

卡度尼利单抗联合化疗用于HER2中/低/不表达晚期胃腺癌或食管胃结合部腺癌的临床观察^Δ

祝平^{1*}, 李晓飞², 朱佳¹, 田艳飞^{1#}, 徐兴³[1. 大连理工大学附属肿瘤医院(辽宁省肿瘤医院/辽宁省肿瘤研究所)内镜科, 沈阳 110042; 2. 锦州医科大学附属第一医院消化内科, 辽宁 锦州 121001; 3. 大连理工大学附属肿瘤医院(辽宁省肿瘤医院/辽宁省肿瘤研究所)胃外科, 沈阳 110042]

中图分类号 R969.4;R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)14-1868-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.14.12



摘要 **目的** 考察卡度尼利单抗联合化疗在人表皮生长因子受体2(HER2)中表达、低表达或不表达晚期胃腺癌或食管胃结合部腺癌(AEG)中的效果及安全性。**方法** 回顾性选取2024年10月1日至2025年6月30日于辽宁省肿瘤医院就诊的HER2中表达、低表达或不表达晚期胃腺癌或AEG患者为研究对象,按照治疗方案分为A组[卡度尼利单抗联合奥沙利铂+卡培他滨(XELOX)方案, $n=54$]、B组(信迪利单抗联合 XELOX 方案, $n=68$)及C组(替雷利珠单抗联合 XELOX 方案, $n=49$)。比较3组患者治疗4个周期后的近期疗效、生存期及不良反应差异,并进一步采用Cox回归及Logistic回归分析治疗方案和基线资料对生存结局及3~4级治疗相关不良反应(TRAEs)的影响。**结果** 3组患者的客观缓解率和疾病控制率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。A组患者的中位无进展生存期为7.56(5.62, 8.11)个月, B组为7.23(5.33, 8.23)个月, C组为7.33(5.42, 8.19)个月, 3组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。A组患者的中位总生存期(mOS)为11.67(8.82, 13.88)个月, B组为9.78(6.82, 12.73)个月, C组为9.69(6.78, 12.66)个月, A组显著长于B组和C组($P<0.05$), 而B组和C组的差异无统计学意义($P>0.05$)。相关性分析结果显示,治疗方案、美国东部肿瘤协作组体能状态评分、转移器官数目及腹膜转移可能与患者总生存期(OS)相关;治疗方案与3~4级TRAEs发生风险之间未见显著相关性。3组患者的1~2级或3~4级TRAEs发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 与信迪利单抗或替雷利珠单抗联合 XELOX 方案相比,卡度尼利单抗联合 XELOX 方案治疗HER2中表达、低表达或不表达晚期胃腺癌或AEG可能具有更明显的OS获益,且安全性相近,但仍需更大样本研究进一步验证。

关键词 卡度尼利单抗;胃腺癌;食管胃结合部腺癌;HER2中表达;HER2低表达;HER2不表达

Clinical observation of cadonilimab plus chemotherapy in advanced gastric adenocarcinoma or adenocarcinoma of gastroesophageal junction with intermediate, low, or no HER2 expression

ZHU Ping¹, LI Xiaofei², ZHU Jia¹, TIAN Yanfei¹, XU Xing³[1. Dept. of Endoscopy, Cancer Hospital of Dalian University of Technology (Liaoning Cancer Hospital & Institute), Shenyang 110042, China; 2. Dept. of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Liaoning Jinzhou 121001, China; 3. Dept. of Gastrointestinal Surgery, Cancer Hospital of Dalian University of Technology (Liaoning Cancer Hospital & Institute), Shenyang 110042, China]

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the efficacy and safety of cadonilimab plus chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma or adenocarcinoma of gastroesophageal junction (AEG) with intermediate, low, or no human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression. **METHODS** Patients with advanced gastric adenocarcinoma or AEG with intermediate, low, or no HER2 expression who were treated at Liaoning Cancer Hospital between October 1, 2024 and June 30, 2025 were retrospectively included. According to the treatment regimen received, the patients were divided into group A [cadonilimab plus oxaliplatin and capecitabine (XELOX), $n=54$], group B (sintilimab plus XELOX, $n=68$), and group C (tislelizumab plus XELOX, $n=49$). Short-term efficacy after 4 cycles of treatment, survival outcomes, and adverse events were

compared among the three groups. Cox regression and Logistic regression analyses were further performed to evaluate the effects of the treatment regimen and baseline data on survival outcomes and the risk of grade 3-4 treatment related adverse events (TRAEs). **RESULTS** No statistically significant differences in objective response rate or disease control rate

