

窦性心动过缓在信迪利单抗联合化疗治疗晚期胃腺癌疗效中的预测价值

朱忠平, 董娟娟*

安徽医科大学第四附属医院肿瘤内科, 安徽 合肥

收稿日期: 2025年12月9日; 录用日期: 2026年1月2日; 发布日期: 2026年1月14日

摘 要

目的: 探讨窦性心动过缓在接受信迪利单抗联合化疗治疗晚期胃腺癌中的预后预测价值。方法: 回顾性分析2022年1月1日至2025年1月1日在安徽医科大学第四附属医院(附属巢湖医院)接受信迪利单抗联合化疗一线治疗的晚期胃腺癌患者68例临床资料。评估窦性心动过缓(Sinus Bradycardia, SBc)与无进展生存期(PFS)的关系。结果: 在68例患者中, 16例(23.5%)患者发生SBc。发生SBc组患者的中位PFS显著优于未发生SBc组(11.1个月vs 5.9个月; $P < 0.001$); 未发生腹腔转移患者的PFS优于发生腹腔转移患者(6.7个月vs 5.1个月; $P = 0.028$)。COX回归分析表明SBc的发生是PFS的独立预测因子(HR6.176, 95% CI 2.349~16.240, $P < 0.001$)。结论: SBc与信迪利单抗联合化疗治疗胃腺癌患者的疗效相关, 可能是一种抗肿瘤免疫反应的临床指标。

关键词

胃腺癌, 信迪利单抗, 窦性心动过缓, 化疗, 预后

Predictive Value of Sinus Bradycardia in the Efficacy of Sintilimab Combined with Chemotherapy for Advanced Gastric Adenocarcinoma

Zhongping Zhu, Juanjuan Dong*

Department of Medical Oncology, The Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: December 9, 2025; accepted: January 2, 2026; published: January 14, 2026

*通讯作者。

文章引用: 朱忠平, 董娟娟. 窦性心动过缓在信迪利单抗联合化疗治疗晚期胃腺癌疗效中的预测价值[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 1247-1256. DOI: 10.12677/acm.2026.161162

Abstract

Objective: To investigate the prognostic value of sinus bradycardia in patients with advanced gastric adenocarcinoma treated with sintilimab combined with chemotherapy. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 68 patients with advanced gastric adenocarcinoma who received first-line treatment with sintilimab combined with chemotherapy at the Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University (Affiliated Chaohu Hospital) between January 1, 2022, and January 1, 2025. The relationship between sinus bradycardia (SBc) and progression-free survival (PFS) was evaluated. **Results:** Among the 68 patients, 16 (23.5%) developed SBc. The median PFS in the SBc group was significantly longer than that in the non-SBc group (11.1 months vs. 5.9 months; $P < 0.001$). COX regression analysis indicated that the occurrence of SBc was an independent predictor of PFS (HR 6.176, 95% CI 2.349~16.240, $P < 0.001$). **Conclusion:** SBc is associated with the efficacy of sintilimab combined with chemotherapy in patients with gastric adenocarcinoma and may serve as a clinical indicator of anti-tumor immune response.

Keywords

Gastric Adenocarcinoma, Sintilimab, Sinus Bradycardia, Chemotherapy, Prognosis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌是全球第六大最常见的恶性肿瘤,也是癌症相关死亡的第三大原因,其中以腺癌最为常见[1]。早期肿瘤的治疗主要以手术切除为主,但是大多数患者是在晚期或转移期被诊断出来,因此限制了其治疗方式[2]。近年来,免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitor, ICI)彻底改变了恶性肿瘤的治疗,被认为是最有前途的实体瘤疗法;临床研究表明,联合 PD-1 抑制剂的治疗可有效作为胃腺癌的一线治疗[3][4]。信迪利单抗作为一种重组全人源化 IgG4 的抗 PD-1 单克隆抗体,可与 PD-1 受体结合并阻断其与 PD-L1 和 PD-L2 的相互作用,表现出强大的抗肿瘤作用[5]。研究表明,信迪利单抗联合化疗在晚期胃腺癌治疗中呈现出积极的疗效和良好的安全性,成为晚期胃癌患者的标准治疗方法[6]。但同时也会带来多种免疫相关不良事件,比如皮肤毒性、呼吸系统毒性、心脏毒性、胃肠道毒性、内分泌系统毒性等[7]。其中,心脏毒性常见的有心肌炎、心律失常、心包炎、心脏传导阻滞等,虽然心律失常的总发病率通常在 5%到 12%,但在最初 30 天内观察到的不良心血管事件中,心律失常占了三分之二[8][9]。窦性心动过缓作为心律失常的一种,大多情况下的影响是短暂的,不会造成长期影响,但严重时也需要紧急治疗。目前,窦性心动过缓与免疫联合化疗治疗胃癌的疗效关系并不明确,临床也缺乏疗效的有效预测手段,因此,探讨窦性心动过缓与胃腺癌患者预后的关系具有重要的临床意义。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

