

## 局部进展期胃癌围手术期免疫治疗的进展与临床实践再思考

黄凯铨, 赵丽瑛\*

南方医科大学南方医院 普外科, 广东 广州 510410

**【摘要】** 近年来,免疫治疗在胃癌治疗领域取得重要进展,其应用已由晚期治疗前移至可切除局部进展期胃癌(locally advanced gastric cancer, LAGC)的围手术期治疗。多项Ⅲ期随机对照试验表明,围手术期免疫治疗可提高LAGC的病理完全缓解率并改善无事件生存;MATTERHORN研究证实了围手术期免疫治疗的生存获益,标志着围手术期免疫治疗开始重塑LAGC的综合治疗模式。与此同时,围手术期免疫治疗的临床关注重点亦由“能否应用”转向“如何更加精准、合理地应用”,主要包括优势获益人群的精准筛选、围手术期安全性的有效管理、术后治疗策略的优化,以及新辅助免疫治疗背景下外科策略的再评估。在围手术期免疫治疗快速发展并逐步成为LAGC新标准治疗方案的背景下,有必要对现有研究进展进行系统梳理,并对未来临床实践中的关键问题作进一步思考与展望。

**【关键词】** 局部进展期胃癌; 围手术期治疗; 免疫治疗; 精准治疗; D2淋巴结清扫

## Advances in perioperative immunotherapy for locally advanced gastric cancer and reappraisal of clinical practice

Huang Kaihua, Zhao Liying\*

Department of General Surgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510410, Guangdong, China

\*Corresponding author: Zhao Liying, E-mail: zlyblue11@163.com

**【Abstract】** In recent years, immunotherapy has made substantial progress in the treatment of gastric cancer, with its application shifting from advanced disease to the perioperative setting for resectable locally advanced gastric cancer (LAGC). Multiple phase III randomized controlled trials have shown that perioperative immunotherapy can increase the pathological complete response rate and improve event-free survival in patients with LAGC. The MATTERHORN study further demonstrated a survival benefit, marking the beginning of a reshaping of the comprehensive treatment paradigm for LAGC. Meanwhile, the clinical focus of perioperative immunotherapy has shifted from "whether to use it" to "how to apply it more precisely and appropriately", mainly involving precise identification of patients most likely to benefit, effective perioperative safety management, optimization of postoperative treatment strategies, and re-evaluation of surgical strategies in the setting of neoadjuvant immunotherapy. Against the background of the rapid development of perioperative immunotherapy and its emergence as a new standard of care for LAGC, it is necessary to systematically review current advances and further consider the key issues in future clinical practice.

**【Key words】** Locally advanced gastric cancer; Perioperative care; Immunotherapy; Precision medicine; D2 lymphadenectomy

局部进展期胃癌 (locally advanced gastric cancer, LAGC)是胃癌中占比最大的临床类型,整体预后较差<sup>[1]</sup>。尽管围手术期化学治疗(简称化疗)联合根治性胃切除术在一定程度上改善了患者预后,

但其5年总生存(overall survival, OS)率仅达到45%~60%<sup>[2-3]</sup>。因此,既往以围手术期化疗联合D2根治手术为基础的标准治疗模式,已难以进一步满足降低复发风险和改善长期生存的临床需求。

近年来,免疫检查点抑制剂在晚期胃癌一线治疗中的突破性进展,推动了晚期胃癌治疗模式的转

\* 通信作者:赵丽瑛, E-mail: zlyblue11@163.com

变,并改善了部分患者的长期生存。现有高质量临床研究表明,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)较高表达是晚期胃癌一线免疫联合治疗的重要获益人群特征<sup>[4-6]</sup>。此外,在人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性晚期胃癌中,基于免疫治疗、抗HER2治疗与化疗的联合策略进一步提升了疗效<sup>[7]</sup>。基于此,围手术期免疫治疗迅速成为LAGC领域最受关注的研究方向之一。多项Ⅲ期随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)相继显示,在新辅助化疗基础上联合程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)/PD-L1抑制剂,可进一步提高病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率并改善无事件生存(event-free survival, EFS),提示围手术期免疫治疗正逐步成为LAGC治疗的重要方向。

