

• 指南与共识 •

恶性肿瘤免疫治疗技术应用指南（精简版）

中国抗癌协会肿瘤生物治疗专业委员会

摘要 恶性肿瘤是严重威胁人类健康和生命的主要疾病之一,其发病率和死亡率逐年增高,已成为我国居民死亡的首位原因。长期以来,手术、放疗和化疗成为肿瘤治疗的三大常规治疗手段,但仍然对诸多肿瘤疗效不佳。随着肿瘤治疗理念的变化,免疫治疗已经成为肿瘤综合治疗的第四种模式,并受到了越来越多的关注。中国抗癌协会(CACA)在现有循证医学证据基础上,结合国内外指南和共识,制订了恶性肿瘤免疫治疗技术应用指南,希望对从事临床免疫治疗的医师有所助益。

关键词 恶性肿瘤 免疫治疗 CACA 应用指南

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20241096

Guidelines for the application of immunotherapy in malignant tumors (abridged version)

Committee of Cancer Biotherapy, China Anti-Cancer Association

Correspondence to: Xiubao Ren; E-mail: renxiubao@tjmuch.com

Abstract Malignant tumor is one of the main diseases that seriously threaten human health and life. The incidence and mortality have increased year by year. In China, malignant tumors have become the leading cause of death among residents. For a long time, surgery, radiotherapy and chemotherapy have become the three conventional treatment methods of tumor treatment, but many tumors cannot achieve effective treatment. With the changes in the concept of tumor treatment, immunotherapy has become the fourth model of comprehensive tumor treatment and has received increasing attention. On the basis of existing evidence-based medical results, the China Anti-Cancer Association (CACA) combines domestic and foreign guidelines and consensus to formulate a guide for the immunotherapy in malignant tumors, hoping to help physicians engaged in clinical immunotherapy.

Keywords: malignant tumor, immunotherapy, China Anti-Cancer Association (CACA), application guidelines

恶性肿瘤是威胁人类健康和生命的主要疾病之一,其发病率逐年增高。世界卫生组织(WHO)专家预测,2020年全球人口80亿,癌症新发病例将达到2000万,其中死亡病例1200万,癌症将成为影响人类健康的重要疾病,并成为全球最大的公共卫生问题^[1]。长期以来,手术、放疗和化疗是肿瘤治疗的常规手段,但目前许多肿瘤无法采用上述方法实现治愈。随着目前生物科技的迅速发展和对肿瘤发生及进展机制的深入研究,免疫治疗已经成为肿瘤综合治疗的新模式。虽然现在该治疗模式尚不能替代传统手段,但在提高手术、放化疗疗效以及延长患者生存期、改善生存质量方面已经受到了越来越多的认可。因此,中国抗癌协会(CACA)组织了相关领域专家,在现有循证医学证据基础上,结合国内外指南和共识,制订了恶性肿瘤免疫治疗技术应用指南,希望对从事临床免疫治疗的医师有所助益。

1 CAR-T 治疗技术

1.1 CAR-T 细胞在血液瘤中的应用

1.1.1 适用指征 一般要求:1)卡氏(karnofsky, KPS)

评分 ≥ 50 分或 ECOG 体力状态评分(eastern cooperative oncology group performance status, ECOG PS) ≤ 2 分。2)具有良好的心、肺、肝脏功能,左心室射血分数(LVEF) $\geq 50\%$;谷丙转氨酶(glutamic pyruvic transaminase, GPT 又称 ALT)、谷草转氨酶(glutamic oxaloacetic transaminase, GOT 又称 AST) $<$ 正常3倍、胆红素 < 2.0 mg/dL;室内空气患者血氧饱和度 $\geq 92\%$ 。3)无活动性感染。4)预计生存期 > 12 周。5)免疫组织化学或流式细胞术检测瘤细胞相应靶点阳性。纳基奥仑赛[CD19 嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)]可用于复发难治成人急性淋巴细胞白血病;伊基奥仑赛(BCMA CAR-T)可用于治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤成人患者,过去至少经过三线治疗(至少使用了一种蛋白酶抑制剂和免疫调节剂);泽沃基奥仑赛(BCMA CAR-T)可用于治疗既往接受过至少3种治疗后疾病进展(包括蛋白酶抑制剂和免疫调节剂)的复发/难治性多发性骨髓瘤成人患者^[2]。

1.1.2 操作流程 1)淋巴细胞采集:一般要求患者血

小板 $>50\times 10^9/L$, 供者血红蛋白 $>60\text{ g/L}$, 采集单个核细胞总数 $>10^9$ 个, 淋巴细胞采集量一般为 $60\sim 600\times 10^6/kg$ 以确保充足 T 细胞原料^[3]。患者前期接受的化疗药物可能影响 CAR-T 细胞活性, 不同治疗或药物在采集 T 细胞前需有一定洗脱期。

2) 预处理: 常用的预处理方案为环磷酰胺联合氟达拉滨。推荐采用氟达拉滨($25\sim 30\text{ mg/m}^2/\text{d}$, 连用 3 天)联合环磷酰胺($250\sim 500\text{ mg/m}^2/\text{d}$, 连用 3~5 天)预处理方案^[4]。

3) CAR-T 细胞输注: 一般预处理后 48 h 输注 CAR-T 细胞, 最长不宜超过 7 天, 常规输注剂量为 $1\times 10^6/kg$ 个 CAR 表达阳性 T 细胞, 推荐输注总剂量 $>2.5\times 10^7$ 个 CAR 表达阳性 T 细胞^[5]。在细胞输注前, 可选择使用对乙酰氨基酚和苯海拉明或其他 H1-抗组胺药进行预处理, 以避免发生超敏反应(建议提前 0.5~1.0 h 使用抗过敏药)。

1.1.3 疗效评估 推荐 CAR-T 细胞输注后第 28 天或血象恢复后, 完成骨髓细胞学检测进行疗效评估。骨髓外病变者, 建议在 CAR-T 治疗 28 天同时评估髓外病变, MRI、CT 或 X 线片均可作为评估手段, 3 个月后可考虑 PET-CT 评估。推荐在半年内每个月进行疗效评估。

