

胃癌免疫治疗和靶向治疗的进展与挑战(2023—2024年)

钱焱, 蔡世荣*

中山大学附属第一医院 胃肠外科中心, 广东 广州 510080

【摘要】 胃癌是全球癌症发病率第五、死亡率第四的恶性肿瘤;而我国的胃癌发病率居世界第一。胃癌具有发病隐匿、异质性强、预后差等特点,很多患者在初诊时已是晚期,药物治疗是其主要治疗手段,也是胃癌研究的热点。近年来随着免疫治疗、靶向治疗的进步,胃癌的药物治疗也取得了不少突破,但也面临着新的挑战。本文就2023—2024年胃癌在免疫治疗和靶向治疗领域取得的进展和突破进行述评,也提出了在当前这个免疫后时代胃癌靶向治疗所面临的难点和挑战,以期对未来胃癌药物治疗的进一步探索提供思路和建议。

【关键词】 胃癌; 免疫治疗; 靶向治疗

Progress and challenges in immunotherapy and targeted therapy for gastric cancer in 2023–2024

Qian Yan, Cai Shirong*

Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

*Corresponding author: Cai Shirong, E-mail: caishr@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Gastric cancer (GC) is the fifth morbidity and the fourth mortality of cancer in the world. The incidence of GC in China ranks first in the world. GC has the characteristics of occult onset, strong heterogeneity and poor prognosis. Majority patients are first diagnosed in the advanced stage. Drugs are the main treatment method for GC and a hot spot of GC research. In recent years, with the rapid progress of immunotherapy and targeted therapy, the drug therapy has made many breakthroughs. However, we are facing multiple challenges about it. We reviewed the progress and breakthrough made in the field of immunotherapy and targeted therapy for GC in 2023–2024, and put forward the difficulties and challenges currently in order to provide ideas and suggestions for further exploration of drug therapy for GC in future.

【Key words】 Gastric cancer; Immunotherapy; Targeted therapy

胃癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一,在我国其发病率和病死率在恶性肿瘤中都位居第三^[1]。胃癌具有异质性较高、复发转移率高、预后差等特点,虽然手术是胃癌治疗的主要手段,但在我国,约有90%的患者初诊时已是进展期/晚期,5年总生存(overall survival, OS)率不足30%^[2]。因

此,药物治疗仍然是胃癌的主要治疗方法。近年来,随着免疫治疗、靶向治疗等治疗手段的不断发展,胃癌治疗也逐步向个性化、精准化方向进展。本文回顾总结了胃癌药物治疗,特别是免疫治疗和靶向治疗,在2023—2024年取得的最新进展;也指出了当前胃癌靶向治疗所面临的难点和挑战,以期对未来胃癌药物治疗的进一步探索提供思路和建议。

1 围手术期的免疫治疗:挣扎与徘徊

对于局部进展期胃癌,国内外指南都将新辅助治疗作为极为重要的治疗方式,被临床广泛认可和实践。2023年欧洲肿瘤内科学会(European

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82173239);广东省基础与应用基础研究基金项目区域联合基金-青年基金项目(2021A1515110759);广东省自然科学基金面上项目(2022A1515011534, 2023A1515011187);广州市科技计划项目(2024A04J4699)

*通信作者:蔡世荣, E-mail: caishr@mail.sysu.edu.cn

Society of Medical Oncology, ESMO)年度会议上,胃癌围手术期治疗领域最著名的 RESOLVE 研究更新了5年随访结果:在局部进展期($cT_{4b}N^+M_0$ 或 $cT_{4b}N_xM_0$)胃癌患者中,与单纯术后辅助XELOX方案(奥沙利铂+卡培他滨)相比,围手术期使用SOX方案(奥沙利铂+替吉奥)能明显提高5年OS率(60.0%比52.1%, $HR=0.79$,95% CI 0.62~1.00)和5年无病生存(disease-free survival, DFS)率(53.2%比45.8%, $HR=0.79$,95% CI 0.63~0.98);同时可降低21%的死亡风险。就单纯术后辅助治疗而言,SOX方案的5年OS率和5年DFS率非劣于XELOX方案^[3]。这项结果进一步证实了围手术期SOX方案能改善患者预后,奠定了SOX方案在胃癌围手术期一线方案中的地位。

近年来,随着免疫治疗的不断发展,免疫治疗在肿瘤治疗中的作用越来越显著,同时免疫治疗也在逐步从晚期治疗向前推进到围手术期治疗。目前,全世界范围有多项胃癌围手术期免疫治疗的临床研究在不断推进。KEYNOTE-585研究是一项随机、双盲、多中心、Ⅲ期临床研究,用于评估围手术期帕博利珠单抗或安慰剂联合化疗对局部晚期可切除胃或胃食管结合部(gastric/gastroesophageal junction, G/GEJ)腺癌患者的疗效和安全性,2024年ESMO-GI大会公布了终期分析结果,中位随访时间达到59.9个月。无论是主要队列,还是主要+FLOT(氟尿嘧啶+奥沙利铂+多西他赛+亚叶酸钙)队列,与单纯化疗相比,帕博利珠单抗联合化疗能够显著提高病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率(13.4%比2.0%,14.2%比2.8%)。两组队列中帕博利珠单抗组均延长了无事件生存(event-free survival, EFS)期(44.4个月比25.7个月, $HR=0.81$,95% CI 0.67~0.98;47.0个月比26.9个月, $HR=0.80$,95% CI 0.67~0.95)。与第3次中期分析的数据相比,发现延长随访时间并不能增加EFS率。主要队列中帕博利珠单抗组的中位OS期达到71.8个月,而对照组为55.7个月($HR=0.86$,95% CI 0.71~1.06);而主要+FLOT队列中,帕博利珠单抗组的中位OS期尚未达到,安慰剂组为55.7个月($HR=0.86$,95% CI 0.71~1.03)。帕博利珠单抗组的5年生存率均提高了6%(主要队列:54%比48%;主要+FLOT队列:55%比49%)。但值得注意的是,在亚组分析中发现程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)综合阳性评

