

CIK 细胞免疫治疗有效性评价

2015-10-07

最近几天微信群中经常看到这样的微信，即我国现常用的生物治疗方法 CIK 细胞治疗是国外已经证实无用且淘汰的方法，是谋财而不害命的治疗方法。对这样东西本不想理会，谣言终会自生自灭的。无奈，最近有两个朋友打电话咨询我实际情况到底如何？我只好花一些时间追踪一下国际上关于 CIK 细胞疗效的文章，写一篇小微信，供朋友圈中的医生朋友分享。

1、国际著名杂志柳叶刀上的一篇文章(Lancet.2000,356:802)。该文章由日本人发表，随机临床试验证明肝癌术后应用 CIK 细胞治疗的患者术后复发率降低 18%，5 年复发率降低 16%。

2、临床癌症杂志(ClinCancerRes.2012,18:1751)发表的天津市肿瘤医院应用 CIK 细胞治疗晚期肾癌的结果，单纯应用 IL-2 联合干扰素的中位生存时间为 19 个月，而联合应用 CIK 细胞后中位生存期达到了 46 个月，这应该是目前已报道的最好的晚期肾癌治疗结果了。

3、临床癌症杂志(ClinCancerRes.2014)报道了中山大学肿瘤医院应用 CIK 细胞治疗可使三阴乳腺癌的三年复发率和中位生存率明显提高。

3. 癌症免疫与治疗杂志(Cancerimmunotherapy.2014,63:939)发表了韩国人的一个研究结果，单独应用 CIK 细胞治疗应用化疗后进展的晚期胰腺癌患者，中位生存期 6 个月。以上都是亚洲的研究结果，欧美有没有结果呢？以下 2 篇是欧美的小样本结果：1、美国斯坦福大学发表的一篇文章(BiolBloodMarrowTransplant.2005,11:181)，尽管应用 CIK 细胞治疗的只有 9 个病人，但他们都是经过自体造血干细胞移植治疗后复发难治的淋巴瘤病人，效果是 2 例 PR, 2 例 SD 超过 18 个月，效果应该相当不错。

4、欧美还有一些其它的小样本临床试验，结果似乎都不错，尽管欧美的临床试验都缺乏大样本的随机临床试验。我不能查到一篇报道 CIK 细胞治疗无效的文献。不知道有人号称的欧美已证实 CIK 细胞治疗肿瘤无效的文献出自何处！那么到底有没有临床试验结果显示 CIK 细胞治疗无明确疗效的文献呢？还真查到一篇，是山东省肿瘤医院发表的(Journalofimmunotherapy.2014,37:250)。在这个小样本实验中，27 例肺癌患者化疗后单独应用特罗凯治疗，另外 27 例应用特罗凯联合 DC-CIK 细胞治疗。两组的 PFS 是 3.98 对 5.02 个月(P=0.002)，中位 OS 是 9.9 对 10.5 个月(P=0.29)。似乎是加用 DC-CIK 细胞效果不明确。从以上的文献追踪中，CIK 细胞治疗肿瘤的疗效基本是明确的，仅仅缺乏了一个多中心随机临床试验。但我们应该明白，自体 CIK 细胞治疗是一个技术，不是一个药物，要想完成一个多中心临床试验是多么困难！若因为此，就说 CIK 细胞治疗是无效的，你的观点能站着脚吗？或者仅仅因为欧美国家开展的少或不开展，就认为它是不好的或是无效的，这恐怕就更不对了。

在我们医疗界，我们何苦事事都拿欧美人为瞻呢？毕竟东西方在人种、文化及制度上都 有很大的差异。如胃癌的 D2 根治术，日韩中做的最多，欧美基本不做，你能说这个术式不好吗？实际情况是现在越来越多的证据表明，D2 根治术是现阶段胃癌最好的手术方式。肿瘤介入治疗术在中日韩开展的很多，欧美开展的很少，你就能说介入微创术是不好的治疗方法吗？中医在欧美基本不用，能说

它无效吗? 在我看到的那篇微信中还说我国卫生部从没有批准过国内任何一家医院开展免疫细胞治疗，因此我国的生物免疫治疗都是违法的。这是非常可笑的说法。其实卫生部早在 2009 年就认识到了免疫细胞治疗的复杂性和有效性，将它归类为第三类医疗技术，并规定 2009 年 10 月 31 日为提交申报材料的最后递交截止日期，以后只有获得准入资格的医疗单位才能开展该技术。但其中有一个问题需要解决的是，在该文件出台之前的很多年中，国内已有多家医院开展着这类治疗，对于这种情况，卫生部文件中又给了补充说明，对于以前已开展了自体活性淋巴细胞治疗的单位，且在规定的时间内递交了第三类医疗技术申请书，在卫生部验收开展之前可以进行该技术。

真不知道说全国开展生物治疗的医院都是违法的理论依据和政策依据出自何处?其实，正是 CIK 细胞治疗的有效性，才让它避免了遭遇像干细胞治疗和全基因组测序技术那样让卫生部一刀切停掉的悲剧(其实干细胞治疗和基因检测并不是没有疗效，仅仅因为它们是它们疗效的不稳定性和国内应用的混乱，卫生部就毫不犹豫地文件将它们全部停掉。当然，这两个技术都是发展极快的高精尖技术，卫生部最近还计划将它们有序放开)。如果 CIK 细胞治疗真的像所说的那样是没有任何疗效，卫生部不会对它单独手下留情的，早就下文把它禁止掉了。当然，我国目前应用的 CIK 细胞治疗是存在许多问题的。首先，CIK 细胞的疗效不像免疫治疗的新贵 CAR-T 细胞及抗 PD-1 单抗的疗效那么好，但 CIK 细胞亦有它自身的优点和现阶段存在的合理性。更为严重的是，我国 CIK 细胞的应用存在着严重的良莠不齐的现象，确实有一些医院和公司片面夸大疗效，甚至给病人输不合格的细胞骗病人的钱财，这对整个业界的影响都是极坏的，国内绝大部分真正搞肿瘤生物免疫治疗的人对此都是痛心疾首的，他们都期望卫生部们早点启动三类医疗技术准入行动并进行监管。

