

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.02.018

· 临床研究 ·

GM-CSF 基因修饰肿瘤细胞疫苗治疗前后黑素瘤患者 CD8⁺ T 细胞的变化及其对预后的影响

马晓菲^{1,2,3}, 钱雅琴^{1,2,3}, 赵华^{2,3}, 于津浦^{2,3}, 魏枫^{2,3}, 安阳^{2,3}, 于文文^{2,3}, 李慧^{2,3}, 任秀宝^{1,2,3} (1. 天津医科大学肿瘤医院生物治疗科, 天津 300060; 2. 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060; 3. 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室, 天津 300060)

[摘要] **目的:** 探讨粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)基因修饰的肿瘤细胞疫苗(GM-CSF modified tumor cell vaccine, GVAX)治疗前后黑素瘤患者外周血免疫指标的变化及其对预后的影响。**方法:** 收集2007年10月至2012年12月期间于天津医科大学肿瘤医院接受GVAX治疗的56例黑素瘤患者,采用流式细胞技术检测患者治疗前后外周血CD3⁺T细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、调节性T细胞(Treg)、自然杀伤细胞(NK)及树突状细胞(DC1和DC2)的比例,分析治疗前后外周血各免疫细胞比例的变化,并探讨其与患者预后的关系。**结果:** GVAX治疗后患者外周血CD8⁺T细胞比例较前升高[(37.56±12.76)% vs (34.71±12.30)%, $P=0.006$], CD4⁺T细胞比例降低[(53.44±13.36)% vs (56.27±13.15)%, $P=0.017$], CD4⁺/CD8⁺比值降低[1.61(1.37) vs 1.75(0.71), $P=0.009$]。治疗后CD3⁺T、NK、Treg、DC1、DC2与治疗前的差异无统计学意义($P>0.05$)。晚期患者GVAX治疗前外周血CD8⁺T细胞比例大于均值组与小于均值组相比,中位生存时间显著延长(29.16 vs 13.34个月, $P=0.012$)。**结论:** GVAX治疗黑素瘤可增强CD8⁺T细胞为主的抗肿瘤免疫应答,晚期患者外周血CD8⁺T细胞比例可作为预测GVAX疗效的指标,为判断预后起到一定的提示作用。

[关键词] 黑素瘤; 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; GM-CSF 基因修饰的肿瘤细胞疫苗; CD8⁺T细胞; 预后

[中图分类号] R739.5; R730.51; R730.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)02-0240-06

Changes in and prognostic value of peripheral blood CD8⁺ T cells in melanoma patients before and after GVAX treatment

Ma Xiaofei^{1,2,3}, Qian Yaqin^{1,2,3}, Zhao Hua^{2,3}, Yu Jinpu^{2,3}, Wei Feng^{2,3}, An Yang^{2,3}, Yu Wenwen^{2,3}, Li Hui^{2,3}, Ren Xiubao^{1,2,3} (1. Department of Biotherapy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China; 2. National Clinical Research Center of Cancer, Tianjin 300060, China; 3. Key Laboratory of Cancer Immunology and Biotherapy of Tianjin, Tianjin 300600, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate changes in and prognostic value of CD8⁺ T cells in the peripheral blood of melanoma patients treated with GM-CSF modified tumor cell vaccine (GVAX). **Methods:** Fifty-six patients with melanoma who underwent GVAX treatment in the Cancer Institute of Tianjing Medical University between October, 2007 and December, 2012 were enrolled in the study. Proportions of CD3⁺ lymphocytes, CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells, regulatory T lymphocytes (Treg), natural killer cells (NK) and dendritic cell (DC1, DC2) before and after GVAX vaccination treatment were determined by flow cytometry. The relationship between the proportion of CD8⁺ T cells and other immune cells with patient survival at different post-treatment time points was analyzed. **Results:** The proportion of CD8⁺ T cells in peripheral blood was significantly higher ($P=0.006$) after GVAX treatment (37.56±12.76%) than that before the treatment (34.71±12.30%). GVAX treatment resulted in significant decreases in the proportion of CD4⁺ T cells ($P=0.017$)

