

·讲座·

免疫治疗在胃癌腹膜转移中的应用和挑战

杨建桥 姜可伟 王杉

北京大学人民医院胃肠外科, 北京 100032

通信作者: 王杉, Email: shanwang@pkuph.edu.cn

【摘要】 腹膜转移是晚期胃癌常见的转移和复发形式之一。近年来, 免疫治疗在包括胃癌在内的多种恶性肿瘤的治疗中展现出了良好的应用前景。由于传统治疗方法(如手术和化疗)对胃癌腹膜转移的效果有限, 免疫治疗在国内外学者中越来越受到关注和认可。但胃癌腹膜转移的免疫治疗目前仍面临抑制性免疫微环境、药物递送障碍及肿瘤耐药性等挑战。本文通过介绍胃癌腹膜转移相关免疫学机制及国内外免疫治疗的最新研究进展, 以期新型免疫药物的开发及患者治疗方案的优化提供参考和启示。

【关键词】 胃肿瘤; 免疫治疗; 腹膜转移

基金项目: 国家自然科学基金(62088101)

Research progress on peritoneal metastasis of gastric cancer in the era of immunotherapy

Yang Jianqiao, Jiang Kewei, Wang Shan

Department of Gastrointestinal Surgery, Peking University People's Hospital, Beijing 100032, China

Corresponding author: Wang Shan, Email: shanwang@pkuph.edu.cn

【Abstract】 Peritoneal metastasis is a common form of metastasis and recurrence in advanced gastric cancer. In recent years, immunotherapy has shown promising applications in the treatment of various malignancies, including gastric cancer. Given the limited efficacy of conventional treatment modalities, such as surgery and chemotherapy, in managing gastric cancer peritoneal metastasis, immunotherapy has garnered increasing attention and recognition among researchers worldwide. However, the application of immunotherapy in gastric cancer peritoneal metastasis still faces significant challenges, including the immunosuppressive tumor microenvironment, drug delivery barriers, and tumor resistance. This review aims to summarize the immunological mechanisms underlying gastric cancer peritoneal metastasis and discuss the latest advances in immunotherapy from both domestic and international studies, with the goal of providing insights for the development of novel immunotherapeutic agents and the optimization of treatment strategies for patients.

【Key words】 Stomach neoplasms; Immunotherapy; Peritoneal metastasis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (62088101)

胃癌是全球第五大常见的恶性肿瘤, 也是癌症相关死亡的第五大主要原因^[1]。腹膜转移是晚期胃癌患者常见的转移和复发形式之一。2020 年, 我国胃癌腹膜转移(gastric cancer peritoneal metastasis, GCPM)人数达 523 937 例, 约有 20% 的患者在术前或术中诊断有腹膜转移, 超过 50% 的 T3、T4 期患者根治术后发生腹膜转移, 腹膜转移患者的中

位生存时间仅为 3~6 个月^[2-3]。近年来, 免疫治疗在晚期胃癌患者中展现了有前景的疗效, 由于腹膜具有独特的免疫微环境, 大量临床试验正在探索不同免疫疗法在 GCPM 中的应用。因此, 深入了解 GCPM 的免疫学特性及现有研究进展, 有助于改善其免疫治疗的效果, 同时为开发新的治疗手段提供理论依据。

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20241008-00032

收稿日期 2024-10-08 本文编辑 万晓梅

引用本文: 杨建桥, 姜可伟, 王杉. 免疫治疗在胃癌腹膜转移中的应用和挑战[J]. 中华胃肠外科杂志, 2025, 28(5): 557-563. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20241008-00032.



一、胃癌腹膜转移的免疫学机制

由于腹膜具有独特的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)和免疫细胞浸润,尤其是巨噬细胞、T 细胞、肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)、自然杀伤(natural killer, NK)细胞和调节性 T 细胞(regulatory T-cell, Treg)等免疫细胞在腹膜微环境中所发挥的复杂作用,决定了免疫治疗的潜在效果。

1. 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM):巨噬细胞不仅在慢性炎症反应中起到关键作用,而且还通过多种机制来影响癌症的发展^[4]。通常认为, TAM 主要由 M1 型和 M2 型两大亚群组成。M1 型巨噬细胞被称为“经典激活型巨噬细胞”,主要通过分泌促炎性细胞因子(如 IL-12、TNF- α 和 IL-1 β)和活性氧,直接抑制肿瘤细胞的生长和增殖,进而发挥抗肿瘤作用。M2 型巨噬细胞被称为“替代激活型巨噬细胞”,主要通过分泌抗炎性细胞因子(如 IL-10、TGF- β)和生长因子(如 VEGF、EGF)来促进血管生成、肿瘤生长并产生免疫抑制,进而发挥促肿瘤作用^[5-6]。

