

DC-CIK 自体细胞免疫疗法在非小细胞型肺癌治疗中的研究进展^{*}

刘若水¹ 谭浩² 王跃^{2**}

¹上海交通大学医学院, 上海 200021; ²吉林大学中日联谊医院胸外科, 长春 130033

[摘要] 随着免疫疗法在肿瘤治疗领域的广泛应用, DC-CIK 自体细胞免疫疗法作为一种新兴的非小细胞肺癌 (NSCLC) 免疫治疗方法备受关注。该疗法能够激活患者自身免疫系统, 促进 T 淋巴细胞的增殖和活化, 从而增强抗肿瘤免疫反应, 显著延长患者生存期, 改善患者生活质量, 且安全性较好。本文对 DC-CIK 自体细胞免疫疗法的发展历程、在 NSCLC 中的机制及现状作一综述, 为 NSCLC 的免疫治疗提供帮助。

[关键词] DC-CIK 疗法; 非小细胞肺癌; 自体细胞免疫疗法; 肿瘤生物治疗

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.02.016

Breakthroughs in dendritic cell-cytokine-induced killer therapy for non-small cell lung cancer

Liu Ruoshui¹, Tan Hao², Wang Yue^{2**}

¹Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200021; ²Department of Thoracic Surgery, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033

** Corresponding author: Wang Yue, email: w_yue@jlu.edu.cn

[Abstract] With the increasing adoption of immunotherapy in oncology, dendritic cell-cytokine-induced killer (DC-CIK) autologous cell immunotherapy has emerged as a promising strategy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). This approach leverages the patient's immune system by stimulating the proliferation and activation of T lymphocytes, thereby enhancing the anti-tumor immune responses. Clinical trials have demonstrated notable improvements in both immunological outcomes and clinical efficacy, with DC-CIK therapy contributing to prolonged survival and improved quality of life for NSCLC, while maintaining an acceptable safety profile. Despite these advancements, challenges remain, necessitating further comprehensive clinical studies to establish the long-term efficacy and survival benefits of DC-CIK therapy.

[Key words] Dendritic cell-cytokine-induced killer therapy; Non-small cell lung cancer; Autologous cell immunotherapy; Tumor biotherapy

据美国癌症协会预测, 癌症可能取代心血管疾病, 成为本世纪大多数国家人群过早死亡的原因^[1]。在 2022 中美癌症数据统计报告中, 2020 年我国癌症的新发病例和死亡人数均为全球第一, 其中肺癌是我国恶性肿瘤发病和死亡的首位原因^[2]。原发性肺癌中非小细胞肺癌 (Non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占 80%~85%, 其余为小细胞肺癌^[3]。由于 NSCLC 症状不明显, 发现时以临床晚期居多, 主要采取放化疗治疗, 但在延长患者生存期方面效果不佳, 因此, 延长中晚期 NSCLC 患者生存期的治疗显得尤为重要^[4]。现在, 免疫治疗已成为治疗肿瘤的重要方法之一, 树突状细胞 (Dendritic cells, DC) - 细胞因子诱导杀伤细胞 (Cytokine-induced killers, CIK) 自体细胞免疫疗法的研究与应用不仅能有效杀伤肿瘤细胞,

提高患者免疫功能, 还能延长中晚期 NSCLC 患者的生存期, 减轻其心理负担。因此, DC-CIK 自体细胞免疫疗法治疗 NSCLC 的机制研究已成为当前肺癌研究的重点^[5]。本文根据当前研究现状, 对 DC-CIK 自体细胞免疫疗法在 NSCLC 治疗中的作用机制、治疗效果以及研究进展进行综述。

1 DC-CIK 概述

1.1 DC-CIK 基本概念

肿瘤的生物免疫疗法是直接靶向机体的免疫系统而非肿瘤细胞, 通过重新启动并维持肿瘤免疫循环, 从体外补充、诱导或活化机体内固有的肿瘤免疫应答系统, 恢复机体正常的抗肿瘤免疫反应, 从而控制和清除肿瘤的一种方法^[6]。目前在细胞免疫治疗方面研究应用较多的有淋巴因子激活的杀伤细胞、肿瘤浸润淋巴细胞、CIK 细胞、

