

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.08.016

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190326.0900.004.html(2019-03-26)

## CIK 联合 TP 方案治疗复发性卵巢癌的临床疗效观察\*

段文丽,张燕,张琼,周航<sup>△</sup>

(遵义医学院附属医院腹部肿瘤科,贵州遵义 563000)

**[摘要]** **目的** 评价细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)联合紫杉醇+顺铂(TP)方案治疗复发卵巢癌的疗效,探讨 CIK 与化疗药物间的相互关系。**方法** 回顾分析 2009 年 1 月至 2016 年 11 月该院腹部肿瘤科收治的经手术和 TP 方案化疗后失败的复发性卵巢癌患者 70 例,其中在 TP 方案化疗后加用 CIK 治疗(联合治疗组) 35 例,仅采用 TP 方案治疗(单纯化疗组)35 例。观察比较两组治疗方法的总有效率(RR)、疾病控制率(DCR)、卡氏评分(KPS)情况、中位无进展生存期(PFS)及总生存期(OS)。**结果** 全组患者中位随访 16 个月,联合治疗组和单纯化疗组的 RR、DCR、中位 PFS、KPS 下降百分比为 65.7%、88.6%、8 个月(95%CI:7.9~11.1 个月)、14.29%和 40.0%、68.6%、6 个月(95%CI:5.6~8.6 个月)、37.14%,两组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组中位 OS 分别为 17 个月(95%CI:20.9~42.8 个月)和 16 个月(95%CI:15.7~28.5 个月),差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** CIK 联合 TP 化疗治疗复发卵巢癌有效,其综合疗效优于单纯化疗,具有一定的临床应用前景。

**[关键词]** 细胞免疫;杀伤细胞;抗肿瘤联合化疗方案;卵巢肿瘤;复发**[中图分类号]** R737.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)08-1323-04

## Clinical observation of CIK combined with TP regimen in the treatment of recurrent ovarian cancer\*

DUAN Wenli, ZHANG Yan, ZHANG Qiong, ZHOU Hang<sup>△</sup>

(Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563000, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the efficacy of cytokine-induced killer cells (CIK) combined with paclitaxel + cisplatin (TP) regimen in the treatment of recurrent ovarian cancer, and to explore the relationship between CIK and chemotherapeutic drugs. **Methods** A retrospective study was performed on the 70 patients with recurrent ovarian cancer who were admitted to this hospital from January 2009 to November 2016 after failed by surgery and TP chemotherapy, 35 patients were treated by CIK after TP chemotherapy (combined treatment group), 35 patients only received TP chemotherapy (chemotherapy group). The response rate (RR), disease control rate (DCR), Karnofsky score (KPS), median progression free survival (median PFS) and the overall survival (OS) were observed. **Results** The median follow-up time was 16 months. The RR, DCR, the median PFS, the decreased percentage of KPS of the combined treatment group and the chemotherapy group were 65.7%, 88.6%, 8 months(95%CI:7.9-11.1 months), 14.29% and 40.0%, 68.6%, 6 months(95%CI:5.6-8.6 months), 37.14%, respectively, the difference between the two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The median OS of the combined treatment group and the chemotherapy group were 17 months (95%CI:20.9-42.8 months) and 16 months (95%CI:15.7-28.5 months), respectively, the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Cytokine-induced killer cells combined with TP chemotherapy in the treatment of recurrent ovarian cancer is effective, and its comprehensive efficacy is better than chemotherapy alone, which has a certain clinical application prospect.

**[Key words]** cellular immunotherapy; killer cells; antineoplastic combined chemotherapy protocols; ovarian neoplasms; recurrence

2015 年中国癌症估测数据报告显示<sup>[1]</sup>,我国当年卵巢癌预计新发病例为 52 100 例,死亡病例为 22 500

例。超过 70% 的患者就诊时已是临床晚期,通过积极的手术及铂类为基础的联合化疗,60%~80% 患者在

\* 基金项目:贵州省科技厅项目(黔科合 SY 字[2011]3028 号)。 作者简介:段文丽(1991-),硕士,主要从事妇科肿瘤综合治疗的研究。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: zhouhang6618@sina.com。

