

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.06.009

· 综述 ·

乳腺癌过继性细胞免疫治疗的研究进展

Research progress on adoptive cell immunotherapy for breast cancer

姜楠¹综述; 应志涛²审阅(1. 清华大学第一附属医院 普外科, 北京 100016; 2. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 淋巴肿瘤内科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

[摘要] 目前国际上取得重大进展的四类过继性细胞免疫治疗(ACT)技术主要包括肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)、CAR-T细胞、TCR-T细胞和CAR-NK细胞治疗。乳腺癌相关研究结果表明, TIL能预测乳腺癌的预后, 间质TIL增加与良好的预后相关; CAR-T细胞免疫治疗在血液系统肿瘤治疗中取得巨大突破后, 现已用于靶向实体肿瘤治疗, 并在乳腺癌的治疗中开展了多种靶点的临床试验; TCR-T细胞疗法依赖于MHC, 可以识别MHC分子呈递的任何抗原, 具有更广泛的靶抗原, 在治疗实体瘤方面更有前景, 多项乳腺癌TCR-T细胞治疗临床试验正在进行中; CAR-NK细胞治疗是通过借鉴CAR-T细胞的结构而设计的, 具有出色的抗肿瘤能力, 比CAR-T细胞疗法更安全, 可能将为肿瘤免疫治疗带来新的更大发展。ACT在乳腺癌的研究和临床应用领域仍具挑战, 其中TIL疗法难以产生足量的特异性T细胞, CAR-T和CAR-NK细胞疗法均不同程度存在细胞的持久性、快速归巢到肿瘤床、毒性和转导效率等问题。尽管存在不足, 但随着基因工程、肿瘤免疫学和分子生物学等多学科的迅速发展, 相信ACT技术有望为乳腺癌患者治疗带来新的希望。

[关键词] 乳腺癌; 过继性细胞免疫治疗; 肿瘤浸润淋巴细胞; CAR-T细胞; TCR-T细胞; CAR-NK细胞

[中图分类号] R737.9; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)06-0571-09

近年来, 肿瘤免疫治疗取得了突破性进展, 用于对其他治疗方法耐药的肿瘤中也可产生疗效, 而且能使传统治疗认为不可能治愈的播散性肿瘤获得长期临床缓解。一般而言, 肿瘤免疫治疗策略主要包括四大类: 过继性细胞免疫治疗(adoptive cell immunotherapy, ACT)、免疫检查点抑制剂(ICI)治疗、肿瘤疫苗治疗和非特异性免疫刺激治疗。其中, ACT和ICI治疗这两类疗法目前研究热度最高。ACT通过体外激活和扩增肿瘤特异或非特异性杀伤细胞后回输给患者来达到抗癌效果, 又可分为过继性T细胞治疗和过继性自然杀伤(NK)细胞治疗(图1)^[1]。本文就在ACT中被广泛研究的肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)治疗、CAR-T细胞、TCR-T细胞和NK细胞疗法在乳腺癌患者治疗中的研究现状进行综述。

1 TIL治疗

在癌症的早期阶段, 免疫系统试图通过动员特殊免疫细胞来攻击肿瘤。淋巴细胞具有识别和攻击肿瘤细胞的能力, 并深入肿瘤组织, 这些细胞被称为TIL。TIL分为间质TIL和肿瘤内TIL, 而浸润至肿瘤细胞相邻间质组织的间质TIL被认为是真正的肿瘤浸润免疫细胞^[2]。多项研究评估了TIL的预后作用, 认为其能预测总生存期(OS)和无病生存期(DFS)。对于三阴性乳腺癌(TNBC), 多数研究^[3-11]均显示间质TIL水平的增加与良好的预后(OS和DFS变量增加)直接相关。天津肿瘤医院陈翱翔等^[12]研究结果也表

明, TIL比例更高的乳腺癌患者接受新辅助化疗疗效更佳。同样的结果也出现在针对HER-2阳性的乳腺癌研究中^[8,13-15]。然而, 在luminal型乳腺癌辅助化疗中, 并未发现任何间质TIL与肿瘤预后的相关性^[4-8]。但是, 最近在luminal型乳腺癌新辅助化疗研究^[8]中发现, 病理完全缓解(pCR)可能与组织间质中更高的TIL含量相关。

乳腺癌TIL包含不同细胞类型, 其中以髓样细胞(例如巨噬细胞)和CD3⁺T细胞为主, 而B细胞、NK和NKT细胞的比例较低^[16-18]。在各种TIL中, 高水平的CD3⁺淋巴细胞提示强大的抗肿瘤免疫应答。乳腺癌组织中大量CD3⁺和CD8⁺TIL与更长的DFS相关, 并且可以用作预测和预后标志物, 尤其是在TNBC和HER-2过表达的亚型乳腺癌中^[2,17,19-20]。有研究^[18,21]报道, CD4⁺和CD8⁺TIL群在正常和肿瘤组织之间存在巨大表型异质性。蛋白质组和转录组单细胞分析显示, 乳腺癌中大多数CD3⁺和CD8⁺TIL具有T细胞效应记忆(TEM), 即CD3⁺和CD8⁺组织驻留

