

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.12.012

· 临床研究 ·

## 过继性免疫细胞输注联合免疫剥夺治疗去势抵抗性前列腺癌的疗效

唐景玲<sup>1,2</sup>, 杨远<sup>1,2</sup>, 吴雪莉<sup>2</sup>, 修瑾<sup>2</sup>, 李孝阳<sup>2</sup>, 柳红林<sup>2</sup>, 胡平生<sup>1,2</sup>, 吴朝阳<sup>3</sup>, 葛蕙心<sup>3</sup>(1. 贵州医科大学附属医院 临床医学研究中心, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附属医院 肿瘤生物治疗中心, 贵州 贵阳 550004; 3. 贵州省肿瘤医院, 贵州 贵阳 550004)

**[摘要]** **目的:** 观察过继性免疫细胞输注联合免疫剥夺治疗去势抵抗性前列腺癌的临床效果。**方法:** 收集贵州医科大学附属医院贵州省肿瘤医院2011—2018年35例去势抵抗性前列腺癌患者相关信息, 根据不同治疗分为生物治疗组(18例)和非生物治疗组(17例)。非生物治疗组患者采用阿比特龙或多西他赛进行治疗; 生物治疗组采用细胞毒T淋巴细胞(CTL)联合环磷酰胺(CTX)进行治疗, 通过对比治疗前后两组患者的前列腺癌特异性抗原(PSA)变化情况、主观指标(骨痛、睡眠、体力等)改善情况及临床疗效, 评价生物治疗组和非生物治疗组的疗效。**结果:** (1) PSA水平: 治疗后, 两组患者的PSA水平都有降低, 生物治疗组患者PSA水平显著降低( $P<0.01$ ), 且生物治疗组患者的PSA下降程度明显强于非生物治疗组( $P<0.05$ ); (2) 临床疗效: 患者接受CTL治疗后的临床疗效较非生物治疗组有显著改善( $P<0.01$ ); (3) 主观指标: 生物治疗组患者在治疗后骨痛、睡眠及体力得到明显改善, 与非生物治疗组相比改善显著( $P<0.01$ ); (4) 生存期: 患者接受生物治疗后中位生存期延长4个月, 两组相比无统计学意义( $P=0.3935$ )。**结论:** CTL联合CTX治疗去势抵抗性前列腺癌, 可明显降低PSA并提高疗效和患者生存质量。

**[关键词]** 去势抵抗性前列腺癌; 过继性免疫细胞输注; 细胞毒T淋巴细胞; 生物免疫治疗

**[中图分类号]** R730.54; R737.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)12-1388-06

## Efficacy of adoptive immunocyte infusion combined with immunodeprivation in the treatment of castration resistant prostate cancer

TANG Jingling<sup>1,2</sup>, YANG Yuan<sup>1,2</sup>, WU Xueli<sup>2</sup>, XIU Jin<sup>2</sup>, LI Xiaoyang<sup>2</sup>, LIU Honglin<sup>2</sup>, HU Pingsheng<sup>1,2</sup>, WU Chaoyang<sup>3</sup>, GE Huixin<sup>3</sup> (1. Clinical Medical Research Center, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Cancer Biotherapy Center, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 3. Guizhou Provincial Cancer Hospital, Guiyang 550004, Guizhou, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical effect of adoptive immunocyte infusion combined with immunodeprivation in the treatment of castration-resistant prostate cancer. **Methods:** The information of 35 patients with castration resistant prostate cancer, who were treated in the Affiliated Guizhou Provincial Cancer Hospital of Guizhou Medical University from 2011 to 2018 was collected. According to different treatments, these patients were divided into biotherapy group (18 cases) and non-biotherapy group (17 cases). Patients in the non-biotherapy group were treated with abiraterone or docetaxel, while the patients in biotherapy group were treated with cytotoxic T lymphocytes (CTL) in combination with cyclophosphamide (CTX). The treatment efficacy in the biotherapy group and the non-biotherapy group was evaluated by comparing the changes of prostate cancer-specific antigen (PSA), improvement of subjective indicators (bone pain, sleep, physical strength) and clinical efficacy before and after treatment. **Results:** (1) PSA level: after treatment, PSA was decreased in both groups; the biotherapy group had an obvious decrease ( $P<0.01$ ), which was more significant than the decrease in non-biotherapy group ( $P<0.05$ ). (2) Clinical efficacy: The clinical efficacy of patients after CTL treatment was significantly different from that of non-biotherapy group ( $P<0.01$ ). (3) Subjective indicators: The bone pain, sleep and physical strength of the patients in the biotherapy group were significantly improved after treatment, and there was a significant difference as compared with patients of the non-biological treatment group ( $P<0.01$ ). (4) Overall survival: The median survival of the patients receiving biotherapy was 4 months longer than patients from non-biological treatment group, but the difference was insignificant ( $P=0.3935$ ). **Conclusion:**

