

免疫检查点抑制剂用于进展期胃癌围手术期治疗的中国专家共识(2024版)

中国抗癌协会胃癌专业委员会

通信作者:程向东,浙江省肿瘤医院,杭州 310022, Email: zjszlk@163.com

【摘要】 近年来,免疫治疗改变了晚期胃癌的治疗格局,研究者尝试将免疫治疗前移,开展一系列围绕局部进展期胃癌患者围手术期免疫联合治疗的探索性和确证性临床研究。已有研究结果显示:免疫治疗可提高患者的病理学缓解,但对长期生存获益仍不明确。目前临床工作中局部进展期胃癌患者围手术期免疫治疗应用广泛,然而其适应证、适用人群、治疗周期以及相关安全性管理,尚缺乏统一标准和规范。中国抗癌协会胃癌专业委员会组织国内胃癌研究领域的多学科专家,汇总国内外最新指南和循证证据,并结合我国临床实际,共同研讨制订《免疫检查点抑制剂用于进展期胃癌围手术期治疗的中国专家共识(2024版)》,旨在进一步提高胃癌临床一线医师对局部进展期胃癌围手术期免疫治疗应用的认知,提高我国胃癌诊断与治疗水平。

【关键词】 胃肿瘤,进展期; 免疫检查点抑制剂; 围手术期; 治疗; 共识

基金项目:国家重点研发计划(2021YFA0910100);浙江省上消化道肿瘤诊治中心(JBZX-202006)

Chinese expert consensus on immune checkpoint inhibitors for perioperative treatment of advanced gastric cancer (2024 edition)

Gastric Cancer Professional Committee, China Anti-Cancer Association

Corresponding author: Cheng Xiangdong, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China, Email: zjszlk@163.com

【Abstract】 In recent years, the immunotherapy has changed the treatment pattern of advanced gastric cancer. The investigators attempt to identify the efficacy and safety of perioperative immunotherapy by conducting a series of exploratory and confirmatory clinical studies in patients with locally advanced gastric cancer (LAGC). Preliminary results show that the addition of immunotherapy could improve the pathological remission of patients, but the long-term survival benefits remain unclear. At present, perioperative immunotherapy has been widely used in patients with LAGC, but there is a lack of unified standards and norms for its indications, target audience, treatment cycle, and related safety management. The Gastric Cancer Professional Committee of China Anti-Cancer Association organizes multidisciplinary experts in the field of gastric cancer in China to summarize the latest guidelines and research evidence, and formulate the *Chinese Expert Consensus on Immune Checkpoint Inhibitors for Perioperative Treatment of Advanced Gastric Cancer (2024 Edition)* based on clinical practice and joint discussion. The aims of this consensus are to improve the application of perioperative immunotherapy of LAGC for clinicians, especially clinicians in primary hospitals, and to improve the diagnosis and treatment.

【Key words】 Stomach neoplasms, advanced; Immune checkpoint inhibitors; Perioperative period; Treatment; Consensus

Fund programs: National Key Research and Development Plan (2021YFA0910100); Zhejiang Provincial Center for Diagnosis and Treatment of Upper Gastrointestinal Tumors (JBZX-202006)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240130-00049

收稿日期 2024-01-30

引用本文:中国抗癌协会胃癌专业委员会. 免疫检查点抑制剂用于进展期胃癌围手术期治疗的中国专家共识(2024版)[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(3): 309-322. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240130-00049.



胃癌是全世界常见的恶性肿瘤之一,其发病率、病死率在全世界恶性肿瘤中分别位居第5位、第4位^[1]。根据中国国家癌症中心2016年统计,全国新增胃癌病例396 500例,死亡病例288 500例^[2]。我国有高达70.8%的胃癌患者确诊时已属局部进展期,5年生存率<30%^[3]。D₂根治性手术及围手术期治疗改善了局部进展期胃癌(locally advanced gastric cancer, LAGC)患者的预后,但术后3年复发率仍然高达50%~80%,致使远期疗效难以进一步提高^[4]。而免疫治疗引入胃癌/胃食管结合部腺癌(gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma, GC/GEJC)治疗,改变了晚期患者的预后^[5]。因此,为了进一步降低肿瘤负荷,提高病理学完全缓解(pathological complete response, pCR)率和R₀切除率,降低术后复发风险,延长总生存时间。近年来全世界各地的研究者尝试将免疫治疗前移,开展了一系列LAGC患者围手术期免疫联合治疗的探索性和确证性临床研究。目前,国内外尚无专门针对可切除的LAGC围手术期免疫治疗的临床实践指南或专家共识。为了更好地指导中国胃肠医师进行LAGC患者的围手术期免疫治疗,由浙江省肿瘤医院程向东教授牵头,北京大学肿瘤医院季加孚教授、天津医科大学肿瘤医院梁寒教授以及上海交通大学医学院附属瑞金医院朱正纲教授联合中国抗癌协会胃癌专业委员会,组织国内胃癌研究领域的多学科专家,共同研讨制订《免疫检查点抑制剂用于进展期胃癌围手术期治疗的中国专家共识(2024版)》(以下简称“共识”)。

本共识检索的途径包括PubMed、Embase、Web of Science、clinicaltrials.gov、中国知网(CNKI)、万方数据知识平台及维普等数据库。英文数据库检索策略为“(neoadjuvant OR preoperative OR adjuvant OR postoperative OR perioperative) AND (immunotherapy OR ICIs OR immune checkpoint inhibitors OR immune checkpoint blockers OR immune checkpoint blockade OR PD-1 antibody OR PD-1 inhibitor OR tislelizumab OR pembrolizumab OR nivolumab OR toripalimab OR sintilimab OR camrelizumab OR cemiplimab OR dostarlimab OR pucotenlimab OR zimberelimab OR prolgolimab OR penpulimab OR cadonilimab OR serplulimab OR PD-L1 antibody OR PD-L1 inhibitor OR atezolizumab OR avelumab OR durvalumab OR sugemalimab OR envafolimab OR CTLA-4 OR cytotoxic t lymphocyte associated 4 OR

ipilimumab OR tremelimumab OR cadonilimab OR anti-LAG3 antibody OR relatlimab) AND (locally advanced gastric cancer OR LAGC OR resectable gastric OR gastroesophageal junction OR gastroesophageal adenocarcinoma OR stomach OR GEJ OR GAC OR GEJAC)”;中文数据库检索策略为“(新辅助or辅助or围手术期)and(免疫治疗or免疫检查点抑制剂or PD-1 抑制剂or PD-L1 抑制剂or替雷利珠单抗or帕博利珠单抗or纳武利尤单抗or特瑞普利单抗or信迪利单抗or卡瑞利珠单抗or斯鲁利单抗or阿替利珠单抗or阿维单抗or度伐利尤单抗or伊匹木单抗or曲美木单抗)and(局部晚期胃癌or局部进展期胃癌or胃食管结合部腺癌or胃癌)”。检索时间自建库截至2023年11月涉及LAGC的指南与共识、Meta分析、RCT、开放标签研究、队列研究、综述等。

一、胃癌围手术期免疫治疗进展

(一)围手术期治疗现状

同为胃癌高发国家,日本与韩国新发病例以早期胃癌为主,而我国则以进展期胃癌居多^[6]。LAGC患者肿瘤负荷较大,淋巴结转移较多,复发风险高。针对LAGC,ACTS-GC和CLASSIC研究结果显示:与单纯手术比较,术后辅助化疗可以显著延长患者的无复发生存时间(relapse-free survival, RFS)^[7-8]。GASTRIC研究组的1项Meta分析结果显示:辅助化疗后患者10年生存率可提高7.4%^[9]。围手术期综合治疗的研究结果显示:围手术期化疗相较单纯辅助化疗或单纯手术可进一步提升患者的长期获益^[10-14]。1项Meta分析汇总7项研究中1 143例行新辅助化疗患者的病理学缓解情况,结果显示:GC/GEJC患者的pCR率仅为6.74%(3%~15%)^[15]。多项研究结果显示:患者行新辅助治疗后的肿瘤退缩情况与无病生存时间和总生存时间有显著的相关性^[15-19]。1项含551例新辅助治疗患者的研究结果显示:肿瘤退缩良好达到主要病理学缓解(major pathological response, MPR)的患者相较于肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG)2或TRG3的患者3年总生存率有显著提升(70.9%比48.8%)^[18]。因此,提高LAGC患者的新辅助治疗疗效,从而降低患者的术后复发风险,延长总生存时间仍为目前临床亟需解决的问题。

(二)免疫治疗应用现状

近年来,肿瘤免疫治疗的飞速发展开启胃癌治

疗的新纪元。随着 CHECKMATE-649、Orient-16、RATIONALE-305 以及 KEYNOTE-859 研究结果的发布,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)联合化疗已经成为晚期人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor, HER2)阴性胃癌患者的一线标准治疗方案。其无论 PD-L1 表达水平如何,相较安慰剂联合化疗,免疫联合化疗均可显著延长患者的无进展生存时间和总生存时间。此外,2023 年欧洲肿瘤内科学年会公布的全世界 III 期试验 KEYNOTE-811 证实:在 HER2 阳性初始不可切除或转移性 GC/GEJC 患者中,帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗相较曲妥珠单抗联合化疗(对照组)可显著提高 PD-L1 阳性患者的客观缓解率(objective response rate, ORR),为 73.2% 比 58.4%,PD-L1 联合阳性评分(combined positive score, CPS)≥1,中位总生存时间[20.0 个月比 15.7 个月($HR=0.81$, 95%CI 为 0.67~0.98)]^[20]。目前,免疫治疗已在晚期胃癌患者中进行了较为充分的探索。

