

胃癌免疫治疗研究进展

杨欢, 彭建军*

中山大学附属第一医院 胃肠外科中心, 广东 广州 510080

【摘要】 胃癌是我国主要瘤种之一,大部分胃癌在诊断时已经进展至中晚期。以氟尿嘧啶类、铂类、紫杉醇类药物为核心的化疗是中晚期胃癌的主要治疗手段。然而,化疗存在原发性耐药、继发性耐药和较高的毒性问题。人表皮生长因子受体2(HER-2)是重要的肿瘤治疗靶点,HER-2阳性胃癌对HER-2靶向治疗药曲妥珠单抗有效,但较低的阳性表达率限制了HER-2靶向药物在胃癌中的应用。抗血管生成治疗在胃癌中也表现出一定效果,包括小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂阿帕替尼、血管内皮生长因子受体(VEGFR)封闭抗体雷莫西尤单抗被推荐用于二线以上晚期胃癌的治疗。目前胃癌化疗、靶向治疗选择仍然有限,治疗效果不够理想。近年来免疫治疗蓬勃发展,免疫检查点抑制剂已经开始广泛应用于胃癌。以程序性死亡蛋白1(PD-1)抗体为核心的免疫检查点抑制剂对胃癌显示出良好的效果,逐步从二线提高到一线,在胃癌的治疗中发挥越来越大的作用。其他免疫疗法,包括嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)等也在快速临床开发之中。免疫疗法的出现让胃癌的治疗面貌大为改观,更多的免疫疗法也有望在不久的将来不断涌现。本文对胃癌免疫治疗的最新临床进展展开综述,包括免疫检查点抑制剂、过继性免疫细胞疗法、肿瘤疫苗等。

【关键词】 胃癌; 免疫治疗; 检查点抑制剂; 过继性免疫细胞; 溶瘤病毒; 肿瘤疫苗; 免疫调节剂

Research progress in immunotherapy for gastric cancer

Yang Huan, Peng Jianjun*

Center for Gastrointestinal Surgery, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

*Corresponding author: Peng Jianjun, E-mail: pjianj@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Gastric cancer is one of the major tumor in China, and most gastric cancers have progressed to the middle or advanced stages at diagnosis. The main treatment for advanced gastric cancer is chemotherapy with fluorouracil, platinum and paclitaxel. However, chemotherapy has disadvantages with primary resistance, secondary resistance and higher toxicity. Human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) is an important tumor therapeutic target. The HER2-targeted therapy trastuzumab is effective against HER2-positive gastric cancer, but the low positive rate limits the use of HER2-targeted drugs in gastric cancer. Anti-angiogenic therapy has also shown some effect in gastric cancer, including small molecule multi-target tyrosine kinase inhibitor apatinib and the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-blocking antibody ramucirumab being recommended for the treatment of advanced gastric cancer above the second line. In general, the current chemotherapy and targeted therapy options for gastric cancer are still limited, and the treatment effect is not ideal. Immunotherapy has flourished in recent years, and immune checkpoint inhibitors have begun to be widely used in gastric cancer. Immune checkpoint inhibitors with programmed cell death-1 (PD-1) antibody as the core have shown good effects on gastric cancer, gradually improving from second line to first line, and playing an increasingly important role in the treatment of gastric cancer. Other immunotherapies, including CAR-T, are also under rapid development. The advent of immunotherapy has greatly changed the treatment of gastric cancer, and more immunotherapies are expected to emerge in the near future. In this article, we review the latest clinical progress of gastric cancer immunotherapy, including immune checkpoint inhibitors, adoptive immune cell transfer therapy, tumor

* 通信作者: 彭建军, 电子邮箱: pjianj@mail.sysu.edu.cn

vaccines, etc.

【Key words】 Gastric cancer; Immunotherapy; Checkpoint inhibitors; Adoptive immune cells; Oncolytic viruses; Tumor vaccines; Immunomodulators

消化系统(包括食管、胃、结直肠、肝、胆、胰等器官)恶性肿瘤约占我国全部肿瘤的40%,其中胃癌发病率和死亡率位居前列。根据最新肿瘤统计数据,我国胃癌年发病39.7万,位居我国肿瘤发病率第3位;胃癌每年死亡28.9万,同样位居肿瘤死亡率第3位^[1]。

内镜、手术、药物治疗是胃癌的主要治疗手段。对于早期及可切除的进展期胃癌,内镜下治疗或者手术切除能够达到根治效果。对于不可手术切除的胃癌,药物治疗是主要治疗方法。以氟尿嘧啶类、铂类、紫杉醇类为核心的化疗药是中晚期胃癌的主要治疗药物。但是由于继发性耐药、原发性耐药问题,对肿瘤控制有限。人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)是重要的肿瘤治疗靶点,HER-2阳性胃癌对曲妥珠单抗治疗有效。但遗憾的是,HER-2阳性胃癌比例较低。根据国内多中心大样本检测结果^[2],胃癌HER-2阳性率为8.8%(3577/40842),因此大部分患者无法接受HER-2靶向治疗。近年来抗血管生成治疗在胃癌中表现出一定效果,包括小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂阿帕替尼、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)封闭抗体雷莫西尤单抗被推荐用于二线及以上晚期胃癌的治疗。总体而言,目前胃癌化疗、靶向治疗选择仍然有限,治疗效果不够理想,需要继续开发新的治疗手段。

近年来免疫治疗作为一种新型肿瘤治疗手段取得了可观的进步。通常情况下,人体内免疫细胞可以识别并且清除发生突变的细胞,这种免疫监视机制可以阻止癌症的发生及发展。但是,癌细胞能够避开免疫监视而迅速增殖,发生免疫逃逸。利用肿瘤这种模式开发的免疫治疗包括免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)、T细胞受体工程化T细胞(TCR-T)细胞治疗、肿瘤疫苗等。此外,科学家利用人体免疫机制直接发动对肿瘤细胞的攻击,包括人为制造抗体或肿瘤杀伤免疫细胞,如CAR-T细胞治疗。目前临床获批上市的肿瘤免疫治疗药物主要包括ICB和CAR-T两类。

全球最大规模的肿瘤基因组研究项目TCGA将胃癌分为4种分子亚型:MSI、EBV、GS、CIN型。其中MSI型胃癌由于错配修复基因异常,基因突变率较高,对肿瘤比较敏感。EBV亚型为EBV感染型胃癌,具有较高的免疫源性,推测其对免疫治疗有较高的反应率。GS和CIN型胃癌基因组整体突变率较低,可能对免疫治疗不敏感。在TCGA研究中MSI、EBV型胃癌的比例合计为30.5%,提示免疫治疗在胃癌中有较大的潜力。后续研究证实了免疫检查点抑制剂PD-1抗体在胃癌中的作用,目前靶向程序性死亡蛋白1(programmed cell death-1),免疫治疗已经被指南推荐

用于胃癌的一线及一线以上化疗,改善了胃癌的治疗效果。

1 免疫检查点抑制剂

免疫检查点是免疫系统中起抑制作用的调节分子,表达于免疫细胞表面,抑制免疫细胞功能。而肿瘤细胞利用免疫检查点负性调节的特点,抑制T细胞的活化及增殖,形成免疫抑制性微环境,从而逃避免疫系统的识别与攻击。免疫检查点抑制剂疗法主要通过单克隆抗体特异性结合肿瘤细胞或免疫细胞表面的免疫检查点,阻断负性调节,重新激活免疫系统从而杀伤肿瘤细胞。临床上重要的免疫检查点包括PD-1、程序性细胞死亡蛋白-配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)等,目前美国食品和药品监督管理局已经批准上市的ICI涵盖上述3个靶点。

