

· 指南解读 ·

中国临床肿瘤学会胃癌诊疗指南(2025版)更新要点解读

林青雨, 戴伟钢, 李引, 吴晖, 翟二涛, 陈剑辉, 蔡世荣*

中山大学附属第一医院 胃肠外科中心, 广东 广州 510080

【摘要】 胃癌是全球范围内高发且死亡率较高的消化道恶性肿瘤, 尤其给我国带来了沉重的公共卫生负担。近年来, 随着分子生物学、影像学、手术技术和系统治疗手段的不断进步, 胃癌诊疗模式逐渐向以精准分子分型为基础的综合治疗模式转变。2025年中国临床肿瘤学会胃癌诊疗指南全面修订, 紧扣最新临床研究成果和循证医学证据, 更新了“可切除性再定义”“治疗方案分层化”“靶向免疫标准化”等核心理念。新版指南取消IV A期分期, 强化多学科动态评估; 调整食管胃结合部癌新辅助治疗策略, 提升SOX(奥沙利铂+替吉奥)、FLOT4(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂+多西他赛)、DOS(奥沙利铂+替吉奥+多西他赛)等方案的推荐等级; 同时, 针对不可切除胃癌与转化治疗, 明确了系统治疗在其中的主导地位, 并引入腹膜转移分层管理与腹腔治疗新策略。在靶向治疗方面, 人表皮生长因子受体2表达分层更加精准, 德曲妥珠单抗与维迪西妥单抗拓宽了不同表达水平患者的治疗路径; Claudin18.2成为新兴关键靶点, 相关检测和治疗被纳入一线推荐。免疫治疗体系全面升级, 帕博利珠单抗与卡度尼利单抗联合化学治疗在不同程序性死亡受体配体1表达水平患者中展现疗效, 错配修复缺陷/高微卫星不稳定亚型被确立为免疫治疗优选人群。新版指南的更新紧密结合了我国实际临床需求与国际研究进展, 推动胃癌治疗进入分层管理、个体化治疗、精准干预的新阶段, 为提高患者生存率和生活质量提供更为科学系统的指导依据。

【关键词】 胃癌; 综合治疗; 靶向治疗; 免疫治疗; 腹膜转移

Interpretation of the key updates in the 2025 edition of the Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer

Lin Qingyu, Dai Weigang, Li Yin, Wu Hui, Zhai Ertao, Chen Jianhui, Cai Shirong*

Gastrointestinal Surgery Center, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

*Corresponding author: Cai Shirong, E-mail: caishr@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Gastric cancer is a common and highly fatal malignancy of the digestive tract worldwide, posing a particularly significant public health burden in China. In recent years, with continuous advancements in molecular biology, imaging, surgical techniques, and systemic therapies, the treatment paradigm for gastric cancer has gradually shifted from surgery-centered local therapy to a systemic, comprehensive approach based on precise molecular subtyping. The 2025 edition of the Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer have been comprehensively revised, closely aligning with the latest clinical research findings and evidence-based medicine. The updated guidelines reflect core concepts such as “redefining resectability” “stratified treatment planning” and “standardization of targeted and immunotherapy”. Notable changes include the elimination of the IV A substage and an emphasis on dynamic multidisciplinary evaluation; adjustments to neoadjuvant therapy strategies for esophagogastric junction cancer with upgraded recommendations for regimens such as SOX (oxaliplatin + S-1), FLOT4 (fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin + docetaxel), and DOS (oxaliplatin + S-1 + docetaxel); and a

* 通信作者: 蔡世荣, E-mail: caishr@mail.sysu.edu.cn

clarified central role of systemic therapy in unresectable gastric cancer and conversion therapy, along with the introduction of new strategies for stratified management of peritoneal metastasis and intraperitoneal treatments. In targeted therapy, human epidermal growth factor receptor 2 expression stratification has become more precise, with trastuzumab deruxtecan and disitamab vedotin expanding treatment options for patients across varying expression levels. Claudin18.2 has emerged as a key novel target, with related diagnostic and therapeutic approaches incorporated into first-line treatment recommendations. Immunotherapy has been comprehensively upgraded, with pembrolizumab and cadonilimab combined with chemotherapy showing efficacy in patients with different levels of programmed death-ligand 1 expression, and the deficient mismatch repair/microsatellite instability-high subtype being established as the preferred population for immune checkpoint inhibitors. Overall, the updated guidelines are closely aligned with the practical needs of clinical care in China while reflecting international research progress, further advancing gastric cancer treatment into a new era of stratified management, individualized treatment, and precision therapy, and providing more scientific and systematic guidance to improve patient survival and quality of life.

