

[文章编号] 1007-385X(2007)01-0090-04

化疗对肿瘤免疫治疗的增益作用

Beneficial effects of chemotherapy on cancer immunotherapy

吴霞综述; 狄文审阅(上海交通大学附属仁济医院 妇产科, 上海 200127)

[摘要] 传统观念认为化疗以后机体免疫功能低下, 化疗后不应随即实施肿瘤免疫治疗。由于缺乏客观、精确的指标从体内实验去评判化疗与免疫治疗的关系, 这方面的研究工作一直寥寥无几。近年来, 随着肿瘤学和免疫学研究的深入发展, 上述课题的探索取得了一些欣喜的结果, 即化疗药物诱导的凋亡肿瘤细胞能够有效诱发免疫应答, 并通过增加肿瘤抗原交叉提呈量、减少 Treg 细胞的数量并抑制其功能、促进肿瘤细胞减灭、使 APCs 对 CD40 信号的敏感性增强、影响机体细胞因子网络、影响效应 T 细胞移行及肿瘤免疫记忆产生等途径, 对随后的免疫治疗起到增益作用。该增益作用已被日益增多的动物实验和临床报告所证实。

[关键词] 化学治疗; 免疫治疗; 肿瘤

[中图分类号] R730 **[文献标志码]** A

由于化疗药物基本都有致淋巴细胞减少的副作用, 且大多数化疗药物通过诱导凋亡杀死靶细胞, 而凋亡的肿瘤细胞曾被认为不能有效激活免疫细胞, 甚至能诱发免疫耐受, 因此传统观念认为, 化疗之后机体免疫功能低下, 化疗后不应随即实施肿瘤免疫治疗。由于缺乏客观、精确的指标从体内实验去评判化疗与免疫治疗的关系, 这方面的研究工作一直寥寥无几。近年来, 随着肿瘤学研究和免疫学技术的进步, 对上述领域的探索逐渐深入, 并取得了一些令人鼓舞的研究结果, 即化疗药物诱导的凋亡肿瘤细胞能够有效诱发免疫应答^[1-2]; 如运用得当, 化疗会对随后的免疫治疗起到增益作用, 使免疫治疗发挥最大效应。这些发现对临床上制定合理的肿瘤综合治疗方案具有重要的指导意义。本文将对该课题的基础研究和部分临床试验作一综述。

1 化疗致凋亡肿瘤细胞的免疫原性

免疫原性(immunogenicity)是抗原诱导宿主产生免疫应答的能力。化疗致凋亡肿瘤细胞是否具有免疫原性是个倍受争议的话题。部分学者认为凋亡细胞不具备诱发有效免疫应答所必须的“危险信号”; 凋亡能够产生免疫抑制性细胞因子、触发抗原特异性免疫耐受并诱发 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞(Treg 细胞)产生^[3]。然而最近有研究表明, 凋亡肿瘤细胞的免疫原性与肿瘤细胞的性质和化疗药物有关, 不同化疗药物诱导的凋亡肿瘤细胞具有不同的免疫原性, 如蒽环类抗生素致凋亡的肿瘤细胞具有强免疫原性, 可使接种的肿瘤细胞生长受抑制、使已形成的瘤块缩小; 吉西他滨等化疗药物诱导的凋亡肿瘤细胞也具有强免疫原性, 凋亡的肿瘤细胞能被树突状细胞(DC)有效交叉提

呈给抗原特异性 T 细胞, 激活的细胞毒性 T 细胞(CTLs)具有强大的抗肿瘤活性^[1,4]; 反之丝裂霉素 C 致凋亡的肿瘤细胞则不具有强免疫原性^[5]。

2 化疗对抗肿瘤免疫应答的影响

2.1 化疗影响肿瘤抗原交叉提呈的量

特异性免疫应答是否能产生的一个关键性因素是被交叉提呈的抗原量。肿瘤新生抗原可以通过交叉提呈被运送至肿瘤引流淋巴结, 但一般情况下肿瘤引流淋巴结内特异性抗肿瘤的 CD8⁺ T 细胞应答反应很微弱。化疗后肿瘤抗原交叉提呈的总量(细胞增殖作为检测交叉提呈的指标)大约增加了 1 倍^[1], 基于以往的研究, 这可能对应于 10 倍的抗原量的增加^[6]。可见由化疗诱导的凋亡肿瘤细胞并不隔离抗原, 相反使被交叉提呈的肿瘤抗原显著增加。