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No.81460448); 贵州省科技厅基金(No.黔科合支撑[2019]2788); 贵州省卫生计生委科学技术基金(No.gzwjkj2017-1-047)。Project supported by National Nature Science Foundation (No.81460448), Science and Technology Department of Guizhou Province (No.[2019]2788), and the Science and Technology Fundation of Guizhou Health and Family Planning Commission of Guizhou Province (No.gzwjkj2017-1-047)

**[作者简介]** 唐景玲(1989-), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫治疗相关基础和临床研究, E-mail:592756938@qq.com

**[通信作者]** 葛蕙心(GE Huixin, corresponding author), 硕士, 副主任医师, 主要从事肿瘤免疫治疗相关基础和临床研究, E-mail:34865852@qq.com

CTL combined with CTX in the treatment of castration resistant prostate cancer can significantly reduce PSA and improve the quality of life of patients.

**[Key words]** castration resistant prostate cancer; adoptive immunocyte infusion; cytotoxic T lymphocytes; biological immunotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(12): 1388-1392. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.12.012]

最新全球癌症统计数据表明,前列腺癌的发病率逐年升高,发病率在男性癌症中位居第二,且随着年龄的增长,发病率也在逐渐增加<sup>[1]</sup>。早期前列腺癌患者通过手术及放疗后仍有20%~30%复发<sup>[2]</sup>。对于复发的前列腺癌患者多采用内分泌治疗,但这类患者大部分会发展为去势抵抗性前列腺癌(castration resistant prostate cancer, CRPC)。

近年来生物免疫治疗在肿瘤治疗中得到很好的应用,是继手术、化疗、放疗等传统方法之后一种具有良好临床应用前景与疗效的新型抗肿瘤手段<sup>[3]</sup>。细胞毒T淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)取自患者自身外周血单个核细胞,在含有少量白介素-2(IL-2)和 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )等细胞因子的培养液中进行刺激,使这些淋巴细胞成为具有非特异性杀伤作用的细胞毒T细胞。将培养好的CTL输入肿瘤患者体内后能到达并浸润肿瘤组织,发挥杀伤肿瘤细胞的作用<sup>[4]</sup>。

本研究回顾18例CRPC患者在接受CTL联合环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)治疗前后的病情变化,通过对比非生物免疫治疗的患者情况,评价生物免疫治疗的临床疗效,为生物免疫治疗的临床应用提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 诊断标准

贵州省肿瘤医院2011—2018年,经过伦理委员会审批后公开招募入组IV期CRPC患者35例,所有患者签署知情同意后作为研究对象。根据临床诊断,这些患者均已出现远端转移。根据不同治疗分为生物治疗组(18例)和非生物治疗组(17例)。

### 1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)所有患者均经组织学或细胞学检查证实为转移性前列腺癌,且为去势抵抗性前列腺癌,病理Gleason评分均为8~10分;(2)通过B超、骨扫描、CT和MRI等检查确定了转移部位。

1.2.2 排除标准 (1)患者病情严重,卡氏评分<50分;(2)预计生存期<4个月;(3)心、肝、肾功能不全,或有精神病史,以及患有其他恶性肿瘤等的患者。

### 1.3 治疗方法

1.3.1 非生物治疗组(Control) (1)内分泌治疗:14例患者使用阿比特龙(abiraterone),1 000 mg肌内

注射,1/d;(2)化疗:3例患者用多西他赛进行全身化疗,75 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注,21 d/周期,共行6个周期。若化疗过程中患者不能耐受,则停止化疗。

