DOI:10.16016/j.2097-0927.202405076

新辅助免疫化疗对比新辅助化疗用于局部进展期胃癌的临床疗效分析

王 磊[1,2],万凌红[1],王 涛[1],覃中毅[1],李 凡[3],刘文康[1],王 斌[1] 400042 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)陆军特色医学中心消化内科,消化系统肿瘤精准防治重庆市重点实验室[1],胃肠外科[3];213003 江苏 常州,联勤保障部队第九〇四医院常州医疗区[2]

[摘要] **目的** 分析新辅助免疫化疗(neoadjuvant immunochemotherapy,NAIC)和新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy,NAC)用于局部进展期胃癌的临床疗效,探究疗效相关临床病理特征。**方法** 本研究采用回顾性队列研究设计方案,收集2017年1月至2023年7月陆军特色医学中心(大坪医院)和中国医科大学第一附属医院共243例局部进展期胃癌患者的临床资料,通过纳入排除标准和倾向性评分匹配(propensity score matching,PSM)均衡2组间混杂因素后,分析2种新辅助治疗方案的肿瘤病理缓解率和安全性,并对临床病理特征进行亚组分析寻找与疗效相关的临床病理特征。**结果** 对两组患者采用PSM平衡两组基线特征后,每组各53名受试者纳入分析。在肿瘤病理退缩方面,NAIC组(13名,25%)的病理完全缓解(pathologic complete response,pCR)率显著高于NAC组(2名,3.8%,$P<0.05$)。在主要病理学缓解(major pathological response,MPR)方面也观察到类似的结果,NAIC组有23名(43%)患者实现了MPR,而NAC组有9名(17%)患者实现MPR($P<0.05$)。安全性方面,NAIC组和NAC组的任何等级TRAEs发生率相当(分别为96.2%和96.2%)。基于肿瘤病理退缩的探索性亚组分析发现,符合年龄<65岁、男性、AJCC分期的Ⅲ~ⅣA期、腺癌、高-中分化、肠型胃癌、T分期的T3~T4分期和N分期的N2~N3分期等临床病理特征的胃癌患者,更可能获益于新辅助免疫化疗。**结论** 局部进展期胃癌接受新辅助免疫化疗的病理学缓解率优于新辅助化疗,不良反应发生率相当。

[关键词] 胃癌;新辅助治疗;免疫治疗;Lauren分型

[中图法分类号] R730.51;R730.53;R735.2 [文献标志码] A

Clinical efficacy of neoadjuvant immunochemotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for local advanced gastric adenocarcinoma

WANG Lei[1,2], WAN Linghong[1], WANG Tao[1], QIN Zhongyi[1], LI Fan[3], LIU Wenkang[1], WANG Bin[1] [1]Department of Gastroenterology, Chongqing Key Laboratory of Digestive Malignancies, [3]Department of Gastric and Colorectal Surgery, Army Medical Center of PLA, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400042; [2]Changzhou Branch of No. 904 Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Changzhou, Jiangsu Province, 213003, China

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the therapeutic efficacies of neoadjuvant immunochemotherapy (NAIC) and neoadjuvant chemotherapy (NAC) for local advanced gastric adenocarcinoma and analyze the clinicopathological characteristics. **Methods** A retrospective cohort study was conducted on 243 patients with locally advanced gastric cancer admitted in Army Medical Center of PLA (Daping Hospital) and the First Affiliated Hospital of China Medical University from January 2017 to July 2023. After balancing the confounding factors by inclusion and exclusion criteria and propensity score matching (PSM), the tumor pathological regression (TRG) rate and safety of the 2 neoadjuvant treatment regimens were analyzed, and the

[基金项目] 国家自然科学基金优青项目(81822032);重庆市杰出青年基金项目(CSTC2019JCYJJQX0027);重庆市研究生科研创新项目(CYS22753)

[通信作者] 王 斌,E-mail:danielwang@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2024,陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

clinical pathological characteristics were analyzed to find clinical pathological characteristics related to efficacy. **Results** After using PSM to balance the baseline characteristics of the 2 groups of patients, 53 subjects in each group were included in the analysis. In terms of TRG, the pathological complete response (pCR) rate in the NAIC group (13 patients, 25%) was significantly higher than that in the NAC group (2 patients, 3.8%, $P<0.05$). Similar results were observed in terms of major pathological response (MPR), with 23 patients (43%) in the NAIC group achieving MPR, while 9 patients (17%) in the NAC group achieved MPR ($P<0.05$). In terms of safety, the incidence of treatment-related adverse events (TRAEs) of any grade in the NAIC group and the NAC group was comparable (96.2% and 96.2%, respectively). In an exploratory subgroup analysis of tumor pathological regression, the patients with clinicopathological features such as age <65 years, male, stage Ⅲ~ⅣA of American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging, histological type of adenocarcinoma, high-moderate differentiated, intestinal-type gastric cancer, stage T3~4 of clinical T-staging, and stage N2~3 of clinical N-staging were more likely to benefit from NAIC. **Conclusion** NAIC results in a higher rate of pathological regression and a comparable incidence of adverse events when compared with chemotherapy alone for patients with local advanced gastric adenocarcinoma.

