

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.06.013

· 临床研究 ·

自体肿瘤抗原负载 DC-CIK 细胞治疗胃癌的疗效分析

龚福生, 陈路川, 杨建伟, 魏晟宏, 谢云青, 林晓为, 应敏刚, 郑秋红(福建省肿瘤医院 福建医科大学附属肿瘤医院 福建省肿瘤生物治疗重点实验室, 福建 福州 350014)

[摘要] **目的:** 探讨自体肿瘤抗原负载树突状细胞联合细胞因子诱导的杀伤细胞(DC-CIK)治疗胃癌的疗效及安全性。**方法:** 回顾性分析2005年1月至2010年1月在福建省肿瘤医院行胃癌切除术患者270例,根据是否进行DC-CIK治疗,分为对照组(150例)和DC-CIK治疗组(120例)。应用流式细胞术分析DC-CIK细胞表型,比较两组患者的总生存期(OS),观察DC-CIK治疗的不良反应,Cox回归法分析胃癌预后影响因素。**结果:** 成熟DC中HLA-DR⁺、CD8⁺、CD83⁺和CD86⁺的细胞比例分别为(96.16±1.51)%、(96.58±2.66)%、(96.44±2.20)%和(98.74±0.76)%。CIK中CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺和CD3⁺CD16⁺/CD56⁺的细胞比例分别为(91.98±5.9)%、(25.19±10.5)%、(71.15±7.8)%和(18.73±7.4)%。DC-CIK治疗组中位OS为77个月,与对照组的51个月相比差异明显($\chi^2=4.431, P=0.035$)。DC-CIK治疗、辅助化疗和TNM分期是胃癌预后的独立影响因素。DC-CIK治疗的常见不良反应为发热、寒战和乏力。**结论:** 胃癌术后应用自体肿瘤抗原负载DC-CIK治疗可延长胃癌患者的OS,且不良反应轻,安全有效。

[关键词] 胃癌;自体肿瘤抗原;树突状细胞;细胞因子诱导的杀伤细胞;免疫细胞治疗

[中图分类号] R735.2;R730.51

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)06-0813-06

Curative efficacy analization of autologous tumor antigen loaded DC-CIK cytotherapy for the patients with gastric cancer

GONG Fusheng, CHEN Luchuan, YANG Jianwei, WEI Shenghong, XIE Yunqing, LIN Xiaowei, YING Mingang, ZHENG Qiuhong (Fujian Provincial Key Laboratory of Tumor Biotherapy, Fujian Cancer Hospital and Cancer Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou 350014, Fujian, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the curative effect and safety of autologous tumor antigen loaded dendritic cells combined with cytokine-induced killer (DC-CIK) cells in the treatment of patients with gastric cancer. **Methods:** Two hundred seventy patients who received operative resection of gastric cancer in Fujian Provincial Cancer Hospital during January, 2005 to January, 2010 were retrospectively analyzed. According to whether receiving DC-CIK therapy, the patients were divided into DC-CIK treatment group (120 cases) and control group (150 cases). Flow cytometry assay was used to analyze phenotype of DC-CIK cells. Overall survival (OS) between both groups was compared. Advers reactions of the DC-CIK therapy were observed. And prognostic factors of the gastric cancer were analyzed by Cox regression model. **Results:** In the mature DC, the percentages of HLA-DR⁺, CD8⁺, CD83⁺ and CD86⁺ cells were (96.16±1.51)%, (96.58±2.66)%, (96.44±2.20)%, and (98.74±0.76)% respectively. In CIK cells, the proportions of CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺ and CD3⁺CD16⁺/CD56⁺ cells were (91.98±5.9)%, (25.19±10.5)%, (71.15±7.8)% and (18.73±7.4)% respectively. The median OS was 77 months in the DC-CIK treatment group and compared to OS median of 51 months in the control group, the difference was significant ($\chi^2=4.431, P<0.05$). DC-CIK therapy, adjuvant chemotherapy and TNM stage are independent prognostic factors for gastric cancer. Common adverse reactions are fever, chill and weakness in the DC-CIK therapy. **Conclusion:** Autologous tumor antigen-loaded DC-CIK therapy could pro-

