

胃淋巴瘤免疫治疗研究的进展

王亮¹, 王进峰^{2,3}, 李亚军^{2,3}, 左朝晖^{1,2,3}

1.南华大学研究生院,湖南衡阳 421001

2.湖南省肿瘤医院暨中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院胃十二指肠胰腺外科,湖南长沙 410013

3.湖南省肿瘤医院(湖南省肿瘤防治研究所)肝癌转化医学联合研究中心和消化道肿瘤实验室,湖南长沙 410013

【摘要】 恶性淋巴瘤是淋巴细胞恶变形成的恶性肿瘤,是世界上流行较广的血液系统恶性肿瘤,其发病率和死亡率一直呈上升趋势。本文综述了近年来靶向淋巴细胞分化抗原单抗,嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)和免疫检查点阻断剂等多种免疫治疗方法在胃淋巴瘤治疗中的研究进展。

【关键词】 胃淋巴瘤; 免疫治疗; 程序性死亡配体 1; 嵌合抗原受体 T 细胞

Advances in immunotherapy for gastric lymphoma

Wang Liang¹, Wang Jinpeng^{2,3}, Li Yajun^{2,3}, Zuo Chaohui^{1,2,3}

1. Graduates School, University of South China, Hengyang 421001, Hunan, China

2. Department of Gastrointestinal and Pancreatic Surgery, Affiliated Cancer Hospital of Xiangya Medical School, Central South University & Hunan Province Cancer Hospital, Hunan Province Key Laboratory of Virology (Tumor immunity), Changsha 410013, Hunan, China

3. Translational Medicine Research Center of Liver Cancer, Laboratory of Digestive Oncology, Hunan Province Cancer Hospital (Hunan Province Cancer Institute), Changsha 410013, Hunan, China

【Abstract】 Lymphoma is a worldwide lymphocyte derived hematological malignant tumor. Its morbidity and mortality has been on the rise. In this review, we summarized the most recent advances and main studies on immunotherapy in patients with primary gastric lymphoma, including monoclonal antibody of cluster of differentiation targeting lymphocyte, chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) and immune checkpoint inhibitors (such as PD-L1 monoclonal antibody).

【Key words】 Gastric lymphoma; Immunotherapy; Programmed death ligand-1; Chimeric antigen receptor T-cell

恶性淋巴瘤是淋巴细胞恶变形成的恶性肿瘤,是世界上流行较广的血液系统恶性肿瘤,是世界性疾病,其发病率和死亡率一直呈上升趋势,恶性淋巴瘤是近年来发病率上升非常快的恶性肿瘤之一,在美国已居恶性肿瘤发病的第五位^[1,2]。发达国家和地区的发病水平高于不发达地区,在我国也亦进入十大高发肿瘤之列^[3,4]。恶性淋巴瘤包括霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤,后者分为淋巴结来源和淋巴结外来源,淋巴结外占 25%~50%。其中胃肠道是最好发的

部位,约占结外淋巴瘤的 50%。其中,胃是好发的部位。与胃癌相比,原发性胃淋巴瘤(primary gastric lymphoma, PGL)发病率很低,占胃癌以外胃恶性肿瘤的 70%~80%,是仅次于胃癌的第二位。胃淋巴瘤在胃恶性肿瘤中占 2%~8%,但有逐年升高的趋势,临床上容易漏诊,病变位于胃窦部和幽门区,病理形态上以非霍奇金淋巴瘤较多。原发性胃淋巴瘤是起源于胃黏膜下层淋巴组织的恶性肿瘤,多数病例病程长,进展缓慢,以 B 淋巴细胞来源的弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)和胃黏膜相关淋巴样组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)为两种主要的组织学类型,T 细胞淋巴瘤少见^[5]。

过去手术切除是 PGL 治疗的基本手段,化疗和放疗处于辅助地位。随后越来越多的研究显示对于 PGL 非手术治疗如根除幽门螺杆菌治疗、化疗、放疗等与手术治疗相比,

基金项目:2017年湖南省科技厅重点研发计划项目(2017K2130)

