

术前程序性细胞死亡蛋白-1 抑制剂联合化疗用于免疫治疗敏感型局部进展期胃癌或食管胃结合部腺癌患者的近期疗效和安全性分析

李英杰¹ 袁鹏² 翟建宁¹ 姚云峰¹ 谭禄馨³ 李忠武³ 张晓燕⁴ 武爱文¹

¹北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所胃肠肿瘤中心三病区 消化系肿瘤整合防治全国重点实验室,恶性肿瘤转化研究北京市重点实验室,北京 100142;²北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所内镜中心 消化系肿瘤整合防治全国重点实验室,恶性肿瘤转化研究北京市重点实验室,北京 100142;³北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所病理科,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142;⁴北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所医学影像科 消化系肿瘤整合防治全国重点实验室,恶性肿瘤转化研究北京市重点实验室,北京 100142

李英杰和袁鹏对本文有同等贡献

通信作者:武爱文,Email:wuaw@sina.com

【摘要】 目的 评估术前程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)抑制剂联合 CapeOx(奥沙利铂+卡培他滨)或 SOX(奥沙利铂+替吉奥)化疗方案治疗免疫治疗敏感型局部进展期胃癌(LAGC)或食管胃结合部腺癌(AEG)的近期疗效和安全性。**方法** 采用描述性病例系列研究方法,回顾性纳入 2021 年 8 月 1 日至 2024 年 1 月 31 日期间,在北京大学肿瘤医院胃肠肿瘤中心三病区治疗前经内镜活检证实为免疫治疗敏感的 LAGC 或 AEG 患者,包括 PD-L1 综合阳性评分(CPS)≥5、微卫星高度不稳定(MSI-H)/错配修复缺陷(dMMR)和 Epstein-Barr 病毒编码 RNA(EBER)阳性 3 种类型患者,术前均给予 PD-1 抑制剂联合 CapeOx 或 SOX 作为新辅助或转化治疗策略。排除免疫系统疾病、发生远处转移及人表皮生长因子受体-2 阳性患者。主要观察指标为病理完全缓解、临床完全缓解、主要病理缓解、R₀切除率、手术转化率以及治疗安全性[包括免疫相关不良事件(irAE)和手术并发症情况]。**结果** 共纳入 39 例患者,男 28 例,女 11 例;中位年龄 62(44~79)岁。全组患者中,14 例最初被认为不可切除者经治疗后均转化为可根治性切除(手术转化率:14/14);其余 25 例患者中 23 例行根治性手术切除,另外 2 例达到临床完全缓解并接受“去手术策略”,选择等待观察。全组 37 例(94.9%)患者接受了根治性切除术,R₀切除率为 100%(37/37),病理完全缓解率为 48.6%(18/37),主要病理缓解率为 62.2%(23/37)。24 例 CPS≥5(非 MSI-H/dMMR 和非 EBER 阳性)患者中,有 11 例达到病理完全缓解;1 例 CPS=95 的患者达到临床完全缓解。8 例 MSI-H/dMMR 患者中,6 例达到病理完全缓解,1 例临床完全缓解。7 例 EBER 阳性患者中,有 1 例达到病理完全缓解。13 例患者术前活检标本与术后手术标本(不包括主要病理缓解患者)CPS 评分差异有统计学意义[(7.769±5.570)比(15.538±16.870), $t=2.287$, $P=0.041$]。全组 39 例患者术前免疫治疗耐受良好,9 例(23.1%)出现 I~II 级 irAE,未发生 III~IV 级 irAE。5 例患者治疗前伴有幽门梗阻,经治疗后恢复正常饮食。全组接受手术的患者术后并发症发生率为 18.9%(7/37),其

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240526-00188

收稿日期 2024-05-26 本文编辑 万晓梅

引用本文:李英杰,袁鹏,翟建宁,等.术前程序性细胞死亡蛋白-1 抑制剂联合化疗用于免疫治疗敏感型局部进展期胃癌或食管胃结合部腺癌患者的近期疗效和安全性分析[J].中华胃肠外科杂志,2024,27(7):684-693. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240526-00188.



中ⅢA级吻合口漏1例,ⅢA级肠梗阻1例,Ⅱ级腹腔出血1例,Ⅱ级腹腔感染2例,术后Ⅰ级肠梗阻1例,1例患者术后感染COVID-19,均经对症治疗后康复。**结论** 术前应用PD-1抑制剂联合CapeOx或SOX方案治疗CPS $\geq$ 5、MSI-H/dMMR和EBER阳性这3种类型的LAGC或AEG患者,显示出良好的有效性和安全性,具有较高的手术转化率、R₀切除率和完全缓解率。

【关键词】 胃肿瘤,局部进展期; 食管胃结合部肿瘤; 程序性细胞死亡蛋白-1抑制剂; 新辅助治疗; 转化治疗; 病理完全缓解率; 临床完全缓解率

基金项目:北京市医管中心临床医学发展专项“扬帆”计划重点培育项目(ZYLX202116);北京大学肿瘤医院科学研究基金项目(PY202327)

Analysis of the efficacy and safety of preoperative programmed death protein-1 inhibitor combined with chemotherapy in immunotherapy-sensitive patients with locally advanced gastric cancer or adenocarcinoma of the esophagogastric junction

