

# 胃癌免疫治疗最新进展与挑战

谢靖 许浩 罗道莲

西藏阜康肿瘤医院, 西藏拉萨, 850000;

**摘要:** 胃癌作为全球范围内高发且预后较差的恶性肿瘤之一, 其治疗手段一直是肿瘤领域研究的重点。近年来, 免疫治疗尤其是免疫检查点抑制剂的出现, 为胃癌治疗带来了革命性的突破, 临床应用从晚期胃癌一线治疗逐步拓展至可切除局部进展期胃癌的围手术期治疗。本文旨在综述胃癌免疫治疗的最新进展, 重点介绍免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗、细胞免疫疗法等在胃癌治疗中的应用现状, 并分析了当前胃癌免疫治疗面临的挑战, 旨在为胃癌免疫治疗的进一步研究和临床应用提供参考。

**关键词:** 胃癌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 临床研究; 治疗挑战

**DOI:** 10.69979/3029-2808.26.02.056

胃癌是全球最常见且致命的恶性肿瘤之一, 胃癌在全球发病率中位居第六, 是癌症相关死亡的第三大原因, 有数据表明, 每年胃癌新增病例超过 100 万例, 死亡人数约为 76.9 万。晚期胃癌 (AGC) 患者预后较差, 5 年生存率低于 5%<sup>[1]</sup>。传统的手术、放疗、化疗等治疗方法, 虽然有一定的疗效, 仍有相当比例出现复发或转移的风险。免疫治疗通过激活患者自身的免疫系统来识别和攻击肿瘤细胞, 近年来, 随着免疫学研究不断深入, 免疫系统在肿瘤发生、发展和治疗中的作用逐渐受到重视, 其独特的作用机制和持久的疗效潜力为胃癌患者带来了新的希望<sup>[2]</sup>。然而, 胃癌免疫治疗在临床应用中仍面临诸多挑战, 需要进一步深入研究和探索。本文将对这一领域的关键进展和现存挑战进行综述。

## 1 免疫治疗概述

免疫治疗是利用人体免疫系统对抗疾病, 在肿瘤免疫治疗中, 其核心原理是打破肿瘤微环境中的免疫抑制状态, 激活免疫系统对肿瘤细胞的识别和杀伤能力。肿瘤细胞在发生发展过程中, 会通过多种机制逃避免疫系统的监视和攻击, 如表达免疫检查点分子抑制免疫细胞活性、分泌免疫抑制因子改变肿瘤微环境等。免疫治疗旨在通过干预这些免疫逃逸机制, 恢复免疫系统对肿瘤细胞的正常免疫应答。区别于手术、化疗、放疗等传统手段, 免疫治疗作用于免疫系统, 具有精准性强、长期获益潜力大的特点<sup>[3]</sup>。免疫治疗主要包括免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗、细胞免疫疗法、非特异性免疫调节剂治疗等<sup>[4]</sup>。

## 2 免疫检查点抑制剂在胃癌治疗中的应用

### 2.1 免疫检查点的作用机制

免疫检查点是免疫系统的一类调节分子, 其主要功能是维持免疫系统的稳态, 防止免疫细胞过度活化导致自身免疫性疾病<sup>[5]</sup>。在肿瘤微环境中, 肿瘤细胞可利用免疫检查点通路来逃避机体的免疫监视。PD - 1/PD - L1 通路和 CTLA - 4 通路是目前研究最为广泛的免疫检查点。PD - L1 表达于肿瘤细胞和肿瘤微环境中的其他细胞表面, 当 PD - L1 与 T 细胞表面的 PD - 1 结合时, 可向 T 细胞传递抑制信号, 抑制 T 细胞的活化、增殖和细胞毒性功能, 使肿瘤细胞得以逃避 T 细胞的杀伤<sup>[6]</sup>。CTLA - 4 主要表达于活化的 T 细胞表面, 与 T 细胞受体 (TCR) 竞争性结合抗原呈递细胞表面的共刺激分子 B7, 从而抑制 T 细胞的初始活化<sup>[7]</sup>。

