

·述评·

新辅助免疫治疗开创胃癌治疗新时代

季科¹ 周凯¹ 高翔宇² 步召德² 季加孚²

¹北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所胃肠肿瘤中心,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142;²北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所胃肠肿瘤中心 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

通信作者:季加孚,Email:jijiafu@hsc.pku.edu.cn

【摘要】近年来,随着肿瘤免疫学的发展,免疫治疗成为胃癌新辅助治疗的新方向。多项临床试验已经证实,将免疫治疗与化疗、靶向治疗等相结合,应用于胃癌新辅助治疗中,不仅可以改善患者的治疗反应,还能有效延长患者的生存期。本文旨在评述免疫治疗在胃癌新辅助治疗中的应用,并探讨其机制、与传统治疗方式的结合策略、安全性及个体化精准治疗等,从而为胃癌治疗领域提供新的思路与方向。

【关键词】胃肿瘤; 新辅助治疗; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂**基金项目:**国家自然科学基金联合基金重点项目(U20A20371、U23A20463)

Neoadjuvant immunotherapy ushers in a new era of gastric cancer treatment

Ji Ke¹, Zhou Kai¹, Gao Xiangyu², Bu Zhaode², Ji Jiafu²

¹Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Gastrointestinal Cancer Center, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China;

²State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers, Beijing Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Gastrointestinal Cancer Center, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: Ji Jiafu, Email: jijiafu@hsc.pku.edu.cn

【Abstract】 Recent advances in tumor immunology have made immunotherapy a new direction for neoadjuvant treatment of gastric cancer. Multiple clinical trials have confirmed that combining immunotherapy with chemotherapy and targeted therapy in the neoadjuvant treatment of gastric cancer can effectively improve treatment response and prolong patient survival time. This article aims to comment on the application of immunotherapy in the neoadjuvant treatment of gastric cancer, exploring its mechanisms, integration strategies with traditional treatments, safety, and personalized precision therapy in the hope of providing new insights and directions for the field of gastric cancer treatment.

【Key words】 Stomach neoplasms; Neoadjuvant therapy; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitor

Fund programs: Key Projects of National Natural Science Foundation of China (U20A20371, U23A20463)

探索和优化围手术期治疗策略是提升局部进展期胃癌(locally advanced gastric cancer, LAGC)患者生存期的关键^[1]。新辅助治疗是LAGC的重要治

疗手段,LAGC新辅助治疗的证据来自3个具有里程碑意义的随机试验。MAGIC和FNCLCC研究分别奠定和证实了围手术期化疗可改善胃癌患者的

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240415-00137

收稿日期 2024-04-15 本文编辑 万晓梅

引用本文:季科,周凯,高翔宇,等.新辅助免疫治疗开创胃癌治疗新时代[J].中华胃肠外科杂志,2024,27(7):653-658. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240415-00137.



预后,相较于单纯手术组,新辅助化疗组 R_0 切除率在两项研究中分别提高 9% 和 13%,5 年生存率分别提高 13.3% 和 14%^[2-3]。相较于 MAGIC 和 FNCLCC 这两项研究,FLOT4 研究进一步优化新辅助化疗方案,相比 ECF 方案(表柔比星+顺铂+氟尿嘧啶),FLOT 方案(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂+多西他赛)将病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率由 6% 提高到了 16%, R_0 切除率也提高了 11%^[4]。然而,日本的 JCOG0501 研究未发现新辅助治疗+手术+辅助治疗组相较于手术+辅助治疗组 3 年生存率获益的结果^[5]。在 2019 年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)会议上,本中心牵头的 RESOLVE 研究和韩国 PRODIGY 研究均报道了新辅助化疗可使 LAGC 患者获益^[6-7]。然而,目前新辅助化疗的疗效依然有限,迫切需要新的治疗模式来提高治疗效果。

免疫治疗作为一种新兴的癌症治疗方法,特别是免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)在 LAGC 治疗方面表现出显著的效果,其在胃癌的新辅助治疗中也备受关注^[8]。本文从新辅助免疫治疗的机制和效果、治疗 LAGC 的缓解率和安全性及不良反应、个体化治疗及对未来的展望方面,全面进行了评述,以期为进一步研究和临床实践提供有益的参考和指导。

