

免疫治疗在胃肠间质瘤中的研究现状和展望

孙祥飞 高晓东 沈坤堂

复旦大学附属中山医院普通外科, 上海 200032

通信作者: 沈坤堂, Email: shen.kuntang@zs-hospital.sh.cn

【摘要】 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的出现显著降低了胃肠间质瘤(GIST)患者的复发转移风险并延长了生存期,但耐药的发生常常不可避免。免疫治疗已经在多种实体肿瘤中被证明有效,但在GIST中的疗效尚不明确。免疫治疗的疗效取决于肿瘤微环境,肿瘤浸润免疫细胞和免疫检查点是肿瘤微环境的重要组成部分,它不仅参与调控局部肿瘤的免疫应答,还是免疫治疗的靶点,对其进行全面的分析可以了解肿瘤免疫逃逸的机制。本综述回顾相关文献,发现GIST患者有着丰富的肿瘤浸润免疫细胞,其在肿瘤的免疫监视和逃逸过程中发挥重要作用。虽然早期临床研究显示,患者对于免疫治疗具有良好的耐受性,但疗效却不如人愿。因此,如何筛选出GIST免疫治疗的获益人群、协调免疫治疗和TKI治疗的关系是下一步需要探索的关键问题。同时,基础研究和大量前瞻性临床试验的逐渐深入,将会为GIST中免疫治疗的应用提供更多的策略。

【关键词】 胃肠间质瘤; 肿瘤微环境; 免疫治疗

基金项目: 国家自然科学基金(81773080)

Research status and prospect of immunotherapy in gastrointestinal stromal tumors

Sun Xiangfei, Gao Xiaodong, Shen Kuntang

Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Shen Kuntang, Email: shen.kuntang@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Tyrosine kinase inhibitors (TKI) significantly reduce the risk of recurrence and metastasis and prolong survival in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST), but drug resistance is often inevitable. Immunotherapy has been proven effective in multiple solid tumors, but the efficacy in GIST is unclear. The efficacy of immunotherapy depends on the tumor microenvironment (TME). Tumor-infiltrating immune cells and immune checkpoints are important components of TME, which not only participate in the regulation of tumor immune response but are also the key target of immunotherapy. A comprehensive analysis of them can clarify the mechanism of tumor immune escape. This review found that there are abundant tumor-infiltrating immune cells in GIST, which play an important role in tumor immune surveillance and escape. Although early clinical studies have shown that patients with GIST have a good tolerance to immunotherapy, the curative effect is not satisfactory. Therefore, how to select the responders of immunotherapy and coordinate the relationship between immunotherapy and TKIs is the key issue to be explored. At the same time, the gradual deepening of basic research and large sample prospective clinical trials will certainly provide more strategies for the application of immunotherapy in GIST.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumor; Tumor micro-environment; Immunotherapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81773080)

甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate, IM)彻底改变了胃
肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)的治疗策

略,极大地改善了晚期GIST患者的临床预后,但约14%的
GIST患者对IM存在原发耐药,随着时间的推移,治疗初期

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220428-00188

收稿日期 2022-04-28 本文编辑 万晓梅

引用本文: 孙祥飞, 高晓东, 沈坤堂. 免疫治疗在胃肠间质瘤中的研究现状和展望[J]. 中华胃肠外科杂志, 2023, 26(1): 102-106. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220428-00188.



有效的患者也会发生继发性耐药^[1]。舒尼替尼(Sunitinib)、瑞戈非尼(Regorafenib)以及瑞派替尼(Ripretinib)仅能延长患者PFS 4~6个月,并伴有很多的不良反应^[2-4]。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)的耐药问题已经成为GIST治疗的难点,同时也是临床和基础科研的热点。近年来,免疫治疗已经在多种实体瘤中显示出临床获益^[5-7]。而GIST中免疫治疗的疗效尚未明确,本文将对GIST中免疫治疗的研究现状进行综述。

