



· 专家述评 ·



王振宁，中国医科大学党委副书记、校长，二级教授，主任医师，博士研究生导师，国家卫生计生委突出贡献中青年专家，科技部创新人才推进计划中青年科技创新领军人才，百千万人才工程国家级人选突出贡献中青年专家，享受国务院政府特殊津贴。多年来一直致力于肿瘤诊治工作，每年完成胃肠癌手术400余台。擅长胃肠肿瘤的开放及腔镜手术，包括腹腔镜低位、超低位直肠癌保肛手术和腹腔镜胃癌根治术等。深入开展胃肠肿瘤的基础和临床研究，发现多种与胃肠癌发生、发展密切相关的非编码RNA及其调控肿瘤细胞增殖、侵袭和转移的分子机制；首次提出CLDN4基因在胃癌中的表达和功能受到非编码RNA调控网络的调节；提出完善胃肠癌临床TNM分期的新方法，指导个体化综合治疗方案的制订，相关研究成果被第8版TNM分期引用。发表学术论文319篇，其中在SCI收录期刊上发表193篇。获国家科技进步二等奖1项、省部级科技进步一等奖3项、二等奖4项、三等奖3项。获国家知识产权局授权专利3项。兼任中华医学会肿瘤学分会秘书长、中华医学会肿瘤学分会胃肠肿瘤学组组长、中华医学会外科学分会结直肠外科学组委员等学术职务。

免疫治疗在胃癌的围手术期及转化治疗中的应用和挑战

薛 驰，高 鹏，朱 志，王振宁

中国医科大学附属第一医院胃肠肿瘤外科，辽宁 沈阳 110001

〔摘要〕胃癌是中国常见的消化系统恶性肿瘤之一，进展期及晚期患者占比高，围手术期治疗方案的选择始终是临床上的难点。对多数局部进展期胃癌，围手术期治疗模式相较于标准根治术联合术后辅助化疗的模式，也许可以进一步改善患者生存，但传统化疗方案的疗效已达到平台期，传统分子靶向治疗进展相对缓慢，近年来，随着免疫治疗在晚期胃癌治疗中的地位不断提升，越来越多的临床研究表明，免疫治疗在围手术期胃癌患者中也可以取得较好的疗效。本文就近年来免疫治疗在胃癌围手术期中应用的研究进展进行述评。

〔关键词〕胃癌；免疫治疗；临床试验；新辅助治疗；转化治疗

中图分类号：R735.2 文献标志码：A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2024.03.003

Application and challenge of immunotherapy in perioperative therapy of gastric cancer XUE Chi, GAO Peng, ZHU Zhi, WANG Zhenning (Department of Gastrointestinal Oncology, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China)

Correspondence to: WANG Zhenning, E-mail: josieon826@sina.cn.

〔Abstract〕Gastric cancer is one of the common malignant tumors of digestive system in our country. The proportion of patients in advanced and late stage is large, and the choice of perioperative treatment program is always difficult in clinic. For most locally advanced gastric cancer, compared with standard radical surgery combined with postoperative adjuvant chemotherapy, perioperative

第一作者：薛驰（ORCID: 0000-0002-4428-7387），硕士。

通信作者：王振宁（ORCID: 0000-0003-0557-3097），二级教授、主任医师、博士研究生导师，中国医科大学党委副书记、校长，E-mail: josieon826@sina.cn。

treatment mode may further improve the survival of patients. However, the efficacy of conventional chemotherapy regimen has reached a plateau, while the progress of traditional molecular targeted therapy is relatively slow. In recent years, with the increasing role of immunotherapy in the treatment of advanced gastric cancer, more and more clinical studies have shown that immunotherapy can also achieve better efficacy in perioperative gastric cancer patients. This article reviewed the research progress of immunotherapy in perioperative gastric cancer in recent years.

[**Key words**] Gastric cancer; Immunotherapy; Clinical trials; Neoadjuvant therapy; Conversion therapy

胃癌是中国常见的恶性肿瘤,其发病率和死亡率均位居第2位,且呈逐年增长的趋势。目前胃癌的传统治疗方式主要采取以手术为主的综合治疗,早期胃癌通常预后较好,但进展期胃癌预后较差,对于此类患者,单纯手术通常难以治愈,需要使用围手术期辅助治疗以提高疗效。随着免疫检查点抑制剂(immun checkpoint inhibitor, ICI)等免疫治疗药物的迅速发展,晚期胃癌免疫治疗的效果得到了显著提升,目前,免疫治疗主要包括免疫检查点阻断、肿瘤疫苗和过继性细胞免疫治疗,这些免疫治疗方法在多种肿瘤中得到了应用,随着针对胃癌的多项临床试验不断开展,程序性死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡蛋白配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)单抗已被批准为晚期胃癌一线治疗的药物,并且在多线应用中均体现出不错的治疗前景。然而,如何将免疫治疗方法安全、有效地应用到围手术期胃癌患者的治疗过程中成为了目前研究的焦点。本文在胃癌免疫治疗的相关研究基础上进行梳理和分析,对目前存在的问题和发展方向进行述评。

