

CIK 细胞联合多西紫杉醇化疗对晚期转移性乳腺癌患者的影响

刘爱华, 何安兵, 童文先, 王虎, 田倩, 彭秀兰, 李晓光, 徐慧琳

武汉市第五医院肿瘤一科, 湖北 武汉 430000

摘要: **目的** 探讨分析细胞因子诱导的杀伤(CIK)细胞联合多西紫杉醇化疗对晚期转移性乳腺癌患者的影响。**方法** 选取2012年3月至2013年9月治疗的52例晚期转移性乳腺癌患者作为研究对象,采用随机数字法将其分为观察组和对照组各26例。对照组给予表阿霉素+多西紫杉醇常规化疗治疗,观察组给予CIK细胞联合多西紫杉醇化疗治疗。观察两组治疗疗效、临床症状改善情况以及治疗前后细胞免疫表型变化情况。**结果** 观察组总有效率为76.92%,明显高于对照组的42.31% ($\chi^2 = 6.470, P < 0.05$)。治疗前两组患者的临床症状评分及细胞免疫表型比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05);而治疗后观察组患者在疲倦乏力、局部疼痛、失眠盗汗上的临床临床症状评分均较治疗前降低(P 均 < 0.01),且低于对照组治疗后(P 均 < 0.01)。治疗后观察组患者细胞免疫表型中 $CD3^+$ 、自然杀伤(NK)细胞、自然杀伤性T(NKT)细胞的百分率及 $CD3^+/CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比值均高于对照组(P 均 < 0.01), $CD3^+/CD8^+$ 比值低于对照组($P < 0.01$)。**结论** CIK细胞联合多西紫杉醇化疗治疗晚期转移性乳腺癌效果较好,安全性和可行性较高。

关键词: 细胞因子诱导的杀伤细胞; 化疗; 多西紫杉醇; 晚期转移性乳腺癌; 临床症状评分; 细胞免疫表型

中图分类号: R 737.9 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)06-0808-03

乳腺癌作为女性最为常见的一种恶性肿瘤,具有发病率高、临床症状严重的特点。其临床表现为乳腺肿块、皮肤改变、乳头以及乳晕异常等临床症状,因其不具有非常显著的特点和体征,很难自主发现,从而影响了乳腺癌的及时治疗^[1-2]。相关数据表明,乳腺癌中99%患者为女性,只有1%为男性,我国乳腺癌的发病率位居女性恶性肿瘤的首位,大约每10万人中会有43人患病^[3]。研究发现,在每年的乳腺癌患者中,其中有50%的患者会出现复发和转移的情况,而3/4的乳腺癌患者在初诊后3~5年中将会恶化成转移性乳腺癌,其中晚期转移性乳腺癌则更为严重,病死率也相对较高,严重影响患者及其家庭的生活质量。目前,晚期转移性乳腺癌患者往往失去了手术的机会,只能采取放、化疗法,而放、化疗在晚期转移性乳腺癌一般疗效欠佳,且转移性乳腺癌对化疗的抗药性问题也严重制约着治疗的疗效^[4]。有研究采用树突状细胞(DC)和CIK联合化疗治疗转移性乳腺癌患者获得较好疗效^[5-6]。本研究选取我院收治的52例晚期转移性乳腺癌患者作为研究对象,以观察

细胞因子诱导的杀伤(CIK)细胞联合多西紫杉醇化疗对晚期转移性乳腺癌患者的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2012年3月至2013年9月收治的52例晚期转移性乳腺癌患者作为研究对象,所有患者均为女性,采用随机数字法将其分为观察组和对照组各26例。观察组年龄26~78(47.15 \pm 12.76)岁;浸润性导管癌13例,乳头状癌3例,浸润性小叶癌8例,病理类型不详2例。对照组年龄25~74(46.69 \pm 11.68)岁;浸润性导管癌14例,乳头状癌4例,浸润性小叶癌7例,病理类型不详1例。两组患者年龄、病理类型等临床资料比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性。

