

局部进展期胃癌围手术期应用替雷利珠单抗联合新辅助化疗的近期疗效及安全性分析

陈亚文¹ 高云鹤¹ 赵允杉¹ 赵旭东¹ 李力¹ 崔昊² 张寰¹ 龙长鑫¹ 乔治¹

¹解放军总医院第一医学中心普通外科医学部, 北京 100853; ²南开大学医学院, 天津 300071

通信作者: 乔治, Email: drqiaozhi@126.com

【摘要】 目的 探讨局部进展期胃癌患者围手术期应用PD-1抑制剂替雷利珠单抗联合SOX方案(奥沙利铂+替吉奥)治疗的近期疗效及安全性,并探讨影响疗效的因素。**方法** 采用回顾性队列研究的方法。收集2021年9月至2023年9月期间,在解放军总医院第一医学中心普通外科医学部接受围手术期治疗并行D₂根治性胃切除术的166例患者临床资料,其中男140例,女26例,中位年龄为62(30~75)岁;62例接受替雷利珠单抗联合SOX治疗(联合治疗组),104例单纯接受SOX方案化疗(单纯化疗组),对两组患者的近期疗效进行比较。主要观察指标为病理完全缓解(pCR)率、围手术期治疗相关不良事件(TRAE)和手术并发症发生情况;次要观察指标为主要病理缓解率(MPR)、肿瘤退缩分级(TRG,1~2级为疗效较好,3级为疗效一般,4~5级为疗效差)、肿瘤R₀切除率和短期生存结局[1年无病生存率(DFS)和总体生存率(OS)];分析影响联合治疗组患者pCR的危险因素。**结果** 联合治疗组与单纯化疗组比较,pCR率[25.8%(16/62)比8.7%(9/104), $\chi^2=8.93$, $P=0.003$] and TRG 1级占比[25.8%(16/62)比16.3%(17/104), $\chi^2=15.32$, $P=0.001$]均显著增高,而两组患者的MPR率[41.9%(26/62)比39.4%(41/104)]、R₀切除率[96.8%(60/62)比97.1%(101/104)]、围手术期TRAE发生率[48.4%(30/62)比42.3%(44/104)]、手术相关并发症发生率[9.7%(6/62)比12.5%(13/104)]、1年DFS(82.3%比78.8%)和1年OS(93.5%比91.3%)差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。多因素logistic分析结果显示,神经浸润是影响联合治疗组pCR率的独立危险因素(OR=0.10,95%CI:0.01~0.85, $P=0.035$)。**结论** 围手术期应用替雷利珠单抗联合SOX方案化疗可提高局部进展期胃癌患者的肿瘤病理应答率,近期疗效及安全性良好;神经浸润可能削弱免疫治疗的效果。

【关键词】 胃肿瘤; 局部进展期; 免疫治疗; PD-1抑制剂; 新辅助治疗; 疗效; 并发症

基金项目:军队保健课题(24BJZ15)

Short-term effects and safety outcomes of the combination of tislelizumab and neoadjuvant chemotherapy in the perioperative treatment of locally advanced gastric cancer

Chen Yawen¹, Gao Yunhe¹, Zhao Yunshan¹, Zhao Xudong¹, Li Li¹, Cui Hao², Zhang Huan¹, Long Changxin¹, Qiao Zhi¹

¹Department of General Surgery, The First Medical Center of the People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China; ²College of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

Corresponding author: Qiao Zhi, Email: drqiaozhi@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20250304-00081

收稿日期 2025-03-04 本文编辑 卜建红

引用本文:陈亚文,高云鹤,赵允杉,等.局部进展期胃癌围手术期应用替雷利珠单抗联合新辅助化疗的近期疗效及安全性分析[J].中华胃肠外科杂志,2025,28(5):536-543. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20250304-00081.