1.3.2 生物治疗组(Immunotherapy) 采集外周血,分离患者的单个核细胞,培养第1天加入IL-2(500 IU/ml)、OKT3(500 ng/ml),第3、5、8天分别加入IL-2(500 IU/ml)、IFN- $\gamma$ (500 IU/ml)和IL-1 $\alpha$ (500 IU/ml)。采血后第12、13天使用CTX对患者进行免疫剥夺,免疫剥夺具体方案如下:50 mg/kg静脉滴注,1/d,共2 d。采血后14 d进行CTL细胞回输,回输前进行细胞质量控制和活性分析。回输前质量放行标准为:(1)细胞数 $\geq 5 \times 10^6$ 个,活率 $\geq 80\%$ ;(2)回输前72 h内毒素、细菌及真菌检测阴性;(3)回输前革兰氏染色涂片检测阴性;(4)流式细胞术检测结果CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>百分比 $\geq 60\%$ 。回输时将CTL制成溶于100 ml生理盐水的细胞悬液,采用静脉滴注,于1.5 h内输注完成,本组患者无特殊情况连续回输6 d。

### 1.4 疗效评价指标

通过对比治疗前后患者PSA变化情况、主观指标(骨痛、睡眠、体力等)改善情况及临床疗效,评价2种方法的疗效。

按照改良实体瘤疗效评价标准(RECIST)评价临床疗效。(1)完全缓解(complete remission, CR):肿瘤病灶消失并维持4周;(2)部分缓解(partial remission, PR):同基线相比肿瘤缩小30%且维持4周以上;(3)稳定(stable disease, SD):病灶缩小未达PR或增加20%以下;(4)病情进展(progressive disease, PD):病灶增加20%以上或出现新病灶。

### 1.5 患者生存期随访

患者诊断为去势抵抗性前列腺癌开始,每6个月对回访一次,连续3年,统计并制作患者生存曲线。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基本信息

对两组患者的年龄及分期等临床资料进行比较,结果显示两组患者基本情况无显著差异(表1)。

表1 患者基本信息比较(n)

**Tab.1 Baseline characteristics of mCRPC patients(n)**

Item	Control (N=17)	Immunotherapy (N=18)	P
Median age	72(63-78)	70(62-80)	0.851
Primary tumor (T)			0.404
T1	0	1	
T2	2	4	
T3	2	1	
T4	2	0	
Tx	11	12	
Lymph node involvement			0.119
(N)			
N0	5	6	
N1	4	9	
Nx	8	3	
Distant metastasis(M)			0.967
M1b	16	17	
M1c	1	1	

2.2 生物治疗组患者治疗后PSA显著下降

生物治疗组患者接受CTL治疗后,PSA水平显著降低( $P<0.01$ ),且该组患者PSA下降程度与非生物治疗组相比有显著差异( $P<0.05$ )。非生物治疗组患者治疗后PSA虽然有下降,但无显著差异(图1)。

2.3 生物治疗疗效有显著优势

生物治疗组18例患者在接受CTL治疗后有

27.78%(5/18)达到PR,50%(9/18)达SD,22.22%(4/18)达PD;非生物治疗组17例患者中仅有11.76%(2/18)达到PR,47.06%(8/17)达SD,41.18%(7/17)达PD。与非生物治疗组相比,CRPC患者接受CTL治疗后临床疗效有显著优势( $P<0.01$ ,表2)。

2.4 生物治疗组患者主观指标改善更明显

CRPC患者在接受CTL治疗后,骨痛、睡眠及体力得到明显改善,与非生物治疗组相比有显著性差异( $P<0.05$ ,表3)。

2.5 生物治疗组存活期出现延长趋势

CRPC患者接受CTL治疗后中位生存期为24个月,非生物治疗组患者中位生存期为22个月。生物治疗患者比非生物治疗的中位生存期延长4个月,但未见明显统计学意义(图2)。

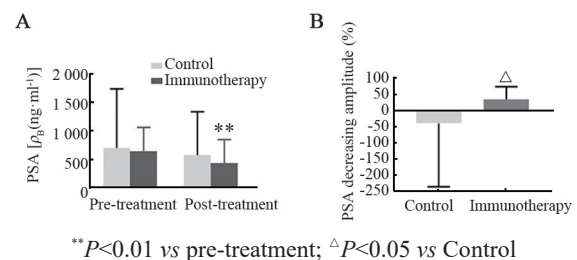


图1 两组CRPC患者治疗前后PSA(A)及下降程度(B)比较  
Fig.1 Comparison of PSA level (A) and the decrease degree (B) in CRPC patients before and after treatment

表2 生物治疗与非生物治疗方案临床疗效比较[n(%)]

**Tab.2 Comparison of clinical treatment efficacy between two groups [n (%)]**

Group	N	CR	PR	SD	PD	P
Control	17	0	2(11.76)	8(47.06)	7(41.18)	
Immunotherapy	18	0	5(27.78)	9(50.00)	4(22.22)	0.002**