2.2 化疗减少 Treg 细胞的数量并抑制其功能

晚期肿瘤患者体内存在着巨大的肿瘤负荷, 免疫功能处于严重的抑制状态, 如 Treg 细胞在各种晚期肿瘤患者体内显著增多、效应 T 细胞数量减少、抗原提呈细胞(APCs)功能显著低下、协同刺激及协同抑制分子表达异常。目前的研究表明, 部分化疗药物可减少 Treg 细胞数量并抑制其功能。

Ghiringhelli 等^[7]的研究发现, 耐受原性的肠癌细胞可在体内进行性生长, 并伴随有 Treg 细胞的扩增。提取这些 Treg 细胞, 并转输到接种免疫原性肿瘤的动物体内, 则免疫原性肿瘤也开始进行性生长。给予已

[作者简介] 吴霞(1973-), 女, 江苏省常熟市人, 博士, 主要从事妇科肿瘤免疫方面的研究

[通讯作者] 狄文, E-mail: wuxia1225@yahoo.com.cn

接种耐受原性肿瘤细胞的动物单剂量 CTX, 动物体内原有的 Treg 细胞被 CTX 耗竭, 接种的耐受原性肿瘤细胞生长亦显著减缓。可见 CTX 与免疫治疗相结合有利于消除已建立的耐受原性肿瘤。Lutsiak 等^[8]发现小剂量的 CTX 不仅能减少 Treg 细胞的数量, 还能通过下调 GITR 和 FoxP3 的表达而抑制 Treg 细胞的功能。

除 CTX 外, 迄今还发现其他一些化疗药物可影响 Treg 细胞, 如 Beyer 等^[9]发现慢性淋巴细胞性白血病患者经氟达拉滨治疗后, 其体内 Treg 细胞功能显著抑制甚至消失, Treg 细胞数量也明显下降; 吉西他滨与奥沙利铂等多药联合治疗转移性结肠癌患者也可明显降低 Treg 细胞的数量^[10]。

2.3 化疗促进肿瘤细胞减灭

肿瘤抗原被有效提呈, 甚至已诱发 T 细胞应答并移行到肿瘤部位, T 细胞依然不足以摧毁肿瘤。CTLs 必须从定位于肿瘤中的 APCs 获得协同刺激信号才能有效地发挥作用^[11], 这一过程决定了 T 细胞的增殖和 CTLs 细胞分泌 INF- γ 和 INF- α 的情况。化疗如何影响 CTLs 获取协同刺激信号的过程目前还不清楚, 但化疗有可能促使肿瘤组织内的 APCs 负载更多的肿瘤抗原, 并给肿瘤内的 CD8⁺T 细胞提供协同刺激信号。有效的化疗能够导致肿瘤的减灭, 从而改变效应 T 细胞与靶细胞的比率, CTLs 杀死靶细胞的能力得到非线性增长。

化疗还可能通过上调死亡受体而增强肿瘤浸润性淋巴细胞的效应能力。由于 T 细胞能够通过这个途径杀死靶细胞, 死亡受体的上调使得肿瘤细胞对于 T 细胞介导的杀伤更加敏感^[12]。这类药物通过增加肿瘤细胞的敏感性, 使杀伤能力弱、亲和力低的 CTLs 也能杀伤肿瘤细胞^[13]。一些化疗药, 诸如多柔比星和甲氨蝶呤就能够上调 FAS 配体的转录; 还有些化疗药能够不同形式地改变凋亡途径, 如改变凋亡敏感性的阈值。这些效应最终导致了一个共同的结果, 即肿瘤细胞对免疫介导杀伤的敏感性增加。

