

局部进展期胃癌的治疗策略： 手术前新辅助化疗的发展与进展

王芸学¹, 李瑜英^{2*}

¹青海大学临床医学院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肿瘤内科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年3月13日; 录用日期: 2024年3月20日; 发布日期: 2024年6月11日

摘 要

胃癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一，而局部进展期胃癌是指肿瘤已经累及胃壁深层或局部周围组织，但尚未出现远处转移的阶段。这种阶段的胃癌治疗具有挑战性，需要综合性的多学科治疗策略。近年来，手术前新辅助化疗作为一种新兴的治疗策略，备受关注并成为局部进展期胃癌治疗的研究热点。本综述旨在探讨手术前新辅助化疗在局部进展期胃癌治疗中的发展与进展，并为患者的治疗决策提供更为科学有效的依据。

关键词

进展期胃癌，新辅助化疗，免疫治疗

Treatment Strategies for Locally Advanced Gastric Cancer: The Development and Progress of Neoadjuvant Chemotherapy before Surgery

Yunxue Wang¹, Yuying Li^{2*}

¹Clinical Medical College, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Medical Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 13th, 2024; accepted: Mar. 20th, 2024; published: Jun. 11th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 王芸学, 李瑜英. 局部进展期胃癌的治疗策略: 手术前新辅助化疗的发展与进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(2): 272-279. DOI: 10.12677/jcpm.2024.32040

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors worldwide. Locally advanced gastric cancer refers to a disease stage in which the tumor has been involved in the deep gastric wall or local surrounding tissues, but no distant metastasis has occurred. Treatment of this stage of gastric cancer is challenging and requires an integrated multidisciplinary treatment strategy. In recent years, as a new treatment strategy, neoadjuvant chemotherapy before surgery has attracted much attention and become a research hotspot in the treatment of locally advanced gastric cancer. This review aims to explore the development and progress of preoperative neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced gastric cancer, in order to provide a more scientific and effective basis for patients' treatment decisions.

Keywords

Advanced Gastric Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, Immunotherapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 简介

胃癌是最常见的恶性肿瘤，其发病率和死亡率均位列全球恶性肿瘤的前五名[1]，亚洲尤其中国是胃癌高发地区，目前我国胃癌的发病率和死亡率均超过世界平均水平[2]。胃癌的早期发现较为困难，大多数患者就诊时已是进展期。局部进展期胃癌是指肿瘤已经侵犯了胃壁深层及局部周围组织，但尚未出现远处转移。局部进展期胃癌的治疗策略包括手术、放疗、化疗和靶向治疗等多种方法，而手术是其主要的治疗方式[3]。然而，局部进展期胃癌的手术治疗存在着许多挑战，如肿瘤较大、累及深度、周围组织受累或侵犯以及邻近器官受累等，这些因素增加了手术的难度和手术后的并发症风险[4]。因此，如何提高手术切除率、减少手术后复发和提高患者生存率成为研究的重点和难点。

手术前新辅助化疗作为局部进展期胃癌治疗的一种新型治疗策略，其在改善患者预后、提高手术切除率和控制病情方面显示出潜在的优势[5]。通过在手术前进行新辅助化疗，可以缩小肿瘤的体积、减少肿瘤累及深度，从而增加手术切除的可能性。此外，新辅助化疗还可以消灭微转移病灶，减少术后复发的风险，提高患者的长期生存率[6]。然而，新辅助化疗在局部进展期胃癌中的应用仍面临着许多争议和未解决的问题，比如合适的化疗药物选择、联合应用的最佳方案以及治疗后的评估标准等。因此，通过深入研究手术前新辅助化疗在局部进展期胃癌治疗中的发展与进展，我们可以更好地理解其在临床应用中的优势和局限性，并为患者的个体化治疗决策提供科学依据。

本综述的目的在于全面梳理和总结手术前新辅助化疗在局部进展期胃癌治疗中的最新研究进展和临床应用情况。通过对国内外相关文献的回顾和分析，我们将探讨新辅助化疗的作用机制、化疗方案的最新进展和疗效评估标准。

