

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.04.011

· 综述 ·

结直肠癌根治性手术联合免疫治疗的临床应用研究进展

Research progress in clinical application of radical surgery combined with immunotherapy for colorectal cancer

易婧雅^{1,2}综述;曹东林²,姚亚超^{1,2}审阅(1.南华大学衡阳医学院 广东省第二人民医院研究生协作培养基地,湖南 衡阳 421001;2.广东省第二人民医院 检验科,广东 广州 510310)

[摘要] 结直肠癌(CRC)是临床常见的消化道恶性肿瘤之一,具有较高患病率及复发转移风险,其起病隐匿且危害性强,临床须及时诊断并采取对症治疗以提高患者预后质量,降低不良结局风险。目前根治性手术是治疗CRC的最有效方法之一,通过切除病灶达到病情控制目的,但该治疗策略仍存在一定复发转移风险,临床多采用CRC根治性手术联合免疫治疗策略。近年来随着肿瘤免疫技术及理念的发展,免疫治疗的疗效及安全性也持续提高。根据现有研究进展,肿瘤疫苗、过继T细胞疗法(ACT)、免疫检查点抑制剂(ICI)及其他免疫疗法对于杀死CRC细胞,减轻肿瘤负担,降低CRC根治性手术后的复发风险有着重要价值。阐明CRC根治性手术联合免疫治疗的临床应用进展现状,以及治疗作用机制,可为CRC患者病情控制及防止复发转移提供更可靠的依据。

[关键词] 结直肠癌;根治性手术;免疫治疗;肿瘤疫苗;过继T细胞疗法;免疫检查点抑制剂

[中图分类号] R735.3⁺4.58;R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)04-0352-05

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见消化道恶性肿瘤之一,其病情进展较为缓慢,早期患者常无特异性症状,随着肿瘤生长会逐渐出现腹部不适、无故性腹泻、腹膜刺激征等症状,具有较高的复发及转移风险。同时,中国近年来CRC发病率与病死率均呈升高趋势,已成为亟需解决的公共卫生难题^[1-2]。CRC发病机制复杂,与肠道肿瘤、息肉、炎症、遗传、辐射等因素均有所关联,本病起病隐匿且危害性极强,必须及时诊断并采取有效治疗手段以提高患者的预后质量^[3-4]。现阶段,根治性手术是临床治疗CRC的最有效方法之一,通过CRC根治性手术切除肿瘤病灶能够有效控制患者病情,降低复发、转移风险并提高患者总生存(OS)率^[5]。近年来,CRC的免疫疗法也取得了突破进展,相关免疫治疗药物已陆续获批上市,在CRC治疗中的疗效备受人们的关注。CRC根治性手术联合免疫治疗能够有效改善患者肿瘤免疫微环境,进一步抑制肿瘤复发与转移并改善患者预后^[6-7]。本文对CRC根治性手术联合免疫治疗的临床应用研究进展作一综述,旨在为CRC的治疗提供参考依据。

1 CRC发病与治疗现状

CRC是中国多发性恶性肿瘤之一,具有治疗难度大、危害性强、早期症状隐匿、患者预后差、病死率高等特点^[8]。2020年全球最新癌症负担数据^[9]显示,中国的CRC发病率位居癌症的第二,发病人数超过55万,仅次于肺癌(81万);与2015年相比,2020年CRC新发人数增长了44.12%;不仅如此,CRC致死率也较高(超过

28万人),位居癌症死亡人数的第五,提示中国CRC患者病死率仍处于较高水平。根治性手术是临床治疗CRC的最有效方式之一,有研究^[10-11]指出,早期CRC患者经及时手术治疗后5年OS率可高达90%以上,而中期CRC患者肿瘤浸润范围增大5年OS率约降低至75%,晚期患者受淋巴结转移的影响通常已失去手术机会,5年OS率低于40%。近年来,随着微创技术的发展与进步,腹腔镜CRC根治性手术在CRC治疗中应用越来越广泛,具有创伤小、恢复快、操作简便、应激轻、病灶切除效果好等优势,通过手术对病灶进行切除操作可有效控制肿瘤细胞增殖分化进程,提高患者生存质量^[12]。除手术治疗外,放疗、化疗、免疫及靶向治疗等方法在CRC治疗中亦应用普遍,其中免疫治疗主要通过免疫药物调节自体杀伤免疫细胞的生物学活性与肿瘤周围的免疫微环境,从而抑制肿瘤细胞相关信号转导,发挥抗肿瘤作用^[13]。上述治疗方法单独或联合应用均可,临床主要根据患者身体储备能力、临床分期、肿瘤大小、是否发生转移等情况制定针对性的治疗方案,其中CRC根治性手术联合免疫治疗是常见的联合治疗方式。