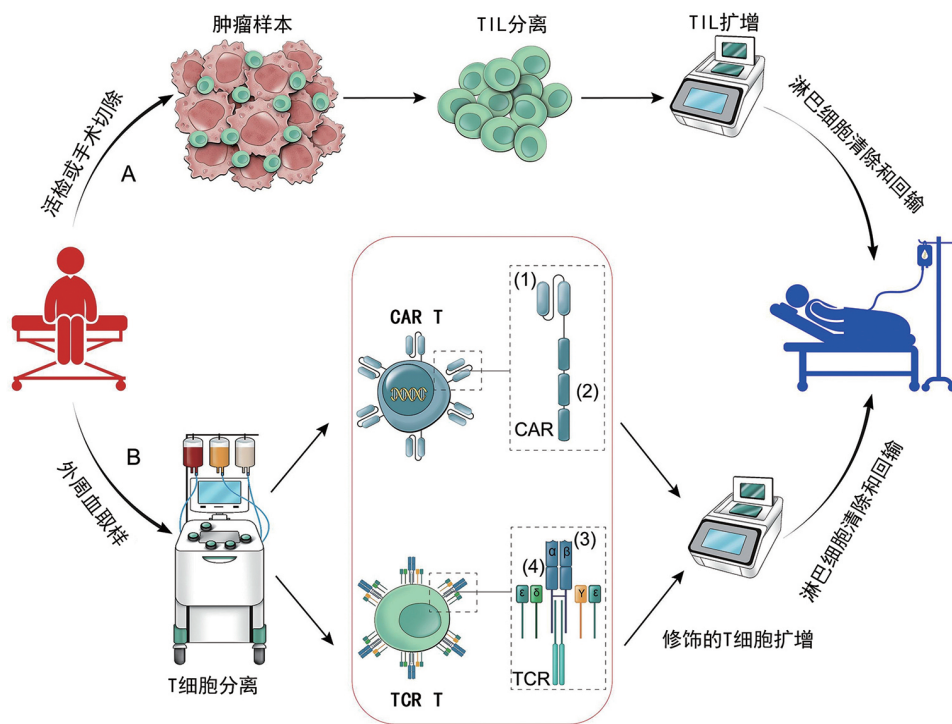
[基金项目] 北京市自然科学基金资助项目(No.7202026); 首都卫生发展科研资助专项(No.2020-2Z-2157); 北京大学肿瘤医院科学研究基金资助项目(No.2020-5); 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室开放课题资助项目(2019开放-08); 北京市希思科临床肿瘤学研究基金资助项目(No.Y-Young2020-0524)

[作者简介] 姜楠(1980—), 男, 博士, 副主任医师, 主要从事乳腺、甲状腺外科临床与基础研究, E-mail: jn@mail.tsinghua.edu.cn

[通信作者] 应志涛, E-mail: yingzhitao001@163.com

记忆 T 细胞 (tissue-resident memory T, TRM) 亚群。高水平 CD3⁺、CD8⁺ 和 TRM TIL 与早期 TNBC 患者的预后改善和 OS 延长有关^[22-23]。另外, 晚期乳腺癌患

者 CD3⁺、CD8⁺ 和 TRM TIL 的比例较高, 与抗 PD-1 治疗的较好应答率相关^[24]。因此, 针对该亚群的治疗策略, 可以提高乳腺癌患者免疫治疗的疗效。



(1): 抗原识别域; (2): 细胞内信号传导域; (3): 可变区; (4): 恒定区

本图片的复制已获 Elsevier 授权, 2021

图 1 ATC 的不同方法^[1]

1987 年, 美国国家癌症研究所 (NCI) 的 TOPALIAN 和 KUMAR 等^[25-26]建立了 TIL 的 ACT 方法。多年来, TIL 的 ACT 疗法在一部分以高突变率为特征的实体瘤, 例如黑色素瘤、肺癌和膀胱癌等肿瘤治疗中已成为一种颇具前景的治疗方法^[27-28]。然而, 在较低突变率的肿瘤中, 由于肿瘤潜在的免疫原性较低, 例如胃肠道恶性肿瘤、卵巢癌或乳腺癌等, 仍需要进一步改进和探究^[27]。在乳腺癌中, 迄今为止已经注册了 4 项 TIL 的 ACT 临床试验 (表 1)^[29], 其中, 招募一名患者的 I 期临床试验 (NCT00301730) 已完成, 但尚未公布结果; 另一项 I 期临床试验

(NCT01462903) 的状态目前未知。另外两项 II 期临床试验 (NCT04111510 和 NCT01174121) 目前正在招募患者。在 NCT01174121 临床试验中, 计划招募 332 名受试者参加研究, 预计在 2024 年公布最终结果。最近该临床试验的第一例报告^[30]已发表, 1 名化疗难治性激素受体阳性转移性乳腺癌患者接受 TIL 的 ACT, 截至报告发表时, 患者全身转移性病变已经完全消失超过 22 个月。尽管临床数据不多, 但 TIL 的 ACT 在乳腺癌治疗中具有较大潜力, 已引起各国研究人员的关注。

表 1 TILACT 治疗乳腺癌的主要临床试验

ID	状态	乳腺癌类型	阶段	招募人数	观察指标
NCT04111510	招募中	TNBC	II	10	ORR, S
NCT01462903	不详	任何	I	20	S, T
NCT01174121	招募中	任何	II	332	RR
NCT00301730	完成	肺转移	I	1	-

S: 安全性; T: 耐受度; RR: 反应率

信息来源: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>

2 CAR-T细胞治疗

CAR-T细胞是通过基因改造技术,让患者T细胞表达CAR,经CAR修饰的T细胞可以特异性地识别肿瘤相关抗原(TAA),使效应T细胞的靶向性、杀伤性和持久性均较常规应用的免疫细胞更高。CAR-T细胞免疫疗法从患者(自体治疗)或健康供者(同种异体治疗)外周血收集多克隆T细胞,并对其进行基因改造以识别患者的肿瘤细胞^[31-32]。一般通过将带有质粒或病毒载体的TAA特异性受体引入T细胞来实现。受体由与穿膜结构域融合的抗体的单链可变片段(ScFv)和细胞内信号转导域组成,并且不受MHC分子限制^[33]。最初,第一代CAR仅包含一个源自CD3 ζ 的信号转导域,不能提供长时间的T细胞活化扩增信号,细胞因子分泌水平较低,只能引起短暂的T细胞增殖,因而抗肿瘤效果差^[34]。随后,开发了包含共刺激信号分子的第二代CAR,在CAR结构中加入了一个共刺激信号分子,如4-1BB、CD28、CD27、OX40或ICOS,产生协同刺激信号,以此来增强增殖信号,提高T细胞的杀伤功能^[35]。为了进一步提高T细胞的肿瘤杀伤活性,第三代CAR结构包含了两个共刺激分子,使得第三代CAR-T的细胞因子分泌水平更高,肿瘤杀伤作用更显著^[36-38]。最新一代的CAR-T细胞包含来自细胞因子受体的附加信号转导域或促炎细胞因子,例如IL-12或IL-18或趋化因子受体(例如CCR2)^[39]。其中促炎细胞因子可以招募免疫系统的其他因子进而放大免疫效应,因此对实体瘤的免疫治疗意义重大。CAR-T细胞治疗在血液系统肿瘤中已经取得巨大突破,多项临床研究^[40-43]报告了CD19 CAR-T在复发或难治性(r/r)血液系统恶性肿瘤治疗中疗效显著,已有3个产品获得美国FDA的批准,分别用于成人r/r大B细胞淋巴瘤和儿童及青少年B细胞前体急性淋巴细胞白血病(ALL)和成人套细胞淋巴瘤(MCL)。

