

·论著·

# 基于真实世界数据的Ⅲ期胃癌免疫检查点抑制剂联合辅助化疗的中期疗效回顾性研究

杨显奇 饶振 魏鸿坤 薛志诚 刘海洋 段奇峰 孙晓卫 王玮  
中山大学肿瘤防治中心胃外科 华南恶性肿瘤重点实验室 肿瘤医学协同创新中心,  
广州 510060  
通信作者:王玮,Email:wangwei@sysucc.org.cn

**【摘要】** 目的 探讨免疫检查点抑制剂联合辅助化疗对Ⅲ期胃癌和食管胃结合部癌患者的疗效。方法 本研究采用回顾性队列研究方法,基于真实世界的数据,分析2020年1月至2023年12月期间在中山大学肿瘤防治中心胃外科手术并接受术后辅助治疗的403例Ⅲ期胃癌和食管胃结合部癌患者的临床资料,其中ⅢA期患者147例(36.5%),ⅢB期患者130例(32.3%),ⅢC期患者126例(31.3%);人表皮生长因子受体-2(HER-2)阳性患者15例(3.7%);错配修复缺失(dMMR)患者25例(6.2%);EB病毒编码RNA(EBER)阳性患者22例(5.5%)。根据其治疗方案分为免疫抑制剂联合辅助化疗组(免疫治疗组,110例,男性71例,女性39例,中位年龄59岁)和单纯辅助化疗组(单纯化疗组,293例,男性186例,女性107例,中位年龄60岁)。免疫治疗组使用的免疫治疗药物均为程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)及其配体(PD-L1)免疫检查点抑制剂(包括替雷利珠单抗85例、信迪利单抗10例、特瑞普利单抗8例、纳武利尤单抗4例、卡瑞利珠单抗2例、帕博利珠单抗1例);单纯化疗组采用辅助化疗方案包括SOX方案[奥沙利铂+替吉奥(S-1)]132例、XELOX(卡培他滨和奥沙利铂)102例、S-1单药方案44例、其他方案15例。比较两组的3年无病生存率(DFS),并对不同年龄、分子表型、pTNM分期、淋巴结外浸润及肿瘤长径进行亚组分析。结果 中位随访20.5(3.1~46.3)个月,全组403例患者3年总体DFS为61.4%,免疫治疗组的3年DFS为82.7%,优于单纯化疗组(58.8%),差异具有统计学意义( $P=0.021$ );多因素分析显示,术后接受免疫治疗是本组患者DFS的保护性因素( $HR=0.352,95\%CI:0.180\sim0.685$ )。亚组分析显示,ⅢC期( $HR=0.416,95\%CI:0.184\sim0.940$ )、年龄 $\geq 60$ 岁( $HR=0.336,95\%CI:0.121\sim0.934$ )、淋巴结外浸润阳性( $HR=0.378,95\%CI:0.170\sim0.839$ )的患者可从免疫联合辅助化疗中获益(均 $P<0.05$ )。而在不同MMR状态、HER-2和EBER等亚组中,免疫联合辅助化疗的获益并未显示出统计学意义(均 $P>0.05$ )。结论 在真实世界状态下,Ⅲ期胃癌及食管胃结合部癌患者或可从术后免疫检查点抑制剂联合辅助化疗中获益。

**【关键词】** 胃肿瘤; 食管胃结合部肿瘤; 辅助治疗; 免疫检查点抑制剂; 程序性细胞死亡蛋白-1,PD-1; 程序性细胞死亡蛋白-配体1,PD-L1; 真实世界研究

基金项目:国家自然科学基金项目(82373432)

**Enhancing survival outcomes in stage III gastric/esophagogastric junction cancer: a retrospective study of immune checkpoint inhibitors and adjuvant chemotherapy based on real-world data**

Yang Xianqi, Rao Zhen, Wei Hongkun, Xue Zhicheng, Liu Haiyang, Duan Qifeng, Sun Xiaowei, Wang Wei  
Department of Gastric Surgery, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240208-00064

收稿日期 2024-02-08 本文编辑 朱雯洁

引用本文:杨显奇,饶振,魏鸿坤,等.基于真实世界数据的Ⅲ期胃癌免疫检查点抑制剂联合辅助化疗的中期疗效回顾性研究[J].中华胃肠外科杂志,2024,27(4):395-402. DOI:10.3760/cma.j.cn441530-2024-0208-00064.



