

胃癌免疫治疗疗效预测的生物标志物研究进展

魏煜松

中山大学附属第八医院 胃肠外科, 广东 深圳 518033

DOI:10.61369/MRP.2025110031

摘要：胃癌是全球常见的消化道恶性肿瘤，免疫检查点抑制剂的应用显著改善了患者预后，但疗效存在个体差异。本综述旨在系统探讨用于评估胃癌免疫治疗应答的生物标志物。除 PD-L1、dMMR/MSI、TMB 和 EBV 等已确立的标志物外，本文还对肿瘤免疫微环境、ctDNA 及肠道菌群等一系列新兴标志物进行了深入梳理。这些标志物在指导个体化治疗中具有重要价值，未来将趋向多维度整合与动态监测，以提升预测精准度。

关键词：胃癌；免疫治疗；生物标志物；PD-L1；MSI；TMB；ctDNA

Research Progress on Biomarkers for Predicting the Efficacy of Immunotherapy in Gastric Cancer

Wei Yusong

Department of Gastrointestinal Surgery, The Eighth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen, Guangdong 518033

Abstract： Gastric cancer is a common malignant tumor of the digestive tract worldwide. The application of immune checkpoint inhibitors has significantly improved patient outcomes, but efficacy varies among individuals. This review aims to systematically explore biomarkers for evaluating the response to immunotherapy in gastric cancer. In addition to well-established biomarkers such as PD-L1, dMMR/MSI, TMB, and EBV, this article provides an in-depth analysis of a range of emerging biomarkers, including the tumor immune microenvironment, ctDNA, and gut microbiota. These biomarkers hold significant value in guiding individualized treatment and are expected to evolve toward multi-dimensional integration and dynamic monitoring to enhance predictive accuracy.

Keywords： gastric cancer; immunotherapy; biomarkers; PD-L1; MSI; TMB; ctDNA

引言

胃癌在全球范围内发病率居第五位，死亡率居第四位^[1]。我国胃癌的发病率和死亡率占全球总负担的50%^[2]。大多数胃癌患者在疾病早期时症状不典型，待到临床确诊时往往已处于肿瘤晚期^[3]。

尽管免疫检查点抑制剂显著延长晚期胃癌患者的生存期，但患者的5年生存率仍不足30%^[4]。为精准筛选可能从ICIs治疗中获益的患者，临床与科研工作者正积极探寻能够有效预测免疫治疗疗效的生物标志物。本文将系统综述生物标志物的最新进展，包括 PD-L1、错配修复缺陷/微卫星不稳定性（Mismatch Repair Deficiency, dMMR/Microsatellite Instability, MSI）、肿瘤突变负荷（Tumor Mutational Burden, TMB）、EBV 阳性状态（Epstein-Barr Virus status）等常见标志物，以及肿瘤免疫微环境（Tumor Immune Microenvironment, TIME）、肠道菌群、液体活检生物标志物等新兴标志物。

一、经典生物标志物

（一）PD-L1表达

PD-L1表达水平是目前应用最广泛的免疫治疗生物标志物之一。大量临床证据表明，PD-L1的高水平表达与ICIs的治疗效果存在显著正相关。KEYNOTE-059研究中，CPS ≥ 1 患者的客观缓解率显著高于CPS<1组^[7]。CheckMate-649研究证实对于PD-L1 CPS ≥ 5 的晚期胃癌患者，纳武利尤单抗联合化疗

能显著改善总生存期（Overall Survival, OS）和无进展生存期（Progression-Free, Survival, PFS）^[8]。一项荟萃分析显示，PD-L1 CPS ≥ 10 的患者接受免疫治疗的（Objective Response Rate, ORR）比 CPS<1的显著升高^[9]。因此，NCCN指南已将CPS评分纳入胃癌免疫治疗的用药指导标准。

