

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.03.003

## 肿瘤免疫治疗何去何从:多角度的换位思考

钱其军(上海东方肝胆外科医院,上海 200438)

[摘要] 一度火热的肿瘤免疫治疗受“魏则西事件”的影响被迅速降温。针对这一状况,笔者客观介绍肿瘤免疫治疗的发展历程、发展趋势及优缺点,并从癌症患者、监管部门、医疗机构及业内专家等多个角度解析当前肿瘤免疫治疗存在的问题及可能的对策,以期建立适合我国国情的肿瘤免疫治疗发展路径提供参考意见。

[关键词] 肿瘤;免疫治疗;临床试验;规范管理;健康发展

[中图分类号] R730.51 [文献标识码] C [文章编号] 1007-385X(2016)03-0308-06

## Where do we go now for cancer immunotherapy: transpositional consideration from different angles

QIAN Qijun (Shanghai Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Shanghai 200438, China)

[Abstract] Cancer immunotherapy, once one of hottest area in China, has been rapidly cooled-down or even frozen by the “Event of Wei Zexi” nowadays. In view of the situation, we objectively introduced development history and future trends of cancer immunotherapy, and its advantages and disadvantages. Current problems of cancer immunotherapy and their possible countermeasures were analyzed from multiple perspectives including the patients with tumor, regulatory authorities, medical institutions and experts of the industry. It could provide constructive opinions for establishment of cancer immunotherapy development path which is suitable for national conditions of China.

[Key words] cancer; immune therapy; clinical trial; standardized management; healthy development

[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(3): 308-313. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.03.004]



钱其军 博士、教授、博士生导师,现任第二军医大学肿瘤生物治疗中心主任、东方肝胆外科医院肿瘤生物治疗科及病毒与基因实验室主任,上海市细胞治疗研究院院长,上海细胞治疗技术研究中心主任。国家杰出青年基金获得者,上海市科技领军人才,上海市优秀学科带头人,浙江省“新世纪151人才工程”重点培养人才。E-mail:qianqj@163.com

如火如荼地开展,每年数以万计的患者接受上述细胞免疫治疗,统计数据<sup>[1-3]</sup>显示该疗法具有一定疗效,但其疗效却被一些医疗机构过度夸大,也因此滋生了国内癌症细胞免疫治疗的乱象之一;另一方面代表免疫治疗新兴方向的免疫检查点单抗治疗、CAR-T(chimeric antigen receptor modified T)/TCR-T(T cell receptor modified T)细胞治疗在我国也风头渐劲,其中开展CAR-T细胞治疗的临床试验数量一度跃居全球第二名,仅落后于美国,把传统强国欧洲、

2016年春夏之交的“魏则西事件”注定会在中国肿瘤免疫治疗发展史上留下深深的烙印,甚至可能会深刻影响中国肿瘤免疫治疗事业的未来走向。在此之前,中国大陆的免疫治疗风生水起:一方面以DC-CIK/CIK(cytokine induced killer cell)为主体的非特异性细胞免疫治疗技术在国内上千家医院(包括部分知名三甲医院及国内顶级肿瘤专科医院)如

[基金项目] 国家科技重大专项资助项目(No. 2013ZX10002-010-007)和上海市科学技术委员会工程中心能力提升项目(No. 16DZ2281000)。Project supported by the National Key Science and Technology Program of China(No. 2013ZX10002-010-007), and the Capacity Building Project of Engineering Research Center of Shanghai Science and Technology Commission (No. 16DZ2281000)

[优先发表] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20160602.1642.002.html>

日本远远甩在身后<sup>[4-7]</sup>。故肿瘤免疫治疗一度被寄予厚望,被认为是中国在生物医药领域赶超欧美发达国家,从而实现弯道超车的难得机遇。然而,受“魏则西事件”的影响,5月4日国家卫计委紧急召开了电视电话会议,叫停国内所有细胞免疫治疗的临床应用并加强细胞免疫治疗临床研究的监管,更有一些地方职能部门或医院从严管理,将正在开展的细胞免疫治疗的临床研究也暂停了,国内蓬勃发展的免疫治疗顿时从波峰跌入谷底。

