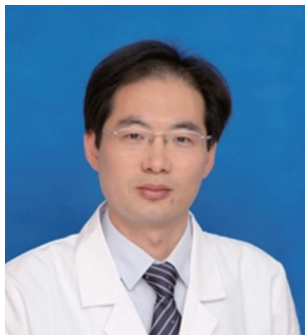


doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2024.23.1257

• 专家论坛 •



**潘宏铭** 浙江大学医学院附属邵逸夫医院原副院长，教授，主任医师，博士生导师，博士后导师。国家新药审评专家，国家合理用药肿瘤药物专委会委员，国家卫健委继教中心肿瘤学综合组组长，中国抗癌协会理事，中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专委会主任委员，中国临床肿瘤学会（CSCO）常务理事，CSCO支持和康复专委会主任委员，CSCO肿瘤营养治疗专委会第一、二、三届主任委员。发表SCI论文200余篇，主持和参加临床试验360多项，主编由人民卫生出版社等出版的《肿瘤免疫治疗严重不良反应案例分析》《CSCO肿瘤患者营养治疗指南》《CSCO肿瘤恶液质诊疗指南》《肿瘤化疗的毒副反应和防治》《肿瘤内科诊治策略》《肿瘤内科合理治疗和用药技巧》《消化道肿瘤合理用药指南》等，主持国家重大新药创制专项、国家自然科学基金和浙江省重大科技专项等课题10多项，2022年获“人民名医·卓越建树”奖。



**郑宇** 浙江大学医学院附属邵逸夫医院主任医师，中国抗癌协会多原发和不明原发性肿瘤（CMUP）专委会委员，中国抗癌协会肿瘤微环境专委会委员，中国抗癌协会胃部肿瘤整合康复专委会委员，中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专委会青年委员，浙江省医师协会肿瘤医师分会委员，浙江省医师协会结直肠肿瘤专委会委员，浙江省抗癌协会肿瘤物理治疗专委会副主任委员，浙江省抗癌协会癌痛专委会常委，浙江省抗癌协会胃癌专委会委员，浙江省数理医学会数理平台秘书长，浙江省数理医学会肿瘤精准诊疗专委会委员，浙江省抗癌联盟胃癌专委会副主任委员。

## 胃癌靶向及免疫治疗进展

郑宇，潘宏铭

### Progress of Targeted Therapy and Immunotherapy for Gastric Cancer

ZHENG Yu, PAN Hongming

Department of Oncology, Sir Run Run Shaw Hospital College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310063, China

Corresponding Author: PAN Hongming, E-mail: panhongming@zju.edu.cn

**Abstract:** Gastric cancer (GC) is a common malignant tumor of the digestive tract in China. It is characterized by high morbidity, mortality, and proportion of patients in advanced stages. In the past years, chemotherapy was used as the main treatment for GC. Subsequently, targeted therapy with trastuzumab was approved to treat HER2-positive GC. However, the progress of drug development and clinical studies has been limited by the high heterogeneity of GC. In recent years, research on immunotherapy and new targets for therapeutic exploration in GC has made great strides. Herein, we provide a brief review of the progress of the research on targeted therapy and immunotherapy for GC.

**Key words:** Gastric cancer; Targeted therapy; Immunotherapy

**Competing interests:** The authors declare that they have no competing interests.

**摘要:** 胃癌是中国常见的消化道恶性肿瘤，具有发病率和死亡率高、进展期患者占比高的特点。既往胃癌的治疗以化疗为主，HER2阳性胃癌可应用曲妥珠单抗。由于胃癌的高度异质性，以致胃癌的药物研发及临床研究进展不尽人意。近几年，随着免疫治疗的进展及新靶点在胃癌中的探索，胃癌治疗取得了重大突破。本文就胃癌靶向和免疫治疗研究进展作简要综述。

收稿日期：2023-11-30；修回日期：2024-01-29

作者单位：310063 杭州，浙江大学医学院附属邵逸夫医院肿瘤内科

通信作者：潘宏铭（1963-），男，博士，教授，主任医师，主要从事恶性肿瘤的诊断、化疗、靶向及免疫治疗研究，E-mail: panhongming@zju.edu.cn, ORCID: 0000-0001-5034-3392

