

· 综 述 ·

骨肉瘤免疫治疗进展[△]

杜建航¹, 鲍小刚², 许国华², 李得见^{1*}

(1. 复旦大学附属浦东医院骨科, 上海 200120; 2. 海军军医大学第二附属医院骨科, 上海 200003)

摘要: 骨肉瘤是儿童和年轻人中较常见的原发性恶性肿瘤。在过去的30多年中, 骨肉瘤患者的治疗进展甚微, 尤其是转移性和复发性骨肉瘤。近年来, 免疫疗法在各种成人癌症中显示出较好的应用前景, 包括非细胞疫苗、DC疫苗、过继细胞疗法、免疫检查点抑制剂和联合疗法等, 但其在骨肉瘤中的应用尚未得到开发。因此, 本文概述了免疫疗法在骨肉瘤中的应用及其研究进展, 旨在为骨肉瘤的免疫治疗提供理论参考。

关键词: 骨肉瘤, 免疫, 治疗

中图分类号: R738.1

文献标志码: A

文章编号: 1005-8478 (2023) 17-1594-05

Research progress of osteosarcoma immunotherapy // DU Jian-hang¹, BAO Xiao-gang², XU Guo-hua², LI De-jian¹. 1. Department of Orthopaedics, Shanghai Pudong Hospital, Fudan University, Shanghai 200120, China; 2. Department of Orthopaedics, The Second Affiliated Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai 200003, China

Abstract: Osteosarcoma is a common primary malignancy in children and young adults. Over the past 30 years, there has been little progress in treatment of osteosarcoma, especially metastatic and recurrent osteosarcoma. In recent years, immunotherapy has shown promising prospects in various adult cancers, including acellular vaccine, dendritic cells (DC) vaccine, adoptive cell therapy, immune checkpoint inhibitors and combination therapy, but its application in osteosarcoma has not been developed yet. In this paper, the application and research progress of immunotherapy in osteosarcoma are summarized, aiming at providing theoretical reference for immunotherapy of osteosarcoma.

Key words: osteosarcoma, immune, therapy

骨肉瘤是起源于骨骼的最常见的恶性肿瘤, 通常影响青少年和年轻人^[1]。尽管原发性肿瘤可以通过手术切除, 如果不进行辅助化疗, 最终仍有很高的风险发生肺转移^[2]。即使手术后进行辅助化疗, 预计只有2/3的局部骨肉瘤患者可以治愈, 而转移性或复发性骨肉瘤患者的长期生存率低于30%^[3]。由于无法有效优化现有的治疗方法以及确定新的活性药物, 使得在过去的30多年中一直无法改善治疗效果。考虑到这些限制, 仍需要进一步探索新的治疗方法。近年来, 免疫疗法在各种成人癌症中显示出较好的应用前景, 包括非细胞疫苗、树突状细胞(dendritic cells, DC)疫苗、过继细胞疗法、免疫检查点抑制剂和联合疗法等, 但其在骨肉瘤中的应用尚未得到

开发。

1 骨肉瘤免疫治疗的发展

一些证据表明, 骨肉瘤可能对基于免疫的治疗方法敏感。骨肉瘤的CD8阳性浸润淋巴细胞百分比高于其他亚型的肉瘤^[4], 并且浸润程度与生存率呈正相关^[5]。骨肉瘤基因组的不稳定程度很高, 一些肿瘤表达了程序性细胞死亡蛋白1配体(programmed cell death protein-1 ligand, PD-L1)^[6], 表明骨肉瘤对PD-1(programmed cell death protein-1)/PD-L1轴抑制剂的潜在敏感性^[7, 8]。此外, 还有许多细胞表面蛋白可能与抗体靶向结合。最近关于米伐木肽的一些实验

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.17.11

△基金项目: 上海市浦东新区卫生系统优秀青年医学人才培养计划项目(编号:PWRq2021-08); 上海市浦东医院人才培养项目-院领先计划项目(编号:LX202201); 上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项项目(编号:20224Y0393); 上海市浦东新区卫生健康委员会临床高原学科项目(编号:PWYgy2021-04)

