

局部进展期或晚期胃癌的免疫检查点抑制剂治疗现状及进展

田青怡 迪吉*

青海大学附属医院 青海西宁 810012

摘要: 部分胃癌患者在确诊时已经是进展期或晚期, 此时通常已经错过了根治性手术的时机, 只能进行化疗或靶向治疗。然而, 由于治疗无效或多重耐药, 部分晚期胃癌患者的预后较差。随着对肿瘤微环境的认识和研究深入, 免疫疗法被应用于胃癌的治疗。免疫疗法是指通过诱导人体内的免疫反应来杀伤癌细胞。与传统疗法相比, 免疫疗法(如免疫检查点抑制剂(ICI)、过继细胞疗法和嵌合抗原受体(CAR)T疗法)显示出强大的疗效和对不良反应的可耐受性。其中, 免疫检查点抑制剂在局部进展期或晚期胃癌的应用最为广泛且效果较好。本文就局部进展期或晚期胃癌的免疫检查点抑制剂治疗现状及进展进行综述。

关键词: 免疫检查点抑制剂; 局部进展期胃癌; 晚期胃癌

在全球恶性肿瘤中, 胃癌(Gastric cancer, GC)作为临床常见的恶性肿瘤, 其发病率在所有恶性肿瘤中位列第五, 而其死亡率则位居第三^[1]。其治疗效果和治疗策略取决于胃癌的分期, 由于早期GC症状不明显, 患者就诊时往往已处于进展期或晚期, 这大大降低了患者的生存率^[2]。对于进展期或晚期(Advanced GC, AGC)患者而言, 传统化疗仍然是主要治疗方式。然而, 传统化疗存在副作用大、耐药性强、治疗效果有限等问题, 无法成为最佳选择^{[3][4]}。近年来, 有关胃癌的免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICI)的研究取得了不错的进展, 并逐渐受到关注^{[5][6]}。因此, 以ICI为基础的免疫治疗开启了GC治疗的新时代。ICI主要包括程序性死亡-1(Programmed death-1, PD-1)/程序性死亡配体1(Programmed cell death-Ligand 1, PD-L1)抑制剂与细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(Cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4, CD-15)。目前, PD-1/PD-L1抑制剂已经在各类实体瘤的治疗中得到了广泛应用, 而CTLA-4抑制剂则依然处于临床试验阶段^[7]。本文将系统阐述ICI的机制、ICI在局部进展期或AGC中的应用, 以及国内外的研究现状和进展, 为临床医生对局部进展期或AGC患者的治疗提供指导。

一、PD-1/PD-L1抑制剂

(一) PD-1/PD-L1与肿瘤信号通路关系

PD-1也称CD279, 属于免疫球蛋白超家族I型跨膜蛋白, 由位于2q 37.3位点的人PDCD1基因编码, 最初在白细胞介素-3(Interleukin-3, IL-3)剥夺的小鼠造血祖细胞和小鼠T细胞杂交瘤细胞系中被发现, 与细胞凋亡

密切相关^[8]。PD-1的胞质尾部含有N-和C-两个酪氨酸残基, 而C-酪氨酸残基组成了一个免疫受体酪氨酸转换基序(Immunoreceptor tyrosine-based switch motif, ITSM)。该ITSM内的酪氨酸残基磷酸化在免疫调节中扮演至关重要的角色——介导PD-1负向调控^[9]。PD-1能在多种活化的T淋巴细胞、B淋巴细胞、NK细胞、树突状细胞、巨噬细胞等免疫细胞上高表达, 尤其在肿瘤中T淋巴细胞上特异性高表达^[10]。PD-L1是PD-1的配体, 也被称为CD279和B7-H1, 是一种33-kDa的I型跨膜糖蛋白^[11]。PD-L1可与免疫T细胞表面的PD-1结合, 从而诱导T细胞凋亡, 抑制肿瘤抗原特异性CD8⁺T细胞的激活, 使肿瘤细胞逃避免疫系统攻击^[12]。由此可见, PD-1/PD-L1信号通路是肿瘤免疫逃逸的重要机制之一。在肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME)中, 这一信号通路抑制T淋巴细胞激活, 使肿瘤细胞免受免疫系统攻击, 从而加速肿瘤进展和生长^[13]。PD-1/PD-L1信号通路受PI3K-AKT-mTOR和Ras-EMK-ERK两条信号通路调控。当PD-L1与PD-1结合时, PD-1上的ITSM发生磷酸化, 使酪氨酸磷酸化酶(Tyrosine phosphorylase, SHP)1和SHP2富集于PD-1胞内区^[14], 这一过程会抑制下游信号分子zeta链相关蛋白-70磷酸化^[15], 同时也会阻断下游效应分子磷脂酰肌醇化酶3(Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)的激活, 抑制蛋白激酶B(Protein kinase B, AKT)活化, 诱导CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞失活^[16]。此外, PD-1通过调节Ras-EMK-ERK通路来抑制AKT的活化, 从而抑制T细胞活化、增殖, 来减少Th1细胞因子及抗凋亡蛋白的分泌, 促进T细胞凋亡^[17]。