[**Key words**] gastric cancer; neoadjuvant therapy; immunotherapy; Lauren's classification

Supported by the Excellent Young Scientists Fund of National Natural Science Foundation of China (81822032), the Natural Science Foundation for Distinguished Young Scholars of Chongqing (CSTC2019JCYJJQX0027) and the Postgraduate Scientific Research Innovation Project of Chongqing (CYS22753).
Corresponding author: WANG Bin, E-mail: danielwang@tmmu.edu.cn

胃癌(gastric adenocarcinoma,GAC)是我国常见的消化系统恶性肿瘤,分别位居恶性肿瘤发病率和病死率的第5位和第3位[1-3]。我国胃癌患者确诊时大多数已是进展期,局部进展期胃癌占比高达50%~60%,治疗效果差,5年生存率不足40%[4]。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)显著降低肿瘤分期、减少肿瘤微转移灶,已成为局部进展期胃癌的标准治疗方案。2005年MAGIC研究是首个新辅助化疗的大型临床研究[5],对比围手术期化疗+手术与单纯手术的远期预后,证明围手术期化疗可显著降低胃癌病理学分期、提高肿瘤完全切除(R0)切除率,改善患者生存现状,奠定了胃癌术前新辅助化疗的重要地位。基于MAGIC、FLOT4-AIO[6]和RESOLVE[7]等多项胃癌新辅助治疗研究结果的公布,多项国内外胃癌临床指南将新辅助化疗加腹腔镜远端胃癌根治(D2)术推荐为局部进展期胃癌的标准治疗方式[8-9]。虽然局部进展期胃癌的术前新辅助化疗方案已得到指南推荐,但疗效仍然非常有限。新辅助化疗患者仅5%~10%实现病理完全缓解(pathologic complete response, pCR),主要病理缓解率也仅有30%左右,长期随访显示术后复发率和转移率仍然较高,亟需进一步优化新辅助治疗策略。

免疫检查点抑制剂的广泛应用为胃癌新辅助治疗带来新契机。CheckMate-649研究[10]确立了纳武利尤单克隆抗体联合化疗在晚期胃癌一线治疗价值。多项小样本量Ⅱ期临床试验提示新辅助免疫化疗(neoadjuvant immunochemotherapy,NAIC)对局部进展期胃癌也显示出良好的抗肿瘤效果,pCR从19.4%~33.3%不等[11-14]。这些研究结果提示,新辅助免疫化疗有可能提高胃癌病理学缓解率,但新辅助免疫化疗是否优于新辅助化疗尚无定论,亟需更多临床比较分析。

本研究采用回顾性队列研究设计方案,综合评估新辅助免疫化疗和新辅助化疗的临床疗效差异,对临床病理特征进行探索性临床疗效亚组分析,为新辅助免疫化疗用于局部进展期胃癌提供更多的临床证据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集2017年1月至2023年7月期间,陆军特色医学中心(大坪医院)和中国医科大学第一附属医院共243例局部进展期胃癌患者的临床资料,排除10名不符合纳入标准的患者后,共233例纳入下一步数据处理,其中包括接受新辅助免疫化疗的患者53例和接受新辅助化疗的患者180例。纳入标准:①经病理证实的胃/胃食管结合部腺癌,综合评估分期为ⅡA~ⅣA[美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第八版];②术前接受至少2个周期免疫联合化疗或化疗的新辅助治疗;③可提供新辅助治疗前后新鲜冻存的或经福尔马林固定后石蜡包埋的肿

瘤组织。排除标准:①诊断为转移性肿瘤;②未接受手术治疗;③死于其他疾病。本研究已获得陆军特色医学中心和中国医科大学第一附属医院伦理委员会审批(2023,No. 57);研究开展前已获得受试者的知情同意。

1.2 临床疗效评估

采用美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)的肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG)标准,通过对原发病灶的手术切除样本进行评估,确定新辅助治疗反应[9]。TRG评分标准如下,TRG 0:无癌细胞残留;TRG 1:仅见单个癌细胞或癌细胞簇;TRG 2:纤维化反应超过残余癌细胞;TRG 3:几乎无纤维化,可见大片癌细胞残留。

