

晚期胃癌免疫治疗研究进展

杨 洋¹, 姚静娴¹, 张 慧¹, 代俊利², 孙同友^{2*}

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²承德市中心医院肿瘤放化疗中心, 河北 承德

收稿日期: 2026年7月20日; 录用日期: 2026年8月13日; 发布日期: 2026年8月25日

摘 要

绝大多数胃癌患者在确诊时已处于进展期或晚期, 不仅失去手术治疗的机会, 常规的化疗也面临着不良反应多、疗效差等多种情况。免疫治疗作为近年来的研究热点, 已逐渐展现出它不可替代的优势。免疫检查点抑制剂已在晚期胃癌中发挥出举足轻重的作用, 同时, 许多新兴免疫检查点的探索及治疗策略的创新, 也为免疫治疗带来了新的希望, 相信在不久的将来, 免疫治疗将为晚期胃癌带来前所未有的革新。

关键词

免疫治疗, 晚期胃癌, 免疫检查点抑制剂

Research Progress of Immunotherapy in Advanced Gastric Cancer

Yang Yang¹, Jingxian Yao¹, Hui Zhang¹, Junli Dai², Tongyou Sun^{2*}

¹Graduate School of Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Chengde Central Hospital Oncology Radiotherapy and Chemotherapy Center, Chengde Hebei

Received: July 20, 2026; accepted: August 13, 2026; published: August 25, 2026

Abstract

The vast majority of gastric cancer patients are already in the progressive or advanced stage when they are diagnosed, not only losing the opportunity of surgical treatment, but also facing many adverse reactions and poor efficacy of conventional chemotherapy. As a research hotspot in recent years, immunotherapy has gradually shown its irreplaceable advantages. Immune checkpoint inhibitors have already played a pivotal role in advanced gastric cancer, meanwhile, the exploration of many emerging immune checkpoints and the innovation of therapeutic strategies have also

*通讯作者。

文章引用: 杨洋, 姚静娴, 张慧, 代俊利, 孙同友. 晚期胃癌免疫治疗研究进展[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(4): 590-599. DOI: 10.12677/jcpm.2026.54286

added a colorful touch to immunotherapy, and it is believed that immunotherapy will bring unprecedented innovation to advanced gastric cancer in the near future.

Keywords

Immunotherapy, Advanced Gastric Cancer, Immune Checkpoint Inhibitors

Copyright © 2026 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

胃癌是全球第五大常见恶性肿瘤,根据 2022 年国际癌症研究机构发表的统计数据显示,胃癌发病率和死亡率均位居全球前列[1]。我国属于胃癌高发区域,根据相关数据显示,我国青年群体发病占比仍在逐年升高[2]。胃癌早期缺乏特异性消化道症状,超过 70%患者确诊时已处于局部进展期或晚期,无法实施根治性手术。根据 2023 版中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南,对于无手术根治机会或晚期转移性胃癌患者,目前公认应采取以全身抗肿瘤药物治疗为主的综合治疗,然而,以化疗为主的综合治疗目前生存期依旧很短,且存在耐药倾向和副作用[3],因此,迫切需要探索出更佳的治疗策略,进一步改善进展期或晚期胃癌的预后情况。免疫治疗近年来已成为晚期胃癌治疗领域极具前景的发展方向,CheckMate-649 研究[4]的 4 年长期随访结果证实免疫联合化疗可实现晚期胃癌患者长期生存获益,尤其在所有随机化人群中纳武利尤单抗联合化疗也有显著获益。本文对近期有关晚期胃癌免疫治疗的研究进展作一综述,旨在为将来晚期胃癌的治疗提供更多的启示。

2. 主要免疫治疗方式

免疫治疗包括免疫检查点抑制剂治疗、过继细胞治疗、嵌合抗原受体 T 细胞疗法(CAR-T 细胞疗法)、癌症疫苗治疗、抗血管生成治疗等多种方法。

2.1. 免疫检查点抑制剂(ICIs)

ICIs 核心机制为阻断肿瘤细胞表面免疫抑制配体与 T 细胞抑制性受体结合,解除肿瘤介导的免疫逃逸,恢复 CD8⁺T 细胞、NK 细胞杀伤活性。经典靶点包括 PD-1、PD-L1、CTLA-4 等。它们在肿瘤细胞表面表达,会与 T 细胞受体结合从而抑制 T 细胞活性,助肿瘤细胞逃避免疫监视,而抑制剂通过阻断该作用,能恢复 T 细胞抗肿瘤活性[5]。GEMSTONE-303 [6]是一项随机、双盲、多中心的III期临床试验,研究纳入了未经治疗、PD-L1 表达 $\geq 5\%$ 的晚期或转移性胃/胃食管结合部腺癌患者,将患者随机分配到舒格利单抗联合 CAPOX 组或安慰剂联合 CAPOX 组中,结果显示,舒格利单抗联合化疗组的无进展生存期(PFS)有显著获益(中位 PFS: 7.6 个月 vs 6.1 个月, $HR = 0.66$, $P < 0.0001$),总生存期(OS)也表现出显著优势(中位 OS: 15.6 个月 vs 12.6 个月, $HR = 0.75$, $P = 0.0060$),同时,治疗组的客观缓解率(ORR)为 68.6%,高于安慰剂组的 52.7%,中位缓解持续时间(DoR)也更长,这表明舒格利单抗联合化疗能显著延长患者的生存时间,改善预后。该研究是目前首个使用 PD-L1 单抗达到 PFS、OS 双终点阳性的临床研究,以往晚期胃癌一线治疗临床研究大多将关注点放在 PD-1 单抗上,如今这一局面的打破,证明了 PD-L1 单抗在晚期胃癌治疗中的潜力和价值。但该研究人群代表性存在局限,入组人群为 PD-L1 $\geq 5\%$ 的患者,对 CPS 低表达人群的获益情况未开展分层验证,且仅纳入亚洲受试者,缺乏欧美人群数据支撑,同