### 2.2 免疫检查点抑制剂在胃癌中的研究

多项临床研究证实了免疫检查点抑制剂在胃癌治疗中的有效性。目前寻找免疫检查点抑制剂治疗的疗效预测标志物在胃癌治疗中至关重要, PD - L1 表达水平是最早被研究的疗效预测标志物之一。纳武利尤单抗是首个获批用于胃癌治疗的免疫检查点抑制剂。Janjigian YY<sup>[8]</sup>的研究旨在评估纳武利尤单抗联合化疗对比单纯化疗一线治疗晚期或转移性胃癌、胃食管连接部癌或食管腺癌的疗效和安全性。该研究结果显示, 在 PD - L1 联合阳性分数 (CPS)  $\geq 5$  的患者中, 纳武利尤单抗联合化疗组的中位总生存期 (OS) 显著长于单纯化疗组 (14.4 个月 vs 11.1 个月), 死亡风险降低 29%; 在所有随机化人群中, 纳武利尤单抗联合化疗组也显示出 OS 获益趋势。Fuchs CS<sup>[9]</sup>的研究评估了帕博利珠单抗单药或联合化疗治疗晚期胃癌的疗效。结果显示, 帕博利

珠单抗单药治疗有较好的疗效及安全性,对于 PD-L1 阳性和 PD-L1 阴性肿瘤患者中均能观察到持久的缓解,并且在 PD-L1 阳性肿瘤患者客观缓解率和中位缓解持续时间均高于 PD-L1 阴性患者。TMB 反映了肿瘤细胞基因组中体细胞突变的总数。高 TMB 意味着肿瘤细胞可能产生更多的新抗原,从而更容易被免疫系统识别和攻击。有研究报道,高 TMB ( $\geq 10$  突变/Mb) 的胃癌患者对免疫检查点抑制剂治疗反应率更高,生存期更长<sup>[10]</sup>。此外有研究报道,约 9% 的胃癌组织存在 EBV 感染状态, B V 阳性的胃癌最有可能对 ICI 产生应答。一项 II 期临床试验对 61 例接受帕博利珠单抗治疗的转移性胃癌患者组织分子表征进行研究,发现 EBV 阳性患者对帕博利珠单抗的治疗反应良好,总体缓解率高达 100%,中位持续时间达到 8.5 个月<sup>[11]</sup>。

### 3 肿瘤疫苗在胃癌治疗中的应用

#### 3.1 肿瘤疫苗的作用机制

肿瘤疫苗属于主动免疫治疗,利用肿瘤抗原激活机体的免疫系统,使其产生针对肿瘤细胞的特异性免疫应答,包括激活细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL)、辅助性 T 淋巴细胞 (Th) 以及 B 淋巴细胞等,从而抑制肿瘤生长和转移<sup>[12]</sup>。肿瘤疫苗根据其原理可分为肿瘤细胞疫苗、多肽 / 蛋白质疫苗、树突状细胞 (DC) 疫苗、DNA / RNA 疫苗及抗独特型抗体疫苗等<sup>[13]</sup>。不同类型的肿瘤疫苗激活免疫应答的具体机制略有差异,但总体上都是通过将肿瘤抗原呈递给免疫系统,打破机体对肿瘤细胞的免疫耐受,诱导产生有效的抗肿瘤免疫反应。

#### 3.2 肿瘤疫苗在胃癌中的研究

近年来肿瘤疫苗在胃癌治疗方面的研究也在不断推进。Neo - MoDC 疫苗是我国自主研发的一款个性化新抗原树突状细胞疫苗。全球首个通过新抗原树突状细胞 (DC) 疫苗联合 PD - 1 疗法治疗的 IV 期 (Borman n III 型) 转移性胃癌患者。在接受治疗后,肿瘤迅速缩小,最终病灶完全消失并持续长达 25 个月<sup>[14]</sup>。高娜认为 Wilm' s tumor gene1 肽疫苗 Galinpepimut-S 可用于恶性肿瘤治疗,具备肿瘤特异性特征,对于胃癌治疗有着较好的作用<sup>[15]</sup>。多项临床试验表明,针对 HER2/neu 过度表达的胃食管腺癌患者,使用结合 B 细胞表位的肽疫苗治疗,14 例患者中有 11 例病情显著缓解<sup>[16]</sup>。随着 mRNA 修饰技术的发展,mRNA 疫苗成为治疗胃癌的

重要手段。一项发表于《Nature Medicine》的临床研究揭示,在 50  $\mu$ g 自体基因 cevumeran 单药治疗队列中有一位胃癌患者的最佳总体反应达到完全缓解,这为个体化新抗原 mRNA 疫苗的临床应用提供了重要证据<sup>[17]</sup>。肿瘤疫苗在胃癌治疗中展现出了良好的应用前景,然而目前肿瘤疫苗在胃癌治疗中的应用仍处于临床试验阶段,尚未广泛应用于临床实践。其疗效和安全性还需要更多大规模、多中心的临床试验进一步验证。

