

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.03.014

# CAR-T 细胞治疗非小细胞肺癌的研究进展

## Research progress on CAR-T cell therapy in non-small cell lung cancer

孟献影 综述; 蒋敬庭 审阅(扬州大学医学院 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心, 江苏 常州 213003)

**[摘要]** 嵌合抗原受体T(CAR-T)细胞治疗是通过基因修饰获得携带识别肿瘤抗原特异性受体T细胞的个性化治疗方法。近年来, CAR-T细胞治疗在血液系统肿瘤的治疗中取得了巨大的成功, 在实体瘤治疗方面也取得了一定进展。肺癌是世界上发病率最高的恶性肿瘤之一, 而非小细胞肺癌(NSCLC)占多数且疗效差。CAR-T细胞治疗NSCLC主要在下述多个方面取得进展, 包括CAR-T细胞分子结构的不断优化设计、CAR-T细胞治疗NSCLC的潜在靶标(如PD-L1、B7H3、MSLN、EGFR、PSCA、MUC1和LUNX)的发现、CAR-T细胞治疗联合放射治疗与化学治疗的机制与临床前动物实验的效果等。CAR-T细胞治疗NSCLC也存在许多困难, 如CAR-T细胞在实体瘤中浸润性差、肿瘤特异性抗原缺乏、严重副作用的发生等。

**[关键词]** CAR-T细胞治疗; 非小细胞肺癌; CAR-T联合疗法

**[中图分类号]** R734.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)03-0258-05

肺癌是世界上发病率最高的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占所有肺癌的85%, 其中包括肺腺癌、肺鳞癌和大细胞肺癌<sup>[2]</sup>。针对NSCLC的治疗, 根据病理类型、分期不同, 常采取不同的治疗方案, 如手术切除、化学治疗或放射治疗。然而, 肺癌患者的5年生存(OS)率仍然不高。目前, 以铂类药物为基础的化学治疗仍然是NSCLC的一线治疗方案, 其中位OS约为9~12个月<sup>[3]</sup>。随着靶向治疗药物的出现, 如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂和间变性淋巴瘤激酶抑制剂的引入, NSCLC患者的治疗效果得到了显著改善<sup>[4]</sup>, 但是患者耐药性的产生限制了靶向治疗的疗效<sup>[5-6]</sup>。近年来, 嵌合抗原受体T(chimeric antigen receptor T, CAR-T)细胞在治疗血液系统肿瘤方面取得了良好的疗效。鉴于CAR-T细胞治疗血液系统肿瘤的优势, 众多研究者在CAR-T细胞治疗NSCLC方面进行了深入探索, 并在基础医学和临床前研究中取得了可喜的初步成果。若要充分利用这些新疗法的效果, 需要确定哪些患者将从这种治疗中受益, 必须深入了解CAR-T细胞治疗NSCLC的靶标及联合放射治疗、化学治疗的机制和新进展。

### 1 CAR-T细胞结构的优化设计

CAR是人工构建的融合基因编码的穿膜分子, 由胞外区、胞内区和穿膜区构成。胞外区负责抗原的识别, 胞内区负责信号的转导, 穿膜区连接胞外区和胞内区<sup>[7]</sup>。第一代CAR-T细胞是由胞外抗体分子ScFv和胞内含有免疫受体酪氨酸活化基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)的CD3直接连

接而成的。由于第一代CAR-T细胞增殖能力和细胞因子分泌水平低下, 无法提供持续的体内抗肿瘤效应而逐渐被淘汰<sup>[8]</sup>。第二和第三代CAR-T细胞以ScFv-CM-ITAM为基础, 增加了一些刺激因子, 使CAR-T细胞具有更强的活性、扩增和抗肿瘤能力, 以及促进转基因的表达<sup>[9]</sup>。第四代CAR-T细胞是用一种针对肿瘤细胞表面表达的肿瘤相关抗原的特异性CAR和一种编码转基因IL-12的NFAT转录因子来设计的。第四代CAR-T细胞在CAR介入时被激活, 裂解已识别的肿瘤细胞并释放IL-12<sup>[10]</sup>。新开发的第五代CAR-T细胞中, IL-2R $\beta$ 链片段插入TR信号域(CD247)和共刺激域(CD28)之间, 用于诱导细胞因子信号转导该区域刺激细胞增殖, 阻止终末分化, 并表现出更好的持久性<sup>[11]</sup>。为了更好地控制CAR-T细胞的毒性, 可通过基因工程使用小分子(如ASN蛋白酶抑制剂)开关调节CAR-T细胞表面抗原, 使其稳定表达<sup>[12]</sup>。

