

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.07.010

胃癌骨转移患者临床预后及免疫治疗获益分析

刘文琪¹, 施涛², 任世纪², 魏禹焘², 刘宝瑞^{1,2}, 魏嘉^{1,2} (1. 南京医科大学 鼓楼临床医学院, 江苏 南京 210008; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤科, 江苏 南京 210008)

[摘要] **目的:** 分析胃癌骨转移患者的临床病理特征及影响预后的因素, 探讨不同治疗方案对同时与异时骨转移患者生存的影响。**方法:** 纳入2015年至2023年间南京大学医学院附属鼓楼医院胃癌骨转移患者120例, 其中同时骨转移36例, 异时骨转移84例。采用 χ^2 检验比较胃癌同时与异时骨转移患者临床病理特征, 采用Cox比例风险回归模型分析影响胃癌骨转移患者骨转移后总生存期(OS-BM)的风险因素, 使用Kaplan-Meier法分析不同治疗方式对同时与异时骨转移OS-BM的影响。**结果:** 120例胃癌骨转移患者中, 有104例(86.6%)合并全身其他器官转移灶。在同时与异时骨转移患者的病理特征比较中, 同时骨转移患者血C-反应蛋白(CRP)升高、血浆白蛋白减少; 而异时骨转移患者外周血白细胞以及中性粒细胞低于正常值(均 $P < 0.05$)。异时骨转移[$HR = 2.35$, 95% $CI(1.47, 3.74)$, $P < 0.01$]、血清CA125 ≥ 30.2 U/mL [$HR = 1.6$, 95% $CI(1.03, 2.48)$, $P = 0.036$]、血白细胞 $\geq 9.5 \times 10^9/L$ [$HR = 2.15$, 95% $CI(1.17, 3.92)$, $P = 0.013$], 以及未接受免疫治疗 [$HR = 2.26$, 95% $CI(1.5, 3.39)$, $P < 0.01$]是影响患者预后的独立危险因素。免疫治疗的联合使用相较于未使用免疫治疗, 可明显延长胃癌骨转移患者的OS-BM(9.63 vs 4.53个月, $P = 0.002$)。异时骨转移患者比同时骨转移患者对免疫治疗响应更佳(中位OS-BM: 10.8 vs 7.3个月, $P = 0.004$)。**结论:** 免疫治疗是胃癌骨转移患者生存的独立保护因素, 建议此类患者在化疗基础上尽早采用以免疫治疗为主的联合治疗, 以延长患者的生存期。

[关键词] 胃癌; 骨转移; 预后; 免疫治疗; 联合治疗

[中图分类号] R735.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 07-0746-08

Clinical prognosis and immunotherapeutic benefit in patients with gastric cancer and bone metastasis

LIU Wenqi¹, SHI Tao², REN Shiji², WEI Yutao², LIU Baorui^{1,2}, WEI Jia^{1,2} (1. Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College, Nanjing Medical University, Nanjing 210008, Jiangsu, China; 2. Department of Oncology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the clinicopathological characteristics and prognostic factors in gastric cancer patients with bone metastasis, and to evaluate the impact of different treatment regimens on survival in patients with synchronous and metachronous bone metastasis. **Methods:** A total of 120 gastric cancer patients with bone metastasis treated at Nanjing Drum Tower Hospital between 2015 and 2023 were enrolled, including 36 with synchronous bone metastasis and 84 with metachronous bone metastasis. Clinicopathological features were compared between the two groups using the χ^2 test. Cox proportional hazards regression model was employed to identify risk factors for overall survival after bone metastasis (OS-BM). The Kaplan-Meier method was used to analyze the effects of different treatments on OS-BM in both synchronous and metachronous groups. **Results:** Among the 120 patients, 104 (86.6%) had metastases to other organs. Comparative analysis revealed that synchronous bone metastasis patients exhibited elevated serum C-reactive protein and decreased serum albumin, whereas metachronous bone metastasis patients had reduced peripheral white blood cell and neutrophil counts (all $P < 0.05$). Metachronous bone metastasis ($HR = 2.35$, 95% $CI [1.47, 3.74]$, $P < 0.01$), serum CA125 ≥ 30.2 U/mL ($HR = 1.6$, 95% $CI [1.03, 2.48]$, $P = 0.036$), white blood cell count $\geq 9.5 \times 10^9/L$ ($HR = 2.15$, 95% $CI [1.17, 3.92]$, $P = 0.013$), and absence of immunotherapy ($HR = 2.26$, 95% $CI [1.5, 3.39]$, $P < 0.01$) were independent risk factors affecting patient prognosis. Combined immunotherapy significantly prolonged OS-BM in gastric cancer patients with bone metastasis compared to non-immunotherapy regimens (9.63 vs 4.53 months, $P = 0.002$). Patients with metachronous bone metastasis demonstrated better response to immunotherapy compared to those with synchronous metastases (median OS-BM: 10.8 vs 7.3 months, $P = 0.004$). **Conclusion:**

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 82373263; No. 82403835)

[作者简介] 刘文琪(1999—), 女, 硕士生, 主要从事恶性肿瘤骨转移的研究

[通信作者] 魏嘉(扫码获取作者联系方式)



Immunotherapy is an independent protective factor for survival in gastric cancer patients with bone metastasis. Early combination therapy centered on immunotherapy alongside chemotherapy is recommended to prolong survival in such patients.