(二) PD-1/PD-L1抑制剂在GC中的应用

在GC方面,临床研究较多的PD-1抑制剂有纳武利尤单抗(Nivolumab)、帕博利珠单抗(Pembrolizumab)。在2014年全球首次启动多中心III期临床试验ATTRACYION-2^[18]研究中,评估了Nivolumab治疗不可切除、经治疗晚期或复发性不可切除GC及胃食管交界性腺癌(Esophagogastric junction, GEJC)的有效性和安全性。其结果显示,在所有入组的患者中,Nivolumab组1年总生存率(Overall survival, OS)达到了38%,2年OS(10.6%)是对照组的3倍。此外,在Nivolumab组中出现3例完全缓解(Complete response, CR)。在随访过程中,也未发现治疗相关不良事件。该III期临床试验研究证实了PD-1抑制剂对GC患者的显著生存获益,并成为了首个获得GC适应症批准的免疫治疗药物。Pembrolizumab已被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于PD-L1阳性即联合阳性分数(CPS)≥1分的复发性局部进展期或转移性GC/GEJC的三线治疗^[19]。2015年ASCO大会公布的KEYNOTE-012研究^[20],首次证实了Pembrolizumab在AGC的疗效和安全性,Pembrolizumab成为GC治疗的新星。2021年FDA将Pembrolizumab联合化疗加速批准为人表皮生长因子受体-2(Human epithelial growth factor receptor-2, HER-2)阳性AGC的一线治疗适应症后^[21],2023年KEYNOTE-859研究^[22]进一步巩固了Pembrolizumab在AGC一线治疗中的地位。该研究旨在评估Pembrolizumab+化疗与安慰剂+化疗在复发性HER-2阴性AGC/GEJC患者中的疗效和安全性,结果显示,对照组与PD-L1 CPS≥1的实验组OS分别为13个月和6.9个月,中位无进展生存期(Median progression free survival, mPFS)分别为6.9个月和5.6个月,中位缓解持续时间(Median duration of relief, mDoR)分别为8.3个月和5.6个月。此外,其他类型的PD-1抑制剂,如信迪利单抗(Sintilimab)、替雷利珠单抗(Tislelizumab)和卡瑞利珠单抗(Camrelizumab),并证实对AGC具有一定的疗效和安全性,并有效提高OS^[23]。PD-L1抑制剂主要有阿替利珠单抗(Atezolizumab)、阿维鲁单抗(Avelumab)和度伐利尤单抗(Durvalumab)。一项关于Avelumab治疗AGC患者的III期临床试验结果显示:与化疗组相比,Avelumab单独治疗并未改善AGC患者OS及无进展生存期(Median progression free survival, PFS),但显示出较好的耐受性和安全性^[24]。基于已有的ICI对于AGC一线治疗确切疗效的研究结果,国内外陆续进行了大量多中心ICI联合治疗方案在AGC治疗方面的相关研究。

(三) PD-1/PD-L1抑制剂联合治疗模式

1. 联合化疗

化疗可通过诱导免疫原性、增加肿瘤抗原性、破坏免疫抑制途径和促进细胞凋亡来抗肿瘤。ICI可通过抑制T细胞凋亡、促进其活化和浸润、解除免疫细胞抑制状态识别和清除肿瘤细胞,从而增强机体的抗肿瘤反应。国内外相关研究表明ICI联合化疗可协同增强抗肿瘤活性^{[25][26]}。Boku^[27]等人评估了Nivolumab联合替吉奥+奥沙利铂(SOX)或联合卡培他滨+奥沙利铂(XELOX)治疗不可切除AGC或HER-2阴性GC的安全性和有效性,结果显示,两组客观缓解率(Overall Response Rate, ORR)分别为57.1%和76.5%,mPFS为9.7个月和10.6个月,初步证明了PD-1抑制剂联合化疗对不可切除的AGC及HER-2阴性GC有着良好的抗肿瘤活性。之后Janjigian等^[28]人对比了单独化疗与PD-1抑制剂联合化疗治疗AGC的效果,结果显示,联合治疗与单独化疗患者的OS中位随访时间分别为13.1个月与11.1个月。在PD-L1 CPS≥5的患者中,相比于单独化疗,联合治疗可显著改善患者OS和PFS。而相关研究证实与PD-L1 CPS≥5的患者相比,在PD-L1 CPS<5患者中,ICI联合化疗较单独化疗未见明显疗效,且可能导致肿瘤进展风险升高^{[29][30]}。但是Liu^[31]等人通过对比免疫治疗+化疗与单独化疗,肯定了免疫治疗联合化疗的良好效果及有效性。