【 Abstract 】 Objective In this study, we aimed to investigate the short-term efficacy and safety of perioperative administration of the PD-1 inhibitor tislelizumab combined with the SOX regimen (oxaliplatin plus S-1) in patients with locally advanced gastric cancer, and to identify factors influencing therapeutic outcomes. **Methods** In this retrospective cohort study, we analyzed clinical data of 166 patients who had undergone perioperative therapy and D2 radical gastrectomy in the Department of General Surgery, First Medical Center of Chinese PLA General Hospital between September 2021 and September 2023. The cohort comprised 140 men and 26 women, of median age 62 years (range: 30–75). The patients were allocated to two groups: 62 receiving tislelizumab plus SOX (combination therapy group), and 104 SOX alone (chemotherapy-only group). Primary outcomes included pathological complete response rate, treatment-related adverse events, and complications of surgery. Secondary outcomes comprised major pathological response rate, tumor regression grade (Grades 1–2 denoting favorable response, Grade 3 moderate, and Grades 4–5 poor response), R0 resection rate, and short-term survival outcomes (1-year disease-free and overall survivals). Risk factors associated with pCR in the combination group were also analyzed. **Results** The combination therapy group exhibited significantly higher rates of pCR (25.8% vs. 8.7%, $\chi^2=8.93$, $P=0.003$) and Grade 1 tumor regression (25.8% vs. 16.3%, $\chi^2=15.32$, $P=0.001$) than the chemotherapy-only group. There were no statistically significant differences in major pathological response rates (41.9% vs. 39.4%), R0 resection rates (96.8% vs. 97.1%), treatment-related adverse events (48.4% vs. 42.3%), surgical complications (9.7% vs. 12.5%), 1-year disease-free survival (82.3% vs. 78.8%), or 1-year overall survival (93.5% vs. 91.3%). There were no statistically significant differences (all $P>0.05$). Multivariate logistic analysis identified neural invasion as an independent risk factor for reduced pCR in the combination group (OR=0.10, 95%CI: 0.01 – 0.85, $P=0.035$). **Conclusions** Perioperative tislelizumab combined with SOX chemotherapy improves pathological response rates in patients with locally advanced gastric cancer and has favorable short-term efficacy and safety profiles. Neural invasion may diminish the therapeutic efficacy of immunotherapy.

【 Key words 】 Stomach neoplasms; Locally advanced stage; Immunotherapy; PD-1 inhibitor; Neoadjuvant therapy; Clinical effects; Complications

Fund program: Military Health Care Project (24BJZ15)

胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一,发病率及病死率分别居第5位和第3位^[1]。我国胃癌患者大多分期较晚,有76.5%的患者初诊时即处于进展期^[2]。近年来,围手术期联合化疗的综合治疗模式逐步改善了局部进展期胃癌(locally advanced gastric cancer, LAGC)患者的预后,同时随着免疫治疗在晚期胃癌一线治疗不断取得阳性结果,针对局部进展期胃癌围手术期免疫治疗的研究也在逐步向前推进^[3-5]。但多因中国人群数据缺乏和化疗方案混杂等因素,导致免疫治疗的临床价值仍未能明确。鉴于替雷利珠单抗独特的优化结构和更少的抗体依赖性细胞吞噬作用(antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP), RATIONALE-305 研究已初步显示了替雷利珠单抗在晚期胃癌患者治疗中的良好疗效和安全性^[5]。本研究回顾性分析了解放军总医院第一医学中心普通外科医学部 2021 年 9 月至 2023 年 9 月期间收治的 62 例

围手术期接受替雷利珠单抗联合 SOX 化疗(替吉奥+奥沙利铂)的 LAGC 患者临床资料,并与单纯 SOX 化疗的患者疗效进行对比,进一步探究 LAGC 患者围手术期免疫治疗联合化疗的近期疗效和安全性,以期为临床实践提供更多参考和循证医学证据。

资料与方法

一、研究对象

本研究采用回顾性队列研究方法。

纳入标准:(1)年龄为 18~75 岁;(2)病理组织学诊断为胃腺癌或食管胃结合部腺癌;(3)临床分期为 T2~4aN1~3M0;(4)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为 0~2;(5)于本中心完成围手术期治疗和根治性胃切除手术。

排除标准:(1)存在除胃或食管胃结合部以外

的其他脏器原发性肿瘤;(2)伴远处转移或局部不可切除患者;(3)围手术期接受其他肿瘤相关治疗者;(4)具有任何已知活动性自身免疫疾病、严重心血管疾病、异体器官移植史和异体造血干细胞移植史;(5)无法获取病理或随访数据。