CAR-T细胞疗法已用于靶向实体肿瘤治疗,包括胃癌^[44]、结直肠癌^[45]、前列腺癌^[46]、卵巢癌^[47]和转移性肾细胞癌^[48]等。在乳腺癌中,已经在体外和动物模型中对HER-2、路易斯-Y(Lewis Y)、间皮素(mesothelin, MSLN)、叶酸受体 α (folate receptor α , FR- α)和黏蛋白1(mucin 1, MUC1)等靶点进行了测试^[45-49]。其中,HER-2在20%~30%的乳腺癌患者组织中过表达,并且会影响乳腺癌的复发和生存。KUZNETSOVA等^[50]建立了一种具有HER-2抗原特异性的CAR-T细胞,其能够特异性靶向并杀死共培养系统中表达HER-2的乳腺癌细胞。此外,已发现靶向HER-2和MUC-1的双靶点CAR-T细胞可有效

杀死表达靶抗原的乳腺癌细胞^[51-52]。最近报道的一项I/II期临床试验(NCT01022138)^[53],对经二线化疗后的转移性乳腺癌患者(HER-2非扩增为0、+或++)接受CAR-T细胞治疗。共招募32位女性患者,输注双特异性抗CD3和抗HER-2的CAR-T细胞,结果表明该治疗方案安全性好并具有改善生存率的趋势。正在进行的另一项试验评估了HER-2特异性CAR-T细胞治疗r/r HER-2过表达实体瘤的安全性和有效性(NCT02713984)。此外,正在进行HER-2特异性CAR-T细胞与溶瘤腺病毒联合使用的I/II期试验(NCT03740256)发现,将CAR-T细胞直接注射到转移部位可能会提高其疗效并减少不良反应。还有一项试验(NCT03696030),通过脑室内应用HER-2特异性CAR-T细胞来评估过表达HER-2的乳腺癌患者脑转移的治疗。此外,CAR-T细胞靶向乳腺癌其他抗原的临床试验也正在开展。酪氨酸蛋白激酶受体c-Met在50%的乳腺癌中被异常激活,并且与不良预后相关(NCT03060356)^[54]。一项研究^[55]向6例转移性乳腺癌患者肿瘤内注射c-Met-CAR-T,结果显示,患者对治疗的耐受性良好。其他针对Epcam(NCT02915445),MSLN(NCT02792114)或者截短的MUC1癌变形式(NCT04020575)的CAR-T细胞治疗的I/II期临床试验均处于入组阶段。乳腺癌CAR-T细胞治疗的主要临床试验见表2。

3 TCR-T细胞治疗

TCR-T细胞疗法也是一种ACT。TCR-T细胞通过体外基因修饰患者自身的T淋巴细胞,然后将其注射回患者体内以杀伤肿瘤细胞,但是其与CAR-T细胞疗法存在区别(表3)。二者识别抗原的机制不相同,TCR使用由 α 和 β 肽链组成的异二聚体识别由MHC分子呈递的多肽片段。而CAR-T细胞治疗不依赖于MHC,可直接识别肿瘤细胞表面的特定抗原。TCR-T细胞可以识别MHC分子呈递的任何抗原,无论是细胞内抗原还是细胞表面抗原,或是突变后肿瘤细胞产生的新抗原。因此TCR-T细胞疗法具有更广泛的靶抗原^[56]。TCR可以识别肿瘤细胞的内部分子,还可以通过遗传工程手段大大提高TCR-T细胞对癌细胞的亲和力。TCR-T细胞保留了TCR信号转导途径的所有辅助分子,所以当存在少量抗原时,其可被完全激活,从而产生杀伤肿瘤的作用^[57-58]。然而,TCR-T细胞疗法受MHC限制,并且依赖于MHC分子的呈递来识别靶抗原并激活T细胞功能,这是TCR-T细胞疗法的主要缺点。与CAR-T细胞疗法相比,TCR-T细胞疗法在治疗实体瘤方面则更具潜在优势。

表2 乳腺癌 CAR-T 细胞治疗的主要临床试验

ID	靶点	状态	乳腺癌类型	阶段	招募人数	观察指标
NCT02547961	HER2	完成	HER2 ⁺	I / II	60	AE
NCT03696030	HER2	招募中	HER2 ⁺	I	39	DLT, AE
NCT02587689	MUC1	不详	TNBC	I / II	20	AE
NCT04020575	MUC1	招募中	任何	I	69	AE
NCT02414269	MSLN	招募中	任何	I / II	179	AE
NCT02915445	EpCAM	招募中	任何	I	30	AE, DLT
NCT01837602	c-MET	完成	pT2 TNBC	I	6	AE
NCT03060356	c-MET	已终止	TNBC	I	77	AE
NCT04348643	CEA	招募中	任何	I / II	40	AE
NCT02349724	CEA	不详	任何	I	75	AE
NCT03682744	CEA	有效	任何	I	18	S
NCT02706392	ROR1	暂停	TNBC	I	60	AE
NCT04107142	NKG2D	有效 (未招募)	TNBC	I	10	DLT
NCT02830724	CD70	招募中	任何	I / II	124	S, RR
NCT02541370	CD133	完成	任何	I / II	20	AE