一、新辅助免疫治疗机制和效果

新辅助免疫治疗与新辅助化疗之间存在不同的机制,新辅助化疗旨在术前缩小肿瘤,而新辅助免疫治疗的目的是增强针对肿瘤抗原的全身免疫力,消除肿瘤微转移病灶,避免其成为术后复发的根源^[9]。此外,ICI 通过特异性地作用于免疫检查点,能够有效阻断免疫抑制信号,从而增强免疫系统的抗肿瘤效应^[10]。在肿瘤微环境中,程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1, PD-1)是一种免疫抑制受体,主要表达于活化的 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞、间充质干细胞和单核细胞等^[11]。程序性细胞死亡配体-1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)是 PD-1 的配体,主要表达于抗原递呈细胞(antigen-presenting cell, APC)、实质组织细胞以及肿瘤细胞表面^[12]。随着肿瘤的发生和发展,肿瘤微环境中的 PD-L1 在肿瘤细胞和 APC 中异常高表达,PD-1/PD-L1 信号通路的激活可导致 PD-1 细胞质中的免疫受体酪氨酸的抑制基序和免疫受体抑制酪氨酸的开关基序结构域中的酪氨酸

残基磷酸化,进而降低肿瘤浸润淋巴细胞的抗肿瘤活性^[11]。PD-1 与其配体 PD-L1 和 PD-L2 相互作用的免疫疗法开创了现代肿瘤学时代。PD-1 通路是肿瘤微环境中局部免疫抑制的关键介质,也参与调节次级淋巴组织中针对肿瘤抗原的 T 细胞启动^[9]。新辅助免疫治疗的优势在于其能在肿瘤切除前激活和扩展针对肿瘤抗原的特异性 T 细胞,通过增强系统性免疫应答来消除微转移病灶,减少术后复发。此外,由于原发肿瘤在体内,高水平的内源性肿瘤抗原可更有效地激活 T 细胞。具体到机制上,新辅助 PD-1/PD-L1 抑制剂通过两种不同但相辅相成的方式促进全身抗肿瘤免疫反应。首先,抗 PD-1/PD-L1 治疗可直接作用于肿瘤微环境,激活已存在的肿瘤特异性细胞毒性 T 细胞,导致它们的增殖,并向微转移病灶迁移。其次,新辅助免疫治疗还可增强肿瘤引流淋巴结中树突状细胞对 T 细胞的肿瘤抗原呈递能力,从而进一步激活肿瘤特异性 T 细胞,并使其进入血液循环,迁移到肿瘤部位^[9]。

二、新辅助免疫治疗可提高 LAGC 的缓解率

ICI 治疗可明显提高 LAGC 患者的 pCR 率和主要病理学缓解(major pathological response, MPR)率。其与传统化疗、靶向治疗等协同作用于 LAGC,可进一步提高新辅助疗效,提高手术切除的成功率,减少复发风险,甚至在某些情况下可以实现 pCR,为 LAGC 患者提供更优的治疗选择。

新辅助免疫单药 JapicCTI-183895 研究是在日本进行的多中心、开放性、单臂 I 期临床试验,旨在探究新辅助纳武利尤单抗单药治疗 31 例可切除 LAGC 患者的疗效;研究结果显示,有 5 例(16%)患者出现了 MPR,其中 1 例更是达到了 pCR^[13]。这一成果表明,尽管治疗周期相对较短,但新辅助纳武利尤单抗单药治疗 LAGC 具有可行性。

在 2024 年美国临床肿瘤学会胃肠道肿瘤研讨会(American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancer, ASCO-GI)上,研究人员公布了两项针对胃癌新辅助免疫治疗的研究结果,III 期随机双盲的 MATTERHORN 研究和 III 期 KEYNOTE-585 研究,再次证实了新辅助免疫联合化疗治疗 LAGC 的优越性^[14-15]。MATTERHORN 研究(NCT04592913)首次中期分析结果显示,度伐利尤单抗联合 FLOT(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂+多西他赛)对比安慰剂联合 FLOT 围手术期治疗胃癌、食管胃结合部癌患者可