Δ 基金项目 辽宁省科学技术计划项目(No.2025110165-JH4/4800)

* 第一作者 主治医师,博士。研究方向:消化道肿瘤的内镜诊疗及综合治疗。E-mail:sunyjun0513@163.com

通信作者 主治医师,硕士。研究方向:消化道肿瘤的综合治疗。E-mail:fly23411015@126.com

were observed among the three groups ($P>0.05$). The median progression-free survival was 7.56 (5.62, 8.11) months in group A, 7.23 (5.33, 8.23) months in group B, and 7.33 (5.42, 8.19) months in group C, with no statistically significant difference among the three groups ($P>0.05$). The median overall survival (mOS) was 11.67 (8.82, 13.88) months in group A, 9.78 (6.82, 12.73) months in group B, and 9.69 (6.78, 12.66) months in group C. The mOS was significantly longer in group A than in group B and group C ($P<0.05$), whereas no statistically significant difference was observed between group B and group C ($P>0.05$). The correlation analysis indicated that treatment regimen, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS), number of metastatic organs, and peritoneal metastasis may be associated with overall survival (OS). No significant association was observed between treatment regimen and the risk of grade 3-4 TRAEs. The incidences of grade 1-2 or grade 3-4 TRAEs did not differ significantly among the three groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** In patients with advanced gastric adenocarcinoma or AEG with intermediate, low, or no HER2 expression, cadonilimab plus XELOX may provide a more significant OS benefit with a safety profile comparable to that of sintilimab or tislelizumab plus XELOX. Further studies with larger sample sizes are required to validate these findings.

KEYWORDS cadonilimab; gastric adenocarcinoma; adenocarcinoma of gastroesophageal junction; intermediate HER2 expression; low HER2 expression; no HER2 expression

胃癌(gastric cancer, GC)是消化道系统中发病率和致死率均较高的恶性肿瘤之一,在全球肿瘤疾病负担中占据重要位置^[1-2]。胃腺癌是GC最常见的病理类型,而食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of gastroesophageal junction, AEG)发生于食管与胃的交界区域,其生物标志物检测及晚期全身治疗策略与胃腺癌高度一致,故临床研究常将二者合并进行疗效评价。由于早期症状缺乏特异性,部分胃腺癌或AEG患者确诊时已处于局部晚期或转移阶段,预后不理想^[3-4]。人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)是影响胃腺癌或AEG治疗选择的重要分子标志物。传统上HER2依据其表达水平仅被分为阳性和阴性两类,其中约80%~85%的GC患者被归为HER2阴性^[5]。随着新型抗体偶联药物的应用,这一阴性群体现可进一步细分为HER2中表达、低表达及不表达等不同亚组。

对于不可切除或转移性的晚期胃腺癌或AEG,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)联合化疗已成为重要的一线治疗策略。临床常用方案包括采用程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)抑制剂联合含铂和氟尿嘧啶类药物的双药化疗方案,其中信迪利单抗、替雷利珠单抗等PD-1抑制剂联合XELOX(奥沙利铂联合卡培他滨)或FOLFOX(奥沙利铂联合氟尿嘧啶/亚叶酸钙)方案在国内应用较多^[6-7]。卡度尼利单抗是一种新型双特异性ICIs,可同时靶向PD-1和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)。与传统单靶点PD-1/程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂不同,卡度尼利单抗可分别作用于T细胞免疫应答的效应阶段和启动阶段,从而协同解除免疫抑制并增强抗肿瘤免疫应答^[8];此外,该药物在结构设计上对Fc段进行了优化,在保证疗效的同时,降低了免疫细胞过度激活及相关免疫不良反应的发生风险^[8]。《中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南2025》已将卡度尼利单

