

·述评·

生物标志物在胃/胃食管结合部腺癌中的研究进展及临床应用

林青雨, 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/胃食管结合部腺癌是一类高度异质性的消化道恶性肿瘤。传统的手术、化学治疗及内镜治疗虽在一定程度上改善了患者的预后,但对于晚期病例疗效有限。近年来,随着分子生物学和免疫学研究的深入,生物标志物在胃/胃食管结合部腺癌中的应用逐渐成为精准治疗的重要基石。本文总结了目前临床实践中较为常用的生物标志物,包括高微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)/错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1),并重点介绍了新兴的Claudin18.2(CLDN18.2)与成纤维细胞生长因子受体2b(fibroblast growth factor receptor 2b, FGFR2b)。上述标志物不仅能作为评估预后的指标,还可直接指导靶向及免疫治疗的选择。特别是CLDN18.2和FGFR2b的最新Ⅲ期研究结果,为其纳入指南推荐治疗项目提供了循证支持。总体而言,MSI-H/dMMR、HER2、PD-L1已构成胃/胃食管结合部腺癌分子分型与精准治疗的核心基础。通过对这些标志物的检测,临床医生能够实现更科学的治疗选择,从而显著改善患者预后。未来,随着检测技术的进步与更多临床证据的积累,这些生物标志物将与新兴分子靶点(如CLDN18.2、FGFR2b等)形成互补,共同推动胃/胃食管结合部腺癌患者的治疗进入更为精准和个体化的新时代。

【关键词】 胃腺癌; 胃食管结合部腺癌; 高微卫星不稳定; 错配修复缺陷; 人表皮生长因子受体2; 程序性死亡受体配体1; 精准治疗

Research and clinical progress of biomarkers in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma

Lin Qingyu, Cai Shirong*

Gastrointestinal Surgery Center, 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 and gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinomas are highly heterogeneous malignancies of the digestive tract. Traditional approaches such as surgery, chemotherapy, and endoscopic treatment have improved prognosis to some extent, but therapeutic efficacy remains limited in advanced cases. In recent years, with the deepening of molecular biology and immunology research, the application of biomarkers in G/GEJ adenocarcinoma has gradually become an essential cornerstone of precision medicine. This review summarizes the most commonly used biomarkers in current clinical practice, including microsatellite instability-high (MSI-H)/deficient mismatch repair (dMMR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and programmed death-ligand 1 (PD-L1), while highlighting emerging targets such as Claudin18.2 (CLDN18.2) and fibroblast growth factor receptor 2b (FGFR2b). These biomarkers not only serve as prognostic indicators but also directly guide the selection of targeted and immunotherapeutic strategies. In particular, the latest phase III trial results for CLDN18.2 and FGFR2b provide strong evidence supporting their inclusion in guideline-recommended treatment options. Overall, MSI-H/dMMR, HER2, and PD-L1 have formed the core foundation of molecular subtyping and precision treatment in G/GEJ adenocarcinoma. Through biomarker

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

testing, clinicians can make more evidence-based treatment decisions, thereby significantly improving patient outcomes. Looking ahead, with advances in detection technologies and the accumulation of clinical evidence, these biomarkers, together with emerging molecular targets such as CLDN18.2 and FGFR2b, are expected to complement each other and collectively drive the management of G/GEJ adenocarcinoma into a new era of precision and individualized therapy.

【Key words】 Gastric adenocarcinoma; Gastroesophageal junction adenocarcinoma; Microsatellite instability-high; Deficient mismatch repair; Human epidermal growth factor receptor 2; Programmed death-ligand 1; Precision therapy

自20世纪50年代5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)首次用于消化道肿瘤治疗以来,外科手术、内镜下治疗与化学治疗(简称化疗)共同构成了胃/胃食管结合部(gastric/gastroesophageal junction, G/GEJ)腺癌的综合治疗体系。然而,尽管局限期肿瘤患者在根治性切除后可获得相对良好的长期生存,但合并区域淋巴结转移或远处转移的晚期患者预后依然不理想^[1]。随着肿瘤免疫学的发展,人们逐渐认识到肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)在肿瘤发生、发展与免疫逃逸中的重要作用。这一认识促进了免疫治疗的快速发展,使其成为继手术、化疗、靶向治疗之后的新型治疗策略。特别是在免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)出现后,部分G/GEJ腺癌患者获得了显著的生存获益^[2]。

