFS^[16]。针对 HER2 靶点的单抗类药物 HLX22、双特异性抗体 ZW25 与 ADC 类药物 SHR-A1811,以及针对 Claudin18.2 靶点的嵌合抗原受体 T 细胞疗法(chimeric antigen receptor T-cell therapy, CART)和单抗、ADC 类药物等,同样在晚期胃癌治疗领域显示出巨大的潜力。

此外,一些新型治疗靶点也值得关注。FIGHT 研究发现,针对成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)靶点的贝玛妥珠单抗联合 mFOLFOX6 能够显著延长患者的 OS 和 PFS,并提高 ORR^[17]。国内一项研究表明,靶向间质-上皮细胞转化因子(mesenchymal-epithelial transition factor, MET)的赛沃替尼能够达到近 50% 的 ORR^[18]。酪氨酸激酶抑制剂如瑞戈非尼和仑伐替尼等在联合免疫治疗和化疗治疗晚期胃癌患者的临床试验中,ORR 均达到 70% 以上,为“靶向+免疫+化疗”的一线治疗提供了依据^[19-20]。在免疫治疗方面,针对淋巴细胞活化基因 3(lymphocyte activation gene 3, LAG3)、CTLA-4 和 T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白(T cell immune receptor with Ig and ITIM domains, TIGIT)等靶点的 ICIs 和双免疫疗法也显示出潜在的疗效。这些新的靶点是肿瘤精准治疗与精准分型的重要突破口,积极探索围绕新靶点的治疗方案,有望为晚期胃癌患者带来更多生存获益。

2 恰当选择手术治疗,争取 R0 切除

2.1 术前转化治疗和围手术期治疗策略

对于晚期胃癌患者,采用转化治疗降低肿瘤分期,争取提高 R0 切除率和病理缓解率,有助于改善患者预后。在 CONVO-GC-1 的回顾性队列研究中,1 206 例 IV 期胃癌患者接受了转化手术,中位生存时间为 36.7 个月,其中接受 R0 切除的患者中位 OS 达到了 56.6 个月,R1 和 R2 切除患者的中位 OS 仅分别为 25.8 个月和 21.7 个月。在腹膜转移和腹主动脉旁淋巴结转移的患者中,R0 切除同样能够显著提高生存

时间^[21]。因此,转化治疗应致力于施行 R0 切除术,若肿瘤病灶经评估后难以实现根治,需要进行药物治疗,尽可能避免施行 R1 或 R2 姑息性切除。

对于可切除胃癌患者,研究表明围手术期化疗的总体生存率高于单纯手术^[22],因此应重视胃癌患者的围手术期治疗。在我国最新的 RESONANCE 研究中,与术后辅助 SOX 化疗相比,围手术期的 SOX 化疗患者具有更高的 3 年 DFS 趋势^[23],为我国晚期胃癌患者围手术期 SOX 化疗的应用提供了依据。

随着免疫治疗的进展,围手术期的治疗方案也不再局限于化疗。KEYNOTE-585、MATTERHORN 两项 3 期研究表明,与单独新辅助化疗相比,术前新辅助免疫治疗联合化疗显著改善了 pCR,分别达到了 13% 和 19%,比安慰剂组高出 10% 左右^[24-25]。而在中国另一项 PERSIST 研究中,围手术期信迪利单抗联合 SOX 相比于单纯 SOX 方案,获得了 27% 的 pCR^[26]。此外,部分具有特殊生物标志物的胃癌患者能够从围手术期免疫联合化疗中获益更多。KEYNOTE-585 中 MSI-H 和 PD-L1 CPS $\geq$ 1 的患者以及 MATTERHORN 中 PD-L1 表达 $\geq$ 1% 和 5% 的患者 pCR 获得了显著提高^[24-25]。在 NEONPIGA 和 DANTE 两项 2 期研究中,MSI-H 患者在接受新辅助免疫治疗后,pCR 也高达 50%~60%^[27-28]。

从上述研究结果来看,新辅助免疫治疗的应用显著提高了患者 pCR,为晚期胃癌患者的治疗带来了新的希望,尤其是在 MSI-H 和 PD-L1 表达的患者中,但仍然需要更多研究去探索围手术期免疫治疗获益的优势人群。如果在晚期肿瘤中能够获得相对持续时间较长的药物控制,则需要进一步明确根治性切除或姑息性切除的获益人群。

2.2 手术治疗的益处

对于晚期转移性胃癌大多采取姑息性的治疗措施,而寡转移性胃癌是处于局部局限性和广泛扩散性胃癌之间的一种特殊转移状态,由于其转移程度较小,手术治疗也许能够带来更多益处。

