·论　　著·
（胃肠肿瘤外科治疗的临床实践与研究）

局部进展期胃癌新辅助化疗联合免疫治疗术后复发模式及预后

尹玉平，孙雄，丁嘉宁，李天昊，吴轲，刘科，李桉树，帅晓明，蔡开琳，王征，王国斌，张鹏，陶凯雄
华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科，湖北 武汉 430022

［**摘要**］ **目的**　分析局部进展期胃癌在接受新辅助化疗联合免疫治疗后行胃癌D2根治术的预后影响因素及复发模式。**方法**　选取2020年1月至2023年10月间在华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科接受新辅助化疗联合免疫治疗并行胃癌D2根治术的76例局部进展期胃癌病人，根据术后复发情况分为复发组（22例）和未复发组（54例）。收集其临床和随访资料并进行分析。**结果**　单一复发模式病人14例（63.6%），其中局部复发、区域复发、腹腔转移、远处转移的病人占比分别为4.5%、4.5%、4.5%、50.1%。未复发组与复发组在神经侵犯、血管侵犯、ypT分期及ypN状态的比较中，差异均有统计学意义（均$P<0.05$）。单因素分析显示，印戒细胞癌、神经侵犯、血管侵犯、ypT分期及ypN状态是影响局部进展期胃癌病人接受新辅助化疗免疫治疗并行D2根治术后无病生存期的相关因素（均$P<0.05$）。多因素分析结果表明，印戒细胞癌（$P=0.048$）和ypN状态（$P=0.035$）是局部进展期胃癌接受新辅助化疗免疫治疗并行D2根治术后无病生存期的独立影响因素。淋巴结病理完全缓解组（ypN_0组）和淋巴结转移组（ypN_+组）病人双重复发发生率上存在显著差异。**结论**　印戒细胞癌、ypN状态是局部进展期胃癌在接受新辅助化疗联合免疫治疗术后无病生存期的独立预后因素。局部进展期胃癌在接受新辅助化疗联合免疫治疗术后需重点预防远处复发，以进一步改善病人的长期预后。

［**关键词**］ 胃癌；局部进展期；D2根治术；新辅助治疗；免疫治疗；复发
［**中图分类号**］R656.6　［**文献标识码**］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2025.02.004

The postoperative recurrence pattern and prognosis of locally advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy combined with immunotherapy

Yin Yuping, *Sun Xiong*, *Ding Jianing*, *Li Tianhao*, *Wu Ke*, *Liu Ke*, *Li Anshu*, *Shuai Xiaoming*, *Cai Kailin*, *Wang Zheng*, *Wang Guobin*, *Zhang Peng*, *Tao Kaixiong*
Department of Gastrointestinal Surgery, *Union Hospital*, *Tongji Medical College*, *Huazhong University of Science and Technology*, *Hubei Wuhan* 430022, *China*
Corresponding author: *Tao Kaixiong*, *Email*: *kaixiongtao@hust.edu.cn*

［**Abstract**］ **Objective**　To analyze the prognostic factors and recurrence patterns of locally advanced gastric cancer (LAGC) patients who underwent D2 radical gastrectomy after receiving neoadjuvant chemotherapy combined with immunotherapy. **Methods**　A total of 76 LAGC patients who received neoadjuvant chemotherapy combined with immunotherapy followed by D2 radical gastrectomy at the Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital, Huazhong University of Science and

基金项目：国家自然科学基金（82072736，82003205，82373123，82473175）；湖北省重点研发计划（2021BCA116）；湖北省自然科学基金（2024AFB655）

作者简介：尹玉平，博士，副主任医师，副教授，主要从事胃肠外科消化道肿瘤临床基础方面的研究，Email：yinyuping2017@hust.edu.cn
通信作者：陶凯雄，Email：kaixiongtao@hust.edu.cn

