



DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.12.009

## · 临床研究 ·

## 不同抗原负载DC-CIK治疗恶性黑色素瘤的临床疗效与安全性比较

何园<sup>1</sup>,周晓娟<sup>1</sup>,张燕<sup>1</sup>,史瑞芳<sup>1</sup>,王竟<sup>1</sup>,汪籽璇<sup>1</sup>,王仲达<sup>1</sup>,朱越<sup>1</sup>,舒艳<sup>1</sup>,王静<sup>1</sup>,姚露<sup>1</sup>,傅恭博<sup>1</sup>,雷增杰<sup>1</sup>,贾绍昌<sup>1</sup>,江龙委<sup>1,2</sup>(1. 东部战区总医院 肿瘤科,江苏 南京 210002;2. 南京大学 生命科学学院,江苏 南京 210000)

**[摘要]** 目的:回顾性分析树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞(DC-CIK)不同抗原负载后在治疗恶性黑色素瘤(MM)中的临床疗效与安全性。**方法:**采集2012年10月至2024年12月期间东部战区总医院秦淮医疗区收治的42例晚期MM患者的外周血单个核细胞,经实验室体外诱导培养成DC和CIK。根据患者HLA-A2的表达将患者分为多肽组和细胞组,多肽组负载混合多肽,细胞组负载肿瘤细胞A375裂解物。DC与CIK培养成熟后再回输给患者。比较两组患者的客观临床反应及生存期,检测治疗前后两组患者外周血淋巴细胞亚群,观察患者回输后的不良反应。**结果:**42例MM患者中,0例达CR,0例PR,31例SD,11例PD;其中,多肽组18例SD,6例PD,细胞组13例SD,5例PD。多肽组疾病控制率为75.0%,细胞组为72.2%;42例患者中死亡12例,其中细胞组4例,多肽组8例。1年OS率多肽组为76.6%,细胞组为66.7%;2年OS率多肽组为43.8%,细胞组为66.7%;3年OS率多肽组为43.8%,细胞组为33.3%,多肽组3年OS率略高于细胞组,但两组之间无统计学差异( $P = 0.445$ )。两组MM患者治疗前后淋巴细胞亚群无显著差异(均 $P > 0.05$ ),两组患者均未出现严重不良反应。**结论:**细胞负载DC-CIK与混合多肽负载DC-CIK治疗MM患者是安全的,能使患者临床获益,但两组的近期疗效和长期生存有差异以及免疫反应均无显著性差异。

**[关键词]** 恶性黑色素瘤;树突状细胞;细胞因子诱导的杀伤细胞;混合多肽负载;临床疗效

**[中图分类号]** R739.5; R730.51    **[文献标识码]** A    **[文章编号]** 1007-385x(2025)12-1280-05

## Comparison of the clinical efficacy and safety of DC-CIK loaded with different antigens in the treatment of malignant melanoma

HE Yuan<sup>1</sup>, ZHOU Xiaoxian<sup>1</sup>, ZHANG Yan<sup>1</sup>, SHI Ruifang<sup>1</sup>, WANG Jing<sup>1</sup>, WANG Zixuan<sup>1</sup>, WANG Zhongda<sup>1</sup>, ZHU Yue<sup>1</sup>, SHU Yan<sup>1</sup>, WANG Jing<sup>1</sup>, YAO Lu<sup>1</sup>, FU Gongbo<sup>1</sup>, LEI Zengjie<sup>1</sup>, JIA Shaochang<sup>1</sup>, JIANG Longwei<sup>1,2</sup>(1. Department of Oncology, Eastern Theater Command General Hospital, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 2. School of Life Sciences, Nanjing University, Nanjing 210000, Jiangsu, China)

