

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.02.020

## DC-CIK 细胞免疫治疗肺癌脑转移病例报告一例

### One case of DC-CIK cells based immunotherapy for cerebral metastasis from lung cancer

蒋琦, 钱其军 (第二军医大学东方肝胆外科医院 肿瘤生物治疗科 & 第二军医大学 东方肝胆外科医院 基因-病毒治疗实验室, 上海 200438)

#### 1 病例资料

患者王某, 女, 67 岁, 无吸烟史, 2008 年 10 月因发现左颈部肿块就诊于当地医院, 同时伴咳少量白色泡沫痰、无痰中带血, 全身无发热、胸闷、胸痛等不适症状。行胸部 CT 检查提示左下肺背段占位, 伴纵膈、左肺门及左锁骨上窝多发淋巴结肿大。左锁骨上淋巴结穿刺活检病理诊断为转移性低分化腺癌, 免疫组化结果考虑来源于肺。EGFR( epidermal growth factor receptor, 表皮生长因子受体) 和 EML4-ALK( chinoderm microtubule-associated protein-like 4/ anaplastic lymphoma kinase, 棘皮动物微管相关类蛋白 4 与间变性淋巴瘤激酶融合基因) 均未检测。诊断为左肺腺癌( cT2N3M0, III B 期)。于 2008-10-16、2008-11-07 在该院行“吉西他滨 + 顺铂”方案化疗 2 周期, 疗效评价为疾病进展( progressive disease, PD)。遂于 2008-12-08、2008-12-09 在该院改行“培美曲塞 + 顺铂”方案化疗 2 周期, 疗效评价为疾病稳定( stable disease, SD)。但患者化疗后乏力、全身酸软、恶心呕吐明显, 一般情况较差, 不能再次承受高强度化疗, 患者试用吉非替尼靶向治疗, 随访至 2010-05-30 复查胸部 CT, 显示左肺下叶斑块影较前片明显增大, 疗效评价为 PD, 改服厄洛替尼。随访至 2012-09-06 复查胸部 CT, 显示左肺下叶斑块影较前片增大, 于 2012-09-28、2012-10-26 在该院行“多西他赛 + 顺铂”方案化疗 2 周期。2012-11-30 复查胸部 CT, 显示左肺下叶斑块影稍缩小( 图 1A); 由于化疗期间患者出现头痛症状, 同时查头颅 CT, 显示右侧额叶、右侧顶枕叶多发占位( 图 1B)。于 2012-12-10 至 2012-12-21 在该院行全脑放射治疗( 3 000 cGy/10 Fx)。于 2013-01-17 针对肺部病灶行放射治疗。患者化放疗后出现 III 度骨髓抑制, 体力状态( performance status, PS) 2 分, 自述不能耐受。遂入住我院开始接受自体树突状细胞联合细胞因子诱导的杀伤( dendritic cells-cytokine-induced killer, DC-

CIK) 细胞免疫治疗, 大致分为 3 个阶段, 即脑转移瘤放疗后、化疗期间及维持治疗期间的 DC-CIK 细胞治疗。

放疗后进行 DC-CIK 细胞治疗。于 2013-01-25、2013-03-04、2013-04-09、2013-05-20、2013-06-24、2013-08-06 在我院予以 6 个周期 DC-CIK 细胞治疗。第 1 周期( 共 3 次回输) 后 1 周, 患者乏力症状明显缓解, 血象恢复正常。5 个周期后, 2013-07-08 复查胸部 CT 显示, 左肺斑块影及软组织肿块增大, 右侧额叶、顶枕叶多发占位缩小( 图 1C, 图 1D)。