国内学者的一项研究显示, GCPM 患者中腹膜 TAM 水平升高,以 M2 型比例增加尤为明显,腹膜 TAM 数量增加与胃癌患者术后总生存期的降低密切相关^[7]。此外,韩国的一项研究对转移性胃癌患者的恶性腹水进行了单细胞测序分析,同样发现患者腹水中的巨噬细胞更多地表现为 M2 型,且 M2 型巨噬细胞浸润水平与患者的不良预后有关^[8]。因此, M2 型巨噬细胞的富集为游离癌细胞的腹膜转移提供了抑制性的免疫微环境,被认为是推动 GCPM 发展的重要机制。监测 M2 型巨噬细胞的水平可用于预测胃癌患者的预后,调控 M2 型巨噬细胞向 M1 型转化可能成为有效的免疫治疗策略。

一些研究还指出, M2 型巨噬细胞通过分泌细胞因子以及参与上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)来加速 GCPM。流式细胞术分析表明, GCPM 患者腹腔灌洗液中的 CD68⁺巨噬细胞中,表达 VEGF 和 EGF 的细胞显著增多^[8]。VEGF 和 EGF 共同塑造了一个适宜肿瘤生长和扩散的微环境,为 GCPM 提供了有利条件。EMT 是癌细胞转移的关键机制之一,癌细胞通过这一过程从上皮表型向间质表型转变,获得更强的迁移和侵袭能力。研究发现,胃癌细胞 EMT 过程中可以通过影响炎症趋化因子的表达来促进 TAM 在 TME 中募集^[9]。而免疫微环境中的 M2 型巨噬细胞反过来也可以通过表达相应的蛋白来促进胃癌细胞发生 EMT 和转移^[10-11]。上述研究表明, M2 型巨噬细胞在 GCPM 的进展中扮演了双重作用,其不仅是 TME 中的重要参与者,也是推动肿瘤转移的重要力量。因此,阻断 TAM 相关的信号通路或调控 EMT 过程中的关键转录因子可能为抑制 GCPM 提供新的治疗靶点。

2. T 淋巴细胞:效应 T 细胞包括 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞两种主要类型。CD4⁺T 细胞,即辅助性 T 细胞,它们通过分泌细胞因子来协助 CD8⁺T 细胞、B 细胞和巨噬细胞等免疫细胞,增强其抗肿瘤能力。CD8⁺T 细胞,亦被称为细胞毒性 T 细

胞,在抗肿瘤免疫反应中发挥着关键作用。日本的一项研究分析了 28 例胃癌患者的原发灶和腹膜转移灶中的免疫微环境,结果显示:腹膜转移灶中的 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞的浸润水平显著低于原发灶,提示在 GCPM 部位存在抑制性的免疫微环境^[12]。美国安德森癌症中心的一项研究对 GCPM 患者的免疫检查点表达情况进行了探究,该研究根据 T 细胞的浸润情况,将 43 例 GCPM 患者分为“T 细胞排斥型”和“T 细胞耗竭型”;结果显示:T 细胞耗竭型患者的经典检查点较低,而免疫检查点 TIM-3,其配体半乳糖凝集素-9, VISTA 和转化生长因子- β (TGF- β 1)水平较高^[13]。因此,未来可以通过 T 细胞水平对 GCPM 患者进行进一步的分层,从而选择合适免疫治疗策略。

CD8⁺T 细胞所介导的免疫作用在 GCPM 中尚不明确。有关其他癌种的研究表明,乳腺癌患者化疗前的 CD8⁺T 细胞水平可以预测化疗结束后病理缓解的程度^[14]。在卵巢癌患者中, CD8⁺T 细胞与 Treg 比值较高与患者生存期的延长有关^[15]; CD8⁺T 细胞高浸润的患者具有更高的 PD-1 和 PD-L1 表达^[16]。因此, GCPM 患者的低 CD8⁺T 细胞浸润水平可能是导致化疗及免疫治疗效果不佳的原因之一。输注抗原特异性 CD8⁺T 细胞或激活 CD8⁺T 细胞的抗体有可能助于改善这类患者的治疗疗效。

