

癌症免疫治疗临床新进展*

陈运凡¹⁾ 洪娟²⁾ 沈俊杰²⁾ 钱程^{1,2)**}

(¹⁾ 浙江理工大学生命科学院, 杭州 310018; (²⁾ 第三军医大学附属西南医院生物治疗中心, 重庆 400038)

摘要 肿瘤免疫治疗是一种利用患者自身免疫系统实现抗肿瘤作用的治疗方式, 现已成为对抗肿瘤的新型有效疗法。然而, 抑制性肿瘤微环境的存在可使肿瘤免疫治疗的效果大打折扣。本文将以肿瘤微环境的组成、分类及其对治疗效果的影响为出发点, 探讨通过放化疗、免疫检查点、基因修饰免疫细胞以及多种联合治疗等方式应对抑制性肿瘤微环境, 使免疫治疗发挥最大疗效。

关键词 肿瘤微环境, 肿瘤免疫治疗, 联合治疗, 检查点抑制剂, CAR-T

学科分类号 R730, R392

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0318

临床结果表明, 肿瘤免疫治疗在多种癌症患者身上显示出了令人振奋的长期疗效^[1], 成为目前肿瘤治疗的热点研究方向。但对于某些类型的实体肿瘤, 免疫治疗的效果并不显著。从目前的研究来看, 这与肿瘤细胞所处的肿瘤微环境关系密切^[2]。肿瘤微环境组成复杂、类型多样, 对免疫治疗的影响也是多方面的。最经典的效应包括能够降低效应淋巴细胞的浸润并抑制其功能, 从而损害机体的抗肿瘤作用^[3]。因此针对不同类型的肿瘤微环境, 应采用合适的免疫治疗手段, 以达到最佳的治疗效果。此外, 以肿瘤微环境中多个成分为靶标的联合治疗, 可以避免肿瘤细胞通过代偿途径获得生存所需的条件, 实现更好的治疗效果。本文将对肿瘤微环境的组成和分类、对免疫疗效的影响及以肿瘤微环境为靶标的免疫疗法的临床进展进行综述。

1 肿瘤微环境的组成与分类

1.1 肿瘤微环境的组成

肿瘤微环境(TEM)是一个复杂的综合系统, 由肿瘤细胞、基质细胞和细胞外基质共同组成, 在肿瘤的发生、发展、侵袭、转移中发挥着重要作用。现有观点认为, 肿瘤细胞可产生大量的生长因子和各种蛋白水解酶, 并以旁分泌等形式激活肿瘤基质中的多种细胞如成纤维细胞、平滑肌细胞和脂肪细胞等, 同时诱导血管生成和炎症反应, 从而形成利

于肿瘤生长和转移的小生境^[4]。

肿瘤微环境的复杂之处体现在肿瘤细胞与基质细胞的多样性。一方面, 肿瘤组织中包含肿瘤干细胞以及处在不同分化等级的肿瘤细胞, 表现出高度异质性。这些细胞具有不同的地位、执行不同的功能, 并且相互间可以交换信息、相互支撑^[5]。此外, 在特定环境下, 肿瘤细胞还可以直接转分化, 例如直接转变为血管内皮样细胞, 形成特化的肿瘤血管等直接参与构建肿瘤组织体系^[6]。另一方面, 肿瘤基质细胞组分复杂, 目前已报道的肿瘤基质细胞包括成纤维细胞、免疫炎性细胞、脂肪细胞、血管内皮细胞等^[7-9]。其中, 成纤维细胞可在转化生长因子(TGF- β)及血小板衍生生长因子(PDGF)的作用下转化为癌相关成纤维细胞(CAF), 后者可以进一步促进肿瘤的恶性转化^[10]。肿瘤微环境中的免疫炎性细胞又可分为淋巴细胞、骨髓来源的巨噬细胞、髓样抑制细胞等。其中, CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)和 CD4⁺ 辅助性 T 细胞 1(Th1)及 NK 细胞主要发挥杀伤肿瘤细胞的作用, 调节性 T 细胞(Treg)主要发挥免疫抑制作用^[11]。Treg 抑制抗肿

