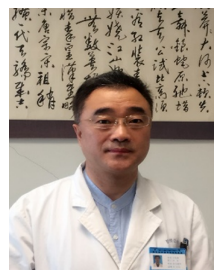


DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.08.001

· 专家论坛 ·

精准肿瘤医学之实践：靶向肿瘤免疫微环境

吴思雯, 刘宝瑞(南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心 暨 南京大学 临床肿瘤研究所, 江苏 南京 210008)



刘宝瑞 主任医师、教授、博士生导师, 美国MD Anderson Cancer Center 博士后, 南京大学医学院附属鼓楼医院副院长、肿瘤中心主任, 南京大学临床肿瘤研究所所长。兼任中国抗癌协会肿瘤整合分会副主委、中国生物医学工程学会肿瘤靶向治疗技术分会名誉主委、江苏省医学会肿瘤化疗与生物治疗分会主委等。主要从事消化系统肿瘤的个体化药物治疗及靶向免疫治疗, 先后主持国家自然科学基金项目8项(含国际合作研究重大项目和重点项目各1项)。获国家发明专利10项, 获中华医学科技二、三等奖和教育部科技进步二等奖等多个奖项。主编《临床肿瘤学》等学术专著5部, 以第一或通信作者身份发表SCI论文百余篇。

[摘要] 近年来, 肿瘤免疫治疗技术的发展为拓宽精准肿瘤医学领域做出了巨大贡献。免疫微环境是影响免疫治疗效果的重要因素, 其在肿瘤进展和动员抗肿瘤免疫方面都有不可忽视的作用。针对肿瘤免疫微环境的免疫性放疗、免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗和免疫细胞治疗等手段已在临床研究中取得了很多成果, 但其临床疗效仍有待提高。本文在介绍肿瘤免疫微环境的组成和特征的基础上, 从临床应用的角度阐述针对目前靶向肿瘤免疫微环境的治疗手段可行的优化策略。

[关键词] 精准肿瘤医学; 肿瘤免疫微环境; 肿瘤免疫治疗

[中图分类号] R730.51; R730.54; R730.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)08-0769-06

Practice of precision oncology: targeting the tumor immune microenvironment

WU Siwen, LIU Baorui (The Comprehensive Cancer Centre of Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University & Clinical Cancer Institute of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

[Abstract] In recent years, the development of tumor immunotherapy technology has made great contributions to broadening the field of precision tumor medicine. The immune microenvironment, which is an important factor that affects the treatment efficacy of immunotherapy, plays an indispensable role in tumor progression and mobilization of anti-tumor immunity. Immunity radiotherapy, immune checkpoint inhibitors, tumor vaccines, immune cell therapy, and other methods for the tumor immune microenvironment have achieved many results in clinical research, but their clinical efficacy still needs to be improved. This review introduces the composition and characteristics of the tumor immune microenvironment and expound the feasible optimization strategies for the current treatments targeting the immune microenvironment from the perspective of clinical application.

[Key words] precision oncology; tumor immune microenvironment (TIME); cancer immunotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(8): 769-774. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.08.001]

恶性肿瘤的治疗通常以肿瘤细胞为直接靶标, 如化疗药物和针对突变而设计的分子靶向药物, 均发挥了重要的抗肿瘤作用。近年来, 免疫治疗在抗肿瘤临床应用中展现出巨大的发展潜力。随着免疫治疗技术的发展, 人们发现利用免疫学原理抑制肿瘤进展的过程非常复杂, 涉及因素众多, 其中肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)因素是影响治疗效果的重要环节^[1]。因此, 深入研究TIME中的各种免疫细胞及因子的成分及其作用的内在机制, 并从中寻找有利于提高免疫系统抗肿瘤能力的措施具有十分重要的意义。本文将在介绍TIME的组成与特点的基础上, 阐述靶向TIME的几项关键免疫治疗技术临床应用的现状与

挑战, 并探寻临床可及的优化方案, 以期为提高临床疗效提供切实可行的措施。

1 TIME的组成与特点

TIME中始终存在着抗肿瘤免疫和免疫抑制两种

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81930080)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81930080)

