

食管鳞癌免疫治疗临床研究新进展

陈慧敏, 彭 枫

(四川大学华西医院, 四川 成都 610041)

摘要:目前,针对食管鳞状细胞癌免疫治疗的多项临床研究正在进行。全文综述了免疫检查点抑制剂、过继性细胞免疫治疗、肿瘤疫苗等多种免疫治疗方法在食管鳞状细胞癌中的临床研究进展。目前免疫检查点抑制剂在食管鳞状细胞癌中取得了初步成效,肽段疫苗、过继性细胞免疫治疗也显示出治疗食管鳞状细胞癌的潜力,这些为改善晚期食管鳞状细胞癌患者生存带来新的希望。

关键词:食管鳞状细胞癌;免疫检查点抑制剂;细胞治疗;肿瘤疫苗

中图分类号:R735.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2018)11-1051-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2018.11.B003

Progress on Immunotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma

CHEN Hui-min, PENG Feng

(West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: At present, multiple clinical studies of immunotherapy for esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) are ongoing. This article reviews the progress of immunotherapy in the ESCC, including immuncheckpoint inhibitors, adoptive cellular immunotherapy and tumor vaccines. Currently, immuncheckpoint inhibitors have achieved initial success in ESCC. Peptide vaccines and adoptive cellular immunotherapy also show potential for the treatment of ESCC, which will bring new hope to improve the survival of patients with advanced ESCC.

Subject words: esophageal squamous cell carcinoma; immuncheckpoint inhibitors; adoptive cellular immunotherapy; peptide vaccines

食管鳞状细胞癌,简称食管鳞癌,是食管癌的主要类型,在我国约占食管癌的90%以上。恶性程度高,预后较差,5年生存率约15%~25%^[1]。早中期食管癌经手术切除、根治性放化疗等手段治疗后可获得较好的预后。对于晚期食管癌,姑息性化疗是主要治疗手段。针对食管癌的靶向治疗的Ⅲ期研究多数以失败告终,晚期食管鳞癌的治疗似乎达到了瓶颈期。吸烟与饮酒是食管鳞癌的高危因素。长期暴露于烟雾和乙醛,可以导致DNA损伤及一系列的遗传改变^[2]。目前尚未发现食管鳞癌的驱动基因改变,但与其他实体肿瘤比较而言,食管鳞癌的体细胞突变率较高^[3,4]。晚期食管鳞癌的分子靶向治疗经过近十几年的发展,大型随机对照研究表明没有任何

药物在食管鳞癌中表现出明显的疗效。近几年,随着生物免疫治疗的发展,免疫检查点抑制剂在黑色素瘤、非小细胞肺癌及肾癌等实体瘤的治疗取得了突破性进展,肿瘤的免疫治疗进入了新时代。这些免疫检查点抑制剂也尝试用于食管癌,针对食管癌免疫治疗研究初显成效。根据我国食管癌主要以鳞癌为主的实际情况及免疫治疗的现状,本文将从免疫检查点抑制剂、过继性细胞免疫治疗及肿瘤疫苗在食管鳞癌的应用等方面进行综述。

1 免疫检查点抑制剂

1.1 PD-1/PD-L1 抑制剂

T细胞表面的程序性死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1, PD-1)与高表达在肿瘤细胞表面的PD-1配体(programmed cell death ligand-1, PD-L1

通讯作者: 彭枫,主任医师,教授,博士;四川大学华西医院胸部肿瘤科,四川省成都市武侯区国学巷37号(610041);E-mail: pfwk@126.com

收稿日期:2018-01-29; **修回日期:**2018-05-28

或 programmed cell death ligand-2, PD-L2) 结合后可使 PD-1 通路持续激活, 进而抑制 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用, 所以 PD-1 通路的抑制会阻断这一通路, 部分恢复 T 细胞的功能, 加强对肿瘤的自身免疫^[5]。一项荟萃分析^[6]总结分析了 13 项研究, 共纳入患者 2877 例, 其中不同研究中食管鳞癌细胞表面 PD-L1 的阳性率波动在 18.4%~82.8% 之间, 总体阳性率为 43.7% (1258/2877)。PD-L1 表达可以诱导活化的 T 细胞, 因此 PD-L1 表达水平与免疫治疗敏感性有一定的关系。高表达 PD-L1 肿瘤细胞可阻止机体产生有效的抗肿瘤免疫, 因此高表达 PD-L1 的食管鳞癌可能对 PD-1/PD-L1 抑制剂相对更加敏感, 但是阳性表达临界值目前尚未有统一的定论。目前针对食管鳞癌中 PD-1/PD-L1 通路开展的临床研究以 PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 和 Nivolumab 为代表。