1.1 PD-1/PD-L1抑制剂 PD-1是一种由PDCD-1基因编码的I型跨膜糖蛋白,属于B7-CD28家族成员^[3]。PD-1主要表达于活化的T淋巴细胞、B淋巴细胞和单核细胞,是一种抑制性受体。PD-1的配体包括PD-L1和PD-L2。肿瘤细胞往往高表达PD-L1,T细胞表面的PD-1与PD-L1结合可诱导T淋巴细胞凋亡,进而使肿瘤细胞逃避免疫监视,发生免疫逃逸^[4]。相应的,PD-1/PD-L1抑制剂可以增强抗肿瘤的免疫应答反应,并增强T细胞的抗肿瘤活性^[5]。

PD-1抑制剂帕博利珠单抗(pembrolizumab)(商品名:可瑞达)最早在恶性黑色素瘤治疗中显示出显著的效果,并被批准上市,后续逐步推广到更多的适应证。迄今为止,国内多款PD-1抑制剂获批,包括进口与国产PD-1抗体。KEYNOTE-012是一项全球多中心、单臂I_b期试验,探索了帕博利珠单抗在胃癌等多种晚期肿瘤中的疗效^[6]。该研究入组胃及胃食管结合部癌(gastric cancer and gastroesophageal junction cancer, GC/GEJC)患者39例患者,帕博利珠单抗单药部分缓解率(partial remission rate, PRR)为22%,中位总生存(middle overall survival, mOS)期为11.4个月,较二线治疗单药(4~8个月)或联合化疗(9~10个月)效果更佳。KEYNOTE-012研究首次阐述了胃癌免疫治疗的潜力,对胃癌免疫治疗在临床上的使用发挥了导向性作用。国内外陆续进行了许多大型临床试验,从后线到前线,从单药到联合,从泛化到精准人群,逐步发掘胃癌免疫检查点治疗的优势。

在三线治疗中,ATTRACTION-2对493例既往接受过2种或2种以上化疗方案的晚期GC/GEJC患者分别给予纳武利尤单抗(nivolumab)单药治疗及安慰剂治疗,随访2

年两组的 mOS 期分别为 5.26 个月和 4.14 个月, 其中第 1 年 OS 率分别为 27.3% 和 11.6%, 第 2 年 OS 率为 10.6% 和 3.2%^[7]。这表明纳武利尤单抗对既往接受过化疗的 GC/GEJC 患者具有较好的抗肿瘤活性, 能够让晚期患者明显获益。该研究是历史上首次证明 PD-1 抗体可以显著延长晚期胃癌患者生存期的 III 期临床试验。在 ATTRACTION-2 之后, 纳武利尤单抗在一些国家被批准作为 GC/GEJC 的三线或后线治疗的选择。KEYNOTE-059 研究设置了多个不同肿瘤队列, 其中一个队列评价了帕博利珠单抗单药在以前接受过至少二线治疗的晚期胃癌患者中活性和安全性, 结果客观缓解率(objective response rate, ORR)为 11.6%, mOS 期为 5.6 个月, 6 个月总生存率为 46.5%; 其中 PD-L1 阳性患者的 ORR 高于 PD-L1 阴性的患者(15.5% 比 6.4%)^[8]。KEYNOTE-158 研究了帕博利珠单抗在非肠道微卫星高度不稳定性(microsatellite instability-high, MSI-H)和错配修复基因缺陷型(deficient mismatch repair, dMMR)癌症患者中的疗效。研究肯定了帕博利珠单抗能够为患者带来临床获益, 提示需要精准地筛选胃癌免疫治疗的人群, 包括 MSI-H/dMMR、PD-L1 高表达、高肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)、EB 病毒(epstein-barr virus, EBV)阳性等的患者, 同时需要寻找其他更加精准的生物靶标^[9]。

令人遗憾的是, 针对 PD-L1 的免疫检查点抑制剂 avelumab 在胃癌一线化疗后的维持治疗中并未显示出优越性。JAVELIN Gastric 100 试验^[10]对比 avelumab 与化疗在 GC/GEJC 一线化疗后维持治疗中的效果, 结果显示单药 avelumab 治疗相比化疗并没有带来总生存期或无进展生存(progression-free survival, PFS)期的改善。PD-1 与 PD-L1 临床试验结果的差异可能与 2 个靶点的性能有关。

二线治疗中, 联合化疗方面, KEYNOTE-061 研究了帕博利珠单抗与紫杉醇作为二线药物治疗 PD-L1 阳性 GC/GEJC 患者的疗效, 但结果显示与紫杉醇相比帕博利珠单抗没有明显改善 OS^[11]。后续的 KEYNOTE-063 试验疗效与 KEYNOTE-061 试验中观察到的趋势相似^[12]。但在另一项多中心 I/II 期研究^[13]中, 纳武利尤单抗与紫杉醇联合雷莫西尤单抗作为进展期胃癌的二线治疗, 表现出抗肿瘤活性和可控的毒副作用。仑伐替尼(lenvatinib)是一种靶向 VEGF 受体和其他受体酪氨酸激酶的多激酶抑制剂, 能够增强 PD-1 抑制剂的抗肿瘤活性。研究者对帕博利珠单抗联合仑伐替尼用于治疗晚期 GC/GEJC 患者产生了浓厚的兴趣。在 EPOC1706 研究评估了 pembrolizumab 联合 lenvatinib 在晚期 GC/GEJC 患者中的疗效和安全性。研究总共入组了 29 例复发或转移性的 GC/GEJC 患者, ORR 高达 69%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)高达 100%, mPFS 期为 7.1 个月, 提示该联合治疗的效果显著^[14]。Stefano 等^[15]也评估了仑伐替尼联合帕博利珠单抗在晚期胃癌患者中的抗肿瘤疗效, 结果与 EPOC1706 一致。仑伐替尼是另外一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 对 VEGFR2、VEGFR3 具有较强抑制活性。正在进行的 LEAP005 评估了

帕博利珠单抗联合仑伐替尼治疗多种实体瘤患者的疗效。其中, 来自胃癌患者亚组的结果显示, 该治疗 DCR 达 48%, 取得较好的疗效^[16]。

一线治疗中, ATTRACTION-04 研究评估了纳武利尤单抗联合 SOX 或卡培他滨加奥沙利铂(CapeOX)作为不可切除的晚期或复发性 GC/GEJC 的一线治疗的疗效。在 40 例患者中, 纳武利尤单抗加 SOX 的 ORR 为 57.1%, 纳武利尤单抗加 CapeOX 为 76.5%。mPFS 期分别为 9.7 个月和 10.6 个月。说明纳武利尤单抗联合 SOX/CapeOX 对不可切除的晚期或复发性 GC/GEJC 的耐受性良好, 并表现出可观的疗效^[17]。III 期 CheckMate-649^[18]研究共纳入 1581 例未经治疗的 PD-L1 阳性晚期食管癌、GC/GEJC 患者, 分别接受纳武利尤单抗联合 FOLFOX/XELOX 方案治疗, 及 FOLFOX/XELOX 方案治疗。所有患者中, 约 60% 患者的 PD-L1 联合阳性分数(combined positive score, CPS)≥5 分。其结果显示, 在 PD-L1 CPS≥5 分的患者中, 纳武利尤单抗联合化疗方案组(473 例)mOS 期为 14.4 个月, mPFS 期为 7.7 个月; 单纯化疗组(482 例)mOS 期为 11.1 个月, mPFS 期为 6.1 个月。在 PD-L1 CPS≥1 分的患者中, 纳武利尤单抗+化疗方案组(641 例)mOS 期为 14.0 个月, 单纯化疗组(655 例)mOS 期为 11.3 个月。在全部患者中, 接受纳武利尤单抗联合化疗方案治疗的患者(789 例)mOS 期为 13.8 个月, 单纯化疗患者(792 例)mOS 期为 11.6 个月。不论患者 PD-L1 表达水平如何, 均可从纳武利尤单抗治疗当中获益。整体来说, 患者的 PD-L1 表达水平越高, 两种治疗方案的疗效差别越大。这一研究的结果为 PD-L1 表达阳性的 GC/GEJC 患者带来了新的希望, 且在化疗中添加纳武利尤单抗成为全新一线治疗标准方案。

