

ICIs一线治疗晚期胃癌有效性及安全性的网状Meta分析^Δ

柯力援^{1*}, 王艳¹, 王安平², 黄丹雪^{1#} (1. 大连理工大学附属肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院药学部, 沈阳 110042; 2. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016)

中图分类号 R735.2; R979.1

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2026)03-0383-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.03.19



摘要 **目的** 评价免疫检查点抑制剂(ICIs)一线治疗晚期胃癌的有效性及其安全性。**方法** 检索PubMed、Web of Science、Embase、The Cochrane Library、万方数据、中国知网、维普网,收集ICIs一线治疗晚期胃癌的Ⅲ期临床随机对照试验(RCT)及相关肿瘤学术年会的会议摘要,检索时限为建库起至2025年6月1日。筛选文献、提取数据、评价文献质量后,采用R语言软件4.3.2版进行网状Meta分析。**结果** 共纳入8项研究,共计7 801例患者。网状Meta分析结果显示,在有效性方面,与化疗(Chemo)比较,SHR-1701_Chemo、卡度尼单抗+化疗(Cadoni_Chemo)、信迪利单抗+化疗、帕博利珠单抗+化疗和替雷利珠单抗+化疗均能显著延长患者的中位总生存期(OS)和中位无进展生存期(PFS)($P<0.05$);而纳武利尤单抗+化疗仅显著延长了患者的中位PFS($P<0.05$)。累积排名曲线下面积(SUCRA)结果显示,中位OS排名前2位的干预措施为SHR-1701_Chemo和Cadoni_Chemo;中位PFS排名前2位的干预措施为Cadoni_Chemo和SHR-1701_Chemo。对于程序性死亡受体配体1(PD-L1)综合阳性评分(CPS)≥5分患者,Cadoni_Chemo和SHR-1701_Chemo同样展现出最优的OS和PFS获益($P<0.05$)。在安全性方面,各干预措施的任意不良事件(AEs)发生率及≥3级AEs发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。任意AEs发生率SUCRA排名前2位的为SHR-1701_Chemo和Chemo;≥3级AEs发生率SUCRA排名前2位的为Chemo和舒格利单抗+化疗。**结论** 对于晚期胃癌患者,Cadoni_Chemo和SHR-1701_Chemo展现出最佳的OS和PFS获益,且在PD-L1 CPS≥5分的患者中优势依然明确;在安全性方面,Chemo引起的任意AEs及≥3级AEs的发生风险相对较低。

关键词 免疫检查点抑制剂;晚期胃癌;程序性细胞死亡蛋白1;程序性死亡受体配体1;免疫双抗治疗

Network meta-analysis of the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in first-line treatment of advanced gastric cancer

KE Liyuan¹, WANG Yan¹, WANG Anping², HUANG Danxue¹ (1. Dept. of Pharmacy, Cancer Hospital of Dalian University of Technology/Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China; 2. School of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors (ICIs) as first-line therapy for advanced gastric cancer. **METHODS** PubMed, Web of Science, Embase, The Cochrane Library, Wanfang Data, CNKI, and VIP databases were searched to collect phase III clinical randomized controlled trials (RCTs) on ICIs as first-line therapy for advanced gastric cancer, as well as abstracts from relevant oncology academic conferences. The search period spanned from database inception to June 1, 2025. After screening literature, extracting data, and assessing quality, a network meta-analysis was performed using R software version 4.3.2. **RESULTS** A total of 8 studies involving 7 801 patients were included. Network meta-analysis results showed that, in terms of efficacy, compared with chemotherapy (Chemo), SHR-1701_Chemo, Cadonilimab_Chemo, Sintilimab_Chemo, Pembrolizumab_Chemo, and Tislelizumab_Chemo significantly prolonged median overall survival (OS) and median progression free survival (PFS) in patients ($P<0.05$); whereas Nivolumab_Chemo only significantly improved median PFS ($P<0.05$). Surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) results indicated that the top 2 interventions for median OS were SHR-1701_Chemo and Cadonilimab_Chemo; for PFS, the top 2 were Cadonilimab_Chemo and SHR-1701_Chemo. For patients with combined positive score (CPS) ≥5 points for programmed death-ligand 1 (PD-L1), Cadonilimab_Chemo and SHR-1701_Chemo also demonstrated the optimal OS and PFS benefits ($P<0.05$). Regarding safety, there were no statistically significant differences among the interventions in the incidence of any adverse events (AEs) or grade ≥3 AEs ($P>0.05$). The SUCRA ranking for the incidence of any AEs showed the top 2 were SHR-1701_Chemo and Chemo; for grade ≥3 AEs, the top 2 were Chemo and Sugemalimab_Chemo. **CONCLUSIONS** For patients with advanced gastric cancer, Cadonilimab_Chemo and SHR-1701_Chemo demonstrate the best benefits in terms of OS and PFS, with their advantages remaining clear in patients with PD-L1 CPS ≥5 points. In terms of safety, the risk of developing any AEs and grade ≥3 AEs is relatively lowest with Chemo.

