

肿瘤免疫治疗的研究进展

魏晓莉

[摘要] 与以往的手术、化疗、放疗和靶向治疗不同,肿瘤免疫治疗是一种通过激活人体自身免疫系统来对抗肿瘤的治疗手段。近年来,针对免疫检查点的单抗在抗癌治疗中取得的成绩已成为癌症治疗史上里程碑式的事件,使人们认识到癌症的基因问题不是故事的全部,驱使研究者转而关注免疫治疗。肿瘤免疫治疗有多种治疗策略,包括非特异性免疫刺激剂、肿瘤疫苗、过继性免疫细胞疗法以及单抗治疗。由于肿瘤具有极大的异质性和遗传不稳定性,其发病机制复杂,单独依靠某一治疗手段难以达到理想的抗肿瘤效果,因此在深入研究不同治疗手段之间相互作用机制的基础上,联合包括肿瘤靶向治疗、细胞毒化合物治疗、以及不同类型免疫治疗的抗肿瘤策略可能是未来的方向。

[关键词] 肿瘤; 免疫治疗; 肿瘤疫苗; 过继性免疫治疗; 免疫检查点阻断剂

[中图分类号] R730.51; R979.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1674-0440(2014)01-0057-06

DOI: 10.13220/j.cnki.jipr.2014.01.008

Cancer immunotherapy: research advances

WEI Xiao-li

(Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

[Abstract] Unlike previous surgical excision, chemotherapy, radiotherapy and gene targeted therapy, cancer immunotherapy is aimed at a patient's own immune system to fight cancer. In recent years, monoclonal antibodies against immune checkpoints have created a revolution in clinical oncology, which is an important milestone on the journey of cancer therapy. The success of checkpoint blockades is slowly driving researchers away from the genetic view of cancer to immune-based approaches. Cancer immunotherapy comprises a variety of treatment approaches: non-specific immunostimulatory agents, cancer vaccines, adoptive cell transfer and monoclonal antibodies. The pathogenesis of tumor is extremely complicated with its heterogeneity and genetic instability, so that a certain kind of treatment may not be able to achieve the ideal therapeutic effect. Thus, combination strategies with gene targeted therapy, cytotoxic chemotherapy, and different immunotherapies based on a better understanding about the mechanism of interaction among different classes of therapies may be the direction in the future.

[Key words] neoplasms; immunotherapy; cancer vaccines; adoptive immunotherapy; immune checkpoint blockades

肿瘤的免疫治疗是一种旨在激活人体免疫系统,希望依靠自身免疫机能杀灭癌细胞和肿瘤组织的抗癌疗法。与以往的手术、化疗、放疗、靶向治疗不同,该方法针对的靶标不是肿瘤细胞和组织,而是人体自身的免疫系统。早在 1891 年,William Coley 就采用注射化脓性链球菌的方式治疗癌症患者,这是肿瘤免疫治疗的起步。尽管历经反复和争议,此后大量的研究仍提示机体的免疫系统具有清除肿瘤的作用。自 1997 年首个癌症单抗利妥昔单抗(Rituximab)被美国 FDA 批准用于非霍奇金淋巴瘤治疗后,进入Ⅲ期临床试验的癌症免疫疗法呈现非常迅猛的增长,并在多种癌症包括黑素瘤、白血病、前列腺癌、肺癌的治疗中取得了令人欣喜的疗效。2013

年免疫抗癌疗法被 *Science* 杂志评为年度 10 大科技突破之首^[1]。本文将根据最新的研究进展对肿瘤免疫治疗的基本原理、特征、现有的免疫治疗手段作一综述。

1 肿瘤免疫反应

免疫反应产生自适应性免疫系统和天然免疫系统之间复杂的相互作用。适应性免疫系统的 B 细胞和 T 细胞用其受体来识别抗原, T 细胞识别抗原呈递细胞(antigen presenting cells, APC) 递呈的抗原肽-主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) 分子复合物, B 细胞直接识别抗原表位。适应性免疫具有高度特异性且具有免疫记忆; 天

作者简介: 魏晓莉,女,副研究员,硕士生导师,研究方向:肿瘤分子药理学, Tel: 010-66931624, E-mail: xiaoli_wei@126.com

作者单位: 100850 北京,军事医学科学院毒物药物研究所(魏晓莉)

然免疫则为非特异性免疫,通过吞噬细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)等表达的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRR)识别微生物及其产物所共有的病原相关分子模式如脂多糖、肽聚糖、甘露糖等,调控特异性免疫反应的启动、强度及反应类型。