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973计划)资助项目(No. 2012CB9333004); 天津市科学技术委员会应用基础研究面上项目资助(12JCYBJC16100)。Project supported by the National Basic Research Program of China(973 Program)(No. 2012CB9333004), and the General Program of Basic Research for Application from Committee of Science and Technology of Tianjin City(No. 12JCYBJC16100)

[作者简介] 马晓菲(1992-),女,河北省衡水市人,硕士生,主要从事肿瘤生物治疗的临床与基础研究, E-mail: mxfsophy@126.com

[通信作者] 任秀宝(Ren Xiubao, corresponding author), E-mail: rwziyi@yahoo.com

and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ ($P=0.009$) but showed no significant effect on the proportions of NK cells, Treg cells, DC1 and DC2 cells ($P>0.05$). Advanced melanoma patients with a proportion of CD8⁺T cells above the mean value before vaccination had better overall survival (29.16 months) compared with those with a lower proportion of CD8⁺T cells (13.34 months) ($P=0.012$). **Conclusion:** GVAX can enhance the ability of CD8⁺T cells to induce antitumor immunity. A high proportion of CD8⁺T cells before GVAX vaccination is a predictor of better prognosis for patients with advanced melanoma.

[**Keywords**] melanoma; GM-CSF; GM-CSF modified tumor cell vaccine (GVAX); CD8⁺T cell; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2015, 22(2): 240-245]

黑素瘤是当今最具挑战性的恶性肿瘤之一,已成为全球范围内发病率增长最迅速的恶性肿瘤,年增长率3%~5%^[1]。据中国肿瘤防治办公室披露数据显示,我国黑素瘤发病率位列东亚国家的第5位,2007年国内黑素瘤总发病率为0.47/10万,病死率为0.26/10万。黑素瘤的预后取决于初诊时的分期,90%的早期患者可获得长期生存,存在区域淋巴结转移的患者5年生存率为10%~60%,但远处转移患者的5年总生存率不超过10%。粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子基因修饰的肿瘤细胞疫苗(vaccine made of a tumor cell type transfected with GM-CSF, GVAX)是用GM-CSF基因修饰的肿瘤细胞经辐射灭活后制备的全肿瘤细胞疫苗。应用GVAX治疗卵巢癌、前列腺癌、结直肠癌等多种实体瘤的临床研究被广泛报道^[2-4]。GVAX无论单用还是与靶向药物联合应用均表现出了良好的临床效应,有利于维持病情稳定,并不同程度地改善患者预后^[5]。近年来,GVAX用于黑素瘤患者的细胞免疫治疗较为热门,多项体内外研究已证实GVAX可以增强T细胞的抗肿瘤免疫反应,且该治疗安全可靠^[6-7]。本研究通过分析GVAX治疗前后黑素瘤患者外周血CD8⁺T细胞比例的变化及其与预后的关系,以探讨GVAX治疗引起的免疫反应及其临床意义。

1 材料与方 法

1.1 临床资料

收集2007年10月至2012年12月间于天津医科大学附属肿瘤医院生物治疗科接受GVAX治疗的56例黑素瘤患者,其中男性33例、女性23例,年龄25~91岁,中位年龄42岁。皮肤黑素瘤33例,黏膜黑素瘤22例,原发部位不明的1例;根据第7版美国癌症联合委员会(AJCC)黑素瘤分期标准,早期(包括AJCC分期I~II期)12例,III期30例,IV期14例。入选标准:(1)经术后病理或组织活检病理确诊的AJCC分期为

