

近年来胃癌免疫治疗的研究进展与临床应用

李 红

米易县人民医院肿瘤科 617200

【摘要】近年来,免疫治疗拓展了胃癌的治疗选择,尤其是 PD-1/PD-L1 抑制剂和多种新型免疫策略在晚期和特定人群中展现出较好疗效。多项研究证实,联合化疗和靶向治疗可提升客观缓解率。与此同时,MSI-H、PD-L1 表达等生物标志物有助于优化免疫治疗的应用。尽管面临免疫相关不良反应和“获益人群”筛选等挑战,免疫治疗联合个体化策略成为未来研究的重要方向。

【关键词】近年;胃癌免疫治疗;研究进展;临床应用

【中图分类号】R735.2

【文献标识码】A

【文章编号】1002-3763 (2025) 05-173-02

近年来,随着免疫治疗理念的不断更新,胃癌的治疗模式发生显著变化。传统放化疗及手术虽可延长部分患者生存,但远期效果有限。免疫检查点抑制剂、个体化细胞治疗等新兴手段在晚期及初治患者中展现出独特优势,为无法耐受常规治疗或复发转移人群带来了新的治疗希望。大量基础与临床研究推动了免疫治疗从实验室向临床的应用转化,推动胃癌综合治疗走向精准与多元。

一、胃癌免疫治疗的机制与现状

胃癌的发生和发展与复杂的免疫微环境密切相关。大量研究显示,恶性转化过程中,肿瘤细胞通过上调免疫检查点分子(如 PD-L1)、分泌免疫抑制因子及重塑肿瘤免疫微环境,逐步逃避免疫系统的监视和清除,导致肿瘤持续生长及侵袭。胃癌组织常可见肿瘤浸润性淋巴细胞减少、T 细胞功能受损、免疫抑制细胞(如调节性 T 细胞、髓系抑制细胞)积聚,形成免疫逃逸状态。传统治疗手段如手术、放化疗,虽能直接杀伤肿瘤细胞或延缓肿瘤进展,但无法根本逆转免疫低反应性带来的肿瘤逃逸风险,患者远期生存仍受限制。近年来,以 PD-1/PD-L1 抑制剂为代表的免疫治疗成为胃癌治疗的新方向,能够解除 T 细胞功能抑制,恢复机体抗肿瘤免疫应答。免疫治疗不仅针对肿瘤细胞本身,更通过重塑免疫微环境,提高肿瘤特异性免疫反应,从而为晚期或传统治疗失败的胃癌患者带来新的治疗契机。进展中的临床研究充分证实免疫治疗在部分患者中取得了持久缓解,逐步成为综合治疗策略的重要补充。

二、近年来免疫治疗的研究进展

近年来,针对胃癌的免疫治疗研究取得了重要突破。以 PD-1/PD-L1 为代表的免疫检查点抑制剂已率先在临床获得应用。在多项国际多中心研究中,纳武利尤单抗、帕博利珠单抗等药物对部分 HER2 阴性晚期胃癌、食管胃结合部腺癌患者展现出较以往更佳的持久缓解,尤其在 MSI-H 或 PD-L1 表达水平较高的患者中客观缓解率和生存期获益更加显著。国内也有针对中国胃癌人群的相关临床试验,如信迪利单抗、替雷利珠单抗等国产免疫药物与化疗联用初步显示出一定优势。免疫抑制剂的获批推动了胃癌一线及后线治疗模式的更新,尽管获益人群有限,但依然为部分治疗困境患者带来了新的希望。

除检查点抑制剂外,新型免疫治疗模式的研究也在加快推进。癌症疫苗如 MAGE-A3、HER2 肽疫苗等,旨在激发机体产生针对特异性肿瘤抗原的持久性免疫应答。部分早期试验提示特定疫苗能提高肿瘤相关抗原的 T 细胞水平,但个体间免疫反应存在较大差异,疗效尚需进一步验证。过继性细胞治疗方面,嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)、肿瘤浸润性淋巴