2 CRC根治性手术联合免疫治疗的适应证与禁忌证

CRC根治性手术主要包括传统开腹手术与腔镜下微创手术两种方式。《中国CRC诊疗规范(2020年

[基金项目] 广州市科技计划项目(No.201904010009);广东省第二人民医院博士工作站项目(No.2021BSGZ009)

[作者简介] 易婧雅(1996—),女,硕士生,主要从事结直肠癌和肝纤维化的临床治疗研究,E-mail: jingyay1@163.com

[通信作者] 姚亚超,E-mail: shantaohua0304@126.com

版)》^[14]指出,腹腔镜CRC根治性手术已较为成熟,在世界范围内均应用广泛,学习曲线不断缩短且操作技术越来越熟练,腹腔镜CRC根治性手术与传统开腹手术的肿瘤切除效果、5年OS率、局部复发率已无明显差异,而腹腔镜手术在手术创伤、术中出血、手术时间等方面的优势更加明显,随着手助腹腔镜技术的发展,腹腔镜手术的中转开腹率也显著降低,因此适用于各类型可手术治疗的CRC。

免疫治疗主要包括ICI、过继T细胞疗法(adoptive T cell therapy, ACT)、肿瘤疫苗等方法。除存在相关禁忌证的患者外,免疫治疗适用于各类型CRC患者根治性手术前后的辅助治疗^[15-16]。结合《中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)》与相关临床研究,腹腔镜CRC根治性手术联合免疫治疗的适应证与禁忌证:(1)适应证为①经肠镜病理活检和其它综合诊断确诊的结直肠恶性肿瘤;②肿瘤直径≤6 cm;③周围组织无广泛浸润;④未发生远处转移;⑤可耐受CRC根治性手术治疗。(2)禁忌证为①肿瘤周围组织存在广泛浸润或肿瘤直径>6 cm;②存在急性肠穿孔、梗阻、严重腹部粘连;③心肺功能不良或合并严重脏器功能损伤;④经术前治疗仍无法纠正的贫血、营养不良等全身情况不良;⑤合并其他部位恶性肿瘤;⑥合并系统性红斑狼疮、T细胞淋巴瘤、类风湿关节炎、获得性免疫缺陷病等原发性免疫疾病;⑦存在不可控的活动性感染疾病;⑧正在服用免疫抑制剂治疗者。

3 CRC根治性手术联合免疫疗法及其应用现状

3.1 肿瘤疫苗

3.1.1 肿瘤疫苗治疗原理及常用类型 肿瘤疫苗是近年来出现的一种新型肿瘤免疫治疗方法,通过将肿瘤细胞、表达肿瘤抗原的基因、肿瘤相关多肽或蛋白等肿瘤抗原导入CRC患者体内,从而接触肿瘤细胞的免疫抑制状态,激活患者免疫系统对肿瘤细胞的免疫应答反应,清除患者体内的肿瘤细胞,达到治疗CRC的作用。现阶段,临床应用的肿瘤疫苗主要包括自体肿瘤细胞疫苗、核酸疫苗、多肽疫苗、DC疫苗、细菌或病毒载体疫苗等。在多个临床试验中,腹腔镜CRC根治性手术联合DC疫苗、自体肿瘤细胞疫苗等肿瘤疫苗均取得了良好治疗效果^[17-18]。

3.1.2 DC疫苗联合根治性手术 DC疫苗主要利用了抗原提呈的DC能够使T细胞产生特异性的免疫反应,通过将病毒重组肿瘤抗原、抗原肽、蛋白、mRNA或DNA产物装载在DC上,便能够形成DC疫苗^[19-21]。牛静秀等^[22]在其研究中对接受根治性手术治疗后的CRC患者采用DC疫苗进行治疗,研究结果显示,与未接受DC疫苗治疗的NI组相比,CRC根治性手术后联合DC疫苗治疗