1.1.4 复发或进展后挽救性治疗 对于急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)、急性髓细胞性白血病(acute myeloid leukemia, AML), 目前证据等级最高的预防复发的手段为直接桥接异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT), 通过不同靶点 CAR-T 细胞序贯输注或者双靶点 CAR-T 也可进一步减少复发率。CAR-T 治疗后复发的治疗, 二次 CAR-T 细胞治疗也值得临床尝试, 也可选择参加其他临床试验。

1.2 CAR-T 细胞在淋巴瘤中的应用

1.2.1 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 目前, 国内 CAR-T 治疗的适应证为经过二线及以上系统治疗的成人弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(large B-cell lymphoma, LBCL)患者。对标准一线免疫化疗治疗原发耐药或一线免疫化疗后 12 个月内复发的 LBCL 成人患者可尝试使用 CAR-T 治疗。axi-cel(阿基仑赛)可安全、高效地用于成人高危 LBCL、经过一线标准方案 2 个疗程免疫化疗后 PET 评估阳性的患者^[6]。

1.2.2 滤泡性淋巴瘤和边缘区淋巴瘤 CAR-T 治疗复发/难治性(relapsed or refractory, R/R)滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)和边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphomas, MZL)患者中显示卓越疗效的同时也有非常好的安全性, 可明显改善这类患者的预后和生存。目前, 瑞基奥仑赛注射液已正式获批治疗 R/R FL。

1.2.3 套细胞淋巴瘤 自体造血细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT)是符合移植条件患者首选标准治疗; 而至少对一种布鲁顿酪氨酸激酶(bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂治疗失败或不耐受的 R/R 套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)患者, 优先选择 CAR-T 细胞治疗; CAR-T 细胞治疗失败或不可行, 则建议进行 allo-HSCT。

1.2.4 慢性淋巴细胞白血病 对 allo-HCT 后复发慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)患者可考虑使用供者来源的 CAR-T 细胞, 既可克服患者自身来源的 CAR-T 细胞功能缺陷, 还可类似供者淋巴细胞输注的控瘤效果, 而且在小样本的临床观察中未发现严重移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)的发生^[7]。脐带血来源的异体 CAR-NK 细胞近年来在临床研究中也展示对 CLL 不错的疗效, 且安全性良好。为克服 CAR-T 治疗后发生肿瘤抗原逃逸问题, 可尝试使用 CD19/CD20 双靶点 CAR-T 细胞治疗。但是, 这些治疗策略目前在 CLL 中的临床试验数据结果有限, 有效性还有待更大样本证实。

1.2.5 霍奇金淋巴瘤 免疫检查点抑制剂、维布妥昔单抗、造血干细胞移植和常规化疗药物仍是临床治疗 R/R 霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)常见选择。目前, 靶向 CD30 CAR-T 临床研究结果虽不令人满意, 但随着研究深入及联合治疗探索, 相信将来 CAR-T 在 R/R HL 仍有用武之地。

1.2.6 T 细胞淋巴瘤 复发难治性 T 细胞淋巴瘤(T-cell lymphoma, TCL)的治疗仍以化疗、靶向治疗及造血干细胞移植为主。CAR-T 细胞临床试验仍处于初步阶段。随着对免疫机制的深入了解和基因编辑技术的发展成熟, 将寻找更加特异性的靶点, 改进 CAR-T 细胞制备平台, 设计出更高效、更安全的 CAR-T 细胞, 相信 CAR-T 细胞免疫治疗未来会有更多的突破和发展。

1.3 CAR-T 细胞在实体瘤中的应用

1.3.1 Claudin18.2 CAR-T Claudin(CLDN)蛋白, 是一类跨膜紧密细胞连接蛋白。CLDN18.1 在正常肺上皮中呈选择性表达, CLDN18.2 仅在胃上皮细胞中表达。研究表明, CLDN18.2 在胃癌、胰腺癌等肿瘤中呈高表达。基于其在肿瘤中的表达特点, CLDN18.2 可能是治疗胃癌、胰腺癌等实体瘤的潜在靶点^[8]。

目前, 约有 20 余项靶向 CLDN18.2 的细胞治疗产品处于临床前或早期临床研究阶段, 人源化靶向 CLDN18.2 的二代自体 CAR-T 细胞(CT041)已进入关键 II 期临床研究阶段。目前在临床阶段探索的适应证主要以晚期消化系统肿瘤为主, 如胃癌及胰腺癌。

有临床数据披露的靶向 CLDN18.2 CAR-T 产品主要是 CT041, 是全球首个进入确证性 II 期临床试验的靶向 CLDN18.2 细胞治疗产品^[9]。

1.3.2 间皮素 CAR-T 间皮素 (mesothelin, MSLN) 基因编码一种前蛋白, 经蛋白水解后产生间皮素, 间皮素是一种含糖磷脂酰肌醇 (GPI) 的细胞表面糖蛋白, 通过 GPI 锚定在细胞膜表面。MSLN 通过其 GPI 直接激活或与其受体 CA125/MUC16 相互作用, 激活核因子 κ B (NF- κ B)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号途径, 通过促进肿瘤细胞增殖、局部浸润和转移以及抗凋亡, 实现肿瘤恶性转化和侵袭性。

以 MSLN 为靶点的实体瘤的 CAR-T 细胞治疗, 目前约有 20 项进入临床研究阶段, 主要集中在 I/II 期, 尚无进展到 III 期的研究以及上市的药物^[10]。临床研究适应证以间皮瘤、胰腺癌、卵巢癌居多, 其他还有胆管癌、肺癌和乳腺癌等。临床研究中药物使用模式为单药探索或联合免疫检查点信号调节, 给药方式为静注或局部注射 (胸膜腔注射, 腹腔注射等), 部分进行清淋预处理, 也有部分研究探索非清淋预处理。总体而言, 以 MSLN 为靶点的实体瘤 CAR-T 细胞治疗, 经临床验证安全性良好, 临床观察到一些初步疗效, 但有待进一步研究。

1.3.3 鸟苷酸环化酶 C CAR-T 鸟苷酸环化酶 C (guanylyl cyclase C, GCC/GUCY2C) 属于受体鸟苷酸环化酶家族中一员, 在胃肠道液体和离子稳态中起关键作用。近来研究发现, GUCY2C 在原发性结直肠癌细胞呈稳定表达, 而在转移性结直肠癌细胞中异常高表达, 被认为是转移性结直肠癌特异性标志分子之一^[11]。

