·论著·

术前使用免疫检查点抑制剂对胃癌转移淋巴结癌残留影响的回顾性研究

陈新华[1] 林和新[2] 陈粤泓[1] 王晓东[1] 刘超群[3] 黄慧琳[1] 梁华元[1] 张惠敏[1] 李风萍[1] 刘浩[1] 胡彦锋[1] 李国新[1] 尤俊[2] 赵丽瑛[4] 余江[1]

[1]南方医科大学南方医院普通外科，广州 510515；[2]厦门大学附属第一医院胃肠肿瘤外科，厦门 361000；[3]南方医科大学南方医院病理科，广州 510515；[4]广东省胃肠肿瘤精准微创诊疗重点实验室，广州 510515

陈新华与林和新对本文有同等贡献

通信作者：余江，Email：balbcyujiang@163.com；赵丽瑛，Email：zlyblue11@163.com

【摘要】 目的 探讨术前使用免疫检查点抑制剂能否减少胃癌转移淋巴结的癌残留。**方法** 采用回顾性研究方法，收集2014年1月至2023年12月期间南方医科大学南方医院和厦门大学附属第一医院行术前系统治疗，且D_2根治术后病理提示原发灶退缩分级为肿瘤退缩分级（TRG）1级的胃腺癌患者，排除术前接受放疗的患者。共纳入58例患者（南方医科大学南方医院：46例；厦门大学附属第一医院：12例），根据术前用药方案的不同，分为术前单纯化疗组（36例）和术前免疫联合化疗组（22例）。两组患者的性别、年龄、体质指数、合并糖尿病、肿瘤位置、病理分型、Lauren分型、肿瘤分化程度、治疗前肿瘤原发灶浸润深度、治疗前淋巴结分期、治疗前临床分期、错配修复蛋白状态、术前治疗周期和术前治疗间隔时间比较，差异均无统计学意义（均P>0.05）。主要观察指标为两组术后淋巴结降期情况，次要观察指标包括术后肿瘤浸润深度和淋巴结检出数目，以及影响原发灶TRG1级胃癌患者淋巴结癌残留的因素。**结果** 术前免疫联合化疗组治疗后淋巴结降期显著优于术前单纯化疗组[pN0：90.9%（20/22）比61.1%（22/36）；pN1：4.5%（1/22）比36.1%（13/36）；pN2：4.5%（1/22）比0；pN3：0比2.8%（1/36），Z=−2.315，P=0.021]。术前免疫联合化疗组与单纯化疗组比较，术后送检淋巴结数目[（40.5±16.3）枚比（40.8±17.5）枚，t=0.076，P=0.940]和治疗后原发灶浸润深度[pT1a：50.0%（11/22）比30.6%（11/36）；pT1b：13.6%（3/22）比19.4%（7/36）；pT2：13.6%（3/22）比13.9%（5/36）；pT3：13.6%（3/22）比25.0%（9/36）；pT4a：9.1%（2/22）比11.1%（4/36），Z=−1.331，P=0.183]比较，差异均无统计学意义。单因素分析结果显示，术前治疗方案与原发灶TRG 1级胃癌患者淋巴结癌残留有关（χ^2=6.070，P=0.014）。除术前治疗方案外，另外选取治疗前肿瘤原发灶浸润深度、治疗前淋巴结分期、治疗前临床分期、术前治疗周期和术前治疗间隔时间等临床上考虑可能与淋巴结癌残留有关的因素一起纳入多因素分析，结果显示：术前联合免疫治疗是原发灶TRG 1级胃癌患者淋巴结无癌残留的独立保护因素（OR=0.147，95%CI：0.026~0.828，P=0.030）。**结论** 相对术前单纯化疗，术前免疫检查点抑制联合化疗在原发灶TRG 1级胃癌患者中更好地减少了胃癌转移淋巴结的癌残留。

【关键词】 胃肿瘤； 术前治疗； 免疫治疗； 免疫检查点抑制剂； 化疗； 淋巴结； 癌残留

基金项目：广东省胃肠肿瘤精准微创诊疗重点实验室（2020B121201004）；南方医科大学南方医院临床研究专项（2023CR017）；北京科创医学发展基金会（KC2023-JX-0186-FQ043）

DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20240513-00176

收稿日期 2024-05-13 **本文编辑** 万晓梅

引用本文：陈新华, 林和新, 陈粤泓, 等. 术前使用免疫检查点抑制剂对胃癌转移淋巴结癌残留影响的回顾性研究[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(7): 694-701. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240513-00176.

