

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.09.012

新型冠状病毒肺炎疫情下的肿瘤免疫治疗的研究进展

Research progress on tumor immunotherapy in the epidemic of COVID-19

张建锋^a综述;孟泽松^a,王贵英^{a,b}审阅(河北医科大学 a.第四医院 外二科; b.第三医院 胃肠外科,河北 石家庄 050011)

[摘要] 目前,新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)疫情仍在世界范围内肆虐,其传染性强、病情进展迅速,造成了重大的生命与财产损失,已成为国际上最受关注的严重突发公共卫生事件。恶性肿瘤患者由于免疫力低下成为COVID-19的重点高危人群,其罹患COVID-19的风险高,感染后的重症和死亡的风险高、预后差。但是,目前抗肿瘤相关治疗尤其是肿瘤免疫治疗与COVID-19的关系仍不明确。因此,了解COVID-19肿瘤患者的临床特征,阐明COVID-19感染与肿瘤免疫学及免疫治疗的关系,制定COVID-19疫情下的肿瘤免疫治疗策略,已成为亟待解决的问题。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎(COVID-19);新型冠状病毒(2019-nCoV);肿瘤;免疫治疗

[中图分类号] R563.1; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)09-0942-05

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)是由新型冠状病毒(2019-novel coronavirus, 2019-nCoV)感染引起的急性呼吸道传染病,至今国际疫情防控形势仍然十分严峻。2019-nCoV感染患者的主要临床表现为发热、咳嗽、呼吸困难,也有些病例以腹泻、头痛、嗅觉丧失等非典型症状为主^[1]。虽然多数患者症状轻微,但仍有部分患者会发展为重症肺炎和多器官功能衰竭,并最终死亡。有研究结果^[2]表明,COVID-19患者病情的演变与机体免疫力密切相关。截止2021年9月6日,全球已向世界卫生组织^[3]报告了22 053 227例COVID-19确诊病例,包括4 565 483例死亡病例。美国疾病控制和预防中心^[4]研究发现,肿瘤患者是COVID-19的高风险人群。与非肿瘤COVID-19患者相比,肿瘤COVID-19患者的病情更加严重、病死率更高^[5]。鉴于肿瘤患者治疗的特殊性和COVID-19的免疫学特点,阐明COVID-19与肿瘤治疗的关系,尤其是与肿瘤免疫治疗的关系对于提高COVID-19疫情期间肿瘤患者的免疫治疗疗效至关重要。

1 COVID-19肿瘤患者的临床特征

1.1 肿瘤患者感染COVID-19的风险和预后

肿瘤患者是感染COVID-19的高危人群,由于患者相对高龄、肿瘤消耗或抗癌治疗导致机体处于免疫抑制状态,增加其易感性。一项临床研究^[4]分析了2020年3月29日至5月8日COVID-19感染的23 266例肿瘤患者和1 784 293例非肿瘤患者的资料,发现肿瘤患者COVID-19检测呈阳性的风险较非肿瘤患者增加了60%,其中高龄(>65岁)和男性肿瘤患者感染COVID-19的风险更高。YU等^[6]对武汉大学医院

1 524例肿瘤患者资料进行回顾性分析,发现肿瘤患者感染COVID-19的风险更高,而非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和年龄在60岁以上的肿瘤患者是感染COVID-19的高危因素。

肿瘤患者感染COVID-19后,由于机体抵抗力低下,使得COVID-19的症状更为严重,病情迅速恶化。LIANG等^[7]收集了截至2020年1月31日中国575家医院1 519例COVID-19患者的资料,其中18例(1.2%)为肿瘤患者。进一步分析发现,18例肿瘤患者中有7例(38.9%)出现重症肺炎,需行辅助通气治疗,而非肿瘤患者中仅有124例(8.2%)出现重症肺炎,表明肿瘤患者发生重症肺炎的风险高于非肿瘤患者($P<0.01$)。研究^[8]表明,与一般人群相比,肿瘤患者死于COVID-19的风险更高。一项来自土耳其的单中心回顾性研究^[9]显示,感染COVID-19的非肿瘤患者病死率为1.51%,而肿瘤患者的病死率达到23.9%。另一项来自美国路易斯安那州的多中心回顾性研究^[10]表明,COVID-19非肿瘤组患者病死率为8.7%,而COVID-19肿瘤患者病死率为21.2%。MEHTA等^[11]报告了纽约COVID-19肿瘤患者的病死率,2020年3月18日至4月8日共确诊COVID-19的

