

T细胞在胃癌免疫联合化疗预后中的研究进展

王雅静*, 刘彩霞#

内蒙古医科大学附属医院肿瘤内科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年4月27日; 录用日期: 2024年5月19日; 发布日期: 2024年5月29日

摘要

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一。免疫结合化疗的治疗方法在对晚期胃癌的临床研究中取得了更好的疗效, 但仍有很多患者无法从中获益, 存在免疫耐受现象及发生严重的免疫相关不良反应。如何在晚期胃癌患者中, 选择免疫联合化疗的优势人群是临床上亟需解决的问题。T淋巴细胞是目前胃癌预后的潜在预测标志物。其与胃癌的发生、发展及预后关系目前已成为研究热点。本文就免疫联合化疗下胃癌的预后与T淋巴细胞亚群关系的研究进展进行综述。

关键词

胃癌, T细胞, 免疫联合化疗

Research Progress of T Cells in Prognosis of Gastric Cancer by Immunotherapy Combined with Chemotherapy

Yajing Wang*, Caixia Liu#

Department of Oncology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Apr. 27th, 2024; accepted: May 19th, 2024; published: May 29th, 2024

Abstract

Stomach cancer is one of the most common malignant tumors in our country. Immunotherapy combined with chemotherapy has achieved better efficacy in clinical studies on advanced gastric cancer, but there are still many patients who cannot benefit from it, and there are immune toler-

*第一作者。

#通讯作者。

ance phenomena and serious immune-related adverse reactions. How to select the dominant group of immune combined chemotherapy in advanced gastric cancer patients is an urgent problem to be solved clinically. T lymphocytes are potential prognostic markers of gastric cancer. Its relationship with the occurrence, development and prognosis of gastric cancer has become a research hotspot. In this review, the relationship between the prognosis of gastric cancer and T lymphocyte subsets under immunotherapy combined with chemotherapy was reviewed.

Keywords

Gastric Cancer, T Cells, Immunotherapy Combined with Chemotherapy

Copyright © 2024 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

根据 GLOBOCAN 2020 新更新的肿瘤患病统计胃癌患者占全球所有新发癌症病例的 5.6% (排第 5 位), 因胃癌死亡的患者占有因癌症死亡人数的 7.7% (排第 4 位) [1]。随着胃癌患者数量的增加, 胃癌的相关研究越来越火热。目前, 胃癌的治疗主要是以手术和药物治疗为主的综合治疗, 但长期效果仍不理想, 五年生存率只有 30%~35% [2]。在我国, 目前针对胃癌的药物治疗主要包括化疗药物、分子靶向、免疫治疗、免疫联合化疗等。近年来许多临床试验表明, 胃癌的免疫治疗联合化疗方案与单化疗相比具有更明显的获益[3]。目前人们研究了免疫联合化疗的抗肿瘤效果, 一些临床试验已取得了较为积极的结果, 证明了免疫联合化疗可以增强抗肿瘤效果。

免疫细胞包括先天性免疫系统细胞和适应性免疫系统细胞, 适应性免疫系统细胞包括 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞[4]。T 淋巴细胞亚群包括 CD4+T 淋巴细胞、CD8+T 淋巴细胞、调节性 T 细胞等。T 淋巴细胞亚群通过免疫抑制 T 细胞或分泌白细胞介素(interleukin, IL)-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等免疫抑制性细胞因子, 抑制肿瘤反应, 实现免疫耐受[5]。近些年来, T 细胞在胃癌肿瘤微环境中的作用、T 细胞与胃癌患者临床病理特征的关系、T 细胞在胃癌患者治疗疗效的预测价值等已成为研究热点。现就外周 T 淋巴细胞亚群在胃癌免疫联合化疗预后评估中的研究进展进行综述。

2. 胃癌的免疫联合化疗研究进展

目前, 胃癌的首选治疗方法仍是手术切除。然而, 很多患者即使手术切除病灶后, 仍出现了肿瘤的复发和转移, 这可能是肿瘤在术前就已经通过血液和腹膜进行播散, 从而导致治疗效果不佳。而化疗则是通过细胞毒作用从而杀伤肿瘤细胞, 达到治疗的目的。但是化疗方案同样也存在一些问题: 药物选择性低, 具有很大的毒副作用, 其中最常见的是免疫病和免疫抑制。因此, 不论是手术还是化疗, 传统的胃癌治疗方法都无法很好地满足临床需要, 需要寻找更加适宜的治疗方案解决胃癌治疗的难题。近年来, 免疫治疗兴起, 胃癌患者使用免疫药物治疗后可以产生更好的免疫调节效应和更好的抗肿瘤效果。多项研究表明, 联合治疗方案较单一治疗方案具有更多的优势[6]。化疗可以通过提高肿瘤细胞对免疫原性和免疫杀伤力的敏感性, 促进抗原交叉呈递和抗肿瘤作用, 以及清除宿主细胞的免疫抑制细胞来增强免疫调节作用。同样免疫治疗可以增强机体的抗肿瘤免疫反应, 从而提高患者对化疗药物的敏感性, 减轻毒副作用对机体的伤害, 增加疗效。二者相辅相成, 从而使胃癌患者得到更好的生存获益。