1 胃癌免疫治疗的历史沿革

2017年,ATTRACTION-2临床试验的初步结果^[1]发表,这是一项关于纳武利尤单抗(PD-1抑制剂)在先前接受过两种或两种以上化疗方案治疗的晚期胃癌或食管胃连接部(esophagogastric junction, EGJ)癌患者中的疗效和安全性的随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验,是首次在胃癌中进行的有关免疫检查点抑制剂疗效评估的多中心随机对照试验,结果提示PD-1单抗在晚期胃癌患者中具有较好的疗效,也拉开了免疫治疗应用于胃癌的序幕。随着ATTRACTION-2、Checkmate-032及KEYNOTE-012等临床试验^[1-3]的不断开展,免疫治疗也被证明在晚期胃癌的二线和三线治疗

中具有不错的疗效。2022年,ATTRACTION-4试验^[4]首次尝试将纳武利尤单抗联合SOX或XELOX方案应用于一线治疗中,发现联合用药相比单纯化疗能显著地延长患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS),获得更好的客观缓解率(objective response rate, ORR),尽管总生存期(overall survival, OS)未观察到明显获益,但联合用药组的中位OS(median OS, mOS)仍高于单纯化疗组。随后进行的CheckMate-649研究^[5]也得出类似结论。然而在KEYNOTE-062临床试验^[6]中,免疫治疗联合化疗相比单纯化疗并未使患者的OS和ORR显著获益,帕博利珠单抗单药治疗在生存期上甚至略低于单纯化疗。不过在治疗安全性方面,帕博利珠单抗单药不良反应相对更小,而联合用药的不良反应最多。因此,尽管一线治疗在部分研究中呈现出较好的疗效,但是选择何种联合用药方案能有效地提高联合治疗效果以及如何有效地筛选获益人群仍然是一线治疗中需要解决的问题。此外,如何在一线整体治疗上平衡好减少晚期胃癌患者治疗中产生的不良反应和提高生存期之间的关系是后续临床试验需要探究的问题。

2019年中国学者Huang等^[7]正式报道了第一项PD-1抑制剂(SHR-1210)的临床试验结果,标志着中国开始进入免疫治疗胃癌的新阶段。2023年,以中国人群为研究基础的信迪利单抗的Ⅲ期临床试验(ORIENT-16)^[8]比较了信迪利单抗或安慰剂与XELOX方案联合应用于局部晚期或出现转移的胃癌患者一线治疗的效果及安全性,发现信迪利单抗联合化疗可以显著地提高总体患者的OS和PFS,信迪利单抗组的ORR为63.6%,显著高于安慰剂组的49.4%。该研究是首个证实免疫治疗联合化疗一线治疗中国晚期胃癌全人群显著获益的随机、双盲Ⅲ期临床试验,研究设计具有一定特色。该研究的维持治疗阶段使用免疫治疗联合单药化疗,能有效地减轻不良

反应，避免了中国患者不良反应耐受性较弱的问题。最后，尽管信迪利单抗已在中国人人群中证明了其治疗的有效性，但该方案是否能应用于世界各国人群仍需要更大规模、更广泛的临床试验加以探究。

随着各项临床试验的研究成果不断证实ICI具有良好的疗效，胃癌免疫治疗也被纳入到世界各国的胃癌诊疗指南中。2019年的欧洲肿瘤内科学会（European Society For Medical Oncology, ESMO）指南^[9]建议纳武利尤单抗和帕博利珠单抗可以应用于晚期胃癌患者的三线治疗中，这是指南中首次建议使用ICI治疗晚期胃癌。随后，2021年中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）指南^[10]首次建议可以将ICI应用于晚期胃癌患者的各线治疗中。这些指南的发布也标志着胃癌进入免疫治疗的新时代。

2 免疫治疗在胃癌围手术期治疗中的应用

2.1 新辅助治疗

目前，CheckMate-649^[5]、ORIENT-16^[8]及RATIONALE 305^[11]等研究均证实了免疫治疗联合化疗在胃癌晚期一线治疗中的价值，可为患

