

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.03.015

· 临床研究 ·

CIK 细胞联合化疗对胃癌疗效的 Meta 分析

郑晨宏, 谢晓华(解放军总医院南楼 综合外科, 北京 100853)

[摘要] **目的:** 探讨细胞因子诱导的杀伤(cytokine-induced killer, CIK)细胞联合化疗对胃癌患者的疗效。**方法:** 计算机检索 PubMed、EMBASE、Web of Science、Cochrane 数据库、中国期刊全文数据库和维普数据库, 收集 1990 年 1 月到 2014 年 3 月发表的符合要求的随机对照试验或非随机同期对照试验, 应用 Revman 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果:** 共纳入 5 项研究, 306 名胃癌患者。Meta 分析结果提示, 与单纯化疗相比, CIK 细胞联合化疗能够提高患者近、远期疗效。肿瘤近期缓解率: RR = 2.14, 95% CI: 1.20 ~ 3.79, $P = 0.01$, $I^2 = 0\%$ 。远期效应: 1 年存活率, RR = 1.13, 95% CI: 1.03 ~ 1.24, $P = 0.09$, $I^2 = 50\%$; 2 年存活率, RR = 1.22, 95% CI: 1.11 ~ 1.44, $P = 0.46$, $I^2 = 0\%$; 3 年存活率, RR = 1.34, 95% CI: 1.10 ~ 1.63, $P = 0.5$, $I^2 = 0\%$ 。无进展生存期: RR = 2.65, 95% CI: 2.29 ~ 3.01, $P < 0.001$, $I^2 = 98\%$ 。**结论:** CIK 细胞联合化疗相对于单纯化疗能提高胃癌患者近、远期疗效, 延长患者无进展生存期。

[关键词] 细胞因子诱导的杀伤细胞; 免疫治疗; 胃癌; 化疗; Meta 分析

[中图分类号] R737.31; R730.59; Q78

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)03-0363-06

Meta-analysis of chemotherapy combined with cytokine-induced killer cells in the treatment of gastric cancer

Zheng Chenhong, Xie Xiaohua(Department of Comprehensive Surgery, South Building, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the effectiveness of chemotherapy combined with adoptive transfer of cytokine-induced killer cells (CIK) in the treatment of gastric cancer. **Methods:** We searched for randomized controlled clinical trials of gastric cancer treatment in PubMed, EMBASE, Web of Science, Chorane, CNKI, and VIP database from January 1990 to March 2014. Meta analysis was performed with the Revman 5.2 software. **Results:** We found 5 studies that enrolled 306 patients met the criteria. Analysis of the data indicated that, compared with chemotherapy alone, chemotherapy combined with adoptive transfer of CIK in the treatment of gastric cancer improved the short and long term responses. The detail short term remission rate and long term (1, 2, and 3 years) survival rates are as follow: short term (RR = 2.14, 95% CI: 1.20 ~ 3.79, $P = 0.01$, $I^2 = 0\%$), 1-year (RR = 1.13, 95% CI: 1.03 ~ 1.24, $P = 0.09$, $I^2 = 50\%$), 2-year (RR = 1.22, 95% CI: 1.11 ~ 1.44, $P = 0.46$, $I^2 = 0\%$), 3-year (RR = 1.34, 95% CI: 1.10 ~ 1.63, $P = 0.5$, $I^2 = 0\%$). The combined therapy also significant prolonged the progress-free survival of patients (RR = 2.65, 95% CI: 2.29 ~ 3.01], $P < 0.001$, $I^2 = 98\%$). **Conclusion:** Chemotherapy combined with adoptive transfer of CIK can improve the overall response and progress-free survival of gastric cancer patients.