作者简介：郑宇（1976-），男，硕士，主任医师，主要从事消化道肿瘤、肺癌等的化疗、靶向、免疫等综合治疗研究，ORCID: 0000-0002-5225-5385

的治疗以化疗为主，HER2阳性胃癌可应用曲妥珠单抗。由于胃癌的高度异质性，以致胃癌的药物研发及临床研究进展不尽人意。近几年，随着免疫治疗的进展及新靶点在胃癌中的探索，胃癌治疗取得了重大突破。本文就胃癌靶向和免疫治疗研究进展作简要综述。

关键词：胃癌；靶向治疗；免疫治疗

中图分类号：R735.2

开放科学(资源服务)

标识码(OSID):



## 0 引言

胃癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一，而中国更是胃癌发病大国，全世界近一半新发胃癌患者和死亡病例在中国。我国早期胃癌占比仅约20%，大多数患者发现时已是局部晚期或晚期，预后较差<sup>[1]</sup>。在胃癌发生发展过程中，由于基因的不稳定性及肿瘤微环境的差异，可形成生物学行为完全不同的细胞克隆，这些细胞亚群的增殖速度、侵袭转移能力等存在明显异质性，对于药物敏感性也不尽相同，而且胃癌原发灶与转移灶、原发灶与复发灶之间也存在异质性，因此，胃癌是一种高异质性肿瘤，以致胃癌的药物研发及临床研究进展不尽人意。近几年，随着免疫治疗的进展及新靶点在胃癌中的探索，胃癌治疗也取得了重大突破。

## 1 胃癌的靶向治疗进展

### 1.1 HER2通路

ToGA研究<sup>[2]</sup>奠定了曲妥珠单抗联合化疗一线治疗HER2阳性晚期胃癌的地位，在该研究中，曲妥珠单抗联合化疗的中位总生存期（overall survival, OS）达到13.8月，客观缓解率（overall response rate, ORR）达47%。其中探索性分析显示，在IHC 2+/FISH+或IHC 3+的患者中，曲妥珠单抗联合化疗的OS达到16.0月。但晚期胃癌在抗HER2的治疗道路上并未走得很远，在随后开展的紫杉醇联合Lapatinib与单药紫杉醇二线治疗胃癌疗效对比的TYTAN研究、奥沙利铂联合卡培他滨加或不加Lapatinib一线治疗进展期胃癌疗效对比的Logic研究均以失败告终。而双重阻断HER2的JACOB研究，尽管中位OS有3.3月的增加（17.5月 vs. 14.2月），但该研究未能证实曲妥珠单抗联合化疗方案中加入帕妥珠单抗可显著延长OS。

近年胃癌抗HER2药物的进展主要集中在抗体偶联药物（antibody-drug conjugate, ADC）药物，虽然TDM1在胃癌的探索以失败告终，但DS8201、RC48借鉴TDM1失败的可能原因，在药物设计上采用了可裂解连接子。DESTINY-Gastric01研究<sup>[3]</sup>中，相较化疗，DS-8201在各项数据上均有明显提高，ORR分别为51% vs. 14%，完全缓解（complete response, CR）为9% vs. 0，部分缓解（partial responders, PR）为42% vs. 14%，中位OS分别为12.5月 vs. 8.4月，中位无进展生存期（progression-free-survival, PFS）分别为5.6月 vs. 3.5月。C008研究<sup>[4]</sup>也看到RC48在二线或以上HER2过表达胃癌患者的疗效：中位OS达7.9月，

中位PFS达4.1月，总体ORR达24.4%，更重要的是HER2 2+的患者也能从RC48治疗中获益，这改变了HER2阳性的标准和定义，使目标患者人群增加了将近40%。此外，靶向HER2双特异性抗体ZW25、KN026，优化了Fc段的Margetuximab相关研究也在进行中。