【Key words】 Gastric cancer; Comprehensive treatment; Targeted therapy; Immunotherapy; Peritoneal metastasis

胃癌是全球范围内发病率和死亡率均较高的消化道恶性肿瘤之一,尤其给我国带来了极高的疾病负担^[1-3]。根据2023年中国癌症统计数据,胃癌位居恶性肿瘤发病率第3位,死亡率第2位,胃癌防治在我国任重道远。我国胃癌患者的早期筛查率仍不足,导致大多数患者确诊时已处于疾病的中晚期,60%以上患者无法接受根治性手术,术后复发和远处转移风险显著增加,5年生存率整体不足30%^[4-5]。

近年来,随着分子生物学技术的进步,胃癌的分子分型及精准医学研究取得显著突破。影像学技术的升级提升了肿瘤分期和肿瘤可切除性判定的准确性。同时,通过对胃癌组织进行基因组测序和免疫表型分析,明确了不同亚型胃癌的肿瘤行为学差异和治疗反应特征^[6]。在系统治疗方面,化学治疗(简称化疗)药物得到了不断的优化,免疫治疗的引入极大改善了部分患者的预后,靶向治疗靶点的发现和药物的上市也为个体化治疗提供了新思路^[7-9]。这些进展都在推动我国胃癌诊疗从“粗放的综合模式”向“精准系统治疗模式”转型。

为适应国内胃癌防治形势的变化,推动临床规范化、精准化治疗,2025年中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)胃癌诊疗指南进行了全面更新。新版指南在继承前版成熟治疗模式的基础上,整合了最新的循证医学证据和多个重要临床试验成果,重点强调了“可切除性再定义”“治疗方案分层化”“靶向免疫标准化”等关键理念。通过规范胃癌诊疗流程,明确不同临床分期和分子分型患者的治疗策略,从而帮助临

床医生制定更加科学、个体化的治疗方案,提升胃癌患者的整体治疗效果与生活质量。

本文将围绕CSCO胃癌诊疗指南2025版(以下简称指南)的核心更新内容,结合关键临床试验及最新研究进展,深入解析各项推荐的循证依据与临床应用价值,旨在为临床实践及后续研究提供系统、全面的参考与指导。

1 可手术切除整体治疗策略:升级为以精准判断为起点的综合路径

手术切除仍然是胃癌治疗的主要手段,尤其是在早期及部分局部晚期患者中,手术的根治性和安全性直接影响患者预后^[10]。指南对可切除胃癌的定义、手术适应证以及围手术期治疗策略进行了重要调整,体现了以“精准判断、动态评估”为核心的整体治疗思路的升级。

1.1 取消“IVA期”划分,强调综合评估切除可能性

以往的TNM分期将IV期胃癌分为IVA期,即转移范围较局限(如单一远处器官)的胃癌;以及IVB期,指广泛转移至多个器官(如肝、肺、骨等)的胃癌。而新版指南直接取消了IVA期,将所有IV期胃癌统一划归为不可切除胃癌,目的在于对于伴有远处转移的胃癌患者,无论其肿瘤局部浸润范围、与重要血管神经结构的关系,以及淋巴结转移与否,均应基于患者的全身状况、影像学评估等多维因素综合判断,尽快启动全身系统性治疗,以尽可能地延长生存期。该调整促使临床的诊疗流程从“固定分期”向“动态评估”转变,推动系统治疗成为首选,尽量减少盲目手术带来的风险与创

伤,提高患者整体获益。动态监测治疗反应,结合多学科诊疗(multidisciplinary treatment, MDT)综合评估,是提高转化切除率的关键。

1.2 食管胃结合部癌的新辅助治疗策略调整

食管胃结合部癌因其解剖位置特殊、肿瘤生物学特征复杂,其治疗策略一直备受关注。过去,新辅助放化疗联合D2胃切除术,再联合术后辅助化疗作为Ⅰ级推荐。然而, TOPGEAR研究等大型临床试验表明,术前放化疗与术前单纯化疗相比,其中位总生存(overall survival, OS)期及中位无进展生存(progression-free survival, PFS)期差异均无统计学意义(中位PFS期31.8个月比31.4个月、中位OS期49.4个月比46.4个月)^[11]。基于此研究结果,新版指南将该策略的推荐级别由Ⅰ级调整为Ⅱ级,提示对于食管胃结合部癌患者而言,术前放射治疗(简称放疗)的临床应用需结合患者具体情况谨慎选择。

SOX方案(替吉奥+奥沙利铂)相较于传统的CAPOX方案(奥沙利铂+卡培他滨),更适合亚洲人群的基因背景和代谢特征。同时,因SOX方案在中国患者中的良好疗效和耐受性得到了验证,新版指南将其作为针对食管胃结合部癌患者新辅助化疗的Ⅰ级推荐。这一更新体现了新版指南对本土化数据的重视与吸收。