[Keywords] cytokine-induced killer cells (CIK); immunotherapy; gastric cancer; chemotherapy; meta-analysis

[Chin J Cancer Biother, 2015, 22(3): 363-368]

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一。有关研究^[1]认为,其发病原因与饮食习惯、遗传因素、胃部疾病等有关。对于晚期胃癌患者,采用以全身化疗为主的综合治疗可以获得更长的生存期和较好的生存质量^[2-3]。近年来,免疫治疗领域中所取得的成果为提高癌症患者的生存时间提供了宝贵的经验。在诸多免疫治疗中,细胞因子诱导的杀伤(cytokine-

[基金项目] 军队“十二五”医药卫生科研基金重点资助项目(No. BWS12J051)。Project supported by the Key Medical Scientific Research Program of “Twelfth Five-year Plan” of the Army(No. BWS12J051)

[作者简介] 郑晨宏(1979-),男,内蒙古呼和浩特市人,硕士,主治医师,主要从事创伤与免疫、肿瘤免疫方面的研究。E-mail:54290838@163.com

[通信作者] 谢晓华(Xie Xiaohua, corresponding author), E-mail: n4xxh@126.com

induced kill, CIK)细胞免疫治疗越来越受到重视,其机制是将细胞因子在体外诱导后的杀伤细胞输入到体内,杀灭肿瘤细胞,达到治疗肿瘤的目的。目前已经有多种实体瘤在进行CIK细胞的临床试验,其中包括非小细胞肺癌、结肠癌及肝癌等^[4,5]。鉴于胃癌免疫治疗的临床研究逐渐增多,这一领域仍缺乏大规模的临床循证医学证据,而对于CIK细胞治疗胃癌的Meta分析也未有报道。本研究通过Meta分析的方法,评价CIK细胞联合化疗对胃癌的治疗效果。

1 材料与方法

1.1 资料来源及文献检索策略

通过PubMed、EMBase、Web of Science、Cochrane数据库、中国期刊全文数据库和维普数据库以及CBMdisc进行检索,收集1990年1月到2014年3月发表的符合要求的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)或非随机同期对照试验(non-randomized concurrent controlled trial, NRCCT),应用Revman 5.2软件进行数据分析。对所有检索到的文献,进行阅读、查找参考文献,采取双人工作的方式,人工检索及文献追溯确保文章无遗漏。文献检索语种限制为英文和中文。检索主题词包括:gastric cancer、immunotherapy、cytokine-induced killer cell、clinic trial、RCT、免疫治疗、胃癌、CIK细胞。使用Endnote 6管理文献,避免文献重复。

1.2 文献的纳入与排除标准

纳入标准:(1)1990年1月到2014年3月发表的符合要求的RCT或NRCCT文献;(2)平均随访时间≥1年;(3)研究对象经病理确诊为胃癌;(4)患者的年龄、性别、种族不限;(5)干预措施:治疗组为化疗联合CIK细胞治疗,对照组为化疗;(6)研究终点为患者死亡、肿瘤复发或转移。

排除标准:(1)文献为综述、病例报告、摘要等;(2)文献为病例对照研究或回顾性队列研究;(3)治疗分组不清晰、治疗方法不清晰、重复文献、文献质量较差以及样本量少于20例的文献。

1.3 文献的质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.2推荐的相关标准和Jüni文献标准^[6]评价文献的质量,主要在以下几个方面对文献进行质量审核:(1)研究对象的纳入标准是否统一;(2)是否做到随机化原则;(3)是否有统一的检测和测试标准;(4)患者构成上是否存在明显的差异;(5)试验设计是否前瞻性;(6)统计方法是否符合统计学原则;(7)在讨论中是否对采取的设计方案有质量评价。当评价过程遇到

争议时,讨论后送专家评议;同时,文献检索过程接受解放军医学图书馆检索专业人员的指导和质量控制。

1.4 资料的提取

总共两人参加文献的检索、提取和分析工作。资料统计包括时间、第一作者、入组患者的基本情况;是否手术、病理分期、治疗方案、药物使用情况;是否符合随机对照试验设计方法、分组方法、入组人数、生存率以及无进展生存时间等。

1.5 统计学处理

采用Revman 5.2软件进行Meta分析。对各文献的异质性检验选用同质性好的研究($P > 0.1$),采用 χ^2 检验;计数资料计算RR(rated ratio)以及95%可信区间(CI),以 $P < 0.05$ 且95%CI不包括1时认为RR差异有统计学意义。对纳入文献进行漏斗图分析,检验发表偏倚,如漏斗图完整度和对称度较好说明发表偏倚较小。

