

# 肿瘤浸润淋巴细胞在胃癌免疫治疗中的意义

邵瑶健 孟立娜

【摘要】免疫疗法主要是诱导自身免疫系统对肿瘤细胞进行杀伤的治疗方法,是治疗肿瘤的重要手段。肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)作为宿主对肿瘤细胞免疫应答反应的主要体现,有着预测癌症预后的能力。对于高发率及病死率的胃癌来说,针对 TIL 的免疫疗法是研究的新方向,其在胃癌中的应用还有待进一步探索。因此,本文针对近期 TIL 在胃癌免疫治疗中的进展作一综述。

【关键词】胃癌 肿瘤浸润淋巴细胞 分型 免疫疗法

胃癌是世界范围内常见的恶性肿瘤。在美国癌症协会 2018 年全球癌症数据统计报道中,新诊断的胃癌病例数超过 100 万(占总癌症病例数的 5.7%),其中死亡病例大约有 78.3 万(占胃癌病例的 8.2%),使胃癌成为第 5 大常见癌症和第 3 大癌症死亡原因<sup>[1]</sup>。尽管筛查手段和治疗措施的提高使胃癌发病率及病死率逐年降低,其预后依旧不理想,仍然有三分之一的患者行根治性切除手术后面临肿瘤复发及转移等问题<sup>[2]</sup>。

免疫治疗是通过诱导宿主免疫系统对肿瘤细胞产生有效免疫应答从而抑制恶性肿瘤生长,其甚至可治愈某些免疫应答较好的癌症亚型。肿瘤浸润炎症细胞是宿主对肿瘤细胞免疫应答的表现,以肿瘤微环境为桥梁作用于肿瘤细胞<sup>[3]</sup>。肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)是肿瘤浸润炎症细胞的主要成分之一。一项针对 1 033 例行胃癌切除术患者的研究结果显示,高浸润密度的 TIL 是宿主高效抗肿瘤免疫应答的体现,是预后良好的指标<sup>[4]</sup>。而通过重编淋巴细胞功能得到的嵌合抗原受体(CAR)更是在 B 细胞来源的恶性肿瘤及多发性骨髓瘤的免疫治疗中取得显著疗效<sup>[5-7]</sup>,进一步证明了免疫疗法在肿瘤治疗中的可行性。探究 TIL 对胃癌免疫的影响,有望为突破目前胃癌治疗的瓶颈提供新方向。

## 1 癌症免疫与 TIL

癌症的发生是由单个转化细胞及其子细胞进行性生长及扩散的结果。在健康个体中,肿瘤细胞表面产生

的抗原会被树突细胞捕获加工处理并呈递给 T 细胞,激发特异性抗原的效应 T 细胞应答,对癌细胞进行杀伤<sup>[8]</sup>,这种免疫系统识别肿瘤细胞为异己并对其进行杀伤的能力称之为“免疫监视”。宿主保护性反应和肿瘤抵抗免疫系统的能力统称为“癌症免疫编辑”。免疫编辑经历了 3 个主要阶段:消除阶段、平衡阶段、逃逸阶段。消除阶段自然杀伤(NK)细胞及 T 淋巴细胞分泌 IFN- $\gamma$  抑制肿瘤细胞增殖及血管生成;平衡阶段是 3 个阶段中最漫长的,CD8<sup>+</sup>T 细胞和树突状细胞分泌的 IFN- $\gamma$  和 IL-12 使残留的肿瘤细胞维持在功能性休眠状态;逃逸阶段中肿瘤细胞基因及遗传高度不稳定,通过改变其特征创造出有利的肿瘤微环境,发生免疫监视逃逸,抑制免疫细胞增殖及促进肿瘤特异性效应细胞凋亡<sup>[9]</sup>。

