

多西他赛联合奥沙利铂及 S-1 新辅助化疗后手术加辅助 S-1 与直接手术加辅助 S-1 治疗可切除晚期胃癌的 III 期对比研究——PRODIGY 研究解读

田一童¹, 刘成成², 陈晓锋^{1,3}

(1. 南京医科大学第一附属医院, 江苏 南京 210029; 2. 浙江大学医学院附属第二医院, 浙江 杭州 310058; 3. 江苏省人民医院浦口分院, 江苏 南京 211800)

摘要: PRODIGY 研究是一项对可切除晚期胃癌患者进行新辅助多西他赛联合奥沙利铂及 S-1 (DOS) 治疗后手术加辅助 S-1 (CSC 组) 与直接手术加辅助 S-1 (SC 组) 的疗效差异比较的研究。研究对象按部位和 cTNM 分期进行分层, 通过交互式网络响应系统将患者 (1:1) 随机分配到 CSC 组或 SC 组。主要研究终点为无进展生存时间 (PFS)。该研究有 1 次中期分析, 组间差异未达到预先设定的显著性阈值 (0.031), 故未中途终止研究。最终分析提示, 两组共发生 183 例 PFS 事件, CSC 组的 PFS 较 SC 组明显延长; 亚组分析提示分期较晚的胃癌患者获益更显著, 且安全性可接受。新辅助 DOS 后 D2 胃切除术联合术后 S-1 辅助化疗可作为亚洲人群可切除性进展期胃癌的一种治疗选择。

关键词: 胃癌; 新辅助治疗; 辅助治疗; 临床研究

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)04-0336-09

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.04.B015

Summary of A Phase III Study (PRODIGY) of Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 Plus Surgery and Adjuvant S-1 Versus Surgery and Adjuvant S-1 for Resectable Advanced Gastric Cancer

TIAN Yi-tong¹, LIU Cheng-cheng², CHEN Xiao-feng^{1,3}

(1. The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; 2. The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China; 3. Pukou Branch of Jiangsu People's Hospital, Nanjing 211800, China)

Abstract: The PRODIGY study is a study comparing the efficacy of neoadjuvant DOS (docetaxel plus oxaliplatin, S-1) followed by surgery plus adjuvant S-1 (CSC group) and post-operative adjuvant S-1 (SC group) in patients with resectable advanced gastric cancer. Subjects were stratified by site and cTNM staging, and patients were randomly assigned (1:1) to CSC or SC group by interactive web-response system. The primary endpoint was progression free survival. The study had 1 interim analysis while the difference did not reach the prespecified significance threshold (0.031), and the study continued. In the final analysis, a total of 183 PFS events were identified. The results showed that PFS was significantly prolonged in the CSC group compared with the SC group with acceptable safety, and the benefit was more pronounced for patients with advanced gastric cancer. Neoadjuvant DOS followed by surgery plus adjuvant S-1 may be a treatment option for resectable advanced gastric cancer in Asia.

Subject words: gastric cancer; neoadjuvant therapy; adjuvant therapy; clinical research

PRODIGY 是一项对可切除晚期胃癌患者进行多西他赛联合奥沙利铂及 S-1 (DOS) 方案新辅助化

疗后手术加辅助 S-1 与直接手术加辅助 S-1 的疗效差异比较研究^[1], 该研究旨在评估 DOS 方案新辅助化疗后手术联合 S-1 辅助化疗对比标准治疗对可切除局部晚期胃癌患者的生存时间和安全性的评价。

通信作者: 陈晓锋, E-mail: chenxiaofengjmu@163.com
收稿日期: 2022-04-12



田一童 (临床解读)

1 研究背景

局部进展期胃癌 (locally advanced gastric cancer, LAGC) 的辅助治疗已经发展了二十多年, 其有效性已在四个关键试验中确立; 然而, 标准辅助治疗方法因地区而异。美国 INT-0116 研究^[2]提示标准的治疗方法是术后放疗; 欧洲 MAGIC 试验^[3]提示标准方法为围手术期化疗 (表柔比星+顺铂+氟尿嘧啶); 东亚 ACTS-GC4^[4]和 CLASSIC^[5]试验提示标准方法为术后 S-1 或卡培他滨+奥沙利铂 (CAPOX)。每个地区都通过多种方法来改善辅助治疗的结果, 而最常用的方法就是加强化疗。替代方法包括根据本土的治疗现状更改常用的辅助治疗方案, 例如, 亚洲和欧洲地区将放射治疗加入辅助化疗。已有三项研究表明化疗强化是有益的。FLOT4 研究^[6]证明围手术期多西紫杉醇、奥沙利铂和氟尿嘧啶 (FLOT) 化疗优于表阿霉素+顺铂+氟尿嘧啶, 而 JACCRO GC-07 研究^[7]和 ARTIST 2 研究^[8]表明, 晚期胃癌患者术后强化辅助化疗方案优于标准方案。与美国和欧洲不同, 新辅助化疗目前在韩国不是 LAGC 的标准方案。一项来自韩国的 II 期研究提示, 针对可切除的 LAGC 患者, DOS 新辅助化疗方案的耐受性较高, 同时患者切除率也表现良好。该研究团队进一步设计了 PRODIGY III 期随机对照试验, 以可切除 LAGC 患者为研究对象, 评价 DOS 方案新辅

