

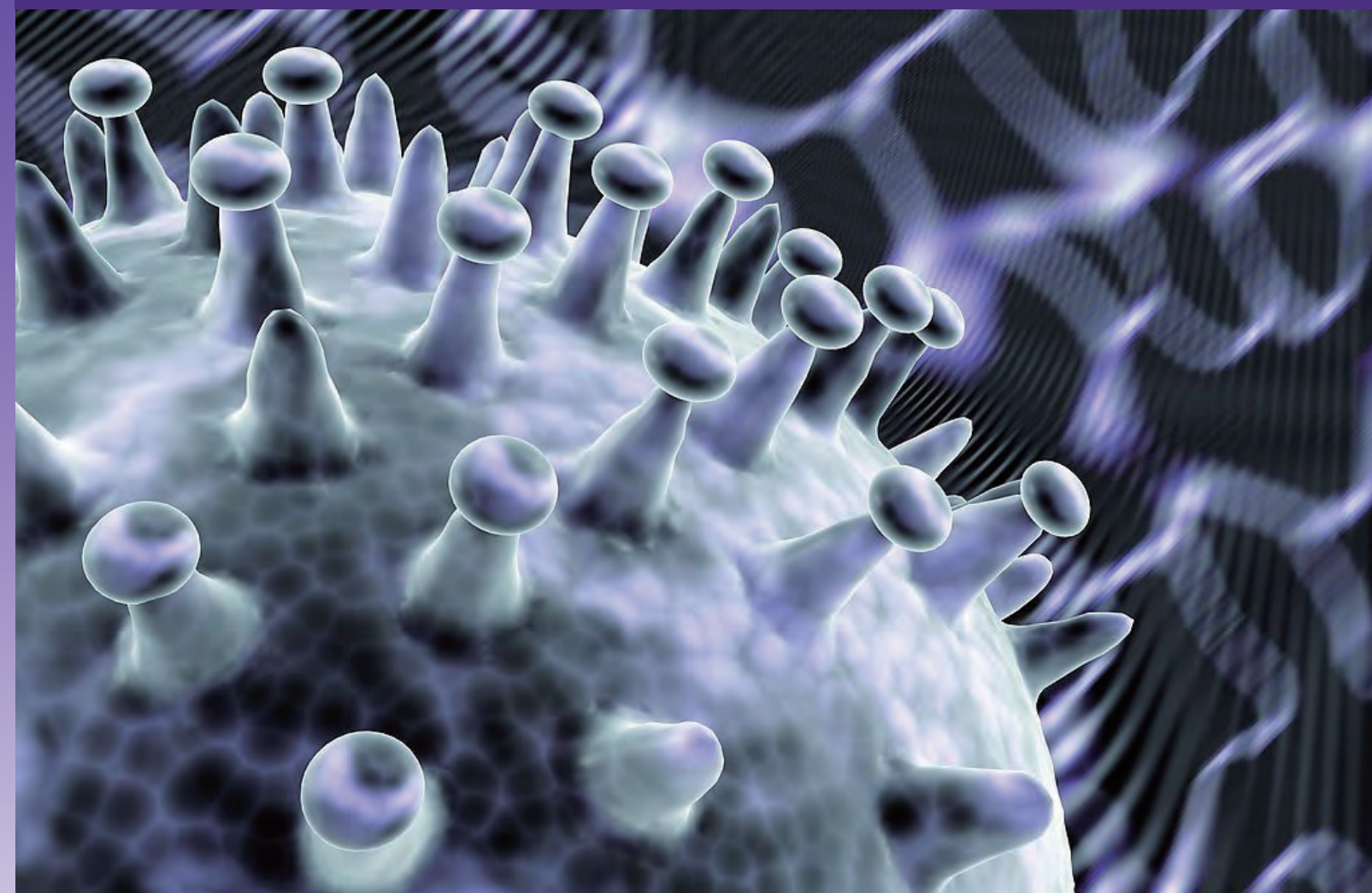
2014年 第01期



合一康生物

学术内刊

ACADEMIC JOURNAL



深圳市合一康生物科技有限公司

电话: 0755-21672023-617

传真: 0755-21672020

E-mail: info@hornetcorn.com

网址: www.hornetcorn.com

地址: 深圳市高新技术产业园清华紫光信息港B座406

本期推荐

- * 在第十五届中国国际高新技术成果交易会上 合一康公司与中科院深圳先进技术研究院签署战略合作协议
- * 第28届美国癌症免疫治疗年会(SITC)上 June博士的T细胞基因改造技术(CAR-T)荣获大奖
- * 当肿瘤学遇上免疫学: 癌症免疫周期
- * 以树突状细胞为基础的治疗性肿瘤疫苗
- * 化疗联合D-CIK细胞治疗转移性乳腺癌可提高患者的无病生存期和总生存期

总08期

(内部资料 仅供交流)

深圳市合一康生物科技有限公司

目录：Contents

01 2013生物免疫治疗大事记

要闻

- 02 在第十五届中国国际高新技术成果交易会上 合一康公司与中科院深圳先进技术研究院签署战略合作协议
- 04 第28届美国癌症免疫治疗年会(SITC)上 June博士的T细胞基因改造技术 (CAR-T) 荣获大奖

典型病例

- 05 广州医科大学附属肿瘤医院 免疫细胞治疗一例外周神经细胞鞘瘤案例分析

综述

- 06 过继性免疫细胞治疗肾癌的临床研究进展
- 10 当肿瘤学遇上免疫学：癌症免疫周期
- 11 以树突状细胞为基础的治疗性肿瘤疫苗
- 12 探讨如何破译肿瘤免疫抑制
- 13 持续的肿瘤免疫监测为肿瘤的预测及预后提供信号
- 14 抗癌新法：用自身T细胞杀死癌细胞

临床

- 16 异体DC疫苗可预防或延迟老年急性髓细胞性白血病的复发
- 17 TIL细胞治疗转移性宫颈癌可使肿瘤消退
- 18 化疗联合D-CIK细胞治疗转移性乳腺癌可提高患者的无病生存期和总生存期
- 19 用自体肿瘤细胞裂解物致敏的DC联合贝伐单抗治疗复发性卵巢癌
- 20 采用DC细胞联合骨髓T细胞过继性回输治疗进展期转移性乳腺癌
- 21 S-1化疗联合CIK细胞治疗进展期胰腺癌安全有效
- 22 CIK细胞治疗宫颈癌可激活机体的抗肿瘤免疫反应
- 23 DC联合环磷酰胺治疗能延长晚期卵巢癌患者的生存期
- 24 P53多肽致敏的DC可诱导特异性免疫反应且毒副作用小
- 25 自体DC疫苗治疗ER/PR双阴性乳腺癌安全有效
- 26 胃癌术后接受化疗联合CIK免疫治疗可延长患者生存期
- 27 自体CIK细胞回输联合顺铂介入治疗可提高患者的临床缓解率

试验

- 28 免疫细胞相关临床试验

编者按：

随着生物技术的发展，国内外免疫细胞治疗技术临床应用研究蓬勃兴起，已成为肿瘤生物治疗领域最活跃、最有发展前景的技术，逐步成为了继手术、放化疗后肿瘤第四种主流治疗技术，同时也被学界认为是最有可能治愈肿瘤的方法之一，《科学》杂志将肿瘤免疫治疗技术评为2013年十大科学突破之首。

我国卫生部于2010年将免疫细胞治疗列为首批临床应用的第三类医疗技术，2012年科技部下发的《“十二五”生物技术发展规划》将免疫细胞治疗列为重点发展技术，同年12月国务院下发了《生物产业发展规划》，也着重提出免疫细胞治疗技术的产业化发展，系列管理政策的出台将进一步促进免疫细胞治疗技术的发展。

本刊收集和整理了最新的会议动态、科研论文和临床试验概况等，值得一提的是本次期刊还收录了2013年中国临床肿瘤学会（CSCO）学术年会和美国癌症免疫治疗协会（SITC）年会中所发布的最新报告，包括肿瘤疫苗、过继性免疫细胞治疗和生物免疫治疗等资料。受编者能力及水平的限制，本刊的收集和编排中存在的不足之处，望大家提出宝贵的意见和建议。

征稿启示

作为企业文化的载体，《合一康生物学术内刊》起着传递行业信息、展示企业风采、分享技术经验的作用。为了丰富内刊内容、加强总部与各中心之间的沟通，本刊特向公司全体员工征稿。征稿内容包括公司新闻、行业动态、专业知识、典型病例、团队风采及工作心得等，所有稿件要求字数300字以上，可根据内容进行配图，如推荐和引用其它刊物的文章，请注明文章出处和原著姓名。

欢迎各位同事积极参与！投稿请发送至合一康生物学术部：chenjie@hornetcorn.com。

2013生物免疫治疗大事记

- 1 全球最顶级的《Science》杂志将癌症免疫疗法列入2013年六大值得关注的科学领域之一；
- 2 1月国务院要求将生物治疗产业发展成国民经济的支柱产业；
- 3 1月央视报道免疫细胞治疗降低了肿瘤的复发和转移，大大提高了肿瘤患者的生存率；
- 4 3月CAR-T技术治疗愈三例复发性急性B淋巴细胞白血病（ALL）患者；
- 5 7月美国生命技术公司联合诺华对CAR-T进行商业化开发；
- 6 8月美国高盛公司将癌症免疫治疗列为八大可以改变世界的技术之一；
- 7 8月NCI发布规模最大的癌症相关基因变异数据库，将用于癌症个体化免疫治疗；
- 8 9月美国研究人员获准开展异体免疫细胞治疗癌症的临床试验；
- 9 10月日本将立法对免疫细胞治疗进行分级管理，以推动细胞治疗的快速发展；
- 10 12月俄罗斯研发出自体DC/乳腺癌细胞融合疫苗，并进入临床试验阶段；
- 11 12月《科学》杂志公布2013年十大科学突破，癌症免疫治疗夺冠。

在第十五届中国国际高新技术成果交易会上 合一康公司与中科院深圳先进技术研究院签署战略合作协议

2013年11月16日，第十五届中国国际高新技术成果交易会（高交会）在深圳市会展中心隆重开幕，开幕式后随即举办了“科学与中国——院士论坛暨重大项目签约仪式”。作为深圳市重大项目，深圳市合一康生物科技有限公司与中国科学院深圳先进技术研究院正式签署了合作协议，共建“肿瘤免疫细胞与基因治疗技术联合实验室”。



中国科学院深圳先进技术研究院副院长吕建成研究员与公司CEO罗晓玲女士交换协议书

实验室团队致力于发展微环DNA介导的免疫细胞抗癌核心技术，该合作项目将联手多国科学家，通过跨学科合作，主要研究免疫细胞和基因相结合的生物治疗技术，为人类彻底攻克癌症奠定基础。由于微环DNA是世界上最好的基因载体，与现有的基于病毒载体的技术相比，具有更明显的优势。由

此可发展出一系列安全、高效、广谱的、可负担的抗癌产品，成为治疗几乎所有癌症的利器。产业化的实施，将大大降低治疗成本，提高治疗效果。该核心技术不仅有望真正根治癌症，甚至可以把人类带入到一个无癌的世纪，这必将为人类做出无可比拟的贡献。

第28届美国癌症免疫治疗年会(SITC)上

June 博士的T细胞基因改造技术 (CAR-T) 荣获大奖

2013年11月7日-10日，第28届美国癌症免疫治疗年会在美国马里兰州 GAYLORD 国家会议中心召开。来自32个国家的超过1100多名与会者汇聚一堂，共提交近300份报告摘要，合一康生物作为中国大陆的唯一一名会员应邀出席了本届年会。

癌症免疫治疗协会 (Society for Immunotherapy of Cancer, SITC) 成立于1984年，其前身为国际癌症生物治疗协会 (International Society for Biologic Therapy of Cancer, iSBTC)，2010年更名为SITC，是一家致力于推动肿瘤生物免疫治疗的专业医疗组织。SITC由全球500多名影响深远的科学家、资深研究者、临床专家、医学精英、政府代表和企业代表组成。通过组织各种跨国研究、学术会议、创新研讨、教育交流等活动，SITC已成为肿瘤免疫治疗领域首屈一指的权威论坛，为实现肿瘤免疫治疗的巨大发展前景、改善癌症治疗效果起到积极的推动作用。

合一康生物是中国大陆唯一一名参加了本届美国癌症免疫治疗年会的成员，企业在生物技术领域犹如一颗璀璨的明珠，凭借尖端的研发实力和新锐的创造力而熠熠生辉，获得了SITC、ISCT等学术机构和全球众多权威肿瘤专家的认可以及许多世界500强医药企业的关注，标志着合一康生物的免疫细胞治疗水平已跨入国际领先行列。



协会主席 Francesco •Maricolar 博士

在全球高度关注癌症的免疫细胞治疗技术发展的大背景下，从2011年免疫细胞治疗折桂诺贝尔奖到2012年美国的“攻克癌症登月计划”；从2013年年初《自然》杂志将其列入年度六大值得关注的科学领域到2013年年中美国高盛公司将其评选为八大可以改变世界的技术之一。



免疫细胞治疗技术始终牵动着科学界、医疗界、企业界的神经。

该协会主席Francesco •Maricolar博士对合一康生物及与会代表所说的话也许能代表很多人的想法：

“安全的才是最好的，转化医学方面有许多成功案例，我相信未来能够看到更多奇迹，免疫细胞治疗技术将会是最先带给我们惊喜的技术

术。” Francesco.Maricolar博士的言论，也正印证了合一康生物一直以来所追求的方向及目标是完全正确的。从创立之初，合一康生物就开始为探索最安全、最高效的免疫细胞治疗技术而努力不懈。



Carl H. June 博士获奖

11月9日，SITC举办了隆重的颁奖仪式。其中，“Richard V. Smalley医学博士纪念奖”由来自美国宾夕法尼亚大学的Carl H. June博士获得。2012年，June博士通过T细胞基因改造技术用患者自己的T细胞治疗白血病并获得了成功。此举轰动了业界，甚至令此前对免疫细胞治疗持谨慎态度的学者，也对此刮目相看。此次年会中Carl H.June博士的演讲仍