以 GUCY2C 为靶点的实体瘤 CAR-T 细胞治疗, 目前约有 10 项进入临床研究阶段, 主要集中在 I/II 期, 尚无进展到 III 期的研究及上市药物。临床研究适应证以结直肠癌为主。

1.3.4 上皮细胞黏附分子 CAR-T 上皮细胞黏附分子 (epithelial cell adhesion molecular, EpCAM) 是一种糖基化 I 型跨膜糖蛋白, 参与调节癌细胞黏附、增殖、迁移、干性和上皮-间质转化 (EMT)。在肿瘤组织中, EpCAM 表达从基底层改变为在细胞膜表面均匀表达, 使其能在细胞或抗体疗法中作为靶点。

目前, 有多个靶向 EpCAM 的细胞治疗产品在临床前或早期临床研究阶段, 但尚无产品进入关键临床阶段或申请上市。目前在临床阶段主要探索的适应证以晚期消化系统肿瘤为主, 如胃癌及结直肠癌^[12]。

1.3.5 磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 CAR-T 磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 (glypican 3, GPC3) 在调控细胞生长和分化方面起重要作用, 与肝癌发生、发展密切相关。

目前, 已有多个靶向 GPC3 细胞治疗产品在临床前或早期临床研究阶段, 但尚无产品进行关键临床阶段或申请上市。在临床阶段探索的适应证主要以肝细胞癌为主, 其他包括脂肪肉瘤、肺癌、梅克尔 (Merkel) 细胞癌、横纹肌肉瘤、肾母细胞癌、胆管癌、卵黄囊瘤等。

1.3.6 受体酪氨酸激酶样孤儿素受体 1 CAR-T 受体酪氨酸激酶样孤儿素受体 1 (receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1, ROR1) 是 ROR 受体家族一员, ROR1 可通过介导非经典 Wnt 信号通路 (non-canonical Wnt pathways) 的信号传递, 在多种生理过程发挥重要作用。作为 Wnt5a 的受体, ROR1 参与激活瘤细胞 NF- κ B 通路。ROR1 在人正常组织中低表达或不表达, 但在多种恶性肿瘤或组织中高表达。

目前, 有多个靶向 ROR1 细胞治疗产品在临床前或早期临床研究阶段, 但尚无产品进入关键临床阶段或申请上市。适应证主要包括 ROR1 阳性血液肿瘤和实体瘤, 包含非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)、三阴性乳腺癌、CLL、MCL 和 ALL^[13]。

2 T 细胞受体修饰的 T 细胞治疗技术在实体瘤中的应用

T 细胞受体修饰的 T (TCR-modified T-cell therapy, TCR-T) 细胞基因修饰的 T 细胞治疗在实体瘤中显示独特优势, 具肿瘤趋化性和靶向性, 现全球有 200 多项主要针对实体瘤的 TCR-T 细胞临床试验, 最常见的有恶性黑色素瘤、肉瘤、消化道恶性肿瘤、肺癌等。

2.1 患者和靶点的选择

2.1.1 患者治疗前评估 临床研究中常选择 18 岁以上成年人, 最大年龄一般不超过 80 岁。一般选择明确诊断为恶性肿瘤且经二线方案治疗失败或不可耐受的患者。常选择 ECOG 评分为 0~1 分患者。

2.1.2 靶点的选择 目前, TCR-T 细胞治疗靶点主要针对肿瘤-睾丸抗原家族如 NY-ESO-1、MAGE-A3、MAGE-A4, 还有肿瘤过表达抗原如 CEA 和肿瘤特异性抗原如 HPV 和 HBV 抗原等^[13]。针对靶抗原既往已鉴定出 HLA 限制性特异性 TCR 序列, 可通过外周血流式细胞术或 PCR 技术明确患者 HLA 分型, 选择 HLA 和靶点同时匹配的患者制备个体化 TCR-T 细胞^[14]。

2.2 TCR-T 细胞临床治疗流程

2.2.1 淋巴细胞分离 通常情况下, 单采淋巴细胞总数约为 $2 \sim 5 \times 10^9$ 个, 单采参数根据试验不同要求、患者白细胞和淋巴细胞绝对值计数适当调整: 每个循环血量 600 mL, 每个循环采集细胞悬液 6~8 mL, 10~15 个循环, 总循环血量约 6 000~9 000 mL, 共收集细胞悬液一般约 80~100 mL。需要注意药物洗脱期^[15]。

2.2.2 化疗预处理 常用预处理方案为氟达拉滨注射液(25~40 mg/m²/d, 连用 3~4 天)和环磷酰胺注射液(300~500 mg/m²/d, 连用 2~3 天)。

2.2.3 TCR-T 细胞输注 TCR-T 细胞回输前需再次评估患者临床状态, 体温、心率、血压、氧合情况、有无活动性感染和严重器官功能不全等。常会在 TCR-T 细胞输注前给予解热镇痛药和抗组胺类药物, 以降低回输过程的输液反应。回输过程中严密监测患者生命体征, 同时备托珠单抗注射液必要时处理相关副作用使用。IL-2 作为体内刺激 T 细胞增殖关键细胞因子, 在 TCR-T 细胞输注后 24 h 内可予应用, 国外推荐剂量为 50~72 万 IU/kg, 8 h/次, 连续 15 次但以患者具体耐受情况可调整用药剂量和频度。

2.3 实验室指标评价

除影像学评估外, 关于 TCR-T 细胞治疗后, 实验室指标监测对不良事件预测和疗效评价具有重要意义。在滑膜肉瘤患者接受 TCR-T 细胞治疗中, TCR-T 细胞数量和有效记忆亚群细胞比例在有反应患者中明显升高, 细胞因子如 IL-15、IFN- γ 和 IL-6 在回输后第 3 天和第 4 天升高, 与疗效呈正相关^[16]。在胰腺癌, 除细胞数量外, IFN- γ 、CCL4、GM-CSF 和 TNF 在治疗有效患者外周血中明显升高。在 HPV 相关肿瘤, 患者接受 TCR-T 细胞治疗后, 细胞因子 IFN- γ 、TNF- α 、IL-2 和 VEGFA 在有反应患者中明显升高^[17]。