时未设置长期免疫相关不良反应分层随访, 难以评估远期免疫毒性风险。

2.2. 过继细胞治疗(ACT)

过继细胞治疗通过分离自体或异体的免疫效应细胞, 经过体外激活和筛选后回输到患者体内, 以达到抗肿瘤的目的。代表细胞类型包括肿瘤浸润性淋巴细胞(TILs)和细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)等。传统 ACT 疗法受实体瘤致密基质、免疫抑制微环境限制, 瘤内浸润效率偏低。近年来, 中国科学院与浙江大学的研究团队开展的临床前研究证实, 通过近红外光照射或聚焦超声等无创手段可介导实体瘤内的基因编辑, 敲除 HSP70、BAG3 等肿瘤细胞抗凋亡基因, 可打破实体瘤的物理屏障和免疫抑制屏障[7]。动物模型证实该策略可大幅提升 T 细胞肿瘤浸润水平与肿瘤杀伤能力, 为实体瘤 ACT 增效提供了新的思路。然而, 目前该技术仅停留在临床前阶段, 尚未开展人体临床试验。

2.3. 嵌合抗原受体 T 细胞免疫(CAR-T)疗法

CAR-T 疗法是通过基因工程技术改造 T 细胞, 使其表面表达嵌合抗原受体(Chimeric Antigen Receptor, CAR), 改造后的 CAR-T 细胞(Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy)能特异性识别肿瘤表面抗原, 并释放大量的效应因子, 进而达到杀伤肿瘤细胞的作用。传统 CAR-T 在血液肿瘤疗效显著, 但实体瘤存在浸润不足、T 细胞耗竭、脱靶毒性等瓶颈。近年来, CAR-T 免疫疗法正在经历不断的改良。在一项最新的研究中, 美国北卡罗来纳大学的团队开发了一种基于自然杀伤 T 细胞(NKT, Natural Killer T Cells)的新型免疫细胞疗法, 即 CAR 重定向的自然杀伤细胞(CAR-NKT)疗法[8]。CAR 重定向的自然杀伤 T 细胞(CAR-NKT 细胞)通过多模式 CD1d 依赖性机制表现出优于 CAR-T 细胞的抗肿瘤活性。在过去, 由于肿瘤内的物理屏障和肿瘤微环境的抑制, CAR-T 细胞在实体瘤内穿透和发挥作用的能力一直有限。Dotti、Zhou 及其研究团队经过研究证实, 在肿瘤微环境中, 存在着表达 CD1d 的 M2 样巨噬细胞, 这类巨噬细胞起到促进肿瘤生长以及抑制免疫反应的负面作用, 而清除它们恰恰是增强抗肿瘤免疫力的关键环节。CAR-NKT 细胞能够有效消除这些 M2 样巨噬细胞, 通过靶向作用于这类细胞, CAR-NKT 细胞疗法可有效地重塑肿瘤微环境, 使其从原本有利于肿瘤发展的环境转变为抗肿瘤的环境, 同时, CAR-NKT 细胞还能激活 T 细胞反应, 使其与 CAR-NKT 细胞共同发挥协同作用, 增强对实体肿瘤的杀伤作用, 这无疑开创了 CAR-T 疗法用于实体瘤治疗的先河。在另一项最新的研究中, 研究人员选择蛋白酪氨酸磷酸酶受体型 Z (PTPRZ1)作为胶质母细胞瘤治疗的新靶点, 制备了能靶向这种标志物的 CAR-T 细胞, 该细胞在 PTPRZ1 阳性肿瘤细胞预激活后, 能够释放细胞毒性因子, 这些因子可以渗透到周围的 PTPRZ1 阴性肿瘤细胞中, 从而对这些“旁观者”细胞产生杀伤作用, 这种旁观者杀伤作用有助于克服肿瘤异质性问题, 即使部分肿瘤细胞不表达 PTPRZ1, 也能被 CAR-T 细胞间接杀伤, 从而增强整体的抗肿瘤效果[9]。研究者们还使用 NOD/SCID γ 小鼠构建了原位异种移植肿瘤模型, 将人类胶质母细胞瘤细胞移植到小鼠的大脑中, 模拟人类 GBM 的生长环境。在模型建立后, 研究者向小鼠体内注射了抗 PTPRZ1 的 RNA CAR-T 细胞, 并监测肿瘤的生长情况。结果显示, 单剂量的抗 PTPRZ1 CAR-T 细胞治疗显著延迟了肿瘤的生长, 与对照组相比, 治疗组小鼠的肿瘤体积明显减小。这一体内模型验证结果表明, PTPRZ1 靶向的 RNA CAR-T 细胞在胶质母细胞瘤治疗中具有良好的抗肿瘤活性。2024 年, ASCO 公布了 CT041-CG4006 试验数据。该试验旨在评估一种针对 Claudin18.2 的自体 CAR-T 细胞(Satri-cel)在 Claudin18.2 阳性的晚期消化系统肿瘤患者中的安全性和有效性[10]。试验共纳入 98 例 CLDN18.2 阳性的晚期消化道肿瘤患者, 并接受 Satri-cel 输注, 结果显示, 截至 2024 年 1 月 26 日, 中位随访时间为 32.4 个月(95% CI, 27.3~36.5 个月), 最长随访时间为 41.0 个月, 疾病控制率(DCR)高达 96.1%。CT041-ST-01 (NCT04581473)是全球首个实体瘤 CAR-T 随机对照 II 期临床试验。该研究纳入 156 例经 ≥ 2 线标准治疗失败的 CLDN18.2 阳性晚期消化道