[Key words] gastric cancer; bone metastasis; prognosis; immunotherapy; combination therapy

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(7): 746-753. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.07.010]

骨是乳腺癌、肺癌、前列腺癌等恶性肿瘤晚期最常见的转移部位之一^[1],与患者较差的预后和继发性远处转移相关。近年来,胃癌骨转移发生率呈上升趋势^[2]。多数患者会发生骨痛、脊髓压迫、病理性骨折等骨相关事件(skeletal-related event, SRE)^[3],严重影响患者的生活质量。2024年中国肺癌骨转移临床诊疗指南中推荐,骨转移患者的治疗主要围绕全身综合抗肿瘤治疗,包括化疗、免疫治疗、使用分子靶向药物、骨转移灶定向放疗等,并联合使用人核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)抑制剂或双膦酸盐等骨保护药物以预防SRE发生^[4]。研究^[5-6]表明,肺癌骨转移患者相较于未发生骨转移的患者较难从免疫检查点阻断治疗中获益。然而,针对免疫治疗对胃癌骨转移患者预后的临床研究较少。本研究收集120例胃癌骨转移患者的临床资料,将患者分为同时骨转移和异时骨转移两组,比较其临床病理特征和治疗预后,并对比不同治疗方式对胃癌骨转移患者生存的影响,为胃癌骨转移患者的临床治疗决策提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究回顾性收集2015至2023年间南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤科120例胃癌骨转移患者作为研究对象。病例纳入标准:(1)影像学CT、MRI或核医学骨扫描检查诊断伴有肿瘤骨转移;(2)原发肿瘤胃镜或手术标本病理诊断为胃腺癌。病例排除标准:(1)胃鳞癌、胃神经内分泌癌患者;(2)未在本院进行治疗的患者;(3)失访。

1.2 研究资料的收集

从南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤科临床病历系统收集患者信息,根据医院实验室检查正常值范围界定值将患者的实验室检查结果进行分类。包括患者的性别、年龄、Lauren分型、病理类型、骨转移时间、是否伴有其他内脏转移、骨转移患者接受的治疗(包括化疗、免疫、靶向、抗血管生成、骨转移灶定向放疗、骨保护药物治疗等)、肿瘤组织免疫组织化学检测结果,包括人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、错配修复基因(mismatch repair, MMR)、程序性细胞死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)、患者确诊骨转移时的血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,

CEA)、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原724(carbohydrate antigen 724, CA724)、白细胞、中性粒细胞、白蛋白、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。骨转移时间的定义:同时骨转移指患者初次诊断胃癌时发现存在骨转移;异时骨转移指患者初次诊断胃癌时未发生骨转移,但在后续治疗或随访期间发现继发骨转移。

1.3 生存资料的收集及生存的定义

从病历系统中收集患者初次诊断胃癌的时间、初次诊断骨转移的时间以及死亡时间,对于病历系统中缺失的信息通过电话随访获取。本研究针对患者诊断骨转移后总生存期(overall survival after bone metastasis, OS-BM)进行讨论,定义为:患者初次诊断骨转移的时间到因任何原因导致患者死亡的时间。

1.4 统计学处理

使用SPSS 25.0版本进行分析。其中,不同组病理特征间比较应用 χ^2 检验,使用Cox比例风险回归模型评估影响胃癌骨转移患者OS-BM的因素,采用Kaplan-Meier生存曲线比较分析患者生存时间。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌骨转移患者的临床病理特征

本研究共纳入120例胃癌骨转移患者,其中男性71例、女性49例,患者年龄在25~81岁,中位年龄为61岁。104例(86.67%)患者骨转移同时合并其他内脏转移;异时骨转移患者84例(70%),即患者初次诊断胃癌时未发生骨转移,但在后续治疗或随访期间出现继发性骨转移;而初次诊断胃癌时就发现存在骨转移的同时骨转移患者仅36例(30%),见表1。本队列所有患者均接受了系统性化疗以及骨保护药物(包括双膦酸盐、地舒单抗)治疗。

2.2 胃癌同时与异时骨转移患者的临床病理特征比较

使用 χ^2 检验分析比较胃癌同时与异时骨转移患者的临床病理特征。其中,血白细胞、中性粒细胞、血白蛋白、血清CRP的差异有统计学意义(均 $P < 0.05$,表1)。具体表现为同时骨转移患者血白蛋白减少、血清CRP升高,而异时骨转移患者更容易出现血白细胞和血中性粒细胞减少。

表1 胃癌同时与异时骨转移患者的临床病理特征比较[n(%)]