Δ 基金项目 辽宁省科技计划联合计划(自然科学基金-面上项目)(No.2024-MSLH-271)

* **第一作者** 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: keliyuan1990@126.com

通信作者 副主任药师,硕士。研究方向:系统评价、临床药品综合评价。E-mail: huangdanxue@163.com

KEYWORDS immune checkpoint inhibitors; advanced gastric cancer; programmed cell death protein-1; programmed cell death ligand-1; dual immune-blockade therapy

胃癌是全球重大的健康负担,其发病率居全球第5位,死亡率居所有恶性肿瘤的第5位^[1]。胃癌早期缺乏特异性症状,致使多数患者在确诊时已处于晚期或出现转移^[2]。对于局部进展期胃癌患者,通常采用手术切除结合全身化疗,以提高患者的5年生存率^[3]。然而对于不可切除的胃癌患者,以铂类药物联合氟尿嘧啶的传统标准治疗方案的疗效不理想,患者的中位生存期不足1年^[4]。

近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的应用改变了晚期胃癌患者的治疗格局。除程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein-1, PD-1)/程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)单抗联合化疗外^[5-7],新型双特异性抗体在晚期胃癌治疗中也展现出了显著疗效。例如,靶向PD-L1与转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)的双功能蛋白SHR-1701,以及同时靶向PD-1与细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)的卡度尼利单抗,均在Ⅲ期临床试验中显示出显著的生存获益^[8-9]。然而,这些研究均以单纯化疗为对照,缺乏不同ICIs治疗方案之间的直接比较证据。此外,PD-L1综合阳性评分(combined positive score, CPS)为预测疗效的生物标志物,且《中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南(2025)》明确对CPS $\geq$ 5分人群给予优先推荐ICIs联合化疗的方案^[10]。虽然,目前已有研究评价了一线免疫治疗在晚期胃癌患者中的效果^[11],但其纳入研究有限,未能涵盖最新的临床试验数据。因此,本研究采用网状Meta分析方法,评价了不同ICIs一线治疗晚期胃癌的疗效及安全性,旨在为临床用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献类型为Ⅲ期临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象

本研究纳入的患者为经组织学或细胞学确诊的晚期不可切除或转移性胃或胃食管交界处腺癌患者。

1.1.3 干预措施

试验组患者的干预措施为ICIs,对照组患者的干预措施为化疗。ICIs包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、伊匹木单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗、舒格利单抗、卡度尼利单抗、SHR-1701;化疗药物包括氟尿嘧啶类、铂类药物等。

1.1.4 结局指标

本研究的主要结局指标包括:中位总生存期(overall survival, OS)、中位无进展生存期(progression free survival, PFS);次要结局指标包括:客观缓解率(objec-

tive response rate, ORR)、任意不良事件(adverse events, AEs)发生率、 $\geq$ 3级AEs发生率。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准为:(1)非中英文文献;(2)缺乏结局数据和无法获得数据的文献;(3)重复发表的文献。

1.2 文献检索策略

检索 PubMed、Web of Science、Embase、The Cochrane Library、万方数据、中国知网、维普网。中文检索词包括“晚期”“转移性”“不可切除胃癌”“免疫检查点抑制剂”“PD-1”“PD-L1”“CTLA-4”“纳武利尤单抗”“帕博利珠单抗”“伊匹木单抗”“信迪利单抗”“替雷利珠单抗”“舒格利单抗”“卡度尼利单抗”“SHR-1701”。英文检索词包括“advanced”“metastatic”“unresectable”“gastric cancer”“stomach cancer”“gastric carcinoma”“gastric adenocarcinoma”“gastric neoplasm”“malignant tumor of the stomach”“immune checkpoint inhibitors”“ICIs”“PD-1”“programmed death ligand 1”“PD-L1”“programmed death 1 receptor”“cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4”“CTLA-4”“nivolumab”“pembrolizumab”“ipilimumab”“sintilimab”“tislelizumab”“sugemalimab”“cadonilimab”“SHR-1701”。采用主题词和自由词相结合的方式检索,检索时限为建库起至2025年6月1日。同时检索美国临床肿瘤学会年会和欧洲肿瘤内科学会年会报道的会议摘要。

