

- phospholipase a2 as a marker and potential therapeutic target in atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2011, 13(2): 132-137.
- [5] Colley K J, Wolfert R L, Cobble M E. Lipoprotein associated phospholipase A (2) : role in atherosclerosis and utility as a biomarker for cardiovascular risk[J]. *EPMA J*, 2011, 2(1): 27-38.
- [6] 王丽丽, 雷长城. 脂蛋白相关磷脂酶A2与冠心病的相关性研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2015, 31(1): 57-60.
- [7] 徐炜. 老年急性脑梗死病患血浆脂蛋白相关磷脂酶A2水平变化及其临床意义[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(13): 3611-3612.
- [8] 唐红敏, 闻名, 杨云柯, 等. 步长脑心通对急性缺血性卒中脑微循环障碍的影响[J]. *中国临床医学*, 2006, 13(6):894.
- [9] 刘思泰, 李德才, 云红梅, 等. 脑心通对不稳定型心绞痛患者血管内皮功能及超敏c反应蛋白的影响[J]. *中药药理与临床*, 2007, 23(3):77.
- [10] 刘倩. 脑心通对氧化低密度脂蛋白作用下的THP-1巨噬细胞活力及炎症反应的影响[J]. *中医杂志*, 2009, 50(10): 932-935.
- [11] 赵玉霞. 脑心通胶囊对不稳定斑块兔TLR-2和TLR4炎症信号转导因子的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2006, 4(12): 1071-1073.
- [12] 关良劲, 钟汉林, 王珊, 等. 步长脑心通对急性冠状动脉综合征血清基质金属蛋白酶及其抑制物水平的影响[J]. *岭南急诊医学杂志*, 2007, 12(6): 414-416.

CAPRI细胞免疫疗法辅治32例三阴性乳腺癌临床观察

郑书楷, 桂安萍, 凌飞海, 程伟民 (广东省中山市人民医院乳腺外科, 广东中山 528400)

摘要:目的 观察CAPRI细胞免疫疗法(将链式激活的免疫细胞回输到患者体内,从而达到杀伤肿瘤细胞目的的治疗过程)辅助治疗三阴乳腺癌(TNBC)的临床疗效。方法 64例TNBC患者随机分为治疗组和对照组,每组32例。对照组采用根治性手术及常规辅助化放疗,治疗组在此基础上加用CAPRI细胞免疫治疗。随访时间从2011年8月至2016年2月或患者死亡时间。观察两组随访期间局部复发和远处转移的发生情况,对比两组无病生存率及总生存率。结果 随访30个月,治疗组局部复发和远处转移的发生率较对照组低(21.9% vs 46.9%, $P < 0.05$),无病生存率明显高于对照组($P < 0.05$);总生存率略高于对照组,但差异尚无统计学意义(84.4% vs 81.2%, $P > 0.05$)。结论 CAPRI细胞免疫疗法在短期内可降低TNBC患者肿瘤的局部复发与远处转移的发生率,而其对总生存率的影响有待临床进一步探讨。

关键词: 三阴性乳腺癌; CAPRI; 免疫疗法; 临床效果

中图分类号: R730.54; R655.8

文献标识码: A

文章编号: 1005-4057(2016)04-0411-03

DOI: 10.3969/j.issn.1005-4057.2016.04.022

Clinical observation of CAPRI cell immunotherapy for 32 triple negative breast cancer: 32 cases

ZHENG Shu-kai, GUI An-ping, LING Fei-hai, CHENG Wei-min (Department of Breast Surgery, Zhongshan People's Hospital, Zhongshan 528400, China)

Abstract: Objective To study the clinical effect of CAPRI (cascade primed immune cells) cell immunotherapy for triple negative breast cancer (TNBC). Methods 64 TNBC patients were randomly divided into two groups, 32 cases in each group. Control Group received radical surgery and routine adjuvant chemoradiotherapy while Treatment Group received radical surgery and routine adjuvant chemoradiotherapy combined with CAPRI cell immunotherapy. The patients were followed up from August 2011 to February 2016 or death time. The local recurrence and distant metastasis of both groups during the follow-up were observed, and the disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were compared. Results After 30 months' follow-up, Treatment Group had an incidence of local recurrence and distant metastasis lower than those of Control

收稿日期: 2016-03-20; 修订日期: 2016-05-19

作者简介: 郑书楷(1977-), 男, 学士, 主治医师。

Group (21.9% vs 46.9%, $P<0.05$), and a DFS significantly higher than Control Group ($P<0.05$); Treatment Group had an OS slightly higher than Control Group, but there was no statistical difference (84.4% vs 81.2%, $P>0.05$). **Conclusion** CAPRI cell immunotherapy could reduce the local recurrence and distance metastasis in TNBC within a short period, but its effect on OS remains to be further explored.