Innovation Center for Cancer Medicine, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China  
Corresponding author: Wang Wei, Email: wangwei@sysucc.org.cn

**【 Abstract 】 Objective** To explore the efficacy of immune checkpoint inhibitors combined with adjuvant chemotherapy in patients with phase III gastric cancer and esophagogastric junction cancer. **Methods** This study used a retrospective cohort study method based on real-world data. Clinical data of 403 patients with stage III gastric/esophagogastric junction cancer who underwent gastrectomy followed by adjuvant therapy in the Department of Gastric Surgery at Sun Yat-sen University Cancer Center from January 2020 to December 2023 were retrospectively collected. The study cohort comprised 147 (36.5%) patients with stage IIIA, 130 (32.3%) with stage IIIB, and 126 (31.3%) with stage IIIC gastric/esophagogastric junction cancer. Of them, 15 (3.7%) were HER-2 positive, 25 (6.2%) dMMR, and 22 (5.5%) patients Epstein-Barr virus encoding RNA (EBER) positive. Based on treatment plans, the patients were divided into immune checkpoint inhibitor combined with chemotherapy group (immune therapy group,  $n=110$ , 71 males and 39 females, median age 59 years old) and chemotherapy alone group (chemotherapy group,  $n=293$ , 186 males and 107 females, median age 60 years old). All patients in the immunotherapy group received immune checkpoint inhibitors targeting the programmed cell death protein-1 (PD-1) and its ligand (PD-L1). Of them, 85 received pembrolizumab, 10 received sintilimab, 8 received tislelizumab, 4 received camrelizumab, 2 received toripalimab, and 1 received pabocicizumab. The adjuvant chemotherapy regimens used among the chemotherapy alone group includes SOX regimen (132 cases), XELOX (102 cases), S-1 monotherapy (44 cases), and other regimens (15 cases). The 3-year DFS rate of the two groups was compared, and subgroup analysis was conducted based on different ages, molecular phenotypes, pTNM staging, extranodal infiltration, and tumor length. **Results** The median follow-up was 20.5 months (range 3.1~46.3), with a 3-year overall DFS rate of 61.4% for the entire 403 patients. The 3-year DFS rate for the immunotherapy group was 82.7%, higher than the chemotherapy alone group (58.8%), with a statistically significant difference ( $P=0.021$ ). Multivariate analysis showed that postoperative immunotherapy was a protective factor for DFS (HR=0.352, 95%CI: 0.180~0.685). Subgroup analysis showed that stage IIIC (HR=0.416, 95%CI: 0.184~0.940), aged  $\geq 60$  years (HR=0.336, 95%CI: 0.121~0.934) and extranodal invasion (HR=0.378, 95%CI: 0.170~0.839) were associated with benefit from the combined immune adjuvant chemotherapy, while no association was observed for MMR, HER-2 or EBER status. **Conclusion** Stage III gastric/esophagogastric junction cancer patients may benefit from postoperative immune checkpoint inhibitor combined with adjuvant chemotherapy in real-world settings.

**【 Key words 】** Stomach neoplasms; Esophagogastric junction cancer; Adjuvant therapy; Immune checkpoint inhibitors; Programmed death protein-1, PD-1; Programmed death ligand 1, PD-L1; Real world study

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82373432)

我国是胃癌高发地区,根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)2020年全球癌症流行病学数据,全球43.9%胃癌病例发生在我国<sup>[1]</sup>;且由于胃癌早期常无特异性表现,其中76.5%的患者在初诊时已处于进展期[国际抗癌联盟(The Union for International Cancer Control, UICC)和美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版分期II~III期]<sup>[2]</sup>。对于该部分患者,完整的手术切除即D<sub>2</sub>根治术是重要的治疗方式。然而,单纯手术切除对相当一部分患者生存获益有限,中国III期胃癌患者术后3年总体生存率(overall survival, OS)不足50%<sup>[2-3]</sup>。

针对可切除的胃癌或食管胃结合部癌(esophagogastric junction cancer, EGJC),围手术期

化疗是西方国家的首选<sup>[4]</sup>;而在亚洲地区,基于D<sub>2</sub>根治术基础上的术后辅助化疗被广泛用于病理分期(pTNM)为II~III期的胃癌和食管胃结合部肿瘤的标准治疗<sup>[5-6]</sup>。尽管诸多以SOX[奥沙利铂+替吉奥(S-1)]、XELOX(卡培他滨和奥沙利铂)、单药S-1、顺铂+卡培他滨等方案为代表的II~III期胃癌辅助治疗的临床研究已取得喜人的成果,但标准辅助化疗对于pTNM III期的胃癌和EGJC患者的疗效仍有提高的空间,这使得临床医生们开始关注并尝试针对III期患者的免疫治疗<sup>[7]</sup>。