I~IV期黑素瘤患者,经常规治疗稳定或常规治疗无效进展;(2)PS评分均为0~2分,无严重的心血管、肝、肾等重要器官功能损害;(3)GVAX治疗前1个月内未接受过任何治疗;(4)患者自愿参加该临床研究,接受GVAX治疗至少1周期。排除标准:(1)交界性黑素痣、色素型基底细胞癌等;(2)PS评分>2分;(3)第1周期GVAX治疗过程中,发生注射不耐受或未准时注射者;(4)患者存在心血管、肝、肾等重要器官功能损害者或严重恶病质等。本试验经天津医科大学肿瘤医院以及研究中心伦理委员会批准,GVAX治疗前均经患者或授权家属同意并签署GVAX治疗知情同意书。最终接受GVAX治疗1个周期者38例(其中早期10例,III期18例,IV期10例),多于1个周期(2~6周期)者18例(其中早期2例,III期12例,IV期4例)。

1.2 主要试剂与仪器

黑素瘤细胞系MEL-526为TaKaRa公司生物技术研究实验室Takesako博士惠赠。GM-CSF分泌细胞由北京博沃德生物技术有限公司提供,1×10⁶个细胞24h GM-CSF的分泌量大于1 μg,流式细胞术检测所用抗体:CD3/CD4、CD3/CD8、CD3/CD16⁺56/CD45、Lin1 FITC/HLA-DR PerCP/CD11c PE和Lin1 FITC/HLA-DR PerCP/CD123 PE抗体均购自BD公司,CD4⁻Per⁻CP/CD25⁻PE/CD127⁻APC购自Biolegend公司。流式细胞仪购自BD公司。

1.3 GVAX制备和治疗方案

GVAX由“异体肿瘤细胞”和“GM-CSF分泌细胞”组成,GVAX制备方法参考文献[8]。异体肿瘤细胞为黑素瘤细胞系MEL-526。每次注射前分别复苏异体肿瘤细胞(细胞数量>6×10⁷个,经灭活剂处理后,肿瘤细胞停止分裂增殖)和GM-CSF分泌细胞1×10⁶个,混合后经质控检测无细菌、真菌及病毒感染,进行皮下注射。56例患者每次GVAX治疗皮下注射1ml疫苗液,每周1次,6次为1个周期。注射部位为上臂内侧中上1/3处,或大腿内侧中上

1/3 处, 两处交替注射。

1.4 流式细胞术检测 GVAX 治疗对患者外周血免疫细胞比例的影响

因多数患者仅接受 1 周期 GVAX 治疗, 故所有患者于第 1 周期治疗前后各采血 1 次行免疫细胞检测。首次注射前空腹抽取外周静脉血 3 ml(EDTA 抗凝), 于流式细胞仪中检测表型, 检测指标为 CD3⁺T 细胞比例、CD4⁺T 细胞比例、CD8⁺T 细胞比例、CD3⁺CD16⁺56⁺CD45⁺(NK 细胞)比例、CD4⁺CD25⁺CD127^T(Treg 细胞)细胞比例、Lin⁻HLA⁻DR⁺CD11c⁺细胞(DC1)比例、Lin⁻HLA⁻DR⁺CD123c⁺细胞(DC2)比例。第 1 周期第 6 次注射前再次空腹抽取外周血 3 ml, 记录为 GVAX 治疗后检测结果, 检测指标同前。患者接受 GVAX 治疗后观察或支持治疗, 疾病进展后给予化疗或其他后续治疗。

1.5 疗效评价与随访

在 GVAX 治疗前确定基线水平, 每 2 个月随访 1 次(随访内容包括查体、B 超或 CT 等), 根据实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)进行临床疗效评价。随访至患者死亡、失访为止, 随访截止日期为 2014 年 10 月 1 日。

1.6 统计学处理

采用 IBM SPSS 20.0 软件分析, 正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布计量资料采用 M (QR) 表示。治疗前后外周血免疫细胞的比例变化采用配对样本 *t* 检验, 治疗前后免疫细胞比例变化与临床特征的相关性采用两相关样本的 *t* 检验及相关性分析, 利用 Kaplan-Meier 法评估治疗前后有统计学意义的免疫细胞比例变化对生存预后的影响, 并使用对数秩检验对统计的显著性进行评估。以 *P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 GVAX 治疗后各细胞亚群比例变化

