



科技民生报告丛书

# 免疫与疾病的战争

中国科协学会服务中心 主编  
中国免疫学会 编著

中国科学技术出版社  
· 北 京 ·



### 图书在版编目 (CIP) 数据

免疫与疾病的战争 / 中国科协学会服务中心主编;  
中国免疫学会编著. —北京: 中国科学技术出版社,  
2019.1

(科技民生报告丛书)

ISBN 978-7-5046-8225-3

I. ①免… II. ①中… ②中… III. ①肿瘤免疫疗法  
IV. ① R730.51

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2019) 第 016865 号

---

责任编辑	夏凤金
装帧设计	中文天地
责任校对	梁军霞
责任印制	李晓霖

---

出 版	中国科学技术出版社
发 行	中国科学技术出版社发行部
地 址	北京市海淀区中关村南大街16号
邮 编	100081
发行电话	010-63583170
联系电话	010-63582180
网 址	<a href="http://www.cspbooks.com.cn">http://www.cspbooks.com.cn</a>

---

开 本	720mm × 1000mm 1/16
字 数	117千字
印 张	8.75
版 次	2019年1月第1版
印 次	2019年1月第1次印刷
印 刷	北京博海升彩色印刷有限公司
书 号	ISBN 978-7-5046-8225-3 / R · 2366
定 价	42.00元

---

(凡购买本社图书, 如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换)



## 丛书策划组

总 策 划 宋 军

策 划 申金升 朱文辉

执 行 陈 光 张海波 刘 欣 唐思勤

## 本书编委会

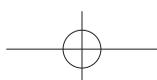
首席专家 曹雪涛

科学顾问 沈倍奋 田志刚 杨安钢

主 编 王 辉

编 委（按姓氏笔画排列）

任 欢 吴 莎 邵启祥 季延红 高全立





## 丛书序

### 科技工作永葆初心 人民生活赖之以好

习近平总书记在十九大报告中指出，中国共产党人的初心和使命，就是为中国人民谋幸福，为中华民族谋复兴。“靡不有初，鲜克有终”。实现中华民族伟大复兴，需要一代又一代人为之努力。初心和使命正是激励人们不断前进、不断取得事业成功的根本动力。总书记在“科技三会”上提出，“科技是国之利器，国家赖之以强，企业赖之以赢，人民生活赖之以好。中国要强，中国人民生活要好，必须有强大科技。”这不仅是新时代对科技工作提出的要求，更是广大科技工作者投身科技事业的初心。

作为科技工作者的群众组织，中国科协自 1958 年正式成立以来，在近六十年的发展历程中，一直将人民群众的需求、参与和支持作为事业发展的基础。科技事业是人民的事业，人民群众的支持就是科协事业发展的根本动力，人民群众的需求就是科协工作的主要方向，人民群众的参与就是科协工作的坚实基础。在党中央、国务院的正确领导下，中国科协不断健全组织、壮大队伍，通过各级学会和科协各级组织团结带领广大科技工作者围绕中心、服务大局，在推动改革开放、实施科教兴国战略和人才强国战略、建设创新型国家方面做出了应有的贡献。

当前，中国特色社会主义已进入了新时代。随着经济社会不断发展，我国社会主要矛盾已经转化为人民日益增长的美好生活需要和不平衡不充分的发展之间的矛盾，这对科技工作提出了新任务新要求，需要科技创新在推动解决发展不平衡不充分方面发挥更大作用，提高社会发展水平，改



善人民生活，提高全民科学素养。科技工作者更要积极行动起来，认清新时代新变化新任务新使命：让科技更好惠及民生、创造人民美好生活。科技的发展承载着 13 亿多中国人民对美好生活的憧憬和向往。科学研究既要追求知识和真理，也要服务于经济社会发展和广大人民群众，要想人民之所想、急人民之所急，将人民的需要和呼唤作为科技工作的动力和方向。为人民创造美好生活，必须牢牢抓住并下大力气解决人民最关心最直接最现实的问题，必须多谋民生之利、多解民生之忧，必须始终把人民利益摆在至高无上的地位，让科技发展成果更多更彻底惠及全体人民。

为深入贯彻党的十九大精神和习近平总书记在“科技三会”上的重要讲话精神，中国科协学会服务中心组织动员中国科协所属全国学会、协会、研究会，发挥科技社团专家的群体智慧和专业优势，编撰出版了《科技民生报告》系列丛书。这套丛书针对广大社会公众关切的热点和焦点问题，发出科技界的最新认识和回应，让科学知识走进千家万户，让科技成果服务广大公众。在编写过程中，我们深深感觉到，科技不是万能的，限于科技发展的客观水平，当前很多民生关切问题，科学技术还不能提供完美的解决方案。所以，这套丛书出版，不仅是向公众展示科技界已经取得的成绩，更是科技界继续奋斗解决民众关注问题的一份誓言书。我们希望能够不断满足人民日益增长的美好生活需要，使人民获得感、幸福感、安全感更加充实，更有保障，更可持续。

中国科协学会服务中心

2017 年 12 月



## 再序

### 关注新时代的科技民生热点

2018年是改革开放40周年和中国科协成立60周年，中国科协正以崭新面貌昂扬走进新时代。新时代新征程对科技创新的战略需求前所未有，党和国家的事业对广大科技工作者提出的殷切期望前所未有，党中央对科协工作的关心重视前所未有。中国科协以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导，深入落实中央群团工作会议、“科技三会”和中央经济工作会议精神，以智库、学术、科普为重点，以国际化、信息化、协同化为导向，把厚植党执政的群众基础作为首要政治责任，推动各学科领域的最新进展面向社会公众及时传播，帮助公众了解科学进展，激发科学热情，让更多的科技工作者和人民群众对科技发展享有更深切的获得感。

今年是《科技民生报告丛书》出版的第二年。在丛书第一辑取得了良好社会反响的基础上，为更好贯彻落实中国科协书记处关于智库、学术、科普三轮驱动、推动工作格局重塑的要求，学会服务中心将科技民生报告列入学会科技类公共服务品牌重点工作，组织专家和全国学会遴选主题、撰写编研，以专家视角、学术理性、科学观点，回应与人民息息相关的社会热点问题。通过专家观点引导社会公众树立理性认知，为科学决策提供意见建议，同时，服务科技工作者实现自身价值、获得社会认可、履行社会职责，更加充分发挥科学家的时代使命感、社会责任感。

《科技民生报告丛书》第二辑按照高站位、高标准、高质量的要求，更加注重丛书的品牌效应，贯彻创新、协调、绿色、开放、共享五大发展

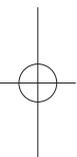


理念，在内容设置上兼顾了学术、科普和咨询三大特色。一是立足学术，坚持科学性，由全国学会组织权威专家撰写，具有一定的学术价值；二是通俗易懂，体现科普性，以尽可能直白的语言让科学知识更多惠及基层群众，提升公民科学素质；三是适当前瞻，具备咨询特色，可为有关部门科学决策提供意见和建议。

希望本套凝聚科技工作者智慧的丛书，能在弘扬科学精神、普及科学知识、普惠科技成果、倡导创新文化方面发挥一点积极的作用，激励广大科技工作者不忘初心、牢记使命，在新时代抓住机遇、乘势而上，焕发新气象，实现新作为，为建设美丽中国、健康中国、智慧中国、构建人类命运共同体做出更大贡献。

中国科协学会服务中心

2018年11月





# 本书序

近年来，免疫学相关理论和技术的快速发展为肿瘤、自身免疫性疾病等多种免疫相关性疾病的诊断与治疗带来了希望。继 2011 年诺贝尔生理学或医学奖授予三位免疫学家之后，2018 年该奖项再度颁给了两位免疫学家，以褒奖其在肿瘤免疫治疗方面所做出的突出贡献，除了科技界为之振奋并继续深入探究与发展新型肿瘤免疫治疗并进一步提高其疗效之外，肿瘤的免疫疗法也吸引了人们的普遍关注。

虽然免疫疗法在某些肿瘤患者的治疗中起到了重要作用，但人们对于肿瘤免疫疗法的适用范围和确切疗效尚不十分了解，尤其是前些年国内出现的“魏则西事件”让社会对于肿瘤免疫疗法存在一些误解，影响了我国肿瘤免疫疗法的正常发展。对社会大众普及免疫学常识包括肿瘤免疫疗法的一些知识是中国免疫学会的职责所在，也是我们免疫学界同人对于习近平总书记 2016 年召开的“科技三会”上指出的“科技创新、科学普及是实现创新发展的两翼，要把科学普及放在与科技创新同等重要的位置”这一重要指示的切实落实。

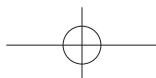
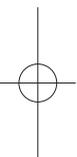
为此，中国免疫学会围绕肿瘤免疫治疗这一社会热点问题，组织有关专家成立项目组，在中国科协的精心指导下，从免疫学专业人士的角度对其做了详尽有趣的解读。参编专家先后完成了开题、组稿统稿、中期评审、稿件修订等工作，充分显示出严谨负责的科学精神。

本书几经修订最终与大家见面。我们有理由相信，项目组各位专家的



努力将有力促进中国免疫学的发展，也必将为中国健康事业的发展做出积极的贡献！感谢各位专家、各位作者！是为序。

中国工程院院士  
中国免疫学会秘书长 曹雪涛  
南开大学校长  
2018年12月



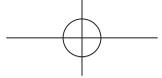


# 前言

免疫系统被形象地比喻为人体的军队，忠诚地保护着人体的健康。获得性免疫现象的发现、疫苗和抗生素等免疫学研究成果的广泛应用，成功地改变了人类对疾病的认识，疯狂掠夺人类生命的传染性疾病已经不再令人恐怖，继成功消灭天花之后，霍乱、白喉和疟疾等传统的感染性疾病也得到了有效控制。医药卫生事业的发展成就使人类的平均寿命提高了 30 岁，人生七十古来稀的老话在医学上已成为过去。

人生的经历就像登山，我们实现一个人生目标就像登上了一座高峰，展现在我们面前的除了一览众山小的景色外，一定还有远处耸立的更高的山峰，激励我们产生更大的欲望和追求。医生的伟大和药物的神奇带来了人们满满的自信和更大的希望，追求健康的体魄和快乐的生活不再是简单的奢望，已经成为现代社会生活的实际行动。人们越来越关注自己的健康，对疾病的治愈率要求也越来越高。

然而，严肃的流行病学研究向人们显示了一个残酷的事实，疾病对人类健康的威胁并未解除，伴随着感染性疾病发病率的下降，肿瘤、心脑血管疾病和糖尿病等非感染性疾病成为影响人类健康的主要威胁。仅 2018 年全球就有约 1800 万新增肿瘤病例，以及 960 万肿瘤死亡病例。而同期我国有新发肿瘤病例 380.4 万，以及死亡病例 229.6 万，占全球癌症新发患者数的 20% 以上。这一数据意味着我国每天有 1 万人确诊为癌症患者，平均每分钟就有 7 个人罹患癌症。



心脑血管疾病和糖尿病累及几千万人，这些人为了控制疾病的发展要天天服药，50岁以后的人每天服药比吃饭更重要。应对肿瘤，主要有手术、放射治疗和化学药物三种传统的治疗方法，但这些治疗方法无论是单独使用还是联合应用，临床治疗效果都不尽如人意。随着对肿瘤免疫监视和免疫逃逸理论的研究深入，人们再次把目光聚焦到了免疫学。肿瘤免疫治疗方法的快速发展，给治愈肿瘤带来了新的希望。由于免疫治疗方法在肿瘤治疗方面取得的突破性进展，2011年和2018年两届诺贝尔生理学或医学奖颁发给了肿瘤免疫研究领域的科学家。

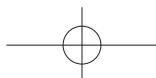
肿瘤的免疫治疗全面展示了免疫学治疗方法各个研究阶段的发展策略，引领了各种相关技术的前沿研究。在本书中我们试图回答人们普遍关注的问题：免疫治疗方法是如何发展起来的，免疫治疗方法是否真地能治愈肿瘤，是不是所有的肿瘤都可以使用免疫方法治疗，免疫治疗方法具体有哪些。

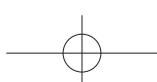
中国科协响应国家号召，坚持把科学普及与科技创新放在同等重要的位置，设立了专项课题“科技民生报告”系列，本书就是其中一本，由中国科协总体策划，中国科协学会服务中心组织实施。中国免疫学会组织权威专家，用通俗的语言系统地为读者介绍并解读“机体免疫系统如何监视肿瘤、肿瘤如何逃脱免疫的监视、临床有哪些肿瘤免疫治疗方法、免疫疗法对各种肿瘤治疗的效果如何”等与肿瘤免疫治疗相关的话题，旨在由浅入深地介绍免疫疗法如何用于战胜肿瘤以及针对不同肿瘤选择哪种免疫治疗方法。较为系统地阐明了肿瘤免疫治疗发展的历史、免疫系统与肿瘤细胞之间的斗争以及目前几种常用免疫疗法的作用机制，权威性地帮助读者“知其然并知其所以然”。我们希望读者通过本书不仅能够对于“肿瘤免疫治疗”这一免疫学科研技术及产品有一个全方位的了解，还能对免疫学本身、对于人体免疫系统有一个初步的概念。

非常感谢为本书撰写花费大量心血的中国免疫学会各位专家学者，他们是来自空军军医大学的杨安钢教授、新乡医学院的王辉教授、西安交通



大学的季延红教授、江苏大学的邵启祥教授、南方科技大学的任欢教授、南方医科大学的吴砂教授和河南省肿瘤医院高全立主任医师等教学、科研和临床医疗一线的资深教授。尤其感谢本项目的负责人王辉教授和杨安钢教授。感谢为本书提供科学指导的中国免疫学会专家曹雪涛院士、沈倍奋院士和田志刚院士。本书的撰写还得到了中国科协学会服务中心朱文辉副主任、张海波副处长，科技民生报告系列丛书项目支撑组组长陈光教授，中国科学技术出版社，中国免疫学会常务副秘书长高扬教授、秘书处姚婕老师，新乡医学院吴子钊老师和牛志国老师以及中国科协生命科学学会联合体等的帮助和支持，在此一并致以诚挚的谢意！







# 目录 Contents

引言 / 001

## 第一章

历经艰辛发展的肿瘤治疗方案不能令人满意 / 005

第一节 手术切掉肿块与肿瘤 / 007

第二节 放疗与化疗能够杀死快速生长的癌细胞 / 010

第三节 传统的疗法不能实现根治肿瘤的目的 / 013

## 第二章

肿瘤的免疫治疗步履蹒跚地走来 / 015

第一节 肿瘤的免疫治疗步履蹒跚 / 016

第二节 肿瘤免疫治疗重新走入人们的视野 / 021

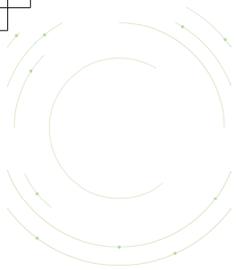
第三节 干预免疫检查点的策略开创免疫疗法时代新纪元 / 025

第四节 嵌合抗原受体 T 细胞为免疫细胞装上“火眼金睛” / 030

## 第三章

肿瘤免疫疗法的临床应用 / 035

第一节 可供选择的免疫治疗方法 / 036



- 第二节** 免疫疗法与传统疗法联合使用 / 046
- 第三节** 选择合适的免疫疗法治疗肿瘤 / 050
- 第四节** PD-1 抗体治疗某些癌症的作用机制 / 056

#### 第四章

### 免疫疗法治疗肿瘤的疗效 / 061

- 第一节** 判断肿瘤免疫治疗的疗效 / 062
- 第二节** 免疫治疗对肺癌的疗效 / 067
- 第三节** 免疫治疗对恶性黑色素瘤的疗效 / 078
- 第四节** 免疫治疗对白血病的疗效 / 085
- 第五节** 免疫治疗对淋巴瘤的疗效 / 087
- 第六节** 免疫疗法对其他实体瘤的疗效 / 089

#### 第五章

### 免疫疗法治疗肿瘤的安全性 / 093

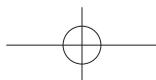
- 第一节** 免疫疗法的安全性 / 094
- 第二节** 免疫疗法毒副作用的监测 / 103
- 第三节** 免疫疗法毒副作用的预防和治疗 / 106

#### 第六章

### 免疫治疗的未来之路 / 109

- 第一节** 目前免疫治疗尚未解决的问题 / 110
- 第二节** 免疫疗法引发的社会新问题 / 113
- 第三节** 我国免疫疗法的现状 / 118
- 第四节** 免疫疗法未来的展望 / 119

### 参考文献 / 121

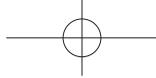




# 引言

肿瘤不是一种新发现的疾病，人们对肿瘤的认识也是一个渐进完善的过程。从早期描述的快速生长的“肿块”，到现代医学证明的细胞基因突变导致的肿瘤发生是一个由量变到质变的理论阐述。治疗技术也实现了从直接的“肿块”切除，到利用放射技术和化疗药物杀伤肿瘤细胞，再到根据免疫学理论治疗肿瘤的跨越。

我们关注疾病是因为疾病威胁人类健康，我们研究免疫系统是要了解免疫系统如何保护机体健康，我们探索免疫治疗技术是基于疫苗在抵御感染性疾病过程中的巨大成功。我们以肿瘤免疫治疗方法的发展为例来解说免疫治疗技术的进步过程，是因为几乎所有的免疫学治疗技术都是在对肿瘤患者的治疗过程中发展成熟的。我们在肿瘤治疗过程中应用免疫治疗方法是因为传统的肿瘤治疗方法没有获得令人满意的治疗效果。



## 002 免疫与疾病的战争

我们生活在一个冷酷的环境中，到处都是饥饿的竞争者，甚至是各类虎视眈眈的敌人。即使是在我们机体内部，也始终存在着不能抵御各种各样的诱惑而发生变异的自身细胞。比外来入侵者和自身变异更可怕的是，我们机体的免疫系统在抵御外来入侵者和清除自身变异细胞的过程中发生的愚蠢的错误识别和对自身正常组织细胞的损伤。

我们已经十分熟悉自然界存在的各种生物和微生物，虽然这些邻居大多数对我们是不致病的，或仅在我们机体抵抗能力下降时才能发生条件性致病，但是我们并不十分了解机体如何更新那些随时衰老、损伤和死亡的细胞，这一过程如果出现错误就会导致自身免疫相关性疾病的发生。更重要的是人体中每天大约有 5 万 ~ 8 万个细胞由于各种原因发生突变，这些突变细胞如果不能被清除，就会发展成肿瘤。

1880 年法国科学家巴斯德教授发现了获得性免疫现象，揭示了病原微生物感染与疾病防治的联系，由此开创了现代免疫学的预防免疫发展新时代。疫苗的广泛应用使人们克服了对传染性疾病的恐惧，逐步成为消灭传染病的有力武器。1979 年 10 月世界卫生组织在肯尼亚首都内罗毕宣布人类成功消灭了天花。经过严格的核查，1980 年 5 月该组织又宣布纠缠人类 1000 多年的烈性传染病天花被彻底消灭，天花成为第一个被人类主动干预消灭的烈性传染病。由于疫苗的广泛应用，我国的人口平均寿命从 40 多岁提高到目前的 76.7 岁。免疫学在传染性疾病预防中取得的成绩极大地鼓舞了人类，免疫学治疗策略应该在人类健康中发挥更大作用。

19 世纪中期建立的以外科手术为主的肿瘤治疗方案，经历了 100 多年的发展至今，虽然手术方式和手术器械几经变革，但临床治愈率并未获得显著提升。在 1949 年第一个肿瘤化疗药物获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准进入临床，1970 年放射性粒子治疗策略获准进入肿瘤治疗的临床应用，形成了手术、化疗和放疗组成的联合治疗方案，这为部分肿瘤患者带来了希望。但大量的临床资料显示传统的治疗并没有改变肿瘤患者的长期预后，肿瘤仍然列人类死亡疾病原因的第二位。

免疫系统忠诚地担负抵御外来微生物的入侵和保护机体内环境稳定的职责，虽然机体内每天大约有 5 万 ~ 8 万个细胞由于各种原因发生突变，但只要我们的免疫系统功能正常，突变细胞就会被有效地清除，这也就是多数人不会发生肿瘤的原因。因此，科学家们再一次将治疗肿瘤的希望投向了干预患者的免疫系统功能。

随着免疫监视和肿瘤免疫逃逸理论的基础和临床研究的快速发展，代表免疫学研究最新成果的各种免疫治疗方案和制剂正在逐步进入肿瘤治疗的临床应用。2010 年美国食品药品监督管理局批准了治疗前列腺癌的 DC 疫苗 Provenge 上市，2014 年批准了针对 PD-1 受体用于肿瘤治疗的抗体类药物 Pembrolizumab 与 Nivolumab 上市，2017 年批准了首个基因治疗方法 CAR-T 细胞药物 Kymriah (tisagenlecleucel) 上市，用于儿童和年轻成年患者急性淋巴细胞性白血病 (ALL) 的治疗。

肿瘤的免疫治疗囊括了免疫学治疗方法不同发展阶段的各种策略和技术创新，代表了免疫学防治技术前沿的最高水平。免疫治疗策略在肿瘤治疗领域的巨大成绩受到了广泛关注，2013 年肿瘤免疫治疗被美国《科学》杂志评为全球年度十大科技突破之首，2014 年该杂志再次把肿瘤免疫治疗列入全球年度十大科学进展，评价这种治疗策略取得了非常突出的效果。2011 年诺贝尔生理或医学奖颁给了加拿大科学家拉尔夫·斯帝曼 (Ralph M. Steiman)，以表彰他在树突状细胞抗肿瘤免疫方面的贡献。2018 年该奖项颁给了美国德州大学奥斯汀分校免疫学家詹姆斯·艾利森 (James P. Allison) 和日本京都大学教授本庶佑 (Tasuku Honjo)，以表彰他们发现了抑制免疫调节的癌症疗法 (图 0-1)。

近年来我国的肿瘤免疫治疗也呈现出一派繁荣景象，一方面以树突状细胞—细胞因子诱导杀伤细胞 (DC-CIK/CIK, Cytokine Induced Killer Cell) 为主体的非特异性细胞免疫治疗技术已经在国内上千家医院临床使用，每年数以万计的患者接受此种细胞免疫治疗。一方面是代表免疫治疗新兴方向的免疫检查点单抗治疗、嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法

