



长期生存错配修复缺陷晚期胃癌患者的免疫治疗策略及药学监护实践1例报告

李金银, 钱蓉, 姜玲, 王黎铭, 章娴, 杨晓燕

引用本文:

李金银, 钱蓉, 姜玲, 等. 长期生存错配修复缺陷晚期胃癌患者的免疫治疗策略及药学监护实践1例报告[J]. 中国临床医学, 2025, 32(4): 703-709.

LI J Y, QIAN R, JIANG L, et al. Immunotherapy strategies and pharmaceutical care practice on a long-term surviving patient with advanced gastric cancer and mismatch repair deficient[J]. Chin J Clin Med, 2025, 32(4): 703-709.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250054>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

微卫星不稳定性在胃癌治疗作用中的研究进展

Advances in the effect of microsatellite instability on treatment of gastric cancer

中国临床医学. 2022, 29(5): 864-869 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20220405>

外周血炎症参数对错配修复基因完整型转移性结直肠癌患者免疫治疗疗效和预后的预测价值

Predictive values of peripheral blood inflammatory parameters in the efficacy of immunotherapy and prognosis in patients with proficient mismatch repair metastatic colorectal cancer

中国临床医学. 2024, 31(3): 379-388 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20240374>

调节性T细胞在胰腺癌免疫治疗中的作用机制与应用策略

Mechanism and strategy of regulatory T cells in pancreatic cancer immunotherapy

中国临床医学. 2022, 29(6): 1046-1051 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20211740>

一线和二线免疫治疗对非小细胞肺癌患者外周血免疫抑制细胞的影响

Clinical efficacy of first-line and second-line immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer and their effects on peripheral immunosuppressive activity

中国临床医学. 2021, 28(3): 342-347 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210511>

肿瘤微环境中免疫检查点糖基化对免疫治疗策略的影响

Impact of immune checkpoint glycosylation in the tumor microenvironment on immunotherapy strategy

中国临床医学. 2024, 31(1): 126-132 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20221272>

肿瘤相关中性粒细胞的异质性及其在免疫治疗中作用的研究进展

Progress of heterogeneity of tumor-associated neutrophil and its role in immunotherapy

中国临床医学. 2024, 31(6): 990-999 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20240509>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250054

CSTR: 32417.14.j.issn.1008-6358.2025.20250054

· 临床病例分析 ·

长期生存错配修复缺陷晚期胃癌患者的免疫治疗策略及药学监护实践 1 例报告



李金银¹, 钱 蓉², 姜 玲³, 王黎铭³, 章 娴⁴, 杨晓燕^{3*}

1. 上海市徐汇区中心医院药剂科, 上海 200031

2. 屏边苗族自治县人民医院肿瘤科, 红河 651400

3. 上海市徐汇区中心医院肿瘤科, 上海 200031

4. 复旦大学附属中山医院放射治疗科, 上海 200032

〔摘要〕 分析 1 例 78 岁女性错配修复缺陷 (mismatch repair deficient, dMMR) 胃癌患者长期生存的治疗策略。三线化疗失败后, 患者基因检测示 ARID1A 基因 p.Gln748fs、c.2733-1G>T 突变, 伴 PD-L1 蛋白 TPS 30%、CPS60%。采用纳武利尤单抗治疗, 2 周后最佳疗效达到部分缓解 (partial response, PR)。四线维持免疫治疗期间发现左侧肾上腺转移病灶进展, 人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 表达阳性, 选择抗体药物偶联物维迪西妥单抗联合纳武利尤单抗治疗。治疗 10 个月后, 最佳疗效评定为疾病稳定 (stable disease, SD), 无进展生存期 (progression free survival, PFS) 长达 12 个月。采用放疗并维持免疫治疗, 患者再次获得 PFS 长达 18 个月的疗效。免疫治疗期间, 临床药师为该患者制定个性化药学监护计划。截至末次随访, 患者获得 78 个月的长期生存。

〔关键词〕 错配修复缺陷; 微卫星高度不稳定; 胃癌; 免疫治疗; 药学监护

〔中图分类号〕 R 733.3 **〔文献标志码〕** B

Immunotherapy strategies and pharmaceutical care practice on a long-term surviving patient with advanced gastric cancer and mismatch repair deficient