2. 联合靶向治疗

抗血管生成药物在肿瘤进展中起着重要的作用,该药物通过靶向肿瘤细胞以外的TME成分,增加CD8 T淋巴细胞的浸润和活化来协同ICI以促进局部免疫应答,因此ICI和抗血管生成药物在AGC患者中展现出一定的前景^{[32][33]}。已被证实可延长OS并别被批准用于AGC的二线和三线治疗的两种药物分别为:抗血管内皮细胞生长因子受体2(Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2, VEGFR2)抗体雷莫芦单抗(Ramucirumab)^[34]和VEGFR2酪氨酸激酶抑制剂阿帕替尼^[35]。在一项SongLi^[36]等人进行的Camrelizumab、阿帕替尼+化疗(SOX)的新辅助/常规联合治疗在T4a/bN+M0期GC患者中的有效性和安全性研究结果显示完全和主要病理缓解(Major Pathological Response, MPR)率分别为15.8%和26.3%。另外一项RCT研究显示,联合抗血管药物治疗实验组患者的ORR为58.3%,mOS达14.9个月,mPFS为6.8个月,也证明了PD-1抑制剂联合抗血管生成药物在治疗AGC方面的结果是令人欣慰的^[37]。目前该治疗方案是AGC的研究方向之一,但由于随访时间短,生存数据不完整,该疗法对延长患者生存期的益处仍有待探索。

据报道,全球GC中HER-2的阳性率在4.4%–53.4%之间,且HER-2过表达的GC患者往往预后不良。HER-2基因是属于EGFR家族原癌基因的编码跨膜蛋白受体。HER-2可以通过与EGFR家族的其他成员建立异二聚体来参与细胞增殖、分化、迁移和肿瘤发生的调节^{[38][39]}。研究表明,抗HER-2药物可以增加肿瘤细胞中PD-L1的表达,并且当抗HER-2治疗与PD-1抑制剂联合使用时,可观察到临床模型中协同抗肿瘤活性^[40]。在AGC治疗中,靶向治疗(曲妥珠单抗)、细胞毒性化疗(奥沙利铂/顺铂加卡培他滨/5-FU)和免疫检查点抑制(Pembrolizumab)的联合治疗最初在35例Her2阳性转移性GC(30%胃癌)患者中进行了单臂II期试验。结果显示,70%的患者达到主要终点,ORR为91%,mPFS率为13个月,mOS为27.2个月,且该方案是具有安全性的^[41]。随机双盲III期试验KEYNOTE-811^[42]中评估了Pembrolizumab与安慰剂联合曲妥珠单抗和化疗估计698名Her2阳性转移性GC患者的OS和耐受性的影响。在第三次中期分析提示实验组的mPFS、mOS优于对照组(10.0个月VS 8.0个月)、(20.0个月VS 16.8个月)。因Pembrolizumab在联合曲妥珠单抗加化疗的标准一线治疗组合中使PFS得以显著改善,以致该组合被美国批用于HER-2阳性AGC患者,已应用于欧洲。可见ICI联合靶向治疗的疗效已经得到广泛关注,但对于这一治疗策略仍需高级别的临床研究数据来支持。

(四) 联合新辅助化疗

基于ICI对GC一线治疗的研究明确报道了其有效性和安全性。当前,国内外不断开展有关ICI联合多种治疗方案对于局部进展期/AGC的新辅助相关研究。首次报道有关ICI联合新辅助化疗(Neoadjuvant Chemotherapy, NACT)的II期单臂研究,结果表明,与之前单独新辅助卡培他滨和奥沙利铂(CapeOX)方案相比,接受Sintilimab联合CapeOX方案的患者获得的R0切除率和病理完全缓解(pathologic Complete Response, pCR)率分别为97.0%和19.4%^{[43][44]}。2022年ASCO指南年会中公布了一项II期、单臂研究,Sintilimab联合SOX方案用于局部进展期GC/GEJC新辅助治疗^[45],该研究共纳入21人,所有患者均接受NACT并行R0切除术。PCR率、MPR率分别为33.3%、38.1%;常见的不良反应为贫血(38.1%)、中性粒细胞减少(19.0%)、淋巴细胞减少(28.6%),3–4级不良反应发生率为9.5%,但仍未达到两年无病生存率(Disease Free Survival, DFS)的研究终点。该研究认为Sintilimab联合SOX方案用于局部进展期GC/GEJC显示出良好的疗效,但相关并发症及毒性暂不能接受还

