

Advances in Immunotherapy in Gastric Cancer

Kai Zhang^{1,2} Shuai Liu¹ Xiaoqing Zhang¹ Wei Luan^{2*}

1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010059, China

2. Department of Medical Oncology, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010020, China

Abstract

This paper mainly introduces the basic research progress of immunotherapy for gastric cancer, covering the mechanism of tumor immune escape and the role of immune cells in gastric cancer. The paper also analyzed the application and effects of different immunotherapy strategies, demonstrating the efficacy of immunotherapy in gastric cancer. In terms of safety evaluation and side effect management strategies, the paper highlights the common types of side effects. In addition, the paper also discusses the development trends and challenges of future immunotherapy for gastric cancer, including CAR-T cell therapy as an innovative immunotherapy method, which has made important breakthroughs in the treatment of gastric cancer and the research and development of cancer vaccines. Overall, the study provides a comprehensive theoretical basis and practical guidance for gastric cancer immunotherapy, and shows the broad application prospect of immunotherapy in the field of gastric cancer.

Keywords

gastric cancer; immunotherapy; PD-1 (programmed death receptor 1); PD-L1 (programmed cell death-ligand 1)

胃癌免疫治疗的研究进展

张凯^{1,2} 刘帅¹ 张晓青¹ 栾巍^{2*}

1. 内蒙古医科大学研究生学院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010059

2. 内蒙古自治区人民医院肿瘤内科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010020

摘要

论文主要介绍了胃癌免疫治疗的基础研究进展, 涵盖了肿瘤免疫逃逸机制、免疫细胞在胃癌中的作用等方面。论文分析了不同免疫治疗策略的应用和效果, 展示了免疫治疗在胃癌中的疗效。在安全性评价和副作用管理策略方面, 文章强调了常见副作用类型。此外, 论文还探讨了未来胃癌免疫治疗的发展趋势与挑战, 包括CAR-T细胞疗法作为一种创新的免疫治疗方法, 在胃癌治疗中也取得了重要突破以及肿瘤疫苗的研发。整体来看, 该研究为胃癌免疫治疗提供了全面的理论基础和实践指导, 展现了免疫治疗在胃癌领域的广阔应用前景。

关键词

胃癌; 免疫治疗; PD-1 (程序性死亡受体1); PD-L1 (细胞程序性死亡-配体1)

1 引言

在全球恶性肿瘤的发病与死亡谱中, 胃癌占据了一个不容忽视的位置。其发病率居高不下, 死亡率更是位列前茅, 大多数患者在发现时已经是胃癌晚期, 预后普遍较差^[1], 这一现状使得胃癌治疗成为医学界持续关注的焦点。特别是在亚洲地区, 包括我国在内的多个国家, 胃癌的发病率显著高于全球平均水平, 这无疑对本地区的医疗卫生体系构成了巨大挑战。

【作者简介】张凯(1997-), 男, 中国内蒙古包头人, 硕士, 从事肿瘤内科研究。

【通讯作者】栾巍(1977-), 男, 中国内蒙古呼和浩特人, 硕士, 主任医师, 从事肿瘤内科研究。

目前, 针对胃癌的传统治疗手段主要包括手术治疗、化疗以及放疗。手术治疗对于早期胃癌患者而言, 是最有可能实现治愈的方法, 是早期胃癌唯一的根治方法^[2]。通过切除部分或全部胃组织, 以及区域淋巴结的清扫, 可以有效控制病情的发展。然而, 手术本身存在一定的风险, 且对于晚期或已发生转移的患者而言, 手术效果往往大打折扣。化疗和放疗则在一定程度上弥补了手术治疗的不足, 可以对晚期患者或术后复发患者进行治疗。但这两种治疗手段同样面临着复发率高、副作用明显以及患者耐受性差等问题。

随着医学科技的飞速发展, 精准医疗和个体化治疗理念逐渐深入人心。这一新趋势为胃癌治疗带来了全新的视角和希望。通过分子生物学和基因组学的研究, 越来越多的胃癌相关分子标志物被发现, 并尝试应用于临床实践中。这些标志物的检测不仅有助于医生更准确地判断患者的预后情