* 国家重点研发计划(2016YFC1303405)。

** 通讯联系人。

Tel: 023-68765957, E-mail: cqian3184@163.com

收稿日期: 2017-07-31, 接受日期: 2017-08-01

瘤免疫反应的机制主要通过分泌免疫抑制细胞因子(如 IL-10、TGF- β)抑制效应 T 细胞和 NK 细胞的功能。浸润到肿瘤微环境中的 B 淋巴细胞通过分泌促进肿瘤生长的细胞因子而有利于癌症的发生、发展。巨噬细胞主要分为抑制肿瘤生长的 M1 型和促进肿瘤生长的 M2 型。但肿瘤细胞往往能够选择性招募骨髓来源的巨噬细胞,使其逐渐分化为 M2 型巨噬细胞,即肿瘤相关巨噬细胞(TAM),后者分泌的 IL-10、TGF- β 和前列腺素 E2(PGE2)会抑制 T 细胞和 NK 细胞的活化和增殖^[12]。髓样抑制细胞(MDSC)是在肿瘤组织慢性炎症环境中产生的一群异质性的未成熟髓样细胞,在肿瘤微环境中也主要起抑制免疫反应的作用^[13]。肿瘤微环境中的 MDSC 在 PGE2 的刺激下产生并积累,进而抑制 T 细胞、NK 细胞的活化和功能,导致失去抗肿瘤免疫反应能力。MDSC 还能诱导精氨酸酶和一氧化氮产生 Treg,阻断免疫应答。除此以外,其他基质细胞也对肿瘤生长有重要作用,例如:肿瘤相关脂肪细胞可分泌多种生长因子和细胞因子,促进肿瘤细胞的侵袭和转移。肿瘤微环境中的内皮细胞不仅能够利用已有血管形成支撑肿瘤生长的新生血管,还能分泌趋化因子和黏附因子调控肿瘤细胞的迁移^[14]。

1.2 肿瘤微环境的分类

肿瘤微环境的复杂性决定了难以对其进行准确

分类。但是在特定应用领域,仍然可以通过一些关键指标进行有效划分。例如,免疫检查点抑制剂治疗是近年肿瘤免疫治疗领域的一项重要突破,将部分晚期肿瘤的治疗效果向前推进了一大步,被认为是对肿瘤治疗历史的一次改写^[15-16]。但是在实际应用中,不同的肿瘤类型甚至不同的患者对免疫检查点抑制剂的应答都不尽相同^[17],研究者们一直在努力确定能够预测对该治疗有反应的癌症特征。

已知肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)的数量与良好的临床预后成正相关^[18-19],但肿瘤细胞常利用微环境中的免疫检查点作用抑制效应淋巴细胞的功能。程序性死亡分子 1(PD-1)是一种主要表达于活化 T 细胞表面的抑制性受体,该分子原本是免疫系统中进化产生的防止发生过度免疫反应的“刹车装置”。但肿瘤微环境中的多种细胞也会高表达 PD-1 配体(PD-L1),从而通过 PD-1 向 T 细胞传递一种负调控信号,抑制 T 细胞活化并诱导其凋亡,导致肿瘤微环境对 T 细胞产生适应性抵抗,从而使肿瘤组织实现免疫逃逸^[20]。

据此,有学者根据肿瘤微环境中 PD-L1、TIL 的存在与否将肿瘤微环境分为 4 类: I 型(PD-L1⁺、TIL⁺)、II 型(PD-L1⁻、TIL⁻)、III 型(PD-L1⁺、TIL⁻)、IV 型(PD-L1⁻、TIL⁺)(图 1)^[21]。4 种肿瘤微环境的临床表现以及对免疫检查点治疗的指导意义在于: I