3. 肿瘤相关成纤维细胞(CAF):CAF 是 TME 的重要组成部分,在肿瘤生长中发挥关键作用^[17]。既往研究发现, GCPM 结节中 CAF 的细胞含量较正常腹膜组织显著升高^[18]。徐瑞华教授团队通过单细胞测序进一步揭示了 GCPM 患者的 TME 组成,结果显示:GCPM 的 TME 中浸润的免疫细胞主要血小板反应蛋白 2 阳性(thrombospondin 2⁺, THBS2⁺) CAF 和分泌型磷蛋白 1 阳性(secreted phosphoprotein 1⁺, SPPI⁺)TAM 两大类^[19]。THBS2⁺CAF 可以促进腹膜 TAM 的募集,并通过补体 C3 及其 C3a 受体 1 将其转化为 SPPI⁺TAM。TAM 的募集和分化对于免疫抑制和肿瘤侵袭至关重要,可以为 GCPM 的形成提供支持性环境。此外,在小鼠 GCPM 模型中, CAF 还通过旁分泌信号减少 CD8⁺T 细胞的浸润,进一步削弱抗肿瘤的作用^[12]。上述研究为靶向 CAF 治疗 GCPM 提供了理论依据,但如何特异性地阻断其促肿瘤效应,而不干扰成纤维细胞的正常功能,仍是亟待解决的临床难题。

除了影响免疫细胞浸润, CAF 还可以通过调控 miRNA 的表达及分泌,与受体特异性结合的配体来强化 TME 的免疫抑制状态。有研究发现,胃癌患者的 miR-200b 低表达与 GCPM 和不良预后有关,而 CAF 可以下调胃癌细胞的 miRNA-200b 的表达并诱导其启动子区域的甲基化促进 GCPM^[20]。Bae 等^[21]的研究显示, CAF 通过分泌酪氨酸蛋白激酶受体的配体-生长停滞特异性蛋白 6(growth arrest specific protein 6, Gas6),导致胃癌细胞上的酪氨酸蛋白激酶受体的磷酸化,从而增加胃癌细胞中的侵袭性并诱导 EMT;在小鼠 GCPM 模型中,敲低酪氨酸蛋白激酶受体的表达可以有效减少腹膜结节的数量。上述研究表明, CAF 在

TME 中的作用并不局限于促进肿瘤细胞生长,还涉及免疫调控、信号分子分泌。无论是补体 C3 通路、miR-200b 甲基化,还是 Gas6/酪氨酸激酶通路,都为 GCPM 的免疫治疗提供了潜在靶点。然而,这些研究大多基于模型或体外实验,仍需在临床患者中行进一步验证。靶向 CAF 的治疗前景充满希望,但挑战在于如何特异性地阻断其促肿瘤效应,而不干扰正常成纤维细胞的功能。

4. 自然杀伤细胞(NK 细胞)与调节性 T 细胞(Treg 细胞):NK 细胞能够识别和杀死恶性细胞,是抗肿瘤免疫应答的重要参与者。细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule-2, CAM-2)可以激活并引导 NK 细胞迁移至肿瘤部位^[22]。研究表明,具有高腹膜转移特性的人胃癌细胞系(OCUM-2MD3)中的 ICAM-2 高表达,转染载有 ICAM-2 的慢病毒可以增强 NK 细胞的活化并减少腹膜转移病灶的形成^[23]。间皮素是一种细胞表面糖蛋白,正常仅限于腹膜内衬的间皮细胞表达。最近的一项研究显示,靶向间皮素的嵌合抗原受体的 NK 细胞可以有效地清除 GCPM 模型中的肿瘤细胞^[24]。未来的研究方向可以考虑通过基因转染或嵌合抗原受体进一步提升 NK 细胞的抗肿瘤效能。

Treg 是胃癌免疫微环境中的重要组成部分。Treg 通过抑制包括 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、抗原呈递细胞和巨噬细胞在内的免疫细胞,形成免疫抑制微环境^[25]。研究发现,通过诱导 Treg 的选择性消耗,可以增强腹水中的效应 T 细胞的毒性,从而提高机体的抗肿瘤免疫应答^[26]。开发更加精准的 Treg 靶向策略,尤其是在免疫逃逸现象明显的腹膜转移患者中,可能成为未来免疫治疗的关键突破点。

二、胃癌腹膜转移患者免疫治疗进展

免疫治疗是指通过调动患者免疫系统抵抗癌细胞,达到控制和清除肿瘤的目的。其药物主要包括免疫检查点抑制剂(immune checkpoint blockade, ICB)、过继细胞疗法、单克隆抗体、溶瘤病毒(oncolytic virus, OV)和免疫激活剂。本文就现有的 GCPM 免疫治疗的研究结果作一总结归纳。目前多数临床试验仍在进行中或结果尚未公布(见表 1),其中大部分临床研究都来自中国,这主要归因于我国胃癌腹膜转移的高发病率、政策和资金支持以及科研人员能力的提升。

1. 免疫检查点抑制剂:《胃癌腹膜转移诊治中国专家共识(2023 版)》指出:纳武利尤单抗(Nivolumab)和帕博利珠单抗(Pembrolizumab)可以作为一线、二线或三线治疗方案,用于治疗微卫星高度不稳定及错配修复基因缺陷的 GCPM 患者^[27]。Pembrolizumab、Nivolumab 以及替雷利珠单抗(Tislelizumab)同属 PD-1 抗体。这些药物通过结合免疫细胞表面的 PD-1 受体,解除 T 细胞免疫抑制,从而发挥抗肿瘤效果。