TIL 主要是以 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞为代表,可以浸润在肿瘤细胞内及细胞外基质中。T 细胞的亚群包括 CD8<sup>+</sup>细胞毒性 T 细胞(CTL)、CD4<sup>+</sup>辅助性 T 细胞、CD45RO 记忆 T 细胞、FOXP3<sup>+</sup>调节性 T 细胞和自然杀伤 T 细胞。根据浸润部位不同,Kang 等<sup>[10]</sup>将浸润肿瘤基质的单核炎症细胞称为基质 TIL,而浸润肿瘤上皮细胞内的淋巴细胞或单核细胞称为肿瘤内 TIL,并提出基质 TIL 可用于预测胃癌无复发生存期(RFS)和无病生存期(DFS)。之后有学者提出 TIL 对于肿瘤的调节是双向性的,一方面树突状细胞将捕获的肿瘤新抗原的主要组织相容性复合体分子呈递给 T 细胞,导致效应 T 细胞活化并杀伤肿瘤细胞,这些活化的细胞又能分泌抑制性细胞因子,具有抗肿瘤作用<sup>[8,11]</sup>;另一方面 TIL 又为肿瘤生长创造有利的微环境如炎性微环境,促进肿瘤增殖<sup>[12]</sup>。不同类型的 TIL 在各类肿瘤的亚型中作用各不相同,需要区别对待。Thompson 等<sup>[13]</sup>提出 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润增加患者的低生存率与程序性凋亡-配体 1(PD-L1)高表达

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.22.2019-1110

作者单位:310006 杭州,浙江中医药大学附属第一医院消化内科

通信作者:孟立娜,E-mail:mln6713@163.com

相关,表明 CD8<sup>+</sup> T 细胞可能参与了适应性免疫抗性的机制形成。这一观点也在 Kawazoe 等<sup>[14]</sup>的研究中得到证实。还有报道指出高浸润密度的 FOXP3<sup>+</sup>调节性 T 细胞与良好的预后相关<sup>[15]</sup>,并且肿瘤组织内 CD8<sup>+</sup>与 FOXP3<sup>+</sup>的高比值显示着较好的总体生存率<sup>[16]</sup>;而低浸润密度的 CD19<sup>+</sup>B 细胞患者有更长的无进展生存时间<sup>[17]</sup>。NK 细胞拥有直接清除肿瘤细胞的能力,与低密度的 NK 细胞相比高密度浸润的 NK 细胞患者呈现较高的生存率<sup>[18]</sup>。

## 2 TIL 与胃癌亚型

根据胃癌组织学形式,常把胃癌分为肠型和弥漫型 2 类<sup>[19]</sup>,但是这种分类方式并不能对治疗策略起到指导作用。“癌症基因组图谱”中的胃癌研究小组根据癌症失调的主要通路将胃癌分为 4 个亚型:EB 病毒相关型、微卫星不稳定型(MSI)、染色体不稳定型及基因组稳定型<sup>[20]</sup>。其中 EB 病毒相关型与 MSI 的肿瘤组织中显示着较多 TIL 浸润,这与免疫细胞信号通路激活相关,是适用于免疫治疗的胃癌亚型。

有 Mate 分析指出大约有 10%的胃癌患者属于 EB 病毒相关型胃癌<sup>[21]</sup>,并且 EB 病毒阳性患者胃癌患病风险率是 EB 病毒阴性患者的 10 倍<sup>[22]</sup>。相关报道指出在 EB 病毒阳性的胃癌中,高浸润的 TIL 患者免疫治疗后有更长的 RFS 及 DFS<sup>[10,23]</sup>。EB 病毒阳性胃癌患者还与 PD-L1 及 PD-L2 相关,大约有 15%的胃癌患者 9p24.1 染色体区域出现扩增,这也正是 PD-L1 和 PD-L2 的基因座<sup>[24]</sup>。在一项以免疫微环境成分进行分组(以 TILs 及 PD-L1 分为 4 组)的研究中,TILs 阳性及 PD-L1 阴性组有 67% 的 EB 病毒阳性胃癌患者 5 年生存率最好,而预后最差的是 TILs 阴性及 PD-L1 阳性组<sup>[25]</sup>。

