· 专家笔谈 ·

胃癌免疫治疗的研究进展

郑浩，张子龙
长江大学附属荆州医院胃肠外科，湖北 荆州 434020

［摘要］ 胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一，由于其早期症状轻微、筛查率低的特点，多数病人发现时已是局部晚期或晚期，预后较差。近年来，免疫治疗在胃癌领域取得了显著进展，特别是对肿瘤不可切除和复发转移的病人效果显著，为病人提供了继手术、化疗、放疗和靶向治疗后的另一种有效治疗方法。随着对肿瘤免疫学越来越深入的探索，免疫治疗的理论机制正在不断完善。一系列关于以程序性死亡蛋白-1及程序性死亡蛋白配体-1为核心的免疫检查点抑制剂的药物临床研究均显示出对胃癌有良好的疗效，免疫治疗正在逐步改写胃癌的治疗模式。该文将通过免疫治疗的机制、程序性死亡蛋白配体-1蛋白表达检测在筛选免疫治疗的潜在获益人群中的应用、免疫治疗在晚期和进展期胃癌中的应用三个方面评述胃癌免疫治疗的研究进展。

［关键词］ 胃癌；免疫治疗；程序性死亡蛋白-1；程序性死亡蛋白配体-1
［中图分类号］R656.6　［文献标识码］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2024.04.003

Research advances of immunotherapy for gastric cancer

Zheng Hao, *Zhang Zilong*
Department of Gastrointestinal Surgery, *Affiliated Jingzhou Hospital*, *Yangtze University*, *Hubei Jingzhou* 434020, *China*
Corresponding author: *Zhang Zilong*, *Email*: 459154033@qq.com

［**Abstract**］ Gastric cancer (GC) is one of the most prevalent malignant neoplasms in the world. Due to mild and often unnoticed early symptoms and a low screening rate, most patients are diagnosed at a locally advanced or a late stage with poor outcomes. In recent years, immunotherapy has made significant headways in the treatment of GC, particularly for those with unresectable tumors and recurrent metastases. It has emerged as a valuable additional option for patients after surgery, chemoradiotherapy and targeted therapy. With a deeper understanding of tumor immunology, theoretical mechanisms of immunotherapy are continuously refined. A series of clinical studies on immune checkpoint inhibitors of programmed death protein-1 and programmed death protein ligand-1 have demonstrated promising efficacy for GC. And immunotherapy is gradually transforming the therapeutic paradigm of GC. This review summarized the latest researches of immunotherapy for GC through elucidating the mechanisms of immunotherapy, examining the utility of programmed death protein ligand-1 protein expression assay in identifying potential beneficiaries of immunotherapy and evaluating the applications of immunotherapy for advanced and progressive GC.

［**Key words**］ Gastric cancer; Immunotherapy; Programmed death protein-1; Programmed death protein ligand-1

胃癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一，严重威胁着人类的健康与生命。2020年有研究数据显示，胃癌发病率居全球恶性肿瘤第5位，癌症死亡人数居第3位[1]。我国早期胃癌占比仅约20%，大多数病人发现时已是局部晚期或晚期，预后较差[2]。胃癌分子分型复杂[3]、时空异质性强[4]，治疗的总体疗效欠佳，5年生存率仅为35.1%，低于恶性肿瘤5年生存率的平均水平（40.5%）[5]。近几年，随着免疫治疗的研究进展以及对胃癌中免疫治疗新靶点的探索，胃癌治疗取得了重大突破，针对程序性死亡蛋白-1（PD-1）或程序性死亡蛋白配体1（PD-L1）

基金项目：湖北省自然科学基金上项目（2022CFB088）
通信作者：张子龙，主任医师，主要从事胃肠肿瘤及腹膜肿瘤的基础和临床研究，Email：459154033@qq.com

的免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）开创了肿瘤治疗新纪元。KEYNOTE-062、CheckMate-649 及 ATTRACTION-4 等多项临床研究证实，PD-1 抑制剂联合化疗较单纯化疗可显著改善晚期胃癌病人总生存期（OS）及无进展生存期（PFS）；特别是在中国病人队列中也有显著体现，免疫治疗联合传统化疗方案已作为晚期胃癌的一线治疗方案被写入指南[6-8]。近年多项Ⅱ期单臂临床研究结果显示：在局部进展期胃癌的新辅助治疗中，化疗联合免疫治疗在提高病人病理完全缓解（pCR）率方面存在明显的优势[9-11]。本文通过梳理分析近年来 ICIs 在胃癌应用的相关临床研究结果，阐述胃癌免疫治疗的应用现状和临床问题。

