

树突状细胞在头颈部鳞癌及其治疗中的研究进展



张馨元^{1, 2, 3, 4, 5}, 蔡志刚^{1, 2, 3, 4, 5}, 谢 尚^{1, 2, 3, 4, 5}

1. 北京大学口腔医学院 (北京 100081)
2. 北京大学口腔医院口腔颌面外科 (北京 100081)
3. 国家口腔疾病临床医学研究中心 (北京 100081)
4. 口腔数字化医疗技术和材料国家工程实验室 (北京 100081)
5. 口腔数字医学北京市重点实验室 (北京 100081)

【摘要】头颈部鳞癌是全球较常见恶性肿瘤之一。尽管采取手术、放疗和化疗相结合的综合治疗方式,其5年生存率仍然仅为55%~65%,且预后生活质量欠佳,临床上迫切需要研发新的治疗方法。随着人们对肿瘤免疫微环境的探索,各种免疫治疗相关的临床试验研究备受关注,其中包括树突状细胞的应用。树突状细胞作为抗原提呈细胞,在机体免疫与肿瘤的抗争过程中起着重要作用,与之相关的研究也已在多种恶性肿瘤的治疗中取得一定进展。本综述旨在介绍树突状细胞在头颈部鳞癌中的作用及治疗进展。

【关键词】头颈部鳞状细胞癌;肿瘤微环境;树突状细胞;免疫治疗

Research advances into the use of dendritic cells in head and neck squamous cell carcinoma therapy

Xin-Yuan ZHANG^{1,2,3,4,5}, Zhi-Gang CAI^{1,2,3,4,5}, Shang XIE^{1,2,3,4,5}

1. Peking University School of Stomatology, Beijing 100081, China
 2. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Peking University Hospital of Stomatology, Beijing 100081, China
 3. National Clinical Research Center for Oral Diseases, Beijing 100081, China
 4. National Engineering Laboratory for Digital and Material Technology of Stomatology, Beijing 100081, China
 5. Beijing Key Laboratory of Digital Stomatology, Beijing 100081, China
- Corresponding author: Shang XIE, E-mail: xs2013@hsc.pku.edu.cn

【Abstract】Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is one of the most common malignant tumors in the world. Current treatment involves a combination of surgery, radiotherapy and chemotherapy. However, novel therapy methods are urgently needed to improve its 5-years survival rate and poor prognosis. The exploration of the complex relationships within the tumor immune microenvironment has led to various clinical trials related to immunotherapy which have attracted much attention, including the

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202102006

基金项目: 国家自然科学基金(82002878); 北京大学口腔医院青年基金项目(YS020219)

通信作者: 谢尚, 博士, 主治医师, E-mail: xs2013@hsc.pku.edu.cn

application of dendritic cells. Dendritic cells are natural antigen-presenting cells that can stimulate anti-tumor immune responses. Encouraging work has been carried out using these cells as vaccines against some tumors. This review aims to introduce the progress in research into dendritic cell related therapy for HNSCC.

【Keywords】 Head and neck squamous cell carcinoma; Tumor microenvironment; Dendritic cells; Immunotherapy

头颈癌由各种上皮恶性肿瘤组成, 包括口腔癌、鼻咽癌及喉癌等, 其中绝大部分是鳞状细胞癌。头颈部鳞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 是全球较常见恶性肿瘤之一, 每年新发病例超过 55 万例, 死亡人数约为 38 万例^[1], 其不仅侵袭性强、致死率高, 还会给患者带来严重的面部畸形、语音、咀嚼和吞咽等功能障碍及社会心理问题。虽然 HNSCC 的外科根治技术、修复重建技术日趋成熟, 但其 5 年生存率近 20 年来无明显提高, 急需寻找新的治疗方案提高 HNSCC 患者的生存率和生活质量。免疫疗法和肿瘤疫苗在治疗 HNSCC 中的潜在价值正受到越来越多的关注。树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 作为抗原提呈细胞 (antigen presenting cells, APCs), 是目前发现的唯一能激活未致敏的初始型 T 细胞的 APCs, 不同的 DCs 亚群在接受不同的上游信号刺激后可启动并调控下游的免疫应答, 是机体免疫系统与肿瘤抗争的始动者^[2]。本文就目前 DCs 相关治疗在 HNSCC 中的研究进展进行综述, 为抗肿瘤免疫治疗提供参考。