流式细胞术检测结果(图 1)显示, 56 例黑色素瘤患者接受 GVAX 治疗后, CD3⁺淋巴细胞比例较治疗前无明显变化[(25.34 ± 9.09)% vs (24.29 ± 8.12)% , *P* = 0.338], 而 CD8⁺T 细胞比例较前升高 [(37.56 ± 12.76)% vs (34.71 ± 12.30)% , *P* = 0.006], 差异具有统计学意义。尤其在皮肤黑色素瘤患者中, 治疗后 CD8⁺T 细胞升高更加明显 [(40.35 ± 13.30)% vs (36.73 ± 13.26)% , *P* = 0.025]。但治疗后 CD4⁺T 细胞比例较前降低 [(53.44 ± 13.36)% vs (56.27 ± 13.15)% , *P* =

0.017], 且 CD4⁺/CD8⁺ 比值较前显著降低 [1.61 (1.37) vs 1.75 (0.71) , *P* = 0.009]。治疗后 Treg 细胞比例呈降低趋势 [(5.52 ± 2.51)% vs (5.63 ± 2.61)% , *P* = 0.693], NK 细胞比例较前稍升高 [(16.93 ± 11.79)% vs (15.49 ± 9.30)% , *P* = 0.263], 但差异均无统计学意义。治疗后 DC1、DC2 比例较前无明显变化(DC1 为 *P* = 0.05; DC2 为 *P* > 0.05)。

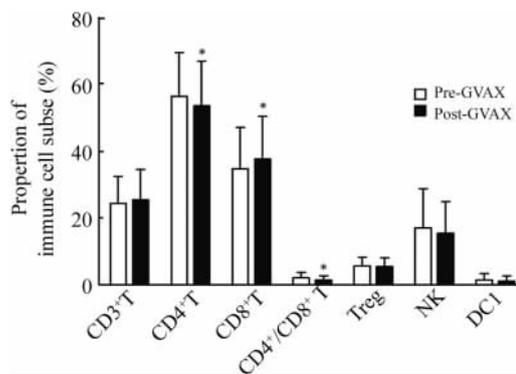


图 1 GVAX 疫苗治疗前后黑色素瘤患者外周血免疫细胞比例的变化

Fig. 1 Alteration of lymphocyte subsets proportions in peripheral blood of melanoma patients pre-GVAX and post-GVAX therapy

* *P* < 0.05 vs pre-GVAX treatment

2.2 GVAX 治疗后患者预后及生存分析

2.2.1 总体生存率及生存期分析 56 例接受 GVAX 治疗的黑色素瘤患者总随访时间 26.13 ~ 83.00 个月, 总生存时间为 2.83 ~ 80.00 个月, 早期(I + II 期)患者中位 OS 显著高于晚期(III + IV 期)患者 (68.81 vs 21.45 个月, *P* = 0.001)。早期和 III 期患者 1、2、3 年生存率分别为 100.0%、100.0%、60.0% 和 57.7%、42.3%、26.9% , IV 期患者 1、2、3 年生存率为 30.8%、15.4% 和 7.7% 。分别按患者年龄、性别、原发部位及治疗周期数分组分析后, 患者中位 OS 无显著差别, 仅晚期患者的中位 OS 高于早期患者, 差异具有统计学意义(*P* = 0.01, 表 1)。

2.2.2 GVAX 治疗前后外周血 CD8⁺T 细胞比例及其变化与患者临床特征的关系 GVAX 疫苗治疗后 CD8⁺T 细胞比例与 GVAX 治疗次数密切相关(表 2)。与仅接受 1 周期治疗的患者相比, GVAX 治疗超过 1 周期的患者治疗后 CD8⁺T 细胞比例升高 [(35.27 ± 11.39)% vs (42.43 ± 14.39)% , *P* = 0.048], 差异具有统计学意义。但患者原发部位、疾病分期、年龄、性别因素与 GVAX 治疗前后 CD8⁺