2 结果

2.1 一般情况

根据检索结果,共检索到32篇文献(中文24篇、8英文篇,其中包括重复文献4篇),其中5篇(中文2篇、英文3篇)符合纳入和排除标准进入Meta分析(图1)。累计病例306名患者,进行单纯化疗组患者共计146人;化疗联合CIK细胞治疗组患者共计160人。两组患者的年龄、性别、肿瘤分期差异均无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

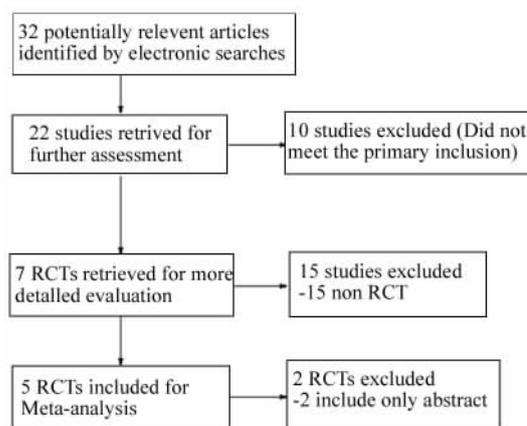


图1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow chart article screening and selection process

2.2 疗效

各项研究统计的治疗方案、是否手术以及具体统计指标见表2。疗效:近期疗效即肿瘤的缓解率,

根据 WHO 标准疗效分为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。长期疗效即无肿瘤进展中位生存时间(progression-free sur-

vival, PFS)。由表中可见,各研究组中,文献[8]、[10]及[11]的 3 个研究中老年生存率高于对照组。

表 1 纳入研究的一般情况

Tab. 1 Clinical information of the eligible trails for the meta-analysis

| Study | Journal | Study type | Sample size | | Index |
|------------------------------|--------------------------|------------|-------------|-------|---|
| | | | Chemo + CIK | Chemo | |
| Zhang Y 2009 ^[7] | J Basic Clin Oncol | RCT | 14 | 14 | 1, 2, 3 year survival rate; SD, PD |
| Jiang JT 2010 ^[8] | World J Gastroenterol | RCT | 75 | 81 | 1,2,3,4,5 year survival rate; PFS |
| Jiang JT 2006 ^[9] | Anticancer Res | RCT | 32 | 25 | 1,2,3,4,5 year survival rate; CR,PR,SD,PD |
| Liu HX 2013 ^[10] | Exp Ther Med | RCT | 47 | 51 | 1,2,3 year survival rate; Recurrence rate |
| Wang ZM 2013 ^[11] | Chin J Gastrointest Surg | NRCCT | 20 | 22 | PFS; 1 year survival rate |

Note: Chemo: chemotherapy; Chemo-CIK: chemotherapy and CIK therapy

表 2 各研究的疗效情况

Tab. 2 Therapeutic effect of included studies

| Study | Operation | CR + PR(%) | | | Survival rate(%) | | | |
|---------------------------|-----------|----------------|--------|-------|--------------------|-----------|---|-------|
| | | Chemo + CIK | Chemo | P | Chemo + CIK | Chemo | P | |
| Zhang 2009 ^[7] | No | n = 21 | n = 21 | <0.05 | n = 21 | n = 21 | | |
| | | 61.9 | 28.6 | | 1a: 95.2 | 90.5 | | >0.05 |
| | | | | | 2a: 85.7 | 81.0 | | >0.05 |
| Jiang 2010 ^[8] | No | n = 75 | n = 81 | | n = 75 | n = 81 | | |
| | | Not evaluation | | | 3a: 81.0 | 71.4 | | >0.05 |
| | | | | | 1a: 90.0 | 76.0 | | <0.05 |
| | | | | | 2a: 73.5 | 52.6 | | <0.05 |
| Jiang 2006 ^[9] | No | n = 32 | n = 25 | <0.05 | n = 32 | n = 25 | | |
| | | 21.9 | 16.0 | | 3a: 57.0 | 36.0 | | <0.05 |
| | | | | | 5a: 40.4 | 23.9 | | <0.05 |
| | | | | | PFS 49 months | 27 months | | <0.05 |
| Liu 2013 ^[10] | Yes | n = 47 | n = 51 | | n = 47 | n = 51 | | |
| | | Not evaluation | | | 1a: 98.0 | 93.6 | | <0.05 |
| | | | | | 2a: 92.2 | 78.7 | | <0.05 |
| Wang 2013 ^[11] | No | n = 20 | n = 22 | <0.05 | n = 20 | n = 22 | | |
| | | 35 | 22.7 | | 3a: 72.5 | 59.6 | | <0.05 |
| | | | | | PFS 29 month | 21 month | | <0.05 |
| | | | | | 1a: 35.0 | 10.0 | | <0.05 |