作者简介: 杜建航, 医师, 研究方向: 骨与关节损伤及骨肿瘤的基础研究, (电话)19121746005, (电子信箱)djh1024675@163.com

*** 通信作者:** 李得见, (电话)15901921450, (电子信箱)lidejian880820@163.com

结果引人注目。它是细菌细胞壁类似物，可以触发单核细胞和巨噬细胞的活化并改善肿瘤控制。目前米伐木肽已在欧洲获准用于治疗骨肉瘤，部分是基于一项 III 期随机研究显示接受米伐木肽联合常规化疗的骨肉瘤患者的总生存期得到改善^[9]。

2 非细胞疫苗

基于肽或病毒的疫苗可以在体内将抗原直接呈递至树突状细胞 (dendritic cells, DC)。尽管对肽疫苗的评估受到限制，但是针对融合蛋白断点区域的早期试验表明，只有 1/16 的患者具有免疫反应并且 1 例患者出现了混合临床反应^[10]。病毒疫苗在早期试验中显示出了前景，其中 1 例患者在应用 DC 靶向的慢病毒 LV305 治疗后，转移复发性滑膜肉瘤表现出明显的消退^[11]。该疫苗还正在与 NY-ESO-1 和 TLR-4 (toll-like receptor Toll) 激动剂进行联合评估。其他 HER2 靶向的疫苗策略已在临床前模型中显示出了优势，包括对骨肉瘤的犬科研究。与历史对照组相比，靶向 HER2 的利斯特氏菌可降低转移风险并提高生存率^[12]。

另一种非基于细胞的方法涉及直接在肿瘤内注射减毒的溶瘤病毒，后者在缺乏固有免疫的肿瘤细胞中优先扩增。一旦溶瘤病毒被注射到肿瘤细胞中，它就以与传统疫苗类似的方式介导炎症和继发的免疫反应，这可能导致肿瘤溶解，并通过表位扩散扩大免疫反应。在最近完成的 I 期临床试验中，溶瘤 HSV1716 被用于治疗复发性肉瘤，这可能为新的溶瘤病毒设计和组合方法创造了条件。

3 DC 疫苗

近来已开发出各种用于晚期肉瘤的细胞免疫疗法^[13]。用肿瘤裂解物负载的 DC 进行治疗，显著增加对细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTL) 活性的诱导，并提高了血清 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 的水平。DC 被用于增强肿瘤特异性免疫反应，因为 DC 是主要的抗原呈递细胞，可在体内引发细胞免疫反应^[14]。肿瘤裂解物负载的 DC 和冷冻治疗的肿瘤再植入可引发血清 IFN- γ 水平升高，肺转移减少和 CD8 阳性 T 淋巴细胞数量增加^[14]。Kawano^[15]报道了在骨肉瘤小鼠模型中用肿瘤裂解物负载的 DC 和抗细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4) 抗体联合治疗的

效果。在这项研究中，用抗 CTLA-4 抗体或经肿瘤溶解物负载的 DC 进行治疗，可引起 CD8 阳性 T 淋巴细胞数量增加，抑制原发和转移性病变的生长，延长生存期，减少调节性 T 淋巴细胞的数量，并增加血清 IFN- γ 的水平，这些治疗方法的结合可增强全身免疫应答。此外，用肿瘤溶解物负载的 DC 和抗糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体 (glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor, GITR) 抗体联合治疗可增强全身免疫反应^[16]。一项基于 DC 免疫治疗的 1/2 期临床试验中纳入了 37 例骨和软组织肉瘤患者^[17]，使用肿瘤裂解物，TNF- α (tumor necrosis factor- α) 和 OK-432 刺激的 DC 进行治疗，引起 IFN- γ 和 IL-12 水平升高，而没有严重毒性。在接受临床反应评估的 35 例患者中，有 1 例 (3%) 表现出部分反应，6 例 (17%) 表现出疾病稳定，28 例 (80%) 表现出疾病进展^[17]。