[基金项目] 国家临床重点专科建设资助项目;福建省临床重点专科建设资助项目;福建省医学创新课题资助项目(No. 2015-CXB-4)。Project supported by the National Clinical Key Specialty Discipline Construction Program of China, the Key Clinical Specialty Discipline Construction Program of Fujian Province, and the Fujian Medical Innovation Project (No. 2015-CXB-4)

[作者简介] 龚福生(1974-),男,福建莆田人,硕士,副主任技师,主要从事肿瘤免疫生物学研究, E-mail:290923677@qq.com

[通信作者] 郑秋红(ZHENG Qiuhong, corresponding author), E-mail:zqh2858@foxmail.com

long OS of patients with gastric cancer after operation of gastric cancer, and have little adverse reactions as well as be safety and effective.

[**Key words**] gastric cancer; autologous tumor antigen; dendritic cells; cytokine induced killer; immunocyte therapy
[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(6): 813-818. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.06.013]

胃癌是我国常见的消化道恶性肿瘤之一,其病死率居我国恶性肿瘤的第3位,每年发病人数及死亡人数均占全球胃癌发病总人数的一半左右^[1]。目前,以手术为主的综合治疗是胃癌的主要治疗手段,但是患者预后仍然不佳,因此,亟待寻求抗肿瘤治疗的新途径。近年来以DC-CIK细胞输注为主的免疫治疗因可提高机体免疫水平,有利于肿瘤细胞的清除及疾病的控制而受到广泛重视。但是手术后的患者应用DC-CIK联合化疗是否有远期疗效等报道不多。本研究对胃癌术后患者应用DC-CIK细胞过继免疫治疗进行回顾性分析,并评价DC-CIK细胞免疫治疗的安全性,以期为临床广泛应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择

回顾性分析2005年1月至2010年1月在福建省肿瘤医院行胃癌切除术患者270例,其中男性189例,女性81例,年龄(20~85)岁,中位年龄59岁,TNM分期采用第6版国际抗癌联盟胃癌分期标准。入选标准:(1)经临床或病理诊断为原发性胃癌;(2)术前未接受过放疗;(3)卡氏评分 ≥ 80 ;(4)预计生存期 ≥ 3 个月;(5)心、肝、肺和肾等重要脏器功能正常。根据是否进行DC-CIK治疗情况,分为对照组(150例,其中79例行术后辅助化疗)和DC-CIK治疗组(120例,其中73例行术后辅助化疗)。所有标本及临床资料的收集在治疗前均通过福建省肿瘤医院伦理委员会批准,并与患者签署知情同意书。

1.2 主要试剂及仪器

Ficoll-Paque™ Premium 淋巴细胞分离液购自美国GE Healthcare公司,抗人CD3单克隆抗体、GT-T551培养基均购自北京宝日生物技术有限公司,IFN- γ 和TNF- α 购自Novoprotein公司,rhIL-2购自北京四环生物制药有限公司,注射用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-CSF)及rhIL-4购自厦门特宝生物工程有限公司,流式细胞仪(Beckman FC500)及其所用抗体均购自Beckman公司。

1.3 DC-CIK细胞治疗

参照文献[2]方法,抽取每位患者新鲜外周全血100 ml,用肝素抗凝后,经淋巴分离液梯度离心,取单个核细胞,用RPMI 1640培养液悬浮细胞,离心洗涤细胞3次后,将细胞接种于培养瓶中,置37℃、5% CO₂培养箱孵育120 min,贴壁细胞中加入含75 ng/ml GM-CSF和50 ng/ml rhIL-4的GT-T551培养基,每3天换液1次。第4天按40 μ g/ml加入自体肿瘤组织冻融抗原,第5天加入50 ng/ml TNF- α ,第7天将抗原负载成熟后DC,计数细胞,取部分细胞进行流式细胞表型分析(HLA-DR⁺、CD8⁺、CD83⁺和CD86⁺),其他细胞用生理盐水制备成1 ml DC悬液(细胞数 $\geq 10^7$ 个,DC+0.5%人血白蛋白),给患者腹股沟淋巴结周围区皮下注射。

