

SOX 方案联合细胞因子诱导的杀伤细胞一线治疗 71 例老年转移性胃癌的近期疗效

Short-term Response of SOX Regimen Combined with Cytokine-induced Killer Cell Therapy as First Line Treatment for 71 Cases of Elderly Patients with Metastatic Gastric Cancer

YANG Chun-sheng, ZHANG Hong-mei, REN Mei, et al.

杨春生¹, 张红梅¹, 任梅¹, 张旭升²

(1. 济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272000; 2. 滕州市中心人民医院, 山东 滕州 277500)

摘要: [目的] 探讨替吉奥联合奥沙利铂(SOX)方案联合细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)治疗老年转移性胃癌的近期疗效。[方法] 采用信封法将 143 例老年转移性胃癌患者随机分为 SOX 组(SOX 方案化疗)72 例和 CIK 组(SOX 方案化疗+CIK 治疗)71 例, 对比分析两组患者的近期疗效差异。[结果] SOX 组的缓解率(34.7%)显著低于 CIK 组(52.1%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$), CIK 组的总有效率(88.7%)高于 SOX 组(80.6%), 但差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后 CIK 组的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平显著高于 SOX 组($P < 0.05$), CD8⁺水平低于 SOX 组($P < 0.05$); 治疗后 CIK 组的 Karnofsky 评分显著高于 SOX 组($P < 0.05$); SOX 组和 CIK 组的小便减少、红细胞减少、腹泻、恶心呕吐、口腔黏膜炎、肝功能损害、周围神经反应、手足综合征发生率差异均不具有统计学意义($P > 0.05$), CIK 组的白细胞减少发生率(26.8%)显著低于 SOX 组(44.4%, $P < 0.05$)。[结论] SOX 方案联合 CIK 治疗老年转移性胃癌患者具有提高治疗效果的作用, 且能增强患者的免疫能力。

关键词: 替吉奥; 奥沙利铂; 细胞因子诱导的杀伤细胞; 胃肿瘤; 疗效

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2016)12-1071-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.12.B018

多数转移性胃癌患者因肿瘤细胞浸润、转移至其他器官及组织, 单纯手术切除难以有效根除弥散性病灶, 术后复发率较高, 患者预后较差。化疗可显著提高癌症患者生存时间, 但化疗药物可严重侵害机体组织, 老年患者对其耐受性较差^[1]。故需寻找最佳综合抗癌方案, 延长患者生命及改善患者生存质量。本文回顾性分析济宁市第一人民医院收治的 143 例老年转移性胃癌患者的治疗资料, 探讨 SOX 方案联合细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cell, CIK)治疗转移性胃癌的优势性, 结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取济宁市第一人民医院肿瘤科收治的 143 例老年转移性胃癌患者, 采用信封法将患者随机分为 SOX 组(SOX 方案化疗)72 例和 CIK 组(SOX 方案化疗+CIK 治疗)71 例。SOX 组 72 例患者, 其中男性 39 例, 女性 33 例, 年龄 60~84 岁, 平均年龄(68.8±9.0)岁, 平均 KPS 评分(75.1±3.9)分。病理

分化程度: 高分化 32 例, 中分化 21 例, 低分化 19 例; 转移情况: 肝脏转移 18 例, 肺部转移 24 例, 腹腔转移 36 例, 骨转移 15 例; 临床分期: IIIa 期 36 例, IIIb 期 36 例; 病理类型: 腺癌 51 例, 黏液腺癌 12 例, 印戒细胞癌 9 例。CIK 组 71 例患者, 其中男性 41 例, 女性 30 例, 年龄 60~85 岁, 平均年龄(69.4±11.2)岁, 平均 KPS 评分(74.2±4.0)分; 病理分化程度: 高分化 29 例, 中分化 23 例, 低分化 20 例; 转移情况: 肝脏转移 20 例, 肺部转移 22 例, 腹腔转移 33 例, 骨转移 17 例; 临床分期: IIIa 期 39 例, IIIb 期 32 例; 病理类型: 腺癌 52 例, 黏液腺癌 13 例, 印戒细胞癌 6 例。两组患者的年龄、性别等基础资料构成差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入、排除标准

1.2.1 纳入标准

①所有转移性胃癌患者均符合 WHO 制定的诊断标准; 所有患者的诊断均经过病理学证实; ②患者年龄≥60 岁; ③KPS 评分均≥70 分, 预计生存期超过 3 个月; ④国际抗癌联盟(UICC)分期均为 III 期患者; ⑤研究方案报医学伦理委员会的批准, 与患者本人签订知情同意书。

