

胃癌免疫治疗的预后生物标志物

保善茵¹ 张曼¹ 刘成娟¹ 马金华^{2*}

1 青海大学研究生院 2 青海大学附属医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i3.14434

[摘要] 胃癌(Gastric Cancer,GC)是一种高度异质性的恶性肿瘤,随着免疫检查点抑制剂等免疫疗法在临床中的应用,部分患者获得了显著疗效,然而,如何筛选出最可能从这些治疗中受益的患者仍然是一个挑战。本文旨在系统性地回顾最新的研究进展,介绍用于预测胃癌免疫治疗效果的各种预后生物标志物,并探讨这些标志物与治疗效果及免疫不良反应的具体关系,总结出许多能预测胃癌免疫治疗疗效的生物标志物并分析了它影响疗效的可能机制,并归纳出胃癌免疫不良反应相关的预测标志物。

[关键词] 免疫检查点抑制剂; 免疫治疗; 胃癌; 免疫不良反应; 标志物

中图分类号: R593 文献标识码: A

Prognostic biomarkers for gastric cancer immunotherapy

Shanyin Bao¹ Man Zhang¹ Chengjuan Liu¹ Jinhua Ma^{2*}

1 Graduate School of Qinghai University 2 Affiliated Hospital of Qinghai University

[Abstract] Gastric cancer (GC) is a highly heterogeneous malignant tumor, and with the use of immunotherapies such as immune checkpoint inhibitors in the clinic, some patients have achieved significant efficacy, however, it is still a challenge to screen out the patients who are most likely to benefit from these treatments. The aim of this paper is to systematically review the latest research progress, introduce various prognostic biomarkers used to predict the efficacy of immunotherapy for gastric cancer, and explore the specific relationship between these markers and the therapeutic efficacy and adverse immune response, summarize many biomarkers that can predict the efficacy of immunotherapy for gastric cancer and analyze the possible mechanisms by which it influences the efficacy, and generalize the predictive markers related to adverse immune response for gastric cancer.

[Key words] Immune checkpoint inhibitors; Immunotherapy; Gastric cancer; Adverse immune response; Markers

引言

胃癌(GC)是全球范围内常见的恶性肿瘤之一,其高发病率和致死率使其成为公共卫生领域的重要挑战,2022年全球胃癌年龄标准化发病率排名第五,死亡率排名第七。GC患者主要接受手术和化疗。然而,大多数晚期GC/GEJC患者在接受治疗后继续进展,预后较差。因此,寻找新的治疗策略和生物标志物以改善胃癌患者的预后成为当前研究的重点。

免疫检查点抑制剂(ICI),也称为程序性死亡-1(PD-1)或其配体(PD-L1),作为肿瘤学领域有前途的癌症治疗靶点,引起了极大的关注。然而,仅在少数GC/GEJC患者中观察到ICI的反应(约10%至20%),并且可能存在耐药和疾病快速进展的可能性。此外,该领域不同临床试验的现有发现似乎存在争议,因此,寻找可靠的预测因子来帮助临床医生筛选更有可能从ICI中受益的个体变得更加紧迫。

目前,许多免疫相关标志物(程序性死亡配体1(PD-L1)、微卫星不稳定性/错配修复缺陷(MSI/dMMR)和肿瘤突变负荷(TMB)等)已被提出作为免疫治疗的潜在预后标志物。虽然这些标志物在一定程度上具有预测价值,但其在胃癌免疫治疗中的具体作用机制以及其他生物标志物的预测价值仍需进一步研究。本综述将重点讨论胃癌免疫治疗中的预后生物标志物,分析其临床应用价值,并展望未来的研究方向。

1 胃癌的免疫治疗

免疫治疗是通过激活或增强人体自身免疫系统来识别、攻击和清除癌细胞的治疗方法。其核心在于解除肿瘤对免疫系统的抑制(如PD-1/PD-L1信号通路)或直接增强免疫细胞功能(如CAR-T细胞疗法),而非直接杀伤肿瘤细胞。胃癌免疫治疗通过激活患者自身免疫系统实现精准打击,核心在于PD-1/PD-L1抑制剂的应用,并逐步向双抗、CAR-T等创新疗法扩展^[1]。