另一方面，一项在 13 例骨肉瘤复发患者中，使用肿瘤溶解物和匙孔血蓝蛋白 (keyhole limpet hemocyanin, KLH) 负载的自体 DC 疫苗进行的 I 期试验，显示没有明显的毒性，然而 12 例患者中，只有 2 例表现出对肿瘤的特异性 T 细胞免疫反应的诱导。在一项使用肿瘤裂解物和 KLH 进行免疫疗法 I 期研究中，尽管患者没有临床反应，但是 12 例骨肉瘤复发患者中有 2 例诱导出了针对肿瘤的特异性 T 细胞免疫反应^[18]。在使用肿瘤裂解物负载的 DC 进行免疫治疗的 I 期研究中，每 10 例患有实体瘤的小儿患者中，有 5 例表现出疾病控制，而 1 例表现出肿瘤消退^[19]。Merchant 等^[20]报道了 62% 的转移性和/或复发性小儿肉瘤患者接受了自体淋巴细胞，肿瘤溶解产物/ KLH 负载的 DC 疫苗或重组人 IL7 免疫治疗后，表现出 T 细胞反应，反应者的生存期延长。在基于 DC 免疫疗法的临床研究中，没有严重不良反应的报道。这些研究表明，在复发性骨肉瘤中 DC 疫苗策略是安全的，并且可以使患者产生免疫反应，然而仅在某些患者中可改善临床疗效。为了改善骨肉瘤的细胞免疫疗法，需要进一步研究肿瘤相关抗原 (tumor-associated antigen, TAA) 联合疗法和相关的适应证。

4 过继细胞疗法

癌症疫苗试图通过抗原呈递和新 T 细胞反应的引发/扩展来诱导肿瘤免疫反应。相比之下，过继性细胞疗法 (adoptive cellular therapy, ACT) 规避了免疫检查点阻滞 (immune checkpoint blockade, ICB) 靶

向的 T 细胞活化步骤和疫苗方法。ACT 利用 CD8 阳性 CTL 直接给药。由 Steven Rosenberg 等在美国国家癌症研究所率先采用的早期方法包括将自身肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocyte, TILs) 分离, 离体扩增和向转移性黑色素瘤患者中输注。这项早期工作证明了针对肿瘤抗原离体制造的细胞疗法具有显著的临床反应, 并强调了预处理条件对增强移植细胞群植入和持久性的重要性^[21]。

此后开发出了两种类型 ACT 作为 TIL 疗法的可行替代品: 转基因 T 细胞受体 (transgenic T-cell antigen receptor, tgTCR) 和嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptors, CAR)。两种方法都利用工程改造的细胞表达具有已知肿瘤抗原识别能力的受体。在内源性免疫应答过程中, 自身抗原呈递 MHC-I, 以诱导 CD8 阳性 CTL 应答, 而 MHC-II (major histocompatibility complex) 类抗原呈递则驱动 CD4 阳性辅助 T 细胞应答。内源性抗原在 MHC-I 上的呈递, 包括由细胞内蛋白质突变编码的肿瘤特异性抗原, 使得 CTL 能够以 MHC 限制性方式识别几乎任何内源性或外源性肽。相反, CAR 是使用来自抗体的细胞外结合域与 T 细胞受体的细胞内信号传导域进行融合而工程改造的。由于在血液系统恶性肿瘤中以 CD19 为靶点的治疗方法最好地印证了抗体的性质, 即不需要在 MHC 上呈递, 因此能够对表面抗原进行高亲和力识别^[22]。基于 CAR 的方法已经专门针对小儿肉瘤进行了试验, 包括 HER2 / GD2 CAR-T 或 NK (natural killer) 细胞。

骨肉瘤低水平表达 HER2, 使其对基于抗体的治疗方法具有抵抗力, 但易于被 HER2 CAR 杀伤, 如先前在体外和患者来源的异种移植模型中所示^[23]。2015 年一项 I / II 期试验以评估 HER2 CAR 在 19 例诊断为 HER2 阳性肉瘤患者中的安全性和有效性: 其中 16 例骨肉瘤, 1 例尤因肉瘤, 1 个原始神经外胚层肿瘤和 1 个增生性小圆形细胞瘤^[24]。研究中没有发现剂量限制的毒性。尽管有报告称转移性结肠癌患者使用 HER2-CAR 后会产生严重的不良反应^[25], 但有学者提出使用较低的 CAR 剂量, 利用不同的抗原识别和信号传导域, 去除 IL-2, 及无预处理可改善耐受性^[24]。值得注意的是, CAR 治疗后 3 例患者在 1 年后仍可缓解, 其中 1 例表现出明显的肿瘤内坏死, 坏死率大于 90%。有待确定 HER2 CARs 体内扩增的增强是否会导致反应的改善^[24]。