病理完全缓解定义为新辅助治疗后的肿瘤消退,在组织病理上未见残留肿瘤细胞。主要病理学缓解(major pathological response,MPR)定义为新辅助治疗后的肿瘤消退,在组织病理上残留肿瘤细胞占比≤10%。

1.3 TNM分期评估

采用AJCC第八版胃癌TNM分期对纳入研究的受试者进行评估,根据术前患者的影像学资料进行临床TNM(clinical TNM, cTNM)分期的评估,根据术后的病理结果进行新辅助治疗后病理TNM(yielding pathologic TNM, ypTNM)分期的评估。

1.4 倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)

倾向性评分匹配采用R 4.2.0软件的Matchlt、tableone、cobalt等语言包实现,校正阈值设定为0.1,采用near neighbor matching方法对年龄、性别、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分、肿瘤位置、分化程度、Lauren分型、临床T分期和临床N分期等因素进行了平衡,以尽量减少潜在的混杂和选择偏差。

1.5 统计学分析

采用R 4.2.0软件进行分析,计数资料以例(%)表示,不符合正态分布的计量资料用$M(P_{25},P_{75})$来表示,分类变量统计分析采用χ^2检验或Fisher精确检验,连续变量统计分析采用非参数检验(Mann-Whitney U test)。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

如图1所示,通过对陆军特色医学中心(大坪医院)和中国医科大学第一附属医院两家医院共243例接受新辅助治疗的局部进展期胃癌患者进行筛选,排除10例符合排除标准的患者后,共233例患者纳入进一步分析,其中53例患者接受新辅助免疫化疗,180例患者接受新辅助化疗。为减少潜在的混杂和选择偏差,对两组患者采用PSM匹配方法平衡2组基线特征,最终按1∶1比例匹配筛选出106例患者,其中新辅助免疫化疗组和新辅助化疗组各53例。

NAIC组中位年龄为63(55,68)岁,35例(66%)患者为男性。Lauren分型中,19例(36%)为肠型,19例(36%)为弥漫型,15例(28%)为混合型。

NAC组中位年龄为64(57,68)岁,37例(70%)患者为男性。其中18例(34%)为肠型,19例(36%)为弥漫型,16例(30%)为混合型。2组患者的基线临床病理特征的标准化平均差异(standardized mean difference, SMD)基本<0.1,表明基线均衡性较好(表1)。

2.2 新辅助免疫化疗与新辅助化疗组手术和病理结果

所有患者在完成新辅助治疗后接受了胃癌根治性切除术和D2淋巴结切除术。NAIC组中,25名(47%)患者接受了远端胃切除术,4名(8%)患者接受了近端胃切除术,24名(45%)患者接受了全胃切除术。NAIC组53名(100%)患者实现了R0切除,NAC组52名(98%)患者实现了R0切除。

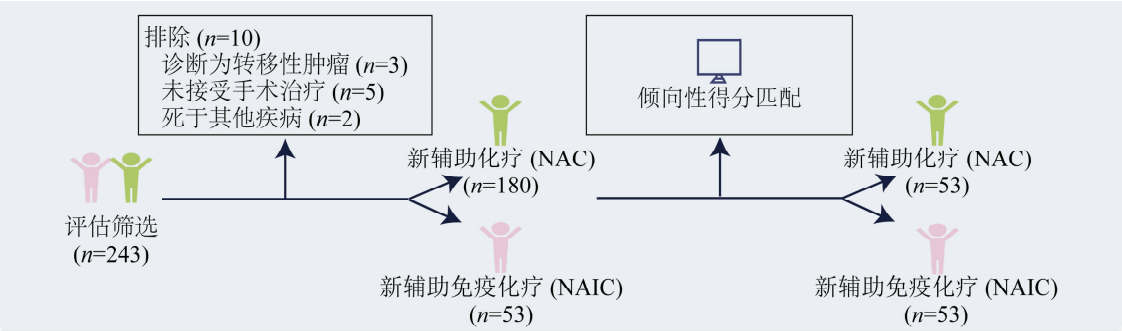


图1 局部进展期胃癌患者研究纳入受试者流程图

表 1 2 组局部进展期胃癌患者匹配前后基线资料[$M(P_{25},P_{75})$, 例(%)]