一、免疫治疗的机制探索

肿瘤细胞是一种畸形的细胞，能够不停地增殖，发挥异常功能。通常定植于正常组织的肿瘤细胞，与基质细胞、免疫细胞及其分泌因子、血管内皮细胞和细胞外基质等组分共同构成肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）[12]。这些由肿瘤细胞招募和激活的免疫细胞及相关基质成分，在肿瘤定植或生长早期，形成抑瘤性炎性微环境从而阻碍肿瘤发生发展。而经过持续性肿瘤抗原刺激和免疫激活反应，微环境中相关效应细胞处于耗竭或重塑状态，无法发挥正常功能甚至促进肿瘤的恶性表征，产生免疫抑制性微环境[13]。由于维持免疫抑制微环境的主要细胞成分在肿瘤进展早期也发挥抗肿瘤作用，因此可以通过靶向 TME 的免疫治疗策略，激发或恢复免疫系统固有的抑瘤能力，重塑积极的免疫微环境，并产生综合性应答效果[14-15]。TME 理论奠定了免疫治疗的理论基础。

免疫检查点蛋白是在免疫反应中产生共刺激或抑制信号的分子，在正常条件下调控宿主免疫反应，在 TME 中，PD-1 是一种免疫抑制受体，主要表达于活化的 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞、间充质干细胞和单核细胞等[16]。PD-L1 是 PD-1 的配体，主要表达于抗原递呈细胞、实质组织细胞以及肿瘤细胞表面[17]。正常情况下，免疫系统可以清除有缺陷、变异、死亡或凋亡的细胞。在癌症进展初期，为防止被免疫细胞清除，癌细胞会分泌一些如转化生长因子 β 模仿成正常细胞，同时肿瘤中高表达的 PD-L1 能够与 T 细胞表面的 PD-1 结合，限制 T 细胞激活并诱发其耗竭状态从而导致肿瘤的免疫逃逸。因此对 PD-L1 阳性的肿瘤，应用 PD-1 或 PD-L1 单克隆阻断抗体，纠正 TME 对 T 细胞的免疫抑制，能够使 T 细胞恢复正常激活状态[18]。近来研究发现，PD-L1 阴性的肿瘤对 PD-1/PD-L1 的免疫检查点阻断治疗有良好应答，同时 TME 中浸润的免疫细胞高表达 PD-L1，且与 PD-L1 阻断的疗效密切相关。这说明 TME 中表达的 PD-L1，在肿瘤免疫逃逸中也发挥重要作用[19-20]。

目前的研究主要集中于免疫检查点 PD-1 及其配体 PD-L1 信号轴，从三线治疗 ATTRACTION-2 研究[21]到一线治疗 Check-Mate 649[22]、KEYNOTE-062[23]、KEYNOTE-811[24]、ORIENT-16[25]等多项临床试验证实了 PD-1 抑制剂能显著延长晚期胃癌病人的 OS 和 PFS，PD-1/PD-L1 的免疫检查点阻断剂已成为胃癌免疫治疗药物的主力军。

二、PD-L1 蛋白表达检测指导筛选免疫治疗的潜在获益人群

肿瘤细胞通过高表达 PD-L1 与 T 细胞表面 PD-1 结合，抑制 T 细胞的免疫效应，从而实现免疫逃逸。PD-L1 蛋白表达水平与 PD-1 抑制剂的疗效和病人生存获益密切相关，PD-L1 蛋白表达检测是目前指导临床筛选免疫治疗获益人群比较有效的指标之一。PD-L1 蛋白表达水平已作为伴随诊断在非小细胞肺癌[26]、食管癌[27]的免疫治疗中指导 PD-1 以及 PD-L1 单抗药物的治疗决策，同时也作为补充诊断帮助筛选免疫治疗的潜在获益人群。在胃癌领域中，多位专家推荐使用联合阳性分数（combined positive score，CPS）作为胃癌评分指标筛选来筛选免疫治疗的潜在获益人群（证据等级：高；推荐级别：高推荐；专家组赞同率：完全同意 87.5%，基本同意 12.5%）[28]。