[作者简介] 吴思雯(2001—), 女, 临床医学八年制本科生, 主要从事肿瘤免疫治疗研究, E-mail: medwsw@163.com

[通信作者] 刘宝瑞(LIU Baorui, corresponding author), E-mail: baoruiliu@nju.edu.cn

力量的彼此制衡,适应性免疫和固有免疫所涉及的各种免疫细胞、细胞因子、表面受体均参与了TIME的构建。肿瘤细胞通过与TIME中各成分直接或间接接触的方式持续动态地塑造周围环境,形成具有肿瘤免疫抑制性的微环境,使其得以逃避宿主免疫监视并增强侵袭转移能力。

1.1 适应性免疫

参与抗肿瘤适应性免疫的主力军是T淋巴细胞,主要包括抗肿瘤的细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)和促进肿瘤发展的调节性T(Treg)细胞。CTL作为抗肿瘤免疫的主要成员,可识别肿瘤细胞表面的抗原-MHC I类复合物,分泌颗粒酶、穿孔素等清除肿瘤细胞。然而在肿瘤背景下,免疫抑制性细胞因子(如IL-10、IL-4、CX3CL等)和负性共刺激分子(如PD-1/PD-L1、CTLA-4/CD80/CD86等)极大地限制了CTL的增殖与活性^[2],甚至可协同肿瘤细胞外基质将CTL排斥在肿瘤实质外,使其无法接触肿瘤细胞^[3]。而Treg细胞可产生免疫抑制性细胞因子(如TGF- β 和IL-10)以及CTLA-4,阻碍CTL的活化与扩增^[4]。

1.2 固有免疫

除了适应性免疫,固有免疫也是机体抗肿瘤免疫的重要一环,其中在肿瘤免疫过程中发挥重要作用的细胞:(1)DC,其能够交叉提呈肿瘤抗原,激活引流淋巴结的T细胞,是抗肿瘤免疫的中枢调节器^[1]。TIME中的DC上调共抑制分子B7-H3,致使T细胞无法被激活。DC还可产生TGF- β 诱导CD4⁺T细胞分化成CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺的Treg细胞。(2)MDSC,其既能通过调节巨噬细胞产生细胞因子的水平抑制固有免疫反应,又能通过表达高水平的精氨酸酶、iNOS和ROS直接抑制T细胞功能,并在肿瘤特异性T细胞激活后,在IFN- γ 与IL-10的作用下诱导Treg细胞产生,抑制适应性免疫反应^[5]。(3)肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM),其分为抗肿瘤的M1型和促瘤生长的M2型。新生肿瘤组织TIME中以M1型为主,随着肿瘤进展,在IL-4、IL-10等作用下TAM逐渐向M2型发展,M2型TAM通过刺激肿瘤相关血管生成、促进肿瘤细胞转移、侵袭以及抑制T细胞增殖和活性,进一步促进肿瘤恶性进展^[6]。(4)NK细胞,其依赖其表面的活化受体和抑制性受体识别癌症相关配体,进而直接杀伤肿瘤细胞。肿瘤组织中,Treg细胞分泌TGF- β 以改变NK细胞表面趋化因子受体数量和种类,减少激活性受体的表达,削弱活化信号的优势,使NK细胞无法被激活^[7]。

因此,减少TIME中抑制性免疫细胞的募集、抑制其免疫活性以及降低免疫抑制性细胞因子和表面受

体的表达水平和功能等策略均可以增强抗肿瘤免疫力量,有效遏制肿瘤进展。

2 靶向TIME的精准医疗

2.1 免疫性放疗

放疗在肿瘤免疫调节方面有着不可忽视的作用。合理的局部放疗可以上调促炎免疫细胞和生物因子的表达以重塑TIME,并能够在破坏肿瘤细胞DNA的同时诱导释放具有免疫原性的肿瘤抗原,进而刺激CTL活化,发挥原位疫苗作用^[8]。放射域内TIME各组分的改变还可经由血液循环带动远处病灶乃至全身抗肿瘤免疫的活化,产生远位效应^[9](abscopal effect)。但单纯的放射治疗容易诱导TIME过表达PD-1/PD-L1而引发免疫耐受,远位效应发生率并不高,且方案设计不当时易加重不良反应。因此,在临床上更应关心的是如何在兼顾安全性的同时提高免疫性放疗的有效性,这要求研究人员摸索更合适的照射剂量和间隔次数等参数,并积极尝试放疗与免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)、免疫佐剂等免疫疗法联合,实现共赢。