当前对于食管胃结合部癌的治疗更趋精准化和个体化,但未来仍需更多大样本、多中心随机对照临床研究以支持疗效优化的深入探究。

1.3 手术治疗方式的优化与创新

手术治疗作为胃癌治疗中的最重要手段,手术切除技术的进步也是提升疾病治疗效果的关键因素。新版指南在淋巴清扫范围、消化道重建方式等方面提出了新的建议。

(1)针对肠系膜上静脉根部淋巴结组(No. 14v组)淋巴结的清扫,新版指南首次明确提出“选择性实施”原则。No. 14v组淋巴结位置靠近肠系膜上静脉,清扫难度大,手术风险较高,可能增加术中出血、胰腺损伤及手术相关死亡率。国内外研究发现,无明确肿瘤转移证据时常规清扫对患者而言无明显生存获益。因此,新版指南建议应先行新辅助治疗,动态判断肿瘤负荷及淋巴结反应,若考虑清扫可能获益再选择性实施淋巴结清扫,以确保手术安全和疗效平衡。

(2)在消化道重建方式方面,保留幽门胃切除

术后的胃胃吻合法(残胃胃吻合术)由Ⅱ级提升至Ⅰ级推荐,反映其在术后胃排空顺畅、营养吸收改善及生活质量提升等方面的优势。值得关注的是, KLASS-04研究结果表明腹腔镜下保留幽门胃切除术(laparoscopic pylorus-preserving gastrectomy, LPPG)相比传统的腹腔镜下远端胃大部切除术(laparoscopic distal gastrectomy, LDG),能在确保肿瘤根治性切除的同时显著改善患者术后消化道生理功能和远期生活质量^[12]。虽然接受不同术式患者术后1年的倾倒综合征发生率差异无统计学意义(13.2%比15.8%),但接受LPPG的患者具有更低的胆囊结石发生率(2.33%比8.66%, $P=0.026$),且血红蛋白及血清蛋白下降得更少($P<0.001$ 、 $P=0.002$)。此次更新为早中期胃癌患者提供了更个体化的手术方式选择。此外,新版指南还新增“双肌瓣吻合术”作为Ⅲ级推荐,表明该技术仍处于探索阶段,需进一步临床验证。一项回顾性研究发现,对比双通道重建,双肌瓣重建的患者能够获得更快的胃肠道功能恢复、更早的进食时间、更短的术后住院时间,可以更好地维持术后体重及白蛋白水平,而术后并发症发生率相当^[13]。

1.4 围手术期化疗策略的丰富与升级

除手术切除外,围手术期化疗作为胃癌全身系统性治疗体系中的重要组成部分,不仅能够缩小肿瘤体积、降低肿瘤分期、提高手术切除率,还对预后改善具有积极作用。

FLOT4方案(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂+多西他赛)在欧洲被广泛应用,相关临床试验证实了其能够显著提高R0切除率和延长无病生存期。而DOS方案(多西他赛+奥沙利铂+替吉奥)在中国患者中也显示出良好疗效。基于多项研究证据,新版指南均将两方案由Ⅱ级升为Ⅰ级推荐。新辅助免疫治疗部分,针对错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)/高微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)亚型的胃癌患者,程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)单抗联合细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4, CTLA4)单抗获得Ⅱ级推荐,联合化疗则为Ⅲ级推荐。GERCORNEONIPIGA、INFINITY、KEYNOTE-585、MATTERHORN、DRAGON IV/CAP 05等临床研究均表明,dMMR亚型患者对免疫治疗高度敏感,病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率达到58%~60%^[14-18]。这

些研究结果为传统治疗方式带来革命性改变,此次指南更新再一次证明术前“免疫清除”的新辅助免疫治疗策略有望成为未来胃癌治疗的新标准。

与此同时,新版指南也根据新增的 RESOLVE 研究 5 年随访结果对胃癌术后辅助治疗部分的内容作出了相应的更新^[19]。现有的 RESOLVE 研究结果显示,接受 SOX 方案辅助治疗患者的生存率高于接受 CAPOX 方案的患者(5 年 OS 率 61.0% 比 52.1%, $P=0.033$),接受 SOX 方案围手术期治疗患者的生存率也同样高于接受 CAPOX 方案的患者(5 年 OS 率 60.0% 比 52.1%, $P=0.049$)。以上研究结果明确了 SOX 方案在辅助治疗中的优越性,使其地位提升,新版指南将其作为辅助治疗的 I 级推荐,而 CAPOX 方案则适度调整为 II 级推荐,体现了指南对临床循证证据的高度重视和灵活调整。

2 不可切除与转化治疗体系建立:以综合治疗为主导

不可切除的胃癌患者的远期预后及生活质量仍面临极大挑战。随着分子分型及系统性综合治疗理念的发展,新版指南针对不可切除胃癌的定义、系统性治疗原则及转化治疗选择作出了更加科学和细化的指导,凸显了“以综合治疗为核心、多学科团队协作”为主线的管理模式。

