



## DC-CIK 作為廣泛適用的癌症免疫療法

王振祥 博士彙撰

2021/3/31

### 本文重點

1. DC-CIK 是體外產生的樹突狀細胞 ( DC ) 和細胞因子誘導的殺傷細胞 ( CIK ) ( 主要是 NKT ) 的組合，是一種易於生產，廣泛適用，不受 MHC 限制的免疫療法。
2. DC-CIK 的抗腫瘤活性和安全性已在多種惡性腫瘤的研究中得到報導。
3. DC-CIK 聯合化療比單獨使用化學療法或 DC-CIK 治療具有更高的臨床療效。
4. 電磁熱療與 DC-CIK 協同治療基於腹膜的惡性腫瘤。
5. DC-CIK 治療期間外周血淋巴細胞亞群和 ctDNA 的變化可預測臨床活動。
6. 未來的研究將強調在體外 DC-CIK 產品擴展過程中或輸注後，檢查點抑制劑和 DC-CIK 的組合。

免疫療法現已成為許多惡性腫瘤的標準治療方法。儘管免疫檢查點抑制通過增強腫瘤微環境中的 T 細胞活化和功能已顯示出顯著的功效，但是 T 和 NK 細胞產物的過繼轉移有望提供能夠立即和直接破壞腫瘤的活化細胞。一種廣泛適用的，非 MHC 依賴性的細胞療法，由體外產生的樹突狀細胞 ( DC ) 結合細胞因子誘導的殺傷細胞 ( CIK ) 組成，可高度有效地從單個患者中產生，並且已證明其單獨或聯合使用的安全性和有效性。化學療法。接受過 DC-CIK 治療的多種腫瘤類型的患者可能會發生臨床反應。這種多功能療法可與其他抗癌療法 ( 包括化學療法和免疫療法 ) 協同作用。

免疫療法最近已加入外科手術，放射線和化學療法作為惡性腫瘤的標準治療方法 [1]。免疫治療最廣泛使用的是針對 PD-1 / PD-L1 和 CD80 / CTLA4 相互作用的檢查點阻斷抗體，儘管許多其他靶標仍在研究中 [2]。基於 CAR-T 細胞的細胞療法已在血液系統惡性腫瘤中顯示出顯著的功效和毒性 [3]，但由於缺乏可靠的抗腫瘤活性，仍在實體瘤中處於發展中 [4]。其他 T 細胞產物，例如浸潤腫瘤的淋巴細胞在腎細胞癌[5]和黑色素瘤中顯示出前景。只有一種其他細胞產物 sipuleucel-T，一種由自身外周血單核細胞 ( 包括抗原呈遞細胞 ( APC ) ) 組成的細胞免疫療法，被重組人蛋白 PAP-GM-CSF 和一些 T 細胞，B 細胞激活，天然殺傷細胞 ( NK ) 已獲得 FDA 批准，基於無症狀或症狀輕微的轉移性去勢抵抗性 ( 激素難治性 ) 前列腺癌患者的生存獲益 [6]。然而，基於樹突細胞和 T 細胞之間協同作用的其他細胞療法正在開發中。確實，一種結合了自體樹突狀細胞 ( DCs ) 和細胞因子誘導的 T 細胞和 NK 細胞 ( CIK )。



DCs，免疫系統的前哨以及先天性和適應性免疫系統之間的聯繫，是主要的抗原呈遞細胞，它們捕獲並處理包括腫瘤相關抗原在內的抗原並呈遞給 T 細胞 [8]。經歷“免疫原性細胞死亡 (immunogenic cell death, ICD)”的腫瘤細胞，這是一種凋亡細胞死亡程序，在不引起局部或全身性炎症的情況下，激發抗腫瘤免疫力至關重要 [9]，釋放由 DC 獲得的抗原，加工成小肽片段與主要的組織相容性複合物 (MHC) 分子復合併被遞送至樹突狀細胞表面。具有呈遞抗原的同源受體的 T 細胞會通過 MHC / 肽複合物接收用於增殖的第一個信號，來自共刺激分子的第二個信號以及來自 DC 分泌的細胞因子 (如 IL-12) 的其他信號 [10]。

CIK 細胞產品主要由 CD3 + CD56 + 自然殺傷 (NK) -T 淋巴細胞組成，具有顯著的增殖能力和非主要組織相容性 (MHC) 限制的腫瘤殺傷作用 [11] 和少量的 CD3 + CD56-細胞。在這兩個種群中都有 CD4 +，CD8 + 和 CD4-CD8-亞群，因此該產品確實包含一些輔助性 T 細胞，調節性 T 細胞 (Treg) [12] 和溶細胞性 T 細胞 [13]。CIK 中的 NKT 細胞表達 T 細胞受體 (TCR $\alpha\beta$ )。在以前的報告中，CIK 細胞中各種細胞亞型的百分比為：CD3 + CD56 + 40%-80% (及其子集：CD4 + 1-19%，CD8 + 12%-78% 和 CD4-CD8-1-82%) 和 CD3 + CD56-20%-60% (子集：CD4 + 6%-61%，CD8 + 30%-49% 和 CD4-CD8-8-35%)。儘管有 CIK 的微觀外觀 (大的，含有顆粒的細胞與 NK 細胞沒有區別)，但製劑中 CD3-CD56 + NK 細胞的數量可忽略不計 (<10%) [14]。

