

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.05.003

· 研究快报 ·

## 细胞因子诱导的杀伤细胞治疗肾细胞癌临床疗效的评价

张静<sup>1,2</sup>, 刘亮<sup>1,2</sup>, 于津浦<sup>2</sup>, 曹杉<sup>1,2</sup>, 刘蕊<sup>1,2</sup>, 曹水<sup>1,2\*</sup>, 任秀宝<sup>1,2</sup> (1. 天津医科大学 附属肿瘤医院 生物治疗科, 天津 300060; 2. 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津 300060)

**[摘要]** 目的: 评价细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cell, CIK)免疫治疗在肾细胞癌治疗中的效果。方法: 收集天津医科大学附属肿瘤医院2000年1月至2010年7月接受CIK治疗的119例肾细胞癌患者作为治疗组, IL-2联合IFN治疗的119例肾细胞癌患者作为对照组。119对患者确诊时临床分期为: I期21对, II期21对, III期49对, IV期28对。配对因素包括临床分期、性别、年龄、中性粒细胞计数、血小板、血红蛋白、乳酸脱氢酶、 $\beta$ 2-微球蛋白、KPS评分等, 两组配对因素均衡一致。随访时间为2001年1月至2011年4月, 临床疗效的观察终点为无进展生存(progression-free survival, PFS)和总生存(overall survival, OS)。结果: 治疗组与对照组5年PFS率分别为44%、42% ( $P=0.056$ ), 5年OS率分别为72%、51% ( $P<0.01$ )。两组患者中位PFS时间分别为54和43个月 ( $P=0.088$ ), 中位OS时间分别为134和60个月 ( $P<0.01$ )。两组中I+II期患者的PFS、OS差异无统计学意义; III+IV期患者中, 治疗组5年PFS、OS率明显高于对照组(26% vs 18%,  $P<0.01$ ; 58% vs 31%,  $P<0.01$ ), 且中位PFS、OS时间明显长于对照组(36个月 vs 13个月,  $P<0.01$ ; 68个月 vs 33个月,  $P<0.01$ )。多因素分析显示, CIK治疗的疗程数与患者PFS (HR=0.95, 95% CI: 0.92~0.99,  $P<0.05$ )和OS (HR=0.79, 95% CI: 0.71~0.87,  $P<0.001$ )相关, 最佳CIK治疗的疗程数为7次以上。结论: CIK免疫治疗可以显著改善III、IV期肾细胞癌患者预后, 增加CIK治疗疗程数可以提高疗效。

**[关键词]** 细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK); 肾细胞癌; 过继性细胞免疫治疗; IL-2; IFN; 疗效; 配对研究

**[中图分类号]** R737.11; R730.54

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2011)05-0480-05

## Clinical efficacy of cytokine-induced killer cells in treatment of patients with renal cell carcinoma

ZHANG Jing<sup>1,2</sup>, LIU Liang<sup>1,2</sup>, YU Jin-pu<sup>2</sup>, CAO Shan<sup>1,2\*</sup>, LIU Rui<sup>1,2</sup>, CAO Shui<sup>1,2</sup>, REN Xiu-bao<sup>1,2</sup> (1. Department of Cancer Biotherapy, Tumor Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China; 2. Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin, Tianjin 300060, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the efficacy of cytokine-induced killer cells(CIK) in treatment of patients with renal cell carcinoma. **Methods:** All the patients were diagnosed as renal cell carcinoma in Affiliated Cancer Hospital of Tianjin Medical University from January 2000 to July 2010. One hundred and nineteen patients received CIK treatment (CIK group) and 119 patients received treatment of IL-2 in combination with IFN (control group). Of the 119 paired patients, 21 pairs had stage I disease, 21 pairs stage II, 49 stage III, and 28 stage IV. Pairing consideration include clinical stage, sex, age, neutrophil count, platelet count, hemoglobin level, lactate dehydrogenase activity,  $\beta$ 2-microglobulin level and Karnofsky performance status at the time of diagnosis. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were evaluated. **Results:** The 5-year PFS and OS rates in the CIK and control groups were 44% and 42% ( $P=0.056$ ), and 72% and 51% ( $P<0.001$ ), respectively. The median PFS and OS in the CIK and control groups were 54 and 43 months ( $P=0.088$ ), and 134 and 60 months ( $P<0.001$ ), respectively. Patients with stage I + II disease in these two groups showed no statistical difference in PFS and OS. However, the 5-year PFS and OS of stage III + IV patients in