2 免疫治疗疗效预测标志物

2.1 肿瘤细胞相关标志物

2.1.1 PD-L1表达。研究表明PD-L1表达与ICI的疗效呈正相关, PD-L1高表达胃癌患者对PD-1/PD-L1抑制剂(如帕博利珠单抗)疗效显著增强。KEYNOTE-062研究发现PD-L1 CPS \geq 10患者的总体生存期(OS)显著延长, 在一项前瞻性研究当中PD-L1(+)与PD-L1(-)的ORR分别为50.0%和0.0%。但在PD-L1阴性的患者中, 免疫治疗也有持续的疗效^[2], 这可能与组织样本的代表性、联合其他治疗方式导致二次敏感等有关, 需动态监测PD-L1的表达水平。

2.1.2 微卫星不稳定性(MSI)和错配修复缺陷(dMMR)。MSI-H/dMMR患者免疫原性较强, 对免疫检查点抑制剂(如帕博利珠单抗、纳武利尤单抗)疗效显著, 在邓等人的研究中86名实体瘤MMR患者中有66名(77%)实现了疾病控制。赵等人通过对KEYNOTE-059、KEYNOTE-061和KEYNOTE-062试验的研究发现MSI-H状态可能是晚期G/GEJ癌症患者pembrolizumab治疗的生物标志物, 无论接受何种治疗。Kim等人的研究同样发现MSI-H患者对pembrolizumab的反应更好, MSI-H是免疫治疗的可靠生物标志物^[3]。然而MSI-L/MSS患者对免疫治疗耐药, 疗效较差。

2.1.3 肿瘤突变负荷(TMB)。高TMB提示肿瘤新抗原数量增加, 增强免疫治疗反应。一项I/II期临床试验表明高TMB可能是接受特瑞普利单抗单药治疗的AGC患者OS的预测标志物^[4]。TMB-High组的OS显著优于TMB-Low组(14.6vs4.0个月)。根据2期KEYNOTE-158的结果, FDA已批准帕博利珠单抗用于所有TMB $>$ 10Mut/Mb的癌症。

2.1.4 甲胎蛋白(AFP)。一项回顾性研究当中发现与低AFP组相比, 高AFP组的中位PFS和中位OS降低。在ICI加化疗患者的亚组分析中也得出了同样的结论, 较高水平的基线AFP与ICI有效性的降低有关^[5]。

2.1.5 循环肿瘤细胞(CTC)上的PD-L1水平。在晚期实体瘤上面发现PD-L1高CTC的丰度可能作为筛选PD-1/PD-L1阻断疗法患者的预测因子^[6], 谭等人的研究在晚期胃癌中发现基线时PD-L1阳性和PD-L1高CTC的较高计数或比率与治疗获益呈正相关, 治疗后PD-L1高CTCs水平可作为抗PD-1/PD-L1治疗的阴性预后指标。

2.1.6 ctDNA水平、ctDNA突变负荷评分及分子亚型。研究发现, ctDNA治疗前后的水平能预测胃癌免疫治疗的反应, 治疗后ctDNA水平升高预示疗效不佳, ctDNA突变负荷评分与对pembrolizumab的临床反应密切相关, ctDNA突变载量上三分位数的患者表现出ORR显著改善, 他们同样发现分子亚型为间充质亚型的ORR为0%, 而非间充质亚型为10%, 间充质亚型可能会为胃癌的免疫治疗反应增加阴性预测价值^[3]。