与此同时,围手术期免疫治疗的兴起也促使临床重新审视LAGC综合治疗中的若干关键问题,包括如何精准筛选新辅助免疫治疗的优势获益人群,如何保障免疫联合治疗后的围手术期安全性,是否应根据新辅助治疗后的病理反应进一步优化术后治疗,以及如何在深度病理缓解比例明显提高的背景下重新审视外科手术策略。基于此,围手术期免疫治疗的讨论重点已从“能否应用”逐步转向“如何更加精准、合理地应用”。本文拟结合现有临床研究进展及实践体会,对LAGC围手术期免疫治疗的进展、临床实践及相关外科思考进行述评。

## 1 免疫治疗正在重塑LAGC围手术期治疗模式

目前,在实体瘤领域,免疫治疗已在新辅助、辅助及围手术期等多种治疗模式中开展了一系列高质量研究,但不同治疗时序所带来的临床获益并不一致。ATTRACTION-5研究显示,对于pⅢ期的胃癌患者,术后辅助免疫联合化疗较单纯化疗并未带来生存获益<sup>[8]</sup>。相比之下,SWOG 1801和CheckMate-816等研究提示,新辅助免疫治疗可显著改善局部晚期黑色素瘤和非小细胞肺癌患者的生存<sup>[9-10]</sup>。同时,基础研究亦提示,在引流淋巴结仍然存在的条件下,免疫治疗更有利于诱导和维持有效的抗肿瘤免疫应答<sup>[11-13]</sup>。上述结果提示,术前阶段可能是免疫治疗更具有潜力的干预窗口。

在胃癌领域,多项大型Ⅲ期RCT推动了LAGC围手术期免疫治疗的发展。MATTERHORN研究显示,围手术期度伐利尤单抗联合FLOT方案(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂+多西他赛)相较于安慰剂联合FLOT方案,可显著提高LAGC患者的pCR率(19.2%比7.2%, $RR=2.69$ ,95% $CI$  1.86~3.90)和2年EFS率(67.4%比58.5%, $P<0.001$ )<sup>[14]</sup>。基于该研究的积极结果,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)胃癌诊疗指南已将FLOT联合度伐利尤单抗列为可切除胃癌围手术期治疗的优选方案,适用于PD-L1 CPS $\geq 1$ 或肿瘤区域阳性评分(tumor area positivity score, TAP) $\geq 1\%$ 的患者<sup>[15]</sup>。作为一项在中国人群中开展的研究,AHEAD-G208研究结果显示,在意向性治疗(intention-to-treat, ITT)人群中,阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗及SOX(替吉奥+奥沙利铂)的新辅助方案较单纯SOX化疗可显著提高术后pCR率(18.3%比5.0%, $P<0.0001$ ),但EFS数据尚未成熟<sup>[16]</sup>。KEYNOTE-585研究亦证实,新辅助免疫联合化疗可显著提高pCR率(14.2%比2.8%, $P<0.0001$ ),但在EFS期和OS期方面均未达到预设阳性终点<sup>[17]</sup>。值得注意的是,该研究的亚组分析提示,cⅢ期、PD-L1阳性(PD-L1 CPS $\geq 1$ )及弥漫型组织学类型等部分患者仍可能从免疫治疗中获益,这也进一步凸显了基于分子分型和病理特征实施精准分层治疗的重要性<sup>[18]</sup>。另有ASTRUM-06研究强化了围手术期免疫治疗的生物标志物导向和去化疗理念,该研究以PD-L1 CPS $\geq 5$ 作为核心入组条件,并在辅助治疗阶段采用斯鲁利单抗单药治疗,结果显示,采用新辅助斯鲁利单抗联合化疗,术后序贯斯鲁利单抗单药辅助治疗的方案,相比单纯新辅助/辅助化疗,能够显著延长PD-L1阳性、可切除胃癌或食管胃结合部腺癌患者的EFS期[未达到(95% $CI$  37.9个月~不可估算)比35.9个月(95% $CI$  21.3~52.0个月), $HR=0.73$ ,95% $CI$  0.56~0.94, $P=0.015$ ]为围手术期免疫治疗向精准化和精简化发展提供了新的研究思路<sup>[19]</sup>。

总体而言,现有证据表明,单纯术后辅助免疫治疗难以改善患者生存,而围手术期免疫治疗,尤其是前移至新辅助阶段的治疗模式,更有可能提高LAGC患者的病理缓解水平,并改善部分患者的生存结局。未来仍需进一步明确优势获益人群,并在提高疗效的同时兼顾治疗安全性,从而推动围手术