者带来显著的生存获益。但能否将免疫治疗应用于胃癌患者的新辅助治疗中带来更好的ORR及生存获益仍然缺少依据。

JapicCTI-183895^[12]是一项利用纳武利尤单抗进行新辅助单药免疫治疗可切除胃癌患者的多中心、前瞻性的I期临床试验，纳入的患者术前临床分期为I期、II期和III期的比例分别为23%、45%和32%，结果显示，在术前临床疗效评估方面，内镜下观察发现肿瘤达到部分缓解（partial response, PR）和完全缓解（complete response, CR）的患者比例分别为84%和13%，术后疗效评估中，5例（16%）患者达到主要病理学缓解（major pathological response, MPR，即肿瘤中包含有不超过10%的活肿瘤细胞），其中1例达到了病理学CR（pathological CR, pCR）。在临床病理学分期方面，患者入选时临床分期为I期的患者比例为23%，而术后病理学检查0/I分期的患者比例则提高到了45%，但是术前评估为III期和IV期患者的比例在术后没有明显下降，共有27例（90%）患者接受了R0切除（表1）。

表1 免疫治疗应用于新辅助治疗及围手术期治疗中的相关研究进展

Treatment	Clinical trial	Medication regimen	Cycle	Stage	Content
ICI monotherapy	JapicCTI-183895	Nivolumab	2 cycles	I	pCR: 1 (3.2%); MPR: 5 (16.1%)
The combination of neoadjuvant chemotherapy and ICI	GERCOR NEONIPIGA	Nivolumab+ipilimumab pre-operative; Nivolumab post-operative	6 cycles pre-operative; 9 cycles post-operative	II	pCR rate: 58.6% (17/32); TRG 0-1: 73% (21/32)
	PANDA	Atezolizumab; Atezolizumab+docetaxel	1 cycles Atezolizumab; 4 cycles atezolizumab+docetaxel	II	MPR rate: 70% (14/20); pCR rate: 45% (9/20)
	INFINITY	Tremelimumab+durvalumab	3 cycles tremelimumab (300 mg)+durvalumab (1500 mg), q4w	II	pCR rate: 60% (9/15); MPR rate: 80% (12/15)
The combination of perioperative treatment and ICI	NEOSUMMIT-01	Toripalimab +SOX/XELOX	3 cycles pre-operative; 5 cycles post-operative	II	TRG 0-1: 44.4%
	DANTE	Atezolizumab+FLOT	4 cycles atezolizumab +FLOT pre-operative and post-operative; 4 cycles atezolizumab vs FLOT post-operative	II/III	TRG 0-1: 24.0%
	KEYNOTE-585	Pembrolizumab+XP/FP/FLOT vs placebo+XP/FP/FLOT	4 cycles pre-operative; 3+11 cycles post-operative	III	pCR rate: 12.9% vs 2.0%; mOS: 60.7 months vs 58.0 months; mPFS: 44.4 months vs 25.3 months

GERCOR NEONIPIGA研究是一项关于联合使用纳武利尤和伊匹木单抗与纳武利尤单抗单药治疗错配修复缺陷 (deficient mismatch repair, dMMR) /高度微卫星不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H) 的胃癌或EGJ癌患者的疗效对比的Ⅱ期临床试验^[13], 结果显示, 58.6%的患者在原发灶和淋巴结中实现了pCR, 此外, 术后共21例 (73%) 患者达到肿瘤退缩分级 (tumor regression grade, TRG) 0~1级, 共29例 (91%) 患者获得R0切除。PANDA试验^[14]是关于阿替利珠单抗联合化疗 (多西他赛、奥沙利铂和卡培他滨) 即新辅助免疫治疗胃和EGJ恶性肿瘤的一项临床试验, 结果显示, 经过新辅助治疗后, 20例患者中有14例 (70%) 达到MPR, 其中有9例 (45%) 达到pCR, 而19例 (95%) 患者获得R0切除。此外, 达到CR的患者并不局限于病期较早的Ⅰ期和ⅡA期患者, 病期较晚的ⅡB期、ⅢA期甚至ⅢB期患者也观察到肿瘤的CR。

INFINITY^[15]是一项多中心、单臂、多队列Ⅱ期临床试验, 主要探究曲美木单抗与度伐鲁单抗联合的新辅助治疗在dMMR和EB病毒阴性可切除胃癌或EGJ癌中的活性和安全性, 结果显示, 最终评估的15例患者pCR率为60%, MPR率则达到80%, 其中T4期患者pCR率为17% (1/6), T2-3期患者pCR率为89% (8/9)。尽管INFINITY仍处于Ⅱ期临床试验阶段, 但在新辅助治疗阶段的良好疗效让我们对患者后续的随访结果以及以尝试豁免手术治疗及辅助治疗为目的的队列2的研究结果有所期待。