MSI 型在所有胃癌中占比 15%~30%,并且在肠型胃癌、胃窦位置、高龄患者及女性患者中多见<sup>[20,26]</sup>。MSI 其实是一种遗传变异,是由重复的核苷酸序列区域扩张或收缩组成。这种遗传变异一般是由错配修复 1 抗原或错配修复蛋 2 抗体突变引起 DNA 错配修复酶功能障碍造成的。对于 MSI 型再进行细分,将  $\geq 2$  个标志物显示不稳定定义为高频率(MSIH),只有 1 个标志物显示不稳定定义为低频率(MSIL)。据荟萃分析(用于分析 MSI 的 5 类标志物由美国国家癌症研究所推荐)显示,MSIH 型患者 CD8<sup>+</sup> T 细胞、FOXP3<sup>+</sup> T 细胞的浸润密度更高,FOXP3<sup>+</sup>/CD4 和颗粒酶 B/CD8 的比例更高,且该型患者的死亡风险较 MSIL 型低,有着更高的总生存率<sup>[27]</sup>。

另一项研究发现,MSIH 型因细胞突变数量增加,突变细胞表面的新抗原数量也会增加,从而激活免疫系

统,能够阻断 PD-1 对 T 细胞表达的抑制作用<sup>[28-29]</sup>。MSI 与 CD8<sup>+</sup> TIL 组合标志物更是胃癌患者免疫状态的体现,是其预后的生物标志物<sup>[30]</sup>。

## 3 TIL 相关胃癌免疫治疗

目前免疫治疗的策略可分为主动免疫和被动免疫两大方向。主动免疫中包含采用细胞因子、疫苗接种、免疫检查点抑制剂等方法<sup>[31]</sup>,其中以抗细胞毒性 T 淋巴细胞蛋白 4(抗-CTLA-4)和抗程序性死亡受体 1/程序性死亡受体-配体 1(PD-1/PD-L1)为代表的免疫检查点抑制剂通过增强 TIL 对胃癌细胞的免疫应答起到肿瘤杀伤作用,是近年胃癌免疫治疗研究的热点。CTLA-4 是活化的 T 淋巴细胞和调节性 T 细胞的共抑制分子。在激活的 T 淋巴细胞中,CTLA-4 通过与 CD28 竞争性结合抗原呈递细胞上的 B7-1/B7-2,从而抑制 CD28 介导的 T 淋巴细胞激活信号<sup>[32]</sup>。抗-CTLA-4 的原理是通过与 CTLA-4 特异性结合,从而减少与 CD28 之间的竞争性抑制,促进 T 淋巴细胞活化增殖且降低了对调节性 T 细胞的免疫抑制作用。在一项 18 例胃食管肿瘤患者的临床研究中,使用 CTLA-4 检查点抑制剂组患者总体生存时间中位数为 4.83 个月,有 30%左右患者存活时间超过 1 年<sup>[33]</sup>。还有一项临床研究正在评估 CTLA-4 检查点抑制剂与抗 PD-L1 抗体联用对于胃食管肿瘤患者预后的影响<sup>[34]</sup>。

在大约 42%的胃癌患者中,PD-L1 表达升高,而这种表达的升高可能与信号转导、磷脂酰肌醇-3-激酶-蛋白激酶 B 及转录激活因子 3 个通路相关<sup>[35]</sup>。此外还有报道称,PD-L1 的上调与微小 RNA-200/转录因子 E 盒结合锌指蛋白-1(ZEB-1)控制轴密切相关,而 ZEB-1 与上皮间质转化及 TILs 分泌 IFN- $\gamma$  相关<sup>[36]</sup>。最初关于 PD-L1 对胃癌预后的影响存在一定争议,但是更多的荟萃分析证明,PD-L1 高表达是胃癌预后差的独立危险因素<sup>[37-39]</sup>。近期一项纳入 173 例胃癌患者的实验研究显示 PD-L1 阳性患者总生存率低下,且 TILs 中的 PD-1 和 PD-L1 表达量明显高于外周血的表达量<sup>[40]</sup>。还有一项研究指出,在原发性肿瘤中,PD-L1 和 PD-L2 的高表达与 CTL 细胞数量减少相关,而 PD-L1 在胃癌 CTL 细胞上的高表达预示着 II 期和 III 期胃癌患者较差的生存预后<sup>[41]</sup>。这种 PD-L1 的过表达常发生在 EB 病毒相关型胃癌和 MSI 型胃癌中,这可能与这两种胃癌亚型的肿瘤基质中具有丰富的淋巴细胞(特别是 CTL 细胞)浸润相关<sup>[42]</sup>。因此这类抗 PD-1/PD-L1 抗体的免疫检查点抑制剂在 EBV 相关型及 MSI 类型的胃癌中有较好的疗效。