分(combined positive score, CPS) ≥ 10 以及微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)的患者能够在帕博利珠单抗联合化疗方案中得到较好的生存获益。研究数据分析显示,对于PD-L1 CPS <1 的局部进展期胃癌患者,免疫治疗联合化疗仅能提高4.2%的pCR率,同时无法带来EFS和OS的生存获益,因此这部分患者并不建议在围手术期添加免疫治疗。在CSP ≥ 1 的患者人群中,免疫治疗联合化疗能提高12.1%的pCR率,同时能够获得短期生存获益(EFS: $HR=0.77$, OS: $HR=0.84$)。免疫治疗联合化疗能够给CPS ≥ 10 或MSI-H的这部分人群带来较高的pCR率,并获得较好的短期(EFS)和长期生存(OS)获益。此外,Ⅲ期患者无论在主要队列还是主要+FLOT队列中均能从免疫治疗中获益(主要队列 OS: $HR=0.73$, 95% CI 0.58~0.92;主要+FLOT队列 OS: $HR=0.77$, 95% CI 0.63~0.95),但这种获益并不能体现在Ⅱ期(主要队列 OS: $HR=1.20$, 95% CI 0.76~1.90;主要+FLOT队列 OS: $HR=1.00$, 95% CI 0.67~1.50)和Ⅳ_a期(主要队列 OS: $HR=3.39$, 95% CI 1.20~9.60;主要+FLOT队列 OS: $HR=2.34$, 95% CI 0.83~5.88)的患者中,这一结果提示在胃癌围手术期治疗的选择需要参考多方面因素,PD-L1的表达水平、MSI状态以及肿瘤临床分期都可能影响患者获益。安全性方面,两组的 ≥ 3 级治疗相关不良反应(treatment-related adverse events, TRAE)(64%比63%)和手术相关不良反应发生率(23%比20%)相似^[4]。2023年的美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)会议上公布了NEOSUMMIT-01的初步研究结果,其评估在局部晚期可切除G/GEJ腺癌患者围手术期使用程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)单抗特瑞普利单抗联合化疗(SOX或XELOX)方案的有效性,根据研究的主要终点——病理学完全退缩/中度退缩率[肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG)0/1]的统计分析,特瑞普利单抗联合化疗组中TRG0/1率明显高于化疗组(44.4%比20.4%, $P=0.009$);此外特瑞普利单抗联合化疗组中pCR率也有显著升高(24.1%比9.3%, $P=0.039$)。两组患者的手术并发症发生率(11.8%比13.5%)、死亡率(1.9%比0)、 ≥ 3 级TRAE发生率(27.8%比25.9%)等均无明显差异;远期生存数据还有待进一步随访统计。DANTE研究证实阿替利珠单抗联合FLOT方案对比单纯FLOT

方案可以显著提高可切除 G/GEJ 腺癌患者的 pCR 率(24%比 15%),且当 PD-L1 表达越高,肿瘤消退越明显;而 MSI-H 亚组患者的 pCR 率高达 63%^[5]。PERSIST 研究中,信迪利单抗联合 SOX 方案治疗可切除的局部进展期 G/GEJ 腺癌能够将 pCR 率从 4.8%(95%CI 0.1%~23.8%)提高到 26.9%(95%CI 11.6%~47.8%);次要终点主要病理学缓解率(69.2%比 28.6%)和肿瘤降期率(76.9%比 52.4%)等都有明显改善;两组的安全性相当^[6]。除了 PD-1,其配体 PD-L1 对应的单抗在胃癌围手术期治疗中的作用也在被探索。MATTERHORN 评估了 PD-L1 单抗度伐利尤单抗联合 FLOT 方案对比安慰剂联合 FLOT 方案用于可切除局部晚期 G/GEJ 腺癌围手术期治疗的有效性和安全性,目前公布的数据显示度伐利尤单抗联合 FLOT 能够提高 12%的 pCR 率(19%比 7%,OR=3.08,95%CI 2.03~4.67)^[7]。与 KEYNOTE-585 相比,MATTERHORN 研究的主要观察终点设置单一从而避免了统计学的复杂性。另外,MATTERHORN 全部人群均使用 FLOT 方案,是目前国际上普遍认为比既往两药方案疗效更好的化疗方案。因此,MATTERHORN 的研究结果非常值得期待。上述研究都已经证实对于局部可切除的进展期 G/GEJ 腺癌患者,新辅助免疫+化疗取得了较好的近期疗效,明显提高了 pCR 率和肿瘤降期率,安全性可控,但是否能将较好的近期疗效转化为长期生存获益,还有待继续随访更新数据。

消化道肿瘤的治疗,除了化疗、免疫治疗外,靶向治疗也是不可或缺的一部分。靶向药物在 G/GEJ 腺癌围手术期的效用也在不断探索。2023 年 ESMO 大会发布了首个评估局部进展期 G/GEJ 腺癌围手术期使用“靶-免-化”三联疗法的 III 期临床研究 DRAGON-IV,结果显示,与单纯 SOX 化疗组相比,阿帕替尼+卡瑞利珠单抗+SOX 化疗组的 pCR 率提高了 13.7%(18.3%比 5%, $P<0.0001$);两组的药物安全性相当,而外科医生最担心靶向药物对手术的影响,结果发现三联方案并不会对手术产生影响或增加术后并发症,两组的手术并发症发生率也相当(27.1%比 33.3%)^[8]。该研究是首个将“靶-免-化”三联疗法应用在胃癌围手术期治疗的临床研究,也为胃癌围手术期的治疗策略开辟了新的道路。

虽然,目前公布的几项大型研究的初步数据

都证实,对于局部进展期的 G/GEJ 腺癌,化疗+免疫±靶向治疗能够取得较好的疗效,提高 pCR 率,但刚刚过去的 2024 年 ASCO 年会上公布了一项 ECOG-ACRIN EA2174 研究的初步结果,该研究探讨了围手术期应用纳武利尤单抗和伊匹木单抗治疗局部区域食管和胃食管结合部腺癌的疗效。根据公布的前期新辅助 pCR 率的结果,在新辅助卡铂+紫杉醇+放疗的方案基础上联合纳武利尤单抗并不能提高可切除食管或胃食管结合部腺癌患者的 pCR 率(21.0%比 24.8%, $P=0.27$)^[9]。这一结果与既往的结果有所不同,可能需要进一步探索放疗对免疫治疗疗效的影响,同时也提出了疑问:在 G/GEJ 腺癌围手术期治疗领域单纯加法是否能够达到我们所期待的效果?或者说:在局部进展期 G/GEJ 腺癌的术前新辅助治疗阶段如何将现有的治疗方法排兵布阵才能取得更好的转化效果?