2.1 不可切除局部进展期胃癌的重新定义及治疗原则

以往认为不可切除的胃癌主要指肿瘤浸润至邻近重要器官(如胰腺、肝门、腹主动脉)、严重淋巴结融合固定、存在远处转移灶等,手术难以根治且风险极高。而新版指南明确指出,不可切除局部进展期胃癌是指 T_{4b} 期及淋巴结融合固定的胃癌,强调首选系统治疗,并通过持续动态的 MDT 评估判断是否存在“转化切除”的可能。

MDT 的评估工作应贯穿整个治疗周期,不仅需要结合影像学资料和病理结果,还需要结合患者的全身状况、治疗反应和生活质量进行评估,以确定个体化的合理治疗方案。对于无法转化切除的患者,重点转向缓解症状、延长生存期和改善生活质量的姑息治疗。这一理念反映了从“立即手术治愈”向“分阶段综合管理”的转变,避免无效或过度手术,降低手术相关风险,改善患者综合获益。

2.2 系统治疗为主,联合局部治疗的多元化策略

不可切除胃癌患者系统治疗的核心地位进一

步强化。对于此类患者, I 级推荐为以系统治疗为主,兼顾局部治疗的治疗原则。新版指南建议应多学科共同评估患者,根据肿瘤分子特征[如人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)表达、dMMR/MSI-H 状态等]选择个体化方案,首选系统治疗,针对不同临床情况,还可辅以局部治疗措施,如放疗、介入治疗,以及腹腔内化疗(intraperitoneal chemotherapy, IPC)等,以控制局部肿瘤进展和症状。推荐未发生远处转移、局部肿瘤病灶无明显进展且系统治疗后肿瘤负荷下降的患者,结合再次 MDT 评估,择机行转化治疗后的手术切除,争取根治机会;对于无法切除且暂未远处转移的患者,可考虑同步放化疗联合免疫及靶向治疗;而对于部分不能耐受手术及放化疗、肿瘤广泛进展或出现远处转移的患者,应参照转移性的全身治疗选择后线方案,提高治疗延续性和生活质量。

2.3 化疗联合免疫治疗的临床实践和证据支持

近年来,免疫治疗在胃癌治疗中取得革命性进展,其与化疗的联合应用在不可切除局部进展期胃癌中展现出显著优势。针对 HER2 高表达及 dMMR/MSI-H 亚型的患者,新版指南建议采用强化的全身治疗方案,包括免疫联合化疗、免疫联合靶向治疗。这种分子分型驱动的治疗路径,实现了精准靶向与免疫激活的有效结合,极大改善了难治性胃癌患者的预后。

2.4 腹膜转移的分层诊断及治疗策略创新

腹膜转移是晚期胃癌常见的播散方式,通常被视为预后极差的表现。新版指南首次提出腹膜转移的细化分层及其标准:CY1P0(仅有腹腔细胞学阳性)、CY0P1(仅有肉眼可见的腹膜转移)、CY1P1(腹腔细胞学阳性及肉眼可见腹膜转移)。这一分层的提出为精准诊疗提供了重要依据。

其中,CY1P0 属于技术上可切除但生物学上不可切除的 IV 期胃癌,相比 CY0P0 患者,其总体预后不佳。此类患者除非有症状需要手术治疗,否则应将全身治疗作为初始治疗。一项系统综述纳入 21 项研究和 6499 例患者,结果提示 CY1P0 患者经新辅助治疗后腹腔细胞学转为阴性与 OS 的改善有关($HR=0.64, P<0.0001$)^[20]。另一项 Meta 分析结果显示,与单纯手术相比,手术联合术中 IPC 可提高 5 年 OS 率,降低复发风险;在此基础上联合术中广泛腹腔灌洗(extensive intraoperative

peritoneal lavage, EIPL)可使上述获益进一步增加^[21]。还有小样本量的临床研究提示 CY1P0 患者接受术前 IPC 联合 D2 根治术可延长其生存期,但胃切除的意义和适应证仍存在一定的争议,因此强调采用诊断性腹腔镜探查判定 CY0P0 状态以及全身治疗为主的原则,确认无疾病进展时再谨慎评估是否切除原发灶^[22]。CY0P1 及 CY1P1 患者则以系统治疗为主,联合对症处理,手术适应证更为严格。通过精准分层及治疗手段的差异化应用,新版指南实现了腹膜转移胃癌治疗的精细化管理。

DRAGON-01 研究结果明确了腹腔内常温联合全身治疗(normothermic intraperitoneal and systemic treatment, NIPS)在胃癌伴腹膜转移患者中的生存获益,这为 NIPS 在胃癌伴腹膜转移患者中的临床实践提供了有力的证据支持^[23]。此外,该研究还发现,接受 NIPS 后转化成功的患者的中位 OS 期达到 33.1 个月,提示在特定患者中采用 NIPS 联合转化手术的策略是可行的。未来的研究将优化 NIPS 方案,包括剂量和持续时间,以使患者获益最大化。