收集非贴壁细胞,移入经50 μ g/ml CD3单抗包被过的75 cm²培养瓶中,用GT-T551培养基调整细胞密度为 1×10^6 个/ml,加入 γ -干扰素1 000 U/ml和rhIL-2 1 000 U/ml,每3天补液1次(GT-T551培养基),同时补加rhIL-2 500 U/ml。分别于培养的第10、12天收集CIK细胞,计数细胞,取部分细胞进行流式细胞表型分析(CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺和CD3⁺CD16⁺/CD56⁺),其他细胞置于含0.5%人血白蛋白的200 ml生理盐水中,回输给患者。针对每次回输的DC及CIK细胞,回输前对细胞培养液取样进行细菌、真菌、支原体及内毒素检测,均为阴性。

胃癌术后开始第一个疗程的DC-CIK细胞治疗,每疗程CIK细胞数不低于 1.0×10^{10} 个,12天为一个疗程;之后进行辅助化疗,辅助化疗全部结束后1个月继续细胞治疗;每月回输1个疗程,至少回输2个疗程。

1.4 术后辅助化疗方案

共有152例患者术后行辅助化疗,化疗方案有紫杉醇+氟尿嘧啶(PF)、氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂(FOLFOX4)、卡培他滨+奥沙利铂(XELOX)或紫杉醇+奥沙利铂(PO),每位患者采用其中一种化疗方案,每个周期为21 d,化疗2~8个周期。药物使用剂量:紫杉醇80 mg/m²静滴,d1;氟尿嘧啶3 000 mg/m²连续静脉输注48 h;亚叶酸钙300 mg/m²静滴,d1;奥沙利铂150 mg/m²静滴,d1;卡

培他滨 1 000 mg/m²,口服,d1-d14。

1.5 临床观察

治疗期间详细观察患者症状、体征变化,于治疗前后分别检测患者外周血白细胞、肝功能及肾功能。每隔 3 月复查胸部 CT、腹部 B 超和腹部 CT,了解有无复发转移,密切观察是否出现各种不良反应,并记录其发生时间、表现及转归。不良反应按照美国国立癌症研究所制定的毒性评价标准 NCI(急性和亚急性毒性反应的表现和分度标准)进行评估分级。

1.6 随访

全部病例均在手术后 1 个月进行随访观察,采用来院复查、信件或电话等方式进行随访,随访内容包括生存情况及不良反应等。末次随访到 2016 年 1 月(其中最短 1 个月,最长 142 个月)。以总生存期(OS)作为观察指标,定义为从开始手术治疗到死亡的时间或随访截止时间。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件,生存分析采用 Kaplan-Meier 法并行 Log-rank 检验,计数资料采用 χ^2 检验;将单因素分析有统计学意义的因素引入 Cox 比例风险模型进行多因素分析,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DC-CIK 治疗组与对照组临床资料具可比性

270 例患者临床特征见表 1。从性别、年龄、组织分型、TNM 分期、是否接受辅助化疗和辅助化疗方案等方面比较两组临床资料的可比性,经统计学检验,两组资料的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 患者回输的 DC 和 CIK 细胞表型

流式细胞术检测结果显示,DC 中 HLA-DR⁺ 细胞比例为(96.16 ± 1.51)%、CD8⁺ 细胞比例为(96.58 ± 2.66)%、CD83⁺ 细胞比例为(96.44 ± 2.20)%、CD86⁺ 细胞比例为(98.74 ± 0.76)%,呈典型成熟 DC 表型(图 1)。CIK 细胞中 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺ 和 CD3⁺CD16⁺/CD56⁺ 细胞比例分别为(91.98 ± 5.9)%、(25.19 ± 10.5)%、(71.15 ± 7.8)% 和(17.73 ± 7.4)% (图 2)。结果提示,成功培养 DC 和 CIK 细胞。

