

晚期胃癌治疗的研究进展与未来方向

李艳芳¹, 姬发祥^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月25日; 录用日期: 2022年5月19日; 发布日期: 2022年5月26日

摘要

中国是胃癌高发国家, 其中晚期患者占比高, 生存率低。近年来, 胃癌领域免疫治疗的研究成为主流方向, 主要是程序性死亡受体(PD-1)等免疫检查点抑制剂, 为胃癌的治疗打开了新世界的大门。随着肿瘤分子生物学的不断深入, 越来越多的新靶点不断被发现, 随之出现的新药物也给晚期胃癌的治疗带来了新的方向。本文将对目前临床前实验、临床试验的数据进行分析整理对晚期胃癌免疫治疗、靶向治疗等研究进展进行综述, 并简单阐述晚期胃癌治疗的未来探索方向。

关键词

胃癌, 免疫治疗, 免疫检查点抑制剂, 靶向治疗

Research Progress and Future Treatment of Advanced Gastric Cancer

Yanfang Li¹, Faxiang Ji^{2*}

¹Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

²Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 25th, 2022; accepted: May 19th, 2022; published: May 26th, 2022

Abstract

China is a country with a high incidence of gastric cancer, in which the proportion of advanced patients is high and the survival rate is low. In recent years, the research of immunotherapy in gastric cancer has become the main direction, mainly PD-1 and other immune checkpoint inhibitors, which opens a new world for the treatment of gastric cancer. With the development of tumor mo-

*通讯作者。

lecular biology, more and more new targets have been found, and the new drugs have brought new opportunities for the treatment of advanced gastric cancer. In this paper, the data of preclinical and clinical trials are analyzed and integrated, and the research progress of immunotherapy and targeted therapy for advanced gastric cancer is reviewed. The future directions of the treatment of advanced gastric cancer were also briefly discussed.

Keywords

Gastric Cancer, Immunotherapy, Immune Checkpoint Inhibitors, Targeted Therapy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌(gastric cancer)在全球范围内 2020 年新发病例约为 109 万例, 发病率居第五位; 死亡病例约为 77 万例, 死亡率居第四位[1]。在中国, 胃癌发病率和病死率高居第二位[2]。目前外科手术治疗被认为是胃癌唯一彻底治疗的方法。随着手术技术的改进和新辅助治疗的实施以及传统放疗的治疗, 早期胃癌 5 年生存率可达到 95% 以上。然而, 胃癌的早期症状并不明显, 早期诊断率低, 意味着大多数患者在诊断时病情已进展到晚期, 因此错过了最佳手术时间。根据第 8 版 AJCC 癌症分期标准, 将晚期胃癌分为侵犯邻近脏器的局部进展期胃癌(临床 IVa 期)和伴有远处转移的胃癌(临床 IVb 期) [3]。据统计, 80%~90% 的胃癌患者肿瘤进展至晚期而无法手术或在术后 5 年内复发[4]。目前, 晚期胃癌的主要治疗手段仍以化疗为主, 但其效果并不让人满意。本文就目前晚期胃癌的免疫治疗、靶向治疗等的研究进展进行综述, 并简单阐述晚期胃癌治疗的未来探索方向。

2. 免疫治疗

免疫治疗通过利用机体的免疫系统对肿瘤进行清除, 与传统放、化疗或靶向治疗不同, 肿瘤免疫治疗是针对效应免疫细胞, 而不是癌细胞, 是目前消灭肿瘤疾病最有前景的治疗方法之一。随着免疫治疗药物的不断完善以及有关程序性死亡受体 1 (Programmed cell death 1, PD-1)、程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)等免疫检查点抑制剂的临床试验不断展开, 发现免疫治疗也能有效延长胃癌患者的生存期, 且取得了较为理想的试验结果, 为晚期胃癌的治疗开辟了一条新的路径。肿瘤细胞高表达的 PDL-1 和免疫细胞表面的 PD-1 结合后抑制了机体的免疫应答, 从而实现肿瘤的免疫逃逸, 促进了肿瘤的进展和转移[5] [6] [7]。通过阻断 PD-1/PDL-1 通路, 可恢复机体的抗肿瘤免疫, 达到肿瘤免疫治疗的效果。

