

DC-CIK 细胞联合化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效观察

魏成明 晏军 王琳 付霞 魏丽 彭万平

【摘要】目的 探讨自体树突状细胞(DC)、细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)联合化疗对老年非小细胞肺癌患者的免疫功能、临床疗效、生活质量和毒副作用的影响。**方法** 回顾性分析 120 例老年晚期非小细胞肺癌患者的临床资料。所有患者接受 4 个疗程的诺维苯 + 顺铂(NP)化疗方案。随机分为 2 组,每组 60 例患者。A 组患者采用自体过继 DC / CIK 细胞回输 2 次,每次 30 天;B 组患者 DC/CIK 细胞回输 2 次,同时每 30 天接受免疫治疗 2 次以上。评价 2 组间药物不良反应、疾病进展时间(TTP)和总生存率(OS)。**结果** 120 例患者的中位生存时间为 13.80 个月。1、2、3 年总生存率分别为 60.0% ,21.7% 和 15.0% 。A 组患者 1、2、3 年总生存率分别为 56.7% ,13.3% 和 6.7% ;B 组患者 1、2、3 年总生存率分别为 63.3% ,30.0% 和 23.3% 。2 组间总生存率差异存在统计学意义($P = 0.037$)。相比于 A 组,B 组患者的 TTP 显著延长,TTP 中位数从 6.2 个月(95% CI,5.35 ~ 9.24)提高到 7.3 个月(95% CI,5.45 ~ 6.95; $P = 0.034$),且可耐受化学免疫疗法的不良反应,而 A 组多见化疗引起的血液系统不良反应。**结论** DC-CIK 细胞联合化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌患者的疗效确切,值得临床推广。

【关键词】 化学免疫疗法;树突状细胞;细胞因子诱导的杀伤细胞;非小细胞肺癌

DOI:10.3969/j.issn.1001-5930.2015.04.032

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1001-5930(2015)04-0572-03

Clinical Observation of Efficacy of DC-CIK Cell Combined with Chemotherapy for Advanced Non-small Cell Lung Cancer in Elderly Patient

WEI Chengming, YAN Jun, WANG Lin, et al. First People's Hospital of Zigong, Zigong, 643000

[Abstract] **Objective** To observe the effect of of dendritic cells (DC) cytokine-induced killer cells (CIK) combined with chemotherapy on the immune function, clinical efficacy, quality of life and side effects of elderly patients with non-small cell lung cancer. **Methods** Clinical data of 120 cases of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer were retrospectively analyzed. All patients received 4 courses of navelbine-platinum (NP) chemotherapy. 120 patients were randomly divided into 2 groups, each with 60 cases. Group A were treated with adoptive autologous DC/CIK cell transfusion twice every 30 days. Group B received immunotherapy more than twice every 30 days on the basis of group A. The adverse effects, TTP, and OS were evaluated between the 2 groups. **Results** The median survival time of 120 patients was 13.80 months. 1-,2-,3-year overall survival rates were 60.0, 21.7 and 15.0%. 1-,2-and 3-year overall survival rates of group A were 56.7, 13.3 and 6.7% ,and those of group B were 63.3, 30.0, and 23.3% . There were significant differences ($P = 0.037$) in overall survival rates between the 2 groups. Compared with group A, TTP of group B was significantly longer, median TTP increased from 6.2 months (95% CI,5.35 ~ 9.24) to 7.3 months (95% CI,5.45 ~ 6.95; $P = 0.034$), and adverse reactions of chemical immunotherapy were tolerable, group A mainly were chemotherapy-induced blood system adverse reactions. **Conclusion** DC-CIK cell combined with chemotherapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer is effective, and it is worthy of promotion.

【Key words】 Chemical immunotherapy; Dendritic cells; Cytokine-induced killer cells; Non-small cell lung cancer

(The Practical Journal of Cancer, 2015,30:572 ~ 574)

肺癌是全球最常见的癌症,然而,确诊时往往是在晚期。非小细胞肺癌(NSCLC)约占所有肺癌的 85%。化疗当前仍是 NSCLC 患者的标准治疗方法^[1]。然而,化疗具有有限的疗效且副作用多。研究表明免疫疗法

与化疗的组合可降低肿瘤复发和恶性肿瘤的转移率^[2]。然而目前缺乏联合治疗 NSCLC 的治疗频率及其他数据,本研究旨在评估 DC/CIK 细胞免疫疗法的频率对已接受正规化疗的非小细胞肺癌患者的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

