

DOI : 10.12151/JMCM.2024.01-01



2023年度胃癌治疗现状与问题

张一繁, 谢通, 彭智, 沈琳 (北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 消化肿瘤内科 消化系肿瘤整合防治全国重点实验室 恶性肿瘤转化研究北京市重点实验室, 北京 100142)

【摘要】 胃癌作为中国恶性肿瘤发病率及死亡率居前列的疾病, 具有异质性高、预后差等特点, 其药物治疗一直是医学研究的难点。近年来, 随着免疫与靶向治疗的发展, 胃癌治疗也逐渐向精准化方向发展, 在挫折中逐渐成长。本文综述了2023年度胃癌治疗现状和目前存在的问题, 特别关注围手术期治疗、免疫治疗及靶向治疗的最新进展。

【关键词】 胃癌; 围手术期治疗; 免疫治疗; 靶向治疗

Annual progress and issues in the treatment of gastric cancer in 2023

Zhang Yifan, Xie Tong, Peng Zhi, Shen Lin (Department of Gastrointestinal Oncology, State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers, Beijing Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China)

Corresponding author: Shen Lin, E-mail: linshenpku@163.com

【Abstract】 Gastric cancer is a disease with high incidence and mortality rates in China. It is characterized by high heterogeneity and poor prognosis. The treatment of gastric cancer with drugs has always been a challenging area of medical research. However, recent developments in immunotherapy and targeted therapy have led to progress in the field of precision medicine. This article provides an overview of the current status of gastric cancer treatment in 2023 and highlights the existing issues, with a particular focus on perioperative treatment, immunotherapy, and the latest advancements in targeted therapy.

【Keywords】 Gastric cancer; Perioperative treatment; Immunotherapy; Targeted therapy

胃癌是中国最常见的恶性肿瘤之一, 具有高侵袭性和异质性的特点, 严重威胁患者的生命安全。近年来, 随着免疫治疗与靶向治疗的发展, 胃癌治疗也逐渐向精准化方向发展, 改善了晚期胃癌患者的生存和预后, 但依然存在些许挑战与尚未解决的问题, 本文拟对2023年度胃癌领域的现状和存在的问题进行总结, 重点关注围手术期治疗、免疫治疗及靶向治疗的最新进展。

1 围手术期治疗: 机遇与困难并存

围手术期治疗在进展期胃癌中的作用已被广泛认知。2023年欧洲肿瘤内科学会 (European Society of Medical Oncology, ESMO) 年度会议上, RESOLVE 研究公布了其最新5年随访结果, 围手术期SOX方案 (奥沙利铂联合替吉奥) 相较于单纯术后XELOX方案 (奥沙利铂联合卡培他滨) 辅助治疗, 能显著提高局部进展期胃癌患者的5年生存率 (60.0% : 52.1%,

$HR = 0.79$, 95%CI为0.62 ~ 1.00) 及5年无病生存 (disease-free survival, DFS) 率 (53.2% : 45.8%, $HR = 0.79$, 95%CI为0.63 ~ 0.98), 并可降低21%的死亡风险^[1]。这再次确证围手术期SOX方案治疗能改善患者生存, 是局部进展期胃癌患者新辅助化疗方案的优效选择。

伴随着免疫治疗逐步向前线治疗推进, 胃癌围手术期免疫治疗的临床试验正如火如荼地进行中, 多项临床研究观察到了病理完全缓解 (pathologic complete response, pCR) 率的显著提升。2023年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 年度会议上公布了特瑞普利单抗联合化疗的围手术期研究结果, 与单纯化疗组相比, 免疫联合化疗组将肿瘤退缩分级 (tumor regression grading, TRG) 0 ~ 1的比例从20%提升至44%, pCR率由9.3%提升至24.1%^[2]。与此类似

