

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.11.003

· 专家论坛 ·

实体瘤免疫治疗现状与未来发展方向

查皓然^{1,2}, 朱波¹ (1. 中国人民解放军陆军军医大学附属新桥医院 肿瘤科, 重庆 400037; 2. 中国人民解放军火箭军特色医学中心 肿瘤科, 北京 100088)



朱波 博士、教授、博士生导师, 陆军军医大学附属新桥医院肿瘤科主任, 全军肿瘤研究所所长, 重庆市肿瘤免疫治疗重点实验室主任。兼任中华医学会肿瘤医学分会常务委员, 中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会副主任委员, 中国临床肿瘤学会(CSCO)患者教育专家委员会前任主任委员、CSCO免疫治疗专委会副主任委员、CSCO非小细胞肺癌专委会常务委员, 中国抗癌协会肿瘤转移专委会和肿瘤生物治疗专委会常务委员, 国际知名期刊 *Oncogene* 杂志副主编。先后主持国家杰出青年基金、优秀青年基金、国家自然科学基金重点项目和国际合作交流项目以及重庆市杰出青年基金等科研项目 20 余项, 相关研究成果发表在 *Nat Med*, *Cancer Cell*, *Sci Trans Med*, *J Clin Invest* 和 *Nat Commun* 等国际知名期刊。获国家自然科学基金二等奖、重庆市自然科学一等奖、中华医学科技奖一等奖和教育部自然科学奖二等奖等省部级奖励 5 项, 主编或参编临床指南和专家共识 20 余部。获得解放军高层次科技创新人才工程人选、总后科技新星、中国青年科技奖和重庆市五四青年奖章等荣誉。

[摘要] 免疫治疗已革新肿瘤临床治疗实践, 成为实体瘤治疗的核心策略之一。目前, 临床上已获批的实体瘤免疫治疗策略包括: PD-1 抗体、CTLA-4 抗体、双特异性抗体、TCR-T、TIL 等, 这些免疫治疗策略主要通过激活 T 细胞抗肿瘤免疫反应或直接补充肿瘤反应性的 T 细胞发挥其抗肿瘤效应。然而受限于肿瘤微环境中的抑制因素, 这些治疗策略的治疗效果仍不够理想。本文以肿瘤-免疫循环理论为基础, 对目前已获批的肿瘤免疫治疗策略、早期临床试验以及新兴的免疫治疗策略进行系统性综述, 并针对对 T 细胞及 T 细胞以外的细胞群体的免疫治疗的未来发展方向进行展望。

[关键词] 肿瘤免疫; 肿瘤免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 肿瘤微环境; 过继性细胞治疗

[中图分类号] R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024) 11-1061-12

Current status and future directions of immunotherapy for solid tumors

ZHA Haoran^{1,2}, ZHU Bo¹ (1. Institute of Cancer, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China; 2. Department of Oncology, PLA Rocket Force Characteristic Medical Center, Beijing 100088, China)

[Abstract] Immunotherapy has revolutionized clinical treatment of solid tumors, becoming a core strategy for the treatment of solid tumors. Currently approved immunotherapy strategies for solid tumors include PD-1 antibodies, CTLA-4 antibodies, bispecific antibodies, TCR-T cells, and TIL. These approaches primarily exert antitumor effects by activating T-cell-mediated immune responses or directly supplementing tumor-reactive T cells. However, restrained by inhibitory factors within the tumor microenvironment, the therapeutic outcomes of these strategies remain suboptimal. Based on the cancer-immunity cycle theory, this article provides a systematic review of approved immunotherapy strategies, early-stage clinical trials, and emerging immunotherapy approaches. It also offers insights into the future directions of immunotherapy targeting T cells and other cell populations beyond T cells.

[Key words] cancer immunity; cancer immunotherapy; immune checkpoint inhibitors; tumor microenvironment; adoptive cell therapy

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(11): 1061-1072. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.11.003]

恶性实体肿瘤已成为严重威胁人类健康的重要因素, 是全球导致人类死亡的第一大原因。近年来, 以免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI)、T 细胞过继回输治疗为代表的免疫治疗已革新临床肿瘤治疗实践, 成为继手术、放疗、化疗、靶向治疗之外的第五种肿瘤核心治疗策略^[1]。肿瘤免疫治疗的雏形最早可追溯至约公元前 1550

年, 古埃及的古文记载的一种肿瘤治疗方法, 将肿瘤切开, 使其被细菌感染从而导致肿瘤消退^[2]。目前认

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (No.81821003; No. 82272808)

[作者简介] 查皓然 (1990—), 男, 博士, 主治医师, 主要从事肝脏的器官特异性肿瘤免疫特征的基础与临床研究。E-mail: zhahaoran@hotmail.com

[通信作者] 朱波, E-mail: bo.zhu@tmmu.edu.cn

为肿瘤免疫治疗正式起源是在1890年,外科医生COLEY受到一位肉瘤患者在接受手术切除肿瘤时因感染化脓性链球菌后导致肿瘤消退的启发,首先提出通过激活免疫系统可以治疗肿瘤的假说。他最先使用活细菌,后来为了安全性又改为使用灭活细菌,最终确定了最佳方案:使用灭活酿脓链球菌和灭活黏质沙雷菌混合物,这也就是著名的“Coley Toxin”(科利毒素)。在此后的40余年里,COLEY使用该方案治疗了超过1 000名患者,其中约500人接近完全缓解^[3]。但当时的COLEY并不知道科利毒素是如何发挥作用的。时至今日,肿瘤免疫疗法已经过了漫长而曲折的发展历程,从科利毒素到卡介苗,再到各种细胞因子疗法、肿瘤疫苗、传统细胞疗法,直到今日的ICI及T细胞过继回输治疗。肿瘤免疫治疗已被广泛运用于临床实体肿瘤治疗并取得了卓越的治疗效果。本文将对实体瘤的免疫治疗现状进行综述,并对其未来发展方向进行展望。

1 肿瘤免疫治疗的基础理论

由于CD8⁺ T细胞是最主要的发挥抗瘤效应的细胞群体,因此肿瘤免疫的“中心法则”——“肿瘤免疫循环”也是基于CD8⁺ T细胞的抗瘤免疫应答的过程提出的。

该理论最先由CHEN和MELLMAN于2013年在*Immunity*杂志上提出。它将肿瘤免疫循环分为主要的七个过程:(1)肿瘤细胞死亡导致肿瘤抗原的释放;(2)抗原提呈细胞(antigen presentation cell, APC),主要是DC,捕获肿瘤抗原并迁移到引流淋巴结;(3)APC将抗原提呈给CD8⁺ T细胞,使CD8⁺ T细胞活化;(4)活化的CD8⁺ T细胞沿脉管系统迁移;(5)到达肿瘤部位后,活化的CD8⁺ T细胞通过血管壁向肿瘤组织浸润;(6)在肿瘤局部,活化的CD8⁺ T细胞对肿瘤细胞进行识别;(7)活化的CD8⁺ T细胞对肿瘤细胞进行杀伤(图1)。此后被杀伤的肿瘤细胞在此释放抗原,使得肿瘤免疫循环能够有效运转;然而,在肿瘤患者体内,肿瘤免疫循环可能由于各种各样的因素不能完美地运转:比如肿瘤抗原不能够被检测到,T细胞不能很好地向肿瘤浸润,以及肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的各种因素会抑制细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)的活性。TME特指肿瘤细胞所处的内环境,它由其中的免疫细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞、细胞外基质及其间的细胞因子构成,是一个高度异质性和高度动态的复杂系统^[4],甚至在同一肿瘤的不同位置也表现出截然不同的免疫特征^[5]。大量的研究^[6-8]显示,TME对于免疫治疗有深刻的影响。