日本的一项多中心回顾性队列研究纳入了 200 例使用 Nivolumab 进行三线治疗的不可切除或复发胃癌患者,结果显示:腹膜转移患者的治疗反应率显著低于无腹膜转移患者(6.7% 比 22.4%, $P=0.021$)^[28]。另一项日本的多中心回

顾性研究得到了与上述研究类似的结果:对于使用 Nivolumab 进行三线治疗的进展期胃癌患者,腹膜转移加重者的无进展生存期明显短于未加重者(1.4 个月比 3.3 个月, $P=0.016$)^[29]。韩国的一项真实世界多中心回顾性研究(KCSG ST22-06)比较了 ICB(Nivolumab 或 Pembrolizumab)与以伊立替康为基础的全身化疗(单用伊立替康或 FOLFIRI 方案)用于三线治疗局部不可切除或转移性胃癌的患者的疗效;研究共纳入了 363 例患者,结果显示:两组的中位生存期(5.5 个月比 6.0 个月, $P=0.786$)和中位无进展生存期(2.3 个月比 2.9 个月, $P=0.802$)差异无统计学意义;该研究的亚组分析显示,在无腹膜转移患者中,ICB 治疗组的总生存期显著长于基于伊立替康的化疗组($P=0.047$)^[30]。上述研究表明,ICB 在 GCPM 治疗中的疗效并不理想,但仍有一些研究揭示了 ICB 治疗 GCPM 的潜在前景和希望:CheckMate-649 试验的结果显示,与单独化疗相比, Nivolumab 联合化疗可使 GCPM 患者的死亡风险降低约 30%^[31];RATIONALE-305 试验报告了 Tislelizumab 联合化疗相比于单纯化疗治疗 GCPM 患者显著有效($HR=0.80$)^[32]。归因于腹膜特有的免疫抑制微环境,ICB 的治疗 GCPM 的疗效受到了限制。未来的研究可以通过靶向 TME、优化联合治疗策略克服这些局限性,从而为 GCPM 患者提供更显著的临床获益。

2. 过继细胞疗法:嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor-T cell, CAR-T)是近几十年发展起来的一种新型免疫疗法。通过使用病毒载体的遗传工程,将嵌合抗原受体引入 T 细胞,使其能特异性识别肿瘤相关抗原并杀死癌细胞^[33]。目前胃癌免疫治疗中可用作 CAR-T 的靶点主要有癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、ICAM、紧密连接蛋白 18.2(claudin 18.2)、上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)等。国内一项临床前研究在小鼠 GCPM 模型中也证实,靶向 HER2 的 CAR-T 细胞具有肿瘤抑制作用,并可延长其生存时间^[34]。一项案例报道中的 GCPM 患者在接受四线化疗结合免疫治疗方案后病情仍进展,在输注两次靶向 Claudin18.2 的 CAR-T 细胞后,靶向病灶完全缓解,腹水较前显著减少^[35]。Jung 等^[36]在 GCPM 模型中证实,腹腔输注靶向 ICAM-1 的 CAR-T 细胞可以更直接地作用于病灶,从而提高治疗效果。相较于 CAR-T 细胞在治疗血液恶性肿瘤所表现出的令人鼓舞的结果,其在包括 GCPM 在内的实体肿瘤中疗效欠佳。这可能与多种原因有关:首先,腹膜转移病灶本身的免疫抑制性的 TME 可能抑制了 CAR-T 细胞的疗效,可以针对这一点对 CAR-T 进行修饰,使其在发挥抗肿瘤作用的同时分泌促炎细胞因子,从而阻断 TME 的抑制作用;其次,实体肿瘤的肿瘤特异性抗原较血液恶性肿瘤的异质性更大,未来可以考虑设计双靶点或多靶点 CAR-T 细胞以提高其特异性,避免肿瘤抗原异质性导致的免疫逃逸。最后, GCPM 结节中更多的间质成分使 CAR-T 细胞难以渗透,局

