

文章编号: 1005-8982(2015)36-0021-05

·论著·

## DC-CIK 联合靶向治疗及化疗在局部晚期乳腺癌新辅助治疗中的临床疗效分析

焦兰<sup>1</sup>, 陈芬<sup>2</sup>, 江千秋<sup>3</sup>, 唐澍<sup>2</sup>, 秦玲<sup>2</sup>

(1. 南华大学附属第一医院 急诊科, 湖南 衡阳 421001; 湖南省郴州市  
第一人民医院 2. 肿瘤科, 3. 药剂科, 湖南 郴州 423000)

**摘要:** 目的 研究 DC-CIK 联合靶向治疗及化疗在局部晚期乳腺癌新辅助治疗中的临床疗效及安全性。方法 选取 2013 年 4 月 -2014 年 9 月就诊于湖南省郴州市第一人民医院肿瘤科的 30 例局部晚期乳腺癌患者, 采用 DC-CIK 联合靶向治疗及化疗(表柔比星 + 环磷酰胺 4 周期 + 曲妥珠单抗 + 多西他赛 4 周期)为联合治疗组; 选取临床资料相近的同期进行靶向治疗及化疗(表柔比星 + 环磷酰胺 4 周期 + 曲妥珠单抗 + 多西他赛 4 周期)的 30 例局部晚期乳腺癌患者为对照组; 比较两组患者治疗后的免疫功能、近期疗效、1 年生存率、生活质量, 并观察 DC-CIK 细胞治疗的安全性。结果 成功培养患者的 DC-CIK 细胞, 其中的 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 细胞比例较培养前显著提高 ( $P < 0.05$ )。与对照组比较, 联合治疗组患者治疗后外周血细胞 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 细胞比例显著升高 ( $P < 0.05$ )。与治疗前比较, 联合治疗组患者治疗后 T 细胞分泌 IFN- $\gamma$ 、IL-2 水平显著升高 ( $P < 0.05$ )。对照组患者治疗后外周血各 T 细胞亚群较治疗前降低, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。对照组患者 IL-2、IFN- $\gamma$  水平较治疗前稍降低。联合治疗组患者的 RR 为 70%, 显著高于对照组的 56.6% ( $P < 0.05$ ); 联合治疗组患者 1 年生存率为 62%, 与对照组 56% 的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。联合治疗组患者的不良反应(包括骨髓抑制、恶心呕吐、周围神经毒性)明显轻于对照组 ( $P < 0.05$ ), 联合治疗组患者治疗后体力食欲较对照组改善明显 ( $P < 0.05$ )。结论 与对照组比较, DC-CIK 联合靶向治疗及化疗晚期乳腺癌安全有效, 可以提高缓解率, 改善患者的生活质量。

**关键词:** DC-CIK; 局部晚期乳腺癌; 过继免疫细胞治疗; 新辅助化疗, 靶向治疗

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

## Dendritic cell-cytokine induced killer cells combined with neoadjuvant chemotherapy and targeted therapy in treatment of advanced breast cancer patients: the clinical effectiveness

Lan JIAO<sup>1</sup>, Fen CHEN<sup>2</sup>, Qian-Qiu JIANG<sup>3</sup>, Shu TANG<sup>2</sup>, Lin QIN<sup>2</sup>

(1. Department of Emergency, the First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, P.R. China; 2. Department of Oncology, 3. Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou, Hunan 423000, P.R. China)

**Abstract:** [Objective] To evaluate the safety and therapeutic effect of dendritic cell (DC)-cytokine induced killer cells (CIKs) combined with neoadjuvant chemotherapy and targeted therapy in treatment of advanced breast cancer. [Methods] Thirty patients with advanced breast cancer (stage III), who were admitted to the First People's Hospital of Chenzhou from Apr. 2013 to Sep. 2014, were treated by DC-CIKs combined with neoadjuvant chemotherapy and targeted therapy (Epirubicin + Cyclophosphamide - Paclitaxel + Herceptin)

