

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.06.015

· 临床研究 ·

DC 疫苗联合 CIK 细胞治疗 39 例中晚期宫颈癌的临床疗效观察及预后分析

江龙委¹, 黄伟谦^{1▲}, 姚露¹, 张燕¹, 艾月琴¹, 郑劼¹, 高艳荣¹, 张闯¹, 赵华¹, 胡建华¹, 贾绍昌^{1△}, 肖梅²(1. 解放军 81 医院 肿瘤生物治疗科, 江苏 南京 210002; 2. 解放军 81 医院 妇产科, 江苏 南京 210002)

[摘要] **目的:** 评价自体树突状细胞(dendritic cell, DC)疫苗联合细胞因子诱导的杀伤(cytokine-induced killer, CIK)细胞治疗中晚期宫颈癌患者的临床疗效和安全性,并分析预后因素。**方法:** 回顾性分析 2011 年 8 月至 2014 年 12 月解放军 81 医院进行细胞免疫治疗的 39 例 II b ~ IV 期宫颈癌患者。观察 DC-CIK 细胞治疗前后患者临床疗效和安全性,比较治疗前后患者的肿瘤标志物及淋巴细胞亚群。单因素及多因素分析预后因素。**结果:** 39 例中晚期宫颈癌患者经 DC-CIK 细胞免疫治疗后,客观缓解率为 20.5%,疾病控制率为 66.7%;1 年生存率为 61%,2 年生存率为 46%,3 年生存率为 46%。经细胞治疗后外周血淋巴细胞亚群无显著改变,外周血肿瘤标记物 CA125 水平显著降低(51.79 vs 36.52, $P < 0.01$),SCCA 水平无显著变化。单因素分析显示,是否有远端转移、是否有淋巴结转移是影响细胞治疗疗效和患者预后的影响因素。多因素分析提示年龄、是否有淋巴结转移、治疗前 CA125 水平正常与否是独立预后因素。**结论:** DC-CIK 细胞免疫治疗可产生临床获益,并可能改善中晚期宫颈癌患者远期生存率,无明显不良反应,安全可行。

[关键词] 树突状细胞;细胞因子诱导的杀伤细胞;宫颈癌;细胞免疫治疗

[中图分类号] R735.7; R730.51

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)06-0765-08

Clinical efficacy and prognostic analysis of the combination therapy with dendritic cells and cytokine-induced killer cells in the treatment of 39 patients with moderate and advanced cervical cancer

Jiang Longwei¹, Huang Weiqian^{1▲}, Yao Lu¹, Zhang Yan¹, Ai Yueqin¹, Zheng Jie¹, Gao Yanrong¹, Zhang Chuang¹, Zhao Hua¹, Hu Jianhua¹, Jia Shaochang^{1△}, Xiao Mei²(1. Department of Tumor Biotherapy, No. 81 Hospital of PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, No. 81 Hospital of PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the safety and clinical efficacy of the dendritic cells (DCs) and cytokine-induced killer (CIK) cells combination therapy in the treatment of moderate and advanced cervical cancer and analyze the prognostic factors. **Methods:** Thirty-nine patients with stage II b ~ IV cervical cancer who received DC-CIK cells treatment in the No. 81 hospital of PLA from Aug. 2011 to Dec. 2014 were enrolled into this retrospective analysis. Clinical response and changes of lymphocyte subsets and serum levels of tumor makers following the treatment were evaluated. Single and multiple-variable analyses were performed to identify the prognostic factors. **Results:** For the 39 patients received our DC-CIK cells immunotherapy, the overall response rate and the disease control rate were 20.5% and 66.7% respectively. Their 1-year overall survival rate was 61%, and both 2-year and 3-year survival rates were 46%. While there were no significant changes in lymphocyte subsets and SCCA levels in patients received the DC-CIK cells treatment, their CA125 levels were significantly decreased after the therapy (51.79 vs 36.52, $P < 0.01$). A single-factor analysis found that lymph

[基金项目] 南京市科技发展计划项目资助(No. 201303040)。Project supported by the Science and Technology Development Project of Nanjing City(No. 201303040)

[作者简介] 江龙委(1987-),男,安徽省安庆市人,硕士,主要从事肿瘤免疫学和肿瘤生物治疗的临床与基础研究,E-mail:jianglw2005@163.com;黄伟谦(1983-),男,河南省许昌市人,硕士,主要从事细胞免疫治疗的临床研究,E-mail:stevenson-78@163.com。▲为共同第一作者

[通信作者] 肖梅(Xiao Mei, corresponding author), E-mail: xiaomei2121@sohu.com;贾绍昌(Jia Shaochang, co-corresponding author), E-mail: jiashaochang@sina.com。△为共同通信作者

node as well as distant metastasis can significantly affect the survival time of these patients. The multivariate Cox model indicated that age, lymph node metastasis, and the CA125 level before treatment were significantly associated with the risk of cancer-related death in the patients. **Conclusion:** Autologous DC-CIK cells immunotherapy is a safe and feasible treatment for patients with moderate and advanced cervical cancer and it may improve the long-term survival of these patients.