表 1 正在进行的有关胃癌腹膜转移免疫治疗的临床试验

序号	临床试验注册号	项目名称	目标疾病	干预措施	研究阶段	预计完成日期	国家
1	NCT04886193	FLOT方案联合PD-1一线治疗晚期胃癌腹膜转移患者	胃癌	药物:FLOT方案(多西紫杉醇+奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶)、特瑞普利单抗、替吉奥	不适用	2023年5月1日(尚未结束)	中国
2	NCT04889768	腹腔热灌注化疗联合卡瑞利珠单抗、紫杉醇和替吉奥用于晚期胃癌腹膜转移患者的转化治疗	晚期胃癌,腹膜转移	药物:卡瑞利珠单抗、紫杉醇、替吉奥;腹腔热灌注化疗;手术	不适用	2025年7月31日	中国
3	NCT05204173	信迪利单抗联合紫杉醇腹腔注射加口服替吉奥治疗胃癌腹膜转移的疗效和安全性	腹膜转移,Ⅳ期胃癌	药物:信迪利单抗、紫杉醇、替吉奥	Ⅱ阶段	2023年12月1日(尚未结束)	中国
4	NCT05477927	双靶向VEGFR1和PD-L1 CAR-T用于治疗有胸膜或腹膜转移的癌症患者	恶性腹水,恶性腹水,浆膜腔转移	细胞:VEGFR1和PD-L1双靶点CAR-T细胞	Ⅰ阶段	2024年12月31日	中国
5	NCT05648487	腹腔热灌注化疗联合信迪利单抗治疗胃癌腹膜转移	胃癌	药品:信迪利单抗、SOX方案(奥沙利铂+替吉奥);腹腔热灌注化疗;手术	Ⅱ阶段	2027年12月31日	中国
6	NCT05802056	阿地白介素联合纳武利尤单抗和标准化疗治疗伴腹膜转移的胃癌	胃腺癌,Ⅳ期胃癌,胃食管接合部腺癌,转移性胃癌,腹膜转移性恶性肿瘤	药物:阿地白介素、纳武利尤单抗、氟尿嘧啶、奥沙利铂、亚叶酸钙 程序:CT检查,核磁共振成像、正电子发射计算机断层显像、诊断性腹腔镜检查、活检、生物样本采集	Ⅰ阶段	2026年1月1日	美国
7	NCT06046963	信迪利单抗联合S-1替吉奥/奥沙利铂联合白蛋白结合型紫杉醇腹腔输注治疗未经治疗的伴恶性腹水晚期胃癌	胃癌、腹膜转移、恶性腹水	药品:信迪利单抗联合替吉奥/奥沙利铂、白蛋白结合型紫杉醇 其他:收集血液样本、肿瘤活检标本、腹水和粪便样本	Ⅱ阶段	2025年3月1日	中国
8	NCT06213519	腹腔热灌注化疗联合SOX和信迪利单抗治疗晚期胃癌腹膜转移	胃癌、腹膜转移	药品:替吉奥、奥沙利铂、信迪利单抗;腹腔热灌注化疗	Ⅱ阶段	2027年6月30日	中国
9	NCT06283121	BioTTT001联合SOX和特瑞普利单抗治疗胃癌腹膜转移的临床研究	胃癌,转移性	生物:重组人nsIL12溶瘤腺病毒注射液(BioTTT001) 药品:SOX方案(替吉奥+奥沙利铂)、特瑞普利单抗	Ⅱ阶段	2027年11月30日	中国
10	NCT06487715	全身化疗加PD-1抑制剂联合贝伐珠单抗治疗胃癌腹膜转移的安全性和有效性	胃癌腹膜转移	药品:白蛋白结合紫杉醇、替吉奥、信迪利单抗、贝伐珠单抗	Ⅱ阶段	2026年3月1日	中国
11	NCT06519591	全身应用卡多尼单抗、LM-302、S-1联合腹腔注射紫杉醇治疗Claudin 18.2阳性胃癌腹膜转移	胃癌腹膜转移	药品:卡多尼单抗、LM-302、S-1、紫杉醇	Ⅱ阶段	2026年6月1日	中国
12	NCT06675136	白蛋白结合型紫杉醇PIPAC联合紫杉醇和雷莫芦单抗治疗胃癌腹膜转移	转移性胃腺癌,临床ⅣB期胃癌,腹膜转移性恶性肿瘤	药品:紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇 生物:雷莫芦单抗; 程序:活检,CT检查,磁共振成像,生物样本采集	Ⅰ阶段	2026年11月11日	美国
13	NCT05802056	阿地白介素联合纳武单抗和标准化疗治疗胃癌腹膜转移的对照研究	胃腺癌,胃食管接合部腺癌,转移性胃癌,腹膜转移性恶性肿瘤,Ⅳ期胃癌	药品:氟尿嘧啶,奥沙利铂,亚叶酸钙 生物:阿地白介素、纳武利尤单抗 程序:CT检查,磁共振成像,正电子发射断层扫描,诊断性腹腔镜检查,生物样本采集,活检	Ⅰ阶段	2026年1月1日	美国
14	ChiCTR2400083006	rmhTNF对比紫杉醇腹腔灌注治疗胃癌腹膜转移的随机对照研究	胃癌腹膜转移	药品:重组改构人肿瘤坏死因子(rmhTNF)、紫杉醇注射液;腹腔热灌注化疗	Ⅳ阶段	2025年4月30日	中国

