

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.01.013

消化系统恶性肿瘤免疫治疗的研究进展

Research progress on immunotherapy for malignant gastrointestinal cancers

马新平 综述; 韩双印 审阅(郑州大学人民医院 消化内科, 河南 郑州 450000)

[摘要] 消化系统恶性肿瘤是一类发病率高、侵袭性强、预后差的临床常见恶性肿瘤, 尽管传统的抗肿瘤疗法取得了很大进步, 但是多数患者的预后仍然较差。随着分子肿瘤学、肿瘤免疫学、抗体药物以及生物学技术的发展, 消化系统恶性肿瘤迎来免疫治疗的新时代。肿瘤免疫治疗应用免疫学原理, 通过激发和增强机体抗肿瘤免疫应答能力, 协同机体免疫系统杀伤肿瘤细胞并抑制肿瘤生长。免疫治疗具有肿瘤靶向杀伤、安全持久等特点, 以免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗、过继细胞疗法为代表的一系列免疫疗法在消化系统恶性肿瘤的临床前研究和临床试验中都显示出良好的应用前景, 有望成为主流的肿瘤治疗方法。了解消化系统恶性肿瘤免疫治疗现状, 熟知正在进行的临床试验及安全性和应对策略, 对提高肿瘤的临床治疗效果具有重要意义。

[关键词] 消化系统肿瘤; 免疫疗法; 免疫检查点抑制剂; 肿瘤疫苗; 过继细胞治疗; 疗效; 预后

[中图分类号] R735; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2022)01-0080-06

消化系统恶性肿瘤主要包括食管癌、胃癌、结直肠癌(colorectal cancer, CRC)、胰腺癌、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和胆道癌等, 是世界范围内最常见的癌症死亡原因^[1]。2020年, 全球有近600万例消化系统新发恶性肿瘤^[2]。虽然肿瘤治疗方法有较大提高, 消化系统恶性肿瘤致死率仍居高不下, 其中CRC、胃癌、HCC、食管癌分别位于癌症相关性死亡的第二位、第三位、第五位、第六位^[3-6]。因此, 寻找有效的肿瘤治疗手段急不可待。随着癌症基因组图谱、肿瘤免疫理论和生物学技术的进步, 肿瘤免疫治疗取得了突飞猛进的发展, 为消化系统恶性肿瘤的治疗带来了新的曙光。本文综述近年来消化系统恶性肿瘤免疫治疗的现状, 熟知正在进行的临床试验、安全性、存在问题及其应对策略等, 对提高肿瘤临床治疗的效果具有重要意义。

1 消化系统恶性肿瘤免疫治疗的理论基础

近年来, 肿瘤免疫经历了从免疫监视假说到免疫编辑理论的跨越。不断增多的证据表明, 免疫系统发挥着“双刃剑”作用, 在监视和抑制肿瘤细胞的同时, 也会重塑其免疫表型而利于肿瘤进展。肿瘤免疫编辑是固有免疫和适应性免疫系统控制肿瘤生长和塑造肿瘤免疫原性的过程, 包括三个阶段: 清除、平衡和逃逸。清除阶段: 固有和适应性免疫系统识别、破坏新形成的肿瘤细胞的过程; 平衡阶段: 肿瘤细胞塑造免疫原性与机体防止肿瘤生长之间的平衡状态, 肿瘤细胞避免外来抗原的表达, 主要组织相容性复合体(MHC)做出了定向选择; 逃逸阶段: 变异的肿瘤细胞逃避免疫系统的清除和/或招募调节细胞来自我保护, 肿瘤细胞逐渐增殖为可见的肿瘤^[7]。免

疫编辑理论不仅阐明了肿瘤发生与发展的机制, 也为肿瘤免疫治疗提供了理论基础。免疫编辑的相关分子和细胞在黑色素瘤、肾癌、肺癌、胃癌和CRC等众多实体瘤中得到了深入研究, 免疫检查点的发现和抑制剂的应用也是肿瘤免疫的重要进展之一。

