

• 专家论坛 •



高静,副研究员,副教授,硕士研究生导师。现任职于北京肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所消化肿瘤内科。研究方向为消化道肿瘤的基础与转化。入选医管局“青苗”人才计划及北京市卫生系统高层次卫生技术人才学科骨干。作为主要骨干参与十余项国家(国自然、973子课题、863子课题)、省部级(北京市科委)研究课题,主持国家自然科学基金课题1项。发表SCI论文20余篇。

EBV相关性胃癌罕见p53基因突变的可能机制与意义

李北芳 高静

摘要 2014年癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas,TCGA)首次将胃癌从分子水平分为四型,其中EB病毒(Epstein-Barr virus,EBV)感染型即EBV相关性胃癌(EBV-associated gastric cancer,EBVaGC)患者,可能是免疫治疗的适宜群体。在包括胃癌在内的大部分肿瘤中p53基因突变率最高,但在EBVaGC中p53基因突变率却远低于EBV阴性胃癌(EBV-negative gastric cancer,EBVnGC)。可能机制为:EBV感染是EBVaGC形成的早期事件;野生型p53蛋白与病毒即刻早期蛋白BZLF1(Z)相互作用,维持EBV潜伏感染状态和早期复制;病毒复制后期,野生型p53蛋白可在病毒产物的作用下通过泛素化等途径被降解,以上或可表明p53基因野生型对EBVaGC形成的重要性。而EBV感染诱导炎症反应,肿瘤组织中大量淋巴细胞浸润,基因组高突变率及PD-L1扩增的特征使其可能成为免疫治疗的适宜群体,也说明免疫微环境在肿瘤发生发展中的重要作用。而在EBVnGC中,多种因素导致p53基因突变率较高,使其失去正常的抑癌功能而导致肿瘤发生。本文就EBVaGC中罕见p53基因突变这一现象的可能机制进行综述。

关键词 EBV相关性胃癌 p53基因突变 野生型p53蛋白 泛素化 免疫微环境

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2017.11.026

Possible mechanism and significance of rare p53 mutation in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer

Beifang LI, Jing GAO

Correspondence to: Jing GAO; E-mail: gaojing_pumc@163.com

Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University Cancer Hospital and Institute, Beijing 100142, China

Abstract In 2014, The Cancer Genome Atlas firstly classified gastric cancer into four types according to genotype. Epstein-Barr virus (EBV) positive gastric cancer or EBV-associated gastric cancer (EBVaGC) is attracting attention because it is a possibly suitable group for immunotherapy. Among the mutations observed in tumors, such as gastric cancer, p53 mutations are the most frequent. In particular, it occurs more frequently in EBVaGC than in EBV-negative gastric cancer (EBVnGC). Meanwhile, EBV infection is considered as an early event of tumorigenesis. The interactions between wild-type p53 proteins and BZLF1 (Z) proteins are essential in maintaining the latent state of EBV infection and promoting early replication. In the latter stages of replication, wild-type p53 proteins are degraded through the ubiquitination of some viral molecules. These findings may indicate the importance of wild-type p53 genes in EBVaGC formation. Inflammatory responses induced by EBV infection, tumor with a large number of lymphocyte infiltration, genome high mutation, and PD-L1 amplification make it possible to become the appropriate group of immunotherapy, which also illustrate that the important role of immune microenvironment during tumor progression. In EBVnGC, extremely high levels of p53 mutation were observed because of several associated factors, and the p53 protein encoded by the mutant p53 gene lost its antitumor function after tumorigenesis. In this review, the possible mechanisms of rare p53 mutation in EBVaGC are summarized.

Keywords: EBV-associated gastric cancer (EBVaGC), p53 gene mutation, wild-type p53 protein, ubiquitination, immune microenvironment

作者单位:北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室(北京市100142)

通信作者:高静 gaojing_pumc@163.com

EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)是致瘤性DNA疱疹病毒,在胃癌中的研究较少,直到2014年癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)从分子水平将胃癌分成四型^[1],EBV相关性胃癌(EBV-associated gastric cancer, EBVaGC)作为其中一种分型,被认为可能是免疫治疗的合适群体而被广泛关注。随着胃癌分子分型的增多,本研究发现包括胃癌在内的大部分肿瘤中,突变率最高的p53基因在EBVaGC中突变率很低甚至无突变,本文就这一现象的可能机制进行综述。