回顾性分析 2022 年 1 月至 2025 年 1 月在安徽医科大学第四附属医院(附属巢湖医院)肿瘤科接受信迪利单抗联合化疗一线治疗的 68 例胃腺癌患者临床资料。入选标准:① 年龄 ≥ 18 岁;② 病理组织学证实为胃腺癌;③ 至少接受 2 个疗程的信迪利单抗联合化疗的一线治疗;④ 有可测量病灶且有以 CT 为

基础的疗效评估; ⑤ 治疗前有基线心电图, 治疗后每周期进行心电图监测。排除标准: ① 信迪利单抗治疗前未进行心电图检测; ② 腺癌以外的病理类型; ③ 心脏基础疾病者、自身免疫系统疾病者。该研究已获得患者的知情同意, 本研究经安徽医科大学附属巢湖医院医学伦理委员会批准(批准号: KYXM-202509-008)。

2.2. 方法

收集患者的基本资料: 年龄、性别、身体质量指数(Body Mass Index, BMI)、美国东部肿瘤协作组行为状态评分(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS)、合并基础疾病、肿瘤转移情况、最佳疗效评估、心电图等。同时收集患者开始使用信迪利单抗联合化疗治疗之前的 2 周内血常规及肝功能结果, 计算出中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、乳酸脱氢酶(LDH)。本研究根据 WHO 标准将患者按年龄分为两组: <65 岁组与≥65 岁组。

2.3. 最佳疗效评估

根据实体瘤疗效评价标准(RECIST1.1)进行评估, 分为完全缓解(Complete Response, CR)、部分缓解(Partial Response, PR)、疾病稳定(Stable Disease, SD)和疾病进展(Progressive Disease, PD)。客观缓解率(Objective Response Rate, ORR)定义为治疗期间达到 CR 或 PR 的患者比例, 疾病控制率(Disease Control Rate, DCR)定义为达到 CR、PR 和 SD 的患者比例。从基线开始, 患者每 2 个周期接受 CT 检查评估疗效。无进展生存期(Progression free survival, PFS)为从应用免疫联合治疗开始计算到疾病进展或死亡或最后一次随访的时间。末次随访时间为 2025 年 9 月 8 日。

2.4. 心电图评估

收集患者在治疗前 3 周内和每周期检测的心电图数据。将治疗后出现 2 次/2 次以上窦性心动过缓的患者分为 SBc 组; 其余为非 SBc 组, 分析两组间的 PFS。根据我院心电图室测定结果: 正常心率参考范围 60~100 次/分。窦性心动过缓定义为心率低于 60 次/分。

2.5. 统计学分析

采用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。计量资料以中位数(四分位数) [M (IQR)]表示; 计数资料以例数(百分数)表示。有序变量分析、连续变量分析采用 Mann-Whitney U 检验; 分类变量分析采用卡方检验或 Fisher 精确检验。使用 Kaplan-Meier 法绘制 PFS 曲线, log rank 检验法比较两组患者的 PFS。应用 COX 回归模型分析与 PFS 独立相关的因素, 包括年龄、ECOG 评分、有无腹腔转移、SBc 的发生与否。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 患者特征

本研究 68 例接受信迪利单抗联合化疗一线治疗的胃癌患者中, <65 岁为 20 例, ≥65 岁为 48 例; 男性为 52 例, 女性为 16 例; ECOG PS 评分: 0~1 分为 40 例, 2 分为 28 例; PLR、NLR、LDH 等具体结果见表 1。