and taken as the combined treatment group. And thirty advanced breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and targeted therapy (Epirubicin + Cyclophosphamide - Paclitaxel + Herceptin) during the same period were taken as the control group. The immune function, therapeutic effect, 1-year survival, life quality and side effects were compared between the two groups. Furthermore, the safety and therapeutic effects of DC-CIK therapy were observed. 【Results】 DC-CIKs from advanced colon cancer patients were successfully induced, the ratios of CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> cells in DC-CIKs were significantly increased after culture ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the ratios of CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> cells in the peripheral blood after combined therapy were significantly increased after culture ( $P < 0.05$ ). The combined therapy increased IFN- $\gamma$  and IL-2 levels ( $P < 0.05$ ). In the control group, the ratios of CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> cells and IFN- $\gamma$ , IL-2 levels decreased after culture without significant differences ( $P > 0.05$ ). The disease remission rate (RR) of the combined therapy group was higher than that of the control group (70% vs 56.6%,  $P < 0.05$ ). The 1-year survival rate of the combined therapy group and control group was 62% and 56% respectively, showing no significant difference ( $P > 0.05$ ). The combined therapy group had fewer side effects (including bone marrow suppression, nausea and vomiting, and peripheral nerve toxicity) compared with the control group. ( $P < 0.05$ ). 【Conclusions】 Treatment with DC-CIK cells combined with chemotherapy and targeted therapy is safe and effective for advanced breast cancer. It can also raise the remission rate and survival, and improve the quality of life of the patients.

Key words: DC-CIK; advanced breast cancer; adoptive immune cell therapy; neoadjuvant chemotherapy; targeted therapy

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤之一,其发病率占所有恶性肿瘤的 10%,发病人群以 40~60 岁为主,男性发病率远低于女性。近年来随着手术技术及化疗药物的发展,乳腺癌患者存活率明显提高,但是晚期乳腺癌患者平均存活时间为 6.4 年,远低于可手术切除的早期乳腺癌患者。这主要是由于晚期乳腺癌在确诊时肿瘤已经发生转移,部分患者已经丧失手术机会。而新辅助化疗为局部晚期乳腺癌患者提供了新的治疗方案,可增加手术的可能性,甚至部分患者在化疗后还可接受保留乳房手术。因此,新辅助化疗对改善晚期乳腺癌患者的预后具有重要价值,是目前在临床广泛推广使用的术前化疗方法<sup>[1-2]</sup>。但是患者在接受多周期化疗后,患者机体免疫功能受到不同程度的损伤。

树突状细胞(dendritic cell, DC)是功能强大的专职抗原提呈细胞,可高效介导对特异性抗原的免疫应答,细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine induced killer cells, CIKs)具有淋巴细胞强大的抗肿瘤活性和非主要组织相容性复合体限制性杀瘤的优点,DC-CIK 细胞联合培养,有增殖速度快、杀瘤活性高、杀瘤谱广的优点<sup>[3-4]</sup>。因此,自体细胞免疫治疗作为一种毒性作用低的治疗方法成为晚期乳腺癌的重要治疗手段。本研究通过 DC-CIK 联合靶向治疗及化疗治疗局部晚期乳腺癌,旨在探讨 DC-CIK 免疫治疗联合靶向及化疗在局部晚期乳腺癌新辅助治疗中的有效性和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2013 年 4 月-2014 年 9 月湖南省郴州市第一人民医院肿瘤科的 60 例 III 期乳腺癌患者,符合入选标准。随机选取 30 例作为对照组,予以靶向治疗及化疗;患者年龄 30~65 岁,中位年龄 50 岁。30 例作为联合治疗组,给予 DC-CIK 联合靶向治疗及化疗;患者年龄 32~63 岁,中位年龄 52 岁。本临床试验的程序均经医院伦理委员会审查批准,全部受试患者均签署知情同意书。

### 1.2 主要仪器与试剂

流式细胞仪 FACA Calibur (美国 BD 公司), COBE Spectra 血液成份分离机(美国 Gambro BCT 公司),酶联免疫酶标仪(丹麦 Denkey Dragon), Ficoll 淋巴细胞分离液(美国 Sigma 公司), T 淋巴细胞亚群检测试剂盒(古巴分子免疫学中心),抗人 IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-6 ELISA 试剂盒(上海森雄科技有限公司)。

DC-CIK 细胞培养:DC 的体外诱导成熟、CIK 细胞的体外诱导和扩增以及 DC 和 CIK 共培养方法按照作者原来的培养方法进行<sup>[5]</sup>。第 8 天将收获成熟的 DC 与 CIK 细胞按照 1:10 比例混合共培养 6 d。细胞培养第 0 天及每次收集细胞回输前取 1 ml 样品进行免疫表型检测。