LI Jinyin¹, QIAN Rong², JIANG Ling³, WANG Liming³, ZHANG Xian⁴, YANG Xiaoyan^{3*}

1. Department of Pharmacy, Shanghai Xuhui Central Hospital, Shanghai 200031, China

2. Department of Oncology, Pingbian Miao Autonomous County People's Hospital, Honghe 651400, Yunnan, China

3. Department of Oncology, Shanghai Xuhui Central Hospital, Shanghai 200031, China

4. Department of Radiotherapy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

〔Abstract〕 To analyze the treatment strategy for a 78-year-old female patient with mismatch repair deficient (dMMR) gastric cancer who achieved long-term survival. After third-line chemotherapy failed, gene testing showed ARID1A p.Gln748fs, c.2733-1G>T variation, with PD-L1 TPS 30%, CPS 60%. The nivolumab was employed, and two weeks later, the best response was partial response (PR). During the fourth-line immunotherapy maintenance treatment, progression of left adrenal metastasis was observed. The expression of human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) was positive, and the antibody drug conjugate disitamab vedotin (RC48) was chosen for treatment. After 10 months of treatment with nivolumab combined with RC48, the best efficacy was assessed as stable disease (SD), with a progression free survival (PFS) of up to 12 months. Radiotherapy was employed, and immunotherapy was maintained, allowing the patient to achieve a PFS of 18 months again. During immunotherapy, a clinical pharmacist developed a personalized pharmaceutical care plan for this patient. At the last follow-up, this patient achieved 78 months of long-term survival.

〔Key Words〕 mismatch repair deficient; microsatellite instability-high; gastric cancer; immunotherapy; pharmaceutical care

〔收稿日期〕 2025-01-13 **〔接受日期〕** 2025-07-08

〔基金项目〕 北京白求恩公益基金会“2022 结肠癌和头颈肿瘤医学种子科研基金” (2021-YJ-088-J). Supported by Beijing Bethune Public Welfare Foundation “2022 Colorectal and Head and Neck Cancers Medical Seed Research Grant” (2021-YJ-088-J).

〔作者简介〕 李金银, 硕士生. E-mail: lijinyinwb@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-36685558, E-mail: yang_xiaoyan73@163.com

晚期胃癌患者多以化疗为主,然而,化疗患者的无进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)较短,中位 OS 不超过 1 年^[1]。一项 3 期临床试验(ATTRACTION-2)^[2]结果表明,在接受 2 种及以上治疗的复发或转移胃食管结合部腺癌患者中,使用程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)抑制剂纳武利尤单抗者的死亡风险较使用安慰剂者降低,中位 OS 率、客观缓解率(objective response rate, ORR)等升高。

微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)是由 DNA 错配修复缺陷(mismatch repair deficient, dMMR)导致微卫星片段出现碱基对插入或丢失的现象,是肿瘤的发生机制之一^[3]。研究^[4]表明,微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)胃癌展现出特定的临床特征、肿瘤微环境以及对综合治疗的反应。因此,MSI 状态可能是评估胃癌预后和预测治疗反应的良好标志之一。荷兰 NICHE 研究^[5]探讨了存在 dMMR 的早期结直肠癌患者中新辅助免疫治疗的价值。KNYNOTE-177 研究^[6]表明,晚期结肠癌患者接受帕博利珠单抗单药治疗 12 个月、24 个月的 PFS 率及 ORR 较对照组升高,确立了免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)在 dMMR 晚期结直肠癌患者中的一线治疗地位。

人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)是重要的肿瘤分子治疗靶标,也是靶向治疗与化疗联合治疗晚期胃癌的第 1 个作用靶点^[1]。抗体药物偶联物(antibody drug conjugate, ADC)维迪西妥单抗(disitamab vedotin, RC48)是一种新型生物治疗制剂。中国国家药品监督管理局(NMPA)已批准该药物用于接受至少 2 种系统性化疗方案治疗的 HER-2 阳性的局部晚期或转移性胃癌的三线治疗^[7]。