树突状细胞(dendritic cells, DC)是一类非单核吞噬系统细胞,是天然免疫和适应性免疫之间的重要纽带,是人体内已知的功能最强的 APC。抗肿瘤免疫的产生依赖于 DC 将肿瘤抗原捕获后,在胞内加工处理,然后将抗原信息递呈给淋巴组织内的未成熟 T 细胞使其激活,由此启动机体的特异性免疫反应。活化的 T 细胞释放细胞因子,并进一步刺激 T 细胞的分裂、增殖和成熟。成熟的 T 细胞一部分分化成记忆性 T 细胞,以保留抗原记忆并对抗原的再次入侵迅速反应,大部分则分化成具有免疫效应的效应细胞,如可产生细胞因子调节免疫反应的调节 T 细胞,可靶向并杀灭外来细胞的杀伤 T 细胞,以及可刺激 B 淋巴细胞增殖和抗体生成的效应 T 细胞^[2]。

2 肿瘤作为外来抗原的特征

2.1 肿瘤抗原免疫原性低

肿瘤抗原是肿瘤免疫的核心,肿瘤抗原的识别是特异性主动免疫治疗的理论和物质基础。自 1991 年首次发现黑素瘤抗原(melanoma antigen, MAGE)-1 这一人类肿瘤免疫排斥以来,迄今已识别的肿瘤抗原主要分为以下几类:①胚胎抗原或组织特异性抗原:如癌胚抗原、前列腺特异性抗原、糖蛋白 100、恶性 MAGE 家族抗原及表达于乳腺癌和卵巢癌细胞的人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, Her-2/neu)抗原等;②突变或融合基因产物:如 ras 癌基因产物 P21,突变的抑癌基因产物 P53,不同染色体断裂移位形成的融合基因产物 PML-RAR α 、bcr-abl、AML1-ETO 等;③病毒来源的抗原:如人乳头状瘤病毒抗原、EB 病毒抗原、乙肝病毒抗原等;④MHC 非限制性抗原,上述肿瘤抗原均需 MHC 分子的呈递^[3]。

早期肿瘤抗原的鉴定和选择大多集中在肿瘤细胞共有抗原,其优点是适用于更大范围的癌症患者,缺点是这些共有抗原在正常组织器官或胚胎组织中也有一定的表达,可能导致对抗原肽-MHC-T 细胞抗原受体之间高亲和力作用的免疫耐受,使治疗效果受限。另一方面,肿瘤由于其极大的异质性和遗传不稳定性,在机体环境下长期经受免疫选择压力,

只有那些无抗原性或抗原性弱的肿瘤细胞才得以生存^[4]。因此总体上肿瘤抗原具有免疫原性低的特点,如何增强肿瘤细胞的抗原性是进行有效免疫治疗的关键所在。

2.2 肿瘤细胞存在免疫逃逸

研究显示,肿瘤机体虽然可以对肿瘤抗原进行识别、加工和呈递,并产生有限的免疫反应,但并不能产生有效的杀伤瘤细胞作用。除免疫原性低导致机体不能有效免疫应答外,肿瘤细胞还可凭借多种方式逃避免疫系统的监控而生长增殖^[5],主要包括:①DC 抗原呈递能力下降,使 T 细胞不能有效激活;②在共刺激分子缺乏的情况下, T 细胞通过表达分化抗原簇 CD80 与其邻近细胞或自身的 CD152 结合而导致 T 细胞应答能力下降或缺失,产生免疫耐受;③肿瘤细胞自发分泌的免疫抑制细胞因子可抑制 T 细胞分化,诱导耐受;④肿瘤细胞 MHC 分子表达过低,使抗原呈递能力下降;⑤Fas 配体(Fas-L)属于肿瘤坏死因子家族,肿瘤细胞 Fas-L 表达增加,而 Fas 表达下降或缺失。表达 Fas-L 的肿瘤细胞能诱导表达 Fas 的淋巴细胞发生凋亡,而由于肿瘤细胞本身 Fas 表达的下调,使淋巴细胞促肿瘤细胞凋亡的作用处于弱势,削弱机体免疫效应。除上述机制外,肿瘤细胞还分泌一些细胞因子或黏附分子来促进自身增殖,对抗免疫杀伤。

