·论　　著·
（临床研究）

新辅助免疫治疗联合化疗对进展期胃癌及食管胃结合部腺癌围手术期的影响

胡发涌，郝天宇，王桂华
华中科技大学同济医学院附属同济医院胃肠外科，湖北 武汉 430030

［摘要］ **目的** 探讨进展期胃癌及食管胃结合部腺癌病人进行的新辅助免疫治疗联合化疗对围手术期安全性以及有效性的影响。**方法** 采用回顾性研究方法，收集2021年1月至2024年1月期间于华中科技大学同济医学院附属同济医院胃肠外科中心接受新辅助治疗并进行手术的病人临床资料，并排除术前接受放疗病人。共88例病人纳入研究，根据术前治疗方案的不同，分为单纯化疗组（55例）和免疫联合化疗组（33例）。两组病人的术前临床病理特征比较无统计学差别。主要观察指标为两组围手术期指标：手术时间，术中估计出血量、肿瘤R0切除率、淋巴结清扫数目、术后首次肛门排气时间、术后住院时间、住院总费用、总体并发症发生率以及严重并发症发生率。次要指标为胃原发灶肿瘤退缩分级（tumor regression grade，TRG）。**结果** 与单纯化疗组相比，免疫联合化疗组手术时间、术中出血量、肿瘤R0切除率、淋巴结清扫数目、术后首次肛门排气时间、手术单次住院费用、术后住院时间均无统计学差别。和单纯化疗组比较，免疫联合化疗组术后总体并发症发生率稍高，但无统计学意义（$P>0.05$）。在严重并发症发生率方面，两组发生率均极低，并且无统计学差异（$P>0.05$）。与单纯化疗相比较，免疫联合化疗组完全缓解＋部分缓解比例更高，并且具有统计学差异（$P<0.05$）。对两组术后病理原发灶TRG进行比较，免疫联合化疗组TRG 0级以及1级比例更高，并且具有统计学意义（$P<0.05$）。**结论** 术前免疫治疗联合化疗不增加围手术期手术风险，且能取得更好的短期临床疗效，长期疗效有待进一步观察研究。

［关键词］ 进展期胃癌；新辅助治疗；免疫检查点抑制剂治疗；手术治疗；手术并发症
［中图分类号］R656.6　［文献标识码］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2024.04.004

Perioperative efficacies of neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer and gastroesophageal junction adenocarcinoma

Hu Fayong, *Hao Tianyu*, *Wang Guihua*
Department of Gastrointestinal Surgery, *Affiliated Tongji Hospital*, *Tongji Medical College*, *Huazhong University of Science & Technology*, *Hubei Wuhan* 430030, *China*
Corresponding author: *Wang Guihua*, *Email*: *ghwang@tjh.timu.edu.cn*

［**Abstract**］ **Objective** To explore the effect of neoadjuvant chemotherapy or immunochemotherapy on perioperative safety and efficacy in patients with advanced gastric cancer (GC) and adenocarcinoma of gastroesophageal junction. **Methods** From January 2021 to January 2024, retrospective review was performed for the relevant clinical data of 88 patients undergoing neoadjuvant therapy and surgery. Individuals on preoperative radiotherapy were excluded. Based upon different preoperative medication regimens, they were assigned into two groups of neoadjuvant chemotherapy alone (n=55) and preoperative immunochemotherapy (n=33). No statistically significant inter-group differences existed in clinicopathological characteristics. The major outcome measures included operative duration, volume of blood loss, R0 resection rate, dissected lymph node number, time to an initial anal