况,还能指导医生为患者制定更加个体化的治疗方案。例如,针对某些特定分子标志物的靶向治疗,可以显著提高治疗效果并降低副作用;而免疫治疗则通过激活患者自身的免疫系统来攻击癌细胞,为晚期患者提供了新的治疗选择。

在免疫治疗的众多手段中,免疫检查点抑制剂的应用尤为广泛。这类药物能够特异性地阻断肿瘤细胞与免疫细胞之间的负性调控信号,从而恢复免疫细胞对肿瘤细胞的识别和攻击能力。通过这种机制,免疫检查点抑制剂能够显著提高机体的抗肿瘤免疫应答,达到抑制肿瘤生长和转移的效果。

细胞免疫治疗则是另一种重要的免疫治疗手段。其中,CAR-T 细胞疗法和 TCR-T 细胞疗法等通过基因工程技术改造患者自身的免疫细胞,使其能够特异性地识别和攻击肿瘤细胞。这些经过改造的免疫细胞在回输到患者体内后,能够大量扩增并精准杀灭肿瘤细胞,同时避免对健康细胞的损伤。细胞免疫治疗的独特优势在于其高度的针对性和个性化特征,为每位患者量身定制最适合的治疗方案。

2 胃癌免疫治疗基础研究进展

在深入研究胃癌的免疫逃逸机制时,我们发现了多个关键环节,这些环节共同作用,使得胃癌细胞能够逃避机体的免疫监视与攻击。以下是对这些机制的详细阐述:

免疫检查点异常是胃癌细胞实现免疫逃逸的重要手段。研究表明,胃癌细胞通过上调 PD-1/PD-L1 等免疫检查点分子的表达,能够有效抑制 T 细胞的活化与增殖。PD-1 (程序性死亡受体 1),也称为 CD279 (分化簇 279),是一种免疫抑制受体,主要存在于 T 细胞、B 细胞等表面,与之对应的 PD-L1 (细胞程序性死亡 - 配体 1) 也称为表面抗原分化簇 274 (cluster of differentiation 274, CD274) 或 B7 同源体 (B7 homolog 1, B7-H1),主要表达于正常组织细胞表面以及肿瘤细胞表面^[3,4]。肿瘤细胞上的 PD-L1 与 T 细胞的 PD-1 受体相结合使得肿瘤细胞避免免疫细胞的杀伤^[5],这种机制就像是胃癌细胞披上了一层“隐身衣”,使得原本应该攻击肿瘤细胞的 T 细胞变得“视而不见”。这种免疫检查点的异常表达,不仅削弱了机体对胃癌细胞的免疫应答,还为肿瘤的生长和转移提供了有利条件。

肿瘤微环境的重塑也是胃癌免疫逃逸的关键环节。胃癌细胞通过分泌多种细胞因子和趋化因子,能够招募大量的免疫抑制细胞,如 Treg 细胞和 MDSC 细胞,至肿瘤微环境。这些免疫抑制细胞在肿瘤微环境中形成了一个复杂的免疫抑制网络,不仅阻碍了其他免疫细胞的抗肿瘤作用,还为胃癌细胞的生长和扩散提供了“保护伞”。这种肿瘤微环境的重塑,使得胃癌细胞能够在机体的免疫系统中“如鱼得水”,逃避免疫攻击。

抗原加工与呈递障碍是胃癌细胞逃避免疫识别的另一重要策略。正常情况下,肿瘤细胞表面的抗原会被机体的免

疫系统识别并引发免疫应答。然而,胃癌细胞却可能通过改变 MHC 分子的表达或抗原加工途径,降低肿瘤抗原的呈递效率。这种机制使得 T 细胞等免疫细胞无法有效识别并攻击胃癌细胞,从而实现了肿瘤的免疫逃逸。这种抗原加工与呈递的障碍,就像是胃癌细胞设置了一道“屏障”,阻碍了免疫系统对肿瘤的攻击。

胃癌细胞通过免疫检查点异常、肿瘤微环境重塑以及抗原加工与呈递障碍等多种机制,实现了对机体免疫系统的逃逸。这些机制的深入研究,不仅有助于我们更好地理解胃癌的免疫学特性,还为开发新的免疫治疗策略提供了重要依据。