细胞(TILs)等研究已陆续启动,尤其针对 HER2、CLDN18.2 等靶点的 CAR-T 疗法已在消化系统肿瘤中进入早期临床探索阶段,部分中晚期患者获得了意外的肿瘤缩小和生存延长。与此同时,联合免疫策略成为研究新趋势,如免疫药物与化疗、靶向药协同应用,旨在通过协同机制提高免疫敏感性和反应持续性。总的来看,胃癌免疫治疗正朝着多途径、精准化、多元化方向发展,未来有望为更多患者提供个体化的治疗方案。

三、胃癌免疫治疗的临床应用及疗效评价

目前,免疫检查点抑制剂已经逐步在晚期胃癌的临床治疗方案中占有一席之地。以纳武利尤单抗和帕博利珠单抗为代表的 PD-1 抑制剂获批用于既往多线治疗失败的晚期胃癌患者。ATTRACTION-2 研究显示,纳武利尤单抗三线治疗亚洲晚期胃癌患者的中位总生存期达到 5.26 个月,12 个月总生存率为 26.2%,显著优于安慰剂组的 1.37 个月和 10.9%,部分患者出现长期生存获益^[1]。KEYNOTE-059 等多项研究证实,帕博利珠单抗在 PD-L1CPS ≥ 1 患者中的客观缓解率为 15%,高于传统化疗。随着免疫药物联合化疗或抗 HER2 靶向药物的应用逐渐展开,KEYNOTE-811 研究证明,在一线治疗中,帕博利珠单抗联合有关化疗用于 HER2 阳性晚期胃癌,客观缓解率达到 74.4%,较对照组提高了约 22 个百分点,显示出协同增效作用^[2]。

在疗效评价方面,传统 RECIST 标准对免疫治疗后的“伪进展”识别不够敏感,因此临床上融合 irRECIST 等免疫相关疗效评估标准以更准确反映真实疗效。同时,生物标志物的筛选与应用成为免疫治疗精准推进的关键环节。PD-L1 表达水平(如 CPS 评分)、肿瘤突变负荷(TMB)升高、EBV 阳性状态等已被认为与免疫药物反应密切相关。例如,KEYNOTE-158 研究表明,MSI-H 胃癌患者接受帕博利珠单抗后客观缓解率可达 45.8%^[3]。此外,EB 病毒阳性的胃癌患者对免疫治疗也表现出更高的敏感性。虽然相关生物标志物存在一定局限性,如检测方法不一和适用范围有限,但多指标联合预测及动态监测正在改善免疫治疗的临床决策效率。

四、结束语

虽然免疫治疗在胃癌中展现了新的治疗前景,但也带来了免疫相关不良反应(irAEs)的新挑战,如免疫性肺炎、肝炎、内分泌功能紊乱等较为常见,3 级及以上毒性的发生率可达到 10%~20%。这类不良反应一旦发生,可能导致治疗中断甚至危及生命,因此精准识别和及时干预尤为重要。另一方面,单一免疫治疗的总有效率有限,如何通过联合策略提升疗效成为研究热点。KEYNOTE-062 等研究证实,免疫检查点抑制剂联合化疗能够显著延长部分患者生存,但不同人群间疗效差

(下转第 175 页)