收稿日期: 2024-09-18 修回日期: 2024-10-28 录用日期: 2024-10-29

* 吉林省科技厅资助项目 (20200603006SF); 陈孝平基金会资助项目 (CXPJJH122002-041)

** 通信作者: 王跃, 电子邮箱 w_yue@jlu.edu.cn

DC、DC-CIK 细胞等^[7]。近年来大量研究表明, 共培养的 DC-CIK 免疫细胞具有高效的抗肿瘤效应, DC 和 CIK 细胞能够相互协同, 活化机体的肿瘤免疫应答系统, 提高机体抗肿瘤的免疫反应, 对多种恶性肿瘤都有杀伤作用^[8]。

CIK 细胞作为一种新型抗肿瘤效应细胞, 是具有混合 T 细胞和 NK 细胞样表型的异质免疫效应细胞^[8]。可于体外诱导并大量繁殖, 能够分泌细胞因子并具有细胞毒作用, 有较好地杀伤肿瘤细胞的效果^[9]。DC 是体内功能最强的专职抗原提呈细胞 (Antigen presenting cell, APC), 是抗原特异性免疫的始动者, 具有抗原与激活获得性免疫应答的作用。将 CIK 和 DC 两种低风险的免疫细胞疗法联合使用, 能够增强机体针对肿瘤细胞的免疫应答, 对识别和攻击肿瘤细胞有更好的效果^[10]。

1.2 DC-CIK 自体细胞免疫疗法的发展历程

1973 年, 在小鼠脾脏中分离出的一类与粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞形态和功能不同的细胞, 因其成熟时伸出许多树突样突起, 因此, 将其命名为树突状细胞^[11]。1999 年, 斯坦福大学医学院骨髓移植中心首次报道了具有高增殖力和高细胞毒性的 CIK 细胞, 并认为 CIK 细胞兼具 T 淋巴细胞强大的抗肿瘤活性和 NK 细胞的非主要组织相容性复合体 (Major histocompatibility complex, MHC) 限制性杀瘤的特点, 其在过继免疫中的应用能够摆脱细胞培养及回输过程中对大剂量白细胞介素-2 (Interleukin 2, IL-2) 的依赖, 避免了 IL-2 的严重毒副作用^[12]。随后, 科学家们对肿瘤的细胞免疫疗法进行了多次技术革新, 探索出 DC-CIK 协同抗肿瘤细胞疗法, 该方法能够避免单独使用 DC 或 CIK 细胞治疗肿瘤时发生的肿瘤细胞抵抗导致的免疫疗效不佳, 同时能更准确地识别并杀伤肿瘤细胞^[9]。学者们通过杀伤实验发现, 当 DC 和 CIK 细胞共培养时, DC-CIK 细胞的增殖数量显著超越同源 CIK 细胞, 对癌细胞的杀伤活性高于同源同期诱导的 CIK 细胞。

21 世纪以来, 随着科学技术的不断进步和全球范围内对癌症治疗的深入研究, 肿瘤的免疫细胞治疗愈加引起广泛关注并已在临床研究中取得积极成果。2011 年 *Nature* 发表的文章表示, 免疫细胞治疗有可能是肿瘤患者获得持久免疫并治愈癌症的方法^[13]。2013 年, 免疫细胞治疗被 *Science* 杂志评为年度十大科技突破之首^[14]。2014 年, 美国癌症研究会和美国临床肿瘤学年会表明, 研究者们聚焦于免疫细胞治疗, 充分展示了免疫细胞治疗作为肿瘤治疗的新兴技术, 已经获得全球科学家和临床医生的认可与关注^[15]。截至 2023 年, 世卫组织国际临床试验注册平台显示, 与 CIK/DC-CIK 细胞治疗的相关临床研究有 133 项。这些研究涉及的疾病主要包括胰腺癌、胃癌、食管癌、膀胱癌、难治性非霍奇金淋巴瘤、结直肠