根据上述标准,回顾性收集解放军总医院第一医学中心普通外科医学部 2021 年 9 月至 2023 年 9 月期间收治的 166 例行围手术期治疗和根治性胃

切除术患者的临床病理资料;男 140 例,女 26 例,中位年龄为 62(30~75)岁。其中接受替雷利珠单抗联合 SOX 新辅助化疗(联合治疗组)的患者 62 例,单纯接受 SOX 新辅助化疗(单纯化疗组)104 例。两组患者除消化道重建方式、术前 CA72-4 外,基线资料差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。两组患者基线资料的比较见表 1。本研究经过解放军总医院伦理委员会审批(审批号:S2025-172-01)。

表 1 联合治疗组与单纯化疗组局部进展期胃癌患者基线资料的比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	体质指数 (kg/m^2 , $\bar{x}\pm s$)	ECOG 评分 ^a [例(%)]			合并症[例(%)]			吸烟 [例(%)]	饮酒 [例(%)]
		男	女			0	1	2	无	1	≥ 2		
联合治疗组	62	49(79.0)	13(21.0)	63.0 $\pm$ 11.3	24.4 $\pm$ 3.4	37(59.7)	21(33.9)	4(6.5)	35(56.5)	15(24.2)	12(19.4)	21(33.9)	19(30.6)
单纯化疗组	104	91(87.5)	13(12.5)	63.0 $\pm$ 11.0	23.8 $\pm$ 3.1	49(47.1)	45(43.3)	10(9.6)	48(46.2)	36(34.6)	20(19.2)	50(48.1)	46(44.2)
统计值		$\chi^2=2.11$		$t=-0.01$	$t=-1.04$	$\chi^2=2.51$			$\chi^2=2.14$			$\chi^2=3.20$	$\chi^2=3.01$
P值		0.146		0.991	0.301	0.285			0.343			0.074	0.083
肿瘤临床分期[例(%)]													
组别	例数	T 分期			N 分期			TNM 分期					
		T2	T3	T4	N1	N2	N3	Ⅱ	Ⅲ				
联合治疗组	62	12(19.4)	29(46.8)	21(33.9)	27(43.5)	24(38.7)	11(17.7)	26(41.9)	36(58.1)				
单纯化疗组	104	13(12.5)	53(51.0)	38(36.5)	47(45.2)	31(29.8)	26(25.0)	39(37.5)	65(62.5)				
统计值		$\chi^2=1.43$			$\chi^2=1.87$			$\chi^2=0.32$					
P值		0.490			0.392			0.623					
肿瘤病理分期[例(%)]													
组别	例数	T 分期			N 分期[例(%)]			TNM 分期[例(%)]					
		T2	T3	T4	N1	N2	N3	Ⅱ	Ⅲ				
联合治疗组	62	12(19.4)	27(43.5)	23(37.1)	33(53.2)	21(33.9)	8(12.9)	25(40.3)	37(59.7)				
单纯化疗组	104	14(13.5)	52(50.0)	38(36.5)	53(51.0)	25(24.0)	26(25.0)	42(40.4)	62(59.6)				
统计值		$\chi^2=1.20$			$\chi^2=4.17$			$\chi^2=0.00$					
P值		0.548			0.124			0.994					
术前肿瘤标志物检测[$M(Q_1, Q_3)$]													
组别	例数	CEA($\mu\text{g}/\text{L}$)			CA19-9(kU/L)			CA72-4(kU/L)			手术方式[例(%)]		
											近端胃切除术	远端胃切除术	全胃切除术
联合治疗组	62	2.9(1.9, 4.9)			10.2(6.6, 20.3)			2.8(1.4, 5.6)			19(30.6)	15(24.2)	28(45.2)
单纯化疗组	104	3.4(1.9, 6.7)			11.8(7.5, 25.6)			4.4(1.7, 10.0)			24(23.1)	28(26.9)	52(50.0)
统计值		$Z=1.13$			$Z=0.83$			$Z=-0.13$			$\chi^2=1.16$		
P值		0.484			0.242			0.031			0.560		
消化道重建方式[例(%)]													
组别	例数	Billroth- I			手术时长 (min, $\bar{x}\pm s$)	术中出血 [ml, $M(Q_1, Q_3)$]	术后住院 时间(d, $\bar{x}\pm s$)	肿瘤位置[例(%)]					
		Billroth- II	Roux-en-Y	上部				中部	下部				
联合治疗组	62	9(14.5)	4(6.5)	49(79.0)	230.0 $\pm$ 72.5	100.0(50.0, 100.0)	8.0 $\pm$ 3.0	30(48.4)	12(19.4)	20(32.3)			
单纯化疗组	104	30(28.8)	11(10.6)	63(60.6)	230.0 $\pm$ 84.0	100.0(50.0, 200.0)	8.0 $\pm$ 4.0	54(51.9)	11(10.6)	39(37.5)			
统计值		$\chi^2=5.57$			$t=-0.18$	$Z=-1.29$	$t=-1.28$	$\chi^2=2.56$					
P值		0.048			0.946	0.195	0.200	0.279					
肿瘤病理类型[例(%)]													
组别	例数	肿瘤长径 (cm, $\bar{x}\pm s$)	肿瘤病理类型[例(%)]		肿瘤分化程度[例(%)]			神经浸润 [例(%)]	血管浸润 [例(%)]				
			腺癌	印戒细胞癌	高分化	中分化	低分化						
联合治疗组	62	3.0 $\pm$ 1.5	48(77.4)	14(22.6)	4(6.5)	35(56.5)	23(37.1)	19(30.6)	19(30.6)				
单纯化疗组	104	3.0 $\pm$ 2.5	78(75.0)	26(25.0)	5(4.8)	60(57.7)	39(37.5)	34(32.7)	37(35.6)				
统计值		$t=-1.39$	$\chi^2=0.12$		$\chi^2=0.21$			$\chi^2=0.07$		$\chi^2=0.42$			
P值		0.164	0.724		0.902			0.784		0.516			