1.2 纳入标准及排除标准 **纳入标准:** (1)均通过细胞学或影像学检查确诊为晚期转移性乳腺癌^[7]; (2)3个月内均未接受过放疗; (3)1个月内均未接受抗肿瘤治疗; (4)所有患者均对此研究知情,并自愿签署协议书。**排除标准:** (1)不符合纳入标准的患者; (2)需要长期服用抗生素或者糖皮质激素治疗患者; (3)严重肺功能降低患者; (4)妊娠期及哺乳期妇女; (5)有其他原发性恶性肿瘤史患者; (6)不配合治疗患者。

1.3 治疗方式 (1)对照组患者给予常规化疗治

疗。第 1 天,给予表阿霉素静脉滴注 50 g/m² (购自浙江海正药业;批准文号:国药准字 H19990280,规格:10 mg);第 2 天,给予多西紫杉醇注射液 75 mg/m² (购自江苏恒瑞医药;批准文号:国药准字 H20030561,规格:2.0 ml/80 mg) + 250 ml 生理盐水,进行 3 h 的静脉滴注;第 3 天则在静脉滴注多西紫杉醇注射液之前的 6、12 h 口服地塞米松 (购自广东华南药业,国药准字: H44024469,规格:0.75 mg), 20 mg/次,1 次/d。3 周为 1 个周期,治疗 3 个周期后观察疗效。(2) 观察组患者给予 CIK 细胞联合多西紫杉醇化疗治疗。化疗前,采集患者外周血 50 ml 进行 CIK 细胞培养。在化疗的第 1 天,给予多西紫杉醇 60 mg/m² (购自 Rhone-Poulenc Rorer S. A;批准文号: X20010340,规格:20 mg/0.5 ml/支) + 500 ml 葡萄糖进行静脉滴注;第 2 ~ 4 天,给予顺铂 30 mg/m² + 0.9% 氯化钠 250 ml 进行静脉滴注。在患者静脉滴注多西紫杉醇的前 1 d,口服地塞米松 16 mg/d,连用 3 ~ 5 d。另外,在化疗结束的 1 ~ 2 d 内,将扩增培养好的 CIK 细胞输入患者体内,并在第 2 天给予患者重组人白介素-2 (购自长春长生基因药业;批准文号: S10970090;规格:10 万 IU/瓶) 进行静脉滴注,100 万 IU,1 次/d,连续 5 d;同时给予患者胸腺肽针 1.6 mg/次 (购自沈阳市康利制药,批准文号:国药准字 H20003828,规格:5 mg) 进行皮下注射,每周 2 次,共 4 次。3 周为 1 个周期,治疗 3 个周期后观察疗效。化疗中根据患者的实际情况给予相应的措施。

1.4 观察指标 观察两组的疗效、临床症状改善情况以及治疗前后的细胞免疫表型 CD3⁺、CD3⁺/CD4⁺、CD3⁺/CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、自然杀伤(NK)细胞、自然杀伤性 T(NKT)细胞等。其中治疗前后临床症状(疲倦乏力、局部疼痛、失眠盗汗以及食欲不振)改善情况根据临床症状出现情况进行记录,主要分为 4 级,即无症状(1 级)、轻度(2 级)、中度(3 级)、重度(4 级),按 1 ~ 4 分进行评定。细胞免疫表型检测方法为:分别抽取两组患者治疗前后空腹外周静脉血液 2 ml,采用 EDTA 抗凝,采用美国 Beckman Coulter 公司生产的 Epics-XL 流式细胞仪对 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK 细胞、NKT 细胞水平进行测定,并根据测

定结果计算 CD3⁺/CD4⁺、CD3⁺/CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值。

1.5 疗效评估标准 依据实体瘤疗效评估标准^[8],将患者的疗效情况分为:(1) 患者病灶全部消失,维持时间 > 4 周为完全缓解(CR);(2) 患者的基线病灶直径缩小范围在 30% 以上,维持时间 > 4 周为部分缓解(PR);(3) 患者的基线病灶直径增加 20% 为病情进展(PD);(4) 患者的基线病灶直径缩小增大幅度介于 PR 和 PD 之间为病变稳定(SD)。治疗总有效率 = (CR + PR) / 总例数 × 100%。