作者简介：胡发涌，主治医师，主要从事胃肠道肿瘤诊疗研究，Email：hufayong@tjh.tjmu.edu.cn
通信作者：王桂华，Email：ghwang@tjh.timu.edu.cn

exhaust, length of postoperative hospitalization stay, total hospitalization expense and the incidence of postoperative overall and severe complications. Secondary outcome measure was tumor regression grade (TRG) of primary gastric lesion. **Results** No statistically significant inter-group differences existed in operative duration, volume of blood loss, R0 resection rate, number of lymph node dissections, time to an initial anal exhaust, total hospitalization expense or length of postoperative stay. The overall incidence of postoperative complications was slightly higher in combination immunotherapy group. There was no statistically significant difference ($P>0.05$). Both groups exhibited remarkably low rates of severe complications. There was no statistically significant difference ($P>0.05$). As compared with neoadjuvant chemotherapy alone group, preoperative immunochemotherapy group had a significantly higher proportion of complete/partial remission ($P<0.05$). And the proportion of TRG grade 0/1 was significantly higher in preoperative immunochemotherapy group ($P<0.05$). **Conclusion** Preoperative immunochemotherapy does not elevate perioperative surgical risks and may achieve better short-term outcomes. Further studies are required for evaluating possible long-term outcomes.

[**Key words**] Advanced gastric cancer; Neoadjuvant therapy; Immune checkpoint inhibitor therapy; Operative treatment; Postoperative complications

胃癌是常见的恶性肿瘤之一，中国患病人数占全球发病率的43.9%[1]。相比国外，中国胃癌病人诊断时多数已是进展期，因此以手术切除为中心的综合治疗是目前的主要治疗手段。术前新辅助化疗后行根治性手术和D2淋巴结清扫已成为局部进展期胃癌以及食管胃结合部腺癌的标准治疗策略。基于ATTRACTION-02[2]以及CheckMate-649[3]等研究结果，免疫治疗在晚期胃癌的治疗中取得了令人鼓舞的结果。免疫治疗联合化疗在局部进展期胃癌的新辅助治疗的临床研究也在很多中心开展，并取得不错临床疗效。临床研究证据显示，在局部进展期胃癌以及胃食管结合部腺癌中新辅助免疫治疗联合化疗显著提高了病理完全缓解（pCR）率[4]。但是免疫治疗的加入是否增加围手术期的风险尚待进一步证实。有研究初步表明，术前免疫治疗联合化疗取得了较好的治疗效果[5]，并无明显增加围手术期风险。华中科技大学同济医学院附属同济医院胃肠外科中心在局部进展期胃癌以及食管胃结合部腺癌新辅助的治疗中积累了一些临床应用经验，现报道如下，以期为临床提供参考。

资料与方法

一、研究对象

回顾性收集2021年1月至2024年1月期间于华中科技大学同济医学院附属同济医院胃肠外科中心接受新辅助治疗并进行手术的进展期胃癌或食管胃结合部腺癌病人临床资料。病例纳入标准：（1）术前诊断为进展期胃癌或食管胃结合部腺癌；（2）术前经系统治疗，具体为总化疗疗程＞2个疗程，化疗方案为SOX或者CapeOx，免疫治疗药均为抗程序性死亡蛋白-1（PD-1）抑制剂；（3）行手术切除治疗。排除标准为术前接受放射治疗。

按照上述标准，共88例病人纳入本研究，根据术前治疗方案的不同，分为单纯化疗组（55例）和免疫联合化疗组（33例）。本研究符合《赫尔辛基宣言》的要求，均获得病人知情同意；研究经华中科技大学附属同济医学院附属同济医院伦理委员会审核批准（批件号：2024-s09）。

二、治疗方法

1. 术前治疗方案　研究中的化疗方案为SOX方案（第1天，静脉滴注奥沙利铂130 mg/m^2；第1～14天，口服替吉奥胶囊40～60 mg/m^2，bid）或CapeOx方案（第1天，静脉滴注奥沙利铂130 mg/m^2；第1～14天，口服卡培他滨片1 000 mg/m^2，bid）；免疫治疗为抗PD-1抑制剂（信迪利单抗、替雷利珠单抗和纳武利尤单抗，第1天静脉滴注200 mg）。