需III期随机对照试验进一步探索该方案的治疗效果。在现有的ICI联合治疗方案展示出较好的基础上进一步提升疗效,故一项Tislelizumab联合化疗用于HER2阴性进展期GC/GEJC新辅助治疗的II期研究带来了潜在新选择。结果显示,接受治疗的32例患者PCR率高达90.6%,MPR率显著提升高达25%,R0切除率高达100%,术后复发风险低,1年PFS率达90%,1年OS达91.4%,该方案在安全性方面未增加患者的不良反应,3–4级不良反应为12.5%^[46]。基于ICI联合NACT对AGC患者治疗取得的不错疗效,在此方案上再联合放疗会有怎样的疗效?一项Neo-PLANET II期试验^[47]给了我们解答,该项试验纳入36例局部进展期GC/GEJC病人,接受新辅助Camrelizumab抗联合放化疗方案,pCR、MPR和R0切除率分别为33.3%、44.4%和91.7%。两年PFS和OS的发生率分别为66.9%和76.1%。最常见的3–4级不良反应是淋巴细胞计数下降(75%)。研究结果显示,此方案具有可接受安全性,并且弥补了ICI联合放化疗在该人群中的潜在新佐剂组合证据,但仍需继续随访生存数据。

二、CTLA-4抑制剂

(一) CTLA-4与肿瘤信号通路关系

CTLA-4是一种跨膜蛋白质,它因与CD28结构上的相似性和序列上的同源性而作用于相同配体。两者都包含MYPPPY基因序列,且都能通过B7-1/2向下游的PPA,PI3K等分子传递信号^{[48][49]}。当T细胞激活时,CTLA-4可呈现其表面,而CD28则可以组成性的表达于活化和静息的T细胞上^[50]。CTLA-4的mRNA可被活化的T细胞迅速转录,来提升该蛋白的表达水平,通过内吞作用下调CTLA-4的表达量^{[51][52]}。CTLA-4与CD28可竞争性结合相同的配体B7-1/2,CD28与其配体B7-1/2结合可促进白细胞介素(IL)-2 mRNA产生和进入细胞周期从而产生刺激信号,激活T细胞受体信号通路。但具有更高亲和力的CTLA-4通过竞争性结合B7-1/2,抑制IL-2分泌从而将抑制信号传递给T细胞来实现负性调控目的,发挥抗肿瘤作用^{[53][54]}。这是公认的研发靶向CTLA-4抗体药物分子基础之一。

(二) CTLA-4在GC中的应用

目前,被批准应用于临床的CTLA-4抑制剂包括伊匹木单抗(Ipilimumab)、曲美木单抗(Tremelimumab)。Ipilimumab是首个被FDA批用于肿瘤临床治疗的CTLA-4抑制剂。该药物最初被证实是延长晚期黑色素瘤患者OS的药物,之后也是治疗肾细胞癌、非小细胞肺癌、晚期肝细胞癌的一线药物^[55]。比起上述实体瘤疗效,Ipilimumab单药治疗局部进展期或AGC/GEJC的临

床研究效果并不理想，一项Ⅱ期研究对ipilimumab单药治疗与最佳支持治疗（Best supportive care, BSC）的有效性和安全性进行了评估，结果显示，与BCS组相比，ipilimumab组的免疫相关无进展生存期（immune-related progression-free survival, irPFS）（2.92个月VS 4.90个月）、mOS（12.7个月VS 12.1个月）未见明显差异。23%患者中，腹泻、疲劳为常见的3-4级治疗相关不良反应^[56]。Tremelimumab是第一个在GC中使用的CTLA-4抑制剂，在一项纳入18例AGC患者的Ⅱ期临床研究中，结果显示，药物相关毒性较轻，一例患者因肠穿孔合并结肠炎而死亡；4例患者病情稳定，有临床疗效；一名患者在治疗8个周期后获得PR并且在32.7个月仍处于良好状态^[57]。虽然CTLA-4抑制剂单药应用的总体疗效一般，但在使用该药物出现缓解的患者中，展示出持续的抗肿瘤能力。

