

· 临床研究 ·

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.04.011

DC-CIK 免疫细胞治疗晚期乳腺癌患者的临床疗效

姚露, 张燕, 黄伟谦, 艾月琴, 郑劼, 高艳荣, 张闯, 赵华, 胡建华, 江龙委, 贾绍昌(解放军第81医院肿瘤生物治疗科, 江苏南京210002)

[摘要] **目的:** 观察自体DC联合CIK细胞治疗晚期乳腺癌患者的安全性及临床疗效, 并分析相关预后因素。**方法:** 回顾性分析2011年8月至2014年12月在解放军第81医院进行DC-CIK细胞治疗的42例晚期乳腺癌患者临床资料, 采用实体瘤疗效评价标准评价近期疗效, 并观察DC-CIK细胞治疗的安全性。分析患者生存期, 评价远期疗效, 单因素及多因素分析预后因素, 并采用配对t检验分析患者治疗前后免疫功能。**结果:** 42例晚期乳腺癌患者经DC-CIK细胞治疗后, 客观缓解率为38.1% (16/42), 疾病控制率为61.9% (26/42); 1年生存率为59%, 2年生存率为48%, 3年生存率为48%; 肿瘤标记物CA153治疗后显著性降低; 外周血淋巴细胞亚群除辅助性T细胞(CD3⁺CD4⁺)水平显著性升高外, 其他淋巴细胞亚群无显著性变化。单因素分析结果显示, 肿瘤部位($P=0.012$)、治疗前CA153水平($P=0.000$)是DC-CIK细胞治疗预后的影响因素; 多因素分析结果显示, 治疗前CA153水平($P=0.003$)是DC-CIK细胞治疗的独立预后因素。**结论:** 晚期乳腺癌患者经DC-CIK细胞治疗后, 无明显不良反应, 可能提高患者长期生存率, 产生临床获益, 安全可行。

[关键词] 树突状细胞; 细胞因子诱导的杀伤细胞; 乳腺癌; 免疫细胞治疗; 临床疗效

[中图分类号] R737.9; R730.51

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)04-0519-06

Clinical curative effect of DC-CIK immunocyte therapy for the patients with advanced breast cancer

YAO Lu, ZHANG Yan, HUANG Weiqian, AI Yueqin, ZHENG Jie, GAO Yanrong, ZHANG Chuang, ZHAO Hua, HU Jianhua, JIANG Longwei, JIA Shaochang (Department of Cancer Biotherapy, 81st Hospital of PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical efficacy and safety of dendritic cells (DCs) combined with cytokine-induced killer (CIK) cells in the treatment of advanced breast cancer, and to investigate the relevant prognostic factors. **Methods:** The clinical documents of 42 patients with advanced breast cancer that received DC/CIK treatment in 81st Hospital of PLA from August 2011 to December 2014 were retrospectively analyzed. Short-term curative effect was evaluated by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and the safety of DC-CIK therapy was observed. Overall survival of 42 patients was analyzed to evaluate the long-term curative effect. Univariate and multivariate analyses were used to analyze prognostic factors. The immunologic function was evaluated by paired T-test. **Results:** After the DC-CIK therapy, the overall response rate was 38.1% (16/42), the disease control rate was 61.9% (26/42), and the one-year, two-year and three-year survival rates were 59%, 48% and 48%, respectively. CA153 was significantly decreased after the treatment. In addition to a significant increase in the CD4⁺ level, the other peripheral blood lymphocyte subsets didn't change significantly. Univariate analysis showed that the onset area ($P=0.012$) and the CA153 value before treatment ($P=0.000$) were the influence factors for the prognosis of cell immune therapy. Multivariate analysis showed that the CA153 value before treatment was an independent influence factor for the prognosis of cell immune therapy. **Conclusion:**

[基金项目] 南京军区医学科技创新项目资助(No. 14MS052)。Projected supported by Program of Medical Science and Technology Innovation of Nanjing Military Area Command (No. 14MS052)

[作者简介] 姚露(1991-), 女, 江苏省扬州市人, 技师, 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: 15251778089@126.com

[通信作者] 江龙委 (JIANG Longwei, corresponding author), E-mail: jianglw2005@163.com; 贾绍昌 (JIA Shaochang, co-corresponding author), E-mail: jiashaochang@sina.com

[优先发表] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20160711.1043.018.html>

The DC-CIK therapy is a safe and feasible therapeutic approach. It may improve the long-term survival rate of patients with advanced breast cancer.