在培養的第 0 天，通過將外周血單核細胞 (PBMC) 與 IFN- $\gamma$  (1000 IU / mL)，抗 CD3 單克隆抗體 (OKT3) (50 ng / mL) 和 IL-2 孵育，可有效地在體外擴增 CIK。(500 IU / mL)，第二天，隨後在培養過程中添加 IL-2 [15]。抗 CD3 起到促有絲分裂的刺激作用，高劑量的 IL-2 主要促進天然殺傷組 2 成員 D (NKG2D) / 跨膜銜接蛋白 DAP10 的表達，這反過來對於細胞溶解是必不可少的 [16]。IL-2 在支持淋巴細胞增殖中起關鍵作用，而 IFN- $\gamma$  激活 CIK 細胞並導致 CD58 (淋巴細胞功能相關抗原 3, LFA-3) 和 IL-12 的表達，從而增加了 I 型輔助物的數量。T 細胞並增強 CD56 + T 細胞的增殖 [17]。Schmidt-Wolf 首先證明，CIK 細胞比其他免疫細胞具有更大的細胞毒性 [11]，其細胞毒性的能力與 CD3 + CD56 + 細胞的頻率相關 (通常佔總 CIK 群體的 40-80%) [18]。Schmeel 等人 [19] 報導了 CIK 細胞在 22 種不同類型的腫瘤中的治療價值和安全性，共招募了 2,729 名患者，觀察到反應率為 39%，並且總生存期 (Overall survival, OS) 顯著增加，並伴隨著生活質量的改善”。

最近，DC 和 CIK 已被組合用於癌症免疫治療。研究表明，CIK 和 DC 之間的相互作用會導致兩個種群的免疫刺激表面分子表達發生變化，並導致 DC 分泌更多的 IL-12。與 DC 共培養 CIK 細胞可增強 CIK 的細胞溶解功能 [20]，包括針對對未與 DC 共培養的 CIK 有抗性的腫瘤細胞系的細胞毒性活性 [21]。這些臨床前數據支持 DC 聯合 CIK 在實體瘤中的臨床測試 [22]。本文中，我們回顧了 DC 和 CIK 聯合治療實體瘤的有效性數據。



## 2. DC-CIK 在各種惡性腫瘤中的臨床應用

### 2.1 肺癌

單獨使用 DC-CIK 以及與化學療法聯合使用的經驗支持其在 非小細胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) 管理中的作用。Wang 等人 [23] 報告對 17 項隨機臨床研究進行了系統評價，涉及 1172 例患者，其中 90% 患有晚期轉移性或局部晚期肺癌，並且大多數接受或不使用 DC-CIK 的化學療法或射波刀 (Cyberknife)。與非 CIK 組相比，CIK 組的中位生存時間 (mOS)，無進展生存期 (PFS, Progress Free Survival) 和進展時間 (TTP, Time To Progress) 更長，並且 1 年，2 年和 3 年生存率以及反應和疾病控制率更高。儘管輸注 CIK 細胞與輕度，短暫發熱有關，但沒有其他明顯的毒性作用，DC-CIK 似乎可以減輕化療相關的白細胞減少症，胃腸道不良反應，貧血和肝功能障礙。外周血 CD3 + 和 CD4 + 的百分比增加 ( $p < 0.001$ )，CD4 + CD8 + 和 CD3 + CD56 + 的比率 ( $p < 0.001$ ) 和 NK 細胞的百分比 ( $p = 0.002$ )，但外周血 CD3 + 和 CD4 + 的百分比顯著下降。DC-CIK 治療後 CD8 + ( $p < 0.001$ ) 和 Tregs ( $p = 0.0003$ )。他們沒有報告免疫學改變與預後之間是否存在相關性。根據我們對 67 例 DC-CIK 治療的 NSCLC 的經驗，疾病控制率為 42%。治療後 CD8 + CD28 + T 細胞減少，但 CD8 + CD28-T 細胞計數升高與疾病進展相關 [24]。在另一例接受 DC-CIK 治療的肺癌患者 (16 例隨機對照試驗中 (RCT, Randomized Controlled Trial)  $n = 1197$ ) 中 [25]，CIK 治療組的客觀緩解率 (ORR, Objective Response Rate)，疾病控制率 (DCR, Disease Control Rate) 以及 1 年和 2 年 OS 發生率更高。在外周血 CD3 + T 細胞，CD4 + T 細胞，NK 細胞和 CD4 + / CD8 + 比例增加的患者中，3 年 OS 改善。從這些數據中我們得出結論，與單純化療相比，DC-CIK 聯合化療可延長肺癌患者的生存期，並具有改善化療毒性的能力。除了需要進行關鍵的 III 期隨機試驗外，仍然存在許多問題，包括是否存在對 DC-CIK 特別敏感的肺癌亞群，以及如何將 DC-CIK 與現代肺癌治療方案相結合。

### 2.2 乳腺癌

迄今為止，檢查點封鎖在乳腺癌中的作用僅限於三陰性亞型 (triple negative subtype, TNBC)，這也許可以通過 TNBC 中更大的 T 細胞浸潤來解釋 [26]。這支持旨在增加腫瘤 T 細胞浸潤的干預措施，例如 DC-CIK。在對 CIK，DC 和 DC-CIK 單獨治療乳腺癌患者的綜述中 [27]，DC-CIK 組的 633 名患者的 1 年總生存率顯著提高 ( $P = 0.0001$ )。與對照組相比，DC-CIK 治療組的外周血 CD3 + T 細胞，CD4 + T 細胞，CD8 + T 細胞，自然殺傷性 T 細胞 (CD56 + CD16 + 細胞) 明顯增高 ( $P < 0.05$ )。DC-CIK 組的外周血中 IL-2，IL-12，TNF- $\alpha$ ，IFN- $\gamma$  和核仁組織區蛋白的水平也顯著升高。