[基金项目] 河北省自然科学基金资助项目(No. H2020206485);河北省医学科学研究课题计划资助项目(No. 20210134)。Project supported by the Natural Science Foundation of Hebei Province (No. H2020206485), and the Medical Science Research Project of Hebei Province (No. 20210134)

[作者简介] 张建锋(1986—),男,硕士,主治医师,主要从事胃肠肿瘤的基础与临床研究,E-mail: zhangjianfengys@163.com

[通信作者] 王贵英(WANG Guiying, corresponding author),博士,主任医师、教授,博士生导师,主要从事消化系统肿瘤的临床与基础研究,E-mail: 13932186739@139.com

恶性肿瘤患者 218 例, 61 例 (28.0%) 肿瘤患者死于 COVID-19, 其中血液系统恶性肿瘤病死率为 37.0% (20/54), 实体瘤病死率为 25.0% (41/164)。在实体瘤中, 54.5% 的患者 (6/11) 为肺癌患者。患者病死率与高龄和合并基础疾病显著相关。

1.2 肿瘤免疫治疗对感染 COVID-19 的影响

多项研究结果^[11-12]表明, 肿瘤患者是 COVID-19 的易感人群, 且重症和病死率较高。然而, 关于肿瘤相关治疗是否会加剧感染 COVID-19 的风险、促进 COVID-19 病情进展尚有争议。美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC) 的一项研究^[13]共纳入 423 例 COVID-19 的肿瘤患者, 其中 7 例患者接受了免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 治疗, 分析发现年龄 >65 岁、有吸烟史和合并慢性病的患者感染 COVID-19 后住院率和重症率较高。值得注意的是, 接受免疫治疗 [主要是程序性死亡蛋白-1/程序性死亡蛋白-配体 1 抑制剂 (programmed cell death-1/programmed cell death ligand-1, PD-1/PD-L1)] 的患者感染 COVID-19 后重症发生率显著高于其他肿瘤患者, 而且与年龄和肿瘤类型无关。DAI 等^[14]在 105 例肿瘤患者的前瞻性队列研究中发现, 与其他肿瘤治疗方式相比, 在过去 40 d 内接受免疫治疗的 6 例患者重症发生率和病死率更高。BONOMI 等^[15]也报道了 1 例 IV 期肺腺癌患者, 使用抗 PD-1 药物纳武单抗 (nivolumab) 治疗 5 年, 病情稳定, 而在 COVID-19 确诊后 5 d 内死于重症肺炎。ROBILOTTI 等^[13]发现, 在 COVID-19 确诊的肿瘤患者中, 约 40.0% (169/423) 入院治疗, 20.1% (85/423) 发展为严重呼吸道疾病, 9.0% 的患者 (38/423) 死亡。进一步分析发现, 高龄 (>65 岁) 和最近 3 个月内使用过 ICI 是患者需要接受住院治疗和发生不良预后的预测因素, 而患者在 30 d 内进行化疗和行手术治疗不是肿瘤患者出现不良预后的高危因素。也有研究^[12]表明, 最近 30 d 的抗肿瘤治疗 (包括化疗、放疗和免疫治疗) 也与死亡风险增加相关。

有研究^[16-18]发现, 在感染 COVID-19 的肿瘤患者中, 应用免疫治疗与否与患者感染以及死亡的发生风险无明显相关性。一项接受全身抗肿瘤治疗的 COVID-19 患者的荟萃分析结果^[16]表明, 在 COVID-19 确诊前 30 d 内接受化疗的患者死亡风险增加, 而接受靶向药物和免疫治疗等其他抗肿瘤治疗方式的患者未见不良影响。与此同时, 在另一项来自 MSKCC 的 69 例肺癌患者的研究^[17]中, 尽管 COVID-19 的严重程度和病死率很高, 但在进行多因素分析后, 未发现 PD-1 阻断治疗与 COVID-19 的严