作者简介:王亮,男,24岁,住院医师,硕士研究生。

通信作者:左朝晖,湖南怀化人,主任医师,外科学博士,主要从事肝胆胰及胃十二指肠肿瘤外科的临床及基础研究, E-mail: zuochaohui@vip.sina.com。

其临床疗效不亚于甚至优于后者。近年的研究证实除了少数出现消化道穿孔、出血或梗阻等并发症且其他方法无法治疗的患者外,手术并非胃淋巴瘤的首选治疗方法,PGL早期胃淋巴瘤患者行化疗联合利妥昔单抗和(或)放疗可以达到治愈,晚期患者以化疗联合利妥昔单抗和放疗或许可以进一步提高长期生存率^[6]。但难治、复发仍然是临床面临的棘手问题。近些年来免疫治疗的各种突破性进展,给胃淋巴瘤患者带来新的希望。肿瘤免疫治疗作为2013年国际十大科学突破评选的首位,是继手术、放化疗和靶向治疗等手段之后的新兴且前景远大的治疗方法,临床研究也证实了仍有一大部分肿瘤患者对免疫治疗不敏感。这与肿瘤微环境异质性有着密不可分的关系。免疫治疗不同于常规放化疗以直接杀灭肿瘤细胞为主要作用机制,而是通过激活或阻断特异性的免疫反应通路来提高免疫细胞活性从而增强抗癌效应^[7]。当前,免疫治疗仍是PGL治疗的热点,最早的免疫调节剂包括白介素(interleukin, IL)-2、多糖肽类、干扰素等早已在临床上广泛应用,在PGL化放疗后的治疗上起到重要的作用。接下来就胃淋巴瘤主要的免疫治疗方法如单克隆抗体、细胞免疫检查点等方面的研究作详细阐述。

1 单靶点单克隆抗体的免疫治疗

CD20单抗是一种跨膜磷蛋白,表达于前B细胞到成熟B细胞等B淋巴细胞分化的各阶段,不表达在造血干细胞、祖B细胞以及成熟浆细胞上。CD20在B系淋巴瘤的肿瘤细胞上有表达,成为这些肿瘤免疫治疗的目标靶点。目前抗CD20单抗分为三代:第一代是以利妥昔单抗(商品名美罗华)为代表的人鼠嵌合或鼠源单抗,第二代是以奥法木单抗为代表的人源化单抗,第三代是以阿妥珠单抗为代表的Fc片段经过糖基化修饰的人源化单抗。单一的利妥昔单抗的PGL免疫治疗作用有限,标准的治疗方案是利妥昔单抗联合环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松(rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone chemotherapy, R-CHOP)是其最佳的化疗方案,该方案从2006年起被美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐为CD20阳性的淋巴瘤的一线治疗方案,近期疗效可达50%~63%^[8]。Leopardo等^[9]发现,利妥昔单抗可明显提高CHOP方案对原发性胃DLBCL的完全缓解率及5年生存率。通过一系列实验,我们发现BAFF和BAFF-R在GDLBCL呈高表达,我们对136例R-CHOP治疗的PGL进行了分析发现利妥昔单抗联合化疗其3和5年生存率和缓解率明显提高,并发现BAFF-R与胃DLBCL的病理分期和预后密切相关,可成为判断胃DLBCL病人预后和靶向免疫治疗的一项重要指标,是DLBCL的R-CHOP化疗预后的独立因素^[10]。廖斐等^[11]对2011年1月至2017年1月的75例PGL患者的临床及病理资料,并进行回顾性分析发现早期原发性胃肠恶性淋巴瘤(primary gastrointestinal lymphoma,

PGIL)患者以PGL多见,而中晚期PGIL患者以原发性肠道恶性淋巴瘤(primary intestinal lymphangiectasia, PIL)多见。病理类型以DLBCL和MALT为主。DLBCL型PGIL治疗首选CHOP/R-CHOP, MALT型PGIL患者首选幽门螺杆菌根除疗法,利妥昔单抗免疫治疗加化疗可提高PGL的预后。