(三)免疫治疗在胃癌围手术期的研究进展

近年来,免疫治疗不断改变胃癌治疗格局,从三线到一线逐步前移^[6]。目前免疫治疗已成为晚期胃癌的标准治疗,而多个国家也进行了免疫治疗应用于胃癌围手术期的探索^[21-22]。免疫治疗在胃癌围手术期治疗中可能获益的机制:(1)新辅助免疫治疗重新激活组织驻留记忆性 CD8⁺ T 细胞,并促使 T 细胞扩增及多样化^[23-24]。(2)原发肿瘤切除后,循环中仍有的肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞,可使残留微转移部位 T 细胞增加,增加肿瘤特异性 T 细胞反应的广度。(3)肿瘤细胞清除后,小鼠模型中,已经明确体内稳定的肿瘤特异 CD8⁺ T 细胞,可以带来长期生存获益^[24]。因此,在围手术期治疗期间增加免疫治疗可能为患者带来临床获益^[25]。

1. HER2 阴性胃癌围手术期免疫治疗的研究进展

(1)新辅助及围手术期治疗。在新辅助治疗阶段,替雷利珠单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗等多项探索性研究结果显示:免疫联合化疗可提高患者的 pCR 率^[26-30]。1 项使用替雷利珠单抗联合 SOX(奥沙利铂+替吉奥)化疗的新辅助 II 期探索性研究共纳入 32 例患者,研究结果显示:接受替雷利珠单抗联合 SOX 化疗 3 个周期新辅助治疗后,8 例(25.0%)患者达到 pCR,MPR 率为 53.1%^[26]。信迪利单抗和

特瑞普利单抗联合化疗的围手术期研究结果显示:免疫联合化疗的 pCR 率分别达到 26.9% 和 22%^[27-28]。同时,2 项 III 期围手术期临床研究 MATTERHORN 和 KEYNOTE-585 研究也均证实:免疫联合化疗相较安慰剂联合化疗可以显著提升患者的 pCR 率^[29-30]。MATTERHORN 研究是 1 项双盲、多中心、III 期 RCT,患者以 1:1 随机接受度伐利尤单抗联合 FLOT(奥沙利铂+5-氟尿嘧啶)对比安慰剂联合 FLOT 围手术期治疗的疗效。主要终点为无事件生存时间(event free survival, EFS),次要终点包括 pCR 率和总生存时间。与安慰剂组比较,度伐利尤单抗联合 FLOT 方案可改善 pCR 率(19% 比 7%, $P<0.000\ 01$),更高比例患者达到 pT0 期和 pN0 期^[30]。EFS 仍在随访中。KEYNOTE-585 研究与 MATTERHORN 研究设计类似,患者以 1:1 随机接受帕博利珠单抗或安慰剂联合化疗[XP(顺铂+卡培他滨)/FP(氟尿嘧啶+顺铂)/FLOT]治疗。主要研究终点为盲态独立评审委员会评估的 pCR、研究者评估的 EFS、总生存时间及安全性。其研究结果显示:与安慰剂组比较,主要队列(XP/FP)和主要加 FLOT 队列中帕博利珠单抗组均可显著改善患者 pCR 率。主要队列中,两组的 pCR 率为 12.9% 比 2.0%($P<0.000\ 1$);主要加 FLOT 队列中,两组 pCR 率为 13.0% 比 2.4%。然而,主要队列中,帕博利珠单抗组较安慰剂组在数值上延长了中位 EFS(19.1 个月),中位 EFS 分别为 44.4 个月比 25.3 个月($HR=0.81$, $P=0.019\ 8$),但并未达到预设的统计学显著性(根据统计学假设,此次中期分析主要队列的 EFS 统计学临界值为 $P=0.017\ 8$)^[29]。因此,KEYNOTE-585 研究结果显示:帕博利珠单抗联合化疗相较安慰剂联合化疗可以显著提高患者的 pCR 率,但对于患者的长期生存获益仍不明确。

随着 ICIs 联合化疗在 LAGC 新辅助治疗中应用的增加,同步放化疗联合 ICIs 的新辅助研究也已进入初步探索阶段。放疗诱导的“远端效应”提示放疗与肿瘤微环境及免疫系统密切相关。免疫联合放疗的协同作用已在头颈部肿瘤的新辅助治疗中得到肯定^[31]。在胃癌的新辅助治疗领域,已披露 2 项 II 期研究结果。Neo-PLANET 研究和 SHARED 研究分别使用卡瑞利珠单抗和信迪利单抗联合新辅助放化疗用于局部进展期 GC/GEJC 患者,研究结果均显示:免疫联合放化疗可进一步提高患者的 pCR 率达到 33.3%~38.2%^[32-33]。SHARED 研究长

期随访数据显示:34 例患者接受免疫联合围手术期治疗后,中位 EFS 为 21.1 个月,1 年总生存率为 92.6%。

除免疫联合化疗或放化疗外,针对部分特殊人群,免疫联合化疗和靶向治疗也进行相应探索。TAOS-3B-Trial 研究是 1 项单臂、多中心、II 期临床研究,旨在评估替雷利珠单抗联合 SOX 方案和阿帕替尼用于 Borrmann IV 型、大体积 Borrmann III 型及 Bulky N+LAGC 的围手术期治疗的疗效和安全性^[34]。该研究共纳入 25 例患者,6 例(24%)达到 pCR,9 例(36%)达到 MPR,疾病控制率为 100%,R₀ 切除率为 100%。Dragon IV 研究是 1 项全国多中心、随机、开放标签的 III 期试验,旨在评估卡瑞利珠单抗+阿帕替尼+化疗对比化疗在局部进展期 GC/GEJC 患者围手术期的疗效和安全性。2023 年欧洲肿瘤内科学会年会披露的 360 例患者数据显示:使用卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼和 SOX 新辅助治疗 3 个周期后,接受手术患者的 pCR 率为 18.3%,显著高于对照组(单纯 SOX 化疗组)的 5.0%,pCR 率提升为 13.7%(95%CI 为 7.2%~20.1%, $P<0.0001$),提示靶免联合新辅助化疗,可显著提升胃癌患者的 pCR 率^[35]。

目前新辅助治疗的联合模式多种多样,无论是免疫联合化疗,联合放化疗,或联合化疗和靶向治疗,均可提高患者的病理学缓解,但对患者的长期生存获益仍不明确。但有研究结果显示:患者的病理学缓解情况与长期生存呈正相关^[18,36]。接受新辅助治疗后达到 MPR 的患者相较无应答患者 EFS 延长^[16]。PANDA 研究是 1 项 II 期探索性研究,使用阿替利珠单抗联合 FLOT 化疗新辅助治疗可切除的 GC/GEJC 患者。该研究纳入 20 例患者,其中 9 例达到 pCR(45%),MPR 率为 70%;长期随访数据显示:所有患者的中位复发时间为 10 个月,而达到 MPR 患者的中位随访时间 29 个月,仍未出现复发,相较于未出现缓解的患者,EFS 有显著延长^[37]。SHARED 研究结果显示:达到 pCR 患者和未达到 pCR 患者中位 EFS 分别为 20.9 个月和 11.1 个月($P=0.0285$)^[33]。另 1 项 Meta 分析共纳入 20 项前瞻性研究、753 例患者,研究结果显示:行免疫联合新辅助化疗的 LAGC 患者中,pCR 率和 MPR 率分别为 21.7%(95%CI 为 18.1%~25.5%)和 44.0%(95%CI 为 34.1%~53.8%);R₀ 切除率可达到 98.9%(95%CI 为 97.0%~99.9%);其中有应答的患者较无应答的患者,总生存时间显著延长($P=0.0285$)^[38]。上述研

究结果均显示:无论何种联合方式,新辅助治疗基础上增加免疫治疗可提高患者 pCR 率,但对于是否可以为患者带来明确的生存获益仍需更多 III 期确证性研究证实。

(2)辅助治疗。目前胃癌辅助治疗阶段免疫治疗仍处在探索中。唯一披露结果的免疫辅助 III 期临床研究为 ATTRACTION-5 研究。ATTRACTION-5 研究是 1 项在亚洲(日本、韩国、中国)人群中开展的 III 期、双盲、安慰剂对照临床研究,旨在评估术后病理学检查为 III 期的 GC/GEJC 患者接受 D₂ 或者更大范围的胃切除术后,使用纳武利尤单抗联合化疗辅助治疗的疗效与安全性,主要终点为 RFS。该研究共纳入 755 例患者,按 1:1 随机分为两组,分别接受纳武利尤单抗联合 S-1/CapeOX(试验组,377 例)或安慰剂联合 S-1/CapeOX(对照组,378 例)。其研究结果显示:两组患者 RFS 未达到预设的统计学差异($HR=0.90$,95%CI 为 0.69~1.18, $P=0.4363$),试验组和对照组的 3 年 RFS 率分别为 68.4% 和 65.3%^[39]。虽然全人群使用免疫联合化疗未显著提高患者 3 年 RFS 率,但亚组分析结果显示:对于 p III C 期患者,使用纳武利尤单抗联合化疗相较单纯化疗 RFS 有所提升($HR=0.69$)。另外,PD-L1 肿瘤细胞阳性比例分数 $\geq 1\%$ 的患者使用免疫联合化疗也优于单纯化疗,可降低患者 67% 的复发风险。因此,免疫辅助治疗在 LAGC 中的应用仍需进一步探索,筛选出免疫辅助治疗的优势人群。

