

PD-1单抗联合铂类 + 替吉奥化疗 用于局部进展期胃癌新辅助 治疗近期效果研究

梁浣茹¹, 袁 慧¹, 吴正升², 周连帮^{1*}

¹安徽医科大学第二附属医院普外科, 安徽 合肥

²安徽医科大学基础医学院病理学教研室, 安徽 合肥

收稿日期: 2023年10月8日; 录用日期: 2023年11月3日; 发布日期: 2023年11月9日

摘 要

目的: 探讨程序性细胞死亡受体1 (programmed death receptor 1, PD-1)药物联合铂类 + 替吉奥用于局部进展期胃癌新辅助治疗的有效性与安全性。方法: 回顾性分析安徽医科大学第二附属医院2018年至2023年3月收治的53例接受术前新辅助治疗的局部进展期胃腺癌患者(cT3-4aNxM0)的临床资料。依据是否使用PD-1, 分为对照组与观察组, 对照组(n = 28)应用铂类(奥沙利铂/洛铂/顺铂) + 替吉奥方案, 观察组(n = 25)在对照组基础上加用PD-1抑制剂(卡瑞利珠单抗12例/信迪利单抗13例), 比较两组患者3周期术前化疗后临床疗效、药物不良反应, 对于行D2标准根治术患者, 比较其临床特点: R0切除率、肿瘤退缩分级、主要病理缓解(major pathologic response, MPR)率等。再通过单因素及多因素回归分析探索影响MPR的危险因素。结果: 观察组肿瘤客观缓解率优于对照组, 两组疾病控制率、CEA/CA199降低值无明显差异。药物不良反应方面, 观察组反应性皮肤毛细血管增生症(reactive cutaneous capillary endothelial proliferation, RCCEP)/药物性皮炎、肝肾功能损伤方面高于对照组, 以I~II度为主。观察组组内比较, 卡瑞利珠单抗组RCCEP/药物性皮炎高于信迪利单抗组, 余无差异。手术病人中, 观察组MPR高于对照组, TRG分级、肿块长径、手术时间、淋巴结转移、脉管癌栓侵犯情况低于对照组; R0切除率、pCR等无统计学差异。PD-1的使用是MPR的保护因素。结论: PD-1单抗与铂类 + 替吉奥联用于局部进展期胃癌术前新辅助治疗, 较单纯化疗可有效降低肿瘤退缩分级, 提高MPR, 近期疗效更佳。但需及时关注药物毒副反应。

关键词

局部进展期胃癌, 新辅助化疗, PD-1, 卡瑞利珠单抗, 信迪利单抗

*通讯作者。

A Study on the Latest Results of Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer Utilising PD-1 Monoclonal Antibody in Combination with Platinum Antineoplastic Agent and Tegafur Chemotherapy

Huanru Liang¹, Hui Yuan¹, Zhengsheng Wu², Lianbang Zhou^{1*}

¹Department of General Surgery, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

²Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: Oct. 8th, 2023; accepted: Nov. 3rd, 2023; published: Nov. 9th, 2023

Abstract

Objective: To investigate the efficacy and safety of programmed cell death receptor1 (PD-1) monoclonal antibody combined with platinum antineoplastic agent + tegafur for neoadjuvant chemotherapy of locally advanced gastric cancer. **Methods:** Clinical data of 53 patients with locally advanced gastric cancer adenocarcinoma (cT3-4aNxM0) who received preoperative neoadjuvant chemotherapy from 2018 to March 2023 at the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University were retrospectively analyzed. Based on whether PD-1 was used or not, they were divided into the control group and the observation group. The control group (n = 28) was treated with platinum (oxaliplatin/lobaplatin/cisplatin) + tegafur regimen, and the observation group (n = 25) was treated with the addition of a PD-1 inhibitor (Carelizumab in 12 cases/Sintilimab in 13 cases) on top of the control group. All of them were treated with 3 cycles of preoperative chemotherapy. The clinical efficacy and adverse reactions of the two groups were compared. The clinical characteristics of patients who underwent D2 standard radical surgery were compared: R0 resection rate, tumor regression grade, major pathologic response (MPR) rate, etc. The risk factors affecting MPR were then explored by univariate and multivariate regression analysis. **Results:** The objective remission rate of the observation group was better than that of the control group, and there was no significant difference between the two groups in terms of disease control rate and CEA/CA199 reduction value. Regarding adverse events, the observation group was higher than the control group in terms of reactive cutaneous-capillary endothelial proliferation/drug eruption and hepatic and renal function impairment, predominantly of I~II degree. As for intra-group comparison, RCCEP/eruption was higher in the carelizumab group than in the sintilimab group, and there was no difference in the rest. Among the surgical patients, MPR was higher in the observation group than in the control group, and TRG grade, mass length diameter, operation time, lymph node metastasis, and vascular cancer thrombus invasion were lower than those in the control group; the differences in R0 resection rate and pCR were not statistically significant. The use of PD-1 was a protective factor for MPR. **Conclusion:** PD-1 monoclonal antibody combined with chemotherapy for preoperative neoadjuvant treatment of locally advanced gastric cancer can effectively reduce tumor regression grade and improve MPR than chemotherapy alone, with better