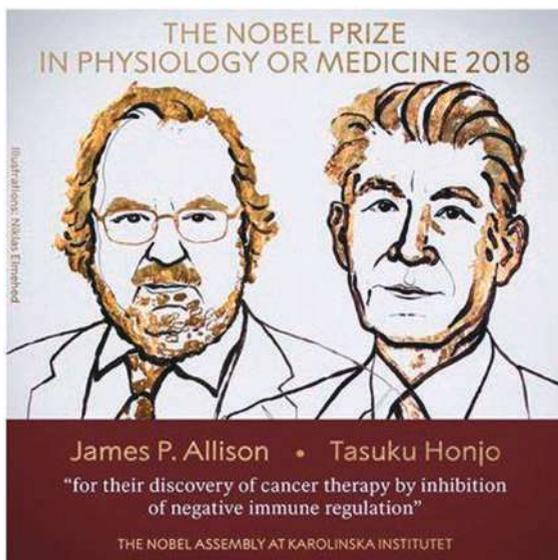


图 0-1 詹姆斯·艾利森（左）和本庶佑（右）获得 2018 年度诺贝尔生理或医学奖  
(引自 [www.sparkonit.com](http://www.sparkonit.com))

(CAR-T) 在我国呈现强劲的发展势头, 其中开展 CAR-T 细胞治疗的临床试验数量一度跃居全球第一名。对已经发表的相关论文分析显示疗法在一定范围内具有确切的疗效, 但在各种利益的驱动下, 这些疗效却被不科学地解释和使用, 特别是部分商业化运作的医疗机构过度夸大宣传, 促生了肿瘤细胞免疫治疗的乱象。

肿瘤免疫治疗对某些肿瘤的疗效并不能在所有的肿瘤中显现。由于这些免疫治疗方法在国内刚刚兴起, 多数临床医生对其适应证和疗效不甚清楚, 广大患者及家属对肿瘤免疫治疗更缺乏必要的了解, 错误地将免疫治疗视为肿瘤治疗的“神丹妙药”, 对治疗效果的期望过高, 从而引起一些医疗纠纷。“魏则西事件”的发生, 本质上是因为无良医院打着免疫治疗的幌子, 将疗效不很可靠的非特异免疫疗法直接用于肿瘤治疗, 又过度宣传该方法的治疗效果。事件本身与目前主流的免疫疗法免疫检查点抑制剂和 CAR-T 细胞治疗是两回事。因此亟须免疫学工作者从临床和患者的角度出发, 为大众普及肿瘤免疫治疗的知识, 使大家正确认识肿瘤免疫治疗的适应范围和优缺点。

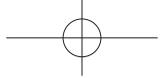
为此, 中国免疫学会组织有关专家, 从肿瘤的免疫治疗入手, 介绍免疫学治疗方法各个发展阶段的研究策略, 解读肿瘤免疫治疗的相关知识, 使读者了解免疫治疗方法治疗肿瘤的疗效、优势和局限性, 消除因为对相关专业的理解不当而产生的误解。



## 第一章

# 历尽艰辛发展的 肿瘤治疗方案不 能令人满意





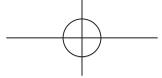
## 006 免疫与疾病的战争

在人类漫长的疾病史中，很多疾病随着科学技术的不断发展得以根治，也有很多疾病由于没有有效的控制方法，渐渐发展成为人类的健康杀手。随着对感染性疾病的有效控制，恶性肿瘤已经成为威胁人类健康的最可怕的杀手之一。肿瘤不是一种新的疾病，毫不夸张地说：人们对肿瘤疾病认识的历史和人类文明的历史一样久远。有关肿瘤的记载可追溯到公元前 3000 年到前 1500 年间的古埃及，那时就有乳腺肿瘤病例的记录了。他们详细地描述了肿瘤的外形和检查结果：“乳腺上凸起的肿块、大的、扩展的、硬的，触摸时感觉像触到一个被包裹的球”，并认为该疾病“无法治愈、只能缓解”。肿瘤的英文 cancer 来源之一是“螃蟹 crab”，因为它像螃蟹一样坚硬，而且四处蔓延。肿瘤是如何发生的，怎样才能治愈肿瘤，一直是人类探索的热点。

生老病死是自然界的客观规律，不同物种的生物均遵守这一规律，人类同样遵守这一规律。不仅构成群体的每个个体遵守，就是构成生命个体的不同细胞也遵守这一规律。研究证明，人体内的绝大多数细胞都有自己的生长周期，像设定好的计算机程序一样精确地走向死亡。这个细胞死亡程序称为细胞的程序性死亡，由称为端粒酶的蛋白控制。从细胞出生开始，随着生命的延续，端粒酶逐渐缩短，缩短到一定长度时就会发生细胞的死亡。肿瘤细胞的出现是因为细胞自然的生老病死的生长规律被打破，细胞不再发生自然死亡，而是无限制地生长、增殖。这些肿瘤细胞生长的速度比正常细胞快，疯狂地争夺正常细胞的营养，挤占有限的组织空间，破坏正常的组织结构，最终导致器官功能衰竭，患者死亡。

正常情况下，由于各种原因导致机体每天大约有 5 万到 8 万个细胞发生突变，这些突变的细胞就是肿瘤细胞，意味着我们每个人都有可能发展成为肿瘤患者。但值得庆幸的是，我们的免疫系统能够高效地监视这些突变的细胞，并将它们及时清除掉。免疫系统监视变异细胞的功能称为免疫监视，肿瘤细胞逃避免疫系统监视的过程称为肿瘤逃逸。

人类对肿瘤治疗方案的探索和改良经过了几个不同的认识阶段：第



一个阶段是医生找到了肿瘤在什么地方，用手术刀把它切掉。但是人们发现并不是切掉肿块就万事大吉了，因为肿瘤很快就会复发，而且复发的肿瘤生长速度更快。人们推测，这可能是肿瘤切除不干净的缘故，因此就产生了以肿瘤为中心，扩大切除范围，甚至切除附近的淋巴结的方法。随后的研究发现这仍然没有阻止肿瘤的复发。第二个阶段是放、化疗方法的应用。放射性同位素射线和化学抗肿瘤药物能够非特异性地杀灭快速生长分裂的细胞，但对正常细胞和肿瘤细胞没有选择性，副作用很大，仍无法解决肿瘤治疗中选择性的迫切需要。第三个阶段是找到肿瘤发生的原因，针对特定原因进行靶向性干预治疗。但是人们发现这是件非常困难的事情，一是寻找干预的靶标本身就十分困难；二是通过干预某一种肿瘤逃逸机制的靶向治疗，肿瘤缩小后还会再次长大，提示同一肿瘤患者的肿瘤发生具有多种机制，当抑制某种机制后，其他肿瘤逃逸机制会迅速发挥作用，生成新的肿瘤细胞群。近年来，随对着免疫监视和肿瘤逃逸理论的研究深入，针对肿瘤发生机制不同环节的联合免疫治疗方法逐渐成为领域的研究热点，为人们攻克肿瘤带来了新的希望。

## 第一节 | 手术切掉肿块与肿瘤

手术治疗肿瘤兴起于 19 世纪的西方国家。1809 年，埃夫拉伊姆·麦克道尔医生在没有使用麻醉药的情况下切除了一位患者的卵巢肿瘤，这大概是第一例有记载的癌症手术。从此之后肿瘤的手术治疗快速发展，成为治疗癌症的重要手段。随着无菌技术和麻醉技术的发展，手术已经成为治疗早期肿瘤最主要也是最有效的手段，约 80% 的实体瘤是通过手术切除治疗。直至今日，外科手术治疗仍然是临床应用最普遍的肿瘤治疗方法。



## 一、美国演员朱莉为啥要把正常的乳房切除掉？

临床实践中发现很多疾病如果不进行有效治疗，可能会发展成为恶性肿瘤，例如先天性或家族性结肠息肉病、乳腺小叶增生、包茎、胃息肉等，因此常常采用手术切除的方式进行治疗，从而达到预防其发展成恶性肿瘤的目的（图 1-1）。美国著名电影演员安吉丽娜·朱莉的母亲在 49 岁时被诊断患有卵巢癌，而她自身的乳腺癌 1 号易感基因（BRCA1）已经发生突变。正常的 BRCA1 基因具有抑制癌症发生的功能，当该基因突变后就会失去抑制癌症发生的作用。朱莉的 BRCA1 基因发生突变后，使她患上乳腺癌和卵巢癌的风险分别提高 87% 和 50%，为了预防乳腺癌及卵巢癌，朱莉决定进行双侧乳房及卵巢切除术，当时引起了巨大轰动。

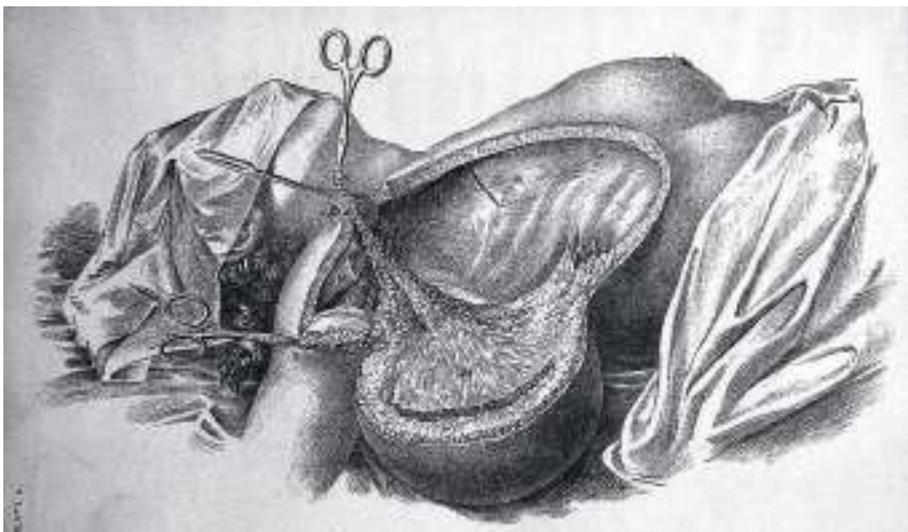
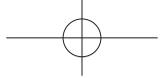


图 1-1 乳腺癌切除  
(图片引自 Wikimedia Commons)

朱莉在《纽约时报》上发表文章《我的医疗决定》：“我的母亲和癌症抗争近 10 年，56 岁时逝世。她强撑着，一直撑到自己的双胞胎外孙出世，撑到可以拥抱他们入怀。但是，我其他的孩子却再也不可能有机会见



到外婆，再也不能知道外婆是怎样和蔼可亲。我和孩子们经常说起‘妈咪的妈咪’，每当这个时候我发现我会试着向孩子们解释那种把外婆带走的疾病。他们则会问我会不会也被相同的病带走，我总是告诉他们别担心，可事实上，我自身携带了一种‘错误’的基因——BRCA1，这种基因的突变极大地提高了我罹患乳腺癌和卵巢癌的可能性。我的医生估算过，我有87%的概率罹患乳腺癌，50%的概率罹患卵巢癌。但是携带这种突变基因的妇女罹患癌症的风险有个体差异，并不相同，只有一部分乳腺癌是遗传性基因缺陷造成的，携带BRCA1基因突变的女性大约有65%的风险可能罹患乳腺癌。一旦我知道身处的现实状况，我决定先发制人，把可能的风险降低至最小。我决定做一次预防性的双侧乳腺切除手术。因为我得乳腺癌的概率高于卵巢癌，而且手术更为复杂，所以第一步我从胸部开始……”（摘自科学网夏志博客）

我们不鼓励所有携带BRCA1基因突变的女性切除健康的乳房，但是安吉丽娜·朱莉的决定无疑是积极的。

## 二、手术治疗的效果与肿瘤的性质和发现的时间密切相关

许多类型的良性肿瘤，如皮下脂肪瘤、纤维瘤、甲状腺瘤、胃肠平滑肌瘤、子宫肌瘤、肝腺瘤和乳腺纤维腺瘤等，通过手术切除即可以痊愈。早期的恶性肿瘤，如1期的子宫颈癌、乳腺癌、食管癌、胃癌、大肠癌、甲状腺癌、喉癌和舌癌等，根治性切除术后5年治愈率都可达到90%以上。进展期癌瘤（2~3期）通过以手术为主的综合治疗，五年治愈率也可达30%~60%。晚期癌瘤（4期）亦常需要做姑息性手术仅解除部分症状而非根治性手术，能解除患者痛苦，改善患者生存质量；或减小肿瘤体积手术：即肿瘤体积较大或侵犯较广，不具备完全切除条件，可以做肿瘤的大部切除，降低瘤负荷，为以后的放、化疗奠定基础，以作为综合治疗的一部分，达到减轻患者痛苦、延长寿命的目的。总的来说，越早进行手术效果越好。



## 第二节

# 放疗与化疗能够杀死快速生长的癌细胞

早期开展手术治疗时，医生无法判断癌症患者接受手术的愈后生存状况。有的接受手术后可以活 10 年甚至 20 年，有的却只能活 3 至 5 个月；有的肿瘤体积很大，手术切除后活了很久，有的肿瘤小，但切除后患者却很快死去。人们并不知道其中的原因，对于肿瘤的认识仅仅停留在肉眼观察的层面上。直到 1836 年，人们才第一次通过显微镜观察到“异常细胞”组成的肿瘤，开始认识到把癌症当成肿块并不正确，癌症也是由细胞组成的。技术再精湛的外科医生也无法把每个肿瘤细胞都切除干净。所以从细胞水平遏制肿瘤生长成为人们的目标，人类来到了癌症治疗的第二扇大门前：放疗和化疗。

### 一、放射治疗

放射治疗是用各种不同能量的射线照射肿瘤，以杀灭或抑制过度增殖的癌细胞的一种治疗方法。1895 年伦琴发现 X 射线后，人们开始了利用放射线这种武器通过照射来杀灭肿瘤细胞的探索，开启了肿瘤放射治疗的年代。1928 年居里夫妇发现了同位素“镭”，使放射治疗得到了快速发展。现在看来，放射线对肿瘤细胞杀伤是一种“无差别杀伤”，尽管生长快的肿瘤细胞容易死亡，但射线对人体正常细胞同样具有极大的危害性，治疗癌症的同时也会杀死大量的正常细胞，因此在早期的放疗过程中，患者受到的伤害极大。

随着计算机技术的进步，放疗科医生可以通过控制照射时间和强度，把电子束的能量聚焦到肿瘤所在部位而不伤及周围正常组织，从而减小了



放疗的副作用。放疗可以单独使用，也可以与手术和化疗联合使用，以提高临床疗效。根据不同肿瘤的性质和治疗目的，放疗可分为术前放疗、术后放疗和姑息性放疗等。

### 1. 手术前进行放疗的临床作用

在手术前先做一段时间的放疗可使肿瘤体积缩小些，为原来不能手术的患者争取到手术的机会，从而提高了手术的切除率和肿瘤患者的生存率。一般在术前放疗结束后2周左右进行肿瘤手术，也有的在术前几天进行一次或几次放射治疗，然后实施手术。术前放疗的作用主要有：①使肿瘤体积缩小，与正常组织的粘连松结，进而减少手术的困难，缩小切除范围和提高切除率，使原来不适于手术或不能手术的患者获得手术的机会。②使癌细胞部分死亡，部分活性降低，这些活性降低的癌细胞即使在手术时进入血液循环，也无再增殖的能力，从而减少或消除肿瘤转移的风险。③放射治疗可使照射范围内的小血管管腔变小，导致闭塞，血液及淋巴流动缓慢，从而减少了手术时癌细胞进入血液循环而发生转移的机会。

### 2. 需要手术后进行放疗的肿瘤

手术后放疗主要用于手术切除不彻底或有残存病灶者，或按肿瘤发展规律推测术后可能有癌细胞存在者，或敏感性肿瘤与恶性度高的肿瘤患者。手术伤口愈合和身体部分恢复后才考虑放疗，一般在手术后2~4周进行。对术后残留病灶放疗，可达到根治或控制肿瘤延缓复发的效果。

### 3. 姑息性放疗的应用

姑息性放疗是一种权宜之计，应用放射治疗方法治疗晚期癌症的原发和转移病灶，以减轻患者的痛苦，改善患者的部分病症，达到延长生命的目的。姑息性放疗的适应证主要包括：①姑息止痛：缓解癌症骨转移及软组织浸润等引起的疼痛；②缓解放压：恶性肿瘤形成肿块引起的消化道梗阻、肺癌或纵隔淋巴瘤引起的上腔静脉综合征、腹腔肿瘤引起的泌尿系统梗阻等；③控制远处转移灶的进展：如肺癌颈部淋巴结转移等；④减轻脑部症状：对脑转移肿瘤灶的放疗可减少患者头痛、呕吐及占位性病变所



致的脑神经损伤症状。

## 二、化学药物治疗

### 1. 化学药物治疗肿瘤的历史

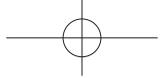
虽然我们经常将放疗和化疗方法放到一起描述，但实际上化疗却比放疗出现的时间晚得多。1943年，耶鲁大学的研究人员用氮芥对淋巴瘤患者进行了治疗，获得了确切疗效。氮芥是二战中作为生化武器研发的毒气，研究人员发现它可以有效地杀死人体内的细胞，随之开始了尝试使用氮芥杀死癌细胞的临床试验，并取得了肯定的临床疗效。1949年美国食品药品监督管理局批准氮芥用于肿瘤的临床治疗，这一工作标志着化疗方法正式登上历史舞台。

1948年美国丹娜法伯癌症研究所的报告显示，服用叶酸可以使儿童白血病获得暂时的缓解。研究者的巨大成功极大地激发了其他研究机构、医药商家开发和测试抗肿瘤药物的热情，肿瘤化疗在争议声中艰难前行，取得了重大进步，到20世纪60年代中期已经获得确切的证据表明联合化疗可以治疗儿童白血病和成人晚期霍奇金淋巴瘤。

化疗是目前肿瘤治疗的主要手段，属全身性治疗方法，适用于大部分肿瘤，早期、中期和晚期患者均广泛采用化疗，特别是对化疗敏感的肿瘤，如淋巴瘤、白血病等。在和肿瘤抗争的岁月里，人们发现癌细胞比普通细胞生长的速度快得多，于是化疗药物的作用机制主要是针对生长快的细胞进行杀伤。由此带来的副作用就是人体内生长速度快的正常细胞也会被一并杀死。因为毛囊细胞和造血细胞是人体生长速度很快的细胞，化疗药物临床的毒副作用常常表现为出现脱发、血细胞降低和血小板减少。早期的化疗药物的副作用实在是太大了，很多患者都是因为无法忍受化疗带来的副作用而选择中断治疗，更有甚者甚至以自杀的方式结束痛苦。

### 2. 使用化疗方法治疗的肿瘤

化疗作为肿瘤常用的治疗手段，主要是为了杀灭肿瘤细胞，达到根治



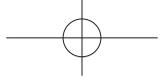
的临床效果。但更多的情况下，仅仅是能够延长患者生命、部分减轻痛苦的效果。化疗方法在肿瘤的综合治疗中占有重要的地位，对多种肿瘤，如乳腺癌、睾丸肿瘤、淋巴瘤和白血病均有较好的疗效。但是癌细胞对化疗药物易产生抗药性，这是比毒副反应更需要关注的问题。临床上针对实体肿瘤的化疗主要分三种情况：①辅助化疗，目的是杀灭手术无法清除的微小病灶，减少复发，提高生存率。对实体肿瘤手术治疗和放疗之后，应用化疗减少肿瘤复发和转移的机会，提高治愈率。②新辅助化疗，目的是通过术前化疗减少肿瘤负荷，提高肿瘤的手术完全切除率，延长患者生存期。在恶性肿瘤局部实施手术或放疗前应用的全身性化疗，可使原发肿瘤缩小。③全身化疗，主要针对不能手术切除的晚期肿瘤患者，采用化疗来缓解病情，减轻症状。对于化疗敏感的肿瘤，通过全身化疗甚至大剂量化疗加骨髓移植达到根治的目的。

肿瘤患者总是希望得到神药，真的能药到病除，帮助自己战胜疾病。也总是有新的抗肿瘤化学药物和联合治疗方案推出，带给患者无限希望。但是，传统的化疗药物就像原子弹，虽然威力巨大，但敌我不分，药物所到之处皆夷为平地，肿瘤细胞、正常细胞均尸横遍野，患者身体受到重创，很多患者甚至不能完成全部疗程。

### 第三节 传统的疗法不能实现根治肿瘤的目的

#### 一、手术治疗对已经转移的肿瘤患者效果不好

手术对于肿瘤未转移的患者来说是首选的治疗方式，对于早期肿瘤可取得根治性效果。但手术是有创性治疗措施，危险性较大，中晚期肿瘤患



者多因为肿瘤浸润重要脏器、远端转移，以及过度消耗难以承受手术打击等原因失去了最佳手术时机。手术能直接将肉眼所见的肿瘤组织和局部转移的淋巴结切除，但对于已经发生远端淋巴结和血液转移的肿瘤患者，就无能为力了。即使把原发肿瘤病灶清除得再干净，因为对已经转移到远处其他部位的肿瘤细胞无法通过手术的方式予以清除，若干时间后肿瘤转移病灶就会出现临床症状。

## 二、放化疗可能帮助肿瘤细胞逃脱免疫细胞的监视

放化疗并不是只杀伤肿瘤细胞，它们对多种活跃的人体正常细胞也有损伤，活化的免疫细胞是具有重要抗肿瘤功能的受累细胞。放化疗杀伤了机体免疫细胞，抑制患者体内的免疫细胞杀灭肿瘤细胞的能力，帮助肿瘤细胞逃脱了机体免疫系统的追杀，从而降低了抗肿瘤治疗的效果。放疗常会产生放射性皮炎、放射性食管炎，临床表现为食欲下降、恶心、呕吐、腹痛、腹泻或便秘等诸多毒副反应。化疗常见有消化道反应，恶心、呕吐、食欲不振等；造血功能抑制以及白细胞下降，血小板减少，甚至骨髓功能衰竭等；脱发、静脉炎也比较常见。

传统的手术和放疗治疗方式不但要面临各种副作用的限制，同时也无法针对转移的肿瘤细胞进行特异性杀伤，难以防止肿瘤的复发。这些方法针对的目标均是肿瘤细胞，认为只要把局部的肿瘤组织块切除，或者将局部的肿瘤细胞杀死就行了，而没有考虑肿瘤的发生发展过程中，身体的免疫系统发挥的重要作用。肿瘤细胞的产生并不是孤立发生的事件，而是肿瘤细胞与机体免疫系统斗争的结果。因此在肿瘤的治疗过程中，除了要考虑肿瘤细胞自身的因素之外，还要考虑患者的免疫系统功能状态，这与中医学的“扶正祛邪”是一个道理。

