

网络出版时间: 2025-03-17 09:28:41 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20250314.1615.020>

PD-1 抑制剂联合化疗治疗晚期胃癌疗效及预后生物标志物分析

费习昌 彭 瑶 李思雨 王 涛 张明军

(安徽医科大学第二附属医院肿瘤科, 合肥 230601)

摘要 目的 分析程序性死亡蛋白 1 (PD-1) 抑制剂联合化疗治疗晚期胃癌的近况。方法 回顾性分析 120 例接受化疗或抗 PD-1 联合化疗的晚期胃癌患者的临床资料。观察客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR) 和无进展生存期 (PFS) 同时监测患者的不良反应发生情况。用单因素和多因素 Cox 分析患者的临床病理资料 [包括年龄、性别、体质量指数 (BMI)、分化程度、相关血液学指标等], 具体治疗情况与 PFS 之间的关系并分析治疗方案和线数对疗效的影响。结果 化疗加免疫治疗组患者的 PFS 显著优于单独化疗组 ($P < 0.05$), 两者的中位 PFS 分别为 7.17 个月 (95% CI 5.85 ~ 8.49) 和 5.33 个月 (95% CI 3.96 ~ 5.70)。联合用药组中, 总体 ORR 为 27.5%, DCR 为 94.8%。单独化疗组中, 总体 ORR 为 9.7%, DCR 为 69.4%。在化疗加抗 PD-1 组中, 高预后营养指数 (PNI) 水平的患者获得了更好的 PFS, 与低 PNI 水平相比, 进展风险降低了 47% [HR 0.53 (95% CI 0.30 ~ 0.96), $P < 0.05$]。高 PNI 水平患者的中位 PFS 为 7.47 个月 (95% CI 5.83 ~ 9.11), 而低 PNI 水平的患者中位 PFS 为 6.00 个月 (95% CI 4.45 ~ 7.55)。化疗联合抗 PD-1 的总体不良反应发生率稍高于单独化疗, 3~4 级不良反应发生率相似, 在可控范围内, 经临床处理后均可好转。结论 抗 PD-1 联合化疗治疗晚期胃癌患者疗效优于化疗, 不良反应可控。在化疗联合抗 PD-1 治疗组中, 高 PNI 水平的患者有着更高的 PFS。

关键词 PD-1 抑制剂; 晚期胃癌; 疗效; 不良反应; 预后生物标志物

中图分类号 R 735.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)03-0540-07

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.03.021

胃癌的发病率在全球排名第 5, 病死率排名第 4。2020 年, 胃癌新发病例超过 100 万例, 导致 79.6 万例死亡^[1]。近年以抑制程序性死亡-1 (programmed death protein 1, PD-1)/程序性死亡配体 1 (PD-L1) 为代表的免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 在实体瘤的临床治疗中取得了一定疗效。有研究^[2-3]表明, 化疗和 ICIs 有协同抗肿瘤作用。Attraction-4 临床试验中, 纳武利尤单抗联合化疗组患者的客观缓解率达到 76.5%, 无进展生存期 (progression-free-survival, PFS) 为 10.6 个月^[4]。临床医生常通过检测肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 等遗传信息的表达来预测 ICIs 的疗效。Attraction-2 试验中, 尽管 40% 的患者进行了 PD-L1 肿瘤表达评估, 但结果显示纳武利尤单抗治疗患者的生存获益与 PD-L1 状

态无关^[5]。而在 CheckMate-032 试验中, 无论肿瘤 PD-L1 表达如何, 均显示有反应^[6]。PD-L1 作为预测性生物标志物的重要性仍有争议。炎症是癌症发展的重要驱动力, 可能与疾病进展和预后不良有关^[7]。中性粒细胞与淋巴细胞比率 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 可用于在一定程度上量化全身炎症^[8-9]。有研究^[10]报道 NLR 升高与胃癌的发病有关。预后营养指数 (prognostic nutritional index, PNI) 是反映机体免疫和营养状况的简单而全面的指标。已有研究^[11]发现治疗前 PNI 水平可作为 ICIs 治疗的非小细胞肺癌的预后因素。该研究旨在探究更佳的治疗方式, 筛选出更可能从该治疗方式中获益的人群。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2019 年 1 月—2022 年 7 月在安徽医科大学第二附属医院接受 PD-1 抑制剂联合化疗或仅接受化疗的晚期胃癌患者。共有 120 例晚期胃癌患者符合纳入标准。纳入标准如下: ① 患者年龄超过 18 岁; ② 化疗联合 PD-1 抑制剂或单独化疗至少 2 个周期, 每两个治疗周期进行影像学评估; ③ 预期生存时间超过 3 个月; ④ 卡氏功能状态