近年来兴起的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein 1, PD-1)及其配体(PD-ligand 1, PD-L1),可通过调动患者自身免疫细

胞重新识别并杀伤肿瘤细胞,在机制上区别于化疗,已在多项针对晚期或不可切除胃癌及 EGJC 的临床试验中尝试成功<sup>[8-9]</sup>。对于行 D<sub>2</sub>根治性手术的可切除胃癌或 EGJC,根治术后 ICI 联合化疗是否比单纯化疗更能获益,仍亟需探索。ATTRACTION-5 研究报告了纳武利尤单抗与辅助化疗联合治疗 pTNM III 期的胃癌和 EGJC 的首个 III 期临床研究的确认性结果<sup>[10]</sup>;遗憾的是,该研究纳武利尤单抗联合化疗与单纯化疗组在 3 年无复发生存率 (recurrence-free survival, RFS) 上未显示出显著优势 (68.4% 比 65.3%,  $P=0.436$ );且两组的中位 RFS 与 OS 的差异均无统计学意义;但在亚组分析中发现,美国东部肿瘤协作组体力状况评分 (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG-PS) 为 1 分、pTNM 分期为 III C 期,以及 PD-L1 肿瘤细胞阳性比例分数 (tumor proportion score, TPS)  $\geq 1$  的患者可以从免疫联合化疗中获益。

真实世界研究是指研究者在真实世界环境下收集与患者有关的数据,对医疗产品的使用价值及潜在获益或风险进行统计分析<sup>[11]</sup>。真实世界研究更加注重数据的真实性和适用性,可以反映真实世界中的多样性和复杂性,为治疗决策提供具有实践意义的证据。本研究将在真实世界中对比分析化疗联合 ICI 辅助治疗与单纯辅助化疗,治疗 pTNM III 期的胃癌或 EGJC 术后患者的中期效果,以期为临床提供参考。

## 资料与方法

### 一、研究对象

本研究采用基于真实世界研究的回顾性队列研究方法。

纳入标准:(1)D<sub>2</sub>根治术后经组织病理学确诊的 III 期胃癌或 EGJC;(2)年龄 18~85 岁,性别不限;(3)至少接受 2 个周期辅助化疗或者 PD-1 抑制剂联合化疗;(4)临床数据和随访生存数据完整。排除标准:(1)同期患有其他恶性肿瘤,经研究者判断短期内不影响患者生命的肿瘤可除外;(2)术前接受其他治疗。

连续性收集 2020 年 1 月至 2023 年 12 月期间在中山大学肿瘤防治中心行手术切除的胃癌病例 1 656 例病例资料,根据纳入和排除标准,最终纳入接受术后辅助治疗的 pTNM III 期的胃癌和 EGJC 病例 403 例,根据是否接受免疫治疗分为免疫治

疗组 (110 例) 和单纯化疗组 (293 例)。免疫治疗组男性 71 例,女性 39 例;中位年龄 59 岁。单纯化疗组男性 186 例,女性 107 例;中位年龄 60 岁。通过医院电子病历系统收集患者的临床资料,包括年龄、性别、肿瘤大小、原发部位、有无脉管或神经束侵犯、总体病理分期、T 分期、N 分期、是否手术及手术名称、是否化疗或免疫治疗及方案、是否复发及复发时间、人表皮生长因子受体 -2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)、EB 病毒编码 RNA (Epstein-Barr virus encoding RNA, EBER)、错配修复 (mismatch repair, MMR) 状态和生存情况等。403 例患者的临床资料见表 1。所有接受免疫治疗的患者均了解相关风险并签署知情同意书,本研究已经医院伦理委员会批准 (审批号: B2024-089-01),严格遵守伦理原则,确保研究数据的合法获取和使用。

### 二、治疗方案

本研究所使用的免疫治疗药物均为 PD-1 单抗和 PD-L1 单抗;辅助化疗方案均为 2023 年中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 胃癌指南推荐的 III 期胃癌术后辅助化疗方案<sup>[6]</sup>。

免疫治疗组: ICI 的选择包括替雷利珠单抗 85 例、信迪利单抗 10 例、特瑞普利单抗 8 例、纳武利尤单抗 4 例、卡瑞利珠单抗 2 例、帕博利珠单抗 1 例。

单纯化疗组: 化疗方案的选择包括 SOX 方案 132 例、XELOX 方案 102 例、S-1 单药方案 44 例、其他方案 15 例。

### 三、观察指标和随访方法

结局指标为 3 年无病生存率 (disease-free survival, DFS), DFS 定义为患者接受手术开始至疾病复发或进展导致患者死亡。同时,以最先发生的事件作为 DFS 事件发生时间记录,计算患者在 3 年内未发生疾病复发或转移,并且仍然存活的比率。