1.6 统计学分析 应用 SPSS 17.0 对数据进行统计分析。计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验和配对 *t* 检验。以 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的治疗效果对比 观察组患者治疗的总有效率为 76.92%,明显高于对照组的 42.31%,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 两组患者临床症状改善情况对比 治疗前两组患者临床症状评分相近(*P* 均 > 0.05)。治疗后观察组患者在疲倦乏力、局部疼痛、失眠盗汗以及食欲不振等方面的评分均较治疗前明显降低(*P* 均 < 0.01),且低于对照组治疗后(*P* 均 < 0.01)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后的细胞免疫表型变化对比 治疗前两组患者细胞免疫表型比较差异无统计学意义(*P* 均 > 0.05)。治疗后观察组患者细胞免疫表型中 CD3⁺、NK 细胞、NKT 细胞的百分率及 CD3⁺/CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值均高于对照组(*P* 均 < 0.01),CD3⁺/CD8⁺ 比值低于对照组(*P* < 0.01)。见表 3。

表 1 两组患者治疗效果比较 [n = 26, 例(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效
观察组	4(15.38)	16(61.54)	4(15.38)	2(7.69)	20(76.92)
对照组	2(7.69)	9(34.62)	7(26.92)	8(30.77)	11(42.31)
值					6.470
<i>P</i> 值					0.011

表 2 两组患者治疗前后临床症状改善情况比较 (n = 26, 分, $\bar{x} \pm s$)

临床症状	治疗前		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗后		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	观察组	对照组			观察组	对照组		
疲倦乏力	23.11 ± 5.24	22.13 ± 4.19	0.745	0.456	10.13 ± 3.29*	23.56 ± 5.19	11.144	0.000
局部疼痛	16.52 ± 4.13	15.98 ± 5.01	0.424	0.672	6.17 ± 4.09*	16.11 ± 4.96	7.884	0.000
失眠盗汗	17.11 ± 5.23	17.26 ± 4.96	0.106	0.916	7.28 ± 3.86*	24.13 ± 5.11	13.416	0.000
食欲不振	19.28 ± 5.32	18.92 ± 5.19	0.247	0.805	8.19 ± 4.22*	21.25 ± 8.17	7.242	0.000

注:与本组治疗前比较,* *P* < 0.01。

表 3 两组患者治疗前后的细胞免疫表型变化对比 ($n = 26, \bar{x} \pm s$)

细胞免疫表型	治疗前		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗后		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	观察组	对照组			观察组	对照组		
CD3 ⁺ (%)	48.13 ± 10.12	47.29 ± 11.01	0.286	0.775	61.25 ± 12.19	47.31 ± 13.18	3.959	0.000
CD3 ⁺ /CD4 ⁺	31.21 ± 9.83	30.95 ± 9.12	0.479	0.632	41.29 ± 10.05	28.15 ± 11.19	4.455	0.000
CD3 ⁺ /CD8 ⁺	28.79 ± 8.13	27.69 ± 8.26	0.484	0.628	23.15 ± 7.88	29.86 ± 6.17	3.419	0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.23 ± 0.19	1.21 ± 0.23	0.342	0.733	1.73 ± 0.11	0.88 ± 0.13	25.451	0.000
NK 细胞 (%)	17.46 ± 3.19	16.98 ± 4.11	0.470	0.638	27.19 ± 6.86	15.13 ± 6.18	6.660	0.000
NKT 细胞 (%)	5.59 ± 0.18	5.51 ± 0.22	1.435	0.151	14.19 ± 4.65	5.82 ± 4.32	6.724	0.000