随着胃癌免疫治疗研究不断深入，KEYNOTE-811研究<sup>[5]</sup>也成功改写了HER2阳性晚期胃癌的一线治疗格局。2021年美国临床肿瘤学会（ASCO）年会上，KEYNOTE-811研究公布的第一次中期分析结果显示，帕博利珠单抗+曲妥珠单抗+化疗组的ORR达到74.4%，较曲妥珠单抗联合化疗提高了22.7%。2023年欧洲肿瘤内科学会（ESMO）年会上，KEYNOTE-811研究首次公布了主要终点PFS和OS数据。在所有人人群中，帕博利珠单抗+曲妥珠单抗+化疗一线治疗较单独曲妥珠单抗和化疗显著改善中位PFS（10.0月 vs. 8.1月； $HR=0.72$ ； $P=0.0002$ ），疾病进展或死亡风险降低了28%；超过80%的患者PD-L1 CPS $\geq 1$ ，这部分人群的PFS获益更多（10.8月 vs. 7.2月； $HR=0.70$ ），疾病进展或死亡风险降低了30%。在另一个主要终点中位OS方面，帕博利珠单抗+曲妥珠单抗+化疗方案在所有人人群和PD-L1 CPS $\geq 1$ 人群中显示出OS获益趋势，后续将继续进行OS分析。KEYNOTE-811研究的成功也让人期待靶向+免疫+化疗在围手术期治疗中的价值，而免疫联合ADC也具有良好前景。

### 1.2 靶向VEGF/VEGFR通路

甲磺酸阿帕替尼作为小分子VEGFR酪氨酸激酶抑制剂于2014年12月13日获国家药品监督管理局（NMPA）批准上市，用于既往至少接受过2种系统化疗的晚期胃癌患者。而另一个靶向VEGFR2的药物雷莫芦单抗（Ramucirumab）在2022年3月18日获批晚期胃癌/胃食管交界处癌的二线治疗适应证。雷莫芦单抗的获批基于一项随机、双盲、安慰剂对照的3期试验RAINBOW-Asia研究<sup>[6]</sup>，紫杉醇加雷莫芦单抗获得中位无进展生存期（4.14月 vs. 3.15月）和中位总生存期（8.71月 vs. 7.92月）的延长，而ORR率提高了6%（26.5% vs. 20.5%）。

### 1.3 CLDN18.2单抗

CLDN18.2是一种紧密连接蛋白，约30%~40%的胃癌患者有CLDN18.2表达。2023年的两项关于CLDN18.2单抗研究有望改变晚期HER2阴性胃癌一线治疗的格局。在2023年ASCO GI



会议上,日本国立癌症中心东医院胃肠肿瘤科的Kohei Shitara教授报告了Ⅲ期SPOTLIGHT试验(NCT03504397)<sup>[7]</sup>的主要终点结果:在CLDN18.2阳性、HER2阴性局部进展期不可切除或转移性胃癌或胃食管交界部腺癌患者中,Zolbetuximab联合mFOLFOX6对比安慰剂联合mFOLFOX6显示出生存获益和可耐受的安全性。中位PFS从8.67月提高到10.61月( $HR=0.751$ ,  $P=0.0066$ ),差异有统计学意义。OS也有明显改善,mFOLFOX6+Zolbetuximab组中位OS为18.23月,安慰剂组为15.54月,安全性方面,CLDN18.2在正常胃黏膜细胞中表达,而Zolbetuximab是以CLDN18.2为靶点的靶向治疗,因此应用Zolbetuximab会引起一些胃肠道症状,例如,任何级别的恶心和呕吐发生率分别为20.2%和30%以上,而3级或更高级别的恶心和呕吐发生率分别达到9.6%和10.3%以上;任何级别食欲下降的发生率在应用Zolbetuximab胃癌患者中更常见,然而Zolbetuximab组和对照组在3级以上食欲下降的发生率无显著差异。而另一项GLOW研究<sup>[8]</sup>由徐瑞华教授牵头开展,在2023 ASCO年会上发表,与SPOTLIGHT试验不同,在GLOW研究中采用的化疗方案为CAPOX,同样取得了阳性结果:Zolbetuximab+CAPOX组和安慰剂+CAPOX组中位PFS分别为8.21月 vs. 6.8月( $HR=0.687$ ,  $P=0.0007$ ),1年PFS率为35% vs. 19%,达到主要终点。此外,次要终点OS也显著延长,中位OS分别为14.39月 vs. 12.16月,死亡风险降低了22.9%( $HR=0.771$ ,  $P=0.0118$ )。GLOW研究中62.1%的受试者来自亚洲地区,亚组分析结果显示,亚洲亚组接受Zolbetuximab+CAPOX治疗的生存获益幅度尤其突出,明显高于意向治疗分析人群(intention to treat analysis, ITT),PFS和OS的HR值分别低至0.583和0.674,疾病进展风险和死亡风险降低分别为41.7%和32.6%。故GLOW研究结果对中国患者有重要指导意义。基于SPOTLIGHT研究和GLOW研究的突破性数据,NMPA药品审评中心(CDE)已受理Zolbetuximab联合化疗用于CLDN18.2+/HER2-不可切除局部晚期或转移性GA/GEJA患者一线治疗适应证的上市申请,中国患者或将在不久后迎来首款靶向CLDN18.2的胃癌治疗药物。