3.2. 两组患者临床特征比较

16 例(23.5%)患者发生 SBc。SBc 组与非 SBc 组在年龄、性别、BMI、ECOG 评分、PLR、NLR 等方面差异无统计学意义($P > 0.05$) (见表 2)。

Table 1. Basic characteristics of the patients (n = 68)
表 1. 患者的基本特征(n = 68)

临床特征	例数(n)	比例(%)
性别		
女	16	23.5
男	52	76.5
年龄		
<65 岁	20	29.4
≥65 岁	48	70.6
ECOG PS 评分		
0~1	40	58.8
2	28	41.2
合并基础疾病		
无	48	70.6
有	20	29.4
NLR		
<3.0	34	50.0
≥3.0	33	48.5
PLR		
<150.4	33	48.5
≥150.4	34	50.0
LDH		
<250 U/L	31	45.6
≥250 U/L	23	33.8
有无发生 SBc		
无	52	76.5
有	16	23.5

注：ECOG PS 评分，美国东部肿瘤协作组活动状况评分；NLR，中性粒细胞/淋巴细胞比值；PLR，血小板/淋巴细胞比值；LDH，乳酸脱氢酶。

Table 2. Analysis of clinical characteristics between the two groups
表 2. 两组患者的临床特征分析

临床特征	非 SBc 组 (n = 52)	SBc 组 (n = 16)	统计值	P 值
性别[n (%)]				1.000
女	12 (75.0)	4 (25.0)		
男	40 (76.9)	12 (23.1)		

续表

年龄[n (%)]			$\chi^2 = 0.659$	0.417
<65 岁	14 (70.0)	6 (30.0)		
≥65 岁	38 (79.2)	10 (20.8)		
BMI [M (IQR), kg/m ²]	20.38 (19.05~22.56)	20.31 (18.34~22.09)		0.484
ECOG 评分[n (%)]			$\chi^2 = 0.117$	0.733
0~1 分	30 (75.0)	10 (25.0)		
2 分	22 (78.6)	6 (21.4)		
合并基础疾病[n (%)]			$\chi^2 = 0.017$	0.897
无	36 (75.0)	12 (25.0)		
有	16 (80.0)	4 (20.0)		
NLR [n (%)]			$\chi^2 = 1.162$	0.281
<3.0	24 (70.6)	10 (29.4)		
≥3.0	27 (81.8)	6 (18.2)		
PLR [n (%)]			$\chi^2 = 0.255$	0.614
<150.4	26 (78.8)	7 (21.2)		
≥150.4	25 (73.5)	9 (26.5)		
LDH [n (%)]			$\chi^2 = 0.016$	0.899
<250 U/L	24 (77.4)	7 (22.6)		
≥250 U/L	19 (82.6)	4 (17.4)		

注: P < 0.05 差异有统计学意义。

3.3. 与最佳疗效评估相关的因素

在 68 例胃腺癌患者的疗效评价中, 没有患者达到 CR, 达到 PR 的患者有 14 例(20.59%), 达到 SD 的患者有 40 例(58.82%), 达到 PD 的患者有 14 例(20.59%); ORR 为 20.59%, DCR 为 79.41%。疗效在性别、ECOG 评分、PLR、NLR 等方面差异无统计学意义(P > 0.05) (见表 3); 在 SBc 上有统计学意义, 发生 SBc 组比未发生 SBc 组的疗效更好(P = 0.008)。

Table 3. Factors associated with therapeutic efficacy

表 3. 与疗效相关的因素

组别	PD [n (%)]	SD [n (%)]	PR [n (%)]	统计值(Z/P)
有无发生 SBc				-2.653/0.008
无	14 (26.9)	30 (57.7)	8 (15.4)	
有	0 (0.0)	10 (62.5)	6 (37.5)	
腹腔转移				-1.525/0.127
无	5 (12.5)	26 (65.0)	9 (22.5)	
有	9 (32.1)	14 (50.0)	5 (17.9)	