那么,肿瘤免疫治疗究竟是治愈癌症的新希望,还是网络上炒作的“国外已淘汰的技术或虚假疗法”?肿瘤免疫治疗能否实现中国在医药创新领域“弯道超车”的愿望?如何才能呵护和引导中国肿瘤免疫治疗行业的健康发展?下面,笔者将通过介绍肿瘤免疫治疗发展历史,从癌症患者、监管部门、医疗机构及业内专家等不同角度换位思考、权衡利弊,进而凝聚共识、理清思路,为建立适合我国国情的免疫治疗发展路径积极建言献策,以期推进我国肿瘤免疫治疗事业的健康、可持续发展,最终惠及我国广大肿瘤患者。

## 1 肿瘤免疫治疗的发展历程

肿瘤免疫治疗是指应用免疫学原理和方法,提高肿瘤细胞的免疫原性和对效应细胞杀伤的敏感性,激发和增强机体抗肿瘤免疫应答,并将免疫细胞或效应分子输入患者体内,协同机体免疫系统杀伤肿瘤细胞,抑制肿瘤生长的疗法。作为一种癌症治

疗策略,免疫治疗的原理非常容易理解与接受。事实上,最早的肿瘤免疫治疗可以追溯到1893年,当时美国纽约骨科医生威廉·科利(William Coley)发现,肉瘤患者手术切除后受到化脓性链球菌感染,意外地导致患者的癌症消退<sup>[8]</sup>。20世纪90年代中期,美国国立癌症研究院史蒂文·罗森博格(Steven Rosenberg)团队成功地用高剂量IL-2治愈第一例肿瘤患者,给肿瘤免疫治疗带来一线曙光<sup>[9]</sup>。然而,受肿瘤发生的复杂性与人们对免疫机制理解程度的限制,肿瘤免疫治疗早期阶段的总体疗效欠佳,即使作为如手术、放化疗等常规治疗方法外的辅助手段,由于缺乏多中心及随机对照研究,仍难以得到主流医学观点的接受与认可。

进入21世纪后,随着肿瘤免疫调控机制的逐渐清晰化和基因改造技术的不断升级,肿瘤免疫治疗的领域不断拓展:从非特异性免疫刺激剂到肿瘤疫苗,再到针对免疫检查点阻断的单克隆抗体与过继细胞免疫治疗,一项项创新免疫治疗技术为人类抗击肿瘤提供更多的利剑,也让在肿瘤征战途中屡战屡败的临床医生和科学家们重拾了信心(肿瘤免疫治疗大事记参见图1)<sup>[10-11]</sup>。尤其是近5年,随着免疫检查点单抗治疗与转基因CAR-T细胞治疗的崛起,免疫治疗的疗效逐渐获得肯定,甚至被医学界认为肿瘤治疗领域最具前景及最有可能治愈癌症的方向<sup>[12]</sup>。不过,值得一提的是无论采用何种方式,最终的落脚点均为特定类型的免疫细胞。因而,从这个意义上说,免疫细胞是免疫治疗的关键,细胞免疫治疗是最直接的免疫治疗方式。

