

个案报道

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003161

PD-L1 表达阴性合并 MSS 的晚期胃癌患者接受免疫联合靶向和中医药治疗 1 例报道及文献复习

陈薇伊¹, 林森¹, 梁嘉琦¹, 蒋梅²

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院肿瘤中心, 广州 510405)

A case report and literature review of a PD-L1 negative and MSS advanced gastric cancer patient treated with immune therapy combined with targeted therapy and TCM

Chen Weiyi¹, Lin Sen¹, Liang Jiaqi¹, Jiang Mei²

(1. The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine;

2. Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine)

【中图分类号】R730.59

【文献标志码】B

【收稿日期】2021-08-11

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一^[1], 是全球第三大癌症相关死亡原因^[2]。目前, 晚期胃癌患者的主要治疗方法是化疗和靶向治疗, 免疫治疗也已成为多种癌症的新治疗选择。根据 KEYNOTE-059 试验结果^[3], 帕博利珠单抗于 2017 年被美国 FDA 批准用于肿瘤表达 PD-L1 的局部晚期或转移性胃或食管结合部 (gastric cancer/gastroesophageal junction, GC/GEJ) 癌患者, 而 PD-L1 阳性 (CPS ≥ 1) 患者比阴性患者的客观缓解率更高 (15.5% vs. 6.4%)。此外, 高度微卫星不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H) 胃癌患者更可能出现 PD-L1 的过度表达^[4], 并且对免疫治疗反应更灵敏^[5]。高肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 或在肿瘤微环境中存在大量免疫细胞浸润的情况下也更易出现对免疫治疗的良好应答^[6-7]。但关于这些生物标志物低表达的晚期患者是否能从免疫疗法或免疫联合其他疗法中获益的证据仍很有限。本文中, 一名 PD-L1 表达阴性、微卫星稳定 (microsatellite stable, MSS)、CD8⁺T 细胞在肿瘤微环境中低浸润的 75 岁男性晚期胃癌患者在体力状态较差, 化疗不耐受的情况下, 接受免疫联合靶向治疗结合中医药治疗为策略的后线治疗, 取得了令人满意的疗效。

1 病史资料

患者, 男, 75 岁, 2018 年 11 月因“上腹痛伴呕吐”于外院初诊为“幽门梗阻”, 解除梗阻后于胃镜下取活组织行病理检查, 结果为胃窦低分化腺癌, 免疫组化: CerbB2(0)、癌细胞 CK(+), M-CEA 部分(+); 诊断明确后行 SOX 方案新辅助化疗 1 个疗程, 后因患者严重营养不良 (体质指数 $< 15 \text{ kg/m}^2$), 化疗不耐受, 且再次出现幽门梗阻, 于 2019 年 1 月行姑息性胃空肠旁路吻合术, 术中见肿瘤突破浆膜层、侵犯胰头, 术后未行辅助化疗。2020 年 7 月患者脐部正中与脐部右侧发现肿物突出腹壁表面, 大小分别约为 $2 \text{ cm} \times 2 \text{ cm}$ 、 $1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$, 质硬, 触之易出血, 腹壁肿物组织病理提示印戒细胞癌, 考虑为胃腺癌转移, 遂至广州中医药大学第一附属医院就诊。2020 年 9 月全腹增强磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 示: 胃癌术后复发转移可能, 区域淋巴结、腹腔转移, 右前下腹壁 ($16.23 \text{ mm} \times 14.02 \text{ mm}$) 及脐部结节 ($11.82 \text{ mm} \times 15.55 \text{ mm}$), 考虑转移。腹壁肿物标本 IHC 检测 PD-L1 (抗体克隆号 22C3) 提示: TPS 0%, CPS 0 (图 1); NGS 检测提示: MSS, KRAS 基因突变 (3 号外显子 p.Q61H 错义突变, 丰度 51.49%)。遂于 2020 年 9 月 17 日接受免疫治疗联合化疗 1 周期 (卡瑞利珠单抗 200 mg vd d1+白蛋白结合型紫杉醇 200 mg vd d2, Q21d), 化疗后患者反复发热、乏力、食欲减退及消瘦, 遂于 2020 年 10 月 13 日改行免疫加靶向治疗 (卡瑞利珠单抗 200 mg vd d1 Q21d+甲磺酸阿帕替尼 500 mg qd d1~21d Q28d), 共行 3 周期免疫治疗, 期间配合以扶正抑瘤为原则的中医药辨证论治。因患者既往无高血压病史, 口服阿帕替尼