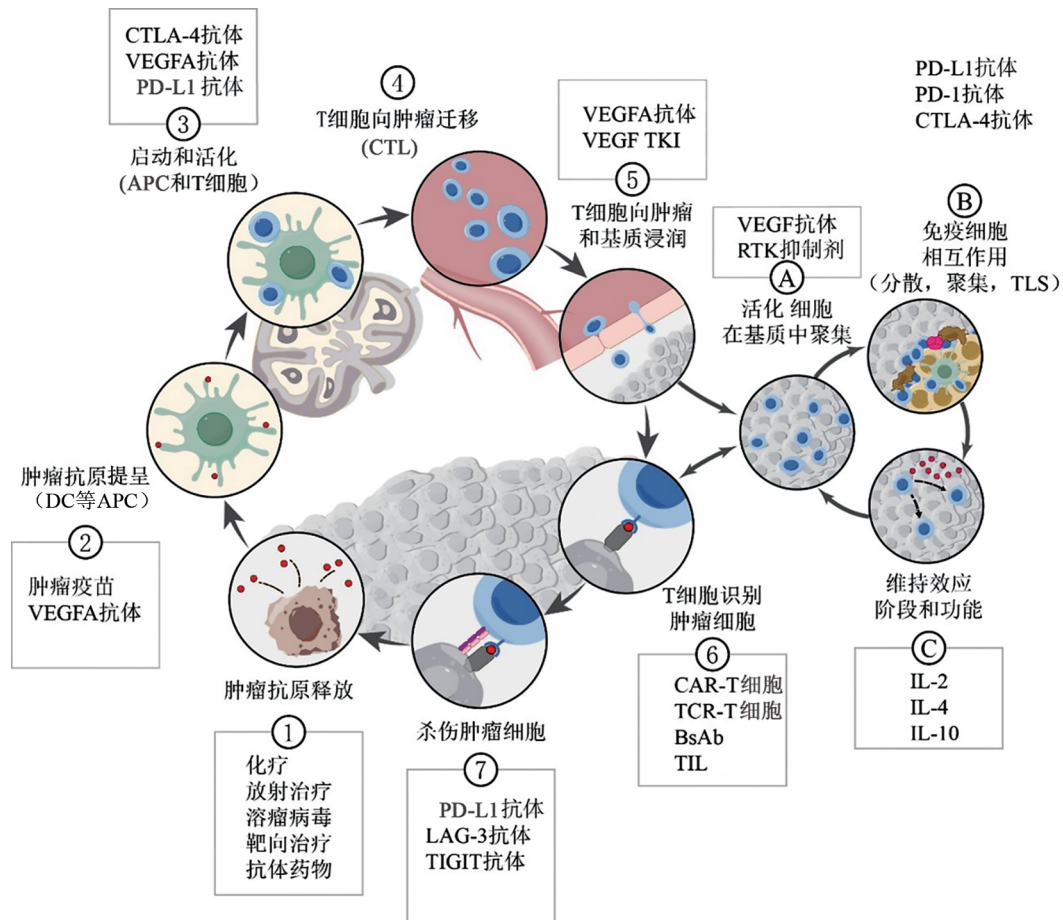


图1 肿瘤免疫循环及靶向各个环节的代表性免疫治疗策略

2017年, MELLMAN等^[9]对肿瘤免疫循环理论进行了更新, 并提出肿瘤可以按TME免疫分型的不同分为三类, 分别是免疫炎症型(immune inflamed)、免疫排除型(immune excluded)和免疫荒漠型(immune desert)。其中免疫炎症型是指肿瘤中激活的免疫细胞丰度较高, 存在于癌旁或瘤内的三级淋巴结构(tertiary lymphoid structure, TLS), 可以为肿瘤浸润性淋巴细胞提供额外的刺激信号, 促进其功能和增殖; 免疫排除型是指T细胞浸润局限于肿瘤间质而不是肿瘤实质的肿瘤; 而免疫荒漠型则是指肿瘤中缺乏免疫细胞浸润。在免疫炎症型肿瘤中, 由于肿瘤中已存在大量活化的免疫细胞, 此时单用ICI就能够取得很好的效果。在现实中也有类似的实例, 如在肿瘤PD-L1表达>50%的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中, 单用PD-1抗体就可取得较好效果^[10]。2023年, MELLMAN等^[11]对肿瘤免疫循环理论进行了更新, 并提出TME在调控肿瘤免疫循环中的正反两方面的影响。在促进抗癌免疫方面, TME中的TLS与更好的T细胞功能和肿瘤患者的预后密切相关^[12-13]; 此外, TME中的DC也可以通过多种机制维持肿瘤浸润T细胞的功能和存活^[14-15]。

此外, PROKHNEVSKA等^[16]2023年发表于*Immunity*杂志的研究提出了新的肿瘤免疫抗原提呈环节的基础理论。基于小鼠模型的研究, 他们提出肿瘤条件下的CD8⁺T细胞的活化分为两个步骤: (1)在引流淋巴结中的初始活化阶段, 此时活化的CD8⁺T细胞接近于“干细胞样”状态, 缺乏效应分子的表达; (2)这些“干细胞样”CD8⁺T迁移到肿瘤局部后, 在DC及其表达的共刺激分子的影响下进一步向效应细胞分化, 获得肿瘤杀伤能力。与此相契合的是, 日渐增多的研究^[15]开始揭示DC及共刺激分子等在瘤内对CD8⁺T细胞的重要调控作用。以下将从针对肿瘤-免疫循环的不同环节对肿瘤免疫治疗的不同策略进行分类综述。

2 基于改善T细胞对肿瘤识别和杀伤环节的免疫治疗方式

T细胞对肿瘤识别和杀伤环节是肿瘤免疫循环中最为关键的“临门一脚”, 因此, 该环节的研究是肿瘤免疫研究的热点。该环节的基本过程是: 在肿瘤中活化的CD8⁺T细胞通过其表面的T细胞受体(T cell receptor, TCR)识别肿瘤细胞表面由主要组织相容性复合体(MHC) I类分子及抗原肽形成的MHC I-抗原肽复合物, 通过分泌穿孔素在肿瘤细胞表面打孔, 然后将分泌的颗粒酶B导入肿瘤细胞内, 最终导致肿瘤细胞死亡^[17]。肿瘤细胞显然不会坐以待毙, 它常常通过表达CD8⁺T细胞的抑制性分子或掩

饰自身, 使其通过避免被CD8⁺T细胞识别等策略进行免疫逃逸, 相应地, ICI及过继性T细胞回输等都是针对这类肿瘤免疫逃逸策略而探索出的有效治疗策略。

2.1 ICI

ICI是被设计用于阻断T细胞的抑制性信号从而促进抗癌免疫反应的治疗策略。自2011年CTLA-4单抗用于治疗不可切除或转移性的恶性黑色素瘤以来, ICI治疗使得大量的患者获得了长期的生存获益, 甚至部分患者实现了肿瘤临床治愈^[1, 15]。

2.1.1 PD-1/PD-L1抗体

PD-1最早由HONJO等^[18]于1992年发现, 其主要表达于活化的T细胞、部分B细胞。PD-1的配体主要是PD-L1和PD-L2, 其中PD-1广泛表达于各种细胞类型, 而PD-L2则局限表达于DC、巨噬细胞、B细胞等。目前, 由于PD-1抗体和PD-L1抗体在临床肿瘤治疗上展现的疗效相近, 当下的治疗策略更多聚焦于PD-1与PD-L1, 而对PD-L2关注不多^[19]。经典理论认为, 当PD-1与PD-L1结合时, PD-1上的免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM)就会募集和激活SHP2, 从而下调TCR信号^[20]。然而, 近来的研究^[21]显示, PD-1信号也会通过下调CD28介导的共刺激信号来发挥其抑制作用。尽管肿瘤组织中浸润的CD8⁺T普遍表达PD-1, 但不同亚群的CD8⁺T细胞对PD-1抗体的响应并不相同^[22]。目前, 已鉴定出耗竭前体CD8⁺T细胞对于PD-1抗体治疗的效果至关重要。它的表型为PD-1⁺Tcf1⁺Tim3⁻, 主要分布于瘤内血管内皮细胞周围、TLS和引流淋巴结之中^[22-24]。此外, 笔者所在团队的研究^[25]显示, 肿瘤局部存在一群CD200⁺CD8⁺T细胞, 它们对于ICI的响应十分关键^[25]。这群细胞有独特的表观遗传特征谱, 并且表现出较强的抗肿瘤效应。

目前, PD-1抗体已广泛用于中国临床肿瘤治疗中, 中国获批上市的PD-1抗体多达10余种, 包括帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗等。由于PD-1抗体同质化严重, 主要区别在于抗体类型、人源化程度和半衰期, 本部分主要以目前临床适应证最广的帕博利珠单抗为代表进行叙述。帕博利珠单抗是一种PD-1的人源化的IgG4单克隆抗体, 目前已被批准用于转移性黑色素瘤^[26-27]、转移性NSCLC^[10]、头颈部鳞状细胞癌^[28]、晚期胃癌^[29]、错配修复缺陷/微卫星高度不稳定(mismatch repair deficient/microsatellite instability-high, dMMR/MSI-H)的实体瘤^[30]、宫颈癌^[31]、尿路上皮癌^[32]、三阴性乳腺癌^[33]等具有较高肿瘤突变负荷的肿瘤。临床上对于PD-1抗体的运用总体呈现从晚期