3 肿瘤浸润淋巴细胞在实体瘤中的应用

3.1 TIL 治疗恶性黑色素瘤

3.1.1 TIL 治疗恶性黑色素瘤预处理方案 肿瘤浸润淋巴(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)输注前行淋巴细胞清除是 TIL 治疗重要环节。常用预处理方案有环磷酰胺+氟达拉滨, 氟达拉滨+放疗或环磷酰胺+氟达拉滨+放疗^[18]。

3.1.2 IL-2 在 TIL 中的作用 对采用一线、二线治疗方法失败的转移性黑色素瘤患者, IL-2 与 TIL 联合治疗, 可改善 TIL 生长和活性, 从而提高临床反应率^[19]。

3.2 TIL 治疗其他实体瘤

目前, TIL 治疗的肿瘤类型主要是恶性黑色素瘤, 其次是 NSCLC、卵巢癌和头颈癌。TIL 在转移性黑色素瘤和晚期宫颈癌中显示出较好临床疗效, NSCLC、结直肠癌和乳腺癌中也显示初步疗效^[20]。由于肿瘤抗原突变的异质性, TIL 细胞对实体瘤产生应答有所不同。与恶性黑色素瘤的 TIL 相比, 其他肿瘤 TIL 的反应性较弱且功能较低。

3.3 TIL 与其他疗法的联合应用

3.3.1 TIL 与免疫检查点抑制剂联合 免疫检查点受体(如 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1)表达于 T 细胞表面, 是免疫系统自我保护机制。肿瘤患者中, 效应 T 细胞上 CTLA-4 和 PD-1 分子被上调, 并分别与抗原呈递

细胞或瘤细胞的 B7-1/B7-2 和 PD-L1 结合, 从而导致 T 细胞功能受抑^[21]。此外, T 细胞长期接触肿瘤抗原后, CD8⁺T 细胞会出现凋亡或进入异常分化状态, 抑制性受体会高表达, 使 CD8⁺T 细胞对特异性肿瘤抗原几乎无反应, 此时可用检查点抑制剂改善 CD8⁺T 细胞活性^[22]。因此, 为增加 TIL 肿瘤反应性, 可在 TIL 初始培养阶段及在 TIL 输注后联合免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗。

3.3.2 TIL 与 BRAF 抑制剂联合 大部分肿瘤患者会发生 BRAF 突变, 激活的 BRAF 突变(主要是 V600E)可诱导免疫逃逸, 使机体免疫“迟钝”, 并获得逃避 T 细胞免疫反应的能力。BRAF 抑制剂威罗非尼可降低相关免疫抑制信号, 减少免疫抑制细胞, 增强黑色素瘤抗原表达, 促进淋巴细胞浸润和特异性 T 细胞增殖。但 BRAF 抑制剂的临床作用持续时间短。最近一项临床试验显示, 接受 TIL、HD IL-2 和威罗非尼联合治疗 11 例转移性黑色素瘤患者中有 7 例出现有效应答, 其中 2 例患者达完全缓解^[23]。

3.3.3 TIL 与其他疗法的联合 树突状细胞(dendritic cell, DC)是人体抗原递呈能力最强的细胞, DC 治疗通过采用病人自体单核细胞在体外培养诱导生成 DC, 然后负载相应肿瘤抗原, 制成负载肿瘤抗原的 DC, 再将这些 DC 注入体内, 刺激体内的肿瘤杀伤性淋巴细胞增殖, 发挥长期肿瘤监视作用和肿瘤杀伤作用, 达到控灭肿瘤的目的。DC 疫苗可和 TIL 治疗联合, 激活和增加 TIL 数量, 目前 DC 与 TIL 联合治疗的临床试验正在进行^[24]。溶瘤病毒通过使 TIL 分泌细胞因子, 从而提高 TIL 的控瘤作用, TIL 疗法与溶瘤病毒联合治疗也正在探索^[25]。

4 细胞因子诱导的杀伤细胞在肿瘤中的应用

细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cells, CIK)疗法由于细胞来源易于获取和强大的控瘤活性, 已在肿瘤免疫治疗中广泛应用。CIK 疗法常与其他治疗手段联用, 如联合放疗、射频消融、免疫检查点抑制剂治疗等。放疗、射频消融可诱导稳定的肿瘤特异性 T 细胞反应, 可进一步增强肿瘤特异性免疫反应, 免疫检查点抑制剂治疗可有效打破抑制性的肿瘤微环境, 联合应用 CIK 细胞可有效抑制肿瘤细胞生长, 甚至杀灭肿瘤, 且 CIK 细胞的抗肿瘤效应对机体无显著毒副反应, 在无法确定肿瘤特异性抗原或对抗原了解相对较少情况下, 应用 CIK 细胞作为肿瘤放疗和术后辅助治疗有重要意义。

4.1 多发性骨髓瘤

硼替佐米+地塞米松+沙利度胺(BDT)方案是治疗多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者最常用化疗方案之一。DC 具有很高的抗原识别和递呈能力, CIK 细胞联合 DC 已被证明在临床前和临床实践中具

有良好的控瘤效果。一项 Meta 分析结果显示,与单独 BDT 方案相比,DC-CIK 过继免疫细胞联合 BDT 方案患者疾病缓解率显著提高,血清中 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平也显著上升,MM 患者采取 DC-CIK 过继免疫细胞联合 BDT 治疗可改善免疫功能及生存质量。

4.2 白血病

由于免疫系统在监控及杀伤肿瘤细胞方面发挥重要作用,当化疗和骨髓移植对白血病患者无效时,免疫细胞治疗(如 CIK 细胞)作为一种替代疗法取得了一定疗效。目前,以 CIK 疗法作为化疗或造血干细胞移植(hemopoietic stem cell transplantation, HSCT)的补充已用于临床研究。研究表明,CIK 与 DC 细胞联合治疗白血病,不良反应少,并发症程度轻,是治疗异基因造血干细胞移植后复发急性髓系白血病(AML)的安全、有效方法^[26]。

