

胃癌的肿瘤微环境与免疫治疗研究进展

甘宝平¹, 刘屹^{2*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²陕西省人民医院肿瘤内科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年10月18日; 录用日期: 2025年11月11日; 发布日期: 2025年11月20日

摘要

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 晚期患者预后极差。近年来, 以免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗为晚期胃癌患者带来了新的希望, 但其总体疗效有限、耐药性明显, 且疗效差异显著。肿瘤微环境作为肿瘤细胞赖以生存的复杂生态系统, 在塑造抗肿瘤免疫应答和影响免疫治疗疗效中扮演着核心角色。本文将系统综述当前胃癌肿瘤微环境的核心特征与调控机制, 总结基于肿瘤微环境的免疫治疗最新研究进展, 分析现有挑战, 并展望未来的发展方向, 旨在为胃癌免疫治疗的临床实践和转化研究提供参考。

关键词

胃癌, 肿瘤微环境, 免疫治疗

Research Progress on the Tumor Microenvironment and Immunotherapy of Gastric Cancer

Baoping Gan¹, Yi Liu^{2*}

¹Office of Graduate Student Affairs, Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

²Department of Medical Oncology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: October 18, 2025; accepted: November 11, 2025; published: November 20, 2025

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors worldwide, and the prognosis for patients in the advanced stage is extremely poor. In recent years, immunotherapy represented by immune checkpoint inhibitors has brought new hope to patients with advanced gastric cancer.

*通讯作者。

文章引用: 甘宝平, 刘屹. 胃癌的肿瘤微环境与免疫治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 1933-1945.
DOI: 10.12677/acm.2025.15113303

However, its overall therapeutic effect is limited, drug resistance is obvious, and the therapeutic effects vary significantly. The tumor microenvironment, as a complex ecosystem on which tumor cells depend for survival, plays a core role in shaping anti-tumor immune responses and influencing the efficacy of immunotherapy. This article will systematically review the core characteristics and regulatory mechanisms of the current gastric cancer tumor microenvironment, summarize the latest research progress of immunotherapy based on the tumor microenvironment, analyze existing challenges, and look forward to future development directions, aiming to provide references for the clinical practice and translational research of gastric cancer immunotherapy.

Keywords

Gastric Cancer, Tumor Microenvironment, Immunotherapy

Copyright © 2025 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

胃癌作为全球范围内发病率和死亡率均位居前列的恶性肿瘤,其发生与幽门螺杆菌感染、萎缩性胃炎、吸烟、高盐饮食及遗传因素等多种危险因素相关[1]。根据 2024 年最新癌症统计数据显示,全球新增胃癌病例超过 100 万例,其中死亡人数超过 76 万[2]。早期 GC 以手术切除为主,而晚期患者常因无法手术,治疗效果也不尽如人意,其 5 年生存率不足 10%,预后极差[3]。传统的手术、化疗和放疗等治疗手段,在面对胃癌高度异质性和复杂的肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)时,往往难以取得突破性进展[4] [5]。近年来,以免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)为代表的免疫治疗彻底改变了包括胃癌在内的多种实体瘤的治疗格局,为胃癌患者带来了新的希望[6]。然而,与一些“免疫敏感性”肿瘤(如黑色素瘤、肺癌)相比,胃癌对免疫治疗的整体响应率仍然不高(通常在 10%~20%左右)。其根本原因在于胃癌肿瘤微环境是一个具有高度异质性且通常呈免疫抑制状态的特殊生态系统[5]。这种特殊的生态系统会驱动肿瘤免疫逃逸,导致传统治疗与免疫治疗发生耐药,这也就促使研究者们将目光投向了如何通过靶向 TME 中的关键组分来改善免疫治疗效果。因此,深入理解胃癌 TME 的构成特征、调控机制及其与肿瘤进展和治疗耐药的关系,是开发更有效治疗策略的关键。

2. 胃癌肿瘤微环境的核心构成特征和耐药机制

肿瘤微环境是肿瘤细胞赖以生存的“土壤”,它不仅为肿瘤生长提供了必要的营养和结构支持,更通过复杂的细胞间相互作用和分子调控网络,构建了强大的免疫抑制屏障,从而帮助肿瘤实现免疫逃逸[5]。在肿瘤早期,免疫细胞浸润可抑制肿瘤进展,但随着疾病发展, TME 逐渐转变为免疫抑制状态,促进免疫耐受及肿瘤进展[7]。胃癌 TME 就像一个精心构建的“肿瘤庇护所”,由癌细胞、免疫细胞、基质细胞(如成纤维细胞)、血管内皮细胞、细胞外基质以及各种信号分子共同构成的动态网络(如图 1、图 2),它们相互协作,为肿瘤的生长、侵袭和免疫逃逸提供全方位支持[5] [8]。

2.1. 细胞成分

2.1.1. 肿瘤细胞

肿瘤细胞即胃癌细胞本身,是这个微环境的“始作俑者”(如图 2),它们不仅是肿瘤的源头,还通过

分泌各种信号分子, 重塑并招募其他细胞成分, 构成一个有利于自身生存和发展的微环境[9]。胃癌细胞具有高度的异质性, 包括肠型、弥漫型等不同亚型, 它们分泌细胞因子、趋化因子和生长因子, 如 VEGF、TGF- β 、CSF-1 等, 从而调控免疫反应、促进血管生成和基质重塑[10]。

2.1.2. T 细胞

T 细胞是免疫细胞最复杂和关键的部分, 分为“友军”和“敌军”(如图 2)。

“友军”抗肿瘤免疫细胞主要是细胞毒性 T 细胞(CD8⁺ T 细胞), 它们本应是杀伤肿瘤的主力, 但在胃癌 TME 中, 其功能常被抑制, 无法有效杀伤癌细胞[11]。此外, 能够分泌 IFN- γ 等因子并辅助细胞毒性 T 细胞活化的辅助性 T 细胞 1、能够直接识别并杀死肿瘤细胞的自然杀伤细胞(NK 细胞)、作为抗原呈递细胞, 负责启动 T 细胞的抗肿瘤免疫反应的树突状细胞, 其活性都常被抑制[12]。

“敌军”促肿瘤免疫抑制细胞, 是胃癌 TME 的主力军, 包括调节性 T 细胞(Tregs)、M2 型肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-Associated Macrophages, TAMs)和髓源性抑制细胞(MDSCs)等(如图 2), 它们共同营造免疫抑制环境, 帮助肿瘤逃逸。调节性 T 细胞(Tregs)是免疫系统的“刹车”, 通过分泌 IL-10 和 TGF- β 等抑制性细胞因子, 直接压制 T 细胞的抗肿瘤活性。在胃癌 TME 中, Tregs 的富集与不良预后相关[5][13]-[15]。M2 型肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)被肿瘤“策反”的巨噬细胞, 它们不仅不杀伤肿瘤, 反而通过释放多种生长因子(如 EGF、TGF- β)和蛋白酶, 促进肿瘤血管生成、侵袭和转移[16][17]。MDSCs 不仅可以通过多种途径抑制 T 细胞和 NK 细胞功能, 还通过消耗 T 细胞必需的氨基酸(如精氨酸)或产生活性氧(ROS), 导致 T 细胞因缺乏原料而无法合成 TCR 和 CD3 ζ 链, 从而失去活性[12]。