目前晚期胃癌患者一线免疫联合化疗的临床试验越来越火热,在 KEYNOTE-059 中,帕博利珠单抗 + 化疗的联合治疗方案(顺铂 + 5-氟尿嘧啶/卡培他滨)显示出良好的抗癌活性[7]。但该方案在 KEYNOTE-062 研究未能显示出优于化疗的生存获益[8]。在选定的亚洲人群中进行的 ATTRACTION-4 研究中,纳武利尤单抗与 SOX/XELOX (奥沙利铂 + 替吉奥 + 卡培他滨)联合用于 HER2 阴性的晚期胃癌/胃食管交界癌患者,明显改善了无进展生存期(PFS),但对于总生存期(OS)却没有明显效果。但是,纳武利尤单抗联合 XELOX/FOLFOX 化疗方案(奥沙利铂 + 5-氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙)在另一个大型全球 III 期试验(CheckMate-649)中取得了明显效果,在 OS 和 PFS 方面获得了双重获益[9]。因此,该方案已在欧洲(PD-L1 CPS (联合阳性评分) ≥ 5)、美国和中国台湾省(CHECKMATE-649)获得批准。此外,派姆单抗联合曲妥珠单抗和化疗在 OS 中显示出明显的益处,并在美国被批准作为 Her2 (人表皮生长因子受体 2)阳性肿瘤的一线治疗方法(KEYNOTE-811)。此外,其他几种 PD-1/PD-L1 单抗如信迪利单抗(NCT03745170)、特瑞普利单抗(NCT02915432)、替雷利珠单抗(NCT03469557)分别联合化疗在晚期胃癌患者的一线治疗取得了明显的生存获益。在 HER2 阳性的晚期胃癌患者中,II 期的 PAN-THERA 研究和 NCT02954536,以及 III 期的 KEYNOTE811 使用帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗也显著改善了患者的临床疗效。一线免疫疗法联合化疗治疗晚期胃癌已取得较高的客观缓解率(ORR),但仍有一些人可能无法受益,治疗相关不良事件 3~4 级的发生率仍然很高。因此,确定胃癌患者免疫联合化疗疗效预测价值的指标是临床上亟需解决的问题。

3. T 淋巴细胞亚群与胃癌

胃癌的发生及演变与 T 淋巴细胞息息相关。正常的人体内 CD4+、CD8+ 细胞存在一个相对稳定平衡的状态,但是当机体内出现肿瘤细胞时,这种平衡状态就会被打破。研究发现,CD4+T 淋巴细胞、CD8+T 淋巴细胞水平与 III 期胃癌患者预后不良有关,胃癌患者的 CD4+T 淋巴细胞计数较低。且年龄越高,CD4+T 淋巴细胞、CD4+/CD8+T 淋巴细胞亚群水平越低,呈负性相关[10]。马可和张喜平[11]发现,胃癌组织 CD4+T 淋巴细胞、CD25+T 淋巴细胞、FoxP3 + Treg 细胞表达水平与胃癌患者疾病严重程度密切相关,对胃癌的诊断、评效具有重要意义。王展梅等[12]发现胃癌患者可以通过动态监测 CD4+T 淋巴细胞、CD8+T 淋巴细胞指标的变化从而推断出其病情的变化及预后情况,有望成为新的胃癌预后指标。