2. 手术治疗方法　根据病人病灶特征，进行腹腔镜辅助胃癌根治术＋D2淋巴结清扫或者姑息性胃切除术，切除以及吻合方式包括全胃切除伴食管空肠吻合术、近端胃切除伴食管胃吻合术、近端胃切除伴食管胃空肠双通道吻合术、远端胃切除伴胃空肠吻合术。

三、观察指标和评价标准

主要观察指标为两组围手术期指标：手术时间、术中估计出血量、术后首次肛门排气时间、术后住院时间、住院总费用、总体并发症发生率以及严重并发症发生率。术后并发症定义为手术后30 d内的并发症，术后并发症分级依据Clayien-Dindo系统进行并发症严重程度分级，由于回顾性研究的限制，将总体并发症定义为Clavien-Dindo分级≥Ⅱ级的并发症，严重并发症定义为Clavien-Dindo分级≥Ⅲ级并发症。

次要指标为胃原发灶肿瘤退缩分级（tumor regression grade，TRG）。TRG 分级依据美国癌症联合委员会（AJCC）标准，TRG 0 级为无存活癌细胞（完全反应）；TRG 1 级为单个或小簇癌细胞残留（中度反应）；TRG 2 级为残留癌灶伴间质纤维化（轻度反应）；TRG 3 级为少量或无肿瘤退缩改变，大量癌细胞残留（反应不佳）。

四、统计学方法

采用 SPSS 27.0 软件对数据进行统计处理。符合正态分布的连续变量使用 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较采用 Student t 检验。分类变量用例（%）表示，两组间的比较采用 χ^2 检验、连续校正 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。对于等级资料的比较，采用 Mann-Whitney U 检验。$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结　果

一、两组临床特征比较

单纯化疗组病人 55 例，免疫联合化疗组 33 例。两组病例性别、年龄、美国麻醉医师协会（ASA）分级、腹部手术史等临床特征均无统计学意义（$P>0.05$）。见表 1。

表 1　单纯化疗组与免疫联合化疗组的临床基线特征比较

临床资料	单纯化疗组	免疫联合化疗组	P 值
性别			
男（例）	35	22	0.773
女（例）	20	11	
年龄（岁）	57.94	55.60	0.296
ASA 分级			
Ⅰ（例）	0	0	0.347
Ⅱ（例）	43	26	
Ⅲ（例）	12	7	
腹部手术史			
有（例）	15	16	0.044
无（例）	40	17	
肿瘤部位			
胃（例）	46	26	0.568
胃食管结合部（例）	9	7	
肿瘤组织学类型			
印戒细胞癌（例）	6	2	0.874
黏液腺癌（例）	2	0	
腺癌（例）	39	26	
腺癌，部分印戒细胞癌（例）	8	5	

注：ASA，美国麻醉医师协会

二、两组治疗情况以及不良反应比较

单纯化疗组术前行 CapeOx 方案或 SOX 方案。免疫联合化疗组在化疗基础上加用 PD-1 抑制剂。术前治疗周期大于两次，每两次行一次影像学评估。术前影像学评估方面，按照 RECIST 1.1 标准，分为完全缓解（CR）、部分缓解（PR），疾病稳定（SD），疾病进展（PD）。新辅助治疗有效或者疾病稳定病病，均成功进行了切除手术，但与单纯化疗相比较，免疫联合化疗组完全缓解比例更高，并且具有统计学差异（$P<0.05$）。见表 2。

表 2　单纯化疗组与免疫联合化疗组的新辅助治疗情况

新辅助治疗指标	单纯化疗组（55 例）	免疫联合化疗组（33 例）	P 值
新辅助化疗方案			0.198
SOX（例）	36	21	
CapeOx（例）	19	12	
影像学疗效			0.014
完全缓解（例）	0	8	
部分缓解（例）	16	19	
疾病稳定（例）	38	6	
疾病进展（例）	1	0	