化疗期间进行 DC-CIK 细胞治疗。6 个周期 DC-CIK 细胞治疗后, 按 RECIST 标准患者疗效评价为 PD, 由于细胞免疫治疗, 患者 PS 评分一直处于 PS1 状态, 血象及肝肾功能正常, 考虑其“培美曲塞 + 顺铂”方案化疗有效, 于 2013-09-04、2013-09-26 在外院行“培美曲塞 + 顺铂”方案 2 周期后, 序贯于 2013-10-23、2013-12-18 在我院进行 DC-CIK 细胞治疗 2 周期, 患者耐受良好, 化疗不良反应极轻。2013-11-25 复查胸部 CT, 显示左肺斑块影及软组织肿块较 2013-07-08 片缩小; 头颅 MR 未见明显占位性病变( 图 1E, 图 1F)。其后患者进行中药治疗, 2014 年 3 月影像学复查( 未获得影像资料), 疗效评价为 SD。

维持治疗期间进行 DC-CIK 细胞治疗。2014-07-02 影像学复查提示肺部病灶持续稳定和脑转移灶消失( 图 1G, 图 1H)。为巩固疗效, 于 2014-07-29、2014-09-02、2014-10-09 我院继续行 DC-CIK 细胞治疗 3 个周期。本例患者 DC-CIK 细胞治疗期间

[ 基金项目 ] 国家科技重大专项资助项目( No. 2013ZX10002-010-007)。Project supported by the Major National Science and Technology Project of China ( No. 2013ZX10002-010-007)

[ 作者简介 ] 蒋琦( 1988 - ), 男, 浙江省绍兴市人, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫治疗的临床与基础研究, E-mail: stjiaqichina@163.com

[ 通信作者 ] 钱其军( Qian Qijun, corresponding author), E-mail: qianqj@sino-gene.cn

淋巴细胞亚群变化趋势(图2)显示,随着免疫治疗周期的持续进行,CD8<sup>+</sup>T细胞、CIK(CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>)细胞水平升高,调节性T细胞(Treg)水平降低,说明

患者抗肿瘤免疫能力逐步增强且免疫抑制不断减弱。患者目前处于随访中,精神状态良好,健康状况一直处于PS1状态,生活质量较高。

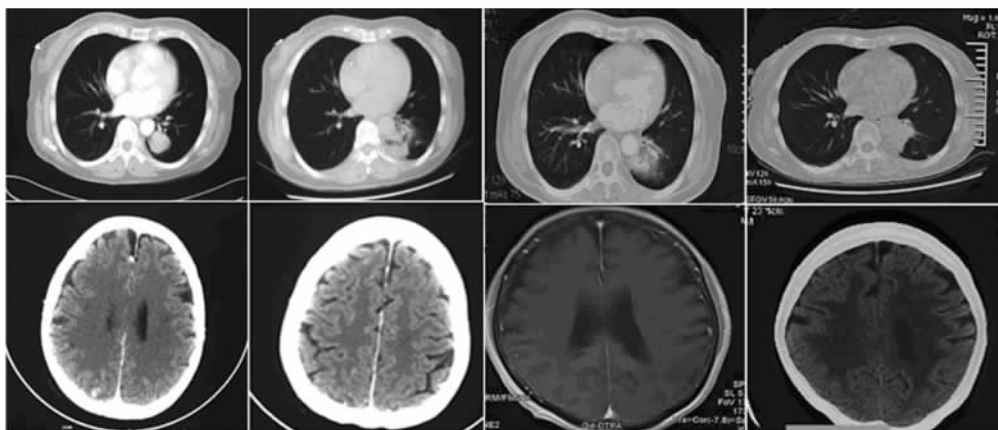


图1 患者的胸部和头颅影像学表现

A、B:左下肺斑块影(直径约30 mm×33 mm)和右侧额叶、右侧顶枕叶各一强化结节灶(直径分别约7 mm和8 mm)(2012-11-30);C、D:左肺原发病灶与周围软组织分界不清,增大(直径约52 mm×45 mm),但脑部转移病灶缩小(直径均小于5 mm)(2013-07-08);E、F:左下肺斑块影及软组织块影均缩小(直径约44 mm×39 mm)和脑转移灶消失(2013-11-25);G、H:左肺下叶斑块影及其内软组织块影无明显变化(直径约44 mm×39 mm)和脑无占位效应(2014-07-02)