ATTRACTION-5 是首个评估免疫治疗联合化疗作为根治性手术切除后辅助治疗模式在 III 期 G/GEJ 腺癌治疗中疗效的 III 期临床试验。但遗憾的是,根据 ASCO 2023 年公布的数据,化疗基础上增加纳武利尤单抗并不能提升无复发生存(recurrence-free survival, RFS)率,免疫组 3 年的 RFS 率为 68.4%(95%CI 63.0%~73.2%),而安慰剂组为 65.3%(95%CI 59.9%~70.2%)。但亚组分析提示,PD-L1 CPS ≥ 1 、III C 期、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 1 分的患者似乎能够从辅助免疫治疗中获益^[10]。这是否与微小残留的肿瘤病灶、肿瘤微环境的改变等有关,还有待深入探索。但该研究结果也给免疫治疗过度使用的现状敲响了警钟,在缺乏循证依据的时候,对于胃癌辅助治疗中是否需要加用免疫治疗需谨慎对待。

2 晚期胃癌的免疫治疗:持续推进

2.1 一线免疫治疗

免疫治疗经过多年的探索和发展,在晚期胃癌的治疗中已经奠定了极为重要的地位,目前国内外的各项指南都已经将化疗联合 PD-1/PD-L1 抑制剂作为晚期胃癌一线治疗推荐。CheckMate-649、ORIENT-16、RATIONALE-305、KEYNOTE-859、GEMSTONE-303 等众多 III 期全球多中心的临床研究都证实免疫治疗联合化疗能有效提高晚期胃癌患者的无进展生存(progression-free survival,

PFS)率和OS率。在2024年ASCO大会上公布的CheckMate-649研究的最新4年随访结果,中国人群亚组中纳武利尤单抗联合化疗组的中位生存时间达到14.3个月,而化疗组仅为10.3个月($HR=0.62$);而在PD-L1 CPS ≥ 5 的亚组中4年OS率高达25%,显著高于化疗组的11%,中位生存时间延长了5.9个月(15.5个月比9.6个月, $HR=0.56$)。此外,最新的数据还显示,当纳武利尤单抗联合化疗组的患者在初始18周内达到完全缓解或部分缓解且CPS ≥ 5 时,其中位OS期高达21.5个月,显著高于病情稳定(11.1个月)和进展(7.9个月)的患者^[11]。这一结果提示了对免疫治疗联合化疗能早期应答的患者能够获得更好的长期生存获益。这是首个回答了免疫治疗联合化疗能否在晚期胃癌患者中将早期良好应答转化成长期生存获益的大型III期临床研究,在晚期胃癌的研究领域中具有里程碑式的意义。2023年的ESMO线上全体会议上公布了KEYNOTE-859的研究结果,在意向治疗(intention-to-treat, ITT)人群中帕博利珠单抗联合化疗组的中位PFS期延长了1.3个月(6.9个月比5.6个月, $HR=0.76$,95%CI 0.67~0.85),而中位OS期延长了1.4个月(12.9个月比11.5个月, $HR=0.78$,95%CI 0.70~0.87),死亡风险降低22%,客观缓解率(objective response rate, ORR)和缓解持续时间(duration of response, DOR)都明显改善^[12]。ORIENT-16是首个基于中国人群的免疫治疗联合化疗在晚期胃癌中疗效的研究,其在2023年美国癌症研究协会(American Association for Cancer Research, AACR)会议上公布最终分析结果显示,信迪利单抗联合化疗能够显著延长晚期胃癌患者的OS期(15.2个月比12.3个月),在PD-L1 CPS ≥ 5 的人群中优势更大,中位OS期延长了6.3个月(19.2个月比12.9个月)^[13]。RATIONALE-305在2024年日本肿瘤内科学会(Japanese Society of Medical Oncology, JSMO)上公布了亚洲亚组的研究结果,在PD-L1表达阳性[PD-L1肿瘤区域阳性评分(tumor area positivity score, TAP) $\geq 5\%$]的患者中,替雷利珠单抗联合化疗组的中位OS期达到18个月,比安慰剂联合化疗组延长了4个月($HR=0.71$,95%CI 0.56~0.89);而在ITT人群中替雷利珠单抗组的中位OS期为16.4个月,安慰剂组是14.1个月($HR=0.83$,95%CI 0.70~0.97)^[14]。GEMSTONE-303是首个PD-L1抑制剂在晚期胃

癌领域取得阳性结果的研究,在PD-L1 CPS ≥ 5 的患者中,舒格利单抗联合化疗组患者的ORR(68.6%比52.7%)、PFS期(7.62个月比6.08个月, $HR=0.66$,95%CI 0.54~0.81)和OS期(15.6个月比12.7个月, $HR=0.75$,95%CI 0.61~0.92)都有明显提升;而两组的3~5级TRAE发生率相当(31.1%比28.7%)^[15]。上述研究都表明,对于晚期胃癌患者,相较于传统的化疗,免疫治疗联合化疗能够获得更好的疾病控制和生存获益;并且PD-L1的表达程度与生存获益相关,PD-L1表达越高生存获益趋势越明显。虽然部分研究在PD-L1阴性的患者中也取得了阳性结果,但与PD-L1表达阳性的患者相比,免疫治疗在PD-L1阴性患者中的获益是较为有限的。如何改善或者预测免疫治疗的疗效是目前胃癌晚期治疗中面临的棘手问题。免疫评分、肿瘤浸润淋巴细胞、肿瘤淋巴细胞评分等都在被尝试用于评估肿瘤免疫活性及预测肿瘤免疫治疗疗效。2024年的ESMO-GI大会公布了FFCD 1703 POCHI研究的初步结果,上述标志物有至少1个阳性的微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)/错配修复完整(proficient mismatch repair, pMMR)的结直肠癌患者从免疫治疗联合化疗+靶向治疗中获益显著^[16]。虽然相关研究在胃癌领域中尚为空白,但该研究给未来更为精准的免疫治疗获益胃癌人群的筛选提供新的思路和方向。

卡度尼单抗(AK104)是全球首个PD-1/细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4, CTLA4)双特异性抗体,在多种实体瘤中均取得了较好的疗效。2022年的ASCO-GI大会上首次公布了AK104联合化疗作为晚期G/GEJ癌一线治疗的I b/II期研究结果,并在2024年AACR会议上公布了III期临床研究(COMPASSION-15)的中期分析结果,结果显示AK104联合化疗治疗局部不可切除或转移性G/GEJ癌患者的中位OS期达到15.0个月,较安慰剂组的10.8个月显著延长($HR=0.62$,95%CI 0.50~0.78, $P<0.001$)。与既往研究不同的是,在亚组分析中,即使CPS <5 的人群也可以从AK104联合化疗的治疗中获得显著生存受益(中位OS期:14.8个月11.1个月, $HR=0.70$,95%CI 0.51~0.95, $P=0.011$),但CPS >5 的人群获益更大(中位OS期:未达到比10.6个月, $HR=0.56$,95%CI 0.39~0.80, $P<0.01$)。这种获益趋势在次要研究终点PFS上一