旧是亮点，报告称对26例患者进行了I/II的临床试验观察其安全性。经过100天的观察，结果表明输注100亿个经过基因改造的T细胞后患者的耐受性良好，无心脏毒副作用，100天后的反应毫不逊色于回输后第一天和第二天的反应。这是一个令人欢欣鼓舞的新起点，研究人员正在调查反应和复发机制的相关联性。

在本届的美国癌症免疫治疗年会上，合一康生物公司接触了Carl H.June 博士、Cara Haymaker 博士、Seng-Ryong Woo 博士等多位国际著名的肿瘤专家，就共同攻克肿瘤免疫治疗技术难关达成初步合作意向。实际上，合一康生物对T细胞基因改造技术的研究几乎与美国同步，而且由于研发成果丰硕，已经获得多项国家专利。合一康生物就是这样一家企业，有着敏锐的市场嗅觉、有着深圳高新技术企业特有的创新精神及孺子牛般的干劲，不仅吸取了国际先进技术精华，努力引领业界技术潮流，更是立足于国内肿瘤患情，致力于打造符合国情、合东方人机体特点的抗癌产品，立志于突破国际技术水平。

广州医科大学附属肿瘤医院 免疫细胞治疗一例外周神经细胞鞘瘤案例分析

患者，男，43岁，左手掌小鱼际肿大，右手中指第三指腹肿大，于2012年10月17日局麻下行“左手掌肿物切除术”，术后病检确诊为恶性外周神经细胞鞘瘤。2012年11月2日PET/CT示：左手掌大鱼际侧，右中指掌侧高代谢软组织影，提示肿瘤残留。患者当月即行“右手中指肿瘤切除术”，术前接受一疗程D-CIK免疫细胞治疗，未行

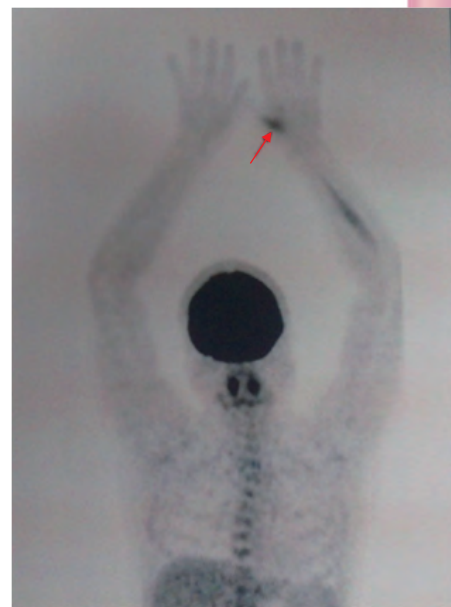
放疗、化疗等其它治疗手段。患者术后于2013年3月7日继续行一疗程D-CIK免疫细胞治疗，治疗期间未出现任何不良反应。2013年6月患者行PET检测，检测结果与治疗前对比可见：患者左手病灶明显缩小，右手病灶消失。2013年7月1日患者要求行第三疗程生物治疗，至今精神、食欲良好。

治疗前后PET报告



2012年11月PET报告

1. 左手掌大鱼际侧及右中指掌侧高代谢软组织影，提示肿瘤残留。
2. 鼻咽部炎症。
3. 不均匀脂肪肝。



2013年6月PET报告

1. 左手掌大鱼际侧代谢活影，范围明显缩小，原右中指高代谢软组织病灶消失。
2. 原鼻咽部炎症基本消失。
3. 脂肪肝较前好转。

过继性免疫细胞治疗肾癌的临床研究进展

陈杰¹ 罗晓玲¹ 张力图² (1. 深圳市合一康生物科技有限公司, 2. 广西医科大学附属肿瘤医院。)

肾癌亦称肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC)，是泌尿外科常见的恶性肿瘤，起源于肾脏的肾小管或集合管的上皮细胞，可发生于肾实质的任何部位，以上、下极为多见，少数侵及全肾，发生率约占全身恶性肿瘤的3%。RCC主要的细胞亚型有透明细胞癌、乳头状癌和嫌色细胞癌等，其中以透明细胞癌最为常见。目前，肾癌仍以手术为主要治疗手段，但由于肾癌早期临床表现较为隐蔽，待发现症状后，约30%的患者的病情已发展到晚期，就诊时肿瘤已发生转移，致使患者或丧失手术机会，或手术效果较差。此外，由于肾癌对化疗和放疗均不敏感，收效甚微，其5年生存率不足15%^[1]。

1 肾癌微环境对免疫细胞的影响

目前在肾癌中已经鉴定出多种肿瘤相关抗原，如G250/MN/CA9等，理论上这些抗原可激发机体由T细胞介导的适应性免疫应答，以有效清除肿瘤。然而对于大部分肾癌患者而言，肿瘤局部微环境的免疫耐受，使这些效应性T细胞无法像清除普通感染细胞一样彻底杀灭肿瘤细胞。首先，抗肿瘤免疫以细胞免疫为主，T淋巴细

胞的作用尤为重要。大量实验证明肿瘤无法被T细胞识别、杀伤是由于肿瘤浸润性DC (tumor infiltrating dendritic cells, TIDC) 的功能缺陷，使DC表面MHC分子及CD28等共刺激分子不表达或低表达，这种免疫缺陷使DC无法有效呈递肿瘤抗原，激活T细胞识别和杀伤肿瘤细胞^[2]。其次，肾癌患者T细胞存在功能缺陷，不能有效

其主要的免疫效应细胞有树突状细胞 (dendritic cells, DC)、细胞因子诱导的杀伤细胞 (cytokine-induced killer cells, CIK)、肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL)、 $\gamma\delta$ T细胞和嵌合抗原受体T细胞 (chimeric antigen receptor T Cells, CAR-T) 等。这些免疫效应细胞经过在体外培养扩增，可绕过体内肿瘤免疫抑制等障碍，增强机体抗肿瘤免疫功能，从而选择性地发挥抗肿瘤免疫效应。目前该法在肾癌的治疗中已经初露锋芒，逐渐成为重要的生物免疫治疗方式，大量的临床数据均证实，免疫细胞治疗可使部分肾癌患者获得较好的临床疗效。

杀伤肿瘤细胞。叶兴龙等^[3]发现肾癌患者外周血CD3⁺、CD4⁺T细胞明显低于正常对照组，CD8⁺T细胞明显高于正常对照组，CD4/CD8比值倒置。认为肾细胞癌患者T淋巴细胞百分率异常，存在细胞免疫功能紊乱现象。最后，Tregs作为机体天然存在的免疫负向调节细胞，尤其是在肿瘤后期阶段，抑制效应性T细胞的功能，

【基金项目】广西科学研究与技术开发计划项目 (桂科攻1298003-2-8)

【通讯作者】张力图。E-mail: zhanglitu@gmail.com

介导免疫抑制作用。Liotta等^[4]发现Treg在肿瘤浸润淋巴细胞中的比例要高于外周血液淋巴细胞，并且均能有效抑制效应T细胞的免疫活性，Treg的频率与肿瘤的预后成负相关。吴乐军等^[5]检测并

比较Ⅰ期～Ⅲ期肾癌患者体内调节性T细胞Tregs的分布变化，发现Ⅰ期～Ⅲ期肾癌患者外周血CD25⁺Foxp3⁺Tregs和肾癌组织中Foxp3均显著高于非肿瘤对照组；且随肿瘤分期增高，Tregs

和Foxp3水平亦呈相应上Tregs和Foxp3水平亦呈相应上升趋势，认为肾癌患者外周血及肿瘤组织中Tregs含量较非肿瘤患者升高，从而抑制机体抗肿瘤免疫功能。

2 过继性免疫细胞在肾癌生物治疗中的应用

2.1 树突状细胞

DC是目前发现的功能最强的专职抗原递呈细胞，可诱导产生强大的特异性抗肿瘤细胞免疫。关于DC与肿瘤免疫治疗的研究很多，其中主要是各种形式的肿瘤瘤苗体外冲击致敏DC，保证肿瘤的抗原在体外能被有效地摄取、加工和处理，再将致敏的DC回输，促进机体内T细胞充分活化，以诱导机体产生高水平的抗肿瘤反应。

2.1.1 肿瘤裂解物抗原致敏 DC (tumor lysate antigen sensitized DC, TuLy-DCs)

Kim等^[6]从9例肾癌术后患者的外周血液单个核细胞中获取DC，加入自体肿瘤组织裂解物致敏后通过静脉回输，以 1×10^7 、 2.5×10^7 和 5×10^7 三组细胞量进行爬坡试验。治疗后三组均未观察到严重不良反应，其中1例患者

或完全缓解，5例患者达到稳定，抗原特异性淋巴细胞增殖测定示8例患者出现增殖反应。Hou等^[7]研究DC对肾癌肿瘤抗原的免疫反应，从30例RCC患者和5例健康人的外周血液中获取DC，加入TNF- α 或自体肿瘤裂解物致敏。

发现TuLy-DCs刺激异体T细胞的增殖效应优于自体T细胞，对T细胞的杀伤活性也显著高于非肿瘤裂解物致敏的DC，进一步明确了DC的抗原递呈作用。

2.1.2 肿瘤抗原肽负载DC

HSPPC-96是自体肿瘤来源的gp96-抗原肽复合物合成制剂，也是在已切除癌组织中制备而得。2005年，欧洲药品监管机构批准了HSPPC-96用于肾癌治疗。该制剂注射至皮下后，可以使DC在肿瘤特异性免疫反应的级联反应中刺激自然杀伤性细胞和T细胞，并引起记忆性免疫应答^[8-9]。齐桓等^[10]用G250抗原蛋白致敏DC，

体外诱导自体T淋巴细胞特异性抗肾癌免疫效应。发现经G250蛋白致敏的DC激发自体T细胞增殖的能力明显强于未致敏组的DC，由其激活的细胞毒性T淋巴细胞(CTL)对786-0靶细胞的杀伤率明显高于对照组，说明G250致敏的DC瘤苗可有效的诱导特异性抗肾癌效应。Wang等^[11]也证实用CA9或gp100交联抗原致敏，能

增强骨髓来源DC的抗原递呈作用，且能刺激更多的CD8⁺淋巴细胞增殖和INF- γ 的分泌。肿瘤抗原肽负载DC靶向性好，肿瘤抗原浓度高，能有效激活T细胞，而且操作方便，不需要获取肿瘤组织即可进行治疗。但肾癌的肿瘤特异性抗原(TSA)或肿瘤相关抗原(TAA)目前难以鉴定、证实，所以在一定程度上限制了其广泛应用。

2.1.3 肾癌mRNA转染的DC

Zhen等^[12]用肾透明细胞癌全细胞RNA转染DC，10例肾癌患者中有6例可检测出肿瘤特异性T细胞，且该T细胞反应可针对包括G250和癌胚抗原在内等多种肾癌相关抗原，提示全细胞RNA可作广

谱肿瘤抗原应用于免疫细胞治疗，一定程度上解决效应细胞靶向性单一的问题。Dannull等^[13]在此基础上进一步研究并去除Treg细胞的免疫抑制作用，发现相较于非恶性肾上皮细胞RNA和外周

血单核细胞RNA转染的DC，肾癌RNA转染的DC能显著刺激肿瘤特异性CD8⁺和CD4⁺T细胞增殖。

2.1.4 肾癌细胞与DC融合疫苗

DC可与纯化的肾癌细胞融合，目前常用的方法是采用聚乙二醇法或电融法。Barbuto等^[14]采用电融法杂交融合DC与肾癌细胞，治疗后的22名晚期肾癌患者中，14例病情稳定，2例部分缓解，1例完全缓解。Avigan等^[15]采用

聚乙二醇法将肾癌细胞与DC混合培养治疗13例肾癌患者。经检测，5例患者的融合细胞表达肾癌细胞表面抗原MUC-1，表达DC表面抗原分子DR的患者为12例，另有45%的患者融合细胞共表达肾癌细胞的表面抗原CAM和DC表融

合率为18%–71%。这些均说明，融合细胞不仅有足够的抗肿瘤效应，而且肾癌细胞能提供全部细胞性抗原，融合后的细胞能同时表达DC的表面分子及肿瘤相关抗原，更有效激发肿瘤特异的CTL杀伤效应。

2.2 CIK细胞或DC-CIK细胞联合治疗

CIK细胞以CD3⁺和CD56⁺双阳性细胞为主要效应细胞，兼有T淋巴细胞强大的抗肿瘤活性和NK细胞的非MHC限制性杀瘤的优点，是目前临床上应用最为广泛的一类细胞群体。

Lei等^[16]采用CIK细胞治疗Ⅰ、Ⅱ期肾癌患者，治疗组18例患者为3–12疗程CIK细胞配合IL-2

和INF α -2b治疗联合4周期化疗(5-FU+CF)；对照组10例患者无CIK细胞治疗。结果3年随访治疗组存活15例，对照组仅存活4例，提示常规治疗联合CIK治疗能有效延长患者生存期。陈立军等^[17]将60例肾透明细胞癌患者随机分为两组，治疗组给予手术联合DC+CIK细胞免疫治疗，对照组给

予手术及细胞因子治疗(IL-2、INF- α)。结果以DC、CIK细胞为基础的细胞免疫治疗可以明显改善肾癌术后患者临床疗效，提高外周血淋巴细胞亚群及NK细胞水平，由此认为该疗法是肾癌术后重要的辅助治疗手段。

2.3 TIL细胞

肿瘤浸润淋巴细胞是从手术切下的肿瘤组织、肿瘤引流淋巴结或癌性胸腹水中获得的淋巴细胞，其作为机体免疫系统与肿瘤作用最直接的细胞，在一定程度上也反映了机体抗肿瘤反应水平。早在90年代末期就有研究表明，于肾癌根治术后将TIL扩增、回输能

改善患者外周血中CD3、CD4、CD8细胞及CD56(NK)细胞增殖，并增强NK细胞活性。Kopecký等^[18]比较44例肾癌患者外周血淋巴细胞(PBL)以及TIL，发现CD3⁺CD8⁺T淋巴细胞为TIL的主要细胞群，占42.6%，而PBL主要细胞群为CD4⁺淋巴细

