

·论著·

化疗联合腹腔灌注细胞因子诱导的杀伤细胞治疗胃癌腹水

王志明 庄荣源 陈勇 冯艺 李倩 刘天舒

【摘要】目的 评价化疗联合腹腔灌注细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)过继免疫治疗胃癌腹水的疗效和安全性。**方法** 将2008年1月至2010年12月间复旦大学附属中山医院收治的伴有明显腹水的42例晚期胃癌患者,根据患者个人意愿分为单纯化疗组(22例,希罗达加奥沙利铂的XELOX方案)和联合治疗组(20例,XELOX方案化疗联合腹腔灌注CIK),比较两组患者临床疗效、不良反应及免疫功能。**结果** 与单纯化疗组相比,治疗后联合治疗组患者Karnofsky评分明显更高(78.0 ± 9.8 比 70.0 ± 8.9 , $P=0.009$),两个周期内的腹水引流量明显减少[(4500 ± 1218) ml比(5527 ± 1460) ml, $P=0.018$],中位疾病进展时间延长(4.0个月比2.5个月, $P=0.006$),中位总生存时间延长(11.0个月比6.0个月, $P=0.001$), $CD4^+/CD8^+$ 比值升高(1.34 ± 0.36 比 0.96 ± 0.26 , $P=0.001$),但疾病反应率(35.0%比22.7%, $P=0.499$)和疾病控制率(75.0%比54.5%, $P=0.209$)均未见明显增高。两组患者治疗过程均未见明显不良反应。**结论** 与单纯化疗相比,化疗联合CIK免疫治疗对胃癌腹水患者疗效更好,不仅可延长生存期,提高免疫功能,而且具有较好的安全性。

【关键词】 胃肿瘤; 恶性腹水; 化学治疗; 免疫治疗; 细胞因子诱导的杀伤细胞

A pilot study of chemotherapy combined with intraperitoneal perfusion of cytokine-induced killer cells for advanced gastric cancer patients with ascites WANG Zhi-ming, ZHUANG Rong-yuan, CHEN Yong, FENG Yi, LI Qian, LIU Tian-shu. Department of Medical Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200052, China

Corresponding author: LIU Tian-shu, Email: liu.tianshu@zs-hospital.sh.cn

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of chemotherapy combined with intraperitoneal perfusion of cytokine-induced killer (CIK) cells for advanced gastric cancer patients with ascites. **Methods** From January 2008 to December 2010, 42 advanced gastric cancer patients with ascites in Zhongshan Hospital of Fudan University were enrolled in the study. According to personal choice, patients were divided into 2 groups: XELOX chemotherapy alone (Capecitabine and Oxaliplatin) was applied in 22 patients (chemotherapy group) and XELOX combined with intraperitoneal perfusion of CIK cells in 20 patients (combination group). The efficacy, safety, and immunological function, including the time to progression (TTP), overall survival (OS), Karnofsky performance status (KPS) score, immunity index ($CD4^+/CD8^+$ ratio), volume of peritoneal fluid, were compared between two groups. **Results** Compared with the chemotherapy group after treatment, the combination group had a higher KPS score (78.0 ± 9.8 vs. 70.0 ± 8.9 , $P=0.009$), less volume of 2-cycle peritoneal fluid drainage [(4500 ± 1218) ml vs. (5527 ± 1460) ml, $P=0.018$], longer median TTP (4.0 vs. 2.5 months, $P=0.001$) and OS (11.0 vs. 6.0 months, $P=0.006$), higher ratio of $CD4^+/CD8^+$ (1.34 ± 0.36 vs. 0.96 ± 0.26 , $P=0.001$). While no significant significances were found between the two groups in disease response rate(35.0% vs. 22.7%, $P=0.499$) and disease control rate(75.0% vs. 54.5%, $P=0.209$). There were no serious adverse reactions in the combination group. **Conclusions** As compared with XELOX chemotherapy alone, the combination immunological treatment of XELOX chemotherapy and intraperitoneal perfusion of CIK cells possesses better efficacy for the advanced gastric cancer patients with ascites, which can prolong the survival and enhance the immunological

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2013.01.008

作者单位:200052 上海,复旦大学附属中山医院肿瘤内科

通信作者:刘天舒, Email: liu.tianshu@zs-hospital.sh.cn

function with favorable safety.

