

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.05.018

· 转化医学 ·

树突状细胞免疫治疗转移性肾细胞癌临床转化的现状

Dendritic cell-based immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: Current status of clinic translation

唐晓义, 刘婷, 张斌, 陈虎[△] (全军造血干细胞研究所; 军事医学科学院附属医院造血干细胞移植科; 军事医学科学院细胞与基因治疗中心, 北京 100071)

[摘要] 树突状细胞(dendritic cell, DC)免疫治疗作为一种无严重毒性反应、前景广阔的主动免疫治疗策略, 自从1998年以来, 已经在转移性肾细胞癌(metastatic renal cell carcinoma, mRCC)的治疗中进行了广泛研究, 并在2007年5月韩国FDA批准了一种称为CreaVax RCC的自体DC疫苗用于mRCC的治疗。目前已经有31项非随机对照的I/II期临床试验研究了DC免疫治疗用于mRCC患者的安全性和有效性, 虽然这些试验结果已经证实DC免疫治疗的安全性和对一小部分mRCC患者的有效性, 但这些临床试验在受试者选择、DC疫苗的标准化、免疫学终点和临床终点的选择和评价等方面难以统一标准, 这导致DC免疫治疗疗效的发挥受限且不同试验结果无法进行直接比较; 另外, 所开展的试验均为非随机对照小样本临床研究。因此, 期待临床试验设计方案的进一步优化, 以客观评估DC免疫治疗对mRCC患者的临床治疗效果, 并应在临床试验中加强对DC免疫治疗联合mRCC一线治疗方案疗效的评价, 以进一步开发对mRCC更加有效的联合治疗策略。

[关键词] 树突状细胞; 转移性肾细胞癌; 免疫治疗; 临床试验

[中图分类号] R730.51; R737.11

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2013)05-0609-09

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)占成人肿瘤的2%~3%和成人肾癌的85%~95%^[1-2]。RCC患者对化疗、激素治疗和放疗高度不敏感, 晚期或转移性RCC患者预后不良, 5年生存率不足15%, 中位生存期仅为10.2个月, 且术后20%~30%局部性RCC患者将发展为转移癌^[1,3]。一直以来, 转移性RCC(metastatic RCC, mRCC)的常规治疗手段为IFN- α 单独或联合IL-2治疗, 但客观反应率仅为10%~15%。虽然新的靶向药物贝伐单抗(bevacizumab)、索拉菲尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)和替西罗莫司(temsirolimus)能显著延长mRCC患者的生存期, 但它们很少能诱导持续的完全缓解^[3]。而且细胞因子治疗和靶向治疗往往受制于严重的毒性反应, 因此迫切需要开发新的治疗手段, 尤其是细胞免疫治疗手段, 因为多种迹象表明RCC为一种免疫原性较强的肿瘤, 表现为可以自发消退、瘤内浸润大量激活表型的淋巴细胞和对免疫治疗有反应等^[1]。

1 DC在抗肿瘤免疫中的重要作用

肿瘤免疫治疗旨在利用免疫系统来治疗肿瘤, 其概念要追溯到19世纪末, William B. Coley观察到瘤内注射活的或灭活的化脓性链球菌(*Streptococcus pyogenes*)和黏质沙雷菌(*Serratia marcescens*)能诱导肿瘤的缩小甚至清除肿瘤。自那时起, 许多临

床现象如某些肿瘤的自发消退、肿瘤部位免疫细胞浸润、免疫抑制患者肿瘤发生率较高以及肿瘤特异性抗原和淋巴细胞的鉴别等均促进了肿瘤免疫治疗的研究和发展^[4]。经过100多年的发展, 肿瘤免疫治疗已经取得了长足进步, 有关Toll样受体和树突状细胞(Dendritic cells, DC)的研究荣获了2011年度诺贝尔生理或医学奖。另外, 美国FDA批准sipuleucel-T(Provenge, 一种DC疫苗)和ipilimumab(Yervoy)分别用于无症状或轻微症状的转移性去势拮抗性前列腺癌^[5-7]和晚期(转移性)黑色素瘤的治疗^[8-9], 这些疫苗的获批将进一步促进肿瘤免疫治疗的发展。

肿瘤免疫治疗的首要目的在于诱导发生能识别和摧毁肿瘤细胞的T细胞免疫反应。相当多的证据已经表明, T细胞免疫反应在肿瘤控制和清除中发挥重要作用, 如异基因造血干细胞移植后复发白血病患者供者淋巴细胞输注, 而这种免疫反应的

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项“十一五”计划资助(No. 2009z09503-23)。Project supported by the National Major Scientific and Technological Special Project for “Significant New Drug Creation” of the “Eleventh Five-year Plan” of China (No. 2009z09503-23)

[作者简介] 唐晓义(1985-), 男, 安徽省安庆市人, 硕士, 从事肿瘤细胞治疗方面研究。E-mail: txy_love@126.com

[通信作者] 张斌(Zhang Bin, corresponding author), E-mail: zb307etc@163.com; 陈虎(Chen Hu, co-corresponding author), E-mail: chen-hu217@yahoo.com.cn。△共同通信作者