期免疫治疗更加精准、规范地应用于临床实践。

## 2 着眼围手术期精准治疗, 筛选免疫治疗优势获益人群

晚期胃癌一线治疗已进入精准免疫时代。对于LAGC围手术期免疫治疗而言, 为保证围手术期安全性并且提升治疗获益, 有必要实施精准人群筛选。基于MATTERHORN研究中约90%的人组患者PD-L1 CPS $\geq$ 1, 且其结果支持PD-L1阳性患者的获益趋势, NCCN《胃癌诊疗指南》已将围手术期免疫治疗的推荐限定于PD-L1 CPS $\geq$ 1的患者<sup>[14-15]</sup>。

现有RCT提示, 分期较晚且PD-L1阳性的患者, 可能是围手术期免疫治疗更值得优先考虑的人群。KEYNOTE-585研究虽未达到预设的长期生存阳性终点, 但亚组分析显示, PD-L1阳性及cⅢ期患者的EFS获益更为明显<sup>[18]</sup>; MATTERHORN研究的亚组分析也同样显示, cN<sup>+</sup>期、PD-L1 TAP $\geq$ 1%的患者获益更突出<sup>[14]</sup>。此外, ASTRUM-06研究也进一步将T $\geq$ 3期、N $\geq$ 1期且PD-L1 CPS $\geq$ 5作为核心入组条件<sup>[19]</sup>。笔者团队开展的一项回顾性研究纳入388例接受胃切除术且未接受新辅助治疗的pⅡ/Ⅲ期胃癌或食管胃结合部腺癌患者, 结果显示, PD-L1表达水平在pⅡ期患者中的预后意义有限, 3年无病生存(disease-free survival, DFS)率(HR=0.485, 95%CI 0.193~1.223, P=0.138)和3年OS率(HR=0.529, 95%CI 0.192~1.455, P=0.233)差异均无统计学意义; 而在pⅢ期患者中, PD-L1高表达(PD-L1 CPS $\geq$ 5)与更差的预后相关, 其3年DFS率(50.2%比64.8%, HR=1.602, 95%CI 1.064~2.413, P=0.023)和3年OS率(64.0%比75.1%, HR=1.628, 95%CI 1.028~2.578, P=0.036)均较PD-L1低表达患者低; 多因素分析显示, PD-L1高表达是pⅢ期患者DFS(HR=1.624, P=0.027)和OS(HR=1.653, P=0.043)的独立危险因素<sup>[20]</sup>。综上, 肿瘤负荷较高(如cⅢ期)且PD-L1阳性的患者虽然预后欠佳, 但这类人群可能更适合接受围手术期免疫治疗, 并有望取得更显著的临床获益。

除PD-L1表达水平外, 高微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)/错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)是当前最具代表性的免疫治疗高度敏感人群。多项研究显示, MSI-H/dMMR LAGC无论采用单药免疫治疗

(IMHOTEP研究, pCR率19.4%)、双药免疫治疗(NEONIPIGA研究, pCR率58.6%; INFINITY研究, pCR率60%), 还是化疗联合免疫治疗(NICE研究, pCR率80%), 均可获得显著优于常规围手术期化疗的病理缓解水平<sup>[21-24]</sup>。然而, 对于这一原本预后相对较好的群体而言, pCR率的提高并不必然转化为生存获益。一项关于MSI-H/dMMR可切除胃食管腺癌的荟萃分析显示, 尽管新辅助免疫治疗与围手术期FLOT方案相比, 在提升pCR率方面表现突出(61.9%比3.7%, OR=54.8, P=0.002), 但其3年OS率(72.7%比90.4%, P=0.69)和3年EFS率(70.4%比80.6%, P=0.32)与单纯手术相比差异无统计学意义, 其绝对生存数据甚至呈现不利趋势<sup>[25]</sup>。因此, 虽然MSI-H/dMMR患者是围手术期免疫治疗的重要优势人群, 但其具体治疗策略仍需结合患者一般情况、肿瘤部位、肿瘤负荷及治疗目标进行个体化决策, 不宜简单套用统一模式。同时, 新辅助免疫治疗能否为该人群带来稳定的长期获益, 仍有待更长期的随访结果进一步验证。

EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)阳性胃癌患者同样是值得关注的潜在优势人群, 其具有更突出的免疫生物学特征。癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)研究显示, 该亚型常伴有CD274(PD-L1)和PD-L2基因扩增, 而在MSI-H、基因组稳定型和染色体不稳定型胃癌中相对少见<sup>[26-27]</sup>, 提示其可能具有更高的免疫治疗敏感性, 为免疫检查点抑制剂的应用提供了分子基础。在一项关于LAGC的研究中, EBV阳性患者接受新辅助免疫联合化疗后, pCR率为25.0%, ypN<sub>0</sub>率达81.3%<sup>[28]</sup>, 提示该类患者虽未表现出如MSI-H/dMMR患者那样极高的pCR率, 但可能具有较好的淋巴结降期潜力和长期生存获益前景。

此外, 围手术期“化疗+抗HER2靶向治疗+免疫治疗”模式在HER2阳性患者中亦显示出潜在价值。无论是帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗及FLOT方案, 还是阿替利珠单抗联合曲妥珠单抗及XELOX(卡培他滨+奥沙利铂)方案, 均可明显提高HER2阳性局部胃/食管胃结合部腺癌患者的pCR率, pCR率达38.1%~48.4%<sup>[29-30]</sup>。这提示, HER2阳性LAGC的围手术期治疗可能不再局限于传统化疗, 而有望进一步发展为“化疗+抗HER2靶向治疗+免疫治疗”的综合模式。需要指出的是, 现阶段

段相关证据仍主要来自小样本研究,尚需更高级别 RCT 加以证实。

总体而言,围手术期免疫治疗应逐步建立以临床分期、生物标志物和复发风险为基础的精准筛选框架。现阶段更值得优先考虑的人群主要包括分期较晚的 PD-L1 阳性患者、MSI-H/dMMR 患者、EBV 阳性患者及 HER2 阳性患者。围手术期免疫治疗取得突破后,如何在提高疗效的同时控制治疗风险,进一步筛选出最可能获益的人群并实施精准免疫治疗,已成为未来研究的重要方向。

### 3 围手术期安全管理是围手术期免疫治疗实践的重要环节

围手术期免疫治疗能否最终转化为患者的生存获益,不仅取决于其抗肿瘤疗效,还高度依赖围手术期安全性的有效管理。现有 RCT 显示,围手术期免疫治疗总体安全性可控,在 KEYNOTE-585 和 MATTERHORN 等研究中,其 3 级及以上不良事件及手术相关不良事件的发生率与围手术期化疗方案总体相近<sup>[14, 17]</sup>,提示围手术期免疫治疗并未显著增加整体围手术期风险。

尽管围手术期免疫治疗的不良事件发生率总体可控,但是部分隐匿性较强的免疫相关不良事件,在手术应激和术后恢复过程中容易被误判而导致治疗延误。其中,内分泌系统相关不良事件往往较为隐匿,其临床表现多为乏力、恶心、呕吐、低血压、电解质异常或意识状态改变等非特异性症状,常与肿瘤相关症状、治疗反应或术后并发症相互重叠,从而导致识别不足并延误处理,因此需要结合激素和生化指标进行评估<sup>[31-33]</sup>。基于此,围手术期安全管理不应仅局限于临床试验中总体不良事件发生率的比较,而应更加关注真实世界中少见但严重的免疫相关不良事件的早期识别与及时干预。

在笔者的临床实践中,继发性肾上腺功能减退是围手术期尤需警惕的典型问题。欧洲肿瘤内科学会免疫治疗毒性管理指南和欧洲内分泌学会临床实践指南均将此类不良事件列为需要重点识别的严重内分泌不良事件,并强调其可危及生命,应尽早诊断并给予激素替代治疗<sup>[33-34]</sup>。此外,手术创伤、术后感染等应激因素会进一步增加机体对糖皮质激素的需求;当患者已存在潜在的促肾上腺皮质激素缺乏或继发性肾上腺功能减退时,上

述应激可使围手术期肾上腺功能不全的临床风险放大。胃癌围手术期病例报道显示,接受纳武利尤单抗治疗后行胃切除的患者可在术后出现持续性低血压、低血糖、谵妄等表现,最终证实为继发性肾上腺功能不全<sup>[35]</sup>,提示此类问题在围手术期具有现实临床意义且易被延误识别。对于以治愈为目标的 LAGC 患者,只有在切实保障围手术期安全的前提下,免疫治疗带来的病理缓解才有可能进一步转化为生存获益。