（三）CTLA-4治疗模式

CTLA-4抑制剂类药物起步与临床应用比PD-1/PD-L1抑制剂早，药物种类单一并与ICI连用。CTLA-4联合PD-1/PD-L1抑制剂治疗方案会使治疗反应率升高，其机制是通过增加CD 4⁺、CD 8⁺ T细胞对肿瘤组织的浸润从而提高其与Treg细胞的比例来发挥抗肿瘤反应，并且CTLA-4与PD-1细胞内信号传导均与PIK3/AKT/mTOR信号通路相关，所以可阻断双免疫检查点^{[58][59]}。因此，与单剂相比，双剂阻断在实体癌中的疗效更值得期待。事实上，以Nivolumab联合Ipilimumab（O+Y）为代表的CTLA-4联合PD-1/PD-L1抑制剂联合方案对AGC的研究正在不断进行。Checkmate 032^[60]研究探索了O±Y在局部进展期或转移性GC/GEJC二线以上治疗。该研究共入组160人，分为O3（Nivolumab 3mg/kg, Q2W）、O1+Y3（Nivolumab 1mg/kg联合Ipilimumab 3mg/kg Q3W）、O3+Y1（Nivolumab 3mg/kg联合Ipilimumab 1mg/kg Q3W）3个队列。结果显示，在整体人群中，ORR分别为12%（O3）、24%（O1+Y3）、8%（O3+Y1），12个月PFS率为8%、17%和10%，12个月OS率为39%、35%和24%，且O1+Y3组显示出更高不良反应。但研究者在评估PD-L1阳性及MSI-H人群采用O1+Y3在数值上可显示出更优的抗肿瘤活性。考虑到该研究显示出一定的抗肿瘤活性但并未进行组间统计学比较，故在一项多中心、开放、全球Ⅲ期临床的Checkmate 649^[61]研究中探索了AGC/GEJC的一线治疗有效性和安全性。本研究共纳入2031个受试者，分为O（Nivolumab 360 mg Q3W或240 mg Q2W）+chemo（XELOX Q3W或FOLFOX Q2W）、O1+Y3（Nivolumab 1mg/kg联合Ipilimumab 3mg/kg Q3W，Ipilimumab使用4次，后续Nivolumab 240 mg Q2W维持）、

chemo（XELOX Q3W或FOLFOX Q2W）三组。与chemo组相比，在整体人群和PD-L1 CPS ≥ 5人群中，O+chemo显示更高的生存获益，但O1+Y3组与chemo相比则未显示出差异。尽管如此，O1+Y3组在mDoR上显示出的极大优势（约为chemo组2倍）且双免联用可显著改善患者的获得性耐药，因此，O+Y+chemo的联合治疗方案仍值得期待。

关于Tremelimumab联合PD-L1抑制剂治疗GC的相关研究也在不断开展。INFINITY^[62]试验是一项多中心、单臂、双队列的Ⅱ期试验，旨在研究Tremelimumab和Durvalumab作为卫星高度不稳定性和错配修复缺陷，可切除GC或GEJC患者新辅助治疗的有效性和安全性，该研究将招募的患者分为两个队列：新辅助治疗和潜在决定性治疗。最终可评估的15名患者中，1名出现PD，14名接受手术治疗，PCR率为60%，活细胞少于10%的主要完全病理反应为80%。得到的主要终点ctDNA PCR均为阴性。然而，相对于PCR率仅为14%的T4期患者，T2-T3期患者的PCR率接近90%，且与肿瘤负荷相关性也不显著。这项研究证实了Tremelimumab联合Durvalumab作为新辅助免疫疗法在该患者群体中的有效性。尽管这些效果的稳定性还需更多的临床研究进行评估但以上的研究结果无疑是为肿瘤医生提供了新的治疗思路。

近年PD-（L）1/CTLA-4双抗类药物（AK104、KN046、MED15752、MGD019）陆续被推出，其中以AK104（PD-1/CTLA-4）联合XELOX/mXELOX一线治疗AGC/GEJC的Ib/II研究获得了可喜成果。结果示，整体人群mOS达17.41个月，mPFS为9.2个月，ORR为68.2%。值得注意的是，该研究整体人群中PD-L1 CPS ≥ 5人群占比仅15%，并且无论PD-L1是否表达，该方案均可带来生存获益^[63]。而在2023年ASCO年会上报道了卡度尼利单抗（PD-1/CTLA-4）联合化疗一线治疗AGC/GEJC Ib/II期临床研究的更新数据显示，PD-L1高表达、低表达或阴性表达的人群中疗效俱佳、安全性可控^[64]。因PD-1/CTLA-4双抗能提升向肿瘤的富集作用带来比双免连用更高的安全性，故该药物联合化疗将成为治疗AGC/GEJC的重要因素。当前PD-（L）1/CTLA-4双抗对于AGC的Ⅲ期探究正在进行中，有望给AGC患者的诊疗带来新的希望。

三、ICI新型模式探索

除了如上介绍的PD-1/PD-L1抑制剂和CTLA-4抑制剂代表药物外，其他的ICI也在不断被研发，靶向新一代IRs如淋巴细胞活化基因3（LAG-3）抑制剂瑞抗利单抗（Relalimab）、酪氨酸抑制基序结构域的免疫受体

(TIGIT) 抑制剂替瑞利尤单抗 (Tiragolumab) 和属于 B7 家族配体如 B7-H3 (7MW3711), B7-H4 (HS20089) 是免疫治疗的主要焦点。其中 Relalimab、Tiragolumab 在 GC 治疗应用中以推广至临床试验阶段, 取得良好的疗效^[65]。

四、展望

在过去的 20 年里, ICI 取得了重大的进展, 不断开展的临床试验结果也预示着未来极大程度改善局部进展期/AGC 患者预后。在确定 ICI 单药治疗 AGC 的有效性和安全性后, 联合治疗方案展现出提高抗肿瘤活性、延长生存期等优势, 但由于 TME 的复杂性和其他未知的特征, 导致该治疗方案在临床试验中的结果低于预期。目前, 多数 ICI 临床研究仍在全人群中开展, 在未来的研究中, 筛选出能够从免疫治疗中获益的患者群体、寻找最佳的组合治疗方案, 对于研究设计者和临床实践的医师来说, 都是一项重大的挑战。期待后续 III 期临床试验研究结果能够证明 ICI 在局部进展期/AGC 患者的真正治疗效果, 使 ICI 治疗在局部进展期/AGC 患者中取得新的突破, 为临床医生提供切实依据的指导方案。

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jan;70(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21590.