免疫检查点分子通过上调共刺激分子或下调免疫监视来调控T细胞对抗原的反应^[8-9], 这一过程中涉及不同的免疫检查点分子。细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA4)和程序性死亡蛋白-1(PD-1)均为T细胞表达的抑制性受体, 这些受体激活后出现在T细胞表面, 传递免疫抑制信号。PD-1是T细胞的负调控因子, 当与PD-1配体1(PD-L1)和PD-L2结合后, 限制T细胞活化。在肿瘤组织中, 肿瘤细胞表面的PD-L1与T细胞的PD-1分子结合, 传递抑制信号, 启动T细胞的程序性死亡, 使肿瘤细胞获得逃逸^[9]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)是针对相应的免疫检查点研发的单抗类药物, 主要作用为阻断表达免疫检查点的肿瘤细胞与免疫细胞之间的作用, 从而解除肿瘤细胞的免疫抑制作用, 使免疫细胞重新获得追杀肿瘤细胞的能力。胰腺癌、CRC和胃癌等肿瘤中PD-L1表达上调, 为ICI治疗提供了分子基础^[10]。

2 消化系统恶性肿瘤分型与免疫治疗

由于消化系统恶性肿瘤明显的异质性, 传统的组织病理学分型与晚期恶性肿瘤患者预后相关性

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81772670)

[作者简介] 马新平(1996—), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤生物治疗研究, E-mail: 2523960063@qq.com

[通信作者] 韩双印, E-mail: hansyzzu@163.com

差,对免疫疗法的临床指导意义有限。近年来,功能基因组学(全基因组和全外显子组测序)、比较基因组杂交、全基因组DNA甲基化作图以及基因转录表达谱分析等技术发展迅速,促进了消化系统恶性肿瘤的分子分型的发展,为免疫治疗方式的选择提供了依据^[11]。

胃癌分子分型发展较为全面,其中癌症基因图谱(TCGA)分型:EB病毒(Epstein-Barr virus,EBV)阳性型、微卫星不稳定型(microsatellite instability,MSI)、基因组稳定型(genomic stability,GS)、染色体不稳定型(chromosomal instability,CIN)。研究结果^[12]显示,EBV相关抗原以及MSI导致的高频肿瘤突变抗原均有望成为胃癌免疫治疗的理想靶点,因此MSI型胃癌和EBV阳性胃癌患者均有望成为免疫治疗的潜在获益人群。EBV阳性胃癌患者在9p24.1处有扩增,导致PD-L1和PD-L2的升高,提示PD-1轴阻滞在这些患者的治疗中具有潜在的作用。早在被美国食品药品监督管理局(FDA)批准应用于胃癌之前,PD-1单抗已被批准用于多种实体瘤MSI亚型的治疗^[13]。

CRC有TCGA分型、共识分子分型两种分型系统。在基因组水平上分为MSI型(15%)、CIN型(85%)。有研究结果^[14]显示,MSI型CRC对免疫治疗的受益更多,而占据绝大部分的CIN型CRC免疫原性差,免疫疗法效果不佳。

消化系统其他恶性肿瘤的分子分型进展缓慢,尚未形成分子诊断系统。肝癌依据HBV拷贝数、TP53基因突变、Wnt信号通路激活分为G1-G6亚型,反映了肝癌的基本分子特征^[15-16];樊嘉院士团队^[17]依据TCGA等多维度组学,将HBV相关HCC分子亚型分为代谢驱动型、微环境失调型和增殖驱动型,为HCC的分子诊断、精准治疗和预后分析提供了新的思路 and 策略。胰腺癌根据DNA错配修复(mismatch repair,MMR)基因分为DNA错配修复缺陷型(dMMR)和完整型(pMMR),前者对免疫疗法的敏感性较好,而后者对免疫疗法的应答不佳^[18]。

3 免疫疗法在消化系统恶性肿瘤中的应用

3.1 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗通过激发特异性免疫功能来攻击肿瘤细胞,克服肿瘤产物所引起的免疫抑制状态,增强肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen,TAA)的免疫原性,提高自身免疫力来消灭肿瘤。肿瘤疫苗包括肿瘤细胞、DC、多肽/蛋白和病毒/DNA疫苗等类型^[19]。人表皮生长因子受体2(HER2)、血管内皮生长因子受体(VEGF)、癌胚抗原(CEA)、黏蛋白1(MUC1)和

磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)和胃泌素受体在几种胃肠肿瘤中高表达,针对这些抗原设计的疫苗已经单独或用病毒载体和DC进行了临床试验,在消化系统恶性肿瘤患者中观察到了一定的生存获益^[20]。

