

文章编号: 1005-8982(2015)33-0040-04

·临床论著·

自体细胞因子诱导的杀伤细胞联合 XELOX 方案 治疗晚期胃癌的疗效观察

李慧杰¹, 窦珊珊¹, 王金烁²

(1. 河北省石家庄市第一医院 肿瘤二科, 河北 石家庄 050011; 2. 河北省石家庄市第三医院
肿瘤科, 河北 石家庄 050011)

摘要:目的 观察自体细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)联合 XELOX 方案治疗晚期胃癌的疗效。方法 回顾性分析经病理学确诊的晚期胃癌患者 65 例。随机分为两组: 观察组 32 例, 采用自体 CIK 细胞联合 XELOX 方案化疗; 对照组 33 例, 单独采用 XELOX 方案化疗。疗程为 2 周期, 治疗结束后对两组的近期疗效、免疫功能、毒副反应进行评价。结果 观察组客观缓解率(ORR)为 46.88%, 对照组为 39.39%, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组疾病控制率(DCR)为 78.13%, 对照组为 54.55%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组 T 细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD56 升高, CD4⁺/CD8⁺ 比值上升, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组骨髓抑制、胃肠反应、神经毒性、手足综合征不良反应发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 自体 CIK 细胞联合 XELOX 方案治疗晚期胃癌可以提高近期疗效, 增强患者免疫功能, 减轻毒副作用, 值得临床推广使用。

关键词: 自体 CIK 细胞; 化疗; 晚期胃癌

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

Autologous cytokine-induced killer cells combined with XELOX regimen in treatment for patients with advanced gastric cancer

Hui-jie LI¹, Shan-shan DOU¹, Jin-shuo WANG²

(1. The Second Department of Oncology, the First Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050011, P.R. China; 2. Department of Oncology, the Third Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050011, P.R. China)

Abstract: [Objective] To observe the efficacy of autologous cytokine-induced killer (CIK) cells combined with XELOX regimen in the treatment for patients with advanced gastric cancer. [Methods] A total of 65 patients with advanced gastric cancer confirmed by pathology were retrospective analyzed. They were randomly divided into two groups with 32 cases in observation group and 33 cases in control group. The observation group was given CIK cells combined with XELOX regimen, while the control group was given XELOX regimen alone. The recent curative effect, immunity and side effects were compared between both groups after two cycles of chemotherapy. [Results] The Objective Response Rate (ORR) was 46.88% in the observation group and 39.39% in the control group; the difference between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). The Disease Control Rate (DCR) was 78.13% in the observation group and 54.55% in the control group, the difference between both groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment CD3⁺, CD4⁺, CD56 and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ were significantly increased in the observation group ($P < 0.05$). The incidences of side effects in the observation group were obviously lower than those in the control group ($P < 0.05$). [Conclusions] Autologous CIK cells combined with XELOX regimen could increase the curative effect

and enhance the immunity of the patients with advanced gastric cancer, meanwhile reduce side effects.

Key words: autologous cytokine-induced killer cell; chemotherapy; advanced gastric cancer

胃癌是我国常见的恶性肿瘤,其发病率、死亡率仅次于肺癌、肝癌。据不完全统计,每年死于胃癌的人数高达 16 万,占恶性肿瘤全部死亡人数的 25% 左右^[1]。绝大多数胃癌患者就诊时已处于中晚期,单纯手术治疗效果不佳,以化疗为主的综合治疗成为晚期胃癌的主要治疗手段。但化疗同时会影响机体的免疫功能,导致许多肿瘤患者因不能耐受化疗毒副作用而中断化疗。近年来,随着分子生物学和肿瘤免疫学的不断发展,以免疫治疗为基础的生物治疗模式越来越受到人们的重视。由细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cells, CIK)作为一类新型的抗肿瘤效应细胞,可直接杀伤肿瘤细胞,并可调节和增强机体的免疫功能,是继淋巴因子激活的杀伤细胞、细胞毒 T 淋巴细胞、肿瘤浸润淋巴细胞后出现的一类更为有效的杀瘤效应细胞^[2]。本研究采用自体 CIK 细胞联合 XELOX 化疗方案和单用 XELOX 化疗方案治疗晚期胃癌观察临床疗效及免疫功能情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料