Li Yingjie¹, Yuan Peng², Zhai Jianning¹, Yao Yunfeng¹, Tan Luxin³, Li Zhongwu³, Zhang Xiaoyan⁴, Wu Aiwen¹

¹Gastrointestinal Cancer Center, Unit III, State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers, Beijing Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; ²Department of Endoscopy, State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers, Beijing Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; ³Department of Pathology, State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers, Beijing Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; ⁴Department of Radiology, State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers, Beijing Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Li Yingjie and Yuan Peng contributed equally to the article

Corresponding author: Wu Aiwen, Email: wuaw@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the short-term efficacy and safety of a preoperative combination of programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitor with either oxaliplatin + capecitabine (CapeOx) or oxaliplatin + tegafur gimeracil oteracil potassium (SOX) in the treatment of locally advanced immunotherapy-sensitive gastric cancer (LAGC) or adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG). **Methods** The cohort of this retrospective descriptive case series comprised patients with LAGC or AEG whose cancers had been determined to be immunotherapy-sensitive by endoscopic biopsy before treatment in the Gastrointestinal Cancer Center, Unit III, Peking University Cancer Hospital and Institute from 1 August 1 2021 to 31 January 2024. Patients with any one of the following three characteristics were immunotherapy-sensitive: (i) PD-L1 combined positive score (CPS) $\geq$ 5; (ii) microsatellite instability-high (MSI-H) / mismatch repair deficiency (dMMR); or (iii) Epstein-Barr virus-encoded RNA (EBER) positivity. All study patients received PD-1 inhibitors combined with CapeOx or SOX as a neoadjuvant or conversion treatment strategy before surgery. Patients with immune system diseases, distant metastases, or human epidermal growth factor receptor 2 positivity were excluded. Factors analyzed included pathological complete response, clinical complete response, major pathological response, R₀ resection rate, surgical conversion rate, and safety of the treatment, including immune-related adverse events (irAEs) and surgical complications. **Results** The study cohort comprised 39 patients (28 men and 11 women) of median age 62 (range 44 - 79) years. After the above-described preoperative treatment, radical resection of the 14 tumors that were initially considered unresectable was achieved (surgical conversion rate: 14/14). Twenty-three of the remaining 25 patients underwent radical resection. The last two patients achieved clinical complete responses and opted for a "non-surgical strategy" (watch and wait). Overall, 37 patients (94.9%) underwent radical resection, with an R₀ resection rate of 100% (37/37), pathological complete response rate of 48.6% (18/37), and major pathological response rate of 62.2% (23/37). Of the 24 patients with CPS $\geq$ 5 (non-MSI-H/dMMR and non-EBER positive), 11 achieved pathological complete responses and one with CPS=95 achieved a clinical complete response. Of the eight patients with MSI-H/dMMR, six achieved pathological complete responses and one a clinical complete response. Of the seven patients with EBER positivity, one achieved a pathological complete response. After excluding patients with major

pathological complete responses, there was a statistically significant difference in CPS scores between preoperative biopsy specimens and postoperative surgical specimens in 13 patients (7.769 ± 5.570 vs. 15.538 ± 16.870 , $t=2.287$, $P=0.041$). All patients tolerated preoperative immunotherapy well; nine patients (9/39, 23.1%) had Grade I – II irAEs. There were no Grade III – IV irAEs. The five patients with pyloric obstruction before treatment tolerated normal diets after treatment. The incidence of postoperative complications among all patients who underwent surgery was 18.9% (7/37), including one case of Grade IIIA anastomotic leakage, one of Grade IIIA intestinal obstruction, one of Grade II abdominal hemorrhage, two of Grade II abdominal infection, one of Grade I intestinal obstruction. Additionally, one patient developed COVID-19 postoperatively. All patients recovered with symptomatic treatment. **Conclusion** We found that preoperative treatment of patients with LAGC or AEG of one of three types (CPS $\geq$ 5, dMMR+MSI-H, and EBER positivity) with a PD-1 inhibitor combined with CapeOx or SOX chemotherapy achieved promising effectiveness and safety, with high surgical conversion, R0 resection, and complete response rates.

【Key words】 Stomach neoplasms, locally advanced; Adenocarcinoma of esophagogastric junction; Programmed death protein-1 inhibitor; Neoadjuvant therapy; Conversion therapy; Pathological complete response rate; Clinical complete response rate

Fund programs: Special Funding of the Beijing Hospitals Authority for Clinical Medicine Development (ZYLX202116); Science Foundation of Peking University Cancer Hospital (PY202317)

胃癌是世界上第五大最常见和第三致命的恶性肿瘤,中国的患病人数占全球发病率的43.9%^[1]。根治性手术切除和D₂淋巴结清扫是目前局部进展期胃癌(locally advanced gastric cancer, LAGC)或食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of gastroesophageal junction, AEG)的标准治疗手段^[2]。目前,术前化疗已成为大多数国家LAGC或AEG的标准治疗策略,但如何选择药物组合仍是当前研究的热点^[3-5]。在欧洲,FLOT方案(氟尿嘧啶、亚叶酸钙、奥沙利铂及多西他赛)被认为是LAGC或AEG的首选术前治疗方案^[6]。基于中国人群的RESOLVE研究为CapeOx(奥沙利铂+卡培他滨)或SOX(奥沙利铂+替吉奥)方案在LAGC或AEG的应用奠定了坚实的基石^[7]。然而,这些化疗方案的病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率仅5.6%~16.0%,其结果仍不令人满意,临床完全缓解(clinical complete response, cCR)更是罕有报道^[6-7]。