1 树突状细胞

DCs 由 2011 年诺贝尔医学及生理学奖获得者加拿大科学家 Ralph M. Steinman 于 1973 年发现, 因其在成熟时伸出许多树突样突起而得名。DCs 起源于造血干细胞, 随后分化为常见的髓系祖细胞 (common myeloid progenitor, CMPs)^[3]。并在不同转录因子的刺激下分化为不同类型, 转录因子 Nur77 可驱动 CMPs 分化为单核细胞, 在炎症条件下, 单核细胞可进一步分化为单核细胞树突状细胞 (monocyte DCs, moDCs), 在没有 Nur77 的情况下, CMPs 将通过多个阶段分化为共同的树突状细胞前体细胞 (common dendritic cell progenitor, CDP), 传统的 1 型树突状细胞 (conventional dendritic cell 1, cDC1)、传统的

2 型树突状细胞 (conventional dendritic cell 2, cDC2) 和浆细胞样树突状细胞 (plasmacytoid dendritic cells, pDCs) 亚集均来源于 CDP^[4]。

DCs 是典型的 APCs, 主要位于外周和淋巴组织中, DCs 通过在稳定状态下诱导免疫耐受来维持体内稳态, 并且通过激活引流淋巴结的幼稚 T 细胞来做出独特的反应, 以响应先天性免疫被触发的信号^[5]。DCs 的表面可以表达主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) I / II 类分子等, 通过表达不同的模式识别受体集合, 不同的 DCs 亚群能够对一系列致病和危险刺激做出反应, 从而实现 DCs 的功能特化^[2]。DCs 通过特异性吞噬作用和非特异性微胞吞作用模式识别受体和病原性抗原, 将抗原加工成具有适当大小和序列的小肽, 以及将 MHC 肽呈递给 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞, 启动针对入侵微生物和异常宿主细胞的免疫反应^[6]。在抗肿瘤免疫反应中, DCs 与自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK 细胞) 之间的相互激活作用在针对癌症和感染的先天免疫反应中起着关键作用。DCs 将 NK 细胞募集到引流的淋巴结, 并以趋化因子受体 CXCR3 依赖的方式与它们相互作用, 活化的 NK 细胞可能离开淋巴结, 浸润肿瘤, 并杀死肿瘤中的癌细胞。活化的 CD2⁺NK 细胞亚群产生 IFN- γ , 诱导 DCs 成熟并刺激 T 细胞反应。此外, DCs 也在肿瘤微环境 (tumor immune microenvironment, TME) 中进行免疫监视, 是最重要的前哨细胞^[6]。因此, 目前医学界对调节 DCs 功能以提高肿瘤免疫治疗的关注度很高。针对癌症中的 DCs, 已经开发了许多策略, 例如通过免疫调节剂注射抗原, 动员和激活内源性 DCs, 以及产生基于 DCs 的疫苗。更好地了解 DCs 亚群的多样性和功能, 以及 TME 是如何塑造这些亚群的, 可能会改进癌症的治疗。

2 树突状细胞与肿瘤

DCs 是机体内部 T 细胞介导的癌症免疫应答中的关键细胞, DCs 或其前体在肿瘤中的作用是可以被招募到 TME 中, 后者可以分化为 DCs。在 TME 内, DCs 可以对不同的分子信号进行应答, 包括细胞死亡、无效激活和成功成熟。虽然未成熟的 DCs 缺乏启动 T 细胞对肿瘤反应的能力, 甚至可能诱导耐受, 但成熟的 DCs 可以迁移到肿瘤引流的淋巴结来启动 T 细胞反应, 将 T 细胞招募到 TME 中, 并产生免疫刺激细胞因子来调节 TME。肿瘤也可以抑制 DCs 介导的抗肿瘤免疫反应, 生物学上的异常表现主要有以下几种方式:

第一, DCs 前体分化异常导致数目减少。在 TME 中 FMS 样酪氨酸激酶 3 配体 (FLT3L) 的减少可减少前 DCs 的终末分化^[7], 肿瘤源性前列腺素和神经节苷脂均可影响 DCs 的原位和骨髓生成。