3 肿瘤免疫治疗手段

通过激发自身的免疫系统杀灭肿瘤是一个极具诱惑力的抗肿瘤手段,相比靶向治疗可能适用于更广泛的人群。针对上文所述肿瘤作为抗原的特征,肿瘤的免疫治疗一直围绕增加肿瘤抗原性及调控肿瘤免疫逃逸两个原则展开。总的来说,当前癌症免疫治疗主要包括以下 4 种类型。

3.1 非特异性免疫治疗

包括单核细胞和巨噬细胞在内的吞噬细胞,除具有吞噬作用、抗原呈递作用外,还可在活化后分泌多种细胞因子,如白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8、IL-12、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 。同样, NK 细胞除具有直接的细胞杀伤作用外,也可分泌细胞因子,如干扰素(IFN)、TNF- α 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、IL-3 和巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)等。这些细胞因子对 T 细胞、B 细胞、APC 细胞等具有促进作用。因此利用非特异性免疫刺激剂或直接给予相关细胞因子有可能达到调节

免疫细胞激活、增殖与功能活性的目的。

非特异性免疫刺激剂包括内毒素、脂质 A、海藻糖、胸腺肽以及一些中药成分。比较成功的非特异性免疫刺激剂,如卡介苗用于膀胱灌注治疗膀胱癌,以及左旋咪唑和 5-氟尿嘧啶联用治疗结肠癌,均显示了一定程度的效果^[7]。基因工程的进展使细胞因子的大量生产成为可能,至今已有数十种临床研究分析免疫刺激细胞因子单独或伍用传统化疗是否能安全有效地激活肿瘤特异性免疫反应,然而迄今仅有 3 种重组细胞因子被 FDA 批准用作抗肿瘤免疫刺激剂,即 IFN- α 2a, IFN- α 2b 以及 IL-2。另外,粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 和 GM-CSF 在临床上用作移植患者或化疗后癌症患者的免疫重构剂。主要问题是全身应用细胞因子副作用较大,失效快,在肿瘤局部的浓度低,疗效较差。近年来人们尝试将细胞因子经载体导入体内,或者与单抗结合,以增强其靶向性,减少全身副作用。未来的策略还包括研发有前景的联合治疗方案,包括与 Toll-样受体激动剂、免疫检查点抑制抗体以及免疫原性化疗等的联合应用^[8-10]。

3.2 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗的设计思路是应用各种技术,通过给患者导入肿瘤抗原来增强免疫系统对肿瘤的识别能力,改善免疫微环境,激发有力的特异性细胞免疫。近年来,随着肿瘤药理学、分子生物学及免疫学等相关学科的快速发展和交叉渗透,以及肿瘤相关抗原、载体、佐剂的开发,各种形式的肿瘤疫苗相继开发并进入临床试验,主要包括以下几类^[5,7]: ①肿瘤细胞疫苗,又分为全肿瘤细胞疫苗和基因修饰的肿瘤细胞疫苗; ②肿瘤抗原疫苗,分为肿瘤特异性抗原 (tumor associated antigen, TAA) 和肿瘤相关抗原 (tumor specific antigen, TSA) 疫苗,肿瘤抗原又包括多个层次,如完整的蛋白质分子、抗原肽和纯化的 DNA; ③肿瘤 DNA 疫苗,实际上是抗原疫苗的一种,又分为裸 DNA、质粒 DNA 和病毒载体 DNA 疫苗; ④DC 疫苗,是将 TAA 直接导入 DC,使其发挥抗原呈递作用,激活 T 淋巴细胞并引发初始免疫反应; ⑤细菌疫苗,最早采用的细菌注射疗法就属于细菌疫苗。

理论上,肿瘤疫苗是一种最有效、最经济的癌症治疗方法,有限次数的疫苗注射即可带来长期的抗肿瘤免疫效应,而事实上,肿瘤疫苗在临床研究中一直未得到有效证实,长期以来备受质疑。直到 2010 年,美国 FDA 批准将 Sipuleucel-T 疫苗(或称 Provenge,由美国 Dendreon 公司生产)用于无症状或症

状轻微的转移性激素抵抗性前列腺癌治疗,这是 FDA 批准的第一种治疗性肿瘤疫苗,标志着肿瘤疫苗从基础研究正式走向临床应用。Sipuleucel-T 是一种自体细胞疗法,可以调动患者自身的免疫系统对抗疾病。其活性组分包含自体的外周血单核细胞以及前列腺酸性磷酸酶和 GM-CSF 的重组融合蛋白,最终产品也包括 T 细胞、B 细胞、NK 细胞和其他细胞。然而现有研究显示该疫苗仅对一小部分患者有效,且主要是肿瘤体积较小和低度恶性肿瘤患者。目前 Sipuleucel-T 和其他免疫制剂或化疗药的组合应用研究还在继续^[11-13]。