[12]。(2) 阿维替尼 (Avitinib): 阿维替尼也是第三代 EGFR T790m 突变的抑制剂。在一项多中心、非对照、开放性 II 期试验 (NCT02330367) 中, 入选的 7 名 NSCLC 伴脑转移患者每日口服阿维替尼两次, 连用 28 天, 在第 29 天收集患者脑脊液及血液标本, 测定其药物浓度及观察疗效。其中位 iPFS 为 142 天 (95% CI 31.1-252.9), BBB 的穿透率为 0.046% -0.146% [13]。最常见的不良事件是轻度、可逆性转氨酶升高和腹泻。(3) 联合治疗: 尽管指南中指出 EGFR-TKI 可作为晚期 EGFR 突变阳性 NSCLC 伴无症状脑转移患者的一线治疗, 但因各种 EGFR-TKI 表现出不同的颅内活性, 且不同患者基础情况 (脑转移瘤数、年龄、基础状态等) 不一致, 故是否需联合放疗、化疗等其他治疗值得探讨。多项研究表明, 局部放射治疗 (RT) 可增加 BBB 通透性, 从而提高 EGFR-TKI 的脑脊液浓度及颅内活性。但因局部放射治疗特别是 WBRT 可出现神经毒性, 严重者可导致患者神经认知功能受损, 故是否联合 RT 及加用 RT 的时机仍存在争议。在厄洛替尼联合 RT 与单用厄洛替尼的回顾性研究中显示, 前期使用 SRS 后 EGFR-TKI 可改善患者 OS, 同时可避免 WBRT 的潜在神经认知后遗症 [1]。有研究表明, 同时抑制 EGFR 和 VEGF/VEGFR 通路可以产生抗肿瘤活性的生物协同效应。一项关于 208 例 NSCLC 伴脑转移 (数量 >3) 的回顾性研究显示, EGFR-TKIs 联合贝伐单抗较单用 TKI 可显著提高颅内 PFS (14.0vs8.2 个月; $p<0.001$) 和总 OS (29.6vs21.7 个月; $p<0.001$) [14]。上述研究表明, 联合治疗 (RT 联合 TKI、抗血管活性药物联合 TKI) 比单纯 TKI 治疗更有利于改善患者生存时间。但对于不同联合治疗方案, 哪种更具优势。一项荟萃分析, 对比 osimertinib、gefitinib/erlotinib+SRS/WBRT、erlotinib+bevacizumab 的 PFS 和可耐受性, 结果显示 EGFR-TKIs+SRS/WBRT 总生存期 OS 最长, 其次是 osimertinib。另一项 6 个 RCT 亚组 417 例的荟萃分析中, 对比 osimertinib、afatinib、第一代 EGFR-TKI (吉非替尼或厄洛替尼)、厄洛替尼 + 贝伐单抗、吉非替尼 + 培美曲塞 + 卡铂、吉西他滨 + 顺铂、培美曲塞 + 顺铂七种治疗方案, 结果显示吉非替尼 + 化疗组治疗晚期 NSCLC 稳定性脑转移患者的 PFS 和 OS 最佳, 其次是 osimertinib [13]。

三、展望

对于晚期非小细胞肺癌, 脑转移是最严重的并发症。故在 EGFR-TKI 治疗中, 尽管新型 TKI 如奥西替尼等中枢神经活性明显提高, 但通过血脑屏障仍是最为重要的挑战。根据前期研究表明, 放射治疗、抗血管活性药物的协同作用等能提高 TKI 治疗的疗效, 但大多为小样本回顾性研究, 现缺乏大样本的前瞻性研究进一步证实。且对于不同病理类型、不同身体基础状态、脑转移瘤数目及大小等, 需要一个综合学科研究法来确定个体化的最佳治疗方案或治疗顺序。在未来的药物开发过程中希望可以研制出具有高效克服血脑屏障的药物, 有望进一步降低由中枢神经系统疾病进展导致的死亡率。

(上接第 173 页)

异明显。基于分子分型的个体化联合治疗, 如与靶向药物、抗血管生成药物联合, 或结合 TMB、MSI-H 检测筛选获益人群, 有望突破非应答瓶颈。未来发展趋势趋向于通过动态生物标志物指导精准用药, 实现药物选择和疗效监控的全面提升, 为胃癌患者带来更安全与持久的生存益处。