2.1. 免疫单药治疗

2018 年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)大会公布了基于晚期胃癌 III 期临床前瞻性研究 ATTRACTION-02 [8]的研究成果, 在一个亚洲队列研究了 PD-1 检查点抑制剂纳武利尤单抗, 治疗不可切除晚期或复发胃/食管胃交界处腺癌的疗效及安全性, 2 年随访结果显示, 在所有入组患者中, 纳武单抗组的中位 OS (mOS)为 5.26 个月, 安慰剂组为 4.14 个月(HR 0.62 (95% CI 0.51~0.76; P < 0.0001), 纳武利尤单抗组患者的总生存显著优于安慰剂组治疗的患者。2020 年美国临床肿瘤学会胃肠道肿瘤研讨会(ASCO GI)更新了 3 年随访数据, 显示生存持续获益。故而 2020 年 3 月中国国家药品监

督管理局(NMPA)批准纳武利尤单抗单药用于胃癌的三线治疗。纳武利尤单抗成为了我国首个获批的胃癌免疫治疗药物。KEYNOTE-059 [9]研究了 PD-1 检查点抑制剂帕博利珠单抗, 实验对晚期胃/胃食管结合部腺癌患者进行了充分的预处理, 入组患者为至少对两种治疗方案均无效, 研究结果显示: PD-L1 表达阳性, 联合阳性分数(combined positive score, CPS ≥ 1)的患者, 帕博利珠单抗的客观缓解率(objective response rate, ORR) 12%, mOS 为 5.8 个月。研究证明, 在接受过 2 种及以上治疗的晚期胃/胃食管交界处腺癌患者中, 帕博利珠单抗具有较好的抗肿瘤活性, 而且缓解持续时间较长。PD-L1 阳性肿瘤患者的客观缓解率(ORR)更高, 同时在 PD-L1 阴性肿瘤患者中也可观察到缓解。因此帕博利珠单抗单药也被批准用于 PD-L1 CPS ≥ 1 的晚期胃癌患者的三线治疗。KEYNOTE-062 [10]三期临床试验, 2022 年 ASCO GI 结果显示, 对于 CPS ≥ 1 的患者, 帕博利珠单抗组的总生存期(OS)不劣于单纯化疗组(中位 OS 分别为 10.6 个月和 11.1 个月; HR 0.90; 95% CI, 0.75~1.08), 而对于 CPS ≥ 10 的患者, 帕博利珠单抗组具有临床意义上的 OS 获益(中位 OS 分别为 17.4 个月和 10.8 个月; HR 0.62; 95% CI 0.45~0.86)。帕博利珠单抗组和单纯化疗组在 CPS ≥ 1 的患者中的 2 年 OS 率分别为 26.6%和 18.8%, 在 CPS ≥ 10 的患者中分别为 39.1%和 21.1%目前中国临床肿瘤学会(CSCO)常见恶性肿瘤诊疗指南建议暂不常规推荐帕博利珠免疫单药一线治疗, 仅在患者存在化疗禁忌症时考虑应用帕博利珠单抗单药一线治疗晚期胃癌。目前 PD-1 免疫检查点抑制剂单药仅局限于晚期胃癌的三线治疗, 对于二线乃至一线的单药治疗仍在不断的探索中。