2.3 CIK 细胞联合化疗对近期疗效的影响

3 篇文章报道了近期总缓解率(overall response), 采用固定效应模型分析, 结果(图 2)显示,

CIK 联合化疗组总缓解率明显优于单纯化疗组。相对危险度为 $RR = 2.14, 95\% CI: 1.20 \sim 3.79, P = 0.01, I^2 = 0\%$ 。

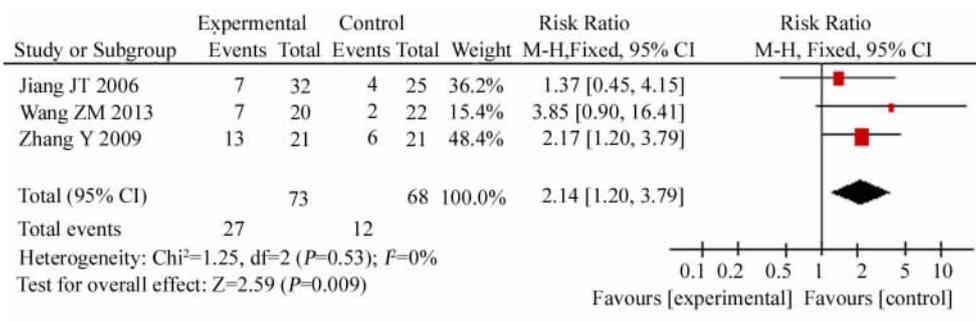


图 2 CIK 细胞治疗组与对照组近期总缓解率的比较

Fig. 2 Comparison of overall response between CIK cells immunotherapy group and control group

2.4 CIK 细胞联合化疗对远期疗效的影响

2.4.1 1 年总生存率 5 篇文章报道了 1 年总生存率(overall survival rate), 采用固定效应模型分析, 结果(图 3)显示, CIK 联合化疗组的 1 年生存率明显优于单纯化疗组。相对危险度为 $RR = 1.13,$

$95\% CI: 1.03 \sim 1.24, P = 0.09, I^2 = 50\%$ 。

2.4.2 2 年总生存率 4 篇文章报道了 2 年总生存率, 采用固定效应模型分析, 结果(图 4)显示, CIK 联合化疗组 2 年生存率明显优于单纯化疗组。相对危险度 $RR = 1.27, 95\% CI: 1.11 \sim 1.44, P = 0.46, I^2 = 0\%$ 。