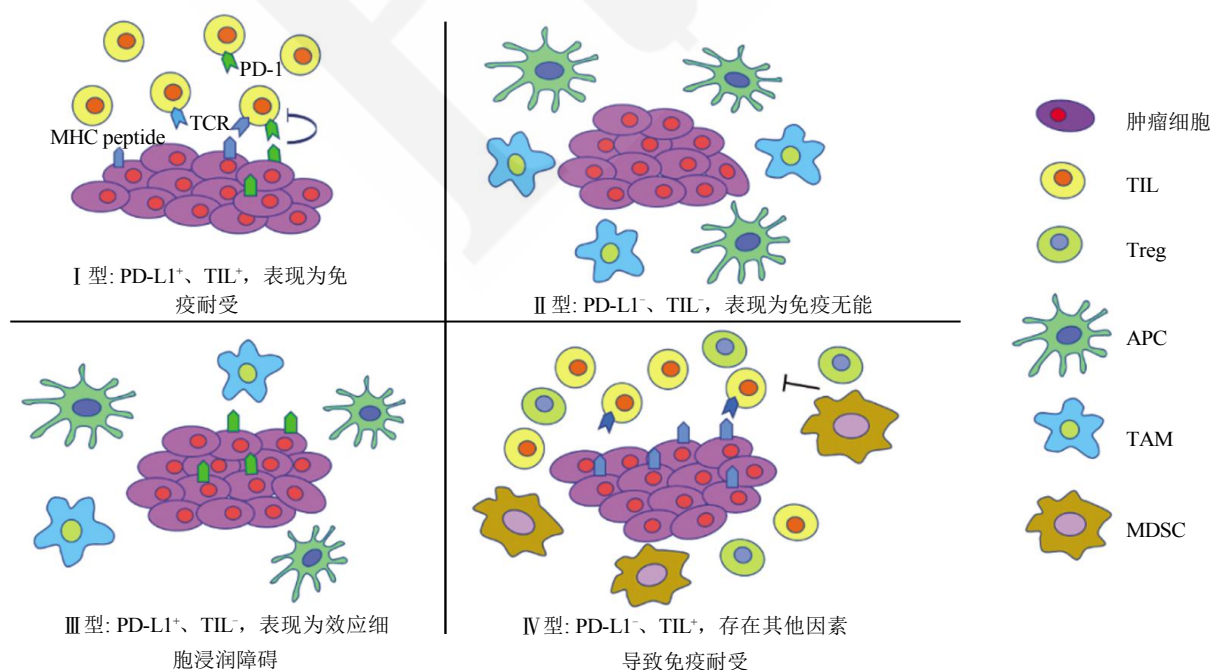


Fig. 1 Four types of tumor microenvironment according to PD-1 and TIL

图 1 肿瘤微环境的 4 种类型

TIL: 肿瘤浸润性淋巴细胞; Treg: 调节性 T 细胞; APC: 抗原呈递细胞; TAM: 肿瘤相关巨噬细胞; MDSC: 髓样抑制细胞。

型 TME 中 PD-L1 使得 TIL “耗竭”, 促进肿瘤产生适应性免疫耐受, 可通过免疫检查点抑制剂激活效应细胞的功能; II 型 TME 不表达 PD-L1 和 TIL, 效应 T 细胞无法浸润到肿瘤组织中, 表现为免疫无能, 对抗该型肿瘤需要促进 T 细胞浸润同时避免 “耗竭”; III 型 TME 存在 PD-L1 但无 TIL, PD-1/PD-L1 抑制剂对此无效, 可通过促进 T 细胞浸润提高治疗效果; IV 型 TME 有 TIL 并且无 PD-L1 表达, 说明存在其他因素导致免疫耐受, 抑制其他的免疫检查点可以增强抗肿瘤作用. 以上分类方法在黑色素瘤、前列腺癌以及胰腺癌的免疫治疗中都得到很好地应用^[22]. 但是相对于复杂的肿瘤微环境, 上述分类方法显然不足以满足更多的应用需求. 因此, 进一步丰富肿瘤微环境的评价指标、建立更多具有指导意义的分类方法, 对于确定合适的免疫治疗方式具有重要意义.

2 肿瘤微环境对免疫治疗效果的影响

肿瘤免疫杀伤需要经历免疫系统激活、效应细胞扩增、活化效应细胞浸润肿瘤组织, 以及针对肿瘤细胞的特异性杀伤^[23-24]. CTL 是其中发挥关键作用的效应细胞, 但肿瘤微环境往往通过多种方式抑制 CTL 的作用, 从而损害抗肿瘤免疫反应^[25], 主要包括: a. 肿瘤微环境的理化屏障导致效应 T 细胞浸润到肿瘤部位的数量不足; b. 肿瘤微环境可进一步抑制浸润 T 细胞的激活或诱导其耗竭, 使其无法有效杀伤肿瘤.

与人体正常内环境不同的是, 肿瘤微环境具有低氧、低 pH 及高压的特点. 这会使得效应 T 细胞转变为无功能状态, 随后凋亡, 从而损害抗肿瘤免疫反应^[26]. 此外, 肿瘤微环境还可通过趋化因子调控、肿瘤脉管系统等多条途径阻断免疫细胞的浸润.

淋巴细胞浸润肿瘤组织需要首先通过血管内皮, 该过程受到内皮细胞和细胞外基质中的趋化因子的调控^[27-28]. 一般来说, 效应 T 细胞上表达的趋化因子受体可与肿瘤中表达的趋化因子结合而定向浸润, 但肿瘤微环境常可干扰这种趋化作用从而阻止 T 细胞的浸润. 例如, CCL2 是招募 CTL 到达肿瘤组织的重要趋化因子. 肿瘤微环境中 MDSC 产生的活性氮可诱导 CCL2 的硝化, 导致其无法招募 CTL^[29]. 肿瘤脉管系统是抑制 T 细胞浸润的另一道屏障. 肿瘤内皮细胞表达的血管内皮生长因子

(VEGF)通过下调黏附分子如 ICAM-1 的表达, 可以限制 T 细胞从血管向肿瘤组织的渗透. 据此, 靶向 VEGF 的抗血管生成抑制剂能够使肿瘤血管正常化, 提高肿瘤治疗效果^[30]. 脉管系统还能对通过的 T 细胞亚群进行筛选, 研究发现在多种类型肿瘤的肿瘤血管中表达 FasL, 而高表达 FasL 的肿瘤病灶周围往往出现 Treg 聚集而缺乏 CD8⁺ T 细胞^[31].

效应细胞的浸润是有效免疫治疗的必要而非充分条件. 肿瘤微环境中的多种基质细胞及其产生的调控因子会抑制效应细胞的作用, 帮助肿瘤生长和发展. 除了利用免疫检查点躲避 T 细胞的攻击而实现免疫逃逸外, 肿瘤组织在肿瘤微环境中的异常代谢也会影响效应 T 细胞的功能^[32]. 在营养物质匮乏的肿瘤微环境中, 肿瘤细胞的代谢产物如腺苷、犬尿氨酸和乳酸在 TME 中的积累会损害效应 T 细胞的功能, 同时有利于免疫抑制细胞如 Treg 和 MDSC 的存活^[33].