2 • 年度盘点 •

的PERSIST研究中, 信迪利单抗组与单纯SOX方案组围手术期治疗患者的pCR率分别为26.9%和4.8%, 主要病理缓解 (major pathologic response, MPR) 率分别为69.2%和28.6%^[3]。DANTE研究中, 阿替利珠单抗联合FLOT方案 (氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂+多西他赛) 在病理降期和病理缓解上均观察到明显获益^[4]。III期MATTERHORN研究则评估了程序性细胞死亡配体1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 抑制剂度伐利尤单抗联合FLOT方案化疗用于可切除胃癌、胃食管结合部腺癌 (gastroesophageal junction cancer, GEJC) 患者围手术期治疗的疗效和安全性。度伐利尤单抗联合FLOT方案化疗同样改善了患者的pCR率 (19% : 7%), 但其长期生存数据仍有待进一步更新^[5]。

KEYNOTE-585研究是首个报道生存随访数据的胃癌围手术期全球III期临床试验, 旨在评估帕博利珠单抗联合化疗作为局部晚期胃癌、GEJC围手术期治疗疗效^[6]。该研究设置了2个主要终点, 分别为pCR率和中位无事件生存 (event-free survival, EFS) 时间; 与单纯化疗组相比, 帕博利珠单抗的加入能带来短期内明显的病理缓解 (pCR率为12.9% : 2.0%, $P < 0.0001$), R_0 切除率达80% (因设计终点未达到, 故试验结果是阴性); 长期生存有获益趋势 (EFS为44.4个月 : 25.3个月, $HR = 0.81$, $P = 0.0198$); 帕博利珠单抗的加入未增加严重不良反应, 免疫治疗联合组和单纯化疗组 ≥ 3 级治疗相关不良事件发生率分别为65%和63%。

免疫治疗在胃癌新辅助治疗领域中均取得了较好的近期疗效, 如pCR率明显提高, 降期明显; 但目前还缺乏长期生存获益满足统计学设计目的的证据, 有待更长时间的随访或其他试验结果的呈现。生物标志物的深入探索可能为精准筛选患者和治疗方案优化提供帮助。此外, 不同免疫检查点抑制剂的选择, 以及联合治疗方案的新探索, 或许也是影响围手术期治疗效果的关键因素。DRAGON-IV/AHEAD-G208研究结果提示, 相较于单纯化疗, 阿帕替尼+卡瑞利珠单抗+SOX方案化疗在pCR率上实现了显著提高, 靶向治疗+免疫治疗+化疗联合治疗组的pCR率为18.3%, 而单纯化疗组为5%^[7]。另一项II期研究同样评估了卡瑞利珠单抗+阿帕替

尼+替吉奥+奥沙利铂方案用于治疗局部晚期cT_{4a/b}N₊期胃癌的疗效^[8], 结果表明未加用奥沙利铂与加用奥沙利铂治疗组的pCR率分别为15.8%和26.3%。多组学分析揭示了几种潜在的生物标志物, 包括RREB1和SSPO突变、免疫相关特征和外周T细胞扩增评分, 并探索了新辅助免疫治疗期间免疫微环境、恶性肿瘤亚克隆和T细胞受体库的动态变化。这些数据有待在大型随机试验中进一步验证。

ATTRACTION-5研究是首个评估免疫治疗与化疗联合辅助治疗III期胃或胃食管交界处癌的III期临床试验, 其无复发生存 (recurrence free survival, RFS) 率未能达到主要终点^[9]。该研究入组了755例患者, 按1 : 1随机分配接受纳武利尤单抗 (纳武利尤单抗组) 和安慰剂联合SOX方案或XELOX方案 (奥沙利铂和卡培他滨) 辅助治疗 (安慰剂组), 纳武利尤单抗组和安慰剂组的3年RFS率分别为68.4%和65.3% ($HR = 0.90$, 95%CI为0.69 ~ 1.18)。该研究中PD-L1阳性人群比例仅为13%左右, 远低于真实世界比例; 在RFS亚组分析中部分人群有从免疫治疗联合化疗辅助获益的趋势, 如美国东部肿瘤协作组活动状态评分为1分、病理分期为IIIC期、PD-L1肿瘤细胞阳性比例分数 $\geq 1\%$ 。这意味着对于PD-L1表达阳性的患者, 采用程序性细胞死亡蛋白1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 抑制剂治疗可能有重要价值。该研究也对后续研究筛选免疫获益人群有借鉴意义, 也使人们更加期待后续在中国人群中开展的特瑞普利单抗联合化疗作为胃癌术后辅助方案的III期研究 (NCT05180734) 数据。EORTC 1707 VESTIGE研究对术后辅助“去化疗化”进行了初步探索, 结果显示, 双免治疗组相较于化疗组并未改善患者中位DFS时间 (11.9个月 : 23.3个月)^[10]。这提示化疗在胃癌术后辅助治疗的地位目前尚不可替代。

