

免疫治疗联合化疗在胃癌治疗中的研究进展

Advances in immunotherapy combined with chemotherapy in the treatment of gastric cancer

白日兰 综述; 杜娜雯, 崔久嵬 审阅(吉林大学第一医院肿瘤中心, 吉林 长春 130021)

[摘要] 胃癌患者具有相对较高的突变负荷、新抗原基数和肿瘤浸润淋巴细胞, 表明其对免疫治疗可能具有潜在应答性, 但多项研究显示, 免疫检查点程序性死亡受体1(programmed death protein1, PD-1)抑制剂单药治疗应答率仅为10%~26%。近期, 人们对化疗对机体免疫系统的影响进行了深入探究, 证实化疗药物可通过不同免疫调节机制对肿瘤免疫应答产生影响。多项研究显示, 免疫治疗联合化疗药物在提高患者客观缓解率(ORR)和延长生存期方面具有一定成效, 联合方案逐渐成为目前晚期胃癌研究的热点。本文主要阐述化疗药物对肿瘤免疫应答的影响、免疫治疗联合化疗在晚期胃癌中的应用及预测疗效的生物标记物的进展, 以期对胃癌的临床治疗提供参考。

[关键词] 胃癌; 免疫治疗; 化疗; 生物标志物

[中图分类号] R735.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)06-0700-05

胃癌是世界上第五大常见肿瘤类型, 也是造成肿瘤相关死亡的第三大原因。近年来, 人们对晚期胃癌患者的治疗方案在不断探索中。一项研究对295个胃腺癌分子学特征进行了综合分析, 显示约34%的胃癌表现出相对高的突变负荷(全外显子组测序>150个突变, 相当于10~15 mut/M), 包括微卫星不稳定性高(microsatellite instability-high, MSI-H)^[1]; 另外, 胃癌患者肿瘤浸润淋巴细胞水平对患者的预后有一定的预测价值, 高表达CD3⁺、CD8⁺、CD45RO⁺以及三者两两组合的患者相比于低表达患者均显示出更长的总生存期^[2], 表明胃癌存在更多的新抗原基数及肿瘤浸润淋巴细胞, 可能是免疫检查点抑制剂治疗疗效较好的靶疾病。基于此, 人们对免疫治疗在胃癌中的应用进行了不断探索^[3]。III期Attraction-02研究^[4]和Keynote-061研究^[5]对免疫检查点程序性死亡受体1(programmed deathprotein 1, PD-1)抑制剂治疗晚期胃癌患者的研究证实了其在晚期胃癌中的优势, 但在未选择的患者中, 其反应率仍仅为10%~26%, 如何扩大胃癌患者免疫治疗的受益人群, 使更多胃癌患者生存期得到延长, 是目前研究亟待解决的难题。

化疗是目前晚期胃癌治疗的基础, 先前研究认为, 化疗可抑制机体免疫系统功能, 而近期研究^[6]显示, 化疗药物对免疫系统具有双重调节作用, 可从肿瘤细胞、肿瘤微环境、机体免疫系统等多方面促进肿瘤免疫应答。基于此, 针对免疫治疗联合传统化疗在晚期胃癌中的研究不断开展, 并显示联合治疗在

提高患者客观缓解率(objective response rate, ORR)和延长生存期方面具有一定成效, 耐受性也基本在可接受范围内。本文主要阐述化疗药物对肿瘤免疫应答的影响、免疫治疗联合化疗在晚期胃癌中的应用及预测疗效的生物标记物的进展, 以期对胃癌的临床治疗提供参考。

1 化疗药物对肿瘤免疫应答的影响

有研究^[7]认为, 传统治疗对免疫系统有负性调节作用, 如直接或间接损害肿瘤特异杀伤T淋巴细胞; 诱导免疫耐受, 减少肿瘤细胞凋亡; 另外, 大量肿瘤抗原释放可损伤肿瘤特异性免疫T细胞, 引起免疫抑