变 量	总骨转移例数 (n = 120)	同时骨转移 (n = 36)	异时骨转移 (n = 84)	χ^2	P
年龄/岁				0.77	0.380
< 60	56(46.67)	19(52.78)	37(44.05)		
≥ 60	64(53.33)	17(47.22)	47(55.95)		
性别				0.01	0.903
男	71(59.17)	21(58.33)	50(59.52)		
女	49(40.83)	15(41.67)	34(40.48)		
Lauren 分型				-	0.375
肠型	10(20.00)	1(16.67)	9(20.45)		
弥漫型	27(54.00)	2(33.33)	25(56.82)		
混合型	13(26.00)	3(50.00)	10(22.73)		
病理分型				1.96	0.162
非低黏附癌	65(54.17)	23(63.89)	42(50.00)		
低黏附癌	55(45.83)	13(36.11)	42(50.00)		
转移部位				0.17	0.682
骨转移	16(13.33)	6(16.67)	10(11.90)		
合并内脏转移	104(86.67)	30(83.33)	74(88.10)		
HER2*				0.47	0.493
阴性	83(86.46)	24(92.31)	59(84.29)		
阳性	13(13.54)	2(7.69)	11(15.71)		
MMR*				0.00	1.000
pMMR	68(94.44)	20(95.24)	48(94.12)		
dMMR	4(5.56)	1(4.76)	3(5.88)		
PD-L1*				3.46	0.177
CPS < 1	34(45.33)	7(30.43)	27(51.92)		
1 ≤ CPS < 10	23(30.67)	10(43.48)	13(25.00)		
CPS ≥ 10	18(24.00)	6(26.09)	12(23.08)		
白细胞($\times 10^9/L$)				4.70	0.030
< 9.5	104(86.67)	27(75.00)	77(91.67)		
≥ 9.5	16(13.33)	9(25.00)	7(8.33)		
中性粒细胞($\times 10^9/L$)				5.13	0.023
< 6.3	98(81.67)	25(69.44)	73(86.90)		
≥ 6.3	22(18.33)	11(30.56)	11(13.10)		
血白蛋白(g/L)				7.13	0.008
< 40	61(50.83)	25(69.44)	36(42.86)		
≥ 40	59(49.17)	11(30.56)	48(57.14)		
CRP(mg/L)				3.97	0.046
< 8	60(50.00)	13(36.11)	47(55.95)		
≥ 8	60(50.00)	23(63.89)	37(44.05)		

*表示因病历记录内容不完整,相应分类中存在部分患者数据缺失。

2.3 胃癌骨转移患者的单因素与多因素生存分析

使用Cox回归分析影响胃癌骨转移患者预后的因素。单因素Cox回归结果显示,异时骨转移、CEA升高、CA125升高、LDH升高、外周血白细胞升高是胃癌骨转移患者OS-BM的危险因素(均 $P < 0.05$),而接受免疫治疗则是胃癌骨转移患者OS-BM的保护因素($P < 0.01$)。

多因素Cox回归分析提示,异时骨转移[$HR = 2.35, 95\% CI(1.47, 3.74), P < 0.01$]、血CA125升高[$HR = 1.60, 95\% CI(1.03, 2.48), P = 0.036$]、血白细胞升高[$HR = 2.15, 95\% CI(1.17, 3.92), P = 0.013$]是患者预后不良的独立危险因素,而免疫治疗是骨转移患者预后的独立保护因素($P < 0.01$,表2)。