recent efficacy. However, timely attention should be paid to the drug toxicity.

Keywords

Locally Advanced Gastric Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, PD-1, Carelizumab, Sintilimab

Copyright © 2023 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

由于早期胃癌(I、IIA 期)症状隐匿,目前尚无简便而有效的诊断方法进行全体人群普查,我国多数患者确诊时已为进展期(IIIB、III、IV 期),治疗效果不尽人意。总体 5 年生存率不足 50% [1] [2]。胃癌外科已初步达成共识:单纯外科手术无法使进展期胃癌达到生物学意义上的根治,即使扩大切除和扩大淋巴结清扫范围也依然如此,因此需多学科综合治疗[3]。术前新辅助治疗越来越广泛用于进展期胃癌。既往研究表明,术前新辅助治疗可使肿瘤缩小,达到降期、提高 R0 切除率效果,同时可消灭微小转移灶、减少术后复发转移风险,使患者长期生存获益[4] [5]。以程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1)作为靶点的新型药物可调节人体自身免疫系统,利用 T 细胞杀伤肿瘤细胞,表现出可观的抗肿瘤有效性和可靠的安全性[6] [7],在新辅助治疗中有广阔前景。本研究旨在观察国产 PD-L1 抑制剂卡瑞利珠单抗与信迪利单抗联合铂类 + 替吉奥方案用于局部进展期胃癌的近期有效性及安全性,为术前新辅助治疗选择提供依据。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选取安徽医科大学第二附属医院 2018 年至 2023 年 3 月收治的接受术前新辅助治疗的局部进展期胃癌患者临床资料。研究纳入标准:① 经组织学或细胞学证实的局部进展期胃腺癌(包括贲门癌和胃食管结合部癌),分期 T3-4aNxM0;② Karnofsky 功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分 > 70 分;③ 至少有一个可测量病灶;④ 外科评估可行新辅助治疗(根据肿瘤位置和心肺功能等评估)。排除标准:① 伴有化疗禁忌症的晚期胃癌病人;② 既往接受过抗 PD-1、抗 PD-L1 或血管内皮生长因子受体、或酪氨酸激酶抑制剂治疗的患者;③ 过去罹患过其他可能影响患者结局的恶性肿瘤;④ 存在严重器官功能不全,或有自身免疫疾病史、免疫功能缺陷。依据上述标准,共纳入 53 例患者,其中男性 43 例,女性 10 例,年龄 32~83 岁,平均年龄 66.17 ± 10.50 岁,病变部位:胃食管结合部及贲门 26 例,胃底胃体 16 例,胃窦部 7 例,全胃 4 例。

依据是否使用 PD-1 药物,将患者分为观察组(n = 25)与对照组(n = 28),均行 3 周期术前新辅助治疗。本研究通过我院伦理委员会批准(NOAH-GC203)。

2.2. 研究方法

2.2.1. 治疗方案

对照组用药方案为奥沙利铂(130 mg/m^2 , ivgtt, d1)/洛铂(50 mg/m^2 , ivgtt, d1)/顺铂(80 mg/m^2 , ivgtt, d1) +

替吉奥(40 mg/m², po, bid, d1-14), 21 天为 1 个周期, 进行 3 周期术前化疗。观察组在对照组基础上每周联合 PD-1 抑制剂治疗(针对 PD-1 的卡瑞利珠单抗 200 mg, ivgtt, d1 或针对 PD-L1 的信迪利单抗 200 mg, ivgtt, d1)。首次化疗前依据增强 CT 确定肿瘤浸润程度, 记录肿瘤学指标, 治疗住院期间均辅以质子泵抑制剂抑酸、水化、保肝、止吐等处理, 并进行问诊、血常规及肝肾功能等检查。所有患者新辅助治疗结束 3~4 周后, 复查肿瘤四项, 并行增强 CT 等影像学检查评估治疗效果。