1 病例资料

1.1 临床和病理资料 患者为 78 岁女性,2018 年 4 月因“反复上腹部胀痛 1 年余”就诊。胃镜提示胃窦部腺癌。腹部 CT 检查示:胃窦部胃壁

增厚,腹膜后淋巴结肿大(27 mm×18 mm)。遂行胃癌姑息切除术(毕Ⅱ氏),术后病理示:中-低分化腺癌,Lauren 分型混合型,肿物大小 6 cm×5 cm×0.8 cm,侵犯至外膜,外周神经见癌侵犯,脉管内见癌栓,淋巴结(4/20)见癌转移。免疫组织化学:肿瘤细胞 HER-2(+++)、MSH-2(+++)、MSH-6(+++)、MLH-1(-)、PMS-2(-)。HER-2 基因检测为阴性。诊断为胃恶性肿瘤 pT₃N₂M₀ IV 期(dMMR, HER-2 阴性)。患者既往有桥本氏甲状腺炎 40 余年,未服药;房颤 7 年余,2013 年在上海交通大学医学院附属胸科医院行射频消融术,术后未服药。

1.2 治疗过程 2018 年 7 月 2 日,腹部增强 MRI(基线)提示:腹膜后多发肿大融合淋巴结(22 mm×14 mm),右侧肾上腺结节(25 mm×17 mm)。7 月 4 日起,患者接受姑息一线 mFOLFOX6 方案化疗 3 周期,化疗后出现阵发性快速心房颤动,评估疗效为疾病稳定(stable disease, SD)。9 月 4 日,调整用药方案为奥沙利铂联合雷替曲塞治疗 2 周期,评估疗效为疾病进展(progressive disease, PD)。10 月 20 日起,患者接受姑息二线多西他赛联合替吉奥化疗方案治疗 6 周期,评估疗效为 SD。

2019 年 3 月 5 日,患者出现腹部隐痛,下腹部增强 CT 示部分小肠郁积,考虑替吉奥不良反应无法耐受。4 月 4 日起更改用药方案为多西他赛单药化疗 2 周期,评估疗效为 SD。5 月 23 日,患者糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)升高至 681.4 U/mL(4 月为 286.5 U/mL)。考虑患者一般情况可,5 月 25 日起调整用药方案为姑息三线多西他赛联合阿帕替尼。化疗后患者纳差乏力明显,未规律服用阿帕替尼。患者腹痛加重伴贫血,影像学提示 PD(左侧肾上腺新发转移)。患者于 7 月行基因检测:ARID1A 基因 p.Gln748fs、c.2733-1G>T 突变,MSI-H。PD-L1 蛋白 TPS 30%,CPS 60%。免疫组织化学显示 EB 病毒编码的小 RNA(Epstein-Barr virus encoded small RNA, EBER)阳性。7 月 15 日起,患者接受姑息四线纳武利尤单抗治疗,2 周后疼痛和贫血明显好转,最佳疗效评估为部分缓

解 (partial response, PR), PFS 为 22 个月。

2021 年 6 月 22 日腹部增强 CT 提示左侧肾上腺转移瘤较前增大 10%, 评估为 SD。6 月 24 日、8 月 21 日, 患者接受免疫联合高强度聚焦超声治疗 (又称海扶治疗)。9 月 9 日增强 MRI 示左侧肾上腺转移瘤较前增大, 评估为 PD。HER-2 (++) , 10 月 8 日起, 患者接受姑息五线维迪西妥单抗治疗 5 周期, 最佳疗效评估为 PR。2022 年 1 月至 10 月, 患者接受姑息五线纳武利尤单抗 (赠药) 联合维迪西妥单抗治疗, 最佳疗效评定为 SD, PFS 为 12 个月。

2022 年 9 月 23 日, 腹部 CT 提示左侧肾上腺转移瘤较前增大, 评估为 PD。10 月起, 患者接受左肾上腺局部放疗 (放疗总剂量为 70 Gy) 以及纳武利尤单抗维持治疗。2023 年 5 月 19 日起, 患者接受替雷利珠单抗单药维持治疗 (纳武利尤单抗赠药结束)。2024 年 3 月腹部 MRI 示左侧肾上腺转移瘤增大, 疗效评定为 PD。4 月 8 日, 患者接受左肾上腺病灶射频消融术。截至末次随访 (2024 年 12 月 4 日), 患者存活 78 个月, 一般情况良好, 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分 1 分, 无明显免疫相关不良反应。