肿瘤治疗的后线往前线推进,从晚期肿瘤的治疗向早期肿瘤的辅助和新辅助治疗推进的趋势^[34-36]。例如,KEYNOTE-671的临床试验^[34]结果显示,相较于新辅助化疗,帕博利珠单抗联合化疗显著延长了早期NSCLC患者生存期达36个月。并且帕博利珠单抗联合化疗组中位无事件生存期达到47.2个月,而单独化疗组仅为18.3个月。基于此,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准帕博利珠单抗联合含铂药物化疗用于早期NSCLC的新辅助治疗。

目前,PD-L1抗体同样已广泛用于中国临床肿瘤治疗中,但其获批适应证较PD-1抗体要少。中国获批上市的PD-L1抗体多达6种,包括阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、恩沃利单抗、舒格利单抗和阿德贝利单抗等。本文主要以应用最广的阿替利珠单抗为例进行评述。阿替利珠单抗是一种人源化的IgG1单抗,对其Fc段进行了突变,使其几乎完全散失抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)。2016年,阿替利珠单抗首次被批准用于尿路上皮癌的治疗^[37],之后又相继被批准用于NSCLC^[38]、小细胞肺癌^[39]、黑色素瘤^[40]和肝细胞癌^[41]的治疗。

尽管PD-1和PD-L1抗体在多种实体瘤治疗中表现出了显著的抗癌能力,其单用有效率仍较低,仅为20%左右。因此,目前PD-1和PD-L1抗体在临床上的运用以联合治疗的方式为主,其中包括联合化疗、抗血管治疗、放疗或联合其他ICI治疗等。这也提示靶向肿瘤免疫循环的单个环节,甚至单个环节中的单个靶点,很难达到理想的治疗效果。此外,一些生物标志物的运用能够识别对PD-1抗体治疗敏感人群,显著提高客观反应率(objective response rate, ORR)。如,在NSCLC中,当肿瘤细胞中PD-L1表达(tumor PD-L1 staining, TPS) > 50%时,其患者的ORR可达到50%左右^[10]。dMMR/MSI-H肿瘤患者也对PD-1抗体单药治疗有40%左右的ORR,因此也是一种被批准的可用于预测PD-1抗体治疗疗效的生物标志物。

2.1.2 CTLA-4单抗

与PD-1被认为更多在瘤内阶段发挥作用不同,经典免疫学认为CTLA-4主要在引流淋巴结中的抗原提呈阶段发挥作用。相较于CD28,CTLA-4与CD28的配体CD80、CD86有更高的亲和力,因此可以通过竞争CD80、CD86抑制CD28介导的共刺激信号^[42]。目前,伊匹木单抗是中国唯一获批的CTLA-4抗体,它是一种人源化IgG1的单克隆抗体^[43]。然而,也有研究^[44-45]认为,伊匹木单抗主要通过清除肿瘤浸润的Treg细

胞来发挥作用,因为肿瘤浸润Treg细胞常常高表达CTLA-4。目前,伊匹木单抗已被批准用于恶性黑色素瘤^[43]、恶性胸膜间皮瘤^[46]和MSI-H或dMMR的结直肠癌^[47]的治疗。

2.1.3 LAG-3与TIGIT单抗

作为一个免疫检查点蛋白,淋巴细胞活化因子3(lymphocyte activation gene 3, LAG-3)与PD-1和CTLA-4类似,它在初始T细胞中不表达,但在T细胞活化的过程中被诱导表达,并且高表达于肿瘤浸润T细胞^[48]。临床前研究^[49]表明,抑制LAG-3可能恢复耗竭T细胞的效应功能,靶向LAG-3联合其他潜在互补的免疫检查点可能是更有效增强抗肿瘤免疫活性的关键策略。2022年3月,美国FDA首次批准LAG-3单抗瑞拉利单抗联合纳武利尤单抗用于治疗转移性黑色素瘤患者,也使其成为近10年获批的第三种ICI^[50]。此外,一项II期的开放标签研究^[51]探索了单用纳武利尤单抗对比纳武利尤单抗联合瑞拉利单抗作为未经生物标志物筛选的早期NSCLC患者的新辅助治疗的临床试验揭示,纳武利尤单抗联合瑞拉利单抗相较于单用纳武利尤单抗有更高的客观影像学反应率。

YU等^[52]于2009年发现并提出,T细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制性基序结构域(T cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain, TIGIT)能够抑制T细胞活性。CD155、CD112、CD113等均为TIGIT的配体,其中CD155是TIGIT的高亲和力受体^[53]。由于TIGIT在CD8⁺T、Treg和NK细胞上均高表达,因此主要通过这三种细胞的功能发挥其作用。目前,替瑞利尤单抗是关注度最高的人源化IgG1型TIGIT抗体,早先在2022年报道的一项针对PD-L1阳性进展期NSCLC的随机、双盲、安慰剂对照II期研究^[54]显示,替瑞利尤单抗联合阿替利珠单抗相较于单药阿替利珠单抗,显著提高患者的PFS和ORR。然而,在2024年7月4日,罗氏公司宣布由于效果未达预期,终止了替瑞利尤单抗联合阿替利珠单抗及化疗策略在非鳞状细胞NSCLC患者中的开发。关于TIGIT靶点的争议一直存在,主要原因在于TIGIT本身无法单药有效,而在多瘤种治疗中联用其他治疗方式的探索中,结果也很难让人满意。其原因可能在于TIGIT抗体的抗癌效应主要依赖于NK细胞^[55],而NK细胞在实体瘤中的数量较为稀少,后续的研究可能会在NK丰度较高的实体瘤种中(如肝细胞癌)取得一定突破。事实上,罗氏公司在2023年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)会议上公布了肝细胞癌I b/II期临床研究

MORPHEUS-Liver 的数据, 在 Tecentriq + 贝伐珠单抗基础上联合替瑞利尤单抗, 可显著提高 ORR 和延长 PFS^[56]。

2.1.4 双特异性抗体

双特异性抗体是指能够同时特异性结合两个抗原的抗体。双特异性抗体并不存在于自然条件下, 而是通过细胞融合或重组 DNA 技术来实现的。双克隆抗体按照其是否含有 Fc 功能区分为两类: 含有 Fc 的双特异性抗体和不含 Fc 的双特异性抗体^[57]。含 Fc 受体类抗体的优点有 IgG 的全长分子量、稳定性好、能通过 ADCC 和抗体依赖的细胞吞噬作用 (antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP) 杀伤靶细胞和半衰期长。但是, 在肿瘤组织中渗透性差, 以及由于 Fc 段结合其受体后可能导致的副作用。不含 Fc 区双特异性抗体缺失了 Fc 段, 由两个抗体的 VH 区及 VL 区组成或者由 Fab 片段组成, 其优点是相对分子质量小、可以在原核细胞中表达且更易穿过组织及肿瘤细胞到达靶位点; 缺点是由于不含抗体 Fc 区, 不能介导相应的生物学功能且半衰期通常较短, 需要更频繁或连续地静脉内给药^[57]。其中卡度尼利单抗是中国自主研发的人源化四价 IgG1 的 PD-1/CTLA-4 双特异性抗体, 其 Fc 介导的效应显著下调, 目前已被批准用于晚期宫颈癌的治疗^[58-59], 并且在 HER2 阴性的不可切除或晚期胃腺癌或胃食管结合部腺癌的 1b/2 期临床试验中取得了较好的结果^[60]。塔拉妥单抗是一款靶向 DLL3 和 CD3 的双特异性抗体, 它可以将 T 细胞募集到肿瘤细胞附近并激活 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤, 2023 年被批准用于含铂化疗进展后的广泛期 NSCLC^[61]。在 II 期 DeLLphi-301 研究^[62]中, 含铂化疗进展后的广泛期 NSCLC 患者每两周给药 10 mg 或 100 mg 剂量的塔拉妥单抗。其 ORR 为 40% (10 mg 组) 及 32% (100 mg 组)。特本塔夫斯普是第一款基于 TCR 的已上市双特异性抗体药物, 用于治疗 HLA-A*02:01 阳性且患有不可切除或转移性葡萄膜黑色素瘤的成年患者^[63-64]。另一个值得关注的双特异性抗体是依沃西单抗, 它是一种靶向 PD-1 和 VEGFA 双特异性抗体, 已被中国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 批准上市, 适应证为联合化疗治疗经 EGFR-TKI 治疗后进展的 EGFR 突变的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC^[65]。在第 25 届世界肺癌大会上公布的结果显示, 依沃西单抗对比帕博利珠单抗单药, 一线治疗 PD-L1 表达阳性 (PD-L1 TPS \geq 1%) 的局部晚期或转移性 NSCLC 的 III 期 (HARMONi-2) 研究的取得阳性结果。相较于 K 药单药, 依沃西单抗显著延长了患者的 PFS, 显著降低了患者的疾病进展或死亡风险 (11.14 个月 vs 5.82