诱导必须依赖于专职抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)的抗原提呈作用。DC 作为一种骨髓来源的 APC 在免疫反应的诱导和调控中发挥重要作用,是 T 细胞和 B 细胞免疫的关键调节者^[10]。在肿瘤疫苗研究中,DC 常作为一种天然佐剂来诱导肿瘤抗原特异性的效应和记忆性细胞。目前,DC 在肿瘤免疫治疗中的应用有以下 4 种策略:(1)内源性接种,化疗、放疗和针对 T 细胞的免疫调节方法在体内导致抗原的释放,体内 DC 随机摄取这些释放的抗原,并提呈给相应的 T 细胞;(2)体外细胞因子培养的 DC,给肿瘤患者回输体外培养的负载肿瘤抗原的 DC,试图在患者体内诱导肿瘤特异性的细胞免疫反应;(3)抗原体内靶向 DC 亚群,融合肿瘤抗原和 DC 激动剂的 DC 抗体体内特异性靶向 DC,进而诱导肿瘤特异性免疫反应;(4)炎症重编程,对肿瘤

微环境中 DC 进行重编程,促使促肿瘤炎症转变为抑制肿瘤的炎症^[11]。目前,对基于体外细胞因子诱导培养的 DC 免疫治疗策略研究得相对深入和普遍。

2 DC 免疫治疗 mRCC 的临床试验

自从 1998 年 Thurnher 等在 *Urol Int* 上报道全球首项 mRCC 患者的 DC 免疫治疗临床研究以来,已经有 31 项临床研究发表了研究结果,所有临床试验均为非随机的 I/II 期研究,每项研究入组的 mRCC 患者数均较少,接受 DC 免疫治疗的患者总数为 338 例(表 1)。下面将从受试者选择、DC 培养方法及接种方案、疗效评估方法及临床结果、典型 DC 免疫治疗临床试验以及当前临床试验中所存在的问题作一分析。

表 1 DC 免疫治疗用于转移性肾细胞癌治疗的临床研究

DC 疫苗 类型	研究单位/ 年份/文献	例数/病理 类型	DC 类型/ 抗原	注射途径/ 单次剂量	接种次数/ 间隔时间	前期治疗/ 联合治疗	安全性	临床反应			
								CR	PR	SD	MR
DC-肿 瘤细胞 融合	德国波恩大学/ 2003 年[12]	12 例/未说 明	异体 MoDC/异 体或自体肿瘤	皮内注射/ 1.8×10^7	3 次/4 周	手术、放疗、 化疗或免疫 治疗/无	无不良反 应	0	0	4	0
	巴西圣保罗联邦 大学/2003 年[13]	1 例/透明细 胞型	异体 MoDC/自 体肿瘤细胞	皮内或淋巴 结注射/未说 明	4 次/6 周	手术/无	未说明	1	0	0	0
	巴西圣保罗大 学/2004 年[14]	22 例/未说 明	异体 MoDC/自 体肿瘤细胞	皮内或淋巴 结内注射/($6 \sim 30$) $\times 10^6$ (DC 剂量)	1~8 次/6 周	手术/无	无显著不 良反应	3 (CR+PR)		14	0
	巴西圣保罗大 学/2011 年[15]	2 例/未说 明	异体 MoDC/自 体肿瘤细胞	皮内注射/未 说明	未说明	手术/靶向治 疗	未说明	0	0	2	0
	美国贝斯以色列 女执事医疗中 心/2004 年[16]	13 例/未说 明	自体 MoDC/自 体肿瘤细胞	皮下注射/ (1,2 和 4) $\times 10^6$	3 次/3 周	免疫治疗、化 疗或无/无	无大量与 治疗相关 不良反应	0	0	5	0
	美国贝斯以色列 女执事医疗中 心/2007 年[17]	24 例/透明 细胞型 (19)、乳突 型(2)、混合 型(1)和未 说明(2)	异体 MoDC/自 体肿瘤细胞	皮下注射/($4 \sim 10$) $\times 10^7$	≤ 3 次/6 周	手术、放疗、 免疫治疗、其 他研究性治 疗或无/无	无显著不 良反应或 自身免疫 反应	0	2	8	0
	美国格林维尔医 院肿瘤研究所和 肿瘤治疗中心/ 2007 年[18]	10 例/未说 明	自体 MoDC/自 体肿瘤细胞	皮下注射/ ($1.55 \sim 10$) $\times 10^5$	≤ 6 次/3 个月	手术、放疗或 化疗/低剂量 IL-2	无相关严 重不良反 应	0	1	3	0

