

预测胃癌免疫治疗疗效的生物学指标研究进展

黄敏¹ 范宝化^{1*} 都学元² 陈蓉¹ 姜军¹

1 青海大学附属医院 2 青海省交通医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i4.15527

[摘要] 我国胃癌的发病率和死亡率在恶性肿瘤中占比较高,免疫检查点抑制剂(ICIs)的出现极大程度上改善了胃癌患者的预后,然而临床上只有少数患者能够获得长期获益。因此,有必要探索胃癌免疫治疗的有效预测性生物学指标。近年来随着分子生物学、基因组测序技术的发展和肿瘤及宿主免疫微环境的研究不断深入,相关成果繁多。本文围绕胃癌免疫治疗疗效的预测生物学指标进行综述,为精准免疫治疗提供参考。

[关键词] 胃癌; 免疫治疗; 疗效; 生物标志物

中图分类号: R45 文献标识码: A

Research Progress on Efficacy-related Biomarkers of Immunotherapy in Gastric Cancer

Min Huang¹ Baohua Fan^{1*} Xueyuan Du² Rong Chen¹ Jun Jiang¹

1 Qinghai University Affiliated Hospital

2 Qinghai Provincial Traffic Hospital

[Abstract] Gastric cancer has a relatively high incidence and mortality rate compared with other malignant tumors in China. The emergence of immune checkpoint inhibitors(ICIs) has greatly changed the prognosis of gastric cancer patients. However, in clinical practice, only a small number of patients can achieve long-term benefit. So it is necessary to explore the effective predictive biomarkers for immunotherapy in gastric cancer. With the development of molecular biology and genome sequencing technology in recent years, as well as the in-depth understanding of tumor and its host immune microenvironment, research on biomarkers has emerged in an endless stream. This review focuses on the predictive biomarkers of immunotherapy efficacy in gastric cancer, in order to provide some guidance for precision immunotherapy.

[Key words] gastric cancer; immunotherapy; efficacy; biomarkers

2024年2月,国家癌症中心发布了《2022年中国癌症发病和死亡报告》,报告显示,2022年胃癌位居我国恶性肿瘤发病例数第5位,死亡病例数第3位,是严重威胁我国居民身体健康的恶性肿瘤之一^[1]。就我国国情而言,大部分胃癌患者确诊时已处于疾病进展期或晚期,预后较差^[2],多数患者需接受内科药物为主的治疗方案,主要包括传统化疗药物、分子靶向药物和以免疫检查点抑制剂程序性死亡受体-1(programmed death-1,PD-1)单抗为代表的免疫治疗,免疫治疗的出现改变了胃癌诊疗格局,使部分患者获得长期生存获益,但并不是所有的患者均能从PD-1抑制剂治疗中获益。因此,若能精准筛选出免疫治疗优势人群,可最大程度增加胃癌治疗疗效,提高患者的生存,减少疾病负担。本文将围绕预测胃癌免疫治疗疗效的相关生物标志物研究进展进行综述。

1 肿瘤免疫原性相关标志物

1.1 PD-L1表达

PD-1是一种负向共刺激免疫分子,在T细胞、B细胞和骨髓细胞表面表达。PD-L1是PD-1的配体,二者结合抑制T细胞的增殖分化,导致T细胞凋亡,多种肿瘤细胞中会出现PD-L1表达增高的情况,具有促进肿瘤细胞的免疫逃逸作用^[3]。研究表明,胃癌中PD-L1表达通常与免疫治疗疗效相关。Orient-16是我国首个证实免疫一线治疗胃癌总生存获益的III期临床研究,信迪利单抗联合化疗相比单纯化疗显著改善了全部患者及PD-L1综合阳性评分(combined positive score,CPS)≥5患者的总生存期(overall survival,OS)^[4]。这一结论在全球的临床研究中也得到了印证,CheckMate-649研究5年随访表明,纳武利尤单抗联合化疗全人群5年OS率为20%,PD-L1CPS≥5患者5年生存率达24%(化疗组仅8%)^[5]。Keynote-811研究也显示出针对Her-2阳性CPS≥1晚期胃癌,免疫治疗显示出明显的生存获益(mOS 20.1m vs 15.7m)^[6]。以上多项研究均证实了PD-L1表达水平越高,免疫治疗获益越明显,通过检测PD-L1表达可以筛选出免疫治疗潜在