2.3 DC-CIK 治疗组患者总生存期明显延长

DC-CIK 治疗组 120 例患者中 75 例死亡,对照组 150 例患者中 107 例死亡。治疗组的中位总生存期(OS)为 77 个月,优于对照组(51 个月)。Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-rank 检验结

果表明,两组患者 OS 比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.431, P = 0.05$, 图 3)。

表 1 270 例胃癌患者的临床特征 [n(%)]

Tab.1 Clinical characteristics of 270 patients with gastric cancer [n(%)]

Characteristics	N	Control	DC-CIK	χ^2	P
Gender				0.643	0.423
Male	189	108(57.14)	81(42.86)		
Female	81	42(51.85)	39(48.15)		
Age(t/a)				0.300	0.584
≤60	149	85(57.05)	64(42.95)		
>60	121	65(53.72)	56(46.28)		
TNM stage				0.457	0.928
I	35	18(51.43)	17(48.57)		
II	34	18(52.94)	16(47.06)		
III	121	69(57.02)	52(42.98)		
IV	80	45(56.25)	35(43.75)		
Pathological type				0.780	0.677
Intestinal type	98	57(58.16)	41(41.84)		
Diffuse type	163	89(54.60)	74(49.40)		
Mixed type	9	4(44.44)	5(55.56)		
Adjuvant chemotherapy				1.807	0.179
Yes	152	79(51.97)	73(48.03)		
No	118	71(60.17)	47(39.83)		
Chemotherapy regimen				0.491	0.483
PF/Xelox	54	26(48.15)	28(51.85)		
Folfox4/PO	98	53(54.08)	45(45.92)		

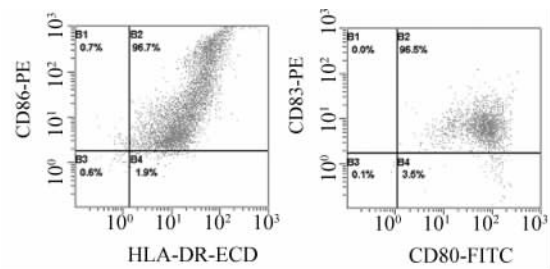


图 1 流式细胞术检测成熟 DC 表型
Fig.1 Phenotypes of mature DC detected by flow cytometry assay

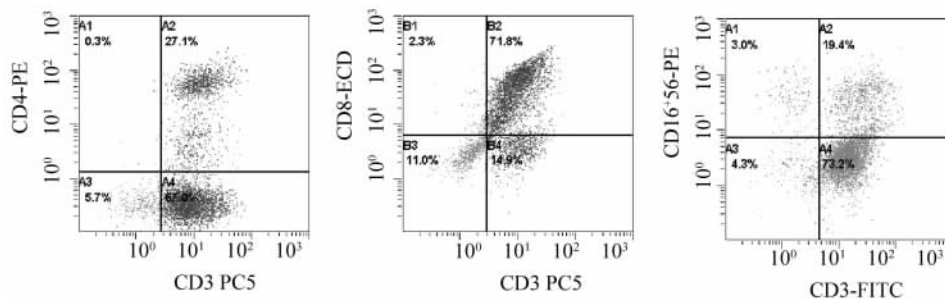


图 2 流式细胞术检测 CIK 细胞表型

Fig. 2 Phenotypes of CIK cell detected by flow cytometry assay

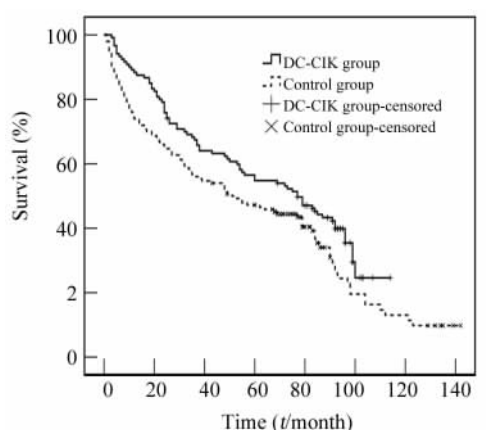


图 3 DC-CIK 治疗组与对照组患者的生存曲线

Fig. 3 Survival curves of the patients between DC-CIK treatment and control groups