致。安全性方面也没有观察到新的安全性信号, AK104 联合化疗组中 ≥ 3 级的 TRAE 发生率为 71.8%,其中以血液学毒性(中性粒细胞减少、骨髓抑制等)的发生率较高,发生率与既往已经公布的多项免疫治疗联合化疗在晚期胃癌治疗中的数据相当^[17]。这一研究结果提示了双靶点免疫治疗药物不仅对免疫活性较高的肿瘤($CPS \geq 5$)表现了较好的疗效,也对既往免疫治疗获益较难($CPS < 5$ 甚至 < 1)的人群有不错的疗效。这为免疫治疗联合化疗在一线治疗晚期 G/GEJ 癌带来了更多希望和期待。这也提示我们在未来的治疗中,精确调控肿瘤免疫微环境是后续让免疫治疗发挥更大作用的新方向。

2.2 后线治疗进展

晚期胃癌的一线治疗近年来随着多种免疫治疗药物、靶向药物的兴起得到了明显的进步。但二线乃至后线治疗的进展非常缓慢,临床上的选择非常受限。化疗联合血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)抑制剂是目前公认的标准二线治疗。RAINBOW 和 RAINBOW-Asia 研究明确了紫杉醇联合雷莫西尤单抗在晚期胃癌二线治疗中的地位,无论是全球多中心的 RAINBOW 还是亚洲人群的 RAINBOW-Asia 都显示了紫杉醇联合雷莫西尤单抗能够使 PFS 和 OS 获益。呋喹替尼是我国自主研发的一种高选择性、强效的口服 VEGFR1、2、3 抑制剂,其在结直肠癌的后线治疗中发挥着重要作用。2024 年的 ASCO 大会上公布了一项探索呋喹替尼联合紫杉醇作为胃癌二线治疗的疗效和安全性的随机、双盲、安慰剂对照的 III 期试验(FRUTIGA)。研究结果显示,在 IIT 人群中,呋喹替尼联合紫杉醇组的中位 PFS 期达到 5.6 个月,显著长于紫杉醇单药的 2.7 个月($HR=0.57, 95\% CI 0.48 \sim 0.68$);但对长期生存获益有限,中位 OS 期延长没有统计学差异(9.6 个月比 8.4 个月, $HR=0.96, 95\% CI 0.81 \sim 1.13$)。研究者在校正了后续抗肿瘤治疗因素和基线变量后,联合组的 OS 期获益较之前明显(6.9 个月比 4.8 个月, $HR=0.72, 95\% CI 0.53 \sim 0.99$)^[18]。该研究结果与既往紫杉醇类药物或伊立替康单药化疗的标准二线治疗相比,中位 PFS 期和中位 OS 期都有一定程度延长,与 RAINBOW 和 RAINBOW-Asia 公布的数据相当。该方案为晚期胃癌二线治疗提供了更多的选择。

对于既往已经使用过化疗联合免疫治疗一线治疗失败的晚期胃癌患者,是否能在后线继续使用免疫治疗药物以及免疫药物如何选择,也是临床上面临的非常棘手的问题。2024 年 ASCO 会议上发表了一项卡度尼利单抗联合普洛西单抗和紫杉醇作为免疫化疗失败的晚期 G/GEJ 肿瘤患者的二线治疗疗效和安全性的研究,结果显示三药联合组的 ORR 达到 48.0%,疾病控制率(disease control rate, DCR)达到 96.0%,都显著高于普洛西单抗联合紫杉醇组(ORR:48.0%比 35.7%,DCR:96.0%比 92.9%);且三药联合组的中位 PFS 期和中位 DOR 分别为 6.8 个月和未达到;安全性也在可控范围内^[19]。该研究是目前首个针对晚期胃癌一线免疫化疗进展后治疗的临床研究,回答了在单药免疫治疗耐药的情况下仍可以选择双靶点免疫治疗的临床问题,同时也为一线免疫化疗治疗进展后的晚期胃癌患者提供了解决免疫治疗耐药性的潜在策略,其对患者的远期生存获益还有待 III 期研究进一步证实,但可以预见多靶点免疫治疗联合靶向抗血管生成药物及化疗将是在免疫时代晚期胃癌后线治疗的突破点。

3 MSI-H 胃癌“去化疗”治疗的探索

MSI-H 在多种实体瘤中都是一个较为特殊的亚型,在胃癌中也不例外。MSI-H 被认为是免疫治疗获益的特殊标志物。对于 MSI-H 分型的结直肠癌,“去化疗”的单纯免疫治疗已经被各大国内外指南推荐为一线治疗方案;但对于 MSI-H 胃癌的“去化疗”治疗仍在努力探索中。KEYNOTE-061、062 等研究表明了免疫治疗在 MSI-H 胃癌患者中有较高的应答率。KEYNOTE-158 在 2023 年 ESMO 大会上公布的中国队列结果,ORR 高达 70%,12 个月的 DOR 率高达 85.7%,18 个月 PFS 率为 68%,18 个月 OS 率为 80.2%^[20]。虽然队列样本量只有 24 例,且包含瘤种较多,但这是首个全中国人群队列分析,具有较高的参考价值。这些研究结果都提示了帕博利珠单抗在包括胃癌等 MSI-H 实体瘤患者中有较高的应答率,同时也具有持久的抗肿瘤活性,患者能有长期生存获益。

双靶点免疫治疗在 MSI-H 胃癌治疗中的作用也在持续探索中。2023 年 ESMO 大会公布了一项纳武利尤单抗联合伊匹木单抗作为一线治疗 MSI-H 晚期 G/GEJ 癌研究(NO LIMIT)的首次结

果, ORR 达到 62.1% (95% CI 42.3%~79.3%), DCR 达到 79.3% (95% CI 60.3%~92.0%), 而中位 PFS 期为 13.8 个月 (95% CI 13.7~未达到), 12 个月 OS 率达到 80% (95% CI 57%~91%); 安全性方面与已知的双靶点免疫治疗相似^[21]。双靶点免疫治疗在 MSI-H 晚期胃癌治疗中的重要地位已基本奠定, 后续还有待长期随访数据的公布以进一步提高该治疗方案在 MSI-H 晚期胃癌治疗中的地位。