胞，占41.35%。认为TIL细胞在肿瘤的局部免疫应答中起主要的作用。Shimabukuro等^[19]也证实TIL细胞较外周血的细胞毒性T细胞和辅助T细胞等亚群占更为主导地位。认为TIL细胞能更好识别和特异性杀伤肿瘤细胞，且TIL细胞数量与愈后成正相关。

以上结论均为肾癌的TIL细胞治疗提供了的事实依据及方法，然而由于临床上采取免疫细胞治疗的患者其原发灶大多已切除，且从癌组织分离获取TIL细胞存在困难，故在一定程度上限制了TIL细胞在临床上的应用。

2.4 $\gamma\delta$ T细胞

$\gamma\delta$ T细胞是介于特异性免疫与非特异性免疫之间的一种特殊类型的免疫细胞，主要分布于皮肤和黏膜组织，一般不超过T细胞总数的5%。根据V γ V δ 的区域结构将 $\gamma\delta$ T细胞分成多种亚型，其中V γ 9V δ 2亚型约占外周血 $\gamma\delta$ T细胞的50%–95%。由于 $\gamma\delta$ T细胞在体内的含量低，发挥的作用也受到了一定的限制。近年来，随着细胞培养技术等的不断进步和其确切的抗肿瘤作用， $\gamma\delta$ T细胞的研究越来越受到重视。许多研究表

明， $\gamma\delta$ T细胞在体外具有溶解RCC细胞的作用。Kobayashi等^[20]运用 $\gamma\delta$ T细胞治疗进展期肾癌术后患者，通过静脉每周或每两周回输共计6~12次细胞，5例患者中有3例的肿瘤增长得到了抑制。在此基础上，再次选取13例肾癌术后患者，按术前末梢血 $\gamma\delta$ T细胞比例是否大于8.7%分为两组进行治疗，发现高比例 $\gamma\delta$ T细胞组的6例患者，除1例肺转移外，未有肿瘤相关死亡；低比例组的7例患者中，4例死于RCC，说明 $\gamma\delta$ T细

胞的比例也是改善预后的一个重要因素^[21]。Bennouna等^[22]研究 $\gamma\delta$ T细胞联合IL-2治疗转移性肾癌，10例患者接受总共27个疗程的细胞治疗，治疗剂量为 $1-8 \times 10^9$ ，其中1例接受 8×10^9 剂量治疗的患者出现弥散性血管内凝血，6例患者示疾病稳定，肿瘤进展时间为25.7个月。这些均为探索 $\gamma\delta$ T细胞治疗的适应人群以及量效关系提供了一定的参考依据。

2.5 CAR-T细胞

嵌合抗原受体修饰T细胞是將识别肿瘤相关抗原的单链抗体和T细胞的活化基序在体外结合为一体，即将抗体对肿瘤抗原的高亲和力与T淋巴细胞的杀伤机制其具有特异性识别并杀伤肿瘤细

胞的能力^[23]。Schroten等^[24]用基因修饰的CAR-T细胞来验证肾癌患者肿瘤组织的功能性抗原表达，并且通过活化T细胞核因子基因检测，测量CA9-CAR修饰的T细胞反应。发现用CA9-CAR修饰的

初始T细胞，能针对CA9⁺而非CA9⁻的肿瘤组织，显著分泌IFN- γ 、TNF- α 、IL-10和IL-4，证明了CAR-T细胞治疗的特异性。迄今已有包括肾癌在内的20多项CAR-T临床试验正在进行。

3 问题与展望

尽管目前免疫细胞治疗领域还存在争议，诸如细胞类型的选择、疗程和剂量的把握、免疫效应细胞的分子作用机制、临床联合应用和疗效评价等相关问题，但现有研究结果已经充分证明，细胞治疗对于不同时期肾癌患者均有着可观察到的疗效。随着肿瘤分子生物学、免疫学等学科的不断发展和生物技术的不断成熟，相信过继性免疫细胞治疗在肾癌的治疗中将发挥更大的作用，通过与手术、化疗、放疗有机结合，形成联合、序贯的个体化治疗，必将进一步提高肾癌患者的生活质量、总生存率等。

本文发表于《中国癌症防治杂志》2013年9月第五卷第3期
参考文献略



肿瘤免疫治疗方兴未艾

2013年7月25日出版的Cell子刊《Immunity》期刊封面展示了一张非常有趣的图片，图片描述了肿瘤免疫治疗的核心——免疫细胞杀伤肿瘤细胞。图中一个T细胞（黄色）正在与肿瘤细胞（灰色）激战，并释放细胞因子杀死肿瘤细胞，背景中一个巨噬细胞正在吞食死亡肿瘤细胞的碎片并释放出溶解因子。这种T细胞表面可伸出多个高亲和力抗原受体，是一种经过基因改造的嵌合肿瘤特异性抗原受体的T细胞，可以克服免疫耐受，图片用灰色扳钳与螺栓来表示它们的合成本质。

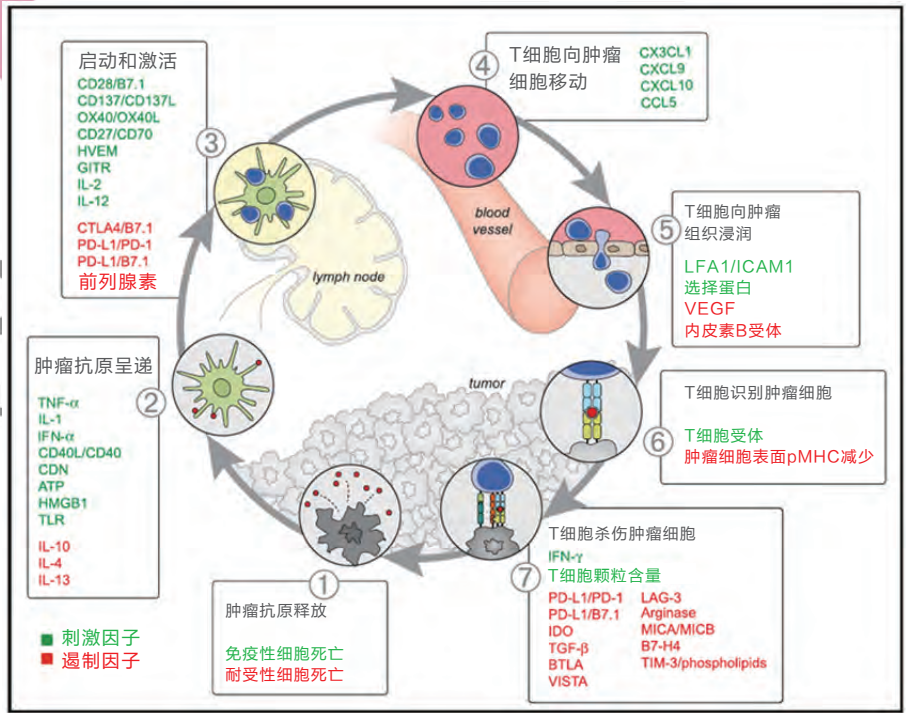
本期《Immunity》用七篇综述集中介绍了肿瘤免疫治疗的靶点、免疫标志物、固有免疫系统的激活、树突状细胞疫苗疗法、过继性T细胞回输疗法及免疫微环境的调节和免疫监视。在2013年CSCO年会中，曹雪涛院士对其中的六篇综述进行了重点解读，为此我们编辑整理了其中与肿瘤免疫治疗密切相关的文章——《当肿瘤学遇上免疫学：癌症免疫周期》、《以树突状细胞为基础的治疗性肿瘤疫苗》、《探讨如何破译肿瘤免疫抑制》及《持续的肿瘤免疫监视为肿瘤的预测及预后提供信号》——以飨读者。



当肿瘤学遇上免疫学：癌症免疫周期

合一康生物临床医学部 陈杰编译

人体免疫系统，能通过定义癌症的基因和细胞层面的改变，产生T细胞应答来识别和清除癌细胞。我们可以将这一过程通过“癌症——免疫周期”来表示。（Cell，2013）



- 第一步：释放癌变形成的新抗原并被树突状细胞（DC）捕获；
- 第二步：DC将捕获的抗原通过MHC I类、II类分子递呈给T细胞；
- 第三步：引发和激活抗肿瘤特异性抗原的效应T细胞反应；
- 第四步：效应T细胞向肿瘤细胞移行；
- 第五步：效应T细胞向瘤床渗透；
- 第六步：通过T细胞受体与MHC I类分子复合物，识别和绑定肿瘤细胞；
- 第七步：杀伤肿瘤细胞。被杀灭的肿瘤细胞释放出肿瘤相关抗原（第一步），以增加抗肿瘤免疫反应的广度和深度。

正常情况下，该“癌症——免疫周期”能得到很好的循环，机体没有肿瘤产生。但是对于肿瘤患者来说，由于其抗原识别、递呈功能存在缺陷、DC和T细胞无法将肿瘤细胞识别为“异己”、T细胞向肿瘤

归巢、浸润反应被阻碍，以及肿瘤微环境对免疫反应的抑制作用等，使机体的抗肿瘤效应被大大减弱。在“癌症免疫周期”的各个环节中，通过T细胞清除肿瘤，只是其中的一个环节，且需要机体在识别“异己”和防止自身免疫疾病中维持微妙的平衡。所以我们如需提高免疫治疗的疗效，需要与“癌症免疫周期”中其他环节结合，尤其是肿瘤微环境中的抑制因子，解释了以往为什么以免疫为基础的治疗方式疗效欠佳。新兴的临床数据表明，癌症的免疫治疗将会是癌症临床治疗的一个关键部分。

目前免疫治疗包括疫苗、过继性免疫细胞治疗（如CAR-T细胞等）、T细胞激活剂（如抗CTLA-4等）。随着对包括PD-L1在内的T细胞抑制信号的研究深入，特别是对阻碍免疫抑制效应、重振或扩大已存在的抗肿瘤免疫效应的研究，推动了肿瘤免疫疗法新的发展。

以树突状细胞为基础的治疗性肿瘤疫苗

合一康生物临床医学部 赵静编译

在过去的十年里，癌症的治疗方法有了突飞猛进的发展，并且随着T细胞对肿瘤细胞的强大杀伤作用的证实，肿瘤的免疫治疗技术也以惊人的速度进入了临床应用，其中以树突状细胞为基础的肿瘤疫苗是目前肿瘤免疫治疗领域的研究热点之一，美国贝勒研究所的Karolina对其进行了综述。（Cell，2013）

树突状细胞（dendritic cell, DC）是目前发现功能最强的专职抗原提呈细胞（antigen presenting cell, APC），其抗原呈递功能远强于巨噬细胞、B细胞等其他抗原呈递细胞，具有强大的激活CD8⁺、CD4⁺ T细胞的能力，并能分泌多种细胞因子参与免疫调节与应答，在机体的抗肿瘤免疫中起着十分重要的作用。DC疫苗已成为极具潜力的癌症治

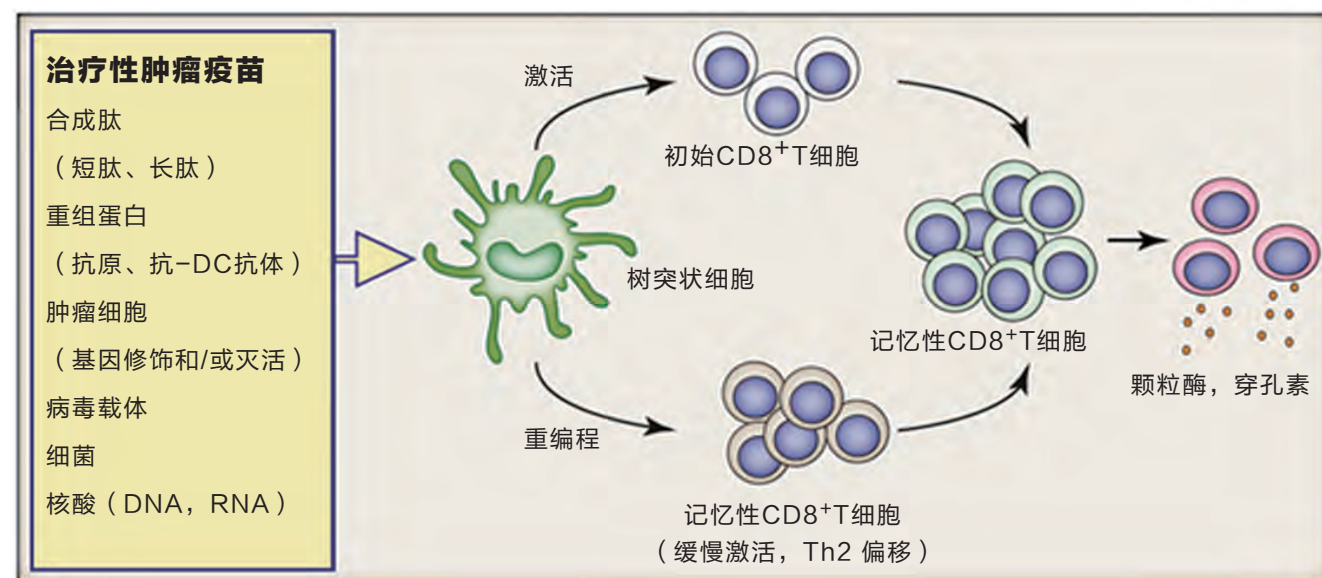
疗性疫苗，已有多项研究进入 I、II 期临床试验阶段。

在大多数组织中DC以不成熟形式存在，可通过吞噬作用、饱饮作用和受体介导的内吞作用摄取抗原。DC成熟后，其抗原捕获能力迅速下降，细胞表面MHC II/肽复合体增加，并且表达高水平的协同刺激因子，如CD80、CD86、CD40及肿瘤坏死因子（TNF）等；成熟DC能分泌IL-12