[Key words] dendritic cell (DC); cytokine-induced killer (CIK) cell; breast cancer; immunocyte therapy; clinical efficacy

[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(4): 519-524. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.04.011]

乳腺癌主要因乳腺导管上皮发生恶性病变而产生,是常见女性恶性肿瘤之一。乳腺癌临床典型体征有无痛性乳腺肿块、非妊娠期乳头溢液、皮肤“酒窝征”、乳头回缩或抬高、腋窝淋巴结肿大等^[1]。乳腺癌共有 4 种分子亚型:Luminal A 型, Luminal B 型, HER-2 阳性型和三阴性^[2]。世界卫生组织国际癌症研究中心最新数据统计^[3]显示,近年来乳腺癌发生率呈上升趋势和趋于年轻化,全球每年约 140 万女性发生乳腺癌,病死率高达 33%。我国乳腺癌的发病率居女性恶性肿瘤首位,病死率仅次于肺癌,严重影响女性的生活质量和生存寿命。2015 年 St. Gallen 国际乳腺癌会议及 ASCO 会议总结目前乳腺癌治疗方法主要有:新辅助治疗、手术治疗、辅助放化疗、内分泌治疗和靶向治疗^[4]。近年来临床研究证实,DC-CIK 免疫细胞疗法是一种新型有效的抗肿瘤过继免疫细胞治疗方案。通过体外诱导分化,将功能性 DC 与自体 CIK 细胞共同培养,产生具有抗肿瘤作用的细胞^[5]。本研究旨在研究评估 DC-CIK 细胞治疗晚期乳腺癌的安全性和有效性。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选取 2011 年 8 月至 2014 年 12 月在解放军第 81 医院生物治疗科进行 DC-CIK 细胞治疗的 42 例晚期乳腺癌患者临床资料。所有患者均为女性,年龄 35~75 岁,中位年龄 54.5 岁。病理分型 1 例腺癌、41 例导管癌。42 例患者在接受免疫细胞治疗前均接受过手术治疗或放化疗。

病例入选标准:病理确诊为乳腺癌患者;按 TNM 国际分期标准为 IV 期的乳腺癌患者;KPS 评分 ≥ 60 分;预计生存时间 ≥ 3 个月;患者脏器功能基本正常;末次其他治疗与首次细胞治疗时间 ≥ 1 个月;患者能够耐受血细胞分离机采集。病例排除标准:哺乳期乳腺癌患者;患有严重脏器疾病的患者;患有自身免疫性疾病及过敏体质患者;患有严重感染性疾病患者。入选患者均知情同意,并经医院伦理委员会批准。

1.2 主要试剂

重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-

CSF)购自厦门特宝生物工程股份有限公司,IL-4、IL-1、IL-2、TNF- α 和 IFN- γ 购自 Peprotech 公司,淋巴细胞分离液购自天津灏洋生物制品科技有限公司,无血清培养基、CD3 单抗购自北京宝日生物技术有限公司,流式检测试剂盒购自 Beckman 公司,人乳癌组织源细胞购自上海研域生物科技有限公司。

1.3 DC 和 CIK 细胞的制备

每例患者用血细胞分离机采集至少 1×10^9 个单个核细胞,以淋巴细胞分离液分离单个核细胞。生理盐水洗涤两次,用无血清培养液稀释细胞并均匀铺入培养瓶(3×10^6 个/ml),置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱,孵育 2 h 后取出。悬浮细胞用于 CIK 细胞培养,贴壁细胞用于 DC 培养^[5-10]。

接种贴壁细胞的培养瓶中加入含 10% 胎牛血清、rhGM-CSF(750 U/ml)和 IL-4(15 ng/ml)的 DC 培养基,置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱。第 3 天补加 DC 培养基,第 5 天加入人乳腺癌组织源细胞反复冻融负载抗原(终浓度 40 g/ml),第 6 天加入 TNF- α (750 U/ml),第 7 天收集 DC。计数细胞,取部分进行表型测定,其他细胞制成悬液回输。

