

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

胃肠肿瘤免疫治疗进展

陈卫昌, 石通国, 朱婧菡, 孙琳青, 李军涛

引用本文:

陈卫昌,石通国,朱婧菡,孙琳青,李军涛. 胃肠肿瘤免疫治疗进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(7): 639–643.

CHEN Weichang,SHI Tongguo,ZHU Jinghan,SUN Linqing,LI Juntao. Progress on Immunotherapy of Gastrointestinal Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2022, 49(7): 639–643.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.1527>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

循环肿瘤细胞PD-L1表达在恶性肿瘤中的研究进展

Research Progress of PD-L1 Expression in Circulating Tumor Cells in Malignant Tumors

肿瘤防治研究. 2022, 49(3): 225–229 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.0648>

胰腺癌免疫治疗的现状及前景

Immunotherapy on Pancreatic Cancer: Current Status and Future Perspectives

肿瘤防治研究. 2020, 47(03): 154–158 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.0993>

免疫编辑诱导的免疫治疗耐药

Immunoediting-induced Immunotherapy Resistance

肿瘤防治研究. 2020, 47(04): 243–250 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1363>

肿瘤疫苗在肺癌治疗中的进展

Advances of Tumor Vaccine in Lung Cancer Therapy

肿瘤防治研究. 2017, 44(6): 437–441 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.16.0904>

肾细胞癌免疫治疗的研究进展

Updates of Immunotherapy on Renal Cell Carcinoma

肿瘤防治研究. 2015, 42(9): 929–932 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2015.09.015>



杂志官网



微信公众号

胃肠肿瘤免疫治疗进展

陈卫昌^{1,2}, 石通国², 朱婧菡¹, 孙琳青¹, 李军涛¹

Progress on Immunotherapy of Gastrointestinal Cancer

CHEN Weichang^{1,2}, SHI Tongguo², ZHU Jinghan¹, SUN Linqing¹, LI Juntao¹

1. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, China; 2. Jiangsu Institute of Clinical Immunology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, China



陈卫昌 医学博士, 教授、主任医师, 博(硕)士生导师。江苏省临床免疫重点实验室主任, 江苏省卫生健康委“科教强卫”工程胃肠肿瘤免疫重点实验室主任。国家消化道早癌防治中心联盟副理事长, 第五批姑苏卫生领军人才, 2019年获得国之名医·卓越建树荣誉称号。曾先后获得省部级科技成果奖6项, 其中二等奖2项, 江苏省医学科技奖2项, 苏州市科技成果奖4项, 发表论文200余篇, 其中SCI收录50余篇, 近5年来主编、副主编、参编专著5部。曾先后承担国家自然科学基金面上项目和省科技厅临床专项等省级以上科研项目10余项。现担任中华医学会消化病分会常委、中国医师协会内镜医师分会第三届副会长、中国医师协会胰腺病专业委员会常委、中国医师协会消化病分会委员、江苏省医学会消化病分会前任主任委员、江苏省医师协会消化医师分会会长等。担任《肿瘤防治研究》《中华消化杂志》《胃肠病学》等8本杂志编委。

Abstract: Gastrointestinal cancers are the common malignant tumors of the digestive system, and their morbidity and mortality are in the forefront of malignant tumors. Currently, cancer immunotherapy is the hottest topic in cancer research field. Although cancer immunotherapy has achieved some results in the fundamental research and clinical application of gastrointestinal tumors, there are still a series of problems that need to be resolved. In this article, we review the fundamental and clinical research progress of several common methods of cancer immunotherapy in the field of gastrointestinal tumors.

Key words: Gastrointestinal cancer; Immunotherapy; PD-1; Cell therapy

Funding: National Natural Science Foundation of China (No. 81802843, 81672372, 82073156)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 胃肠肿瘤是消化系统常见的恶性肿瘤, 其发病率和致死率均位于恶性肿瘤的前列。肿瘤免疫治疗是当前最热的肿瘤研究领域, 在胃肠肿瘤的基础研究和临床应用中取得了一定的成效, 但仍存在一系列难题亟待解决。本文综述了胃肠肿瘤领域中几种常见的肿瘤免疫治疗方法的研究进展。

关键词: 胃肠肿瘤; 免疫治疗; PD-1; 细胞疗法

中图分类号: R735.2; R735.3

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

胃肠肿瘤是全球常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和致死率均位于恶性肿瘤的前列^[1-2]。2020年, 我国新发胃癌约47.9万例, 结直肠癌约55.5万