续表 1

DC 疫苗 类型	研究单位/ 年份/文献	例数/病理 类型	DC 类型/ 抗原	注射途径/ 单次剂量	接种次数/ 间隔时间	前期治疗/ 联合治疗	安全性	临床反应			
								CR	PR	SD	MR
	中国华南肿瘤学 国家重点实验 室/2009 年[19]	10 例/未说 明	异体 MoDC/自 体肿瘤细胞	皮内注射/ (2.5 ~ 3.0) $\times 10^6$	≥ 8 次/1 周	手术/无	无严重不 良反应和 自身免疫 反应	0	1	6	0
总数		94 例						8 (8.5%)	42 (44.7%)	0	
未成熟 DC	日本东京大学/ 2002 年[20]	3 例/透明 细胞型(2) 和混合型 (1)	自体 MoDC/自 体 TuLy + KLH	皮内注射/(2 ~ 7) $\times 10^7$	4 次/2 周	手术、免疫治 疗/无	良好,无显 著不良反 应	0	0	1	0
	荷兰奈梅亨大学 医学中心/2002 年[21]	12 例/嫌色 型(1)和透 明细胞型 (11)	自体 MoDC/自 体 TuLy + KLH	皮内注射/9.1 $\times 10^6$ (第 1 次 平均值)、15 \times 10^6 (第 2 次平 均值)和 14.6 $\times 10^6$ (第 3 次 平均值)	3 次/2 周	手术/低剂量 IL-2	耐受性良 好,无显著 不良反应	0	0	8	0
	美国加州大学戴 维季芬医学院/ 2003 年[22]	14 例(12 例 治疗)肉瘤 样(2)、透明 细胞型(10) 和嫌色型(2)	自体 MoDC/自 体 TuLy(直接 负载/脂质体)	皮内注射/ 4.6×10^6	3 次/1 周	手术、免疫治 疗或化疗/无	耐受性良 好,仅有 1 级不良反 应	0	1	0	0
	西班牙萨拉戈萨 大学医院/2007 年[23]	1 例/未说 明	自体 MoDC/自 体 TuLy	静脉回输/5 $\times 10^7$	3 次/3 周	手 术/IL-2、 IFN- α 和 GM-CSF	轻微不良 反应	0	0	1	0
总数		28 例					0	1 (3.6%)	10 (36%)	0	
成熟 DC	奥地利因斯布鲁 克大学/1998 年/ [24]	2 例(共 4 例)/未说明	自体 MoDC/自 体 TuLy + KLH	静脉回输/(5 ~ 10) $\times 10^6$	6 次/1 月	无	良好	N/A	N/A	N/A	N/A
	奥地利因斯布鲁 克大学/1999 年/ [25]	4 例/未说 明	自体 MoDC/自 体 TuLy + KLH	静脉回输/ 10^7	3 ~ 6 次/1 个月	手术/无	发热	0	1	2	0
	奥地利因斯布鲁 克大学/1999 年/ [26]	4 例/透明 细胞型	自体 MoDC/自 体 TuLy + KLH	静脉回输/ (1.56 ~ 10.3) $\times 10^7$	3 次/1 个	手术/无	耐受性良 好,仅有中 度发热	1	0	0	0
	奥地利因斯布鲁 克大学/2002 年/ [27]	35 例/透明 细胞型	自体 MoDC/自 体或异体肿瘤 细胞 + KLH	静脉和皮内 注射/(1.3 ~ 38) $\times 10^6$	3 ~ 13 次/ 1 个月	手术、免疫治 疗、化 疗 或 无/无	耐受性良 好,暂时性 流感样症状	2	1	7	0
	奥地利因斯布鲁 克医科 大 学/ 2005 年[28]	22 例(12 例: 单独异体 DC, 10 例: 异体 DC 联合 环磷酰胺)/ 透明细胞型	异体 MoDC(磁 珠分离单核细 胞)/自体 TuLy 或异体肿瘤细 胞 + KLH	皮内和静脉 注射/8.26 \times 10^6	≥ 3 次/1 个月	免疫治疗或 无/环磷酰胺 或无	耐受性良 好,无或有 中度流感 样症状,发 热	0	0	3	2

续表 1

DC 疫苗 类型	研究单位/ 年份/文献	例数/病理 类型	DC 类型/ 抗原	注射途径/ 单次剂量	接种次数/ 间隔时间	前期治疗/ 联合治疗	安全性	临床反应			
								CR	PR	SD	MR
	日本九州大学/ 2004 年 [29]	1 例/透明 细胞型	供者 MoDC/自 体 TuLy	皮内注射/(1 ~3.9) × 10 ⁷	9 次/1 周	手术和免疫 治疗/非骨髓 异体造血干 细胞移植	除了 39℃ 高烧外,无 严重不良 反应	0	0	0	0
	日本九州大学/ 2008 年 [30]	7 例/透明细 胞型(3)、囊 性肾小管 (1)、混合型 (2)和乳突 型(1)	自体 MoDC/自 体 TuLy	皮内或瘤内 注射/2.98 × 10 ⁶	10~41(平 均 20 次)/ 1 周(前 5 次)和 2 周 (5 次之后)	手术和免疫 治疗/IFN-α	暂时流感 样症状,3 例高烧	0	0	5	0
	日本东京大学/ 2007 年 [31]	3 例/透明 细胞型	自体 MoDC/自 体 TuLy + KLH	皮内注射(双 侧腹股沟淋 巴结)/(1.0 ~25) × 10 ⁶	3 次/2 周	手术和 IFN- α/无	耐受性良 好,无显著 不良反应	0	0	1	0
	德国波恩大学/ 2002 年 [32]	15 例/未说 明	自体 MoDC/自 体 TuLy 或不负 载 + KLH	淋巴结内或 皮下注射/ 3.95 × 10 ⁶ (平均值)	5 次/1 周 (前 2 次间 隔)或 2 周 (后 4 次)	未说明/ IFN-α、IL-2 和 5-Fu (3 例)	无不良反 应	0	1	7	0
	德国波恩大学/ 2006 年 [33]	10 例/未说 明	自体 MoDC / hTERT 肽	皮内或瘤内 注射/(1~2) × 10 ⁷	4 次/2 周	免疫治疗、放 疗或化疗/低 剂量 IL-2	耐受性良 好	0	0	1	2
	德国图宾根大 学/2006 年/ [34]	20 例/透明 细胞	自体 MoDC/ MUC1 肽和 PAN-DR 结 合肽 PADRE	皮下注射/ (1.1~15) × 10 ⁶	≥ 4 次/2 周(前 4 次)和 1 月 (4 次以 后)	手术、化疗或 放疗/低剂量 IL-2	耐受性良 好,无严重 不良反应	1	2	5	2
	韩国成均馆大学 医学院/2007 年/ [35]	9 例/透明 细胞(8)和 乳突(1)	自体 MoDC/自 体 TuLy + KLH	皮下注射/ (1、2.5 和 5) × 10 ⁷	4 次/2 周	手术/无	耐受性良 好,无严重 不良反应	0	1	5	0
	韩国成均馆大学 医学院/2011 年/ [36]	6 例/透明 细胞型(3) RCC(2)和 乳突型(1)	自体 CD34 ⁺ 造 血干细胞来源 的 DC/自体 Tu- Ly + KLH	皮下注射/5 × 10 ⁷	2 次/4 周	未说明/低剂 量 IL-2	耐受性良 好,无显著 不良反应	0	0	1	0
	美国杜克大学医 学中心/2003 年/ [37]	10 例/透明 细胞型	自体 MoDC/肾 癌细胞总 RNA (转染)	静脉和皮内 注射/(1、3 和 5) × 10 ⁷	4 次/2 周	手术、免疫治 疗、放疗、化 疗或无/无	无剂量限 制性毒性 或疫苗相 关不良反 应(包括自 身免疫反 应)	0	0	1	0