接种悬浮细胞的培养瓶中加入含 10% 胎牛血清、IFN- γ (1 500 U/ml)、IL-2(1 500 U/ml)、IL-1(0.75 $\mu\text{g}/\text{ml}$)和 CD3(0.75 $\mu\text{g}/\text{ml}$)的 CIK 细胞培养基,置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱。第 3~4 天观察细胞生长情况,加入含 IL-2(1 500 U/ml)的 CIK 细胞扩增液,第 8~10 天收集 CIK 细胞。计数细胞,取部分进行表型测定,其他细胞制成悬液回输。

1.4 DC 和 CIK 细胞的表型测定

取培养的细胞液 1 ml,加入 20 μl 鼠抗人单克隆抗体,避光、37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min,4 $^{\circ}\text{C}$ 、1 500 $\times g$ 离心 10 min,过滤后加入 PBS 400 μl ,用流式细胞仪测定细胞表型,CXP 软件分析数据。

1.5 治疗方案

DC 治疗方案:患者采集单个核细胞后的第 7、14、21 和 28 天进行回输,采取皮下注射方式,共 6 个注射点(双侧锁骨下区、双侧腋窝和双侧腹股沟淋巴结引流区)。每次回输细胞数目 $\geq 1 \times 10^7$ 个。

CIK 细胞治疗方案:根据 CIK 细胞生长情况,在其成熟后分 4 次回输,采取静脉滴注方式。每次回

输细胞数目 $\geq 1 \times 10^9$ 个。

1 个治疗周期包括 4 次 DC 治疗和 4 次 CIK 细胞治疗,每个治疗周期间隔 3 个月,直至疾病进展。每次回输结束后,患者留院观察 24 h,以防出现寒颤、发热等不良反应。分别在治疗前 1 周及治疗结束后 4 周,评估患者免疫学指标和临床疗效指标。

1.6 淋巴细胞亚群检测

分别在 1 个治疗周期前和后 1 周各抽取患者 2 ml 外周血,加入 20 μ l 鼠抗人单克隆抗体,避光、37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min,4 $^{\circ}$ C、1 500 $\times g$ 离心 10 min,过滤后加入 PBS 400 μ l,用流式细胞仪检测,CXP 软件分析数据。淋巴细胞亚群标记如下: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 $^{+}$)。

1.7 随访及疗效评价指标

每位患者定期随访,最长随访时间为 42 个月。最后 1 个治疗周期结束 1 个月后进行临床疗效评估,之后每隔 3 个月复查评估。

安全性评价:血液、尿、粪便、血液生化和肝肾功能的常规检查,记录患者体征变化情况及不良反应。依据美国国立癌症研究所《常见不良反应标准》(NCI-CTCAE v4.0)评定免疫细胞治疗不良反应。

免疫功能评价:血清肿瘤标记物糖类抗原 153(carbohydrate antigen 153,CA153)和外周血淋巴细胞亚群^[11-13]。

近期疗效评价:患者在免疫细胞治疗结束后 4 周,按实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors,RECIST)评估疗效,疗效分为完全缓解(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)。客观缓解率(objective response rate,ORR) = CR + PR,疾病控制率(disease control rate,DCR) = CR + PR + SD^[14]。

远期疗效评价:电话随访,记录患者复发、远处转移和生存情况。总生存时间(overall survival,OS)是从接受免疫细胞治疗至死亡或随访截止时间^[15]。

1.8 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,同一样本前后对比用 t 检验。单因素生存分析用 Kaplan-Meier 法,多因素生存分析用 COX 模型。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 细胞治疗方案安全

细胞回输 24 h 内,2 例患者出现寒颤症状,3 例患者出现发热症状,其他患者临床未观测到明显的不良反应。发生寒颤、发热症状的患者对症处理后均恢复正常,常规生化检查未见明显相关性异常。42 例患者回输细胞平均表型见表 1。

表 1 42 例患者回输细胞表型平均比率(%)
Tab.1 Average ratio of DC/CIK phenotypes in the 42 patients with breast cancer (%)