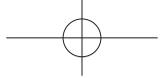


## 第二章

# 肿瘤的免疫治疗 步履蹒跚地走来

传统的肿瘤治疗方法（手术、放疗和化疗）虽然广泛应用于临床，但无论是单独使用，还是联合应用，疗效均不能令人满意。肿瘤的免疫治疗方法是人们为获得更好的肿瘤治疗效果所进行的努力探索，一路走来困难重重。

免疫学基础理论研究的进展始终伴随免疫学治疗方法发展策略的改变，一定会促进相关技术和方法的临床应用。早期肿瘤免疫治疗方法的发展策略主要着眼于提高机体免疫系统的功能状态达到治疗肿瘤的目的，多数是动员非特异性免疫功能，虽然观察到部分可见的疗效，但疗效并不令人满意。近年来的研究则主要聚焦在肿瘤微环境中对免疫细胞的抑制作用，以及增强特异性免疫细胞的杀伤肿瘤活性，相关策略已经取得令人鼓舞的突破性成果。让我们通过对几个关键性人物和事件的回顾，对该领域的发展脉络进行描述。



## 第一节

# 肿瘤的免疫治疗步履蹒跚



图 2-1 肿瘤免疫治疗的开创者威廉姆·科利

(William Coley, 1862—1936, 图 2-1) 成为第一位发现并将肿瘤免疫治疗方法用于临床的医生。

早在 1863 年，德国著名的病理学家鲁道夫·魏尔啸 (Rudolf Virchow, 1821—1902) 在利用显微镜观察恶性肿瘤组织时，就发现肿瘤组织中有免疫细胞浸润现象，这是人类历史上首次把肿瘤和免疫细胞联系起来。然而，人们并不了解免疫细胞与肿瘤细胞之间的功能联系，更不了解今天的免疫监视理论。手术方法治疗肿瘤的失败促使人们探索治愈肿瘤的新方法。另一位科学家威廉姆·科利

### 一、肿瘤免疫治疗起始的故事

1890 年仲夏的一天，美国新泽西州的 17 岁女孩伊丽莎白·达希尔在乘火车旅行时，不小心右手卡在了火车座椅中间，手部受到挤压，由于受伤不严重，所以当时并没有进行特殊的处理。但两周后，手指受挤压的部位发生肿胀，并且疼痛开始加重。于是达希尔就来到美国康奈尔大学附属特殊外科医院就诊，接诊的是 28 岁年轻的执业医师威廉姆·科利，当时



他才从哈佛大学医学院毕业不久。刚开始科利医生认为达希尔手部的肿胀是脓肿引起的，于是进行外科引流手术。但肿胀部位并没有脓液流出。没有办法，达希尔只好回到家中休息。

经过一段时间后，达希尔的病情并无好转，再次来到医院就诊。科利医生这次从肿胀的局部切下了一些软组织放在显微镜下观察，确认达希尔的手部不是创伤引起的感染性脓肿，而是软组织肉瘤。在万般无奈的情况下，只好对达希尔肘部以下进行了截肢。但由于此时肿瘤细胞已经发生转移，肉瘤很快复发，并大量堆积在她的颈部和腹部。1891年1月，达希尔不幸在家中去世（图2-2）。



图2-2 科利大夫守候在患者达希尔床前  
(图片引自 [www.NPR.org](http://www.NPR.org))

## 二、科利医生发现细菌感染可以治愈肿瘤

手术不能治疗达希尔的肿瘤，科利医生对达希尔的去世很难过，总觉得应该寻找一种方法能够治愈这类肿瘤性疾病。为此他每天都泡在医院的病案室里，不停地查阅一份份以前的病例档案。在翻阅病例的过程中，有两名肿瘤患者“奇特”的患病经历引起了他的好奇。其中一位患



## 018 免疫与疾病的战争

者的名字叫弗雷德·施泰因，十多年前，他的颈部和达希尔一样，在短时间内长满了肉瘤，在医院进行了四次手术切除，术后都很快复发了。最后主治大夫宣布施泰因已“无药可救”，判了他“死刑”。由于经历多次手术，施泰因的手术伤口感染了链球菌并引发了丹毒。当时尚未发现抗生素，施泰因只能依靠自身免疫系统的抵抗力来对抗伤口的感染。随着时间的推移，可能是机体免疫系统在抗细菌感染过程中取得了胜利，感染得到了控制。同时，令人意想不到的神奇一幕出现了，患者颈部的肿瘤也逐渐开始缩小，最终患者的感染好了，肿瘤也消失了，痊愈出院。另一个有意思的病例是一位晚期胃癌患者，他同时患了疟疾，间隔发作、持续高热，医生给予患者进行抗疟疾治疗，结果疟疾得到了治愈，同时很神奇的是他的胃部肿瘤病灶竟然也消失得无影无踪了。经过对这些病例资料的归纳整理，科利医生总结出这两个病例的相似之处是都有外部感染、发热及机体免疫系统功能活动的参与。受到这两个病例的启发，科利医生设想是否可以人为地使肿瘤患者感染细菌，以此来激发患者体内抗肿瘤兵团的战斗能力，达到治愈肿瘤的目的？他立刻开始着手证实这个设想。



图 2-3 小约翰·洛克菲勒和伊丽莎白·达希尔

对于女孩达希尔的去世，另一位深刻记挂的人是约翰·洛克菲勒，他是标准石油公司创办人、亿万富翁约翰·洛克菲勒的儿子和唯一的继承人。他是达希尔哥哥的同学，与达希尔关系很好，并将达希尔视为自己的妹妹（图 2-3）。科利医生希望能够复制那两名肿瘤患者的治愈个案，通过给患者感染链球菌来治疗肿瘤，小约翰对此项研究给予了资



金上的帮助。

1891年科利医生开始了实验，他的第一个研究对象是一个名叫佐拉的意大利移民，与达希尔一样患有肉瘤。经历两次手术后，肉瘤仍然复发，在没有办法的情况下，找到了科利医生。此时患者的肿瘤体积太大，吞咽已发生困难，并影响到了语言表达能力。佐拉表示愿意接受任何试验性治疗，因为如果不做任何处理，他的预期寿命就剩几个月了。在那个没有抗生素的年代，用链球菌感染患者是一件非常危险的事情，也是很“冒险”的行为。科利医生所在的医院害怕出现医疗纠纷影响医院声誉，因此拒绝他在医院实施进行试验性治疗，无奈之下，他只好在自己的公寓里面进行。人为感染链球菌后，佐拉因为感染出现体温持续飙升，最高的时候达到了 $40^{\circ}\text{C}$ ，可是就在链球菌把他折磨得死去活来的时候，他脖子上的肉瘤却一点点的变小了，两周之后肉瘤完全消失。这名患者在康复之后又健康地生活了8年，最终还是因肿瘤复发不幸去世（图2-4）。

在后来的几年中，科利医生又用同样的方法治疗了12例癌症患者，结果4例发生严重感染，其中2例因感染而死亡，2例感染后肿瘤获得治愈，其他8例患者没有出现严重感染，也没有观察到肿瘤体积缩小。现在看来科利医生的这种人为感染链球菌来治疗肿瘤的方法比较“原始”和“野蛮”，但却是人类迈出的肿瘤免疫治疗跌跌撞撞的第一步，意义非凡。



图2-4 肉瘤患者佐拉先生在1891年接受科利治疗后  
又活了8年

（图片引自美国癌症研究所网页）



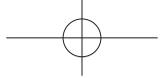
### 三、来自细菌的“科利毒素”的诞生和坎坷命运

给肿瘤患者注射活的链球菌来治疗肿瘤，最大的问题是引起患者死亡的风险很高，并且治愈效果也不理想，这让科利医生感到有些沮丧。但他并没有放弃应用免疫学方法治疗肿瘤的探索，努力寻找更安全、效果更好的方法。在经过反复试验之后，科利医生成功研制出了新的“疫苗”。他分别将化脓性链球菌和黏质沙雷氏菌在体外培养，提取两种细菌混合后灭活，然后将灭活的“疫苗”注射给肿瘤患者，这样不仅提高了引起高热的效果，而且灭活的细菌不能在患者体内繁殖，大大降低了肿瘤患者死亡的风险，这种混合细菌灭活疫苗被称为“科利毒素”。

科利毒素的应用拉开了肿瘤免疫治疗规范用于临床的序幕，经过多年使用，对肿瘤患者有一定的疗效。1934年，在一次关于肉瘤的专题讨论会上，科利医生报告了44例肉瘤患者的治疗总结，其中一组12例接受了放射治疗或手术治疗，但没有使用科利毒素，另一组32例接受了科利毒素治疗。结果发现第一组12例患者中无存活超过5年（0%），而32例使用科利毒素的患者中，5年后存活12例（38%）。在那个年代，有这样的治疗效果已经是不可思议的了。但由于该治疗方法的临床效果重复性差，最重要的是科利医生无法向医学界解释清楚，为什么这个毒素能够达到治疗癌症的效果。因此，科利毒素始终得不到医学界的认可。

当时医学界对人体免疫系统还知之甚少，尤其对机体的抗肿瘤免疫更是一无所知，这阻碍了科利毒素的进一步发展和应用，也影响了免疫治疗肿瘤的发展历程。小约翰·洛克菲勒也因此不再资助科利医生对该毒素的进一步研究，而改为资助肿瘤的放射治疗，使肿瘤的放射治疗很快成为临床肿瘤的主流治疗手段。

1965年，美国癌症协会将“科利毒素”这一历史上第一种免疫疗法纳入“未经证实的癌症治疗方法”行列，相当于从官方的角度将其打入到



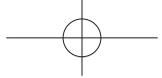
伪科学的范畴。在随后半个多世纪的岁月长河里，人体免疫系统能够担当根除癌症的关键角色这一概念和科利毒素一起被遗忘在了某个不为人知的角落。

## 第二节 肿瘤免疫治疗重新走入人们的视野

20世纪60年代，免疫学家阐明了免疫应答的基本过程，T、B淋巴细胞的功能和功能活化与调控。免疫学基础理论的研究进展极大地推动了肿瘤免疫方法的临床应用。肿瘤患者体内存在有专门杀灭肿瘤细胞的特异性淋巴细胞，如何增强这些淋巴细胞的杀伤肿瘤作用就成为肿瘤细胞免疫治疗的研究策略。基本的思路：一是应用细胞因子注射，在体内直接活化、增殖特异性淋巴细胞，增强杀肿瘤细胞活性；二是获取患者自身的这些免疫细胞后，在体外给予刺激因子，使免疫细胞活化、增殖，有效获得和增强抗肿瘤活性后，再回输到患者体内，让这些重新“武装”起来的淋巴细胞在患者体内发挥抗肿瘤作用，以达到治疗肿瘤的目的。

### 一、依赖血液来源的LAK细胞发展的淋巴细胞增强技术

在对T淋巴细胞功能活化和调控机制的研究过程中，人们发现免疫细胞能够分泌一种叫白细胞介素2（IL-2）的小分子蛋白质，可以促进T淋巴细胞数量的增加，还可以提高其杀伤肿瘤细胞的活性。20世纪70年代，就有临床医生开始使用IL-2体内注射，直接促进肿瘤患者体内T淋巴细胞的增殖，以此来治疗癌症。当时的研究发现，大剂量的IL-2对部



## 022 免疫与疾病的战争

分黑色素瘤以及肾细胞癌患者非常有效，为人们应用免疫学方法治疗肿瘤带来了希望。

20 世纪 80 年代，肿瘤免疫治疗的各种探索均未获得预期结果。但美国国家癌症研究所（NCI）的外科系主任史蒂文·罗森伯格（Steven Rosenberg，图 2-5）敏锐地意识到免疫系统在肿瘤发生发展过程中的重要作用，坚信能够寻找出应用免疫治疗肿瘤的方法。这在当时是非常难能可贵的，因为那时候肿瘤免疫治疗正处于低谷期。主流观点认为由于人体的肿瘤细胞是由正常细胞演变而来的，不具有可以被免疫系统识别的特异性肿瘤抗原性，所以人体的免疫系统不会对肿瘤细胞发挥作用，所有应用免疫方法治疗肿瘤的尝试都将会是徒劳的。正是以罗森伯格教授为代表的肿瘤免疫学家的坚持不懈，在临床上看到了一个个应用免疫方法治疗后取得良好疗效的癌症患者，鼓励着肿瘤免疫学家在争议中坚持寻找抗肿瘤免疫治疗的新方法。



图 2-5 肿瘤免疫治疗开创者之一史蒂文·罗森伯格  
(图片来自 NCI 网站)



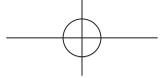
### 案例：免疫疗法治愈的第一个肿瘤患者

1984年，晚期转移性黑色素瘤患者琳达·泰勒因参加了一项由罗森伯格博士主持的用IL-2进行肿瘤免疫治疗的临床试验。在这之前已有80位患者加入了该项试验，结果没有一个人存活。面对挑战，罗森伯格博士决定大幅度增加IL-2的使用剂量。琳达当时在美国海军服役，她依靠自己坚强的意志和医护人员的细心呵护，勇敢地克服了使用IL-2后产生的各种毒副作用，坚持完成了一个月的疗程后出院。她的病情逐渐稳定，最后体内肿瘤完全消失。这个令人振奋的结果使琳达成为第一个应用这一免疫疗法治愈的肿瘤患者，也是现代肿瘤学的一个历史见证人。琳达从死亡边缘回来后继续回到海军服役，24年后以海军上校军衔退休。2013年12月，她回到国立癌症研究所，与罗森伯格博士重逢（图2-6）。他们共同参与拍摄了一部有关癌症历史的大型纪录片，向世界分享这个时间跨度近30年的故事。

1985年，罗森伯格博士用IL-2进行肿瘤免疫治疗的临床试验结果发表在《新英格兰医学杂志》上，引起了巨大的轰动，并成为《新闻周刊》封面人物。在这篇论文中罗森伯格和他的同事首次报道了用淋巴因子活化的杀伤细胞(LAK)/IL-2治疗晚期肿瘤获得成功，开创了细胞因子和细胞过继免疫治疗的先河。他们发现体外培养的外周血淋巴细胞经IL-2激活扩增后，能够有效杀



图2-6 肿瘤患者琳达和罗森伯格博士1984年（左）和2013年（右）的合影（图片来自NCI网站）



灭直接来源于肿瘤组织的未经人工培养的原代肿瘤细胞，他们把这些能够杀伤肿瘤的细胞称为 LAK 细胞，这些细胞在回输至患者体内后能够广谱地杀伤患者体内的肿瘤细胞。但罗森伯格博士发现单纯使用 LAK 细胞治疗晚期癌症的患者并不能产生很好的效果，单独使用 IL-2 能够缩小一些晚期癌症患者的肝脏转移肿瘤（效果与 IL-2 的使用剂量有关系）。但如果联合使用 IL-2 和 LAK 细胞，却能够提高 IL-2 的有效率，显著缩小肝脏转移肿瘤。在文章摘要的结尾，他谨慎地写道：“在对 IL-2 肿瘤免疫治疗的价值下结论之前，我们需要对这种治疗方法进一步开发和对患者进行跟踪。”

30 多年后，肿瘤免疫疗法再次强势回归进入公众视野，在更多的患者身上获得了显著疗效。2014 年美国《科学》杂志将肿瘤免疫治疗评为 2013 年度全球十大科技进展之首。2015 年和 2016 年肿瘤免疫治疗连续两年被美国临床肿瘤学会评为年度最重要的科学进展。目前，肿瘤免疫治疗已创造了大量的奇迹，使很多晚期肿瘤患者长期生存甚至治愈。

## 二、淋巴细胞增强技术

LAK 细胞免疫疗法获得了明确的临床治疗效果，但并不能令人十分满意，罗森伯格博士决定尝试寻找其他类型的抗肿瘤免疫细胞。这一次他不是在外周血中提取淋巴细胞，而是选择从手术切除的肿瘤组织中提取。他发现很多患者的肿瘤组织内存在许多浸润的淋巴细胞，如果患者的肿瘤组织内有淋巴细胞浸润，那么这位患者往往活得更久一些，所以他认为直接从肿瘤组织中提取的淋巴细胞，应该是能够特异性识别肿瘤细胞的杀手，杀灭肿瘤细胞的能力应该比来自外周血液中的 LAK 强一些。罗森伯格博士的进一步研究发现这些提取的肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）在动物模型中比 LAK 细胞杀灭肿瘤细胞的能力强 50 ~ 100 倍，他将这一疗法称为 TIL 疗法。从肿瘤组织中分离出 TIL 细胞，加入 IL-2 进行体外扩增后再回输到患者体内，用来治疗原发或继发肿瘤。罗森伯格博士采用这一疗

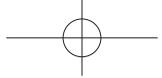


法对黑色素瘤患者进行治疗的临床试验结果于 1988 年在《新英格兰医学杂志》发表。15 名转移性黑色素瘤患者在使用 TIL 细胞联合 IL-2 以及环磷酰胺治疗后，9 名产生了有效作用，缓解时间为 2 ~ 13 个月。试验中出现了 IL-2 相关副作用，但停用之后很快得到缓解，首次证实了 TIL 细胞治疗转移黑色素瘤的疗效。

除了 LAK 和 TIL 两种免疫疗法外，后来人们又建立了多种类似的细胞免疫治疗方法。应用于肿瘤治疗的免疫细胞还有树突状（DC）细胞、细胞因子诱导的杀伤（CIK）细胞、自然杀伤（NK）细胞等并衍生出细胞联合应用的治疗方案，DC 细胞联合 CIK 细胞（DC-CIK）、CIK-NK 细胞交替等。这些技术的操作差别并不很大，都是在抽取患者外周血之后对淋巴细胞进行分离，并在体外进行培养、扩增，然后回输给肿瘤患者。除了罗森伯格博士采用的新一代 TIL 细胞属于特异性的肿瘤细胞免疫治疗方法外，其他方法基本都属于非特异性的细胞免疫治疗，这些非特异性的肿瘤细胞免疫治疗的临床治疗效果十分有限。

### 第三节 干预免疫检查点的策略开创免疫疗法时代新纪元

免疫系统的免疫监视与肿瘤细胞的免疫逃逸始终是矛盾的两个侧面，当人们试图通过增强免疫系统功能来治疗肿瘤，但未获得预期的临床效果后，肿瘤细胞的免疫逃逸研究就成为科学家关注的重点。对肿瘤局部微环境的研究发现，肿瘤细胞能够利用多种机制抑制免疫活性细胞的杀伤功能，破解肿瘤细胞对免疫细胞的抑制，恢复免疫细胞的杀伤肿瘤活性，才是肿瘤免疫治疗的关键，这个策略已经获得了令人鼓舞的突破。



## 一、针对淋巴细胞“刹车”的方案治好了美国前总统卡特的肿瘤

2015年8月20日，91岁高龄的美国前总统吉米·卡特在美国佐治亚州亚特兰大市卡特中心召开新闻发布会，他怀着沉重的心情宣布自己已经被确诊为患晚期黑色素瘤。黑色素瘤是一种皮肤癌，容易转移。卡特的黑色素瘤也发生了转移，转移病灶首先出现在肝脏，在手术过程中发现还转移到了大脑，脑内有4个直径约2毫米大小的瘤块。医生给他确定的治疗方案中除了外科手术和放射治疗外，还有联合应用免疫治疗方法。给予一种新研制的能解除免疫细胞“刹车”的免疫治疗药物 Keytruda，解除肿瘤细胞对免疫细胞的抑制作用，使淋巴细胞恢复活力，对癌细胞发起强烈的攻击。这种药物是抗PD-1抗体，简称PD-1抗体。所针对的特殊“刹车”分子叫作程序性死亡受体-1 (PD-1)，属于免疫检查点分子。PD-1主要表达于激活的T细胞表面。PD-L1是与PD-1结合的配体，在正常免疫应答情况下与T细胞表面的PD-1分子结合，从而抑制T细胞的过度活化，避免因T细胞过度激活而引起的自身免疫损伤，PD-L1/PD-1信号链在维持机体保护性免疫和免疫耐受的平衡中起重要作用。然而，“狡猾”的肿瘤细胞在进化过程中选择性地高表达PD-L1，以抑制T细胞功能，使T细胞丧失对肿瘤细胞的杀伤能力，从而实现肿瘤的免疫逃逸。PD-1单抗类药物可以特异性阻断PD-L1与PD-1的结合，重新激活T细胞功能，恢复对肿瘤细胞的杀伤作用。

2015年12月6日，仅仅使用PD-1抗体治疗四个月之后，卡特总统满面笑容地再次宣布，他最近的一次脑部磁共振成像 (MRI) 检查结果既没有发现原有癌症病灶的任何迹象，也未检测出任何新的病灶。不过，他将按照医生的建议，继续接受每隔三周注射一次抗体药进行免疫治疗。又经历了3个月的治疗后，卡特总统愉快地宣布，由于身体各方面状况良好，他已经停止了PD-1抗体治疗。

只有活化的免疫细胞才具有战斗力，才能够杀伤肿瘤细胞。但正常免



免疫细胞为了避免过度活化会启动自身的反馈性限制机制，通过产生抑制自身活化的小分子蛋白，来控制自己的过度活化。然而，肿瘤细胞利用这种机制，通过促进这些具有刹车作用的蛋白产生和释放，“踩”免疫细胞活化的“刹车”，抑制其活化，使免疫细胞处于抑制状态而丧失杀灭肿瘤细胞的战斗力，肿瘤细胞得以从免疫细胞的追杀中逃脱，获得存活和增殖的机会。免疫检查点抑制剂类药物具有松开“刹车”功能，可解除对免疫细胞的抑制作用，促进免疫细胞活化，让免疫细胞重获战斗力，以消灭肿瘤细胞。

## 二、除了 PD-1 外的淋巴细胞的活化“刹车”装置

去除免疫细胞活化“刹车”的药物又称为肿瘤免疫检查点抑制剂，目前的研究主要集中在细胞毒淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)、程序性死亡受体 1 (PD-1) 及其配体 (PD-L1) 三个分子上。