阿妥珠单抗(obinutuzumab, 又名GA101)是第三代CD20抗体,与利妥昔单抗相比,阿妥珠单抗依赖性细胞介导的细胞毒作用效应和吞噬作用更强,更能发挥B细胞杀伤作用。该单抗于2013年被美国FDA批准为慢性淋巴细胞白血病的一线治疗,并用于治疗复发和难治性B细胞淋巴瘤患者^[12]。有研究共纳入obinutuzumab治疗48例B细胞淋巴瘤,治疗结束时缓解率为33.3%,最佳总缓解率为47.9%,结果显示obinutuzumab单药治疗中国B细胞淋巴瘤患者的安全性和有效性与以往非中国患者的研究结果相似^[13]。

2 细胞的免疫检查点抑制剂的免疫治疗

目前对胃淋巴瘤治疗相关的细胞的免疫检查点主要包括细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4(cytotoxic-T-lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)与程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)。

CTLA-4属于免疫球蛋白超家族成员,主要表达于活化的CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞及活化的B淋巴细胞表面,其胞内端只有36个氨基酸,这部分氨基酸序列构成了免疫酪氨酸抑制性基序(immunoreceptor tyrosine inhibitory motif, ITIM),与CD28胞内的免疫酪氨酸活化性基序(immunoreceptor tyrosine activating motif, ITAM)相对应,与T细胞表面的协同刺激分子受体(CD28)竞争,在肿瘤发生的早期抑制T细胞的增殖与活化,从而使肿瘤细胞免于T细胞的攻击并增加肿瘤的易感性^[14,15]。CTLA-4具有高度内吞性,大部分时间里CTLA-4都存在于胞内小体中。CTLA-4通常以同源二聚体的形式存在,与配体的结合不会改变其构象^[16]。抗CTLA-4抗体的作用机制是:肿瘤细胞能通过产生某些因子例如细胞因子及生长因子,包括血管内皮生长因子受体、转化生长因子-β等使其逃避免疫监视而形成一种免疫抑制状态。抗CTLA-4分子能有效阻断CTLA-4与B7分子的结合,减弱CTLA-4对T细胞活化的抑制作用,并且增加肿瘤特异性T细胞的浸润,还能够通过与巨噬细胞的Fcγ受体反应来减少调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的数量来增强抗肿瘤作用^[17,18]。1994年Leach DR等^[19]发现在部分小鼠模型中应用CTLA-4特异性抗体,能够引起肿瘤的退缩。目前基于人体试验能够应用人体的CTLA-4抗体共有两种:伊匹单抗(ipilimumab)和tremelimumab。ipilimumab是CTLA-4抑制剂,I期临床试验入组18例复发难治的B细胞恶性淋巴瘤患者,其中1例DLBCL获得31个月的持续完全缓解,1例卵泡淋巴瘤患者得19个月的部分缓解^[20]。

PD-1是一种免疫共抑制分子,主要表达在活化的

CD4⁺和 CD8⁺T、B 细胞、NK 细胞和髓系细胞上。属于 CD28 家族成员,是一种由 V 样结构域、ITIM 和免疫受体酪氨酸转换基序 (immunoreceptor tyrosine-based switch motif, ITSM) 共同组成的跨膜蛋白。其有两种配体,PD-L1 及 PD-L2,其中,PD-L1 主要表达于抗原提呈细胞 (antigen presenting cells, APCs)、活化的 T 细胞、B 细胞、心脏内皮细胞、胸腺皮质上皮细胞和胎盘滋养层细胞表面,而 PD-L2 分布较局限,主要表达于树突状细胞等细胞表面,可见于活化的 CD4⁺、CD8⁺T、髓系树突状细胞、单核细胞、内皮细胞和胎盘合体滋养细胞^[21]。

