

食管癌放疗联合免疫治疗的研究进展

刘前林, 周俊东

基金项目: 苏州市科技发展计划项目(编号:SKY2023065)

作者单位: 南京医科大学附属苏州医院放疗科, 江苏 215001

第一作者: 刘前林, 在读硕士研究生, 研究方向: 肿瘤放疗。E-mail: lql18255480494@163.com

通信作者: 周俊东, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 食管癌转移和放疗抵抗机制。E-mail: zhoujundong330@163.com

[摘要] 食管癌是一种常见且具有较高病死率的恶性肿瘤。传统的治疗方法包括手术切除、放疗和化疗, 疗效有限。随着免疫治疗的快速发展, 越来越多的研究探索食管癌放疗联合免疫治疗的潜力。该文对食管癌放疗联合免疫治疗的研究进展作一综述。

[关键词] 食管癌; 放射疗法; 免疫疗法; 免疫检查点抑制剂

[中图分类号] R 734 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2024)05-0590-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.05.22

Research progress of radiotherapy combined with immunotherapy for esophageal cancer LIU Qianlin, ZHOU Jundong. Department of Radiotherapy, the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu 215001, China

[Abstract] Esophageal cancer (EC) is a common malignant tumor with high mortality. The traditional treatment methods of EC, including surgical resection, radiotherapy and chemotherapy, have limited efficacy. With the rapid development of immunotherapy, more and more studies have been exploring the potential of radiotherapy combined with immunotherapy for EC. In this paper, the research progress of radiotherapy combined with immunotherapy for EC is reviewed.

[Key words] Esophageal cancer (EC); Radiotherapy; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitors (ICIs)

食管癌(esophageal cancer, EC)是消化系统中最常见的侵袭性恶性肿瘤之一,患者预后较差。数据显示,全球范围内 EC 在癌症发病率中列第七位^[1],我国 EC 发病率也较高^[2]。根据组织学类别,EC 可分为食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌。早期 EC 因发病隐匿,较难检测,导致大多数 EC 患者在诊断时已处于局部晚期。多模式治疗(如手术、化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗)逐渐发展为晚期 EC 的主要治疗方法。手术是根治性治疗早期 EC 的主要策略,但是单纯手术的效果有限,5 年生存率仅为 25%^[3]。EC 放疗有更广泛的适应证,尤其对不可切除肿瘤的晚期 EC 患者,姑息性放疗可显著延缓肿瘤进展。局部晚期 ESCC 患者单独手术后仍可能出现局部复发或远处转移^[4]。因此,探索有效的治疗方法来提高患者生存率十分重要。肿瘤免疫疗法是利用人体自身免疫系统对肿瘤进行杀伤,通过重新启动肿瘤免疫并维持循环,恢复机体正常的抗肿瘤免疫反应,从而控制与清除肿瘤的一种治

疗方法。近年来,免疫治疗在肿瘤治疗中快速发展,其中免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在多种肿瘤治疗中取得了较大进展。本文旨在综述 EC 放疗联合免疫治疗的研究现状、协同作用机制以及在 EC 临床治疗中存在的问题,为进一步开发新的治疗策略提供参考。

1 免疫治疗在 EC 治疗中的潜力及应用前景

一项针对转移性 EC(鳞状细胞癌、腺癌和胃食管结合部癌)进行的大型 III 期随机对照研究,比较了程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂与标准化疗方案在二线治疗中的效果,结果显示免疫治疗 EC 有较大潜力^[5]。研究表明,帕博利珠单抗单药与化疗相比,能够显著延长患者总生存期(overall survival, OS)(9.3 个月 vs 6.7 个月),提高客观缓解率(objective response rate, ORR)(16.7% vs 7.4%),降低 3 级及以上并发症发生率(18.2% vs 40.9%)^[5]。替雷利珠单抗单药与化疗相比,能显著延长患者的中位 OS(8.6 个月 vs 6.3 个月),提高