### 2 CAR-T细胞在NSCLC治疗中的应用

CAR-T细胞治疗实体瘤成功的关键在于能否找到在NSCLC中表达的肿瘤相关抗原或者肿瘤特异性抗原。近年来, CAR-T细胞在治疗NSCLC方面发现了越来越多的潜在靶标, 这些靶标通过免疫检查点、不同的信号通路对NSCLC细胞的增殖、迁移起促进作用。

**[基金项目]** 国家重点研发计划资助项目(No.2018YFC1313400); 国家科技支撑计划资助项目(No.2015BAI12B12); 国家自然科学基金海外及港澳学者合作研究基金资助项目(No.31729001); 国家自然科学基金资助项目(No.31570877, No.31570908); 江苏省重点研发计划专项资金项目资助(No.BE2018645)

**[作者简介]** 孟献影(1995—), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫治疗的研究, E-mail: mxy1272349294@163.com

**[通信作者]** 蒋敬庭, E-mail: jiangjingting@suda.edu.cn

## 2.1 以免疫检查点为靶标的CAR-T细胞的应用

程序性死亡受体-配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)在多种实体瘤中表达上调,与其受体PD-1结合后导致T细胞耗竭,影响肿瘤微环境。有实验<sup>[13]</sup>将包含CD28胞内结构域的PD-1开关受体修饰传统的CAR-T细胞,将PD-L1抑制信号转化为CD28共刺激信号,从而保护CAR-T细胞免受PD-L1介导的抑制,更好地发挥CAR-T细胞的抗肿瘤作用。但是,在临床试验中这种治疗方法对患者具有一定的肺毒性,出现无诱因的发热和呼吸困难,甚至恶化为呼吸衰竭<sup>[14]</sup>。所以靶向PD-L1的CAR-T细胞治疗虽然是一种潜在的治疗NSCLC的药物,但是其安全性有待提高。

B7-H3是一种免疫检查点分子,在NSCLC细胞中高表达,是CAR-T细胞治疗NSCLC的一个潜在靶点<sup>[15]</sup>。研究结果<sup>[16]</sup>证明,B7-H3 CAR-T细胞在体内外均能有效地抑制NSCLC细胞增殖,并且B7-H3能够促进高特异性T细胞浸润肿瘤组织,促进T细胞的归巢。YANG等<sup>[17]</sup>的实验设计了一种CD70和B7-H3二价串联CAR(TanCAR)-T细胞,TanCAR-T细胞在遇到表达两种靶抗原的肿瘤细胞时,可增强特异性CAR-T细胞对肿瘤细胞的杀伤能力。此外,低剂量的TanCAR-T细胞也可以有效地抑制肺癌移植瘤的生长,并提高小鼠OS率。因此,B7-H3是CAR-T细胞治疗NSCLC的有效靶点,并且这种双靶点的CAR-T细胞能够有效地避免肿瘤免疫逃逸。