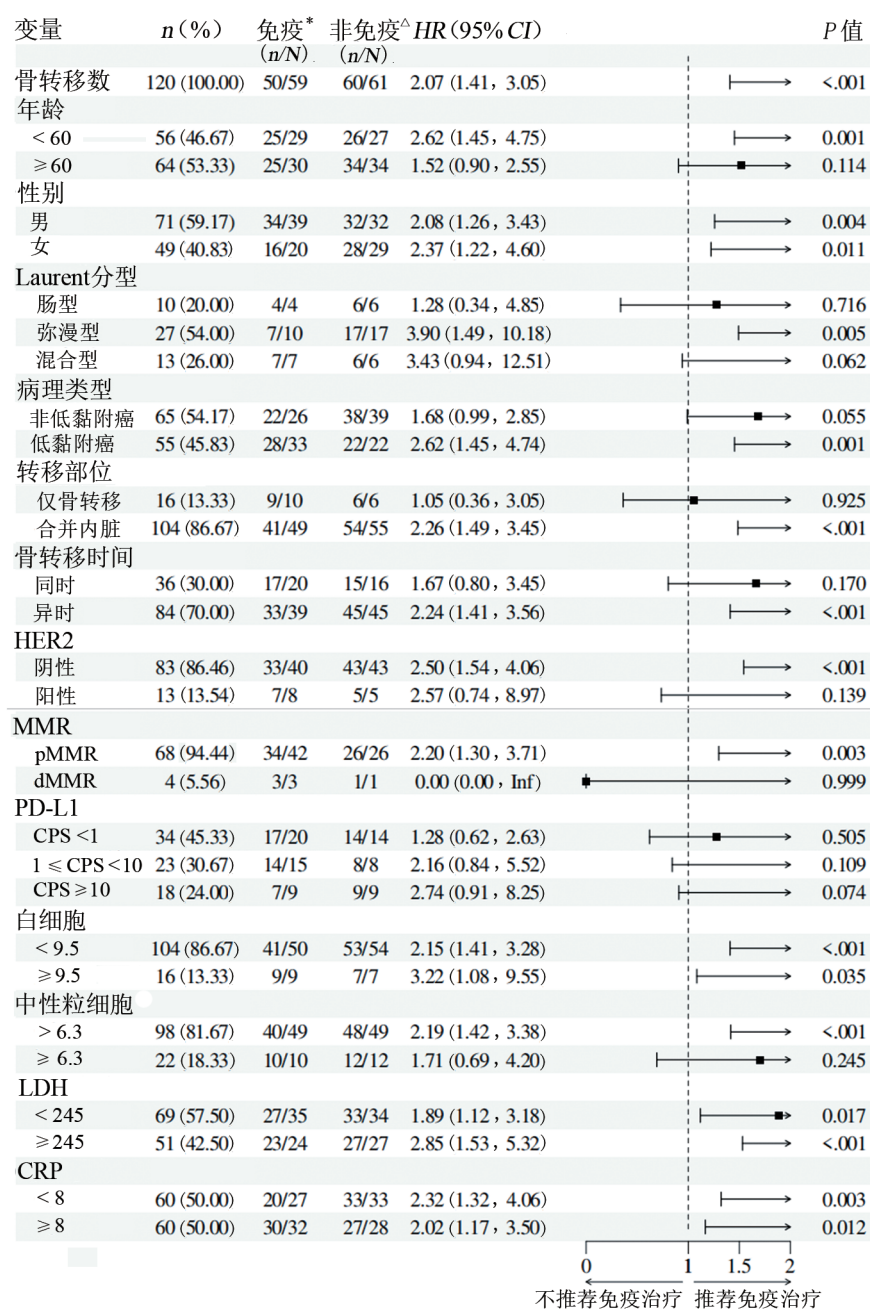
表2 胃癌骨转移患者OS-BM的Cox单因素多因素回归分析

	单因素分析					多因素分析				
	β	<i>S.E</i>	<i>Z</i>	<i>P</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	β	<i>S.E</i>	<i>Z</i>	<i>P</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)
年龄/岁										
< 60					1.00(对照组)					
≥ 60	0.32	0.20	1.60	0.110	1.37(0.93, 2.02)					
性别										
男					1.00(对照组)					
女	0.02	0.20	0.12	0.906	1.02(0.70, 1.50)					
Lauren 分型										
肠型					1.00(对照组)					
弥漫型	-0.73	0.40	-1.83	0.067	0.48(0.22, 1.05)					
混合型	-0.57	0.43	-1.31	0.189	0.57(0.24, 1.32)					
病理分型										
非低黏附癌					1.00(对照组)					
低黏附癌	-0.24	0.20	-1.21	0.228	0.79(0.54, 1.16)					
转移部位										
仅骨转移					1.00(对照组)					
合并内脏转移	-0.12	0.28	-0.43	0.668	0.89(0.51, 1.53)					
骨转移时间										
同时骨转移					1.00(对照组)					1.00(对照组)
异时骨转移	0.43	0.21	2.05	0.040	1.54(1.02, 2.33)	0.85	0.24	3.59	<.001	2.35(1.47, 3.74)
HER2										
阴性					1.00(对照组)					
阳性	-0.32	0.31	-1.02	0.309	0.73(0.39, 1.34)					
MMR										
pMMR					1.00(对照组)					
dMMR	0.70	0.53	1.32	0.186	2.01(0.71, 5.67)					
PD-L1										
CPS < 1					1.00(对照组)					
1 ≤ CPS < 10	-0.24	0.28	-0.84	0.403	0.79(0.45, 1.37)					
CPS ≥ 10	0.08	0.31	0.26	0.794	1.08(0.59, 2.00)					
免疫治疗										
是					1.00(对照组)					1.00(对照组)
否	0.73	0.20	3.69	< 0.001	2.07(1.41, 3.05)	0.81	0.21	3.93	<.001	2.26(1.50, 3.39)
靶向治疗										
是					1.00(对照组)					
否	0.31	0.23	1.37	0.169	1.37(0.88, 2.13)					
CEA(ng/mL)										
< 10					1.00(对照组)					1.00(对照组)
≥ 10	0.48	0.20	2.45	0.014	1.61(1.10, 2.37)	0.38	0.24	1.60	0.110	1.46(0.92, 2.32)
CA19-9(U/L)										
< 27					1.00(对照组)					
≥ 27	0.18	0.20	0.93	0.354	1.20(0.82, 1.76)					
CA125(U/mL)										
< 30.2					1.00(对照组)					1.00(对照组)
≥ 30.2	0.61	0.19	3.13	0.002	1.84(1.26, 2.68)	0.47	0.22	2.09	0.036	1.60(1.03, 2.48)
CA242(IU/mL)										
< 10					1.00(对照组)					
≥ 10	0.21	0.20	1.07	0.284	1.23(0.84, 1.81)					
CA724(μg/L)										
< 6.9					1.00(对照组)					
≥ 6.9	0.10	0.20	0.47	0.642	1.10(0.74, 1.64)					
白细胞(× 10 ⁹ /L)										
< 9.5					1.00(对照组)					1.00(对照组)
≥ 9.5	0.54	0.27	1.99	0.046	1.72(1.01, 2.94)	0.76	0.31	2.48	0.013	2.15(1.17, 3.92)
中性粒细胞(× 10 ⁹ /L)										
< 6.3					1.00(对照组)					
≥ 6.3	0.40	0.24	1.67	0.095	1.49(0.93, 2.39)					
LDH(U/L)										
< 245					1.00(对照组)					1.00(对照组)
≥ 245	0.54	0.19	2.80	0.005	1.72(1.18, 2.52)	0.38	0.22	1.75	0.080	1.46(0.96, 2.24)
白蛋白(g/L)										
< 40					1.00(对照组)					
≥ 40	-0.16	0.19	-0.80	0.423	0.86(0.59, 1.25)					
CRP(mg/L)										
< 8					1.00(对照组)					
≥ 8	0.17	0.19	0.90	0.366	1.19(0.82, 1.73)					