ORR(20.3% vs 9.8%),降低3级及以上并发症发生率(18.8% vs 55.8%)^[6]。纳武利尤单抗单药与化疗相比,能显著延长患者的中位OS(10.9个月 vs 8.5个月),降低3级及以上并发症发生率(18.1% vs 62.9%)^[7]。卡瑞利珠单抗单药与化疗相比,能显著延长患者的中位OS(8.3个月 vs 6.2个月),提高ORR(20.2% vs 6.4%),降低3级及以上并发症发生率(19.3% vs 39.5%)^[8]。信迪利单抗联合化疗比单纯化疗能显著延长患者的中位OS(16.7个月 vs 12.5个月),以及延长中位无进展生存期(7.2个月 vs 5.7个月)^[9]。这些临床试验结果表明,ICIs在EC治疗中发挥着重要作用,并具有良好的应用前景。免疫疗法可产生较持久的治疗效果,但是单独应用ICIs对实体瘤的治疗应答率较低,且部分患者会出现继发性耐药现象。通过积极的局部放疗联合免疫治疗,不仅可以改善EC患者的营养状况和生活质量,还可以刺激全身的抗肿瘤免疫反应,从而获得显著的生存优势^[10]。

2 放疗联合免疫治疗的协同作用机制

放疗是肿瘤局部治疗的方法,通过直接诱导靶细胞DNA损伤来发挥抗肿瘤作用^[11]。肿瘤免疫治疗则是利用免疫学原理和方法,通过激活体内免疫细胞和增强机体抗肿瘤免疫应答来特异性清除微小残留病灶、抑制肿瘤生长的治疗方法。肿瘤免疫治疗旨在克服肿瘤免疫逃逸机制,重新唤醒免疫细胞来清除肿瘤细胞。放疗与免疫治疗的协同作用为提高抗肿瘤疗效和改善患者预后提供了潜在的机会。放疗与免疫治疗的协同作用机制:(1)放疗破坏肿瘤细胞,释放出肿瘤相关抗原,被免疫系统识别并激活抗肿瘤免疫应答。放疗联合应用ICIs可进一步增强免疫细胞对抗原的反应,增加对肿瘤细胞的杀伤,进而促使系统性适应性免疫反应来清除肿瘤^[12-13]。(2)放疗可引起肿瘤细胞内PD-L1的表达上调,而PD-L1与免疫细胞表面上的程序性死亡(programmed death, PD)受体-1结合,抑制肿瘤T细胞的免疫应答。此机制可能导致肿瘤微环境的重塑和调节多种免疫细胞的活性,增强对免疫治疗的敏感性^[14]。放疗后PD-L1的表达上调与免疫相关基因表达的增加以及肿瘤T细胞浸润的增加相关^[15]。(3)ICIs可激活肿瘤特异性T细胞来攻击肿瘤细胞,也可以促进肿瘤血管正常化,减轻缺氧现象,增加组织灌注,并提高对放疗的敏感性。肿瘤血管的异常和功能障碍导致肿瘤细胞缺氧,这使得肿瘤中的缺氧细胞对放疗药物和化疗药物更有耐药性。ICIs可以促进血管正常化,并增加淋巴

细胞的浸润,从而减少肿瘤内缺氧现象,提高免疫治疗的疗效^[16]。PD-1抗体治疗可以降低血管密度和增加血管的灌注面积,从而改善肿瘤组织的血供和氧气供应,并增强机体对免疫治疗的应答^[17]。(4)放疗与ICIs的联合应用可能会出现“远隔效应”,即除了受照射的肿瘤病灶外,非受照射的肿瘤病灶也出现缩小现象^[18]。这种效应的产生可能是放疗引发的免疫原性细胞死亡和ICIs对免疫系统的激活共同作用的结果。以上机制的具体效果和相互关系仍在深入研究中,可能存在不同个体的差异。因此,放疗与免疫治疗的联合应用在临床实践中仍需要进一步研究。