## 2.2 以MAPK信号通路相关分子为靶标的CAR-T细胞的应用

MAPK信号通路由Ras/Raf/MAPK(MEK)/ERK级联组成,在肿瘤细胞的生存和进展中起着至关重要的作用<sup>[18]</sup>。有研究<sup>[19]</sup>发现,MAPK抑制导致细胞表面TNF受体1(TNFR1)表达增加,这会使NSCLC细胞对细胞因子诱导的细胞凋亡敏感。间皮素(mesothelin, MSLN)是一种固定在细胞膜的糖蛋白,主要通过MAPK/ERK信号转导途径增强肿瘤细胞的侵袭能力<sup>[20]</sup>。MSLN在正常组织中表达极低,但在实体瘤(包括间皮瘤、卵巢癌、胰腺癌和肺癌)中大量表达。有研究者<sup>[21]</sup>构建了针对MSLN的第二代CAR-T细胞,在体外和体内实验中发现,MSLN CAR-T细胞均能杀伤肿瘤细胞。但是MSLN CAR-T细胞杀伤NSCLC细胞的持久性差。QIN等<sup>[13]</sup>的实验表明,PD-L1 CAR-T细胞与MSLN CAR-T细胞联合应用对肿瘤细胞的杀伤作用更强。在MSLN CAR-T细胞的CD28细胞质域中加入DNAX激活蛋白10(DAP10)的细胞质结构域,生成M28z10 CAR-T细胞。结果发现,M28z10 CAR-T细胞对MSLN阳性NSCLC细胞的抗肿瘤作用显著增强,并分泌高水平的细胞因子,

包括IL-2、IFN- $\gamma$ 和颗粒酶B等<sup>[22]</sup>。WANG等<sup>[23]</sup>研究发现,肿瘤抗原MSLN的特异性CAR与细胞趋化因子受体CCR2b或CCR4共表达,于是构建了MSLN-CCR2b-CAR-T和MSLN-CCR4-CAR-T细胞,在动物实验中对NSCLC产生了抗肿瘤作用。

EGFR是一种受体酪氨酸蛋白激酶,为最常见的突变驱动基因之一,通过调节MAPK通路参与NSCLC的发展<sup>[24]</sup>。与正常肺组织相比,NSCLC组织中EGFR的表达增多,因此,EGFR可作为CAR-T细胞治疗NSCLC的靶标<sup>[25]</sup>。在临床治疗中,给难治、复发性NSCLC患者输注大量的EGFR CAR-T细胞,患者并未出现毒性反应,而且患者对EGFR CAR-T细胞治疗耐受良好<sup>[25]</sup>。LI等<sup>[26]</sup>设计了一种EGFR CAR-T细胞来表达趋化因子CXCL13受体CXCR5,以促进CAR-T细胞迁移到表达CXCL13的NSCLC组织中,并最大限度地减少EGFR CAR-T细胞的脱靶可能。EGFR变异III(EGFRvIII)是EGFR最常见的突变之一,是一种肿瘤特异性突变,在NSCLC中检测到EGFRvIII突变率为16%~39%<sup>[27]</sup>。研究结果<sup>[28]</sup>表明,EGFRvIII CAR-T细胞对表达EGFRvIII的NSCLC细胞有杀伤作用,可显著延长荷瘤小鼠的OS,且无毒副作用。因此,EGFR CAR-T细胞对于难治、复发性NSCLC的治疗弥补了传统治疗疗法的不足,具有一定优势。

## 2.3 以Wnt信号通路相关分子为靶标的CAR-T细胞的应用

Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路是经典的Wnt信号通路,这一信号轴参与了肿瘤细胞的增殖、分化、凋亡、迁移、侵袭和组织稳态等多种生理过程。Wnt信号在肿瘤中的作用之一是抑制Ras-MAPK信号,从而阻止癌基因诱导的衰老,最大限度地促进肿瘤细胞的增殖<sup>[29]</sup>。受体酪氨酸激酶样孤儿受体1(receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1, ROR1)是一种穿膜受体酪氨酸激酶蛋白,属于I型受体酪氨酸激酶家族<sup>[30]</sup>。ROR1是Wnt通路的重要成员,它可以结合Wnt配体并激活下游的 $\beta$ -catenin独立信号通路<sup>[31]</sup>。有研究结果<sup>[32]</sup>表明,ROR1在恶性转化和致癌信号转导中发挥了关键作用,支持将ROR1作为肿瘤免疫治疗的靶点。ROR1在NSCLC细胞中高表达,在三维肿瘤模型中,ROR1 CAR-T细胞能够有效地清除NSCLC细胞<sup>[33]</sup>。然而,ROR1 CAR-T细胞对肿瘤细胞只表现出了短暂的抗肿瘤活性,可能是由于T细胞无法招募足够的趋化因子将ROR1 CAR-T细胞运送到NSCLC组织中<sup>[34]</sup>。