例, 约37.4万例胃癌和28.6万例结直肠癌患者因肿瘤死亡^[2]。目前, 手术、化疗和放疗等常规治疗方法仍然是胃肠肿瘤的主要治疗措施, 这些措施极大地改善了肿瘤患者的生存和预后, 但其疗效目前已进入平台期^[3]。随着生命科学和医学等科学技术的快速发展, 一些新的治疗方法不断涌现, 其中肿瘤的免疫治疗已为胃肠恶性肿瘤患者带来了新的希望^[4]。

肿瘤免疫疗法是基于对肿瘤逃逸机制的研究而开发的, 可通过“操纵”免疫系统重新激活抗肿瘤免疫反应并克服导致逃逸的途径^[5]。目前应用

收稿日期: 2021-12-29; 修回日期: 2022-04-21

基金项目: 国家自然科学基金(81802843, 81672372, 82073156)

作者单位: 1. 215000 苏州, 苏州大学附属第一医院消化内科; 2. 215000 苏州, 苏州大学附属第一医院江苏省临床免疫研究所

作者简介: 陈卫昌(1962-), 男, 博士, 教授, 主任医师, 主要从事消化道肿瘤的基础和临床研究

于临床的肿瘤免疫疗法主要包括免疫检查点抑制剂（ICI）、过继性免疫细胞治疗以及联合免疫疗法等。尽管肿瘤免疫治疗已在血液系统肿瘤和肺癌、黑色素瘤等实体瘤的临床治疗中取得了一定成效，但在胃肠肿瘤的临床治疗中效果不明显，存在一系列难题。本文旨在对国内外胃肠肿瘤免疫治疗的基础和临床研究进展予以综述，以期推动胃肠肿瘤免疫治疗方案的优化，更好地服务于临床。

1 免疫检查点抑制剂

在肿瘤微环境中，T细胞可以识别肿瘤细胞表面的特异性抗原，进而对其发起攻击产生免疫杀伤作用。免疫检查点分子通过配体-受体相结合的形式抑制癌细胞受体向T细胞传递信息，并减弱T细胞的激活，使肿瘤细胞产生免疫逃逸。因此，免疫检查点抑制剂可阻断上述途径，重新激活T细胞，使其发挥抗肿瘤作用^[6-7]。目前研究最深入的免疫检查点分子有细胞毒T淋巴细胞相关抗原4（CTLA-4）、程序性死亡蛋白-1（PD-1）和程序性死亡蛋白配体-1（PD-L1），其抗体已被美国食品及药物管理局批准用于各种癌症的治疗^[8]。CTLA-4在活化的T细胞上被诱导，竞争性结合CD80/CD86，为T细胞的激活提供负反馈信号^[9]。PD-L1在肿瘤细胞和抗原呈递细胞（APCs）中表达，与T细胞上的PD-1结合后导致T细胞功能障碍衰竭，使肿瘤逃脱免疫检测。因此，使用免疫检查点抑制剂靶向阻断上述途径可恢复T细胞介导的抗肿瘤免疫作用^[10]。

目前，作为阻断PD-1的单抗——纳武单抗（Nivolumab）和派姆单抗（Pembrolizumab），以及作为阻断CTLA-4的单抗——伊匹木单抗（Ipilimumab）已获批用于胃肠道肿瘤患者的治疗。在一项三期临床试验中，与化疗作为一线治疗方案比较，派姆单抗作为一线治疗MSI-H/dMMR转移性结直肠癌患者的无进展生存期明显延长，且治疗相关不良事件较少^[11]。Overman等的临床研究显示，74例复发或转移性MSI-H/dMMR结直肠癌的患者接受纳武单抗治疗，23例患者获得了客观缓解，68.9%（95%CI: 57.1%~79.2%）的患者疾病控制时间≥12周^[12]。在一项纳武单抗联合伊匹木单抗治疗MSI-H/dMMR转移性结直肠癌的临床试验中，共45例患者入组，客观缓解率（ORR）为69%，疾病控制率为84%，有明显的临床获益^[13]。纳武单抗在晚期胃癌或胃食管交界处癌患者的临床三期试验中也有较好的表现，其应用显著延长了患