尽管 REGATTA 研究的结果表明单处转移胃癌患者未能从手术切除中获益,但在该项研究中,患者并未接受新辅助治疗,且手术仅切除了原发灶,并没有切除转移灶^[29]。Markar 等^[30]研究发现,在同时性胃癌肝转移患者中进行胃切除术和肝切除术后显著提高了 1 年生存率和 5 年生存率。另一项 AIO-FLOT3 研究也表明接受新辅助化疗并进行手术的局限性转移胃癌患者的生存时间显著高于未经手术治疗的患者^[31]。对于卵巢转移的胃癌患者,单一药物治疗效果欠佳,《胃癌卵巢转移诊断和治疗中国专家共识(2021 版)》提出,部分可切除型的卵巢转移胃癌患者可以采用系统治疗联合原发灶和转移灶切除的治疗模式^[32]。因此,对于

有转移的晚期胃癌患者,在转化治疗后反应较好和充分评估之后,可以考虑对原发灶和转移灶的手术切除。

然而,当前对于哪些患者能够真正从手术治疗中获益尚无定论。结合目前的临床研究结果,笔者认为患者良好的基础状态、转移负荷较小、有效的围手术期药物治疗、特定的分子类型(如 MSI-H)、R0 切除对于手术治疗的预后有着积极的影响。

2.3 缩小淋巴结清扫范围和去手术治疗的可行性

鉴于新辅助免疫治疗对部分患者的治疗效果较好,pCR 显著提高,缩小淋巴结清扫范围甚至去手术治疗成为新的探索点。目前的问题是在胃癌的观察与等待过程中,如何通过影像学和其他方式来评估临床完全缓解,尚需进一步研究。D2 淋巴结清扫在晚期胃癌患者手术治疗中普遍应用,但 Yura 等^[33]研究发现,T3 期的胃癌患者第 4d、5、6 和 12a 组淋巴结的转移率均低于 1%,为缩小淋巴结清扫范围提供了新的依据。IFINITY 等研究正在探索是否可以在免疫治疗疗效较好的患者中避免手术^[34],但考虑到无法在未经手术治疗的条件下了解患者是否 pCR,以及患者自身的选择意愿,仍需要大规模的临床试验来探究在特定人群中仅采用免疫治疗的安全性和有效性。

3 局部治疗的价值

晚期胃癌的局部治疗包括放射治疗、射频消融、腹腔灌注及动脉介入栓塞灌注等。对于局限性的晚期胃癌患者,在放疗科评估后可行同步放化疗,有利于降低肿瘤分期,提高病理缓解率。随着免疫治疗的进展,放化疗结合免疫治疗也成为了新的探索方向,研究结果显示使用放化疗结合免疫治疗能够在晚期胃癌患者中实现较好的安全性和有效性^[35]。

腹膜转移在晚期胃癌患者中发生率较高,且预后较差,目前主要建议采用姑息性药物治疗,但效果不佳。腹膜内化疗提高了腹腔内化疗药物的浓度,有助于提高化疗效果,Zhang 等^[36]研究发现,与单用全身化疗相比,腹膜内化疗结合全身化疗的患者对于药物有更好的细胞学反应,且转化切除率和 R0 切除率更高。在此基础上,腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)不仅实现了腹膜内高浓度的局部化疗,且通过高热量增加了药物的疗效,成为伴有腹膜转移的晚期胃癌患者新的治疗选择^[37]。研究结果表明,HIPEC 能够显著改善患者的长期生存。在我国另一项 HIPEC-02 研究则发现,HIPEC 联合化疗能够使腹膜转移的胃癌患者获得更高的 R0 手术转化率^[38]。

晚期胃癌患者易发生出血、消化道梗阻、穿孔等并发症,局部治疗对于并发症的防治具有重要作用。除了姑息性胃切除术、胃空肠吻合术、支架置入等姑

息性手术方法之外,放疗也可以显著改善患者出血、梗阻等症状,提高生活质量。另外有研究发现,持续胃动脉灌注化疗能有效缓解消化道梗阻,并提高手术转化率和生存时间^[39]。

4 关注患者营养和社会心理状态,提高生活质量

由于解剖结构的特殊性和化疗药物的影响,晚期胃癌患者的整体营养状态不佳,因此在整个抗肿瘤治疗过程中,应特别关注患者营养风险评估和营养状况维持。He 等^[40]采用老年营养风险指数(geriatric nutritional risk index, GNRI)作为反映营养状态的评估工具,发现较低的 GNRI 与患者较低的总体生存率显著相关。