4.3 淋巴瘤

CIK 治疗淋巴瘤的临床研究较少,研究报道,一例复发难治性滤泡性淋巴瘤患者经多次化疗后未能获得有效缓解,行异体 CIK 细胞输注治疗后,患者获得了较长时间完全缓解,并伴随症状改善,生存期延长^[27]。关于 DC-CIK 细胞治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤临床研究也提示,该疗法能增加患者外周血淋巴细胞绝对计数,提高机体细胞免疫功能,改善生存质量^[28]。

4.4 食管癌

与单用化疗相比,CIK/DC-CIK 细胞联合化疗可增强食管癌(esophagus cancer, EC)患者的免疫功能进而提高疗效。在老年 EC 中 DC-CIK 细胞联合调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)的短期疗效优于单独 IMRT,生存质量和生存期得到明显改善。最新研究表明在早期食管鳞癌中,CIK 细胞组总生存期和无进展生存期均明显高于对照组^[29]。

4.5 肝癌

肝癌术后应用 CIK 细胞治疗,患者术后复发率降低,CIK 细胞治疗后患者首次复发的时间延长,且无严重不良反应^[30]。

4.6 胰腺癌

替吉奥(S-1)是一种口服药物,由替加氟(FT)、吉莫斯特(CDHP)和奥替拉西钾(Oxo)按 1.0 : 0.4 : 1.0 摩尔浓度比组合而成,研究显示与单用 S-1 药物组相比,S-1 联合 CIK 细胞治疗可显著降低血清 CA-199 水平,非血液学毒性、疲劳和非感染性发热发生率显著降低。在吉西他滨难治性晚期胰腺癌患者的二线治疗中,S-1 联合 CIK 方案耐受性良好^[31]。另有一项在吉西他滨难治性晚期胰腺癌患者的 II 期临床试验中也发现 CIK 细胞治疗可有效改善患者生存质量^[32]。

4.7 胃肠肿瘤

研究表明 CIK/DC-CIK 细胞联合化疗可显著延

长晚期胃肠肿瘤患者总生存期、无进展生存期,提高生存质量,且无严重不良反应,提示 CIK/DC-CIK 细胞联合化疗安全性好,是晚期胃肠肿瘤患者延长生存期、提高生存质量的可行选择^[33-35]。

4.8 肾癌

研究表明,联合应用抗 PD-1 和 CIK 细胞治疗既往靶向治疗无效的转移性肾透明细胞癌(mRCC)安全有效。即使在长期停药后,仍有高 CR 率和长期 DFS^[36]。自体肿瘤裂解物脉冲树突状细胞与细胞因子诱导杀伤细胞(Ag-DC-CIK)的免疫治疗降低了术后 RCC 患者疾病进展和复发风险^[37]。

4.9 膀胱癌

膀胱癌患者经 DC-CIK 治疗后患者 T 细胞表型比例恢复、TCR 库的多样性增加、ctDNA 减少且无复发生存期延长^[38]。

4.10 肺癌

程序性死亡受体-1(programmed death 1, PD-1)阻断抗体 pembrolizumab 或 nivolumab 联合或不联合自体 CIK 细胞输注治疗晚期非小细胞肺癌患者,联合治疗显著增加 CD3⁺CD56⁺CD16⁺T 细胞,单独使用 PD-1 阻断抗体显著增加骨髓来源的抑制细胞。虽然联合后血清 IL-4 水平下调,但 IFN- γ 水平无改变,显示 PD-1 单抗联合 CIK 治疗方案安全有效^[39-40]。

4.11 乳腺癌

DC-CIK 联合化疗能显著提高乳腺癌患者的 CR、PR 和 ORR,但安全性无显著差异。乳腺癌患者接受 DC-CIK 联合化疗方案和单独接受化疗的患者在白细胞减少、血小板减少、脱发、恶心/呕吐、肝脏并发症和神经系统并发症的发生率方面无差异^[41]。

4.12 鼻咽癌

CIK 细胞与卡瑞利珠单抗(PD-1 单抗)联合应用(CIK+卡瑞利珠单抗+安罗替尼)后患者的免疫指标显著提高,复发和转移率降低,且 2 年生存率更高^[42]。表明 CIK 细胞具有强大的抗肿瘤作用,通过有效杀死肿瘤细胞、增强免疫功能并与其他治疗手段形成协同作用,改善患者预后。

5 自然杀伤细胞治疗技术

5.1 NK 细胞在血液肿瘤中的应用

5.1.1 NK 细胞在造血细胞移植中的应用 对非清髓性化疗后未进行 HCT 的 AML 患者输注半相合自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)细胞,有患者出现供体 NK 细胞扩增和诱导完全血液学缓解,表明半相合 NK 细胞可在患者体内存活和增殖,并可单独使用或作为 HCT 辅助治疗手段^[43]。

供体 NK 细胞介导同种异体反应可通过移植抗白血病(graft versus leukemia, GVL)效应杀死瘤细胞,通过消融受体 T 细胞促进移植,并通过消耗受体

抗原提呈细胞和产生 IL-10 来预防 GVHD^[44]。所以 NK 细胞在 HCT 前输注安全可行, NK 细胞转移也可作为转入 HCT 的桥梁, 有助于减轻疾病负担, 使患者符合 HCT 条件。

5.1.2 NK 细胞在非造血细胞移植中的应用 由于 HCT 局限性使其不能适用于所有患者, NK 细胞也可在血液肿瘤中单独使用。同种异体 NK 细胞过继回输联合化疗有助于 AML 患者进一步缓解, 微小残留病灶减少, 长期复发率降低。

5.1.3 CAR-NK 细胞在血液肿瘤中的应用 目前临床应用 CAR-NK 细胞进行治疗研究较少, 在一项 I/II 期临床研究中, 在注射 CAR-NK 细胞后 30 天内, 迅速出现控瘤反应, 回输后 CAR-NK 细胞在患者体内低水平持续存在至少 12 个月^[45]。

5.2 NK 细胞在实体肿瘤中的应用

5.2.1 常规培养 NK 细胞的临床应用 同种异体 NK 细胞联合化疗+抗 GD2 单抗在儿童复发/难治性神经母细胞瘤临床研究中, 同种异体 NK 细胞治疗联合抗 GD2 单抗的安全性强, NK 细胞在较高剂量下具更好抗神经母细胞瘤活性, 具有很好临床应用潜能, 但仍需进一步证实^[46]。