CTLA-4 最早是由法国人皮埃尔·戈尔施泰因 (Pierre Golstein) 在 1987 年发现的，它是存在于 T 细胞表面的一个抑制分子，美国得州大学安德森癌症中心的肿瘤免疫学家詹姆斯·艾利森 (图 2-7) 对 CTLA-4 的功能研究发现 CTLA-4 可抑制 T 细胞的活化增殖。既然 CTLA-4 的作用是抑制淋巴细胞活化，那么设法解除它对免疫细胞的抑制，免疫细胞就应该能不受约束地摧毁肿瘤细胞，他通过小鼠试验证实了这个设想。通过抑制 CTLA-4 分子的功能就能把失能的淋巴细胞变成肿瘤细胞的超级杀手这一发现的巨大意义，使他获得了 2015 年拉斯克临床医学奖，并被认为是肿瘤免疫治疗研究的先驱之一。他进一步发现并开发了相应的单克隆抗体疗法，以激活免疫系统功能对肿瘤的杀伤，为人类完全治愈肿瘤的梦想提供了新的希望。艾利森对肿瘤免疫研究的贡献主要是：第一，率先提出了免疫检查点 (immune checkpoint) 的概念；第二，最早在小鼠实验中证明 CTLA-4 抗体可以增强免疫功能，抑制肿瘤的发生发展，他为此获得 2018 年度诺贝尔生理学或医学奖。

1992 年，日本京都大学本庶佑教授的研究组首次报道并克隆了 PD-1



图 2-7 诺贝尔奖获得者詹姆斯·艾利森教授  
(图片来自网络)

基因，这个发现与 CTLA-4 的发现一样重要。当时他认为仅仅发现了一个细胞生理性程序性死亡相关的蛋白，并没有给予太多重视。直到 1997 年，华人免疫学者陈列平教授发现 PD-1 的一个结合蛋白 PD-L1 对免疫反应发挥负调节的作用，而且 PD-L1 主要表达在肿瘤细胞表面，人们终于意识到肿瘤细胞可以通过表面的 PD-L1 与淋巴细胞表面的 PD-1 结合，踩住淋巴细胞功能活化的“刹车”，使淋巴细胞的杀伤能力受到抑制，从而抑制了淋巴细胞杀伤肿瘤细胞的功能。这个发现是免疫检查点抑制剂这类去“刹车”药物能够用于肿瘤临床治疗的第一步。

2003 年，陈列平教授首次在活体实验中证明了抑制 PD-L1 可以治愈约 60% 的患有头颈癌的小鼠，这也是第一次成功地在活体中证明抑制 PD-L1 可以用来治疗肿瘤（图 2-8）。尽管陈列平教授在 PD-1/PD-L1 抗体用于肿瘤免疫治疗方面做出了卓越的贡献，但 2018 年度的诺贝尔生理学或医学奖还是授予了 PD-1 发现者日本人本庶佑教授，陈列平教授与诺奖失之交臂（图 2-9）。

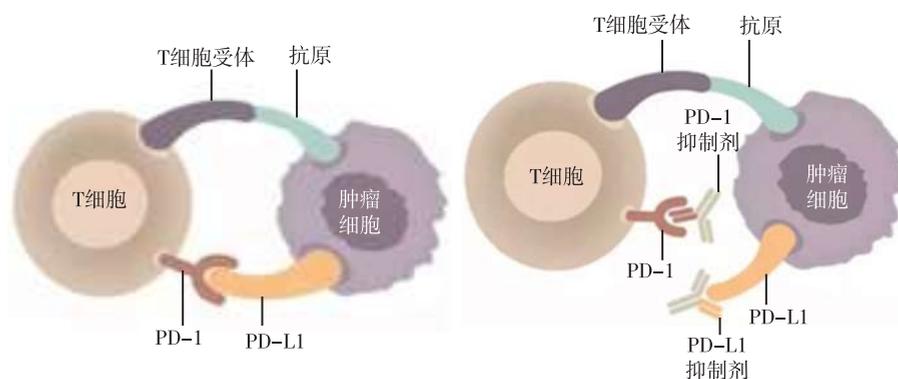


图 2-8 当 T 细胞的 PD-1 和肿瘤细胞表面的 PD-L1 结合, T 细胞活化就受到抑制; 用 PD-1 或者 PD-L1 抑制剂, 都可以“松绑”T 细胞, 使其活化杀灭肿瘤细胞 (图片来自网络)

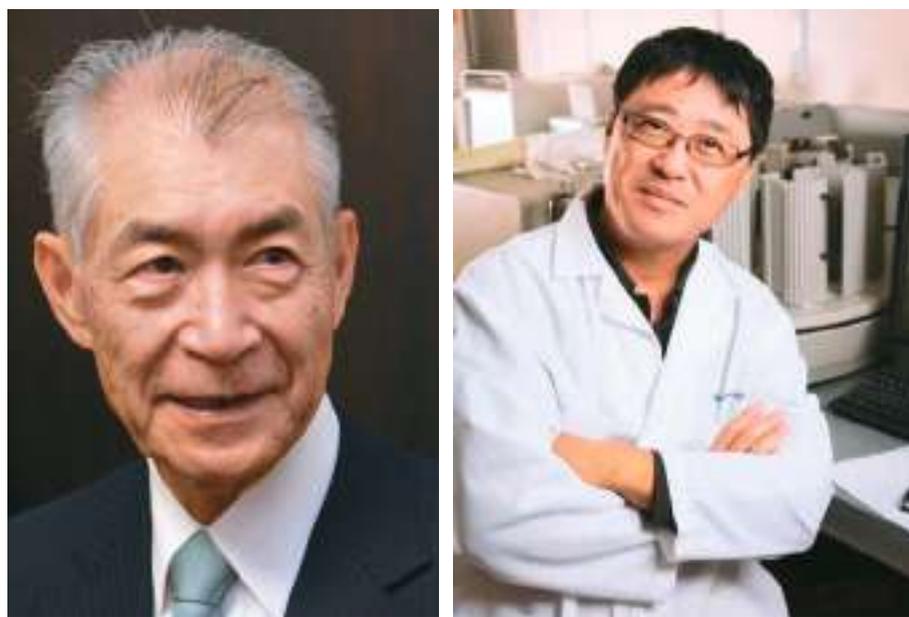


图 2-9 诺贝尔奖获得者本庶佑教授 (左), 华裔免疫学家陈利平教授 (右) (图片来自网络)

2011 年美国食品药品监督管理局批准了首个去“刹车”药物 Ipilimumab (anti-CTLA-4 单抗) 上市, 用于晚期黑色素瘤的二线治疗, 这标志着肿瘤免疫治疗进入了一个新的时代。2014 年批准了 PD-1 抗体 Keytruda



(Pembrolizumab) 和 Opdivo (Nivolumab) 上市。2016 年批准了 PD-L1 单抗 Tecentriq (atezolizumab) 上市。随着 PD-1 和 PD-L1 抗体的密集上市，去“刹车”药物抗肿瘤免疫治疗的临床应用达到高潮。

## 第四节

# 嵌合抗原受体 T 细胞为免疫细胞装上“火眼金睛”

T 淋巴细胞能够特异性地杀灭肿瘤细胞，必须要通过其细胞表面的抗原结合受体 (TCR) 来识别肿瘤细胞表面的特异性抗原分子。如果我们把本来不是识别肿瘤细胞的 T 淋巴细胞的 TCR 进行改造，为其装上“火眼金睛”，使它成为能够识别肿瘤细胞表面抗原的特异性 T 细胞，就能实现对肿瘤细胞的杀伤。嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 是人为制造出的一种具有个体化特性的超级战士，可以精准地杀灭肿瘤细胞。

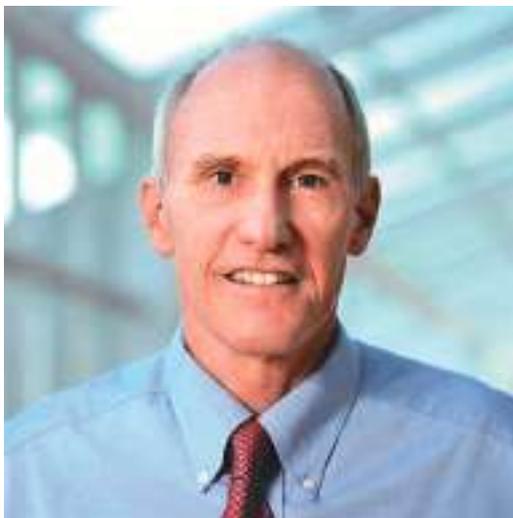
### 一、白血病患者小埃米莉的故事

2010 年 5 月 28 日，美国女孩埃米莉·怀特海德刚过 5 岁生日不久，不幸被诊断患有急性淋巴细胞白血病，这是一种可怕的血液恶性肿瘤。医生建议埃米莉接受 26 个月的化学药物治疗，如果能够顺利完成治疗，估计她有 85% ~ 90% 被治愈的机会。经过治疗后病情一度稳定，但在 2011 年 10 月 6 日埃米莉的白血病复发了，这次复发为后续的治疗带来了困难，医生告诉她的父母小埃米莉只有 30% 的机会被治愈。埃米莉在 2012 年 1 月接受了再次化疗，并计划在次月进行骨髓移植。然而在 2 月 4 日，也就是在准备移植手术的前两周，白血病再次复发。在一个月內，医生们尝试了多种的化疗方案，都未能使埃米莉的血液检查恢复正常。医



生告诉艾米莉的父母，化疗对艾米莉已经无效了。

2012年4月，就在全家近于绝望之时，艾米莉的父母带她来到了费城儿童医院（CHOP）参加一项临床试验，由宾夕法尼亚州立大学科学家 CAR-T 细胞治疗方法的先驱卡尔·琼教授（图 2-10），使用第二代 CD19-



CAR-T 细胞（人工制备的杀白血病细胞的 T 细胞）对 6 岁的艾米莉进行治疗。艾米莉接受的是一种还从未在儿童患者中进行的试验性治疗。医生从艾米莉的上臂静脉抽取血液，提取血液中的淋巴细胞，利用逆转录病毒携带修饰基因对她的 T 淋巴细胞进行改造，使其成为“白血病细胞的杀手” CAR-T 细胞，这些细胞能够特异性地识别艾米莉体内的白血病细胞并对其进行杀灭。改造后的 T 细胞在体外培养扩增（增加杀手的数量）后，再重新输回艾米莉的体内。当这些“白血病细胞杀手”输入到体内后，艾米莉立即出现发烧、血压骤降、重度昏迷等人们意想不到症状，在重症监护室里靠呼吸机艰难地度过了两周，当时人们已经觉得艾米莉不可能活下来了。直到有一天，医生看到艾米莉的检验报告显示，体内的一种细胞因子 IL-6 蛋白水平很高，推测这些临床症状可能是体内免疫细胞的过度活化释放出大量细胞因子造成的。所以医生决定给艾米莉使用一种免疫抑制药物 tocilizumab，来减少细胞因子的释放。令人高兴的是给药几小时后，艾米莉的情况就发生了根本性的好转。第二天她醒过来时，正好是她的七岁生日。一周后艾米莉接受了骨髓检查，她的父亲汤姆永远都记得接到医生斯蒂芬·格鲁普的电话的那一刻。斯蒂芬告诉他：“艾米莉的骨髓正常，她的癌症没了。”

图 2-10 CAR-T 细胞治疗的先驱卡尔·琼教授



接受这种免疫治疗之后的两年里埃米莉的身体一直健康，白血病没有再复发，科学家和临床医生们的疯狂试验成功挽救了埃米莉的生命。2016年，在埃米莉10岁生日那天，时任美国总统的奥巴马在白宫接见了她。埃米莉成为第一个“吃螃蟹”的人，她的故事激励着无数科研工作者投身到CAR-T的研究当中（图2-11）。



图2-11 白血病患者埃米莉·怀特海德的康复之路  
(图片来自网络)

## 二、CAR-T 细胞给免疫细胞装上辨别肿瘤细胞的“火眼金睛”

T 淋巴细胞杀伤肿瘤细胞的第一步是要能够在人体内的细胞海洋中辨认出肿瘤细胞，而辨认肿瘤细胞的眼睛就是 T 淋巴细胞表面的抗原识别受体 (TCR)。正常情况下针对某种肿瘤细胞特异性杀伤的 T 淋巴细胞数量很少，为了有效地杀灭肿瘤细胞，给 T 淋巴细胞装上识别肿瘤细胞的“火眼金睛”(TCR) 后促进它们进一步分化增殖，获得足够数量和足够的数量。但是这次的发展策略是用基因工程技术改造的抗肿瘤细胞标志代替了原始的 TCR，人为制造出一批抗肿瘤细胞的集团军，在体内实现战胜肿瘤的目标，这就是 CAR-T 免疫治疗方法。具体的过程是从患者的



血液中提取 T 淋巴细胞，针对患者体内的肿瘤细胞的特异性抗原的特性，通过基因工程技术改造抗肿瘤细胞的抗体，安装在 T 淋巴细胞上，使其很容易识别肿瘤细胞，并能对其进行攻击杀灭，这个装上“火眼金睛”的 T 细胞就是我们说的 CAR-T 细胞（图 2-12）。CAR-T 细胞在患者体内一方面具有辨认肿瘤细胞的能力，另一方面能够持续活化，长时间保持对肿瘤细胞的杀伤能力。它们巡察机体的每一个角落，把隐藏的肿瘤细胞一个一个地找出来并杀死，从而恢复肿瘤患者的健康。2017 年，美国食品药品监督管理局批准了 CAR-T 细胞治疗产品 Kymriah 和 Yescarta 上市，分别用于治疗复发性或难治性儿童、青少年急性 B 淋巴细胞性白血病和治疗接受至少 2 种其他治疗方案后无响应或复发的特定类型的大 B 细胞淋巴瘤成人患者，开启了细胞免疫治疗的新时代。

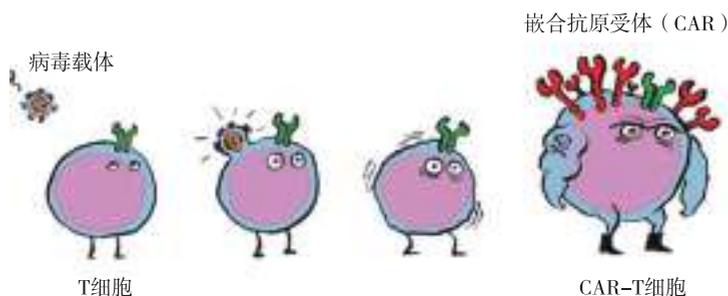


图 2-12 超级战士诞生

### 三、乳腺癌患者帕金斯的故事

2018 年 6 月 4 日罗森伯格博士及其同事在国际顶级医学期刊《自然医学》杂志上报道了利用肿瘤免疫治疗方法治愈了一位已经发生广泛转移的乳腺癌患者，引起了极大的轰动。被治愈的患者名叫朱迪·帕金斯（图 2-13），2003 年因被检查出患有乳腺癌而做了乳房局部切除术，并同时切除了乳腺周围所有的淋巴结，以防乳腺癌细胞躲藏在这些淋巴结里。然而，2013 年在她的患乳腺癌的同一侧胸部再次出现了肿块，乳



图 2-13 痊愈后的朱迪·帕金斯  
(引自 [www.beforeitsnews.com](http://www.beforeitsnews.com))

腺癌复发了。尽管此后她接受了正规的激素疗法和化疗，但在 2015 年癌症还是扩散到了肝脏、胸壁和腹部淋巴结，朱迪开始意识到她活不了多久了。就在她绝望之时，她参加了罗森伯

格博士领导的一项临床试验。在试验中，罗森伯格博士对帕金斯体内的肿瘤组织和正常组织的 DNA 与 RNA 进行了测序，寻找哪些突变是她的肿瘤细胞所独有而正常细胞不存在的，结果在她的肿瘤细胞中鉴定出了 62 种不同的具有肿瘤标签意义的突变蛋白。研究人员对帕金斯体内不同的 TIL 细胞进行检测，以确定能够识别一种或多种上述肿瘤突变蛋白的 TIL 细胞。最终，他们筛选出了能够识别 4 种突变蛋白的 TIL 细胞，这些细胞能够特异性地识别帕金斯体内肿瘤细胞的基因突变。从外周血液中将这特异性免疫细胞分离出来，并在体外扩增成了“一支抗乳腺癌细胞的战斗军团”（约 900 亿个特异性抗癌细胞），然后将它们注射到帕金斯的血液中。这些只针对特定基因变异的乳腺癌细胞的战斗部队进入体内后，努力拼搏、奋勇杀敌，地毯式地搜索身体的每个角落，毫不留情地杀灭每一个乳腺癌细胞。不久，乳腺癌细胞就在帕金斯体内完全消失了。持续两年半的监视，她一直保持在无癌的状态。罗森伯格博士认为，先前给帕金斯注射的免疫细胞大军现在依然在她体内发挥作用。与此同时，帕金斯还接受了检查点抑制剂 pembrolizumab（PD-1 抗体）的治疗，以防止肿瘤微环境中可能存在的某些因素抑制回输到体内的 TIL 细胞的活性。这个病例成为第一个利用肿瘤免疫治疗方法治愈有广泛转移的乳腺癌的案例，进一步增强了人们对肿瘤免疫治疗的信心。



### 第三章

# 肿瘤免疫疗法的 临床应用

生物医药是当今世界发展最快的产业之一，也是我国科学技术最有可能实现弯道超车，获得突破的领域。肿瘤免疫治疗是生物医药产业发展的热点之一，涉及几千亿美元的商业利益和近千万肿瘤患者的生死，巨大的商业利益和迫切的市场需求在展示各种机遇的同时，也对相关领域的规范提出了严格的要求。如何规范各自的行为不单单是法律和制度的要求，更是对人伦道德、职业操守的检验。免疫方法的选择和使用也不是简单的医学问题。



中国国家癌症中心发布的《2017 中国癌症报告》显示，中国是癌症的患病大国，癌症患者约占全球癌症患者总量的 40%。癌症治疗方法的选择主要以现有指南推荐的最佳治疗方案为基础，当肿瘤较为局限并且较小的时候，单凭手术或仅凭放射治疗即可能获得巨大的临床疗效。而仅使用化疗对少数几种癌症有效，比如血液肿瘤（白血病和淋巴瘤）。近年来肿瘤免疫治疗取得了很好的效果，成为最有潜力的肿瘤治疗方案之一。

免疫疗法是生物医学研究中发展最快的领域，理论创新和技术改进支撑着新方法在临床中获得的惊人疗效，使肿瘤治疗发生革命性的改变，主要包括三点：第一，免疫疗法能治疗已经广泛转移的晚期癌症。接受了部分标准疗法全部失败的晚期癌症患者，在使用免疫治疗后，依然有可能取得很好的效果；第二，免疫治疗方法有明显的“生存拖尾效应”。对免疫疗法响应良好的患者，有很大机会高质量长期存活，即使那些曾经被经典治疗方法宣判死刑的晚期癌症患者也有可能成为“超级幸存者”；第三，免疫疗法是广谱型的，可以治疗多种不同器官和组织类型的癌症。

## 第一节 可供选择的免疫治疗方法

免疫治疗包括以提高机体免疫力为主要特征的激活免疫疗法和以降低机体免疫力为特征的抑制免疫疗法，通过增强或抑制患者机体的免疫力来治疗不同的疾病。肿瘤免疫治疗一般属于激活免疫疗法。

肿瘤免疫治疗的思路主要包括两种主要策略，一是直接杀伤肿瘤细胞，二是活化机体的免疫细胞。领域的专家们形象地把免疫系统比作机体

军队，它们担负着抵御外来病原微生物的侵入、监视机体细胞的突变和维持内环境的稳定三大任务。免疫细胞就像巡逻兵一样在体内巡视，辨识和检查每个细胞，识别出各种有害的外来敌人和自身“坏”细胞，并针对不同情况下的任务需求，组织动员免疫部队的不同成员的活化和增殖，发起高效的攻击，清除危害，保护机体健康。然而，由于肿瘤细胞具有主动逃避免疫系统追杀的能力，针对肿瘤的免疫治疗方法必须设法弥补这一免疫应答环节的缺失，使免疫系统能够识别肿瘤细胞，并通过削弱肿瘤细胞对免疫监视的主动逃避机制，让杀伤性免疫细胞发挥高效攻击肿瘤的作用，以达到最后清除体内所有肿瘤细胞，实现治愈的目的。具体的肿瘤免疫治疗方法的分类见表 3-1。

表 3-1 肿瘤免疫治疗的种类

种类	原理	特点	代表药物
非特异性免疫刺激	刺激 T 淋巴细胞或抗原呈递细胞来加强抗原呈递过程	治疗时间长、毒性和治疗肿瘤范围有限；常作为佐剂和其他疗法（如肿瘤疫苗、过继性 T 淋巴细胞疗法）合用	IL-2, G-CSF
免疫检查点阻断	解除肿瘤导致的免疫抑制，提高对肿瘤的杀伤作用	低毒，长效，但仅能解除已经位于肿瘤边缘的 T 淋巴细胞的束缚或加强呈递；与传统肿瘤靶向疗法和其他免疫疗法有非常好的联合用药前景	Yervoy (CTLA4 抗体), Opdivo (PD-1 抗体)
肿瘤疫苗	带有肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原，激发特异性免疫功能来攻击肿瘤细胞	与免疫调节抗体有非常好的联合用药前景	Sipuleucel-T
过继性免疫细胞治疗	通过向肿瘤患者输注在体外培养扩增或激活后，具有抗肿瘤活性的免疫细胞，直接杀伤或激发机体免疫反应	能够特异性杀伤各类肿瘤细胞	TIL, CAR-T, TCR-T



## 一、能够解除免疫细胞功能抑制的免疫检查点抑制剂

### 1. PD-1/PD-L1 抑制剂

在生理功能上讲，PD-1 就像是免疫系统功能的“刹车”。免疫系统在发现外来入侵者，启动特异性的免疫攻击的同时，为了不误伤自身正常的组织，也启动了具有免疫刹车的反馈调节功能。因此，T 细胞被特异性激活后，同时表达具有抑制功能的 PD-1，而炎症细胞因子  $\gamma$  干扰素会刺激细胞表达 PD-1 的受体 PD-L1 和 PD-L2。当 T 细胞表面的 PD-1 与受体结合后，就会抑制 T 细胞的免疫功能。有些肿瘤细胞在与免疫系统的斗争中，逐渐进化学会了这一招，通过大量表达 PD-L1 来实现免疫逃逸。而针对 PD-1 信号通路发展的药物，包括抗 PD-1 或者抗 PD-L1 单抗，就是通过阻断 PD-1 与其受体的结合，解除 PD-1 对 T 细胞功能的抑制，重新激活免疫系统功能来实现对肿瘤细胞的攻击。