CPS 是指定义为阳性活肿瘤细胞（任何强度的部分或完全膜染色）及阳性淋巴细胞、巨噬细胞（任何强度的细胞膜或细胞质染色）占所有活肿瘤细胞的比值。通常选择扁桃体组织作为它的阳性对照组织，检测样本至少有 100 个可视肿瘤细胞用于评估，结果采用 0～100 数值来表示。多项胃癌研究中 CPS 都作为评分指标，研究结果观察到 CPS 评分越高免疫治疗预后越好，例如在 CheckMate649 研究[22]中，CPS≥5 分的人群获益更优。KEYNOTE-059 研究、KEYNOTE-061 研究以及 KEYNOTE-062 研究中，CPS≥10 分的病人能够更好地从帕博利珠单抗治疗中获益[29]。中国临床肿瘤学会（CSCO）肿瘤诊疗指南中，CPS 也作为重要的筛选方式被推荐用于胃癌、头颈鳞癌、食管癌、乳腺癌等疾病的诊治。

在局部进展期胃癌的新辅助联合免疫治疗的

CPS检测中，因术前主要通过内镜活检取得肿瘤标本，且肿瘤表面取材量少，难以客观反映整个瘤体组织生物学行为。Yamashita等[30]的研究结果显示，内镜活检样本与手术样本之间PD-L1检测阳性符合率为64.4%，内镜活检PD-L1检测的假阴性率为29.8%；经内镜活检的数量可以影响PD-L1的检测值，故在行内镜活检肿瘤标本时，应在肿瘤不同部位多点取材，至少5枚或更多，以提高对PD-L1 CPS表达水平的判断正确率。德国一项研究对22例胃癌作术前内镜活检标本进行PD-L1 CPS分析，其中PD-L1阴性（CPS＜1）为59.1%，PD-L1低表达（CPS：1～4分）为22.7%，PD-L1中表达（CPS：5～9分）与高表达（CPS：≥10）合计为9%；另对56例手术标本的检测结果分析，发现PD-L1阴性为27.3%，低表达为43.6%，中-高表达合为16.4%，说明与手术标本取材相比，通过内镜活检标本检测PD-L1的CPS值存在较大的误差；若活检标本＞4个，总量达到4.5 mm^3，则检测PD-L1的阳性率可有所提高，灵敏度可达0.73[31]。由此见得，并非所有胃癌病人均能从免疫治疗中获益，我国胃癌PD-L1 CPS＜5分人群占比50.8%，且PD-L1表达在胃癌中表现出明显的瘤内异质性。临床实践中应该在条件允许的情况下尽可能的多点甚至多次活检，以实现胃癌的精准治疗。

三、免疫治疗在晚期胃癌中的应用

从Kang等[32]报道的ATTRACTION-2研究数据：mOS（5.26个月比4.14个月，*HR*=0.63，95%*CI*：0.51～0.78；*P*＜0.001）以及Chen等[33]报道的ATTRACTION-2的2年数据更新中我们可以看到，纳武利尤单抗对比安慰剂一年及两年总生存率对比分别为27.3%比11.6%、10.6%比3.2%。纳武利尤单抗较安慰剂提高了行三线治疗的晚期胃腺癌病人的2年总生存率达3倍之多。ATTRACTION-02研究奠定了纳武利尤单抗在三线、四线晚期胃癌病人中的地位。在化疗联合免疫一线治疗晚期胃癌的研究中，前期的KEYNOTE-062[34]未证明化疗联合帕博丽珠单抗的有效性，之后的CHECKMATE 649[22]、ORIENT-16[25]、RATIONALE-305和KEYNOTE-859研究[35]均获得了阳性结果，随着CHECKMATE-649研究结果的发布，ICIs联合化疗已经成为晚期人类表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）阴性胃癌病人的一线标准治疗方案。