值得一提的是细菌疫苗,研究人员比较了用现代手段治疗的 1675 例肉瘤患者和 Coley 用其细菌疫苗治疗的 128 例患者的疗效,发现即使按今天的标准,细菌疫苗的疗效都是惊人的。Coley 疗法没有得到发展的原因可能有:细菌疗法更关注个体反应,而放化疗相对更易标准化;细菌疗法作用机制尚不清楚^[14-15]。利用现代实验室技术,这一疗法目前已经取得了可喜的进展,美国 MBVax 公司的研究人员重新构建的混合细菌疫苗从 2007 到 2012 年已经在 70 例晚期癌症(包括黑色素瘤、淋巴瘤、乳腺癌、前列腺癌和卵巢癌)患者进行了测试,据称 70% 的肿瘤缩小 20% 完全消退,其问题在于没有进行严格的对照试验,且进一步的研究花费巨大^[14,16-18]。同样,在药物研发中一种细菌抽提物获得批准是非常困难的,因为细菌疫苗包含了多种活性和非活性成分,且机制不清楚。因此,更可行的方法是对混合细菌疫苗的作用机制深入研究,研发针对细菌产生的特异分子的治疗手段。Hobohm 等^[16-18]认为, Coley 的成功可能源自病原产生的一类 PRR 配体分子,包括脂多糖、特定的蛋白和 DNA,这些分子可能激活了 DC,启动了有效的免疫反应。上述假设采用多种已知的 PRR 配体混合物在小鼠模型上验证了。然而,与细菌疫苗相同,PRR 配体注射同样引起发热,尽管发热不一定有害,但其研究仍然受到质疑。加拿大的一家生物制品公司 Qu Biologics 受到 Coley 的启发也在做类似的研究,称为位点特异性免疫调节剂,他们基于机体部位不同感染的细菌种属不同的原则,设计了一组疫苗,分别来自器官特异性的细菌种属,如大肠杆菌、肺炎克雷伯菌等,在 >250 例乳腺癌和其他晚期癌症患者中取得了较好的疗效,且不引起明显的发热,计划在 2014 年开展晚期肺癌临床试验^[14]。就目前来看,这种细菌疫苗是否能使癌症患者真正获益,还需要执行严格的临床试验才能最终确认。

3.3 过继性免疫细胞疗法

在各种肿瘤免疫疗法中,过继性免疫效应细胞治疗(adoptive cell transfer therapy, ACT)是近十多年肿瘤免疫治疗中十分活跃的研究领域。其原理是将体外激活的自体或异体免疫效应细胞输注给患者,以杀伤患者体内的肿瘤细胞。ACT 对细胞免疫功能低下的患者,如大剂量化疗、放疗后、骨髓移植后和病毒感染损伤免疫细胞数量及功能的患者,尤其是血液/免疫系统肿瘤的患者更为适合^[19-20]。

ACT 治疗主要有 3 种策略^[19-20]: ①肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)治疗,是从肿瘤组织分离具有抗肿瘤活性的淋巴细胞,体外经 IL-2 培养增殖,再重新输入患者体内的细胞疗法,目前仅成功用于转移性黑素瘤的治疗,因为从其他类型的瘤组织中采集肿瘤特异性 T 细胞比较困难。限制其应用的主要问题有:制备临床治疗量的细胞需在体外培养 4~7 周,耗时费力且容易污染;TIL 的制备困难,需要专门的生产设备和技术人员。目前相关的研究正在进行,旨在缩短细胞培养时间和使肿瘤特异性细胞的分离更为容易。②T 细胞受体(T-cell receptor, TCR)治疗,是收集患者 T 细胞,采用基因工程的手段导入新的受体,使其识别特异性肿瘤抗原并杀伤肿瘤细胞,也可导入免疫因子,触发其他细胞攻击肿瘤细胞。主要问题是 TCR 必须与患者的免疫类型匹配。有研究报道,导入黑素细胞分化抗原 MART-1 及肿瘤/睾丸抗原 NY-ESO-1 分别在黑素瘤和滑膜细胞瘤患者中取得一定疗效^[21-23]。③嵌合抗原受体治疗(chimaeric antigen receptor, CAR),同样采用基因工程手段,但在 T 细胞内导入的是一种可以与肿瘤细胞表面抗原结合的假的抗体样蛋白的编码基因,可以是常见癌症抗原的抗体、细胞受体片段或 T 细胞增殖刺激因子,优点是不需要与患者的免疫类型相匹配。目前仅有靶向 B 细胞上 CD19 蛋白的 CAR T 细胞治疗在小规模临床试验中有阳性结果^[24-25],因为正常细胞上也表达 CD19 蛋白,因此副作用的产生不可避免。进一步的研究需要发现能够靶向但不损伤正常组织的细胞表面抗原,进而研究 ACT 疗法是否适用于更广泛的癌症类型,以及如何与其他的癌症免疫疗法整合应用,比如免疫检查点抑制剂等。