多肽疫苗在消化系统恶性肿瘤的多项临床试验中都展现出可喜的效果。HER2肽疫苗干预9例HER2阳性进展期或复发胃癌的I期临床研究的结果显示,部分患者出现了特异性T细胞反应^[5,20]。在HLA-A24限制性血管内皮生长因子受体1(VEGFR1)-1084和VEGFR2-169肽结合S1和顺铂化疗的研究中,大部分(82%)患者出现VEGFR1特异性细胞毒性T淋巴细胞反应,12例(55%)出现部分反应,10例在治疗2个周期后病情稳定,显示出VEGFR特异性T细胞反应的患者总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)显著高于对照组,表明肿瘤疫苗与标准化疗相结合的潜在价值,是治疗晚期胃癌很有前途的策略^[21-22]。直接靶向TAA或肿瘤特异性抗原(如MUC1、CEA和Ras)的多肽类疫苗正在CRC的临床试验中进行验证^[23]。

DC疫苗也被证实可为患者带来生存获益。DC经自体肿瘤细胞激活或通过编码MUC1和CEA的痘病毒修饰后,均可延长转移性CRC患者的存活时间^[24]。在一项II期临床试验中,研究者^[25]利用HCC细胞裂解产物刺激成熟DC治疗晚期HCC,其中12.7%患者血清甲胎蛋白(AFP)水平明显下降和/或肿瘤缩小,未出现明显不良反应。疫苗的联合治疗研究在胰腺癌与胆管癌中研究较多。胰腺癌疫苗与抗CTLA4单抗伊匹单抗结合治疗晚期胰腺癌患者,结果显示部分患者OS延长^[26],整体疗效较单药更佳,值得进一步探索。

3.2 过继细胞免疫疗法

过继细胞免疫疗法历经40年的风雨历程,输注细胞类型从过去的细胞因子诱导的杀伤(CIK)细胞、自然杀伤(NK)细胞、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)到如今的嵌合抗原受体修饰T(CAR-T)细胞,飞速发展的技术为攻克肿瘤带来了机遇。杀伤活性强、靶向性高以及生命力持久的CAR-T细胞,使过继细胞免疫疗法在消化系统恶性肿瘤的治疗中崭露头角,为肿瘤免疫治疗注入了新的生命力。

CIK细胞联合辅助化疗对胃癌患者的预后较单药化疗有更好的影响。一项自体CIK细胞联合奥沙利铂治疗的167例胃癌术后患者的II期试验结果显示,患者5年OS率与PFS均较单药化疗高,提示CIK免疫疗法在胃癌治疗中的潜力^[27]。CIK细胞治疗胃癌的Meta分析结果^[28]表明,与常规化疗相比,CIK细胞疗法显著提高了胃癌患者的5年OS率,从而支持

CIK细胞治疗大规模临床试验的开展。在一项韩国进行的III期临床试验^[29]中,将230例手术、射频消融、瘤内乙醇注射患者随机分为观察组和CIK细胞治疗组,结果显示CIK细胞治疗使HCC患者中位PFS从30个月延长至44个月,且未发现严重不良反应,结果提示CIK细胞输注可改善肝癌患者的预后。

由于无MHC限制和不依赖抗体,NK细胞用于肿瘤免疫治疗受到国内外学者的青睐,众多研究结果^[30-31]显示了NK细胞在肿瘤部位的特异性归巢和肿瘤的显著缩小。NKG2D是一种工程化的NK细胞,在体外和小鼠体内实验都显示出良好的肿瘤杀伤作用,临床试验结果也显示出患者的受益^[32]。LIN等^[30]经皮冷冻消融联合NK细胞治疗可显著延长晚期HCC患者的PFS(消融联合NK治疗 vs 单纯消融:9.1个月 vs 7.6个月)。为提高NK细胞免疫疗法的特异性和杀伤效率,DAHER等^[31]对NK细胞进行基因修饰(如CAR-NK细胞),CAR-NK细胞因其较短的寿命降低了自身免疫和细胞转化的风险,而其释放的IFN- γ 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等细胞因子较CAR-T细胞治疗相对安全。在一项CAR-NK细胞干预转移性CRC的临床试验^[32]中,观察到接受CAR-NK细胞腹腔输注治疗的3例患者腹水生成以及肿瘤细胞数量显著减少,显示出CAR-NK细胞治疗转移性CRC的潜力。