Effect of preoperative immune checkpoint inhibitors on reducing residual lymph node metastases in patients with gastric cancer: a retrospective study

Chen Xinhua[1], Lin Hexin[2], Chen Yuehong[1], Wang Xiaodong[1], Liu Chaoqun[3], Huang Huilin[1], Liang Huayuan[1], Zhang Huimin[1], Li Fengping[1], Liu Hao[1], Hu Yanfeng[1], Li Guoxin[1], You Jun[2], Zhao Liying[4], Yu Jiang[1]

[1]Department of General Surgery &, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; [2]Department of Gastrointestinal Oncology Surgery, The Firsit Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361000, China; [3]Department of Pathology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; [4]Guangdong Provincial Key Laboratory of Precision Medicine for Gastrointestinal Tumor, Guangzhou 510515, China

Corresponding authors: Yu Jiang, Email: balbcyujiang@163.com; Zhao Liying, Email: zlyblue11@163.com

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the effect of immune checkpoint inhibitors on reducing residual lymph node metastasis in patients with gastric cancer. **Methods** The cohort of this retrospective study comprised patients from Nanfang Hospital of Southern Medical University and the First Affiliated Hospital of Xiamen University who had undergone systemic treatment prior to gastrectomy with D2 lymphadenectomy and had achieved Grade 1 primary tumor regression (TRG1) from January 2014 to December 2023. After exclusion of patients who had undergone preoperative radiotherapy, data of 58 patients (Nanfang Hospital: 46; First Affiliated Hospital of Xiamen University: 12) were analyzed. These patients were allocated to preoperative chemotherapy (Chemotherapy group, N=36 cases) and preoperative immunotherapy plus chemotherapy groups (Immunotherapy group, N=22 cases). There were no significant differences between these groups in sex, age, body mass index, diabetes, tumor location, pathological type, Lauren classification, tumor differentiation, pretreatment depth of invasion by primary tumor, pretreatment lymph node stage, pretreatment clinical stage, mismatch repair protein status, number of preoperative treatment cycles, or duration of preoperative treatment (all P>0.05). The primary outcome measure was postoperative lymph node downstaging. Secondary outcomes included postoperative depth of invasion by tumor, number of lymph nodes examined, and factors affecting residual lymph node metastasis status. **Results** Lymph node downstaging was achieved significantly more often in the Immunotherapy group than the Chemotherapy group (pN0: 90.9% [20/22] vs. 61.1% [22/36]; pN1: 4.5% [1/22] vs. 36.1% [13/36]; pN2: 4.5% [1/22) vs. 0; pN3: 0 vs. 2.8% [1/36], Z=−2.315, P=0.021). There were no significant difference between the two groups in number of lymph nodes examined (40.5±16.3 vs. 40.8±17.5, t=0.076, P=0.940) or postoperative depth of invasion by primary tumor (pT1a: 50.0% [11/22] vs. 30.6% [11/36]; pT1b: 13.6% [3/22] vs. 19.4% [7/36]; pT2: 13.6% [3/22] vs. 13.9% [5/36]; pT3: 13.6% [3/22] vs. 25.0% [9/36]; pT4a: 9.1% [2/22] vs. 11.1% [4/36], Z=−1.331, P=0.183). Univariate analysis revealed that both preoperative treatment regimens were associated with residual lymph node metastasis status in patients whose primary tumor regression was TRG1 (χ^2=6.070, P=0.014). Multivariate analysis incorporated the following factors: pretreatment depth of invasion by primary tumor, pretreatment lymph node stage, pretreatment clinical stage, number of preoperative treatment cycles, and preoperative treatment duration. We found that a combination of immunotherapy and chemotherapy administered preoperatively was an independent protective factor for reducing residual lymph node metastases in study patients whose primary tumor regression was TRG1 (OR=0.147, 95%CI: 0.026 – 0.828, P=0.030). **Conclusion** Compared with preoperative chemotherapy alone, a combination of preoperative immunotherapy and chemotherapy achieved greater reduction of residual lymph node metastases in the study patients who achieved TRG1 tumor regression in their primary lesions.

【**Key words**】 Stomach neoplasms; Preoperative therapy; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitor; Chemotherapy; Residual lymph node metastasis

Fund programs: Guangdong Provincial Key Laboratory of Precision Medicine for Gastrointestinal Cancer (2020B121201004); Special Funds for Clinical Research of Nanfang Hospital of Southern Medical University (2023CR017); Beijing Science and Technology Innovation Medical Development Foundation (KC2023-JX-0186-FQ043)

近年来，免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）改变了多种恶性实体瘤的传统治疗模式，在胃癌中的应用研究也取得一系列振奋人心的结果。ATTRACTION-02 研究[1]、

CheckMate-649 研究[2]等均证实，免疫治疗明显改善了晚期胃癌患者的预后。更令人鼓舞的是，近年多项Ⅱ期单臂临床研究结果显示，在局部进展期胃癌新辅助治疗中，化疗联合免疫治疗在提高患者病理完全缓解（pathological complete response，pCR）率方面优势明显。替雷利珠单抗联合 SOX（替吉奥+奥沙利铂）化疗方案在局部进展期胃癌或食管胃结合部癌新辅助治疗中的 pCR 率达到 25%[3]。信迪利单抗联合 XELOX（奥沙利铂+卡培他滨）化疗方案用于胃癌新辅助治疗，术后 pCR 率也达到 19.4%[4]。PANDA 研究中使用阿替利珠单抗联合 DOC（卡培他滨+奥沙利铂+多西他赛）化疗方案，整体 pCR 率甚至高达 45.0%[5]。NEOSUMMIT-01 研究结果显示，特瑞普利单抗联合化疗组的 pCR 率显著高于化疗组（22.2% 比 7.4%，P=0.030）[6]。同期，Ⅲ期随机对照研究 KEYNOTE-585 的中期研究结果证实，化疗联合帕博丽珠单抗相较单纯化疗可以显著提升胃癌患者的 pCR 率（12.9% 比 2.0%）[7]。而且，其中的一些特殊类型，比如 EB 病毒阳性胃癌和微卫星高度不稳定（microsatellite instability high，MSI-H）/错配修复缺陷（mismatch repair deficiency，dMMR）胃癌是免疫治疗更加显著获益的类型。因此，若 HER-2 阳性的胃癌接受化疗+免疫治疗+靶向治疗，则有望进一步提升其 pCR 率[8]。MSI 型胃癌双药免疫治疗的 pCR 率甚至高达 60%[9-10]。