低剂量放疗(low-dose irradiation, LDI)的价值主要体现在重塑肿瘤微环境、改善T细胞归巢条件上,因此多采用与免疫细胞治疗联合的方案以提高免疫细胞浸润水平。多项研究表明^[10-11],在与TCR-T联合治疗实体瘤中,单次给予2 Gy照射时肿瘤区域CD8⁺T细胞/FOXP3⁺免疫抑制细胞比值最高,免疫效应细胞浸润程度最佳,且可诱导iNOS表达升高,促进TAM向M1表型极化。笔者团队^[12]也通过胃癌小鼠模型证实了2 Gy的LDI能够通过上调肿瘤细胞CXCL9和CXCL10的表达提高过继性T细胞向病灶迁移的能力,并在应用该方案的转移性胃癌患者身上观察到了TIME的改善和更高的T细胞浸润水平。

大分割放疗则倾向于刺激肿瘤抗原释放从而发挥原位疫苗效应,因此其与强化抗原提呈能力和T细胞反应性的免疫佐剂或ICI联用更合适。与CTLA-4单抗或PD-1单抗联用时,采用8 Gy \times 3 d的剂量可以有效引发患者被照射区和未照射区肿瘤消退,提高总反应率、延长中位无进展生存期^[13-14]。此外,6 Gy \times 5 d、12 Gy \times 1 d、10 Gy \times 1 d、12 Gy \times 2 d等策略在与免疫治疗联合应用时都能够产生不同程度的局部和全身抗肿瘤效应^[15-18]。

放疗联合免疫治疗的疗效除了受放疗方案的影响外,还取决于免疫治疗的给药时间和顺序。CD40激动剂、TLR激动剂等佐剂通过激活APC提呈抗原或增强T细胞功能来提高肿瘤免疫反应率,因此应当使其药物浓度峰值与放疗引发的免疫原性抗原释放峰

值相一致,才能最好地发挥抗癌效应。

2.2 ICI

ICI在肿瘤免疫治疗的发展中具有里程碑式意义。自2011年第一个靶向CTLA-4的单抗药物伊匹单抗(ipilimumab)获美国FDA批准应用于晚期黑色素瘤治疗后,阻断CTLA-4和PD-1/PD-L1信号转导的ICI在越来越多的实体瘤临床治疗中取得了令人振奋的成果,成为应用最广泛的肿瘤免疫治疗药物^[19-22]。但单独使用一种ICI仅在具有高微卫星不稳定性或错配修复缺陷的肿瘤患者群体中展现出持续性疗效^[23-24],故大部分肿瘤患者仍无法从中获益。因此,如何提高ICI的疗效成为了亟待解决的问题。PD-1抗体与CTLA-4抗体、抗血管生成药物、分子靶向药物、传统化疗等联用比单一用药更有可能使患者获益,是未来研究的重点方向。

2.2.1 双ICI PD-1抗体作用于T细胞效应阶段,而CTLA-4抗体则作用于APC诱导T细胞活化阶段,因此两者联合使用可能会获得更佳的疗效。POSTOW等^[25]在一项纳武单抗(nivolumab)联合伊匹单抗治疗晚期黑色素瘤的随机双盲临床试验中发现,两药联用组的客观缓解率为61.1%(44/72),而伊匹单抗单药治疗组仅为10.8%(4/37)。另一项采用纳武单抗联合伊匹单抗治疗IV期或复发性非小细胞肺癌的III期临床试验^[26]也表明,ICI联合治疗法可有效延长总生存期,且与患者PD-1表达水平无关。

2.2.2 联合抗血管生成药物 肿瘤新生血管系统缺氧、酸中毒及高渗漏性的特点加剧了TIME的免疫抑制作用。因此,通过抑制VEGF和PDGF通路修剪掉异常的新生血管,使肿瘤血管结构和功能暂时趋于正常化,提高肿瘤组织氧供水平和药物浓度,可以改善TIME,更好地发挥ICI的疗效^[27]。2016年,WALLIN等^[28]用PD-L1抗体阿替利珠单抗(atenzolizumab)联合VEGF抗体贝伐珠单抗(bevacizumab)治疗转移性肾细胞癌患者,发现联合治疗组患者肿瘤特异性T细胞浸润数量显著增加,CX3CL1和MHC-I类分子水平也明显升高。