2.4 化疗使 APCs 对 CD40 信号的敏感性增强

位于 APC 上的分子 CD40 被触发后有助于 APC 从耐受转为激活。APCs 中的 CD40 信号激活能够驱使 T 细胞的启动和扩增, 并诱导 CTLs 离开淋巴结在外周重新分布。这些重新分布了的 CTLs 依然保留了强大的抗肿瘤能力, 并能进入肿瘤区域发挥杀伤肿瘤细胞的功能。当机体的肿瘤块很大时, APCs 对 CD40 信号极不敏感, 但当用化疗药诱发大量肿瘤细胞凋亡后, APCs 负载的肿瘤抗原增加, 同时对 CD40 的信号敏感性增强, 从而能有效地发挥抗原提呈功能, 激活 T 细胞, 有助于机体的抗肿瘤反应。因此, 化疗之后采用免

疫治疗比先免疫治疗后化疗的效果显著^[2]。

2.5 化疗影响机体细胞因子网络

化疗诱导的细胞死亡为何能启动免疫反应而不是诱发免疫耐受? 这依然是一个知之甚少的问题。肿瘤可能创造了一个部分炎性的环境, 如巨噬细胞累积和释放前炎性细胞因子 TNF- α 和 IL-6, 并伴随一些相关综合征如体重下降、厌食、低热和血小板增多等。前炎性和抗炎性介质间的平衡不利于 CTL 的产生, 而化疗则能增加前炎性介质如 HSPs 等的水平, 并从而有效地诱发 CD8⁺T 细胞反应^[14]。已经死亡的或即将死亡的肿瘤细胞数目增加, 使得吞噬作用加强, 这些起吞噬作用的细胞被激活并释放更多的前炎性细胞因子, 因此促进了 APCs 对交叉提呈的肿瘤抗原的反应性^[15]。

IL-7 和 IL-15 是增强 T 细胞抗肿瘤功能所必需的细胞因子。化疗导致体内淋巴细胞低下时, 内源淋巴细胞利用 IL-7 和 IL-15 减少, 此时过继转移肿瘤反应性 T 细胞, 转移的 T 细胞能够最大程度利用 IL-7 和 IL-15, 其抗肿瘤功能亦得以显著增强^[16]。因此临床上非骨髓化疗后过继转移肿瘤反应性 T 细胞的疗效远远高于单独应用过继转移治疗。

2.6 化疗影响效应 T 细胞移行

肿瘤免疫学有一个令人困惑的问题, 即在外周能检测到抗肿瘤免疫反应, 但这些效应 T 细胞很少能进入到组织中。T 细胞移行是一个复杂调控的过程, 未经处理的肿瘤组织是温和的、非炎性的, 因而不利于 T 细胞的进入。化疗则能增加肿瘤浸润性 T 细胞的数量^[2], 这可能是由于化疗能改变局部微环境中炎性介质的平衡。总的来说, 肿瘤浸润性 T 细胞的增加可能是化疗药物作用于肿瘤基质后的直接效应, 也可能是具有吞噬功能的细胞吞噬作用增强后的间接后果。此外, 化疗药物也可能启动了肿瘤特异性 CD4⁺T 辅助细胞反应, 而这些辅助性 T 细胞有利于 CD8⁺T 细胞侵入或滞留在肿瘤组织。

2.7 化疗影响肿瘤免疫记忆的产生

建立长期的抗肿瘤免疫记忆有助于抑制肿瘤复发和转移。当抗原在机体内消除时, 如急性感染或成功的化疗, T 细胞经历了抗原驱使的增殖, 并分化为效应 T 细胞, 一部分效应 T 细胞发展成记忆 CD8⁺T 细胞。它们能够在缺乏抗原的情况下长期存在, 并对于 IL-7 和 IL-15 的刺激能够平稳增殖, 而当遇到抗原时, 则能强烈反应。相反, 当抗原持续存在, 如慢性感染或肿瘤生长, 甚至是化疗后的部分缓解, 记忆 CD8⁺T 细胞不能被适当地诱导^[17]。生长中的肿瘤组织的抗原会被持续地提呈到免疫系统, 这类似于慢性感染的环境。化疗通过两种方式修改上述过程, 从而有利于诱发免