3 靶向治疗进展:分型更清晰,策略更精准

随着分子生物学的深入研究,胃癌的分子分型逐渐细化,靶向治疗在胃癌综合治疗中的地位愈发重要。新版指南基于最新临床试验成果,明确了 HER2、Claudin18.2 等关键靶点的治疗策略,并推荐标准化的分子检测流程,推动靶向治疗走向精准化和规范化。

3.1 HER2 表达分层的细化与治疗优化

以往胃癌 HER2 的表达状态多以阳性或阴性的二分法分类,难以精准反映肿瘤的生物学异质性。新版指南首次提出“HER2 高表达”[免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)3+或 IHC2+且荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)阳性]与“HER2 中低或不表达”的分层标准,更加细致地指导临床治疗决策。

基于 DESTINY-Gastric06 研究的数据结果,德曲妥珠单抗作为新一代靶向药物,在 HER2 高表达胃癌患者中显示了显著的生存获益,且安全性可控,在中国人群中中间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)的发生率仅为 3.2%^[24]。因此,其推荐级别由 III 级提升至 I 级,成为一线标准治疗选择。同时,新版指南还删除了 HER2 高表达人群中阿

帕替尼和纳武利尤单抗的 I 级推荐。此外,针对 HER2 中低表达患者,维迪西妥单抗作为靶向药物获得 I 级推荐,突破了传统 HER2 靶向治疗的限制,拓展了适用患者范围。这一更新为 HER2 中低表达的患者带来了新的治疗希望,标志着胃癌 HER2 靶向治疗的精细化进程。

3.2 Claudin18.2:新兴靶点的临床实践与未来展望

Claudin18.2 作为胃癌特异性表达的紧密连接蛋白,成为近年来的研究热点。SPOTLIGHT 和 GLOW 两项临床试验显示,佐妥昔单抗联合 FOLFOX(奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙)/CAPOX 可显著改善 HER2 中低或不表达、Claudin18.2 阳性的胃癌患者的 PFS 和 OS,因此该方案被纳入了 I 级推荐。在 SPOTLIGHT 研究中,与安慰剂组相比,佐妥昔单抗组的疾病进展或死亡风险降低($HR=0.75$, 95%CI 0.60~0.94, $P=0.006$ 6);佐妥昔单抗组的中位 PFS 期为 10.61 个月,而安慰剂组为 8.67 个月^[25]。在 GLOW 研究中,佐妥昔单抗组中位 PFS 期为 8.21 个月,安慰剂组则为 6.80 个月($P=0.000$ 7);佐妥昔单抗组中位 OS 期为 14.39 个月,安慰剂组为 12.16 个月($P=0.011$ 8)^[26]。以上研究结果提示佐妥昔单抗联合化疗方案有望成为 Claudin18.2 阳性、HER2 阴性、局部晚期不可切除或转移性胃癌或食管胃结合部腺癌患者的一种新的潜在治疗策略。同时,新版指南还同步将 Claudin18.2 表达检测提升为 I 级推荐,强调应在临床诊疗过程中采用经临床试验验证的标准化检测方案,确保检测结果的准确性和可重复性,保障患者精准获益。这一更新反映了从经验治疗向精准医疗的转变。

此外,Epstein-Barr 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)和成纤维细胞生长因子受体 2b(fibroblast growth factor receptor 2b, FGFR2b)的检测被纳入 III 级推荐,提示其未来有望成为新的治疗靶点。EBV 阳性的胃癌具有免疫原性强、对免疫治疗敏感的特点;而 FGFR2b 涉及肿瘤生长和转移,相关靶向药物的研究正在加速,预计其将丰富胃癌的新兴靶向治疗手段。

3.3 血管内皮生长因子受体靶向治疗的补充与细化

针对 HER2 中低或不表达的胃癌,新版指南新增紫杉醇联合呋喹替尼为 III 级推荐。呋喹替尼作为一种口服的多靶点酪氨酸激酶抑制剂,在一项

研究中显示出对胃癌的抗肿瘤活性,联合紫杉醇的方案旨在提升疗效,拓宽治疗选择^[27]。该研究达成了双主要终点之一的PFS有改善:呋喹替尼组中位PFS期为5.6个月,安慰剂组为2.7个月,差异有统计学意义($P<0.0001$)。但OS差异未达统计学意义,呋喹替尼组中位OS期为9.6个月,安慰剂组为8.4个月($P=0.6064$)。另一项比较紫杉醇口服溶液(DHP107)4周方案与紫杉醇注射液3周方案治疗晚期胃癌患者疗效和安全性的非劣效I期临床研究结果显示,紫杉醇口服溶液不劣于紫杉醇注射液,OS优于紫杉醇注射液,且具有良好的安全性和耐受性^[28]。紫杉醇口服溶液的临床应用改善了患者的给药便利性,同时提高了治疗依从性。此外,RAINBOW和RAINBOW-Asia的临床数据支持雷莫西尤单抗在晚期胃癌中的应用,为靶向血管内皮生长因子受体治疗提供了强有力的循证依据^[29-30]。