ORIENT-16研究是全球第一个针对中国晚期胃癌或食管胃结合部腺癌病人设计的Ⅲ期临床研究，旨在评估信迪利单抗联合化疗对比安慰剂联合化疗的疗效。2023年该研究亚组分析显示：信迪利单抗联合XELOX组与单纯XELOX组比较，在PD-L1 CPS≥5分的人群中位OS分别为18.4个月和12.9个月（*HR*=0.66），在PD-L1 CPS＜5分的人群中位OS分别为11.7个月和12个月（*HR*=0.90，95%*CI*：0.66～1.21），在CPS＜1分亚组OS获益优势不明显（*HR*=0.884，95%*CI*：0.51～1.37）[36]。近年来，美国国立综合癌症网络（NCCN）及CSCO指南中，免疫治疗在晚期胃癌标准治疗中的推荐级别上调、推荐治疗线数前移。《中国临床肿瘤学会（CSCO）胃癌诊疗指南2023》根据CheckMate 649研究及ORIENT-16研究等一系列临床研究结果对不同ICIs药物进行推荐，对于晚期胃癌，纳武利尤单克隆抗体和信迪利单克隆抗体（PD-L1 CPS≥5分），替雷利珠单克隆抗体（PD-L1肿瘤细胞阳性比例评分≥5%）联合化疗为Ⅰ级推荐；纳武利尤单抗联合FOLFOX/XELOX及信迪利单抗联合XELOX一线治疗HER-2阴性、PD-L1 CPS≥5分的晚期胃癌获批（ⅠA类证据，Ⅰ级推荐），对于HER-2阴性PD-L1 CPS＜5分或检测不能及时完成时病人，也可考虑FOLFOX/XELOX联合纳武利尤单抗方案或XELOX联合信迪利单抗方案（ⅠB类证据/Ⅱ级推荐）[37]。此外，KEYNOTE-062研究[34]也提示，随着PD-L1 CPS评分的提升，病人生存获益延长。

然而，并非所有胃癌病人均能从PD-1单抗治疗中获益，对于PD-L1阴性或低表达的人群，以PD-1单抗为基础的用药方案带来的获益效果十分有限，临床上称之为免疫治疗非优势人群。如何提高PD-L1阴性或低表达人群免疫治疗疗效，是当前的研究热点，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和细胞毒T淋巴细胞相关抗原-4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4，CTLA-4）的双特异性抗体免疫治疗药物，在Ⅰb/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。AK104-201研究[38-39]显示，卡度尼利单抗联合化疗一线治疗胃癌或食管胃结合部腺癌全人群显示出长期生存获益优势，无论CPS大小，全人群中位OS达17.41个月，中位PFS达9.2个月，12个月总生存率为61.4%，客观缓解率（ORR）达68.2%。值得注意的是，该研究中PD-L1 CPS＜5分人群疗效优异，中位OS高达17.28个月，中位PFS

为 7.23 个月；PD-L1 CPS＜1 分人群，中位 OS 达 17.64 个月，中位 PFS 为 8.18 个月；PD-L1 CPS≥5 分人群，中位 OS 高达 20.24 个月，中位 PFS 未达到。该研究初步提示，PD-1/CTLA-4 双特异性抗体可能是 PD-L1 低表达人群的更优选择。卡度尼利单抗一线治疗胃癌或食管胃结合部腺癌的Ⅲ期临床研究（AK104-302）ITT 人群中，PD-L1 CPS＜5 分的病人占比约 60%，在期中分析中达到主要研究终点，全人群获益优势持续显著。AK104-302[38-39]的期中分析也提示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 分人群的 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。

近年来随着分子病理学的发展，各种新的胃癌分子分型策略被提出并引起讨论。2014 年根据癌症基因组图谱分析提出 4 种分子亚型，其中，EB 病毒相关性胃癌和微卫星高度不稳定（microsatellite instability-high，MSI-H）和（或）错配修复缺陷（deficiency of mismatch repair，dMMR）胃癌是免疫治疗可能获益的类型[40]。Shah 等[41]采取动态单细胞转录组测序技术对应用化疗联合 ICIs 前后 EB 病毒阳性和阴性胃癌的肿瘤免疫微环境进行解析，结果显示：EB 病毒阳性胃癌病人存在 EB 病毒抗原特异性 $CD8^+$ T 细胞亚群（$ISG\text{-}15^+CD8^+$ T 细胞），而更高基线水平的 $ISG\text{-}15^+CD8^+$T 细胞能够预测更好的免疫治疗响应。1 项纳入 61 例经帕博利珠单克隆抗体治疗的胃癌病人研究，其中 6 例为 EB 病毒阳性，ORR 为 100%[42]。这项研究提示 ICIs 在 EB 病毒相关胃癌的治疗中具有不错的前景，期待未来多中心大样本的研究开展，证实 ICIs 在 EB 病毒阳性胃癌治疗中的地位。