癌症基因组图谱(the Cancer Genome Atlas, TCGA)项目组于2014年提出了4种胃癌亚型,即EB病毒编码的小RNA(Epstein-Barr virus-encoded RNA, EBER)型、微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)型、基因组稳定型和染色体不稳定型^[8]。Le等^[9-10]于2015年和2017年先后研究发现,程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1, PD-1)抑制剂在微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)/错配修复缺陷(mismatch repair deficiency, dMMR)晚期胃癌治

疗中获得了较高的客观缓解率(objective response rate, ORR)。MSI-H和EBER阳性胃癌以大量免疫细胞浸润为特征,是免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)如PD-1抑制剂敏感的受益人群^[11-13]。CheckMate-649研究显示,对于PD-L1综合阳性评分(combined positive score, CPS) $\geq$ 5的晚期胃癌和AEG患者,一线纳武利尤单抗加化疗的总生存期和无进展生存期明显高于单纯化疗患者^[14]。因此,以上证据支持MSI-H/dMMR、EBER阳性以及CPS $\geq$ 5这3种特殊分子亚型的胃癌是免疫治疗敏感型的。

一些小样本研究初步表明,术前PD-1抑制剂联合化疗治疗LAGC或AEG具有潜在疗效^[15-16]。因此,迫切需要对LAGC或AEG术前使用PD-1抑制剂联合化疗进行更广泛的研究。目前,LAGC的新辅助化疗联合免疫治疗已经逐步拓展到临床实践中,并取得了较好的治疗效果。本中心在特殊分子亚型如CPS $\geq$ 5、MSI-H/dMMR以及EBER阳性这3种特殊分子亚型的LAGC或AEG新辅助或转化治疗中积累了一些临床应用经验,现报道如下,以期临床提供参考。

资料与方法

一、研究对象

本研究采用描述性病例系列研究方法。

纳入标准:(1)年龄 $\geq$ 18岁;(2)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为0~2分;(3)经内镜活检证实为腺癌或印戒

细胞癌；(4) 基于第 8 版美国癌症联合委员会 (American Joint Committee Cancer, AJCC) 癌症分期系统诊断为 LAGC 或 AEG^[17]；(5) 治疗前经内镜活检证实为免疫治疗敏感的亚型，包括 CPS≥5、MSI-H/dMMR、EBER 阳性 3 种亚型；(6) 术前接受 PD-1 抑制剂联合 CapeOx 或 SOX 治疗。

排除标准：(1) 远处转移；(2) 人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor, HER-2) 阳性；(3) 存在免疫系统疾病。

按照上述标准，回顾性收集 2021 年 8 月 1 日至 2024 年 1 月 31 日期间在北京大学肿瘤医院胃肠肿瘤中心三病区接受治疗的 39 例 LAGC 或 AEG 患者的临床病理资料。见表 1。本研究经北京大学肿瘤医院伦理委员会批准 (审批号：2022YJZ39)，本研究遵循赫尔辛基宣言，治疗前签署治疗知情同意书。

二、病理检测方法

1. CPS 评分计算：采用 PD-L1 免疫组织化学 22C3 pharmDx Kit (Dako) 检测 PD-L1 表达，CPS 为 PD-L1 染色细胞 (肿瘤细胞、淋巴细胞、巨噬细胞) 数除以肿瘤细胞总数，再乘以 100。CPS 评分越高则对免疫治疗越敏感^[14]。

2. MSI-H/dMMR 检测：通过免疫组织化学染色、聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 和下一代测序 (next generation sequencing, NGS) 证实 MSI 和错配修复 (mismatch repair, MMR) 状态。MSI 的诊断方法为 PCR+毛细管电泳法，检测 5 个位点：2 个单核苷酸 (BAT25 和 BAT26) 和 3 个二核苷酸 (D5S346、D2S123 和 D17S250)，若这 5 个微卫星位点中有 2 个或 2 个以上的 MSI，则判定为 MSI-H。对 4 种 MMR 蛋白 (MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2) 进行染色，并由两位具备高级职称的病理科医师阅片。通过 PCR 和配对的正常或肿瘤组织 DNA 片段进行分析或下一代测序确认 MSI 状态。

3. EBER 状态检测：采用原位杂交技术检测 EBER 状态。

4. HER-2 状态检测：采用免疫组织化学和原位杂交技术评估 HER-2 状态。所有切片均由两位高级职称的病理科医师审阅。

三、治疗方法

所有患者的治疗方案均经固定的多学科团队 (multidisciplinary team, MDT) 讨论通过。治疗方案如下。

表 1 本组 39 例局部进展期胃癌和食管胃结合部癌患者的临床病理特征

临床资料	数据
性别 (例)	
男	28
女	11
年龄 [岁, M (范围)]	62 (44~79)
美国东部肿瘤协作组评分 (例)	
1	28
2	11
肿瘤组织学类型 (例)	
印戒细胞癌	1
黏液腺癌	1
腺癌	35
腺癌、部分印戒细胞癌	2
肿瘤部位 (例)	
胃	26
食管胃结合部	13
肿瘤 Borrmann 分型 (例)	
I	1
II	2
III	30
IV	6
肿瘤临床 TNM 分期 (例)	
II	6
III	33
肿瘤 T 分期	
T2	2
T3	21
T4a	13
T4b	3
肿瘤 N 分期	
N0	1
N1	7
N2	18
N3a	13
肿瘤的外科评估 (例)	
初始可根治切除	25
初始不可根治切除	14
幽门螺杆菌感染 (例)	
阳性	25
阴性	14
生物标记物 (例)	
仅 CPS≥5	24 ^a
MSI-H/dMMR	8 ^b
EBER 阳性	7 ^c