2. 手术前新辅助化疗的概念和原理

新辅助化疗，是指在患者接受手术治疗之前，通过应用化学药物来治疗肿瘤。胃癌的新辅助化疗最

早由 Willke [7]等学者于 1989 年提出。其作用机制主要是通过药物的作用,抑制肿瘤细胞的增殖和扩散,从而缩小肿瘤体积。与术后化疗相比,新辅助化疗在局部进展期胃癌治疗中具有以下优势[8]: 1) 增加手术切除率:新辅助化疗能够减小肿瘤的体积,降低肿瘤累及深度,有助于提高手术切除率。对于局部进展期胃癌患者,手术切除是根治的主要手段,因此增加手术切除率对于改善患者预后具有重要意义。2) 控制远处转移:局部进展期胃癌往往容易出现远处转移。新辅助化疗可以在手术前消灭微转移病灶,减少手术后的远处转移风险,降低病情进一步恶化的可能性。3) 提高生存率:多项研究显示,接受新辅助化疗的局部进展期胃癌患者在术后的生存率明显高于直接进行手术治疗的患者。新辅助化疗能够通过减小肿瘤负荷、控制病情,为手术切除后的患者提供更好的生存机会。

3. 新辅助化疗治疗局部进展期胃癌的药物及进展

近年来新辅助化疗应用于多种实体肿瘤的综合治疗,比如乳腺癌、食管癌、胃癌和结直肠癌等[9] [10] [11] [12]。2021 年 CSCO 胃癌临床实践指南[13]指出,新辅助化疗在不增加并发症的基础上,可以降低肿瘤分期、提高手术 R0 切除率及提高晚期胃癌患者的生存率。美国国立综合癌症网络(NCCN) 2022 年第 2 版胃癌临床实践指南[14]推荐 T2 分期及以上的胃癌患者进行新辅助治疗。我国关于进展期胃癌的新辅助化疗药物多出自胃癌术后辅助化疗的经验,主要包括 SOX 方案、XELOX 方案、FOLFOX 方案及其改良方案和 FLOT 方案等,目前尚无统一的化疗方案。

3.1. SOX 方案在进展期胃癌新辅助化疗中的应用

局部进展期胃癌的新辅助化疗目前没有统一的治疗方案,CSCO 指南中对于胃癌术前治疗方案主要推荐铂类联合氟尿嘧啶类药物,SOX 方案是代表之一[15]。奥沙利铂主要用于无法进行手术切除或无法进行局部治疗但需切除的胃癌、肠癌、晚期肝癌等肿瘤的治疗中,其作用机制等同于铂类抗癌药物,可以作用于 DNA,引发 DNA 复制障碍,从而起到抑制癌细胞分裂的作用[16]。替吉奥是一种抗代谢的复方制剂,其含有的药物成分可在人体内经肝脏代谢,并进一步对人体胃肠道中分布的酶产生选择性拮抗作用,从而发挥抗肿瘤活性[17]。这两种药物的联合使用在国内外均不少见。

国内学者丁德权的团队[18]研究表明,SOX 方案行辅助性化疗联合根治术治疗进展期胃癌较 DCF 方案能更好地抑制肿瘤细胞复制活性,且胃肠道不良反应发生概率更低。并在随访后发现,SOX 方案化疗有助于延长患者的无进展生存时间。国内学者郑钧尹[19]的研究表明奥沙利铂联合替吉奥新辅助化疗在胃癌根治术患者中的应用效果较好,且可显著改善患者的 VEGF 亚型及凋亡促进因子的表达。同时曾德强的研究团队[20]也证实了 SOX 方案在进展期胃癌中具有显著疗效,可改善免疫功能,降低血清肿瘤标志物水平,能显著控制疾病进展,提高术后生存率。

国外学者 David [21]研究表明胃癌切除术联合 SOX 化疗方案与单药化疗相比能更好的改善无进展生存期。东亚国家也进行了几项有关局部进展期胃癌围手术期化疗疗效的研究。其中,在中国的两项大型 RCT 试验(RESOLVE, RESONANCE)的初步结果表明,SOX 新辅助化疗方案在 R0 切除率、肿瘤消退分级、肿瘤降期以及完全病理缓解等方面都是有利的,新辅助化疗组的患者比对照组有着更高的三年无病生存率(DFS) [22]。