【Key words】 Stomach neoplasms; Malignant ascites; Chemotherapy; Immunotherapy; Cytokines induced killer cells

恶性腹水是晚期胃癌或胃癌术后复发转移的常见症状或体征,系统化疗及腹腔灌注化疗药物是目前控制腹水的常规治疗。细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokines induced killer cells, CIK)是近年来应用于肿瘤生物治疗的一种免疫活性细胞,杀伤活性强,由 Schmidt-Wolf 等^[1]于 1991 年首次报道。本研究对伴有恶性腹水的晚期胃癌患者,在化疗的基础上,进行引流腹水并腹腔灌注 CIK 过继免疫的探索性治疗,取得了较为满意的治疗效果。

资料与方法

一、一般资料

2008 年 1 月至 2010 年 12 月间,42 例在复旦大学附属中山医院接受初次治疗的晚期胃癌伴有明显腹水症状的患者入组本研究。患者均经胃镜病理证实为胃腺癌,Karnofsky 体力评分(KPS 评分)60~80,腹水经 B 超或 CT 检查证实。根据患者个人意愿分为两组:22 例接受单纯化疗(单纯化疗组),化疗方案为 XELOX 方案(希罗达加奥沙利铂);其中男性 8 例,女性 14 例,年龄 29~80(中位 56.0)岁,KPS 评分为 68.2 ± 7.3 。另 20 例在 XELOX 方案化疗的基础上,引流腹水后给予腹腔灌注 CIK 细胞过继免疫治疗(联合治疗组);其中男性 6 例,女性 14 例,年龄 32~78(中位 53.5)岁,KPS 评分为 71.5 ± 7.5 。两组患者年龄、性别及 KPS 评分的差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗前患者均签署知情同意书。

二、治疗方法

化疗药物使用方法为:奥沙利铂 130 mg/m^2 静滴,第 1 天;希罗达 850 mg/m^2 ,每天 2 次口服,第 2~15 天。所有病例行腹腔穿刺置管,尽可能引流腹水,记录引流量。联合治疗组患者每次化疗第 5~7 天引流腹水后给予腹腔内灌注 CIK 细胞(上海辰川生物技术发展有限公司提供,数量为 1×10^9 个/ 100 ml)

1 次,生理盐水 20 ml 冲管,患者平卧翻身,使 CIK 在腹腔分布均匀。患者腹水症状明显、影响生活质量时,引流腹水缓解症状。

三、疗效评价

记录患者化疗前后的 KPS 评分、外周血 CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 比值、最初治疗 2 周期内的腹水引流量,观察疾病进展时间(TTP)和总体生存时间(OS)。每 2 个周期复查 1 次腹部 CT,参照 RECIST 标准^[2]评价疗效,疾病进展后停止原方案治疗。

四、统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理。治疗前后计量资料的比较采用配对 t 检验,组间计量资料的比较采用独立样本 t 检验,组间计数资料的比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meire 曲线计算疾病进展时间和总体生存时间,生存曲线的比较采用 Log-rank 检验。

结 果

一、治疗情况

所有患者均接受了至少 2 个周期的化疗,联合治疗组患者同时接受了 2 次以上的 CIK 腹腔灌注治疗。单纯化疗组的治疗周期为 (3.1 ± 1.5) 个,联合治疗组为 (4.4 ± 1.8) 个,差异有统计学意义($P=0.022$)。联合治疗组患者在治疗过程中无腹痛、腹部不适等局部症状,与单纯化疗组相比不良反应未增加,仅有 1 例患者出现发热症状,但体温在 $37.5 \sim 39.0^\circ\text{C}$ 之间,持续 2 d 后自行消退。

二、临床疗效

单纯化疗组治疗后部分缓解 5 例,疾病稳定 7 例;联合治疗组分别为 7 例和 8 例;两组均无完全缓解病例。两组疾病反应率和疾病控制率的差异均无统计学意义。见表 1($P > 0.05$)。但与单纯化疗组相比,联合治疗组治疗后 KPS 评分更高,腹腔引流量更少,TTP 和 OS 更长。见表 1 和图 1~2。

表 1 两组患者临床疗效的比较

组别	例数	疾病反应率(%)	疾病控制率(%)	KPS 评分($\bar{x} \pm s$)	腹腔引流量 [$(\bar{x} \pm s)$ ml]	中位疾病进展时间(月)	中位总生存时间(月)
单纯化疗组	22	22.7	54.5	70.0 ± 8.9	5527 ± 1460	2.5	6.0
联合治疗组	20	35.0	75.0	78.0 ± 9.8	4500 ± 1218	4.0	11.0
P 值		0.499	0.209	0.009	0.018	0.006	0.001

