

肿瘤免疫治疗的机遇与挑战

陈奕^{1,2,3}, 丁健^{2,3,4*}

1. 中国科学院上海药物研究所 生命过程小分子调控全国重点实验室, 4. 原创新药研究全国重点实验室, 上海 201203; 2. 烟台新药创制山东省实验室, 山东 烟台 264117; 3. 中国环渤海(烟台)药物高等研究院, 山东 烟台 264117

【摘要】随着免疫检查点抑制剂的发现和成功应用,肿瘤免疫治疗成为肿瘤临床治疗的又一有效手段。本文从细胞免疫治疗、免疫检查点抑制剂和双特异性抗体3个方面对肿瘤免疫治疗的现状及存在的问题和挑战进行综述。

【关键词】肿瘤免疫治疗;细胞免疫治疗;免疫检查点疗法;双特异性抗体

【中图分类号】R979.5;R73

【文献标识码】A

【文章编号】1672-3384(2024)01-0001-07

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2024.01.001

Opportunities and challenges in tumor immunotherapy

CHEN Yi^{1,2,3}, DING Jian^{2,3,4*}

1. State Key Laboratory of Chemical Biology, 4. State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica Chinese Academy Sciences, Shanghai 201203, China; 2. Shandong Laboratory of Yantai Drug Discovery, Shandong Yantai 264117, China; 3. Bohai Rim Advanced Research Institute for Drug Discovery, Shandong Yantai 264117, China

【Abstract】With the development and successful application of immune checkpoint inhibitors, tumor immunotherapy has returned to another effective means in the clinical treatment of tumor. Here, we briefly reviews the current status of tumor immunotherapy three aspects: cell therapy, immune checkpoint inhibitors, and bispecific antibodies, and discussed the existing problems and challenges.

【Key words】tumor immunotherapy; immune cell therapy; immune checkpoint therapy; bispecific antibodies

肿瘤免疫治疗是指通过主动或被动方式使机体产生肿瘤特异性免疫应答,发挥抑制和杀伤肿瘤细胞的一种治疗方法。这个方向的研究已有一百多年的历史,近年取得了突破性的进展,再次成为肿瘤治疗和研究的热点。由于在血液系统肿瘤以及肺癌、胃肠道肿瘤等实体肿瘤的治疗中都取得显著的效果,已成为手术、放疗化疗外,肿瘤治疗的又一重要手段。但是,与其他肿瘤药物治疗一样,肿瘤免疫治疗在给部分肿瘤患者带来巨大收益、让人们充满期盼的同时,在临床前研究和临床应用中同样也面临很多困难和挑战。

1 肿瘤免疫治疗现状

肿瘤免疫治疗不是一个新兴概念,但直到20世纪90年代,美国FDA陆续批准了包括细胞因子、癌症疫苗、免疫检查点抑制剂以及细胞治疗等一系列的肿瘤免疫疗法,才使其逐步成为肿瘤标准治疗手段之一。1992年,IL-2批准用于肾脏肿瘤治疗成为肿瘤免疫治疗的一个里程碑式的突破,这是第一个被证明有效的免疫疗法,目前还在临床广泛使用。该细胞因子发现于20世纪70年代,被证实能影响T细胞增殖和分化,增强细胞免疫杀伤作用而应用于肿瘤治疗^[1-2]。随后免疫检查点疗法(immune checkpoint therapy,

