

DC-CIK 联合化疗治疗晚期胃癌的近期疗效观察

蔡俊霞,吴锦昌,王 彬,谭 洁*

(南京医科大学附属苏州市立医院肿瘤科,江苏 苏州 215001)

[摘要] 目的:探讨树突状细胞(dendritic cell,DC)共培养细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer,CIK)联合化疗治疗晚期胃癌患者的近期疗效。方法:选取 28 例确诊为晚期胃癌并采用 DC-CIK 联合化疗的患者为联合治疗组,选取临床资料相近的同期进行单纯化疗的 28 例晚期胃癌患者为对照组,观察两组患者治疗前后外周血中 T 细胞亚群、细胞因子及卡氏评分(Karnofsky,KPS)的变化及临床疗效,并记录其不良反应。结果:联合治疗组患者治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD56⁺和 CD4⁺/CD8⁺的比例无明显变化($P > 0.05$),对照组 CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺的比例治疗后明显下降($P < 0.05$);联合治疗组的细胞因子 IL-12 和 IFN- γ 的水平治疗后有所上升($P < 0.05$),治疗组 IL-2、IL-12 和 TNF- α 的水平治疗后有所下降($P < 0.05$)。联合治疗组的疾病控制率为 78.6%,与对照组(53.6%)的差别有统计学意义($P < 0.05$),KPS 评分总提高率为 82.14%,与对照组的 57.14%差别有统计学意义($P < 0.05$)。结论:与单纯化疗相比,DC-CIK 联合化疗能提高患者的免疫功能及生活质量,DC-CIK 免疫治疗联合化疗可望成为胃癌有效的过继免疫治疗方法。

[关键词] 树突状细胞;细胞因子诱导的杀伤细胞;胃癌;过继免疫治疗

[中图分类号] R735.2

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2014)01-036-05

doi:10.7655/NYDXBNS20140108

Short-term curative efficacy of DC-CIK cell-therapy combined with chemotherapy on patients with advanced gastric cancer

Cai Junxia, Wu Jinchang, Wang Bin, Tan Jie*

(Department of Oncology, Suzhou Municipal Hospital Affiliated to NJMU, Suzhou 215001, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate clinical effects of dendritic cells (DC) co-cultured with cytokine-induced killer cells (CIK) combined with chemotherapy on patients with advanced gastric cancer. **Methods:** Twenty-eight patients with advanced gastric cancer who were treated with DC-CIK combined with chemotherapy, were taken as the combined treatment group. Another twenty-eight patients who were treated with chemotherapy alone during the same period were taken as controls. T lymphocyte subtypes, intracellular cytokines in peripheral blood of the patients and performance status (Karnofsky, KPS) were compared between the two groups. The clinical effects were analysed. The safety were observed. **Results:** The ratios of CD3⁺, CD4⁺, CD56⁺ and CD4⁺/CD8⁺ did not change obviously in the combined treatment group and decreased in the control group after treatment, which showed significant statistical differences ($P < 0.05$). The IL-12 and IFN- γ were increased after treatment in the combined treatment group ($P < 0.05$). The IL-2, IL-12 and TNF- α were decreased in the control group after treatment ($P < 0.05$). The disease control rate (DCR) of the combined therapy group and the control group were 78.6% and 53.6% respectively, which showed a significant difference ($P < 0.05$). The effective rate of KPS were 82.14% and 57.14% respectively ($P < 0.05$). **Conclusion:** DC-CIK cells combined with chemotherapy can improve immune functions and elevate life quality of the patients in comparison to those who take chemotherapy alone. DC-CIK cells combined with chemotherapy is likely to be an effective adoptive immunotherapy for gastric cancer.