通過對轉移性乳腺癌患者進行回顧性研究，證實了 DC-CIK 可提高乳腺癌化療的療效，在轉移性乳腺癌患者中，將化療與 DC-CIK 聯合治療與單純化療進行了比較。DC-CIK 組的患者最初接受低劑量化療，然後進行 4 個週期的 DC-CIK 治療。低劑量化療後 Th1 淋巴細胞減少，但 DC-CIK 治療後 Th1 淋巴細胞顯著升高 [28]。在對 11 項隨機對照試驗中 (RCT) 接受化療或 DC-CIK 聯合化療的 941 例乳腺癌患者的回顧中，Hu 報告了較高的完全緩解率 (complete response, CR) (RR = 1.54, 95%CI: 1.09-2.19) 和客觀緩解率 ORR (RR = DC-CIK 組為 1.37, 95%CI: 1.20-1.57)。DC-CIK 組和對照組之間的白細胞減少症 (RR = 0.97, 95%CI: 0.86-1.09) 或血小板減少 (RR = 1.29, 95%CI: 0.64-2.58) 沒有顯著差異 [29]。這些數據表明，DC-CIK 聯合化療在治療乳腺癌方面比單純化療具有更好的療效，而沒有增加副作用的發生率。

我們已將 DC-CIK 應用於 23 名接受環磷酰胺 (3 g/m<sup>2</sup>) 作為產生 DC / CIKs 資源的 CD34 + 單核細胞動員的三陰性乳癌 (TNBC) 患者。所有患者均接受 2 個週期的 3 g/m<sup>2</sup> 環磷酰胺 (cyclophosphamide) 化療。部分緩解率為 13.0%，穩定和進行性疾病的發生率分別為 56.5 和 30.4%。無進展生存期 (PFS, Progress Free Survival) 中位數為 13.5 個月 (95% 置信區間 (CI) 10.1-16.9 個月)，OS 為 15.2 個月 (95%CI 12.5-18.1 個月)。最常見的嚴重不良事件是中性粒細胞減少 (100%) 和貧血 (69.7%)，但沒有與治療相關的死亡率。這些數據表明，這種組合療法對於以前接觸過蒽環類 (anthracyclines) 和紫杉烷 (taxane) 類輔助化療的轉移性三陰性乳腺癌 (TNBC) 患者可能是有效和安全的 [30]。這些數據表明，DC-CIK 聯合化學療法對雌激素受體陽性 (HR positive) 和三陰性乳腺癌均具有臨床療效，且幾乎沒有副作用。

## 2.3 胃癌

依諾華單抗 (nivolumab) 和派姆單抗 (pembrolizumab) 的基於檢查點封鎖的免疫療法報導的反應，證明了一部分胃癌對免疫療法敏感 [31], [32]。高微衛星不穩定性 (Microsatellite instability, MSI) 的胃癌對免疫檢查點封鎖特別敏感 [33,34]。Liu 和同事對 6 項病例對照研究的薈萃分析支持了 DC-CIK 在胃癌中的作用，該研究共涉及 318 名接受 CIK 的患者和 369 名接受傳統治療的患者。接受 CIK 治療的患者的 1 年，2 年，3 年和 5 年 OS 高於對照組，而 5 年 OS 統計學上高於對照組 (p = 0.03)。與對照組相比，接受 5 年 CIK 治療的患者接受 DC-CIK 治療的患者外周血 CD4 + T 細胞的比例顯著增加，而 CD8 + T 細胞的比例顯著降低 [35]。

我們評估了 DC-CIK 與 S-1 加順鉑化療在晚期胃癌中的結合，以及對循環腫瘤 DNA 和 T 細胞受體 (TCR, T cell receptor) 庫的突變分析在預測臨床結果中的作用。我們招募了 63 名接受單獨 S-1，S-1 加順鉑 (Cisplatin)，DC-CIK 聯合 S-1 或 DC-CIK 聯合 S-1 加順鉑治療的晚期胃



癌患者。僅 S-1，S-1 加順鉑，DC-CIK 聯合 S-1 和 DC-CIK 聯合 S-1 加順鉑組的疾病控制率分別為 S-1，分別為 5.6%，33.3%，47.1% 和 76.9%。（ $p = 0.001$ ）。證實 DC-CIK 與 S-1 加順鉑聯合是 PFS 和 OS 的獨立預測因子（ $p = 0.001$ ）。在 DC-CIK 組中未觀察到其他毒性。在 DC-CIK 輸注後，有 19 例患者（63.3%）觀察到循環腫瘤 DNA (ctDNA) 突變的頻率和數量減少。ctDNA 突變頻率的降低和 TCR 組成的恢復與 PFS 和 OS 的改善相關（ $P = 0.001$ ）。這些數據表明循環腫瘤 DNA 的變化可能是 DC-CIK 臨床活性的標誌 [36]。