第二, DCs 成熟受到抑制导致功能异常。肿瘤可直接产生可溶性介质 IL-10、转化生长因子 β 、IL-6 或血管内皮生长因子干扰激活信号通路^[8]。肿瘤也可以间接影响 DCs 成熟, 如通过产生集落刺激因子 1 来招募抑制 DCs 成熟的肿瘤相关巨噬细胞。

第三, 直接影响 DCs 细胞的活性和功能。肿瘤可以损害 DCs 对肿瘤相关抗原 (tumor associated antigen, TAA) 的处理、呈递和交叉呈递, 促进半降解脂质的积累, 干扰 DCs 内的货物运输; 可以通过增加截断脂肪酸的积累和减少营养和氧气的可获得性来改变 DCs 新陈代谢, 从而损害其功能^[9]。外源性干扰素基因刺激物 (stimulator of interferon genes, STING) 通过两种信号途径趋化因子 CXCL1 / 2 和 I 型干扰素 (interferon, IFN) 募集并激活肿瘤中的 DCs, 从而触发抗肿瘤免疫应答^[10]。

第四, 表型改变诱发免疫耐受。肿瘤可通过减少 DCs 趋化因子如 CC-趋化因子配体 4 (CCL4) 的表达或阻止其他细胞 (如 NK 细胞) 产生趋化物质来阻断 DCs 的浸润, 并通过限制激活分子信号的释放来避免被 DCs 发现^[7]。

DCs 作为 TME 中的重要细胞之一, 处于上述异常状态时, 无法正确识别抗原, 也就无法为下游 T 细胞的激活提供信号。临床研究表明, 肿瘤免疫微环境中高水平成熟 DCs 肿瘤浸润是预后的

良性指标。DCs 的肿瘤浸润反映了宿主的免疫防御机制, 与更好的预后、更低的肿瘤复发率和更少的转移有关^[11]。在一些恶性肿瘤, 如肺癌、乳腺癌、结直肠癌和胃癌中都表现出这种情况^[12-15]。因此, DCs 参与抗肿瘤免疫可能表明这些细胞的行为与疾病进展直接相关, 了解 DCs 异常状态的原因, 理解其在健康和疾病中的作用以及研发有效的疫苗成为了目前的研究重点。

3 树突状细胞与头颈部鳞癌

近年有研究显示不同类型的 DCs 与机体抗肿瘤功能相关。有研究者发现在人乳头瘤病毒 (HPV) 相关的口咽鳞状细胞癌 (OPSCC) 肿瘤内 CD163+ 的 cDC2 在刺激肿瘤浸润性 T 细胞发挥其抗肿瘤作用中具有重要作用^[16]。HNSCC 的 TME 中 OX40+ 的 pDCs 具有独特的免疫刺激表型和溶细胞功能, 并可与常规 DCs 协同产生有效的肿瘤抗原特异性 CD8+ T 细胞反应能力来促进抗肿瘤免疫功能^[17]。

此外, 有部分研究集中讨论 HNSCC 肿瘤组织中 DCs 的表达与预后的关系。多篇文章报道, 头颈部肿瘤组织局部 DCs 浸润与患者的生存率、肿瘤复发及转移密切相关^[18-19]。DCs 的高表达是 HNSCC 良好预后的重要标志物, 发生远处转移的肿瘤组织内 DCs 浸润程度较未转移组明显减少^[18]。目前有大量针对 DCs 的标记蛋白, 如 S100、CD1a、CD83、CD207、CD208、CD80、CD11c、CD86 和 HLA-DR, 其中 CD1a 被认为是未成熟 DCs 的标志, 而 CD83 被认为是成熟 DCs 的标志, 在激活及成熟的 DCs 上表达。有研究发现口腔鳞癌肿瘤组织周围 CD1a+ 细胞的耗尽是一个独立的因素, 与总体生存和复发风险显著相关, 其中舌癌旁 CD1+ 细胞数量越多, 预后越好, 复发率越低, 生存率越高^[18]。此外, 微管蛋白聚合促进蛋白家族成员 3 (tubulin polymerization-promoting protein family member 3, TPPP3) 是一种可以介导微管动力学和稳定性的蛋白, 其在 HNSCC 中的低表达与预后密切相关。与 TPPP3 低表达密切相关的途径是“抗原加工和呈递”, TPPP3 的表达与 CD8+ T 细胞和 DCs 中的多个免疫标记密切相关^[20]。同时也有研究发现喉癌细胞间 DCs 浸润密度越高, 局部淋巴结转移越少, 癌周淋巴细胞反应越强, 由此可见, 喉癌细胞间的 DCs 在喉癌局部抗肿瘤反应中

