

基于 PD-L1 蛋白表达水平的胃癌免疫治疗专家共识（2023 年版）

中国抗癌协会胃癌专业委员会

摘要 以程序性死亡蛋白-1 (programmed death protein-1, PD-1) 抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂在胃癌中显示良好疗效, 逐步改变晚期胃癌的治疗格局。对于程序性死亡蛋白配体-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 高表达的患者, PD-L1 单抗的治疗效果更为优异, 且与 PD-L1 蛋白表达水平呈正相关。而对于 PD-L1 阴性或低表达这类免疫治疗非优势人群, 以 PD-1 单抗为基础的用药方案疗效有限, 尝试双特异性抗体、ADC 等不同药物的联合也是一种趋势。为了精准指导临床实践, 中国抗癌协会胃癌专业委员会组织国内胃癌领域专家进行多轮讨论, 系统汇总国内外最新指南和循证证据, 并结合我国临床实际, 从病理检测、晚期治疗以及围术期治疗 3 个方面制订了本专家共识, 旨在提高胃癌诊治的科学性和规范性, 尤其是指导基层医生对免疫治疗的选择和应用。

关键词 胃癌 程序性死亡蛋白配体-1 免疫治疗 专家共识

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20231335

Expert consensus on immunotherapy for gastric cancer based on PD-L1 protein expression level (2023 edition)

China Anti-Cancer Association Committee of Gastric Cancer

Correspondence to: Han Liang; E-mail: tjlianghan@126.com; Zhenggang Zhu; E-mail: ZZG1954@hotmail.com; Yanqiao Zhang; E-mail: yanqiaozhang@126.com

Abstract Immune checkpoint inhibitors, represented by programmed death protein-1 (PD-1) inhibitors, have shown promising efficacy in gastric cancer, gradually changing the landscape for treating advanced gastric cancer. Several studies have shown that PD-1 monoclonal antibody exhibits superior therapeutic effect in patients with high expression of programmed death-ligand 1 (PD-L1). Moreover, there is a positive correlation between the treatment effect of PD-1 monoclonal antibodies and the expression level of PD-L1 protein. For patients with negative or low expression of PD-L1, the efficacy of PD-1 monoclonal antibody-based regimens is limited, and there is a trend towards combinations of bispecific antibodies, ADCs, and other drugs. To accurately guide clinical practice, China Anti-Cancer Association Committee of Gastric Cancer organized some experts in the field of gastric cancer to hold several rounds of discussions, systematically summarizing the latest guidelines and evidence from domestic and international sources and combining them with clinical practices in China. The expert consensus was based on the three aspects: pathological examination, treatment for advanced stage and perioperative stage. The aim of this consensus is to improve the science and standardization of gastric cancer diagnosis and treatment, particularly to guide front-line clinicians in their selection and application of immunotherapy.

Keywords: gastric cancer, programmed death protein-ligand 1 (PD-L1), immunotherapy, expert consensus

2020 年有研究^[1] 数据显示, 胃癌发病率居全球恶性肿瘤第 5 位, 癌症死亡人数居第 3 位。2020 年中国胃癌的新发病例总数为 47.8 万例, 居恶性肿瘤第 2 位; 死亡人数为 37.3 万例, 居恶性肿瘤第 3 位, 严重威胁着人类的健康与生命。目前, 中国的胃癌早期筛查体系尚待完善, 64.5% 的胃癌患者确诊时已是中晚期^[2]。胃癌分子分型复杂^[3]、时空异质性强^[4], 胃癌治疗的总体疗效欠佳, 5 年总生存(overall survival, OS)率仅为 35.1%, 低于恶性肿瘤 5 年 OS 率平均水平(40.5%)^[5]。

随着免疫治疗的发展, 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)已经应用于胃癌。以

程序性死亡蛋白-1(programmed death protein-1, PD-1)及程序性死亡蛋白配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)为核心的 ICIs 对胃癌显示出良好的疗效。从三线治疗 ATTRACTION-2 研究^[6]到一线治疗 Check-Mate 649^[7]、KEYNOTE-062^[8]、KEYNOTE-811^[9]、ORIENT-16^[10] 等多项临床试验证实了 PD-1 抑制剂能显著延长晚期胃癌患者的 OS 时间和无进展生存(progression-free survival, PFS)时间, 逐步改写胃癌的治疗模式。

然而, 并非所有胃癌患者均能从免疫治疗中获益。研究显示^[11], 我国胃癌 PD-L1 联合阳性评分(combined positive score, CPS) < 5 分人群占比 50.8%, 同

时 PD-L1 表达在胃癌中表现出明显的瘤内异质性,临床需在实践中进行多点甚至多次活检,以实现胃癌的精准治疗。多项研究结果及荟萃分析显示,PD-L1 蛋白表达水平与 PD-1 抑制剂的疗效和患者生存获益密切相关^[12-13]。但对于 PD-L1 低表达的患者,以 PD-1 单抗为基础的用药方案带来的获益效果较为有限^[14],是否可通过更多生物标志物的检测以及尝试双特异性抗体、ADC 等不同药物的联合,是未来胃癌精准治疗探索的重点。为此,中国抗癌协会胃癌专业委员会组织国内胃癌领域专家进行多轮深入讨论,基于现有临床证据并结合我国实际,从病理检测、晚期治疗以及围术期治疗 3 个方面制订了 2023 版专家共识,以期

进一步提高胃癌免疫治疗方案制定的科学性和规范性,为临床医生提供更好的用药指导。

本共识采用定量系统评价证据分级工具(GR-ADE)分级标准对证据进行分级,见表 1。采用国际通行的 Delphi 方法组织专家投票,达成相关推荐意见。投票表决分为 6 级:完全同意(100%)、基本同意(80%)、部分同意(60%)、部分反对(40%)、较多反对(20%)和完全反对(0),经专家投票表决,修订达成相关推荐意见。推荐等级根据专家投票分为强推荐和弱推荐两个级别:投票表决为“完全同意(100%)”的票数超过 80%,为强推荐;“完全同意(100%)”+“基本同意(80%)”票数超过 80%,为弱推荐。