## 2.4 胰腺癌

由於免疫抑制性微環境和緻密的基質，胰腺癌通常被認為對免疫治療是難治的。然而，DC-CIK 已經在這種惡性腫瘤中得到了研究。Chen [37] 回顧了 11 項招募 413 例接受 DC-CIK 的胰腺癌患者的臨床研究，表明與非免疫療法相比，免疫療法顯著延長了胰腺癌的 OS，並且血漿細胞因子和淋巴細胞亞群是胰腺癌的分子標記。確定患者是否從免疫療法中受益。我們進行了一項 DC-CIK 的研究，根據患者的選擇，共有 47 例患者被分配到 DC-CIK 聯合 S-1 化療，單獨使用 DC-CIK 和單獨進行 S-1 治療。與任何一種單獨干預相比，DC-CIK 聯合 S-1 均可顯著延長 OS 和無進展生存期（PFS）[38]，並且沒有比單獨化療具有更大的毒性。在接受 2 個或更多 DC-CIK 治療週期的患者中，觀察到對 OS 和 PFS 的最明顯影響。DC-CIK 治療後，CD3 + CD4 + 和 CD8 + CD28 + T 細胞的升高預示了良好的臨床結果。DC-CIK 治療後 ctDNA 下降，預示著顯著的治療效果。

## 2.5 肝細胞癌

肝細胞癌 (HCC) 對免疫學敏感，儘管單藥檢查站阻斷的療效尚不高 [39,40]。適應性細胞療法，尤其是 DC-CIK 已在 HCC 中進行了廣泛的測試。Takayama 將 150 例接受過 HCC 根治性切除術的患者隨機分為 DC-CIK 或無輔助治療。患者接受了 380 次常規 CIK 細胞輸注的 97%，並且均未發生 WHO 3 級或 4 級不良事件。中位追蹤時間為 4.4 年，免疫治療組（45%，59 例患者）的肝癌復發率顯著低於對照組（57%，77 例， $p = 0.01$ ）。免疫治療組的複發時間也明顯長於對照組（ $P = 0.008$ ）；然而，兩組的總生存期（OS）沒有顯著差異（ $P = 0.09$ ）[41]。Cao 總結了 DC-CIK 治療 HCC 的 22 項臨床試驗，涉及 3756 例患者。與傳統的臨床治療相結合，DC 和/或 CIK 的免疫療法被證明可以顯著提高 6 個月的總體生存率 [風險比（RR）= 1.07；95% 置信區間（CI）：1.01-1.13， $P = 0.02$ ]，1 年（RR = 1.12；95%CI：1.07-1.17， $P < 0.00001$ ），3 年（RR = 1.23；95%CI：1.15- 1.31， $P < 0.00001$ ）和 5 年（RR = 1.26；95%CI：1.15-1.37， $P < 0.00001$ ）。通過細胞免疫療法在 6 個月（RR = 0.50；95%CI：0.36-0.69， $P < 0.0001$ ）和 1 年（RR = 0.82；95%CI：0.75-0.89， $P < 0.00001$ ）顯著降低復發率。確定使用 DC 和/或 CIK 進行治療是安全可行的 [42]。



## 2.6 膠質母細胞瘤

膠質母細胞瘤乃是由細胞因子與免疫細胞之間的串擾所誘導產生的不良免疫原性反應和所引起的免疫抑制性微環境 [43]。儘管如此，DC-CIK 治療已經能成功治療惡性神經膠質瘤。Kong [44] 在多中心，隨機，開放標籤的 III 期臨床試驗中報導了 DC-CIK 和替莫唑胺 (temozolomide) 的組合。CIK 免疫治療組的中位 PFS 顯著增加，為 8.1 個月 (95%CI 5.8 至 8.5)，而對照組為 5.4 個月 (95%CI 3.3 至 7.9) ( $p = 0.0401$ )。CIK 免疫治療組的 PFS 率在 1 年時為 28.3%，在 2 年時為 18.4%，而對照組的 PFS 率在 1 年時為 22.6%，在 2 年時為 13.4%。CIK 免疫治療組的中位 OS 顯著增加 (22.5 個月 (95%CI 為 17.2 至 23.9)，而對照組為 16.9 個月 (95%CI, 13.9 至 21.9))。兩組之間的總體緩解率沒有顯著差異 (27.1%vs. 15.9%， $p = 0.0783$ )；但是，兩組之間的疾病控制率 (DCR) 有顯著差異 (82.4%對 63.4%， $p = 0.0058$ )。CIK 免疫治療組的全部和  $\geq 3$  級治療緊急事件發生率 (treatment-emergent adverse event, TEAE) 顯著高於對照組。兩者之間的嚴重不良事件發生率 (41.2%vs. 36.5%， $p = 0.5290$ ) 和  $\geq 3$  級不良事件發生率 (47.1%vs. 36.5%， $p = 0.1616$ ) 沒有顯著差異。