Technology, from January 2020 to October 2023, were enrolled. According to postoperative recurrence, patients were divided into the recurrence group (22 cases) and non-recurrence group (54 cases). Clinical and follow-up data were collected. **Results** There were 14 patients with a single recurrence mode (63.6%), and the proportion of patients with local recurrence, regional recurrence, abdominal metastasis and distant metastasis was 4.5%, 4.5%, 4.5%, and 50.1%, respectively. Statistically significant differences were found between the recurrence and non-recurrence groups in terms of nerve invasion, vascular invasion, posttreatment pathological tumor (ypT) staging and posttreatment pathological lymph node (ypN) status (all $P<0.05$). Univariate analysis revealed that signet-ring cell carcinoma, nerve invasion, vascular invasion, ypT stage, and ypN status were significantly related with disease-free survival (DFS) after D2 radical gastrectomy in LAGC patients receiving neoadjuvant chemotherapy and immunotherapy (all $P<0.05$). Multivariate analysis showed that signet-ring cell carcinoma ($P=0.048$) and ypN status ($P=0.035$) were independent factors affecting DFS after D2 radical gastrectomy. Additionally, there was a significant difference in the incidence of double recurrence between the ypN0 group and the ypN_+ group patients. **Conclusion** Signet-ring cell carcinoma and ypN status are independent prognostic factors for LAGC after neoadjuvant chemotherapy combined with immunotherapy and surgery. Preventing distant recurrence after neoadjuvant chemotherapy combined with immunotherapy and surgery is an important approach to further improve the long-term prognosis of LAGC.

[**Key words**] Gastric cancer; Locally advanced; D2 radical gastrectomy; Neoadjuvant therapy; Immunotherapy; Recurrence

我国胃癌发病率在恶性肿瘤中列第2位，死亡率位列第3。由于早期胃癌临床症状具有隐匿性，大部分病人确诊时已处于局部进展期，整体预后较差。新辅助治疗已成为局部进展期胃癌治疗的重要手段，并在全球达成共识。欧美的MAGIC和FLOT4研究均证明，新辅助化疗能显著改善局部进展期胃癌病人的预后[1-2]。同样，我国的RESOLVE研究和韩国的PRODIGY研究也证实，新辅助化疗可以为局部进展期胃癌病人带来显著的临床获益[3-4]。然而，目前新辅助化疗的整体疗效仍然有限，迫切需要新的治疗策略以进一步提升治疗效果。

免疫治疗，特别是免疫检查点抑制剂，作为一种新兴的癌症治疗方法，其有效性和安全性已通过CheckMate-649等多项研究在晚期胃癌一线治疗中得到证实[5-8]。在局部进展期胃癌的新辅助治疗中，免疫检查点抑制剂的应用已成为研究热点。一系列研究，包括本团队的临床研究，表明加入免疫检查点抑制剂显著提高了病理缓解率，但其对病人生存率的改善尚无确凿证据[9-11]。此外，最新的Ⅲ期随机对照研究KEYNOTE-585进一步证实，新辅助化疗联合免疫治疗显著提高了病理缓解率，但在总生存期和无事件生存期获益方面仍未获得阳性结果[12]。D2根治手术是目前治愈胃癌的核心手段，然而，术后复发仍是许多病人面临的主要挑战，并且是导致胃癌病人死亡的关键因素。尽管已有多项研究分析胃癌D2根治术后的复发模式及相关预后因素，但在免疫治疗时代，关于局部进展期胃癌病人接受新辅助化疗联合免疫治疗后行D2根治术的复发模式仍鲜有报道[13-14]。因此，本研究旨在探索接受新辅助化疗联合免疫治疗的局部进展期胃癌病人行D2根治术后的复发模式及其影响预后的相关因素。

资料与方法

一、研究对象

本研究为回顾性队列研究。病例纳入标准：(1)组织病理学证实为胃腺癌；(2)临床分期为$T_{3\sim4}N_+M_0$期；(3)新辅助化疗联合免疫治疗后行标准D2根治性手术。排除标准：(1)未达到R0切除；(2)临床病理资料不完整；(3)合并其他恶性肿瘤；(4)失访。

根据上述标准，回顾性收集2020年1月至2023年10月期间，华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科收治的局部进展期胃癌病人的临床资料。共纳入76例接受新辅助化疗联合免疫治疗后行标准D2根治性手术的局部进展期胃癌病人，其中男性57例，女性19例，年龄为58(34～75)岁。根据术后复发情况，将22例复发病人纳入复发组，54例未复发病人纳入未复发组。本研究已获得华中科技大学同济医学院附属协和医院伦理委员会批准[〔2024〕伦审字(0164)号]，且豁免病人知情同意。

二、治疗方案

化疗方案为SOX方案：奥沙利铂(130 mg/m^2，静脉滴注)，替吉奥(口服，bid；体表面积<1.25 m^{2}者40 mg/次，体表面积1.25～1.50 m^{2}者50 mg/次，体表面积>1.50 m^{2}者60 mg/次)。免疫治疗方案：替雷利珠单抗200 mg静脉滴注。完成2个周期的新辅