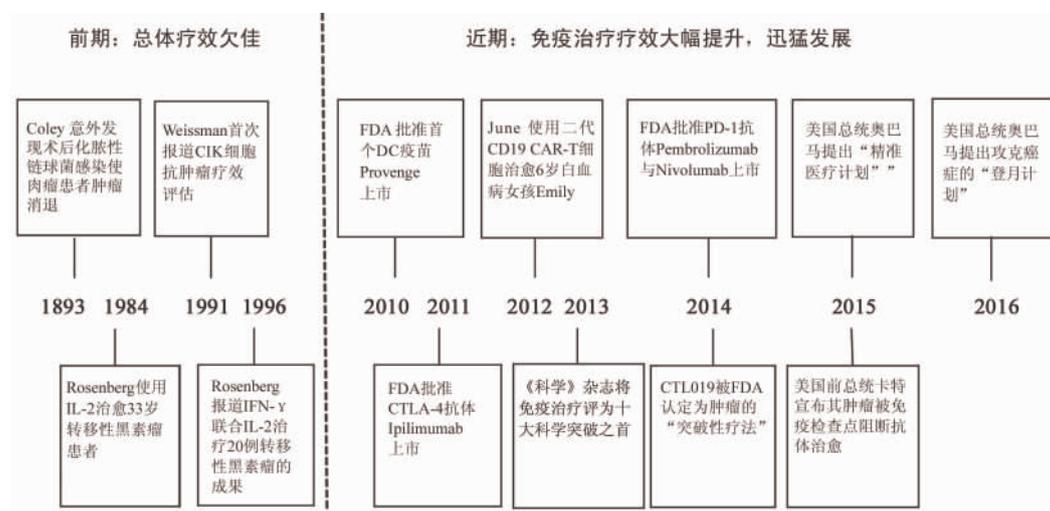


图1 肿瘤免疫治疗发展历程大事记

当前,肿瘤免疫治疗已成为科学界与投资界的热门。2011年12月,国际权威杂志《自然》及《临床肿瘤学》分别发表相同题目“肿瘤免疫治疗的年代已经来临”的评论文章,认为肿瘤免疫细胞治疗即将迎来新一轮的研究高潮,未来有可能在肿瘤治疗中占据相当重要的地位<sup>[13-14]</sup>。2012年6月,《新英格兰医学》杂志刊出论文“肿瘤研究200年”,明确提出:肿瘤治疗方法已转变成手术、放疗、化疗、生物免疫治疗四足鼎立;2013年12月,《科学》杂志将肿瘤免疫治疗列为年度十大科学突破之首<sup>[15]</sup>。而在产业化领域,2013年8月美国高盛报告,八大可能改变世界的领域创新,癌症免疫疗法排名第二,预测在将来免疫治疗可能会像当前的化疗一样,成为癌症治疗的一线方法。花旗银行分析师认为,未来的10年,60%的晚期癌症患者将用免疫治疗。2016年1月,美国临床肿瘤学会(ASCO)年报将癌症免疫治疗当选“Advance of the Year”;美国《时代》杂志对肿瘤免疫治疗给予充分肯定,将其登上2016年4月杂志的封面。另外,在美国,继2015年1月美国总统奥巴马高调提出精准医疗计划之后,2016年1月国情咨文基于免疫治疗与靶向治疗发展,又提出癌症“登月计划——Moonshot”,宣布将举全国之力,将美国变为一个攻克癌症的国家<sup>[16-18]</sup>。因而,免疫治疗是治愈晚期癌症的最大希望,是一片前景广阔的蓝海,理应成为我国癌症治疗领域的重点方向。同时,相对于传统治疗药物,如小分子靶向药和抗体药物,我国在该方面与欧美发达国家的差距相对较小,应加强布局,有望使其作为医药生物领域赶超欧美发达国家的重要突破口。

## 2 肿瘤免疫治疗的优势

癌症的传统治疗方式,包括手术、放疗、化疗、靶向治疗,均具有不同的局限性。手术对于肿瘤未转移患者来说是首选的治疗方式,能直接将肉眼所见的肿瘤组织切除,但对于转移性患者手术治疗无能为力。放化疗能大面积多点杀伤肿瘤细胞,但同时亦可伤及正常组织细胞,产生程度不同的不良反应。靶向药物治疗效果明显、见效快,但肿瘤细胞很快就产生耐药<sup>[19]</sup>。因此,传统的治疗方式不但面临各种副作用,同时也无法防止肿瘤复发。而肿瘤免疫治疗不同,它是通过增强患者自身免疫力来治疗肿瘤,