肿瘤抗原的持续刺激使 CD8⁺ T 细胞进入一种特殊的耗竭状态。这些 CD8⁺ T 细胞虽然存在, 但无法有效分泌 IFN- γ 、TNF- α 等细胞毒性细胞因子, 也无法有效杀伤肿瘤细胞。此外, 耗竭的 T 细胞表面会高表达 PD-1、CTLA-4 等免疫检查点分子。这些分子就像 T 细胞上的“关闭”按钮, 当它们与肿瘤细胞或其他抑制性细胞表面的配体(如 PD-L1)结合后, 会进一步加剧 T 细胞的耗竭[18]。

2.1.3. 癌症相关成纤维细胞

基质细胞是构成肿瘤的“骨架”和支持系统, 主要包括癌相关成纤维细胞(CAFs), 它们分泌大量胶原蛋白等, 构建细胞外基质, 为肿瘤提供物理支撑。同时, 它们还分泌 VEGF、HGF、SDF-1 等多种因子, 激活癌细胞内的生存信号通路, 直接对抗药物诱导的细胞凋亡, 促进胃癌细胞增殖、侵袭和血管生成[17][19]。

2.1.4. 血管内皮细胞

血管内皮细胞负责构建肿瘤的血管网络, 为肿瘤输送营养和氧气, 同时带走代谢废物, 这是肿瘤得以持续生长的关键[20]。但肿瘤血管通常结构异常、扭曲、渗漏, 导致血流不畅和局部缺氧。这种缺氧环境会进一步诱导 VEGF 表达, 加剧血管生成, 促进免疫抑制[21]。

2.1.5. 其他

还包括脂肪细胞, 脂肪细胞与胃癌(尤其是胃食管结合部癌)的发生发展相关, 可通过分泌脂肪因子(如瘦素)和脂肪酸来促进肿瘤进展[22]。

2.2. 非细胞成分

2.2.1. 细胞外基质

细胞外基质(ECM)是由 CAFs 等分泌的蛋白质网络构成肿瘤的“物理屏障”。它不仅提供结构支持, 还形成致密纤维化和 ECM 屏障, 阻碍药物和免疫细胞有效进入肿瘤内部, 导致治疗耐药[20]。

2.2.2. 细胞因子和趋化因子

细胞因子和趋化因子是细胞间通讯的“信号兵”。胃癌 TME 中充斥着 TGF- β (免疫抑制、促纤维化)、IL-6 (促炎、促增殖)、CCL2 (招募单核细胞)、CXCL8 (血管生成) 等促肿瘤、免疫抑制性细胞因子。它们维持免疫抑制状态, 并招募更多抑制性细胞进入 TME [5]。

2.2.3. 代谢重编辑

肿瘤细胞的“瓦博格效应”会导致即便在有氧条件下, 胃癌细胞也会优先选择效率低下的无氧糖酵解来获取能量, 而正常的细胞则利用氧化磷酸化[23]。这不仅可以消耗大量葡萄糖, 还会产生大量乳酸, 导致 TME 的 pH 值下降, 导致乳酸堆积, 形成酸性微环境。酸性环境本身就对免疫细胞有毒性, 会抑制 T 细胞和 NK 细胞的功能[24]。

另外, 快速增殖的癌细胞与浸润的免疫细胞争夺葡萄糖、谷氨酰胺等必需营养, 处于劣势的 T 细胞会因“饥饿”而功能受损[25]。

此外, 缺氧也是实体瘤 TME 的普遍特征。缺氧诱导因子的激活可上调 VEGF 表达促进血管生成, 同时直接抑制 T 细胞功能并促进 Tregs 和 MDSCs 的聚集。



Figure 1. Schematic diagram of the composition and functional roles of the tumor microenvironment of gastric cancer
图 1. 胃癌肿瘤微环境的成分构成及功能角色示意图

3. 胃癌分子分型的 TME 特征及其对免疫治疗反应的差异

近年来, 随着癌症基因组学的发展, 胃癌被发现是一种高度异质性的疾病。基于分子特征, 胃癌主要被分为四种不同的亚型, 每个亚型具有独特的生物学行为、TME 构成和临床预后, 从根本上揭示了胃癌的异质性, 而这种异质性最直观的体现就是其肿瘤微环境的巨大差异, 这直接决定了它们对免疫治疗的不同反应[26]。这为精准治疗, 特别是免疫治疗, 提供了重要的指导。

(1) EB 病毒阳性型(EBV-Positive, EBV+): 约占胃癌的 9%, 是对免疫治疗最敏感的亚型之一。肿瘤细胞中存在 EB 病毒(Epstein-Barr Virus)的潜伏感染[27]。EBV 病毒在肿瘤细胞内持续表达多种病毒抗原(如 EBNA1、LMP1/2), 这些是强烈的外来“非我”信号, 能有效激活宿主的免疫系统。为了逃避免疫攻击, 这些被激活的肿瘤细胞会高表达 PD-L1 分子, 通过与免疫细胞上的 PD-1 受体结合, 传递“刹车”信号, 抑制 T 细胞的杀伤功能。这是典型的适应性免疫抵抗[28]。此外, TME 中富含大量的淋巴细胞, 包括细胞毒性 T 淋巴细胞(CTLs)、辅助性 T 细胞等, 这使得 TME 呈现为“热肿瘤”状态, 即已经有活跃的

抗肿瘤免疫反应, 但被 PD-L1/PD-1 通路抑制了, 因此对免疫治疗具有高度敏感性, 使用 PD-1/PD-L1 抑制剂可以有效解除这种抑制, 释放 T 细胞的杀伤潜能, 产生强大的抗肿瘤效应[29]。目前多项临床试验(如 KEYNOTE-059)显示, EBV+亚型的胃癌患者接受 PD-1 抑制剂治疗后, 客观缓解率(ORR)和生存期显著优于其他亚型[30]。

(2) 微卫星不稳定型(Microsatellite Instability-High, MSI-H): 约占胃癌的 22%。由于 DNA 错配修复系统(Mismatch Repair, MMR)功能缺陷(dMMR), 产生海量的基因突变, 这些突变会翻译出大量的异常蛋白质片段, 即“新抗原”(Neoantigens), 这些新抗原被免疫系统识别为“异物”, 从而启动抗肿瘤免疫反应。与 EBV+型类似, MSI-H/dMMR 肿瘤的 TME 中也充满了浸润的淋巴细胞, 包括 T 细胞、B 细胞和滤泡树突状细胞, 形成类似三级淋巴结构的区域, 免疫原性极强[30]。PD-L1 在肿瘤细胞或 TME 中的免疫细胞上也常呈阳性表达, 作为免疫逃逸的机制。对免疫治疗具有高度敏感性。这是免疫检查点抑制剂的“黄金人群”之一。2017 年, FDA 基于 KEYNOTE-016 研究, 批准帕博利珠单抗(Pembrolizumab)用于治疗所有 MSI-H/dMMR 实体瘤, 这是癌症治疗史上第一个不基于肿瘤来源、而是基于生物标志物的“泛癌种”疗法批准[30]。