（二）错配修复缺陷/微卫星不稳定性

错配修复缺陷/微卫星不稳定性（dMMR/MSI）是胃癌中重要的分子亚型，约占晚期胃癌的6%^[10]。KEYNOTE-164研究中，

MSI-H的患者接受帕博利珠单抗治疗的 ORR 显著高于非 MSI-H 患者的^[11]。CheckMate-649 研究显示, 纳武利尤单抗联合化疗使 MSI-H 患者中位 OS 显著延长, 死亡风险降低^[8]。以及一项真实世界研究进一步证实 dMMR/MSI-H 胃癌患者接受 ICIs 治疗的 3 年 OS 率显著升高, 显著优于化疗组^[12]。因此, dMMR/MSI 的检测已被确立为晚期胃癌临床诊疗的常规环节, 是国内外指南公认的必不可少的环节。

（三）肿瘤突变负荷

TMB 量化基因组中每兆碱基的体细胞突变总数, 较高的 TMB 水平与免疫检查点抑制剂的疗效提升呈现出显著的正相关性。一项研究结果显示, TMB-H 患者接受帕博利珠单抗治疗的 ORR 显著高于 TMB-L 组^[13]。一项 II 期临床研究结果显示, TMB-H 患者中位 OS 达 14.6 个月, 显著优于 TMB-L 组的 4.0 个月^[14]。但 TMB 的临床转化仍面临两大阻碍: 一是组织与血液检测结果的可能存在差异; 二是检测技术平台亟待标准化。

（四）EBV 阳性状态

在全部胃癌中, EBV 阳性亚型约占 8%–10%, 其特征性表现为兼具 PD-L1 高表达与显著的淋巴细胞浸润等。Kim 等报道的 6 例 EBV 阳性转移性胃癌患者接受帕博利珠单抗治疗后 ORR 达 100%^[15]。而另一报道示 4 例 EBV 阳性患者中仅 1 例达到部分缓解^[16]。这种治疗反应的差异, 或许源于肿瘤内部 PD-L1 表达分布的不均一性。目前 EBER 原位杂交仍是 EBV 检测的金标准, 但基于 RNA 的 NGS 检测方法正逐步应用于临床。

（五）肿瘤免疫微环境

TIME 由肿瘤区域内的免疫细胞、基质细胞及相关分泌因子共同构成, 其具体组分对 ICIs 的治疗效果具有重要影响。多项研究表明, 肿瘤内 CD8⁺ T 细胞高浸润与免疫治疗疗效和良好预后相关^[17]。Shoji 等在 WJOG10417GTR 相关研究发现髓系相关亚群可影响 ICIs 疗效, 基于 RNA 表达的免疫分型也显示出良好的预测潜力^[18]。Xerna™ TME 分型显示, 免疫活跃型患者接受 ICIs 治疗的 24 个月 OS 显著优于免疫荒漠型^[19]。细胞与肿瘤细胞的空间位置关系, 可提升对免疫治疗反应的预测准确性

虽然组织生物标志物在胃癌免疫治疗疗效预测中具有重要价值, 但其检测依赖肿瘤组织样本, 存在取材侵入性强、难以重复取样、动态监测困难等局限。而且肿瘤异质性及其随时间与空间的演变也可能降低样本代表性。因此, 研究焦点逐渐转向液体活检生物标志物。该类标志物借助血液等体液, 可全面反映肿瘤负荷、免疫状态及遗传变异, 为无创、实时及个体化的疗效预测提供了新途径。

二、新兴血液生物标志物

（一）循环肿瘤 DNA

ctDNA 由凋亡或坏死的肿瘤细胞释放至外周血, 能够实时反映肿瘤负荷变化和基因组的变异情况。Janjigian 等研究显示在部分患者中“肿瘤相关 ctDNA 在给药后下降”与治疗反应相关^[20]。一项前瞻性研究结果示, 治疗第 9 周 ctDNA 清除与

PFS 改善相关^[21]。ctDNA 还可用于监测耐药突变, 如 FGFR4、MET 等突变与免疫治疗耐药相关。多项研究结果支持“治疗过程中 ctDNA 动态改变能预测 PFS/OS 或提示耐药突变”的观点。虽然 ctDNA 的检测手段不断发展, 但其在标准化程度和检测灵敏度方面仍面临挑战, 各平台间的检测结果差异可能较大, 变异系数可超过 15%。