同时具有反应快、副作用等特点<sup>[20]</sup>。此外,机体免疫系统具有良好的记忆型免疫机制,故免疫治疗容易形成记忆型免疫,在防止肿瘤复发上具有显著优势。因此,免疫治疗相比传统治疗方式,具有反应快、副作用小、疗效持久的显著优势<sup>[21]</sup>。

国内目前临床应用比较普遍的是非特异性免疫细胞治疗,如CIK、DC-CIK或NK细胞。这类细胞作为机体天然免疫的第一道免疫防线细胞,虽其特异性杀伤作用可能不及CAR-T、TCR-T这些特异性的免疫细胞快速迅猛,但在经过过去10多年超过10万人次肿瘤患者的应用,这些非特异细胞在降低肿瘤切除术后复发率、提高对化疗反应的耐受性、改善生活质量、延长带瘤生存期方面发挥着一定的积极作用<sup>[22-25]</sup>。但对复发、难治性肿瘤的疗效仅限于少量典型病例,缺乏前瞻性、随机对照试验的循证医学证据支撑。国际上开展的以特异性免疫为主,可在晚期患者中产生显著疗效,且有相当比例的患者一旦起效可长期获益。例如,应用针对新抗原的TIL细胞治疗转移性胃肠肿瘤,可有效控制病情;应用PD-1抗体(pembrolizumab, Merck)治疗转移性黑色素瘤,有效率达到37%(152/411),包括肺癌、肝癌、肾癌在内的晚期实体瘤有效率介于11.5%~29.0%;应用针对CD19的CAR-T细胞(CTL019, Novartis)治疗复发、难治性B细胞白血病,完全缓解率达到93%(55/59)<sup>[26-27]</sup>。相对于放化疗、靶向药物治疗只能延长晚期癌症患者中位生存期,无法有效提高长期生存率的现实,免疫治疗具有不可比拟的优势。

但肿瘤免疫治疗也存在一些不足之处。如机体免疫反应极快,故肿瘤免疫反应强度需要有很好的控制,如PD-1抗体和CTLA-4抗体的联合使用容易造成自身免疫过度攻击等副作用<sup>[28-30]</sup>。再者,肿瘤组织免疫抑制性微环境是肿瘤免疫治疗疗效的重大障碍<sup>[31-32]</sup>。此外,肿瘤细胞基因组的不稳定性,形成肿瘤异质性,从而容易引起对单靶点肿瘤免疫治疗杀伤不彻底和易耐受<sup>[33]</sup>。

## 3 肿瘤免疫治疗涉及各方的换位思考

肿瘤免疫治疗作为肿瘤治疗的重要发展方向和希望所在,其有目共睹且无需置疑。那么该如何来理性对待这一发展中的肿瘤新疗法呢?鉴于包括抗体在内的生物制品药物具有相对完善的审批流程与准入机制,这里不再赘述,笔者将重点探讨以个性化

的“活细胞”作为终产品的细胞免疫治疗<sup>[21]</sup>,从癌症患者、监管部门、业内专家与医疗机构这三个不同的角度进行解析。

### 3.1 癌症患者

对于国内大多数癌症患者而言,生命健康所面临的威胁与治疗所需承担经济负担的矛盾是一直存在且需要不断权衡的:(1)皆大欢喜的结果是花少量的钱治愈癌症;(2)退而求其次是付出高昂的治疗代价得到癌症被治愈或有效延长生命的结果;(3)再次之是癌症没被治愈或没有治疗机会但医疗花费也不大;(4)最坏最难接受但却常常也是无法回避的结局是人财两空。

然而,鉴于癌症的复杂性、疗效的不确定性及不可预测性始终贯穿治疗始末,至今尚无任何一种方法能通过准确判断晚期癌症的疾病状态与疾病分型,确保患者获得最佳治疗收益,免疫治疗同样如此。虽然通过肿瘤组织与正常组织的基因全外显子、转录组的高通量比较分析及肿瘤组织中免疫微环境的检测,医生可以初步评估患者是否适用于免疫治疗,但免疫治疗尚处于高速发展阶段,很多技术环节仍有待细化与改进。