而在进展期胃癌辅助治疗的“去化疗”探索中, EORTC 1707 VESTIGE 研究踏出了重要一步, 但遗憾的是, 根据目前公布的数据, 与单纯化疗组相比, 双靶点免疫治疗组患者的 DFS 期更短 (23.3 个月比 11.9 个月)^[22], 这提示目前在胃癌术后辅助治疗中, 化疗仍是不可能动摇的地位。但对于部分 MSI-H/错配修复缺失 (deficient mismatch repair, dMMR) 的患者, 在治疗过程中“去化疗”模式的探索可能有较大的获益。INFINITY 研究结果显示, 对于 MSI-H/dMMR 的胃癌患者使用曲美木单抗联合度伐利尤单抗进行新辅助治疗, 其 pCR 率可达到 60%^[23], GERCOR_NEONIPIGA 研究也报道了相似的结果, 伊匹木单抗联合纳武利尤单抗新辅助治疗 MSI-H/dMMR 胃癌患者的 pCR 率为 58.6%^[24]。这些结果都提示了对于 MSI-H/dMMR 这部分胃癌人群, 去化疗的双靶点免疫联合治疗能够提供较强的抗肿瘤效果。但上述两项研究都存在入组患者临床分期相对较早的情况, 因此, 双靶点免疫疗法在 MSI-H/dMMR 进展期胃癌围手术期治疗中的疗效和安全性还有待大样本的 III 期临床研究验证。

除了单纯免疫治疗, 免疫治疗联合靶向治疗, 也是“去化疗”治疗探索中的重要分支。一项探索呋喹替尼联合信迪利单抗治疗晚期胃癌疗效的开放标签、多中心、单臂 II 期临床研究结果显示, 对于一线患者, 呋喹替尼联合信迪利单抗可以达到 72.2% (13/18) 的 ORR, 中位 PFS 期达到 11.0 个月 (95% CI 6.9~16.5); 而在既往接受过一线治疗失败的患者中, ORR 为 33.3% (2/6), DCR 为 83.3%, 中位 PFS 期为 10.5 个月 (95% CI 1.2~未达到)。在不同的 PD-L1 表达水平 (CPS \geq 5 和 CPS \geq 10) 一线患者中并没有看到明显的临床应答区别^[25]。这一结果提示了呋喹替尼联合信迪利单抗在 G/GEJ 腺癌中表现出了良好的抗肿瘤活性, 也开拓了晚期胃癌治疗的新思路。对于无法耐受化疗或化疗依

从性较差的患者, 这种靶免联合的“去化疗”治疗方案可能可以提高患者的耐受性和依从性, 提供新的治疗选择。

4 靶向治疗在晚期胃癌中的进步和突破

4.1 人表皮生长因子受体 2

人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性在中国胃癌患者中的占比 12%~18%, 虽然所占比例不高, 但其生物学行为差、恶性程度高, 预后较差^[26]。早在 2010 年, ToGA 研究就首次证实了曲妥珠单抗联合化疗能够有效提高 HER2 阳性胃癌患者的预后, 奠定了胃癌抗 HER2 靶向治疗的基石。KEYNOTE-811 是首个评估化疗联合抗 HER2 靶向及免疫治疗对晚期胃癌疗效的临床研究。2023 年 ESMO 更新了 KEYNOTE-811 的中期结果, 一线曲妥珠单抗联合化疗的基础上加用帕博利珠单抗可显著提高晚期 HER2+ 胃癌患者的 ORR (73% 比 60%), 延长中位 PFS 期 (10.0 个月比 8.1 个月, HR=0.73, 95% CI 0.61~0.87) 和 OS 期 (20.0 个月比 16.8 个月, HR=0.84, 95% CI 0.70~1.01); 这一生存优势在 CPS \geq 1 的患者人群中尤甚 (中位 PFS 期: 10.9 个月比 7.3 个月, HR=0.71, 95% CI 0.59~0.86; 中位 OS 期: 20.0 个月比 15.7 个月, HR=0.81, 95% CI 0.67~0.98)^[27]。这一研究结果表明, 对于 HER2 阳性且 PD-L1 阳性的患者, 化疗联合抗 HER2 靶向治疗及免疫治疗能够有效改善该类患者的预后。泽尼达妥单抗 (ZW25) 是一种抗 HER2 的双特异性抗体, 同时针对 HER2 的两个不同细胞外结构域——ECD4 和 ECD2。一项开放标签、多中心、Ib/II 期研究的初步结果显示, 替雷利珠单抗联合 ZW25+化疗治疗 HER2 阳性晚期胃癌患者的整体 DCR 为 100%, ORR 可以达到 70% 以上^[28]。这一结果表明 ZW25 联合替雷利珠单抗和 CAPEOX (卡培他滨+奥沙利铂) 在治疗一线 HER2 阳性胃癌中有较好的抗肿瘤活性, 其对生存的改善程度还有待后续研究进一步证实。此外, 一项评估卡瑞利珠单抗联合吡咯替尼及化疗在 HER2 阳性晚期 G/GEJ 癌疗效的 I 期临床研究报道了不错的反应效果, 在吡咯替尼 320 mg 剂量组中患者的 ORR 为 96.0%, DCR 为 100%^[29]。上述研究结果都奠定了“化疗+靶向+免疫”方案在晚期 HER2+G/GEJ 癌一线治疗中的地位。

在2023年ESMO-Asia年会上公布了一项关于靶向HER2的新型抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)类药物T-DXd(DS-8201),在经治HER2阳性晚期G/GEJ癌中国患者中疗效和安全性的研究(DESTINY-Gastric06),结果显示,在73例人群中,确认的ORR为28.8%,中位PFS期为5.7个月而中位OS期为10.2个月,安全性方面与既往的报道相当。这一研究结果表明对于接受过两种或两种以上抗肿瘤治疗的HER2阳性晚期胃癌患者,T-DXd具有较好的抗肿瘤活性,且持续时间较长^[30]。值得注意的是,DESTINY-Gastric06入组的患者中有约30%的患者既往接受过其他新型抗HER2相关的治疗,这说明T-DXd对于既往接受过一次或多次抗HER2治疗的患者仍有一定的抗肿瘤效果,为这部分患者的后线治疗提供了保障。