显著改善患者 pCR 率^[14]。MATTERHORN 研究仍在进行中,期待主要研究终点无事件生存期(event free survival, EFS)和总体生存时间结果的公布。Ⅲ期临床试验 KEYNOTE-585 研究中期结果表明,相较于安慰剂联合 FLOT 方案组(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂+多西他赛),帕博利珠单抗联合 FLOT 方案组的 pCR 率更优(17% 比 6.8%),24 个月 EFS 更优(66% 比 57%)。在 2023 年 ASCO-GI 会议上,开放标签、随机、对照、多中心 Ⅱ 期临床试验 PERSIST 研究初步数据表明,信迪利单抗联合 SOX 组的 pCR 率达到 27%,远高于对照组(SOX 组)的 4.8%^[16];2024 年第 96 届日本胃癌协会年会展示了该研究最新结果,信迪利单抗联合 SOX 方案的 pCR 率达到 27.9%^[17]。这些突破性成果为未来胃癌围手术期治疗模式的发展奠定了坚实的基础,同时也为 LAGC 患者更长久的生存获益带来新希望,将为胃癌新辅助治疗的临床实践提供更有效的指导。

近期,几项备受瞩目的 I、Ⅱ 期临床研究结果显示,抗血管生成药物能够巧妙地重新编程肿瘤微环境,将原先的免疫抑制状态逆转为炎症反应状态^[18]。这一转变不仅有助于激活肿瘤内部的免疫细胞,还能与 ICI 产生协同效应,共同促进局部免疫应答的增强^[18]。一项单臂、Ⅱ 期探索性研究(NCT03878472)结果显示,卡瑞利单抗、阿帕替尼及化疗联合新辅助治疗胃癌的 pCR 率为 15.8%,MPR 率为 26.3%,客观缓解率(objective response rate, ORR)为 28.0%,降期率为 76.0%^[19]。研究结合 PhenoImager 多重免疫荧光和临床病理学结果显示,病理缓解与微卫星不稳定状态、PD-L1 表达和肿瘤突变负荷显著相关,进一步利用转录组测序、全外显子组测序以及 T 细胞受体测序等手段,研究者揭示了 *SSPO* 和 *RREB1* 基因突变、免疫相关特征以及外周 T 细胞扩增评分有可能作为潜在的生物标志物,用于疾病的预测和预后评估^[19]。这些数据将支持在大型随机临床试验中,进一步验证基于 ICI 和抗血管生成的新辅助治疗方案,并提供候选生物标志物。

三、新辅助免疫治疗的安全性和不良反应

在免疫治疗的新时代,胃癌的治疗领域迎来了前所未有的变革。与传统化疗和靶向药物相比,免疫治疗展现出了诸多独特之处。其起效过程相对缓慢,不良反应也常表现出拖尾效应。ICI 相关的毒性包括免疫相关的不良事件(immune-related adverse event, irAE)和输注反应^[20]。irAE 是免疫治