助化疗后手术联合 S-1 辅助化疗对比标准治疗对可切除局部晚期胃癌的有效性。

2 研究方案

2.1 整体设计

本研究为 III 期、开放标签的随机对照试验 (Figure 1)。试验组为新辅助治疗组 (CSC 组), 对照组为直接手术治疗组 (SC 组)。目标人群为意向性治疗 (intention-to-treat, ITT) 人群, 主要研究终点为无进展生存期 (progression-free survival, PFS), 次要研究终点为 R0 切除率、术后病理分期、总体生存期 (overall survival, OS) 和安全性。

2.2 研究对象及随机化方法

主要纳入标准为: (1) 年龄 20~75 岁; (2) 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group) 评分为 0~1; (3) 组织学证实为原发性胃腺癌或食管胃结合部腺癌; (4) 临床 TNM 分期 (AJCC 分期第 7 版) 为: cT₂₋₃N₊ 或 cT₄N_{any}。根据病变位置和 cTNM 分期 (cT₂/N₁, cT₃₋₄/N₁, cT₄/N₂), 采用交互式网络系统将患者 1:1 随机分配到 CSC 组或 SC 组。采用 CT 检查的方式确定病变位置和临床分期, 如有需要会结合 PET/CT 和腹腔镜检查来确保患者无远处转移。

2.3 治疗方案

CSC 组患者在随机分组后 7 d 内开始新辅助化疗, 接受 DOS 方案化疗 3 个周期 (多西他赛 50 mg/m²+奥沙利铂 100 mg/m²+S-1 40 mg/m², bid, d₁₋₁₄, q3w), 新辅助化疗结束后 1~3 周内接受手术治疗, 行 D2 手术和术后 S-1 辅助化疗 8 个周期; SC 组患者在随机后 2 个周内进行手术, D2 手术后行 S-1 辅助化疗

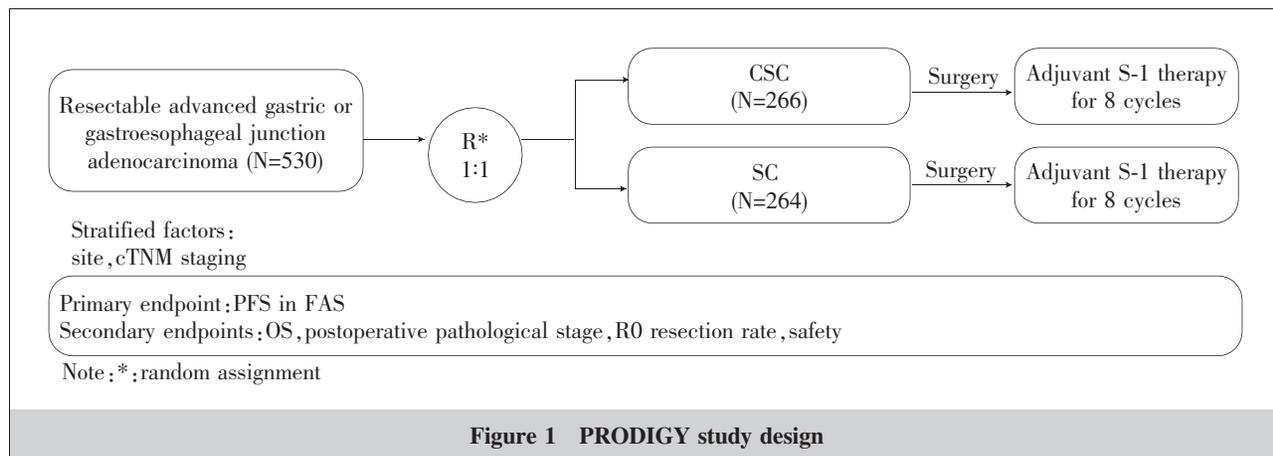


Figure 1 PRODIGY study design

8 个周期 (40~60 mg, bid po, d₁₋₂₈, q6w)。标准术式为 D2 胃切除术。

2.4 样本量计算

III 期临床研究的样本量计算主要取决于以下 4 个变量: (1) 检验效能 (1-β); (2) Alpha (假阳性的概率); (3) 预计临床获益大小 (例如: OS 的 HR, 中位 OS 的延长幅度, 3 年或 5 年 OS 率的增加幅度); (4) 入组时间和随访时间。本研究检验效能为 80%, 双侧 Alpha=0.05, 假设 CSC 组和 SC 组的 3 年 PFS 率分别为 70% 和 60%, 对应 HR 为 0.698, 预期随访 7.5 年 (包含 4.5 年的研究招募时期), 两组各需要 244 例患者以及至少 238 例的事件数; 考虑 10% 的脱落率, 最终两组合计需要 530 例患者。研究者针对干预方案的安全性及有效性设立了一次中期分析, 在发生 135 例事件数时进行。由于观察到的 PFS 事件数比预期值要低, 独立数据监察委员会 (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) 修改了研究方案, 来确保中位随访时间为 3 年时进行最终的分析; 最终分析时, 校正后的 Alpha=0.049, 并且发生了 183 例 PFS 事件。