2.2. 免疫联合化疗

晚期胃癌免疫联合化疗的治疗中, 目前共有 3 项大型 III 期随机对照试验研究 PD-1 单抗联合化疗与单纯化疗的对比。KEYNOTE-062 [10]是一项帕博利珠单抗联合化疗对比单纯化疗一线治疗晚期胃癌的 III 期临床随机对照试验。旨在评估帕博利珠单抗单药或联合氟尿嘧啶和顺铂化疗一线治疗晚期胃/胃食管交界处腺癌患者的疗效。2022 年 ASCO GI 结果显示帕博利珠单抗+化疗组和单纯化疗组在 CPS ≥ 1 的患者中的 2 年 OS 分别为 24.5%和 18.8%, 在 CPS ≥ 10 的患者中分别为 28.3%和 21.1%。与单纯化疗组相比, 帕博利珠单抗+化疗并没有显著延长 PFS, 无论是 CPS ≥ 1 的患者(中位 PFS 分别为 6.9 个月和 6.5 个月; HR 0.84; 95% CI 0.70~1.01)还是 CPS ≥ 10 的患者(中位 PFS 分别为 5.8 个月和 6.2 个月; HR 0.71; 95% CI 0.52~0.96)。帕博利珠单抗联合化疗对比单纯化疗未显著延长胃癌患者生存, 此项研究并未显示出 PD-1 单抗联合化疗对比化疗一线治疗晚期胃癌的优势。Checkmate-649 [11]研究打开了免疫联合化疗一线治疗晚期胃癌的新局面, 该研究对比了纳武利尤单抗联合化疗(FOLFOX 或 XELOX)与单纯化疗疗效及安全性, 2021 年 ESMO 大会公布数据显示, 在 PD-L1 CPS ≥ 5 的主要终点人群中, 纳武利尤单抗联合化疗对比单纯化疗的中位 OS 分别为 14.4 个月和 11.1 个月, HR 0.71, $P < 0.0001$ 。此外, 在 CPS ≥ 1 以及所有随机患者中均可带来 PFS 获益。因此 2021 年 CSCO 指南推荐纳武利尤单抗联合 FOLFOX/XELOX, 一线治疗晚期胃癌。2022 年 ASCO GI 大会公布后续疗效、安全性与亚组分析结果显示, NIVO + 化疗组有 41%患者、化疗组有 44%的患者接受了后续治疗。对于中位 PFS, NIVO + 化疗组为 12.2 个月(95% CI 11.3~13.5), 化疗组为 10.4 个月(95% CI 9.7~11.2)。NIVO + 化疗组中 51%的患者和化疗组中 43%的患者肿瘤负荷较基线降低 50%以上。对于 PD-L1 CPS ≥ 10 的患者, NIVO + 化疗组的 OS 为 15.0 个月(95% CI 13.7~16.7), 化疗组为 10.9 个月(95% CI 9.8~11.9)。[12]亚洲研究 ATTRACTION-04 [13], 未以 PD-L1 表达作为入组筛选标准, 在全人群中, 纳武利尤单抗联合(SOX 或 XELOX)较单纯化疗组, PFS 分别为 10.45 个月 vs 8.34 个月(HR 0.86), 联合治疗的 ORR 显著高于单纯化疗组(57.5% vs 47.8%, $P = 0.0088$), 但两者的 OS 相近, 分别为 17.45 个月 vs 17.15 个月, 所以对于 PD-L1 未知患者, 暂不推荐常规联合 PD-1 单抗治疗。国产 PD-1 检查点免疫抑制剂信迪利单抗在胃癌一线治疗的 ORIENT-16 [14]研究获得阳性结果。2021 年 ESMO 大会报告结果显示信迪利单抗联合化疗(XELOX)对比单纯化疗, 在 PD-L1 CPS ≥ 5 的患者中, 中位 PFS

(7.1 个月 vs 5.7 个月, HR = 0.0636, P < 0.0001), 中位 OS (18.4 个月 vs 12.3 个月, HR = 0.766, P = 0.0090) 达到了主要研究终点。信迪利单抗成为首个在中国胃/胃食管结合部腺癌患者中证实联合化疗有 OS 和 PFS 优效的 PD-1 免疫检查点抑制剂。免疫联合化疗目前已成为晚期胃癌的一线标准治疗模式, 目前对于联合化疗方案的选择, 以及从一线推向围手术期的治疗仍是目前胃癌研究的热点内容。一线免疫治疗后的维持治疗以及免疫耐药后的用药是目前免疫治疗急需解决的问题。