5.2.2 基于 NK 瘤细胞系的临床应用 基于 NK-92 细胞系易于培养和扩增的特性, 一些研究者也将其应用于临床治疗难治性和耐药的肿瘤, 在剂量递增实验中, 所有患者对回输剂量耐受, 未见严重不良反应, 3 例晚期肺癌耐药患者出现控瘤应答, 清除肿瘤转移灶。

5.2.3 CAR-NK 在实体瘤中的临床应用 在 CAR-NK 细胞治疗实体瘤临床研究中, 将 NK 细胞受体 NKG2D 胞外结构域与 DAP12 融合, 采用 RNA 电穿孔的方法构建 CAR 来改善 NK 细胞肿瘤反应, 降低了临床应用风险。在 NK 细胞治疗实体瘤的临床研究中, NK 细胞治疗具有良好安全性, 初步结果发现治疗效果可能与细胞剂量有关, 目前在临床上应用包括难治性和转移性肺癌、肝癌、肾癌、结直肠癌^[47]。

本文无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

指南委员会

名誉主编:

王福生 解放军总医院第五医学中心

主编:

任秀宝 天津医科大学肿瘤医院

黄波 中国医学科学院基础医学研究所

王建祥 中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)

韩为东 解放军总医院

沈琳 北京大学肿瘤医院

张会来 天津医科大学肿瘤医院

副主编:

陈陆俊 苏州大学附属第三医院

崔久崑 吉林大学第一医院

傅阳心 清华大学

高全立 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)

韩露 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)

蒋敬庭 苏州大学附属第三医院

李志铭 中山大学附属肿瘤医院

刘洋 解放军总医院

齐长松 北京大学肿瘤医院

钱文斌 浙江大学医学院附属第二医院

荣光华 解放军总医院

施明 解放军总医院第五医学中心

孙倩 天津医科大学肿瘤医院

田志刚 中国科学技术大学

王琦 苏州大学附属第三医院

魏嘉 南京大学医学院附属鼓楼医院

谢兴旺 北京可瑞生物科技有限公司

徐本玲 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)

徐斌 苏州大学附属第三医院

徐开林 徐州医科大学附属医院

张俊 瑞金医院

张清媛 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院

张曦 陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心

张星 中山大学附属肿瘤医院

张毅 郑州大学第一附属医院

赵华 天津医科大学肿瘤医院

郑晓 苏州大学附属第三医院

编委(按姓氏笔画排序):

邓琦 天津市第一中心医院

方维佳 浙江大学医学院附属第一医院

丰凯超 解放军总医院

牛超 吉林大学第一医院

王春萌 解放军总医院

王皞鹏 上海科技大学

王江华 北京可瑞生物科技有限公司

王盛典 中国科学院生物物理研究所

王欣 山东省立医院

王迎 中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)

王子兵 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)

白鸥 吉林大学白求恩第一医院

冯慧晶 山西白求恩医院

付晓敏 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)

卢楠楠 解放军总医院

史凤霞 解放军总医院

- 叶韵斌 福建省肿瘤医院
 刘 畅 北京大学肿瘤医院
 刘继彦 四川大学华西医院
 刘 亮 天津医科大学肿瘤医院
 刘 鹏 中国医学科学院肿瘤医院
 刘莎莎 郑州大学第一附属医院
 刘颖婷 苏州大学附属第三医院
 吕 静 青岛大学附属医院
 邢 伟 陆军军医大学陆军特色医学中心
 许辉茹 山西白求恩医院
 闫志凌 徐州医科大学附属医院
 朱 波 陆军军医大学第二附属医院
 岑 洪 广西医科大学附属肿瘤医院
 陈美霞 解放军总医院
 陈耐飞 吉林大学第一医院
 陈小兵 河南省肿瘤医院
 陈新峰 郑州大学第一附属医院
 陈有海 中国科学院深圳理工大学
 何向锋 南通市肿瘤医院
 李佳艺 厦门大学附属第一医院
 李兰芳 天津医科大学肿瘤医院
 李 萍 上海市同济医院
 李润美 天津医科大学肿瘤医院
 李铁鹏 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)
 李 维 天津医科大学肿瘤医院
 李 岩 山东第一医科大学第一附属医院
 李永红 北京可瑞生物科技有限公司
 李玉富 河南省肿瘤医院
 李志芳 解放军总医院
 苏丽萍 山西省肿瘤医院
 杨金艳 云南省肿瘤医院、昆明医科大学第三附属医院
 杨 菊 南京大学医学院附属鼓楼医院
 杨 黎 郑州大学第一附属医院
 杨清明 解放军总医院
 杨勇豪 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)
 张俊萍 山西白求恩医院
 张连军 中国医学科学院苏州系统医学研究所
 张维红 天津医科大学肿瘤医院
 张新伟 天津医科大学肿瘤医院
 张旭东 郑州大学第一附属医院
 张艳桥 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
 张 燕 解放军总医院
 张 勇 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)
 邹德慧 中国医学科学院血液病医院
 邹立群 四川大学华西医院
 金正明 苏州大学附属第一医院
- 林万松 福建省肿瘤医院
 林 欣 清华大学
 单保恩 河北医科大学第四医院
 郑利民 中山大学
 郑盼盼 苏州大学附属第三医院
 周尘飞 上海交通大学医学院附属瑞金医院
 周 辉 湖南省肿瘤医院
 周 伟 重庆大学附属肿瘤医院
 周 游 苏州大学附属第三医院
 周智锋 福建省肿瘤医院
 卓明磊 北京大学肿瘤医院
 郝建峰 西安医学院第三附属医院
 胡永仙 浙江大学医学院附属第一医院
 施锦红 解放军总医院
 吴剑秋 江苏省肿瘤医院
 姚 宏 云南省肿瘤医院生物治疗中心
 赵东陆 哈尔滨血液病肿瘤研究所
 赵玲娣 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)
 赵文辉 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
 高 静 北京大学深圳医院
 高玉环 河北医科大学第四医院
 郭 冰 解放军总医院
 郭 凯 南方医科大学附属珠江医院
 郭志鹏 解放军总医院
 秦国慧 郑州大学第一附属医院
 秦艳茹 郑州大学第一附属医院
 桑 威 徐州医科大学附属医院
 陶 荣 上海新华医院
 翁德胜 中山大学肿瘤防治中心
 徐 祥 陆军军医大学陆军特色医学中心
 黄瑞昊 陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心
 梁爱斌 上海市同济医院
 储以微 复旦大学
 韩 颖 天津医科大学肿瘤医院
 谢云波 解放军总医院第五医学中心
 福军亮 解放军总医院第五医学中心
 阙 旖 中山大学肿瘤防治中心
 潘 静 北京博仁医院
 颜次慧 天津医科大学肿瘤医院
 薛宏伟 青岛大学附属医院
 魏 枫 天津医科大学肿瘤医院
- 精简版指南撰写专家:**
 孙 倩 天津医科大学肿瘤医院
- 审校组:**
 杨 黎 郑州大学第一附属医院