**[Abstract]** **Objective:** To retrospectively analyze the clinical efficacy and safety of DC-CIK loaded with different antigens in the treatment of malignant melanoma (MM). **Methods:** Peripheral blood mononuclear cells were collected from 42 melanoma patients admitted to the Qinhuai Medical Area of Eastern Theater General Hospital between October 2012 and December 2024. DCs and CIKs were induced and cultured *in vitro* in the laboratory. Patients were divided into a polypeptide group and a cell group based on their HLA-A2 expression. The polypeptide group was loaded with a mixed peptide cocktail, and the cell group was loaded with lysate from the tumor cell A375. After maturation, DC and CIK were reinfused into the patients. The objective clinical response and survival period of the two groups of patients were compared. Peripheral blood lymphocyte subsets of the two groups of patients were detected before and after treatment, and adverse reactions after reinfusion were observed. **Results:** Among the 42 patients, 0 achieved CR; 0 achieved PR; 31 had SD, and 11 had PD. Specifically, in the peptide group, 18 had SD and 6 had PD; in the cell group, 13 had SD and 5 had PD. The disease control rate (DCR) was 75% in the polypeptide group and 72.2% in the cell group. Among the 42 patients, 12 died (4 in the cell group, 8 in the polypeptide group). The 1-year OS rate was 76.6% in the polypeptide group vs 66.7% in the cell group; the 2-year survival rate was 43.8% vs 66.7%; the 3-year survival rate was 43.8% .33.3%. The 3-year OS rate of the polypeptide group was slightly higher than that of the cell group, with no significant difference between the two groups ( $P = 0.445$ ). Lymphocyte subsets of the two groups of MM patients before and after treatment showed no significant difference ( $P > 0.05$ ). No severe adverse reactions occurred in either group. **Conclusion:** Both tumor cell-loaded DC-CIK therapy and mixed polypeptide-loaded DC-CIK therapy are safe for MM patients and can provide clinical benefits. However, there are no significant differences in short-term efficacy,

**[基金项目]** 2022东部战区总医院院管课题(No. 22JCYYYB1)

**[作者简介]** 何园(1985—),女,学士,工程师,主要从事肿瘤细胞免疫治疗临床和基础研究

**[通信作者]** 周晓娟,江龙委(扫码获取作者通信方式)





long-term survival, or immune responses between the two methods.

**[Key words]** malignant melanoma (MM); dendritic cell (DC); cytokine-induced killer cell (CIK); mixed polypeptide loading; clinical efficacy

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(12): 1280-1284. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.12.009]

恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)是一种较为罕见的肿瘤类型,占据了皮肤恶性肿瘤导致死亡病例的近90%<sup>[1]</sup>。2020年MM患者数量已达到约32.5万例,相较于早前的数据增长幅度超过40%<sup>[2]</sup>。晚期MM具有高度侵袭性,治疗手段有限,5年生存率仅为30%<sup>[3]</sup>。树突状细胞(DC)联合细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)是免疫治疗中一种应用广泛且相对成熟的方法<sup>[4]</sup>。在DC免疫治疗中,所负载的肿瘤抗原是众多影响因素中的一个核心要素。目前已发展了多种针对DC负载肿瘤抗原的方法:肿瘤特异性多肽负载DC、肿瘤蛋白抗原负载DC、肿瘤全细胞抗原负载DC、外泌体负载DC、肿瘤细胞RNA负载DC、肿瘤细胞DNA负载DC等<sup>[5]</sup>。肿瘤特异性多肽负载DC特别适用于已知抗原的肿瘤类型。黑色素瘤相关抗原2(melanoma-associated antigen 2, MAGE-2)、MAGE-A1、由T细胞识别的黑色素瘤抗原1(melanoma antigen recognized by T cell-1, MART-1)、糖蛋白100(glycoprotein-100, Gp-100)、酪氨酸酶是MM的相关抗原,可用于MM的治疗<sup>[6]</sup>。本研究根据人类白细胞抗原A2(human leukocyte antigen-A2, HLA-A2)的表达将MM患者分为两组:HLA-A2表达阴性患者,采用黑色素瘤细胞A375裂解物负载;HLA-A2表达阳性患者,采用以上5种肿瘤抗原多肽负载DC。本研究的目的是探讨对比这两种不同的方法负载DC联合CIK在治疗晚期MM中的临床疗效与安全性。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

选取2012年10月至2024年10月期间东部战区总医院秦淮医疗区收治的42例晚期MM患者(根据国际抗癌联盟TNM分期为III~IV期),均经病理学确诊。按照肿瘤抗原负载方式的不同分为两组:细胞组( $n=18$ ):采用肿瘤细胞A375裂解物负载;多肽组( $n=24$ ),采用5种肿瘤抗原多肽(MAGE-2、MAGE-A1、MART-1、Gp-100和酪氨酸酶)负载。本临床试验已通过了医院伦理审查委员会的严格审核(伦理审批号:81YY-KYLL-11-01),所有参与研究的患者及其家属在充分了解相关情况后,均已签署了血细胞分离机单采知情同意书,以及细胞免疫治疗的同意书。