2.3. 双免疫治疗

一项 AK104 [15] (PD-1/CTLA-4 双特异性抗体)联合化疗(XELOX)对比安慰剂联合化疗一线治疗不可切除的局部晚期或转移性胃或胃食管结合部腺癌患者的 III 期临床研究正在展开(NCT05008783)。2022 年 ASCO GI 公布 AK104 联合化疗一线治疗晚期胃或胃食管结合部腺癌的 Ib/II 期临床研究, 该项研究中入组患者为晚期胃癌一线未经治疗且不考虑 PD-L1 表达水平。研究结果显示截止 2021 年 12 月 31 日卡度利尼(AK104)联合化疗(奥沙利铂 + 卡培他滨)组客观缓解率(ORR)达到 68.1%, 其中 62 例达到部分缓解(PR), 疾病控制率(DCR)高达 92.3%, 全人群的中位无进展生存期(mPFS)为 7.10 个月(95% CI, 5.55~10.48), 中位总生存期(mOS)为 17.41 个月(95% CI, 12.35~NE), 显著高于化疗组(10~12 个月)和 PD-1 疗法(Chackmate-649 14.4 个月)。在 PD-L1 CPS \geq 1 和 CPS < 1 的患者中, 中位 OS 分别为 17.41 个月和 14.65 个月。双免疫治疗为胃癌一线单免疫联合化疗一线治疗后又一突破性进展, 目前该研究三期临床试验正在进行, 期待双免疫治疗联合化疗为晚期胃癌治疗带来更多的喜讯, 双免疫治疗联合化疗方案的选择仍然有待进一步探究。

2.4. 嵌合抗原受体修饰 T 细胞(Chimeric Antigen Receptors T cell)

嵌合抗原受体 T 细胞 CAR-T 免疫疗法, 是细胞过继治疗(adoptive cell transfer therapy, ACT)的方法之一, 其主要原理是从患者身上分离出 T 细胞, 利用基因工程技术为分离出的 T 细胞插入一个能够识别肿瘤细胞并同时能激活 T 细胞的嵌合抗原受体(chimeric antigen receptors, CAR), 然后将扩增好的 CAR-T 细胞回输到病人体内并攻击表达相关抗原的肿瘤细胞, 且不依赖于主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)限制。目前针对胃癌的 CAR-T 免疫疗法相关靶点主要有, 人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)、Claudin 18.2、上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、粘蛋白(MUC1)、间皮素(mesothelin, MSLN)、叶酸受体 1 (folate receptor 1, FOLR1)等[16] [17] [18], CAR-T 细胞治疗在胃癌中也显示出了它独有的价值, 越来越多的基础实验及临床试验正在进行以验证 CAR-T 细胞在胃癌中的安全性和有效性。在 2021 年 ESMO 会议中, 靶向 Claudin 18.2 的嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)引人关注。靶向 Claudin 18.2 的 CAR-T 细胞 CT041 [19], 用于治疗 37 例 Claudin 18.2 表达阳性(\geq +, \geq 10%)的晚期胃/胃食管结合部癌(28 例), 胰腺癌(5 例), 其它类型实体瘤(4 例)。CT041 治疗 28 例胃癌患者, ORR 达到 57.1%, CT041 治疗既往接受至少 2 线治疗失败的 18 例胃癌患者, ORR 为 61.1%, DCR 为 83.3%, 治疗胃/胃食管结合部癌患者, 各亚组 ORR 均可维持在 50% 以上。Claudin 18.2 的出现为胃癌的后线免疫治疗提供了新的选择。总的来说 CAR-T 技术的发展, 以及 CAR 的改良是未来治疗癌症的最有希望的方法之一, 相信在不久的将来将出现更加成熟、安全和有效的 CAR-T 细胞治疗技术, 利于延长患者生存期。