表 1 循证医学证据等级及定义

证据等级	定义
I 级(高质量)	进一步研究几乎不可能改变对临床疗效评估结果的可信度,为高级别证据
II 级(中等质量)	进一步研究可能改变对疗效评估结果的可信度有重要影响,为中级别证据
III 级(低质量)	进一步研究很可能改变对疗效评估结果的可信度有重要影响,且极有可能改变评估结果,为低级别证据
IV 级(极低质量)	任何疗效评估结果都不确定,为低级别证据

1 PD-L1 蛋白表达检测在胃癌治疗中的总体原则

肿瘤细胞通过高表达 PD-L1 与 T 细胞表面的 PD-1 结合,抑制 T 细胞的免疫效应,从而实现免疫逃逸。PD-L1 蛋白表达水平与 PD-1 抑制剂的疗效和患者生存获益密切相关,PD-L1 蛋白表达检测是目前指导临床筛选免疫治疗获益人群最有效和经济的指标之一。在非小细胞肺癌^[15]、食管癌^[16]等领域,PD-L1 蛋白表达水平已作为伴随诊断(companion diagnostics)指导 PD-1 和(或)PD-L1 单抗药物的治疗决策,同时作为补充诊断(complementary diagnostics)帮助筛选免疫治疗潜在获益人群。

现阶段临床多种 ICIs 药物已有相对应的 PD-L1 检测抗体/试剂盒,但胃癌领域 PD-L1 检测实践和结果判读仍存在很多问题,如标本选择、抗体选择、检测平台、检测流程以及 PD-L1 判读标准/阈值等都不尽相同,对临床病理医师提出了挑战。

难点 1: 胃癌领域 PD-L1 表达判读标准的选择

推荐意见 1: 推荐使用 CPS 作为胃癌评分指标。(证据等级: 高; 推荐级别: 高推荐; 专家组赞同率: 完全同意 87.5%, 基本同意 12.5%)

推荐意见 2: 因目前配套相应设施医院单位较少,临床普及率较低,不常规推荐使用肿瘤区域阳性评分(tumor area positivity, TAP)作为胃癌评分指标。(证据等级: 高; 推荐级别: 弱推荐; 专家组赞同率: 完全同意 55.4%, 基本同意 37.5%)

推荐意见 3: 不常规推荐采用肿瘤比例评分(tumor proportion score, TPS)作为胃癌评分指标。(证据

等级: 低; 推荐级别: 强推荐; 专家组赞同率: 完全同意 81.2%, 基本同意 18.7%)

推荐意见 4: 推荐 PD-L1 CPS \geq 5 分作为胃癌患者 PD-L1 高表达诊断阈值。(证据等级: 高; 推荐级别: 强推荐; 专家组赞同率: 完全同意 81.2%, 基本同意 18.7%)

难点 2: PD-L1 表达判读方式的选择

推荐意见 5: 免疫组织化学结果判读主要通过人为及半定量判断,存在主观性。建议在有资质的病理科/实验室由经过 PD-L1 判读培训合格的病理医师进行诊断,且可使用相同检测方法在多个中心实验室抽样比对以确定检测结果可信度。(证据等级: 高; 推荐级别: 强推荐; 专家组赞同率: 完全同意 85.7%, 基本同意 12.5%)

推荐意见 6: 有条件的中心实验室,可考虑采用视觉图像软件对 PD-L1 染色的面积进行机器读片评估,增加判读速度及重复性。(证据等级: 中; 推荐级别: 弱推荐; 专家组赞同率: 完全同意 53.6%, 基本同意 41.1%)

难点 3: PD-L1 检测试剂和平台的选择

推荐意见 7: PD-L1 检测应选用获得认证的抗体与平台,确保检测结果的可靠性。推荐选用 22C3 抗体试剂、28-8 抗体试剂、SP263 抗体试剂用于胃癌 PD-L1 检测。(证据等级: 高; 推荐级别: 强推荐; 专家组赞同率: 完全同意 93.7%, 基本同意 6.2%)

推荐意见 8: 推荐检测报告上注明选用的抗体试剂、平台、CPS 具体原始值,若用于伴随诊断,须注意试剂和平台的对应性。(证据等级: 高; 推荐级别: 强推

荐; 专家组赞同率: 完全同意 93.7%, 基本同意 6.2%)

CPS 是指阳性活肿瘤细胞(任何强度的部分或完全膜染色)及阳性淋巴细胞、巨噬细胞(任何强度的细

$$CPS = \frac{\text{PD-L1 阳性细胞数(肿瘤细胞、淋巴细胞、巨噬细胞)}}{\text{活的肿瘤细胞总数}} \times 100$$

此公式中, 仅评价浸润性肿瘤细胞及肿瘤相关(20 倍镜视野内)淋巴细胞和巨噬细胞; CPS 评分结果采用 0 ~ 100 数值来表示(无小数点, 当计算结果 >100 时, 最终结果按照 100 来计算)

多项胃癌研究使用 CPS 作为评分指标, 研究结果观察到 CPS 越高免疫治疗预后越好, 如 CheckMate 649 研究^[7]中 CPS ≥ 5 分的人群获益更优, KEYNOTE-059 研究、KEYNOTE-061 研究、KEYNOTE-062 研究中 CPS ≥ 10 分的患者能够更好地从帕博利珠单抗治疗中获益^[12]。中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤诊疗

$$TAP = \frac{\text{PD-L1 染色肿瘤细胞和肿瘤相关免疫细胞阳性面积}}{\text{肿瘤面积}} \times 100\%$$

RATIONALE 系列研究是采用 TAP 对患者进行分层, RATIONALE-305 研究^[17]表明替雷利珠单抗联合化疗显著延长 PD-L1 TAP ≥ 5% 患者的总生存期。为此, 2023 年 CSCO 推荐替雷利珠单抗联合化疗作为晚期胃癌的一线治疗方案。

