·述　　评·

免疫治疗在局部进展期胃癌围手术期治疗的初步探索

丁学伟，梁寒

天津医科大学肿瘤医院胃部肿瘤科 国家恶性肿瘤临床医学研究中心 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心 天津市消化系统肿瘤重点实验室，天津 300060

［摘要］ 基于Resolve试验和FLOT4试验的结果，胃癌新辅助化疗＋D2根治术成为当前标准治疗策略之一。程序性细胞死亡蛋白1/程序性细胞死亡蛋白1配体1单抗为代表的免疫疗法显著改善了晚期胃癌病人的生存结局。近年来多项胃癌围手术期化疗＋免疫治疗的研究显示，化疗＋免疫治疗显著提高了病理完全缓解率。MATTERHONE研究的近期疗效较为显著，但是ATTRACTION-5和KEYNOTE-585研究未达到预期。免疫优势人群的筛选和化疗方案的选择是围手术期免疫治疗的主要问题。

［关键词］ 胃癌；局部进展期；免疫治疗

［中图分类号］R656.6　［文献标识码］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2024.02.001

Preliminary exploration of perioperative immunotherapy for locally advanced gastric cancer

Ding Xuewei, *Liang Han*

Department of Gastroenterological Surgery, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Municipal Clinical Research Center for Cancer, Municipal Key Laboratory of Digestive Cancer, Tianjin 300060, *China*

Corresponding author: *Liang Han*, *Email*: *tjlianghan*@126.*com*

［**Abstract**］ Based upon the findings of Resolve and FLOT4 trials, neoadjuvant chemotherapy + D2 radical resection for gastric cancer has become one of the latest standard treatments. Immunotherapy of PD-1/PD-L1 monoclonal antibody has significantly improved the survival outcomes of patients with locally advanced gastric cancer. Perioperative chemoimmunotherapy could significantly boost the pathological complete response rate. The Matterhorn study has demonstrated significant short-term efficacy. However, the ATTRACTION-5 and KEYNOTE-585 studies failed to fulfill the expectations. Screening of immunodominant populations and a proper choice of chemotherapeutic regimen are two major issues of perioperative immunotherapy.

［**Key words**］ Gastric cancer; Locally advanced stage; Immunotherapy

2022年全球胃癌新发病例接近97万人，在全球癌症中排名第五；全球胃癌死亡病例接近66万人，死亡病例在全球癌症中排笱第五。胃癌也是我国常见的恶性肿瘤，2022年新发病例数位居第六，死亡病例数排名第三[1]。近年来胃癌的发病率和死亡率呈下降趋势，但是食管胃结合部癌的发病率呈上升趋势。Ⅰ期胃癌仅占21.2%，Ⅱ和Ⅲ期占57.5%，Ⅳ期为21.4%[2]。近年来，随着Checkmate-649、ORIENT-16、Rationale-305等研究结果的发布，在中国临床肿瘤学会（CSCO）[3]、美国国立综合癌症网络（NCCN）[4]等指南中，化疗联合程序性细胞死亡蛋白1（PD-1）治疗已经成为晚期胃癌一线治疗的标准方案。由于在晚期胃癌中的成功，免疫治疗在局部进展期胃癌的围手术期也受到越来越多的关注。

一、辅助化疗＋免疫治疗的研究进展

在亚洲，D2或更大范围的胃癌切除术后辅助化

通信作者：梁寒，主任医师，教授，主要从事胃肠肿瘤外科规范化治疗、胃癌外科个体化治疗和胃癌的综合性创新治疗等研究，Email：tjlianghan@126.com

疗广泛被用作为病理分期Ⅲ期胃/胃食管结合部癌（gastric or gastroesophageal junction cancer，GC/GEJC）的标准治疗，其疗效仍有提高的空间。ATTRACTION-5 评估纳武利尤单抗＋化疗用于行 D2 或更大范围的胃癌切除术的 pStage Ⅲ期 GC/GEJC 病人的疗效和安全性的Ⅲ期研究[5]。辅助化疗方案为 S-1 或 CapeOX，N＋C 组为纳武利尤单抗（360 mg 静脉注射，每 3 周 1 次）＋化疗（*n*=377），P＋C 组为安慰剂（静脉注射，每 3 周 1 次）＋化疗（*n*=378）。主要终点，根据盲态独立中心评估的无复发生存期（recurrence free survival，RFS）；次要终点，根据研究者评估的 RFS、总生存期（overall survival，OS）及安全性。该研究未达到盲态独立中心评估的 RFS（*HR*，0. 90；95. 72%*CI*，0. 69～1. 18；*P*=0. 436 3），N＋C 组的 3 年 RFS 率为 68. 4%（95%*CI*，63. 0～73. 2），P＋C 组为 65. 3%（95%*CI*，59. 9～70. 2）。N＋C 组术后辅助治疗的完成率为 61. 5%，P＋C 组为 71. 4%。N＋C 组的 3 级 TRAEs、严重 TRAE 和导致停药的 TRAE 发生率分别为 54. 4%、25. 3% 和 9. 2%，P＋C 组分别为 46. 8%、10. 7% 和 3. 5%。该研究中使用 S-1 的病人占 1/3 左右，S-1 对Ⅲ期胃癌的效果不佳，可能是影响试验结果的因素之一。尽管 ATTRACTION-5 研究未达到主要终点，但在Ⅲc 期病人、TPS≥1、联合 CapeOX 等亚组中观察到相对获益的结果，如果筛选免疫优势人群，选择适当的方案进行术后辅助化疗＋免疫治疗可能会进一步改善病人的长期生存。