续表

淋巴结转移				-0.823/0.410
无	6 (30.0)	10 (50.0)	4 (20.0)	
有	8 (16.7)	30 (62.5)	10 (20.8)	
肝转移				-0.802/0.423
无	11 (23.9)	26 (56.5)	9 (19.6)	
有	3 (13.6)	14 (63.6)	5 (22.7)	
性别				-0.442/0.658
女	4 (25.0)	9 (56.3)	3 (18.8)	
男	10 (19.2)	31 (59.6)	11 (21.2)	
年龄				-0.832/0.410
<65 岁	5 (25.0)	12 (60.0)	3 (15.0)	
≥65 岁	9 (18.8)	28 (58.3)	11 (22.9)	
ECOG 评分				-1.143/0.253
0~1 分	8 (20.0)	21 (52.5)	11 (27.5)	
2 分	6 (21.4)	19 (67.9)	3 (10.7)	
合并基础疾病				-0.823/0.410
无	8 (16.7)	30 (62.5)	10 (20.8)	
有	6 (30.0)	10 (50.0)	4 (20.0)	
NLR				-0.571/0.568
<3.0	8 (23.5)	19 (55.9)	7 (20.6)	
≥3.0	5 (15.2)	21 (63.6)	7 (21.2)	
PLR				-0.193/0.847
<150.4	6 (18.2)	21 (63.6)	6 (18.2)	
≥150.4	7 (20.6)	19 (55.9)	8 (23.5)	
LDH				-0.956/0.339
<250 U/L	7 (22.6)	20 (64.5)	4 (12.9)	
≥250 U/L	6 (26.1)	9 (39.1)	8 (34.8)	

注: P < 0.05 差异有统计学意义。

3.4. 与预后相关的因素

所有患者的中位 PFS 为 6.3 个月(四分位数 3.7~10.6 个月)。发生 SBc 组与未发生 SBc 组的 Kaplan-Meier 曲线见图 1, 发生 SBc 组患者的中位 PFS 为 11.1 个月(四分位数 4.1~14.3 个月), 显著大于未发生 SBc 患者(中位 PFS 为 5.9 个月, 四分位数 3.2~8.5 个月), 差异有统计学意义(对数秩检验 P < 0.001)。有无发生腹腔转移患者的 Kaplan-Meier 曲线见图 2, 未发生腹腔转移的患者 PFS 存在明显优势(对数秩检验 P = 0.028)。在多变量 COX 回归分析中, 包括年龄、ECOG 评分、腹腔转移和有无发生 SBc, SBc 的发生是 PFS 的独立预测因子(HR 6.176, 95% CI 2.349~16.240, P < 0.001)。见表 4。

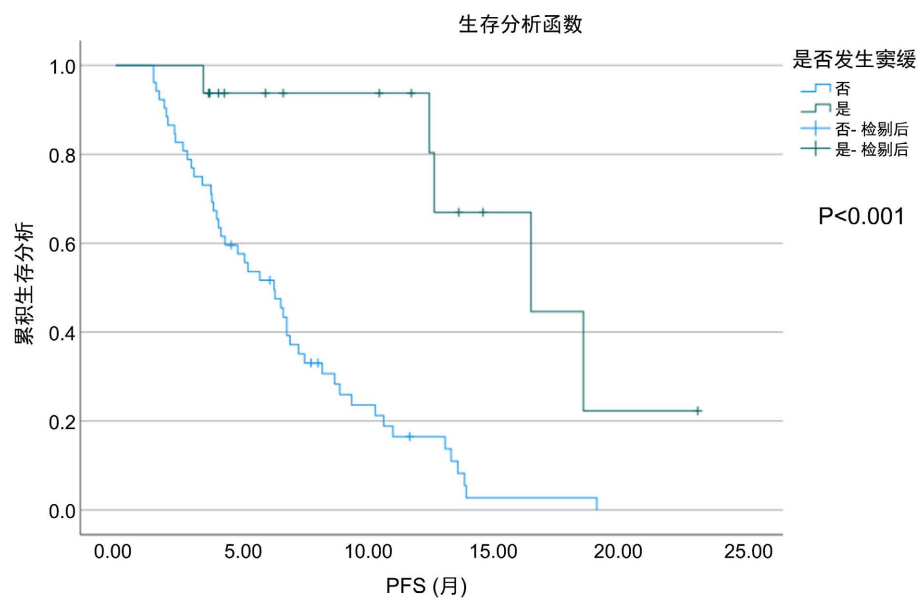


Figure 1. KM curve analysis of PFS in patients grouped by the occurrence of sinus bradycardia
图 1. 是否发生窦缓分组患者 PFS 的 KM 曲线分析