### 4 新辅助免疫治疗后的辅助治疗应由固定模式走向适应性治疗

在传统围手术期治疗模式中,术后辅助治疗通常被视为术前治疗方案的延续,其主要目的在于清除微小残留病灶并降低复发风险。然而,随着新辅助免疫治疗在 LAGC 中的应用不断取得突破,术后治疗模式的优化已成为临床关注的重点。现有证据提示,新辅助免疫治疗后的继续辅助免疫治疗的额外获益尚未明确,术后辅助治疗的决策模式有必要由固定模式逐步转向基于新辅助治疗后的病理缓解程度和复发风险评估的适应性治疗。

这一转变首先来源于对现有临床证据的再认识。ATTRACTION-5 研究显示,在接受 D2 根治术的 pⅢ期胃癌患者中,术后纳武利尤单抗联合化疗并未进一步改善生存<sup>[8]</sup>。与此同时,围手术期免疫治疗显著提高了部分患者的病理缓解水平,KEYNOTE-585 研究显示 68% 的患者实现了原发灶/淋巴结病理降期;但仍有部分患者治疗反应不佳,术后病理分期仍处于高危状态,pT<sub>3-4</sub> 期和 pN<sub>2-3</sub> 期分别占 58.9% 和 29.8%<sup>[36]</sup>。对于上述异质性明显的人群,沿用统一的术后辅助治疗策略显然难以满足精准治疗的要求。因此,新辅助免疫治疗后,术后辅助治疗更合理的方向应是建立基于病理缓解程度和生物学风险的个体化治疗策略。对于达到 pCR 或显著降期的患者,术后是否仍需继续原定全程免疫治疗,值得开展相关的前瞻性研究;而对于治疗反应欠佳、仍持续 N<sup>+</sup> 期或伴有高危生物学特征的患者,则可能需要更积极的术后维持或强化治疗。

### 5 新辅助免疫治疗后 LAGC 的 D2 根治手术策略面临挑战

根治性胃切除联合 D2 淋巴结清扫长期以来

一直是 LAGC 外科治疗的标准方案,其主要目的在于充分清除潜在转移淋巴结、提高分期准确性,并降低术后复发转移风险。近年来多项研究显示,新辅助免疫治疗不仅可显著提高 pCR 率,也可明显促进淋巴结降期。对于未经特定生物标志物筛选的人群, MATTERHORN 和 DANTE 研究分别报告了 58.2% 和 68% 的 ypN<sub>0</sub> 率<sup>[37]</sup>;而在 MSI-H/dMMR 等特殊生物学亚群中,ypN<sub>0</sub> 率可进一步升高,部分研究显示已手术患者的 ypN<sub>0</sub> 率甚至达到 100%<sup>[23]</sup>。这些结果提示,在新辅助免疫治疗后,有相当一部分患者可获得较显著的淋巴结降期。在此背景下,传统 D2 淋巴结清扫策略正面临新的挑战<sup>[38]</sup>。

梁寒教授团队对接受新辅助免疫联合化疗后行根治术的 LAGC 患者开展分析后发现,患者经过新辅助免疫联合化疗后,总体淋巴结转移阳性率为 48.8%,不同肿瘤部位对应的高转移淋巴结分布存在明显差异,且肿瘤退缩分级是影响淋巴结转移的独立危险因素 ( $OR=5.938, 95\% CI 3.028\sim 11.646, P<0.001$ );同时,ypT 分期 ( $HR=1.744, 95\% CI 1.300\sim 2.338, P<0.001$ )、ypN 分期 ( $HR=1.998, 95\% CI 1.503\sim 2.655, P<0.001$ )及术后并发症 ( $HR=1.913, 95\% CI 1.111\sim 3.294, P=0.019$ )是影响总体生存的独立因素<sup>[39]</sup>。该研究提示,新辅助免疫联合化疗可改变 LAGC 的淋巴结转移规律,且反映术后残余肿瘤负荷的 ypT 和 ypN 分期是决定预后的核心指标。此外,生物标志物与新辅助免疫治疗获益的关系是近年来的研究热点,目前笔者团队正基于生物标志物分层开展一项淋巴结退缩特征研究,初步结果显示,在接受以免疫治疗为基础的新辅助治疗后,队列总体 ypN<sub>0</sub> 率达 72.3%,在生物标志物阳性(满足以下条件之一:PD-L1 CPS  $\geq 5$ 、MSI-H/dMMR、EBV 阳性或 HER2 阳性)患者中 ypN<sub>0</sub> 率升高至 82.4%;PD-L1 CPS  $\geq 5$ 、dMMR、EB 病毒阳性和 HER2 阳性均是实现 ypN<sub>0</sub> 的独立保护因素;生物标志物阳性患者未见高转移风险淋巴结(站别转移率  $\geq 10\%$ ),而生物标志物阴性患者的第一站和第二站淋巴结都呈现高转移风险。上述结果表明,新辅助免疫治疗后各站淋巴结的转移风险并非均质改变,而是与肿瘤部位、治疗应答及生物标志物特征等因素密切相关,这也为新辅助免疫治疗背景下外科策略的重新评估提供了重要依据。