**[基金项目]** 天津市科技创新专项资金资助项目(No. 06FZZDSF01500); 天津市应用基础及前沿技术研究计划资助项目(No. 09JCZDJC20400)。Project supported by the Science and Technology Innovation Foundation of Tianjin (No. 06FZZDSF01500), and the Application and Advanced Technology Research Foundation of Tianjin (No. 09JCZDJC20400)

**[作者简介]** 张静(1985-), 女, 山东省潍坊市人, 硕士生, 主要从事肿瘤生物治疗的基础和临床研究

**[通信作者]** 任秀宝(REN Xiu-bao, corresponding author), E-mail: rwziyi@yahoo.com; 曹水(CAO Shui, co-corresponding author), E-mail: caoshui@yahoo.com.\* 共同通信作者

**[网络出版]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20110929.1622.008.html>

the CIK group were significantly higher than those in the control group ( 26% vs 18% ,  $P < 0.001$  , and 58% vs 31% ,  $P < 0.001$  ; respectively ) , the median PFS and OS of stage III + IV patients in the CIK group were also remarkably longer than those in the control group ( 36 months vs 13 months ,  $P = 0.005$  ; and 68 months vs 33 months ,  $P < 0.001$  ; respectively ). In the multivariate analysis , the frequency of CIK immunotherapy was related to the PFS ( HR = 0.95 , 95% CI : 0.92 - 0.99 ,  $P = 0.013$  ) and OS ( HR = 0.79 , 95% CI : 0.71 - 0.87 ,  $P < 0.001$  ). The optimal outpoint of the frequency was seven times. **Conclusion:** CIK immunotherapy can improve the prognosis of stage III and IV renal cell carcinoma patients and increasing the frequency of CIK treatment benefits patients more.

[ **Key words** ] cytokine-induced killer cell ( CIK ); renal cell carcinoma ; adoptive cellular immunotherapy ; IL-2 ; IFN ; efficacy ; paired study

[ Chin J Cancer Biother , 2011 , 18( 5 ) : 480-484 ]

肾细胞癌( renal cell carcinoma, RCC )是泌尿系统最常见的三大恶性肿瘤之一,约占全身恶性肿瘤的2%<sup>[1]</sup>。根治性手术是治疗 RCC 的有效手段,早期 RCC 患者行根治术后可达到治愈。但大约有 1/3 的患者在确诊时已存在转移,即使是早期 RCC,仍有 1/3 患者术后将发生复发、转移<sup>[2]</sup>。而转移性肾细胞癌( metastatic renal cell carcinoma, MRCC )预后较差,中位生存 < 12 个月,5 年生存率 < 10%<sup>[3]</sup>。MRCC 对放、化疗及内分泌治疗均不敏感,客观反应率 < 10% ,临床缺乏有效的治疗手段<sup>[2]</sup>。目前,免疫治疗已经成为恶性肿瘤继手术、化疗、放疗的第 4 大治疗方式。近年来,细胞因子诱导的杀伤细胞( cytokine-induced killer cell, CIK )因其体外增殖速度快、抗肿瘤活性强、抗癌谱广、可以调节并增强机体的免疫功能等优势逐渐成为研究的热点<sup>[4]</sup>。笔者单位对 119 例应用 CIK 治疗的 RCC 患者与同期 119 例接受 IL-2 联合 IFN 治疗的 RCC 患者进行配对研究,发现 CIK 治疗在 RCC 患者中有较好的疗效。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象及分组