3 讨论

近年来,乳腺癌的发病率逐年上升,已经成为困扰女性身体健康的重大问题。相关数据表明,大于 10% 的乳腺癌患者在进行临床确诊时已经出现转移情况^[9]。由于转移性乳腺癌的生存率以及治疗后的生存率都较差,对患者的治疗信心造成了很大程度上的打击,也对治疗造成了非常严重的影响。因转移性乳腺癌转移部位的不同,其治疗方式及治疗后的效果也不同,但大多采用传统化疗的方式进行治疗,虽然可一定程度延长转移性乳腺癌患者的生存期,但也具有术后较高的并发症率及复发率,对患者的身体健康水平以及治疗过程的心理活动造成了严重的影响^[10]。因此,通过各种手段对患者的临床症状进行有效控制,以达到延长患者生存时间、提高患者生存质量的目的成为当前研究的重点。有学者认为,对患者采用以化疗为中心结合其他辅助手段综合治疗晚期转移性乳腺癌效果较为显著^[11]。CIK 细胞是指将患者的外周血单个核细胞取出,在体外通过多种细胞因子对其进行诱导培养,获得的一种异质细胞^[12]。在患者化疗后,将扩增培养好的细胞输入患者体内,能够有效降低和避免由于排斥或感染而引起的其他疾病,有效地改善患者治疗后的临床症状。多西紫杉醇作为乳腺癌治疗效果较好的药物之一,不仅具有更高的抗肿瘤性,而且具有更小的毒性,能够降低在化疗过程中对患者造成的损伤^[13]。相关研究表明,将 CIK 细胞和多西紫杉醇化疗联合应用,能够对晚期转移性乳腺癌患者起到较好的疗效^[14-15]。本研究表明,给予 CIK 细胞联合多西紫杉醇化疗进行治疗的观察组患者总有效率明显高于对照组,而且在改善患者的临床症状和细胞免疫表型变化方面也具有较好的改善效果。本研究的不足是,两组化疗多西紫杉醇用药非同一生产厂家产品;观察组还加用了重组人白介素-2 和胸腺肽针,可能对结果有一定影响。今后有待严格的临床对照实验进一步研究。

综上所述,CIK 细胞联合多西紫杉醇化疗治疗晚期转移性乳腺癌患者,不仅效果较好,同时对改善患

者临床症状以及细胞免疫表型也具有积极作用。

参考文献

- [1] Memon ZA, Ain QU, Khan R, et al. Clinical Presentation and Frequency of Risk Factors in Patients with Breast Carcinoma in Pakistan [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(17): 7467-7472.
- [2] 刘玉红. 女性乳腺癌疾病状况及乳腺癌发生危险因素分析 [J]. 现代预防医学, 2011, 38(3): 468-469.
- [3] 李静, 范金虎, 庞轶, 等. 以医院为基础的全国多中心女性原发性乳腺癌临床流行病学调查 [J]. 中国肿瘤, 2013, 22(4): 254-259.
- [4] Marquette C, Nabell L. Chemotherapy - resistant metastatic breast cancer [J]. Curr Treat Options Oncol, 2012, 13(2): 263-275.
- [5] Mao Q, Li L, Zhang C, et al. Clinical effects of immunotherapy of DC - CIK combined with chemotherapy in treating patients with metastatic breast cancer [J]. Pak J Pharm Sci, 2015, 28(3 Suppl): 1055-1058.
- [6] 张伟静, 刘林林, 王欣. 转移性乳腺癌单纯化疗与化疗联合 DC - CIK 细胞免疫治疗的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(2): 247-250.
- [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2013 版) [J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 637-693.
- [8] 鲍晓, 程竞仪, 章英剑. 分子影像学肿瘤疗效评价标准及应用 [J]. 肿瘤影像学, 2014, 23(3): 165-171.
- [9] 范志刚, 段小艺, 李万军, 等. 汉中地区 2009-2013 年单中心乳腺癌流行病学分析 [J]. 中国临床研究, 2014, 27(11): 1437-1439.
- [10] 洪进, 陈小松, 沈坤炜. 乳腺癌免疫治疗的现状及展望 [J]. 肿瘤, 2013, 33(12): 1125-1129.
- [11] 栾晋伟. 化疗联合 DC - CIK 细胞免疫治疗转移性乳腺癌的疗效分析 [J]. 中外医疗, 2015, 34(1): 35-36.
- [12] 沈艳丽. CIK 联合 DC 细胞免疫治疗转移性乳腺癌的临床价值及可行性研究 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(31): 5180-5182.
- [13] 何宝桂, 唐朝晖, 陈雪莲. 多西紫杉醇不同给药方案治疗老年转移性乳腺癌临床观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(2): 296-298.
- [14] 葛宗渝, 邹强, 胡轶红. 乳腺癌的免疫治疗 [J]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2014, 8(3): 206-210.
- [15] 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(31): 5134-5137.