

级联激活的免疫细胞联合化疗治疗 晚期非小细胞肺癌效果观察

孙银萍, 王福立

(淄博市中心医院, 山东淄博 255000)

摘要:目的 观察级联激活的免疫细胞(CAPRI 细胞)联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效与安全性。方法 将 60 例晚期 NSCLC 患者随机分为治疗组 31 例和对照组 29 例, 治疗组给予化疗 + CAPRI 细胞治疗, 对照组仅给予化疗。观察两组临床疗效和不良反应, 比较治疗前后血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、鳞状上皮细胞相关抗原(SCC)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)的变化。结果 治疗组和对对照组的客观有效率分别为 54.8% 和 41.4%, 组间比较 $P > 0.05$; 两组疾病控制率分别为 90.3% 和 72.4%, 组间比较 $P < 0.05$ 。两组腺癌患者血清 CEA 及鳞癌患者血清 SCC、CYFRA21-1 与治疗前比较均下降, 组内比较 $P < 0.05$; 治疗组中腺癌患者治疗后血清 CEA 及鳞癌患者治疗后血清 SCC、CYFRA21-1 与对照组治疗后血清 CEA、SCC、CYFRA21-1 比较均下降, 组间比较 $P < 0.05$ 。两组白细胞下降、贫血、血小板下降、恶心呕吐、肝肾功能损伤的发生率比较, P 均 > 0.05 。结论 CAPRI 细胞联合化疗能够提高晚期 NSCLC 患者的疾病控制率, 降低肿瘤标志物水平, 安全性好。

关键词: 非小细胞肺癌; 级联激活的免疫细胞; 癌胚抗原; 鳞状上皮细胞相关抗原; 细胞角蛋白 19 片段

doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2017.06.016

中图分类号: R734.2 文献标志码: B 文章编号: 1002-266X(2017)06-0048-03

化疗是晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的主要治疗手段之一^[1]。近年来, 肿瘤免疫治疗逐渐受到人们的关注, 免疫治疗在肺癌治疗中的应用逐渐增多^[2,3]。级联激活的免疫细胞(CAPRI 细胞)是一种新型的肿瘤免疫治疗方法, 它是应用患者的外周血淋巴细胞经活化刺激后获得, 对肿瘤细胞具有特异性杀伤功能^[4]。目前 CAPRI 细胞在肺癌治疗中的应用较少。本研究对晚期 NSCLC 患者给予化疗联合 CAPRI 细胞治疗, 观察其疗效与不良反应, 并观察治疗前后血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、鳞状上皮细胞相关抗原(SCC)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)的变化。

1 资料与方法

1.1 临床资料 入选标准:①经纤维支气管镜或穿刺活检病理检查证实为鳞癌或腺癌;②根据美国肿瘤研究联合委员会(AJCC)制定的第 7 版癌症分期标准, 符合 III ~ IV 期;③初治;④CT 和(或)MRI 显示的可测量病灶直径 ≥ 10 mm;⑤治疗前血常规、肾功能、肝功能及心电图正常;⑥KPS 评分 ≥ 70 分, 预计生存时间 ≥ 6 个月。选取淄博市中心医院 2014

年 4 月 ~ 2016 年 3 月收治的晚期 NSCLC 患者 60 例, 男 33 例、女 27 例, 年龄 35 ~ 69 岁。采用随机数字表法将患者分为治疗组 31 例和对照组 29 例, 两组性别、年龄、KPS 评分、病理类型及临床分期具有可比性。本研究经我院伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 治疗组给予 CAPRI 细胞联合化疗治疗, 对照组仅给予化疗。

1.2.1 化疗方法 鳞癌患者采用吉西他滨 + 顺铂方案。吉西他滨 $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$ 静滴 30 min, 第 1、8 天; 顺铂 $25\ \text{mg}/\text{m}^2$, 第 1 ~ 3 天; 21 d 为一周期。腺癌患者采用培美曲塞 + 顺铂方案。培美曲塞 $500\ \text{mg}/\text{m}^2$ 静滴超过 10 min, 第 1 天; 顺铂 $75\ \text{mg}/\text{m}^2$, 培美曲塞滴注结束后 30 min 开始滴注, 滴注时间超过 2 h, 第 1 天; 21 d 为一周期。