总体来看, 尽管联合免疫治疗没有设置对照组, 但两组试验中的R0切除率及CR的比例都高于既往传统新辅助化疗方案的研究结果^[16-21], 表明联合用药具有良好的疗效, 较高的pCR率更预示着利用新辅助免疫治疗代替手术治疗的可能。但因纳入研究人数过少且均为单臂试验缺乏对照组, 因此仍需后续进行的Ⅲ期临床试验对这一结论加以验证。而尝试利用单药免疫治疗取代传统化疗进行术前新辅助治疗则因疗效较差而显得证据不足, 仍有待后续相关新药开发及临床试验验证。

2.2 围手术期治疗

近年来, 基于GERCOR NEONIPIGA^[13]和PANDA^[14]两项临床试验在术前新辅助治疗中的优良疗效, 一些研究也开始尝试将免疫治疗同时应用于整个围手术期的治疗中。NEOSUMMIT-01^[22]是围手术期使用特瑞普利单抗联合化疗治疗局部晚期胃癌或EGJ癌的一项Ⅱ期临床试验, 纳入研究的患者需要分别接受3次术前和5次术后的SOX/XELOX方案治疗或特瑞普利单抗加SOX/XELOX方案治疗, 结果发现, 在术前新辅助化疗过程中, 特瑞普利单抗加化疗组患者的TRG0-1比例显著高于化疗组 (44.4% vs 20.4%)。而在R0切除率上两组水平相当。然而, 因需要继续服用特瑞普利单抗单药治疗6个月, 所以此次并没有报道患者术后的随访数据。与NEOSUMMIT-01类似, 在DANTE研究^[23]中, 阿替利珠单抗联合FLOT组与FLOT组相比, 在病理学降期和病理学缓解上显示出获益, 且在PD-L1高表达和MSI-H人群中获益更明显, 同时尽管也进行了术后化疗, 却并未报道相关随访结果。

KEYNOTE-585^[24]是一项围手术期使用帕博利珠单抗联合化疗治疗局部进展期胃癌或EGJ癌的Ⅲ期临床试验, 该临床试验分为帕博利珠单抗联合顺铂化疗组和安慰剂联合顺铂化疗组, 两组人群分别在术前和术后接受3和11个周期的化疗, 结果显示, 在术前新辅助治疗过程中, 联合治疗组和单纯化疗组分别有12.9%和2.0%的患者达到CR, 在术后随访过程中, 两组人群的OS接近, 分别为60.7和58.0个月, 但联合治疗组的中位PFS (median PFS, mPFS) 较高, 分别为44.4和25.3个月, 然而, 无论是OS还是PFS均未能达到预设的显著性基准, 结果并不令人满意, 尽管联合治疗在术前的病理学降期和病理学缓解上显示出显著获益, 但OS并未显示出明显优势。此外, 尽管该研究同时探究了FLOT联合帕博利珠单抗的疗效, 但相关生存数据并没有报道, 仍有待后续随访数据的公布。是否将免疫治疗联合用药同时应用于新辅助和辅助治疗中仍需进一步研究。

2.3 转化治疗

目前尚未见免疫治疗在晚期胃癌中与转化治疗相关的临床试验结果。免疫治疗可能会使肿瘤缓解的程度更深,缓解率更高,许多伴有肿瘤转移的患者都可以接受手术以切除肿瘤,因此接受转化手术的患者数量将增加,但需意识到接受免疫治疗的患者生存期可以获得显著延长,此时再进行转化手术不一定能使这部分患者的生存明显获益。通常,晚期不可切除的胃癌患者单纯接受化疗,目前很少有患者生存期超过5年。而应用转化手术,30%~50%的患者生存期延长并超过5年。因此,对于肿瘤退缩后可切除的晚期胃癌患者,推荐进行转化手术,并且对于这类患者转化手术是首选。然而,在免疫治疗时代,在很多患者中应用免疫治疗可使肿瘤显著退缩,患者即使不进行转化手术,3年生存率也可达到30%~50%。因此,在免疫治疗时代,很难显示出免疫治疗在转化手术中的作用。

转化手术的疗效仍存在争议,特别是在免疫治疗时代。一些机构已经开展了相关的临床试验,如NCT02529878、NCT05914610等。相信随着试验结果的不断公布会有更多接受过免疫治疗的患者再进行转化治疗是否获益的相关证据出现。

3 免疫治疗获益人群的筛选

3.1 PD-L1水平探索

近年来,基于PD-L1的综合阳性评分(combined positive score, CPS)来判定患者能否从免疫治疗中获益已成为主流观点,并在临床试验中被广泛应用,然而,CPS的截断值设置为何种水平仍存在争议。CheckMate-649研究^[5]是第一项讨论PD-L1水平是否能影响免疫治疗效果的临床试验,结果显示,在PD-L1 CPS \geq 5的患者中,纳武利尤单抗联合化疗也能明显提高患者的OS和PFS,并降低患者死亡风险(mOS: 14.4个月 vs 11.1个月; mPFS: 7.7个月 vs 6.05个月),而在PD-L1 CPS \geq 1的患者及总体人群中尽管也能在一定程度上提高患者的PFS并降低死亡风险,但差异并无统计学意义。ORR方面,在PD-L1 CPS \geq 5的人群中ORR可以达到60%,在化疗中