GERCOR NEONIPIGA^[11]及INFINITY^[12]研究结果显示, 微卫星高度不稳定型 (microsatellite instability-high, MSI-H) 胃癌患者经PD-1、PD-L1抑制剂联合细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4) 的双免治疗后的手术pCR率分别达59%、60%, 证实了双免治疗在MSI-H的胃癌患者治疗中带来的强有力的抗

肿瘤疗效。尽管这两项研究验证了新辅助免疫疗法在该患者群体中的有效性，但GERCOR NEONIPIGA研究纳入的患者临床分期（ $cT_{2\sim 3}$ ， $N_{0\sim 1}$ ）偏早，INFINITY研究中 T_4 期患者pCR率仅为17%，而 $T_2\sim T_3$ 期患者的pCR率接近90%。双免疫疗法的稳定性仍有待更大的临床样本验证。

2 晚期胃癌治疗研究进展

2.1 一线免疫治疗进展

CheckMate-649、ORIENT-16、RATIONALE 305和KEYNOTE-859、GEMSTONE-303等多项III期临床研究数据均为晚期胃癌一线免疫治疗提供了坚实证据。这些研究共同表明，在标准一线化疗基础上联合PD-1抑制剂能显著改善晚期胃癌患者的生存，这一成果已被国际指南接纳，并纳入了晚期胃癌一线标准治疗方案；其中，CheckMate-649研究作为一项具有里程碑意义的临床试验，正式开启了胃癌治疗的免疫时代。2023年ASCO年度会议上CheckMate-649研究被公布了全球及中国亚组的3年随访数据，在PD-L1联合阳性分数（combined positive score, CPS） ≥ 5 的中国患者中，纳武利尤单抗+化疗的3年总生存（overall survival, OS）率达31%，是化疗组的近3倍（11%），奠定了免疫治疗在胃癌晚期一线中的标准地位^[13]；无论是全人群还是PD-L1 CPS ≥ 5 的人群，纳武利尤单抗联合化疗的客观缓解率（objective response rate, ORR）均较化疗提高近20%，持续缓解（duration of response, DOR）时间 > 1 年，中国亚组中全人群中位无进展生存（progression-free survival, PFS）时间较化疗延长近1.5倍（8.3个月：5.6个月）、CPS ≥ 5 人群中位PFS时间则较化疗近翻倍（8.5个月：4.3个月），这反映出免疫治疗独特的“拖尾效应”。该研究亚组分析显示治疗18周内达到完全缓解（complete response, CR）和部分缓解（partial response, PR）的患者中位OS时间可长达21.5个月，提示肿瘤长度缩小的患者恰恰为长期生存获益的人群，为临床实践带来更多启示。同样，ORIENT-16研究的长期随访数据在2023年美国癌症研究协会（American Association for Cancer Research, AACR）年度会议上被公布^[14]。该研究共纳入650例受试者，中位随访时间为33.9个月，最终分析结果显示，信迪利单

抗联合化疗显著降低CPS ≥ 5 人群和总体人群的死亡风险，其中PD-L1 CPS ≥ 5 的患者中位OS时间延长了6.3个月（19.2个月：12.9个月），总体人群中位OS时间延长了2.9个月（15.2个月：12.3个月）；信迪利单抗联合化疗组在总体人群中的2年和3年OS率分别为37.6%、26.0%，在CPS ≥ 5 人群中的2、3年OS率分别为43.6%、29.0%；总体治疗安全性良好。GEMSTONE-303研究则精准选择纳入人群，与安慰剂联合化疗相比，舒格利单抗联合化疗在PD-L1表达 $\geq 5\%$ 患者中显著改善了中位PFS时间（7.6个月：6.1个月）和OS时间（15.6个月：12.6个月），且ORR提高了15.9%（68.6%：52.7%）^[15]。舒格利单抗也成为全球首个在胃癌、GEJC领域取得成功的PD-L1抑制剂。