等细胞因子以控制T细胞分化，并能激活初始T细胞，启动特异性免疫应答。

DC可在体外进行培养或负载各种肿瘤抗原，激活后进一步回输给患者。近十五年来临床研究尝试了不同的DC疫苗制备方法及其不同的抗原类型，包括肿瘤细胞悬液致敏的DC、肿瘤抗原致敏的DC、核酸致敏的DC、病毒样颗粒致敏的DC以及DC/肿瘤细胞融合疫苗。

2010年SFDA批准了首个以DC为基础的疫苗（Sipuleucel-T）用于治疗转移性前列腺癌，该疫苗可使前列腺癌患者的生存期延长4个月。目前有两项DC疫苗的研究已进入 III 期临床试验，其中一项是自体肿瘤细胞裂解液致敏的DC联合放疗和化疗治疗脑胶质瘤；另一项是自体肿瘤细胞RNA致敏的DC联合舒尼替尼治疗进展期肾癌。这些研究展示了DC疫苗用于肿瘤治疗的安全性和有效性，相信经过不断的探索与实践，DC疫苗会在肿瘤免疫治疗领域发挥出应有的作用。



探讨如何破译肿瘤免疫抑制

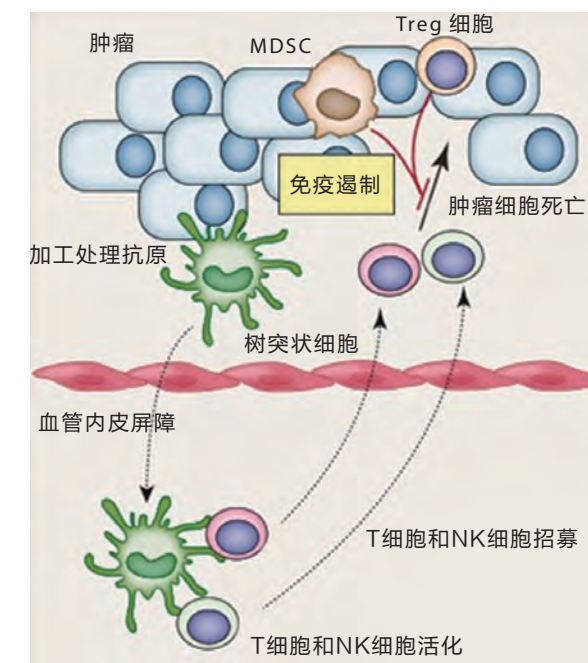
合一康生物临床医学部 申珊珊编译

肿瘤的免疫反应是多因素参与的过程，肿瘤采用多种途径来抑制T细胞介导的有效攻击，使抗原呈递细胞介导的肿瘤免疫反应减弱，抑制物理屏障的建立和效应淋巴细胞的产生。故需一种有效的方法对抗肿瘤免疫抑制，产生并激活效应T细胞来识别和杀灭肿瘤细胞。

肿瘤微环境已形成了一些独特的方式使肿瘤部位产生调节性T细胞（Treg）细胞，其确切机制尚未完全阐明，但趋化因子的阻断被认为是其重要的机制之一。趋化因子可调整T细胞在免疫反应中所发挥的作用，更为有趣的是，T细胞数目较多的肿瘤组织，可产生大量的T细胞趋化因子，包括CCL2、CCL3、CCL4、CCL5等，趋化因子9（CXCL9）和CXCL10等。初始T细胞活化并释放趋化因子，可促进效应T细胞的产生，因此放松对趋化因子的限制是防止肿瘤免疫逃逸的重要机制。

效应T细胞可穿过内皮屏障，到达肿瘤基质并进一步接触肿瘤细胞，肿瘤基质中存在大量的免疫抑制因素，如Treg等。这些细胞的浸润使患者预后较差，有几项研究已经确定，Treg细胞在瘤体内积累并表达不同的T细胞受体，同时可与特定的肿瘤抗原结合。在特定肿瘤抗原的刺激下，Treg细胞被激活并进一步抑制效应T细胞的功能。另外，肿瘤基质内可高表达IL-2受体α（IL-2R），Treg细胞作为IL-2R的效应器，可使效应T细胞减少，特别是抑制效应T细胞功能和增殖。

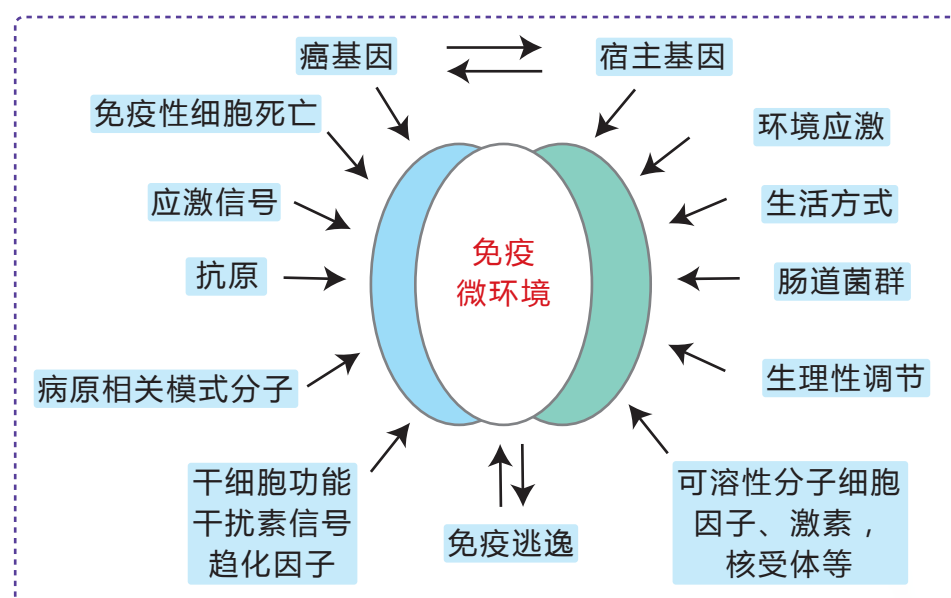
经过几十年的研究，癌症免疫疗法有望为肿瘤的临床治疗带来重大的收益，然而目前这一疗法仍面临着免疫耐受、免疫抑制等挑战，解决这些问题的一个主要策略就是调节肿瘤的免疫微环境。目前所采用的方法包括通过基因改造技术获得天然有效的抗肿瘤T细胞（CAR-T）、应用PD-1及CTLA-4抗体激活内源性T细胞、通过低剂量化疗破坏肿瘤血管或去除抑制性细胞以及通过肿瘤疫苗的输注激活机体肿瘤特异性T细胞免疫。这些方法均取得令人瞩目的成绩，肿瘤免疫疗法也因此成为研究和应用的热点。（Cell，2013）



持续的肿瘤免疫监测为肿瘤的预测及预后提供信号

合一康生物临床医学部 申珊珊编译

一项研究分析表明大多数肿瘤患者的生存率与自身特异性免疫的激活有关，因此获得性免疫应答在控制肿瘤的进展中变得越来越重要；免疫编辑理论也认为：机体可通过活化干扰素- γ (IFN- γ) 依赖通路激活固有免疫和获得性免疫，从而控制肿瘤生长。然而，这一过程也可能导致肿瘤细胞摆脱免疫监控而发生逃逸，这解释了免疫系统功能健全的人也会罹患癌症的原因。



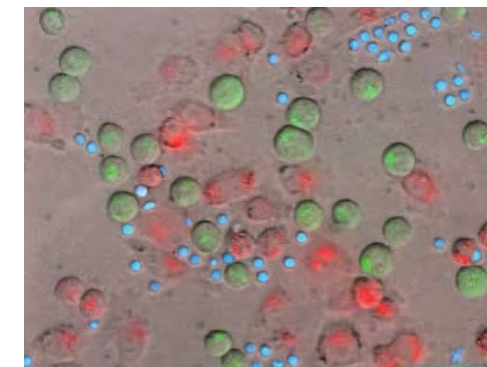
肿瘤之所以会发生免疫逃逸或发生进展，很大的因素取决于它复杂的微环境，肿瘤的微环境包括肿瘤细胞、基质细胞、血管、细胞因子和趋化因子等。肿瘤的组织学分析显示，肿瘤基质中的免疫细胞主要为巨噬细胞、树突状细胞 (DC)、NK细胞、B细胞和T细胞等，免疫细胞的浸润与患者生存率之间有相关性，免疫效应细胞的增加可改善癌症患者预后。现已有资料表明在黑色素瘤、卵巢癌、头颈部肿瘤、乳腺癌、大肠癌、肺癌、肝癌及食管癌中，高密度的CD3⁺T细胞、CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞 (CTL) 和CD45RO⁺T细胞对肿瘤的浸润，会提高患者的无病生存率 (DFS) 或提高总生存率 (OS)。

肿瘤微环境可改变细胞的生理功能，诱导基因或蛋白质的表达发生变化，产生与肿瘤细胞相匹配的基因和蛋白组，瘤体内的免疫细胞发生转变有助于评估机体免疫应答状态。因此对肿瘤进行免疫监测可为肿瘤的预后提供信号，另外，通过探索靶向药物的免疫结合位点，如抗PD-1和抗PD-L1等，可找到破坏肿瘤免疫抑制环境的方法，激活免疫细胞发挥杀伤作用，显著提高肿瘤治疗效果。(Cell, 2013)

抗癌新法：用自身T细胞杀死癌细胞

合一康生物临床医学部 赵静整理

癌症一直是人类的梦魇，攻克癌症也成为无数科学家和医学人士殚精竭虑、孜孜以求的“圣杯”。各种抗癌方法层出不穷，但大多都在癌症强大的防御面前溃不成军。不过这种情况有望获得改善，现在英国科学家另辟蹊径，提出了一种抗癌新方法：使用人体血液内的T细胞来杀死肿瘤细胞。(The Independent, 2013)



T细胞（绿色）杀伤肿瘤细胞（红色），并释放细胞因子（蓝色），在T细胞及细胞因子的作用下肿瘤细胞死亡、崩解。

免疫疗法：开创抗癌疗法新时代

过去，医生们主要采用手术、化疗或者放射疗法来治疗癌症患者，但这些方法本身都存在一个根深蒂固的问题，那就是如何使健康的身体组织免遭无法恢复的伤害，同时确保每个癌细胞都被杀死或根除。现在可以毫不夸张地说：癌症免疫疗法开创了癌症治疗的新时代。利用身体的免疫系统来对抗癌症是最有潜力的治疗领域之一。

免疫系统是身体内一套由细胞、身体组织和器官组成的网络，是人的健康保镖，保护人体免于疾病的威胁，同时这套免疫系统也会像雷达一样，时刻监视着是否有癌细胞出现。科学家们很早就已经认识到，这套免疫系统在预防癌症方面也起关键作用，有研究报道，免疫系统受到抑制的病人比普通人更容易罹患癌症。

免疫系统采用两种基本的方法来对抗入侵的病原体和体内已经变异的细胞。一种方法是释放出游离的蛋白质或抗体，这些蛋白质或抗体会对入侵者进行定位跟踪，让其他免疫细胞将这些入侵者扫除。很多研究机构和组织都曾经尝试过研发一种基于抗体的抗癌疗法，但成效甚微。研究者表示部分原因在于，他们设计的抗体并不能准确地识别出癌细胞。

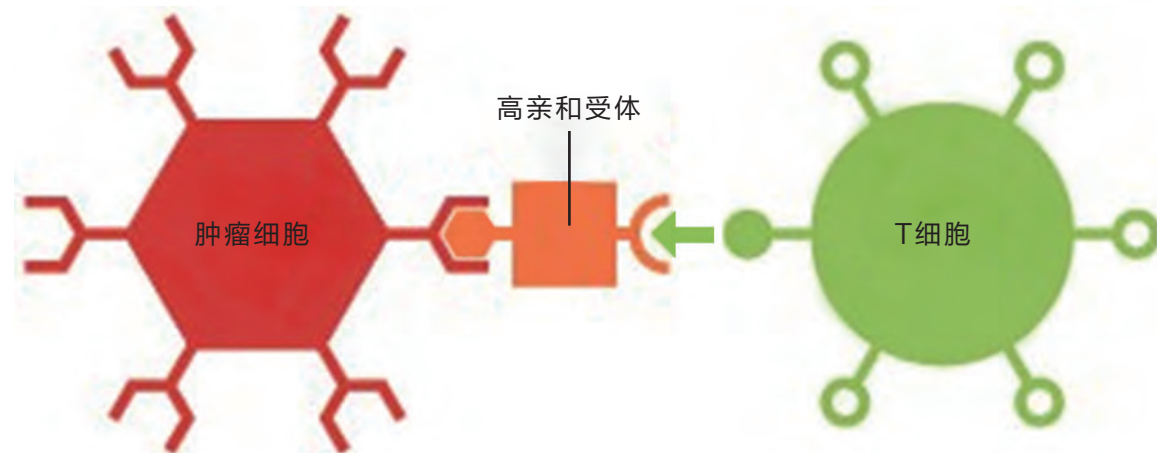
另一种方法是细胞免疫，而T细胞是细胞免疫的主要细胞，因此细胞免疫的基本思路是：T细胞受到抗原刺激后，增殖、分化、转化为效应T细胞，当相同抗原再次进入机体时，效应T细胞会协同它所释放的细胞因子来对付抗原。目前广泛开展的免疫疗法正是基于这一原理的免疫细胞疗法。

另辟蹊径：T细胞杀死癌细胞

剑桥大学医药研究院分子生物实验室的本特·雅各布森教授已经研究T细胞20多年了，他的研究小组从“T细胞受体”那里获得了灵感，这种蛋白会从T细胞的表面伸展出来并结合到它的敌对目标上，它们扮演了双面胶的角色，它们的一面会非常紧密地贴到癌细胞上，而对健康的细胞则置之不理；而另一端会紧贴T细胞，以此来杀死癌细胞。

T细胞的主要功能就是“揪出”并杀死入侵的病原体，诸如病毒和细菌等，但却并不擅长发现癌细胞，研究者们并不甘心，他们在这方面进行了多年不屈不挠的研究。所有细胞都会将一些肽挤到细胞膜上，这些肽就像商店的橱窗一样，告诉科学家们细胞内发生了什么事以及这种细胞是否已变成癌细胞。通过识别从癌细胞膜表面伸展出来的小蛋白或者肽，免疫细胞能够区分癌细胞和正常的健康细胞。本特·雅各布森正在创建一个靶向癌细胞的肽库，以便设计出能够针对癌细胞而对健康细胞置之不理的T细胞受体，从而提高T细胞的靶向性而将副作用降至最低。