TPS 是指肿瘤细胞在任何强度下显示部分或完整膜染色的细胞数占肿瘤细胞总数的百分比, 结果采用 0 ~ 100% 来表示。TPS 评分的重点在主要观测对象为肿瘤细胞, 计算的是染色的肿瘤细胞占全部肿瘤细胞的百分比, 即代表有 PD-L1 表达的肿瘤细胞的占比。当 TPS ≥ 1% 时, 判定癌组织中 PD-L1 阳性^[18], 然而除了肿瘤细胞表达 PD-L1 之外, 淋巴细胞、巨噬细胞等免疫细胞以及间质细胞也会有 PD-L1 表达, 因此 CPS 应该是比 TPS 更加准确的 PD-L1 指标。

$$TPS = \frac{\text{任何强度 PD-L1 膜染色阳性肿瘤细胞数}}{\text{肿瘤细胞总数}} \times 100\%$$

TPS 常见于肺癌临床研究。在胃癌临床研究中, ATTRACTION-5 研究使用 PD-L1 TPS 指标进行分层分析, 在亚组分析中 PD-L1 TPS ≥ 1% 的患者能够在纳武利尤单抗加入后得到显著获益。

目前几项胃癌的 III 期研究使用了不同的抗体及平台, CheckMate 649 研究在两家中心实验室采用 28-8 pharmDx(Dako)对 PD-L1 进行免疫组织化学染色, Dako Autostainer Link-48 系统分析^[7]; KEYNOTE-062 研究采用 22C3 pharmDx(Dako)对 PD-L1 进行免疫组化染色, Dako Autostainer Link-48 系统分析^[8]; RATIONALE-305 研究则选择 SP263(Ventana)对 PD-L1 进行评估^[17]。

PD-L1 检测的各平台及试剂间的相关性和一致

胞膜或细胞质染色)占所有活肿瘤细胞的比值, 阳性对照组织通常选择扁桃体组织, 检测样本至少有 100 个可视肿瘤细胞用于评估, 结果采用 0 ~ 100 数值来表示。

指南推荐头颈鳞癌、食管癌、胃癌、乳腺癌等使用 CPS, CPS 比 TPS 更加全面地评价 PD-L1。

TAP 是指可通过视觉图像评估的肿瘤区域阳性, 即任何染色强度的活肿瘤细胞及免疫细胞(包括淋巴细胞、巨噬细胞、组织细胞、网状树突细胞、浆细胞、中性粒细胞)与肿瘤面积的百分比, 结果采用 0 ~ 100% 来表示。该检测方法可重复性高, 省时高效。然而, 目前配套相应设施医院单位数量较少, TAP 评分指标在临床普及率较低, 存在检测结果通用性及参考价值较低等问题。

性也是临床和病理医生关注的重点。目前, 国内外已开展了一些关于 PD-L1 检测抗体相关性和一致性的研究, 2022 年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上发表的一项胃癌研究显示, 在 CPS ≥ 1、≥ 5、≥ 10 分时, 采用 28-8 pharmDx(Dako)检测评估的 PD-L1 阳性样本百分比约为 22C3 pharmDx(Dako)检测的 2 倍^[19], 说明不同 PD-L1 抗体 IHC 检测方法会影响 PD-L1 阳性比例。

2 基于 PD-L1 表达水平的胃癌治疗策略推荐

2.1 晚期胃癌一线治疗中基于 PD-L1 表达的治疗原则

近年来, 美国国家综合癌症网络(NCCN)及 CSCO 指南中, 免疫治疗在晚期胃癌标准治疗中的推荐级别上调、推荐治疗线数前移。

基于 CheckMate 649 研究及 ORIENT-16 研究, 纳武利尤单抗联合 FOLFOX/XELOX 及信迪利单抗联合 XELOX 一线治疗 HER-2 阴性、PD-L1 CPS ≥ 5 分晚期胃癌获批(I A 类证据, I 级推荐), 对于 HER-2 阴性 PD-L1 CPS < 5 分或检测不可及时, 也可考虑 FOLFOX/XELOX 联合纳武利尤单抗方案或 XELOX 联合信迪利单抗方案(I B 类证据/II 级推荐)。NCCN 指南中, 对于 HER-2 阴性且 CPS ≥ 5 分的患者首选 FOLFOX/XELOX 联合纳武利尤单抗, 同时指出该方案对于 CPS < 5 分的患者某些情况可能有效, 作为 II B 类推荐。此外, KEYNOTE-062 研究也提示, 随着 PD-L1 CPS 评分的提升, 患者生存获益延长。RATIONALE-305 研究^[17]也证实 PD-L1 TAP ≥ 5% 患者使用替雷利珠单抗联合化疗与单纯化疗相比, 患者可显著获益。

然而并非所有胃癌患者均能从 PD-1 单抗治疗中获益, 尤其对于 PD-L1 阴性或低表达这类免疫治疗非

优势人群,以 PD-1 单抗为基础的用药方案带来的获益效果十分有限。

难点: PD-1 单抗联合化疗方案对于 PD-L1 高表达人群疗效显著,但对于 PD-L1 阴性/低表达人群的获益程度尚不清楚

推荐意见 9: 对于微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)/错配修复缺陷(different mismatch repair, dMMR)晚期胃癌患者,无论 PD-L1 表达情况,推荐使用免疫治疗。(证据等级:高;推荐级别:强推荐;专家组赞同率:完全同意 92.9%,基本同意 7.1%)

推荐意见 10: 考虑到多项研究提示 PD-1 单抗联合化疗方案在 PD-L1 高表达人群获益显著,常规推荐患者治疗前进行 PD-L1 检测。(证据等级:高;推荐级别:强推荐;专家组赞同率:完全同意 87.5%,基本同意 7.1%)

推荐意见 11: 对于检测结果为 PD-L1 CPS \geq 5 分人群,推荐选择化疗联合基于 PD-1 靶点的免疫治疗方案。(证据等级:高;推荐级别:强推荐;专家组赞同率:完全同意 89.3%,基本同意 8.9%)

推荐意见 12: 对于检测结果为 PD-L1 CPS $<$ 5 分人群,可以考虑使用化疗联合 PD-1 单抗(如纳武利尤单抗、信迪利单抗等)进行治疗。(证据等级:高;推荐级别:弱推荐;专家组赞同率:完全同意 46.4%,基本同意 44.6%)