[**Key words**] dendritic cells(DCs); cytokine-induced killer (CIK) cells; cervical cancer; cellular immunotherapy
[Chin J Cancer Biother, 2015, 22(6): 765-772]

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤之一。2015 年《临床医师癌症杂志》发表的《2012 全球癌症统计》显示,2012 年在世界范围内,宫颈癌居女性癌症新发病例的第 4 位(527 600 例)及病死病例的第 4 位(265 700 例)。在发达国家,随着早期筛查的完善及治疗手段的进步,宫颈癌的发病率跌出前十,病死率也降低至第 9 位;而在发展中国家,女性中宫颈癌的发病率为第 2 位(444 500 例),病死率居第 3 位(230 200)^[1]。早期宫颈癌的治疗以手术加放疗为主,中晚期宫颈癌则以放化疗结合的方式进行治疗^[2]。由于传统治疗方法的局限性,晚期宫颈癌的治疗效果欠佳。近年来,随着免疫治疗领域的飞速发展,宫颈癌的细胞免疫治疗越来越受到人们关注。细胞免疫治疗包括树突状细胞(dendritic cell, DC)疫苗、细胞因子诱导的杀伤(cytokine-induced killer, CIK)细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞及肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)等^[3]。DC 及 CIK 细胞是目前国内应用最多的两种免疫细胞。DC 是目前发现的功能最强的抗原提呈细胞,是特异性免疫的启动者^[4,5]。CIK 细胞是体外诱导培养的一群异质性细胞,具有广谱抗肿瘤作用^[6,7]。之前,本研究组已经报导 DC-CIK 细胞联合治疗局部晚期和晚期胰腺癌患者,可产生一定的临床获益^[8]。本研究的目的是观察 DC-CIK 细胞联合治疗晚期宫颈癌患者的安全性及临床疗效。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2011 年 7 月至 2014 年 12 月在解放军 81 医院肿瘤生物治疗科进行自体 DC 联合 CIK 细胞免疫治疗的 39 例 II b ~ IV 期宫颈癌患者,年龄 30 ~ 75 岁,中位年龄 64 岁。入选标准:按国际妇产科协会(Federation Internationale Of Gynecologie And Obstetrique, FIGO)分期标准为 II b ~ IV 期宫颈癌患者;Karnofsky 功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS) ≥ 60 分;年龄 18 ~ 80 岁;预期生存期 ≥ 3 个月;其他治疗结束至首次细胞治疗开始间隔 4

周以上。排除标准:年龄小于 18 岁;怀孕或哺乳期妇女;器官功能衰竭者;脏器移植者;严重自身免疫性疾病患者;不可控制的感染性疾病;对本治疗中所用的生物试剂过敏者;无法抽取血液的肿瘤患者;精神疾病者。本临床试验程序经医院伦理委员会审查批准,全部入组患者均签署自体免疫细胞治疗知情同意书。39 例患者的临床病理资料见表 1。

1.2 主要试剂与仪器

淋巴细胞分离液购自天津灏洋生物制品科技有限公司,注射用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-CSF)(150 μg /支,批准文号 S19980020)购自华北制药金坦生物技术股份有限公司,IL-4 及 TNF- α 购自 Peprotech 公司。X-VIVO 培养液购自美国 LONZA 公司,抗人 CD3 单克隆抗体及 GT-T551 培养液均购自北京宝日生物技术有限公司。流式细胞仪(Beckman Coulter XL)及流式细胞术所用抗体均购自 Beckman 公司,COM. TEC 血细胞分离机购自德国 Fresenius 公司。

1.3 DC 及 CIK 细胞的制备及表型测定

根据血常规及其他检查结果确认患者能耐受单个核细胞采集后,使用 COM. TEC 血细胞分离机进行单个核细胞采集。采集终产物经 Ficoll 密度梯度离心分离单个核细胞,计数后铺入培养瓶,添加 X-VIVO 培养液至细胞密度为 $2 \times 10^6/\text{ml}$,摇匀后平放于 37°C 、5% CO_2 细胞培养箱培养 1 ~ 2 h 后取出,吸取悬浮细胞用于 CIK 细胞培养,贴壁细胞则用于 DC 的培养。