CAR-T细胞疗法是近年快速发展的基因修饰T细胞治疗技术。CAR是由单链抗体、共刺激分子、T细胞活化基序组成的人工嵌合受体,将抗体的靶向性和T细胞的杀伤活性融为一体。CAR通过基因转导修饰T细胞,重塑T细胞的抗肿瘤活性,具有肿瘤靶向性、杀伤活性和持久性。CAR已从第一代发展到第四代:第一代CAR由肿瘤抗原相关单链抗体scFv和免疫受体酪氨酸活化基序构成;第二代和第三代CAR引入共刺激分子,如CD28、4-1BB、CD134和ICOS等;第四代CAR引入了调控基因或趋化因子等结构,以增强特异性、实现调控性和实体瘤穿透性等特征^[33]。CAR-T细胞在血液系统恶性肿瘤中已具有令人瞩目的抗肿瘤作用,在实体瘤中的研究也在积极推进中,以HER2、EGFR、CEA、间皮素(MSLN)、MUC1、磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(GPC3)为靶点,在肺癌、胃癌、脑胶质瘤、CRC、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌、HCC等肿瘤中都进行了多项基础研究和/或早期临床试验,取得了可喜的进展^[34]。

临床前研究结果^[35]显示,HER2-CAR-T细胞使小鼠胃癌移植瘤明显缩小,小鼠OS延长。在异种HCC小鼠移植瘤模型中,GPC3靶向CAR-T细胞可消除GPC3阳性HCC细胞,注射3周后66%小鼠移植瘤消

除,提示GPC3靶向CAR-T细胞可用于治疗HCC^[36]。2018年该研究团队在美国临床肿瘤学会(ASCO)大会上发表了I期临床试验的初步结果,13例HCC患者接受靶向GPC3的CAR-T细胞治疗,所有试验患者均显示出对CAR-T细胞治疗的耐受。多项临床前研究结果^[37]发现,在小鼠人源胰腺癌移植瘤模型中CEA特异性CAR-T细胞能够对CEA阳性肿瘤细胞靶向杀伤,而对CEA阴性肿瘤细胞没有明显作用,67%荷瘤小鼠中出现长期生存,延长了小鼠的OS(95 d vs 75 d, $P < 0.01$)。在靶向MSLN的CAR-T细胞临床试验^[38]中,胰腺癌患者在完成3周的静脉注射CAR-T细胞治疗后,病情稳定,通过FDG PET/CT成像检查发现,治疗后所有肿瘤部位的最大标准化吸收值均暂时下降;治疗开始后第3天和第15天对腹水的分析结果显示,表达MSLN的肿瘤细胞密度降低了40%。考虑个体遗传和表观遗传变异,提供更个性化的CAR-T细胞疗法是更好的选择。以上研究结果表明,治疗实体瘤的CAR-T细胞疗法有望带来更大的临床获益。

3.3 ICI疗法

免疫检查点主要包括PD-1/PD-L1通路和CTLA4轴。当这些免疫检查点被阻断时,免疫效应的抑制就会解除,免疫细胞重新获得激活和杀死肿瘤细胞的能力,日益增多的临床观察也展示出良好的应用前景。一项多中心的Ib期试验^[39]评估抗PD-1抗体派姆单抗(pembrolizumab)在39例PD-L1阳性晚期胃癌患者中的安全性和有效性,结果表明中位反应持续时间(DOR)为24周,6个月PFS为24%、OS率为69%,提示派姆单抗在PD-L1阳性胃癌中有很好的疗效。派姆单抗在其他消化系统恶性肿瘤中也显示出相似的治疗潜力^[40]。纳武单抗(nivolumab)在dMMR/MSI-H型CRC II期临床试验结果显示出较好的临床治疗效果[总有效率(ORR)为31.1%,疾病控制率(DCR)为69%]^[41]。因此,美国FDA批准了派姆单抗和纳武单抗在dMMR型CRC的临床应用。虽然dMMR/MSI-H型CRC可高效应答PD-1抑制剂,但大部分CIN型CRC患者仍缺少有效的免疫治疗方法。近年来,国产PD-1单抗也展现出良好的治疗效果。国内PD-1单抗SHR-1210治疗晚期HCC的前瞻性、随机、多中心II期临床研究结果^[42]显示,ORR为13.8%,6个月OS率为74.7%,安全性和耐受性良好。相比PD-1前期大规模临床研究(CheckMate 040, KEYNOTE-224),SHR-1210研究入组患者基线情况更为复杂,乙型肝炎病毒感染者和晚期患者较多,但治疗数据与国外研究结果非常接近。