Keynote-028 研究是一项 I b 期多队列研究, 旨在评价 PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 在 PD-L1 阳性的晚期实体瘤中的有效性及安全性。2017 年 Toshihiko Doi 等^[7]报道了食管癌队列的研究结果, 共筛选了 83 例晚期食管癌或胃食管结合部癌, 其中 37 例患者 PD-L1 阳性表达, 阳性率为 44.6%。最终入组患者 23 例, 78% 为鳞癌, 87% 病例既往曾接受二线及以上方案治疗, 其中大于 90% 患者既往接受过化疗, 总体疾病反应率为 30%。总体部分缓解率为 30%, 18 例鳞癌患者中, 28% 获得部分缓解。39% 患者发生了与治疗相关的不良反应, 但是未发生与 Pembrolizumab 相关的 4 级不良反应。

另一项来自日本的多中心单臂 II 期临床试验旨在探究 Nivolumab 在晚期食管鳞癌中的临床活性^[8]。纳入的 65 例食管鳞癌患者至少经过了二线治疗, 但是均未检测 PD-L1 表达水平。64 例患者接受静脉输注 Nivolumab (3mg/kg, 每 2 周 1 次)。中位 OS 为 12.1 个月, 客观缓解率为 17.2% (11/64), 疾病控制率为 42% (27/64), 但是 85% 患者发生了不良反应, 与治疗相关的不良反应发生率达 60%, 主要是肺部感染、间质性肺炎及脱水等, 无治疗相关性死亡。

近期黄镜等^[9]报道了国产新型 PD-1 单抗 SHR-1210 用于治疗晚期食管鳞癌的多中心 I 期研究结果, 该研究在中国地区总共纳入了 30 例复发或转移的、既往化疗耐药的晚期食管鳞癌患者, 结果显示 10 例患者 (33.3%) 获得了客观缓解, 10% 患者出现

了 3 级治疗相关不良反应, 未出现 4~5 级不良反应。同时研究发现, PD-L1 表达 >5% 的患者更容易产生客观的免疫效应。由目前结果可知, 在晚期食管鳞癌患者中, SHR-1210 具有明确的抗肿瘤活性, 且毒副反应可耐受。目前, SHR-1210 治疗晚期食管鳞癌的一项大型随机 III 期临床研究 (NCT03099382) 正在开展。

以上研究结果表明, PD-1 单抗或许可成为食管鳞癌的一种潜在可行的治疗方法, 但其免疫不良反应不能忽视。通过查询临床试验登记网站, 目前包括食管鳞癌的两项 III 期临床研究正在进行中, 一项 III 期临床研究 (NCT02569242) 旨在评估 Nivolumab 对于不可切除或者复发食管癌患者的临床价值; 而另一项 III 期临床试验 (NCT02564263) 将探究 Pembrolizumab 对于一线治疗后进展的食管鳞癌、食管或食管胃交界处腺癌的疗效。

1.2 CTLA-4 抑制剂

细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 是一种跨膜蛋白, 表达于活化的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞, 与其配体结合后能够降低 T 细胞活性, 诱导 T 细胞成为无反应型 T 细胞, 从而抑制细胞免疫^[10]。抑制 CTLA-4 可增强机体免疫功能。