病例纳入标准:(1)病理确诊或临床诊断为MM晚期患者(III~IV期);(2)年龄>18岁;(3)既往标准

治疗失败的,或者拒绝后续化疗;(4)治疗前Karnofsky功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS)≥60分;(5)预期生存时间≥3个月;(6)近1个月内未接受过可能影响疗效评估的治疗。病例排除标准:(1)有严重且可能危及生命的并发症及系统性疾病,例如严重的细菌感染以及心力衰竭等状况的患者;(2)自身免疫性疾病以及对生物制剂过敏者;有严重凝血功能疾病者;(3)有严重精神疾病者;未成年和怀孕及哺乳期等特殊人群。42例患者的临床病理资料见表1。两组患者的性别、年龄、分期等情况均无统计学差异,具有可比性。两组患者中共有4例使用过免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗的患者,治疗时间距离DC-CIK治疗均超过3个月。

### 1.2 细胞、主要试剂及仪器

黑色素瘤A375细胞由重庆新桥医院惠赠。注射用重组人肿瘤坏死因子(rhTNF-α)购自上海唯科生物制药有限公司,注射用人粒细胞巨噬细胞刺激因子(rhGM-CSF)购自厦门特宝生物工程股份有限公司,白介素-4(IL-4)购自美国Peprotech公司,注射用人IL-2(规格:50万U/瓶)购自北京双鹭药业有限公司,抗人CD3单克隆抗体(anti-CD3 mAb)购自北京同立海源生物科技有限公司,人IL-1β和前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)购自MCE公司,88-581-CM培养液及88-551-CM培养液购自康宁公司,流式抗体均购自美国Beckman公司,Ficoll淋巴细胞分离液购自天津灏洋生物制品科技有限公司,CD86-PE-CY5购自美国BD公司,CD11c-PE、HLA-DR-ECD、CD83-FITC、CD80-FITC、CD54-PE-CY5均购自美国Beckman公司,多肽组合MAGE-2(YLQLVFGIEV)、MAGE-A1(KVLEYVIKV)、MART-1(ELAGIGILTV)、Gp-100(VLYRYGSFSV)、tyrosinase(YMDGTMSQV)均购自吉尔生化(上海)有限公司。COM.TEC血细胞分离机购自德国Fresenius,Beckman Coulter XL流式细胞仪购自美国Beckman公司。

### 1.3 DC-CIK的制备

参照文献[4]的方法制备DC和CIK。

CIK制备:应用COM.TEC血细胞分离设备,以无菌方式从患者外周血中分离并收集单个核细胞悬液,随后通过淋巴分离液进行密度梯度离心处理,获取单个核细胞,用88-581-CM培养液将细胞密度调整至 $2 \times 10^6$ 个/mL,将之置于37℃、5%CO<sub>2</sub>的培养箱中

孵育1~2 h。待细胞贴壁达到70%~80%后,轻轻吸取悬浮的细胞,用88-551-CM培养液再次调整细胞密度至 $1 \times 10^6$ /mL,培养24 h后,向培养液中加入rhIL-2 500 U/mL、anti-CD3 mAb 50 ng/mL和IL-1 $\beta$  4 ng/mL,每2 d补充一次培养液,同时添加rhIL-2 400 U/mL,根据细胞的生长数量及状态,在培养的第9天至第21天之间,分3次回收CIK并回输。

**DC制备:**在贴壁细胞的培养瓶中,加入含有rhGM-CSF 500 U/mL及rhIL-4 10 ng/mL的88-551-CM培养液,将其置于37 °C、5%CO<sub>2</sub>培养箱中,隔天进行半量换液以保持细胞的良好生长环境。在第5天,细胞组培养液中加入黑色素瘤A375细胞裂解物,第6天加入rhTNF- $\alpha$  500 U/mL、IL-1 $\beta$  10 ng/mL及PGE2 1 μg/mL;多肽组培养液中在第5天加入rhTNF- $\alpha$  500 U/mL、IL-1 $\beta$  10 ng/mL及PGE2 1 μg/mL,第6天加入MAGE-2、MAGE-A1、MART-1、Gp-100、酪氨酸酶多肽组合进行致敏,到第7天,收获成熟的不同抗原负载的DC,并将其制成细胞悬液,回输给患者。