## 2.4 以AKT信号通路相关分子为靶标的CAR-T细胞的应用

PI3K-AKT-mTOR信号通路可以控制细胞的基本功能,其调控的改变可能导致多种人类肿瘤<sup>[35]</sup>。在NSCLC中,PI3K/AKT/mTOR信号通路的异常表达、激活与癌

细胞增殖和存活增加有关<sup>[36-37]</sup>。前列腺干细胞抗原(prostate stem cell antigen, PSCA)是一种糖基磷酸肌醇锚定的细胞表面抗原,在NSCLC组织中高表达<sup>[38]</sup>。PSCA通过PI3K/AKT信号通路增加c-Myc表达,促进肿瘤生长<sup>[39]</sup>。黏蛋白1(MUC1)是一种穿膜糖蛋白,在NSCLC中表达异常上调。NSCLC细胞依赖于MUC1激活PI3K/AKT通路生存,且MUC1异常上调可导致NSCLC中的肿瘤血管生成<sup>[40]</sup>。因此,MUC1可能是NSCLC中潜在的抗血管生成的靶标。WEI等<sup>[41]</sup>在人源肿瘤异种移植瘤小鼠模型中证明,PSCA CAR-T细胞与MUC1 CAR-T细胞联合使用可以有效抑制NSCLC生长。所以,PSCA和MUC1都是CAR-T细胞治疗NSCLC的潜在靶点。遗憾的是这些肿瘤相关性抗原,不是只在NSCLC组织中表达,还在其他正常组织中表达。肺特异性X(LUNX,也称为BPIFA1、PLUNC和SPLUNC1)是腭、肺和鼻上皮克隆蛋白家族的成员,在NSCLC细胞中高表达,但在人正常肺组织中不表达,可作为NSCLC的特异性靶抗原。动物实验结果<sup>[42]</sup>显示,LUNX CAR-T细胞可使转移性NSCLC异种移植瘤消退并延长OS。

### 3 CAR-T细胞联合化疗或放疗治疗NSCLC的临床前动物实验

#### 3.1 CAR-T细胞联合化学治疗

有研究结果<sup>[43]</sup>表明,阿霉素、米托蒽醌和环磷酰胺等化疗药物可以通过免疫原性细胞死亡途径杀死肿瘤细胞,从而激活抗肿瘤免疫反应。节律性化疗通过抑制血管生成,从而抑制肿瘤的生长,且节律性化疗比标准化疗(即一次性给最大耐受量)控制肿瘤生长的作用更强<sup>[44-46]</sup>。在ROR1阳性NSCLC小鼠模型<sup>[34]</sup>中,奥沙利铂/环磷酰胺(Ox/Cy)的预处理能够诱导趋化因子在肿瘤相关巨噬细胞中的表达,从而促进CAR-T细胞在肿瘤组织中的浸润。在CAR-T细胞治疗、Ox/Cy处理后,肿瘤相关巨噬细胞表面PD-L1显著增加。Ox/Cy化疗预处理可以改善CAR-T细胞向肿瘤组织迁移,并且当联合抗PD-L1检查点阻断时,该方案可以提高OS率。然而,只抑制靶向PD-1/PD-L1通路不足以实现持久的肿瘤消退。

#### 3.2 CAR-T细胞联合放射治疗

放射治疗不仅可以直接杀死局部肿瘤细胞,还可以引起系统免疫调节效应<sup>[47]</sup>。放射治疗有可能增加细胞表面受体和肿瘤相关抗原的表达,如放射治疗结束后数天内肿瘤细胞表面MHC-I分子表达增加<sup>[48]</sup>。在关于NSCLC的实验中,表达MSLN的裸鼠移植瘤经5 Gy或15 Gy放射治疗后,发现治疗组细胞中MSLN表达显著高于对照组<sup>[49]</sup>。与血液系统恶性肿瘤相比,CAR-T细胞治疗实体瘤的障碍在于CAR-T细胞不能完全