DC 的培养:在培养瓶中加入含 rhGM-CSF(500 U/ml)及 rhIL-4(10 ng/ml)的 X-VIVO 培养液,置于 37°C 、5% CO_2 细胞培养箱中培养。第 3、5 天半量换液 1 次,第 6 天加入负荷抗原,第 7 天加入 TNF- α (500 U/ml),第 8 天收获肿瘤抗原致敏的 DC 疫苗,计数,取部分进行表型检测,剩余细胞制成悬液用于回输。宫颈鳞癌患者所使用的抗原为 SiHa 细胞株裂解物,宫颈腺癌患者所使用的抗原为 HeLa 细胞株裂解物。

表 1 39 例宫颈癌患者的临床病理资料及临床疗效
 Tab. 1 Clinical characteristics and clinical responses of 39 cervical cancer patients

No.	Age	Pathology type	Differentiation	Stage	Site of Metastasis	Previous therapy	treatment cycles	Clinical response	OS
1	46	squamous	high	II b	none	c + r	1	PR	38
2	39	squamous	middle	II b	none	s + c + r	1	SD	38
3	58	squamous	low	IV	peritoneum	s + c + r	1	PD	11
4	37	squamous	middle	III	none	s + r	2	PD	9
5	57	squamous	middle	II b	none	s + r	1	PR	36
6	52	squamous	low	II b	none	s + c + r	1	PD	7
7	36	squamous	low	IV	multiple	s + c + r	1	SD	35
8	72	squamous	middle	IV	bone	s + c + r	1	PD	8
9	69	squamous	middle	IV	multiple	s + c + r	1	PD	6
10	72	squamous	middle	IV	bone	s + c + r	1	SD	33
11	36	squamous	low	IV	multiple	s + c + r	1	PD	13
12	45	squamous	middle	II b	none	s + r	1	PR	32
13	46	squamous	high	IV	bone	c + r	1	PD	6
14	49	squamous	middle	III	none	s + c + r	1	PR	29
15	43	squamous	low	II b	none	c + r	1	PD	15
16	60	squamous	low	IV	multiple	s + c + r	1	SD	12
17	36	adenocarcinoma	middle	II b	none	s + c + r	1	PR	27
18	57	adenocarcinoma	middle	IV	peritoneum	c + r	1	PD	7
19	46	squamous	middle	II b	none	s + c + r	1	SD	16
20	39	adenocarcinoma	high	III	none	s + c + r	1	PD	8
21	63	squamous	middle	IV	multiple	c + r	1	PR	18
22	62	squamous	middle	IV	multiple	c + r	1	PD	5
23	45	squamous	middle	III	none	s + c + r	1	PR	17
24	56	squamous	middle	III	none	s + c + r	1	PR	16
25	49	squamous	middle	II b	none	s + c + r	1	SD	15
26	61	squamous	low	III	none	s + c	1	SD	13
27	51	squamous	high	III	none	c + r	1	SD	13
28	47	squamous	middle	III	none	c + r	1	SD	12
29	55	squamous	middle	IV	multiple	s + c + r	2	PD	7
30	46	squamous	middle	III	none	s + c + r	1	SD	10
31	46	squamous	middle	III	none	s + c + r	1	SD	9
32	33	adenocarcinoma	middle	III	none	s + c + r	2	SD	8
33	63	squamous	middle	II b	none	s + c	1	SD	8
34	49	squamous	middle	II b	none	s + c + r	2	SD	7
35	41	squamous	middle	IV	multiple	s + c + r	1	PD	6
36	57	squamous	high	IV	multiple	s + c + r	2	SD	5
37	61	adenocarcinoma	low	IV	multiple	s + c	1	SD	5
38	34	adenocarcinoma	middle	III	none	s + c + r	1	SD	5
39	62	squamous	middle	II b	none	s	1	SD	4

s: Surgery; c: Chemotherapy; r: Radiotherapy

CIK 的培养:在悬浮细胞中加入 GT-T551 培养液至细胞终浓度为 $1 \times 10^6/\text{ml}$,并加入 rhIFN- γ 至终浓度为 1 000 U/ml;孵育 24 h 后加入终浓度为 500 U/ml 的 rhIL-2 和 50 ng/ml 的 CD3 单抗继续培养,每隔 2 d 补液 1 次,定期观察适时分瓶培养,保持细胞密度在 $(1 \sim 2) \times 10^6/\text{ml}$ 。根据细胞扩增数量、状态及成熟度于第 9 ~ 21 天检测表型后分 3 次收集细胞用于回输。39 例患者回输的细胞的表型的均值见表 2。