二、新辅助化疗＋免疫治疗的研究进展

RESOLVE 研究表明，围手术期 SOX 对局部晚期病人有临床意义，可以改善接受 D2 胃切除术的 GC/GEJC 病人的长期生存率[6]。围手术期化疗联合手术在 CSCO 和 NCCN 指南中，已经成为局部进展期胃癌的标准治疗。

在围手术期化疗＋免疫治疗的 III 期研究中，MATTERHORN 研究[7]和 KEYNOTE-585 研究[8]在 2023 年欧洲肿瘤内科学会（ESMO）公布了新的进展。正在进行的 MATTERHORN 研究（NCT 04592913）评估了围手术期度伐利尤单抗和 FLOT 在可切除 GC/GEJC 病人中的疗效，主要终点是无事件生存期（event-free survival，EFS）。该研究将可切除 GC/GEJC（$>T_2 N_{0-3} M_0/T_{0-4} N_{1-3} M_0$）的病人随机分配，每 4 周度伐利尤单抗 1 500 mg 或安慰剂（每 4 周 1 次）第 1 天，FLOT 第 1 天和第 15 天（每 2 周 1 次），持续 4 个周期（术前和术后 2 剂 D 或 P 和 4 剂 FLOT），然后在第 1 天的度伐利尤单抗 1 500 mg 或安慰剂（每 4 周 1 次），再 10 个周期。通过中立审查（改良 Ryan）评估病理完全缓解（pathological complete response，pCR）率（α=0. 1%［2-sided］）的优越性以及手术和安全性结局。每个治疗组有 474 例病人。与安慰剂相比，在 FLOT 中添加度伐利尤单抗观察到 pCR 率有显著改善（19% 比 7%；Δ12%；比值比 *OR*，3. 08；*P*<0. 001）。度伐利尤单抗组的 pCR/接近完全病理缓解（near pathological complete response，npCR）联合率为 27%，P 组为 14%，度伐利尤单抗组的手术率和 R0 切除率（以接受手术的病人为单位）与度伐利尤单抗组相似（分别为 87% 和 86%）与安慰剂组（分别为 84% 和 86%）。降级有利于度伐利尤单抗（pT_0，21% 比 10%；pN_0，47% 比 33%；中立审查）。两组之间的不良事件发生率相似。亚组分析中显示，程序性细胞死亡蛋白 1 配体 1（PD-L1）表达≥1% 的病人中度伐利尤单抗组的 pCR 和 pCR/npCR 均占优。在围手术期 FLOT 治疗中加入度伐利尤单抗表明可切除 GC/GEJC 的 pCR 有临床意义和统计学意义的改善，具有可耐受的安全性。其 EFS 结果很值得期待。

KEYNOTE-585 研究评估了主要队列、即新辅助/辅助帕博利珠单抗（pembro）或安慰剂（pbo）＋化疗（chemo），然后辅助 pembro 与 pbo 在局部晚期、可切除的 GC/GEJC 病人中的疗效。一个 FLOT 队列评估了 pembro＋FLOT。此次会议报告预先指定的第 3 次中期分析（IA3）的结果。方法：将未经治疗的局部晚期可切除 GC/GEJC 病人按 1∶1 的比例随机分配至新辅助 pembro（200 mg，静脉注射，每 3 周 1 次）或 pbo＋化疗（顺铂＋卡培他滨或顺铂＋5-FU）3 个周期。手术后，病人接受辅助 pembro 或 pbo＋化疗（每 3 周 1 次）共 3 个周期，然后接受辅助 pembro 或 pbo（每 3 周 1 次）治疗 11 个周期（主要队列）。在 FLOT 队列中，病人以 1∶1 的比例随机分配到 pembro＋多西紫杉醇、奥沙利铂、亚叶酸和 5-FU、Q2W。主要终点是 pCR 率、EFS、OS（主要队列）和安全性（FLOT 队列）。共有 804 例病人被随机分配到主要队列（402 例 pembro；402 例 pbo）和 1 007 例病人随机分配到主要＋FLOT（502 例 pembro；505 例 pbo）队列。在主要队列中，pembro＋化疗［12. 9%（95% *CI*，9. 8～16. 6）］与 pbo＋化疗［2. 0（95% *CI*，0. 9～3. 9）］相比，pCR 显著改善；Δ［10. 9%（95% *CI*，7. 5～14. 8）；*P*<0. 001］。在 CPS≥1 的病人中，pembro 组的 pCR 率

