

# Advances in Immune Therapy for Non Small Cell Lung Cancer

Xinhui Jiang<sup>1</sup>, Weizhen Shou<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Baoshan Branch, Shanghai

<sup>2</sup>Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai  
Email: [jiangxinhui110@sina.com](mailto:jiangxinhui110@sina.com), [shouweizhen@sina.com](mailto:shouweizhen@sina.com)

Received: Feb. 24<sup>th</sup>, 2016; accepted: Mar. 15<sup>th</sup>, 2016; published: Mar. 18<sup>th</sup>, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.  
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).  
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

---

## Abstract

At present, lung cancer has become the leading cause of death in various types of cancer, the incidence and mortality rate is rising. In recent years, although non small cell lung cancer patients survival rate prolongs the combination therapy with chemotherapy, patients and the overall 5-year survival rate is very low, and due to the additional damage of radiotherapy and chemotherapy, the patient's quality of life and the actual survival rate did not significantly change. In recent years, with the further development and improvement of tumor immunology and molecular biology, immune therapy of lung cancer has been widely concerned, and provides a new direction for the treatment of non-small cell lung cancer patients. This review summarizes the current research progress in the treatment of non small cell lung cancer.

## Keywords

Non Small Cell Lung Cancer, Immunotherapy, Progress

---

# 非小细胞肺癌免疫治疗研究进展

江鑫辉<sup>1</sup>, 寿伟臻<sup>2</sup>

<sup>1</sup>上海中医药大学附属曙光医院宝山分院, 上海

<sup>2</sup>上海中医药大学附属龙华医院, 上海

Email: [jiangxinhui110@sina.com](mailto:jiangxinhui110@sina.com), [shouweizhen@sina.com](mailto:shouweizhen@sina.com)

收稿日期: 2016年2月24日; 录用日期: 2016年3月15日; 发布日期: 2016年3月18日

## 摘要

目前肺癌已成为所有癌症中发病人数最多的疾病, 其死亡率逐年呈上升趋势。近年来, 虽然以化疗为主的综合疗法使非小细胞肺癌患者的生存率有所提高, 但是患者总体5年生存率较低, 并且由于放化疗的附加损害, 患者的生活质量和实际生存率并未显著改变。近几年随着肿瘤免疫学及分子生物学研究的进一步深入与完善, 肺癌的免疫治疗得到广泛关注, 并为非小细胞肺癌患者的治疗提供了新的方向。本文对当前非小细胞肺癌免疫治疗的研究概况进行综述。

## 关键词

非小细胞肺癌, 免疫治疗, 进展

## 1. 引言

原发性支气管肺癌(简称肺癌)是最常见的恶性肿瘤之一, 全球肺癌的发病率和病死率均成上升趋势, 尤其在中国等经济发展中国家[1]。世界卫生组织发布的《World Cancer Report 2014》中显示, 肺癌以每年180万的新发病例和160万的死亡病例, 高居所有癌症发病率和死亡率之首[2]。非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)是肺癌中最为常见的组织学类型, 约占肺癌总体的80%。目前虽然以化疗为主的综合疗法使非小细胞肺癌的生存率有所延长, 但是大多数NSCLC患者的疾病无法得到长期控制, 总体5年生存率仍然很低[3]。分子靶向治疗以其针对性强及不良反应小等优势一度给NSCLC患者带来曙光, 然而携带基因突变且对靶向治疗有效的患者毕竟是少数(EGFR突变发生率为10%~15%, ALK突变发生率为2%~7%); 同时靶向治疗后期出现的耐药等问题[4][5], 让分子靶向治疗的效果也陷入了瓶颈时期。因此, 探索新的治疗手段, 寻找更为有效的治疗模式成为研究的热点。近年来, 随着分子生物学及肿瘤免疫学的迅速发展, 肺癌的免疫治疗取得了突破性的进展, 免疫治疗已成为肺癌新的治疗方法[6][7]。

## 2. 肿瘤与免疫系统

为更好地认识肺癌的免疫治疗, 首先应了解肿瘤的发生与免疫系统的关系[8]。免疫系统对肿瘤实行抵抗、塑形和选择, 而肿瘤则经过免疫清除、相持和逃逸三个阶段逃避免疫监视[9]。