上述研究中，尽管免疫治疗联合化疗在全人群中均观察到生存获益，但在PD-L1表达阳性人群中获益更为显著。RATIONALE-305研究数据表明，替雷利珠单抗联合化疗能显著延长PD-L1肿瘤区域阳性评分（tumor area positivity score, TAP） $\geq 5\%$ 患者的中位OS时间（17.2个月：12.6个月，95%CI为0.59~0.94）和中位PFS时间（7.2个月：5.9个月，95%CI为0.55~0.83），并可提高患者ORR（50.4%：43.0%）和中位DOR（median DOR, mDOR）（9.0个月：7.1个月）。此方案已被纳入2023年中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）胃癌指南，并列为IA级推荐^[16]。KEYNOTE-859研究结果显示化疗联合帕博利珠单抗在总体人群和PD-L1 CPS ≥ 1 人群中OS时间仅延长1.5个月和1.6个月，在PD-L1 CPS ≥ 10 人群中OS时间延长近4个月^[17]。从多项临床研究结果来看，患者对免疫治疗的反应与PD-L1表达密切相关，表达水平越高OS获益趋势越明显，而PD-L1阴性人群难以获益。在当前的临床实践中，PD-L1表达的检测方式尚未完全统一，以细胞计数法计算的CPS和基于视觉图像分析评估的TAP均被纳入多项研究考量，二者的一致性也在小样本研究中得到初步验证^[18]。胃癌的免疫微环境错综复杂，PD-L1的表达并非唯一疗效预测的标志物。未来仍需持续探索，深入挖掘胃癌免疫微环境特征，以联合多个标志物筛选潜在治疗获益人群。

4 • 年度盘点 •

2.2 双免治疗有望进一步扩大免疫治疗获益人群

卡度尼利单抗 (AK104) 是全球首个进入临床试验的PD-1、CTLA-4双特异性抗体,在早期试验中体现出良好的疗效和安全性^[19]。2023年更新了AK104联合化疗用于一线治疗胃癌、GEJC Ib、II期临床研究的2年随访数据,联合治疗组全人群 中位OS时间达17.41个月,中位PFS时间达9.2个月,12个月OS率为61.4%,ORR达68.2%,疾病控制率 (disease control rate, DCR) 达92%;在PD-L1 CPS \geq 5人群中,中位OS时间高达20.24个月^[20]。在中国真实世界的晚期胃癌患者中,PD-L1低表达 (CPS 1~4) 人群或表达阴性 (CPS < 1) 患者的人群占比分别约为13%和38%,超过全体患者人群的50%以上^[21]。目前的PD-1抑制剂联合化疗作为一线疗法对这类患者带来的OS和PFS益处仍相对有限,中位OS时间为10~12个月,而该项II期研究中AK104联合化疗在PD-L1低表达或阴性患者中仍体现出卓越的疗效。该试验入组的PD-L1表达阴性 (CPS < 1) 人群占比 > 50%,PD-L1高表达人群 (CPS \geq 5) 占比仅15%;亚组分析中,PD-L1 CPS < 1人群中 中位OS时间达17.64个月,中位PFS时间为8.18个月。这提示双免药物的出现有望为这类患者带来更高效的临床治疗手段,而这样的双免治疗是否优于既往PD-1、PD-L1抑制剂联合化疗一线治疗是特别值得期待的。近期,AK104联合XELOX方案化疗用于一线治疗晚期胃癌、GEJC的III期临床试验 (AK104-302) 也宣布其中期分析达到主要研究终点OS,相关数据有待进一步公开。