在每次回输前,严格取样进行细菌、真菌及内毒素检测,确认无菌、无热原后方可回输,以确保患者安全。

#### 1.4 治疗方案

以采集细胞的当天作为第0天起算,治疗方案如下:DC将被分为4次进行皮下注射,具体时间为第7、9、11、13天,6点注射(部位选择双侧锁骨下、双侧腋下及双侧腹股沟的淋巴结引流区域),每次回输的细胞数量不少于 $1 \times 10^7$ 个;CIK的回输将依据其生长和成熟的具体情况来安排,计划在第8、10、12天通过静脉进行回输,每次回输的细胞数量不少于 $1 \times 10^9$ 个;完成4次DC和3次CIK回输治疗,即视为完成1个治疗周期。

### 1.5 疗效评价

#### 1.5.1 免疫功能评价

根据外周血淋巴细胞亚群检测评价患者免疫功能,包括CD3 $^{+}$ 、CD3 $^{+}$ CD4 $^{+}$ 、CD3 $^{+}$ CD8 $^{+}$ 、CD3 $^{+}$ CD56 $^{+}$ 、CD3 $^{+}$ CD19 $^{+}$ 的变化,细胞回输前后2个月内,抽取患者外周血,用流式细胞仪检测外周血中上述指标。

#### 1.5.2 远期疗效评价

总生存期(overall survival, OS)为治疗开始至患者死亡或者最后一次随访时间。近期疗效评价:按实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD),患者至少4周以后进行疗效确认,评价为SD的患者至少SD达6周。以CR+PR+SD计算疾病控制率(disease control rate, DCR)。在患者接受完最后一次细胞治疗后3个月内进行免疫反应及临床疗效评估,之后每3~6个月复查评估。细胞治疗过程中的不良反应(adverse reaction, AE)根据美国国立癌症研究所《常见不良反应标准》(CTCAE v4.0)进行判定。

### 1.6 统计学处理

采用SPSS22.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本t检验,组内前后比较采用配对t检验,生存分析采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 两组MM患者的临床特征比较

42例MM患者的临床病理资料见表1。

表1 42例晚期MM患者的临床特征(n)

| 临床特征         | 多肽组 | 细胞组 | P     | 临床特征          | 多肽组 | 细胞组 | P     |
|--------------|-----|-----|-------|---------------|-----|-----|-------|
| <b>性别</b>    |     |     |       |               |     |     |       |
| 男            | 14  | 9   | 0.591 | 多发转移灶         | 15  | 12  | 0.784 |
| 女            | 10  | 9   |       | 单个转移灶         | 3   | 3   |       |
| <b>TNM分期</b> |     |     |       |               |     |     |       |
| III          | 6   | 3   | 0.515 | 无转移           | 6   | 3   |       |
| IV           | 18  | 15  |       | <b>前序治疗</b>   |     |     |       |
| <b>治疗次数</b>  |     |     |       |               |     |     |       |
| 1            | 10  | 10  | 0.372 | S             | 10  | 9   | 0.819 |
| ≥ 2          | 14  | 8   |       | S + R/C       | 5   | 4   |       |
| <b>年龄</b>    |     |     |       |               |     |     |       |
| ≤ 60         | 11  | 11  | 0.697 | S + R/C + ICI | 2   | 2   |       |
| > 60         | 13  | 7   |       | S + O         | 7   | 3   |       |

S:手术;R:放疗;C:化疗;O:其他(IL-2、IFN- $\alpha$ )。



## 2.2 两组 MM 患者的临床疗效比较

42 例患者中 0 例达 CR, 0 例 PR, 31 例 SD, 11 例 PD; 其中多肽组 18 例 SD, 6 例 PD, 细胞组 13 例 SD, 5 例 PD。多肽组 DCR 为 75%, 细胞组为 72.2%, 两组之间 DCR 无显著差异 ( $P = 0.839$ ); 42 例患者中死亡 12 例, 其中细胞组 4 例, 多肽组 8 例。结果表明, 两组之间客观临床疗效无显著差异。