正常情况下,组织细胞表面的 PD-1 与其配体 PD-L1 结合后,能产生负性调节,抑制 T 细胞过度增殖活化,维持正常的免疫平衡。但肿瘤微环境可诱导肿瘤细胞高表达 PD-L1 与 PD-1 结合,其机制有 4 方面:首先可以负性调节 T 细胞功能,诱导 T 细胞耗竭,从而实现肿瘤免疫耐受;其次抑制 T 细胞增殖,阻碍细胞周期进展和 T 细胞的增殖;再次抑制了细胞毒性 T 淋巴细胞的活性;最后抑制细胞因子如 IL-2、干扰素- γ 等的产生,从而促进肿瘤的免疫逃逸(图 1)^[22]。此外,Treg 是肿瘤特有的免疫反应抑制剂,PD-1 在 Treg 的分化及其抑制功能的维持中还起着关键作用,如 PD-1/PD-L1 的相互作用可以促进 CD4⁺T 细胞分化为 FOXP3⁺Treg,进一步抑制免疫系统,加重癌症患者的外周免疫耐受^[23]。

近年的研究发现,PD-L1 广泛的表达在多种类型的淋巴瘤组织和淋巴瘤细胞系中,PD-L1 表达的高低与淋巴瘤的恶性程度呈正比,对患者的预后提示作用。同时,淋巴

瘤广泛高表达 PD-L1 分子,能显著地增强淋巴瘤细胞的增殖、周期、克隆、侵袭能力。进一步研究发现,肿瘤细胞上高表达的 PD-L1 能帮助肿瘤细胞逃避化疗药物引起的凋亡,产生化疗耐药^[24]。Paydas 等^[25]分析了 87 例 HL 患者石蜡病理组织中 PD-L1 的表达,表达阳性与阴性的患者之间的 OS 及 DFS 均差异有统计学意义($P=0.002$ 和 $P=0.003$),Cox 回归分析表明,PD-1 和 PD-L1 的共表达是 HL 预后的独立危险因素(OR 6.9,95%CI 1.9~24.3)。我们的前期研究中发现,PD-L1 和 BAFF-R 在胃 DLBCL 中的表达显著高于瘤旁正常组织 ($P<0.01$)。PD-L1 和 BAFF-R 表达与胃 DLBCL 分期及病理分型均有明显相关性($P<0.01$),联合检测 PD-L1 和 BAFF-R 可作为胃 DLBCL 有价值的预后指标。PD-L1 和 BAFF-R 信号通路为靶点的治疗有望成为胃 DLBCL 免疫治疗的潜在方案^[26]。

目前 PD-L1 抗体的免疫治疗已应用与临床,抗 PD-1 单克隆抗体以 nivolumab、pembrolizumab 和 pidilizumab 为代表,而抗 PD-L1 单克隆抗体主要为 atezolizumab 和 durvalumab,并已取得部分进展。Armand 等^[27]进行的自体造血干细胞移植治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤术后应用 pidilizumab 阻断 PD-1 导致免疫耐受的 II 期临床试验中,使用 PD-1/PD-L1 信号通路阻断剂治疗 DLBCL,72 例患者中有 66 例顺利进行了治疗免疫治疗,1.5 年生存率达 72%,接受自体造血干细胞移植后有残留灶的 35 例患者,接受 pidilizumab 治疗后,总体有效率高达 51%,其中完全缓解率 34%,部分缓解率 11%,对难治性大和复发性高患者有显著性治疗效果。虽然 PD-1/PD-L1 抑制剂已有一定的作用,但疗效不显著,这与肿瘤多信号通路和异质性有关。PD-1/PD-L1 抑制剂可激活 T 细胞,提高抗体依赖的细胞毒副作用,而 CD20 等单克隆抗体是杀伤 B 细胞来源的肿瘤,两者联合具有协同作用。Nastoupil 等^[28]开展的一项 pembrolizumab、nivolumab 联合利妥昔单抗治疗淋巴瘤结果显示,较 pembrolizumab 单药使用临床获益更为明显。另外,PD-1/PD-L1 抗体可以使失能的 T 细胞恢复抗肿瘤免疫应答,阻断 CTLA-4 可以增强 T 细胞的活化和增殖,PD-1/PD-L1 抑制剂与 CTLA-4 抗体联合使用能够增强 T 细胞的抗肿瘤活性从而产生持久的临床效应^[29]。