抗联合XELOX方案列为HER2中表达、低表达或不表达晚期胃腺癌或AEG一线治疗的I级推荐^[9]。

既往研究显示,卡度尼利单抗联合化疗在HER2阴性晚期胃腺癌或AEG患者中具有一定的疗效和安全性^[10-11]。然而,上述研究多以安慰剂联合化疗作为对照,且在入组人群、PD-L1表达水平、化疗方案及随访时间等方面存在差异,难以通过跨研究比较判断不同免疫联合方案的相对获益。鉴于此,本研究在统一采用XELOX化疗方案的基础上,于同一真实世界队列中比较卡度尼利单抗、信迪利单抗和替雷利珠单抗3种免疫联合方案在HER2阴性(中表达、低表达或不表达)晚期胃腺癌或AEG患者中的近期疗效、生存结局及治疗相关不良反应(treatment related adverse events, TRAEs),并进一步分析治疗方案及患者基线资料与疗效和安全性的相关性,以期该类患者不同免疫联合方案的临床选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为一项回顾性队列研究,选取2024年10月1日至2025年6月30日于辽宁省肿瘤医院(以下简称“我院”)就诊的HER2中表达、低表达或不表达晚期胃腺癌或AEG患者为研究对象。按照患者所选择的治疗方案将其分为A组(卡度尼利单抗联合XELOX方案, $n=54$)、B组(信迪利单抗联合XELOX方案, $n=68$)及C组(替雷利珠单抗联合XELOX方案, $n=49$)。本研究获得我院医学伦理委员会审查同意(伦理审查意见函编号: XJS20250688)。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准

本研究的纳入标准为:(1)参照《中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南2025》^[9],经组织病理学检查确诊为胃腺癌或AEG,并结合影像学检查明确为HER2中表达、低表达或不表达的不可切除或转移性的晚期胃腺癌

或AEG;(2)年龄为18~75岁;(3)美国东部肿瘤协作组体能状态(Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS)评分 ≤ 1 分^[12];(4)预期生存时间 ≥ 3 个月;(5)依据《实体瘤疗效评价标准(1.1版)》,至少存在1个可通过影像学方法客观测量的靶病灶^[13];(6)各类临床资料完整。

1.2.2 排除标准

本研究的排除标准为:(1)既往接受过全身性抗肿瘤治疗者;(2)合并其他类型晚期恶性肿瘤者;(3)合并自身免疫性疾病或免疫缺陷性疾病者;(4)合并心、肝、肾等重要脏器严重功能障碍者;(5)合并精神疾病者或酗酒者;(6)哺乳期或妊娠期妇女;(7)治疗期间出现危及生命的毒副作用者;(8)对本研究所用药物过敏者。

1.3 治疗方法

A组患者采用卡度尼利单抗注射液[中山康方生物医药有限公司,国药准字S20220018,规格为125 mg(10 mL)/瓶]10 mg/kg静脉滴注(第1天,每3周1次)联合XELOX方案进行治疗。XELOX方案具体为:奥沙利铂注射液[齐鲁制药(海南)有限公司,国药准字H20203216,规格为10 mL:50 mg]130 mg/m²静脉滴注(第1天,每3周1次)+卡培他滨片(齐鲁制药有限公司,国药准字H20133361,规格为0.5 g)1 000 mg/m²口服(第1~14天,每天2次,每3周为1个周期)。

B组患者采用信迪利单抗注射液[信达生物制药(苏州)有限公司,国药准字S20180016,规格为100 mg(10 mL)/瓶]200 mg(体重 ≥ 60 kg)或3 mg/kg(体重 < 60 kg)静脉滴注(第1天,每3周1次)联合XELOX方案(同A组)进行治疗。

C组患者采用替雷利珠单抗注射液[广州百济神州生物制药有限公司,国药准字S20190045,规格为100 mg(10 mL)/瓶]200 mg静脉滴注(第1天,每3周1次)联合XELOX方案(同A组)进行治疗。

上述方案均至少治疗4个周期(每3周为1个周期);4个周期后,若未出现疾病进展(progressive disease, PD),则暂停化疗并继续予以卡度尼利单抗或信迪利单抗或替雷利珠单抗治疗,直至出现PD、死亡或无法耐受的不良反应。