DC phenotype	Ratio	CIK phenotype	Ratio
HLA-DR $^{+}$	92.15 $\pm$ 5.86	CD3 $^{+}$	88.19 $\pm$ 7.98
CD11 $^{+}$	89.47 $\pm$ 6.14	CD3 $^{+}$ CD4 $^{+}$	17.65 $\pm$ 5.88
CD80 $^{+}$	91.78 $\pm$ 4.61	CD3 $^{+}$ CD8 $^{+}$	67.86 $\pm$ 8.37
CD83 $^{+}$	85.32 $\pm$ 1.69	CD3 $^{-}$ CD56 $^{+}$	8.56 $\pm$ 1.58
CD86 $^{+}$	93.58 $\pm$ 4.57	CD3 $^{+}$ CD56 $^{+}$	18.37 $\pm$ 2.67
CD54 $^{+}$	87.19 $\pm$ 6.94		

2.2 治疗后患者免疫功能评价

42 例患者治疗后肿瘤标记物 CA153 表达率显著下降[(49.48 $\pm$ 12.63)% vs (57.61 $\pm$ 14.33)%, $t = -2.812, P = 0.008$]。

42 例患者免疫细胞治疗前后淋巴细胞亚群检测结果(表 2)显示,总 T 细胞(CD3 $^{+}$)、Tc(CD3 $^{+}$ CD8 $^{+}$)、NK(CD3 $^{-}$ CD56 $^{+}$)、Treg(CD4 $^{+}$ CD25 $^{-}$)比例无显著性差异,Th(CD3 $^{+}$ CD4 $^{+}$)比例治疗后显著升高($P = 0.019$)。

表 2 42 例乳腺癌患者治疗前后外周血淋巴细胞亚群变化(%)
Tab.2 Changes of lymphocyte subsets in peripheral blood of the 42 patients with breast cancer at pre- and post-treatment (%)

Subset	Pre-treatment	Post-treatment	t	P
CD3 $^{+}$	60.29 $\pm$ 10.02	58.25 $\pm$ 6.93	1.087	0.283
CD3 $^{+}$ CD4 $^{+}$	28.37 $\pm$ 7.31	31.86 $\pm$ 8.03	2.439	0.019
CD3 $^{+}$ CD8 $^{+}$	26.77 $\pm$ 11.73	26.79 $\pm$ 10.69	-0.008	0.994
CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$	1.44 $\pm$ 0.87	1.29 $\pm$ 0.80	0.991	0.328
CD3 $^{-}$ CD56 $^{+}$	13.26 $\pm$ 6.55	13.59 $\pm$ 6.89	-0.280	0.781
CD4 $^{+}$ CD25 $^{-}$	3.43 $\pm$ 1.58	3.11 $\pm$ 1.50	0.964	0.340

2.3 近期疗效评价

42 例晚期乳腺癌患者,经 DC-CIK 免疫细胞治疗后,CR 0 例,PR 16 例,SD 10 例,PD 16 例,ORR 为 38.1%,DCR 为 61.9%。

2.4 远期疗效评价

总生存期随访至 2015 年 4 月终止,随访率 100%,期间共有 19 例患者死亡。中位数随访时间为 12 个月(4 ~ 42 个月)。42 例患者中位生存时间为 19.45 个月,1 年、2 年和 3 年生存率分别为 59%、48% 和 48%(图 1)。

2.5 影响患者预后的因素

42 例患者总生存期的单因素分析(Log-rank 检验)结果(表 3)显示,影响预后因素为肿瘤部位($P=0.012$)及治疗前 CA153 是否正常($P=0.000$)。多因素 COX 回归分析结果显示,影响预后的独立因素为治疗前 CA153 是否正常($P=0.003$),治疗前 CA153 正常的患者生存时间高于 CA153 升高的患者。

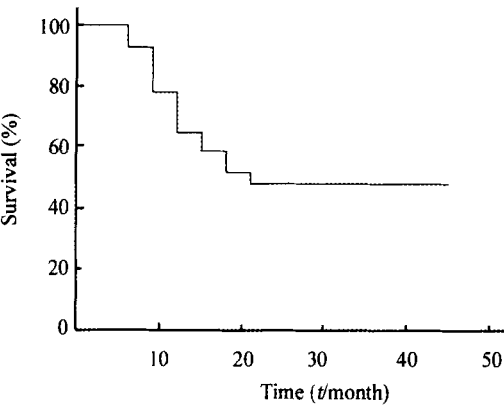


图 1 DC-CIK 细胞治疗晚期乳腺癌患者的生存曲线
Fig.1 Overall survival curve of the patients with advanced breast cancer after DC-CIK treatment