尽管将 ACT 疗法放大并发展成商业化治疗手段还需要更经济、快速、自动化的操控和培养细胞的技术条件的成熟,但由于 ACT 治疗更接近主流手段,且是一种随着研究的更新可进行调整和更新的弹性平台,不同于一个小分子或一个抗体,因此研究

者和临床医师对其未来的应用非常乐观,也引起了制药公司的注意。目前诺华公司正在做相关设备的投资,以便 ACT 疗法可以进行更大规模的试验^[19]。

3.4 单克隆抗体

自 1986 年美国 FDA 首次批准莫罗单抗(muromonab) -CD3 用于治疗移植患者的免疫排斥以后,已有数十种单抗被批准用于多种人类疾病,包括自身免疫疾病与癌症。其中,近 20 余种单抗,包括未结合单抗及单抗与抗生素或放射性同位素耦联制剂,被授权用于癌症治疗,分别靶向白细胞分化抗原 CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD52、CD3、上皮细胞黏附分子、血管内皮生长因子、表皮生长因子受体、HER2、NF- κ B 配体的受体激活剂、神经节苷酯、细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)、程序性死亡受体 1(programmed death 1, PD-1)及其配体 1 等,分属于以下 6 大类^[26-28]: ①靶向癌细胞内在的促生存信号转导级联的单抗,如可抑制 EGFR 的西妥昔单抗(cetuximab); ②干扰恶性细胞,从其间充质获取营养、间接抑制肿瘤生长的单抗,如靶向 VEGF 的贝伐单抗(bevacizumab); ③识别肿瘤细胞表面抗原的单抗,如抗 CD20 的利妥昔单抗(rituximab)。通过参与免疫效应器机制,如抗体依赖细胞毒性、抗体依赖细胞吞噬及补体依赖细胞毒性等,发挥抗肿瘤作用; ④多功能单抗,可结合两种不同抗原靶位,同时保留免疫效应器激活能力。如抗 CD3 和抗上皮细胞黏附分子嵌合单抗卡妥索单抗; ⑤免疫交联剂,如放射性核素耦联的抗 CD20 单抗:⁹⁰Y-替伊莫单抗和¹³¹I-托西莫单抗(toxitemomab); ⑥免疫刺激单抗,如抗 CTLA-4 的伊匹莫单抗(ipilimumab)单抗,抗 PD-1 的尼伐单抗(nivolumab)和 MK-3475 单抗。这类抗体通过影响恶性细胞正常建立的免疫原性和免疫抑制机制之间的平衡,促进抗肿瘤免疫反应的形成而发挥作用。

未结合的单抗可单独应用,在部分患者有一定疗效。但是大多数未结合单抗与抗原结合后不足以诱导有效的抗肿瘤免疫反应,故临床疗效差。因此很多研究将单抗与一些毒素、放射性核素、免疫佐剂、细胞因子和化疗药物结合应用,或者作为免疫交联剂,或者联合应用,以诱导有效的免疫反应,增强对肿瘤的杀伤力。比如,上述⁹⁰Y-替伊莫单抗和¹³¹I-托西莫单抗均为放射性核素耦联的抗 CD20 单抗,目前已被批准用于淋巴瘤的治疗;另一种抗体-药物耦联物布妥昔单抗凡酯(brentuximab vedotin),由抗 CD30 抗体与抗有丝分裂剂 MMAE 经化学交联形成,已被批准用于复发性霍奇金淋巴瘤以及间变性