的获益人群。但在临床实践中,我们发现PD-L1表达在胃癌中有高度异质性,相关研究也表明并不是所有的PD-L1高表达的患者都能从免疫治疗中取得持续获益。Keynote-061研究显示,帕博利珠单抗在PD-L1 CPS $\geq$ 1和PD-L1 CPS $\geq$ 10的晚期胃癌患者中无OS和PFS的显著获益^[7]。因此,PD-L1表达并不是免疫治疗疗效的强预测因子,需要结合肿瘤病理类型、临床分期、转移灶、基因状态及基础情况来综合评判。另外,针对PD-L1表达的检测技术尚未达成统一认识,受限于不同的抗体和平台、染色方法,甚至取材部位和方法都会影响到检测结果,因此,在检测技术方面还需进一步探索。

1.2 DNA错配修复(mismatch repair, MMR)和微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)

MMR系统是细胞内修复DNA错配的一种重要机制,主要包括MLH1、MSH2、MSH6、PMS2等基因,任一蛋白缺失即可认为是MMR蛋白表达缺失(dMMR),同时可反映为微卫星高度不稳定性(high-frequency microsatellite instability, MSI-H)。相反,错配修复蛋白表达正常(pMMR),常见于微卫星稳定(microsatellite stabilization, MSS)和微卫星低度不稳定性(low-frequency microsatellite instability, MSI-L)。也就是说,可以通过检测MMR蛋白表达来间接反映MSI状态^[8]。MSI-H伴dMMR是一种独特的癌症分子亚型,既往研究表明,MSI-H的进展期胃癌(advanced gastric cancer, AGC)占有病例的5%~6%^[9],其特征是免疫原性高,对免疫治疗更敏感。来自日本东北大学医学部临床研究人员完成的II期临床研究^[10],评估了纳武利尤单抗(NIVO)联合低剂量伊匹木单抗(IPI)(LD-IPI)作为MSI-H晚期AGC一线治疗的疗效和安全性,结果显示,MSI-H AGC患者接受LD-IPI治疗后总体缓解率(ORR)达62.1%,完全缓解(CR)率为10.3%,中位PFS为13.8个月,12个月OS率为79.5%。该研究验证了免疫联合疗法在MSI-H胃癌中的治疗潜力,也提示MMR和MSI状态可以作为预测胃癌免疫治疗疗效的生物学标志物之一。

1.3 肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)

TMB是衡量肿瘤细胞基因组内累积的体细胞突变数量的指标,高TMB意味着具备更多样化的新抗原,具有更强的免疫系统反应,更易激发机体免疫,提高ICIs疗效。晚期胃癌的多项临床研究也证实了TMB-H人群对免疫治疗有着更好的反应。如CheckMate-649研究^[5],探索性分析显示,TMB-H($\geq$ 10mut/Mb)患者接受纳武利尤单抗联合化疗后OS显著延长,且发现MSI-H亚群均属TMB-H,证实TMB与免疫治疗疗效之间存在相关性。

1.4 同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)

人体每天都有数以万计的细胞发生DNA损伤,其中以DNA双链损伤(Double strand break, DSB)程度最为严重,一旦发生,机体会启动DNA损伤应答来修复。DSB的主要修复途径有非同源末端连接和同源重组修复(HRR)^[11],这是两种互为竞争的修复方式。HRR是一条涉及多个步骤的复杂信号通路,其功能缺陷(HRD)导致胃癌基因组不稳定,驱动胃癌的发生发展^[12]。其核心基因如BRCA1/2、RAD51、ATM等基因的胚系或体细胞突变导致DNA

修复功能丧失,基因组损伤累积^[13],抑癌基因IRX1启动子高甲基化使其失活,进一步促进胃癌的增殖与侵袭。HRD也可与肿瘤微环境相互作用,通过增加TMB和新生抗原释放激活肿瘤免疫^[13],同时上调PD-L1表达,促进肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)浸润,增强免疫治疗敏感性。韩国峨山医学研究中心发现,HRR基因突变(如BRCA2、PAD50)与TMB升高显著相关,HRR突变患者接受纳武利尤单抗联合化疗的ORR达92%,PFS为12.8个月,显示优于无突变组^[13]。该研究也是首次证实HRR基因突变可作为预测ICI联合化疗疗效的生物学标志物,为胃癌的精准免疫治疗提供了重要的分子分型依据,未来或可通过对HRR检测筛选出获益人群。

2 宿主相关生物标志物

2.1 肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)