免疫疗法的出现是肿瘤治疗方式的革命性进步，它改变了胃癌治疗标准和治疗理念，也使外科手术指征及手术方式的选择走到了需要进行重新探讨的路口。因此，免疫治疗时代下越来越多胃癌患者的新辅助治疗后肿瘤完全缓解的状况，为缩小胃切除手术范围和淋巴结清扫范围、实施功能保留手术甚至采取非手术治疗策略提供了可能。

传统术前新辅助治疗模式中，术前新辅助化疗后原发灶达到 pCR 的患者，仍然存在较高比例（11.8%~44.4%）的术后病理淋巴结阳性[11-12]。而且，LOGICA 研究的一项副研究显示，与未接受新辅助化疗的胃癌患者相比，新辅助化疗后淋巴结转移模式并无明显改变[13]。因此，即使术前新辅助化疗后原发灶明显退缩，也难以根据新辅助治疗状态缩小淋巴结清扫的范围。值得注意的是，多个基础研究发现，在免疫治疗中保持淋巴结完整，可以提高对实体瘤的疗效[14-15]。所以，本研究旨在明确 ICI 是否可以减少胃癌转移淋巴结的癌残留，以期为术前免疫治疗后临床评估肿瘤原发灶完全缓解的胃癌患者缩小淋巴结清扫范围和实施功能保留手术提供理论基础。

资料与方法

一、研究对象

本研究采用回顾性研究方法。

纳入标准：（1）术前经系统治疗，具体为总化疗疗程>2 个疗程，化疗方案主要以铂类化疗为基础，免疫治疗药均为抗 PD-1 抑制剂；（2）行原发灶切除+D_2淋巴结清扫；（3）术后病理提示胃原发灶肿瘤退缩分级（tumor regression grade，TRG）为 1 级。排除术前接受放疗者。

按照上述标准，回顾性收集了 2014 年 1 月至 2023 年 12 月南方医科大学南方医院 46 例和厦门大学附属第一医院 12 例符合纳入和排除标准的病例资料，共 58 例患者纳入本研究，根据术前用药方案的不同，分为术前单纯化疗组（36 例）和术前免疫联合化疗组（22 例）。两组患者的术前临床病理特征比较，差异均无统计学意义（均 P>0.05）。见表 1。本研究符合《赫尔辛基宣言》的要求，患者均获得知情同意。本研究分别获得南方医科大学南方医院伦理委员会审批通过（审批号：NFEC-2024-176），和厦门大学附属第一医院伦理委员会审批通过（审批号：XMYY-2024KY110）。

二、治疗方法

1. 系统治疗方案用药：该方案中的化疗用药方案包括 SOX（替吉奥+奥沙利铂）、XELOX（奥沙利铂+卡培他滨）、FOLFOX（氟尿嘧啶+奥沙利铂+亚叶酸钙）和 FLOT（氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂+多西他赛）；抗 PD-1 抑制剂包括特瑞普利单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗和纳武利尤单抗。

2. 手术及其标本处理方法：手术切除方法和原发灶标本处理、淋巴结标本处理见文献[16-19]。

三、观察指标和评价标准

主要观察指标为两组术后淋巴结降期情况，次要观察指标包括术后肿瘤浸润深度和淋巴结检出数目以及影响原发灶 TRG 1 级胃癌患者淋巴结癌残留的因素。

病理学 TNM 分期基于美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer，AJCC）第 8 版

表 1　术前单纯化疗组与术前免疫联合化疗组原发灶肿瘤退缩分级(TRG)1 级胃癌患者术前临床病理特征比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	体质指数(kg/m^2,$\bar{x}\pm s$)	糖尿病[例(%)]		累及食管胃结合部[例(%)]		肿瘤病理分型[例(%)][a]	
		男	女			是	否	是	否	印戒细胞癌	非印戒细胞癌
术前单纯化疗组	36	28(77.8)	8(22.2)	57.3±12.0	22.0±3.2	0	36(100)	8(22.2)	28(77.8)	8(22.2)	28(77.8)
术前免疫联合化疗组	22	15(68.2)	7(31.8)	60.8±10.7	22.7±3.0	3(13.6)	19(86.4)	5(22.7)	17(77.3)	5(22.7)	17(77.3)
统计值		χ^2=0.656		t=−1.133	t=−0.834	χ^2=2.770		χ^2<0.001		χ^2<0.001	
P值		0.418		0.262	0.408	0.096		>0.999		>0.999	

