

PD-1/PD-L1 抑制剂治疗进展期胃癌的不良反应及预后分析

余远航^{1,2}, 胡桂豪^{1,2}, 余锐^{1,2}, 蒲盈君^{1,2}, 李贤富^{1,2}

(川北医学院, 1. 附属医院肿瘤科; 2. 医学影像学院, 四川南充 637000)

【摘要】目的:探索经 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的进展期胃癌患者的免疫相关不良反应(irAEs)的特征及影响因素;分析与预后相关的临床特征。**方法:**回顾性分析 60 例进展期胃癌患者的临床资料,根据有无 irAEs 发生,分为 irAEs 组($n=32$)和非 irAEs 组($n=28$)。通过常见不良事件评价标准(CTCAE 5.0)评估免疫治疗相关不良反应;通过实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)评估近期疗效;用总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)评估远期疗效。分析影响 irAEs 发生的相关因素;评估临床特征对预后的影响;分析影响患者预后的临床特征。**结果:**irAEs 组患者 Ki-67 指数高于非 irAEs 组,胃蛋白酶原 II 低于非 irAEs 组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, Ki-67 指数是 irAEs 发生的危险因素($P<0.05$)。两组患者治疗效果无统计学差异($P>0.05$)。预后分析显示: TNM 分期 III 患者 OS、PFS 均高于 IV 期患者($P<0.05$); HER-2 为阳性患者中位 PFS 高于阴性表达患者($P<0.05$)。进一步 Cox 比例风险分析发现, TNM 分期、HER-2 的表达情况是影响患者 PFS 的独立危险因素($P<0.05$)。**结论:** PD-1/PD-L1 抑制剂治疗进展期胃癌的 irAEs 发生率较高,但大多数为低级别 irAEs,安全性较高, Ki-67 指数是 irAEs 发生的独立危险因素, TNM 分期 III 期患者较 IV 期患者的 OS 及 PFS 更长, HER-2 表达阳性患者 PFS 更长。

【关键词】 进展期胃癌; 免疫检查点抑制剂; HER-2; Ki-67 指数; 不良反应; 预后

【中图分类号】 R735.2 **【文献标志码】** A

Adverse events and prognostic analysis of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of advanced gastric cancer

YU Yuan-hang^{1,2}, HU Gui-hao^{1,2}, YU Rui^{1,2}, PU Ying-jun^{1,2}, LI Xian-fu^{1,2}

(1. Department of Oncology, 2. School of Medical Imaging, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore the characteristics and influencing factors of immune-related adverse events (irAEs) in advanced gastric cancer patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors, analyse clinical features associated with prognosis. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 60 patients with advanced gastric cancer. Based on the occurrence of irAEs, the patients were divided into an irAEs group ($n=32$) and a non-irAEs group ($n=28$). Immune-related adverse reactions were assessed using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.0). Short-term efficacy was evaluated using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1). Long-term efficacy was assessed using overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). A multivariate Logistic regression model was employed to analyze the factors influencing the occurrence of irAEs. The Kaplan-Meier survival curve was used to evaluate the impact of clinical characteristics on prognosis, and the Cox proportional hazards model was used to analyze the clinical characteristics affecting patient prognosis. **Results:** The Ki-67 index in the irAEs group was higher than that in the non-irAEs group, and the pepsinogen II level was lower than that in the non-irAEs group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the Ki-67 index was a risk factor for the occurrence of irAEs ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in treatment efficacy between the two groups of patients ($P>0.05$). Prognostic analysis showed that OS and PFS in TNM stage III patients were higher than those in stage IV patients ($P<0.05$), the median PFS of HER-2 positive patients was higher than that of negative expression patients ($P<0.05$). Cox regression analysis indicated that TNM staging and HER-2 expression were independent risk factors for PFS in patients ($P<0.05$). **Conclusion:** The incidence of irAEs in the treatment of advanced gastric cancer with PD-1/PD-L1 inhibitors is relatively high, but most irAEs are low-grade, indicating a high level of safety. The Ki-67 index is an