3 嵌合抗原受体 T 细胞的免疫治疗

嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) 疗法发展迅速,为胃淋巴瘤的免疫治疗提供了新的方法。常规抗肿瘤治疗主要作用在肿瘤组织及细胞,但肿瘤免疫治疗主要是提高患者自身免疫细胞的杀伤作用。目前应用 CAR-T 疗法的最佳疾病类型是 B 细胞淋巴瘤,虽然研发的针对血液系统恶性肿瘤的 CAR 种类很多,但是最为热门的大多是抗 CD19 和抗 CD20 单克隆抗体,因为大多数 B 淋巴瘤细胞的细胞膜表面表达肿瘤特异性抗原 CD19 和 CD20 等。其中靶向 CD19 的 CAR-T 用于治疗 B 淋巴瘤恶性肿瘤的成就尤为突出。与单克隆抗体相

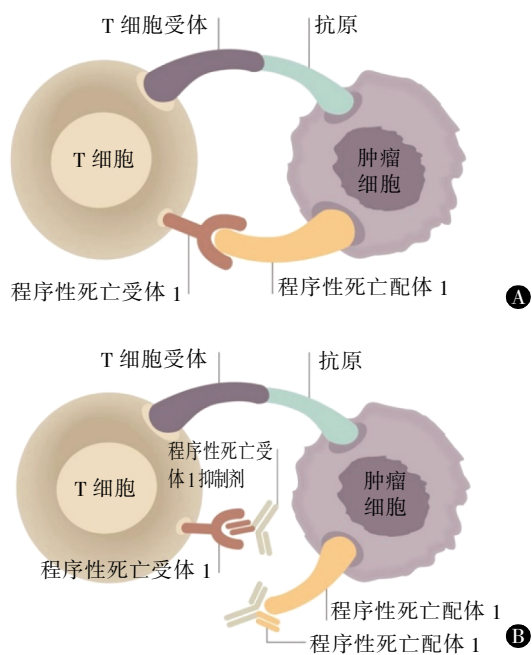


图 1 肿瘤细胞免疫逃逸图

注:A 为程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1 诱导的癌细胞免疫逃逸机制;B 为程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1 免疫检查点阻断

比, CAR-T 具有更有效且持久的抗肿瘤效果^[30]。

CAR 是一个位于 T 细胞的细胞膜表面的穿膜结构, 由以下四部分构成: 胞内信号区、跨膜区、铰链区和胞外结合域。CAR 的四个构成部分中, 胞外结合域一般是单链可变片段(scFv) 或配体, 通过非 MHC 限制性的方式, 特异性的识别肿瘤细胞的表面抗原, 除了识别蛋白质抗原外, 还识别糖类或脂类抗原化合物抗原。胞外结合域对抗原的亲合力和抗原的位置决定了 CAR 的功能, 目前, 常见的胞外结合域有 CD19、EGFR、HER2、GD2 和 PSMA 等; 铰链区将胞外结合域和细胞膜分离的作用, 不宜过长, 以使 CAR-T 和靶细胞膜充分接触; 跨膜区主要起到连接膜外区和膜内区的作用, 常见的有 CD4、CD7、CD8 和 CD28 等; 膜内区具有 ITAM, 主要采用 TCR/CD3 复合物的 ζ 链, 负责免疫信号的转导。