3.1. 胃癌与 CD4+T 淋巴细胞

CD4+T 淋巴细胞是自我耐受的主要细胞,可抑制抗肿瘤免疫。CD4+T 淋巴细胞诱导 B 细胞分化并产生抗体,肿瘤免疫作用发挥是由于体内 CD4+ 淋巴细胞分泌相关细胞因子及激活其他免疫细胞从而产生免疫效应。CD4+T 淋巴细胞与胃癌发生、发展及预后均密切相关。回顾近年的研究,李文文等发现在 FOLFOX4 联合信迪利单抗治疗进展期胃癌前后,CD4+、CD3+、CD4+/CD8+ 数量较单化疗组有明显上升,提示免疫联合化疗后患者细胞免疫状态明显改善,可能与良好的预后相关[13]。陈宝胜等人的研究结果表明,在晚期胃癌患者化疗药物基础上加用卡瑞利珠单抗后,CD3+T 细胞、CD4+T 细胞计数及 CD4+/CD8+ 明显升高,表明免疫联合化疗方案能通过增强患者的免疫功能,增强抗肿瘤反应,提高总有效率[14]。

3.2. 胃癌与 CD8+T 淋巴细胞

CD8+T 细胞是人体产生的细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL 细胞),用于对抗病毒、肿瘤和其他病原体。细胞毒性 CD8+T 淋巴细胞存在于肿瘤中,对肿瘤表位的识别在抗肿瘤反应中起重要作用。它们在胸腺中产生并表达带有 CD8 的 ab-T 细胞受体,并通过识别靶细胞上的 MHC I 类来破坏它们。肿瘤浸润性 CD8+T

淋巴细胞的数量可以预测胃癌患者的生存率。CD8+T 细胞可以通过介导对靶细胞的直接或间接杀伤反应来发挥抗病毒或抗肿瘤的免疫作用。Lu 等通过 Kaplan-Meier 检验发现,在 msi 高的胃癌患者[15]中,CD8+高密度的胃癌患者的总生存率高于低密度的患者。但 Thompson 等人证实,无论是肿瘤内还是间质中 CD8+T 细胞密度高的肿瘤,其无进展生存期(PFS)和 OS 均较低[16]的肿瘤差。同样,赵鸿鹰[17]收集了 86 例晚期胃癌患者信息,分为免疫联合化疗组和单化疗组,随访显示联合治疗方案下患者的 CD3+、CD4+、CD8+淋巴细胞亚群数值较单化疗组均升高,中位生存期更长,这表明联合治疗更能增强患者的免疫功能并与良好的预后息息相关。

3.3. 胃癌与调节性 T 细胞

在 1995 年 CD4 + CD25 + T 细胞被正式定义为调节性 T 细胞(Treg)。Treg 占 CD4+T 细胞的 5%~15%,在免疫抑制和维持稳态中起关键作用。该过程中的关键调节因子是转录因子叉头盒蛋白 3 (FOXP 3),其通过影响 Treg 的身份和功能来发挥其作用。调节性 T 细胞功能稳定性受 FOXP3+蛋白水平变化影响,当这种温度被打破时,就会导致人类多种重大免疫相关疾病的发生如感染性疾病、自身免疫病、过敏性疾病、肿瘤发生与转移及移植排斥等[18]。Tregs 在预测预后的价值是复杂的和有争议的。据报道,FOXP 3 + Treg 在 I-II 期患者中显示更好的结局,但在 III-IV 期患者中预后较差,这在不同的 GC 患者组中发挥不同的预后价值[19]。然而目前在胃癌免疫联合化疗方案下,调节性 T 细胞与预后的关系研究却鲜有涉及,其治疗方案对于细胞的影响机制尚不明确,因此,这需要进一步的研究。

4. 免疫联合化疗其他生物预测标志物

4.1. PD-L1

PD-L1 是一个跨膜蛋白,又被叫做 CD274 或 B7-H1。PD-L1 在肿瘤细胞和(或)癌细胞中浸润的免疫细胞上有特殊表现,因为它和已活化的 T 细胞上的 PD-1 作用,可以阻止免疫反应,从而使癌细胞躲过免疫的识别和攻击。PD-L1 的存在,能够极大的干扰细胞对免疫的抑制作用,进而决定了免疫联合化疗的药物预后,所以 PD-L1 的表达已成为了免疫联合化疗的预后生物标志物。在 2022 年中国临床肿瘤学会(CSCO)指南中,推荐纳武利尤单抗或信迪利单抗联合化疗用于晚期 CPS ≥ 5 的 HER2 阴性胃癌患者的一线治疗为 1a 级证据,推荐晚期 CPS < 5 的 HER2 阴性胃癌患者的一线治疗为 1b 级证据。然而研究发现,PD-L1 表达在不同阶段呈动态变化趋势,具有时空异质性,可能受检测抗体、平台、病灶部位等影响,不同治疗模式下最适的 PD-L1 界值尚不明确。因此,PD-L1 仍无法成为稳定的疗效预测标志物,这仍需更多的研究。