3 应对肿瘤微环境的治疗方法

为了让免疫治疗发挥最大疗效, 研究者们正努力开发应对抑制性肿瘤微环境的治疗手段. 主要包括: a. 通过放疗、化疗突破肿瘤微环境的抑制作用; b. 通过免疫检查点阻断抵抗肿瘤微环境的免疫抑制; c. 通过基因修饰的免疫细胞疗法改造甚至逆转肿瘤微环境的抑制; d. 多手段联合治疗.

3.1 放疗和化疗

放、化疗通过破坏 DNA 复制和分裂抑制肿瘤细胞的生长, 是治疗恶性肿瘤的主要方式. 既往普遍认为放、化疗具有免疫抑制作用, 但最近越来越多的研究表明, 局部放疗能够促进肿瘤相关抗原释放、形成原位疫苗, 还能增加免疫细胞在肿瘤及淋巴结中的浸润, 从而促进机体抗肿瘤免疫反应^[34]. 一些化疗药物可通过抑制肿瘤微环境中不利于抗肿瘤免疫的因素调控肿瘤抗原的表达, 以及对 T 细胞辅助分子的激活或抑制来影响肿瘤微环境, 促进抗原交叉提呈和抗肿瘤免疫应答^[35].

3.2 免疫检查点抑制剂

免疫检查点常被肿瘤细胞用来实现免疫逃逸, 其中研究得最多最深入的是 CTLA-4、PD-1 和 PD-L1^[36-38]. 多项临床试验结果表明, 针对 PD-1 和 PD-L1 的抑制剂能够有效抵抗肿瘤微环境的抑制作用, 具有显著的抗肿瘤疗效^[39]. 依据前面提到的肿

瘤微环境分类法则, I 型 TME 中预先存在 TIL, 其受到 PD-1/PD-L1 负调控, 预示 PD1/PD-L1 抑制剂对这种肿瘤的疗效显著. IV 型 TME 中存在 TIL 但是不表达 PD-1, 提示靶向 PD-1/PD-L1 以外的免疫检查点将获得很好的疗效. 实际上, 除了 PD-1, “耗竭” T 细胞上共表达 T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白 3(TIM-3)、淋巴细胞活化基因 3(LAG-3)、具有 Ig 和 ITIM 结构域的 T 细胞免疫受体(TIGIT)等多种免疫检查点分子, 靶向这些免疫检查点的抑制剂同样能发挥有效的抗肿瘤效果^[40-43].

3.3 基因修饰的免疫细胞疗法

除了通过利用人体天然的免疫反应, 近年来也发展出一种新的对免疫细胞进行基因编辑产生定制化的特异性免疫治疗技术, 包括基因修饰的 T 细胞、NK 细胞等^[44-45]. 以目前研究最为成熟、效果表现最好的嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)疗法为例, 该疗法通过抽取患者自身的 T 细胞并给它们配备一个靶向癌细胞的受体(CAR), 在体外大量扩增后回输到病人体内, 以达到抗肿瘤的效果. CAR-T 细胞疗法在急性白血病和非霍奇金淋巴瘤的治疗上有着显著的疗效, 被认为是最有前景的肿瘤治疗方式之一^[46-48], 是治疗 II 型 TME 肿瘤的首选. 但目前 CAR-T 细胞疗法针对实体瘤的治疗效果普遍表现不佳, 抑制性肿瘤微环境被认为是 CAR-T 细胞难以发挥效应的关键. 因此, 如何促进 CAR-T 细胞向肿瘤组织的浸润并保持 CAR-T 细胞在体内的存续是目前 CAR-T 研究的一个重要方向.

为了帮助 CAR-T 顺利通过抑制性肿瘤微环境到达肿瘤组织, 最近有研究利用一种合成的“骨架”, 将癌症特异性 T 细胞包裹在营养物质混合物中. 结果表明, 这一装载有 T 细胞的骨架能够有效减小小鼠胰腺癌以及黑色素瘤的肿瘤组织大小, 而且治疗效果比单独注射 T 细胞的效果更为显著^[49]. 除此之外, 用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术改造 CAR-T 细胞也能使其疗效得到很大改善. 最新研究已证实 CRISPR/Cas9 技术能够运送 CAR 基因到 T 细胞基因组中的特定位点上, 构建出更强健的 CAR-T 细胞, 使其能够持续更久以杀死肿瘤细胞^[50]. 到达肿瘤组织的 CAR-T 细胞也会受到多方面的抑制, 导致其无法有效发挥抗肿瘤作用. 肿瘤微环境会产生一些抑制性细胞因子如 IL-4 让

CAR-T 细胞的增殖变弱, 但若将 IL-4 受体胞外段与 IL-7 受体胞内段结合产生一种新的反转细胞因子受体(ICR), IL-4 却能够刺激这种表达 ICR-CART 细胞的增殖, 同时表达抗 PSCA-CAR 和 ICR 的 T 细胞增殖能力也显著提高, 具有更强的肿瘤杀伤能力^[51].