(3) 基因组稳定型(Genomically Stable, GS): 约占胃癌的 20%。其特征是染色体稳定性高, 但常伴有弥漫型组织学特征和 CDH1 或 RHOA 基因突变。这类肿瘤细胞常单个或小簇状生长, 穿插在大量的间质细胞(如成纤维细胞)之间。TME 中富含癌症相关成纤维细胞(CAFs), 它们会分泌大量的细胞因子和生长因子, 构建一个致密的、免疫抑制性的物理和化学屏障。

免疫细胞(尤其是 T 细胞)可能被阻挡在肿瘤细胞团的外围, 无法进入内部发挥杀伤作用。

由于存在强大的物理和化学屏障, T 细胞难以浸润到肿瘤内部, 因此即使使用免疫检查点抑制剂, 也缺乏可以被激活的效应细胞, 对免疫治疗最不敏感[31]。目前针对 GS 型胃癌的有效免疫治疗策略非常有限, 是未来研究的重点和难点。可能需要开发能够靶向间质细胞、破坏物理屏障的药物, 才能使免疫治疗发挥作用。

(4) 染色体不稳定型(Chromosomally Instable, CIN): 约占胃癌的 50%。这是最常见的亚型, 其特征是广泛的染色体拷贝数变异和结构异常。相比 MSI-H, CIN 型的 TMB 为中等水平, 产生的新抗原数量有限, 不足以有效激活免疫系统。TME 中可能缺乏足够的 T 细胞浸润, 或者浸润的是调节性 T 细胞(Tregs)、M2 型肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)等具有免疫抑制功能的细胞。此外, 肿瘤组织周围可能有大量致密的纤维结缔组织, 形成物理屏障, 阻止 T 细胞进入肿瘤核心。对免疫治疗普遍不敏感。由于 TME 中缺少可以被激活的 T 细胞, 单独使用 PD-1/PD-L1 抑制剂效果不佳。为了将“冷肿瘤”变为“热肿瘤”, 临床上正在积极探索联合治疗策略, 例如: 化疗联合免疫、抗血管生成药物联合免疫治疗、放疗联合免疫治疗。

4. 基于肿瘤微环境的免疫治疗

4.1. 靶向 TAMs: CSF-1R 抑制剂

在肿瘤微环境中, CSF-1R 是一种在巨噬细胞表面大量表达的蛋白质, 它的配体是 CSF-1 [32] [33]。肿瘤细胞会分泌大量的 CSF-1, 通过与 CSF-1R 相结合将巨噬细胞“招募”过来, 并将其“驯化”成促进肿瘤生长的 M2 型(如图 2)。CSF-1/CSF-1R 信号通路是巨噬细胞存活、增殖、分化和招募的主要调节器[32]。被驯化的 M2 型 TAM 会直接或间接地抑制能杀伤肿瘤的 T 细胞的活性和浸润、促进血管生成、促进肿瘤侵袭和转移、抑制其他抗肿瘤免疫反应。因此, CSF-1/CSF-1R 轴是塑造免疫抑制性肿瘤微环境的关键驱动力[34]。CSF-1R 抑制剂是一类小分子或单克隆抗体药物, 它们通过阻断 CSF-1R 信号通路来发挥作用。阻断 CSF-1R 信号通路后, 可以使依赖于 CSF-1 存活的 M2 型 TAM 发生凋亡, 还可以使其从免疫抑制性的 M2 表型向抗肿瘤的 M1 表型转化[35]。从而解除了对 T 细胞等效免疫细胞的抑制, 重新激

活体内的抗肿瘤免疫反应, 将“冷肿瘤”(免疫细胞无法浸润的肿瘤)转变为“热肿瘤”(免疫细胞能够浸润并攻击的肿瘤)[35]。CSF-1R 抑制剂单用往往效果不佳, 联合免疫检查点抑制剂可发挥协同作用, 有望在对免疫治疗耐药的肿瘤中产生疗效。Pexidartinib 是一种小分子抑制剂, 2019 年在美国获批用于治疗症状性腱鞘巨细胞瘤, 这是一种非恶性的但具有局部侵袭性的肿瘤, 与 CSF-1 过表达密切相关, 在多种实体瘤(如胰腺癌、结直肠癌、胶质母细胞瘤等)中与 PD-1/L1 抑制剂联合使用的临床试验正在进行中[36]。BLZ945 是一款高选择性的 CSF-1R 小分子抑制剂, 也处于与 PD-1 抑制剂等联合治疗的临床研究阶段[34]。目前, 大多数 CSF-1R 抑制剂仍处于临床试验阶段, 尚未有药物被广泛批准用于常规癌症治疗。

4.2. 靶向 CAFs

此外, 腹膜转移是胃癌最常见的转移方式, 胃癌腹膜转移(GCPM)患者预后较差, 且对常规治疗反应不佳。研究发现, GCPM 生态系统协调着一种独特的免疫抑制模式, 与原发 GC 的免疫抑制模式不同, 原发性 GC 的免疫抑制模式以基质-髓系为主, 由 SPP1 + 肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)和血栓蛋白 2 (THBS2) + 基质癌症相关成纤维细胞(mCAFs)组成, 这种基质-髓系串扰是 GCPM 患者对 ICB 产生耐药性的主要介质。从机制上讲, 累积的 THBS2 + mCAFs 可通过补体 C3 及其受体 C3a 受体 1 (C3AR1), 促进腹膜特异性组织驻留巨噬细胞的募集并转化为 SPP1 + TAMs, 从而形成原瘤基质-髓系串[37]。因此, 阻断 C3-C3AR1 轴可破坏基质-髓系串, 从而显著提高 ICB 在体内模型中的疗效。Li, Y 等进行了一项 II 期试验, GCPM 患者接受信迪利单抗联合化疗治疗, 得出的研究结果为 GCPM 患者与 ICB 耐药相关的细胞组成提供了新的分子图谱, 并有助于确定候选治疗方案的优先级, 以增强免疫治疗[37]。

4.3. 靶向糖酵解途径

在胃癌中, Yes 相关蛋白 1 (YAP1) 的过表达已被证明可上调巨噬细胞中的葡萄糖转运蛋白 3 (GLUT3), 导致糖酵解代谢加速。同时, yap1 诱导的 IL-13 分泌促进巨噬细胞向 M2 表型极化[38] [39]。在 GC 中, MDSCs 的积累也会抑制 CD8⁺ T 细胞中的糖酵解, 导致其耗竭并促进免疫耐受[40]。靶向葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1) 对 CD8⁺ T 细胞分化为效应细胞具有促进作用, 抑制 GLUT1 不仅影响肿瘤代谢, 还诱导活性氧(ROS)的积累, ROS 通过激活 TNF- α 信号通路介导肿瘤细胞凋亡[41] [42]。据报道, M2 TAMs 衍生的外泌体也诱导胃癌细胞的有氧糖酵解, 并以糖酵解依赖性的方式增强其增殖、转移和化学耐药性。研究发现 MALAT1 (转移相关的肺腺癌转录本 1) 在 M2 TAM 外泌体中富集, 并通过外泌体从 M2 TAMs 转移到胃癌细胞[43]。MALAT1 不仅与 δ -连环蛋白相互作用, 并通过 β -TRCP 抑制其泛素化和降解, 还通过 miR-217-5p 上调 HIF-1 α 表达, 激活 β -连环蛋白和 HIF-1 α 信号通路共同导致胃癌细胞中有氧糖酵解的增强。最后, 通过外泌体介导的 siRNA 递送, 在胃癌细胞和巨噬细胞中双靶向抑制 MALAT1, 显著抑制了胃癌的生长, 并改善了小鼠肿瘤模型中的化疗敏感性。综上所述, 这些结果表明 M2 TAMs 衍生的外泌体通过 MALAT1 介导的糖酵解调节促进胃癌进展是胃癌治疗的潜在靶点[43]。