### 4 细胞免疫疗法在胃癌治疗中的应用

#### 4.1 细胞免疫疗法的作用机制

细胞免疫疗法核心是通过激活、改造或补充患者自身免疫细胞,打破肿瘤免疫抑制微环境,恢复免疫系统对癌细胞的识别与杀伤能力,主要机制可分为三大方向:其一,激活免疫应答,如 DC 疫苗体外负载肿瘤抗原后回输,通过抗原呈递激活 T 细胞,诱导特异性杀伤及免疫记忆;CIK 疗法以细胞因子增强 NK 细胞、T 细胞活性,强化直接杀伤效应。其二,精准靶向改造,如 CAR - T 疗法,经基因工程构建嵌合抗原受体 (CAR),使 T 细胞无需抗原呈递即可识别肿瘤表面特定抗原,高效靶向清除癌细胞。其三,拮抗免疫抑制,TIL 疗法筛选肿瘤内天然抗瘤 T 细胞,体外扩增后回输以突破微环境抑制;同时间接调节肿瘤微环境,减少 Treg 等免疫抑制细胞,为免疫杀伤创造条件。

#### 4.2 细胞免疫疗法在胃癌中的研究

Claudin 18.2 在胃癌组织中高表达,是胃癌 CAR - T 细胞治疗的理想靶点。舒瑞基奥仑赛注射液 (satricel) 是一种自体 Claudin 18.2 特异性 CAR - T 疗法,一项针对 Claudin 18.2 CAR - T 细胞治疗晚期胃癌的临床研究显示,曾接受过三线或以上治疗,并且部分版友腹膜转移的患者在接受 CAR - T 疗法治疗后肿瘤出现明显缩小,病情得到缓解,且安全性高<sup>[18]</sup>。目前 TIL 疗法在胃癌中的临床研究相对较少,一项小型临床试验中,13 例胃癌晚期患者患者进行肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 免疫治疗后瘤体缩小,生存期延长,生活质量改善,并且免疫功能提高<sup>[19]</sup>。然而,CAR - T 细胞疗法与 TIL 疗法在胃癌治疗中的仍面临诸多挑战,仍面临诸多挑战,如实体瘤中肿瘤抗原的异质性、肿瘤微环境的免疫抑制作用、细胞的浸润和存活能力等问题,导致其疗效在实体瘤中尚未达到像在血液系统肿瘤中那样显著。

## 5 胃癌免疫治疗面临的挑战

### 5.1 获益人群的精准筛选

尽管目前已经发现了一些免疫治疗疗效预测标志物,如PD-L1表达水平、TMB、BV阳性等,但这些标志物仍不够完善,无法准确筛选出所有能够从免疫治疗中获益的患者。部分患者即使具有高表达的预测标志物,也可能对免疫治疗无应答,而一些标志物阴性的患者却可能从免疫治疗中获益。此外,这些标志物的检测方法和标准在不同实验室之间存在一定差异,影响了其临床应用的准确性和一致性。因此,需要进一步探索更为精准、全面的生物标志物组合或新的预测指标,以实现胃癌免疫治疗获益人群的精准筛选。

### 5.2 耐药问题

部分胃癌患者在接受免疫治疗过程中会出现耐药现象,导致治疗效果不佳或疾病复发<sup>[20]</sup>。免疫治疗耐药机制较为复杂,包括肿瘤细胞上调免疫检查点分子表达、改变肿瘤微环境、诱导免疫细胞功能耗竭等。例如,肿瘤细胞可能通过上调PD-L1表达,重新激活免疫检查点通路,免受T细胞损害;肿瘤微环境中的免疫抑制细胞如调节性T细胞(Treg)、髓源性抑制细胞(MDSC)等数量增加或活性增强,分泌免疫抑制因子,抑制免疫细胞的功能。此外,肿瘤细胞的抗原丢失或抗原调变也可能导致免疫逃逸。针对免疫治疗耐药问题,需要深入研究其发生机制,探索有效的逆转耐药策略,如联合使用不同作用机制的药物、开发新的免疫治疗靶点等。

### 5.3 免疫治疗的不良反应

免疫治疗在激活免疫系统攻击肿瘤细胞的同时,也可能导致免疫系统攻击机体自身的正常组织和器官,引发免疫相关不良反应(irAEs)<sup>[21]</sup>。irAEs可累及全身多个系统,如皮肤、内分泌、肝脏、消化系统、肺、心脏、神经等。irAEs的发生率和严重程度因免疫治疗药物的种类、剂量、治疗方案以及患者个体差异而异。部分irAEs可能较为严重,甚至危及生命,需要及时发现和处理。