\*\* $P<0.01$  vs Control

表3 生物治疗与非生物治疗组患者主观指标改善情况比较[n (%)]

**Tab.3 Comparison of patient-reported outcomes between two groups [n(%)]**

Group	Bone-pain relief	Sleep improvement	Fatigue reduction	P
Control	4(23.53)	3(17.65)	1(5.88)	
Immunotherapy	7(38.89)	12(66.67)	10(55.56)	0.001**

\*\* $P<0.01$  vs Control

3 讨论

近年来随着我国老龄化程度加剧以及生活方式的改变等原因,使得我国男性的前列腺癌发病率显著提高<sup>[5-6]</sup>,成为严重影响我国男性健康的疾病之一<sup>[7]</sup>。雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)是治疗局部进展和转移性前列腺癌的重要手段<sup>[8]</sup>。尽管治疗初期患者表现敏感,但随着疾病进展

转变为CRPC,ADT治疗失效,且患者的预后通常较差<sup>[9]</sup>。因此寻求治疗CRPC的新方法对于提高患者的整体生存至关重要,免疫治疗有可能最终获得突破。

前列腺癌是理想的肿瘤免疫治疗研究模型<sup>[10]</sup>,主要基于以下几点:(1)前列腺为非重要脏器,有多个肿瘤相关抗原可作为靶标选择;(2)前列腺癌相对惰性,为免疫治疗起效提供了足够的时间窗;(3)血清PSA作为相对特异的肿瘤标志物,便于监测和随访。

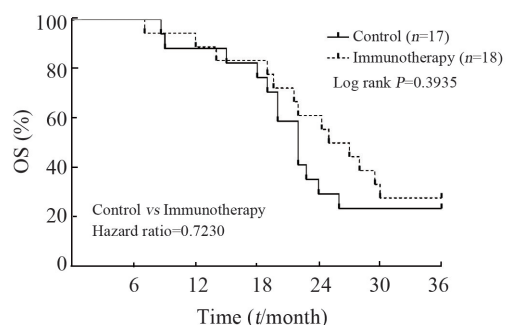


图2 生物治疗与非生物治疗CRPC患者OS比较  
Fig.2 Comparison of OS of CRPC patients between biotherapy and non-biotherapy groups

Sipuleucel-T (provenge) 是获批上市的第一个实体瘤细胞药物, 它采用 PA2024 (PAP 与 GM-CSF 融合蛋白) 体外致敏患者自体树突状细胞, 回输到患者体内后活化 T 细胞, 产生抗肿瘤效应。3 个多中心 III 期试验证明了其有效性和安全性, Sipuleucel-T 细胞治疗组相对安慰剂组能延长 4 个月的总生存期<sup>[2,11]</sup>。但因为有限的生存获益, 昂贵的治疗价格阻碍了 Sipuleucel-T 的广泛应用<sup>[12]</sup>。

本研究采用以杀伤性 T 细胞为主 ( $CD8^+ \geq 60\%$ ) 的自体淋巴细胞联合免疫剥夺治疗 CRPC 患者, 观察到明显的临床治疗效果。患者生存期改善达到与 Sipuleucel-T 类似的效果 (中位生存期: 26 vs 25.8 个月; HR: 0.72 vs 0.77)<sup>[13]</sup>。治疗期间未观察到 I 级以上相关不良反应。值得注意的是, 观察到治疗组中血清 PSA 的下降和肿瘤体积缩小 (个别患者), 而在 Sipuleucel-T 治疗中, 没有观察到类似情况<sup>[11]</sup>。

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 自 2014 年获批首个适应证以来, 目前已有 16 个适应证获批<sup>[14]</sup>。在泌尿系统肿瘤中, 尿路上皮癌、膀胱癌和肾癌均能够获益于 ICI 的治疗。而目前还没有任何 ICI 药物 (无论单药还是联用) 获批治疗前列腺癌, 多项临床研究 (如 KEYNOTE-199 和 KEYNOTE-028 等) 均为阴性结果<sup>[15]</sup>。