3. 靶向治疗

3.1. 抗 HER-2 靶向新药物

人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)是胃癌为数不多的有效治疗

靶点。ToGA 研究的成功, 使曲妥珠单抗联合化疗用于 HER-2 阳性胃癌患者的一线治疗, 此后将近十年针对 HER-2 位点的靶向治疗在胃癌治疗中未取得重大突破, 维迪西妥单抗(RC48-ADC)和 DS-8201 作为新型的抗 HER-2 药物, 为晚期 HER-2 阳性胃癌的治疗带来了新的突破。C008 [20]研究结果显示, 维迪西妥单抗后线治疗 HER-2 阳性胃癌患者客观缓解率(ORR)达 25%, 中位无进展生存期(mPFS) 4.1 个月, 中位总生存期(mOS) 7.6 个月。2021 年该药获中国药品监督管理局批准用于至少接受过两种系统化疗的 HER-2 过表达局部晚期或者转移性胃癌(包括胃食管结合部腺癌)患者的治疗。DESTINY-Gastric01 [21] II 期临床研究, 旨在研究 DS-8201 治疗 HER2+的晚期胃癌或胃食管腺癌患者的疗效和安全性, DS-8201 组的 ORR 达 51.3% ($P < 0.0001$), 其中 11 例患者 CR, 确认 ORR 为 42.9% ($P < 0.0001$), DCR 达 85.7% ($P = 0.0005$), 中位 PFS 达 5.6 个月(HR, 0.47; $P = 0.0003$), 中位 OS (mOS)达 12.5 个月(HR, 0.59; $P = 0.0097$), 降低了 41%的死亡风险, 显著延长 OS (先前预设值 $P = 0.0202$), 1 年 OS 率为 52.1%, 均优于化疗组。抗 Her-2 新药的研发为晚期胃癌患者的治疗带来了更多的选择, 同时也改善了患者生存, 期待 DS-8201 进一步的三期临床试验结果。

3.2. 靶向治疗联合免疫治疗

2021 年 ASCO 会议中备受瞩目的 KEYNOTE-811 [22]公布了第一次中期分析结果提示, 将入组患者按随机分为帕博利珠单抗 + 曲妥珠单抗 + FP (5-氟尿嘧啶 + 顺铂)/CAPOX (卡培他滨 + 奥沙利铂)方案组(免疫治疗组)或安慰剂 + 曲妥珠单抗 + FP/CAPOX 方案组(安慰剂组)。免疫治疗组患者 ORR 高达 74.4%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为 96.2%; 安慰剂组患者 ORR 为 51.9%, DCR 为 89.3%。基于该研究结果, 2021 年 5 月, 美国食品药品监督管理局(FDA)加速批准帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗用于 HER-2 阳性晚期胃癌的一线治疗, 使帕博利珠单抗成为全球首个也是目前唯一一个用于一线治疗该类型胃癌患者的 PD-1 抑制剂。目前对于靶向联合免疫联合化疗模式的探索也在不断进行。

3.3. 胃癌新靶点 Claudin 18.2

HER-2 阴性胃癌的治疗缺乏有效治疗的靶点, Claudin 18.2 为 HER-2 阴性胃癌新靶点, Claudin 是一类蛋白质, 它们维持细胞间的紧密连接, 控制细胞间分子的交换。它们主要分布于胃、胰和肺组织, 可用于临床诊断和治疗, 亚型 Claudin 18.2 是一种胃特异性异构体, 通常埋藏在胃粘膜中, 恶性肿瘤的发生导致紧密连接的中断, 使肿瘤细胞表面的 Claudin 18.2 抗原决定簇暴露, 成为特定的靶点, 赋予靶向治疗以特异性[23] [24]。同时靶向 Claudin 18.2 的单抗也在胃癌一线治疗中展现出一定疗效。FAST [25] II 期临床研究显示, 唑贝妥昔单抗(一种 Claudin 18.2 单抗)联合 EOX (表柔比星 + 奥沙利铂 + 卡培他滨)方案化疗对比单纯 EOX 化疗 PFS 时间(7.5 个月 vs 5.3 个月; HR = 0.44, 95% CI: 0.29~0.67; $P < 0.0005$)和 OS 时间(13.0 个月 vs 8.3 个月; HR = 0.55, 95% CI: 0.39~0.77; $P < 0.0005$)。Claudin 18.2 的表达水平对疗效存在一定的影响, 在 Claudin 18.2 表达阳性率为 40%~69%且表达强度为中等 - 强的患者中加用唑贝妥昔单抗并未观察到显著的生存延长。这一结果提示 Claudin 18.2 在肿瘤组织中也存在一定的异质性并参与治疗的耐药。由于 FAST 研究为 II 期临床研究, 唑贝妥昔单抗的效果仍需 III 期临床试验中进一步验证, 但采用何种 Claudin 18.2 表达强度作为具体入组标准仍是未来需要探索的方向。