HER2: 人类表皮生长因子受体 2; MUC1: 黏蛋白 1; MSLN: 间皮素; EpCAM: 上皮细胞黏附分子;
 c-MET: 酪氨酸蛋白激酶; CEA: 癌胚抗原; ROR1: 类受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1; NKG2D: 自然杀伤组 2 成员;
 D: TNBC: 三阴性乳腺癌; AE: 不良事件; DLT: 剂量限制性毒性; S: 安全性; RR: 反应率
 信息来源: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>

表3 CAR-T 细胞与 TCR-T 细胞治疗的主要区别

对比项	CAR-T 细胞	TCR-T 细胞
抗原结合结构域	Scfv	工程的 TCR
结合结构域来源	鼠	人或鼠
结合亲和力	高	低或中
MHC 限制性	无	有
额外的共刺激需求 (CD28, 4-1BB, OX-40 等)	无(第二代起)	有
生产	容易	困难
美国 FDA 已批准的适应证	血液系统恶性肿瘤	无
细胞因子释放综合征(CRS)	严重甚至致命的神经毒性	中

相较于 CAR-T 细胞疗法, 针对实体瘤患者的 TCR-T 细胞治疗相关临床试验正在接连开展(表 4)。据报道^[59-61], 在 1.7% 的乳腺癌中, 特别是那些 ER/HER-2 阴性和 TIL 表达水平高的女性患者中, 纽约食管鳞状细胞癌-1(NY-ESO-1)和黑色素瘤相关抗原 3(MAGE-A3)存在共同扩增的现象。在此背景下, 乳腺癌患者的肿瘤相关抗原特异性细胞毒性 T 淋巴细胞(tumor-associated antigens-specific cytotoxic T lymphocytes, TACTIC)的研究(NCT03093350)旨在确

定 TACTIC 在转移或局部复发的不可切除的乳腺癌患者中的临床疗效。在入组的 12 例患者中, 有 10 例完成了 2 剂治疗方案, 目前还在继续观察。其他的乳腺癌相关的 TCR-T 细胞治疗的 I / II 期临床试验, 包括单独和联合靶向 NY-ESO-1(NCT02457650、NCT03159585、NCT01967823)、MAGE-A3(NCT02111850、NCT02153905)、肿瘤抑制因子(TP53)或 KRAS 基因或个别突变的新抗原(NCT03412877)和新表位(NCT03970382)等, 均正在进行中。

表4 乳腺癌 TCR-T 细胞治疗的主要临床试验

ID	靶点	状态	乳腺癌类型	阶段	招募人数	观察指标
NCT03093350	TAA	有效	任何	II	12	RR
NCT02457650	NY-ESO-1	不详	任何	I	36	AE
NCT03159585	NY-ESO-1	完成	任何	I	6	AE
NCT01967823	NY-ESO-1	完成	任何	II	11	RR
NCT02111850	MAGE-A3	招募中	任何	I/II	107	MTD, RR, AE
NCT02153905	MAGE-A3	已终止	任何	I/II	3	MTD, AE, OTR
NCT03412877	TP53, KRAS, TAA	招募中	非神经内分泌肿瘤	II	270	RR
NCT03970382	TAA	招募中	HR+	I	148	AE, S, T, MTD

TAA: 多种肿瘤相关抗原; NY-ESO-1: 纽约食管鳞状细胞癌-1; MAGE-A3 黑色素瘤相关抗原; 3: HR 激素受体; RR: 反应率; AE: 不良事件; MTD: 最大耐受细胞剂量; OTR: 客观肿瘤消退; S: 安全性; T: 耐受度
信息来源: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>

4 CAR-NK 细胞治疗

NK 细胞是与 T、B 淋巴细胞并列的第三类淋巴细胞。NK 细胞存在于人体血液中, 是“第一反应者”, 他们在 T 细胞部署之前攻击并在靶细胞膜上释放含有穿孔素和颗粒酶的细胞毒性颗粒, 引发肿瘤细胞死亡。NK 细胞还可以消除体内循环的肿瘤干细胞, 有助于预防肿瘤转移。CAR-NK 细胞疗法最大的优势在于不会引起移植物抗宿主病 (GVHD), 比 CAR-T 细胞疗法更安全, 正在成为肿瘤免疫治疗领域研究的热点^[62]。

CAR-NK 细胞疗法的设计思路和基本框架是借鉴 CAR-T 细胞的结构而设计的^[63], 一旦 CAR 修饰的 NK 细胞识别出特定靶抗原, 他们就会分泌细胞因子并有效杀死表达特定抗原的肿瘤细胞。当然, 在设计 CAR 时, 也要考虑到 NK 细胞的独特性, 如 DNAX 激活蛋白 12 (DNAX-activating protein 12, DAP12) 在 NK 细胞上表达, 并参与 NK 细胞活化性受体 2C (natural killer cell group 2C, NKG2C) 和 NKp44 的信号转导^[64]。TÖPFER 等^[65]报道, 带有 DAP12 细胞内结构域的 CAR 在启动下游信号方面与 CD3 ζ -CAR 一样有效; 而连接另一种 NK 激活受体 NKG2D 后, CAR 会通过 DAP10 的磷酸化而发生信号转导, 同时又募集了下游信号转导的效应分子, 并最终导致 NK 细胞分泌细胞因子^[66-67]。这些表达 CAR 的 NK (NKG2D-DAP10-CD3 ζ) 细胞对急性淋巴细胞白血病、骨肉瘤和前列腺肿瘤具有强大的抗肿瘤作用^[68]。在乳腺癌的临床前研究^[68]中, 观察到 NKG2D-DAP10-CD3 ζ 对乳腺癌具有强大的抗肿瘤作用。靶向上皮细胞黏附分子 (EpCAM) 的 CAR-NK92 细胞显示出明显的杀灭乳腺癌细胞的能力^[69-70]。HER-2 在乳腺癌中高表达,