[Key words] dendritic cells; cytokine induced killer cells; gastric cancer; adoptive immunotherapy

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(01):036-040]

[基金项目] 苏州市科技发展计划项目(SZS201004)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lxqlj710@hotmail.com

我国胃癌患者诊断时 85%处于晚期^[1],手术、化疗、放疗等传统治疗方法虽有一定成效,但 60%的患者术后会出现局部复发和转移^[2],其 5 年生存率

仅为 25%^[3],新的治疗手段显得尤为重要。免疫治疗既能直接杀死肿瘤细胞又能增加机体免疫功能^[4],无明显不良反应,已成为肿瘤治疗的第 4 个主要方法^[5]。树突状细胞(DC)和细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)共培养(DC-CIK)可促进 CIK 的增殖和成熟,增强 CIK 的细胞毒活性,CIK 也能促进 DC 的成熟,并且使其分泌大量白介素-2(IL-2)^[6],所获得的 DC-CIK 细胞由于细胞毒活性强及安全可靠成为该领域极具发展前景的免疫细胞。本研究通过将 DC 与 CIK 共培养后联合化疗治疗晚期胃癌患者,与单纯化疗对比,观察其近期疗效、不良反应及对免疫功能、生活质量的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2009 年 2 月~2013 年 2 月病理学方法确诊为晚期胃癌并给予 DC-CIK 联合化疗的患者 28 例为联合治疗组,选择同期临床资料相近的 28 例接受单纯化疗的晚期胃癌患者为对照组(表 1)。入选标准:重要脏器功能正常,无自身免疫疾病,卡氏评分 > 60 分,预计生存期超过 6 个月,治疗前心、肝、肾功能大致正常。患者或家属签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

表 1 两组患者的临床资料情况

Table 1 Distribution of demographic and clinical characteristics in two groups

临床特征	<i>n</i>	联合治疗组	对照组	χ^2	<i>P</i>
性别[<i>n</i> (%)]				0.100	>0.05
男	43	21(75.0)	22(78.6)		
女	13	7(25.0)	6(21.4)		
中位年龄(岁)	59(36~79)	62(41~77)	58(36~79)		
胃癌部位[<i>n</i> (%)]				0.772	>0.05
贲门部	21	10(35.7)	11(39.2)		
胃体部	23	13(46.4)	10(35.7)		
胃窦部	12	5(17.9)	7(25.0)		
病理类型[<i>n</i> (%)]				0.331	>0.05
低分化腺	13	7(25.0)	6(21.4)		
中分化腺	36	17(60.7)	19(67.9)		
黏液腺	7	4(14.3)	3(10.7)		
术后复发转移/晚期(<i>n</i>)	30/26	17/11	13/15		
转移部位[<i>n</i> (%)]				0.486	>0.05
肝	9	4(14.3)	5(17.9)		
腹腔	7	4(14.3)	3(10.7)		
肺	7	3(10.7)	4(14.3)		
盆腔	5	2(7.1)	3(10.7)		
骨	7	3(10.7)	4(14.3)		
治疗方式(<i>n</i>)				1.560	>0.05
首治/单纯手术	17	8	9		
一线化疗	18	11	7		
二线或以上化疗	21	9	12		
放疗	5	2	3		
治疗前 KPS 评分(分)	51	74.64 ± 8.81	74.28 ± 8.36		>0.05

1.2.1 DC 细胞的体外培养和扩增

化疗前 2 d 采集患者自体外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell,PBMC),用生理盐水洗涤 4 次,然后使用 RPMI1640 培养基(加拿大维森特公司)调节细胞密度至 $2.5 \times 10^6 \sim 3.0 \times 10^6$ 个/ml,将细胞接种于 6 孔培养板,置 37℃、5%CO₂ 培养箱孵育 90 min 后吸取未贴壁的外周血淋巴细胞

(peripheral blood lymphocyte,PBL),于孔中加入 DC 诱导培养液(含 5%自体血浆、100 ng/ml rhGM-CSF、50 ng/ml rhIL-4),置 37℃、5%CO₂ 培养箱中诱导,第 3 天进行 1/3 换液,第 5 天收获未成熟 DC(imDC),加入终浓度为 20 ng/ml IL-1 β 、5 μ g/ml PGE-2、20 ng/ml TNF- α ,诱导 DC 成熟,第 7 天收获成熟 DC(mDC)。