3.2. XELOX 方案在进展期胃癌新辅助化疗中的应用

谢兴江学者[23]的一项有关 XELOX 方案和 SOX 方案治疗进展期胃癌 Meta 分析表明,两种方案对于治疗进展期胃癌均是有效的,但其中 XELOX 方案的临床疗效更佳,而 SOX 方案不良反应率更低。国内学者应晨辉[24]的研究证明,XELOX 方案新辅助化疗联合腹腔镜胃癌根治术治疗进展期胃癌患者可缩短

手术时间及住院时间,减少术中出血量,降低血清肿瘤标志物水平和复发率,提高术后1年生存率,效果优于单纯腹腔镜胃癌根治术治疗。

3.3. 白蛋白紫杉醇在进展期胃癌新辅助化疗中的应用

2022年版胃癌诊疗规范推荐,进展期胃癌患者给予两药联合治疗,或联合紫杉类组成的三药联合化疗方案[25]。国内学者张喆[26]的研究发现与FLOT方案相比,白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥双药方案不仅能降低患者严重不良反应,而且疗效显著。同时,周志峰的团队[27]研究发现紫杉醇联合奥沙利铂、卡培他滨新辅助化疗治疗进展期胃癌的近期有效率为74.39%,高于对照组的48.57%,且不良反应总发生率为14.29%,低于对照组的总发生率37.4%,证明了紫杉醇联合奥沙利铂、卡培他滨新辅助化疗治疗进展期胃癌效果显著,并可有效降低患者血清肿瘤标志物水平,降低血清VEGF、MMP-9、TNF- α 水平,且不良反应发生率低,值得在临床中推广应用。

马建的团队[28]研究表明,白蛋白紫杉醇联合SOX较SOX方案,可以改善晚期胃癌患者的ORR,延长无进展生存率(PFS)。成新平[29]的研究证明了白蛋白结合型紫杉醇联合SOX方案在治疗进展期胃癌中R0切除率、肿瘤退缩分级、术后病理分期方面与SOX方案疗效相当,安全性相当,在新辅助化疗疗效及降低肿瘤标志物方面优于SOX方案。同时季加孚的团队在2023年美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤研讨会(ASCO-GI)上发布白蛋白紫杉醇联合SOX方案治疗局部晚期不能切除或潜在可切除转移性胃癌的疗效具有良好的应用前景和可接受的毒性,也证实了三药联合化疗方案的可行性。

3.4. 免疫治疗在进展期胃癌新辅助化疗中的作用机制及应用

PD-1(程序性死亡受体1)是一种典型的B7家族负性共刺激分子,主要分布于人T细胞、B细胞和巨噬细胞的表面[30]。PD-1与配体的结合起到了免疫哨卡的作用,调控机体的共刺激信号或抑制信号,对T淋巴细胞进行调控,以调节其应答的幅度和持续时间[31]。而当发生肿瘤侵袭时,PD-L1与肿瘤浸润T淋巴细胞上的PD-1特异性结合,通过激活PD-1/PD-L1下游通路使T细胞增殖分化功能失活,抑制T细胞的免疫活性和增值,使机体清除肿瘤细胞的能力下降,帮助肿瘤细胞躲避免疫细胞的攻击,造成肿瘤细胞的免疫逃逸[32]。信迪利单抗(sintilimab)是PD-1/PD-L1抑制剂的一种,主要通过阻断PD-1/PD-L1的结合,恢复T细胞抗肿瘤活性,进而达到杀灭肿瘤细胞的目的[33]。信迪利单抗的多个晚期实体瘤适应证已经被国家药监局获批,临床疗效显著,但目前信迪利单抗应用于进展期胃癌的文献报道较少。

在中国开展的由中国解放军总医院徐建明[34]牵头的Orient-16试验,证明了信迪利单抗联合化疗在治疗晚期或进展期胃食管结合部腺癌的总生存期(OS)和无进展生存时间(PFS)优于单纯化疗组,且具有可接受的安全性。国内学者郭洪涛[35]等人研究表明,信迪利单抗联合新辅助XELOX方案治疗进展期胃癌,具有较高的PCR率和MPR率,耐受性良好。同时焦福智[36]的团队也证实了信迪利单抗联合SOX方案新辅助治疗局部进展期胃癌较单纯化疗组,在术前降低肿瘤分期方面更有优势,可以更有效地控制疾病进展并取得更好的近期疗效,且不良反应可耐受。