2.2 系统性免疫和炎症标志物

2.2.1 C反应蛋白(CRP)。CRP是一种急性炎症标志物, 其升高通常提示全身性炎症增强。在一项研究中, 胃癌队列治疗后CRP峰值亚组疾病控制率高于CRP增加亚组, 无进展生存期显著

改善, 明确表明CRP峰值是独立且有利的预后因素^[7]。

2.2.2 NLR、PLR、LMR。荟萃分析发现, 在接受ICI治疗的胃癌患者中, 中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和血小板与淋巴细胞比值(PLR)升高与较差的OS和PFS相关, 而高淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)与OS和PFS改善有关, NLR可能与GC患者的预后特别相关。朱等人提出PLR降低为胃癌免疫治疗PFS延长的阳性独立预测因子, 全身免疫炎症指数 \geq 814.8也是AGC患者OS的阳性独立预测因子。范等人的研究同样证明炎症标志物NLR、LMR和PLR具有预测晚期胃癌患者生存率的临床效用。

2.2.3 系统性免疫炎症指数(SII)。SII(血小板 \times 中性粒细胞/淋巴细胞)是一种反映全身免疫炎症状态的指标。高SII水平($>$ 750)可能是接受免疫检查点抑制剂治疗的癌症患者OS和PFS较差的指标^[8]。SII已被确定为接受基于ICI的治疗的AGC患者的预后生物标志物。

2.2.4 T细胞炎症基因表达谱(GEP)。Ravzan等人的研究中, 他们发现泛癌中较高的GEP评分与临床反应率呈正相关, 且肿瘤突变负荷(TMB)和GEP在识别PD-1抗体pembrolizumab的反应和无反应者方面表现出联合预测效用^[9]。

2.2.5 HALP评分。在接受ICI治疗的AGC患者中, 观察到HALP评分升高与ORR升高之间存在相关性^[10]。

2.2.6 神经炎症浸润(NII)评分系统。研究发现有神经周围浸润(PNI)和高NII评分的GC患者可能从免疫治疗和化疗中获益更多, 神经炎症浸润(NII)评分系统可用于预测胃癌免疫治疗的预后^[11]。

2.2.7 髓系细胞与淋巴细胞比率(MLR)。高MLR值反映免疫抑制细胞比例增加, 通常提示较差预后及对免疫治疗的耐药性。MLR升高的患者, 其PD-1/PD-L1抑制剂疗效显著低于MLR正常患者。在范等人的研究发现, 接受抗PD-1抑制剂治疗的IV期GC患者中, MLR $<$ 0.31与PFS延长及总生存期延长相关。一项回顾性研究显示高M:L组的预后较差, 治疗后M:L值的增加显著增加了预后不良的风险。

2.3 感染与体能状态

2.3.1 幽门螺杆菌(HP)。龚等人的研究中表明HP感染对癌症免疫治疗的有效性有负面影响, Koch等人发现幽门螺杆菌抗原可能最终导致T细胞耗竭, HP的免疫抑制特性也可能导致对肿瘤浸润有抵抗力的细胞毒性CD8⁺T细胞耗竭, 并导致癌症免疫治疗结果不佳^[12], 但朱等人的荟萃分析发现, GC患者的HP感染与PD-L1的肿瘤表达相关, 表明HP感染可能是GC患者对免疫治疗反应良好的预测因子。

2.3.2 EB病毒(EBV)。Kim等人的研究发现EBV(+)患者对pembrolizumab的反应更好, EBV(+)是免疫治疗的可靠生物标志物。一项前瞻性观察性研究报告称, 接受免疫治疗的EBVaGC患者获得了良好的反应^[13], 另外一项研究探讨开发了一种高效的基于NGS的EBV检测策略, 这种策略识别的EBV感染在预测GC中ICB疗效方面与dMMR一样有效。

2.3.3 预后营养指数(PNI)。PNI是评估患者免疫营养状态的

指标,倪等人的荟萃分析发现较高水平的PNI表明较高的ORR和DCR有关,低PNI与较短的OS和PFS相关,低PNI可能是ICIs晚期癌症患者肿瘤反应不良和不良预后的有效生物标志物^[14]。