帕博利珠单抗联合治疗方面, KEYNOTE-062 研究在 CPS≥1 分晚期 GC/GEJC 患者中, 帕博利珠单抗单药对比化疗用于一线治疗, 取得相似的 OS 获益; 且在 CPS≥10 分的患者中, 帕博利珠单抗组的 OS 显著优于化疗组。然而, 在帕博利珠单抗的基础上联合化疗, 疗效有限^[19]。KEYNOTE-659 研究探索帕博利珠单抗联合 S-1 加 CapeOX 化疗作为 PD-L1 阳性晚期 GC/GEJC 一线治疗的有效性和安全性, 结果显示出该联合治疗具有一定的疗效^[20]。KEYNOTE-859 研究正在观察帕博利珠单抗联合化疗作为晚期不可切除或转移性 GC/GEJC 患者一线治疗的疗效^[21]。此外, ORIENT-16 是我国首个证实免疫联合化疗一线治疗晚期胃癌在全人群显著获益的 III 期研究。该研究结果显示, 信迪利单抗联合化疗在全人群中显示出 OS 显著获益和 PFS 显著延长。各亚组包括不同 CPS 表达人群 OS 均获益。信迪利单抗联合化疗 mOS 期达 15.2 个月。近 60% 患者肿瘤缓解, DOR 近 10 个月, 且安全可耐受。信迪利单抗联合 XELOX 的研究^[22]和 Tislelizumab 联合化疗研究^[23]致力于一线治疗 GC/GEJC, 均显示出可观的有效性和可控的安全性。Peng 等^[24]进行了卡瑞利珠单抗(camrelizumab)联合 CAPOX 方案 4~6 个周期后序贯卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼一线治疗晚期或

转移性 GC/GEJC 患者的研究, 结果显示 ORR 达 58.7%, DCR 达 87.3%, 初步验证了免疫联合抗血管药物及化疗作为晚期或转移性 GC/GEJC 患者的一线治疗的有效性。

HER-2 阳性晚期胃癌患者的治疗方案有限, 而且这些患者的预后很差。十多年前, 抗 HER-2 抗体曲妥珠单抗联合化疗成为 HER-2 阳性肿瘤患者的标准一线治疗方法, 随着免疫治疗的兴起, 人们希望通过联合免疫治疗来提高这些患者的预后。KEYNOTE-811 研究评估了帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗用于 HER-2 阳性转移性胃癌的一线治疗。该试验共计入组 37 例患者, 中期数据显示联合治疗方案 ORR 高达 74.4%, mPFS 期为 13 个月, mOS 期达到 27.3 个月, 超越了 HER-2 阳性晚期胃癌此前的历

史最佳数据^[25-26]。KEYNOTE-811 研究的中期数据使美国食品和药品监督管理局加速批准帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗作为一线治疗局部晚期不可切除或转移性 HER-2 阳性 GC/GEJC 患者。CP-MGAH22-05 研究^[27]评估抗 HER-2 药物 margetuximab 联合帕博利珠单抗在先前接受过化疗的 HER-2 阳性胃食管腺癌患者中的安全性、耐受性和抗肿瘤活性。患者的中位随访时间为 19.9 个月, 结果证明了 margetuximab 与帕博利珠单抗联合使用具有协同抗肿瘤活性的作用。

鉴于上述临床研究的积极结果, PD-1、PD-L1 抑制剂已经被多国指南推荐用于胃癌的治疗, 其中纳武利尤单抗和帕博利珠单抗已经被 NCCN 指南作为晚期胃癌的联合

表 1 胃癌免疫治疗药物临床研究总结

临床研究	靶点(药物)	入组患者	结果
三线			
ATTRACTION-2 ^[7,28]	PD-1 (纳武利尤单抗)	接受过 2 种或以上化疗方案的晚期 G/GEJC 患者	治疗组与安慰剂组 mOS 期分别为 5.26 个月和 4.14 个月, 其中第 1 年 OS 率分别为 27.3% 和 11.6%, 第 2 年为 10.6% 和 3.2%
KEYNOTE-059 cohort 1 ^[8]	PD-1 (帕博利珠单抗)	既往接受过至少二线治疗的晚期胃癌患者	PFS 率为 11.6%, CR 为 2.3%, mDOR 为 8.4 个月
CheckMate-032 ^[29]	PD1 和 CTLA-4 (纳武利尤单抗和伊匹木单抗)	二线化疗失败后的晚期 G/GEJC 肿瘤患者	伊匹木单抗 3 mg/kg 组, 纳武利尤单抗 1 mg/kg 加伊匹木单抗 3 mg/kg 组, 纳武利尤单抗 3 mg/kg 加伊匹木单抗 1 mg/kg, 三组 ORR 分别为 12%、24% 和 8%。12 个月 PFS 率分别为 8%、17% 和 10%; 12 个月 OS 率分别为 39%、35% 和 24%
KEYNOTE-158 ^[9]	PD-1 (帕博利珠单抗)	泛癌非结直肠, 经治晚期 MSI-H/dMMR 癌(胃癌 24 例, 占 10.3%)	总体 ORR 为 34.3%。mPFS 期为 4.1 个月, mOS 期为 23.5 个月
二线			
KEYNOTE-061 ^[11]	PD-1 (帕博利珠单抗和紫杉醇)	PD-L1 CPS ≥ 1 分 GC/GEJC 患者	帕博利珠单抗组和紫杉醇组的 mOS 期分别为 9.1 个月和 8.3 个月, mPFS 期为 1.5 个月和 4.1 个月
KEYNOTE-063 ^[12]	PD-1 (帕博利珠单抗和紫杉醇)	PD-L1 CPS ≥ 1 分 GC 患者	帕博利珠单抗组和紫杉醇组的 mOS 期分别为 8.4 个月和 7.7 个月, mPFS 期为 1.9 个月和 4.0 个月
Nakajima, T.E 等 ^[13]	PD-1 (纳武利尤单抗和紫杉醇加 ramucirumab)	一线化疗难治的晚期胃癌	ORR 为 37.2%, 6 个月 PFS 率为 46.5%。mOS 期为 13.1 个月; CPS ≥ 1 分的患者为 13.8 个月, CPS < 1 分的患者为 8.0 个月
EPOC1706 ^[14]	PD-1 (帕博利珠单抗联合仑伐替尼)	晚期复发或转移性 G/GEJC 患者 29 例	ORR 为 69%, DCR 为 100%, mPFS 期为 6.9 个月
一线			
ATTRACTION-04 ^[17]	PD-1 (纳武利尤单抗联合 SOX 或 CapeOX, 对比安慰剂联合 SOX 或 CapeOX)	不可切除的晚期或复发 性 G/GEJC, HER-2 阴性	纳武利尤单抗联合化疗对比单纯化疗, PFS 期 10.45 个月比 8.34 个月; OS 期为 17.45 个月比 17.15 个月
CheckMate-649 ^[18]	PD-1 (纳武利尤单抗联合 FOLFOX/XELOX、单纯 FOLFOX/XELOX、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗)	未经治疗的晚期食管癌、GC/GEJC 患者	在 PD-L1 CPS ≥ 5 分亚组中, 纳武利尤单抗联合化疗对比单纯化疗 mOS 期分别为 14.4 个月比 11.1 个月, mPFS 期为 7.7 个月比 6.1 个月。在全部患者中, 纳武利尤单抗联合化疗对比单纯化疗 mOS 期分别为 13.8 个月比 11.6 个月

(续表1)

