

细胞因子激活的杀伤细胞联合放化疗治疗直肠癌术后1例

马学斌,温居一,马 聪,聂 青,康静波

[摘要] 直肠癌是常见的恶性肿瘤,常规治疗是手术后结合放疗和化疗。本例患者在手术后放化疗基础上早期接受了细胞因子激活的杀伤细胞输注治疗,不仅减轻了放化疗的不良反应,而且提高了生活质量,随访5年依然状况良好。

[关键词] 直肠癌;放疗;化疗;细胞因子激活的杀伤细胞

[中图分类号] R735.37

[文献标志码] B

[文章编号] 2095-3097(2015)02-0125-02

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2015.02.016

直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤,对于Ⅱ、Ⅲ期直肠癌目前外科手术是主要治疗手段,但是总的5年生存率只有50%左右,多数于术后2年内复发或转移,中位生存时间仅为14个月。其治疗失败的主要原因是局部复发和远处转移。术后选择正确的辅助治疗方案,是降低复发率和提高5年生存率的关键因素。免疫治疗技术作为生物治疗的有效手段之一,已成为肿瘤治疗的主要研究方向。其中细胞因子激活的杀伤细胞(cytokine-induced killer cells, CIK)是免疫治疗的前沿和热点,与手术和放化疗配合可以显著提高患者的生活质量,减缓疾病复发和延长生存期。海军总医院于2008年8月收治1例结肠癌患者,综合运用手术、放疗、化疗和CIK治疗等手段,随访5年状况良好。

1 病例资料

患者,女性,54岁,于2008年8月无明显诱因出现大便带血、稀便,同时出现轻微腹胀、腹痛,时有里急后重,伴有排便习惯改变。结肠镜检查距肛门8~10 cm处可见占据肠腔4/5周溃疡性肿物,活检病理报告为中-低分化腺癌。患者于2008年8月12日在全麻下行“直肠腺癌 Dixon 术+全宫、双附件切除术”,术后病理诊断为直肠局限溃疡型中分化腺癌。肿瘤浸透肌层达纤维膜外脂肪,未累及子宫肌,上下切缘及基底切缘未见癌;淋巴结未见转移癌。病理分期为T₃N₀M₀Ⅲa期(Duke's C1期)。

患者身高165 cm,体质量53 kg,体表面积1.47 m²,Karnofsky评分大于85分,一般状况良好,全身未触及肿大之浅表淋巴结;腹平坦,未见肠型及蠕动波,左下腹可见一长约18 cm纵行手术切口,愈合好。直肠指诊未触及肿物,退指指套无染血。

患者术后采用三维适形放疗,于2008年9月27日开始放疗,全盆,4野盒式照射,侧野挡铅,第1阶段计划放疗总剂量为2 800 cGy。2008年10月16

日复查血常规基本正常,无化疗禁忌证,开始同期FOLFOX4方案化疗(奥沙利铂120 mg,静脉滴注,第1天;亚叶酸钙300 mg,静脉滴注,第1、2天;氟尿嘧啶500 mg快速静脉滴注,继之以1 000 mg化疗泵持续静脉滴注22 h,第1、2天),化疗期间给予抑酸、止吐对症,减轻不良反应,重组人粒细胞集落刺激因子升白细胞。2008年10月20日,因同步放化疗,患者频繁呕吐,腹泻便秘交替、里急后重,后出现低钾、低钠、低氯,暂停放疗,完成计划放疗剂量2 800 cGy,给予纠正电解质紊乱,止吐、抑酸,对症治疗放化疗不良反应,营养支持治疗后缓解。

2008年10月22日开始行第1疗程的CIK免疫治疗,共回输CIK 3次,隔天1次,每次细胞数2×10⁹个,悬于100 mL生理盐水中,1 h内输注完毕,同时给予白介素(interleukin, IL)-2辅助治疗以协助维持CIK在体内的活性。CIK回输后患者放化疗的不良反应得以明显减轻,食欲增强,精神状态好转。

于2008年11月5日开始继续第2阶段放疗,计划总剂量3 000 cGy,放疗结束靶区累计总剂量5 800 cGy,顺利完成。

2008年11月26日开始进行第2周期FOLFOX4方案化疗。化疗结束患者无恶心、呕吐,无发热乏力,无腹痛,里急后重症状较前缓解。从2008年12月22日开始到2009年4月12日完成第3周期到第6周期的FOLFOX4方案化疗。期间在2009年1月5日和2009年4月25日分别进行2个疗程的CIK免疫治疗,每疗程回输CIK 3次,每次细胞数不少于2×10⁹个,悬于100 mL生理盐水中,1 h内输注完毕,同时给予IL-2辅助治疗以协助维持CIK在体内的活性。

患者术后免疫功能下降,经过放化疗使得免疫功能进一步降低,配合CIK免疫治疗后,免疫功能逐步提高,到治疗结束,患者各项免疫功能检测指标全部达到正常水平。

此后患者定期于海军总医院门诊复查,未见明显复发及转移,无瘤生存5年余。

2 讨论

肿瘤的生物治疗作为手术、放疗、化疗后的第4种手段日益受到重视,对于直肠癌是一种很有应用前景的治疗方法^[1]。研究证明,肿瘤过继免疫细胞治疗不仅可以有针对性地杀伤患者体内残存的肿瘤细胞、净化血液,同时还可以促进患者免疫系统的重建、增强抗肿瘤能力^[2]。免疫治疗与传统疗法的最大区别在于免疫疗法治的靶标不是肿瘤细胞而是机体的免疫系统,免疫治疗促使体内免疫效应细胞来对抗肿瘤^[3]。