一、GIST的免疫微环境

免疫治疗的疗效取决于肿瘤微环境,而肿瘤浸润免疫细胞是肿瘤微环境的重要组成部分,不仅参与调控局部肿瘤的免疫应答,还是免疫治疗的靶点。

1. GIST中免疫细胞浸润情况:肿瘤浸润免疫细胞在肿瘤发生、发展中起着关键作用,显著影响患者的临床结局。对其进行全面的分析可以阐明癌症免疫逃逸的机制,为开发新的治疗策略提供机会。现有研究结果显示,GIST具有大量肿瘤浸润免疫细胞,主要为巨噬细胞和T细胞,还有少量的B细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)和树突状细胞(dendritic cell, DC)^[8]。

肿瘤相关巨噬细胞是一类重要的免疫细胞,可在特定的微环境中分化成功能不同的亚型(M1或M2型)。GIST中肿瘤相关巨噬细胞主要为与调节性T细胞相关的M2型,并且在转移性肿瘤中M2巨噬细胞的数量是原发性肿瘤的2倍^[9]。CD68+巨噬细胞数量与肿瘤大小和转移呈负相关,与肿瘤复发风险和预后正相关^[10]。此外,IM可以诱导肿瘤相关巨噬细胞分泌抗炎因子IL-10,分化为M2型^[9]。

肿瘤浸润T细胞(tumor infiltrating T cell, TIL-T)在免疫监视中扮演重要角色。主要包括3种亚型:细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)、辅助性T细胞(T-helper cell, Th)和调节性T细胞(T regulatory cell, T-reg)。有研究发现,GIST转移灶中CD3+ T细胞数量高于原发病灶,高复发风险肿瘤高于低复发风险肿瘤^[11]。肿瘤浸润CD8+T细胞不仅与GIST的大小和核分裂象呈负相关,还与GIST患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)呈正相关^[10]。此外,与KIT突变的GIST相比,PDGFRA突变的GIST具有更多的T细胞,并且具有更强的肿瘤杀伤能力^[12]。Sun等^[13]进一步证实,在PDGFRA基因突变的GIST患者中,CD8+T细胞浸润数量与D842V突变和点突变呈正相关。Balachandran等^[14]的研究表明,IM通过灭活吡哆胺2,3-双加氧酶(Indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO)激活CD8+T细胞和诱导T-reg凋亡来增强抗肿瘤效果。

肿瘤浸润自然杀伤细胞(tumor infiltrating natural killer cell, TINK)是早期参与抗肿瘤的重要免疫细胞,是机体抗肿瘤免疫的第一道防线。TINK与GIST的危险度分级和基因突变类型有关^[15]。有研究分析了GIST患者血液中NKp30亚型对IM临床疗效的预测价值,发现IM可以促进NK细胞的激活并产生干扰素- γ ,而NKp30亚型的相对表达和比例较高的患者在接受IM治疗时具有更好的预后^[16]。

通过以上研究可以发现,GIST中存在丰富的肿瘤浸润免疫细胞,不仅与肿瘤的临床病理特征和预后具有相关性,还在IM抗肿瘤时发挥协同作用,可作为免疫治疗的新靶点。但仍有部分免疫细胞亚型的作用尚未明确,有待进一步研究证实。

2. 免疫检查点:主要的免疫检查点包括程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1, PD-1)及其配体程序性细胞死亡蛋白配体-1(programmed cell death protein ligand-1, PD-L1)、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、T细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(T cell immunoglobulin mucin-3, Tim-3)及其配体半乳糖凝集素-9(Galectin-9, Gal-9)、淋巴细胞活化基因-3(lymphocyte activation gene-3, LAG-3)等。