肿瘤患者,按照 2:1 随机分为 CAR-T 治疗组与化疗对照组;CAR-T 组中位 OS 达 7.92 个月,对照组 5.49 个月,总生存期延长 44%;全人群疾病控制率 96.1%,可评估病灶患者 ORR 达 22%。血液肿瘤 CAR-T 已形成成熟诊疗体系,但胃癌实体瘤 CAR-T 长期受靶点阳性率、微环境、毒性问题制约,CT041 首次提供随机对照高级别证据,证实 CLDN18.2 CAR-T 可为多线耐药晚期胃癌提供无化疗后线方案,但该疗法仅适用于 CLDN18.2 高表达人群,胃癌整体靶点阳性占比不足 40%,适用人群范围较窄。此外,细胞制备成本高昂,输注后细胞因子风暴、脱靶消化道毒性风险不可忽视,且暂无 CAR-T 联合 ICI 的大型对照试验验证协同疗效。CAR-NKT、旁观者杀伤 CAR-T 均处于临床前、早期 I 期阶段,长期生存获益与迟发性毒性仍需多年随访确认,暂无法进入常规临床应用。

2.4. 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗是近年来研究的热点之一,其将肿瘤相关抗原引入患者体内,克服肿瘤引起的免疫抑制状态,改善患者体内的免疫微环境,增强免疫原性,通过激活患者自身的免疫系统,诱导机体的免疫应答,从而达到控制或清除肿瘤的目的。HER-Vaxx 是一种针对 HER2 过表达晚期胃癌患者的 B 细胞肽基疫苗。在一项随机、多中心的 II 期临床试验[11]中,36 名 HER2 过表达晚期胃癌患者被随机分配到单独化疗组(n=17)或 HER-Vaxx 疫苗联合化疗组(n=19)中,结果显示,与单独化疗组相比,联合治疗组患者的 OS 延长了 40%(中位 OS: 13.9 个月 vs 8.31 个月,HR: 0.60),联合治疗组患者的 PFS 比单独化疗组高 20%(中位 PFS: 6.93 个月 vs 6.01 个月,HR: 0.80),联合治疗组患者的 ORR 为 37%,单独化疗组患者的 ORR 为 41%。与单独化疗组相比,联合治疗组在不良事件发生率方面没有显著差异,最常见的不良事件包括头痛、食欲下降、腹泻和恶心,但均为轻度至中度。该研究结果表明,HER-Vaxx 疫苗联合化疗在治疗 HER2 过表达晚期胃癌患者中表现出良好的安全性和有效性,疫苗诱导的 HER2 特异性抗体反应与肿瘤缩小程度和免疫学功能改善相关。Neo-MoDC 是一种个性化新抗原负载树突状细胞疫苗。现有临床报道 1 例 66 岁晚期转移性胃癌患者,经过 D2 根治性远端胃切除术和 FOLFOX 治疗后,病情仍然进展,出现腹膜及淋巴结转移。该患者入组 NCT03185429 临床试验[12],接受 Neo-MoDC 联合 PD-1 抑制剂治疗,治疗后患者的肿瘤病灶完全消退,持续缓解时长 25 个月,是目前已知的首例 Neo-MoDC 联合 ICI 治疗实现胃癌持久完全缓解的病例,这项研究验证了新抗原疫苗在实体瘤治疗中的潜力。然而,由于其仅覆盖 HER2 阳性亚组人群,且缺少 III 期试验数据,目前尚未写入临床指南。Neo-MoDC 虽可匹配患者特有的突变抗原,免疫应答深度更优,但个体化测序、疫苗制备周期长、经济成本极高,目前仅单病例报道有效,缺乏大样本随机对照研究验证普适性。两类疫苗单药抗肿瘤活性偏弱,临床均需联合化疗或 ICI 才能充分释放抗肿瘤效应,因此,如何简化制备流程、降低成本是未来疫苗转化的核心问题。