变量	匹配前				匹配后			
	NAIC 组(n=53)	NAC(n=180)	P	SMD	NAIC 组(n=53)	NAC(n=53)	P	SMD
年龄	63 (55, 68)	62 (56, 67)	0.500	0.21	63 (55, 68)	64 (57, 68)	0.600	0.06
性别			0.006	0.44			0.700	0.08
女性	18 (34)	100 (56)			18 (34)	16 (30)		
男性	35 (66)	80 (44)			35 (66)	37 (70)		
ECOG 评分			0.006	0.44			0.800	0.04
0	21 (40)	110 (61)			21 (40)	20 (38)		
1	32 (60)	70 (39)			32 (60)	33 (62)		
肿瘤位置			<0.001	0.57			0.500	0.13
胃	40 (75)	88 (49)			40 (75)	37 (70)		
胃食管结合部	13 (25)	92 (51)			13 (25)	16 (30)		
AJCC 分期			0.200	0.36			0.900	0.15
Ⅰ	3 (6)	9 (5)			3 (6)	2 (4)		
Ⅱ	16 (30)	45 (25)			16 (30)	14 (26)		
Ⅲ	32 (60)	102 (57)			32 (60)	34 (64)		
ⅣA	2 (4)	24 (13)			2 (4)	3 (6)		
组织学类型			0.400	0.14			0.500	0.12
腺癌	48 (91)	155 (86)			48 (91)	46 (87)		
印戒细胞癌	5 (9)	25 (14)			5 (9)	7 (13)		
分化程度			<0.001	0.76			0.500	0.22
高-中分化	18 (34)	10 (5)			18 (34)	19 (36)		
中-低分化	11 (21)	57 (32)			11 (21)	15 (28)		
低分化	24 (45)	113 (63)			24 (45)	19 (36)		
Lauren 分型			0.700	0.12			>0.900	0.05
肠型	19 (36)	74 (41)			19 (36)	18 (34)		
混合型	15 (28)	63 (35)			15 (28)	16 (30)		
弥漫型	19 (36)	43 (24)			19 (36)	19 (36)		
临床 T 分期			0.047	−0.29			0.600	−0.13
2	8 (15)	23 (13)			8 (15)	8 (15)		
3	21 (40)	43 (24)			21 (40)	16 (30)		
4	24 (45)	114 (63)			24 (45)	29 (55)		
临床 N 分期			0.600	0.19			0.600	0.04
0	8 (15)	43 (24)			8 (15)	11 (21)		
1	15 (28)	47 (26)			15 (28)	14 (26)		
2	18 (34)	57 (32)			18 (34)	13 (25)		
3	12 (23)	33 (18)			12 (23)	15 (28)		

SMD: 标准化平均差异

在原发肿瘤的术后病理评估方面,NAIC 组有 14 名(26%)患者达到 ypT0,而 NAC 组有 3 名(6%)患者达到 ypT0。关于新辅助治疗后的 Lauren 分型,NAIC 组有 10 名(19%)患者为肠型,19 名(36%)患者为弥漫型,11 名(21%)患者为混合型;而 NAC 组有 11 名(21%)患者为肠型,29 名(55%)患者为弥漫型,11 名(21%)患者为混合型。

在肿瘤病理退缩方面,NAIC 组(13 名, 25%)完全病理缓解(pCR;TRG 0)的比例显著高于 NAC 组(2 名, 4%, P<0.05,表 2)。在主要病理缓解(MPR;TRG 0/1)方面也观察到类似的结果,NAIC 组有 23 名(43%)患者实现了 MPR,而 NAC 组仅有 9 名(17%)患者实现 MPR。总体而言,NAIC 组 pCR 率和 MPR 率显著高于 NAC 组(P<0.05)。2 组患者在 Lauren 分

型、神经侵犯、病理 T 分期和 AJCC 分期等术后病理指标差异有统计学意义($P<0.05$),而在切除等级、手术方式、血管侵犯和术后病理 N 分期等其他指标差异无统计学意义($P>0.05$,表 2)。

表 2 新辅助免疫化疗与新辅助化疗的手术和病理结果
[例(%),$n=53$]

变量	NAIC 组	NAC	P
肿瘤退缩分级			0.010
0	13 (25)	2 (4)	
1	10 (19)	7 (13)	
2	15 (28)	20 (38)	
3	15 (28)	24 (45)	
MPR	23 (43)	9 (17)	0.003
R0 切除	53 (100)	52 (98)	>0.900
手术方式			0.400
远端胃切除术	25 (47)	18 (34)	
全胃切除术	24 (45)	29 (55)	
近端胃切除术	4 (8)	6 (11)	
Lauren 分型			0.017
pCR	13 (25)	2 (4)	
肠型	10 (19)	11 (21)	
混合型	11 (21)	11 (21)	
弥漫型	19 (36)	29 (55)	
血管侵犯情况			0.700
阳性	19 (36)	17 (32)	
阴性	34 (64)	36 (68)	
神经侵犯情况			<0.001
阳性	23 (43)	40 (75)	
阴性	30 (57)	13 (25)	
术后病理 T 分期			0.019
0	14 (26)	3 (6)	
1	4 (8)	1 (2)	
2	6 (11)	7 (13)	
3	14 (26)	20 (38)	
4	15 (28)	22 (42)	
术后病理 N 分期			0.200
0	27 (51)	17 (32)	
1	8 (15)	13 (25)	
2	8 (15)	9 (17)	
3	10 (19)	14 (26)	
AJCC 分期			0.005
pCR	13 (25)	2 (4)	
Ⅰ	9 (17)	4 (8)	
Ⅱ	11 (21)	19 (36)	
Ⅲ	16 (30)	25 (47)	
ⅣA	4 (8)	3 (6)	