1 EBVaGC 简介

1.1 EBV 及 EBVaGC 的发现

EBV 是大小约 170 kb 的双链 DNA 病毒,为人类疱疹病毒 4 型,于 1964 年首次在 Burkitt 淋巴瘤细胞系中被发现,感染后可引起多种恶性肿瘤如 Burkitt 淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、胃癌、肺癌等^[2]。病毒感染后主要处于潜伏期或裂解复制期,潜伏期主要产物有 6 种 EBV 核抗原(EBNA_s)、3 种 EBV 潜伏膜蛋白(LMP)、2 种 EBV 核糖核酸(EBER_s)和 BART_s。根据潜伏期的产物不同,EBV 相关肿瘤分为 3 种潜伏亚型,EBVaGC 即为潜伏 I 型或 II 型,表达 EBER_s、EBNA1 和 BART_s,部分患者可表达 LMP2A。裂解复制期表达即刻早期蛋白如 BZLF1(Z 蛋白)、早期蛋白和晚期蛋白,这些产物具有不同程度的致癌性。

1.2 EBVaGC 流行病学及临床特点

Tokunaga 等^[3]通过原位杂交技术发现胃癌细胞中存在大量 EBER_s,EBER_s 检测成为诊断 EBVaGC 的

金标准。EBVaGC 约占胃癌的 8% ~ 10%,流行病学数据显示 EBVaGC 具有独特的临床特点,主要与男性、近端胃癌、淋巴瘤样组织及较好的预后相关^[4]。

1.3 EBVaGC 组织病理学及分子生物学特点

EBV 主要感染淋巴细胞,感染胃上皮细胞的方式尚不明确,有研究认为是与 EBV 阳性淋巴细胞接触而感染。Song 等^[5]对 123 例 EBVaGC 患者进行研究,根据感染后宿主细胞免疫反应不同可分为淋巴上皮瘤样癌(lymphoepithelioma-like carcinoma, LE-LC)、克罗恩样淋巴细胞反应样癌(Crohn's-like lymphoid reaction, CLR)和传统胃腺癌 3 个组织学亚型,其中 LELC 约占 EBVaGC 的 43.1%,肿瘤组织中浸润大量 T 细胞及 NK 细胞,预后最好。有研究认为淋巴细胞浸润的程度预示着宿主抵抗肿瘤的免疫反应强度,或可基于此预测 EBVaGC 患者的预后^[6]。

TCGA 高通量研究结果表明 EBVaGC 具有 PD-L1/L2 和 JAK2 分子扩增、PIK3CA 基因高频率突变及基因组高甲基化等分子生物学特点,此外,p53 基因突变率在 EBVaGC 中远低于 EBV 阴性胃癌(EBV-negative gastric cancer, EBVnGC),在 EBV 感染率接近 100% 的鼻咽癌中也存在此现象^[7]。

2 EBVaGC 中 p53 基因突变率低

随着越来越多的胃癌高通量分子分型研究报道,不同来源背景的胃癌患者中均发现 EBVaGC 中 p53 基因突变率很低,甚至无突变,显著低于 EBVnGC 中 p53 基因突变率^[1,8-10](表 1)。

表 1 不同研究报道的胃癌中 EBV 阳性率及 EBVaGC 中 p53 基因突变率

Literature	Published year	Gastric cancer case	EBVaGC proportion (%)	p53 gene mutation rate		P
				EBVaGC (%)	EBVnGC (%)	
TCGA ^[1]	2014	205	11.22 (23/205)	0 (0/23)	51.10 (93/182)	0.001
ACRG ^[8]	2015	191	6.28 (12/191)	0 (0/12)	40.22 (72/179)	0.004
Kim HS, et al ^[9]	2016	438	3.42 (15/438)	14.3 (2/15)	60.60 (256/423)	0.001
Lee J, et al ^[10]	2012	237	24.47 (58/237)	1.72 (1/58)	5.59 (10/179)	0.303
Our group	Unpublished data	143	11.89 (17/143)	5.89 (1/17)	42.86 (54/126)	0.003

p53 基因突变与 p53 蛋白表达有一定相关性,在正常无 DNA 损伤信号的情况下,野生型 p53 蛋白的半衰期为 6 ~ 20 min,易被 MDM2 途径降解,因此组织中难以检测。p53 蛋白阳性表达有两种情况:1)野生型 p53 蛋白与病毒产物如 Z 蛋白结合使 p53 蛋白免受降解;2)突变型 p53 蛋白,由于其结构改变半衰期延长,不易被降解而聚积。上述两种 p53 蛋白都能被检测,但其表现形式有差异。EBVnGC 中染色较强且较