PD-L1在多种肿瘤类型中表达上调,当PD-1与其配体PD-L1结合时,活化的免疫细胞被抑制,肿瘤发生免疫逃逸^[17]。PD-1和PD-L1抑制剂则可以抑制两者的结合,避免肿瘤发生免疫逃逸,从而杀伤肿瘤^[18]。一项对139例未经IM治疗的原发GIST的mRNA表达数据进行分析发现,PD-L1在GIST间的表达具有异质性,低危和无复发转移的样本中表达更高^[19]。Sun等^[20]对545例原发GIST的免疫组化分析发现,PD-L1高表达率为48.5%,并且在较小的肿瘤中PD-L1表达更高,上皮样和混合细胞型肿瘤中PD-L1的表达较梭形细胞型肿瘤高。PD-L1的表达与基因突变类型之间也存在相关性。与KIT突变型GIST相比,PDGFRA突变型GIST表达多种趋化因子(如CXCL14),而且趋化因子的增加与PD-L1表达的增加具有强烈的相关性^[12]。通过对IM治疗前后GIST基因表达谱的分析发现,GIST中PD-L1与CD8+T细胞存在共表达,IM可能通过抑制KIT和PDGFRA下调PD-L1的表达,从而抵消GIST的免疫抑制^[21]。GIST小鼠模型中的浸润性T细胞高表达PD-1,虽然PD-1或PD-L1抑制剂单独使用时没有抗肿瘤作用,但可以增加IM的疗效。其机制可能是通过降低IDO表达增强CD8+T细胞的杀伤功能,通过PI3K-Akt-mTOR信号通路降低GIST中CD8+T细胞的凋亡率^[22-23]。

CTLA-4是表达在T淋巴细胞表面上的一种受体,与DC或APC上表达的B7-1(CD80)和B7-2(CD86)相互作用,可以通过抑制T细胞的活性参与免疫反应的负调节^[24]。伊匹单抗(ipilimumab)是一种抗CTLA-4单克隆抗体,可以与T淋巴细胞表达的CTLA-4结合,并阻断其与CTLA-4配体的相互作用,达到增强肿瘤免疫应答的效果。在GIST小鼠模型中,与单独用药相比,使用IM联合CTLA-4抑制剂可以显著缩小肿瘤的体积,其机制可能是通过增加CD8+T细胞产生IFN- γ 从而发挥抗肿瘤作用^[14]。

Tim-3表达于T细胞、NK细胞、DC和单核细胞表面,是TIM家族的一种受体。Gal-9作为其配体表达于肿瘤细胞表面,与TIM-3免疫球蛋白特异性的识别,抑制T细胞的增殖和功能,从而抑制肿瘤免疫。这种负性调节免疫作用可作为多种肿瘤的免疫治疗靶点^[25]。在一项关于19例GIST患

者的免疫组织化学研究中,发现 75% 的 GIST 患者表达 TIM-3,68% 的 GIST 患者表达 Gal-9^[26]。提示 TIM3 或 Gal-9 可能参与了 GIST 肿瘤的免疫抑制机制,阻断该通路有可能成为 GIST 免疫治疗的新策略。

LAG-3 和 CD4 是同源蛋白,与 MHC II 类分子具有更高的亲和力,主要表达在活化的 T 细胞、B 细胞、NK 细胞和浆细胞样树突状细胞(plasma cytoid dendritic cell, pDC)。LAG-3 通过选择性地上调 T-reg 细胞负性调控肿瘤免疫^[27]。有研究用流式细胞仪分析了 85 例 GIST 患者免疫检查点分子的表达,发现肿瘤浸润 T 细胞上 TIM-3 和 LAG-3 表达均明显增加^[22]。

以上临床前研究结果表明,在 GIST 中免疫检查点不仅可以作为预测复发生存风险的生物标志物,还可以作为治疗靶点改善目前的治疗方法。

3. 其他免疫治疗靶点探索: CD40 (clusters of differentiation 40) 是 TNF 受体超家族蛋白,广泛表达在诸如 DC、B 细胞和单核细胞等抗原递呈细胞(antigen-presenting cell, APC)上,和其配体 CD154(又称 CD40L)结合后激活 APC 细胞诱导一系列下游信号通路,介导广泛的免疫及炎症反应。50 例 GIST 标本的流式细胞术分析结果显示,CD40 在肿瘤相关巨噬细胞和肿瘤细胞上均有表达,并在 IM 作用后表达下调。虽然 CD40 抑制对 GIST 细胞无直接作用,但在外显子 11 突变的 GIST 小鼠模型中,IM+CD40 拮抗剂可激活肿瘤相关巨噬细胞且动员骨髓单核细胞进入肿瘤细胞,产生更多肿瘤坏死因子,激活 NF- κ B 信号通路抑制肿瘤生长^[28]。这些研究结果为 CD40 抑制剂联合 TKI 治疗 GIST 提供了理论基础。