2.2.3 联合HER2抗体 研究显示^[29, 30],HER2抗体如曲妥珠单抗(trastuzumab)可与肿瘤组织的巨噬细胞、NK细胞表面的Fc受体结合,诱发免疫效应细胞对肿瘤细胞的直接杀伤反应。此外,临床试验^[31]发现,在接受化疗联合曲妥珠单抗或帕妥珠单抗(pertuzumab)新辅助治疗的417例乳腺癌女性中,患者体内编码CTLA-4和PD-L1的基因表达水平越高,其临床预后越差,提示或可联用HER2抗体和ICI来提高抗肿瘤疗效。CATENACCI等^[32]采用PD-1抗体帕博利珠单抗(pembrolizumab)联合HER2抗体

margetuximab治疗HER2阳性胃食管腺癌,证实了HER2抗体联合ICI的有效性。

2.2.4 联合传统化疗 大量研究结果^[33-36]表明,化疗药物如奥沙利铂、顺铂、紫杉醇等可以提高TIME中DC和CTL的数量和活力,降低MDSC、Treg细胞、M2型TAM的比例,并促进肿瘤细胞MHC-I类分子的表达和肿瘤抗原的释放,实现“冷肿瘤”向“热肿瘤”的转变,逆转免疫耐受;与此同时,化疗导致的CTL浸润增加也带动了肿瘤细胞或肿瘤免疫细胞表面PD-L1表达量上升。因此,化疗是PD-1/PD-L1抗体联合用药的一个较佳选择,两者组合能够增强TIME的免疫原性和疗效的持续性,该策略在一些临床试验中也表现出较好的效果^[37-38]。

2.3 肿瘤疫苗

2.3.1 新抗原疫苗 肿瘤抗原的释放是启动机体抗肿瘤免疫应答的第一步。肿瘤抗原可分为在正常组织中同样存在的肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)、仅在肿瘤和睾丸组织表达的癌睾抗原(cancer-testis antigen, CTA)以及肿瘤特异性新抗原(neoantigen)^[39]。其中,新抗原由肿瘤突变或病毒感染产生,特异性最好且免疫原性强,是疫苗最理想的抗原靶标。近年来,发表在《自然》《细胞》《科学》等顶级期刊上的临床试验^[40-43]结果表明,在高突变负荷肿瘤中,接种新抗原疫苗可以提高肿瘤组织新抗原特异性T细胞水平,甚至可发生表位扩散,诱导更广泛的抗肿瘤T细胞亚群扩增,推动TIME向免疫活化状态转变。但新抗原疫苗策略仍存在抗原提呈效率不高、疫苗接种后抗肿瘤活性较低、疫苗激活的免疫反应不够持久等缺陷。欲解决这些问题,除了可以添加佐剂加强免疫反应,优化载药平台也是提高疫苗稳定性和有效性的关键。因此,笔者团队采用纳米粒子作为新抗原疫苗投递平台,显著提高了疫苗的靶向性、免疫原性和稳定性,并纳入了25例IIIB或IIIC期胃癌患者进行相应临床试验,结果显示,患者复发时间大部分得到延迟,无进展生存期达到或超过1年者占比高达96%(资料待发)。

2.3.2 原位疫苗 不同于全身给药,原位疫苗旨在对肿瘤所在区域进行改造,直接改变肿瘤免疫抑制微环境,实现精准激活免疫和降低全身不良反应的双重目标。原位疫苗一方面可通过免疫性放疗促进肿瘤细胞主动释放特异性抗原,提高肿瘤免疫原性^[8];另一方面则可采用瘤内注射药物的方式促进抗原提呈和T细胞增殖活化,增强免疫应答能力^[44]。目前常见的原位疫苗瘤内注射方案:(1)利用病原体可激发局部炎症防御反应的特性,将改造后的细菌或