大细胞淋巴瘤的治疗; 贝伐珠单抗与卡铂或紫杉醇伍用, 在卵巢癌患者的 III 期临床研究中均显示可延长无进展生存和总生存期; GD2 特异性嵌合抗体 Ch14. 18 单剂治疗黑素瘤和成神经细胞瘤未能取得满意的疗效, 但与 IL-2 和 GM-CSF 联合应用取得了可喜的疗效, 尤其是与 GM-CSF、IL-1 和异维 A 酸在高风险成神经细胞瘤中的应用^[27]。

人们逐渐意识到仅仅依靠踩下免疫系统的“油门”是不够的, 松开其“刹车”也是必要的, 由此导致了免疫检查点阻断剂的产生。2012 年由百时美施贵宝公司开发的具有检查点阻断作用的抗 CTLA-4 伊匹莫单抗不仅在黑素瘤, 而且在肾癌和肺癌患者中均取得了令人惊喜的疗效, 引起了研究者和制药公司极大地关注。2013 年, 更大规模的临床试验证实了对肺癌的疗效, 并且在前列腺癌、乳腺癌、肾癌、结肠癌等其他癌症治疗中均显示出同样的疗效^[29-32]。同时, 另一个检查点 PD-1 的阻断剂尼伏单抗取得了较伊匹莫单抗更好的疗效和更小的副作用^[33-34]。然而值得深思的是, 为什么不是所有患者都对免疫阻断治疗有效, 这促使人们考虑组合治疗。在进一步的药物组合研究中, 伊匹莫单抗和尼伏单抗显示出互补作用, 采用这两种药的最高安全剂量组合时, 53% 的患者肿瘤缩小 80% 左右, 并且制药公司认为其产生的副作用是可控的, 继 I 期临床试验成功之后, 正在开展 II 期和 III 期试验^[35]。伊匹莫单抗和癌症疫苗 sipuleucel-T 的组合是百时美施贵宝公司正在尝试的另一种组合, 在小鼠中已取得较好的结果。该公司同时也在进行利利单抗 (lirilumab) 和伊匹莫单抗以及利利单抗联用在不同癌症类型的 I 期临床试验, 利利单抗是靶向激活 NK 细胞的一种单抗, 该试验目的是利用天然非特异性 NK 细胞和适应性 T 细胞同步攻击肿瘤细胞, 期望能获得更理想的结果^[28, 36]。同期默克公司也在对 PD-1 阻断剂 MK-3475 开展关于膀胱癌、结肠癌、头颈癌、黑素瘤、非小细胞肺癌和三阴乳腺癌的临床试验, 相对来说他们更关注 MK-3475 与传统化疗药的组合疗效^[37]。

4 结语

2013 年检查点阻断剂取得的成绩是癌症治疗史上里程碑式的事件, 使人们认识到癌症的基因问题不是故事的全部, 驱使研究者转而关注免疫治疗。由于肿瘤极大的异质性和遗传不稳定性, 以及肿瘤发病机制的复杂性, 使得单独依靠某一种治疗手段不能达到理想的抗肿瘤效果, 因此, 联合包括肿瘤靶向治疗、细胞毒化合物治疗, 以及不同类型的免疫治

疗可能是未来的方向。近年来肿瘤免疫治疗取得了令人振奋的成绩, 尤其是为进展性晚期癌症患者带来了希望。然而, 就目前来看, 尚有许多问题值得关注。首先, 正确的药物组合需要考虑很多因素, 如患者的癌症类型、遗传背景、性别、年龄及种族, 不同治疗药物的作用位点、适应证及作用机制。科学的药物组合应当建立在对个体、药物以及癌症本身生物学机制充分了解的基础上。正如 Flaherty 所说, 在如今尚缺乏更多的生物标志物用来识别是否适合检查点阻断和其他治疗手段的情况下, 盲目地组合治疗是否可行? 为此建议应当首先加强不同治疗手段之间相互作用机制的研究^[28]。其次, 临床医师必须要适应临床治疗策略的变化, 关注不同免疫治疗手段的选择依据、免疫治疗反应的模式、治疗的周期等。如传统的化疗和靶向治疗通常以肿瘤缩小为有效性检测指标, 且如果患者适合此治疗, 相对来说反应迅速; 而免疫治疗通常在治疗数月后才可见肿瘤的明显回缩, 甚至有时候由于 T 细胞和其他免疫细胞汇集于肿瘤部位而导致肿瘤体积增大, 这就为医师选择是否继续治疗带来了困难, 为此他们应保持敏锐的洞察力和拥有丰富的专业背景。