疗中的一个重要问题,其相关表现具有鲜明的特性。在临床实践中,早识别早发现和早干预十分重要。首先,irAE 可波及全身多个系统和脏器,其中皮肤毒性、内分泌毒性和肝毒性等是较为常见的表现,心肺毒性相对罕见,但表现多样、进展迅速,病死率较高^[20]。这种广泛性使得临床医生在治疗过程中需要全面考虑,防止遗漏任何可能的不良反应。在治疗前应充分与患者及其家属沟通,权衡利弊,充分了解患者的基础性疾病史,中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南针对每类特殊人群给出具体建议,比如妊娠期患者、乙肝或丙肝病毒携带者、自身免疫性疾病患者及一般状况较差[美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 ≥ 2 分]的患者等,建议首先完善患者基线检查,包括免疫相关指标、血常规、肝肾功能、甲状腺功能、垂体功能、血糖、心血管以及基础的影像学检查等,以便在发生不良事件时能够与基线状态进行对比,使诊断更加明确,治疗有的放矢;其次,irAE 可发生于疾病的全过程,从治疗初期到后期都有可能出现,因此,这就要求临床医生在整个治疗过程中都保持高度警惕,及时追踪和随访患者,管理好患者,有必要进行多学科的合作和处理,将免疫治疗相关毒性损伤降至最低;最后,在处理 irAE 时,需要运用调节免疫或抑制免疫功能的药物,如根据毒性分级来判断是否使用激素、剂量和剂型^[20]。这既是对免疫治疗的一种挑战,也是对其效果的考验。临床医生需要通过精确的药物选择和剂量调整,既保证免疫治疗的效果,又尽量减少 irAE 的发生和减轻其影响。

然而,Ⅲ 期 KEYNOTE-585 研究对比帕博利珠单抗联合 FLOT 与 FLOT 围手术期治疗 LAGC、食管胃结合部癌,两组各阶段 ≥ 3 级药物相关不良事件的发生率分别为 76% 和 63%,手术相关不良事件发生率分别为 20% 和 13%^[15]。在 PERSIST 研究中,信迪利单抗联合 SOX 组主要不良反应为血液学毒性,3~4 级治疗相关的不良事件包括贫血(2.4%)、中性粒细胞减少(2.0%)、白细胞减少(1.5%)和血小板减少(1.5%),在安全性与耐药性方面,其不良反应整体可控,为患者提供了更为安全的治疗选择^[17]。NEOSUMMIT-01 研究是一项旨在对比围手术期免疫治疗联合化疗与单纯化疗治疗 LAGC 的随机对照临床试验,特瑞普利单抗联合化疗组与化疗组在围手术期并发症、病死率以及治疗相关的 3~4 级不

良事件发生率方面相当,仅有 1 例患者出现 3 级以上 irAE^[21]。上述临床试验结果表明,对比传统治疗,胃癌新辅助免疫治疗未明显增加 irAE 的发生率,对于提高胃癌新辅助免疫治疗的认识,起到了拨乱反正的作用。当然,对于胃癌新辅助免疫治疗的安全性和毒性问题,临床医生应保持高度警惕,确保其治疗的安全性与有效性。

四、个体化新辅助免疫治疗

在 HER-2 阳性 LAGC 的治疗中,曲妥珠单抗联合化疗已成为一种新标准治疗方案^[22]。然而,令人遗憾的是,约有 70% 的 HER-2 阳性胃癌患者最终会对曲妥珠单抗产生耐药性,且大多数最初对曲妥珠单抗有反应的患者通常在 1 年内出现耐药或复发^[23]。卡瑞利珠单抗联合曲妥珠单抗和 XELOX 方案新辅助治疗 HER-2 阳性 LAGC 或食管胃结合部癌的 II 期临床研究结果显示,pCR 率为 31.3%,MPR 率为 56.3%;提示 PD-1 单抗联合曲妥珠单抗和 XELOX 方案新辅助治疗 HER-2 阳性 LAGC 或食管胃结合部癌患者,显示出良好的 pCR 率和耐受性^[24]。ICI 用于进展期胃癌围手术期治疗的中国专家共识(2024 版)(以下简称胃癌免疫共识 2024)中也提出,对于可切除的 III~IVa 期 HER-2 阳性胃癌、食管胃结合部癌患者,可在临床研究的背景下,考虑新辅助免疫治疗联合化疗和 HER-2 靶向药物进行治疗,赞同率 100%^[25]。随着研究的深入和数据的进一步积累,期待这一治疗方案能够为更多 HER-2 阳性胃癌患者带来生存获益和生活质量的提高。