抗CTLA4抗体在消化系统恶性肿瘤中的临床实

践只产生了部分满意的结果^[43]。一项抗CTLA4单抗曲美木单抗(tremelimumab)治疗晚期CRC II期临床试验结果^[44]显示,并未有效改善患者的生存状况,45例患者中有43例出现疾病进展,提示CTLA4抑制剂在CRC中效果不佳。SANGRO等^[45]报道(NCT01008358)21例HCC患者接受15 mg/kg曲美木单抗治疗,间隔90 d给药1次,最多4疗程,PR率为18%,DCR为76%;另一项研究^[46]评估了32例接受射频消融术或经动脉栓塞治疗的晚期索拉非尼(sorafenib)难治性HCC患者曲美木单抗治疗的效果,PR为26%,DCR为84%。研究结果提示,CTLA4单抗在HCC治疗中有一定的潜力。

ICI疗法虽然为恶性肿瘤的治疗带来了新希望,但是由于消化系统恶性肿瘤的低免疫原性、高异质性,以及ICI存在一定的副作用,单药治疗效果有限,联合疗法成为临床免疫治疗的主流。放射治疗在各种肿瘤临床前模型中均能上调肿瘤组织中PD-L1的表达,并增强肿瘤细胞的免疫原性;而抗PD-1抗体可以克服免疫抑制活性介质、改善肿瘤免疫抑制微环境、实现长期的肿瘤控制,因此与放射治疗的结合是一种有希望的疗法(NCT 02730546)^[46]。ICI结合抗血管生成已在HCC中初见成效,仑伐替尼(lenvatinib)联合派姆单抗治疗晚期HCC的临床研究,剂量递增组和扩展组的ORR分别为56.7%和35%,且有1例患者出现完全缓解(CR)^[47]。基因工程溶瘤病毒能够诱导肿瘤细胞溶解和炎症^[48],加强抗CTLA4或抗PD-1治疗后的抗肿瘤反应,提高治疗效果。从近期临床试验(NCT01394939)来看,溶瘤病毒联合ICI为消化系统恶性肿瘤的临床治疗提供了发展前景。

4 免疫疗法的安全性和解决办法

免疫疗法在消化系统恶性肿瘤的应用前景广阔,随着不断积累的临床实践,免疫疗法也存在一定的安全性担忧。据统计,在过继免疫细胞治疗中出现以下情况:炎症细胞因子级联反应引发的细胞因子风暴;抗原非特异识别造成的脱靶效应、移植物抗宿主病等,这些复杂且难以预见的毒性问题亟须解决。研究者从毒性机制出发,尝试应用自杀基因开关、细胞内凋亡酶调控、分离式CAR受体、抑制性CAR受体等调控策略,实现对基因修饰T细胞时间和空间的精准控制,预防毒性反应的发生。

ICI疗法作为免疫治疗的新生力量,不良事件发生也是需要慎重观察。不同的抗PD-1/PD-L1抑制剂所产生的副作用大致相似^[49]。在抗PD-1/PD-L1单药治疗的消化系统恶性肿瘤患者中,约有10%~20%出

现 ≥ 3 级不良反应,包括疲劳、贫血、丙氨酸和天冬氨酸转氨酶升高^[50-51]。ICI还可诱发免疫相关的不良反应综合征,影响消化、呼吸、循环、内分泌、神经等系统。在消化系统恶性肿瘤患者中,肺炎和结肠炎是最常见的 ≥ 3 级的免疫相关不良反应。与抗PD-1/PD-L1单药疗法相比,抗CTLA4抗体和联合方案治疗的患者观察到与治疗相关不良事件的发生率更高^[50,52]。虽然这些不良事件在大多数情况下是临床可控制的,但有一小部分患者出现了长期后遗症和死亡。因此,长期密切监测并启动多学科合作,以有效地控制这些不良事件的发生。