推荐意见 13: 对于检测结果为 PD-L1 CPS $<$ 5 分或阴性人群,可以考虑化疗联合基于 PD-1 靶点的双特异性抗体(如卡度尼利单抗)进行治疗。(证据等级:低;推荐级别:弱推荐;专家组赞同率:完全同意 35.7%,基本同意 48.2%)

推荐意见 14: 对于检测结果为 PD-L1 CPS $<$ 1 分人群,可参考其他靶点检测结果制定治疗方案。(证据等级:中;推荐级别:弱推荐;专家组赞同率:完全同意 35.7%,基本同意 51.8%)

CheckMate 649 研究^[7,20] 是一项全球多中心随机对照 III 期研究,旨在评估纳武利尤单抗联合化疗或伊匹木单抗与单纯化疗在晚期胃癌中的疗效。亚组分析结果显示,纳武利尤单抗联合化疗组与化疗组相比,PD-L1 CPS $<$ 1 分的人群总生存不获益(HR=0.92,95%CI:0.70~1.23),PD-L1 CPS $<$ 5 分的人群总生存仍无获益(HR=0.94,95%CI:0.78~1.13)。但对于 MSI-H 人群,无论 PD-L1 表达情况,采用纳武利尤单抗联合化疗或纳武利尤单抗联合伊匹木单抗,相比单纯化疗均能带来明显获益。

ORIENT-16 研究是全球第一个为中国晚期胃癌或胃-食管结合部腺癌患者设计的 III 期临床研究,旨在评估信迪利单抗联合化疗对比安慰剂联合化疗的疗效。2023 年该研究公布了亚组分析^[10],结果显示信迪利单抗联合化疗组与单纯化疗组比较,在 PD-L1 CPS $<$ 5 分

的人群中位 OS 分别为 11.7 个月和 12 个月(HR=0.90,95%CI:0.66~1.21),在 CPS $<$ 1 分亚组 OS 获益优势不明显(HR=0.884,95%CI:0.51~1.37)。

KEYNOTE-859^[21] 研究旨在评估帕博利珠单抗+化疗对比安慰剂+化疗一线治疗 HER2 阴性局部晚期不可切除或转移性胃癌或胃-食管结合部腺癌患者的疗效和安全性。研究纳入 1 579 例患者,随机接受帕博利珠单抗+含氟嘧啶和含铂化疗,或安慰剂+化疗。主要终点为 OS,次要终点包括 PFS、客观缓解率(objective response rate, ORR)、缓解持续时间(duration of response, DoR)和安全性。在意向治疗人群(intention-to-treat, ITT)中,帕博利珠单抗+化疗组与单纯化疗组比较,中位 OS 分别为 12.9 个月和 11.5 个月(HR=0.78, $P<$ 0.000 1),中位 PFS 分别为 6.9 个月和 5.6 个月(HR=0.76)。亚组分析也显示,PD-L1 CPS $<$ 1 分人群的总生存获益不显著(HR=0.92,95%CI:0.729~1.167)。

此外,对于 HER2 阳性晚期胃癌患者,尽管 KEYNOTE-811 研究^[9] 中双终点的 PFS 已达到,但仅仅 PD-L1 阳性(CPS \geq 1 分)人群 PFS 得到显著提升,而在该研究中,80% 以上的患者属于 PD-L1 阳性。因此,该研究提示,即使 HER2 阳性患者,PD-1 单抗治疗的获益程度仍明显依赖于 PD-L1 的表达。

GEMSTONE-303^[22] 研究是一项多中心、随机、安慰剂对照的 III 期注册性临床试验,目的是评估舒格利单抗联合 CAPOX 作为一线治疗无法手术切除的 PD-L1 表达 \geq 5% 的局部晚期或转移性胃癌或胃-食管结合部腺癌的疗效及安全性。研究结果显示,与安慰剂+CAPOX 组相比,舒格利单抗+CAPOX 组在 PD-L1 \geq 5% 人群的中位 PFS 明显改善(7.62 个月 vs. 6.08 个月,HR=0.66, $P<$ 0.000 1),中位 OS 延长(15.64 个月 vs. 12.65 个月,HR=0.75, $P=$ 0.006 0)。该研究更加明确了晚期胃癌应该精准筛选人群的观点,进一步证实 PD-L1 单抗在高表达人群是可以明显带来获益的。

卡度尼利单抗是全球首个基于 PD-1/CTLA-4 靶点的双特异性抗体,AK104-201 研究^[23-24] 显示,卡度尼利单抗联合化疗一线治疗胃癌或胃-食管结合部腺癌全人群显示出长期生存获益优势,无论 CPS 大小,全人群中位 OS 达 17.41 个月,中位 PFS 达 9.2 个月,12 个月 OS 率为 61.4%,ORR 达 68.2%。值得注意的是,该研究中 PD-L1 CPS $<$ 5 分人群疗效优异,中位 OS 高达 17.28 个月,中位 PFS 为 7.23 个月;PD-L1 CPS $<$ 1 分人群,中位 OS 达 17.64 个月,中位 PFS 为 8.18 个月;PD-L1 CPS \geq 5 分人群,中位 OS 高达 20.24 个月,中位 PFS 未达到。该研究初步提示,PD-1/CTLA-4 双特异性抗体可能是 PD-L1 低表达人群的更优选择。卡度尼利单抗一线治疗胃癌或胃-食管结合部腺癌的 III 期临床研究(AK104-302)ITT 人群中,

PD-L1 CPS<5 分的患者占比约 60%，在期中分析中达到主要研究终点，全人群获益优势持续显著。

晚期胃癌一线免疫治疗部分相关研究汇总见表 2。

2.2 晚期胃癌二线及以上治疗中基于 PD-L1 表达的治疗原则

在晚期胃癌二线标准治疗中，CSCO 指南和 NC-

CN 指南均只对既往未用过 PD-1/PD-L1 单抗的 MSI-H/dMMR 患者推荐使用 PD-1 单抗（无论 HER2 状态）。基于 ATTRACTION-2 研究^[6]，纳武利尤单抗单药获批晚期胃癌三线治疗适应证，但随着胃癌一线免疫治疗的格局改变，临床三线治疗中少有使用情况。