肿瘤特异性抗原及相关抗原经抗原递呈细胞(APC)摄入后加工, 并联合主要组织相容性复合体(MHC)-1和-2在APC表面表达, 激活免疫效应细胞, 启动相应的免疫过程, 致使肿瘤细胞凋亡, 从而产生有效的免疫监视与杀伤, 最终避免肿瘤发生[10]。然而尽管机体有一系列的免疫监视, 但肿瘤仍可在体内发生发展, 说明肿瘤具有逃避机体免疫监视的能力, 称之为免疫逃逸[11]。

有研究表明, 非小细胞肺癌患者细胞免疫处于免疫抑制状态, 肿瘤细胞通过多种途径来逃避机体的免疫监视, 从而不受限制的大量扩增。可能的免疫逃逸机制如下: 1) 免疫原性降低; 2) 抑制性免疫调节分子表达上调; 3) 分泌大量免疫抑制因子; 4) 肿瘤细胞凋亡程序异常[12]。

## 3. 非小细胞肺癌的免疫治疗

不同于其他实体肿瘤, 肺癌较难建立抗肿瘤免疫反应, 肿瘤导致总的免疫不应答以及存在肺部微环境的免疫抑制, 是促进气道发生肿瘤的因素之一。虽然很多人认为肺癌是无免疫活性的恶性肿瘤[13], 但

是越来越多的研究表明, 抗肿瘤细胞的免疫应答往往与肺癌患者的预后密切相关[14], 在基础研究或是临床应用方面均取得了较大的进展。目前非小细胞肺癌的免疫治疗主要包括免疫检查点受体抑制剂、肿瘤疫苗、过继性细胞免疫疗法及基因治疗。

### 3.1. 免疫检查点受体抑制剂

免疫检查点是指免疫系统中存在的至关重要的抑制性信号通路, 在机体中通过调节外周组织中免疫反应的强度和持续性避免损害正常组织的生理功能, 并参与维持对自身抗原的免疫耐受, 但肿瘤细胞也能利用某些免疫检查点的抑制性信号通路抑制 T 细胞激活, 从而避开免疫监视[15]。目前在临床应用的主要免疫检查点受体抑制剂靶点有: 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、程序调亡分子 1(programmed death-1, PD-1)及程序调亡分子 1 配体(PD-L1) [16]。

CTLA-4 是表达于活性 T 细胞表面的重要的抑制分子, 与配体 B7-1 和 B7-2 结合后, 抑制 T 细胞活化。因此利用免疫检查点阻断剂与 CTLA-4 结合, 使其对 T 细胞的抑制作用消失, 刺激 T 细胞的活化与增殖, 从而诱导或增强抗肿瘤免疫反应[17]。首个抗 CTLA-4 单抗易普利姆玛于 2011 年被美国食品与药品监督管理局批准上市并作为恶性黑色素瘤的免疫治疗药物[18]。近年来, 抗 CTLA-4 抗体用于 NSCLC II 期/III 期的临床治疗[19]。

PD-1 是 T 细胞表面另一个重要的抑制性受体。研究表明 PD-1/PD-L1 信号通路的激活可导致免疫抑制性肿瘤微环境形成, 使肿瘤细胞免受机体免疫监视和杀伤, 而通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路可逆转肿瘤免疫微环境, 增强机体内源性抗肿瘤免疫效应。目前抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体因副作用低、特异性强、肿瘤控制时间相对长等优势已成为治疗非小细胞肺癌的新方向, 在临床试验中不断取得突破性进展[20]。有研究结果显示使用 PD-1 单抗的 I 期临床研究在非小细胞肺癌患者中治疗有效率为 18%, 使用 PD-L1 单抗治疗非小细胞肺癌客观缓解率达到 10% [21]。目前有两个抗 PD-1 的新药(Nivolumab、MK3475)正在研究阶段。抗 PD-L1 治疗也是针对 PD-1 通路的药物, 通过与 PD-1 的一个配体结合发挥作用, 阻止 PD-L1/PD-1 免疫抑制信号, 恢复抗肿瘤免疫。尽管 BMS936559 的临床研究已经关闭, 其他的抗 PD-L1 的药物正在进行研究, 如: MPDL3280A, MED74736 [19]。