所有患者均经组织学证实为 NSCLC, 外周血中 CEA 水平 $6 \sim 476 \text{ ng/ml}$ (临界值为 5 ng/ml)。纳入标准: 初诊患者未接受化疗、放射治疗或手术治疗。排除标准包括中枢神经系统转移性疾病, 自身免疫性疾病和急性或慢性感染疾病。120 例患者平均年龄为 51 岁, 女性患者 76 例, 男性患者 44 例。96 例(80%)为腺癌, 24 例(20%)为鳞状细胞癌。根据东部肿瘤协作组(ECOG)标准, 患者体力状态如下: 16 例患者 ECOG 为 0 分, 84 例患者 ECOG 为 1 分, 20 例患者 ECOG 为 2 分。62 例患者为ⅢB 期, 58 例患者为Ⅳ期。本研究获得患者知情同意书和医学伦理委员会的批准。

1.2 治疗方法

所有 120 例患者接受 4 个周期的长春瑞滨与铂类联合化疗。在每个周期中, 第 1 天和第 8 天给予长春瑞滨(25 mg/m^2), 第 1 天给予顺铂(75 mg/m^2)。每 1 个化疗周期前收集 DC/CIK 细胞。化疗后通过静脉滴注给予 DC/CIK 细胞免疫疗法。免疫治疗的频率: 2 次 60 例, 3 次 28 例, 4 次 22 例, >4 次 10 例。患者被随机分为 2 组, 每组 60 例患者。A 组患者采用自体过继 DC/CIK 细胞回输 2 次, 每次 30 天; B 组患者 DC/CIK 细胞回输 2 次, 同时每 30 天接受免疫治疗 2 次以上。每周或每 2 周检查患者体征, 包括全血细胞计数及肝肾功能检查。

1.3 疗效评价

根据美国国家癌症研究所的实体瘤疗效评价标准 (RECIST), 评价本研究的临床疗效。评价总体反应率(ORR)和疾病控制率(DCR), 完全缓解(CR), 部分缓解(PR), 疾病稳定(SD)和疾病进展情况。ORR 为 CR 和 PR 的总和, 其中的 DCR 为 CR, PR 和 SD 的总和。缓解和稳定的患者进行随访, 每 2 个月 1 次直至疾病进展或有临床指征出现。

1.4 统计学方法

所有数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。采用 Log-rank 检验评估统计学差异。采用 Kaplan-Meier 生存分析治疗方法和疾病进展时间(TTP)、总生存(OS)之间的相关性。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 化学免疫疗法的特点

A 组患者只接受 2 次化学免疫联合治疗, B 组接受 3 次、4 次及 4 次以上化学免疫联合治疗的患者分

别为 28 例、22 例和 10 例。DC 输注的平均数为 $(8.5 \pm 4.5) \times 10^6$, CIK 输注的平均数为 $(135 \pm 5.0) \times 10^8$ 。A 组患者, CEA 水平降低 16 例(26.6%), 稳定者 24 例(40.0%)。B 组患者, CEA 水平降低 20 例(33.3%), 稳定者 22 例(36.6%)。

2.2 不良反应

A、B 组化疗引起的造血系统不良反应差异无统计学意义。A、B 组发生 3~4 级白细胞减少发生率分别为 80.0% 和 76.6% ($P = 0.662$), A、B 组 3~4 级血小板减少发生率分别为 13.3% 和 10.0% ($P = 0.326$)。非血液毒性副反应中 2~4 级呕吐发生率分别为 26.6% 与 16.6% ($P = 0.083$)。A、B 组皮疹发生率分别为 36.6% 和 46.6% ($P = 0.083$)。A、B 组非感染性发热发生率分别为 30.0% 和 43.3% ($P = 0.043$)。

2.3 疗效

A、B 组的 ORRs 分别为 16.6% 和 20.0% ($P = 0.326$)。2 组的 DCR 均为 70.0%, 见表 1。研究结束时, 死亡 106 例, 存活 14 例。120 例患者的中位生存时间为 13.80 个月。1、2、3 年的总体生存率分别为 60.0%、21.7% 以及 15.0%。A 组 1、2、3 年的总体生存率分别为 56.7%、13.3% 以及 6.7%; B 组 1、2、3 年的总体生存率分别为 63.3%、30.0% 以及 23.3%。2 组 1、2、3 年生存率差异均有统计学差异 ($P = 0.037$ 、 0.021 、 0.014)。相比于 A 组, B 组患者的 TTP 显著延长, TTP 中位数从 6.2 个月(95% CI, 5.35~9.24)提高到 7.3 个月(95% CI, 5.45~6.95), $P = 0.034$ 。