注:上述信息的检索截止日期为2025年2月

部缺氧的环境使其活性难以维持。因此,未来可以通过优化局部给药方式或与相关纳米递送系统相结合,使CAR-T细胞更深入、长效地作用于腹膜转移部位。

3.单克隆抗体:卡妥索单抗(Catumaxom)是一种单克隆双特异性三功能抗体,于2009年4月在欧盟获得批准,用于腹腔内治疗恶性腹水患者。该药物通过结合EpCAM和

CD3受体,同时通过FcγR招募免疫附属细胞,协同T细胞杀伤肿瘤细胞^[37]。德国的一项前瞻性随机Ⅱ期临床研究比较了GCPM患者卡妥索单抗联合全身化疗(FLOT方案)与单用全身化疗(FLOT方案)的疗效,结果显示:全身化疗联合腹腔注射卡妥索单抗组与单用化疗组的宏观完全缓解率、(27%比19%, $P=0.69$)、中位无进展生存期(6.7个月比5.4个

月, $P=0.71$)和总生存期(13.2个月比13.0个月, $P=0.97$)比较,差异无统计学意义^[38]。由于药物毒性原因(一例患者死于多器官功能衰竭,所有患者均出现3~5级并发症),该研究不得不提前终止。一项在研的全球多中心 I 期临床研究初步揭示了腹腔注射卡妥索单抗治疗 GCPM 的效果:第一阶段队列 A(9 例患者,其中 1/3 的患者已接受三线治疗)的研究结果显示,接受卡妥索单抗治疗后,中位总生存期提升至 3.4 个月(这类患者在线全身治疗失败后的预期生存期仅为 2.3~2.4 个月),并伴有较明显的腹水消退^[39]。先前的研究表明,卡妥索单抗的不良反应是限制其应用的主要原因之一,今后的研究可以通过调整药物剂量或优化治疗方案,从而减少治疗相关的毒性反应。此外,通过使用生物标志物(如 EpCAM、CD3 等表达水平)对患者进行分层,针对特定的患者群体进行更精准的治疗,可能是提高卡妥索单抗疗效的方法之一。

4. 溶瘤病毒疗法(OV 疗法):OV 疗法是指利用基因工程的手段对溶瘤病毒进行改造,使其失去毒性并保留病毒的复制能力。通过选择性地感染肿瘤细胞并在肿瘤细胞内复制,继而杀死肿瘤细胞。目前用于 GCPM 治疗的 OV 包括:腺病毒、呼肠孤病毒和疱疹病毒等。Ishikawa 等^[40]证明减毒腺病毒可以与紫杉醇协同抑制 GCPM。Kawaguchi 等^[41]研究表明,在小鼠模型中使用呼肠孤病毒治疗 GCPM,实验组腹水体积、腹膜肿瘤总数及重量均显著低于对照组。Gujar 等^[42]研究证实,呼肠孤病毒疗法能够增强树突状细胞或 T 细胞为基础的抗癌免疫疗法的功效,从而改善小鼠预后。疱疹病毒可以通过诱导胃癌细胞凋亡并减少腹膜播散^[43-44]。OV 的生物安全性和特异性对其应用至关重要,可以通过对 OV 的基因行遗传修饰或使用多种病毒株的基因组序列的组合,可以增强 OV 在肿瘤组织中的特异性复制和杀伤能力。

5. 免疫激活剂:免疫激活剂通过激活免疫细胞来激活患者的自身免疫系统,从而逆转腹膜抑制性肿瘤免疫微环境达到抗肿瘤的效果。在胃癌患者中,白介素-33(interleukin-33, IL-33)的高表达与较长的总生存期和无进展生存期有关。IL-33 可以促进小鼠腹腔免疫细胞和巨噬细胞的浸润和活化,局部给予可有效减少 GCPM^[45]。免疫激活剂疗法通过重塑肿瘤免疫微环境,为 GCPM 患者带来了新的希望。该治疗方法仍需大规模的临床试验进一步验证。开发能够靶向激活腹膜转移灶中密切相关的免疫细胞的免疫激活剂,可以增强其对肿瘤细胞的清除作用。

三、结语

受限于腹膜-血浆屏障和抑制性的免疫微环境,包括 ICB 在内的全身免疫治疗方案在 GCPM 患者中尚未达到预期结果。针对患者的免疫细胞浸润水平定制个体化免疫治疗方案,优化给药途径和给药剂量可能是未来提高 GCPM 免疫治疗效果的重要研究方向。过继细胞疗法、单克隆抗体、免疫激活剂、OV 疗法等新型免疫治疗策略为 GCPM 的治疗提供了希望,但仍需要通过多中心临床试验来验证其