起重要作用^[19]。综上所述,肿瘤组织中 DCs 的存在通常被认为是抗肿瘤免疫和患者预后的有利因素。

也有研究对 HNSCC 患者外周循环中的 DCs 进行了探讨。在一项涉及 36 名癌症患者和 28 名对照的研究中发现,尽管两组患者的总外周 DCs 水平相同,但 HNSCC 患者的 CD11c 表达亚群明显低于对照组,肿瘤切除后癌症患者的 CD11c 表达亚群水平恢复到正常水平,反映此亚型在肿瘤免疫中扮演重要角色,而且似乎受到肿瘤产物的抑制^[21]。但另一项研究发现,HNSCC 患者的外周血 DCs 总数显著减少,且细胞数量降低的水平与预后相关^[22]。两个研究均注意到未成熟 DCs 的增加与疾病进展相关。肿瘤切除后 3~4 周,未成熟的髓系来源 DCs 水平下降,再次提醒 DCs 对肿瘤具有直接作用。

到目前为止,以 DCs 为核心的 HNSCC 治疗方案仍未实现较大突破,这可能与 TME 中多种细胞和因子共同影响和调控 DCs 有关。但 DCs 仍是治疗性癌症疫苗较为优秀的候选者。DCs 疫苗的目的是诱导肿瘤特异性效应 T 细胞,这种 T 细胞可以特异性地减少肿瘤质量,并可诱导免疫记忆,以降低癌症复发的风险。为了充分利用 DCs 在癌症免疫治疗中的潜力,必须克服的障碍是对肿瘤的免疫耐受性,目前的研究主要集中在以下几个方向:

第一,DCs 的激活和动员。研究发现一些细胞因子、免疫刺激佐剂和阻断免疫抑制的药物可以促进 DCs 的活化和 T 细胞的启动。其中,粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)直接刺激 DCs 分化、活化和迁移^[1]。近期也有研究利用 TME 中 GM-CSF 与 DCs 的密切关系,对免疫抑制性的 TME 进行免疫学编程并创建免疫炎症的肿瘤表型以改善癌症的免疫反应^[23]。T-VEC 是一种表达人 GM-CSF 的单纯性疱疹病毒的减毒溶瘤株,在被证明能诱导抗肿瘤免疫反应并提高晚期黑色素瘤患者的存活率后,得到了美国 FDA 的批准^[24]。此外,使用经辐射的同种异体或自体肿瘤细胞表达 GM-CSF 已显示出临床前的成功^[25]。

第二,注射抗原以提高抗肿瘤免疫力。体内注射可由内源性 DCs 递呈(或交叉递呈)的 TAA 历来是一种备受关注的癌症免疫治疗方法^[26]。这类疫苗大多由 TAA 组成,以合成的短肽或长肽、

表达 TAA 的重组病毒或全肿瘤裂解物的形式递送。其中作为载体的病毒是编码 TAA 的 RNA 或 DNA 病毒,一般是重组、复制缺陷或减毒的病毒,其目的是通过感染原位修饰 DCs,但这种病毒的作用并不是特异性的。而临床批准的全肿瘤裂解物制剂方法包括次氯酸氧化、UVB 照射、冻融循环和高温^[27]。在新技术的推动下,为了进一步确保癌症特异性,来自突变蛋白的 TAA 成为了新疫苗的组成成分^[28]。它们在临床前模型中表现出显著的疗效,目前正在许多临床试验中进行测试^[29]。但 HNSCC 相关的研究较少。