2.2.2. 手术方式

对于纳入本次研究中有手术指征者, 排除手术禁忌, 行腹腔镜手术治疗, 肿瘤位于胃窦者行远端胃 D2 根治术, 位于近端胃或侵及全胃者行全胃 D2 根治术。切送标本进一步分析。术中探查发现失去根治性手术机会者, 行姑息性手术。

2.3. 观察指标及评定标准

2.3.1. 化疗疗效及不良反应评价

1) 根据实体瘤评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1 评价两组胃癌患者影像学治疗效果, 评估等级分为: 完全缓解(Complete Response, CR): 在结束治疗后癌灶彻底消失持续 4 周以上, 所有病理性淋巴结短轴均小于 10 mm; 部分缓解(Partial Response, PR): 治疗后癌灶虽不完全缓解, 但靶病灶长径之和较前缩小 > 30%; 病情稳定(Stable Disease, SD): 癌灶最大径之和持续 4 周以上保持缩小不足部分缓解标准, 或增加不足疾病进展标准, 或各个病灶长径乘积后加和结果较前缩小 < 50%, 或增大 ≤ 25%; 疾病进展(Progressive Disease, PD): 癌灶最大径之和较前增加 > 25%或有癌灶新发, 或新发癌性胸腹水。客观缓解率(Objective Response Rate, ORR): 为完全缓解率与部分缓解率之和; 疾病控制率(Disease Control Rate, DCR): 为完全缓解率、部分缓解率与疾病稳定率之和。

2) 比较纳入患者新辅助治疗前后肿瘤标记物 CEA、CA199 值。

3) 根据药品常见不良事件评价标准(CTCAE v5.0 版)评价患者用药不良反应发生情况。

2.3.2. 手术情况

1) 记录比较两组患者的手术时长、肿瘤切除情况(根治性切除/姑息性手术)、是否输血、术后并发症发生情况及住院天数。

2) 统计两组标本肿瘤最大径、是否达到 R0 切除、肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG)、MPR、完全病理缓解(pathological complete response, pCR)率情况。

3) 采用 Clavein-Dindo 分级系统评估两组患者术后早期并发症情况, 评价标准包括术后出血、吻合口瘘、淋巴瘘、十二指肠残端瘘、切口感染、腹腔感染等。

2.4. 分析影响 MPR 的危险因素

对可能影响 MPR 的因素纳入单因素及多因素回归分析。

2.5. 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件处理数据。其中符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm sd$ 表示, 采用 t 检验; 偏态分布计量资料以 M(Q1, Q3)表示, 用非参数检验; 计数资料以例数和百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。有序资料采用非参数检验。

用二元 logistic 回归对相关因素进行单因素分析, 影响 MPR 的因素再次纳入多因素回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般情况比较

两组患者在性别、年龄、BMI、KPS 评分、烟酒史、肿瘤位置、肿瘤初始 T/N 分期、术前 CEA/CA199 指标方面无统计学差异(均 $P > 0.05$)。见表 1。