2 讨论

2.1 免疫治疗

2.1.1 免疫单药治疗 2014 年, 一项基于癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 的研究^[8]将胃癌分成 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 阳性、MSI、染色体不稳定性及基因稳定 4 种亚型。dMMR/MSI-H 胃癌是一种特殊分子亚型, 因独特的免疫微环境和高突变负荷, 通常对免疫治疗高度敏感^[9]。纳武利尤单抗是中国 NMPA 批准的首个 PD-1 抑制剂, 适用于接受 2 种及以上全身性治疗的晚期或复发性胃腺癌患者。在 CheckMate-032 研究^[10]中, 对接受纳武利尤单抗单药治疗的转移性胃癌患者的亚组分析显示, dMMR/MSI-H 患者的 ORR 为 29% (2/7), 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 71% (5/7), 12 个月和 18 个月的 OS 率分别为 57% 和 29%,

显著高于微卫星稳定 (microsatellite stable, MSS) 患者。

EBV 通过表达相关病毒基因逃避机体免疫应答, 诱导细胞癌变, 与肿瘤的发生发展有关^[11]。研究^[12]表明, EBV 阳性胃癌患者 PD-L1 显著高表达。EBV 相关性胃癌伴随高扩增的 PD-L1 可能导致肿瘤细胞免疫逃逸^[13]。EBV 阳性、MSI-H 与 ARID1A 突变高度相关。抑癌基因 ARID1A 作为免疫治疗疗效的潜在预测生物标志物, 通过调控细胞周期、介导细胞凋亡来控制细胞增殖^[14]。ARID1A 可以与错配修复 (mismatch repair, MMR) 蛋白 MSH-2 相互作用, 在 DNA 复制时召集 MSH-2 发挥 MMR 功能, 从而维持基因组的稳定性。ARID1A 基因突变或表达缺失会导致肿瘤 MMR 功能缺陷^[15]。该突变可通过激活 PI3K/AKT 通路, 上调程序性死亡受体配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 的表达^[16-17]。

通过访问 GEPIA2 数据库 (<http://gepia2.cancer-pku.cn/>), 筛选 ARID1A 基因, 分析其在胃腺癌肿瘤组织以及正常组织中的表达差异。结果 (图 1) 显示: 与正常组织相比, 胃腺癌组织中 ARID1A 基因表达水平升高, 但两组差异无统计学意义。生存分析 (图 2) 显示: 胃腺癌患者 ARID1A 基因高表达组的 OS (HR=1.1, $P=0.68$) 和 DFS (HR=1.2, $P=0.3$) 均短于低表达组, 但差异无统计学意义。

Shen 等^[15]通过建立负载 ARID1A 缺陷型肿瘤的小鼠模型发现, 与对照组相比, 用 PD-L1 抗体治疗可降低肿瘤负荷, 延长 OS, 证明 ARID1A 缺陷肿瘤对靶向 PD-1/PD-L1 通路的免疫检查点阻断治疗更加敏感。Okamura 等^[18]研究表明, 接受抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗的 ARID1A 突变型与野生型胃食管癌患者的 PFS 分别为 11.4 个月和 2.5 个月 ($P=0.21$)。

本例患者免疫组化提示 dMMR 和 EBER 阳性, 基因检测证实为 MSI-H, ARID1A 基因 6 号外显子移码突变、9 号外显子可变剪切突变。三线化疗失败后选择纳武利尤单抗治疗, 2 周后患者的疼痛症状和贫血明显好转, 最佳疗效达到 PR, 优于化疗的最佳疗效 (SD)。截至末次随

访 78 个月的长生存期验证了 ARID1A 突变与抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗预后较好的相关性。