### 案例：一个肿瘤患者不寻常的求医路

50 岁的张先生 5 年前被确诊为右肾透明细胞癌并进行了手术切除，3 年前出现了肿瘤的肺部转移。服用靶向药物索坦治疗后，尽管有一定的副作用，效果还是相当好，肿瘤得到控制并缩小。但服药一年后出现了耐药，又改为口服靶向药物英立达，治疗 8 个月后肿瘤又出现快速进展。患者体力明显下降，多种化验指标均出现异常。此时，患者的病情进入了疾病的晚期，几乎没有常规的有效治疗方法可以选用。经介绍，张先生了解到 A 医院生物免疫治疗科正在开展应用抗 PD-1 抗体联合免疫细胞方法治疗肾癌的实验研究计划，抱着最后一线希望，在夫人的陪同下来到了郑州，参加了这一研究计划。

在治疗前进行的详细检查发现，张先生病情的复杂程度已经远远超出了医生的想象。他的双肺、纵隔淋巴结及胸壁均出现了肿瘤转移，癌症浸润导致的



疼痛需要服用止疼药物来抑制。严重的是，患者的肾功能受损严重，出现重度蛋白尿，血清白蛋白水平只有 23g/L，蛋白的丢失导致他全身浮肿行动困难。更为棘手的是，患者还不停地咳血，需要用止血药物止血。由于张先生 1 年前还做过冠状动脉支架术，不但不能用促凝血药物治疗咳血，还得继续应用抗凝血药物。

面对患者如此严重、复杂的病情，激烈的讨论后医生们一致认为，患者严重的蛋白尿可能与长期服用靶向药物有关，若停用靶向药物后蛋白尿有可能好转，而他的血肌酐值基本正常，提示肾脏应该可以承受抗 PD-1 抗体联合免疫细胞治疗。患者和家属充分了解了免疫疗法的详细情况和存在的风险后非常通情达理地表示“你们尽管放心治疗，我们会尊重所有的治疗方案，如有什么意外发生，我们不会怪罪”。

治疗方案很快进入实施阶段，抗 PD-1 抗体 + 自身免疫细胞 (RCAT) 在患者身上得到应用。一个月后，张先生的病情有所好转，咳血有所减轻，血清白蛋白可以维持在 30g/L 左右。但是 CT 复查的结果却显示体内肿瘤都较治疗前明显增大了！这种结果是不是表明治疗无效？医生、患者和家属的心情都非常纠结，拿不准是否要坚持治疗。医生对患者的病情进行综合分析后认为，此时肿瘤的增大不一定是真正的治疗无效，也有可能是一种假性进展。在免疫治疗过程中，大约有 3% 的患者会出现这种假性进展，虽然患者临床症状逐步改善，但放射诊断却显示肿瘤扩大，这样的患者的临床愈合效果可能会更好。

通过与患者和家属沟通，坚定了继续治疗的信心，治疗计划继续进行。经过一年的治疗，患者的体力较前明显恢复，咳血也有所减轻，出院回家中休息。在家休息期间，他突然出现了大量咳血，经家庭附近的某医院对症治疗后咳血得到了控制。

三个月后，当张先生再次回到肿瘤医院复查时，期盼已久的好消息终于出现了，CT 复查显示体内的肿瘤开始缩小，疼痛及咳血症状也逐渐消失，尿蛋白减少，血清白蛋白也能自主维持在正常水平。6 个月后，CT 复查显示患者体内的肿瘤大部分消失，仅前胸壁处的肿块一直不缩小。医生们讨论后认为，患者



前胸壁处的肿块对免疫治疗具有抵抗性，提出对付这些顽固分子，需要应用综合治疗方案。建议患者对胸壁处肿块进行局部放射治疗。

遵从医生的意见，张先生回到北京某大型医院进行了一疗程的放疗，放疗结束后又重新返回 A 医院进行免疫治疗。3 个月后，张先生再次复查 PET-CT，令人高兴的预期效果终于出现了。与放射治疗前的 PET-CT 影像检查相比，肿瘤完全消失，达到了完全缓解（CR）。为了杀灭残存的肿瘤细胞以巩固疗效，医生建议患者再进行 2 次抗 PD-1 抗体加免疫细胞的联合治疗。

至今，张先生已停止治疗 10 个月，复查身体内仍没有肿瘤复发的迹象，体内的肿瘤已经被免疫治疗方法完全战胜了。

## 2. CTLA-4 抑制剂

细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4（CTLA-4）是表达于活化 T 细胞表面的一种跨膜蛋白，作用与 PD-1 类似。肿瘤细胞能够激活 CTLA-4，使活化的 T 细胞失去对肿瘤的杀伤活性，从而导致肿瘤细胞在 T 淋巴细胞眼皮底下溜走。

临床研究发现，阻断 CTLA-4 后能够恢复 T 细胞的活性，从而恢复甚至提高机体 T 淋巴细胞对肿瘤细胞的杀伤效率，以利于临床对肿瘤的控制，据此研发了抗 CTLA-4 的特异性单克隆抗体。

目前有 Ipilimumab 和 Tremelimumab 两种 CTLA-4 抗体，Ipilimumab 已被美国食品药品监督管理局批准用于 III 期黑色素瘤的辅助治疗和晚期黑色素瘤的治疗，而 Ipilimumab 和 Tremelimumab 在肾癌、前列腺癌、肺癌等的临床应用研究已广泛开展。早期临床研究结果显示两种单抗无论是单药还是联合 IL-2、PD-1/PD-L1 抑制剂或化疗均显示安全有效。

## 3. 其他类型的单克隆抗体

其他增强 T 细胞第二信号从而促进肿瘤特异性 T 细胞活化和增殖的单抗类，如肿瘤坏死因子（TNF）受体家族的 OX40 和 4-1BB 单抗尚在研发中。

## 二、强化免疫细胞的过继转输治疗

肿瘤免疫细胞治疗是采集患者自身的免疫细胞，经过体外大规模培养扩增和 / 或改造，使能特异性杀伤肿瘤细胞的超级杀手细胞数目大量增加，杀伤能力明显增强，然后再回输到患者体内，这些进入体内的“超级杀手细胞”就可以对体内每个角落的肿瘤细胞大开杀戒，最终清除体内所有的肿瘤细胞。

免疫细胞过继转输治疗常用的细胞为自体淋巴因子激活的杀伤细胞（LAK）、自体肿瘤浸润性淋巴细胞（TIL）、细胞因子诱导的杀伤细胞（CIK）以及经基因修饰改造的 T 细胞（CAR-T、TCR-T）。

### 1. 淋巴因子激活的杀伤细胞（LAK）疗法

LAK 方法就是从患者外周血中分离出单个核细胞，在体外用 IL-2 刺激培养进行细胞扩增，这些扩增的细胞就称为淋巴因子激活的杀伤细胞（LAK）。然后将扩增的 LAK 细胞回输患者体内，以达到治疗肿瘤的目的。LAK 细胞并非是一个独立的淋巴细胞群，而是 NK 细胞或 T 细胞体外培养时，在高剂量 IL-2 等细胞因子诱导下成为能够杀伤 NK 不敏感肿瘤细胞的杀伤细胞（图 3-1）。

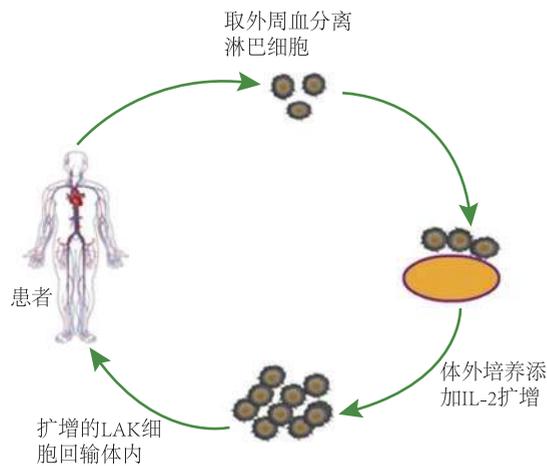


图 3-1 LAK 细胞治疗的流程图

### 2. 肿瘤浸润性淋巴细胞（TIL）疗法

肿瘤浸润淋巴细胞是从切除的肿瘤组织中分离出的淋巴细胞，其中含有肿瘤特异性的 T 淋巴细胞，在体外经 IL-2 等细胞因子作用下大量扩增后回输入患者体内，TIL 细胞可以在患者体内特异性地杀伤肿瘤细胞（图



3-2)。尽管传统的 TIL 细胞在对黑色素瘤的治疗中表现出了强大的杀伤作用，但在其他肿瘤中并未显示出类似的疗效。

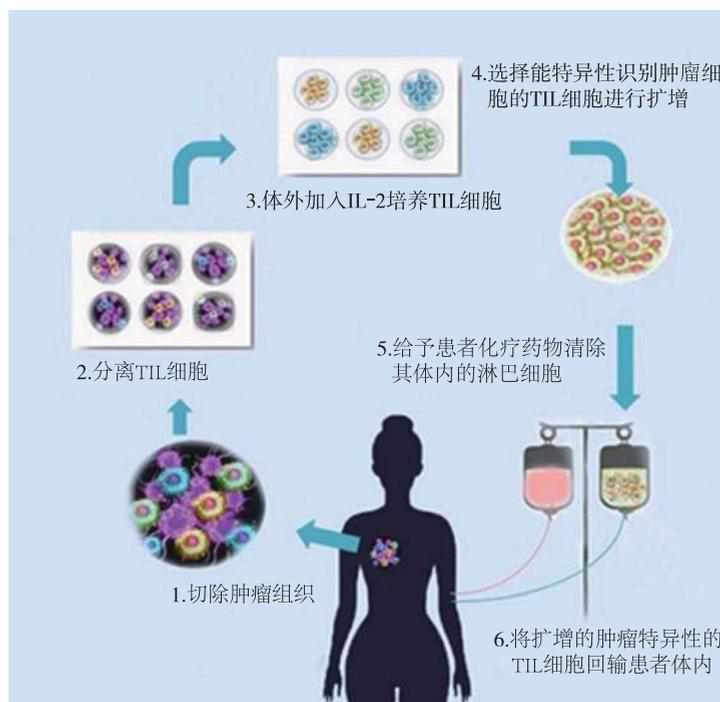


图 3-2 传统 TIL 细胞免疫治疗的流程图  
(引自 [www.jax.org](http://www.jax.org))

2018 年 6 月罗森伯格博士的一个报告显示，利用新一代的 TIL 细胞彻底治愈了已经发生转移的乳腺癌患者，为新一代 TIL 的临床应用带来了希望。

### 3. CAR-T 细胞治疗方法

嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞的制备得益于基因工程技术的发展。首先从患者外周血中收集 T 细胞，然后对 T 细胞进行基因工程改造，使其表达能够识别肿瘤细胞表面特定抗原标签的抗体，这种改造后能识别肿瘤抗原的分子被称为嵌合抗原受体 (CAR)。表达 CAR 的 T 细胞可识别并结合肿瘤抗原，进而攻击肿瘤细胞，这种表达 CAR 的 T 细胞被称为 CAR-T。

经过改造的 CAR-T 细胞可在实验室培养增殖，达到数十亿之多，将

扩增后的 CAR-T 细胞注入患者体内，注入之后的 T 细胞也会在患者体内进一步增殖，并杀死具有相应标签的肿瘤细胞（图 3-3）。CAR-T 细胞治疗已在临床试验中显示出良好的靶向性、高效的杀伤性和优异的持久性，为免疫细胞治疗提供了新的解决方案，展示了巨大的发展潜力和应用前景。目前，美国食品药品监督管理局已经批准的 CAR-T 细胞药物有 Kymriah (CTL-019) 和 Yescarta (KTE-C10)，前者用于治疗儿童和青少年（2 ~ 25 岁）的急性淋巴细胞白血病（ALL），后者用于治疗其他疗法无效或既往至少接受过 2 种方案治疗后复发的特定类型的成人 B 细胞淋巴瘤患者。



图 3-3 CAR-T 细胞免疫治疗流程图

这些经过改造的免疫细胞在治疗晚期血液肿瘤患者中已经获得了显著的临床疗效，并且正在尝试用于实体瘤的治疗。虽然这些初步的临床研究结果令人鼓舞，但是 CAR-T 细胞疗法还有许多有待深入研究的问题，如独特的副作用、细胞因子释放综合征等。

#### 4. TCR-T 细胞疗法

同 CAR-T 疗法一样，TCR-T 细胞也是通过基因改造的手段提高 T 细胞受体对特异性肿瘤细胞抗原的识别能力和进攻能力。TCR-T 可识别来源于肿瘤细胞细胞核、胞质、胞膜的各种抗原。目前多个相关研究正在



开展，部分研究结果前景较好。

### 三、治疗性抗体的发展

治疗性抗体能够与肿瘤细胞表面的抗原发生特异性结合，在肿瘤细胞表面做个标记，然后引导体内的其他免疫细胞、效应分子或杀伤肿瘤的药物达到肿瘤局部，介导对肿瘤细胞的杀伤。

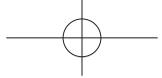
目前多个治疗性抗体已经获批用于肿瘤临床治疗。1997年第一个抗CD20的嵌合抗体——利妥昔单抗（Rituximab，美罗华）被美国食品药品监督管理局批准上市，用于治疗非霍奇金淋巴瘤。1998年第一个人源化的抗人表皮生长因子受体2（HER2）单抗——曲妥珠单抗（Trastuzumab，赫赛汀）上市，用于治疗乳腺癌。2006年第一个抗表皮生长因子的人源抗体——帕尼莫单抗（Panitumumab）被批准治疗结直肠癌。2011年新一代抗体药物偶联物（ADCs）药物——Adcetris被批准用于治疗淋巴瘤。

### 四、预防性或治疗性肿瘤疫苗

肿瘤疫苗是指将肿瘤的标志（抗原）以多种形式，如肿瘤细胞、肿瘤相关蛋白或多肽、表达肿瘤抗原的基因等形式，导入患者体内，刺激机体免疫系统能够更好地识别肿瘤，从而解除肿瘤细胞引起的免疫抑制状态，激活患者自身的免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤，达到控制或清除肿瘤的治疗目的。肿瘤疫苗可分为预防性疫苗和治疗性疫苗。

#### 1. 治疗性疫苗

Sipuleucel-T疫苗是首个肿瘤治疗性疫苗，用于治疗前列腺癌，已于2010年4月29日获得美国食品药品监督管理局批准上市。由于肿瘤疫苗来源于自体或异体肿瘤细胞或其提取物，导致了免疫原性较弱，无法有效活化机体免疫系统；另外还有潜在的致癌性，可诱导机体发生肿瘤等缺点，因此需要进一步的优化研究。由于目前的治疗性疫苗造价昂贵，其



商业化应用并不成功。

## 2. 预防性疫苗

美国食品药品监督管理局已经批准默沙东公司（MSD）生产的宫颈癌疫苗上市，该疫苗针对某些致癌型 HPV 产生保护性应答，这意味着人类抗癌战争即将进入一个划时代的新阶段。2017 年 7 月，国内首个宫颈癌疫苗希瑞适获批上市。

与传统的感染性疾病的疫苗类似，肿瘤疫苗也是将肿瘤抗原或能引起肿瘤的病原体抗原引入体内，激活 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞的免疫应答，以识别、杀伤特定类型的肿瘤细胞。但是，肿瘤疫苗也有不同于传统疫苗的机制，一是作为一种主动免疫疗法，通过改变肿瘤生长的微环境抑制肿瘤的生长，达到控制或清除肿瘤的目的；另一种是利用肿瘤细胞相关抗原，来激活人体针对肿瘤的免疫反应。

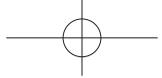
## 五、其他疗法

### 1. 小分子抑制剂

肿瘤微环境中有许多免疫抑制分子存在，它们的存在抑制了免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤，有利于肿瘤细胞的生长。通过调节这些抑制分子的数量和功能，恢复免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用受到越来越多的重视。巨噬细胞、树突状细胞上的吡啶胺 - (2, 3) - 双加氧酶 (IDO) 均可通过抑制 T 细胞增殖来抑制 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤。因此，IDO 抑制剂能调节肿瘤微环境，解除肿瘤微环境对 T 细胞的抑制，成为潜在的免疫治疗靶点。多项 I / II 期临床研究证实 IDO 抑制剂能够提高 PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效。

### 2. 生物应答调节剂 (BRM)

生物应答调节剂是最早用于肿瘤免疫治疗的一种手段，最早可追索至 1892 年使用的链球菌培养物治疗肉瘤，随着相关研究的深入，BRM 的内容越来越多，如细胞因子治疗 (IL-2、IFN)、免疫佐剂 (卡介苗) 及短



肽（胸腺素）等。最近有研究报告应用疟疾感染方法来治疗肿瘤，其实质也是利用了疟原虫激活的炎症应答中的非特异性免疫作用。然而，BRM 单药的有效率只有 10%，主要用于部分实体瘤，包括转移性肾癌、恶性黑色素瘤。联合非特异性和特异性的免疫治疗，或将不同的 BRM 联合使用的方案正在成为新的探索方向。

### 3. 溶瘤病毒

人们发现溶瘤病毒具有激发免疫应答、杀伤肿瘤的能力。溶瘤病毒治疗是一种通过感染溶瘤病毒来介导杀伤肿瘤细胞的治疗方法。但是单独使用这一方法的效果并未获得理想的临床疗效，随着基因技术的进步和病毒改造技术的完善，溶瘤病毒疗法才有了一定的进展。

肿瘤免疫疗法已经成为目前最受关注的科学领域，肿瘤免疫学相关理论的阐明和实验技术的进步，为开发肿瘤免疫药物治疗癌症提供了坚实的知识储备和技术支撑，肿瘤免疫药物的研究和专利生产呈现“爆发式”的增长。作为一种还在不断发展的治疗方式，肿瘤免疫疗法旨在利用患者自身免疫系统功能治疗癌症，这种方法具有毒性小、疗效确切和作用时间长等诸多优点。

## 第二节 免疫疗法与传统疗法联合使用

许多肿瘤的标准治疗方案都是围绕着化疗、放疗、手术或者是这三者的不同组合。调动自身的免疫系统功能，依据免疫学原理发展的肿瘤免疫治疗方法的快速进展给肿瘤患者带来了新的希望。免疫疗法已经与手术、放疗、化疗共同构成了全新的肿瘤治疗方案，被称为继传统的手术、化疗



和放疗后的第四方案。现在的研究趋势除了探讨免疫疗法的疗效和适应证外，更多的是关注免疫疗法与手术、放疗和化疗的联合问题。

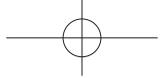
肿瘤治疗一直是个复杂的“工程”，单靠某一种治疗手段是很难解决复杂的难题，取得良好的临床效果，肿瘤治疗的发展前景是各种手段相互配合构成的综合性治疗。放射治疗是肿瘤治疗的重要手段，大约有 70% 的癌症患者在整个治疗过程中需要放射治疗的介入，因此放疗在肿瘤综合治疗过程中具有极为重要的地位。研究发现，放疗与免疫治疗结合有一定的“增敏”作用。以传统的肿瘤治疗方式联合免疫疗法的综合治疗模式的优势是显而易见的。

### 一、放疗与免疫疗法结合治疗的“增敏”作用

放疗是利用高能粒子射线对肿瘤组织进行照射，致使肿瘤组织内的癌细胞发生死亡。癌细胞死亡的同时会释放出大量的细胞内物质，这些物质包括一些肿瘤特异性标签（抗原），这些肿瘤标签性物质可以活化 T 细胞成为肿瘤细胞的特异性杀手。这些杀手进一步攻击远离放疗照射野的肿瘤细胞，因此局部放疗可以产生全身的免疫反应。这就解释了放射治疗不仅能在照射局部直接杀死癌细胞，还能引起某种全身性的抗肿瘤免疫应答。然而临床上这种现象的发生率很低，仅仅约为 10%，表明于肿瘤微环境中存在许多免疫抑制的因素。

免疫治疗可以减少肿瘤微环境中的免疫抑制因素，与放疗形成作用互补，提高放疗引起的全身性抗肿瘤免疫。通常会从两个方面考虑进行放疗联合应用免疫治疗，一类是促进杀伤性 T 细胞对肿瘤细胞的识别，主要是给予患者粒细胞单核细胞集落刺激因子（GM-CSF）、FLT3 配体和 TOLL 样受体激动剂等；二是消除肿瘤微环境中的免疫抑制因素，主要是给予患者免疫检查点抑制剂，如 CTLA-4 抗体和 PD-1/PD-L1 抗体。

联合放疗与免疫治疗方案目前已经在大量临床前期试验中取得显著疗效，主要以三种治疗方案实现。



## 048 免疫与疾病的战争

### 1. 大分割放疗 + 免疫治疗方案

大分割放疗就是采用治疗时间较短，每次放射剂量较大的放疗方法。主要针对原发肿瘤只引起少数局部的继发性肿瘤，转移灶通常小于5个。该方案利用放疗来破坏肿瘤细胞，使肿瘤细胞的抗原释放出来，刺激机体的免疫反应，同时加上免疫治疗的作用，协同提高治疗效果。

### 2. 常规分割放疗 + 免疫治疗方案

常规分割放疗就是采用治疗时间较长，每次放射剂量较小的放疗方法。免疫治疗作为放疗后的辅助治疗方法，目的是将放疗联合免疫的局部协同作用及免疫治疗的全身作用最大化。

### 3. 放疗作为免疫治疗的调节剂方案

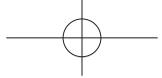
利用放疗方法破坏肿瘤细胞，使肿瘤相关抗原释放，进而激活针对这些肿瘤抗原的特异性免疫应答是经典的联合策略。放疗作为免疫治疗调节剂的方案的作用机制与此不同，主要是解除应答局部的免疫抑制作用，重塑肿瘤微环境。采用低剂量放射治疗方法，杀伤肿瘤局部的调节性T细胞，解除肿瘤微环境的免疫抑制作用，从而提高肿瘤患者免疫治疗的效果。

## 二、“化疗 + 免疫治疗”治疗模式的优势

20世纪70年代，美国的安德森癌症中心开始采用“化疗 + 免疫”模式治疗乳腺癌的临床研究。使用灭活卡介苗（BCG）激活人体内非特异免疫功能，增强免疫效应细胞的活性，提高杀伤肿瘤细胞的能力。这种干预非特异性免疫治疗方法的研究结果显示，BCG联合FAC方案（5-氟尿嘧啶 + 阿霉素 + 环磷酰胺）治疗，能够延长乳腺癌患者的无病生存期。