迁移、浸润到肿瘤组织中,一部分是由于激活的T细胞黏附、趋化性降低。但是放射治疗可通过IFN- $\gamma$ 依赖的方式使肿瘤微环境中细胞间黏附分子1和血管细胞黏附分子1增加,增强T细胞的黏附能力<sup>[50-51]</sup>。研究结果<sup>[52-54]</sup>表明,放射治疗还可增加CXCL9、CXCL10和CXCL16的分泌,从而使活化的T细胞集中到肿瘤组织,因此,放射治疗还可以增强活化的T细胞的趋化性。放射治疗还可以使肿瘤内异常的血管重构,从而使细胞毒性T淋巴细胞更有效地运输到肿瘤组织中<sup>[52]</sup>。此外,放射治疗能够提高PD-L1 CAR-T细胞对低水平PD-L1表达的NSCLC异种移植瘤的杀伤能力,可能是因为放射治疗能够使CAR-T细胞在肿瘤中的浸润增加<sup>[55]</sup>。

CAR-T细胞治疗实体瘤的研究尚在早期阶段,尤其是CAR-T细胞治疗与放射治疗或化学治疗联合的研究还较少。目前,尚不能确定化学治疗和放射治疗与CAR-T细胞联合治疗的顺序、剂量等问题,还需要更多的临床试验来提供经验。

## 4 结 语

CAR-T细胞在治疗实体瘤方面仍然存在很多困难,包括靶向肿瘤外毒性、细胞因子释放综合征、T细胞耗竭、肿瘤免疫逃逸、肿瘤组织浸润程度低等。CAR-T细胞成功治疗NSCLC的关键是发现了肿瘤特异性抗原,并且CAR-T细胞能够成功的运输、浸润到肿瘤组织中,使其持久地杀伤肿瘤细胞。CAR-T细胞治疗NSCLC已经发现了越来越多的靶标,但是缺乏相对特异性。此外,CAR-T细胞治疗联合化学治疗或放射治疗NSCLC的临床试验也在进行中。总之,CAR-T细胞治疗NSCLC的临床应用研究仍需要进一步探索。

## [参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, *et al.* Cancer statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.
- [2] RUIZ-CORDERO R, DEVINE W P. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy in lung cancer[J]. *Surg Pathol Clin*, 2020, 13(1): 17-33. DOI:10.1016/j.path.2019.11.002.
- [3] RAMALINGAM S, BELANI C. Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: recent advances and future directions[J]. *Oncologist*, 2008, 13(Suppl 1): 5-13. DOI: 10.1634/theoncologist.13-S1-5.
- [4] HIDA T, NOKIHARA H, KONDO M, *et al.* Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10089): 29-39. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30565-2.
- [5] HAN F, HE J X, LI F, *et al.* Emerging roles of microRNAs in EGFR-targeted therapies for lung cancer[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 672759[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4529918/>. DOI:10.1155/2015/672759.