T 细胞比例及变化均无明显相关性 ($P > 0.05$)。

2.2.3 GVAX 治疗后外周血 CD8⁺T 细胞比例及变化与预后的关系 GVAX 治疗前,患者 CD8⁺T 细胞比例均数为 34.71%,按 CD8⁺T 细胞的比例 $< 34.71%$ 和 $\geq 34.71%$ 将患者分成两组,中位 OS 分别为 29.93 个月和 33.54 个月 ($P = 0.228$)。但对于晚期患者(III + IV 期, $n = 45$),治疗前 CD8⁺T 细胞 $\geq 34.71%$ 组较治疗前 CD8⁺T 细胞 $< 34.71%$ 组中位 OS 明显延长了 15.82 个月 (29.16 vs 13.34 个月, $P = 0.012$,图 2)。

治疗后患者 CD8⁺T 细胞比例均数为 37.56%,同样,将患者按 $< 37.56%$ 和 $\geq 37.56%$ 分成两组,两组患者中位 OS 无统计学差异 (30.52 个月 vs 34.40 个月, $P = 0.313$)。根据 GVAX 治疗前后 CD8⁺T 细胞比例分为治疗后 CD8⁺T 细胞比例升高组 ($n = 42$)与下降组 ($n = 14$),两组中位 OS 无明显差异 (30.41 vs 33.71 个月, $P = 0.920$)。晚期患者 ($n = 45$) CD8⁺T 细胞比例及其变化与预后的关系如表 3 所示。

表 1 黑素瘤患者的临床特征与中位 OS 的关系
Tab.1 Correlations between clinical characteristics and median OS of the melanoma patients

Characteristics	n	mOS	P
Age(t/a)			
≤59	32	34.41 ± 6.54	0.921
>59	24	28.49 ± 4.81	
Sex			
Male	33	23.79 ± 4.33	0.158
Femal	23	41.32 ± 7.21	
Primary site			
Cutaneous	33	27.44 ± 4.25	0.241
Mucosa	22	39.29 ± 7.97	
Clinical stage			
I + II	11	68.81 ± 8.98	0.001
III + IV	45	21.45 ± 3.17	
GVAX course			
1	38	32.83 ± 6.49	0.595
>1	18	30.78 ± 3.68	

表 2 黑素瘤患者 GVAX 治疗前后外周血 CD8⁺T 细胞比例变化与临床病理特征的关系(%)
Tab. 2 Correlation between alteration of CD8⁺T cells proportion in peripheral blood of melanoma patients pre- and post-GVAX therapy and clinical characteristics (%)

Characteristics	n	Pre- GVAX		Post- GVAX		Alteration P
		CD8 ⁺ T	P	CD8 ⁺ T	P	
Age(t/a)						
≤59	32	33.58 ± 10.82	0.431	35.25 ± 10.94	0.119	0.216
>59	24	36.22 ± 14.14		40.63 ± 14.50		
Sex						
Male	33	36.61 ± 13.40	0.329	39.81 ± 13.13	0.114	0.641
Femal	23	31.99 ± 10.21		34.32 ± 11.72		
Primary site						
Cutaneous	33	36.73 ± 13.26	0.166	40.35 ± 13.30	0.067	0.608
Mucosa	22	31.99 ± 10.59		33.94 ± 11.09		
Clinical stage						
I + II	11	28.69 ± 9.15	0.070	32.00 ± 9.13	0.108	0.847
III + IV	45	36.18 ± 12.61		38.91 ± 13.22		
GVAX course						
1	38	32.93 ± 11.33	0.118	35.27 ± 11.39*	0.048	0.326
>1	18	38.46 ± 13.73		42.43 ± 14.39		