4.4. 免疫检查点抑制剂

在肿瘤微环境中, T 细胞表面的免疫检查点, 如程序性死亡受体-1 (PD-1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA-4) 表达水平显著上升。肿瘤细胞表面的 PD-1 配体(PD-L1)能与 T 细胞的 PD-1 受体结合, 发出抑制信号致使 T 细胞功能受阻, 诱发免疫耐受。针对这一挑战, PD-1/PD-L1 抑制剂应运而生[18]。近年来, 免疫检查点抑制剂彻底改变了晚期胃癌的治疗格局, 这包括抑制程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1)、PD-L1 和细胞毒性 t 淋巴细胞抗原 4 的单克隆抗体(CTLA-4) [44] (如图 2)。Kang, Y 等进行的一项随机、双盲、安慰剂对照的 3 期试验显示, 对于接受过大量治疗的晚期胃癌或胃食管交界处癌患者来说, 尼妥

珠单抗可能是一种新的治疗选择。目前正在进行的包括非亚洲患者在内的试验正在研究尼妥珠单抗在各种情况下治疗晚期胃癌或胃食管交界处癌的治疗方案[45]。Janjigian, Y. Y.等进行的一项随机、开放标签的3期试验显示, 纳武利尤单抗是首个PD-1抑制剂, 在先前未经治疗的晚期胃、胃-食管交界处或食管腺癌患者中, 联合化疗与单独化疗相比, 显示出优越的OS、PFS益处和可接受的安全性, 这将是一种有希望的晚期治疗策略GC[46]。此外, Tang, Z.等进行的一项Neo-PLANET II期试验显示, 新辅助卡瑞利珠单抗联合同步放化疗在局部晚期胃腺癌患者中显示出有希望的病理反应, 具有可接受的安全性[47]。Kang, Y.等进行的一个随机、多中心、双盲的三期临床试验显示, 辅助纳武利尤单抗加化疗后用于胃切除术合并D2或更广泛的淋巴结清扫术后患者, 因不良事件而停药的发生率高于安慰剂联合化疗组, 因此不支持在胃癌术后辅助治疗中使用纳武单抗治疗[48]。Kelly, R. J.等进行的一项全球性、随机、双盲、安慰剂对照的3期试验, CHECKMATE-577研究显示, 在接受了新辅助化放疗的切除食管癌或胃食管交界处癌患者中, 接受纳武利尤单抗辅助治疗的患者的无病生存期明显长于接受安慰剂治疗的患者。这为部分胃食管结合部癌的辅助治疗提供了依据, 但在纯胃癌中的价值仍在探索[49]。Janjigian, Y. Y.等进行的随机3期KEYNOTE-811研究的首次中期分析显示, 在曲妥珠单抗加氟嘧啶和铂类化疗的基础上加用帕博利珠单抗, 客观反应优于安慰剂。基于其卓越的疗效, “帕博利珠单抗 + 曲妥珠单抗 + 化疗”已获得美国FDA和NMPA的完全批准, 成为HER2阳性晚期胃癌一线治疗的新标准。这是免疫治疗与靶向治疗协同作用的典范[50]。此外, Chao, J.等评估KEYNOTE-059、KEYNOTE-061和KEYNOTE-062临床试验中Pembrolizumab疗法治疗微卫星不稳定性高的胃癌或胃食管交界处癌患者的效果, 结果显示MSI-H患者从ICI单药或联合化疗中获益巨大, 缓解率高, 生存期长[30]。此外, 其他针对CTLA-4、LAG-3、TIGIT等新兴免疫检查点的抑制剂正在临床研究中展现潜力。

尽管ICIs标志着GC治疗的重大进展, 但必须承认这些药物并不是对所有患者都产生有效反应。ICIs是HER2阳性GC患者的有效选择, 但其对HER2阴性患者的有效性尚缺乏, 需要更多的临床试验来证明其有效性和安全性。需要特定的预测性生物标志物来识别和划分可能从治疗中受益的患者亚组[5]。目前仍需寻找预测性生物标志物以筛选获益人群, 并优化治疗策略以改善患者生存。

4.5. 过继细胞疗法

4.5.1. 嵌合抗原受体T细胞疗法

嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法是肿瘤免疫疗法的一项突破, 通过基因工程改造T细胞, 增强其靶向杀伤肿瘤的能力(如图2)。该技术首先从患者体内分离T细胞, 经病毒载体转导, 导入特异性嵌合抗原受体(CAR), 使其能够高效识别并结合肿瘤相关抗原(TAA)。经改造的T细胞回输至患者体内后可激发强烈的抗肿瘤免疫应答[51][52]。CAR-T疗法在血液肿瘤中取得成功, 但由于免疫抑制肿瘤微环境和缺乏肿瘤特异性靶抗原等障碍在实体瘤中的疗效并不令人满意[53]。T细胞要识别不同的细胞, 需依靠T细胞表面的T细胞受体(T-Cell Receptor, TCR)与细胞表面的MHC分子递呈的抗原相结合, 才能发挥识别作用。然而, 有研究证明对表达her2的GC细胞具有高亲和力, 能够以不依赖MHC的方式促进对恶性细胞的靶向破坏, HER2在GC细胞上的过表达促进了靶向HER2的CAR-T疗法的发展[54]。此外, Claudin 18.2是一种胃特异性膜蛋白, 存在于大约70%的原发性胃腺癌及其转移瘤中, 已成为CAR-T治疗的另一个靶点, 而且针对Claudin 18.2的CAR-T细胞表现出显著的肿瘤消除能力和良好的安全性[44][55][56]。Jiang, H.等进行的一项临床研究显示 Claudin18.2-特异性CAR-T细胞可以在小鼠模型中完全清除胃癌而不会产生脱靶毒性。上皮细胞黏附分子(Epithelial Cell Adhesion Molecule, EpCAM)在超过90%的胃癌中过表达, 这使得这种蛋白有潜力成为CAR-T细胞治疗的理想靶点[57]。2023年一项上皮肿瘤临床试验(NCT02915445)证明了EpCAM-CAR-T疗法的可行性和耐受性[58]。此外, 针对晚期胃癌患者的EpCAM

