

微卫星稳定的进展期胃癌行免疫联合化疗后完全缓解1例

石健¹, 赵伟^{2*}

¹青岛大学附属医院第一临床医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院肝胆胰外科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年4月15日; 录用日期: 2024年5月11日; 发布日期: 2024年5月15日

摘要

目的: 探讨微卫星稳定的进展期胃癌的治疗方案, 为此类疾病的治疗提供参考。方法: 通过收集一例微卫星稳定的进展期胃癌患者的病历资料并结合相关临床实验及文献进行探讨。结果: 患者为51岁中年男性, 通过结合影像学、胃镜及病理结果, 该患者临床诊断为进展期胃癌、肝继发恶性肿瘤、腹腔淋巴结转移。根据实际情况, 该患者首先行2程免疫联合化疗, 具体方案: 信迪利单抗联合白蛋白结合型紫杉醇、奥沙利铂、替吉奥。经治疗后评估肿瘤大小较前明显缩小, 达到手术指征, 遂实施手术治疗, 术后病理示送检各组织均未检测出肿瘤组织。结论: 患者治疗过程中具体用药应根据患者实际情况决定, 对于微卫星稳定的胃癌患者, 可通过行免疫联合化疗的方式改善肿瘤组织的免疫微环境, 提高其对于免疫治疗的敏感性, 改善疾病预后。

关键词

微卫星稳定, 进展期胃癌, 免疫联合化疗, 免疫微环境, 病例报告

A Case of Microsatellite-Stabilized Advanced Gastric Cancer with Complete Remission after Immunotherapy Combined with Chemotherapy

Jian Shi¹, Wei Zhao^{2*}

¹The First Clinical Medical College, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 石健, 赵伟. 微卫星稳定的进展期胃癌行免疫联合化疗后完全缓解 1 例[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 859-864. DOI: 10.12677/acm.2024.1451500

Abstract

Objective: To explore the microsatellite stable treatment of advanced gastric cancer, and provide reference for the treatment of this disease. **Methods:** The medical records of a microsatellite stable patient with advanced gastric cancer were collected and discussed in combination with relevant clinical experiments and literature. **Results:** The patient was a 51-year-old middle-aged male. Through the combination of imaging, gastroscopy and pathological results, the patient was clinically diagnosed as advanced gastric cancer, secondary malignant tumor of liver, and abdominal lymph node metastasis. According to the actual situation, the patient was first treated with two courses of immunotherapy combined with chemotherapy, and the specific program was Xindilimab combined with albumin-binding paclitaxel, oxaliplatin, and tegeo. After treatment, the tumor size was significantly smaller than before, reaching the surgical indication, so the surgical treatment was carried out. Postoperative pathology showed that no tumor tissue was detected in the tissues submitted for examination. **Conclusion:** The specific drug use in the treatment of patients should be determined according to the actual situation of the patients. For patients with gastric cancer with microsatellite stability, the immune microenvironment of tumor tissue can be improved, the sensitivity of tumor tissue to immunotherapy can be improved, and the prognosis of the disease can be improved.

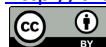
Keywords

Microsatellite Stability, Advanced Gastric Cancer, Immune Combined Chemotherapy, Immune Microenvironment, Case Report

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

根据世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC) 2020 年数据统计结果显示, 胃癌发病率居恶性肿瘤第 5 位, 我国胃癌患者每年新增约 48 万例, 死亡约 37 万例[1]。现今多种治疗手段被用于胃癌患者的治疗, 本文拟对我院 1 例微卫星稳定(microsatellite stable, MSS)的进展期胃癌患者的治疗方案进行分析总结, 现报道如下。

