

免疫治疗在胃癌新辅助治疗中的研究进展

罗永平

青海大学附属医院肿瘤内科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年4月11日; 录用日期: 2024年4月19日; 发布日期: 2024年6月20日

摘要

胃癌(GC)是世界乃至中国最常见的恶性肿瘤之一, 其具有异质性高、预后差等特点。手术治疗显著提高了局部晚期胃癌患者的预后。但术后复发率仍然较高, 患者长期生存欠佳。临床上无远处转移、临床评估为可手术切除的T2以上或伴有淋巴结转移的患者, 首选新辅助化学治疗或新辅助放化学治疗, 近年来随着免疫治疗的不断深入研究及其在临床中的广泛应用, 越来越多的患者在免疫治疗作为新辅助治疗的治疗方案中获益, 从而将免疫治疗纳入指南。基于免疫治疗在新辅助环境中的广泛应用, 胃癌的新辅助免疫治疗方案也不断得以调整和完善。随着免疫治疗药物和技术的不断创新与精进, 胃癌治疗也逐渐向精准化方向发展, 在挫折中不断成长。本文综述了近年来免疫治疗在胃癌新辅助治疗中的研究进展。

关键词

胃癌, 免疫治疗, 新辅助治疗

Research Progress of Immunotherapy in Neoadjuvant Therapy of Gastric Cancer

Yongping Luo

Department of Medical Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 11th, 2024; accepted: Apr. 19th, 2024; published: Jun. 20th, 2024

Abstract

Gastric cancer (GC) is one of the most common malignant tumors in the world and even in China, which is characterized by high heterogeneity and poor prognosis. Surgical treatment significantly improves the prognosis of patients with locally advanced gastric cancer. However, the postoperative recurrence rate is still high, and the long-term survival of patients is poor. Neoadjuvant che-

motherapy or neoadjuvant radiotherapy is the first choice for patients with no distant metastasis clinically and clinically assessed as T2 or above that can be resectable or accompanied by lymph node metastasis. In recent years, with the continuous in-depth study of immunotherapy and its wide application in clinical practice, more and more patients benefit from immunotherapy as a treatment plan of neoadjuvant therapy, so immunotherapy is included Guidelines. Based on the widespread use of immunotherapy in neoadjuvant settings, neoadjuvant immunotherapy regimens for gastric cancer are constantly being adjusted and refined. With the continuous innovation and improvement of immunotherapy drugs and technologies, the treatment of gastric cancer has gradually developed in the direction of precision, and has continued to grow in setbacks. This article reviews the progress of immunotherapy in neoadjuvant therapy for gastric cancer in recent years.

Keywords

Gastric Cancer, Immunotherapy, Neoadjuvant Therapy

Copyright © 2024 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. 前言

在世界范围内，胃癌仍然是最常见的恶性肿瘤之一，也是导致癌症患者死亡的主要原因之一。每年超过 70 万人因胃癌死亡。由于早期胃癌临床症状不明显，因此大多数患者被诊断时已是晚期[1]。腺癌是最常见的一种亚型，占 GC 病例的 90%以上[2]。我国 2020 年胃癌新发病例数达 478,508 例，占全球新发病例的 43.94%，2020 年胃癌死亡病例数达 373,789 例，占全球死亡病例的 48.62% [3]。以手术为主的综合治疗是目前治疗胃癌的金标准，辅助化疗可显著提高晚期胃癌患者的预后，降低复发风险。然而，接受手术辅助治疗的胃癌患者 5 年生存率仍低于 50% [4]。胃癌的形成是一个多因素参与的复杂过程，与食盐、水果、蔬菜、吸烟、饮酒、HP、EB 病毒感染、家族基因等均有不同程度的相关性[5] [6] [7] [8] [9]。除了上述影响因素，究其本质，癌症的发生基础是免疫逃逸，癌细胞能够避开免疫监视而迅速增殖，基于这一机制，研究者提出的免疫治疗包括免疫检查点抑制剂、免疫细胞输注治疗、肿瘤特异性疫苗等。在过去十年中，我们对免疫调节机制的理解有了很大的提高，使得癌症的治疗不断取得新的成效。当前胃癌的新辅助化疗趋于成熟，新辅助免疫治疗尚在探索阶段，尤其是新辅助免疫联合治疗方案更是目前研究的热点。