本研究经国家食品药品监督管理局审批( 批准号为 2006L01023 ), 临床试验研究程序由天津医科大学附属肿瘤医院伦理委员会审查批准,治疗前均取得患者及家属的同意并签署知情同意书。病例纳入标准为:RCC 患者末次治疗至 CIK 治疗的间隔时间 > 4 周,预期生存长于 3 个月, KPS 评分高于 40 分,年龄 18 至 80 岁,无心律不齐、心功能衰竭或严重冠脉疾病。孕期或哺乳期女性及伴有自身免疫疾病者排除。试验设 CIK 治疗组和 IL-2 联合 IFN 治疗对照组,每组包含 119 例 RCC 患者,采取配对对照分组方式,患者入组时间从 2000 年 1 月至 2010 年 7 月。配对的因素主要包括临床分期、性别、年龄、中性粒细胞计数、血小板、血红蛋白、乳酸脱氢酶、 $\beta_2$ -微球蛋白及确诊时的 KPS 评分、确诊时间等,两组的配对因素均衡( 表 1 )。

表 1 CIK 治疗组与对照组 RCC 患者的流行病学与临床特征

Tab. 1 Distributions of demographic and clinical features of RCC patients in CIK group and control group

| Demographic and clinical feature                           | CIK group            | Control group         | P     |
|--|----------------------|-----------------------|-------|
| Gender( Male: Female )                                     | 86:33                | 89:30                 | 0.659 |
| Median age( range )  | 57( 33 ~ 76 )        | 57 ( 37 ~ 75 )        | 0.955 |
| Clinical stage( I : II : III : IV )                        | 21:21:49:28          | 21:21:49:28           | 1.000 |
| Median diameter ( range ) ( d/cm )                         | 7.5( 2.0 ~ 15.0 )    | 7.8( 2.0 ~ 6.0 )      | 0.634 |
| Median KPS ( range )                                       | 70( 50 ~ 100 )       | 80( 50 ~ 100 )        | 0.551 |
| Median LDH ( range ) ( $Z_B/U \cdot L^{-1}$ )              | 200( 110 ~ 777 )     | 202( 100 ~ 768 )      | 0.831 |
| Median leucocyte ( range ) ( $\times 10^9/L$ )             | 6.78( 3.45 ~ 14.17 ) | 6.84 ( 4.50 ~ 13.65 ) | 0.372 |
| Median neutrophil ( range ) ( $\times 10^9/L$ )            | 4.22( 1.52 ~ 12.01 ) | 4.22 ( 2.11 ~ 11.98 ) | 0.596 |
| Median hemoglobin( range ) ( $\rho_B/g \cdot L^{-1}$ )     | 122( 79 ~ 175 )      | 123 ( 75 ~ 173 )      | 0.920 |
| Median platelet ( range ) ( $\times 10^9/L$ )              | 263( 122 ~ 679 )     | 266( 135 ~ 690 )      | 0.982 |
| Median $\beta_2$ -MG( range ) ( $\rho_B/mg \cdot L^{-1}$ ) | 2.15( 0.78 ~ 5.87 )  | 2.12( 0.69 ~ 5.72 )   | 0.851 |

1.2 治疗方案

对照组治疗为 IL-2(  $5 \times 10^6$  U/m<sup>2</sup>, d 1、d 3、d 5 ) 和 IFN- $\alpha$ (  $3 \times 10^6$  U/m<sup>2</sup>, d 2、d 4、d 6 ), 连用 4 周, 停药 2 周, 每 6 周为 1 个治疗周期。CIK 治疗组患者每月接受 1 次 CIK 回输, 分 2 次静脉输入, 中间间隔 1 d, 每次回输 CIK 数量为(  $13.07 \pm 1.37$  )  $\times 10^9$ , 患者至少接受 4 个疗程 CIK 治疗。CIK 细胞的制备、免疫表型的测定及细胞杀伤活性的检测见参考文献 [ 5-6 ]。

1.3 随访及疗效评价

随访时间从 2000 年 1 月至 2011 年 4 月, 总体中位随访时间为 38 个月, CIK 治疗组与对照组的中位随访时间分别为 40 个月和 33 个月。随访过程中定期进行血生化检查、胸部、腹部、盆腔 CT 及骨扫描。临床疗效评定根据 RECIST 标准( response evaluation criteria in solid tumors ) 进行。患者每 3 ~ 4 个月进行一次随访检查。若出现异常症状及体征, 随时进行随访复查。