另 1 项 II 期辅助研究评估卡瑞利珠单抗联合多西他赛和 S-1 治疗病理学分期为 III 期 PD-L1+/微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)/错配修复缺陷(deficiency of mismatch repair, dMMR)/EB 病毒的胃癌患者接受 D₂ 切除术后辅助治疗的疗效和安全性。该研究共纳入 19 例患者,1 年和 2 年的总生存率分别为 100.0% 和 88.9%,RFS 率分别为 100.0% 和 92.3%^[40]。另外,替雷利珠单抗、特瑞普利单抗或信迪利单抗等的多项胃癌免疫辅助治疗研究仍在探索中。

2. HER2 阳性胃癌围手术期免疫治疗的研究进展

既往 HER2 阳性晚期胃癌患者的标准治疗为曲妥珠单抗联合化疗。KEYNOTE-811 研究结果显示:与既往标准治疗比较,帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗可提高 HER2 阳性晚期胃癌患者的 ORR(72.6% 比 58.4%)^[20]。近期披露的长期随访结

果也显示:针对PD-L1 CPS $\geq$ 1的患者,免疫联合治疗可显著提升患者的总生存率。对于HER2阳性LAGC,2023年欧洲内科学会年会披露1项Ⅱ期探索性研究的数据,使用替雷利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗治疗HER2阳性LAGC,研究目前纳入18例患者,5例仍在治疗中,2例因新辅助治疗后症状消失拒绝手术。其中12例患者行D₂根治术,7例(58.3%)达到pCR,8例(66.7%)达到MPR,R₀切除率为100%^[41]。另1项针对HER2阳性的Ⅱ期研究在2022年美国临床肿瘤学会大会披露。该研究使用卡瑞利珠单抗+曲妥珠单抗+CAPOX(卡培他滨+奥沙利铂)新辅助治疗HER2阳性GC/GEJC患者。16例患者接受卡瑞利珠单抗+曲妥珠单抗+化疗治疗后行D₂手术,其中5例(31.3%)达到pCR,9例(56.3%)达到MPR^[42]。HER2阳性LAGC患者中,免疫联合靶向治疗和化疗初步显示可使患者肿瘤降期。

3. 围手术期免疫治疗在MSI-H/dMMR胃癌的研究进展

MSI-H/dMMR的患者已被证实无论瘤种,均为免疫优势人群,免疫治疗已成为晚期MSI-H/dMMR患者的标准治疗^[43]。GERCOR NEONIPIGA研究是1项评估纳武利尤单抗联合伊匹木单抗在MSI-H/dMMR局部进展期可切除GC/GEJC患者中疗效和安全性的Ⅱ期研究。患者接受纳武利尤单抗联合伊匹木单抗新辅助治疗后行手术,辅助治疗使用纳武利尤单抗单药治疗。初步研究结果显示:双免新辅助治疗后,pCR率达到58.6%^[44]。INFINITY研究评估曲美木单抗联合度伐利尤单抗用于MSI-H和dMMR,EB病毒阴性可切除GC/GEJC的新辅助治疗的有效性和安全性,主要研究终点为pCR率,研究结果显示:pCR率为60%,MPR率为80%^[45]。因此,对于MSI-H/dMMR患者新辅助治疗中使用免疫治疗可能是未来的探索方向。

二、胃癌围手术期免疫治疗人群选择

(一)新辅助治疗人群选择

本共识新辅助治疗疗效评估TRG基于Modified Ryan标准进行评估^[46]。见表1。

推荐意见 1:对于可切除的影像学分期为Ⅲ~Ⅳa期HER2阴性GC/GEJC患者,可在临床研究的背景下,考虑使用新辅助化疗联合免疫治疗。(赞同率:100%)

讨论和证据:术前采用AJCC/UICC胃癌第8版TNM分期系统,对于影像学分期为Ⅲ期(cT3~4aN1~3

表1 肿瘤退缩分级的评估标准

Table 1 Evaluation criteria for tumor regression grade

肿瘤退缩分级	光镜下所见
0(完全退缩)	无肿瘤细胞残留(包括淋巴结,分期为ypT0N0cM0)
1(退缩良好)	仅见单个或小灶癌细胞残留
2(部分退缩)	肿瘤残留,但少于纤维化间质
3(无退缩或退缩不良)	广泛肿瘤残留,无或少量肿瘤细胞坏死

M0)和Ⅳa期(cT4bN0~3M0)的胃癌患者(无不可切除因素),由于肿瘤负荷较大,且淋巴结转移较多,若使用单纯化疗,pCR率低,且复发风险高。多项探索性Ⅱ期临床研究纳入Ⅲ~Ⅳa期可切除的GC/GEJC患者,KEYNOTE-585研究和MATTERHORN研究纳入 $\geq$ Ⅱ期可切除的局部进展期GC/GEJC患者,结果均显示:与单纯化疗比较,免疫联合化疗可以显著提高患者的pCR率^[29-30]。但由于KEYNOTE-585研究的另一个主要终点EFS未达到统计学显著性的改善[HR=0.81,P=0.019 8(根据统计学假设,此次中期分析主要队列的EFS统计学临界值为P=0.017 8)^[30]。因此,对于可切除的Ⅲ~Ⅳa期HER2阴性GC/GEJC患者,可在临床研究的背景下,考虑使用新辅助化疗联合免疫治疗。

推荐意见 2:对于潜在可切除的局部进展期GC/GEJC患者,可考虑联合免疫治疗,治疗后重新评估手术切除的可能性。(赞同率:100%)

讨论和证据:对于潜在可切除的肿瘤,由于无法直接手术切除,需要更有效的缩瘤方式治疗。1项Ⅱ期研究结果显示:与单纯化疗比较,免疫联合治疗的缩瘤效果更优。特瑞普利单抗联合化疗组患者的病理学完全消退/中度消退率(TRG 0/1)比例显著高于化疗组(44.4%比20.4%,P=0.009)^[27]。Chen等^[34]发起的TAOS-3B-Trial研究是针对BorrmannⅣ型、大体积BorrmannⅢ型及Bulky N+LAGC使用替雷利珠单抗联合SOX和阿帕替尼进行治疗,pCR率达到24%,R₀切除率为100%。上述多项Ⅱ期探索性研究均提示:新辅助治疗阶段使用免疫联合治疗的pCR率为20%~40%,肿瘤缩小效果显著。因此,对于有迫切肿瘤缩小需求的潜在可切除的LAGC患者,可以考虑使用免疫联合治疗^[47]。

推荐意见 3:对于可切除的Ⅲ~Ⅳa期HER2阳性GC/GEJC患者,可在临床研究的背景下,考虑新辅助免疫治疗联合化疗和HER2靶向药物进行治疗。(赞同率:100%)

讨论和证据:KEYNOTE-811 研究是 1 项大型 III 期 RCT,其结果显示:与曲妥珠单抗+化疗比较,帕博利珠单抗+曲妥珠单抗+化疗可以显著提高晚期一线 HER2 阳性 GC/GEJC 患者的中位 OS 为 20.0 个月比 15.7 个月($HR=0.81, 95\%CI$ 为 $0.67\sim 0.98$)^[20]。另 1 项 II 期探索性围手术期研究数据显示:替雷利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗在 HER2 阳性 GC/GEJC 患者围手术期的 pCR 率达 58.3%^[41]。根据上述试验数据,对于可切除的 III~IV a 期 HER2 阳性 GC/GEJC 患者,可在临床研究的背景下,考虑使用新辅助免疫治疗联合抗 HER2 靶向药物和化疗进行治疗。

推荐意见 4:对于可切除的 III~IV a 期 MSI-H/dMMR GC/GEJC 患者,可考虑使用新辅助免疫治疗±化疗进行治疗。(赞同率:100%)

讨论和证据:针对可切除 MSI-H/dMMR GC/GEJC 患者,GERCOR NEONIPIGA 和 INFINITY 2 项研究结果均显示:双免新辅助治疗可有效提高患者的 pCR 率,达到 60% 左右^[44-45]。DANTE 研究证实:与 FLOT 比较,FLOT 联合阿替利珠单抗可使肿瘤降期,pCR 率分别为 24% 和 15%,而 MSI-H 患者使用 FLOT 联合阿替利珠单抗 pCR 率可以达到 63%^[48]。针对晚期 GC/GEJC 患者,免疫单药已成为 MSI-H/dMMR 患者的标准治疗方案。II 期研究 RATIONALE-209 纳入 80 例局部晚期不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 的实体瘤患者,使用替雷利珠单抗单药治疗,其中 GC/GEJC 患者 9 例,1 例达完全缓解,4 例达部分缓解,ORR 为 55.6%,安全性良好^[49]。1 项纳入标准治疗失败的 dMMR/MSI-H 晚期实体瘤患者的前瞻性、多中心 II 期临床研究中,共纳入 18 例二线及以上胃癌患者接受恩沃利单抗单药治疗,ORR 和疾病控制率分别为 44.4% 和 83.3%^[50]。因此,针对可切除的 III~IV a 期 MSI-H/dMMR GC/GEJC 患者,可考虑使用新辅助免疫治疗±化疗进行治疗。