组别	例数	肿瘤 Lauren 分型[例(%)][a]			肿瘤分化程度[例(%)]			肿瘤治疗前临床分期[例(%)]		治疗前肿瘤原发灶浸润深度[例(%)]	
		肠型	弥漫型	混合型	高分化	中分化	低分化	Ⅱ~Ⅲ期	Ⅳ期	未突破浆膜层	突破浆膜层
术前单纯化疗组	36	13(36.1)	20(55.6)	3(8.3)	3(8.3)	10(27.8)	23(63.9)	26(72.2)	10(27.8)	11(30.6)	25(69.4)
术前免疫联合化疗组	22	9(40.9)	13(59.1)	0	0	4(18.2)	18(81.8)	14(63.6)	8(36.4)	5(22.7)	17(77.3)
统计值		χ^2=2.973			χ^2=4.014			χ^2=0.470		χ^2=0.419	
P值		0.226			0.134			0.493		0.517	

组别	例数	治疗前肿瘤 N 分期[例(%)]				错配修复蛋白状态[例(%)]		术前治疗周期[例(%)]		术前治疗间隔时间[例(%)]		
		N0	N1	N2	N3	pMMR	dMMR	≤4 个	>4 个	<90 d	90~119 d	≥120 d
术前单纯化疗组	36	7(19.4)	7(19.4)	17(47.2)	5(13.9)	35(97.2)	1(2.8)	32(88.9)	4(11.1)	21(58.3)	10(27.8)	5(13.9)
术前免疫联合化疗组	22	1(4.6)	5(22.7)	9(40.9)	7(31.8)	19(86.4)	3(13.6)	17(77.3)	5(22.7)	8(36.4)	8(36.4)	6(27.3)
统计值		Z=−1.648				χ^2=1.102		χ^2=0.659		Z=−1.698		
P值		0.099				0.294		0.417		0.090		

注:[a]部分术前无法确定,需要结合术后病理报告才确定;pMMR 为错配修复完整;dMMR 为错配修复缺陷

分期[20]。术前治疗的 TRG 分级依据 AJCC 标准,TRG 0 级为无存活癌细胞(完全反应);TRG 1 级为单个或小簇癌细胞残留(中度反应);TRG 2 级为残留癌灶伴间质纤维化(轻度反应);TRG 3 级为少量或无肿瘤退缩改变,大量癌细胞残留(反应不佳)[20]。

四、统计学方法

采用 SPSS 27.0 软件对数据进行统计处理。符合正态分布的连续变量使用$\bar{x}\pm s$表示,两组间比较采用 Student t 检验。分类变量用例(%)表示,两组间的比较采用χ^2检验、连续校正χ^2检验或 Fisher 精确检验。对于等级资料的比较,采用 Mann-Whitney U 检验。分别采用χ^2检验和非条件 logistic 回归进行术前治疗原发灶 TRG 1 级胃癌患者淋巴结癌残留的影响因素。P<0.05 表示差异具有统计学意义。

结　　果

一、两组患者术后淋巴结和肿瘤浸润情况比较

术前免疫联合化疗组治疗后淋巴结降期显著优于术前单纯化疗组(P=0.021);两组术后送检淋巴结数目、肿瘤原发灶浸润深度比较,差异均无统计学意义(均 P>0.05)。见表 2。两组的原发灶和转移淋巴结药物治疗后的苏木精-伊红染色法镜下反应见图 1。

二、影响原发灶 TRG 1 级胃癌患者淋巴结癌残留的因素分析

单因素分析结果显示,仅术前治疗方案是与原发灶 TRG 1 级胃癌患者淋巴结癌残留有关的因素(P=0.014)。见表 3。

除术前治疗方案外,另外选取治疗前肿瘤原发灶浸润深度、淋巴结分期、临床分期、术前治疗周期、术前治疗间隔时间等考虑可能与淋巴结癌残留

表 2　术前单纯化疗组与术前免疫联合化疗组原发灶肿瘤退缩分级(TRG)1 级胃癌患者术后淋巴结和肿瘤浸润情况的比较

组别	例数	治疗后肿瘤 N 分期[例(%)]				手术淋巴结检出数(枚,$\bar{x}\pm s$)	治疗后肿瘤原发灶 T 分期[例(%)]				
		pN0	pN1	pN2	pN3		pT1a	pT1b	pT2	pT3	pT4a
术前单纯化疗组	36	22(61.1)	13(36.1)	0	1(2.8)	40.8±17.5	11(30.6)	7(19.4)	5(13.9)	9(25.0)	4(11.1)
术前免疫联合化疗组	22	20(90.9)	1(4.5)	1(4.5)	0	40.5±16.3	11(50.0)	3(13.6)	3(13.6)	3(13.6)	2(9.1)
统计值		Z=−2.315				t=0.076	Z=−1.331				
P值		0.021				0.940	0.183				