5 展 望

免疫治疗作为继手术、化疗、放疗之后的第四种肿瘤疗法,经历了ICI的进步,又迎来CAR-T细胞治疗的新跨越,CAR-T细胞在血液肿瘤治疗中的成功鼓舞着研究者在实体瘤领域砥砺前行。逐渐增多的研究结果显示,免疫治疗与消化系统恶性肿瘤现行标准治疗的协同作用,免疫治疗的优势在于高度特异性、肿瘤靶向性、杀伤活性和持久性。未来的临床实践,免疫治疗需要基于TCGA预测治疗反应和可能出现的毒性反应,以选择最有可能受益的患者组,使免疫疗法利大于弊。PD-L1阳性和MSI已经用来筛选肿瘤患者,然而,PD-L1阳性作为预测生物标志物的评价和验证存在诸多缺陷,例如缺乏对PD-L1阳性的标准化定义,免疫组织化学染色用的抗体克隆缺乏一致性,以及原发肿瘤与转移灶的不一致性等^[53]。未来需要设计大型前瞻性临床试验以验证可靠的预测因素,不断优化治疗方案,提供个性化肿瘤免疫治疗,使更多的消化系统恶性肿瘤患者获益。

[参考文献]

- [1] MIZRAHI J, PANT S. Immunotherapy in gastrointestinal malignancies[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1244: 93-106. DOI: 10.1007/978-3-030-41008-7_5.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [3] BARSOUK A, THANDRA K C, SAGINALA K. Chemical risk factors of primary liver cancer: an update[J]. *Hepat Med*, 2021, 12: 179-188[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7801911/>. DOI: 10.2147/HMER.S278070.
- [4] TURKES F, MENCEL J, STARLING N. Targeting the immune milieu in gastrointestinal cancers[J/OL]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(10): 909-926[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7519898/>. DOI:10.1007/s00535-020-01710-x.
- [5] DOLCETTI R, DE RE V, CANZONIERI V. Immunotherapy for