的I组CRC患者卡氏评分患者生存质量更高,无病生存期延长了98 d,他们的研究指出CRC根治性手术联合DC疫苗治疗能够延长术后复发时间,提高患者生存质量。LIU等^[23]的研究采用肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)裂解物制备CSC-DC疫苗,并利用CSC-DC疫苗致敏T细胞对CRC展开治疗,结果显示,CSC-DC疫苗能够有效杀死CRC细胞,减轻肿瘤负担,降低CRC根治性手术后的复发风险。

3.1.3 自体肿瘤细胞疫苗联合根治性手术 自体肿瘤细胞疫苗是一种利用患者术后自身的肿瘤细胞作为免疫刺激原的个体化肿瘤免疫疗法,这种肿瘤疫苗特异性较高,通常以无致瘤性、无菌且具有代谢活性的患者自体CRC细胞作为佐剂,从而使患者免疫系统发生特异性肿瘤免疫反应,起到抗肿瘤作用^[24-27]。SCHIRRMACHER等^[28]指出,有近50%的CRC患者因手术过程中的肿瘤细胞微转移或微小残留灶而出现术后复发,而CRC根治性手术后患者预后质量与预先存在的肿瘤反应性记忆T细胞关联密切,而治疗性自体肿瘤细胞疫苗能够有效提高免疫系统对肿瘤细胞的识别与清除效率,从而促进术后CRC患者体内残留肿瘤细胞的清除,降低患者术后复发风险。李增鹏等^[29]在其研究中对198例CRC患者展开分析,根据患者是否接受自体肿瘤细胞疫苗治疗分为了治疗组(72例,接受根治性手术联合自体肿瘤细胞疫苗治疗)与单纯手术组(接受根治性手术治疗),研究结果显示,治疗组患者的平均生存时间明显长于单纯手术组患者(62.45个月 vs 43.74个月, $P<0.05$)。

3.2 ACT

3.2.1 ACT原理及常用类型 近年来,随着肿瘤免疫治疗技术的不断发展与突破,ACT在实体瘤治疗中的价值受到了临床广泛关注,ACT指收集并在体外扩增自体或患者自体免疫细胞,再将扩增后的免疫细胞输入患者体内以提高免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,达到调节患者免疫功能与直接杀灭肿瘤细胞目的^[30-32]。ACT主要包括CAR-T细胞疗法、DC疗法。

3.2.2 CAR-T细胞疗法联合根治性手术 CAR-T细胞疗法在CRC治疗中的临床应用价值较高。在一项利用CAR-T细胞治疗10例CEA阳性CRC的I期临床试验^[33]中,10例患者中有7例曾出现根治性手术后疾病复发,但经过CAR-T细胞治疗后病情均得到有效控制,有2例患者肿瘤病灶显著缩小且病情稳定时间超过30周,他们的研究指出CAR-T细胞治疗能够降低CRC根治性手术后患者疾病进展风险,改善患者预后质量。目前,美国FDA已批准了用于B细胞

瘤治疗的靶向CD19的CAR-T细胞治疗^[34],但ACT治疗对CRC患者的神经毒性、体内持续时间、疾病控制率、复发率、脱靶效应等仍有待深入研究。同时,ACT在治疗CRC等实体瘤的经济适用性、可行性、复杂的细胞操作等也仍面临一系列挑战^[35-36],其在CRC等实体瘤中的临床应用价值将会受到持续关注。

3.2.3 DC-细胞因子诱导的杀伤(DC-cytokine induced killer, DC-CIK)细胞 此外,基于DC-CIK细胞的ACT在CRC治疗中也有所应用,如卞晋荣^[37]在对42例CRC根治性手术后患者采用化疗联合DC-CIK细胞治疗,结果显示,接受DC-CIK细胞治疗患者的治疗有效率与生活质量评分均显著高于接受单纯化疗的患者,研究者指出DC-CIK细胞辅助治疗能够提高CRC根治性手术患者术后生活质量,提高临床治疗效果。

3.3 ICI

3.3.1 ICI常用治疗靶点 ICI是近年来肿瘤免疫治疗研究的热点。近期研究^[38-41]证实,PD-1抑制剂、CTLA-4、PD-L1等ICI在多种恶性肿瘤治疗中具有良好效果,如CRC、肾细胞癌、肺癌、胃癌、霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤等。