### 3.2. 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗即含肿瘤抗原肽或肿瘤抗原基因的疫苗, 是以自体或异体肿瘤细胞或肿瘤抗原物质经过特殊处理(如加热、放射、冻融或抗癌药物处理、体外培养增值)后使其失去毒性, 同时又保留其免疫原性, 刺激机体产生相应的效应细胞或抗体清除或控制肿瘤细胞[22], 一般由一个或多个肿瘤抗原成分和免疫佐剂组成。其优点是具有特异性及在体内免疫效应维持时间长, 适用于失去手术机会患者的姑息治疗或术后患者预防肿瘤复发转移治疗。因为肺癌在组织学上的差异, 使得肺癌免疫学上的特异性抗原很难测定。即便如此, 人们还是取得了一定的进展(如对 MUC-1 蛋白, MAGE-3 蛋白的发现)。所以, 使用自体肿瘤细胞在肺癌免疫接种研究中的可行性会更高。目前一些肺癌疫苗的治疗已经从临床前试验进入到了大型的多中心的 III 期临床试验[23], 我们期待能有新的进展。

### 3.3. 过继性细胞免疫疗法

过继性细胞免疫疗法(adoptive cellular immunotherapy, ACI 或 AIT)是指向肿瘤患者输注体外激活和扩增的自体或异体免疫效应细胞, 并辅以合适的生长因子, 通过直接杀伤或激发机体免疫反应来杀伤肿瘤细胞, 从而达到治疗肿瘤的目的[24]。

从早期的淋巴因子活化的杀伤细胞(LAK)到体外扩增的 CD<sup>8+</sup>肿瘤浸润淋巴细胞(TIL), 肿瘤免疫效应

细胞的特异性愈来愈强,但是预期的临床效果并不如人意[25]。CIK 的出现使过继性细胞免疫疗法出现了转折, CIK 具有增殖速度快、杀伤肿瘤活性高、杀伤肿瘤谱广、副作用小等其他过继性免疫治疗细胞没有的优点[26]。CIK 能增强非小细胞肺癌患者的免疫功能,改善因肿瘤引起的免疫功能紊乱,提高患者抗肿瘤免疫应答能力,直接或间接增加机体抗肿瘤活性[27]。CIK 强大的生物学活性及独特的杀瘤机制和特点,且其发热、皮疹、疲劳等副作用具有易耐受的特性[28],为 CIK 广泛用于非小细胞肺癌患者的治疗提供理论基础。然而, CIK 疗法至今尚未成为肺癌的常规治疗手段,这可能与当前的细胞免疫疗法价格高昂和 CIK 不能大批量生成等原因有关。

### 3.4. 基因治疗

肺癌的基因治疗包括两类: 1) 基因替代疗法,就是肿瘤细胞的直接基因修饰,以替代缺陷基因。2) 免疫基因疗法,就是插入免疫刺激基因,以诱导有效的肿瘤特异性免疫反应[29]。众所周知, p53 基因的突变或缺失与很多恶性肿瘤的发生发展有关,肺癌也存在抑癌基因 p53 的突变,重组人腺病毒(recombinant human Ad-p53 infection, Ad-p53)是由人野生型基因与缺陷型腺病毒重组产生的肿瘤基因治疗性药物,可将具有功能活性的缺失基因的复制本(基因)转染给机体的肿瘤细胞,使外源野生型基因在机体的肿瘤细胞中得以表达,从而特异性地引起肿瘤细胞程序性死亡,以致达到治疗肿瘤的目的[30]。目前虽已有基因治疗的临床应用的报道,肿瘤的 EGFR 和 ALK 基因检测正逐步成为常规检测项目,在肺腺癌领域, EGFR 基因突变和 ALK 基因重组意味着单纯化疗不再是首选治疗[31],但对非小细胞肺癌有针对性的基因治疗尚未有确切的药物,国内外的研究仍主要停留在实验室阶段。