表 2 晚期胃癌一线免疫治疗研究概览

晚期一线研究	研究方案	主要终点	人群	例数	人群占比(%)	OS(月)	PFS(月)	ORR(%)	DoR
CheckMate-649 ^[7,20]	纳武利尤单抗+FOLFOX/XELOX	PFS和OS	CPS≥5	955	60.4	14.4 vs.11.1 (HR=0.71)	8.3 vs. 6.1 (HR=0.70)	60.0 vs. 45.0	9.6 vs. 7.0
			ITT	1581	100	13.7 vs. 11.6 (HR=0.79)	7.7 vs. 6.9 (HR=0.79)	58.0 vs. 46.0	8.5 vs. 6.9
			CPS≥10	551	34.9	15.7 vs.11.8 (HR=0.65)	8.1 vs. 5.6 (HR=0.62)	60.6 vs. 43.0	10.9 vs. 5.8
KEYNOTE-859 ^[21]	帕博利珠单抗+XELOX/FP	OS	CPS≥1	1235	78.2	13.0 vs. 11.4 (HR=0.74)	6.9 vs. 5.6 (HR=0.72)	52.1 vs. 42.6	8.3 vs.5.6
			ITT	1579	100	12.9 vs. 11.5 (HR=0.78)	6.9 vs. 5.6 (HR=0.76)	51.3 vs. 41.2	8.0 vs.5.7
ORIENT-16 ^[10]	信迪利单抗+XELOX	OS	CPS≥5	397	61.1	18.4 vs. 12.9 (HR=0.66)	7.7 vs. 5.8 (HR=0.63)	63.6 vs. 49.4	9.8 vs.7.1
			ITT	650	100	15.2 vs.12.3 (HR=0.77)	7.1 vs.5.7 (HR=0.64)	58.2 vs. 48.8	9.8 vs. 7.0
RATIONALE-305 ^[17]	替雷利珠单抗+XELOX或FP	OS	TAP≥5%	546	54.8	17.2 vs.12.6 (HR=0.74)	7.2 vs.5.9 (HR=0.67)	50.4 vs. 43.0	9.0 vs. 7.1
			ITT	997	100	15.0 vs. 12.9 (HR=0.80)	6.9 vs. 6.2 (HR=0.78)	47.3 vs. 40.5	8.6 vs. 7.2
GEMSTONE-303 ^[22]	舒格利单抗+CAPOX	PFS和OS	CPS≥10	258	53.9	17.8 vs. 12.5 (HR=0.64)	7.8 vs. 5.5 (HR=0.58)	—	—
			CPS≥5	479	100	15.6 vs. 12.7 (HR=0.75)	7.6 vs. 6.1 (HR=0.66)	68.6 vs. 52.7	6.9 vs. 4.6
			CPS<1	50	53.2	17.6	8.2	—	—
AK104-201 ^[24]	卡度尼利单抗+mXELOX	ORR和安全性	CPS≥1	42	44.7	17.5	9.2	—	—
			CPS<5	78	83.0	17.3	7.2	—	—
			CPS≥5	14	14.9	20.2	NR	—	—
			ITT	94	100	17.4	9.2	68.2	9.7

NR: 未达到

基于当前已有临床研究和指南推荐可以看出，晚期胃癌二线及以上患者暂无基于 PD-L1 表达情况选择免疫用药方案的数据支持，且针对当前免疫治疗已改变晚期胃癌一线治疗格局的情况，也暂无证据指导一线使用 PD-1 单抗后进展或耐药的患者后续如何用药。

难点: 对于一线免疫治疗进展后的患者，二线治疗暂无标准方案，且免疫用药模式和获益情况尚不

明确

推荐意见 15: 考虑到 PD-L1 蛋白表达的空间/时间异质性，对于一线治疗进展的患者，推荐在病理标本可及的情况下进行 PD-L1 表达检测。（证据等级：极低；推荐级别：弱推荐；专家组赞同率：完全同意 67.9%，基本同意 28.6%）

推荐意见 16: 对于一线化疗治疗进展后的患者，二线免疫治疗推荐使用 PD-1 抑制剂±CTLA-4 抑制

剂。(证据等级:低;推荐级别:弱推荐;专家组赞同率:完全同意 37.5%,基本同意 44.6%)

推荐意见 17:对于免疫治疗进展后的患者,可以考虑使用化疗联合基于 PD-1 靶点的双特异性抗体。(证据等级:极低;推荐级别:弱推荐;专家组赞同率:完全同意 18.7%,基本同意 62.5%)

推荐意见 18:对于免疫治疗进展后的患者,推荐参加免疫治疗相关临床研究入组。(证据等级:极低;推荐级别:弱推荐;专家组赞同率:完全同意 56.2%,基本同意 31.2%)

基于一项前瞻性多中心 II 期临床研究,恩沃利单抗已通过优先评审附条件批准 MSI-H/dMMR 晚期实体瘤适应证,用于既往未使用过 PD-1/PD-L1 单抗的二线治疗人群^[25]。RATIONALE-209 研究^[26]使用替雷利珠单抗单药治疗局晚期不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 的实体瘤患者,其中 9 例胃癌或胃-食管结合部腺癌 ORR 达 55.6%,安全性良好,中国国家药品监督管理局已批准替雷利珠单抗用于治疗经局部晚期不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 实体瘤适应证。此外,帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、斯鲁利单抗等多个 PD-1 单抗均在 MSI-H/dMMR 型胃癌中显示出一定疗效。