者的中位总生存期（ $HR=0.63$, 95%CI: 0.51~0.78, $P<0.0001$ ），纳武单抗组和安慰剂组的12个月总生存率分别为26.2%和10.9%^[14]。KEYNOTE-062研究结果显示，对于PD-L1综合阳性评分（CPS）≥1的晚期胃癌患者，派姆单抗组、派姆单抗联合化疗组的总生存期与化疗组相比，差异无统计学意义，但观察到的不良事件更少。派姆单抗组、派姆单抗联合化疗组和化疗组治疗相关不良事件发生率分别为17%、73%和69%^[15]。阿维鲁单抗（Avelumab）是一种抗PD-L1的单克隆抗体，在各种实体肿瘤患者中显示出抗肿瘤活性和耐受安全性。在最新的一项胃癌三期试验中，499例患者被随机分配至Avelumab组（ $n=249$ ）或继续化疗组（ $n=250$ ），两组的中位OS分别为10.4个月（95%CI: 9.1月~12.0月）和10.9个月（95%CI: 9.6月~12.4月）；24个月OS率分别为22.1%和15.5%（ $HR=0.91$, 95%CI: 0.74~1.11, $P=0.1779$ ）^[16]。

除了这些正进行临床试验或已经用于临床的药物，针对其他免疫检查点分子（LAG3、TIGIT、TIM3、B7-H3、CD39、CD73、腺苷A2A受体和CD47等）的功能抗体和小分子药物正在研究中^[17]。我们团队的研究发现，B7-H3作为一种免疫检查点分子，可以通过激活NF- κ B通路诱导VEGFA表达促进结直肠癌血管生成^[18]。B7-H3过表达可以显著增强结直肠癌细胞对化疗药物和射线的抵抗作用^[19-20]。此外，B7-H3过表达可以抑制 $\gamma\delta$ T细胞对肿瘤细胞的杀伤作用^[21-22]。因此，B7-H3在结直肠癌的进展和免疫逃逸中发挥重要作用，极有可能成为胃肠肿瘤治疗的重要靶点。另一项研究发现，B7-H5阻断剂可增强结直肠癌中CD8+T细胞介导的抗肿瘤免疫功能，提示B7-H5可能是一个有价值的结直肠癌预后标志物和结直肠癌免疫治疗的潜在靶点^[23]。

然而，目前只有少数患者受益于免疫检查点抑制剂，并且对于如何选择适合的治疗方案仍缺乏指导。因此，对多种免疫检查点抑制剂的开发以及规范其应用仍是亟待解决的问题。

2 过继性免疫细胞治疗

过继性免疫细胞治疗，也称为细胞免疫疗法，通过直接分离自体或异体的免疫细胞并在体外进行改造及扩增回输至患者体内，发挥杀伤肿瘤细胞的作用^[24]。目前过继性免疫细胞治疗主要包括嵌合抗原受体（CAR）T细胞疗法、自然杀伤（NK）细胞疗法和 $\gamma\delta$ T细胞疗法等。

2.1 CAR-T细胞疗法

CAR-T细胞疗法是指通过基因修饰技术,将带有特异性抗原识别结构域及T细胞激活信号的遗传物质转入T细胞,使T细胞直接与肿瘤细胞表面的特异性抗原相结合而被激活,通过释放穿孔素、颗粒酶B等直接杀伤肿瘤细胞,同时还通过释放细胞因子募集人体内源性免疫细胞杀伤肿瘤细胞,从而达到治疗肿瘤的目的,而且还可形成免疫记忆T细胞,从而获得特异性的抗肿瘤长效机制^[25]。