2.3 新辅助免疫化疗与新辅助化疗的治疗相关不良反应

NAIC 组与 NAC 治疗方案任何等级的治疗相关不良反应(treatment-related adverse events, TRAEs)发生率相当(96.2% *vs* 96.2%);3 级或以上 TRAEs 发生率分别为 34.0%和 30.2%。最常见的 TRAEs 为中性粒细胞计数下降(50.9% *vs* 47.2%)、体质量下降(49.1% *vs* 50.9%)、恶心(45.3% *vs* 52.8%)、白细胞计数下降(35.8% *vs* 32.1%)、血小板计数下降(28.3% *vs* 26.4%)、贫血(22.6% *vs* 18.9%)、周围神经病变(15.1% *vs* 17.0%)和呕吐(13.2% *vs* 11.3%)。大多数 TRAEs 为 1 级或 2 级。

本研究中观察到的任何等级的免疫治疗相关 TRAEs 为甲状腺功能减退(3.8%)、垂体功能减退(3.8%)、甲状腺功能亢进(1.9%)、心肌炎(1.9%)和皮疹(1.9%)。表 3 显示了 TRAEs 的详细情况。总体而言,与新辅助化疗相比,新辅助免疫化疗并没有显著增加 TRAEs 发生率,本研究也没有观察到新发不良反应。

表 3 新辅助免疫化疗与新辅助化疗的治疗相关不良反应
[例(%),$n=53$]

变量	NAIC 组		NAC 组	
	所有不良反应	3 级不良反应	所有不良反应	3 级不良反应
治疗相关不良反应	51(96.2)	18(34.0)	51(96.2)	16(30.2)
中性粒细胞计数下降	27(50.9)	7(13.2)	25(47.2)	6(11.3)
血小板计数下降	15(28.3)	3(5.7)	14(26.4)	1(1.9)
白细胞计数下降	19(35.8)	5(9.4)	17(32.1)	4(7.5)
贫血	12(22.6)	2(3.8)	10(18.9)	2(3.8)
恶心	24(45.3)	1(1.9)	28(52.8)	2(3.8)
呕吐	7(13.2)	0	6(11.3)	0
腹泻	10(18.9)	0	9(17.0)	0
丙氨酸氨基转移酶升高	5(9.4)	0	9(17.0)	1(1.9)
天冬氨酸氨基转移酶升高	5(9.4)	0	8(15.1)	1(1.9)
高胆红素血症	3(5.7)	0	5(9.4)	1(1.9)
体质量下降	26(49.1)	5(9.4)	27(50.9)	5(9.4)
发热	1(1.9)	0	3(5.7)	1(1.9)
周围神经病变	8(15.1)	0	9(17.0)	0
手足综合征	6(11.3)	0	7(13.2)	2(3.8)
体力下降	9(17.0)	0	12(22.6)	1(1.9)
免疫治疗相关不良反应	6(11.3)	0	0	0
甲状腺功能亢进	1(1.9)	0	0	0
甲状腺功能减退	2(3.8)	0	0	0
皮疹	1(1.9)	0	0	0
垂体功能减退	2(3.8)	0	0	0
心肌炎	1(1.9)	0	0	0