基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会项目(19PJ037); 医学影像四川省重点实验室开放课题项目(MIKLSP202107); 川北医学院附属医院科研项目(2022ZD004)

作者简介: 余远航(1996-), 男, 硕士研究生, 住院医师。E-mail: 15310478752@163.com

通讯作者: 李贤富, 教授。E-mail: lixianfu13@163.com

independent risk factor for the occurrence of irAEs. Patients with stage III TNM have longer OS and PFS compared to those with stage IV, and patients with positive HER-2 expression have longer PFS.

【Key words】 Advanced gastric cancer; Immune checkpoint inhibitors; HER-2; Ki-67 index; Adverse events; Prognosis

胃癌是全球第五常见的恶性肿瘤,大多数患者在诊断时已经是晚期,无法行手术根治治疗^[1-4]。尽管出现了新的治疗方法,但长期的疾病控制仍未实现。晚期胃癌患者的预后差,5年生存率仅为10%。随着免疫制剂的出现,免疫治疗在肺癌、黑色素瘤、膀胱癌、肾癌等恶性肿瘤取得了良好的治疗效果^[5-8],为胃癌患者带来了新的治疗选择。PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂的主要作用是阻断PD-1/PD-L1信号通路,从而解除对T细胞的抑制,以发挥抗肿瘤效应。基于ATTRACTION-2研究^[9],纳武利尤单抗已在日本、韩国等获批胃癌三线治疗适应证;JAVELINGastric100展示了阿韦鲁单抗在晚期胃癌二线治疗中的疗效获益^[10],KEYNOTE-062、ORIENT-16分别展示了帕博利珠单抗和信迪利单抗在晚期胃癌一线治疗中的疗效^[11-12],而CHECKMATE-649研究^[13]作为全球首个纳入中国人群的全球多中心研究,将胃癌化疗联合免疫治疗(纳武利尤单抗)正式列入一线治疗,无论PD-L1水平如何,患者均可取得显著的疗效,免疫治疗线数的前移为晚期胃癌患者带来新的治疗希望,但也为患者带来了可能危及生命的不良反应。免疫治疗主要的不良反应包括肺炎、肠炎、心肌炎、肝炎、周围神经病变、甲状腺功能不全、皮疹等。目前,关于胃癌免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)的研究多来自于全球各大研究中心的I~III期临床试验,而针对于临床真实世界的胃癌免疫治疗的irAEs数据报道相对较少。本研究拟对经PD-1/PD-L1抑制剂治疗进展期胃癌患者的irAEs发生情况及其影响因素进行分析;寻找与进展期胃癌患者免疫治疗预后相关的临床特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2019年12月至2023年10月川北医学院附属医院收治的经免疫治疗的60例进展期胃癌患者的临床资料。本研究经医院伦理委员会审核通过(2024ER128-1)。纳入标准:(1)病理学诊断明确的胃癌(gastric cancer, GC)患者;(2)无法切除的局部晚期(III-IV期),局部复发或伴转移疾病;(3)治疗前签署免疫、化疗同意书。排除标准:(1)合并有其他原发肿瘤的GC患者;(2)既往接受过免疫治疗的GC患者;(3)免疫治疗联合化疗期间接受靶向、放射治疗等其余抗肿瘤治疗的患者;(4)有严重的合并症者,包括严重的心脏、脑血管疾病、精神疾病等;

(5)病历或随访数据不全。

1.2 研究方法

所有患者均经静脉输液行PD-1/PD-L1抑制剂免疫治疗联合化疗(免疫治疗D1,化疗D2至治疗结束)。随访开始于患者接受第1次治疗后,截止于2023年10月31日。期间,根据患者治疗期间是否发生irAEs,将其分为irAEs组($n=32$)与非irAEs组($n=28$)。收集两组患者的临床特征:(1)一般资料:年龄、性别、营养状态、化疗方案、治疗线数。(2)肿瘤基本特征:肿瘤病理学类型、TNM分期、Ki-67指数、EB病毒、PD-1/PD-L1表达水平、人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, Her-2)表达水平、错配修复(mismatch repair, MMR)蛋白表达水平。(3)PD-1/PD-L1抑制剂治疗前的实验室检查指标,肿瘤标志物:癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、CA724、CA50、CA242;乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH);血常规指标:白细胞计数、中性粒细胞计数、单核细胞计数、淋巴细胞计数,中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)。