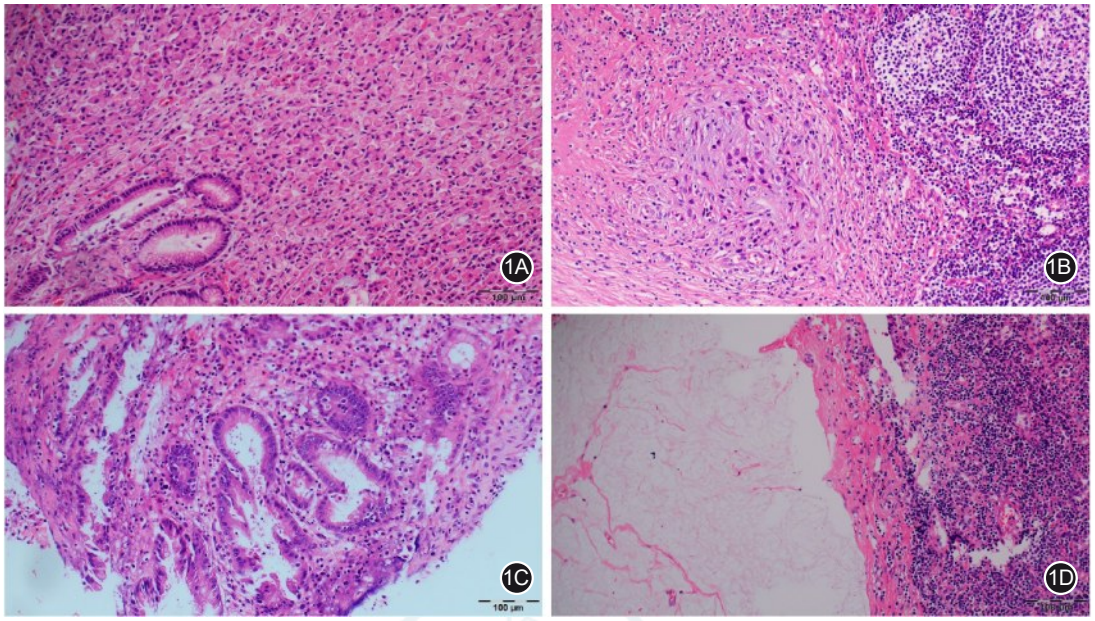

图1 术前单纯化疗组与术前免疫联合化疗组原发灶肿瘤退缩分级(TRG)1级胃癌患者药物治疗后原发灶和转移淋巴结的病理图片(苏木精-伊红染色,×20) 1A.术前单纯化疗组原发灶;1B.术前单纯化疗组转移淋巴结;1C.术前免疫联合化疗组原发灶;1D.术前免疫联合化疗组转移淋巴结

表3 影响58例术前治疗原发灶肿瘤退缩分级(TRG)1级胃癌患者淋巴结癌残留的单因素分析

组别	例数	性别[例(%)]		年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	体质指数(kg/m^2,$\bar{x}\pm s$)	糖尿病[例(%)]		累及食管胃结合部[例(%)]		肿瘤病理分型[例(%)][a]	
		男	女			否	是	否	是	印戒细胞癌	非印戒细胞癌
淋巴结无癌残留组	42	31(73.8)	11(26.2)	58.9±11.5	22.7±3.2	39(92.9)	3(7.1)	33(78.6)	9(21.4)	9(21.4)	33(78.6)
淋巴结癌残留组	16	12(12/16)	4(4/16)	57.9±12.1	21.3±2.8	16(16/16)	0	12(12/16)	4(4/16)	4(4/16)	12(12/16)
统计值		χ^2<0.001		t=0.300	t=1.547	χ^2=0.189		χ^2<0.001		χ^2=0.001	
P值		>0.999		0.765	0.128	0.664		>0.999		>0.999	

组别	例数	肿瘤Lauren分型[例(%)]			肿瘤分化程度[例(%)]			治疗前肿瘤原发灶浸润深度[例(%)]		治疗前肿瘤临床分期[例(%)]	
		肠型	弥漫型	混合型	高分化	中分化	低分化	未突破浆膜层	突破浆膜层	Ⅱ~Ⅲ	Ⅳ
淋巴结无癌残留组	42	14(33.3)	25(59.5)	3(7.1)	3(7.1)	8(19.0)	31(73.8)	12(28.6)	30(71.4)	30(71.4)	12(28.6)
淋巴结癌残留组	16	8(8/16)	8(8/16)	0	0	6(6/16)	10(10/16)	4(4/16)	12(12/16)	10(10/16)	6(6/16)
统计值		χ^2=2.928				χ^2=3.649		χ^2<0.001		χ^2=0.115	
P值		0.231				0.161		>0.999		0.734	

组别	例数	治疗前肿瘤N分期[例(%)]				错配修复蛋白状态[例(%)]		术前治疗方案[例(%)]		术前治疗周期[例(%)]	
		N0	N1	N2	N3	pMMR	dMMR	单纯化疗	免疫联合化疗	≤4个	>4个
淋巴结无癌残留组	42	7(16.7)	8(19.0)	18(42.9)	9(21.4)	38(90.5)	4(9.5)	22(52.4)	20(47.6)	34(81.0)	8(19.0)
淋巴结癌残留组	16	1(1/16)	4(4/16)	8(8/16)	3(3/16)	16(16/16)	0	14(14/16)	2(2/16)	15(15/16)	1(1/16)
统计值		Z=−0.295				χ^2=0.489		χ^2=6.070		χ^2=0.636	
P值		0.768				0.484		0.014		0.425	