中期分析时显著性阈值是采用了 O'Brien - Fleming 方法对 Alpha 进行拆分的结果。O'Brien - Fleming 方法在期中分析过程中均采用严格的标准 (很低的 P 值)。如果研究继续进行达到计划的样本量, 那么最终的分析如同没有期中分析一样。这样的方法不仅保证了 Alpha 水平, 也保存了把握度。

2.5 统计分析

研究在 ITT 人群中进行疗效比较分析, ITT 数据集纳入了所有经过随机化分配的患者。生存曲线的差异采用了 Kaplan-Meier 法展示 (Log-rank 检验), 多因素分析采用了 Cox 模型计算 HR。其次对疗效分析进行了非预设性的亚组分析, 即探索基线亚组因素与治疗策略之间的交互作用, 以森林图和 95%CI 展示结果。

该研究从两个方面开展了敏感性分析。第一, 针对 ITT 分析人群, 排除随机分组后没有接受治疗的患者; 第二, 针对 PFS 开展了界标分析 (landmark analysis), 界标时间 (landmark time) 为随机化后 6 个月, 界标时间内发生的事件为发生死亡或进展。界标分析常用于生存分析中, 是指在随访期间设立一个时间点 (即界标时间), 分别对该时间点前后进行

生存分析, 可以避免因随访时间过长而导致的“领先时间偏倚”。

3 研究结果

从 2012 年 1 月 18 日至 2017 年 1 月 2 日, 来自韩国 18 家中心共 530 例受试者作为 ITT 人群接受随机分组 (CSC 组 266 例, SC 组 264 例); 全分析集

(FAS 集) 共 484 例受试者 (CSC 组 238 例, SC 组 246 例)。两组基线特征相似。SC 组中临床分期为 II 期患者占 18%, CSC 组占 21%。而术后病理分期中, SC 组有 11% 为 I 期, 22% 为 II 期, I ~ II 期共计 33%。CSC 组术后病理分期中, 10% 为 0 期, 24% 为 I 期, 37% 为 II 期。

在 CSC 组, 214 例患者 (89.9%) 完成 3 个周期 DOS 方案新辅助化疗。3 级以上主要不良反应: 中性粒细胞减少 (12.6%)、粒细胞减少性发热 (9.2%)、腹泻 (5.0%)。

全人群中, CSC 组和 SC 组 R0 切除率: 95% vs 84%; FAS 集中两组 R0 切除率: CSC 组 89% vs SC 组 84%。两组术后病理学完全缓解 (pCR) 率: CSC 组 10.4% vs SC 组 0 (P<0.001)。CSC 组和 SC 组完成术后辅助化疗患者的比例分别为 83.8% 和 84.0%。

中位随访时间 38.6 个月, 37.8% 的患者发生 PFS 事件, CSC 组和 SC 组的 3 年 PFS 率分别为 66.3% 和 60.2% (HR=0.70, P=0.023)。敏感性分析在 ITT 人群和 6 个月界标 PFS 分析中得到相似结果。大多数亚组中 PFS 有类似结果。两组间 OS 差异无统计学意义 (HR=0.84, P=0.338)。两组间 3 年 OS 率: CSC 组 74.2% vs SC 组 73.4%。患者亚组的 OS 结果基本一致 (Figure 2)。

对基线信息中以放射学标准确定的 cTNM 分期与术后病理分期进行评估, 总体符合率为 48.2%, cT₂、cT₃、cT₄ 的符合率分别为 30.7%、40.7% 和 51.8%。在 SC 组 (N=246) 的患者中, 对于 cT₂ 和 cT₃, pI 分期的比例分别为 54.5% 和 23.2%, 而 cT₄ 的 pI 分期比例为 4.5%。在 cT₄ 患者中, pIII 分期和 pIV 分期的比例分别为 63.8% 和 17.9%^[9] (Figure 3)。



刘成成 (统计解读)

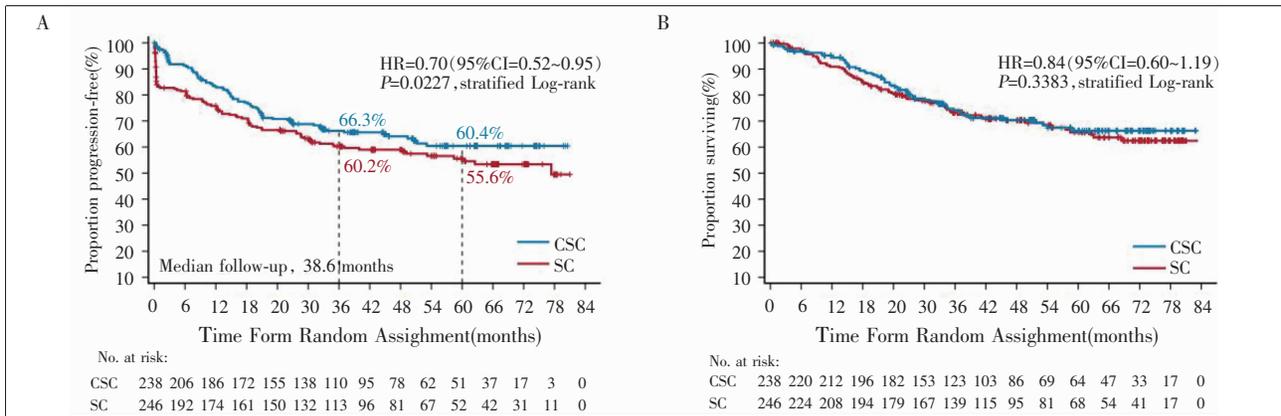


Figure 2 Kaplan-Meier survival estimates in the full analysis set: (A) progression-free survival and (B) preliminary overall survival^[1]