2.4 免疫治疗为主的联合治疗延长胃癌骨转移患者生存

为指导临床胃癌骨转移患者免疫治疗的应用, 针对骨转移患者有无接受免疫治疗绘制出影响胃癌骨转移患者 OS-BM 的 Cox 分析森林图(图 1), 结果显示, 年龄 < 60 岁、Lauren 分型为弥漫型、低黏附癌、骨转移同时合并其他内脏转移、异时骨转移、HER2 阴

性的患者更推荐使用免疫治疗(均 $P < 0.01$)。进一步使用 Kaplan-Meier 方法绘制生存曲线, 分析患者 OS-BM, 发现接受过免疫治疗的患者的中位 OS-BM 为 9.63 个月, 而未接受免疫治疗的患者中位 OS-BM 为 4.53 个月($P = 0.0002$, 图 2)。因此, 胃癌骨转移患者应尽早接受以免疫治疗为主的联合治疗, 以尽可能延长 OS-BM 和改善患者生存质量。



*免疫治疗; [△]非免疫治疗。

图 1 免疫治疗与胃癌骨转移患者 OS-BM 的 Cox 分析森林图

2.5 胃癌同时骨转移与异时骨转移患者的生存获益比较

前文提到异时骨转移是影响胃癌骨转移患者预后的独立危险因素, 使用 Kaplan-Meier 方法绘制同时

与异时骨转移患者生存曲线, 显示同时骨转移与异时骨转移患者的中位 OS-BM 分别为 9.38 个月和 5.8 个月($P = 0.038$, 图 3)。进一步将队列中患者分为同时骨转移与异时骨转移两组, 通过 Kaplan-Meier 方法

绘制接受不同治疗方案后患者的生存曲线,比较同时与异时骨转移患者的生存获益差异,所有入组患者均接受过系统性化疗和骨保护药物治疗,结果提示,使用免疫治疗(8.97 vs 4.17个月, $P=0.004$)或使用分子靶向药物(8.95 vs 5.47个月, $P=0.039$)均能显著延长异时骨转移患者的中位OS-BM,而两者的联合使用(10.8 vs 7.3个月, $P=0.004$;图4)可进一步延长患者生存期。但上述现象并没有在同时骨转移患者中出现,提示与异时骨转移相比,同时骨转移患者可能较难从免疫治疗和分子靶向药物治疗中受益,异时骨转移患者则应尽早进行免疫治疗或同时联合分子靶向药物以延长患者生存期。

3 讨论

以往对骨转移的研究多集中在肺癌、乳腺癌、前列腺癌等骨转移高发的癌种^[7-9],对胃癌骨转移患者的研究较少,所以缺乏对该类患者的治疗指导。近年来,胃癌骨转移发生率在逐年上升^[10-11],患者预后较差,并导致继发性远处转移,严重影响患者的生存期和生活质量^[12-13]。尽管免疫治疗在胃癌一线治疗中的应用直到2020年才通过CheckMate-649研究^[14]获得证据支持,但本研究队列中早在2015年入组的患者已经在二线治疗中尝试了免疫治疗。本研究结果表明,免疫治疗是胃癌骨转移患者预后的独立保护因素。在本队列中,相较于未联合免疫治疗的其他治疗方案,以免疫治疗为主的联合治疗策略可显著延长胃癌骨转移患者的生存时间。此外,异时骨转移是影响胃癌骨转移患者预后的独立危险因素,而异时骨转移患者比同时骨转移患者对免疫治疗及分