[3] Ilson DH, et al. Advances in the treatment of gastric cancer: 2020–2021. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021 Nov 1;37(6):615–618. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000776.

[4] Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, et al. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer Metastasis Rev.* 2020 Dec;39(4):1179–1203. DOI: 10.1007/s10555-020-09925-3.

[5] 苗儒林, 李子禹, 季加孚. 从中国胃肠肿瘤外科联盟相关数据分析我国早期胃癌诊治现状和发展趋势[J]. *中国实用外科杂志*, 2019, 39(05): 419–423. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.05.03.

[6] 季加孚, 季科. 我国胃癌外科治疗相关临床研究近 10 年进展及未来方向[J]. *中国实用外科杂志*, 2022, 42(10): 1081–1083+1091. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2022.10.01.

[7] Seeneevassen L, Bessè de E, Mégraud F, et al. Gastric Cancer: Advances in Carcinogenesis Research and New Therapeutic Strategies[J]. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 26;22(7):3418. DOI: 10.3390/ijms22073418.

[8] Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death[J]. *EMBO J.* 1992 Nov;11(11):3887–95. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x.

[9] 陈俊俊, 蒋敬庭, 吴昌平, 等. PD-L1 信号在免疫应答中的作用及对 T 细胞的调控机制[J]. *临床检验杂志*, 2012, 30(06): 450–452. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2012.06.002.

[10] Ahmadzadeh M, Johnson LA, Heemskerk B, et al. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired[J]. *Blood.* 2009 Aug 20;114(8):1537–44. DOI: 10.1182/blood-2008-12-195792.

[11] Sanmamed MF, Chen L, et al. Inducible expression of B7-H1 (PD-L1) and its selective role in tumor site immune modulation[J]. *Cancer J.* 2014 Jul–Aug;20(4):256–61. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000061.

[12] Sharma P, Allison JP, et al. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential[J]. *Cell.* 2015 Apr 9;161(2):205–14. DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.030.

[13] Kwa MJ, Adams S, et al. Checkpoint inhibitors in triple-negative breast cancer (TNBC): Where to go from here[J]. *Cancer.* 2018 May 15;124(10):2086–2103. DOI: 10.1002/cncr.31272.

[14] Rota G, Niogret C, Dang AT, et al. Shp-2 Is Dispensable for Establishing T Cell Exhaustion and for PD-1 Signaling In Vivo[J]. *Cell Rep.* 2018 Apr 3;23(1):39–49. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.03.026.

[15] Sheppard KA, Fitz LJ, Lee JM, et al. PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome and downstream signaling to PKCtheta[J]. *FEBS Lett.* 2004 Sep 10;574(1–3):37–41. DOI: 10.1016/j.febslet.2004.07.083.

[16] Boussett VA, et al. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway[J]. *N Engl J Med.* 2016 Nov 3;375(18):1767–1778. DOI: 10.1056/NEJMra1514296.