癌、肺癌、肝癌、肾癌、三阴性乳腺癌、急性白血病、B 细胞淋巴瘤等实体瘤和血液肿瘤。显示了 DC-CIK 自体免疫细胞疗法在多种癌症中的广泛应用前景。

2 DC-CIK 自体细胞免疫疗法在 NSCLC 治疗中的机制

2.1 DC 的抗肿瘤机制

DC 在调控机体的免疫应答以及抗肿瘤过程中主要通过以下途径发挥作用: ①诱导大量效应 T 细胞的产生; ②趋化效应使得 T 细胞迁移至肿瘤部位并长期存在; ③分泌 IL-1、IL-2、粒细胞-单核细胞集落刺激因子、肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 等, 刺激 T 细胞活化产生抗癌效应; ④抑制肿瘤血管生成。近年来, DC 来源、特异性抗原和负载方法等方面的研究取得显著进展, 越来越多的证据表明由 DC 激活的细胞免疫, 特别是细胞毒性 T 淋巴细胞 (Cytotoxic T lymphocyte, CTL) 介导的免疫反应, 在机体抵御恶性肿瘤和传染性疾病中发挥着重要的作用^[16]。

2.2 CIK 细胞的抗肿瘤机制

CIK 细胞主要通过以下 4 种途径发挥抗癌作用: ①激活 NK 细胞受体 (如 CD226、NKp46、NKG2D 和 NKp30), 以不受 MHC 限制的方式直接杀伤肿瘤细胞^[17]; ②分泌 TNF- α 、干扰素- γ (Interferon gamma, IFN- γ)、IL-2 等促炎细胞因子进一步增强全身抗肿瘤活性并诱导 Th1 免疫反应; ③表达人凋亡相关因子配体 (Factor-related apoptosis ligand, FasL) 结合肿瘤细胞膜的人凋亡相关因子受体 (Factor-related apoptosis, Fas), 诱导肿瘤细胞凋亡; ④直接释放颗粒酶、穿孔素等毒性颗粒, 导致肿瘤细胞裂解^[9]。表达 Fc 受体, 与肿瘤细胞同异种细胞结合的 IgG 的 Fc 部分结合, 使肿瘤细胞凋亡, 称为抗体依赖细胞介导的细胞毒作用 (Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, AD-CC)。

2.3 DC-CIK 的协同抗肿瘤机制

单独应用 DC、CIK 细胞治疗易导致 NSCLC 细胞发生抵抗, 治疗效果不佳^[18]。联合使用 DC 和 CIK 细胞治疗恶性肿瘤的效果优于单独使用 CIK 细胞疗法^[19]。DC 可识别肿瘤细胞, 激活获得性免疫系统, CIK 细胞可通过发挥自身细胞毒性与分泌细胞因子杀伤肿瘤细胞, 两者发挥协同免疫效应^[20]。DC-CIK 细胞免疫疗法的优势在于: ①DC 能够提高 T 细胞免疫应答, 增强 CIK 细胞活性并激活 CIK 细胞大量增殖^[16]; ②DC 与 CIK 细胞共培养能增加 DC 表面标志物 CD₈₆、CD₈₀、CD₄₀ 的表达, 使 IL-12、IFN- γ 分泌增多, 增强 DC 递呈抗原的特异性; ③NSCLC 患者体内的 Treg 细胞 (免疫抑制细胞, 即 CD₄⁺、CD₂₅⁺ 细胞) 与病情的进展直接相关^[21]。而 DC 与 CIK 细胞共培养可降低 CIK 细胞群中 Treg 细胞的数量, 并减