1.2.2 排除标准

①合并肺、肝、肾等器官严重障碍的患者; ②合并精神性疾病、认知功能障碍的患者; ③对本研究治疗药物具有严重不耐受的患者。

1.3 治疗方法

两组患者化疗前均接受血常规、心电、生化、B 超检查, 并检验尿、粪常规指标。SOX 组: 接受 SOX 化疗方案, 静脉滴注 130 mg/m² 奥沙利铂 d₁(国药准字 H20093892, 费森尤斯卡比医药有限公司), 替吉奥(国药准字 H20140020, 福州海王福药制药有限公司), 剂量为体表面积<1.25m², 40mg bid; 1.25~1.5m², 50mg bid; >1.5m², 60mg bid, d₁₋₁₄, 20d 为 1 个疗程。CIK 组: 先采集患者外周血血清后分离出单核细胞, 细胞液滴入无血清培养基 X-VIVO20 内, 调整细胞密度为(1~3)×10⁶ml/L, 培养 1d 后滴入 100ng/ml 抗人 CD3 单抗(北京同立海源生物科技有限公司)1ml、100U/ml 人重组 IL-1α(近岸蛋白质科技有限

通讯作者: 张红梅, 副主任医师, 硕士; 山东省济宁市第一人民医院肿瘤科, 山东省济宁市健康路 6 号(272000); E-mail: zhangmei88@163.com

收稿日期: 2015-11-11; **修回日期:** 2015-12-24

公司)1ml、1000U/ml 人重组 IFN- γ (近岸蛋白质科技有限公司)1ml,再培养 1d 后滴入 300U/ml 人重组 IL-2(近岸蛋白质科技有限公司)0.5ml,培养每 3d 更换新鲜培养液,并加入人重组 IL-2 和 IFN- γ ,培养 14d 吸取 CIK 细胞。化疗前 1 周,输入 2 次,(13.07 ± 1.37) $\times 10^9$ 个细胞/次,两次间隔 1d,化疗后患者回输 1 次/月,视情况患者回输 1~25 次,化疗方案为 SOX 方案。两组患者均化疗 4~8 周。

1.4 T 淋巴细胞亚群检测方法

采集患者外周血标本 5ml,常规分离外周血标本获得上清液,于-20℃条件下冷存。应用荧光直接标记法及流式细胞仪检测外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺数量。

1.5 观察指标及疗效评价

观察两组患者的近期临床疗效差异。参照 RECIST 实体瘤疗效评价标准,分为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。缓解率(%)=(CR+PR)/本组样本量 $\times 100\%$,总有效率(%)=(CR+PR+SD)/本组样本量 $\times 100\%$ 。比较两组患者治疗前、治疗结束后的外周血 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺CD8⁺)、KPS 评分的变化情况;不良反应参照 WHO 不良反应分级标准:0 度:无不良反应;I 度:轻度反应;II 度:中度反应;III 度:重度;IV 度:有严重的并发症。本研究将(I+II+III+IV)度定义为有不良反应。

1.6 统计学处理

采用 SAS9.0 软件进行数据分析及统计,计量指标采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 Students'*t* 检验,组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验;计数资料比较采用卡方检验。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的近期疗效比较

SOX 组的缓解率(34.7%)显著低于 CIK 组(52.1%),且差异具有统计学意义(*P*<0.05);CIK 组的总有效率(88.7%)高于 SOX 组(80.6%),但差异无统计学意义(*P*>0.05)(Table 1)。

2.2 两组治疗前后的免疫学指标比较

Table 1 Comparison of short-term response in two groups

Groups	N	CR	PR	SD	PD	Response rate (%)	Total efficiency rate (%)
SOX	72	0	25	33	14	25(34.7)	58(80.6)
SOX with CIK	71	0	37	26	8	37(52.1)	63(88.7)
χ^2						4.402	1.876
<i>P</i>						0.036	0.175

Table 2 Immunological parameters before and after treatment in two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	N	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ CD8 ⁺	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
SOX	72	43.9 $\pm$ 7.2	45.0 $\pm$ 8.1	35.7 $\pm$ 5.3	33.0 $\pm$ 5.7	35.7 $\pm$ 5.3	33.0 $\pm$ 5.7	1.0 $\pm$ 0.4	1.0 $\pm$ 0.4
SOX with CIK	71	41.8 $\pm$ 7.7	52.8 $\pm$ 9.4*	34.9 $\pm$ 4.9	26.7 $\pm$ 6.0*	34.9 $\pm$ 4.9	26.7 $\pm$ 6.0*	0.9 $\pm$ 0.4	1.5 $\pm$ 0.5*
<i>t</i>		1.685	5.318	0.937	8.794	0.937	8.794	1.347	7.387
<i>P</i>		0.082	<0.001	0.239	<0.001	0.239	<0.001	0.106	<0.001

Note: Compared with the group before treatment, *: *P*<0.05.