个月, $HR = 0.51, P < 0.0001$)。

2.1.5 激动性的 ICI 抗体

除上述靶向 T 细胞的抑制性受体外, 人们也对靶向 T 细胞共刺激信号的激动剂在实体瘤治疗中的作用进行了探索, 其中包括 CD137 等^[66]。然而, 目前这些治疗方式表现出疗效不确切、不良反应大的特点, 因此本文不作详述。

2.2 过继性细胞 (adoptive cell transfer, ACT) 疗法

ACT 疗法是指通过从体内分离细胞, 经过体外扩增, 并有时在体外对其进行工程化改造, 最终将得到的细胞回输到患者体内进行治疗的一种治疗策略。T 细胞过继性细胞主要包括三种: 肿瘤浸润 T 细胞 (tumor-infiltrating lymphocyte, TIL), 工程化 T 细胞受体 T 细胞 (engineered T-cell receptor T cell, TCR-T 细胞) 以及嵌合抗原受体基因修饰 T 淋巴细胞 (chimeric antigen receptor gene-modified T lymphocyte, CAR-T 细胞)。近年来, 也出现了基于 NK 细胞及巨噬细胞的过继回输疗法, 比如, CAR-NK 细胞以及 CAR-巨噬细胞等。这些方法均通过不同方式促进了回输的免疫细胞对肿瘤细胞的识别; 另一方面, 可以在免疫荒漠型 ICI 治疗有效率低的肿瘤中大量增加肿瘤反应性的 T 细胞, 克服其免疫治疗的困境, 因此是一种非常有希望的治疗方式。近年一些临床试验结果也证实了其在实体瘤治疗中的无穷潜力^[67-69]。

2.2.1 CAR-T 细胞治疗

CAR 结构是由一个单链可变区融合跨膜区和共刺激基序构成。它的优势是没有 HLA 限制性, 但也因此只能靶向胞外抗原^[70]。在血液系统肿瘤方面, 中国已批准靶向 CD19 和 B 细胞成熟抗原 (B cell maturation antigen, BCMA) 的五种 CAR-T 细胞分别用于弥漫大 B 细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤的临床治疗^[71-75]。CAR-T 细胞在血液系统肿瘤的成功也促进了将 CAR-T 细胞疗法用于实体瘤治疗的尝试。

然而, 对于实体瘤而言, 由于其不同于血液系统肿瘤的免疫抑制性 TME 的存在、脉管系统的异常以及肿瘤抗原的高度异质性的原因, 使得 CAR-T 细胞疗效受限^[68-69, 76]。目前, 尽管对 CAR-T 治疗实体瘤进行了大量的尝试, 仅在少量早期研究中观察到了 CAR-T 细胞对实体瘤的疗效, 其中包括靶向 CLDN18.2、间皮素、GPC3 等靶标的 CAR-T 细胞。CLDN18.2 是一种高表达于胃肠道肿瘤的紧密连接蛋白, 而在正常组织中表达有限。靶向 CLDN18.2 的 CAR-T 细胞一期临床研究的中期分析显示, 在纳入的 37 例胃肠道肿瘤患者的患者中, CAR-T 细胞治疗的 ORR 和疾病控制率 (disease control rate, DCR) 分别为 48.6% 和 73%, 并且其安全性可接受^[77]。在 2024 年 8 月, 该研究的

最终结果被公开,一共纳入了98例胃肠道肿瘤的患者,其ORR和DCR分别为38.8%和91.8%。患者的无进展生存期和总生存期分别为4.4个月和8.8个月^[78]。此外,也有靶向CLDN18.2的CAR-T细胞用于治疗胰腺癌的个案报道,也取得积极的结果^[79]。一项纳入了18例恶性胸膜疾病的一期临床试验探索了局部回输靶向间皮素的CAR-T细胞联合帕博利珠单抗的抗肿瘤效应,患者的中位生存期达到了23.9个月,并且安全性可接受^[80]。

2.2.2 TIL治疗

TIL疗法是指通过分离患者肿瘤组织中的TIL,在体外使其扩增后再回输到患者体内^[67]。理论上,TIL中本身是肿瘤反应性淋巴细胞富集的群体,因此,经过体外的扩增和激活后,它们可再次浸润到肿瘤局部并发挥杀伤肿瘤的作用^[81]。TIL治疗的历史可以追溯到20世纪80年代,Topalian等^[82]发现,这种治疗方式对于转移性黑色素瘤有一定的抗肿瘤活性。然而,由于其TIL复杂的制备过程以及有限的疗效,这种治疗方式并未得到大规模推广。近来,TIL制备工艺的进步使得TIL的生产时间大幅缩短^[83]。近来的早期研究报道了TIL治疗肿瘤的效果。一项针对ICI治疗失败的晚期转移性黑色素瘤患者的研究^[84]显示,TIL治疗的ORR达到36%,并且中位反应时间仍未到达。2024年2月,该TIL疗法(Lifileucel)获得美国FDA加速批准上市,用于治疗PD-1抗体治疗后进展的黑色素瘤,成为全球首款上市的TIL疗法^[85-86]。之后,一项二期临床试验^[87]评估了Lifileucel用于ICI治疗失败的转移性NSCLC患者的治疗效果,在28例患者中6例患者达到部分缓解(PR)/完全缓解(CR),ORR为21.4%。此外,一项针对晚期PD-1治疗失败的转移性NSCLC患者的研究^[88]显示,在20例纳入的患者中13例患者可评估,其中3例有反应性,11例患者出现肿瘤减小,中位最佳肿瘤缩小幅度为35%,2例患者达到CR。

2.2.3 TCR-T细胞治疗

与CAR-T细胞仅能识别细胞表面抗原不同,TCR-T细胞保留了完整的TCR结构,主要通过TCR-CD3复合物传递刺激信号。因此,能够识别分子结合的抗原肽,并且确保患者的HLA基因型与特定的TCR相匹配。此外,TCR-T细胞能够被单一的靶抗原分子激活,因此对低丰度的抗原仍有较高的敏感性。2024年8月,美国FDA批准针对黑色素瘤相关抗原A4(melanoma-associated antigen A4, MAGE-A4)的TCR-T细胞用于HLA-A*02的晚期滑膜肉瘤患者的治疗,这是全球首款被批准上市的TCR-T细胞药物。本次批准基于二期临床SPEARHEAD-1研究^[89],结果显

示,接受TCR-T细胞治疗的晚期滑膜肉瘤患者ORR为39%。2年生存率达到70%,中位OS约为17个月,远超历史数据对照的不足12个月。另一项验证个体化的新抗原反应性TCR-T细胞在转移性结直肠癌中治疗作用的二期临床研究^[90]的中期结果显示,在纳入的7例结直肠癌患者中3例患者能够响应。此外,在2024年7月,中国自主研发的针对NY-ESO1的TCR-T细胞用于HLA-A*02:01阳性且表达NY-ESO-1抗原的晚期软组织肉瘤被NMPA纳入突破性治疗品种名单^[91]。研究^[91]显示,在该一期临床试验中,总计纳入12例晚期软组织肉瘤患者,ORR为41.7%,中位PFS为7.2个月。

2.3 细胞因子治疗

IFN- α 和IL-2很早就被发现具有较强的抗肿瘤效应。随着基因工程技术的成熟,重组细胞因子的出现使得临床试验得以展开,并在上世纪90年代相继被美国FDA批准用于转移性的黑色素瘤和肾细胞癌的治疗。然而,IFN- α 和IL-2的抗肿瘤效应十分依赖于给药的剂量,同时也因高剂量导致多种严重的不良反应。由于治疗窗窄、不良反应多、响应率低等原因,目前IFN- α 和IL-2已逐步淡出临床肿瘤治疗的主流方法。直至2024年4月,停滞近30年的肿瘤细胞因子免疫疗法终于迎来突破。IL-15细胞因子药物(anktiva)被美国FDA批准用于治疗卡介苗单用失败的非肌肉浸润性膀胱癌。Anktiva是IL-15的受体超激动剂,结构为IL-15/IL-15R α -Fc^[92-93]。PEGylated IL-10(pegilodecakin)是另一个值得关注细胞因子药物,它被认为能够促进CD8⁺T细胞的激活及多克隆的T细胞扩增^[94]。然而,在后续的临床试验中,却发现pegilodecakin联合FOLFOX方案化疗并不能改善其对于吉西他滨治疗失败的胰腺导管腺癌的治疗效果^[95],并且当联合PD-1治疗晚期肿瘤时,在NSCLC及黑色素瘤中,并未展现出协同效应^[96]。2024年发表的两项研究^[97-98]揭示了二型细胞因子IL-4在调控肿瘤相关巨噬细胞中的作用,并且其中的一项研究开展了相关的临床试验,探索了将IL-4R α 抗体(dupilumab)联合PD-L1抗体用于治疗PD-L1抗体治疗失败的NSCLC患者,结果显示,dupilumab治疗减少了循环单核细胞,并且导致了肿瘤浸润CD8⁺T细胞的扩增,且其中1例患者(总计纳入6例患者)的病灶接近完全消失^[98]。然而,近来的研究^[99-100]证实,Th2相关的细胞因子可以促进TIL在肿瘤局部的存活及耗竭T细胞的功能。并且,在82例接受过CAR-T细胞治疗的急性淋巴细胞白血病患者中,二型免疫反应特征与患者保持B细胞低水平显著相关^[101]。并且循环细胞中的二型细胞因子与5年无复发生存及8年无复发生存显著相关,提示CAR-T细胞的长期功能维