作者介绍: 陈薇伊, Email: 782397201@qq.com,

研究方向: 中西医结合防治肿瘤疾病。

通信作者: 蒋梅, Email: jiangmei619611@163.com。

基金项目: 2020 年广东省高等教育教学改革资助项目 (编号: 粤教高函 [2020] 20 号)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20230207.1545.009.html> (2023-02-08)

期间血压升高达 3 级不良反应,予阿帕替尼减量至 250 mg qd。治疗期间,经患者知情同意后取其外周静脉血进行肿瘤免疫微环境检测(图 2),结果显示:CD8⁺T 细胞、CD68⁺HLADR⁺和 CD56^{dim} 在肿瘤实质区和间质区均呈低浸润;CD68⁺HLADR⁻在肿瘤实质区高浸润,而在间质区低浸润;CD56^{bright} 在肿瘤实质区与间质区均呈高浸润。经过 3 个月的治疗,患者脐部及右腹部肿物较前明显缩小,复查肿瘤指标 CA19-9 由 151.90 U/mL 下降至 109.9 U/mL,2020 年 12 月复查腹部增强 CT 见腹膜后淋巴结及腹壁转移灶稳定(图 3),疗效评价为部分缓解。

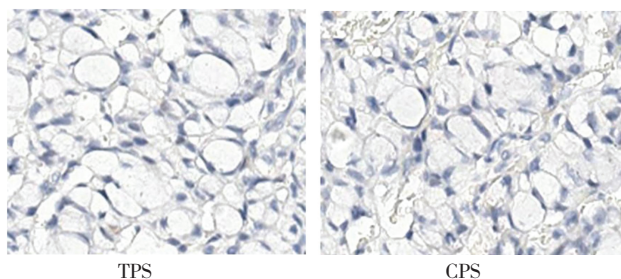


图 1 腹壁肿瘤标本 IHC 检测 PD-L1(抗体克隆号 22C3)

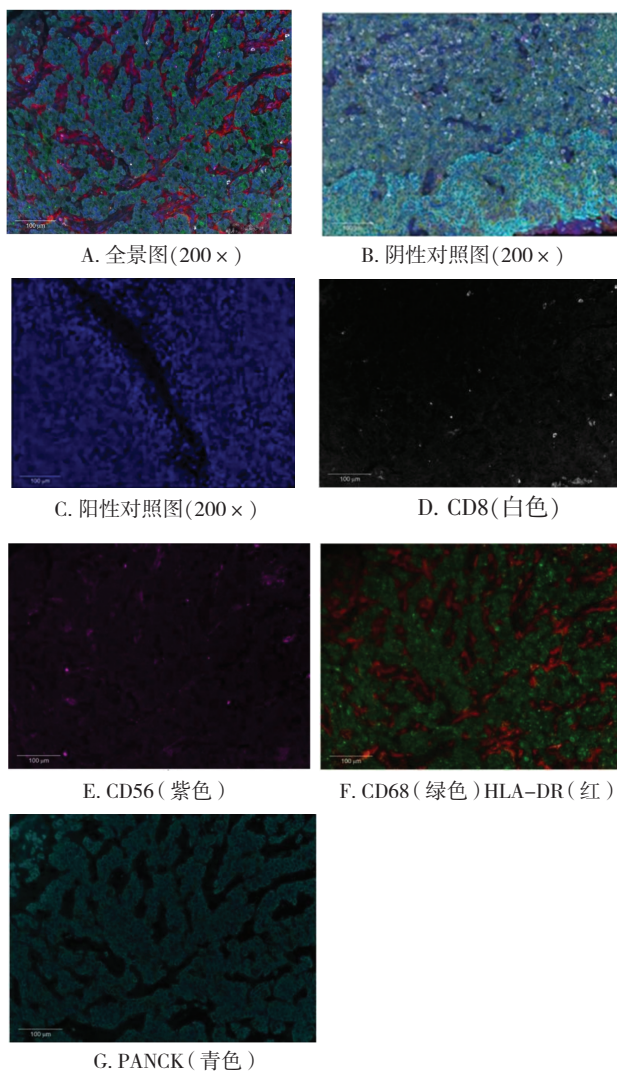
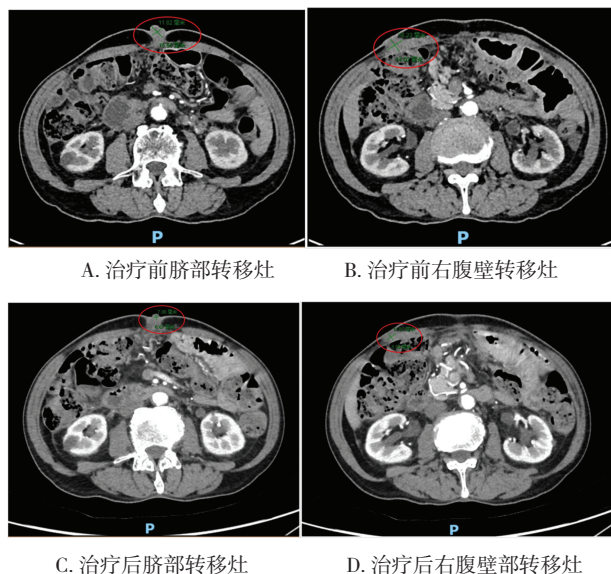