目前,有关CAR-T细胞疗法在胃肠肿瘤中的基础和临床研究已被广泛报道。靶向CD28刺激结构域的hu8E5-28Z和hu8E5-2I-28Z CAR-T细胞在胃癌细胞系异种移植小鼠模型中均抑制肿瘤生长,在用hu8E5-2I-28Z CAR-T细胞处理的CLDN18.2阳性胃癌PDX模型中观察到肿瘤部分或完全消除^[26]。M28Z10 CAR-T细胞在体外表现出对胃癌细胞强大的细胞毒性和促进细胞因子分泌的能力。此外, M28Z10 CAR-T细胞在诱导胃癌细胞皮下增殖、腹膜内和肺转移等胃癌模型中,可显著延长小鼠的存活率。瘤周给药策略可以促进CAR-T细胞浸润到肿瘤组织中,并显著抑制皮下胃癌肿瘤组织的生长^[27]。Wu等^[28]发现抗PSCA CAR-T细胞表现出上调的活化标志物,并以抗原依赖性方式增加T细胞毒性相关细胞因子的产生。此外,抗PSCA CAR-T细胞在体外表现出强大的抗肿瘤细胞毒性。通过瘤周注射的抗PSCA CAR-T细胞在体内成功抑制了胃癌肿瘤进展。然而,静脉内使用抗PSCA CAR-T细胞没有任何治疗性的改进。对于结直肠肿瘤, Magee等^[29]研究表明人源GUCY2C鼠CAR-T细胞可以靶向杀死结直肠癌细胞中内源性GUCY2C的表达,提高免疫缺陷小鼠异种肿瘤移植后的存活率。Hombach等^[30]发现具有抗CD30-/CEA+的CAR-T细胞在CD30-/CEA+的小鼠结肠肿瘤模型中表现出了强大的免疫能力。后期Hombach等^[31]又发现IL2和IL17表观修饰的间充质干细胞(MSCs)利用其固有的能力增强CAR-T细胞对结直肠癌的杀伤作用。近期研究表明, PD-L1-CAR-T细胞联合CCSCs-树突状细胞(DC)敏感度疫苗表现出良好的协同作用,可以明显杀死ALDH1+CCSCs细胞并减轻了小鼠的肿瘤负担,为结直肠癌的临床治疗提供新的策略^[32]。在靶向肿瘤相关糖蛋白TAG-72的CAR-T(CART72)细胞临床试验中,研究人员在患者血液中观测到持续存在的CART72细胞,并且通过肿瘤活检发现CART72细胞可以到达肿瘤部位,表明CART72细胞具有一定的抗肿瘤作用^[33]。

上述体外细胞实验和小鼠动物模型体内实验结果表明CAR-T细胞对胃肠肿瘤细胞有较好的杀伤作用,但目前针对胃肠肿瘤的CAR-T细胞治疗多局限于I或者II期临床研究,且大样本量的临床试验数据尚不足^[34]。此外, CAR-T细胞治疗存在的有效性、安全性和昂贵的价格等问题仍然制约着其在临床的应用,需要进一步探索和研究。

2.2 NK细胞疗法

NK细胞是一种强效的细胞毒性天然免疫细胞,可以识别并溶解感染细胞和恶性细胞,并在没有预先致敏的情况下发挥其细胞毒性作用,是治疗实体肿瘤的一种有前途的方法^[35]。Abdollahi等^[36]的研究发现联合应用体外扩增的NK细胞和PD-1抑制剂可以增强NK细胞对胃癌动物模型的治疗效果。在Jin等^[37]的一例病例报告中,对一位晚期印戒细胞癌患者实施根治性胃切除术联合奥沙利铂化疗和输注NK细胞,患者在46个月以后仍然保持无病状态。在一项NKG2D RNA CAR NK细胞治疗转移性结直肠癌患者的临床试验中,接受NKG2D RNA CAR NK细胞治疗的三例患者的腹水生成和肿瘤细胞数量都明显减少^[38]。尽管NK细胞疗法有很多优点,但在胃肠肿瘤治疗方面仍然存在很大挑战。既往研究表明以NK细胞为基础的治疗策略对实体肿瘤疗效仍然不理想^[39]。肿瘤微环境中NK细胞的浸润和细胞毒性是NK细胞用于胃癌治疗手段的主要挑战^[40]。目前,关于胃肠肿瘤的适应性NK细胞免疫治疗的研究很少。尽管尚未有明确的可在体内持续、重复地增强NK细胞功能的机制和手段,但是基于NK细胞的胃肠肿瘤免疫治疗仍是一个有希望的策略,值得进一步的研究。