一线治疗后能得到临床完全缓解,然而,70%的晚期患者终将复发<sup>[2]</sup>,有研究表明,肿瘤微转移或肿瘤干细胞的存在是复发转移的重要因素,而铂类耐药是导致治疗失败的主要原因<sup>[3-5]</sup>。细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)是肿瘤免疫治疗的重要方法之一,可在不损害免疫系统结构及功能的前提下,重建机体免疫系统,直接或间接杀伤肿瘤细胞,对耐药肿瘤细胞亦有效果<sup>[6]</sup>。本研究分析比较经手术和紫杉醇+顺铂(TP)方案化疗后失败的70例复发性卵巢癌患者,CIK联合TP治疗及单纯TP方案化疗之间疗效,探讨CIK与化疗间相互关系,为卵巢癌的生物免疫治疗提供理论依据及补充。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析2009年1月至2016年11月本院腹部肿瘤科收治的复发性卵巢癌患者70例,分2组。其中,联合治疗组患者35例,年龄31~78岁,中位年龄50岁;单纯化疗组患者35例,年龄33~66岁,中位年龄51岁。纳入标准:(1)均经病理学确诊为卵巢癌;(2)既往行手术和TP方案化疗后获得临床缓解,停止化疗到复发时间大于6个月;(3)卡氏评分(KPS)≥80分;(4)预计生存时间大于或等于2个月;(5)经体格检查和影像学检查,至少有1处可测量的病灶。两组患者临床资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表1。

表1 临床资料

项目	联合治疗组 (n=35)	单纯化疗组 (n=35)	$\chi^2$	P
年龄[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),岁]	50(31,78)	51(33,66)	3.024	0.082
病理类型(n)			0.840	0.840
浆液性肿瘤	26	29		
黏液性肿瘤	4	3		
透明细胞瘤	3	2		
子宫内膜样	2	1		
其他	0	0		
分期(n)			1.408	0.704
I期	0	1		
II期	4	3		
III期	19	17		
IV期	12	14		
复发间隔时间(n)			1.472	0.225
≤1年	23	18		
>1年	12	17		
病灶数(n)			0.569	0.324
单发	7	9		
多发	28	26		

## 1.2 方法

**1.2.1 化疗方法** 两组患者均接受TP方案化疗,其中联合治疗组在化疗后加用CIK治疗,单纯化疗组仅采用TP方案化疗,具体化疗剂量:紫杉醇135~175 mg/m<sup>2</sup>(静脉滴注,第1天),顺铂60~80 mg/m<sup>2</sup>(静脉滴注,第2天),第3周后再重复,3周为1个周期。化疗2~4个周期。两组紫杉醇剂量变化范围差异无统计学意义( $\chi^2=2.574, P=0.462$ ),见表2。

表2 两组紫杉醇剂量范围比较

紫杉醇剂量范围(mg/m <sup>2</sup> )	联合治疗组(n)	单纯化疗组(n)
>135~145	9	6
>145~155	11	13
>155~165	11	8
>165~175	4	8

**1.2.2 CIK治疗** 于化疗前1天取外周血液约50 mL加入肝素抗凝,应用Ficoll密度离心法取单个核细胞,然后应用RPMI-1640培养基调整细胞密度,加入干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ),培养24 h后加入CD3单抗和白细胞介素-2(IL-2),每3~4天更换1次液体,培养6 d后取CIK。然后抽取少量的CIK采用流式细胞仪进行免疫学检查,当CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>T细胞比例大于或等于50%,CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞比例大于或等于30%,且CIK培养基真菌、细菌及内毒素等均为阴性时,用生理盐水将CIK洗涤3次,将其加入含1%人血清蛋白的生理盐水中,在化疗结束后第7天输入到患者体内,1次/d,连续输注5 d。

## 1.3 观察指标

**1.3.1 疗效评价** 近期观察指标为总有效率(RR)及疾病控制率(DCR),每化疗2个周期后通过CT和(或)MRI平扫+增强扫描进行评价,参照2009年实体瘤反应性评价标准(RECIST1.1)<sup>[7]</sup>,治疗疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病变稳定(SD)和病变进展(PD),RR以CR率+PR率计算;DCR以CR率+PR率+SD率计算,远期观察指标为中位无进展生存期(PFS)及总生存期(OS),PFS定义为从开始化疗至肿瘤进展的时间;OS定义为从开始化疗至死亡的时间。