2024-09-10 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金项目 (编号: 1908085MH262、2008085QH379、2008085QH413); 医学物理与技术安徽省重点实验室开放基金项目 (编号: LMPT201907)

作者简介: 费习昌, 男, 硕士研究生;

张明军, 男, 主任医师, 通信作者, E-mail: zhangmjydefy@163.com

评分(Karnofsky ,KPS) 不低于 70 分; ⑤ 仅纳入经病理学和影像学检查确诊的晚期胃癌患者; ⑥ 仅纳入接受一线或二线治疗的晚期胃癌患者。排除标准如下: ①免疫系统疾病患者; ② 近期严重营养不良患者; ③ 其他原发性恶性肿瘤患者; ④ 治疗开始前 4 周患有炎症性疾病的患者。收集所有患者的以下人口统计学特征和临床资料: ① 年龄、性别、体质指数(body mass index ,BMI) 、KPS 评分、组织病理学分级、转移部位、基础合并症和既往治疗史; ② 治疗线数、具体治疗方案、生存状况; ③ 血常规检查、血液生化指标、甲状腺激素水平、肿瘤指标、X 线、CT、MRI 等影像学资料; ④ 在整个研究期间患者出现各种身体系统的症状或体征。

1.2 方法 根据实体瘤反应评估标准 1. 1(RECIST 1. 1) 和影像学数据来评定疾病变化: 完全缓解(complete remission ,CR) ,部分缓解(partial remission ,PR) 稳定疾病(stable disease ,SD) 和疾病进展(disease progression ,PD) 。疾病控制率(disease control rate ,DCR) 是肿瘤缩小或稳定一段时间的患者百分比。客观缓解率(objective response rate ,ORR) 是指肿瘤缩小一定量维持一定时间(本研究中为肿瘤体积缩小达到 30% 且维持 4 周以上) 的患者比例 ,等于 CR 加 PR 患者的比例。PFS 定义为从入组开始到疾病进展或死亡的时间。PFS 主要通过查阅病历、门诊复查或电话随访获得。后续截止日期为 2022 年 7 月。无疾病进展的患者按缺失值进行治疗 ,定为最后一次随访时间。本研究已获得所有研究参与者的知情同意

NLR 是通过在第一次治疗前将外周血中性粒细胞的绝对计数除以淋巴细胞绝对计数而获得的值。PNI 等于第一次治疗前的白蛋白(albumin ,ALB) (g/L) 水平加上绝对淋巴细胞计数(10^9 /L) 的 5 倍。

1.3 统计学处理 SPSS 26. 0 软件用于数据的统计分析。根据中位值 ,将患者分为高水平 NLR 组、低水平 NLR 组、高水平 PNI 组和低水平 PNI 组。使用 Cox 比例风险回归模型进行单变量分析 ,其中所有显著变量都纳入多变量分析 ,以确定与 PFS 相关的预后因素 ,使用卡方检验比较两组治疗方案疗效 , $P < 0. 05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口统计学和临床特征 共有 120 例接受 PD-1 抑制剂或化疗的晚期胃癌患者参加了这项研

究。62 例患者仅接受化疗 ,58 例患者接受化疗联合抗 PD-1 治疗。患者特征见表 1。

表 1 晚期胃癌患者的临床特征 [n(%)]

Tab. 1 The clinical characteristics of patients with advanced gastric cancer [n(%)]

Patient characteristics	Chemotherapy		P value
	plus ICIs (n = 58)	alone (n = 62)	
Gender			0. 870
Male	46 (79. 3)	45 (72. 6)	
Female	12 (20. 7)	17 (27. 4)	
Age(years)			0. 106
≤65	35 (56. 9)	41 (66. 1)	
> 65	23 (43. 1)	21 (33. 9)	
BMI(kg/m ²)			0. 989
< 18. 5	15 (25. 9)	16 (25. 8)	
≥18. 5	43 (74. 1)	46 (74. 2)	
KPS score			0. 108
< 90	24 (41. 4)	21 (33. 9)	
≥90	34 (58. 6)	41 (66. 1)	
The degree of differentiation			0. 238
Poorly differentiated	22 (38. 0)	30 (48. 4)	
Moderately differentiated	23 (39. 6)	21 (33. 9)	
Ominous	13 (22. 4)	11 (17. 7)	
Metastatic sites			
Liver metastasis	28 (48. 3)	24 (38. 7)	0. 094
Pulmonary metastasis	8 (13. 8)	7 (11. 3)	0. 412
Distant lymph node metastasis	8 (13. 8)	9 (14. 5)	0. 822
Complications			
Hypertension	11 (19. 0)	9 (14. 5)	0. 195
Diabetes	4 (6. 9)	3 (4. 8)	0. 341
Anaemia (Hb < 90 g/L)	14 (24. 1)	11 (17. 7)	0. 088
CEA (μg/ml)			0. 807
< 5	10 (17. 2)	20 (32. 3)	
≥5	22 (37. 9)	18 (29. 0)	
Ominous	26 (44. 8)	24 (38. 7)	