晚期胃癌患者 65 例为研究对象。其中男 39 例,女 26 例;年龄 42 ~ 69 岁,中位年龄 52 岁;按入院顺序随机分为两组:观察组 32 例,对照组 33 例。两组患者在年龄、性别、病理类型及疾病分期等差异均无统计学意义。

病例选择:①按新的胃癌国际分期法 TNM 分期:ⅢB ~ Ⅳ期;②所有病例均经病理组织学证实;③失去手术机会,既往未接受任何方案化疗和放疗;④根据 RESIST 标准,至少有 1 个可测量病灶;⑤化疗前血常规、心电图、肝肾功能、血凝 5 项无明显异常,无明显化疗禁忌, Karnofsky 评分 ≥ 60 分,预计生存期 > 3 个月;⑥血常规中单核细胞 + 淋巴细胞 $\geq 2.0 \times 10^9/L$,对生物制品无过敏反应,无严重细菌、病毒感染,符合人体试验的伦理委员会制定的伦理学标准,均签署知情同意书。

1.2 方法

对照组:单纯接受 XELOX 方案化疗,具体为:奥沙利铂 $130 \text{ mg}/\text{m}^2$ 第 1 天,静脉滴注 $> 2 \text{ h}$;卡培他

滨 $1000 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,口服,2 次/d,1 ~ 14 d,休息 7 d,于早餐、晚餐后服用,21 d 为 1 个化疗周期。

观察组:所有患者在接受 XELOX 方案化疗的基础上,加用静脉回输自体 CIK 细胞治疗。于化疗前 2 天空腹状态下采集外周血 50 ml,第 3 天行 XELOX 方案化疗,化疗方法同前。采集的外周血经实验室离心、洗涤、纯化后置于 37°C 、5% 二氧化碳 CO_2 培养箱中,在体外进行扩增培养 14 d。当 CIK 细胞总数达到 $5 \times 10^6/L$ 个以上、培养基经细菌、霉菌培养为阴性后开始收集。采用生理盐水洗涤,加入含 5% 清蛋白、IL-2 等,最后加生理盐水配成 100 ml 混悬液,于培养第 15 天将诱导培养的 CIK 细胞隔日分 3 次经静脉回输给患者,每次输注时间不超过 1 h。第 1 个化疗周期结束血常规恢复正常后,于第 2 个化疗周期前 2 天,再次采集外周血单个核细胞进行培养,培养 14 d,同时行第 2 周期化疗,于培养第 15 天再次回输,方法同前。1 个周期化疗联合 1 个周期的过继免疫治疗为 1 个疗程。化疗期间每周检测血常规、肝肾功能、心电图 1 次,治疗 2 个疗程后评价疗效。

自体 CIK 细胞输注过程中注意事项:输注前 30 min 给予肌肉注射苯海拉明 20 mg 以预防过敏反应,如治疗期间出现不可耐受的毒副作用发生及时终止治疗^[3]。输注过程中嘱护士每隔 10 min 轻轻挤压转输袋底部,使沉淀细胞重新悬浮。

化疗不良反应处理:①合并恶心、呕吐时,给予格拉司琼止吐及质子泵抑制剂保护胃黏膜;②合并骨髓抑制时,给予重组人粒细胞集落刺激因子等对症治疗;③合并手足综合征时,给予维生素 B6、维生素 B1 对症处理。所有患者均接受 2 个周期的化疗,化疗结束后进行疗效评价。

1.3 观察指标

1.3.1 肿瘤客观疗效评价 所有患者均接受 2 个疗程治疗后进行疗效评价。根据美国国家癌症研究所实体瘤疗效评价标准(NCI-RECIST)对所有靶病灶和非靶病灶进行疗效评价^[4],完全缓解(CR):所有靶病灶消失并维持 4 周以上;部分缓解(PR):基线靶病灶长径总和和缩小达 30% 以上并维持 4 周以上;疾病稳定(SD):基线靶病灶长径总和和缩小但未达 PR,或有增大但未达进展(PD);疾病进展(PD):基

线靶病灶长径总和增加 20%或出现新病灶。

1.3.2 检测 T 细胞亚群 所有患者于治疗前和治疗 2 个疗程后抽取外周血, 采用流式细胞仪检测 T 细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD56。