表 2 39 例患者回输的 DC 及 CIK 细胞的表型
Tab. 2 The phenotypes of DC and CIK cell re-injected to 39 patients cervical cancer

DC	Ratio (%)	CIK cell	Ratio (%)
HLA-DR ⁺	91.31 ± 6.11	CD3 ⁺	90.68 ± 10.74
CD11c ⁺	90.07 ± 3.06	CD3 ⁺ CD4 ⁺	15.73 ± 5.31
CD80 ⁺	92.08 ± 6.17	CD3 ⁺ CD8 ⁺	63.42 ± 7.33
CD83 ⁺	88.02 ± 6.48	CD3-CD56 ⁺	6.71 ± 1.23
CD86 ⁺	91.93 ± 4.40	CD3 ⁺ CD56 ⁺	17.61 ± 3.45
CD54 ⁺	89.35 ± 6.48		

1.4 细胞免疫治疗方案

DC 治疗方案:在单个核细胞采集结束后第 7、14、21、28 天回输给患者,回输方式为皮下注射(双侧锁骨下区、双侧腋窝及双侧腹股沟淋巴结引流区)。每次回输细胞数不少于 1×10^7 。

CIK 细胞治疗方案:视 CIK 细胞生长情况,在 CIK 细胞成熟后分 3 次回输,回输方式为静脉回输。每次回输细胞数不少于 1×10^9 。以 4 次 DC 及 3 次 CIK 细胞治疗为 1 治疗周期。在治疗前 1 周及末次 DC 治疗后 4 周进行免疫学评估及临床评估。

1.5 淋巴细胞亚群检测

在治疗前及治疗后 1 周内分别抽取外周血,分 3 组加入流式抗体,第一组 CD3-ECD、CD4-PC5、CD8-FITC 抗体;第二组 CD3-ECD、CD19-FITC、CD56-PE 抗体;第三组 CD4-PC5、CD25-PE 抗体;孵育 20 min 后加入红细胞裂解液继续孵育 10 min 后离心 5 min(离心机半径 13.5 cm,转速 3000 r/min),离心后 PBS 洗涤 2 次,制成细胞悬液后上机检测,检测结果用 CXP(v2.1)软件分析。不同淋巴细胞亚群的标记如下:总 T 细胞(CD3⁺)、辅助性 T 细胞 Th(CD3⁺ CD4⁺)、杀伤性 T 细胞 Tc(CD3⁺ CD8⁺)、自然杀伤细胞 NK(CD3⁻ CD56⁺)、调节性 T

细胞 Treg(CD4⁺ CD25⁺)。

1.6 随访及疗效评价

对每位患者进行随访,最长随访时间为 38 个月。在患者接受完最后一次细胞治疗后 1 个月进行免疫反应及临床疗效评估,在治疗后 3 个月再次评估,之后每 3 ~ 6 个月复查评估。评估指标为血清肿瘤标志物糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)及鳞状上皮细胞癌相关抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCA),外周血淋巴细胞亚群及影像学检查。近期疗效评估按实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、病情稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD),患者至少 4 周以后进行疗效确认。以 CR + PR 计算客观缓解率(objective response rate, ORR);以 CR + PR + SD 计算疾病控制率(disease control rate, DCR)。总生存时间(overall survival, OS)是从细胞治疗到死亡或随访截止日期的时间。细胞治疗过程中的不良反应根据美国国立癌症研究所《常见不良反应标准》(NCI-CTCAE v4.0)进行判定。

1.7 统计学方法

数据采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,同一样本治疗前后比较采用配对 *t* 检验。采用 Kaplan-Meier 法进行单因素生存分析;Cox 模型进行多因素生存分析。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