第三,DCs 癌症疫苗。DCs 疫苗已广泛应用于癌症治疗中,迄今为止已完成 200 多项临床试验^[9]。此方法是将自体 DCs 分离或体外培养和扩增,然后进行离体操作装载肿瘤相关抗原,并将其重新注入患者体内,以激活相应的细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL),使机体获得抗肿瘤能力,这些研究主要在黑色素瘤、前列腺癌、胶质母细胞瘤或肾细胞癌患者中进行,并且证明了 DCs 疫苗诱导 NK 细胞、CD8+T 细胞抗癌药的临床安全性和有效性^[9]。

在一项 I 期临床试验中,招募 16 例经手术治疗的 HNSCC 患者,将患者单核细胞来源的 DCs 负载两种 HLA I 类 p53 多肽接种于腹股沟淋巴结中,两年无瘤存活率为 88%,未观察到 II-IV 级不良反应,这 16 名患者中有 11 名(69%)接种后 p53 特异性 T 细胞频率升高,其中 4 名患者检测到 IFN- γ 分泌,与预防接种值相比,调节性 T 细胞频率持续下降^[30]。研究表明 HNSCC 患者辅助性 p53 特异性疫苗接种是安全的。HNSCC 患者的 DCs 需要更强的成熟度,以刺激反向免疫抑制和改善疫苗效力。有学者发现 WT1 基因在 HNSCC 等多种癌症中常过表达,具有高度的免疫原性,且 WT1 肽疫苗的临床试验已被证明在多种恶性肿瘤中安全有效,进行 WT1 用于治疗 HNSCC 的靶抗原临床试验,并选择可激活 DCs 功能的 Toll 样受体-4(TLR-4)配体的 OK-432 作为佐剂联合常规化疗进行疫苗接种,评估其安全性和可行性^[31]。该研究纳入了 11 例转移性或复发性 HNSCC 患者,没有观察到与疫苗接种相关的严重不良事件,DCs 疫苗接种后有 5 例患者病情呈持续稳定状态,其他 6 例患者有疾病进展,中位无进展生存期和总生存期分别为 6.4 个月和

12.1 个月, 结果提示 DCs 疫苗接种可能增强 WTI 特异性免疫力^[31]。另有研究招募 16 名转移性鼻咽癌患者接种 DCs 疫苗, 共进行了 64 次疫苗注射, 其中 9 位完成了全部 5 次疫苗接种。所有患者均耐受治疗, 无明显副作用。9 名患者发生了轻度的非血液学毒性作用, 例如发烧、疲劳和皮疹等。在第 3 次接种疫苗时, 在 12 例患者中有 9 例 (75%) 对转导的 DCs 出现阳性反应产生了 Th1 特异性免疫应答^[32]。但目前 DCs 疫苗仍未取得很大成功, 主要障碍为肿瘤介导的免疫抑制和常用单核细胞衍生 DCs 的功能局限性^[33]。尽管当前报道的疫苗有效率较低, 不足以对肿瘤患者产生明显的治愈作用, 但是对 DCs 的进一步修饰, 或与其他免疫细胞疗法的联合都可能有助于提高未来的疗效。

4 结语

综上所述, DCs 是已知功能最强的 APCs, 能够激活原始 T 细胞, 并能在癌症中诱导相关的免疫反应。DCs 相关免疫治疗可以提高现有癌症疗法的疗效, 但最佳疫苗接种策略的发展仍然需要更好地了解 DCs 的生物学功能。比如, 虽然在 TME 中 DCs 常处于功能障碍或耐受性的状态, 但在这种情况下 DCs 是如何调节免疫系统, 不同的 DCs 亚群又是如何在癌症背景下导致独特的功能性免疫反应, 临床前研究的成果可能会促进 DCs 在临床试验中寻找更有效的治疗方法。随着肿瘤免疫研究的不断深入, DCs 疫苗接种以及相关联合疗法可能在延迟或预防手术后复发和转移方面产生明显效果。总之, 未来我们需要更多地了解如何以最佳方式利用具有特殊功能的特定 DCs 亚群来协调有效的抗癌免疫反应, 期待 DCs 疫苗等细胞免疫疗法取得新进展, 为 HNSCC 患者的治疗带来新的突破。