3 EC放疗联合免疫治疗的临床研究现状

一项关于新辅助放疗化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, NCRT)序贯手术联合帕博利珠单抗的研究显示,31例患有非转移性EC或胃食管结合部癌的患者(放疗剂量为41.4 Gy/23F)中,R0切除率为90.3%(28/31),病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率为22.6%(7/31)^[19]。NCRT与免疫疗法相结合可以提高EC高水平表达PD-L1患者的生存率。一项多中心回顾性研究评估了ICIs在ESCC患者NCRT中的有效性和安全性,在370例研究对象中,84.1%患者为Ⅲ期和Ⅳa期,80.8%患者接受了NCRT联合ICIs,92.2%患者接受了手术,97.7%患者实现了R0切除。原发肿瘤的局部pCR率为34.6%,术后并发症发生率为41.4%,3级及以上并发症发生率为10.3%。术后30d内无死亡病例,术后90d内死亡3例^[20]。研究表明,新辅助免疫放疗化疗(neoadjuvant immunchemoradiotherapy, NICRT)对局部晚期EC有效,但是长期生存结果有待进一步研究。另一项研究评估了新辅助化学免疫治疗(neoadjuvant immunotherapy, NICT)和食管切除术治疗局部晚期ESCC的短期疗效^[21]。该研究纳入临床Ⅱ~Ⅳ期ESCC患者149例,其中55例接受NICT,94例接受NCRT。NCRT组、NICT组分别有51.1%和30.9%患者实现了pCR。NCRT与术后肺炎发生风险较高有关($P=0.034$)。NICT组与NCRT组的1年累积总生存率分别为94.5%和86.2%。研究结果表明,NICT对局部晚期ESCC安全可行,且与更低的肺炎发病率相关。然而,接受NICT的患者的肿瘤缩小程度和pCR率低于接受NCRT的患者。两种治疗方式的短期随访结果相当^[21]。另一项评估NICRT和NICT的效果及安全性的荟萃分析,根据pCR、主要病理缓解(major pathological response, MPR)率和R0切除率评估疗效。根据3级及以上并发症发生率、新辅助治疗完成率、手术切除率和手术

延迟率来评估安全性。结果显示, NICRT 组的 pCR 率和 MPR 率高于 NICT 组^[22]。这些研究显示了 NICRT 和 NICT 在 EC 治疗中的潜在益处。研究也指出了术后并发症风险较高以及 MPR 有限的问题, 仍需要进一步的研究以更全面地评估 NICRT 和 NICT 的效果和安全性。

4 EC 放疗联合免疫治疗的相关指标

4.1 预测性生物标志物的筛选 在一项新辅助度伐利尤单抗的研究中, 73% 的 ESCC 患者在新辅助治疗前后使用 PD-L1 肿瘤比例评分发生改变^[23]。新辅助治疗后的 PD-L1 的表达被证明能有效地预测辅助治疗的疗效。研究显示, PD-L1 表达 $\geq 1\%$ 组与 PD-L1 表达 $< 1\%$ 组相比, 疾病复发、死亡风险方面没有显著差异。而经 PD-L1 表达分层的术后分析(联合阳性评分 ≥ 5 分)显示, 在纳武利尤单抗组中, 高 PD-L1 表达与较长的无疾病生存(disease-free survival, DFS)期相关。研究显示, 术后辅助使用纳武利尤单抗组与安慰剂组对比, 可显著提高患者 DFS, 中位 DFS 达 22.4 个月(安慰剂组 11.0 个月), 中位无远处转移生存期可达 28.3 个月(安慰剂组 17.6 个月)^[24]。研究表明 PD-L1 的表达可有效地预测辅助治疗的疗效, 与较长的 DFS 相关, 但是受到治疗阶段的影响, PD-L1 的表达水平会发生变化。在外周循环肿瘤相关细胞、肿瘤微环境和细胞外囊泡中高表达的 PD-L1, 比肿瘤细胞表面表达的 PD-L1 更有效地识别 PD-1^[19]。动态监测 PD-L1 表达的变化可能比静态基线表达更有价值。这些生物标志物尚未在临床实践中广泛应用, 还需要进一步确定它们是否可以有效预测放疗联合免疫治疗的疗效。