现在，诸多努力似乎有了回报，这一成果吸引了全球两大生物制药企业瑞士罗氏制药公司和英国葛兰素史克公司，这有望为雅各布森带来大约5亿英镑的资金，用于其独特的癌症免疫疗法——利用自身的免疫系统来对抗肿瘤细胞的研究，在未来病人可以用自己的免疫系统来抵御癌症。



优秀的“寻靶导弹”

免疫细胞疗法与抗体或化疗杀灭癌细胞的方式是不同的，T细胞有可能成为比抗体更加强有力的攻击武器：抗体只能识别细胞表面的蛋白，相反T细胞还可以识别细胞内的蛋白，而大多数蛋白仅存在于细胞内；并且抗体治疗主要延长寿命，很少能治愈，因此当抗体治疗或化疗都无效时，T细胞仍然可以非常有效。雅各布森教授说：“免疫疗法非常特别，T细胞并不会让其他癌症疗法下岗，而是锦上添花，将自己的独特疗效加诸其上，它有真正治愈癌症的潜力。”

目前，这一疗法第一阶段的临床试验正在英国和美国几名罹患恶性黑色素瘤的病患身上进行。这些临床试验已经证明，患者能够较好地接受这些药物，而且机体也出现了“早期抗肿瘤活动的信号”。雅克布森表示，T细胞药物试验以及未来的测试，从本质上来说都是安全。诸多临床迹象表明，人们有望获得期待中的抗癌新突破。



一项 I / II a 期临床研究表明

异体DC疫苗可预防或延迟老年急性髓细胞性白血病的复发

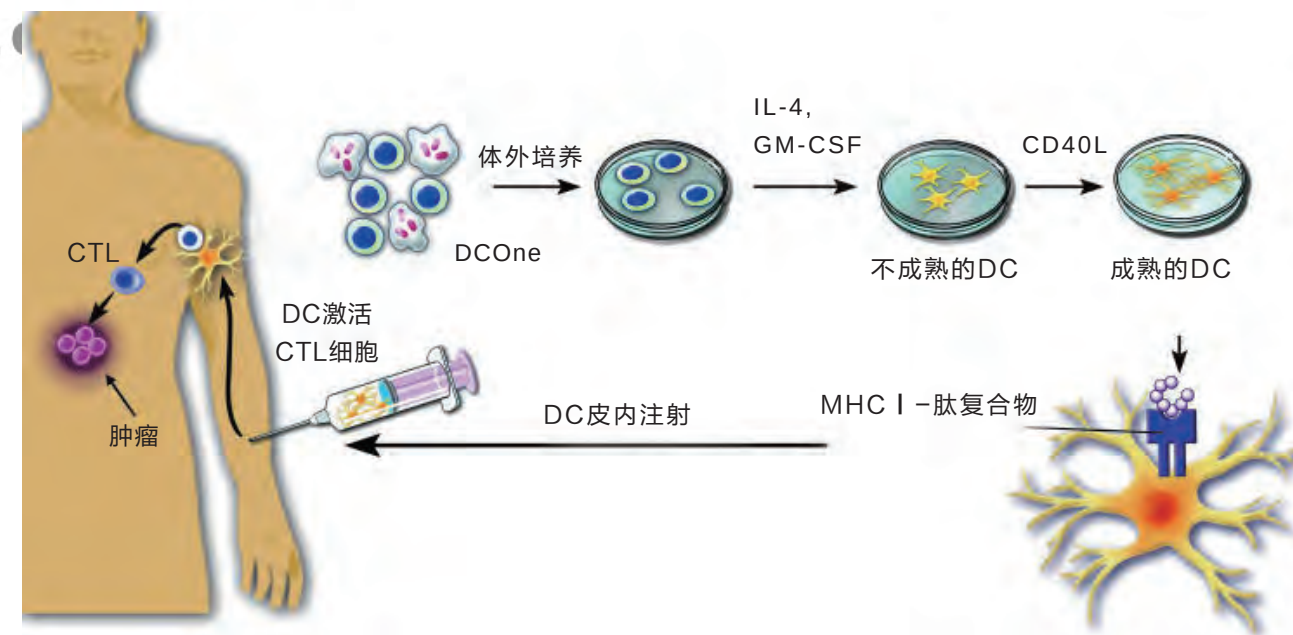
合一康生物临床医学部 赵静编译

荷兰阿姆斯特丹自由大学医学中心发现了一种新的DC疫苗，这种疫苗衍生自髓细胞性白血病细胞株DCOne，这种细胞株可表达一系列白血病相关性抗原，包括PRAME和WT-1等，并且它可以在体外培养分化为成熟的DC，有人预计这种细胞株有可能取代白血病患者自身的DC疫苗，因此该中心的Tanja教授对这种疫苗治疗急性髓细胞性白血病（AML）的临床疗效进行了研究。（Journal for Immunotherapy of Cancer, 2013）

研究共选择12名老年AML患者，年龄58-71岁，所有患者均接受过标准的治疗和护理，并且均有极高的复发风险。这12名患者每2周接受一次DCOne DC疫苗皮内注射，连续4次，细胞量分别为 10×10^6 (n=3)、 25×10^6 (n=3) 和 50×10^6 (n=6)。治疗完成后继续随访126天，观察患者的临床反应和免疫应答情况以及其它安全性指标。

研究者发现，这种疫苗在治疗AML过程中患者耐受性良好，所有患者均出现不同程度的免疫应答反应，包括迟发性超敏反应、IFN- γ 分泌增加以及CD4⁺、CD8⁺T细胞数目增加等，并且有3名患者出现了靶向WT-1和PRAME的特异性T细胞反应。有4名患者的生存时间分别达到27、21、12和9个月，其中一名患者在研究过程中经历了2次缓解，另一名患者入组时已两次复发，经过疫苗与低剂量5-AZA联合治疗，这名患者在治疗后第23个月随访时仍然健在。

这项研究表明DCOne DC疫苗用于治疗AML是安全和可行的，并且可引发患者的特异性细胞免疫和体液免疫，机体的免疫反应可抵抗体内的白血病细胞并使患者临床受益，基于这一结果，该研究小组将开展针对初次缓解后复发的AML患者的多中心随机化 II 期临床试验。



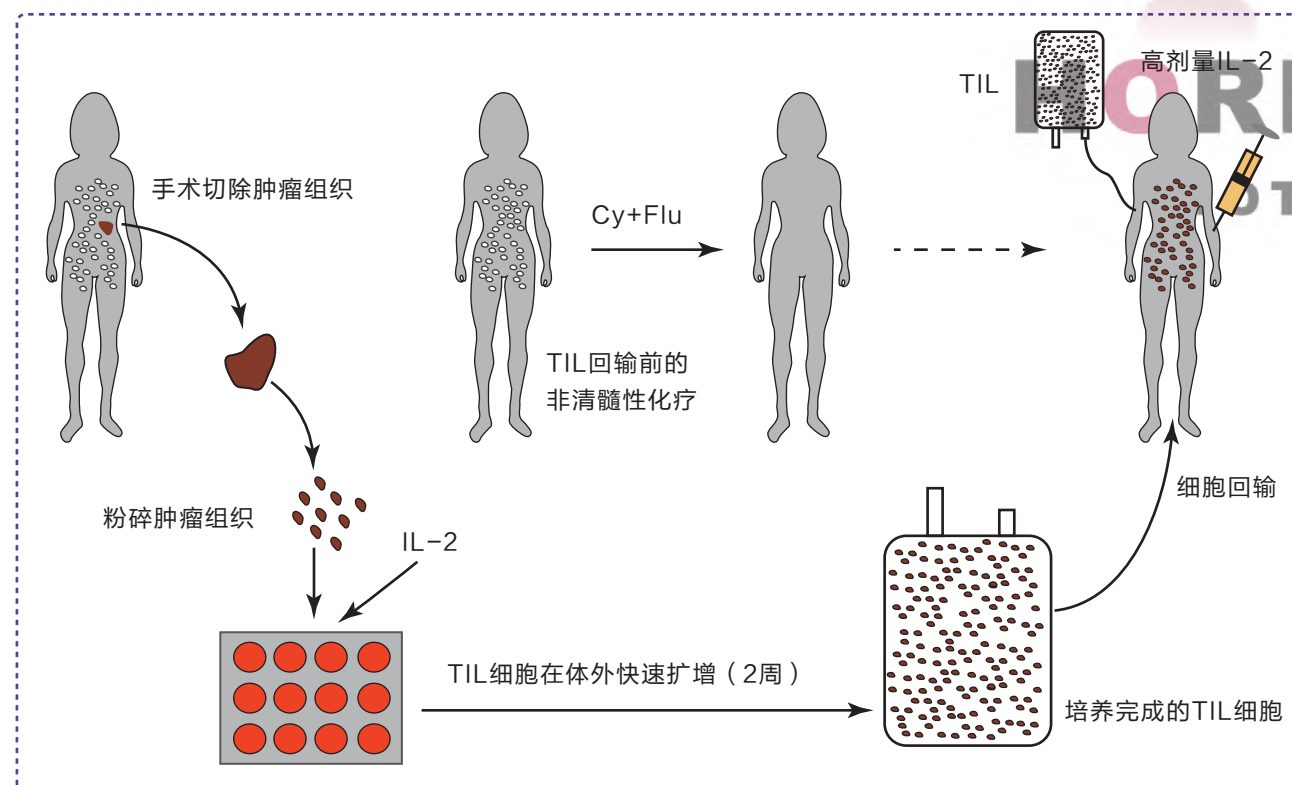
TIL细胞治疗转移性宫颈癌可使肿瘤消退

合一康生物临床医学部 赵静编译

目前已有大量研究证实，过继性T细胞回输治疗转移性黑色素瘤、骨肉瘤以及B细胞淋巴瘤可使患者获得临床缓解，但对于一些常见的上皮性肿瘤却很少有文献报道。为此美国国立癌症研究所（NCI）的Christian等对免疫细胞回输治疗宫颈癌的疗效展开了研究，他们采用肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）治疗高危性人乳头瘤病毒（hr-HPV）感染的宫颈癌患者。（Journal for Immunotherapy of Cancer, 2013）

之前的研究报道，转移性黑色素瘤对TIL细胞治疗有较高的临床应答率，TIL细胞可使肿瘤病灶消退，并使患者达到完全缓解，此次他们打算观察TIL对HPV相关性宫颈癌的治疗效果。研究共选择8名hr-HPV阳性的宫颈癌患者，她们的肿瘤细胞均表达HPV基因，从这些患者的肿瘤组织中提取TIL细胞并在体外培养后回输患者体内。

细胞回输前所有患者均接受非清髓性化疗（Cy+Flu），回输后注射大剂量IL-2并观察患者的免疫反应、T细胞生长率以及CD8⁺T细胞的比例。结果发现有6名患者的TIL细胞显示出强烈的抗E6E7反应；另外，根据RECIST评价标准，有3名患者的肿瘤体积开始缩小，其中2名在治疗后3个月和9个月时肿瘤完全消退。整个治疗过程仅出现预期的由化疗和IL-2引起的不良反应，而未发生与TIL细胞有关的不良反应及自身免疫性疾病，这项研究表明，TIL细胞治疗宫颈癌是安全有效的。

化疗联合D-CIK免疫细胞治疗转移性乳腺癌
可提高患者的无病生存期和总生存期

合一康生物临床医学部 赵静编译

目前乳腺癌常用的治疗方式包括手术、化疗、放疗、内分泌治疗以及分子靶向治疗等，伴随着免疫科学的发展，免疫治疗成为乳腺癌治疗研究的新领域。杜克大学癌症中心的Herbert等报道了DC与CIK细胞联合大剂量化疗治疗转移性乳腺癌的安全性和有效性。（Clin Transl Oncol, 2013）

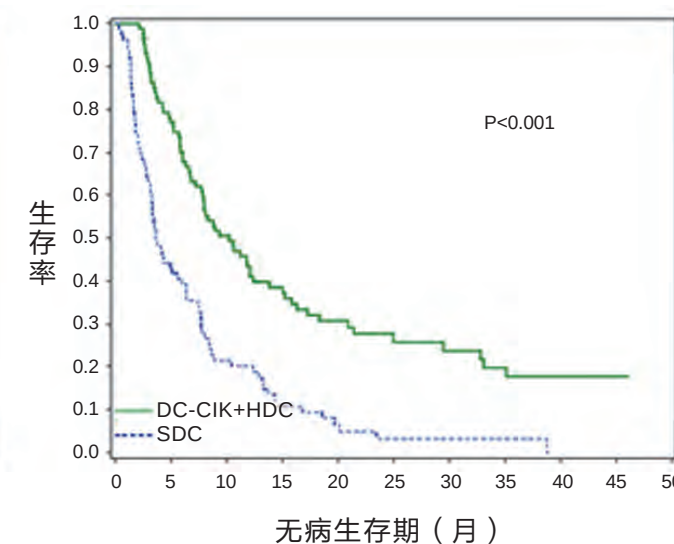
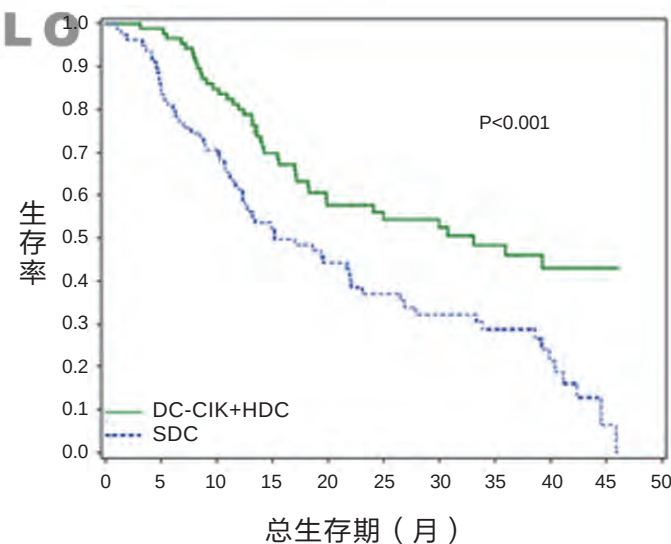
研究共选择166名进展期乳腺癌患者，年龄18-70岁、之前已接受过标准剂量的紫杉醇和蒽环类抗生素治疗、ECOG≤2、预计生存期大于3个月。根据年龄和前期接受的化疗类型进行分层随机分组，其中标准治疗组（SDC组）79名患者，仅接受多西他赛和塞替派各75 mg/m²化疗，每三周一次，共4-6个疗程；大剂量化疗联合D-CIK治疗组（HDC+D-CIK组）87名患者，首先使用一疗程120 mg/m²紫杉醇和G-CSF进行外周血干细胞动员，