2.2 治疗方案 120 例胃癌患者的具体治疗方案见表 2、3 ,两种方案治疗的患者在治疗线数的收集上差异无统计学意义($P = 0. 626$) 。

表 2 单用化疗患者的具体治疗方案 [n(%)]

Tab. 2 Specific treatment options for patients receiving chemotherapy alone [n(%)]

Treatment options	First-line therapy		Second-line therapy
	(n = 50)	(n = 12)	
Taxanes plus platinum	9 (18)	2 (16. 7)	
Fluorouracil plus platinum	29 (58)	2 (16. 7)	
Taxanes plus fluorouracil	5 (10)	1 (8. 3)	
Other treatment options	7 (14)	7 (58. 3)	

2.3 疗效评估 对本研究中 120 例晚期胃癌患者

分为化疗联合 PD-1 抑制剂组和化疗组两组进行疗效评估。具体数据见表 4。

表 3 接受化疗联合 PD-1 抑制剂治疗的患者的
具体治疗方案 [n(%)]

Tab. 3 Specific treatment options for patients
receiving chemotherapy plus ICIs [n(%)]

Treatment options	First-line therapy (n = 45)	Second-line therapy (n = 13)
Camrelizumab plus taxanes	1 (2.2)	2 (15.4)
Camrelizumab plus taxanes and fluorouracil	4 (8.9)	2 (15.4)
Camrelizumab plus fluorouracil	6 (13.3)	1 (7.7)
Camrelizumab plus taxanes and platinum	2 (4.4)	2 (15.4)
Camrelizumab plus fluorouracil and platinum	19 (35.6)	1 (7.7)
Sintilimab plus fluorouracil and platinum	5 (11.1)	1 (7.7)
Sintilimab plus taxanes	1 (2.2)	0 (0)
Sintilimab plus fluorouracil	3 (6.7)	1 (7.7)
Sintilimab plus taxanes and platinum	1 (2.2)	0 (0)
Other treatment options	3 (6.7)	3 (23.1)

表 4 不同治疗方案的疗效对比

Tab. 4 Comparison of the efficacy of different treatment modalities

Treatment options	PD	SD	PR + CR	ORR (%)	DCR (%)	χ^2	P value
Chemotherapy plus ICIs	3	39	16	27.5	94.8	8.165	0.017
Chemotherapy	9	47	6	9.7	69.4		

2.4 治疗相关不良反应 在治疗期间,接受单独化疗组的 62 例患者中,有 13 例(21.0%)出现不良反应,主要是恶心呕吐和骨髓抑制,分别出现 5 例和 4 例。其中 1 例患者出现 3~4 级的白细胞降低,经升白处理后好转,疲劳和乏力也是常见的不良反应。58 例接受化疗和 PD-1 抑制剂的患者中有 18 例(31.0%)出现不良反应,主要是毛细血管增生和骨髓抑制,分别出现 6 例和 7 例,其中 1 例患者出现 3~4 级毛细血管增生,无法耐受,要求终止相关免疫治疗。有 2 例患者出现肝功能异常,暂停抗 PD-1 治疗并予保肝处理后好转。值得注意的是,治疗期间,毛细血管增生只发生于抗 PD-1 治疗组。总体而言,化疗联合抗 PD-1 的不良反应发生率稍高于单独化疗,但仍在可控范围内,经临床处理后均可好转。具体不良反应的发生情况及 CTCAE 分级见表 5。

2.5 预后分析

2.5.1 两组胃癌患者的预后因素分析 使用 Kaplan-Meier 方法基于以下变量来分别比较接受化疗组和化疗联合 PD-1 抑制剂组的中位 PFS: 性别(男性和女性)、年龄(≤ 65 岁或 > 65 岁)、BMI、KPS 评分(≥ 90)、肿瘤分化程度(差分化或中分