目前,国内药企研发靶向CLDN18.2药物的热情高涨,针对CLDN18.2的ADC、双抗及CAR-T细胞治疗等处于积极研发中,化疗联合免疫联合

CLDN18.2单抗的临床研究也在进行中。在2022年ASCO大会上,科济药业发布了CAR-T细胞产品CT041的研究成果:一项纳入14例既往2线治疗失败的CLDN18.2阳性晚期胃癌的Ib试验,其中有8例(57.1%)在CT041首次输注后的首次肿瘤评估即达到部分缓解,基于研究者评估客观缓解率和疾病控制率分别为57.1%和78.6%。中位无进展生存期和中位总生存期分别为5.6月和10.8月。目前国内CT041对照研究者选择的治疗方案的Ⅱ期研究正在进行中。

#### 1.4 其他靶点

胃癌新靶点的探索和新药物的研发仍在不断前行中。在FIGHT试验研究<sup>[9]</sup>中,IHC检测发现大约30%的HER2阴性胃和胃食管交界处腺癌患者会过度表达FGFR2b,而这些患者在mFOLFOX6化疗中加入Bemarituzumab后,PFS、OS和ORR有了临床意义和统计学意义上的显著改善。中位PFS较安慰剂组延长2.1个月(9.5 vs. 7.4个月, $HR=0.68$ ,  $P=0.073$ ),中位OS尚未达到,安慰剂组为12.9个月( $HR=0.58$ ,  $P=0.027$ );ORR提高了13%(47% vs. 33%, $P=0.106$ )。进一步分析发现,IHC 2+/3+≥10%的患者中,具有更高的生存率(12个月的生存率70.2% vs. 49.5%)。DKK1是Wnt/β-catenin信号通路的典型抑制剂,研究发现胃癌细胞中DKK1表达强,正常胃黏膜中表达较弱。DKK1高表达与胃癌晚期、远处转移、淋巴浸润和血管侵犯相关。Sirexatamab(DKN-01)是一种针对DKK1的靶向药物,DisTinGuish研究发现替雷利珠单抗+DKN-01+XELOX一线治疗晚期胃癌具有较高的有效率ORR为62%,而这一数据在DKK1高表达人群中为90%。此外,cMET、TROP-2、FAK等靶点在胃癌中的应用价值也在积极探索。

## 2 胃癌的免疫治疗进展

近几年胃癌最大的进展当属免疫治疗,ATTRACTION-02研究最早奠定了Nivolumab在三线及后线晚期胃癌患者中的地位。在化疗联合免疫一线治疗晚期胃癌的研究中,虽然KEYNOTE-062<sup>[10]</sup>未证明化疗联合pembrolizumab的有效性,但之后的CHECKMATE 649<sup>[11]</sup>、ORIENT-16<sup>[12]</sup>、RATIONALE-305和默沙东卷土重来的KEYNOTE-859研究<sup>[13]</sup>均获得了阳性结果,从这几项研究中不难发现,中国患者似乎更能从化疗联合免疫治疗中获益,而且随着PD-L1评分的提高,获益越来越显著。这几项临床研究也均进行

了患者PD-L1表达情况的评分。值得注意的是, 信迪利单抗、纳武利尤单抗所使用的是临床最常见的综合阳性评分 (combined positive score, CPS) 法作为评分标准, 即测定患者每100个肿瘤细胞中PD-L1 染色的肿瘤细胞和肿瘤相关的免疫数之和。而替雷利珠单抗则是选择了肿瘤区域阳性评分 (tumor area positivity score, TAP) 作为评分标准, 即通过视觉图像 (细胞面积法) 评估PD-L1染色的肿瘤细胞和免疫细胞的面积占所有肿瘤面积 (肿瘤细胞和相关基质) 的百分比, 这种方法在临床实践中一时难以推广。