助治疗后3～4周，再次通过超声胃镜及影像学评估病情，根据RECIST v1.1标准评估疗效，并决定后续治疗方案。所有病人均在术后接受辅助化疗。

三、资料收集

通过电子病历系统收集病人的性别、年龄、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病病史、新辅助治疗周期、手术方式、肿瘤原发部位、病理完全缓解、新辅助治疗后病理学（简称“yp”）T分期，ypN状态、血管侵犯、神经侵犯、组织分化程度及印戒细胞癌等资料。

四、复发模式定义及分组

依据影像学、胃镜活检及（或）腹水细胞学检查，或术中探查判断复发模式。复发按部位分为以下几类：局部复发，十二指肠残端、瘤床、或吻合口复发；区域复发，胃周、肝门、胰周或主动脉旁淋巴结引流区复发；腹腔转移，腹膜、结直肠和卵巢的转移；远处转移，D2范围以外的淋巴结或肝、肺、骨等器官。如果两个或两个以上的部位同时复发或转移，则分别计数。

分析复发情况时，将76例病人再次分组：根据新辅助治疗后病理学分期，将病人分为淋巴结病理完全缓解组（ypN_0组）和淋巴结转移组（ypN_+组）；根据组织病理学结果，将病人分为印戒细胞癌组和非印戒细胞癌组。

五、随访

随访通过电话和查阅病历资料进行。前2年每3个月随访1次，2年后每6个月复查1次。末次随访截止2024年11月1日。无病生存期（disease-free survival，DFS）定义为手术日期与首次复发之间的时间间隔，若未发生复发，则为至末次随访或因任何原因死亡的时间。

六、统计学方法

使用SPSS 26.0软件进行统计学分析。计数资料采用“例（%）”表示，组间比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法。使用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，并采用Log-rank检验比较生存率。Cox风险回归模型分析影响DFS的危险因素。$P<0.05$表示差异具有统计学意义。

结　果

一、未复发和复发病人临床病理资料

未复发组和复发组病人在年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病病史、新辅助治疗周期、印戒细胞癌、病理完全缓解、组织分化程度、手术方式及原发部位等方面的比较，差异无统计学意义（均$P>0.05$）。然而，在神经侵犯、血管侵犯、ypT分期及ypN状态的比较中，差异具有统计学意义（均$P<0.05$）。见表1。

表1　局部进展期胃癌新辅助化疗免疫治疗后行胃癌D2根治术后未复发和复发病人临床特征比较[例（%）]

临床病理特征	所有病人	未复发组（n=54）	复发组（n=22）	P值
年龄				0.989
＜60岁	45（59.2）	32（59.3）	13（59.1）	
≥60岁	31（40.8）	22（40.7）	9（40.9）	
性别				0.770
男性	57（75.0）	41（75.9）	16（72.7）	
女性	19（25.0）	13（24.1）	6（27.3）	
吸烟史				0.602
无	55（72.4）	40（74.1）	15（68.2）	
有	21（27.6）	14（25.9）	7（31.8）	
饮酒史				0.715
无	64（84.2）	46（85.2）	18（81.8）	
有	12（15.8）	8（14.8）	4（18.2）	
高血压病史				0.144
无	57（75.0）	38（70.4）	19（86.4）	
有	19（25.0）	16（29.6）	3（13.6）	
糖尿病病史				1.000
无	70（92.1）	50（92.6）	20（90.9）	
有	6（7.9）	4（7.4）	2（9.1）	
新辅助治疗周期				0.199
3周	73（96.1）	53（98.1）	20（90.9）	
4周	3（3.9）	1（1.9）	2（9.1）	
ypT分期				0.043
$T_{0\sim2}$	38（50.0）	31（57.4）	7（31.8）	
$T_{3\sim4}$	38（50.0）	23（42.6）	15（68.2）	
ypN状态				0.006
N_0	46（60.5）	38（70.4）	8（36.4）	
N_+	30（39.5）	16（29.6）	14（63.6）	
血管侵犯				0.043
否	54（71.1）	42（77.8）	12（54.5）	
是	22（28.9）	12（22.2）	10（45.5）	
神经侵犯				0.003
否	44（57.9）	37（68.5）	7（31.8）	
是	32（42.1）	17（31.5）	15（68.2）	
印戒细胞癌				0.065
否	56（73.7）	43（79.6）	13（59.1）	
是	20（26.3）	11（20.4）	9（40.9）	
病理完全缓解				0.143
否	53（69.7）	35（64.8）	18（81.8）	
是	23（30.3）	19（35.2）	4（18.2）	
组织分化程度				0.289
低分化	52（68.4）	35（64.8）	17（77.3）	
中分化	24（31.6）	19（35.2）	5（22.7）	
手术方式				0.536
近端胃切除	4（5.3）	3（5.6）	1（4.5）	
全胃切除	48（63.2）	32（59.3）	16（72.7）	
远端胃切除	24（31.6）	19（35.2）	5（22.7）	
原发部位				0.373
胃上1/3	39（51.3）	25（46.3）	14（63.6）	
胃中1/3	11（14.5）	9（16.7）	2（9.1）	
胃下1/3	26（34.2）	20（37.0）	6（27.3）	