4.2 放疗联合免疫治疗的时机 放疗联合免疫治疗有 3 种常见形式: 放疗序贯免疫治疗、放疗同步免疫治疗和 2~3 个周期免疫治疗后联合放疗的诱导治疗。其目的是降低治疗毒性, 提高治疗效果。目前尚未明确它们之间的最佳间隔时间。在接受放疗前后 90 d 内接受免疫治疗的 ESCC 患者相比超过 90 d 接受放疗的患者, 获得更长的无进展生存期和 OS^[25]。对于转移性 ESCC 的临床试验, 常规放疗和 ICI 之间的间隔时间应不超过 8 周^[26], 而立体定向放疗联合免疫治疗之间的间隔时间不超过 1 周^[27]。这些研究结果显示, 不同类型的放疗免疫治疗方案可能需要不同的间隔时间, 临床医师应根据患者的具体情况和治疗需要来确定最佳时机。

4.3 放疗联合免疫治疗的顺序 放疗序贯免疫治疗可以增强免疫系统对肿瘤的识别和杀伤能力, 促进肿瘤细胞凋亡, 减少肿瘤细胞对放疗的抵抗, 提高治疗

效果和减少肿瘤复发率等。有研究发现, 在食管放疗后使用 PD-1 抑制剂容易发生穿孔, 需要仔细监测^[28]。放疗联合免疫治疗可以通过放疗诱导的新抗原释放和 PD-L1 表达增加, 增强免疫治疗的效果^[29]。有研究发现, 在小鼠模型中局部放疗或在局部放疗后不久同时使用 PD-1 抑制剂, 可以增强肿瘤内 CD8⁺ T 淋巴细胞的扩增和减少外周血 CD8⁺ T 淋巴细胞死亡, 达到更好的全身抗肿瘤效果和“远隔效应”^[30]。目前仍需要更多的临床研究来确定应用抗 PD-1 抑制剂最佳的治疗顺序和间隔时间。同时给予立体定向放疗和伊匹木单抗免疫治疗与 2 至 3 个周期的伊匹木单抗免疫治疗后联合放疗的诱导治疗方案之间, 发生不良事件的比较无统计学意义, 这两种治疗方法在治疗特定疾病时可能会获得相似效果^[31]。放疗联合免疫治疗的不同模式的优缺点仍需要进一步的研究来明确。

4.4 放疗的剂量、分割及靶区勾画 放疗对免疫应答的调节在一定范围内有剂量依赖性。高剂量放疗可能导致机体免疫抑制。因此, 可以考虑采用大分割放疗模式。EC 的最佳放疗剂量存在争议。《中国临床肿瘤学会(CSCO)食管癌诊疗指南 2023》推荐 EC 新辅助放疗的辐射剂量为 40~50.4 Gy^[32]。更高的剂量并不能提高疗效和生存率, 目前大多数临床试验采用了 41.4 GY/23F 的交叉方案。高剂量(> 48.85 GY)放疗和低剂量(≤ 48.85 GY)放疗联合治疗证明了其可以逆转免疫治疗进展的 ESCC 患者的免疫抵抗^[33]。在 EC 放疗中, 关于选择受累场照射还是选择淋巴结照射来确定放疗靶点存在争议。免疫治疗依赖淋巴细胞, 而淋巴细胞减少会对预后产生负面影响, 因此, 临床医师普遍倾向选择受累场照射, 以保持淋巴细胞功能, 减少淋巴结照射和副作用。Brooks 和 Chang^[34]主张采用多位点照射策略, 而不是单位点照射, 以克服肿瘤相关抗原的异质性, 从而提高放疗联合 ICI 的疗效。一些正在进行的与 ICI 联合放疗的临床试验采用多技术和多靶点照射方案治疗^[26]。放疗诱导的免疫反应因不同的照射部位有不同的效果, 在放疗联合免疫治疗中选择合适的转移部位进行照射十分重要。立体定向放疗对实质(脑、肝、肺)转移更易触发全身免疫激活, 并与改善预后相关^[35], 最佳的辐照部位需要进一步的研究来确定。