2.3.4 ECOG PS评分。研究表明,ECOG PS评分为0期与晚期胃癌较高的疾病控制率相关,ECOG PS评分为0期是PFS和OS的显著独立预测因子^[10]。

2.3.5 SII-PNI评分。一项前瞻性研究中发现,较低的SII-PNI评分与化疗联合免疫治疗的疗效较好相关,SII-PNI评分有助于预测局部晚期胃癌患者在接受XELOX方案的新辅助化疗和信迪利单抗免疫治疗后的疗效反应和生存结果^[15]。

2.3.6 身体质量指数(BMI)。在晚期胃癌当中的研究发现BMI>18.5与PFS及总生存期延长相关。

2.4 宿主基因及代谢标志物

2.4.1 血管生成拟态(VM)。王杰等人的研究表明VM指数可以上调包括CD28、CD86、BLTA和CD40LG在内的免疫检查点以抑制免疫反应,从而导致肿瘤免疫逃逸。VM相关的基因如SERPINF1和TFPI2是与GC中VM相关的免疫和预后生物标志物^[16]。

2.4.2 白血病抑制因子(LIF)。LIF基线血清水平升高与接受ICB治疗的癌症患者的不良临床结果相关,LIF可能是对癌症免疫治疗耐药的关键因素。

2.4.3 CD103+T细胞及三级淋巴结构(TLS)。对于接受PD-1阻断治疗的患者,CD103高或富含TL对纳武利尤单抗反应良好。此外,PR患者的CD103高且富含TLS。这些结果表明,不仅CD103+T细胞,而且TLS对于预测PD-1阻断的疗效也很重要,含有CD103+T细胞的TLS可能是预测免疫疗法对GC疗效的标志物。

2.4.4 乳酸脱氢酶/白蛋白比值(LAR)。疾病稳定/进展组的LAR显著增加,LAR与最佳治疗反应相关,它可能是治疗结果和疗效的潜在生物标志物。

2.4.5 irAE的发作。一项回顾性分析表明经历过irAE的患者PFS和OS延长^[17]。有irAEs患者的疾病控制率显著高于无irAEs的患者。irAE的发作是免疫治疗反应的生物标志物。

2.5 综合预测模型

陈等人开发了一种炎症反应基因特征模型,发现炎症反应基因评分是癌症免疫疗法反应的有效生物标志物,无论肿瘤纯度如何,低分组患者的预后明显优于高分组。焦等人开发并验证了一个基因组分类器GIPS,GIPS由六个基因组成,可以更好地预测ICI治疗对胃肠道癌症患者的疗效,与低GIPS患者组相比,高GIPS患者的总生存期和无进展生存期更好。这种特征可以作为接受ICIs治疗的胃肠道癌症患者的强预后因素。TM-Score模型作为TMB阈值的优化,TM-Score不仅作为比传统工具更有效的GC免疫治疗反应预测指标,还可以预测OS预后。杨等人发现多维TIIC特征可能与选择从抗PD-1/PD-L1免疫治疗中受益最大的患者相关。孙等人利用10种蛋白质的表达揭示了预测GC患者对PD-1抑制剂免疫反应的潜在生物标志物。李等人开发的TCGA队列预后模型也有预测肿瘤对免疫治疗的反应性的能力。

尽管针对胃癌的免疫治疗反应预测标志物已取得显著进展,

并逐步指导临床分层治疗,但免疫检查点抑制剂的广泛应用也伴随着免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)的显著增加。irAEs可累及多器官系统(如胃肠道、内分泌腺、皮肤及肺部),严重时可能导致治疗中断甚至危及患者生命。因此,在追求疗效最大化的同时,如何通过生物标志物早期识别irAEs高危人群、实现疗效与安全性的精准平衡,已成为胃癌免疫治疗领域亟待解决的关键问题,表1为一些免疫相关不良反应的预测生物标志物。