为通过 HER-2 CAR-NK 细胞进行细胞免疫治疗提供了有吸引力的靶抗原。HER2-CAR-NK92MI 细胞在细胞水平以及乳腺癌动物模型实验中观察到了显著的靶向特异性, 并具有明显的肿瘤杀伤作用^[71]。凝集素样转录物 1 (lectin-like transcript 1, LLT1) 在 TNBC 细胞上表达并抑制 NK 细胞的反应^[72]。有研究^[73]认为, LLT1 是 CAR-NK 细胞的治疗靶点。临床转化研究方面, 目前有 9 项涉及原代 NK 细胞和 CAR-NK 细胞治疗的临床试验在世界卫生组织国际临床试验注册平台 (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>) 上注册, 其中 6 项用以评估 CAR-NK92 细胞治疗的安全性, 只有一项包含 MUC1 靶向 TNBC 的试验 (NCT02839954)。

NK 细胞具有出色的抗肿瘤能力, 他们对肿瘤相关抗原的识别与患者的 HLA 表型无关, 这使得异体来源细胞治疗成为可能。随着更多临床数据的出现, CAR-NK 细胞疗法可能会为肿瘤免疫治疗带来新的更大发展^[74]。

5 ACT 技术治疗乳腺癌面临的主要问题

ACT 在乳腺癌的研究中取得了一定的成绩, 但仍然面临着众多的挑战。TIL 细胞疗法有其局限性, 最主要的是难以在体外产生足够数量的新抗原特异性 T 细胞, 特别是浸润性免疫细胞数量少或针对难以切除的乳腺癌患者^[75-76]。早期试验表明, CAR-T 细胞疗法在实体肿瘤中疗效欠佳, 其主要原因是 CAR-T 细胞不能归巢到肿瘤部位、浸润肿瘤不佳, 以及肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的免疫抑制状态。第一个障碍是由于 CAR-T 细胞上缺乏趋化因子受体, 他们不能对肿瘤衍生的趋化因子如 CXCL1、CXCL12 和 CXCL5 产生反应, 从而阻止他们迁移到

肿瘤部位^[77-78];为了克服这个问题,最新一代的CAR-T细胞已经被修饰以表达趋化因子受体^[39, 79]。CAR-T细胞要穿透肿瘤组织(例如肿瘤内皮和细胞外基质)将面临多种障碍,乳腺癌的肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblast, CAF)构成了肿瘤基质的大部分^[80]。CAR-T细胞一旦进入肿瘤组织,将通过与TME细胞成分的直接和间接作用使其处于免疫抑制性TME中,T细胞会与肿瘤相关的免疫抑制细胞相互作用,这些细胞以及肿瘤细胞本身表达的抑制分子分别与T细胞抑制受体结合,这些因素会促进T细胞的耗尽。另外,CAR-T细胞治疗的不良反应,例如严重的CRS和神经系统不良反应等可能会限制其疗效的提高。因此,必须考虑CAR-T细胞疗法在安全性和有效性之间取得平衡。TCR-T细胞治疗技术发展的困难主要包括选择好的靶抗原、寻找特定的TCR、筛选最佳亲和力的TCR、安全性评估,以及细胞培养时间和成本等,解决好这些问题是TCR-T细胞治疗成功的关键。CAR-NK细胞具有自己独特的优点,但仍面临着一些挑战,主要包括如何提高CAR-NK细胞的持久性、加快归巢到肿瘤床的速度、克服免疫抑制微环境以及提高转导效率等^[81]。随着临床上的深入探研,ACT技术将会得到更大的发展并为肿瘤治疗带来新的突破。

6 结 语

尽管ACT在乳腺癌中已经进行了大量相关研究,并取得部分数据,但仍存在争议,临床上目前也未得到广泛应用。针对实体瘤的细胞免疫治疗更存在许多难题,比如选择理想靶点、如何克服免疫抑制性TME等。此外,作为一种个体化治疗方式,其临床应用的便利性和高昂的成本也是限制其临床应用的重要因素,利用异体来源细胞尤其是NK细胞,或许能够克服这一难题,但其临床应用仍处于初级阶段。随着基因工程、肿瘤免疫学和分子生物学等多学科和相关交叉学科的迅速发展,相信ACT有望为乳腺癌患者治疗带来新的希望。

[参考文献]

- VENETIS K, INVERNIZZI M, SAJJADI E, *et al.* Cellular immunotherapy in breast cancer: The quest for consistent biomarkers [J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 90: 102089[2021-12-10]. [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(20\)30127-4/fulltext](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(20)30127-4/fulltext). DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102089.
- SAVAS P, SALGADO R, DENKERT C, *et al.* Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(4): 228-241. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.215.
- WEST N R, MILNE K, TRUONG P T, *et al.* Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(6): R126[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3326568/>. DOI: 10.1186/bcr3072.
- LOI S, SIRTAINÉ N, PIETTE F, *et al.* Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: big 02-98[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7): 860-867. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.0902.
- ALI H R, PROVENZANO E, DAWSON S J, *et al.* Association between CD8⁺ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12, 439 patients[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(8): 1536-1543. DOI: 10.1093/annonc/mdu191.
- LOI S, MICHIELS S, SALGADO R, *et al.* Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(8): 1544-1550. DOI: 10.1093/annonc/mdu112.
- DIECI M V, MATHIEU M C, GUARNERI V, *et al.* Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials[J/OL]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8): 1698-1704[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4511223/>. DOI: 10.1093/annonc/mdv239.
- DENKERT C, VON MINCKWITZ G, DARB-ESFAHANI S, *et al.* Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1): 40-50. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30904-X.
- ADAMS S, DIAMOND J R, HAMILTON E, *et al.* Atezolizumab plus nab-paclitaxel in the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with 2-year survival follow-up: a phase Ib clinical trial [J/OL]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(3): 334-342[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6439843/>. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5152.
- ADAMS S, LOI S, TOPMEYER D, *et al.* Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(3): 405-411. DOI: 10.1093/annonc/mdy518.
- LOI S, DRUBAY D, ADAMS S, *et al.* Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(7): 559-569. DOI: 10.1200/JCO.18.01010.
- 陈翱翔, 余岳, 孟然, 等. 肿瘤浸润淋巴细胞比例对乳腺癌新辅助化疗疗效的预测作用[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(23): 1184-1188. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.23.994.
- PEREZ E A, BALLMAN K V, TENNER K S, *et al.* Association of stromal tumor-infiltrating lymphocytes with recurrence-free survival in the N9831 adjuvant trial in patients with early-stage HER2-positive breast cancer[J/OL]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(1): 56-64[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4713247/>. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.3239.
- LUEN S J, SALGADO R, FOX S, *et al.* Tumour-infiltrating lymphocytes in advanced HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab or placebo in addition to trastuzumab and docetaxel: a