通过末次门诊记录及电话对患者进行随访,以观察对象自首次治疗的时间为随访起点,以死亡、疾病复发或随访结束为随访终点。失访的患者以最后一次随访时间计算,对于分析的时候尚未报告死亡的患者,将其最后已知存活的日期作为删失日期。截止到末次随访时间 2024 年 1 月 31 日。

### 四、统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析,偏

表1 本组 403 例胃癌和食管胃结合部癌患者临床资料

临床特征	例(%)
性别	
女	146(36.8)
男	257(63.2)
年龄(岁)	
<60	204(50.6)
≥60	199(49.4)
错配修复状态	
错配修复缺失	25(6.2)
错配修复完整	378(93.8)
人表皮生长因子受体-2	
阴性	388(96.3)
阳性	15(3.7)
EB病毒编码RNA	
阴性	381(94.5)
阳性	22(5.5)
淋巴结结外浸润	
阴性	204(50.6)
阳性	199(49.4)
脉管癌栓	
阴性	125(31.0)
阳性	278(69.0)
神经束侵犯	
阴性	49(12.2)
阳性	354(87.8)
治疗方案	
单纯化疗	293(72.7)
免疫治疗	110(27.3)
肿瘤部位	
近端胃	14(3.5)
远端胃	213(52.9)
全胃	176(43.7)
肿瘤最大径[cm, M(范围)]	
<5	194(48.1)
≥5	209(51.9)
Laruan 分型	
肠型	93(23.1)
弥漫型	310(76.9)
组织类型	
高、中分化腺癌	88(21.8)
低分化腺癌、印戒细胞癌	315(78.2)
癌胚抗原水平	
正常	318(78.9)
升高	85(21.1)
糖类抗原 19-9	
正常	306(75.9)
升高	97(24.1)
病理 TNM 分期	
ⅢA	147(36.5)
ⅢB	130(32.3)
ⅢC	126(31.3)

态的计量资料以  $M$ (范围)或  $M$  表示,计数资料用例(%)描述。采用 Kaplan-Meier 方法用于绘制生存曲线,并通过 Log-rank 检验进行比较;Cox 风险回归模型进行单因素和多因素分析。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、生存情况

中位随访 20.5(3.10~46.32)个月,全组 403 例患者中,104 例术后疾病复发或转移(其中免疫治疗组 10 例,单纯化疗组 94 例),299 例未进展。3 年总体 DFS 为 61.4%,本组病例免疫治疗组的 3 年 DFS 为 82.7%,单纯化疗组的 3 年 DFS 为 58.8%,免疫治疗组的 DFS 优于单纯化疗组,差异具有统计学意义( $P=0.021$ ),见图 1。多因素分析显示,术后接受免疫治疗是本组胃癌患者 DFS 的保护性因素( $HR=0.352, 95\%CI: 0.180\sim0.685$ )。单因素和多因素分析结果见表 2 和表 3。

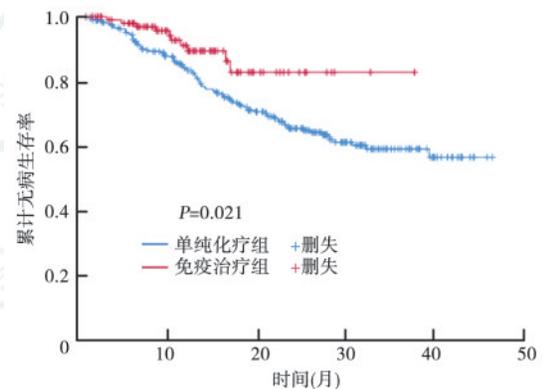


图1 免疫治疗组与单纯化疗组胃癌和食管胃结合部癌患者的无病生存曲线比较

### 二、亚组分析

进一步对不同年龄、分子表型、pTNM 分期、淋巴结外浸润及肿瘤长径进行亚组分析,见表 4。年龄 ≥60 岁、ⅢC 期和淋巴结外浸润阳性的患者,均能从术后辅助免疫治疗联合化疗中获益(均  $P < 0.05$ )。本组 HER-2、EBER、MMR 阳性并接受了术后辅助免疫联合化疗的患者,直至末次随访均未发现复发。不同 HER-2、EBER、MMR 状态的患者从术后辅助免疫治疗联合化疗获益虽无统计学意义,但其 DFS 曲线中可观察到免疫治疗组优于单纯化疗组的趋势,见图 2。