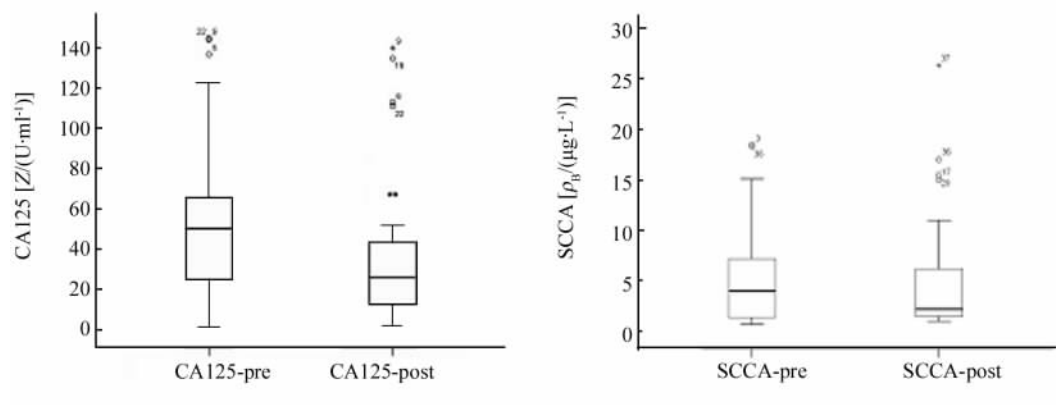
39 例患者中无 1 例达 CR,8 例 PR,18 例 SD,13 例 PD;客观缓解率 ORR 为 20.5%,疾病控制率(DCR)为 66.7%(表 1)。

2.2 DC-CIK 细胞治疗前后患者外周血肿瘤标志物变化

经细胞治疗后,39 例患者的外周血肿瘤标志物 CA125 平均值为 51.79,显著低于细胞治疗前的 36.52($P < 0.01$);而 SCCA 治疗前平均值为 5.41,与治疗后的 4.94 相比无显著差异($P = 0.41$)。

2.3 DC-CIK 细胞治疗前后患者淋巴细胞亚群变化

39 例宫颈癌患者在细胞治疗前后进行了淋巴细胞亚群的检测,经统计,治疗前后总 T 细胞、辅助性 T 细胞、细胞毒性 T 细胞、NK 细胞及调节性 T 细胞都无显著性差异(表 3)。

图 1 DC-CIK 细胞治疗前后患者外周血肿瘤标志物变化($\bar{x} \pm s, \%$)Fig. 1 Changes in serum levels of tumor marker of patients with cervical cancer before and after DC-CIK cells treatment ($\bar{x} \pm s, \%$)表 3 DC-CIK 细胞治疗前后患者外周血淋巴细胞亚群的变化($\bar{x} \pm s, \%$)Tab. 3 Changes of lymphocyte subsets in peripheral blood of patients before and after DC-CIK cells treatment($\bar{x} \pm s, \%$)

Lymphocyte subset	Pre-treatment	Post-treatment	<i>P</i>
CD3 ⁺	58.20 ± 10.91	60.53 ± 9.85	0.158
CD4 ⁺	27.92 ± 10.78	25.33 ± 3.33	0.338
CD8 ⁺	27.26 ± 8.51	31.55 ± 8.94	0.160
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.15 ± 0.70	0.87 ± 0.31	0.207
CD3 ⁻ CD56 ⁺	19.54 ± 10.23	16.31 ± 5.48	0.148
CD4 ⁺ CD25 ⁺	3.25 ± 1.83	3.07 ± 0.77	0.683

2.4 总生存期

39 例患者随访时间为 4 ~ 38 个月, 中位随访时间为 11 个月。截止 2014 年 12 月随访中止, 共有 15 例患者死亡(II b 期 3 例, III 期 2 例, IV 期 10 例)。39 位患者中位生存时间为 19.47 个月, 1 年生存率为 61%, 2 年生存率为 46%, 3 年生存率为 46% (图 2)。

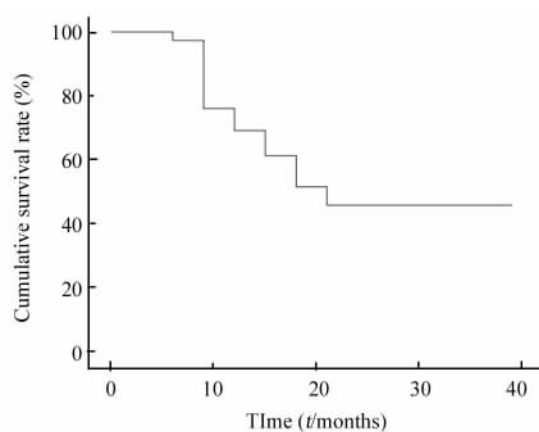
2.5 影响患者预后的治疗相关因素分析

对 39 例宫颈癌患者的总生存期进行单因素分析结果显示, 是否有远端转移、是否有淋巴结转移是影响细胞治疗疗效和患者预后的影响因素。多因素 COX 回归分析, 提示年龄、是否有淋巴结转移、治疗前 CA125 水平正常与否是独立预后因素(表 4)。