二、预后影响因素分析

所有 76 例病人均完成随访，中位随访时间为 32.0 个月（12.0～46.0 个月）。单因素分析显示，印戒细胞癌、ypN 状态、血管侵犯、神经侵犯和 ypT 分期是影响局部进展期胃癌行新辅助化疗联合免疫治疗后行胃癌 D2 根治术后 DFS 的因素（均 $P<0.05$）。多因素分析结果表明，印戒细胞癌（$P=0.048$）和 ypN 状态（$P=0.035$）是局部进展期胃癌行新辅助化疗联合免疫治疗后行胃癌 D2 根治术后 DFS 的独立影响因素。（表 2）

三、复发情况

随访期间，共有 22 例（27.8%）病人出现共计 30 处复发转移。在复发模式方面（表 3），单一复发模式病人 14 例（63.6%），其中局部复发、区域复发、腹腔转移、远处转移的病人占比分别为 4.5%、4.5%、4.5%、50.1%。单一复发模式中腹腔转移、区域复发和局部复发较少，远处转移为最常见的单一复发模式转移。双重复发模式病人 8 例（36.4%），有 5 例病人发生了腹腔转移＋远处转移，该组合在双重复发模式中最为常见。如表 4 所示，在复发转移病人中，肝、骨、肺和区域淋巴结所占比例分别为 54.6%、13.6%、9.1%、9.1%。

在 ypN_0 组和 ypN_+ 组中，病人的复发率分别为 17.4%（8/46）和 46.7%（14/30），差异具有统计学意义（$P=0.006$）。ypN_0 组与 ypN_+ 组病人在双重模式复发的发生率上也存在显著差异（$P=0.030$）。印戒细胞癌组病人的复发率 45.0%（9/20）高于非印戒细胞癌组病人 23.2%（13/56），印戒细胞癌组组非印戒细胞癌组病人在双重模式复发的发生率上同样也存在显著差异（$P=0.001$）。见表 5。

生存分析显示，ypN_0 组病人 1 年和 3 年无病生存率分别为 91.2% 和 81.5%，ypN_+ 组分别为 60.6% 和 52.2%，差异具有统计学意义（$P=0.001$）。非印戒细胞癌组病人 1 年和 3 年无病生存率分别为 87.1% 和 77.1%，印戒细胞癌组病人分别为 58.1% 和 51.6%，差异同样具有统计学意义（$P=0.024$）。见图 1。

讨　论

近年来，进展期胃癌治疗模式已逐步从单一的外科手术转变为结合围手术期化疗、放疗、分子靶向治疗及免疫治疗的综合治疗方案[15]。新辅助治疗能够降低肿瘤分期，提高手术 R0 切除率，并减少复发和转移，从而改善病人生存预后。随着新辅助免疫治疗在胃癌领域的深入探索，其疗效和安全性已广泛认可，现已成为胃癌综合治疗的重要组成部分[16]。KEYNOTE-585 研究[17]结果显示化疗联合免疫治疗组与单纯化疗组的中位无事件生存期分别为 44.4 个月和 25.3 个月。此外，Fields 等[18]研究指出，在接受术前治疗的胃癌病人中，病理学完全缓解的病人 5 年复发率显著低于非病理学完全缓解的病人（27% 与 51%，$P=0.01$）。然而，本研究中，病理学完全缓解病人与非病理学完全缓解病人的复发率未见统计学差异。此结果可能与微转移及循环肿瘤细胞的存在相关，这些因素增加复发的风险[19]；此外，本研究样本量较小亦可能是未能观察到统计学差异的一个潜在原因。