2017 年, Janjigian 等^[11]对 CheckMate-032 研究队列中 Nivolumab 单药或者联合 Ipilimumab 治疗进展/转移性胃癌、食管癌、胃食管结合部癌的安全性及有效性进行了初步报道。该队列纳入 160 例患者, 大部分患者曾接受 ≥2 种药物的治疗。PD-L1 (≥1%) 阳性率 24%。研究分 3 组, 接受 Nivolumab 单药 3mg/kg Q2w (N3 组) 59 例, Nivolumab 1mg/kg+Ipilimumab 3mg/kg Q3W (N1+I3 组) 49 例, Nivolumab 3mg/kg+Ipilimumab 1mg/kg Q3W (N3+I1 组) 52 例。结果显示, 在 PD-L1 ≥1% 亚组中, N3、N1+I3、N3+I1 三组的疾病客观缓解率分别是 19%、40%、23%, 而在 PD-L1 <1% 亚组中, 三组的疾病客观缓解率分别为 12%、22%、0%。3~4 级治疗相关的不良反应发生率 >10%。但是该作者尚未报道食管鳞癌的具体数据, 详细数据还需等待最终结果。

CTLA-4 抑制剂开展的临床研究大多是针对食管腺癌, 结果显示没有生存获益^[12,13]。因此需要设计专门针对食管鳞癌的临床研究, 以明确 CTLA-4 抑制剂是否对食管鳞癌有效。

1.3 免疫抑制剂联合放疗

放疗与免疫治疗结合的研究是当下的一个热点。临床前数据表明,受照射的肿瘤细胞 PD-L1 表达增加,进而抑制放疗诱导的效应 T 细胞的抗肿瘤功能^[14]。射线杀伤肿瘤细胞后,肿瘤细胞裂解死亡,血液中肿瘤相关抗原的数量和多样性增加^[15]。也就是说放疗可引起肿瘤抗原释放增加和加强免疫检查点抑制剂诱导的抗肿瘤作用。在局部晚期食管鳞癌中,抗 PD-1 抗体联合放疗可能会使抗肿瘤效应达到最大化。目前,有关食管癌放疗联合免疫治疗的两个临床试验(NCT02642809、NCT02830594)正在进行中。

2 肿瘤疫苗

肿瘤相关抗原存在于多种肿瘤中,是肿瘤疫苗的主要靶点。肿瘤疫苗指使用带有肿瘤特异性抗原或相关抗原的灭活肿瘤细胞或其提取物,通过诱导主动特异性抗肿瘤免疫,进而产生持久的免疫记忆和长期的抗肿瘤免疫。肽段疫苗是目前研究最多的肿瘤疫苗。

Kono 等^[16]设计的一项多中心 II 期临床研究入组了 60 例晚期食管鳞癌患者,人类白细胞抗原(human leukocyte antigen-A24,HLA-A24)阳性者 35 例,阴性患者 25 例。结果显示,两组 OS 分别是 4.6 个月与 2.6 个月,无统计学差异,但 HLA-A24 阳性患者 DFS 显著性优于阴性患者,在 HLA-A24 阳性组,63% 患者接种疫苗后可观察到特异性免疫应答,且获得更长的生存时间。

黑色素瘤相关抗原 A4 (melanoma-associated antigen A4,MAGE-A4)是一种常见的食管癌肿瘤相关抗原。Saito 等^[17]报道的一项 MAGE-A4 肽段疫苗临床试验,入组 20 例患者中,高表达 MAGE-A4 和主要组织相容性复合体 I (major histocompatibility complex class I,MHC-I) 的 4 例患者不仅显示 MAGE-A4 特异性体液免疫应答,而且比接种疫苗后无抗体免疫应答的患者具有更长的总生存期。

纽约食管鳞癌抗原 1 (New York esophageal squamous cell carcinoma antigen 1,NY-ESO-1) 最早是从食管癌 cDNA 文库中筛选到的肿瘤抗原。文献报道,NY-ESO-1 在食管癌组织中的表达率约 50%,

且在癌旁正常组织中不表达^[18]。该抗原免疫原性强,可诱导活化机体的 CD4⁺和 CD8⁺T 淋巴细胞,进而促进机体产生针对肿瘤细胞的体液免疫及细胞免疫应答^[19]。Kageyama 等^[20]报道的 I 期临床研究结果显示:复合疫苗 CHY-NY-ESO-1 用于该抗原表达阳性的晚期食管鳞癌的安全性和免疫反应性得到确认,且较高的剂量更能诱导免疫反应,获得较好的生存获益。