*通信作者:丁健,博士,中国工程院院士、研究员,研究方向:肿瘤药理。E-mail:jdj@sim.ac.cn

ICT)对临床带来的获益让人惊艳,甚至部分患者完全治愈,更促使肿瘤免疫治疗的爆炸式发展,包括2011年细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)的拮抗性抗体ipilimumab被FDA批准用于黑色素瘤的治疗^[1];2013年,FDA批准了另一个免疫检查点抑制剂PD-1的拮抗性抗体用于非小细胞肺癌的治疗^[1,3],从而揭开了肿瘤免疫治疗的新篇章。目前,全球范围内该领域的研究日新月异,约有5000余种产品已获批或处于不同研究阶段,涉及靶点超过500个^[4-5]。当前,肿瘤免疫治疗的主要策略包括细胞因子疗法(如IL-2、 α 干扰素、肿瘤坏死因子、血管内皮生长因子、C-X-C基序趋化因子配体9/10、趋化因子配体5等),肿瘤疫苗(如宫颈癌疫苗)、溶瘤病毒、细胞治疗、免疫检查点抑制剂及特异性抗体(双特异性抗体和三特异性抗体)等,近年飞速发展主要集中在后3个方面。在肿瘤免疫治疗领域,中国的进展也非常迅速,相关研发管线丰富,全球占比达16%^[6],仅次于美国。但是中国产品研究管线靶点高度集中,主要聚焦在T细胞免疫调节剂和细胞治疗领域。相比而言,美国各种免疫治疗策略齐头并进、且多为原创。可以说绝大多数首创新药(first-in-class drug)仍出现在欧美发达国家,现阶段中国尚缺少真正的原创新药。本文主要介绍3种主流的肿瘤免疫治疗策略。

1.1 细胞免疫治疗

细胞免疫治疗属于被动性肿瘤免疫治疗,目前以自体移植为主。将来源于患者的免疫细胞经过体外

改造、扩增后,再回输到患者体内,希望通过直接杀伤肿瘤细胞或激发机体免疫应答,最终实现肿瘤细胞的杀伤清除。过继性免疫细胞治疗包括肿瘤浸润性淋巴细胞治疗、自然杀伤细胞治疗、T细胞受体嵌合型T细胞(T cell receptor-gene engineered T cells, TCR-T)和嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)等不同种类。在血液肿瘤中,CAR-T在细胞治疗中占绝对主导,其中CD19是最主要的靶点,其次是BCMA、CD20、CD22和CD123。在实体瘤治疗的实践中,不同细胞治疗策略均有一定尝试,但均未实现突破^[7]。迄今从基础研究到临床转化发展速度最快、最为成功的细胞治疗是CAR-T^[7-8]。自2017年美国FDA批准上市第一个细胞治疗药物至今,已有8种细胞治疗产品陆续上市,见表1。其中有3个是中国公司的产品,分别是以CD19为靶点的阿基仑赛、瑞基仑赛和靶向B细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA)靶点的西达基奥仑赛。我国在这个领域发展迅猛,2016年至今,处于临床研究的细胞治疗产品已超300种,还有不少处于临床前研究阶段。目前在国内上市的3种产品中,针对BCMA靶点的CAR-T药物疗法西达基奥仑赛完全由我国自主研发,公开数据显示其疗效显著,在复发/难治性多发性骨髓瘤的治疗中客观缓解率高达97.9%,其中严格的完全缓解率(stringent complete response)也达到82.5%,且安全性可控^[9-11]。但目前中国的细胞治疗研发中90%是CAR-T项目,基本只能治疗血液肿瘤,治疗成本高,安全性问题也值得关注,这些问题的存

表1 全球8种上市的肿瘤细胞免疫治疗产品

名称	靶点	研发企业	首次获批适应症	首次上市国家	首次上市时间
kymriah	CD19	Novartis	急性B淋巴细胞白血病	美国	2017年
yescarta	CD19	Kite/Gilead	B淋巴细胞瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、高级别B细胞淋巴瘤、原发性纵膈大B细胞淋巴瘤	美国	2017年
tecartus	CD19	Kite/Gilead	套细胞淋巴瘤	美国	2020年
breyanzi	CD19	新基/BMS	B淋巴细胞瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、高级别B细胞淋巴瘤、原发性纵膈大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤	美国	2021年
abecma	BCMA	Bluebird/BMS	多发性骨髓瘤	美国	2021年
阿基仑赛	CD19	复星凯特	成人复发难治性大B细胞淋巴瘤	中国	2021年
瑞基仑赛	CD19	药明巨诺	弥漫性大B细胞淋巴瘤	中国	2021年
西达基奥仑赛	BCMA	传奇生物/强生	成长复发、难治性多发性骨髓瘤	美国	2022年