据报道神经节苷脂 GD2 和 GD3 在骨肉瘤细胞上高表达, 包括复发时^[26], 使其成为有吸引力的靶

标。在其他类型的小儿肉瘤中, 似乎 GD3 的表达仍高于 GD2。靶向 GD2 的 CARs 在 H3-K27M + 突变型神经胶质瘤中表现出显著的临床前活性, 并且在用诱导型 CAR 分子治疗的尤因肉瘤模型中显示出一些抗肿瘤活性^[27]。其他临床前数据表明, 用 GD2 特异性 CAR 转导活化的 NK 细胞, 可以增强 NK 细胞体外裂解 EWS 细胞的能力^[28]。这些研究的大量数据证实了 ACT 对小儿肉瘤患者的活性。更好地了解可能产生治疗反应的人群有助于使 ACT 反应最大化。

5 免疫检查点抑制剂

如果没有离体扩增, 内源性 TILs 通常无法抑制肿瘤, 因为恶性肿瘤细胞通过检查点配体抑制免疫反应逃避了免疫监视^[29]。检查点抑制剂通过 MHC 重新激活 T 细胞介导的针对肿瘤抗原的抗肿瘤反应, 从而逆转了这一过程^[30], 其中 MHC 对新抗原的反应最大, 不同于宿主组织上的新抗原。尚未研究证明骨肉瘤中复杂的基因组和染色体不稳定性会导致高突变负担; 然而高水平的遗传不稳定可能会产生新表位, 这些新表位是免疫介导杀伤的底物, 因此对肿瘤可以使用检查点抑制剂, 包括针对 CTLA-4, PD-1 和 PD-L1^[31]。

CTLA-4 是在调节性 T 细胞和记忆 T 细胞上表达的跨膜糖蛋白受体, 与 DC 上的 CD80/86 结合后会导致免疫功能抑制^[32]。与健康受试者相比, 骨肉瘤患者的 CTLA-4 表达增加^[33]。PD-1 是在 T 细胞上表达的另一种跨膜免疫球蛋白家族成员, 在慢性激活的 T 细胞中表达最高^[34]。PD-1 通过抑制 CTL 并激活调节性 T-细胞充当了免疫系统的“制动器”, 并且其配体 PD-L1 在一部分的骨肉瘤细胞以及骨肉瘤样本中的免疫细胞中表达^[35]。检查点抑制剂在几种不同成年癌症中取得的成功, 引起了人们对于其在骨肉瘤治疗中的潜在应用的极大兴趣。

Merchant 等^[36]报道了 CTLA-4 抑制剂 ipilimumab 在患有复发性实体瘤的儿童中进行的 I 期研究, 其中包括 8 例患有骨肉瘤的儿童。他们显示出与成人相似的毒性和药代动力学, 激活和循环中的 CTL 数量增加, 而调节性 T-细胞数量没有增加。然而, 没有观察到客观的抗肿瘤反应。肉瘤研究合作联盟最近测试了 pembrolizumab 用于治疗肉瘤, 并报告了 22 例复发性骨肉瘤患者中的一部分反应 (4%)。现在许多研究正在测试抑制 CTLA-4, PD-1 和 PD-L1 的各种组合。