疫反应。首先,化疗减少了运送到引流淋巴结的抗原量,抗原量低到类似于抗原非依赖的静止期,而这一时期则是发展记忆性 T 细胞所必须的。此外,化疗能导致不同程度的淋巴细胞丢失,机体随之产生自稳反应以恢复淋巴细胞数量,而在此过程中,肿瘤反应性 T 细胞的数量可能也随之增加。

3 化疗联合免疫治疗的动物和临床试验

由于化疗可以逆转晚期肿瘤患者体内的免疫抑制状态并改善机体的抗肿瘤免疫应答,因此化疗后联合应用免疫治疗有扎实的理论基础,有望成为治疗晚期肿瘤患者的新策略。有关化疗联合免疫治疗的研究报道已越来越多,来自动物模型的研究结果给我们带来了巨大的希望。给荷瘤小鼠瘤体内注射骨髓源性的 DCs 不能诱发有效的抗肿瘤免疫;单纯应用化疗只能诱发暂时的肿瘤缩小;而化疗之后再在瘤体内注射 DCs 却能诱导完全的、长期的肿瘤消退^[18]。Mushiaki 等^[19]发现联合应用 S-1(一种新的口服氟嘧啶抗肿瘤药)及中药香菇多糖可调节 DCs 的功能,使荷瘤小鼠抗肿瘤效应显著增强。Ames 等^[20]的研究发现,给荷乳腺癌小鼠的瘤体内注射 TILs 或 IL-2,或者腹腔内注射环磷酰胺均可使肿瘤生长减少 60%~70%,而当 IL-2 联合应用环磷酰胺可使肿瘤生长减少 85%。TILs 联合环磷酰胺亦产生类似的效果,且瘤体内注射 IL-2 并不产生明显的不良反应。

化疗联合免疫治疗的临床试验也逐渐开展,并在血液系统恶性疾病和恶性黑素瘤中取得了令人瞩目的成绩。Weide 等^[21]联合应用苯达莫司汀(B)、盐酸米托蒽醌(M)和 Rituximab(美罗华,R)治疗复发或难治性 CD20⁺慢性淋巴瘤和慢性淋巴细胞性白血病,结果显示 BMR 方案具有良好的耐受性及显著的疗效,治疗后至下次复发的时间明显延长。在恶性黑素瘤,Groenewegen 等^[22]联合应用静脉内注射氮烯唑胺、皮下注射 GM-CSF、低剂量 IL-2 和 IFN- α 治疗转移性皮肤黑素瘤患者,结果表明该方案可显著增加激活的 T 细胞,并诱导出抗黑素瘤的活性,且没有强烈的毒性作用。此外,由以非骨髓化疗联合过继转输肿瘤反应性 T 细胞治疗恶性黑素瘤,取得了巨大的成功。非骨髓化疗使体内的淋巴细胞一过性减少,此时过继转输肿瘤特异性 T 细胞,转输的 T 细胞最大程度地利用 IL-7 和 IL-15,其效应功能显著增强,并在无明显抗肿瘤免疫抑制的内环境下发挥作用。这种联合方案大大优于单独使用化疗或单独使用过继转输治疗^[23]。对转移性恶性黑素瘤患者先采用化疗以耗竭淋巴细胞,之后再过继转输自体肿瘤反应性 T 细胞,并联合应用高剂量

IL-2,结果表明这些肿瘤反应性 T 细胞可在体内快速、持续地克隆增殖,并杀伤转移的肿瘤^[24]。该研究组最近对 35 例转移性黑素瘤患者(其中 34 例耐 IL-2,大部分患者于上一次化疗后疾病仍进展)的临床研究表明,非骨髓淋巴细胞耗尽性化疗之后过继转输体外扩增、激活的肿瘤反应性淋巴细胞,并联合应用大剂量 IL-2,可使 51% 的患者出现明显的临床反应,退化的病灶包括肺、肝、淋巴结、脑、表皮和皮下组织中的转移灶^[25]。转输回体内的 T 细胞含有多个克隆型,并较长时间地持续存在于外周血及肿瘤区域^[26]。