[基金项目] 国家重点研发项目(No.2016YFC1303804); 国家自然科学基金资助项目(No.81672275); 吉林省科技厅重点实验室建设项目(No. 20170622011JC); 吉林省发展和改革委员会专项(No.2017C022); 国家卫生计生委专项(No.ZX-07-C2016004)。Project supported by the National Key Research and Development Program of China(No.2016YFC1303800), the National Natural Science Foundation of China(No.81672275), the Key Laboratory Construction Project of Department of Science and Technology of Jilin Province(No. 20170622011JC), the Special Project of Development and Reform Commission in Jilin Province(No. 2017C022), and the Special Project of the National Health and Family Planning Commission of China(No. ZX- 07-C2016004)

[作者简介] 白日兰(1993-), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤综合治疗的基础和临床研究工作, E-mail:593444696@qq.com

[通信作者] 崔久嵬(CUI Jiawei, corresponding author), 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事肿瘤发病机制及免疫治疗的研究, E-mail:cui-jw@jlu.edu.cn

制等。而近年来,人们发现化疗药物对机体免疫格局的调节可能存在双向作用,而协同作用近年来逐渐受到人们的关注。一方面化疗药物可从几个方面影响肿瘤细胞的免疫效应,如增强肿瘤细胞的抗原性(环磷酰胺、吉西他滨、铂类、紫杉醇等)^[7];提高肿瘤细胞的免疫原性^[8],包括促进肿瘤细胞表达和释放免疫原性物质、诱导肿瘤细胞免疫原性死亡(immunogenic cell death, ICD);增强肿瘤细胞对免疫效应细胞的敏感性(紫杉醇,顺铂,多柔比星等)^[9]。另一方面,化疗药物可对机体免疫系统产生影响,如影响细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)(紫杉醇、多柔比星和顺铂等);消除免疫抑制性细胞(紫杉醇、吉西他滨、5-氟尿嘧啶等)^[10];改变肿瘤微环境以促进抗原交叉递呈和抗肿瘤免疫应答等。

不同化疗药物的作用机制不同。环磷酰胺可从宿主和肿瘤两方面影响免疫治疗疗效,如诱导肿瘤细胞ICD,促进T、B细胞增殖及细胞因子的产生,诱导调节性T细胞(regulatory cell, Treg)细胞凋亡等;表阿霉素预处理的小鼠体内NK细胞分泌的 γ -干扰素(IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)增加;蒽环类(阿霉素、表阿霉素等)及铂类化疗药物主要通过诱导肿瘤细胞发生ICD影响其免疫应答。ICD的特征是死亡细胞质膜成分会在特定时间顺序上发生变化,引起细胞表面免疫原性显著增强,主要作用机制:(1)钙网蛋白(calreticulin, CRT)的移位。化疗药物可引起肿瘤细胞内质网应激,使其上CRT向细胞膜转位而暴露于细胞表面,CRT可通过与巨噬细胞表面的清道夫受体CD91相互作用,成为吞噬识别信号,也可招引树突状细胞(dendritic cells, DC)的吞噬,并促进其成熟和抗原递呈,进而刺激效应T细胞的激活^[10]。(2)核蛋白高迁移率蛋白1(high mobility group box 1, HMGB1)的释放。HMGB1可与DC表面Toll样受体-4(toll-like receptors-4, TLR-4)结合,活化DC细胞增强其抗原递呈能力^[11]。(3)热休克蛋白(heat shock protein, HSP)的暴露^[12]。HSP70和HSP90和CRT可作用于DC表面的CD91,传递成熟信号以促进DC活化;HSPs还可作为肽抗原载体结合肿瘤特异性抗原,将其引导至MHC I类和II类途径以呈递给T细胞;除免疫原性死亡外,化疗可引起肿瘤细胞应激,会促使细胞表面HSPs,尤其是HSP70/90在应激状态下的表达增加。(4)ATP的释放。ATP外泄可招募DC和巨噬细胞到达肿瘤细胞,并激活DC;还可诱导白介素-1 β 的分泌,促进CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞的活化^[13]。此外,节拍化疗对肿瘤微环境也有特殊影响,可减少肿瘤内皮细胞的增殖和迁移,增加血栓素蛋白-1(thrombos-