1.4 统计学处理

选用 SPSS16.0 统计软件, 计数资料采用  $\chi^2$  检验和 Fisher 精确检验, 采用 Kaplan-Meier 法计算生存率, 采用 Log rank 检验比较组间生存率, 应用 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析, 通过受试者工作特征曲线( ROC ) 寻找最佳分组点。  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CIK 治疗组与对照组疗效的比较

CIK 治疗组与对照组 5 年无进展生存( PFS ) 率分别为 44%、42%(  $P = 0.056$  ), 中位 PFS 时间分别为 54 个月、43 个月(  $P = 0.088$  )。两组 5 年生存率分别为 72%、51%(  $P < 0.01$  ), CIK 治疗组明显优于对照组; 中位生存期分别为 134 个月、60 个月(  $P < 0.01$  ), CIK 治疗组 OS 延长了 74 个月( 图 1 )。

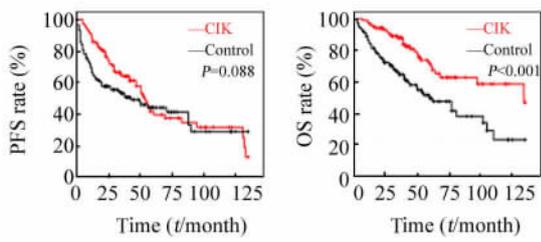


图 1 CIK 治疗组与对照组 RCC 患者 PFS 和 OS 的比较  
Fig. 1 Comparison of PFS and OS of RCC patients between CIK group and control group

2.2 影响 CIK 治疗 RCC 患者预后的因素

通过对 CIK 治疗组 119 例 RCC 患者总生存期进行单因素、多因素分析后发现, 只有临床分期、CIK 疗程数是影响 CIK 治疗 RCC 患者预后的独立影响因素( 表 2 ), 而血红蛋白、血小板、乳酸脱氢酶等均非独立预后影响因素。因此, 后续研究将从临床分期、CIK 疗程数两方面对 CIK 治疗疗效进行探讨。

表 2 影响 CIK 治疗 RCC 患者 OS 的单因素与多因素分析  
Tab. 2 Factors influenced the OS of RCC patients after CIK treatment as studied by univariate and multivariate analysis

| Parameter          | n   | OS( t/month ) | P      | COX   |
|--------------------|-----|---------------|--------|-------|
| Age                |     |               |        |       |
| ≤60                | 74  | 112.577       | 0.003  | 0.652 |
| >60                | 45  | 79.020        |        |       |
| Gender             |     |               |        |       |
| Male               | 86  | 95.391        | 0.236  |       |
| Female             | 33  | 109.846       |        |       |
| Clinical stage     |     |               |        |       |
| I                  | 21  | ( - )         | 0.000  | 0.000 |
| II                 | 21  | 120.214       |        |       |
| III                | 49  | 92.795        |        |       |
| IV                 | 28  | 37.855        |        |       |
| KPS                |     |               |        |       |
| <80                | 57  | 67.627        | 0.000  | 0.118 |
| ≥80                | 62  | 123.576       |        |       |
| Hemoglobin         |     |               |        |       |
| < ULN <sup>‡</sup> | 14  | 82.323        | 0.841  |       |
| ≥ULN               | 105 | 98.372        |        |       |
| Platelet           |     |               |        |       |
| ≤ULN               | 90  | 103.354       | 0.138  |       |
| >ULN               | 29  | 68.668        |        |       |
| Neutrophil         |     |               |        |       |
| ≤ULN               | 105 | 102.735       | 0.017  | 0.844 |
| >ULN               | 14  | 50.191        |        |       |
| LDH                |     |               |        |       |
| ≤ULN               | 84  | 106.590       | 75.848 | 0.019 |
| >ULN               | 35  | 0.853         |        |       |
| β2-MG              |     |               |        |       |
| ≤ULN               | 87  | 108.999       | 66.752 | 0.002 |
| >ULN               | 32  | 0.972         |        |       |