SR1 是一种抗 *KIT* 的单克隆抗体,在体内和体外均可以抑制 GIST 的增殖,并且对 IM 耐药的 GIST 具有相同的抑制作用。其机制可能是诱导 *KIT* 下调抑制 GIST 生长。此外,SR1 治疗还可以增强巨噬细胞对 GIST 细胞的吞噬作用,表明 SR1 治疗可能增强免疫细胞介导的肿瘤抑制^[29]。人源化的抗 *KIT* 抗体 LOP628 不仅在 GIST 的小鼠模型中显示出肿瘤抑制作用,而且在 IM 耐药的 GIST 动物模型中也显示了优越的疗效和良好的耐受性^[30]。

肿瘤睾丸抗原通常被认为在人类生殖系统中表达,不过最新研究发现其在黑色素瘤、膀胱癌、肺癌和肝癌中也均有表达,且可以作为肿瘤疫苗的治疗靶标。既往研究发现,肿瘤睾丸抗原的表达与肿瘤危险度分级和复发风险有显著的正相关,可以作为 GIST 预后的标志物^[31]。此外,在肿瘤睾丸抗原阳性的 GIST 中,肿瘤对 IM 的反应更差,提示肿瘤睾丸抗原可以作为 GIST 免疫治疗的潜在靶点^[32]。

嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法是通过基因工程技术获得针对特异性肿瘤抗原的 T 细胞,从而对肿瘤细胞进行特异识别达到杀伤肿瘤的作用,是一种非常有前景的精准靶向疗法。Katz 等^[33]构建了具有抗 *KIT* 活性的 CAR-T 细胞,发现其能够结合 GIST,产生干扰素- γ 达到杀伤肿瘤的作用,并且在耐药的 GIST 中

也发挥同样的抑制作用。此外,在小鼠模型中也证实了注射抗 *KIT* 的 CAR-T 细胞导致肿瘤生长显著减少。因此,CAR-T 疗法可能是 GIST 潜在的免疫治疗方法。

二、免疫治疗相关临床试验

1. 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI): ICI 是针对免疫检查点为靶向的一种药物。一项多中心的二期临床试验使用 PD-1 抑制剂联合规律环磷酰胺化疗,总共纳入 50 例晚期肉瘤患者,其中 10 例晚期 GIST 患者中只有 1 例在 6 个月时未发生进展^[34]。另一项一期临床试验总共纳入了 10 例晚期 GIST 患者,发现使用伊匹单抗(Ipilimumab)联合 IM 治疗后,仅有 1 例野生型患者肿瘤缩小了 68%^[35]。上述两项研究显示,免疫治疗的疗效不太理想,可能是由于选择药物和入组人群的原因。现有的研究提示,野生型 GIST 中免疫细胞的浸润显著,说明野生型 GIST 可能是免疫治疗的潜在获益人群^[20]。而使用 Ipilimumab 联合达沙替尼(Dasatinib)治疗 20 例晚期 GIST 的临床试验中,最终可评估疗效(Choi 标准)的 13 例患者中 7 例部分缓解(partial response, PR)、3 例疾病稳定(stable disease, SD)和 3 例疾病进展(progressive disease, PD)^[36]。这表明免疫治疗联合 Dasatinib 可能有更好的疗效。