- retrospective analysis of the CLEOPATRA study[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(1): 52-62 [2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5477653/>. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30631-3.
- [15] GUARNERI V, DIECI M V, GRIGUOLO G, *et al.* Trastuzumab-lapatinib as neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: survival analyses of the CHER-Lob trial[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 153: 133-141. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.05.018.
- [16] RUFFELL B, AU A, RUGO H S, *et al.* Leukocyte composition of human breast cancer[J]. *PNAS*, 2012, 109(8): 2796-2801. DOI: 10.1073/pnas.1104303108.
- [17] ALTHOBITI M, ALESKANDARANY M A, JOSEPH C, *et al.* Heterogeneity of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer and its prognostic significance[J]. *Histopathology*, 2018, 73(6): 887-896. DOI: 10.1111/his.13695.
- [18] AZIZI E, CARR A J, PLITAS G, *et al.* Single-cell map of diverse immune phenotypes in the breast tumor microenvironment[J/OL]. *Cell*, 2018, 174(5): 1293-1308.e36[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6348010/>. DOI: 10.1016/j.cell.2018.05.060.
- [19] WANG K, XU J J, ZHANG T, *et al.* Tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer predict the response to chemotherapy and survival outcome: a meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 44288-44298. DOI: 10.18632/oncotarget.9988.
- [20] LOCY H, VERHULST S, COOLS W, *et al.* Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a proposal for combining immunohistochemistry and gene expression analysis to refine scoring[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 794175[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8876933/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.794175.
- [21] WAGNER J, RAPSOMANIKI M A, CHEVRIER S, *et al.* A single-cell atlas of the tumor and immune ecosystem of human breast cancer[J]. *Cell*, 2019, 177(5): 1330-1345. DOI: 10.1016/j.cell.2019.03.005.
- [22] WANG Z Q, MILNE K, DEROCHE H, *et al.* CD103 and intratumoral immune response in breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(24): 6290-6297. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0732.
- [23] SAVAS P, VIRASSAMY B, YE C Z, *et al.* Single-cell profiling of breast cancer T cells reveals a tissue-resident memory subset associated with improved prognosis[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 986-993. DOI: 10.1038/s41591-018-0078-7.
- [24] BYRNE A, SAVAS P, SANT S, *et al.* Tissue-resident memory T cells in breast cancer control and immunotherapy responses[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(6): 341-348. DOI: 10.1038/s41571-020-0333-y.
- [25] TOPALIAN S L, MUUL L M, SOLOMON D, *et al.* Expansion of human tumor infiltrating lymphocytes for use in immunotherapy trials[J]. *J Immunol Methods*, 1987, 102(1): 127-141. DOI: 10.1016/s0022-1759(87)80018-2.
- [26] KUMAR A, WATKINS R, VILGELM A E. Cell therapy with TILs: training and taming T cells to fight cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 690499 [2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8204054/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.690499.
- [27] ALEXANDROV L B, NIK-ZAINAL S, WEDGE D C, *et al.* Signatures of mutational processes in human cancer[J]. *Nature*, 2013, 500(7463): 415-421. DOI: 10.1038/nature12477.
- [28] JIMÉNEZ-REINOSO A, NEHME-ÁLVAREZ D, DOMÍNGUEZ-ALONSO C, *et al.* Synthetic TILs: engineered tumor-infiltrating lymphocytes with improved therapeutic potential[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 10: 593848[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7928359/>. DOI: 10.3389/fonc.2020.593848.
- [29] PILIPOW K, DARWICH A, LOSURDO A. T-cell-based breast cancer immunotherapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 72: 90-101. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.05.019.
- [30] ZACHARAKIS N, CHINNASAMY H, BLACK M, *et al.* Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer[J/OL]. *Nat Med*, 2018, 24(6): 724-730[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6348479/>. DOI: 10.1038/s41591-018-0040-8.
- [31] SADELAIN M, BRENTJENS R, RIVIÈRE I. The basic principles of chimeric antigen receptor design[J/OL]. *Cancer Discov*, 2013, 3(4): 388-398[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3667586/>. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0548.
- [32] STERNER R C, STERNER R M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies[J/OL]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(4): 69[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8024391/>. DOI: 10.1038/s41408-021-00459-7.
- [33] STOIBER S, CADILHA B L, BENMEBAREK M R, *et al.* Limitations in the design of chimeric antigen receptors for cancer therapy[J/OL]. *Cells*, 2019, 8(5): E472[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6562702/>. DOI: 10.3390/cells8050472.
- [34] ESHHAR Z, WAKS T, BENDAVID A, *et al.* Functional expression of chimeric receptor genes in human T cells[J]. *J Immunol Methods*, 2001, 248(1/2): 67-76. DOI: 10.1016/s0022-1759(00)00343-4.
- [35] MARTINEZ M, MOON E K. CAR T cells for solid tumors: new strategies for finding, infiltrating, and surviving in the tumor microenvironment[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 128[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6370640/>. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00128.
- [36] HOMBACH A A, RAPPL G, ABKEN H. Arming cytokine-induced killer cells with chimeric antigen receptors: CD28 outperforms combined CD28-OX40 “super-stimulation” [J]. *Mol Ther*, 2013, 21(12): 2268-2277. DOI: 10.1038/mt.2013.192.
- [37] MULIADITAN T, HALIM L, WHILDING L M, *et al.* Synergistic T cell signaling by 41BB and CD28 is optimally achieved by membrane proximal positioning within parallel chimeric antigen receptors[J/OL]. *Cell Rep Med*, 2021, 2(12): 100457[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8714859/>. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100457.
- [38] ZUCCOLOTTOG, PENNA, FRACASSO, *et al.* PSMA-specific CAR-engineered T cells for prostate cancer: CD28 outperforms combined CD28-4-1BB “super-stimulation” [J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 708073 [2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8511814/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.708073.
- [39] BENMEBAREK M R, KARCHES C H, CADILHA B L, *et al.* Killing mechanisms of chimeric antigen receptor (CAR) T cells [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1283[2022-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30875739/>. DOI: 10.3390/ijms20061283.
- [40] MAUDE S L, FREY N, SHAW P A, *et al.* Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16): 1507-1517. DOI: 10.1056/NEJMx160005.