### 1.3 治疗方案

对照组:先行 4 周期 AC 方案化疗(具体为:表柔比星 45 mg/m<sup>2</sup>,静脉推注,第 1 天;环磷酰胺 500

mg/m<sup>2</sup>,静脉推注,第 1 天;3 周为 1 治疗周期)。接着进行 4 周期 TH 方案化疗(具体为:曲妥珠单抗 6 mg/kg,静脉滴注 90 min,第 1 天;紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注 3 h 滴完,第 1 天;3 周为 1 治疗周期)。联合治疗组:患者行化疗前 2 天血细胞分离机单采外周血单个核细胞,培养 DC-CIK 细胞。第 3 天起开始行化疗(化疗方案同对照组)。细胞培养第 13 天时,经细菌真菌及内毒素检测阴性后收集细胞,将收集的细胞用无菌生理盐水洗涤 3 次后,混悬于含 2%清蛋白的生理盐水 200 ml 中,于第 14~16 天连续回输 3 d,1 次/d,每次 1.5 h 内回输完毕,共接受 2 个疗程 DC-CIK 细胞治疗。

1.4 细胞亚群及细胞因子水平测定

抽取两组患者治疗前后外周血,应用流式细胞术检测 T 细胞亚群中 CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、NK(CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>)、NKT(CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>)细胞的比例及 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞 Treg 的比例。ELISA 法检测细胞因子 IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-6 的表达水平。

1.5 疗效评定指标

治疗期间定期复查血常规、肝肾功能、肿瘤标志物及胸部 CT,必要时行 PET-CT 检查以了解乳腺肿瘤复发、转移等情况。随访两组患者的局部复发率、生存率。通过测定 T 细胞亚群及细胞因子水平,评估机体免疫功能改善情况。比较两组患者骨髓抑制、胃肠道反应发生率,毒性反应按 WHO(1998)统一标准分为 0~IV 度。生活质量评定采用的是乳腺癌患者生活质量测评量表(QLQ-C30)。观察每次输注 DC-CIK 细胞过程中及回输后患者有无发热、过敏等不良反应。

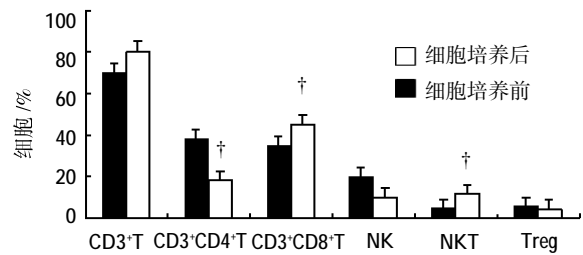
1.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计数资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,行 t 检验,率的比较用  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞培养前后 T 细胞亚群的变化

实验结果显示,DC-CIK 细胞培养后细胞群中 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、NKT(CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>)亚群比例较培养前有显著提高( $P<0.05$ )。由此说明,DC-CIK 细胞群中以 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> 和 NKT(CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>)细胞为主,增强免疫效应细胞的细胞毒功能。见附图。



†与培养前的细胞比较, $P<0.05$

附图 细胞培养前后 DC-CIK 中 T 细胞亚群的变化

2.2 DC-CIK 联合化疗及靶向治疗对乳腺癌患者外周血 T 细胞亚群的影响

治疗前后外周血 T 细胞亚群的变化(见表 1),其中对照组治疗后外周血 CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、NKT 和调节性 T 细胞 Treg 有变化但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与对照组比较,DC-CIK 联合靶向及化疗治疗后外周血 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、NKT 比例显著升高( $P<0.05$ ),调节性 T 细胞 Treg 的比例下降但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。由此可见,化疗及靶向治疗降低患者的免疫功能,而 DC-CIK 细胞联合靶向治疗及化疗可以改善患者的免疫功能。

2.3 治疗前后对患者 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞内细胞因子的影响

实验结果显示,对照组 IL-6 治疗后升高( $P<0.05$ ),IFN- $\gamma$ 、IL-2 降低,但无显著差异。DC-CIK 联合靶向治疗及化疗后较治疗前 IFN- $\gamma$ 、IL-2 显著升高( $P<0.05$ ),IL-6 变化无明显差异。结果提示,