用药期间不良事件方面，发生率较高的不良反应分别为白细胞减少、恶心、呕吐。按照 CTCAE V5.0 版本进行不良时间严重程度分级。单纯化疗组与免疫联合化疗组在不良时间发生率方面无统计学意义（$P>0.05$）。见表 3。

表 3　单纯化疗组与免疫联合化疗组新辅助治疗期间不良事件

不良事件级别	单纯化疗组（55 例）	免疫联合化疗组（33 例）	P 值
Ⅰ级（例）	15	7	0.616
Ⅱ级（例）	10	4	0.556
Ⅲ级（例）	6	2	0.769
Ⅳ级（例）	3	2	0.628

三、两组围手术期临床指标对比

首先分析了两组手术方式的对比，两组均使用腹腔镜辅助胃癌根治术＋D2 淋巴结清扫术或者姑息性胃切除术，切除以及吻合方式包括全胃切除伴食管空肠吻合术、近端胃切除伴食管胃吻合术、近端胃切除伴食管胃空肠双通道吻合术、远端胃切除伴胃空肠吻合术。两组间手术方式比例无明确差别（$P>0.05$）。见表 4。

与单纯化疗组相比，免疫联合化疗组手术时间、术中出血量、肿瘤 R0 切除率、淋巴结清扫数目、术后首次肛门排气时间、手术单次住院费用、术后住院时间均无统计学意义（$P>0.05$）。见表 4。

术后并发症方面，免疫联合化疗组术后总体并发症发生率稍高，但无统计学差异（$P>0.05$）。在严重并发症发生率方面，两组发生率均极低，并且无无统计学差异（$P>0.05$）；两组均无围手术期死亡病例。见表 5。

表4　单纯化疗组与免疫联合化疗组围手术期指标比较

围手术期指标	单纯化疗组（55例）	免疫联合化疗组（33例）	*P*值
手术方式			
根治手术＋D2淋巴结清扫（例）	54	32	0.997
姑息性手术（例）	1	0	
手术时间（min）	236.47	244.93	0.231
术中出血量（mL）	117.5	186.1	0.141
肿瘤完整切除			
R0（例）	51	32	0.352
R1（例）	4	1	
淋巴结清扫数目（枚）	24	21	0.624
术后首次肛门排气时间（d）	3.34	3.58	0.584
手术单次住院费用（元）	93678	92859	0.765
术后住院时间（d）	10.21	11.12	0.288

表5　单纯化疗组与免疫联合化疗组术后并发症比较

术后并发症	单纯化疗组	免疫联合化疗组	*P*值
Clavien-Dindo Ⅱ级[例（%）]	19（34.5）	16（48.4）	0.196
贫血（例）	6	4	
腹腔感染（例）	3	1	
肺炎（例）	3	1	
淋巴瘘（例）	1	0	
转氨酶升高（例）	4	4	
胰瘘（例）	0	0	
肠梗阻（例）	3	2	
肠液反流（例）	0	0	
吻合口漏（例）	0	0	
胆囊炎（例）	0	0	
低蛋白血症（例）	11	7	
电解质紊乱（例）	13	5	
中心静脉感染（例）	0	0	
Clavien-Dindo Ⅲ级[例（%）]	5（9.1）	3（9.1）	0.657
吻合口瘘（例）	0	0	
胸腔积液（例）	5	3	
Clavien-DindoⅣ级（例）	0	0	0.978
十二指肠残端瘘（例）	0	1	
腹腔出血（例）	0	0	
严重并发症[例（%）]	5（9.1）	4（12.1）	0.768
十二指肠残端瘘（例）	0	1	
胸腔积液（例）	5	3	
腹腔出血（例）	0	0	
吻合口漏（例）	0	0	