1.3 文献筛选与数据提取

由2位研究者独立筛选文献并交叉核对,如遇分歧由第3位研究者判断。提取内容包括第一作者、发表年份、研究人数、干预措施、结局指标等。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具评价研究的质量,具体包括:随机序列生成、分配隐藏、对参与者和研究者施盲、对结局评估者施盲、不完整结局数据、选择性报告结果及其他偏倚来源,每项评估均为“低风险”“高风险”或“不清楚”^[12]。

1.5 统计学方法

采用R语言4.3.2版进行网状Meta分析。OS、PFS等时间-事件变量,以风险比(hazard ratio, HR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示;ORR、任意AEs发生率及 $\geq$ 3级AEs发生率等二分类变量,以比值比(odds ratio, OR)及其95%CI表示。采用 χ^2 检验和 I^2 检验分析各研究间的统计学异质性,当 $I^2 < 50\%$ 且 $P > 0.10$ 时,提示各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析;反之,采用随机效应模型进行分析。若研究之间存在闭环,需进行不一致性检验,若 $P > 0.05$,使用一致性模型进行分析;反之,则采用不一致性模型进行分析。若研究间不存在闭环,表明各研究间仅存在间接

比较结果,采用一致性模型进行分析。采用马尔可夫链蒙特卡罗方法,设置4条马尔可夫链、抽样间隔为5、预迭代10 000次,随后进行20 000次正式迭代。通过计算累积排名曲线下面积(surface under the cumulative ranking curve,SUCRA)对疗效与安全性进行排序,SUCRA越大,表示疗效和安全性越好。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入研究基本信息

初检得到文献1 485篇及会议摘要126篇,经阅读文题、摘要及全文后,最终纳入7篇文献^[5-7,9,13-15]和1篇会议摘要^[8],共计7 801例患者,涉及9种干预措施,分别为纳武利尤单抗+化疗(Nivo_Chemo)、纳武利尤单抗+伊匹木单抗(Nivo_IPI)、帕博利珠单抗+化疗(Pembro_Chemo)、信迪利单抗+化疗(Sinti_Chemo)、替雷利珠单抗+化疗(Tisle_Chemo)、舒格利单抗+化疗(Sugema_Chemo)、卡度尼利单抗+化疗(Cadoni_Chemo)、SHR-1701+化疗(SHR-1701_Chemo)、化疗(Chemo)。结果见图1、表1。

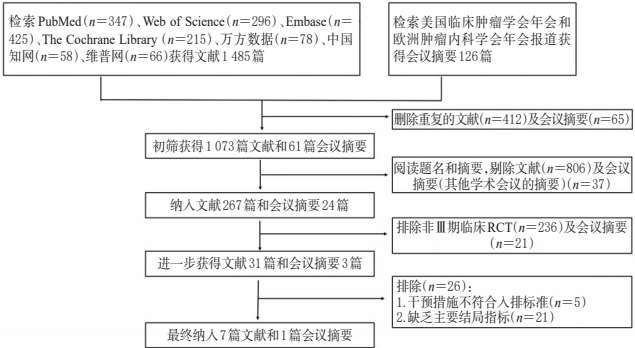


图1 文献筛选流程图

表1 纳入研究的基本信息

第一作者及发表年份	例数		中位年龄/岁		干预措施		结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
Xu 2023 ^[5]	327	323	62	60	Sinti_Chemo	Chemo	①②③④⑤
Qiu 2024 ^[6]	501	496	60	61	Tisle_Chemo	Chemo	①②③④⑤
Zhang 2025 ^[7]	241	238	63	63	Sugema_Chemo	Chemo	④⑤
Peng 2024 ^[8]	365	366	63	62	SHR-1701_Chemo	Chemo	①②③④⑤
Shen 2025 ^[9]	305	305	64	64	Cadoni_Chemo	Chemo	①②③④⑤
Kang 2022 ^[13]	362	362	64	65	Nivo_Chemo	Chemo	①②③④⑤
Janjigian 2021 ^[14]	789	833	62	61	Nivo_Chemo	Chemo	①②③④⑤
	409	833			Nivo_IPI	Chemo	①②③
Rha 2023 ^[15]	790	789	61	62	Pembro_Chemo	Chemo	①②③④⑤

①:中位OS;②:中位PFS;③:ORR;④:任意AEs发生率;⑤:≥3级AEs发生率。

2.2 纳入文献质量评价结果

8项研究^[5-9,13-15]中,1项研究^[14]未对研究者与参与者实施盲法,也未分配隐藏。1项研究^[14]对结果测评者是否实施盲法不明确。所有研究的结局数据均完整,均未发现选择性报告结果及其他偏倚来源。结果见图2、图3。