注：CPS 为 PD-L1 综合阳性评分；MSI-H 为微卫星高度不稳定；dMMR 为错配修复缺陷；EBER 为 EB 病毒编码的小 RNA；^a24 例为仅 CPS≥5，既不是 MSI-H/dMMR，也不是 EBER 阳性；^b8 例 MSI-H/dMMR，有 3 例 MSI-H/dMMR 患者 CPS≥5，5 例 CPS<5；^c1 例 EBER 阳性患者 CPS≥5，6 例 CPS<5

1. PD-1 抑制剂: 纳武利尤单抗注射液 360 mg; 信迪利单抗注射液, 或替雷利珠单抗注射液, 或斯鲁利单抗注射液静脉注射 200 mg/d, 30 min, 每 21 d 为 1 个周期。

2. CapeOx 方案: 第 1 天, 奥沙利铂 130 mg/m² 静脉注射; 第 1~14 天, 卡培他滨 1 000 mg/m² 口服, 每日 2 次, 每 3 周 1 次。

3. SOX 方案: 第 1 天, 奥沙利铂 130 mg/m² 静脉注射; 第 1~14 天, 替吉奥 40~60 mg 口服, 每日 2 次, 每 3 周 1 次。

4. 手术: 对于最初不可切除的病例, 在完成术前治疗后, 通过 MDT 综合评估并讨论确定其可切除性。除拒绝手术的患者(如 cCR 病例), 所有符合条件的患者都计划进行根治性切除。术前治疗完成后 2~4 周内由经验丰富的外科医生进行手术。胃切除术的范围由原发肿瘤的位置和分期决定, 以确保足够的手术切除边缘, 同时进行相应区域的淋巴结清扫。

5. 术后辅助治疗: 在术后 3~5 周内, 主治医师可根据术后病理, 选择额外 3~6 个周期的 PD-1 抑制剂联合 CapeOx 或 SOX 方案进行辅助治疗。

四、观察指标和评价标准

1. 观察指标: 主要观察指标包括 pCR、cCR、主要病理缓解(major pathological response, MPR)、R₀ 切除率、手术转化率以及治疗安全性。次要观察指标包括术后辅助治疗和随访情况。

2. 治疗效果评估方法: 包括 CT 和(或)MRI、PET-CT、内镜检查和肿瘤标志物[癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和糖类抗原(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)]检测, 每隔 2 或 3 个周期评估治疗效果。可测量病变采用 iRECIST 标准^[18]。

3. 胃癌 cCR 的诊断标准: 目前尚无胃癌 cCR 的诊断标准, 根据直肠癌治疗的经验, 本研究确定胃癌的 cCR 应满足胃镜检查肿瘤部位无可触性及或可见病变, MRI 或 PET-CT 扫描无明确的肿瘤活性信号, CEA 和 CA19-9 水平正常^[19]。

4. 原发肿瘤术后病理反应: 按照肿瘤消退分级(tumor regression grade, TRG)的 Becker 标准进行分级: TRG 1a 级(无残留肿瘤细胞), 相当于 pCR; TRG 1b 级(残余肿瘤细胞 < 10%); TRG 2 级(残余肿瘤细胞 10%~50%) 和 TRG 3 级(残余肿瘤细胞 > 50%); MPR 定义为肿瘤细胞残留 < 10% (TRG 1a~1b 级)^[20]。

5. 免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE): 按照国立癌症研究所不良事件通用术语标准(common terminology criteria for adverse event, CTCAE) 4.0 分级进行评价^[21]。

6. 术后并发症: 按照 Clavien-Dindo 并发症分级系统进行分级^[22]。

五、随访方法

所有患者均按计划进行门诊随访, 前两年每 3 个月随访 1 次, 后 3 年每 6 个月随访 1 次, 此后每年随访 1 次。临床资料来源于医疗记录: 实验室检查、影像报告和病理结果。生存数据从门诊就诊或电话随访中获得。随访截至 2024 年 5 月 20 日。

六、统计学方法

采用 SPSS for Windows (19.0 版本) 进行数据分析。分类变量用例或百分比表示。服从正态分布的连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示; 非正态分布的计量资料用 M (范围) 表示。治疗前后组织样本的 CPS 评分比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 认为两组间差异有统计学意义。

结 果

一、术前治疗

术前治疗后中位间隔为 3.5 (2~7) 个周期。有 2 例患者新辅助治疗后达到 cCR, 其中 1 例为 CPS=95 的患者接受 2 个疗程后达到 cCR, 但继续 2 个疗程后出现疲乏, 内分泌检查显示: 肾上腺皮质功能下降, 使用 2 个疗程替吉奥后选择等待观察, 见图 1; 1 例 MSI-H 的患者 4 个疗程达到 cCR 后接受 12 个周期的纳武利尤单抗治疗, 最后选择等待观察。14 例初始评估无法切除的患者均成功转化为根治性手术切除。