随后采集外周血在体外培养DC和CIK细胞，接受D-CIK细胞联合120 mg/m²多西他赛及175mg/m²塞替派治疗，D-CIK细胞每四天静脉回输一次，共3个疗程。观察终点为应答率、无病生存期和总生存期。

与SDC组相比，HDC+D-CIK组患者的无病生存期和总生存期都明显延长，其中HDC+D-CIK组患者的中位无病生存期和中位总生存期分别为10.2和33.1个月，而SDC组仅为3.7和15.2个月；HDC+D-CIK组生存期超过4年的

患者有8名，而SDC组仅有1名。另外，发生肺、肝或脑等器官转移的患者以及绝经前的患者都在HDC+D-CIK治疗中获益，无病生存期和总生存期都明显延长。整个治疗过程中曾出现呕吐、腹泻及肝功能受影响等不良反应，此外无其它致命性不良反应发生。

该研究表明大剂量化疗联合D-CIK治疗转移性乳腺癌是一种有效的治疗方式，与单独使用化疗的患者相比，化疗联合免疫细胞治疗转移性乳腺癌可延长患者的生存期。



一项临床研究

用自体肿瘤细胞裂解物致敏的DC联合贝伐单抗治疗复发性卵巢癌

合一康生物临床医学部 赵静编译

卵巢癌在确诊时多数已属晚期，许多患者尽管接受了减瘤手术及系统的化疗，其5年生存率仍在50%以下，因此采取新的策略治疗卵巢癌是必要的。宾夕法尼亚大学医学院卵巢癌研究中心的Lana等报道了一项肿瘤细胞裂解物致敏的DC疫苗联合贝伐单抗，同时应用T细胞回输治疗卵巢癌的研究。（OncoImmunology，2013）

共有6名患者参与本次研究，纳入标准：年龄≥18岁，晚期复发性卵巢癌，已接受过卵巢肿瘤减灭术，术后进行过化疗，有足够的肿瘤组织用以制备裂解液，残余肿瘤体积≤4cm，ECOG评分<2，入组时间为手术后4周或化疗后3周。

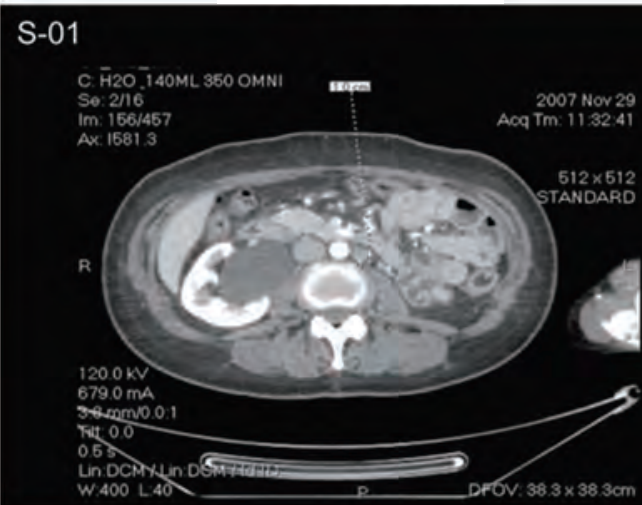
所有患者首先接受两个疗程贝伐单抗（10mg/kg，静脉注射）和环磷酰胺（50mg/d，口服）治疗，用于抑制调节性T细胞（Treg）的功能和肿瘤血管的生成，然后进行肿瘤细胞裂解物致敏的DC（5~10×10⁹，皮下注射，共三次）与贝伐单抗的联合治疗。结果有1例患者达到完全缓解、2例部分缓解、2例病情稳定、1例病情进展，检查发现所有患者的Treg细胞水

平均有所下降，肿瘤特异性T细胞的数量明显上升，同时IgG和IgM水平显著升高。病情稳定或部分缓解的患者可进行第二阶段的治疗，共有3名患者选择继续治疗，首先静脉注射环磷酰胺（300mg/m²/d）和氟达拉滨（30mg/m²/d，连续13天）进行预处理，随后回输经自体DC疫苗激活的CD3/CD28共刺激T细胞5×10⁹个，结果3名患者中1名

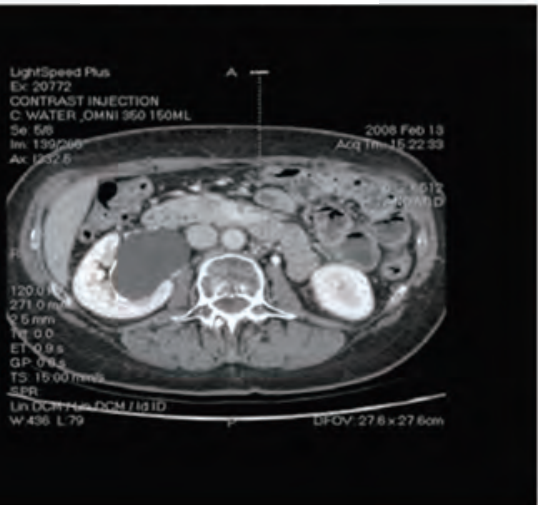
达到完全缓解、1名维持稳定、1名病情进展，有2名患者出现了特异性抗肿瘤免疫反应，所有患者均显示出良好的耐受性。

这项研究的第一部分评估了自体肿瘤细胞裂解物致敏的DC疫苗联合贝伐单抗治疗复发性卵巢癌的临床疗效，第二部分探讨了自体DC疫苗预激活的CD3/CD28共刺激T细胞的杀瘤作用。

治疗前



治疗后

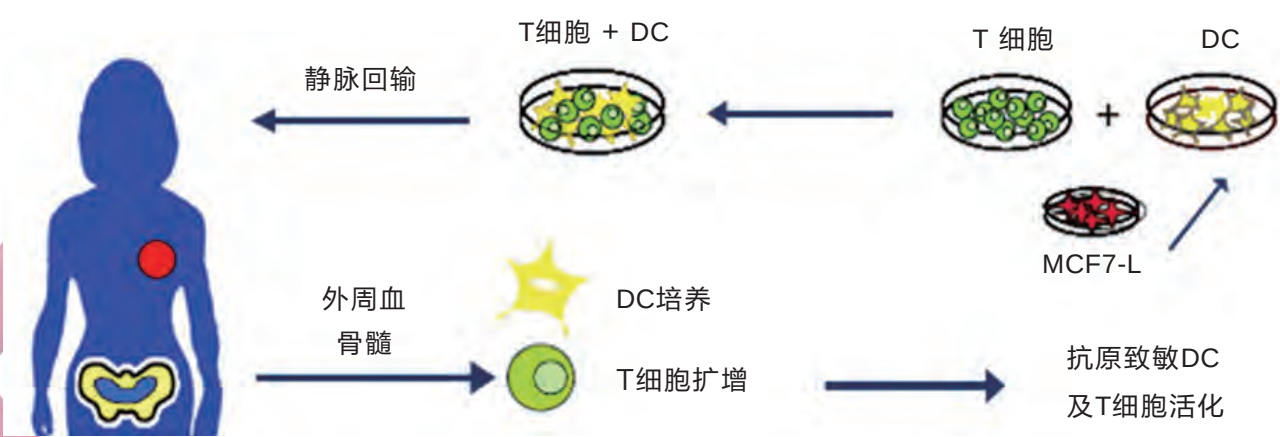


一项探索性临床试验

采用DC细胞联合骨髓T细胞过继性回输治疗进展期转移性乳腺癌

合一康生物临床医学部 赵静编译

德国海德堡大学医院的Domschke等研究表明，骨髓肿瘤特异性记忆T细胞治疗转移性乳腺癌是安全有效的，该疗法可诱导患者的抗肿瘤免疫应答并延长患者的生存时间，提示骨髓中的肿瘤特异性记忆T细胞具有治疗癌症的潜力。（Cancer Immunol Immunother，2013）



乳腺癌是女性排名第一的恶性肿瘤，在确诊时有40%的患者已发生了转移，并且最常转移的部位是骨髓，有体外研究报道乳腺癌患者骨髓记忆性T细胞较外周血记忆性T细胞具有更强的肿瘤杀伤作用，因此本文对骨髓肿瘤特异性记忆T细胞过继性回输治疗转移性乳腺癌的疗效进行了初步研究。

该研究共选择了16名患者，纳入标准：病理学诊断为转移性乳腺癌、年龄18-75岁、未合并其它恶性肿瘤、无自身免疫性疾病、

无器官衰竭和非妊娠期的患者。分别抽取患者双侧髂嵴骨髓140ml（40ml用于诊断，100ml用于治疗）和静脉血80ml，分离外周血中的单个核细胞，在体外诱导培养成为DC，并用乳腺癌细胞MCF-7裂解物致敏DC；用磁珠分离骨髓中的T细胞，并与MCF-7裂解物致敏的DC共同培养，最终通过静脉回输患者体内。

研究表明，过继性T细胞回输诱导了患者外周血中肿瘤特异性T细胞的生成，并且有7名患者出现了抗肿瘤免疫应答，其中

未发生骨髓转移的患者免疫应答反应明显强于已发生转移的患者；患者的中位生存期为33.8个月，对过继性T细胞治疗免疫反应强烈的患者生存期明显长于无应答的患者（58.6 vs. 13.6月，P=0.009），甚至有三名患者生存时间超过7年，整个治疗过程未发生严重不良反应。这些发现指出了免疫应答与肿瘤预后的关系，并且表明骨髓肿瘤特异性T细胞具有治疗恶性肿瘤的潜力。

一项 I / II a 期临床研究表明

S-1化疗联合CIK细胞治疗进展期胰腺癌安全有效

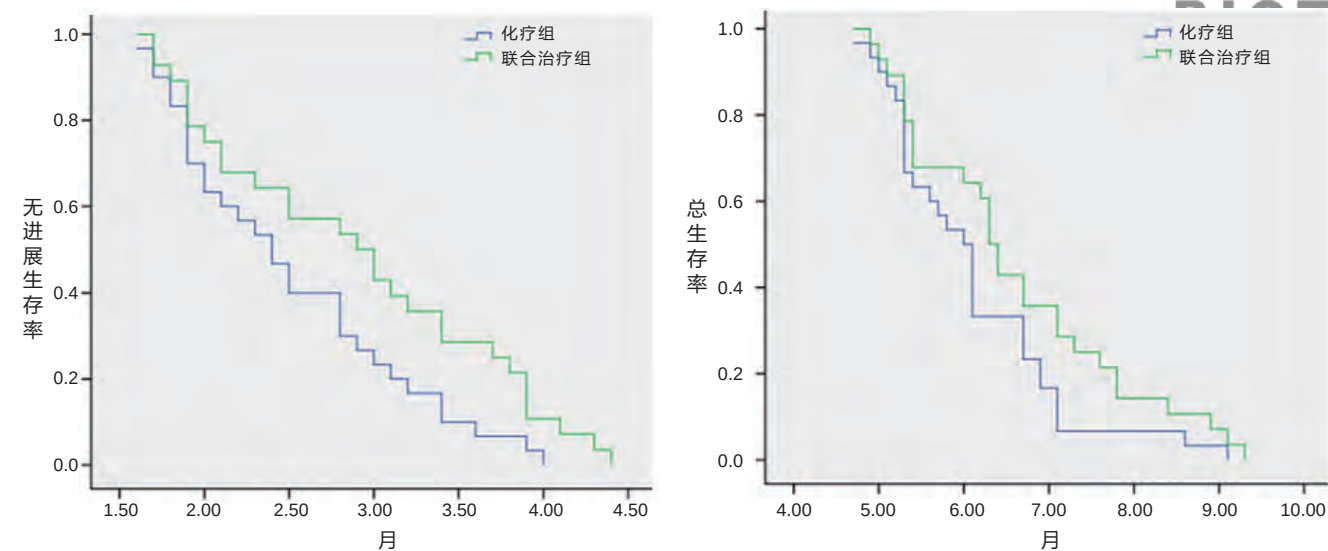
合一康生物临床医学部 赵静编译

S-1是新一代氟尿嘧啶类口服抗肿瘤药物，是由5-氟尿嘧啶的衍生物替加氟和两种生化修饰剂吉美拉西、奥替拉西共同组成的口服抗癌剂，于2010年进入NCCN指南中国版。本文报道了S-1联合CIK细胞治疗进展期胰腺癌的安全性和有效性。（Med Oncol，2013）

胰腺癌是一种恶性程度很高的肿瘤，居世界男性癌症死因的第8位，女性的第9位，在我国居全国癌症死因的第7位。胰腺癌患者预后很差，5年总生存率不足5%，晚期胰腺癌患者预期生存期更短，仅为3-6个月。对于进展期胰腺癌，化疗成为其主要治疗手段，本次研究采用S-1联合CIK细胞治疗吉西他滨化疗无效的进展期胰腺癌患者。

研究选择了2009年4月至2012年5月在山东省肿瘤医院接受治疗的58名患者，随机分为两组，一组仅接受S-1化疗，另一组接受S-1与CIK联合治疗。所有患者都至少具有一处可测量的肿瘤病灶，治疗前记录患者肿瘤体积及血浆CA19-9水平。化疗组患者每天两次口服80mg/m² S-1，连续21天，间隔7天，直至疾病进展或出现难以接受的毒副作用；联合治疗组患者于第1天采血，第12、14、16、18、20天回输CIK细胞，同时口服与化疗组同等剂量的S-1。