2.6 安全性分析

所有接受治疗患者中, 有 5 例在细胞回输后出

现畏寒和发热, 对症处理后恢复正常。所有不良反应均未达 3/4 级。

图 2 DC-CIK 细胞治疗宫颈癌患者的生存曲线
Fig. 2 Overall survival curve of patients with cervical cancer after DC-CIK cells treatment

3 讨论

在发展中国家, 宫颈癌的发病率在女性中仅次于乳腺癌, 位居第二位^[1]。宫颈癌的治疗方法需根据临床分期进行选择, 早期宫颈癌以手术治疗及放疗为主, II b 期以上的中晚期宫颈癌以放疗辅以化疗的方式为主^[9]。早期宫颈癌往往能达到临床治愈的效果, 而对于中晚期宫颈癌而言, 传统的治疗方法治疗效果欠佳。近年来, 细胞免疫治疗成为宫颈癌治疗的有效补充手段。DC 是目前发现的功能最强的抗原提呈细胞, 能有效将肿瘤抗原提呈给 T 细胞, 启动特异性免疫^[4]。CIK 细胞是外周血单个核

细胞在体外经多种细胞因子培养获得的一群异质性细胞,主要效应细胞为 NK 样 T 细胞,具有非 MHC 限制性,广谱抗瘤等优点^[10-11]。

本研究主要目的是为了观察 DC-CIK 细胞治疗中晚期宫颈癌的安全性和有效性,结果显示,DC-CIK 细胞治疗中晚期宫颈癌不良反应仅为畏寒和发热,皆未达到 3-4 级,证明这种治疗方法是安全的。此结果与 DC-CIK 细胞在其他实体瘤中的不良反应相似^[12-16]。本研究以客观缓解率及疾病控制率为临床疗效的观察对象,结果显示,ORR 为 20.5%,DCR 为 66.7%。这证明 DC-CIK 细胞治疗中晚期宫

颈癌能使患者受到一定的临床获益。Andreas 等^[17]对 DC 疫苗治疗前列腺癌和肾癌的临床试验进行了 Meta 分析,结果显示 181 例前列腺癌的 ORR 为 7.7%,DCR 为 54%;166 例肾癌的 ORR 为 12.7%,DCR 为 48%。这些研究的临床疗效与本研究的结果类似。除此之外,在其他病种中也能得到相似的结论^[18-20]。此外,随访结果显示,39 例宫颈癌患者的 2 年生存率及 3 年生存率都为 46%,说明除近期临床获益外,DC-CIK 细胞治疗能获得长期的远端效应。

表 4 单因素及多因素分析宫颈癌患者预后的相关因素

Tab. 4 Univariate and multivariate analysis of variables associated with OS in patients with cervical cancer

Variable	No.	Mean survival (t/month)	P (univariate)	P (multivariate)	HR	95% CI
Age(t/a)						
≤60	30	24.94	0.318	0.044	0.078	0.007 to 0.935
>60	9	17.54				
Metastasis						
Negative	24	29.93	0.001	0.282	0.402	0.076 to 2.114
Positive	15	13.88				
Pathology						
squamous	33	23.85	0.641	0.716	1.436	0.205 to 10.060
adenocarcinoma	6	17.25				
Treatment cycles						
1	29	22.62	0.612	0.196	0.380	0.100 to 5.597
>1	10	25.79				
Lymph node metastasis						
Negative	21	28.29	0.016	0.028	0.120	0.018 to 0.797
Positive	18	17.08				
Differentiation						
Well/moderate	31	25.70	0.228	0.732	1.329	0.262 to 6.753
Poor	8	16.86				
CA125 pre-treatment						
Normal	14	25.02	0.561	0.046	0.172	0.031 to 0.969
Abnormal	25	21.38				
SCCA pre-treatment						
Normal	18	24.97	0.480	0.383	2.144	0.594 to 11.835
Abnormal	21	20.25				

血清中肿瘤标志物也是肿瘤治疗疗效的一个常用指标。本研究中,DC-CIK细胞治疗后CA125的水平有显著性下降,而SCCA的水平并无显著变化。SCCA是宫颈鳞癌的特异性标志,相较于CA125更具有特异性^[21]。可能是因为本研究的样本量过小且含5例腺癌患者,所以SCCA虽有所降低但无显著性差异。