临床研究	靶点(药物)	入组患者	结果
KEYNOTE-062 ^[19]	PD-1 (帕博利珠单抗、帕博利珠单抗联合化疗、安慰剂联合化疗)	未经治疗的 CPS ≥ 1 分的晚期 G/GEJC 患者	在 CPS ≥ 1 分患者中,帕博利珠单抗组 OS 不逊于单纯化疗组;帕博利珠单抗联合化疗组 OS 不优于单纯化疗组;在 CPS ≥ 10 分患者中,帕博利珠单抗组 OS 优于单纯化疗组;帕博利珠单抗联合化疗组 OS 不优于单纯化疗组
ORIENT-16 (NCT03745170)	PD-1 (信迪利单抗联合化疗对比单纯化疗)	未经治疗的晚期 GC/GEJC 患者	在全部患者中,信迪利单抗联合化疗对比单纯化疗 mOS 期分别为 15.2 个月比 12.3 个月。在 PD-L1 CPS ≥ 5 分亚组中,信迪利单抗联合化疗对比单纯化疗 mOS 期分别为 18.4 个月比 12.9 个月。信迪利单抗联合化疗对比单纯化疗 mPFS 期在各 CPS 评分亚组中也更长
KEYNOT-659 (Cohort 1) ^[20]	PD-1 (帕博利珠单抗联合 SOX 化疗)	PD-L1 阳性初治 GC/GEJC 患者	全部入组患者 ORR 为 72.2%, DCR 为和 96.3%; CPS 1~10 分的患者的 ORR 为 73.9%, CPS ≥ 10 分的患者 ORR 为 71.0%
KEYNOTE-811 ^[26]	PD-1 (帕博利珠单抗或安慰剂联合曲妥珠单抗和化疗)	HER-2 阳性初治转移性胃癌(434 例)	中期分析显示帕博利珠单抗组对比安慰剂组 ORR 为 74.4% 比 51.9%, mPFS 期为 13 个月, mOS 期为 27.3 个月

注:PD-1,程序性死亡蛋白1;CTLA-4,细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4;GC/GEJC,胃及食管结合部癌;HER-2,人表皮生成因子受体2;CPS,联合阳性分数;DCR,疾病控制率;CR,完全缓解;ORR,客观缓解率;OS,总生存;mOS,中位总生存;PFS,无进展生存;mPFS,中位无进展生存;mDOR,缓解持续时间。

用药前线治疗推荐。且在 KEYNOTE-811 研究结果的基础上,帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗被 NCCN 指南推荐用于一线治疗 HER-2 阳性转移性胃癌。在我国,根据 Orient-16 研究结果,CSCO 推荐了信迪利单抗联合化疗作为晚期胃癌的一线治疗方案。此外,根据 KEYNOTE-062 和 checkmate649 研究,CSCO 将帕博利珠单抗,纳武利尤单抗和伊匹木单抗推荐作为 MSI-H 胃癌的一线免疫治疗。

1.2 CTLA-4 抑制剂 细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 是一种可以对免疫系统进行负调控的调节因子,是第 1 个应用于临床的 T 淋巴细胞免疫检查点。CTLA-4 单克隆抗体可特异性地与 CTLA-4 分子结合,抑制 CTLA-4 与 B7 分子的结合,阻断 CTLA-4 通路,激活 T 淋巴细胞,从而杀伤肿瘤细胞^[30]。

单药治疗方面,Ralph 等^[31]开展的 tremelimumab 单药治疗晚期胃癌和 Bang 等试验^[32]评估了伊匹木单抗单药治疗晚期胃癌的疗效,结果均显示单药治疗的整体疗效并不理想,并没有改善免疫相关 PFS。联合使用 ICI(即抗 PD1/抗 PD-L1 加抗 CTLA-4)和/或与化疗的相关临床试验是目前的研究热点。CheckMate-032^[29]首次进行了 PD-1 和 CTLA-4 联合治疗的试验,评估了纳武利尤单抗和纳武利尤单抗加伊匹木单抗在化疗难治性食管胃癌患者中的安全性和有效性。结论显示纳武利尤单抗单药或者纳武利尤单抗联合伊匹木单抗在难治性食管胃癌患者中表现出较高抗肿瘤活性和长 OS 期。值得关注的研究包括:联合使用 ICI

和/或与化疗的 DURIGAST 研究,评估 FOLFIRI+durvalumab 与 FOLFIRI+durvalumab+tremelimumab 作为二线治疗在 HER-2 阴性晚期胃癌的疗效^[33];INTEGA-AIO STO 0217 研究,评估伊匹木单抗或 FOLFOX 联合纳武利尤单抗+曲妥珠单抗治疗初治 HER2 阳性局部晚期或转移性胃食管腺癌患者的疗效;Checkmate-649 第三队列正在研究纳武利尤单抗加伊匹木单抗用于一线治疗 G/GEJ 腺癌的疗效^[34];Raimondi 等^[35]正在评估 tremelimumab 和 durvalumab 作为新辅助治疗(队列 1)或潜在的最终治疗(队列 2)对 MSI-H/dMMR、可切除 GC/GEJC 的活性和安全性,根据结果判断是否能为省去手术提供证据。

综上所述,CTLA-4 抗体单药或者联合化疗在胃癌中效果不佳,所以目前尚未被推荐用于胃癌的治疗。目前临床正在研究探索双重抑制 CTLA-4、PD1/PD-L1 的效果,后续将会公布更多的研究结果,其效果值得期待。

1.3 其他免疫检查点抑制剂 肿瘤细胞上 CD47 通过和巨噬细胞上的受体(SIRP α)相结合,启动抗吞噬信号,抵抗巨噬细胞吞噬,在肿瘤免疫逃逸中发挥重要作用。研究表明采用 CD47 抑制剂阻断 CD47-SIRP α 通路,再次激活巨噬细胞的吞噬功能,可能起到很好的抗肿瘤治疗的效果。多个 CD47 抑制剂处于临床 I 期或者 II 期开发阶段^[36],其中 ALX148(evorpacept)是一种 SIRP α -Fc 融合蛋白,对 CD47 具有更高的亲和力。一项研究探索了 ALX148 联合曲妥珠单抗和化疗在 HER-2 阳性 GC/GEJC(共 18 例)中的效果,患者既往接受过 2 种以上治疗,且接受过曲妥珠单抗治疗

后疾病出现进展。试验结果显示,ALX148的初步确认ORR达到72%,12个月的OS率预估为79%,这一数据优于历史对照结果^[37]。

此外,其他ICI仍处于早期临床试验阶段,在胃癌中的应用尚未开启,包括TIGIT、TIM3、LAG-3、GITR、CD137、OX40、CD40。联合免疫疗法、双特异性抗体等也在开发之中,将来有望在胃癌中推广。双特异性抗体(BsAb)又称双功能抗体,可同时识别和结合2种不同的抗原或表位,并阻断2种不同的信号通路以发挥其作用。许多ICI本身作用不够强,但是有望与PD-1/PD-L1抑制剂联用,增强PD-1/PD-L1抑制剂的作用。

LAG-3是一种I型跨膜蛋白,属于免疫球蛋白超家族,主要表达在活化T细胞和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)表面。LAG-3作为T细胞的一个抑制性免疫检查点,能负向调控T细胞的增殖、激活和稳态。当机体处于肿瘤环境或慢性感染时,长期的抗原刺激会导致LAG-3持续高表达,引起T细胞耗竭。因此,阻断LAG-3信号通路能促进耗竭T细胞恢复功能。研究发现在EBV/DMLH1亚型胃癌中,瘤内LAG-3⁺细胞高浸润与免疫侵袭背景有关,LAG-3是一个不良的预后因素,可能是EBV阳性和MLH1缺陷型胃癌的一个潜在的免疫治疗目标^[38]。此外,在一项研究中,研究人员开发了一种新型的抗LAG-3抗体LBL-007,体外实验显示其能活化T细胞促进IL-2分泌。在结肠癌小鼠移植瘤模型中,用抗PD-1抗体与LBL-007联合可使肿瘤生长明显减慢^[39]。RELATIVITY-047研究^[40]对比了relatlimab联合PD-1抑制剂纳武利尤单抗与纳武利尤单抗单用在晚期初治恶性黑色素瘤中的效果,结果显示双ICI组较单药组患者有更长的无进展生存期(10.1个月比4.6个月)。根据这一研究结果,美国食品和药品监督管理局在2022年4月批准relatlimab上市,这也是世界上首个上市的LAG-3抑制剂。与传统的ICI不同的是,relatlimab与纳武利尤单抗在出厂时已经预混在一起,其商品名叫Opdualag。