1.3 观察指标

根据治疗前后CT、MRI、PET/CT等检查,按照实体瘤疗效评价标准^[14](RECIST 1.1)评估疗效:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。客观缓解率(ORR)=(CR+PR)例数/总例数 $\times 100\%$;疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)例数/总例数 $\times 100\%$ 。远期疗效:总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)。根据常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0版评估irAEs。

1.4 统计学分析

采用SPSS 27.0统计软件进行数据分析与整理。计量资料满足正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,不满足正态分布的以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 描述,组间比较用独立样本 t 检验或者秩和检验;计数资料采用 $[n(\%)]$ 描述,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;采用Logistic回归分析发生irAEs的影响因素;生存资料采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,影响因素分析采用Log-rank检验或Cox回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的临床特征

所有经免疫治疗的进展期胃癌患者中,60例患

者完成随访并纳入研究。在免疫治疗期间,有 32 例患者发生 irAEs,分为 irAEs 组,余下 28 例患者分为非 irAEs 组。对两组患者的临床特征进行比较,irAEs 组患者 Ki-67 指数高于非 irAEs 组,胃蛋白酶原 II 低于非 irAEs 组 ($P < 0.05$);其余临床特征两组间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床特征比较 [$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75}), n(\%)$]

特征	irAEs 组 (n=32)	非 irAEs 组 (n=28)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
年龄(岁)			0.005	0.944
<65	18(56.25)	16(57.14)		
≥65	14(43.75)	12(42.86)		
性别			0.075	0.785
男	23(71.88)	21(75.00)		
女	9(28.13)	7(25.00)		
营养状态			1.519	0.468
差	8(25.00)	5(17.86)		
中等	0(0.00)	1(3.57)		
良好	24(75.00)	22(78.57)		
治疗线数			2.838	0.092
1 线	20(62.50)	23(82.14)		
2,3 线	12(37.50)	5(17.86)		
TNM 分期			0.463	0.496
Ⅲ期	13(40.63)	9(32.14)		
Ⅳ期	19(59.38)	19(67.88)		
EB 病毒			0.312	0.577
阴性	27(84.38)	25(89.29)		
阳性	5(15.63)	3(10.71)		
HER-2 表达			0.574	0.448
阴性	25(78.13)	24(85.71)		
阳性	7(21.88)	4(14.29)		
MSI 情况			0.046	0.830
1	4(12.50)	3(10.71)		
2	28(87.50)	25(89.29)		
体表面积(m ²)	1.54 ± 0.14	1.52 ± 0.11	-0.452	0.653
KI-67 指数 (%)	54.00 ± 16.00	45.00 ± 17.00	-2.056	0.044
CA199(U/mL)	29.33(11.67,95.7)	24.68(8.04,52.16)	-0.874	0.382
CEA(ng/L)	3.7(1.12,8.50)	3.45(1.30,7.11)	-0.341	0.733
CA724(U/mL)	6.56(2.31,23.24)	11.82(5.71,21.25)	-1.823	0.068
CA50(IU/mL)	8.78(4.99,38.93)	14.4(6.58,24.52)	-0.637	0.524
CA242(IU/mL)	6.5(3.01,11.25)	8.27(4.99,18.73)	-0.897	0.370
胃蛋白酶原 I(ng/mL)	56.78(11.74,108.5)	62.90(20.14,88.84)	-0.578	0.563
胃蛋白酶原 II(ng/mL)	8.76(4.30,17.52)	13.67(8.91,22.94)	-2.237	0.025
乳酸脱氢酶 LDH(U/L)	207.00(177.00,247.00)	212.50(169.00,300.25)	-0.378	0.705
超敏心肌钙蛋白(ng/mL)	0.01(0.01,0.01)	0.01(0.00,0.01)	-0.397	0.691
肌酸激酶(ng/mL)	0.70(0.55,1.03)	0.61(0.43,1.12)	-0.778	0.437
肌红蛋白(ng/mL)	23.52(22.2,27.89)	23.57(22.60,28.11)	-0.563	0.573
血红蛋白(g/L)	102.47 ± 20.02	112.86 ± 24.96	1.788	0.079
血小板($\times 10^9/L$)	189.31 ± 85.32	209.14 ± 74.44	0.953	0.345
白细胞计数($\times 10^9/L$)	5.36 ± 2.18	6.38 ± 1.97	1.892	0.064
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	3.93 ± 2.38	4.87 ± 2.24	1.561	0.124
单核细胞计数($\times 10^9/L$)	0.52 ± 0.41	0.53 ± 0.28	0.083	0.934
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	1.13 ± 0.54	1.34 ± 0.50	1.587	0.118
NLR	3.93 ± 2.68	4.22 ± 2.41	0.436	0.665