2. 新辅助单药免疫治疗

一项多中心、单臂 I 期试验评估纳武利尤单抗单药新辅助治疗可切除 GC 的安全性和可行性，入组的 31 例患者中，30 例(97%)患者接受了手术治疗，7 例(23%)患者发生纳武利尤单抗治疗相关不良事件，1 例患者发生III~IV级治疗相关不良事件(AE)，特殊关注的治疗相关 AE 事件的发生率 0%~6%不等。手术并发症包括 2 例III级吻合口瘘和 2 例胰瘘。5 例(16%)患者达到主要病理缓解(MPR)，其中 1 例患者达到病理完全缓解。根据研究结果，新辅助纳武利尤单抗单药治疗是可行的，并可诱导一部分可切除 GC 患者达到 MPR [10]。在一项局部晚期胃癌新辅助免疫联合化疗的研究中，相较于单纯新辅助化疗组，新辅助 PD-1 抑制剂联合化疗组中观察到更高的病理完全缓解(pCR)率(8/34, 23.5% vs 2/43, 4.7%, P = 0.019)。

同时,此联合方案患者耐受性良好。在 PD-L1 表达阳性的患者中,新辅助 PD-1 抑制剂联合化疗组的患者的无复发生存概率显著高于新辅助化疗组(HR = 0.36, 95% CI 0.15~0.88, P = 0.039) [11]。免疫治疗现已在多种癌症的新辅助治疗中得到应用,针对胃癌的新辅助治疗,多项研究结果证实了免疫治疗方案的安全性和可行性,显示出较好的 pCR 率,为新辅助免疫治疗方案再添新证。

3. 新辅助免疫联合治疗的进展

3.1. 新辅助免疫治疗联合化疗

目前新辅助化疗在胃癌中已经得到广泛应用,新辅助免疫治疗联合化疗方案在临床研究中相较于单纯化疗显示出更好的疗效。临床研究表明,与同时或者后期使用 PD-L1 阻断剂相比,在化疗开始前予以抗 PD-L1 治疗,CD8⁺ T 细胞浸润(TCI)增加,抗肿瘤反应也明显提高[12]。有研究表明,新辅助免疫治疗与化疗联合应用可提高患者的病理完全缓解率(pCR) [13]。一项使用新辅助 PD-1 抑制剂替雷利珠单抗联合 SOX 化疗的 II 期单组研究结果显示,在新辅助治疗 3 个周期后,32 例患者中有 17 例(53.1%)达到主要病理反应(MPR),8 例(25.0%)达到 pCR,1 年总生存期(OS)率为 91.4%,24 例(65.6%)患者出现不良反应,4 例(12.5%)患者在新辅助治疗期间出现 III~IV 级不良反应[14]。另一项 II 期研究招募了 108 例患者,比较 PD-1 抑制剂特瑞普利单抗联合 SOX/XELOX (T + C 组)与单独化疗(C 组)的围手术期疗效和安全性。T + C 组完全或中度退缩(TRG 0/1)的患者比例为 44.4% (24/54, 95% CI 30.9%~58.6%),高于 C 组的 20.4% ([11/54, 95% CI 10.6%~33.5%]; P = 0.009)。T + C 组 pCR 率为 22.2% (12/54, 95% CI 12.0%~35.6%),高于 C 组(7.4% [4/54, 95% CI 2.1%~17.9%]; P = 0.030) [15]。同样,在一项 cTNM-III 期 GC 患者接受新辅助 PD-1 阻断剂加化疗(SOX/XELOX)的试验中,治疗后,21 例(28.0%)和 57 例(76.0%)患者分别达到病理完全缓解(pCR)和治疗后病理降期。亚组分析显示,CPS > 1 (32.6% vs 8.3%)和 dMMR (35.7% vs 25.4%)亚型患者疗效更好。此外,新辅助 PD-1 阻断剂加化疗既不会延迟手术,也不会增加术后并发症的发生率。分析表明,新辅助 PD-1 阻断剂加化疗是 cTNM-III 期 GC 患者的一种有希望的治疗方案[16]。在一项新辅助免疫治疗联合化疗的回顾性研究中,化疗方案包括标准化 FLOT 或 CapeOX,免疫治疗方案包括卡瑞利珠单抗、信迪利单抗和特瑞普利单抗,所有患者均行手术治疗,R0 切除率为 90.5%,主要病理缓解率(MPR)和病理完全缓解率(pCR)分别为 42.9%和 26.2%。总体 TNM 降期率为 76.2%。共有 36 例(85.7%)患者接受辅助化疗。中位随访胃病 23.1 个月,4 例患者肿瘤复发后死亡,3 例患者复发后存活。1 年总生存率(OS)和无病生存期(DFS)分别为 94.4%和 89.5%,未达到中位 OS 和 DFS。新辅助治疗患者耐受性良好,未观察到 IV~V 级治疗相关不良反应。因此,PD-1 抑制剂联合化疗显示出一定的疗效,在局部晚期胃癌患者治疗中有令人鼓舞的病理完全缓解率和生存结果,同时也显示出良好的安全性[17]。尽管新辅助免疫治疗联合化疗在上述研究中展现出一定的疗效和良好的安全性。但如何组合最佳联合治疗方案让患者生存获益最大化,实现个体化精准治疗是一个具有挑战性的问题。