1.2.2 CIK 的体外培养

PBMC 贴壁培养后收获 PBL,重悬于 5%自体血浆 RPMI1640 培养液中,调整细胞密度至 2.5×10^6 个/ml,铺入预先包被有 anti-CD3 mAb 的 75 cm^2 培养瓶中,添加 IFN- γ (1 000 U/ml),置于 37 $^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中孵育,第 2 天添加 IL-1 α (终浓度 10 ng/ml)、IL-2 (终浓度 250 U/ml),继续培养;第 3 天用含 5% 自体血浆 RPMI1640 培养液进行添液,此后实时观察细胞状态适当添液或扩瓶。

1.2.3 DC 与 CIK 共培养

CIK 培养至第 7 天,将细胞合并至 1 瓶,将收获的 mDC 加入 CIK 细胞悬液中,同时补充自体血浆浓度至 10%,添加 IL-2 至终浓度 250 U/ml,轻轻吹打混匀,按照每瓶 60 ml 平均分配到 75 cm^2 培养瓶中,置于 37 $^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中继续培养,共培养 2~3 d 后至细胞达到回输数量可启动回输。

1.2.4 DC-CIK 质量控制

每次治疗前 24 h 和治疗前 2 h,对 DC-CIK 细胞取样,按照《中华人民共和国药典》2010 版方法进行细胞活率、内毒素和革兰氏染色等检测,细胞活率 > 90%,待检测结果均为阴性后收集 9~13 d 诱导扩增后获得的 DC-CIK 细胞,0.9%氯化钠溶液洗涤 3 次后配成 100 ml 液体静脉回输,每天输 1 次,回输细胞 $(5.0 \pm 0.5) \times 10^8$ 个/次,连续 5 次为 1 个疗程。

1.2.5 化疗方案

对照组给予 OF 方案:奥沙利铂 120 mg/($\text{m}^2 \cdot \text{d}$) d1+5-FU 500 mg/($\text{m}^2 \cdot \text{d}$) d1~5,根据不良反应调整剂量。联合治疗组给予 OF+DC-CIK 方案,患者行化疗前 2 d 采集细胞培养 DC-CIK 细胞,第 3 天起行化疗,细胞培养成熟后回输给患者,28 d 为 1 个治疗

周期,治疗 2 周期后评价疗效。

1.2.6 疗效判定

参照 RECIST 近期疗效判定标准,每 2 周期进行评价。采用影像学检查对比治疗前后瘤体大小,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和恶化(PD)。计算有效率=(CR+PR)/(CR+PR+SD+PD),疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/(CR+PR+SD+PD),对于 CR 或 PR 的患者,于 4 周后复评。按 NCI《急性和亚急性毒性反应的表现和分度标准》评价免疫治疗毒性反应。

1.2.7 流式细胞仪术检测 T 细胞亚群及胞内细胞因子的水平

抽取患者治疗前后外周血送本院生物治疗中心,分别进行 T 细胞亚群检测,包括 CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 、CD8 $^+$ 、CD56 $^+$ 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$;另外同时检测细胞因子,包括 IL-2、IL-10、IL-12、IFN- γ 和 TNF- α 。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件包录入数据和统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 *t* 检验,率的比较采用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效评价

实验结果显示,联合治疗组完全缓解 0 例,部分缓解 14 例,稳定 8 例,恶化 6 例,有效率达 50.0%,疾病控制率达 78.6%。对照组完全缓解 0 例,部分缓解 10 例,稳定 5 例,恶化 13 例,有效率达 35.7%,疾病控制率达 53.6%。两组有效率的比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.167, P > 0.05$),疾病控制率的比较差异有统计学意义($\chi^2 = 3.900, P = 0.045$,表 2)。