4.2. MSI

胃癌患者的 MSI 组类似于 TCGA (癌症基因组图谱)提出的四个分子亚组之一,仅次于染色体不稳定肿瘤、EB 病毒感染肿瘤和基因组稳定肿瘤。越来越多的证据表明,晚期胃癌患者 MSI 状态与晚期胃癌患者对免疫治疗的反应呈正相关。微卫星不稳定肿瘤表现出内在突变负荷并供应肿瘤新抗原,增加了对免疫疗法的敏感性。一项 meta 分析比较了使用或不使用 PD-1 抑制剂治疗晚期胃癌的随机试验。总计共纳入 2545 例 MSI 状态的患者,其中 MSI 高胃癌患者有 123 例(4.8%)。在 MSI 高的肿瘤中,抗 PD-1 治疗的 OS 益处的 HR 为 0.34 (95% CI 0.21~0.54),而 MSS (微卫星稳定)肿瘤的 HR 为 0.85 (95% CI 0.71~1.00)。MSI 高肿瘤 PFS 的 HR 为 0.57 (95% CI 0.33~0.97, $p = 0.04$),反应的优势比为 1.76 (95% CI 1.10~2.83, $p = 0.02$)。这一分析肯定了 MSI 高的胃癌患者是免疫治疗高免疫敏感人群的假设。

需要进一步的研究来阐明高水平微卫星不稳定性或缺陷失配修复(dMMR)的患者是否适合单/联合免

疫治疗。在以病理完全缓解率(pCRR)为主要终点的 GERCOR NEONIPIGA II 期试验中, 研究了新辅助 nivolumab + ipilimumab 和辅助 nivolumab 联合局部 MSI-high/dMMR 早期胃癌的作用。第一个 ASCO GI2022 报告的结果显示, 新辅助免疫检查点抑制是一种可行的治疗选择。随访 12 个月后, pCRR 为 59% (17/29 例), 94% 的患者无事件发生。这些结果提出了一个问题: 对于 MSI-high/dMMR 肿瘤患者, 免疫治疗是否能够推迟手术时间甚至最终取代手术。

4.3. EBV 病毒

近 9% 的胃腺癌患者以隐性 EB 病毒(EBV)感染为主。与 MSS (微卫星稳定)肿瘤相比, EBV 阳性肿瘤的胃癌患者表现出更高数量的免疫检查点基因, 如 PD-1 或 CTLA-4 和更高水平的淋巴细胞浸润。胃肿瘤的 EBV 阳性状态作为免疫治疗反应的一个可能的预测标志物的作用已经在一些临床试验中进行了研究。在一项针对 300 名胃癌患者的亚洲研究中, PD-L1 CPS 评分 ≥ 1 (59.3%, 178 例患者)与 msi 高肿瘤和 EBV 阳性状态显著相关。这些结果表明, EBV 阳性的胃癌患者尤其能从免疫治疗中获益。尽管 EBV 与胃癌免疫治疗良好的疗效相关, 但目前相关研究样本量较小, 最终的研究结果大相径庭, 尚未明确其相关作用机制, 使其在临床应用中受到限制, 需要更多的相关研究来加以阐释。

5. 结语

胃癌的患病人数逐年递增, 即使手术后仍有大部分人出现复发及远处转移, 因此我们需要尽快找到更好的治疗方法来攻克这一难题。肿瘤的预后取决于肿瘤的侵袭性和宿主的免疫反应, 而宿主的免疫反应在胃癌的预后中起着重要作用。T 淋巴细胞是人类细胞免疫的主要效应细胞, 同时也是重要的免疫调节细胞, 胃癌患者免疫微环境中 T 淋巴细胞亚群的表达是多变的, T 淋巴细胞不仅反映肿瘤微环境的状态, 而且与患者的预后密切相关。因此, 检测外周血中的 T 淋巴细胞亚群是胃癌治疗的一个潜在靶点, 而且操作简单, 费用低廉, 可为临床治疗与预测胃癌预后提供帮助。