结果表明，化疗组与联合治疗组患者血浆CA19-9水平分别下降了33.3%和60.7%（*P*=0.037），中位进展时间分别为2.5个月和2.9个月（*P*=0.037），中位总生存期分别为6.1个月和6.6个月（*P*=0.09），两组患者临床控制率分别为40.0%和53.6%，但差别无统计学意义。治疗过程中未出现患者难以耐受的、严重的不良反应，说明S-1联合CIK细胞治疗进展期胰腺癌是安全和有效的。



一项临床研究表明

CIK细胞治疗宫颈癌可激活机体的抗肿瘤免疫反应

合一康生物临床医学部 赵静编译

意大利天主教大学医学院的Sergio教授开展的一项研究表明，CIK细胞对宫颈癌细胞有强大的杀伤活性，四例接受CIK免疫细胞回输的晚期宫颈癌患者取得了不同程度的缓解，该研究表明了CIK细胞过继性回输治疗宫颈癌的可行性和有效性。（Cytotherapy，2012）

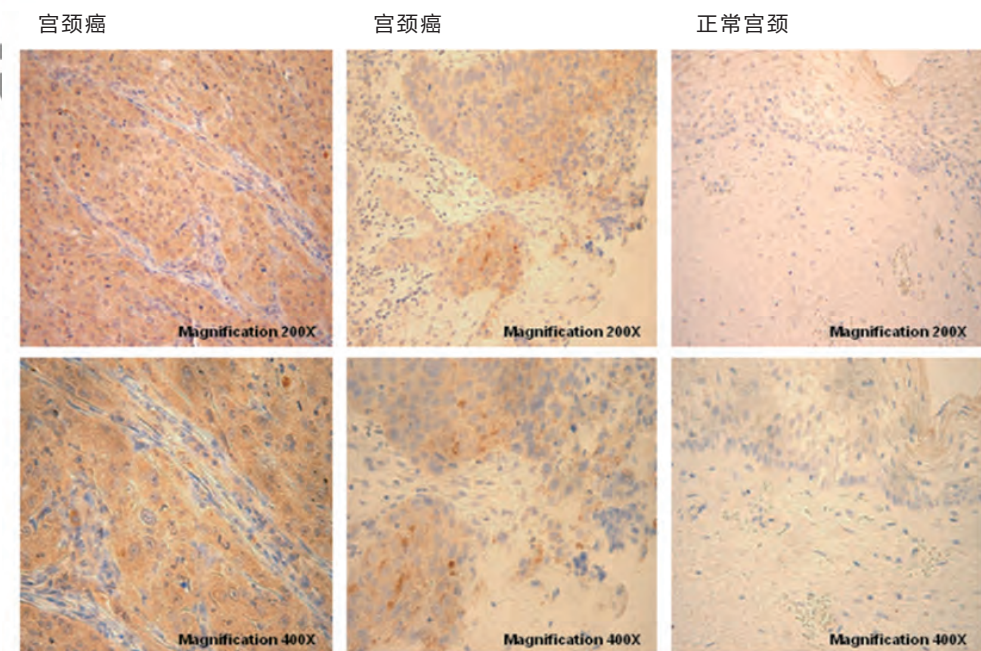
CIK细胞（cytokine-induced killer）是将人外周血单个核细胞在体外用多种细胞因子共同培养后获得的一群异质性细胞，这种细胞同时表达CD3和CD56两种膜蛋白分子，兼具T淋巴细胞强大的抗肿瘤活性和NK细胞的非MHC限制性杀瘤特点，因此，过继性CIK免疫细胞疗法被认为是对实体瘤和血液系统肿瘤最具希望的治疗方法。

这项研究探讨了CIK细胞过

继性回输治疗宫颈癌的安全性和有效性，共有四名 I B至 III B期宫颈癌患者参与了此项研究，患者年龄41-62岁，均已发生腹膜、骨髓或肺转移，且前期曾接受过放疗和化疗但均告失败，预计生存期较短。Sergio等将体外诱导培养的自体CIK细胞通过静脉回输给患者，细胞数目约4.65 × 10⁹个/Kg，共回输4次，四名患者的中位生存时间为4.5个月，其中一名患者生存时间超

过13个月，治疗过程中所有患者均未出现任何不良反应。

另外，研究者用免疫组化法检测了患者肿瘤组织中MICA/B蛋白的表达，MICA/B是一类与免疫细胞杀伤活性有关的蛋白，它能够刺激T细胞扩增并使T细胞激活，CIK细胞回输后发现患者肿瘤组织中MICA/B蛋白表达升高，说明CIK细胞免疫治疗可促使机体产生的抗肿瘤免疫反应，并有延长患者生存期的潜力。



一项随机、开放 I / II 期临床研究表明

DC联合环磷酰胺治疗能延长晚期卵巢癌患者的生存期

合一康生物临床医学部 赵静编译

宾夕法尼亚大学的研究者Chu等研究表明，环磷酰胺联合多肽致敏的DC治疗进展期卵巢癌，可诱导机体产生抗肿瘤免疫反应，并延长患者的生存期（Cancer Immunol Immunother, 2012）。

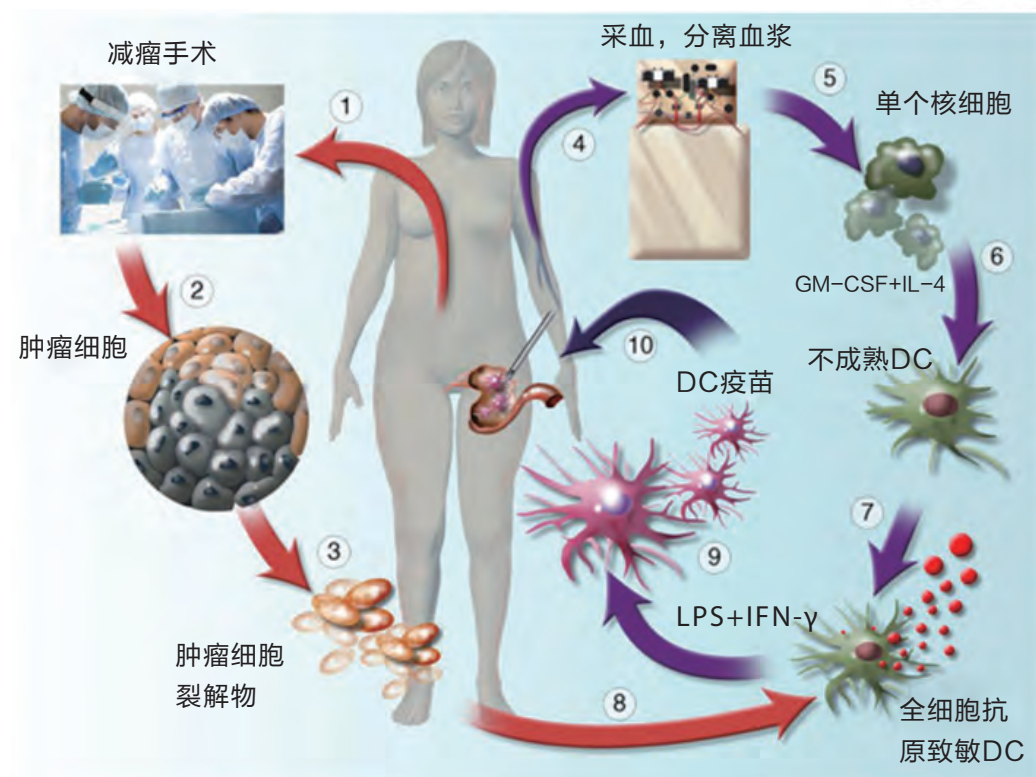
卵巢癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，不少患者就诊时已处于中晚期，从而丧失手术机会，因此化疗在卵巢癌的治疗中占有重要地位。尽管化疗可增加患者的临床缓解率，但仍有60-70%的患者进展为Ⅲ-Ⅳ期，且最终因病情进展而死亡，其5年生存率仅为25%，因此迫切需要开发巩固性治疗手段来解决肿瘤的转移和复发问题，目前认为免疫疗法是最有潜力的巩固治疗方法。

该研究用Her2/neu、hTERT

和PADRE多肽致敏的DC联合低剂量环磷酰胺治疗进展期卵巢癌，并评估患者的免疫应答反应和生存时间。其中对照组的5名患者仅接受DC疫苗治疗，细胞量约 3.5×10^7 个；治疗组6名患者同时接受DC疫苗治疗和环磷酰胺治疗（ $300\text{mg}/\text{m}^2$ ），血液样本用ELISPOT和流式细胞仪检测。

11例患者中，有2例在治疗过程中复发；9例完成了4次疫苗注射，其中3名患者分别在第6、17和26个月的时候复发，其它6名患

者在第36个月时还无疾病进展证据，治疗中未出现3/4级疫苗相关性不良反应。三年总生存率为90%，治疗组患者的无病生存期和总生存期均大于对照组，但差别无统计学意义。接受环磷酰胺治疗的患者中性粒细胞一过性减少，但淋巴细胞总数和调节性T细胞的数量无改变；此外，IFN- γ ELISPOT检测发现疫苗接种后出现了HER2/neu、hTERT和PADRE特异性T细胞免疫应答。



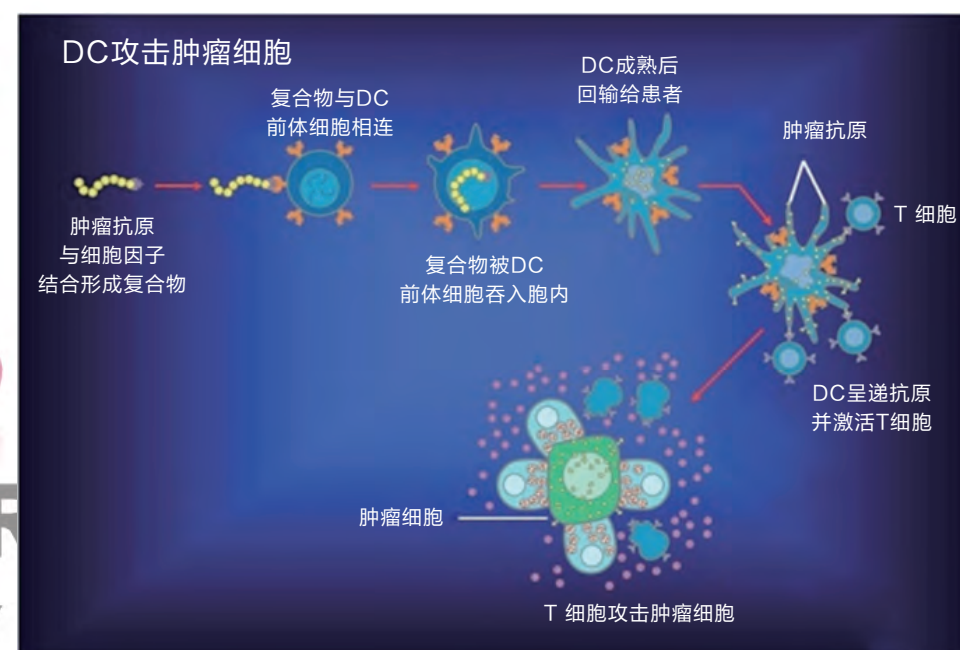
一项有关高复发风险的卵巢癌的 II 期临床研究显示

P53多肽致敏的DC可诱导特异性免疫反应且毒副作用小

合一康生物临床医学部 赵静编译

美国研究者Rahma等针对2种P53肽疫苗（野生型p53:246~272肽疫苗，野生型p53:246~272肽致敏的DC疫苗）进行了研究，研究表明皮下注射的p53疫苗和静脉注射的负载p53肽的DC疫苗均能诱导相似的p53肽特异性免疫反应，并且毒副作用小。（Cancer Immunol Immunother, 2012）

该研究招募了21例HLA-A2.1过表达p53蛋白的Ⅲ期、Ⅳ期或复发性卵巢癌患者。随机分为两组，A组接受Montanide、GM-CSF和野生型p53:246~272肽疫苗混合物皮下注射，B组接受野生型p53:246~272肽致敏DC疫苗的静脉注射，两组患者进行疫苗接种后交替进行小剂量IL-2皮下注射。



结果表明，通过ELISPOT和四聚体分析，A组9/13（69%）的患者和B组5/6（83%）的患者产生了免疫反应，两种疫苗均未产生严重的全身性毒副作用。但IL-2在两组患者的治疗中均导致3/4级毒副作用，并且直接导致调节性T细胞的扩增。另外，A组和B组患者的中位生存期分别为40.8和29.6个月，中位无病生存期分别为4.2和8.7个月。说明DC疫苗可以诱导机体特异性抗肿瘤免疫反应，并延长晚期卵巢癌患者的生存期，但不建议回输疫苗的同时皮下注射IL-2。

南京医科大学附属医院临床研究表明

自体DC疫苗治疗ER/PR双阴性乳腺癌安全有效

合一康生物临床医学部 赵静编译

乳腺癌是具有显著异质性的恶性肿瘤，其组织病理学类型及分子免疫表型多样，生物学行为不一，在众多与预后相关因素中，雌激素受体（ER）、孕激素受体（PR）和HER2基因表达是影响乳腺癌预后的主要因素，其中ER/PR双阴性乳腺癌是侵袭性较强的一种类型，并且目前标准化疗和内分泌疗法的治疗效果不佳，因此此类患者的预后极差。