经济与社会因素也是癌症治疗无法回避的问题。任何治疗都要在患者家庭经济条件许可的情况下进行。因而,医务人员要尽可能地给癌症患者提供可以采纳的治疗方法的选项,并充分、客观地介绍每种治疗方法的适用人群及风险利弊,让癌症患者和家属在充分知情后再慎重做出选择。同时,必须强调的是人的生老病死是自然规律,免疫治疗和其他传统治疗措施一样绝不是所有晚期癌症患者的灵丹妙药,它或许可使部分患者得以长期生存甚至治愈,但仍有相当一部分患者最终会走向死亡。因而,无论是患者还是家属都要充分考虑自己和家庭的经济情况,务必量力而行,避免最终人财两空后产生强烈心理落差而引发的社会矛盾。

另外,不同类型的癌症患者所急需的免疫治疗方法不尽相同,理应区别对待。对于早期的、并接受手术治疗的复发率不高的癌症患者,可选择能明确降低复发率且具有较高安全性的免疫治疗方法,如非特异性细胞免疫疗法及胸腺肽均可以考虑;对于高复发可能的患者可考虑采用特异性T细胞治疗或/及免疫检查点抗体治疗;而对于晚期癌症患者,特别是年轻的晚期癌症患者,强烈的求生欲望足以克服治疗新方法的不成熟带来的恐惧心理,可考虑

采用有一定治愈希望但具有一定风险性的免疫治疗方案,如基因修饰特异性免疫细胞(CAR-T/TCR-T疗法)或免疫检查点抗体治疗。因此,在未来比较长的一段时间内,温和、安全的非特异性的免疫细胞和经过基因工程改造“快、准、稳、狠”的特异性免疫细胞(CAR-T/TCR-T)细胞将合理地并存使用,服务于不同的肿瘤病患人群<sup>[16]</sup>。

### 3.2 监管部门

肿瘤细胞免疫治疗虽然在国内外均属于研究热点,也有产品被FDA授予“突破性治疗”,但截至目前,暂无一个新产品被批准上市。其中一个重要的原因是细胞免疫治疗产品是一种“活”细胞及个体化产品,个体化活细胞进行的监管具有内在的复杂性:与一般药物的普适性特征不同,其具有显著个性化特征,难以标准化;与一般药物进入人体后只减不增不同,活细胞进入体内后具有自主性与自适应能力,不易定量;同时,“活”细胞最终放行检验所允许的时间窗短,难以完成常规生物制品所需要的安全性(细菌、真菌、支原体、内或外源性因子、残余转导用病毒或DNA等物质、热源/内毒素、复制性病毒、原癌基因和抑癌基因分析)、有效性、生物活性成分等相关检验;个体化产品如果像药品一样进行所有检测,将会使个体化产品的价格高到国人难以接受的地步,如美国针对CD19的CAR-T将在今年年底或明年上市,价格估计为25万~50万美元。因此,应当充分考虑我国国情,不宜对个体化活细胞产品过分追求其检验全面性,避免最终导致产品因价格昂贵而根本无法惠及普通百姓。总之,“活药物”的特殊性对于监管部门的管理工作构成严峻挑战。即便在管理相对成熟的美国,将细胞治疗看作是与小分子药物、大分子药物鼎立的治疗手段,监管和推广模式与传统药物不同,依然深陷难监管的尴尬局面。

国内的细胞免疫治疗技术正处于高速发展阶段,每年数以万计患者被施以细胞免疫治疗的临床研究或临床应用,已建立起相对完善的细胞生产及临床研究体系,并产生一定疗效。国家监管部门可充分利用我国这一优势,尽早完善细胞免疫临床研究的准入机制,允许一些具备良好工作基础的医疗机构开展一些创新细胞免疫技术的临床研究,经过不断技术改进及临床研究筛选,将单中心及多中心临床研究证实有明确疗效的细胞治疗技术进行推广应用。