被动免疫是以过继性细胞治疗(ACT)为主,这种方法主要原理是将肿瘤特异性 T 淋巴细胞注入肿瘤组织中,例如细胞因子、抗 CD3 单克隆抗体诱导的杀伤细胞及 TIL 等促进肿瘤细胞溶解。研究证明,细胞毒性 T 淋巴细胞在人白细胞抗原 I 类分子限制的情况下仍能够杀伤表达有丝分裂着丝粒相关驱动蛋白的结肠癌、胃癌细胞,证明了过继性细胞治疗的可行性<sup>[43]</sup>。而另一种细胞因子诱导的杀伤细胞主要通过刺激 IFN- $\gamma$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )起到抗胃癌细胞增殖的作用。由于胃癌通常缺乏基质浸润,故有学者提出将 ACT 与化疗联合治疗的方案。利用奥沙利铂通过高频迁移蛋白家族 1 诱导抗癌 T 淋巴细胞,使该免疫原性的癌症细胞死亡<sup>[44]</sup>。虽然 TIL 过继性细胞疗法在黑色素瘤的治疗中显示着较好的疗效,但因 TIL 本身具有刺激肿瘤细胞增殖的能力,故其在胃癌中治疗的疗效并不理想<sup>[45]</sup>。NK 细胞的过继性细胞疗法,因 NK 细胞自身具有直接杀伤肿瘤细胞的能力,故在一项研究中胃癌患者的 DFS 显著改善,但是对于患者总体生存率没有明显提高<sup>[46]</sup>。

随着更精确的肿瘤浸润分析方法的发展,不同浸润细胞类型在胃癌临床预后中的意义会越来越清晰。特别是对于具有丰富 TIL 浸润的胃癌类型(如 EB 病毒相关型及 MSI 型),TIL 可以作为判断预后重要的生物标志物。还有以抗 PD-1/PD-L1 为代表的特异性免疫检查点阻断免疫疗法,是未来胃癌治疗的潜在候选药物。认识 TIL 在胃癌演变中扮演的角色,预示着更多的治疗方案的选择,胃癌个性化治疗也将迎来新的机遇与挑战。