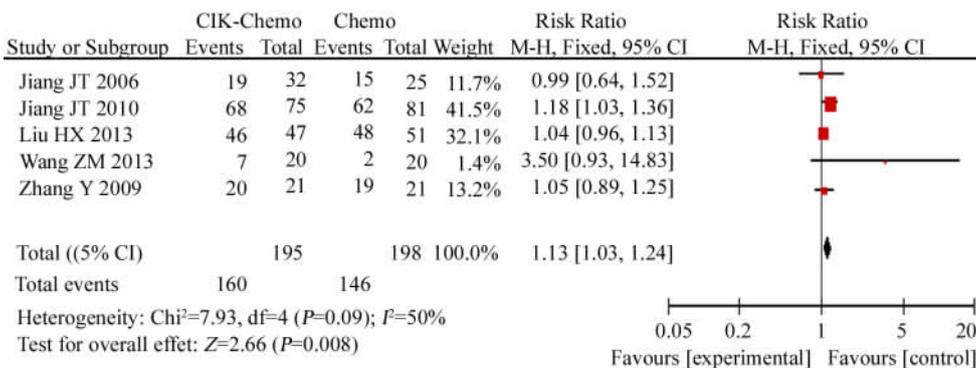


图 3 CIK 细胞治疗组与对照组 1 年生存率的比较

Fig. 3 Comparison of 1-year OS between CIK cells immunotherapy group and control group

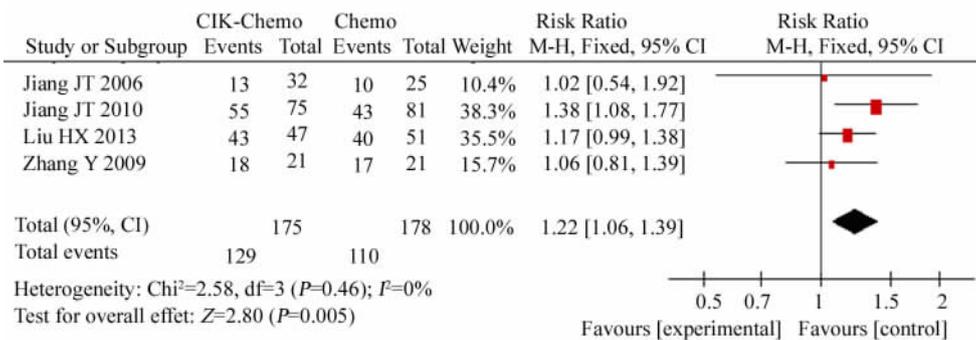


图 4 CIK 细胞治疗组与对照组 2 年生存率的比较

Fig. 4 Comparison of 2-year OS between CIK cells immunotherapy group and control group

2.4.3 3 年总生存率 4 篇文章报道了 3 年总生存率,采用固定效应模型分析,结果(图 5)显示,CIK 联合化疗组 3 年生存率明显优于单纯化疗组。相对危险度为 $RR = 1.34, 95\% CI: 1.10 \sim 1.63, P = 0.5, I^2 = 0\%$ 。

2.4.4 CIK 联合化疗对疾病进展的影响 2 篇文章总结了 PFS,采用固定效应模型分析,结果(图 6)

显示:CIK 细胞联合化疗组 PFS 明显优于单纯化疗组。相对危险度为 $RR = 2.65, 95\% CI: 2.29 \sim 3.01, P < 0.001, I^2 = 98\%$ 。

2.5 发表偏倚分析

使用 Revman 5.2 软件分析绘制漏斗图(图 7),其中 2 年生存率漏斗图显示图形基本对称,提示文献具有较好的一致性。

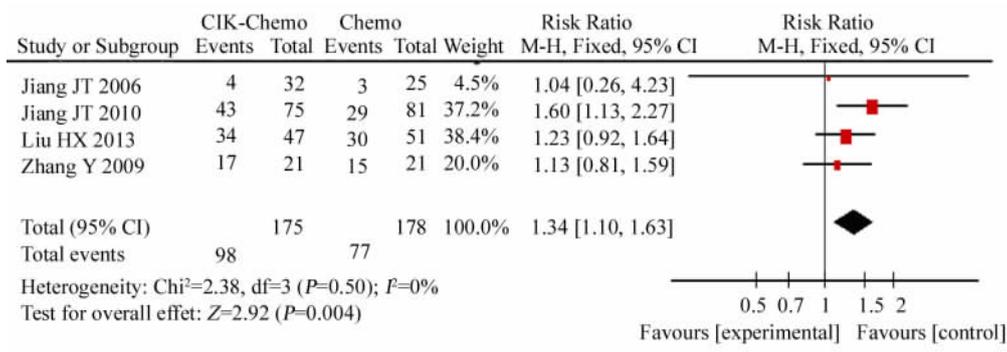


图 5 CIK 细胞治疗组与对照组 3 年生存率情况的比较

Fig. 5 Comparison of 3-year OS between CIK cells immunotherapy group and control group