表1 胃癌免疫相关不良反应的预测生物标志物

类别	标志物	预测价值
肿瘤标志物	CA19-9+P-CRP	CA19-9升高提示irAEs发生率降低; CA19-9+P-CRP组合更能预测胃癌患者的irAEs和预后。
	PLR(血小板/淋巴细胞比值)	PLR<135 关联于更高的irAEs发生率,可预测晚期胃癌和结肠癌患者的生存率和irAEs风险。
	NLR(中性粒细胞/淋巴细胞比值)	NLR是纳武利尤单抗治疗胃癌发生3-4级irAEs的有效预测标志物。基线dNLR增加与irAEs风险呈负相关。
血液指标	EV-ICOS 和 EV-IDO1	可精准预测ICI治疗胃癌患者的irAE发生风险。
	血清白蛋白	白蛋白≥3.6 g/dl 及与irAEs发生率相关。
细胞因子	BMI(体重指数)	BMI>21.06 kg/m ² 关联于甲状腺 irAEs 发生风险增加,BMI 升高与 irAEs 风险增加相关,较高BMI(超重-肥胖)患者更易发生irAEs。
	LAR(乳酸脱氢酶/白蛋白)	可预测免疫检查点抑制剂相关irAEs的发生。
	CD28、IL-4、IL-15、PD-L1	这些分子表达升高与3-5级irAEs发生相关。
	IL-6、IL-22、SCF	L-6 在甲状腺炎和结肠炎中升高;IL-22 和 SCF 主要与结肠炎相关。
免疫细胞指标	IL-1a、IL-21、LIF、PIGF-1	这些因子水平升高与肌炎 irAE 发生相关。
	BTLA、GM-CSF、IL-4、PD-1、PD-L1、TIM-3	在皮疹患者中显著升高,提示可能的irAE发生。
内分泌相关	T 细胞 IgG4/PD-1 MFI 比率	irAE 组患者此比率显著升高。
HLA 基因	血清甲状腺球蛋白	早期升高可预测甲状腺 irAE 的发生。
肿瘤微环境	HLA-DR15、B52、Cw12	与垂体 irAE 相关,可作为预测标志物。
	三级淋巴结构(TLS)	TLS 较高的患者表现出优异的抗肿瘤免疫应答,但 irAEs 发生率更高。
治疗相关因素	PD-1 抑制剂 vs 联合治疗	接受联合治疗的患者比单用 PD-1 抑制剂的患者更容易发生甲状腺功能减退症。
	Pembrolizumab 周期数	周期数增加与 irAEs 风险增加相关。
microRNA	miR-146a	miR-146a 可作为治疗开始前预测严重 irAEs 的标志物。
	CDC42EP3-206、TMEM138-211、IRX3-202	该三变量模型可预测多种癌症患者 irAE 风险。
基因变异	PTPRC(rs6428474)、MAPK1(rs3810610)	这两种基因突变与所有级别 irAEs 相关。
	ADAD1(rs17388568)、IL6(rs1800796)	这两种突变与高级别 irAEs 显著相关。

3 讨论

胃癌免疫治疗的预后生物标志物是一个复杂且多维的概念,涉及从分子水平到免疫微环境乃至整体生理状态的各个方面,本文总结了目前研究发现的能够预测胃癌免疫治疗疗效的生物标志物,在未来,我们期待更多可靠且实用的生物标志物被发现,

以帮助医生更精准地制定个性化治疗方案, 最终实现最佳的临床效益。未来的研究应继续聚焦于整合多种标志物的信息, 构建更加完善的预测模型, 并探索新的技术手段来简化和标准化生物标志物的检测流程。同时, 考虑到免疫不良反应发生及个体化的医疗需求, 建立一个多学科协作平台, 将基础科学研究与临床实践紧密结合, 通过不断优化现有的生物标志物组合, 并积极寻找新的潜在指标, 更好地理解胃癌患者的免疫治疗疗效和免疫相关不良反应, 从而改善他们的预后。