在胃癌治疗领域,微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)和错配修复缺陷(mismatch repair deficiency, dMMR)患者因其独特的生物学特性,已成为公认的免疫治疗优势人群,免疫治疗成为晚期 MSI-H/dMMR 患者的标准治疗手段^[25]。II 期 NEONIPIGA 研究(NCT04006262)评估了纳武利尤单抗联合伊匹木单抗新辅助、术后纳武利尤单抗辅助治疗 dMMR/MSI-H LAGC 及食管胃结合部腺癌的研究数据;共计 32 例患者入组,3 例患者未接受手术,经无肿瘤活检和计算机断层扫描显示内镜下完全缓解(2 例患者拒绝手术,1 例患者有转移),余 29 例患者均 R₀ 切除,其中 17 例(58.6%)为 pCR(pTON0)^[26]。胃癌免疫共识 2024 中提出,对于可切除的 III~IVa 期 MSI-H/dMMR 胃癌及食管胃结合部腺癌患者,可考虑使用新辅助免疫治疗±化疗,赞同率 100%^[25]。有研究发现,dMMR/MSI-H

的发生率随着年龄的增长而增加,在一定程度上说明老年胃癌患者比年轻胃癌患者更能从新辅助免疫治疗中获益^[27]。然而,老年患者接受胃癌根治性手术后,年龄≥70 岁的胃癌患者的 5 年生存率比年龄<70 岁的胃癌患者差^[28]。对于这部分 pCR 患者是否可以采用等待观察的方案,仍是值得深入探讨的问题。为此,探索出能够在术前准确评估诊断 pCR 的工具成为治疗抉择的关键^[29]。

对于探索精准筛选胃癌新辅助免疫治疗受益人群的方法,我们或许可以从食管鳞状细胞癌的研究中得到启示。詹启敏团队综合多组学特征分析,将其分为细胞周期通路激活、NRF2 致癌激活、免疫抑制(immune suppression, IS)和免疫调节(immune modulation, IM)4 种亚型,并在每个亚型中,都发现了潜在的治疗靶点和诊断标志物,IM 病例对 ICI 的反应优于其他亚型^[30]。詹启敏团队开发了一个具有 28 个特征的分类器来识别 IM 亚型,该分类器预测抗 PD-1 治疗反应的灵敏度为 85.7%,特异度为 90.0%;研究结果强调了基于多组学数据的无偏倚分子分类的临床价值,并有可能进一步提高对食管鳞状细胞癌的认识和治疗^[30]。因此,未来可以探讨不同亚型胃癌的特征和新辅助免疫治疗的反应性,通过分子标志物预测免疫治疗的效果,探索构建类似的分类器,从而优化患者的治疗方案。另外, Mellman 等^[31]将肿瘤微环境作为研究肿瘤免疫循环的关键背景,并强调了在治疗中考虑肿瘤免疫表型的重要性,肿瘤呈现 3 种经典免疫表型:炎症型、排除型和沙漠型;研究指出,ICI 似乎不太可能单独在免疫排除型和免疫沙漠型的肿瘤治疗中起效。因此,明确胃癌患者的免疫表型,或许能协助筛选出在特定免疫治疗中受益的患者,以及哪种患者应该采用免疫治疗联合其他方案,旨在为特定患者提供最佳治疗方案。

新辅助免疫治疗反应与多种生物学因素相关,包括肿瘤突变负荷、PD-L1 蛋白表达和致癌病毒整合^[32-34]。在识别胃癌免疫治疗生物标志物方面,肿瘤免疫综合阳性评分、微卫星不稳定性或错配修复状态、EB 病毒和肿瘤突变负荷已成为关键指标。尽管这些标志物为临床提供了指导,但其特异度和灵敏度仍需进一步提升,且急需探索新的免疫治疗生物标志物用于指导和预测免疫新辅助治疗。面对患者间的个体差异,运用多种生物标志物的联合识别,甚至对胃癌个体免疫微环境进行全方位的评