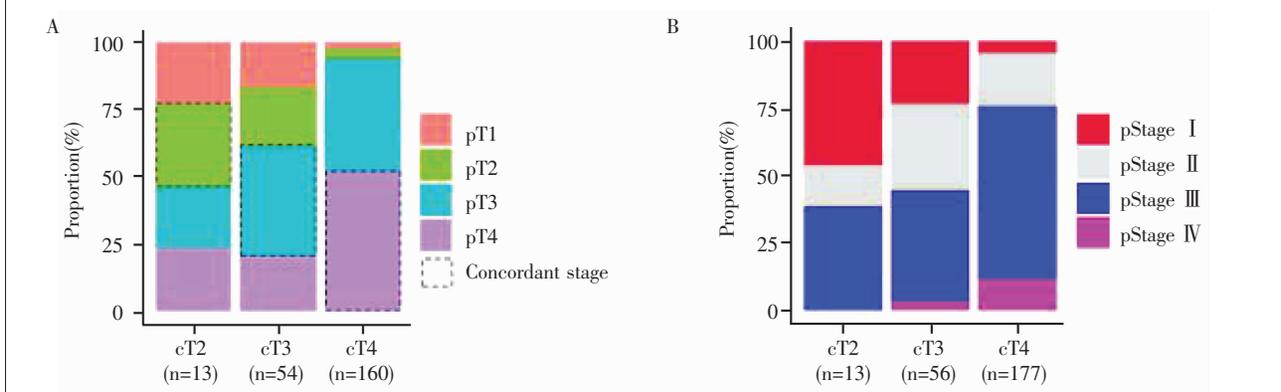


Figure 3 Concordance between clinical and pathological T stages. The proportion of each pathological T stage (A) and overall pathological stage (B)^[9]

Table 1 PRODIGY study major findings

Index	CSC(N=238)	SC(N=246)	HR	P
PFS in the full analysis set(95%CI)(%) [*]	66.3(59.6~72.1)	60.2(53.6~66.3)	0.70(0.51~0.93)	0.016
OS rate(95%CI)(%)	74.2(67.7~79.6)	73.4(67.0~78.7)	0.84(0.60~1.19)	0.338
R0 resection rate in the ITT group(%)	95	84	-	-
R0 resection rate in the full analysis set(%)	89	84	-	-
pCR rate(%)	10.4	0	-	<0.0001

Note: *: primary endpoint

在亚组分析中,PFS的HR降低在cT₄N_{any}[N=343(70.9%),HR=0.67,95%CI:0.48~0.93,P=0.019]和cT₄N₊[N=331(69.0%),HR=0.68,95%CI:0.49~0.94,P=0.032]的患者中最为显著。在cT₂₋₃(N=141)患者中,CSC组PFS的HR为1.42(95%CI:0.66~3.06,P=0.370),新辅助化疗对cT₂₋₃患者的临床益处并不明显。符合cT₄N_{any}标准的患者在新辅助化疗的OS中HR也最低,但差异无统计学意义(HR=0.78,95%CI:0.54~1.14,P=0.220)(Figure 4~5)。

基于上述结果,本研究主要结论如下:PRODIGY研究证实在D2胃切除术基础上增加DOS方案新辅

助化疗联合术后S-1辅助化疗可使肿瘤显著降期,改善PFS,其安全性可接受。DOS方案新辅助化疗后行D2胃切除术联合术后S-1辅助化疗可作为亚洲人群可切除性进展期胃癌的一种治疗选择。