社会心理状态在晚期胃癌的治疗中亦不容忽视。在一项对晚期胃癌患者社会心理功能的系统综述中提到,与营养不良相关的消化功能障碍、体重减轻和劳累是造成患者心理痛苦的重要来源。此外,患者还面临着绝望、生活乐趣和社会功能欠缺等诸多心理问题^[41]。另一项研究表明,心理压力是影响晚期胃癌患者化疗效果的重要因素^[42]。在晚期胃癌患者的治疗中,不良的社会心理状态尚未得到妥善解决,甚至会影响治疗效果。

尽管姑息治疗强调为患者提供身体、心理、精神等方面的照顾和人文关怀,但是目前晚期胃癌患者主要由肿瘤内科医师进行评估和治疗,厌食、体重下降等营养不良问题和压力、抑郁等社会心理问题并没有得到充分重视,开展多学科治疗协作组(multi-disciplinary treatment, MDT)模式对于高质量的姑息治疗意义重大。因此,本研究中心进行了开放、随机、对照的 3 期临床研究,比较了在未经治疗的转移性上消化道肿瘤患者中,早期多学科支持治疗联合标准抗肿瘤治疗与单独抗肿瘤治疗对于患者的影响,结果显示接受 MDT 模式治疗的患者生存期显著延长(14.8 个月 vs. 11.9 个月)^[43],强调了 MDT 模式在优化治疗策略、提升患者生存质量方面的重要作用。

5 结语与展望

免疫治疗和新靶向药物的发展极大改变了晚期胃癌的治疗模式,在肿瘤的长期控制和对肿瘤的转化治疗中,免疫治疗药物为患者开辟了新的道路。基于新靶点、新药物和新组合,可供选择的治疗方案越来越多。然而,目前仍然需要充分认识到晚期胃癌的异质性并深入了解其分子生物学特征,从而为患者制定合适有效的治疗方案,在 MDT 模式的指导下严密监测患者病情,实现长期、个体化、精准化的综合治疗。对于难以实现 R0 切除的晚期胃癌,也应当在 MDT 的指导下进行姑息治疗,控制患者症状,改善生活质量并延长生存。

本文无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

参考文献

- [1] Han BF, Zheng RS, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1):47-53.
- [2] Xu RH, Wang ZQ, Shen L, et al. S-1 plus oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line treatment for advanced diffuse-type or mixed-type gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: a randomized, phase 3 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl):4017.
- [3] Okazaki U, Nakayama I, Sakamoto N, et al. Clinical implementation of simultaneous multiple biomarkers testing for metastatic or recurrent gastroesophageal adenocarcinoma: a single-institutional experience[J]. *ESMO Gastrointest Oncol*, 2024, 5:100086.
- [4] Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(25):2419-2430.
- [5] Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(7):744-756.
- [6] Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10389):1655-1668.
- [7] 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.
- [8] Xu RH, Zhang YQ, Pan HM, et al. Efficacy and safety of weekly paclitaxel with or without ramucirumab as second-line therapy for the treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW-Asia): a randomised, multicentre, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(12):1015-1024.
- [9] 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.
- [10] Shen L, Bai YX, Lin XY, et al. First-line (1L) nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs chemo in patients (pts) with advanced gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, and esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): checkmate 649 Chinese subgroup analysis 4-year (yr) follow-up[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(3_suppl):318.
- [11] Xu JM, Jiang HP, Pan YY, 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.
- [12] Qiu MZ, Oh DY, Kato K, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: rationale-305 randomised, double blind, phase 3 trial[J]. *BMJ*, 2024, 385:e078876.
- [13] Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer[J]. *Nature*, 2021, 600(7890):727-730.
- [14] Chao J, Fuchs CS, Shitara K, et al. Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability-high gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 clinical trials[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(6):895-902.
- [15] Xu JM, Mao YM, Xu N, et al. Pembrolizumab in patients from China with microsatellite instability-high/mismatch repair deficient tumors: keynote-158[J]. *Immunotherapy*, 2024. doi: 10.2217/imt-2023-0294.
- [16] Wang F, Shen L, Guo WJ, et al. Fruquintinib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel for gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized phase 3 FRUTIGA trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(8):2189-2198.
- [17] Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang YK, et al. Bemarituzumab in patients with FGFR2b-selected gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(11):1430-1440.
- [18] Peng Z, Wang H, Liu BR, et al. Abstract CT152: a multicenter Phase II study of savolitinib in patients with MET-amplified gastroesophageal junction adenocarcinomas or gastric cancer[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(8_Supplement):CT152.
- [19] Cytryn SL, Moy RH, Cowzer D, et al. First-line regorafenib with nivolumab and chemotherapy in advanced oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer in the USA: a single-arm, single-centre, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(10):1073-1082.
- [20] Yanez PE, Ben-Aharon I, Rojas C, et al. First-line lenvatinib plus pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in advanced/metastatic gastroesophageal adenocarcinoma (LEAP-015): safety Run-in results[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4_suppl):411.
- [21] Yoshida K, Yasufuku I, Terashima M, et al. International retrospective cohort study of conversion therapy for stage IV gastric cancer 1 (CONVO-GC-1)[J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2022, 6(2):227-240.
- [22] Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10184):1948-1957.
- [23] Wang XX, Lu CR, Wei B, et al. Perioperative versus adjuvant S-1 plus oxaliplatin chemotherapy for stage II/III resectable gastric cancer (RESONANCE): a randomized, open-label, phase 3 trial[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1):17.
- [24] 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.

