

# 吉非替尼联合异基因 CD8<sup>+</sup>自然杀伤 T 细胞治疗晚期或转移性 EGFR 突变 NSCLC 的疗效和安全性

董晓荣

(华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心胸部肿瘤科, 武汉 430022)

[关键词] EGFR 突变; 非小细胞肺癌; 异基因 CD8<sup>+</sup> NKT 细胞

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

DOI:10.12019/j.issn.1671-5144.202502014

Efficacy and Safety of Gefitinib Combined with Allogeneic CD8<sup>+</sup> NKT Cell Immunotherapy in Advanced EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer // DONG Xiao-rong

Key words: EGFR-mutated; non-small cell lung cancer; allogeneic CD8<sup>+</sup> natural killer T cells

Author's address: Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

清华大学医学院一项前瞻性研究(ChiCTR180117013471)探索了吉非替尼与异基因 CD8<sup>+</sup>自然杀伤 T(natural killer T, NKT)细胞联合治疗晚期或转移性表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变型非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的疗效和安全性<sup>[1]</sup>。研究结果显示,该联合治疗策略显著延长了患者无进展生存期(progression-free survival, PFS),并且总体安全性良好,为未来的临床应用提供了参考。

## 1 研究亮点

### 1.1 创新的治疗组合

异基因 CD8<sup>+</sup>NKT 细胞是一类兼具 T 细胞和自然杀伤(NK)细胞特性的特殊免疫细胞,能够通过直接杀伤肿瘤细胞和重塑肿瘤免疫微环境实现抗肿瘤作用。NKT 细胞在肺癌患者中探索较少,本研究将吉非替尼与异基因 CD8<sup>+</sup> NKT 细胞免疫治疗相结合,通过增强免疫系统对肿瘤的识别和清除能力来克服 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)单药治疗后常见的耐药问题。该治疗组合新颖。

### 1.2 显示出较好疗效

显著延长 PFS: 数据显示,吉非替尼/NKT 联合组的中位 PFS 为 12 个月,而吉非替尼单药组仅为 7 个月。这一结果表明,NKT 细胞在延缓肿瘤耐药性方面具有重要作用。

癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平控制更好: CEA 是肺癌的重要肿瘤标志物。研究发现,在联合治疗组中,CEA 水平得到了更好的控制,这进一步反映了 NKT 细胞对肿瘤负荷的抑制作用。

### 1.3 安全性可接受

同种异体 CD8<sup>+</sup> NKT 细胞转移也可以在体内诱导 T 细胞介导的同种异体反应,从而提高抗肿瘤免疫效率,并对 NSCLC 患者带来益处和不良反应,如供体与受体之间的不匹配可能导致患者出现过敏反应,在该研究中未发生严重的免疫反应,初步显示 NKT 疗法的安全性。尽管联合治疗组中有 64% 的患者出现 3 级不良事件(如肝功能异常和腹泻),但这些反应均可通过药物干预缓解,并未观察到严重或致命的不良反应。常见的不良事件包括疲劳、发热、寒战等,与免疫激活相关。这表明该疗法总体耐受性良好。

## 2 研究的局限性

### 2.1 样本量较小

本研究仅纳入了 19 例患者,其中吉非替尼/NKT 组 11 例,吉非替尼单药组 8 例,样本量不足,还需要更大样本量的确证性研究结果,同时也无法充分评估总生存期(overall survival, OS)。

### 2.2 COVID-19 疫情影响

部分患者由于疫情原因无法完成全部 NKT 细胞输注,这可能影响了疗效评估。此外,疫情期间可能存在其他未被明确纳入分析的混杂因素。

### 2.3 潜在的不良反应机制尚不明确

虽然大部分不良反应是可控的,但例如肝功能异常等现象可能与NKT细胞在肝脏中的富集及其免疫活化相关,这需要进一步机制性研究加以验证。

### 2.4 缺乏长期随访数据

由于试验时间较短,尚无法评估该联合策略对长期生存率及生活质量改善的影响。

## 3 进一步优化方向

这项试验为解决EGFR-TKI耐药问题提供了一种新的思路,即通过联合异基因CD8<sup>+</sup>NKT细胞增强抗肿瘤免疫反应,从而延长PFS并改善患者预后。然而,由于样本量有限且缺乏长期随访数据,还需更大样本量研究进行验证;探索不同剂量和输注频率下NKT细胞的最佳使用方案,以平衡疗效与安全性;深入研究NKT细胞对肝功能异常等不良反应的具体机制,并开发针对性的预防措施;探索与

其他新型靶向药物或免疫检查点抑制剂进行联合使用,以进一步提高疗效。

## 4 总结

本研究首次证实了吉非替尼与异基因CD8<sup>+</sup>NKT细胞联合应用在晚期EGFR突变型NSCLC中的潜力,为克服EGFR-TKI耐药提供了一种新策略。尽管仍需更多循证医学数据支持,但其初步结果为进一步探索NKT细胞疗法提供了基础。

### [参考文献]

- [1] YE F, YUAN X, YU W, et al. EGFR-TKIs combined with allogeneic CD8<sup>+</sup> NKT cell immunotherapy to treat patients with advanced EGFR-mutated lung cancer[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2024, 23: 15330338241273198. doi: [10.1177/15330338241273198](https://doi.org/10.1177/15330338241273198).

[收稿日期] 2025-02-10

(上接第24页)

## 3 总结

这项研究为NK细胞免疫疗法提供了有力的临床数据,显示出其在晚期NSCLC患者中的潜力,尤其是在增强免疫反应和提高PFS方面。然而,由于样本量小、统计显著性不足以及缺乏长期随访,

仍需进一步的临床研究来验证该治疗的真正价值。

### [参考文献]

- [1] MULTHOFF G, SEIER S, STANGL S, et al. Targeted natural killer cell-based adoptive immunotherapy for the treatment of patients with NSCLC after radiochemotherapy: a randomized phase II clinical trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(20): 5368-5379. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-20-1141](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-1141).

[收稿日期] 2025-02-08