- gastric cancer: time for a personalized approach?[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): E1602[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6032163/>. DOI:10.3390/ijms19061602.
- [6] PARK J Y, HERRERO R. Recent progress in gastric cancer prevention[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2021, 50/51: 101733. DOI:10.1016/j.bpg.2021.101733.
- [7] O'DONNELL J S, TENG M W L, SMYTH M J. Cancer immunoeediting and resistance to T cell-based immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(3): 151-167. DOI:10.1038/s41571-018-0142-8.
- [8] ANDREA C E, SCHALPER K A, SANMAMED M F, *et al.* Immunodivergence in metastatic colorectal cancer[J/OL]. *Cancer Cell*, 2018, 34(6): 876-878[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385539/>. DOI:10.1016/j.ccell.2018.11.012.
- [9] ZHANG J F, DANG F B, REN J M, *et al.* Biochemical aspects of PD-L1 regulation in cancer immunotherapy[J/OL]. *Trends Biochem Sci*, 2018, 43(12): 1014-1032[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6252278/>. DOI:10.1016/j.tibs.2018.09.004.
- [10] HAN Y Y, LIU D D, LI L H. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(3): 727-742[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136921/>.
- [11] MURPHY A, KELLY R J. Immunotherapy in upper GI malignancies [J/OL]. *Curr Treat Options Oncol*, 2015, 16(5): 20[2021-07-20]. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11864-015-0336-6>. DOI:10.1007/s11864-015-0336-6.
- [12] SUNDAR R, QAMRA A, TAN A L K, *et al.* Transcriptional analysis of immune genes in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer and association with clinical outcomes[J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(6): 1064-1070. DOI:10.1007/s10120-018-0851-9.
- [13] PRASAD V, KAESTNER V, MAILANKODY S. Cancer drugs approved based on biomarkers and not tumor type-FDA approval of Pembrolizumab for mismatch repair-deficient solid cancers[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(2): 157-158. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.4182.
- [14] DIENSTMANN R, VERMEULEN L, GUINNEY J, *et al.* Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(2): 79-92. DOI:10.1038/nrc.2017.24.
- [15] KUREBAYASHI Y, OJIMA H, TSUJIKAWA H, *et al.* Landscape of immune microenvironment in hepatocellular carcinoma and its additional impact on histological and molecular classification[J]. *Hepatology*, 2018, 68(3): 1025-1041. DOI:10.1002/hep.29904.
- [16] 邢同京. 肝癌分子与免疫分型及免疫联合靶向治疗研究进展[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2021, 27(7): 549-552. DOI:10.3760/cma.j.cn113884-20200619-00332.
- [17] GAO Q, ZHU H, DONG L, *et al.* Integrated proteogenomic characterization of HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. *Cell*, 2019, 179(2):561-577.e22. DOI:10.1016/j.cell.2019.08.052.
- [18] NEVALA-PLAGEMANN C, HIDALGO M, GARRIDOLAGUNA I. From state-of-the-art treatments to novel therapies for advanced-stage pancreatic cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 7(2): 108-123. DOI: 10.1038/s41571-019-0281-6.
- [19] ABDUL-LATIF M, TOWNSEND K, DEARMAN C, *et al.* Immunotherapy in gastrointestinal cancer: The current scenario and future perspectives[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 88: 102030 [2021-07-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32505807/>. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102030.
- [20] LORENZEN S, LORDICK F, LOOSEN S H, *et al.* Current status of immunotherapy in gastrointestinal malignancies[J]. *Z Gastroenterol*, 2020, 58(6): 542-555. DOI:10.1055/a-1071-8322.
- [21] HIGASHIHARA Y, KATO J, NAGAHARA A, *et al.* Phase I clinical trial of peptide vaccination with URLC10 and VEGFR1 epitope peptides in patients with advanced gastric cancer[J/OL]. *Int J Oncol*, 2014, 44(3): 662-668[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3928476/>. DOI:10.3892/ijo.2013.2242.
- [22] MASUZAWA T, FUJIWARA Y, OKADA K, *et al.* Phase I/II study of S-1 plus cisplatin combined with peptide vaccines for human vascular endothelial growth factor receptor 1 and 2 in patients with advanced gastric cancer[J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(4): 1297-1304. DOI:10.3892/ijo.2012.1573.
- [23] LICHTENSTERN C R, NGU R K, SHALAPOUR S, *et al.* Immunotherapy, inflammation and colorectal cancer[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(3): E618[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7140520/>. DOI:10.3390/cells9030618.
- [24] WAGNER S, MULLINS C S, LINNEBACHER M. Colorectal cancer vaccines: tumor-associated antigens vs neoantigens[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(48):5418-5432[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6319136/>. DOI: 10.3748/wjg.v24.i48.5418.
- [25] RADOMSKI M, ZEH H J, EDINGTON H D, *et al.* Prolonged intralymphatic delivery of dendritic cells through implantable lymphatic ports in patients with advanced cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 24[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4835859/>. DOI:10.1186/s40425-016-0128-y.
- [26] HOPKINS A C, YARCHOAN M, DURHAM J N, *et al.* T cell receptor repertoire features associated with survival in immunotherapy-treated pancreatic ductal adenocarcinoma[J/OL]. *JCI Insight.*, 2018, 3(13): e122092[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6124515/>. DOI: 10.1172/jci.insight.122092
- [27] DU H S, YANG J, ZHANG Y. Cytokine-induced killer cell/dendritic cell combined with cytokine-induced killer cell immunotherapy for treating advanced gastrointestinal cancer[J/OL]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 357[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7189715/>. DOI:10.1186/s12885-020-06860-y.
- [28] MU Y, ZHOU C H, CHEN S F, *et al.* Effectiveness and safety of chemotherapy combined with cytokine-induced killer cell/dendritic cell-cytokine-induced killer cell therapy for treatment of gastric cancer in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cytotherapy*, 2016, 18(9): 1162-1177. DOI:10.1016/j.jcyt.2016.05.015.
- [29] LEE J H, LEE J H, LIM Y S, *et al.* Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7): 1383-1391.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.055.
- [30] LIN M, LIANG S Z, WANG X H, *et al.* Cryoablation combined with allogenic natural killer cell immunotherapy improves the curative effect in patients with advanced hepatocellular cancer [J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 81967-81977[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5669863/>. DOI:10.18632/oncotarget.17804.
- [31] DAHER M, REZVANI K. Outlook for new CAR-based therapies