参考文献

- [1] Spolverato, G. and Pawlik, T.M. (2019) Clinicopathological Evaluation of Recurrence in Early Gastric Cancer. *American Journal of Surgery*, **157**, 202-207. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(89\)90528-X](https://doi.org/10.1016/0002-9610(89)90528-X)
- [2] Kim, H.S., Kim, J.H., Kim, J.W., et al. (2016) Chemotherapy in Elderly Patients with Gastric Cancer. *Journal of Cancer*, **7**, 88-94. <https://doi.org/10.7150/jca.13248>
- [3] Song, Z.Y., Wu, Y.Y., Yang, J.B., et al. (2017) Progress in the Treatment of Advanced Gastric Cancer. *Tumor Biology*, **39**, 1-7. <https://doi.org/10.1177/1010428317714626>
- [4] Soo, R.A., Chen, Z., Yan Teng, R.S., et al. (2018) Prognostic Significance of Immune Cells in Non-Small Cell Lung Cancer: Meta-Analysis. *Oncotarget*, **9**, 24801-24820. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24835>
- [5] 何亚运, 罗泊涛, 陆元志. 肿瘤微环境中免疫抑制性细胞和细胞因子在抗肿瘤免疫反应中的作用研究进展[J]. *山东医药*, 2019, 59(6): 88-92.
- [6] Ghansah, T., Vohra, N., Kinney, K., et al. (2013) Dendritic Cell Immunotherapy Combined with Gemcitabine Chemotherapy Enhances Survival in a Murine Model of Pancreatic Carcinoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **62**, 1083-1091. <https://doi.org/10.1007/s00262-013-1407-9>
- [7] Bang, Y.J., Kang, Y.K., Catenacci, D.V., et al. (2019) Pembrolizumab Alone or in Combination with Chemotherapy as First-Line Therapy for Patients with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: Results from the Phase II Nonrandomized KEYNOTE-059 Study. *Gastric Cancer*, **22**, 828-837. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-00909-5>
- [8] Shitara, K., van Cutsem, E., Bang, Y.J., et al. (2020) 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. *JAMA Oncology*, **6**, 1571-1580. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.3370>
- [9] Janjigian, Y.Y., Shitara, K., Moehler, M., 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. *Lancet*, **398**, 27-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2)
- [10] Min, H.K., Kim, J.K., Lee, S.Y., *et al.* (2016) Rebamipide Prevents Peripheral Arthritis and Intestinal Inflammation by Reciprocally Regulating Th17/Treg Cell Imbalance in Mice with Curdlan-Induced Spondyloarthritis. *Journal of Translational Medicine*, **14**, Article No. 190. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0942-5>
- [11] 马可, 张喜平. 胃癌病人外周血及肿瘤组织调节性 T 细胞的表达水平及临床意义[J]. 内蒙古医科大学学报, 2017, 39(5): 422-425, 430.
- [12] 王展梅, 曹芳丽, 曲琳莉, 等. 外周血 T 淋巴细胞亚群检测在胃癌病情监测及预后评价中的意义[J]. 癌症进展, 2016, 14(4): 369-371, 374.
- [13] Li, W.W., Jiao, J., Wang, Z.Y., Wei, Y.N. and Zhang, Y.F. (2021) Clinical Efficacy of Immunotherapy Combined with Chemotherapy in Patients with Advanced Gastric Cancer, Its Effect on Nutritional Status and Changes of Peripheral Blood T Lymphocyte Subsets. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **37**, 1902-1907. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.7.4347>
- [14] 陈宝胜, 张吉水, 马秋桐. 卡瑞利珠单抗联合化疗方案对晚期胃癌患者免疫功能的影响[J]. 饮食保健, 2021(38): 15-16.
- [15] Lu, X., Yang, L., Yao, D., *et al.* (2017) Tumor Antigen-Specific CD8⁺T Cells Are Negatively Regulated by Pd-1 and Tim-3 in Human Gastric Cancer. *Cellular Immunology*, **313**, 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2017.01.001>
- [16] Thompson, E.D., Zahurak, M., Murphy, A., *et al.* (2017) Patterns of PD-L1 Expression and CD8 T Cell Infiltration in Gastric Adenocarcinomas and Associated Immune Stroma. *Gut*, **66**, 794-801. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310839>
- [17] 赵鸿鹰. 胃癌患者免疫治疗联合化疗的临床效果分析[J]. 医药前沿, 2022, 12(15): 61-63.
- [18] Wang, B., Zhang, Z., Liu, W. and Tan, B. (2023) Targeting Regulatory T Cells in Gastric Cancer: Pathogenesis, Immunotherapy, and Prognosis. *Biomed Pharmacother*, **158**, 114180. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114180>
- [19] Shen, Z., Zhou, S., Wang, Y., Li, R.L., Zhong, C., Liang, C. and Sun, Y. (2010) Higher Intratumoral Infiltrated Foxp3⁺Treg Numbers and Foxp3⁺/CD8⁺ Ratio Are Associated with Adverse Prognosis in Resectable Gastric Cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **136**, 1585-1595. <https://doi.org/10.1007/s00432-010-0816-9>