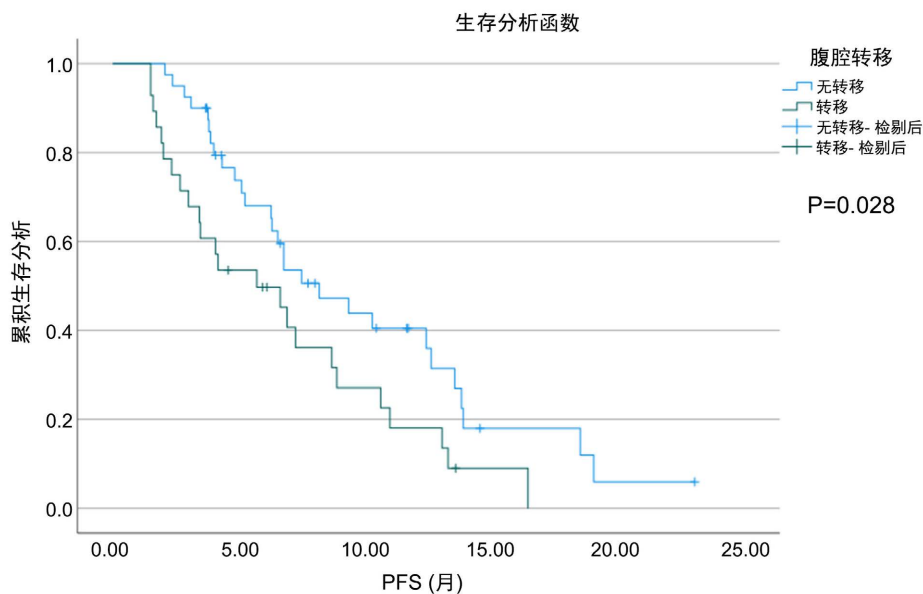


Figure 2. KM curve analysis of PFS in patients grouped by the presence of abdominal metastasis
图 2. 有无发生腹腔转移分组患者 PFS 的 KM 曲线分析

Table 4. Multivariate COX regression analysis

表 4. 多变量 COX 回归分析

因素	HR (95% CI)	P 值
有无发生 SBc	6.176 (2.349~16.240)	<0.001
腹腔转移	0.584 (0.322~1.060)	0.077
年龄	1.383 (0.729~2.625)	0.321
ECOG 评分	0.748 (0.416~1.344)	0.332

4. 讨论

免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitor, ICI)在临床上广泛应用于癌症治疗, 疗效显著, 成为晚期胃癌的一线治疗方案, 但同时也带来了一系列免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs), 当前研究者们多集中在 irAEs 的研究上, irAEs 与预后的关系研究并不多, 本研究着重探讨免疫联合化疗出现 SBc 与预后的关系[10] [11]。本研究报道了接受信迪利单抗联合化疗一线治疗晚期胃腺癌患者中 SBc 的发生率及对预后的预测价值。在既往文献报道中, 免疫相关心律失常不良事件的发生率通常在 5%到 12%之间[9]。而本研究纳入的 68 例患者中, 16 例(23.5%)患者发生 SBc, 这可能与各项研究探讨的心律失常类型、随访时间和肿瘤类型不同有关。ICI 作为晚期恶性肿瘤治疗的新选择, 其临床缓解率却仅为 15%~60%, 所以寻找有价值的预后因素极为重要[12]。既往多项研究表明 NLR 和 PLR 等外周血炎症标志物可以评估胃癌患者的临床诊断和预后[13]。这是因为许多炎症介质可以促进血管生成, 诱导细胞突变和 DNA 损伤, 触发炎症级联反应, 导致组织萎缩, 但炎症状态同时会损害免疫应答, 促进肿瘤的免疫逃逸, 最终驱动肿瘤进展和侵袭[14]。也有 Aldemir 等人报道了相反的结果, 认为 PLR 并不影响原位胃癌患者的预后[15]。本研究是以中位数为截断值, 将 PLR 分为 $PLR < 150.4$ 和 $PLR \geq 150.4$ 两组, 研究结果与后者相似, PLR 不影响胃癌患者预后。本研究 K-M 曲线分析结果表明未发生腹腔转移和发生 SBc 患者的 PFS 存在明显优势, 且在后续的 COX 回归分析中证实了 SBc 的发生是 PFS 的独立预测因素, 而腹腔转移在结果中未显示出意义, 可能是因为样本量小, 在后续研究中可扩大样本量进一步研究。既往多项报道中也证实了我们的研究结果, irAEs 的发生是包括 GAC 在内的许多肿瘤 ICI 治疗的良好预测因子, irAEs 的发生与 PFS 的延长有关[16]-[18]。