CAR-T 形成的机制是通过先收集人体外周血单核细胞, 然后将基因工程合成的目的基因经载体转导的方式导入 T 细胞内, 目的基因是由含有目标抗原的单链抗体、间隔区、跨膜基序的基因片段和含有 T 细胞的活化基序的基因片段拼接而成的, 最后体外扩增 CAR-T, 并将扩增后的细胞回输到患者体内, 实现定向杀伤肿瘤细胞的治疗效果。将目的基因导入 T 细胞内的常用方法有以下几种: 电穿孔法、慢病毒载体法、mRNA 法、逆转录病毒法和转座子法等。CAR-T 已从第 1 代的单一 CD3 ζ 信号传递结构域, 发展到含多种共刺激分子信号的第 2、3、4 代, 并均开展了多项临床试验, 其中靶向 CD19 的 CAR-T 用于治疗 PGL 的 B 淋巴细胞恶性肿瘤的成就尤为突出^[31]。因为 CD19 仅表达于 B 淋巴细胞表面, 所以输入体内的 CD19 CAR-T 不会损害人体的正常细胞, Kochenderfer 等^[32]报道 CD19 CAR-T 在治疗 7 例晚期化疗难治性 DLBCL 患者, 其中 4 例获得持续时间从 9 个月到 22 个月不等的完全缓解。Neelapu 等^[33]研究了 CD19 CAR-T 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的免疫治疗的临床研究中取得了非常好的临床效果。此外, Zah 等^[34]报道了 CD19/CD20 双特异性 CAR-T, 可以阻止没有表达 CD19 的变异 B 淋巴瘤细胞免疫逃逸, 用于治疗 B 淋巴细胞恶性肿瘤。

综上所述, PGL 的免疫治疗是具有开创意义新的治疗手段, 具有不可替代的优势, 但由于是一种新兴的治疗方法, 尚处于临床试验阶段。传统的最早干扰素和白细胞介素等免疫调节剂虽然对 PGL 的康复支持治疗只能起一定的辅助作用。细胞的免疫检查点抑制剂的免疫治疗 (CTLA-4 抑制剂和 PD-1/PD-L1 抑制剂) 在近年来肿瘤治疗领域取得了突破性进展, 具有良好的临床疗效和安全性, 但是仍处于免疫治疗的初期, PGL 的免疫治疗还需要长期的观察和研究, 为 PGL 患者带来更大的生存获益。

参考文献

[1] CHIU BC, HOU N. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma [J]. *Cancer Treat Res*, 2015, 165: 1-25.

[2] COOMBS CC, FALCHI L, WEINBERG JB, et al. Chronic lymphocytic leukemia in African Americans [J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(11): 2326-2329.

[3] XIAO Y, DENG TR, SU CL, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in a Chinese population: a meta-analysis [J]. *Oncol Res Treat*, 2014, 37(10): 576-582.

[4] 张玉玲, 唐吉好, 郑荣寿, 等. 中国 2009 年恶性淋巴瘤发病与死亡分析 [J]. *中国肿瘤*, 2013, 22(5): 338-343.

[5] 张子臻, 倪醒之. 原发性胃淋巴瘤病理分型及治疗进展 [J]. *中国实用外科杂志*, 2010, 30(12): 1078-1080.

[6] PHAN J, MAZLOOM A, MEDEIROS LJ, et al. Benefit of Consolidative Radiation Therapy in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP Chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(27): 4170-4176.

[7] COUZIN-FRANKEL J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy [J]. *Science*, 2013, 342(6165): 1432-1433.

[8] SONET A, BOSLY A. Rituximab and chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, 9(6): 719-726.

[9] LEOPARDO D, DI LORENZO G, DE RENZO A, et al. Efficacy of rituximab in gastric diffuse large B cell lymphoma patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(20): 2526-2530.

[10] TAKAHATA H, OHARA N, ICHIMURA K, et al. BAFF-R is expressed on B-cell lymphomas depending on their origin, and is related to proliferation index of nodal diffuse large B-cell lymphomas [J]. *J Clin Exp Hematop*, 2010, 50(2): 121-127.

[11] 廖斐, 詹娜, 田山, 等. 75 例原发性胃肠道淋巴瘤的临床病理分析 [J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(4): 784-790.

[12] FREEMAN CL, SEHN LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab [J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(1): 29-45.

[13] QIN Y, SONG Y, SHEN Z, et al. Obinutuzumab 治疗中国 B 细胞淋巴瘤患者的安全性和有效性: GERSHWIN 试验的二次分析 [J]. *癌症*, 2019, 38(2): 67-75.