表 1 对照组和联合治疗组乳腺癌患者外周血 T 细胞亚群的变化 (% $\bar{x}\pm s$ )

组别	CD3 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	NK	NKT	Treg
联合治疗组						
治疗前	48.1 $\pm$ 14.1	29.4 $\pm$ 9.5	29.9 $\pm$ 7.6	17.7 $\pm$ 5.2	5.9 $\pm$ 3.7	6.3 $\pm$ 2.1
治疗后	60.7 $\pm$ 10.6 <sup>†</sup>	41.6 $\pm$ 10.8 <sup>†</sup>	25.1 $\pm$ 8.1 <sup>†</sup>	27.5 $\pm$ 7.5 <sup>†</sup>	14.9 $\pm$ 4.9 <sup>†</sup>	6.0 $\pm$ 2.4
对照组						
治疗前	49.9 $\pm$ 15.2	30.9 $\pm$ 9.0	29.4 $\pm$ 11.6	16.1 $\pm$ 5.9	5.9 $\pm$ 3.0	5.1 $\pm$ 3.4
治疗后	51.2 $\pm$ 12.8	27.8 $\pm$ 13.6	28.3 $\pm$ 13.7	15.2 $\pm$ 7.9	10.4 $\pm$ 1.5	3.9 $\pm$ 2.8

注:†与对照组比较, $P<0.05$

DC-CIK 免疫治疗增加患者 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞分泌细胞因子的水平,增强患者的免疫功能。见表 2。

#### 2.4 DC-CIK 联合化疗及靶向治疗的疗效

两组晚期乳腺癌患者近期疗效比较见表 3。联合治疗组:中位随访时间 16 个月(10~24 个月),中位 TTP 9.2 个月(4~12 个月)。对照组:中位随访时间 14 个月(8~24 个月),中位 TTP 7.1 个月(4~10 个月)。联合治疗组的有效率(70.0%)高于对照组(56.6%),差异有统计学意义( $P<0.05$ );联合治疗组疾病控制率(93.3%)高于对照组(90.0%),差异无统计学意义( $P>0.05$ )。此外,至随访结束,联合治疗组患者 1 年生存率为 80%,对照组 1 年生存率为 76%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

#### 2.5 联合治疗组乳腺癌患者生活质量的评价

对联合治疗组与对照组乳腺癌患者治疗前后抑郁、体力、睡眠、食欲及体重方面等生活质量进行观察,在体力和食欲方面联合治疗组较对照组不良反应小( $P<0.05$ )。由此得出,DC-CIK 联合靶向及化疗治疗乳腺癌患者在一定程度上可以改善因靶向及化疗治疗引起的体力下降,而且可增强患者的食欲,见表 4。

#### 2.6 DC-CIK 联合化疗治疗的安全性评价

对 DC-CIK 联合化疗治疗组和对照组乳腺癌患者均进行安全性分析。在 DC-CIK 细胞回输过程中及回输后出现寒战高热的有 1 例,为一过性,发生于输注后的 24 h 内,经对症处理后缓解,未出现明显

表 2 DC-CIK 联合靶向及化疗对 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞胞内细胞因子的影响 (ng/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	IFN- $\gamma$	IL-2	IL-6
联合治疗组			
治疗前	19.2 $\pm$ 2.6	7.1 $\pm$ 3.3	5.9 $\pm$ 3.2
治疗后	30.1 $\pm$ 2.4 <sup>†</sup>	14.2 $\pm$ 1.6 <sup>†</sup>	5.4 $\pm$ 2.3
对照组			
治疗前	21.8 $\pm$ 3.3	6.2 $\pm$ 2.1	5.7 $\pm$ 1.4
治疗后	19.8 $\pm$ 1.9	7.2 $\pm$ 0.8	14.4 $\pm$ 0.8 <sup>†</sup>

注:† 与治疗前比较,  $P<0.05$

表 3 联合治疗组和对照组乳腺癌患者的疗效 例

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	缓解率 / %
联合治疗组	30	3	18	7	2	70.0 <sup>†</sup>
对照组	30	2	15	10	3	56.6