注:^aECOG 为美国东部肿瘤协作组评分;CEA 为癌胚抗原,CA19-9 为糖类抗原 19-9,CA72-4 为糖类抗原 72-4

二、围手术期治疗方案

联合治疗组术前给予 4 周期替雷利珠单抗 (200 mg, 第 1 天, 每 3 周); SOX 方案 (替吉奥, 40~60 mg, 每天两次, 持续 2 周, 然后休息 1 周; 奥沙利铂 130 mg/m², 第 1 天, 每 3 周) 化疗。术后 4~6 周开始, 再给予 4 周期替雷利珠单抗联合 SOX 方案治疗。单纯化疗组手术前后分别给予 4 周期 SOX 方案化疗。

三、手术治疗

所有患者均根据中国临床肿瘤学会胃癌诊疗指南接受标准 D₂ 根治性胃切除术^[6]。

四、观察指标与评价标准

1. 病理完全缓解率 (pathological complete response, pCR): 定义为胃原发灶和区域淋巴结均无活性肿瘤细胞残余。

2. 围手术期治疗相关不良事件 (treatment related adverse events, TRAE) 和手术并发症: TRAE 根据最新版本的美国国家癌症研究所的通用不良事件术语标准 (CTCAE, V.5.0) 进行分级^[7]; 手术并发症定义为术后 30 d 内发生的并发症, 采用 Clavien-Dindo 标准分级, III a 级及以上为严重并发症^[8]。

3. 肿瘤退缩分级 (tumor regression grading, TRG): 根据 Mandard 标准^[9]评价切除标本的肿瘤回归情况。1 级: 弥漫大量纤维化等病理学特征, 无肿瘤残余; 2 级: 明显纤维化等病理学特征, 稀少肿瘤细胞残余; 3 级: 比较明显的纤维化等病理学特征, 较多肿瘤细胞残余, 但纤维化多于肿瘤; 4 级: 少见纤维化病理学特征, 肿瘤多于纤维化; 5 级: 无纤维化病理学特征, 大量肿瘤细胞残余, 侵袭性表现。其中 1~2 级为疗效较好, 3 级为疗效一般, 4~5 级为疗效差。在病理评估中, 若两位经验丰富的病理医生对新辅助治疗后切除标本的病理反应存在分歧, 则引入第 3 位资深病理医生作为仲裁者, 或参考多学科团队 (multidisciplinary team, MDT) 意见, 结合临床、影像学及分子检测结果综合判断。

4. R₀ 切除率: 采用残留肿瘤 (R) 分类法对治疗后的肿瘤状态进行分类^[10]。R₀ 切除即手术将肿瘤完全切除, 镜下观察切缘阴性。

5. 主要病理缓解 (major pathological response, MPR) 率: 定义为新辅助治疗后完整切除标本和所有采样局部淋巴结残余活肿瘤细胞百分比 ≤ 10%。