然而,G/GEJ腺癌具有高度的分子与免疫学异质性。不同患者甚至同一患者的不同病灶都可能在分子特征和免疫微环境上存在明显差异,这导致相同的治疗方案在不同人群中疗效差异显著。因此,仍需通过分子生物学手段寻找和验证有效的生物标志物,以指导患者分层,优化个体化治疗策略。目前,临床实践中已应用的强制性生物标志物包括人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)和微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)状态,这些标志物能够直接指导治疗方案的选择^[3]。同时,随着研究的深入,新兴生物标志物不断涌现,如Claudin18.2(CLDN18.2)、Epstein-Barr病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、成纤维细胞生长因子受体2(fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)b、肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)和神经生长因子受体酪氨酸激酶(neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK)等,为精准免疫治疗的拓展提供了更多可能。本文将系统综述G/GEJ腺癌相关的生

物标志物,重点探讨其分子机制、临床研究进展及在精准治疗中的价值,并结合最新指南提出未来展望。

1 DNA 错配修复缺陷与微卫星不稳定性

DNA 错配修复(mismatch repair, MMR)系统在维持基因组稳定性方面发挥着关键作用。当MMR相关基因发生突变或修复蛋白缺失时,DNA复制过程中产生的错配碱基无法被及时纠正,从而导致微卫星序列的重复次数异常,形成MSI。根据不稳定程度,MSI分为高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H; ≥ 2 个微卫星位点不稳定)和低度不稳定(microsatellite instability-low, MSI-L; 1个微卫星位点不稳定)两类。近年来,免疫治疗在MSI-H/错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)实体瘤中的研究取得了里程碑式的进展。KEYNOTE-016研究首次明确了MSI-H/dMMR肿瘤对程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)抑制剂具有高度敏感性,为免疫治疗奠定了理论基础^[4]。随后,KEYNOTE-164和KEYNOTE-158证实,帕博利珠单抗可显著改善不可切除或转移性MSI-H/dMMR结直肠癌及非结直肠癌实体瘤患者的预后。基于上述循证证据,帕博利珠单抗治疗获美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准,成为全球首个不限肿瘤来源、基于生物标志物的“泛瘤种”疗法。

在胃癌中,MSI-H/dMMR亚型同样展现出独特的临床意义。一项荟萃分析结果显示,MSI-H/dMMR胃癌患者整体预后良好,且单纯手术治疗的生存优势甚至优于联合术后辅助化疗,提示传统化疗可能并非此类患者的最佳选择^[5]。PRODIGY研究证实,局部进展期dMMR胃癌患者未能从含多西他赛的新辅助化疗方案中获得无进展生存(progression-free survival, PFS)期和总生存(overall survival, OS)期的改善,印证了其细胞毒

性化疗的低敏感性^[6]。

针对 MSI-H/dMMR 胃癌患者,围手术期免疫治疗的相关研究不断涌现。NEONIPIGA 研究在 32 例可切除 MSI-H/dMMR 型 G/GEJ 腺癌患者中采用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的新辅助方案,获得了较高的病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率,且并未出现意料之外的毒性反应^[7]。另一项 INFINITY 研究则探索了曲美木单抗联合度伐利尤单抗的针对 MSI-H/dMMR 可切除 G/GEJ 癌患者的新辅助治疗策略,在 15 例可评估患者中实现了 60% 的 pCR 率和 80% 的主要病理缓解(major pathological response, MPR)率,显示出令人鼓舞的疗效^[8]。与此同时,KEYNOTE-585 研究报道帕博利珠单抗联合化疗可提高 G/GEJ 癌患者的 pCR 率,但在改善无事件生存(event-free survival, EFS)期方面并未达到统计学意义^[9]。MATTERHORN 研究是一项全球、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究,旨在评估度伐利尤单抗联合 FLOT 方案(奥沙利铂+多西他赛+5-FU+亚叶酸钙)用于可切除 G/GEJ 癌患者围手术期治疗的有效性和安全性,结果表明度伐利尤单抗联合 FLOT 方案在围手术期可显著延长 EFS 期,疗效优于单纯 FLOT 方案^[10]。值得关注的是,中国主导的 DRAGON IV/CAP 05 研究显示,卡瑞利珠单抗、阿帕替尼联合 SOX 方案(奥沙利铂+替吉奥)化疗显著提高了局部进展期 G/GEJ 腺癌患者的 pCR 率(18.3%比 5.0%),与单纯 SOX 方案的差值为 13.7% ($OR=4.5$,单侧 $P<0.0001$),且安全性良好^[11]。