维迪希妥单抗(RC48)是一种国产的抗HER2的ADC类药物,C008研究探讨了RC48在HER2阳性的经治晚期G/GEJ癌患者中的疗效和安全性,其ORR为24.8%、DCR为42.4%,中位PFS期为4.1个月,中位OS期达到7.9个月^[31]。基于该研究的成功,维迪西妥单抗被中国临床肿瘤学会和中国抗癌协会指南作为HER2阳性晚期胃癌三线治疗的推荐方案。此外,该研究还发现,对于HER2中等表达,即免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)2+但荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)阴性的患者疗效亦相当;因此还改写了晚期胃癌HER2阳性的定义,将既往定义的IHC 3+或IHC 2+且FISH阳性,改为了IHC 3+或2+,拓展了可能受益的人群。2024年的ASCO大会口头报告一项评估RC48+替雷利珠单抗+替吉奥联合方案在HER2阳性晚期胃癌一线治疗的疗效和安全性的临床研究(RCTS),主要研究终点是由研究者评估的ORR为94.3%,DCR为98.1%,1年的PFS率为71.8%,1年的OS率为97.6%;亚组分析则显示不同的HER2表达水平(IHC 2+或3+)、PD-L1表达水平(CPS<1, CPS<5或CPS≥5),均能从该方案中获益;安全性方面,任意级别的不良反应发生率为88.7%,≥3级的不良反应发生率为52.8%,与既往单药或双药研究持平,且没有发现新的安全事件^[32]。该研究也是在“化疗+靶向+免疫”联合方案的基础上进行的,同时一定程度上降低了化疗治疗强度,从以往的两

药、三药方案调整为单药口服,可能会在一定程度上增加患者对治疗的耐受性。此外,这一研究结果拓展了对于HER2阳性的晚期胃癌患者一线治疗的多样选择,同时填补了HER2 IHC 2+但FISH阴性这一类既往认为是HER2阴性患者的精准治疗的缺口,拓展了受益人群,我们对其后续随访结果非常期待。

另一个国产的靶向HER2的ADC类药物ARX788在晚期胃癌的治疗中也表现出较好的应用前景,其多中心、剂量递增的I期临床研究结果报道确认的ORR为37.9%,DCR为55.2%,中位PFS期为4.1个月,中位OS期为10.7个月。该数据与T-DXd的数据相当,更优于RC48的研究结果^[33]。这一研究结果提示了ARX788对HER2阳性晚期胃癌的优良抗肿瘤活性;且探索性分析发现*ERBB2*突变患者的响应率更好。ARX788作为抗HER2的新型ADC类药物,在HER2阳性胃癌治疗中非常有前景,其对远期生存的获益情况还有待正在进行的国际多中心、随机、开放、对照II/III期临床研究(ACE-Gastric-02)的结果进一步明确。

除了靶向药物之外,靶向HER2的免疫细胞治疗也在晚期胃癌中不断探索。针对HER2/neu受体过表达的B细胞免疫治疗HER-Vaxx(IMU-131)联合化疗的HERIZON研究和表达HER2 TAC的自体T细胞(TAC01-HER2)的TACTIC-2研究都在HER2+晚期胃癌中取得不错的反应率和可控的安全性^[34-35]。这些研究对HER2+晚期胃癌的治疗探索提供了新的方向和机遇,这部分患者未来的治疗选择将更为多元、精准、个体化,但这也给临床医生在治疗药物的挑选、剂量的选择等治疗决策的制定上提出了新的调整。

4.2 Claudin 18.2

Claudin 18.2是在正常胃黏膜细胞表达的跨膜蛋白,发挥着连接上皮和内皮细胞的作用,近年来的研究发现在胃黏膜细胞恶性转化过程中Claudin 18.2蛋白会被逐渐暴露在细胞表面,从而成为胃癌治疗独特的靶点。佐妥昔单抗是第一个靶向Claudin 18.2的嵌合型免疫球蛋白G1单克隆抗体,诱导抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用/补体依赖的细胞毒作用效应。近期,两个全球、多中心、双盲、随机对照III期研究SPOTLIGHT和GLOW研究在同时进行,旨在评估佐妥昔单抗联合mFOLFOX6(奥沙利铂+亚叶酸+氟尿嘧啶)或

CAPEOX 对 Claudin 18.2 阳性、HER2 阴性的晚期 G/GEJ 腺癌的疗效和安全性。根据 2024 年 ASCO 公布的最终分析数据, SPOTLIGHT 研究中佐妥昔单抗联合 mFOLFOX6 组的中位 PFS 期为 11.0 个月(95%CI 9.7~12.5), 中位 OS 期为 18.2 个月(95%CI 16.1~20.6), 比对照组 8.9 个月的中位 PFS 期(95%CI 8.2~10.4, $HR=0.730, P=0.0024$)和 15.6 个月的中位 OS 期(95%CI 13.7~16.9, $HR=0.78, P=0.0075$)均有显著延长^[36]。GLOW 研究结果也显示了相似的中位 PFS 期(8.28 个月比 6.80 个月, $HR=0.682, P=0.0005$)和中位 OS 期(14.32 个月比 12.16 个月, $HR=0.771, P=0.0079$)延长趋势^[37]。除此以外, 也有多种作用于 Claudin 18.2 的靶向药物在进行多项研究, 如 IBI343、AZD0901、CMG901 等, 这些研究表明抗 Claudin 18.2 治疗在胃癌治疗中的前景广阔。但由于 Claudin 18.2 在正常胃黏膜细胞中也有表达, 因此, 该类药物是否会加重胃肠道不良反应、影响患者依从性甚至加重正常黏膜损伤等一直是该类药物的临床研究中值得关注的话题, 根据 SPOTLIGHT 和 GLOW 研究的报告, 相关不良反应都在可控范围内, 但在临床应用中对于其安全性的管理还是应该加大重视。

除了靶向药物, Claudin 18.2 嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(CT041)也在进行 I 期临床研究, 根据 2024 年 ASCO-GI 的海报报道, 总共入组了 7 例经治疗的 Claudin 18.2 阳性的晚期 G/GEJ 癌患者, ORR 为 43.9%(3/7), 中位 PFS 期为 5.7 个月, 中位 OS 期为 8.9 个月, 在治疗剂量为 600×10^6 个细胞的队列中甚至有 1 例患者达到了完全缓解, 这一结果提示了 Claudin 18.2 CAR-T 细胞治疗在 Claudin 18.2 阳性的晚期 G/GEJ 癌中较好的抗肿瘤活性, 后续随访结果以及 II/III 期临床研究结果令人期待^[38]。

基于 Claudin 18.2 靶向治疗的良好疗效, Claudin 18.2 靶向治疗联合免疫治疗, 甚至“化疗+靶向+免疫”联合方案在 Claudin 18.2 阳性胃癌中的疗效是后续关注的热点。在 2024 年 ASCO 年会上公布了一项 Claudin 18.2 单抗(TST001)联合纳武利尤单抗和 CAPEOX 一线治疗进展期 G/GEJ 腺癌的 I/II a 期临床研究(TranStar102)G 队列的数据, 结果显示该三联方案的疗效与 Claudin 18.2 表达水平存在明显关联, 在 Claudin 18.2 高/中表达的患者中, 无论 PD-L1 表达水平高低, 中位 PFS 期