pondin-1, TSP-1)的表达,减少内皮细胞的血管生成潜力^[14];不仅如此,低剂量化疗还可增加主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I和抗原提呈分子(antigen processing machinery, APM)的表达,诱导肿瘤细胞ICD,促进DC的成熟及功能的提高等^[15]。因此,许多化疗药物均可调节机体免疫系统的功能,为化疗联合免疫治疗在胃癌中的开展提供了可能。

2 化疗联合免疫治疗在晚期胃癌中的研究进展

一方面化疗可通过增强肿瘤细胞免疫原性和对免疫杀伤的敏感性、促进抗原交叉提呈和抗肿瘤效应、清除宿主细胞内免疫抑制细胞等机制增强肿瘤免疫应答;另一方面免疫治疗也能通过增强抗肿瘤的免疫反应提高患者对化疗的敏感性,因此两者联合治疗成为目前晚期胃癌研究的热点。多项研究结果表明,免疫治疗联合化疗在提高患者客观缓解率和延长生存期方面具有一定优势,两药联合的耐受性也基本在可接受范围内。

2.1 化疗联合疫苗或免疫细胞治疗在胃癌中的研究进展

近年来,化疗联合免疫治疗取得一定成效。化疗联合肿瘤多肽疫苗——血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 1/VEGFR2疫苗联合S-1/顺铂治疗转移或复发性胃癌的研究^[16]显示,患者ORR为55%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为100%,总生存期(overall survival, OS)可达14.2个月,1年生存率为68.2%,2年生存率为25.9%。因此,联合治疗对晚期或复发性胃癌具有良好的有效性和耐受性。许多研究结果显示,细胞免疫治疗联合化疗在实体瘤中有良好的治疗效果,在胃癌治疗方面的应用也在不断探索中并取得了一定的进展。过继免疫细胞治疗如细胞因子诱导的杀伤(cytokine induced killer, CIK)细胞,可用于胃癌术后辅助治疗,延长II~III期患者的生存期,研究^[17]显示,其5年OS率为56.6%(对照组为26.8%),中位OS为96个月(对照组为32个月)。随后,ZHAO等^[18]使用自体自然杀伤(natural killer, NK)细胞、 $\gamma\delta$ T细胞及CIK与化疗联合治疗晚期胃癌患者,并通过观察两组患者3年生存率、3年无病生存率及不良反应发现比单纯化疗组,免疫联合化疗组患者具有更好的耐受性,且证实联合治疗具有更好的预后和更低的疾病复发率,尤其对于具有晚期、低分化癌或淋巴结转移的胃癌患者。对化疗联合DC-CIK细胞治疗晚期胃癌的Meta分析结果^[17]显示,联合组DCR($P=0.007$)、总反应率($P=0.002$)、生活质量

提高率($P=0.008$)均显著高于单纯化疗组;此外血液检测到的与免疫功能相关的指标,如 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD3^+CD56^+$ 、 $CD3^+CD56^+$ 、 $IFN-\gamma$ 、 $IL-12$ 的水平均显著高于单纯化疗组,表明免疫治疗联合化疗在提高患者生存期、机体免疫功能及控制不良反应方面均更优于单独化疗组。本课题组^[18]对化疗联合NK细胞或安慰剂治疗晚期胃癌患者的疗效进行了对比分析,显示NK细胞治疗组在PFS和OS上显著优于对照组($P<0.05$),并且在低分化和人类白细胞抗原(humanleukocyteantigen, HLA)-I类分子表达较低患者中也明显更优。这可能与化学疗法可上调一些NK细胞激活受体的配体,进而下调肿瘤干细胞或非肿瘤干细胞MHC I类分子的表达相关,这些肿瘤细胞对NK细胞的细胞毒性更加敏感。本课题组^[19-20]开展的另外2项研究也对细胞免疫治疗(cellular immunotherapy, CIT)联合化疗治疗晚期胃癌中的疗效进一步证实。