（二）甲胎蛋白

部分胃癌患者存在甲胎蛋白 (Alpha-Fetoprotein, AFP) 异常高表达, 其水平升高可能导致免疫检查点抑制剂 (ICIs) 疗效受限。一项纳入研究结果显示, AFP ≥ 20 ng/mL 的患者 ORR 显著低于 AFP 正常组^[22]。机制研究表明, AFP 可通过诱导调节性 T 细胞分化抑制抗肿瘤免疫^[23]。AFP 的特异性有限, 易受肝功能状态等混杂因素影响, 而有研究发现 AFP 联合 PD-L1 CPS 可提高预测准确性^[24], 因此临床实践中多建议与其他生物标志物联合分析。

（三）预后营养指数

预后营养指数 (Prognostic Nutritional Index, PNI) 基于血清白蛋白和淋巴细胞计数计算, 反映患者的营养和免疫状态。一项研究结果显示 PNI < 45 的患者中位 OS 为 8.3 个月, 显著低于 PNI ≥ 45 组的 15.6 个月^[25]。Pan 等研究结果显示 PNI 是 OS 的独立预测因素^[26]。PNI 与系统性炎症反应密切相关, 低 PNI 提示免疫抑制状态。

（四）全身免疫炎症指数

全身免疫炎症指数 (Systemic Immune-Inflammation Index, SII) 是一项通过中性粒细胞、血小板及淋巴细胞计数衍生得出的综合指标, 可用于评估机体系统性炎症水平。一项 Meta 分析显示, 高 SII 的胃癌患者接受 ICIs 治疗的 OS 显著缩短^[27]。SII 与肿瘤微环境中的髓系来源抑制细胞浸润相关, 可能通过促进免疫抑制影响疗效^[28]。SII 检测方便、经济且普适性强, 能够应用于各级医院。

（五）中性粒细胞与淋巴细胞比值

中性粒细胞与淋巴细胞比值 (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, NLR) 是另一种炎症指标, 高 NLR 通常提示免疫抑制状态。一项纳入 538 例胃癌患者的研究显示, NLR ≥ 3 的患者 ORR 为 24.3%, 显著低于 NLR < 3 组的 38.9%^[29]。NLR 动态变化也具有预测价值, 治疗第 6 周 NLR 较基线下降 $\geq 25\%$ 的患者 PFS 显著延长^[30]。NLR 与肿瘤微环境中中性粒细胞的浸润程度显著相关。此类细胞可分泌 IL-8、ARG1 等免疫抑制性因子, 进而削弱 T 细胞功能。

ctDNA、AFP、PNI、SII、NLR 等血液标志物以其无创、可动态监测的特性展现出巨大潜力, 能够反映全身肿瘤负荷、营养炎症状态及免疫微环境系统调控。在预测 ICIs 疗效、评估治疗反应及提示耐药方面具有独特优势。这些标志物仍面临特异性有限、检测灵敏度和标准化程度有待提升、临床界值未明确等问题, 因而多用于辅助或联合预测, 其单独应用的潜力仍需通过更多前瞻性研究加以验证。

三、新兴免疫微环境相关标志物

（一）肿瘤浸润淋巴细胞

肿瘤浸润淋巴细胞（Tumor-Infiltrating Lymphocytes, TILs）是 TIME 的核心组成部分，特别是 CD8⁺ T 细胞密度与 ICIs 疗效正相关。一项研究显示，CD8⁺ T 细胞密度 ≥ 100 个/高倍视野的患者 ORR 显著低于低密度组^[31]。TILs 的功能状态也影响疗效，PD-1+LAG-3⁻ T 细胞比例高的患者预后更好^[32]。数字病理技术的引入显著提高了 TILs 评估的客观性。进一步结合空间转录组学方法，能够系统解析 TILs 与肿瘤细胞之间的互作机制，从而增强疗效预测的准确性。