- [41] KOCHENDERFER J N, DUDLEY M E, KASSIM S H, *et al.* Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6): 540-549. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2025.
- [42] NEELAPU S S, LOCKE F L, BARTLETT N L, *et al.* Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26): 2531-2544. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447.
- [43] RUELLA M, KENDERIAN S S. Next-generation chimeric antigen receptor T-cell therapy: Going off the shelf [J]. *Bio Drugs*, 2017, 31(6): 473-481. DOI: 10.1007/s40259-017-0247-0.
- [44] STAUDT R E, CARLSON R D, SNOOK A E. Targeting gastrointestinal cancers with chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy[J]. *Cancer Biol Ther*, 2022, 23(1): 127-133. DOI: 10.1080/15384047.2022.2033057.
- [45] FAN J, SHANG D, HAN B, *et al.* Adoptive cell transfer: is it a promising immunotherapy for colorectal cancer?[J/OL]. *Theranostics*, 2018, 8(20): 5784-5800[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6276301/>. DOI: 10.7150/thno.29035.
- [46] YU H Y, PAN J, GUO Z C, *et al.* CAR-T cell therapy for prostate cancer: status and promise[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 391-395[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6322708/>. DOI: 10.2147/OTT.S185556.
- [47] ZHU X X, CAI H, ZHAO L, *et al.* CAR-T cell therapy in ovarian cancer: from the bench to the bedside[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 64607-64621. DOI: 10.18632/oncotarget.19929.
- [48] LAMERS C H, KLAVER Y, GRATAMA J W, *et al.* Treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) with CAIX CAR-engineered T-cells-a completed study overview[J]. *Biochem Soc Trans*, 2016, 44(3): 951-959. DOI: 10.1042/BST20160037.
- [49] WANG J, ZHOU P. New Approaches in CAR-T cell immunotherapy for breast cancer[J/OL]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1026:371-381[2022-05-15]. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-10-6020-5_17. DOI: 10.1007/978-981-10-6020-5_17.
- [50] KUZNETSOVA M, LOPATNIKOVA J, KHANTAKOVA J, *et al.* Generation of populations of antigen-specific cytotoxic T cells using DCs transfected with DNA construct encoding HER2/neu tumor antigen epitopes[J/OL]. *BMC Immunol*, 2017, 18(1): 31[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5479015/>. DOI: 10.1186/s12865-017-0219-7.
- [51] WILKIE S, VAN SCHALKWYK M C, HOBBS S, *et al.* Dual targeting of ErbB2 and MUC1 in breast cancer using chimeric antigen receptors engineered to provide complementary signaling [J]. *J Clin Immunol*, 2012, 32(5): 1059-1570. DOI: 10.1007/s10875-012-9689-9.
- [52] QIN L, LAI Y X, ZHAO R C, *et al.* Incorporation of a hinge domain improves the expansion of chimeric antigen receptor T cells [J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 68[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5347831/>. DOI: 10.1186/s13045-017-0437-8.
- [53] LUM L G, AL-KADHIMI Z, DEOL A, *et al.* Phase II clinical trial using anti-CD3 × anti-HER2 bispecific antibody armed activated T cells (HER2 BATs) consolidation therapy for HER2 negative (0-2+) metastatic breast cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6): e002194[2022-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34117114/>. DOI: 10.1136/jitc-2020-002194.
- [54] HO-YEN C M, JONES J L, KERMORGANT S. The clinical and functional significance of c-Met in breast cancer: a review[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2015, 17(1): 52[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4389345/>. DOI: 10.1186/s13058-015-0547-6.
- [55] TCHOU J, ZHAO Y B, LEVINE B L, *et al.* Safety and efficacy of intratumoral injections of chimeric antigen receptor (CAR) T cells in metastatic breast cancer[J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(12): 1152-1161 [2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5712264/>. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0189.
- [56] XU Y Y, YANG Z Y, HORAN L H, *et al.* A novel antibody-TCR (AbTCR) platform combines Fab-based antigen recognition with gamma/delta-TCR signaling to facilitate T-cell cytotoxicity with low cytokine release[J/OL]. *Cell Discov*, 2018, 4: 62[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6242878/>. DOI: 10.1038/s41421-018-0066-6.
- [57] KERSHAW M H, WESTWOOD J A, DARCY P K. Gene-engineered T cells for cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(8): 525-541. DOI: 10.1038/nrc3565.
- [58] GARBER K. Driving T-cell immunotherapy to solid tumors[J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(3): 215-219. DOI: 10.1038/nbt.4090.
- [59] LEE H J, KIM J Y, SONG I H, *et al.* Expression of NY-ESO-1 in triple-negative breast cancer is associated with tumor-infiltrating lymphocytes and a good prognosis[J]. *Oncology*, 2015, 89(6): 337-344. DOI: 10.1159/000439535.
- [60] THOMAS R, AL-KHADAIRI G, ROELANDS J, *et al.* NY-ESO-1 based immunotherapy of cancer: current perspectives[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9:947[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5941317/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00947.
- [61] RAZA A, MERHI M, INCHAKALODY V P, *et al.* Unleashing the immune response to NY-ESO-1 cancer testis antigen as a potential target for cancer immunotherapy[J/OL]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 140[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102435/>. DOI: 10.1186/s12967-020-02306-y.
- [62] ZHANG C C, OBEROI P, OELSNER S, *et al.* Chimeric antigen receptor-engineered NK-92 cells: an off-the-shelf cellular therapeutic for targeted elimination of cancer cells and induction of protective antitumor immunity[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 533[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5435757/>. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00533.
- [63] SADELAIN M. Chimeric antigen receptors: driving immunology towards synthetic biology[J/OL]. *Curr Opin Immunol*, 2016, 41: 68-76[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520666/>. DOI: 10.1016/j.coi.2016.06.004.
- [64] GILFILLAN S, HO E L, CELLA M, *et al.* NKG2D recruits two distinct adapters to trigger NK cell activation and costimulation[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(12): 1150-1155. DOI: 10.1038/ni857.
- [65] TÖPFER K, CARTELLIERI M, MICHEN S, *et al.* DAP12-based activating chimeric antigen receptor for NK cell tumor immunotherapy[J]. *J Immunol*, 2015, 194(7): 3201-3212. DOI: 10.4049/jimmunol.1400330.
- [66] UPSHAW J L, ARNESON L N, SCHOON R A, *et al.* NKG2D-