子靶向治疗响应更佳。但是本队列同时、异时骨转移患者例数有较大差异,因此结果可能产生偏倚,仍需进一步研究。值得注意的是,临床胃癌骨转移患者例数少、病例收集时间跨度较大。同时,现阶段发生骨转移的胃癌患者大多会被新药临床研究排除,缺乏指南层面数据。因此,对于胃癌骨转移病例的回顾性分析具有临床价值。

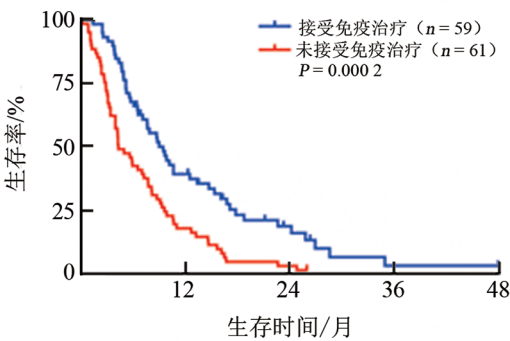


图2 免疫治疗对骨转移患者Kaplan-Meier生存曲线的影响

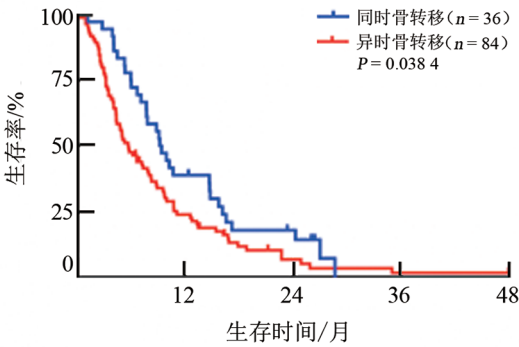


图3 同时骨转移与异时骨转移患者的Kaplan-Meier生存曲线

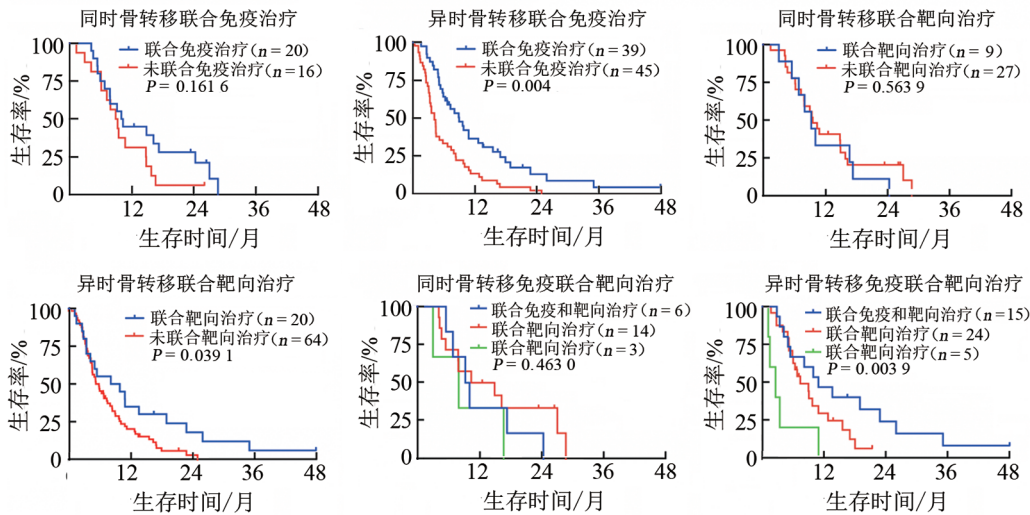


图4 胃癌同时骨转移与异时骨转移患者接受不同治疗后的Kaplan-Meier生存曲线

多项研究^[1,15]论述了骨转移后可导致继发性远处转移。本研究中的大多数胃癌患者在确诊骨转移时

同时合并其他内脏的远处转移(86.67%),不排除是骨转移灶的继发性远处转移。本队列中,胃癌同时

骨转移与异时骨转移患者也表现出不同的临床病理特征,异时骨转移患者常伴随着血白细胞和中性粒细胞减少,而同时骨转移患者则更容易发生血CRP升高和血白蛋白减少。据报道^[16],胃癌治疗常使用的铂类、氟尿嘧啶类、蒽环类等化疗药物可导致骨髓抑制,使患者造血功能减弱。本研究中,胃癌患者在确诊后均接受了系统化疗,这可能在一定程度上解释了异时骨转移患者在确诊骨转移时,其实验室检查中白细胞和中性粒细胞计数降低的现象。

在分析本队列中影响胃癌骨转移患者预后的因素中,异时骨转移、肿瘤标志物CA125和LDH升高是影响胃癌骨转移患者预后的独立危险因素。其中,血CA125和LDH升高通常表示肿瘤负荷增加^[17-18],是肿瘤进展的表现。也有研究^[19-20]证明,血清LDH是恶性肿瘤患者发生骨转移早期出现的特征性表现,同时CA125升高也与胃癌的腹膜转移和较差预后相关。临床诊疗中应注意上述指标的动态变化、预测病情发展,以便更早做出治疗方案的调整。