#### 4 参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, et al. Rates and patterns of recurrence after curative intent resection for gastric cancer: A united states multi-institutional analysis[J]. J Am Coll Surg, 2014, 219(4): 664-675. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.03.062.
- [3] Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, et al. The immune contexture in human tumours: Impact on clinical outcome[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(4): 298-306. DOI: 10.1038/nrc3245.
- [4] Zhang D, He W, Wu C, et al. Scoring system for tumor-infiltrating lymphocytes and its prognostic value for gastric cancer[J]. Front Immunol, 2019, 10: 71. DOI:10.3389/fimmu.2019.00071.
- [5] Hamieh M, Dobrin A, Cabriolu A, et al. Car t cell trogocytosis and cooperative killing regulate tumour antigen escape[J]. Nature, 2019, 568(7750): 112-116. DOI: 10.1038/s41586-019-1054-1.
- [6] June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy[J]. N Engl J Med, 2018, 379(1): 64-73. DOI: 10.1056/NEJMra1706169.
- [7] Sadelain M, Riviere I, Riddell S. Therapeutic t cell engineering[J]. Nature, 2017, 545(7655): 423-431. DOI: 10.1038/nature22395.
- [8] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle[J]. Immunity, 2013, 39(1): 1-10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
- [9] Matsueda S, Graham DY. Immunotherapy in gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(7): 1657-1666. DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1657.
- [10] Kang BW, Seo AN, Yoon S, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in epstein-barr virus-associated gastric cancer[J]. Ann Oncol, 2016, 27(3): 494-501. DOI: 10.1093/annonc/mdv610.
- [11] Kang BW, Kim JG, Lee IH, et al. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes for gastric cancer in the era of immunology[J]. World J Gastrointest Oncol, 2017, 9(7): 293-299. DOI: 10.4251/wjgo.v9.i7.293.
- [12] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion[J]. Science, 2011, 331(6024): 1565-1570. DOI: 10.1126/science.1203486.
- [13] Thompson ED, Zahurak M, Murphy A, et al. Patterns of pd-1 expression and cd8 t cell infiltration in gastric adenocarcinomas and associated immune stroma[J]. Gut, 2017, 66(5): 794-801. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310839.
- [14] Kawazoe A, Kuwata T, Kuboki Y, et al. Clinicopathological features of programmed death ligand 1 expression with tumor-infiltrating lymphocyte, mismatch repair, and epstein-barr virus status in a large cohort of gastric cancer patients[J]. 2017, 20(3): 407-415. DOI: 10.1007/s10120-016-0631-3.
- [15] Kim KJ, Lee KS, Cho HJ, et al. Prognostic implications of tumor-infiltrating foxp3+ regulatory t cells and cd8+ cytotoxic t cells in microsatellite-unstable gastric cancers[J]. Hum Pathol, 2014, 45(2): 285-293. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.09.004.
- [16] Liu K, Yang K, Wu B, et al. Tumor-infiltrating immune cells are associated with prognosis of gastric cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(39): e1631. DOI: 10.1097/MD.0000000000001631.
- [17] Li W, Song D, Li H, et al. Reduction in peripheral cd19<sup>+</sup>cd24<sup>+</sup>hcd27<sup>+</sup> bcell frequency predicts favourable clinical course in xelotrexa-treated patients with advanced gastric cancer[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(5): 2045-2052. DOI: 10.1159/000475435.
- [18] Rosso D, Rigueiro MP, Kassab P, et al. [Correlation of natural killer cells with the prognosis of gastric adenocarcinoma][J]. Arq Bras Cir Dig, 2012, 25(2): 114-117.
- [19] Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, et al. Gastric cancer [J]. Lancet, 2016, 388(10060): 2654-2664. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30354-3.
- [20] Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. Nature, 2014, 513(7517): 202-209. DOI: 10.1038/nature13480.
- [21] Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, et al. Meta-analysis shows that prevalence of epstein-barr virus-positive gastric cancer