表 5 治疗相关不良反应发生情况

Tab. 5 Occurrence of treatment-related adverse reactions

Adverse reactions		Chemotherapy plus ICIs	Chemotherapy
Myelosuppression	Grade 1 - 2	6	3
	Grade 3 - 4	1	1
Capillary hyperplasia	Grade 1 - 2	5	0
	Grade 3 - 4	1	0
Nausea and vomiting	Grade 1 - 2	3	4
	Grade 3 - 4	1	1
Fatigue	Grade 1 - 2	2	3
	Grade 3 - 4	0	0
Abnormal liver function	Grade 1 - 2	2	1
	Grade 3 - 4	0	0
Hand-foot syndrome	Grade 1 - 2	0	2
	Grade 3 - 4	0	0
Rash	Grade 1 - 2	2	0
	Grade 3 - 4	0	0
Diarrhoea	Grade 1 - 2	2	0
	Grade 3 - 4	0	0
Hypothyroidism	Grade 1 - 2	1	1
	Grade 3 - 4	0	0

化)、肝转移(有或无)、肺转移(有或无)、远处淋巴结转移(有或无)、贫血程度($Hb < 90$ g/L 或 ≥ 90 g/L)、治疗线数(一线或二线)、NLR 水平(依据中位值分为高水平或低水平) 和 PNI 水平(高水平或低水平)。单因素分析显示,接受化疗联合免疫治疗的患者治疗前 PNI 水平($P < 0.05$)对 PFS 有显著影响(图 1B),但对只接受化疗的患者 PFS 无显著影响(图 1A, $P = 0.431$),而其余临床特征经生存分析差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。这可能表明 PNI 水平是接受化疗联合 PD-1 抑制剂治疗的晚期胃癌患者的独立预后因素。NLR 水平对两组 PFS 的影响差异无统计学意义(图 2)。详细分析结果见表 6、7。另外对化疗组进行单因素分析显示,患者性别($P = 0.026$)、BMI 水平($P = 0.023$)、是否有远处淋巴结转移($P = 0.038$)对 PFS 有显著影响。对三者进行多因素分析,发现 BMI 水平($HR: 0.519$; $95\% CI 0.278 \sim 0.967$; $P = 0.039$)及有无远处淋巴结转移($HR: 2.226$; $95\% CI 1.058 \sim 4.687$; $P = 0.035$)是晚期胃癌患者化疗后 PFS 的独立预后因素(表 8)。基于患者 PNI 和 NLR 绘制的 Kaplan-Meier 图如图 1 和图 2 所示。

2.5.2 两组胃癌患者的无进展生存期的比较与分析 采用 Kaplan-Meier 方法比较了接受化疗联合 PD-1 抑制剂和化疗等两组晚期患者的中位 PFS,并绘制了生存曲线(图 3A)。如图 3A 所示,化疗联合免疫治疗患者的 PFS 明显优于单独化疗患者($P <$

表6 接受化疗组患者的中位 PFS 和其预后因素的单因素分析

Tab.6 Median PFS and univariate analysis of prognostic factors in patients receiving chemotherapy alone

Variable	Median PFS (months)	P value	HR(95% CI)
Age (≤65 years vs >65 years)	4.83 vs 5.67	0.268	0.726(0.411 – 1.283)
Gender (Male vs Female)	5.56 vs 4.33	0.026	0.491(0.262 – 0.919)
BMI (kg/m ²) (<18.5 vs ≥18.5)	4.17 vs 5.83	0.023	0.490(0.266 – 0.905)
KPS score (<90 vs ≥90)	5.07 vs 5.33	0.078	1.658(0.940 – 2.925)
The degree of differentiation (Poorly differentiated vs Moderately differentiated vs Ominous)	4.83 vs 5.83 vs 5.07	0.892	0.974(0.670 – 1.148)
Liver metastasis (with or without)	3.57 vs 5.40	0.551	1.179(0.687 – 2.024)
Pulmonary metastasis (with or without)	5.07 vs 5.37	0.348	0.636(0.247 – 1.635)
Distant lymph node metastasis (with or without)	3.87 vs 5.37	0.038	2.208(1.046 – 4.662)
Anaemia (Hb <90 g/L or ≥90 g/L)	3.57 vs 5.40	0.986	1.415(0.710 – 2.817)
NLR (High level vs Low level)	4.17 vs 5.87	0.237	1.377(0.810 – 2.341)
PNI (High level vs Low level)	5.83 vs 4.17	0.431	0.808(0.474 – 1.375)

表7 接受化疗联合 PD-1 抑制剂治疗组患者的中位 PFS 和其预后因素的单因素分析

Tab.7 Median PFS and univariate analysis of prognostic factors in patients receiving chemotherapy plus ICIs