【参考文献】

- [1] Couzin-Frankel J. Cancer immunotherapy [J]. *Science*, 2013, 342(6165): 1432-1433.
- [2] Elert E. Calling cells to arms [J]. *Nature*, 2013, 504(7480): S2-S3.
- [3] Tabi Z, Man S. Challenges for cancer vaccine development [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006, 58(8): 902-915.
- [4] Ogino S, Galon J, Fuchs CS, et al. Cancer immunology—analysis of host and tumor factors for personalized medicine [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(12): 711-719.
- [5] 欧阳清, 魏玉英, 金伯泉, 等. 肿瘤疫苗的作用机制及研究进展 [J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(19): 1820-1823.
- [6] Topalian SL, Weiner GJ, Pardoll DM. Cancer immunotherapy comes of age [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(36): 4828-4836.
- [7] 王建鑫, 陈文明, 王世鑫. 肿瘤疫苗研究进展 [J]. 国外医学肿瘤学分册, 2004, 31(1): 41-44.
- [8] Vacchelli E, Eggermont A, Fridman WH, et al. Trial watch: immunostimulatory cytokines [J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(7): e24850.
- [9] Procopio G, Verzonil E, Bracarda S, et al. Sorafenib with interleukin-2 vs sorafenib alone in metastatic renal cell carcinoma: the ROSORC trial [J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(8): 1256-1261.
- [10] Vacchelli E, Eggermont A, Sautès-Fridman C, et al. Trial watch: Toll-like receptor agonists for cancer therapy [J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(8): e25238.
- [11] Joniau S, Abrahamsson PA, Bellmunt J, et al. Current vaccination strategies for prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2012, 61(2):

- 290-306.
- [12] Madan RA , Gulley JL , Kantoff PW. Demystifying immunotherapy in prostate cancer: understanding current and future treatment strategies [J]. *Cancer J* , 2013 , 19(1) : 50-58.
- [13] Gulley JL , Drake CG. Immunotherapy for prostate cancer: recent advances , lessons learned , and areas for further research [J]. *Clin Cancer Res* , 2011 , 17(12) : 3884-3891.
- [14] Dewerd S. Bacteriology: a caring culture [J]. *Nature* , 2013 , 504(7480) : S4-S5.
- [15] Hopton Cann SA , van Netten JP , van Netten C. Dr William Coley and tumour regression: a place in history or in the future [J]. *Postgrad Med J* , 2003 , 79(938) : 672-680.
- [16] Hobohm U , Stanford JL , Grange JM. Pathogen-associated molecular pattern in cancer immunotherapy [J]. *Crit Rev Immunol* , 2008 , 28(2) : 95-107.
- [17] Hobohm U. Toward general prophylactic cancer vaccination [J]. *Bioessays* , 2009 , 31(10) : 1071-1079.
- [18] Maletzki C , Linnebacher M , Savai R , et al. Mistletoe lectin has a Shiga toxin-like structure and should be combined with other Toll-like receptor ligands in cancer therapy [J]. *Cancer Immunol Immunother* , 2013 , 62(8) : 1283-1292.
- [19] Humphries C. Adoptive cell therapy: honing that killer instinct [J]. *Nature* , 2013 , 504(7480) : S13-S15.
- [20] Vacchelli E , Eggermont A , Fridman WH , et al. Trial watch: adoptive cell transfer for anticancer immunotherapy [J]. *Oncoimmunology* , 2013 , 2(5) : e24238.
- [21] Morgan RA , Dudley ME , Wunderlich JR , et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes [J]. *Science* , 2006 , 314(5796) : 126-129.
- [22] Johnson LA , Morgan RA , Dudley ME , et al. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen [J]. *Blood* , 2009 , 114(3) : 535-546.
- [23] Robbins PF , Morgan RA , Feldman SA , et al. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma. using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1 [J]. *J Clin Oncol* , 2011 , 29(7) : 917-924.
- [24] Brentjens R , Davila ML , Riviere I , et al. CD19-Targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *Sci Transl Med* , 2013 , 5(177) : 177ra38.
- [25] Kalos M , Levine BL , Porter DL , et al. T Cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia [J]. *Sci Transl Med* , 2011 , 3(95) : 95ra73.
- [26] 苗庆芳 , 邵荣光 , 甄永苏. 抗肿瘤抗体药物研究进展 [J]. *药学报* , 2012 , 47(10) : 1261-1268.
- [27] Vacchelli E , Eggermont A , Galon J , et al. Trial watch: monoclonal antibodies in cancer therapy [J]. *Oncoimmunology* , 2013 , 2(1) : e22789.
- [28] Weintraub K. Drug development: releasing the brakes [J]. *Nature* , 2013 , 504(7480) : S6-S8.
- [29] Kwek SS , Cha E , Fong L. Unmasking the immune recognition of prostate cancer with CTLA4 blockade [J]. *Nat Rev Cancer* , 2013 , 12(4) : 289-297.
- [30] Creelan BC. Update on immune checkpoint inhibitors in lung cancer [J]. *Cancer Control* , 2014 , 21(1) : 80-89.
- [31] Pardoll DM. Immunology beats cancer: a blueprint for successful translation [J]. *Nat Immunol* , 2012 , 13(12) : 1129-1132.
- [32] Vasaturo A , Di Blasio S , Peeters DG , et al. Clinical implications of co-inhibitory molecule expression in the tumor microenvironment for DC vaccination: a game of stop and go [J]. *Front Immunol* , 2013 , 4 : 417.
- [33] Topalian SL , Hodi FS , Brahmer JR , et al. Safety , activity , and immune correlates of anti PD-1 antibody in cancer [J]. *N Engl J Med* , 2012 , 366(26) : 2443-2454.
- [34] Brahmer JR , Tykodi SS , Chow LQ , et al. Safety and activity of anti PD-L1 antibody in patients with advanced cancer [J]. *N Engl J Med* , 2012 , 366(26) : 2455-2465.
- [35] Wolchok JD , Kluger H , Callahan MK , et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma [J]. *N Engl J Med* , 2013 , 369(2) : 122-133.
- [36] Singh BH , Gulley JL. Immunotherapy and therapeutic vaccines in prostate cancer: an update on current strategies and clinical implications [J]. *Asian J Androl* , 2014 , doi: 10. 4103/1008-682X. 122585. [Epub ahead of print].
- [37] Hamid O , Robert C , Daud A , et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma [J]. *N Engl J Med* , 2013 , 369(2) : 134-144.