持需要激活二型免疫反应^[101]。这种明显的矛盾可能来源于IL-4的作用部位的不同,其促进肿瘤的作用主要依赖于在骨髓中促进髓系发生的作用,而其抑制肿瘤主要在于肿瘤局部对于肿瘤浸润T细胞的功能调控作用。

3 基于改善抗原提呈环节的免疫治疗方式

肿瘤的抗原提呈环节是肿瘤免疫的启动环节,是多种免疫治疗策略起效的关键^[102]。它主要过程包括肿瘤细胞死亡、被APC捕获后,通过其细胞内的蛋白酶体或内体-溶酶体途径将其降解,并使用MHC与处理后的抗原表位结合,形成MHC-抗原肽复合体并提呈至细胞表面从而激活T细胞。其中DC是最为关键的细胞群体。目前,基于改善抗原提呈环节的免疫治疗方式主要有肿瘤疫苗和靶向DC的抗体等。肿瘤疫苗能够促进机体产生肿瘤特异性免疫应答并促进免疫记忆的形成。肿瘤疫苗可控制剂方式的不同分为4种,包括病毒疫苗、多肽类疫苗、核酸疫苗和细胞疫苗。目前,只有2种肿瘤疫苗药物被批准上市,它们分别是治疗膀胱癌的卡介苗^[103-104]及用于治疗去势抵抗的前列腺癌的Sipuleucel-T细胞^[105]。Sipuleucel-T细胞是一种自体细胞免疫治疗药物,主要成分是患者的自体免疫细胞及PA2024抗原。研究^[105]显示,Sipuleucel-T细胞可以使得去势抵抗的前列腺癌患者的中位生存期提高4.1个月。

4 基于改善T细胞向肿瘤局部浸润的策略

活化后的T细胞无法有效向肿瘤局部浸润及进入肿瘤核心区域仍是限制基于T细胞的肿瘤免疫治疗有效性的重要因素^[106-107]。不同于正常组织,肿瘤组织的血管结构十分杂乱、迂曲,也一定程度上形成了更加缺氧和酸化的TME。肿瘤组织血管结构的异常使其更容易泄露(血管通透性高)^[108]。抗血管药物最初被认为主要通过减少肿瘤局部新生成的血管发挥效应,然而近来的研究^[109]显示,抗血管药物主要通过促进血管正常化发挥作用,其中的主要药物就是VEGF-A抗体,血管正常化能够显著增加血流灌注,减少血管渗漏并促进免疫细胞的浸润。临床前研究^[110]显示,VEGFR-TKI或VEGFR2抗体能够促进CD8⁺T细胞向肿瘤局部的浸润。事实上,抗血管生成药物联合ICI已成为实体瘤临床治疗的有效策略,在肝细胞癌治疗中取得了较好的效果^[41]。

5 基于靶向其他细胞群体的治疗策略

既有的免疫治疗策略的成功及其不足促使研究人员探索将除CD8⁺T细胞以外的细胞毒性细胞作为

治疗新策略的可能性,其中研究最为广泛的是NK细胞及巨噬细胞^[111]。NK细胞疗法可能克服T细胞免疫治疗的限制性,在无需抗原处理和提呈的情况下激活天然免疫系统^[112]。目前,CAR-NK细胞是一种比较有希望的治疗策略。CAR-NK细胞的CAR主要基于第一代CAR,与CAR-T细胞类似,主要包含3种成分:胞外抗原结合域、跨膜段以及胞内激活基序^[112]。目前,仅有少量的临床研究探索了CAR-NK细胞在实体瘤中的抗癌效应。一项纳入9例复发性HER2阳性胶质母细胞瘤患者的一期临床试验^[113]显示,在复发手术期间接受了靶向HER2的CAR-NK细胞回输治疗(注射至手术腔边缘)的患者中,入组患者的中位生存期达到31周,其中2例接受最高剂量治疗的患者,其生存期达到2.6年和1.9年,远超既往的不足1年的生存期(历史对照)。

巨噬细胞是另一群被广泛关注的具备肿瘤杀伤能力的天然免疫细胞,CAR-巨噬细胞(CAR-macrophage, CAR-MΦ)是近年来免疫治疗中重要的进步之一,特别是对于传统CAR-T细胞有明显限制的实体瘤治疗的一个重要的补充手段。CAR-MΦ同时具备肿瘤细胞吞噬能力以及抗原提呈能力,且相较于T细胞,更容易在TME中存活^[114]。临床前研究^[115]显示,CAR-MΦ在实体瘤的治疗中有明显的抑瘤效果。除CAR-MΦ,另一些靶向肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的治疗策略也在被广泛尝试用于实体瘤的治疗,如:抑制单核细胞向肿瘤局部的浸润(阻断CCR2信号)、改变TAM的极化状态(放疗等),但这些策略均未能能在大规模三期临床试验取得成功,因此在此不作详述^[116]。

B细胞也是一群值得关注的细胞群体,近来的研究^[12-13, 117]提示,B细胞在促进抗癌免疫应答中发挥了重要的作用,并且与免疫治疗疗效密切相关。近期的研究^[118]发现,TIM-1是一个B细胞特异的免疫检查点,高表达于抑制性的B细胞群体。当在B细胞上条件性敲除TIM-1后,小鼠肿瘤生长受到明显抑制并且T细胞反应明显增强。

6 结语

CD8⁺T细胞是当前的免疫治疗主要聚焦的细胞群体,当下的治疗策略主要关注CD8⁺T细胞本身的状态,而忽略了其所处的“微生态”以及其自身高度的异质性,这可能是限制目前免疫治疗疗效不能更进一步的主要原因^[14]。此外,CD8⁺T的重要助手CD4⁺T细胞在肿瘤免疫中的重要性也逐步凸显^[119-121]。研究^[121]表明,主要定位在引流淋巴结的“干细胞样”的CD4⁺T细胞,能够促进CD8⁺T细胞的正常分化,并且促进免疫治疗的效果。T细胞以外的

细胞群体也开始逐渐进入历史的“舞台”，他们之中的一些群体可能在未来的免疫治疗中成为新的“主角”。此外，近期HANAHAN等^[122]发表于*Cell*杂志的综述强调：肿瘤是一种系统性的疾病，它的存在常常导致远处器官的功能性及结构性的改变，这些改变又进一步促进肿瘤的进展。本团队的研究结果^[123-125]显示，作为系统性疾病，肿瘤能够导致的造血系统异常，引发肿瘤相关性贫血并促进红系来源的抑制性细胞的产生，从而影响肿瘤进展。因此，从系统性疾病的角度出发，可能能够探索出具有创新性的肿瘤治疗新策略。

[参 考 文 献]