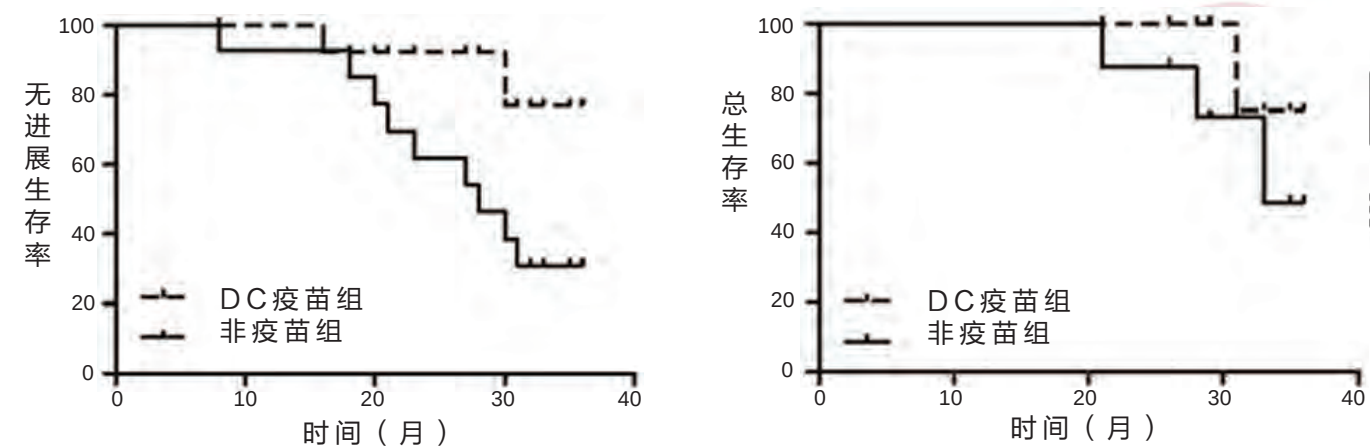
临床前研究以及部分临床试验表明，DC疫苗对乳腺癌具有治疗作用，本文研究的目的即为评价

DC疫苗治疗ER/PR双阴性Ⅱ/ⅢA期乳腺癌的免疫反应、疾病转归和生存率。研究者以自体肿瘤裂解物致敏DC制备DC疫苗，体外培养完成后通过皮下注射回输患者体内，观察患者特异性迟发型超敏反应（DTH）、细胞因子水平和淋巴细胞亚群，并分析患者的总体生存率和无病生存率。

病理学诊断为ER/PR双阴性的Ⅱ/ⅢA期乳腺癌患者，已接受过标准的药物、手术或多学科综合治疗且病情稳定的患者被纳入本次研究。共有31例患者接受

了DC疫苗治疗，另有32名未接受DC疫苗治疗的患者作为对照，结果发现DC疫苗促进了Th1细胞因子分泌，并且外周血中NK细胞、CD8⁺IFN- γ ⁺细胞数量增加，约58%（18/31）的患者出现DTH阳性反应，并且接受DC疫苗治疗的患者的无进展生存率较未接受疫苗治疗的患者明显提高（76.9% vs. 31.0%， $P < 0.05$ ），整个治疗过程未出现严重的不良反应。

（Cancer Immunol Immunother, 2012）



天津市肿瘤医院一项分析表明

胃癌术后接受化疗联合CIK免疫治疗可延长患者生存期

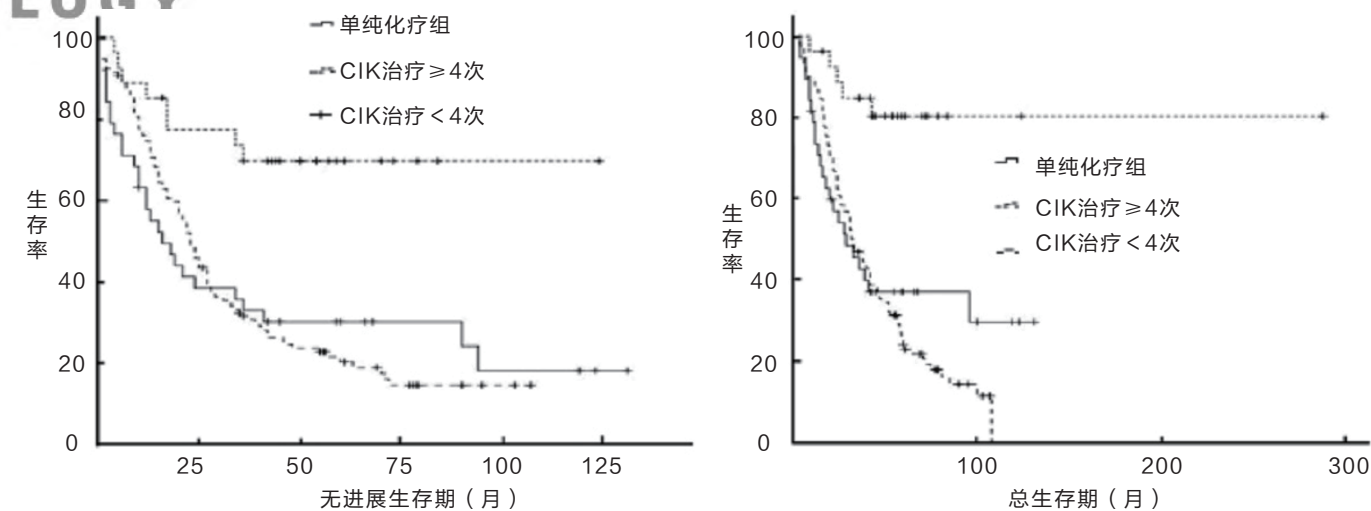
合一康生物临床医学部 赵静编译

胃癌在全球肿瘤致死原因中排名第二位，在国内占有所有恶性肿瘤死因的25%。目前手术切除仍是无远处转移胃癌患者的首选治疗，但术后的高复发率提示了辅助治疗的必要性，天津市肿瘤医院的任秀宝教授对胃癌术后接受化疗及CIK免疫治疗的疗效进行了分析。（Chin J Cancer Biother, 2012）

研究收集了1999年3月至2007年12月天津市肿瘤医院接受治疗的胃癌患者，其中有65例胃癌术后化疗联合CIK治疗的患者，作为化疗联合CIK治疗组；另外130例术后单纯化疗的患者为单纯化疗组。比较两组的生存率及生存时间，分析受试者工作特征曲线（ROC）以确定化疗周期数与CIK治疗次数的分组点，Kaplan-Meier法绘制两组患者的生存曲线，Log-rank法检测两组患者的生存差异。

结果表明，化疗联合CIK治疗组胃癌患者的3年、5年总生存率高于单纯化疗组，但差异无统计学意义（60% vs 47%，55% vs 23%， $P > 0.05$ ）；联合治疗组患者的3年、5年无进展生存率明显高于单纯化疗组（48% vs 31%，47% vs 20%， $P < 0.05$ ）。联合治疗组患者的中位生存时间（OS）和中位无病进展时间（PFS）分别为96个月和36个月，明显高于单纯化疗组的32个月和23个月（ $P = 0.001$ ）。

单因素分析发现，TNM分期、化疗周期数和CIK治疗周期数与胃癌患者的OS相关；TNM分期、手术方式和CIK治疗周期数与患者的PFS相关。多因素结果显示，化疗周期数是影响OS的独立危险因素，CIK治疗周期数不仅是影响OS，也是影响PFS的独立危险因素。因此，与术后单纯化疗相比，化疗联合CIK治疗明显延长胃癌患者的生存时间，而且CIK治疗次数增加，临床疗效会更显著。



一项治疗中晚期宫颈癌的临床研究表明

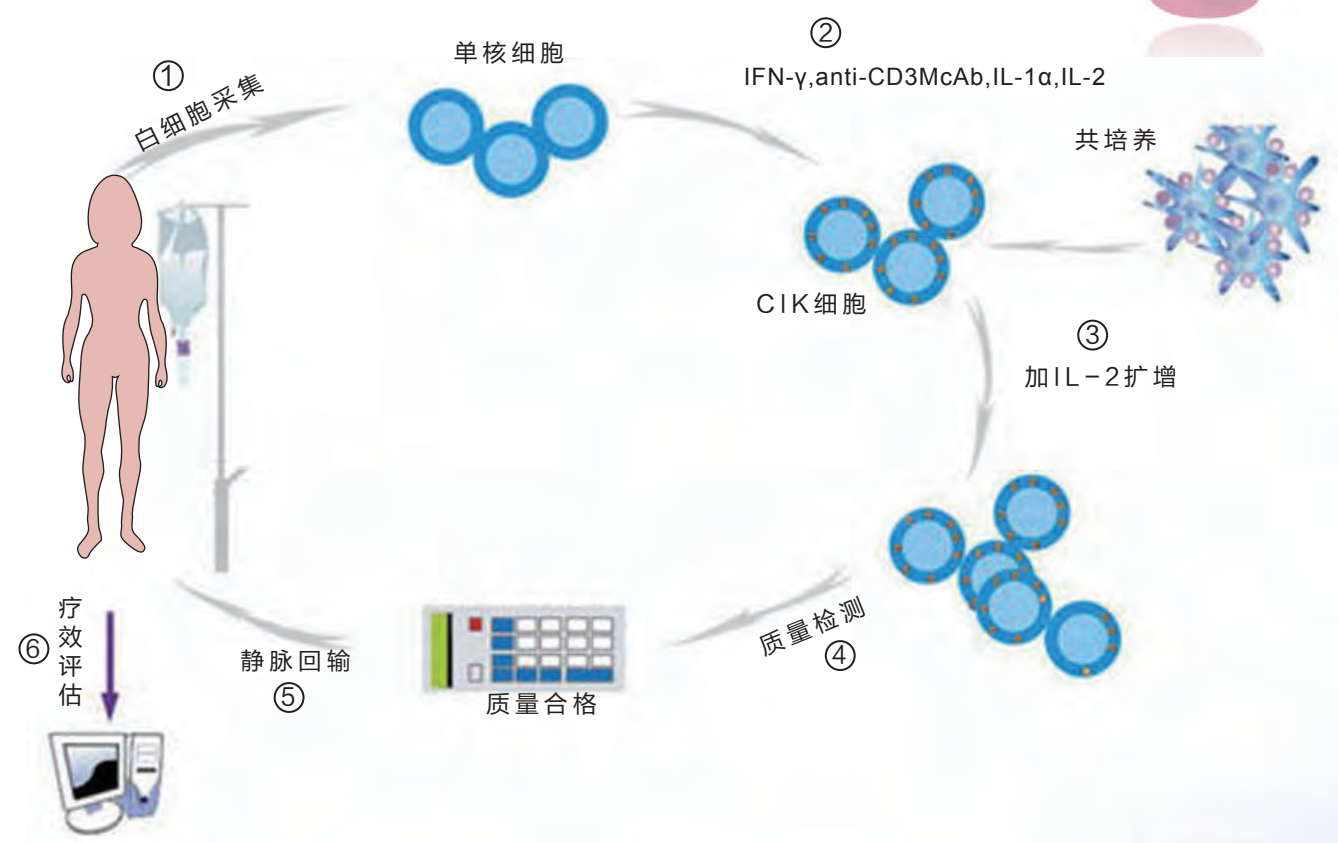
自体CIK细胞回输联合顺铂介入治疗可提高患者的临床缓解率

合一康生物临床医学部 赵静整理

手术及根治性放疗是目前治疗中晚期宫颈癌的主要手段，已取得了一定疗效，但仍有25%—60%的患者在治疗后出现肿瘤转移或复发。有研究报道自体CIK细胞回输能有效改善患者的免疫状况，提高短期疗效，因此它作为恶性肿瘤治疗的一种重要手段越来越受到重视，本研究应用自体CIK细胞回输联合顺铂介入治疗中晚期宫颈癌，以观察其安全性和有效性。（JOURNAL OF HARBIN MEDICAL UNIVERSITY, 2010）

这项研究共选择中晚期宫颈癌患者38例，平均年龄53岁，肿块均 ≥ 4 cm。按FIGO分期，Ⅱa期15例、Ⅱb期11例、Ⅲa期7例、Ⅲb期4例、Ⅳ期1例。随机分为自体CIK细胞联合顺铂介入治疗组（联合治疗组）及单纯介入治疗组（瘤体内注射顺铂40mg）；联合治疗组患者在接受介入治疗后1个月进行自体CIK细胞回输，每天1次，每次细胞数为 $2 \times 10^9 \sim 6 \times 10^9$ 个，共回输3次。治疗后观察疗效和患者的生存质量。

结果发现：介入治疗组完全缓解4例，部分缓解8例，病情稳定5例，未缓解1例；联合治疗组完全缓解7例，部分缓解9例，病情稳定3例，未缓解1例；联合治疗组完全缓解率35%，明显高于单纯化疗组的22%，两组完全缓解率差别有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。表明自体CIK细胞回输联合顺铂介入治疗对中晚期宫颈癌具有较好的近期疗效，使患者完全缓解率和生活质量有了较大提高。



免疫细胞相关临床试验

编者按：

据NIH统计，目前世界上已经进行了上千个免疫细胞相关临床试验，编者每期将介绍近期更新的部分临床试验信息，尤其是跟合一康生物科技有限公司合作的科研机构的临床研究信息，如有特别需要，请联系合一康生物学术部。

Study of High-dose Chemotherapy (HDC) Combined With Adoptive Cellular Therapy With DC-CIK Cells in Triple Negative Breast Cancer Patients

Status: Recruiting

Condition: Breast Cancer

Sponsors: Beijing Cancer Hospital

Clinical Trials. Gov Identifier: NCT01232062

Phases: Phase 1

Estimated Enrollment: 50

Study Start Date: August 2010

Estimated Primary completion Date: September 2014

Autologous T-Cells Combined With Autologous OC-DC Vaccine in Ovarian Cancer

Status: Recruiting

Condition: Ovarian Cancer

Sponsors: Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania

Clinical Trials. Gov Identifier: NCT01312376

Phases: Phase 1

Estimated Enrollment: 12

Study Start Date: March 2011

Primary Completion Date: March 2016

Immunotherapy of Recurrent Cervical Cancers Using Dendritic Cells (DCs)

Status: Recruiting

Condition: Cervical Cancer

Sponsors: National Taiwan University Hospital

Clinical Trials. Gov Identifier: NCT00155766

Phases: Phase 1

Estimated Enrollment: 12

Study Start Date: January 2003

Estimated Primary completion Date: March 2006