推荐意见 5:建议患者行 2~4 个周期新辅助治疗。(赞同率:100%)

讨论和证据:KEYNOTE-585 研究以及多项 II 期探索性研究均推荐给予新辅助免疫药物联合化疗(SOX、CapeOX、5-FU+顺铂等)均为 3 个周期^[26,51-53]。MATTERHORN 研究术前治疗为 2 个周期免疫联合 4 个周期化疗^[29]。此外,多项 II 期研究建议:新辅助免疫联合化疗[FOLFOX(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)、FLOT、DCF(多西他赛+奥沙利铂+替吉

奥)等]术前给予 4 个周期治疗^[54-56]。COMPASS-D 研究比较了进展期胃癌患者行 2 个周期或 4 个周期 SP(替吉奥+顺铂)方案与 DCS(多西他赛+顺铂+替吉奥)方案新辅助化疗对生存时间的影响,其结果显示:2 个周期与 4 个周期病理学缓解率与手术切除率相似^[57]。鉴于此,新辅助免疫联合治疗建议基于化疗方案考虑行 2~4 个周期。

推荐意见 6:暂无证据支持 PD-L1 表达能够预测新辅助免疫治疗的疗效,基于晚期胃癌的相关研究结果,考虑 PD-L1 的表达可能与新辅助免疫治疗的疗效有关。(赞同率:100%)

讨论和证据:探索 ICIs 相关生物标志物、筛选潜在获益人群是近年来围手术期免疫治疗研究的重点之一。既往针对晚期胃癌患者,PD-L1 表达已证实可以有效预测免疫治疗的疗效。但围手术期 PD-L1 与疗效的关系目前仍在探索中。SHARED 研究结果显示:PD-L1 CPS ≥ 5 的 GC/GEJC 患者使用免疫联合放化疗后具有更高的 pCR 率(PD-L1 CPS ≥ 5 比 CPS < 5 ,63.6% 比 28.6%, $P=0.072$)^[33]。DANTE 研究结果显示:在 PD-L1 高表达情况下,与单纯化疗比较,阿替利珠单抗联合 FLOT 化疗的肿瘤退缩更明显^[48]。然而,PANDA 研究使用阿替利珠单抗联合 DOC(多西他赛),其结果显示:PD-L1 CPS ≥ 5 或 ≥ 10 未能预测新辅助治疗的疗效^[37]。因此,PD-L1 的表达是否与 pCR 率相关,仍需更多探索。

推荐意见 7:新辅助治疗至手术时间间隔建议在新辅助治疗结束后 3~6 周行手术。(赞同率:82%)

讨论和证据:KEYNOTE-585 研究使用免疫联合 FP/XP/FLOT 方案,患者在接受新辅助治疗后 3~6 周进行手术;MATTERHORN 研究使用免疫联合 FLOT 方案则在新辅助治疗后 4~8 周进行手术^[29]。Tang 等^[53]的研究结果显示:手术要求在新辅助免疫联合 FP 化疗后 4~6 周内完成。Zhao 等^[58]的研究结果显示:针对可切除 HER2 阳性胃癌患者替雷利珠单抗联合曲妥珠单抗和 DOS(多西他赛+奥沙利铂+S-1)新辅助治疗后 4~6 周内行手术治疗。GERCOR NEONIPIGA 研究针对 MSI-H/dMMR 患者仅使用免疫治疗,手术要求在新辅助治疗后 4~6 周内完成^[44]。因此,在保障患者安全性和耐受的前提下,82% 的投票专家赞同新辅助治疗至手术时间间隔应在新辅助治疗结束后 3~6 周行手术,另外 18% 的专家认为新辅助治疗至手术时间间隔应在新辅助治疗最后 1 个周期治疗开始后 3~6 周行手术。

(二)辅助治疗人群选择

推荐意见 8:对于新辅助免疫治疗达到 pCR (TRG 0) 或 MPR (TRG 0 和 TRG 1) 的 GC/GEJC 患者推荐术后维持原方案治疗。(赞同率:100%)

讨论和证据:对于新辅助治疗后达到 pCR 或 MPR 的患者,由于患者经新辅助治疗后无肿瘤细胞残留或仅见单个或小灶癌细胞残留,且目前尚无研究证实术后改变原方案对患者预后的影响。因此,推荐术后辅助治疗按照原方案进行。

推荐意见 9:对于新辅助化疗或免疫治疗达到 TRG 2 或者 TRG 3 的 GC/GEJC 患者,若术前影像学检查考虑非肿瘤进展,建议继续原方案治疗;若术前影像学检查考虑肿瘤进展,建议通过多学科讨论决定后续治疗方案。(赞同率:100%)

讨论和证据:TRG 2/3 并不意味着新辅助化疗对胃癌无效。影像学评估肿瘤消退和 ypN 分期降低的患者可能受益于新辅助化疗^[59]。除了 TRG 分级,同时应参考肿瘤 T 分期和 N 分期在新辅助治疗后的改变。建议结合术前影像学 and 术后病理学退缩情况综合评估患者新辅助治疗的疗效。若基于影像学检查和 TRG 分级,肿瘤有退缩,术前影像学评估不考虑肿瘤进展患者,辅助治疗维持原方案。对于影像学检查考虑肿瘤进展,且未见肿瘤退缩的患者,建议多学科讨论拟定后续治疗方案。也可基于生物标志物和新型生物标志物的分析结果进行综合评估。

推荐意见 10:对于既往未接受过新辅助治疗的病理学分期为ⅢC 期的 GC/GEJC 患者可考虑使用免疫联合化疗进行治疗。(赞同率:100%)

讨论和证据:病理学分期为ⅢC 期患者(pT3~4a N3bM0 期和 pT4bN3a~3bM0 期),肿瘤负荷较大,且区域淋巴结转移数目>7 枚,这类患者术后复发风险极高。并且 Attraction 5 研究结果显示:纳武利尤单抗联合化疗用于ⅢC 期患者可以显著延长患者的 RFS,降低 31%($HR=0.69$, 95%CI 为 0.48~0.99)复发风险^[39]。若仅使用单纯化疗,仍然无法有效降低患者的复发风险,建议使用免疫联合化疗进行术后辅助治疗。

推荐意见 11:对于未达到 R₀ 切除的 GC/GEJC 患者,可考虑使用免疫联合化疗进行术后辅助治疗。(赞同率:100%)

讨论和证据:Fukuchi 等^[60]对 151 例初始不可切除胃癌患者的回顾性研究结果显示:R₀ 切除的患者预后更佳,与非 R₀ 切除比较,5 年总生存率为

49% 比 15%。因此,R₀ 切除是 LAGC 患者预后的关键因素^[61]。对于非 R₀ 切除的患者,术后复发风险极高,单纯化疗无法有效降低患者的疾病进展或复发风险。且非 R₀ 切除患者由于仍有肿瘤细胞残留,应参考晚期胃癌进行系统治疗。鉴于此,对于未达到 R₀ 切除的 GC/GEJC 患者推荐使用免疫联合化疗进行术后辅助治疗。

推荐意见 12:针对 MSI-H/dMMR GC/GEJC 患者,可在临床研究的背景下,考虑术后使用免疫±化疗进行辅助治疗。(赞同率:100%)

讨论和证据:MSI-H/dMMR 患者为免疫优势人群,若新辅助治疗达到 pCR 或 MPR 的患者,建议手术后辅助治疗维持新辅助治疗方案进行治疗或单纯免疫维持治疗。若术后评估为 TRG 2 或 TRG 3,需结合术前影像学检查评估,参考推荐意见 9 进行综合判断。

推荐意见 13:建议在手术后 4~6 周开始行辅助免疫治疗。(赞同率:100%)

讨论和证据:SHARED 等 3 项 II 期研究均推荐在术后 4~6 周内安排辅助免疫联合治疗或辅助化疗^[33, 51, 58]。此外,Zheng 等^[62]的研究结果显示:术后间隔≥4 周行辅助治疗,最大推荐间隔为 6 周。手术后>8 周,辅助治疗的疗效将大幅度降低,综上所述,推荐在术后 4~6 周开始行辅助免疫治疗。

三、围手术期免疫治疗安全管理

目前,胃癌的围手术期免疫治疗大多为探索性研究。因此,可参考胃癌晚期免疫治疗阶段出现的不良反应,结合处理。

(一)新辅助免疫治疗相关不良反应

1. 治疗相关不良反应(treatment-related adverse events, TRAEs)

KEYNOTE-585 研究结果显示:帕博利珠单抗联合化疗组和安慰剂联合化疗组≥3 级 TRAEs 发生率分别为 65% 和 63%,两组手术相关不良反应发生率分别为 23% 和 20%,帕博利珠单抗的加入未增加严重不良反应^[29]。MATTERHORN 研究结果显示:度伐利尤单抗联合 FLOT 化疗组和安慰剂联合化疗组不良反应发生率相似,3~4 级 TRAEs 为 58% 比 56%^[30]。