Table 1. Patient's general condition and recent outcome of chemotherapy

表 1. 患者一般情况及化疗近期疗效

项目	分组		统计值	P 值
	观察组(25 例)	对照组(28 例)		
性别			$\chi^2 < 0.001$	1.000
男(%)	20 (80)	23 (82.1)		
女(%)	5 (20)	5 (17.9)		
吸烟			$\chi^2 = 0.141$	0.707
是(%)	12 (48)	12 (42.9)		
否(%)	13 (52)	16 (57.1)		
饮酒			$\chi^2 = 0.002$	0.963
是(%)	7 (28)	8 (28.6)		
否(%)	18 (72)	20 (71.4)		
位置			$\chi^2 = 1.609$	0.708
胃食管结合部(%)	14 (56)	12 (42.9)		
胃底胃体(%)	7 (28)	9 (32.1)		
胃窦(%)	2 (8)	5 (17.9)		
全胃(%)	2 (8)	2 (7.1)		
T			$Z = -0.547$	0.584
3 (%)	8 (32)	11 (39.3)		
4a (%)	17 (68)	17 (60.7)		
N			$Z = -0.905$	0.925
0 (%)	4 (16)	6 (21.4)		
1 (%)	12 (48)	10 (35.7)		
2 (%)	7 (28)	10 (35.7)		
3 (%)	2 (8)	2 (7.1)		
年龄	68.64 ± 10.26	63.96 ± 10.39	$t = 1.646$	0.106
BMI	22.35 ± 3.20	21.82 ± 2.53	$t = 0.66$	0.51
KPS	86.8 ± 14.35	87.14 ± 15.60	$t = -0.08$	0.93
化疗前 CEA	4.42 (1.94, 18.98)	7.54 (2.71, 20.56)	$Z = -0.91$	0.37
化疗前 CA199	40.28 (6.96, 224.34)	17.96 (6.03, 202.5)	$Z = -0.34$	0.73
CEA 差	-0.36 (-6.76, 0.90)	-1.65 (-10.97, 0.76)	$Z = -0.712$	0.477

Continued

CA199 差	-4.08 (-149.34, 4.45)	-1.55 (-79.05, 2.97)	Z = -0.122	0.903
影像学疗效				
CR	4	1		0.176 ^a
PR	8	9	$\chi^2 = 0.026$	0.873
SD	9	12	$\chi^2 = 0.26$	0.779
PD	4	6	$\chi^2 = 0.023$	0.879
ORR	12	10	$\chi^2 = 0.821$	0.412
DCR	21	22	$\chi^2 = 0.04$	0.841

^a为采用 fisher 检验。

3.2. 化疗疗效评价

影像学上, 观察组患者 CR、PR、SD、PD 分别为 4、8、9、4 例, 对照组患者 CR、PR、SD、PD 分别为 1、9、12、6 例。观察组和对照组 ORR 值分别为 48% (12/25)和 35.71% (10/28), 两组患者差异无统计学意义(P = 0.412); DCR 分别为 84% (21/25)和 78.57% (22/28), 差异无统计学意义(P = 0.841)。见表 1。

3.3. 化疗不良反应

两组患者均有不同程度药物不良反应, 两组在血液毒性(中性粒细胞降低、血小板降低、贫血)、胃肠道不良反应(恶心呕吐、腹泻、便秘)、肝肾功能损伤(转氨酶升高、胆红素升高、肌酐或尿素氮升高)、全身反应(发热寒战)、神经系统反应(头痛头晕、周围神经病变)、免疫性肺炎/肺炎发生率方面无明显的差异, 但观察组出现一例 IV 级免疫性肺炎。观察组在 RCCEP/皮疹、肝肾功能损伤方面发生率高于对照组, 主要以 I~II 度的轻度反应为主, 考虑与 PD-1 单抗相关。观察组组内比较, 卡瑞利珠单抗组不良反应在 RCCEP/皮疹方面高于信迪利单抗组, 余无差异。见表 2。

Table 2. Adverse drug reaction

表 2. 药物不良反应

	毒副反应 程度	REEP /皮疹	血液学 毒性	消化道 反应	全身 反应	肝肾功能 损害	神经系统 反应	免疫性肺炎 /肺炎
PD-1 组(25 例)								
	I~II 级	5	10	14	2	10	4	3
	III~IV 级	2	4	2	0	2	0	2
化疗组(28 例)								
	I~II 级	0	12	17	3	7	4	1
	III~IV 级	0	6	4	0	0	0	0
	χ^2	-	0.379	0.758	-	4.098	-	-
	P 值	0.003 ^a	0.538	0.384	1.00 ^a	0.043	1.00 ^a	0.089 ^a

^a为采用 fisher 检验。

3.4. 手术情况

因病情进展和毒副反应，尊重患者及家属意愿，最终 34 位患者进行手术。其中观察组 15 人，术中 1 人发现肿瘤侵犯脾门及周围，1 人侵犯膈肌且盆腔血性腹水，两例患者无手术机会，以洛铂腹腔灌注，余 13 人行腹腔镜胃癌 D2 根治术；对照组手术者 19 人，术中 1 人发现肿瘤侵犯肝十二指肠韧带，遂行胃空肠吻合及洛铂腹腔灌注，余 18 人行腹腔镜 D2 根治术。对照组 D2 淋巴结清扫率达 86.7% (13/15)，R0 切除率达 84.6% (11/13)；观察组 D2 淋巴结清扫率达 94.7% (18/19)，R0 切除率达 61.1% (11/18)，两组患者 D2 淋巴结清扫率和 R0 切除率差异无统计学意义。