续表 1

DC 疫苗 类型	研究单位/ 年份/文献	例数/病理 类型	DC 类型/ 抗原	注射途径/ 单次剂量	接种次数/ 间隔时间	前期治疗/ 联合治疗	安全性	临床反应			
								CR	PR	SD	MR
	美国达特茅斯 - 希契科克医疗中 心/2009 年[3]	18 例/透明 细胞型 (15)、肉瘤 样(2)和混 合型(1)	自体 MoDC/自 体 TuLy	淋巴结内注 射/ 1×10^7	5 次/2 周 (前 2 次)、 19 天(第 2 和 3 次)和 4 周(第 3、 4 和 5 次)	靶向治疗、免 疫治疗、未知 或无/IL-2 和 IFN- α 2a	为已知细 胞因子不 良反应	3	6	6	0
	丹麦哥本哈根大 学 医 院/2008 年[38-40]	27 例/透明 细胞型 (23)、乳突 型(1)和未 说明(3)	自体 MoDC/Sur- vivin、hTERT 和 PADRE 肽 (HLA-A2 + 患 者); 同种异体 RCC 细胞株裂 解物 和 KLH (HLA-A2-患者)	淋巴结内或 皮内注射/ 1×10^7	≥ 6 次/1 周(前 4 次)和 2 周 (后 5 - 10 次)和 1 个 月(第 4 和 5 次)	免疫治疗、抗 血管生成药 物或无/低剂 量 IL-2	无严重不 良反应	0	0	13	0
	荷兰奈梅亨大学 医学中心/2007 年[41]	8 例/透明 细胞型	自体 MoDC/碳 酸酐酶 9 肽 + KLH	皮内注射/ (3.6 ~ 79.2) $\times 10^7$ (总剂 量)	5 次/1 周 (前 3 次间 隔)、3 周 (第 3 和 4 次间隔)和 6 周(第 4 和 5 次间 隔)	免疫治疗、化 疗、靶向治疗 或无/无	耐受性良 好,无严重 不良反应	0	0	0	0
	墨西哥国家政治 研究所高级研究 中心/2004 年/ [42]	5 例/透明 细胞型	自体 MoDC/自 体 TuLy + KLH	皮内注射/ 6.2×10^6	6 次/2 周	无/无	无长期不 良反应, 1 例患者低 烧(退烧药 能解决)	0	0	3	0
	中国华南肿瘤学 国家重点实验 室/2006 年[43]	10 例(4 例患 者病灶可评 估)/透明细 胞型	自体 MoDC/自 体 TuLy	皮内注射/ $1.2 \sim 3.5 \times$ 10^6	≥ 8 次/1 周	手术/CIK 细 胞治疗	除一过性的 发热、畏寒 外没有其他 不良反应	0	1	2	0
总数		216 例						7	13	62	6
								(3.2%)	(6.0%)	(28.7%)	(2.7%)

KLH: 钥孔戚血蓝蛋白; MoDC: 单核细胞来源 DC; TuLy: 肿瘤细胞裂解物; hTERT: 人端粒酶逆转录酶

2.1 受试者选择

目前认为 DC 免疫治疗最佳治疗时机为用于免疫功能正常且肿瘤负荷较小时的辅助治疗或微小残留病灶治疗^[44]。但从 31 项临床试验受试者选择来看, 大部分 mRCC 患者在接受 DC 免疫治疗前均接受了手术、化疗、放疗、靶向治疗或免疫治疗, 有些患者甚至之前已经接受过 DC 免疫治疗^[12,17]。由于这些 mRCC 患者疾病阶段基本已处于晚期或对细胞

因子免疫治疗无反应, 加之长期放化疗或靶向治疗导致机体免疫功能已受到抑制, DC 免疫治疗效应的发挥可能会受到影响。另外, 这些试验涉及的 RCC 亚型有透明细胞型、乳突型、嫌色型、肉瘤样和混合型, 其中绝大多数患者为透明细胞型, 而目前透明细胞型 RCC 被认为是唯一对免疫治疗有反应的组织亚型^[1]。但仍有很多试验并未明确其研究的 mRCC 组织亚型^[15-17], 这也意味着虽然同是 mRCC 的临床