3.3.2 PD-1抑制剂对不同肿瘤微环境CRC患者的治疗优势 临床根据肿瘤微环境的不同,将CRC分为正常错配修复(proficient mismatch repair, pMMR)、错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR),以及微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)、低频度微卫星不稳定(MSI-L)或微卫星稳定(MS-S)CRC^[42]。现阶段临床关于ICI治疗CRC的研究中,ICI治疗dMMR-MSI-H CRC的疗效较好,但治疗pMMR-MSI-L CRC的疗效欠佳。2017年,Science的一项概念验证扩展研究结果^[43]显示,采用PD-1抑制剂对12种不同类型的dMMR CRC展开治疗,研究结果显示,dMMR CRC对于PD-1抑制剂具有较高的敏感性,有21%的患者病情得到了完全缓解,而53%的患者病情得到了有效控制,dMMR CRC患者的OS显著延长,研究者指出dMMR CRC对PD-1抑制剂具有较高敏感性可能与dMMR CRC中存在的大量突变新抗原有关,而癌细胞对PD-1抑制剂的敏感性与肿瘤起源组织无关。裴风云等^[44]应用CRC根治性手术联合PD-1抑制剂治疗dMMR-MSI-H CRC亦获得了良好效果,他们在8例dMMR-MSI-H CRC患者根治性手术前实施了6个月的PD-1抑制剂治疗,结果显示,8例均达到了主要病理缓解,7例达到完全病理缓解,且治疗期间未发生3级以上免疫相关不良反应(immune-related adverse event, irAE),所有患者均如期进行了根治性手术治疗,无因irAE而出现的

手术延期病例。

2017年,美国FDA先后批准了两款应用于dMMR-MSI-H CRC治疗的PD-1抑制剂(派姆单抗、尼鲁单抗)^[45-46],已用于dMMR-MSI-H CRC的二线治疗,其他治疗CRC等实体瘤的ICI药物也正处于研究与开发阶段,有望为CRC等实体瘤的免疫治疗提供更多的药物选择。

3.4 其他免疫治疗方法

除肿瘤疫苗、ACT、ICI等免疫治疗方法外,多种免疫治疗方案或复合制剂也常应用于CRC根治性手术前后的辅助治疗之中。医学研究已有报道的主要有CTLA-4单抗联合PD-L1单抗疗法、癌胚抗原CD3 T细胞双特异性抗体(carcinoembryonic antigen CD3 T-cell bispecific antibody, CEA-CTB)疗法等^[47-48]。欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)在2018的会议中首次提出了伊匹单抗(CTLA-4抑制剂)联合纳武利尤单抗(PD-1抑制剂)应用于早期CRC的治疗方案之中,该项研究^[49]所有入组患者均在CTLA-4单抗联合PD-L1单抗疗法治疗6周后进行CRC根治性手术治疗,结果显示有4例患者达到完全缓解,7例患者达到病理缓解,而剩余未达到病理缓解或完全缓解的患者T细胞瘤内浸润程度均明显增加。临床关于CEA-CTB的研究正处于CEA阳性实体瘤的I期临床试验(NCT02324257)中,关于根治性手术联合CEA-CTB治疗CRC的实际临床价值仍有待研究证实,但相关研究^[50]指出CEA-CTB能够激活并招募T细胞,增加细胞毒素释放量从而杀死CEA阳性的实体肿瘤细胞;不仅如此,CEA-CTB还能够与PD-L1抑制剂发挥协同治疗作用,从而减轻逆转微卫星稳定性CRC对ICI的耐药性,提高免疫治疗在CRC根治性手术中的辅助治疗价值。

4 结 语

在CRC根治性手术基础上联合肿瘤疫苗、ACT、ICI等免疫治疗不仅能够有效控制患者病情,抑制肿瘤生长甚至缩小病灶范围,从而为失去手术机会的患者创造手术机会,而且能够降低根治性手术后CRC患者肿瘤复发风险,提高术后生存与生活质量。但是,目前临床关于根治性手术联合免疫治疗对CRC的相关研究仍较少,特别是免疫治疗对CRC确切影响机制的研究更少,这使得免疫治疗在CRC发生和发展过程中的各种生物学作用还不十分清楚。因此,研究免疫治疗对治疗CRC的作用机制有着较大发展空间。未来除了持续研究探索免疫治疗新技术,扩展研究的广度,还需要对治疗技术的作用机制进行深入分析,以寻找新的治疗