同时国内学者徐攀攀[37]的研究表明信迪利单抗结合FOLFOX6化疗方案对比FOLFOX6化疗方案治疗进展期胃癌患者的ORR、DCR分别为60.00%、88.33%,均高于对照组(41.67%、68.33%),及1年生存率(90.91%)均高于FOLFOX6化疗方案组(75.4%)。且可有效改善进展期胃癌患者免疫功能。姜海平[38]学者的一项关于信迪利单抗联合奥沙利铂和卡培他滨治疗局部晚期可切除胃或胃食管连接部腺癌的疗效和安全性:2期研究的早期结果示,此方案具有较高的pCR率(19.9%)、R0切除率为97.2%,为局部晚期可切除的进展期胃癌提供了新的治疗选择。

Neo-PLANET [39]研究分析了卡瑞利珠单抗(camrelizumab)联合放化疗在晚期近端胃腺癌新辅助治疗

中的安全性和有效性, 目前公开的中期分析结果显示, 经新辅助治疗后 R0 切除率为 91.7%, 12 例(33.3%)患者达到病理学完全缓解(pCR), 主要病理学缓解(MPR)率为 41.7%, 仅 1 例(3%)患者发生 3 级 TRAE (3~4 级治疗相关不良反应(TRAE)包括中性粒细胞减少症(23%)、白细胞减少症(17%)和恶心(3%)。国内学者刘真[40]进行的一项回顾性研究旨在探讨卡瑞利珠单抗联合 mFOLFOX6 方案治疗进展期胃癌的近远期疗效, 共纳入 80 例患者, 根据治疗方法分为两组, 每组各 40 例, 研究结果表明卡瑞利珠单抗联合 mFOLFOX6 化疗较单用 mFOLFOX6 化疗随访 1 年单抗组 PFS (62.50%)高于化疗组(40.0%), 及 OS 率(85.0%)也高于化疗组(65.0%)。可见卡瑞利珠单抗联合 mFOLFOX6 方案治疗进展期胃癌, 近远期疗效确切, 可延长其生存时间, 安全性好。

综合来看, 信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、白蛋白紫杉醇、SOX 方案和 XELOX 方案作为近年来新辅助化疗中常用的药物和联合方案, 在局部进展期胃癌的治疗中显示出显著的疗效和潜在作用。然而, 对于不同患者的个体化治疗策略, 仍需要进一步的研究和临床实践, 为局部进展期胃癌患者提供更好的治疗效果和生存质量。

4. 新辅助化疗的疗效评估

新辅助化疗的疗效评估对于胃癌患者的化疗方案是否需要调整具有重要意义。最常用的方法有 CT、MRI 及内窥镜等影像学检查方法。CT [41]是临床上一种评估胃癌病灶的最常用的方法, 可以更加清楚地明确病灶的位置、范围及是否侵犯周围的脏器, 有无远处转移。而 MRI 较 CT 而言, 对软组织的成像分辨率较高, 对肿瘤的诊断更具有优势[42]。而内窥镜相对于 CT 和 MRI, 可以直接通过内镜更清楚的观察到肿瘤的形态, 浸润的深度, 并且通过超声引导穿刺淋巴结, 可以获取相关 N 分期的病理学证据, 进行病理分期及诊断[43]。最新的一篇荟萃分析证实 ^{68}Ga -FAPI-04PETCT/MRI 对原发性胃癌、腹膜转移和淋巴结转移的检出率均高于 ^{18}F -FDG PETCT/MRI [44], 可见 PETCT/MRI 对于胃癌新辅助治疗后的疗效评估方面在临床中越来越受重视。由此可见, 影像学是术前疗效评估及术后疗效评估中不可或缺的重要参考。