研究,但是由于组织亚型的不均一性也会影响试验结果的一致性和可比性。

2.2 DC 培养方法及接种方案

此 31 项临床试验涉及 3 种 DC 疫苗类型:未成熟 DC 疫苗(4 项,28 例,占 8.3%)、DC-肿瘤细胞融合疫苗(8 项,94 例,占 27.8%)和成熟 DC 疫苗(19 项,216 例,占 63.9%)。同一种 DC 疫苗的制备方法(DC 类型、抗原来源、负载方式及培养方法)和治疗方案(注射途径、单次剂量、接种次数、间隔时间及其他前期/联合治疗)均有不同,这也在一定程度上导致不同试验结果之间无法直接比较,因此有必要对 DC 疫苗的制备方法和治疗方案进行优化和标准化,促进 DC 免疫治疗临床研究的发展^[10]。

总体上来看,所采用的 DC 类型有自体单个核细胞培养 DC(monocyte derived DC, MoDC)(22 项,占 71%)、异体 MoDC(8 项,占 25.8%)和自体 CD34⁺造血干细胞来源的 DC(1 项,占 3.2%);所采用肿瘤抗原来源有自体肿瘤细胞(26 项,占 79%)、异体肿瘤细胞系(3 项,占 9%)、肿瘤抗原多肽(3 项,占 9%)和肿瘤细胞 RNA(1 项,占 3%);负载方式有直接负载(22 项,占 68.8%)、脂质体(1 项,占 3.1%)、转染(1 项,占 3.1%)和细胞融合(8 项,占 25%)。多项试验根据患者情况选择不同来源的抗原对 DC 进行负载,如有手术组织标本的患者采用自体肿瘤细胞或其裂解物负载,多肽 HLA 配型合适的患者采用合成多肽负载等。其中有 14 项试验(占 45.2%)还负载了钥孔戚血蓝蛋白(Keyhole limpet hemocyanin, KLH),以作为一种辅助抗原和免疫反应示踪分子。这些抗原来源具有各自的优缺点,对于采用最多的 RCC 细胞裂解物来说,虽然其具有无需已知肿瘤特异性抗原表位、提供大量肿瘤抗原表位、减少肿瘤细胞逃逸、无 MHC 限制性和存在 CD8⁺/CD4⁺T 细胞等优势,但其制备费时且难以进行免疫监测^[10]。另外,由于不同 RCC 细胞裂解物中肿瘤相关抗原组成和 DC 抗原负载效率存在差异,这将影响 DC 免疫治疗所诱导的免疫反应和临床反应,而这些问题解决将依赖于肿瘤抗原制备和负载方法的标准化和优化。

DC 免疫治疗的注射途径有皮内、皮下、静脉和淋巴结注射,多项试验采用多途径注射^[27-28,37]。研究表明,DC 迁移至淋巴结的能力为:皮内 > 皮下 > 静脉,这三种途径均能诱导免疫反应,但反应的质量

有所不同,皮下或皮内注射诱导 Th1 细胞分化的能力更强,而静脉注射诱导非极化 T 细胞和抗体反应^[10];淋巴结内注射与皮内注射相比无优势,两者诱导的抗原特异性免疫反应相似^[45]。单次剂量为 $1.55 \times 10^5 \sim 1.58 \times 10^8$ 个细胞,接种次数为 1 ~ 41 次,间隔时间为 2 ~ 12 周。

2.3 安全性、免疫反应和临床反应

从安全性来看,DC 免疫治疗的安全性良好,所有试验均未产生严重不良反应和自身免疫反应,常见的不良反应为发热,这与 Leonhartsberger 等^[46]研究发现 mRCC 患者在接受 DC 免疫治疗期间具有较高的生活质量的结果相一致。从诱导的免疫反应和临床反应来看,DC 免疫治疗能诱导肿瘤特异性 T 细胞免疫反应,但所诱导的临床反应仍有限,如 DC-肿瘤细胞融合疫苗、未成熟 DC 疫苗和成熟 DC 疫苗所诱导的临床反应率(CR% + PR%)分别为 8.5%、3.6%和 9.2%,这与一项 Meta 分析^[47]的研究结果类似,该研究表明 DC 免疫治疗在 RCC 患者中诱导的客观反应率仅为 12.7%。初步可以看出,成熟 DC 疫苗和 DC-肿瘤细胞融合疫苗所诱导的临床反应率均优于未成熟 DC 疫苗,这可能是由于未成熟 DC 致敏 T 细胞的能力有限,并且可能诱导 T 细胞耐受。另外,与黏附性较强的未成熟 DC 相比,成熟 DC 的迁移能力更强,能更加有效地迁移至淋巴结 T 细胞区,进而有效诱导免疫反应^[10]。由于 DC 诱导较低的临床反应率,现在在临床反应评估中,经常采用术语“mixed response”来描述那些不满足客观反应标准但确实从 DC 免疫治疗中受益的 mRCC 患者的临床结果,表现为一些病灶消退,而其他病灶保持稳定、进展或初次出现^[28,33-34,48]。现在认为 DC 免疫治疗所诱导的临床反应率有限,在一定程度上与采用基于传统化疗药物评价体系(WHO 或 RECIST 标准)有关,然而免疫治疗的作用机制与化疗有本质上的区别。因为化疗直接作用于肿瘤细胞,而免疫治疗作用于免疫系统,它的特征为一种细胞免疫反应建立的新的动力学,随后是肿瘤负荷或患者生存期的变化,这期间的跨度需要数月^[49]。因此,国际上已经提出了实体瘤免疫治疗新的疗效标准——免疫相关疗效标准(immune-related response criteria, irRC)。irRC 的创新之处在于将可测量的新发病灶计入总肿瘤负荷中,并将其与基线肿瘤负荷进行比较;在此新规定下,即使有新病灶出现,只要总肿瘤

