

非小细胞肺癌免疫治疗临床新进展

陈 影 杜向慧

摘 要 肿瘤免疫治疗通过激活人体自身免疫从而促进抗肿瘤作用,是继手术、放化疗后非小细胞肺癌患者新的治疗方向,包括过继细胞免疫治疗、单抗治疗、免疫检测点靶向治疗及肿瘤疫苗。最新研究表明非小细胞肺癌患者经免疫综合治疗后,局部肿瘤缓解率及5年生长期均有明显提高。目前大量Ⅱ/Ⅲ期临床肿瘤免疫治疗研究正在进一步开展中,临床应用前景值得期待。

关键词 免疫治疗 免疫检测点 肿瘤疫苗 非小细胞肺癌

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.05.004

非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌最常见的组织学类型,占其总数超过80%。手术和放化疗是当前NSCLC的主要治疗方法。然而,60%的NSCLC患者就诊时已属Ⅲb或Ⅳ期,且超过40%患者出现复发,晚期生存率不到15%。目前,NSCLC的免疫治疗在临床治疗中广泛应用,部分已被证实能够临床获益。肺癌免疫治疗主要通过调节机体的免疫功能进行杀灭肿瘤细胞,包括过继细胞免疫疗法、抗体疗法、免疫检测点靶向治疗与肿瘤疫苗治疗。最近的研究显示免疫治疗联合放化疗以及分子靶向治疗是NSCLC治疗的新模式。本文就NSCLC的免疫治疗方法及最新临床进展做一综述。

一、过继细胞免疫疗法

肿瘤组织或外周血分离的T细胞,体外活化、扩增后回输患者体内,从而直接杀伤肿瘤细胞或激发抗肿瘤免疫效应,适用于大剂量化疗、放疗、病毒感染等免疫功能低下或受损的患者。从早期的淋巴细胞因子激活杀伤细胞(LAK)到体外扩增的CD8⁺肿瘤浸润淋巴细胞(TIL),肿瘤免疫效应细胞特异性越来越强,然而预期的临床效果并不理想。

LAK是体外IL-2活化的外周血单核细胞,属于非MHC限制性杀伤细胞,早期应用LAK和IL-2的免疫治疗并未显示出显著的临床治疗效果^[1]。近期研究显示LAK能够促进顺铂联合吉西他滨对NSCLC肿瘤细胞的杀伤作用^[2]。TIL和抗原特异性细胞毒淋巴细胞(CTL)具有肿瘤特异杀伤活性,其与Ⅰa期NSCLC患者无复发生存时间相关^[3]。然而,治疗过程中肿瘤组织及细胞的长时间体外培养限制了CTL

的实际临床应用。细胞因子诱导杀伤细胞(CIK)可通过促进主动免疫、体外大量增殖从而直接参与肿瘤杀伤过程,具有良好的T淋巴细胞抗瘤活性和NK细胞的非MHC限制性杀瘤等优点^[4]。

树突状细胞(DC)是体内最有效的抗原递呈细胞,经肿瘤相关蛋白或多肽诱导后激活T细胞,产生抗肿瘤及细胞溶解作用;也可增强NK细胞和CIK细胞的抗肿瘤活性。既往临床研究显示Ⅲ期NSCLC患者手术后5年生存率为7%~16%,术前化疗的有效率为30%~70%,术后放疗的5年生存率约21%~32%。而一项Ⅱ期临床研究显示,28例N2阳性NSCLC患者术后淋巴结与外周血淋巴细胞共培养活化杀伤细胞-树突状细胞(AKT-DC),化疗结束后2年内进行AKT-DC免疫治疗1次/2个月,其2年和5年生存率分别为88.9%和52.9%^[5]。也有研究发现DC活化的CIK细胞能够延长晚期NSCLC患者的无病进展时间。Yang等^[6]对Ⅲ/Ⅳ期NSCLC患者的研究发现,DC诱导CIK细胞联合NP化疗增加了晚期患者的临床获益。Zhong等^[7]研究表明NP化疗后持续以自体DC/CIK细胞免疫治疗,TTP及OS均显著延长,且药物不良反应较小。上述研究均表明DC细胞联合过继性免疫治疗可以提高NSCLC传统治疗的疗效。