则仅有45%。2022年,CheckMate-649研究的2年随访结果^[3]公布,其中PD-L1 CPS \geq 5的患者在接受纳武利尤单抗联合化疗后的OS与单纯化疗相比仍较好,两组24个月存活患者的比例分别为31%和19%。ORIENT-16^[8]也对PD-L1 CPS \geq 5的患者进行了分析,同样发现联合化疗可以显著地提高该部分患者的OS和PFS,就ORR而言,联合化疗组的63.6%也明显优于单独化疗组的49.4%(表2)。

然而,在几项将PD-L1 CPS截断值设置为10的临床试验中,PD-L1 CPS \geq 10能否有效筛选出获益人群仍然存在争议。KEYNOTE-859试验^[25]发现,无论是在PD-L1 CPS \geq 1还是PD-L1 CPS \geq 10的患者中,联合用药组的OS都优于单药组的OS。ORR方面,两组分别为61% vs 43%和52% vs 43%,而CR率则为13% vs 5%和10% vs 6%。与上述研究相反,在KEYNOTE-062临床试验^[6]中,无论是在PD-L1 CPS \geq 1还是在PD-L1 CPS \geq 10的接受免疫治疗的患者中都并没有观察到OS和PFS的明显获益,仅在PD-L1 CPS \geq 1和PD-L1 CPS \geq 10的患者中发现了更高的ORR(49% vs 37%, 53% vs 38%),以及PD-L1 CPS \geq 10的接受免疫治疗的患者的CR率略高于接受常规化疗的患者(7.6% vs 4.4%)。

2023年,GEMSTONE-303研究^[26]同时分析了PD-L1 CPS \geq 5和PD-L1 CPS \geq 10的患者在舒格利单抗联合化疗与安慰剂联合化疗用于一线化疗晚期胃癌或EGJ癌的有效性,在两组人群中,无论是在PD-L1 CPS \geq 5还是PD-L1 CPS \geq 10的患者中,免疫治疗组均比单纯化疗组获得更好的PFS和OS,CPS \geq 10的患者的mPFS(7.79个月 vs 7.62个月)和mOS(17.81个月 vs 15.64个月)也略优于PD-L1 CPS \geq 5的患者。

总体来看,尽管PD-L1 CPS \geq 10的患者疗效相对更好,但也意味着更少的患者数,部分研究也表明PD-L1 CPS \geq 1的患者也会在生存和ORR上受益,因此PD-L1 CPS截断值设置仍然存在争议。最佳CPS截断值仍需要更大范围、更多种联合治疗方案的临床对照试验加以探索。另外,上述提到的临床研究较少提及所对应的阴性人群的

表2 各项临床研究中PD-L1水平的探索

Tab. 2 The exploration of PD-L1 levels in various clinical trails

Patient classification	Clinical trial	Patient population	Medication regimens	Stage	Content
PD-L1 CPS \geq 5	CheckMate-649	Advanced or metastatic HER2-gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma	Nivolumab+XELOX/FOLFOX vs XELOX/FOLFOX	III	mOS: 14.4 months vs 11.1 months; mPFS: 7.7 months vs 6.05 months; ORR: 60% vs 45%
	ORIENT-16	Unresectable gastric or gastroesophageal Junction cancer	Sintilimab+XELOX vs Placebo+XELOX	III	mOS: 18.4 months vs 12.9 months; mPFS: 7.7 months vs 5.8 months; ORR: 63.6% vs 49.4%
PD-L1 CPS \geq 1 vs PD-L1 CPS \geq 10	KEYNOTE-061	Previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer	Pembrolizumab vs paclitaxel	III	PD-L1 CPS \geq 1 mOS: 9.1 months vs 8.3 months, $P=0.042$ 1*; mPFS: 1.5 months vs 4.1 months; ORR: 16% vs 14% PD-L1 CPS \geq 10 mOS: 10.4 months vs 8.0 months, $P<0.000$ 1; ORR: 24.5% vs 9.1%
	KEYNOTE-859	Advanced or metastatic HER2-gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma	Pembrolizumab+FP/XELOX vs placebo+P/XELOX	III	PD-L1 CPS \geq 1 mOS: 13.0 months vs 11.4 months, $P<0.000$ 1; ORR: 61% vs 43% PD-L1 CPS \geq 10 mOS: 15.7 months vs 11.8 months, $P<0.000$ 1; ORR: 52% vs 43%
	KEYNOTE-062	Untreated, advanced gastric/gastroesophageal junction cancer	Pembrolizumab+cisplatin/fluorouracil vs placebo+cisplatin/fluorouracil	III	PD-L1 CPS \geq 1 mOS: 12.5 months vs 11.1 months, $P=0.05$ *; ORR: 49% vs 37% PD-L1 CPS \geq 10 mOS: 12.3 months vs 10.8 months, $P=0.16$; ORR: 53% vs 37.8%
PD-L1 CPS \geq 5 vs PD-L1 CPS \geq 10	GEMSTONE-303	Untreated, advanced gastric/gastroesophageal junction cancer	Sugemalimab+XELOX vs Placebo+XELOX	III	PD-L1 CPS \geq 5 mOS: 15.64 months vs 12.65 months; mPFS: 7.62 months vs 6.08 months PD-L1 CPS \geq 10 mOS: 17.81 months vs 12.45 months; mPFS: 7.79 months vs 5.52 months