总体而言,MSI-H/dMMR 型 G/GEJ 腺癌患者预后较好,但对传统化疗反应不佳。免疫治疗的出现显著改变了此类患者的治疗格局,从转移性阶段到围手术期均展现出良好的临床获益。目前,免疫单药治疗逐步向多药联合治疗模式转变,为进一步提升疗效提供了新思路。未来,多中心、大规模随机对照临床研究的结果将有助于明确更优化的治疗策略,并推动 MSI-H/dMMR 型 G/GEJ 腺癌实现更加精准化的分层管理。

2 人表皮生长因子受体 2

HER2 属于受体酪氨酸激酶家族,其过度表达或基因扩增可激活下游磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)和丝裂原活化蛋白激酶

(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路,促进肿瘤细胞增殖与转移。HER2 是 G/GEJ 腺癌中最重要的分子标志物之一,其异常扩增或过表达常提示肿瘤的生物学侵袭性,具有独特的治疗靶点价值。ToGA 研究首次在 III 期临床试验中证实,曲妥珠单抗联合化疗较单纯化疗显著改善 HER2+晚期 G/GEJ 腺癌患者的预后,为此类患者建立了新的标准一线治疗方案,也标志着胃癌进入了抗 HER2 靶向治疗时代^[12]。

相关基础研究则提示了抗 HER2 治疗与免疫治疗的潜在协同作用。在 HER2/neu 转基因小鼠模型中,HER2 特异性单克隆抗体与针对 HER2 的疫苗联合应用,可增强 CD8⁺ T 细胞效应功能,促进免疫细胞浸润,并诱导外周记忆 T 细胞扩增,从而实现更持久的抗肿瘤免疫效应^[13]。这一发现为临床探索 HER2 靶向药物与 ICI 的联合应用提供了重要理论依据。近年来,靶向与免疫联合治疗在 HER2+胃癌中的应用被不断推进。KEYNOTE-811 研究是一项随机、安慰剂对照的 III 期临床试验,旨在评估曲妥珠单抗联合帕博利珠单抗及化疗在 HER2+转移性 G/GEJ 腺癌患者中的疗效^[14]。在第 3 次中期分析中,联合组的中位 PFS 期和 OS 期分别为 10.0 个月和 20.0 个月,高于对照组的 8.1 个月和 16.8 个月。虽然 OS 期未达到预设的统计学差异标准,但 PD-L1 综合阳性评分(combined positive score, CPS) ≥ 1 的特定患者获益显著,提示联合治疗可能带来分层获益。除此之外,国内开展的 II 期研究探索了 PD-1 抑制剂 SHR1210 联合曲妥珠单抗及 CAPOX 方案(卡培他滨+奥沙利铂)在 HER2+ G/GEJ 腺癌患者新辅助治疗中的价值,结果显示该方案安全可行,且 pCR 率达 31.3%,展现出良好的临床应用前景^[15]。目前研究仍在随访中,最终的长期生存数据将进一步验证该方案的临床价值。

总体来看,HER2+ G/GEJ 腺癌的治疗策略正从单纯靶向向“靶向+免疫+化疗”的综合策略演进。随着基础研究对机制认识的不断深入,以及更多临床试验结果的陆续公布,未来有望形成更加精准和个体化的治疗模式,从而改善 HER2+ G/GEJ 腺癌患者的远期预后。

3 程序性死亡受体配体 1

PD-L1 是一种免疫检查点分子,可与 T 细胞

表面的PD-1结合,抑制T细胞活化,导致免疫逃逸。在G/GEJ腺癌中,PD-L1表达具有明显异质性,其在肿瘤细胞和肿瘤相关免疫细胞上的分布均可能影响免疫治疗疗效。PD-L1作为免疫检查点通路中的关键分子,其在G/GEJ腺癌中的表达水平不仅具有预后意义,也在免疫治疗的患者筛选中发挥核心作用。