1.2.2 CAPRI 细胞治疗方法 应用 COBE Spectra 血细胞分离机(美国 COBE 公司)采集患者外周血单个核细胞 40 mL, 将其稀释至 200 mL, 平均分配到 8 个离心管中, 反复离心, 将得到的细胞装入培养瓶, 加入 12 mL 淋巴细胞悬液, 置于 $37\ ^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中培养 3 h, 后在培养物中加入 CAPRI 专利试剂后继续培养 3 h, 完成 CAPRI 细胞的第一步激活; 在激活的培养物中再加入淋巴细胞悬液 12 mL, 在上述相同条件下培养 16 h, 完成第二步激活。然

基金项目: 山东省淄博市科学技术发展计划资助项目(2014kj010217)。

通信作者: 王福立(E-mail: 1262223640@qq.com)

后将得到的细胞计数、离心后再加入 CAPRI 专利试剂培养 72 h, 离心, 去上清, 得到 CAPRI 细胞。将 CAPRI 细胞进行细胞表型、病毒、细菌学及真菌检测无异常后, -80 °C 保存待用。于化疗结束后 1 周进行 CAPRI 细胞回输, 回输前再次进行细胞表型、病毒、细菌学及真菌检测, 无异常后采用静滴方式回输, 隔日 1 次, 每个疗程共回输 12 次。

1.3 近期疗效评价方法 治疗前及治疗结束后 2 个月行强化 CT 观察瘤体变化, 按照 RECIST 标准^[5]评价近期疗效。完全缓解(CR): 全部病灶消失, 维持 4 周以上; 部分缓解(PR): 病灶缩小至少 30%, 维持 4 周以上; 稳定(SD): 介于 PR 和 PD 之间; 进展(PD): 病灶增加超过 20%, 或出现新病灶。如初步评价为 PR 或 CR, 则于 4 周后再次评价确认。以 CR + PR 计算客观有效率, 以 CR + PR + SD 计算疾病控制率。不良反应评价按照美国国立癌症研究所通用毒性标准(NCI-CTC) 3.0 版^[6]。输注 CAPRI 细胞过程中及回输后观察有无发热、皮疹、过敏等不良反应。

1.4 肿瘤标志物检测方法 治疗前及治疗结束后采集患者静脉血, 分离血清, 采用 E170 电化学发光免疫分析仪及配套试剂盒检测血清 CEA、SCC、CYFRA21-1 水平。

1.5 统计学方法 采用 SPSS17.0 统计软件。组间计量资料比较采用 *t* 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较 治疗组共完成化疗 168 个周期, 对照组共完成化疗 165 个周期。治疗组 CR 0 例, PR 17 例, SD 11 例, PD 3 例, 客观有效率为 54.8%, 疾病控制率为 90.3%; 对照组 CR 0 例, PR 12 例, SD 9 例, PD 8 例, 客观有效率为 41.4%, 疾病控制率为 72.4%。两组客观有效率比较差异无统计学意义(*P* > 0.05), 治疗组疾病控制率高于对照组(*P* < 0.05)。

2.2 两组治疗前后血清肿瘤标志物水平比较 治疗组腺癌患者治疗前后血清 CEA 水平分别为 (44.12 ± 35.47)、(18.40 ± 12.25) ng/mL, 对照组分别为 (43.09 ± 30.73)、(29.25 ± 10.51) ng/mL, 两组治疗后血清 CEA 水平均显著下降(*P* 均 < 0.05), 且治疗组低于对照组(*P* < 0.05)。两组鳞癌患者治疗前后血清 SCC、CYFRA21-1 水平比较见表 1。

2.3 两组不良反应比较 治疗组出现白细胞下降 15 例(48.4%)、贫血 10 例(32.3%)、血小板下降 5 例(16.1%)、恶心呕吐 16 例(51.6%)、肝肾功能损