3.4 联合疗法

由于肿瘤组织的异质性, 单一疗法的抗肿瘤作用往往局限于少部分患者. 为了让更多的患者获得更持久的治疗效果, 各种免疫疗法的组合以及免疫疗法与传统治疗方式的组合势在必行(图 2)^[52-53].

例如, CAR-T 细胞疗法和免疫检查点抑制剂的联合使用, 能够让到达肿瘤组织的 CAR-T 细胞免受抑制, 获得更持久的功效, 实现显著的抗肿瘤效果^[54]. 免疫检查点抑制剂与靶向疗法的结合也能获得更好的疗效^[55]. 吡哆胺-2, 3- 双加氧酶(IDO)是肿瘤细胞产生的一种代谢酶, 能够将色氨酸分解代谢为犬尿氨酸及其他代谢物, 产生并维持多种肿瘤中的免疫抑制性肿瘤微环境^[56]. IDO 活化会促进 Treg 细胞分化, 削弱树突状细胞(DC)的功能, 进而导致效应 T 细胞反应缺陷. 研究表明, 阻断 IDO 会与 CTLA-4 及 PD-1/PD-L1 抗体产生强烈的协同作用, 增强瘤内 CD8⁺ T 细胞的活性^[57]. 目前已有三项 IDO 抑制剂联合免疫检查点抑制剂的疗法正在临床试验中. 此外, 免疫疗法与放、化疗的联合也能实现协同抗肿瘤的作用. 例如, 胰腺癌因其肿瘤微环境中不存在 TIL 而对免疫检查点抑制剂无应答, 但局部放疗和免疫检查点抑制剂组成的联合疗法能够有效抑制胰腺癌肿瘤在小鼠体内的增生. 这是因为放疗后死亡的癌细胞会释放出吸引 T 细胞的分子, 从而使 T 细胞聚集到肿瘤周围, 进而使得其对 PD-1 和 CTLA-4 抗体治疗敏感^[58].

4 小 结

肿瘤微环境作为肿瘤细胞生长的“沃土”, 对整个肿瘤的发生与发展有着重要影响. 越来越多的研究发现, 肿瘤微环境中免疫细胞的组成常常会影响其对某种特定疗法的响应, 进而决定了癌症免疫疗法的成败^[59-61]. 因此深入了解肿瘤微环境中的免疫细胞组成将有助于发现新的治疗靶点, 选择出对特定疗法最可能响应的患者, 或者用于决定开始启动该治疗的最佳时间. 研究表明, 早期的肿瘤就已

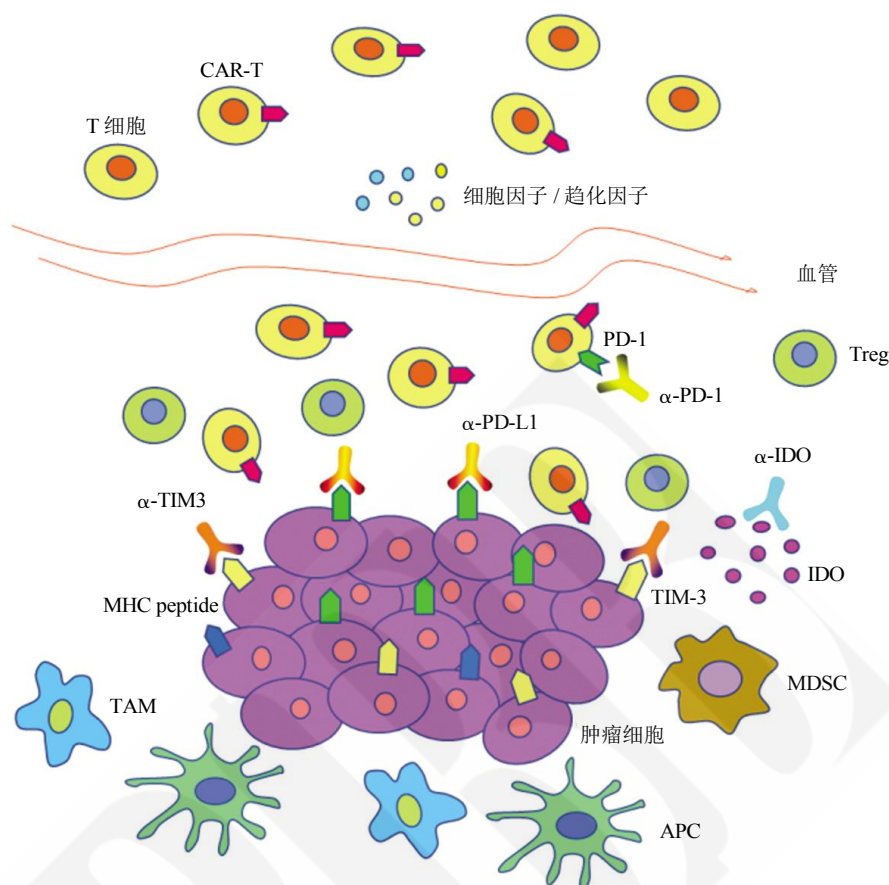


Fig. 2 The immunotherapies to respond to the inhibitory tumor microenvironment

图 2 应对抑制性肿瘤微环境的免疫疗法

CAR-T: 嵌合抗原受体 T 细胞; PD-1: 程序性死亡分子; Treg: 调节性 T 细胞; TIM-3: T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白 3; MHC peptide: 主要组织相容性复合体多肽; IDO: 吡哆胺-2,3-双加氧酶; TAM: 肿瘤相关巨噬细胞; MDSC: 髓样抑制细胞; APC: 抗原呈递细胞.