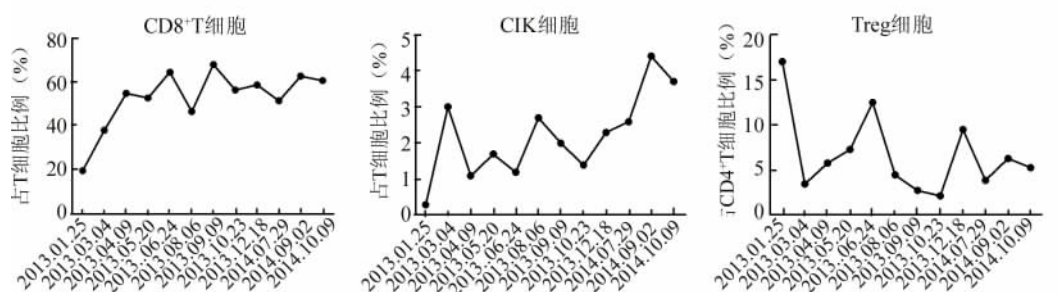


图2 该患者 DC-CIK 自体细胞免疫治疗期间淋巴细胞亚群变化趋势图

## 2 讨论

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的恶性肿瘤之一,约30%~50%的患者会发生脑转移<sup>[1-2]</sup>,以腺癌最多见,且脑转移患者预后差、生活质量低,自然中位生存期仅1~2个月<sup>[3-4]</sup>。手术和放疗是脑转移传统治疗手段的基石,但疗效有限,中位生存期为3~5个月。Peacock等<sup>[5]</sup>研究表明,脑转移患者血脑屏障已遭到破坏,全身用药可借此渗透到脑部作用于肿瘤细胞。因此化疗、靶向治疗和细胞免疫治疗为脑转移治疗提供了新的方法。

预后多因素分析<sup>[6-7]</sup>显示以下因素有利于生存率(生存期差异在2~6个月):(1)行为状态,(美

国)东部肿瘤合作组织行为状态评分(ECOG PS)在0~1分;(2)年龄小于60岁;(3)脑转移灶数目为单发;(4)脑转移时间为后发转移;(5)无脑转移症状;(6)原发灶控制;(7)有效的治疗方法。本例有较多的不利影响因素存在,如PS2、年龄67岁、多发脑转移、有头痛症状等。而患者经治疗后,肺部病灶持续稳定,脑转移病灶消失,分析原因,一方面基础的全脑放射治疗和肺部化疗既减少肿瘤负荷,又缓解了占位效应引起的头痛,另一方面,自体DC-CIK细胞免疫治疗起到了很大的作用。

自体DC-CIK细胞免疫治疗被认为是新一代肿瘤过继性细胞免疫治疗(adoptive cellular immunotherapy, ACI)的首选方案。除此之外,CIK细胞在体内分泌的一些细胞因子还能恢复患者的免疫系

统,如 IFN- $\gamma$  和 IL-2 的镇痛和催眠作用可有效缓解化疗引起的不良反应症状;GM-CSF 可以刺激造血干细胞和造血细胞增殖分化,修复造血功能<sup>[8]</sup>。对于中晚期老年恶性肿瘤患者,传统治疗手段如放疗和化疗难以继续的很大一部分原因是治疗的不良反应大,难以耐受。本例患者在接受多次全身化疗及局部放疗后,出现严重不良反应以致患者及家属放弃进一步放化疗。配合 DC-CIK 细胞治疗后,不良反应症状明显改善,后又行化疗和细胞免疫治疗,患者耐受良好,顺利完成化疗。特别需要注意的是,肿瘤免疫治疗具有延迟效应<sup>[9]</sup>,即免疫治疗疗效的出现时间通常会晚于化疗,甚至有时可观察到已评定为 PD 的患者在继续接受免疫治疗后出现改善。本例患者单纯接受 5 周期 DC-CIK 细胞免疫治疗后,传统 RECIST 标准评定为 PD 后再继续接受免疫治疗,不仅表现为生活质量的提高和生存期的延长,而且取得了极佳的疗效。