2.2 化疗联合免疫检查点抑制剂治疗在胃癌中的研究进展

免疫检查点抑制剂联合化疗是否能发挥更好的抗肿瘤作用是当前研究的新方向。2018年ASCO会议首次报道了III期keynote-061研究中派姆单抗(pembrolizumab)对比紫杉醇二线治疗合并阳性评分(combined positive score, CPS) ≥ 1 胃癌/胃食管结合部癌的研究结果,显示派姆单抗对比紫杉醇中位OS为9.1:8.3个月,中位PFS为1.5:4.1个月,但差异无统计学意义($P>0.05$)^[5]。因此,该试验并未达到其主要研究终点,即派姆单抗治疗组患者中位OS和PFS显著改善。另一项类似III期随机对照实验^[21]显示,与化疗相比,avelumab三线治疗的中位OS(4.6:5.0个月)、6个月OS率(41%:45%)、中位PFS(1.4:2.7个月)、3个月PFS率(19.1%:39.2%)均低于化疗组。因此,免疫治疗单独治疗胃癌的研究结果尚不理想,而基于化疗与免疫治疗的相互影响,许多联合治疗方案逐步开展并显示出一定的优势。II期keynote-059研究^[23]对派姆单抗联合化疗(顺铂+5-氟尿嘧啶/卡培他滨)一线治疗胃或胃食管交界处腺癌进行了分析,显示相比于一线单药派姆单抗疗法,联合治疗组ORR(60.0%:25.8%)和中位PFS(6.6:3个月)显著提高,DOR可达92%。ATTRACTION-04研究(ONO-4538-37, NCT02746796)是一项纳武单抗(nivolumab)联合化疗(S-1/卡培他滨+奥沙利铂)一线治疗晚期或复发的HER-2阴性胃或胃食管结合部癌的II/III期临床研究,显示化疗联合免疫治疗的2个组,有效率分别为67%和71%,PFS达7.1个月和9.9个月,超过2/3患者可观察到客观反应,且反应早、持续,并有

令人鼓舞的PFS。此外,因相关不良反应(treatment related adverse event, TRAE)而中断治疗的患者小于10%,无治疗相关死亡和新发不良反应。因此,纳武单抗联合化疗(S-1/卡培他滨+奥沙利铂)的方案可作为不可切除的进展期或复发胃或胃食管结合部癌患者的一线治疗选择。此外,目前针对胃癌免疫治疗联合化疗的多项研究正在进行中,如keynote-062研究(NCT02494583)、keynote-585研究(NCT03221426)、checkmate649研究(NCT02872116)及ATTRACTIO-NA-05研究(NCT03006705)等。但就总的研究趋势而言,免疫检查点抑制剂在晚期胃癌患者的临床试验中的应用进展缓慢,考虑与胃癌特殊肿瘤细胞类型及相应肿瘤微环境有关。

2.3 免疫治疗疗效预测生物标志物在胃癌治疗中的进展

尽管化疗联合免疫治疗取得一定的优势,但总体客观缓解率和生存期仍较低。使用派姆单抗或纳武单抗的不同试验表明,在没有选择性生物标志物的情况下,转移性胃癌中的反应率仅为10%~26%。利用独特的分子特征更好的筛选适合临床试验的胃癌患者,扩大胃癌免疫治疗优势人群,成为目前研究的创新点。针对化疗联合免疫治疗的疗效标志物的研究很少,这里主要介绍了已用于评估可能对检查点抑制剂治疗有良好反应的胃癌患者的潜在生物标志物,包括PD-L1表达、基因表达特征、血清可溶性因子、T细胞亚群和肿瘤突变负荷等。