- mediated signaling requires a DAP10-bound Grb2-Vav1 intermediate and phosphatidylinositol-3-kinase in human natural killer cells[J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(5): 524-532. DOI: 10.1038/ni1325.
- [67] WILTON K M, OVERLEE B L, BILLADEAU D D. NKG2D-DAP10 signaling recruits EVL to the cytotoxic synapse to generate F-actin and promote NK cell cytotoxicity[J/OL]. *J Cell Sci*, 2019, 133(5): jcs230508[2022-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31235500/>. DOI: 10.1242/jcs.230508.
- [68] CHANG Y H, CONNOLLY J, SHIMASAKI N, *et al.* A chimeric receptor with NKG2D specificity enhances natural killer cell activation and killing of tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(6): 1777-1786. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3558.
- [69] SAHM C, SCHÖNFELD K, WELS W S. Expression of IL-15 in NK cells results in rapid enrichment and selective cytotoxicity of gene-modified effectors that carry a tumor-specific antigen receptor [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(9): 1451-1461. DOI: 10.1007/s00262-012-1212-x.
- [70] ZHANG Q, ZHANG H X, DING J G, *et al.* Combination therapy with EpCAM-CAR-NK-92 cells and regorafenib against human colorectal cancer models[J/OL]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 4263520[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6205314/>. DOI: 10.1155/2018/4263520.
- [71] 孔潇, 秦扬, 李甲璐, 等. 嵌合抗原受体修饰的NK-92MI细胞对HER2阳性乳腺癌细胞的杀伤[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(5): 620-625. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2016.05.006.
- [72] MARRUFO A M, MATHEW S O, CHAUDHARY P, *et al.* Blocking LLT1 (CLEC2D, OCIL)-NKR1A (CD161) interaction enhances natural killer cell-mediated lysis of triple-negative breast cancer cells[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(6): 1050-1063[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6048397/>.
- [73] BULLER C W, MATHEW P A, MATHEW S O. Roles of NK cell receptors 2B4 (CD244), CS1 (CD319), and LLT1 (CLEC2D) in cancer[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(7): 1755[2022-05-15]. DOI: 10.3390/cancers12071755.
- [74] WANG W X, JIANG J T, WU C P. CAR-NK for tumor immunotherapy: clinical transformation and future prospects[J]. *Cancer Lett*, 2020, 472: 175-180. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.11.033.
- [75] TURCOTTE S, GROS A, HOGAN K, *et al.* Phenotype and function of T cells infiltrating visceral metastases from gastrointestinal cancers and melanoma: implications for adoptive cell transfer therapy[J/OL]. *J Immunol*, 2013, 191(5): 2217-2225[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3748336/>. DOI: 10.4049/jimmunol.1300538.
- [76] HALL M, LIU H, MALAFA M, *et al.* Expansion of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) from human pancreatic tumors [J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 61[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5067894/>. DOI: 10.1186/s40425-016-0164-7.
- [77] D'ALOIA M M, ZIZZARI I G, SACCHETTI B, *et al.* CAR-T cells: the long and winding road to solid tumors[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 282[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833816/>. DOI: 10.1038/s41419-018-0278-6.
- [78] MA S, LI X C, WANG X Y, *et al.* Current progress in CAR-T cell therapy for solid tumors[J/OL]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(12): 2548-2560[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6854376/>. DOI: 10.7150/ijbs.34213.
- [79] WU Y Q, HUANG Z L, HARRISON R, *et al.* Engineering CAR T cells for enhanced efficacy and safety[J/OL]. *APL Bioeng*, 2022, 6(1): 011502[2022-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8769768/>. DOI: 10.1063/5.0073746.
- [80] CRISCITIELLO C, ESPOSITO A, CURIGLIANO G. Tumor-stroma crosstalk: targeting stroma in breast cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2014, 26(6): 551-555. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000122.
- [81] KHAWAR M B, SUN H B. CAR-NK cells: from natural basis to design for kill[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 707542[2022-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34970253/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.707542.

[收稿日期] 2021-01-20

[修回日期] 2022-05-15

[本文编辑] 阮芳铭, 黄静怡