## 2.3 两组 MM 患者的生存分析

42 例患者中, 1 年生存率多肽组为 76.6%, 细胞组为 66.7%, 2 年生存率多肽组为 43.8%, 细胞组为 66.7%, 3 年生存率多肽组为 43.8%, 细胞组为 33.3% (图 1)。多肽组中位生存时间 (mOS) 为 26 个月, 细胞组 mOS 为 14 个月, 多肽组的 mOS 高于细胞组, 两组之间无显著差异 ( $P = 0.445$ )。细胞组有 1 例 III 期患者治疗了 16 周期, 生存时间为 76 个月, 目前仍存活。多肽组有 2 例 IV 期患者分别治疗了 8 周期和 6 周期, OS 分别为 63 个月和 42 个月, 目前均存活, 还有 1 例 IV 期脑、肺多发转移患者治疗 10 周期后死亡, 生存期为 53 个月。结果表明, 多肽组的长期生存可能优于细胞组。

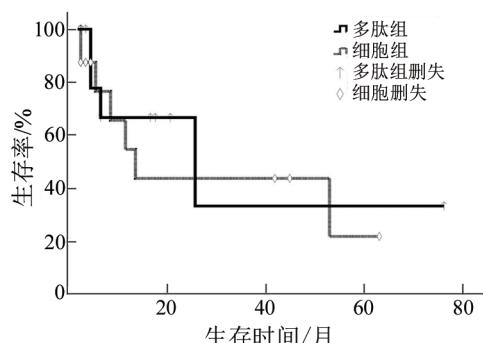


图 1 两组患者生存时间比较 (Kaplan-Meier 法)

## 2.4 两组 MM 患者外周血淋巴细胞亚群变化比较

42 例 MM 患者在细胞治疗前后均进行了淋巴细胞亚群的检测, 结果见表 2。分析结果显示, 细胞组与多肽组两组患者治疗前后总 T 细胞、辅助性 T 细胞、细胞毒性 T 细胞、NK 细胞, 以及 B 细胞均无显著差异。比较治疗后两组患者的总 T 细胞、辅助性 T 细胞、细胞毒性 T 细胞、NK 细胞, 以及 B 细胞的值也无显著差异 (均  $P > 0.05$ )。结果表明, 两组之间免疫功能无显著差异。

表 2 患者治疗前后外周血淋巴细胞亚群的变化 ( $\bar{x} \pm s$ , %)

| 淋巴细胞亚群                             | 细胞组 ( $n = 18$ ) |               |        |       | 多肽组 ( $n = 24$ ) |               |        |       | $t^*$  | $P^*$ |
|------------------------------------|------------------|---------------|--------|-------|------------------|---------------|--------|-------|--------|-------|
|                                    | 治疗前              | 治疗后           | $t$    | $P$   | 治疗前              | 治疗后           | $t$    | $P$   |        |       |
| CD3 <sup>+</sup>                   | 65.97 ± 9.97     | 65.38 ± 13.89 | -0.182 | 0.859 | 67.63 ± 14.12    | 69.68 ± 11.72 | -1.031 | 0.326 | -0.776 | 0.447 |
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>  | 40.01 ± 11.20    | 35.00 ± 8.86  | 1.474  | 0.174 | 38.68 ± 11.17    | 35.74 ± 9.48  | 1.728  | 0.114 | -0.189 | 0.852 |
| CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>  | 23.21 ± 4.82     | 24.71 ± 8.97  | -1.207 | 0.258 | 25.34 ± 11.94    | 28.47 ± 15.42 | -1.944 | 0.080 | -0.714 | 0.483 |
| CD4 <sup>+/</sup> CD8 <sup>+</sup> | 1.85 ± 0.82      | 1.68 ± 0.92   | 1.320  | 0.219 | 1.81 ± 0.77      | 1.66 ± 0.91   | 1.455  | 0.176 | 0.048  | 0.962 |
| CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> | 18.50 ± 8.41     | 21.48 ± 8.10  | 0.009  | 0.992 | 15.01 ± 8.42     | 14.58 ± 7.39  | -0.367 | 0.721 | 2.069  | 0.052 |
| CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> | 11.07 ± 6.38     | 10.62 ± 7.04  | -0.719 | 0.490 | 10.04 ± 3.47     | 11.11 ± 6.05  | 0.628  | 0.543 | -0.174 | 0.863 |