二、手术情况

共 37 例患者接受根治性手术且术后病理诊断均达到 R₀ 切除, 其中腹腔镜手术 13 例(全胃切除术 7 例, 远端胃切除术 6 例), 开腹手术 24 例(全胃切除术 11 例, 远端胃切除术 8 例, 近端胃切除术 5 例)。

三、术后病理情况

全组有 18 例达到 pCR (TRG 1a), 有 5 例达到 TRG 1b, 有 14 例为 TRG 2~3。全组 MPR 率 (TRG 1a~1b) 为 62.2% (23/37); 包括 cCR 和 pCR 在内的完全缓解率为 51.3% (20/39)。24 例仅 CPS ≥ 5 的患者中, 有 12 例 (50.0%) 达到完全缓解 (11 例 pCR 和 1 例 cCR)。8 例 MSI-H/dMMR 患者中, 7 例达到完全缓

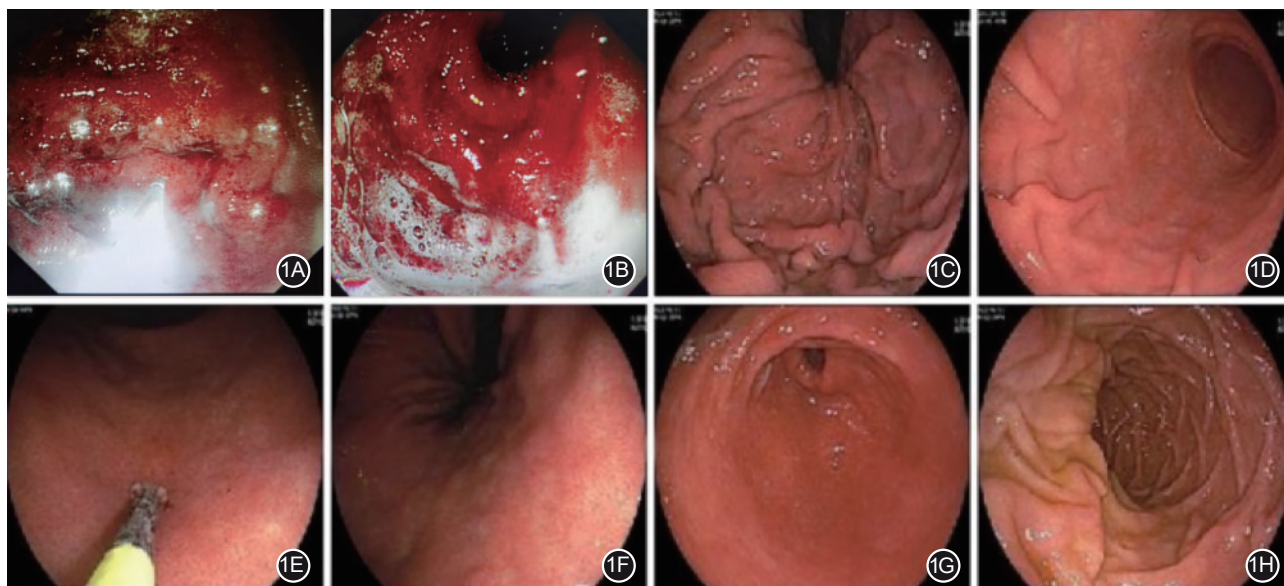


图1 1例PD-L1综合阳性评分为95的局部进展期胃癌患者治疗前后内镜下原发灶变化情况 1A和1B.治疗前胃底、体、角及胃窦黏膜弥漫性充血水肿、糜烂,表面覆大量黏液;1C至1H.胃癌治疗后内镜下示临床完全缓解:胃底穹窿部黏膜光滑,未见静脉曲张;贲门至胃体至胃角黏膜柔软,未见明确隆起、溃疡型改变;胃窦黏膜花斑,蠕动好,黏膜柔软;幽门开闭好,未见反流

解(6例pCR和1例cCR)。7例EBER阳性患者治疗后分期均明显下降,其中1例达到pCR;有3例cT4b期患者免除多脏器切除;1例避免行胆囊切除术,2例避免行胰十二指肠切除术。3例最初不可切除的MSI-H/dMMR胃癌患者实现pCR,但CPS评分均<5;有4例MSI-H/dMMR患者为老年人(71~79岁),均达到pCR。13例患者可测量治疗前后的CPS评分,差异有统计学意义[(7.769±5.570)比(15.538±16.870), $t=2.287$, $P=0.041$],见图2。

本研究中有2例合并双原发癌患者,其中1例伴有MSI-H的远端胃癌原发灶病理达到pCR,而微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)的早期近端胃癌原发灶病理达到TRG 2级。另外1例双原发癌CPS=10的原发性胃癌病变在纳武利尤单抗联合CapeOx治疗方案下,术后病理为TRG 2级(ytT1bN3a),左肺腺样囊性癌原发病变在同样的治疗方案和治疗周期下行肺叶切除后病理提示:肺腺癌病灶肿瘤坏死65%。