- [1] SHARMA P, GOSWAMI S, RAYCHAUDHURI D, *et al.* Immune checkpoint therapy-current perspectives and future directions[J]. *Cell*, 2023, 186(8): 1652-1669. DOI: 10.1016/j.cell.2023.03.006.
- [2] JESSY T. Immunity over inability: the spontaneous regression of cancer[J]. *J Nat Sci Biol Med*, 2011, 2(1): 43-49. DOI: 10.4103/0976-9668.82318.
- [3] MUNIR M, CHEEMA A Y, OGEDEGBE O J, *et al.* William cole: the pioneer and the father of immunotherapy[J/OL]. *Cureus*, 2024, 16(9): e69113[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39391466/>. DOI: 10.7759/cureus.69113.
- [4] HANAHAN D, COUSSENS L M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 309-322. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.022.
- [5] JIA Q Z, WU W, WANG Y Q, *et al.* Local mutational diversity drives intratumoral immune heterogeneity in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5361[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6299138/>. DOI: 10.1038/s41467-018-07767-w.
- [6] ANDERSON K G, STROMNES I M, GREENBERG P D. Obstacles posed by the tumor microenvironment to T cell activity: a case for synergistic therapies[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(3): 311-325. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.02.008.
- [7] ZHA H R, WANG X X, ZHU Y, *et al.* Intracellular activation of complement C3 leads to PD-L1 antibody treatment resistance by modulating tumor-associated macrophages[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(2): 193-207. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0272.
- [8] ZHA H R, HAN X, ZHU Y, *et al.* Blocking C5aR signaling promotes the anti-tumor efficacy of PD-1/PD-L1 blockade[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(10): e1349587[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5665063/>. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1349587.
- [9] CHEN D S, MELLMAN I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point[J]. *Nature*, 2017, 541(7637): 321-330. DOI: 10.1038/nature21349.
- [10] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, *et al.* Pembrolizumab *versus* chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.
- [11] MELLMAN I, CHEN D S, POWLES T, *et al.* The cancer-immunity cycle: indication, genotype, and immunotype[J]. *Immunity*, 2023, 56(10): 2188-2205. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.09.011.
- [12] HELMINK B A, REDDY S M, GAO J J, *et al.* B cells and tertiary lymphoid structures promote immunotherapy response[J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 549-555. DOI: 10.1038/s41586-019-1922-8.
- [13] PETITPREZ F, DE REYNIÈS A, KEUNG E Z, *et al.* B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma [J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 556-560. DOI: 10.1038/s41586-019-1906-8.
- [14] ESPINOSA-CARRASCO G, CHIU E, SCRIVO A, *et al.* Intratumoral immune triads are required for immunotherapy-mediated elimination of solid tumors[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(7): 1202-1216. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.05.025.
- [15] MEISER P, KNOLLE M A, HIRSCHBERGER A, *et al.* A distinct stimulatory cDC1 subpopulation amplifies CD8⁺ T cell responses in tumors for protective anti-cancer immunity[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(8): 1498-1515. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.06.008.
- [16] PROKHNEVSKA N, CARDENAS MA, VALANPARAMBIL RM, *et al.* CD8(+) T cell activation in cancer comprises an initial activation phase in lymph nodes followed by effector differentiation within the tumor[J]. *Immunity*, 2023, 56(1): 107-124. e105. DOI: 10.1016/j.cell.2021.07.015. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.12.002.
- [17] THOMMEN D S, SCHUMACHER T N. T cell dysfunction in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4): 547-562. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.012.
- [18] ISHIDA Y, AGATA Y, SHIBAHARA K, *et al.* Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death[J]. *EMBO J*, 1992, 11(11): 3887-3895. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x.
- [19] CHAMOTO K, YAGUCHI T, TAJIMA M, *et al.* Insights from a 30-year journey: function, regulation and therapeutic modulation of PD1[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(10): 682-695. DOI: 10.1038/s41577-023-00867-9.
- [20] OKAZAKI T, MAEDA A, NISHIMURA H, *et al.* PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting src homology 2-domain-containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(24): 13866-13871. DOI: 10.1073/pnas.231486598.
- [21] KAMPHORST A O, WIELAND A, NASTI T, *et al.* Rescue of exhausted CD8 T cells by PD-1-targeted therapies is CD28-dependent[J]. *Science*, 2017, 355(6332): 1423-1427. DOI: 10.1126/science.aaf0683.
- [22] SIDDIQUI I, SCHAEUBLE K, CHENNUPATI V, *et al.* Intratumoral Tcf1⁺PD-1⁺CD8⁺ T cells with stem-like properties promote tumor control in response to vaccination and checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Immunity*, 2019, 50(1): 195-211. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.021.
- [23] SCHENKEL J M, HERBST R H, CANNER D, *et al.* Conventional type I dendritic cells maintain a reservoir of proliferative tumor-antigen specific TCF-1⁺ CD8⁺ T cells in tumor-draining lymph nodes [J]. *Immunity*, 2021, 54(10): 2338-2353. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.08.026.
- [24] HUANG Q Z, WU X, WANG Z M, *et al.* The primordial differentiation of tumor-specific memory CD8⁺ T cells as bona fide responders to PD-1/PD-L1 blockade in draining lymph nodes[J].

- Cell, 2022, 185(22): 4049-4066. DOI: 10.1016/j.cell.2022.09.020.
- [25] WANG X X, ZHA H R, WU W, *et al.* CD200⁺ cytotoxic T lymphocytes in the tumor microenvironment are crucial for efficacious anti-PD-1/PD-L1 therapy[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(679): eabn5029[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36652534/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.abn5029.
- [26] SHAVERDIAN N, LISBERG A E, BORNAZYAN K, *et al.* Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7): 895-903. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30380-7.
- [27] ROBERT C, SCHACHTER J, LONG G V, *et al.* Pembrolizumab *versus* ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2521-2532. DOI: 10.1056/NEJMoa1503093.
- [28] FERRIS R L, BLUMENSCHNEIN G Jr, FAYETTE J, *et al.* Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1856-1867. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252.
- [29] SHITARA K, ÖZGÜROĞLU M, BANG Y J, *et al.* Pembrolizumab *versus* paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10142): 123-133. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1.
- [30] LE D T, URAM J N, WANG H, *et al.* PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509-2520. DOI: 10.1056/nejmoa1500596.
- [31] COLOMBO N, DUBOT C, LORUSSO D, *et al.* Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(20): 1856-1867. DOI: 10.1056/nejmoa2112435.
- [32] POWLES T, CSÓSZI T, ÖZGÜROĞLU M, *et al.* Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy *versus* chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 931-945. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00152-2.
- [33] WINER E P, LIPATOV O, IM S A, *et al.* Pembrolizumab *versus* investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4): 499-511. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30754-3.
- [34] SPICER J D, GARASSINO M C, WAKELEE H, *et al.* Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2024, 404(10459): 1240-1252. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01756-2.
- [35] WAKELEE H, LIBERMAN M, KATO T, *et al.* Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(6): 491-503. DOI: 10.1056/NEJMoa2302983.
- [36] SCHMID P, CORTES J, PUSZTAI L, *et al.* Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(9): 810-821. DOI: 10.1056/nejmoa1910549.
- [37] POWLES T, DURÁN I, VAN DER HEIJDEN M S, *et al.* Atezolizumab *versus* chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10122): 748-757. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X.
- [38] HERBST R S, GIACCONE G, MARINIS F D, *et al.* Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(14): 1328-1339. DOI: 10.1056/NEJMoa1917346.
- [39] HORN L, MANSFIELD A S, SZCZĘSNA A, *et al.* First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(23): 2220-2229. DOI: 10.1056/NEJMoa1809064.
- [40] GUTZMER R, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H, *et al.* Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF^{V600} mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10240): 1835-1844. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30934-X.
- [41] FINN R S, QIN S K, IKEDA M, *et al.* Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894-1905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745.
- [42] PEDICORD V A, MONTALVO W, LEINER I M, *et al.* Single dose of anti-CTLA-4 enhances CD8⁺ T-cell memory formation, function, and maintenance[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(1): 266-271. DOI: 10.1073/pnas.1016791108.
- [43] HODI F S, O' DAY S J, MCDERMOTT D F, *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466.
- [44] SIMPSON T R, LI F B, MONTALVO-ORTIZ W, *et al.* Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(9): 1695-1710. DOI: 10.1084/jem.20130579.
- [45] PEGGS K S, QUEZADA S A, CHAMBERS C A, *et al.* Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(8): 1717-1725. DOI: 10.1084/jem.20082492.
- [46] BAAS P, SCHERPEREEL A, NOWAK A K, *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10272): 375-386. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32714-8.
- [47] CHALABI M, FANCHI L F, DIJKSTRA K K, *et al.* Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers[J]. *Nat Med*, 2020, 26(4): 566-576. DOI: 10.1038/s41591-020-0805-8.
- [48] JOLLER N, ANDERSON A C, KUCHROO V K. LAG-3, TIM-3, and TIGIT: distinct functions in immune regulation[J]. *Immunity*, 2024, 57(2): 206-222. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.01.010.
- [49] NGIOW S F, MANNE S, HUANG Y J, *et al.* LAG-3 sustains TOX expression and regulates the CD94/NKG2-Qa-1b axis to govern exhausted CD8 T cell NK receptor expression and cytotoxicity[J]. *Cell*, 2024, 187(16): 4336-4354. DOI: 10.1016/j.cell.2024.07.018.
- [50] TAWBI H A, SCHADENDORF D, LIPSON E J, *et al.* Relatlimab and nivolumab *versus* nivolumab in untreated advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(1): 24-34. DOI: 10.1056/nejmoa2109970.