\*治疗后细胞组 vs 治疗后多肽组。

## 2.5 DC-CIK 治疗 MM 的临床安全性分析

细胞组与多肽组两组患者中, 共有 6 例在细胞回输后出现寒战和发热, 均是先寒战后发热。其中, 细胞组有 2 例, 寒战及发热分级均为 1 级; 多肽组有 4 例, 1 例寒颤分级为 1 级, 发热分级为 2 级, 3 例寒颤及发热均为 1 级。寒战及发热发生率均为 14.3% (6/42), 所有患者经对症处理后均能恢复正常。多肽组 1 例出现轻度乏力, 分级为 1 级, 未予以特殊处理后逐渐恢复, 乏力总发生率为 2.3% (1/42)。所有 AE 均未达 3~4 级。结果表明, DC-CIK 治疗 MM 是安全的。

## 3 讨论

MM 是一种高度侵袭性的皮肤恶性肿瘤, 其发病率和病死率在全球范围内差异显著, 治疗方案多样且不断发展, 术后辅助治疗及新型治疗手段对患者

的生存具有重要意义<sup>[7]</sup>。手术切除是 MM 的主要治疗方案之一。通过彻底切除肿瘤及其周围组织, 可以有效控制病情的发展。然而, 单纯手术切除的预后并不理想, 术后辅助治疗对患者的生存具有重要意义。术后辅助治疗包括化疗、免疫疗法、靶向治疗等多种手段, 这些治疗手段可以明显改善患者的预后, 提高生存率<sup>[8]</sup>。

在免疫治疗中, DC 扮演着重要的角色。DC 是诱导抗肿瘤免疫反应最重要的抗原提呈细胞, 具有交叉提呈外源性抗原的独特能力。在黑色素瘤的肿瘤微环境中, 成熟的 DC 表达大量的共刺激标志物, 对黑色素瘤特异性 T 细胞的激活至关重要。因此, 利用 DC 进行免疫治疗成为一种有前景的治疗手段<sup>[9]</sup>。MAGE 家族中的 MAGE-A 亚家族包含 12 个高度同源的基因, 依次命名为 MAGEA1~A12。MAGE 在细



胞内可被加工成抗原肽,与 HLA-I 类分子相结合形成复合物,通过 MHC I 类分子提呈给 CD8<sup>+</sup> T 细胞,从而在肿瘤患者体内诱发肿瘤特异性免疫应答。因此,MAGE 在肿瘤免疫治疗和诊断中具有潜在的应用价值。MAGE-A2 是 MAGE-A 亚家族的重要成员之一,其氨基酸序列存在一个 MAGE 同源结构域,这使得 MAGE-A2 具有特定的免疫原性。在多种肿瘤组织中,MAGE-A2 呈现高表达状态,而在正常组织(除胎盘和睾丸)中几乎不表达<sup>[10]</sup>,这种特性使得 MAGE-A2 成为肿瘤免疫治疗的重要靶点。当 MAGE-A2 在肿瘤细胞中表达时,其蛋白质可以被分解成小肽段,并与 MHC I 类分子结合,进而被细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)识别。CTL 能够特异性地裂解表达 MAGE-A2 的肿瘤细胞,从而引发细胞免疫反应<sup>[11]</sup>,这种免疫反应在肿瘤免疫治疗中具有重要意义。本研究对比了肿瘤细胞负载 DC 和多肽负载 DC 联合 CIK 治疗 MM 是否会有疗效的不同。然而,两组治疗 MM 的近期疗效和远期生存都没有显著性差别,两组的免疫反应也没有区别,说明可能对于晚期 MM,使用何种抗原负载 DC 去治疗对于疗效的影响不是很大,可能需要更多的手段进行联合治疗;也有可能是因为本研究的样本量比较小,导致结果并不完全能体现真实世界的差异。目前,免疫治疗已成为晚期 MM 的主要治疗方法,并且已经从单一免疫治疗迈向联合免疫双靶治疗。Check Mate 067 研究结果显示<sup>[12]</sup>,经过至少 7.5 年的随访后,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗组的 mOS 达到 72 个月,而在 2011 年伊匹木单抗上市前的数据则不足 12 个月。该结果的 mOS 远远高于本研究的结果,但本研究开展时间较早,开展时 ICI 的优势还未体现,DC-CIK 治疗是当时的热点治疗方法;另外,有 4 例患者是经 ICI 治疗后失败的患者,这也是本研究的生存数据低于 ICI 的生存数据的原因之一。目前,对 DC 研究的热点是作为一种辅助治疗方法来联合其他治疗。BULGARELLI 等<sup>[13]</sup>发现,在晚期 MM 患者中 DC 疫苗可以增加肿瘤细胞 PD-L1 的表达,这使肿瘤对 ICI 更敏感。CARRENO 等<sup>[14]</sup>发现,肿瘤新抗原负载的 DC 疫苗可以增强晚期 MM 患者外周血中 T 细胞对这些新抗原的免疫反应。这些研究足以说明 DC 疫苗作为肿瘤辅助疗法的潜力。