2.4 新辅助免疫化疗和新辅助化疗用于胃癌的临床疗效亚组分析

肿瘤病理退缩的探索性亚组分析显示:与 NAC 组相比,除了女性、组织学类型为印戒细胞癌以及 Lauren 分型的弥漫型外,其余所有亚组观察到的比值比(odds

ratio, *OR*)均提示该亚组患者更能够从 NAIC 中获益(图 2)。在肠型亚组中,NAIC 组有 13 名(68.4%)患者实现了 MPR,而 NAC 组只有 2 名(11.1%),MPR 的 *OR* 值为 0.06(95%*CI*:0.01~0.34)。按临床 T 分期进行的亚组分析表明,在 T3~T4 亚组中, NAIC 组的肿瘤病理退缩程度显著优于 NAC 组(*OR*:0.25,95%*CI*:0.09~0.69)。按临床 N 分期进行的亚组分析表明,在 N2~N3 亚组中,与 NAC 相比,NAIC 对肿瘤病理退缩有益,MPR 的 *OR* 值为 0.16(95%*CI*:0.04~0.64)。此外,在年龄<65 岁(*OR*:0.21,95%*CI*:0.06~0.68)、男性亚组(*OR*:0.15,95%*CI*:0.05~0.47)、AJCC 分期中的Ⅲ~ⅥA 期亚组(*OR*:0.17,95%*CI*:0.05~0.60)、腺癌亚组(*OR*:0.18,95%*CI*:0.06~0.50)和高-中分化亚组(*OR*:0.05,95%*CI*:0.01~0.28)中,NAIC 的肿瘤病理退缩程度明显高于 NAC(图 2)。