表 3 单因素及多因素分析乳腺癌患者预后的相关因素
Tab.3 Prognosis-related factors of the patients with breast cancer analyzed by univariate and multivariate assays

Variable	n	Mean survival (t/month)	P (univariate)	P (multivariate)	OR	95% CI
Cancer location						
Right	19	15.39	0.012	0.288	2.020	0.552-7.384
Left	23	31.46				
Age(t/a)						
<60	31	23.04	0.154	0.591	0.657	0.142-3.040
≥60	11	28.13				
Lymphatic metastasis						
Yes	26	25.04	0.870	0.971	1.019	0.371-2.799
No	16	25.39				
Triple-negative						
Yes	5	14.4	0.121	0.309	1.934	0.543-6.896
No	37	27.1				
Cycle of treatment						
1	34	24.13	0.280	0.130	0.274	0.051-1.466
>1	8	25.43				
CA153 after treatment						
<30	29	30.87	0.000	0.003	0.189	0.063-0.572
≥30	13	12.46				

3 讨论

肿瘤免疫治疗是以肿瘤免疫学为基础的一种新型治疗方法,通过调节机体的免疫防御机制来发挥抗肿瘤作用。机体的免疫功能状态直接影响肿瘤的发生、发展及预后^[16-17]。肿瘤免疫治疗方法主要包

括肿瘤疫苗、单克隆抗体治疗、过继性免疫细胞治疗、细胞因子疗法、基因疗法。近年来,DC-CIK 免疫细胞治疗显示了良好的应用前景,将肿瘤抗原致敏 DC 疫苗回输入患者体内,刺激宿主免疫系统产生特异性抗肿瘤免疫应答;CIK 细胞经细胞因子诱导大量扩增后回输入患者体内,促进宿主体内细胞因子

释放溶解肿瘤^[16,18]。

2015 年中国进展期乳腺癌共识指南 (Chinese Guideline for Advanced Breast Cancer 2015, CABC 2015) 提出,进展期乳腺癌 (advanced breast cancer, ABC) 的治疗主要以延缓疾病进展、改善生活质量、延长生存期为目的。本课题主要探讨 DC-CIK 免疫细胞治疗晚期乳腺癌的安全性及临床疗效。42 例晚期乳腺癌患者在接受免疫细胞治疗后,仅 5 例患者出现寒颤、发热不良反应,但未达到 3~4 级,说明此治疗方法是安全的。以 ORR 和 DCR 评价 DC-CIK 细胞治疗的近期疗效,数据显示 ORR 为 38.1%,DCR 为 61.9%。相关文献^[4]报道晚期乳腺癌患者接受常规化疗的 ORR 为 34.3%,DCR 为 77.1%。两者数据无明显差异,表明晚期乳腺癌患者接受免疫细胞治疗具有一定的临床效益。结合电话随访,统计结果显示 42 例乳腺癌患者的 2 年生存率和 3 年生存率都为 48%。相关报道^[16]显示晚期乳腺癌患者长期生存率为 22%,低于接受免疫细胞治疗的患者,说明接受免疫细胞治疗的患者也能获得长期效益。

此外,患者的免疫功能状态变化也被用于评价肿瘤治疗临床疗效的一项重要指标。免疫细胞治疗后,42 例患者肿瘤标记物 CA153 水平显著下降。治疗前后外周血淋巴细胞亚群对比显示,除 Th (CD3⁺CD4⁺) 有显著性差异,其他淋巴细胞亚群无显著性差异。人体的抗肿瘤作用主要由 CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞参与,CD4⁺ 细胞促进效应细胞的抗肿瘤作用,CD8⁺ 细胞则起免疫抑制作用。42 例患者均处于乳腺癌晚期,体内组织胺水平升高,抑制 CD4⁺ 增殖分化,使机体免疫功能呈抑制状态^[19-20]。42 例患者大多只接受了 1 个周期免疫细胞治疗,虽然,Th (CD3⁺CD4⁺) 比例治疗后显著升高,但治疗强度尚不足以改变机体的免疫抑制状态。