<sup>‡</sup>ULN: Upper limits of normal

### 2.3 CIK 治疗对不同分期 RCC 患者的疗效分析

对于 I、II 期 RCC 患者,与 IL-2 联合 IFN 对照治疗组相比,CIK 免疫治疗组预后的影响未显示出明显优势。CIK 治疗组与对照组 I 期患者的中位 PFS 分别为 112 个月、110 个月 ( $P=0.945$ ), OS 均为 135 个月 ( $P=0.960$ ); II 期患者的中位 PFS 分别为 88 个月、80 个月 ( $P=0.927$ ), OS 分别为 120 个月、105 个月 ( $P=0.178$ )。CIK 治疗组 I + II 期患者 5 年 PFS 率、5 年生存率分别为 86%、96%,而对照组分别为 83%、91% ( $P$  值分别为 0.991、0.689)。治疗组与对照组的平均 PFS 与平均 OS 的差异均无统计学意义 ( $P$  值分别为 0.675、0.310),见图 2。

对于 III、IV 期 RCC 患者,与 IL-2 联合 IFN- $\alpha$  治疗相比,CIK 免疫治疗可明显改善 III、IV 期患者的预后。CIK 治疗组 III + IV 期患者 5 年 PFS 率明显优于对照组 (26% vs 18%,  $P < 0.01$ ; 58% vs 31%,  $P < 0.01$ )。治疗组患者的中位 PFS、OS 时间较对照组也明显延长 (36 个月 vs 13 个月,  $P=0.005$ ; 68 个月 vs 33 个月,  $P < 0.01$ ) (图 3)。

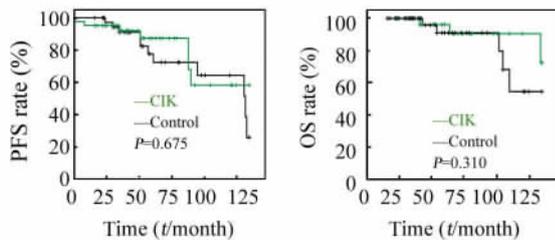


图 2 CIK 治疗对 I 和 II 期 RCC 患者 PFS 率和 OS 率的影响  
Fig. 2 Effects of CIK treatment on PFS and OS rates of stage I + II RCC patients

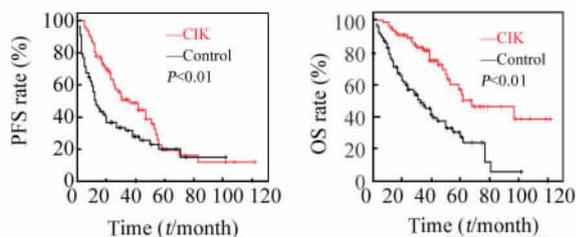


图 3 CIK 治疗对 III 和 IV 期 RCC 患者 PFS 率和 OS 率的影响  
Fig. 3 Effects of CIK treatment on PFS and OS rates of stage III + IV RCC patients

### 2.4 CIK 治疗疗程数对 RCC 患者的疗效分析

CIK 治疗组治疗的中位疗程数为 10 次 (4 ~ 47 次)。多因素分析显示,CIK 疗程数的增加可明显改善 RCC 患者的预后。通过 ROC 曲线计算出最佳的

治疗次数为 7 次。CIK 疗程数  $\geq 7$  次的 90 例患者中位 PFS 时间明显长于 CIK 疗程数  $< 7$  次的 29 例患者 (70 个月 vs 30 个月,  $P < 0.01$ ); 前者平均 OS 时间也明显长于后者 (118 个月 vs 56 个月,  $P < 0.01$ , 图 4)。

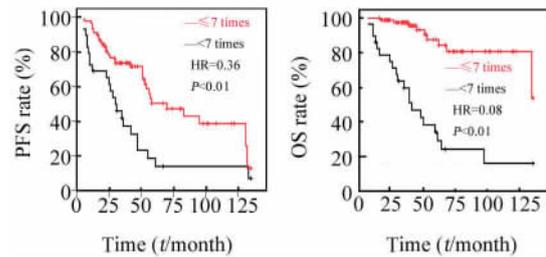


图 4 CIK 治疗疗程数对 RCC 患者 PFS 率和 OS 率的影响  
Fig. 4 Effects of the course numbers of CIK treatment on PFS and OS rates of RCC patients