2.3 网状Meta分析

2.3.1 各结局指标的证据关系图

8项研究^[5-9,13-15]中,7项研究为双臂研究^[5-9,13,15],1项

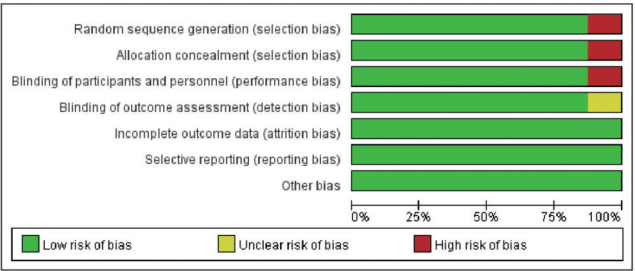


图2 偏倚风险条形图

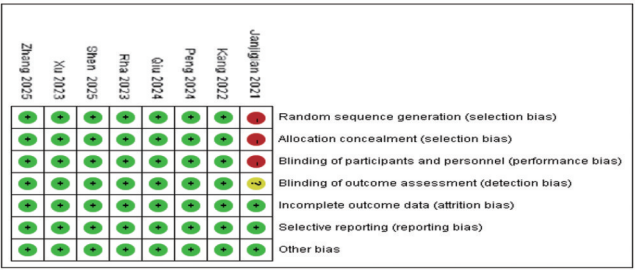


图3 偏倚风险总图

研究为三臂研究^[14]。各结局指标的证据关系图均不存在闭环,采用一致性模型进行分析。异质性检验结果显示,各结局指标的研究间无统计学异质性($I^2<50\%$, $P>0.10$),采用固定效应模型进行分析。结果见图4(以中位OS为例,图中“直线”表示进行比较的RCT,线段粗细表示直接比较的研究数,“圆点”表示干预措施)。

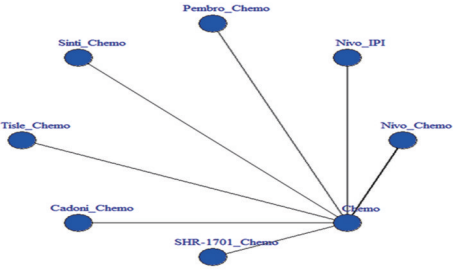
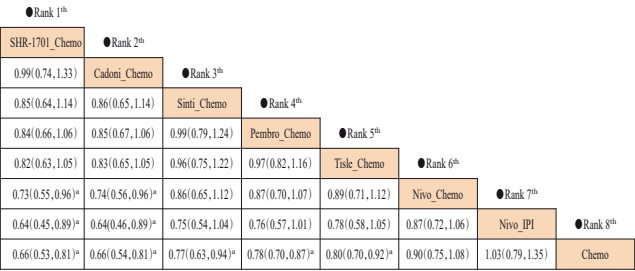


图4 中位OS的证据关系图

2.3.2 中位OS

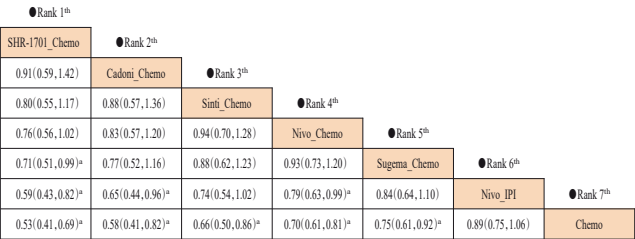
7项研究报道了中位OS^[5-6,8-9,13-15]。结果显示,与Chemo比较,SHR-1701_Chemo、Cadoni_Chemo、Sinti_Chemo、Pembro_Chemo、Tisle_Chemo能显著延长患者的中位OS($P<0.05$)。与Nivo_IPI和Nivo_Chemo比较,SHR-1701_Chemo和Cadoni_Chemo能显著延长患者的中位OS($P<0.05$)。其余各干预措施间比较,患者的中位OS差异均无统计学意义($P>0.05$)。SUCRA从大到小依次为:SHR-1701_Chemo(78.3%)>Cadoni_Chemo(78.1%)>Sinti_Chemo(56.6%)>Pembro_Chemo(54.8%)>Tisle_Chemo(49.9%)>Nivo_Chemo(43.0%)>Nivo_IPI(28.6%)>Chemo(10.7%)。结果见图5。

