

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.01.002

· 院士论坛 ·

准确把握肿瘤免疫治疗发展趋势,促进我国肿瘤免疫治疗规范健康发展

韩岩梅,曹雪涛(第二军医大学免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室,上海 200433)



韩岩梅 博士、副教授,任职于第二军医大学免疫研究所暨医学免疫学国家重点实验室。研究方向为新型免疫细胞亚群与肿瘤免疫调控,相关研究成果以第一作者或通信作者在 *Nature*、*Blood*、*Hepatology*、*J Immunol* 等杂志上发表论文 8 篇,他引 348 次,单篇最高 76 次。2008 年获中国免疫学青年学者奖,2009 年获全国百篇优秀博士学位论文,2009 年荣立个人三等功一次,2010 年获解放军总后勤部优秀青年科技人才扶持对象。以第一责任人承担国家自然科学基金青年科学基金、面上项目及上海启明星项目 A 类资助各一项,2010 年承担“973”干细胞研究重大专项子课题一项,2012 年承担卫生部传染病重大专项子课题一项,2015 年承担国家自然科学基金重大研究计划重点支持项目一项,2016 年入选国家自然科学基金优秀青年科学基金项目。E-mail: hanyanmei@aliyun.com



曹雪涛 教授、博士生导师、中国工程院院士,德国国家科学院院士。现任中国医学科学院院长、北京协和医学院校长,第二军医大学免疫学研究所所长暨医学免疫学国家重点实验室主任,全球慢性疾病合作联盟主席,亚洲大洋洲免疫学联盟秘书长,中国免疫学会秘书长,国家 863 计划现代医学主题专家组组长,国家 973 计划免疫学项目首席科学家,国务院学位评议委员会学科评议基础医学组召集人,“十二五”重大新药创制科技重大专项副技术总师;同时任《中国肿瘤生物治疗杂志》主编, *Cell Mol Immunol* 杂志共同主编, *J Mol Med*、*Gene Ther*、*Cancer Immunol Res* 等杂志副主编, *Cell*、*Ann Rev Immunol*、*Sci Transl Med*、*eLife* 等杂志编委。主要从事天然免疫与炎症基础研究、疾病免疫治疗应用研究。以通信作者在 *Nature*、*Cell*、*Science* 等杂志发表 SCI 论文 230 余篇,论文被 SCI 他引 10 000 余次;主编和共同主编学术专著 8 部。获国家发明专利 16 项。培养的 12 名博士获评“全国百篇优秀博士学位论文”,获得谈家桢生命科学成就奖(2011)、第九届中国工程院光华工程科技奖(2012)、首届国家研究生教育成果特等奖(2014)、Nature 导师终身成就奖(2015)、首届树兰兰娟人才基金“树兰医学奖”(2015)、陈嘉庚科学奖(2016)等。E-mail: caoxt@immunol.org

[摘要] 从肿瘤免疫概念的提出到肿瘤免疫治疗的临床应用,经历了近百年的积累与沉淀,肿瘤免疫治疗终于从辅助性肿瘤治疗方式发展为目前公认的最有潜力治愈恶性肿瘤的手段。自 2011 年开始,多种免疫检测点阻断剂和靶向性免疫细胞药物在多种恶性肿瘤治疗中取得了良好的临床疗效,极大地推动了肿瘤免疫治疗的临床前研究和临床应用。笔者通过对世界以及中国的肿瘤免疫治疗现状分析,简要论述了肿瘤免疫治疗发展趋势、面对的问题和相应的应对措施。

[关键词] 肿瘤免疫治疗;恶性肿瘤;肿瘤免疫;免疫检测点;过继细胞治疗

[中图分类号] R730.51

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)01-0002-04

Grasp the trends of tumor immunotherapy accurately to promote its orderly and healthy development in China

HAN Yanmei, CAO Xuetao (National Key Laboratory of Medical Immunology & Institute of Immunology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] It has experienced nearly a hundred years from presenting a concept of tumor immunity to clinical application of the tumor immunotherapy. Until now, the tumor immunotherapy has become the most promising means of curing malignant tumors which was currently accepted from an adjuvant treatment approach of cancer. Since 2011, multiple blockers of immune checkpoints and drugs of targeted immune cells have achieved favorable clinical efficacy in the treatment

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 91542204, No. 81622023);国家重点基础研究发展计划(973 计划)(No. 2015CB964403, No. 2013CB530502)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 91542204, No. 81622023), and the National Key Basic Research Program of China (No. 2015CB964403, No. 2013CB530502)

[优先发表] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20170110.1415.002.html>

of many malignant carcinomas, which has greatly promoted the pre-clinical research on the tumor immunotherapy and its clinical applications. In this review, the development trends of the tumor immunotherapy, faced problems and their corresponding countermeasures were briefly discussed based on the analysis of the current status quo of the tumor immunotherapy in the world and in China.