重程度之间存在关联。GARASSINO 等^[18]研究报告的 200 例胸部肿瘤患者的早期结果发现, 包括化疗和免疫治疗在内的系统治疗并不影响 COVID-19 患者的生存。英国冠状病毒肿瘤监测机构对全国 55 个癌症中心的 800 例 COVID-19 患者进行了前瞻性研究^[5], 发现近期接受化疗的肿瘤患者 (COVID-19 发病 4 周内) 与未接受化疗的患者相比, 病死率未见上升。进一步综合年龄、性别和合并疾病因素后行多因素分析发现, 免疫治疗对感染 COVID-19 的肿瘤患者病死率无显著影响。

上述研究结果表明, 肿瘤患者更易受到 COVID-19 爆发流行的影响, 其中血液系统肿瘤、肺癌或发生远处转移 (IV 期) 的肿瘤患者发生严重不良事件的机率较高。而肿瘤相关治疗是否会加剧感染 COVID-19 风险的大型研究证据仍然有限, 肿瘤治疗是否会导致患者病情加重甚至死亡目前尚存在争议, 还需大规模的临床试验进行验证和分析。

2 COVID-19 与肿瘤免疫的关系

2.1 2019-nCoV 感染的免疫学机制

2019-nCoV 造成肺损伤的分子学基础是呼吸道和肺泡上皮细胞表达大量的血管紧张素转化酶 2^[19]。病毒感染能够促进 I 型干扰素合成并激活下游信号通路, 触发细胞吞噬、DC 成熟和免疫细胞趋化聚集, 与 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞协同清除病毒^[20]。2019-nCoV 是细胞内寄生的非细胞型病毒, 细胞免疫在抗病毒过程中发挥主要作用。若抗病毒过程中仅诱发局部炎症反应, 则症状轻微。一项关于 COVID-19 重症患者的研究结果^[21]表明, 循环促炎因子 (IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-21、G-CSF、IP-10、MCP-1、MIP-1A 和 TNF) 表达水平显著升高。这种免疫细胞超活化形成的“细胞因子风暴”可导致肺组织和细胞内液体的积累, 造成弥漫性肺泡损伤, 最终导致呼吸衰竭。COVID-19 患者的组织病理学表现为水肿、免疫细胞浸润等非特异性炎症反应, 同时也伴有严重的肺泡上皮细胞变性和损伤^[22]。此外, 2019-nCoV 还可以作用于淋巴细胞, 尤其是 T 淋巴细胞。淋巴细胞减少是 COVID-19 患者最常见的特征之一, 可直接抑制机体的抗病毒能力, 促进病毒复制与传播^[23]。一项回顾性分析^[24]发现, 在 452 例 COVID-19 患者中, 重症患者的淋巴细胞数量、C-反应蛋白、降钙素原和循环细胞因子表达水平均低于非重症患者。基于这些研究结果, 笔者认为免疫细胞超活化和 T 细胞耗竭在 2019-nCoV 感染中发挥了重要作用。由此可见, 2019-nCoV 感染的特点是持续的 T 细胞激活导致免

疫失衡,而不是T细胞失活。

2.2 肿瘤免疫学特点与 COVID-19 的关系

免疫系统在肿瘤发生发展过程中发挥着重要作用。根据免疫监视理论,免疫系统对机体进行连续监测,能够及时识别并消灭潜在的致癌细胞。因此,癌细胞必须拥有逃避免疫系统监视的能力才能避免被清除。肿瘤相关炎症通过向肿瘤细胞提供生长因子、促血管生成因子和细胞外基质修饰蛋白诱导肿瘤发生,并促进肿瘤细胞增殖和转移^[25]。由此可见,肿瘤是机体免疫缺陷导致的后果,这也支持了肿瘤患者感染 COVID-19 风险更高的观点。同时,某些肿瘤相关治疗会进一步增加这种风险:细胞毒性化疗和骨定向放疗均能导致白细胞计数减少,使得机体感染病原微生物的风险增加。此外,长期大量使用皮质类固醇激素会对肿瘤患者的中性粒细胞功能、体液和细胞免疫产生不良影响,增加机体患 COVID-19 的风险^[26]。