靶点,为CRC等实体瘤的治疗与预后开辟新的道路。其次,多种免疫治疗方案或复合制剂逐渐成为流行趋势,但是多联策略的组合疗效及安全性仍有待证实,其效益是否高于单一策略治疗还有待临床实践验证,且目前尚未规范多联策略操作。未来仍需要对多联策略的组合疗效及安全性做进一步动物及临床研究,寻找最优联合策略。

【参考文献】

- [1] BAIDOUN F, ELSHIWY K, ELKERAIE Y, *et al.* Colorectal cancer epidemiology: recent trends and impact on outcomes[J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(9): 998-1009. DOI: 10.2174/1389450121999201117115717.
- [2] 曹可,刁小丽,于剑锋,等. 肠梗阻支架置入联合新辅助化疗对完全梗阻性结直肠癌患者手术标本病理特征的影响[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(11): 1012-1019. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220406-00135.
- [3] 唐景玲,杨远,李晓云,等. 结直肠癌肿瘤引流淋巴结T细胞的特征及其功能[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(9): 869-876. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.09.002.
- [4] 王汉星. PKG- I、PKG- II、PKA在结直肠癌组织中的表达及与预后的关系[J]. *医学理论与实践*, 2022, 35(21): 3718-3720. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2022.21.047.
- [5] 王振发,丁志杰,张诗峰,等. 腔镜辅助经自然腔道取标本左结直肠癌根治术关键技术的改进及效果分析[J]. *中华普通外科杂志*, 2022, 37(10): 781-782. DOI: 10.3760/cma.j.cn113855-20220104-00006.
- [6] PICARD E, VERSCHOOR C P, MA G W, *et al.* Relationships between immune landscapes, genetic subtypes and responses to immunotherapy in colorectal cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 369[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7068608/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00369.
- [7] FAN A H, WANG B D, WANG X, *et al.* Immunotherapy in colorectal cancer: current achievements and future perspective[J/OL]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(14): 3837-3849[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8495390/>. DOI: 10.7150/ijbs.64077.
- [8] PATEL S G, KARLITZ J J, YEN T, *et al.* The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(3): 262-274. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00426-X.
- [9] 王悠清编译, SUNG H, FERLAY J, 等. 2020年全球癌症统计报告[J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55(3): 398.
- [10] 杨绪兰,余友敏,李佳雯,等. 直肠癌根治术后早期应用不同制剂型肠内营养对患者营养、胃肠道功能、康复进程和炎症介质的影响[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022, 22(10): 1189-1192. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.10.008.
- [11] 李春强,赵智成,刘健,等. 淋巴结区域分拣在结直肠癌根治术中的应用与研究[J]. *中华普通外科杂志*, 2022, 37(10): 735-738. DOI: 10.3760/cma.j.cn113855-20220520-00336.
- [12] JIN K T, REN C C, LIU Y Y, *et al.* An update on colorectal cancer microenvironment, epigenetic and immunotherapy[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89(Pt A): 107041[2023-02-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29786478/>. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107041.
- [13] CHEN S J, WANG S C, CHEN Y C. The immunotherapy for colorectal cancer, lung cancer and pancreatic cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12836[2023-02-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34884642/>. DOI: 10.3390/ijms222312836.
- [14] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(8): 561-585. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20200518-00390.
- [15] KIM M, MIN Y K, JANG J, *et al.* Single-cell RNA sequencing reveals distinct cellular factors for response to immunotherapy targeting CD73 and PD-1 in colorectal cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(7): e002503[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8276303/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-002503.
- [16] LU W Q, YU W W, HE J C, *et al.* Reprogramming immunosuppressive myeloid cells facilitates immunotherapy for colorectal cancer[J/OL]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(1): e12798[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7799360/>. DOI: 10.15252/emmm.202012798.
- [17] RODRÍGUEZ-RUIZ M E, PEREZ-GRACIA J L, RODRÍGUEZ I, *et al.* Combined immunotherapy encompassing intratumoral poly-ICLC, dendritic-cell vaccination and radiotherapy in advanced cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(5): 1312-1319. DOI: 10.1093/annonc/mdy089.
- [18] RODRIGUEZ J, CASTAÑÓN E, PEREZ-GRACIA J L, *et al.* A randomized phase II clinical trial of dendritic cell vaccination following complete resection of colon cancer liver metastasis[J/OL]. *Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 96[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6164167/>. DOI: 10.1186/s40425-018-0405-z.
- [19] DING Z, LI Q, ZHANG R, *et al.* Personalized neoantigen pulsed dendritic cell vaccine for advanced lung cancer[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 26[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7817684/>. DOI: 10.1038/s41392-020-00448-5.
- [20] WCULEK S K, CUETO F J, MUJAL A M, *et al.* Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(1): 7-24. DOI: 10.1038/s41577-019-0210-z.
- [21] SAADELIN M K, ABDEL-AZIZ A K, ABDELLATIF A. Dendritic cell vaccine immunotherapy: the beginning of the end of cancer and COVID-19. A hypothesis[J/OL]. *Med Hypotheses*, 2021, 146: 110365[2023-02-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33221134/>. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110365.
- [22] 牛静秀,张利红,李佳丽,等. 树突状细胞疫苗联合细胞因子诱导的杀伤细胞治疗用于预防结直肠癌术后复发转移的临床疗效观察[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2016, 22(2): 112-116. DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2016.02.002.
- [23] LIU L, LIU Y Y, XIA Y, *et al.* Synergistic killing effects of PD-L1-CAR T cells and colorectal cancer stem cell-dendritic cell vaccine-sensitized T cells in ALDH1-positive colorectal cancer stem cells[J/OL]. *J Cancer*, 2021, 12(22): 6629-6639[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8517999/>. DOI: 10.7150/jca.62123.
- [24] LAU S P, KLAASE L, VINK M, *et al.* Autologous dendritic cells pulsed with allogeneic tumour cell lysate induce tumour-reactive T-cell responses in patients with pancreatic cancer: a phase I study[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 169: 20-31. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.03.015.
- [25] FRANK M J, KHODADOUST M S, CZERWINSKI D K, *et al.* Autologous tumor cell vaccine induces antitumor T cell immune responses in patients with mantle cell lymphoma: a phase I/II trial[J/OL]. *Exp Med*, 2020, 217(9): e20191712[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7478738/>. DOI: 10.1084/