[**Key words**] tumor immunotherapy; malignant tumor; tumor immunity; immune checkpoints; adoptive cell therapy
[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(1): 2-5. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.01.002]

恶性肿瘤是严重危害人类生命健康、制约社会经济发展的一大类疾病,已经成为全世界人口死亡重要因素之一。目前全球癌症发病率和病死率都在令人不安的概率增加,而新增癌症病例中有很大一部分是在中国。在肝癌、食道癌、胃癌和肺癌等四种恶性肿瘤中,中国新增病例和病死人数均居世界首位。更为严峻的是,目前我国癌症患者的5年生存率为36.9%,远低于美国等西方国家。当前肿瘤的治疗方法很多,传统的肿瘤治疗方式包括外科手术治疗、放疗和化疗等。随着肿瘤免疫学的深入研究,肿瘤免疫治疗已成为肿瘤治疗领域中最具前景的研究方向之一,也给肿瘤治愈带来了曙光。

1 肿瘤免疫治疗的历史与国际发展现状

肿瘤免疫治疗是通过主动和被动方式调动机体的免疫系统活性,增强其抗肿瘤免疫功能,从而抑制和杀伤肿瘤细胞的治疗方法。异物入侵机体时会形成抗原,激发机体的免疫系统,但是肿瘤会诱导机体产生一些信号分子抑制机体免疫系统,使其不能正常发挥作用,而肿瘤免疫治疗就是对抗肿瘤的这种抑制作用,从而恢复机体免疫系统的活性,最终控制和杀伤肿瘤细胞。19世纪中期德国的病理学家Virchow观察到人类肿瘤组织中出现免疫浸润,首次提出肿瘤免疫的概念^[1]。随后美国医生Coley将含Coley毒素的细菌培养液注射进无法切除的软组织肿瘤,诱发免疫治疗反应,从而推测其有可能发挥抗肿瘤效应^[2]。自上世纪70年代开始,研究人员对免疫系统信号通路和靶点的认识、抗体生物工程突飞猛进的发展促进了免疫干预性治疗方法(如细胞因子IL-2、IFN- α ,刺激T细胞的疫苗等)的临床应用,但是临床治疗效果并不理想。靶向性免疫细胞活化以及免疫检查点对T细胞免疫应答的开关控制使机体免于伤害性免疫反应等基础研究的突破,为肿瘤免疫治疗带来了转折^[3-5]。2013年美国《纽约时报》和《科学》杂志将肿瘤免疫治疗评为生命科学的“十大重要突破”之一,肿瘤免疫治疗在包括黑色素瘤、肺癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌及结直肠癌在内的几乎所有类型都取得了令人惊喜的临床进展。