TILs是肿瘤微环境中由免疫细胞招募并浸润到肿瘤组织中的淋巴细胞群,包括CD8⁺T细胞、CD4⁺T细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、B细胞等,在肿瘤免疫过程中,TILs通过协同或拮抗机制调控抗肿瘤效应。但肿瘤免疫的调控并不是单一亚型淋巴细胞完成的,也取决于整体的肿瘤微环境。有研究发现,在肿瘤微环境下,被浸润的T淋巴细胞释放PD-1,而肿瘤细胞释放PD-L1,从而激活PD-1通路,抑制T淋巴细胞的功能,介导肿瘤免疫逃逸,PD-1抑制剂的出现阻断了这一通路,从而恢复T淋巴细胞功能,增强T淋巴细胞杀伤肿瘤的能力^[14-16]。美国国家癌症研究所(NCI)团队开展的单臂II期临床研究,从91名难治性错配修复功能正常的转移性胃肠道癌患者中获取TIL,筛选出能识别肿瘤新抗原的TIL(sel-TIL),并联合PD-1抑制剂帕博利珠单抗(sel-TIL+P)治疗,结果显示,sel-TIL单药治疗客观缓解率为7.7%,联合PD-1抑制剂后提升至23.5%,部分患者存活超过5年^[17],这项研究证实了TILs抗肿瘤治疗的潜力。同时在胃癌中,研究发现^[18],高密度TILs与患者更好的生存密切相关,展现出TILs独特的疗效预测价值。但多数研究为探索性结果,TILs尚未被纳入随机临床试验的分层因素,缺乏说服力,今后仍需更多独立的前瞻性研究验证其临床应用价值。

2.2 细胞因子

目前已有研究证实,多种细胞因子在肿瘤的增殖、分化、浸润、生长等过程中发挥重要的作用,也有多种细胞因子在肿瘤和免疫过程中占据重要地位^[19]。如白介素6(interleukin-6, IL-6)主要来源于T细胞、B细胞和单核巨噬细胞,是组织损伤和应激反应的主要参与者,可诱导血管内皮生长因子介导的肿瘤血管生成,白介素8(interleukin-8, IL-8)也同样参与了应激反应过程,在手术、创伤或压力时,其水平会显著升高,而肿瘤患者机体处于免疫紊乱状态,存在炎症应激反应,可导致其水平增高^[20]。目前普遍认为白介素10(interleukin-10, IL-10)是一种免疫抑制因子,能够下调主要组织相容性复合物II类抗原(MHC II)、CD80/CD86等表达以及抑制干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素2(interleukin-2, IL-2)等细胞因子的分泌,从而抑制抗肿瘤免疫应答^[21]。白介素17(interleukin-17, IL-17)

可诱导IL-6、IL-8、白介素18(interleukin-18, IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子分泌,促进血管内皮细胞迁移及新生血管生成。TNF- α ^[22]在体内/外均可杀死某些肿瘤细胞或抑制细胞增殖,提高中性粒细胞的吞噬能力。干扰素- γ (IFN- γ)可增强NK / 巨噬细胞和T淋巴细胞活力,具有抗病毒、抗肿瘤、免疫调节作用。在胃癌的相关研究中发现^[23-24],免疫治疗前外周血IL-1 β 、IL-4、IL-8水平与治疗效果相关,外周血IL-6、IL-10水平可以预测晚期胃癌患者免疫治疗的PFS,未来或可作为生物标志物用于筛选免疫治疗优势人群。

2.3 炎症因子

肿瘤的发生、发展和预后与炎症密切相关。临床上容易获得的炎症相关指标包括:中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比值(NLR)、血小板计数/淋巴细胞计数比值(PLR)、单核细胞与淋巴细胞比率(MLR)、全身免疫炎症指数(SII)等,这些标志物可以反映全身炎症状态。有研究显示, SII与胃癌的预后有一定的相关性^[25],免疫治疗前SII评分高低与晚期胃癌患者免疫联合化疗疗效ORR、DCR相关,同时也是DCR的独立影响因素^[26]。在临床实践中,炎症相关指标可以作为简单、易获取、廉价的评估胃癌免疫治疗疗效和生存的生物标志物,但在实际应用过程中,易受多重因素的影响,如感染、药物、应激等,且相应的阈值仍需要进一步大样本研究证实。

3 影像组学

目前用于评估肿瘤治疗疗效的方法主要采用美国国立综合癌症网络的肿瘤退缩分级标准,常用手段通常采用计算机断层扫描(computed tomography, CT),影像组学是指从临床影像数据中提取大量的定量特征,再运用统计学或机器学习算法筛选出有价值的影像组学特征,帮助临床医师进行疗效评价和预后分析,作为一种新兴的研究领域,影像组学在胃癌诊治、疗效评价、预后方面有着巨大的价值。霍俊杰等^[27]通过对进展期胃癌(locally advanced gastric cancer, LAGC)患者治疗前静脉期CT图像进行高通量特征提取,筛选特征构建影像组学预测模型,能够有效预测LAGC患者行新辅助免疫治疗联合化疗后的病理学反应及预后,为临床提供了一个实用型工具。