靶向 CAR-T 细胞疗法 IMC001 的临床前开发和一期试验结果显示, 中位无进展生存期和总生存期分别为 4.5 个月和 8.4 个月, 这表明, IMC001 在晚期 GC 中具有可接受的安全性和良好的疗效, 支持针对难治性 GC 患者的进一步临床开发[59]。然而, CAR-T 细胞疗法面临着一些挑战, 特别是在实体瘤的情况下, 靶向肿瘤相关抗原时, 这些抗原也可能存在于非肿瘤组织中, 导致严重的脱靶效应[60]。此外, TME 还富含 TGF- β 、IL-4 和 IL-10 可以显著抑制 CAR-T 细胞的功能, 阻碍其抗肿瘤活性[5]。另一个主要问题是与 CAR-T 细胞治疗相关的严重细胞毒性效应, 最明显的是细胞因子释放综合征, 具有重大的临床风险。在严重的情况下, 这可以升级为免疫效应细胞相关的神经毒性综合征, 进一步使患者管理复杂化[61]。为了解决这些问题, 通过改造 T 细胞来表达多种 CAR 或多特异性 CAR 或通过敲低 TGF- β 信号的 CAR-T 细胞已经被证明可以增强它们的抗肿瘤功效[5] [62]。尽管 CAR-T 凭借其高度特异性可逆转免疫抑制状态, 但仍面临诸多挑战, 包括治疗成本高昂、修饰后 T 细胞的稳定性与扩增能力等问题。进一步研究对于优化 CAR-T 疗法、推进其临床转化及改善 GC 患者预后具有重要意义

4.5.2. 肿瘤浸润淋巴细胞疗法

肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)疗法是从肿瘤中获取浸润淋巴细胞, 经体外培养和扩增后回输治疗患者的一种采纳性细胞疗法。与其他采纳性细胞疗法相比, TIL 疗法具有多样化的 TCR 克隆性、超强的肿瘤定位能力和低脱靶毒性, 在治疗实体瘤方面具有独特的优势[63]。近年来, 肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)疗法成功用于治疗黑色素瘤, 不仅获得了具有里程碑意义的美国食品药品监督管理局的批准, 而且还推动了 TIL 细胞免疫疗法领域出现一个新的快速增长的领域[64]。然而, TIL 疗法的成功应用仍局限于几种类型的肿瘤, 目前正在进行的黑色素瘤以外的其他实体瘤类型的 TIL 疗法的大量临床试验, 在胃癌中仍处于早期研究阶段[65]。

4.6. 肿瘤疫苗

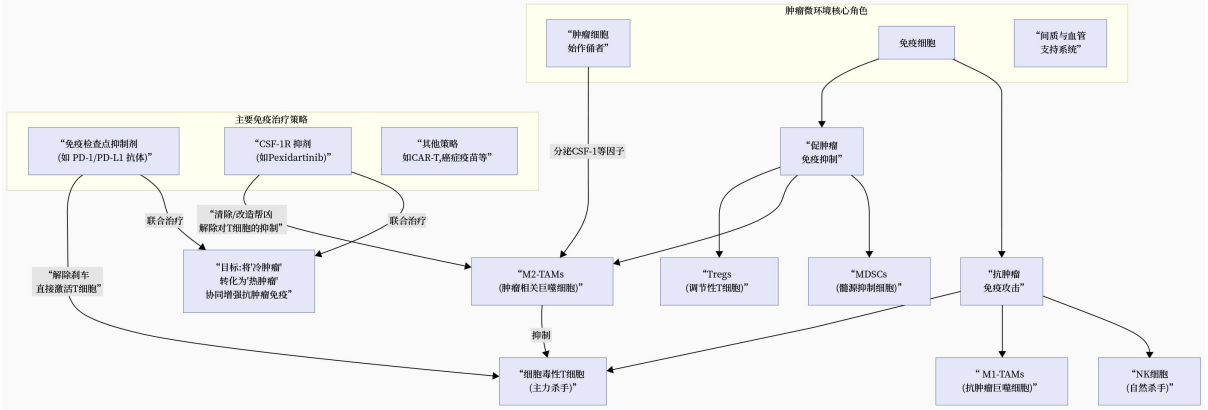


Figure 2. Mind map of the core roles of the gastric cancer tumor microenvironment and the main immunotherapy strategies
图 2. 胃癌肿瘤微环境核心角色及主要免疫治疗策略思维导图

肿瘤疫苗作为一项主动免疫疗法, 能够激活和增强病人自身的免疫系统, 对肿瘤抗原产生特定的免疫反应, 从而预防和治疗肿瘤(如图 2)。肿瘤疫苗分为预防性和治疗性两大类[66]。预防性疫苗, 如 HPV 能有效预防宫颈癌的发生; 治疗性疫苗则针对已确诊的癌症, 目标是诱导肿瘤消退、根除最小残留病、建立持久的抗肿瘤记忆并避免非特异性或不良反应[67]。在肿瘤微环境中, T 细胞的活化需要双信号激活, 细胞毒性 T 淋巴细胞(Cytotoxic Lymphocyte, CTL)识别肿瘤抗原提供第二信号的能力很弱, 形成了肿瘤微环境的免疫抑制。肿瘤疫苗有助于改善 T 细胞耐受状态, 增强微环境局部 CTL 的抗肿瘤免疫反应, 来抑制肿瘤的生长、扩散和复发。目前用来治疗肿瘤的疫苗主要包括树突状细胞(Dendritic Cell, DC)疫苗、RNA

疫苗、肿瘤相关抗原疫苗等[66]。自 2010 年美国食品和药物管理局批准 Sipuleucel-T 用于治疗晚期前列腺癌以来, 各种治疗性肿瘤疫苗已在临床上使用或正在进行临床试验[68]。然而, 免疫抑制性肿瘤微环境 (TME) 和低效的疫苗递送系统阻碍了许多疫苗在 II 期试验后的发展, 因此大多数仍处于临床试验或临床前阶段, 即使一些疫苗进入了 III 期临床试验, 也显示出令人不满意的结果[67]。此外, 肿瘤疫苗从实验室研究到临床应用的转化也面临着许多挑战, 如肿瘤抗原的高变异性、疫苗经常引发的次优免疫反应以及使肿瘤细胞逐渐逃避免疫监视的外部因素等[66]。

5. 结论

胃癌的肿瘤微环境是一个由免疫抑制细胞、抑制性分子和物理屏障共同构筑的“堡垒”。当前的免疫治疗, 尤其是免疫检查点抑制剂, 已经成功地在部分患者中“炸开了堡垒的缺口”, 但有效率、耐药性问题亦不容忽视。目前 ICIs 与化疗、放疗、靶向治疗等传统疗法的结合, 已显现出显著的协同效应。未来的研究应着重于研发创新性免疫检查点抑制剂、探索多种 ICIs 的联合应用或与 CAR T 疗法等免疫策略的联用, 这将是未来研究的核心方向。针对免疫抑制性 TME 开发治疗策略, 已成为 GC 及其他实体瘤治疗的关键前沿, 是癌症免疫治疗的核心策略。然而, GC 的 TME 复杂性高, 加之肿瘤异质性、药物副作用等因素, 限制了免疫治疗的广泛应用及疗效。新兴的治疗方式, 如免疫检查点抑制剂、细胞因子调节、过继细胞疗法、肿瘤疫苗, 以及针对 TME 内代谢和信号通路新型生物制剂, 正准备彻底改变我们的 GC 治疗方法。此外, 一些前沿技术如: 能够精确描绘胃癌组织中基因表达图谱的空间转录组学技术、“精确制导导弹”一样的双特异性及三特异性抗体、能对全身免疫状态和肿瘤免疫治疗效果具有深远调控作用的肠道菌群均展现出巨大潜力。未来的研究必须聚焦于克服免疫治疗耐药性的新策略, 理解并获得性耐药的动态演化机制, 将是实现个体化、动态治疗调整的关键。总之, 未来的胃癌免疫治疗必将走向“多组学指导下的精准联合”之路。这是一场艰巨而充满希望的战役, 也是未来胃癌治疗研究的核心方向。希望通过多组学指导下的分层治疗及创新药物研发, GC 免疫治疗能进一步突破疗效瓶颈, 重塑晚期 GC 的治疗格局。