[14] KRUMMEL MF, ALLISON JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation [J]. *J Exp Med*, 1995, 182(2): 459-465.

[15] WAKAMATSU E, MATHIS D, BENOIST C. Convergent and divergent effects of costimulatory molecules in conventional and regulatory CD4+ T cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(3): 1023-1028.

[16] WALKER LS, SANSOM DM. Confusing signals: recent progress in CTLA-4 biology [J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(2): 63-70.

[17] BULLIARD Y, JOLICOEUR R, WINDMAN M, et al. Activating Fc gamma receptors contribute to the antitumor activities of immunoregulatory receptor-targeting antibodies [J]. *J Exp Med*, 2013, 210(9): 1685-1693.

[18] SIMPSON TR, LI F, 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.
- [19] LEACH DR, KRUMMEL MF, ALLISON JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade[J]. Science, 1996,271(5256): 1734-1736.
- [20] ANSELL SM, HURVITZ SA, KOENIG PA, et al. Phase I study of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. Clin Cancer Res, 2009,15(20): 6446-6453.
- [21] IRAOLAGOITIA XL, SPALLANZANI RG, TORRES NI, et al. NK Cells Restrain Spontaneous Antitumor CD8+ T Cell Priming through PD-1/PD-L1 Interactions with Dendritic Cells [J]. J Immunol, 2016,197(3): 953-961.
- [22] BOUSSIOTIS VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway [J]. N Engl J Med, 2016, 375(18): 1767-1778.
- [23] FRANCISCO LM, SALINAS VH, BROWN KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells [J]. J Exp Med, 2009,206(13): 3015-3029.
- [24] NOWICKI TS, HU-LIESKOVAN S, RIBAS A. Mechanisms of Resistance to PD-1 and PD-L1 Blockade [J]. Cancer J, 2018, 24(1): 47-53.
- [25] PAYDAS S, BAGIR E, SEYDAOGLU G, et al. Programmed death-1 (PD-1), programmed death-ligand 1 (PD-L1), and EBV-encoded RNA (EBER) expression in Hodgkin lymphoma [J]. Ann Hematol, 2015,94(9): 1545-1552.
- [26] 曾辉, 王进峰, 尚松, 等. PD-L1 和 BAFF-R 在胃弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的表达及其临床意义 [J]. 中国现代手术学杂志, 2019,23(1): 1-6.
- [27] ARMAND P, NAGLER A, WELLER EA, et al. Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: results of an international phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2013,31(33): 4199-4206.
- [28] MATSUKI E, YOUNES A. Checkpoint Inhibitors and Other Immune Therapies for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma [J]. Curr Treat Options Oncol, 2016,17(6): 31.
- [29] BRUNNER-WEINZIERL MC, RUDD CE. CTLA-4 and PD-1 Control of T-Cell Motility and Migration: Implications for Tumor Immunotherapy [J]. Front Immunol, 2018,9: 2737.
- [30] MIHAILA R. Chimeric Antigen Receptor-Engineered T-Cells - a New Way and Era for Lymphoma Treatment[J]. Recent Pat Anticancer Drug Discov, 2019,14(4):312-323.
- [31] STEPHAN MT, PONOMAREV V, BRENTJENS RJ, et al. T cell-encoded CD80 and 4-1BBL induce auto- and transcostimulation, resulting in potent tumor rejection [J]. Nat Med, 2007,13(12): 1440-1449.
- [32] KOCHENDERFER JN, DUDLEY ME, KASSIM SH, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor[J]. J Clin Oncol, 2015,33(6): 540-549.
- [33] NEELAPU SS, LOCKE FL, BARTLETT NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma [J]. N Engl J Med, 2017,377(26): 2531-2544.
- [34] ZAH E, LIN MY, SILVA-BENEDICT A, et al. T Cells Expressing CD19/CD20 Bispecific Chimeric Antigen Receptors Prevent Antigen Escape by Malignant B Cells [J]. Cancer Immunol Res, 2016,4(6): 498-508.