- [17]Patsoukis N, Brown J, Petkova V, et al. Selective effects of PD-1 on Akt and Ras pathways regulate molecular components of the cell cycle and inhibit T cell proliferation[J]. *Sci Signal*. 2012 Jun 26;5(230):ra46. DOI: 10.1126/scisignal.2002796.
- [18]Chen LT, Satoh T, Ryu MH, et al. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data[J]. *Gastric Cancer*. 2020 May;23(3):510-519. DOI: 10.1007/s10120-019-01034-7.
- [19]中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 胃癌诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [20]Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial[J]. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):717-726. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00175-3.
- [21]Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, et al. KEYNOTE-811 Investigators. 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 Dec 9;402(10418):2197-2208. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02033-0.
- [22]Rha SY, Oh DY, Yañez P, et al. KEYNOTE-859 investigators. 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 Nov;24(11):1181-1195. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6.
- [23]许威, 阎龙, 杨佳兴等. PD-1抑制剂在晚期胃癌治疗的研究进展[J]. *河北医药*, 2024, 46(10): 1565-1569[J]. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7368.2024.10.028.
- [24]Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300[J]. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(10):2052-2060. DOI: 10.1093/annonc/mdy264.
- [25]Vick SC, Kolupaev OV, Perou CM, et al. Anti-PD-1 Checkpoint Therapy Can Promote the Function and Survival of Regulatory T Cells[J]. *J Immunol*. 2021 Nov 15;207(10):2598-2607. DOI: 10.4049/jimmunol.2001334.
- [26]Vacchelli E, Aranda F, Eggermont A, et al. Trial Watch: Chemotherapy with immunogenic cell death inducers[J]. *Oncoimmunology*. 2014 Jan 1;3(1):e27878. DOI: 10.4161/onci.27878.
- [27]Boku N, Ryu MH, Kato K, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4)[J]. *Ann Oncol*. 2019 Feb 1;30(2):250-258. DOI: 10.1093/annonc/mdy540.
- [28]Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2. Epub 2021 Jun 5.
- [29]Sun YT, Lu SX, Lai MY, et al. Clinical outcomes and biomarker exploration of first-line PD-1 inhibitors plus chemotherapy in patients with low PD-L1-expressing of gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*. 2024 Jun 4;73(8):144. DOI: 10.1007/s00262-024-03721-6.
- [30]Zhao JJ, Yap DWT, Chan YH, et al. Low Programmed Death-Ligand 1-Expressing Subgroup Outcomes of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric or Esophageal Adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*. 2022 Feb 1;40(4):392-402. DOI: 10.1200/JCO.21.01862.
- [31]Liu T, Bai Y, Lin X, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy vs chemotherapy in patients with advanced gastric, gastroesophageal junction and esophageal adenocarcinoma: CheckMate 649 Chinese subgroup analysis[J]. *Int J Cancer*. 2023 Feb 15;152(4):749-760. DOI: 10.1002/ijc.34296. Epub 2022 Oct 31.
- [32]Ren S, Xiong X, You H, et al. The Combination of Immune Checkpoint Blockade and Angiogenesis Inhibitors in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Front Immunol*. 2021 Jun 2;12:689132. DOI: 10.3389/fimmu.2021.689132.
- [33]Terme M, Pernot S, Marcheteau E, et al. VEGFA-

VEGFR pathway blockade inhibits tumor-induced regulatory T-cell proliferation in colorectal cancer[J]. *Cancer Res.* 2013 Jan 15;73(2):539–49. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2325.

[34]Wilke H, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol.* 2014;15:1224 – 1235. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.

[35]Li J, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Apatinib in Patients With Chemotherapy-Refractory Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction[J]. *J. Clin. Oncol.* 2016;34:1448 – 1454. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.5995.

[36]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 Jan 3;14(1):8. DOI: 10.1038/s41467-022-35431-x.

[37]Peng Z, Wei J, Wang F, et al. Camrelizumab Combined with Chemotherapy Followed by Camrelizumab plus Apatinib as First-line Therapy for Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res.* 2021 Jun 1;27(11):3069–3078. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4691.

[38]Lee J, Bass AJ, Ajani JA, et al. Gastric Adenocarcinoma: An Update on Genomics, Immune System Modulations, and Targeted Therapy[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016;35:104–11. DOI: 10.1200/EDBK_159091.

[39]Wang Y, He L, Cheng Y, et al. An independent survival prognostic role for human epidermal growth factor receptor 2 in gastric cancer: evidence from a meta-analysis[J]. *Clin Transl Oncol.* 2018 Feb;20(2):212–220. DOI: 10.1007/s12094-017-1711-5.

[40]Chaganty BKR, Qiu S, Gest A, et al. Trastuzumab upregulates PD-L1 as a potential mechanism of trastuzumab resistance through engagement of immune effector cells and stimulation of IFN γ secretion[J]. *Cancer Lett.* 2018 Aug 28;430:47–56. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.05.009.

[41]Janjigian YY, Maron SB, Chatila WK, et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive

oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol.* 2020 Jun;21(6):821–831. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30169-8. Epub 2020 May 18.

[42]Janjigian Y.Y, Kawazoe A, Yanez P.E, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) Cancer: Initial findings of the global phase 3 KEYNOTE-811 study[J]. *J. Clin. Oncol.* 2021;39:4013. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4013.

[43]Tao KX, Yin YP, Lin Y, et al. Neoadjuvant PD-1 inhibitor tislelizumab combined with s-1 plus oxaliplatin in patients with local advanced gastric cancer or gastroesophageal junction adenocarcinoma: interim results of a single-arm, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (4_suppl): 300. DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.300.

[44]Xie BW, Zang L, Ma JJ, Sun J, Yang X, Wang ML, et al. [Safety and effectiveness of oxaliplatin combined with capecitabine or oxaliplatin combined with s-1 neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer[J]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* (2021) 24(2):138 – 44. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200721-00433

[45]Ding X, Li B, Xue Q, et al. Perioperative sintilimab combination with SOX for resectable locally advanced gastric/gastroesophageal junction cancer(GC/GEJC): Initial findings of a single-arm phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(suppl 4):294.