负荷没有增加 25% 以上,也不判定为疾病进展(progressive disease, PD)^[50-51]。

2.4 典型 DC 免疫治疗临床试验介绍

虽然 DC 免疫治疗整体上所诱导的临床反应有限,但仍有治疗成功的临床报道。2009 年 Schwaab 等^[3]采用自体细胞裂解物(TuLy)负载的 MoDC 联合 IL-2/IFN- α 2a 治疗 18 例转移性 RCC,其中透明细胞型 15 例,肉瘤样 2 例和混合型 1 例。入选条件为:年龄 \geq 18、有可测量病灶和新发转移性病灶、终末器官功能合格、有足够用于疫苗制备的肿瘤组织、签署知情同意书;排除条件为:脑转移瘤、HIV、乙/丙肝、自身免疫性疾病、需要使用糖皮质激素或其他免疫抑制药物或之前已接受 IFN- α 、IL-2 或自体疫苗治疗患者。这些患者接受 5 次 DC 免疫治疗的淋巴结内注射,每次数量为 1×10^7 个。具体时间安排为第 0、14、33、61 和 89 天。IL-2/IFN- α 2a 诱导和维持治疗的时间安排为:诱导治疗,2 个疗程 IL-2(剂量为 18×10^6 IU/m²,每个疗程开始时间为第 1 和 15 天,每疗程持续 5 d)和 IFN- α 2a(剂量为 6 MIU,每个疗程开始时间为第 1 和 15 天,每疗程 3 次,分别间隔 2 d)治疗;维持治疗,3 个疗程 IL-2(同上述剂量,每个疗程开始时间为第 43、71 和 99 天,每疗程同样持续 5 d)和 IFN- α 2a(同上述剂量,每个疗程开始时间为第 43、71 和 99 天,每疗程同样 3 次,分别间隔 2 d)治疗。采用 NCI 的 RECIST 标准对患者的临床反应进行评估。每 3 个月对有反应和疾病稳定的患者进行随访直到临床上发现疾病进展。

研究表明,所有患者均接受了 2~5 个疗程的 DC 免疫治疗,其安全性良好,主要不良反应为已知和预期的细胞因子不良反应;整体客观临床反应率为 50%,含 3 例 CR,所有患者的中位疾病进展时间为 8 个月,中位生存期未达到(中位随访时间为 37 个月)。存在与治疗相关免疫学终点变化,循环 CD4⁺T 调节性 T 细胞与临床结果具有强相关性。治疗后患者血清中抗血管生成细胞因子 IFN- γ 诱导蛋白-10(IFN- γ inducible protein 10, IP-10)水平显著升高,并且与对治疗无反应的患者相比,对治疗有反应患者治疗前的血清中 IP-10 水平更高。因而治疗前血清中 IP-10 水平能用于治疗效果的预测。已有研究表明,IP-10 能由 IL-2 诱导,是肾细胞癌治疗效果的预测因子和 TH1 反应的组成部分。

本项研究的临床疗效和免疫反应结果表明,DC

免疫治疗和细胞因子治疗之间存在相互作用,并且再次证实免疫途径和肿瘤血管生成间存在联系,研究结果支持对有助于增强 RCC 患者疗效的方法如调节炎症和血管生成途径的进一步探索。

2.5 DC 临床试验中的存在问题

从上述 31 项试验设计来看,这些临床研究均是非随机的 I/II 期研究,样本量均较少。入选的受试者疾病均已处于晚期,抑或是前期多种常规治疗手段失败的 mRCC 患者,这些患者可能并不是 DC 免疫治疗的最佳适应症人群,而且多数研究并未明确所治疗患者的 RCC 亚型。从 DC 培养方法及接种方案来看,由于未采用标准化的 DC 疫苗制备方法和治疗方案,导致不同试验结果之间无法进行直接比较,无法对 DC 免疫治疗临床方案进行进一步改进。从免疫反应和临床反应终点来看,所采用的监测或评估方法尚有不完善之处,如免疫监测所用的迟发型超敏反应(delayed-type hypersensitivity, DTH)、酶联免疫斑点法(enzyme-linked immunosorbent spot, ELISPOT)及 MHC-肽复合物四聚体法,不同实验室检测结果差异较大;临床反应评估所用标准为适合化疗疗效评估的 WHO 或 RECIST 标准。另外,需要筛选能预测 mRCC 患者对 DC 免疫治疗受益的生物标志物,以便更精确地筛选出对 DC 免疫治疗有确定疗效的 mRCC 患者。

3 结 语

作为免疫反应的关键“决策细胞”,DC 是对免疫系统进行调控以增强肿瘤抗原特异性免疫应答的理想靶点之一^[10]。目前已有 31 项有关 DC 免疫治疗 mRCC 的临床研究报告,这些 I/II 期临床研究已经表明,DC 免疫治疗是安全、可行的,它能诱导抗原特异性免疫反应和在一小部分患者中诱导肿瘤消退。虽然全球已经有 2 种 DC 疫苗批准用于 mRCC 患者治疗:Hbricell(Genoa Biotecnologia, 巴西)和 CreaVaxRCC(CreaGene, 韩国)^[52],但是大多数 DC 免疫治疗方案仍处在临床试验阶段,临床试验中受试者选择、DC 疫苗的标准化、免疫学终点和临床终点确定等仍有待完善,需要寻找能预测 mRCC 患者对 DC 免疫治疗受益的生物标志物和对免疫反应监测方法进行标准化,并采用具有明确临床和免疫学终点的临床试验方案来评估 DC 免疫治疗疗效及其治疗方案。而且,应加强 DC 免疫治疗联合一线治