表 2 270 例胃癌患者临床病理因素的单因素分析

Tab. 2 Univariate analysis of clinicopathologic factors of the 270 patients with gastric cancer

Parameter	Median survival (t / month)	χ^2	P
Gender		3.248	0.071
Male	75		
Female	52		
Age(t/a)		1.412	0.235
≤60	77		
>60	54		
TNM stage		60.152	0.000
I + II	100		
III + IV	35		
DC-CIK therapy		4.431	0.035
Yes	77		
No	51		
Pathological type of tumor		9.328	0.009
Intestinal type	90		
Diffuse type	48		
Mixed type	24		
Adjuvant chemotherapy		8.001	0.005
Yes	79		
No	48		
Chemotherapy regimen		0.204	0.652
Folfox4/Xelox	79		
PF/PO	77		

2.4 DC-CIK 治疗、辅助化疗和 TNM 分期是胃癌的独立预后因素

单因素分析结果(表 2、图 4)显示, TNM 分期 ($\chi^2 = 181.474, P < 0.01$)、是否 DC-CIK 治疗 ($\chi^2 = 4.431, P < 0.05$)、肿瘤病理分型 ($\chi^2 = 9.328, P < 0.01$) 和是否辅助化疗 ($\chi^2 = 8.001, P = 0.01$) 均是胃癌的预后影响因素; 而性别、年龄和化疗方案对胃癌预后无影响 ($P > 0.05$)。

将单因素分析中有统计学意义的参数纳入 Cox 比例风险模型中进行多因素分析。分析结果(表 3)显示: DC-CIK 治疗、术后辅助化疗和 TNM 分期是胃癌的独立预后因素。

2.5 DC-CIK 治疗的不良反应

120 例患者 DC-CIK 回输后最常见的不良反应为低热(9 例), 未出现高热反应; 4 例患者出现一过性寒战; 1 例患者出现乏力, 24 h 内自行或对对症治疗能够缓解, 没有出现其它不良反应。

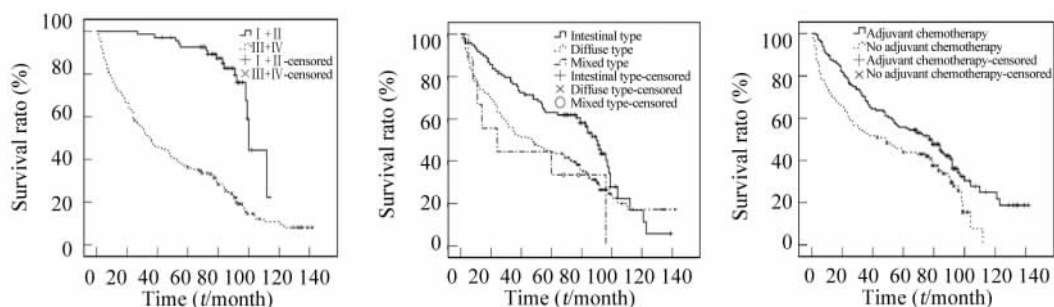


图4 TNM分期、肿瘤病理类型和是否辅助化疗的单因素分析生存曲线

Fig. 4 Survival curves of the patients with TNM stage, pathological type of tumor and adjuvant chemotherapy

表3 多因素分析结果

Tab. 3 The results of multivariate analysis

Parameter	B	SE	Wald	P	HR	95.0% CI
DC-CIK therapy	0.393	0.154	6.501	0.011	1.482	1.095 ~ 2.005
Adjuvant chemotherapy	0.732	0.153	23.007	0.000	2.078	1.541 ~ 2.802
TNM stage	1.329	0.123	117.506	0.000	3.777	2.970 ~ 4.803