一项纳入消化道肿瘤的大规模Meta分析显示,PD-L1的中位阳性表达率为49.6%,提示近半数的消化道肿瘤患者可能成为免疫治疗的潜在获益人群^[16]。在检测方法方面,CPS已成为目前应用最为广泛和可靠的PD-L1评估标准。研究表明,CPS是一种稳健且可重复的评分方法,可有效预测胃癌患者对帕博利珠单抗的应答情况^[17]。基于此,帕博利珠单抗被批准作为PD-L1 CPS阳性(CPS $\geq$ 1)的G/GEJ腺癌患者的三线治疗方案。这一检测方法的引入,为免疫治疗的精准化奠定了重要基础。

临床试验进一步证实了PD-L1表达水平与免疫治疗疗效之间的相关性。KEYNOTE-859研究是一项Ⅲ期随机对照试验,共纳入1579例HER2-局部进展期或转移性G/GEJ腺癌患者^[18]。研究结果显示,帕博利珠单抗联合化疗相比安慰剂联合化疗,在PD-L1 CPS $\geq$ 1人群中显著延长了OS期(13.0个月比11.4个月, $HR=0.74$),在PD-L1 CPS $\geq$ 10人群中获益更加显著(15.7个月比11.8个月, $HR=0.65$),同时不良反应可控。该研究结果明确支持了PD-L1可作为免疫治疗分层的重要生物标志物。在此基础上,美国FDA也对PD-1单抗在胃癌中的适应证进行了动态调整。目前,帕博利珠单抗及纳武利尤单抗的应用标准均确立为PD-L1表达阳性(CPS $\geq$ 1)。

4 Claudin18.2

CLDN18.2是紧密连接蛋白家族中的一员,主要在胃黏膜上皮细胞表达。在正常组织中,该蛋白存在于上皮细胞间的紧密连接处;当肿瘤发生后,细胞极性被破坏,导致CLDN18.2外露,因此其成为了潜在的靶向治疗标志物。

佐妥昔单抗是一种首创的嵌合IgG1单克隆抗体,可通过诱导抗体依赖的细胞介导细胞毒性作用和补体依赖的细胞毒性作用发挥抗肿瘤效应。FAST研究首次在Ⅱ期临床试验中验证了佐妥昔

单抗的临床价值^[19]。该研究结果显示,在CLDN18.2+晚期G/GEJ腺癌患者中,佐妥昔单抗联合EOX方案(表柔比星+奥沙利铂+卡培他滨)较单纯EOX方案显著延长了PFS期和OS期,标志着CLDN18.2靶向治疗的重要突破。随后开展的Ⅲ期临床试验则确立了佐妥昔单抗在一线治疗中的价值。SPOTLIGHT研究评估了佐妥昔单抗联合mFOLFOX6方案(奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙)在CLDN18.2+、HER2-局部进展期或转移性G/GEJ腺癌患者中的疗效,结果显示,联合组相比安慰剂组降低了疾病进展或死亡风险($HR=0.75$, $P=0.0066$),中位PFS期分别为10.61个月和8.67个月;同时,联合组的OS获益亦有统计学意义($HR=0.75$, $P=0.0053$)^[20]。GLOW研究则采用佐妥昔单抗联合CAPOX方案,结果同样显示出显著的疗效改善:中位PFS期为8.21个月比6.80个月($HR=0.687$, $P=0.0007$),中位OS期为14.39个月比12.16个月($HR=0.771$, $P=0.0118$)^[21]。以上两项Ⅲ期临床试验结果一致表明,佐妥昔单抗联合含铂化疗方案在CLDN18.2+、HER2-人群中可显著改善PFS期和OS期,且安全性可控,为其作为一线治疗方案提供了坚实证据。

基于上述临床研究结果,中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)胃癌诊疗指南2025版已将CLDN18.2检测升级为I级推荐(1B类证据),标志着CLDN18.2从探索性标志物逐步走向临床实践,针对CLDN18.2状态的检测与靶向治疗有望在未来成为胃癌分子分型治疗的重要组成部分。