综上所述,本例非小细胞肺癌脑转移患者在放、化疗基础上配合使用 DC-CIK 细胞疗法取得了较好的疗效,除一过性发热外无明显副反应。现患者总生存期 72 个月,脑转移后无疾病生存期 23.5 个月,且生活质量明显提高,远期疗效正在观察中。

[ 关键词 ] 免疫治疗;肺恶性肿瘤;脑转移;DC-CIK

[ 中图分类号 ] R730.5; R734.2 [ 文献标志码 ] B

[ 文章编号 ] 1007-385X( 2015 )01-0252-03

[ 参 考 文 献 ]

[ 1 ] Gaspar LE, Chansky K, Albain KS, et al. Time from treatment to

subsequent diagnosis of brain metastases in stage III non-small-cell lung cancer: A retrospective review by the Southwest Oncology Group [ J ]. J Clin Oncol, 2005, 23( 13 ) : 2955-2961.

[ 2 ] Olmez I, Donahue BR, Butler JS, et al. Clinical outcomes in extracranial tumor sites and unusual toxicities with concurrent whole brain radiation ( WBRT ) and Erlotinib treatment in patients with non-small cell lung cancer ( NSCLC ) with brain metastasis [ J ]. Lung Cancer, 2010, 70( 2 ) : 174-179.

[ 3 ] Sajama C, Lorenzoni J, Tagle P. Diagnosis and treatment of brain metastasis [ J ]. Revista medica de Chile, 2008, 136( 10 ) : 1321-1326.

[ 4 ] Sanchez de Cos J, Sojo Gonzalez MA, Montero MV, et al. Non-small cell lung cancer and silent brain metastasis: Survival and prognostic factors [ J ]. Lung Cancer, 2009, 63( 1 ) : 140-145.

[ 5 ] 白皓, 韩宝惠. 352 例肺癌脑转移预后因素分析 [ J ]. 中国肺癌杂志, 2008, 11( 1 ) : 110-114.

[ 6 ] Angelika Z, Stefanie M, Christoph T, et al. Treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer by stereotactic linac-based radiosurgery: Prognostic factors [ J ]. Lung Cancer, 2002, 37( 1 ) : 87-94.

[ 7 ] Peacock KH, Lesser GJ. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases [ J ]. Curr Treat Options Oncol, 2006, 7( 6 ) : 479-489.

[ 8 ] 沈杰, 刘涛, 卢斌, 等. DC-CIK 细胞免疫治疗改善化疗毒副反应病例报道 1 例 [ J ]. 临床肺科杂志, 2014, 19( 6 ) : 1154-1155.

[ 9 ] 任秀宝, 于津浦. 肿瘤免疫治疗疗效评价的新标准 [ J ]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2011, 18( 4 ) : 351-354

[ 收稿日期 ] 2014 - 12 - 03

[ 修回日期 ] 2015 - 04 - 02

[ 本文编辑 ] 黄静怡

· 读 者 · 作 者 · 编 者 ·

### 参考文献题名后须标注文献类型和文献载体标志代码

本刊参考文献按照国家标准 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》的要求进行著录。该国家标准要求,每条文献的题名后都须标上[ 文献类型标志 ]或[ 文献类型标志/文献载体标志 ]。对纸质文献,如为期刊中析出文献,题名后应标上[ J ];如为专著中析出文献,题名后应标上[ M ]。对电子文献,如为网络期刊析出文献,题名后须标上[ J/OL ];如为网络专著中析出文献,题名后须标上[ M/OL ]。

现把常用的文献类型标志代码和电子文献载体标志代码介绍如下:

表 1 文献类型和文献载体标志代码

文献类型	标志代码	文献类型	标志代码	载体类型	标志代码
期 刊	J	报 纸	N	磁 带	MT
专 著	M	专 利	P	磁 盘	DK
汇 编	G	标 准	S	光 盘	CD
会 议 录	C	数 据 库	DB	联机网络	OL
学 位 论 文	D	计 算 机 程 序	CP		
报 告	R	电 子 公 告	EB		