为均一,而在 EBVaGC 中 p53 蛋白染色较弱且异质性偏高,这可能与 p53 基因是否突变有关。在 EBVaGC 表浅组织中,多数 p53 蛋白阳性患者 p21 表达也为阳性,而在 EBVnGC 中,p53 阳性患者中未见 p21 阳性,可能原因是 p21 蛋白由野生型 p53 蛋白的过表达诱导生成^[11]。上述结果间接证明 EBVaGC 和 EBVnGC 中 p53 基因的不同状态。

3 p53 基因在 EBVaGC 中突变率低的可能机制

3.1 EBV感染可能是EBVaGC形成的早期事件

胃癌发生是由正常组织、肠上皮化生、异型增生到恶性转化的一系列过程。有研究表明在正常组织和肠化生组织中检测不到病毒EBERs,而在异型增生和恶性转化组织中可检测到,这说明EBV可能参与了组织从肠化生到异型增生的过程^[12]。也有研究表明EBVaGC是由病毒感染的细胞单克隆增殖而成^[13],病毒在肿瘤细胞中呈均一分布,这也提示EBV感染是肿瘤形成的早期事件,感染细胞在后期过程中发生恶性转化。

3.2 野生型p53蛋白参与病毒潜伏感染和早期复制

3.2.1 野生型p53蛋白维持EBVaGC潜伏感染状态 EBV感染人体后90%为潜伏状态,在某些因素如组蛋白去乙酰化酶(HDAC)作用下病毒可被激活进入裂解复制期。即刻早期基因BZLF1编码的Z蛋白是病毒从潜伏期进入裂解复制期的关键蛋白。Z蛋白包括羧基端、DNA结合区和氨基端(螺旋二聚化结构的转录激活区),而p53蛋白包括羧基端(引物聚合区)、DNA结合区和氨基端(转录激活区),研究表明只有当Z蛋白的氨基端螺旋二聚化结构与野生型p53蛋白的羧基端结合才能抑制彼此的转录激活而阻断Z蛋白介导的复制期转化^[14]。因此在病毒感染早期野生型p53蛋白的表达有利于维持病毒潜伏状态。有研究表明,编码p53蛋白羧基端的基因片段自然突变率相对较低,这也补充说明了EBVaGC中p53基因突变率较低的原因^[15]。

3.2.2 野生型p53蛋白启动病毒早期复制 即刻早期基因BZLF1激活Z蛋白表达是启动病毒复制进而

致癌的关键步骤,Z蛋白和p53蛋白均具有反式激活功能,两者既可相互抑制又可相互促进。在病毒复制早期病毒产物较少时,野生型p53蛋白主要处于低磷酸化及对病毒沉默的未激活状态,此时Z蛋白具有促进p53蛋白与其靶基因启动子结合进而增强转录的作用,导致p53蛋白和Z蛋白的含量均增加,可见在病毒复制早期,野生型p53蛋白表达量随病毒复制的增加而增加,Z蛋白对其表现为正反馈调节^[16]。

有研究表明,在p53基因敲除的鼻咽癌细胞系中诱导病毒复制未发现Z蛋白表达,而转染BZLF1基因却可使内源性Z蛋白表达增加,这也说明p53蛋白或许只是对病毒裂解复制期的启动环节至关重要,而一旦Z蛋白使病毒进入复制期,便不再受p53蛋白缺失的影响^[17]。

3.3 野生型p53蛋白在复制中晚期可被降解

3.3.1 野生型p53蛋白MDM2非依赖性途径降解 在病毒复制早期,野生型p53蛋白的过表达促进病毒基因组的复制,但在复制中晚期其作用并不相同。当复制中晚期病毒DNA大量合成时,宿主将识别外来基因而激活ATM依赖的DNA损伤通路,使具有抑癌作用的p53蛋白磷酸化急剧增加,MDM2与磷酸化的p53蛋白结合减弱而使其免受降解,野生型p53蛋白表达的增加和激活使细胞处于G₁期阻滞,这将干扰EBV复制^[18],进而激活病毒Z蛋白介导的MDM2非依赖性降解途径-Z蛋白相关性ECS复合体可募集野生型p53蛋白而将其泛素化降解,使细胞处于类似于“S期”的微环境中,获得病毒复制所必需的物质(图1)。