3.2. 新辅助免疫治疗联合放化疗

在众多新辅助免疫治疗联合方案中,许多研究者尝试免疫治疗联合放化疗试图寻找更好的疗效。2021 年 ASCO 会议的 SHARED 研究(ChiCTR1900024428)结果显示,信迪利单抗联合同步放化疗新辅助治疗局部进展期胃或胃食管结合部腺癌的 pCR 为 42.1%,R0 切除率为 94.7%,III~IV 级不良反应主要表现为骨髓抑制 39.3%。Neo-PLANET II 期试验研究新辅助 PD-1 阻断剂(卡瑞利珠单抗)联合放化疗治疗局部晚期胃或胃食管连接处腺癌的效果,结果显示病理完全缓解(pCR)为 33.3% (95% CI, 18.6%~51.0%),符合预先设定的终点。TpCR、MPR 和 R0 切除率分别为 33.3%、44.4%和 91.7%。28 例(77.8%)患者达到 ypN0。两年无进展生存期(PFS)和 OS 率分别为 66.9%和 76.1%。最常见的 III~IV 级副反应事件(淋巴细胞计数下降)

共 27 例(75.0%)。新辅助卡瑞丽珠单抗联合同步放化疗在局部进展期胃腺癌患者中有理想的病理反应,具有安全性和可行性[18]。在一项单臂II期临床试验中,局部晚期胃癌或胃食管连接处癌(GEJ)患者接受信迪利单抗和同步放化疗,34 例入组患者中有 13 例(38.2%)达到病理完全缓解(95% CI, 22.2%~56.4%)。中位 DFS 和无事件生存期(EFS)分别为 17.0 (95% CI, 11.1%~20.9%)和 21.1 (95% CI, 14.7%~26.1%)个月,然而,未达到中位 OS,1 年 OS 率为 92.6% (95% CI, 50.1%~99.5%)。17 例患者(50.0%)在术前治疗期间出现≥III级不良反应事件,以上结果显示出潜在疗效和可管理的安全性[19]。免疫联合新辅助放化疗强大的抗肿瘤疗效值得关注,未来需要开展大样本临床研究进一步探索其最佳的组合方案、最佳的放疗时机及剂量。同时,联合方案是否增加肺炎风险也是未来治疗的关注点。