溶瘤病毒直接注入肿瘤内,通过靶向肿瘤模式识别受体来增强抗肿瘤免疫反应^[45]; (2)瘤内局部给予ICI^[46]、免疫细胞^[47](如DC、CAR-T),提高肿瘤部位药物浓度的同时,减轻对正常组织免疫平衡的干扰,降低免疫相关不良事件发生率; (3)通过局部注射促炎细胞因子制剂^[48](如GM-CSF、IL-2)、TLR激动剂^[49](如Poly-ICIC、G100)等免疫佐剂或使用质粒DNA/RNA疫苗^[50]在瘤内编码产生更多促炎细胞因子,助力抗肿瘤免疫应答。考虑到放疗和瘤内注射同为原位疫苗最主要的两大方法,两者联合后或可将原位疫苗的作用发挥到极致。笔者团队将TLR和 α OX40Ab作为新型原位疫苗进行瘤内注射,并与大分割放疗及全身给予PD-1单抗法联用,以期降低肿瘤低免疫原性导致的对肿瘤治疗效果的抑制,前期研究已取得令人满意的结果(资料待发表)。

2.4 免疫细胞治疗

T细胞是机体抗肿瘤免疫最重要的效应细胞,利用基因编辑技术对T细胞进行改造,使其表面稳定表达CAR或可识别肿瘤抗原的TCR,从而使其拥有更强的靶向特异性和杀伤效应。多项临床试验^[51-52]证实了免疫细胞疗法的可行性。免疫细胞疗法虽已成为肿瘤免疫治疗极为重要的一个领域,而实体瘤微环境具有物理屏障、存在大量免疫抑制的细胞和生物分子、异常表达T细胞趋化因子等特点阻碍了T细胞浸润到肿瘤实质发挥效应,T细胞浸润的障碍成为免疫细胞疗法无法发挥预期疗效的重要原因。目前,提高肿瘤组织内免疫细胞浸润程度的方法主要包括: (1)在T细胞表面增加肿瘤组织高表达的趋化因子的受体,利用趋化因子受体与配体结合的天然倾向带动T细胞向癌灶迁移^[53]; (2)通过ICI、肿瘤疫苗、免疫佐剂等提高肿瘤免疫原性,降低免疫抑制细胞功能,逆转免疫耐受,从而提高肿瘤组织中T细胞的数量; (3)减少肿瘤纤维化程度、促进肿瘤血管正常化有助于削弱实体瘤物理屏障、促进T细胞在肿瘤部位停留并外渗,促进T细胞深入肿瘤组织^[3]; (4)在T细胞表面修饰双特异性抗体,一端靶向肿瘤抗原,一端通过CD3 β 结构与T细胞连接,起到桥梁牵引的作用,提高靶向特异性的同时增强T细胞效应功能^[54]。肿瘤靶向穿透肽iRGD(序列为CRGDKGPDC)的设计也采用了相似的思路。iRGD可与肿瘤血管内皮细胞表面的整合素受体结合,随后被蛋白酶水解成含有C端法则(C-end rule, CendR)基序的氨基酸,与肿瘤组织内高表达的神经纤毛蛋白1(neuropilin 1, NRP1)受体结合,实现靶向肿瘤组织、提高穿透能力的目标。笔者团队设计的DSPE-PEG-iRGD修饰的T细胞在前期体内外实验中也证实,iRGD修饰的T细胞具有

更强的肿瘤浸润能力^[55]。在此基础上,笔者课题组进一步改进iRGD修饰策略,用双特异性抗体BiTE类似思路作为iRGD、T细胞、肿瘤细胞间的桥梁,一旦与肿瘤抗原结合,BiTE就会诱导T细胞上的CD3聚集,促进T细胞活化、增殖及重新分化,更好地增强T细胞穿透和活化增殖能力^[56]。