- [6] TSUI D W Y, MURTAZA M, WONG A S C, *et al.* Dynamics of multiple resistance mechanisms in plasma DNA during EGFR-targeted therapies in non-small cell lung cancer[J/OL]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10(6): e7945[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5991591/>. DOI:10.15252/emmm.201707945.
- [7] ZHANG H, ZHAO P, HUANG H. Engineering better chimeric antigen receptor T cells[J/OL]. *Exp Hematol Oncol*, 2020, 9(1): 34[2021-08-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33292660/>. DOI: 10.1186/s40164-020-00190-2.
- [8] ZHANG C, LIU J, ZHONG J F, *et al.* Engineering CAR-T cells [J/OL]. *Biomark Res*, 2017, 5: 22[2021-08-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28652918/>. DOI:10.1186/s40364-017-0102-y.
- [9] SADELAIN M, BRENTJENS R, RIVIÈRE I. The basic principles of chimeric antigen receptor design[J/OL]. *Cancer Discov*, 2013, 3(4): 388-398[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3667586/>. DOI:10.1158/2159-8290.CD-12-0548.
- [10] HUANG R H, LI X P, HE Y D, *et al.* Recent advances in CAR-T cell engineering[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 86[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7333410/>. DOI:10.1186/s13045-020-00910-5.
- [11] KIM D W, CHO J Y. Recent advances in allogeneic CAR-T cells[J/OL]. *Biomolecules*, 2020, 10(2): E263[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072190/>. DOI:10.3390/biom10020263.
- [12] JUILLERAT A, TKACH D, BUSSE B W, *et al.* Modulation of chimeric antigen receptor surface expression by a small molecule switch[J/OL]. *BMC Biotechnol*, 2019, 19(1): 44[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6610870/>. DOI: 10.1186/s12896-019-0537-3.
- [13] QIN L, ZHAO R C, CHEN D M, *et al.* Chimeric antigen receptor T cells targeting PD-L1 suppress tumor growth[J/OL]. *Biomark Res*, 2020, 8: 19[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7268496/>. DOI:10.1186/s40364-020-00198-0.
- [14] LIU H P, MA Y X, YANG C P, *et al.* Severe delayed pulmonary toxicity following PD-L1-specific CAR-T cell therapy for non-small cell lung cancer[J/OL]. *Clin Transl Immunol*, 2020, 9(10): e1154[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7546952/>. DOI:10.1002/cti2.1154.
- [15] KONTOS F, MICHELAKOS T, KUROKAWA T, *et al.* B7-H3: an attractive target for antibody-based immunotherapy[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(5): 1227-1235[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7925343/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2584.
- [16] LIU J, YANG S, CAO B H, *et al.* Targeting B7-H3 via chimeric antigen receptor T cells and bispecific killer cell engagers augments antitumor response of cytotoxic lymphocytes[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 21[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7844995/>. DOI:10.1186/s13045-020-01024-8.
- [17] YANG M J, TANG X, ZHANG Z L, *et al.* Tandem CAR-T cells targeting CD70 and B7-H3 exhibit potent preclinical activity against multiple solid tumors[J/OL]. *Theranostics*, 2020, 10(17): 7622-7634[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7359081/>. DOI:10.7150/thno.43991.
- [18] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, *et al.* ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis[J/OL]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 1997-2007[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7027163/>. DOI:10.3892/etm.2020.8454.