5 结语

免疫治疗和放疗的结合已成为一种很有前景的 EC 治疗方法, 值得进一步研究和优化。对于局部晚期可切除的 ESCC, 在 NCRT 后手术的治疗中加入免

疫治疗并没有显著提升 pCR 率。NICT 的证据仅限于小规模单臂 I/II 期临床试验,目前尚不适合广泛应用。新辅助治疗的最佳联合策略有待进一步研究。EC 术后辅助免疫治疗具有良好的效果,但在目标人群、给药方案和预测性生物标志物方面还需要进一步探索。随着多组学和制药技术的发展,精确筛查、准确评估和多学科治疗将会显著提高 EC 患者的生活质量。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021,71(3):209-249.
- [2] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2021,134(7):783-791.
- [3] Herskovic A, Russell W, Liptay M, et al. Esophageal carcinoma advances in treatment results for locally advanced disease: review[J]. *Ann Oncol*, 2012,23(5):1095-1103.
- [4] 闫可,魏苑怡,李曙光,等. 巩固化疗对接受根治性同步放化疗的临床 II ~ III 期食管鳞状细胞癌患者预后的影响分析[J]. *中国全科医学*, 2023,26(30):3772-3779.
- [5] Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020,38(35):4138-4148.
- [6] Shen L, Kato K, Kim SB, et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma(RATIONALE-302): a randomized phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2022,40(26):3065-3076.
- [7] Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy(ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019,20(11):1506-1517.
- [8] Huang J, Xu J, Chen Y, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma(ESCOR): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020,21(6):832-842.
- [9] Lu Z, Wang J, Shu Y, et al. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma(ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial[J]. *BMJ*, 2022,377:e068714.
- [10] Kroese TE, van Laarhoven HWM, Nilsson M, et al. Definition of oligometastatic esophago-gastric cancer and impact of local oligometastasis-directed treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2022,166:254-269.
- [11] Carlos-Reyes A, Muñoz-Lino MA, Romero-García S, et al. Biological adaptations of tumor cells to radiation therapy[J]. *Front Oncol*, 2021,11:718636.
- [12] 王好,毕楠. 放疗免疫调节效应研究的进展:从基础到临床[J]. *中国癌症杂志*, 2023,33(12):1083-1091.
- [13] Tang D, Kang R, Zeh HJ, et al. The multifunctional protein HMGB1: 50 years of discovery[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023,23(12):824-841.
- [14] 崔羽,杨露,杜雪,等. 低剂量放疗联合免疫治疗在恶性肿瘤综合治疗中的研究进展[J]. *癌症进展*, 2022,20(14):1424-1427,1433.
- [15] Sun D, Liu J, Zhou H, et al. Classification of tumor immune micro-environment according to programmed death-ligand 1 expression and immune infiltration predicts response to immunotherapy plus chemotherapy in advanced patients with NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2023,18(7):869-881.
- [16] Tian L, Goldstein A, Wang H, et al. Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming[J]. *Nature*, 2017,544(7649):250-254.
- [17] 郑曦晨. 免疫检查点抑制剂对肿瘤血管的作用及机制研究[D]. 苏州:苏州大学,2018.
- [18] Bernstein MB, Krishnan S, Hodge JW, et al. Immunotherapy and stereotactic ablative radiotherapy(ISABR): a curative approach? [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016,13(8):516-524.
- [19] Zhu M, Chen C, Foster NR, et al. Pembrolizumab in combination with neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction[J]. *Clin Cancer Res*, 2022,28(14):3021-3031.
- [20] Yang W, Xing X, Yeung SJ, et al. Neoadjuvant programmed cell death 1 blockade combined with chemotherapy for resectable esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2022,10(1):e003497.
- [21] Xiao X, Yang YS, Zeng XX, et al. The comparisons of neoadjuvant chemoimmunotherapy versus chemoradiotherapy for oesophageal squamous cancer[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2022,62(1):ezac341.
- [22] Liu Y, Bao Y, Yang X, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy combined with chemoradiotherapy or chemotherapy in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2023,14:1117448.
- [23] Park S, Sun JM, Choi YL, et al. Adjuvant durvalumab for esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study[J]. *ESMO Open*, 2022,7(1):100385.
- [24] Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021,384(13):1191-1203.
- [25] Wu X, Li Y, Zhang K, et al. Immunotherapy with or without radiotherapy for metastatic or recurrent esophageal squamous cell carcinoma: a real-world study[J]. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2022,38:130-137.
- [26] Yang H, Li X, Yang W. Advances in targeted therapy and immunotherapy for esophageal cancer[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2023,136(16):1910-1922.
- [27] Luke JJ, Lemons JM, Karrison TG, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab and multisite stereotactic body radiotherapy in patients

with advanced solid tumors[J]. J Clin Oncol, 2018,36(16):1611 - 1618.