临床前研究^[21-22]表明,肺癌、前列腺癌的骨转移小鼠免疫检查点阻断治疗疗效差,治疗前后生存期无明显差异。同样,也有临床研究^[5, 23-24]揭示了肺癌骨转移患者表现为免疫治疗效果差、难以从免疫治疗中获益的特征。上述这些现象可能与骨转移微环境的免疫抑制特征相关^[25-27]。但本研究的结果与之相反,经过免疫治疗的胃癌骨转移患者的中位OS-BM为9.63个月,而未接受免疫治疗患者的中位OS-BM仅4.53个月($P=0.000\ 2$)。此种现象可能与不同瘤种间存在免疫治疗响应差异相关。此外,胃癌骨转移病例较少、收集时间较长,近年来胃癌治疗手段以及临床研究也在不断发展和进步^[28],上述因素均可能影响胃癌骨转移患者的预后和生存,因此仍需进一步研究来探讨和确认。

既往很少有研究针对胃癌异时骨转移与同时骨转移患者的治疗疗效差异进行分析。本研究发现,在使用同种治疗策略的情况下,异时骨转移患者免疫治疗疗效响应更佳,其中位OS-BM明显延长(8.97 vs 4.17个月),而同时骨转移患者在接受免疫治疗前后中位OS-BM无明显差异。由此可见,虽然异时骨转移是影响胃癌患者预后的危险因素,但该类患者使用免疫治疗后可明显提高其生存率。对于同时骨转移的胃癌患者,应在确诊后接受全身抗肿瘤治疗的同时尽早使用双膦酸盐^[29]、地舒单抗等骨保护药物^[30],并在发生SRE后及时进行疼痛或压迫等的对症处理,从而提高患者生存质量。但本研究未能准确统计分析异时骨转移患者接受免疫治疗与继发骨转移时间的前后关系,且同时、异时骨转移患者病例数

可能对结果有一定影响,因此可能存在一定局限性。

综上所述,胃癌骨转移发生率逐年上升,显著缩短患者生存期并严重影响患者生存质量,需引起重视。本研究详细分析了胃癌骨转移患者的临床病理特征与预后因素。尽管既往研究^[23-24]认为骨转移患者免疫治疗效果欠佳,但本研究发现免疫治疗是胃癌骨转移患者预后的独立保护因素,基于免疫治疗的联合治疗策略可显著提高患者生存率,为临床治疗提供了新思路。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] COOK G J R, THORPE M P. Bone metastases[J]. *Cancer J*, 2024, 30(3): 202-209. DOI:10.1097/PPO.0000000000000717.
- [2] KIM Y J, KIM S H, KIM J W, *et al.* Gastric cancer with initial bone metastasis: a distinct group of diseases with poor prognosis[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(16): 2810-2821. DOI:10.1016/j.ejca.2014.08.003.
- [3] TAKEI D, TAGAMI K. Management of cancer pain due to bone metastasis[J]. *J Bone Miner Metab*, 2023, 41(3): 327-336. DOI: 10.1007/s00774-022-01382-y.
- [4] 王霞. 肺癌骨转移综合治疗模式取得显著进展[J]. *中国当代医药*, 2024, 31(16): 1-3. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2024.16.002.
- [5] LANDI L, D'INCÀ F, GELIBTER A, *et al.* Bone metastases and immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 316[2025-03-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31752994/>. DOI: 10.1186/s40425-019-0793-8.
- [6] LI X, WANG L, CHEN S H, *et al.* Adverse impact of bone metastases on clinical outcomes of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(10): 2812-2819. DOI:10.1111/1759-7714.13597.
- [7] VENETIS K, PICIOTTI R, SAJJADI E, *et al.* Breast cancer with bone metastasis: molecular insights and clinical management[J/OL]. *Cells*, 2021, 10(6): 1377[2025-03-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34199522/>. DOI:10.3390/cells10061377.
- [8] ALI A, HOYLE A, HARAN Á M, *et al.* Association of bone metastatic burden with survival benefit from prostate radiotherapy in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(4): 555-563. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.7857.
- [9] SCAGLIOTTI G V, HIRSH V, SIENA S, *et al.* Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab *versus* zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(12): 1823-1829. DOI:10.1097/JTO.0b013e31826a6c2b.
- [10] TURKOZ F P, SOLAK M, KILICKAP S, *et al.* Bone metastasis from gastric cancer: the incidence, clinicopathological features, and influence on survival[J]. *J Gastric Cancer*, 2014, 14(3): 164-172. DOI:10.5230/jgc.2014.14.3.164.
- [11] SUN P C, ANTWI S O, SARTORIUS K, *et al.* Tumor microenvironment, clinical features, and advances in therapy for bone