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2. *: The cut-off value of significance in clinical trials was 0.01.

生存及疗效数据, 这部分人群经过免疫治疗是否能获益仍然未知, 仍需后续的临床试验加以验证。

3.2 人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性人群

有研究^[27]表明, 曲妥珠单抗能够刺激HER2特异性T细胞应答, 上调PD-1及其配体PD-L1的表达, 并诱导肿瘤浸润淋巴细胞的浸润。基于这些基础实验研究, 近年来一些针对

HER2阳性胃癌患者的临床试验也开始尝试使用靶向治疗联合免疫治疗。ATTRACTION-2试验^[28]首次尝试在探索性队列中分析接受过曲妥珠单抗治疗的HER2阳性晚期胃癌及EGJ癌患者在后续治疗中应用纳武利尤单抗治疗的有效性和安全性, 发现接受过曲妥珠单抗治疗的患者, 后续接受纳武利尤单抗治疗同样能够延长mOS (8.3个月 vs 3.1个月), 并且缓解率更高 (16.9% vs 0.0%)。在安全性方面, 既往接受过曲妥珠单抗

治疗的患者相比于既往未接受过该治疗的患者在应用纳武利尤单抗治疗后并未出现更多不良反应（91.5% vs 91.1%）。

KEYNOTE-811试验^[27]是一项探究帕博丽珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗治疗HER2阳性胃癌或EGJ癌在一线治疗中的安全性和有效性的Ⅲ期临床试验。2023年公布的中期研究结果^[29]发现，帕博丽珠单抗组的总体人群的mOS略高于安慰剂组（20.0个月 vs 16.8个月），帕博丽珠单抗组的PD-L1 CPS \geq 1亚组患者的mOS也略高于安慰剂组（20.5个月 vs 15.6个月）。在PFS方面，尽管总体人群中也可以观察到mPFS的明显获益（10.0个月 vs 8.1个月），但在PD-L1 CPS \geq 1亚组患者中差异更加显著（10.9个月 vs 7.3个月）。在不良反应方面，总体人群中两组分别出现204例（58%）和176例（51%）与治疗相关的3级及3级以上的不良反应，并导致4例（1%）和3例（1%）患者死亡。在疗效方面，帕博丽珠单抗组的ORR为72.6%，CR率为14%，而安慰剂组仅为59.8%和11%。KEYNOTE-811试验的最新结果进一步证明了帕博丽珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗一线治疗HER2阳性晚期胃癌的临床获益，降低了PD-L1 CPS \geq 1人群的疾病进展或死亡风险。目前帕博丽珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗方案被CSCO指南作为HER2阳性晚期胃癌一线治疗的Ⅲ级推荐，相信随着KEYNOTE-811试验数据的更新和未来该方案可及性的提升，该方案将获得CSCO指南更高级别的推荐，并进一步改变临床实践。

此外，近年来还有一些Ⅰ/Ⅱ期临床试验也发现靶向治疗联合免疫治疗用于治疗HER2阳性胃癌具有显著疗效。泽尼达妥单抗联合替雷利珠单抗和化疗一线治疗HER2阳性晚期胃癌及EGJ癌患者的Ⅰb/Ⅱ期研究^[30]显示，总体人群的ORR达到75.8%，mPFS为16.7个月。卡瑞利珠单抗联合吡咯替尼和化疗用于一线治疗HER2阳性晚期胃癌及EGJ癌的Ⅰ期临床试验^[31]的ORR达到77.8%。上述临床试验均显示出靶向治疗联合免疫治疗用于治疗HER2阳性胃癌及EGJ癌患者的光明前景。