新辅助化疗后, 病理学反应的评估是衡量治疗效果的重要指标之一[45]。肿瘤消退分级(TRG)是一种常用的评估新辅助化疗疗效的方法, 主要根据手术切除标本的病理特征和肿瘤残留量分级来反应治疗效果。原发肿瘤的退缩分级是根据以下两种标准[46]: Mandard TRG 标准: TRG 1 (完全纤维化, 没有残余肿瘤的的证据, 即完全退缩), TRG 2 (大量纤维化伴有散在分布的肿瘤细胞), TRG 3 (纤维化和残余肿瘤并存, 以纤维化为主), TRG 4 (纤维化和残余肿瘤并存, 以肿瘤为主), TRG 5 (广泛残余肿瘤, 没有退缩证据); BeckerTRG 标准: TRG 1a (完全肿瘤退缩), TRG 1b (肿瘤床中残余肿瘤 < 10%), TRG 2 (肿瘤床中残余肿瘤为 10%~50%)和 TRG 3 (肿瘤床中残余肿瘤 > 50%)。肿瘤退缩分级系统应该包括在常规病理学报告中, 因为它可以从另一个角度解释治疗的效果。

5. 结论与展望

手术前新辅助化疗作为局部进展期胃癌治疗的重要策略, 在近年来得到了广泛的研究和应用。通过对信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、白蛋白紫杉醇、SOX 方案和 XELOX 方案等新辅助化疗中常用的药物和联合方案的评估, 我们可以看到这些方案在局部进展期胃癌患者中显著的疗效和潜在作用。新辅助化疗可以降低肿瘤负荷, 提高手术切除率, 并延长患者的生存期。同时, 对于患者病理学反应的评估以及新辅助化疗与生存率、复发率等指标的关联分析, 为个体化治疗方案的制定提供了重要依据。新辅助化疗在局部进展期胃癌治疗中的重要性不容忽视。此外, 新辅助化疗与其他治疗手段的联合应用也将成为未来研究的热点。例如, 新辅助化疗联合靶向治疗的应用, 将为局部进展期胃癌患者带来更多治疗选择和机会。

综上所述, 新辅助化疗作为局部进展期胃癌治疗的重要组成部分, 将在局部进展期胃癌的治疗中发挥越来越重要的作用。通过不断深入的研究和探索, 我们有望为局部进展期胃癌患者提供更为精准、有效的治疗方案, 最终实现精准医疗在胃癌治疗中的应用, 为患者带来更好的治疗效果和生存质量。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., *et al.* (2015) Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, **136**, E359-E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- [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.
- [4] Li, G.Z., Doherty, G.M. and Wang, J. (2022) Surgical Management of Gastric Cancer: A Review. *JAMA Surgery*, **157**, 446-454. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.0182>
- [5] 顾梦会, 袁政. 新辅助治疗后接受胃癌根治术患者术后并发症及预后影响因素分析[J]. 吉林医学, 2023, 44(6): 1482-1485.
- [6] 刘壮. 胃癌根治术 + 新辅助化疗治疗进展期胃癌的临床效果分析[J]. 中国现代药物应用, 2023, 17(22): 112-114.
- [7] Wilke, H., Preusser, P., Fink, U., *et al.* (1989) Preoperative Chemotherapy in Locally Advanced and Nonresectable Gastric Cancer: A Phase II Study with Etoposide, Doxorubicin, and Cisplatin. *Journal of Clinical Oncology*, **7**, 1318-1326. <https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.9.1318>
- [8] Tokunaga, M., Sato, Y., Nakagawa, M., *et al.* (2020) Perioperative Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer in Japan: Current and Future Perspectives. *Surgery Today*, **50**, 30-37. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01896-5>