最新研究发现 $\gamma\delta$ -T细胞在过继免疫治疗中有显著作用,其通过IL-2诱导扩增后特异性识别肿瘤抗原而无MHC限制,进而呈现出多种肿瘤细胞杀伤功能,是介于获得性免疫与天然免疫之间的特殊免疫细胞类型。以 $\gamma\delta$ -T细胞为基础的免疫治疗在肾癌、恶性黑色素瘤等Ⅰ期临床研究中已显示出良好效果^[8]。Nakajima等^[9]的临床试验显示复发的NSCLC患者进行 $\gamma\delta$ -T细胞的过继免疫治疗是安全可行的。

作者单位:310022 杭州,浙江省肿瘤医院

通讯作者:杜向慧,电子邮箱:duxianghui88@aliyun.com

二、抗体疗法

近年来,单克隆抗体治疗相关的临床研究发展迅速。通过结合肿瘤周围的免疫细胞靶向激活其效应细胞进行有效的抗肿瘤免疫,也可通过诱导肿瘤细胞凋亡或抑制生长因子及其受体的单抗进行细胞杀伤作用。目前临床应用于 NSCLC 的单抗主要有西妥昔单抗、贝伐单抗及 Rucitumumab 等。

西妥昔单抗是针对 EGFR 的人鼠嵌合型单抗,通过竞争性与 EGFR 结合后阻止酪氨酸激酶的活化及后续的信号转导,进而促进肿瘤细胞凋亡,并减少肿瘤血管生成、侵袭和转移。FLEX 的Ⅲ期研究表明传统化疗联合西妥昔单抗提高了 EGFR 阳性晚期 NSCLC 患者的治疗效率^[10]。BMS-099 Ⅲ期临床试验结果显示,西妥昔单抗联合卡铂或紫杉治疗进展期 NSCLC 患者的 ORR 增加,而 PFS、OS 无显著变化^[11]。RTOG0617 研究显示,Ⅲ期不可切除 NSCLC 患者标准放化疗后增加西妥昔单抗治疗并不改善总人群的 OS 或 PFS。Ramalingam 等^[12]Ⅱ期临床试验显示放化疗同期行西妥昔单抗治疗的患者耐受性良好,总的中位生存期为 19.4 个月,中位无进展生存期 9.3 个月,且食管炎的发生率较低。目前一些评估西妥昔单抗针对不同类型 NSCLC 患者治疗效果的Ⅲ期临床研究正在开展中。

贝伐单抗是 VEGF 的重组人源化单克隆抗体,其结合 VEGF-A 亚基后阻断了与受体的相互作用,抑制肿瘤新血管的生成,进而诱导 VEGF 依赖的肿瘤血管退化。2005 年 ASCO 会议首次报道贝伐单抗联合紫杉醇 + 卡铂治疗晚期 NSCLC 的Ⅲ期临床研究 (ECOG4599),PC 方案和 PCB 方案的有效率分别为 10% 和 27.7%,2 年生存期分别为 16.9% 和 22.1%,且 PCB 方案者中位生存期为 12.5 个月,从而激发了对抗肿瘤血管治疗的研究。Soria 等^[13]Ⅱ/Ⅲ期临床试验表明进展期 NSCLC 患者使用贝伐单抗联合顺铂能够显著延长 OS 及 PFS。AVAPERL 研究显示非鳞 NSCLC 患者使用贝伐单抗单药的总 OS 可达 15.7 个月;联合培美曲塞维持治疗后 PFS 及 OS 也显著延长,提示该方案在非鳞 NSCLC 患者中或许更为有效^[14]。BEYOND 研究结果显示,PC 方案(紫杉醇 + 卡铂)联合贝伐单抗可延长晚期或复发非鳞 NSCLC 的 PFS,且 EGFR 突变阳性是其预后影响因素,但不能预测贝伐单抗的疗效^[15]。2014 年 ASCO 大会肺癌组口头报道一项开放随机研究显示,在 EGFR 突变阳性的 NSCLC 患者一线治疗中,厄洛替尼联合贝伐

单抗治疗者 PFS 及 OS 显著优于单药厄洛替尼。贝伐单抗联合化疗的治疗模式显著提高了 NSCLC 患者生存期,然而由于肿瘤细胞群体的抗原异质性及可调节性等可能影响偶联物的疗效,因此,如何预测单抗治疗疗效,利用新型抗体与新型药物(偶联物)获得低免疫原性和高疗效的单克隆抗体药物是目前的重要研究方向。