总之,目前除PD-1、PD-L1、CTLA-4、LAG-3之外的其他ICI仍处于临床试验或者临床前研究阶段,疗效并不明确,这些免疫检查点能否用于胃癌的免疫治疗仍在探索中。

2 过继性免疫疗法

过继性免疫疗法(adoptive cell transfer therapy, ACT)是指将体外扩增的免疫效应细胞回输至肿瘤患者体内,直接或间接激发机体免疫应答从而杀伤肿瘤细胞,以达到治疗肿瘤的目的。ACT类别众多,按照其靶向性可以分为靶向[例如嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-Cell, CAR-T)、T细胞受体工程化T细胞(T cell receptor, TCR-T)]和非靶向[例如肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)、细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)]两类。其中CAR-T是目前研究最为充分、临床效果最为确切的ACT。在血液系统肿瘤中,靶向

CD19、BCMA的CAR-T已经获批上市。在包括胃癌的实体瘤中,CAR-T、TCR-T等的研究也在积极开展。

2.1 嵌合抗原受体T细胞疗法 CAR-T疗法是利用基因工程技术将识别某种抗原分子的抗体可变区基因序列与T细胞受体的胞内区序列拼接后,通过逆转录病毒、质粒等载体转染至T淋巴细胞内,并表达融合蛋白,即嵌合抗原受体于T细胞表面,再通过非MHC限制性的方式识别特定抗原,发挥杀伤肿瘤细胞的作用。

目前胃癌中CAR-T研究最为集中的靶点是CLDN18.2(Claudin18.2)。CLDN18.2是紧密连接蛋白CLDN18基因在胃上皮中特异性表达的亚型,主要在胃及胰腺中表达,在胃癌中也具有较高表达水平。CLDN18.2特异性CAR-T是治疗胃癌的潜在手段^[41]。靶向CLDN18.2 CAR-T细胞在晚期消化道肿瘤中的I期临床试验中期分析显示,在37例晚期消化系统肿瘤患者中,CT041整体耐受性良好且安全性风险可控,在消化系统肿瘤患者中的ORR和DCR分别为48.6%和73.0%,而胃癌患者中的ORR和DCR分别达到57.1%和75.0%^[42]。由于CLDN18.2 CAR-T不错的疗效,美国食品和药品监督管理局在2020年批准CLDN18.2 CAR-T作为孤儿药,用于治疗GC/GEJC。

此外,胃癌中还有多个CAR-T靶点处于临床前评估阶段。新型双特异性Trop2/PD-L1 CAR-T细胞能够靶向Trop2/PD-L1和检查点阻断,表现出对胃癌的杀伤力^[43]。利用中皮素等重定向的CAR-T细胞(M28z10-T)在体外对胃癌细胞表现出强烈的细胞毒性和细胞因子分泌能力。重要的是,瘤周递送可以使CAR-T更好地浸润到肿瘤组织中,并在皮下胃癌模型中明显抑制胃癌细胞的生长,说明M28z10-T细胞具有很强的抗肿瘤活性^[44]。此外,顺铂和抗CD133的CAR-T组合策略可以同时针对正常和干细胞样胃癌细胞,提高治疗效果^[45]。有研究将基于人源化抗酪氨酸激酶受体2嵌合抗体chA21单链可变区片段的CAR-T细胞应用于HER-2过度表达的胃癌治疗,结果显示在建立的皮下异种移植和腹膜转移模型中,这种CAR-T细胞极大地促进了HER-2高表达肿瘤的消退,延长了肿瘤小鼠的生存期^[46]。在另一项研究中,用一种新型的基因修饰的人类T细胞,表达CAR,并以胃癌细胞抗原HER2为目标。结果显示有效地杀死患者来源的HER-2阳性胃癌细胞^[47]。这些结果支持CAR-T免疫疗法在HER-2阳性晚期胃癌患者中的临床应用。近年来,研究人员开发设计了各种特异性的CAR-T细胞用于胃癌的治疗。

虽然实体瘤的CAR-T细胞免疫治疗效果不理想,但此前进行的CLDN18.2研究在2022版中国临床肿瘤学会(Chinese society of clinical oncology, CSCO)指南中以注释的形式增添,说明细胞免疫疗法在用于胃癌治疗方面有一定的潜力。

2.2 T细胞受体工程化T细胞免疫疗法 TCR-T免疫疗法是指将特异性识别肿瘤抗原的TCR基因转导至患者外周血T细胞中,对T淋巴细胞的T细胞受体基因进行修饰

或使其表达人工设计的抗原受体,从而提高T淋巴细胞对肿瘤细胞的特异性识别和结合能力。研究发现,新抗原反应性T细胞才是主要的效应细胞,因此,TCR研究的方向集中到了针对新抗原而非自身抗原^[48]。靶向新抗原的TCR-T有更高的选择性和亲和力,可能增强抗肿瘤效应,且不良反应更少。然而,TCR-T和TIL的杀瘤效应是MHC限制性的,MHC分子在肿瘤细胞中的表达通常被下调,因此限制了其发挥疗效。目前TCR-T在胃癌治疗方面的应用研究尚少。但在血液系统肿瘤方面,美国和中国已经有数个TCR-T疗法获批临床应用,覆盖靶点CD19和BCMA。

tebentafusp-tebn IMCgp100是一种双特异性gp100肽-HLA导向的CD3-T细胞接合剂。tebentafusp-tebn是一种重组蛋白,其识别分子由两部分组成:一部分是具有高亲和力的T细胞受体,能够特异性的靶向黑色素瘤gp100抗原;另一部分是识别和募集T细胞的抗CD3抗体结构域。与经典的TCR识别过程一致,Kimmtrak对gp100的识别依赖特定MHC分子(HLA-A*0201)的呈递。IMCgp100-202研究比较了tebentafusp-tebn与常规疗法在转移性葡萄膜黑色素瘤(mUM)中的疗效,结果tebentafusp-tebn组有更长的总生存期(21.7个月比16个月, $P<0.0001$)^[49]。基于这一试验结果,美国食品和药品监督管理局在2022年1月批准Kimmtrak用于HLA-A*02:01阳性的无法切除或转移性葡萄膜黑色素瘤成人患者,tebentafusp-tebn成为全球首个上市的TCR药。

2.3 嵌合抗原受体自然杀伤细胞疗法 NK细胞是人体固有免疫的一部分,是抵御感染或异常细胞的第一道防线。不同于T细胞和B细胞,NK细胞无须预先致敏就具备杀伤活性。NK细胞激活后分泌促炎细胞因子,并通过穿孔素、颗粒酶诱导靶细胞裂解;NK细胞不依赖MHC就可以识别异常细胞。嵌合抗原受体自然杀伤细胞(chimeric antigen receptor natural killer cell,CAR-NK)是通过基因工程手段修饰NK细胞,使其表达CAR,从而识别靶细胞表面抗原,增强NK细胞对靶细胞的特异性杀伤。与CAR-T相比,CAR-NK具有一些优势:CAR-NK具备更多的肿瘤杀伤途径;异体使用不会引起移植物抗宿主病,可以制成通用型CAR-NK;不分泌IL-1、IL-6等炎症因子,不会诱发细胞因子风暴;对实体瘤治疗具有明显优势。全球有多项CAR-NK疗法正在进行临床试验,但仍处于I期到II期试验阶段,目前全球尚无CAR-NK获批上市。CAR-NK在胃癌中的应用也处于探索之中,为胃癌细胞免疫治疗带来新的思路。

2.4 肿瘤浸润淋巴细胞疗法 TIL是在肿瘤及其周围组织聚集的一群具有异质性的免疫细胞,包括T细胞、B细胞和NK细胞等。过继TIL疗法是将肿瘤组织周围的淋巴细胞分离培养,再回输至患者体内。TIL被认为含有特异性的抗肿瘤免疫细胞,且在实体瘤中的浸润程度更高,因此推测其具有一定的抗肿瘤效果。然而,目前尚无高级别临床试验证据支持TIL的抗肿瘤价值。一项研究评估了TIL治疗胃癌的疗效,发现TIL数量增多与良好的预后有关,推