疗方案的临床研究, 这将有助于评估对 mRCC 患者更有效的治疗策略。

[参 考 文 献]

- [1] Tang XY, Liu T, Zang XF, et al. Adoptive cellular immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e62847.
- [2] Itsumi M, Tatsugami K. Immunotherapy for renal cell carcinoma [J]. *Clin Dev Immunol*, 2010, 2010: 284581.
- [3] Schwaab T, Schwarzer A, Wolf B, et al. Clinical and immunologic effects of intranodal autologous tumor lysate-dendritic cell vaccine with Aldesleukin (interleukin 2) and IFN- α 2a therapy in metastatic renal cell carcinoma patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(15): 4986-4992.
- [4] Lesterhuis WJ, Haanen JB, Punt CJ. Cancer immunotherapy--revisited [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(8): 591-600.
- [5] Higano CS, Small EJ, Schellhammer P, et al. Sipuleucel-T [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(7): 513-514.
- [6] Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(5): 411-422.
- [7] 唐晓义, 张斌, 陈虎. 美国 FDA 批准的首个自体细胞免疫药物 sipuleucel-T 的转化之旅 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2011, 18(6): 672-677.
- [8] Sondak VK, Smalley KS, Kudchadkar R, et al. Ipilimumab [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(6): 411-412.
- [9] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723.
- [10] 陈虎, 唐晓义, 张斌. 树突状细胞肿瘤疫苗: 全球临床试验巡礼 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2012, 1(1): 1-10.
- [11] Palucka K, Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 265-277.
- [12] Märtens A, Renoth S, Heinicke T, et al. Allogeneic dendritic cells fused with tumor cells: Preclinical results and outcome of a clinical phase I/II trial in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Hum Gene Ther*, 2003, 14(5): 483-494.
- [13] Dall'Oglio M, Srougi M, Barbuto JA. Complete response of metastatic renal cancer with dendritic cell vaccine [J]. *Int Braz J Urol*, 2003, 29(6): 517-519.
- [14] Barbuto JA, Ensina LF, Neves AR, et al. Dendritic cell-tumor cell hybrid vaccination for metastatic cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2004, 53(12): 1111-1118.
- [15] Dall'Oglio MF, Sousa-Canavez JM, Tanno FY, et al. Early experience with targeted therapy and dendritic cell vaccine in metastatic renal cell carcinoma after nephrectomy [J]. *Int Braz J Urol*, 2011, 37(2): 180-185.
- [16] Avigan D. Dendritic cell-tumor fusion vaccines for renal cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(18 Pt 2): 6347S-6352S.
- [17] Avigan DE, Vasir B, George DJ, et al. Phase I/II study of vaccination with electrofused allogeneic dendritic cells/autologous tumor-derived cells in patients with stage IV renal cell carcinoma [J]. *J Immunother*, 2007, 30(7): 749-761.
- [18] Wei YC, Sticca RP, Li J, et al. Combined treatment of dendritoma vaccine and low-dose interleukin-2 in stage IV renal cell carcinoma patients induced clinical response: A pilot study [J]. *Oncol Rep*, 2007, 18(3): 665-671.
- [19] Zhou J, Weng D, Zhou F, et al. Patient-derived renal cell carcinoma cells fused with allogeneic dendritic cells elicit anti-tumor activity: *In vitro* results and clinical responses [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(10): 1587-1597.
- [20] Azuma T, Horie S, Tomita K, et al. Dendritic cell immunotherapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: University of Tokyo experience [J]. *Int J Urol*, 2002, 9(6): 340-346.
- [21] Oosterwijk-Wakka JC, Tiemessen DM, Bleumer I, et al. Vaccination of patients with metastatic renal cell carcinoma with autologous dendritic cells pulsed with autologous tumor antigens in combination with interleukin-2: A phase I study [J]. *J Immunother*, 2002, 25(6): 500-508.
- [22] Gitlitz BJ, Beldegrun AS, Zisman A, et al. A pilot trial of tumor lysate-loaded dendritic cells for the treatment of metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Immunother*, 2003, 26(5): 412-419.
- [23] Mayordomo JI, Andres R, Isla MD, et al. Results of a pilot trial of immunotherapy with dendritic cells pulsed with autologous tumor lysates in patients with advanced cancer [J]. *Tumori*, 2007, 93(1): 26-30.
- [24] Thurnher M, Rieser C, Hörtl L, et al. Dendritic cell-based immunotherapy of renal cell carcinoma [J]. *Urol Int*, 1998, 61(2): 67-71.
- [25] Rieser C, Ramoner R, Hörtl L, et al. Mature dendritic cells induce T-helper type-1-dominant immune responses in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Urol Int*, 1999, 63(3): 151-159.
- [26] Hörtl L, Rieser C, Papesh C, et al. Cellular and humoral immune responses in patients with metastatic renal cell carcinoma after vaccination with antigen pulsed dendritic cells [J]. *J Urol*, 1999, 161(3): 777-782.
- [27] Hörtl L, Zelle-Rieser C, Gander H, et al. Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma with tumor lysate-pulsed autologous dendritic cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(11): 3369-3376.
- [28] Hörtl L, Ramoner R, Zelle-Rieser C, et al. Allogeneic dendritic cell vaccination against metastatic renal cell carcinoma with or without cyclophosphamide [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54(7): 663-670.
- [29] Tatsugami K, Eto M, Harano M, et al. Dendritic-cell therapy after non-myeloablative stem-cell transplantation for renal-cell carcinoma [J]. *Lancet Oncol*, 2004, 5(12): 750-752.