前列腺癌有特殊的免疫学微环境, 无法按照其他实体瘤的免疫微环境特征进行归类。例如经典免疫学微环境分类中, 根据肿瘤组织炎症反应情况将肿瘤分为 T 细胞浸润的“热”肿瘤和无 T 细胞浸润的“冷”肿瘤, 其中“热”肿瘤通常响应 ICI 的治疗<sup>[16]</sup>。然而,  $CD8^+$  肿瘤浸润 T 细胞 (tumor infiltrates lymphocytes, TIL) 对前列腺癌的预后影响仍然不确定。有研究<sup>[17]</sup>报道, 在根治性前列腺切除术标本中, 较高密度的  $CD8^+$  TILs 反而与不良预后有关, 并证明免疫抑制  $CD73$  表达与  $CD8^+$  TIL 密度之间存在显著

相关性。这些研究提示前列腺癌组织中的  $CD8^+$  T 细胞功能受损, 不能在 ICI 的帮助下发挥抗肿瘤功能。

因此, 过继性输入杀伤性 T 细胞能够加强前列腺癌患者细胞免疫功能。以前列腺癌细胞分泌的肿瘤相关抗原 (tumor associated antigen, TAA) 为靶点的嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T) 治疗在体外细胞和动物模型实验中取得了令人兴奋的结果, 一批临床研究也正在开展, 其中包括 EpCAM (NCT03013712)、PSCA (NCT02744287)、PSMA (NCT01140373、NCT03089203) 和 NY-ESO-1 (NCT03159585)<sup>[18]</sup>。但是以 TAA 为靶点的 CAR-T 治疗容易产生脱靶效应, 使 CAR-T 细胞攻击正常组织, 造成严重治疗不良反应; 另外, 实体瘤的肿瘤异质性对于 CAR-T 也是严峻的挑战<sup>[19]</sup>。

本研究前期试验<sup>[20]</sup>显示, CRPC 患者外周血中高表达调节性 T 细胞 (Treg), 采用低剂量 CTX 进行预处理, 可以增强免疫反应, 减少 Treg 比例, 同时为后续输注的大剂量 T 细胞赢得生长空间。然后, 输注免疫功能正常自体外周血  $CD8^+$  T 细胞能够帮助前列腺癌患者重塑抗肿瘤免疫能力, 细胞因子能够通过非 MHC 限制性的方式激活  $CD8^+$  T 细胞, 分泌 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 IL-2 等抗肿瘤细胞因子, 发挥抗肿瘤作用<sup>[21]</sup>。患者接受免疫细胞治疗后, 外周血 Treg 比例降低, PSA 下降, 睡眠、体力等主观指标改善。

另外, 还能够从两个方面进一步提高过继性 T 细胞治疗的效果: (1) 增加输注次数。本研究中, 少量患者进行了 1 次以上的 CTL 输注, 在多次输注的患者中, 观察到与治疗相关性的 PSA 持续下降。另外, 研究<sup>[22]</sup>报道非特异性细胞治疗的效果与输注剂量正相关。(2) 联合抗新生血管靶向药物或免疫检查点抑制剂。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是抗血管生成的重要靶点, 有研究表明, VEGF 能抑制肿瘤微环境中存在的免疫细胞, 通过抑制 VEGF/VEGFR-2 通路可增强过继性抗肿瘤 T 细胞对肿瘤的杀伤作用<sup>[23]</sup>。且 VEGF 在前列腺癌中的表达高于癌前或良性前列腺癌组织, 且随着前列腺癌病情进展从激素依赖到去势抵抗、再到骨转移, VEGF 的表达逐渐上升<sup>[24]</sup>。抑制 VEGF 的抗血管生成药物可以改善前列腺肿瘤微环境, 增加 T 细胞浸润, 并联合输入大量 T 细胞, 共同发挥抗肿瘤功能。而 ICI 与过继性免疫细胞的联合使用, 能够在改善免疫抑制微环境的同时增加抗肿瘤效应细胞。这种策略已经在肠癌和胰腺癌中得到了验证<sup>[25]</sup>。