治疗前 SOX 组和 CIK 组的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺CD8⁺ 差异均不具有统计学意义(*P*>0.05),治疗后 CIK 组的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺CD8⁺水平显著高于 SOX 组(*P*<0.05),CD8⁺水平显著低于 SOX 组(*P*<0.05)(Table 2)。

2.3 两组治疗前后的 KPS 评分比较

治疗前 SOX 组和 CIK 组的 KPS 评分差异均不具有统计学意义(*P*>0.05),治疗后 CIK 组的 KPS 评分显著高于 SOX 组(*P*<0.05)(Table 3)。

Table 3 KPS scores in two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	N	Before treatment	After treatment
SOX	72	75.1 $\pm$ 3.9	77.2 $\pm$ 3.5*
SOX with CIK	71	74.2 $\pm$ 4.0	79.2 $\pm$ 4.2*
<i>t</i>		1.362	3.095
<i>P</i>		0.103	0.025

Note: Compared with the group before treatment, *: *P*<0.05.

2.4 化疗过程中两组患者的不良反应发生情况比较

SOX 组和 CIK 组的小血小板减少、红细胞减少、腹泻、恶心呕吐、口腔黏膜炎、肝功能损害、周围神经反应、手足综合征发生率差异均不具有统计学意义(*P*>0.05),CIK 组的白细胞减少发生率(26.8%)显著低于 SOX 组(44.4%,*P*<0.05)(Table 4)。

3 讨论

临床中对于胃癌主要采取手术切除和化疗进行治疗,但手术一定程度上可对患者机体造成损伤,且仅能清除原发性癌灶而无法有效根治转移性肿瘤,术后易复发;同时手术后可能出现的感染及多种并发症,可导致老年患者对其耐受性较差。临床中,对老年中、晚期转移性胃癌患者,主要采取静脉滴注联合化疗方式,能够显著抑制胃癌恶性肿瘤细胞生长,延缓肿瘤进展,改善患者预后,提高生活质量和延长生存期。但多数化疗药物具有不同程度的副作用,其中包括血小板及红细胞减少、腹泻、恶心呕吐、口腔黏膜炎、肝功能损害、周围神经反应、手足综合征等^[1]。奥沙利铂属于一类新型的第三代铂类抗癌药,其选择肿瘤细胞 DNA 作为抗癌靶点,能够显著抑制肿瘤产生及发展,并降低肿瘤细胞活性及抑制其增殖,同时不会对人肾脏、肝脏等主要代谢器官或组织造成毒性损伤,并能够保证骨髓正常生理造血功能。研究显示,奥沙利铂还可和顺铂及卡铂等抗癌药联合交叉使用,并作用于肿瘤细胞 DNA 基因链,促使其 DNA 双链间形成交联效果,有效阻断肿瘤细胞 DNA 遗

Table 4 Comparison of toxic and side effects in two groups

Toxic and side reaction	SOX (N=72)		SOX with CIK (N=71)		χ^2	P
	I + II + III + IV	Toxic and side reaction rate (%)	I + II + III + IV	Toxic and side reaction rate (%)		
Leukopenia	32	44.4	19	26.8	4.872	0.027
Thrombocytopenia	22	30.6	17	23.9	0.788	0.375
Erythropenia	26	36.1	21	29.6	0.692	0.406
Diarrhea	13	18.1	11	15.5	0.168	0.682
Nausea, vomiting	17	23.6	15	21.1	0.023	0.879
Oral mucositis	9	12.5	6	8.5	0.624	0.429
Liver dysfunction	13	18.1	11	15.5	0.168	0.682
Peripheral nerve reaction	11	15.3	10	14.1	0.041	0.84
Hand-foot syndrome	12	16.7	11	15.5	0.036	0.849