- metastasis in gastric cancer[J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(19): 4888[2025-03-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36230816/>. DOI:10.3390/cancers14194888.
- [12] ZHAO Q W, QUAN Z, LIU S S, *et al.* Heterogeneity and prognosis of single organ metastases in gastric cancer[J/OL]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2024, 9: 61[2025-03-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39503034/>. DOI:10.21037/tgh-24-11.
- [13] IMURA Y, TATEIWA D, SUGIMOTO N, *et al.* Prognostic factors and skeletal-related events in patients with bone metastasis from gastric cancer[J/OL]. *Mol Clin Oncol*, 2020, 13(4): 31[2025-03-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32765878/>. DOI:10.3892/mco.2020.2101.
- [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. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
- [15] REN G W, ESPOSITO M, KANG Y B. Bone metastasis and the metastatic niche[J]. *J Mol Med*, 2015, 93(11): 1203-1212. DOI: 10.1007/s00109-015-1329-4.
- [16] ZRAIK I M, HEB-BUSCH Y. Management von nebenwirkungen der chemotherapie und deren langzeitfolgen[J]. *Der Urol*, 2021, 60(7): 862-871. DOI:10.1007/s00120-021-01569-7.
- [17] 吴世祯, 林榕波. NLR、PLR、LDH联合检测对转移性胃癌免疫治疗的预后价值[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2025, 32(2): 189-198. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.02.007.
- [18] EMOTO S, ISHIGAMI H, YAMASHITA H, *et al.* Clinical significance of CA125 and CA72-4 in gastric cancer with peritoneal dissemination[J]. *Gastric Cancer*, 2012, 15(2): 154-161. DOI: 10.1007/s10120-011-0091-8.
- [19] RANA N A, MAHMOOD A, ROBERT H M, *et al.* Laboratory evaluation and pathological features of bone marrow metastasis in non-haematological malignancies[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2022, 32(10): 1367-1369. DOI:10.29271/jcsp.2022.10.1367.
- [20] WEBB A, SCOTT-MACKIE P, CUNNINGHAM D, *et al.* The prognostic value of serum and immunohistochemical tumour markers in advanced gastric cancer[J]. *Eur J Cancer*, 1996, 32A(1): 63-68. DOI: 10.1016/0959-8049(95)00504-8.
- [21] ASANO Y, YAMAMOTO N, DEMURA S, *et al.* The therapeutic effect and clinical outcome of immune checkpoint inhibitors on bone metastasis in advanced non-small-cell lung cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 871675[2025-03-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35433422/>. DOI:10.3389/fonc.2022.871675.
- [22] WANG K Y, GU Y, LIAO Y H, *et al.* PD-1 blockade inhibits osteoclast formation and murine bone cancer pain[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(7): 3603-3620. DOI:10.1172/JCI133334.
- [23] JOSEPH G J, JOHNSON D B, JOHNSON R W. Immune checkpoint inhibitors in bone metastasis: Clinical challenges, toxicities, and mechanisms[J/OL]. *J Bone Oncol*, 2023, 43: 100505 [2025-03-09]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbo.2023.100505>. DOI: 10.1016/j.jbo.2023.100505.
- [24] ZHU Y J, CHANG X S, ZHOU R, *et al.* Bone metastasis attenuates efficacy of immune checkpoint inhibitors and displays “cold” immune characteristics in non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2022, 166: 189-196. DOI:10.1016/j.lungcan.2022.03.006.
- [25] REINSTEIN Z Z, PAMARTHY S, SAGAR V, *et al.* Overcoming immunosuppression in bone metastases[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 117: 114-127. DOI:10.1016/j.critrevonc.2017.05.004.
- [26] YIN J J, POLLOCK C B, KELLY K. Mechanisms of cancer metastasis to the bone[J]. *Cell Res*, 2005, 15(1): 57-62. DOI: 10.1038/sj.cr.7290266.
- [27] ARELLANO D L, JUÁREZ P, VERDUGO-MEZA A, *et al.* Bone microenvironment-suppressed T cells increase osteoclast formation and osteolytic bone metastases in mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2022, 37(8): 1446-1463. DOI:10.1002/jbmr.4615.
- [28] ZENG Y J, JIN R U. Molecular pathogenesis, targeted therapies, and future perspectives for gastric cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3): 566-582. DOI:10.1016/j.semcancer.2021.12.004.
- [29] WANI S A, QUDRAT S, ZUBAIR H, *et al.* Role of osteoclast inhibitors in prostate cancer bone metastasis; a narrative review[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2025, 31(1): 119-127. DOI: 10.1177/10781552241275943.
- [30] 朱志朋, 虞淦军, 许炜. 地舒单抗联合免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌骨转移中的临床研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(5): 528-534. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.05.014.
- [31] YIN S, ZHAI X H, LI Y Y, *et al.* Bone metastasis mediates poor prognosis in early-onset gastric cancer: insights into immune suppression, coagulopathy, and inflammation[J/OL]. *Cancer Med*, 2025, 14(5): e70737[2025-03-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40040540/>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40040540/>. DOI: 10.1002/cam4.70737.

[收稿日期] 2025-03-10

[修回日期] 2025-06-17

[本文编辑] 党瑞山