（二）肠道微生物

肠道菌群可通过调控宿主免疫系统功能，进而影响 ICIs 的治疗效果。有研究表明机制可能是短链脂肪酸产生菌可通过调节树突状细胞功能增强 T 细胞应答。菌群移植甚至被探索为增敏 ICIs 的辅助策略，一项 II 期研究显示，ICIs 耐药患者接受菌群移植后 ORR 达到 30%^[33]。肠道菌群分析在免疫治疗具有预测价值。

四、未来展望

未来胃癌免疫治疗的疗效预测将超越单一、静态的生物标志物模式，迈向多维整合与动态智能的新阶段。其核心方向在于：

利用人工智能融合多组学数据，构建超越单一指标的高精度预测模型；依靠液体活检技术实现治疗反应的动态监测与识别耐药人群，从而指导治疗策略的实时调整；以及深入分析肿瘤免疫微环境功能及肠道菌群的调控应用，将开辟新的增效途径。最终通过跨学科合作多学科协作突破标准化与临床转化瓶颈，将推动肿瘤精准医疗实现真正个体化与前瞻性的诊疗模式。

五、结论

综上所述，生物标志物是预测胃癌免疫治疗疗效的重要部分。PD-L1 和 dMMR/MSI 等经典标志物已奠定临床实践的基础，而 AFP、ctDNA、肠道菌群等新兴标志物则展现了巨大的应用潜力。然而，肿瘤的高度异质性与动态演进特性限制了单一生物标志物的预测效能。未来的研究将会从寻找“单一完美指标”转向构建多维度的预测体系。通过联合组织与液体活检标志物、实现治疗过程中的动态监测，并结合人工智能对多组学与临床信息进行深度融合，有望开发出更加精准、个性化的疗效预测工具。最终跨学科的技术创新与大样本的真实世界验证将是推动这一领域发展的关键，从而为每位胃癌患者制定最优的免疫治疗策略。

参考文献

- [1]Siegel R L, Giaquinto A N, Jemal A. Cancer statistics, 2024[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2024, 74(1): 12 ~ 49.
- [2]Cao W, Chen H-D, Yu Y-W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: A secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chinese Medical Journal, 2021, 134(7): 783 ~ 791.
- [3]Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric cancer: Descriptive epidemiology, risk factors, screening, and Prevention[J]. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 2014, 23(5): 700 ~ 713.
- [4]Wei S C, Duffy C R, Allison J P. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade Therapy[J]. Cancer Discovery, 2018, 8(9): 1069 ~ 1086.
- [5]Bagchi S, Yuan R, Engleman E G. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: Clinical impact and mechanisms of response and Resistance[J]. Annual Review of Pathology, 2021, 16: 223 ~ 249.
- [6]Kang Y-K, Chen L-T, Ryu M-H, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 Trial[J]. The Lancet. Oncology, 2022, 23(2): 234 ~ 247.
- [7]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 Oncology, 2018, 4(5): e180013.
- [8]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 (london, England), 2021, 398(10294): 27 ~ 40.
- [9]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]. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology, 2019, 30(9): 1479 ~ 1486.
- [10]Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric Adenocarcinoma[J]. Nature, 2014, 513(7517): 202 ~ 209.
- [11]Le D T, Kim T W, Van Cutsem E, et al. Phase II Open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164[J]. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2020, 38(1): 11 ~ 19.