Key words: triple negative breast cancer; CAPRI; immunotherapy; clinical effect

三阴性乳腺癌(TNBC)是指雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体-2(HER-2)均为阴性的乳腺癌,占乳腺癌的10%~15%,其恶性程度高,侵袭性强^[1],内分泌治疗和抗HER-2靶向治疗均无效,临床上大多采用手术、化疗、放疗等常规治疗,相对于非三阴性乳腺癌,其局部复发和远处转移快,病死率高,治疗效果不佳。因此亟需探索新的治疗方法,以提高其无病生存期(DFS)及总生存期(OS)。乳腺癌患者的细胞免疫存在不同程度的紊乱与缺陷,CAPRI细胞治疗对其细胞免疫功能有明显改善^[2]。本研究采用CAPRI细胞免疫疗法进行辅助治疗TNBC,现将结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选择2011年8月至2013年8月在我科治疗的三阴性乳腺癌患者,纳入标准:(1)无传染病史;(2)肝肾功能无明显异常,心肺腹查体无异常;(3)行乳腺癌根治性手术治疗;(4)术前均未发现远处转移且术后病理证实为三阴性乳腺癌者;(5)术后辅助化疗方案为表阿霉素90 mg/m²+环磷酰胺600 mg/m² 4个疗程,序贯多西紫杉醇75 mg/m² 4个疗程,每3周1疗程,共8个疗程;(6)凡施行乳腺癌保乳术或腋窝淋巴结转移 ≥ 4 枚者行局部放疗。入选64例,随机分为治疗组和对照组,每组32例。治疗组患者年龄34~65岁,中位年龄46岁;对照组患者年龄32~65岁,中位年龄45岁。两组患者在年龄、肿瘤病理学情况方面的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者肿瘤病理学情况 (例)

组别	n	病理类型			肿瘤大小			腋窝淋巴结	
		浸润性导管癌	鳞癌	浸润性小叶癌	T ₁	T ₂	T ₃	阴性	阳性
治疗组	32	31	1	0	8	22	2	22	10
对照组	32	31	0	1	7	23	2	20	12

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者在接受辅助治疗前均施行了乳腺癌根治性手术,其中55例为改良根治术,9例为保乳术:行包括病灶且切缘阴性的部分腺体切除以及同侧腋窝淋巴结清扫术。术后均有病理免疫组化证实为TNBC。治疗组在化疗结束后3月给予CAPRI细胞免疫疗法进行辅助治疗,具体方法为采集患者自体外周血,分离其中的单个核细胞,然后在实验室中进行培养、诱导、激活、配制后,定期予患者进行自体回输,每3个月给予1次CAPRI细胞免疫治疗,共予4个周期治疗。对照组则未给予CAPRI细胞免疫治疗。

1.2.2 随访 随访时间从2011年8月至2016年2月或患者死亡时间。首次入院至2 a患者每3个月进行1次随访检查,2 a后患者每6个月进行1次随访检查。

1.2.3 观察指标 观察两组随访期间局部复发和远处转移的发生情况。对比随访30个月内两组无病生存率及总生存率。无病生存期指从手术治疗当天至

首次复发或转移的时间。本研究的无病生存率为随访30个月内无远处转移和无局部区域复发的率。总生存时间指从手术治疗当天至因任何原因引起的死亡或未次随访的时间。本研究的总生存率为从手术治疗当天至随访30个月内因无任何原因引起死亡的率。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析,计数资料的比较采用 χ^2 检验,计量资料的比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的疾病转归情况

随访期间,治疗组32例中出现局部复发和远处转移7例,其中脑转移2例,肺转移1例,肝脏转移1例,肝、肺均有转移1例,腋窝淋巴结转移1例,胸壁软组织转移及胸腔积液1例。对照组32例中出现局部复发和远处转移15例,其中脑转移2例,肺转移

3例, 肝脏转移的有3例, 肝、肺均有转移2例, 腋窝及锁骨上淋巴结转移2例, 全身多处骨转移1例, 胸壁软组织转移2例。治疗组患者局部复发和远处转移的发生率较对照组低, 两组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.433$, $P<0.05$)。

2.2 两组患者生存率的比较

随访30个月, 治疗组的无病生存率明显高于对照组($P<0.05$), 治疗组总生存率略高于对照组, 但差异尚未达统计学意义($P>0.05$), 详见表2。

表2 两组患者30个月生存率的比较 例(%)