Rucitumumab 是最新研制的人源抗 VEGFR2 抗体,VEGFR2 在肿瘤细胞的表达相对固定,抗体剂量比较好控制,故在阻断肿瘤血管增生机制上更具优势。2014 年 ASCO 公布了 Ramucirumab 联合吉西他滨及顺铂在Ⅳ期 NSCLC 的阳性Ⅲ期临床结果显示,Ramucirumab 联合化疗后明显提高了患者的总生存期(10.5 个月 vs 9.1 个月),其安全性可以耐受,且出血和蛋白尿的不良反应少、程度低。有关 Rucitumumab 的研究正在进一步临床试验中。

三、免疫监测点靶向治疗

T 细胞活化后有效识别并杀灭肿瘤细胞是诱发有效的抗肿瘤免疫反应的重要环节。T 细胞表面存在的共刺激分子和共抑制分子调控 T 细胞活化,这些抑制分子即免疫监测点,肿瘤细胞通过免疫监测点抑制 T 细胞的激活,进而逃避免疫杀伤作用。针对免疫监测点的阻断是增强 T 细胞激活的重要方法,最主要的是 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1,并由此制备出相应的单抗。

CTLA-4 抗体与 B7 受体结合后调控辅助性 T 细胞及 Treg 细胞,降低 T 细胞活性并特异性的发挥肿瘤免疫抑制作用。目前抗 CTLA-4 单抗 Ipilimumab 在黑素瘤、肾癌和肺癌患者中均取得较好的疗效。Lynch 等^[16]随机双盲多中心Ⅱ期临床试验显示序贯 Ipilimumab 联合 PC 方案可提高Ⅲ期/Ⅳ期 NSCLC 患者免疫相关的 PFS(irPFS)和 PFS,但没有改善 OS。2013 年 Reck 等有关 Ipilimumab 联合 PC 方案治疗Ⅳ期或复发肺鳞癌疗效的Ⅲ期临床试验正在进行中。

免疫检测点抑制剂 MK-3475(Nivolumab,BMS-936558)是针对 PD-1 的人源化单抗,通过作用于 PD-1 后与 PD-L1/PD-L2 配体结合,活化 CTL 细胞杀伤肿瘤。Topalian 等^[17]评估 MK-3475 在晚期实体瘤患者中的疗效和安全性的Ⅰ期临床研究发现,NSCLC 患者中鳞癌客观缓解率为 33%,提示 MK-3475 可能对晚期肺鳞癌更有效。免疫组化分析显示 PD-L1 阳性患者客观缓解达 36%($P=0.006$),提示其可能成为预测 MK-3475 疗效的分子标志物。

2013 年报道了 MK-3475 在 I 期 NSCLC 治疗中的可
进行性及疗效,发现药物安全性好,客观有效率
(ORR)达 18%,4 个月 PFS 率为 24%,Ⅲ期临床试
验正在开展中^[18]。PD-L1 是 PD-1 最主要的配体,可
以抑制肿瘤细胞因子的产生和 PD-1 阳性的肿瘤浸
润性 CD4⁺CD8⁺T 细胞的活性,从而体外阻止 PD-1
和 PD-L1 的相互作用介导抗肿瘤活性。目前针对
PD-L1 抗体(BMS936559)的临床试验大多数处于
I/Ⅱ期。Brahmer 分析了 75 例 NSCLC 患者 PD-L1
抗体治疗的安全性及临床活性,发现治疗后总的客
观缓解率(ORR)约 10%,且 12% 患者治疗 24 周内病情
稳定^[19]。

最近研究表明应用 PD-1 及 PD-L1 单抗治疗
患者的不良反应较使用 CTLA-4 单抗患者程度轻,
推测其可能机制是由于前者主要在肿瘤微环境中发
挥改善效应 T 细胞功能的作用,而后者主要是在外周
淋巴器官中抑制 T 细胞的活化,更进一步的临床试
验正在进行中。