3. ICI 在 HER-2 阴性晚期胃癌中的应用

HER2 阴性晚期胃/胃食管结合部腺癌占全部晚期胃癌 70%以上,是免疫治疗应用最广泛的人群,依据治疗线数分为一线、二线、后线分层讨论,不同阶段临床试验获益特征、适用人群存在显著区分。

3.1. 一线治疗

KEYNOTE-062 [13]是一项重要的 III 期临床试验,对比帕博利珠单抗(Pembrolizumab)单药、帕博利珠单抗联合化疗与单纯化疗一线用于 PD-L1 CPS ≥ 1 晚期胃癌,结果显示帕博利珠单抗单药并不比标准化疗差(10.6 个月 vs 11.1 个月),但免疫联合化疗相较于单纯化疗未达到 OS、PFS 双重阳性终点。该研究与同期 CheckMate-649 形成鲜明对照,不同 PD-1 单抗、化疗配伍方案疗效存在异质性。帕博利珠单抗单药为体弱、无法耐受化疗的老年晚期胃癌患者提供低毒治疗选择,但单药客观缓解率偏低,仅适合姑息减症人群,试验未设置双免疫联合组别,无法评估多靶点阻断协同价值。

CheckMate 649 是一项全球多中心、随机对照 III 期临床研究[14]，研究共纳入 1581 例初治 HER2 阴性晚期胃/胃食管结合部腺癌，随机分为纳武利尤单抗联合化疗、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗、单纯化疗三组，PD-L1 CPS ≥ 5 人群中，免疫联合化疗组中位 OS 14.4 个月，显著优于化疗组 11.1 个月，中位 PFS 同步改善(7.7 个月 vs 6.5 个月)，中国亚组客观缓解获益更突出。该试验是首个证实 PD-1 联合化疗一线晚期胃癌 OS 显著获益的 III 期研究，直接改写 NCCN、CSCO 全球胃癌诊疗指南，确立免疫联合化疗为 HER2 阴性晚期胃癌标准一线方案；分层分析提示生存获益高度集中于 CPS ≥ 5 人群，CPS 低表达人群 OS 改善微弱，证实 PD-L1 CPS 是临床分层筛选核心标志物；试验局限性在于双免疫联合化疗组未取得阳性终点，且未针对中国人群开展独立生物标志物分层分析，难以完全适配国内人群临床特征。

在 ATTRACTION-4 [15] 研究中，将 724 人以 1:1 随机分配到纳武利尤单抗联合化疗组(362 人)和安慰剂联合化疗组(362 人)中，结果显示纳武利尤单抗联合化疗组的 PFS 和 ORR 均显著优于化疗组(中位 PFS: 10.5 个月 vs 8.3 个月；客观缓解率 ORR: 57.5% vs 47.8%)，两组的 OS 没有表现出明显差异(中位 OS: 17.5 个月 vs 17.2 个月)。该研究仅纳入亚洲受试者，PFS 获益显著但 OS 无差异，提示东西方胃癌肿瘤微环境、基因背景差异可能影响免疫治疗长期生存终点。

2023 年 ASCO 发布了 KEYNOTE-859 研究[16]的最新进展，研究显示在一线化疗中添加帕博利珠单抗可显著改善 OS、PFS 和 ORR，这一发布更加奠定免疫治疗在晚期胃癌一线治疗中的地位。同年，美国癌症研究协会(AACR)公布了 ORIENT-16 试验[17]的最终随访结果。在追加随访 15 个月，结果显示，信迪利单抗联合化疗组相较于单纯化疗组在 OS、PFS 和 ORR 中均表现出显著获益优势(中位 OS 为 15.2 个月 vs 12.3 个月；中位 PFS: HR = 0.638; $P < 0.0001$ ；客观缓解率 ORR: 58.2% vs 48.8%)，且两组患者的中位持续缓解时间(DoR)分别为 9.9 个月 vs 7.0 个月，信迪利单抗联合化疗组中 47.8% 的 DoR 超过 12 个月，而化疗组中仅为 25.9%。然而，该试验仅完成中位随访，缺少 5 年长期生存数据，无法评估免疫治疗长期生存平台期获益特征。

3.2. 二线治疗

KEYNOTE-061 [18] 是一项全球性的 III 期临床试验，旨在评估帕博利珠单抗与紫杉醇(paclitaxel)作为晚期、转移性胃或胃食管交界处癌症患者二线治疗的有效性与安全性。试验随机将患者分为两组，一组接受帕博利珠单抗治疗，另一组接受常规化疗。结果显示在 PD-L1 CPS ≥ 1 的患者中，帕博利珠单抗并没有明显地延长 OS(中位 OS: 9.1 个月 vs 8.3 个月)，但是在安全性方面，帕博利珠单抗组的 3~5 级治疗相关不良事件发生率为 14%，而紫杉醇组为 35%，显示出了更长的缓解持续时间(DOR)以及更好的安全性。因此，二线治疗的选择还有待考量。目前国内外指南均不推荐单药 PD-1 作为标准二线方案，仅作为化疗不耐受患者姑息备选。