1.4 观察指标

1.4.1 临床基线资料

收集患者的临床基线资料,包括年龄、性别、ECOG PS评分、肿瘤部位、程序性死亡受体配体1综合阳性评分(programmed death ligand-1 combined positive score, PD-L1 CPS)、疾病分期状态、转移器官数目、转移部位、Lauren分型、是否印戒细胞癌、错配修复/微卫星不稳定性(mismatch repair/microsatellite instability, MMR/MSI)状态。

1.4.2 有效性指标

通过调取患者在我院的住院信息对其进行随访,随访截至2025年12月31日。首次疗效评估为治疗4个周期后,若未出现PD,则每1~2个月进行1次病情评估。

(1)近期疗效:基于《实体瘤疗效评价标准(1.1版)》^[13]进行影像学评估,以治疗4个周期后的首次影像学评估结果作为近期疗效分析依据。其评估结果分为完全缓解(complete response, CR)——所有可见靶病灶完全消退,且淋巴结恢复至正常大小;部分缓解(partial response, PR)——可测量靶病灶最长径之和较基线值减少 $\geq 30\%$,其中淋巴结以短径计量;疾病稳定(stable disease, SD)——介于PR和PD之间;PD——以基线或随访过程中记录的最小靶病灶总径为参照,靶病灶最长径之和增加 $\geq 20\%$ 且绝对增幅不少于5 mm,或出现新的靶病灶。客观缓解率(objective response rate, ORR)为CR与PR例数之和占总例数的比例;疾病控制率(disease control rate, DCR)为CR、PR及SD例数之和占总例数的比例。

(2)生存期:包括总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)。OS定义为自开始接受本研究所界定治疗方案至死亡或末次随访的时间。PFS定义为自开始治疗至影像学确认PD或死亡的时间。进一步计算各组患者的中位总生存期(median overall survival, mOS)和中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)。

1.4.3 不良反应

参照《不良事件通用术语评价标准》^[14]对TRAEs进行记录,并按照严重程度不同分为1~4级(分别为轻度、中度、重度及危及生命)。所记录的TRAEs类型包括:白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、肝功能不全、肾功能不全、甲状腺功能异常、恶心呕吐、腹泻、纳差乏力、周围神经病变、皮疹及手足综合征。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。定性资料以例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。采用Kaplan-Meier法绘制PFS和OS生存曲线,并通过Log-rank检验比较组间生存差异。为进一步评价真实世界治疗方案及患者基线资料对疗效和安全性的影响,本研究以OS和PFS作为主要生存结局,将治疗方案、年龄、性别、ECOG PS评分、肿瘤部位、PD-L1 CPS、疾病分期状态、转移器官数目、腹膜转移、肝转移、Lauren分型、是否印戒细胞癌及MMR/MSI状态等作为变量,采用Cox比例风险模型分析各变量与OS、PFS之间的相关性。在安全性方面,以治疗期间是否发生任一项3~4级TRAEs作为因变量,采用Logistic回归分析患者基线资料及治疗方案与高级别TRAEs发生风险的关系。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 3组患者基线资料比较

3组患者的基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

表1 3组患者基线资料比较[例(%)]