6.1 年无病生存 (disease-free survival, DFS) 和 1 年总体生存 (overall survival, OS): DFS 定义为从新辅助治疗开始到第一次肿瘤复发、转移或由于任何原因导致患者死亡; OS 定义为从新辅助治疗开始到由于任何原因导致患者死亡。

五、随访方法

采用门诊结合电话回访的方式进行随访, 以受试者首次接受治疗的日期作为随访起点, 将患者死亡、病情复发或研究周期终止列为随访终点。对于失访的患者则以最后一次随访时间计算。对于分析时尚未报告死亡的研究对象, 采用其末次确认存活的日期作为删失日期。本研究随访截至 2024 年 8 月 23 日。

六、统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 偏态分布计量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 计数资料采用例 (%) 描述。采用 logistic 回归分析进行单因素分析, 并把单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素纳入多因素 logistic 回归模型, 分析影响联合治疗组 pCR 率的独立危险因素。使用 Kaplan-Meier 方法绘制生存曲线, 并使用对数秩检验进行比较。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、两组近期疗效的比较

联合治疗组与单纯化疗组近期疗效比较见表 2。联合治疗组 pCR 率和 TRG 1 级占比均显著高于单纯化疗组 (均 $P < 0.01$), 两组间 MPR 率和 R₀ 切除率差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。随访期间, 共有 9 例 (5.4%) 患者失访。联合治疗组和单纯化疗组的 1 年 OS 分别为 93.5% 和 91.3%, 两组比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.571$); 联合治疗组和单纯化疗组 1 年 DFS 为 82.3% 和 78.8%, 两组比较, 差异亦无统计学意义 ($P = 0.548$) (图 1)。

二、两组 TRAE 的比较

全组病例未出现 5 级 TRAE。联合治疗组和单纯化疗组 TRAE 发生率分别为 48.4% (30/62) 和 42.3% (44/104) ($P = 0.446$); 3 级以上 TRAE 发生率分别为 1.6% (1/62) 和 2.9% (3/104) ($P = 0.595$), 差异均无统计学意义。联合治疗组患者发生免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAE) 为: 甲状腺功能减退 1 例 (1.6%)、血糖升高 1 例 (1.6%), 无 3 级以上 irAE。两组 TRAE 的发生情况见表 3。

表2 联合治疗组与单纯化疗组局部进展期胃癌患者新辅助治疗后近期疗效比较[例(%)]

组别	例数	肿瘤退缩分级					病理完全缓解	主要病理缓解	肿瘤R ₀ 切除
		1	2	3	4	5			
联合治疗组	62	16(25.8)	11(17.7)	24(38.7)	11(17.7)	0	16(25.8)	26(41.9)	60(96.8)
单纯化疗组	104	17(16.3)	30(28.8)	44(42.3)	5(4.8)	8(7.7)	9(8.7)	41(39.4)	101(97.1)
χ ² 值				15.32			8.93	0.10	<0.01
P值				0.001			0.003	0.750	1.000

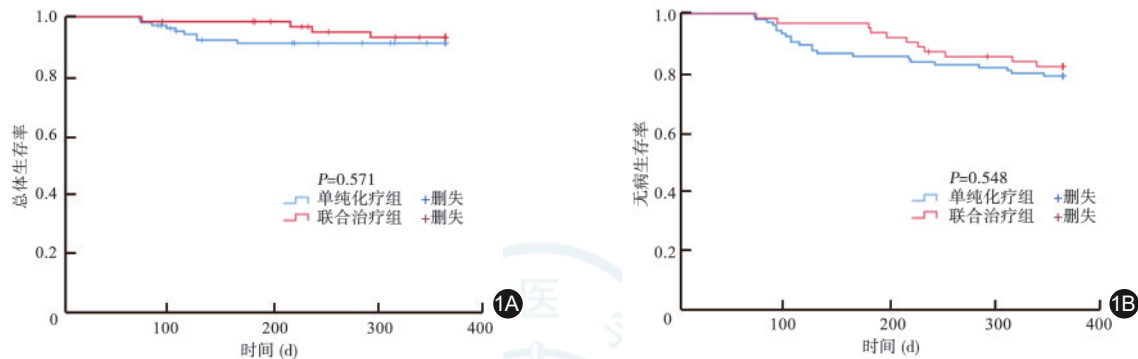


图1 联合治疗组与单纯化疗组局部进展期胃癌患者总体生存曲线和无病生存曲线的比较 1A.总体生存曲线;1B.无病生存曲线

表3 联合治疗组与单纯化疗组局部进展期胃癌患者围手术期治疗相关不良事件(TRAE)发生情况[例(%)]