四、术后病理情况

对术后病理原发灶TRG进行比较，免疫联合化疗组TRG 0级及1级比例更高，并且具有统计学意义（$P<0.05$）。见表6。

表6　单纯化疗组与免疫联合化疗组肿瘤退缩分级比较

肿瘤退缩分级	单纯化疗组	免疫联合化疗组	*P*值
TRG 0级（例）	0	6	0.002
TRG 1级（例）	2	14	0.001
TRG 2级（例）	23	11	0.501
TRG 3级（例）	30	2	0.001

讨　论

以手术治疗为核心的综合治疗是进展期胃癌主要治疗方式。通过新辅助化疗，能降低肿瘤分期，从而给手术创造有利条件，提高手术R0切除率，降低术后肿瘤复发率。一项纳入了15项随机对照试验共2 001例病人的Meta分析，其中977例进入新辅助化疗＋手术组，1 024例进入对照组，分析中显示，新辅助化疗＋手术降低了1、3和5年的总死亡率（*RR*分别为0.78、0.81、0.88），其中在胃食管结合部腺癌中降低了1、2、3和5年的总死亡率（RR分别为0.79、0.83、0.84、0.91），在胃腺癌中降低了3年和5年的总死亡率（*RR*分别为0.74、0.82），新辅助化疗不影响总死亡率和围手术期死亡率，在食管胃结合部腺癌中，新辅助化疗＋手术可降低复发率（*RR*=0.80）[6]。以外科手术为核心，联合化疗、免疫治疗、分子靶向治疗等多模式治疗是提升进展期胃癌的疗效的有效手段[7]。本研究发现，无论单纯化疗，还是免疫治疗联合化疗，均能有效降低肿瘤分期，提升手术R0切除率，取得良好的短期临床疗效。

新辅助化疗虽然可提高手术R0切除率以及无病生存期，但pCR率、临床完全缓解（cCR）率极低[8]。如何进一步提升pCR率将是进展期胃癌综合治疗的追求目标。近年，免疫治疗在多种肿瘤中取得了良好的疗效。免疫检查点抑制剂（如纳武利尤单抗[3]、信迪利单抗[9]、替雷利珠单抗[10]等）临床研究显示，免疫治疗联合化疗能显著延长晚期胃癌病人生存期，部分病人甚至获得了cCR。不仅仅针对晚期胃癌，越来越多的临床研究将免疫治疗应用于新辅助治疗阶段。一项纳入了687例接受免疫检查点抑制剂新辅助治疗的局部晚期胃癌以及食管胃结合部腺癌病人的前瞻性Ⅰ/Ⅱ期研究Meta分析[11]，结果显示，pCR率为0.21（95%*CI*：0.18～0.24），主要病理缓解（MPR）率为0.41（95% *CI*：0.31～0.52），R0切除率为0.94（95% *CI*：0.92～0.96），说明了免疫检查点抑制剂为基础的新辅助治疗局部晚期癌症具有良好的疗效和安全性，并支持大型多中心随机试验的进一步研究。李英杰等[12]的一项纳入了39例病人的研究显示，全组37例（94.9%）病人接受了根治性切除术，R0切除率为100%（37/37），pCR率为48.6%（18/37），MPR率为62.2%（23/37），显示出良好的有效性和安全性，具有较高的手术转化率、R0切除率和完全缓解率。本研究也显示，免疫治疗联合化疗比单纯化疗有更好的缓解率以及病理退缩。