3.4 靶向治疗的综合管理与未来趋势

新版指南在靶向治疗推荐中更加强调分子诊断的重要性,推荐优先完成HER2、Claudin18.2及其他潜在靶点的检测,结合患者具体的分子特征制定个体化治疗方案。随着抗体药物偶联物、双特异性抗体及新型小分子靶向药物的不断涌现,胃癌的靶向治疗将从单靶点走向多靶点联合,在提升疗效的同时减少耐药的发生。未来结合免疫治疗的双靶向策略也将成为研究重点。

4 转移性胃癌的免疫治疗:精准免疫开启生存新篇章

近年来,免疫检查点抑制剂在胃癌治疗领域取得突破性进展,特别是在转移性胃癌的治疗中。新版指南紧密结合最新临床试验成果,明确了免疫治疗的适应证、联合策略及分子标志物的指导作用,推动胃癌免疫治疗进入精准化、分层化新阶段。

4.1 程序性死亡受体配体1表达水平指导的免疫联合化疗策略

程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)表达是免疫治疗的关键生物标志物,结合最新的免疫疗效相关临床试验结果,其表达水平应被纳入转移性胃癌免疫治疗的重要决策依据。新版指南根据PD-L1综合阳性评分(combined positive score, CPS)将HER2中低或不表达的胃癌患者进行分层以推荐治疗方案:对于

PD-L1 CPS ≥ 5 的患者,KEYNOTE-859研究表明,CAPOX/FP(氟尿嘧啶+顺铂)联合帕博利珠单抗方案可显著改善总体生存,有效延长OS期,提升治疗效果,故被列为I级推荐,成为标准一线免疫联合化疗选择;对于PD-L1 CPS <5 的患者,同样推荐CAPOX/FP联合帕博利珠单抗,但为II级推荐,反映低表达患者的免疫治疗获益存在一定限制,需结合患者具体情况选择治疗方案^[31]。值得注意的是,COMPASSION-15研究显示,无论PD-L1表达水平如何,CAPOX联合卡度尼利单抗均表现出一定的临床疗效,故获得I级推荐^[32]。该研究结果显示,PD-L1 CPS ≥ 5 的患者接受卡度尼利单抗治疗后中位OS期为15.3个月,而安慰剂组患者为10.9个月($P<0.001$);PD-L1 CPS <5 的患者与安慰剂组患者的中位OS期分别为13.7个月和11.4个月,差异无统计学意义。此项更新拓宽了免疫治疗适用范围,体现了免疫疗法的多样化和个体化趋势。

4.2 Claudin18.2表达患者的免疫联合靶向治疗前景

针对Claudin18.2阳性的胃癌患者,佐妥昔单抗联合FOLFOX/CAPOX的成功应用,为免疫联合靶向治疗提供了新模式,新版指南将其列为I级推荐。此策略不仅改善了患者的疗效指标,还为免疫治疗在特定分子亚型胃癌中的应用奠定基础,反映出分子标志物在免疫治疗精准化中的关键作用。

4.3 序贯治疗策略与免疫治疗新模式探索

ARMANI研究显示,在FOLFOX或CAPOX诱导治疗3个月后实现疾病控制的晚期HER2阴性胃癌或食管胃结合部癌患者中,与继续使用FOLFOX相比,雷莫西尤单抗联合紫杉醇可改善PFS(中位PFS期6.6个月比3.5个月, $P=0.0002$)^[33]。该研究虽未纳入中国人群,但可作为胃癌序贯药物治疗模式的参考依据。新版指南提出了化疗后序贯引入免疫治疗的新模式,特别适合肿瘤负荷较高、初期免疫敏感性不明的患者。这种“分阶段”治疗策略兼顾疗效和安全性,体现出个体化治疗的理念,有望优化免疫治疗的应用时机和效果。

4.4 dMMR/MSI-H型胃癌免疫治疗的标准化提升

基于多项临床证据,新版指南将帕博利珠单抗治疗dMMR/MSI-H型胃癌患者(无论HER2表达情况)的推荐级别由II级提升为I级。该群体对免疫治疗高度敏感,单药免疫治疗即可取得显著疗效,成为胃癌免疫治疗的标志性亚群。

5 综合治疗与未来展望:精准医学引领胃癌治疗新时代

5.1 综合治疗理念的深化与多学科协作的强化

新版指南全面体现了“综合治疗”理念的升级。胃癌作为多因素、多路径驱动的复杂恶性肿瘤,单一治疗手段难以满足临床需求。新版指南强调基于分子分型、临床分期、患者全身状况及治疗反应的动态调整,倡导通过多学科协作评估,制定最优个体化治疗方案,最大化患者获益。无论是可切除、边界可切除,还是不可切除病例,均需通过长期动态评估和治疗方案调整,充分利用新辅助治疗、转化手术、靶向治疗及免疫治疗,推动治疗从“阶段性管理”向“全过程动态管理”转变。