表 2 治疗后两组患者疗效的比较分析

Table 2 Therapeutic effect of chemotherapy+DC-CIK or chemotherapy on advanced gastric cancer patients (n)

组别	n	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	有效率(%)	控制率(%)
联合治疗组	28	0	14	8	6	50.0	78.6 [*]
对照组	28	0	10	5	13	35.7	53.6

与对照组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

2.2 治疗前后外周血淋巴细胞表型变化

实验结果显示对照组治疗后患者外周血中 CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 细胞比例和 CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 比值较治疗前降低($P < 0.05$),联合治疗组治疗后与治疗前比较无明显变化($P > 0.05$,表 3)。由此说明本实验室培养的 DC-CIK 细胞可以改善患者的免疫功能。

2.3 治疗前后外周细胞因子变化

实验结果显示,联合治疗组的细胞因子 IL-12 和 IFN- γ 的水平治疗后有所上升 ($P < 0.05$),IL-10 水平治疗后无明显变化,对照组 IL-2、IL-12 和 TNF- α 的水平治疗后有所下降 ($P < 0.05$),IL-10 有所上升,但是无统计学意义($P > 0.05$,表 4)。结果提示,DC-CIK 免疫治疗增加患者细胞因子的水平,提高患者免疫功能。

表 3 联合治疗组和对照组治疗前后患者外周血 T 细胞亚群的变化

Table 3 Changes of T cell subgroup in peripheral blood before and after DC-CIK +chemotherapy or chemotherapy ($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD56 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
联合治疗组					
治疗前	56.88 ± 5.10	29.81 ± 4.64	26.92 ± 3.80	21.94 ± 5.52	1.11 ± 0.64
治疗后	57.18 ± 5.10	30.31 ± 4.70	26.76 ± 4.26	21.44 ± 5.27	1.12 ± 0.53
对照组					
治疗前	58.52 ± 4.28	30.00 ± 4.57	26.17 ± 4.74	25.39 ± 4.61	1.15 ± 0.45
治疗后	54.68 ± 4.92 ^{*#}	26.62 ± 4.74 ^{*#}	23.55 ± 5.12 ^{*#}	22.98 ± 4.14 [*]	1.10 ± 0.61 [#]

与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与联合治疗组治疗后比较 $^{\#}P < 0.05$ 。

表 4 联合治疗组和对照组治疗前后患者外周血细胞因子的变化

Table 4 Changes of intra-cellular cytokines in peripheral blood before and after DC-CIK +chemotherapy or chemotherapy (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-2	IL-10	IL-12	IFN- γ	TNF- α
联合治疗组					
治疗前	1.52 ± 0.51	1.88 ± 0.48	1.65 ± 0.42	1.64 ± 0.42	1.65 ± 0.50
治疗后	1.60 ± 0.45	1.89 ± 0.49	1.88 ± 0.41 [*]	1.94 ± 0.36 [*]	1.60 ± 0.50
对照组					
治疗前	1.57 ± 0.32	1.73 ± 0.43	1.75 ± 0.36	1.78 ± 0.41	1.68 ± 0.5
治疗后	1.39 ± 0.34 [*]	1.84 ± 0.50	1.65 ± 0.38 [*]	1.75 ± 0.40	1.58 ± 0.47 [*]

与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 胃癌患者生活质量的评价

联合治疗组和对照组 KPS 较治疗前评分提高 10 分以上者分别为 23 例 (82.14%) 和 16 例 (57.14%), 2 组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.139$, $P < 0.05$), 2 组治疗后疼痛减轻 3 分以上者分别为 6 例 (60%) 和 5 例 (41.67%), 2 组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.733$, $P > 0.05$)。

2.5 DC-CIK 联合化疗的安全性评价

28 例患者在 DC-CIK 治疗过程中有 4 例出现发热, 最高温度达 39℃, 持续时间 1~2 h, 给予处理后可消退, 1 例出现轻度皮疹, 原因不明, 给予对症处理后缓解, 未发生其他不良反应。