对 42 例乳腺癌患者的总生存期进行单因素和多因素 COX 分析,共对 6 种可能影响预后的因素进行分析。单因素分析结果显示,肿瘤部位和治疗前 CA153 水平是影响细胞免疫治疗患者预后的主要因素。多因素 COX 分析结果也证实了治疗前 CA153 是影响患者治疗预后的因素。原发灶在左侧的患者总生存期明显高于右侧的患者,且左侧发病率高于右侧,但无文献报道明确解释其原因。左侧乳腺癌患者可能对免疫细胞治疗更敏感,治疗效果更明显,后期将进一步对其进行探讨研究。治疗前 CA153 正常患者的总生存期明显高于 CA153 升高患者,说明乳腺癌患者特异性肿瘤标记物水平与免疫细胞治

疗疗效密切相关。CA153 正常患者,自身免疫功能状态较 CA153 升高患者稳定,接受免疫细胞治疗后,其免疫抑制状态得以改善,生存期延长,预后较好^[21-23]。此外,本研究也对年龄、是否淋巴结转移、是否三阴性、治疗次数进行分析。虽然其不是影响预后因素,但随访结果提示,老年乳腺癌患者总生存期高于中青年乳腺癌患者,非三阴性乳腺癌患者总生存期高于三阴性患者。中青年患者体内肿瘤细胞较老年患者活跃,肿瘤细胞更易分化、扩散,严重影响患者生存期^[24]。三阴性乳腺癌患者临床病理及分子生物学特征高度特异性,无内分泌药物及靶向药物后续治疗,易复发,预后差^[25-30]。

综上所述,作为肿瘤治疗的第 4 代治疗手段,生物治疗已在肿瘤学界得到广泛认可和重视。DC-CIK 细胞治疗安全可行,对乳腺癌晚期患者有一定治疗效益,可延缓疾病进展,改善生活质量,可望为乳腺癌晚期患者提供一种新的安全有效的治疗手段。

【参考文献】

[1] 龚鹏翔. 妇女乳腺癌和宫颈癌筛查情况及影响因素分析 [J]. 中国公共卫生管理, 2015, 31(2): 264-268.

[2] 冀为, 周岩, 牛瑞芳. 外周血 T 淋巴细胞亚群与不同分子分型乳腺癌患者无病生存的相关性研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(21): 1363-1367. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20141221.

[3] 江泽飞. 2014 年圣安东尼奥国际乳腺癌会议热点问题解读 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(12): 891-893. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.12.004.

[4] 陈锦飞, 顾冬英. 2015 St. Gallen 及 ASCO 会议乳腺癌治疗进展 [J]. 中国肿瘤外科杂志, 2015, 7(3): 150-153. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4136.2015.03.004.

[5] 倪志强, 方艳秋, 刘多, 等. DC-CIK 联合化疗对乳腺癌患者免疫功能、无进展生存期及生活质量的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(31): 5134-5137. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2013.28.13.

[6] 邵彬, 张洁. 自体外周血造血干细胞支持下高剂量化疗对晚期乳腺癌患者的生活质量研究 [J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(2): 145-149. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2015.02.010.

[7] 底玮, 沈方臻. DC-CIK 细胞与顺铂对乳腺癌细胞杀伤作用的研究 [J]. 中外医疗, 2015, 8: 124-126. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0742.2015.08.058.

[8] CUI Y, YANG X, ZHU W, et al. Immune response, clinical outcome and safety of dendritic cell vaccine in combination with cytokine-induced killer cell therapy in cancer patients [J]. Oncol Lett, 2013, 6(2): 537-541. DOI: 10.3892/ol.2013.1376.

[9] YANG L, REN B, LI H, et al. Enhanced antitumor effects of DC-activated CIKs to chemotherapy treatment in a single cohort of advanced non-small-cell lung cancer patients [J]. Cancer Immunol Immunother, 2013, 62(1): 65-73. DOI: 10.1007/s00262-012-1311-8.