项目	分类	A组(n=54)	B组(n=68)	C组(n=49)	χ^2	P
性别					1.832	0.400
	男性	39(72.22)	45(66.18)	38(77.55)		
	女性	15(27.78)	23(33.82)	11(22.45)		
年龄					1.386	0.500
	<65岁	24(44.44)	25(36.76)	23(46.94)		
	≥65岁	30(55.56)	43(63.24)	26(53.06)		
ECOG PS评分					0.903	0.637
	0分	20(37.04)	22(32.35)	20(40.82)		
	1分	34(62.96)	46(67.65)	29(59.18)		
肿瘤部位					0.829	0.661
	胃	41(75.93)	56(82.35)	38(77.55)		
	食管与胃结合部	13(24.07)	12(17.65)	11(22.45)		
PD-L1 CPS					1.033	0.905
	<1分	37(68.52)	44(64.71)	32(65.31)		
	≥1分	15(27.78)	20(29.41)	13(26.53)		
	未知	2(3.70)	4(5.88)	4(8.16)		
疾病分期状态					1.320	0.517
	局部晚期	10(18.52)	8(11.76)	6(12.24)		
	转移	44(81.48)	60(88.24)	43(87.76)		
转移器官数目					0.396	0.320
	0~1个	22(40.74)	24(35.29)	19(38.78)		
	≥2个	32(59.26)	44(64.71)	30(61.22)		
转移部位 ^a					0.663	0.718
	腹膜	29(53.70)	32(47.06)	23(46.94)		
	淋巴结	42(77.78)	49(72.06)	40(81.63)		
	肝脏	18(33.33)	22(32.35)	15(30.61)		
	其他	11(20.37)	15(22.06)	8(16.33)		
Lauren分型					2.470	0.872
	肠型	24(44.44)	27(39.71)	18(36.73)		
	弥漫型	12(22.22)	15(22.06)	11(22.45)		
	混合型	4(7.41)	8(11.76)	3(6.12)		
	其他	14(25.93)	18(26.47)	17(34.69)		
是否印戒细胞癌					0.039	0.981
	是	5(9.26)	6(8.82)	4(8.16)		
	否	49(90.74)	62(91.18)	45(91.84)		
MMR/MSI状态					6.225	0.183
	pMMR/MSS	48(88.89)	55(80.88)	35(71.43)		
	dMMR/MSI-H	2(3.70)	5(7.35)	3(6.12)		
	未知	4(7.41)	8(11.76)	11(22.45)		

pMMR:错配修复功能完整;MSS:微卫星稳定;dMMR:错配修复功能缺陷;MSI-H:微卫星高度不稳定;a:因同一患者可能发生多处转移,故各组转移部位百分比总和超过100%。

2.2 3组患者近期疗效比较

治疗4个周期后,3组患者的ORR和DCR比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表3 3组患者的不良反应比较[例(%)]

分组	级别	白细胞减少	中性粒细胞减少	血小板减少	贫血	肝功能不全	肾功能不全	甲状腺功能异常	恶心呕吐	腹泻	纳差乏力	周围神经病变	皮疹	手足综合征
A组(n=54)	1~2级	23(42.59)	25(46.30)	20(37.04)	37(68.52)	16(29.63)	3(5.56)	6(11.11)	41(75.93)	22(40.74)	15(27.78)	14(25.93)	6(11.11)	9(16.67)
	3~4级	7(12.96)	8(14.81)	4(7.41)	13(24.07)	2(3.70)	0(0)	0(0)	4(7.41)	1(1.85)	0(0)	1(1.85)	0(0)	0(0)
B组(n=68)	1~2级	26(38.24)	32(47.06)	22(32.35)	39(57.35)	17(25.00)	3(4.41)	5(7.35)	36(52.94)	25(36.76)	14(20.59)	8(11.76)	8(11.76)	8(11.76)
	3~4级	5(7.35)	7(10.29)	3(4.41)	10(14.71)	2(2.94)	0(0)	0(0)	3(4.41)	0(0)	1(1.47)	0(0)	0(0)	0(0)
C组(n=49)	1~2级	23(46.94)	25(51.02)	20(40.82)	38(77.55)	13(26.53)	1(2.04)	5(10.20)	35(71.43)	19(38.78)	13(26.53)	7(14.29)	8(15.33)	7(14.29)
	3~4级	4(8.16)	6(12.24)	3(6.12)	7(14.29)	2(4.08)	0(0)	0(0)	3(6.12)	2(4.08)	0(0)	1(2.04)	0(0)	0(0)

表2 3组患者的近期疗效比较[例(%)]

分组	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
A组(n=54)	0(0)	17(31.48)	29(53.70)	8(14.81)	17(31.48)	46(85.19)
B组(n=68)	0(0)	14(20.59)	36(52.94)	18(26.47)	14(20.59)	50(73.53)
C组(n=49)	0(0)	10(20.41)	26(53.06)	13(26.53)	10(20.41)	36(73.47)
χ^2					2.439	2.864
P					0.295	0.239

2.3 3组患者生存期比较

A组患者的mPFS为7.56(5.62,8.11)个月,B组为7.23(5.33,8.23)个月,C组为7.33(5.42,8.19)个月,3组患者的mPFS比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见图1A。A组患者的mOS为11.67(8.82,13.88)个月,B组为9.78(6.82,12.73)个月,C组为9.69(6.78,12.66)个月;A组患者的mOS显著长于B组和C组($P<0.05$),B组与C组患者的mOS比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见图1B。