但是，话又说回来，仅仅因为少数人的不规范就说国内搞免疫治疗的都是骗人的，这合理吗?手术、放疗及化疗是目前肿瘤治疗的常规手段，就有极个别的医生为了私利给患者做不该做的手术，应用不该放化疗的放化疗，你能说所有的治疗肿瘤的医生都是骗子嘛? 肿瘤的生物免疫治疗最近发展很快，大家都认识到了它对肿瘤的强大治疗效果。但免疫治疗的成功不是一撮而就的，它包含了世界包括中国多少肿瘤免疫学人艰辛的追求。大家好好回顾一下，5 年前中国包括世界的肿瘤科医生有多少相信肿瘤的免疫治疗是有效的，提起肿瘤免疫治疗都是嗤之以鼻。如今，肿瘤免疫治疗在世界上得到了公认，你又说中国的免疫治疗是无效的，是骗人的，这思维正常吗?其实，以哲学的观点来分析，这种思维是可以理解的。肿瘤的生物免疫治疗毕竟是一个新事物，我们看新事物的眼光总是充满怀疑的。但是，目前生物治疗这个新生事物已经发展壮大并成熟了，我们要做的就应该是适应新生事物的发展，花点时间和精力，将基础免疫学搞懂吃透，将生物治疗合理地应用到肿瘤的综合治疗中。生物治疗发展到今天，不可避免地要成为肿瘤的主流治疗，如果你现在仍以吹毛求疵的眼光看待它，不相信它，不利用它，估计会落伍的。这样的例子很多，15 年前当腹腔镜技术稳步发展时，很多医生对它不屑一顾，结果现在是越来越多的医生得改行到腹腔镜术中。20 年我在读研究生时，很多心外科医生说到冠脉介入支架术都是恶语相向的，今天的结果是很多心血管介入手术替代了开刀手术。

在攻击 CIK 细胞治疗的博文中，还提到 CIK 细胞不能识别肿瘤细胞，输的再多也没用，理论上的治疗就不成立。这真是只知其一，不知其二。从 CIK 细胞活化的机制上来讲，它确实很难在体内对肿瘤细胞有直接的识别和杀伤作用，但是成熟的处于终末分化状态的 T 淋巴细胞是 CIK 细胞的主要效应细胞，它们是很容易进入肿瘤组织中去的，这是经过很多试验证实的。因此，从肿瘤微环境及肿瘤编辑免疫再平衡的角度来看，就比较容易理解 CIK 细胞的治疗机制了。大家都知道免疫治疗

的两个重要药物，抗 PD-1 及抗 CTLA4 单抗，大家也都知道这两个药是免疫检测点阻断剂，即所谓的负负得正。其实很多人还是不知道这两个药的详细作用机制还是有所不同的。如果我问一下，为什么同样是免疫检测点阻断剂，抗 CTLA4 单抗副作用大而疗效低，而抗 PD-1 单抗副作用小而疗效高？估计很多人回答不了这个问题。其实你从免疫应答的过程和肿瘤免疫微环境来理解，就很容易了。CTLA4 是机体免疫应答的过程中 T 淋巴细胞早期表达的免疫抑制分子，而 PD-1 是晚期表达分子，所以阻断 CTLA4 的治疗自身免疫病就发生率高，副作用大，而 PD-1 相反。那么为什么抗 PD-1 疗效高呢？从肿瘤免疫微环境来理解。在肿瘤微环境中，部分肿瘤细胞逃避 T 淋巴细胞的攻击依赖的是 PD-1 信号途径，而不是依赖的 CTLA4 的途径，所以抗 PD-1 抗体的疗效就很好了。如果肿瘤细胞不是通过这条途径来对抗 T 细胞攻击，用 PD-1 单抗也不会有效。从以上的分析中我们可以看出，抗 CTLA4 单抗的主要作用是保持体内已活化的 T 淋巴细胞保持持续增值，而这些淋巴细胞对肿瘤细胞的直接识别杀伤作用也是比较低的，但是这些增值活化的 T 淋巴细胞可以进入到肿瘤微环境中，发挥免疫调节作用。这也就是为什么抗 PD-1 单抗和 CTLA4 单抗联用疗效明显增加的原因。其实，CIK 细胞的作用机制和抗 CTLA4 单抗的作用有异曲同工之处。抗 CTLA4 是通过阻断活化淋巴细胞凋亡的途径持续增值 T 淋巴细胞，而 CIK 细胞是通过刺激 T 细胞上的 CD3 分子大量活化静止的 T 淋巴细胞。因此，理论上讲，CIK 细胞与抗 PD-1 单抗联用疗效会提高，而 CIK 细胞的毒副作用要远小于抗 CTLA4 单抗。就肿瘤免疫治疗的发展来说，将来一定是联合治疗优于单一治疗。虽然 CIK 细胞是具有靶向性差疗效低的缺点，将来也必会被其它更好的细胞治疗技术替代；然而，就目前恶性肿瘤的治疗现状来看，短短的 5 到 8 年内还难以将它完全淘汰掉。我们应该理性地面对它，即不能片面夸大它的疗效，也不能一锤子砸死，彻底否认它。