6 联合疗法

可以通过利用免疫疗法的特定机制来设计合理的联合疗法。例如, CTLA-4 和 PD-1 影响免疫应答的不同成分。CTLA-4 在 CD4 效应子区的激活中起主要作用, 特别是诱导 ICOS + Th1 样 CD4 效应子的扩增, 而 PD-1 主要调节 CTL 的增殖^[37]。PD-1 和 CTLA-4 阻断剂联合用于转移性黑色素瘤的研究已显示出临床获益, 其中 30% 的患者表现出 >80% 的肿瘤缩小率, 因此 FDA (Food and Drug Administration) 批准 nivolumab 和 ipilimumab 用于无 BRAF 突变的转移性黑色素瘤^[38]。临床前的小鼠骨肉瘤转移模型已显示, 单独用 PD-1 阻断治疗可下调 PD-L1 并上调 CD80 和 CD86^[39]。在小鼠转移性骨肉瘤模型中同时阻断 CTLA-4 和 PD-L1, 可实现对 50% 小鼠肿瘤扩散的完全控制, 从而产生肿瘤免疫力^[39]。目前儿童肿瘤小组正在对该疾病的复发或难治性实体瘤进行 I / II 期研究。

鉴于 TILs 与抗 PD-L1 治疗的有效性相关, 检查点抑制剂可能会增加 TILs 的活性^[40]。这对于骨肉瘤可能尤其有用, 因为相比原发肿瘤, TIL 的密度和 PD-L1 在转移病灶中的表达较高。考虑到肺转移是导致骨肉瘤患者死亡的主要原因, TIL 和检查点抑制剂的联合治疗是很有吸引力的^[41, 42]。检查点抑制剂也可能增加 CAR-T 细胞和 BiTE 抗体的活性, 这可能受到调节性 T 细胞升高, 免疫抑制性细胞因子, 基因组不稳定, 靶抗原表达缺失, 引起 T 细胞衰竭的抗体形成以及 PD-1 上调的限制^[43]。最后基于令人鼓舞的临床前数据, 检查点抑制剂在 I 期试验中也与基因修饰的 T 细胞疗法和癌症疫苗相结合。

7 总结与展望

在过去的三十多年中, 由于未能找到新的有效药以及无法优化现有药物的使用方法, 因此在改善骨肉瘤患者预后方面的进展受到了限制。骨肉瘤的一些生物学特征表明调节免疫应答可能会带来益处, 并且现在的各种治疗方法使得免疫治疗很受欢迎。然而, 免疫系统的复杂性和肿瘤特异性微环境的细微差别凸显了这项任务的艰巨性。如常规化疗所见, 肿瘤利用多种途径抵抗免疫疗法, 这表明需要联合治疗来实现有意义且持久的反应。目前仍然需要大量的研究进一步阐明现有免疫疗法的抗药性