在也使国内自主研发CAR-T的国际转让受到限制。

1.2 免疫检查点抑制剂

免疫检查点(immune checkpoint)是指能调节免疫激活的一系列分子,能防止机体免疫功能的过度激活,使免疫系统只在正常范围内保持活化。免疫检查点分子的表达和功能异常是很多疾病发生的重要原因。肿瘤在发生发展过程中会调控激活免疫检查点,阻断T细胞激活,从而逃脱免疫监视,使肿瘤得以发展。免疫检查点抑制剂则能阻断T细胞激活的抑制信号,激活T细胞,从而促进肿瘤免疫反应,实现治疗目的。目前研究最为广泛和透彻的免疫检查点分子是PD-1、PD-L1和CTLA-4,其相应抑制剂的研发和应用也最为成功。截至2022年3月,全球范围内共有19种靶向PD-1、PD-L1和CTLA-4的单抗药物成功上市,其中FDA批准上市的免疫检查点抑制剂共有9种,见表2。这些上市产品2021年销售额高达360亿美元,其中nivolumab(占26%)、pembrolizumab(占54%)和atezolizumab(占11%)3种药物的销售额占整个市场的91%^[12]。2022年3月,免疫检查点抑制剂家族增加新靶点成员:靶向LAG-3的relatlimab和靶向PD-1的nivolumab组成的复合制剂opdualag经FDA批准上市。在中国,免疫检查点抑制剂的研发赛道则更为火热,其中PD-1/PD-L1已成为最拥挤的赛道,同质化问题极为突出。截至2022年7月,国内

共批准了14种产品上市,涉及44个适应证;其中4种为进口产品,其余10种国产品种中,8种是靶向PD-1的产品,另外2个靶向PD-L1的产品。4种进口单抗获批的19种适应证中,有18种是独家或是同类首个获批适应证,而国产产品获批的25个适应证中16个是重复适应证。这一现象充分体现了国内在药物研发领域的“跟跑”地位,以及缺少原创性基础研究成果的现状。当前在PD-1/PD-L1产品研发中显示的同质化或“内卷”状态,其实也是国内创新药物研发的一个普遍存在的痛点。在抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)药物的研发中,在胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂的研发中……,同质化现象同样严重。面对这一困境,国内一些厂家尝试“出海”,即中国药品在国外上市,寻求全球化应用前景,但这条道路同样曲折。信迪利单抗在国内成功上市后,于2021年5月向FDA递交了上市申请;但很遗憾,FDA认为单国临床研究数据不适用于美国患者,因此否决了该产品的美国上市申请。2023年君实生物自主研发产品靶向PD-1的特瑞普利单抗被FDA批准用于复发或转移性鼻咽癌含铂治疗后的二线及以上治疗及联合用于一线治疗,实现了我国该领域产品出海的突破。

1.3 双特异性抗体

双特异性抗体是指同时与两个不同抗原或抗原

表2 FDA批准上市的9种免疫检查点抑制剂

名称	靶点	生产企业	首次上市时间	获批适应证
ipilimumab(yervoy)	CTLA-4	施贵宝	2011年	黑色素瘤、肾癌、结肠癌、肝癌、NSCLC
nivolumab(opdivo)	PD-1	施贵宝	2014年	黑色素瘤、NSCLC、肾癌、头颈鳞癌、霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌等9个适应证
pembrolizumab(keytruda)	PD-1	默沙东	2014年	黑色素瘤、NSCLC、头颈鳞癌、霍奇金淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、尿路上皮癌、结直肠癌、宫颈癌、肝细胞癌、肾细胞癌、子宫内膜癌、皮肤鳞状细胞癌等14个适应证
atezolizumab(tecentriq)	PD-L1	罗氏	2016年	尿路上皮癌、NSCLC、SCLC、乳腺癌
durvalumab(imfinzi)	PD-L1	阿斯利康	2017年	尿路上皮癌、NSCLC、SCLC
avelumab(bavencio)	PD-L1	辉瑞+默克	2017年	Merkel细胞癌、尿路上皮癌、肾细胞癌
cemiplimab(libtayo)	PD-1	赛诺菲+再生元	2018年	转称性CSCC、晚期基底细胞癌、NSCLC
dostarlimab-gxly	PD-1	葛兰素史克	2021年	dMMR复发或晚期实体瘤成人患者既往治疗并且没有令人满意的替代选择的患者
nivolumab/relatlimab	PD-1+LAG-3	施贵宝	2022年	不可切除或转移性黑色素瘤