2.2 影响 irAEs 发生的多因素 Logistic 回归分析

为进一步分析影响 irAEs 发生的相关因素,以 irAEs 是否发生为因变量(发生 = 1,未发生 = 0),将上述单因素分析中有统计学意义的因素作为自变量,行二分类 Logistic 回归分析。Ki-67 是免疫不良反应发生的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 影响 irAEs 发生的多因素 Logistic 回归分析

指标	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
Ki-67	3.994	1.793	4.959	54.251	1.614 ~ 1 823.889	0.026
胃蛋白酶原 II	-0.033	0.020	2.683	0.967	0.930 ~ 1.007	0.101

2.3 患者 irAEs 的分类、分级

在 irAEs 组中,甲状腺功能异常占比最高。1 ~ 2 级 irAEs 的患者经口服激素治疗或暂停输注免疫制剂后好转;3 级 irAEs 的患者经静脉输注激素治疗后好转;4 级 irAEs 的患者停用免疫制剂并积极对症治疗后缓解。见表 3。

表 3 irAEs 组患者的不良反应及分级 [$n(\%)$]

不良反应	构成比 (%)	1 ~ 2 级	3 ~ 4 级
心肌炎	3(9.38)	2	1
甲状腺功能异常	10(31.25)	8	2
肠炎	5(15.63)	4	1
肺炎	3(9.38)	3	0
皮疹	8(25.00)	6	2
其他	3(9.38)	3	0
总计	32(100.00)	26	6

irAEs 定义为:免疫治疗前一般检查(体格检查、实验室检查和影像学检查)无异常,经免疫治疗后该器官相关指标超过基线,临床表现符合该器官疾病且排除其他原因所致,参照 CTCAE 5.0 版本进行分级。

2.4 两组患者治疗效果分析

两组患者治疗效果及 ORR、DCR 比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者的疗效对比 [$n(\%)$]

组别	PR	SD	PD	ORR	DCR
非 irAEs 组 (n=28)	8(28.57)	9(32.14)	11(39.29)	8(28.57)	17(60.71)
irAEs 组 (n=32)	3(9.37)	13(40.63)	16(50.00)	3(9.37)	16(50.00)
Z/ χ^2 值		1.387		3.675	0.693
P 值		0.165		0.055	0.405

2.5 两组患者预后的影响因素分析

通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析 60 例患者的 OS、PFS,结果显示,TNM 分期 III 患者 OS、PFS 均高于 IV 期的患者 ($P < 0.05$);HER-2 为阳性患者中位 PFS 高于阴性表达的患者 ($P < 0.05$),其余各指标对两组患者预后的影响不明显 ($P > 0.05$)。见表 5。进一步 Cox 比例风险分析发现,TNM 分期、HER-2 的表达情况是影响患者 PFS 的独立危险因素。见表 6 及图 1。