PD-L1表达情况与检查点抑制剂反应性之间的关联在不同研究和不同治疗药物中表现出 inconsistency。美国食品和药物管理局(food and drug administration, FDA)基于Keynote059研究队列1在PD-L1⁺(CPS ≥ 1)亚组中观察到较高ORR(16% vs 6%)^[22],批准派姆单抗成为三线或以上PD-L1⁺晚期胃癌/胃食管结合部癌(gastric carcinoma/esophagogastric junction cancer, GC/GEJC)患者的治疗选择。PD-L1表达单独作为疗效预测生物标志物存在诸多不足,可能原因包括肿瘤异质性^[23](不同瘤种以及同一肿瘤不同区域、肿瘤病灶和转移灶之间的差异)、组织活检与治疗时间间隔^[24]、抗体和染色情况的异质性,以及PD-L1表达阳性的界定标准尚不统一(因表达PD-L1的细胞类型、表达部位及强度等的多样性)^[25]等,给研究者评定和预测疗效带来困难。另外,研究^[26]显示,肿瘤患者循环血中外泌体PD-L1水平与IFN- γ 水平正相关,在PD-1抑制剂治疗过程中呈动态变化。治疗初期,循环血外泌体PD-L1的增加幅度可作为肿瘤细胞对免疫细胞再生的适应性反应指标,区分临床应答者与非应答者,成为临床应用中的疗效预测因

子。

一项单中心 II 期派姆单抗单药治疗未经选择的转移性胃癌的研究亚组分析显示,PD-L1⁺(CPS≥1%)与PD-L1⁻患者 ORR 为 50.0%与 0($P<0.01$);EB 病毒(epstein-barr virus, EBV)阳性患者 ORR 可达 100%,中位反应持续时间为 8.5 个月;高-中-低突变负荷患者 ORR 分别为 88.9%、20.0%和 11.1%;MSI-H 患者 ORR 可达 85.7%^[27]。此外,该试验还对循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)进行了连续收集,已确定其突变情况与预后相关,ctDNA 突变高的患者 PFS 显著优于突变低的患者,并且优于组织型突变负荷高的患者;而在治疗过程中 ctDNA 的变化水平也可预测疗效应答,ctDNA 降低的患者 DCR(92%:25%, $P=0.009$)、ORR(58%:0%, $P=0.0486$)、中位 PFS(123:66 d, $P=0.029$)均显著高于治疗过程中 ctDNA 增高的患者^[28]。由此可见,对于晚期胃癌患者,PD-L1 水平、MSI 水平、EBV 感染情况、组织型肿瘤突变负荷及 ctDNA 变化水平均可能成为有价值的疗效预测标志物。最后,一项对派姆单抗治疗疗效与基因表达谱,拷贝数变异,EBV/TP53 状态及整合基因组分析的关系进行研究的 II 期临床试验正在开展(NCT02589496),针对不同基因相关生物标记物的探究有望更好地理解其预测价值及关联性。

3 小结与展望

化疗对免疫系统具有双重调节作用,近年来,越来越多证据显示,化疗对免疫治疗的抗肿瘤增强效应显示出良好的缓解率和生存受益,使得两者联合治疗成为未来肿瘤治疗的发展趋势之一。但化疗与免疫治疗合理、有效地联合应用仍面临许多问题,并带来不断的挑战。未来研究应对化疗后患者免疫细胞与免疫微环境的动态变化进行深入分析,以确定化疗后实施免疫治疗的最佳时间和策略,并不断探索不同化疗药物对机体免疫功能影响的特异性及其与免疫治疗的最佳组合。不同类型肿瘤对化疗药物的反应性不同,因而选用的免疫治疗方式也会不同。应针对患者个体化设计最佳联合方案、给药方式及剂量结合顺序,最大程度发挥抗肿瘤效应、缩小不良反应。最后,在未来研究中应不断开发和验证新型免疫治疗疗效预测生物标志物,以确定对检查点抑制剂治疗最可能有良好应答的特定基因型亚组,而利用不同分子学特征筛选适合免疫治疗或免疫联合化疗的优势人群,也是实现个体化免疫治疗的关键。