注: NSCLC表示非小细胞肺癌; SCLC表示小细胞肺癌; CSCC表示皮肤鳞状细胞癌; dMMR表示错配修复缺陷

表位发生特异性结合的抗体。从理论上考虑这类抗体应该较单克隆抗体具有更多疗效优势。随着基因工程抗体研发技术的不断成熟以及免疫学等相关基础研究的发展,目前双特异性抗体的研发正进入一个飞速发展时期,被称为“第二代抗体”^[13-16]。肿瘤是一个非常复杂的疾病,在其发生、发展的过程中不断的变化。在肿瘤免疫调控网络中,多因素、多环节共同参与的现象更为突出。因此双特异性抗体的多功能性和特异性结合,在肿瘤治疗,特别是肿瘤免疫治疗方面有特别广阔的应用前景,被新药研发者广为采用,成为该领域新的发展方向。在肿瘤免疫治疗中,前文提到的免疫检查点抑制剂目前均为单克隆抗体类药物,其所针对的靶点是肿瘤免疫调控的关键节点^[13-16]。因此,在双特异抗体的研发中首先关注了该领域。针对免疫检查点选择可能具有协同作用的组合靶点构建双特异性抗体,这也是国内目前双特异抗体研发较为关注的领域。如同时靶向CTLA-4和PD-1,或者是PD-1和PD-L1,又或者是3个免疫检查点同时靶向进行特异抗体研发^[15]。另外,研发者还尝试靶向细胞信号传递或细胞表面受体进行双特异性抗体靶点组合的寻找,希望尽可能实现协同增强抗肿瘤效果。如选择促进细胞生长、血管新生、炎症反应等配体或因子,以及细胞表明在肿瘤生长中发挥重要作用的受体等,通过这些不同的组合设计得到具有更强治疗效果的双特异性抗体。截至2022年6月,全球有7种双特异性抗体药物获批上市,其中包括中国康方生物生产的卡度尼利单抗注射液(candonilimab),这是首个国产双特异性抗体,也是全球首个获批的PD-1/CTLA-4双抗,用于治疗复发或转移性宫颈癌。同时,全球有近三百项双特异性单抗的临床研究正在开展。无论是获批的产品还是正在开展的临床研究,其适应症大部分集中在肿瘤治疗上,但也有涉及其他疾病。在已上市的7种产品中,罗氏公司生产的治疗甲型血友病的药物emicizumab,年销售额超过20亿美金,彰显出该领域巨大的发展空间^[13-16]。

在以肿瘤为适应症的双特异性抗体的靶点选择上,国内外研究也存在一定差异。国外研发更多致力于桥联免疫细胞和肿瘤细胞,通过招募和激活免疫细胞杀伤肿瘤细胞,而我国的在研产品则更多的是基于双重免疫检查点阻断。2023年5月被FDA加速批准