图 2 肿瘤免疫微环境检测结果



注:图中红圈所示为治疗前后的转移灶,图 A 中治疗前脐部转移灶大小为 11.82 mm × 15.55 mm;图 B 中治疗前右腹壁转移灶大小为 16.23 mm × 14.02 mm;图 C 中治疗后脐部转移灶大小为 7.06 mm × 6.67 mm;图 D 中治疗后右腹壁转移灶大小为 11.67 mm × 8.80 mm

图 3 治疗前后腹部 CT 增强影像对比

2 文献复习

2.1 PD-L1 表达情况、微卫星不稳定性与免疫治疗

免疫检查点抑制剂是目前抗肿瘤免疫治疗的主要药物,它可作用于程序性死亡受体-1(programmed death 1,PD-1)和程序性死亡配体-1(programmed cell death-ligand 1,PD-L1),逆转与免疫检查点通路相关的肿瘤免疫逃逸。PD-L1 是目前最常见的筛选适合接受免疫检查点抑制剂治疗之患者群的生物标志物。Keynote-059^[3]、OAK^[8]、Keynote-024^[9]和 Keynote-001 试验^[10]都表明,PD-L1 高表达的患者从免疫治疗中获益更多。但在 Keynote-059 试验中有 3 例 PD-L1 表达阴性者实现了完全缓解(2.8%)。在 ATTRACTION-2 试验^[11]中同样发现 PD-L1 表达阴性患者有机会出现生存获益。

MSI-H 也是预测胃癌对免疫治疗应答情况的良好生物标志物^[4],但在 MSS 或错配修复功能完整(mismatch repair-proficient,pMMR)的结直肠癌患者中观察到的 PD-1 阻断治疗疗效令人失望^[12-13]。一项在 MSS 或 pMMR 的胃癌和结直肠癌患者中进行的试验发现,免疫检查点抑制剂联合抗血管生成剂疗效要好于单一药物治疗,但 PD-L1 阴性者的无进展生存时间比 PD-L1 CPS ≥ 1 者更短^[14]。这些证据提示免疫联合靶向治疗是突破多线化疗失败或化疗不耐受的 MSS/pMMR 胃癌治疗困局的关键。

2.2 肿瘤免疫微环境

CD8⁺T 细胞是抗肿瘤免疫效应细胞,其在肿瘤微环境中

的浸润丰度与患者对抗 PD-1/PD-L1 治疗的应答呈正相关,若无 CD8⁺T 细胞浸润,则不太可能受益于免疫疗法^[15]。巨噬细胞在实体肿瘤微环境中很丰富^[16],肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)主要有 2 种:M1 TAMs 和 M2 TAMs。CD68⁺HLA-DR⁺属于 M1 TAMs,被观察到与包括胃癌在内的多个癌种^[17-19]的良好预后有关。而 CD68⁺HLA-DR⁻属于 M2 TAMs,其存在和浸润密度与患者预后和治疗耐药性相关,较高水平的 M2 TAMs 浸润可能导致免疫抑制表型^[20],并与肿瘤侵犯、进展、转移^[21]和胃癌更差的预后有关^[22]。TAMs 可能是胃癌治疗的潜在靶点,机制主要涉及消耗 TAMs 或将 M2 TAMs 重新逆转回 M1 表型^[20]。NK 细胞起肿瘤细胞监视^[23]的作用,根据其 CD56 和 CD16 的表达情况细分为 2 个亚群:CD56dim CD16(+)NK 细胞和 CD56bright CD16(-)NK 细胞^[24]。CD56bright NK 细胞能产生丰富的炎症细胞因子和免疫调节细胞因子,而 CD56dim NK 细胞更具细胞毒性^[25]。有证据表明,膀胱肿瘤细胞内的 CD56bright NK 细胞与癌症特定生存率和总生存率的改善相关^[26]。