2.3 特殊人群的精准免疫治疗探索

作为胃癌中的特殊亚型,MSI-H的胃癌历来被看作免疫治疗的优势人群。KEYNOTE-061、KEYNOTE-062等研究已证实了免疫治疗在MSI-H的胃癌患者中的高应答率。2023年ESMO年度会议上报道了KEYNOTE-158研究中国队列结果,其ORR达70%,12个月的DOR率高达85.7%,再次印证了帕博利珠单抗在中国晚期MSI-H实体瘤患者中持久的抗肿瘤活性^[22]。

MSI-H的胃癌患者双免疫治疗模式探索也在持续进行中。NO LIMIT研究的初步结果显示,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于一线治疗进展期的胃癌和MSI-H的GEJC患者的ORR为62.1% (95%CI为42.3~

79.3),其中3例 (10%) 患者达CR,DCR为79.3% (95%CI为60.3~92.0),中位PFS时间为13.8个月 (95%CI为13.7~未达到);安全性与已知的双免治疗安全谱一致^[23]。在CheckMate 649生物标志物分析中,Treg细胞比例高、趋化因子多、成纤维细胞和内皮细胞比例低均与双免疫治疗患者更长久的生存有关^[24]。这些生物标志物的临床效用有待进一步前瞻性验证。

3 人表皮生长因子受体2阳性胃癌治疗进展

沉寂10年后,KEYNOTE-811研究将抗PD-1抑制剂、抗人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor-2,HER-2)治疗与化疗相结合,在治疗HER-2阳性胃癌方面取得了进展,首次中期结果显示联合治疗组的ORR高达74.4%,第2次中期分析中,与曲妥珠单抗联合化疗组相比,帕博利珠单抗联合治疗组获得了PFS时间的显著改善 (中位PFS时间为10.0个月:8.1个月,HR = 0.72,95%CI为0.60~0.87);在PD-L1 CPS \geq 1的亚组患者中,PFS时间延长了3.6个月 (中位PFS时间为10.8个月:7.2个月,HR = 0.70,95%CI为0.58~0.85),降低疾病进展风险30%^[25]。该研究随访至38.5个月时,帕博利珠单抗联合方案组中位OS时间为20.0个月,靶向联合化疗组中位OS时间为16.8个月 (HR = 0.84,95%CI为0.70~1.01),未达到OS时间显著延长的主要终点;亚组分析中显示PD-L1 CPS < 1的患者帕博利珠单抗联合治疗组的PFS时间与对照组无差异 (中位PFS时间为9.5个月:9.5个月,HR = 1.03,95%CI为0.65~1.64),OS时间甚至劣于对照组 (中位OS时间为16.1个月:22.3个月,HR = 1.61,95%CI为0.98~2.64)。

基于国产药物维迪西妥单抗用于 \geq 三线HER-2阳性胃癌患者阳性研究结果,2023年CSCO更新了HER-2阳性胃癌的三线靶向治疗方案,将维迪西妥单抗由II级推荐前移至I级推荐。DESTINY-Gastric06研究评估了DS-8201单药治疗接受过 \geq 二线治疗的中国HER-2阳性晚期胃癌患者的有效性和安全性,其中患者ORR为28.8%,中位OS、PFS mDOR时间分别为10.2、5.7、7.9个月;整体安全性可控,发生药物相关间质性肺病的患者共3例 (3.2%),其中2例为1级,1例为2级。DS-8201有望

为我国HER-2阳性晚期患者群体提供更有有效的个体化治疗方案^[26]。

在持续推进的新型抗HER-2药物研发进程中,联合治疗策略也得以不断探索。zanidatamab是一种双特异性抗体,可同时靶向HER-2的两个非重叠表位。zanidatamab联合tislelizumab和化疗一线治疗HER-2阳性晚期胃癌、GEJC患者的Ib/II期研究中,总人群ORR达75.8%,其中1例达CR、24例达PR、8例疾病稳定,DCR为100%;中位PFS时间为16.7个月,mDOR达22.8个月^[27]。这提示zanidatamab联合化疗和免疫治疗的组合疗法有望产生显著、持续的疗效。此外,卡瑞利珠单抗联合吡咯替尼和化疗在HER-2阳性胃癌、GEJC一线治疗中显示出良好的疗效,ORR和DCR分别为96.0%和100%^[28]。吡咯替尼联合SHR6390在晚期HER-2阳性胃癌或实体瘤中的ORR和DCR分别为50.0%和93.8%,中位PFS时间为3.88个月(95%CI为3.59~4.17),中位OS时间为12.48个月(95%CI为3.82~21.1)^[29]。这显示出了鼓舞人心的疗效。随着越来越多的药物投入临床应用,临床医生需要在保持积极态度的同时,慎重地进行药物选择、联合疗法的考量及治疗策略的制订。