尽管监管部门面临诸多困难,但相信经过此次

整顿变革后,国家卫计委及 SFDA 应更多地与细胞治疗领域的专家进行讨论,尽早出台符合我国国情且适合细胞免疫治疗监管的相关规范与法规,国内将建立一个健康、可持续发展的免疫治疗市场,通过其自我修正能力与资源优化配置,推动肿瘤免疫治疗体系向更高级别、更高水平健康发展。据此,国内肿瘤特异性细胞免疫治疗研究方面在接近国际先进水平的的基础上,将有望实现弯道超车。

### 3.3 业内专家与医疗机构

社会价值的显现与经济价值的体现对业内专家与医疗机构同样重要:通过提供免疫治疗方法,使肿瘤患者生命得以有效延长,甚至完全恢复健康,是其社会价值的体现;通过为患者提供行之有效的免疫治疗方法,赢取相应的经济回报,是其经济价值的体现。然而,癌症治疗目前仍属于全球性的医学难题,癌症治疗具有长期性与艰巨性。一方面,业内专家与医疗机构应潜心研究,设计更合理有效的免疫治疗方法,为提高癌症治疗的疗效做出贡献,同时有义务将自己的治疗方法的优势与不足,通过通俗易懂的文字或语言客观地传递给患者及其家属,尽可能地消除医患之间医疗信息的不对称性,增强免疫治疗方法的透明度;另一方面,业内专家及医疗机构应尽力平衡疗效与成本的矛盾,在提高疗效的前提下尽可能地降低治疗费用,更多地惠及我国癌症患者。为此,业内专家及医疗机构需要降低临床研究所需负担的成本费用,在免疫治疗方法推广应用过程中,使患者和整个社保体系的具有更高接受能力。更为重要的是业内专家及医疗机构应着力推进免疫治疗操作过程的规范化、可监督化,并通过行业组织形成切实可行、可管可控的管理规范。

## 4 结 语

肿瘤免疫治疗是癌症领域的热点,并展现出令人鼓舞的临床疗效,给治愈晚期癌症、攻克肿瘤带来了希望。我国要想赶超先进国家细胞免疫治疗技术的发展水平,首先需要国家从政府层面制定行业标准,严格把控准入门槛,并加强规范监管与政策约束,从产业角度加强引导与促进,正向地推动国内免疫治疗产业的发展;其次行业内相关医疗机构和新技术研发企业应该联合起来,共同加强行业自律,严格按照国家相关法律法规开展技术研发及临床研究,增强我国肿瘤免疫治疗技术的核心竞争力,促进我国民族免疫细胞治疗产业的发展。而无论是媒体

还是大众都应该以科学、客观、公正、宽容的态度去看科学的发展和进步,让先进的科技成果能够尽早地为人类健康造福。

总之,免疫治疗事业的健康、可持续发展,是关系癌症患者、监管部门、从业人员及医疗机构的重大命题,三者应结成命运共同体,通过不断凝聚共识、消除分歧,最大限度降低“魏则西事件”的不良影响,使肿瘤免疫治疗就如当前所处的季节一样,经历短暂的倒春寒后,能再次轻装出发,稳步走入盛夏,最终结出金灿灿的果实,让更多免疫细胞药物造福于众多癌症患者。