3 结 语

肿瘤与TIME是一个密切联系且不可分割的整体,通过重塑健康的TIME,有望实现新一代肿瘤精准医疗的战略革新。靶向TIME的免疫治疗技术在临床前和临床试验中均已取得令人振奋的成果。此外,由于TIME组成复杂而又牵涉广泛因素,有多条通路参与肿瘤细胞的免疫逃逸和生长侵袭,因此联合多种靶向TIME不同组分的疗法更有利于发挥抗肿瘤功能。开发具有更好穿透和靶向能力的药物、更稳定的递药体系、更合理的联合方案、更简易快捷低成本的个体化检测手段才能实现对肿瘤及其TIME的精准打击,这是既往研究中总结出的经验教训,也是未来研究中需要努力的方向。相信靶向TIME的治疗方案能在将来不断实现突破,在临床应用中取得更理想的效果。

[参 考 文 献]

- [1] ALTORKI N K, MARKOWITZ G J, GAO D, et al. The lung microenvironment: an important regulator of tumour growth and metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(1): 9-31. DOI: 10.1038/s41568-018-0081-9.
- [2] WALDMAN A D, FRITZ J M, LENARDO M J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(11): 651-668. DOI: 10.1038/s41577-020-0306-5.
- [3] JOYCE J A, FEARON D T. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 74-80. DOI: 10.1126/science.aaa6204.
- [4] LI C, JIANG P, WEI S, et al. Regulatory T cells in tumor microenvironment: new mechanisms, potential therapeutic strategies and future prospects[J/OL]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 116 [2021-08-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32680511/>. DOI: 10.1186/s12943-020-01234-1.
- [5] TESI R J. MDSC: the most important cell you have never heard of [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40(1): 4-7. DOI: 10.1016/j.tips.2018.10.008.
- [6] GARRIDO-MARTIN E M, MELLOWS T W P, CLARKE J, et al. M1^{hot} tumor-associated macrophages boost tissue-resident memory T cells infiltration and survival in human lung cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000778 [2021-08-20]. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000778>. DOI: 10.1136/jitc-2020-000778.
- [7] RUSSICK J, TORSET C, HEMERY E, et al. NK cells in the tumor microenvironment: Prognostic and theranostic impact. *Recent*