表 5 患者临床特征对预后的影响

特征	mOS	95% CI	P 值	mPFS	95% CI	P 值
年龄(岁)			0.883			0.503
<65	8	6.649~9.351		6	3.813~8.187	
≥65	8	6.257~9.743		5	4.177~5.823	
性别			0.252			0.540
男	8	7.107~8.893		5	2.693~7.307	
女	10	8.849~11.151		5	2.779~7.221	
营养状态			0.869			0.166
差	9	6.708~11.292		5	4.185~5.815	
中等	8	-		3	-	
良好	8	6.682~9.318		6	4.509~7.491	
治疗线数			0.534			0.074
1线	8	6.951~9.049		6	4.804~7.196	
后线	8	5.183~10.817		3	1.655~4.345	
TNM 分期			0.020			0.030
Ⅲ期	10	2.582~17.418		7	2.830~11.170	
Ⅳ期	8	6.672~9.328		4	2.916~5.084	
EB 病毒			0.322			0.269
阴性	9	7.999~10.001		5	3.717~6.283	
阳性	7	6.141~7.859		3	2.105~3.895	
HER-2 表达			0.178			0.023
阴性	8	7.000~9.000		5	4.073~5.927	
阳性	12	2.444~21.556		13	8.360~17.640	
MSI 情况			0.432			0.783
1	8	5.853~10.147		7	-	
2	8	6.656~9.344		5	4.167~5.833	
irAEs			0.893			0.559
有	8	5.599~10.401		5	3.985~6.015	
无	9	8.063~9.937		6	4.443~7.557	

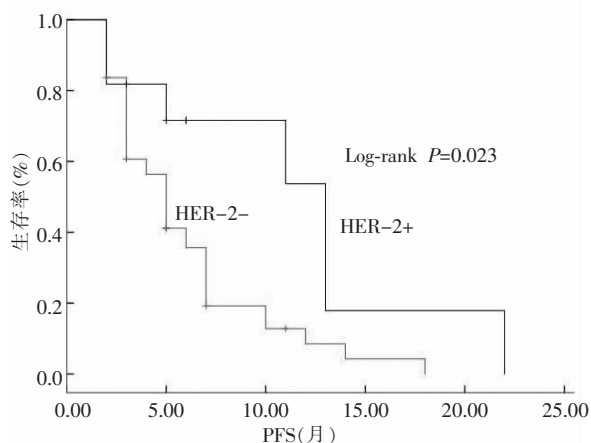
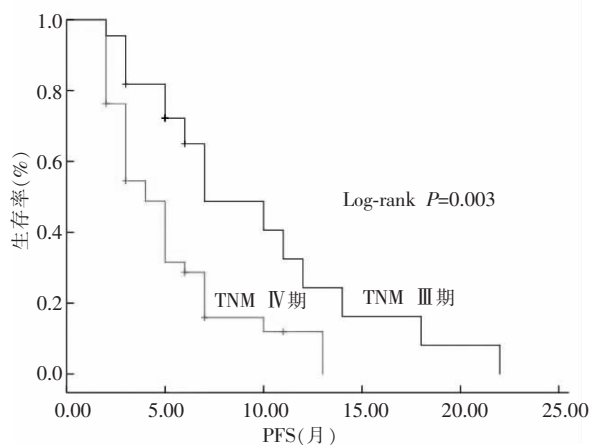
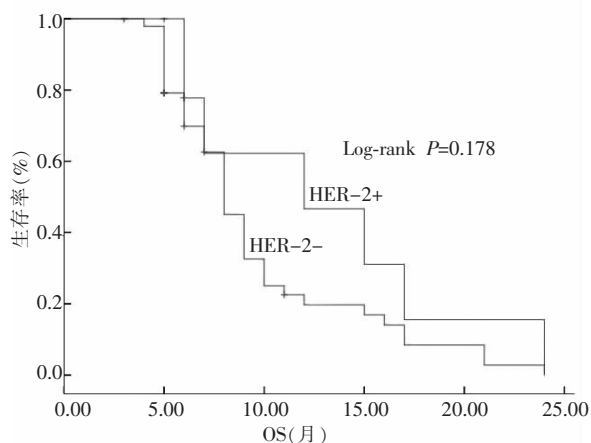
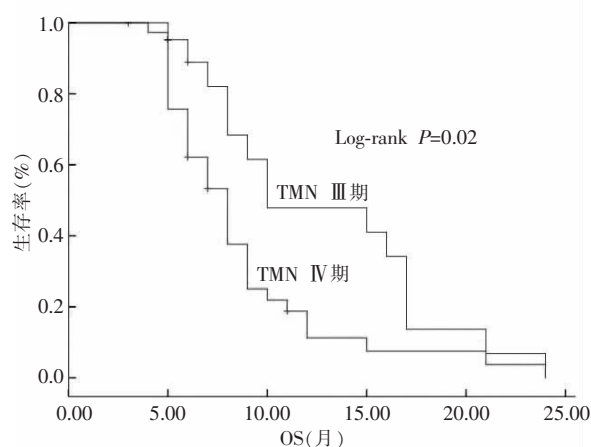