注:† 与对照组比较,  $P<0.05$

心肾功能等毒性不良反应。治疗后相关毒性反应主要为骨髓抑制和胃肠道反应。治疗相关毒性反应比较显示,两组的 III~IV 度骨髓抑制和恶心呕吐发生率差异有统计学意义( $P<0.05$ )。该结果表明,DC-CIK 联合靶向及化疗治疗可显著降低靶向治疗和化疗的毒性反应。见表 5。

表 4 联合治疗组与对照组乳腺癌患者治疗前后的生活质量 例

组别	精神状况下降	体能下降	失眠	食欲下降	体重下降
联合治疗组	7	9 <sup>†</sup>	11	12 <sup>†</sup>	8
对照组	15	25	19	26	16

注:† 与对照组比较,  $P<0.05$

表 5 联合治疗组与对照组乳腺癌患者出现的不良反应 例

组别	骨髓抑制		恶心	肝功能损害
	I~II 度	III~IV 度		
联合治疗组	15	4 <sup>†</sup>	9 <sup>†</sup>	4 <sup>†</sup>
对照组	16	12	21	7

注:† 与对照组比较,  $P<0.05$

### 3 讨论

目前,靶向治疗联合化疗是局部晚期乳腺癌新辅助治疗的重要治疗手段,可一定程度上提高缓解率,增加手术的可能性,甚至对于部分患者在化疗后还可接受保留乳房手术。因此,新辅助治疗对改善晚期乳腺癌患者的预后具有重要价值,是目前临床广泛推广使用的术前治疗方法<sup>[1-2]</sup>。但是患者在接受分子靶向治疗及多周期化疗后,患者机体免疫功能受到不同程度的损伤,因此,最终需联合免疫治疗修复患者免疫功能的损伤,另一方面提高疗效。

肿瘤的发生、发展、转移与肿瘤患者的免疫状态密切相关,所以肿瘤患者免疫功能的评估是判断疗效的一项重要指标<sup>[6-7]</sup>。研究发现将同源 DC 和 CIK 细胞共培养后,DC 和 CIK 细胞的增殖能力及 CIK 细胞的杀伤活性均明显增强。树突状细胞刺激初始 T 细胞活化增殖,通过提呈抗原,激发宿主对特异性抗原的免疫反应,抑制肿瘤细胞的免疫逃逸。绝大多数肿瘤患者存在 DC 数量减少和功能障碍,提示体外诱导足够数量功能强大的 DC 用于纠正患者的免疫缺陷成为一种可能。CIK 是以 CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>、

CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞为主要效应细胞的异质细胞群,具有增殖快、杀瘤活性高、杀瘤谱广等优点,可特异地聚集于肿瘤局部发挥靶向抗肿瘤作用<sup>[8-9]</sup>。本研究通过研究晚期乳腺癌患者经 DC-CIK 联合化疗及靶向治疗后发现,T 细胞亚群中 CD8<sup>+</sup>、NKT 细胞的比例较治疗前明显提高,而与同期化疗及靶向治疗组比较,CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、NK、NKT 细胞比例均有所提高,化疗及靶向治疗组患者经治疗后 T 细胞亚群比例出现不同程度的降低。表明联合化疗治疗晚期乳腺癌可以明显改善患者的免疫抑制功能状态,从而进一步提高抗肿瘤疗效。

有研究表明,DC 的 CD40 可以和 CIK 细胞表面的 CD40 配体结合并相互作用,从而促进 DC 共刺激分子和特异性分子的表达,使 DC 分泌大量的 Th1 类细胞因子,如 IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-12,促进肿瘤细胞对 CIK 杀伤作用的敏感性;另外 CIK 细胞还能分泌 IL-6、TNF- $\alpha$  及 GM-CSF 等细胞因子,增强细胞毒性作用<sup>[10-11]</sup>。本研究显示,联合治疗组治疗后 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞胞内细胞因子 IFN- $\gamma$ 、IL-2 较疗前显著升高,细胞因子 IL-6 表达未见明显差异;而化疗及靶向组治疗后 IL-2、IFN- $\gamma$  较治疗前均有所降低,细胞因子 IL-6 表达显著升高。证实细胞免疫治疗可以调节并改善患者免疫细胞分泌细胞因子。表明 DC-CIK 为基础的免疫治疗有助于 T 细胞分泌细胞因子功能的恢复,提高患者的抗肿瘤免疫功能,增加抗肿瘤效应。