(收稿日期: 2014-01-20 修回日期: 2014-01-26)

版 权 声 明

论文提交《国际药学研究杂志》发表 , 一经录用 , 论文数字化复制权、发行权、汇编权及信息网络传播权将转让予《国际药学研究杂志》编辑部。

为“抗肿瘤药物研究专题报道”供稿的主要专家简介

- 周文霞 军事医学科学院毒物药物研究所研究员,博士生导师。主要从事中药药理学和肿瘤免疫药理学研究。
- 钟 武 军事医学科学院毒物药物研究所研究员,博士生导师。主要从事药物化学、药物设计和合成等方面的研究。
- 王升启 军事医学科学院放射与辐射医学研究所研究员,博士生导师。从事生物技术研究,反义寡核苷酸大规模合成、化学修饰及抗病毒和抗肿瘤研究,基因芯片检测及序列分析技术研究,中药现代化及高通量筛选技术研究。
- 刘宏民 郑州大学药学院、郑州大学新药研发中心教授,博士生导师。主要从事药物化学和天然药物化学研究。
- 沈倍奋 中国工程院院士,军事医学科学院基础医学研究所研究员,博士生导师。分子免疫学的学术带头人。多年来从事生物化学和免疫学方面的工作,特别在单克隆抗体的研制和应用上有很深的造诣。
- 张艳华 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所药剂科主任药师,硕士生导师。主要从事医院药学和药事管理等方面的研究。
- 魏晓莉 军事医学科学院毒物药物研究所副研究员,硕士生导师。主要从事肿瘤分子药理学等方面的研究。
- 陈国江 军事医学科学院基础医学研究所副研究员,硕士生导师。主要从事肿瘤免疫和黏膜免疫研究。
- 郑爱萍 军事医学科学院毒物药物研究所研究员,硕士生导师。主要从事纳米给药系统、分子药剂学等方面的研究。
- 钟大放 中国科学院上海药物研究所研究员,博士生导师。主要从事药物代谢与药物动力学等方面的研究。
- 王 妍 军事医学科学院基础医学研究所副研究员,硕士生导师。主要从事肿瘤病理学研究。
- 张庆林 军事医学科学院放射与辐射医学研究所研究员,硕士生导师。主要从事天然药物化学等方面的研究。