[46]Yin Y, Lin Y, Yang M, et al. Neoadjuvant tislelizumab and tegafur/gimeracil/octeracil (S-1) plus oxaliplatin in patients with locally advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: Early results of a phase 2, single-arm trial[J]. *Front Oncol.* 2022 Aug 30;12:959295. DOI: 10.3389/fonc.2022.959295.

[47]Tang Z, Wang Y, Liu D, et al. The Neo-PLANET phase II trial of neoadjuvant camrelizumab plus concurrent chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinoma of stomach or gastroesophageal junction[J]. *Nat Commun.* 2022 Nov 10;13(1):6807. DOI: 10.1038/s41467-022-34403-5.

[48]Chuang E, Fisher TS, Morgan RW, et al. The CD28 and CTLA-4 receptors associate with the serine/threonine phosphatase PP2A[J]. *Immunity.* 2000 Sep;13(3):313–22. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)00031-5. PMID: 11021529.

- [49]Stein PH, Fraser JD, Weiss A, et al. The cytoplasmic domain of CD28 is both necessary and sufficient for costimulation of interleukin-2 secretion and association with phosphatidylinositol 3'-kinase[J]. *Mol Cell Biol*. 1994 May;14(5):3392-402. DOI: 10.1128/mcb.14.5.3392-3402.1994.
- [50]Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation[J]. *Immunity*. 1994 Aug;1(5):405-13. DOI: 10.1016/1074-7613(94)90071-x.
- [51]Linsley PS, Bradshaw J, Greene J, et al. Intracellular trafficking of CTLA-4 and focal localization towards sites of TCR engagement[J]. *Immunity*. 1996 Jun;4(6):535-43. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80480-x.
- [52]Chuang E, Alegre ML, Duckett CS, et al. Interaction of CTLA-4 with the clathrin-associated protein AP50 results in ligand-independent endocytosis that limits cell surface expression[J]. *J Immunol*. 1997 Jul 1;159(1):144-51. DOI:org/10.4049/jimmunol.159.1.144.
- [53]Azuma M, Ito D, Yagita H, et al. B70 antigen is a second ligand for CTLA-4 and CD28[J]. *Nature*. 1993 Nov 4;366(6450):76-9. DOI: 10.1038/366076a0.
- [54]Krummel MF, Allison JP, et al. CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell cycle progression upon activation of resting T cells[J]. *J Exp Med*. 1996 Jun 1;183(6):2533-40. DOI: 10.1084/jem.183.6.2533.
- [55]McDermott D, Haanen J, Chen TT, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20)[J]. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24(10):2694-2698. DOI: 10.1093/annonc/mdt291.
- [56]Bang YJ, Cho JY, Kim YH, et al. Efficacy of Sequential Ipilimumab Monotherapy versus Best Supportive Care for Unresectable Locally Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer[J]. *Clin Cancer Res*. 2017 Oct 1;23(19):5671-5678. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0025.
- [57]Ralph C, Elkord E, Burt DJ, et al. Modulation of lymphocyte regulation for cancer therapy: a phase II trial of tremelimumab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*. 2010 Mar 1;16(5):1662-72. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2870.
- [58]Felix J, Lambert J, Roelens M, et al. Ipilimumab reshapes T cell memory subsets in melanoma patients with clinical response[J]. *Oncoimmunology*. 2016 Feb 18;5(7):1136045. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1136045.
- [59]Rotte A, et al. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019 Jun 13;38(1):255. DOI: 10.1186/s13046-019-1259-z.
- [60]Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer[J]. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 1;36(28):2836-2844. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6212.
- [61]Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
- [62]Raimondi A, Palermo F, Prisciandaro M, et al. Tremelimumab and Durvalumab Combination for the Non-Operative Management (NOM) of Microsatellite Instability (MSI)-High Resectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The Multicentre, Single-Arm, Multi-Cohort, Phase II INFINITY Study[J]. *Cancers (Basel)*. 2021 Jun 7;13(11):2839. DOI: 10.3390/cancers13112839.
- [63]Jiafu Ji, Lin Shen, Ziyu Li, et al. A phase Ib/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]. 2023 ASCO Annual Meeting. DOI.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4031.
- [64]Gao X, Wu X, Ji J, et al. Safety and antitumour activity of cadonilimab, an anti-PD-1/CTLA-4 bispecific antibody, for patients with advanced solid tumours (COMPASSION-03): a multicentre, open-label, phase 1b/2 trial[J]. *Lancet Oncol*. 2023 Oct, DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00411-4.
- [65]Mukherjee S, Parmar K, Smyth E, et al. Immune checkpoint inhibitors in resectable gastroesophageal cancers - a review[J]. *Ther Adv Med Oncol*. 2022 Nov, DOI: 10.1177/17588359221139625.