- [25] Janjigian YY, Al-Batran SE, Wainberg ZA, et al. LBA73 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: S1315-S1316.
- [26] Ding XW, Wang XJ, Li B, et al. PERSIST: a multicenter, randomized phase II trial of perioperative oxaliplatin and S-1 (SOX) with or without sintilimab in resectable locally advanced gastric/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4_suppl):364.
- [27] 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 esophago-gastric junction adenocarcinoma: the GERCOR NEONIPIGA phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(2):255-265.
- [28] 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.
- [29] Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3):309-318.
- [30] Markar SR, MacKenzie H, Mikhail S, et al. Surgical resection of hepatic metastases from gastric cancer: outcomes from national series in England[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(2):379-386.
- [31] Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: the AIO-FLOT3 trial[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(9):1237-1244.
- [32] 俞鹏飞,张延强,徐琦,等.胃癌卵巢转移诊断和治疗中国专家共识(2021版)[J].中国实用外科杂志,2022,42(1):1-6.
- [33] Yura M, Yoshikawa T, Otsuki S, et al. Oncological safety of proximal gastrectomy for T2/T3 proximal gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(5):1029-1035.
- [34] Raimondi A, Palermo F, Prisciandaro M, et al. Tremellumab 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*, 2021, 13(11): 2839.
- [35] Tang ZQ, 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.
- [36] Zhang X, Huang HJ, Yang DJ, et al. Neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy versus neoadjuvant systemic chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and S-1 for gastric cancer with peritoneal metastasis: a propensity score matched analysis[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20:15330338211036310.
- [37] Rau B, Lang H, Koenigsrainer A, et al. Effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on cytoreductive surgery in gastric cancer with synchronous peritoneal metastases: the phase III GASTRIPEC-I trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(2):146-156.
- [38] 蔡明志,李斌,吴亮亮,等.腹腔热灌注化疗序贯腹腔-静脉滴注紫杉醇联合口服替吉奥转化治疗胃癌腹膜转移的前瞻性随机对照三期临床研究(HIPEC-02):单中心数据初步分析[J].中华胃肠外科杂志,2023(5):485-491.
- [39] Tang R, Chen GF, Jin K, et al. Efficacy of continuous gastric artery infusion chemotherapy in relieving digestive obstruction in advanced gastric cancer[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2023, 15(7): 1283-1294.
- [40] He L, Li Y, Qu LL, et al. Prognostic and clinicopathological value of the geriatric nutritional risk index in gastric cancer: a meta-analysis of 5, 834 patients[J]. *Front Surg*, 2022, 9:1087298.
- [41] Ghiglieri C, Dempster M, Wright S, et al. Psychosocial functioning in individuals with advanced oesophago-gastric cancer: a mixed methods systematic review[J]. *BMC Palliat Care*, 2023, 22(1):164.
- [42] Zhang YK, Gan C, Xu J, et al. Psychological distress as a risk factor for the efficacy of chemotherapy in advanced gastric cancer patients[J]. *Support Care Cancer*, 2023, 31(11):669.
- [43] Lu ZH, Fang Y, Liu C, et al. Early interdisciplinary supportive care in patients with previously untreated metastatic esophagogastric cancer: a phase III randomized controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(7):748-756.

(编辑:郑莉 校对:武斌)

作者简介

高鸿超 专业方向为消化道肿瘤的基础与临床研究。

E-mail: 1910301119@pku.edu.cn