1 项纳入 20 项前瞻性研究的荟萃分析(753 例)结果显示:新辅助免疫联合化疗治疗局部进展期可切除的 GC/GEJC 患者的 TRAEs 总体发生率为 89.1%,3~4 级 TRAEs 发生率为 34.4%,且因 ICI 的不同存在显著异质性^[38]。

多项免疫联合治疗(替雷利珠单抗联合 SOX、

信迪利单抗联合 SOX、信迪利单抗联合 CapeOx、特瑞普利单抗联合 SOX/XELOX) 的新辅助探索性 II 期临床研究结果显示: 3~4 级 TRAEs 发生率为 12.5%~39.3%^[26-28]。常见 3~4 级 TRAEs 包括淋巴细胞减少、中性粒细胞计数减少、WBC 计数减少、贫血等。新辅助及围手术期应用免疫联合治疗的任何级别 TRAEs 发生率为 65.6%~94.0%, 且大多数 TRAEs 为 1~2 级, 经过积极对症处理后均减轻或消失。

2. 免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs)

ICIs 在临床应用过程中可能会发生部分 irAEs。irAEs 发生的确切机制尚未被完全阐明, ICI 治疗导致 T 细胞过度活化进而造成免疫系统失衡是近年来被国内外认可的观点^[63]。然而 ICI 在胃癌治疗中从后线不断前移的过程说明其治疗总体安全^[64]。

目前已披露的数据显示: 新辅助及围手术期应用免疫联合治疗中 3 级 irAEs 的发生率为 2%~17%^[26-30]。常见 irAEs 主要包括肺炎、肝炎、反应性皮肤毛细血管增生症、甲状腺功能异常等。Liu 等^[54]报告仅 1 例 (2%) 患者出现 ALT 和 AST 升高的 3 级 irAEs。PANDA 研究报告: 2 例 (10%) 患者使用阿替利珠单抗联合新辅助化疗发生 3 级 irAEs^[37]。Jiang 等^[51]的研究结果显示: 3 例 (8.3%) 患者发生 irAEs, 包括 1 级甲状腺功能亢进 2 例和 1 级甲状腺功能减退 1 例。2 级 irAEs 可能包括垂体机能减退、甲状腺机能亢进、肺炎^[33]。1 项 II 期研究报告的 irAEs 均为 1 级, 包括 2 例 (16.7%) 甲状腺功能异常、1 例 (8.3%) 肝功能异常和 1 例 (8.3%) 血糖升高, 无 ≥3 级 irAEs^[58]。1 项 I b 期研究中, 11 例患者发生 irAEs, 主要为 1 级 (45.5%) 甲状腺功能亢进^[53]。INFINITY 研究报告 3 例患者发生 ≥3 级的 irAEs (结肠炎、肺炎、肝毒性), 均通过高剂量类固醇治疗后得到改善, 且不影响手术^[45]。

3. 死亡

多项研究均显示无免疫联合新辅助治疗导致的死亡^[51-52, 54, 56, 65]。GERCOR NEONIPIGA 研究报告 1 例术后第 3 天因心血管不良事件死亡患者, 明确指出与新辅助 ICIs 无关^[44]。INFINITY 研究报告 2 例患者因疾病或 irAEs 以外的其他原因术后死亡^[45]。

针对手术延迟, 1 项 II 期研究报告 4 例 (11.1%) 患者因 irAEs 或新辅助治疗后病情恶化而出现手术延迟 (最后 1 个新辅助周期结束后 >28 d)^[51]。总之与药物毒性相关的手术延迟发生概率很低^[33, 37, 66]。

新辅助 ICIs 联合治疗的整体不良反应发生率

不高, 安全性可控。但目前该部分数据主要来源于小样本研究, 未来迫切需要获得更大样本的 III 期安全性数据。

推荐意见 14: 尚无确切证据表明新辅助免疫治疗会影响手术的进程或安全性。(赞同率: 100%)

推荐意见 15: 新辅助免疫治疗后手术前, 需确认甲状腺功能指标中游离三碘甲状腺原氨酸和游离甲状腺素正常, 肾上腺功能指标正常。免疫性心肌炎、肺炎、肝炎、肾炎、皮炎均恢复至至少 1 级。(赞同率: 100%)

对于外科医师而言, 手术安全性至关重要。新辅助治疗可能会对手术造成如组织水肿、解剖学层面难以判断、出血、副损伤、潜在感染、延迟愈合等。因此, 应重点关注围手术期患者的营养状态、治疗相关不良事件发生情况, 及时对症处理, 并结合多学科讨论制订合理手术方案。在手术方面, 建议经验丰富的外科团队开展此类手术, 术中精细操作, 最大程度降低围手术期并发症发生风险。

此外, 对于一些特殊人群, 如病毒性肝炎、自身免疫性疾病、高龄患者, 仍存在发生非预期 ICIs 相关不良反应的风险。部分 irAEs 如甲状腺功能减低或亢进、垂体炎、PLT 减低是十分隐匿甚至完全不同于传统化疗的不良反应, 如果缺乏对不良反应的正确认知及适时监测, 可能会造成难以挽回的后果^[64]。针对该部分人群, 临床医师必须在治疗前与患者及其家属充分沟通, 权衡利弊, 告知潜在的不良反应风险, 谨慎选择 ICIs 治疗。强烈建议进行细致的临床检查及病史询问。

(二) 辅助免疫治疗相关不良反应

对于免疫联合辅助治疗, 目前已披露安全性数据的 II 期和 III 期研究较少。最新 ATTRACTION-5 研究结果显示: 术后行纳武利尤单抗联合辅助化疗与既往纳武利尤单抗单药或仅化疗的已知安全性特征一致, 其中 ≥3 级 TRAEs 和严重 TRAEs 的发生率分别为 54.4% 和 25.3%, 3~4 级 irAEs 主要集中在胃肠道和肝脏等部位^[39]。Attraction 5 辅助免疫治疗研究与 Attraction 4 和 CHECKMATE-649 晚期免疫治疗研究的安全性和 3~4 级 TRAEs 发生率基本一致。因此, 辅助治疗阶段仍需密切随访并关注患者的安全性。此外, 另 1 项全世界 III 期临床 CHECKMATE-577 研究结果显示: 接受纳武利尤单抗辅助治疗的 GEJC 患者的安全性与既往报道一致, <10% 的患者出现与药物相关的严重不良反应以及导致治疗中断的不良反应, 免疫辅助治疗组中

最常见 TRAEs 包括疲劳 (17%)、腹泻 (17%)、瘙痒 (10%)、皮疹 (10%), 最常见 3~4 级 irAEs 为肺炎 (<1%) 和皮疹 (<1%)^[67]。

基于现有数据, 胃癌围手术期免疫治疗与既往

晚期免疫治疗的安全性基本一致。具体的免疫治疗相关不良反应管理措施可参考《2023CSCO 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》。

关于不同器官常见 irAEs 的处理策略见表 2。

表 2 不同器官常见 irAEs 的处理策略

Table 2 Management strategies for common immune related adverse reactions in different organs