然而来自临床研究的数据尚不一致,远没有动物实验的结果乐观。如化疗联合免疫治疗在肾癌患者中的效果并不尽如人意。Atzpodien 等^[27]对 203 例肾癌根治术后的患者进行了前瞻性随机试验以探索化疗联合免疫治疗的效应,患者被分为治疗组与观察组,前者联合给予皮下注射 IL-2、IFN-2 α 和静脉注射氟尿嘧啶,结果表明治疗组 2 年、5 年和 8 年的生存率并不高于观察组。给予晚期肾癌患者联合应用 5-FU、甲酰四氢叶酸、IFN- α 和 IL-2 后,治疗方案表现出明显的毒性反应,且并没有显著的抗肿瘤活性^[28]。

4 结 语

由于肿瘤免疫治疗的规范化尚是一个有待解决的课题,如何合理和规范化地运用化疗联合免疫治疗更是一个近乎空白的研究领域。随着对抗肿瘤免疫反应分析技术的进步,我们已能解释部分化疗联合免疫治疗失败的原因,如在淋巴结内没有充足肿瘤抗原的情况下运用 IL-2;化疗与免疫治疗之间的间隔时间过长,负载大量肿瘤抗原的 APCs 已被清除或 APCs 对 CD40 信号的高敏感期已过去,使得化疗不能对随后的免疫治疗起到协助作用;化疗之后选用不适当的免疫治疗方式;化疗药与选用的免疫治疗不是最佳组合等等。如何制定规范化、个体化、毒副作用小的化疗联合免疫治疗方案是今后需致力研究的课题,相信该领域的进展将会为肿瘤综合治疗带来曙光和希望!

[参 考 文 献]

- [1] Nowak, Lake RA, Marzo AL, *et al.* Induction of tumor cell apoptosis *in vivo* increases tumor antigen cross-presentation, cross-priming rather than cross-tolerizing host tumor-specific CD8 T cells [J]. *J Immunol*, 2003, 170(10): 4905-4913.
- [2] Nowak AK, Robinson BW, Lake RA. Synergy between chemotherapy and immunotherapy in the treatment of established murine solid tumors [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(15): 4490-4496.
- [3] Zitvogel L, Casares N, Pequinot MO, *et al.* Immune response against dying tumor cells [J]. *Adv Immunol*, 2004, 84: 131-179.
- [4] Correale P, Cusi MG, del Vecchio MT, *et al.* Dendritic cell-medi-