机制, 开发和检测解决耐药性的合理联合疗法, 以及探索预测性生物标志物以指导这些疗法的合理使用。希望免疫疗法可以带来突破, 彻底改变骨肉瘤的治疗方法。

参考文献

- [1] 张雷, 段广超, 吴智辉. Mir-494 对骨肉瘤细胞增殖和侵袭的作用 [J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29 (21): 1974-1977.
- [2] 范顺武, 杨迪生, 陶惠民, 等. 骨肉瘤化疗的历史和现状 [J]. 中国矫形外科杂志, 2000, 7 (3): 288-291.
- [3] Moukengue B, Lallier M, Marchandet L, et al. Origin and therapies of osteosarcoma [J]. Cancers, 2022, 14 (14): 3503.
- [4] Meftahpour V, Aghebati-Maleki A, Fotouhi A, et al. Prognostic significance and therapeutic potentials of immune checkpoints in osteosarcoma [J]. Excli J, 2022, 21: 250-268.
- [5] Wen Y, Tang F, Tu C, et al. Immune checkpoints in osteosarcoma: recent advances and therapeutic potential [J]. Cancer Lett, 2022, 547: 215887.
- [6] Jin J, Yuan P, Yu W, et al. Mitochondria-targeting polymer micelle of dichloroacetate induced pyroptosis to enhance osteosarcoma immunotherapy [J]. ACS Nano, 2022, 16 (7): 10327-10340.
- [7] Mouw KW, Goldberg MS, Konstantinopoulos PA, et al. DNA damage and repair biomarkers of immunotherapy response and repair biomarkers of immunotherapy response [J]. Cancer Discov, 2017, 7 (7): 675-693.
- [8] Zhulai G, Oleinik E. Targeting regulatory T cells in anti-PD-1/PD-L1 cancer immunotherapy [J]. Scand J Immunol, 2022, 95 (3): e13129.
- [9] Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival—a report from the children's oncology group [J]. J Clin Oncol, 2008, 26 (4): 633-638.
- [10] Dagher R, Long LM, Read EJ, et al. Pilot trial of tumor-specific peptide vaccination and continuous infusion interleukin-2 in patients with recurrent ewing sarcoma and alveolar rhabdomyosarcoma: an inter-institute NIH study [J]. Med Pediatr Oncol, 2002, 38 (3): 158-164.
- [11] Pollack SM, Lu H, Gnjjatic S, et al. First-in-human treatment with a dendritic cell-targeting lentiviral vector-expressing NY-ESO-1, LV305, induces deep, durable response in refractory metastatic synovial sarcoma patient [J]. J Immunother (Hagerstown, Md.: 1997), 2017, 40 (8): 302.
- [12] Marconato L, Melacarne A, Aralla M, et al. A target animal effectiveness study on adjuvant peptide-based vaccination in dogs with non-metastatic appendicular osteosarcoma undergoing amputation and chemotherapy [J]. Cancers, 2022, 14 (5): 1347.
- [13] Tellez CM, Leyfman Y, D'Angelo SP, et al. Immunotherapy in sarcoma: where do things stand [J]. Surg Oncol Clin, 2022, 31 (3): 381-397.
- [14] Kerrison WG, Lee AT, Thway K, et al. Current status and future di-