接受 ICIs 治疗的晚期肿瘤患者发生 irAEs 主要是由于肿瘤细胞呈递的抗原与正常细胞相似, 这种抗原共享或交叉反应可能会导致 T 细胞不仅攻击肿瘤细胞, 也会对正常组织产生免疫应答, 同时激活的免疫系统也可能攻击这些非肿瘤部位[19]。多项临床研究表明 irAEs 发生与肿瘤预后相关, 如 Lu L, Xing K 等人报道 irAEs (尤其是皮疹)与肝细胞癌的预后相关[20]。Ando 等人发现, 在 108 名接受纳武利尤单抗或派姆单抗治疗的胃癌患者中, irAE 与 PFS 的改善(HR, 2.08; 95% CI, 1.34~3.21)相关[21]。Joseph L 等人发现, 免疫相关心律失常与肿瘤预后相关, ORR 更高[22]。本研究结果也证实了这一点, 发生 SBc 胃癌患者的预后比未发生 SBc 的预后好, 因此加强 irAEs 的监测尤为关键。

本研究存在一些不足之处: (1) 这是一项单中心、小样本的回顾性研究, 未能排除药物等混杂因素, 研究结论还有待通过多中心、前瞻性队列研究进行验证, 并设计相关的转化研究, 通过检测患者血清中的自身抗体或细胞因子来探索潜在机制; (2) 研究仅纳入了既往无自身免疫性疾病的胃腺癌患者, SBc 与既往自身免疫性疾病患者预后的相关性需要进一步探讨。我们的研究仅为关联性和假设生成研究, SBc 对免疫联合化疗治疗胃腺癌疗效的预测价值有待进一步验证, 它可能会激励其他研究人员寻找 SBc 在其他肿瘤中的预测价值。

基金项目

安徽省高校自然科学基金项目(项目编号: 2023AH050687)。

参考文献

- [1] Zhang, L., Wang, W., Ge, S., Li, H., Bai, M., Duan, J., et al. (2023) Sintilimab Plus Apatinib and Chemotherapy as Second-/Third-Line Treatment for Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: A Prospective, Single-Arm, Phase II Trial. *BMC Cancer*, 23, Article No. 211. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10661-4>
- [2] Wang, G., Huang, Y., Zhou, L., Yang, H., Lin, H., Zhou, S., et al. (2024) Immunotherapy and Targeted Therapy as First-