组别	n	无病生存率	总生存率
治疗组	32	25(78.1) ^a	27(84.4) ^b
对照组	32	17(53.1)	26(81.2)

两组比较: ^a $P<0.05$, ^b $P>0.05$ 。

3 讨论

乳腺癌是目前危害女性健康最常见的恶性肿瘤, 其发病率高居榜首, 且有逐年上升、逐渐呈低龄化发展趋势^[3-4]。TNBC与其他类型乳腺癌群体相比, 具有组织学级别高、发病年龄早、治疗困难、预后差及易复发转移等特点^[6]。TNBC作为乳腺癌中预后最差的亚型, 发病早期即发生内脏转移, 手术切除后复发率高, 缺乏有效的内分泌治疗和抗HER-2靶向治疗, 而术后化疗效果不一, 总体上患者生存期较短^[7]。

免疫学、细胞生物学、分子生物学等研究领域的迅速发展、成熟, 乳腺癌的治疗模式也在逐步转变, 已经由传统的手术、放化疗治疗模式向包括内分泌治疗、生物免疫治疗和基因治疗在内的综合治疗模式转变。

CAPRI细胞治疗(将链式激活的免疫细胞回输到患者体内, 从而达到杀伤肿瘤细胞目的的治疗过程)是常用的过继性细胞免疫治疗方法之一, 是将经过体内免疫或体外激活的免疫活性细胞输入患者体内以增强患者的免疫功能, 从而达到抗肿瘤效应。本研究通过对TNBC的患者在根治性术后及常规化放疗后进行CAPRI细胞免疫疗法辅助治疗, 来评价CAPRI细胞免疫疗法对三阴乳腺癌的治疗价值。结果显示, 治疗组局部复发和远处转移的发生率较对照组低($P<0.05$), 无病生存率明显高于对照组($P<$

0.05), 总生存率略高于对照组, 但差异尚未达统计学意义($P>0.05$)。乳腺癌患者的免疫力低下, 而化疗在杀灭肿瘤细胞的同时, 亦会使免疫细胞受损。通过CAPRI细胞免疫疗法, 改善了患者的细胞免疫功能, 增强对肿瘤抗原的免疫应答, 从而延缓了肿瘤的复发转移; 而对于出现复发转移的患者, 可能存在肿瘤免疫逃逸的机制, 故其总生存率并无统计学差异。

综上所述, CAPRI细胞免疫疗法, 在短期内可以延缓TNBC患者的肿瘤复发转移, 有利于改善患者的生存质量; 在总生存率方面, 治疗组略高于对照组, 但无统计学意义, 值得扩大样本量、延长随访时间补充临床资料进一步研究。

参考文献:

- [1] 孙正魁, 马行天, 吴毓东, 等. 三阴乳腺癌对含蒽环类方案新辅助化疗的反应及远期疗效[J]. 中国肿瘤临床, 2009, 36(3): 126-130.
- [2] 王明鑫, 宋鑫, 邹天宁, 等. 30例乳腺癌患者级联激活的免疫细胞治疗后细胞免疫功能变化[J]. 昆明医学院学报, 2009, 30(11): 68-71.
- [3] Siegel R, Ma J, Fau-Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29.
- [4] Allemani C, Sant M, Fau-Weir HK, Weir Hk, Fau-Richardson LC, et al. Breast cancer survival in the US and Europe: a CONCORD high-resolution study[J]. Int J Cancer, 2013, 132(5): 1170-1181.
- [5] Rakha E A, El-Sayed M E, Green A R, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer[J]. Cancer, 2007, 109(1): 25-32.
- [6] 孙国贵, 王雅棣, 胡万宁, 等. 存活蛋白表达及与乳腺癌临床关系的Meta分析[J]. 中国综合临床, 2012, 28(12): 1255-1260.
- [7] 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.
- [8] 王征, 翟晓健, 叶新平, 等. 细胞免疫在三阴性乳腺癌治疗中的临床研究[J]. 重庆医学, 2014, 43(15): 1937-1939.
- [9] 朱明华, 阳泽龙, 胡朔枫, 等. 三阴性乳腺癌临床病理特征及其与预后的关系[J]. 空军医学杂志, 2015, 31(2): 89-91.
- [10] 黄凯, 陈夏. 三阴性乳腺癌的临床病理特征和预后影响因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(11): 1578-1580.
- [11] 崔世恩, 凌飞海, 桂安萍. 赫赛汀治疗HER-2阳性乳腺癌的临床观察[J]. 广东医学院学报, 2013, 31(4): 383-384.