表 2 影响 403 例胃癌和食管胃结合部癌患者无病生存的单因素分析

变量	回归系数	风险比	95%CI	P 值
性别(男性/女性)	0.012	1.012	0.828~1.236	0.909
年龄(≥60 岁/<60 岁)	0.382	1.465	0.994~2.161	0.054
错配修复状态(错配修复缺失/错配修复完整)	0.618	1.854	0.587~5.857	0.293
人表皮生长因子受体-2(阳性/阴性)	0.081	1.084	0.399~2.946	0.874
EB 病毒编码 RNA(阳性/阴性)	-0.070	0.932	0.379~2.292	0.879
治疗方案(免疫治疗/单纯化疗)	-0.760	0.468	0.242~0.904	0.024
肿瘤最大径(≥5 cm/<5 cm)	0.546	1.727	1.162~2.566	0.007
淋巴结外浸润(阳性/阴性)	0.200	1.873	1.265~2.773	0.002
脉管癌栓(阳性/阴性)	0.580	1.786	1.131~2.821	0.013
神经束侵犯(阳性/阴性)	0.652	1.919	0.891~4.134	0.096
肿瘤部位(远端/近端+全胃)	-0.099	0.906	0.614~1.337	0.618
病理 TNM 分期(Ⅲ C/Ⅲ A+Ⅲ B)	0.825	2.282	1.544~3.373	<0.001
Lauren 分型(弥漫型/肠型)	0.607	1.835	1.062~3.172	0.030
组织类型(中高分化/低分化/印戒)	-0.136	0.873	0.557~1.370	0.555
糖类抗原 19-9 水平(升高/正常)	0.810	2.249	1.493~3.387	<0.001
癌胚抗原水平(升高/正常)	0.260	1.297	0.809~2.078	0.280

表 3 影响 403 例胃癌和食管胃结合部癌患者无病生存的多因素分析

变量	回归系数	风险比	95%CI	P 值
治疗方案(免疫治疗/单纯化疗)	-1.045	0.352	0.180~0.685	0.002
淋巴结外浸润(阳性/阴性)	0.450	1.568	1.038~2.370	0.033
病理 TNM 分期(Ⅲ C/Ⅲ A+Ⅲ B)	0.666	1.945	1.278~2.962	0.002
糖类抗原 19-9 水平(升高/正常)	0.552	1.736	1.123~2.685	0.013

## 讨 论

CSCO 推荐根治性手术联合术后辅助化疗可作为进展期胃癌的标准治疗<sup>[6]</sup>。然而,Ⅲ期胃癌的单纯辅助化疗研究已经遇到了瓶颈期,3 年 DFS 在 60% 左右<sup>[12]</sup>。近年来,人们发现,ICI 联合化疗对晚期或不可切除胃癌及食管胃结合部癌有效,多种 ICI 已被批准用于胃癌的治疗<sup>[8-9]</sup>。同时,鉴于现有 PD-1/PD-L1 单抗良好的安全性和耐受性,临床实践中经多学科团队讨论后,已有部分潜在免疫治疗优势人群尝试行辅助免疫治疗,但目前鲜有关于胃癌术后辅助免疫治疗联合化疗效果的大宗研究报道。

2023 年的美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)会议上公布了第一项关于胃癌辅助免疫联合化疗“ATTRACTION-5 研究”的结果<sup>[10]</sup>,虽然纳武利尤单抗联合化疗和单纯化疗组的 3 年 RFS 差异无统计学意义(68.4% 比 65.3%),但在一些亚组生存分析中观察到了阳性结果。

本研究回顾性收集 403 例 pTNM Ⅲ 期的胃癌或 EGJC 患者的真实世界临床资料,由于免疫治疗兴起较晚,免疫治疗组总体随访时间相对偏短,同时,接受单纯化疗的患者在复发后常接受联合免疫治疗,这些治疗均可能使患者生存期延长,所以本研究未选择 OS,而将 3 年 DFS 作为研究终点。前期对患者各组特征进行单因素及多因素分析,结果显示有无联合免疫辅助治疗是患者 DFS 的独立影响因素。后续分析显示,本研究单纯化疗组的 3 年 DFS(58.8%)与 ATTRACTION-5 研究报道的结果(65.3%)相近(本研究采用的指标 DFS 与 ATTRACTION-5 研究采用的 RFS 在数据计算与统计上并无差别),而且在亚组分析中均观察到Ⅲ C 期患者可在术后辅助免疫联合化疗中获益( $\chi^2=4.452, P=0.035$ )。不同的是,本研究的免疫治疗组相较于单纯化疗组显示出明显的 DFS 提升,差异具有统计学意义( $\chi^2=5.349, P=0.021$ )。产生差异的原因可能在于 ATTRACTION-5 研究是针对纳武利尤单抗辅助治疗的临床研究,严格限制了患者入组