4 Claudin 18.2蛋白靶向治疗进展

Claudin 18.2是一种在正常胃细胞中发现的跨膜蛋白,是上皮和内皮紧密连接的主要成分,控制细胞间的分子流动;可表达于胃正常黏膜,且随着胃癌的发展逐渐暴露在细胞表面,从而成为胃癌治疗的优秀靶标。近期,SPOTLIGHT^[30]和GLOW^[31]两项III期研究分别评估了zolbetuximab单抗联合mFOLFOX6(奥沙利铂、亚叶酸钙和氟尿嘧啶)或XELOX方案治疗CLDN18.2(Claudin-18剪接变异体2)阳性、HER-2阴性晚期胃癌的疗效和安全性,均显示出PFS、OS时间的显著延长,证实了靶向CLDN18.2治疗的巨大潜力。SPOTLIGHT研究显示,zolbetuximab联合mFOLFOX6方案在主要终点中位PFS时间(10.61个月:8.67个月,HR=0.751,95%CI为0.589~0.942)和次要终点中位OS时间(18.23个月:15.54个月,HR=0.750,95%CI为0.60~0.94)上均获益。GLOW研究中,zolbetuximab+XELOX方案治疗显示了与SPOTLIGHT研究相似的

临床结局,中位PFS时间(8.21个月:6.80个月,HR=0.69,95%CI为0.54~0.87)和中位OS时间(14.39个月:12.16个月,HR=0.77,95%CI为0.62~0.97)均得到延长,两组ORR分别为53.8%和48.8%。TST001^[32]、ZL-1121^[33]、MIL93^[34]、Q-1802^[35]研究中单抗、双抗药物的初步结果也为CLDN18.2这一靶点增加了依据。值得注意的是,由于Claudin 18.2也在正常胃黏膜上皮表达,药物不良反应对患者依从性的影响以及抗体药物偶联(antibody drug conjugate, ADC)药物是否会加重正常黏膜损伤也应引起重视。

Claudin18.2-嵌合抗原受体T细胞免疫疗法在晚期胃癌的I期临床研究中已显示出初步疗效,胃癌患者的ORR和DCR分别为57.1%和75.0%,6个月OS率为81.2%。但关于肿瘤异质性、肿瘤抑制微环境等对疗效的影响、安全性管理、高昂的治疗费用等问题亟待解决,后续的II~III期临床研究正在进行。

随着ADC技术的不断革新,CLDN18.2的ADC药物探索与创新也在蓬勃发展。SYSA1801在CLDN18.2表达晚期恶性实体瘤患者中已显现出良好的早期抗肿瘤疗效^[36],CMG901等I期研究也初步展露成果^[37]。探索CLDN18.2 ADC药物与免疫治疗的联合探索也成为未来的热点方向,相关临床研究均在进行中。然而,目前靶向CLDN18.2的药物开发多以免疫组织化学为基础,不同研究采用的检测抗体、平台和纳入的患者人群标准存在差异,缺乏统一的CLDN18.2检测和判读标准。此外,ADC药物虽为胃癌患者带来了显著益处,但其独特的耐药机制也正在被探究,包括细胞表面抗原的下调、药物外排蛋白、内吞作用受损、内化途径(如AKT信号转导)缺陷、转运蛋白过度表达以及溶酶体降解。目前,对于ADC在胃癌中耐药机制的研究还仅限于临床前模型,有待于未来临床治疗中更广泛地探索。

在目前晚期胃癌的治疗领域中,基于生物标志物驱动精准靶向治疗已为研究趋势。除HER-2和Claudin 18.2外,针对FGFR2^[38]、cMET、TROP2、DKK1、PIK3CA等新靶点的临床试验仍在火热进行,期待更多阳性结果的报道。