测TIL可以反映保护性的宿主抗肿瘤免疫反应^[50]。LN-144是基于TIL的针对黑色素瘤的免疫疗法,一项II期临床试验招募了66例转移性黑色素瘤的患者,均接受过PD-1抑制剂治疗,结果显示其DCR和ORR达到80.3%和36.4%^[51]。此外,另一种名为LN-145的TIL治疗用于非小细胞肺癌的临床试验也尚在进行^[52]。总之,TIL在包括胃癌在内的实体瘤中效果并不确切,需要进一步研究。

2.5 细胞因子诱导的杀伤细胞疗法 CIK是将人外周血单个核细胞在体外添加多种细胞因子刺激而获得的一群异质性细胞,其中,CD3⁺CD56⁺细胞为主要效应细胞,既具有T淋巴细胞强大的杀瘤活性,又具有NK细胞非MHC限制性肿瘤杀伤的特点,因此又被称为NK样T淋巴细胞^[53]。一项研究统计了多个CIK临床应用结果,发现CIK可能提高肿瘤的治疗效果^[54]。Li等^[55]研究了自体CIK辅助免疫治疗对胃癌术后患者的疗效,结果表明CIK的辅助免疫治疗延长了胃癌术后患者的无病生存期。另外一项研究评估了DC-CIK与S-1联合顺铂化疗治疗晚期胃癌疗效和安全性,结果发现CIK为胃癌患者带来更长的PFS期和OS期^[56]。但是目前CIK在包括胃癌等肿瘤中的应用仍缺乏高级别临床证据支持,全球尚无CIK疗法获批临床应用。

目前实体瘤免疫细胞疗法研究进展迅速,但总体上相比于血液系统肿瘤,ACT疗法在胃癌及其他实体瘤中面对的障碍更多、更复杂。首先,输注的T细胞必须能到达并浸润至肿瘤组织中,到达肿瘤组织后,T细胞还面对着免疫抑制的环境,其中包括免疫抑制细胞、乏氧、坏死、营养缺乏以及一系列免疫抑制分子的挑战^[57]。如何增加效应T细胞的功能、优化T细胞的生产、减少临床毒性与T细胞耗竭以及避免肿瘤微环境的免疫抑制以达到临床应用是ACT研究迫切需要解决的问题。细胞免疫治疗在实体瘤中目前仍然处于探索阶段,全球尚无成熟产品获批上市。部分细胞免疫治疗药物在胃癌中开发积极,特别是靶向Claudin18.2 CAR-T,临床试验正在快速推动之中,且初步临床试验获得了积极的结果,有望产生新的疗法。

3 肿瘤特异性疫苗

疫苗是利用抗原激活特异性的体液或者细胞免疫反应的生物制品。肿瘤细胞来源于正常的个体细胞,缺乏异体抗原。但是由于肿瘤细胞的变异,可能产生突变蛋白,这种突变蛋白可以被肿瘤细胞或抗原呈递细胞的MHC分子呈递到细胞表面,成为新抗原。抗原呈递细胞进一步激活T细胞,形成特异性识别肿瘤的活化细胞。利用这一原理,研究者尝试将肿瘤细胞、肿瘤相关蛋白或多肽、表达肿瘤抗原的基因等,导入患者体内,激活患者自身的免疫系统,诱导机体细胞免疫和体液免疫应答,从而达到控制或清除肿瘤的目的。这些不同形式的肿瘤抗原,被称为肿瘤疫苗。

一些临床前研究初步展示了肿瘤疫苗在胃癌中应用的潜能。Chen等^[58]综合分析了942个胃癌样本的外显子测序数据,共检测到74 864个新抗原,可覆盖一定比例的

胃癌人群,提示胃癌的肿瘤疫苗疗法中可能具有潜在的临床价值。

在肿瘤特异性抗原尚未明确的情况下,肿瘤细胞疫苗有其独特的优势。肿瘤细胞疫苗包含了全系列的肿瘤相关抗原,富含 CD8⁺T 细胞和 CD4⁺辅助 T 细胞的抗原表位,能同时表达 MHC I 类和 II 类限制抗原,引起全面有效的抗肿瘤应答、诱导形成长效记忆 T 细胞。一项研究通过将 Toll 样受体 7 激动剂与胃癌抗原 MG7-Ag 四表位共价连接合成了胃癌疫苗,通过对小鼠进行预防性或治疗性的疫苗接种计划,建立了肿瘤模型。同时用 5-氟尿嘧啶联合治疗。结果表明,该胃癌疫苗与 5-氟尿嘧啶化疗结合,缩小了肿瘤大小,提高了长期生存率^[59]。5-氟尿嘧啶还通过逆转免疫抑制因素增强了疫苗的效率,这些因素无法通过单独的疫苗进行有效的抑制。这种新型胃癌疫苗在实验条件下是有效的,且与化疗药物联合治疗能获得协同作用。

树突状细胞(dendritic cell, DC)作为功能最强的专职抗原呈递细胞,是引发肿瘤抗原原免疫应答的关键。但肿瘤宿主体内肿瘤 DC 浸润较少且功能受损,因此将载有肿瘤抗原的宿主 DC 进行体外培育,制备 DC 肿瘤疫苗,是获得肿瘤宿主强免疫应答的有效策略。有研究采用了一种纳米结构脂质载体(evodiamine nanostructured lipid carrier, NLC)来装载氯霉素 e6(Ce6),作为一种潜在的原位 DC 疫苗(NLC/Ce6),用于胃癌的有效免疫治疗。结果观察到这种疫苗具有很强的免疫能力,能够有效地抑制原发性和远处胃肿瘤的生长^[60]。

多肽疫苗采用肿瘤细胞表面洗脱的抗原多肽或肿瘤细胞内部异常表达的蛋白制备,具有特异性强、安全性高的优点。随着大量肿瘤抗原和多肽表位的发现,以及相应免疫方案的提出和实施,多种肿瘤多肽疫苗逐渐进入临床研究。研究评估了 OTSGC-A24 癌症疫苗在晚期胃癌患者中的安全性、耐受性。结果表明,OTSGC-A24 联合多肽癌症疫苗的耐受性良好,在细胞毒性 T 淋巴细胞中观察到明显的反应,总生存率较高,与其他正在研究的胃癌免疫治疗药物一致^[61]。

目前肿瘤特异性疫苗的研究大多为临床前研究,其中 OTSGC-A24 癌症疫苗进入了 I 期临床试验,其结果与正在研究的胃癌免疫治疗药物一致,尚未有更深入的临床试验。肿瘤疫苗的潜在有效性还有待研究。

4 溶瘤病毒疗法

溶瘤病毒(oncolytic viurs, OV)是一组在肿瘤细胞中复制并裂解肿瘤细胞,同时具有潜在地诱导宿主抗肿瘤免疫作用的转基因病毒^[62]。不少学者将 OV 疗法归为免疫治疗,但是其与经典的免疫疗法存在显著差异;OV 大多通过肿瘤裂解、细胞因子释放等产生炎症反应,其能在多大程度上激活特异性肿瘤免疫杀伤并不清楚。部分 OV 对肿瘤细胞的感染具有一定的选择性,主要通过利用肿瘤中特征的基因变异等实现。目前全球有 4 款 OV 获批上市,包

括 2015 年在美国和欧洲获批的 T-VEC (Imlygic)、2021 年日本获批的 Delytact(teserpaturev/G47 Δ)、另外 2 种 OV 产品获批超过 10 年,包括中国 2005 年获批的 Oncorine (H101)。这些 OV 均用于实体瘤的治疗,尽管部分 OV 已经上市多年,目前临床应用仍然非常有限,在胃癌中的应用还在开发之中。