## 4. 免疫治疗的评价标准

肿瘤免疫治疗的进展带来了对传统疗效评价(WHO 标准、RECIST 标准)的挑战,国际免疫治疗协会相关专家于 2009 年正式提出了新的免疫相关疗效标准,即 irRC [32]。对于 irRC 而言,可测量的新发病灶被计入总肿瘤负荷并与基线肿瘤负荷进行比较,这一点与传统的 WHO 标准完全不同[33]。此外,对肿瘤直径的测量从原先的每个器官 5 个可测量病灶增加到每个内脏器官 10 个病灶或 5 个皮肤病灶,将所有测量结果相加以获得患者总肿瘤负荷并进行比较。对于像 ipilimumab 这样能够诱导肿瘤消退的免疫治疗药物,irRC 能够对临床免疫治疗的抗肿瘤效应作出更加准确和客观的评价,并且可以解释为什么经 WHO 标准认定为 PD 的患者能够长期生存。对于那些不能引起肿瘤明显缩小的肿瘤免疫治疗方案,irRC 能够帮助评价其早期疗效,这与传统标准相比有一定的进步。但值得一提的是,irRC 标准尚不能全面概括所有的临床疗效类型,目前仍然没有被广泛的使用,需要进一步完善和开展更深入的研究[34]。

## 5. 结语

由于肿瘤具有极大的异质性和遗传不稳定性,发病机制复杂,需要继续深入探索肿瘤免疫逃逸的本质,发现关键调控点及其机制,找到关键作用分子,恢复机体的免疫平衡。研究显示,仅依靠单一的免疫治疗,疗效并不十分理想,未来非小细胞肺癌患者的治疗更趋向于将传统的治疗手段(包括手术、化疗、放疗)与免疫学的靶向治疗有效的结合,发挥更大的临床疗效,从而使患者受益更多。

目前我国临床免疫治疗的水平仍然落后于国外,因此我们需要从根本上改善这个问题:逐步建立符合国际标准的临床肿瘤免疫治疗中心,开展国家多中心、前瞻性免疫治疗临床试验,建立统一的疗效评价标准,培养专业化的人才团队,只有解决了根本问题,才能更好的为中国肿瘤临床免疫治疗的国际化专业化发展奠定基础。另外,目前的免疫治疗研究大多集中于局部晚期或转移性肿瘤的研究,如果早期癌症患者也能从中受益,那么我们将很可能从根本上改变目前肿瘤治疗的局面。