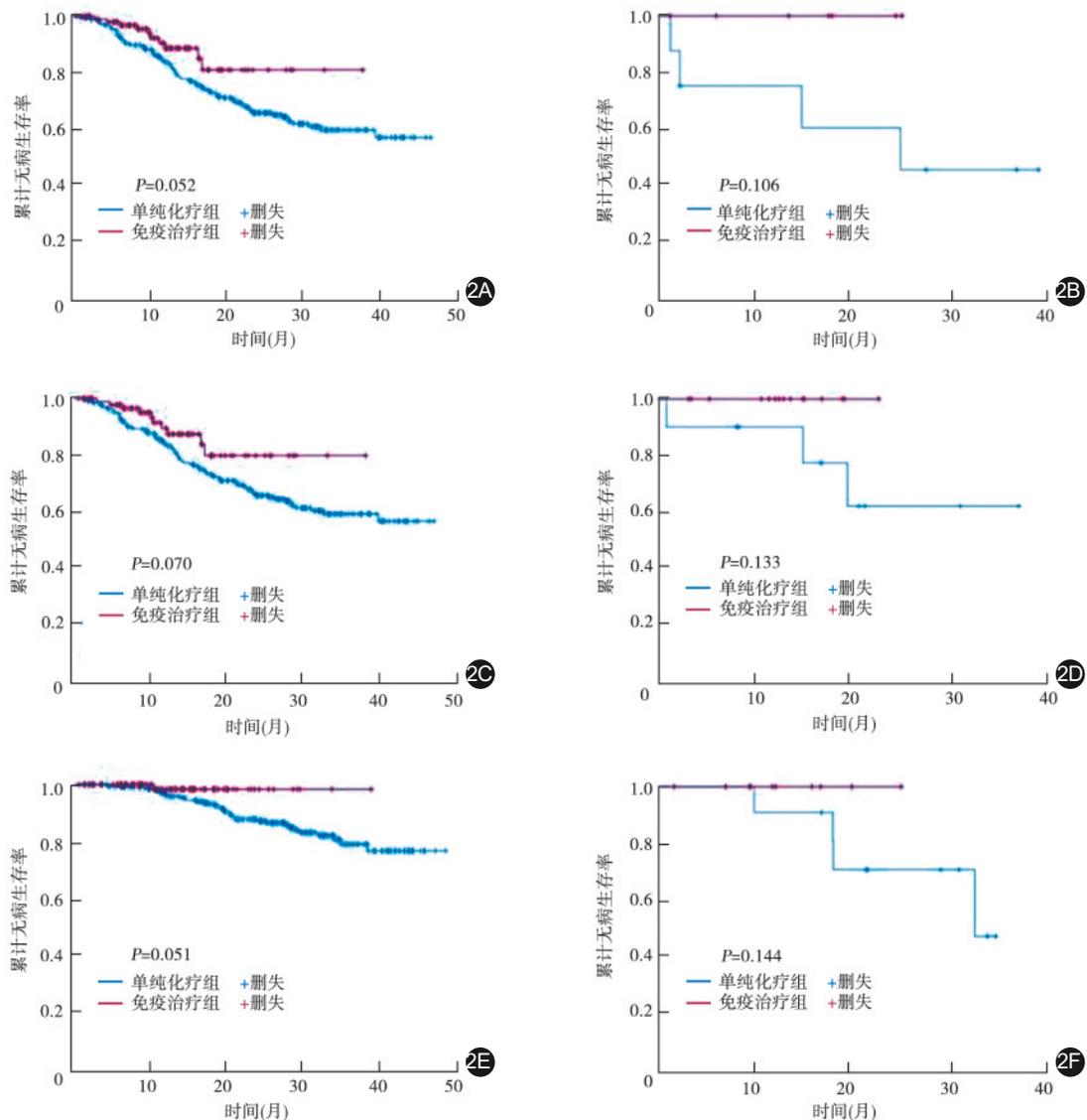


图2 按各分子表型亚组分层的免疫治疗组与单纯化疗组胃癌和食管胃结合部癌患者的无病生存曲线比较 2A.人表皮生长因子受体-2(HER-2)阴性;2B.HER-2阳性;2C.错配修复(MMR)完整;2D.MMR缺失;2E.EB病毒编码RNA(EBER)阴性;2F.EBER阳性