3.3. 新辅助免疫治疗联合靶向治疗

目前,靶向治疗和免疫治疗的研究正在如火如荼地进行,基于化免靶联合治疗模式在晚期胃癌中的良好客观缓解率,这种治疗模式也开始向 HER-2 阳性局部进展期胃癌的新辅助治疗中推进。2022 年 ASCO 报告了卡瑞丽珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗新辅助治疗 HER-2 阳性胃癌或 GEJ 腺癌的 II 期临床研究的初步安全性和疗效,共入组了 22 例患者,16 例接受了 D2 根治术,pCR 率为 31.3%,显示出良好的前景。卡瑞丽珠单抗联合阿帕替尼和化疗作为局部可切除胃癌或胃食管结合部癌的新辅助治疗 3 期试验(DRAGON IV/CAP 05)的首次中期分析显示,SOXRC 组 pCR 率为 18.3% (95% CI, 13.0%~24.8%),而 SOX 组为 5.0% (95% CI, 2.3%~9.3%),相比之下,前者显著提高了 13.7%。与单独化疗相比,免疫联合靶向治疗和化疗显著提高了 pCR,并且对局部可切除胃癌或胃食管结合部癌具有安全性和可行性[20]。针对不同分期的胃癌患者,选择最佳联合治疗方案更是首要问题。

3.4. 其他新辅助免疫联合治疗

双免治疗: NEOSTAR (NCT03158129)是一项对比纳武利尤单抗单药与纳武利尤单抗联合伊匹木单抗双免疫新辅助在可切除 NSCLC 患者中疗效的随机对照 II 期研究,纳入 44 例患者,MPR 率作为主要终点。新辅助双免组的 MPR 率达到了 38% (8/21),单免组的 MPR 率为 22% (5/23)。与新辅助单免组相比,双免组的 MPR 率更高。在手术切除的 37 例患者中,单免组与双免组的 MPR 率分别为 24%和 50%。同时其病理完全缓解率(pCR)分别为 10%和 38%。双免组的肿瘤免疫浸润和免疫记忆更高,但是消化道瘤胃球菌和嗜黏蛋白阿克曼菌较前增多[21]。尽管,双免组在上述研究中 MPR 率的结果令人欣喜,但是对其安全性还需深入研究。随着免疫治疗研究的不断进步,双免治疗是否会为胃癌患者带来更大的生存获益仍需要不断探索。

新辅助免疫联合放疗: 在一项局部晚期口腔鳞状细胞癌(OCSCC)患者的新辅助纳武利尤单抗联合放疗的回顾性研究结果显示:所有的 30 例患者都能很好地耐受新辅助治疗方案,并且在新辅助治疗期间未发生疾病进展,无严重不良事件。其中 27 例(90.0%)实现了 R0 切除,5 例(16.7%)出现了手术相关并发症。完全缓解率(CR)、部分缓解率(PR)和病情稳定(SD)分别为 10.0%、46.7%、43.3%。MPR 达到了 60.0%,pCR 为 33.3%,病理降期率为 83.3%。在中位随访 13.5 个月期间,26 例(86.7%)行手术切除的患者存活。24 个月时无病生存期(DFS)和总生存期(OS)分别为 70.4%和 76.4%。由此可见,新辅助纳武利尤单抗联合体部立体定向放疗(SBRT)安全有效,可作为局部晚期 OCSCC 患者治疗的潜在新辅助选择方案[22]。在直肠癌的新辅助治疗研究中,将免疫检查点抑制剂与放疗结合,亦可获得显著的肿瘤退缩,有望开启直肠癌新辅助治疗的全新时代。更为显著的术前肿瘤退缩将会极大地促进直肠癌微创术式的广泛开展。相关的临床研究正在进行中[23]。依据新辅助免疫联合放疗在晚期口腔鳞状细胞癌患者和直肠癌患者中的研究结果,该方案在胃癌中的疗效令人期待,其具体的放疗剂量和联合治疗的次序与患者生存是否有相关性