经开始改变其微环境中的免疫细胞组成和表型, 尤其是 T 细胞、NK 细胞和肿瘤浸润髓系细胞(TIM), 说明作用于免疫系统的癌症疗法不应仅仅限于癌症晚期阶段^[62].

虽然以肿瘤微环境为靶标的治疗手段(如免疫检查点抑制剂)已取得了较好的疗效, 但肿瘤微环境的异质性使得针对肿瘤微环境的临床治疗仍面临巨大的挑战. 这些挑战主要包括: a. 尚未找到用于预测或分类的可靠的分子标记; b. 对肿瘤基质在肿瘤不同发展阶段和在药物治疗之后发生的动态变化的研究不够深入; c. 缺乏合适的动物模型用以研究肿瘤微环境异质性与疗效、耐药的关系; d. 难以确定评估患者治疗效果的时间、方式和标准. 另外, 肿瘤微环境的复杂性使得单靶向作用的治疗手段无法实现有效持久的抗肿瘤效果, 因

此促进 T 细胞浸润与增强 T 细胞杀伤的联合疗法成为肿瘤免疫治疗未来发展的重要方向. 不同的组合方式也会产生显著不同的效果, 表明确定合适的联合治疗组合至关重要, 并且还要把握好疗效与副作用之前的平衡. 这需要我们更加深入地了解肿瘤微环境对免疫治疗的影响、各种治疗方式及不同组合间的相互关联, 不断优化给药方式和顺序, 提高疗效的同时尽可能减小毒副作用.

参 考 文 献

- [1] Yang Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. *Journal of Clinical Investigation*, 2015, **125** (9): 3335-3337
- [2] Klemm F, Joyce J A. Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer. *Trends in Cell Biology*, 2015, **25**(4): 198-213
- [3] Joyce J A, Fearon D T. T cell exclusion, immune privilege, and the