对于 MSI-H/dMMR 这类特殊类型的晚期胃癌病人，2023 年版的基于 PD-L1 蛋白表达水平的胃癌免疫治疗专家共识推荐：无论 PD-L1 表达情况，都推荐使用免疫治疗。在各项研究的 MSI-H/dMMR 亚组中免疫治疗显示出显著的疗效。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%、64.7%、36.8%，24 个月生存率分别为 71%、65%、26%。一项旨在评估纳武利尤单抗联合化疗或伊匹木单抗与单纯化疗在晚期胃癌中的疗效的全球多中心随机对照Ⅲ期研究——CheckMate 649 研究的亚组分析结果显示，纳武利尤联合化疗组与化疗组相比，PD-L1 CPS＜1 分的人群总生存不获益（*HR*=0.92，95%*CI*：0.70～1.23），PD-L1 CPS＜5 分的人群总生存仍无获益（*HR*=0.94，95%*CI*：0.78～1.13）；但对于 MSI-H 人群，PD-1 单抗联合化疗或 CTLA-4 单抗一线治疗 MSI-H 胃癌，均优于单纯化疗（中位 OS 38.7 个月比 12.3 个月、ORR 55% 比 39%、70% 比 57%），无论 PD-L1 表达情况，采用纳武利尤联合化疗或纳武利尤联合伊匹木单抗，相比单纯化疗均能带来明显获益[22]。

四、免疫治疗在进展期胃癌中的应用

世界卫生组织 2020 年统计报告提示：我国仍然是以进展期胃癌为主的胃癌大国，治疗现状欠佳[43]。中国胃肠肿瘤外科联盟收集的 2018 年全国 88 340 例胃癌手术病人的资料中，局部进展期胃癌（locally advanced gastric cancer，LAGC）占比为 70.8%[44]。LAGC 病人行根治术后的高复发转移率，严重影响病人生存时间。

近年来，ICIs 在进展期胃癌中的应用是国内外研究的热点。免疫治疗在晚期胃癌一线治疗中的进展，让研究者对 ICIs 在 LAGC 围手术期治疗展开联合免疫的探索。对于新辅助和术后辅助阶段的免疫治疗，近年开展的多项Ⅱ期单臂临床研究结果显示：化疗联合免疫治疗在 LAGC 新辅助治疗中对于提高病人 pCR 率方面存在明显的优势[45-49]。RESOLVE 研究结果显示替吉奥＋奥沙利铂（SOX 方案）新辅助化疗后 pCR 率为 5.6%，目前公布的化疗联合免疫治疗新辅助化疗后 pCR 率为 18.8%～45.0%[50]。Yuan 等[51]开展的随机对照试验比较化疗联合 ICIs 和单纯化疗在 $cT_{3\sim4a}N_+M_0$ 期的可切除胃癌或食管胃结合部腺癌中的近期疗效，结果显示：化疗联合 ICIs 组的 pCR 率（ypT_0N_0 期）更高（22.2% 比 7.4%，*P*=0.030），肿瘤退缩分级 0/1 的比例更高（44.4% 比 20.4%），化疗联合 ICIs 组与单纯化疗组肿瘤退缩分级 0/1 的风险差异为 22.7%（95%*CI*：5.8%～39.6%，*P*=0.009），达到研究预定的终点。同时，一系列Ⅱ期临床研究结果显示：化疗联合 ICIs 与单纯化疗比较可提高病人的 pCR 率及主要病理学缓解率。KEYNOTE-585 研究[52-53]是一项Ⅲ期、多中心临床研究，旨在探索帕博利珠单抗联合化疗对比安慰剂联合化疗在 LAGC 或食管胃结合部腺癌围手术期应用中的有效性及安全性，该研究设置了 3 个主要终点，分别为 OS、pCR 率和无事件生存期。2023 年 6 月，该研究公布结果显示：与单纯化疗组相比，帕博利珠单抗的加入使 pCR 获得显著改善。MATTERHORN 的研究结果也提示：化疗联合 ICIs 相较安慰剂联合化疗可以显著提升病人的 pCR

率[52-53]。在KEYNOTE-585研究中无事件生存期和OS均未达到显著性差异，且MATTERHORN研究目前尚未公布生存数据，目前仍不明确化疗联合ICIs能否让LAGC病人的长期生存获益。