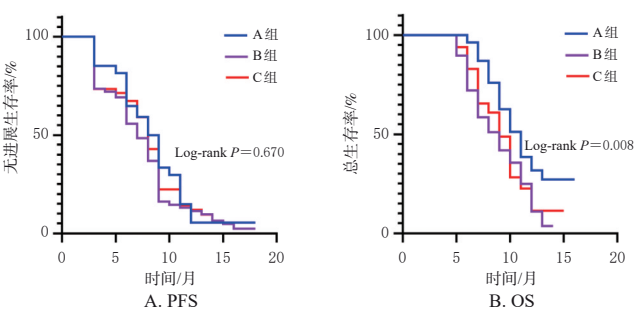


图1 3组患者PFS和OS的Kaplan-Meier生存曲线

2.4 3组患者不良反应比较

3组患者的1~2级或3~4级TRAEs发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

2.5 基线变量和治疗方案与疗效和安全性的相关性分析

Cox分析和Logistic回归分析结果显示,在OS方面,A组相较于B/C组具有较低的死亡风险,提示卡度尼利单抗联合XELOX方案可能与更长的OS相关;ECOG PS评分为1分(相较于0分)、转移器官数目≥2个(相较于0~1个)及存在腹膜转移(相较于无腹膜转移)患者的死亡风险相对升高,提示基础体能状态较差及肿瘤负荷较重可能削弱免疫联合化疗方案的长期获益;PD-L1 CPS≥1分相较于<1分患者的死亡风险呈降低趋势,但差异未达到统计学意义($P>0.05$);Lauren弥漫型(相较于非弥漫型)及印戒细胞癌(相较于非印戒细胞癌)患者的死亡风险有升高趋势,但受样本量限制,差异亦未达到统计学意义($P>0.05$)。在PFS方面,治疗方案与PFS

之间未见显著相关性,这与3组患者的mPFS比较结果一致;转移器官数目≥2个及腹膜转移与较短的PFS相关。在安全性方面,治疗方案与3~4级TRAEs发生风险之间未见显著相关性,提示卡度尼利单抗联合XELOX方案并未明显增加高级别TRAEs的发生风险。年龄≥65岁(相较于<65岁)、ECOG PS评分为1分(相较于0分)及转移器官数目≥2个(相较于<2个)患者发生高级别TRAEs的风险呈升高趋势,但差异未达到统计学意义($P>0.05$)。结果见表4。

3 讨论

ICIs联合化疗已成为HER2中表达、低表达或不表达晚期胃腺癌或AEG一线治疗的重要策略,但部分患者仍存在应答不足、获益持续时间有限及后续耐药等问题^[6,15-18]。卡度尼利单抗作为PD-1/CTLA-4双特异性抗体,理论上可较单抗点PD-1/PD-L1抑制剂产生更广泛的免疫调节作用^[9]。本研究结果显示,A、B、C 3组患者的ORR、DCR及mPFS比较差异均无统计学意义,但A组患者的mOS较B组和C组延长,且未明显增加3~4级TRAEs发生风险,提示卡度尼利单抗联合XELOX方案在HER2中表达、低表达或不表达晚期胃腺癌或AEG中可能具有一定的长期生存获益和安全性。

本研究中,3组患者的mPFS比较差异无统计学意义,但A组患者的mOS相对更长。该结果提示,卡度尼利单抗的潜在获益可能不主要体现为早期影像学缓解或短期PD风险下降,而更多体现在PD后疾病控制、耐药延缓及长期生存获益方面。PFS受初始肿瘤负荷、化疗敏感性、影像学评估间隔及疗效判读影响较大;OS除受一线治疗方案影响外,还与PD后肿瘤生物学行为、后续治疗选择、患者整体状态及免疫应答持续性有关。因此,mPFS无差异而mOS有差异并不矛盾,可能反映不同方案在短期控瘤速度和长期疾病控制能力上的差异。卡度尼利单抗同时阻断PD-1和CTLA-4通路,可能通过促进效应T细胞扩增、增强免疫记忆、改善肿瘤微环境