及治疗方案的选择。而在真实世界的条件下,医生面对的患者群体覆盖面更广,会根据患者已知的具体情况选用辅助治疗方案,这可能导致针对已知的免疫治疗获益指标阳性,如EBER阳性<sup>[13]</sup>、dMMR<sup>[14]</sup>、HER-2阳性<sup>[15]</sup>的患者群体,医生会更倾向于推荐免疫治疗,这部分的获益人群可能会使免疫治疗组的总体生存提高。令人遗憾的是,我们选取的生物标志物并没有在亚组分析中表现出阳性的结果,这可能与dMMR等指标在多个瘤种中的发生比例较低,所以临床可筛选的患者比例有限有关,值得注意的是,虽然差异无统计学意义,但在各指标阳性分层的DFS曲线中均观察到免疫治疗组优于单纯化疗组的无复发生存趋势,同时,有生物

标志物阳性表达并接受了术后免疫联合化疗的患者,直至末次随访尚无患者复发。

基于此,本研究对胃癌复发预后和识别ICI辅助治疗有效患者的潜在指标进行了探索。我们发现,肿瘤最大径以及有无淋巴结外浸润可作为胃癌免疫治疗获益的参考,淋巴结外浸润也是胃癌患者术后复发的独立影响因素。至于在年龄 $\geq 60$ 岁的亚组中观察到的免疫治疗获益,可能与真实环境下,老年患者病情复杂,基础免疫更差,肿瘤更易免疫逃逸,使ICI的作用得到体现有关;同时,老年患者可接受足量辅助化疗的耐受性较差,联合免疫治疗或可补充辅助化疗剂量不足导致疗效获益受损的缺陷。虽然ATTRACTION-5研究报道了

表 4 不同亚组胃癌和食管胃结合部癌患者中免疫治疗对无病生存的影响

亚组组别	阳性事件数/总例数		多因素分析模型中免疫治疗对无病生存的影响			
	免疫治疗组(10例/110例)	单纯化疗组(94例/293例)	回归系数	风险比	95%CI	P值
年龄(岁)						
<60	6/58	40/146	-0.454	0.635	0.265~1.521	0.308
≥60	4/52	54/147	-1.090	0.336	0.121~0.934	0.037
人表皮生长因子受体-2						
阴性	10/103	90/285	-0.645	0.525	0.271~1.017	0.056
阳性	0/7	4/8	-3.883	0.021	<0.001~102.232	0.371
EB病毒编码RNA						
阴性	10/100	89/281	-0.648	0.523	0.270~1.013	0.055
阳性	0/10	5/12	-3.615	0.027	<0.001~100.070	0.389
错配修复状态						
错配修复缺失	10/95	91/283	-4.120	0.016	<0.001~389.134	0.423
错配修复完整	0/15	3/10	-0.601	0.548	0.283~1.060	0.074
病理TNM分期						
ⅢA	1/31	24/116	-1.047	0.351	0.047~2.625	0.308
ⅢB	2/33	31/97	-1.260	0.284	0.067~1.193	0.086
ⅢC	7/46	39/80	-0.876	0.416	0.184~0.940	0.035
肿瘤最大径(cm)						
<5	3/52	37/142	-0.860	0.423	0.129~1.386	0.155
≥5	7/58	57/151	-0.733	0.481	0.217~1.064	0.071
淋巴结结外浸润						
阴性	3/42	39/162	-0.684	0.505	0.155~1.645	0.257
阳性	7/68	55/131	-0.973	0.378	0.170~0.839	0.017

注:阳性事件包括疾病复发和由于疾病进展导致患者死亡

PD-L1 TPS≥1 的患者可能在免疫治疗中获益,本研究由于在根治性切除患者中未常规开展PD-L1 表达水平[联合阳性分数(combined positive score, CPS)/TPS]的检测,因此未纳入PD-L1 表达作为主要观察指标。同时,该研究中PD-L1 TPS高表达比例较低,仅10%~20%,远低于CPS高表达比例。且目前临床对PD-L1 CPS的应用仍存在表达异质性强、在各研究中有效性的界定标准模糊等问题,仍待进一步探讨<sup>[9,16-17]</sup>。除了分子层面的生物标志物之外,近年来依托人工智能技术,影像组学和病理组学也分别从大体宏观维度、组织结构维度提取肿瘤特征,从而识别肿瘤亚型,作为潜在生物标志物应用于肿瘤精准医学<sup>[18-19]</sup>。