- [10] ROSENBERG S A, RESTIFO N P, YANG J C, et al. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8 (4): 299-308. DOI: 10.1038/nrc2355.
- [11] 张铁英, 康丽花, 刘远航, 等. 不同分子亚型乳腺癌 T 淋巴细胞和 NK 细胞检测的临床意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30 (21): 3594-3595. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2015.21.23.
- [12] 田晓刚. 乳腺癌术后放疗患者 T 淋巴细胞亚群与 ER、PR、Her-2 表达的相关性研究 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2012, 4(4): 315-318. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2012.04.04.
- [13] 赵树艳. 淋巴细胞亚群自然杀伤细胞糖类抗原 153 细胞角蛋白 19 和癌胚抗原在乳腺癌诊断中的应用价值 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2015, 22(3): 279-282.
- [14] 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(13): 228-247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [15] 张佳楠, 吴昌平, 蒋敬庭. 三阴乳腺癌的免疫治疗研究进展 [J]. *中国医药生物技术*, 2015, 10(4): 306-308. DOI: 10.3969/emb.issn.1673-713X.2015.04.005.
- [16] 刘卫国. 免疫治疗对乳腺癌患者术后免疫功能和生存状况的影响 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2015, 18(3): 189-192. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2015.03.006.
- [17] NEUMAN H B, WEISS J M, SCHRAG D, et al. Patient demographic and tumor characteristics influencing onologist follow-up frequency in older breast cancer survivors [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(13): 4128-4136. DOI: 10.1245/s10434-013-3170-8.
- [18] 韩策, 尤向辉, 聂娜, 等. 肿瘤免疫治疗研究进展 [J]. *陕西医学杂志*, 2015, 36(4): 502-503. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2015.04.055.
- [19] HELMS M W, PRESCHER J A, CAO Y A, et al. IL-12 enhances efficacy and shortens enrichment time in cytokine-induced killer cell immunotherapy [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59 (9): 1325-1334. DOI: 10.1007/s00262-010-0860-y.
- [20] WANG Q J, WANG H, PAN K, et al. Comparative study on anti-tumor immune response of autologous cytokine induced killer cells dendritic cells-CIK (DC-CIK) and semi-allogeneic DC-CIK [J]. *Chin J Cancer*, 2010, 29(7): 641-647. DOI: 10.5732/cjc.009.10772.
- [21] NELSON H D, ZAKHCR B, CANTOR A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156(9): 635-648. DOI: 10.7326/0003-4819-156-9-201205010-00006.
- [22] 王征, 翟晓健, 叶新平, 等. 三阴性乳腺癌应用 CIK 细胞联合化疗治疗观察 [J]. *中国医学工程*, 2013(11): 20-21.
- [23] 朱欢欢, 马东初, 丁震宇, 等. DC-CIK 治疗对辅助化疗后三阴乳腺癌的临床疗效观察 [J]. *解放军医药杂志*, 2015, 27(1): 48-51. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2015.01.009.
- [24] 张佳楠, 吴昌平, 蒋敬庭. 三阴乳腺癌的免疫治疗研究进展 [J]. *中国医药生物技术*, 2015, 10(4): 306-308. DOI: 10.3969/emb.issn.1673-713X.2015.04.005.
- [25] MAYER I A, ABRAMSON V G, LEHMANN B D, et al. New strategies for triple-negative breast cancer-deciphering the heterogeneity [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(4): 782-790. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0583.
- [26] BUDD G T, BARLOW W E, MOORE H C, et al. SWOG S0221: a phase III trial comparing chemotherapy schedules in high-risk early-stage breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(1): 58-64. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.3296.
- [27] CUZICK J, SESTAK I, BAUM M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11 (12): 1135-1141. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70257-6.
- [28] DECENSI A, COSTA A. Recent advances in cancer chemoprevention, with emphasis on breast and colorectal cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2000, 36(6): 694-709. DOI: 10.1016/S0959-8049(00)00040-X.
- [29] WANG Z X, CAO J X, WANG M, et al. Adoptive cellular immunotherapy for the treatment of patients with breast cancer: a meta-analysis [J]. *Cytotherapy*, 2014, 16(7): 934-945. DOI: 10.1016/j.jcyt.2014.02.011.
- [30] TABARIES S, OUELLET V, HSU B E, et al. Granulocytic immune infiltrates are essential for the efficient formation of breast cancer liver metastases [J]. *Breast Cancer Res*, 2015, 17(1): 1-18. DOI: 10.1186/s13058-015-0558-3.
- [收稿日期] 2016-03-03 [修回日期] 2016-05-24
[本文编辑] 宋关鸿