术后送病理分析，行 D2 根治术的病人中，观察组的 MPR 高于对照组，TRG 分级、手术时间、淋巴结转移、脉管癌栓侵犯情况低于对照组。两组在 R0 切除率、术中输血与否、肿块长径、术后 TNM 分级、神经侵犯情况、pCR 率、术后并发症、住院时间差异均无统计学意义。见表 3。

Table 3. Surgical and pathological conditions

表 3. 手术及病理情况

	观察组(n = 13)	对照组(n = 18)	统计值	P 值
R0 切除				0.237 ^a
是	11	11		
否	2	7		
术中输血				0.13 ^a
是	4	1		
否	9	17		
并发症				0.41 ^a
I~II 级	3	3		
III~IV 级	1	0		
无	9	15		
神经侵犯				0.29 ^a
有	5	11		
无	8	7		
脉管侵犯				0.02 ^a
有	5	15		
无	8	3		
术后 TNM 分期			Z = -1.485	0.144
0	4	1		
Ia	0	0		
Ib	1	3		
IIa	2	3		
IIb	2	3		
IIIa	4	4		
IIIb	0	2		
IIIc	0	2		

Continued

TRG 分级			Z = 9.709	0.013
TRG0 (pCR)	4	1		0.134
TRG1	5	2		
TRG2	2	3		
TRG3	2	12		
MPR	8	3		0.02 ^a
肿块长径(cm)	3.44 ± 2.02	5.23 ± 3.68	t = -1.59	0.123
手术时间(min)	189.77 ± 31.65	258.56 ± 94.53	t = -2.87	0.009
淋巴结转移个数	1.07 ± 1.54	4.5 ± 6.42	t = -2.19	0.041
住院时间(天)	20.38 ± 5.8	20.67 ± 5.48	t = -0.137	0.892

^a为采用 fisher 检验。

3.5. 术后分析

单因素分析结果显示, 脉管癌栓侵犯、术前 N 分期、新辅助治疗方案是影响 MPR 的因素; 患者年龄、性别、KPS 评分、术前 T 分期、肿瘤位置与 MPR 无相关性, 见表 4。对新辅助治疗方案、术前 N 分期、脉管癌栓侵犯情况行二元 logistic 回归分析, 结果显示新辅助治疗方案(OR = 0.032, 95% CI = 0.001~0.735, P = 0.031), 是影响 MPR 的独立危险因素, 见表 5。

Table 4. Single-factor binary logistic regression

表 4. 单因素二元 logistic 回归

影响因素	B 值	SE	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
组别	2.079	0.851	5.964	0.015	0.125	0.024~0.663
肿瘤位置						
胃食管结合部			0.063	0.996		
胃底胃体	-20.98	16408.711	0	0.999	0	0
胃窦	-0.182	1.029	0.031	0.859	0.833	0.111~6.259
全胃	0.223	1.492	0.022	0.881	1.25	0.067~23.259
化疗前 T 分期	0.359	0.771	0.217	0.642	1.432	0.316~6.492
化疗前 N 分期						
N0			1.656	0.647		
N1	0.154	1.144	0.018	0.893	1.167	0.124~10.99
N2	-1.099	1.291	0.724	0.395	0.333	0.027~4.186
N3	-21.203	16408.711	0	0.999	0	0
KPS 评分	-0.005	0.025	0.036	0.85	0.995	0.947~1.046
性别	-1.455	1.157	1.583	0.208	0.233	0.024~2.252

Continued

手术方式							
全胃			0.055	0.973			
胃窦	0.223	1.012	0.049	0.826	1.25	0.172~9.093	
全胃 + 脏器切除	-0.065	1.301	0.002	0.96	0.938	0.073~11.997	
神经侵犯	-1.658	0.923	3.23	0.072	0.19	0.031~1.162	
脉管癌栓侵犯	2.639	0.977	7.29	0.007	14	2.061~95.085	

Table 5. Multifactorial binary logistic regression

表 5. 多因素二元 logistic 回归

	B 值	SE	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
组别	-3.437	1.596	4.636	0.031	0.032	0.001~0.735
术前 N 分级	-1.645	1.092	2.271	0.132	0.193	0.023~1.639
脉管癌栓	-1.521	1.228	1.534	0.215	0.219	0.02~2.425