综上所述,本研究的结果说明 DC-CIK 治疗是安全的,DC 负载的抗原种类可能对治疗的结果没有太大的影响。但是本研究的入组例数较少,不能完全反映真实世界的情况。随着肿瘤治疗药物的进展,DC-CIK 未来的发展方向应是多种治疗手段的联合、

优化,包括与多种免疫药物的联合应用,与其他细胞治疗的联合等。这些联合治疗手段有望进一步提高晚期 MM 的治疗效果,延长患者的生存期。

## [参 考 文 献]

- [1] GARBE C, AMARAL T, PERIS K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. part 1: diagnostics: update 2022[J]. Eur J Cancer, 2022, 170: 236-255. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.03.008.
- [2] ARNOLD M, SINGH D, LAVERSANNE M, et al. Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040[J]. JAMA Dermatol, 2022, 158(5): 495-503. DOI: 10.1001/jamadermatol.2022.0160.
- [3] SCHADENDORF D, VAN AKKOOI A C J, BERKING C, et al. Melanoma[J]. Lancet, 2018, 392(10151): 971-984. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31559-9.
- [4] 张启婷,江龙委,赵华,等. DC-CIK 细胞辅助治疗黑色素瘤的临床疗效及预后分析[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(5): 421-428. DOI: 10.13431/j.cnki.immunolj.20180065.
- [5] 徐东平,王福生. 树突状细胞的肿瘤抗原负载[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2003, 10(2): 149-151. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2003.02.020.
- [6] 陈嘉,郭仁宏,朱梁军,等. 混合抗原多肽负载树突状细胞治疗恶性黑色素瘤的临床研究[J]. 中华普通外科杂志, 2010, 25(11): 895-899. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631x.2010.11.012.
- [7] 严森林. 恶性黑色素瘤的免疫治疗进展[J]. 海南医学, 2021, 32(3): 354-358. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2021.03.023.
- [8] 王稼祥,斯璐. 2023 年度黑色素瘤药物治疗研究进展[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(2): 54-58. DOI: 10.12151/JMCM.2024.02-06.
- [9] 张馨月,台宗光,朱全刚,等. 治疗黑色素瘤的 DC 疫苗研究新进展[J]. 药学实践与服务, 2023, 41(11): 643-647. DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202211043.
- [10] 姚胜忠,谢莎,肖燕子,等. 黑色素瘤相关抗原 MAGE-A2: 肿瘤免疫治疗新靶点[J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29(7): 763-765. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2013.07.022.
- [11] 闭水清,谢莎,张庆梅,等. 黑色素瘤相关抗原 MAGE-C2: 肿瘤免疫治疗新靶点[J]. 中国免疫学杂志, 2014, (11): 1559-1562. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2014.11.030.
- [12] WOLCHOK J D, CHIARION-SILENI V, RUTKOWSKI P, et al. Final, 10-year outcomes with nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma[J]. N Engl J Med, 2025, 392(1): 11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa2407417.
- [13] BULGARELLI J, PICCININI C, SCARPI E, et al. Adjuvant dendritic cell-based immunotherapy in melanoma: insights into immune cell dynamics and clinical evidence from a phase II trial[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 455. DOI: 10.1186/s12967-025-06403-8.
- [14] CARRENO B M, MAGRINI V, BECKER-HAPAK M, et al. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells[J]. Science, 2015, 348(6236): 803-808. DOI: 10.1126/science.aaa3828.

[收稿日期] 2025-06-07

[修回日期] 2025-10-28

[本文编辑] 党瑞山