- Line Treatment for Advanced Gastric Cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **198**, Article ID: 104197. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104197>
- [3] Jiang, H., Yu, X., Li, N., Kong, M., Ma, Z., Zhou, D., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Neoadjuvant Sintilimab, Oxaliplatin and Capecitabine in Patients with Locally Advanced, Resectable Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: Early Results of a Phase 2 Study. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e003635. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003635>
 - [4] Wang, Y., Zhao, J., Yu, H., Wang, J., Zhang, N. and Cao, B. (2021) Efficacy and Safety of Sintilimab-Based Regimens against Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **17**, 1234-1240. https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_856_21
 - [5] Lu, G., Tu, J., Tu, J. and Jiang, R. (2025) Case Report: Chemotherapy Plus Sintilimab for the Treatment of Gastroesophageal Junction Hepatoid Adenocarcinoma with Liver Metastasis: A Case Study with Literature Review. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1513604. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1513604>
 - [6] Tan, S., Zheng, Q., Zhang, W., Zhou, M., Xia, C. and Feng, W. (2024) Prognostic Value of Inflammatory Markers NLR, PLR, and LMR in Gastric Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1408700. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1408700>
 - [7] He, X., Du, B., Wu, T. and Shen, H. (2024) Prognostic Analysis of Related Factors of Adverse Reactions to Immunotherapy in Advanced Gastric Cancer and Establishment of a Nomogram Model. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **16**, 1268-1280. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v16.i4.1268>
 - [8] Tocchetti, C.G., Farmakis, D., Koop, Y., Andres, M.S., Couch, L.S., Formisano, L., *et al.* (2024) Cardiovascular Toxicities of Immune Therapies for Cancer—A Scientific Statement of the Heart Failure Association (HFA) of the esc and the esc Council of Cardio-Oncology. *European Journal of Heart Failure*, **26**, 2055-2076. <https://doi.org/10.1002/ehhf.3340>
 - [9] Palaskas, N.L., Ali, H., Koutroumpakis, E., Ganatra, S. and Deswal, A. (2024) Cardiovascular Toxicity of Immune Therapies for Cancer. *BMJ*, **385**, e075859. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075859>
 - [10] Zhao, C. (2024) Correlation between Thyroid Dysfunction and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Advanced Solid Tumors. *Discover Oncology*, **15**, Article No. 663. <https://doi.org/10.1007/s12672-024-01546-4>
 - [11] 阴明妹. 信迪利单抗联合 SOX 方案在 HER-2 阴性晚期胃癌一线治疗的疗效及疗效预测因子分析[D]: [硕士学位论文]. 开封: 河南大学, 2023.
 - [12] 顾晓凌, 吴冠楠, 王栋, 等. 免疫检查点抑制剂相关甲状腺不良事件对 PD-1 单抗治疗非小细胞肺癌的预测价值[J]. 东南国防医药, 2023, 25(1): 7-12.
 - [13] Ou, W., Zhou, C., Zhu, X., Lin, L. and Xu, Q. (2021) Prognostic Significance of Preoperative Lymphocyte-To-C-Reactive Protein Ratio in Patients with Non-Metastatic Colorectal Cancer. *OncoTargets and Therapy*, **14**, 337-346. <https://doi.org/10.2147/ott.s290234>
 - [14] LV, B., Wang, Y., Ma, D., Cheng, W., Liu, J., Yong, T., *et al.* (2022) Immunotherapy: Reshape the Tumor Immune Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 744142. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.844142>
 - [15] Ogata, T., Satake, H., Ogata, M., Hatachi, Y., Inoue, K., Hamada, M., *et al.* (2018) Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio as a Predictive or Prognostic Factor for Gastric Cancer Treated with Nivolumab: A Multicenter Retrospective Study. *OncoTarget*, **9**, 34520-34527.
 - [16] Zhang, T., Lv, H., Li, J., Zhang, S., Zhang, J., Wang, S., *et al.* (2024) The Impact of Immune-Related Adverse Events on the Outcome of Advanced Gastric Cancer Patients with Immune Checkpoint Inhibitor Treatment. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1503316. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1503316>
 - [17] Niu, C., Zhu, K., Zhang, J., Joshi, U., Liu, H., Zahid, S., *et al.* (2023) Analysis of Immune-Related Adverse Events in Gastrointestinal Malignancy Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *International Journal of Cancer*, **154**, 1261-1271. <https://doi.org/10.1002/ijc.34813>
 - [18] Wang, H., Chen, J., Gao, W., Wu, Y., Wang, X., Lin, F., *et al.* (2024) Construction of a Nomogram with Irae and Clinic Character to Predict the Survival of Advanced G/GEJ Adenocarcinoma Patients Undergoing Anti-PD-1 Treatment. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1432281. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1432281>
 - [19] Hao, W., Liu, W., Chang, R., Yang, M., Xin, K., Liu, J., *et al.* (2024) Safety and Clinical Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Gastric Cancer in the Real World. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **150**, Article No. 180. <https://doi.org/10.1007/s00432-024-05703-8>
 - [20] Lu, L., Xing, K., Wei, W., Ling, Y., Li, P., Li, S., *et al.* (2021) Immune-related Adverse Events Predict Responses to PD-1 Blockade Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Cancer*, **149**, 959-966. <https://doi.org/10.1002/ijc.33609>
 - [21] Fukushima, T., Kobayashi, S. and Ueno, M. (2024) The Correlation between Immune-Related Adverse Events and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **54**, 949-958.

<https://doi.org/10.1093/jjco/hyae067>

- [22] Joseph, L., Nickel, A.C., Patel, A., *et al.* (2021) Incidence of Cancer Treatment Induced Arrhythmia Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of Atrial Fibrillation*, **13**, Article 2461. <https://doi.org/10.4022/jafib.2461>