占优。pembro 较 pbo 的 EFS 更长（中位数 44.4 比 25.3 个月；*HR* 0.81；95%*CI*，0.67～0.99；*P*=0.198），但没有达到统计学差异（*P*<0.017 8）。IA3 时的中位 OS 为 60.7 个月比 58.0 个月（*HR* 0.90；95% *CI*，0.73～1.12）。pembro＋化疗组 3 级药物相关不良事件发生率为 65%，pbo＋化疗组为 63%。结果显示新辅助/辅助 pembro＋化疗，在未经治疗的局部晚期可切除 GC/GEJC 病人中，pCR 率显著提高，而 EFS 与安慰剂＋化疗相比没有显著改善。

KEYNOTE585 研究整体的 pCR 率为 13.0%，FLOT 队列 pCR 率为 17.0%，与其他研究相比相对较低；KEYNOTE585 研究的中位 EFS（44.4 个月比 25.3 个月），没有统计学差异。此外，该研究病人 OS 曲线也有交叉，差异无统计学意义。原因可能与相对较低的 pCR 率、化疗方案 FP/XP 不符合临床实践，以及复杂的统计学设计有关。MATTERHORN 研究 pCR 率为 19%、pCR/pnCR 联合率为 27%，较 KEYNOTE585 的高，是否能显示 EFS 的获益，期待其最终的研究结果。MATTERHORN、KEYNOTE-585 研究入组均为全人群，亚组分析显示 TAP、CPS 评分高的病人，pCR 和 EFS 获益明显，因此筛选免疫治疗的优势人群是亟待解决的重要问题。最后，上述研究中观察到的安全性特征与既往免疫＋化疗治疗转移性疾病的报道一致，没有增加手术的并发症。

国内外进行的多项Ⅱ期研究中，局部进展期胃癌免疫新辅助治疗都取得令人满意的近期疗效。2022 年美国临床肿瘤学会胃肠道肿瘤研讨会公布的信迪利单抗联合化疗的围手术期显示，术前接受 3 个周期的信迪利单抗（200 mg，静脉注射，第 1 天）和 SOX（奥沙利铂术前治疗 130 mg/m^2，静脉注射，第 1 天和 S-1 40～60 mg，口服，bid，第 1～14 天），每 3 周 1 次。入组的 21 例病人均完成了胃癌手术。7 例病人（33.3%）达到 pCR，8 例病人（38.1%）出现重度缓解（TRG 0-1）和 21 例病人（100%）实现了 R0 切除。没有 3 级及以上不良反应，没有严重的并发症和与手术有关的死亡[9]。国内类似的报道中，pCR 率在 21.2%～33.3%[10-12]，较 RESOLVE 研究中的 5.6% 有大幅度的提高。初步证实在化疗中加入 PD-1 可提高 pCR；作为可切除局部进展期 GC/GEJC 的围手术期治疗，安全性是可控的。上述的研究中，存在样本量较少、缺乏对照组等问题。

国内的 PERSIST 研究（NCT04982939）[13]是多中心、前瞻性、随机对照的Ⅱ期研究。将可切除的局部进展期 GC/GEJC 病人随机（1∶1）分入实验组，接受围手术期信迪利单抗（200 mg，第 1 天，每 3 周 1 次，术前 3 个周期，术后最多 1 年）联合 SOX（奥沙利铂 130 mg/m^2，第 1 天，口服 S-1 40～60 mg，bid，第 1～14 天，每 3 周 1 次，术前 3 个周期和术后 5 个周期）或对照组围手术期单独 SOX。期中分析显示，47 例病人（实验组：26 例，对照组：21 例）行根治性切除术，均达到 R0 切除。实验组和对照组的 pCR 率分别为 26.9%（95%*CI* 11.6%～47.8%）和 4.8%（95%*CI* 0.1%～23.8%）。实验组和对照组的主要病理缓解（major pathological response，MPR）率分别为 69.2%（95%*CI* 48.2%～85.7%）和 28.6%（95%*CI* 11.3%～52.2%）。降期率分别为 76.9%（20/26）和 52.4%（11/21）。从已有的数据发现，与单独使用 SOX 化疗相比，信迪利单抗联合 SOX 作为可切除局部晚期 GC/GEJC 的围手术期治疗，pCR 率、MPR 率和降期率令人鼓舞，安全性可控。