- [19] HAVEL J J. MEK inhibitors in lung cancer-you can teach an old drug new tricks[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(22): 5699-5701. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2590.
- [20] CHANG M C, CHEN C A, CHEN P J, *et al.* Mesothelin enhances invasion of ovarian cancer by inducing MMP-7 through MAPK/ERK and JNK pathways[J]. *Biochem J*, 2012, 442(2): 293-302. DOI:10.1042/BJ20110282.
- [21] YE L, LOU Y Q, LU L M, *et al.* Mesothelin-targeted second generation CAR-T cells inhibit growth of mesothelin-expressing tumors *in vivo*[J/OL]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(1): 739-747[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6307389/>. DOI:10.3892/etm.2018.7015.
- [22] ZHAO R C, CHENG L, JIANG Z W, *et al.* DNAX-activating protein 10 co-stimulation enhances the anti-tumor efficacy of chimeric antigen receptor T cells[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(1): e1509173[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6287795/>. DOI:10.1080/2162402X.2018.1509173.
- [23] WANG Y N, WANG J, YANG X Y, *et al.* Chemokine receptor CCR2b enhanced anti-tumor function of chimeric antigen receptor T cells targeting mesothelin in a non-small-cell lung carcinoma model[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 628906[2022-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7992009/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.628906.
- [24] TIAN X L, GU T X, LEE M H, *et al.* Challenge and countermeasures for EGFR targeted therapy in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(1): 188645[2022-03-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34793897/>. DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188645.
- [25] FENG K C, GUO Y L, DAI H R, *et al.* Chimeric antigen receptor-modified T cells for the immunotherapy of patients with EGFR-expressing advanced relapsed/refractory non-small cell lung cancer [J]. *Sci China Life Sci*, 2016, 59(5): 468-479. DOI:10.1007/s11427-016-5023-8.
- [26] LI G C, GUO J T, ZHENG Y F, *et al.* CXCR5 guides migration and tumor eradication of anti-EGFR chimeric antigen receptor T cells [J/OL]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 22: 507-517[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8433065/>. DOI: 10.1016/j.omto.2021.07.003.
- [27] OKAMOTO I, KENYON L C, EMMET D R, *et al.* P-134 Expression of constitutively activated EGFRvIII in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Lung Cancer*, 2003, 41: S124[2021-08-21]. [http://dx.doi.org/10.1016/S0169-5002\(03\)92103-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-5002(03)92103-9). DOI:10.1016/S0169-5002(03)92103-9.
- [28] ZHANG Z, JIANG J, WU X D, *et al.* Chimeric antigen receptor T cell targeting EGFRvIII for metastatic lung cancer therapy[J]. *Front Med*, 2019, 13(1): 57-68. DOI:10.1007/s11684-019-0683-y.
- [29] HARMSTON N, LIM J Y S, ARQUÉS O, *et al.* Widespread repression of gene expression in cancer by a Wnt/β-catenin/MAPK pathway[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(2): 464-475. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-20-2129.
- [30] FORRESTER W C. The Ror receptor tyrosine kinase family[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2002, 59(1): 83-96. DOI:10.1007/s00018-002-8407-9.
- [31] MENCK K, HEINRICHS S, BADEN C, *et al.* The WNT/ROR pathway in cancer: from signaling to therapeutic intervention [J/OL]. *Cells*, 2021, 10(1): 142[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7828172/>. DOI:10.3390/cells10010142.
- [32] YAMAGUCHI T, YANAGISAWA K, SUGIYAMA R, *et al.* NKX2-1/TITF1/TTF-1-Induced ROR1 is required to sustain EGFR

