

非小细胞肺癌的生物治疗研究进展

张 曼,陶秀娟

(辽宁省肿瘤医院,辽宁 沈阳 110042)

摘要:肺癌是恶性肿瘤相关死亡的首要原因之一,发病率在多数国家仍在上升,特别是发达和发展中国家。肺癌分为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC)两大类。其中,NSCLC约占肺癌总发生率的85%;大部分患者发现时已属于晚期,常规治疗有一定局限性,疗效不理想。近年来,生物治疗包括靶向治疗、树突状细胞、肿瘤疫苗(DC肿瘤疫苗)等在NSCLC临床研究与应用中取得可喜进展,本文就近年来NSCLC的生物治疗方面作一综述。

关键词:非小细胞肺癌;免疫治疗;肺癌疫苗;靶向治疗;单克隆抗体

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2013)05-0379-05

Biotherapy Progress in the Treatment for Non-small Cell Lung Cancer

ZHANG Man,TAO Xiu-juan

(Liaoning Cancer Hospital,Shenyang 110042,China)

Abstract: Lung cancer is the leading cause of malignancy-related death. The incidence rate is still rising in most countries, especially in the developed and developing countries. Lung cancer can be divided into two categories: non-small cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC). NSCLC accounted for about 85% of the total incidence of lung cancer. For the certain limitations of conventional treatment, the clinical response was unsatisfactory. In recent years, biological treatment including targeting therapy, dendritic cells, tumor vaccine (DC tumor vaccine) in the clinical research and applications of NSCLC made gratifying progress. In this article the progress in biological treatment for NSCLC is reviewed.

Key words: non-small cell lung cancer; immunotherapy; lung vaccine; targeting therapy; monoclonal antibody

肺癌是目前全世界最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率居于恶性肿瘤的首位。肺癌分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)两大类。其中,NSCLC约占肺癌总发生率的85%。NSCLC目前治疗是以手术、化疗、放疗为主,联合生物治疗、中医中药治疗等的综合治疗模式。大多数患者发现时已属于晚期,失去手术机会。放疗、化疗对患者有一定的选择性,且其不良反应大,大部分患者治疗效果不理想。近年来,肿瘤的免疫治疗、分子靶向治疗得到了不断突破。目前多种生物制剂包括多种免疫调节

剂、分子靶向药物的问世以及免疫活性细胞的深入研究,已经在肺癌的治疗上取得了可喜的临床疗效。

1 过继免疫活性细胞治疗

过继性免疫细胞治疗(adoptive cellular immunotherapy, ACI)是指给肿瘤患者输注自身或同种特异性或非特异性抗肿瘤活性的免疫效应细胞,使其在肿瘤患者体内发挥抗肿瘤作用。目前输注的ACI包括自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)、肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TIL)、淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine activated

收稿日期:2012-12-19;修回日期:2013-01-18

通讯作者:陶秀娟,E-mail:txj2002@yahoo.com.cn

killer, LAK)、细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cells, CIK)、树突状细胞(dendritic cells, DC)和细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)和 B 淋巴细胞等。国内外研究和应用较多的细胞是 CIK 和 DC。

CIK 细胞的特点包括增殖速度快、杀瘤活性高、杀瘤谱广、对多重耐药肿瘤细胞同样敏感、降低细胞毒性药物对正常骨髓造血前体细胞的毒性,成为过继免疫治疗的首选方案。临床上常用于 NSCLC 的术后治疗,大多数学者认为对腺癌的疗效较鳞癌要好,也提倡用于肺癌恶性胸腔积液的治疗,熊锐华等^[1]报道采用 CIK 细胞行胸腔内灌注治疗晚期肿瘤患者的恶性胸腔积液疗效相对于胸腔内化疗疗效肯定,不良反应小,安全性好,能有效提高患者的生存质量,增加获得进一步的治疗机会。杨凤坤等^[2]用常规方法培养 LAK 和 CIK 细胞,建立肺癌小鼠模型,给予 LAK 和 CIK 细胞治疗。结果表明,CIK 细胞对 Lewi's 肺癌小鼠治疗有效,杀瘤活性强于 LAK,CIK 治疗组荷瘤鼠的细胞因子水平也高于 LAK 组。目前有许多研究表明应用 CIK 与 DC 共培养,可有效控制肿瘤的转移,较单独 CIK 细胞有更强的杀瘤活性。