### 1. 全身性治疗

传统理论认为化疗主要通过药物的细胞毒作用直接杀伤肿瘤细胞，而免疫治疗主要通过激活机体免疫系统的功能，提高免疫系统杀伤肿瘤



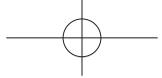
细胞的能力，二者协同实现抑制肿瘤生长和长期控制肿瘤的目的。由于化疗存在免疫抑制作用，因此化疗联合免疫治疗的模式曾经受到质疑。随着研究的深入，越来越多的数据显示化疗和免疫治疗存在协同作用。化疗药物可以激活机体的免疫系统功能的机制可能有三方面：第一，化疗可以导致肿瘤的死亡，死亡的肿瘤细胞释放大量肿瘤抗原，这有助于机体免疫系统对肿瘤抗原的识别，以促进肿瘤特异性 T 细胞的活化和对肿瘤细胞的杀伤。第二，肿瘤微环境中存在免疫抑制活性细胞，化疗能够通过细胞毒作用清除了这些抑制细胞，进而改善机体抗肿瘤免疫效应。第三，是清髓性化疗能够清除体内的白血病细胞，之后再行造血干细胞移植可增加过继免疫治疗的疗效。

免疫治疗作用机制与化疗及靶向药物治疗的机制不同，当患者使用化疗或者靶向药物治疗出现耐药性后，还可以使用免疫治疗来清除耐药的肿瘤细胞。体外研究证实，负载 HER-2 抗原的肿瘤疫苗与拉帕替尼联合使用可显著提高乳腺肿瘤的治疗效果。在其他恶性肿瘤研究中也观察到了类似的效果。体内、外的研究均显示，CIK 细胞的过继免疫治疗与化疗联合使用对化疗耐药的肺腺癌细胞系的抗肿瘤活性明显增强。

## 2. 局部治疗

“化疗 + 免疫”治疗模式并不局限于全身性治疗，免疫治疗也可通过局部注射用于恶性浆膜腔积液的治疗。恶性浆膜腔积液主要包括恶性胸腔积液、恶性心包腔积液和恶性腹腔积液，通常病情发展迅速，严重影响患者的生活质量。已经证实一些生物应答调节剂，如 IL-2、干扰素和肿瘤坏死因子等，用于浆膜腔的注射既能诱导产生免疫效应细胞而发挥抗肿瘤作用，又可使浆膜产生化学性炎症粘连导致浆膜腔闭塞，且对机体刺激轻微，因此常单独或与化疗联合用于恶性浆膜腔积液的治疗。

免疫治疗的出现给抗肿瘤的治疗策略带来了全新的思路，但是并不意味着我们可以完全放弃掉传统的放疗、化疗和手术等治疗手段，针对肿瘤的治疗应采用传统的治疗手段配合免疫治疗的联合策略。



### 三、精准免疫治疗策略的艰难摸索

肿瘤治疗中的常规化疗和放疗常伴有低效率和高毒性的副作用，而免疫治疗具有高效、特异和持久的特性，能够有效消除放疗和化疗等一线治疗方案残留下的肿瘤细胞，因此肿瘤的免疫治疗成为预防肿瘤进展和复发的关键。对肿瘤抗原特异性 T 细胞以及 CAR-T 细胞的研究和临床实践表明，靶向抗原（免疫杀伤细胞识别肿瘤的标签）的精准选择是免疫治疗高效、低毒和可行的关键因素。

对于少数晚期恶性肿瘤患者，免疫治疗策略有着积极的治疗效应和潜在的治愈可能，需要进一步探索这些治疗方法仅在某些疾病、某些患者中疗效显著的机制，这些机制的阐明将有助于更好地应用该疗法并将其扩展到更多不同癌症的患者治疗中。我们正处于肿瘤免疫治疗的黄金时代，在免疫学家、生物工程学家、肿瘤生物学家、生物信息学家以及临床医生等多学科科学家的合作努力下，协同推动精准医疗的理论和技术创新的快速发展，肿瘤免疫治疗必将更好地服务人类。

## 第三节 选择合适的免疫疗法治疗肿瘤

2018年6月15日，国家食药监局正式批准了我国首个PD-1抑制剂欧狄沃（纳武尤利单抗）的上市申请，就此开启了中国的肿瘤免疫治疗新时代。虽然有些患者经免疫治疗后出现了强烈且持久的临床疗效，甚至部分达到了临床治愈，但该类药物总体单药有效率只在20%~30%，且还有约7%~12%的患者出现了严重的免疫相关的不良事件。



所以，并不是所有恶性肿瘤患者都能从使用这类治疗方法中获益。对于肿瘤免疫治疗来说，目前最重要的问题是如何精确筛选合适的患者，追求更好的临床疗效，从而使“无效”的人群免于高昂的经济负担和副作用造成的身心损伤。

肿瘤免疫疗法说到底就是使用药物或其他手段逆转免疫抑制，在与肿瘤相持的对抗中，使机体免疫系统功能占上风，实现战胜肿瘤的目的。然而，从哪里入手、什么时候干预、采用什么方法干预，这些问题始终贯穿整个免疫疗法发展的全过程。目前免疫疗法只能帮助少数或特定肿瘤类型的患者，而在某些类型的癌症中几乎没有响应。因此，研究的重点是了解免疫疗法能够起作用或不能产生作用的机制，以及如何改进以达到期望的治疗效果，使其真正成为肿瘤治疗的革命性方法。

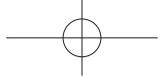
### 一、筛选对肿瘤免疫治疗有效的患者

临床试验中使用的新型免疫系统激活抗癌药物让许多看似无法治愈的黑素瘤或肺癌患者重获新生。但目前免疫治疗价格昂贵，动辄每个月几万元的费用让普通家庭无力承担。目前接受免疫治疗主要有两种方式，一是在科研型三甲医院参加临床研究，或是在国外支付高昂费用购买使用。国内的大型药企非常重视相关新药的开发，不断有自己的免疫治疗性抗体或CAR-T细胞推出，相应药物的临床应用也在陆续获得管理部门的批准。我们相信，随着国产免疫治疗药物的大量推出，高昂的肿瘤免疫治疗费用一定会降下来。

筛选能够对肿瘤免疫治疗方法有效应答的患者的关键问题是确定免疫治疗的肿瘤生物标记物。

#### 1. 哪些实验室检查指标可以帮助筛选有效的患者

筛选出对免疫治疗真正有效的肿瘤患者，找到一种有效的生物标志物，让患者通过免疫治疗受益，使患者感觉尽管花费昂贵，但效果满意，是目前亟待解决的问题。虽然已经发现了一些免疫治疗的生物标志物，但



是熟悉和掌握这些标志物的生物学意义，以及与疾病的关系还需要一个系统的学习过程，也需要各方面的力量投入，甚至需要基因检测公司等商业技术资本的加入。需要科学家加快基础研究，医药公司加大临床科研研究；需要临床医生的反复论证，还需要更多患者参与临床研究的支撑。

免疫治疗中常见或潜在的生物标志物主要包括以下几个方面：①肿瘤抗原，能够提示高频突变和新抗原的生物标志物，如肿瘤突变负荷（TMB）、高度微卫星不稳定（MSI-H）等；②炎性肿瘤微环境，能够提示炎性表型的生物标志物，如PD-L1、炎性特征等；③肿瘤免疫抑制细胞和功能分子，即除PD-1/CTLA-4以外的肿瘤免疫逃逸生物标志物，例如Tregs、MDSCs、IDO、LAG-3等；④宿主环境；⑤肠道微生物，能够提示宿主环境特征的生物标志物。

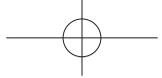
#### （1）肿瘤突变负荷（TMB）

肿瘤突变负荷（TMB）是指肿瘤基因的突变密度，表示在一份肿瘤标本中，所评估基因的外显子编码区每兆碱基中发生基因突变的总数。TMB作为一种肿瘤生物标志物，可以用于患者的筛选。某肿瘤患者的肿瘤突变负荷越大，即TMB越高，其肿瘤细胞与正常细胞抗原的差别就越大，越容易成为机体免疫系统攻击的靶子，越容易被免疫系统识别和清除，从理论上讲，该患者越有可能对免疫治疗显现疗效。

目前TMB分析存在以下一些问题：需要专门技术并且耗时，不能在一些基层医院开展；肿瘤样本的新一代基因测序价格昂贵；数据结果很复杂，解读需要非常强的生物信息学专业知识；TMB并不总是与免疫检查点抑制剂的疗效相关，需要与其他很多相关的临床资料结合起来综合预测免疫治疗的疗效；TMB是一种新的预测因子，并没有定义供临床诊断的数值范围。这些都值得去进一步探索和分析。

#### （2）PD-L1

程序性死亡分子配体-1（PD-L1）是一种细胞表面蛋白，通过与活化的T、B细胞表面的PD-1受体相互作用，使T细胞失活，不再攻击肿



瘤细胞。临床试验发现肿瘤细胞 PD-L1 的高表达与肿瘤侵袭性增加相关，并且死亡风险增加 4.5 倍。在肺非鳞癌患者中，PD-L1 高表达的患者使用 PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效更好。但 PD-L1 的检测目前还存在不少实际问题，也无法准确地预测疗效。现在临床最关心的是如何预测和监测进行中的免疫治疗的疗效。现在对 PD-L1 检测的免疫组化方法存在的最大问题就是抗体没有标准化，每个公司在研究时都用自己的抗体，抗体之间的不一致性使结果的可比性受到质疑，这给临床带来了很大的困扰。

### （3）错配修复缺陷（dMMR）

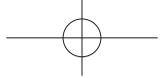
错配修复缺陷（dMMR）指的是细胞在分裂过程中，会发生一些基因突变，正常情况下，细胞内有纠正这些突变的酶，把这些突变的基因修复正常。但当这些纠正突变的酶出现问题时，会导致出现的基因突变或基因缺失无法纠正，即错配修复（MMR）功能异常，使这些突变成为永久性突变传给子代细胞。有时候 MMR 的异常会引发一系列癌变表型，临床研究发现 MMR 基因的突变或可帮助准确预测肿瘤患者使用 PD-1 抗体的临床治疗效果。

### （4）其他

微卫星不稳定性（MSI，相关概念解释见本章第四节）和肠道微生物群检测都可以作为肿瘤生物标志物，判断肿瘤患者采用免疫治疗方法的治疗效果，相关的研究仍停留在临床前研究阶段。

## 2. PD-L1 表达、MSI 和 TMB 之间的联系

肿瘤突变负荷（TMB）增高包括了高度微卫星不稳定（MSI-H）的情况，但是与 PD-L1 表达之间无明确的相关性。所以，在绝大多数情况下，三者中如果有任何一个生物标志物为阳性，则预测这个患者很可能从免疫治疗中获益。在 PD-L1 表达阴性的情况下，如果一个患者只检测了 MSI，而没有检测 TMB，而检测结果是低度微卫星不稳定（MSI-L）或微卫星稳定（MSS），并不能预测使用 PD-1 抑制剂完全无效。相反，如果 TMB 阴性，即使没有检测 MSI 的情况，也可以预测患者很可能无法



从免疫治疗中获益。研究表明，如果PD-L1与TMB均为阳性，那么患者从免疫治疗中获益的概率更高，肿瘤免疫治疗的效果就好。

## 二、免疫治疗对“冷肿瘤”和“热肿瘤”的疗效差异

### 1. “冷肿瘤”和“热肿瘤”

热肿瘤就是将一块肿瘤组织取下来后放到显微镜底下仔细观察，发现在癌细胞的周围已经聚集了各种免疫细胞。这些免疫细胞中有的能抗肿瘤的“杀手”，有的则是助纣为虐的抑制免疫功能的“坏”细胞。但是无论如何，这些免疫细胞与肿瘤细胞和组织构成了肿瘤微环境，是免疫细胞和癌细胞厮杀的战场。免疫细胞与肿瘤细胞的殊死搏斗，只不过是肿瘤细胞“魔高一尺”，免疫细胞由于种种原因暂时败下阵来了，但是战斗的“火热”场面却历历在目。我们将肿瘤组织中存在较多炎症细胞的肿瘤形象地称为“热肿瘤”。

冷肿瘤是指肿瘤组织中没有或者只有很少的炎症细胞的肿瘤，通俗地讲就是这些肿瘤细胞的“伪装”更加隐蔽，不容易被免疫细胞识别。肿瘤的冷热反映了免疫系统功能参与抗肿瘤应答的程度差异，“免疫检查点抑制剂”对大多数“热肿瘤”的治疗效果非常好，对“冷肿瘤”则基本无效。因此，科学家提出联合一些其他治疗方法让肿瘤组织中聚集更多的免疫细胞，让冷肿瘤变成热肿瘤，这将有助于提高免疫治疗的临床疗效。

### 2. 哪些肿瘤是“冷肿瘤”或“热肿瘤”

目前的研究显示只有几种炎症性肿瘤表现为“热”的。然而，即使在“热”肿瘤患者中，免疫治疗也不是对所有患者都有效。这些“热肿瘤”包括膀胱癌、头颈部肿瘤、肾癌、肝癌、黑色素瘤和非小细胞肺癌，以及以高度微卫星不稳定性（MSI）为遗传特征的各种肿瘤。

冷肿瘤主要包括胶质母细胞瘤、卵巢癌、前列腺癌和胰腺癌等肿瘤。目前免疫治疗的一大挑战就是如何将免疫治疗应用于冷肿瘤，并能取得良好的治疗效果。



### 3. 将冷肿瘤变为热肿瘤的尝试

免疫治疗对热肿瘤的效果比冷肿瘤效果好，那么将冷肿瘤变为热肿瘤就成为研究的目标。我们知道热肿瘤通常具有很高的突变负荷（TMB），导致癌细胞在其细胞表面产生称为“新抗原”的肿瘤标签分子。这些新抗原使得肿瘤更易于被免疫系统识别，因此引起机体更强烈的抗肿瘤免疫应答，导致肿瘤细胞被活化的免疫细胞杀灭。

“冷”肿瘤由于某些原因导致肿瘤细胞“伪装”得更加隐蔽，未能被机体免疫系统有效识别，不能引起免疫系统的强烈反应。T淋巴细胞即使与肿瘤细胞迎面相遇，也不能将这些危害极大的肿瘤细胞识别出来，当然也就不会启动针对这些肿瘤细胞的杀伤程序。肿瘤细胞周围的微环境中存在有骨髓来源的抑制细胞（MDSC）和调节性T细胞，它们都在发挥免疫抑制作用，帮助肿瘤细胞逃脱免疫系统的识别，从而在肿瘤细胞周围形成“免疫沙漠”或者“免疫抑制区域”，这就直接导致免疫治疗方法对“冷”肿瘤效果不佳。

科学家正试图解决将冷肿瘤变成热肿瘤这个问题，这是免疫治疗面临的最重要的问题之一。正在开发和测试的一系列旨在将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”的策略包括，应用细胞因子、佐剂或模拟病毒或细菌感染的过程，激活机体免疫细胞，使其深入肿瘤周围的“免疫沙漠”区域，促使活化的免疫细胞参与到抗肿瘤的战斗中，使“冷”肿瘤变成“热”肿瘤。

## 三、用于治疗复发肿瘤的免疫治疗方法

### 1. 肿瘤治疗后的复发机制

免疫治疗除了可以应用于原发肿瘤的治疗，在复发肿瘤的治疗中同样占有重要的地位。大部分恶性肿瘤患者经手术切除和放化疗治疗后，会在几年内复发，这是由于癌细胞具有转移的特性，残存的肿瘤细胞也会增殖发展。

通过免疫方法检测肿瘤生物标志物，可以确定复发的肿瘤是否来源于原发肿瘤，以及分子类型和恶性程度，对指导后续治疗具有积极的指导作用。



### 2. 免疫治疗可以用于复发的肿瘤患者

对于复发肿瘤，免疫治疗同样有效。可根据不同的肿瘤类型，采用不同的免疫治疗手段，如免疫检查点抑制剂、CAR-T 细胞、靶向关键分子的单克隆抗体以及治疗性疫苗等，通过解除免疫抑制和活化免疫细胞等方式提升机体的抗肿瘤能力，抑制肿瘤的恶性进展。目前多种免疫治疗方案的适应证就包括多个复发性的难治性的肿瘤，甚至应用其他方案治疗失败的患者。

### 3. 免疫治疗可以预防肿瘤的复发

最新的研究证明，免疫治疗有抑制和预防肿瘤复发的功能，可以减少肿瘤的复发率。如给予膀胱癌患者卡介苗（BCG）治疗后，可明显减少肿瘤的复发比例。而在多次复发的膀胱癌患者中，经过 BCG 治疗的患者复发次数的总和也明显少于未用 BCG 治疗患者的复发次数。并且在治疗过程中，患者对于 BCG 的耐受情况均较好，并未出现需要延缓 BCG 治疗的患者。另一项研究显示，肿瘤疫苗（PVAX）可有效抑制手术后肿瘤的复发与转移，并且可以阻断自体同源肿瘤的复发。长期的实验也证明，PVAX 可使机体免疫系统获得对肿瘤抗原相同的肿瘤细胞的记忆性，从而使机体有更强的抗肿瘤免疫产生，有助于避免肿瘤的复发。虽然以上结果仅在动物实验中进行了验证，但同样证实了该治疗方法的有效性。

## 第四节

# PD-1 抗体治疗某些癌症的作用机制

一般情况下，药品监督管理部门一次只批准一种新药用于治疗一种癌症，如将易瑞沙批准用于化疗失败的表皮生长因子受体（EGFR）基因突变的肺癌，将吉西他滨用于 4 期胰腺癌的化疗，将贝伐单抗联合化疗用于

晚期肠癌的治疗等。2017年是肿瘤PD-1治疗相关药物爆发上市的一年，PD-1抗体已经被美国食品药品监督管理局批准用于恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌、肾癌、头颈部肿瘤、膀胱癌、霍奇金淋巴瘤、梅克尔细胞癌等肿瘤的治疗。该局批准的keytruda用于所有实体瘤治疗，是基于高度微卫星不稳定性（MSI-H）或错配修复基因缺陷（dMMR）的。也就是说MSI-H阳性的患者，接受PD-1抗体治疗，有效率高，而对MSI-H阴性的肿瘤患者，则有效率低（表3-2）。

美国食品药品监督管理局为什么会打破常规，一下子批准了所有微卫星不稳定的癌症都可用PD-1抗体治疗？这与微卫星不稳定这一特殊的癌症发病机制有关。

表 3-2 不同肿瘤的 dMMR/MSI-H 差异

肿瘤类型	dMMR/MSI-H 比例	调查患者数量
结直肠癌	13%	1066
子宫内膜癌	22% ~ 33%	543 ~ 446
胃癌	22%	295
肝癌	16%	37
壶腹癌	10%	144
甲状腺癌	63%	30
皮脂瘤	35% ~ 60%	20 ~ 25
黑色素瘤	11%	56
卵巢癌	10%	1234
宫颈癌	8%	344
食管腺癌	7%	76
软组织肉瘤	5%	40
头颈癌	3%	153
肾癌	2%	152
尤文肉瘤	2%	55



## 一、什么是微卫星不稳定

正常细胞在分裂增殖的过程中，DNA 必须保持稳定。但是，在一个细胞分裂成两个细胞的时候，细胞的 DNA 也要以 DNA 复制的方式拷贝成两份，在这个过程中可能会出现错误。细胞内有一种“纠错”酶叫 DNA 错配修复蛋白，它能将出现错误的 DNA 给修复到正常，这样就保证了正常细胞 DNA 在分裂传代过程中的稳定性。

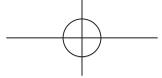
如果一个人先天性就缺乏某种“纠错”酶，这个人就非常容易罹患一些肿瘤，如肠癌、子宫内膜癌等。如果一个细胞缺乏了“纠错”酶，这个细胞就容易恶变为癌细胞。因此，尽管诱发癌症的原因多种多样，但是由于“纠错”酶缺失造成癌细胞形成的机制已基本明了。

如果细胞中缺乏了“纠错”蛋白，会造成细胞内的 DNA 复制过程出现很多的突变，导致细胞恶变。在人体的 DNA 上，还有很多序列并不编码蛋白质，其中有一些短小的片段在 DNA 中反复重复出现，这部分 DNA 被称作微卫星 DNA。如果细胞内缺乏了“纠错”酶，微卫星 DNA 也很容易出现突变，这样的情况下就称之为微卫星不稳定。

## 二、微卫星不稳定导致的癌症

肿瘤组织中的微卫星出现了微卫星不稳定情况，用分子生物学方法能很容易将它们检测出来，这些类型的癌症统称为微卫星不稳定的癌症。微卫星不稳定的癌症包括很大一类的癌症，几乎可以存在于所有的癌症中，如胃癌、肠癌、肉瘤等，只不过在不同的癌症中所占的比例不同，如大肠癌中大概 5% 是微卫星不稳定的癌症，胰腺癌中大概是 3% ~ 4%，子宫内膜癌中大概是 9%，而在肺癌中所占的比例可能小于 1%。

微卫星不稳定的癌症中发生基因突变的频率特别高，它们非常容易被免疫系统识别。就像一个坏人，全身有很多坏毛病，就很容易被警察识别出来一样。因此，这类对患者采用 PD-1 抗体治疗就容易获得非常好的疗



效。一般的癌症单用 PD-1 抗体治疗的有效率在 20% ~ 30% 左右，而微卫星不稳定型癌症用 PD-1 抗体治疗的有效率可达到 50%。这也就是美国食品药品监督管理局批准 PD-1 抗体用于所有微卫星不稳定癌症的原因，而不管这个癌症的来源与部位。

### 三、检测肿瘤微卫星不稳定性的方法

现在有两种方法可检测一个患者的肿瘤是不是微卫星不稳定型肿瘤，一种是用免疫组化的方法查 DNA 错配修复酶，另外一种方法是用 PCR 方法检测肿瘤细胞中的微卫星不稳定。两者具有较高的敏感性和特异性，检测的一致性大于 92%，二者结合使用可以防止漏检。免疫治疗广泛应用的今天，对于一些微卫星不稳定发生率较高的癌症如子宫内膜癌、大肠癌、胰腺癌、胃癌、胆管癌、肉瘤和前列腺癌等肿瘤，应该常规检查该项目以指导临床用药。

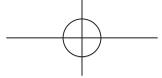




## 第四章

# 免疫疗法治疗 肿瘤的疗效

当免疫系统出现问题时，肿瘤细胞就可能逃脱免疫系统的杀伤，免疫检查点机制就是在免疫细胞“消灭”肿瘤细胞这一步上出了问题。免疫细胞明明识别出了肿瘤细胞，但却没啥反应，变成一群“围观的吃瓜警察”。这是因为肿瘤细胞很聪明，它们能给免疫细胞发送各种功能抑制信号，来抑制免疫细胞的功能活性。科学家发现，只要抑制免疫检查点的作用就可以松开“刹车”，从而激发免疫系统恢复原有的抗肿瘤的杀伤能力。通俗地说，就是帮助已经识别出肿瘤细胞但处在“吃瓜警察”状态的免疫细胞重获战斗力，进而歼灭肿瘤细胞。