近年来,随着 ICI 在恶性黑色素瘤、NSCLC、结直肠癌等肿瘤治疗中的广泛应用,免疫治疗已成为肿瘤治疗的新趋势。免疫检查点主要位于 T 细胞或肿瘤细胞表面,通过与 T 细胞相结合,抑制 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,从而降低免疫系统识别和杀伤肿瘤细胞的能力^[27]。而 ICI 可以阻断这一通路,部分恢复 T 细胞的功能,使免疫细胞恢复继续杀伤肿瘤细胞的功能,通过机体自身免疫系统来消灭肿瘤细胞。但是,ICI 尤其是临床中常用的 PD-1/PD-L1 抗体在抗肿瘤的同时也会引起免疫相关不良事件 (immune-related adverse event, irAE)。irAE 的发生机制尚不明确,ICI 因解除免疫系统抑制状态而调节 T 细胞活性造成的免疫系统过度激活是目前公认的机制^[28]。研究^[29]表明,irAE 发生率与免疫治疗的更佳疗效呈正相关关系,提示过度的免疫应答不仅可以杀伤肿瘤,对人体也有不同程度的伤害。严重自身免疫性肺炎与 COVID-19 具有相似的临床和病理模式,包括 T 细胞或巨噬细胞的过度活化和细胞因子的释放^[30]。此外,据推测,ICI 引起的初始肺损伤可能会增加 COVID-19 发展为重症肺炎的风险^[31]。

以上研究结果表明,接受免疫治疗肿瘤患者的免疫系统与 COVID-19 之间的关系是十分复杂的。当机体免疫系统增强时,免疫系统对于肿瘤细胞和 COVID-19 发挥正向作用还是负向作用仍需深入研究。

3 COVID-19 疫情下的肿瘤免疫治疗建议

在 COVID-19 大流行期间,对于接受免疫治疗肿瘤患者的管理措施不断改进,出现了多种指导方案

和临床建议。irAE 和 COVID-19 临床表现具有一定的相似性。有研究^[32]比较了接受 ICI 治疗患者的 irAE 和 COVID-19 患者的症状和体征,结果发现 COVID-19 患者的主要症状,即发热、呼吸困难、咳嗽和腹泻,与接受 ICI 治疗患者的 irAE 症状有所重叠。因此,接受 ICI 治疗的肿瘤患者如果出现任何呼吸道症状(新出现的或恶化的咳嗽、流鼻涕、咽痛、充血、呼吸困难或影像学检查提示出现肺炎改变)或与 COVID-19 患者接触过的肿瘤患者,均应进行 2019-nCoV 核酸检测^[3]。

COVID-19 流行期间肿瘤患者免疫治疗的策略应将 COVID-19 流行范围、当地医疗机构能力、个人感染风险、肿瘤状况、患者共病、年龄和治疗特征考虑其中,是继续肿瘤免疫治疗还是暂时中断治疗仍然是一个有争议的话题。MAIO 等^[33]建议在 COVID-19 确诊的肿瘤患者中延迟 ICI 的使用,而在 2019-nCoV 核酸检测阴性肿瘤患者中可以启动或继续 ICI 治疗。同时,研究者指出治疗策略要根据肿瘤患者病情和疫情的形势而改变。在某些恶性肿瘤中,及时诊断和治疗是非常必要的,这对患者的生存期有很大的影响^[34-35]。而在其他早期阶段和疾病稳定阶段,选择定期复查、推迟肿瘤治疗或确定替代治疗可能是高危患者在 COVID-19 大流行期间的一种选择。对于 III 期 NSCLC 的免疫治疗可在新辅助放、化疗后延迟 6 周进行。可以适当延长免疫治疗间隔(派姆单抗由每 3 周一周期延长至每 6 周一周期,纳武单抗由每 2 周一周期延长至每 4 周一周期),延长期间建议定期复查胸部 CT,观察肿瘤变化情况。对于微卫星不稳定的结直肠癌,提倡高剂量免疫治疗,而不是细胞毒性化疗,延长免疫治疗给药间隔是首选^[36-37]。

重要的是,作为一项普遍建议,所有接受肿瘤免疫治疗的患者应继续接受治疗,尽管在抗肿瘤免疫治疗期间存在患 COVID-19 的风险。对于患 COVID-19 的晚期肿瘤患者,延迟治疗可能导致临床症状恶化、因复发而入院、疾病进展和预后较差等。