1.3.3 毒副反应分析 按照 WHO 标准进行评价, 分为 0~IV 级。研究主要关注的毒副反应为骨髓抑制、胃肠道反应、神经毒性、手足综合征。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计量资料满足正态性要求, 计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

65 例晚期胃癌患者均可评价疗效。经评价无患

者获得 CR, 观察组 PR 15 例, SD 10 例, PD 7 例, 客观缓解率 (ORR) 为 46.88%, 疾病控制率 (DCR) 为 78.13%; 对照组 PR 13 例, SD 5 例, PD 15 例, 客观缓解率 (ORR) 为 39.39%, 疾病控制率 (DCR) 为 54.55%。两组客观缓解率经 χ^2 检验差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 疾病控制率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 T 淋巴细胞亚群的变化

两组间比较, 治疗前各项指标无明显异常 ($P > 0.05$); 观察组治疗后较治疗前 CD3⁺、CD4⁺、CD56 升高, CD4⁺/CD8⁺ 比值上升, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组不良反应比较

观察组不良反应发生率均低于治疗组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组患者近期疗效比较

组别	例数	CR 例 (%)	PR 例 (%)	SD 例 (%)	PD 例 (%)	ORR/%	DCR/%	P 值
观察组	32	0 (0.00)	15 (46.88)	10 (31.25)	7 (21.87)	46.88	78.13 [†]	0.045
对照组	33	0 (0.00)	13 (39.39)	5 (15.15)	15 (45.45)	39.39	54.55	

注: † 与观察组比较, $P < 0.05$

表 2 两组治疗前后对 T 细胞亚群表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD56
观察组	32					
治疗前		62.38 ± 8.25	34.72 ± 6.51	28.64 ± 5.17	1.28 ± 0.37	18.42 ± 4.61
治疗后		66.71 ± 9.42 [†]	37.63 ± 6.82 [†]	26.83 ± 5.12	1.45 ± 0.34 [†]	21.05 ± 4.83 [†]
P 值		0.027	0.043	0.082	0.030	0.015
对照组	33					
治疗前		63.14 ± 9.15	35.17 ± 6.73	28.37 ± 5.36	1.27 ± 0.26	19.36 ± 4.78
治疗后		61.38 ± 8.74	33.82 ± 6.35	27.11 ± 4.92	1.26 ± 0.38	18.51 ± 4.72
P 值		0.214	0.202	0.162	0.451	0.235

注: † 与治疗前比较, $P < 0.05$

表 3 不良反应比较

不良反应	观察组 (n=32)		总发生率 /%	对照组 (n=33)		总发生率 /%	P 值
	I + II	III + IV		I + II	III + IV		
骨髓抑制	11	3	43.75	15	8	69.70	0.035
胃肠反应	12	3	46.88	17	7	72.73	0.033
神经毒性	5	0	15.63	11	2	39.39	0.032
手足综合征	4	0	12.50	9	2	33.33	0.046

3 讨论

肿瘤细胞与机体免疫系统之间的相互作用在胃癌的发生、发展和转归中起重要作用。当机体的免疫平衡受到肿瘤细胞破坏时,机体失去对肿瘤细胞增殖周期的调控,继而抑制机体免疫系统,导致机体免疫功能下降,从而促进肿瘤细胞增长。机体免疫功能下降主要表现为 T 淋巴细胞介导的细胞免疫功能下降或缺失^[9]。有研究发现,晚期胃癌患者外周血 T 细胞克隆数目明显低于早期及无转移的胃癌患者,证实胃癌的进展与 T 细胞免疫反应减弱有关^[6]。

肿瘤生物免疫治疗是指从自体外周血中分离的单个核细胞经过体外激活和扩增培养后输入患者体内,调节和增强机体免疫功能的一种最新肿瘤治疗技术,能够较彻底清除肿瘤细胞。目前,肿瘤生物治疗手段主要包括肿瘤基因治疗、免疫治疗和分子靶向药物治疗,已成为继手术、放疗、化疗后的第 4 种治疗模式,对改善胃肠道肿瘤的预后显示出良好的应用前景^[7]。