四、免疫治疗和手术安全性评估

1.irAE:全组患者术前免疫治疗耐受良好,仅有1例因COVID-19感染而中断治疗。9例(23.1%)出现I~II级irAE,未发生III~IV级irAE。2例患者发生IV级化疗引起的小血小板减少症并接受血小板输注。1例患者因替吉奥相关的III级皮疹而改用卡培他滨。5例患者治疗前伴有幽门梗阻,经治疗后

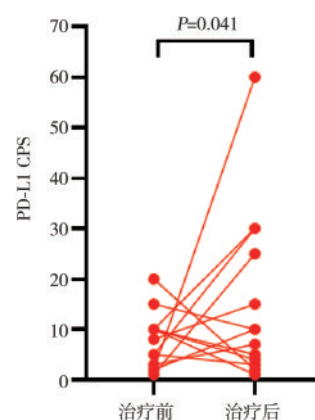


图2 13例胃癌患者可测量治疗前后的程序性死亡配体-1(PD-L1)综合阳性评分(CPS)比较

恢复正常饮食。所有患者治疗过程均没有出现穿孔、出血或梗阻加重,4例老年(≥ 70 岁)患者不良反应并无显著增加。

2.术后并发症:全组接受手术的患者术后并发症发生率为18.9%(7/37),其中III A级吻合口漏1例,III A级肠梗阻1例,II级腹腔出血1例,II级腹腔感染2例,术后I级肠梗阻1例。1例患者术后感染COVID-19。所有患者均经对症治疗后康复。

五、术后辅助治疗及随访情况

18例pCR患者中,有12例按照原方案接受术后辅助治疗。另外18例患者因TRG 2~3级治疗反应给予辅助治疗。中位随访时间为15.3(4~33)个

月。2 例因 cCR 接受等待观察的患者随访期间内仍保持无病状态,随访时间分别为 15 个月和 6 个月。全组中有 1 例未接受辅助治疗,随访期间出现腹膜转移并死亡,总生存期为 13 个月。

讨 论

迄今为止,除了曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性胃癌外,根据分子生物标志物靶向治疗胃癌的证据有限^[8]。据查新,本研究是较少报道术前 PD-1 抑制剂联合 CapeOx 或 SOX 化疗方案作为 CPS $\geq$ 5、MSI-H/dMMR 及 EBER 阳性 LAGC 或 AEG 患者新辅助治疗或转化策略的有效性和安全性的研究。

本研究获得的初步证据是,PD-1 抑制剂联合 CapeOx 或 SOX 方案在不可切除的恶性肿瘤中获得了很高的转化率(14/14),全组患者的 R₀ 切除率和完全缓解率分别为 100% 和 51.3%。此外,术前治疗耐受性良好,没有延误计划手术。值得注意的是,在新辅助治疗后,有 2 例患者达到 cCR 后选择了等待观察策略,从而实现了局部晚期胃癌的“去手术策略”,避免了全胃切除术,从而实现了胃的器官功能保留,复查至今仍保持无病状态。

手术根治性切除是目前 LAGC 或 AEG 的唯一可治愈的治疗选择。新辅助化疗虽然可提高 R₀ 切除率和无病生存期,但 pCR 率仍较低,cCR 更是鲜有报道^[23-24]。pCR 和 cCR 在恶性肿瘤新辅助治疗中是一个很好的预后信号^[25-26]。CapeOx 和 SOX 是东亚地区广泛采用的 LAGC 或 AEG 围手术期治疗方案,但两种方案的 pCR 率均未超过 10%,而且超过一半的患者疗效欠佳^[27]。故如何提高 pCR 率一直是胃癌外科探索和追求的目标。

免疫治疗联合化疗在 LAGC 或 AEG 新辅助治疗中显示出良好的疗效,可提高肿瘤应答、pCR 和 R₀ 切除率^[28-31]。Jiang 等^[29]报道了新辅助信迪利单抗联合 CapeOx 治疗可切除 LAGC 和 AEG 的治疗结果,与其研究所报道的病例相比,本研究中 T4 期病例占比较低(41.0% 比 69.4%),N3 期病例的比例较高(33.3% 比 2.8%);本研究只纳入了免疫生物标志物阳性的病例。但与 Jiang 等^[29]的研究相比,本研究的完全缓解率(51.3% 比 19.4%)和 MPR 率(62.2% 比 47.2%)均更优。同样值得注意的是,本队列中 1 例 CPS=95 的患者和 1 例 MSI-H 患者获得了 cCR,随访时间至今已经分别是 15 个月和 6 个月。本研究显示,50.0% 仅 CPS $\geq$ 5 的患者实现了 pCR 或

cCR。在 Jiang 等^[29]的队列中,21 例 CPS $\geq$ 1 的患者中有 6 例(28.6%)的 pCR 率高于总体人群(19.4%),而 CPS $\geq$ 1 和 CPS $\geq$ 5 之间的 pCR 率差异无统计学意义。这可能是由于这些新辅助研究样本量都比较小、真实世界中 CPS $<$ 5 的患者也可以在化疗联合免疫治疗中获益。然而,这些发现仍极大地支持 CPS $\geq$ 5 在 LAGC 或 AEG 中作为预测免疫治疗能否获益的有效生物标志物。