3.3 MSI-H人群

在MSI-H人群接受新辅助化疗的几项临床研究中，GERCOR NEONIPIGA临床试验^[13]中58.6%的pCR率及INFINITY临床试验^[15]中60%的pCR率均显示出MSI-H人群接受新辅助免疫治疗的巨大潜力。而INFINITY临床试验^[15]发现，所有pCR的dMMR患者术前循环肿瘤DNA（circulating tumor DNA, ctDNA）状态均为阴性，提示联合MSI-H与ctDNA可能更有利于MSI-H新辅助化疗获益人群甚至豁免手术及辅助化疗患者的筛选。KEYNOTE-062临床试验^[6]在MSI-H人群中进行的探索性分析发现，无论是帕博丽珠单抗单药还是联合化疗相比于单纯化疗都可以使患者生存获益。WJOG13320G/CA209-7W7研究^[32]是纳武利尤单抗加低剂量伊匹木单抗作为晚期胃癌或EGJ MSI-H肿瘤患者一线治疗的Ⅱ期临床试验，结果显示，入组患者12个月的PFS率和OS率分别为73%和80%，ORR为62.1%。然而，由于该研究缺乏对照组，因此仍需Ⅲ期临床试验进一步验证。目前免疫治疗在MSI-H人群中的临床试验相对较少，MSI-H患者的免疫联合治疗方案仍需要进一步探索。

3.4 其他相关生物标志物

PANDA试验^[14]回顾性分析了可能影响新辅助免疫治疗的生物标志物，发现CD8⁺ PD-1⁺ T淋巴细胞浸润在应答者中的数量显著高于无应答者，其次，他们还对之前提出的一些生物标志物（IFN、CD8A/B、CD274、TCF1、FOXP3和CXCL13）进行了转录水平分析，发现除了TCF1之外，其他生物学标志物在应答者和无应答者之间差异无统计学意义。此外，PANDA试验还发现肿瘤突变负荷（tumor mutation burden, TMB）在应答者和无应答者之间差异也无统计学意义。然而，Kim等^[33]在接受帕博丽珠单抗治疗的胃癌患者中研究发现，将患者分为高TMB（>400个非同义单核苷酸突变）、中度TMB（100~400个非同义单核苷酸突变）和低TMB（<100个非同义单核苷酸突变）组后，各组ORR分别为88.9%、20.0%和11.1%，提示依据TMB能有效地将患者分层。出现这种争议可能是

由于两项试验中关于TMB的截断值选择不同。此外, 这两项试验中TMB测序深度的不同也可能是导致TMB筛选获益人群效果不一的原因之一。因此, 尽管这些生物标志物显示出较好的预测效果, 但仍需较大规模的临床队列研究加以验证; 另外, 以何种标准确定规范免疫治疗相关生物标志物并使之更精确地预测胃癌免疫治疗仍是今后亟待解决的问题之一。

4 未来展望

目前采用的免疫治疗方案中, 单药免疫治疗在提高患者生存期及ORR方面并不占优势, 因此在未来的一段时间里, 联合治疗会是大势所趋。目前, 现有的临床研究已经尝试将免疫治疗药物与氟类、铂类等常规的化疗药物相联合以及与入血管内皮生长因子受体2、HER2等靶点的靶向治疗药物相联合。尝试将免疫治疗与claudin 18.2等新型靶点和嵌合抗原受体T (chimeric antigen receptor T, CAR-T) 细胞、溶瘤病毒等免疫治疗手段同时结合, 可能是未来的发展方向。此外, 治疗中出现的不良反应也不容忽视, 如何平衡疗效与不良反应之间的关系也是联合治疗时需要重点关注的问题。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

薛驰: 文章撰写;

朱志: 文章构思和设计;

高鹏, 王振宇: 对文章内容进行批判性修改。

[参 考 文 献]

- [1] KANG Y K, BOKU N, SATOH T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10111): 2461-2471.
- [2] JANJIGIAN Y Y, BENDELL J, CALVO E, et al. CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(28): 2836-2844.
- [3] SHITARA K, AJANI J A, MOEHLER M, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer [J]. *Nature*, 2022, 603(7903): 942-948.
- [4] KANG Y K, CHEN L T, RYU M H, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2): 234-247.
- [5] JANJIGIAN Y Y, 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.
- [6] SHITARA K, VAN CUTSEM E, BANG Y J, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(10): 1571-1580.
- [7] HUANG J, MO H N, ZHANG W L, et al. Promising efficacy of SHR-1210, a novel anti-programmed cell death 1 antibody, in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction cancer in China [J]. *Cancer*, 2019, 125(5): 742-749.
- [8] XU J M, JIANG H P, PAN Y Y, 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.
- [9] MURO K, VAN CUTSEM E, NARITA Y, et al. Pan-Asian adapted ESMO clinical practice guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(1): 19-33.
- [10] WANG F H, ZHANG X T, LI Y F, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021 [J]. *Cancer Commun*, 2021, 41(8): 747-795.
- [11] MOEHLER M H, KATO K, ARKENAU H T, et al. Rationale 305: phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line treatment (1L) of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC) [J]. 2023, 41(4_suppl): 286.
- [12] HASEGAWA H, SHITARA K, TAKIGUCHI S, et al. A multicenter, open-label, single-arm phase I trial of neoadjuvant nivolumab monotherapy for resectable gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(3): 619-628.
- [13] 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.
- [14] VERSCHOOR Y L, VAN DE HAAR J, VAN DEN BERG J G, et al. Neoadjuvant atezolizumab plus chemotherapy in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: the phase 2