4 研究讨论

4.1 研究结果充分肯定了新辅助化疗(多西他赛+奥沙利铂+S-1)对进展期胃癌患者的获益

本研究表明,对于进展期胃癌患者,行D2胃切除术和辅助S-1的基础上增加DOS方案新辅助化

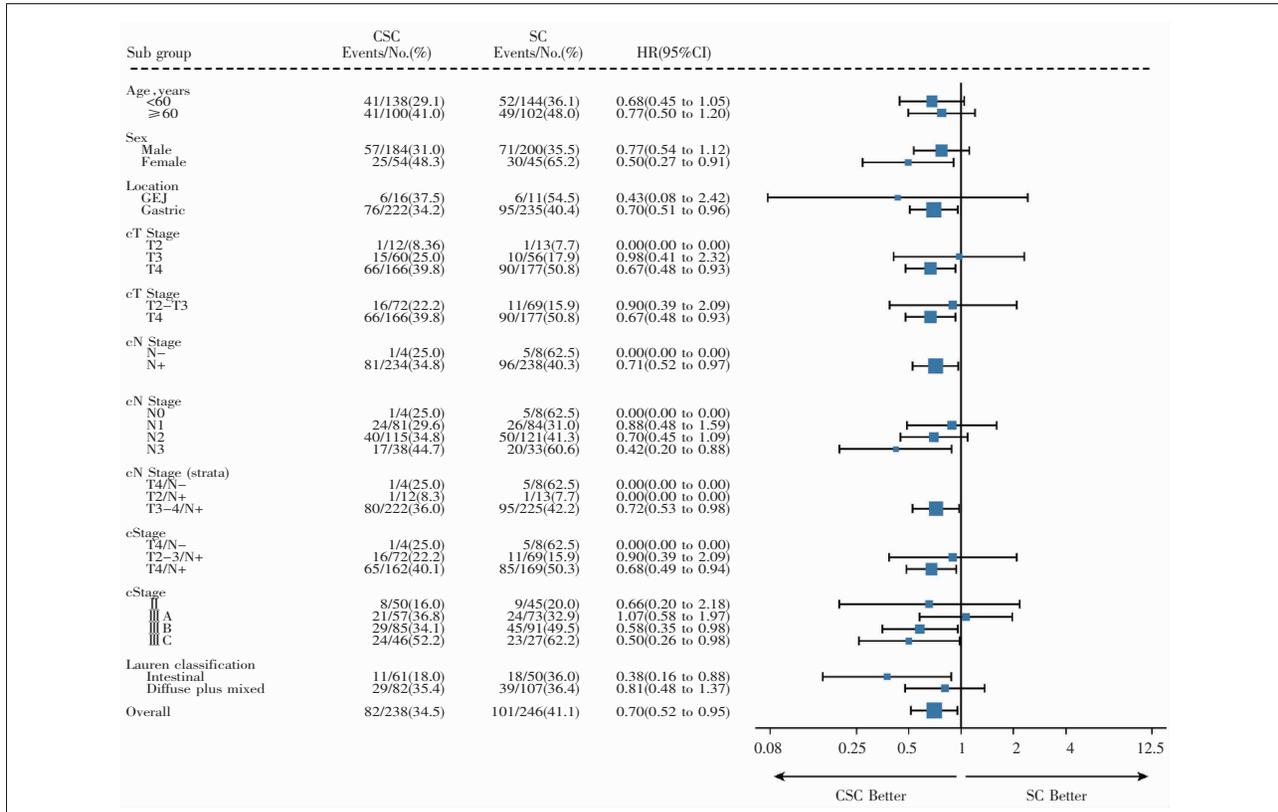


Figure 4 Progression-free survival analyses for subgroups in the full analysis set^[1]

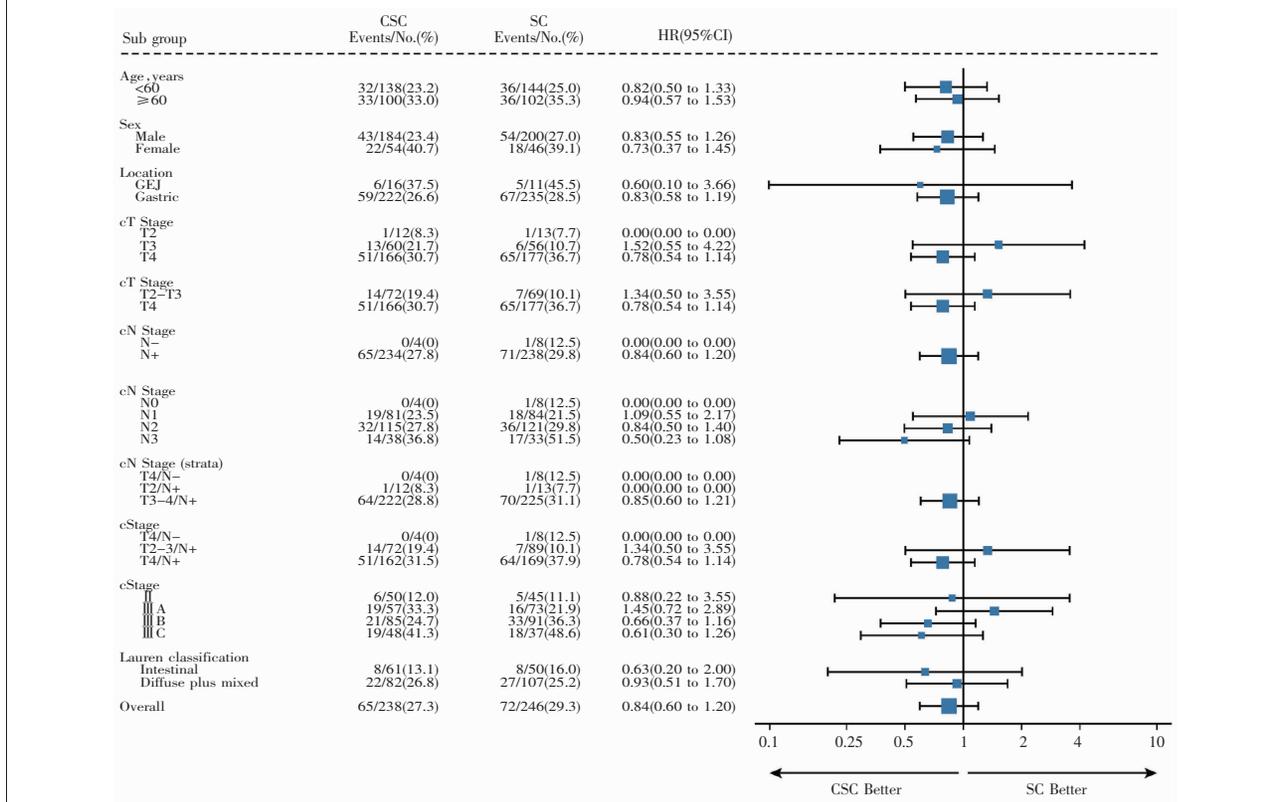


Figure 5 Subgroup analyses for overall survival in the full analysis set^[1]