CHECKMATE-649 和 ORIENT-16 研究报告,CPS $\geq$ 5 是胃癌免疫治疗的预测因子,但其敏感性不如 MSI-H^[14,28,32]。GERCOR NEONIPIGA 研究结果显示,在 MSI-H/dMMR 局部晚期 AEG 患者中,新辅助 Nivolumab 联合 Ipilimumab 的 pCR 率为 58.6%^[33]。本研究队列中,有 3 例最初不可切除的 MSI-H/dMMR 胃癌患者实现 pCR,但 CPS 评分均 $<$ 5;有 4 例 MSI-H/dMMR 患者为老年人(71~79 岁),均达到 pCR。7 例 pCR 患者术后均未接受辅助治疗,至今未发现复发转移。在评估转移性和局部进展期 dMMR/MSI-H 胃癌的临床研究中,一定比例的患者出现 PD-1 抑制剂耐药或无法实现 pCR,这可能与胃癌的异质性强有关^[8]。在本队列中,MSI-H/dMMR 患者使用 PD-1 抑制剂联合 CapeOx 或 SOX 方案获得了 7/8 的完全缓解率,但病例数仅为 8 例。未来尚需要进一步针对 MSI-H/dMMR LAGC 或 AEG 开展临床研究,以明确最佳治疗方案是免疫检查点抑制剂单药还是免疫联合化疗,或是序贯治疗方案。

一项荟萃分析报告,15 952 例胃癌病例中,EBER 阳性患者约占 8.7%^[34]。TCGA 的数据已经建立了一个 EBER 阳性的胃癌亚群,显示出 EBER 阳性具备对癌症免疫治疗潜在敏感性的分子特征;EBER 阳性胃癌的特点是肿瘤内或肿瘤周围有明显的免疫细胞浸润,并且通常表现为含有 PD-L1 和 PD-L2 编码基因的 9 号染色体位点的基因组扩增^[8]。EBER 阳性胃癌亚型和 MSI-H/dMMR 亚型一样可能对免疫治疗有反应。2018 年,韩国的一项研究报道了 6 例 EBER 阳性转移性胃癌患者接受帕博利珠单抗作为补救性治疗后 ORR 达到了 100%,中位缓解持续时间为 8.5 个月^[13]。相比之下,本研究队列中 7 例 EBER 阳性胃癌患者治疗后分期均明显下降,4 例不可切除的 EBER 阳性胃癌成功转化为根治性手术,但术后 pCR 率仅为 1/7。此外,这 7 例 EBER 阳性患者都是 pMMR 状态,且其中只有 1 例患者 CPS $>$ 5,这与 EBER 阳性胃癌免疫微环境

高表达 PD-L1 的结果相反。与 MSI-H/dMMR 和 CPS $\geq$ 5 的患者相比, EBER 阳性患者的完全缓解率较低(87.5% 比 50% 比 14.3%)。值得注意的是, 有 MSI-H/dMMR 且 CPS $>$ 5 的患者肿瘤退缩并不理想, 仅为 TRG 3 级。所以在 MSI-H/dMMR、EBER 阳性的胃癌患者免疫治疗中, CPS 评分的作用值得进一步研究。而且治疗前后肿瘤组织的 CPS 值差异较大, 对于 CPS 评分存在时间和空间异质性的现象也需要更大样本量的队列来进行研究。

CheckMate-649 的亚组分析显示, 亚洲人群比全球人群更能从免疫治疗中获益^[14]; 中国人群的生存结果优于亚洲其他地区和国家^[35]。2023 年美国临床肿瘤学会胃肠道肿瘤研讨会发表了 PD-L1 CPS $\geq$ 5 人群的 3 年随访数据, 进一步支持了这些发现。这可能是由于不同种族人群的免疫微环境和分子特征的差异^[28]。本研究中有 64.1% 的患者在治疗前检测出幽门螺杆菌感染阳性。与其他地区相比, 中国胃癌患者与幽门螺杆菌感染的相关性更强, 感染诱导的肿瘤可能对免疫治疗敏感^[36]。这一现象亦需要进一步的研究才能更好地理解。

与其他研究一样, 本研究也发现, 术前免疫治疗联合 CapeOx 或 SOX 方案对大多数患者是安全的, 大多数不良事件为 1~2 级^[14, 29-32, 37]。值得注意的是, 本研究有 5 例患者在新辅助治疗前存在不同程度的幽门梗阻, 治疗后梗阻症状消失, 恢复正常饮食。此外, 本研究的治疗方案没有引起穿孔、出血或加重梗阻, 与年轻患者相比, 4 例老年($\geq$ 70 岁)患者不良反应并无显著增加, 表明免疫治疗在老年患者中是相对安全的。

本研究的局限性包括: 样本量小、回顾性设计和随访时间短。然而, 这是一项真实世界的临床研究, 而且患者群体是一个连续的病例队列。本研究比较了特殊分子亚型中对免疫治疗敏感的 LAGC 或 AEG 患者术前应用免疫治疗联合 CapeOx 或 SOX 化疗方案, 显示基于分子分型可采用特异性治疗策略。令人鼓舞的是, 有 2 例患者在术前治疗后没有因 cCR 而进行手术, 采用了“去手术策略”。该研究表明, 术前 PD-1 抑制剂加 CapeOx 或 SOX 化疗方案在 CPS $\geq$ 5、MSI-H/dMMR、EBER 阳性的 LAGC 或 AEG 患者中取得了令人满意的结果, 疗效满意且不良事件可接受。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李英杰, 参与设计治疗方案、伦理申请、实施方案、患者管理、整理资料、撰写、执行手术; 翟建宁, 参与实施方案、