对外科策略的再认识,还应建立在对淋巴结

生物学功能重新理解的基础之上。随着肿瘤免疫学的发展,区域淋巴结已不再被单纯视为肿瘤播散通道,而被认为是启动和维持全身抗肿瘤免疫反应的重要免疫枢纽<sup>[40]</sup>。新辅助免疫治疗的疗效发挥,可能在相当程度上依赖于肿瘤引流淋巴结内免疫细胞的活化、扩增与持续应答<sup>[11]</sup>。从这一角度看,外科手术的目标不应仅限于尽可能广泛切除淋巴结,还应考虑在确保肿瘤学安全性的前提下,是否存在进一步优化淋巴结清扫范围、保留部分低转移风险免疫组织结构的可能。

需要强调的是,对外科策略的“再认识”并不意味着否定现阶段 D2 根治术的标准地位。恰恰相反,在当前影像学和术中评估手段尚无法准确判断真实 ypN<sub>0</sub> 状态的前提下,D2 根治术仍然是 LAGC 最可靠、最具肿瘤学安全性的标准术式<sup>[41-42]</sup>。尤其对于肿瘤残存风险高、复发风险高的人群,标准 D2 淋巴结清扫仍具有不可替代的价值,未来甚至需要进一步评估强化清扫在部分患者中的意义。因此,未来外科研究的重点,应逐步转向不同生物学亚群在新辅助免疫治疗后是否存在差异化的清扫边界。对于生物标志物阳性、病理缓解显著且站别转移风险较低的患者,可开展以前瞻性、非劣效设计为基础的研究,探索精准淋巴结清扫的肿瘤学安全性;而对于持续高风险亚群,则仍应强调标准 D2 淋巴结清扫,甚至更积极外科管理的重要性。

## 6 总结与展望

围手术期免疫治疗正在重塑 LAGC 的综合治疗模式。然而,目前围手术期免疫治疗仍处于由临床研究走向临床实践的关键阶段,优势获益人群的精准筛选、围手术期安全性的有效管理、手术清扫范围的合理界定以及术后治疗模式的优化,均有待进一步深入探索。未来应依托高质量临床研究和真实世界证据,推动围手术期免疫治疗由“标准化联合”进一步迈向精准化和个体化应用。