- with a focus on CAR NK cells: what lies beyond CAR-engineered T cells in the race against cancer[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(1): 45-58. DOI:10.1158/2159-8290.cd-20-0556.
- [32] XIAO L, CEN D Z, GAN H N, *et al*. Adoptive transfer of NKG2D CAR mRNA-engineered natural killer cells in colorectal cancer patients[J/OL]. *Mol Ther*, 2019, 27(6): 1114-1125[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6554529/>. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.03.011.
- [33] 冯都都, 陈新华, 郭晶晶, 等. 靶向CS1的第四代嵌合抗原受体T细胞治疗难治或复发性多发性骨髓瘤的初步研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(6): 657-665. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20200415-00347.
- [34] YU S, LI A, LIU Q, *et al*. Chimeric antigen receptor T cells: a novel therapy for solid tumors[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 78 [2021-07-20]. <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-017-0444-9>. DOI:10.1186/s13045-017-0444-9.
- [35] HAN Y, LIU C, LI G, *et al*. Antitumor effects and persistence of a novel HER2 CAR T cells directed to gastric cancer in preclinical models[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(1): 106-119[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5794725>.
- [36] LI D, LI N, ZHANG Y F, *et al*. Persistent polyfunctional chimeric antigen receptor T cells that target glypican 3 eliminate orthotopic hepatocellular carcinomas in mice[J/OL]. *Gastroenterology*, 2020, 158(8): 2250-2265.e20[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7282931/>. DOI:10.1053/j.gastro.2020.02.011.
- [37] DESELM C J, TANO Z E, VARGHESE A M, *et al*. CAR T-cell therapy for pancreatic cancer[J/OL]. *J Surg Oncol*, 2017, 116(1): 63-74[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5491361/>. DOI:10.1002/jso.24627.
- [38] WATANABE K, LUO Y, DA T, *et al*. Pancreatic cancer therapy with combined mesothelin-redirectioned chimeric antigen receptor T cells and cytokine-armed oncolytic adenoviruses[J]. *JCI Insight*, 2018,3(7):e99573 [2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5928866/>. DOI: 10.1172/jci.insight.99573.
- [39] KONO K, NAKAJIMA S, MIMURA K. Current status of immune checkpoint inhibitors for gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2020,23(4):565-578. DOI: 10.1007/s10120-020-01090-4.
- [40] ESO Y, SENO H. Current status of treatment with immune checkpoint inhibitors for gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic cancers[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2020, 21, 13: 1756284820948773[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7443993/>. DOI: 10.1177/1756284820948773.
- [41] OVERMAN M J, MCDERMOTT R, LEACH J L, *et al*. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1182-1191[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6207072/>. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30422-9.
- [42] QIN S, REN Z, MENG Z, *et al*. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020,21(4):571-580. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30011-5.
- [43] MENDIS S, GILL S. Cautious optimism-the current role of immunotherapy in gastrointestinal cancers[J]. *Curr Oncol*, 2020, 27 (Suppl 2): S59-S68[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7193996/>. DOI: 10.3747/co.27.5095.
- [44] CHUNG K Y, GORE I, FONG L, *et al*. Phase II study of the anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody, tremelimumab, in patients with refractory metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(21): 3485-3490. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.3994.
- [45] SANGRO B, GOMEZ-MARTIN C, DE LA MATA M, *et al*. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(1): 81-88. DOI:10.1016/j.jhep.2013.02.022.
- [46] CHENG H J, SUN G D, CHEN H, *et al*. Trends in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: immune checkpoint blockade immunotherapy and related combination therapies[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(8): 1536-1545[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6726979/>.
- [47] PERSONENI N, PRESSIANI T, RIMASSA L. Lenvatinib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: evidence to date [J/OL]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2019, 6: 31-39[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6362912/>. DOI:10.2147/JHC.S168953.
- [48] MONDAL M, GUO J, HE P, *et al*. Recent advances of oncolytic virus in cancer therapy[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16(10): 2389-2402[2020-7-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7644205/>. DOI: 10.1080/21645515.2020.1723363.
- [49] TAIEB J, MOEHLER M, BOKU N, *et al*. Evolution of checkpoint inhibitors for the treatment of metastatic gastric cancers: Current status and future perspectives[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 66: 104-113. DOI:10.1016/j.ctrv.2018.04.004.
- [50] KOTTSCHADE L A. Incidence and management of immune-related adverse events in patients undergoing treatment with immune checkpoint inhibitors[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(3): 24. DOI:10.1007/s11912-018-0671-4.
- [51] GEISLER A N, PHILLIPS G S, BARRIOS D M, *et al*. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(5): 1255-1268[2021-7-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7572894/>. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.03.132.
- [52] 顾炎, 曹雪涛. 肿瘤免疫与免疫治疗: 机遇与挑战[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(1): 1-10. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.01.001.
- [53] HUYNH J C, SCHWAB E, JI J R, *et al*. Recent advances in targeted therapies for advanced gastrointestinal malignancies[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5): E1168[2021-07-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7281439/>. DOI:10.3390/cancers12051168.

[收稿日期] 2021-07-22

[修回日期] 2021-12-17

[本文编辑] 党瑞山