4. 讨论

外科手术切除肿瘤后部分患者会出现复发和转移,可能与术前已出现微转移病灶有关。为改善患者长期生存,术前新辅助治疗有必要性。传统单纯细胞毒性药物用于胃癌化疗总体效果不理想,而靶向药物除二线雷莫芦单抗和三线药物阿帕替尼外,并无显著优势[8]。

免疫疗法的兴起为胃癌综合治疗提供了新的切入点。免疫检查点(Immune Checkpoint)是在免疫反应激活后可起到抑制效果的一类分子。这其中,程序性细胞死亡受体 1 (PD-1)在活化 T 淋巴细胞上表达,可防止过强的免疫应答,促进自我耐受,帮助维持稳态。正常细胞表面广泛存在可与之结合的程序性细胞死亡配体 PD-L1/PD-L2,而在病理情况下,肿瘤细胞表面高表达 PD-L1/PD-L2,与 PD-1 结合后,使后者 ITSM 结构域磷酸化,从而导致下游蛋白激酶 Syk 和 PI3 去磷酸化,抑制了下游蛋白激酶 B (AKT)、细胞外调节蛋白激酶(ERK)等通路,最终抑制 T 细胞介导的细胞毒性作用,甚至诱导其凋亡,使得肿瘤细胞躲避免疫监视[9] [10] [11]。以 PD-1/PD-L1 为靶点的新型药物通过阻断 PD-1 与 PD-L1/PD-L2 分子结合,可阻断这一逃逸机制,恢复 T 细胞活性,利用人体自身免疫系统杀伤肿瘤细胞。其中靶向 PD-1 代表药物纳武利尤单抗、帕博利珠单抗,靶向 PD-L1 药如阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、阿维鲁单抗在近几年得到各类指南广泛推荐[12]。

既往由于化疗药物可能导致骨髓抑制等不良反应,人们认为化疗与免疫治疗效果是拮抗的。然而研究表明,化疗除了可直接干扰肿瘤细胞增殖外,还可增强其免疫原性,使 PD-L1 表达上调[13],与 PD-1 通路药物联用可增强其疗效,越来越多联用方案被纳入癌症指南。

国内胃癌新辅助化疗主要用于临床分期为 T3~4N1~3,无远处转移的局部进展期患者[14] [15]。尤其对于存在较多局部淋巴结转移而无法行根治性切除的患者,新辅助化疗可降低肿瘤细胞活性,杀灭可能存在的微小转移灶,降低术后复发转移风险[16]。本研究中 cT3~4aN0~3M0 胃癌患者分为两组,初始分期无统计学差异,化疗方案含三种铂类药物,存在异质性。新辅助化疗三次后两组患者 DCR 均可观,两组 DCR、手术 R0 切除率、肿块长径差异无统计学意义,然术后 TGR 分级、MPR、转移淋巴结个数有差异,提示 PD-1 可能在宏观上缩瘤效果不如微观杀灭肿瘤细胞效果明显。

在药物不良反应方面,观察组 RCCEP/皮疹、肝肾功能损害高于对照组,考虑可能与 PD-1 的应用有

关；而两组患者血液学毒性、胃肠道不良反应、全身反应、神经系统反应、免疫性肺炎/肺炎发生率无差异($P > 0.05$)。均以 I~II 度的轻度反应为主，总体可接受。但观察组出现一例重症免疫性肺炎，与焦福智、陈雅蕊等研究相似[17]，需引起警惕。

术后病理方面，两组肿瘤组织神经受侵情况无差异，脉管癌栓有差异。本研究为单中心回顾性研究，纳入样本量较小，有待更大样本研究进一步证实。

新辅助化疗在各类癌症综合治疗中得到越来越多的应用，与免疫治疗联合拥有无限潜力。临床证实 PD-1 肿瘤免疫疗法持续时间长，甚至可能实现临床治愈，近年来在多种肿瘤的治疗中取得突破性进展[18]。而在胃及胃食管结合部癌中，PD-1/PD-L1 药物也表现出可观的抗肿瘤活性和可靠的安全性[19]。然具体用药时，如何匹配最合适的方案，以及计量和治疗周期、手术时间的选择仍缺少标准答案。为个性化提供方案，有时需行病理学检查和基因检测，如微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)、Her-2 检测、Lauren 分型等[20] [21]。本研究中患者化疗前内镜所取病理无基因检测等结果，只有术后部分患者病理包含基因检测及分子分型等检查，为提高新辅助有效率，实现精准治疗，还需进一步探讨。