疗可达到降期效果,同时改善患者 PFS,且安全可控。FOLT4 研究已经证明了 FLOT4 方案作为新辅助治疗的疗效。FLOT4 方案中使用的是多西他赛+奥沙利铂+氟尿嘧啶/亚叶酸钙,本研究中的 DOS 方案,把氟尿嘧啶/亚叶酸钙换成了氟尿嘧啶类似物 S-1,虽然在剂量及使用方法上有所差别,但是两个方案本身还是大同小异,并且在术后的辅助治疗中均选择了 S-1 术后辅助 1 年。因此,本研究获得阳性结果也是意料之中。

4.2 同时期类似平行研究

4.2.1 FLOT4 研究^[6]

该研究时间为 2010 年 8 月至 2015 年 2 月,招募了来自德国 38 家中心共 716 例患者随机分配进入 ECF/ECX 组或者 FOLT 组(360 例 ECF/ECX,356 例 FLOT)。结果显示以紫杉类药物为基础的 FLOT 方案围手术期治疗可切除胃或食管胃结合部腺癌患者,与 ECF/ECX 比较具有相似的安全性,且 OS 获得延长。研究发表于 2019 年。

4.2.2 JCOG0501 研究^[10]

该研究时间为 2005 年 10 月 17 日至 2013 年 7 月 19 日,招募了来自日本 44 家医院共 316 例受试者,随机进入手术组及 S-1+顺铂新辅助化疗组(手术组 158 例,NAC 组 158 例)。JCOG0501 研究证实以 S-1+顺铂为主的新辅助化疗不推荐用于 4 型或大肿块 3 型胃癌。不过,该研究两组的 OS 和 PFS 均明显优于既往报道。因此,可切除胃癌标准治疗仍是 D2 胃切除术后辅助化疗。研究发表于 2019 年。

4.2.3 RESOLVE 研究^[11]

该研究时间为 2012 年 8 月 15 日至 2017 年 2 月 28 日,招募了来自中国 27 家中心的 1 094 例患者,随机分组到 A 组(XELOX 术后辅助治疗组)、B 组(SOX 术后辅助治疗组)和 C 组(SOX 围手术期治疗组)。三组分别有 364 例、365 例和 365 例患者。RESOLVE 研究结果证明围手术期 SOX 方案化疗较术后 XELOX 方案辅助化疗能够改善 3 年无病生存(disease free survival,DFS)率,而 D2 胃切除术后 SOX 方案辅助化疗非劣效于术后 XELOX 方案,该研究为 LAGC 围手术期的 SOX 方案提供了证据支持。研究发表于 2019 年。

4.2.4 JACCRO GC-07 研究^[7]

该研究计划从 2013 年 4 月至 2017 年 12 月招

募 1 100 例患者。在 2017 年 4 月进行了第 2 次中期分析,分析时共入组了来自日本 138 个研究中心的 915 例患者,发生了 216 例终点事件。根据 IDMC 的建议,该研究于 2017 年 9 月终止。该研究证实在 III 期胃癌患者中,S-1 联合多西他赛辅助治疗优于 S-1 单药。因此,在 III 期胃癌术后患者中,推荐 S-1 联合多西他赛作为标准辅助治疗。研究发表于 2019 年。

4.2.5 RESONANCE 研究^[12]

该研究时间为 2012 年 9 月至 2019 年 7 月,招募了中国 19 家中心 772 例患者,分为 SOX 围手术期治疗和 SOX 术后辅助治疗组。该研究证实 SOX 围手术期治疗可以增加 II A~III C 期胃癌患者的 R0 切除率,不良反应可控且对手术无影响。采用 SOX 方案进行围手术期化疗有望延长患者的生存时间、DFS 和 OS。

RESONANCE 研究结果提示尽管入组了分期较早的 II~III 期胃癌,双药方案 SOX 围手术期化疗仍然将 pCR 率提高到 23.6%,高于三药方案的结果,但是 R0 切除率确明显低于 RESOLVE 研究中围手术期治疗的 93%。研究发表于 2020 年。

4.2.6 ARTISIT 2 研究^[8]

该研究时间为 2013 年 2 月至 2018 年 1 月,纳入来自韩国 8 所医院的 546 例患者,按 1:1:1 随机进入 S-1 术后辅助治疗组、SOX 术后辅助组和 SOX 辅助治疗联合放疗组(SOXRT 组)。该研究证实接受 R0 切除、D2 淋巴结清扫胃癌术后淋巴结阳性患者,SOX 组或 SOXRT 组较 S-1 组可延长 DFS,SOXRT 组较 SOX 组没有降低复发率,SOX 方案应作为 D2 胃切除术的标准治疗之一。研究发表于 2020 年。