疗效和安全性。联合治疗策略,构建和开发多靶点的新型免疫药物有助于改善 GCPM 患者的肿瘤学结果和生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229 - 263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] Li GZ, Doherty GM, Wang J. Surgical Management of Gastric Cancer: a Review[J]. *JAMA Surg*, 2022, 157(5): 446 - 454. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.0182.
- [3] Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(3): 622 - 628. DOI: 10.1002/ijc.28373.
- [4] Duan Z, Luo Y. Targeting macrophages in cancer immunotherapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 127. DOI: 10.1038/s41392-021-00506-6.
- [5] Noy R, Pollard JW. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy[J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 49 - 61. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.010.
- [6] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer - related inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 436 - 444. DOI: 10.1038/nature07205.
- [7] Song H, Wang T, Tian L, et al. Macrophages on the peritoneum are involved in gastric cancer peritoneal metastasis[J]. *J Cancer*, 2019, 10(22): 5377 - 5387. DOI: 10.7150/jca.31787.
- [8] Eum HH, Kwon M, Ryu D, et al. Tumor - promoting macrophages prevail in malignant ascites of advanced gastric cancer[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(12): 1976 - 1988. DOI: 10.1038/s12276-020-00538-y.
- [9] Xiang Z, Jiang DP, Xia GG, et al. CXCL1 expression is correlated with snail expression and affects the prognosis of patients with gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(4): 2458 - 2464. DOI: 10.3892/ol.2015.3614.
- [10] Guan Y, Du Y, Wang G, et al. Overexpression of PLXDC2 in stromal cell - associated M2 macrophages is related to EMT and the progression of gastric cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 673295. DOI: 10.3389/fcell.2021.673295.
- [11] Guo J, Yan Y, Yan Y, et al. Tumor-associated macrophages induce the expression of FOXQ1 to promote epithelial - mesenchymal transition and metastasis in gastric cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4): 2003 - 2010. DOI: 10.3892/or.2017.5877.
- [12] Fujimori D, Kinoshita J, Yamaguchi T, et al. Established fibrous peritoneal metastasis in an immunocompetent mouse model similar to clinical immune microenvironment of gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 1014. DOI: 10.1186/s12885-020-07477-x.
- [13] Wang R, Song S, Harada K, et al. Multiplex profiling of peritoneal metastases from gastric adenocarcinoma identified novel targets and molecular subtypes that predict treatment response[J]. *Gut*, 2020, 69(1): 18 - 31. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318070.
- [14] Seo AN, Lee HJ, Kim EJ, et al. Tumour - infiltrating CD8+ lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(10):