5 成纤维细胞生长因子受体2b

FGFR2属于受体酪氨酸激酶家族,主要包括FGFR2a和FGFR2b亚型。其中,FGFR2b异常可通过基因扩增、过表达或融合导致下游信号持续激活,包括PI3K/AKT、MAPK,以及信号转导和转录激活因子(signal transduction and transcription activating factor, STAT)通路,从而促进肿瘤增殖、转移及血管生成。研究显示,FGFR2异常在胃癌中较为常见,在Lauren弥漫型中尤为突出,并且通常提示不良预后^[22]。因此,FGFR2被认为是近年来最具吸引力的新兴治疗靶点之一。

在临床试验方面,Ⅱ期随机对照临床研究FIGHT评估了FGFR2b特异性抗体bemarituzumab联合mFOLFOX6与单纯mFOLFOX6在局部晚期

或转移性 G/GEJ 腺癌患者中的疗效^[23]。最终分析结果显示, bemarituzumab 联合化疗组的中位 PFS 期为 9.5 个月, 对照组为 7.4 个月 ($HR=0.72, 95\% CI 0.49\sim1.08$), 中位 OS 期则分别为 19.2 个月和 13.5 个月 ($HR=0.77, 95\% CI 0.52\sim1.14$)。在 FGFR2b 高表达($\geq 10\%$ 肿瘤细胞阳性)患者中, 疗效优势显著: PFS 期 HR 为 0.43 ($95\% CI 0.26\sim0.73$), OS 期 HR 为 0.52 ($95\% CI 0.31\sim0.80$), 且未报告新的安全性问题。这一结果凸显了 FGFR2b 作为 G/GEJ 腺癌精准治疗新靶点的巨大临床潜力。

基于现有证据, CSCO 胃癌诊疗指南 2025 版已将 FGFR2b 检测纳入分子检测推荐, 并将其列为 III 级推荐。这一更新完善了胃癌的分子分型体系, 为患者分层管理和个体化治疗提供了新的方向。

6 总结与展望

当前, 生物标志物在 G/GEJ 腺癌患者的精准治疗中扮演核心角色。从经典的靶向治疗靶点 HER2 到免疫治疗相关标志物 MSI-H/dMMR, 再到 CLDN18.2 和 FGFR2b 这类新兴靶点, 多项临床研究和国内外指南均表明生物标志物的进展与应用有助于改善肿瘤患者的远期预后。未来, 通过不同生物标志物的联合评估监测与个体化治疗策略的制定, G/GEJ 腺癌的治疗将进入精准化、分层化的全新阶段。MSI-H/dMMR、HER2、PD-L1、CLDN18.2、FGFR2b 等生物标志物不仅能帮助患者分层, 还可指导个体化治疗策略的制定, 从而改善晚期 G/GEJ 腺癌患者的治疗反应。例如, MSI-H/dMMR 状态提示患者能从免疫治疗中显著获益; HER2 阳性患者则推荐采用曲妥珠单抗治疗; PD-L1 CPS 可预测免疫治疗反应; 而 CLDN18.2 和 FGFR2b 作为新兴靶点, 则为患者提供了更多治疗选择。

由于单一生物标志物难以充分反映整体的肿瘤异质性, 未来通过联合评估肿瘤患者的 HER2、PD-L1、MSI、CLDN18.2 及 FGFR2b 状态, 将能更精准地筛选出可从特定治疗中获益的 G/GEJ 腺癌患者, 为优化治疗组合的策略制定提供依据。多组学分析及 TME 研究也将进一步指导精准免疫治疗, 从而改善患者远期的生存获益。目前国内外的最新指南均强调分子检测在晚期 G/GEJ 腺癌患者中的核心作用, 也明确了不同生物标志物检测的推荐和级别。在临床实践过程中, 通常优先进行

HER2 和 MSI/PD-L1 检测, 同时结合 CLDN18.2 和 FGFR2b 状态检测, 从而为 G/GEJ 腺癌患者制定个体化的治疗方案。随着抗体偶联药物、双特异性抗体及新分子靶向药物的开发, G/GEJ 腺癌的治疗策略将得到持续优化。不同生物标志物的联合检测与动态监测有望实现“精准免疫治疗+靶向治疗+化疗”的综合治疗策略, 最大程度延长患者生存期。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字进行处理