2. 病例

患者, 男, 51 岁, 2022 年 6 月 16 日因“上腹痛 6 月余”住院治疗。体格检查: 患者体重 6 月来减轻 3 kg, 全身浅表淋巴结未见肿大, 神经系统体征(NS) (-)。患者于 2022 年 6 月 17 日行上腹部增强 CT (图 1), 提示: ① 胃小弯胃壁不均匀增厚; ② 周围腹腔内见多发肿大淋巴结; ③ 肝左外叶见稍低强化肿块, 边界不清, 直径约 64 mm。胃镜所见: 胃窦见一巨大不规则溃疡, 底部不平整, 边缘不规则堤样隆起, 周边粘膜粗糙不平。胃镜活检示: 胃窦中 - 低分化腺癌(图 2)。免疫组化结果: HER2 (0), PD-L1-22C3 (CPS 约 1), 错配修复蛋白: PMS2 (+), MLH1 (+), MSH2 (+), MSH6 (+), 提示微卫星稳定; EBER (原位杂交) (-)。术前诊断: 胃恶性肿瘤 T4aN3aM1 (AJCC 8th)、肝继发恶性肿瘤、腹腔淋巴结肿大。

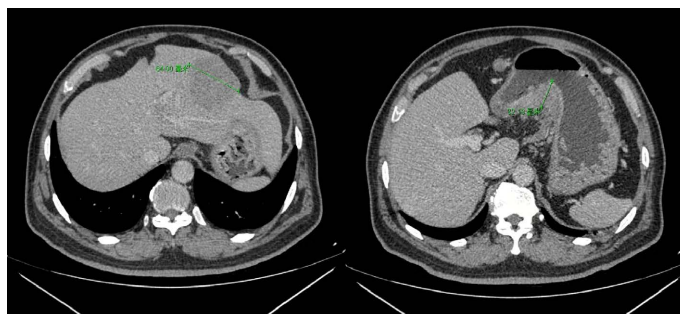


Figure 1. Augmented CT image of the upper abdomen on June 17, 2022. Left 1 is the diameter of the tumor in the left lateral lobe of the liver, left 2 is the thickness of the gastric wall at the lesser curvature

图 1. 2022 年 6 月 17 日上腹部增强 CT 图。左 1 为肝左外叶肿瘤直径，左 2 为胃小弯侧胃壁厚度

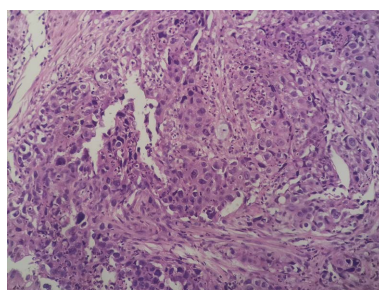


Figure 2. Endoscopic biopsy pathology (HE, $\times 200$)

图 2. 胃镜活检病理图(HE, $\times 200$)

该病人初始诊断为仅为单一远处转移的胃癌，即肝左外叶的转移，不伴有其他非治愈因素。根据《胃癌诊疗指南(2022 年版)》[2]指出，此类病人在队列研究中显示通过转化治疗使肿瘤缩小后，部分患者实现 R0 切除术。所以该仅推荐在临床研究中积极考虑。结合我院目前没有该类临床研究，并且和病人家属充分沟通获得理解，建议先行转化治疗。此外考虑到只有肿瘤退缩后才可能实现 R0 切除，所以强调高效缩瘤，在患者能耐受的情况下，积极考虑 3 药化疗方案。患者分别于 2022 年 6 月 23 日、2022 年 7 月 15 日行免疫治疗联合化疗，具体用药：信迪利单抗 200 mg d5，白蛋白结合型紫杉醇 350 mg d1，奥沙利铂 150 mg d2，替吉奥 40 mg bid d1-10。治疗过程中患者未出现恶心、呕吐等胃肠道反应，未出现骨髓抑制。