另外，中山大学肿瘤防治中心和中山大学附属第六医院开展的 NEOSUMMIT-01，是一项前瞻性、随机的Ⅱ期临床试验，入组为 $cT_{3\sim4a}N+M_0$ 局部进展期 GC/GEJC 腺癌病人[14]。随机分为 2 组，特瑞普利单抗＋化疗组病人组 54 例，术前接受 3 个周期的特瑞普利单抗（240 mg）联合 SOX［替吉奥（40～60 mg，bid）＋奥沙利铂（130 mg/m^2）］或 XELOX［奥沙利铂（130 mg/m^2）＋卡培他滨（1 000 mg/m^2，bid）］化疗，术后接受 5 个周期的特瑞普利单抗联合 SOX 或 XELOX 化疗；化疗组病人 54 例，在术前和术后分别接受 3 个周期和 5 个周期的化疗。主要终点是 pCR/npCR［肿瘤退缩等级（TRG）0/1］。在意向治疗人群中，特瑞普利单抗＋化疗组和化疗组 TRG 0/1 的病人比例分别为 44.4%（95%*CI*：30.9～58.6）和 20.4%（95%*CI*：10.6～33.5），pCR（TRG 0）率分别为 22.2%（95%*CI*：12.0～35.6）和 7.4%（95%*CI*：2.1～17.9）。与单独化疗相比，围手术期特瑞普利单抗联合化疗显著提高了达到 TRG 0/1 的 GC/GEJC 腺癌病人比例。最常见的 3～4 级 TRAE 是血小板减少、白细胞减少和中性粒细胞减少；免疫相关不良事件的发生率为 13.0%，大多数免疫相关不良事件为 1～2 级。两组的 R0 切除率相似，分别为 92.6% 和 94.4%，且未增加手术相关或治疗相关不良事件。

三、围手术期双免疫治疗进展

目前围手术期化疗对微卫星不稳定（MSI）/错配修复蛋白缺失（dMMR）肿瘤病人的价值有待进

一步证实。为了减少病人的不良反应，胃癌的去化疗治疗越来越受到重视。双免疫在MSI-H胃癌的围手术期治疗中的价值也在探索中。NEONIPIGA Ⅱ期研究[15]评估了新辅助纳武利尤单抗和伊匹木单抗后辅助纳武利尤单抗治疗可切除MSI/dMMR、$T_{2\sim4}$ NxM_0肿瘤的疗效。入组32名病人中，27例病人（84%）完成了所有6个新辅助周期。29例接受了手术，2例拒绝手术，1例出现转移。总体手术并发症发生率（54%，n=14），术后死亡率发生率为3.8%（n=1）。所有接受手术的29例病人均进行了R0切除：17例（59%）达到了pCR（Becker分级），4例（14%）的TRG 1b，1例为TRG 2，7例TRG 3。中位随访时间为10.9个月，1例有转移性复发，1例死亡，30例无复发/无进展。在CHECKMAT649研究中，由于不良反应停止了双免组的试验，经过方案调整后，显示纳武利尤单抗和伊匹木单抗的新辅助治疗是可行的，尤其是MSI/dMMR的可切除食管胃结合部癌的pCR率更高。

INFINITY[16]研究的队列1中，入组MSI/dMMR可切除$cT_{2\sim4}$的病人18例。在15例可评估的病人中，1例出现疾病进展，14例接受了切除术。pCR率为60%（9/15），主要病理缓解率（＜瘤细胞10%）为80%。所有pCR病人术前ctDNA状态均为阴性。T_4病人pCR率为1/6（17%），$T_{2\text{-}3}$病人为8/9（89%）（P=0.011），而未发现与基线N状态的相关性。PDL-1 CPS与结局无关。基于免疫检查点抑制剂的去化疗策略可能快成为MSEH这一分子亚组人群的标准疗法。但是这一亚组人群占比较低，在KEYNOTE585研究中仅为9%。上述研究中的pCR率虽然达到60%左右，但仍有相当一部分的病人获益较少、甚至没有获益，联合治疗可能是更有效的方式。