参考文献

- [1] 白飞, 王伟, 李胜. 新辅助治疗时代对胃癌外科发展趋势的影响与思考[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2025, 17(1): 34-40.
- [2] 钱焱, 蔡世荣. 胃癌免疫治疗和靶向治疗的进展与挑战(2023—2024 年)[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2024, 16(3): 272-283.
- [3] 林祺, 唐维, 王志雄, 等. 275 例胃癌微卫星不稳定情况及临床病理因素分析[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2023, 15(1): 17-21.
- [4] LE DT, URAM JN, WANG H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J]. N Engl J Med, 2015, 372(26): 2509-2520.
- [5] PIETRANTONIO F, MICELI R, RAIMONDI A, et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(35): 3392-3400.
- [6] HYUNG J, CHO H, KIM HD, et al. DNA mismatch repair deficiency and outcomes of patients with locally advanced gastric cancer treated with preoperative docetaxel, oxaliplatin, and S-1 plus surgery and postoperative S-1 or surgery plus postoperative S-1: a sub-analysis of the phase 3 PRODIGY trial [J]. Gastric Cancer, 2024, 27(1): 110-117.
- [7] 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.
- [8] RAIMONDI A, LONARDI S, MURGIONI S, et al. Tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant or non-

- operative management strategy of patients with microsatellite instability –high resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the INFINITY study by GONO[J]. *Ann Oncol*, 2025, 36(3): 285–296.
- [9] SHITARA K, RHA SY, WYRWICZ LS, et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro –oesophageal cancer (KEYNOTE –585): an interim analysis of the multicentre, double –blind, randomised phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(2): 212–224.
- [10] JANJIGIAN YY, AL –BATRAN SE, WAINBERG Z, et al. Event –free survival (EFS) in MATTERHORN: A randomized, phase 3 study of durvalumab plus 5 –fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel chemotherapy (FLOT) in resectable gastric/ gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(17_suppl): abstr LBA5.
- [11] LI C, TIAN Y, ZHENG Y, et al. Pathologic response of phase III study: perioperative camrelizumab plus rivoceranib and chemotherapy versus chemotherapy for locally advanced gastric cancer (DRAGON IV/CAP 05) [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(4): 464–474.
- [12] BANG YJ, VAN CUTSEM E, FEYEREISLOVA A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2 –positive advanced gastric or gastro –oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open –label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 687–697.
- [13] WOLPOE ME, LUTZ ER, ERCOLINI AM, et al. HER –2/neu –specific monoclonal antibodies collaborate with HER –2/neu –targeted granulocyte macrophage colony –stimulating factor secreting whole cell vaccination to augment CD8⁺ T cell effector function and tumor –free survival in Her –2/neu –transgenic mice [J]. *J Immunol*, 2003, 171(4): 2161–2169.
- [14] JANJIGIAN YY, KAWAZOE A, BAI Y, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2 –positive gastric or gastro –oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE –811 randomised placebo –controlled trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10418): 2197–2208.
- [15] NING L, XU J, WANG H, et al. Phase II study of SHR1210 and trastuzumab in combination with CAPOX for neoadjuvant treatment of HER2 –positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4_suppl): 296.
- [16] DAI C, WANG M, LU J, et al. Prognostic and predictive values of PD –L1 expression in patients with digestive system cancer: a meta –analysis [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 3625–3634.
- [17] KULANGARA K, ZHANG N, CORIGLIANO E, et al. Clinical utility of the combined positive score for programmed death ligand –1 expression and the approval of pembrolizumab for treatment of gastric cancer [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2019, 143(3): 330–337.
- [18] RHA SY, OH DY, 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.
- [19] SAHIN U, TÜRECI Ö, MANIKHAS G, et al. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first –line treatment of advanced CLDN18.2 –positive gastric and gastro –oesophageal adenocarcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(5): 609–619.
- [20] SHITARA K, LORDICK F, BANG YJ, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2 –positive, HER2 –negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro –oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double –blind, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10389): 1655–1668.
- [21] 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.
- [22] OOKI A, YAMAGUCHI K. The beginning of the era of precision medicine for gastric cancer with fibroblast growth factor receptor 2 aberration [J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(6): 1169–1183.
- [23] WAINBERG ZA, KANG YK, LEE KW, et al. Bemarituzumab as first –line treatment for locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: final analysis of the randomized phase 2 FIGHT trial[J]. *Gastric Cancer*, 2024, 27(3): 558–570.

收稿日期: 2025–09–13