少 IL-10 的分泌, 减少 Treg 细胞对免疫细胞的抑制作用, 增强治疗效果; ④联合使用 DC-CIK 细

胞还能够有效降低肿瘤细胞的转移与再生长, 具有良好的安全性^[22]。具体机制见图 1。

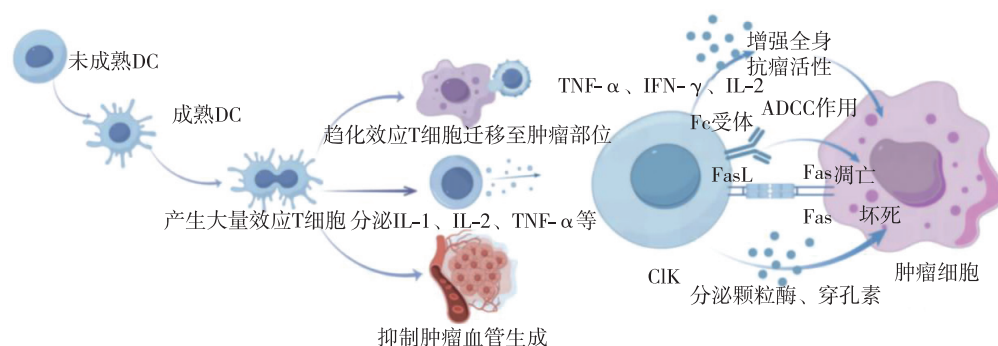


图 1 DC-CIK 细胞免疫疗法机制
Fig. 1 Mechanism of DC-CIK cell immunotherapy

3 DC-CIK 自体细胞免疫疗法治疗 NSCLC 的临床效果评价及存在问题

3.1 临床效果评价

目前 DC-CIK 自体细胞免疫疗法已用于呼吸系统肿瘤及其他系统肿瘤的治疗, 但仍缺乏用于评价其治疗效果的指南或专家共识。目前临床研究所用的疗效评定标准及其评价总结如下。

生存期数据: 与对照组生存期数据比较后发现, 接受 DC-CIK 免疫疗法治疗的患者总生存期 (Overall survival, OS) 和无进展生存期 (Progression free survival, PFS) 均有显著改善^[23-24]。

客观缓解率 (Objective response rate, ORR) 和疾病控制率 (Disease control rate, DCR): 参照实体瘤疗效评价标准, 完全缓解 (Complete response, CR): 病灶完全吸收, 持续时间 > 4 周; 部分缓解 (Partial response, PR): 病灶减少或缩小 > 50%, 持续时间 > 4 周; 稳定 (Stable disease, SD): 病灶缩小 ≤ 50% 或增大 < 25%; 进展 (Progressive disease, PD): 病灶增大 ≥ 25%; ORR = (CR + PR) / 总例数 × 100%, DCR = (CR + PR + SD) / 总例数 × 100%。DC-CIK 治疗组的 ORR 和 DCR 均高于对照组, 且有统计学意义, 说明该疗法对患者肿瘤控制效果好, 病情缓解或病情稳定的患者数更多^[25]。

生活质量 (Quality of life, QoL): 采用癌症患者生活质量测定量表 QLQ-C30 或肿瘤患者卡氏 (Karnofsky, KPS) 评分表评定患者生存质量。经 DC-CIK 疗法治疗后, 观察组 KPS 评分与生活质量测定量表均高于对照组, 且差异具有统计学意义^[26]。

安全性评价: 多用不良事件 (Adverse event, AE) 评估, 包括不良药物反应 (Adverse drug reaction, ADR) 与严重不良事件 (Serious adverse event, SAE)。研究发现, 接受 DC-CIK 免疫治疗的患者发生贫血、白细胞减少、皮肤病、腹泻、恶

心和胸痛的风险与对照组患者的相当^[26]; 患厌食症和发热的风险高于对照组^[27]。然而有研究者认为, 发热是 DC-CIK 免疫疗法的自然反应, 能够增加细胞因子分泌, 增强免疫力, 更好地杀伤肿瘤细胞^[28]。目前虽没有明确研究表明发热与治疗后更好的免疫反应相关, 但大量临床试验已经表明, DC-CIK 免疫疗法既不会造成严重 AE, 也在绝大多数情况下不导致死亡^[29-30]。