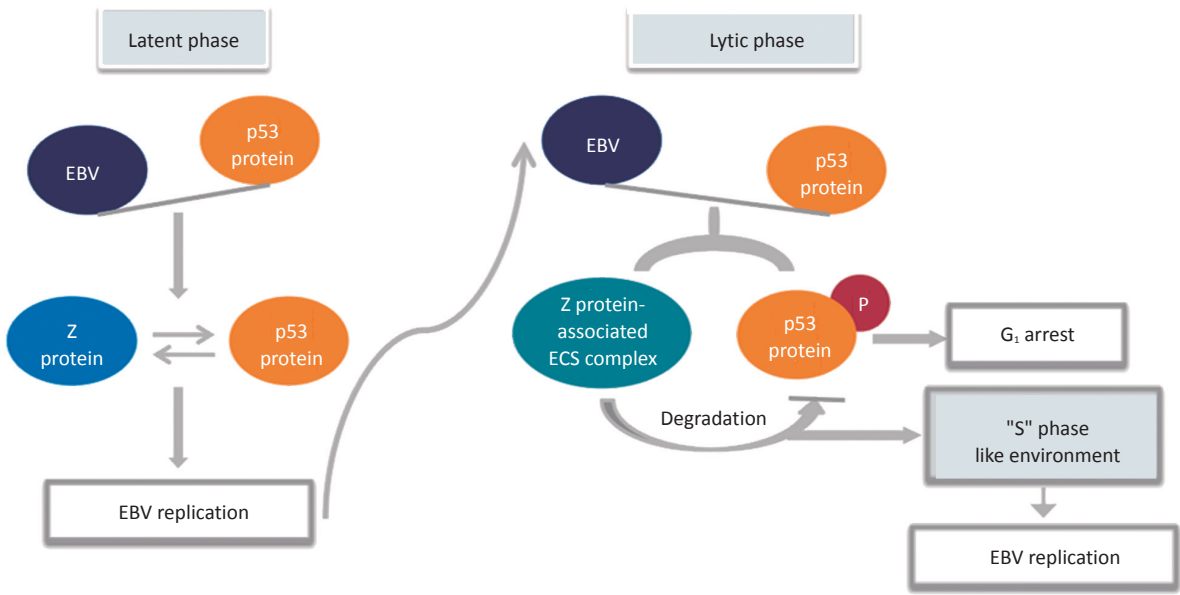


图1 p53蛋白在病毒潜伏期和裂解复制期发挥的作用
Figure 1 The role of p53 protein in viral latent and lytic phase

3.3.2 野生型 p53 蛋白泛素化途径降解 EBV 的不同产物发挥不同的致癌作用, EBNA1 是 EBVaGC 中唯一表达的病毒核蛋白, 参与了 p53 蛋白的降解, 对 EBVaGC 的发生发展至关重要。USP7 属于半胱氨酸蛋白酶, 是去泛素化酶(DUBs)家族的重要成员之一, 其基因组中存在一段与肿瘤坏死因子受体结合因子(TNF receptor associated factor, TRAF)相同的序列, 可以调节野生型 p53 蛋白表达^[19]。正常情况下, 野生型 p53 蛋白的 DNA 结合区可与该序列结合而去泛素化免受降解, 稳定发挥抑癌功能, 但 EBNA1 含有与 p53 蛋白 DNA 结合区相似的结构域^[20], 可以高于 p53 蛋白 10 倍亲和力竞争结合于 USP7, 使 p53 蛋白从复合体中解离而被降解, 干扰了 p53 蛋白的功能。此外, EBNA1 也可抑制 p53 相关凋亡复合体的形成, 减少 p53 蛋白乙酰化而抑制其功能。

3.4 多种 DNA 疱疹病毒抑制野生型 p53 蛋白的功能

不仅在 EBV 感染的细胞中发现此现象, 其它 DNA 疱疹病毒感染也会促使 p53 蛋白降解或功能受抑。在人类巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)感染的细胞中, 病毒产物即刻早期 2 蛋白(IE2)可直接结合于 p53 蛋白的共激活因子组蛋白乙酰转移酶 p300/CBP, 干扰 p53 蛋白和组蛋白的乙酰化进而下调 p53 蛋白活性^[21]。也有研究报道 HCMV 基因组序列中含有 21 个潜在的 p53 蛋白结合位点, 这段序列对病毒的早期复制至关重要, HCMV 感染 p53 基因缺失的细胞系时, 产生的病毒颗粒较少^[22], 说明野生型 p53 蛋白对 HCMV 复制的重要性及 p53 基因缺陷不利于病毒复制的特点。在 I 型单纯疱疹病毒(herpes simplex virus type 1, HSV1)感染的细胞系中也发现即刻早期蛋白 ICP0 可竞争 p53 蛋白结合于 USP7, 使 p53 降解及干扰 PML 的形成^[23]。