不同器官 irAEs	常见 irAEs 的处理策略		
	G1 级	G2 级	G3 级或 G4 级
(肺毒性)肺炎	(1)基线检查:胸部 CT、血氧饱和度、血常规、肝肾功能、电解质、IFTs、ESR、肺功能 (2)考虑在 2~4 周后复查胸部 CT 及肺功能 (3)如影像学检查肺炎好转,密切随访并恢复治疗 (4)如影像学检查肺炎进展,升级治疗方案,暂停 ICI 治疗 (5)如影像学检查无改变,考虑继续治疗并密切随访直至出现新的症状	(1)行胸部高分辨率 CT 检查,血常规、肝肾功能、电解质、肺功能分析 (2)暂停 ICI 治疗,直至降至≤G1 级 (3)静脉滴注甲泼尼龙,1~2 mg/(kg·d),治疗 48~72 h 后,若症状改善,激素在 4~6 周内按照每周 5~10 mg 逐步减量;若症状无改善,按 G3~G4 级反应治疗;如不能完全排除感染,需考虑加用经验性抗感染治疗 (4)2~4 周后复查胸部 CT (5)临床症状和影像学缓解至≤G1 级,免疫药物可在评估后使用	(1)行胸部高分辨率 CT 检查,血常规、肝肾功能、电解质、肺功能分析 (2)永久停用 ICI 治疗,住院治疗 (3)如果尚未完全排除感染,需经验性抗感染治疗;必要时请呼吸科或感染科会诊 (4)静脉滴注甲基泼尼龙龙,2 mg/(kg·d),酌情行肺通气治疗;激素治疗 48 h 后,若临床症状改善,继续治疗至症状改善至≤G1 级,然后在 4~6 周内逐步减量;若无明显改善,可考虑接受英夫利西单抗(5 mg/kg)静脉滴注(14 d 后可重复给药),或吗啡麦考酚,1~1.5 g/次,2 次/d,或静脉注射免疫球蛋白
(胃肠毒性)腹泻、结肠炎	(1)实验室检查:血常规、肝肾功能、电解质、甲状腺功能 (2)粪便检查:镜检白细胞、虫卵、寄生虫、培养、病毒、艰难梭菌毒素、隐孢子虫和培养耐药病原体,以排除感染 (3)一般可继续 ICI 治疗,或暂停 ICI 治疗,如症状未加重继续 ICI 治疗 (4)密切随访,必要时口服补液、使用止泻药物对症处理 (5)避免高纤维、乳糖饮食	(1)实验室检查和粪便检查同 G1 级,用以排除感染 (2)有结肠炎体征行胃肠 X 线片检查 (3)急诊结肠镜检查 and 活组织病理学检查 (4)暂停 ICI 治疗 (5)补液、使用止泻药物对症处理 (6)无须等待结肠镜检查结果即可开始激素治疗 (7)口服泼尼松,1 mg/(kg·d),4~6 周 (8)如 48~72 h 激素治疗无改善或加重;增加剂量至 2 mg/(kg·d);根据肠镜检查结果考虑加用英夫利西单抗或维多珠单抗(使用单抗时,糖皮质激素使用时间可缩短) (9)如果降低至 G1 级,糖皮质激素减量已完成,肠镜检查和组织学检查炎症明显消退(也可检查钙卫蛋白),可考虑重启 ICI 治疗	(1)实验室检查和粪便检查同 G1 级,以排除感染,有结肠炎体征推荐腹腔镜增强 CT 检查 (2)预约结肠镜检查和活组织病理学检查 (3)每天复查血常规、肝功能和电解质、高 C 反应蛋白饮食指导(禁食、流食、全肠外营养) (4)G3 级暂停 ICI 治疗;G4 级永久停用 ICI 治疗,补液、使用止泻药物对症处理 (5)静脉滴注甲泼尼龙,2 mg/(kg·d) (6)无须等待结肠镜检查结果即可开始激素治疗 (7)如 48 h 激素治疗无改善或加重,在继续应用激素的同时考虑尽早加用英夫利西单抗或维多珠单抗(使用单抗时,糖皮质激素使用时间可缩短)
肝脏毒性	继续 ICI 治疗	(1)暂停 ICI 治疗 (2)0.5~1.0 mg/kg 泼尼松口服,如肝功能好转,缓慢减量,总疗程≥4 周 (3)泼尼松剂量减至≤10 mg/d,且肝脏毒性≤G1 级,可重新 ICI 治疗	(1)G4 级建议永久停用 ICI 治疗 (2)静脉使用甲泼尼龙,1~2 mg/kg,待肝脏毒性降至 G2 级后,可等效改换口服泼尼松并继续缓慢减量,总疗程≥4 周 (3)3 d 后如肝功能无好转,考虑加用麦考酚酯(500~1 000 mg,2 次/d) (4)不推荐使用英夫利西单抗 (5)考虑住院治疗

续表 2

不同器官 irAEs	常见 irAEs 的处理策略			
	G1 级	G2 级	G3 级或 G4 级	
肾脏毒性	(1)考虑暂停 ICIs,寻找可能的原因(如近期静脉造影检查、用药情况或尿路感染等) (2)每 3~7 d 复查肌酐和尿蛋白 (3)检查并停用肾毒性相关药物(质子泵抑制剂或非甾体抗炎药) (4)不需要干预	(1)暂停 ICIs (2)每 3~7 d 复查肌酐和尿蛋白 (3)请肾内科会诊,考虑行肾活组织病理学检查 (4)排除其他原因所致肾衰竭,给予泼尼松,0.5~1 mg/(kg·d)且最大剂量<60~80 mg/d,如果降至 G1 级,泼尼松在 4 周后逐渐减量,当减量至≤10 mg/d,可考虑恢复 ICIs;如果 1 周后病情恶化或无改善,则增加至 1~2 mg/(kg·d)泼尼松,并永久停用 ICIs	G3 级:(1)永久停用 ICIs (2)需要住院治疗或延长住院时间 (3)每 24 h 监测肌酐和尿蛋白 (4)请肾内科会诊,考虑行肾活组织病理学检查 (5)泼尼松或甲泼尼龙,1~2 mg/(kg·d) (6)如果降至 G1 级,在 4 周后逐渐减量;若使用糖皮质激素 3~5 d 后仍>G2 级,可考虑加用硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢霉素、英夫利西单抗、霉酚酸酯	G4 级:(1)永久停用 ICIs (2)需要紧急干预 (3)每 24 h 监测肌酐和尿蛋白 (4)请肾内科会诊,考虑行肾活组织病理学检查 (5)泼尼松或甲泼尼龙,1~2 mg/(kg·d) (6)如果降至 G1 级,在 4 周后逐渐减量;若使用糖皮质激素 2~3 d 后仍>G3 级,可考虑加用硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢霉素、英夫利西单抗、霉酚酸酯
(皮肤毒性)反应性皮肤毛细血管增生症	(1)继续 ICIs 治疗 (2)易摩擦部位可用纱布或创可贴保护,避免出血 (3)局部破溃出血者可采用局部压迫止血治疗	(1)继续 ICIs 治疗 (2)易摩擦部位可用纱布或创可贴保护,避免出血;局部破溃出血者可采用创可贴、压迫止血,或采取局部治疗措施,如激光或外科切除等;宜加强皮肤消毒,预防破溃处发生感染	G3 级:(1)暂停 ICIs 治疗,待恢复至≤G1 级后恢复给药 (2)易摩擦部位可用纱布或创可贴保护,避免出血 (3)局部破溃出血者可采用创可贴、压迫止血治疗,或采取局部治疗措施,如激光止血或外科切除等 (4)并发感染者给予抗感染治疗	-
(心血管毒性)心肌炎	(1)主动监测策略 (2)心血管专科/肿瘤心脏病团队会诊 (3)完善心脏损伤生物标志物、脑钠肽(BNP 或 NTproBNP)、D-二聚体、炎性标志物(红细胞沉降率、C 反应蛋白、白细胞计数)、病毒效价、心电图、超声心动图等检查,有条件行心脏磁共振检查 (4)如果心脏损伤生物标志物轻度异常且保持稳定,可以继续 ICIs 治疗;如果心脏损伤生物标志物进行性升高,应暂缓 ICIs 治疗	(1)立即停用 ICIs (2)卧床休息 (3)心血管专科、肿瘤心脏病团队会诊 (4)心电监护 (5)完善心脏损伤生物标志物、脑钠肽、心电图、超声心动图检查,有条件行心脏磁共振检查,必要时进行心内膜心肌活组织病理学检查 (6)立即给予甲泼尼龙[初始剂量 1~4 mg/(kg·d)],连续 3~5 d,后逐渐减量,恢复基线水平后继续激素治疗 2~4 周	(1)永久停用 ICIs (2)卧床休息 (3)多学科团队(心血管科、危重症医学科等)会诊 ICU 级别监护 (4)完善心脏损伤生物标志物、脑钠肽、心电图、超声心动图、心脏磁共振检查,必要时行心内膜心肌活组织病理学检查 (5)立即给予甲泼尼龙冲击治疗,500~1 000 mg/d,持续 3~5 d,后逐渐减量待心功能恢复基线水平后,继续激素治疗 4 周左右 (6)心律失常患者,应给予抗心律失常治疗,必要时安装心脏起搏器 (7)对于危重症患者,应及时给予循环、呼吸功能支持	
(内分泌毒性)垂体炎	(1)暂停 ICIs 治疗,直至急性症状缓解 (2)如果出现急性严重症状并预防垂体占位效应,可予以甲泼尼龙或泼尼松,1~2 mg/(kg·d) (3)症状消失后迅速减至生理替代剂量			
(内分泌毒性)原发性肾上腺功能减退	(1)暂停 ICIs 治疗 (2)在给予其他激素替代治疗之前,首先给予皮质类固醇以避免肾上腺危象 (3)类固醇替代治疗:氢化可的松,20 mg AM,10 mg PM,然后根据症状缓慢滴注给药剂量;或泼尼松初始剂量 7.5 mg 或 10 mg,然后酌情减少至 5 mg,1 次/d;氟氢可的松以 0.1 mg 的剂量开始给药,隔日 1 次;然后根据血压、症状、下肢水肿和实验室检查结果进行增量或减量 (4)如果血流动力学不稳定,住院治疗,并开始给予高剂量或应激剂量的类固醇 (5)症状严重(低血压)的患者可能需要大量补液(例如:0.9% 氯化钠溶液通常需要>2 L)			
(内分泌毒性)甲状腺功能减退	继续 ICIs 治疗	(1)继续 ICIs 治疗 (2)促甲状腺激素升高(>10 IU/mL),补充甲状腺素		
(内分泌毒性)甲状腺功能亢进	(1)继续 ICIs 治疗,如有症状,普萘洛尔、美托洛尔或者阿替洛尔口服缓解症状 (2)4~6 周后复查 IFTs;如果已经缓解,不需要进一步治疗;如果促甲状腺激素仍然低于正常值,游离甲状腺素和(或)血清总三碘甲腺原氨酸升高,建议行摄碘率检查以明确是否有甲状腺功能亢进			

注:irAEs 为免疫相关不良反应;IFTs 为甲状腺功能检测;ESR 为红细胞沉降分析;ICIs 为免疫检查点抑制剂;单抗为单克隆抗体;“-”为此项无

《免疫检查点抑制剂用于进展期胃癌围手术期治疗的中国专家共识(2024版)》编审委员会成员名单

组长:

程向东 浙江省肿瘤医院

顾问:

季加孚 北京大学肿瘤医院

梁 寒 天津医科大学肿瘤医院

朱正纲 上海交通大学医学院附属瑞金医院

成员(按姓氏汉语拼音排序):

曹 晖 上海交通大学医学院附属仁济医院

陈 健 浙江大学医学院附属第二医院

陈路川 福建省肿瘤医院

高翔宇 北京大学肿瘤医院

江晓晖 南通大学附属肿瘤医院

季 刚 空军军医大学西京医院

李国立 解放军东部战区总医院

李继坤 上海市第一人民医院

李乐平 山东省立医院

李正荣 南昌大学第一附属医院

李子禹 北京大学肿瘤医院

刘云鹏 中国医科大学附属第一医院

卢麒丞 常州市第一人民医院

彭俊生 中山大学附属第六医院

覃吉超 浙江大学医学院附属第一医院

覃宇周 广西医科大学附属肿瘤医院

沈 贤 温州医科大学附属第一医院

陶凯雄 华中科技大学协和医院

田艳涛 中国医学科学院肿瘤医院

王国俊 郑州大学第一附属医院

王 黔 贵州医科大学附属医院

王育生 山西省肿瘤医院

徐大志 复旦大学附属肿瘤医院

徐建明 解放军总医院第一医学中心

徐志远 浙江省肿瘤医院

杨 昆 四川大学华西医院

印 慨 海军军医大学第一附属医院

余书勇 海南省肿瘤医院

张蓬波 徐州医科大学附属医院

张 伟 重庆医科大学附属第一医院

张延强 浙江省肿瘤医院

赵 平 四川省肿瘤医院

赵 群 河北医科大学第四医院

赵玉洲 河南省肿瘤医院

郑志超 辽宁省肿瘤医院

周岩冰 青岛大学附属医院

朱克祥 兰州大学第一医院

朱志强 中国科技大学第一附属医院

执笔:

徐志远 浙江省肿瘤医院

张延强 浙江省肿瘤医院

胡 灿 浙江省肿瘤医院

潘四维 浙江省肿瘤医院

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in china, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9. DOI:10.1016/j.jncc.2022.02.002.
- [3] 陈佳鑫,隋红. 局部进展期胃癌围手术期治疗研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(4): 784-788. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2023.
- [4] 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.
- [5] Mulder K, Lim H, Ravi D, et al. Current role of immunotherapy in gastric, esophageal and gastro-esophageal junction cancers-a report from the western canadian gastrointestinal cancer consensus conference[J]. Curr Oncol, 2022, 29(5): 3160-3170. DOI: 10.3390/curroncol29050257.
- [6] 李国新,赵丽瑛. 局部进展期胃癌围手术期治疗的现状与展望[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(3): 327-334. DOI: 10.3760/cma.j.cn.115610-20220215-00081.
- [7] Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(33): 4387-4393. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5908.
- [8] Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(12): 1389-1396. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5.
- [9] Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis[J]. JAMA, 2010, 303(17): 1729-1737. DOI: 10.1001/jama.2010.534.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Zhao Q, Lian C, Huo Z, et al. The efficacy and safety of neo-adjuvant chemotherapy on patients with advanced gastric cancer: A multicenter randomized clinical trial[J]. Cancer Med, 2020, 9(16): 5731-5745. DOI: 10.1002/cam4.3224.
- [13] 赵群,李勇,檀碧波,等. 奥沙利铂联合卡培他滨方案新辅助化疗对进展期胃癌手术切除率及预后的影响[C]//中国实

- 验室外科暨肿瘤外科论坛论文集,2013:108.
- [14] Tian Y, Yang P, Guo H, et al. Neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin plus capecitabine versus oxaliplatin plus capecitabine for patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: long-term results of a phase III randomized controlled trial[J]. *Int J Surg*,2023,109(12):4000-4008. DOI:10.1097/J9.0000000000000692.
 - [15] Li Z, Shan F, Wang Y, et al. Correlation of pathological complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in gastric or gastroesophageal junction cancer treated with radical surgery: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2018,13(1):e0189294. DOI:10.1371/journal.pone.0189294.
 - [16] Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, et al. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastroesophageal cancer: a meta-analysis of 17 published studies [J]. *Eur J Surg Oncol*,2017,43(9):1607-1616. DOI:10.1016/j.ejso.2017.03.001.
 - [17] Nie R, Chen F, Provencio M, et al. Predictive value of radiological response, pathological response and relapse-free survival for overall survival in neoadjuvant immunotherapy trials: pooled analysis of 29 clinical trials[J]. *Eur J Cancer*, 2023,186:211-221. DOI:10.1016/j.ejca.2023.03.010.
 - [18] Wang Y, Xu H, Hu C, et al. Prognostic value and clinicopathological correlation of the tumor regression grade in neoadjuvant chemotherapy for gastric adenocarcinoma: a retrospective cohort study[J]. *J Gastrointest Oncol*,2022, 13(3):1046-1057. DOI:10.21037/jgo-22-537.
 - [19] 刘洋,占世鑫,刘月平等.局部进展期胃癌新辅助化疗后非病理性完全缓解患者预后模型建立与验证[J].*中华肿瘤防治杂志*,2023(15):921-931. DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2023.15.05.
 - [20] Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: survival results from the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled KEYNOTE-811 study[J]. *Ann Oncol*,2023, 34(suppl_2):S852-S886. DOI:10.1016/annonc/annonc1318.
 - [21] Bakos O, Lawson C, Rouleau S, et al. Combining surgery and immunotherapy: turning an immunosuppressive effect into a therapeutic opportunity[J]. *J Immunother Cancer*, 2018,6(1):86. DOI:10.1186/s40425-018-0398-7.
 - [22] Guo H, Ding P, Sun C, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus XELOX as a neoadjuvant regimen in patients with locally advanced gastric cancer: a single-arm, open-label, phase II trial[J]. *Front Oncol*,2022,12:927781. DOI:10.3389/fonc.2022.927781.
 - [23] Versluis JM, Long GV, Blank CU. Learning from clinical trials of neoadjuvant checkpoint blockade[J]. *Nat Med*,2020, 26(4):475-484. DOI:10.1038/s41591-020-0829-0.
 - [24] O'Donnell JS, Hoefsmit EP, Smyth MJ, et al. The promise of neoadjuvant immunotherapy and surgery for cancer treatment[J]. *Clin Cancer Res*,2019,25(19):5743-5751. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-2641.
 - [25] Mukherjee S, Parmar K, Smyth E. Immune checkpoint inhibitors in resectable gastroesophageal cancers-a review[J]. *Ther Adv Med Oncol*,2022,14:17588359221139625. DOI: 10.1177/17588359221139625.
 - [26] Yin Y, Lin Y, Yang M, et al. Neoadjuvant tislelizumab and tegafur/gimeracil/octeracil (S-1) plus oxaliplatin in patients with locally advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: early results of a phase 2, single-arm trial[J]. *Front Oncol*,2022,12:959295. DOI:10.3389/fonc.2022.959295.
 - [27] Yuan S, Nie RC, Jin Y, et al. Perioperative PD-1 antibody toripalimab plus SOX or XELOX chemotherapy versus SOX or XELOX alone for locally advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: results from a prospective, randomized, open-label, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*,2023, 41(suppl_16):abstr 4001. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4001.
 - [28] Ding X, Wang X, 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(suppl_4):abstr 364. DOI:10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.364.
 - [29] Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, et al. 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): S1254-S1335. DOI: 10.1016/annonc/annonc1358.
 - [30] Janjigian YY, Al-Batran S, 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):S1254-S1335. DOI:10.1016/annonc/annonc1358.
 - [31] 王梦雨,李宁,邓文英等.局部进展期胃癌新辅助治疗的现状与未来[J].*中国肿瘤临床*,2022,49(15):801-806. DOI:10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20211233.
 - [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] 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.
 - [34] Chen L, Ye Z, Liu G, et al. Tislelizumab combined with apatinib and oxaliplatin plus S1 as neoadjuvant therapy for Borrmann IV, large Borrmann III type and Bulky N positive advanced gastric cancer: a single-arm multicenter trial (TAOS-3B-Trial)[J]. *Ann Oncol*,2022,16(suppl_1):100102. DOI:10.1016/iotech/iotech100102.
 - [35] Li C, Zheng Y, Shi Z, et al. Perioperative camrelizumab (C) combined with rivoceranib (R) and chemotherapy (chemo) versus chemo for locally advanced resectable gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The first interim analysis of a randomized, phase III trial (DRAGON IV)[J]. *Ann Oncol*,2023,34(suppl_2):S852-S886. DOI:10.1016/annonc/annonc1318.
 - [36] Xu C, Xie X, Kang N, et al. Neoadjuvant PD-1 inhibitor and apatinib combined with S-1 plus oxaliplatin for locally advanced gastric cancer patients: a multicentered, prospective, cohort study[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*,2023, 149(7):4091-4099. DOI:10.1007/s00432-022-04302-9.
 - [37] Verschoor YL, Kodach L, van den Berg J, et al. Neoadjuvant atezolizumab plus docetaxel/oxaliplatin/capecitabine in