组别	例数	TRAE		血液系统						
		总计	3~4级	总计	贫血	白细胞减少	粒细胞减少	血小板减少	低白蛋白血症	骨髓抑制
联合治疗组	62	30(48.4)	1	19(30.6)	1	4	8	3	0	1
单纯化疗组	104	44(42.3)	3	32(30.8)	17	2	1	3	4	5
组别	例数	非血液系统								
		总计	3~4级	ALT/AST升高	黄疸	恶心、呕吐	便秘	腹泻	消化道出血	纳差
联合治疗组	62	13(21.0)	1	1	0	0	1	1	2	1
单纯化疗组	104	8(7.7)	1	2	1	1	1	0	1	1
组别	例数	非血液系统								
		营养不良		发热	疼痛	肺间质纤维化		甲状腺功能减退		血糖升高
联合治疗组	62	3		1	1	0		1		1
单纯化疗组	104	0		0	0	1		0		0

注:ALT/AST为即丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶的比值,高于标准值即为升高;联合治疗组3~4级TRAE的1例为消化道出血;单纯化疗组3~4级TRAE的3例分别为贫血2例和消化道出血1例

三、两组手术相关并发症的比较

全组出现手术相关并发症19例,联合治疗组6例(9.7%),分别为吻合口漏1例,肠梗阻2例,腹痛1例,消化道出血1例,液气胸1例;单纯化疗组13例(12.5%),分别为切口感染4例,消化道出血和吻合口出血各2例,淋巴漏、发热、反酸、腹胀和休克各1例;两组差异无统计学意义($P=0.581$)。根据Clavien-Dindo分级,联合治疗组3~4级2例(3.2%),分别为吻合口漏和肠梗阻各1例,单纯化疗组3~4级1例(1.0%)为休克,两组差异亦无统计

学意义($P=0.289$)。所有患者经对症治疗后病情均得到良好控制,未发生治疗相关死亡。

四、影响联合治疗组pCR的因素分析

单因素分析结果显示,肿瘤分化程度和神经浸润与本组局部进展期胃癌替雷利珠单抗联合治疗后的pCR率有关(均 $P<0.05$),见表4。经logistic多因素回归分析显示,只有神经浸润是影响局部进展期胃癌替雷利珠单抗联合治疗组患者pCR率的独立危险因素($OR=0.10, 95\%CI:0.01\sim0.85, P=0.035$)。