目前胃癌免疫治疗或联合治疗缓慢进展,化疗仍是晚期胃癌的标准一线治疗。化疗联合免疫治疗在胃癌患者治疗中取得一定成效,值得深入探究。

联合用药方案也存在诸多挑战,未来的研究中,我们不仅需要深入了解免疫化疗联合作用的机制,使协同治疗发挥更大疗效;还要筛选化疗联合免疫治疗的优势人群,开发新的预测联合治疗疗效的相关生物标志物,预测机体抗肿瘤反应的产生及联合治疗成功的可能性,制定不同患者的个体化治疗策略,使更多胃癌患者从中获益。

[参考文献]

- [1] LAWRENCE M S, STOJANOV P, POLAK P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes [J/OL]. *Nature*, 2013, 499(7457): 214-218[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3919509/>. DOI: 10.1038/nature12213.
- [2] LEE H E, CHAE S W, LEE Y J, et al. Prognostic implications of type and density of tumour-infiltrating lymphocytes in gastric cancer[J/OL]. *Br J Cancer*, 2008, 99(10): 1704-1711[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2584941/>. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604738.
- [3] 王俊,王宝成. 晚期胃癌免疫检查点抑制剂治疗的临床研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(11): 1089-1093. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.11.001.
- [4] KANG Y K, BOKU N, SATOH T, et al. 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[J]. *Lancet*, 2017, 390(10111): 2461-2471. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31827-5.
- [5] SHITARA K, BANG Y J, BARTOLOMEO M D, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10142): S0140673618312571. DOI: 10.1016 / S0140-6736(18) 31257-1.
- [6] GALLUZZI L, BUQUÉ A, KEPP O, et al. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(6): 690-714. DOI:10.1016/j.ccell.2015.10.012.
- [7] ZITVOGEL L, GALLUZZI L, SMYTH M J, et al. Mechanism of action of conventional and targeted anticancer therapies: reinstating immunosurveillance[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 74-88. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.06.014.
- [8] RAD A N, POLLARA G, SOHAIB S M, et al. The differential influence of allogeneic tumor cell death via DNA damage on dendritic cell maturation and antigen presentation[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(16): 5143-5150.
- [9] RAMAKRISHNAN R, HUANG C, CHO H I, et al. Autophagy induced by conventional chemotherapy mediates tumor cell sensitivity to immunotherapy[J/OL]. *Cancer Res*, 2012, 72(21): 5483-5493 [2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4577568/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-12-2236.
- [10] VACCHELLI E, SENOVILLA L, EGGERMONT A, et al. Trial watch: Chemotherapy with immunogenic cell death inducers[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(3): e23510[2019-02-22]. <https://www.>

- ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3655739/. DOI: 10.4161/onci.23510.
- [11] APETOH L, GHIRINGHELLI F, TESNIERE A, et al. The interaction between HMGB1 and TLR4 dictates the outcome of anticancer chemotherapy and radiotherapy[J]. *Immunol Rev*, 2007, 220: 47-59. DOI:10.1111/j.1600-065X.2007.00573.x.
- [12] SOMERSAN S, LARSSON M, FONTENEAU J F, et al. Primary tumor tissue lysates are enriched in heat shock proteins and induce the maturation of human dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2001, 167(9): 4844-4852.
- [13] MICHAUD M, MARTINS I, SUKKURWALA A Q, et al. Autophagy-dependent anticancer immune responses induced by chemotherapeutic agents in mice[J]. *Science*, 2011, 334(6062): 1573-1577. DOI:10.1126/science.1208347.
- [14] PASQUIER E, KAVALLARIS M, ANDRÉ N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7(8): 455-465. DOI:10.1038/nrclinonc.2010.82.
- [15] EDDY PASQUIER, MARIA KAVALLARIS, NICOLAS ANDRÉ. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7(8): 455-465. DOI: 10.1038 / nrclinonc.2010.82.
- [16] ZHAO H, FAN Y L, LI H, et al. Immunotherapy with cytokine-induced killer cells as an adjuvant treatment for advanced gastric carcinoma: a retrospective study of 165 patients[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2013, 28(4): 303-309. DOI:10.1089/cbr.2012.1306.
- [17] ZHANG L, MU Y, ZHANG A Q, et al. Cytokine-induced killer cells / dendritic cells-cytokine induced killer cells immunotherapy combined with chemotherapy for treatment of colorectal cancer in China: a meta-analysis of 29 trials involving 2,610 patients[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 45164-45177[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5542175/>. DOI:10.18632/oncotarget.16665.
- [18] LI L Y, LI W, WANG C, et al. Adoptive transfer of natural killer cells in combination with chemotherapy improves outcomes of patients with locally advanced colon carcinoma[J]. *Cytotherapy*, 2018, 20(1): 134-148. DOI:10.1016/j.jcyt.2017.09.009.
- [19] WANG Y Z, WANG C, XIAO H J, et al. Adjuvant treatment combining cellular immunotherapy with chemotherapy improves the clinical outcome of patients with stage II/III gastric cancer[J/OL]. *Cancer Med*, 2017, 6(1): 45-53[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5269688/>. DOI:10.1002/cam4.942.
- [20] CUI J W, LI L Y, WANG C, et al. Combined cellular immunotherapy and chemotherapy improves clinical outcome in patients with gastric carcinoma[J]. *Cytotherapy*, 2015, 17(7): 979-988. DOI: 10.1016/j.jcyt.2015.03.605.
- [21] JULIEN T, MARIA D B, ANTONIO C, et al. P-281JAVELIN Gastric 100: Phase 3 trial of avelumab (anti-PD-L1 antibody) maintenance therapy vs continuation of first-line chemotherapy in patients with unresectable, locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(suppl 2): ii81.3-ii82. DOI:10.1093/annonc/mdw199.271.
- [22] WAINBERG Z A, JALAL S, MURO K, et al. LBA28, RKEYNOTE-059 Update: Efficacy and safety of pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal (G/GEJ) cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl_5): 116-121. DOI:10.1093/annonc/mdx440.020.
- [23] WANG Q Q, LIU F, LIU L. Prognostic significance of PD-L1 in solid tumor: An updated meta-analysis[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(18): e6369[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5419898/>. DOI:10.1097/MD.0000000000006369.
- [24] MUNARI E, ZAMBONI G, MARCONI M, et al. PD-L1 expression heterogeneity in non-small cell lung cancer: evaluation of small biopsies reliability[J / OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(52): 90123-90131 [201902-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5685736/>. DOI:10.18632/oncotarget.21485.
- [25] MCLAUGHLIN J, HAN G, SCHALPER K A, et al. Quantitative assessment of the heterogeneity of PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer[J/OL]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(1): 46-54[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4941982/>. DOI:10.1001/jamaoncol.2015.3638.
- [26] CHEN G, HUANG A C, ZHANG W, et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response[J / OL]. *Nature*, 2018, 560(7718): 382-386[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6095740/>. DOI: 10.1038/s41586-018-0392-8.
- [27] KIM S T, CRISTESCU R, BASS A J, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer[J]. *Nat Med*, 2018, 24(9): 1449-1458. DOI: 10.1038/s41591-018-0101-z.

[收稿日期] 2019-02-10

[修回日期] 2019-04-11

[本文编辑] 王映红