近年来,随着人工智能(artificial intelligence, AI)技术的发展,特别是机器学习和深度学习,正在革命性地改变胃癌的诊疗模式。它通过处理和分析海量的医疗数据,挖掘出难以识别的深层特征,为临床医师提供更准确、客观和高效的决策支持。AI的应用贯穿了胃癌的预防、诊断、治疗、疗效评价、预后等领域。在疗效预测方面,北京大学肿瘤医院沈琳教授团队利用HER2阳性胃癌患者的数据,开发了AI驱动精准预测模型MuMo,有效地将患者分为高风险组和低风险组,从而提供针对性建议,预测了患者对抗HER2靶向治疗及联合免疫治疗的反应^[28]。Liu等人通过组织病理学图像建立了ICIs反应评分系统(immune checkpoint inhibitors response scoring system, ICIsRS),可以有效地预测晚期胃癌患者对免疫治疗联合化疗的反应^[29]。在不良反应监测方面, Gao等人开发的影像组学模型通

过评估肿瘤中的调节性T细胞浸润情况,能够预测并识别在PD-1单抗治疗中可能发生超进展的患者^[30]。尽管AI在胃癌的诊治方面表现出优异的成效,但面临的数据标准化不足的挑战,成为制约其临床应用的重大问题。不同国家、地区和医学中心的数据解读标准存在差异,缺乏统一的质量评价机制,导致AI在跨数据集应用中的效果有限,同时这种情况也会引起算法偏差,影响结果的可靠性^[31]。

4 肠道菌群

恶性肿瘤的肠道菌群成为近年来研究的热点问题,肠道微生物的组成在一定程度上可能影响肿瘤对免疫治疗的反应和疗效。有研究显示^[32],在胃癌中,与单独应用PD-L1单抗或益生菌相比,联合应用PD-L1单抗和益生菌能够降低患者PD-1和PD-L1的表达,抑制胃癌的发展。但现有的检测手段无法全面揭示肠道菌群全貌,相关机制及肠道微生物群落、标志物等还需要更深入的研究。

5 小结

在晚期胃癌免疫治疗中,筛选合适的生物学标志物对于优化抗肿瘤治疗方案和个体化治疗至关重要。目前,PD-L1表达、MSI-H/dMMR、TMB、HRD,甚至TILs、细胞因子、炎症因子、影像组学、肠道菌群等传统指标显示出一定的预测价值,但在临床应用方面仍存在很大的局限性。未来的研究方向是多项生物标志物的联合检测、检测方法的标准化,这需要更多的临床研究去验证。相信随着更多前瞻性研究的开展,能够验证出更多,甚至发现更灵敏、特异性更高的生物学标志物,为胃癌患者带来更精准的治疗选择,推动免疫治疗的个体化进程。

[基金项目]

青海大学附属医院中青年科研基金(ASRF-2023-YB-12)。

[参考文献]

- [1] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in china, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [2] KUS T, KOSE F, AKTAS G, et al. Prediction of peritoneal recurrence in patients with gastric cancer: a multicenter study [J]. J Gastrointest Cancer, 2021, 52(2): 634-642.
- [3] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(26): 2443-2454.
- [4] Xu JM, Jiang HP, Pan YY, 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.
- [5] 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.

[6]Janjigian YY,Kawazoe A,Yañez P,et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer[J].Nature,2021,600(7890):727-730.

[7]Chao J,Fuchs CS,Shitara K,et al.Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability-high gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059,KEYNOTE-061,and KEYNOTE-062 clinical trials[J].JAMA Oncol,2021,7(6):895-902.

[8]Zeinalian M, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Salehi R, et al. Clinical Aspects of Microsatellite Instability Testing in Colorectal Cancer[J].Adv Biomed Res,2018,7:28.

[9]Akagi K,Oki E,Taniguchi H,et al. Realworld data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors[J]. Cancer Sci,2021,112(3):1105-1113.

[10]Muro K,Kawakami H,Kadowki S,et al. 1513M0 A phase II study of nivolumab plus low dose ipilimumab as first-line therapy in patients with advanced gastric or esophago-gastric junction MSI-H tumor: First results of the NO LIMIT study (WJOG13320G/CA209-7W7)[J].Ann Oncol,2023,34:s852-s853.