3 讨论

肿瘤的发生、发展和机体免疫功能息息相关。我国胃癌患者诊断时 85% 处于晚期^[1], 晚期胃癌患者本身肿瘤负荷较重, 免疫功能已较低下, 加上患者经过手术、放化疗之后免疫功能进一步损伤, 这是肿瘤复发和转移的重要原因, 60% 的患者术后会出现局部复发和转移^[2]。化疗只能杀灭一定数量的肿瘤细胞, 但是微小残留病灶的清除依赖于调动并增强自身免疫功能清除肿瘤细胞。免疫治疗既能直接杀伤肿瘤细胞, 又能调节免疫功能, 无明显不良反应, DC 及 CIK 是该领域极具发展潜力的免疫细胞。DC-

CIK 已在各种肿瘤中取得一定的疗效, 但是在晚期胃癌中运用的报道较少。有研究发现化疗后给予免疫治疗有 1+1> 2 的效益^[7], 基于以上研究本研究将化疗和 DC-CIK 联合治疗应用于晚期胃癌患者。

CIK 是人外周血单个核细胞在体外由多种细胞因子诱导而成的对多种肿瘤具有杀伤活性的细胞毒性 T 细胞。它是同时表达 CD3⁺、CD56⁺ 的异质细胞群, 兼具 T 细胞特异性杀伤及 NK 细胞非主要组织相容性复合体 (MHC) 限制性杀伤能力^[8]。研究发现 CIK 细胞对耐药的肿瘤细胞也有杀伤作用^[9-10], 这是 CIK 应用于已经耐药的晚期胃癌患者的基础。DC 是目前发现体内功能最强的专职抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC), 能摄取、加工及提呈抗原, 并能刺激初始型 T 细胞的活化和增殖。DC 细胞能有效提呈抗原多肽, 高表达共刺激分子和粘附分子, 为 T 细胞活化做准备, 分泌大量的抗瘤因子如 IL-2、TNF- α 与 IFN- γ ^[11-13]。DC 和 CIK 共培养可促进 CIK 的体外增殖和成熟, 增强 CIK 的细胞毒活性, 同时 CIK 也能促进 DC 的成熟, 两者相互作用。Marten 等^[6] 研究发现 CIK 可以使 DC 高表达 CD80、CD86 和 MHC-I、MHC-II, 促使 DC 分泌大量 IL-2, DC 可以促进 CIK 高表达 CD28 和 CD40。Schmidt 等^[14] 研究发现 DC-CIK 可降低 CIK 细胞群中的免疫抑制 T 细胞 (Treg) 而增强抗肿瘤活性。

本研究结果显示,联合治疗组患者治疗后外周血中 CD3⁺、CD4⁺、CD56⁺细胞比例和 CD4⁺/CD8⁺比值较治疗前无明显变化($P > 0.05$),对照组 CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺的比例治疗后明显下降($P < 0.05$),说明 DC-CIK 可以增强患者免疫功能。联合治疗组疾病控制率达 78.6%,对照组疾病控制率为 53.6%,两组疾病控制率的比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。联合治疗组和对照组 KPS 较治疗前评分提高 10 分以上者 23 例(82.14%)和 16 例(57.14%),2 组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.139, P < 0.05$),说明 DC-CIK 治疗后可以提高患者生存质量。联合治疗组的细胞因子 IL-12 和 IFN- γ 的水平治疗后有所上升($P < 0.05$),对照组 IL-12、IL-2 和 TNF- α 的水平治疗后有所下降 ($P < 0.05$),TNF- α 、IL-2、IL-12 刺激 NK 细胞或 CTL 的杀伤活性,既能抑制肿瘤细胞增殖又能直接杀伤肿瘤细胞,并且能减少肿瘤的复发和转移^[15-16]。IL-12 与肿瘤进展相关,在患者出现远处转移或恶液质时,IL-12 呈最低水平^[17],IFN- γ 具有较强的抗肿瘤和免疫调节作用等。有研究发现,IFN- γ 的量与患者疾病进展时间和总生存期呈正相关^[18]。