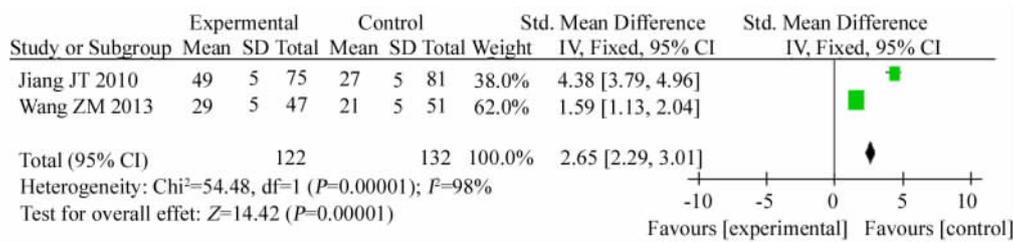


图 6 CIK 细胞治疗组与对照组 PFS 的比较

Fig. 6 Comparison of PFS between CIK cells immunotherapy group and control group

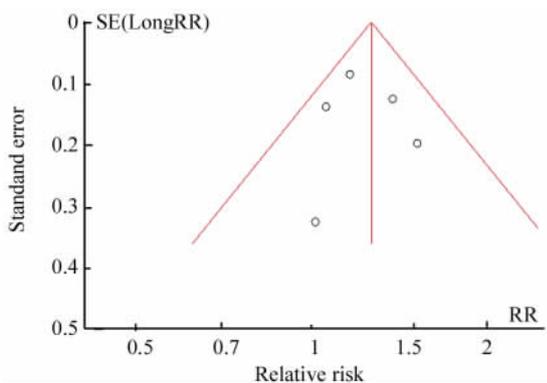


图 7 CIK 细胞联合化疗治疗胃癌患者 2 年生存率的漏斗图

Fig. 7 Funnel plot for 2 year OS rate of gastric cancer patients with CIK cells + Chemotherapy

3 讨论

胃癌发病隐匿,胃癌患者就诊时往往已经发展到进展期,目前的手术和单纯放化疗等治疗手段对疾病的近期及远期疗效仍较为有限。分子免疫学的发展带动了临床肿瘤免疫治疗的进一步进展,其中 CIK 细胞通过外周血单个核细胞在体外经过细胞因子如 $\text{IFN-}\gamma$ 及 IL-2 共同诱导,增强对抗肿瘤的 T 淋巴细胞活性以及使 NK 细胞发挥非 MHC 限制性杀伤肿瘤细胞的特性^[12]。CIK 细胞治疗具有增殖速度快、杀瘤活性高、杀瘤谱广以及对正常骨髓造血前体细胞毒性小等优点,通过对肿瘤细胞的直接杀伤作用、活化后产生的大量炎性细胞因子的抑瘤杀瘤作用、诱导肿瘤细胞凋亡、促进 T 细胞增殖活化以及联合化疗药物发挥强有力的抗肿瘤作用^[13]。

本研究纳入5篇RCT文献, 累计病例306名患者, 进行单纯化疗组患者共计146人, 化疗联合CIK治疗组患者共计160人。Meta分析结果显示: 与单纯化疗相比, CIK细胞联合化疗提高了患者生存率。

随着肿瘤免疫治疗的广泛应用, 不同类型免疫治疗深入研究并运用于临床, 符合纳入条件的研究文献也逐渐增多。此次纳入的文献中, 国内的RCT研究虽然在统计学上利用RCT的方法所发表的论文, 但缺少RCT研究所必须的阐述。因此, 对RCT研究以及文章书写时, RCT研究的随机、对照及盲法等事项必须清楚明了, 这样才可以使文献具有较高的可信度。