Variable	Median PFS (months)	P value	HR(95% CI)
Age (≤65 years vs >65 years)	5.90 vs 7.63	0.316	0.751(0.427 – 1.319)
Gender (Male vs Female)	6.87 vs 7.40	0.846	1.072(0.534 – 2.152)
BMI (kg/m ²) (<18.5 vs ≥18.5)	4.60 vs 7.40	0.443	0.774(0.402 – 1.490)
KPS score (<90 vs ≥90)	6.60 vs 7.40	0.751	1.095(0.625 – 1.919)
The degree of differentiation (Poorly differentiated vs Moderately differentiated vs Ominous)	4.93 vs 8.17 vs 6.07	0.146	0.778(0.555 – 1.091)
Liver metastasis (with or without)	6.27 vs 7.40	0.415	1.262(0.721 – 2.208)
Pulmonary metastasis (with or without)	5.07 vs 7.17	0.793	1.107(0.517 – 2.370)
Distant lymph node metastasis (with or without)	7.40 vs 6.87	0.946	1.028(0.461 – 2.294)
Anaemia (Hb <90 g/L or ≥90 g/L)	5.90 vs 7.27	0.950	0.979(0.500 – 1.918)
NLR (High level vs Low level)	7.27 vs 6.00	0.998	1.001(0.557 – 1.797)
PNI (High level vs Low level)	7.47 vs 6.00	0.035	0.534(0.299 – 0.956)

表8 接受化疗组患者的中位 PFS 和其预后因素的多因素分析

Tab.8 Median PFS and multivariate analysis of prognostic factors in patients receiving chemotherapy alone

Variable	P value	HR(95% CI)
Gender (Male vs Female)	0.056	0.540(0.287 – 1.105)
BMI (kg/m ²) (<18.5 vs ≥18.5)	0.039	0.519(0.278 – 0.967)
Distant lymph node metastasis (with or without)	0.035	2.226(1.058 – 4.687)

0.05) ,两组的中位 PFS 分别为 7.17 个月(95% CI 5.85 ~ 8.49) 和 5.33 个月(95% CI 3.96 ~ 5.70) 。图 3B 显示了以两种不同治疗方案作为一线治疗的患者的 PFS 的生存曲线图。从图 3B 可以看出 ,即使两种治疗方案同时作为一线治疗选择时 ,化疗联合免疫治疗组的 PFS 依然优于化疗 ,差异有统计学意义($P < 0.05$) 。

3 讨论

近年来 ,肿瘤免疫治疗发展迅速 ,ICIs 的加入打破了现有的胃癌治疗模式。本研究分析了 120 例晚期或复发性胃癌患者 ,其中 62 例单独接受化疗 ,58

例接受化疗联合 PD-1 抑制剂。探讨了联合使用以 PD-1 抑制剂为代表的 ICIs 较单独化疗是否给病人带来获益。从疗效来看 ,PD-1 抑制剂联合治疗的中位 PFS 高于无 ICIs 治疗。作为一线治疗选择 ,化疗加 PD-1 抑制剂对患者 PFS 效果更好 ,与单独化疗相比 ,进展风险降低了 37% [HR 0.63 (95% CI 0.41 ~ 0.98) , $P < 0.05$,图 4B] 。化疗加 PD-1 抑制剂的中位 PFS 为 7.17 个月(95% CI 5.57 ~ 8.77) ,而单独化疗的中位 PFS 为 5.40 个月(95% CI 4.53 ~ 7.27) 。这表明 ,患者可能从化疗联合免疫治疗中受益更多。早期药物组合可能是一个合理的选择。在 CheckMate-649 研究中 ,纳武利尤单抗联合化疗也为 PD-L1 患者提供了卓越的 PFS ,与单独化疗相比 ,进展或死亡风险降低了 32% 。纳武利尤单抗联合化疗的中位 PFS 为 7.7 个月 ,单独化疗为 6.0 个月^[12] 。从以上结果的比较来看 ,本研究晚期胃癌患者的疗效与临床试验数据相似。