PD-1 和 CTLA-4 通过不同的机制抑制 T 细胞活化^[37]。一项二期临床研究纳入了 36 例 IM 耐药的晚期或转移性 GIST 患者,其中 19 例进行 Nivolumab 治疗的患者中 10 例达到 SD,临床获益率(clinical benefit rate, CBR)为 52.6%,中位 PFS 为 11.7 周。16 例进行 Nivolumab + Ipilimumab 患者中,1 例患者完全缓解(complete response, CR),4 例患者 SD, CBR 为 31.3%,中位 PFS 为 8.3 周^[38]。这表明对于耐药的 GIST,使用 PD-1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂也是一种有效的 GIST 免疫治疗方法。

2. 聚乙二醇干扰素 α -2b (Peginterferon alfa-2b, PEG-IFN- α -2b): 细胞因子疗法可以改变免疫系统的平衡,有利于增强免疫监视。一项 IM 与 PEG-IFN- α -2b 联合治疗 III~IV 期 GIST 的临床试验发现,联合治疗可以诱导显著的 Th1 反应和 NK 细胞激活,并且在 GIST 中显示出一定的临床疗效。研究共纳入 8 例患者,中位随访 3.6 年,1 例患者在缓解期死于其他疾病,剩余 7 例可评估患者中有 6 例 PR 或 CR,1 例患者 SD;生存分析显示,联合治疗可以明显延长患者 PFS^[39]。联合治疗在 GIST 患者中显示出的高反应率,不良反应少以及 PFS 延长,有进入下一阶段临床试验的潜力。

3. 生长抑素受体家族(somatostatin receptor, SSTR): SSTR 是一类 G 蛋白偶联受体家族,可以通过 cAMP、PTP 和 MAPK 信号通路,介导生长抑素及其类似物在抑制肿瘤细胞增生过程中发挥重要的作用。有研究收集了 453 例 GIST 标本,发现 SSTR1 和 SSTR2 呈高阳性比例(81.9% 和 87.6%),而 SSTR3、SSTR4 和 SSTR5 的阳性表达率分别为 56.1%、8.8% 和 47.2%。并且 SSTR2 和 SSTR5 阴性表达与 PFS 降低相关,SSTR2 是一种新的 GIST 独立预后标志物^[40]。一项正在进行的一期临床试验(NCT03411915)设计了一种