* $P < 0.05$ vs Pre-GVAX treatment

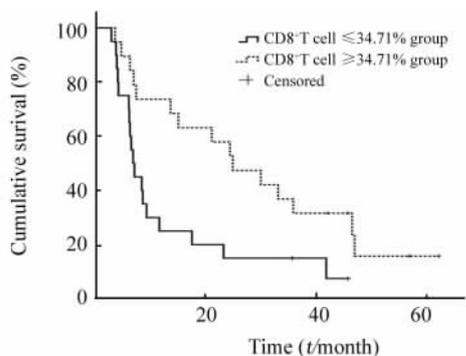


图2 GVAX 治疗前晚期(III + IV 期) 黑色素瘤患者外周血 CD8⁺T 细胞比例 <34.71% 组和 ≥34.71% 组的中位 OS

Fig.2 Median OS of groups with CD8⁺T cells proportions less than 34.71% and more than 34.71% in peripheral blood of advanced melanoma patients(Stage III and IV) before GVAX therapy

表3 III + IV 期黑色素瘤患者 CD8⁺T 细胞比例及其变化与中位 OS 的关系

Tab.3 Median OS of CD8⁺T cells proportion and the alteration in peripheral blood of advanced melanoma patients (Stage III and IV) pre- and post-GVAX therapy

CD8 ⁺ T	n	mOS	P
Pre- GVAX			
<34.71%	22	13.34 ± 3.06	0.012
≥34.71%	23	29.16 ± 4.64	
Post- GVAX			
<34.71%	24	17.66 ± 4.03	0.234
≥34.71%	21	25.49 ± 4.54	
Alteration			
Higher	34	21.88 ± 3.60	0.725
Lower	11	18.32 ± 5.54	

3 讨论

研究^[9]表明,肿瘤患者多存在 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞数量和功能的失衡,表现出 CD4⁺T 细胞亚群减少及 CD4⁺/CD8⁺比值的下降。GVAX 中的 GM-CSF 可以刺激 DC 及巨噬细胞等抗原提呈细胞的活化、成熟,将全肿瘤抗原提呈给 T 细胞,启动 CD8⁺T 细胞免疫应答^[10]。本研究显示,黑色素瘤患者应用 GVAX 治疗后,外周血 CD8⁺T 细胞比例升高($P <$

0.05),表明 GVAX 在一定程度上激活了 T 细胞免疫系统,增强了 CD8⁺T 细胞免疫应答。该结果与本课题组前期进行的膀胱癌小鼠模型接种 GVAX 后外周血 CD8⁺T 细胞比例增加的研究^[11],以及晚期卵巢癌($n = 10$)、胃和结直肠癌($n = 14$)、肾癌($n = 15$)及黑色素瘤($n = 11$)患者 GVAX 治疗后外周血 CD8⁺T 细胞比例明显增加($P < 0.05$)的 I 期临床研究^[12]结果均一致。但本研究也发现, GVAX 治疗后外周血 CD3⁺总 T 细胞较前无明显变化,但 CD4⁺T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺比值下降,这与 Zhang 等^[13]进行的 GVAX 用于黑色素瘤小鼠模型接种 GVAX 后外周血 CD4⁺T、CD8⁺T 细胞均升高的结果存在一定差异,推测可能是实验模型不同造成的差异。既往研究^[14-16]报道在卵巢癌、肝癌、肾癌、胃肠肿瘤等多种肿瘤患者的外周血中 Treg 细胞比例较正常人升高,本研究发现 GVAX 治疗后患者外周血 Treg 比例呈下降趋势,与文献^[12,17]报道一致,说明 GVAX 有打破肿瘤免疫耐受的倾向。但未观察到治疗后 Treg 细胞减少有统计学意义,考虑与入组患者多处于疾病晚期,机体免疫微环境严重失衡,而 1 个周期 GVAX 治疗时间有限,难以在短期内逆转免疫失衡有关。