- advances and trends[J/OL]. *Semin Immunol*, 2020, 48: 101407 [2021-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32900565/>. DOI:10.1016/j.smim.2020.101407.
- [8] HERRERA F G, BOURHIS J, COUKOS G. Radiotherapy combination opportunities leveraging immunity for the next oncology practice[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 65-85. DOI: 10.3322/caac.21358.
- [9] LIPPERT T P, GREENBERG R A. The abscopal effect: a sense of DNA damage is in the air[J/OL]. *J Clin Invest*, 2021, 131(9): JCI148274 [2021-08-20]. <https://www.jci.org/articles/view/148274>. DOI:10.1172/jci148274.
- [10] KLUG F, PRAKASH H, HUBER P E, et al. Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS⁺/M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(5): 589-602. DOI:10.1016/j.ccr.2013.09.014.
- [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] DU J, SU S, LI H, et al. Low dose irradiation increases adoptive cytotoxic T lymphocyte migration in gastric cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 5711-5716. DOI:10.3892/etm.2017.5305.
- [13] VANPOUILLE-BOX C, ALARD A, ARYANKALAYIL M J, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15618. DOI: 10.1038/ncomms15618.
- [14] THEELEN W S M E, PEULEN H M U, LALEZARI F, et al. Effect of pembrolizumab after stereotactic body radiotherapy vs pembrolizumab alone on tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: results of the PEMBRO-RT phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(9): 1276-1282. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.1478.
- [15] VANPOUILLE-BOX C, DIAMOND J M, PILONES K A, et al. TGFβ is a master regulator of radiation therapy-induced antitumor immunity [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(11): 2232-2242. DOI:10.1158/0008-5472.Can-14-3511
- [16] DENG L, LIANG H, BURNETTE B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(2): 687-695. DOI:10.1172/jci67313.
- [17] REITS E A, HODGE J W, HERBERTS C A, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(5): 1259-1271. DOI:10.1084/jem.20052494.
- [18] DEMARIA S, KAWASHIMA N, YANG A M, et al. Immune-mediated inhibition of metastases after treatment with local radiation and CTLA-4 blockade in a mouse model of breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(2 Pt 1): 728-734.
- [19] BORGHAEI H, PAZ-ARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627-1639. DOI: 10.1056/nejmoa1507643.
- [20] CAPDEVILA J, WIRTH L J, ERNST T, et al. PD-1 blockade in anaplastic thyroid carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(23): 2620-2627. DOI:10.1200/JCO.19.02727.
- [21] ASCIERTO P A, DEL VECCHIO M, MANDALÁ M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III B-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(11): 1465-1477. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30494-0.
- [22] PAZ-ARES L, DVORKIN M, CHEN Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1929-1939. DOI:10.1016/s0140-6736(19)32222-6.
- [23] DAUD A I, WOLCHOK J D, ROBERT C, et al. Programmed death-ligand 1 expression and response to the anti-programmed death 1 antibody pembrolizumab in melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(34): 4102-4109. DOI:10.1200/jco.2016.67.2477.
- [24] GOODMAN A M, KATO S, BAZHENOVA L, et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(11): 2598-2608. DOI:10.1158/1535-7163.mct-17-0386.
- [25] POSTOW M A, CHESNEY J, PAVLICK A C, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2006-2017. DOI:10.1056/nejmoa1414428.
- [26] HELLMANN M D, PAZ-ARES L, BERNABE CARO R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 2020-2031. DOI: 10.1056/NEJMoa1910231.
- [27] YI M, JIAO D, QIN S, et al. Synergistic effect of immune checkpoint blockade and anti-angiogenesis in cancer treatment [J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 60[2021-08-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30925919/>. DOI:10.1186/s12943-019-0974-6.
- [28] WALLIN J J, BENDELL J C, FUNKE R, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12624[2021-08-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27571927/>. DOI:10.1038/ncomms12624.
- [29] BEANO A, SIGNORINO E, EVANGELISTA A, et al. Correlation between NK function and response to trastuzumab in metastatic breast cancer patients[J/OL]. *J Transl Med*, 2008, 6: 25[2021-08-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485193/>. DOI: 10.1186/1479-5876-6-25.
- [30] KOHRT H E, HOUOT R, WEISKOPF K, et al. Stimulation of natural killer cells with a CD137-specific antibody enhances trastuzumab efficacy in xenotransplant models of breast cancer [J/OL]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6): 2595 [2021-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22326955/>. DOI: 10.1172/jci129688.
- [31] BIANCHINI G, PUSZTAI L, PIENKOWSKI T, et al. Immune modulation of pathologic complete response after neoadjuvant HER2-directed therapies in the NeoSphere trial[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(12): 2429-2436. DOI:10.1093/annonc/mdv395.
- [32] CATENACCI D V T, KANG Y K, PARK H, et al. Margetuximab plus pembrolizumab in patients with previously treated, HER2-positive gastro-oesophageal adenocarcinoma (CP-MGAH22-05): a single-arm, phase 1b-2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(8): 1066-1076. DOI:10.1016/s1470-2045(20)30326-0.
- [33] LIU P, ZHAO L, POL J, et al. Crizotinib-induced immunogenic cell