- [51] SCHULER M, CUPPENS K, PLÖNES T, *et al.* Neoadjuvant nivolumab with or without relatlimab in resectable non-small-cell lung cancer: a randomized phase 2 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(6): 1602-1611. DOI: 10.1038/s41591-024-02965-0.
- [52] YU X, HARDEN K, GONZALEZ L C, *et al.* The surface protein TIGIT suppresses T cell activation by promoting the generation of mature immunoregulatory dendritic cells[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(1): 48-57. DOI: 10.1038/ni.1674.
- [53] JOHNSTON R J, COMPS-AGRAR L, HACKNEY J, *et al.* The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD8⁺ T cell effector function[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(6): 923-937. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.10.018.
- [54] CHO B C, ABREU D R, HUSSEIN M, *et al.* Tiragolumab plus atezolizumab *versus* placebo plus atezolizumab as a first-line treatment for PD-L1-selected non-small-cell lung cancer (CITYSCAPE): primary and follow-up analyses of a randomised, double-blind, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(6): 781-792. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00226-1.
- [55] ZHANG Q, BI J C, ZHENG X D, *et al.* Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(7): 723-732. DOI: 10.1038/s41590-018-0132-0.
- [56] BADHRINARAYANAN S, COTTER C, ZHU H Q, *et al.* IMbrave152/SKYSCRAPER-14: a Phase III study of atezolizumab, bevacizumab and tiragolumab in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Future Oncol*, 2024, 20(28): 2049-2057. DOI: 10.1080/14796694.2024.2355863.
- [57] GOEBELER M E, STUHLER G, BARGOU R. Bispecific and multispecific antibodies in oncology: opportunities and challenges [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(7): 539-560. DOI: 10.1038/s41571-024-00905-y.
- [58] KEAM S J. Cadonilimab: first approval[J]. *Drugs*, 2022, 82(12): 1333-1339. DOI: 10.1007/s40265-022-01761-9.
- [59] WU X H, SUN Y, YANG H Y, *et al.* Cadonilimab plus platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab as first-line treatment for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (COMPASSION-16): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in China [J]. *Lancet*, 2024, 404(10463): 1668-1676. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02135-4.
- [60] GAO X Y, JI K, JIA Y N, *et al.* Cadonilimab with chemotherapy in HER2-negative gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the phase 1b/2 COMPASSION-04 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(7): 1943-1951. DOI: 10.1038/s41591-024-03007-5.
- [61] DHILLON S. Tarlatamab: first approval[J]. *Drugs*, 2024, 84(8): 995-1003. DOI: 10.1007/s40265-024-02070-z.
- [62] AHN M J, CHO B C, FELIP E, *et al.* Tarlatamab for patients with previously treated small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(22): 2063-2075. DOI: 10.1056/NEJMoa2307980.
- [63] HASSEL J C, PIPERNO-NEUMANN S, RUTKOWSKI P, *et al.* Three-year overall survival with tebentafusp in metastatic uveal melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(24): 2256-2266. DOI: 10.1056/NEJMoa2304753.
- [64] NATHAN P, HASSEL J C, RUTKOWSKI P, *et al.* Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(13): 1196-1206. DOI: 10.1056/NEJMoa2103485.
- [65] INVESTIGATORS H A S, FANG W F, ZHAO Y Y, *et al.* Ivonescimab plus chemotherapy in non-small cell lung cancer with EGFR variant: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2024, 332(7): 561-570. DOI: 10.1001/jama.2024.10613.
- [66] KHUSHALANI N I, OTT P A, FERRIS R L, *et al.* Final results of urelumab, an anti-CD137 agonist monoclonal antibody, in combination with cetuximab or nivolumab in patients with advanced solid tumors[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(3): e007364[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10921538/>. DOI: 10.1136/jitc-2023-007364.
- [67] SARNAIK A A, HWU P, MULÉ J J, *et al.* Tumor-infiltrating lymphocytes: a new hope[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(8): 1315-1318. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.06.015.
- [68] USLU U, CASTELLI S, JUNE C H. CAR Tcell combination therapies to treat cancer[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(8): 1319-1325. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.07.002.
- [69] OLSON D J, ODUNSI K. Adoptive cell therapy for nonhematologic solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(18): 3397-3407. DOI: 10.1200/jco.22.01618.
- [70] YOUNG R M, ENGEL N W, USLU U, *et al.* Next-generation CAR T-cell therapies[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(7): 1625-1633. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1683.
- [71] JACOBSON C A, CHAVEZ J C, SEHGAL A R, *et al.* Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(1): 91-103. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00591-X.
- [72] ABRAMSON J S, PALOMBA M L, GORDON L I, *et al.* Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study[J]. *Lancet*, 2020, 396(10254): 839-852. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0.
- [73] KEAM S J. Equecabtagene autoleucel: first approval[J]. *Mol Diagn Ther*, 2023, 27(6): 781-787. DOI: 10.1007/s40291-023-00673-y.
- [74] MI J Q, ZHAO W H, JING H M, *et al.* Phase II, open-label study of ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor-T-cell therapy, in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma (CARTIFAN-1) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(6): 1275-1284. DOI: 10.1200/JCO.22.00690.
- [75] DHILLON S. Zevorcabtagene autoleucel: first approval[J]. *Mol Diagn Ther*, 2024, 28(4): 501-506. DOI: 10.1007/s40291-024-00723-z.
- [76] AI K X, LIU B W, CHEN X M, *et al.* Optimizing CAR-T cell therapy for solid tumors: current challenges and potential strategies [J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 105[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11539560/>. DOI: 10.1186/s13045-024-01625-7.
- [77] QI C S, GONG J F, LI J, *et al.* Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial interim results[J]. *Nat Med*, 2022, 28(6): 1189-1198. DOI: 10.1038/s41591-022-01800-8.
- [78] QI C S, LIU C, GONG J F, *et al.* Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial final results[J]. *Nat Med*, 2024, 30(8): 2224-2234. DOI: 10.1038/s41591-024-03037-z.
- [79] QI C S, XIE T, ZHOU J, *et al.* CT041 CAR T cell therapy for Claudin18.2-positive metastatic pancreatic cancer[J/OL]. *J Hematol*