4 结 语

肿瘤患者患 COVID-19 及相关严重并发症的风险增加。在接受肿瘤免疫治疗的患者中,肿瘤处于活动期、高龄和有基础疾病的患者出现 COVID-19 相关并发症的风险似乎更大。尽管肿瘤免疫治疗已在多种恶性肿瘤的治疗中获得了令人鼓舞的结果,并通过发现新的靶标和新方法(例如联合疗法)提高了免疫治疗的效果并减少了 irAE,但基于目前已获得的临床数据,肿瘤免疫治疗是否会对 COVID-19 肿瘤

患者的预后产生负面影响尚有争议,亟待大规模的临床试验评估 COVID-19 疫情下肿瘤免疫治疗的安全性和有效性。

[参 考 文 献]

- [1] BAKOUNY Z, HAWLEY J E, CHOUEIRI T K, et al. COVID-19 and cancer: current challenges and perspectives[J/OL]. *Cancer Cell*, 2020, 38(5): 629-646[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7528740/>. DOI:10.1016/j.ccell.2020.09.018.
- [2] INDINI A, RIJAVEC E, GHIDINI M, et al. Coronavirus infection and immune system: an insight of COVID-19 in cancer patients [J/OL]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 153: 103059[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7347348/>. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103059.
- [3] World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard (EB/OL). <https://covid19.who.int/,2021-09-06>.
- [4] LEE K A, MA W J, SIKAVI D R, et al. Cancer and risk of COVID-19 through a general community survey[J/OL]. *Oncologist*, 2021, 26(1): e182-e185[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7460944/>. DOI:10.1634/theoncologist.2020-0572.
- [5] LEE L Y, CAZIER J B, ANGELIS V, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 395 (10241): 1919-1926. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31173-9.
- [6] YU J, OUYANG W, CHUA M L K, et al. SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China [J/OL]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(7): 1108-1110[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097836/>. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0980.
- [7] LIANG W H, GUAN W J, CHEN R C, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3): 335-337[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159000/>. DOI: 10.1016/S1470-2045 (20)30096-6.
- [8] KUDERER N M, CHOUEIRI T K, SHAH D P, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study [J/OL]. *Lancet*, 2020, 395(10241): 1907-1918[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255743/>. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9.
- [9] ERDAL G S, POLAT O, ERDEM G U, et al. The mortality rate of COVID-19 was high in cancer patients: a retrospective single-center study[J/OL]. *Int J Clin Oncol*, 2021, 26(5): 826-834[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7826293/>. DOI:10.1007/s10147-021-01863-6.
- [10] LUNSKI M J, BURTON J, TAWAGI K, et al. Multivariate mortality analyses in COVID-19: Comparing patients with cancer and patients without cancer in Louisiana[J]. *Cancer*, 2021, 127(2): 266-274. DOI:10.1002/cncr.33243.
- [11] MEHTA V, GOEL S, KABARRITI R, et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system [J/OL]. *Cancer Discov*, 2020, 10(7): 935-941[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7334098/>. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0516.
- [12] ADDEO A, FRIEDLAENDER A. Cancer and COVID-19: Unmasking their ties[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 88: 102041[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7831797/>. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102041.
- [13] ROBILOTTI E V, BABADY N E, MEAD P A, et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer[J/OL]. *Nat Med*, 2020, 26(8): 1218-1223[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7785283/>. DOI:10.1038/s41591-020-0979-0.
- [14] DAI M Y, LIU D B, LIU M, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multicenter study during the COVID-19 outbreak[J/OL]. *Cancer Discov*, 2020, 10(6): 783-791[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7309152/>. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422.
- [15] BONOMI L, GHILARDI L, ARNOLDI E, et al. A rapid fatal evolution of coronavirus disease-19 in a patient with advanced lung cancer with a long-time response to nivolumab[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(6): e83-e85[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270552/>. DOI:10.1016/j.jtho.2020.03.021.
- [16] YEKEDÜZ E, UTKAN G, ÜRÜN Y. A systematic review and meta-analysis: the effect of active cancer treatment on severity of COVID-19[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2020, 141: 92-104[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7538140/>. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.09.028.
- [17] LUO J, RIZVI H, EGGER J V, et al. Impact of PD-1 blockade on severity of COVID-19 in patients with lung cancers[J/OL]. *Cancer Discov*, 2020, 10(8): 1121-1128[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7416461/>. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0596.
- [18] GARASSINO M C, WHISENANT J G, HUANG L C, et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(7): 914-922[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7292610/>. DOI: 10.1016/S1470-2045 (20)30314-4.
- [19] WANG X S. Angiotensin-converting enzyme 2 connects COVID-19 with cancer and cancer immunotherapy[J/OL]. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13(3): 157-160[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7953344/>. DOI:10.4251/wjgo.v13.i3.157.
- [20] GOLDMAN J D, ASCIERTO P A. Perspectives on COVID-19 and cancer immunotherapy: a review series[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3): e002489[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7944412/>. DOI:10.1136/jitc-2021-002489.
- [21] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [22] BERSANELLI M. Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *Immunotherapy*, 2020, 12(5): 269-273[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7117596/>. DOI:10.2217/imt-2020-0067.
- [23] VARDHANA S A, WOLCHOK J D. The many faces of the anti-COVID immune response[J/OL]. *J Exp Med*, 2020, 217(6): e20200678[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7191310/>. DOI:10.1084/jem.20200678.
- [24] QIN C, ZHOU L Q, HU Z W, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan,