另一方面 ,单因素分析显示 ,在化疗联合 PD-1 抑制剂治疗组中 ,高 PNI 水平也为患者提供了更好

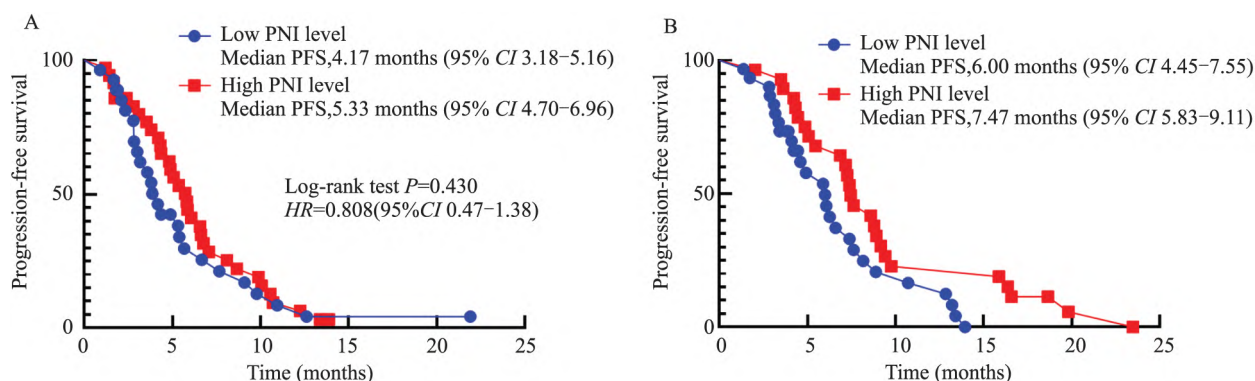


图1 基于化疗组(A)和化疗联合ICIs组(B)患者的PNI水平绘制的PFS曲线

Fig. 1 PFS curves of patients with advanced gastric cancer based on PNI level of chemotherapy alone(A) and chemotherapy plus ICIs(B)

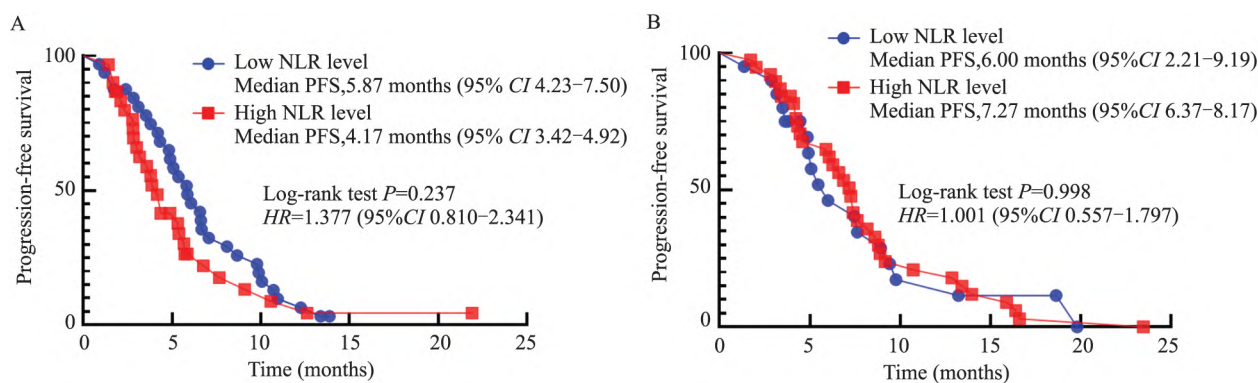


图2 基于化疗组(A)和化疗联合ICIs组(B)患者的NLR水平绘制的PFS曲线

Fig. 2 PFS curves of patients with advanced gastric cancer based on NLR level of chemotherapy alone(A) and chemotherapy plus ICIs(B)

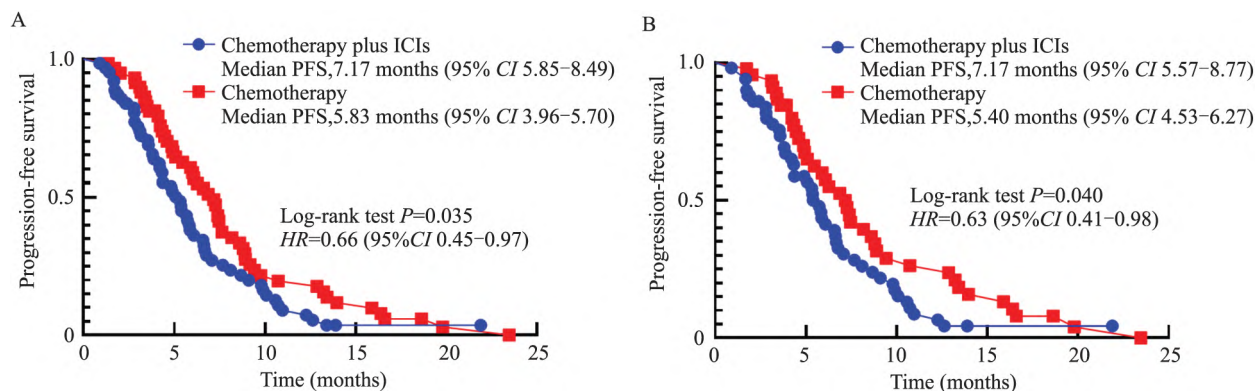


图3 总体(A)和一线治疗时(B)两组胃癌患者的PFS曲线

Fig. 3 PFS curves of patients with advanced gastric cancer based on overall (A) and first-line (B) treatment