- jem.20191712.
- [26] VOGELZANG N J, BEER T M, GERRITSEN W, *et al.* Efficacy and safety of autologous dendritic cell-based immunotherapy, docetaxel, and prednisone vs placebo in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: the VIABLE phase 3 randomized clinical trial [J/OL]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(4): 546-552[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8832307/>. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.7298.
- [27] FUCIKOVA J, HENSLER M, KASIKOVA L, *et al.* An autologous dendritic cell vaccine promotes anticancer immunity in patients with ovarian cancer with low mutational burden and cold tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(14): 3053-3065. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-4413.
- [28] SCHIRRMACHER V, FOURNIER P, SCHLAG P. Autologous tumor cell vaccines for post-operative active-specific immunotherapy of colorectal carcinoma: long-term patient survival and mechanism of function[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2014, 13(1): 117-130. DOI: 10.1586/14760584.2014.854169.
- [29] 李增鹏, 肖华亮, 甘岫云, 等. 自体肿瘤疫苗治疗结直肠癌72例分析[J]. *消化外科*, 2006(5): 390-390. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2006.05.027.
- [30] 王丙萍, 段金凯, 高艳伟, 等. 不同免疫细胞及PD-1单抗杀伤前列腺癌细胞的初步研究[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2022, 35(9): 790-799. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2022.09.003.
- [31] RANGAN P, MONDINO A. Microbial short-chain fatty acids: a strategy to tune adoptive T cell therapy[J/OL]. *Immunother Cancer*, 2022, 10(7): e004147[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9330349/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-004147.
- [32] KOZANI P S, KOZANI P S, RAHBARIZADEH F. CAR T cells redirected against tumor-specific antigen glycoforms: can low-sugar antigens guarantee a sweet success?[J/OL]. *Front Med*, 2022, 16(3): 322-338[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/8065293/>. DOI: 10.1007/s11684-021-0901-2.
- [33] ZHANG C C, WANG Z, YANG Z, *et al.* Phase I escalating-dose trial of CAR-T therapy targeting CEA⁺ metastatic colorectal cancers [J/OL]. *Mol Ther*, 2017, 25(5): 1248-1258[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5417843/>. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.03.010.
- [34] HE C H, MANSILLA-SOTO J, KHANRA N, *et al.* CD19 CAR antigen engagement mechanisms and affinity tuning[J/OL]. *Sci Immunol*, 2023, 8(81): eadfl426[2023-02-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36867678/>. DOI: 10.1126/sciimmunol.adfl426.
- [35] ERDOĞAN E, YALÇIN K, HEMŞİNLİOĞLU C, *et al.* Preliminary report of the academic CAR-T (ISIKOK-19) cell clinical trial in Turkey: characterization of product and outcomes of clinical application[J/OL]. *Turk J Haematol*, 2022, 39(3): 206-210[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9421334/>. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2022.2022.0193.
- [36] ZHU J W, YUAN Y, WAN X Y, *et al.* Immunotherapy (excluding checkpoint inhibitors) for stage I to III non-small cell lung cancer treated with surgery or radiotherapy with curative intent[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 12(12): CD011300[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8647093/>. DOI: 10.1002/14651858.CD011300.pub3.
- [37] 卞晋荣. 结直肠癌术后化疗联合DC-CIK细胞治疗的效果评价[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2013, 5(5): 306-309. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4136.2013.05.011.