传信息传递^[8],从而抑制或阻止肿瘤细胞复制、增殖。由于该药物能够完全阻止肿瘤细胞间 DNA 交互结合,故也可促使其凋亡,实现清除肿瘤组织的抗癌目的。相比于顺铂和卡铂,奥沙利铂水溶性效果最佳,这也是其抑制肿瘤细胞 DNA 复制作用更显著及结合牢固性更优的原因。

最新研究显示,CIK 细胞能够增强癌症患者化疗疗效,该细胞通过将人外周血单个核细胞联合 T 淋巴细胞亚群、白细胞介素及肿瘤因子等多种炎性细胞因子共同培养后获得异质细胞族群^[3],其属于一种免疫活性细胞,具有对非主要组织的相容性和对 T 细胞受体的限制性。CIK 细胞由于由 T 淋巴细胞联合培养获得,因此其也具有免疫细胞的抗癌活性及 CIK 细胞的非生物相容限制性促肿瘤细胞凋亡特性。该细胞能够于体外培养状态下进行大量、快速增殖,且其抗癌活性非常高,具有光谱杀瘤特性,因此能够作为一线抗肿瘤效应细胞用于各类癌症治疗中。目前,常采取对患者外周血内 T 淋巴细胞亚群的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺等进行体外培养获取 CIK 细胞,并将其回输至胃癌等癌症患者机体内,不会对其自身免疫体系及免疫功能造成损失,能直接靶向恶性肿瘤细胞,同时增强患者免疫系统抗癌能力^[4-8],因此,化疗联合 CIK 细胞回输特别适合不能进行手术及对放化疗耐受性较差老年中晚期转移性胃癌患者。

研究中,我们均对两组患者采取 SOX 化疗方案,但对 CIK 组患者辅以 CIK 细胞回输治疗,可得 SOX 组的缓解率显著低于 CIK 组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$),结果表明 SOX 化疗方案联合 CIK 细胞综合治疗,患者缓解程度更明显;同时 CIK 组的总有效率达到 88.7%,高于 SOX 组 80.6%,但两组间差异不明显 ($P>0.05$),表明 CIK 细胞回输能够增强传统化疗治疗老年胃癌患者的效果,但治疗作用仍然以化疗为主,造成两组患者治疗总有效率差异不明显的原因也可能和研究中病例数不足有关。本研究结果还显示,治疗后 CIK 组的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平显著高于 SOX 组 ($P<0.05$),CD8⁺水平显著低于 SOX 组 ($P<0.05$),该结果验证 CIK 细胞由于是 T 淋巴细胞外扩增获得 CD3⁺、CD4⁺及 CD8⁺的异质性细胞群,使得其自身具有免疫细胞抗肿瘤特性,可致老年患者

体内炎性因子表达水平得到缓解,这也为改善转移性胃癌化疗预后提供可能性,并可有效清除单纯化疗所遗留的微小癌灶。

改善患者预后方面,通过化疗后 KPS 评分比较发现,CIK 组的评分显著高于 SOX 组 ($P<0.05$),这说明 SOX 化疗方案联合 CIK 细胞治疗老年晚期胃癌患者预后得到改善,这主要可能因为 CIK 细胞疗程内定期持续注入,使得患者机体免疫系统功能增强,提高对化疗无法杀死及免疫逃逸肿瘤细胞进行最大限度地清除^[9],同时 CIK 细胞经静脉回注入患者体内,使得其随着体内循环达到全身,能够有效杀死浸润、转移至其他器官和组织的肿瘤细胞^[10],因此能够显著改善老年转移性胃癌患者生存率和生存质量。不良反应对比结果显示,SOX 组和 CIK 组的小血小板减少、红细胞减少、腹泻、恶心呕吐、口腔黏膜炎、肝功能损害、周围神经反应、手足综合征发生率相近 ($P>0.05$),但 CIK 组的白细胞减少发生率显著低于 SOX 组 ($P<0.05$),证明 CIK 细胞回输不会增加化疗治疗的不良反应程度,且由于其自身有淋巴细胞体外培养获得,故其能够显著增强患者免疫功能,因此可使老年胃癌患者白细胞减少发生率降低。

综上所述,SOX 方案联合 CIK 治疗老年转移性胃癌患者的疗效更优,同时 CIK 细胞具有 T 淋巴细胞抗肿瘤特性,故该综合治疗方案能增强患者的免疫能力,值得临床推广。

参考文献:

- [1] Fan Q, Bian BJ, Yang GL, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric cancer in the clinical application[J]. Modern Instruments & Medical Treatment, 2014, 20(6): 55-57. [樊强, 卞邦健, 杨广林, 等. 新辅助化疗在局部晚期胃癌治疗中临床应用 [J]. 现代仪器与医疗, 2014, 20(6): 55-57.]
- [2] Wang YS, Li XX, Wen L. Efficacy of modified EOF protocol combined with DC-CIK cells in the treatment of advanced gastric cancer [J]. Chinese Remedies & Clinics, 2015, 1(1): 18-21. [王育生, 李秀秀, 温璐. 改良表柔比星+奥沙利铂+氟尿嘧啶方案联合树突状细胞-细胞因子诱

- 导的杀伤细胞治疗晚期胃癌临床疗效观察[J].中国药物与临床, 2015, 1(1): 18-21.]
- [3] Liu AH, Qi CH. Influence of regulatory T cells on proliferation and antitumor activity of dendritic cells and cytokine-induced killer cells [J]. Chinese Journal of General Practice, 2015, 13(3): 349-352. [刘爱华, 元春花. 调节性 T 细胞对 DC-CIK 细胞增殖和抗肿瘤活性的影响[J]. 中华全科医学, 2015, 13(3): 349-352.]
- [4] Fu DP, Li L, Han DY. Clinical efficacy of dendritic cells combined with cytokine killer cells in treatment of elderly patients with advanced gastric cancer [J]. Clinical Journal of Medical Officers, 2015, 43(2): 132-135. [付大鹏, 李磊, 韩大跃. DC-CIK 联合替吉奥治疗老年晚期胃癌的临床观察[J]. 临床军医杂志, 2015, 43(2): 132-135.]
- [5] Lyv G, Zhang QJ, Shi YQ, et al. Clinical observation of chemotherapy combined with autologous cytokine-induced killer cells and dendritic cells for advanced gastric cancer [J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2015, 40(6): 475-478. [吕刚, 张庆军, 史玉琪, 等. 化疗联合 CIK 细胞和树突细胞治疗对晚期胃癌的疗效观察[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(6): 475-478.]
- [6] Zhou ZY. Effect of DC-CIK immune therapy combined with conventional chemotherapy on serum index and peripheral blood immune function of patients with advanced gastric carcinoma [J]. Journal of Hainan Medical University, 2015, 21(7): 981-983. [周子仪. DC-CIK 免疫治疗联合常规化疗对晚期胃癌患者血清学及外周血免疫功能指标的影响[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(7): 981-983.]
- [7] Sun T, Tang XY, Liu T. Cytokine induced killer cells for gastric cancer [J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2014, 21(4): 473-476. [孙婷, 唐晓义, 刘婷. 细胞因子诱导的杀伤细胞治疗胃癌的研究现状[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2014, 21(4): 473-476.]
- [8] Shan HX, Huang GQ. Clinical efficacy of DC-CIK combined with chemotherapy in the treatment of 45 cases patients with advanced gastric cancer [J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2014, 23 (12): 1416-1419. [单海霞, 黄广清. DC-CIK 联合化疗治疗进展期胃癌 45 例的临床疗效评价 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(12): 1416-1419.]
- [9] Terajima H, Kawamoto Y, Uchida S, et al. Case report of disseminated carcinomatosis of the bone marrow originating from gastric cancer with cancer-related disseminated intravascular coagulation successfully treated with recombinant human soluble thrombomodulin [J]. Cancer Chemother, 2015, 42(3): 363-365.
- [10] Xue KW, Li GX, Li XX, et al. Effect of umbilical cord blood dendritic cells induced by gastric cancer antigen combined with CIK cells in gastric cancer cell lines SGC 7901 [J]. Journal of International Oncology, 2015, 42(7): 485-487. [薛克伟, 李贵新, 李新新, 等. 胃肿瘤抗原致敏的脐血 DC 联合 CIK 对胃癌细胞株 SGC-7901 杀伤活性的研究[J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(7): 485-487.]

临床恶性肿瘤多学科综合诊断与鉴别诊断丛书出版启事



临床恶性肿瘤多学科综合诊断与鉴别诊断丛书(总主编毛伟敏、季加孚)的分册:《子宫内膜癌临床多学科综合诊断与鉴别诊断》(主编于爱军、吴梅娟)和《纵隔肿瘤临床多学科综合诊断与鉴别诊断》(陈骏、高虞舜),已由辽宁科学技术出版社出版。该丛书为“十二五”国家重点图书出版规划项目,并受浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室资助。