的PFS,与低PNI水平相比,进展风险降低了47% [$HR\ 0.53$ (95% CI 0.30~0.96), $P<0.05$,图1B]。中位PFS为7.47个月(95% CI 5.83~9.11),PNI水平低,PNI水平低的中位PFS为6.00个月(95% CI 4.45~7.55)。然而,这一发现在化疗组中差异无统计学意义($P=0.430$,图1A),这表明PNI作为

晚期胃癌患者免疫治疗的预后生物标志物的可能性。课题组推测营养状况是影响免疫应答强度的重要因素,因此白蛋白水平的变化可以间接反映宿主的免疫损伤程度^[13]。同样,既往一项研究^[14]表明,低PNI可能是胃癌死亡和发病的危险因素,低PNI组患者的预后明显差于高PNI组。然而本研究中单

因素分析显示两组的 NLR 和 PFS 之间没有显著关联。这似乎与既往研究^[15]表明 NLR 升高提示 PFS 较差略有不同。先前的研究^[16]表明,中性粒细胞可能通过作用于 T 细胞和调节 IL-17 的表达间接影响对 ICI 的治疗反应。一项基于小鼠模型的研究^[16]表明,过量的 IL-17 可能会促进肿瘤进展,并通过细胞因子和趋化因子(如 IL-6 和粒细胞集落刺激因子)介导的炎症导致抗 PD-L1/PD-1 抗体治疗。免疫治疗有时伴有免疫性肺炎和心肌炎等不良反应,因此 Ferrucci et al^[17]的研究提出了 NLR 与免疫治疗不良结局数据显著相关的观点。ICIs 相关毒性可能是一个潜在因素。本研究中,一些患者因治疗而出现浅表毛细血管增生,因此拒绝了原来的有效治疗方案,改变了治疗方案,这可能会降低患者的 PFS。另一种猜测是分组后的患者数量较少。这些可能是结果没有显著差异的原因。

同时抗 PD-1 治疗联合化疗的安全性 with 目前已知安全性一致,未发现新的不良反应。甲状腺功能减退、腹泻等不良反应均在小剂量药物干预下得到改善。3~4 级治疗相关不良反应发生比例与单独化疗组相近。未发现与治疗相关的死亡,总体安全性尚可接受。本项研究有一些局限性:这是一项单中心回顾性分析,纳入的样本不够大。受社会经济因素影响,多例患者未检测到 PD-L1 表达、TMB 等遗传信息。选择 PD-L1 CPS 作为分层因子可能会使研究更加完整。因此,必须谨慎解释本研究结果。综上所述,以 PD-1 抑制剂为代表的 ICIs 在治疗胃癌患者方面取得了一定的疗效,化疗联合免疫治疗可能是未来晚期胃癌治疗的方向。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
- [2] Zitvogel L, Galluzzi L, Smyth M J, et al. Mechanism of action of conventional and targeted anticancer therapies: Reinstating immunosurveillance[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 74–88. doi: 10.1016/j.immuni.2013.06.014.
- [3] Vacchelli E, Senovilla L, Eggermont A, et al. Trial watch: Chemotherapy with immunogenic cell death inducers[J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(3): e23510. doi: 10.4161/onci.23510.
- [4] Boku N, Ryu M H, Kato K, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4) [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(2): 250–8. doi: 10.1093/annonc/mdy540.
- [5] 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): 2461–71. doi: 10.1016/S0140–6736(17)31827–5.
- [6] 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): 2836–44. doi: 10.1200/JCO.2017.76.6212.
- [7] Diakos C I, Charles K A, McMillan D C, et al. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): e493–503. doi: 10.1016/S1470–2045(14)70263–3.
- [8] Shaul M E, Fridlender Z G. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(10): 601–20. doi: 10.1038/s41571–019–0222–4.
- [9] Sacdalan D B, Lucero J A, Sacdalan D L. Prognostic utility of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a review and meta-analysis [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 955–65. doi: 10.2147/OTT.S153290.
- [10] Wang S C, Chou J F, Strong V E, et al. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio independently predicts disease-specific survival in resectable gastroesophageal junction and gastric adenocarcinoma [J]. *Ann Surg*, 2016, 263(2): 292–7. doi: 10.1097/SLA.0000000000001189.
- [11] Shoji F, Takeoka H, Kozuma Y, et al. Pretreatment prognostic nutritional index as a novel biomarker in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Lung Cancer*, 2019, 136: 45–51. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.08.006.
- [12] Janjigian Y Y, 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. doi: 10.1016/S0140–6736(21)00797–2.
- [13] Yang Y, Gao P, Song Y, et al. The prognostic nutritional index is a predictive indicator of prognosis and postoperative complications in gastric cancer: a meta-analysis [J]. *Eur J Surg Oncol (EJSO)*, 2016, 42(8): 1176–82. doi: 10.1016/j.ejso.2016.05.029.
- [14] Watanabe M, Iwatsuki M, Iwagami S, et al. Prognostic nutritional index predicts outcomes of gastrectomy in the elderly [J]. *World J Surg*, 2012, 36(7): 1632–9. doi: 10.1007/s00268–012–1526–z.
- [15] Bowen R C, Little N A B, Harmer J R, et al. Neutrophil-to-lym-