2.3 靶向治疗

甲磺酸阿帕替尼是一种口服小分子抗血管生成剂,可有效抑制血管内皮生长因子受体 2^[27],其Ⅲ期临床试验显示,与安慰剂相比,甲磺酸阿帕替尼组经二线或三线或更后线的化疗失败的晚期 GC/GEJ 癌患者的疾病控制率、总有效率、中位无病生存率和中位总生存率均显著提升^[28]。还有研究提示,PD-1/PD-L1 抑制剂的耐药性可以通过抗血管生成抑制剂克服^[29]。而卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼作为晚期 GC/GEJ 癌患者的二线或更后线的治疗也有较确凿的疗效^[30]。

2.4 中医药治疗

中医注重整体调节,可以改善免疫治疗的应答,减少靶向治疗中的不良事件。多项临床研究证实,中药联合阿帕替尼治疗晚期胃癌可改善疾病控制率、客观反应率,减少不良反应的发生率^[31-33]。一些常用中药所含的活性成分,例如黄芪多糖还可以减少肿瘤微环境中的 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞,增强巨噬细胞的 M1 极化和树突状细胞的成熟^[34];而人参皂苷 Rg3^[35]可以调节 PD-L1 的表达。但中医药治疗取效的关键点在于以中医理论为指导,辨证论治。

3 讨论

既往相关研究提示,PD-L1 阴性、MSS、肿瘤微环境中无大量免疫细胞浸润的患者受益于抗肿瘤免疫治疗的可能性较小,而本例患者肿瘤免疫微环境检测结果可能提示其免疫微环境大多处于抑制状态,理论上对免疫治疗不会有良好应答,故目前取得的疗效令人欣喜。但是 CD56bright 在肿瘤实质和间质中均为高浸润,这也许是它仍能对免疫治疗产生应答的重要原因。因此可以认为本案是抗肿瘤免疫、靶向、中

药治疗三者协同效应取得的治疗效果,但三者中的哪一个因素在治疗中起主导作用及其机制还需要进一步研究。此外,本研究也存在一定缺陷,由于新冠疫情的影响,此患者经治疗达到部分缓解后并未能继续于本院治疗及随访,且在院期间也由于各种原因未能完善 TMB 等更多检测,因此对患者的了解仍然有限。本案也许是一个特例,但它展示了综合治疗在晚期胃癌中的巨大应用空间,并敦促我们找出针对晚期、各生物标记物阴性胃癌患者更有效的治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-E386.
- [3] Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(5): e180013.
- [4] Gu LH, Chen MM, Guo DY, et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: a systematic review and Meta-analysis[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0182692.
- [5] 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.
- [6] Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers[J]. Mol Cancer Ther, 2017, 16(11): 2598-2608.
- [7] Koemans WJ, Chalabi M, van Sandick JW, et al. Beyond the PD-L1 horizon: in search for a good biomarker to predict success of immunotherapy in gastric and esophageal adenocarcinoma[J]. Cancer Lett, 2019, 442: 279-286.
- [8] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet, 2017, 389(10066): 255-265.
- [9] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1823-1833.
- [10] Garon EB, Rizvi NA, Hui RN, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 372(21): 2018-2028.
- [11] Chen LT, Satoh T, Ryu MH, et al. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data[J]. Gastric Cancer, 2020, 23(3): 510-519.