表 1 2 组患者的治疗效果/例

组别	CR	PR	SD	PD
A	0	10	32	18
B	0	12	30	18

3 讨论

树突状细胞根据其独特形态而得名, 是形态上具有典型树突样、毛刺样突起, 膜表面高表达 MHC-II 类分子、辅助刺激分子和黏附分子, 并能从非免疫组织移行至淋巴器官刺激初始 T 细胞活化增殖的一类异质性细胞群体^[3]。树突细胞作为最有效的抗原呈递细胞, 已经进行了广泛的研究并作为抗肿瘤疫苗的成分进行研制。树突可以捕获和呈递抗原, 包括肿瘤相关抗原, 如癌胚抗原, 激活幼稚 T 细胞, 调节性 T 细胞应答, 淋巴细胞的激活, 以及分泌细胞因子引发的细胞和体液免疫应答。DC 具有促进辅助 T 细胞和 CTL 繁殖的能力^[4]。因此, 它们在引发和维持免疫应答中至关

重要^[5]。树突状细胞的肿瘤相关抗原或肿瘤衍生肽的负载能力为其活化起到至关重要的作用。CIK 细胞,天然杀伤 T 淋巴细胞具有消除肿瘤细胞的能力。研究普遍认为 CIK 细胞特异性能够溶解肿瘤细胞以及分泌的 IFN-γ 和 TNF-α 因子。在 DC 以及有效的 T 细胞刺激的帮助下,CIK 细胞基本上可以提高肿瘤疫苗的效果^[6]。树突状细胞联合 CIK 细胞,可以建立一个强有力的细胞免疫网络。DC/CIK 细胞免疫能够产生效应 CD8⁺ T 细胞,对肿瘤具有高度特异性和亲和力。DC/CIK 细胞免疫也产生长寿的 CD8⁺ T 细胞用于预防复发^[7]。

DC 和 CIK 的组合可以长期控制肿瘤进展。化疗通过减少肿瘤细胞产生的免疫抑制细胞因子的水平,从而诱导有效的全身性抗肿瘤作用^[8]。化疗也可以诱导细胞凋亡或细胞以及肿瘤抗原的树突释放,呈现给 T 细胞和激活抗肿瘤免疫作用^[9]。因此,DC/CIK 细胞免疫化疗后可能对肿瘤细胞死亡相关的后续免疫反应产生深远的影响^[10]。由于患者能在 DC/CIK 细胞免疫治疗联合化疗中获益,对 DC/CIK 细胞回输的最佳数量应加以研究。这项研究的主要目的是要找出对 DC/CIK 细胞免疫疗法的常规化疗后的最佳数量,以及它如何影响 TTP 和 OS。B 组患者化疗后 TTP 可以从 6.2 个月延长到 7.3 个月,OS 显著改善。我们的研究结果表明,DC/CIK 细胞免疫可与化疗协同作用,增强全身抗肿瘤活性,更好地长期控制肿瘤进展。化学免疫疗法过程中观察到皮肤毒性和非感染性发热,然而症状一般轻微,短暂且易于治疗。但是应当注意的是,本研究包括的晚期 NSCLC 患者的数量有限,还需要进一步扩大样本量做进一步研究。

参考文献

- [1] 雷琳,黄亚平,张凌云,等.奈达铂联合吉西他滨治疗中晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].实用癌症杂志,2013,28(2):166-167,192.
- [2] 罗社文,高锦,毛积分,等.树突状细胞瘤苗联合细胞因子诱导的杀伤细胞治疗非小细胞肺癌的疗效观察[J].武警医学,2011,22(10):879-882.
- [3] 李冰,郑秋红.DC-CIK 细胞联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床探讨[J].黑龙江医学,2011,35(1):4-7.
- [4] 张俊萍,毛光华,史天良,等.DC-CIK 联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2011,18(4):424-429.
- [5] 彭大为,李建旺,元建华,等.自体 DC-CIK 细胞联合培美曲塞治疗老年非小细胞肺癌的疗效与安全性[J].中国免疫学杂志,2012,28(7):648-656.
- [6] 鲍锋,盛春华,杨光,等.DC-CIK 细胞治疗中晚期恶性肿瘤 531 例分析[J].中国免疫学杂志,2011,27(4):360-362.
- [7] 王美清,彭大为,程小珍,等.自体 DC-CIK 细胞联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].中国热带医学,2012,12(6):719-721.
- [8] 盛春华,鲍锋,徐爽,等.化疗联合 DC-CIK 细胞治疗非小细胞肺癌临床研究[J].实用肿瘤杂志,2011,26(5):503-506.
- [9] 许震.3D-CRT 放疗联合同步化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].实用癌症杂志,2013,27(6):653-654.
- [10] 刘鹏辉,廖国清,李亮亮,等.DC-CIK 细胞对非小细胞肺癌术后患者的生存率及免疫功能的影响[J].中国医疗,2012,47(11):32-35.

(收稿日期 2014-09-09 修回日期 2014-12-02)

(编辑:甘艳)