- phocyte ratio as prognostic indicator in gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (19): 32171 – 89. doi: 10.18632/oncotarget.16291.
- [16] Akbay E A , Koyama S , Liu Y , et al. Interleukin-17A promotes lung tumor progression through neutrophil attraction to tumor sites and mediating resistance to PD-1 blockade [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(8): 1268 – 79. doi: 10.1016/j.jtho.2017.04.017.
- [17] Ferrucci P F , Ascierto P A , Pigozzo J , et al. Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 732 – 8. doi: 10.1093/annonc/mdw016.

Efficacy and prognostic biomarker analysis of PD-1 inhibitor combined with chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer

Fei Xichang , Peng Yao , Li Siyu , Wang Tao , Zhang Mingjun

(*Dept of Oncology , The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230601*)

Abstract **Objective** To analyze the current status of anti-PD-1 combined with chemotherapy in advanced gastric cancer. **Methods** The clinical data of 120 patients with advanced gastric cancer treated with chemotherapy or anti-PD-1 plus chemotherapy were retrospectively analyzed. The efficacy [measures include objective response rate (ORR) , disease control rate (DCR) , and progression-free survival(PFS)] and the occurrence of adverse reactions in patients was monitored. Univariate and multivariate Cox were used to analyze the relationship between clinicopathologic data [including age , gender , body mass index(BMI) , differentiation degree , and related hematological indexes] , specific treatment conditions and PFS , and to analyze the influence of treatment plan and line number on the curative effect. **Results** The PFS of chemotherapy plus immunotherapy was significantly better than that of chemotherapy alone ($P < 0.05$) , and the median PFS of the two was 7.17 months (95% *CI* 5.85 – 8.49) and 5.33 months (95% *CI* 3.96 – 5.70) , respectively. In the combination group , the overall ORR was 27.5% and DCR was 94.8% . In the chemotherapy group alone , the overall ORR was 9.7% and DCR was 69.4% . In the chemotherapy plus anti-PD-1 group , a high prognostic nutritional index (PNI) level also provided superior PFS in patients with a 47% reduction in the risk of progression versus a low PNI level [*HR* 0.53 (95% *CI* 0.30 – 0.96) ; $P < 0.05$]. The median PFS was 7.47 months (95% *CI* 5.83 – 9.11) with a high PNI level versus 6.00 months (95% *CI* 4.45 – 7.55) with a low PNI level. The overall incidence of adverse reactions of chemotherapy combined with anti-PD-1 was slightly higher than that of chemotherapy alone , and the incidence of adverse reactions of grade 3 – 4 was similar , within a controllable range , and could be improved after clinical treatment. **Conclusion** The efficacy of anti-PD-1 combined with chemotherapy in patients with advanced gastric cancer is better than that of chemotherapy , and the adverse reactions are controllable. In the chemotherapy plus anti-PD-1 group , patients with high PNI levels achieved a higher PFS.

Key words anti-PD-1; advanced gastric cancer; efficacy; adverse reactions; prognostic biomarkers

Fund programs Natural Science Foundation of Anhui Province (Nos. 1908085MH262 , 2008085QH379 , 2008085QH413) ; Open Project of Anhui Province Key Laboratory of Medical Physics and Technology (No. LMPT201907)

Corresponding author Zhang Mingjun , E-mail: zhangmjaydefy@163.com