同时结合 CD3 和 SSTR2 的双特异性抗体,可以进一步加强细胞毒性 T 淋巴细胞的作用,预测试验至 2022 年 6 月。

综上所述,国内外相关细胞、动物实验已经证实,GIST 患者具有丰富的肿瘤浸润免疫细胞,其在肿瘤的进展和 IM 的抗肿瘤作用中发挥关键作用,揭示了 GIST 免疫治疗的可行性。虽然早期临床研究显示,患者具有良好的耐受性,可疗效不如人愿。因此,如何筛选出免疫治疗的获益人群、协调免疫治疗和 TKI 治疗的关系是需要下一步探索的关键问题。同时,基础研究以和大样本前瞻性临床试验的逐渐深入,一定会为 GIST 中免疫治疗的应用提供更多的策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Cioffi A, Maki RG. GI stromal tumors: 15 years of lessons from a rare cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(16): 1849-1854. DOI:10.1200/JCO.2014.59.7344.
- [2] Dekker T. Ripretinib for advanced gastrointestinal stromal tumours[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(9): e414. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30438-1.
- [3] Rizzo A, Nannini M, Novelli M, et al. Dose reduction and discontinuation of standard-dose regorafenib associated with adverse drug events in cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920936932. DOI: 10.1177/1758835920936932.
- [4] Mazzocca A, Napolitano A, Silletta M, et al. New frontiers in the medical management of gastrointestinal stromal tumours[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11: 1758835919841946. DOI: 10.1177/1758835919841946.
- [5] Shi Y, Duan J, Guan Q, et al. Effectivity and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors for different level of PD-L1-positive, advanced NSCLC: a meta-analysis of 4939 patients from randomized controlled trials[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106452. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106452.
- [6] Koshkin VS, Barata PC, Zhang T, et al. Clinical activity of nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 9. DOI: 10.1186/s40425-018-0319-9.
- [7] Stenehjem DD, Tran D, Nkrumah MA, et al. PD1/PDL1 inhibitors for the treatment of advanced urothelial bladder cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 5973-5989. DOI: 10.2147/OTT.S135157.
- [8] Wang J, Ren H, Wu W, et al. Immune Infiltration, Cancer Stemness, and Targeted Therapy in Gastrointestinal Stromal Tumor[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 691713. DOI: 10.3389/fimmu.2021.691713.
- [9] van Dongen M, Savage ND, Jordanova ES, et al. Anti-inflammatory M2 type macrophages characterize metastasized and tyrosine kinase inhibitor-treated gastrointestinal stromal tumors[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(4): 899-909. DOI: 10.1002/ijc.25113.
- [10] Tan Y, Trent J C, Wilky B A, et al. Current status of immunotherapy for gastrointestinal stromal tumor[J]. *Cancer Gene Ther*, 2017, 24(3): 130-133. DOI: 10.1038/cgt.2016.58.
- [11] Cameron S, Gieselmann M, Blaschke M, et al. Immune cells in primary and metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(7): 3563-3579.
- [12] Vitiello G A, Bowler T G, Liu M, et al. Differential immune profiles distinguish the mutational subtypes of gastrointestinal stromal tumor[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(5): 1863-1877. DOI: 10.1172/JCI124108.
- [13] Sun X, Sun J, Yuan W, et al. Immune cell infiltration and the expression of PD-1 and PD-L1 in primary PDGFRA-mutant gastrointestinal stromal tumors[J]. *J Gastrointest Surg*, 2021, 25(8): 2091-2100. DOI: 10.1007/s11605-020-04860-8.
- [14] Balachandran VP, Cavnar MJ, Zeng S, et al. Imatinib potentiates antitumor T cell responses in gastrointestinal stromal tumor through the inhibition of Ido[J]. *Nat Med*, 2011, 17(9): 1094-1100. DOI: 10.1038/nm.2438.
- [15] Rusakiewicz S, Semeraro M, Sarabi M, et al. Immune infiltrates are prognostic factors in localized gastrointestinal stromal tumors[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(12): 3499-3510. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0371.
- [16] Rusakiewicz S, Perier A, Semeraro M, et al. NKp30 isoforms and NKp30 ligands are predictive biomarkers of response to imatinib mesylate in metastatic GIST patients [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(1): e1137418. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1137418.
- [17] Ahmadzadeh M, Johnson LA, Heemskerk B, et al. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired[J]. *Blood*, 2009, 114(8): 1537-1544. DOI: 10.1182/blood-2008-12-195792.
- [18] Salmaninejad A, Valilou SF, Shabgah AG, et al. PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 16824-16837. DOI: 10.1002/jcp.28358.
- [19] Bertucci F, Finetti P, Mamessier E, et al. PDL1 expression is an independent prognostic factor in localized GIST[J]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(5): e1002729. DOI: 10.1080/2162402X.2014.1002729.
- [20] Sun X, Shu P, Fang Y, et al. Clinical and prognostic significance of tumor-infiltrating CD8+ T cells and PD-L1 expression in primary gastrointestinal stromal tumors [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 789915. DOI: 10.3389/fonc.2021.789915.
- [21] Pantaleo MA, Tarantino G, Agostinelli C, et al. Immune microenvironment profiling of gastrointestinal stromal tumors (GIST) shows gene expression patterns associated to immune checkpoint inhibitors response[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(9): e1617588. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1617588.
- [22] Seifert AM, Zeng S, Zhang JQ, et al. PD-1/PD-L1 blockade enhances T-cell activity and antitumor efficacy of Imatinib in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(2): 454-465. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1163.
- [23] Zhao R, Song Y, Wang Y, et al. PD-1/PD-L1 blockade rescue exhausted CD8+ T cells in gastrointestinal stromal tumours via the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(3): e12571. DOI: 10.1111/cpr.12571.
- [24] Yao S, Zhu Y, Zhu G, et al. B7-h2 is a costimulatory ligand for CD28 in human[J]. *Immunity*, 2011, 34(5): 729-740. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.03.014.
- [25] da Silva IP, Gallois A, Jimenez-Baranda S, et al. Reversal of NK-cell exhaustion in advanced melanoma by Tim-3