可以达到 12.6 个月, ORR 为 68.0%; 但在 Claudin 18.2 阴性患者中, 中位 PFS 期仅为 6.7 个月, ORR 为 50%^[39]。该研究结果提示在目前现有的化疗联合免疫治疗的晚期胃癌一线治疗中加上抗 Claudin 18.2 的靶向治疗能够带来临床获益, 特别是 Claudin 18.2 高/中表达水平患者的预后有较大幅度的改善, 或将成为晚期胃癌一线治疗的新方向。

Claudin 18.2 靶向治疗在晚期胃癌临床研究中持续突进, 其是否成为下一个 HER2, 非常值得期待。但在此期间, 尚有很多难点问题亟需解决, 比如目前缺乏对 Claudin 18.2 阳性的判读标准的规范, 不同的研究使用了不同的判读标准, 使得不同的研究之间缺少可比性。此外, Claudin 18.2 高表达仅占胃癌患者的 30%, 对于 Claudin 18.2 低表达的胃癌患者而言, 目前仍缺乏较为有效的证据, 而越来越多的 ADC 类药物以及 Claudin 18.2 与其他靶点的双特异性抗体的研发, 可能会为这部分患者带来福音。但不可否认, Claudin 18.2 靶向治疗的发展为胃癌的靶向治疗在沉寂多年后走出了坚实的一步。

4.3 成纤维细胞生长因子受体 2

成纤维细胞生长因子受体 2(fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)在 20%~30%的晚期 G/GEJ 腺癌中被观察到, 其也逐渐成为继 Claudin 18.2 后又一新兴的胃癌治疗靶点。贝玛妥珠单抗是一种人源化免疫球蛋白 G1 单抗, 能够选择性地抑制 FGFR2b 信号转导, 增强对表达 FGFR2b 的肿瘤细胞的抗体依赖性细胞毒性。FIGHT 研究评估了贝玛妥珠单抗联合 mFOLFOX6 对晚期一线治疗 FGFR2b+晚期 G/GEJ 癌的有效性和安全性, 在其最终分析中, 贝玛妥珠单抗联合 mFOLFOX6 能够显著延长患者的 PFS 期(14.0 个月比 7.3 个月, $HR=0.43$)和 OS 期(24.7 个月比 11.1 个月, $HR=0.52$), 这一结果提示了贝玛妥珠单抗在 FGFR2b 阳性晚期胃癌中的良好且长效的抗肿瘤活性^[40]。基于“化疗+靶向+免疫”联合方案的思路, Fortitude-102 研究的第一部分首先评估了贝玛妥珠单抗联合 mFOLFOX6 及纳武利尤单抗的耐受性和安全性, 在随访的 13 个月中未发现新的安全信号, 也未发现贝玛妥珠单抗与纳武利尤单抗之间存在药物相互作用; 而其第二部分对有效性探讨的研究目前正在招募中, 期待其 III 期研究结果。

除了 FGFR2, FGFR1 和 3 都是潜在治疗靶点

之一。英菲格拉提尼(BGJ398)是一种FGFR1-3选择性口服酪氨酸激酶抑制剂,其在临床前的胃癌模型中显示出了显著的抗肿瘤活性。LB1001-201研究中的队列1评估了英菲格拉提尼在FGFR2基因扩增的晚期G/GEJ癌后线治疗中的有效性和安全性,确认的ORR达到25.0%,且未观察到导致停药或死亡的TRAE^[41]。这一结果提示了英菲格拉提尼对FGFR2基因扩增的晚期G/GEJ癌具有较好的抗肿瘤活性,且安全性可控。

上述这些仍在进行中的研究,初步证明了FGFR靶向治疗对FGFR阳性胃癌有良好的抗肿瘤效果,该靶点或将成为继HER2、Claudin 18.2之后又一重要治疗靶点,期待后续更多的临床研究深入挖掘,为胃癌治疗的精准化、个性化提供更坚实的基础和支持。

5 总结

胃癌作为全球癌症发病率第五、死亡率第四的恶性肿瘤,其治疗方法的探索一直在不断推进。除了手术方式的演变,药物治疗在晚期胃癌和围手术期治疗过程中起着非常重要的作用。近几年来,随着免疫治疗的蓬勃发展,胃癌的药物治疗也已经进入免疫时代。随着KEYNOTE-859、ORIENT-16、RATIONALE-305、CheckMate-649等研究不断公布的长期随访数据,晚期胃癌治疗中PD-1/PD-L1治疗已经成为基石,无论是HER2阳性和阴性胃癌,免疫治疗都占据了一席之地。面对既往PD-L1表达水平较低患者免疫治疗获益受限以及免疫耐药后线选择匮乏的困局,多靶点免疫药物以及联合靶向治疗都为突破这一困局打开新的思路。对于围手术期治疗中免疫治疗的探索仍然任重而道远,现有的多项临床研究都取得了较好的DCR,但远期生存的获益程度较为有限、个体差异较大。因此,如何将免疫治疗短期疗效进一步拓展到长期生存获益、如何甄别免疫获益和免疫耐受的人群从而使围手术期免疫治疗的疗效最大化等临床痛点都还有待深入探讨和进一步评估。现阶段Claudin 18.2靶点在晚期胃癌治疗中获得了巨大突破,打破了胃癌靶向治疗继HER2之后的长时间沉默,越来越多的靶点及相关药物研究逐渐显露头角,给胃癌治疗带来了更多的选择,但这也对我们提出了挑战:如何更为精准地筛选优势人群?如何将这些药物在后线治疗中合理组合应用?