临床前研究证实,OV 可通过直接溶瘤杀伤作用,增强抗肿瘤免疫应答,有效控制肿瘤生长,包括结直肠癌、胃癌等^[63]。teserpaturev 是一种第三代 I 型单纯疱疹病毒,最早被批准用于脑胶质瘤的治疗。teserpaturev 在体外人类胃癌细胞系中表现出良好的细胞病理学效应和复制能力。在动物模型中,teserpaturev 瘤内和腹腔注射,能分别抑制皮下移植瘤和腹腔种植瘤的生长。这些发现提示 teserpaturev 有望用于胃癌的治疗^[64]。Hu 等^[65]证明了腹腔注射一种减毒腺病毒(OBP-401),同时联合紫杉醇化疗能够协同抑制胃癌的腹腔转移,提示腹腔注射 OV 与紫杉醇联合治疗可能是一种有前途的胃癌腹膜转移的治疗策略。目前 OV 在胃癌中的应用还需要更多临床证据的支持。

5 免疫调节剂疗法

免疫调节剂疗法就是给肿瘤患者使用具有免疫调节作用的药物,以提高其抗肿瘤免疫力。细胞因子是由免疫细胞和某些非免疫细胞经刺激而分泌的一类小分子蛋白质,具有调节固有免疫和适应性免疫、组织损伤修复等多种功能。细胞因子有望激活抗肿瘤免疫,因此研究者尝试用细胞因子作为免疫调节剂治疗肿瘤。干扰素(interferon, IFN)是一种由单核细胞和淋巴细胞产生的具有多种功能的可溶性糖蛋白,是先天性免疫和适应性免疫的关键效应分子,与免疫细胞群的发育及其激活、肿瘤疾病和其他伤害相关。IFN-α 具有广谱抗病毒和免疫调节作用,研究还表明 IFN-α 能够激活免疫系统发挥抗肿瘤作用^[66-67],但是 IFN-α 抗肿瘤作用并非特异性,IFN-α 在肿瘤治疗中的应用仍处于研究中。IL-2 是促进 NK 细胞和 T 淋巴细胞增殖的关键细胞因子,被认为具有增强抗肿瘤免疫作用,一些以 IL-2 为基础的第二代化合物已进入临床试验。NKTR-214 由重组 IL-2 和高分子 PEG 组成,PEG 逐渐释放产生 IL-2 分子,这种修饰过的细胞因子正在与免疫检查点抑制剂阿替利珠单抗、纳武利尤单抗和纳武利尤单抗联合伊匹木单抗进行临床试验^[68]。

需要注意的是,免疫调节剂疗法属于非特异性免疫调节,目前不清楚该疗法能否如理想状态激活抗肿瘤免疫;在临床实践上,免疫调节剂单独作用的效果并不理想。通过联合免疫调节剂和其他免疫疗法,如过继性细胞治疗,有望增强后者的功效,这一策略目前仍在探索之中。另外,细胞因子半衰期短,治疗窗口狭窄,且具有一定的细胞毒性,导致其在肿瘤治疗的使用上受到限制;通过改变药物剂型有望改善药物递送。目前还需要更多的研究来证明免疫调节疗法的抗肿瘤效果。

6 总结

近年来,随着免疫治疗技术的发展和药物的获批上市,免疫治疗已经成为胃癌治疗的核心构成部分。以PD-1为核心的ICI在胃癌治疗中获得了很好的应用,其他ICI仍在积极探索之中。免疫细胞疗法方面,靶向Claudin18.2的CAR-T开发进展最为迅速,前期临床试验结果积极。其他免疫细胞疗法,包括TCR-T、TIL、CIK等仍处于临床前或者早期临床研究阶段,其在胃癌治疗中的疗效仍有待检验。肿瘤免疫治疗联合化疗给肿瘤患者带去了新的希望,但也存在不可忽略的欠缺。免疫治疗尚处于起步阶段,通过研究免疫治疗的机制发现更多的免疫治疗靶点,如何高效地与其他治疗手段如化疗、靶向治疗、放疗、血管新生结合以获得更好的疗效和预后,如何减轻宿主免疫排斥的产生,提高免疫治疗的安全性以及对患者的适用性等仍需要更深入的探索。

参考文献

- [1] ZHENG RS, ZHANG SW, ZENG HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. Journal of the National Cancer Center, 2022, 2(1): 1-9.
- [2] 黄丹, 李君, 秦蓉, 等. 中国人40842例胃腺癌HER2多中心检测结果分析[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(11): 822-826.
- [3] BAUMEISTER S H, FREEMAN G J, DRANOFF G, et al. Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer [J]. Annu Rev Immunol, 2016, 34: 539-573.
- [4] PARRY RV, CHEMNITZ JM, FRAUWIRTH KA, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms [J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(21): 9543-9553.
- [5] JOHNSTON MP, KHAKOO SI. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: Current and future [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(24): 2977-2989.
- [6] NANDA R, CHOW LQ, DEES EC, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(21): 2460-2467.
- [7] KANG YK, BOKU N, SATOH T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2017, 390(10111): 2461-2471.
- [8] FUCHS CS, DOI T, JANG RW, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(5): e180013.
- [9] MARABELLE A, LED T, ASCIERTO PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(1): 1-10.
- [10] BANG YJ, RUIZ EY, VAN CUTSEM E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300 [J]. Ann Oncol, 2018, 29(10): 2052-2060.
- [11] SHITARA K, ÖZGÜROĞLU M, BANG YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2018, 392(10142): 123-133.
- [12] CHUNG HC, KANG YK, CHEN Z, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (KEYNOTE-063): A randomized, open-label, phase 3 trial in Asian patients [J]. Cancer, 2022, 128(5): 995-1003.
- [13] NAKAJIMA TE, KADOWAKI S, MINASHI K, et al. Multicenter Phase I/II Study of Nivolumab Combined with Paclitaxel Plus Ramucirumab as Second-line Treatment in Patients with Advanced Gastric Cancer [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(4): 1029-1036.
- [14] KAWAZOE A, FUKUOKA S, NAKAMURA Y, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced gastric cancer in the first-line or second-line setting (EPOC1706): an open-label, single-arm, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(8): 1057-1065.
- [15] CASCINU S. Lenvatinib and pembrolizumab in advanced gastric cancer [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(8): 1004-1005.
- [16] CHUNG H C, LWIN Z, GOMEZ-ROCA C, et al. LEAP-005: A phase II multicohort study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with previously treated selected solid tumors—Results from the gastric cancer cohort [J]. Journal of Clinical Oncology, 2021, 39(3_suppl): 230.
- [17] BOKU N, RYU MH, KATO K, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4) [J]. Ann Oncol, 2019, 30(2): 250-258.
- [18] 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.
- [19] SHITARA K, VAN CUTSEM E, BANG YJ, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced

- Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(10): 1571-1580.
- [20] KAWAZOE A, YAMAGUCHI K, YASUI H, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in combination with S-1 plus oxaliplatin as a first-line treatment in patients with advanced gastric/gastroesophageal junction cancer: Cohort 1 data from the KEYNOTE-659 phase IIb study [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 129: 97-106.
- [21] TABERNERO J, BANG YJ, VAN CUTSEM E, et al. KEYNOTE-859: a Phase III study of pembrolizumab plus chemotherapy in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. *Future Oncol*, 2021, 17(22): 2847-2855.
- [22] JIANG H, ZHENG Y, QIAN J, et al. Safety and efficacy of sintilimab combined with oxaliplatin/capecitabine as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma in a phase Ib clinical trial [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 760.
- [23] XU J, BAI Y, XU N, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-line Treatment for Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(17): 4542-4550.
- [24] PENG Z, WEI J, WANG F, et al. Camrelizumab Combined with Chemotherapy Followed by Camrelizumab plus Apatinib as First-line Therapy for Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(11): 3069-3078.
- [25] JANJIGIAN YY, MARON SB, CHATILA WK, et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 821-831.
- [26] JANJIGIAN YY, KAWAZOE A, YAÑEZ P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer [J]. *Nature*, 2021, 600(7890): 727-730.
- [27] CATENACCI DV T, KANG YK, PARK H, et al. Margetuximab plus pembrolizumab in patients with previously treated, HER2-positive gastro-oesophageal adenocarcinoma (CP-MGAH22-05): a single-arm, phase 1b-2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(8): 1066-1076.
- [28] CHEN LT, SATOH T, RYU MH, et al. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data [J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(3): 510-519.
- [29] JANJIGIAN YY, BENDELL J, CALVO E, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(28): 2836-2844.
- [30] KWAK Y, SEO AN, LEE HE, et al. Tumor immune response and immunotherapy in gastric cancer [J]. *J Pathol Transl Med*, 2020, 54(1): 20-33.
- [31] RALPH C, ELKORD E, BURT D J, et al. Modulation of lymphocyte regulation for cancer therapy: a phase II trial of tremelimumab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(5): 1662-1672.
- [32] BANG YJ, CHO JY, KIM YH, et al. Efficacy of Sequential Ipilimumab Monotherapy versus Best Supportive Care for Unresectable Locally Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(19): 5671-5678.
- [33] EVRARD C, LOUVET C, HAJBI FE, et al. PRODIGE 59 - DURIGAST trial: A randomised phase II study evaluating FOLFIRI+Durvalumab±Tremelimumab in second-line of patients with advanced gastric cancer [J]. *Dig Liver Dis*, 2021, 53(4): 420-426.
- [34] TINTELNOT J, GOEKKURT E, BINDER M, et al. Ipilimumab or FOLFOX with Nivolumab and Trastuzumab in previously untreated HER2-positive locally advanced or metastatic EsophagoGastric Adenocarcinoma -the randomized phase 2 INTEGA trial (AIO STO 0217) [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 503.
- [35] RAIMONDI A, PALERMO F, PRISCIANDARO M, et al. Tremelimumab and Durvalumab Combination for the Non-Operative Management (NOM) of Microsatellite Instability (MSI)-High Resectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The Multicentre, Single-Arm, Multi-Cohort, Phase II INFINITY Study [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11): 2839.
- [36] JIANG Z, SUN H, YU J, et al. Targeting CD47 for cancer immunotherapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 180.
- [37] LAKHANI NJ, CHOW L QM, GAINOR JF, et al. Evorpacept alone and in combination with pembrolizumab or trastuzumab in patients with advanced solid tumours (ASPEN-01): a first-in-human, open-label, multicentre, phase 1 dose-escalation and dose-expansion study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(12): 1740-1751.
- [38] LV K, LI R, CAO Y, et al. Lymphocyte-activation gene 3 expression associates with poor prognosis and immunoevasive contexture in Epstein-Barr virus-positive and MLH1-defective gastric cancer patients [J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(3): 759-768.
- [39] YU X, HUANG X, CHEN X, et al. Characterization of a novel anti-human lymphocyte activation gene 3 (LAG-3) antibody for cancer immunotherapy [J]. *MAbs*, 2019, 11(6): 1139-1148.
- [40] TAWBI HA, SCHADENDORF D, LIPSON EJ, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(1): 24-34.
- [41] JIANG H, SHI Z, WANG P, et al. Claudin18.2-Specific Chimeric Antigen Receptor Engineered T Cells for the Treatment of Gastric Cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(4): 409-418.
- [42] 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.

- [43] ZHAO W, JIA L, ZHANG M, et al. The killing effect of novel bi-specific Trop2/PD-L1 CAR-T cell targeted gastric cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(8): 1846-1856.
- [44] LV J, ZHAO R, WU D, et al. Mesothelin is a target of chimeric antigen receptor T cells for treating gastric cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 18.
- [45] HAN Y, SUN B, CAI H, et al. Simultaneously target of normal and stem cells-like gastric cancer cells via cisplatin and anti-CD133 CAR-T combination therapy [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(10): 2795-2803.
- [46] HAN Y, LIU C, LI G, et al. Antitumor effects and persistence of a novel HER2 CAR T cells directed to gastric cancer in preclinical models [J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(1): 106-119.
- [47] SONG Y, TONG C, WANG Y, et al. Effective and persistent antitumor activity of HER2-directed CAR-T cells against gastric cancer cells in vitro and xenotransplanted tumors in vivo [J]. *Protein Cell*, 2018, 9(10): 867-878.
- [48] STEVANOVIĆ S, PASETTO A, HELMAN S R, et al. Landscape of immunogenic tumor antigens in successful immunotherapy of virally induced epithelial cancer [J]. *Science*, 2017, 356(6334): 200-205.
- [49] NATHAN P, HASSEL J C, RUTKOWSKI P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(13): 1196-1206.
- [50] ZHANG D, HE W, WU C, et al. Scoring System for Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Its Prognostic Value for Gastric Cancer [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 71.
- [51] SARNAIK A A, HAMID O, KHUSHALANI NI, et al. Lifileucel, a Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy, in Metastatic Melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(24): 2656-2666.
- [52] Meaningful Response to TILs in NSCLC [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(9): 2117-2118.
- [53] KIM J S, CHUNG IS, LIM SH, et al. Preclinical and clinical studies on cytokine-induced killer cells for the treatment of renal cell carcinoma [J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37(5): 559-566.
- [54] ZHANG Y, SCHMIDT-WOLF IGH. Ten-year update of the international registry on cytokine-induced killer cells in cancer immunotherapy [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(12): 9291-9303.
- [55] LI Y, WANG C, XU M, et al. Preoperative NLR for predicting survival rate after radical resection combined with adjuvant immunotherapy with CIK and postoperative chemotherapy in gastric cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(5): 861-871.
- [56] QIAO G, WANG X, ZHOU L, et al. Autologous Dendritic Cell-Cytokine Induced Killer Cell Immunotherapy Combined with S-1 Plus Cisplatin in Patients with Advanced Gastric Cancer: A Prospective Study [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(5): 1494-1504.
- [57] KLEMM F, JOYCE JA. Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer [J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25(4): 198-213.
- [58] CHEN C, ZHOU Q, WU R, et al. A Comprehensive Survey of Genomic Alterations in Gastric Cancer Reveals Recurrent Neoantigens as Potential Therapeutic Targets [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 2183510.
- [59] WANG X, LIU Y, DIAO Y, et al. Gastric cancer vaccines synthesized using a TLR7 agonist and their synergistic antitumor effects with 5-fluorouracil [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 120.
- [60] MAO M, LIU S, ZHOU Y, et al. Nanostructured lipid carrier delivering chlorins e6 as in situ dendritic cell vaccine for immunotherapy of gastric cancer [J]. *J Mater Res*, 2020, 35(23): 3257-3264.
- [61] SUNDAR R, RHA S Y, YAMAUE H, et al. A phase I/II study of OTSGC-A24 combined peptide vaccine in advanced gastric cancer [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 332.
- [62] KAUFMAN H L, KOHLHAPP F J, ZLOZA A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(9): 642-662.
- [63] KANA S I, ESSANI K. Immuno-Oncolytic Viruses: Emerging Options in the Treatment of Colorectal Cancer [J]. *Mol Diagn Ther*, 2021, 25(3): 301-313.
- [64] SUGAWARA K, IWAI M, YAJIMA S, et al. Efficacy of a Third-Generation Oncolytic Herpes Virus G47Δ in Advanced Stage Models of Human Gastric Cancer [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 17: 205-215.
- [65] ISHIKAWA W, KIKUCHI S, OGAWA T, et al. Boosting Replication and Penetration of Oncolytic Adenovirus by Paclitaxel Eradicate Peritoneal Metastasis of Gastric Cancer [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 18: 262-271.
- [66] YANG X, ZHANG X, FU M L, et al. Targeting the tumor microenvironment with interferon-β bridges innate and adaptive immune responses [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(1): 37-48.
- [67] CAUWELS A, VAN LINT S, GARCIN G, et al. A safe and highly efficient tumor-targeted type I interferon immunotherapy depends on the tumor microenvironment [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(3): e1398876.
- [68] BERRAONDO P, SANMAMED M F, OCHOA M C, et al. Cytokines in clinical cancer immunotherapy [J]. *Br J Cancer*, 2019, 120(1): 6-15.