本中心前期开展的多中心研究表明，ypN_0 是局部进展期胃癌新辅助化疗联合免疫治疗后生存的最佳替代终点[20]。美国一项研究表明，ypN 分期是预测乳腺癌病人死亡率的最强指标，与 ypN_0（无残留淋巴结负荷）病人相比，ypN_1（轻度残留负荷）病人的死亡风险增加了 2.24 倍（95%*CI*：2.08～2.41）；随着淋巴结负荷增加，死亡风险进一步上升，ypN_2 病人的风险增加至 5.03 倍（95%*CI*：4.60～5.51），而 ypN_3 病人的风险升至 8.85 倍（95%*CI*：7.88～9.93）[21]。局部进展期胃癌术后淋巴结阳性病人可能存在微转移，这种微转移对治疗反应的影响可能显著影响病人预后。残留的淋巴结负荷可能最终导致复发和不良临床结局。同样，我们的研究表明，ypN_+ 期局部进展期胃癌病人术后复发或死亡的风险比 ypN_0 病人高 3 倍以上。

胃印戒细胞癌是胃癌的一种特殊类型，肿瘤细胞以突出的细胞质黏蛋白和偏心排列的新月形细胞核为特征，且进展快、预后差[22]。与其他胃癌组织病理学亚型相比，胃印戒细胞癌分化差、侵袭性强，易发生淋巴转移，被认为是胃癌预后不良的独立危险因素[23-24]。本研究的多因素分析表明，印戒细胞癌是局部进展期胃癌病人接受新辅助化疗联合免疫治疗后行 D2 根治术的独立不良预后因素。此外，印戒细胞癌病人的术后双重复发模式发生率显著较高。因此，临床上应将印戒细胞癌病人视为胃癌的特殊亚组，在术后治疗和随访中与非印戒细胞癌病人区分对待，以制定更精准的治疗和管理策略。然而，这些现象背后的生物学机制仍需深入研究，其具体机制需通过进一步的基础实验验证。

本组人群的复发类型研究显示，病人主要发生远处转移，与既往研究的数据一致[25-27]。随着肿瘤

表2　76例局部进展期胃癌行新辅助化疗免疫治疗后行胃癌D2根治术后无病生存期的单因素和多因素分析

临床病理因素	单因素分析		多因素分析	
	HR（95%*CI*）	*P*值	*HR*（95%*CI*）	*P*值
年龄				
＜60岁	1.00（参考）			
≥60岁	0.901（0.385～2.111）	0.810		
性别				
男性	1.00（参考）			
女性	1.134（0.443～2.902）	0.793		
吸烟史				
无	1.00（参考）			
有	1.482（0.603～3.642）	0.391		
饮酒史				
无	1.00（参考）			
有	1.636（0.549～4.875）	0.377		
高血压病史				
无	1.00（参考）			
有	0.435（0.129～1.472）	0.181		
糖尿病病史				
无	1.00（参考）			
有	1.026（0.240～4.392）	0.972		
新辅助治疗周期				
3周	1.00（参考）			
4周	3.291（0.758～14.279）	0.112		
印戒细胞癌				
否	1.00（参考）			
是	2.564（1.088～6.042）	0.031	2.422（1.007～5.821）	0.048
ypT分期				
$T_{0\sim2}$	1.00（参考）			
$T_{3\sim4}$	2.890（1.174～7.117）	0.021	0.301（0.036～2.516）	0.268
ypN状态				
N_0	1.00（参考）			
N_+	3.925（1.633～9.434）	0.002	3.486（1.090～11.155）	0.035
血管侵犯				
否	1.00（参考）			
是	2.730（1.156～6.445）	0.022	0.751（0.263～2.146）	0.593
神经侵犯				
否	1.00（参考）			
是	3.993（1.614～9.883）	0.003	6.612（0.856～51.099）	0.070
病理完全缓解				
否	1.00（参考）			
是	0.421（0.142～1.247）	0.118		
组织分化程度				
低分化	1.00（参考）			
中分化	0.548（0.202～1.486）	0.237		
手术术式		0.628		
近端胃切除	1.00（参考）			
全胃切除	1.510（0.200～11.393）	0.689		
远端胃切除	0.943（0.110～8.082）	0.958		
原发部位		0.450		
胃上1/3	1.00（参考）			
胃中1/3	0.452（0.102～1.995）	0.295		
胃下1/3	0.645（0.247～1.681）	0.370		