本研究将 DC-CIK 与靶向及化疗治疗联合用于治疗晚期乳腺癌患者,取得初步疗效,并证实安全性。研究结果显示,联合治疗组有效率较对照组显著升高( $P < 0.05$ ),说明 DC-CIK 联合靶向及化疗可以提高晚期乳腺癌患者的缓解率。联合治疗组患者 1 年生存率(80%)较化疗及靶向治疗组(76%)提高 4%,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。由于随访时间短,临床病例较少,联合治疗组患者远期疗效长期生存仍需继续随访。联合治疗组晚期乳腺癌患者 I~II 度骨髓抑制、恶心、呕吐及周围神经毒性发生率较对照组明显降低,可能的机制是联合 DC-CIK 治疗可提高患者的抗肿瘤免疫功能,从而直接或间接调控着宿主和肿瘤之间的相互作用,对改善肿瘤患者生存和提高生活质量是一种很好的选择<sup>[9]</sup>。在安全性方面,联合治疗组患者除 1 例出现一过性高热、寒战外,未出现其他明显不良反应。倪志强等<sup>[12]</sup>研究 DC-CIK 联合化疗治疗 36 例乳腺癌患者的临床疗效过

程中发现,化疗联合过继免疫治疗乳腺癌可使中位无进展生存期延长,疾病控制率明显增加,且可明显提高患者的生活质量和免疫功能,但是总生存率无明显差异,这与笔者研究结果相似。因此,DC-CIK 联合靶向及化疗治疗晚期乳腺癌具有较好的安全性和有效性,可以提高缓解率,改善患者的生活质量,有望延长生存期,有良好的应用价值和治疗前景。

#### 参 考 文 献:

- [1] DAWOOD S, GONG Y, BROGLIO K, et al. Trastuzumab in primary inflammatory breast cancer (IBC): high pathological response rates and improved outcome[J]. *Breast J*, 2010; 20626396.
- [2] 朱先明,钟志军. 影响乳腺癌患者术后复发转移的因素分析[J]. *中国实用医药*, 2010, 5(6): 86-87.
- [3] 杨涛,邵江河,李启英,等. 树突状细胞联合 CIK 细胞应用于晚期恶性实体瘤治疗的临床疗效观察[J]. *肿瘤*, 2010, 30(8): 700-705.
- [4] 郝希山,任秀宝. 实体肿瘤免疫细胞治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 197-203.
- [5] 陈芬,江千秋,焦兰,等. DC-CIK 联合化疗加靶向治疗对晚期结肠癌的临床疗效观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(12): 1686-1688.
- [6] BOUSSEN H, CRISTOFANILLI M, ZAKS T, et al. Phase II study to evaluate the efficacy and safety of neoadjuvant lapatinib plus paclitaxel in patients with inflammatory breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20): 3248-3255.
- [7] ZHAN HL, GAO X, PU XY, et al. A randomized controlled trial of postoperative tumor lysate-pulsed dendritic cells and cytokine-induced killer cells immunotherapy in patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(21): 3771-3777.
- [8] 岳玲玲,张连生,柴晔,等. 负载抗原的 DC 与 CIK 共培养对耐药乳腺癌细胞的杀伤作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2012, 19(4): 437-441.
- [9] NEUMAN HB, WEISS JM, SCHRAG D, et al. Patient demographic and tumor characteristics influencing oncologist follow-up frequency in older breast cancer survivors[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(13): 4128-4136.
- [10] YANG P, QIU G, WANG S, et al. The mutation of Th1 cell-specific T-box transcription factor may be associated with a predominant Th2 phenotype in gastric cancers[J]. *Int J Immunogenet*, 2010, 37(2): 111-115.
- [11] LAHDENPERÄ A, LUDVIGSSON J, FÄLTH-MAGNUSSON K, et al. The effect of gluten-free diet on Th1-Th2-Th3-associated intestinal immune responses in celiac disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46(5): 538-549.
- [12] 倪志强,方艳秋,刘多,等. DC-CIK 联合化疗对乳腺癌患者免疫功能、无进展生存期及生活质量的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(13): 5134-5136.

(张蕾 编辑)