图 1 两组患者 PFS、OS 的 Kaplan-Meier 生存分析曲线

表 6 影响预后的 Cox 比例风险分析

指标	OS					PFS				
	β 值	SE 值	Wald 值	HR(95% CI)	P 值	β 值	SE 值	Wald 值	HR(95% CI)	P 值
年龄分组	0.028	0.314	0.008	1.029(0.556~1.903)	0.928	-0.226	0.335	0.454	0.798(0.414~1.539)	0.500
性别	-0.479	0.370	1.681	0.619(0.300~1.278)	0.195	-0.680	0.363	3.511	0.507(0.249~1.032)	0.061
治疗线数	0.034	0.362	0.009	1.034(0.509~2.101)	0.926	0.397	0.331	1.446	1.488(0.778~2.844)	0.229
TNM 分期	0.643	0.350	3.384	1.902(0.959~3.775)	0.066	0.918	0.358	6.569	2.504(1.241~5.051)	0.010
HER-2 表达	-0.575	0.447	1.654	0.563(0.234~1.352)	0.198	-1.289	0.523	6.071	0.275(0.099~0.768)	0.014
不良反应	0.247	0.331	0.560	1.281(0.670~2.449)	0.454	0.310	0.307	1.018	1.363(0.747~2.490)	0.313

3 讨论

胃癌是全球第五大癌症死亡原因^[15]。尽管在过去几十年里有所改善,但预后仍然不佳。大多数早期胃癌患者可以通过手术治疗,但对于进展期的患者,中位总生存期不到 1 年^[16-17]。PD-1/PD-L1 抑制剂的出现给胃癌的患者带来了新的治疗选择。

PD-1/PD-L1 抑制剂阻断了 T 细胞上的 PD-1 与其配体 PD-L1 之间的结合,并重新激活肿瘤特异性 T 浸润淋巴细胞 (TILs),提高其杀伤肿瘤细胞的能力,而这些细胞在 PD-1/PD-L1 阻断之前大多处于无能状态^[18]。由于广泛的激活 T 细胞,进而引起全身各器官的自身免疫反应,导致对机体各系统及组织产生免疫性的损伤,称为免疫相关不良反应 (irAEs)^[19-20]。