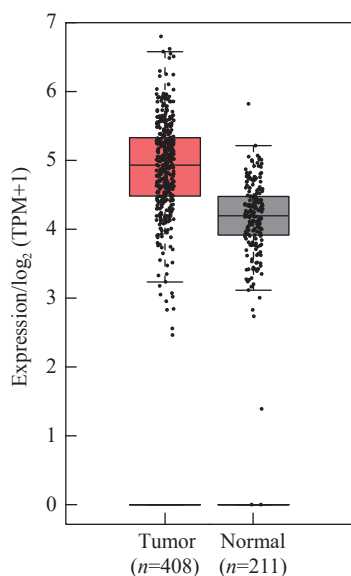


图 1 ARID1A 基因在胃腺癌和正常组织的表达 (GEPIA2 数据库数据)

Figure 1 Expression of ARID1A gene in gastric adenocarcinoma and normal tissue (GEPIA2 data)

2.1.2 免疫治疗联合 ADC 维迪西妥单抗是一种由靶向 HER-2 抗体、连接子及微管蛋白抑制剂 (monomethyl auristatin E, MMAE) 组成的

ADC^[19-20]。C008 研究^[7]是一项应用维迪西妥单抗治疗 HER-2 过表达 (++) 或 (+++) 晚期胃癌的单臂、多中心 II 期临床试验, 共纳入 125 例二线治疗失败的局部晚期或转移性胃癌患者。结果表明, 维迪西妥单抗作为三线及以上治疗的患者 DCR 为 42.4%, ORR 为 24.8%, 中位 PFS (median PFS, mPFS) 为 4.1 个月, 中位 OS (median OS, mOS) 为 7.9 个月。基于此研究结果, 维迪西妥单抗于 2021 年在中国获批上市。Nie 等^[21]的多中心真实世界研究纳入了 HER-2 阳性 (+++ 或 ++/FISH 阳性) 或 HER-2 低表达 (+ 或 ++/FISH 阴性) 的晚期转移性胃癌患者。结果表明, 维迪西妥单抗联合免疫治疗患者的 ORR (36.0% vs 10.0%, $P=0.044$)、DCR (80.0% vs 50.0%, $P=0.034$) 和 mPFS (6.2 个月 vs 3.9 个月) 均优于单用维迪西妥单抗患者。

本例患者在四线免疫维持治疗期间左侧肾上腺转移病灶进展, 根据免疫组织化学 HER-2 表达 (++), 给予维迪西妥单抗治疗。5 次治疗后最佳疗效评估为 PR。使用纳武利尤单抗联合维迪西妥单抗治疗 10 个月后, 最佳疗效评定为 SD, PFS 长达 12 个月。

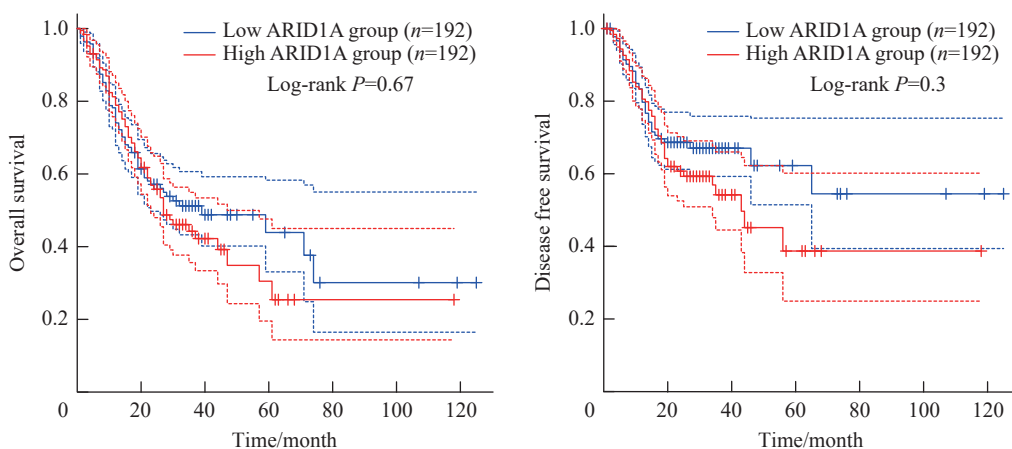


图 2 ARID1A 基因高表达与低表达的胃腺癌患者生存曲线 (GEPIA2 数据库数据)