简而言之, 免疫治疗联合化疗已成为晚期胃癌一线治疗标准模式, 免疫单药治疗主要适用于后线治疗, 双免疫联合化疗取得了重大突破, 目前双免疫治疗成为晚期胃癌治疗的重点关注方向, 其相关三期临床试验正在进行, 免疫耐药相关问题及免疫治疗后的维持治疗仍需要进一步探索及研究。嵌合抗原受体 T 细胞 CAR-T 免疫疗法, 为晚期胃癌后线免疫治疗提供了新的选择, 其靶点的选择以及相关技术有待进一步精准及成熟, 从后线至前线的推进也将是未来 CAR-T 免疫疗法需进一步研究的方向。随着肿瘤分

子生物学的进展, 胃癌新靶点 Claudin 18.2 及新药物的出现也给晚期胃癌的治疗带来新的契机。针对新靶点的进一步探索及新药物安全性及疗效的探索也将成为未来晚期胃癌治疗的另一重点。

参考文献

- [1] World Health Organization (2020) World Cancer Report 2020. World Health Organization, Geneva. https://www.iarc.fr/cards_page/world-cancer-report/
- [2] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., Zhang, S., Zeng, H., Bray, F., *et al.* (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [3] Amin, M.B., Edge, S., Greene, F., *et al.* (2017) AJCC Cancer Staging Manual. Springer International Publishing, New York, 203-220.
- [4] Wagner, A.D., Syn, N.L., Moehler, M., Grothe, W., Yong, W.P., Tai, B.C., *et al.* (2017) Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 8, Article No. CD004064. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004064.pub4>
- [5] Leng, C., Li, Y., Qin, J., Ma, J., Liu, X., Cui, Y., *et al.* (2016) Relationship between Expression of PD-L1 and PD-L2 on Esophageal Squamous Cell Carcinoma and the Anti-Tumor Effects of CD8+ T Cells. *Oncology Reports*, **35**, 699-708. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4435>
- [6] Hughes, P.E., Caenepeel, S. and Wu, L.C. (2016) Targeted Therapy and Checkpoint Immunotherapy Combinations for the Treatment of Cancer. *Trends in Immunology*, **37**, 462-476. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.04.010>
- [7] Palucka, A.K. and Coussens, L.M. (2016) The Basis of Oncoimmunology. *Cell*, **164**, 1233-1247. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.049>
- [8] Kang, Y.K., Boku, N., Satoh, T., Ryu, M.H., Chao, Y., Kato, K., *et al.* (2017) Nivolumab in Patients with Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer Refractory to, or Intolerant of, at Least Two Previous Chemotherapy Regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet*, **390**, 2461-2471. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31827-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31827-5)
- [9] Fuchs, C.S., Doi, T., Jang, R.W., Muro, K., Satoh, T., Machado, M., *et al.* (2018) Safety and Efficacy of Pembrolizumab Mono Therapy in Patients with Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncology*, **4**, Article ID: e180013.
- [10] Wainberg, Z.A., Shitara, K., Van Cutsem, E., Wyrwicz, L., Lee, K.W., Kudaba, I., *et al.* (2022) Pembrolizumab with or without Chemotherapy versus Chemotherapy alone for Patients with PD-L1 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: Update from the Phase 3 KEYNOTE-062 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 243. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.243
- [11] Janjigian, Y.Y., Shitara, K., Moehler, M., Garrido, M., Salman, P., Shen, L., *et al.* (2021) 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*, **398**, 27-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2)
- [12] Shitara, K., Janjigian, Y.Y., Moehler, M.H., Garrido, M., Gallardo, C., Shen, L., *et al.* (2022) Nivolumab (NIVO) plus Chemotherapy (Chemo) versus Chemo as First-Line (1L) Treatment for Advanced Gastric Cancer/Gastroesophageal Junction Cancer/Esophageal Adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): Expanded Efficacy, Safety, and Subgroup Analyses from CheckMate 649. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 240. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.240
- [13] Boku, N., Ryu, M.H., Oh, D.Y., Oh, S.C., Chung, H.C., Lee, K.-W., *et al.* (2020) LBA7_PR Nivolumab plus Chemotherapy versus Chemotherapy alone in Patients with Previously Untreated Advanced or Recurrent Gastric/Gastroesophageal Junction (G/GEJ) Cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) Study. *Annals of Oncology*, **31**, S1192. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2297>
- [14] Xu, J., Jiang, H., Pan, Y., Gu, K., Cang, S., Han, L., *et al.* (2021) LBA53-Sintilimab plus Chemotherapy (Chemo) versus Chemo as First-Line Treatment for Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (G/GEJ) Adenocarcinoma (ORIENT-16): First Results of a Randomized, Double-Blind, Phase III Study. *Annals of Oncology*, **32**, S1331. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2133>
- [15] Ji, J., Shen, L., Gao, X., Ji, K., Chen, Y., Xu, N., *et al.* (2022) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 308. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.308
- [16] 潘云枫. HER2 阳性胃癌免疫治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(1): 90-96
- [17] 程浩, 依荷芭丽·迟, 周全, 应建明, 石素胜. CAR-T 在胃癌免疫治疗中的研究进展[J/OL]. 中国肿瘤临床.