上述研究均是PD-1单抗联合化疗, 而在2023 ESMO上公布了首个PD-L1单抗在晚期胃癌一线治疗的研究GEMSTONE-303<sup>[14]</sup>, 在PD-L1 $\geq 5$ 的人群中CAPOX联合舒格利单抗, PFS和OS达到了双终点的实现。OS 延长了3月 (15.64月 vs. 12.65月, HR=0.75, P=0.006), PFS延长了1.6月 (7.62月 vs. 6.08月, HR=0.66, P<0.0001), ORR提升了16% (68.6% vs. 52.7%), DOR提升了2.2月 (6.87月 vs. 4.63月)。在PD-L1 $\geq 10\%$ 的人群中生存获益会显著, 中位OS延长5.27月, 中位PFS延长2.27月。GEMSTONE-303的成功给临床带来更多的选择, 也再次证明了PD-L1仍然是现阶段无可替代的一个标志物。

这些研究均表明胃癌免疫治疗的疗效与PD-L1表达呈正相关: PD-L1表达增高, 临床获益趋势越大, PD-L1低表达, 临床获益小或不太清晰。发表于JCO上的一项研究<sup>[15]</sup>纳入了三项研究 (CM649、KN062及KN590), 通过KMSubtraction将这些研究中未公开的亚组数据进行重组发现, PD-L1低表达患者中, 免疫联合化疗未能提供更好的生存获益。如何提高PD-L1低表达人群免疫治疗疗效, 是临床工作需要思考的问题, 目前探索的方向包括联合治疗、调节免疫微环境、免疫治疗新靶点的研发等。卡度尼利单抗是全球首创PD-1/CTLA-4双特异性抗体免疫治疗药物, 在前期 I b/II 期研究中发现卡度尼利单抗联合XELOX化疗方案一线治疗晚期胃腺癌, 其中PD-L1低表达的人群也有较好的获益。2023年11月7日康方生物宣布 III 期临床试验 (AK104-302) 的期中分析达到主要研究终点: 晚期胃癌的一线卡度尼利单抗联合化疗显著降低全人群的死亡风险, 在PD-L1 CPS<5人群的OS同样具有显著疗效, 显示卡度尼利单抗联合化疗在PD-L1低表达及阴性人群中的疗效同样优异。后续等待进一步研究结果数据的公布。

在众多免疫治疗疗效预测的分子标志物中, 微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 的临床价值在胃癌的各项临床研究中表现稳定。KEYNOTE-158研究<sup>[16]</sup>奠定了MSI-H这一分子标志物在晚期实体瘤免疫治疗中的临床地位。KEYNOTE-158全球数据 (KEYNOTE-158 K队列) 显示, 胃或胃食管结合部癌患者占比达14.5%, ORR为31%, 中位OS为11.0个月, 中位PFS为3.2个月; 而在中国患者中 (KEYNOTE-158 L队列), 胃或胃食管结合部癌患者的ORR甚至高达63%。而国产药物恩沃利单抗基于一项国内 II 期临床研究KN035-CN006<sup>[17]</sup>的结果, 被推荐用于微卫星高度不稳定型 (MSI-H) 或错配修复基因缺陷型 (dMMR) 晚期胃癌患者的二线治疗, 该研究中晚期胃癌组患者ORR为55.6%, 12个月OS率为77.4%。斯鲁利单抗基于ASTRUM-010研究, 获批用于单药治疗经标准治疗失败后、不可切除、转移性高度微卫星不稳定型实体瘤。

在晚期胃癌MSI-H/dMMR患者的一线治疗中, 虽然缺少类似肠癌的KEYNOTE-177研究, 但在各项研究的MSI-H/dMMR亚组中免疫治疗也显示出显著的疗效。KEYNOTE-062研究亚组分析显示PD-1单抗单药或联合化疗一线治疗MSI-H胃癌优于化疗, ORR分别为57.1% vs. 64.7% vs. 36.8%, 24个月生存率分别为71% vs. 65% vs. 26%。Checkmate649研究亚组分析证实, PD-1单抗联合化疗或细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (CTLA-4) 单抗一线治疗MSI-H胃癌, 均优于单纯化疗 (中位OS分别为38.7 vs. 12.3、NR vs. 10.0, ORR分别为55% vs. 39%、70% vs. 57%)。基于上述研究亚组结果, 目前对于MSI-H/dMMR晚期胃癌一线治疗, CSCO指南没有 I 级推荐, II 级推荐帕博利珠单抗单药 (2B类), III 级推荐: 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗 (2B类); 纳武利尤单抗联合FOLFOX/XELOX (2B类); 帕博利珠单抗联合PF方案 (2B类); 其他免疫检查点抑制剂 (3类)。