## 2.7 腎細胞癌

腎細胞癌通常被認為是一種免疫學敏感的腫瘤，對細胞因子，檢查點阻滯和初步的腫瘤浸潤淋巴細胞療法有反應。Wang 回顧了 7 項涉及 385 例患者的臨床研究中 DC-CIK 在腎細胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 中的臨床數據，發現與未接受 DC-CIK 的患者相比，實現完全緩解和部分緩解的患者更多 ( $p < 0.0001$ )，並且達到 1 年和 3 年的患者更多與未接受 DC-CIK 治療的患者相比，存活率更高 ( $p < 0.0001$ ) [45]。一項臨床研究將 DC-CIK 治療與不進行治療進行了比較，並證明無病生存期延長 (DFS) -96.7% 的患者俱有 3 年以上的存活率，而對照組僅為 57%。DC-CIK 治療組的中位 OS 較長 (28 天，對照組為 11 個月。) 與對照組相比，DC-CIK 治療組的中位 PFS 也顯著增加 ( $p = 0.0212$ )。與對照組相比，在 6 個週期的 DC-CIK 治療後，觀察到 CD4 + T 淋巴細胞 ( $p = 0.021$ ) 和 CD4 + / CD8 + ( $p = 0.002$ ) 的比率顯著增加。發現 DC-CIK 免疫療法耐受性良好，患者的總體狀況得到明顯改善 [46]。

## 3 專家意見

諸如 CAR-T，TCR-T 和 DC-CIK 的細胞療法為治療非炎症性腫瘤提供了機會，這些疾病僅靠檢查點阻斷作用可能有限；但是，CAR-T 僅可在表達其靶抗原的環境中使用。此外，它們目前在限制廣泛應用的集中式設施中生產，並且劇毒，會引起細胞因子風暴 [47,48]。但是，非 MHC 依賴性免疫療法 DC-CIK 具有明顯的治療和安全優勢。它被證明在除了被認為對免疫敏感的那些腫瘤之外通常被認為免疫原性差的腫瘤中具有活性。另外，DC-CIK 可以與化學療法



結合使用，其中可能具有最大的療效，因為化學療法可以改變腫瘤的微環境並增加抗原暴露或改善腫瘤進入 T 細胞的途徑。我們一直在研究產生腫瘤抗原和改變腫瘤微環境的其他策略。當溫度達到 42°C 時，電磁熱療會殺死腫瘤並釋放抗原。我們報導了電磁熱療法與 DC-CIK 結合對腹部腫瘤的臨床療效極佳 [50]。由於活化的 T 細胞表達 PD-1，並且臨床前數據證明抗 PD-1 治療與 DC-CIK 之間具有協同作用，因此未來的研究將強調在培養期間或輸注後進行檢查點阻斷和 DC-CIK 的組合。Chen 報導，當將抗 PD-1 抗體添加到 DC-CIK 培養物中，然後再將細胞產品交付給患者時，臨床緩解率為 22%，而沒有任何明顯的副作用 [51]。

接受過 DC-CIK 治療的多種腫瘤類型的患者可能會發生臨床反應（表 1），這種治療形式將繼續在臨床試驗中進行研究。目前，有 171 個關於 ACT 治療的腫瘤的註冊研究，其中 38 個基於 DC-CIK（[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)）（表 2）。DC-CIK 輸注的多功能性，易用性和耐受性仍然是該治療劑的誘人特徵，可以與新興的治療方法結合使用。



表 1：DC-CIK 治療實體瘤的系統評價

| 癌症/腫瘤 | 發表文獻                | 試驗次數 | 總病患數 | 療法                                                | 主要結果                         | p 值               |
|-------|---------------------|------|------|---------------------------------------------------|------------------------------|-------------------|
| 肺癌    | Wang et al (23)     | 17   | 1172 | DC-CIK with CT/CT                                 | MST <sup>&amp;</sup>         | 0.02              |
| 肺癌    | Zhao et al (24)*    | 1    | 67   | DC-CIK with CT/CT                                 | 1-year OS <sup>\$</sup> rate | 0.028             |
| 肺癌    | Xiao Z et al (25)   | 16   | 1197 | DC-CIK with RT/RT                                 | 3-year OS                    | <0.05             |
| 乳癌    | Wang et al (27)     | 27   | 633  | DC-CIK/CT                                         | 1-year OS rate               | 0.0001            |
| 乳癌    | Hu et al (29)       | 11   | 941  | DC-CIK with CT/CT                                 | ORR <sup>\$</sup>            | <0.05             |
| 乳癌    | Wang et al (30)*    | 1    | 23   | DC-CIK with CT                                    | Median OS: 15.2 month        | n.s.              |
| 胃癌    | Liu et al (35)      | 6    | 318  | CIK/CT                                            | 5-year OS                    | 0.03              |
| 胃癌    | Qiao et al (36)*    | 1    | 63   | DC-CIK with CT/CT                                 | OS                           | < 0.001           |
| 胰臟癌   | Chen et al (37)     | 11   | 413  | DC-CIK with CT/DC-CIK                             | OS                           | < 0.05            |
| 胰臟癌   | Jiang et al (38)*   | 1    | 47   | Kong et al(44)                                    | OS                           | < 0.001           |
| 肝癌    | Takayama et al (41) | 1    | 150  | DC-CIK followed curative resection/ non-treatment | RFS <sup>\$</sup>            | 0.01              |
| 肝癌    | Cao et al (42)      | 22   | 3756 | DC-CIK with CT/CT                                 | 3-year OS; 5-year            | < 0.0001 ; < 0.00 |



|        |                 |   |     |                   | OS                      | 01 ;                 |
|--------|-----------------|---|-----|-------------------|-------------------------|----------------------|
| 膠質母細胞瘤 | Kong et al (44) | 1 | 180 | CIK with TMZ/TMZ  | Median OS               | 0.04                 |
| 腎細胞癌   | Wang et al (45) | 7 | 385 | DC-CIK with CT/CT | 1-year OS;<br>3-year OS | 0.0002 ;<br>< 0.0001 |
| 腎細胞癌   | Zhao et al (46) | 1 | 62  | DC-CIK with CT    | 3-year OS               | 0.0116               |

\* Research conducted at clinical center ; #: CT: chemotherapy ; &: MST: median survival time ; \$: OS; overall survival time. ; ORR: objective response rate. ; RFS: recurrence free survival.