致 谢

本论文的顺利完成, 承蒙多方支持与帮助, 在此谨致以最诚挚的谢意。首先, 衷心感谢我的导师刘屹教授。从研究选题到论文撰写与修改, 她都给予了悉心的指导和宝贵的建议。她严谨的治学态度和深厚的学术素养使我受益匪浅。此外, 本论文引用了大量的国内外学术文献、数据, 这些宝贵的研究成果是本研究得以开展的基础。在此, 向所有被引用文献的作者、以及为我们提供研究思路与设想启迪的学者们, 表示深深的敬意与感谢。

参考文献

- [1] Yusefi, A.R., Bagheri Lankarani, K., Bastani, P., *et al.* (2018) Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **19**, 591-603.
- [2] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [3] Biondi, A., Persiani, R., Cananzi, F., *et al.* (2010) R0 Resection in the Treatment of Gastric Cancer: Room for Improvement. *World Journal of Gastroenterology*, **16**, 3358-3370. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i27.3358>
- [4] Park, J.S., Lim, J.Y., Park, S.K., Kim, M.K., Ko, H.S., Yoon, S.O., *et al.* (2011) Prognostic Factors of Second and Third Line Chemotherapy Using 5-FU with Platinum, Irinotecan, and Taxane for Advanced Gastric Cancer. *Cancer Research and Treatment*, **43**, 236-243. <https://doi.org/10.4143/crt.2011.43.4.236>
- [5] He, X., Guan, X. and Li, Y. (2025) Clinical Significance of the Tumor Microenvironment on Immune Tolerance in

- Gastric Cancer. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1532605. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1532605>
- [6] Shang, Z., Ma, Z., Wu, E., Chen, X., Tuo, B., Li, T., *et al.* (2024) Effect of Metabolic Reprogramming on the Immune Microenvironment in Gastric Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **170**, Article ID: 116030. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.116030>
 - [7] Gajewski, T.F., Schreiber, H. and Fu, Y. (2013) Innate and Adaptive Immune Cells in the Tumor Microenvironment. *Nature Immunology*, **14**, 1014-1022. <https://doi.org/10.1038/ni.2703>
 - [8] Ishimoto, T., Sawayama, H., Sugihara, H. and Baba, H. (2014) Interaction between Gastric Cancer Stem Cells and the Tumor Microenvironment. *Journal of Gastroenterology*, **49**, 1111-1120. <https://doi.org/10.1007/s00535-014-0952-0>
 - [9] Tiwari, A., Trivedi, R. and Lin, S. (2022) Tumor Microenvironment: Barrier or Opportunity Towards Effective Cancer Therapy. *Journal of Biomedical Science*, **29**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1186/s12929-022-00866-3>
 - [10] Yasuda, T. and Wang, Y.A. (2024) Gastric Cancer Immunosuppressive Microenvironment Heterogeneity: Implications for Therapy Development. *Trends in Cancer*, **10**, 627-642. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2024.03.008>
 - [11] Zhang, Z., Zhang, W., Liu, X., Yan, Y. and Fu, W. (2024) T Lymphocyte-Related Immune Response and Immunotherapy in Gastric Cancer (Review). *Oncology Letters*, **28**, Article No. 537. <https://doi.org/10.3892/ol.2024.14670>
 - [12] Farhood, B., Najafi, M. and Mortezaee, K. (2018) CD8(+) Cytotoxic T Lymphocytes in Cancer Immunotherapy: A Review. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 8509-8521. <https://doi.org/10.1002/jcp.27782>
 - [13] Wei, X., Zhang, J., Gu, Q., Huang, M., Zhang, W., Guo, J., *et al.* (2017) Reciprocal Expression of IL-35 and IL-10 Defines Two Distinct Effector Treg Subsets that Are Required for Maintenance of Immune Tolerance. *Cell Reports*, **21**, 1853-1869. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.10.090>
 - [14] Budhu, S., Schaer, D.A., Li, Y., Toledo-Crow, R., Panageas, K., Yang, X., *et al.* (2017) Blockade of Surface-Bound TGF- β on Regulatory T Cells Abrogates Suppression of Effector T Cell Function in the Tumor Microenvironment. *Science Signaling*, **10**, Article No. 494. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aak9702>
 - [15] Liu, C., Chikina, M., Deshpande, R., Menk, A.V., Wang, T., Tabib, T., *et al.* (2019) Treg Cells Promote the Srebp1-Dependent Metabolic Fitness of Tumor-Promoting Macrophages via Repression of CD8⁺ T Cell-Derived Interferon- γ . *Immunity*, **51**, 381-397.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.017>
 - [16] Chen, D., Zhang, X., Li, Z. and Zhu, B. (2021) Metabolic Regulatory Crosstalk between Tumor Microenvironment and Tumor-Associated Macrophages. *Theranostics*, **11**, 1016-1030. <https://doi.org/10.7150/thno.51777>
 - [17] Li, D., Xia, L., Huang, P., Wang, Z., Guo, Q., Huang, C., *et al.* (2023) Cancer-Associated Fibroblast-Secreted IGFBP7 Promotes Gastric Cancer by Enhancing Tumor Associated Macrophage Infiltration via FGF2/FGFR1/PI3K/AKT Axis. *Cell Death Discovery*, **9**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01336-x>
 - [18] Park, R., Williamson, S., Kasi, A. and Saeed, A. (2018) Immune Therapeutics in the Treatment of Advanced Gastric and Esophageal Cancer. *Anticancer Research*, **38**, 5569-5580. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12891>
 - [19] Li, X., Sun, Z., Peng, G., Xiao, Y., Guo, J., Wu, B., *et al.* (2022) Single-Cell RNA Sequencing Reveals a Pro-Invasive Cancer-Associated Fibroblast Subgroup Associated with Poor Clinical Outcomes in Patients with Gastric Cancer. *Theranostics*, **12**, 620-638. <https://doi.org/10.7150/thno.60540>
 - [20] Jang, M., Koh, I., Lee, J.E., Lim, J.Y., Cheong, J. and Kim, P. (2018) Increased Extracellular Matrix Density Disrupts E-Cadherin/ β -Catenin Complex in Gastric Cancer Cells. *Biomaterials Science*, **6**, 2704-2713. <https://doi.org/10.1039/c8bm00843d>
 - [21] Giubelan, A., Stancu, M.I., Hontaru, S.O., Mălăescu, G.D., Badea-Voiculescu, O., Firoiu, C., *et al.* (2023) Tumor Angiogenesis in Gastric Cancer. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, **64**, 311-318. <https://doi.org/10.47162/rjme.64.3.03>
 - [22] Wang, C., Yang, Z., Xu, E., Shen, X., Wang, X., Li, Z., *et al.* (2021) Apolipoprotein C-II Induces EMT to Promote Gastric Cancer Peritoneal Metastasis via PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Clinical and Translational Medicine*, **11**, e522. <https://doi.org/10.1002/ctm2.522>
 - [23] Vaupel, P., Schmidberger, H. and Mayer, A. (2019) The Warburg Effect: Essential Part of Metabolic Reprogramming and Central Contributor to Cancer Progression. *International Journal of Radiation Biology*, **95**, 912-919. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1589653>
 - [24] Bader, J.E., Voss, K. and Rathmell, J.C. (2020) Targeting Metabolism to Improve the Tumor Microenvironment for Cancer Immunotherapy. *Molecular Cell*, **78**, 1019-1033. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.05.034>
 - [25] Matés, J.M., Campos-Sandoval, J.A., Santos-Jiménez, J.d.I. and Márquez, J. (2019) Dysregulation of Glutaminase and Glutamine Synthetase in Cancer. *Cancer Letters*, **467**, 29-39. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.09.011>
 - [26] Qian, S., Xie, F., Zhao, H., Liu, Q. and Cai, D. (2024) Prospects in the Application of Ultrasensitive Chromosomal Aneuploidy Detection in Precancerous Lesions of Gastric Cancer. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, **16**, 6-12. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v16.i1.6>
 - [27] Shinozaki-Ushiku, A., Kunita, A. and Fukayama, M. (2015) Update on Epstein-Barr Virus and Gastric Cancer (Review).