- [38] 宁洁, 焦洋, 彭万仁, 等. PD-1单抗治疗晚期HER-2阴性胃癌的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(11): 997-1003. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2021.11.007.
- [39] 陈维英, 净卫娟, 辛玉珍, 等. 帕博利珠单抗联合卡铂、白蛋白紫杉醇治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性[J]. *山东医药*, 2021, 61(13): 65-68. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.13.018.
- [40] CARLINO M S, LARKIN J, LONG G V. Immune checkpoint inhibitors in melanoma[J]. *Lancet*, 2021, 398(10304): 1002-1014. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01206-X.
- [41] CHEN E X, JONKER D J, LOREE J M, *et al.* Effect of combined immune checkpoint inhibition vs best supportive care alone in patients with advanced colorectal cancer: the Canadian cancer trials group CO. 26 study[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(6): 831-838. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0910.
- [42] BARAIBAR I, MIRALLAS O, SAOUDI N, *et al.* Combined treatment with immunotherapy-based strategies for MSS metastatic colorectal cancer[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(24): 6311[2023-02-03]. DOI: 10.3390/cancers13246311.
- [43] LE D T, DURHAM J N, SMITH K N, *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J/OL]. *Science*, 2017, 357(6349): 409-413[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5576142/>. DOI: 10.1126/science.aan6733.
- [44] 裴风云, 吴晶晶, 赵严冬, 等. 程序性死亡蛋白-1抑制剂单药新辅助治疗局部进展期错配修复缺陷或微卫星高度不稳定结直肠癌的安全性及其疗效[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(3): 257-261. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220116-00024.
- [45] SMITH K M, DESAI J. Nivolumab for the treatment of colorectal cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(7): 611-618. DOI: 10.1080/14737140.2018.1480942.
- [46] ANDRÉ T, TOUGERON D, PIESSEN G, *et al.* Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in localized deficient mismatch repair/microsatellite instability-high gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma: the GERCOR NEONIPIGA phase II study[J/OL]. *Clin Oncol*, 2023, 41(2): 255-265[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9839243/>. DOI: 10.1200/JCO.22.00686.
- [47] SCHOENFELD J D, GIOBBIE-HURDER A, RANASINGHE S, *et al.* Durvalumab plus tremelimumab alone or in combination with low-dose or hypofractionated radiotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer refractory to previous PD(L)-1 therapy: an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2): 279-291[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8813905/>. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00658-6.
- [48] SHARMA P, PACHYNSKI R K, NARAYAN V, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab for metastatic castration-resistant prostate cancer: preliminary analysis of patients in the CheckMate 650 trial[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(4): 489-499.e3. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.08.007.
- [49] CHALABI M, FANCHI L F, VAN DEN BERG J G, *et al.* Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in early stage colon cancer [J/OL]. *Ann Oncol*, 2018, 29: viii731[2023-02-03]. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.047>. DOI: 10.1093/annonc/mdy424.047.
- [50] DUDAL S, HINTON H, GIUSTI A M, *et al.* Application of a MABEL approach for a T-cell-bispecific monoclonal antibody: CEA TCB[J]. *J Immunother*, 2016, 39(7): 279-289. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000132.

[收稿日期] 2023-02-04

[修回日期] 2023-03-23

[本文编辑] 党瑞山