在胃癌的免疫微环境中,T 细胞亚群的分布与功能扮演着至关重要的角色。通过深入研究,我们发现 CD4+T 细胞、CD8+T 细胞以及 Treg 细胞等不同的 T 细胞亚群在胃癌组织中的浸润情况及其动态变化,对理解胃癌的免疫应答机制具有重要意义。其中,CD8+T 细胞作为主要的细胞毒性 T 细胞,其在胃癌中的浸润程度与患者预后密切相关。而 Treg 细胞则通过抑制过度的免疫反应,维持免疫系统的稳态,但也可能在某种程度上抑制了抗肿瘤免疫应答。

进一步探讨免疫细胞间的相互作用,我们发现 T 细胞与 DC 细胞 (树突状细胞) 以及 T 细胞与 NK 细胞 (自然杀伤细胞) 之间的交互尤为关键。DC 细胞作为免疫系统中的“哨兵”,能够捕获并呈递肿瘤抗原,从而激活 T 细胞产生抗肿瘤免疫应答。而 NK 细胞则具有直接的肿瘤杀伤能力,其与 T 细胞的协同作用在胃癌免疫治疗中显示出巨大的潜力。

基于上述免疫细胞在胃癌中的作用机制,我们提出了一系列新的免疫细胞治疗策略。其中,CAR-T 细胞疗法和 TCR-T 细胞疗法备受关注。CAR-T 细胞疗法通过基因工程技术,使 T 细胞表达特定的嵌合抗原受体,从而能够精准识别和杀伤表达特定抗原的肿瘤细胞。而 TCR-T 细胞疗法则是利用 T 细胞受体来识别和攻击肿瘤细胞。Claudin18.2 CAR-T 细胞的研究显示,G/GEJ 腺癌患者的 OS 为 51.7%,6 个月 OS 率达到 81.2%^[6]胃癌患者带来更为安全有效的治疗方案。

3 不同免疫治疗策略对比研究

在胃癌的免疫治疗中,不同策略的应用和效果对比一直是研究的重点。近年来,以 PD-1/PD-L1 单抗、CTLA-4 单抗为主的免疫检查点抑制剂在多种肿瘤治疗中取得了显著成效。

关于单药与联合疗法的对比,虽然单药免疫治疗在某些胃癌患者群体中已显示出一定的抗肿瘤活性,但多项研究指出,联合疗法如免疫联合化疗或靶向治疗,往往能够产生更强大的抗肿瘤效应。这种联合疗法可能通过不同的机制协同作用,从而更有效地控制肿瘤的生长和扩散。胃癌随机

III期临床研究 CheckMate-649 中, 纳武利尤单抗加化疗方案 XELOX 或 FOLFOX 与单独化疗相比显示出了更高的中位 OS, 将死亡风险降低了大幅度降低^[7]。

在免疫检查点抑制剂的选择上, PD-1 抑制剂和 PD-L1 抑制剂等不同类型的药物在胃癌中的疗效和安全性表现出差异性。另外, 免疫治疗的治疗时机和顺序对治疗效果也有显著影响。有研究表明, 在特定的治疗阶段引入免疫治疗, 或者在特定的治疗顺序下应用, 可能会获得更加显著的临床效果。这一领域的研究仍处于初级阶段, 但已显示出巨大的潜力和研究价值。

4 免疫治疗常见副作用类型

在免疫治疗中, 尤其是涉及 PD-1/PD-L1 轴的抑制剂使用时, 多种免疫相关不良反应可能出现。这些不良反应的发生机制多与免疫系统的过度激活和正常组织受到的误攻击有关。免疫检查点抑制剂能通过多种机制诱导发生免疫相关不良事件, 包括组织稳态的失调、T 细胞对自身组织的损伤以及一些自身免疫性疾病^[8]。

免疫相关性肺炎是一种严重的免疫相关不良反应。在使用 PD-1/PD-L1 抑制剂后, T 细胞的免疫抑制被解除, 可能导致其对肺部正常组织的误识别与攻击。这种过度的免疫反应会造成肺部组织的损伤, 从而引发咳嗽、呼吸困难等临床症状。因此, 对于出现这类症状的患者, 需要及时识别并处理, 以避免病情的进一步恶化。