6项研究报道了CPS≥5分患者的中位OS^[5,7-9,13-14]。结果显示,与Chemo比较,SHR-1701_Chemo、Cadoni_Chemo、Sinti_Chemo、Nivo_Chemo、Sugema_Chemo能显著延长患者的中位OS($P<0.05$);与Nivo_IPI比较,SHR-1701_Chemo、Cadoni_Chemo和Nivo_Chemo能显



a: 组间比较, $P < 0.05$ 。

图5 中位OS的网状Meta分析结果[HR(95%CI)]
著延长患者的中位OS ($P < 0.05$)。SUCRA 从大到小依次为: SHR-1701_Chemo (77.4%) > Cadoni_Chemo (69.4%) > Sinti_Chemo (58.7%) > Nivo_Chemo (53.3%) > Sugema_Chemo (46.4%) > Nivo_IPI (30.3%) > Chemo (14.5%)。结果见图6。

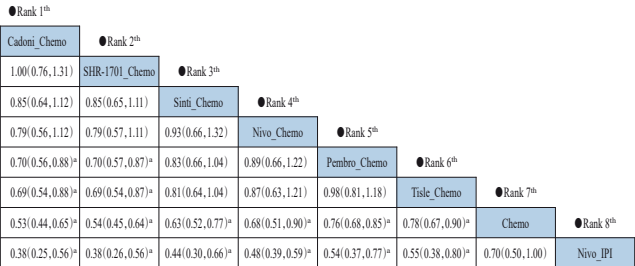


a: 组间比较, $P < 0.05$ 。

图6 CPS≥5分患者的中位OS的网状Meta分析结果[HR(95%CI)]

2.3.3 中位PFS

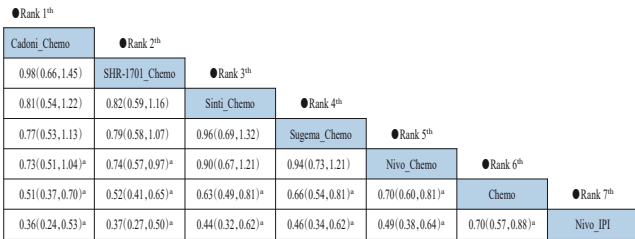
7项研究报道了中位PFS^[5-6,8-9,13-15]。结果显示,与Nivo_IPI比较,Cadoni_Chemo、SHR-1701_Chemo、Sinti_Chemo、Nivo_Chemo、Pembro_Chemo、Tisle_Chemo能显著延长患者的中位PFS ($P < 0.05$)。与Chemo比较,Cadoni_Chemo、SHR-1701_Chemo、Sinti_Chemo、Nivo_Chemo、Pembro_Chemo、Tisle_Chemo能显著延长患者的中位PFS ($P < 0.05$)。与Tisle_Chemo和Pembro_Chemo比较,Cadoni_Chemo和SHR-1701_Chemo能显著延长患者的中位PFS ($P < 0.05$)。其余各干预措施间比较,患者的中位PFS差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。SUCRA从大到小依次为: Cadoni_Chemo (84.1%) > SHR-1701_Chemo (78.4%) > Sinti_Chemo (67.3%) > Nivo_Chemo (51.2%) > Pembro_Chemo (49.0%) > Tisle_Chemo (46.5%) > Chemo (20.4%) > Nivo_IPI (3.2%)。结果见图7。



a: 组间比较, $P < 0.05$ 。

图7 中位PFS的网状Meta分析结果[HR(95%CI)]

6项研究报道了CPS≥5分患者的中位PFS^[5,7-9,13-14]。结果显示(图8),与Nivo_IPI比较,Cadoni_Chemo、SHR-1701_Chemo、Sinti_Chemo、Sugema_Chemo、Nivo_Chemo、Chemo能显著延长患者的中位PFS ($P < 0.05$) ;与Chemo比较,Cadoni_Chemo、SHR-1701_Chemo、Sinti_Chemo、Sugema_Chemo、Nivo_Chemo能显著延长患者的中位PFS ($P < 0.05$)。SUCRA从大到小依次为: Cadoni_Chemo (76.7%) > SHR-1701_Chemo (76.1%) > Sinti_Chemo (60.2%) > Sugema_Chemo (56.4%) > Nivo_Chemo (50.9%) > Chemo (22.1%) > Nivo_IPI (7.7%)。

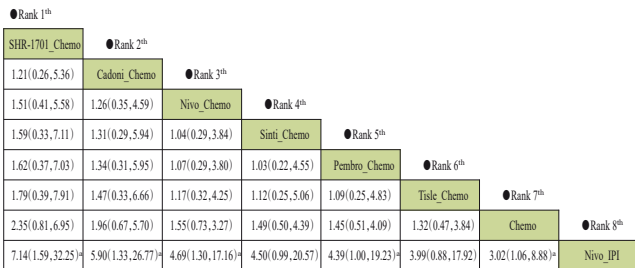


a: 组间比较, $P < 0.05$ 。

图8 CPS≥5分患者的中位PFS的网状Meta分析结果[HR(95%CI)]