四、肿瘤疫苗

肿瘤疫苗治疗是通过主动调节机体的免疫系统
产生特异性抗体及效应性 T 细胞的免疫治疗方法,目
前在 NSCLC 研究比较热门的主要有蛋白或多肽疫
苗、DNA 疫苗和 DC 疫苗。MAGE-A3 是肿瘤细胞
广泛表达的一种睾丸抗原蛋白,大约 35% 的 NSCLC
表达此蛋白。MAGE-A3 疫苗是一种纯化重组蛋白
质疫苗,能够诱导产生特异性的 CTL 促进肿瘤细胞
杀灭作用。Vansteenkiste 等^[20]Ⅱ期临床试验采用
MAGE-A3 蛋白疫苗治疗 NSCLC 患者后成功地诱导
产生 CD4⁺和 CD8⁺淋巴细胞,并发现相应抗体的免
疫毒性较小,提示该疫苗可应用于临床。然而,2014
年葛兰素史克公司公布了Ⅲ期 MAGRIT 研究数据
表明,MAGE-A3 疫苗未能显著延长包括未接受化
疗在内的整个 MAGE-A3 阳性 NSCLC 患者的无病
生存期(DFS)。

目前研究最多的 DNA 疫苗包括 L-BLP25 疫苗
及 BELAGE-L 疫苗。异常糖基化 MUC1 蛋白能在
癌细胞内产生新的糖类表位,参与 APC 摄取抗原肽,
促进肿瘤免疫。L-BLP25 是靶向 MUC1 抗原的疫
苗,然而Ⅲ期临床试验显示,一线化疗有效的晚期
NSCLC 患者,MUC1 疫苗治疗的总体 OS 并无明显差
异^[21]。转录生长因子 TGF- β 2 的表达水平与患者
免疫抑制相关,且与 NSCLC 预后呈负相关。其反义
基因修饰的同种异基因瘤细胞瘤苗(BELAGE-L)是

一种混合型疫苗,能够降低肿瘤细胞内 TGF- β 2 浓
度、增加自然杀伤细胞及树突状细胞的免疫活性,从
而介导了肿瘤细胞的免疫杀伤。在对 75 名 NSCLC
患者的临床试验中发现 BELAGE-L 只在预定的亚
组人群中有优势,尤其是化疗 12 周以内或接受过放
疗的Ⅲb/Ⅳ期非腺癌患者,表明可能该药对肿瘤负担
更低的患者更有效。

目前,研究最多、临床应用开展最广泛的 DC 肿
瘤疫苗是基于肿瘤细胞与 DC 相融合所形成的疫苗,
能够表达源于这两种细胞的特征性抗原,通过体外致
敏 DC 后回输患者体内后增强肿瘤细胞抗原递呈能
力,减轻免疫耐受。早期 Hirschowitz 等研究检测到患
者体内的肿瘤特异的细胞免疫和抗原特异的细胞免
疫应答。随着 DC 疫苗的研究发展,其在肺癌相关治
疗的临床研究逐渐展开。一项单中心临床研究分析
显示:从第 1 次接受 DC 疫苗开始计算,使用 DC 疫苗
和 WT1 多肽治疗的 NSCLC 患者 3 个月内疾病稳定
率达 41.9%^[22]。由 DC 细胞的分泌 Exosomes 小体能
够有效地发挥免疫刺激作用,在肿瘤治疗中已显示一
定的效果,但其具体作用原理及优化治疗方案仍待改
善。然而,肿瘤患者体内 DC 功能的缺陷抑制其肿瘤
抗原递呈作用,进而导致肿瘤细胞的免疫耐受,限制
了 DC 疫苗的发展。最近研究发现,通过转基因 DC
疫苗的转导作用可以使其发挥更有效地抗肿瘤作用,
相关的机制的治疗方法有待于进一步的研究。

五、展 望

随着分子生物学技术及基因工程的不断发展,
NSCLC 内在分子机制不断地被探索、更新,其肿瘤特
异性抗原也将会得到更精确的定位,相应免疫治疗的
方法、思路将不断完善。然而,由于肿瘤细胞本身的
异质性和遗传不稳定性,以及肿瘤发病机制的复杂
性,仅依靠单一治疗手段不能达到理想的抗肿瘤效
果,如何根据免疫治疗反应的模式、治疗的周期、有
效性检测指标来选择包括肿瘤靶向治疗、细胞毒化
合物治疗以及不同类型的免疫治疗,是目前及将来的
重要研究方向。