- differs based on sex and anatomic location[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(3): 824–833. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.001.
- [22] Camargo MC, Murphy G, Koriyama C, et al. Determinants of epstein–barr virus–positive gastric cancer: An international pooled analysis[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(1): 38–43. DOI: 10.1038/bjc.2011.215.
- [23] Kim SY, Park C, Kim HJ, et al. Deregulation of immune response genes in patients with epstein–barr virus–associated gastric cancer and outcomes[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1): 137–147. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.020.
- [24] Derks S, Liao X, Chiaravalli AM, et al. Abundant pd–1 expression in epstein–barr virus–infected gastric cancers[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 32925–32932. DOI: 10.18632/oncotarget.9076.
- [25] Ma J, Li J, Hao Y, et al. Differentiated tumor immune microenvironment of epstein–barr virus–associated and negative gastric cancer: Implication in prognosis and immunotherapy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 67094–67103. DOI: 10.18632/oncotarget.17945.
- [26] Velho S, Fernandes MS, Leite M, et al. Causes and consequences of microsatellite instability in gastric carcinogenesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(44): 16433–16442. DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16433.
- [27] Zhu L, Li Z, Wang Y, et al. Microsatellite instability and survival in gastric cancer: A systematic review and meta–analysis[J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(3): 699–705. DOI: 10.3892/mco.2015.506.
- [28] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti–pd–1 antibody in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2443–2454. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690.
- [29] Le DT, Uram JN, 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.
- [30] Morihiro T, Kuroda S, Kanaya N, et al. Pd–1 expression combined with microsatellite instability/cd8+ tumor infiltrating lymphocytes as a useful prognostic biomarker in gastric cancer [J]. 2019, 9(1): 4633. DOI: 10.1038/s41598–019–41177–2.
- [31] Derouazi M, Di Bernardino–Besson W, Belnoue E, et al. Novel cell–penetrating peptide–based vaccine induces robust cd4+ and cd8+ t cell–mediated antitumor immunity[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(15): 3020–3031. DOI: 10.1158/0008–5472.CAN–14–3017.
- [32] 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. DOI: 10.1084/jem.20130579.
- [33] Ralph C, Elkord E, Burt DJ, et al. Modulation of lymphocyte regulation for cancer therapy: A phase ii trial of tremelimumab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(5): 1662–1672. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR–09–2870.
- [34] Lyons TG, Ku GY. Systemic therapy for esophagogastric cancer: Immune checkpoint inhibition[J]. *Chin Clin Oncol*, 2017, 6(5): 53. DOI: 10.21037/cco.2017.09.03.
- [35] Parsa AT, Waldron JS, Panner A, et al. Loss of tumor suppressor pten function increases b7–h1 expression and immunoresistance in glioma[J]. *Nat Med*, 2007, 13(1): 84–88. DOI: 10.1038/nm1517.
- [36] Chen L, Gibbons DL, Goswami S, et al. Metastasis is regulated via microrna–200/zeb1 axis control of tumour cell pd–1 expression and intratumoral immunosuppression[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5241. DOI: 10.1038/ncomms6241.
- [37] Wu P, Wu D, Li L, et al. Pd–1 and survival in solid tumors: A meta–analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0131403. DOI: 10.1371/journal.pone.0131403.
- [38] Xu F, Feng G, Zhao H, et al. Clinicopathologic significance and prognostic value of b7 homolog 1 in gastric cancer: A systematic review and meta–analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(43): e1911. DOI: 10.1097/MD.0000000000001911.
- [39] Liu YX, Wang XS, Wang YF, et al. Prognostic significance of pd–1 expression in patients with gastric cancer in east asia: A meta–analysis[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 2649–2654. DOI: 10.2147/OTT.S102616.
- [40] Schlosser HA, Drebber U, Kloth M, et al. Immune checkpoints programmed death 1 ligand 1 and cytotoxic t lymphocyte associated molecule 4 in gastric adenocarcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(5): e1100789. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1100789.
- [41] Gao Y, Li S, Xu D, et al. Prognostic value of programmed death–1, programmed death–ligand 1, programmed death–ligand 2 expression, and cd8 (+) t cell density in primary tumors and metastatic lymph nodes from patients with stage t1–4n+m0 gastric adenocarcinoma[J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 61. DOI: 10.1186/s40880–017–0226–3.
- [42] Ma C, Patel K, Singhi AD, et al. Programmed death–ligand 1 expression is common in gastric cancer associated with epstein–barr virus or microsatellite instability[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(11): 1496–1506. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000698.
- [43] Kawamoto M, Tanaka F, Mimori K, et al. Identification of hla–a\*0201/–a\*2402–restricted ctl epitope–peptides derived from a novel cancer/testis antigen, mcak, and induction of a specific antitumor immune response[J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(2): 469–476. DOI: 10.3892/or.2010.1101.
- [44] Gebremeskel S, Johnston B. Concepts and mechanisms underlying chemotherapy induced immunogenic cell death: Impact on clinical studies and considerations for combined therapies[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(39): 41600–41619. DOI: 10.18632/oncotarget.6113.
- [45] Niccolai E, Taddei A, Prisco D, et al. Gastric cancer and the epoch of immunotherapy approaches[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(19): 5778–5793. DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.5778.
- [46] Cui J, Li L, Wang C, et al. Combined cellular immunotherapy and chemotherapy improves clinical outcome in patients with gastric carcinoma[J]. *Cytotherapy*, 2015, 17(7): 979–988. DOI: 10.1016/j.jcyt.2015.03.605.

(收稿日期: 2019–04–10)

(本文编辑: 俞骏文)