以及联合治疗引起的并发症同样值得关注。

4. 结语与展望

近年来,免疫检查点抑制剂改变了多种恶性实体瘤的传统治疗模式,其应用的治疗线数亦不断前移。免疫疗法的出现改变了肿瘤治疗标准和治疗理念,成为继传统化疗药物、靶向治疗药物之后,肿瘤治疗方式的第三次革命。在免疫治疗日新月异的发展过程中,新辅助免疫治疗具有广泛的应用前景。就胃癌的新辅助免疫治疗研究数据而言,无论是单纯免疫治疗还是免疫联合治疗方案均显示出较好的安全性和疗效。但是新辅助免疫治疗目前还在探索阶段,因此面临许多挑战:1) 目前胃癌新辅助免疫治疗的研究样本量较小,随访时间较短,最终的安全性、疗效和个性化用药方案需要进一步评估。2) 由于免疫治疗的拖尾效应,pCR 和 DFS 是否会转化为 OS 的获益仍有待观察。3) 新辅助免疫治疗的疗效缺乏精准有效的评价方法。传统的影像学方法评估新辅助免疫治疗疗效的误差较大。4) 目前缺乏较为满意的疗效预测生物标志物。PD-L1、肿瘤突变负荷、肿瘤免疫微环境中免疫细胞的类型、数量、表达水平、活性、空间分布、治疗前后的变化以及 ctDNA 的清除率具有一定的价值,但目前均处于初步探索阶段,因此需要基于精准免疫微环境的分析来精准设计临床研究。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Smyth, E.C., Nilsson, M., Grabsch, H.I., van Grieken, N.C. and Lordick, F. (2020) Gastric Cancer. *The Lancet*, **396**, 635-648. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31288-5)
- [3] 闫超, 陕飞, 李子禹. 2020 年全球胃癌负担分析: 聚焦中国流行现状[J]. 中国肿瘤, 2023, 32(3): 161-170.
- [4] Siegel, R.L., Giaquinto, A.N. and Jemal, A. (2024) Cancer Statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 12-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>
- [5] Choi, S., Kim, N., Park, J.H., Nam, R.H., Song, C. and Lee, H.S. (2022) Effect of *Helicobacter pylori* Infection and Its Eradication on the Expression of Tight Junction Proteins in the Gastric Epithelium in Relation to Gastric Carcinogenesis. *Helicobacter*, **27**, e12929. <https://doi.org/10.1111/hel.12929>
- [6] Duell, E.J., Travier, N., Lujan-Barroso, L., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M., Morois, S., *et al.* (2011) Alcohol Consumption and Gastric Cancer Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **94**, 1266-1275. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.012351>
- [7] Larsson, S.C., Bergkvist, L. and Wolk, A. (2006) Fruit and Vegetable Consumption and Incidence of Gastric Cancer: A Prospective Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **15**, 1998-2001. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-06-0402>
- [8] Shikata, K., Kiyohara, Y., Kubo, M., Yonemoto, K., Ninomiya, T., Shirota, T., *et al.* (2006) A Prospective Study of Dietary Salt Intake and Gastric Cancer Incidence in a Defined Japanese Population: The Hisayama Study. *International Journal of Cancer*, **119**, 196-201. <https://doi.org/10.1002/ijc.21822>
- [9] Smyth, E.C., Capanu, M., Janjigian, Y.Y., Kelsen, D.K., Coit, D., Strong, V.E., *et al.* (2012) Tobacco Use Is Associated with Increased Recurrence and Death from Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **19**, 2088-2094. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2230-9>
- [10] Hasegawa, H., Shitara, K., Takiguchi, S., Takiguchi, N., Ito, S., Kochi, M., *et al.* (2022) A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Phase I Trial of Neoadjuvant Nivolumab Monotherapy for Resectable Gastric Cancer. *Gastric Cancer*, **25**, 619-628. <https://doi.org/10.1007/s10120-022-01286-w>
- [11] 张栩晨. PD-1 抑制剂联合化疗对比单纯化疗新辅助治疗局部晚期胃癌的疗效和安全性分析[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2023.
- [12] Golchin, S., Alimohammadi, R., Rostami Nejad, M. and Jalali, S.A. (2019) Synergistic Antitumor Effect of Anti-PD-L1 Combined with Oxaliplatin on a Mouse Tumor Model. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 19866-19874. <https://doi.org/10.1002/jcp.28585>
- [13] Salas-Benito, D., Pérez-Gracia, J.L., Ponz-Sarvisé, M., Rodríguez-Ruiz, M.E., Martínez-Forero, I., Castañón, E., *et al.*