- tumor microenvironment. *Science*, 2015, **348**(6230): 74–80
- [4] Hui L, Chen Y. Tumor microenvironment: Sanctuary of the devil. *Cancer Letters*, 2015, **368**(1): 7–13
- [5] Luo Y, Yang Z, Su L, *et al.* Non-CSCs nourish CSCs through interleukin-17E-mediated activation of NF- κ B and JAK/STAT3 signaling in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Letters*, 2016, **375**(2): 390–399
- [6] Dong J, Zhao Y, Huang Q, *et al.* Glioma stem/progenitor cells contribute to neovascularization *via* transdifferentiation. *Stem Cell Reviews & Reports*, 2011, **7**(1): 141–152
- [7] Polyak, Kornelia, Haviv, *et al.* Co-evolution of tumor cells and their microenvironment. *Trends in Genetics* Tig, 2009, **25**(1): 30–38
- [8] Klemm F, Joyce J A. Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer. *Trends in Cell Biology*, 2015, **25**(4): 198–213
- [9] Devaud C, John L B, Westwood J A, *et al.* Immune modulation of the tumor microenvironment for enhancing cancer immunotherapy. *Oncoimmunology*, 2013, **2**(8): e25961
- [10] Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2016, **16**(9): 582–598
- [11] Barbi J, Pardoll D M, Pan F. Treg functional stability and its responsiveness to the microenvironment. *Immunological Reviews*, 2014, **259**(1): 115–139
- [12] Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, *et al.* Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2017, **14**(7): 399–416
- [13] Parker K H, Beury D W, Ostrandrosenberg S. Myeloid-derived suppressor cells: critical cells driving immune suppression in the tumor microenvironment. *Advances in Cancer Research*, 2015, **128**: 95–139
- [14] Chouaib S, Kieda C, Benlalam H, *et al.* Endothelial cells as key determinants of the tumor microenvironment: interaction with tumor cells, extracellular matrix and immune killer cells. *Critical Reviews in Immunology*, 2010, **30**(6): 529–545
- [15] Topalian S L, Hodi F S, Brahmer J R, *et al.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *New England Journal of Medicine*, 2012, **366**(26): 2443–2445
- [16] O'Sullivan C G, Madan R A, Gulley J L. Nivolumab: promising survival signal coupled with limited toxicity raises expectations. *Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2014, **32**(10): 986–988
- [17] Erdag G, Schaefer J T, Smolkin M E, *et al.* Immunotype and immunohistologic characteristics of tumor-infiltrating immune cells are associated with clinical outcome in metastatic melanoma. *Cancer Research*, 2012, **72**(5): 1070–1080
- [18] Fridman W H, Pages F, Sautès-Fridman C, *et al.* The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nature Reviews Cancer*, 2012, **12**(4): 298–306
- [19] Bremnes R M, Alshibli K, Donnem T, *et al.* The role of tumor-infiltrating immune cells and chronic inflammation at the tumor site on cancer development, progression, and prognosis: emphasis on non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2011, **6**(4): 824–833
- [20] Taube J M, Anders R A, Young G D, *et al.* Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Science Translational Medicine*, 2012, **4** (127): 127–137
- [21] Teng M W L, Ngiew S F, Ribas A, *et al.* Classifying cancers based on T cell infiltration and PD-L1. *Cancer Research*, 2015, **75**(11): 2139–2145
- [22] Gatalica Z, Snyder C, Maney T, *et al.* Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in common cancers and their correlation with molecular cancer type. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 2014, **23**(12): 2965–2970
- [23] Rosenberg S A, Restifo N P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science*, 2015, **348** (6230): 62–68
- [24] Wang M, Yin B, Wang H Y, *et al.* Current advances in T-cell-based cancer immunotherapy. *Immunotherapy*, 2014, **6**(12): 1265–1278
- [25] Melero I, Rouzaut A, Motz G T, *et al.* T-cell and NK-cell infiltration into solid tumors: a key limiting factor for efficacious cancer immunotherapy. *Cancer Discovery*, 2014, **4**(5): 522–526
- [26] Huber V, Camisaschi C, Berzi A, *et al.* Cancer acidity: an ultimate frontier of tumor immune escape and a novel target of immunomodulation. *Seminars in Cancer Biology*, 2017, **43**: 74–89
- [27] Ager A, Watson H A, Wehenkel S C, *et al.* Homing to solid cancers: a vascular checkpoint in adoptive cell therapy using CAR T-cells. *Biochemical Society Transactions*, 2016, **44**(2): 377–385
- [28] Slaney C Y, Kershaw M H, Darcy P K. Trafficking of T cells into tumors. *Cancer Research*, 2014, **74**(24): 7168–7174
- [29] Molon B, Ugel S, Del P F, *et al.* Chemokine nitration prevents intratumoral infiltration of antigen-specific T cells. *Journal of Experimental Medicine*, 2011, **208**(10): 1949–1962
- [30] Huang Y, Goel S, Duda D G, *et al.* Vascular normalization as an emerging strategy to enhance cancer immunotherapy. *Cancer Research*, 2013, **73**(10): 2943–2948
- [31] Motz G T, Santoro S P, Wang L P, *et al.* Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nature Medicine*, 2014, **20**(6): 607–615
- [32] Patel A, Sant S. Hypoxic tumor microenvironment: Opportunities to develop targeted therapies. *Biotechnology Advances*, 2016, **34**(5): 803–812
- [33] Antonioli L, Blandizzi C, Pacher P, *et al.* Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine. *Nature Reviews Cancer*, 2013, **13**(12): 842–857
- [34] Demaria S, Coleman C N, Formenti S C. Radiotherapy: Changing the game in immunotherapy. *Trends in Cancer*, 2016, **2** (6): 286–294
- [35] Le H K, Graham L E. Gemcitabine directly inhibits myeloid derived suppressor cells in BALB/c mice bearing 4T1 mammary carcinoma and augments expansion of T cells from tumor-bearing mice.