表 4 影响局部进展期胃癌联合治疗组 62 例患者病理完全缓解率(pCR)的单因素分析结果

临床因素	回归系数	标准误	Wald 值	OR(95%CI)	P 值
年龄(岁)					
<60	—	—	—	1.00	—
≥60	-0.28	0.59	-0.48	0.75(0.24~2.39)	0.631
性别					
男	—	—	—	1.00	—
女	1.21	0.66	1.83	3.34(0.92~12.18)	0.067
体质指数(kg/m ²)					
<24.0	—	—	—	1.00	—
≥24.0	-1.10	0.65	-1.69	0.33(0.09~1.19)	0.090
美国东部肿瘤协作组评分(分)					
0	—	—	—	1.00	—
1	-0.45	0.67	-0.68	0.64(0.17~2.35)	0.497
2	0.99	1.07	0.93	2.70(0.33~21.83)	0.352
临床肿瘤 T 分期					
2	—	—	—	1.00	—
3	-0.65	0.76	-0.85	0.52(0.12~2.34)	0.395
4	-0.22	0.78	-0.29	0.80(0.17~3.69)	0.775
临床肿瘤 N 分期					
1	—	—	—	1.00	—
2	-0.29	0.67	-0.43	0.75(0.20~2.78)	0.669
3	0.49	0.77	0.64	1.63(0.36~7.32)	0.522
临床肿瘤 TNM 分期					
II	—	—	—	1.00	—
III	-0.44	0.58	-0.76	0.64(0.20~2.02)	0.449
手术时长(h)					
<5	—	—	—	1.00	—
≥5	0.62	0.71	0.87	1.86(0.46~7.44)	0.382
术中估计出血量(ml)					
<100	—	—	—	1.00	—
≥100	-0.38	0.59	-0.64	0.69(0.22~2.19)	0.524
肿瘤切缘					
R ₀	—	—	—	1.00	—
R ₁	-15.55	1 696.73	-0.01	0.00(0.00~Inf)	0.993
肿瘤位置					
上部	—	—	—	1.00	—
中部	-0.25	0.78	-0.32	0.78(0.17~3.56)	0.746
下部	-0.54	0.69	-0.79	0.58(0.15~2.24)	0.432
肿瘤长径(cm)					
<5	—	—	—	1.00	—
≥5	-0.79	0.83	-0.95	0.45(0.09~2.32)	0.343
肿瘤分化程度					
低分化	—	—	—	1.00	—
中分化	0.98	0.72	1.36	2.67(0.65~11.01)	0.175
高分化	3.00	1.31	2.29	20.00(1.53~260.79)	0.022
神经浸润					
否	—	—	—	1.00	—
是	-2.27	1.08	-2.11	0.10(0.01~0.85)	0.035
血管肿瘤栓塞					
否	—	—	—	1.00	—
是	-18.04	1 496.4	-0.01	0.00(0.00~Inf)	0.990

注:“—”表示无数据

讨 论

尽管以免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗在晚期胃癌治疗领域不断取得重要突破,但其在 LAGC 患者围手术期治疗中的作用目前仍尚不能明确。包括 DANTE 研究^[11] [阿替利珠单抗联合 FLOT 化疗(氟尿嘧啶+亚叶酸+奥沙利铂+紫杉醇)]、MATTERHORN 研究^[3] (度伐利尤单抗联合 FLOT 化疗)和 KEYNOTE-585 研究^[4] (帕博利珠单抗联合化疗)等在内的多项研究,尚缺乏中国人群数据,且化疗方案的选择存在混杂影响,或长期生存获益证据尚显不足等问题。

替雷利珠单抗由于其独特的 Fc 段结构改造,可能避免 ADCP 导致的 T 细胞消耗,并从而保持 T 细胞富集和对肿瘤细胞的持续杀伤作用。RATIONALE-305 研究初步显示,替雷利珠单抗联合化疗可带来中国晚期胃癌患者全人群生存获益(中位 OS: 15.7 个月比 13.0 个月, HR=0.77)^[5]。RESOLVE 研究也已证实,SOX 化疗方案在中国 LAGC 患者人群围手术期应用中的显著优势:与术后 XELOX 方案(希罗达+奥沙利铂+替吉奥)相比,围手术期 SOX 治疗可显著提高患者 3 年 DFS (62.0% 比 54.8%, HR=0.79),并降低局部复发风险(14.3% 比 21.8%)^[12]。因此在本研究中,我们回顾性评估了 LAGC 患者围手术期应用替雷利珠单抗联合 SOX 方案治疗对比单纯 SOX 化疗的有效性 & 安全性。结果显示,本组 LAGC 患者围手术期应用替雷利珠单抗联合 SOX 新辅助化疗可带来更好的病理退缩优势, pCR 率达到 25.8%, 显著优于 SOX 方案单纯化疗组的 8.7% ($P=0.003$), 与既往国内外多数研究一致^[13-15]。

除此之外,本研究首次在 LAGC 围手术期免疫治疗领域揭示了神经浸润与 pCR 率下降的独立相关性,多因素 logistic 回归分析表明,神经浸润为影响联合治疗组 pCR 率的独立危险因素 ($P=0.035$)。神经浸润通常与肿瘤侵袭性增强和免疫微环境抑制相关,可能削弱免疫治疗的效果^[16-17]。临床中需关注神经浸润状态,其对个体化治疗策略的制定具有潜在指导价值。

在安全性方面,本研究表明围手术期替雷利珠单抗联合 SOX 化疗相较于单独化疗,未增加围手术期治疗相关不良反应及手术相关并发症的发生率,未出现治疗相关死亡病例,证实了该联合治疗方案