**1.3.2 生活质量评估** 治疗前、后KPS评分比较,以KPS评分下降百分比评价。

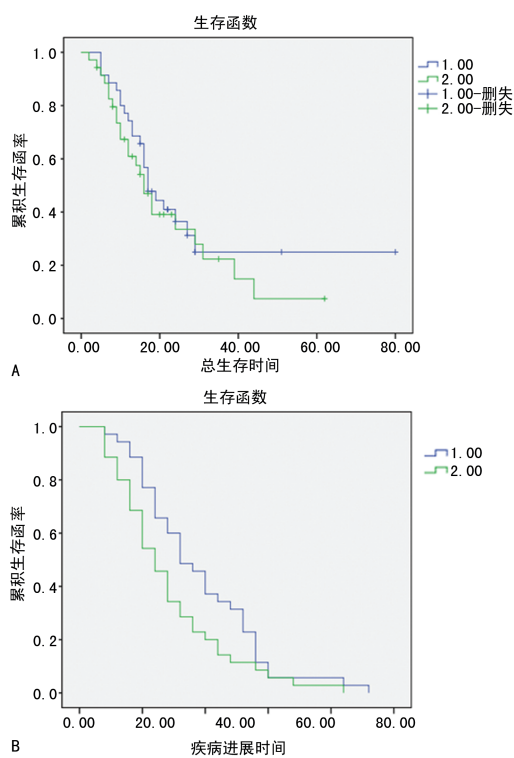
**1.4 统计学处理** 采用SPSS17.0软件进行统计学分析,计数资料以率表示,比较采用 $\chi^2$ 检验,生存曲线采用Kaplan-Meier法绘制,Log-rank检验比较PFS和OS。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 RR及DCR** 联合治疗组CR 0例,PR 23例,SD 8例,PD 4例;单纯化疗组CR 0例,PR 14例,SD 10例,PD 11例。联合治疗组和单纯化疗组的RR分别为65.7%和40.0%,两组差异有统计学意义( $\chi^2=$

4.644,  $P=0.031$ )。联合治疗组和单纯化疗组的 DCR 分别为 88.6% 和 68.6%，两组差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.158, P=0.041$ )。

**2.2 OS 及 PFS** 末次随访时间为 2017 年 11 月 27 日, 随访时间 2~80 个月, 中位随访时间为 16 个月。联合治疗组死亡 23 例, 存活 10 例, 失访 2 例; 单纯化疗组死亡 24 例, 存活 8 例, 失访 3 例。联合治疗组及单纯化疗组患者中位 OS 分别为 17 个月 (95% CI: 20.9~42.8 个月) 和 16 个月 (95% CI: 15.7~28.5 个月), 两组患者中位 OS 差异无统计学意义 ( $P=0.456$ ), 见图 1A。联合治疗组和单纯化疗组患者中位 PFS 分别为 8 个月 (95% CI: 7.9~11.1 个月) 和 6 个月 (95% CI: 5.6~8.6 个月), 两组患者中位 PFS 差异有统计学意义 ( $P=0.048$ ), 见图 1B。



A: OS; B: PFS; 1: 联合治疗组; 2: 单纯化疗组  
图 1 两组 OS、PFS 比较

**2.3 生活质量评估** 治疗后, 联合治疗组的 KPS 评分上升或稳定的患者有 30 例, 下降 5 例; 单纯化疗组的上升或稳定患者有 22 例, 下降 13 例, 两组 KPS 评分下降所占百分比差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.786, P=0.029$ ), 见表 4。