Figure 2 Survival curves of gastric adenocarcinoma patients with high and low expression of the ARID1A gene (GEPIA2 data)

2.1.3 免疫治疗联合放疗 ICI 为癌症治疗带来突破, 但仍存在获得性耐药问题。放疗通过影响肿瘤及调控免疫微环境, 可逆转 ICI 耐药。放疗能

诱导免疫原性细胞死亡, 促使肿瘤细胞释放损伤相关分子, 如钙网蛋白和三磷酸腺苷等, 从而激活树突状细胞, 促进其成熟并增强其抗原呈递能

力,进一步激活细胞毒性T淋巴细胞,引发有效的抗肿瘤免疫反应。研究^[22]显示,放疗联合免疫治疗可增加结直肠癌肿瘤组织中CD8⁺T细胞浸润及干扰素 γ 表达,激活抗肿瘤免疫反应。放疗能激活多种免疫细胞内的信号通路。例如,NF- κ B被激活后可调节一系列基因表达,包括参与细胞应激反应、细胞因子产生、细胞存活和转移的基因,从而增强免疫细胞的活性和功能,促进T细胞增殖、活化以及免疫记忆的形成^[23]。肿瘤细胞在放疗过程中会进行免疫编辑,部分细胞可能通过上调免疫检查点蛋白(如PD-L1)等增强免疫反应^[24]。放疗联合免疫治疗可能诱导免疫记忆的形成,使得免疫系统能够长期维持对肿瘤细胞的免疫控制,预防肿瘤复发和转移^[25]。

本例患者经过2年的免疫单药治疗或者联合治疗后出现左侧肾上腺寡转移。患者接受放疗联合免疫治疗后维持免疫治疗,再次获得PFS长达18个月的疗效。

2.2 药学监护 人体器官因T细胞浸润发生的毒性反应,称为免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs),包括皮肤毒性、肝脏毒性、胃肠道反应等^[26]。Eigentler等^[27]研究表明,纳武利尤单抗相关不良反应通常在用药1~6个月发生。本例患者在使用PD-1抑制剂期间,临床药师根据其实际情况,通过监测血常规、生化指标和脏器功能,严密监测潜在的IrAEs。

2.2.1 皮肤 irAEs 纳武利尤单抗相关不良反应早期主要表现为皮肤及皮下组织毒性,多发生于用药后1个月。此类不良反应多为自限性^[28]。临床药师通过加强患者教育,指导其避免皮肤刺激和阳光直射,同时监测患者皮肤状态,观察是否出现间歇性瘙痒、斑丘疹或苔藓样皮疹,以及罕见的不良反应(如史蒂文斯-约翰逊综合征)。通过早期识别与干预,可有效减少不良反应。

2.2.2 内分泌 irAEs 与其他irAEs相比,内分泌不良反应表现隐匿,很难及时发现和诊断。PD-1抑制剂常见的内分泌不良反应包括甲状腺功能减退(约5.9%)、甲状腺功能亢进(1.0%~4.7%),前者主要表现为畏寒、体质量增加等;后者则表现为心悸、体质量下降等^[29]。Tanaka

等^[30]研究提示,纳武利尤单抗在日本人群中更有强烈的诱导甲状腺相关自身免疫反应的倾向。Barroso-Sousa等^[31]建议在免疫抑制剂治疗前5个疗程,每次ICI输注前监测促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)和游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)水平。O'Malley等^[32]研究表明,甲状腺功能减退症可在患者治疗3个月内迅速进展,建议单用纳武利尤单抗治疗期间,每4~6周检测TSH水平,如果发生异常应检测FT4,并结合影像学监测炎症状态。

本例患者甲状腺功能异常40余年,一直未接受药物治疗。2018年化疗前及化疗过程中,患者TSH水平持续偏低,诊断为亚临床甲亢,存在较高的内分泌irAEs风险。患者未接受临床药师建议,拒绝用药干预。接受纳武利尤单抗治疗3个月后,患者TSH明显上升,最高升至0.585 μ IU/mL。但是,患者未出现心悸、体质量下降等症状。为防止TSH进一步升高,免疫治疗期间每4~6周监测甲状腺功能,TSH基本稳定,未出现临床症状。