T 淋巴细胞亚群和细胞因子检测: 使用流式细胞仪检测患者外周血 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺ 等 T 淋巴细胞亚群百分数, 检测 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、IFN-γ、TNF-α 等细胞因子^[31]。研究显示, 观察组 CD₃⁺、CD₄⁺ 较治疗前升高, CD₈⁺ 较治疗前降低; IL-2、IL-4、IFN-γ、TNF-α 水平显著升高, IL-6、IL-10 及 IL-17 水平无明显变化^[32]。临床试验结果表明 DC-CIK 疗法可以使机体产生抗肿瘤免疫效果^[33]。

肿瘤标志物检测: NSCLC 患者血清中 CA125、CEA、CYFRA21-1 等肺癌筛查测定指标^[34]。研究显示, DC-CIK 治疗后患者 CA125、CEA、CYFRA21-1 平均水平下降^[35-36]。

3.2 存在的问题

DC-CIK 自体细胞免疫疗法在治疗 NSCLC 中表现出卓越的疗效、特异性和倾向性。但与此同时, 由于其新颖、复杂的技术, DC-CIK 疗法在治疗 NSCLC 时仍存在很多问题亟待解决。首先, NSCLC 患者肿瘤的遗传和表型异质性高, 不同患者或同一患者不同部位的肿瘤细胞可能表达不同抗原, 影响 DC-CIK 自体细胞识别的广谱性和特异性。且 NSCLC 的肿瘤微环境富含免疫抑制细胞, 如调节性 T 细胞 (Regulatory T cells, Treg) 和髓源性抑制细胞 (Myeloid-derived suppressor cells, MDSCs), 这些细胞可以局部抑制 DC-CIK 细胞活性, 降低治疗效果^[7]。其次, 在临床治疗的过程中, DC-CIK 疗法有时会引起轻微的不良反应, 主

要以失眠、发热、寒战、兴奋为主^[37]。这些不良反应对治疗效果也有一定影响。最后, DC-CIK 疗法属于个性化治疗范畴, 价格虽相对嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (Chimeric antigen receptor T cell, CAR-T) 低, 但费用仍较高, 患者经济负担重^[38]。同时, 尽管 DC-CIK 疗法可能在短期内延长 NSCLC 患者的生存期, 但其长期疗效和对肿瘤生长的持续控制能力仍需进一步研究。

3.3 未来的发展方向

随着免疫治疗技术的持续发展和临床实践经验的积累, 癌症治疗效果的评价已从单纯地评价生存率转变为更加注重提高患者的生活质量。在提升患者生活质量方面, 肿瘤的生物治疗相较于传统的手术治疗、放化疗更具优势^[39]。作为肿瘤免疫治疗关键组成部分的 DC-CIK 疗法潜力巨大, 预计在未来拥有更广阔的应用前景。首先, 考虑到 NSCLC 的高度异质性, 未来应致力于根据患者的肿瘤基因型、免疫微环境和既往治疗反应来定制 DC-CIK 自体免疫细胞疗法个性化方案。其次, 深入探究 NSCLC 肿瘤微环境中的免疫抑制性细胞和因子对于克服免疫抑制至关重要, 这将提升 DC 的抗原呈递效率和 CIK 细胞对 NSCLC 特异性抗原的识别与杀伤能力, 进而增强治疗效果。最后, 作为 NSCLC 治疗的新方法, DC-CIK 自体细胞免疫疗法的长期疗效和安全性仍需通过大规模、前瞻性临床试验进一步验证, 以全面评估其对患者长期生存、安全性及生活质量的影响。

综上所述, DC-CIK 自体细胞免疫疗法在 NSCLC 治疗中的发展将是一个多方面、系统化的过程, 涉及个性化治疗方案的制定, 免疫微环境的调节以及长期疗效和安全性的评估等。通过这些研究, 有望在未来实现更精准、更有效、更安全的 NSCLC 治疗, 从而显著提高患者的生存率和生活质量。