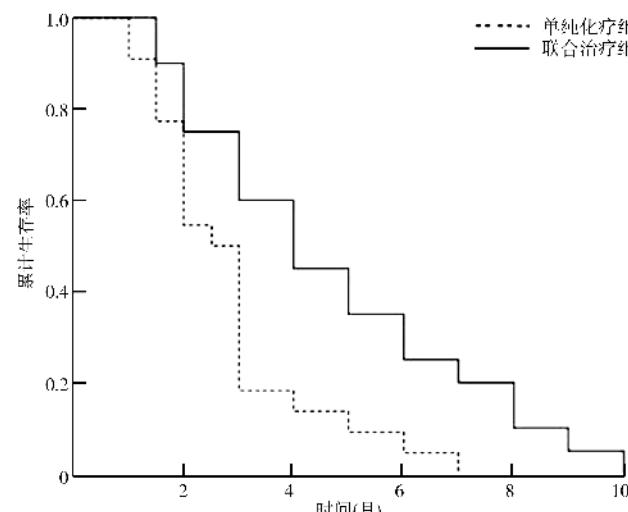


图1 两组患者无疾病进展生存曲线的比较

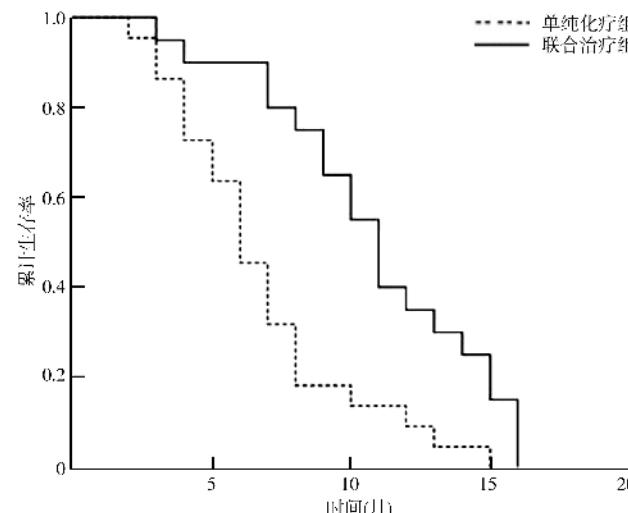


图2 两组患者总体生存曲线的比较

三、免疫学功能

治疗前单纯化疗组与联合治疗组免疫学功能($CD4^+/CD8^+$)基线比较,差异无统计学意义(1.11 ± 0.32 比 1.07 ± 0.29 , $P=0.685$)。治疗2个周期后单纯化疗组 $CD4^+/CD8^+$ 为 0.96 ± 0.26 ,与术前比较差异无统计学意义($P=0.098$);联合治疗组 $CD4^+/CD8^+$ 为 1.34 ± 0.36 ,较术前明显升高($P=0.014$);亦明显高于单纯化疗组($P=0.001$)。

讨 论

腹膜是进展期胃癌的常见转移部位或术后复发转移部位,约40%~50%的患者存在腹膜转移复发,而恶性腹水往往是伴随症状。有证据显示,腹腔灌注化疗药物(紫杉醇)联合系统化治疗可有效控制腹水^[3]。但腹腔灌注化治疗需要在腹腔灌入大量液体,

且存在化学性腹膜炎等不良反应。腹膜切除联合腹腔温热化治疗可提高胃癌腹膜转移的治疗效果^[4]。但其作为一种创伤性的新术式,同样不适合一般情况较差的晚期胃癌患者。因此,临幊上需要探索治疗胃癌伴恶性腹水的新方法。

肿瘤形成、进展的一个主要原因是机体的免疫监视和清除功能障碍,在肿瘤免疫中免疫细胞是核心部分^[5-6]。大量免疫效应细胞的传输可以在肿瘤患者体内迅速重建抗肿瘤的细胞免疫,对于促进患者局部或整体免疫系统的重建、消除残留病变具有良好的效果。蒋敬庭等^[7]应用化学治疗联合CIK回输治疗胃癌,可显著延长其无瘤生存时间。岳欣等^[8]在裸鼠实验中,经腹腔途径应用标记CIK,初期腹腔内治疗细胞最大限度的富集,在注射后4 h即可在肺等非腹膜腔内器官达到较高浓度的分布。我们考虑到晚期胃癌伴恶性腹水的患者一般情况较差,免疫低下,选择耐受性较好的XELOX方案化疗,同时给予CIK腹腔过继免疫治疗,直接改善腹腔免疫环境,协同杀灭腹腔内肿瘤细胞。

CIK早期主要应用于白细胞、骨髓瘤等血液性恶性肿瘤的治疗,已广泛开展针对多种肿瘤细胞系和活体肿瘤组织应用CIK的动物实验及临床研究^[9-13]。本研究中联合治疗组取得了优于单纯化疗组的临床疗效,TTP和OS明显延长,但两组患者近期治疗反应率、疾病控制率分别的差异并未达到统计学意义,考虑与例数太少有关。同时我们观察到,联合治疗组的KPS评分在治疗后明显提高,而单纯化疗组无明显变化;联合治疗组的近期(治疗2个周期内)腹水引流量也少于单纯化疗组,推测腹水引流量的减少有利于减少蛋白丢失、改善营养状态。此外,CIK在输注治疗过程中未见明显不良反应,仅1例患者出现一过性发热反应,无需特殊处理。本研究还对免疫学功能($CD4^+/CD8^+$ 比值)进行了研究,联合治疗组在治疗后明显增强,且明显优于单纯化疗组。我们认为腹腔CIK过继免疫治疗能增强患者的机体细胞免疫,既可以提高腹腔局部的抗肿瘤免疫功能,也对全身起到提高免疫的作用。