4 EBVaGC 的治疗前景

目前, 对 EBVaGC 的治疗选择尚未明确, 基于以上观点或许增加野生型 p53 蛋白含量可作为一种手段, 其被认为是免疫治疗的合适群体, 可能有以下原因: 1) 对 EBVaGC 及 EBVnGC 进行 RNA-seq 发现, EBVaGC 中表达上调的基因主要集中在免疫应答分子^[24], 也有研究表明细胞因子表达量的改变可募集大量免疫细胞至肿瘤组织发挥抑癌作用, 促进 EBVaGC 患者的生存^[25], 这也解释了 EBVaGC 组织中浸润大量淋巴细胞和预后较好的原因。2) EBVaGC 基因组存在 PD-L1/L2 扩增和高表达, 但该分子对肿瘤的预后作用存在争议。有研究表明相比于 PD-L1 阴性组, 阳性组有着更长的总生存(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS)^[26], 但也有研究表明肿瘤细胞及微环境高表达 PD-L1 与肿瘤进

展及不良预后相关^[27-28]。3) EBV 存在免疫逃逸机制而在人体内长期潜伏感染。不仅是 PD-L1 分子, 多种免疫抑制分子如 CTLA-4、LAG-3、IDO1、TGF- β 、IL-10 的高水平表达也显示了更好的生存趋势^[26], 但同样也有观点表明在 EBV 相关肿瘤中, IDO1 分子高表达标志着免疫耐受状态的激活, 并发现 IDO1 的小分子抑制剂能逆转该免疫耐受^[29]。

免疫检查点的表达与患者预后的关系尚不明确, 这可能与病毒感染致使宿主免疫抑制后能否负反馈激活体内免疫系统以对抗肿瘤, 宿主微环境中是否存在其他分子对免疫系统产生影响及判定检测为阳性的标准不同等因素有关。宿主细胞免疫反应的强度和肿瘤微环境对 EBVaGC 的形成至关重要, PD-1 抑制剂在 EBV 感染的霍奇金淋巴瘤中已观察到疗效^[30], 或许免疫检查点阻断治疗或靶向其他变异分子的治疗能对 EBVaGC 发挥一定效果^[31]。

5 结语

近几年免疫治疗的兴起, 明确宿主细胞对 EBV 感染后的免疫反应机制对于 EBVaGC 的治疗选择很有意义。更重要的是, EBVaGC 中 p53 基因突变率很低甚至无突变这一现象引起了本研究的关注。通过查阅相关文献, 本文总结了可能的机制: 病毒复制早期需要野生型 p53 蛋白的参与, 但在中晚期又可被病毒产物泛素化而降解, 失去抑癌功能, 促使肿瘤发生, 或可部分解释 EBVaGC 中 p53 基因突变较为罕见的原因。而在 EBVnGC 中, 抑癌基因的突变或失活导致肿瘤发生。有关 EBVaGC 的发生发展、肿瘤特点的形成机制及治疗选择尚需更加深入的研究进行阐释。

参考文献

- [1] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. Nature, 2014, 513(7517):202-209.
- [2] Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from burkitt's lymphoma[J]. Lancet (London, England), 1964, 1(7335):702-703.
- [3] Tokunaga M, Uemura Y, Tokudome T, et al. Epstein-Barr virus related gastric cancer in Japan: a molecular patho-epidemiological study [J]. Acta Pathol Jpn, 1993, 43(10):574-581.
- [4] Camargo MC, Kim WH, Chiaravalli AM, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis[J]. Gut, 2014, 63(2):236-243.
- [5] Song HJ, Srivastava A, Lee J, et al. Host inflammatory response predicts survival of patients with Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma[J]. Gastroenterology, 2010, 139(1):84-92.
- [6] Song HJ, Kim KM. Pathology of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and its relationship to prognosis[J]. Gut Liver, 2011, 5(2): 143-148.
- [7] Sun Y, Hegamyer G, Cheng YJ, et al. An infrequent point mutation