[11]HABER J E,Partners and pathways: repairing a double-strand break[J].Trends in Genetics,2020,16(6):259-264.

[12]任南,吕雪洁,何陈周,等.胃癌预后全基因组关联分析[J].中国公共卫生,2023,39(2):7.

[13]Lee Y,Kim HD, Lee SY,et al.Predictive value of homologous recombination-related gene mutations in survival outcomes of first-line nivolumab plus chemotherapy for gastric cancer[J].Gastric Cancer (2025).<https://doi.org/10.1007/s10120-025-01648-0>.

[14]姜俊,易韵.70例卵巢癌患者治疗期间外周血T淋巴细胞亚群测定的临床意义[J].实用癌症杂志,2022,37(5):780-782.

[15]Al-Shibli KI, Donnem T, Al-Saad S, et al. Prognostic effect of epithelial and stromal lymphocyte infiltration in non-small cell lung cancer[J].Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research, 2008,14(16):5220-7.

[16]鲍千红,吕凌云,张伟群,等.过敏性鼻炎患者血清中炎症因子、免疫球蛋白及T淋巴细胞亚群水平检测及分析[J].中国卫生检验杂志,2020,30(21):2614-2616.

[17]Lowery FJ, Goff SL, Gasmi B, et al. Neoantigen-specific tumor-infiltrating lymphocytes in gastrointestinal cancers: a phase 2 trial[J].Nat Med. 2025 Apr 1.

[18]Zhang N,Cao M,Duan Y,et al.Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in gastric cancer: a metaanalysis and experimental validation[J].Arch Med Sci,2020,16(5):1092-1103.

[19]彭春伟,刘广杰,余昌俊.胃癌患者血清IL-6、IL-8、TNF-

α 表达水平及其临床意义分析[J].中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(07):125-129.

[20]冯宁,尚红港.肿瘤坏死因子- α 、白介素-6和白介素-8检测在胃癌中的临床价值[J].肿瘤基础与临床,2021,34(3):244-247.

[21]王晓倩,李丹丹,王丹,等.乳腺癌4T1细胞中过表达鼠白介素-10对宿主抗肿瘤免疫应答的影响[J].山西医科大学学报,2021,52(5):559-564.

[22]仇海乐,戎冬文,贾军梅.肿瘤坏死因子- α 瘤内注射联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].肿瘤基础与临床,2020,33(5):404-406.

[23]王馨焱,代虎威,刘晓玲.外周血细胞因子预测晚期胃癌抗PD-1治疗的疗效及预后[J].现代肿瘤医学,2023,31(15):2872-2878.

[24]谢晓虹,骆玉霜.基于细胞因子构建初始不可切除或晚期胃癌患者接受热疗联合免疫及化疗的疗效预测模型[D].青海:青海大学,2024.

[25]Ray-Coquard I,Croquet C, Van Glabbeke M, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas[J].Cancer Res,2009,69(13):5383-5391.

[26]苗亚萍,陈萍.SII联合ALI在晚期胃癌患者化疗联合免疫治疗疗效中的预测价值[D].宁夏:宁夏医科大学,2025.

[27]霍俊杰,陈凤菊,段颖欣,等.基于CT影像学构建胃癌新辅助免疫治疗联合化疗疗效的预测模型[J].中国肿瘤临床,2025,52(1):16-23.

[28]CHEN Z F, CHEN Y, SUN Y, et al. Predicting gastric cancer response to anti-HER2 therapy or anti-HER2 combined immunotherapy based on multi-modal data[J].Signal Transduct Target Ther,2024,9(1):222.

[29]Liu Y, Chen W, Rran R, et al. Deep learning based digital pathology for predicting treatment response to first-line PD-1 blockade in advanced gastric cancer[J].J Transl Med, 2024,22(1):438.

[30]GAO X J, MA T T, CUI J L, et al. A radiomics-based model for prediction of lymph node metastasis in gastric cancer[J].Eur J Radio,2020,129:109069.

[31]ARORA A, ALDERMAN J E, PALMER J, et al. The value of standards for health datasets in artificial intelligence-based applications[J].Nat Med,2023,29(11):2929-2938.

[32]牛威.PD-L1单克隆抗体联合益生菌在胃癌中的治疗作用与机制[D].天津:天津医科大学,2021.

作者简介:

黄敏(1989--),女,江苏徐州人,主治医师,本科,研究方向:肺癌。