2 细胞因子治疗

细胞因子主要是由机体的免疫细胞和非免疫细胞合成和分泌的,在治疗肿瘤方面不但可以作为免疫反应的调节剂通过在免疫细胞之间传递信息来调节机体的体液免疫以及细胞免疫功能;而且可以作为免疫效应分子直接作用于靶细胞,从而促进肿瘤细胞的凋亡,或者使部分肿瘤细胞丧失恶性增殖特性,进而影响肿瘤的发生和发展。常用于肺癌的细胞因子有白细胞介素(interleukin, IL)、红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、干扰素(interferon, IFN)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF)等。

细胞因子在治疗肿瘤的应用中日趋成熟,尤其在肺癌治疗中 IFN 和 IL 的应用较成熟。CSF、TNF、EPO 等也逐渐被广泛应用,在肿瘤的治疗中起到了重要作用。IL-2 是活化的 T 细胞的细胞因子,不仅可以刺激 T 细胞增殖而且可以活化 NK 细胞,还具有强大的免疫调节作用和抗肿瘤作用。在肺癌中的

应用,不仅弥补患者体内 IL-2 水平不足,延长广泛期 NSCLC 患者的生存期,而且在控制癌性胸腔积液等治疗中取得了较明显的临床疗效。IL-24 利用腺病毒转染的方法发现其可以抑制肺癌细胞的增殖并可以增强肺癌细胞对放疗的敏感性^[3]。TNF 是由巨噬细胞分泌的一种具有复杂生物活性的细胞因子,它具有直接细胞毒或抑制肿瘤细胞的作用,对肿瘤的免疫治疗具有一定的疗效。G-CSF、EPO 和 TPO (Thrombopoietin, 血小板生长素)尽管不具备抗肿瘤作用,可以改善传统放疗、化疗患者的白细胞减少、贫血及血小板减少,缓解相关临床症状,减少粒细胞缺乏性发热、出血、减少感染发生率,造血生长因子的应用为提高化疗药物的使用剂量从而达到更好的治疗效果起到了关键作用。

3 靶向治疗

3.1 TK 抑制剂

EGFR TK 被作为治疗靶点以来,开发了不同特异性 TK 抑制药物如易瑞沙(iressa, gefitinib)、特罗凯(tarceva, erlotinib)和凯美纳(conmana, icotinib)等,它们都可以竞争性地结合 EGFR 酪氨酸激酶区域的 ATP 结合位点,阻断 EGFR 介导的细胞信号传导,从而抑制肿瘤的生长与存活。

继易瑞沙获得良好的临床效果之后(较著名的 IPASS 试验^[4]),厄洛替尼研究中加拿大的 III 期临床试验 BR.21^[5]及稍后进行的更大规模的 TRUST 试验的数据分析^[6],均显示了其在晚期 NSCLC 二~三线治疗中的确定疗效,在各项临床试验报道中,亚组分析结果显示女性、腺癌、不吸烟及 EGFR 突变的患者中厄洛替尼获益相对明显,K-ras 突变患者应用疗效欠佳。对于选择性人群的治疗中,厄洛替尼显示出了更好的疗效。EURTAC 研究^[7]是 2007 年开始进行的一项在欧洲的随机、多中心 III 期临床试验,研究在 EGFR 突变的、既往未接受过化疗的晚期 NSCLC 患者中,一线应用厄洛替尼的疗效,该实验分为厄洛替尼组及化疗组(吉西他滨+卡铂或多西他赛+顺铂),结果显示,与化疗相比,一线特罗凯能够将 EGFR 突变的 NSCLC 中位无进展生存(PFS);延长将近一倍(9.7 个月 vs 5.2 个月)。与标准化疗相比,厄洛替尼能够明显降低疾病恶化风险,降幅达 63%(OR=0.37,