- [30] Tatsugami K, Eto M, Harano M, et al. Dendritic cell therapy in combination with interferon-alpha for the treatment of metastatic renal cell carcinoma [J]. *Int J Urol*, 2008, 15(8): 694-698.
- [31] Matsumoto A, Haraguchi K, Takahashi T, et al. Immunotherapy against metastatic renal cell carcinoma with mature dendritic cells [J]. *Int J Urol*, 2007, 14(4): 277-283.
- [32] Märten A, Flieger D, Renoth S, et al. Therapeutic vaccination against metastatic renal cell carcinoma by autologous dendritic cells: Preclinical results and outcome of a first clinical phase I/II trial [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2002, 51(11-12): 637-644.
- [33] Märten A, Sievers E, Albers P, et al. Telomerase-pulsed dendritic cells: Preclinical results and outcome of a clinical phase I/II trial in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Ger Med Sci*, 2006, 4: Doc02.
- [34] Wierecky J, Müller MR, Wirths S, et al. Immunologic and clinical responses after vaccinations with peptide-pulsed dendritic cells in metastatic renal cancer patients [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(11): 5910-5918.
- [35] Kim JH, Lee Y, Bae YS, et al. Phase I/II study of immunotherapy using autologous tumor lysate-pulsed dendritic cells in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Clin Immunol*, 2007, 125(3): 257-267.
- [36] Baek S, Kim CS, Kim SB, et al. Combination therapy of renal cell carcinoma or breast cancer patients with dendritic cell vaccine and IL-2: Results from a phase I/II trial [J]. *J Transl Med*, 2011, 9: 178.
- [37] Su Z, Dannull J, Heiser A, et al. Immunological and clinical responses in metastatic renal cancer patients vaccinated with tumor RNA-transfected dendritic cells [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(9): 2127-2133.
- [38] Berntsen A, Trepiakas R, Wenandy L, et al. Therapeutic dendritic cell vaccination of patients with metastatic renal cell carcinoma: A clinical phase I/II trial [J]. *J Immunother*, 2008, 31(8): 771-780.
- [39] Berntsen A, Brimnes MK, Straten P, et al. Increase of circulating CD4⁺ CD25^{high} Foxp3⁺ regulatory T cells in patients with metastatic renal cell carcinoma during treatment with dendritic cell vaccination and low-dose interleukin-2 [J]. *J Immunother*, 2010, 33(4): 425-434.
- [40] Soleimani A, Berntsen A, Svane IM, et al. Immune responses in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with dendritic cells pulsed with tumor lysate [J]. *Scand J Immunol*, 2009, 70(5): 481-489.
- [41] Bleumer I, Tiemessen DM, Oosterwijk-Wakka JC, et al. Preliminary analysis of patients with progressive renal cell carcinoma vaccinated with CA9-peptide-pulsed mature dendritic cells [J]. *J Immunother*, 2007, 30(1): 116-122.
- [42] Arroyo JC, Gabilondo F, Llorente L, et al. Immune response induced in vitro by CD16⁻ and CD16⁺ monocyte-derived dendritic cells in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with dendritic cell vaccines [J]. *J Clin Immunol*, 2004, 24(1): 86-96.
- [43] 王欢, 周芳坚, 王其京, 等. 负载自体肿瘤细胞裂解物的 DC 疫苗联合 CIK 治疗晚期肾癌的临床观察——附 10 例报告 [J]. *癌症*, 2006, 25(5): 625-630.
- [44] Gulley JL, Madan RA, Schlom J. Impact of tumour volume on the potential efficacy of therapeutic vaccines [J]. *Curr Oncol*, 2011, 18(3): e150-157.
- [45] Lesterhuis WJ, de Vries IJ, Schreibelt G, et al. Route of administration modulates the induction of dendritic cell vaccine-induced antigen-specific T cells in advanced melanoma patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(17): 5725-5735.
- [46] Leonhartsberger N, Ramoner R, Falkensammer C, et al. Quality of life during dendritic cell vaccination against metastatic renal cell carcinoma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(9): 1407-1413.
- [47] Draube A, Klein-González N, Mattheus S, et al. Dendritic cell based tumor vaccination in prostate and renal cell cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18801.
- [48] Ribas A, Chmielowski B, Glaspy JA. Do we need a different set of response assessment criteria for tumor immunotherapy? [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(23): 7116-7118.
- [49] Hoos A, Eggermont AM, Janetzki S, et al. Improved endpoints for cancer immunotherapy trials [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(18): 1388-1397.
- [50] Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(23): 7412-7420.
- [51] 任秀宝. 关于肿瘤免疫治疗疗效评价的思考 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2011, 18(1): 7-10.
- [52] Imhof M, Karas I, Gomez I, et al. Interaction of tumor cells with the immune system: Implications for dendritic cell therapy and cancer progression [J]. *Drug Discov Today*, 2013, 18(1/2): 35-42.
- [收稿日期] 2013-03-12 [修回日期] 2013-05-20
- [本文编辑] 黄静怡