综上所述,肿瘤疫苗用于食管鳞癌,其安全性较好,但目前的临床研究局限于小样本,其有效性还需大型临床研究进一步验证。

3 过继性细胞免疫治疗

过继性细胞免疫目前也是国内外研究的热点,主要是将自体或异体的免疫细胞分离,经体外激活或基因修饰后,扩增出足量的抗肿瘤活性的免疫细胞,回输给肿瘤患者,放大患者体内的细胞免疫功能进而提高抗肿瘤效应^[21]。过继性免疫细胞治疗包括自然杀伤细胞、多种细胞因子诱导的杀伤细胞、肿瘤浸润性淋巴细胞、树突状细胞、T 细胞抗原受体基因修饰的 T 细胞、嵌合抗原修饰的 T 细胞,这些细胞均参与机体的细胞免疫^[22]。

2015 年 Kageya^[23]报道了一项用 MAGE-A4 特异性 T 细胞抗原受体(T cell receptor,TCR)基因转导的 T 细胞治疗晚期食管鳞癌 MAGE-A4 阳性患者的 I 期临床试验,纳入 10 例患者除给予细胞治疗外,还序贯给予 MAGE-A4 肽段疫苗。1 个月时外周血中均可检测到 TCR 转导细胞,且其水平与给予的转导 T 细胞计数呈正比,5 例患者持续存在 5 个多月。基线病灶最小的 3 例患者存活最长时间达 27 个月。

嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor-modified T cells,CAR-T 细胞)免疫是过继性细胞免疫的不同机制之一,该方法是对人体的 T 细胞进行基因识别和体外基因合成改造,使其拥有超强的识别力和杀伤力,然后在不伤害健康细胞的情况下,消灭肿瘤细胞。研究显示 CAR-T 治疗方法在血液恶性肿瘤中显示出很好的疗效^[24]。针对 CD19 的 CAR-T 在难治性淋巴细胞白血病的治疗中取得了较好的效果^[25-27],但是还没有用于食管鳞癌的试验。目前,中国开展的一项单臂临床研究(NCT03013712)正在

进行,该研究旨在探索 EpCAM-CAR-T 细胞对食管癌、胃癌的临床价值。但在应用细胞免疫疗法的同时,需严格警惕细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS) 的发生,一旦发生,则需正确评估其严重程度,给予及时且合适的治疗^[28]。

我国目前正在进行的一项针对晚期实体瘤的 I 期临床试验(NCT02457650)将通过自体 T 细胞工程特异性表达 NY-ESO-1 抗原受体的 T 淋巴细胞回输给 NY-ESO-1 阳性表达的患者,进而探究该治疗方法的有效性及其安全性,该试验结果将在 2019 年报道。

细胞因子是由免疫细胞和某些非免疫细胞经刺激而合成、分泌的一类具有广泛生物学活性的小分子蛋白质^[29]。细胞因子诱导的自然杀伤(cytokine-induced killer, CIK)细胞可直接杀伤肿瘤细胞,也可通过分泌多种细胞因子活化体内 T 细胞及自然杀伤(natural killer cell, NK)细胞发挥抗肿瘤作用。国内多项临床研究表明,CIK 细胞治疗联合放化疗、粒子植入治疗晚期食管癌,能提高患者的近期疗效及生活质量^[30-33];CIK 细胞联合术前化疗较单纯术前化疗在杀灭肿瘤、抑制肿瘤细胞恶性生物学行为及抑制 Ras 信号通路方面具有明显优势^[34]。