### [参 考 文 献]

- [1] ZHANG H, WANG Y, YU J, et al. Autologous cytokine-induced killer cells improves overall survival of metastatic colorectal cancer patients: results from a phase II clinical trial [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2016, pii: S1533-0028(16)30017-2[2016-05-20]. [http://www.clinical-colorectal-cancer.com/article/S1533-0028\(16\)30017-2/abstract](http://www.clinical-colorectal-cancer.com/article/S1533-0028(16)30017-2/abstract). DOI: 10.1016/j.clcc.2016.02.005.
- [2] LIU L, ZHANG W, QI X, et al. Randomized study of autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(6): 1751-1759. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2442.
- [3] PAN K, GUAN X X, LI Y Q, et al. Clinical activity of adjuvant cytokine-induced killer cell immunotherapy in patients with post-mastectomy triple-negative breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(11): 3003-3011. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0082.
- [4] DAI H, WANG Y, LU X C, et al. Chimeric antigen receptors modified T-cells for cancer therapy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(7): pii: djv439[2016-05-20]. <http://jnci.oxfordjournals.org/content/108/7/djv439.long>. DOI: 10.1093/jnci/djv439.
- [5] GUO Y, WANG Y, HAN W. Chimeric antigen receptor-modified T cells for solid tumors: challenges and prospects [J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 3850839. DOI: 10.1155/2016/3850839.
- [6] MAUS M V, JUNE C H. Making better chimeric antigen receptors for adoptive T-cell therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(8): 1875-1884. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1433.
- [7] WHITESIDE T L, DEMARIA S, RODRIGUEZ-RUIZ M E, et al. Emerging opportunities and challenges in cancer immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(8): 1845-1855. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0049.
- [8] GUO C, MANJILI M H, SUBJECK J R, et al. Therapeutic cancer vaccines: past, present, and future [J]. *Adv Cancer Res*, 2013, 119: 421-475[2016-05-20]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124071902000071>. DOI: 10.1016/B978-0-12-407190-2.00007-1.
- [9] ROSENBERG S A. IL-2: the first effective immunotherapy for hu-