本研究中,60 例患者 irAEs 发生率约 53.3%,与 Meanwathana 等^[21]在免疫治疗真实世界发生率和风险评估的研究 (irAEs 发生率为 49.5%) 结果相似。在发生 irAEs 的患者中,发生率最高的是甲状腺功能异常 (31.3%),这与 Iwamoto 等^[22]在内分泌相关免疫相关不良事件发生率的研究结果相似 (发生率为 26%)。irAEs 发生及发展的时间与受损伤的器官相关,这些不良反应的发作可能在开始治疗后的最初几周到几个月不等。在治疗的前 4 周内,首次发作的 irAEs 的风险比治疗结束后高 3 倍^[23]。它们可能随时发生,即使在停止治疗后也是如此。由于作为这些 irAEs 基础的 T 细胞自身反应性克隆可能在停止治疗后很长一段时间内发生,因此 irAEs 甚至可能在治疗多年后出现^[19,24]。

根据 CTCAE 5.0 版本,可将 irAEs 分为 1~4 级。其中,大部分 1~2 级 irAEs 症状较轻者无需终止免疫治疗,少部分 2 级 irAEs 症状较重者可口服或静脉使用糖皮质激素治疗;而 3~4 级 irAEs 特别是危及生命安全的 4 级 irAEs 者,相关指南中建议终止免疫治疗^[25],但免疫制剂诱发的内分泌疾病通常可以通过激素替代治疗 (在缺乏的情况下) 来缓解^[26]。在本研究中,不良反应大多为轻至中度 (1~2 级),而非严重的 3~4 级不良反应。这些反应在接受适当的对症治疗后都能得到缓解,使用 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗晚期胃癌的不良反应是可控的,且整体上展现出了较高的安全性。

本研究发现 Ki-67 指数、胃蛋白酶原 II 是影响患者 irAEs 发生的影响因素;进一步通过多因素回归分析显示,Ki-67 是不良反应发生的危险因素,Ki-67 指数越高,irAEs 发生率越高。Tamanoi 等^[27]的研究显示,Ki-67 指数的表达增大可能会增加 irAEs

的发生几率。Allouchery 等^[28]在癌症患者停药后免疫检查点抑制剂再挑战 2 级以上 irAEs 的安全性研究发现,因免疫治疗而出现 irAEs 导致停药,后再次使用免疫治疗的患者中,约 70% 会再次出现与原先级别相同的 irAEs。因此,尽早发现并干预 irAEs,对患者的治疗及预后非常重要^[29]。但 Ki-67、胃蛋白酶原与 irAEs 相关的研究较少,需要更多的临床试验来验证胃蛋白酶原、Ki-67 指数与 irAEs 之间的关系。故在此后的免疫治疗中,此研究结果可为患者行免疫治疗的风险评估、提前干预提供宝贵参考价值。

本研究中,TNM 分期为 III 期患者 OS、PFS 均高于 IV 期患者。说明分期越晚,PFS、OS 越短,这与 Hu 等^[30]研究结果相近。HER-2 表达情况与进展期胃癌免疫治疗预后相关的研究较少,本研究中 HER-2 表达为阳性患者 PFS 高于阴性患者。此结果显示,HER-2 表达对 PFS 有影响,HER-2 表达阳性患者 PFS 更长。本研究中未发现与患者 OS 相关且具有统计学意义的其它临床特征。

综上,PD-1/PD-L1 抑制剂治疗进展期胃癌的 irAEs 发生率较高,但大多数为低级别 irAEs,安全性较高,Ki-67 指数是 irAEs 发生的独立危险因素。TNM 分期 III 期患者较 IV 期患者的 OS 及 PFS 更长,HER-2 表达阳性患者 PFS 更长。

参考文献

- [1] López MJ, Carbajal J, Alfaro AL, et al. Characteristics of gastric cancer around the world[J]. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2023, 181: 103841.
- [2] Thrift AP, El-Serag HB. Burden of gastric cancer[J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2020, 18(3): 534-542.
- [3] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3): 209-249.
- [4] 刘京运, 金世禄, 刘宝珍, 等. 胃癌的分子标记物及其对预后影响的研究进展[J]. *川北医学院学报*, 2017, 32(2): 310-314.
- [5] O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncology*, 2022, 23(10): 1274-1286.
- [6] Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2022, 399(10336): 1718-1729.
- [7] Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study [J]. *Lancet Oncology*, 2021, 22(7): 919-930.