参考文献

[1] 杨鹏飞, 魏支民, 张重新, 等. 治疗前 CONUT 评

参考文献

- [1] W.J. Magnuson, N.H. Lester-Coll, A.J. Wu, T.J. Yang, N.A. Lockney, N.K. Gerber, K. Beal, A. Amini, T. Patil, B.D. Kavanagh, D.R. Camidge, S.E. Braunstein, L.C. Boreta, S.K. Balasubramanian, M.S. Ahluwalia, N.G. Rana, A. Attia, S.N. Gettinger, J.N. Contessa, J.B. Yu, V.L. Chiang, 1, J. Clin. Oncol., 35 (2021):1070-1077.
- [2] M.S. Ahluwalia, K. Becker, B.P. Levy, 28, Oncologist, 23 (2024):1199-1209.
- [3] S.H. Li, C.Y. Liu, P.C. Hsu, Y.F. Fang, C.C. Wang, K.C. Kao, L.C. Tseng, C.T. Yang, 2, Expert Rev. Anticancer Ther., 18 (2018):81-89.
- [4] M.X. Li, H. He, Z.H. Ruan, Y.X. Zhu, R.Q. Li, X. He, B.H. Lan, Z.M. Zhang, G.D. Liu, H.L. Xiao, Y. Wu, B. Zhu, G. Wang, Z.Z. Yang, Central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations in response to first-line treatment with two EGFR-TKIs, gefitinib and erlotinib: a comparative study, BMC Cancer, 17 (2022):245.
- [5] S. Park, M.H. Lee, M. Seong, S.T. Kim, J.H. Kang, B.C. Cho, K.H. Lee, E.K. Cho, J.M. Sun, S.H. Lee, J.S. Ahn, K. Park, M.J. Ahn, 4, Ann Oncol, 31 (2020):1397-1404.
- [6] G.L. Ceresoli, F. Cappuzzo, V. Gregorc, S. Bartolini, L. Crino, E. Villa, 29, Ann Oncol, 15 (2024):1042-1047.
- [7] R. Porta, J.M. Sanchez-Torres, L. Paz-Ares, B. Massuti, N. Reguart, C. Mayo, P. Lianes, C. Queralt, V. Guillem, P. Salinas, S. Catot, D. Isla, A. Pradas, A. Gurrpide, J. de Castro, E. Polo, T. Puig, M. Taron, R. Colomer, R. Rosell, 30, Eur. Respir. J., 37 (2021):624-631.
- [8] Y.L. Wu, C. Zhou, Y. Cheng, S. Lu, G.Y. Chen, C. Huang, Y.S. Huang, H.H. Yan, S. Ren, Y. Liu, J.J. Yang, 31, Ann Oncol, 24 (2019):993-999.
- [9] C. Bergonzini, A. Leonetti, M. Tiseo, E. Giovannetti, G.J. Peters, 23, Expert Opin. Pharmacother., (2020):1-11.
- [10] M. Schuler, Y.L. Wu, V. Hirsh, K. O' Byrne, N. Yamamoto, T. Mok, S. Popat, L.V. Sequist, D. Massey, V. Zazulina, J.C. Yang, 32, J Thorac Oncol, 11 (2023):380-390.
- [11] P. Xing, Y. Mu, X. Hao, Y. Wang, J. Li, 22, Clin. Transl. Oncol., 21 (2019):1424-1431.
- [12] J. Yun, M.H. Hong, S.Y. Kim, C.W. Park, S. Kim, M.R. Yun, H.N. Kang, K.H. Pyo, S.S. Lee, J.S. Koh, H.J. Song, D.K. Kim, Y.S. Lee, S.W. Oh, S. Choi, H.R. Kim, B.C. Cho, 5, Clin. Cancer. Res., 25 (2024):2575-2587.
- [13] H. Wang, L. Zhang, P. Hu, X. Zheng, X. Si, X. Zhang, M. Wang, 15, Lung Cancer, 122 (2018):1-6.
- [14] T. Jiang, Y. Zhang, X. Li, C. Zhao, X. Chen, C. Su, S. Ren, N. Yang, C. Zhou, 12, Eur. J. Cancer, 121 (2022):98-108.

分、PAR 及 MPVLR 对进展期胃癌患者免疫治疗效果及免疫相关不良反应的评估价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2025, 46(11):1347-1352.

[2] 武爱文, 谢冰莹, 季加孚. 胃癌个体化靶向治疗、免疫治疗及其研究进展 [J]. 武警医学, 2015, 11(9):1347-1352.

[3] 王金榜, 冯伟宇, 徐冬利, 等. 免疫治疗联合化疗在寡转移胃癌手术患者中的治疗效果及对预后的影响 [J]. 癌症进展, 2025, 23(09):1016-1021+1037.