为评估治疗结果，患者于 2022 年 8 月 2 日行上腹部增强 CT (图 3)，结果示：① 胃小弯胃壁轻度增厚，较前所示范围明显减小；② 周围腹腔内可见多发肿大淋巴结，较前减小、减少；③ 肝左外叶可见稍低密度肿块影，强化不著，边界不清，直径约 43 mm，较前减小。影像学评估为部分缓解。影像学示原发灶和转移灶均明显减少，说明患者对该治疗方案敏感。同时患者感觉一般情况好转，上腹部不适的症状明显减轻。为避免长时间药物应用导致的不良反应及手术并发症增多，因此决定行手术治疗。患者于 2022 年 8 月 3 日行“远端胃大部分切除术、肝左外叶切除术、腹腔淋巴结清扫术”。术后送检病理组织(图 4)经充分取材，远端胃手术标本纤维性瘤床内未见肿瘤残留，淋巴结和肝组织内见大量慢性炎细胞浸润，纤维组织明显增生，未查见肿瘤细胞。

为明确治疗效果患者于 2022 年 8 月 8 日复查上腹部 ct 平扫，结果示：① 胃部分缺如，吻合口稍厚；② 肝部分缺如，残肝未见明显异常密度影；③ 上腹部腹腔和腹膜后未见明显肿大淋巴结。患者复查血常规、肝功、肾功均正常。

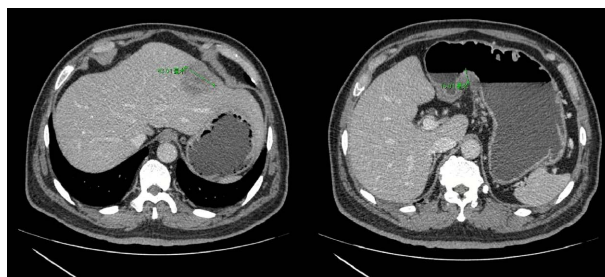


Figure 3. Contrast-enhanced CT of the upper abdomen on August 2, 2022. Left 1 is the diameter of the tumor in the left lateral lobe of the liver, left 2 is the thickness of the gastric wall at the lesser curvature

图 3. 2022 年 8 月 2 日上腹部增强 CT 图。左 1 为肝左外叶肿瘤直径, 左 2 为胃小弯侧胃壁厚度

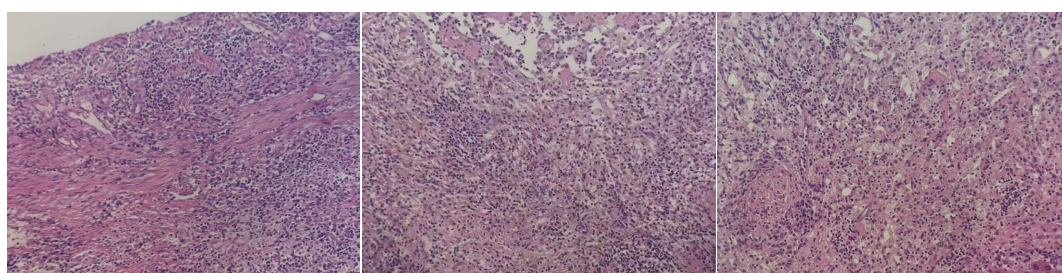


Figure 4. Left 1 is the pathological map of gastric tumor bed (HE, $\times 200$), the second on the left is the pathological map of lymph nodes (HE, $\times 200$), left 3 is the pathological map of the left external lobe of liver (HE, $\times 200$)

图 4. 左 1 为胃组织瘤床病理图(HE, $\times 200$), 左 2 为淋巴结病理图(HE, $\times 200$), 左 3 为肝左外叶病理图(HE, $\times 200$)

3. 讨论

胃癌往往会因为缺乏特异性的临床表现, 早期难以诊断, 以至于多数患者在被确诊时已处于肿瘤进展期, 约占 90%, 错失最佳治疗时机[3]。对于进展期胃癌患者, 以抗肿瘤药物为主的综合治疗为目前国际上公认的首选方案, 其主要目标在于延长患者生存时间和改善患者生存质量。2021 版中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南重点论述了抗肿瘤药物中免疫药物的选择, 同时对不同程序性死亡受体-1 (programmed death protein-1, PD-1)单抗药物在不同人群中应用的效果作出了相应阐述, 该指南对于错配修复缺陷/高度微卫星不稳定(different mismatch repair/microsatellite instability-high, dMMR/MSI-H)胃癌人群的免疫治疗, 做出了相应规范, 将纳武利尤单抗、帕博利珠单抗纳入到诊疗指南中[4]。