- [12]Lei X, Wang Y, Shan F, et al. Efficacy and safety of preoperative immunotherapy alone followed by surgery in the treatment of advanced gastric cancer with MSI-H/dMMR or EBV-Positive[J]. Journal of the Chinese Medical Association: JCMA, 2023, 86(8): 717 ~ 724.
- [13]Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: Prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 Study[J]. The Lancet. Oncology, 2020, 21(10): 1353 ~ 1365.
- [14]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]. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology, 2019, 30(9): 1479 ~ 1486.
- [15]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]. Nature Medicine, 2018, 24(9): 1449 ~ 1458.
- [16]Bai Y, Xie T, Wang Z, et al. Efficacy and predictive biomarkers of immunotherapy in Epstein-barr virus-associated gastric Cancer[J]. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2022, 10(3): e004080.
- [17]Chen Y, Jia K, Sun Y, et al. Predicting response to immunotherapy in gastric cancer via Multi-dimensional analyses of the tumour immune Microenvironment[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 4851.
- [18]Shoji H, Kudo-Saito C, Nagashima K, et al. Myeloid subsets impede the efficacy of Anti-PD1 therapy in patients with advanced gastric cancer (WJOG10417GTR Study)[J]. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2024, 12(11): e010174.
- [19]Uhlík M, Pointing D, Iyer S, et al. Xerna™ TME panel is a machine Learning-based transcriptomic biomarker designed to predict therapeutic response in multiple Cancers[J]. Frontiers in Oncology, 2023, 13: 1158345.
- [20]Janjigian Y Y, Maron S B, Chatila W K, et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive esophagogastric Cancer[J]. The Lancet. Oncology, 2020, 21(6): 821 ~ 831.
- [21]Circulating tumor DNA as a predictive biomarker for clinical outcomes with margetuximab and pembrolizumab in pretreated HER2-positive gastric/ gastroesophageal adenocarcinoma CancerNetwork[EB/OL]. ([no date])[2025 - 10 - 09]. https://www.cancernetwork.com/view/print-circulating-tumor-dna-as-a-predictive-biomarker-for-clinical-outcomes-with-margetuximab-and-pembrolizumab-in-pretreated-her2-positive-gastric-gastroesophageal-adenocarcinoma?utm_source=chatgpt.com.
- [22]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.
- [23]Munson P V, Adamik J, Hartmann F J, et al. Polyunsaturated fatty Acid-bound α -fetoprotein promotes immune suppression by altering human dendritic cell Metabolism[J]. Cancer Research, 2023, 83(9): 1543 ~ 1557.
- [24]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.
- [25]Sun H, Chen L, Huang R, et al. Prognostic nutritional index for predicting the clinical outcomes of patients with gastric cancer who received immune checkpoint Inhibitors[J]. Frontiers in Nutrition, 2022, 9: 1038118.
- [26]Pan Y, Ma Y, Dai G. The prognostic value of the prognostic nutritional index in patients with advanced or metastatic gastric cancer treated with Immunotherapy[J]. Nutrients, 2023, 15(19): 4290.
- [27]Qiu Y, Zhang Z, Chen Y. Prognostic value of pretreatment systemic Immune-inflammation index in gastric cancer: A meta-Analysis[J]. Frontiers in Oncology, 2021, 11: 537140.
- [28]Qiu Y, Zhang Z, Chen Y. Prognostic value of pretreatment systemic Immune-inflammation index in gastric cancer: A meta-Analysis[J]. Frontiers in Oncology, 2021, 11: 537140.
- [29]Gou M, Qu T, Wang Z, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts PD-1 inhibitor survival in patients with metastatic gastric Cancer[J]. Journal of Immunology Research, 2021, 2021: 2549295.
- [30]Gou M, Qu T, Wang Z, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts PD-1 inhibitor survival in patients with metastatic gastric Cancer[J]. Journal of Immunology Research, 2021, 2021: 2549295.
- [31]Tong G, Zhu M, Chen Y, et al. Intratumoral CD8+ T cells as a potential positive predictor of chemoimmunotherapy response in PD-L1-negative advanced gastric cancer patients: A retrospective cohort Study[J]. Journal of Gastrointestinal Oncology, 2022, 13(4): 1668 ~ 1678.
- [32]Choo J, Kua L F, Soe M Y, et al. Clinical relevance of PD-1 positive CD8 T-cells in gastric Cancer[J]. Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association, 2023, 26(3): 393 ~ 404.
- [33]Davar D, Dzutsev A K, McCulloch J A, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti - PD-1 therapy in melanoma Patients[J]. Science (new York, N.Y.), 2021, 371(6529): 595 ~ 602.