表 3　76 例胃癌病人中 22 例复发者不同复发模式的占比

复发模式	例数	占比(%)
单一模式	14	63.6
局部复发	1	4.5
区域复发	1	4.5
腹腔转移	1	4.5
远处转移	11	50.1
双重模式	8	36.4
局部复发＋远处转移	2	9.1
区域复发＋远处转移	1	4.5
腹腔转移＋远处转移	5	22.8

表 4　76 例胃癌病人中 22 例复发者的复发部位

复发部位	例数	占比(%)
局部复发	3	13.6
吻合口	3	13.6
区域复发	2	9.1
腹腔转移	6	27.3
腹膜	5	22.7
卵巢	1	4.5
远处转移	19	86.4
肝	12	54.6
骨	3	13.6
肺	2	9.1
区域淋巴结	2	9.1

表 5　局部进展期胃癌 ypN_0 与 ypN_+ 病人及非印戒细胞癌与印戒细胞癌病人双重复发模式的比较

复发模式	ypN_0组	ypN_+组	*P*值	非印戒细胞癌组	印戒细胞癌组	*P*值
双重模式			0.030			0.001
否	44	24		54	14	
是	2	6		2	6	

药物治疗的进展，新辅助治疗效果逐步提高，缩小手术范围和保功能手术的可行性逐渐受到关注。一项多中心回顾性研究表明，新辅助治疗后，近端胃切除术和全胃切除术的肿瘤学根治性差异无统计学意义[28]。本研究中，远端胃切除术、近端胃切除术及全胃切除术的无病生存期差异无统计学意义。因此，对于符合适应证的病人，近端胃或远端胃切除术是一个可行的选择。然而，新辅助化疗联合免疫治疗后的疗效评价准确性仍需提高，以期为缩小手术范围和保功能奠定更坚实的基础。

本研究仍存在一定的局限性。作为单中心回顾性研究，本研究样本量较小，且不可避免存在选择偏倚，因此结果仍需通过外部数据验证。

综上所述，局部进展期胃癌在接受新辅助化疗联合免疫治疗后手术的复发模式以远处转移为主，印戒细胞癌、ypN 状态是影响 DFS 的独立预后因素。在新辅助化疗联合免疫治疗时代，局部进展期胃癌术后仍需侧重于预防远处复发，从而进一步改善病人的长期预后。

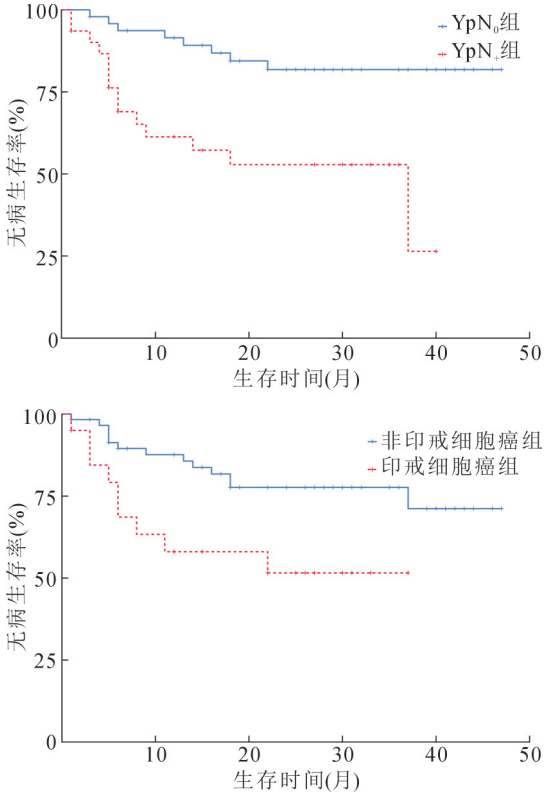


图 1　局部进展期胃癌病人无病生存曲线

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(1): 11-20. DOI: 10.1056/NEJMoa055531.

[2] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.

[3] Zhang XT, Liang H, Li ZY, 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.

[4] 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.

[5] 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.

[6] 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.

[7] 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.

[8] Rha SY, Oh DY, Yañez P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(11): 1181-1195. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6.