尽管新辅助治疗让进展胃癌病人获益，但新辅助治疗后引起的组织及其周围系膜水肿、炎性反应甚至坏死，会增加手术难度，因此新辅助化疗是否会增加手术风险，延缓术后恢复也是外科医生关注的问题。一项多中心的回顾性研究表明，新辅助化疗并未显著增加术后并发症[13]。另外一项随机临床研究显示，相比开放手术，腹腔镜手术在新辅助化疗进展期胃癌病人中安全可行[14]。然而，联合免疫检查点抑制剂后，行新辅助化疗进展期胃癌手术的效果与安全性仍不明确。一项纳入了5篇国内文章，共206名病人的Meta分析显示，pCR率和MPR率分别为26.5%（95%*CI*：21.3%～33.3%）和49.0%（95%*CI*：42.3%～55.9%），而3～4级TRAE和术后并发症率分别为20.0%（95%*CI*：9.1%～39.8%）和30.1%（95%*CI*：33.1%～37.9%），因此，虽然新辅助治疗一定程度增加了3～4级TRAE和术后并发症，但其他所有结果，包括pCR、MPR和R0切除率，都优于单纯化疗组[15]。而本研究显示，虽然免疫治疗联合化疗在一定程度上增加了手术并发症以及术后住院时间，但基本安全可控，免疫治疗联合化疗与单纯化疗的安全性无统计学差异。然而，笔者在术后随访中发现1例治疗后1年的病人，因免疫炎症暴发，造成自发性肠穿孔最终不治的病例。因此，免疫治疗联合化疗安全性需进一步的随访以及临床随机研究证实。

本研究有样本量小、回顾性设计和随访时间短的局限性。然而，这是一项针对一个连续病例队列的病人群体的真实世界的临床研究。本研究从临床实际情况出发，探讨了单纯化疗或者联合免疫治疗新辅助治疗进展期胃癌或者食管胃结合部腺癌的围手术期有效性以及安全性，结果显示联合免疫治疗的新辅助治疗围手术期安全，并且能取得更好的临床疗效，为进展期胃癌新辅助化疗提供可靠的参考依据。

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] Kato K, Satoh T, Muro K, et al. A subanalysis of Japanese patients in a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of nivolumab for patients with advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2)[J]. Gastric Cancer, 2019, 22(2): 344-354. DOI: 10.1007/s10120-018-0899-6.

[3] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.

[4] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00541-7.

[5] 丁学伟，梁寒. 免疫治疗在局部进展期胃癌围手术期治疗的初步探索[J]. 腹部外科，2024，37(2)：81-85. DOI：10.3969/j.issn.1003-5591.2024.02.001.

[6] Coccolini F, Nardi M, Montori G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials[J]. Int J Surg, 2018, 51: 120-127. DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.01.008.

[7] Li GZ, Doherty GM, Wang JP. Surgical management of gastric cancer: a review[J]. JAMA Surg, 2022, 157(5): 446-454. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.0182.

[8] Reddavid R, Sofia S, Chiaro P, et al. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. Is it a must or a fake? [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(2): 274-289. DOI: 10.3748/wjg.v24.i2.274.

[9] 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. DOI: 10.1001/jama.2023.19918.

[10] 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. DOI: 10.1136/bmj-2023-078876.

[11] Li S, Xu Q, Dai X, et al. Neoadjuvant therapy with immune checkpoint inhibitors in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2023, 30(6): 3594-3602. DOI: 10.1245/s10434-023-13143-w.

[12] 李英杰，袁鹏，翟建宁，等. 术前程序性细胞死亡蛋白-1抑制剂联合化疗用于免疫治疗敏感型局部进展期胃癌或食管胃结合部腺癌患者的近期疗效和安全性分析[J]. 中华胃肠外科杂志，2024，27(7)：684-693. DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20240526-00188.

[13] Umeda S, Kanda M, Nakanishi K, et al. Short-term outcomes of gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy for clinical stage Ⅲ gastric cancer: propensity score-matched analysis of a multi-institutional database[J]. Surg Today, 2021, 51(5): 821-828. DOI: 10.1007/s00595-020-02179-0.

[14] Li ZY, Shan F, Ying XJ, et al. Assessment of laparoscopic distal gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: a randomized clinical trial[J]. JAMA Surg, 2019, 154(12): 1093-1101. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.3473.

[15] Xu H, Li TY, Shao GY, et al. Evaluation of neoadjuvant immunotherapy plus chemotherapy in Chinese surgically resectable gastric cancer: a pilot study by meta-analysis[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1193614. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1193614.

（收稿日期：2024-07-20）