**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] 陈佳鑫,隋红.局部进展期胃癌围手术期治疗研究进

- 展[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(4): 784-788.
- [2] AL-BATRAN SE, HOMANN N, PAULIGK C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10184): 1948-1957.
- [3] ZHANG X, LIANG H, LI Z, 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): final report of a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(3): 312-319.
- [4] JANJIGIAN YY, MOEHLER MH, AJANI JA, et al. Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 5-year (y) follow-up results from CheckMate 649 [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(4\_suppl): 398.
- [5] 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.
- [6] XU J, JIANG H, PAN Y, et al. Sintilimab Plus Chemotherapy for Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer[J]. *JAMA*, 2023, 330(21): 2064-2074.
- [7] JANJIGIAN YY, KAWAZOE A, BAI Y, et al. 14000 Final overall survival for the phase III, KEYNOTE-811 study of pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2 + advanced, unresectable or metastatic G/GEJ adenocarcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(suppl 2): S877-S878.
- [8] KANG Y, TERASHIMA M, KIM YW, et al. Adjuvant nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for stage III gastric or gastro-oesophageal junction cancer after gastrectomy with D2 or more extensive lymph-node dissection (ATTRACTION-5): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024, 9(8): 705-717.
- [9] PATEL SP, OTHUS M, CHEN Y, et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(9): 813-823.
- [10] FORDE PM, SPICER J, LU S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(21): 1973-1985.
- [11] RAHIM MK, OKHOLM TLH, JONES KB, et al. Dynamic CD8+ T cell responses to cancer immunotherapy in human regional lymph nodes are disrupted in metastatic lymph nodes [J]. *Cell*, 2023, 186(6): 1127-1143.e1118.
- [12] TSUI C, HEYDEN L, WEN L, et al. Lymph nodes fuel KLF2-dependent effector CD8+ T cell differentiation during chronic infection and checkpoint blockade [J]. *Nat Immunol*, 2025, 26(10): 1752-1765.
- [13] WIJESINGHE SKM, RAUSCH L, GABRIEL SS, et al. Lymph-node-derived stem-like but not tumor-tissue-resident CD8+ T cells fuel anticancer immunity [J]. *Nat Immunol*, 2025, 26(8): 1367-1383.
- [14] JANJIGIAN YY, AL-BATRAN SE, WAINBERG ZA, et al. Perioperative Durvalumab in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(3): 217-230.
- [15] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Gastric Cancer, Version 2.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology [EB/OL]. [2026-03-20]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf)
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] SHITARA K, RHA SY, WYRWICZ LS, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy as Perioperative Therapy in Locally Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Final Analysis of the Randomized, Phase III KEYNOTE-585 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(29): 3152-3159.
- [19] SHEN L, ZHANG X, JI K, et al. Neoadjuvant/adjuvant serplulimab vs. placebo combined with chemotherapy for PD-L1-positive gastric cancer: A randomized, double-blind, multicenter phase 3 study [J]. *J Clin Oncol*, 2026, 44(16\_suppl): 4009.

- [20] ZHANG H, LI F, ZHANG H, et al. High PD-L1 expression as a negative prognostic factor in stage III but not in stage II gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2026, 32(8): 115333.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] ZHAO L, LIU H, YU J, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant toripalimab plus chemotherapy in localized deficient mismatch repair/microsatellite instability-high gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma (NICE): a multicentre, single-arm, exploratory phase 2 study[J]. *EClinicalMedicine*, 2025, 87: 103421.
- [24] FOUCHARDIERE CDL, ZANAN A, COHEN R, et al. 1448P IMHOTEP phase II trial of neoadjuvant pembrolizumab in dMMR/MSI localized cancers: Results of the digestive non-colorectal cancer cohorts [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35: S899-S900.
- [25] RAIMONDI A, TINÈ G, BALLHAUSEN A, et al. Neoadjuvant CTLA-4/PD-(L)1 Blockade Versus Surgery +/- Chemotherapy in Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: Individual Patient Data Pooled Analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(32): 3457-3467.
- [26] CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. *Nature*, 2014, 513(7517): 202-209.
- [27] DAMANIA B, KENNEY SC, RAAB-TRAUB N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease [J]. *Cell*, 2022, 185(20): 3652-3670.
- [28] ZHAO L, LI G, LIU H, et al. Neoadjuvant toripalimab plus CapeOX in patients with locally advanced EBV-positive gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma (GC/EGJC): Results from the phase II NICE trial[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(16\_suppl): 4069.
- [29] PENG Z, ZHANG X, LIANG H, et al. Atezolizumab and Trastuzumab Plus Chemotherapy for ERBB2-Positive Locally Advanced Resectable Gastric Cancer: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2025, 11(6): 619-624.
- [30] STEIN A, GOEKKURT E, AL-BATRAN SE, et al. Perioperative pembrolizumab, trastuzumab and FLOT in HER2-positive localized esophagogastric adenocarcinoma: a phase 2 trial[J]. *Nat Med*, 2025, 31(12): 4197-4204.
- [31] OHTA R, RYU Y, TANAKA K, et al. Initial symptoms and diagnostic delay in immune checkpoint inhibitor-related adrenal insufficiency: a systematic review and meta-ethnography of case reports [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16: 1636452.
- [32] ZHOU S, HORITA N, SHAO T, et al. Endocrine adverse events in patients with cancer receiving perioperative immune checkpoint blockade: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2024, 16: 17588359241257874.
- [33] HUSEBYE ES, CASTINETTI F, CRISENO S, et al. Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline[J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 187(6): G1-G21.
- [34] HAANEN J, OBEID M, SPAIN L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(12): 1217-1238.
- [35] YAMADA K, SASAKI T, OWADA T, et al. Adrenal Insufficiency-Induced Delirium Following Gastrectomy in a Patient With Gastric Cancer Treated With Nivolumab, Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Report [J]. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2025, 45(4): e70072.
- [36] SHITARA K, BANG YJ, WYRWICZ LS, et al. Surrogate endpoints for survival in KEYNOTE-585: neoadjuvant/adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. *ESMO Open*, 2026, 11(3): 106090.
- [37] LORENZEN S, GÖTZE TO, THUSS-PATIENCE P, et al. Perioperative Atezolizumab Plus Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Docetaxel for Resectable Esophagogastric Cancer: Interim Results From the Randomized, Multicenter, Phase II/III DANTE/IKF-s633 Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(4): 410-420.
- [38] 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.
- [39] 金鹏, 柯彬, 刘勇, 等. 新辅助免疫联合化疗后局部进