[9] Sun X, Lyu JB, Yang M, et al. Two-year outcomes and biomarker analysis of locally advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma after neoadjuvant chemotherapy and immunotherapy from the phase Ⅱ WuhanUHGI001 trial[J]. Ann Surg Oncol, 2024, 31(12): 8157-8169. DOI: 10.1245/s10434-024-16041-x.

[10] 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. DOI: 10.1200/JCO.23.00975.

[11] Yuan SQ, Nie RC, Jin Y, et al. Perioperative toripalimab and chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer: a randomized phase 2 trial[J]. Nat Med, 2024, 30(2): 552-559. DOI: 10.1038/s41591-023-02721-w.

[12] 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.

[13] 曹孟轩, 胡灿, 张延强, 等. 胃癌根治术后早期复发转移的危险因素分析[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(7): 588-595. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.07.002.

[14] Mokadem I, Dijksterhuis WM, van Putten M, et al. Recurrence after preoperative chemotherapy and surgery for gastric adenocarcinoma: a multicenter study[J]. Gastric Cancer, 2019, 22(6): 1263-1273. DOI: 10.1007/s10120-019-00956-6.

[15] Yang M, Lin WH, Huang JQ, et al. Novel immunotherapeutic approaches in gastric cancer[J]. Precis Clin Med, 2024, 7(4): pbae020. DOI: 10.1093/pcmedi/pbae020.

[16] 季科, 周凯, 高翔宇, 等. 新辅助免疫治疗开创胃癌治疗新时代[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(7): 653-658. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240415-00137.

[17] 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.

[18] Fields RC, Strong VE, Gönen M, et al. Recurrence and survival after pathologic complete response to preoperative therapy followed by surgery for gastric or gastrooesophageal adenocarcinoma[J]. Br J Cancer, 2011, 104(12): 1840-1847. DOI: 10.1038/bjc.2011.175.

[19] 中华医学会肿瘤学分会胃癌学组, 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 等. 循环肿瘤细胞检测在胃肠道肿瘤诊疗中的应用中国专家共识(2023版)[J]. 实用肿瘤杂志, 2023, 38(6): 497-504. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230907-00080.

[20] Sun X, Li XF, Zhao SJ, et al. Which surrogate endpoint best predict survival in locally advanced gastric cancer patients undergoing neoadjuvant chemoimmunotherapy followed by surgery? A multicenter retrospective study[J]. Eur J Surg Oncol, 2025, 51(2): 109517. DOI: 10.1016/j.ejso.2024.109517.

[21] Thai CHNC, An SJ, Haase CR, et al. Differential prognostic value of residual nodal burden in breast cancer subtypes[J]. Breast Cancer Res Treat, 2025, 209(2): 315-322. DOI: 10.1007/s10549-024-07494-5.

[22] Zhao WZ, Jia YF, Sun GY, et al. Single-cell analysis of gastric signet ring cell carcinoma reveals cytological and immune microenvironment features[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 2985. DOI: 10.1038/s41467-023-38426-4.

[23] Yang JJ, Wang XY, Ma R, et al. Prediction of lymph node metastasis in early gastric signet-ring cell carcinoma: a real-world retrospective cohort study[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(24): 3807-3824. DOI: 10.3748/wjg.v29.i24.3807.

[24] Hong WP, Hu QJ, Tan Y, et al. Gastrointestinal signet ring cell malignancy: current advancement and future prospects[J]. Invest New Drugs, 2023, 41(6): 861-869. DOI: 10.1007/s10637-023-01403-1.

[25] Spolverato G, Capelli G, Mari V, et al. Very early recurrence after curative-intent surgery for gastric adenocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2022, 29(13): 8653-8661. DOI: 10.1245/s10434-022-12434-y.

[26] Szor DJ, Pereira MA, Ramos MFKP, et al. Peritoneal recurrence in gastric cancer after curative gastrectomy: risk factors and predictive score model[J]. J Gastrointest Surg, 2025, 29(1): 101850. DOI: 10.1016/j.gassur.2024.10.005.

[27] Wu YY, Dai L, Yang YB, et al. Long-term survival and recurrence patterns in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma patients with pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy followed by surgery[J]. Ann Surg Oncol, 2024, 31(8): 5047-5054. DOI: 10.1245/s10434-023-14809-1.

[28] Yuan Z, Cui H, Xu QX, et al. Total versus proximal gastrectomy for proximal gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy: a multicenter retrospective propensity score-matched cohort study[J]. Int J Surg, 2024, 110(2): 1000-1007. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000927.

（收稿日期：2024-12-16）