$P < 0.0001$)。厄洛替尼的安全性与之前的 NSCLC 研究类似。这项研究更加确定了检验 EGFR 是否突变在 NSCLC 患者中的重要性。OPTIMAL (CTONG 0802) 研究^[8]由中国胸部肿瘤研究组发起, 是一项在既往未接受化疗的表皮生长因子受体 (EGFR) 突变的晚期 NSCLC 患者中开展的随机、多中心 III 期研究, 评价这些患者接受一线厄洛替尼与吉西他滨/卡铂化疗相比的疗效。其结果显示与化疗相比, 厄洛替尼可显著延长总体 PFS (厄洛替尼组 13.1 个月, 化疗组 4.6 个月) [$HR = 0.16 (95\% CI: 0.10 \sim 0.26), P < 0.0001$], 1 年后, 所有接受厄洛替尼组治疗的患者中 56% 存活且无进展, 而化疗组患者仅为 1.7%, 与接受化疗的患者相比, 接受厄洛替尼治疗的患者客观缓解率得到显著提高 (83% vs 36%, $P < 0.00001$), 虽然总体生存数据尚未成熟, 但该研究表明厄洛替尼在 EGFR 突变的 NSCLC 患者一线治疗中占有重要的地位。

埃克替尼为我国研发的分子靶向药, 在 2010 CSCO 年会上报告了 III 期临床试验。全国有 27 家知名肿瘤医院参与研究, 采用随机、双盲、双模拟、阳性药物平行对照的研究设计, 以吉非替尼作为对照, “头对头”地研究观察经过化疗失败晚期肺癌患者的疗效和安全性。结果表明, 盐酸埃克替尼在疗效方面, 不逊于吉非替尼, 埃克替尼组的无疾病进展期中位数为 137 天, 吉非替尼组 102 天; 埃克替尼组的疾病进展时间中位数为 154 天, 吉非替尼组 109 天。

3.2 血管生成抑制剂

血管生成对大多数实体瘤的生长至关重要的, 一些特殊的细胞产物和因子可以促进血管的生成, 所以抑制血管生成是控制肿瘤生长的一种重要的靶向治疗方法。贝伐单抗是一种重组的人类单克隆 IgG1 抗体, 通过抑制人类血管内皮生长因子的生物学活性而起作用。在体外血管生成模型上, VEGF 与其相应的受体结合可导致内皮细胞增殖和新生血管形成。在 NSCLC 治疗中, 贝伐单抗被证明是可以提高晚期肺癌化疗疗效的靶向药物。E4599 试验^[9]及 AVAiL 试验^[10,11]结果均表明贝伐单抗联合化疗相对于单独化疗有更长的中位总生存 (OS) (E4599 试验, 12.3 个月 vs 10.3 个月; AVAiL 试验, 13.6 个月 vs 13.1 个月) 及 PFS (E4599 试验, 6.2 个月 vs 4.5 个月; AVAiL 试验, 6.5 个月 vs 6.1 个月)。2010 年 ASCO 会议上 Wozniak 等^[12]报告了 III 期 AIRE 大型

临床试验结果, 贝伐单抗联合不同方案的总体人群 PFS 为 6.7 个月, OS 为 13.6 个月。2012 年 9 月 20 日, 欧洲药品局人用医药产品委员会 (CHMP) 最终确定贝伐单抗在 NSCLC 中的适应症即贝伐单抗加入以铂类为基础的化疗, 可作为一线疗法用于治疗成年人中不可切除的进展期、转移或复发 NSCLC, 病理学表现以鳞状细胞癌为主除外。

西妥昔单抗 (cetuximab) 是针对表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的单克隆抗体。有可能延长晚期 NSCLC 患者的生存期。在其多中心 I 期临床试验中^[13], 52 例 EGFR 表达阳性的患者用 C225 治疗, 主要不良反应包括过敏、痤疮样皮疹、发热、乏力、恶心、肝酶升高等, 约 4% 的患者出现 III 或 IV 度痤疮样皮疹, 是许多 EGFR 靶向治疗的特征性不良反应, 提示这部分患者的治疗效果可能好^[14]。关于 C225 的多项 II 期临床试验的结果相似。联合用药组的疗效明显优于单药组, 延长了疾病进展时间 (TTP), 但中位生存期无显著差异。在 MD Anderson 肿瘤中心进行的一项 II 期临床试验, 评价了 C225 联合多西紫杉醇治疗以铂类为基础的化疗进行中或停药 3 个月内进展的 47 例 NSCLC 复发或耐药的 EGFR 阳性的晚期患者^[15]。结果显示, 联合组有效率为 28%, 病情稳定率 (stable disease, SD) 达到 66%, 其中 1 例完全缓解。奥地利维也纳医科大学的 Pirker 等^[16]比较了化疗+西妥昔单抗与单独化疗治疗 EGFR 阳性的晚期 NSCLC 患者的疗效, 在该项国际多中心、开放性的 III 期临床试验里, 从未接受过化疗的 III b 期或 IV 期、组织学或细胞学证实 EGFR 表达阳性的晚期 NSCLC 患者 (≥ 18 岁) 按 1:1 的比例随机接受化疗+西妥昔单抗或单独化疗, 直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。主要观察指标为总生存期。其结果显示化疗+西妥昔单抗组患者比单独化疗组患者生存期更长 (中位生存期 11.3 个月 vs 10.1 个月; 死亡风险比为 0.871, 95% CI: 0.762~0.996, $P = 0.044$)。西妥昔单抗相关的主要不良事件为痤疮样皮疹。西妥昔单抗联合含铂化疗为晚期 NSCLC 患者提供了一种新的治疗策略。