- International Journal of Oncology*, **46**, 1421-1434. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2856>
- [28] Strong, M.J., Xu, G., Coco, J., Baribault, C., Vinay, D.S., Lacey, M.R., *et al.* (2013) Differences in Gastric Carcinoma Microenvironment Stratify According to EBV Infection Intensity: Implications for Possible Immune Adjuvant Therapy. *PLOS Pathogens*, **9**, e1003341. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003341>
 - [29] Kim, S.Y., Park, C., Kim, H., Park, J., Hwang, J., Kim, J., *et al.* (2015) Deregulation of Immune Response Genes in Patients with Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer and Outcomes. *Gastroenterology*, **148**, 137-147.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.09.020>
 - [30] Chao, J., Fuchs, C.S., Shitara, K., Tabernero, J., Muro, K., Van Cutsem, E., *et al.* (2021) Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncology*, **7**, 895-902. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0275>
 - [31] Suh, Y., Na, D., Lee, J., Chae, J., Kim, E., Jang, G., *et al.* (2020) Comprehensive Molecular Characterization of Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction between Esophageal and Gastric Adenocarcinomas. *Annals of Surgery*, **275**, 706-717. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000004303>
 - [32] Ries, C.H., Cannarile, M.A., Hoves, S., Benz, J., Wartha, K., Runza, V., *et al.* (2014) Targeting Tumor-Associated Macrophages with Anti-CSF-1R Antibody Reveals a Strategy for Cancer Therapy. *Cancer Cell*, **25**, 846-859. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.05.016>
 - [33] Peyraud, F., Cousin, S. and Italiano, A. (2017) CSF-1R Inhibitor Development: Current Clinical Status. *Current Oncology Reports*, **19**, Article No. 70. <https://doi.org/10.1007/s11912-017-0634-1>
 - [34] Huang, C., Zhao, L., Rao, X., Zheng, R., Liu, Z., Cai, H., *et al.* (2024) Chlorin E6 and BLZ945 Based Self-Assembly for Photodynamic Immunotherapy through Immunogenic Tumor Induction and Tumor-Associated Macrophage Depletion. *Advanced Healthcare Materials*, **13**, e2304576. <https://doi.org/10.1002/adhm.202304576>
 - [35] Okugawa, Y., Toiyama, Y., Ichikawa, T., Kawamura, M., Yasuda, H., Fujikawa, H., *et al.* (2018) Colony-Stimulating Factor-1 and Colony-Stimulating Factor-1 Receptor Co-Expression Is Associated with Disease Progression in Gastric Cancer. *International Journal of Oncology*, **53**, 737-749. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4406>
 - [36] Gelderblom, H. and de Sande, M.v. (2020) Pexidartinib: First Approved Systemic Therapy for Patients with Tenosynovial Giant Cell Tumor. *Future Oncology*, **16**, 2345-2356. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0542>
 - [37] Li, Y., Zheng, Y., Huang, J., Nie, R., Wu, Q., Zuo, Z., *et al.* (2024) Caf-Macrophage Crosstalk in Tumour Microenvironments Governs the Response to Immune Checkpoint Blockade in Gastric Cancer Peritoneal Metastases. *Gut*, **74**, 350-363. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-333617>
 - [38] He, Z., Chen, D., Wu, J., Sui, C., Deng, X., Zhang, P., *et al.* (2021) Yes Associated Protein 1 Promotes Resistance to 5-Fluorouracil in Gastric Cancer by Regulating GLUT3-Dependent Glycometabolism Reprogramming of Tumor-Associated Macrophages. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **702**, Article ID: 108838. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108838>
 - [39] Yao, X., He, Z., Qin, C., Deng, X., Bai, L., Li, G., *et al.* (2020) SLC2A3 Promotes Macrophage Infiltration by Glycolysis Reprogramming in Gastric Cancer. *Cancer Cell International*, **20**, Article No. 503. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01599-9>
 - [40] Zhou, X., Fang, D., Liu, H., Ou, X., Zhang, C., Zhao, Z., *et al.* (2022) PMN-MDSCs Accumulation Induced by CXCL1 Promotes CD8⁺ T Cells Exhaustion in Gastric Cancer. *Cancer Letters*, **532**, Article ID: 215598. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215598>
 - [41] Cao, J., Liao, S., Zeng, F., Liao, Q., Luo, G. and Zhou, Y. (2023) Effects of Altered Glycolysis Levels on CD8⁺ T Cell Activation and Function. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 407. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05937-3>
 - [42] Wu, L., Jin, Y., Zhao, X., Tang, K., Zhao, Y., Tong, L., *et al.* (2023) Tumor Aerobic Glycolysis Confers Immune Evasion through Modulating Sensitivity to T Cell-Mediated Bystander Killing via TNF- α . *Cell Metabolism*, **35**, 1580-1596.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.07.001>
 - [43] Wang, Y., Zhang, J., Shi, H., Wang, M., Yu, D., Fu, M., *et al.* (2024) M2 Tumor-Associated Macrophages-Derived Exosomal *malat1* Promotes Glycolysis and Gastric Cancer Progression. *Advanced Science*, **11**, e2309298. <https://doi.org/10.1002/advs.202309298>
 - [44] Joshi, S.S. and Badgwell, B.D. (2021) Current Treatment and Recent Progress in Gastric Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 264-279. <https://doi.org/10.3322/caac.21657>
 - [45] Kang, Y., Boku, N., Satoh, T., Ryu, M., Chao, Y., Kato, K., *et al.* (2017) 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. *The Lancet*, **390**, 2461-2471. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31827-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31827-5)
 - [46] Janjigian, Y.Y., Shitara, K., Moehler, M., Garrido, M., Salman, P., Shen, L., *et al.* (2021) 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. *The Lancet*, **398**, 27-40. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00797-2)
- [47] Tang, Z., Wang, Y., Liu, D., Wang, X., Xu, C., Yu, Y., *et al.* (2022) The Neo-PLANET Phase II Trial of Neoadjuvant Camrelizumab plus Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Adenocarcinoma of Stomach or Gastroesophageal Junction. *Nature Communications*, **13**, Article No. 6807. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34403-5>