用于B-细胞淋巴瘤的epcoritamab(CD3/CD20)就是这类双特异性抗体。该抗体一端与B细胞表面的CD20抗原结合(已得到临床广泛验证的B细胞淋巴瘤的有效治疗靶点),另一端则与T细胞表面的CD3受体结合,在阻碍淋巴瘤细胞生长的同时,还能诱导T细胞介导的细胞杀伤作用。该产品疗效显著。在一项针对复发或难治性B细胞淋巴瘤患者的开放标签、多队列、多中心、单臂试验中(EPCORE NHL-1),148例复发或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤患者,接受治疗后的总有效率为61%,且38%的患者达到完全缓解^[17]。在2022年美国临床肿瘤学年会上公布的该产品治疗复发性或难治性滤泡性淋巴瘤的临床试验中(EPCORE NHL-2)^[18],截至2022年3月25日,客观缓解率高达100%。这种一端靶向T细胞上的CD3,另一端靶向各种肿瘤抗原的双特异性抗体设计,与CAR-T疗法类似,希望把T细胞带到肿瘤细胞,并通过CD3激活T细胞,让T细胞来完成杀伤作用。相比CAR-T疗法,CD3联合肿瘤抗原的双特异性抗体可量化生产,成本更低,不良反应更可控。因此,这也是目前双特异性抗体较常采用的策略,有多种同类产品处于临床不同研究阶段。

2 肿瘤免疫治疗面临的挑战和机遇

肿瘤免疫治疗的飞速发展,方兴未艾。但在基础和转化研究方面,仍有许多问题需要解决,挑战和机遇并存。

2.1 临床前模型如何更好模拟体现肿瘤免疫特征

临床前模型是药物研发链条中的关键环节之一,模型若能精准评价候选药物的疗效,显然能加速药物研发,减少失败。但事实非常遗憾,到现在为止,当前的模型都不能完全复刻人类肿瘤免疫的特征。在肿瘤评价中最常用的是利用免疫缺陷动物移植人类肿瘤细胞株构建模型,这种模型必须使用没有免疫功能的动物,因此无法全面提供免疫微环境。人们也尝试在免疫缺陷动物体内重构人类免疫系统,但目前也只能实现部分模拟。此外,当前的模型也难以类比肿瘤免疫大环境中免疫细胞抗原反应的特征,不能完全体现肿瘤组织和器官免疫应答的组织局部特点;而且目前的肿瘤模型大多发生发展迅速,与人体肿瘤发展的

缓慢进程不能完全匹配,不能模拟体内长期形成的免疫应答^[19]。因此,现在并没有完全适宜的模式用于抗肿瘤药物的评价,这是现实,也是科研工作者在努力探索提高的一个方向。

2.2 肿瘤免疫治疗临床疗效尚不理想

免疫检查点抑制剂的问世及其在肿瘤治疗中取得的成功,使肿瘤免疫治疗在《科学》杂志2013年评选的十大科学突破中位居首位。但即便这样,其临床疗效依然有限^[20-21]。如抗PD-1/PD-L1抗体针对食管癌、前列腺癌、胰腺癌、卵巢癌等多种肿瘤治疗的临床总体响应率均低于30%;仅在微卫星不稳定(microsatellite instability)较高的结直肠癌患者的治疗中,其响应率才超过50%,但这一类型的结直肠癌较少^[22]。

临床试验中观察到的差强人意的疗效除了与药物的特性有关外,与疗效判定标准也有一定关系。与化疗药物和分子靶向药物不同,依靠免疫反应发挥抗肿瘤疗效的效应往往存在滞后性,甚至在治疗过程中还可能出现假性进展,影响疗效判定^[20]。当前,常用的临床评价指标有总生存期(overall survival, OS)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)和客观缓解率(objective response rate, ORR)等,这些评价指标存在问题,如OS的考察需要长时间的随访,而且需要在对照组患者发生生存事件后才能比较评价。有些肿瘤在目前早防早治措施下,患者生存期有很大改观,因此作为临床试验的疗效判定标准无疑增加了临床试验的难度。如何更好地借助人工智能、寻找一些新算法,发现更快速出现、更有效的临床疗效指标也是很多研究者努力的方向。