- <https://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1099.R.20220129.1559.006.html>, 2022-01-30.
- [18] 谢通, 沈琳. 2021 年度胃癌治疗进展[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(1): 56-60
- [19] Qi, C., Qin, Y., Liu, D., Gong, J., Ge, S., Zhang, M., *et al.* (2021) 1372O CLDN 18.2-Targeted CAR-T Cell Therapy in Patients with Cancers of the Digestive System. *Annals of Oncology*, **32**, S1040.
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1481>
- [20] Peng, Z., Liu, T., Wei, J., Wang, A., He, Y., Yang, L., *et al.* (2021) 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. *Cancer Communications*, **41**, 1173-1182.
<https://doi.org/10.1002/cac2.12214>
- [21] Shitara, K., Bang, Y.J., Iwasa, S., Sugimoto, N., Ryu, M.H., Sakai, D., *et al.* (2020) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 2419-2430.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004413>
- [22] Janjigian, Y.Y., Kawazoe, A., Yañez, P., Li, N., Lonardi, S., Kolesnik, O., *et al.* (2021) The KEYNOTE-811 Trial of Dual PD-1 and HER2 Blockade in HER2-Positive Gastric Cancer. *Nature*, **600**, 727-730.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-04161-3>
- [23] Zhang, J., Dong, R. and Shen, L. (2020) Evaluation and Reflection on Claudin 18.2 Targeting Therapy in Advanced Gastric Cancer. *Chinese Journal of Cancer Research*, **32**, 263-270.
<https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.02.13>
- [24] Sahin, U., Koslowski, M., Dhaene, K., Usener, D., Brandenburg, G., Seitz, G., *et al.* (2008) Claudin-18 Splice Variant 2 Is a Pan-Cancer Target Suitable for Therapeutic Antibody Development. *Clinical Cancer Research*, **14**, 7624-7634.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1547>
- [25] Sahin, U., Türeci, Ö., Manikhas, G., Lordick, F., Rusyn, A., *et al.* (2021) 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. *Annals of Oncology*, **32**, 609-619.
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.005>