精准治疗是未来治疗的趋势,无论是从人群筛选还是靶点选择,更加精细准确的选择,才能更好地改善胃癌患者的临床结局。

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, 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, 74(3): 229-263.
- [2] HE F, WANG S, ZHENG R, et al. Trends of gastric cancer burdens attributable to risk factors in China from 2000 to 2050[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2024, 44: 101003.
- [3] 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(Suppl2): S1318-S1319.
- [4] SHITARA K, RHA SY, WYRWICZ LS, et al. LBA3 Final analysis of the phase III KEYNOTE-585 study of pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy as perioperative therapy in locally advanced gastric and gastroesophageal junction cancer[J]. Ann Oncol, 2024, 35(Suppl1): S213.
- [5] YUAN S, NIE R, JIN Y, et al. Perioperative toripalimab and chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: a randomized phase 2 trial [J]. Nat Med, 2024, 30(2): 552-559.
- [6] 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 (Suppl4): S364.
- [7] JANJIGIAN YY, AL-BATRAN S-E, WAINBERG ZA, et al. Pathological complete response (pCR) to 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) with or without durvalumab (D) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): Subgroup analysis by region from the phase 3, randomized, double-blind MATTERHORN study[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(Suppl3): abstr LBA246.
- [8] 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(Suppl2): S852.
- [9] EADS JR, GRAHAM N, GIBSON MK, et al. A phase II/III study of peri-operative nivolumab (nivo) and ipilimumab (ipi) in patients (pts) with locoregional esophageal (E) and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: Results of the neoadjuvant pathologic complete response (pCR) rate (ECOG-ACRIN EA2174) [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl16): S4000.
- [10] 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(Suppl16): S4000.
- [11] WYRWICZ LS, SHITARA K, MOEHLER M, et al. 419P Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): Additional analyses from 4-year (y) follow-up (FU) of CheckMate 649 [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(Suppl1): S169-S170.
- [12] RHA SY, WYRWICZ LS, WEBER PEY, et al. VPI-2023: Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Phase III KEYNOTE-859 study [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(3): 319-320.
- [13] XU J, JIANG H, PAN 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.
- [14] QIU M, OH D, KATO K, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial [J]. *BMJ*, 2024, 385: e078876.
- [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(Suppl2): S1319.
- [16] TOUGERON D, EMILE JF, BODERE A, et al. LBA1 Pembrolizumab in combination with xelox and bevacizumab in patients with microsatellite stable (pMMR/MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC) and a high immune infiltrate: A proof of concept study - Preliminary results of FFCD 1703 POCHI trial [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(Suppl1): S212.
- [17] JI J, SHEN L, LI Z, et al. CT006 - Cadonilimab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for unresectable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (COMPASSION-15): A randomized, double-blind, phase 3 trial [C]. American Association for Cancer Research, 2024, San Diego.
- [18] XU R, WANG F, SHEN L, et al. Fruquintinib plus paclitaxel versus paclitaxel as second-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FRUTIGA): A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl36): S438780.
- [19] ZHANG X, WANG Y, XIANG X, et al. Efficacy and safety of cadonilimab in combination with pulocimab and paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer who failed immunochemotherapy: A multicenter, double-blind, randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl16): S4012.
- [20] WU X, MAO Y, XU N, et al. 601P Pembrolizumab in patients of Chinese descent with microsatellite instability-high/mismatch repair deficient advanced solid tumors: KEYNOTE-158 [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl4): S1707.
- [21] 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(Suppl2): S852-S853.
- [22] 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(Suppl1): S182-S183.
- [23] 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 (Suppl4): S358.
- [24] ANDRE 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.
- [25] WEI X, LI J, YUAN H, et al. 1519P Fruquintinib plus sintilimab in patients (pts) with either treatment-naïve or previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: Results from a multicenter, single-arm phase II study [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34 (Suppl2): S856.
- [26] VAN CUTSEM E, BANG YJ, FENG F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(3): 476–484.
- [27] RHA SY, KAWAZOE A, BAI Y, et al. 1300 The phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled KEYNOTE-811 study of pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl4): S1521–1522.
- [28] LEE K, BAI L, 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 Ib/II study [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl2): S855–S856.
- [29] LI S, BAO J, LI X, et al. Multicenter phase I dose escalation and expansion study of pyrotinib in combination with camrelizumab and chemotherapy as first-line treatment for HER2-positive advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. *EclinicalMedicine*, 2023, 66: 102314.
- [30] SHEN L, CHEN P, LU J, et al. 172P 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(Suppl4): S1542–S1543.
- [31] 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.
- [32] LI S, LIU Z, LIU Y, et al. Efficacy of disitamab vedotin (RC48) plus tislelizumab and S-1 as first-line therapy for HER2-overexpressing advanced stomach or gastroesophageal junction adenocarcinoma: A multicenter, single-arm, phase II trial (RCTS) [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl16): S4009.
- [33] ZHANG Y, QIU M, WANG J, et al. Phase I multicenter, dose-expansion study of ARX788 as monotherapy in HER2-positive advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. *Cell Rep Med*, 2022, 3 (11): 100814.
- [34] OLSON D, DUMBRAVA EE, GEORGE M, et al. 1528P A phase I/II trial investigating safety and efficacy of autologous TAC01-HER2 in relapsed or refractory solid tumors [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl2): S860.
- [35] TOBIAS J, KUNDI M, GARNER-SPITZER E, et al. 1536P HERIZON: A phase II study of HER-Vaxx (IMU-131), a HER2-targeting peptide vaccine plus standard of care chemotherapy in patients with HER2+ advanced stomach cancer – Dose-dependent anti-cancer antibodies correlating with improved clinical outcome [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl2): S864.
- [36] SHITARA K, CUTSEM EV, LORDICK F, et al. Final overall survival results from phase 3 SPOTLIGHT study evaluating zolbetuximab + mFOLFOX6 as first-line (1L) treatment for patients (pts) with claudin 18 isoform 2 (CLDN18.2)+, HER2-, locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl16): S4036.
- [37] LORDICK F, SHAH MA, SHITARA K, et al. 134MO Updated efficacy and safety results from phase III GLOW study evaluating zolbetuximab + CAPOX as first-line (1L) treatment for patients with claudin-18 isoform 2-positive (CLDN18.2+), HER2-, locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl4): S1524.
- [38] QI C, LIU C, GONG J, et al. Claudin18.2-targeted chimeric antigen receptor T cell-therapy for patients with gastrointestinal cancers: Final results of CT041-CG4006 phase I trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl16): S2501.

- [39] ZHANG X, GUO Z, ZHANG J, et al. First -line osetitamab (TST001) plus nivolumab and capox for advanced g/GEJ cancer (TranStar102): Results of cohort G from a phase I/IIa study [J]. J Clin Oncol, 2024, 42 (Suppl16): S4048.
- [40] KANG Y, QIN S, LEE K, et al. 136MO Bemarituzumab (bema)+FOLFOX6 as first-line treatment in patients with FGFR2b overexpressing locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction cancer (G/GEJC): East Asia subgroup of FIGHT final analysis [J]. Ann Oncol, 2023, 34(Suppl4): S1525.
- [41] YUAN J, SHEN L, LIU T, et al. 1527P Efficacy and safety of infigratinib in locally advanced or metastatic gastric cancer or gastroesophageal junction adenocarcinoma patients with FGFR2 gene amplification [J]. Ann Oncol, 2023, 34(Suppl2): S859-S860.

收稿日期: 2024-08-02