4.2.7 PETRARCA 研究^[13]

该研究共入组 81 例 HER2 阳性胃癌受试者,单纯 FLOT 方案治疗组 41 例,FLOT 方案联合曲妥珠单抗及帕妥珠单抗组 40 例。结果显示曲妥珠单抗+帕妥珠单抗联合围手术期 FLOT 方案治疗 HER2 阳性的可切除食管/胃癌患者可以明显提高 pCR 和淋巴结转阴率,但出现腹泻和白细胞减少的比例也更高。研究发表于 2020 年。

4.3 研究人群及偏倚

研究对象的分期分布对结果影响重大。对于癌症患者而言,其分期越晚,新辅助治疗带来的获益越大。本研究亚组分析结果也提示 $T_4/N+(HR=$

0.68, 95% CI: 0.49~0.94) 或者 N₃ (HR=0.42, 95% CI: 0.20~0.88) 患者的获益最为显著。然而本研究亚组结果不属于确证性设计, 事先并未依据亚组估计足够的样本量, 因此本研究没有足够的效力针对亚组得出确证性结论, 仅提供探索性结果。

2021年, *Gastric Cancer* 发表了一项基于影像学依据筛选适合接受新辅助化疗患者的研究^[8], 结果显示术前分期为 cT₄N_{any} 的患者能够更多地从前新辅助治疗中获益, 为围手术期治疗精准地筛选合适的患者提供了一定依据。但就研究对象选择而言, 本研究纳入了较高比例的早期 (I 期和 II 期) 胃癌患者。SC 组 I 期患者占 11%, 这些患者本不应该被纳入。这也是本研究使用影像学作为入组标准的局限之处。因早期患者的预后状况较好, 降低了 PFS 的数据成熟度, 进而降低了本研究的把握度, 导致本研究中两组间 PFS 对应 HR 和 FAS 集中的 PFS 收益很小。未来临床研究可选择分期更晚的患者, 探究新辅助治疗的获益。

4.4 其他研究结局

基于本研究中 OS 患者的数量, 目前观察把握度是 17%, 尚无足够的把握来观察 OS 的差异。不过 OS 并非本研究的主要结局, 该结果出现也在意料之中。未来可基于该研究开展更长时间随访, 评价不同干预组之间 OS 的效果差异。

4.5 下一步研究设计

第一, 单纯的化疗作为围手术期的治疗已经得以确认, 基于 FLOT4 和本研究, 三药化疗作为新辅助治疗的地位已经确认, 不过未来的方向不会是继续增加化疗药物作为新辅助化疗方案。虽然增加了药物, 但是疗效的提高还是有限的。

第二, 分期准确性与其术前确诊手段密切相关。本研究纳入患者的 TNM 分期主要依据 CT 检查结果, 如有必要, 可采用 PET/CT 和腹腔镜检查来明确是否伴随远处转移。由于以上确诊 TNM 分期手段的不准确性导致纳入对象的术后病理分期较低。综观类似研究, FLOT4 研究^[6]通过体格检查、食管胃十二指肠镜检查、超声内镜以及胸腹部和骨盆的 CT 或 MRI 评估临床分期; JCOG0501 研究^[9]为了确认合格标准, 必须进行腹腔镜检查以确定是否有腹膜转移, 并进行腹腔灌洗细胞学检查。RESOLVE 研究^[11]分

层因素为肿瘤部位、Lauren 分型, 临床分期与病理分期的一致性约为 60%~70%, T₁、T₂ 和 N₀ 患者占直接接受手术的辅助 CAPOX 组的 10%~11%, 占辅助 SOX 组的 16%~19%。在 JCOG1302A 研究^[14]中, 采用胃内窥镜检查 and 增强 CT 扫描确定分期, 通过内窥镜和 CT 联合诊断为 T₃/T₄ 的 928 例中的 212 例 (22.8%) 在病理上是 T₁/T₂; 对病理 III 期的灵敏度为 87.7%, 但对病理 I 期的为 12.3%。在对 1 571 例胃癌患者的 Meta 分析^[15]中发现, 超声内镜对胃癌术前 T₁~T₄ 期的诊断准确性均较高, 其合并灵敏度分别为 84.0%、78.8%、78.3% 和 80.4%, 合并特异度分别为 97.0%、90.5%、88.2% 和 95.3%。因此, 未来的胃癌新辅助治疗研究纳入标准要考虑结合超声内镜作为 T 分期标准。

第三, 基于基因特征进行筛选研究对象。HER2 阳性患者与 HER2 阴性患者需要分别对待。JACOB III 期研究^[16]显示, 帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+化疗治疗 HER2 阳性转移性胃癌并未达到主要研究终点, OS 未达到统计学意义上的延长。PETRARCA 研究^[13]虽然入组样本量较少, 但其 pCR 率、DFS 率和 OS 均体现了两组间的差异。FLOT 在欧美已成为 HER2 阳性可切除食管胃结合部腺癌患者的标准治疗方案, 而 FLOT 联合曲妥珠单抗+帕妥珠单抗显示了良好的获益趋势, 但该联合方案能否取代 FLOT 方案, 还需要增加样本量和随访时间来进一步明确该联合方案的疗效。PETRARCA 研究给了我们更多启示, FLOT 联合“妥妥”双靶是非常有前景的术前新辅助治疗方案, 值得期待。