除临床反应外,免疫反应也是本研究的观察指标之一。结果显示,治疗前后宫颈癌患者淋巴细胞亚群变化无显著差异。可能的原因是本研究纳入的是中晚期的肿瘤患者。研究^[22-23]显示,晚期的肿瘤患者机体免疫功能受到破坏,呈现严重的免疫抑制状态。所以,短期的细胞治疗可能难以逆转这种状态,导致淋巴细胞亚群无显著变化。本研究结果与王丹红^[24]等报道的DC-CIK细胞治疗中晚期食道癌患者的淋巴细胞亚群也无明显变化相一致。

本研究中,对39例宫颈癌患者的总生存期进行单因素分析结果显示,是否有远端转移、是否有淋巴结转移是影响细胞治疗疗效和患者预后的影响因素。多因素COX回归分析,提示年龄、是否有淋巴结转移、治疗前CA125水平正常与否是独立预后因素。远端转移会造成机体其他部位的损伤,如转移到关键部位即可威胁患者生命,对患者的总生存期有较大影响。对于淋巴结转移,有研究显示,淋巴结转移阴性的宫颈癌患者肿瘤复发率为20%,而阳性的患者为50%^[25]。这证明淋巴结转移也是患者的预后因素之一,多因素分析的结果也证明了这一结论。年龄的大小会影响患者的各个方面,因此,多因素分析证明年龄也是预后因素。本研究中治疗后CA125有明显下降,说明DC-CIK细胞治疗的疗效与CA125水平有一定的关联,因此,CA125是预后因素之一也是可能的,还需要进一步大样本的研究证实。

总而言之,DC-CIK细胞治疗中晚期宫颈癌是安全的,能改善患者的血清肿瘤标记物水平,有一定的临床获益,并可能收到总生存期的获益。

[参考文献]

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Du XL, Tao J, Sheng XG, et al. Intensity-modulated radiation therapy for advanced cervical cancer: a comparison of dosimetric and clinical outcomes with conventional radiotherapy [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(1): 151-157.
- [3] Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer [J]. *Science*, 2015, 348(6230): 62-68.
- [4] Anguille S, Smits EL, Lion E, et al. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): e257-e267.
- [5] Steinman RM. Decisions about dendritic cells: past, present, and future [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 1-22.
- [6] Niam M, Linn YC, Fook Chong S, et al. Clinical scale expansion of cytokine-induced killer cells is feasible from healthy donors and patients with acute and chronic myeloid leukemia at various stages of therapy [J]. *Exp Hematol*, 2011, 39(9): 897-903.
- [7] 陈复兴, 刘军权. 自身细胞因子诱导的杀伤细胞过继性免疫治疗恶性肿瘤的临床观察 [J]. *癌症*, 2002, 21(7): 797-801.
- [8] 蔡凯, 艾月琴, 张闯, 等. DC-CIK细胞治疗局部晚期和晚期胰腺癌患者的临床疗效 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2013, 20(4): 449-455.
- [9] Santin AD, Bellone S, Palmieri M, et al. Human papillomavirus type 16 and 18 E7-pulsed dendritic cell vaccination of stage I B or II A cervical cancer patients: a phase I escalating-dose trial [J]. *J Virol*, 2008, 82(4): 1968-1979.
- [10] Nagaraj S, Ziske C, Schmidt-wolf IG, et al. Human cytokine-induced killer cells have enhanced in vitro cytolytic activity via non-viral interleukin-2 gene transfer [J]. *Genet Vaccines Ther*, 2004, 2(1): 12.
- [11] 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.
- [12] Small, EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(19): 3089-3094.
- [13] De Rosa F, Ridolfi L, Ridolfi R, et al. Vaccination with autologous dendritic cells loaded with autologous tumor lysate or homogenate combined with immunomodulating radiotherapy and/or preleukapheresis IFN- α in patients with metastatic melanoma: a randomised "proof-of-principle" phase II study [J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 209.
- [14] Flörcken A, Kopp J, van Lessen A, et al. Allogeneic partially HLA-matched dendritic cells pulsed with autologous tumor cell lysate as a vaccine in metastatic renal cell cancer: a clinical phase I/II study [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2013, 9(6): 1217-1227.
- [15] Shah AH, Bregy A, Heros DO, et al. Dendritic cell vaccine for recurrent high-grade gliomas in pediatric and adult subjects: clinical trial protocol [J]. *Neurosurgery*, 2013, 73(5): 863-867.
- [16] Qi CJ, Ning YL, Han YS, et al. Autologous dendritic cell vaccine for estrogen receptor (ER)/progesteron receptor (PR) double-negative breast cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(9): 1415-1424.
- [17] Draube A, Klein-González N, Mattheus S, et al. Dendritic cell based tumor vaccination in prostate and renal cell cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(4):

e18801.