本研究发现 GVAX 治疗后,外周血 NK 细胞比例稍升高,但无统计学意义。究其原因,GM-CSF 修饰的肿瘤细胞疫苗是全肿瘤细胞作为特异性肿瘤抗原,主要激活 CD8⁺T 细胞为主的特异性细胞毒性免疫应答,而固有免疫系统的 NK 细胞并非其特异性致敏细胞。本研究也证实 GVAX 发挥抗肿瘤作用的主要致敏细胞是 CD8⁺T 细胞,对 NK 细胞的作用有限。

根据 DC 细胞表面标记,DC 被分为髓系 DC (myeloid DC; 即 mDC; 即 DC1) 和浆细胞样 DC (plasmacytoid DC, pDC, DC2)^[18]。前者主要起抗原提呈作用,并分泌 IL -12 等细胞因子,促进 Th0 向 Th1 细胞转化,具有抗肿瘤效应;后者具有负向免疫调节功能,主要激发 Th2 反应,参与免疫耐受^[19]。本研究发现,治疗后患者外周血 DC1、DC2 比例无显著变化,这与前期进行的 GVAX 治疗非小细胞肺癌患者的研究^[20]结果相一致。关于 GVAX 治疗恶性肿瘤患者外周血 DC 变化的文献报道罕见,推测 DC 比例变化不显著的原因可能与试验样本量较少有关,需进一步扩大样本量验证该结论。

晚期黑色素瘤疗效低,进展较快,预后差。本研究发现, GVAX 治疗晚期黑色素瘤患者,治疗前 CD8⁺T 细胞比例 ≥ 均值的患者,其中位 OS 明显延长了

15.82 个月 ($P < 0.05$)。说明 GVAX 对于病期较晚,机体免疫功能抑制状态较轻的黑素瘤患者相对更有效,对于这类患者,CD8⁺T 细胞可作为一个较可靠的预后预测指标。近几年全球开展了多项临床试验用于研究不同类型的疫苗治疗黑素瘤患者,但结果均不甚满意。其中较为经典的临床试验是葛兰史克(GSK)进行的 MAGE-A3 疫苗(一种蛋白多肽疫苗)的随机、单盲、安慰剂对照 III 期临床研究(DERMA 研究)^[21],初步结果显示 MAGE-A3 疫苗未能延长 MAGE-A3 突变阳性黑素瘤患者的无病生存期(DFS),未能达到首个主要研究终点。该结果表明探寻与预后相关的免疫预测指标至关重要,而外周血 CD8⁺T 细胞比例可在一定程度上监测预后,为 GVAX 治疗的疗效观察提供指示作用。

总之,本研究表明 GVAX 主要通过激活 CD8⁺T 细胞免疫应答发挥抗肿瘤效应,尤其是晚期患者治疗前 CD8⁺T 细胞的水平与预后密切相关。肿瘤疫苗的研究是潜力与挑战并存的一项工程,GVAX 对 NK 固有免疫细胞的作用有限,仍需要继续开展大样本随机对照研究进一步验证。

[参 考 文 献]