## 6 结论与展望

免疫治疗为胃癌的治疗带来了新的希望和变革,免疫检查点抑制剂已在临床实践中得到广泛应用,并取得了显著的疗效。肿瘤疫苗和细胞免疫疗法等也在胃癌治

疗中展现出一定的潜力,为胃癌患者提供了更多的治疗选择。然而,胃癌免疫治疗仍面临诸多挑战,如获益人群的精准筛选、耐药问题、治疗相关不良反应以及联合治疗方案的优化等。未来,需要进一步深入研究胃癌免疫治疗的作用机制,开发更为精准的疗效预测标志物,探索有效的耐药逆转策略,加强irAEs的监测和管理,优化联合治疗方案。同时,随着基础研究和临床研究的不断深入,相信会有更多新型的免疫治疗药物和技术涌现,为胃癌患者带来更好的生存获益和生活质量,推动胃癌治疗进入一个新的时代。

### 参考文献

- [1]Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020; 18: 534-542.
- [2]姜行至,侯振宇,汤小龙,等.新辅助化疗联合免疫治疗后腹腔镜胃癌手术的疗效与安全性分析[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2024, 29(3): 194-198, 204
- [3]Hellmann, M. D., et al. (2023). Perioperative immunotherapy for non-small-cell lung cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 20(8), 533-547.
- [4]Rui R, Zhou LQ, He SM. Cancer immunotherapies: advances and bottlenecks [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1212476.
- [5]APPLEMAN, L. J., T cell anergy and costimulation [J] *Immunol Rev*, 2003 192: p.161-80
- [6]王雪彤.PD-1新型异构体的表达、免疫功能及分子机制研究[D].中国科学技术大学,2024.DOI:10.27517/d.cnki.gzkju.2024.001506.
- [7]JIANG Y, CHEN M, NIE H, et al. PD-1 and PDL1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2019, 15(5):1111-1122.
- [8]Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *J Clin Oncol* [J]. 2024;42(17):2012-2020. doi:10.1200/JCO.2023.01601

- [9]Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Pembrolizumab as third - line therapy for patients with advanced gastric and gastro - oesophageal junction cancer (KEYNOTE - 059): a multicentre, open - label, single - arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):738-748. doi:10.1016/S1470-2045(18)30153-1.
- [10]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. *oncology Vol 21* October 2020.
- [11]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]. *Nat Med*, 2018, 24 (9) : 1449-1458.
- [12]CHEN D 5 , MELLMAN I. Oncology meets immunology : the cancer-immumty cycle [J] *immunity* 2023 , 39 (1) :1-10
- [13]谢春元,姚如慧,夏小俊. 肿瘤疫苗的研究进展 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2023, 45 (12) : 1931-1944
- [14]Guo Z, et al. Durable complete response to neoantigen - loaded dendritic - cell vaccine following anti - PD - 1 therapy in metastatic gastric cancer. *NPJ Precis Oncol*. 2022 Jun 3;6 (1):34.
- [15]高娜,梁平,单彬,等. Wilm' s tumor gene1 肽 疫 苗 Galinpepimut-S 在肿瘤免疫治疗 中的应用 [J]. *中国药业*, 2024, 33 (3) : 128-128.
- [16]Maglakelidze M, Ryspayeva D, Bulat I, et al. Abstract ct107: aphase 1b/2 open-label study with randomization in phase 2 of imul31 her2/neu peptide vaccine plus standard of care chemotherapy in patients with her2/neu overexpressing metastatic or advanced adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. *Cancer Res*, 2021, 81 (13\_Supplement) : CT 107.
- [17]Lopez J, Powles T, et al. Autogene cevumera n with or without atezolizumab in advanced solid tumors: a phase 1 trial. *Nat Med*. 2025 Jan; 31(1):152-164.
- [18]Qi C, Liu C, Peng Z, et al. Claudin-18 isoform 2-specific CAR T-cell therapy (satri-cel) versus treatment of physician' s choice for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (CT041-ST-01): a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet* 2025.
- [19]许祥裕,徐立春,丁树标,等. 白细胞介素-2 激活的肿瘤浸润淋巴细胞治疗晚期胃癌的临床观察[J]. *中华消化杂志*, 1995, (03):136-138.
- [20]王明伟. 华蟾素片治疗晚期消化道肿瘤患者的近期疗效观察. *当代医学*, 2020, 26(13): 168-169
- [21]SAEKOT XUC TETSUYAS et al Nivolumab-induced sialadenitis *J RespirologyCaseReports* 2018 , 6 (5) :e00322