根据肿瘤免疫机制的不同,目前研究最多的免疫治疗大致有两类:第一类是过继免疫细胞疗法:获取患者体内的免疫细胞,根据肿瘤抗原靶标的性质在体外诱导出可能具有杀伤肿瘤能力的细胞,过继回输患者体内发挥抗肿瘤效应。此类疗法包括LAK、DC、CIK、DC-CIK、CAR-T、TCR-T、NK、CAR-NK、TILs等等^[6-8]。其中,DC、CAR-T或CAR-NK等联合细胞免疫治疗已经成为肿瘤免疫治疗新的发展趋势,比如pDC(超强DC)-T和CAR-NK联合细胞治疗在临床中可用于治疗包括胃癌、食管癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、肾细胞癌、膀胱癌、前列腺癌、卵巢癌、肉瘤、成胶质细胞瘤等在内的大多数实体肿瘤。另一类是抗体靶向疗法:靶向药物能够通过其靶点相互作用来抑制癌细胞的生长。人源化抗体技术的出现促进了大量抗肿瘤靶向药物获批准进入临床应用,其中包含免疫检测点阻断剂药物,其能够动员T细胞的总开关包含CD28和细胞毒性T淋巴相关抗原4(CTLA4)的相互作用,以及程序性细胞死亡蛋白1及其配体1(PD1-PDL1)等。这些阻断性药物能使癌细胞攻击削弱免疫系统的信号失效,使免疫细胞不被蒙蔽,从而继续攻击肿瘤细胞。2011年美国FDA批准了百时美施贵宝ipilimumab(抗CTLA-4单抗)上市,这是全球第一个真正意义上的肿瘤免疫治疗的药物获批上市。2014年7月,由BMS研发的nivolumab成功获批上市,成为全球上市的首个PD-1免疫检查点抑制剂。2015年3月,美国FDA用不到一周的时间批准nivolumab用于治疗非小细胞肺癌,创最短审批记录。截至2016年9月,美国FDA已批准nivolumab治疗黑色素瘤、肺癌和肾癌等6个适应证,并收获6个突破性药物资格。目前该药已在包括美国、日本、欧盟在内的54个国家获得监管部门的批准。

2 我国肿瘤免疫治疗研究和应用中存在的问题

过去数十年里,中国肿瘤免疫治疗基本是对发达国家相关研究成果的追踪和模仿,美国FDA批准上市的某些针对特定细胞标志物的单克隆抗体药物

如抗 EGF 受体的西妥昔单抗(cetuximab, erbitux)、抗 HER-2 的单抗的曲妥珠单抗(trastuzumab)等也在临床得到推广和应用。随着近年来国际上肿瘤免疫治疗的快速发展,我国也随之出现了肿瘤免疫治疗的热潮。由于对肿瘤免疫治疗发展前景的看好以及其中存在的巨大经济利益,我国也出现了肿瘤免疫治疗,特别是肿瘤的细胞治疗乱象,比如“魏则西事件”等,可以说这些影响我国肿瘤免疫治疗发展的负面事件的出现并非偶然,而是乱象中的必然。这些负面事件的出现也提醒我国肿瘤免疫治疗的发展还存在诸多问题,更促使我们去思考解决和应对这些问题的思路和策略,进而促进我国肿瘤免疫治疗规范健康发展。

在国内应用于临床的免疫疗法中,除了前述的抗体靶向治疗药物外,包括 LAK、DC、CIK、DC-CIK、CAR-T、TCR-T、NK、CAR-NK、TIL 等免疫细胞疗法均有报道,其中,报道最多的是 DC-CIK。对于最近几年被寄予厚望的 CAR-T 在临床的应用也有报道。免疫检测点阻断剂药物由于其批准的门槛较高,尚未有我国学者自主研发的相关药物进入临床应用。

笔者认为,目前我国免疫治疗存在三方面关键问题急需解决:首先是疗效问题,由于缺乏统一的客观评价指标,多种免疫疗法特别是免疫细胞治疗的疗效尚不确定,部分疗效低,极少数显示出一定的疗效。这也是肿瘤免疫细胞治疗乱象的根源之一,如部分医疗机构夸大疗效误导患者,对我国肿瘤免疫治疗的应用和推广带来了很大的伤害。其次是创新问题,在众多应用的免疫疗法中,尚未出现比较理想的或者很有希望的具有我国自主知识产权的肿瘤免疫治疗产品,其根源在于我国基础研究领域的创新能力较弱。第三个方面的问题是我国肿瘤免疫治疗中出现的乱象需要整顿和加强监管,需要建立既鼓励创新又促进健康发展的标准和规范。

3 促进我国肿瘤免疫治疗规范健康发展的思路和策略

基于上述发展趋势和我国肿瘤免疫治疗研发和应用中存在的问题,为了我国肿瘤免疫治疗长远发展,笔者认为需要充分发挥我国肿瘤免疫治疗从业人员以及管理人员的智慧,在前期积累的基础上,多管齐下开展工作,促进我国肿瘤免疫治疗未来的规范健康发展。