2.3.4 ORR

7项研究报道了ORR^[5-6,8-9,13-15]。结果显示,与Nivo_IPI比较,SHR-1701_Chemo、Cadoni_Chemo、Nivo_Chemo、Pembro_Chemo、Chemo能显著提高患者的ORR ($P < 0.05$)。其余各干预措施间比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。SUCRA从大到小依次为: SHR-1701_Chemo (86.1%) > Cadoni_Chemo (75.3%) > Nivo_Chemo (59.3%) > Sinti_Chemo (55.2%) > Pembro_Chemo (53.1%) > Tisle_Chemo (45.9%) > Chemo (23.0%) > Nivo_IPI (2.1%)。结果见图9。



a: 组间比较, $P < 0.05$ 。

图9 ORR的网状Meta分析结果[OR(95%CI)]

2.3.5 任意AEs发生率

8项研究报道了任意AEs发生率^[5-9,13-15]。结果显示,各干预措施间任意AEs发生率比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。SUCRA从大到小依次为: SHR-1701_Chemo (75.9%) > Chemo (68.5%) > Tisle_Chemo (54.6%) > Sinti_Chemo (47.9%) > Pembro_Chemo (42.5%) > Sugema_Chemo (39.9%) > Nivo_Chemo (33.8%) > Cadoni_Chemo (20.5%)。结果见图10。

2.3.6 ≥3级AEs发生率

8项研究报道了≥3级AEs发生率^[5-9,13-15]。结果显

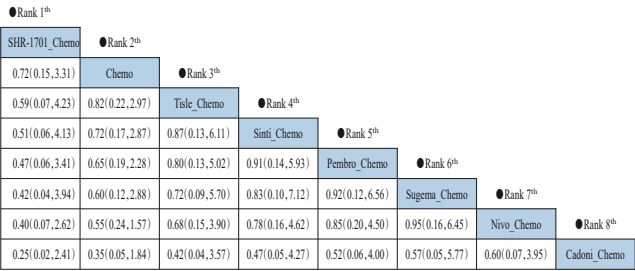


图 10 任意 AEs 发生率的网状 Meta 分析结果[OR (95%CI)]

示,各干预措施间 ≥ 3 级 AEs 发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。SUCRA 从大到小依次为:Chemo (81.8%)>Sugema_Chemo (61.4%)>SHR-1701_Chemo (61.2%)>Tisle_Chemo (60.8%)>Sinti_Chemo (46.4%)>Pembro_Chemo (41.3%)>Cadoni_Chemo (25.1%)>Nivo_Chemo (21.4%)。结果见图 11。

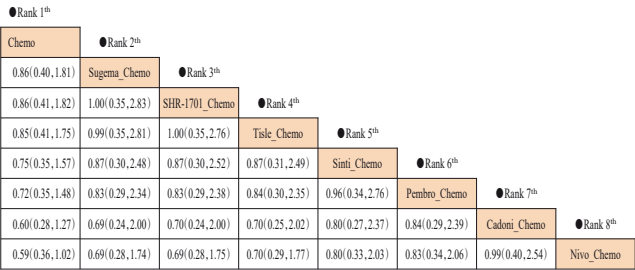


图 11 ≥ 3 级 AEs 发生率的网状 Meta 分析结果[OR (95%CI)]

2.3.7 各干预措施常见的 AEs 的发生率

Cadoni_Chemo 和 SHR-1701_Chemo 最常见的 AEs 为血小板计数降低和贫血;Sinti_Chemo 最易引发血小板计数、中性粒细胞计数降低;Sugema_Chemo 最常见的 AEs 为中性粒细胞计数、血小板计数降低和贫血;Nivo_Chemo 腹泻的发生率相对较高;Pembro_Chemo 的腹泻和贫血发生率相对较高;Tisle_Chemo 的 AEs 谱分布相对均衡。结果见表 2。

表 2 各干预措施常见的 AEs 的发生率 (%)

干预措施	白细胞计 数降低	中性粒细胞 计数降低	血小板计 数降低	贫血	天冬氨酸转 氨酶升高	丙氨酸转 氨酶升高	腹泻	血肌酐 升高	甲状腺功 能减退
Nivo_Chemo	17	28	26	24	16	11	45	<10	<10
Pembro_Chemo	13	24	21	32	18	13	32	<10	13
Sinti_Chemo	54	59	66	47	33	22	<15	<15	18
Tisle_Chemo	21	32	34	33	28	21	22	<20	11
Sugema_Chemo	50	60	53	53	31	22	19	<20	<20
Cadoni_Chemo	51	52	66	66	35	22	19	<20	<20
SHR-1701_Chemo	41	45	58	60	38	28	21	<15	<15