## 3 讨论

目前 RCC 的内科治疗主要包括免疫调节细胞因子及抗血管靶向治疗药物等多种治疗手段,但均存在明显的毒性作用,且很难达到长时间的完全缓解。免疫细胞治疗在恶性黑色素瘤中的成功应用为其在 RCC 等多种肿瘤治疗中的应用提供了先例。目前研究较多的抗肿瘤免疫效应细胞主要包括淋巴因子激活的杀伤细胞 (lymphokine-activated killer cell, LAK)<sup>[7]</sup>、肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL)<sup>[8]</sup>、抗 CD3 抗体激活的杀伤细胞 (anti-CD3 monoclonal antibody-induced killer cell, CD3AK)<sup>[9]</sup>、CIK 等,但 LAK 细胞、TIL 细胞等的抗肿瘤活性较低,限制了其在临床的应用<sup>[10]</sup>。CIK 同时表达多种细胞因子受体,且多项体内实验模型显示,CIK 经静脉回输体内后可以迁移至肿瘤部位<sup>[11-15]</sup>。在肿瘤局部,CIK 可以发挥细胞毒作用,控制肿瘤的生长。与其他抗肿瘤效应细胞相比,CIK 具有体外扩增迅速、抗癌活性强、抗癌谱广、毒性作用小等优点<sup>[4, 16]</sup>。此外,CIK 还可以增强肿瘤患者机体的免疫功能<sup>[17]</sup>。因此,CIK 细胞过继性免疫治疗逐渐成为实体肿瘤或血液系统肿瘤治疗的新选择。

自体或异基因 CIK 治疗多种肿瘤的研究已开展了多项 I / II 期临床试验。研究<sup>[5-6, 18-21]</sup>结果均显示,CIK 治疗毒性作用较弱、抗肿瘤作用较强。但目前针对 CIK 治疗 RCC 的临床试验较少,所以 CIK 在 RCC 中的治疗作用并不明确。迄今为止,本研究是针对 RCC 患者最大规模的 CIK 免疫治疗预后的临

床试验。本试验通过配对研究首次提出, CIK 治疗可以显著改善Ⅲ、Ⅳ期 RCC 患者的预后, 但是对Ⅰ、Ⅱ期患者却无明显影响。考虑其原因可能为本研究病例数较少, 随访时间相对较短所造成。

多因素分析显示, CIK 治疗疗程数的增加明显改善 RCC 患者的预后。有文献<sup>[22]</sup>报道, 肿瘤患者免疫治疗开始到起效的时间大约为 8 个月。本研究认为 CIK 治疗疗程数的最适分组点为 7 次。接受 CIK 治疗疗程数  $\geq 7$  次的 RCC 患者预后明显优于 CIK 治疗疗程数  $< 7$  次的患者, 提示增加 CIK 治疗疗程数可能会使 RCC 患者在更大程度上取得生存获益。