参考文献

- 1 GBD 2016 disease and injury incidence and prevalence collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *The Lancet*, 2017, 390(10100): 1211–1259. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2).
- 2 Macri C, Pang ES, Patton T, et al. Dendritic cell subsets[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 84: 11–21. DOI: [10.1016/j.semcdb.2017.12.009](https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.12.009).
- 3 Merad M, Sathe P, Helft J, et al. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting[J]. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 563–604. DOI: [10.1146/annurev-immunol-020711-074950](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074950).
- 4 Gardner A, Ruffell B. Dendritic cells and cancer immunity[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(12): 855–865. DOI: [10.1016/j.it.2016.09.006](https://doi.org/10.1016/j.it.2016.09.006).
- 5 Yin X, Chen S, Eisenbarth SC. Dendritic cell regulation of T helper cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021. DOI: [10.1146/annurev-immunol-101819-025146](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101819-025146).
- 6 Wang Y, Xiang Y, Xin VW, et al. Dendritic cell biology and its role in tumor immunotherapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 107. DOI: [10.1186/s13045-020-00939-6](https://doi.org/10.1186/s13045-020-00939-6).
- 7 Barry KC, Hsu J, Broz ML, et al. A natural killer–dendritic cell axis defines checkpoint therapy–responsive tumor microenvironments[J]. *Nat Med*, 2018, 24(8): 1178–1191. DOI: [10.1038/s41591-018-0085-8](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0085-8).
- 8 Tang M, Diao J, Gu H, et al. Toll–like receptor 2 activation promotes tumor dendritic cell dysfunction by regulating IL–6 and IL–10 receptor signaling[J]. *Cell Rep*, 2015, 13(12): 2851–2864. DOI: [10.1016/j.celrep.2015.11.053](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.11.053).
- 9 Wculek SK, Cueto FJ, Mujal AM, et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(1): 7–24. DOI: [10.1038/s41577-019-0210-z](https://doi.org/10.1038/s41577-019-0210-z).
- 10 Nagata M, Kosaka A, Yajima Y, et al. A critical role of STING–triggered tumor–migrating neutrophils for anti–tumor effect of intratumoral cGAMP treatment[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021. DOI: [10.1007/s00262-021-02864-0](https://doi.org/10.1007/s00262-021-02864-0).
- 11 Truxova I, Kasikova L, Hensler M, et al. Mature dendritic cells correlate with favorable immune infiltrate and improved prognosis in ovarian carcinoma patients[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 139. DOI: [10.1186/s40425-018-0446-3](https://doi.org/10.1186/s40425-018-0446-3).
- 12 Lee JM, Lee MH, Garon E, et al. Phase I trial of intratumoral injection of CCL21 gene–modified dendritic cells in lung cancer elicits tumor–specific immune responses and CD8(+) T–cell infiltration[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(16): 4556–4568. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-16-2821](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2821).
- 13 Ning Y, Shen K, Wu Q, et al. Tumor exosomes block