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, et al. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide [J]. *Cancer*, 2021, 127 (16): 3029-3030.
- [2] Xia C F, Dong X S, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135 (5): 584-590.
- [3] Ye X, Fan W, Wang H, et al. Expert consensus workshop report: guidelines for thermal ablation of primary and metastatic lung tumors (2018 edition) [J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14 (4): 730-744.
- [4] 中华医学会肿瘤学分会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2024 版) [J]. *中华医学杂志*, 2024, 104 (34): 3175-3213.
Oncology Society of Chinese Medical Association . Chinese Medical Association guideline for clinical diagnosis and treatment of lung cancer (2024 edition) [J]. *Natl Med J China*, 2024, 104 (34): 3175-3213.
- [5] Cascone T, Sepesi B, Lin H Y, et al. A phase I/II study of neoadjuvant cisplatin, docetaxel, and nintedanib for resectable non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26 (14): 3525-3536.
- [6] Xiang Y, Liu X, Wang Y, et al. Mechanisms of resistance to targeted therapy and immunotherapy in non-small cell lung cancer: promising strategies to overcoming challenges [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1366260.
- [7] Han J, Zhang B, Zheng S, et al. The progress and prospects of immune cell therapy for the treatment of cancer [J]. *Cell Transplant*, 2024, 33: 9636897241231892.
- [8] Zhong S, Zhang Y, Lu X, et al. The therapeutic potential of cytokine-induced killer in patients with cancer [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2024, 44 (3): 99-110.
- [9] Peng S, Lin A, Jiang A, et al. CTLs heterogeneity and plasticity: implications for cancer immunotherapy [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23 (1): 58.
- [10] Yang L L, Ren B Z, Li H, et al. Enhanced antitumor effects of DC-activated CIKs to chemotherapy treatment in a single cohort of advanced non-small-cell lung cancer patients [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62 (1): 65-73.
- [11] Dama G, Hu X, Yan Y, et al. Identification and protective role of CD34⁺ stromal cells/telocytes in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) mouse spleen [J]. *Histochem Cell Biol*, 2023, 160 (1): 11-25.
- [12] Guo Y, Han W. Cytokine-induced killer (CIK) cells: from basic research to clinical translation [J]. *Chin J Cancer*, 2015, 34 (3): 99-107.
- [13] Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age [J]. *Nature*, 2011, 480 (7378): 480-489.
- [14] Guariguata L, Whiting D R, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103 (2): 137-149.
- [15] Chen Y Y, Niu N N, Xue J. Double-edged roles of IFN γ in tumor elimination and immune escape [J]. *Int J Pancreatol*, 2023 (1): 8-17.
- [16] Cheng H, Chen W, Lin Y, et al. Signaling pathways involved in the biological functions of dendritic cells and their implications for disease treatment [J]. *Mol Biomed*, 2023, 4 (1): 15.
- [17] Hassan S H, Alshahrani M Y, Saleh R O, et al. A new vision of the efficacy of both CAR-NK and CAR-T cells in treating cancers and autoimmune diseases [J]. *Med Oncol*, 2024, 41 (6): 127.
- [18] Dangaj D, Bruand M, Grimm A J, et al. Cooperation between constitutive and inducible chemokines enables T cell engraftment and immune attack in solid tumors [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35 (6): 885-900. e10.
- [19] Zhang Q, Tang L, Zhou Y, et al. Immune checkpoint