及延缓免疫逃逸,使获益更多表现为持久应答和生存曲线后段分离^[8]。从临床角度看,这种获益也可能表现为PD后恶化速度减慢、后续治疗耐受性改善及治疗窗口期延长。不过,本研究无法直接证明上述机制,仍需结合PD后的后线治疗方案、治疗持续时间和疗效,并动态检测循环肿瘤DNA动态变化及免疫微环境指标,以进一步验证卡度尼利单抗潜在长期生存获益的相关机制。

真实世界研究的价值不仅在于比较总体疗效和安全性,还在于识别影响治疗获益的人群特征。本研究相关性分析结果显示,治疗方案、ECOG PS评分、转移器官数目及腹膜转移可能与OS相关,提示患者基础体能状态、肿瘤负荷和转移部位均可能影响免疫联合化疗方案的长期获益;ECOG PS为1分、转移器官数目≥2个及存在腹膜转移者的死亡风险相对较高,这可能与肿瘤负荷重、全身状态差及免疫抑制性肿瘤微环境有关;Lauren弥漫型及印戒细胞癌患者的死亡风险呈升高趋势,但差异均未达到统计学意义,这可能与相应亚组样本量及结局事件数有限有关,其结果应谨慎解读。

在安全性方面,3组患者的TRAEs发生类型、发生率及严重程度总体相近,治疗方案与3~4级TRAEs发生风险之间未见显著相关性,提示卡度尼利单抗联合XELOX方案未明显增加高级别的毒性负担。传统CTLA-4抑制剂相关免疫毒性限制了其与PD-1抑制剂的广泛联合应用,而卡度尼利单抗通过双特异性抗体结构及Fc段优化,可能在增强免疫活性的同时降低部分免疫相关毒性风险^[19-20]。但本研究样本量有限、随访时间较短,罕见或迟发性免疫相关不良事件仍需更大样本和更长随访观察。

本研究仍存在局限性。首先,本研究为单中心回顾性研究,样本量有限,可能存在选择偏倚、信息偏倚及未测量混杂因素。3种治疗方案并非随机分配,治疗选择可能受医师用药倾向、患者经济状况、医保支付、药物可及性及患者意愿等因素影响。其次,后续治疗方案、维

表4 各变量与疗效及安全性的相关性分析

变量	分类	OS		PFS		3~4级TRAEs	
		HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
治疗方案	A组 vs. B/C组	0.62(0.41~0.94)	0.024	0.88(0.63~1.23)	0.452	1.18(0.61~2.27)	0.627
年龄	≥65岁 vs. <65岁	1.21(0.87~1.69)	0.263	1.08(0.79~1.48)	0.621	1.48(0.84~2.61)	0.176
性别	男性 vs. 女性	1.05(0.73~1.52)	0.781	1.12(0.79~1.58)	0.528	0.93(0.50~1.73)	0.823
ECOG PS评分	1分 vs. 0分	1.58(1.06~2.36)	0.025	1.31(0.93~1.85)	0.121	1.67(0.91~3.07)	0.097
肿瘤部位	食管与胃结合部 vs. 胃	1.14(0.76~1.72)	0.527	1.09(0.74~1.61)	0.664	1.12(0.55~2.28)	0.756
PD-L1 CPS	≥1分 vs. <1分	0.76(0.52~1.11)	0.153	0.82(0.58~1.16)	0.246	1.06(0.53~2.12)	0.869
疾病分期状态	转移 vs. 局部晚期	1.51(0.92~2.48)	0.102	1.32(0.84~2.08)	0.229	1.25(0.55~2.83)	0.594
转移器官数目	≥2个 vs. 0~1个	1.64(1.08~2.49)	0.021	1.52(1.02~2.25)	0.039	1.40(0.80~2.46)	0.237
腹膜转移	有 vs. 无	1.42(1.01~2.01)	0.046	1.49(1.06~2.09)	0.022	1.22(0.69~2.15)	0.493
淋巴结转移	有 vs. 无	1.16(0.76~1.77)	0.486	1.09(0.74~1.62)	0.657	1.08(0.54~2.16)	0.831
肝转移	有 vs. 无	1.28(0.89~1.85)	0.185	1.21(0.85~1.73)	0.291	1.31(0.72~2.39)	0.374
其他部位转移	有 vs. 无	1.19(0.78~1.82)	0.415	1.24(0.82~1.87)	0.311	1.09(0.51~2.31)	0.828
Lauren分型	弥漫型 vs. 非弥漫型	1.46(0.97~2.19)	0.071	1.39(0.95~2.04)	0.088	1.18(0.61~2.29)	0.621
是否印戒细胞癌	是 vs. 否	1.37(0.78~2.41)	0.272	1.28(0.74~2.21)	0.374	1.23(0.47~3.22)	0.671
MMR/MSI状态	dMMR/MSI-H vs. pMMR/MSS	0.72(0.30~1.73)	0.459	0.85(0.39~1.86)	0.686	1.10(0.34~3.58)	0.875