- PANDA trial [J] . Nat Med, 2024, 30(2): 519–530.
- [15] 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(4_suppl): 358.
- [16] TERASHIMA M, IWASAKI Y, MIZUSAWA J, et al. Randomized phase III trial of gastrectomy with or without neoadjuvant S-1 plus cisplatin for type 4 or large type 3 gastric cancer, the short-term safety and surgical results: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0501) [J] . Gastric Cancer, 2019, 22(5): 1044–1052.
- [17] CUNNINGHAM D, ALLUM W H, STENNING S P, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer [J] . N Engl J Med, 2006, 355(1): 11–20.
- [18] YCHOU M, BOIGE V, PIGNON J P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial [J] . J Clin Oncol, 2011, 29(13): 1715–1721.
- [19] KANG Y K, YOON J H, PARK Y K, et al. Phase III randomized study of neoadjuvant chemotherapy (CT) with docetaxel(D), oxaliplatin(O) and S-1(S) (DOS) followed by surgery and adjuvant S-1, vs surgery and adjuvant S-1, for resectable advanced gastric cancer (GC) (PRODIGY) [J] . Ann Oncol, 2019, 30: v876–v877.
- [20] AL-BATRAN S E, 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.
- [21] WANG X X, LI S, XIE T Y, et al. Early results of the randomized, multicenter, controlled evaluation of S-1 and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy for Chinese advanced gastric cancer patients (RESONANCE trial) [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(4_suppl): 280.
- [22] YUAN S Q, NIE R C, JIN Y, et al. Author correction: perioperative toripalimab and chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: a randomized phase 2 trial [J] . Nat Med, 2024, 30(2): 605.
- [23] AL-BATRAN S E, LORENZEN S, THUSS-PATIENCE P C, 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 II b trial of the FLOT-AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK [J] . J Clin Oncol, 2022, 40(16_suppl): 4003.
- [24] SHITARA K, RHA S Y, WYRWICZ L S, 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.
- [25] RHA S Y, OH D Y, 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.
- [26] ZHANG X, WANG J, WANG G, et al. LBA 79 GEMSTONE-303: prespecified progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) final analyses of a phase III study of sugemalimab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy in treatment-naïve advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma [J] . Ann Oncol, 2023, 34: S1319.
- [27] JANJIGIAN Y Y, KAWAZOE A, YAÑEZ P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer [J] . Nature, 2021, 600(7890): 727–730.
- [28] SATOH T, KANG Y K, CHAO Y E, et al. Exploratory subgroup analysis of patients with prior trastuzumab use in the ATTRACTION-2 trial: a randomized phase III clinical trial investigating the efficacy and safety of nivolumab in patients with advanced gastric/gastroesophageal junction cancer [J] . Gastric Cancer, 2020, 23(1): 143–153.
- [29] JANJIGIAN Y Y, KAWAZOE A, BAI Y, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial [J] . Lancet, 2023, 402(10418): 2197–2208.
- [30] LEE K W, BAI L Y, JUNG M, et al. 1518P Zanidatamab (zani) plus chemotherapy (chemo) and tislelizumab (tis) as first-line (1L) therapy for patients (pts) with advanced HER2-positive (+) gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC): updated results from a phase I b/II study [J] . Ann Oncol, 2023, 34: S855–S856.
- [31] ZHU L J, LI S, BAO J, et al. First-line of camrelizumab plus pyrotinib and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a dose escalation and expansion phase I study [J] . J Clin Oncol, 2023, 41(4_suppl): 356.
- [32] KAWAKAMI H, HIRONAKA S, ESAKI T, et al. An investigator-initiated phase 2 study of nivolumab plus low-dose ipilimumab as first-line therapy for microsatellite instability-high advanced gastric or esophagogastric junction cancer (NO LIMIT, WJOG13320G/CA209-7W7) [J] . Cancers, 2021, 13(4): 805.
- [33] KIM S T, CRISTESCU R, BASS A J, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer [J] . Nat Med, 2018, 24(9): 1449–1458.