3.3. 后线治疗

KEYNOTE-059 [19] 用于评估在已接受过治疗的晚期胃癌和胃食管交界处癌患者中帕博利珠单抗的疗效。结果显示 PD-L1 阳性患者 ORR 15.5%，阴性患者 6.4%，中位反应持续时间分别为 16.3 个月(1.6+ 至 17.3+个月)和 6.9 个月(2.4 至 7.0+个月)。无论是 PD-L1 阳性还是阴性，帕博利珠单抗都显现出良好的安全性及持久的反应性。在 ATTRACTION-2 [20] 研究中，则评估了纳武利尤单抗克隆抗体作为后线治疗方案在晚期胃癌中的疗效。330 名患者给予纳武利尤单抗克隆抗体治疗，163 名患者给予安慰剂。结果显示，纳武利尤单抗克隆抗体显著延长了 OS(中位 OS 为 5.26 个月 vs 4.14 个月)。但单药的 OS 仍偏低，仅少数患者实现长期疾病控制。近年来，一些新型的双功能抗体药物也逐渐引起关注。SHR-1701 是一种可以同时靶向 PD-L1 和转化生长因子 β 受体 II，阻断两种影响肿瘤的信号通路的药物。2024 年 ESMO 公布了

SHR-1701 或安慰剂联合化疗在 HER2 阴性胃或胃食管结合部腺癌(G/GEJA)的一线治疗中的临床研究结果, SHR-1701 联合化疗组在主要研究终点上具有显著优势, 且未发现新的安全性风险信号。KN046 是一种 PD-L1/CTLA-4 双特异性抗体, 已在非小细胞肺癌中显示出明显获益, 且在多个肿瘤类型中展现出了潜在的治疗效果, 这将为今后晚期胃癌患者的治疗打开新的研究思路。

4. ICI 在 HER-2 阳性晚期胃癌中的应用

4.1. 一线治疗

KEYNOTE-811 [21] 研究将 692 名患者随机分配到两组, 一组给予帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗, 另一组接受安慰剂联合曲妥珠单抗和化疗, 结果显示, 帕博利珠单抗联合治疗组的 ORR 显著高于对照组, 且在 PD-L1 CPS ≥ 1 的患者中, 无进展生存期表现出显著优势(中位 PFS: 10.9 个月 vs 7.3 个月)。2021 年, FDA 也基于该研究, 加速批准帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗的治疗方案, 2023 年更新了帕博利珠单抗的适应症, 明确指出了只有 PD-L1 CPS ≥ 1 的患者才能接受该联合治疗方案。该研究首次证实免疫、抗 HER2 靶向、化疗三者协同增效, 但生存获益完全依赖 PD-L1 表达水平, CPS 阴性人群无明显改善, 临床用药前须完善 PD-L1 检测分层筛选。

4.2. 后线治疗

KN046 是一种 PD-L1/CTLA-4 双特异性抗体, KN026-203 研究[22]将两种抗体巧妙地联合起来, 用于多线治疗失败的 HER2 阳性实体瘤。2023 年 ASCO 公布的数据显示, 这种创新的治疗方案在 HER2 阳性胃/胃食管结合部癌患者中的 ORR 高达 77.8%, DCR 为 92.6%, 显示出良好的疗效, 这为 HER2 阳性实体瘤患者提供了一种新的无化疗治疗选择, 能够避免许多化疗带来的不良反应, 但该研究为单臂 II 期试验, 无随机化疗对照, 样本量偏小, 缺少长期 OS 随访数据, 药物国内可及性不足, 暂未纳入 CSCO、NCCN 主要诊疗指南, 仍需大型 III 期研究确证疗效稳定性。

5. 新兴免疫检查点

PD-1/PD-L1 通路耐药后, LAG-3、TIGIT、TIM-3 等抑制性受体成为新一代免疫治疗核心靶点, 多靶点联合阻断可多重解除肿瘤免疫抑制, 改善耐药人群应答。

5.1. 淋巴细胞活化基因 3 (LAG-3)

LAG-3 是一种重要的免疫检查点蛋白, 其可以抑制 T 细胞的功能, 帮助肿瘤细胞逃避免疫系统的识别和攻击, 抑制其表达, 则能改善肿瘤微环境, 达到清除肿瘤细胞的目的。Relatlimab 联合 PD-1 单抗已获批晚期黑色素瘤一线治疗, 胃癌领域相关临床试验尚处于 I/II 期探索阶段, 暂无 III 期阳性生存数据。