利益冲突 作者声明无利益冲突。

【参考文献】

- [1] 彭浩欣, 王雅坤, 陈杨. 2024年度胃癌治疗现状与问题[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2025, 11(02): 1-14.
- [2] FUCHS C S, DOI T, JANG R W, 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.
- [3] KIM S T, CRISTESCU R, BASS A J, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer [J]. *Nat Med*, 2018, 24(9): 1449-58.
- [4] WANG F, WEI X L, WANG F H, et al. Safety, efficacy and tumor mutational burden as a biomarker of overall survival benefit in chemo-refractory gastric cancer treated with toripalimab, a PD-1 antibody in phase Ib/II clinical trial NCT02915432 [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(9): 1479-86.
- [5] ZHANG J, WANG L, ZHANG S, et al. Alpha-fetoprotein predicts the treatment efficacy of immune checkpoint inhibitors for gastric cancer patients [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 266.
- [6] YUE C, JIANG Y, LI P, et al. Dynamic change of PD-L1 expression on circulating tumor cells in advanced solid tumor patients undergoing PD-1 blockade therapy [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(7): e1438111.
- [7] NOSE Y, SAITO T, KUROKAWA Y, et al. C-reactive protein kinetics as a predictive marker for long-term outcome of immune checkpoint inhibitors in oesophagogastric cancer [J]. *BJC Rep*, 2023, 1(1): 7.
- [8] TIAN B W, YANG Y F, YANG C C, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of cancer immunotherapy: systematic review and meta-analysis [J]. *Immunotherapy*, 2022, 14(18): 1481-96.
- [9] Erratum for the Research Article "Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy" by R. Cristescu, R. Mogg, M. Ayers, A. Albright, E. Murphy, J. Yearley, X. Sher, X. Q. Liu, H. Lu, M. Nebozhyn, C. Zhang, J. K. Luceford,

A. Joe, J. Cheng, A. L. Webber, N. Ibrahim, E. R. Plimack, P. A. Ott, T. Y. Seiwert, A. Ribas, T. K. McClanahan, J. E. Tomassini, A. Loboda, D. Kaufman [J]. *Science*, 2019, 363(6430).

[10] ZHU M, ZHANG L T, LAI W, et al. Prognostic value of inflammatory and nutritional indexes among patients with unresectable advanced gastric cancer receiving immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy—a retrospective study [J]. *PeerJ*, 2024, 12: e18659.

[11] LI X, WANG Y, ZHAI Z, et al. Predicting response to immunotherapy in gastric cancer via assessing perineural invasion-mediated inflammation in tumor microenvironment [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 206.

[12] KOCH M R A, GONG R, FRIEDRICH V, et al. CagA-specific Gastric CD8(+) Tissue-Resident T Cells Control *Helicobacter pylori* During the Early Infection Phase [J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(4): 550-66.

[13] XIE T, LIU Y, ZHANG Z, et al. Positive Status of Epstein-Barr Virus as a Biomarker for Gastric Cancer Immunotherapy: A Prospective Observational Study [J]. *J Immunother*, 2020, 43(4): 139-44.

[14] NI L, HUANG J, DING J, et al. Prognostic Nutritional Index Predicts Response and Prognosis in Cancer Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 823087.

[15] DING P, GUO H, SUN C, et al. Combined systemic immune-inflammatory index (SII) and prognostic nutritional index (PNI) predicts chemotherapy response and prognosis in locally advanced gastric cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy with PD-1 antibody sintilimab and XELOX: a prospective study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 121.

[16] WANG J, XIA W, HUANG Y, et al. A vasculogenic mimicry prognostic signature associated with immune signature in human gastric cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1016612.

[17] MASUDA K, SHOJI H, NAGASHIMA K, et al. Correlation between immune-related adverse events and prognosis in patients with gastric cancer treated with nivolumab [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 974.

作者简介:

保善茵(2000--), 女, 汉族, 青海省互助县人, 硕士研究生在读, 研究方向: 肿瘤内科。

*通讯作者:

马金华(1973--), 女, 回族, 硕士研究生, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事肿瘤内科临床及研究工作。