3 讨论

随着免疫治疗的发展,免疫联合化疗已在全球范围内成为转移性胃癌的标准一线治疗方案。PD-L1 蛋白表达水平与 ICIs 的疗效、患者生存密切相关,PD-L1 蛋白表达检测是目前指导临床免疫治疗获益人群最有效的指标之一^[10]。尽管在许多国家,抗 PD-1 药物的获批并不要求检测 PD-L1 蛋白表达水平,但学界普遍认为,ICIs

的主要疗效通常仅限于肿瘤细胞 PD-L1 蛋白表达水平较高的患者^[3]。美国 FDA 肿瘤药物咨询委员会在审议多项临床试验数据后,讨论并投票认为,对于 PD-L1 CPS<1 分的人表皮生长因子受体 2 阴性晚期胃癌患者,采用 PD-1 抑制剂进行一线治疗的风险-获益特征不符合要求^[3]。《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 胃癌诊疗指南 (2025)》中,Sugema_Chemo、Sinti_Chemo、Pembro_Chemo、Tisle_Chemo、Nivo_Chemo 用于 PD-L1 CPS ≥ 5 分的患者为 I 级推荐,用于 PD-L1 CPS<5 分的患者为 II 级推荐^[10]。本研究结果显示,对于晚期胃癌患者,除 Nivo_Chemo 外,其他一线免疫联合化疗均比单纯化疗有更优的生存获益,这一优势在 PD-L1 高表达 (CPS ≥ 5 分) 的患者群体中尤为明显。

单药免疫治疗的疗效局限促使了双免疫联合疗法的研究探索。有学者尝试将 PD-1 和 CTLA-4 联用,结果发现,虽然 Nivo_IPI 可增强晚期肾细胞癌、黑色素瘤和非小细胞肺癌患者的治疗反应^[16],但会增加严重 AEs 的发生率^[17]。卡度尼利单抗通过阻断 PD-1 与其配体 PD-L1/PD-L2 的相互作用,有效解除肿瘤细胞对 T 细胞的抑制,同时通过阻断 CTLA-4 与 T 细胞表面的 CD80/CD86 结合,实现对 2 条免疫抑制通路的同时阻断,这极大地促进了 T 细胞的激活和肿瘤免疫微环境的正常化,从而增强疗效^[18]。另外,通过对 Fc 段的改造和四价抗体的特殊结构设计,显著减少了卡度尼利单抗不良反应的发生^[18]。SHR-1701 是一种 PD-L1/TGF- β 新型双功能融合蛋白,作用机制为同时阻断 PD-1/PD-L1 和 TGF- β 这两条关键的负性免疫调节通路——通过双重阻断,解除肿瘤微环境对 T 细胞的抑制,从而产生比抑制任一单独通路更强的抗肿瘤免疫应答^[19]。本研究中,无论是晚期胃癌患者,还是 PD-L1 CPS ≥ 5 分患者,Cadoni_Chemo 和 SHR-1701_Chemo 的 SUCRA 排序均位于前 2 位,展现出最佳的 OS 和 PFS 获益。因此,Cadoni_Chemo 和 SHR-1701_Chemo 均可作为晚期胃癌一线治疗的首选推荐方案。

有研究表明,免疫联合化疗与任意 AEs 发生率的升高相关^[20]。本研究也观察到了这一结果,各干预措施虽然在任意 AEs 发生率或 ≥ 3 级 AEs 发生率方面差异无统计学意义,但根据 SUCRA 排序结果,Chemo 的安全性相对较好。Chemo 凭借相对单一的作用机制,在不良反应方面更具优势;免疫联合化疗除常见的不良反应有所增加外,还会引入免疫相关 AEs,从而导致整体 AEs 发生率升高。本研究结果还显示,无论是对于任意 AEs 还是 ≥ 3 级 AEs,SHR-1701_Chemo 都有较好的安全性,这可能与 PD-L1 和 TGF- β 的双靶点协同作用有关。有研究表明,TGF- β 信号通路在肿瘤微环境中扮演着关键的免疫抑制角色,其通过排斥 T 细胞浸润、抑制 T 细胞功能等方式促进免疫逃逸^[21],在维持外周免疫耐受中发挥核心作用^[22]。因此,靶向 TGF- β 可能有助于调节由 ICIs 引发的过度 T 细胞激活,这或许是 SHR-1701 展现出更优安全性的潜在机制之一。