组别	例数	术前治疗间隔时间[例(%)]			手术淋巴结检出数(枚,$\bar{x}\pm s$)	治疗后肿瘤原发灶T分期[例(%)]				
		<90 d	90~119 d	≥120 d		pT1a	pT1b	pT2	pT3	pT4a
淋巴结无癌残留组	42	19(45.2)	13(31.0)	10(23.8)	40.6±16.9	19(45.2)	6(14.3)	6(14.3)	7(16.7)	4(9.5)
淋巴结癌残留组	16	10(10/16)	5(5/16)	1(1/16)	41.0±17.3	3(3/16)	4(4/16)	2(2/16)	5(5/16)	2(2/16)
统计值		Z=−1.453			t=−0.090	Z=−1.607				
P值		0.146			0.928	0.108				

注:pMMR为错配修复完整;dMMR为错配修复缺陷

表 4　影响 58 例术前治疗原发灶肿瘤退缩分级（TRG）1 级胃癌患者淋巴结癌残留的多因素分析

临床病理因素	回归系数	OR	95%CI	*P* 值
治疗前肿瘤原发灶浸润深度（突破浆膜层/未突破浆膜层）	−0.325	0.722	0.122~4.275	0.720
治疗前肿瘤 N 分期				0.518
N1/N0	1.772	5.883	0.456~75.931	0.175
N2/N0	1.713	5.545	0.458~67.058	0.178
N3/N0	1.138	3.119	0.146~66.572	0.466
治疗前肿瘤临床 TNM 分期（Ⅳ/Ⅱ~Ⅲ）	1.512	4.536	0.613~33.583	0.139
术前治疗方案（免疫联合化疗/单纯化疗）	−1.915	0.147	0.026~0.828	0.030
术前治疗周期（>4 个 / ≤4 个）	18.396	−	−	0.999
术前治疗间隔时间				0.997
90~119 d / <90 d	−0.065	0.937	0.173~5.081	0.940
≥120 d / <90 d	−20.924	−	−	0.999

注："−"示无数据

相关的因素一起纳入多因素分析，结果显示：术前联合免疫治疗是原发灶 TRG 1 级胃癌患者淋巴结癌无残留的独立保护因素（*P*=0.030）。见表 4。

讨　论

本研究通过对比术前单纯化疗组和术前免疫联合化疗组原发灶退缩程度为 TRG 1 级胃癌患者的术后淋巴结病理状态，发现术前免疫联合化疗组治疗后淋巴结降期显著优于单纯化疗组。进一步单因素和多因素分析发现，术前免疫联合治疗是原发灶 TRG 1 级胃癌患者淋巴结无癌残留的独立保护因素。因此，相对术前化疗，术前免疫联合治疗能够减少胃癌转移淋巴结的癌残留。

陈杰等[11]开展的一项关于局部进展期胃癌新辅助治疗的全国多中心研究显示，术前新辅助化疗后原发灶达到 pCR 的患者，仍然存在 11.8%（39/331）的患者术后病理淋巴结阳性，而且术后病理淋巴结阳性是其独立预后不良因素；术后淋巴结转移阴性患者中，pCR 患者预后更好，术后淋巴结转移阳性患者中，pCR 和非 pCR 患者预后相当。MAGIC 研究的再分析结果显示，术前化疗后原发灶完全消退、无肿瘤细胞迹象的纤维化和肿瘤细胞分散的纤维化（TRG 0~1 级）的胃癌患者，术后病理淋巴结阳性率达到了 44.4%（12/27）[12]。而且，LOGICA 研究的一项副研究显示，新辅助化疗后淋巴结转移模式与未接受新辅助化疗的胃癌患者相比并无明显改变[13]。可见，在传统术前化疗模式下，胃癌转移淋巴结对药物的响应度低于胃原发灶。因此，即使术前新辅助化疗后原发灶明显退缩，也难以根据新辅助治疗状态缩小淋巴结清扫的范围。与上述研究结果相似的是，本研究中术前单纯化疗组原发灶退缩分级为 TRG 1 级的患者，术后淋巴结阳性率达到 38.9%，而术前免疫联合化疗组则显示出了与既往化疗时代的研究显著不同的淋巴结状态，术后淋巴结阳性率仅为 9.1%，为减少淋巴结清扫的范围提供了切入点。与我们研究结论相一致的是李子禹团队报道的数据，23 例化疗联合免疫治疗后达到 TRG 0~1 级的胃癌患者中，仅有 2 例仍有残留淋巴结转移（ypN1 期，Ⅱ期），在 12 例达到 TRG 0~1 级患者的淋巴结中可以观察到明显的药物治疗后反应，提示 ypN0 期为药物治疗达到降期，故李子禹团队也认为，淋巴结的 pCR 率可能高于原发灶[21]。因此，我们认为，在胃癌原发灶退缩程度相同（均 TRG 1 级）情况下，术前免疫联合化疗组的淋巴结癌残留显著低于术前单纯化疗组。