综上，本研究中，国产 PD-1 药物卡瑞利珠单抗/信迪利单抗加入铂类 + 替吉奥方案可有效降低胃癌术后 TRG 分级，提升 MPR，较单纯化疗疗效更佳，但药物不良反应亦增加，总体安全性可控。未来仍需开展前瞻性多中心大样本的随机临床试验，为指导进展期胃癌的精准治疗提供更多理论依据。

基金项目

国家自然科学基金(82303329)，中国博士后科学基金资助项目(2022M720198)。

参考文献

- [1] 徐惠绵, 季加孚, 等. 胃癌诊治难点中国专家共识(2020 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(8): 869-904.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗指南(2022 年版) [EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/vzvygj/s7659/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74/files/dfc6063ce0a441a5b6d9c7350cac2c2a.pdf>, 2022-04-11.
- [3] 刘文韬, 刘福坤. 中国胃癌围术期综合治疗概述与展望[J]. 外科理论与实践, 2023, 28(1): 36-41.
- [4] Das, M. (2017) Neoadjuvant Chemotherapy: Survival Benefit in Gastric Cancer. *The Lancet Oncology*, **18**, E307. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30321-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30321-2)
- [5] 刘琪, 袁波, 杜应莲. 新辅助化疗联合腹腔镜手术治疗进展期胃癌的疗效及对患者预后的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(10): 1302-1308.
- [6] 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)
- [7] Zeng, Z., Yang, B. and Liao, Z. (2021) Progress and Prospects of Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Gastric Cancer. *Future Oncology*, **17**, 1553-1569. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0829>
- [8] 王国欣, 王平, 黄新恩. 靶向治疗联合化疗在进展期胃癌中的应用进展[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(8): 873-878.
- [9] Pardoll, D.M. (2012) The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 252-264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
- [10] Sharma, P. and Allison, J.P. (2015) Immune Checkpoint Targeting in Cancer Therapy: Toward Combination Strategies with Curative Potential. *Cell*, **161**, 205-214. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.030>
- [11] Tumeh, P.C., et al. (2014) PD-1 Blockade Induces Responses by Inhibiting Adaptive Immune Resistance. *Nature*, **515**, 568-571. <https://doi.org/10.1038/nature13954>
- [12] 于鑫, 叶庭路. 光动力疗法与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗肿瘤治疗的研究进展[J]. 新医学, 2023, 54(2): 106-109.
- [13] 蔡凯, 陈复兴, 张南征, 等. 化疗增强肿瘤免疫原性的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2009, 16(3): 310-314.

-
- [14] 张顺, 蒋小华. 胃癌新辅助治疗进展和展望[J]. 世界华人消化杂志, 2018, 26(33): 1939-1946.
- [15] 韩琪琪, 马金华. 胃癌新辅助化疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(10): 4648-4652.
- [16] 曾奕, 邓靖宇. 从中国胃癌新辅助化疗研究看未来进展期胃癌治疗模式[J]. 肿瘤, 2022, 42(5): 305-313.
- [17] 焦福智, 陈雅蕊, 姬薇, 等. PD-1 抑制剂联合化疗一线新辅助治疗局部进展期胃腺癌的近期疗效及安全性评估[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(3): 301-305.
- [18] Sun, L., *et al.* (2020) Clinical Efficacy and Safety of Anti-PD-1/PD-L1 Inhibitors for the Treatment of Advanced or Metastatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **10**, Article 2083. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58674-4>
- [19] 张颖, 魏雨涵, 李莉, 曹邦伟. 抗 PD-1/PD-L1 治疗在胃癌或胃食管结合部腺癌中的疗效荟萃分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(11): 1366-1370, 1376.
- [20] Pietrantonio, F., Miceli, R., Raimondi, A., *et al.* (2019) Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Micro-Satellite Instability as a Biomarker in Gastric Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 3392-3400. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01124>
- [21] Biagioni, A., *et al.* (2019) Update on Gastric Cancer Treatments and Gene Therapies. *Cancer and Metastasis Reviews*, **38**, 537-548. <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09803-7>