王迎 中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)
李兰芳 天津医科大学肿瘤医院
齐长松 北京大学肿瘤医院
荣光华 解放军总医院
徐本玲 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)
徐斌 苏州大学附属第三医院
谢云波 解放军总医院第五医学中心

参考文献

- [1] 董志伟, 乔友林, 李连弟, 等. 中国癌症控制策略研究报告[J]. 中国肿瘤, 2002, 11(5):250-260.
- [2] Daher M, Melo Garcia L, Li Y, et al. CAR-NK cells: the next wave of cellular therapy for cancer[J]. Clin Transl Immunology, 2021, 10(4): e1274.
- [3] 中国医药生物技术协会. 嵌合抗原受体修饰 T 细胞 (CAR-T 细胞) 制剂制备质量管理规范[J]. 中国医药生物技术, 2018, 13(5):386-394.
- [4] 孟淑芳, 王佑春, 吴雪伶, 等. CAR-T 细胞治疗产品质量控制检测研究及非临床研究考虑要点[J]. 中国药事, 2018, 32(6):831-852.
- [5] Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study[J]. Lancet, 2021, 398(10299):491-502.
- [6] Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2022, 386(7):640-654.
- [7] Siddiqi T, Soumerai JD, Dorritie KA, et al. Phase 1 TRANSCEND CLL 004 study of lisocabtagene maraleucel in patients with relapsed/refractory CLL or SLL[J]. Blood, 2022, 139(12):1794-1806.
- [8] Xu Y, Fu J, Henderson M, et al. CLDN18.2 BITE engages effector and regulatory T cells for antitumor immune response in preclinical models of pancreatic cancer[J]. Gastroenterology, 2023, 165(5): 1219-1232.
- [9] Baek JH, Park DJ, Kim GY, et al. Clinical implications of claudin 18.2 expression in patients with gastric cancer[J]. Anticancer Res, 2019, 39(12):6973-6979.
- [10] Klampatsa A, Dimou V, Albelda SM. Mesothelin-targeted CAR-T cell therapy for solid tumors[J]. Expert Opin Biol Ther, 2021, 21(4): 473-486.
- [11] Jiang L, Feng JG, Wang G, et al. Circulating guanylyl cyclase C (GCC) mRNA is a reliable metastatic predictor and prognostic index of colorectal cancer[J]. Transl Cancer Res, 2020, 9(3):1843-1850.
- [12] Mohtar MA, Syafruddin SE, Nasir SN, et al. Revisiting the roles of pro-metastatic EpCAM in cancer[J]. Biomolecules, 2020, 10(2):255.
- [13] Wallstabe L, Göttlich C, Nelke LC, et al. ROR1-CAR T cells are effective against lung and breast cancer in advanced microphysiologic 3D tumor models[J]. JCI Insight, 2019, 4(18):e126345.
- [14] Meng FP, Zhao JF, Tan AT, et al. Immunotherapy of HBV-related advanced hepatocellular carcinoma with short-term HBV-specific TCR expressed T cells: results of dose escalation, phase I trial[J]. Hepatol Int, 2021, 15(6):1402-1412.
- [15] Doran SL, Stevanović S, Adhikary S, et al. T-cell receptor gene therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers: a first-in-human, phase I/II study[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(30):2759-2768.
- [16] Ishihara M, Kitano S, Kageyama S, et al. NY-ESO-1-specific redirected T cells with endogenous TCR knockdown mediate tumor response and cytokine release syndrome[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(6):e003811.
- [17] Hong DS, Van Tine BA, Olszanski AJ, et al. Phase I dose escalation and expansion trial to assess the safety and efficacy of ADP-A2M4 SPEAR T cells in advanced solid tumors[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl):102-102.
- [18] Feist M, Zhu Z, Dai EY, et al. Oncolytic virus promotes tumor-reactive infiltrating lymphocytes for adoptive cell therapy[J]. Cancer Gene Ther, 2021, 28:98-111.
- [19] Dafni U, Michielin O, Lluésma SM, et al. Efficacy of adoptive therapy with tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2 in advanced cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Oncol, 2019, 30(12):1902-1913.
- [20] Jazaeri AA, Zsiros E, Amaria RN, et al. Safety and efficacy of adoptive cell transfer using autologous tumor infiltrating lymphocytes (LN-145) for treatment of recurrent, metastatic, or persistent cervical carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15_suppl):2538.
- [21] Palmer DC, Webber BR, Patel Y, et al. Internal checkpoint regulates T cell neoantigen reactivity and susceptibility to PD1 blockade[J]. Med, 2022, 3(10):682-704.
- [22] Peng Q, Qiu XY, Zhang ZH, et al. PD-L1 on dendritic cells attenuates T cell activation and regulates response to immune checkpoint blockade[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):4835.
- [23] Feng H, Qiu L, Shi Z, et al. Modulation of intracellular kinase signaling to improve TIL stemness and function for adoptive cell therapy[J]. Cancer Med, 2023, 12(3):3313-3327.
- [24] Kristensen NP, Heeke C, Tvingsholm SA, et al. Neoantigen-reactive CD8⁺ T cells affect clinical outcome of adoptive cell therapy with tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma[J]. J Clin Invest, 2022, 132(2):e150535.
- [25] Nelson MA, Ngamcherdtrakul W, Luoh SW, et al. Prognostic and therapeutic role of tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in breast cancer[J]. Cancer Metastasis Rev, 2021, 40(2):519-536.
- [26] Zhang X, Yang JF, Zhang GL, et al. 5 years of clinical DC-CIK/NK cells immunotherapy for acute myeloid leukemia—a summary[J]. Immunotherapy, 2020, 12(1):63-74.
- [27] 丁丽, 朱建平. 同种异体 CIK 细胞治疗复发难治性滤泡性淋巴瘤 1 例临床观察[J]. 名医, 2021(14):16-17.
- [28] Dalla Pietà A, Cappuzzello E, Palmerini P, et al. Innovative therapeutic strategy for B-cell malignancies that combines obinutuzumab and cytokine-induced killer cells[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(7):e002475.
- [29] Liu YF, Zhang Z, Tian YG, et al. Long-term clinical efficacy of cytokine-induced killer cell-based immunotherapy in early-stage esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cytotherapy, 2022, 24(5):526-533.
- [30] Xu KY, Meng ZJ, Mu XX, et al. One single site clinical study: to evaluate the safety and efficacy of immunotherapy with autologous dendritic cells, cytokine-induced killer cells in primary hepatocellular carcinoma patients[J]. Front Oncol, 2020, 10:581270.
- [31] Wang M, Shi SB, Qi JL, et al. S-1 plus CIK as second-line treatment for advanced pancreatic cancer[J]. Medical Oncology, 2013, 30(4): 747.
- [32] Chung MJ, Park JY, Bang S, et al. Phase II clinical trial of ex vivo-expanded cytokine-induced killer cells therapy in advanced pancreatic cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2014, 63(9):939-946.
- [33] Liu GY, Chen DH, Zhao XJ, et al. Efficacy of DC-CIK immunotherapy