综上,免疫治疗的基础及临床研究在晚期食管鳞癌中取得了突破。免疫检查点抑制剂在食管鳞癌中也有了一定的循证医学证据。放射治疗是食管鳞癌的主要治疗手段,放射治疗联合免疫治疗的研究结果值得期待。另外新的治疗方法如肽段疫苗、T 细胞治疗也显示出治疗食管鳞癌的潜力。但是食管鳞癌的免疫治疗仍然面临着巨大的挑战。免疫治疗选择的人群主要是既往治疗失败的晚期食管癌患者,入组标准及排除标准严格,人群体力状况及免疫耐受性相对低下,很多患者因不能耐受免疫反应而中止治疗,在一定程度上造成了试验结果的偏倚;缺乏评价肿瘤免疫疗效的有效指标及疗效评价方法,需要加强医师提高对免疫治疗过程中出现假性进展的认识;免疫治疗副反应大,食管鳞癌患者常常不能耐受,加强医师对于免疫治疗相关不良反应的辨别能力及处理能力显得尤为重要。目前食管癌免疫治疗仍然处于临床研究阶段,需要大型的 III 期临床试验来验证免疫治疗是否适用于食管鳞癌。相信在不远的将来,随着精准医学的发展,更多的肿瘤发生、发展及机体免疫机制被发现,新的治疗手段将层出不穷。

多种治疗策略联合的个体化医疗将会肿瘤患者带来希望。

参考文献:

- [1] Domper Arnal MJ, Ferrandez Arenas A, Lanas Arbeloa A. Esophageal cancer: risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(26): 7933-7943.
- [2] Liu Y, Chen H, Sun Z, et al. Molecular mechanisms of ethanol-associated oro-esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2015, 361(2): 164-173.
- [3] Lin DC, Hao JJ, Nagata Y, et al. Genomic and molecular characterization of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(5): 467-473.
- [4] Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes[J]. *Science*, 2013, 339(6127): 1546-1558.
- [5] Sunshine J, Taube JM. PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 23: 32-38.
- [6] Guo W, Wang P, Li N, et al. Prognostic value of PD-L1 in esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(17): 13920-13933.
- [7] Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, et al. Safety and antitumor activity of the anti-programmed death-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced esophageal carcinoma[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 36(1): 61-67.
- [8] Kudo T, Hamamoto Y, Kato K, et al. Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicentre, phase 2 trial[J]. *The Lancet Oncology*, 2017, 18(5): 631-639.
- [9] Huang J, Xu B, Mo H, et al. Safety, activity, and biomarkers of SHR-1210, an anti-PD-1 antibody, for patients with advanced esophageal carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6): 1296-1304.
- [10] Blank CU, Enk A. Therapeutic use of anti-CTLA-4 antibodies[J]. *Int Immunol*, 2015, 27(1): 3-10.
- [11] Janjigian YY, Ott PA, Calvo E, et al. Nivolumab ± ipilimumab in pts with advanced (adv)/metastatic chemotherapy-refractory (CTx-R) gastric (G), esophageal (E), or gastroesophageal junction (GEJ) cancer: CheckMate 032 study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15 suppl): 4014.
- [12] Ralph C, Elkord E, Burt DJ, et al. Modulation of lymphocyte regulation for cancer therapy: a phase II trial of tremelimumab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(5): 1662-1672.
- [13] Bang YJ, Cho JY, Kim YH, et al. Efficacy of sequential ipilimumab monotherapy versus best supportive care for unresectable locally advanced/metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(19): 5671-5678.