[18] Rosenberg S, Yang J, Restifo N. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines [J]. Nat Med, 2004, 10(9): 909-915.

[19] Engell-Noerregaard L, Hansen TH, Andersen MH, et al. Review of clinical studies on dendritic cell-based vaccination of patients with malignant melanoma: assessment of correlation between clinical response and vaccine parameters [J]. Cancer Immunol Immunother, 2009, 58(1): 1-14.

[20] Nagorsen D, Thiel E. Clinical and immunologic responses to active specific cancer vaccines in human colorectal cancer [J]. Clin Cancer Res, 2004, 12(10): 3064-3069.

[21] 张东鑫, 卢洁, 董郁, 等. 鳞状细胞癌相关抗原(SCCA)在宫颈癌检测中的意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(3): 355-356.

[22] Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer [J]. N Engl J Med. 2010, 363(5): 411-422.

[23] Cools N, Petrizzo A, Smits E, et al. Dendritic cells in the pathogenesis and treatment of human diseases: a Janus Bifrons? [J]. Immunotherapy, 2011, 3(10): 1203-1222.

[24] 王丹红, 张斌, 高海燕, 等. DC-CIK 细胞治疗中晚期食道癌的临床疗效 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2014. 21(6): 621-625.

[25] DiSaia PJ, Creasman WT. Cervical cancer[M]// DiSaia PJ, Creasman WT. Clinical gynecologic oncology. St. Louis: Mosby-Year Book Medical Publishers, 1997, 12: 1-106.

[收稿日期] 2015 - 06 - 09 [修回日期] 2015 - 10 - 16

[本文编辑] 黄静怡

• 读者 • 作者 • 编者 •

凡临床试验都应在中国临床试验注册中心注册

中国临床试验注册中心(Chinese Clinical Trial Register, ChiCTR)为卫生部下属的国家临床试验注册中心,是世界卫生组织国际临床试验注册协作网一级注册机构(World Health Organization International Clinical Trial Registration Platform Primary Register, WHO ICTRP Primary Register),由卫生部中国循证医学中心和四川大学华西医院等于 2005 年 7 月 25 日正式成立并运行。

全球临床试验注册制度由世界各国政府共同决定由 WHO 领导建立。临床试验注册具有伦理和科学的双重意义,目的是为了尊重和珍惜所有试验参与者的贡献,他们的贡献用于改善全社会的医疗保健,因此,任何临床试验都与公众利益相关。公开临床试验的信息,并将其置于公众监督之下是试验研究者的义务和道德责任。临床试验注册不仅能确保追溯每个临床试验的结果,公开在研试验或试验结果信息还有助于减少不必要的重复研究。

ChiCTR 的宗旨是联合中国和全球的临床医师、临床流行病学家、统计学家、流行病学家和医疗卫生管理者,严格科学地管理中国临床试验信息,提高其质量,为广大医务工作者、医疗卫生服务消费者和政府卫生政策制定者提供可靠的临床试验证据,让医疗卫生资源更好地服务于中国人民和全人类的健康事业。

所有在人体实施的试验均属于临床试验,都应该先注册后实施。凡已注册临床试验都会被授予 WHO ICTRP 全球统一的唯一注册号。

我国众多医学期刊已和中国临床试验注册中心共同建立了临床试验报告发表机制,正在分步实施优先发表、直到只发表具有全球性唯一注册号的临床试验报告。

ChiCTR 接受中国地区及全球的临床试验注册申请,还接受获得 WHO ICTRP 认证的二级注册机构输送的注册资料,并向 WHO ICTRP 中央数据库输送注册信息供全球检索。除注册临床试验外,ChiCTR 以卫生部中国循证医学中心、循证医学教育部网上合作研究中心、中国 Cochrane 中心、英国 Cochrane 中心、四川大学华西医院国际临床流行病学网华西资源与培训中心为人才和技术支持平台,负责指导临床试验设计、中心随机、论文写作、教育培训,推动提高我国临床试验的质量。

通过 ChiCTR 检索入口网址 www.chictr.org, 公众可方便地查询已注册临床试验信息,并与 WHO 全球检索入口链接,可方便地查询全球已注册临床试验。

(本刊编辑部)