## 第一节 判断肿瘤免疫治疗的疗效

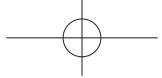
由于肿瘤免疫治疗的有效率并不是很高，并且治疗的费用昂贵，因此筛选出对治疗方法反应良好的肿瘤患者就显得非常重要。目前已经找到了一些相关的生物标志物用来筛选免疫治疗的获益人群，其中研究较为深入的指标包括：PD-L1 表达情况、微卫星不稳定性（MSI）以及肿瘤突变负荷（TMB）。

### 一、使用瘤体的大小来判断疗效不可靠

任何治疗方法的应用都涉及疗效的评价。因为临床大夫就是通过观察患者使用的治疗方法是否有效，以确定是否继续采取该方法进行治疗。同时患者也渴望从疗效评价中知道自己的治疗效果。对于以往的细胞毒性药物而言，通常选择观察肿瘤瘤体的大小变化作为疗效评估的主要指标，根据病灶缩减的百分比，将临床疗效分为完全缓解（CR，complete response）、部分缓解（PR，partial response）、稳定（SD，stable disease）和疾病进展（PD，progressive disease）。然而，作为一种作用机制与细胞毒性药物差别很大的治疗方法，肿瘤免疫治疗独有的特点对临床试验的设计和评价带来了新的困难与挑战，仅通过基于传统疗法的肿瘤大小是否改变，这一评价指标并不可靠。

### 二、肿瘤瘤体变大了并不一定是疗效不好

接受免疫治疗的患者可能会遇到肿瘤不但没有缩小，反而增大的情况。于是患者就会开始恐慌，怀疑出现了副作用，疾病进展了，治疗失败



了，不少患者出于自身“安全”的考虑，甚至选择自行停药。事实上，患者遇到的可能是一种假象，坚持治疗一段时间，肿瘤很可能又会逐渐缩小，这种情况在医学上被称为“假性进展”。随着使用患者数量的增加和适应证病种范围的扩大，接受免疫治疗的人群中约 7% ~ 10% 的患者经历了肿瘤病灶先增大再减小的“假性进展”。

碰到这种情况时正确的做法是先判断这种肿瘤体积的进展是假性进展还是真正的疾病进展。如果是假性进展，当然要选择继续用药；如果确属疾病进展，就要对治疗方案进行重新评估或选择了。到底是哪种进展，还需要由专业的医生来进行评判。

### 三、为什么会出现假性进展

基于松绑免疫细胞功能抑制发展起来的免疫治疗需要有一个“部队集结动员”的时间，在这段时间中，对肿瘤细胞的杀伤效果不明显。首先要为大家科普一下肿瘤免疫治疗的原理。在特异性免疫应答过程中，有 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞两种主要的功能活化细胞。它们的工作原理是不同的，如果把 B 细胞的能力比作远程导弹的话，T 细胞需要与敌人一对一的“近身肉搏”才能够杀死肿瘤细胞。PD-1/PD-L1 抑制剂肿瘤免疫治疗方法主要依赖的就是活化 T 细胞的这种杀伤肿瘤细胞的能力。

注射了 PD-1/PD-L1 抑制剂之后，肿瘤诱导的对免疫系统功能的抑制被消除，大量活化的 T 淋巴细胞和免疫调控细胞涌入肿瘤病灶区域。从影像学的角度，确实能够见到肿瘤阴影面积增大。但是实际上这种肿瘤的增大是来源于免疫细胞的聚集，而不是肿瘤细胞的增殖。这当然是治疗过程中的一个利好现象，因为越多活化的免疫细胞进入肿瘤病灶区域就意味着肿瘤细胞被杀死的概率越大，肿瘤的阴影面积最终会随着肿瘤细胞的减少和免疫细胞的离开而逐渐缩小（图 4-1）。

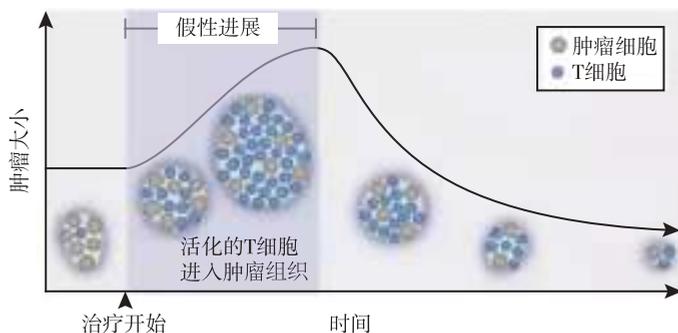
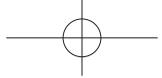


图 4-1 免疫检查点抑制剂治疗出现的假性进展反应

#### 四、如何证明免疫治疗有效

作为一种新兴疗法，肿瘤免疫治疗的疗效判断与以往不同，2004年，一项由200名专家参加的研究得出以下结论：①免疫治疗测量抗肿瘤活性的出现时间可能较化疗药物晚；②免疫治疗的客观反应可能出现在传统标准判定的疾病进展（PD）之后；③除非PD得到证实否则并不适合终止治疗；④建议允许产生临床不重要的PD，如小的新病灶；⑤持续的疾病稳定（SD）可能代表抗肿瘤活性。

2009年进行的修订建议，应用肿瘤病灶的二维测量即最长垂直径的乘积之和，将可测量的新病灶纳入总体肿瘤负荷，比较总体肿瘤负荷与基线负荷间变化进行疗效评估，并且部分缓解（PR）和PD的确认需要间隔至少4周的重复评估方可证实。新标准通过一系列后续检查确认迟发的反应，评价疾病进展情况；检测新出现的所有可测量病灶的肿瘤体积总和；将持续的疾病稳定定义为获益；在临床表现尚可的情况下允许在传统定义的疾病进展情况下继续治疗。已有许多临床试验表明，免疫细胞治疗可以减缓肿瘤进展或延长生存期。因此，患者的无进展生存期（PFS）或总生存期（OS）是免疫细胞治疗较为合适的临床试验终点。对于术后没有可观测肿瘤结节的患者，无病生存期（DFS）和总生存期作为免疫细胞治疗疗效评价指标同样适用。治疗12周似乎是评价相应疗效的关键时间

点。尽管假性进展是免疫治疗的独特反应模式，它需要更为详细精确的定义，包括肿瘤缩减后疾病稳定（SD）持续时间的要求，同时也需要相关预测因子和生物标志物以帮助区分假性进展和真实进展。

2017年，根据对假性进展的了解的加深，对疗效的确定标准又进行了再次修改，提出了通过多次反复检测肿瘤生长来确定假性进展，取代以前仅两次测定的方案。

肿瘤免疫治疗是一个新的治疗方法，所以对其疗效确定也是一个在逐渐认识与完善的过程。

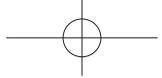
### 五、肿瘤免疫治疗时肿瘤缩小比传统方法缓慢

免疫治疗是一种新的治疗方法，与传统治疗方法的作用机制不同，是通过启动机体免疫系统功能，活化T淋巴细胞来达到杀伤肿瘤的作用。这个过程需要数周到数月的时间，再过数月的时间才有患者的疗效指标的变化。因此免疫治疗有着与传统治疗方法不同的“非常规的缓解模式”，即延迟反应。免疫治疗存在“假性进展”与“延迟反应”，要耐心等待治疗效果的显现。

免疫治疗的实践发现肿瘤患者出现新的病灶并不一定提示治疗无效，相当比例的患者继续接受治疗出现了疾病稳定（SD），部分缓解（PR），甚至完全缓解（CR）。多数免疫治疗起效缓慢，短期内出现新病灶或瘤负荷量稍增加并不一定是恶化表现，可能是机体免疫细胞攻击肿瘤细胞，导致肿瘤细胞大量坏死，从而出现肿瘤组织水肿。由传统治疗方法积累的经验往往得出瘤体积增大与肿瘤进展密切相关；但是，在免疫治疗的疗效评价中，“假性进展”极易导致疾病恶化的误判。

第一种延迟反应：PD-1抗体治疗过程中肿瘤缩小（PR），停止治疗后肿瘤会进一步缩小，甚至消失（CR）。

第二种延迟反应：PD-1抗体治疗初期，肿瘤无明显变化，评定为疾病稳定（SD），继续治疗或停止治疗后肿瘤才缩小，甚至消失。在PD-1



抗体 Keytruda 治疗晚期皮肤黑色素瘤的研究中，治疗 12 周时有 3% 的患者达到肿瘤消失（CR），治疗 3 年时有 15% 患者达到肿瘤消失（CR）。

第三种延迟反应：PD-1 抗体治疗初期，肿瘤明显增大或出现新病灶，评定为疾病进展（PD），若继续抗体治疗，肿瘤可能缩小。

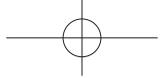
正是由于免疫疗法可能出现延迟反应，所以容易被误判为无效而终止治疗。因此建议使用 PD-1 抗体治疗的患者，如果按照临床诊断标准和影像学诊断上肿瘤总面积不超过原来面积的方法评估，若评价为肿瘤缩小（PR）或疾病稳定（SD），请继续使用免疫治疗，耐心等待免疫治疗的效果，切勿随意终止治疗。

## 六、其他用于监测肿瘤免疫治疗疗效的指标

根据免疫治疗的作用机制，免疫反应相关的指标也有利于正确评估免疫治疗的疗效，如外周血中特定免疫细胞的比例和活性等，而且这些数据可以为进一步优化免疫细胞治疗的方案提供重要依据。免疫状态评估，甚至进一步的免疫诊断，将有助于筛选免疫治疗的可能获益人群，以及预测患者的预后。

一些生物标志物可以用来筛选免疫治疗的获益人群，其中研究比深入的指标包括：PD-L1 表达情况、微卫星不稳定性（MSI）以及肿瘤突变负荷（TMB）。在绝大多数情况下，三者中如果有一个生物标志物为阳性，则预测这个患者很可能从免疫治疗中获益；低 TMB 适用于 CAR-T；高 TMB 适用于免疫检查点阻断。研究表明，如果 PD-L1 与 TMB 均为阳性，那么患者从免疫治疗中获益的概率更高。

血清肿瘤标志物也是判断肿瘤进展的指标之一。2014 年美国临床肿瘤学会（ASCO）以乳腺癌相关的血清肿瘤标志物，肿瘤相关抗原升高并不一定是治疗无效的表现为例，建议肿瘤患者出现血清肿瘤标志物升高现象时，不能简单地认为疾病恶化。靶向性抗肿瘤免疫技术（ACTL）免疫治疗过程中，治疗有效的肿瘤患者的血清肿瘤标志物经常出现升高现象，



一般持续 45 ~ 60 天后，会显示明显下降，通常伴随着瘤负荷的降低。现在的研究认为这一现象的可能机制是因为肿瘤细胞被杀死后，细胞裂解导致大量的包括肿瘤相关抗原和肿瘤抗原蛋白在内的肿瘤细胞溶解物释放至血液循环中。但有研究认为是肿瘤细胞为维持微环境的稳定，反射性地增加分泌抗原蛋白所致。此时与疾病恶化的患者临床表现不同，此类患者经常表现为自觉症状没有加重或无自觉症状。

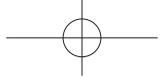
由于免疫系统的复杂性，迄今尚未建立公认的评价肿瘤免疫细胞治疗相关免疫反应的标准方法。免疫相关反应标准（irRC）或者类似的其他工具将非常有助于深入理解肿瘤免疫治疗的潜力和全面评价肿瘤免疫治疗的作用与意义。

## 第二节 免疫治疗对肺癌的疗效

肺癌是全世界最常见的恶性肿瘤，在恶性肿瘤相关死亡原因中占第一位。肺癌也是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，且其发病率现在仍呈现继续上升的趋势。2017 年，我国新增肺癌人数为 80 万，死亡人数接近 70 万。因此，预防和治疗肺癌已成为重要的公共卫生课题。

肺癌的发生与吸烟关系密切相关，吸烟者发生肺癌的危险性与不吸烟者比较平均高 4 ~ 10 倍，重度吸烟者可达 10 ~ 25 倍。我国肺癌发病率的持续升高，与我国具有庞大的烟民数量密切相关。而形成鲜明对比的是美国肺癌的发病率却在逐年降低，主要归功于美国的禁烟运动导致烟民数量的减少。其他与肺癌发生相关的因素有慢性肺病、化学致癌物质暴露史及家族史等。

肺癌常用的治疗方法有手术、放疗、化疗以及最近十几年发展起来的



靶向治疗。新兴的免疫治疗方法对肺癌的效果如何，什么样的肺癌患者最适合应用免疫治疗是我们普遍关心的问题。

## 一、肺癌患者戴维的故事

戴维是美国巴尔的摩的退休警察，58岁时被诊断为肺癌。他的右肺被手术切除，他的精神也被来势凶猛的大剂量化疗摧毁了，而且化疗还失败了。2010年的晚些时候，他参加了施贵宝公司的PD-1抗体药物试验，整个试验计划需要在2年内每2周进行一次PD-1抗体的静脉注射。四个月后，CT扫描显示他的瘤体有了明显的改善。当两年后实验结束的时候，他体内仍有肿瘤，只是没有进一步地长大。

戴维的肺部因为动过手术，缺失的肺脏导致他气短，所以需要经常休息。在他使用PD-1抗体之前被二次告知，他还能活不到一年，可至今他没有用药的时间已经过去了23个月了。

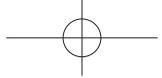
“我仍然还有点癌，它就在那里，”戴维说，“不过，它们什么事也没有。”

从肺癌患者戴维的故事中我们知道，免疫治疗药物PD-1抗体对肺癌具有良好的治疗效果。

## 二、免疫治疗是否适合于所有的肺癌患者

依据显微镜下看到的肺癌细胞特点，可把肺癌分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌两大类，非小细胞肺癌又分为鳞癌、腺癌和大细胞癌。尽管都是肺癌，但是针对不同类型的肺癌，治疗方法的选择差别巨大。

小细胞肺癌占肺癌的15%~20%，尽管所占比例较低，但恶性程度很高，一旦发现多处于中晚期而失去了手术机会。小细胞肺癌对放疗和化疗非常敏感，目前的治疗仍以放、化疗为主，放、化疗后又很容易复发。小细胞肺癌的PD-1抗体免疫治疗作用尚在研究中，初步结果显示对放疗失败的小细胞肺癌的有效率可达10%。由于PD-1抗体治疗小细胞肺



癌的临床证据尚不充分，药品监督管理部门没有批准应用于小细胞肺癌的治疗。

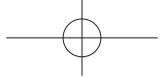
非小细胞肺癌是肺癌的主要类型，约占 80% ~ 85%，其中又以腺癌最常见，其次为鳞癌。对于非常早期的非小细胞肺癌，单纯手术即能治愈，因此手术后不需要放化疗及免疫治疗等辅助治疗。而对于中晚期的非小细胞肺癌，治疗方案就复杂得多，需要根据不同的情况选择手术、放疗、化疗、分子靶向治疗以及新兴的免疫治疗的单独或联合应用。

由于肺癌的治疗非常复杂，如何安排手术、放化疗、靶向及免疫治疗的综合应用，需要专科医生的指导。我们在此仅谈论免疫治疗在非小细胞肺癌中的应用。

### 三、PD-1 抗体治疗化疗失败的 4 期非小细胞肺癌的效果

按病期的早晚，非小细胞肺癌一共分为 4 期，1 期最早，4 期最晚。4 期肺癌患者肿瘤出现了远处转移，失去了手术完全切除的机会。对于 4 期非小细胞肺癌患者，过去几十年最重要的治疗方法是化疗。然而化疗的有效率一般只有 30% 左右，即便化疗治疗有效了，大部分人也很快复发。因此，在用化疗治疗 4 期非小细胞肺癌的时代，50% 的患者只能存活大概 10 个月。

2006 年，施贵宝公司在美国开展了一项应用新药 PD-1 抗体治疗肺癌的疗效临床研究。由于是新药研究，伦理学上规定了只能对那些其他治疗都失败的患者进行治疗，这也就是我们中国老百姓所说的死马当作活马医。但这个研究的结果却出人意料得好。一共 129 个肺癌患者参加了这项研究，结果 21 人有效。看似有效率很低，要知道这些患者都是接受其他治疗失败的患者，如果不参加这项研究，这些患者都会进入以减少痛苦为主的安宁治疗阶段。当时这个结果给参与这项研究的医生带来的惊喜可想而知。更为惊奇的是不同于传统的放疗、化疗和靶向疗法，那些有效的患者的疗效都持续非常久。



施贵宝公司在 2017 年的美国肿瘤学会 (ASCO) 年会上公布了这项研究的最新观察结果。129 个用 PD-1 抗体治疗的其他方法治疗失败的晚期非小细胞肺癌患者, 有 16 人生存时间超过了 5 年, 5 年生存率达到了 16%。而用化疗治疗的晚期非小细胞肺癌患者, 5 年生存率仅为 4% 左右 (图 4-2)。

肿瘤医生特别强调肿瘤患者 5 年生存率的重要性是因为肿瘤患者一旦生存超过了 5 年, 那么他们达到长期生存甚至治愈的可能性就很大。这项研究发现, 应用 PD-1 抗体治疗将晚期肺癌患者的 5 年生存率比化疗整整提高了 4 倍, 这无疑是一件令人欢欣鼓舞的事情, 使人们看到了攻克肿瘤的希望。

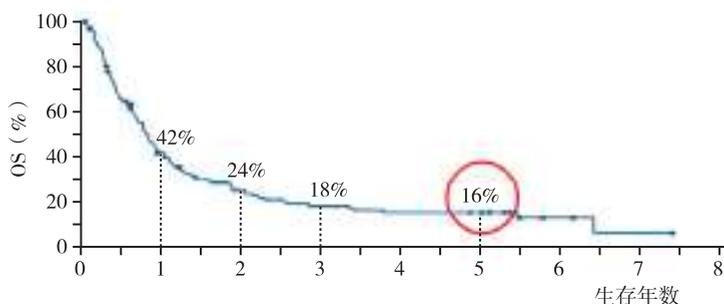


图 4-2 PD-1 抗体治疗晚期非小细胞肺癌患者的生存曲线  
(图片引自 Suzanne Topalian 教授在 2017 ASCO 年会上的演讲)

如图 4-2 的生存曲线图所示, 应用 PD-1 抗体治疗后, 16% 的晚期肺癌患者生存了 5 年以上。并且可以看出, 当生存超过 3 年后, 曲线基本就变成了平行线, 提示这些经 PD-1 抗体免疫治疗的患者, 生存一旦超过 3 年, 多能长期生存。

后来, 一项对 1000 多例的肺癌患者的研究证明, 化疗失败的晚期非小细胞肺癌患者用 PD-1 抗体治疗的有效率达 20%, 远高于其他治疗方法。因此, 美国食品药品监督管理局已批准 PD-1 抗体用于化疗失败的晚期非小细胞肺癌患者, 现在已有多家公司的 PD-1 抗体药物获批。



#### 四、肿瘤细胞上 PD-L1 表达高于 50% 或者低于 50% 的晚期非小细胞肺癌患者应用免疫治疗

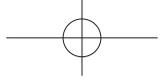
##### 1. 肿瘤细胞上 PD-L1 表达高于 50% 的晚期非小细胞肺癌患者应该一线应用免疫治疗

当癌症确诊后初次选择的治疗方法称为一线治疗；如果一线治疗没有效果了，就要更改其他治疗方案，更改后的方案称为二线治疗。以此类推，分别称为三线治疗、四线治疗。几十年来，化疗一直是晚期肺癌的标准治疗方案，是肺癌治疗的基石。因此，如果一个患者被诊断为晚期非小细胞肺癌，医生会遵循治疗指南首选进行化疗（有驱动基因突变的患者除外），此时的化疗对这个患者来说就是一线治疗。

但化疗对肺癌的有效率并不太高，且有较大的副作用，是没有办法的办法。既然前边已经证明 PD-1 抗体免疫治疗对化疗治疗都失败的肺癌患者都有那么好的效果，医生们自然就会想到将它应用到肺癌的一线治疗来替代化疗。但是，医生治疗患者时需要有前期的临床研究证据证明在一线治疗中应用 PD-1 抗体确实比化疗效果好，医生不能凭想象合理就给患者一种新的治疗方法，这就是现在西医临床特别强调的循证医学。

要将 PD-1 抗体应用到非小细胞肺癌的一线治疗中，需要设计一个大型的随机临床研究，在这个研究中一部分患者用标准治疗化疗，另一部分患者用 PD-1 抗体治疗，最后比较谁的效果更好。如果 PD-1 抗体的疗效优于化疗，供医生参考的指南就会更改，将 PD-1 抗体作为晚期非小细胞肺癌的一线治疗，原先的化疗作为晚期非小细胞一线治疗的标准就会被淘汰掉。反之，指南中化疗继续作为晚期非小细胞肺癌的一线治疗。

为了证明 PD-1 抗体 keytruda 可用于晚期非小细胞肺癌的一线治疗，默沙东公司做了一项很大的随机对照临床研究。将 3000 多例患者分成两组，一组用标准化疗，另外一组用 PD-1 抗体治疗，最终分析这两种治疗



方法哪个效果更好。试验结束后，医生们对这项研究的结果进行了详细的分析，发现在整体人群中两者的效果相似，两组患者间的生存时间差异不大，只是应用免疫治疗的副作用更小。这看上去是一个失败的临床研究，试验的初衷是想要证明 PD-1 抗体的疗效优于化疗，但结果是两者疗效相似。依据这样的结果，不可能更改治疗指南，以后医生们还得应用化疗作为一线治疗对晚期非小细胞肺癌进行治疗，这样的结果是令人失望的。

对这个研究进行的深入分析有了非常重要的发现，大概有 25% 患者肿瘤细胞上的 PD-L1 表达非常高，超过 50%，而这群患者对 PD-1 抗体治疗的效果特别好，有效率达到了 47%，远超化疗的有效率，生存期也非常长。大概 50% 患者 PD-L1 的表达在 1% ~ 49% 之间，这部分患者 PD-1 抗体治疗的疗效和化疗相似。而 25% 的患者肿瘤细胞上不表达 PD-L1，他们应用 PD-1 抗体的疗效反而不如化疗。