2.3 $\gamma\delta$ T细胞疗法

作为T细胞的一个亚型, $\gamma\delta$ T细胞的T细胞受体(TCR)由 γ 链和 δ 链组成,在先天免疫和获得性免疫中发挥重要作用^[41]。 $\gamma\delta$ T细胞具有固有免疫和适应性免疫的特性,可以利用 $\alpha\beta$ T细胞工程中的许多技术进行修饰,同时还具有先天性肿瘤识别和杀伤的优点。Gentles等^[42]对18 000多个肿瘤样本进行荟萃分析,发现肿瘤内 $\gamma\delta$ T细胞的浸润是人类恶性肿瘤最重要的有利预后特征。然而,由于 $\gamma\delta$ T细胞在人体内含量较低且未活化,通常需要提取 $\gamma\delta$ T细胞在体外进行活化和培养再输注回患者体内,因此目前临床应用并不广泛。在一项前瞻性研究中,研究人员使用白细胞介素-2(IL-2)和唑来膦酸在体外扩增 $\gamma\delta$ T细胞,然后将细胞注入55例晚期胃癌患者体内,肿瘤在一定程度上得到缓解^[43]。

腹腔注射体外扩增的V γ 9V δ 2 T细胞联合唑来膦酸盐可使胃癌患者的恶性腹水得到局部控制^[44]。Li等^[45]的研究发现胃癌外泌体miR-135b-5p靶向下调V γ 9V δ 2T细胞的SP1表达,使V γ 9V δ 2T细胞活性减弱,凋亡率上升,IFN- γ 和TNF- α 的产生减少,从而抑制 γ δ T细胞的功能。免疫检查点分子B7-H3抑制V γ 9V δ 2T细胞IFN- γ 的产生进而影响 γ δ T细胞对结直肠癌细胞的杀伤作用^[21]。因此, γ δ T细胞在肿瘤微环境中所发挥的功能和机制仍未阐明。此外, γ δ T细胞在癌症治疗中发挥的效用因癌症类型不同存在巨大差异,其在抗肿瘤治疗中的远期应用价值仍需进一步探索。

3 联合疗法

由于肿瘤微环境和免疫逃逸的复杂性,现有的单一肿瘤免疫疗法都很难得到理想的治疗效果。因此,肿瘤免疫疗法联合化疗、靶向治疗、抗血管生成药物以及与其他免疫疗法受到了广泛关注。NCT03609359临床试验评估了派姆单抗联合乐伐替尼(Lenvatinib)对晚期胃癌患者的有效性和安全性^[46]。有数据显示,29例患者中,20例(69%,95%CI: 49%~85%)患者有客观反应,有高血压11例(38%)、蛋白尿5例(17%)和血小板计数减少2例(7%)等常见的3级治疗不良反应,没有发生治疗相关死亡等4级治疗相关不良事件^[46]。一项临床II期试验(NCT02870920)表明免疫检查点抑制剂联合德瓦鲁单抗(Durvalumab)和曲美木单抗(Tremelimumab)可显著延长晚期难治性结直肠癌患者的总生存期^[47]。Winer等^[48]报告了一例晚期转移性错配修复(MMR)缺陷型结直肠癌患者接受联合免疫检查点抑制剂(派姆单抗+阿特珠单抗(Atezolizumab)+派姆单抗+伊匹木单抗+纳武单抗)治疗的报告。该研究表明一些晚期dMMR结直肠癌患者可能会从多个序贯免疫检查点抑制剂方案中获益。尽管目前报道的一些联合治疗方案对胃肠肿瘤患者有一定的临床意义,但多种联合治疗方案仍需大量的临床样本进行验证。此外,鉴定特有的肿瘤标志物对胃肠肿瘤联合免疫治疗方案的确有重要意义。

4 结语

总之,包括免疫检查点抑制剂、CAR-T细胞疗法、NK细胞疗法、 γ δ T细胞疗法以及联合免疫疗法的肿瘤免疫疗法正在成为胃肠肿瘤的有力治疗手段,为胃肠肿瘤患者特别是晚期常规治疗无效的患

者带来了新的希望。基础和临床研究均表明肿瘤免疫疗法可以有效控制部分胃肠肿瘤患者疾病的进展,并有可能成为胃肠肿瘤治疗新突破口。

然而,由于胃癌和结直肠癌所处的部位和微环境存在较大的差异,现行的肿瘤免疫疗法可能在胃癌和结直肠癌的临床效果不尽相同。因此,针对胃癌或者结直肠癌的特点筛选优势群体、选择合适的肿瘤免疫治疗方案、制定合理的个体化治疗方案等问题仍需不断的探索。此外,今后还要深入探索胃肠肿瘤免疫微环境的特点、相关信号通路的发展、免疫细胞组成和功能差异等,以便更加科学地选择肿瘤免疫治疗方案,为更多的胃肠肿瘤患者带来福音。

参考文献:

- [1] Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] Cao W, Chen H, Yu Y, *et al.* Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J, 2021, 134(7): 783-791.
- [3] Abdul-Latif M, Townsend K, Dearman C, *et al.* Immunotherapy in gastrointestinal cancer: The current scenario and future perspectives[J]. Cancer Treat Rev, 2020, 88: 102030.
- [4] Wang DK, Zuo Q, He QY, *et al.* Targeted Immunotherapies in Gastrointestinal Cancer: From Molecular Mechanisms to Implications[J]. Front Immunol, 2021, 12: 705999.
- [5] Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(2): 86-104.
- [6] Li B, Chan HL, Chen P. Immune Checkpoint Inhibitors: Basics and Challenges[J]. Curr Med Chem, 2019, 26(17): 3009-3025.
- [7] Singh S, Hassan D, Aldawsari HM, *et al.* Immune checkpoint inhibitors: a promising anticancer therapy[J]. Drug Discov Today, 2020, 25(1): 223-229.
- [8] Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy[J]. Science, 2015, 348(6230): 56-61.
- [9] Chikuma S. CTLA-4, an Essential Immune-Checkpoint for T-Cell Activation[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2017, 410: 99-126.
- [10] Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, *et al.* PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 561.
- [11] André T, Shiu KK, Kim TW, *et al.* Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 383(23): 2207-2218.
- [12] Overman MJ, McDermott R, Leach JL, *et al.* Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(9): 1182-1191.
- [13] Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, *et al.* First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(2): 161-170.
- [14] Kang YK, Boku N, Satoh T, *et al.* Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind,

- placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10111): 2461-2471.
- [15] Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, *et al.* Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(10): 1571-1580.
- [16] Moehler M, Dvorkin M, Boku N, *et al.* Phase III Trial of Avelumab Maintenance After First-Line Induction Chemotherapy Versus Continuation of Chemotherapy in Patients With Gastric Cancers: Results From JAVELIN Gastric 100[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(9): 966-977.
- [17] Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance[J]. *Annu Rev Pathol*, 2021, 16: 223-249.
- [18] Wang R, Ma Y, Zhan S, *et al.* B7-H3 promotes colorectal cancer angiogenesis through activating the NF-kappaB pathway to induce VEGFA expression[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(1): 55.
- [19] Shi T, Ma Y, Cao L, *et al.* B7-H3 promotes aerobic glycolysis and chemoresistance in colorectal cancer cells by regulating HK2[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4): 308.
- [20] Ma Y, Zhan S, Lu H, *et al.* B7-H3 regulates KIF15-activated ERK1/2 pathway and contributes to radioresistance in colorectal cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10): 824.
- [21] Lu H, Shi T, Wang M, *et al.* B7-H3 inhibits the IFN- γ -dependent cytotoxicity of V γ 9V δ 2 T cells against colon cancer cells[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1748991.
- [22] Lu H, Ma Y, Wang M, *et al.* B7-H3 confers resistance to V γ 9V δ 2 T cell-mediated cytotoxicity in human colon cancer cells via the STAT3/ULBP2 axis[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(5): 1213-1226.
- [23] Wang J, Wu H, Chen Y, *et al.* B7-H5 blockade enhances CD8+ T-cell-mediated antitumor immunity in colorectal cancer[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 248.
- [24] Trapani JA, Darcy PK. Immunotherapy of cancer[J]. *Aust Fam Physician*, 2017, 46(4): 194-199.
- [25] Davila ML, Bouhassira DC, Park JH, *et al.* Chimeric antigen receptors for the adoptive T cell therapy of hematologic malignancies[J]. *Int J Hematol*, 2014, 99(4): 361-371.
- [26] Jiang H, Shi Z, Wang P, *et al.* Claudin18.2-Specific Chimeric Antigen Receptor Engineered T Cells for the Treatment of Gastric Cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(4): 409-418.
- [27] Lv J, Zhao R, Wu D, *et al.* Mesothelin is a target of chimeric antigen receptor T cells for treating gastric cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):18.
- [28] Wu D, Lv J, Zhao R, *et al.* PSCA is a target of chimeric antigen receptor T cells in gastric cancer[J]. *Biomark Res*, 2020, 8: 3.
- [29] Magee MS, Abraham TS, Baybutt TR, *et al.* Human GUCY2C-Targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR)-Expressing T Cells Eliminate Colorectal Cancer Metastases[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(5): 509-516.
- [30] Hombach AA, Rappl G, Abken H. Blocking CD30 on T Cells by a Dual Specific CAR for CD30 and Colon Cancer Antigens Improves the CAR T Cell Response against CD30 Tumors[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(10): 1825-1835.
- [31] Hombach AA, Geumann U, Günther C, *et al.* IL7-IL12 Engineered Mesenchymal Stem Cells (MSCs) Improve A CAR T Cell Attack Against Colorectal Cancer Cells[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 873.
- [32] Liu L, Liu 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]. *J Cancer*, 2021, 12(22): 6629-6639.
- [33] Hege KM, Bergsland EK, Fisher GA, *et al.* Safety, tumor trafficking and immunogenicity of chimeric antigen receptor (CAR)-T cells specific for TAG-72 in colorectal cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5: 22.
- [34] 王—然, 陈铃, 湛先保. CAR-T细胞治疗消化系统肿瘤的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(7): 813-819. [Wang YR, Chen L, Zhan XB. Research progress on the CAR-T therapy in treating gastrointestinal tumors[J]. *Zhongguo Zhong Liu Sheng Wu Zhi Liao Za Zhi*, 2020, 27(7): 813-819.]
- [35] Jung IH, Kim DH, Yoo DK, *et al.* In Vivo Study of Natural Killer (NK) Cell Cytotoxicity Against Cholangiocarcinoma in a Nude Mouse Model[J]. *In vivo*, 2018, 32(4): 771-781.
- [36] Abdolahi S, Ghazvinian Z, Mohammadnejad S, *et al.* Adaptive NK Cell Therapy Modulated by Anti-PD-1 Antibody in Gastric Cancer Model[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 733075.
- [37] Jin YY, Yang WZ, Sun ZY, *et al.* NK cells adjuvant therapy shows survival benefits in a gastric mixed signet ring cell carcinoma patient: A case report[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2021, 100(10): e24979.
- [38] Xiao L, Cen D, Gan H, *et al.* Adoptive Transfer of NKG2D CAR mRNA-Engineered Natural Killer Cells in Colorectal Cancer Patients[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(6): 1114-1125.
- [39] Nayyar G, Chu Y, Cairo MS. Overcoming Resistance to Natural Killer Cell Based Immunotherapies for Solid Tumors[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 51.
- [40] Du Y, Wei Y. Therapeutic Potential of Natural Killer Cells in Gastric Cancer[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 3095.
- [41] Girardi M. Immunosurveillance and immunoregulation by gammadelta T cells[J]. *J Invest Dermatol*, 2006, 126(1): 25-31.
- [42] Gentles AJ, Newman AM, Liu CL, *et al.* The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers[J]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 938-945.
- [43] Yamaguchi Y, Katata Y, Sano F, *et al.* Adoptive immunotherapy for gastric cancer using zoledronate-activated killer cells: A prospective observational study[J]. *Mol Clin Oncol*, 2020, 13(5): 55.
- [44] Wada I, Matsushita H, Noji S, *et al.* Intraperitoneal injection of in vitro expanded V γ 9V δ 2 T cells together with zoledronate for the treatment of malignant ascites due to gastric cancer[J]. *Cancer Med*, 2014, 3(2): 362-375.
- [45] Li J, Sun L, Chen Y, *et al.* Gastric cancer-derived exosomal miR-135b-5p impairs the function of V γ 9V δ 2 T cells by targeting specificity protein 1[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(2): 311-325.
- [46] Kawazoe A, Fukuoka S, Nakamura Y, *et al.* Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced gastric cancer in the first-line or second-line setting (EPOC1706): an open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(8): 1057-1065.
- [47] Chen EX, Jonker DJ, Loree JM, *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.
- [48] Winer A, Ghatalia P, Bubes N, *et al.* Dual Checkpoint Inhibition with Ipilimumab plus Nivolumab After Progression on Sequential PD-1/PDL-1 Inhibitors Pembrolizumab and Atezolizumab in a Patient with Lynch Syndrome, Metastatic Colon, and Localized Urothelial Cancer[J]. *Oncologist*, 2019, 24(11): 1416-1419.

[编辑: 刘红武; 校对: 黄国玲]

作者贡献:

陈卫昌: 文章整体设计、撰写及审核

石通国: 文稿修改

朱婧菡、孙琳青、李军涛: 资料查询及文稿撰写