5.2 精准分子诊断推动治疗精准化与标准化

指南强化了HER2、Claudin18.2、PD-L1、dMMR/MSI-H等关键生物标志物的检测重要性,明确检测方法的规范化和标准化,确保分子诊断结果的准确性和临床可操作性。精准分子诊断是指导靶向和免疫治疗选择的基础,也是实现“精准医疗”的关键环节。未来随着多组学技术的推广,基因组、转录组、蛋白组、代谢组等数据融合,将更全面揭示肿瘤异质性及免疫微环境,推动分子分型不断细化,为患者提供更加个体化的治疗方案。

5.3 新辅助和转化治疗的突破

新辅助治疗由传统单一化疗逐步扩展到化疗联合免疫治疗、免疫双特异性抗体治疗等多元化方案。对于dMMR/MSI-H型胃癌患者,新辅助免疫治疗的引入为术前实现肿瘤完全缓解提供了可能,极大地改善了治疗效果和患者生活质量。

转化治疗理念的推广,尤其是在不可切除及腹膜转移胃癌患者中的应用,使更多患者获得根治手术机会,生存期得以延长。多学科协作在转化治疗中的核心作用进一步凸显,动态调整治疗策略成为提高疗效的关键。

5.4 靶向治疗和免疫治疗的融合发展

HER2和Claudin18.2等靶点药物的成功应用,以及其与免疫检查点抑制剂的联合使用,推动胃癌治疗由单一模式向多靶点、多机制协同治疗迈进。靶向治疗与免疫治疗的融合为病情复杂的患者带来了新希望,特别是在分子特征明确的亚群中,其疗效显著提升。未来,抗体药物偶联物、双特异性抗体、新型免疫调节剂等新兴药物的研发,将丰富治疗手段,促进胃癌治疗进入精准化、个体

化的新时代。

5.5 微创手术与数字技术助力治疗升级

部分临床研究支持幽门保留术等手术技术的应用,既能保证肿瘤根治效果,又可显著改善术后生活质量。微创手术技术结合影像导航、机器人辅助等新兴技术,将成为未来手术治疗的重要发展趋势。人工智能辅助病理诊断、影像学评估和治疗反应监测,也将大幅提升诊断准确率和治疗效率,助力胃癌患者实现个体化精准治疗。

5.6 未来展望:构建以患者为中心的全程管理体系

未来胃癌治疗的重点不仅在于延长生存期,更强调改善患者的生活质量。随着疗法多样化,患者的治疗体验、心理支持、营养管理和康复护理将成为综合管理的重要组成部分。此外,多中心、跨学科、国际合作将推动胃癌诊疗水平的整体提升。

综上所述,CSCO胃癌诊疗指南2025版通过精准分型、科学分层、动态管理及多学科协作,推动胃癌精准医学的规范化发展。未来,伴随基础研究与临床技术的不断进步,中国胃癌患者的生存预期和生活质量将显著提升。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字进行处理

参考文献

- [1] SUNDAR R, NAKAYAMA I, MARKAR SR, et al. Gastric cancer [J]. Lancet, 2025, 405 (10494): 2087–2102.
- [2] SMYTH EC, NILSSON M, GRABSCH HI, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635–648.
- [3] LÓPEZ MJ, CARBAJAL J, ALFARO AL, et al. Characteristics of gastric cancer around the world [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2023, 181: 103841.
- [4] YANG W, ZHAO H, YU Y, et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(16): 2452–2468.
- [5] WANG F, ZHANG X, TANG L, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2023 [J]. Cancer Commun (Lond), 2024, 44(1): 127–172.
- [6] ZENG Y, JIN R. Molecular pathogenesis, targeted therapies, and future perspectives for gastric cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 3): 566–582.