针对前线使用 PD-1/PD-L1 单抗后进展的患者,目前暂无标准疗法推荐。2023 年 ASCO 上报道了一项多中心随机对照 II 期的 IKF-S628/AIO-STO-0417(MOONLIGHT)研究^[27],该研究回顾了一线使用 FOLFOX 联合纳武利尤和伊匹木单抗后进展的患者,后续采用雷莫芦单抗联合化疗对比单纯化疗的疗效。结果显示,雷莫芦单抗联合化疗组的 PFS(5.6 个月 vs. 2.9 个月)和 OS(9.6 个月 vs. 7.5 个月)均有所延长;对于 PD-L1 CPS \geq 1 分的患者,雷莫芦单抗联合化疗相比单纯化疗也显示出更好的缩瘤趋势(ORR: 25% vs. 10%)和生存获益(6.9 个月 vs. 3.9 个月)。REGONI-VO 是一项 Ib 期临床研究^[28],其中包含 7 例经 PD-1/PD-L1 治疗后复发的胃癌患者,经过纳武利尤联合瑞戈非尼治疗后,3 例达到部分缓解,ORR 为 42.9%,且另外 4 例为稳定。卡度尼利单抗(PD-1/CTLA-4 双特异性抗体)也在晚期胃癌二线布局 PD-1/PD-L1 治疗耐药后联合抗血管生成和化疗的 Ib/II 期注册临床研究(CTR20211244),并即将展开三期临床研究探索,期待研究结果公布。

此外,在既往肺癌、黑色素瘤等其他瘤种中,已有多项研究提示 PD-1/PD-L1 单抗治疗进展后,通过重启或更换 PD-1/PD-L1 单抗或联合其他 ICI(如 CTLA4 抑制剂)、靶向或化疗等药物均能再次为患者带来一定获益^[29-31]。一项非小细胞肺癌的 Meta 分析^[32]显示,ICI 治疗停药后进展人群或因为免疫相关不良反应

(immune-related adverse event, irAE)导致停药的人群,与 ICI 治疗期间进展人群相比,重启或更换 PD-1/PD-L1 单抗免疫治疗的有效率更高。

2.3 局部进展期胃癌基于 PD-L1 表达的围手术期治疗原则

免疫治疗在晚期胃癌一线治疗中的进展,让研究者对 ICIs 在局部进展期胃癌围术期治疗展开联合免疫的探索。晚期胃癌患者的转化治疗可以参考一线免疫治疗原则进行方案的选择,对于新辅助和术后辅助阶段的免疫治疗,尽管前期有多项小样本 II 期临床研究探索获得初步良好结果,但两个随机对照 III 期研究 Attraction-5^[33] 和 KEYNOTE-585^[34] 的生存获益的阴性结果,使得免疫治疗仍未能成为胃癌围术期治疗的推荐方案。

难点:免疫治疗在胃癌新辅助和术后辅助治疗阶段获益情况不明确,是否需要根据 PD-L1 表达情况选择免疫治疗药物。

推荐意见 19:对行围术期治疗的局部进展期胃癌患者,推荐常规进行 PD-L1 检测。(证据等级:低;推荐级别:弱推荐;专家组赞同率:完全同意 67.3%,基本同意 25.5%)

推荐意见 20:对行新辅助治疗的局部进展期 MSI-H/dMMR 胃癌患者,推荐围手术期使用含免疫治疗的方案。(证据等级:中;推荐级别:弱推荐;专家组赞同率:完全同意 69.1%,基本同意 27.3%)

推荐意见 21:对行新辅助治疗的局部进展期非 MSI-H/dMMR 胃癌患者,如果 PD-L1 CPS \geq 5 分,推荐术前使用化疗联合以 PD-1 单抗为基础的治疗方案。(证据等级:极低;推荐级别:弱推荐;专家组赞同率:完全同意 60.0%,基本同意 27.3%)

推荐意见 22:对行辅助治疗的局部进展期胃癌患者,如果为 MSI-H/dMMR 或 PD-L1 CPS \geq 5 分,可考虑含免疫治疗的方案。(证据等级:极低;推荐级别:弱推荐;专家组赞同率:完全同意 75.0%,基本同意 18.7%)

推荐意见 23:对行辅助治疗的局部进展期胃癌患者,如果 PD-L1 表达阴性,推荐依据指南规范使用化疗方案进行辅助治疗。(证据等级:高;推荐级别:弱推荐;专家组赞同率:完全同意 68.7%,基本同意 31.2%)

KEYNOTE-585 研究^[34]是一项 III 期、多中心临床研究,旨在探索帕博利珠单抗联合化疗对比安慰剂联合化疗在局部进展期胃癌或胃-食管结合部腺癌围手术期应用中的有效性及安全性,该研究设置了 3 个主要终点,分别为 OS、病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)率和无事件生存期(event-free survival, EFS)。2023 年 6 月,该研究公布结果显示:与单纯化疗组相比,帕博利珠单抗的加入使 pCR 获得

显著改善,但 EFS 和 OS 均未达到显著性差异,该研究未达到终点。

ATTRACTION-5 研究^[33]是一项在亚洲人群(日本、韩国、中国)中开展的临床 III 期、双盲、安慰剂对照试验,也是当前第一个评估病理学 III 期(pStage III)的胃癌或胃-食管结合部腺癌患者接受 D2 根治或者更大范围的胃切除术后,使用纳武利尤单抗联合化疗对比单纯化疗辅助治疗的疗效与安全性的研究。研究主要终点为集中评估的无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)。该研究于 2023 年 ASCO 大会上公布了最新结果,pStage III 的胃癌或胃-食管结合部腺癌的患者术后辅助治疗在化疗基础上增加纳武利尤单抗,并不能带来 RFS 的明显提升。整体人群中,纳武利尤单抗联合化疗组和安慰剂联合化疗组的 3 年 RFS 率分别为 68.4%(95%CI: 63.0 ~ 73.2)和 65.3%(95%CI: 59.9 ~ 70.2)。值得注意的是,在亚组分析中 PD-L1 TPS ≥1% 的患者能够在纳武利尤单抗加入后得到显著获益,这意味着对于 PD-L1 表达阳性的患者,采用 PD-1 单抗治疗仍具有重要价值。

GERCOR NEONIPIGA 研究^[35]是一项 II 期临床研究,旨在探索纳武利尤单抗联合伊匹木单抗新辅助治疗后序贯纳武利尤单抗辅助治疗局部晚期可切除地 MSI-H/dMMR 胃癌或胃-食管结合部腺癌的有效性。该研究主要终点 pCR 达到 58.6%,安全性可控。