- [14] Deng L, Liang H, Burnette B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(2):687–695.
- [15] Frey B, Rubner Y, Kulzer L, et al. Antitumor immune responses induced by ionizing irradiation and further immune stimulation [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(1):29–36.
- [16] Kono K, Iinuma H, Akutsu Y, et al. Multicenter, phase II clinical trial of cancer vaccination for advanced esophageal cancer with three peptides derived from novel cancer-testis antigens[J]. *J Transl Med*, 2012, 10:141.
- [17] Saito T, Wada H, Yamasaki M, et al. High expression of MAGE-A4 and MHC class I antigens in tumor cells and induction of MAGE-A4 immune responses are prognostic markers of CHP-MAGE-A4 cancer vaccine[J]. *Vaccine*, 2014, 32(45):5901–5907.
- [18] Peng LP, Liu HY, Ran YJ, et al. Expression of NY-ESO-1 gene in human esophageal carcinoma and its cloning[J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2002, 21(5):469–472. [彭良平, 刘海燕, 冉宇靓, 等. NY-ESO-1 基因在人食管癌中的表达及其基因克隆[J]. *癌症杂志*, 2002, 21(5):469–472.]
- [19] Ma M, Jiao WJ, Zhang JY. Clinical advances in expression of NY-ESO-1 in tumor and its clinical significance[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2015, 36(21):3138–3141. [马鸣, 焦文静, 张金艳. NY-ESO-1 在肿瘤中的表达及其临床意义研究进展 [J]. *国际检验医学*, 2015, 36(21):3138–3141.]
- [20] Kageyama S, Wada H, Muro K, et al. Dose-dependent effects of NY-ESO-1 protein vaccine complexed with cholesteryl pullulan (CHP-NY-ESO-1) on immune responses and survival benefits of esophageal cancer patients[J]. *J Transl Med*, 2013, 11:246.
- [21] Wang RL, Wu YN, Wang LM, et al. Progress in the research of tumor adoptive cellular immunotherapy[J]. *Basic & Clinical Medicine*, 2017, 37(7):1055–1058. [王如岭, 吴永娜, 王黎明, 等. 肿瘤过继性细胞免疫治疗的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(7):1055–1058.]
- [22] Xu J, Zhang Q, Tian K, et al. Current status and future prospects of the strategy of combining CART with PD1 blockade for antitumor therapy (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2):2083–2088.
- [23] Kageyama S, Ikeda H, Miyahara Y, et al. Adoptive transfer of MAGE-A4 T-cell receptor gene-transduced lymphocytes in patients with recurrent esophageal cancer [J]. *Clinical Cancer Research*, 2015, 21(10):2268–2277.
- [24] Frey NV, Porter DL. CAR T-cells merge into the fast lane of cancer care[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(1):146–150.
- [25] Turtle C J, Hanafi LA, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell all patients[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(6):2123–2138.
- [26] Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6):540–549.
- [27] Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9967):517–528.
- [28] Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome[J]. *Blood*, 2014, 124(2):188–195.
- [29] Diakowska D. Cytokines association with clinical and pathological changes in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Dis Markers*, 2013, 35(6):883–893.
- [30] Yang B, Li W, Su XY, et al. The clinical efficacy of endoscopic implantation with chemotherapeutic slow-release combined with DC-CIK immune cells infusion for patients with obstructive esophageal cancers [J]. *China Journal of Endoscopy*, 2015, 21(5):483–486. [杨彬, 李伟, 苏新爱, 等. 内镜下植入化疗缓释粒子联合 DC-CIK 免疫细胞输注法治疗梗阻性食管癌[J]. *中国内镜杂志*, 2015, 21(5):483–486.]
- [31] Liu GJ, Mei JZ, Xiao P, et al. Efficacy of chemotherapy combined with cytokine-induced killer cells in treatment of advanced esophageal carcinoma[J]. *Journal of Zhengzhou University(Medical Sciences)*, 2011, 46(2):169–173. [刘桂举, 梅家转, 肖鹏, 等. 化疗联合细胞因子诱导的杀伤细胞治疗晚期食管癌的疗效[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2011, 46(2):169–173.]
- [32] Fan LH, Wang DW, Yu ZW. Effect of concurrent chemoradiotherapy combined with cytokine induced killer cells in the treatment of patients with advanced esophageal cancer[J]. *Oncology Progress*, 2017, 15(11):1322–1324. [范丽华, 汪德文, 于正荣. 同步放化疗联合细胞因子诱导的杀伤细胞治疗晚期食管癌的疗效观察[J]. *癌症进展杂志*, 2017, 15(11):1322–1324.]
- [33] Yan L, Wu M, Ba N, et al. Efficacy of dendritic cell-cytokine-induced killer immunotherapy plus intensity-modulated radiation therapy in treating elderly patients with esophageal carcinoma [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(1):898–905.
- [34] Zhao H, Jia YM. Effect of preoperative DC-CIK combining with chemotherapy on serum index and malignant biological molecular expression in tumor tissues of esophageal cancer[J]. *Journal of Hainan Medical University*, 2015, 21(6):798–800, 804. [赵华, 贾咏梅. 术前 DC-CIK 联合化疗对食管癌患者血清指标及肿瘤组织中恶性生物学分子表达的影响[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(6):798–800, 804.]