5.2. T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域(TIGIT)

TIGIT 是一种抑制性免疫检查点受体, 能够抑制 T 细胞和 NK 细胞的活化和功能, 起到免疫逃逸的作用。SKYSCRAPER-08 [23] 是一项 III 期随机对照试验, 旨在评估 TIGIT 单抗 tiragolumab 联合阿替利珠单抗和化疗在一线治疗食管鳞状细胞癌(ESCC)患者中的疗效和安全性, 2024 年 ASCO 公布了试验具体数据, 截至 2023 年 2 月 13 日, 结果显示出良好的 OS(中位 OS: 15.7 个月 vs 11.1 个月)和 PFS(中位 PFS: 6.2 个月 vs 5.4 个月)。SKYSCRAPER-08 食管鳞癌的获益提示胃食管结合部肿瘤对 TIGIT 抑制剂具备潜在应答, 但单纯胃腺癌人群获益特征尚不明确, 后续需开展胃癌特异性分层临床试验。目前, TIGIT 抑制剂用于非小细胞肺癌(NSCLC)的临床 3 期研究也正在进行中。TIGIT 有望成为继 PD-1 和 CTLA-4 之后的又一新兴免疫检查点靶点。

5.3. T 细胞免疫球蛋白粘蛋白-3 (TIM-3)

TIM-3 是一种免疫检查点蛋白，其主要表达于 T 细胞中发挥作用，可抑制 T 细胞的活化与增殖，同时帮助肿瘤细胞逃避免疫系统的攻击。目前，多个针对晚期实体瘤的靶向 TIM-3 药物正处于临床试验阶段。礼来 LY3321367 开展的 Ia/b 期临床试验[24]，用于评估其单药及与 PD-L1 抗体联合用药的安全性和有效性。罗氏的 RO7121661 是一种 TIM-3/PD-1 双特异性抗体，目前也在 II 期研究[25]中。多重检查点联合阻断易叠加免疫相关不良反应，给药剂量、用药时序、联合配伍方案仍需系统优化，平衡疗效与毒性。

6. 免疫治疗与其他治疗方式的联合

6.1. ICI 联合放疗

免疫检查点抑制剂(ICIs)联合放疗是一种新兴的治疗策略，已在多种癌症中显示出显著的协同效应。其中，其与化疗或抗血管生成药物的联合治疗已成为晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的标准治疗方案，目前已有多种联合治疗方式投入到临床试验中，仍需进一步的研究来优化治疗方案及提高疗效。

6.2. 双免疫治疗

双免疫治疗是一种重要的研究方向，CheckMate 649 研究[14]评估了纳武利尤单抗联合伊匹木单抗与单纯化疗在 HER-2 阴性晚期胃癌中的疗效。尽管结果显示，双免疫治疗未能在所有患者中显著提高总生存率，但在微卫星高度不稳定(MSI-H)的肿瘤患者中显示出更高的总体反应率。一项 Ib/II 期临床研究[26] (AK104-201 研究)显示，PD-1/CTLA-4 双特异性抗体卡度尼利联合化疗(奥沙利铂 + 卡培他滨)在晚期胃癌患者中也表现出较高的 ORR 和 DCR，联合治疗组的 PFS 为 9.20 个月，OS 为 17.41 个月。在 PD-L1 CPS ≥ 5 和 CPS < 5 的患者中，中位 OS 分别为 20.24 个月和 17.28 个月，这表明在不同的 PD-L1 表达水平下，卡度尼利的中位 OS 均显著优于化疗组，能够给患者带来显著获益。双免疫治疗在晚期胃癌中的应用虽然仍处于探索阶段，但其在特定患者群体中的显著疗效为未来的免疫治疗研究提供了重要的参考价值，有望成为一线治疗的新标准。

7. 挑战与展望

7.1. 现存挑战

尽管免疫检查点抑制剂联合化疗已经成为 HER2-阴性晚期胃癌一线标准治疗方案，CAR-T 疗法、双特异性抗体等新型免疫手段不断取得临床突破，但在实际临床应用过程中仍然存在诸多现实局限。

7.1.1. 预测性生物标志物的困境与探索

现阶段临床主要依靠 PD-L1 CPS 评分筛选免疫治疗获益人群，但胃癌存在显著的肿瘤空间异质性，原发灶与转移灶的 PD-L1 表达水平并不完全一致，单次穿刺取样容易造成结果偏差。加之不同检测试剂盒、病理判读标准尚未统一，检测结果可重复性较差。而 MSI-H、TMB-H 等有效标志物仅覆盖极少数患者群体，适用范围有限。现阶段仍未建立成熟的多维度联合预测模型，无法精准预判患者治疗应答情况，部分低表达人群存在潜在获益，极易被排除在免疫治疗之外，不利于开展个体化治疗。未来可联合外周血液活体、肿瘤微环境免疫评分构建多维度复合预测模型，弥补单一标志物的局限性，实现获益人群的精准分层筛选。

7.1.2. 免疫治疗耐药的机制与克服策略

原发耐药主要由胃癌抑制性肿瘤微环境导致，致密的基质结构阻碍免疫 T 细胞浸润，同时 LAG-3、

TIGIT、TIM-3 等多条抑制通路持续激活, 肿瘤新抗原表达量偏低, 难以启动有效的抗肿瘤免疫应答。患者经免疫检查点抑制剂治疗 6~12 个月后, 还会产生继发性耐药, 主要表现为 T 细胞耗竭、肿瘤抗原丢失、血管异常增生以及肠道菌群紊乱。临床中可尝试采用免疫联合抗血管生成药物、新型免疫靶点抑制剂的联合干预方案, 同时辅以肠道菌群调控, 改善肿瘤抑制微环境, 以此来逆转免疫耐药。目前各类耐药逆转策略大多仅完成 I~II 期小样本试验验证, 缺少大型 III 期临床试验佐证; 且不同患者的耐药分子亚型存在明显个体差异, 暂时无法形成统一、标准化的耐药干预方案。因此, 后续仍需开展更多大样本、多中心的 III 期临床试验, 进一步探究不同耐药亚型对应的干预方案, 为制定标准化治疗策略提供循证依据。