- man cancer [ J ]. J Immunol, 2014. 192( 12 ): 5451-5458. DOI: 10. 4049/jimmunol. 1490019.
- [ 10 ] TOPALIAN S L, WOLCHOK J D, CHAN T A, et al. Immunotherapy: the path to win the war on cancer? [ J ]. Cell, 2015, 161( 2 ): 185-186[ 2016-05-20 ]. <http://www. sciencedirect. com/ science/ journal/ 00928674>.
- [ 11 ] GALLUZZI L, VACCHELLI E, BRAVO-SAN PEDRO J M, et al. Classification of current anticancer immunotherapies [ J ]. Oncotarget, 2014, 5( 24 ): 12472-12508. DOI:10. 18632/oncotarget. 2998.
- [ 12 ] FARKONA S, DIAMANDIS E P, BIASUTIG I M. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? [ J ]. BMC Med, 2016, 14( 1 ): 73. DOI: 10. 1186/s12916-016-0623-5.
- [ 13 ] MELLMAN I, COUKOS G, DRANOFF G. Cancer immunotherapy comes of age [ J ]. Nature, 2011, 480( 7378 ): 480-489. DOI:10. 1038/nature10673.
- [ 14 ] TOPALIAN S L, WEINER G J, PARDOLL D M. Cancer immunotherapy comes of age [ J ]. J Clin Oncol, 2011, 29( 36 ): 4828-4836. DOI:10. 1200/JCO. 2011. 38. 0899.
- [ 15 ] COUZIN-FRANKEL J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy [ J ]. Science, 2013, 342( 6165 ): 1432-1433. DOI: 10. 1126/science. 342. 6165. 1432.
- [ 16 ] COHEN R L, Settleman J. From cancer genomics to precision oncology-tissue's still an issue [ J ]. Cell, 2014, 157( 7 ): 1509-1514. DOI:10. 1016/j. cell. 2014. 05. 027.
- [ 17 ] Obama's cancer moonshot [ J ]. Nat Biotechnol, 2016, 34( 2 ): 119. DOI:10. 1038/nbt0216-119.
- [ 18 ] GOPAL S. Moonshot to Malawi [ J ]. N Engl J Med, 2016, 374( 17 ): 1604-1605. DOI: 10. 1056/NEJMp1601982.
- [ 19 ] SCOTT D E, BAYLY A R, ABELL C, et al. Small molecules, big targets: drug discovery faces the protein-protein interaction challenge [ J ]. Nat Rev Drug Discov, 2016. 29[ 2016-05-22 ]. <http://www. nature. com/nrd/ journal/ vaop/ ncurrent/ full/ nrd. 2016. 29. html>. DOI: 10. 1038/nrd. 2016. 29.
- [ 20 ] TOPALIAN S L, DRAKE C G, PARDOLL D M. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy [ J ]. Cancer Cell, 2015, 27( 4 ): 450-461. DOI: 10. 1016/j. ccell. 2015. 03. 001.
- [ 21 ] MILLER J F, SADELAIN M. The journey from discoveries in fundamental immunology to cancer immunotherapy [ J ]. Cancer Cell, 2015, 27( 4 ): 439-449. DOI: 10. 1016/j. ccell. 2015. 03. 007.
- [ 22 ] LEE J H, LEE J H, LIM Y S, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma [ J ]. Gastroenterology, 2015, 148( 7 ): 1383-1391[ 2016-05-22 ]. <http://www. sciencedirect. com/ science/ journal/ 00165085>. DOI:10. 1053/j. gastro. 2015. 02. 055.
- [ 23 ] CHUNG M J, PARK J Y, BANG S, et al. Phase II clinical trial of ex vivo-expanded cytokine-induced killer cells therapy in advanced pancreatic cancer [ J ]. Cancer Immunol Immunother, 2014, 63( 9 ): 939-946. DOI:10. 1007/s00262-014-1566-3.
- [ 24 ] TAKAYAMA T, SEKINE T, MAKUUCHI M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial [ J ]. Lancet, 2000, 356( 9232 ): 802-807. DOI:10. 1016/S0140-6736( 00 ) 02654-4.
- [ 25 ] LEEMHUIS T, WELLS S, SCHEFFOLD C, et al. A phase I trial of autologous cytokine-induced killer cells for the treatment of relapsed Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma [ J ]. Biol Blood Marrow Transplant, 2005, 11( 3 ): 181-187. DOI:10. 1016/j. bbmt. 2004. 11. 019.
- [ 26 ] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [ J ]. Nat Rev Cancer, 2012, 12( 4 ): 252-524. DOI:10. 1038/nrc3239.
- [ 27 ] SRIVASTAVA S, RIDDELL S R. Engineering CAR-T cells: design concepts [ J ]. Trends Immunol, 2015, 36( 8 ): 494-502. DOI: 10. 1016/j. it. 2015. 06. 004.
- [ 28 ] LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma [ J ]. N Engl J Med, 2015, 373( 1 ): 23-34. DOI: 10. 1056/NEJMoa1504030.
- [ 29 ] ALSECCHI M E. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma [ J ]. N Engl J Med, 2015, 373( 13 ): 1270. DOI:10. 1056/NEJMc1509660#SA1.
- [ 30 ] LARKIN J, HODI F S, WOLCHOK J D. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma [ J ]. N Engl J Med, 2015, 373( 13 ): 1270-1271. DOI: 10. 1056/NEJMc1509660.
- [ 31 ] HANAHAHAN D, WEIBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation [ J ]. Cell, 2011, 144( 5 ): 646-674. DOI:10. 1016/j. cell. 2011. 02. 013.
- [ 32 ] HANAHAHAN D, WEINBERG R A. The hallmarks of cancer [ J ]. Cell, 2000, 100( 1 ): 57-70. DOI: 10. 1016/S0092-8674( 00 ) 81683-9.
- [ 33 ] JUNTILLA M R, DE SAUVAGE F J. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response [ J ]. Nature, 2013, 501( 7467 ): 346-354. DOI:10. 1038/nature12626.
- [ 收稿日期 ] 2016 - 05 - 15 [ 修回日期 ] 2016 - 05 - 20  
[ 本文编辑 ] 党瑞山

欢迎订阅《中国肿瘤生物治疗杂志》