- [1] Azoury SC, Lange JR. Epidemiology, risk factors, prevention, and early detection of melanoma [J]. Surg Clin North Am, 2014, 94(5): 945-962.
- [2] Olivares J, Kumar P, Yu Y, et al. Phase I trial of TGF-beta 2 antisense GM-CSF gene-modified autologous tumor cell (TAG) vaccine [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(1): 183-192.
- [3] Ward JE, McNeel DG. GVAX: An allogeneic, whole-cell, GM-CSF-secreting cellular immunotherapy for the treatment of prostate cancer [J]. Expert Opin Biol Ther, 2007, 7(12): 1893-1902.
- [4] van den Eertwegh AJ, Versluis J, van den Berg HP, et al. Combined immunotherapy with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-transduced allogeneic prostate cancer cells and ipilimumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A phase I dose-escalation trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(5): 509-517.
- [5] Soares KC, Rucki AA, Wu AA, et al. PD-1/PD-L1 blockade together with vaccine therapy facilitates effector T-cell infiltration into pancreatic tumors [J]. J Immunother, 2015, 38(1): 1-11.
- [6] Luiten RM, Kueter EW, Mooi W, et al. Immunogenicity, including vitiligo, and feasibility of vaccination with autologous GM-CSF-transduced tumor cells in metastatic melanoma patients [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(35): 8978-8991.
- [7] Soiffer R, Hodi FS, Haluska F, et al. Vaccination with irradiated, autologous melanoma cells engineered to secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by denoviral-mediated gene transfer augments antitumor immunity in patients with metastatic melanoma [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(17): 3343-3350.
- [8] 康红刚. 粒巨细胞集落刺激因子联合异体肿瘤细胞疫苗治疗晚期实体瘤的疗效观察 [D]. 天津, 天津医科大学, 2009.
- [9] Saito T, Shimoda K, Kinoshita T, et al. Prediction of operative mortality based on impairment of host defense systems in patients with esophageal cancer [J]. J Surg Oncol, 1993, 52(1): 1-8.
- [10] Narusawa M, Inoue H, Sakamoto C, et al. TLR7 ligand augments GM-CSF-initiated antitumor immunity through activation of plasmacytoid dendritic cells [J]. Cancer Immunol Res, 2014, 2(6): 568-580.
- [11] 张维红, 姜宏景, 马明全, 等. GM-CSF 基因修饰同种异体肺癌 GVAX 疫苗诱导 CD8⁺T 细胞的免疫反应 [J]. 免疫学杂志, 2008, 24(5): 545-548.
- [12] 康红刚, 王运良, 于津浦, 等. GM-CS 修饰的异体肿瘤细胞疫苗治疗晚期肿瘤的 I 期临床试验 [J]. 中国医药生物技术, 2008, 3(6): 420-424.
- [13] Zhang X, Shi X, Li J, et al. A novel therapeutic vaccine of mouse GM-CSF surface modified MB49 cells against metastatic bladder cancer [J]. J Urol, 2012, 187(3): 1071-1079.
- [14] Sato E, Olson SH, Ahn J, et al. Intraepithelial CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8⁺/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(51): 18538-18543.
- [15] Siddiqui SA, Frigola X, Bonne-Annee S, et al. Tumor-infiltrating Foxp3-CD4⁺CD25⁺T cells predict poor survival in renal cell carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(7): 2075-2081.
- [16] Tokuno K, Hazama S, Yoshino S, et al. Increased prevalence of regulatory T-cells in the peripheral blood of patients with gastrointestinal cancer [J]. Anticancer Res, 2009, 29(5): 1527-1532.
- [17] Liang SC, Moskalenko M, van Roey M, et al. Depletion of regulatory T cells by targeting folate receptor 4 enhances the potency of a GM-CSF-secreting tumor cell immunotherapy [J]. Clin Immunol, 2013, 148(2): 287-298.
- [18] Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution [J]. J Immunol, 2007, 178(1): 5-25.
- [19] Hayashi Y, Ishii Y, Hata-Suzuki M, et al. Comparative analysis of circulating dendritic cell subsets in patients with atopic diseases and sarcoidosis [J]. Respir Res, 2013, 14(1): 29-36.
- [20] 曹杉, 任宝柱, 张新伟, 等. 74 例肺癌患者 GVAX 治疗前后外周血树突状细胞变化及其临床意义 [J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(9): 524-518.
- [21] GlaxoSmithKline. The investigational MAGE-A3 antigen-specific cancer immunotherapeutic does not meet first co-primary endpoint in Phase III melanoma clinical trial [EB/OL]. London UK : LSE, 2013 [2014-10-20]. <http://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/2013/the-investigational-mage-a3-antigen-specific-cancer-immunotherapeutic-does-not-meet-first-co-primary-endpoint-in-phase-iii-melanoma-clinical-trial/>.

[收稿日期] 2014 - 11 - 25

[修回日期] 2015 - 01 - 28

[本文编辑] 黄静怡