7.1.3. 免疫相关不良反应的识别与全程管理

免疫治疗诱发的免疫性多器官损伤, 其临床表现与化疗产生的消化道、全身毒性症状高度重合, 疾病早期识别难度大, 漏诊率较高。部分迟发性不良反应可在停药数月后发作, 要求对患者进行长期随访监测, 但目前尚未建立完整的全程随访体系。在不良反应干预过程中, 大剂量糖皮质激素虽能够控制免疫损伤, 但同时会抑制机体抗肿瘤免疫功能, 削弱免疫药物疗效。因此, 可严格参照专家共识建立分级诊疗模式, 治疗前后完善基线评估, 实行治疗期间动态监测以及停药后长期随访, 合理把控激素使用时机与剂量, 平衡治疗安全性与抗肿瘤疗效。

7.2. 未来展望

近年来, 在晚期胃癌的治疗领域, 免疫治疗彻底改变了既往以化疗为主的治疗格局。免疫检查点抑制剂联合化疗已成为晚期胃癌一线治疗的新标准。然而不可忽视的是, 其适用人群范围相对还是比较狭窄, 并非所有晚期胃癌患者都能从免疫治疗中获益。免疫治疗的疗效在不同患者个体之间呈现出较大的差异。除此之外, 免疫治疗还可能引发一系列免疫相关不良反应, 如免疫性肺炎、免疫性肠炎等, 如何控制这些不良反应的发生, 也是将来着重应该考虑的一个话题。展望未来, 仍有诸多的研究方向值得深入探索。如何精准的结合患者的基因特征、肿瘤微环境等多方面因素筛选出免疫治疗最佳获益人群, 从而实现个体化的治疗, 仍将成为未来的一个研究热点。其次, 探索新型的联合治疗模式, 将免疫治疗与传统的化疗、靶向治疗、放疗等不同治疗方式相结合, 通过不同的药物机制协同作用, 增强对肿瘤细胞的杀伤力, 提高整体的治疗效果, 也将具有广阔的研究前景。最后, 探索新型的免疫治疗靶点, 优化免疫治疗药物, 研制出疗效更显著、不良反应更少的免疫治疗药物也将成为重要的研究方向。

参考文献

- [1] 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>
- [2] 王雯雯, 刘文斌, 曹广文. 胃癌发病性别差异的相关危险因素[J]. 上海预防医学, 2017, 29(4): 257-260, 284.
- [3] 任闪闪, 姬发祥. 晚期胃癌免疫治疗的现状[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(2): 328-334.
- [4] Moehler, M., Xiao, H., Blum, S.I., *et al.* (2023) Health-Related Quality of Life with Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Patients with Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer or Esophageal Adenocarcinoma from CheckMate 649. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 5388-5399.
- [5] 刘怡璘, 张小田. 免疫检查点抑制剂在胃癌治疗中的研究进展[J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(5): 509-512.
- [6] Zhang, X., Wang, J., Wang, G., Zhang, Y., Fan, Q., Chuangxin, L., *et al.* (2023) LBA79 GEMSTONE-303: Prespecified Progression-Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) Final Analyses of a Phase III Study of Sugemalimab Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy in Treatment-Naïve Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (G/GEJ) Adenocarcinoma. *Annals of Oncology*, **34**, S1319. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.080>
- [7] Chen, X., Wang, S., Chen, Y., Xin, H., Zhang, S., Wu, D., *et al.* (2023) Non-Invasive Activation of Intratumoural Gene