表 2：目前在 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) 上註冊的 DC-CIK 的臨床試驗

| 臨床試驗主題                                                    | 症狀   | 醫療干預                      |
|-----------------------------------------------------------|------|---------------------------|
| DC-CIK 治療鼻咽癌的研究<br>NCT01821495                            | 鼻咽癌  | DC-CIK                    |
| 單獨或與自體 DC-CIK 細胞療法聯合使用抗 PD-1 治療晚期實體瘤<br>NCT03190811       | 腫瘤   | DC-CIK 細胞療法<br>聯合使用抗 PD-1 |
| DC-CIK 聯合 TACE 治療肝細胞癌<br>NCT02487017                      | 肝細胞癌 | 經導管動脈化療栓<br>塞加 DC-CIK     |
| DC-CIK 治療肝細胞癌的研究<br>NCT01821482                           | 肝細胞癌 | DC-CIK                    |
| DC-CIK 治療結直腸癌的研究<br>NCT01839539                           | 大腸癌  | DC-CIK                    |
| 伴或不伴 DC-CIK 免疫療法的同時放化療治療局部晚期食管癌<br>NCT01691625            | 食管癌  | 化學放射療法加<br>DC-CIK         |
| DC-CIK 免疫療法加化學治療與單純化學治療在 III 期大腸癌的輔助治療中的作用<br>NCT02415699 | 大腸癌  | 化學放射療法加<br>DC-CIK         |
| 免疫療法聯合卡培他濱與卡培他濱單藥治療晚期乳腺癌<br>NCT02491697                   | 乳癌   | DC-CIK 加卡培他<br>濱          |
| 自體腫瘤組織抗原敏化 DC-CIK 細胞聯合化療治療食管癌<br>NCT02644863              | 食管癌  | 化學放射療法加<br>DC-CIK         |
| S-1 加 DC-CIK 治療晚期胃癌的研究<br>NCT01783951                     | 胃癌   | DC-CIK 加化學放<br>射療法        |
| 尖銳濕疣免疫治療的安全性和有效性<br>NCT03158480                           | 尖銳濕疣 | DC-CIK                    |
| S-1 加 DC-CIK 治療無法切除的局部晚期胰腺癌的研究                            | 胰腺癌  | S-1 加 DC-CIK              |



|                                                                       |                 |                    |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|
| NCT01781520                                                           |                 |                    |
| 結直腸癌患者術後的過繼細胞療法加上化學療法和放射治療<br>NCT02202928                             | 大腸癌             | DC-CIK 加上放射療法/化學療法 |
| 基因表達譜和免疫機制影響免疫療法反應的研究<br>NCT01884168                                  | 惡性腫瘤            | DC-CIK             |
| 三陰性乳腺癌患者大劑量化療聯合 DC-CIK 細胞過繼性細胞治療的研究<br>NCT01232062                    | 乳腺腫瘤            | DC-CIK 加化學放射療法     |
| DC-CTL 聯合 CIK 治療晚期實體瘤的研究<br>NCT03047525                               | 大腸癌，腎細胞癌，肺癌，鼻咽癌 | DC-CIK             |
| 聯合 DC-CIK 治療的胰腺癌患者冷凍療法中 CTC 的檢測<br>NCT02406846                        | 胰腺癌             | DC-CIK 結合冷凍手術      |
| DC-CIK 聯合化學療法 (Glo /奧沙利鉑或順鉑) 與一線化療聯合治療局部晚期，不可切除或轉移性胃腺癌<br>NCT02504229 | 胃癌              | DC-CIK 加化學放射療法     |
| 免疫療法與熱療相結合治療晚期惡性間皮瘤<br>NCT03393858                                    | 惡性間皮瘤           | DC-CIK 加上 Anti-PD1 |
| 晚期非小細胞肺癌中單獨或聯合抗 PD1 進行自體細胞治療<br>NCT03360630                           | 非小細胞肺癌          | DC-CIK 加上 Anti-PD1 |
| 食管癌患者術後的過繼細胞療法和放射療法<br>NCT01691664                                    | 食管癌             | DC-CIK 加放射治療       |
| $\gamma\delta$ T 細胞抗非小細胞肺癌的安全性和有效性<br>NCT02425748                     | 非小細胞肺癌          | DC-CIK             |
| DC-CIK 疫苗療法聯合細胞因子誘導的殺傷細胞治療腎細胞癌<br>NCT02487550                         | 腎腫瘤             | DC-CIK 加上 DC 疫苗    |



|                                                |        |              |
|------------------------------------------------|--------|--------------|
| γδ T 細胞對肝細胞癌的安全性和有效性<br>NCT02425735            | 肝細胞癌   | DC-CIK       |
| γδ T 細胞對乳腺癌的安全性和有效性<br>NCT02418481             | 乳癌     | DC-CIK       |
| DC-CIK 在晚期 NSCLC 骨轉移患者中的安全性和有效性<br>NCT02688686 | 肺癌伴骨轉移 | DC-CIK       |
| DC-CIK 細胞過繼細胞療法對三陰性乳腺癌患者的化療研究<br>NCT01395056   | 乳癌     | DC-CIK 加化療   |
| 靶向 T 細胞活化的運球抗原治療晚期肺癌。<br>NCT03057340           | 肺癌     | 疫苗加 DC-CIK   |
| 微波消融聯合細胞免疫治療肝癌<br>NCT02851784                  | 肝細胞癌   | DC-CIK 加微波消融 |