此外, DANTE 研究^[36]探索了阿替利珠单抗联合 FLOT 对比单纯 FLOT 在围术期治疗可切除胃癌或胃-食管结合部腺癌的有效性和安全性,结果显示阿替利珠单抗的加入可提升病理缓解率,且在 PD-L1 高表达和 MSI-H 人群中获益更为明显。

3 胃癌免疫治疗不良反应及管理

随着 ICIs 在晚期和局部进展期胃癌的广泛应用,免疫相关不良反应的区分和处理应得到进一步重视。根据 ICI 治疗的抗体类型不同,每个器官中 irAE 发生的频率不同。既往的试验系统性回顾研究表明^[37],CTLA-4 抗体任何级别 irAE 的发生率(53.8%)远高于靶向 PD-1 抗体(26.5%)或 PD-L1 抗体(17.1%);并且,3/4 级(严重到危及生命)irAE 的发生率,CTLA-4 抗体(31%)也要远高于 PD-1 抗体(10%)。irAE 的发病时间通常为 ICIs 首次治疗后的数周至数月;然而,在首次给药 ICIs 后的几天内也可能发生 irAE。此外,即使在 ICIs 停止后,也可能因迟发毒性而出现不良反应。

在胃癌临床研究中,ICI 常见的 irAE 包括胃肠道毒性、皮肤毒性、肺毒性、内分泌毒性、肝脏毒性等。2023 年 CSCO 发布了《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》^[38],具体的免疫治疗相关不良反应管理措施可参考 CSCO 毒性管理指南内容,见表 3。

表 3 毒性分级及治疗

CTCAE 分级(级)	住院推荐	糖皮质激素的使用推荐	其他 ICIs 使用推荐	免疫治疗及后续应用
G1	无须住院	不推荐使用	不推荐	继续使用
G2	无须住院	局部或全身治疗,口服泼尼松或甲泼尼龙 0.5 ~ 1.0 mg/(kg·d)	不推荐	暂停使用*
G3	住院治疗	全身治疗,口服或使用泼尼松或甲泼尼龙 1 ~ 2 mg/(kg·d)	激素治疗 2 ~ 5 d 后症状未能缓解的患者,可考虑在专科医师指导下使用	停用,基于患者的风险-获益比讨论是否恢复免疫治疗
G4	住院治疗,考虑收入 ICU 治疗	全身糖皮质激素治疗,静脉使用甲泼尼龙 1 ~ 2 mg/(kg·d),连续 3 d,症状缓解逐渐减量至 1 mg/(kg·d)维持,后逐步减量,4 ~ 6 周停药	对糖皮质激素治疗 2 ~ 5 d 后症状未能缓解的患者,可考虑在专科医师指导下使用	永久停用

CTCAE: 常见不良事件评价标准; ICU: 重症监护病房; *: 如仅表现为皮肤或内分泌症状,免疫治疗可继续。

参加共识撰写的专家

组长:

梁寒 天津医科大学肿瘤医院
张艳桥 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
朱正纲 上海交通大学医学院附属瑞金医院

专家组成员(按姓氏拼音顺序排列):

白春梅 北京协和医院
蔡世荣 中山大学附属第一医院
柴杰 山东第一医科大学附属肿瘤医院
陈昊 兰州大学第二医院

陈环球 江苏省肿瘤医院
陈路川 福建省肿瘤医院
陈绍勤 福建医科大学附属第一医院
程向东 浙江省肿瘤医院
邓婷 天津医科大学肿瘤医院
付蔚华 天津医科大学总医院
郜永顺 郑州大学第一附属医院
郭伟剑 复旦大学附属肿瘤医院
韩俊毅 上海市东方医院
侯培锋 福建医科大学附属协和医院

胡建昆 四川大学华西医院
 黄昌明 福建医科大学附属协和医院
 季楚舒 安徽省立医院
 焦作义 兰州大学第二医院
 李琛 上海交通大学医学院附属瑞金医院
 李国立 中国人民解放军东部战区总医院
 李国新 南方医科大学南方医院
 李乐平 山东省立医院
 刘宝瑞 南京大学医学院附属鼓楼医院
 刘合利 中南大学湘雅医院
 刘天舒 复旦大学附属中山医院
 刘云鹏 中国医科大学附属第一医院
 骆卉妍 中山大学肿瘤防治中心
 牛作兴 山东省肿瘤医院
 彭俊生 中山大学附属第六医院
 秦艳茹 郑州大学第一附属医院
 邱萌 四川大学华西医院
 曲秀娟 中国医科大学附属第一医院
 孙益红 复旦大学附属中山医院
 锁爱莉 西安交通大学第一附属医院
 陶凯雄 华中科技大学同济医学院附属协和医院
 滕晓东 浙江大学医学院第一附属医院
 汪学非 复旦大学附属中山医院
 王畅 吉林大学第一医院
 王海江 新疆医科大学附属肿瘤医院
 王振宁 中国医科大学附属第一医院
 徐泽宽 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)
 薛英威 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
 姚宏亮 中南大学湘雅二医院
 应杰儿 中国科学院大学附属肿瘤医院
 袁菲 上海交通大学医学院附属瑞金医院
 张子臻 上海交通大学医学院附属仁济医院
 章真 复旦大学附属肿瘤医院
 赵丽瑛 南方医科大学南方医院
 赵群 河北医科大学第四医院
 郑朝辉 福建医科大学附属协和医院
 郑志超 辽宁省肿瘤医院
 周岩冰 青岛大学医学院附属医院

执笔人:

陈小兵 河南省肿瘤医院
 刘勇 天津医科大学肿瘤医院
 薛卫成 北京大学肿瘤医院
 张俊 上海交通大学医学院附属瑞金医院

本文无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

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[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Wang H, Guo WH, Hu YF, et al. Superiority of the 8th edition of the TNM staging system for predicting overall survival in gastric cancer: comparative analysis of the 7th and 8th editions in a mono-institutional cohort[J]. *Mol Clin Oncol*, 2018, 9(4):423-431.
- [3] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2020, 396(10251):635-648.
- [4] Catenacci DVT, Moya S, Lomnicki S, et al. Personalized antibodies for gastroesophageal adenocarcinoma (PANGEA): a phase II study evaluating an individualized treatment strategy for metastatic disease[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(2):308-325.
- [5] Zeng HM, Chen WQ, Zheng RS, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5):e555-e567.
- [6] Boku N, Satoh T, Ryu MH, et al. Nivolumab in previously treated advanced gastric cancer (ATTRACTION-2): 3-year update and outcome of treatment beyond progression with nivolumab[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(4):946-958.
- [7] 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, 398(10294):27-40.
- [8] Shitara K, van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(10):1571-1580.
- [9] Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer[J]. *Nature*, 2021, 600(7890):727-730.
- [10] Xu JM, Jiang HP, Pan YY, et al. Sintilimab plus chemotherapy for unresectable gastric or gastroesophageal junction cancer: the ORIENT-16 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, 330(21):2064-2074.
- [11] Zhang L, Wang YK, Li ZW, et al. Clinicopathological features of tumor mutation burden, Epstein-Barr virus infection, microsatellite instability and PD-L1 status in Chinese patients with gastric cancer[J]. *Diagn Pathol*, 2021, 16(1):38.
- [12] Böger C, Behrens HM, Mathiak M, et al. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17):24269-24283.
- [13] Wainberg ZA, Fuchs CS, Tabernero J, et al. Efficacy of pembrolizumab monotherapy for advanced gastric/gastroesophageal junction cancer with programmed death ligand 1 combined positive score ≥ 10 [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(7):1923-1931.
- [14] Henriksen TV, Tarazona N, Frydendahl A, et al. Circulating tumor DNA in stage III colorectal cancer, beyond minimal residual disease detection, toward assessment of adjuvant therapy efficacy and clinical behavior of recurrences[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(3):507-517.
- [15] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会, 中国临床肿瘤学会肿瘤病理专业委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专业委员会. 中

- 国非小细胞肺癌 PD-L1 表达检测临床病理专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(7):513-521.
- [16] 薛丽燕, 李印, 黄镜. 中国食管癌 PD-L1 蛋白表达检测临床病理专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(4):291-297.
- [17] Moehler MH, Kato K, Arkenau HT, et al. Rationale 305: phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line treatment (1L) of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJ)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl_4):286.
- [18] 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.
- [19] Yeong J, Lum HYJ, Teo CB, et al. Choice of PD-L1 immunohistochemistry assay influences clinical eligibility for gastric cancer immunotherapy[J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(4):741-750.
- [20] Janjigian YY, Shitara K, Moehler MH, et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJ/EAC):3-year follow-up from CheckMate 649[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(suppl_4):291.
- [21] Rha SY, Wyrwicz LS, Weber PEY, et al. VP1-2023: Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: phase III KEYNOTE-859 study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(3):319-320.
- [22] Zhang X, Wang J, Wang G, et al. LBA79 GEMSTONE-303: Prespecified progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) final analyses of a phase III study of sugemalimab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy in treatment-naïve advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl_2):S1319.
- [23] Ji JF, Shen L, Gao XY, et al. A phase I b/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[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl_4):308.
- [24] Ji JF, Shen L, Li ZY, et al. A phase I b/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]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl_16):4031.
- [25] Shen L, Li J, Deng YH, et al. Envafolelimab (KN035) in advanced tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(Suppl_15):3021.
- [26] Li J, Xu Y, Zang AM, et al. A phase 2 study of tislelizumab monotherapy in patients with previously treated, locally advanced unresectable or metastatic microsatellite instability-high/mismatch repair deficient solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(Suppl_15):2569.
- [27] Lorenzen S, Goetze TO, Hofheinz RD, et al. FLOT plus nivolumab in patients with previously untreated advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction: results from the randomized phase 2 IKF-S628/AIO-STO-0417 (Moonlight) trial of the AIO[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl_16):4045.
- [28] Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric or colorectal cancer: an open-label, dose-escalation, and dose-expansion phase Ib trial (REGONIVO, EPOC1603)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(18):2053-2061.
- [29] Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Long-term outcomes and retreatment among patients with previously treated, programmed death-ligand 1-positive, advanced non-small-cell lung cancer in the KEYNOTE-010 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(14):1580-1590.
- [30] Pires da Silva I, Ahmed T, Reijers ILM, et al. Ipilimumab alone or ipilimumab plus anti-PD-1 therapy in patients with metastatic melanoma resistant to anti-PD-(L)₁ monotherapy: a multicentre, retrospective, cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6):836-847.
- [31] Betof Warner A, Palmer JS, Shoushtari AN, et al. Long-term outcomes and responses to retreatment in patients with melanoma treated with PD-1 blockade[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15):1655-1663.
- [32] Xu ST, Shukuya T, Tamura J, et al. Heterogeneous outcomes of immune checkpoint inhibitor rechallenge in patients with NSCLC: a systematic review and meta-analysis[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2022, 3(4):100309.
- [33] Terashima M, Kang YK, Kim YW, et al. ATTRACTION-5: a phase 3 study of nivolumab plus chemotherapy as postoperative adjuvant treatment for pathological stage III (pStage III) gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl_16):4000.
- [34] Bang YJ, van Cutsem E, Fuchs CS, et al. KEYNOTE-585: phase III study of perioperative chemotherapy with or without pembrolizumab for gastric cancer[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(9):943-952.
- [35] 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 esophago-gastric junction adenocarcinoma: the GERCOR NEONIPIGA phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(2):255-265.
- [36] Al-Batran SE, Lorenzen S, Thuss-Patience PC, et al. Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: interim results from DANTE, a randomized, multicenter, phase IIb trial of the FLOT-AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl_16):4003.
- [37] El Osta B, Hu F, Sadek R, et al. Not all immune-checkpoint inhibitors are created equal: Meta-analysis and systematic review of immune-related adverse events in cancer trials[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 119:1-12.
- [38] 中国临床肿瘤学会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南. 2023[M]. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 2023:1-192.

(2023-12-28 收稿)

(编辑: 武斌 校对: 孙喜佳)