PD-1 抑制剂可阻断 T 细胞上 PD-1 受体与程序性细胞死亡配体 1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 之间结合, 进而增强免疫细胞杀伤肿瘤细胞的活性[5]。然而并非所有人对免疫抑制剂均具有敏感性, 微卫星状态可分高度微卫星不稳定、中度微卫星不稳定、低度微卫星不稳定及微卫星稳定, 微卫星稳定患者对于以免疫检查点抑制剂为主的单一免疫治疗并不敏感, 其主要原因可能在于此类患者免疫微环境 (tumor immune microenvironment, TIME) 中的主要组织相容性复合物 I (major histocompatibility complex-I, MHC-I) 类分子的表达低下, 肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) 数量少及活性低, 免疫抑制细胞数量多以及肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 低等[6]。

有研究表明[7], 免疫药物与化疗药物联合应用, 如免疫药物联合应用紫杉类、铂类、氟尿嘧啶类、烷化剂等, 可改善肿瘤细胞的免疫微环境, 主要表现在增加肿瘤 PD-L1 的表达、减少免疫抑制细胞及其分泌的免疫抑制物质、增加肿瘤浸润淋巴细胞数量等, 进而提高机体对于免疫治疗的敏感性。

有关胃癌一线免疫治疗的探索仍在进行,目前数个国际多中心III期随机对照研究已公布其研究结果。2020年欧洲肿瘤内科学会(ESMO)公布的CheckMate-649研究结果显示[8],应用纳武利尤单抗联合化疗一线治疗进展期胃癌,在全人群中无论CPS值,患者中位生存期限(median overall survival, mOS) = 13.80,无进展生存期(median progression-free survival, mPFS) = 7.70。而单纯化疗在全人群中无论CPS值,患者mOS = 11.60, mPFS = 6.90。相较而言纳武利尤单抗联合化疗具有改善患者疾病预后的作用。此实验的结果对于胃癌一线治疗的方案起到了改写的作用,纳武利尤单抗逐渐作为进展期胃癌的推荐治疗方案。

而根据另一实验ORIENT-16研究表明[9],应用信迪利单抗联合化疗一线治疗进展期胃癌,在全人群中无论CPS值,患者mOS = 15.20, mPFS = 7.10。而单纯化疗在全人群中无论CPS值,患者mOS = 12.30, mPFS = 5.70。同时ORIENT-16研究指出,在不同PD-L1表达水平的前提下,中国胃癌患者中应用信迪利单抗联合化疗均能有生存获益,显著降低了总体人群的死亡风险。根据CheckMate-649研究及ORIENT-16研究可以看出在综合考虑患者身体状况及临床试验结果,该患者选择信迪利单抗治疗。

对于进展期胃癌化疗方案的选择,目前主要应用的药物有紫杉类、铂类、氟尿嘧啶类[10]。奥沙利铂作为化疗常用药物,能在肿瘤细胞DNA链间形成交联,影响复制和转录[11],同时减少肿瘤细胞合成的免疫抑制因子,抑制肿瘤生长速度[12]。替吉奥是一种新型氟尿嘧啶类抗肿瘤药物,可在肝脏内生成5-氟尿嘧啶,通过干扰蛋白合成具有良好抗肿瘤效果[13]。紫杉醇常被用于晚期胃癌的化疗,其中白蛋白结合型紫杉醇可使肿瘤组织局部产生相对高浓度的紫杉醇,同时也提高人体中紫杉醇的转运、吸收和药物利用率,从而增强对杀伤肿瘤细胞的能力,同时减少不良反应少[14]。有研究表明[15],奥沙利铂联合替吉奥(SOX方案)相较于顺铂联合替吉奥(SP方案)中性粒细胞减少率及贫血发生率更低,进展期胃癌治疗有效率得到提高,患者OS及PFS得到改善。而根据刘子田[16]等人的研究在SOX方案上加用白蛋白结合型紫杉醇治疗进展期胃癌,其客观缓解率(objective response rate, ORR)为62.5%,显著高于单纯SOX方案的38.5%。在本例患者体力状态较好的前提下,化疗方案选择白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂、替吉奥。