本研究首次探讨 CIK 免疫治疗与 RCC 患者预后的关系, 并证实 CIK 治疗可以提高Ⅲ、Ⅳ期肾细胞癌患者的预后, 增加 CIK 免疫治疗疗程数可能使患者更大程度地获益。本研究中心将继续开展前瞻性、多中心、随机对照研究深入探讨 CIK 治疗对 RCC 患者的疗效。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [ J ]. CA Cancer J Clin, 2011, 61( 2 ): 69-90.
- [ 2 ] Garcia JA, Rini BI. Recent progress in the management of advanced renal cell carcinoma [ J ]. CA Cancer J Clin, 2007, 57( 2 ): 112-125.
- [ 3 ] 郭三维, 董柏君, 黄翼然. RCC 预后分析的研究进展 [ J ]. 国际泌尿系统杂志, 2006( 3 ): 309-315.
- [ 4 ] Hontscha C, Borck Y, Zhou H, et al. Clinical trials on CIK cells: First report of the international registry on CIK cells ( IRCC ) [ J ]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137( 2 ): 305-310.
- [ 5 ] Li H, Wang C, Yu J, et al. Dendritic cell-activated cytokine-induced killer cells enhance the anti-tumor effect of chemotherapy on non-small cell lung cancer in patients after surgery [ J ]. Cytotherapy, 2009, 11( 8 ): 1076-1083.
- [ 6 ] Ren X, Yu J, Liu H, et al. Th1 bias in PBMC induced by multi-cycles of auto-CIKs infusion in malignant solid tumor patients [ J ]. Cancer Biother Radiopharm, 2006, 21( 1 ): 22-33.
- [ 7 ] Rosenberg S. Lymphokine-activated killer cells: A new approach to immunotherapy of cancer [ J ]. J Natl Cancer Inst, 1985, 75( 4 ): 595-603.
- [ 8 ] Rosenberg SA, Spiess P, Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes [ J ]. Science, 1986, 233( 4770 ): 1318-1321.
- [ 9 ] Yun YS, Hargrove ME, Ting CC. *In vivo* antitumor activity of anti-CD3-induced activated killer cells [ J ]. Cancer Res, 1989, 49( 17 ): 4770-4774.
- [ 10 ] Shablak A, Hawkins RE, Rothwell DG, et al. T cell-based immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma: Modest success and future perspective [ J ]. Clin Cancer Res, 2009, 15( 21 ): 6503-6510.
- [ 11 ] Nishimura R, Baker J, Beilhack A, et al. *In vivo* trafficking and survival of cytokine-induced killer cells resulting in minimal GVHD with retention of antitumor activity [ J ]. Blood, 2008, 112( 6 ): 2563-2574.
- [ 12 ] Edinger M, Cao YA, Verneris MR, et al. Revealing lymphoma growth and the efficacy of immune cell therapies using *in vivo* bioluminescence imaging [ J ]. Blood, 2003, 101( 2 ): 640-648.
- [ 13 ] Thorne SH, Negrin RS, Contag CH. Synergistic antitumor effects of immune cell-viral biotherapy [ J ]. Science, 2006, 311( 5768 ): 1780-1784.
- [ 14 ] Marin V, Dander E, Biagi E, et al. Characterization of *in vitro* migratory properties of anti-CD19 chimeric receptor-redirectioned CIK cells for their potential use in B-ALL immunotherapy [ J ]. Exp Hematol, 2006, 34( 9 ): 1219-1229.
- [ 15 ] Sweeney TJ, Mailander V, Tucker AA, et al. Visualizing the kinetics of tumor-cell clearance in living animals [ J ]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96( 21 ): 12044-12049.
- [ 16 ] 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 ]. J Exp Med, 1991, 174( 1 ): 139-149.
- [ 17 ] Schmidt-Wolf IG, Lefterova P, Mehta BA, et al. Phenotypic characterization and identification of effector cells involved in tumor cell recognition of cytokine-induced killer cells [ J ]. Exp Hematol, 1993, 21( 13 ): 1673-1679.
- [ 18 ] Jiang JT, Shen YP, Wu CP, et al. Increasing the frequency of CIK cells adoptive immunotherapy may decrease risk of death in gastric cancer patients [ J ]. World J Gastroenterol, 2010, 16( 48 ): 6155-6162.
- [ 19 ] Su X, Zhang L, Jin L, et al. Immunotherapy with cytokine-induced killer cells in metastatic renal cell carcinoma [ J ]. Cancer Biother Radiopharm, 2010, 25( 4 ): 465-470.
- [ 20 ] Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: A randomised trial [ J ]. Lancet, 2000, 356( 9232 ): 802-807.
- [ 21 ] Schmidt-Wolf IG, Finke S, Trojanek B, et al. Phase I clinical study applying autologous immunological effector cells transfected with the interleukin-2 gene in patients with metastatic renal cancer, colorectal cancer and lymphoma [ J ]. Br J Cancer, 1999, 81( 6 ): 1009-1016.
- [ 22 ] Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer [ J ]. J Clin Oncol, 2010, 28( 7 ): 1099-1105.

[ 收稿日期 ] 2011-08-19

[ 修回日期 ] 2011-09-16

[ 本文编辑 ] 韩丹