5 总结

在胃癌药物研究领域,已经历了数十年的不断挑

战, 历经挫折, 但仍在继续奋斗。2023年KEYNOTE-859、GEMSTONE-303、KEYNOTE-811等研究的阳性结果进一步证实了免疫治疗在HER-2阳性和阴性胃癌中的有效性, 拓宽了相应的适应证, 改变了临床实践选择; 但围手术期胃癌的免疫治疗探索仍任重道远, 因为免疫治疗整体应答率低且患者个体间异质性大, 精准筛选免疫优势人群十分重要, 更需对免疫微环境精准、全面、动态评估。常规的PD-L1和肿瘤突变负荷预测胃癌免疫疗效的特异度和敏感度仍待提高, 需借助新兴的组学技术来进行优化。伴随着SPOTLIGHT和GLOW两项III期研究的阳性结果, Claudin 18.2靶点获批在即, 即将增加晚期胃癌的治疗选择, 但如何进一步筛选获益人群及后线药物的排兵布阵仍有待进一步探索。以DS-8201、维迪西妥单抗为代表的新型抗ADC药物逐渐崭露头角, 药物研究的持续迭代必将为胃癌患者带来新的福音。“精准”已成为未来药物研发的必然方向, 无论是对现有靶点的新型机制探索与整合, 还是对小众靶点的研究, 均需继续深入挖掘和精准设计。未来在摸索中不断前进, 以为胃癌患者的药物治疗及方案提供更多选择, 改善其临床结局。

参考文献

- [1] ZHANG X, LI Z, LIANG H, et al. LBA78 Overall survival of perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy: an updated analysis of RESOLVE trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2): S1318-S1319.
- [2] YUAN S, NIE R C, 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, 41:4001.
- [3] DING X, WANG X, 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, 41:364-364.
- [4] 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, 40:4003.
- [5] OH D Y, JANJIGIAN Y Y, AL-BATRAN S E, et al. 1290 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(Suppl 4):S1520-S1521.
- [6] SHITARA K, RHA S Y, WYRWICZ L S, 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(Suppl 2): S1316.
- [7] LI C, ZHENG Y, SHI Z, et al. 1512MO perioperative camrelizumab (C) combined with rivoceranib (R) and chemotherapy (chemo) versus chemo for locally advanced resectable gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: the first interim analysis of a randomized, phase III trial (DRAGON IV)[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2): S852.
- [8] LI S, YU W, LUO H T, et al. Neoadjuvant therapy with immune checkpoint blockade, antiangiogenesis, and chemotherapy for locally advanced gastric cancer[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):8.
- [9] TERASHIMA M, KANG Y K, KIM Y W, 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.
- [10] SMYTH E, MAUER M, CELLA C, et al. O-6 EORTC 1707 VESTIGE: Adjuvant immunotherapy in patients (pts) with resected gastroesophageal adenocarcinoma (GEA) following preoperative chemotherapy with high risk for recurrence (ypN+ and/or R1)—An open-label randomized controlled phase II study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 1):S182-S183.
- [11] 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.
- [12] 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, 41:358.
- [13] JANJIGIAN Y Y, SHITARA K, MOEHLER M H, et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/

- gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 3-year follow-up from CheckMate 649[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41:291.
- [14] XU J, JIANG H, PAN Y, et al. Abstract CT078: first-line treatment with sintilimab (sin) vs placebo in combination with chemotherapy (chemo) in patients (pts) with unresectable gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: final overall survival (OS) results from the randomized, phase III ORIENT-16 trial[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(Suppl 8):CT078.
- [15] ZHANG X, WANG J, WANG G, et al. LBA79 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(Suppl 2):S1319.
- [16] 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]. *J Clin Oncol*, 2023, 41:286.
- [17] 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.
- [18] LIU C, FANG F, KONG Y, et al. Tumor Area Positivity (TAP) score of programmed death-ligand 1 (PD-L1): a novel visual estimation method for combined tumor cell and immune cell scoring[J]. *Diagn Pathol*, 2023, 18(1):1-10.
- [19] JI J F, SHEN L, GAO X Y, et al. A phase I b/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(Suppl 4):308.
- [20] JI J, SHEN L, LI Z, et al. A phase I b/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(Suppl 16):4031.
- [21] ZHANG L, WANG Y, LI Z, et al. Clinicopathological features of tumor mutation burden, Epstein-Barr virus infection, microsatellite instability and PD-L1 status in Chinese patients with gastric cancer[J]. *Diagn Pathol*, 2021, 16(1):38.
- [22] MAO Y, WU X, XU N, et al. 136P pembrolizumab in patients of Chinese descent with microsatellite instability-high/mismatch repair deficient advanced solid tumors: KEYNOTE-158[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2):S235.
- [23] MURO K, KAWAKAMI H, KADOWAKI S, et al. 1513MO a phase II study of nivolumab plus low dose ipilimumab as first-line therapy in patients with advanced gastric or esophago-gastric junction MSI-H tumor: first results of the NO LIMIT study (WJOG13320G/CA209-7W7)[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2):S852-S853.
- [24] JANJIGIAN Y Y, SHITARA K, AJANI J, et al. Abstract CT037: nivolumab plus ipilimumab vs chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma: CheckMate 649 biomarker analyses[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(Suppl 8):CT037.
- [25] 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.
- [26] SHEN L, CHEN P, LU J, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in Chinese patients (pts) with previously treated HER2-positive locally advanced/metastatic gastric cancer (GC) or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA): primary efficacy and safety from the phase II single-arm DESTINY-Gastric06 (DG06) trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 4):S1542-S1543.
- [27] LEE K W, BAI L Y, JUNG M, et al. 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(Suppl 2):S855-S856.
- [28] 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(Suppl 4):356.
- [29] LIU D, GONG J, XU Y, et al. Pyrotinib combined with SHR6390 in the treatment of refractory advanced HER2-positive gastric cancer or solid tumors: safety and efficacy results from a phase I d trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl 4):368.
- [30] SHITARA K, LORDICK F, BANG Y J, 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.
- [31] SHAH M A, SHITARA K, AJANI J A, 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.
- [32] JANJIGIAN Y Y, SUN W, ROCHA LIMA C M S P, et al. A multi-cohort phase I /II a clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of TST001 administered as a monotherapy, with nivolumab or standard of care in patients with locally advanced or metastatic solid tumors: TransStar101[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl 16):TPS4176.
- [33] SHARMA S, STARODUB A, XU N, et al. Preliminary results

- of a phase 1/2, first-in-human, open-label, dose escalation study of ZL-1211 (anti-Claudin 18.2 mAb) in patients with unresectable or metastatic solid tumors[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(Suppl 16):2537.
- [34] HUANG J, ZHANG B, WANG Y, et al. Safety and preliminary efficacy of MIL93 in patients with advanced solid tumors: the monotherapy part of a phase 1 trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(Suppl 4):798.
- [35] GONG J F, SHEN L, HOU J, et al. Safety results of Q-1802, a Claudin18.2/PD-L1 bsABs, in patients with relapsed or refractory solid tumors in a phase 1 study[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(Suppl 16):2568.
- [36] WANG Y, GONG J, LIN R, et al. First-in-human dose escalation and expansion study of SYSA1801, an antibody-drug conjugate targeting claudin 18.2 in patients with resistant/refractory solid tumors[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(Suppl 16):3016.
- [37] XU R H, WEI X L, ZHANG D S, et al. A phase 1a dose-escalation, multicenter trial of anti-claudin 18.2 antibody drug conjugate CMG901 in patients with resistant/refractory solid tumors[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(Suppl 4):352.
- [38] YUAN J, SHEN L, LIU T, et al. Efficacy and safety of infgratinib in locally advanced or metastatic gastric cancer or gastroesophageal junction adenocarcinoma patients with FGFR2 gene amplification[J]. Ann Oncol, 2023, 34(Suppl 2):S859-S860.

收稿日期：2023-12-25

引用本文：张一繁，谢通，彭智，等. 2023年度胃癌治疗现状与问题[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(1): 1-8.