表 1 两组鳞癌患者治疗前后血清 SCC、CYFRA21-1 水平比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	SCC	CYFRA21-1
治疗组		
治疗前	22.38 ± 8.27	29.92 ± 12.19
治疗后	5.24 ± 0.35* [△]	8.61 ± 7.30* [△]
对照组		
治疗前	27.19 ± 12.02	32.35 ± 13.81
治疗后	16.28 ± 9.88*	19.30 ± 10.72*

注: 与同组治疗前比较, * *P* < 0.05; 与对照组治疗后比较, [△] *P* < 0.05。

伤 5 例(16.1%); 对照组分别为 16 例(55.2%)、8 例(27.6%)、4 例(13.8%)、18 例(62.1%)、4 例(13.8%)。两组白细胞下降、贫血、血小板下降、恶心呕吐、肝肾功能损伤的发生率比较差异无统计学意义(*P* 均 > 0.05)。治疗组应用 CAPRI 细胞治疗过程中未出现发热、寒战及过敏等不良反应。

3 讨论

生物免疫治疗是继手术、放疗和化疗后的第四种肿瘤治疗模式, 广泛用于晚期肿瘤的治疗^[7]。生物免疫治疗常与放化疗联合使用, 可以提高放化疗的疗效, 降低放化疗的不良反应。CAPRI 细胞是过继性细胞免疫治疗(ACI)的常用方法^[8], 其利用抗原递呈细胞结合抗 CD3 单克隆抗体及特定细胞因子, 然后经两步法链式反应激活后获得。CAPRI 细胞的杀伤范围几乎涵盖所有肿瘤细胞, 其效应细胞不仅包括 NK 样 T 细胞、NK 细胞和少量 DC 细胞, 还包括大量 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 辅助细胞(Th)和细胞毒 T 细胞(CTL), 其中 NK 样 T 细胞能杀伤占人类肿瘤细胞 20% 的非 MHC 限制型肿瘤细胞, 而 Th 和 CTL 细胞的杀伤是一种典型的特异性杀伤, 能杀伤占人类肿瘤细胞 80% 的 MHC 限制型肿瘤细胞。

CAPRI 细胞对肿瘤细胞的作用机制包括: CAPRI 细胞可以分泌肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素(IFN- γ)及 IL-2、IL-6 等多种抗肿瘤的细胞因子; 诱导肿瘤细胞的凋亡; 通过 NK 样 T 细胞和 Th、CTL 的杀伤作用诱导肿瘤细胞裂解^[9]。研究显示, CAPRI 细胞可以恢复肿瘤细胞表面隐藏的抗原, 使其更容易被 CAPRI 细胞识别和杀伤^[10]。国外研究发现, CAPRI 细胞能够提高化疗的效果, 同时增强患者对放化疗的耐受能力, 提高其生存质量^[11]。国内研究显示, 三阴性乳腺癌术后患者^[12]、结肠癌术后患者^[13]采取化疗联合 CAPRI 治疗后, 复发率明显降低, 生存率明显升高。桑圣刚等^[14]报道, CAPRI 治疗可减少恶性胸腔积液患者的胸水量。本研究中, 治疗组的客观有效率与对照组相近, 而疾病控制率显著高于对照组, 表明 CAPRI 可以提高晚期 NSCLC

的近期疗效。两组客观有效率没有统计学差异的原因可能与样本量少有关。

肺癌标志物 CEA、SCC 及 CYFRA21-1 是由肺癌细胞异常产生或是机体对肿瘤的刺激反应而产生的物质。CEA 是肺腺癌的特异性血清标志物,对晚期肺癌的疗效评价和监测 NSCLC 的复发具有重要作用^[15];CYFRA21-1 是鳞癌的血清肿瘤标志物,也是 NSCLC 的独立预后因素之一^[16];血清 SCC 水平可用于鳞癌的鉴别诊断,与 CYFRA21-1 联合应用可判断肺鳞癌预后和监测疾病进展^[17]。本研究显示,治疗组和对照组中腺癌患者治疗后血清 CEA、鳞癌患者治疗后血清 SCC 和 CYFRA21-1 均较治疗前下降,且治疗组较对照组更低。分析肿瘤标志物下降的原因可能与患者经治疗后肿瘤缩小,产生肺癌标志物的癌细胞减少有关。