另外一个导致疗效不佳的重要原因是耐药,这个问题在化疗、放疗和靶向药物治疗肿瘤中都存在,免疫治疗中同样不可避免。患者的内在因素(如患者基因组、表观基因组和自身免疫体系)参与并决定患者对治疗药物的响应。同时,在治疗过程中,随着治疗药物暴露和积累,患者的肿瘤和免疫微环境也会相应共同进化,也可能影响药物的疗效。因此,肿瘤免疫治疗导致的耐药是多因素多环节作用引发。如何解决耐药问题以及耐药后二线、三线药物的选择与应用是临床非常关注的问题。

2.3 生物标志物指导下的个性化治疗

自靶向药物出现并在临床广泛应用后,研究者认

为肿瘤治疗可以通过生物标志物实现个性化治疗,而患者也需要通过个性化治疗更大程度获益。但目前临床的肿瘤免疫治疗方案中,大部分是缺乏生物标志物指导的随机治疗。影响免疫疗效的因素很多,公认的肿瘤免疫治疗的生物标志物并不多,但已有一些进展。如在抗PD-1抗体的治疗中,FDA批准了一些生物标志物的应用,如2015年10月,FDA批准PD-1抗体用于晚期或转移性非小细胞肺癌的二线治疗的同时,批准将PD-L1的表达水平作为生物标志物;此后,还批准错配修复缺陷或微卫星不稳定作为PD-1抗体治疗结肠癌、子宫内膜癌的生物标志物,以及高突变负荷作为PD-1治疗多种实体瘤的生物标志物。随着临床应用的增多和研究的深入,研究者认为单个的生物标志物并不能很好预测肿瘤免疫治疗药物的疗效,因此开始组合生物标志物的研究和探索。有研究者通过>10 000例癌症患者的转录组学分析,对肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)进行分类。发现TME可以分为4种不同亚型,而且4种亚型在20种不同肿瘤中均保守存在,且对免疫疗法的响应各不相同,其中具有免疫优势的TME亚类的患者从免疫疗法中获益最多^[23]。这一结果也提示多维度、多组合考察寻找生物标志物的重要性和可行性。

2.4 联合用药

单药治疗效果有限时,联合用药成为大势所趋,特别针对的是复杂的免疫调控。肿瘤作为复杂疾病,其临床治疗通常是多药联用,希望能最大程度提高疗效、降低毒副作用,延缓耐药发生。在肿瘤免疫治疗的临床应用上,同样也在尝试不同的联合用药方案^[20,24-25]。当前全球正在开展的PD-1/PD-L1抑制剂的联合用药临床试验超过5000项,几乎覆盖了所有的恶性肿瘤。研究者尝试联合作用于免疫应答不同环节的免疫治疗策略,从而增强抗肿瘤免疫;或者同时组合不同肿瘤治疗策略。如新生血管抑制剂与免疫检查点抑制剂的合用^[24]。利用新生血管抑制剂使肿瘤内血管正常化,及抑制肿瘤微环境中的免疫抑制细胞。同时,还利用免疫检查点抑制剂激活T细胞,恢复其杀伤功能,最终提高肿瘤治疗效果。这种组合在临床显示了很好的疗效,FDA已批准了5个相关方案。

2.5 免疫治疗的毒性管理

肿瘤免疫治疗给很多肿瘤患者带来了希望,但在治疗过程中出现的毒性反应也是必须重视的。由于肿瘤免疫治疗是通过激活患者的免疫反应实现抑制肿瘤的生长目的,因此有可能会由于自身反应性免疫细胞激活、免疫检查点阻断引发的系统免疫的改变、细胞因子释放的改变,炎症反应的放大等产生毒性反应,也可能引起一些内源性物质释放对某些组织产生直接毒性等^[21]。此外,肿瘤免疫治疗药物大部分为抗体,半衰期较长,导致毒性长期存在。因此应重点关注肿瘤免疫药物的毒性。