综上,对于晚期胃癌患者,在疗效方面,Cadoni_Chemo和SHR-1701_Chemo展现出最佳的OS和PFS获益,且在PD-L1 CPS $\geq$ 5分患者中的优势依然明确;在安全性方面,Chemo引起的任意AEs及 $\geq$ 3级AEs的发生风险相对较低。本研究也存在一定的局限性:(1)由于现有临床试验限制,各研究中患者的基线特征、干预方案等信息存在差异,本研究无法完全消除混杂因素,可能影响结果的稳健性;(2)患者通常会接受二线或后线治疗,且这些后续治疗方案不统一,可能影响OS结果的解读;(3)纳入的研究中报道了两组患者总体免疫相关AEs发生率的较少,因此本研究未对免疫相关AEs进行分析,这可能对各治疗方案的免疫相关AEs判断不足;(4)本研究纳入了1篇会议摘要^[8],该研究未经过正式同行评议,且研究中涉及的药物尚未上市,其结果的普适性与长期安全性有待进一步确认。

(利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突)

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3):229-263.
- [2] MORGAN E, ARNOLD M, CAMARGO M C, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: a population-based modelling study[J]. EClinicalMedicine, 2022, 47:101404.
- [3] SUNDAR R, NAKAYAMA I, MARKAR S R, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2025, 405(10494):2087-2102.
- [4] GINGRICH A, MANGUSO N, ZUCKERMAN R. Treatment of gastric cancer carcinomatosis[J]. Surg Clin North Am, 2025, 105(1):95-107.
- [5] XU J M, JIANG H P, PAN Y 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.
- [6] QIU M Z, OH D Y, KATO K, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial[J]. BMJ, 2024, 385:e078876.
- [7] ZHANG X T, WANG J F, WANG G, et al. First-line sugemalimab plus chemotherapy for advanced gastric cancer: the GEMSTONE-303 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2025, 333(15):1305-1314.
- [8] PENG Z, WANG J, ZHANG Y, et al. LBA60 phase III study of SHR-1701 versus placebo in combination with chemo as first-line (1L) therapy for HER2-negative gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (G/GEJA)[J]. Ann Oncol, 2024, 35:S1250.
- [9] SHEN L, ZHANG Y Q, LI Z Y, et al. First-line cadonilimab plus chemotherapy in HER2-negative advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a randomized, double-blind, phase 3 trial[J]. Nat Med, 2025, 31(4):1163-1170.
- [10] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南:2025[M]. 北京:人民卫生出版社, 2025:75-79.
- [11] 罗琪凡, 江换钢, 周福祥. 晚期胃癌一线免疫治疗有效性和安全性的网状分析[J]. 武汉大学学报(医学版), 2024, 45(3):298-304, 328.
- [12] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GÖTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343:d5928.
- [13] 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]. Lancet Oncol, 2022, 23(2):234-247.
- [14] 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.
- [15] RHA S Y, OH D Y, YAÑEZ P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(11):1181-1195.
- [16] CHENG Y, ZHANG T, XU Q. Therapeutic advances in non-small cell lung cancer: focus on clinical development of targeted therapy and immunotherapy[J]. MedComm, 2021, 2(4):692-729.
- [17] POSTOW M A, SIDLOW R, HELLMANN M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2):158-168.
- [18] PANG X H, HUANG Z L, ZHONG T T, et al. Cadonilimab, a tetravalent PD-1/CTLA-4 bispecific antibody with trans-binding and enhanced target binding avidity[J]. MAbs, 2023, 15(1):2180794.
- [19] LIU D, ZHOU J, WANG Y S, et al. Bifunctional anti-PD-L1/TGF- β R2 agent SHR-1701 in advanced solid tumors: a dose-escalation, dose-expansion, and clinical-expansion phase 1 trial[J]. BMC Med, 2022, 20(1):408.
- [20] RACHED L, LAPARRA A, SAKKAL M, et al. Toxicity of immunotherapy combinations with chemotherapy across tumor indications: current knowledge and practical recommendations[J]. Cancer Treat Rev, 2024, 127:102751.
- [21] BATLLE E, MASSAGUÉ J. Transforming growth factor- β signaling in immunity and cancer[J]. Immunity, 2019, 50(4):924-940.
- [22] VANDER ARK A, CAO J C, LI X H. TGF- β receptors: in and beyond TGF- β signaling[J]. Cell Signal, 2018, 52:112-120.

(收稿日期:2025-09-24 修回日期:2026-01-27)

(编辑:陈 宏)