3.1 正确把握研发方向

肿瘤免疫学基础理论的研究依然是确保肿瘤免疫治疗进展的重要基础,也是原创性免疫疗法的源泉。到目前为止,绝大多数肿瘤免疫治疗集中在 T

细胞免疫领域,而适应性免疫系统的另一个分支——B 细胞免疫却并未得到足够的关注,大多在抗感染性疾病的预防性接种中发挥重要作用。另外更多新的免疫检查点的发现,尤其 B 细胞免疫功能调控的检查点研究有可能给肿瘤免疫治疗药物的筛选提供更大的空间^[9]。目前正在研究中的针对固有免疫相关靶点的免疫抗肿瘤治疗方式包括:细胞因子、趋化因子、细胞治疗(基因工程细胞)、免疫检查点调节抗体、肿瘤疫苗,双特异 T 细胞抗体(连接 T 细胞和肿瘤细胞),双特异性抗体(连接一个分子的两个部分)、小分子物质、溶瘤病毒和免疫佐剂^[10-15]。了解免疫系统如何调控肿瘤复发、药物如何促进肿瘤特异性免疫和解除肿瘤驱动性免疫抑制,根据肿瘤患者肿瘤细胞基因表型以及机体免疫细胞分型和免疫检查点表达差异筛选不同的免疫治疗方法,设计新型的、有效的肿瘤免疫治疗联合方案将成为肿瘤精准治疗和预防性肿瘤治疗的重要发展方向。根据预测,针对肿瘤患者个体理想的肿瘤联合治疗方案有望实现肿瘤治愈的临床效果。

3.2 加大研发经费的投入

在研究机构、国家管理机构和临床医疗体系三个层次加快从肿瘤免疫学基础研究向临床药物研发转化的效率,是创新性肿瘤免疫治疗药物研发的重要保证,同时,加大对肿瘤免疫学基础研究和向临床转化研究的经费投入力度,加大对我国自主研发专利保护力度,维护我国科研成果的自主知识产权,形成高效良性的从基础成果到临床药物产业链,也是未来确保具备我国自主知识产权的肿瘤免疫治疗药物在临床广泛有效应用,确保肿瘤免疫治疗在肿瘤治疗领域健康有序发展的关键。

3.3 促进从业人员的自律

国际上认为肿瘤的免疫治疗已经出现了突破,甚至认为是科学领域重大的进展。免疫治疗管理上的混乱和免疫治疗的学术地位及发展前景必须区分开来。成熟的免疫疗法与传统的手术、化疗、放疗相结合,是国际上肿瘤治疗发展的大趋势,但是,这些新的疗法需要通过大量的临床试验去验证。同时,这种疗法本身的有效率并非百分之百,比如细胞治疗,其有效率仅仅为 20% 左右。对于从业人员,需要客观认识目前的现状,加强自律,绝不夸大疗效,但也不妄自菲薄。确保患者的知情权,让患者了解并最终决定是否使用免疫疗法。

3.4 纠正社会对于免疫疗法认知存在的偏差

我国免疫治疗发展的另一个瓶颈在于社会对于免疫疗法的认知存在偏差。特别是 2016 年“魏则西

事件”的曝光和持续发酵,社会舆论对肿瘤免疫疗法中的细胞治疗乃至免疫疗法提出了质疑,甚至出现了将免疫疗法这项具有良好发展前景的高新技术边缘化和妖魔化的炒作。这将会极大地影响我国免疫治疗的发展。需要加强对免疫治疗的介绍和宣传,让社会大众认识到免疫疗法是发展中的、很有希望的疾病治疗方法。同时,也要充分认识到目前正在试用的免疫疗法的疗效仍然不确定,有的甚至比较低,即使是获准上市的疗法,其疗效也不会是百分之百的。因此,要理性看待“魏则西事件”,促进我国肿瘤免疫治疗的规范和健康发展。

3.5 建立严格的可执行的规范,设置高效运行的监管体系

没有标准,就没有效益,在肿瘤免疫治疗过程中需要加强对行业的监管,所有疗法在上市之前均须按照规范进行临床试验,处于临床试验的项目不可收取患者的费用,绝不能让不法之徒利用免疫疗法敛财。研发人员应该按照规则研发,监管者应该加强监管,相关配套政策也应该及时出台以便这些好的疗法能真正用于患者的治疗。