总之,上述肿瘤免疫治疗中的现状和问题只是冰山一角。肿瘤免疫应答是多环节、多因素共同参与调控的,并且受不同种类细胞相互作用,共同影响。如肿瘤微环境中多类非免疫细胞相互作用会直接或间接影响免疫细胞^[21]。同时,肿瘤中的免疫调控也需要外周免疫系统的协助。而代谢通路、表观遗传修饰的改变等也会影响肿瘤细胞和免疫细胞,同时也影响它们之间的相互作用,改变肿瘤的免疫状态^[21]。因此,期待基础研究的突破带来肿瘤免疫治疗的新的突破。此外,很多科学家也在致力于小分子免疫抑制剂的研发。与抗体类药物相比,小分子抑制剂干预的靶点更加多样,药物代谢动力学特征容易调整改善,可以实现口服给药,患者依从性较好,生产成本较低,可减轻患者负担。

综上所述,免疫检查点的发现使肿瘤免疫治疗形成了一个高潮,开创了肿瘤治疗的新篇章。但目前的肿瘤免疫治疗效果还不尽如人意。我国科学家应着重在肿瘤免疫治疗中新的适应证、细胞治疗、双特异性抗体、溶瘤病毒研究等方面加强基础研究,力争突破,走出真正具有自己特色的道路。

【参考文献】

- [1] Galon J, Bruni D. Tumor immunology and tumor evolution: intertwined histories[J]. *Immunity*, 2020, 52(1):55-81
- [2] Mitra S, Leonard WJ. Biology of IL-2 and its therapeutic modulation: mechanisms and strategies [J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 103(4):643-655.
- [3] Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor[J]. *Immunity*, 1999, 11(2):141-151.
- [4] Upadhyaya S, Hubbard-Lucey VM, Yu JX. Immuno-oncology drug development forges on despite COVID-19 [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(11):751-752.
- [5] Cancer Research Institute. Landscape of Immuno-Oncology Drug Development[EB/OL]. [2023-10-12]. <https://www.cancerresearch.org/immuno-oncology-landscape>.
- [6] Yu JX, Hubbard-Lucey VM, Tang J. Immuno-oncology drug development goes global [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(12):899-900.
- [7] Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(11):651-668.
- [8] Yu JX, Upadhyaya S, Tataka R, et al. Cancer cell therapies: the clinical trial landscape [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(9):583-584.
- [9] Chekol Abebe E, Shiferaw MY, Admasu FT, et al. Ciltacabtagene autoleucel: the second anti-BCMA CAR T-cell therapeutic armamentarium of relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:991092.
- [10] Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study [J]. *Lancet*, 2021, 398(10297):314-324.
- [11] Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, et al. Ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(6):1265-1274.
- [12] Sharma P, Goswami S, Raychaudhuri D, et al. Immune checkpoint therapy-current perspectives and future directions [J]. *Cell*, 2023, 186(8):1652-1669.
- [13] Wei J, Yang Y, Wang G, et al. Current landscape and future directions of bispecific antibodies in cancer immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1035276.
- [14] Labrijn AF, Janmaat ML, Reichert JM, et al. Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(8): 585-608.
- [15] Zhang Z, Luo F, Cao J, et al. Anticancer bispecific antibody R&D advances: a study focusing on research trend worldwide and in China [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):124.
- [16] Suurs FV, Lub de Hooge MN, de Vries EGE, et al. A review of bispecific antibodies and antibody constructs in oncology and clinical challenges [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 201:103-119.
- [17] FDA's Drug Information Soundcast in Clinical Oncology. Burst Edition: FDA approval of epkinly (epcoritamab-bysp) for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma and high-grade B-cell lymphoma [EB/OL]. (2023-06-21) [2023-10-12]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco-burst-edition-fda-approval-epkinly-epcoritamab-bysp-relapsed-or-refractory-diffuse-large-b#:~:text=On%20May%2019%2C%202023%2C%20the%20FDA%20granted%20accelerated,after%20two%20or%20more%20lines%20of%20systemic%20therapy>.
- [18] Brody J, Wahlin BE, Phillips TJ, et al. Epcoritamab (epco) with gemcitabine+oxaliplatin (GemOx) in patients (pts) with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) ineligible for autologous stem cell transplant (ASCT) induces high response rate even in pts failing CAR T therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl):S7527.

(下转第25页)