## 5. 參考文獻

1. Christofi T, Baritaki S, Falzone L, et al. Current Perspectives in Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2019 Sep 30;11(10).
2. Marshall HT, Djamgoz MBA. Immuno-Oncology: Emerging Targets and Combination Therapies. *Front Oncol*. 2018;8:315.
3. Boyiadzis MM, Dhodapkar MV, Brentjens RJ, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T therapies for the treatment of hematologic malignancies: clinical perspective and significance. *J Immunother Cancer*. 2018 Dec 4;6(1):137.
4. Kosti P, Maher J, Arnold JN. Perspectives on Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy for Solid Tumors. *Front Immunol*. 2018;9:1104.
5. Sarnaik A, Khushalani NI, Chesney JA, et al. Safety and efficacy of lifileucel (LN-144) tumor infiltrating lymphocyte therapy in metastatic melanoma patients after progression on multiple therapies -independent review committee data update. SITC Annual Meeting 2019;abstract P865
6. Higano CS, Armstrong AJ, Sartor AO, Vogelzang NJ, Kantoff PW, McLeod DG, Pieczonka CM, Penson DF, Shore ND, Vacirca J, Concepcion RS, Tutrone RF, Nordquist LT, Quinn DI, Kassabian V, Scholz MC, Harmon M, Tyler RC, Chang NN, Tang H, Cooperberg MR. Real-world outcomes of sipuleucel-T treatment in PROCEED, a prospective registry of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer*. 2019 Dec 1;125(23):4172-4180
7. Chen R, Deng X, Wu H, et al. Combined immunotherapy with dendritic cells and cytokine-induced killer cells for malignant tumors: a systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2014 Oct;22(2):451-64.
8. Wylie B, Macri C, Mintern JD, et al. Dendritic Cells and Cancer: From Biology to Therapeutic Intervention. *Cancers (Basel)*. 2019 Apr 11;11(4).
9. Garg AD, Dudek AM, Agostinis P. Cancer immunogenicity, danger signals, and DAMPs: what, when, and how? *Biofactors*. 2013 Jul-Aug;39(4):355-67.
10. Worbs T, Hammerschmidt SI, Forster R. Dendritic cell migration in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2017 Jan;17(1):30-48.
11. Schmidt-Wolf IG, Negrin RS, Kiem HP, et al. Use of a SCID mouse/human lymphoma model to evaluate cytokine-induced killer cells with potent antitumor cell activity. *J Exp Med*. 1991 Jul 1;174(1):139-49.
12. Barbi J, Pardoll D, Pan F. Treg functional stability and its responsiveness to the microenvironment. *Immunol Rev*. 2014 May;259(1):115-39.
13. Sanin DE, Pearce EJ. The cell identity of cytotoxic T lymphocytes. *Nat Immunol*. 2016 Jan;17(1):45-6.
14. Sangiolo D, Martinuzzi E, Todorovic M, et al. Alloreactivity and anti-tumor activity segregate within two distinct subsets of cytokine-induced killer (CIK) cells: implications for their infusion across major HLA barriers. *Int Immunol*. 2008 Jul;20(7):841-8.
15. Sangiolo D, Martinuzzi E, Todorovic M, et al. Alloreactivity and anti-tumor activity segregate within two distinct subsets of cytokine-induced killer (CIK) cells: implications for their infusion across major HLA barriers. *Int Immunol*. 2008 Jul;20(7):841-848.
16. Groh V, Rhinehart R, Secrist H, et al. Broad tumor-associated expression and recognition by tumor-derived gamma delta T cells of MICA and MICB. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jun 8;96(12):6879-84.
17. Verneris MR, Karimi M, Baker J, et al. Role of NKG2D signaling in the cytotoxicity of activated and expanded CD8+ T cells. *Blood*. 2004 Apr 15;103(8):3065-72.