免疫治疗能否在进展期胃癌的围手术期治疗发挥作用, 是下一个研究的热点。2022 ASCO年会DANTE研究报告了在FLOT方案的基础上加入PD-L1抗体阿替利珠单抗治疗可能会带来更好的病理缓解。但今年胃癌围手术期的2个 III 期研究: 新辅助的KEYNOTE-585、术后辅助的ATTRACTION-05均宣告失败。2023 ESMO会上, 日本国立癌症中心Kohei Shitara教授报告了KEYNOTE-585研究<sup>[18]</sup>的第三次中期分析 (IA3) 结果。研究



中起化疗方案为XP（顺铂+卡培他滨）或PF（顺铂+5-Fu），后来基于FLOT4-AIO研究结果FLOT方案也被纳入。化疗联合pembrolizumab pCR率显著提高，差值达10.9%（12.9% vs. 2.0%， $P < 0.00001$ ），无事件生存期（event-free survival, EFS）延长但差异未达统计学意义（中位EFS 44.4月 vs. 25.3月； $HR = 0.81$ ,  $P = 0.0198$ ）。IA3时的中位OS为60.7月 vs. 58.0月（ $HR = 0.90$ ），OS数据仍在随访中。另一项探索免疫治疗在术后辅助中价值的ATTRACTION-5研究<sup>[19]</sup>在2023年ASCO大会上公布了最新结果：pStage III胃/胃食管结合部腺癌患者术后辅助治疗在化疗基础上增加纳武利尤单抗，并不能带来无复发生存期（recurrence-free survival, RFS）的明显提升。其中，纳武利尤单抗+化疗组和安慰剂+化疗组的3年RFS率分别为68.4%和65.3%。但值得注意的是，在亚组分析中PD-L1 $\geq 1\%$ 的患者能够在纳武利尤单抗加入后得到显著获益，这意味着对于PD-L1表达阳性的患者，采用PD-1单抗治疗仍具有重要价值。

尽管KEYNOTE-585和ATTRACTION-05的研究结果令人失望，但进展期胃癌围手术期免疫治疗仍有大量研究在进行中，如特瑞普利术后辅助的JS001-045-III-GC研究纳入PD-L1阳性、分期相对较晚、淋巴结转移风险高的患者，期待免疫治疗在术后辅助治疗的选择性人群中看到获益。2023 ESMO中还汇报了2项III期免疫新辅助研究的中期结果：DRAGON-IV/Ahead-G208研究<sup>[20]</sup>结果显示，ITT中，阿帕替尼250 mg+卡瑞利珠单抗200 mg+SOX方案新辅助治疗后接受手术患者的术后病理完全缓解（pCR）率高达18.3%（而SOX方案化疗组为5.0%）。MATTERHORN研究<sup>[21]</sup>结果显示，度伐利尤单抗联合FLOT可观察到有统计学意义的pCR的改善（19% vs. 7%， $P < 0.00001$ ），同时其pCR以及接近完全病理缓解（pnCR）比例为27%，相较对照组（14%）提高近一倍。此外，HLX10-006-GCneo（斯鲁利单抗联合SOX方案）III期随机对照研究也非常值得期待。

基于胃癌围术期免疫治疗目前的研究结果，基本可以明确PD-1/PD-L1单抗在新辅助阶段的介入能够一定程度提升缩瘤效应，相比单纯化疗进一步促进病理降期。但这种病理缓解的改善是否会最终转化成生存获益，可能结果并不如想象中理想，还有很多问题需要进一步探讨，如疗效预测指标、适宜人群的筛选、最佳配伍方案、治疗周期以及治疗模式等，而对传统新辅助化疗不

能获益的大III型或BorrmannIV型胃癌患者，对免疫治疗的优势人群MSI-H患者更需要去思考如何设计和开展临床研究。而单纯的术后辅助中增加PD-1单抗，可能由于肿瘤微环境的重大变化，基于PD-1/PD-L1相关通路的调控难以在其中发挥重要作用，未来研究会基于临床分期及标志物来选择适宜人群，或方案设计上考虑联合其他免疫靶点，期待更多临床研究进一步探索。