- China[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(15): 762-768. DOI:10.1093/cid/ciaa248.
- [25] PEZESHKI P S, REZAEI N. Immune checkpoint inhibition in COVID-19: risks and benefits[J/OL]. *Expert Opin Biol Ther*, 2021, 21(9):1173-1179 [2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7898453/>. DOI:10.1080/14712598.2021.1887131.
- [26] DONAHUE R N, MARTÉ J L, GOSWAMI M, et al. Interrogation of the cellular immunome of cancer patients with regard to the COVID-19 pandemic[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3): e002087[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7956734/>. DOI:10.1136/jitc-2020-002087.
- [27] PROCTOR D T, PATEL Z, LAMA S, et al. Identification of PD-L2, B7-H3 and CTLA-4 immune checkpoint proteins in genetic subtypes of meningioma[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(1): e1512943[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6287792/>. DOI:10.1080/2162402X.2018.1512943.
- [28] 白日兰, 郭寒菲, 崔久嵬. PD-L1 顺式互作网络及其对抗肿瘤免疫治疗的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(12): 1313-1318. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.12.01.
- [29] IOVINO L, THUR L A, GNJATIC S, et al. Shared inflammatory pathways and therapeutic strategies in COVID-19 and cancer immunotherapy[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(5): e002392 [2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8126446/>. DOI:10.1136/jitc-2021-002392.
- [30] 张珊, 李晓曼, 戴小斌. 肿瘤干细胞免疫逃逸机制及相关免疫疗法的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(7): 738-745. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.07.014.
- [31] TIAN S F, XIONG Y, LIU H, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies[J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(6): 1007-1014. DOI: 10.1038/s41379-020-0536-x.
- [32] CATANIA C, STATI V, SPITALERI G. Interstitial pneumonitis in the COVID-19 era: a difficult differential diagnosis in patients with lung cancer[J]. *Tumori*, 2021, 107(3): 267-269. DOI: 10.1177/0300891620951863.
- [33] MAIO M, HAMID O, LARKIN J, et al. Immune-checkpoint inhibitors for cancer therapy in the COVID-19 era[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(16): 4201-4205.1657.2020. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-1657.
- [34] ROGIERS A, PIRES D A, SILVA I, TENTORI C, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer treated with immune checkpoint inhibition[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(1): e001931[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7817383/>.DOI:10.1136/jitc-2020-001931.
- [35] VIVARELLI S, FALZONE L, TORINO F, et al. Immune-checkpoint inhibitors from cancer to COVID-19: A promising avenue for the treatment of patients with COVID-19 (Review) [J/OL]. *Int J Oncol*, 2021, 58(2): 145-157[2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7864014/>. DOI: 10.3892/ijo.2020.5159.
- [36] ANDRE T, SHIU K K, KIM T W, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(18_suppl): LBA4. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA4.
- [37] O'LEARY M P, CHOONG K C, THORNBLADE L W, et al. Management considerations for the surgical treatment of colorectal cancer during the global Covid-19 pandemic[J/OL]. *Ann Surg*, 2020, 272(2): e98-e105. [2021-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7373490/>. DOI:10.1097/SLA.0000000000004029.

[收稿日期] 2021-07-09

[修回日期] 2021-09-08

[本文编辑] 党瑞山