18. Lopez RD, Waller EK, Lu PH, et al. CD58/LFA-3 and IL-12 provided by activated monocytes are critical in the in vitro expansion of CD56+ T cells. *Cancer Immunol Immunother.* 2001 Feb;49(12):629-40.
19. Schmeel LC, Schmeel FC, Coch C, et al. Cytokine-induced killer (CIK) cells in cancer immunotherapy: report of the international registry on CIK cells (IRCC). *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015 May;141(5):839-49.
20. Marten A, Ziske C, Schottker B, et al. Interactions between dendritic cells and cytokine-induced killer cells lead to an activation of both populations. *J Immunother.* 2001 Nov-Dec;24(6):502-510.
21. Marten A, Ziske C, Schottker B, et al. Interactions between dendritic cells and cytokine-induced killer cells lead to an activation of both populations. *J Immunother.* 2001 Nov-Dec;24(6):502-10.
22. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, et al. Lymphopenia as a Prognostic Factor for Overall Survival in Advanced Carcinomas, Sarcomas, and Lymphomas. *Cancer Research.* 2009 Jul 1;69(13):5383-5391.
23. Wang M, Cao JX, Pan JH, et al. Adoptive immunotherapy of cytokine-induced killer cell therapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2014;9(11):e112662.
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). *Clin Transl Oncol.* 2019 Jun;21(6):721-728.
25. Xiao Z, Wang CQ, Zhou MH, et al. Clinical efficacy and safety of CIK plus radiotherapy for lung cancer: A meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol.* 2018 Aug;61:363-375.
26. Lv S, Wang S, Qiao G, et al. Functional CD3(+)CD8(+)PD1(-) T Cell Accumulation and PD-L1 Expression Increases During Tumor Invasion in DCIS of the Breast. *Clin Breast Cancer.* 2019 Apr 16.
27. Wang ZX, Cao JX, Wang M, et al. Adoptive cellular immunotherapy for the treatment of patients with breast cancer: a meta-analysis. *Cytotherapy.* 2014 Jul;16(7):934-45.
28. Lin M, Liang S, Jiang F, et al. 2003-2013, a valuable study: Autologous tumor lysate-pulsed dendritic cell immunotherapy with cytokine-induced killer cells improves survival in stage IV breast cancer. *Immunol Lett.* 2017 Mar;183:37-43.
29. Hu J, Hu J, Liu X, et al. Effect and safety of cytokine-induced killer (CIK) cell immunotherapy in patients with breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Oct;96(42):e8310.
30. Wang X, Ren J, Zhang J, et al. Prospective study of cyclophosphamide, thiotepa, carboplatin combined with adoptive DC-CIK followed by metronomic cyclophosphamide therapy as salvage treatment for triple negative metastatic breast cancers patients (aged <45). *Clin Transl Oncol.* 2016 Jan;18(1):82-7.
31. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018 May 10;4(5):e180013.
32. Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):717-726.
33. De Rosa S, Sahnane N, Tibiletti MG, et al. EBV(+) and MSI Gastric Cancers Harbor High PD-L1/PD-1 Expression and High CD8(+) Intratumoral Lymphocytes. *Cancers (Basel).* 2018 Apr 1;10(4).



34. Kim KJ, Lee KS, Cho HJ, et al. Prognostic implications of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells and CD8+ cytotoxic T cells in microsatellite-unstable gastric cancers. *Hum Pathol.* 2014 Feb;45(2):285-93.
35. Liu K, Song G, Hu X, et al. A Positive Role of Cytokine-Induced Killer Cell Therapy on Gastric Cancer Therapy in a Chinese Population: A Systematic Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2015 Nov 4;21:3363-70.
36. Qiao G, Wang X, Zhou L, et al. Autologous Dendritic Cell-Cytokine Induced Killer Cell Immunotherapy Combined with S-1 Plus Cisplatin in Patients with Advanced Gastric Cancer: A Prospective Study. *Clin Cancer Res.* 2019 Mar 1;25(5):1494-1504.
37. Chen L, Zhang X. Primary analysis for clinical efficacy of immunotherapy in patients with pancreatic cancer. *Immunotherapy.* 2016 Feb;8(2):223-34.
38. Jiang N, Qiao G, Wang X, et al. Dendritic Cell/Cytokine-Induced Killer Cell Immunotherapy Combined with S-1 in Patients with Advanced Pancreatic Cancer: A Prospective Study. *Clin Cancer Res.* 2017 Sep 1;23(17):5066-5073.
39. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017 Jun 24;389(10088):2492-2502.
40. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jul;19(7):940-952.
41. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet.* 2000 Sep 2;356(9232):802-7.
42. Cao J, Kong FH, Liu X, et al. Immunotherapy with dendritic cells and cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2019 Jul 21;25(27):3649-3663.
43. Wang X, Guo G, Guan H, et al. Challenges and potential of PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy for glioblastoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019 Feb 18;38(1):87.
44. Kong DS, Nam DH, Kang SH, et al. Phase III randomized trial of autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy for newly diagnosed glioblastoma in Korea. *Oncotarget.* 2017 Jan 24;8(4):7003-7013.
45. Wang ZX, Li JL, Cao JX, et al. Cytokine-induced killer cells in the treatment of patients with renal cell carcinoma: a pooled meta-analysis. *Immunotherapy.* 2014;6(6):787-95.
46. Zhao X, Zhang Z, Li H, et al. Cytokine induced killer cell-based immunotherapies in patients with different stages of renal cell carcinoma. *Cancer Lett.* 2015 Jul 1;362(2):192-8.
47. Wolf B, Zimmermann S, Arber C, et al. Safety and Tolerability of Adoptive Cell Therapy in Cancer. *Drug Saf.* 2019 Feb;42(2):315-334.
48. Teachey DT, Bishop MR, Maloney DG, et al. Toxicity management after chimeric antigen receptor T cell therapy: one size does not fit 'ALL'. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018 Apr;15(4):218.
49. INTERNATIONAL JOURNAL OF HYPERTHERMIA  
<https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1647350>
50. Qiao G, Wang X, Zhou X, et al. Immune correlates of clinical benefit in a phase I study of hyperthermia with adoptive T cell immunotherapy in patients with solid tumors. *Int J Hyperthermia.* 2019 Nov;36(sup1):74-82.
51. Chen CL, Pan QZ, Weng DS, et al. Safety and activity of PD-1 blockade-activated DC-CIK cells in patients with advanced solid tumors. *Oncoimmunology.* 2018;7(4):e1417721.