- death in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1486 [2021-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30940805/>. DOI:10.1038/s41467-019-09415-3.
- [34] HEINHUIS K M, ROS W, KOK M, et al. Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(2): 219-235. DOI:10.1093/annonc/mdy551.
- [35] VOLLMER T, SCHLICKEISER S, AMINI L, et al. The intratumoral CXCR3 chemokine system is predictive of chemotherapy response in human bladder cancer[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(576): eabb3735 [2021-08-20]. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb3735>. DOI: 10.1126/scitranslmed.abb3735.
- [36] PARK D S, ROBERTSON-TESSI M, LUDDY K A, et al. The goldilocks window of personalized chemotherapy: getting the immune response just right[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(20): 5302-5315. DOI:10.1158/0008-5472.can-18-3712.
- [37] HORN L, MANSFIELD A S, SZCZĘSNA A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(23): 2220-2229. DOI:10.1056/NEJMoa1809064.
- [38] YANG Y, WANG Z, FANG J, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC: a randomized, double-blind, phase 3 study (oncology pRogram by InnovENT anti-PD-1-11) [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(10): 1636-1646. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.07.014.
- [39] ZHAO Y, BALDIN A V, ISAYEV O, et al. Cancer vaccines: antigen selection strategy[J/OL]. *Vaccines*, 2021, 9(2): 85 [2021-08-20]. <https://doi.org/10.3390/vaccines9020085>. DOI:10.3390/vaccines9020085.
- [40] SAHIN U, DERHOVANESEAN E, MILLER M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer[J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 222-226. DOI:10.1038/nature23003.
- [41] OTT P A, HU Z, KESKIN D B, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma[J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 217-221. DOI:10.1038/nature22991.
- [42] KESKIN D B, ANANDAPPA A J, SUN J, et al. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase I b glioblastoma trial[J]. *Nature*, 2019, 565(7738): 234-239. DOI: 10.1038/s41586-018-0792-9.
- [43] HILF N, KUTTRUFF-COQUI S, FRENZEL K, et al. Actively personalized vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma[J]. *Nature*, 2019, 565(7738): 240-245. DOI:10.1038/s41586-018-0810-y.
- [44] MARABELLE A, KOHRT H, CAUX C, et al. Intratumoral immunization: a new paradigm for cancer therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(7): 1747-1756. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-13-2116.
- [45] GELETNEKY K, HAJDA J, ANGELOVA A L, et al. Oncolytic H-1 parvovirus shows safety and signs of immunogenic activity in a first phase I/II a glioblastoma trial[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(12): 2620-2634. DOI:10.1016/j.yymthe.2017.08.016.
- [46] HAMMERICH L, MARRON T U, UPADHYAY R, et al. Systemic clinical tumor regressions and potentiation of PD1 blockade with in situ vaccination[J]. *Nat Med*, 2019, 25(5): 814-824. DOI: 10.1038/s41591-019-0410-x.
- [47] YANG W J, ZHU G Z, WANG S, et al. In situ dendritic cell vaccine for effective cancer immunotherapy[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(3): 3083-3094. DOI:10.1021/acsnano.8b08346.
- [48] CLARK P A, SRIRAMANENI R N, JIN W J, et al. In situ vaccination at a peripheral tumor site augments response against melanoma brain metastases[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000809 [2021-08-20]. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000809>. DOI:10.1136/jitc-2020-000809.
- [49] KHALIL D N, SUEK N, CAMPESATO L F, et al. In situ vaccination with defined factors overcomes T cell exhaustion in distant tumors[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(8): 3435-3447. DOI: 10.1172/jci128562.
- [50] BURKART C, MUKHOPADHYAY A, SHIRLEY S A, et al. Improving therapeutic efficacy of IL-12 intratumoral gene electrotransfer through novel plasmid design and modified parameters[J]. *Gene Ther*, 2018, 25(2): 93-103. DOI: 10.1038/s41434-018-0006-y.
- [51] MORGAN R A, DUDLEY M E, WUNDERLICH J R, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes[J]. *Science*, 2006, 314(5796): 126-129. DOI: 10.1126/science.1129003.
- [52] BROWN C E, ALIZADEH D, STARR R, et al. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(26): 2561-2569. DOI: 10.1056/nejmoa1610497.
- [53] KERSHAW M H, WANG G, WESTWOOD J A, et al. Redirecting migration of T cells to chemokine secreted from tumors by genetic modification with CXCR2[J]. *Hum Gene Ther*, 2002, 13(16): 1971-1980. DOI:10.1089/10430340260355374.
- [54] KLINGER M, BENJAMIN J, KISCHEL R, et al. Harnessing T cells to fight cancer with BiTE® antibody constructs--past developments and future directions[J]. *Immunol Rev*, 2016, 270(1): 193-208. DOI:10.1111/imr.12393.
- [55] DING N, ZOU Z, SHA H, et al. iRGD synergizes with PD-1 knockout immunotherapy by enhancing lymphocyte infiltration in gastric cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1336 [2021-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30902997/>. DOI: 10.1038/s41467-019-09296-6.
- [56] ZHOU S J, MENG F Y, DU S Y, et al. Bifunctional iRGD-anti-CD3 enhances antitumor potency of T cells by facilitating tumor infiltration and T-cell activation[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(5): e001925 [2021-08-20]. <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2020-001925>. DOI:10.1136/jitc-2020-001925.

[收稿日期] 2021-08-27

[修回日期] 2021-09-05

[本文编辑] 黄静怡, 沈志超