估,这对于选定精确受益人群至关重要。

五、未来展望

随着新辅助免疫治疗在胃癌领域的不断探索与临床实践的深入,其疗效与安全性逐渐得到广泛认可,已成为胃癌综合治疗不可或缺的重要一环。借助新兴组学技术,致力于探索更为精准高效的标志物及胃癌分型,以预测新辅助免疫治疗的效果,从而实现个体化精准治疗的目标。在应用新辅助免疫治疗联合其他治疗方案时,需特别注意避免毒性重叠,最大化协同作用,并尽可能降低耐药性的风险^[35]。为确保新辅助免疫治疗的全身抗肿瘤作用得以充分发挥,对新辅助免疫治疗和手术时间间隔的精准把控至关重要。同时,显著的病理缓解率正推动着胃癌外科治疗理念的革新,医生和患者都面临着突破传统手术方式、探索功能保留手术甚至等待观察等新治疗选择的挑战。因此,术前对胃癌原发灶和淋巴结转移灶缓解率的准确评估,成为医患做出治疗决策的关键参考。近年来,人工智能在医疗领域的应用日益广泛。结合多组学数据,用人工智能技术构建基于组织病理学、影像组学、基因组学和蛋白质组学信息的预测模型,以预测新辅助免疫治疗的效果,进而筛选出能从新辅助免疫治疗中获益的患者,为个性化治疗决策提供有力支持^[36]。这些算法的标准化和结果的可共享性,有助于推动胃癌新辅助免疫治疗的精准化发展^[36]。