参考文献

- 1 Yano T, Sugio K, Yamazaki K, *et al.* Postoperative adjuvant adoptive immunotherapy with lymph node-LAK cells and IL-2 for pathologic stage I non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 1999, 26(3): 143-148
- 2 Zhukova OS, Gerasimova GK, Shubina I, *et al.* Combined effect of cisplatin and lymphokine-activated killer cells on A549 cells of non-small cell lung cancer[J]. Bull Exp Biol Med, 2007, 144(2):

231 - 234

- 3 Petersen RP, Campa MJ, Sperlazza J, *et al.* Tumor infiltrating Foxp3⁺ regulatory T - cells are associated with recurrence in pathologic stage I NSCLC patients[J]. *Cancer*, 2006, 107(12): 2866 - 2872
- 4 Li R, Wang C, Liu L, *et al.* Autologous cytokine - induced killer cell immunotherapy in lung cancer: a phase II clinical study[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(11): 2125 - 2133
- 5 Kimura H, Iizasa T, Ishikawa A, *et al.* Prospective phase II study of post - surgical adjuvant chemo - immunotherapy using autologous dendritic cells and activated killer cells from tissue culture of tumor - draining lymph nodes in primary lung cancer patients[J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(2B): 1229 - 1238
- 6 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
- 7 Zhong R, Han B, Zhong H. A prospective study of the efficacy of a combination of autologous dendritic cells, cytokine - induced killer cells, and chemotherapy in advanced non - small cell lung cancer patients[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(2): 987 - 994
- 8 Fisher JP, Heuvelink J, Yan M, *et al.* gammadelta T cells for cancer immunotherapy: a systematic review of clinical trials[J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3(1): e27572
- 9 Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, *et al.* A phase I study of adoptive immunotherapy for recurrent non - small - cell lung cancer patients with autologous gammadelta T cells[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37(5): 1191 - 1197
- 10 Pirker R, Pereira JR, von Pawel J, *et al.* EGFR expression as a predictor of survival for first - line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non - small - cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1): 33 - 42
- 11 Khambata - Ford S, Harbison CT, Hart LL, *et al.* Analysis of potential predictive markers of cetuximab benefit in BMS099, a phase III study of cetuximab and first - line taxane/carboplatin in advanced non - small - cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 918 - 927
- 12 Ramalingam SS, Kotsakis A, Tarhini AA, *et al.* A multicenter phase II study of cetuximab in combination with chest radiotherapy and consolidation chemotherapy in patients with stage III non - small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2013, 81(3): 416 - 421
- 13 Soria JC, Mauguen A, Reck M, *et al.* Systematic review and meta - analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum - based chemotherapy as first - line treatment in patients with advanced non - small - cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(1): 20 - 30
- 14 Rittmeyer A, Gorbunova V, Vikstrom A, *et al.* Health - related quality of life in patients with advanced nonsquamous non - small - cell lung cancer receiving bevacizumab or bevacizumab + plus - pemetrexed maintenance therapy in AVAPERL (MO22089)[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(11): 1409 - 1416
- 15 Tsai CM, Au JS, Chang GC, *et al.* Safety and efficacy of first - line bevacizumab with chemotherapy in Asian patients with advanced nonsquamous NSCLC: results from the phase IV MO19390 (SAiL) study[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(6): 1092 - 1097
- 16 Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, *et al.* Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first - line treatment in stage III B/IV non - small - cell lung cancer: results from a randomized, double - blind, multicenter phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17): 2046 - 2054
- 17 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, *et al.* Safety, activity, and immune correlates of anti - PD - 1 antibody in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2443 - 2454
- 18 Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, *et al.* Survival, durable tumor remission, and long - term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(10): 1020 - 1030
- 19 Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, *et al.* Safety and activity of anti - PD - L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2455 - 2465
- 20 Vansteenkiste J, Zielinski M, Linder A, *et al.* Adjuvant MAGE - A3 immunotherapy in resected non - small - cell lung cancer: phase II randomized study results[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(19): 2396 - 2403
- 21 Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, *et al.* Tecemotide (L - BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non - small - cell lung cancer (START): a randomised, double - blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(1): 59 - 68
- 22 Takahashi H, Okamoto M, Shimodaira S, *et al.* Impact of dendritic cell vaccines pulsed with Wilms' tumour - 1 peptide antigen on the survival of patients with advanced non - small cell lung cancers[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(4): 852 - 859

(收稿日期:2014 - 10 - 27)

(修回日期:2014 - 11 - 15)