- 2705-2713. DOI: 10.1038/bjc.2013.634.
- [15] Sato E, Olson SH, Ahn J, et al. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005,102(51): 18538-18543. DOI: 10.1073/pnas.0509182102.
 - [16] Auer K, Bachmayr-Heyda A, Sukhbaatar N, et al. Role of the immune system in the peritoneal tumor spread of high grade serous ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38):61336-61354. DOI: 10.18632/oncotarget.11038.
 - [17] Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006,6(5):392-401. DOI: 10.1038/nrc1877.
 - [18] Ogawa T, Kikuchi S, Tabuchi M, et al. Modulation of p53 expression in cancer-associated fibroblasts prevents peritoneal metastasis of gastric cancer[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022,25:249-261. DOI: 10.1016/j.omto.2022.04.009.
 - [19] Li Y, Zheng Y, Huang J, et al. CAF-macrophage crosstalk in tumour microenvironments governs the response to immune checkpoint blockade in gastric cancer peritoneal metastases[J]. *Gut*, 2025, 74(3): 350 - 363. DOI: 10.1136/gutjnl-2024-333617.
 - [20] Kurashige J, Mima K, Sawada G, et al. Epigenetic modulation and repression of miR - 200b by cancer-associated fibroblasts contribute to cancer invasion and peritoneal dissemination in gastric cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(1): 133 - 141. DOI: 10.1093/carcin/bgu232.
 - [21] Bae CA, Ham IH, Oh HJ, et al. Inhibiting the GAS6/AXL axis suppresses tumor progression by blocking the interaction between cancer-associated fibroblasts and cancer cells in gastric carcinoma[J]. *Gastric Cancer*, 2020,23(5):824-836. DOI: 10.1007/s10120-020-01066-4.
 - [22] Somersalo K, Carpen O, Saksela E, et al. Activation of natural killer cell migration by leukocyte integrin-binding peptide from intracellular adhesion molecule-2 (ICAM-2) [J]. *J Biol Chem*, 1995,270(15):8629-8636. DOI: 10.1074/jbc.270.15.8629.
 - [23] Tanaka H, Yashiro M, Sunami T, et al. ICAM-2 gene therapy for peritoneal dissemination of scirrhous gastric carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2004,10(14):4885 - 4892. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-0393-03.
 - [24] Cao B, Liu M, Huang J, et al. Development of mesothelin-specific CAR NK - 92 cells for the treatment of gastric cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(14): 3850 - 3861. DOI: 10.7150/ijbs.64630.
 - [25] Liu X, Zhang Z, Zhao G. Recent advances in the study of regulatory T cells in gastric cancer[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73: 560 - 567. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.05.009.
 - [26] Hu Z, Hu S, Wu Y, et al. Accumulation and suppressive function of regulatory T cells in malignant ascites: Reducing their suppressive function using arsenic trioxide in vitro[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5384 - 5390. DOI: 10.3892/ol.2018.7974.
 - [27] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌腹膜转移诊治中国专家共识(2023 版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2023,26(8):717-728. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230608-00196.
 - [28] Hagi T, Kurokawa Y, Kawabata R, et al. Multicentre biomarker cohort study on the efficacy of nivolumab treatment for gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2020,123(6): 965-972. DOI: 10.1038/s41416-020-0975-7.
 - [29] Ando T, Yuki S, Kito Y, et al. CA125 kinetics as a potential biomarker of prognosis in nivolumab monotherapy for patients with advanced gastric cancer and peritoneal metastasis[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl 4): 445. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4.suppl.445.
 - [30] Lim SH, Lee KW, Kim JJ, et al. Real-world outcomes of third-line immune checkpoint inhibitors versus irinotecan-based chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: a Korean, multicenter study (KCSG ST22-06) [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 252. DOI: 10.1186/s12885-024-11972-w.
 - [31] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
 - [32] Qiu MZ, Oh DY, Kato K, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial[J]. *BMJ*, 2024, 385: e078876. DOI: 10.1136/bmj-2023-078876.
 - [33] Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989,86(24):10024-10028. DOI: 10.1073/pnas.86.24.10024.
 - [34] Qi C, Qin Y, Liu D, et al. 13720 CLDN 18.2-targeted CAR-T cell therapy in patients with cancers of the digestive system[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32 Suppl 5: S1040. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1481.
 - [35] Botta GP, Chao J, Ma H, et al. Metastatic gastric cancer target lesion complete response with Claudin18.2-CAR T cells[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(2): e007927. DOI: 10.1136/jitc-2023-007927.
 - [36] Jung M, Yang Y, McCloskey JE, et al. Chimeric antigen receptor T cell therapy targeting ICAM-1 in gastric cancer [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020,18:587-601. DOI: 10.1016/j.omto.2020.08.009.
 - [37] Linke R, Klein A, Seimet D. Catumaxomab: clinical development and future directions[J]. *MAbs*, 2010, 2(2): 129-136. DOI: 10.4161/mabs.2.2.11221.
 - [38] Knödler M, Körfer J, Kunzmann V, et al. Randomised phase II trial to investigate catumaxomab (anti-EpCAM × anti-CD3) for treatment of peritoneal carcinomatosis in patients with gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2018,119(3): 296-302. DOI: 10.1038/s41416-018-0150-6.
 - [39] Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2023,41(3):678-700. DOI: 10.1200/JCO.22.01690.
 - [40] 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. DOI: 10.1016/j.omto.2020.06.021.
 - [41] Kawaguchi K, Etoh T, Suzuki K, et al. Efficacy of oncolytic reovirus against human gastric cancer with peritoneal metastasis in experimental animal model[J]. *Int J Oncol*, 2010,37(6):1433-1438. DOI: 10.3892/ijo.00000795.
 - [42] Gujar SA, Marcato P, Pan D, et al. Reovirus virotherapy overrides tumor antigen presentation evasion and promotes protective antitumor immunity[J]. *Mol Cancer Ther*, 2010,9(11):2924-2933. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0590.
 - [43] Bennett JJ, Delman KA, Burt BM, et al. Comparison of safety, delivery, and efficacy of two oncolytic herpes viruses (G207 and NV1020) for peritoneal cancer[J]. *Cancer Gene Ther*, 2002,9(11):935-945. DOI: 10.1038/sj.

- cgt.7700510.
- [44] Haley ES, Au GG, Carlton BR, et al. Regional administration of oncolytic Echovirus 1 as a novel therapy for the peritoneal dissemination of gastric cancer [J]. J Mol Med (Berl), 2009,87(4):385-399. DOI: 10.1007/s00109-008-0433-0.
- [45] Che K, Luo Y, Song X, et al. Macrophages reprogramming improves immunotherapy of IL - 33 in peritoneal metastasis of gastric cancer[J]. EMBO Mol Med, 2024, 16(2):251-266. DOI: 10.1038/s44321-023-00012-y.