本研究虽然为回顾性研究，但可能潜在影响两组淋巴结状态的其他重要变量在两组间均较为均衡，因此本研究结论仍然较为可靠。我们团队既往研究发现，淋巴结检出枚数与淋巴结分期准确性相关[19-20]。日本胃癌学会推荐，胃癌术后检查淋巴结数目不能少于 16 枚[22]。既往研究报道，为了提高胃癌标本病理淋巴结分期的准确性，N0 期应至少检取 10~15 枚淋巴结，N1~3 期需检取≥20 枚淋巴结；如果检取≥30 枚淋巴结送检，术后淋巴结分期可能会更加准确[23]。而本研究中，术前单纯化疗组和术前免疫联合化疗组的淋巴结检出数分别为（40.6±16.9）枚和（41.0±17.3）枚，淋巴结检出数目不但相似，而且均明显高于指南和既往研究要求的检出数目，能够客观、真实呈现术

后病理的淋巴结分期。另外，两组的治疗前肿瘤原发灶浸润深度、淋巴结分期、临床分期和治疗后肿瘤原发灶浸润深度等与淋巴结转移状态最相关的分期因素差异也无统计学意义，可以排除由于两组肿瘤基线状态不一致导致的治疗后淋巴结分期不同。所以，我们认为，术前单纯化疗组与术前免疫联合化疗组的治疗后的淋巴结降期差异主要归因于治疗方案，即ICI可减少胃癌转移淋巴结的癌残留。

本研究的结论为免疫治疗时代胃癌外科的治疗带来了新的探讨角度。化疗时代的观念认为，实体肿瘤外科手术时，施行广泛的淋巴结清扫可以清除癌症转移的淋巴结。因此，充分清扫淋巴结可以避免错误的分期下调以及减少癌残留，并据此更精准地制定分期辅助治疗方案，从而提高肿瘤治疗的长期生存率。淋巴结转移是胃癌最常见的转移方式，是胃癌术后病理诊断的重要组成部分，也是影响胃癌患者预后的独立危险因素[24]。目前，D_2淋巴结清扫是全球范围内达到共识的胃癌根治术中规范的淋巴结清扫范围，被认为是胃癌外科手术切除的金标准。已有的研究显示，胃癌患者术后生存情况与淋巴结检出数目及其转移数目存在相关性[25]。我们团队前期的研究也显示了相似的研究结果[20]。因此，化疗时代的观念认为，胃癌淋巴结清扫越多，越有利于改善预后[26]。然而，淋巴结清扫越激进，手术创伤越大，手术时间越长，手术并发症风险越高。更为重要的是，免疫治疗时代下，肿瘤对药物响应度更高，效果更持久，而且存在“拖尾效应”。此外，多个基础研究提示，淋巴结在免疫治疗起效中扮演着关键角色，可以提高免疫治疗对实体瘤的疗效[14-15]。结合本研究结果我们认为，免疫治疗后肿瘤退缩明显的胃癌患者，今后可能可以缩小淋巴结清扫范围、接受功能保留手术，甚至接受非手术治疗策略。

本研究存在以下不足：(1)由于回顾性研究的限制，基线资料可能存在偏倚；(2)本研究样本量较少，可能影响统计学效能，虽然通过联合双中心数据提高了病例数，但样本量仍不理想；(3)本研究的免疫治疗用药包含多种，如特瑞普利单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗和纳武利尤单抗。

尽管本研究存在上述缺陷，但依旧提示，在免疫治疗时代，可能需要缩小胃癌淋巴结清扫范围，以帮助患者获益更多。基于本研究的结果和不足，我们认为未来需要进一步开展随机对照研究来探索如下问题：(1)术前联合免疫治疗，能否减少胃癌转移淋巴结的癌残留？(2)术前联合免疫治疗后肿瘤显著退缩，缩小淋巴结清扫范围是否可以提高术后使用免疫治疗的疗效？(3)术前联合免疫治疗后肿瘤显著退缩，实施胃保功能手术可否获得更好的疗效？(4)术前联合免疫治疗后肿瘤临床完全缓解，等待观察疗法是否可以取得理想的疗效？

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 论文撰写：陈新华，林和新，陈粤泓，王晓东；实验设计：陈新华，赵丽瑛，余江；病理结果核实：刘超群；数据采集：王晓东，林和新，刘超群，黄慧琳，梁华元；数据整理与统计：陈新华，张惠敏，李风萍，刘浩，赵丽瑛；作图：陈新华；研究指导与论文审阅：胡彦锋，李国新，尤俊，赵丽瑛，余江；经费和技术支持：陈新华，余江，赵丽瑛

参 考 文 献

[1] Kato K, Satoh T, Muro K, et al. A subanalysis of Japanese patients in a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of nivolumab for patients with advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2)[J]. Gastric Cancer, 2019, 22(2): 344-354. DOI: 10.1007/s10120-018-0899-6.

[2] 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 (Check Mate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2021,398(10294):27-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.

[3] 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, 12: 959295. DOI: 10.3389/fonc.2022.959295.

[4] Jiang H, Yu X, Li N, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant sintilimab, oxaliplatin and capecitabine in patients with locally advanced, resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: early results of a phase 2 study[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(3): e003635. DOI: 10.1136/jitc-2021-003635.