第四, 免疫一线治疗已经取得了成功。现在已经报道的化疗的新辅助临床研究基本是启动于 10 年前, 那时还没有免疫治疗, 甚至有的研究启动时抗 HER2 治疗都还不是标准。因此, 基于现在已有的研究结果, 再设计研究, 需要重点考虑免疫治疗的优势人群进行细分入组, 比如 HER2 阳性患者、PD-L1 CPS>10 的患者、高度微卫星不稳定性的患者等。

第五, 多药的联合, 不仅是在增加化疗药物。化疗联合免疫治疗及抗血管生成治疗逐渐地展示出更好的疗效, 特别是短期疗效, 未来在新辅助治疗中可能大有可为。朱正纲教授正在牵头进行的新辅助治疗研究, 比较 SOX、SOX+阿帕替尼、SOX+阿帕替尼+

卡瑞丽珠单抗的治疗效果,期待给我们一个惊艳的结果。

参考文献:

- [1] Kang YK, Yook JH, Park YK, et al. PRODIGY: a phase III study of neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, and S-1 plus surgery and adjuvant S-1 versus surgery and adjuvant S-1 for resectable advanced gastric cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(26):2903-2913.
- [2] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(10):725-730.
- [3] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(1):11-20.
- [4] Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(18):1810-1820.
- [5] Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9813):315-321.
- [6] Al-Batran SE, 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.
- [7] Yoshida K, Koda Y, Kochi M, et al. Addition of docetaxel to oral fluoropyrimidine improves efficacy in patients with stage III gastric cancer: interim analysis of JACCRO GC-07, a randomized controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15):1296-1304.
- [8] Park SH, Lim DH, Sohn TS, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(3):368-374.
- [9] Kim HD, Lee JS, Yook JH, et al. Radiological criteria for selecting candidates for neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: an exploratory analysis from the PRODIGY study[J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(1):170-179.
- [10] Terashima M, Iwasaki Y, Mizusawa J, et al. Randomized phase III trial of gastrectomy with or without neoadjuvant S-1 plus cisplatin for type 4 or large type 3 gastric cancer, the short-term safety and surgical results: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0501)[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(5):1044-1052.
- [11] 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.
- [12] Wang XX, Li S, Xie TY, et al. Early results of the randomized, multicenter, controlled evaluation of S-1 and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy for Chinese advanced gastric cancer patients (RESONANCE Trial)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (suppl 4):280.
- [13] Ralf DH, Georg MH, Thomas JE, et al. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: final results of the PETRARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO[J]. *J Clin Oncol*, 2020 38(15_suppl):4502-4502.
- [14] Fukagawa T, Katai H, Mizusawa J, et al. A prospective multi-institutional validity study to evaluate the accuracy of clinical diagnosis of pathological stage III gastric cancer (JCOG1302A)[J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21:68-73.
- [15] 李诺, 温艳惠, 郭海梅. 超声内镜对胃癌术前 TN 分期准确性的 Meta 分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(1):110-114.
Li N, Wen YH, Guo HM. Accuracy of endoscopic ultrasound in the preoperative TN staging for gastric cancer: a Meta-analysis[J]. *Modern Oncology* 2012, 20(1):110-114.
- [16] Taberero J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10):1372-1384.



陈晓锋

简 评

PRODIGY 研究在韩国局部进展期的胃癌、食管胃结合部腺癌患者中比较了 DOS 方案新辅助治疗联合 S-1 术后辅助治疗与直接手术联合术后 S-1 辅助治疗的疗效及安全性,证实了 DOS 方案新辅助治疗可使部分患者降期,并改善总体人群的 PFS,达到主要研究终点。该研究进一步证实了基于多西他赛为主的方案新辅助治疗的价值,同时也带给我们一些思考。

第一,单纯以 CT 作为入组评估存在缺陷。该研究中使用 CT 为主进行患者筛选,结果纳入了较多研究预设之外的早期患者。后续分析发现影像学分期和病理分期之间符合率只有 48.2%,不管是原发病灶还是淋巴结的判断,符合率都不高,这提示未来的新辅助治疗研究需要更精准的临床分期手段。

第二,新辅助化疗的真正获益人群需要进一步细分。本研究的亚组分析显示 T_4 、 N_3 的患者可能获益更大,RESOLVE 研究的亚组分析也显示出 $N+$ 、 T_{4b} 患者可能更多获益;但 FLOT4 研究显示 $T_{1/2}$ 、 $N-$ 患者可能获益更大。本研究中,由于纳入了较多早期的患者,也一定程度上稀释了新辅助治疗的获益。在未来的研究中,应考虑针对性地纳入更晚期的患者进行研究。

第三,单纯化疗作为新辅助治疗的研究结果在近 5 年陆续被报道,明确了化疗作为新辅助治疗的地位——不管是 SOX, 还是联合紫杉类的 DOS, 或者是 FLOT 方案。未来的研究不应该再使用单纯的化疗,而是探索联合靶向治疗和或免疫治疗作为新辅助或者围手术期治疗的价值。

第四,晚期患者的治疗已经根据 HER2 状态、微卫星不稳定性以及 PD-L1 的表达有不同的推进,在新辅助治疗中也要针对不同分子改变的人群进行相应的治疗设计。