化疗联合ICIs在进展期胃癌术后辅助化疗中的价值探索，目前尚不明朗。ATTRACTION-5研究[54]是一项在亚洲人群（日本、韩国、中国）中开展的临床Ⅲ期、双盲、安慰剂对照试验，也是当前第一个评估病理学Ⅲ期（pStage Ⅲ）的胃癌或食管胃结合部腺癌症病人接受D2根治或者更大范围的胃切除术后，使用纳武利尤单抗联合化疗对比单纯化疗辅助治疗的疗效与安全的研究。此研究在2023年的ASCO大会上公布了最新结果：pStage Ⅲ胃/食管胃结合部腺癌病人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年无复发生存率分别为68.4%和65.3%。但值得注意的是，在亚组分析中PD-L1≥1%的病人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表达阳性的病人，采用PD-1单抗治疗仍具有重要价值。

对于特殊病例类型的进展期胃癌的免疫治疗，2项关注MSI-H/dMMR LAGC新辅助治疗的临床研究结果初步显示：ICIs治疗在该类病人围手术期中表现出色。GERCOR NEONIPIGA研究结果显示：双免新辅助治疗后，pCR率达到58.6%[55]。INFINITY研究结果显示：ICIs治疗后该类病人pCR率为60%，主要病理学缓解率为80%[56]。这一系列研究结果提示我们，对行辅助治疗的LAGC病人，如果为MSI-H/dMMR或PD-L1 CPS≥5分，可考虑含免疫治疗的方案。

五、结语与展望

长期以来，由于手术＋传统放化疗一直是胃癌综合治疗模式的核心，但是对于部分病人，疗效常常不尽如人意。随着一系列关于胃癌免疫治疗的研究开展和临床应用，胃癌免疫治疗的发展已经取得了显著进展，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行中，并看到了希望的曙光。这些都为胃癌病人带来新的治疗希望，特别是对于那些不适合手术或已经转移的病人，胃癌中PD-1和PD-L1抑制剂的应用取得了显著的疗效。针对LAGC围手术期的新辅助化疗联合免疫治疗以及术后辅助治疗联合免疫治疗等其他多种以免疫细胞为基础的治疗方法也受到广泛关注，相关研究也正进行中。然而，一些如治疗反应不一、耐药性和治疗相关的不良事件等问题急需研究解决。因此，在未来的研究中，需要进一步优化免疫治疗方案，也要重视探索这些问题的解决方法，提高免疫治疗在胃癌治疗中的有效性和安全性。随着免疫治疗理论和生物技术的不断进步以及我们对肿瘤免疫学的更加深入的理解，免疫治疗有望成为未来胃癌的主要治疗手段之一，为病人带来新的健康福音。

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] Wang H, Guo WH, Hu YF, et al. Superiority of the 8th edition of the TNM staging system for predicting overall survival in gastric cancer: Comparative analysis of the 7th and 8th editions in a monoinstitutional cohort[J]. Mol Clin Oncol, 2018, 9(4): 423-431. DOI: 10.3892/mco.2018.1683.

[3] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastriccancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635-648. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.

[4] Catenacci DVT, Moya S, Lomnicki S, et al. Personalized antibodies for gastroesophageal adenocarcinoma (PANGEA): a phase Ⅱ study evaluating an individualized treatment strategy for metastatic disease[J]. Cancer Discov, 2021, 11(2): 308-325. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1408.

[5] Zeng HM, Chen WQ, Zheng RS, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5): e555-e567. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X.

[6] 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.

[7] Boku N, Ryu MH, Kato K, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase Ⅱ trial(ATTRACTION-4)[J]. Ann Oncol, 2019, 30(2): 250-258. DOI: 10.1093/annonc/mdy540.

[8] Chao J, Fuchs CS, Shitara K, et al. Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability-high gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 clinical trials[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(6): 895-902. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.0275.

[9] Yin YP, Lin Y, Yang M, et al. Neoadjuvant tislelizumab and tegafur/gimeracil/octeracil (S-1) plus oxaliplatin in patients with locally advanced gastric or gastroesophageal junction

cancer: Early results of a phase 2, single-arm trial[J]. Front Oncol, 2022, 12: 959295. DOI: 10.3389/fonc.2022.959295.