- of the p53 gene in human nasopharyngeal carcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(14):6516-6520.
- [8] Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes[J]. *Nat Med*, 2015, 21(5):449-456.
- [9] Kim HS, Shin SJ, Beom SH, et al. Comprehensive expression profiles of gastric cancer molecular subtypes by immunohistochemistry: implications for individualized therapy[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28):44608-44620.
- [10] Lee J, van Hummelen P, Go C, et al. High-throughput mutation profiling identifies frequent somatic mutations in advanced gastric adenocarcinoma[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e38892.
- [11] Moritani S, Sugihara H, Kushima R, et al. Different roles of p53 between Epstein-Barr virus-positive and -negative gastric carcinomas of matched histology[J]. *Virchows Arch*, 2002, 440(4):367-375.
- [12] Hsieh LL, Lin PJ, Chen TC, et al. Frequency of Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma in Taiwan[J]. *Cancer Lett*, 1998, 129(2):125-129.
- [13] Uozaki H, Fukayama M. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma - viral carcinogenesis through epigenetic mechanisms[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2008, 1(3):198-216.
- [14] Zhang Q, Gutsch D, Kenney S. Functional and physical interaction between p53 and BZLF1: implications for Epstein-Barr virus latency[J]. *Mol Cell Biol*, 1994, 14(3):1929-1938.
- [15] Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, et al. p53 mutations in human cancers[J]. *Science*, 1991, 253(5015):49-53.
- [16] Sato Y, Shirata N, Murata T, et al. Transient increases in p53-responsive gene expression at early stages of Epstein-Barr virus productive replication[J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(4):807-814.
- [17] Chang SS, Lo YC, Chua HH, et al. Critical role of p53 in histone deacetylase inhibitor-induced Epstein-Barr virus Zta expression[J]. *J Virol*, 2008, 82(15):7745-7751.
- [18] Sato Y, Kamura T, Shirata N, et al. Degradation of phosphorylated p53 by viral protein-ECS E3 ligase complex[J]. *PLoS pathog*, 2009, 5(7):e1000530.
- [19] Tavana O, Gu W. Modulation of the p53/MDM2 interplay by HAUSP inhibitors[J]. *J Mol Cell Biol*, 2017, 9(1):45-52.
- [20] Westhoff Smith D, Sugden B. Potential cellular functions of Epstein-Barr nuclear antigen 1 (EBNA1) of Epstein-Barr virus[J]. *Viruses*, 2013, 5(1):226-240.
- [21] Hsu CH, Chang MD, Tai KY, et al. HCMV IE2-mediated inhibition of HAT activity downregulates p53 function[J]. *T EMBO J*, 2004, 23(11):2269-2280.
- [22] Casavant NC, Luo MH, Rosenke K, et al. Potential role for p53 in the permissive life cycle of human cytomegalovirus[J]. *J Virol*, 2006, 80(17):8390-8401.
- [23] Boutell C, Everett RD. The herpes simplex virus type 1 (HSV-1) regulatory protein ICP0 interacts with and Ubiquitinates p53[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(38):36596-36602.
- [24] Tang W, Morgan DR, Meyers MO, et al. Epstein-barr virus infected gastric adenocarcinoma expresses latent and lytic viral transcripts and has a distinct human gene expression profile[J]. *Infect Agent Cancer*, 2012, 28, 7(1):21.
- [25] Cho J, Kang MS, Kim KM. Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma and Specific Features of the Accompanying Immune Response[J]. *J Gastric Cancer*, 2016, 16(1):1-7.
- [26] Dai C, Geng R, Wang C, et al. Concordance of immune checkpoints within tumor immune contexture and their prognostic significance in gastric cancer[J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(10):1551-1558.
- [27] Hou J, Yu Z, Xiang R, et al. Correlation between infiltration of FOXP3+ regulatory T cells and expression of B7-H1 in the tumor tissues of gastric cancer[J]. *Exp Mol Pathol*, 2014, 96(3):284-291.
- [28] Saito R, Abe H, Kunita A, et al. Overexpression and gene amplification of PD-L1 in cancer cells and PD-L1+ immune cells in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: the prognostic implications[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(3):427-439.
- [29] Strong MJ, Xu G, Coco J, et al. Differences in gastric carcinoma microenvironment stratify according to EBV infection intensity: implications for possible immune adjuvant therapy[J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(5):e1003341.
- [30] Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma[J]. *N. Engl J Med*, 2015, 372(4):311-319.
- [31] Goode EF, Smyth EC. Immunotherapy for gastroesophageal cancer[J]. *J Clin Med*, 2016, 22;5(10):1-14.

(2017-01-09 收稿)

(2017-06-09 修回)

(编辑:武斌 校对:周晓颖)

作者简介

李北芳 专业方向为消化道肿瘤的基础与临床转化研究。

E-mail: libeifang999@163.com