[5] Verschoor YL, van de Haar J, van den Berg JG, et al. Neoadjuvant atezolizumab plus chemotherapy in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: the phase 2 PANDA trial[J]. Nat Med, 2024, 30(2): 519-530. DOI: 10.1038/s41591-023-02758-x.

[6] Yuan SQ, Nie RC, Jin Y, et al. Perioperative toripalimab and chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer: a randomized phase 2 trial[J]. Nat Med, 2024,30(2):552-559. DOI: 10.1038/s41591-023-02721-w.

[7] Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-

585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(2): 212-224. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00541-7.

[8] Triantafillidis JK, Konstadoulakis MM, Papalois AE. Immunotherapy of gastric cancer: present status and future perspectives[J]. World J Gastroenterol, 2024,30(8): 779-793. DOI: 10.3748/wjg.v30.i8.779.

[9] 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 esophagogastric junction adenocarcinoma: the GERCOR NEONIPIGA phase II study [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(2): 255-265. DOI: 10.1200/JCO.22.00686.

[10] Pietrantonio F, Raimondi A, Lonardi S, et al. INFINITY: a multicentre, single-arm, multi-cohort, phase Ⅱ trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC) [J]. J Clin Oncol, 2023, 41 Suppl 4: S358. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.358.

[11] 陈杰, 林超, 臧潞, 等. 局部进展期胃癌新辅助治疗病理学完全缓解预测因素及预后分析的全国多中心研究[J]. 中华消化外科杂志, 2024,23(3): 371-379. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240130-00050.

[12] Smyth EC, Fassan M, Cunningham D, et al. Effect of pathologic tumor response and nodal status on survival in the medical research council adjuvant gastric infusional chemotherapy trial[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(23):2721-2727. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.7692.

[13] de Jongh C, Triemstra L, van der Veen A, et al. Pattern of lymph node metastases in gastric cancer: a side-study of the multicenter LOGICA-trial[J]. Gastric Cancer, 2022, 25(6): 1060-1072. DOI: 10.1007/s10120-022-01329-2.

[14] Rahim MK, Okholm T, Jones KB, et al. Dynamic CD8(+) T cell responses to cancer immunotherapy in human regional lymph nodes are disrupted in metastatic lymph nodes[J]. Cell, 2023,186(6):1127-1143.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2023.02.021.

[15] Spitzer MH, Carmi Y, Reticker-Flynn NE, et al. Systemic immunity is required for effective cancer immunotherapy [J]. Cell, 2017, 168(3): 487-502. DOI: 10.1016/j. cell. 2016. 12.022.

[16] 朱煜, 陈新华, 李婷婷, 等. 胃癌 D_2 淋巴结清扫术后标本淋巴结分拣的经验分享[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(8): 796-800. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671.0274.2019.08.018.

[17] Chen Y, Yang Z, Zhao M, et al. Impact of preoperative therapy on surgical outcomes of laparoscopic total gastrectomy for gastric/gastroesophageal junction cancer [J]. Chin J Cancer Res, 2023, 35(4): 354-364. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2023.04.03.

[18] Xinhua C, Tian L, Huilin H, et al. Application value of overlap guiding tube (OGT) in assisting overlap esophagojejunostomy during laparoscopic total gastrectomy for gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) tumors[J]. Gastric Cancer, 2022, 25(4): 827-836. DOI: 10.1007/s10120-022-01296-8.

[19] Chen X, Chen Y, Hu Y, et al. The methods of lymph node examination make a difference to node staging and detection of N3b node status for gastric cancer[J]. Front Oncol, 2020,10:123. DOI: 10.3389/fonc.2020.00123.

[20] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2):93-99. DOI: 10.3322/caac.21388.

[21] 李子禹, 贾永宁, 卢信星, 等. 免疫治疗时代下的胃癌外科[J]. 中华外科杂志, 2024, 62(5): 353-358. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20240220-00075.

[22] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition[J]. Gastric Cancer, 2011, 14(2): 101-112. DOI: 10.1007/s10120-011-0041-5.

[23] Ichikura T, Ogawa T, Chochi K, et al. Minimum number of lymph nodes that should be examined for the International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer TNM classification of gastric carcinoma[J]. World J Surg, 2003, 27(3):330-333. DOI: 10.1007/s00268-002-6730-9.

[24] Ma M, Chen S, Zhu BY, et al. The clinical significance and risk factors of solitary lymph node metastasis in gastric cancer[J]. PLoS One, 2015,10(1):e114939. DOI: 10.1371/journal.pone.0114939.

[25] Son T, Hyung WJ, Lee JH, et al. Clinical implication of an insufficient number of examined lymph nodes after curative resection for gastric cancer[J]. Cancer, 2012, 118(19):4687-4693. DOI: 10.1002/cncr.27426.

[26] Song W, Yuan Y, Wang L, et al. The prognostic value of lymph nodes dissection number on survival of patients with lymph node-negative gastric cancer[J]. Gastroenterol Res Pract, 2014, 2014: 603194. DOI: 10.1155/2014/603194.