CIK 是一种新型免疫活性细胞,是过继免疫疗法中的杀瘤效应细胞。将人外周血单个核细胞在体外经多种细胞因子共同刺激后获得的一群异质细胞,其主要效应细胞是 CD3⁺CD56⁺ 细胞,兼具 T 淋巴细胞抗瘤活性和 NK 细胞非主要组织相容性抗原(MHC)限制性杀瘤特点^[8]。CIK 细胞抗肿瘤机制可能为:CIK 细胞通过靶细胞表面分子与效应细胞的受体结合释放穿孔素等物质导致癌细胞的裂解引起肿瘤细胞的直接杀伤;活化的 CIK 细胞分泌大量 Th1 类细胞因子,上调肿瘤细胞的 MHC 分子及其刺激分子的表达,激活肿瘤特异性 CTL、自然杀伤(NK)细胞等,起到间接杀伤肿瘤细胞的作用^[9-10];此外,CIK 细胞还可诱导肿瘤细胞凋亡。CIK 细胞治疗还具有增殖速度快、杀瘤活性高的特点。本研究采用自体 CIK 细胞联合 XELOX 方案联合治疗晚期胃癌,在近期疗效方面,观察组客观缓解率(ORR)为 46.88%,疾病控制率(DCR)为 78.13%;对照组 ORR 为 39.39%,DCR 为 54.55%。两组客观缓解率经 χ^2 检验差异无统计学意义,疾病控制率差异有统计学意义。说明 CIK 细胞联合化疗可以提高肿瘤治疗的效果。此外,自体 CIK 细胞体外扩增明显,观察组患者治疗后,外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD56 升高,CD4⁺/CD8⁺ 比值上升,差异有统计学意义;CD8⁺ 治疗前后变化不大。而对照组治疗前后外周血免疫细胞的变化不明显。说

明自体 CIK 细胞治疗联合化疗可明显改善晚期胃癌患者的免疫功能状态,提高患者的免疫力,进而抑制肿瘤细胞增长。在毒副反应反面,观察组可明显降低骨髓抑制、胃肠反应、神经毒性及手足综合征发生率。说明自体 CIK 细胞联合化疗可减轻患者因化疗毒副反应所产生的痛苦,明显改善患者的生活质量。

本研究结果显示,对于晚期胃癌患者,自体 CIK 细胞过继免疫联合化疗可以缓解和稳定瘤灶,控制瘤体发展,增强患者免疫功能,减轻化疗毒副反应,改善患者生活质量。此外,自体 CIK 细胞在治疗过程中主要不良反应为发热,无其他不良反应,给予对症处理后可恢复正常,患者耐受性好,具有较高的安全性,值得临床推广使用。

参 考 文 献:

- [1] 冯丹,张颖一,傅强,等.不同化疗方案一线治疗老年晚期胃癌近期疗效分析[J].医学研究杂志,2011,40(8):64-67.
- [2] WU C, JIANG J, SHI L, et al. Prospective study of chemotherapy in combination with cytokine-induced killer cells in patients suffering from advanced non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Res, 2008, 28: 3997-4002.
- [3] 郝一文,和予馨,周文玲.自体外周血单个核细胞制备 CIK 细胞治疗恶性实体肿瘤应用价值研究[J].中国输血杂志,2011,24(9):746-749.
- [4] THERASSE P, ARBUCK SG, EISENHAUER EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(3): 205-216.
- [5] 王婷婷,徐曼,耿卫朴,等.B7-H4 在子宫颈癌的表达与肿瘤内浸润 T 细胞亚群的相关性研究[J].中国免疫学杂志,2012,28(9):812-816.
- [6] ZHANG XY, CHAN WY, WHITNEY BM, et al. T cell receptor Vbeta repertoire expression reflects gastric carcinoma progression [J]. 2001, 101(1): 3-7.
- [7] 夏建川,翁德胜.生物治疗在胃肠道肿瘤应用中的进展[J].中华胃肠外科杂志,2013,10(1):22-27.
- [8] MA Y, ZHANG Z, TANG L, et al. Cytokine-induced killer cells in the treatment of patients with solid carcinomas:a systematic review and pooled analysis[J]. Cytotherapy, 2012, 14(4): 483-493.
- [9] JIANG J, XU N, WU C, et al. Treatment of advanced gastric cancer by chemotherapy combined with autologous cytokine induced killer cells[J]. Anticancer Res, 2006, 26(3B): 2237-2242.
- [10] 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]. Immunotherapy, 2001, 24: 502.

(张西倩 编辑)