DC-CIK 细胞在回输过程中有 6 例患者出现发热,最高温度达 39℃,持续时间约 1~2 h,给予处理后可消退,1 例患者出现轻度皮疹,原因不明,给予对症处理后缓解,未发生其他不良反应。总的来说,DC-CIK 联合化疗治疗晚期胃癌具有较好的安全性及有效性,具有较好的临床推广价值。

[参考文献]

- [1] Varadhachary G, Ajani JA. Gastric cancer [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2005, 3(2): 118-124
- [2] Ajani JA. Evolving chemotherapy for advanced gastric cancer[J]. Oncologist, 2005, 10(3): 49-58
- [3] 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
- [4] Larmonier N, Fraszczak J, Lakomy D, et al. Killer dendritic cells and their potential for cancer immunotherapy [J]. Cancer Immunol Immunother, 2010, 59(1): 1-11
- [5] Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, et al. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy [J]. Nat Rev Cancer, 2008, 8(4): 299-308
- [6] Marten A, Ziske C, Schotker B, et al. Interactions between dendritic cells and cytokine-induced killer cells lead to an activation of both populations [J]. J Immunother, 2001, 24(6): 502-510
- [7] Zhou P, Liang P, Dong B, et al. Phase I clinical study of combination therapy with microwave ablation and cellular immunotherapy in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Biol Therapy, 2011, 11(5): 450-456
- [8] Wang P, Yu J, Gao S, et al. Experimental study on the treatment of intracerebral glioma xenograft with human cytokine-induced killer cells[J]. Cell Immunol, 2008, 253(1-2): 59-65
- [9] 李世俊, 张连生, 柴 晔, 等. 树突状细胞与细胞因子诱导的杀伤细胞共培养对多药耐药肿瘤细胞系的杀伤活性[J]. 中华肿瘤杂志, 2007, 29(10): 733-737
- [10] Niu Q, Wang W, Li Y, et al. Cord blood-derived cytokine-induced killer cells biotherapy combined with second-line chemotherapy in the treatment of advanced solid malignancies[J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(4): 449-456
- [11] Galluzzi L, Senovilla L, Vacchelli E, et al. Dendritic cell-based interventions for cancer therapy [J]. Oncol Immunology, 2012, 1(7): 1111-1134
- [12] Kalinski P, Muthuswamy R, Urban J, et al. Dendritic cells in cancer immunotherapy: vaccines and combination immunotherapies [J]. Expert Rev Vaccines, 2013, 12(3): 285-295
- [13] Sabado RL, Bhardwaj N. Directing dendritic cell immunotherapy towards successful cancer treatment [J]. Immunotherapy, 2010, 2(1): 37-56
- [14] Schmidt J, Klemp C, Markus W, et al. Release of ic3b from apoptotic tumor cells induces tolerance by binding to immature dendritic cells in vitro and in vivo [J]. Cancer Immunol Immunother, 2006, 55(1): 31-38
- [15] Kane A, Yang I. Interferon-gamma in brain tumor immunotherapy [J]. Neurosurg Clin N Am, 2010, 21(1): 77-86
- [16] Miwa S, Nishida H, Tanzawa Y, et al. TNF- α and Tumor Lysate promote the maturation of dendritic cells for immunotherapy for advanced malignant bone and soft tissue tumors[J]. PLoS ONE, 2012, 7(12): e52926
- [17] Shibata M, Nezu T, Kanou H, et al. Decreased production of interleukin-12 and type 2 immune responses are marked in cachectic patients with colorectal gastric cancer[J]. J Clin Gastroenterol, 2002, 34(4): 416-420
- [18] Wheeler CJ, Black KL, Liu G, et al. Vaccination elicits correlated immune and clinical responses in glioblastoma multiforme patients[J]. Cancer Res, 2008, 68(14): 5955-5964

[收稿日期] 2013-06-29