[10] Yuan SQ, Nie RC, Jin Y, et al. Perioperative PD-1 antibody toripalimab plus SOX or XELOX chemotherapy versus SOX or XELOX alone for locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Results from a prospective, randomized, open-label, phase Ⅱ trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16_suppl): 4001. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.4001.

[11] Ding X, Zhang WJ, You R, et al. Camrelizumab plus apatinib in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: an open-label, single-arm, phase Ⅱ study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(14): 2571-2582. DOI: 10.1200/JCO.22.01450.

[12] van Weverwijk A, de Visser KE. Mechanisms driving the immunoregulatory function of cancer cells[J]. Nat Rev Cancer, 2023, 23(4): 193-215. DOI: 10.1038/s41568-022-00544-4.

[13] Zimmerli D, Brambillasca CS, Talens F, et al. MYC promotes immune-suppression in triple-negative breast cancer *via* inhibition of interferon signaling[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 6579. DOI: 10.1038/s41467-022-34000-6.

[14] Zou Q, Wang XL, Ren DL, et al. DNA methylation-based signature of $CD8^+$ tumor-infiltrating lymphocytes enables evaluation of immune response and prognosis in colorectal cancer[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(9): e002671. DOI: 10.1136/jitc-2021-002671.

[15] Xiao ZT, Dai ZW, Locasale JW. Metabolic landscape of the tumor microenvironment at single cell resolution[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3763. DOI: 10.1038/s41467-019-11738-0.

[16] 曹馨, 张进萍, 涂丽英, 等. PD-1/PD-L1轴的作用及其在胃肠道肿瘤免疫治疗中的意义[J/OL]. 生物化学与生物物理进展, 1-16[2024-08-10]. https://doi.org/10.16476/j.pibb.2023.0434.

[17] Thakur N, Paik KY, Hwang G, et al. High expression of PD-L1 is associated with better survival in pancreatic/periampullary cancers and correlates with epithelial to mesenchymal transition[J]. Diagnostics, 2021, 11(4): 597. DOI: 10.3390/diagnostics11040597.

[18] Liu Y, Han G, Li H, et al. Camrelizumab combined with FOLFOX as neoadjuvant therapy for resectable locally advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. Journal of Clinical Oncology, 2020, 38(15_suppl): 4536-4536. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4536.

[19] Li H, Deng J, Ge S, et al. Phase Ⅱ study of perioperative toripalimab in combination with FLOT in patients with locally advanced resectable gastric/gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma[J]. Journal of Clinical Oncology, 2021, 39(15_suppl): 4050-4050. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4050.

[20] Alcindor T, Opu T, Elkrief A, et al. Phase Ⅱ trial of perioperative chemotherapy + avelumab in locally advanced gastroesophageal adenocarcinoma: preliminary results[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): 4046 - 4046. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4046.

[21] Boku N, Satoh T, Ryu MH, et al. Nivolumab in previously treated advanced gastric cancer (ATTRACTION-2): 3-year update and outcome of treatment beyond progression with nivolumab[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(4): 946-958. DOI: 10.1007/s10120-021-01173-w.

[22] 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.

[23] 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.3370.

[24] Janjigian YY, 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. DOI: 10.1038/s41586-021-04161-3.

[25] Xu JM, Jin YS, Liu Y, et al. AbstractCT213: 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. DOI: 10.1158/1538-7445.am2019-ct213.

[26] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会, 中国临床肿瘤学会肿瘤病理专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会. 中国非小细胞肺癌PD-L1表达检测临床病理专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(7): 513-521. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200313-00202.

[27] 薛丽燕, 李印, 黄镜, 等. 中国食管癌PD-L1蛋白表达检测临床病理专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(4): 291-297. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20221129-00792.

[28] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 基于PD-L1蛋白表达水平的胃癌免疫治疗专家共识(2023年版)[J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51(2): 55-63. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20231335

[29] Böger C, Behrens HM, Mathiak M, et al. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients[J]. Oncotarget, 2016, 7(17): 24269-24283. DOI: 10.18632/oncotarget.8169.

[30] Yamashita K, Iwatsuki M, Harada K, et al. Can PD-L1 expression evaluated by biopsy sample accurately reflect its expression in the whole tumour in gastric cancer?[J]. Br J Cancer, 2019, 121(3): 278-280. DOI: 10.1038/s41416-019-0515-5.