- (2021) Paradigms on Immunotherapy Combinations with Chemotherapy. *Cancer Discovery*, **11**, 1353-1367. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-20-1312>
- [14] Yin, Y., Lin, Y., Yang, M., Lv, J., Liu, J., Wu, K., *et al.* (2022) 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. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 959295. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.959295>
- [15] Yuan, S., Nie, R., Jin, Y., Liang, C., Li, Y., Jian, R., *et al.* (2024) Perioperative Toripalimab and Chemotherapy in Locally Advanced Gastric or Gastro-Esophageal Junction Cancer: A Randomized Phase 2 Trial. *Nature Medicine*, **30**, 552-559. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02721-w>
- [16] Tang, X., Li, M., Wu, X., Guo, T., Zhang, L., Tang, L., *et al.* (2022) Neoadjuvant PD-1 Blockade Plus Chemotherapy Induces a High Pathological Complete Response Rate and Anti-Tumor Immune Subsets in Clinical Stage III Gastric Cancer. *OncoImmunology*, **11**, Article ID: 2135819. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2022.2135819>
- [17] Wang, X., Huang, J., Huang, H., Liu, Y., Ji, C. and Liu, J. (2023) Safety and Efficacy of Immunotherapy plus Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment for Patients with Locally Advanced Gastric Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Investigational New Drugs*, **41**, 579-586. <https://doi.org/10.1007/s10637-023-01379-y>
- [18] Tang, Z., Wang, Y., Liu, D., Wang, X., Xu, C., Yu, Y., *et al.* (2022) The Neo-Planet Phase II Trial of Neoadjuvant Camrelizumab plus Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Adenocarcinoma of Stomach or Gastroesophageal Junction. *Nature Communications*, **13**, Article No. 6807. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34403-5>
- [19] Wei, J., Lu, X., Liu, Q., Fu, Y., Liu, S., Zhao, Y., *et al.* (2023) Neoadjuvant Sintilimab in Combination with Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: A Single-Arm Phase 2 Trial. *Nature Communications*, **14**, Article No. 4904. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40480-x>
- [20] Li, C., Zheng, Y., Shi, Z., Yang, L., Zhang, B., Wang, Z., *et al.* (2023) 1512MO Perioperative Camrelizumab (C) Combined with Rivoceranib (R) and Chemotherapy (Chemo) versus Chemo for Locally Advanced Resectable Gastric or Gastroesophageal Junction (G/GEJ) Adenocarcinoma: The First Interim Analysis of a Randomized, Phase III Trial (DRAGON Iv). *Annals of Oncology*, **34**, S852. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.1425>
- [21] Cascone, T., William, W.N., Weissferdt, A., Leung, C.H., Lin, H.Y., Pataer, A., *et al.* (2021) Neoadjuvant Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab in Operable Non-Small Cell Lung Cancer: The Phase 2 Randomized NEOSTAR Trial. *Nature Medicine*, **27**, 504-514. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01224-2>
- [22] Shen, P., Qiao, B., Jin, N. and Wang, S. (2022) Neoadjuvant Immunoradiotherapy in Patients with Locally Advanced Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Study. *Investigational New Drugs*, **40**, 1282-1289. <https://doi.org/10.1007/s10637-022-01293-9>
- [23] 杨盈赤, 庞凯, 张忠涛. 新辅助放疗联合免疫治疗对直肠癌微创术式应用的影响[J]. 外科理论与实践, 2023, 28(3): 186-189.