- [7] HOU W, ZHAO Y, ZHU H. Predictive biomarkers for immunotherapy in gastric cancer: current status and emerging prospects [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20): 15321.
- [8] WANG Y, ZHANG L, YANG Y, et al. Progress of gastric cancer surgery in the era of precision medicine [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(4): 1041–1049.
- [9] YASUDA T, WANG Y. Gastric cancer immunosuppressive microenvironment heterogeneity: implications for therapy development [J]. *Trends Cancer*, 2024, 10(7): 627–642.
- [10] EOM SS, CHOI W, EOM BW, et al. A comprehensive and comparative review of global gastric cancer treatment guidelines [J]. *J Gastric Cancer*, 2022, 22(1): 3–23.
- [11] LEONG T, SMITHERS BM, MICHAEL M, et al. Preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(19): 1810–1821.
- [12] LEE HJ, KIM YW, PARK DJ, et al. Laparoscopic pylorus-preserving gastrectomy versus distal gastrectomy for early gastric cancer: a multicenter randomized controlled trial (KLASS-04) [J]. *Ann Surg*, 2025, 281(4): 573–581.
- [13] CAI L, QIU G, ZHU M, et al. Digestive tract reconstruction after laparoscopic proximal gastrectomy: double tract reconstruction or double flap technique [J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2024, 9(1): 98–108.
- [14] 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 NEONIPIGA phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(2): 255–265.
- [15] RAIMONDI A, LONARDI S, MURGIONI S, et al. Tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant or non-operative management strategy of patients with microsatellite instability-high resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the INFINITY study by GONO [J]. *Ann Oncol*, 2025, 36(3): 285–296.
- [16] 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, randomized phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(2): 212–224.
- [17] JANJIGIAN YY, AL-BATRAN S-E, WAINBERG ZA, et al. Event-free survival (EFS) in MATTERHORN: a randomized, phase 3 study of durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel chemotherapy (FLOT) in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC) [J]. *ASCO*, 2025: LBA5.
- [18] LI C, TIAN Y, ZHENG Y, et al. Pathologic response of phase III study: perioperative camrelizumab plus rivoceranib and chemotherapy versus chemotherapy for locally advanced gastric cancer (DRAGON IV/CAP 05) [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(4): 464–474.
- [19] ZHANG X, LIANG H, LI Z, et al. Perioperative or post-operative 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): final report of a randomized, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(3): 312–319.
- [20] JAMEL S, MARKAR SR, MALIETZIS G, et al. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis [J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(1): 10–18.
- [21] COCCOLINI F, CATENA F, GLEHEN O, et al. Effect of intraperitoneal chemotherapy and peritoneal lavage in positive peritoneal cytology in gastric cancer. Systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(9): 1261–1267.
- [22] LÓPEZ-BASAVE HN, QUIROZ-SANDOVAL OA, PADILLA-ROSCIANO AE, et al. Role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer [J]. *Cir Cir*, 2018, 86(3): 277–284.
- [23] YAN C, YANG Z, SHI Z, et al. Intraperitoneal and intravenous paclitaxel plus S-1 versus intravenous paclitaxel plus S-1 in gastric cancer patients with peritoneal metastasis: results from the multicenter, randomized, phase 3 DRAGON-01 trial [J]. *ASCO GI*, 2025: 327.
- [24] SHEN L, CHEN P, LU J, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in Chinese patients with previously treated HER2-positive locally advanced/metastatic gastric cancer or gastroesophageal junction adenocarcinoma: primary efficacy and safety from the phase II single-arm DESTINY-Gastric06 (DG06) trial [J]. *ESMO Asia*, 2023: 172P.
- [25] SHITARA K, LORDICK F, BANG YJ, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a

- multicentre, randomized, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 401(10389): 1655–1668.
- [26] SHAH MA, SHITARA K, AJANI JA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2 -positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial[J]. Nat Med, 2023, 29(8): 2133–2141.
- [27] WANG F, SHEN L, GUO W, et al. Fruquintinib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel for gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized phase 3 FRUTIGA trial[J]. Nat Med, 2024, 30(8): 2189–2198.
- [28] KANG YK, RYU MH, PARK SH, et al. Efficacy and safety findings from DREAM: a phase III study of DHP107 (oral paclitaxel) versus i.v. paclitaxel in patients with advanced gastric cancer after failure of first -line chemotherapy[J]. Ann Oncol, 2018, 29(5): 1220–1226.
- [29] WILKE H, MURO K, VAN CUTSEM E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro -oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double -blind, randomized phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11): 1224–1235.
- [30] XU R, ZHANG Y, PAN H, et al. Efficacy and safety of weekly paclitaxel with or without ramucirumab as second-line therapy for the treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW -Asia): a randomized, multicentre, double -blind, phase 3 trial [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(12): 1015–1024.
- [31] QIN S, BAI Y, LI J, et al. First-line pembrolizumab plus chemotherapy for HER2 -negative advanced gastric cancer: China subgroup analysis of the randomized phase 3 KEYNOTE -859 study [J]. Adv Ther, 2025, 42(4): 1892–1906.
- [32] SHEN L, ZHANG Y, LI Z, et al. First-line cadonilimab plus chemotherapy in HER2 -negative advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a randomized, double-blind, phase 3 trial [J]. Nat Med, 2025, 31(4): 1163–1170.
- [33] RANDON G, LONARDI S, FASSAN M, et al. Ramucirumab plus paclitaxel as switch maintenance versus continuation of first -line oxaliplatin -based chemotherapy in patients with advanced HER2 -negative gastric or gastro -oesophageal junction cancer (ARMANI): a randomized, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(12): 1539–1550.

收稿日期:2025-07-07