- Editing for Improved Adoptive T-Cell Therapy in Solid Tumours. *Nature Nanotechnology*, **18**, 933-944. <https://doi.org/10.1038/s41565-023-01378-3>
- [8] Zhou, X., Wang, Y., Dou, Z., Delfanti, G., Tsahouridis, O., Pellegrini, C.M., *et al.* (2024) Car-Redirected Natural Killer T Cells Demonstrate Superior Antitumor Activity to CAR-T Cells through Multimodal CD1d-Dependent Mechanisms. *Nature Cancer*, **5**, 1607-1621. <https://doi.org/10.1038/s43018-024-00830-0>
 - [9] Martinez Bedoya, D., Marinari, E., Davanture, S., Castillo Cantero, L., *et al.* (2024) PTPRZ1-Targeting RNA CAR T Cells Exert Antigen-Specific and Bystander Antitumor Activity in Glioblastoma. *Cancer Immunology Research*, **12**, 1718-1735.
 - [10] Qi, C., Gong, J., Li, J., Liu, D., Qin, Y., Ge, S., *et al.* (2022) Claudin18.2-Specific CAR T Cells in Gastrointestinal Cancers: Phase I Trial Interim Results. *Nature Medicine*, **28**, 1189-1198. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01800-8>
 - [11] Tobias, J., Maglakelidze, M., Andrić, Z., Ryspayeva, D., Bulat, I., Nikolić, I., *et al.* (2024) Phase II Trial of HER-Vaxx, a B-Cell Peptide-Based Vaccine, in HER2-Overexpressing Advanced Gastric Cancer Patients under Platinum-Based Chemotherapy (Herizon). *Clinical Cancer Research*, **30**, 4044-4054. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-24-0742>
 - [12] Guo, Z., Yuan, Y., Chen, C., Lin, J., Ma, Q., Liu, G., *et al.* (2022) Durable Complete Response to Neoantigen-Loaded Dendritic-Cell Vaccine Following Anti-Pd-1 Therapy in Metastatic Gastric Cancer. *npj Precision Oncology*, **6**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1038/s41698-022-00279-3>
 - [13] Shitara, K., Van Cutsem, E., Bang, Y., Fuchs, C., Wyrwicz, L., Lee, K., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients with First-Line, Advanced Gastric Cancer. *JAMA Oncology*, **6**, 1571-1580. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.3370>
 - [14] 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)
 - [15] Kang, Y.K., Chen, L., Ryu, M., Oh, D., Oh, S.C., Chung, H.C., *et al.* (2022) Nivolumab Plus Chemotherapy versus Placebo Plus Chemotherapy in Patients with HER2-Negative, Untreated, Unresectable Advanced or Recurrent Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer (ATTRACTION-4): A Randomised, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **23**, 234-247. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00692-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00692-6)
 - [16] Rha, S.Y., Wyrwicz, L.S., Weber, P.E.Y., Bai, Y., Ryu, M.H., Lee, J., *et al.* (2023) VPI-2023: Pembrolizumab (Pembro) Plus Chemotherapy (Chemo) as First-Line Therapy for Advanced HER2-Negative Gastric or Gastroesophageal Junction (G/GJ) Cancer: Phase III KEYNOTE-859 Study. *Annals of Oncology*, **34**, 319-320. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.01.006>
 - [17] Xu, J., Jiang, H., Pan, Y., Gu, K., Cang, S., Han, L., Shu, Y., *et al.* (2023) Sintilimab Plus Chemotherapy for Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The ORIENT-16 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **330**, 2064-2074.
 - [18] Shitara, K., Özgüroğlu, M., Bang, Y., Di Bartolomeo, M., Mandalà, M., Ryu, M., *et al.* (2018) Pembrolizumab versus Paclitaxel for Previously Treated, Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer (KEYNOTE-061): A Randomised, Open-Label, Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **392**, 123-133. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31257-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31257-1)
 - [19] Fuchs, C.S., Doi, T., Jang, R.W., Muro, K., Satoh, T., Machado, M., *et al.* (2018) Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients with Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncology*, **15**, e180013.
 - [20] Kang, Y.K., Boku, N., Satoh, T., Ryu, M.H., Chao, Y., Kato, K., Chung, H.C., Chen, J.S., *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.
 - [21] Chung, H., Bang, Y., Fuchs, C., Qin, S., Satoh, T., Shitara, K., *et al.* (2019) KEYNOTE-811 Pembrolizumab Plus Trastuzumab and Chemotherapy for HER2+ Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Annals of Oncology*, **30**, v1038-v1039. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz155.093>
 - [22] Gong, J., Chen, L., Sun, M., Ni, M., Zhao, R., Wang, X., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of KN026 in Combination with KN046 in Patients with Locally Advanced Unresectable or Metastatic HER2-Positive Other Solid Tumors. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 3621-3621. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.3621
 - [23] Hsu, C.-H., Lu, Z., Gao, S. and Wang, J.-Y. (2024) SKYSCRAPER-08: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of First-Line (1L) Tiragolumab (Tira) + Atezolizumab (Atezo) and Chemotherapy (CT) in Patients (PTS) with Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC). *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 245-245.
 - [24] Harding, J.J., Moreno, V., Bang, Y., Hong, M.H., Patnaik, A., Trigo, J., *et al.* (2021) Blocking TIM-3 in Treatment-

-
- Refractory Advanced Solid Tumors: A Phase Ia/b Study of LY3321367 with or without an Anti-Pd-L1 Antibody. *Clinical Cancer Research*, **27**, 2168-2178. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-4405>
- [25] Roche, H.-L. (2021) A 3-Arm, Randomized, Blinded, Active-Controlled, Phase II Study of RO7121661, a PD1-TIM3 Bispecific Antibody and RO7247669, a PD1-LAG3 Bispecific Antibody, Compared with Nivolumab in Participants with Advanced or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04785820. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04785820>
- [26] Ji, J., Shen, L., Gao, X., Ji, K., Chen, Y., Xu, N., *et al.* (2022) A Phase Ib/II, Multicenter, Open-Label Study of AK104, a PD-1/CTLA-4 Bispecific Antibody, Combined with Chemotherapy (Chemo) as First-Line Therapy for Advanced Gastric (G) or Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 308-308. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.4_suppl.308