- rections of immunotherapies in soft tissue sarcomas [J]. *Biomedicine*, 2022, 10 (3) : 573.
- [15] Kawano M, Itonaga I, Iwasaki T, et al. Enhancement of antitumor immunity by combining anti-cytotoxic T lymphocyte antigen-4 antibodies and cryotreated tumor lysate-pulsed dendritic cells in murine osteosarcoma [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29 (3) : 1001-1006.
- [16] Kawano M, Tanaka K, Itonaga I, et al. Dendritic cells combined with anti-GITR antibody produce antitumor effects in osteosarcoma [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34 (4) : 1995-2001.
- [17] Miwa S, Nishida H, Tanzawa Y, et al. Phase 1/2 study of immunotherapy with dendritic cells pulsed with autologous tumor lysate in patients with refractory bone and soft tissue sarcoma [J]. *Cancer*, 2017, 123 (9) : 1576-1584.
- [18] Himoudi N, Wallace R, Parsley KL, et al. Lack of T-cell responses following autologous tumour lysate pulsed dendritic cell vaccination, in patients with relapsed osteosarcoma [J]. *Clin Transl Oncol*, 2012, 14 (4) : 271-279.
- [19] Geiger JD, Hutchinson RJ, Hohenkirk LF, et al. Vaccination of pediatric solid tumor patients with tumor lysate-pulsed dendritic cells can expand specific T cells and mediate tumor regression [J]. *Cancer Res*, 2001, 61 (23) : 8513-8519.
- [20] Merchant MS, Bernstein D, Amoako M, et al. Adjuvant immunotherapy to improve outcome in high-risk pediatric sarcomas: adjuvant immunotherapy in pediatric sarcomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22 (13) : 3182-3191.
- [21] Kazemi MH, Sadri M, Najafi A, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes for treatment of solid tumors: it takes two to tango [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1018962.
- [22] Feng R, Xu J. Advances in chimeric antigen receptor t cell therapy for treatment of hematological malignancies [J]. *Chin J Hematol*, 2018, 39 (12) : 1047-1051.
- [23] Ahmed N, Salsman VS, Yvon E, et al. Immunotherapy for osteosarcoma: genetic modification of t cells overcomes low levels of tumor antigen expression [J]. *Mol Ther*, 2009, 17 (10) : 1779-1787.
- [24] Ahmed N, Brawley VS, Hegde M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) - specific chimeric antigen receptor - modified T cells for the immunotherapy of HER2-positive sarcoma [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (15) : 1688.
- [25] Wang N, Cao Y, Si C, et al. Emerging role of ERBB2 in targeted therapy for metastatic colorectal cancer: signaling pathways to therapeutic strategies [J]. *Cancers*, 2022, 14 (20) : 5160.
- [26] Theruvath J, Menard M, Smith BA, et al. Anti-GD2 synergizes with CD47 blockade to mediate tumor eradication [J]. *Nat Med*, 2022, 28 (2) : 333-344.
- [27] Mitwasi N, Feldmann A, Bergmann R, et al. Development of novel target modules for retargeting of uncar T cells to GD2 positive tumor cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (65) : 108584.
- [28] Kailayangiri S, Altwater B, Spurny C, et al. Targeting ewing sarcoma with activated and GD2-specific chimeric antigen receptor-engineered human NK cells induces upregulation of immune-inhibitory HLA-G [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6 (1) : e1250050.
- [29] Kaushik I, Ramachandran S, Zabel C, et al. The evolutionary legacy of immune checkpoint inhibitors [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86 (pt2) : 491-498.
- [30] Chui NN, Cheu JW, Yuen VW, et al. Inhibition of cmtm4 sensitizes cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma to T cell-mediated antitumor immunity through PD-11 [J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6 (1) : 178-193.
- [31] Okiyama N, Tanaka R. Immune-related adverse events in various organs caused by immune checkpoint inhibitors [J]. *Allergol Int*, 2022, 71 (2) : 169-178.
- [32] Peng S, Bao Y. A narrative review of immune checkpoint mechanisms and current immune checkpoint therapy [J/OL]. 2021, 10 (5) : 2527-2536.
- [33] Sorkhabi AD, Sarkesh A, Fotouhi A, et al. Cancer combination therapies by silencing of CTLA-4, PD-11, and TIM3 in osteosarcoma [J]. *IUBMB Life*, 2022, 74 (9) : 908-917.
- [34] Codarri Deak L, Nicolini V, Hashimoto M, et al. PD-1-CIS IL-2R agonism yields better effectors from stem-like CD8+ T cells [J]. *Nature*, 2022, 610 (7930) : 161-172.
- [35] Wu W, Guo H, Jing D, et al. Targeted delivery of PD-11-derived phosphorylation-mimicking peptides by engineered biomimetic nanovesicles to enhance osteosarcoma treatment [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11 (23) : 2200955.
- [36] Merchant MS, Wright M, Baird K, et al. Phase I clinical trial of ipilimumab in pediatric patients with advanced solid tumors: pediatric phase I ipilimumab [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22 (6) : 1364-1370.
- [37] Pandey P, Khan F, Qari HA, et al. Revolutionization in cancer therapeutics via targeting major immune checkpoints pd-1, pd-11 and ctla-4 [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15 (3) : 335.
- [38] Phillips AL, Reeves DJ. Nivolumab/relatlimab: a novel addition to immune checkpoint inhibitor therapy in unresectable or metastatic melanoma [J]. *Ann Pharmacother*, 2022, 2022 : 286892676.
- [39] Lussier DM, Johnson JL, Hingorani P, et al. Combination immunotherapy with α -CTLA-4 and α -PD-11 antibody blockade prevents immune escape and leads to complete control of metastatic osteosarcoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3 (1) : 1-11.
- [40] Lu Y, Zhang J, Chen Y, et al. Novel immunotherapies for osteosarcoma [J]. *Front Oncol*, 2022, 2022 : 830546.
- [41] Hou Y, Jiang D, Song Q, et al. PMS2 expression with combination of PD-11 and tils for predicting survival of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2022, 12 : 3121.
- [42] 耿磊, 陈继营, 许猛, 等. 骨肉瘤的治疗进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2015, 23 (21) : 1975-1978.
- [43] Sun C, Dotti G, Savoldo B. Utilizing cell-based therapeutics to overcome immune evasion in hematologic malignancies [J]. *Blood*, 2016, 127 (26) : 3350-3359.

(收稿:2022-09-27 修回:2023-04-11)

(同行评议专家: 王守丰, 谷文光, 丁惠锋)

(本文编辑: 宁桦)