- dendritic cells maturation to decrease the T cell immune response[J]. *Immunol Lett*, 2018, 199: 36–43. DOI: [10.1016/j.imlet.2018.05.002](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.05.002).
- 14 Legitimo A, Consolini R, Failli A, et al. Dendritic cell defects in the colorectal cancer[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(11): 3224–3235. DOI: [10.4161/hv.29857](https://doi.org/10.4161/hv.29857).
- 15 Hubo M, Trinschek B, Kryczanowsky F, et al. Costimulatory molecules on immunogenic versus tolerogenic human dendritic cells[J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 82. DOI: [10.3389/fimmu.2013.00082](https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00082).
- 16 SSantegoets SJ, Duurland CL, Jordanova EJ, et al. CD163(+) cytokine-producing cDC2 stimulate intratumoral type 1 T cell responses in HPV16–induced oropharyngeal cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001053. DOI: [10.1136/jitc-2020-001053](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001053).
- 17 Poropatich K, Dominguez D, Chan WC, et al. OX40+ plasmacytoid dendritic cells in the tumor microenvironment promote antitumor immunity[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(7): 3528–3542. DOI: [10.1172/JCI131992](https://doi.org/10.1172/JCI131992).
- 18 Jardim JF, Gondak R, Galvis MM, et al. A decreased peritumoral CD1a+ cell number predicts a worse prognosis in oral squamous cell carcinoma[J]. *Histopathology*, 2018, 72(6): 905–913. DOI: [10.1111/his.13415](https://doi.org/10.1111/his.13415).
- 19 Costa NL, Goncalves AS, Martins AF, et al. Characterization of dendritic cells in lip and oral cavity squamous cell carcinoma[J]. *J Oral Pathol Med*, 2016, 45(6): 418–424. DOI: [10.1111/jop.12380](https://doi.org/10.1111/jop.12380).
- 20 Yang Z, Li X, Li J, et al. TPPP3 associated with prognosis and immune infiltrates in head and neck squamous carcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 3962146. DOI: [10.1155/2020/3962146](https://doi.org/10.1155/2020/3962146).
- 21 Hoffmann TK, Müller–Berghaus J, Ferris RL, et al. Alterations in the frequency of dendritic cell subsets in the peripheral circulation of patients with squamous cell carcinomas of the head and neck[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(6): 1787–1793. DOI: [10.1093/carcin/23.6.1089](https://doi.org/10.1093/carcin/23.6.1089).
- 22 Almand B, Resser JR, Lindman B, et al. Clinical significance of defective dendritic cell differentiation in cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(5): 1755–1766. DOI: [10.1159/000007283](https://doi.org/10.1159/000007283).
- 23 Yu X, Liu W, Chen S, et al. Immunologically programming the tumor microenvironment induces the pattern recognition receptor NLRC4–dependent antitumor immunity[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(1): e001595. DOI: [10.1136/jitc-2020-001595](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001595).
- 24 Bommareddy PK, Patel A, Hossain S, et al. Talimogene laherparepvec (T–VEC) and other oncolytic viruses for the treatment of melanoma[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2017, 18(1): 1–15. DOI: [10.1007/s40257-016-0238-9](https://doi.org/10.1007/s40257-016-0238-9).
- 25 Yan WL, Shen KY, Tien CY, et al. Recent progress in GM–CSF–based cancer immunotherapy[J]. *Immunotherapy*, 2017, 9(4): 347–360. DOI: [10.2217/imt-2016-0141](https://doi.org/10.2217/imt-2016-0141).
- 26 Finn OJ. Human tumor antigens yesterday, today, and tomorrow[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(5): 347–354. DOI: [10.1158/2326-6066.CIR-17-0112](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-17-0112).
- 27 Chiang CL, Coukos G, Kandalaft LE. Whole tumor antigen vaccines: where are we?[J]. *Vaccines (Basel)*, 2015, 3(2): 344–372. DOI: [10.3390/vaccines3020344](https://doi.org/10.3390/vaccines3020344).
- 28 Sahin U, Türeci Ö. Personalized vaccines for cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1355–1360. DOI: [10.1126/science.aar7112](https://doi.org/10.1126/science.aar7112).
- 29 Goyvaerts C, Breckpot K. The journey of in vivo virus engineered dendritic cells from bench to bedside: a bumpy road[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2052. DOI: [10.3389/fimmu.2018.02052](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02052).
- 30 Sehuler PJ, Harasymczuk M, Visus C, et al. Phase I dendritic cell p53 peptide vaccine for head and neck cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(9): 2433–2444. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-13-2617](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2617).
- 31 Ogasawara M, Miyashita M, Yamagishi Y, et al. Phase I/II pilot study of wilms' tumor 1 peptide–pulsed dendritic cell vaccination combined with conventional chemotherapy in patients with head and neck cancer[J]. *Ther Apher Dial*, 2019, 23(3): 279–288. DOI: [10.1111/1744-9987.12831](https://doi.org/10.1111/1744-9987.12831).
- 32 Chia WK, Wang WW, Teo M, et al. A phase II study evaluating the safety and efficacy of an adenovirus–DeltaLMP1–LMP2 transduced dendritic cell vaccine in patients with advanced metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(4): 997–1005. DOI: [10.1093/annonc/mdr341](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr341).
- 33 Fu C, Zhou L, Mi QS, et al. DC–based vaccines for cancer immunotherapy[J]. *Vaccines (Basel)*, 2020, 8(4): 706. DOI: [10.3390/vaccines8040706](https://doi.org/10.3390/vaccines8040706).

收稿日期: 2021 年 02 月 08 日 修回日期: 2021 年 03 月 20 日
本文编辑: 李 阳 曹 越