CIK 是来源于外周血的单个核细胞,在体外经过多种细胞因子诱导激活后获得的一群异质性的新型免疫活性细胞,主要成分是 CD3⁺CD8⁺T 细胞和 CD3⁺CD56⁺T 细胞,有广谱杀瘤作用,且有非主要组织相容性复合体限制性杀瘤的特点,对肿瘤细胞杀伤效率高,不良反应小,可以显著提高机体的抗肿瘤能力^[4]。CIK 是一种在体外增殖速度快并且具有强大的抗肿瘤能力和广谱的抗肿瘤特性的效应细胞,在体外对大肠癌细胞株具有强烈的杀伤作用^[5]。在患者体内,CIK 调节和增强细胞免疫功能是通过分泌细胞因子如 γ -干扰素、IL-2 发挥作用。CIK 作为过继免疫治疗应用于肿瘤患者具有重要的意义,已有报道证实了其作用的有效性,可以显著改善患者免疫功能,提高体内 CD3⁺、CD4⁺、CD3⁺CD56⁺T 细胞在外周血中的比例,延长肿瘤患者 6 个月、1 年、2 年的总生存率和平均生存时间等^[6]。

但是 CIK 治疗的长期疗效观察还很少,以及与放疗的配合方案、应用的最佳时机研究也比较少。这些因素对于患者的获益程度都具有很大的影响,应用得当具有协同增效作用,应用不当不仅起不到作用可能还会带来不良的影响,因此还需要进一步的研究。在大量的肿瘤负荷去除以后,应用 CIK 治疗是最佳的选择,此时输入体内的免疫细胞可以很好地发挥杀灭残存少量肿瘤细胞的目的,对于减缓或防止肿瘤的复发和转移具有较好的作用。在与放疗的配合治疗中,由于放疗可以直接杀伤肿瘤组织,释放肿瘤抗原及消除肿瘤局部的免疫抑制,对于 CIK 治疗具有积极的协同增效作用^[7]。本例术后进行放疗化疗治疗的同时,利用放疗化疗的间隙,同步配合进行 CIK 免疫治疗,此时患者大部分肿瘤负荷已经去除,且放疗化疗对肿瘤细胞的杀伤使其敏感性增高,此时输入 CIK 不仅可以增强患者的免疫功能,而且是针对性地杀伤残余癌细胞的最佳时机。

输注 CIK 的数量和质量在治疗中具有很重要的作用。每次输注 CIK 细胞数量至少 1×10^9 个,其中 CD3⁺CD8⁺ 比例不低于 70%, CD3⁺CD56⁺ 比例不

低于 30%,细胞活率不低于 95%,且回输前的各项检测结果(细菌、真菌、支原体、内毒素)均为阴性^[8]。在严格做好质控的情况下,CIK 免疫细胞治疗是安全的,无不良反应,且可以显著降低放疗化疗所带来的不良反应,增强患者对放疗化疗的耐受性,为患者赢得更多的治疗时间。

因此,CIK 免疫治疗对于直肠癌术后患者,与放疗化疗配合应用可以使患者得到最大的获益,提高生活质量,防止复发和转移,延长生存期。

但是在 CIK 治疗中,如何提高效应细胞的靶向性,如何有效克服体内免疫抑制微环境的作用与靶向药物的联合应用^[9],目前相关的研究正在进行。希望在不久的将来,新的研究成果能为肿瘤患者带来更多的福音。

【参考文献】

- [1] Hontscha C, Borek 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.
- [2] Wang X, Yu W, Li H, et al. Can the dual-functional capability of CIK cells be used to improve antitumor effects? [J]. *Cell Immunol*, 2014, 287 (1): 18-22.
- [3] Lizée G, Overwijk WW, Radvanyi L, et al. Harnessing the power of the immune system to target cancer [J]. *Annu Rev Med*, 2013, 64: 71-90.
- [4] Li R, Wang C, Liu L, et al. Autologous cytokines induced killer cell immunotherapy in lung cancer: a phase II clinical study [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61 (11): 2125-2133.
- [5] Wang Y, Dai H, Li H, et al. Growth of human colorectal cancer SW1116 cells is inhibited by cytokine-induced killer cells [J]. *Clin Dev Immunol*, 2011, 2011: 621414.
- [6] Li W, Xu LP, Di Zhao L, et al. Cytokine-induced killer cell therapy for advanced pancreatic adenocarcinoma: a case report and review of the literature [J]. *Oncol Lett*, 2013, 5 (4): 1427-1429.
- [7] Fischbach MA, Bluestone JA, Lim WA. Cell-based therapeutics: the next pillar of medicine [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5 (179): 179ps7.
- [8] Pan K, Wang QJ, Liu Q, et al. The phenotype of ex vivo generated cytokine-induced killer cells is associated with overall survival in patients with cancer [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35 (1): 701-707.
- [9] Tao L, Huang G, Shi S, et al. Bevacizumab improves the antitumor efficacy of adoptive cytokine-induced killer cells therapy in non-small cell lung cancer models [J]. *Med Oncol*, 2014, 31 (1): 777.