本研究存在一定的局限性:(1)临床上将免疫辅助治疗作为创新疗法开展时间较短,导致免疫治疗组例数偏少,随访时间相对较短,可能对预后分析存在一定影响。后期需对上述患者进一步随访,完善病例数据,研究结论也有待在进一步大样本、前瞻性随机对照研究中验证;(2)作为单中心回顾

性的真实世界研究,患者资料存在一定的混杂,我们在未来可以对免疫治疗组进行匹配分析,同时细分治疗方案,以更好地探索患者术后复发及辅助治疗效果的影响因素;(3)对有效的免疫疗效生物标志物及预后预测的探索还不够深入,后续研究应努力完善PD-L1 CPS检测,并加入影像组学、病理组学等多种生物标志物的指标进行精准的疗效预测,以期构建基于生物标志物的进展期胃癌辅助免疫治疗疗效精准预测模型。

综上所述,本研究表明在真实世界研究中,Ⅲ期胃癌和EGJC患者或可在术后化疗联合ICI辅助治疗中获益,且在部分亚组中获益显著,为临床医生治疗方案选择提供具有实际意义的参考依据。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 文章撰写:杨显奇、饶振、魏鸿坤、王玮;实验设计:杨显奇、饶振、王玮;数据采集:饶振、魏鸿坤、薛志诚、刘海洋、段奇峰;数据整理与统计分析:杨显奇、饶振、魏鸿坤;作图:魏鸿坤、段奇峰;研究指导与论文审阅:薛志诚、刘海洋、孙晓卫、王玮;经费及技术支持:孙晓卫、王玮

## 参 考 文 献

- [1] World Health Organization (WHO). World cancer report 2020[R/OL]. (2020-02-04) [2023 -12-10]. [https://www.iarc.fr/cards\\_page/world-cancer-report/](https://www.iarc.fr/cards_page/world-cancer-report/).
- [2] Amin Mb, Edge Sb, Greene F, et al. AJCC Cancer Staging Manual[M]. 8th ed. New York: Springer, 2017:185-202.
- [3] 王玮, 孙哲, 邓靖宇, 等. 基于多中心大样本数据库的胃癌外科治疗相关数据的整合与分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(2): 179-185. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.02.014.
- [4] Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2022,33(10):1005-1020. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.004.
- [5] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition)[J]. Gastric Cancer, 2023, 26(1): 1-25. DOI: 10.1007/s10120-022-01331-8.
- [6] Wang FH, Zhang XT, Tang L, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2023[J]. Cancer Commun (Lond), 2024,44(1):127-172. DOI:10.1002/cac2.12516.
- [7] Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2016, 27(suppl 5):v38-v49. DOI: 10.1093/annonc/mdw350.
- [8] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
- [9] Rha SY, Oh DY, Yañez P, et al. 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, 24(11): 1181-1195. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6.
- [10] Terashima M, Kang YK, Kim YW, et al. ATTRACTION-5: a phase 3 study of nivolumab plus chemotherapy as postoperativeadjuvant treatment for pathological stage III gastric or Esophagogastric junction(G/GE) cancer[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16): 4000. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.4000.
- [11] 张喻, 曲艺, 董丽, 等. 真实世界证据与随机对照试验证据比较研究[J]. 中国新药杂志, 2021,30(11):971-975. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2021.11.002.
- [12] 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.
- [13] Qiu MZ, Wang C, Wu Z, et al. Dynamic single-cell mapping unveils Epstein-Barr virus-imprinted T-cell exhaustion and on-treatment response[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1):370. DOI: 10.1038/s41392-023-01622-1.
- [14] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency[J]. N Engl J Med, 2015, 372(26):2509-2520. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596.
- [15] 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, 21(6): 821-831. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30169-8.
- [16] Zhao JJ, Yap D, 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, 40(4): 392-402. DOI: 10.1200/JCO.21.01862.
- [17] Yoon HH, Jin Z, Kour O, et al. Association of PD-L1 expression and other variables with benefit from immune checkpoint inhibition in advanced gastroesophageal cancer: systematic review and meta-analysis of 17 phase 3 randomized clinical trials[J]. JAMA Oncol, 2022, 8(10): 1456-1465. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.3707.
- [18] Dong D, Fang MJ, Tang L, et al. Deep learning radiomic nomogram can predict the number of lymph node metastasis in locally advanced gastric cancer: an international multicenter study[J]. Ann Oncol, 2020, 31(7):912-920. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.003.
- [19] Naik N, Madani A, Esteva A, et al. Deep learning-enabled breast cancer hormonal receptor status determination from base-level H&E stains[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5727. DOI: 10.1038/s41467-020-19334-3.