综合临床试验结果及文献分析我们认为,胃癌患者治疗方案应根据患者的体力状态、并发症、毒性反应以及药物敏感性等选择。本例患者其免疫组化示微卫星稳定,HER2阴性,CPS约为1,因此选择免疫联合化疗方案,本例患者根据实际情况选择了信迪利单抗联合白蛋白结合型紫杉醇、奥沙利铂、替吉奥方案,从而改善了肿瘤细胞的免疫微环境,对于患者肿瘤完全缓解起到了促进作用。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胃癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(9): 1137-1164.
- [3] 朱小轩, 刘海鹏, 景钦东, 等. SOX方案联合甲磺酸阿帕替尼转化治疗不可切除胃癌2例[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(2): 267-271.
- [4] Tang, L.L., Chen, Y.P., Chen, C.B., et al. (2021) The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Communications (London)*, **41**, 1195-1227. <https://doi.org/10.1002/cac2.12218>
- [5] Borst, J., Busselaar, J., Bosma, D.M.T., et al. (2021) Mechanism of Action of PD-1 Receptor/Ligand Targeted Cancer Immunotherapy. *European Journal of Immunology*, **51**, 1911-1920. <https://doi.org/10.1002/eji.202048994>
- [6] Ganesh, K., Stadler, Z.K., Cercek, A., et al. (2019) Immunotherapy in Colorectal Cancer: Rationale, Challenges and Potential. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 361-375. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0126-x>
- [7] Salas-Benito, D., Pérez-Gracia, J.L., Ponz-Sarvisé, M., et al. (2021) Paradigms on Immunotherapy Combinations with

- Chemo-Therapy. *Cancer Discovery*, **11**, 1353-1367. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1312>
- [8] Janjigian, Y.Y., Shitara, K., Moehler, M., *et al.* (2021) 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. *The Lancet*, **398**, 27-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2)
- [9] Xu, J., Jiang, H., Pan, Y., *et al.* (2021) LBA53 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. *Annals of Oncology*, **32**, S1331. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2133>
- [10] 宗杰, 王岩, 徐建明, 等. 影响晚期胃癌患者疗效和预后的相关因素分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(8): 721-725.
- [11] 安红娟. 鸦胆子油联合奥沙利铂、替吉奥对 III~IV 期胃癌患者血清肿瘤标志物水平及生存质量的影响[J]. 包头医学, 2021, 45(3): 42-43.
- [12] 周志峰, 叶炆凤. 奥沙利铂、卡培他滨联合紫杉醇脂质体新辅助化疗治疗进展期胃癌的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(23): 69-72.
- [13] Takahari, D., Chin, K., Ishizuka, N., *et al.* (2019) Multicenter Phase II Study of Trastuzumab with S-1 plus Oxaliplatin for Chemotherapy-Naïve, HER2-Positive Advanced Gastric Cancer. *Gastric Cancer*, **22**, 1238-1246. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00973-5>
- [14] 张峻霄, 胡春燕, 楚光华, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合铂类对晚期妇科肿瘤患者的疗效及并发症分析[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(10): 118-120.
- [15] 李龙, 丁霏霏, 赵斌, 等. 替吉奥联合奥沙利铂对比替吉奥联合顺铂治疗晚期胃癌的 Meta 分析[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2022, 16(5): 382-388.
- [16] 刘子田, 王晓阳, 祝新, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂和替吉奥在局部不可切除的进展期胃癌转化治疗中的应用[J]. 中国现代普通外科进展, 2021, 24(5): 374-377+383.