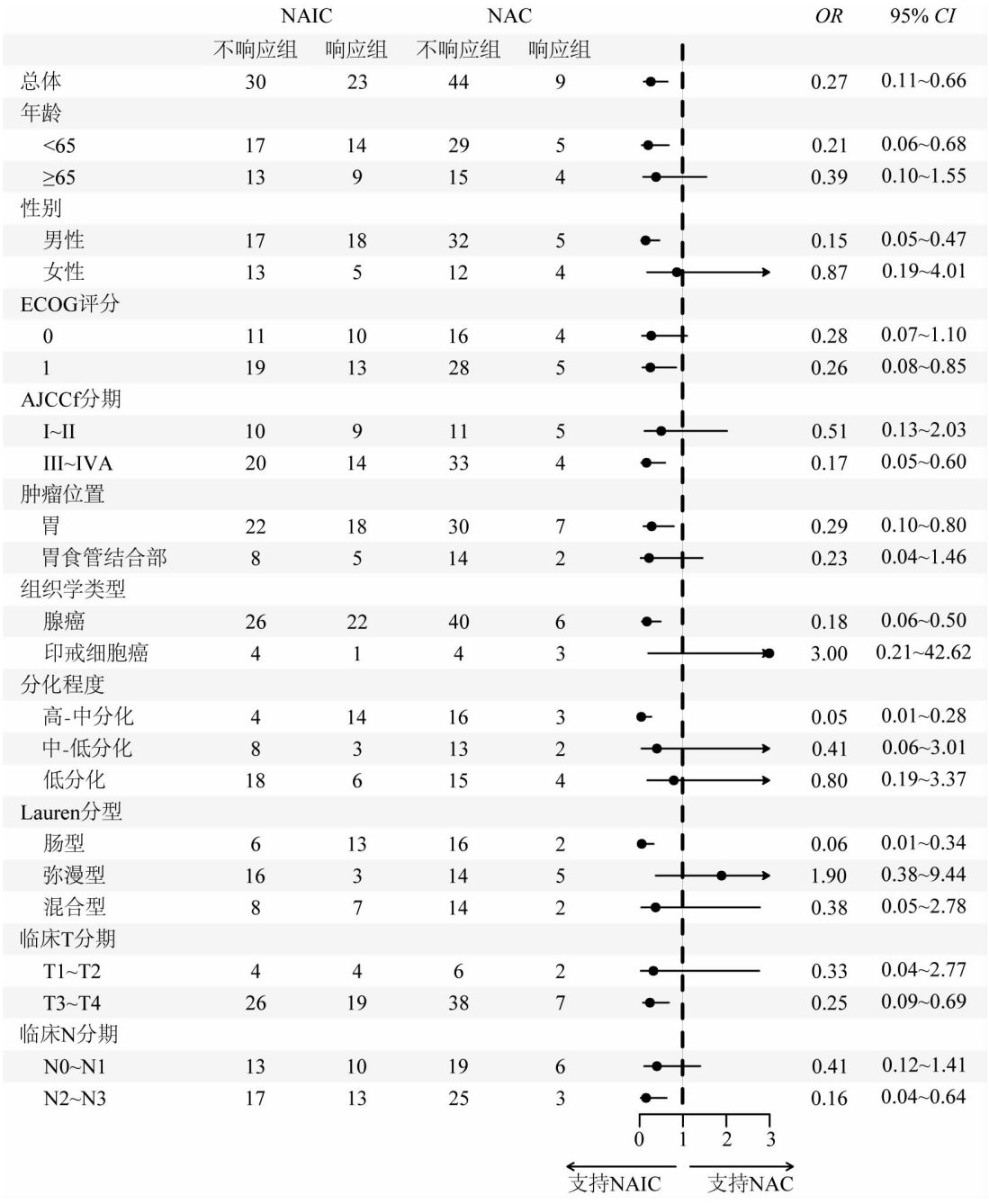


图 2　2 种新辅助治疗方案临床疗效的临床病理特征亚组分析

3 讨论

本研究回顾性分析局部进展期胃癌临床队列发现,新辅助免疫化疗比新辅助化疗获得更高的病理学缓解率,且安全可控,为胃癌新辅助免疫化疗提供了进一步的临床证据。近期多项小样本量Ⅱ期临床试验也证明了新辅助免疫化疗的有效性和安全性,也提示了新辅助免疫化疗在局部进展期胃癌的病理学缓解方面的优势[11-18]。一项前瞻性Ⅱ期试验将可切除的胃或胃食管结合部腺癌的患者随机分配接受3个周期的SOX/XELOX或特瑞普利单抗加SOX/XELOX治疗,接受5个周期的术后NAIC或NAC和特瑞普利单抗单药治疗6个月,与单独化疗相比,围手术期特瑞普利单抗联合化疗显著提高了主要病理学缓解的患者比例(20.0% *vs* 44.4%)和病理完全缓解率(7.4% *vs* 22.2%)[19]。DRAGON Ⅳ研究是首个评估围手术期免疫联合抗血管生成和化疗治疗可切除胃或胃食管结合部腺癌的Ⅲ期临床试验,研究结果显示卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼和化疗组的pCR率显著高于安慰剂联合阿帕替尼和化疗组(18.3% *vs* 5.0%)[20]。Ⅲ期KEYNOTE-585研究的中期分析显示在初治的局部进展期可切除的胃或胃食管结合部腺癌患者中,与安慰剂联合FLOT治疗相比,帕博利珠单抗联合FLOT具有更高的pCR率(17.0% *vs* 7.0%)[21];在无进展生存期(event-free survival, EFS)方面帕博利珠单抗组的中位EFS未达到,安慰剂组为30.9个月。MATTERHORN研究结果显示,与安慰剂+FLOT相比,围术期使用度伐利尤单抗+FLOT方案在不同地区、微卫星不稳定性(microsatellite instability,MSI)高表达和非MSI高表达的亚组中均展示出了显著的pCR获益(19% *vs* 7%)[22]。这些研究与本研究结果较为一致,为新辅助免疫化疗用于局部进展期胃癌提供了临床依据。

本研究中新辅助免疫化疗组和新辅助化疗组分别有27例(51%)和17例(32%)患者术后结节缩小至ypN0。既往发现新辅助治疗后病理N分期为ypN0是术前新辅助治疗用于局部进展期胃癌治疗响应的关键指标[23]。然而,本研究发现一些患者原发肿瘤显著降期,但转移性淋巴结退缩不明显,其原因可能与肿瘤异质性有关[24]。由于瘤内异质性,原发病灶和淋巴结程序性细胞死亡因子配体1(programmed cell death-ligand 1,PD-L1)表达水平和MSI状态可能存在差异,导致对新辅助免疫化疗的响应程度不同。最近的研究也表明,对于局部晚期非小细胞肺癌患者,新辅助免疫化疗可大幅诱导转移淋巴结的实质性反应[25]。虽然如此,免疫检查点抑制剂协同增敏新辅助化疗的具体机制仍有待研究。

为了探索新辅助治疗疗效影响因素,本研究进一步分析基线临床病理特征。研究结果显示,年龄<65岁、男性、AJCC分期的Ⅲ~ⅣA期、肿瘤位置位于胃体和胃窦、组织学类型的腺癌、高-中分化、肠型胃癌、临床T分期的T3~T4分期和临床N分期的N2~N3分期等临床病理特征更可能通过新辅助免疫化疗获益。既往多项研究也显示胃癌Lauren分型中的肠型胃癌更可能从免疫联合化疗中获益,而弥漫型胃癌更可能对免疫治疗产生抵抗[10,19,26-27],这些结果表明Lauren分型可能是胃癌免疫治疗的一个候选生物标志物。

本研究是一项回顾性研究,具有一定局限性。首先,新辅助免疫化疗组的样本量相对较小,2组样本量不均衡,虽然通过PSM的方法使得2组基线资料可比,但仍存在一定的偏倚。其次,由于随访资料不完善,本研究缺乏生存数据,无法证明病理学缓解是否能够成功转化为患者生存获益。此外,本研究缺乏对PD-L1表达联合阳性评分(combined positive score,CPS)、MSI、错配修复功能(mismatch repair,MMR)和EB病毒(Epstein-Barr virus,EBV)等免疫治疗生物标志物的深入分析,以及新辅助治疗周期数、生化指标和肿瘤标志物等对临床疗效的影响。因此,前瞻性多中心随机对照临床试验,将有利于进一步评估本研究发现的临床疗效和生物标志物。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] SIEGEL R, MILLER K, FUCHS H E, *et al*. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71: 33-37. DOI: 10.3322/caac.21654.