- [9] Joshi, S.S. and Badgwell, B.D. (2021) Current Treatment and Recent Progress in Gastric Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 264-279. <https://doi.org/10.3322/caac.21657>
- [10] Wang, Z., Shao, C., Wang, Y., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Neoadjuvant Immunotherapy in Surgically Resectable Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Surgery*, **104**, Article 106767. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2022.106767>
- [11] Oronsky, B., Reid, T., Larson, C., *et al.* (2020) Locally Advanced Rectal Cancer: The Past, Present, and Future. *Seminars in Oncology*, **47**, 85-92. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.02.001>
- [12] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2018) Long-Term Outcomes for Neoadjuvant versus Adjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer: Meta-Analysis of Individual Patient Data from Ten Randomised Trials. *The Lancet Oncology*, **19**, 27-39. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30777-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30777-5)
- [13] Wang, F.H., Zhang, X.T., Li, Y.F., *et al.* (2021) The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastric Cancer, 2021. *Cancer Communications*, **41**, 747-795. <https://doi.org/10.1002/cac2.12193>
- [14] 蒋祈, 张鹏, 陶凯雄. 美国国立综合癌症网络临床实践指南: 胃癌(2022.V2)更新解读[J]. 临床外科杂志, 2023, 31(1): 21-23.
- [15] 梁寒. 局部进展期/IV期胃或食管胃结合部腺癌新辅助及转化治疗进展[J]. 腹部外科, 2023, 36(2): 79-82, 87.
- [16] Lin, W.L., Li, D.G., Chen, Q., *et al.* (2004) Clinical and Experimental Study of Oxaliplatin in Treating Human Gastric Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **10**, 2911-2915. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i19.2911>
- [17] 何家赓, 袁明, 木拉提, 等. 替吉奥胶囊联合奥沙利铂注射液治疗进展期胃癌的临床效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(29): 51-52.
- [18] 丁德权, 曹齐生, 陈媛媛, 等. 胃癌根治术联合 SOX 方案辅助化疗治疗进展期胃癌的疗效与安全性[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(10): 1245-1250.
- [19] 郑钧尹, 夏浩沅, 陈鸿源. 奥沙利铂联合替吉奥新辅助化疗在胃癌根治术患者中的应用效果[J]. 中国医学创新, 2022, 19(28): 1-5.
- [20] 曾德强, 王亮, 梁志平, 等. 替吉奥联合奥沙利铂新辅助化疗方案治疗局部进展期胃癌患者的疗效分析[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(8): 1136-1138.
- [21] Ilson, D.H. (2019) Advances in the Treatment of Gastric Cancer: 2019. *Current Opinion in Gastroenterology*, **35**,