免疫性肝炎则是另一种值得关注的免疫相关副作用。其表现主要为肝功能异常, 如转氨酶的升高和黄疸的出现。这种副作用的发生与免疫细胞对肝脏细胞的攻击密切相关, 可能是由于免疫检查点抑制剂激活的免疫应答过度所导致。因此, 在免疫治疗过程中, 对患者肝功能的监测显得尤为重要。

免疫性肠炎也是免疫治疗中常见的副作用之一。它主要表现为腹泻、腹痛等症状, 严重时甚至可能导致肠道穿孔。其发生机制与肠道黏膜免疫系统的过度激活有关, 尤其是免疫细胞对肠道正常组织的攻击, 这会导致肠道炎症和组织的损伤。对于这类患者, 及时的诊断和治疗对于预防严重并发症的发生至关重要。

皮肤毒性也是免疫治疗过程中常见的副作用。它通常表现为皮疹、瘙痒、红斑等症状, 是免疫细胞对皮肤细胞攻击的结果。这种皮肤炎症反应虽然通常不会危及生命, 但会给患者的生活质量带来严重影响。因此, 在免疫治疗过程中, 对皮肤毒性的预防和管理同样不容忽视。

5 未来发展趋势与挑战讨论

近年来, 新型免疫疗法在肿瘤治疗领域取得了显著进

展, 其中胃癌作为常见的恶性肿瘤之一, 其免疫治疗的研究尤为引人关注。目前, 多种新型免疫疗法正在临床试验中展现出潜在的治疗效果, 为胃癌患者提供了新的治疗选择。

在免疫检查点抑制剂方面, PD-1 和 PD-L1 等靶点的研究不断深入。中山大学肿瘤防治中心团队近期揭示了胃癌免疫治疗的作用机理, 为免疫检查点抑制剂的研发提供了理论基础。随着新药物的陆续涌现, 这些抑制剂在提升疗效的同时, 其安全性也在得到不断的评估与优化, 有望在胃癌治疗中发挥更大的作用。

CAR-T 细胞疗法作为一种创新的免疫治疗方法, 在胃癌治疗中也取得了重要突破。未来, 随着更多临床试验数据的公布, CAR-T 细胞疗法在胃癌治疗中的有效性、患者生存期延长以及潜在的不良反应等方面将更加明确。与此同时, 肿瘤疫苗的研发也在胃癌治疗领域展现出广阔的应用前景。新抗原疫苗作为一种新型的肿瘤免疫疗法, 能够诱导较强的特异性免疫应答, 并获得稳定的治疗效果。

参考文献

- [1] Wang H, Guo WH, Hu YF, et al. Superiority of the 8th edition of the TNM staging system for predicting overall survival in gastric cancer: Comparative analysis of the 7th and 8th editions in a monoinstitutional cohort[J]. *Mol Clin Oncol*, 2018, 9(4): 423-431.
- [2] Das M. Neoadjuvant chemotherapy: survival benefit in gastric cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6): e307.
- [3] 曹馨, 张进萍, 涂丽英, 等. PD-1/PD-L1 轴的作用及其在胃肠道肿瘤免疫治疗中的意义[J/OL]. *生物化学与生物物理进展*, 1-16 [2024-08-10]. <https://doi.org/10.16476/j.pibb.2023.0434>.
- [4] Thakur N, Paik KY, Hwang G, et al. High expression of PD-L1 is associated with better survival in pancreatic/periampullary cancers and correlates with epithelial to mesenchymal transition [J]. *Diagnostics*, 2021, 11(4): 597.
- [5] SHARPE A H, PAUKEN K E. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(3): 153-167.
- [6] QI C, GONG J, LI J, et al. Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial interim results[J]. *Nat Med*, 2022, 28(6): 1189-1198.
- [7] Janjigian YY, 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.
- [8] Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, et al. Immune check point inhibitor-related dermatologic adverse events[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(5): 1255-1268.