表 4 两组 KPS 评分比较

组别	n	上升或稳定(n)	下降(n)	下降所占百分比(%)
联合治疗组	35	30	5	14.29
单纯化疗组	35	22	13	37.14

### 3 讨论

卵巢癌是妇科恶性肿瘤中发病率位居第 2, 病死率位居第 1 的恶性肿瘤, 严重威胁妇女健康。75% 卵

巢癌在治疗后的 18 个月内复发, 复发后存活时间短, 一般少于 3 年, 复发后卵巢癌很难治愈, 往往对常规化疗药物耐药, 反应差<sup>[8-9]</sup>, 90% 复发患者最终都发展为铂类耐药, 而且晚期卵巢癌有强大的免疫逃逸能力, 常常处于免疫抑制状态, 免疫抑制作用越强, 越能促进肿瘤逃逸<sup>[10]</sup>。

顺铂是第 1 个合成类的抗癌药物, 具有较强的抗癌作用和较广的抗癌谱, 可与其他多种抗癌药物发挥协同作用且无明显的交叉耐药性, 在临床上应用广泛。紫杉醇则是从植物短叶紫杉中提取而来的纯天然抗癌药物, 研究显示, 其通过促进微管蛋白聚集并抑制其解聚干扰肿瘤细胞的动力学, 有效地抑制肿瘤细胞分裂和增殖, 最终实现抗肿瘤作用, 对卵巢癌具有较好疗效, 且与其他抗肿瘤药物无交叉耐药, 两者联合化疗, 具有较好的协同作用<sup>[11-12]</sup>。

CIK 细胞是人单核细胞经多种细胞因子诱导培养扩增后获得的一群 NK 样 T 细胞, 增殖速度快、抑瘤活性高和多重耐药肿瘤细胞对其敏感, 细胞实验表明 CIK 细胞能通过诱导卵巢癌耐药株细胞凋亡, 降低耐药基因表达, 提高耐药细胞免疫原性, 对卵巢癌耐药细胞株具有较强的杀伤作用, 且其与常规化疗联合具有协同抗肿瘤效应<sup>[13]</sup>。越来越多的临床数据证实, CIK 细胞联合化疗具有重要的临床价值, 两者之间互相协同, 弥补了传统疗法或单独 CIK 细胞治疗的不足, 极大地巩固治疗效果, 提高患者的生存时间及生活质量<sup>[14-15]</sup>。目前 CIK 对卵巢癌在动物实验及前期临床试验中已取得了预期效果<sup>[16]</sup>, 但仍缺乏高质量、大样本的研究证实 CIK 联合化疗治疗卵巢癌的确切疗效。

本研究回顾性分析 70 例经手术和 TP 方案化疗后失败的复发性卵巢癌患者, 结果显示, 联合治疗组和单纯化疗组均能在近期疗效获益, 与单纯化疗组比较, 联合治疗更具优势, 提示对于卵巢癌患者 CIK 与化疗存在某种协同作用。联合治疗能提高患者的 PFS, 较单纯化疗中位 PFS 延长 2 个月, 但是两组中位 OS 比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 这可能与纳入样本数量少有关, 还可能与治疗疗程及力度不够有关, 晚期肿瘤负荷重, 肿瘤细胞逃逸及免疫抑制机制复杂多样、输注的有效细胞不足以充分发挥抗癌作用, 不利于生成持续抗肿瘤效应的记忆 T 细胞。虽然不具有可比性, 但联合治疗仍延长中位 OS 1 个月, 提示存在更好地提高 OS 的趋势, 总体来说 CIK 联合 TP 方案能够使复发卵巢癌患者远期疗效获益。肿瘤治疗的目的是在治愈肿瘤的同时还要提高肿瘤患者的生存质量, 本研究结果提示 CIK 细胞联合 TP 方案化疗治疗复发卵巢癌较单纯化疗在提高患者生活质量方面更有效。总体来说, CIK 联合 TP 方案化疗综合疗效可能更好, 由此推论, CIK 可能具有一定的杀伤作用且存在部分逆转对顺铂耐药的作用, 同时有研

究发现,绝大多数患者在输注 CIK 过程中无不良反应,提示 CIK 是一种安全可行的治疗方式<sup>[17]</sup>。

本研究结果也存在一定的局限性:(1)CIK 研究已经在全国范围内停止,限制了该项治疗的进一步推动,本研究后续开展受到制约;(2)该研究为回顾性研究,样本量小,样本内部具有一定异质性。因此,对于 CIK 与化疗在卵巢癌治疗上的关系还需要大样本、前瞻性试验进一步验证。