胃癌新辅助免疫治疗将步入多学科、多维度和精准化的治疗新时代。倡导多学科合作,有计划、合理地联合多种治疗方法和药物,以期在肿瘤发生、发展的各个环节中实现有效阻断,从而显著提高治疗效果。通过持续的科研探索和临床实践,克服新辅助免疫治疗当前面临的挑战,为胃癌患者带来更多福音。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 朱正纲. 局部进展期胃癌围手术期治疗的现状与展望[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(2): 101-106. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20210105-00003.
- [2] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(1): 11-20. DOI: 10.1056/NEJMoa055531.
- [3] Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(13): 1715-1721. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0597.
- [4] Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(12): 1697-1708. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30531-9.
- [5] Iwasaki Y, Terashima M, Mizusawa J, et al. Gastrectomy with or without neoadjuvant S-1 plus cisplatin for type 4 or large type 3 gastric cancer (JCOG0501): an open-label, phase 3, randomized controlled trial[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(2): 492-502. DOI: 10.1007/s10120-020-01136-7.
- [6] 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): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(8): 1081-1092. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00297-7.
- [7] Kim HD, Lee JS, Park YS, et al. Determinants of clinical outcomes of gastric cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a sub-analysis of the PRODIGY study[J]. Gastric Cancer, 2022, 25(6): 1039-1049. DOI: 10.1007/s10120-022-01325-6.
- [8] 杜晓宇, 范瑞芳, 许淑梅, 等. 免疫检查点抑制剂在胃肠道恶性肿瘤新辅助治疗中的应用研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(10): 1588-1598. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.10.018.
- [9] Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy[J]. Science, 2020, 367(6477): eaax0182. DOI: 10.1126/science.aax0182.
- [10] Ai L, Xu A, Xu J. Roles of PD-1/PD-L1 pathway: signaling, cancer, and beyond[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1248: 33-59. DOI: 10.1007/978-981-15-3266-5_3.
- [11] 曹馨, 张进萍, 涂丽英, 等. PD-1/PD-L1 轴的作用及其在胃肠道肿瘤免疫治疗中的意义[J/OL]. 生物化学与生物物理进展, 1-16. (2024-03-09) [2024-05-07]. <https://doi.org/10.16476/j.pibb.2023.0434>.
- [12] Thakur N, Paik KY, Hwang G, et al. High expression of PD-L1 is associated with better survival in pancreatic/periampullary cancers and correlates with epithelial to mesenchymal transition[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(4): 597. DOI: 10.3390/diagnostics11040597.
- [13] Hasegawa H, Shitara K, Takiguchi S, et al. A multicenter, open-label, single-arm phase I trial of neoadjuvant nivolumab monotherapy for resectable gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2022, 25(3): 619-628. DOI: 10.1007/s10120-022-01286-w.
- [14] Janjigian YY, Al-Batran SE, 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 Suppl 3: LBA246. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.LBA246.
- [15] Al-Batran SE, Shitara K, Folprecht G, et al. Pembrolizumab plus FLOT vs FLOT as neoadjuvant and adjuvant therapy in locally advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: Interim analysis of the phase 3 KEYNOTE-585 study[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42 Suppl 3: S247. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.247.
- [16] 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 Suppl 4: S364. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.364.
- [17] Ding X. A randomized trial of perioperative SOX ± sintilimab in gastric or gastroesophageal junction cancer [C]. The 96th Annual Meeting of Japanese Gastric Cancer Association, 2024.
- [18] 杨柳, 王大榛, 赵璐, 等. 局部晚期胃癌围手术期免疫治疗研究进展 [J]. *肿瘤学杂志*, 2024, 30(4): 276-285. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.04.B003.
- [19] Li S, Yu W, Xie F, et al. Neoadjuvant therapy with immune checkpoint blockade, antiangiogenesis, and chemotherapy for locally advanced gastric cancer[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):8. DOI: 10.1038/s41467-022-35431-x.
- [20] 赵静, 苏春霞. «CSCO 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南»解读:对比 NCCN 免疫治疗相关毒性管理指南 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2020, 35(1): 11-15. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2020.01.002.
- [21] Yuan SQ, Nie RC, Jin Y, et al. Perioperative toripalimab and chemotherapy in locally advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a randomized phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(2): 552-559. DOI: 10.1038/s41591-023-02721-w.
- [22] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
- [23] Lin W, Zhang Y, Yang Y, et al. Anti-PD-1/Her2 bispecific antibody IBI315 enhances the treatment effect of Her2-positive gastric cancer through Gasdermin B-cleavage induced pyroptosis [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(30): e2303908. DOI: 10.1002/advs.202303908.
- [24] Li N, Li Z, Fu Q, et al. Phase II study of SHR1210 and trastuzumab in combination with CAPOX for neoadjuvant treatment of HER2-positive gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 Suppl 4: S296. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.296.
- [25] 中国抗癌协会胃癌专业委员会, 程向东. 免疫检查点抑制剂用于进展期胃癌围手术期治疗的中国专家共识(2024 版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2024, 23(3): 309-322. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240130-00049.
- [26] 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. DOI: 10.1200/JCO.22.00686.
- [27] Polom K, Marrelli D, Roviello G, et al. Molecular key to understand the gastric cancer biology in elderly patients-The role of microsatellite instability [J]. *J Surg Oncol*, 2017, 115(3): 344-350. DOI: 10.1002/jso.24513.
- [28] Liang YX, Deng JY, Guo HH, et al. Characteristics and prognosis of gastric cancer in patients aged ≥ 70 years [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(39): 6568-6578. DOI: 10.3748/wjg.v19.i39.6568.
- [29] Kwon M, An M, Klemptner SJ, et al. Determinants of response and intrinsic resistance to PD-1 blockade in microsatellite instability-high gastric cancer [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(9): 2168-2185. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0219.
- [30] Liu Z, Zhao Y, Kong P, et al. Integrated multi-omics profiling yields a clinically relevant molecular classification for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(1): 181-195. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.12.004.
- [31] Mellman I, Chen DS, Powles T, et al. The cancer-immunity cycle: Indication, genotype, and immunotype [J]. *Immunity*, 2023, 56(10): 2188-2205. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.09.011.
- [32] Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(25): 2500-2501. DOI: 10.1056/NEJMc1713444.
- [33] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2443-2454. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690.
- [34] Topalian SL, Taube JM, Anders RA, et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(5): 275-287. DOI: 10.1038/nrc.2016.36.
- [35] Hegde PS, Chen DS. Top 10 challenges in cancer immunotherapy [J]. *Immunity*, 2020, 52(1): 17-35. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.12.011.
- [36] Kolla L, Parikh RB. Uses and limitations of artificial intelligence for oncology [J]. *Cancer*, 2024, 130(12): 2101-2107. DOI: 10.1002/cncr.35307.