整理资料、随访和统计分析; 袁鹏: 内镜诊断; 谭禄馨和李忠武, 审阅病理切片、病理分析、基因检测分析、病理部分撰写; 姚云峰, 参与设计治疗方案、执行手术、参与方案实施; 张晓燕: 影像学诊断; 武爱文, 设计方案、指导课题、监管方案实施、执行手术、指导撰写

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. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 局部进展期胃癌围手术期治疗中国专家共识(2021 版) [J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(9): 741-748. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20210831-00351.
- [3] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(1): 11-20. DOI: 10.1056/NEJMoa055531.
- [4] Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(13): 1715-1721. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0597.
- [5] Ku GY. Controversies and consensus in preoperative therapy of esophageal and gastroesophageal junction cancers[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2017, 26(2): 241-256. DOI: 10.1016/j.soc.2016.10.009.
- [6] Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial[J]. Lancet, 2019, 393(10184): 1948-1957. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
- [7] 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.
- [8] Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. Nature, 2014, 513(7517): 202-209. DOI: 10.1038/nature13480.
- [9] 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.
- [10] Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. Science, 2017, 357(6349): 409-413. DOI: 10.1126/science.aan6733.
- [11] Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types[J]. Nat Med, 2016, 22(11): 1342-1350. DOI: 10.1038/nm.4191.
- [12] Bai Y, Xie T, Wang Z, et al. Efficacy and predictive biomarkers of immunotherapy in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer[J]. J Immunother Cancer, 2022,

- 10(3):e004080. DOI: 10.1136/jitc-2021-004080.
- [13] Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer[J]. *Nat Med*, 2018, 24(9):1449-1458. DOI: 10.1038/s41591-018-0101-z.
 - [14] 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.
 - [15] Jiang Q, Liu W, Zeng X, et al. Safety and efficacy of tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as neoadjuvant treatment for patients with locally advanced gastric cancer: real-world experience with a consecutive patient cohort[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1122121. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1122121.
 - [16] 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.
 - [17] In H, Solsky I, Palis B, et al. Validation of the 8th edition of the AJCC TNM staging system for gastric cancer using the national cancer database[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(12): 3683-3691. DOI: 10.1245/s10434-017-6078-x.
 - [18] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): e143-e152. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8.
 - [19] Smith JJ, Strombom P, Chow OS, et al. Assessment of a watch-and-wait strategy for rectal cancer in patients with a complete response after neoadjuvant therapy[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(4): e185896. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5896.
 - [20] Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Cancer*, 2003, 98(7):1521-1530. DOI: 10.1002/cncr.11660.
 - [21] Chen AP, Setser A, Anadkat MJ, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 67(5): 1025-1039. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.02.010.
 - [22] Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(2): 187-196. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
 - [23] Reddavid R, Sofia S, Chiaro P, et al. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: Is it a must or a fake? [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(2): 274-289. DOI: 10.3748/wjg.v24.i2.274.
 - [24] Li Z, Shan F, Wang Y, et al. Correlation of pathological complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in gastric or gastroesophageal junction cancer treated with radical surgery: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0189294. DOI: 10.1371/journal.pone.0189294.
 - [25] Hellmann MD, Chaft JE, William WN, et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(1): e42-e50. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70334-6.
 - [26] van der Valk M, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10139): 2537-2545. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31078-X.
 - [27] Xue K, Ying X, Bu Z, et al. Oxaliplatin plus S-1 or capecitabine as neoadjuvant or adjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer with D2 lymphadenectomy: 5-year follow-up results of a phase II-III randomized trial[J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(5): 516-525. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.05.05.
 - [28] Janjigian YY, Shitara K, Moehler MH, et al. Nivolumab (NI-VO) plus chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 3-year follow-up from CheckMate 649[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 Suppl4: 291. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.291.
 - [29] 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.
 - [30] Liu Y, Han GS, Li HL, et al. Camrelizumab combined with FOLFOX as neoadjuvant therapy for resectable locally advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 Suppl 15: 4536. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4536.
 - [31] Sun W, Veeramachaneni N, Al-Rajabi R, et al. A phase II study of perioperative pembrolizumab plus mFOLFOX in patients with potentially resectable esophagus, gastroesophageal junction (GEJ), and stomach adenocarcinoma[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(15): 16098-16107. DOI: 10.1002/cam4.6263.
 - [32] Xu J, Jiang H, Pan Y, et al. 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[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32 Suppl 5: S1331. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.2133.
 - [33] 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.
 - [34] Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, et al. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(3): 824-833. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.001.
 - [35] Liu T, Bai Y, Lin X, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy vs chemotherapy in patients with advanced gastric, gastroesophageal junction and esophageal adenocarcinoma: CheckMate 649 Chinese subgroup analysis[J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(4): 749-760.

- DOI:10.1002/ijc.34296.
- [36] Jia K, Chen Y, Xie Y, et al. Helicobacter pylori and immunotherapy for gastrointestinal cancer[J]. Innovation (Camb), 2024, 5(2): 100561. DOI: 10.1016/j. xinn. 2023. 100561.
- [37] Boku N, Ryu MH, Kato K, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4)[J]. Ann Oncol, 2019,30(2):250-258. DOI: 10.1093/annonc/mdy540.