[2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *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.

[3] HAN B, ZHENG R, ZENG H, *et al*. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.

[4] SANO T, COIT D G, KIM H H, *et al*. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(2): 217-225. DOI: 10.1007/s10120-016-0601-9.

[5] CUNNINGHAM D, ALLUM W H, STENNING S P, *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.

[6] AL-BATRAN S E, 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 T, LIANG H, LI Z Y, *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] WANG F H, ZHANG X T, 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, 2024, 44(1): 127-172. DOI: 10.1002/cac2.12516.

[9] AJANI J A, D'AMICO T A, BENTREM D J, *et al*. Gastric cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(2): 167-192. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0008.

[10] JANJIGIAN Y Y, 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.

[11] JIANG H P, YU X F, 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.

[12] GUO H H, DING P A, SUN C Y, *et al*. Efficacy and safety of sintilimab plus XELOX as a neoadjuvant regimen in patients with locally advanced gastric cancer: a single-arm, open-label, phase II trial[J]. Front Oncol, 2022, 12: 927781. DOI: 10.3389/fonc.2022.927781.

[13] LIN J L, LIN J X, LIN J P, *et al*. Safety and efficacy of camrelizumab in combination with nab-paclitaxel plus S-1 for the treatment of gastric cancer with serosal invasion[J]. Front Immunol, 2021, 12: 783243. DOI: 10.3389/fimmu.2021.783243.

[14] YIN Y P, 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.

[15] ZHANG X C, ZHANG C T, HOU H L, *et al*. Neoadjuvant PD-1 blockade plus chemotherapy versus chemotherapy alone in locally advanced stage II-Ⅲ gastric cancer: a single-centre retrospective study[J]. Transl Oncol, 2023, 31: 101657. DOI: 10.1016/j.tranon.2023.101657.

[16] YUAN S Q, NIE R C, JIN Y, *et al*. Perioperative PD-1 antibody toripalimab plus SOX or XELOX chemotherapy versus SOX or XELOX alone for locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Results from a prospective, randomized, open-label, phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16_suppl): 4001. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.4001.

[17] JIANG Q, LIU W Z, ZENG X Y, *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.

[18] SU J, GUO W H, CHEN Z A, *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.

[19] YUAN S Q, NIE R C, 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.

[20] LI C, ZHENG Y, SHI Z, *et al*. 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)[J]. Ann Oncol, 2023, 34: S852. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.1425.

[21] AL-BATRAN S E, SHITARA K, FOLPRECHT G, *et al*.

Pembrolizumab plus FLOT *vs* FLOT as neoadjuvant and adjuvant therapy in locally advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: Interim analysis of the phase 3 KEYNOTE-585 study[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(3_suppl): 247. DOI: 10.1200/jco.2024.42.3_suppl.247.

[22] JANJIGIAN Y Y, AL-BATRAN S E, WAINBERG Z A, *et al*. Pathological complete response (pCR) to 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) with or without durvalumab (D) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): Subgroup analysis by region from the phase 3, randomized, double-blind MATTERHORN study[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(3_suppl): LBA246. DOI: 10.1200/jco.2024.42.3_suppl.lba246.

[23] IKOMA N, ESTRELLA J S, HOFSTETTER W, *et al*. Nodal downstaging in gastric cancer patients: promising survival if ypN0 is achieved[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(7): 2012-2017. DOI: 10.1245/s10434-018-6471-0.

[24] PRASETYANTI P R, MEDEMA J P. Intra-tumor heterogeneity from a cancer stem cell perspective[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 41. DOI: 10.1186/s12943-017-0600-4.

[25] ZHAI W Y, ZHAO Z R, CHEN S, *et al*. Response of primary tumor and lymph node in non-small cell lung cancer after neoadjuvant immunotherapy: a pooled analysis[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(9): e005160. DOI: 10.1136/jitc-2022-005160.

[26] KANG Y K, CHEN L T, RYU M H, *et al*. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(2): 234-247. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00692-6.

[27] KANG Y K, BOKU N, SATOH T, *et al*. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 390(10111): 2461-2471. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31827-5.

(**收稿**:2024-05-20;**修回**:2024-07-25)

(编辑 邓强庭)