综上所述,CAPRI 细胞联合化疗能够提高晚期 NSCLC 患者的疾病控制率,降低肿瘤标志物水平,安全性好。

参考文献:

- [1] Rocco G, Nason K, Brunelli A, et al. Management of stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer: a transatlantic perspective [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016,49 (4) :1025-1027.
- [2] Liu SV, Giaccone G. Lung cancer: First-line immunotherapy in lung cancer -taking the first step [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13 (10) :595-596.
- [3] Thomas R. Understanding immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer [J]. *Br J Nurs*, 2016,25 (16) :12-17.
- [4] Li GX, Zhao SS, Zhang XG, et al. Comparison of the proliferation, cytotoxic activity and cytokine secretion function of cascade primed immune cells and cytokine-induced killer cells in vitro [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12 (2) :2629-2635.
- [5] 陈智伟, 廖美琳. RECIST 标准在肿瘤治疗疗效评价中的应用 [J]. *中国肿瘤*, 2004, 13 (10) :616-618.
- [6] Kautio AL, Haanpää M, Kautiainen H, et al. Oxaliplatin scale and National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria in the assessment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31 (10) :3493-3496.
- [7] Figueroa JA, Reidy A, Mirandola L, et al. Chimeric antigen receptor engineering: a right step in the evolution of adoptive cellular immunotherapy [J]. *Int Rev Immunol*, 2015, 34 (2) :154-187.
- [8] Wank R, Song X, Gu S, et al. Benefits of a continuous therapy for cancer patients with a novel adoptive cell therapy by cascade priming (CAPRI) [J]. *Immunotherapy*, 2014, 6 (3) :269-282.
- [9] Laumbacher B, Gu S, Wank R. Activated monocytes prime naive T cells against autologous cancer: vigorous cancer destruction in vitro and in vivo [J]. *Scand J Immunol*, 2012, 75 (3) :314-328.
- [10] Parkhurst MR, Riley JP, Dudley ME, et al. Adoptive transfer of autologous natural killer cells leads to high levels of circulating natural killer cells but does not mediate tumor regression [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17 (19) :6287-6297.
- [11] Li H, Wang C, Yu J, et al. Dendritic cell activated cytokine induced killer cells enhance the antitumor effect of chemotherapy on non-small cell lung cancer in patients aftersurgery [J]. *Cytotherapy*, 2012, 11 (8) :1076-1083.
- [12] 郑书楷, 桂安萍, 凌飞海, 等. CAPRI 细胞免疫疗法辅助 32 例三阴性乳腺癌临床观察 [J]. *广东医学院学报*, 2016, 34 (4) :411-413.
- [13] 李贵新, 刘锦, 李肖, 等. 结肠癌患者术后化疗联合自体级联诱发免疫细胞治疗近期疗效和生活质量观察 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21 (19) :1548-1552.
- [14] 桑圣刚, 郝新宝, 荣红, 等. 链式激活的免疫细胞治疗恶性肿瘤胸腹腔积液的效果观察 [J]. *临床误诊误治*, 2013, 26 (6) :80-83.
- [15] Chen JL, Lv XD, Ma H, et al. Detection of cancer embryo antigen and endothelin-1 in exhaled breath condensate: A novel approach to investigate non-small cell lung cancer [J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 5 (1) :124-128.
- [16] Duan X, Cui Y, Li H, et al. High preoperative and postoperative levels of carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 indicate poor prognosis in patients with pathological Stage I nonsmall cell lung cancer [J]. *Indian J Cancer*, 2015, 52 (Suppl 3) :158-163.
- [17] Wang L, Wang D, Zheng G. Clinical evaluation and therapeutic monitoring value of serum tumor markers in lung cancer [J]. *Int J Biol Markers*, 2016, 31 (1) :e80-87.

(收稿日期:2016-10-08)