- [8] Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, *et al.* Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *Cancer*, 2022, 128(11):2085–2097.
- [9] Kang YK, 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.
- [10] Moehler M, Dvorkin M, Boku N, *et al.* Phase III trial of avelumab maintenance after first-line induction chemotherapy versus continuation of chemotherapy in patients with gastric cancers; results from JAVELIN gastric 100[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 39(9):966–977.
- [11] Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, *et al.* Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncology*, 2020, 6(10):1571–1580.
- [12] Xu J, Jiang H, Pan Y, *et al.* Sintilimab plus chemotherapy for unresectable gastric or gastroesophageal junction cancer; the ORIENT-16 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, 330(21):2064–2074.
- [13] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, *et al.* 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[J]. *Lancet*, 2021, 398(10294):27–40.
- [14] Ko CC, Yeh LR, Kuo YT, *et al.* Imaging biomarkers for evaluating tumor response: RECIST and beyond[J]. *Biomarker Research*, 2021, 9(1):52.
- [15] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, *et al.* Cancer statistics, 2023[J]. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, 2023, 73(1):17–48.
- [16] Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, *et al.* Gastric cancer, version 2. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2022, 20(2):167–192.
- [17] Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, *et al.* Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Annals of Oncology*, 2022, 33(10):1005–1020.
- [18] Pezeshki PS, Sharif PM, Rezaei N. Resistance mechanisms to programmed cell death protein 1 and programmed death ligand 1 inhibitors[J]. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2021, 21(12):1575–1590.
- [19] Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, *et al.* Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2020, 6(1):38.
- [20] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, *et al.* NCCN guidelines insights; management of immunotherapy-related toxicities, version 1. 2020[J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2020, 18(3):230–241.
- [21] Meanwathana J, Chantarasap P, Chuatrisorn I, *et al.* Pharmacist's role in immune-related adverse events management; real-world incidence and risk evaluation from immunotherapy[J]. *International Journal of Pharmacy Practice*, 2022, 30(4):377–382.
- [22] Iwamoto Y, Kimura T, Iwamoto H, *et al.* Incidence of endocrine-related immune-related adverse events in Japanese subjects with various types of cancer[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14:1079074.
- [23] Chhabra N, Kennedy J. A review of cancer immunotherapy toxicity: immune checkpoint inhibitors[J]. *Journal of Medical Toxicology*, 2021, 17(4):411–424.
- [24] Morgado M, Plácido A, Morgado S, *et al.* Management of the adverse effects of immune checkpoint inhibitors[J]. *Vaccines*, 2020, 8(4):575.
- [25] Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, *et al.* Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 2021, 112(1):90–92.
- [26] Trevisani V, Iughetti L, Lucaccioni L, *et al.* Endocrine immune-related adverse effects of immune-checkpoint inhibitors[J]. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 2023, 18(5):441–451.
- [27] Tamanoi D, Saruwatari K, Imamura K, *et al.* Pembrolizumab-related immune thrombocytopenia in a patient with lung adenocarcinoma treated by radiotherapy: potential immune-related adverse event elicited by radiation therapy[J]. *Internal Medicine*, 2022, 61(11):1731–1734.
- [28] Allouchery M, Lombard T, Martin M, *et al.* Safety of immune checkpoint inhibitor rechallenge after discontinuation for grade ≥ 2 immune-related adverse events in patients with cancer[J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2020, 8(2):e001622.
- [29] 韩婷, 吕纯鑫, 卓萌, 等. 进展期胃癌免疫治疗不良反应的相关因素及预后分析[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2022, 42(8):1053–1061.
- [30] Hu F, Peng J, Niu Y, *et al.* Clinical predictors of treatment efficacy and a prognostic nomogram in patients with lung adenocarcinoma receiving immune checkpoint inhibitors: a retrospective study[J]. *Journal of Thoracic Disease*, 2022, 14(10):4096–4112.

(收稿日期:2024-04-17)

修回日期:2024-06-20