四、围手术期免疫治疗＋靶向治疗＋化疗的研究进展

在2022年ASCO披露的1项针对HER2阳性的Ⅱ期研究[17]。该研究使用卡瑞利珠单抗＋曲妥珠单抗＋CAPOX（卡培他滨＋奥沙利铂）新辅助治疗HER2阳性GC/GEJC病人。接受卡瑞利珠单抗＋曲妥珠单抗＋化疗治疗后行D2手术的16例病人中，5例（31.3%）达到pCR，9例（56.3%）达到MPR。2023年ESMO披露的1项Ⅱ期探索性研究的数据显示，使用替雷利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗治疗HER2阳性局部进展期胃癌，研究入组18例病人，已行D2根治术的12例病人中，7例（58.3%）达到pCR，8例（66.7%）达到MPR，R0切除率为100%[18]。免疫联合靶向治疗和化疗的使肿瘤降期的效果显著。

在局部进展期GC/GEJC病人中新辅助化疗＋免疫治疗显著提高了pCR率。目前，普遍的观点为PD-L1/CPS≥5分的病人会从围手术期免疫治疗中获益，近期发表的《基于PD-L1蛋白表达水平的胃癌免疫治疗专家共识2023版》也将CPS≥5、MSI-H/dMMR分作为免疫优势人群推荐[19]。是否能够使病人的生存获益仍然没有确定。免疫治疗在围手术期治疗的最合适病人、最佳方案等方面仍存在挑战，随着更多临床研究结果的发布，相信在不久的未来，免疫治疗会在局部进展期胃癌围手术期治疗中发挥更为重要的作用。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] Freddie Bray, Mathieu Laversanne, Hyuna Sung, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024 Apr 4. DOI: 10.3322/caac.21834. https://gco.iarc.who.int/today, accessed.

[2] Zeng HM, Ran XH, An L, et al. Disparities in stage at diagnosis for five common cancers in China: a multicentre, hospital-based, observational study [J]. Lancet Public Health, 2021, 6(12): e877-e887. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00157-2.

[3] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会（CSCO）胃癌临床诊疗指南2023[M]. 北京：人民卫生出版社，2023：68-71.

[4] National ComprehesiveCancer Network. Gastric Cancer 2024V1 [M]. 47.

[5] 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.

[6] 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.

[7] 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 Ⅲ MATTERHORN study [J]. Ann Oncol, 2023, 34: S1520-S1521. DOI: 10.1016/j.

annonc. 2023. 10. 265.

[8] 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.

[9] Xuewei Ding. Perioperative sintilimab combination with SOX for resectable locally advanced gastric/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): Initial findings of asingle-arm phase II trial. J Clin Oncol 40, 2022 (suppl 4; abstr 1): 72S.

[10] Yuping Yin, Yao Lin, Kaixiong Tao, 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.

[11] Honghai Guo, Ping'an Ding, Qun Zhao, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus XELOX as a neoadjuvant regimen in patients with locally advanced gastric cancer: A single-arm, open-label, phase Ⅱ trial[J]. Front Oncol, 2022, 12: 927781. DOI: 10. 3389/fonc. 2022. 927781.

[12] 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(1): 6807. DOI: 10. 1038/s41467-022-34403-5.

[13] Ding XW, Wang XJ, Li B, et al. PERSIST: a multicenter, randomized phase Ⅱ trial of perioperative oxaliplatin and S-1 (SOX) with or without sintilimab in resectable locally advanced gastric/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(4_suppl): 364. DOI: 10. 1200/jco. 2023. 41. 4_suppl. 364.

[14] 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.

[15] Thierry Andre, David Tougeron, Guillaume Piessen, 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.

[16] Filippo Pietrantonio. 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, (suppl 4; abstr 1). 89S.

[17] Ning Li. Phase Ⅱ study of SHR1210 and trastuzumab in combination with CAPOX forneoadjuvant treatment of HER2-positive gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma[J]. J Clin Oncol, 2022 , (suppl 4; abstr 1). 296.

[18] Wang F, Zhao C, Xia J, et al. 1539P Efficacy and safety of perioperative chemotherapy combined with tislelizumab and trastuzumab for HER2-positive resectable gastric/gastroesophageal junction cancer (GC/EGJC): Preliminary results of a phase II, single-arm trial[J]. Ann Oncol, 2023, 34: S865. DOI: 10. 1016/j. annonc. 2023. 09. 1451.

[19] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 基于PD-L1 蛋白表达水平胃癌免疫治疗专家共识(2023 版)[J]中国肿瘤临床, 2024, 1, 25. DOI: 10. 12354/j. issn. 1000-8179. 2023. 20231335.

（收稿日期：2024-03-15）