4 肿瘤疫苗

20 世纪初肿瘤疫苗开始应用于临床, 目前的几个肺癌疫苗主要包括 GVAX、MUC-1、Mage-3 以及

Stimuvax(L-BLP25)等。GVAX 疫苗是将自体肿瘤细胞制成单细胞悬液,以腺病毒为载体将 GM-CSF 基因转染肿瘤细胞,最后将这些基因修饰过的肿瘤细胞进行辐照处理,制成 GVAX 疫苗。GVAX 疫苗在国内外已开展了广泛的临床前和临床试验研究,并已用于多种肿瘤患者的治疗,已公认为一种安全、有效的肿瘤疫苗。其 I/II 期临床研究^[17]共入组 83 例 NSCLC 患者,其中 43 例接种了疫苗,包括 10 例 I b/II 期的术后和 33 例 III/IV 期的患者。研究结果显示,33 例中位无进展生存期(PFS)为 4 个月,中位总生存期(mOS)为 12 个月。该研究还发现,疫苗的接种剂量与患者的生存期具有一定的相关性,剂量越大,其生存期越长。L-BLP25 疫苗治疗晚期 NSCLC 的前期临床试验在 III 期患者中显示了较好的疗效,由此引出了 III 期临床试验 START 和 INSPIRE^[18],其中 START 是一项随机、多中心、双盲、安慰剂对照的临床试验,主要研究了 L-BLP25 在 1 500 多名不可切除的 III 期 NSCLC 患者中的疗效、安全性以及耐受性,这些患者均曾接受化疗,且对化疗有反应或进入了疾病稳定期。然而最近结果表明该研究没有达到主要终点,整体生存率(OS)未表现出具有统计学意义的显著改善。INSPIRE 是正在进行的一项研究东亚人群中不可切除 III 期 NSCLC 患者(化疗后达到疾病稳定或对化疗有反应),经 L-BLP25 治疗阶段后继续维持治疗直至疾病进展或不能耐受,其观察终点为总生存期(OS),其临床结果有可能为 NSCLC 患者带来新的希望。

树突状细胞(dendritic cell, DC)是一种高度专业化的主要抗原提呈细胞,在诱导针对相关肿瘤抗原的高效、特异的 T 细胞应答中起到关键作用。DC 具有重要的免疫调节功能。将 DC 与肺癌细胞融合,成为肺癌肿瘤疫苗发展方向之一。

Hirschowitz 等^[19]选择多肽致敏的树突状细胞免疫治疗 16 例 I a~ III b 期的 NSCLC 患者。临床未出现严重不良反应,5 例患者可检测到肿瘤特异的细胞免疫反应,6 例患者可检测到抗原特异的细胞免疫反应,5 例患者无特异的细胞免疫产生。韩宝惠等^[20]应用癌胚抗原 CEA 致敏的 DC 治疗晚期 NSCLC,其结果显示患者免疫力提高,且全组 1 年生存率 68.2%,DC 生物治疗具有较好的临床疗效。苏征等^[21]进行的负载肺癌 A549 抗原的树突状细胞对细胞因

子诱导的杀伤细胞特异性激活研究结果显示抗原负载的 DC 细胞可活化 CIK 细胞,并使其具有特异性杀伤肿瘤细胞的能力。国内一些临床试验也在 DC 联合 CIK 治疗肺癌中显示了较好的疗效。

5 结 语

肿瘤的生物治疗虽然发展历程尚短暂,但其取得的成就瞩目。生物治疗虽然目前仅仅是一种辅助治疗形式,但其独有的优越性是传统治疗方式无法比拟的。肺癌生物治疗总体来说还未完全成熟,尚需大规模的试验去验证某些肿瘤疫苗、单克隆抗体及细胞因子的临床疗效。但生物治疗终将成为肿瘤治疗的主要手段,造福于肺癌乃至所有肿瘤患者。