的安全性与可靠性。这与 DANTE 研究^[11] 及 Su 等^[18] 的回顾性研究结果相符。

在病理退缩能否转化为生存获益这一问题上,KEYNOTE-585 研究最终主要研究终点中位无事件生存期(event free survival, EFS)为阴性结果,未达到预设的统计显著性阈值($\alpha=0.0178$ 对比实际 $P=0.0198$),但其化疗加免疫联合治疗组 EFS 较对照组延长 19.1 个月(44.4 个月比 25.3 个月, HR=0.81),提示围手术期免疫联合化疗可能具有长期生存获益的潜在趋势^[4]。本研究虽观察到化疗加免疫联合治疗和单纯化疗两组患者生存曲线在随访期间呈现逐渐分离的趋势,但 1 年 OS 和 DFS 尚未出现显著差异,其原因可能与样本量有限、随访时间较短、进展期胃癌相对较好的预后、优势人群筛选不足等因素有关,我们将在今后继续扩大样本量并完善随访工作,以获得长期生存数据并进行进一步分析。

本研究存在一些局限性。首先,作为单中心回顾性研究,选择偏倚难以避免。此外,有限的样本量限制了 PD-L1 阳性和肿瘤免疫综合评分(combined positive score, CPS)等优势人群筛选指标的纳入,相对较短的随访时间限制了对长期生存和复发情况的深入分析等。

综上所述,局部进展期胃癌围手术期予以替雷利珠单抗联合 SOX 方案治疗具有良好的近期疗效和安全性,但长期生存获益仍需进一步随访观察,结论仍需前瞻性多中心、大样本随机对照试验验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 陈亚文负责数据收集、统计分析和文章撰写;高云鹤负责研究设计;赵允杉负责数据整理;赵旭东参与统计分析;李力负责病例随访及资料核查;崔昊参与研究设计;张寰参与病例随访及资料核查;龙长鑫协助数据收集及图表制作;乔治负责研究设计、论文修订及总体监督

参 考 文 献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024,74(3):229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2024,46(3):221-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- [3] Janjigian YY, Van Cutsem E, Muro K, et al. MATTERHORN: phase III study of durvalumab plus FLOT chemotherapy in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer[J].

- Future Oncol, 2022,18(20):2465-2473. DOI:10.2217/fon-2022-0093.
- [4] 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.
- [5] Moehler MH, Kato K, Arkenau H, et al. Rationale 305: phase III study of tislelizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line treatment (1L) of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC)[J]. *J Clin Oncol*, 2023,41 Suppl 4: S286. DOI:10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.286.
- [6] Wang F, Shen L, Li J, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer[J]. *Cancer Communications*, 2019,39(1):10. DOI: 10.1186/s40880-019-0349-9.
- [7] Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE - Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2021, 112(1): 90-92. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
- [8] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey[J]. *Ann Surg*, 2004,240(2): 205-213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- [9] Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations[J]. *Cancer*, 1994, 73(11): 2680-2686. DOI: 10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cncr2820731105>3.0.co;2-c.
- [10] Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis[J]. *Semin Surg Oncol*, 1994, 10(1):12-20. DOI: 10.1002/ssu.2980100105.
- [11] Al-Batran S, 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:S4003. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4003.
- [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] Shen L, Bai Y, Lin X, et al. First-line (1L) nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs chemo in patients (pts) with advanced gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, and esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): CheckMate 649 Chinese subgroup analysis 4-year (yr) follow-up[J]. *J Clin Oncol*, 2024,42 Suppl 3: S318. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.318.
- [14] Xu J, Jiang H, Pan Y, 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. DOI:10.1001/jama.2023.19918.
- [15] 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.
- [16] Li X, Wang Y, Zhai Z, et al. Predicting response to immunotherapy in gastric cancer via assessing perineural invasion-mediated inflammation in tumor microenvironment [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023,42(1):206. DOI: 10.1186/s13046-023-02730-0.
- [17] Yang MW, Tao LY, Jiang YS, et al. Perineural invasion reprograms the immune microenvironment through cholinergic signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2020,80(10):1991-2003. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2689.
- [18] Su J, Guo W, Chen Z, et al. Safety and short-term outcomes of laparoscopic surgery for advanced gastric cancer after neoadjuvant immunotherapy: a retrospective cohort study[J]. *Front Immunol*, 2022,13:1078196. DOI:10.3389/fimmu.2022.1078196.