综上所述,CIK 作为一种安全有效的治疗手段,与 TP 方案化疗联合治疗综合疗效优于单纯化疗组,在晚期卵巢癌的综合治疗中有一定的应用价值。其作用机制可能与 CIK 本身杀瘤活性或部分逆转顺铂耐药有关,但仍需要更加深入的研究探讨。

## 参考文献

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 赫艳玲, 徐鑫, 韩丽英. 复发性卵巢癌的治疗研究进展[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(1): 229-234.
- [3] 林菜梅, 罗泽民, 李勇. 吉西他滨联合顺铂方案治疗复发性卵巢癌的疗效观察[J]. *现代诊断与治疗*, 2015, 26(14): 3180-3181.
- [4] 张玉霞, 王晶. 复发性卵巢癌的治疗进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(11): 1837-1840.
- [5] 张孟伟, 秦亚光, 王亚秋, 等. 铂类耐药复发转移性卵巢癌贝伐单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗临床观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(5): 331-334, 340.
- [6] GUO Y L, HAN W D. Cytokine-induced killer (CIK) cells; from basic research to clinical translation[J]. *Chin J Cancer*, 2015, 34(3): 99-107.
- [7] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*,

2009, 45(2): 228-247.

- [8] TROTTI A, COLEVAS A D, SETSER A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13(3): 176-181.
- [9] 高景阳, 黄淑华. 卵巢癌铂类耐药治疗的研究进展[J]. *新医学*, 2016, 47(5): 299-302.
- [10] 李若玟, 欧阳媛, 平文萍, 等. 血管生成抑制剂联合化疗治疗复发性卵巢癌疗效与安全性 Meta 分析[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(3): 288-292.
- [11] GASOWSKA-BODNAR A, BODNAR L, DABEK A, et al. Survivin expression as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(4): 687-696.
- [12] 刘佳. 紫杉醇联合顺铂腹腔和静脉双途径治疗晚期卵巢癌效果分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(S1): 192-193.
- [13] 徐梅, 李丹, 蒋敬庭, 等. CIK 细胞联合紫杉醇对卵巢癌 SKOV-3 细胞的体外杀伤效应[J]. *肿瘤*, 2014, 34(07): 591-595.
- [14] JÄKEL C E, SCHMIDT-WOLF I G. An update on new adoptive immunotherapy strategies for solid tumors with cytokine-induced killer cells[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, 14(7): 905-916.
- [15] 王如岭, 吴永娜, 王黎明, 等. 肿瘤过继性细胞免疫治疗的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(7): 1055-1058.
- [16] KIM J S, KIM Y G, PYO M, et al. Adoptive cell therapy of melanoma with cytokine-induced killer cells[J]. *Immune Netw*, 2015, 15(2): 58-65.
- [17] 倪志强, 方艳秋, 魏海峰, 等. CIK 细胞联合化疗治疗晚期卵巢癌临床观察[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(35): 5898-5901.

(收稿日期: 2018-12-04 修回日期: 2019-02-19)

(上接第 1322 页)

- [19] MESSINGEROVA L, IMRICOVA D, KAVCOVA H A, et al. Acute myeloid leukemia cells MOLM-13 and SKM-1 established for resistance by azacytidine are cross resistant to P-glycoprotein substrates[J]. *Toxicology in Vitro*, 2015, 29(7): 1405-1415.
- [20] ZHU Y, ZHAO H H, ZHANG X Y, et al. Decitabine before low-dose cytarabine-based chemotherapy combined with human leukocyte antigen-mismatched stem cell microtransplantation improved outcomes in elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(5): 830-835.
- [21] JIN J, CHEN J, SUO S S, et al. Low-dose cytarabine,

aclarubicin and granulocyte colony-stimulating factor priming regimen versus idarubicin plus cytarabine regimen as induction therapy for older patients with acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(6): 1691-1697.

- [22] JING Y, JIN X S, WANG L X, et al. Decitabine-based chemotherapy followed by haploidentical lymphocyte infusion improves the effectiveness in elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 53654-53663.

(收稿日期: 2018-12-08 修回日期: 2019-01-23)