- International Immunopharmacology, 2009, **9**(8): 900–909
- [36] Hodi F S, O'Day S J, McDermott D F, *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*, 2010, **363**(8): 711–723
- [37] Topalian S L, Sznol M, McDermott D F, *et al.* Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, **32**(10): 1020–1030
- [38] Hamid O, Robert C, Daud A, *et al.* Safety and tumor responses with lambrolizumab (Anti-PD-1) in melanoma. *New England Journal of Medicine*, 2013, **369**(2): 134–144
- [39] Balar A V, Weber J S. PD-1 and PD-L1 antibodies in cancer: current status and future directions. *Cancer Immunology Immunotherapy*, 2017, **66**(5): 1–14
- [40] Ngiew S F, Von S B, Akiba H, *et al.* Anti-TIM3 antibody promotes T cell IFN- γ -mediated antitumor immunity and suppresses established tumors. *Cancer Research*, 2011, **71**(10): 3540–3551
- [41] Sakuishi K, Apetoh L, Sullivan J M, *et al.* Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity. *Journal of Experimental Medicine*, 2010, **207** (10): 2187–2194
- [42] Woo S R, Turnis M E, Goldberg M V, *et al.* Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Research*, 2012, **72**(4): 917–927
- [43] Johnston R J, Comps-Agrar L, Hackney J, *et al.* The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD8(+) T cell effector function. *Cancer Cell*, 2014, **26**(6): 923–937
- [44] Houot R, Schultz L M, Marabelle A, *et al.* T-cell-based immunotherapy: adoptive cell transfer and checkpoint inhibition. *Cancer Immunol Res*, 2015, **3**(10): 1115–1122
- [45] Rezvani K, Rouse R, Liu E, *et al.* Engineering natural killer cells for cancer immunotherapy. *Mol Ther*, 2017, **S1525-0016** (17): 30274–30275
- [46] Ghosh A, Smith M, James S E, *et al.* Donor CD19 CAR T cells exert potent graft-versus-lymphoma activity with diminished graft-versus-host activity. *Nature Medicine*, 2017, **23**(2): 242–249
- [47] Newick K, O'Brien S, Moon E, *et al.* CAR T cell therapy for solid tumors. *Annual Review of Medicine*, 2017, **68**(1): 139–152
- [48] Gross G, Eshhar Z. Therapeutic potential of T cell chimeric antigen receptors (CARs) in cancer treatment: counteracting off-tumor toxicities for safe CAR T cell therapy. *Annual Review of Pharmacology & Toxicology*, 2016, **56**(1): 59–83
- [49] Smith T T, Moffett H F, Stephan S B, *et al.* Biopolymers codelivering engineered T cells and STING agonists can eliminate heterogeneous tumors. *Journal of Clinical Investigation*, 2017, **127**(6): 2176–2191
- [50] Eyquem J, Mansillasoto J, Giavridis T, *et al.* Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection. *Nature*, 2017, **543**(7643): 113–117
- [51] Mohammed S, Sukumaran S, Bajgain P, *et al.* Improving chimeric antigen receptor-modified T cell function by reversing the immunosuppressive tumor microenvironment of pancreatic cancer. *Molecular Therapy the Journal of the American Society of Gene Therapy*, 2017, **25**(1): 249–258
- [52] Khalil D N, Smith E L, Brentjens R J, *et al.* The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2016, **13**(5): 273–290
- [53] Hughes P E, Caenepeel S, Wu L C. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy combinations for the treatment of cancer. *Trends in Immunology*, 2016, **37**(7): 462–476
- [54] Nan C, Morello A, Tano Z, *et al.* CAR T-cell intrinsic PD-1 checkpoint blockade: A two-in-one approach for solid tumor immunotherapy. *Oncoimmunology*, 2016, **6**(2): e1273302
- [55] Sharma P, Allison J P. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell*, 2015, **161**(2): 205–214
- [56] Munn D H. Blocking IDO activity to enhance anti-tumor immunity. *Frontiers in Bioscience*, 2012, **4**(4): 734–745
- [57] Spranger S, Koblisch H K, Horton B, *et al.* Mechanism of tumor rejection with doublets of CTLA-4, PD-1/PD-L1, or IDO blockade involves restored IL-2 production and proliferation of CD8+ T cells directly within the tumor microenvironment. *J Immunother Cancer*, 2014, **18**(2): 3
- [58] Zheng W, Skowron K B, Namm J P, *et al.* Combination of radiotherapy and vaccination overcome checkpoint blockade resistance. *Oncotarget*, 2016, **7**(28): 43039–43051
- [59] Chevrier S, Levine J H, Vrt Z, *et al.* An immune atlas of clear cell renal cell carcinoma. *Cell*, 2017, **169**(4): 736–749
- [60] Zheng C, Zheng L, Yoo J K, *et al.* Landscape of infiltrating T cells in liver cancer revealed by single-cell sequencing. *Cell*, 2017, **169**(7): 1342–1356
- [61] Li B, Li T, Pignon J C, *et al.* Landscape of tumor-infiltrating T cell repertoire of human cancers. *Nature Genetics*, 2016, **48** (7): 725–732
- [62] Lavin Y, Kobayashi S, Leader A, *et al.* Innate immune landscape in early lung adenocarcinoma by paired single-cell analyses. *Cell*, 2017, **169**(4): 750–765

Progress on Clinical Immunotherapy of Malignant Tumor*

CHEN Yun-Fan¹⁾, HONG Juan²⁾, SHEN Jun-Jie²⁾, QIAN Cheng^{1,2)**}

¹⁾ School of Life Science, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China;

²⁾ Biotherapy Center, Southwest Hospital Affiliated to Third Military University, Chongqing 400038, China)

Abstract Tumor immunotherapy has now become a new effective therapy against cancer, as a way to use the patient's own immune system to achieve anti-tumor effect. However, the presence of inhibitory tumor microenvironment can greatly reduce the effect of immunotherapy. Base on the tumor microenvironment composition, classification and the effect of treatment, we explore ways to deal with the inhibition of tumor microenvironment through radiotherapy, chemotherapy, checkpoints, gene modified immune cells and combination therapy, to make the greatest effect of immunotherapy.

Key words tumor microenvironment, cancer immunotherapy, combination therapy, checkpoint inhibitor, CAR-T
DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0318

* This work was supported by a grant from The National Key Research and Development Program of China (2016YFC1303405).

**Corresponding author.

Tel: 86-23-68765957, E-mail: cqian3184@163.com

Received: July 31, 2017

Accepted: August 1, 2017