CIK治疗目前在中国初具规模, 但是缺乏足够的临床询证医学证据。如果没有前瞻性随机对照临床试验情况下, Meta分析是一种可为临床借鉴的有效方式之一。为了减少偏倚, 本研究在设计、资料收集和统计分析过程中剔除了重复文献以及未公开发表的学位论文。本次研究使用国际Cochrane协作网系统评价的Revman 5.2软件, 它是循证医学作为系统评价和分析中为最常用的软件, 为本文提供了科学可信的分析工具。

CIK细胞治疗在肝癌^[14]、急性白血病^[15]、肺癌^[16]、结肠癌^[17]以及乳腺癌^[18]方面为杀伤残留的肿瘤细胞、改善晚期肿瘤患者的生存质量提供了新的治疗途径; CIK细胞治疗有望成为提高肿瘤患者生存率的重要手段。由于均为中文文献, 仅能代表亚洲地区, 因此不能简单地将此结论推广到其他地域。如果有更多、更好、更大样本以及多中心的RCT文献, 则可得到更可靠的结论指导临床。

[参 考 文 献]

- [1] 郭一, 方静, 盛海辉, 等. 胃癌易感性的研究进展 [J]. 中国临床医师杂志: 电子版, 2010, 4(12): 2493-2497.
- [2] DE Sol A, Trastulli S, Grassi V, et al. Requirement for a standardised definition of advanced gastric cancer [J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(1): 164-170.
- [3] Orii T, Karasawa Y, Kitahara H, et al. Long-term survival after sequential chemotherapy and surgery for advanced gastric cancer [J]. *Int J Surg Case Rep*, 2013, 4(11): 976-980.
- [4] 邢宏, 韩方正, 汪莉萍. 细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK) 的基础与临床研究新进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2011, 27(1): 88-91.
- [5] 钱其军, 吴孟超. 肿瘤精准细胞治疗: 梦想照进现实 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2015, 22(2): 151-158.
- [6] Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials [J]. *BMJ*, 2001, 323(7303): 42-46.
- [7] 张燕, 刘继斌, 杨磊. 化疗联合 CIK 细胞治疗中晚期胃癌的临床疗效评价 [J]. 肿瘤基础与临床, 2009, 22(4): 346-348.
- [8] 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.
- [9] Jiang J, Xu N, Wu C, et al. Treatment of advanced gastric cancer by chemotherapy combined with autologous cytokine-induced killer cells [J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(3B): 2237-2242.
- [10] Liu H, Song J, Yang Z, et al. Effects of cytokine-induced killer cell treatment combined with FOLFOX4 on the recurrence and survival rates for gastric cancer following surgery [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(4): 953-956.
- [11] 王志明, 庄荣源, 陈勇, 等. 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 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2013, 16(1): 28-31.
- [12] 李娟, 张国俊. CIK 细胞过继免疫治疗的现状及研究新进展 [J]. 中国实用医刊, 2012, 39(10): 92-94.
- [13] 刘苗, 吴小艳, 金润铭. 细胞因子诱导的杀伤细胞生物活性及杀瘤机制 [J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(15): 1163-1166.
- [14] Yu X, Zhao H, Liu L, et al. A randomized phase II study of autologous cytokine-induced killer cells in treatment of hepatocellular carcinoma. [J]. *J Clin Immunol*, 2014, 34(2): 194-203.
- [15] Wang H, Cao F, Li J, et al. Homing of cytokine-induced killer cells during the treatment of acute promyelocytic leukemia [J]. *Int J Hematol*, 2014, 100(2): 165-170.
- [16] Li R, Wang C, Liu L, et al. Autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy in lung cancer: A phase II clinical study [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(11): 2125-2133.
- [17] Schlimper C, Hombach AA, Abken H, et al. Improved activation toward primary colorectal cancer cells by antigen-specific targeting autologous cytokine-induced killer cells [J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 238924.
- [18] Pan K, Guan XX, Li YQ, et al. Clinical activity of adjuvant cytokine-induced killer cell immunotherapy in patients with post-mastectomy triple-negative breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(11): 3003-3011.

[收稿日期] 2015-02-20

[修回日期] 2015-05-28

[本文编辑] 阮芳铭