- blockade[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(5): 410-422. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0171.
- [26] Komita H, Koido S, Hayashi K, et al. Expression of immune checkpoint molecules of T cell immunoglobulin and mucin protein 3/galectin-9 for NK cell suppression in human gastrointestinal stromal tumors[J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(4):2099-2105. DOI:10.3892/or.2015.4149.
- [27] Andrews LP, Yano H, Vignali D. Inhibitory receptors and ligands beyond PD-1, PD-L1 and CTLA-4: breakthroughs or backups[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(11): 1425-1434. DOI:10.1038/s41590-019-0512-0.
- [28] Zhang JQ, Zeng S, Vitiello GA, et al. Macrophages and CD8(+) T cells mediate the antitumor efficacy of combined CD40 ligation and imatinib therapy in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(4): 434-447. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-17-0345.
- [29] Edris B, Willingham SB, Weiskopf K, et al. Anti-KIT monoclonal antibody inhibits imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor growth[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(9):3501-3506. DOI:10.1073/pnas.1222893110.
- [30] Abrams T, Connor A, Fanton C, et al. Preclinical antitumor activity of a novel anti-c-KIT antibody-Drug conjugate against mutant and wild-type c-KIT-positive solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(17): 4297-4308. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3795.
- [31] Ghadban T, Perez DR, Vashist YK, et al. Expression of cancer testis antigens CT10 (MAGE-C2) and GAGE in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(10):1307-1312. DOI:10.1016/j.ejso.2014.03.011.
- [32] Perez D, Hauswirth F, Jäger D, et al. Protein expression of cancer testis antigens predicts tumor recurrence and treatment response to imatinib in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(12):2947-2952. DOI: 10.1002/ijc.25836.
- [33] Katz SC, Burga RA, Naheed S, et al. Anti-KIT designer T cells for the treatment of gastrointestinal stromal tumor[J]. *J Transl Med*, 2013, 11:46. DOI:10.1186/1479-5876-11-46.
- [34] Toulmonde M, Penel N, Adam J, et al. Use of PD-1 targeting, macrophage infiltration, and IDO pathway activation in sarcomas: a phase 2 clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(1):93-97. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.1617.
- [35] Reilley MJ, Bailey A, Subbiah V, et al. Phase I clinical trial of combination imatinib and ipilimumab in patients with advanced malignancies[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5: 35. DOI:10.1186/s40425-017-0238-1.
- [36] D'Angelo SP, Shoushtari AN, Keohan ML, et al. Combined KIT and CTLA-4 blockade in patients with refractory GIST and other advanced sarcomas: a phase Ib study of dasatinib plus ipilimumab[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12): 2972-2980. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-2349.
- [37] Wei SC, Levine JH, Cogdill AP, et al. Distinct cellular mechanisms underlie anti-CTLA-4 and anti-PD-1 checkpoint blockade[J]. *Cell*, 2017, 170(6): 1120-1133. DOI:10.1016/j.cell.2017.07.024.
- [38] Singh AS, Hecht JR, Rosen L, et al. A randomized phase II study of nivolumab monotherapy or nivolumab combined with ipilimumab in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(1):84-94. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-0878.
- [39] Chen LL, Chen X, Choi H, et al. Exploiting antitumor immunity to overcome relapse and improve remission duration[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(7): 1113-1124. DOI:10.1007/s00262-011-1185-1.
- [40] Zhao WY, Zhuang C, Xu J, et al. Somatostatin receptors in gastrointestinal stromal tumors: new prognostic biomarker and potential therapeutic strategy[J]. *Am J Transl Res*, 2014, 6(6):831-840.