## 参考文献 (References)

- [1] 姚晓军, 刘伦旭. 肺癌的流行病学及治疗现状[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 22(8): 1982-1986.
- [2] 蒋涛, 周彩存. T 细胞相关免疫疗法在非小细胞肺癌治疗中的研究进展[J]. 肿瘤, 2015(8): 930-935.
- [3] Ettinger, D.S., Akerley, W., Borghaei, H., *et al.* (2012) Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **10**, 1236-1271.
- [4] Sequist, L.V., Waltman, B.A., Dias-Santagata, D., *et al.* (2011) Genotypic and Histological Evolution of Lung Cancers Acquiring Resistance to EGFR Inhibitors. *Science Translational Medicine*, **3**, 75ra26.
- [5] The Cancer Genome Atlas Research Network (2014) Comprehensive Molecular Profiling of Lung Adenocarcinoma. *Nature*, **511**, 543-550. <http://dx.doi.org/10.1038/nature13385>
- [6] Reck, M. (2012) What Future Opportunities May Immuno-Oncology Provide for Improving the Treatment of Patients with Lung Cancer? *Annals of Oncology*, **23**, viii28-viii34. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds260>
- [7] Brahmer, J.R. (2013) Harnessing the Immune System for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 1021-1028. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.45.8703>
- [8] Jadus, M.R., Natividad, J., Mai, A., *et al.* (2012) Lung Cancer: A Classic Example of Tumor Escape and Progression While Providing Opportunities for Immunological Intervention. *Clinical and Developmental Immunology*, **2012**, 160724.
- [9] Schreiber, R.D., Old, L.J. and Smyth, M.J. (2011) Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. *Science*, **331**, 1565-1570. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1203486>
- [10] 程森森, 马原, 宋宝. 非小细胞肺癌免疫治疗最新进展与挑战[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(20): 1031-1036.
- [11] 刘文芬, 韩欢. 免疫系统与肿瘤机制研究[J]. 科技风, 2015(14): 113.
- [12] 黄丽斌, 石磊, 杨卫兵. 非小细胞肺癌抗肿瘤免疫应答与免疫逃逸相关研究[J]. 贵州医药, 2014(2): 172-175.
- [13] Tomasini, P., Khobta, N., Greillier, L., *et al.* (2012) Ipilimumab: Its Potential in Nonsmall Cell Lung Cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **4**, 43-50. <http://dx.doi.org/10.1177/1758834011431718>
- [14] 徐燕. 非小细胞肺癌免疫治疗进展[J]. 中国肺癌杂志, 2014, 1(17): 34-41.
- [15] 张新, 许燕华. 非小细胞肺癌免疫治疗研究进展[J]. 上海医药, 2015(15): 19-22.
- [16] 孟祥姣, 邢力刚, 于金明. 非小细胞肺癌免疫检查点阻断剂治疗进展[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(18): 887-890.
- [17] 王延朋. 细胞免疫治疗同步全身化疗在晚期肺癌治疗效果研究[J]. 中国实用医药, 2015, 10(3): 1003-1005.
- [18] 田林晓, 李小光. 非小细胞肺癌的免疫治疗现状[J]. 中外医疗, 2015(31): 196-198.
- [19] 张力. 非小细胞肺癌的免疫治疗新进展[J]. 医学与哲学(B), 2015(2): 13-17.
- [20] 林城, 陈雄, 刘静南, 等. PD-1/PD-L1 信号通路在非小细胞肺癌免疫逃逸及其治疗中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2014(10): 734-740.
- [21] 任军, 黄红艳. 靶向免疫检查点的肿瘤免疫治疗现状与趋势[J]. 中国肿瘤临床, 2014(7): 415-419.
- [22] 韩策, 尤向辉, 聂娜. 肿瘤免疫治疗研究进展[J]. 陕西医学杂志, 2015, 4(44): 502-503.
- [23] 高亭, 蒋引娣, 李敏, 等. 非小细胞肺癌的免疫学治疗进展[J]. 临床肺科杂志, 2015(10): 1893-1896.
- [24] 廖云梅, 阮志华. 肿瘤微环境在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. 免疫学杂志, 2014(12): 1104-1107.
- [25] 陈影, 杜向慧. 非小细胞肺癌免疫治疗临床新进展[J]. 医学研究杂志, 2015(5): 12-15.
- [26] 蒋涛, 周彩存. T 细胞相关免疫疗法在非小细胞肺癌治疗中的研究进展[J]. 肿瘤, 2015(8): 930-935.
- [27] Jin, C.G., Chen, X.Q., Li, J., *et al.* (2013) Moderating Effects and Maintenance of Lung Cancer Cellular Immune Functions by CIK Cell Therapy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **14**, 3587-3592. <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.6.3587>
- [28] Cui, Y., Yang, X., Zhu, W., *et al.* (2013) Immune Response, Clinical Outcome and Safety of Endritic Cell Vaccine in Combination with Cytokine-Induced Killer Cell Therapy in Cancer Patients. *Oncology Letters*, **6**, 537-541.
- [29] 孟凡珍, 江涛. 非小细胞肺癌基因治疗的研究进展[J]. 癌症进展, 2010(6): 568-571.
- [30] 任维维. 生物免疫治疗非小细胞肺癌的系统评价和 Meta 分析[D]. 兰州: 兰州大学, 2014.
- [31] 张波. 晚期非小细胞肺癌的靶向治疗[D]. 丁香园, 2015.
- [32] Wolchok, J.D., Hoos, A., O'Day, S., *et al.* (2009) Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid

Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clinical Cancer Research*, **15**, 7412-7420.

<http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1624>

- [33] 张斌, 陈虎. 肿瘤免疫细胞治疗的质量管理和疗效评价[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2015, 22(1): 8-15.
- [34] 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(4): 351-354.