[28] Xu T, Liu Y, Lu X, et al. Toxicity profile of combined immune checkpoint inhibitors and thoracic radiotherapy in esophageal cancer; a meta-analysis and systematic review[J]. Front Immunol, 2022,13:1039020.

[29] 朱梅,程旭,钱晓涛. 放疗联合卡瑞利珠单抗或替吉奥治疗局部晚期食管癌的疗效[J]. 中国肿瘤外科杂志,2023,15(6):536 - 540.

[30] Wei J, Montalvo-Ortiz W, Yu L, et al. Sequence of α PD-1 relative to local tumor irradiation determines the induction of abscopal anti-tumor immune responses[J]. Sci Immunol, 2021,6(58):eabg0117.

[31] Welsh JW, Tang C, de Groot P, et al. Phase II trial of ipilimumab with stereotactic radiation therapy for metastatic disease: outcomes, toxicities, and low-dose radiation-related abscopal responses[J]. Cancer Immunol Res, 2019,7(12):1903 - 1909.

[32] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)食管癌诊疗指南 2023[M]. 北京:人民卫生出版社,2023:48.

[33] Patel RR, He K, Barsoumian HB, et al. High-dose irradiation in combination with non-ablative low-dose radiation to treat metastatic disease after progression on immunotherapy; results of a phase II trial[J]. Radiother Oncol, 2021,162:60 - 67.

[34] Brooks ED, Chang JY. Time to abandon single-site irradiation for inducing abscopal effects[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2019,16(2):123 - 135.

[35] Wu M, Liu J, Wu S, et al. Systemic immune activation and responses of irradiation to different metastatic sites combined with immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. Front Immunol, 2021,12:803247.

[收稿日期 2023 - 11 - 25][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

刘前林,周俊东. 食管癌放疗联合免疫治疗的研究进展[J]. 中国临床新医学,2024,17(5):590 - 594.

读者 · 作者 · 编者

《中国临床新医学》杂志

基金项目论文和博士及硕士研究生毕业论文征稿启事

本刊重点诚征国家级、省部级基金课题论文和博士、硕士研究生毕业论文,并实行优先发表和奖励:

1 对国家级、省部级基金课题论文和博士、硕士研究生毕业论文实行优先发表。

2 对重点基金项目论文(作者须提供项目合同书复印件)实行以下奖励:

(1)国家级基金项目论著性论文每篇奖励2000元。

(2)省、部级基金项目论著性论文每篇奖励1000元。

3 投稿要求和注意事项

(1)投稿请直接登录本刊官网 www.zglcxyzz.com 首页,点击“作者在线投稿”栏,按要求填写有关内容和项目后直接进行投稿或通过邮箱 zglcxyzz@163.com 进行投稿。

(2)论文每篇要求在6000字左右(不包括参考文献),并附中文摘要、关键词;英文题目、作者姓名(汉拼)、单位英文名称、科室英文名称、英文摘要和关键词。稿件所附照片一律要求使用原始照片。

(3)来稿要求按本刊书写格式规范进行书写,项目要齐全(包括题目、作者署名、基金项目批准单位及编号、作者单位、作者简介;中文摘要、关键词;英文摘要及关键词),字迹要清楚,标点要准确,要注意特殊文种大小写、上下角标符号、缩略语等的正确书写。

(4)来稿请在署名下标明:基金项目(项目来源及编号);作者单位(包括邮编、所在地、单位名称、科室名称);作者简介(包括姓名、学历、学位、技术职称、是否研究生导师、主要研究方向、电话号码和E-mail)。

(5)来稿须附单位推荐证明(明确注明“同意推荐、无一稿两投、不涉及保密及署名争议问题”);基金项目论文须同时附项目合同书复印件,以快递形式邮寄至广西南宁市桃源路6号广西壮族自治区人民医院内《中国临床新医学》杂志编辑部收。

邮政编码:530021。E-mail:zglcxyzz@163.com。电话:0771-2186013。

《中国临床新医学》杂志编辑部