### 3 小结

胃癌作为一种异质性明显、恶性程度很高的肿瘤，预后差，生存时间短，目前晚期胃癌的靶向治疗主要集中在抗HER2及针对VEGFR2的靶点上，围绕CLDN18.2靶点的药物研发成为兵家必争之地。免疫治疗在晚期胃癌一线及后线的地位已经确定，进展期胃癌的围手术期临床研究在如火如荼的进程中，并看到了希望的曙光。全面深入研究肿瘤微环境中复杂的相互作用机制，为免疫治疗与化疗药物、靶向药物的联用提供理论基础，在临床实践中探索和解答靶向治疗、免疫治疗的相关问题，必将给我们带来胃癌治疗的重大变革。

#### 利益冲突声明：

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.
- [2] Bang YJ, van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial[J]. Lancet, 2010, 376(9742): 687-697.
- [3] Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382(25): 2419-2430.
- [4] Peng Z, Liu T, Wei J, et al. Efficacy and safety of a novel anti-HER2 therapeutic antibody RC48 in patients with HER2-overexpressing, locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a single-arm phase II study[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(11): 1173-1182.
- [5] Janjigian YY, 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.
- [6] Xu RH, 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 randomised, multicentre, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(12): 1015-1024.
- [7] 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, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10389): 1655-1668.
- [8] 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.
- [9] Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang YK, *et al.* Bemarituzumab in patients with FGFR2b-selected gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(11): 1430-1440.
- [10] Shitara K, van Cutsem E, Bang YJ, *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.
- [11] 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.
- [12] Xu J, Jin YS, Liu Y, *et al.* ORIENT-16: Sintilimab plus XELOX vs. placebo plus XELOX as 1st line treatment for unresectable advanced gastric and GEJ adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(13\_Supplement): CT213.
- [13] Rha SY, Wyrwicz L, Weber PEY, *et al.* KEYNOTE-859 study of pembrolizumab plus chemotherapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction(G/GEJ) cancer: Outcomes in the protocol-specified PD-L1-selected populations[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16\_suppl): 4014.
- [14] Zhang XT, Wang J, Wang G, *et al.* 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[C]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2): S1319.
- [15] Zhao JJ, Yap DWT, Chan YH, *et al.* Low Programmed Death-Ligand 1-Expressing Subgroup Outcomes of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric or Esophageal Adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4): 392-402.
- [16] Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, *et al.* Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(9): 929-938.
- [17] 沈琳, 李健, 邓艳红, 等. 恩沃利单抗治疗MSI-H/dMMR晚期实体瘤关键性II期研究数据更新与亚组分析[C]. 2022 CSCO. [Shen L, Li J, Deng YH, *et al.* Key Phase II Study Data Update and Subgroup Analysis of Envolizumab in the Treatment of MSI-H/dMMR Advanced Solid Tumors[C]. 2022 CSCO.]
- [18] Shitara K. Pembrolizumab plus chemotherapy vs. chemotherapy as neoadjuvant and adjuvant therapy in locally-advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: The phase III KEYNOTE-585 study[C]. 2023 ESMO: LBA 74.
- [19] Terashima M, Kang YK, Kim YW, *et al.* ATTRACTION-5: a phase 3 study of nivolumab plus chemotherapy as postoperative adjuvant treatment for pathological stage III (pStage III) gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41: 4000.
- [20] Li C, Zheng Y, Shi Z, *et al.* Perioperative camrelizumab(C) combined with rivoceranib(R) and chemotherapy (chemo) versus chemotherapy for locally advanced resectable gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: the first interim analysis of a randomized, phase III trial (DRAGON IV)[C]. 2023 ESMO: 1512 MO.
- [21] Janjigian YY, Al-Batran SE, Wainberg ZA, *et al.* Pathological complete response(pCR) to durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer(GC/GEJC): Interim results of the global, phase 3 MATTERHORN study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(suppls2): S1315-S1316.

[编辑: 邱颖慧; 校对: 黄园玲]

作者贡献:

郑宇: 文献收集、论文撰写

潘宏铭: 论文设计、指导及修改