- survival signaling in lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 348-361. DOI:10.1016/j.ccr.2012.02.008.
- [33] WALLSTABE L, GÖTTLICH C, NELKE L C, *et al.* ROR1-CAR T cells are effective against lung and breast cancer in advanced microphysiologic 3D tumor models[J/OL]. *JCI Insight*, 2019, 4(18): 126345[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6795380/>. DOI:10.1172/jci.insight.126345.
- [34] SRIVASTAVA S, FURLAN S N, JAEGER-RUCKSTUHL C A, *et al.* Immunogenic chemotherapy enhances recruitment of CAR-T cells to lung tumors and improves antitumor efficacy when combined with checkpoint blockade[J/OL]. *Cancer Cell*, 2021, 39(2): 193-208. e10[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7878409/>. DOI:10.1016/j.ccell.2020.11.005.
- [35] POLIVKA J Jr, JANKU F. Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 142(2): 164-175. DOI:10.1016/j.pharmthera.2013.12.004.
- [36] SONG M, BODE A M, DONG Z, *et al.* AKT as a therapeutic target for cancer[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(6): 1019-1031. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2738.
- [37] TAN A C. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(3): 511-518. DOI:10.1111/1759-7714.13328.
- [38] KAWAGUCHI T, SHO M, TOJO T, *et al.* Clinical significance of prostate stem cell antigen expression in non-small cell lung cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40(4): 319-326. DOI: 10.1093/jjco/hyp181.
- [39] LI E M, LIU L H, LI F T, *et al.* PSCA promotes prostate cancer proliferation and cell-cycle progression by up-regulating c-Myc[J]. *Prostate*, 2017, 77(16): 1563-1572. DOI:10.1002/pros.23432.
- [40] NING Y, ZHENG H M, ZHAN Y T, *et al.* Comprehensive analysis of the mechanism and treatment significance of Mucins in lung cancer[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 162[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7433199/>. DOI:10.1186/s13046-020-01662-3.
- [41] WEI X R, LAI Y X, LI J, *et al.* PSCA and MUC1 in non-small-cell lung cancer as targets of chimeric antigen receptor T cells[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(3): e1284722[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5384358/>. DOI:10.1080/2162402X.2017.1284722.
- [42] HU Z M, ZHENG X H, JIAO D F, *et al.* LunX-CAR T cells as a targeted therapy for non-small cell lung cancer[J/OL]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 17: 361-370[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7210386/>. DOI:10.1016/j.omto.2020.04.008.
- [43] WU J J, WAXMAN D J. Immunogenic chemotherapy: dose and schedule dependence and combination with immunotherapy[J/OL]. *Cancer Lett*, 2018, 419: 210-221[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5818299/>. DOI:10.1016/j.canlet.2018.01.050.
- [44] BROWDER T, BUTTERFIELD C E, KRÄLING B M, *et al.* Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(7): 1878-1886.
- [45] KLEMENT G, BARUCHEL S, RAK J, *et al.* Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity[J/OL]. *J Clin Invest*, 2000, 105(8): R15-R24[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC517491/>. DOI:10.1172/JCI8829.
- [46] HAMANO Y, SUGIMOTO H, SOUBASAKOS M A, *et al.* Thrombospondin-1 associated with tumor microenvironment contributes to low-dose cyclophosphamide-mediated endothelial cell apoptosis and tumor growth suppression[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(5): 1570-1574. DOI:10.1158/0008-5472.can-03-3126.
- [47] LUGADE A A, MORAN J P, GERBER S A, *et al.* Local radiation therapy of B16 melanoma tumors increases the generation of tumor antigen-specific effector cells that traffic to the tumor[J]. *J Immunol*, 2005, 174(12): 7516-7523. DOI:10.4049/jimmunol.174.12.7516.
- [48] 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/OL]. *J Exp Med*, 2006, 203(5): 1259-1271[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3212727/>. DOI:10.1084/jem.20052494.
- [49] HASSAN R, WILLIAMS-GOULD J, STEINBERG S M, *et al.* Tumor-directed radiation and the immunotoxin SS1P in the treatment of mesothelin-expressing tumor xenografts[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(16): 4983-4988. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-0441.
- [50] HECKMANN M, DOUWES K, PETER R, *et al.* Vascular activation of adhesion molecule mRNA and cell surface expression by ionizing radiation[J]. *Exp Cell Res*, 1998, 238(1): 148-154. DOI: 10.1006/excr.1997.3826.
- [51] LUGADE A A, SORENSEN E W, GERBER S A, *et al.* Radiation-induced IFN-gamma production within the tumor microenvironment influences antitumor immunity[J]. *J Immunol*, 2008, 180(5): 3132-3139. DOI:10.4049/jimmunol.180.5.3132.
- [52] GANSS R, RYSCHICH E, KLAR E, *et al.* Combination of T-cell therapy and trigger of inflammation induces remodeling of the vasculature and tumor eradication[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(5): 1462-1470.
- [53] MATSUMURA S, WANG B M, KAWASHIMA N, *et al.* Radiation-induced CXCL16 release by breast cancer cells attracts effector T cells[J/OL]. *J Immunol*, 2008, 181(5): 3099-3107[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2587101/>. DOI: 10.4049/jimmunol.181.5.3099.
- [54] SIVA S, MACMANUS M, KRON T, *et al.* A pattern of early radiation-induced inflammatory cytokine expression is associated with lung toxicity in patients with non-small cell lung cancer[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109560[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4188745/>. DOI:10.1371/journal.pone.0109560.
- [55] LIU M, WANG X, LI W, *et al.* Targeting PD-L1 in non-small cell lung cancer using CAR T cells[J/OL]. *Oncogenesis*, 2020, 9(8): 72[2021-08-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7426958/>. DOI: 10.1038/s41389-020-00257-z.

[收稿日期] 2021-08-22

[修回日期] 2022-03-10

[本文编辑] 党瑞山