- 551-554. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000577>
- [22] Wang, X., Li, S., Sun, Y., *et al.* (2021) The Protocol of a Prospective, Multicenter, Randomized, Controlled Phase III Study Evaluating Different Cycles of Oxaliplatin Combined with S-1 (SOX) as Neoadjuvant Chemotherapy for Patients with Locally Advanced Gastric Cancer: RESONANCE-II Trial. *BMC Cancer*, **21**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07764-7>
- [23] 谢兴江, 彭强, 侯松林, 等. SOX 和 XELOX 在进展期胃癌新辅助化疗中疗效及不良反应差异的 Meta 分析[J]. 医学信息, 2021, 34(7): 67-73.
- [24] 应晨辉. XELOX 方案新辅助化疗联合腹腔镜胃癌根治术治疗进展期胃癌患者的效果[J]. 中国民康医学, 2023, 35(12): 69-71.
- [25] 杜晓辉, 晏阳, 刘帛岩. 2022 版中国临床肿瘤学会胃癌诊疗指南更新解读[J]. 临床外科杂志, 2022, 30(9): 805-808.
- [26] 张喆, 陈萍. 白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥方案在胃癌术前新辅助化疗中的疗效分析[J]. 慢性病学杂志, 2021, 22(12): 1789-1794.
- [27] 周志峰, 叶炫凤. 奥沙利铂、卡培他滨联合紫杉醇脂质体新辅助化疗治疗进展期胃癌的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(23): 69-72.
- [28] Ma, J., Xiao, M., Li, X., *et al.* (2022) Analysis of the Efficacy and Safety of Paclitaxel (Albumin-Bound) Combined with S-1 and Oxaliplatin Combined with S-1 in the First-Line Treatment of Advanced Gastric Cancer: A Cohort Study. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **13**, 630-636. <https://doi.org/10.21037/jgo-22-279>
- [29] 成新平. 白蛋白结合型紫杉醇联合 SOX 方案在局部进展期胃癌新辅助化疗中的近期疗效及安全性研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2023.
- [30] Li, K., Zhang, A., Li, X., *et al.* (2021) Advances in Clinical Immunotherapy for Gastric Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1876**, Article 188615. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188615>
- [31] Yokosuka, T., Takamatsu, M., Kobayashi-Imanishi, W., *et al.* (2012) Programmed Cell Death 1 Forms Negative Costimulatory Microclusters That Directly Inhibit T Cell Receptor Signaling by Recruiting Phosphatase SHP2. *Journal of Experimental Medicine*, **209**, 1201-1217. <https://doi.org/10.1084/jem.20112741>
- [32] Yu, Y., Ma, X., Zhang, Y., *et al.* (2019) Changes in Expression of Multiple Checkpoint Molecules and Infiltration of Tumor Immune Cells after Neoadjuvant Chemotherapy in Gastric Cancer. *Journal of Cancer*, **10**, 2754-2763. <https://doi.org/10.7150/jca.31755>
- [33] Yost, K.E., Satpathy, A.T., Wells, D.K., *et al.* (2019) Clonal Replacement of Tumor-Specific T Cells Following PD-1 Blockade. *Nature Medicine*, **25**, 1251-1259. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0522-3>
- [34] Xu, J., Jiang, H., Pan, Y., *et al.* (2021) LBA53 Sintilimab Plus Chemotherapy (Chemo) versus Chemo as First-Line Treatment for Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (G/GEJ) Adenocarcinoma (ORIENT-16): First Results of a Randomized, Double-Blind, Phase III Study. *Annals of Oncology*, **32**, S1331. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2133>
- [35] Guo, H., Ding, P., Sun, C., *et al.* (2022) 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. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 927781. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.927781>
- [36] 焦福智. 免疫联合化疗在局部进展期胃癌新辅助治疗中的疗效及安全性研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2023.
- [37] 徐攀攀. 信迪利单抗联合 FOLFOX6 化疗方案治疗进展期胃癌患者疗效分析[J]. 华北理工大学学报(医学版), 2023, 25(6): 443-448.
- [38] Jiang, H., Yu, X., Li, N., *et al.* (2022) 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. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e003635. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003635>
- [39] Tang, Z., Wang, Y., Liu, D., *et al.* (2021) 1385P Phase II Study of Neoadjuvant Camrelizumab Combined with Chemoradiation for Locally Advanced Proximal Gastric Cancer (Neo-PLANET, NCT03631615). *Annals of Oncology*, **32**, S1049. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1494>
- [40] 刘真, 雷雨虹. 卡瑞利珠单抗联合 mFOLFOX6 方案治疗进展期胃癌的近远期疗效[J]. 西藏医药, 2022, 43(6): 67-69.
- [41] 赵福坤, 董鹤翔, 朱祥, 等. CT 对于进展期胃癌新辅助化疗疗效的预测价值[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2023, 30(6): 715-720.
- [42] Giganti, F., Orsenigo, E., Arcidiacono, P.G., *et al.* (2016) Preoperative Locoregional Staging of Gastric Cancer: Is

- There a Place for Magnetic Resonance Imaging? Prospective Comparison with EUS and Multidetector Computed Tomography. *Gastric Cancer*, **19**, 216-225. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0468-1>
- [43] Yoshida, S., Tanaka, S., Kunihiro, K., *et al.* (2005) Diagnostic Ability of High-Frequency Ultrasound Probe Sonography in Staging Early Gastric Cancer, Especially for Submucosal Invasion. *Abdominal Imaging*, **30**, 518-523. <https://doi.org/10.1007/s00261-004-0287-z>
- [44] 杨梓怡, 顾丙新, 许晓平, 等. ^{18}F -FDG 和 ^{68}Ga -FAPI PET/CT 在不同恶性肿瘤肺转移诊断中的对比研究[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(9): 829-833.
- [45] 佟依霖. 评价及比较 Mandard 和 Becker 肿瘤退缩分级在局部进展期胃腺癌患者中的预测价值[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [46] Karamitopoulou, E., Thies, S., Zlobec, I., *et al.* (2014) Assessment of Tumor Regression of Esophageal Adenocarcinomas after Neoadjuvant Chemotherapy: Comparison of 2 Commonly Used Scoring Approaches. *The American Journal of Surgical Pathology*, **38**, 1551-1556. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000255>