- 展期胃癌淋巴结转移规律及预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2025, 28(9): 1006-1014.
- [40] SPITZER MH, CARMI Y, RETICKER-FLYNN NE, et al. Systemic Immunity Is Required for Effective Cancer Immunotherapy[J]. Cell, 2017, 168(3): 487-502.e415.
- [41] SONGUN I, PUTTER H, KRANENBARG EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(5): 439-449.
- [42] DEGIULI M, REDDAVID R, TOMATIS M, et al. D2 dissection improves disease-specific survival in advanced gastric cancer patients: 15-year follow-up results of the Italian Gastric Cancer Study Group D1 versus D2 randomised controlled trial[J]. Eur J Cancer, 2021, 150: 10-22.

收稿日期: 2026-04-01

## · 最新研究速递 ·

### JUPITER-06 最终总生存期分析及探索性生物标志物研究: 特瑞普利单抗联合化疗治疗晚期食管鳞状细胞癌的随机 III 期试验

#### Final overall survival analysis and exploratory biomarker study from JUPITER-06: a randomized phase III trial of toripalimab plus chemotherapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma

**【摘要】** 目的 JUPITER-06 研究的中期分析显示, 对于晚期食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous-cell carcinoma, ESCC) 患者, 特瑞普利单抗联合紫杉醇及顺铂 (TP 方案) 治疗可延长无进展生存 (progression-free survival, PFS) 期和总生存 (overall survival, OS) 期。本文报道了 JUPITER-06 研究的最终分析结果, 并进一步探索与生存获益相关的潜在生物标志物。方法 共 514 例未经治疗的晚期 ESCC 患者按 1:1 的比例随机接受特瑞普利单抗或安慰剂联合 TP 方案治疗, 每 3 周 1 次, 最多治疗 6 个周期, 随后接受特瑞普利单抗或安慰剂维持治疗。主要终点为由盲法独立中心审查评估的 OS 期和 PFS 期。对 486 份肿瘤样本进行了全外显子组测序以分析生物标志物。结果 截至 2023 年 2 月 23 日, 与安慰剂联合 TP 方案相比, 特瑞普利单抗联合 TP 方案显著延长了 OS 期 [17.7 个月比 12.9 个月,  $HR=0.72(95\%CI\ 0.58\sim0.88), P=0.002$ ]。两组的 3 年 OS 率分别为 29.7% 和 19.9%。程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 表达和肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 均与 OS 获益无显著相关性。相比之下, 预设的生物标志物拷贝数变异校正 TMB (alteration-corrected tumor mutational burden, ccTMB) 和基于食管癌基因组的免疫肿瘤学分类 (esophageal cancer genome-based immuno-oncology classification, EGIC) 方案能有效对因免疫联合化疗而具有不同长期 OS 获益的患者进行分层。此外, SWI/SNF 染色质重塑复合物的功能缺失突变与 OS 改善相关, 而细胞周期和 Wnt 信号通路激活则与生存获益减少相关。结论 JUPITER-06 的最终 OS 分析证实, 特瑞普利单抗联合化疗为晚期 ESCC 患者带来了持续的生存获益。ccTMB 和 EGIC 能提供持续精准的患者分层。

作者: CHEN Y, JIN Y, CHEN Y, et al.

来源: Ann Oncol, 2026 Jan 20: S0923-7534(26)00014-1.

doi: 10.1016/j.annonc.2026.01.005. Epub ahead of print.

译者: 陈韵正