- ated cross-presentation of antigens derived from colon carcinoma cells exposed to a highly cytotoxic multidrug regimen with gemcitabine, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin, elicits a powerful human antigen-specific CTL response with antitumor activity *in vitro* [J]. *J Immunol*, 2005, 175(2): 820-828.
- [5] Casares N, Pequignot MO, Tesniere A, *et al.* Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death [J]. *J Exp Med*, 2005, 202(12): 1691-1701.
- [6] Nelson D, Bundell C, Robinson B. *In vivo* cross-presentation of a soluble protein antigen: Kinetics, distribution, and generation of effector CTL recognizing dominant and subdominant epitopes [J]. *J Immunol*, 2000, 165(11): 6123-6132.
- [7] Ghiringhelli F, Larmonier N, Schmitt E, *et al.* CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells suppress tumor immunity but are sensitive to cyclophosphamide which allows immunotherapy of established tumors to be curative [J]. *Eur J Immunol*, 2004, 34(2): 336-344.
- [8] Lutsiak ME, Semnani RT, De Pascalis R, *et al.* Inhibition of CD4 (+)25 + T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide [J]. *Blood*, 2005, 105(7): 2862-2868.
- [9] Beyer M, Kochanek M, Darabi K, *et al.* Reduced frequencies and suppressive function of CD4⁺ CD25^{hi} regulatory T cells in patients with chronic lymphocytic leukemia after therapy with fludarabine [J]. *Blood*, 2005, 106(6): 2018-2025.
- [10] Correale P, Cusi MG, Tsang KY, *et al.* Chemo-immunotherapy of metastatic colorectal carcinoma with gemcitabine plus FOLFOX 4 followed by subcutaneous granulocyte macrophage colony-stimulating factor and interleukin-2 induces strong immunologic and antitumor activity in metastatic colon cancer patients [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(35): 8950-8958.
- [11] Stumbles PA, Himbeck R, Frelinger JA, *et al.* Cutting edge: Tumor-specific CTL are constitutively cross-armed in draining lymph nodes and transiently disseminate to mediate tumor regression following systemic CD40 activation [J]. *J Immunol*, 2004, 173(10): 5923-5928.
- [12] Bergmann-Leitner ES, Abrams SI. Treatment of human colon carcinoma cell lines with anti-neoplastic agents enhances their lytic sensitivity to antigen-specific CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2001, 50(9): 445-455.
- [13] Yang S, Haluska FG. Treatment of melanoma with 5-fluorouracil or dacarbazine *in vitro* sensitizes cells to antigen-specific CTL lysis through perforin/granzyme- and Fas-mediated pathways [J]. *J Immunol*, 2004, 172(7): 4599-4608.
- [14] Srivastava P. Interaction of heat shock proteins with peptides and antigen presenting cells: Chaperoning of the innate and adaptive immune responses [J]. *Annu Rev Immunol*, 2002, 20: 395-425.
- [15] Fadok VA, Bratton DL, Guthrie L, *et al.* Differential effects of apoptotic versus lysed cells on macrophage production of cytokines: Role of proteases [J]. *J Immunol*, 2001, 166(11): 6847-6854.
- [16] Gattinoni L, Finkelstein SE, Klebanoff CA, *et al.* Removal of homeostatic cytokine sinks by lymphodepletion enhances the efficacy of adoptively transferred tumor-specific CD8⁺ T cells [J]. *J Exp Med*, 2005, 202(7): 907-912.
- [17] Wherry EJ, Barber DL, Kaech SM, *et al.* Antigen-independent memory CD8 T cells do not develop during chronic viral infection [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(45): 16004-16009.
- [18] Song W, Levy R. Therapeutic vaccination against murine lymphoma by intratumoral injection of naive dendritic cells [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(13): 5958-5964.
- [19] Mushiaki H, Tsunoda T, Nukatsuka M, *et al.* Dendritic cells might be one of key factors for eliciting antitumor effect by chemimmunotherapy *in vivo* [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54(2): 120-128.
- [20] Ames IH. Chemoimmunotherapy of murine mammary adenocarcinomas [J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(4): 2249-2256.
- [21] Weide R, Pandorf A, Heymanns J, *et al.* Bendamustine/Mitoxantrone/Rituximab (BMR): A very effective, well tolerated outpatient chemoimmunotherapy for relapsed and refractory CD20-positive indolent malignancies. Final results of a pilot study [J]. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45(12): 2445-2449.
- [22] Groenewegen G, Bloem A, De Gast GC. Phase I / II study of sequential chemoimmunotherapy (SCIT) for metastatic melanoma: Outpatient treatment with dacarbazine, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, low-dose interleukin-2, and interferon-alpha [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2002, 51(11-12): 630-636.
- [23] Porter DL, June CH. T-cell reconstitution and expansion after hematopoietic stem cell transplantation: T'it up! [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 35(10): 935-942.
- [24] Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, *et al.* Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes [J]. *Science*, 2002, 298(5594): 850-854.
- [25] Dudley ME, Wunderlich JR, Rosenberg SA, *et al.* Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(10): 2346-2357.
- [26] Zhou J, Dudley ME, Rosenberg SA, *et al.* Persistence of multiple tumor-specific T-cell clones is associated with complete tumor regression in a melanoma patient receiving adoptive cell transfer therapy [J]. *J Immunother*, 2005, 28(1): 53-62.
- [27] Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, *et al.* Adjuvant treatment with interleukin-2 and interferon-alpha 2a based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: Results of a prospectively randomised trial of the german cooperative renal carcinoma chemoimmunotherapy group (DGCIN) [J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(5): 843-846.
- [28] Rathmell WK, Malkowicz SB, Holroyde C, *et al.* Phase II trial of 5-fluorouracil and leucovorin in combination with interferon-alpha and interleukin-2 for advanced renal cell cancer [J]. *Am J Clin Oncol*, 2004, 27(2): 109-112.
- [收稿日期] 2006 - 09 - 11 [修回日期] 2006 - 10 - 10
- [本文编辑] 郁晓路