本研究病例数较少, 但是为激素抵抗性前列腺癌的治疗进行了有意义的探索, 值得进一步拓展相

关基础研究及转化性应用。

### [参 考 文 献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] SMALL E J, SCHELLHAMMER P F, HIGANO C S, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer[J]. *Clin Oncol*, 2006, 24(19):3089-3094. DOI:10.1200/JCO.2005.04.5252.
- [3] ROSENBERG S A, RESTIFO N P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 62-68. DOI:10.1126/science.aaa4967.
- [4] LOTZE M T, FINN O J. Recent advances in cellular immunology: implications for immunity to cancer[J]. *Immunol Today*, 1990, 11(6): 190-193. DOI:10.1016/0167-5699(90)90079-o.
- [5] WEI W, ZENG H, ZHENG R, et al. Cancer registration in China and its role in cancer prevention and control[J]. *Lancet Oncol*, 2020;21(7): e342-e349. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30073-5.
- [6] YU W, ZHOU L. Early diagnosis of prostate cancer from the perspective of Chinese physicians[J]. *Cancer*, 2020, 11(11): 3264-3273. DOI:10.7150/jca.36697.
- [7] 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, (4): 330-334. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2013.04.009.
- [8] 王丽丽, 王海涛. 首届 St Gallen 国际晚期前列腺癌专家共识荟萃[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(20): 1644-1648. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2015.20.013.
- [9] MILLER K. Review on quality of life in CRPC patients[J]. *Aktuelle Urol*, 2017, 48(3): 219-224. DOI:10.1055/s-0043-100492.
- [10] DRAKE CG. Prostate cancer as a model for tumour immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(8): 580-593. DOI:10.1038/nri2817.
- [11] HIGANO C S, SCHELLHAMMER P F, SMALL EJ, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer[J]. *Cancer*, 2009, 115(16): 3670-3679. DOI:10.1002/cncr.24429.
- [12] HOLKO P, KAWALEC P. Economic evaluation of sipuleucel-T immunotherapy in castration-resistant prostate cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2014, 14(1): 63-73. DOI:10.1586/14737140. 2014. 856270.
- [13] KANTOFF P W, HIGANO C S, SHORE N D, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(5): 411-422. DOI:10.1056/NEJMoa1001294.
- [14] VADDEPALLY R K, KHAREL P, PANDEY R, et al. Review of indications of FDA-approved immune checkpoint inhibitors per NCCN guidelines with the level of evidence[J/OL]. *Cancers(Basel)*, 2020, 12(3): 738[2020-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32245016/>. DOI:10.3390/cancers12030738.
- [15] FAY A P, ANTONARAKIS E S. Blocking the PD-1/PD-L1 axis in advanced prostate cancer: are we moving in the right direction? [J/OL]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(Suppl 1): S7[2020-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6462610/>. DOI:10.21037/atm.2019.01.37.
- [16] DANAHER P, WARREN S, LU R, et al. Pan-cancer adaptive immune resistance as defined by the tumor inflammation signature (TIS): results from the cancer genome atlas (TCGA)[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2018;6(1):63[2020-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6013904/>. DOI:10.1186/s40425-018-0367-1.
- [17] LECLERC B G, CHARLEBOIS R, CHOUINARD G, et al. CD73 expression is an independent prognostic factor in prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(1): 158-166. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1181.
- [18] BOETTCHER A N, USMAN A, MORGANS A, et al. Past, current, and future of immunotherapies for prostate cancer[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 884[2019-09-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6749031/>. DOI:10.3389/fonc.2019.00884.
- [19] LI J, LI W, HUANG K, et al. Chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) immunotherapy for solid tumors: lessons learned and strategies for moving forward[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 22[2018-02-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5809840/>. DOI: 10.1186/s13045-018-0568-6.
- [20] LUTSIK M E, SEMNANI R T, DE PASCALIS R, et al. Inhibition of CD4(+)25+ T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide[J]. *Blood*, 2005, 105(7): 2862-2868. DOI:10.1182/blood-2004-06-2410.
- [21] SANGIOLO D. Cytokine induced killer cells as promising immunotherapy for solid tumors[J/OL]. *J Cancer*, 2011, 2: 363-368 [2020-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3119405/>. DOI:10.7150/jca.2.363.
- [22] INTRONA M, CORRENTI F. Innovative clinical perspectives for CIK cells in cancer patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 358 [2020-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5855580/>. DOI:10.3390/ijms19020358.
- [23] SHRIMALI R K, YU Z, THEORET M R, et al. Antiangiogenic agents can increase lymphocyte infiltration into tumor and enhance the effectiveness of adoptive immunotherapy of cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(15): 6171-6180. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0153.
- [24] DE BROT S, NTKEIM A, CARDENAS R, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor in prostate cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, 22(3): 107-123. DOI:10.1530/ERC-15-0123.
- [25] SOARES K C, RUCKI A A, WU A A, et al. PD-1/PD-L1 blockade together with vaccine therapy facilitates effector T-cell infiltration into pancreatic tumors[J]. *J Immunother*, 2015, 38(1): 1-11. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000062.

[收稿日期] 2020-09-06

[修回日期] 2020-10-18

[本文编辑] 韩丹