综上,CIK腹腔过继免疫治疗联合化治疗能提高晚期胃癌伴恶性腹水患者的免疫功能,与单纯化治疗相比能更好地控制肿瘤病灶、减轻症状、延长患者生存,且安全性良好,为胃癌伴恶性腹水的患者提供了新的治疗方法,值得开展进一步的随机对照临幊研究。

参考文献

- [1] 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, 174:139-149.
- [2] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Euro J Cancer*, 2009, 45:228-247.
- [3] Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, et al. Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Ann Oncol*, 2010, 21:67-70.
- [4] Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, et al. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Br J Surg*, 2005, 92:370-375.
- [5] 魏于全,田聆.肿瘤免疫与肿瘤免疫治疗中一些新的思考.上海免疫学杂志, 2001,21:257-260.
- [6] 梁峰.肿瘤HLA-I表型变化与免疫治疗策略.生物学通报, 2003,38:22-24.
- [7] 蒋敬庭,吴昌平,沈月平,等.共刺激分子B7-H4表达对细胞因子诱导的杀伤细胞治疗胃癌患者预后的影响.中华胃肠外科杂志, 2010, 17:366-370.
- [8] 岳欣,李慧,于津浦,等.不同输注途径对CIK细胞治疗后的体内分布的影响.中国免疫学杂志, 2007, 23:224-228.
- [9] Dong H, Li Q, Wang J, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant cytokine-induced killer cells immunotherapy after radical resection of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*, 2009, 41:36-41.
- [10] 张乐萍,陆爱东,童春容,等.细胞因子诱导的杀伤细胞/白细胞介素2治疗儿童急性淋巴细胞白血病微小残留病疗效观察.实用儿科临床杂志, 2003, 18:185-186.
- [11] Wang P, Yu JP, Gao SY, et al. Experimental study on the treatment of intracerebral glioma xenograft with human cytokine-induced killer cells. *Cellular Immunology*, 2008, 253: 59-65.
- [12] Thanendrarajan S, Nowak M, Abken H, et al. Combining cytokine-induced killer cells with vaccination in cancer immunotherapy: More than one plus one? *Leukemia Research*, 2011, 35:1137-1142.
- [13] Jiang JT, Xu Ning, Wu CP, et al. Treatment of Advanced Gastric Cancer by Chemotherapy Combined with Autologous Cytokine-induced Killer Cells. *Anticancer Res*, 2006, 26:2237-2242.

(收稿日期:2011-11-04)

·编者·作者·读者·

本刊文稿中容易出现的错别字及不规范用语

食道→食管	指证→指征	机率→概率	匀桨→匀浆
大肠-结直肠	腹泄→腹泻	机能→功能	海棉→海绵
肛皮线→齿状线	瘀血→淤血	抗菌素→抗生素	转酞酶→转肽酶
提肛肌→肛提肌	疤痕→瘢痕	机理→机制	同功酶→同工酶
粘液→黏液	发烧→发热	轶和检验→秩和检验	胞浆→细胞质
粘膜→黏膜	瘘道→瘘管	化验检查→实验室检查	质膜→细胞膜
纵膈→纵隔	探察→探查	报导→报道	肌肝→肌酐
盆隔→盆膈	其它→其他	已往→以往	连结→连接
横隔→横膈	血象→血常规	无须→无需	石腊→石蜡
尿生殖隔→尿生殖膈	图象→图像	记数法→计数法	耦连→耦联
直肠阴道膈→直肠阴道隔	何杰金病→霍奇金病	成份→成分	偶联→耦联
门齿→中切牙	节段性肠炎→局限性肠炎	水份→水分	基因片断→基因片段
淋巴腺→淋巴结	应急性溃疡→应激性溃疡	环孢素→环孢素	5-羟色胺→5-羟色胺
血色素→血红蛋白	克隆氏病→克罗恩病	阿霉素→阿霉素	H-E染色→苏木精-伊红染色
愈合期→恢复期	肝昏迷→肝性脑病	甲氨蝶呤→甲氨蝶呤	离体→体外
综合症→综合征	松弛→松弛	丝裂酶素→丝裂霉素	毛细血管嵌压→毛细血管楔压
适应症→适应证	辐射→辐射	阿斯匹林→阿司匹林	枸橼酸钠→枸橼酸钠
禁忌症→禁忌证	愈后→预后	服帖→服贴	考马斯亮兰→考马斯亮蓝
并发症→并发症			

注:箭头后为正确用字