- [48] Kang, Y., Terashima, M., Kim, Y., Boku, N., Chung, H.C., Chen, J., *et al.* (2024) Adjuvant Nivolumab plus Chemotherapy versus Placebo plus Chemotherapy for Stage III Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer after Gastrectomy with D2 or More Extensive Lymph-Node Dissection (ATTRACTION-5): A Randomised, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **9**, 705-717. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(24\)00156-0](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(24)00156-0)
- [49] Kelly, R.J., Ajani, J.A., Kuzdzal, J., Zander, T., Van Cutsem, E., Piessen, G., *et al.* (2021) Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *New England Journal of Medicine*, **384**, 1191-1203. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2032125>
- [50] Janjigian, Y.Y., Kawazoe, A., Bai, Y., Xu, J., Lonardi, S., Metges, J.P., *et al.* (2023) Pembrolizumab plus Trastuzumab and Chemotherapy for HER2-Positive Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma: Interim Analyses from the Phase 3 KEYNOTE-811 Randomised Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **402**, 2197-2208. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)02033-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)02033-0)
- [51] Johnson, L.A. and June, C.H. (2016) Driving Gene-Engineered T Cell Immunotherapy of Cancer. *Cell Research*, **27**, 38-58. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.154>
- [52] Bębnowska, D., Grywalska, E., Niedźwiedzka-Rystwej, P., Sosnowska-Pasiarska, B., Smok-Kalwat, J., Pasiarski, M., *et al.* (2020) CAR-T Cell Therapy—An Overview of Targets in Gastric Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article No. 1894. <https://doi.org/10.3390/jcm9061894>
- [53] Zhou, Z., Tao, C., Li, J., Tang, J.C., Chan, A.S. and Zhou, Y. (2022) Chimeric Antigen Receptor T Cells Applied to Solid Tumors. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 984864. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.984864>
- [54] Song, Y., Tong, C., Wang, Y., Gao, Y., Dai, H., Guo, Y., *et al.* (2017) Effective and Persistent Antitumor Activity of Her2-Directed CAR-T Cells against Gastric Cancer Cells *in Vitro* and Xenotransplanted Tumors *in Vivo*. *Protein & Cell*, **9**, 867-878. <https://doi.org/10.1007/s13238-017-0384-8>
- [55] Lordick, F., Rha, S.Y., Muro, K., Yong, W.P. and Lordick Obermannová, R. (2024) Systemic Therapy of Gastric Cancer—State of the Art and Future Perspectives. *Cancers*, **16**, Article No. 3337. <https://doi.org/10.3390/cancers16193337>
- [56] Singh, P., Toom, S. and Huang, Y. (2017) Anti-Claudin 18.2 Antibody as New Targeted Therapy for Advanced Gastric Cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, **10**, Article No. 105. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0473-4>
- [57] Jiang, H., Shi, Z., Wang, P., Wang, C., Yang, L., Du, G., *et al.* (2018) Claudin18.2-Specific Chimeric Antigen Receptor Engineered T Cells for the Treatment of Gastric Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **111**, 409-418. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv134>
- [58] Li, D., Guo, X., Yang, K., Yang, Y., Zhou, W., Huang, Y., *et al.* (2023) EpCAM-Targeting CAR-T Cell Immunotherapy Is Safe and Efficacious for Epithelial Tumors. *Science Advances*, **9**, eadg9721. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adg9721>
- [59] Fang, W., Lu, Z., Ge, J., Zhang, S., Zheng, R., Yin, W., *et al.* (2025) Preclinical Development and a Phase 1 Trial of IMC001, an EpCAM-Targeted CAR-T Cell Therapy, in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Molecular Therapy*, **33**, 5516-5529. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.08.014>
- [60] Johnson, L.A., Morgan, R.A., Dudley, M.E., Cassard, L., Yang, J.C., Hughes, M.S., *et al.* (2009) Gene Therapy with Human and Mouse T-Cell Receptors Mediates Cancer Regression and Targets Normal Tissues Expressing Cognate Antigen. *Blood*, **114**, 535-546. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-211714>
- [61] Lee, D.W., Santomaso, B.D., Locke, F.L., Ghobadi, A., Turtle, C.J., Brudno, J.N., *et al.* (2019) ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **25**, 625-638. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>
- [62] Kloss, C.C., Lee, J., Zhang, A., Chen, F., Melenhorst, J.J., Lacey, S.F., *et al.* (2018) Dominant-Negative TGF- β Receptor Enhances PSMA-Targeted Human CAR T Cell Proliferation and Augments Prostate Cancer Eradication. *Molecular Therapy*, **26**, 1855-1866. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.05.003>
- [63] Wang, S., Sun, J., Chen, K., Ma, P., Lei, Q., Xing, S., *et al.* (2021) Perspectives of Tumor-Infiltrating Lymphocyte Treatment in Solid Tumors. *BMC Medicine*, **19**, Article No. 140. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02006-4>
- [64] Betof Warner, A., Hamid, O., Komanduri, K., Amaria, R., Butler, M.O., Haanen, J., *et al.* (2024) Expert Consensus Guidelines on Management and Best Practices for Tumor-Infiltrating Lymphocyte Cell Therapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **12**, e008735. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-008735>
- [65] Tseng, D. and Lee, S. (2025) Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy: A New Frontier. *Transplantation and Cellular*

-
- Therapy*, **31**, S599-S609. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2024.11.014>
- [66] Zeng, Q., Zhang, S., Leng, N. and Xing, Y. (2025) Advancing Tumor Vaccines: Overcoming TME Challenges, Delivery Strategies, and Biomaterial-Based Vaccine for Enhanced Immunotherapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **205**, Article ID: 104576. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104576>
- [67] Saxena, M., van der Burg, S.H., Melief, C.J.M. and Bhardwaj, N. (2021) Therapeutic Cancer Vaccines. *Nature Reviews Cancer*, **21**, 360-378. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00346-0>
- [68] Wargowski, E., Johnson, L.E., Eickhoff, J.C., Delmastro, L., Staab, M.J., Liu, G., *et al.* (2018) Prime-Boost Vaccination Targeting Prostatic Acid Phosphatase (PAP) in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Using Sipuleucel-T and a DNA Vaccine. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **6**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0333-y>