HR:风险比;CI:置信区间。

持治疗时间及随访依从性差异可能影响 OS 结果。再次,PD-L1 CPS 及 MMR/MSI 状态数据存在少量缺失,且 dMMR/MSI-H 患者比例较低,限制了相关性分析效能。最后,本研究仅比较了XELOX 化疗背景下的不同免疫方案,未涵盖FOLFOX等其他化疗方案,因此研究结果的适用范围有限,尚需在不同化疗背景下进一步验证。

综上所述,在HER2中表达、低表达或不表达晚期胃癌或AEG的一线治疗中,卡度尼利单抗联合XELOX方案与信迪利单抗或替雷利珠单抗联合XELOX方案相比,安全性相近,并显示出更明显的OS获益,但该结论仍需多中心、大样本及前瞻性研究进一步验证。

参考文献

- [1] Chen Y, Jia K, Xie Y, et al. The current landscape of gastric cancer and gastroesophageal junction cancer diagnosis and treatment in China: a comprehensive nationwide cohort analysis[J]. J Hematol Oncol, 2025, 18(1):42.
- [2] 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜科学组,中国抗癌协会胃癌专业委员会,中国抗癌协会腔镜与机器人外科分会,等. 精准外科胃癌转化治疗专家共识:2025版[J]. 中华消化外科杂志, 2025, 24(3):281-292.
- [3] Pang T, Nie M M, Yin K. The correlation between the margin of resection and prognosis in esophagogastric junction adenocarcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2023, 21(1):316.
- [4] Zheng Y H, Zhao E H. Recent advances in multidisciplinary therapy for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(31):4299-4309.
- [5] Randon G, Lonardi S, Fassan M, et al. Ramucirumab plus paclitaxel as switch maintenance versus continuation of first-line oxaliplatin-based chemotherapy in patients with advanced HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ARMANI): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(12): 1539-1550.
- [6] Pu W J, Li S S, Zhang J L, et al. The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in combination with chemotherapy as a first-line treatment for unresectable, locally advanced, HER2-negative gastric or gastroesophageal junction cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Immunol, 2025, 16:1566939.
- [7] Qin S K, Bai Y X, Li J, et al. First-line pembrolizumab plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer: China subgroup analysis of the randomized phase 3 KEYNOTE-859 study[J]. Adv Ther, 2025, 42(4): 1892-1906.
- [8] 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.
- [9] 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, 2025:76-77, 82.
- [10] 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.
- [11] Zhou Z F, Yang Y Q, Chen S F, et al. Cost-effectiveness analysis of first-line cadonilimab plus chemotherapy in HER2-negative advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. Front Immunol, 2025, 16:1575627.
- [12] Oken M M, Creech R H, Tormey D C, et al. Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group [J]. Am J Clin Oncol, 1982, 5(6):649-655.
- [13] Yu H L, Bai Y P, Xie X Y, et al. RECIST 1.1 versus mRECIST for assessment of tumour response to molecular targeted therapies and disease outcomes in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2022, 12(6):e052294.
- [14] Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. Actas Dermo Sifiliográficas Engl Ed, 2021, 112(1):90-92.
- [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] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Zhang Z, Yu J, Zhang Z Q, et al. The safety of cadonilimab: a systematic review and single-arm meta-analysis [J]. Cancer Med, 2025, 14(17):e71210.
- [20] Hossain M A. A comprehensive review of immune checkpoint inhibitors for cancer treatment[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 143:113365.

(收稿日期:2026-03-04 修回日期:2026-06-18)

(本文责编:胡晓霖)