2.2.3 肝脏 irAEs 肝脏irAEs临床表现多样,主要表现为丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)升高,偶伴胆红素轻度升高^[33]。部分患者可出现非特异性症状,如乏力、肌痛、头痛、腹痛、恶心、呕吐、精神错乱、黄疸等,发生率为0.7%~2.1%;肝脏irAEs可发生于首次使用ICI后的任意时间,以首次用药后8~12周最为常见^[34]。本例患者在用药前无基础肝脏疾病,用药后定期检查肝功能,未发生异常情况。

2.3 小结 本例三线化疗失败后接受纳武利尤单抗治疗,2周后最佳疗效达到PR。四线免疫维持治疗期间发现左侧肾上腺转移病灶进展,根据HER-2阳性表达选择维迪西妥单抗治疗。纳武利尤单抗联合维迪西妥单抗治疗10个月后,最佳疗效评定为SD,PFS长达12个月。采用放疗联合免疫治疗,并维持免疫治疗,患者再次获得PFS长达18个月的疗效。截至末次随访,本例胃癌患者获得78个月的长期生存。在长线免疫治疗

过程中除关注常见 irAEs 外, 还需关注免疫相关心脏毒性、免疫相关肺炎等少见 irAEs。在用药过程中, 临床药师需配合临床医师, 根据指南和临床经验对高危人群实施药学监护, 优化用药方案。临床药师除对患者当次住院药物治疗进行监护外, 还需关注出院后免疫治疗进程。通过结合患者用药史、不良反应史以及疾病进展情况, 制定个性化监护计划, 提供用药教育指导等药学服务, 实现用药全程化管理, 为接受免疫治疗的恶性肿瘤患者提供保障。

伦理声明 无。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献 李金银: 文献查阅, 撰写初稿, 论文修改; 钱蓉: 文献查阅, 整理病史, 撰写初稿; 姜玲: 论文修改, 数据整理; 王黎铭: 论文构思与设计; 章娴: 论文撰写与修改; 杨晓燕: 论文整体构思, 论文修改。

参考文献

- [1] BANG Y J, VAN CUTSEM E, FEYEREISLOVA A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 687-697.
- [2] 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.
- [3] LI K, LUO H Q, HUANG L F, et al. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 16.
- [4] 赵璐璐, 牛鹏辉, 赵东兵, 等. 微卫星不稳定性胃癌的研究进展和展望[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(4): 378-382.
- [5] ZHAO L L, NIU P H, ZHAO D B, et al. Research progress and prospect of microsatellite instability in gastric cancer[J]. *Chin Clin Oncol*, 2022, 27(4): 378-382.
- [5] CHALABI M, FANCHI L F, DIJKSTRA K K, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers[J]. *Nat Med*, 2020, 26(4): 566-576.
- [6] ANDRE T, SHIU K K, KIM T W, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2207-2218.
- [7] PENG Z, LIU T S, WEI J, et al. Efficacy and safety of a novel anti-HER2 therapeutic antibody RC48 in patients with HER2-overexpressing, locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a single-arm phase II study[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(11): 1173-1182.
- [8] NETWORK C G A R. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. *Nature*, 2014, 513(7517): 202-209.
- [9] SHUM B, LARKIN J, TURAJLIC S. Predictive biomarkers for response to immune checkpoint inhibition[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 79: 4-17.
- [10] JANJIGIAN Y Y, BENDELL J, CALVO E, et al. CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(28): 2836-2844.
- [11] 杜云, 俞霞, 季明芳. EBV 相关性胃癌中 EB 病毒基因表达研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(9): 444-448.
- [11] DU Y, YU X, JI M F. Research progress on expression of Epstein-Barr virus genes in EBV associated gastric carcinoma[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2017, 44(9): 444-448.
- [12] SETIA N, AGOSTON A T, HAN H S, et al. A protein and mRNA expression-based classification of gastric cancer[J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(7): 772-784.
- [13] GULLO I, CARVALHO J, MARTINS D, et al. The transcriptomic landscape of gastric cancer: insights into Epstein-Barr virus infected and microsatellite unstable tumors[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 2079.
- [14] TRIZZINO M, BARBIERI E, PETRACOVICI A, et al. The tumor suppressor ARID1A controls global transcription via pausing of RNA polymerase II [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(13): 3933-3945.
- [15] SHEN J F, JU Z L, ZHAO W, et al. ARID1A deficiency promotes mutability and potentiates therapeutic antitumor immunity unleashed by immune checkpoint blockade[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 556-562.
- [16] KIM S K, KIM H J, PARK J L, et al. Identification of a molecular signature of prognostic subtypes in diffuse-type gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(3): 378-382.