- non-metastatic gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: the PANDA trial[J]. *J Clin Oncol*,2022,40(suppl_16):abstr 4059. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4059.
- [38] Yuan Z, Cui H, Wang S, 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]. 2023, 13:1103320.
- [39] Terashima M, Kang YK, Kim YW, 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):abstr 4000. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4000.
- [40] Ni B, Xia X, Guan Y, et al. A single-center, prospective, single-arm, phase II trial to evaluate the adjuvant efficacy of camrelizumab with docetaxel plus S-1 for stage III (PD-L1*/dMMR/EBV*) gastric cancer after D2 resection[J]. *J Clin Oncol*,2023,41(suppl_16):abstr e16089. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e16089.
- [41] Feng Wang. 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[C]. Madrid: ESMO Annual Meeting, 2023: 1539P.
- [42] Li N, Li Z, Fu Q, et al. Phase II study of SHR1210 and trastuzumab in combination with CapeOX for neoadjuvant treatment of Her-2-positive gastric cancer or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma[C]. San Francisco: ASCO GI, 2022:Abstract 296(NCT03950271).
- [43] Ciombor KK, Eng C. Immunotherapy in localized microsatellite instability-high/mismatch repair deficient solid tumors: are we ready for a new standard of care? [J]. *J Clin Oncol*, 2023,41(12):2138-2140. DOI:10.1200/JCO.22.02564.
- [44] 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. DOI:10.1200/JCO.22.00686.
- [45] Pietrantonio F, Raimondi A, Lonardi S, et al. INFINITY: a multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC) [J]. *J Clin Oncol*,2023,41(suppl_4):abstr 358. DOI:10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.358.
- [46] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO)胃癌诊疗指南 2023[M].北京:人民卫生出版社,2023.
- [47] Wei J, Lu X, Liu Q, et al. Case report: Neoadjuvant PD-1 blockade plus concurrent chemoradiotherapy in unresectable locally advanced gastric cancer patients[J]. *Front Oncol*, 2020,10:554040. DOI:10.3389/fonc.2020.554040.
- [48] Al-Batran SE, Lorenzen S, Thuss-Patience PC, et al. Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: interim results from DANTE, a randomized, multicenter, phase IIb trial of the FLOT-AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK [J]. *J Clin Oncol*,2022,40(suppl_16):abstr 4003. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4003.
- [49] Li J, Xu Y, Zang A, et al. A phase 2 study of tislelizumab monotherapy in patients with previously treated, locally advanced unresectable or metastatic microsatellite instability-high/mismatch repair deficient solid tumors[J]. *J Clin Oncol*,2021,39(suppl_15):abstr 2569. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.2569.
- [50] Shen L, Li J, Deng Y, et al. Efficacy and safety of envafolimab (KN035) in advanced tumors with mismatch-repair deficiency[C]. Singapore: ESMO Asia Virtual Congress,2020.
- [51] Jiang H, Yu X, Li N, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant sintilimab, oxaliplatin and capecitabine in patients with locally advanced, resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: early results of a phase 2 study [J]. *J Immunother Cancer*,2022,10(3):e003635. DOI:10.1136/jitc-2021-003635.
- [52] Xuwei Ding, Bin Li, Han Liang, et al. Perioperative sintilimab combination with SOX for resectable locally advanced gastric/gastroesophageal junction cancer(GC/GEJC): Initial findings of a single-arm phase II trial[C]. San Francisco: ASCO GI,2022:Poster 294.
- [53] Tang J, Huang J, Zhang B, et al. Perioperative chemotherapy with LP002, an anti-PD-L1 antibody, in patients with resectable gastric and gastroesophageal junction cancer: a prospective, open-label, phase Ib trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022,40(suppl_16):abstr 4041. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4041.
- [54] Liu Y, Han G, Li H, et al. Camrelizumab combined with FLOFOX as neoadjuvant therapy for resectable locally advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: Updated results of efficacy and safety[J]. *J Clin Oncol*,2021, 39(suppl_15):abstr 4036. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4036.
- [55] Li H, Deng J, Ge S, et al. Phase II study of perioperative toripalimab in combination with FLOT in patients with locally advanced resectable gastric/gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*,2021,39(suppl_15):abstr 4050. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4050.
- [56] Alcindor T, Opu T, Elkrief A, et al. Phase II trial of perioperative chemotherapy+avelumab in locally advanced gastroesophageal adenocarcinoma: preliminary results[J]. *J Clin Oncol*,2021,39(suppl_15):abstr 4046. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4046.
- [57] Aoyama T, Nishikawa K, Fujitani K, et al. Early results of a randomized two-by-two factorial phase II trial comparing neoadjuvant chemotherapy with two and four courses of cisplatin/S-1 and docetaxel/cisplatin/S-1 as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer[J]. *Ann Oncol*,2017,28(8):1876-1881. DOI:10.1093/annonc/mdx236.
- [58] 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 2, single-arm trial[J]. *J Clin Oncol*,2023,41(suppl_16):abstr e16084. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e16084.
- [59] Kang WZ, Wang BZ, Tian YT, et al. Can gastric cancer patients with high mandard score benefit from neoadjuvant chemotherapy? [J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*,2022,2022:

8178184. DOI:10.1155/2022/8178184.
- [60] Fukuchi M, Ishiguro T, Ogata K, et al. Prognostic role of conversion surgery for unresectable gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(11):3618-3624. DOI:10.1245/s10434-015-4422-6.
- [61] 王晓娟,朱玥璐,崔成旭,等.局部进展期胃癌新辅助化疗两药与三药方案的比较[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2021, 28(1): 1-5. DOI:10.13455/j.cnki.cjcor.2021.01.01.
- [62] Zheng Y, Wang Z, Yan C, et al. Protocol for a randomized controlled trial of perioperative S-1 plus oxaliplatin combined with apatinib and camrelizumab in patients with resectable, locally advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(24): 1684. DOI:10.21037/atm-20-7802.
- [63] 刘桂活,王荣昌,黄炯强.胃肠道肿瘤免疫治疗相关不良事件现状、处理及发生后免疫治疗的选择[J/CD]. *消化肿瘤杂志:电子版*, 2023, 15(1):76-81. DOI:10.3969/j.issn.1674-7402.2023.01.015.
- [64] 赵雪松,高志冬,周静,等.免疫检查点抑制剂用于局部进展期胃癌新辅助治疗研究进展[J]. *中国实用外科杂志*, 2023, 43(4):453-460. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2023.04.19.
- [65] Liu Z, Liu N, Zhou Y, et al. Efficacy and safety of camrelizumab combined with FLOT versus FLOT alone as neoadjuvant therapy in patients with resectable locally advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma who received D2 radical gastrectomy: data update[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(suppl_16):abstr e16044. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e16044.
- [66] Li N, Li Z, Fu Q, et al. Phase II study of sintilimab combined with FLOT regimen for neoadjuvant treatment of gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(suppl_3):abstr 216. DOI:10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.216.
- [67] Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(13):1191-1203. DOI:10.1056/NEJMoa2032125.

欢迎订阅《中华消化外科杂志》

《中华消化外科杂志》原名《消化外科》，2002 年创刊，由中国科学技术协会主管、中华医学会主办的高水平专业期刊。《中华消化外科杂志》入选中国高质量科技期刊分级目录(消化病学)T1 级、《中国学术期刊影响因子年报(自然科学与工程技术)》Q1 区、《科技期刊世界影响力指数(WJCI)》报告(2023)；为全国百强报刊、2016—2022 年百种中国杰出学术期刊、2014—2026 年中国精品科技期刊；已被《中文核心期刊要目总览》(2023 年版)、中国科学引文数据库(CSCD<核心库>)、RCCSE 中国核心学术期刊(A+)、Scopus 数据库等 19 个国内外著名检索系统收录。根据 2023 年版《中国科技期刊引证报告(核心版)》，《中华消化外科杂志》核心影响因子 3.104，综合评分 92.4 分，在普通外科学、胸外科学、心血管外科学类核心期刊中均排名第 1；综合评分在 2 151 种自然科学领域中国科技类核心期刊中排名第 8。

《中华消化外科杂志》秉承“着重提高，兼顾普及”的办刊方针，报道内容涵盖消化外科各领域的临床与基础研究，包括食管、胃、肠、肝、胆、胰、脾、疝与腹壁外科及其相关的血管、内镜、介入治疗、外科感染、外科营养支持治疗、代谢外科、消化外科影像学等研究，搭载全媒体增强出版。栏目设置：行业标准、指南与共识、指南解读、院士论坛、述评、专家论坛、专家论坛·国际动态、专家论坛·热点对话、专家论坛·学术争鸣、菁英论坛、专家点评、学科建设、教育探索、优先出版、论著、论著·菁英荟研究报告、论著·新技术、论著·外科天地、论著·影像集锦、病例报道、大巡诊、综述、争鸣、讲座、学术动态、读者来信等。

《中华消化外科杂志》为月刊，A4 开本，哑粉纸印刷，装订精良。每期 96 页，每月 20 日出版。每册定价 30.00 元，邮发代号 78-117。

欢迎广大医务工作者到当地邮局订阅或向《中华医学杂志》社有限责任公司邮购

线上订阅 网站: www.medjournals.cn 微 信: 微信公众号“菁医汇” 电子邮箱: cjds@cmaph.org

门户网站: <http://www.zhzhwk.com> 微信公众号: 中华消化外科杂志 远程投稿: <https://medpress.yiigle.com/>