[31] Schoemig-Markiefka B, Eschbach J, Scheel AH, et al. Optimized PD-L1 scoring of gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(5): 1115-1122. DOI: 10.1007/s10120-021-01195-4.

[32] Kang YK, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31827-5.

[33] Chen LT, Satoh T, Ryu MH, et al. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data[J]. Gastric Cancer, 2020, 23(3): 510-519. DOI: 10.1007/s10120-019-01034-7.

[34] 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. DOI: 10.1001/

jamaoncol. 2020. 3370.

[35] Rha SY, Wyrwicz L, Yanez Weber PE, 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 ClinOncol, 2023, 41(16_suppl): 4014. DOI: 10. 1200/jco. 2023. 41. 16_suppl. 4014.

[36] 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.

[37] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南-2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.

[38] Ji JF, Shen L, Gao XY, et al. A phase Ib/II, multicenter, open-label study of AK104, a PD-1/CTLA-4 bispecific antibody, combined with chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(4_suppl): 308. DOI: 10. 1200/jco. 2022. 40. 4_suppl. 308.

[39] Ji JF, Shen L, Li ZY, et al. A phase Ⅰb/Ⅱ, multicenter, open-label study of AK104, a PD-1/CTLA-4 bispecific antibody, combined with chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer: 2-year update data[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16_suppl): 4031. DOI: 10. 1200/jco. 2023. 41. 16_suppl. 4031.

[40] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. Nature, 2014, 513(7517): 202-209. DOI: 10. 1038/nature13480.

[41] 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. DOI: 10. 1038/s41591-023-02465-7.

[42] Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer[J]. Nat Med, 2018, 24(9): 1449-1458. DOI: 10. 1038/s41591-018-0101-z.

[43] 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.

[44] 王胤奎, 李子禹, 陕飞, 等. 我国早期胃癌的诊治现状: 来自中国胃肠肿瘤外科联盟数据的启示[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(2): 168-174. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-0274. 2018. 02. 010.

[45] Yin YP, Lin Y, Yang M, et al. Neoadjuvant tislelizumab and tegafur/gimeracil/octeracil (S-1) plus oxaliplatin in patients with locally advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: Early results of a phase 2, single-arm trial[J]. Front Oncol, 2022, 12: 959295. DOI: 10. 3389/fonc. 2022. 959295.

[46] Yuan SQ, Nie RC, Jin Y, et al. Perioperative PD-1 antibody toripalimab plus SOX or XELOX chemotherapy versus SOX or XELOX alone for locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Results from a prospective, randomized, open-label, phase Ⅱ trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16_suppl): 4001. DOI: 10. 1200/jco. 2023. 41. 16_suppl. 4001.

[47] Ding X, Zhang WJ, You R, et al. Camrelizumab plus apatinib in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: an open-label, single-arm, phase Ⅱ study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(14): 2571-2582. DOI: 10. 1200/JCO. 22. 01450.

[48] Tang ZQ, Wang Y, Liu D, et al. The Neo-PLANET phase Ⅱ trial of neoadjuvant camrelizumab plus concurrent chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinoma of stomach or gastroesophageal junction[J]. Nat Commun, 2022, 13: 6807. DOI: 10. 1038/s41467-022-34403-5.

[49] Wei J, Lu XF, Liu Q, et al. Neoadjuvant sintilimab in combination with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a single-arm phase 2 trial[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 4904. DOI: 10. 1038/s41467-023-40480-x.

[50] 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.

[51] 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.

[52] Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, et al. LBA74 Pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy as neoadjuvant and adjuvant therapy in locally-advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: The phase Ⅲ KEYNOTE-585 study[J]. Ann Oncol, 2023, 34: S1316. DOI: 10. 1016/j. annonc. 2023. 10. 075.

[53] Oh DY, Janjigian YY, Al-Batran SE, et al. 129O 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 IIIMATTERHORN study[J]. Ann Oncol, 2023, 34: S1520-S1521. DOI: 10. 1016/j. annonc. 2023. 10. 265.

[54] 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(16_suppl): 4000. DOI: 10. 1200/jco. 2023. 41. 16_suppl. 4000.

[55] 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. DOI: 10. 1200/JCO. 22. 00686.

[56] 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. DOI: 10. 1200/jco. 2023. 41. 4_suppl. 358.

（收稿日期：2024-07-17）