参考文献:

- [1] Xiong RH, Tian XR, Wu JW, et al. Thoracic perfusion with CIK cells in the treatment of malignant pleural effusion: a clinical study[J]. *Tumor*, 2010, 30(11):973-975. [熊锐华, 田秀荣, 伍靖武, 等. CIK 细胞治疗恶性胸腔积液的临床研究[J]. *肿瘤*, 2010, 30(11):973-975.]
- [2] Yang FK, Xing SX, Li SY, et al. Effect of CIK on cytokine level of Lewis pulmonary carcinoma mice[J]. *Jouanal of Harbin Medical University*, 2004, 38 (2):111-115. [杨凤坤, 邢淑贤, 李淑艳, 等. CIK 对 Lewis 肺癌小鼠细胞因子水平影响的实验研究[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2004, 38(2): 111-115.]
- [3] Nishikawa T, Ramesh R, Munshi A, et al. Adenovirus-mediated mda-7 (IL24) gene therapy suppresses angiogenesis and sensitizes NSCLC xenograft tumors to radiation[J]. *Mol Ther*, 2004, 9(6) : 818-828.
- [4] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer(EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 239-246.
- [5] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(2): 123-132.
- [6] Tiseo M, Gridelli C, Cascinu S, et al. An expanded access program of erlotinib (Tarceva) in patients with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC): data report from Italy[J]. *Lung Cancer*, 2009, 64(2): 199-206.
- [7] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy

- as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 735–742.
- [8] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947–957.
- [9] Wagstaff AJ, Keam SJ, McCormack PL. Bevacizumab plus platinum-based chemotherapy: in advanced non-small lung cancer[J]. *BioDrugs*, 2009, 23(3): 187–196.
- [10] Reck M, Con Pawel J, Zatloukal P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: result from a randomised phase III trial (AVAIL)[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(9): 1804–1809.
- [11] Reck M, Conpawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL[J]. *Clin Oncol*, 2009, 27(8): 1227–1234.
- [12] Wozniak AJ, Garst J, Jahanzeb M, et al. Clinical outcomes (CO) for special populations of patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): Results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study[C]. *ASCO Annual Meeting*, 2010, Abstr: 7618.
- [13] Baselga J, Pfister D, Cooper MR, et al. Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(4): 904–914.
- [14] Saleh MN, Raisch KP, Stackhouse MA, et al. Combined modality therapy of A431 human epidermoid cancer using anti-EGFR antibody C225 and radiation[J]. *Cancer Biother Radio pharm*, 1999, 14(6): 451–463.
- [15] Kim ES, Kies M, Herbst RS, et al. A II phase study of cetuximab, an epidermal growth factor receptor (EGFR) blocking antibody, in combination with docetaxel in chemotherapy refractory/resistant patients with advanced non-small cell lung cancer: final report [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22(3): 642–644.
- [16] Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9674): 1525–1531.
- [17] Nemunaitis J, Serman D, Jablons D, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene-modified autologous tumor vaccines in non-small-lung cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(14): 326–331.
- [18] Wu YL, Park K, Soo RA, et al. INSPIRE: A phase III study of the BLP25 liposome vaccine (L-BLP25) in Asian patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 430.
- [19] Hirschowitz EA, Foody T, Kryscio R, et al. Autologous dendritic cell vaccines for non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14): 2808–2815.
- [20] Han BH, Zhong H, Fan XH, et al. A primary study of immunotherapy with carcinoembryonic antigen peptide-pulsed, autologous human cultured dendritic in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2006, 9(4): 340–344. [韩宝惠, 钟华, 范小红, 等. CEA 多肽致敏的树突状细胞治疗晚期非小细胞肺癌临床初步研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2006, 9(4): 340–344.]
- [21] Su Z, Zhang H, Li X, et al. Cytokine-induced killer cell activation by dendritic cells loaded with the tumor antigen from human lung cancer cell line S459[J]. *Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Non-Communicable Diseases*, 2008, 16(1): 23–26. [苏征, 张灏, 李欣, 等. 负载肺癌 A549 抗原的树突状细胞对细胞因子诱导的杀伤细胞特异性激活研究[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2008, 16(1): 23–26.]