- 473-482.
- [17] KIM Y B, AHN J M, BAE W J, et al. Functional loss of ARID1A is tightly associated with high PD-L1 expression in gastric cancer[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(4): 916-926.
- [18] OKAMURA R, KATO S, LEE S, et al. ARID1A alterations function as a biomarker for longer progression-free survival after anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000438.
- [19] SHI F, LIU Y L, ZHOU X X, et al. Disitamab vedotin: a novel antibody-drug conjugates for cancer therapy[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 1335-1344.
- [20] DEEKS E D. Disitamab vedotin: first approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(16): 1929-1935.
- [21] NIE C Y, XU W F, GUO Y W, et al. Immune checkpoint inhibitors enhanced the antitumor efficacy of disitamab vedotin for patients with HER2-positive or HER2-low advanced or metastatic gastric cancer: a multicenter real-world study[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 1239.
- [22] CHI A, NGUYEN N P. Mechanistic rationales for combining immunotherapy with radiotherapy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1125905.
- [23] OZPISKIN O M, ZHANG L, LI J J. Immune targets in the tumor microenvironment treated by radiotherapy[J]. *Theranostics*, 2019, 9(5): 1215-1231.
- [24] CASCONI T, FRADETTE J, PRADHAN M, et al. Tumor immunology and immunotherapy of non-small-cell lung cancer[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2022, 12(5): a037895.
- [25] MOORADIAN M J, SULLIVAN R J. What to do when anti-PD-1 therapy fails in patients with melanoma[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2019, 33(4): 141-148.
- [26] POSTOW M A, SIDLOW R, HELLMANN M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-168.
- [27] EIGENTLER T K, HASSEL J C, BERKING C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 45: 7-18.
- [28] BRAHMER J R, LACCHETTI C, SCHNEIDER B J, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1714-1768.
- [29] BYUN D J, WOLCHOK J D, ROSENBERG L M, et al. Cancer immunotherapy—immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13: 195-207.
- [30] TANAKA R, FUJISAWA Y, MARUYAMA H, et al. Nivolumab-induced thyroid dysfunction[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(6): 575-579.
- [31] BARROSO-SOUSA R, BARRY W T, GARRIDO-CASTRO A C, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(2): 173-182.
- [32] O'MALLEY G, LEE H J, PAREKH S, et al. Rapid evolution of thyroid dysfunction in patients treated with nivolumab[J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(10): 1223-1231.
- [33] HAHN A W, GILL D M, AGARWAL N, et al. PD-1 checkpoint inhibition: toxicities and management[J]. *Urol Oncol*, 2017, 35(12): 701-707.
- [34] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- Guideline Working Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines for the Management of Toxicity Related to Immune Checkpoint Inhibitors by the Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2023.

[本文编辑] 殷悦

引用本文

李金银, 钱蓉, 姜玲, 等. 长期生存错配修复缺陷晚期胃癌患者的免疫治疗策略及药学监护实践 1 例报告 [J]. 中国临床医学, 2025, 32(4): 703-709.

LI J Y, QIAN R, JIANG L, et al. Immunotherapy strategies and pharmaceutical care practice on a long-term surviving patient with advanced gastric cancer and mismatch repair deficient [J]. *Chin J Clin Med*, 2025, 32(4): 703-709. DOI: [10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250054](https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250054)