- inhibitor-associated pneumonitis in non-small cell lung cancer: current understanding in characteristics, diagnosis, and management [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:663986.
- [20] Zhang S R, Chi L, Zhang T Y, et al. Spatio-temporal pattern and influencing factors of border tourism efficiency in China[J]. *J Geogr Sci*, 2024, 34(11):2288–2312.
- [21] Vavala T, Malapelle U, Veggiani C, et al. Molecular profiling of advanced non-small cell lung cancer in the era of immunotherapy approach: a multicenter Italian observational prospective study of biomarker screening in daily clinical practice[J]. *J Clin Pathol*, 2022, 75(4):234–240.
- [22] 孙明华. DC-CIK 细胞免疫治疗联合化疗对老年中晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. *国际老年医学杂志*, 2019, 40(6):324–327, 340.
Sun M H. Clinical investigation of DC-CIK cell immunotherapy combined with chemotherapy in older patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Int J Geriatr*, 2019, 40(6):324–327, 340.
- [23] Tian L, Wang W, Yu B, et al. Efficacy of dendritic cell-cytokine induced killer cells combined with concurrent chemoradiotherapy on locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *J BUON*, 2020, 25(5):2364–2370.
- [24] Zhao Y, Qiao G, Wang X, et al. Combination of DC/CIK adoptive T cell immunotherapy with chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients: a prospective patients' preference-based study (PPPS) [J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(6):721–728.
- [25] Han R X, Liu X, Pan P, et al. Effectiveness and safety of chemotherapy combined with dendritic cells co-cultured with cytokine-induced killer cells in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e108958.
- [26] Zhu J, Yuan Y, Wan X, et al. Immunotherapy (excluding checkpoint inhibitors) for stage I to III non-small cell lung cancer treated with surgery or radiotherapy with curative intent[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 12(12):CD011300.
- [27] Xu K, Meng Z, Mu X, 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.
- [28] Nyckowski T, Vance P, Marks E. A case of indeterminate cutaneous dendritic cell tumors in the setting of chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Am J Dermatopathol*, 2022, 44(6):449–453.
- [29] Wang S, Song Y, Shi Q, et al. Safety of dendritic cell and cytokine-induced killer (DC-CIK) cell-based immunotherapy in patients with solid tumor: a retrospective study in China[J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(10):4767–4782.
- [30] Zhong C, Tang H, Wang Q. Efficacy and safety of autologous cytokine-induced killer (CIK) cellular immunotherapy combined with chemotherapy in non-small-cell carcinoma (NSCLC): a meta-analysis[J]. *Iran J Public Health*, 2024, 53(8):1722–1735.
- [31] Shao J, Li J, Song L, et al. The number of brain metastases predicts the survival of non-small cell lung cancer patients with EGFR mutation status [J]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2022, 5(9):e1550.
- [32] Wang J, Yang F, Sun Q, et al. The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells in cytokine induced killer cell treated-lung squamous cell carcinoma and adenocarcinoma [J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 18(4):1134–1147.
- [33] Huang L, Qiao G, Morse M A, et al. Predictive significance of T cell subset changes during ex vivo generation of adoptive cellular therapy products for the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(6):5717–5724.
- [34] Bote H, Mesas A, Baena J, et al. Emerging immune checkpoint inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2022, 27(3):289–300.
- [35] Wang L, Dai Y, Zhu F, et al. Efficacy of DC-CIK-based immunotherapy combined with chemotherapy in the treatment of intermediate to advanced non-small cell lung cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(11):13076–13083.
- [36] 沈洋, 张晓兰, 张国锋, 等. 对肺癌患者检测血清肿瘤标志物的临床价值和意义[J]. *国际老年医学杂志*, 2015, 36(1):9–12.
Shen Y, Zhang X L, Zhang G F, et al. Clinical value of detection of serum tumor markers in patients with lung cancer[J]. *Int J Geriatr*, 2015, 36(1):9–12.
- [37] Cao J, Kong F H, Liu X, et al. Immunotherapy with dendritic cells and cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(27):3649–3663.
- [38] Wolf A, Stratmann J A, Shaid S, et al. Evolution of treatment patterns and survival outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer treated at Frankfurt University Hospital in 2012-2018[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1):16.
- [39] Bellone M, Brevi A, Bronte V, et al. Cancer bio-immunotherapy XVIII annual NIBIT-(Italian network for tumor biotherapy) meeting, October 15-16, 2020[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(7):1787–1794.