- Oncol, 2023, 16(1): 102[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37689733/>. DOI: 10.1186/s13045-023-01491-9.
- [80] ADUSUMILLI P S, ZAUDERER M G, RIVIÈRE I, *et al.* A phase I trial of regional mesothelin-targeted CAR T-cell therapy in patients with malignant pleural disease, in combination with the anti-PD-1 agent pembrolizumab[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(11): 2748-2763. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0407.
- [81] ROBBINS P F, LU Y C, EL-GAMIL M, *et al.* Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells[J]. *Nat Med*, 2013, 19(6): 747-752. DOI: 10.1038/nm.3161.
- [82] 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.
- [83] HOPEWELL E L, COX C, PILON-THOMAS S, *et al.* Tumor-infiltrating lymphocytes: Streamlining a complex manufacturing process[J]. *Cytotherapy*, 2019, 21(3): 307-314. DOI: 10.1016/j.jcyt.2018.11.004.
- [84] SARNAIK A A, HAMID O, KHUSHALANI N I, *et al.* Lifileucel, a tumor-infiltrating lymphocyte therapy, in metastatic melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(24): 2656-2666. DOI: 10.1200/JCO.21.00612.
- [85] JULVE M, LYTHGOE M P, LARKIN J, *et al.* Lifileucel: the first cellular therapy approved for solid tumours[J]. *Trends Cancer*, 2024, 10(6): 475-477. DOI: 10.1016/j.trecan.2024.04.003.
- [86] KEAM S J. Lifileucel: first approval[J]. *Mol Diagn Ther*, 2024, 28(3): 339-344. DOI: 10.1007/s40291-024-00708-y.
- [87] SCHOENFELD A J, LEE S M, DOGER DE SPÉVILLE B, *et al.* Lifileucel, an autologous tumor-infiltrating lymphocyte monotherapy, in patients with advanced non-small cell lung cancer resistant to immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(8): 1389-1402. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-23-1334.
- [88] CREELAN B C, WANG C, TEER J K, *et al.* Tumor-infiltrating lymphocyte treatment for anti-PD-1-resistant metastatic lung cancer: a phase 1 trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(8): 1410-1418. DOI: 10.1038/s41591-021-01462-y.
- [89] D'ANGELO S P, ARAUJO D M, ABDUL RAZAK A R, *et al.* Afamitresgene autoleucel for advanced synovial sarcoma and myxoid round cell liposarcoma (SPEARHEAD-1): an international, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2024, 403(10435): 1460-1471. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00319-2.
- [90] PARKHURST M, GOFF S L, LOWERY F J, *et al.* Adoptive transfer of personalized neoantigen-reactive TCR-transduced T cells in metastatic colorectal cancer: phase 2 trial interim results[J]. *Nat Med*, 2024, 30(9): 2586-2595. DOI: 10.1038/s41591-024-03109-0.
- [91] PAN Q Z, WENG D S, LIU J Y, *et al.* Phase 1 clinical trial to assess safety and efficacy of NY-ESO-1-specific TCR T cells in HLA-A02: 01 patients with advanced soft tissue sarcoma[J/OL]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(8): 101133[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37586317/>. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101133.
- [92] KEAM S J. Nogapendekin Alfa inbakcept: first approval[J]. *Drugs*, 2024, 84(7): 867-874. DOI: 10.1007/s40265-024-02060-1.
- [93] LI R, HENSLEY P J, GUPTA S, *et al.* Bladder-sparing therapy for *Bacillus calmette-guérin*-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: international bladder cancer group recommendations for optimal sequencing and patient selection[J]. *Eur Urol*, 2024, 86(6): 516-527. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.08.001.
- [94] NAING A, INFANTE J R, PAPADOPOULOS K P, *et al.* PEGylated IL-10 (pegilodecakin) induces systemic immune activation, CD8⁺ T cell invigoration and polyclonal T cell expansion in cancer patients [J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(5): 775-791. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.10.007.
- [95] HECHT J R, LONARDI S, BENDELL J, *et al.* Randomized phase III study of FOLFOX alone or with pegilodecakin as second-line therapy in patients with metastatic pancreatic cancer that progressed after gemcitabine (*SEQUOIA*)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(10): 1108-1118. DOI: 10.1200/JCO.20.02232.
- [96] NAING A, WONG D J, INFANTE J R, *et al.* Pegilodecakin combined with pembrolizumab or nivolumab for patients with advanced solid tumours (IVY): a multicentre, multicohort, open-label, phase 1b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(11): 1544-1555. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30514-5.
- [97] MOLLAOGLU G, TEPPER A, FALCOMATÀ C, *et al.* Ovarian cancer-derived IL-4 promotes immunotherapy resistance[J]. *Cell*, 2024: S0092-8674. DOI: 10.1016/j.cell.2024.10.006.
- [98] LAMARCHE N M, HEGDE S, PARK M D, *et al.* An IL-4 signalling axis in bone marrow drives pro-tumorigenic myelopoiesis [J]. *Nature*, 2024, 625(7993): 166-174. DOI: 10.1038/s41586-023-06797-9.
- [99] GUO Y G, XIE Y Q, GAO M, *et al.* Metabolic reprogramming of terminally exhausted CD8⁺ T cells by IL-10 enhances anti-tumor immunity[J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(6): 746-756. DOI: 10.1038/s41590-021-00940-2.
- [100] FENG B, BAI Z, ZHOU X, *et al.* The type 2 cytokine Fc-IL-4 revitalizes exhausted CD8⁺ T cells against cancer[J]. *Nature*, 2024, 634(8034): 712-720. DOI: 10.1038/s41586-024-07962-4.
- [101] BAI Z L, FENG B, MCCLORY S E, *et al.* Single-cell CAR T atlas reveals type 2 function in 8-year leukaemia remission[J]. *Nature*, 2024, 634(8034): 702-711. DOI: 10.1038/s41586-024-07762-w.
- [102] PITTET M J, DI PILATO M, GARRIS C, *et al.* Dendritic cells as shepherds of T cell immunity in cancer[J]. *Immunity*, 2023, 56(10): 2218-2230. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.08.014.
- [103] RILEY R S, JUNE C H, LANGER R, *et al.* Delivery technologies for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3): 175-196. DOI: 10.1038/s41573-018-0006-z.
- [104] LAMM D L, BLUMENSTEIN B A, CRAWFORD E D, *et al.* A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guérin for transitional-cell carcinoma of the bladder[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(17): 1205-1209. DOI: 10.1056/NEJM199110243251703.
- [105] KANTOFF P W, HIGANO C S, SHORE N D, *et al.* Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(5): 411-422. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294.
- [106] HUANG Y H, KIM B Y S, CHAN C K, *et al.* Improving immune-vascular crosstalk for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(3): 195-203. DOI: 10.1038/nri.2017.145.
- [107] YANG W H, LIU S M, MAO M Y, *et al.* T-cell infiltration and its regulatory mechanisms in cancers: insights at single-cell resolution [J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 38[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/43811113/>.

- //pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38303018/. DOI: 10.1186/s13046-024-02960-w.
- [108] KUO H Y, KHAN K A, KERBEL R S. Antiangiogenic-immune-checkpoint inhibitor combinations: lessons from phase III clinical trials[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(6): 468-482. DOI: 10.1038/s41571-024-00886-y.
- [109] WIETECH A M S, CERNY W L, DIPIETRO L A. Mechanisms of vessel regression: toward an understanding of the resolution of angiogenesis[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2013, 367: 3-32. DOI: 10.1007/82_2012_287.
- [110] KIKUCHI H, MATSUI A, MORITA S, *et al.* Increased CD8⁺ T-cell infiltration and efficacy for multikinase inhibitors after PD-1 blockade in hepatocellular carcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2022, 114(9): 1301-1305. DOI: 10.1093/jnci/djac051.
- [111] KUZNETSOVA A V, GLUKHOVA X A, POPOVA O P, *et al.* Contemporary approaches to immunotherapy of solid tumors[J/OL]. *Cancers*, 2024, 16(12): 2270[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38927974/>. DOI: 10.3390/cancers16122270.
- [112] PENG L, SFERRUZZA G, YANG L J, *et al.* CAR-T and CAR-NK as cellular cancer immunotherapy for solid tumors[J]. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(10): 1089-1108. DOI: 10.1038/s41423-024-01207-0.
- [113] BURGER M C, FORSTER M T, ROMANSKI A, *et al.* Intracranial injection of natural killer cells engineered with a HER2-targeted chimeric antigen receptor in patients with recurrent glioblastoma[J]. *Neuro-oncology*, 2023, 25(11): 2058-2071. DOI: 10.1093/neuonc/noad087.
- [114] LI J, CHEN P, MA W X. The next frontier in immunotherapy: potential and challenges of CAR-macrophages[J/OL]. *Exp Hematol Oncol*, 2024, 13(1): 76[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11302330/>. DOI: 10.1186/s40164-024-00549-9.
- [115] LEI A H, YU H, LU S, *et al.* A second-generation M1-polarized CAR macrophage with antitumor efficacy[J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(1): 102-116. DOI: 10.1038/s41590-023-01687-8.
- [116] MANTOVANI A, MARCHESI F, MALESCI A, *et al.* Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(7): 399-416. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.217.
- [117] CABRITA R, LAUSS M, SANNA A, *et al.* Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma[J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 561-565. DOI: 10.1038/s41586-019-1914-8.
- [118] BOD L, KYE Y C, SHI J W, *et al.* B-cell-specific checkpoint molecules that regulate anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2023, 619: 348-356. DOI: 10.1038/s41586-023-06231-0.
- [119] MONTAUTI E, OH D Y, FONG L. CD4⁺ T cells in antitumor immunity[J]. *Trends Cancer*, 2024, 10(10): 969-985. DOI: 10.1016/j.trecan.2024.07.009.
- [120] GUO M D, LIU M Y R, BROOKS D G. Regulation and impact of tumor-specific CD4⁺ T cells in cancer and immunotherapy[J]. *Trends Immunol*, 2024, 45(4): 303-313. DOI: 10.1016/j.it.2024.02.005.
- [121] CARDENAS M A, PROKHNEVSKA N, SOBIERAJSKA E, *et al.* Author Correction: differentiation fate of a stem-like CD4 T cell controls immunity to cancer[J/OL]. *Nature*, 2024, 635(8039): E9 [2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39506126/>. DOI: 10.1038/s41586-024-08303-1.
- [122] SWANTON C, BERNARD E, ABBOSH C, *et al.* Embracing cancer complexity: Hallmarks of systemic disease[J]. *Cell*, 2024, 187(7): 1589-1616. DOI: 10.1016/j.cell.2024.02.009.
- [123] LONG H X, JIA Q Z, WANG L Y, *et al.* Tumor-induced erythroid precursor-differentiated myeloid cells mediate immunosuppression and curtail anti-PD-1/PD-L1 treatment efficacy[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(6): 674-693. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.04.018.
- [124] HUANG S, WANG Z Y, ZHOU J, *et al.* EZH2 inhibitor GSK126 suppresses antitumor immunity by driving production of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(8): 2009-2020. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2395.
- [125] ZHAO L T, HE R, LONG H X, *et al.* Late-stage tumors induce anemia and immunosuppressive extramedullary erythroid progenitor cells[J]. *Nat Med*, 2018, 24(10): 1536-1544. DOI: 10.1038/s41591-018-0205-5.

[收稿日期] 2024-08-10

[修回日期] 2024-10-23

[本文编辑] 向正华