3 讨论

每年全世界新发的胃癌病例约一百万,其中大约42%发生在中国,且发现时大多是中晚期,预后不良。手术根治是胃癌患者主要的治疗手段,但是进展期胃癌术后复发率高达40%~80%^[3],5年生存率仅25%^[4]。即使术后应用辅助治疗也只能减少25%~30%的癌症相关死亡风险,5年生存率也仅提高10%~15%^[5],因此急需探讨以提高患者生存期为目标的新型抗肿瘤模式。术后辅助治疗的目的是清除患者体内残留的癌细胞,降低复发率,延长患者的生存期。肿瘤的过继细胞免疫治疗(adoptive cellular immunotherapy, ACI)作为免疫治疗手段的一种,被认为是最有前景的免疫治疗方法之一,主要包括淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)、细胞毒T淋巴细胞(CTL)、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)和DC-CIK细胞治疗等。

DC是迄今为止发现的功能最强的专职抗原提呈细胞,能够在机体内激发T细胞应答,在肿瘤特异性免疫中发挥主导的作用,处于免疫应答的中心环节^[6]。DC疫苗可以通过体外分离外周血单个核细胞或CD34⁺造血干细胞,加入含有IL-4和GM-CSF等细胞因子的培养基,使其分化为DC细胞,与抗原共同培养后,再作为疫苗回输体内,诱导机体产

生抗原特异性细胞毒T细胞,从而有效杀伤肿瘤细胞^[7]。细胞因子诱导的杀伤细胞是一种新型免疫活性细胞,兼有T淋巴细胞强大的抗肿瘤活性和自然杀伤细胞的非主要组织相关性复合物限制性杀瘤的特点。DC与CIK是肿瘤免疫治疗的两个重要部分,前者识别病原,激活获得性免疫系统,后者通过发挥自身细胞毒性和分泌细胞因子杀伤肿瘤细胞,二者联合确保了一个高效和谐的免疫反应的完成。经抗原诱导成熟的DC细胞具有诱导特异性CTL细胞的能力,且刺激能力强。本课题组前期研究^[8]表明,DC与CIK二者混合培养,可显著提高CIK细胞的增殖和细胞因子的释放能力,增强其对肿瘤细胞的杀伤活性。DC-CIK为主的疫苗在肝癌^[9]、肾癌^[10]、乳腺癌^[11]和淋巴瘤^[12]等取得很好的抗肿瘤效果,延长了患者的生存期。

目前,应用免疫细胞治疗胃癌的研究主要集中在对CIK细胞的临床应用方面^[13],而在DC-CIK治疗胃癌的报道方面并不多见,且多是对近期疗效的观察,王金焯^[14]等报道了应用DC-CIK联合化疗治疗晚期胃癌可以提高近期疗效及增强患者免疫功能。本研究通过回顾性队列研究,对在我院进行手术的270例胃癌患者,根据是否接受DC-CIK治疗,分为对照组(150例)和DC-CIK治疗组(120例),对两组胃癌患者的临床资料分析显示无显著差异,具

可比性($P > 0.05$)。DC-CIK 治疗组患者的中位生存期明显高于化疗组(77 个月 vs 51 个月),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.431, P = 0.05$)。120 例患者在 DC-CIK 回输后有 9 例发生低热,另有 4 例患者出现一过性寒战,1 例患者出现乏力,未观察到胸闷、过敏和休克等不良反应。此结果与目前国内报道的反应率相似。结果提示,应用 DC-CIK 治疗的安全性好,不良反应的发生率低于传统化疗^[15-16]。

综上,对胃癌患者手术后给予 DC-CIK 治疗能够提高患者机体免疫功能和 OS,是胃癌预后的独立影响因素,且安全,不良反应低。但因本研究的样本例数较少,且为同期非随机对照研究,有待进一步扩大前瞻性随机临床试验的病例数,并在临床研究中进一步加以验证。

[参 考 文 献]

[1] 季加孚. 我国胃癌防治研究三十年回顾 [J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(22): 1345-1351. DOI:10. 3969/j. issn. 1000-8179. 20131950.