- combined with chemotherapy on locally advanced gastric cancer[J]. *J Oncol*, 2022, 2022:5473292.
- [34] Hu GM, Zhong KF, Wang SX, et al. Cellular immunotherapy plus chemotherapy ameliorates survival in gastric cancer patients: a meta-analysis[J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(10):1747-1756.
- [35] Pan QZ, Gu JM, Zhao JJ, et al. Retrospective analysis of the efficacy of cytokine-induced killer cell immunotherapy combined with first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Clin Transl Immunology*, 2020, 9(2):e1113.
- [36] Zhang Y, Wu XL, Sharma A, et al. Anti-CD40 predominates over anti-CTLA-4 to provide enhanced antitumor response of DC-CIK cells in renal cell carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:925633.
- [37] Zhao L, Li T, Song Y, et al. High complete response rate in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving autologous cytokine-induced killer cell therapy plus anti-programmed Death-1 agent: a single-center study[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:779248.
- [38] Wang XL, Qiao GL, Jiang N, et al. Serial assessment of circulating T lymphocyte phenotype and receptor repertoire during treatment of non-muscle invasive bladder cancer with adoptive T cell immunotherapy[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(4):1709-1718.
- [39] Liu L, Gao QL, Jiang JT, et al. Randomized, multicenter, open-label trial of autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer: NCT01631357[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):244.
- [40] Zhou L, Xiong YJ, Wang Y, et al. A phase I B trial of autologous cytokine-induced killer cells in combination with sintilimab, monoclonal antibody against programmed cell death-1, plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23(8):709-719.
- [41] Hu JX, Hu JF, Liu XD, et al. Effect and safety of cytokine-induced killer (CIK) cell immunotherapy in patients with breast cancer: a meta-analysis[J]. *Medicine*, 2017, 96(42):e8310.
- [42] Feng T, Luo X, Cao W, et al. Effects of CIK cell therapy combined with camrelizumab on the quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma and analysis of prognostic factors[J]. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2022, 2022:5655009.
- [43] Grzywacz B, Moench L, McKenna D Jr, et al. Natural killer cell homing and persistence in the bone marrow after adoptive immunotherapy correlates with better leukemia control[J]. *J Immunother*, 2019, 42(2):65-72.
- [44] Heinze A, Grebe B, Bremm M, et al. The synergistic use of IL-15 and IL-21 for the generation of NK cells from CD3/CD19-depleted grafts improves their *ex vivo* expansion and cytotoxic potential against neuroblastoma: perspective for optimized immunotherapy post haploidentical stem cell transplantation[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2816.
- [45] Björklund AT, Carlsten M, Sohlberg E, et al. Complete remission with reduction of high-risk clones following haploidentical NK-cell therapy against MDS and AML[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(8):1834-1844.
- [46] Modak S, Le Ludec JB, Cheung IY, et al. Adoptive immunotherapy with haploidentical natural killer cells and anti-GD2 monoclonal antibody m3F8 for resistant neuroblastoma: results of a phase I study[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(8):e1461305.
- [47] Xiao L, Cen D, Gan H, et al. Adoptive Transfer of NKG2D CAR mRNA-Engineered Natural Killer Cells in Colorectal Cancer Patients[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(6):1114-1125.

(编辑:范娟 校对:孙喜佳)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤临床》文章推荐：腹腔热灌注化疗序贯腹腔-静脉滴注紫杉醇联合替吉奥转化治疗胃癌腹膜转移的疗效分析—HIPEC 02 研究单中心数据

胃癌是全球常见的恶性肿瘤之一，其发生率以及死亡率仍处于较高水平。腹膜转移是最常见的转移部位，患者预后极差。腹腔热灌注化疗（HIPEC）也广泛应用于治疗胃癌腹膜转移，其可以通过化疗和温热治疗，更加直接地作用于腹腔转移灶。2024 年第 51 卷第 13 期《中国肿瘤临床》胃癌诊治进展专栏-短篇交流栏目刊发了由天津医科大学肿瘤医院梁寒教授撰写的《腹腔热灌注化疗序贯腹腔-静脉滴注紫杉醇联合替吉奥转化治疗胃癌腹膜转移的疗效分析—HIPEC 02 研究单中心数据》一文。该文探讨了 HIPEC 联合腹腔-全身化疗（IPSC）对胃癌腹膜转移进行转化治疗的有效性，希望对患者的临床诊治提供参考。

阅读本文请登录网站 www.cjco.cn 或关注本刊微信公众号（扫描文章下方二维码）查看。