4 结 语

我国肿瘤免疫治疗研发和应用任重道远。在临床前研究方面要增加在免疫治疗基础和转化研究领域的科研经费,利用临床前动物模型评估不同类型和不同数量浸润性免疫细胞、可溶性因子、宿主免疫调控基因对肿瘤进展的影响,研究实现联合免疫治疗的理想搭配方案;为了确保肿瘤免疫治疗联合方案在临床试验中令人信服的治疗效果,亟须工业、学术界和政府监管机构开展更好的协作,以便加速新型免疫治疗联合方案的研究进度;同时,机体免疫系统的个体差异性以及肿瘤分化和恶性程度的差异确定了肿瘤免疫治疗的适应证有严格的限制,目前临床尚缺针对肿瘤患者的个体化的精准肿瘤免疫治疗的适应证检测标准,免疫治疗具体方法的选择标准,免疫治疗的不良反应以及不同肿瘤免疫治疗的疗效判断指标等,因而不仅需要相关专业的医疗部门制定相应的标准并由国家相应医疗卫生管理部门加以监管,而且需要不断培养能够充分理解和应用综合肿瘤治疗方案的肿瘤专业医疗人员。总之,肿瘤免疫治疗的前景是令人振奋的,但是通往攻克癌症之路还很漫长。

[参 考 文 献]

[1] BALKWILL F, MANTOVANI A. Inflammation and cancer: back

to Virchow? [J]. *Lancet*, 2001, 357(9255): 539-545. DOI: 10. 1016/S0140-6736(00)04046-0.

- [2] COLEY W B. Contribution to the knowledge of sarcoma[J] *Ann Surg*, 1891, 14(3): 199-220.
- [3] JOHNSON L A, JUNE C H. Driving gene-engineered T cell immunotherapy of cancer[J/OL]. *Cell Res*, 2016, 2016; Epub ahead of print[2016-12-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1475>. DOI: 10. 1038/cr. 2016. 154.
- [4] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(2): 252-264. DOI: 10. 1038/nrc323.
- [5] 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.
- [6] TRAN E, ROBBINS P F, LU Y C, et al. T cell transfer therapy targeting mutant KRAS in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(23): 2255-2262. DOI: 10. 1056/NEJMoal609279.
- [7] CARRENO B M, MAGRINI V, BECKER-HAPAK M, et al. Cancer immunotherapy. 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.
- [8] SABADO R L, BALAN S, BHARDWAJ N. Dendritic cell-based immunotherapy[J/OL]. *Cell Res*, 2016, 2016; Epub ahead of print [2016-12-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1475>. DOI: 10. 1038/cr. 2016. 157.
- [9] HEONG V, NGOI N, TAN D S. Update on immune checkpoint inhibitors in gynecological cancers [J/OL]. *J Gynecol Oncol*, 2016, 14: e20 [2016-12-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/883/>. DOI: 10. 3802/jgo. 2017. 28. e20.
- [10] LICHTY B D, BREITBACH C J, STOJDL D F, et al. Going viral with cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(8): 559-567. DOI: 10. 1038/nrc3770.
- [11] STRONEN E, TOEBES M, KELDERMAN S, et al. Targeting of cancer neoantigens with donor-derived T cell receptor repertoires [J] *Science*, 2016, 352(6291): 1337-1341. DOI: 10. 1126/science. aaf2288.
- [12] MULLARD A. The cancer vaccine resurgence[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(10): 663-665. DOI: 10. 1038/nrd. 2016. 201.
- [13] TASHIRO H, BRENNER M K. Immunotherapy against cancer-related viruses[J/OL]. *Cell Res*, 2016, 2016; Epub ahead of print [2016-12-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1475>. DOI: 10. 1038/cr. 2016. 153.
- [14] WEIDLE U H, KONTERMANN R E. & BRINKMANN U. Tumor-antigen-binding bispecific antibodies for cancer treatment[J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(5): 653-660. DOI: 10. 1053/j.seminoncol. 2014. 08. 004.
- [15] ADAMS J L, SMOTHERS J, SRINIVASAN R, et al. Big opportunities for small molecules in immuno-oncology [J] *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(9): 603-622. DOI: 10. 1038/nrd4596.

[收稿日期] 2016 - 12 - 22

[修回日期] 2016 - 12 - 30

[本文编辑] 党瑞山