- [12] O'Neil BH, Wallmark JM, Lorente D, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0189848.
- [13] Eng C, Kim TW, Bendell J, et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(6): 849–861.
- [14] Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric or colorectal cancer: an open-label, dose-escalation, and dose-expansion phase Ib trial (REGONIVO, EPOC1603)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(18): 2053–2061.
- [15] Raskov H, Orhan A, Christensen JP, et al. Cytotoxic CD8⁺ T cells in cancer and cancer immunotherapy[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(2): 359–367.
- [16] R  ih   MR, Puolakkainen PA. Tumor-associated macrophages (TAMs) as biomarkers for gastric cancer: a review[J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2018, 4(3): 156–163.
- [17] Honkanen TJ, Tikkanen A, Karihtala P, et al. Prognostic and predictive role of tumour-associated macrophages in HER2 positive breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10961.
- [18] Ohri CM, Shikotra A, Green RH, et al. Macrophages within NSCLC tumour islets are predominantly of a cytotoxic M1 phenotype associated with extended survival[J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(1): 118–126.
- [19] Yin SC, Huang JY, Li Z, et al. The prognostic and clinicopathological significance of tumor-associated macrophages in patients with gastric cancer: a Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170042.
- [20] Gambardella V, Castillo J, Tarazona N, et al. The role of tumor-associated macrophages in gastric cancer development and their potential as a therapeutic target[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 86: 102015.
- [21] Jayasingam SD, Citartan M, Thang TH, et al. Evaluating the polarization of tumor-associated macrophages into M1 and M2 phenotypes in human cancer tissue: technicalities and challenges in routine clinical practice[J]. *Front Oncol*, 2020, 9: 1512.
- [22] Zhang QW, Liu L, Gong CY, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in solid tumor: a Meta-analysis of the literature[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e50946.
- [23] Van Acker HH, Capsomidis A, Smits EL, et al. CD56 in the immune system: more than a marker for cytotoxicity?[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 892.
- [24] Izawa S, Kono K, Mimura K, et al. H₂O₂ production within tumor microenvironment inversely correlated with infiltration of CD56^{dim} NK cells in gastric and esophageal cancer: possible mechanisms of NK cell dysfunction[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60(12): 1801–1810.
- [25] Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets[J]. *Trends Immunol*, 2001, 22(11): 633–640.
- [26] Mukherjee N, Ji NN, Hurez V, et al. Intratumoral CD56^{bright} natural killer cells are associated with improved survival in bladder cancer[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(92): 36492–36502.
- [27] Tian S, Quan HT, Xie CY, et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity *in vitro* and *in vivo*[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(7): 1374–1380.
- [28] Li J, Qin SK, Xu JM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1448–1454.
- [29] Song YX, Fu Y, Xie Q, et al. Anti-angiogenic agents in combination with immune checkpoint inhibitors: a promising strategy for cancer treatment[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1956.
- [30] Xu JM, Zhang Y, Jia R, et al. Anti-PD-1 antibody SHR-1210 combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma, gastric, or esophagogastric junction cancer: an open-label, dose escalation and expansion study[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2): 515–523.
- [31] 朱世航. 补中消萎汤联合西药治疗老年晚期胃癌 71 例[J]. *中医研究*, 2019, 32(1): 32–34.
- Zhu SH. 71 cases of elderly patients with advanced gastric cancer treated with Zhongxiaowei Decoction combined with western medicine[J]. *Tradit Chin Med Res*, 2019, 32(1): 32–34.
- [32] 李 豫, 凌博凡, 薛维伟, 等. 参苓白术散加减联合阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床效果[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 23–26.
- Li Y, Lin BF, Xue WW, Dai H. Clinical effects of modified shenling Baizhu Powder combined with apatinib in treating advanced gastric cancer[J]. *J Clin Med Pract*, 2020, 23–26.
- [33] 杨嘉麟. 中医健脾祛瘀法治疗胃癌的应用与评价[J]. *光明中医*, 2020, 35(4): 509–511.
- Yang JL. Application and evaluation of spleen-invigorating and blood-stasis-removing therapy in The clinical observation of the Jianpi Quyu Method in the gastric cancer[J]. *Guangming J Chin Med*, 2020, 35(4): 509–511.
- [34] Wang YS, Zhang QF, Chen YC, et al. Antitumor effects of immunity-enhancing traditional Chinese medicine[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109570.
- [35] Jiang ZS, Yang YF, Yang YL, et al. Ginsenoside Rg3 attenuates cisplatin resistance in lung cancer by downregulating PD-L1 and resuming immune[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 378–383.

(责任编辑:唐秋姗)