[2] 应敏刚,魏植强,杨建伟,等. 结直肠癌术后放化疗联合 DC-CIK 的疗效分析 [J]. 实用癌症杂志,2010,3(25):274-277. DOI:10. 3969/j. issn. 1001-5930. 2010. 03. 016.

[3] HARTGRINK H H, JANSEN E P, VAN GRIEKEN N G, et al. Gastric cancer [J]. Lancet, 2009, 374: 477-490. DOI: 10. 1016/S0140-6736(09)60617-6.

[4] YOSHIHARA M, HIYAMA T, YOSHIDA S, et al. Reduction in gastric cancer mortality by screening based on serum pepsinogen concentration: a case-control study [J]. Scand J Gastroenterol, 2007, 42(6):760-764. DOI. 10. 1080/0036520601097351.

[5] ILSON D H. Adjuvant treatment for gastric cancer: too much is not enough [J]. Lancet Oncology, 2014, 15(8): 788-789. DOI: 10. 1016/S1470-2045(14)70293-1.

[6] ANGUILLE S, SMITS E L, LION E, et al. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7): 257-267. DOI. 10. 1016/S1470-2045(13)70585-0.

[7] ILETT E J, PRESTWICH R J, MELCHER A A. The evolving role of dendritic cells in cancer therapy [J]. Expert Opinion on Biological Therapy, 2010, 10(3): 369-79. DOI: 10. 1517/

14712590903559830.

[8] 胡廷辉,应敏刚,郑秋红,等. 抗原致敏树突状细胞诱导 CIK 对胃癌细胞杀伤作用的研究 [J]. 中国肿瘤, 2006, 15(6): 412-414. DOI:10. 3969/j. issn. 1004-0242. 2006. 06. 023.

[9] LEE J H, LEE J H, LIM Y S, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2015, 148(7):1383-1391. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2015. 02. 055.

[10] LIU L, ZHANG W, QI X, et al. Randomized study of autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal carcinoma [J]. Clin cancer Res, 2012, 18(6): 1751-1759. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-11-2442.

[11] PAN K, GUAN X X, LI Y Q, 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. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-14-0082.

[12] LEEMHUIS T, WELLS S, SCHEFFOLD C, et al. A phase I trial of autologous cytokine-induced killer cells for the treatment of relapsed Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2005, 11(3):181-187. DOI:10. 1016/j. bbmt. 2004. 11. 019.

[13] SHI L, ZHOU Q, WU J, et al. Efficacy of adjuvant immunotherapy with cytokine-induced killer cells in patients with locally advanced gastric cancer [J]. Cancer Immunol Immunother, 2012, 61(12): 2251-2259. DOI:10. 1007/s00262-012-1289-2.

[14] 王金烁,谢泽新,李慧杰,等. DC-CIK 联合化疗治疗晚期胃癌的近期疗效 [J]. 实用肿瘤杂志,2016, 31(1): 38-42. DOI: 10. 13267/j. enki. syzlzz. 2016. 01. 010.

[15] 王铁,韩锦胜,韩亚妹,等. 结肠癌患者 CME 术后化疗联合 DC-CIK 细胞免疫治疗的临床疗效和安全性 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(3): 397-402. DOI: 10. 3872/j. issn. 1007-385X. 2016. 03. 018.

[16] 杨佳,顾国民,王秀丽,等. 自体肿瘤抗原致敏 DC-CIK 联合化疗治疗晚期肺腺癌的疗效 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(1): 83-88. DOI: 10. 3872/j. issn. 1007-385X. 2016. 01. 014.

[收稿日期] 2016 - 06 - 28 [修回日期] 2016 - 10 - 10
[本文编辑] 阮芳铭

本期广告目次

沈阳三生制药有限责任公司 封二
 德国美天旆生物技术有限公司 封三
 索尼(中国)有限公司生命科学业务部 封四
 上海细胞治疗工程技术研究中心集团 后插页