病理科医生现在很容易应用免疫组化的方法找出那些高表达 PD-L1 的肿瘤患者。对于整个晚期非小细胞肺癌人群来讲，PD-1 抗体的免疫治疗效果并没有优于化疗，当用免疫组化将 PD-L1 高表达的肺癌患者筛选出来后，这部分患者用免疫治疗的效果就非常好。这也就是这些年肿瘤治疗中特别倡导的精准免疫治疗。

大概有 25% 的非小细胞肺癌患者高表达 PD-L1，如果诊断为晚期非小细胞肺癌，医生们会遵循治疗指南给他们应用 PD-1 抗体治疗，不但有效率高达 47%，而且副作用也非常小。更为重要的是免疫治疗一旦有效，疗效就非常持久，患者多能长期生存，甚至能达到治愈的目标。

## 2. 肿瘤细胞上 PD-L1 表达低于 50% 的晚期非小细胞肺癌患者，一线应用化疗和免疫治疗联合应用

对于 PD-L1 表达高于 50% 的晚期非小细胞肺癌患者来说，应用 PD-1 抗体治疗已取代化疗成为标准的一线治疗。而对于 PD-L1 表达低于 50% 的肺癌患者，免疫治疗的疗效并没有优于化疗。这时医生就会想到，如果将化疗和免疫治疗联合应用，效果又会如何。

医疗的进步就是在具有科研探索精神的医生们的努力下一步步获得的。探讨肺癌化疗与免疫治疗联合的研究在4年前就开始了,在2018年举办的ASCO年会上,试验结果出炉了,结果就是化疗联合PD-1抗体免疫治疗的效果明显优于单独化疗的结果。因此,对于PD-L1表达小于50%的晚期非小细胞肺癌患者,以后医生会推荐PD-1抗体免疫治疗和化疗联合应用作为一线治疗。

## 五、晚期非小细胞肺癌患者如何选择免疫治疗和靶向治疗

对于不可手术切除的晚期肺癌患者是选择靶向治疗还是选择免疫治疗?这是一个十分困难的问题。2017年9月美国国立综合癌症网络(NCCN)对4期非小细胞肺癌一线治疗和二线治疗指南进行了更新,并给出免疫疗法的使用建议。

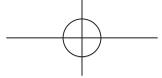
### 1. 一线治疗方案

对于肺腺癌患者,如果没有检测出肿瘤组织表皮生长因子受体(EGFR),变性淋巴瘤激酶(ALK)和C-ros原癌基因1酪氨酸激酶(ROS1)基因突变,并且患者为PD-L1高表达者(PD-L1表达 $\geq 50\%$ ),指南推荐使用PD-1药物Keytruda进行治疗(根据WCLC2017年会公布,PD-L1高表达的肺癌患者,一线使用Keytruda治疗,总生存时间是化疗的2倍:30个月vs14.2个月);对于PD-L1低表达的患者,指南推荐了两种方案:①Keytruda联合培美曲塞、卡铂;②采用以铂类为基础的化疗方案。如果患者检测出EGFR、ALK以及ROS1突变,指南建议的一线治疗方案依旧是选择对应的靶向药进行治疗。

对于肺鳞癌患者,如果患者为PD-L1高表达者(PD-L1表达 $\geq 50\%$ ),指南推荐使用PD-1药物Keytruda进行治疗;如果患者是PD-L1低表达者,指南推荐接受以铂类药物为基础的化疗方案。

### 2. 二线治疗方案

非小细胞肺癌二线治疗方案更新较多。对于那些并非使用免疫检查点



抑制剂药物作为一线治疗，而且化疗效果不好的患者，指南推荐在二线治疗中选择免疫治疗方案。对 PD-L1 表达阳性（表达水平  $\geq 1\%$ ）的患者推荐单用 Keytruda、Opdivo 或 Tecentriq 进行免疫治疗；对 PD-L1 表达阴性（表达水平  $< 1\%$ ）的患者，建议单用对 PD-L1 表达水平没有要求的 Opdivo、Tecentriq 进行免疫治疗或化疗。

## 六、对于不能手术的 3 期非小细胞肺癌，选择同步放化疗后用 PD-L1 抗体免疫治疗

针对 3 期非小细胞肺癌患者的治疗原则为能手术切除的就手术治疗，如果预计手术不能将肿瘤切除干净，同时进行放疗和化疗一个疗程是标准治疗，治疗完成后就定期检查以及早发现可能的肿瘤复发。

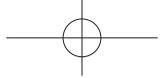
2017 年，又提出 3 期非小细胞肺癌患者同步放化疗后，继续应用 PD-L1 抗体免疫治疗的疗效。与 3 期肺癌同步放化疗后不再做治疗的患者相比，加入免疫治疗后大大增加了患者的生存时间。因此，美国权威的 NCCN 指南已将 PD-L1 抗体免疫治疗作为 3 期非小细胞肺癌同步放化疗后的标准治疗。

## 七、早期的非小细胞肺癌免疫治疗效果

对于早期的非小细胞肺癌患者是否适合应用免疫治疗，目前还缺乏大样本的随机临床研究证明对患者有效，因此按照现在的指南医生也不会推荐这部分患者应用免疫治疗。令人鼓舞的是小样本的临床研究初步显示早期非小细胞肺癌患者手术后无论是给予 PD-1 抗体治疗，还是应用免疫活性细胞治疗，都能减少患者的复发。

## 八、小细胞肺癌患者应用免疫治疗效果

尽管小细胞肺癌的发病人数只占肺癌的 15% ~ 20%，由于肺癌发病率是第一位的，小细胞肺癌的患者数量还是非常大。



小细胞肺癌的肿瘤生长速度非常快，发现时患者往往已经处于肿瘤的晚期而失去了手术机会。但是，小细胞肺癌对放疗和化疗非常敏感，放化疗仍然是目前小细胞肺癌的主要治疗手段。尽管小细胞肺癌对放化疗的有效率非常高，但治疗结束后又很容易复发。目前小细胞肺癌的治疗预后不如非小细胞肺癌，亟须新的治疗方法。

免疫治疗对晚期的非小细胞肺癌疗效非常好，对小细胞肺癌的免疫治疗的研究比较少，初步的结果显示免疫治疗对小细胞肺癌也有效，但效果不像对非小细胞肺癌那样好。

### 九、CAR-T 细胞免疫疗法治疗肺癌

2017年，美国食品药品监督管理局先后批准两款CAR-T疗法，成为细胞免疫治疗的一大突破，许多患者开始关注这类神奇的T细胞疗法。近期，美国著名的癌症专科医院——MD安德森癌症中心的肺癌权威医生已经开始将T细胞疗法临床试验作为晚期肺癌患者的治疗选择。虽然美国对临床试验接受度很高，但肺癌患者一般是参加靶向、免疫或联合治疗试验，鲜少听说细胞疗法。近年来得益于基因修饰技术的快速发展，以及对治疗副作用相对成熟的应对，T细胞疗法的可行性和安全性渐渐有了一定保障，开始加快了向实体瘤进军脚步，包括肺癌这个最大的癌症患者群体。

#### 案例：肺癌脑转移6年，他不断延长生存期

初诊：左上肺腺癌

2009年11月26日，患者顾某因半年前胸痛不止，近2周咳中带血，前往上海某医院就诊。胸部CT显示：**左肺上叶结节**。为进一步确诊，患者于2009年12月1日，在全麻下进行左上肺癌根治术。手术完整切除了左肺上叶，同



时分组清扫淋巴结。术后病理报告**患者被确诊为中度分化的左上肺腺癌**。值得庆幸的是，他的肺癌尚处于中早期，肿瘤还未扩散至胸膜、支气管，气管旁淋巴结也没有出现癌细胞。手术结束后，患者回家安心休养，在妻子的悉心照料下，身体状况及精神状态逐渐转好。

### 二次手术、联合靶向治疗

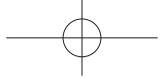
2012年下旬，患者自觉左小腿麻木无力，且日益加重。在左下肢麻木感伴肢体无力的症状持续8个月后，即2013年1月25日，再次前往该院就诊。**头颅MRI显示：右顶叶占位，首先考虑脑转移瘤**。原先手术切除的肺癌，在两年的时间内已经转移到了脑部，直至压迫了运动神经，导致患者左腿麻木无力。2013年1月29日，患者再次进入手术室，行幕上深部病变切除术。术后病理报告：侧脑室肿瘤，结合形态学及酶标记等，确诊为**肺癌脑转移**。基因检测发现，患者体内存在EGFR基因突变。从2013年2月26日起，开始服用针对EGFR基因突变的靶向药——易瑞沙。

### 三次手术、病情恶化

2016年6月，患者再次出现左腿麻木无力。2016年6月25日，头颅MRI显示：肺癌脑转移术后，右侧额顶叶交接区间见片状异常强化灶，考虑复发或转移可能。第三次手术：全麻下行颅内肿瘤切除术后。患者的术后病理报告，肿瘤又一次复发，“颅内”腺癌。**三次手术、靶向治疗并没有驱赶走病魔，患者病情逐渐恶化**。2017年1月23日，其脑内右侧顶叶检测出一个大小为3.2cm×2.8cm的肿块，同时脑膜多发转移。颅内多发病灶，2017年2月15日，在权衡各种因素后，患者开始尝试头部放疗联合靶向药安维汀治疗。2月15日至3月13日，共进行17次放疗。

### CAR-T免疫疗法

患者已经尝试了手术、放疗、靶向药等各种治疗方案，但肿瘤转移到了脑内，脑部的血脑屏障是多数药物治疗难以逾越的障碍。2017年3月，患者前往另一家医院准备尝试新的肿瘤治疗方法——**免疫疗法**。主治医师结合相关检测报告全面分析患者病情后，建议患者使用CAR-T疗法。2017年4月11日至



2017年9月22日，患者先后接受4次CAR-T细胞回输。在第二次治疗后的胸部CT显示，原先充满肿瘤的肺部，仅有右肺上叶有微小结节。同时，9月18日的CT显示，患者已达到临床医学上的疾病稳定状态（SD）。与5月26日的片子结果相仿，经4个多月的治疗，不断恶化的肿瘤终于得到了控制，无进展生存。

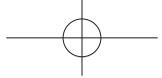
（本案例摘自上海细胞治疗工程技术研究中心公众号）

## 十、中国的肺癌患者应用免疫治疗时应注意的事项

免疫治疗肺癌的研究数据多来自欧美人群。然而，由于人种的差异，中国肺癌患者的免疫治疗和欧美患者还略有不同。再考虑到两者之间的种族和外环境不同，进行免疫治疗时更需要考虑患者的具体情况。

首先，我国的非小细胞肺癌患者具有EGFR基因突变的患者数较欧美多。对于这类患者，靶向治疗药物如易瑞沙、特罗凯和国产药物凯美纳具有较好的治疗效果，而对PD-1抗体免疫治疗效果反而不太好。因此，患了肺癌后，一定要咨询医生，进行基因检测，如果有EGFR等基因突变，要首选靶向治疗。

其次，从经济学上考虑，由于免疫治疗是新兴的疗法，价格十分昂贵，在我国还没有进入医保，因此治疗时一定要量力而行。以PD-1抗体类药物为例，治疗一年的费用大概80万元人民币，而美国权威的NCCN治疗指南推荐连续应用2年，这对中国绝大多数的患者是不可行的。由于主动免疫治疗具有记忆性，现在已有很多证据显示减少PD-1抗体药物的应用时间对疗效影响似乎不大。随着国产PD-1抗体药物上市，这类药物的费用将会大大降低。



### 第三节

## 免疫治疗对恶性黑色素瘤的疗效

电影《非诚勿扰2》中孙红雷扮演的李香山因患黑色素瘤离开人世，让大家第一次对这种疾病有了肤浅的认识。其实，电影情节带给大众很多误导。首先，恶性黑色素瘤不是什么不治之症，早期发现的恶性黑色素瘤绝大部分通过手术即可治愈；即便是晚期的恶性黑色素瘤，现在也有很好的治疗方法可以使患者长期生存甚至治愈，而不是一旦诊断清楚了就要等死。其次，中国人的恶性黑色素瘤的发病率是比较低的。尽管恶性黑色素瘤大多数由黑痣演变而来，但不是所有的黑痣都会演变成恶性黑色素瘤。可以说每个人身上都有黑痣，但是得恶性黑色素瘤的是极少数。最后，这种病在欧美白人身上高发，美国的发病率是中国的数倍。

恶性黑色素瘤对放化疗不敏感，对免疫治疗比较敏感。因此，几十年来肿瘤免疫治疗的很多重要进展都是先从恶性黑色素瘤上取得的。

### 一、应用 IL-2 和干扰素治疗恶性黑色素瘤

IL-2 和干扰素是两种重要的细胞因子，作为免疫调节药物，已在临床上应用了 20 年。特别是干扰素，还被广泛用来治疗乙型肝炎等病毒感染性疾病。

应用 IL-2 治疗恶性黑色素瘤主要是由罗森伯格博士开创的。IL-2 主要用于晚期恶性黑色素瘤的治疗，但是应用小剂量的 IL-2，对恶性黑色素瘤基本看不到任何效果，只有在用超大剂量的情况下才能使大约 5% 的患者获得疗效。尽管有效率只有 5%，然而起效后多能看到奇迹，患者能



长期生存甚至治愈。

剂量用得太大了，毒副作用就很大，这样的治疗一般需要在 ICU 中在医生严密监护下才能完成。因此这种疗法临床上已经基本淘汰不用了，现在已经有更好的方法来治疗晚期恶性黑色素瘤了，但它在肿瘤免疫治疗历史上的贡献是不可磨灭的。

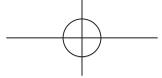
干扰素多年来被用于抗病毒感染的治疗。在恶性黑色素瘤肿瘤的治疗中主要用于手术后预防肿瘤复发，也需要大剂量地应用，毒副作用相应地就比较大。最近的研究已证明用 PD-1 抗体预防恶性黑色素瘤手术后的复发，效果远优于大剂量干扰素的应用，且副作用较小。因此，大剂量干扰素在恶性黑色素瘤术后复发中的应用也正在被淘汰掉。

## 二、应用伊皮单抗治疗晚期恶性黑色素瘤

晚期恶性黑色素瘤是非常难治的肿瘤，对传统的放化疗不敏感，应用大剂量 IL-2 治疗副作用大，有效率却很低。2010 年伊皮单抗被批准用于晚期恶性黑色素瘤的治疗，翻开了肿瘤免疫治疗的新篇章。

伊皮单抗主要作用于 T 淋巴细胞上的免疫抑制分子 CTLA-4。CTLA-4 在淋巴细胞上就像刹车一样防止它们的过度活化，这个分子一旦被伊皮单抗阻断，阻止淋巴细胞活化的刹车就被解除了，免疫细胞就会加速活化，这样抗肿瘤的免疫力就增强了。然而，事物都具有两面性，免疫细胞的过度激活会带来发生自身免疫病的风险，因此伊皮单抗的副作用也是很大的，可表现为皮炎、肠炎和肺炎等各种炎症样症状。

伊皮单抗治疗恶性黑色素瘤的有效率并不高。一项对 4846 名晚期恶性黑色素瘤患者进行的长期跟踪随访研究显示，尽管应用伊皮单抗的有效率只有 15% 左右，但患者整体的 5 年生存率为 20%，10 年生存率达到了 18%，而这些患者如果应用传统的方法治疗，5 年生存率小于 5%。这是非常有意义的发现，如果一个晚期恶性黑色素瘤患者能生存 10 年，将癌症变为慢性病的目标实现了，同时也提示了免疫治疗一旦有效，患者的生



存期将会大大延长。

图 4-3 是 2017 年詹姆斯·艾利森教授在 ASCO 年会上报道的 4846 名晚期恶性黑色素瘤患者应用伊皮单抗治疗后的生存曲线。从图中可以看到病期超过 3 年后，曲线进入了平台期，提示经伊皮单抗治疗的患者一旦生存超过 3 年，多能长期存活。

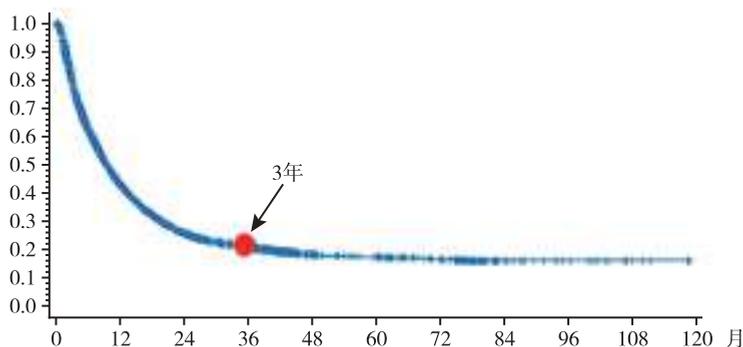
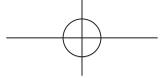


图 4-3 伊皮单抗治疗恶性黑色素瘤患者的生存曲线

### 三、应用 PD-1 抗体治疗晚期恶性黑色素瘤

伊皮单抗治疗恶性黑色素瘤的有效率很低，但副作用很大，效果还是很很不理想的。幸运的是科学家又找到了对抗恶性黑色素瘤更好的免疫治疗药物，那就是 PD-1 抗体。与伊皮单抗相比，PD-1 抗体单药治疗恶性黑色素瘤的有效率达 35%，而副作用却小得多，这一结果太让人们振奋了。主要的原因是这两种药物的作用机制有很大的不同。肿瘤细胞是非常狡猾的，总是在想尽办法逃避免疫细胞的攻击。办法之一就是表达 PD-L1 分子，与 T 淋巴细胞上的 PD-1 结合，这样就能降低淋巴细胞的功能，使它们不能杀死肿瘤细胞。当科学家们发现了肿瘤逃避免疫攻击的秘密后，就很容易想出办法来对付它们了，那就是用 PD-1 或 PD-L1 抗体来封闭这些分子，使肿瘤细胞不能再通过这个途径来抑制免疫细胞的功能，这样免疫细胞就非常容易地把肿瘤细胞干掉了。由于 PD-1 抗体找准了肿瘤细胞逃避免疫攻击的阴谋诡计，所以它的针对性就很强，有效率非



常高，且对正常组织的损伤很小，副作用也少。相反，肿瘤细胞并没有通过 CTLA-4 这个分子逃避免疫攻击，所以当用伊皮单抗治疗时有效率就没有那么高了，又由于伊皮单抗能够过度激活人体的免疫力，它的副作用就比较大。

目前，PD-1 抗体已是晚期恶性黑色素瘤的一线标准治疗选择，有效率达 35%，3 年生存率达 40% 多。这是非常了不起的数据，免疫治疗生存超过 3 年后，患者多能长期存活。

### 案例：筹款 3 万元，免疫治疗创奇迹

“我叫王小梅（化名），今年 27 岁，是河南省通许县的一个普通农民。2012 年 6 月，因脖子上长了一颗黑痣模样的肿瘤，生完宝宝 1 个月后，就在通许县人民医院做了切除手术，检查结果为良性肿瘤，以为已经结束，可以好好照顾一个月的宝宝，体验初为人母的快乐！没想到的是产后 3 个月，噩梦再一次降临到我身上，病情复发，随即到开封某医院就诊，被诊断为恶性黑色素瘤。医生告知这是一种非常罕见的绝症，并且此病发展迅速。得知这个消息以后全家人几近崩溃，但是看到仍处在襁褓中嗷嗷待哺的孩子，我安慰自己：我是年仅 25 岁的宝妈，为了孩子，为了家人，我一定要坚持下去，坚强地活下去。手术之后没有想象的那么顺利，后来又转至郑州某医院进行第三次手术。由于产后接连三次手术，我的身体已完全被透支。只能靠药物维持生命，病情逐渐好转，但是看病已经花光了家里所有积蓄，我不得不外出打工，下班后自己做自己的医生，给自己打针。这样的日子维持到今年 9 月，开始出现肚子疼痛难忍的症状，到医院再次检查，肿瘤已经完全堵塞我的小肠，必须手术切除。但由于癌细胞已经扩散至全身，医生建议只能通过化疗来延续生命。面对高昂的医疗费用，我们全家已经束手无策，只能求助各界好心人士帮我，我还没有尽到一个做母亲的责任，怎么可以抛下年仅四岁的宝宝。”

这是 2016 年 10 月发布在某平台上面的一篇短文，王小梅此时的年龄是



27岁，可她已与恶性黑色素瘤抗争了4年多。无奈癌细胞难以控制还是长满了她的腹腔并引起了肠梗阻，在县医院做了急诊手术，但手术后医生告诉家人，患者的生存时间不会超过3个月了。抱着一线希望，王小梅带着筹得的3万元捐款和家中仅有的2万多元积蓄，在家人的陪同下来到某省级肿瘤医院生物免疫治疗科寻求治疗。

望着这个对生命充满期望的年轻漂亮的姑娘和她身边天真活泼的孩子，医生们陷入了深深的忧虑之中。小梅的肿瘤已发展到了晚期，腹腔、皮肤多处转移。这样的情况只有应用目前最新研发成功的药物PD-1抗体才有可能控制病情，但有效率也很难超过30%。更要命的是PD-1抗体价格十分昂贵，一支售价就1.5万元，一年花费需80多万元，且大陆地区还购买不到。对于手中只准备了6万元治疗费用的患者来说，这无疑是天文数字。

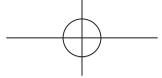
根据患者的具体情况，医生苦心设计了一个精准的个性化治疗方案，将极有限的钱用在刀刃上。尽管PD-1抗体每支费用1.5万元，但治疗中还是坚持用了3支；同时选择一个部位的皮肤肿块注射干扰素，以激活患者的抗肿瘤免疫力。特别重要的是将患者纳入科研计划，给患者做了一次TIL细胞治疗，将肿瘤组织中分离的淋巴细胞大量扩增后回输给患者。

治疗3个多月后，奇迹出现了，小梅身上的肿瘤全都消失了。根据以往的经验，免疫治疗若能达到肿瘤全部消失的效果，患者获得治愈的可能性就很大。

2018年7月2日，停止治疗将近1年半后，再次复查的结果全身没有检查到肿瘤。主管医生告诉她：“你以后可以继续工作，只要工作的强度不是太大，不太劳力费心就行。”

#### 四、免疫治疗需要同盟军，联合治疗对恶性黑色素瘤效果更优

伊皮单抗治疗晚期恶性黑色素瘤的有效率为15%，PD-1抗体治疗恶性黑色素瘤的有效率为35%，整体都不算太高，如果将这二者联合起来，有效率是否会增加？由施贵宝公司开展的一项大型临床研究结果证实，两



者联合的结果非常令人振奋，有效率达到了 58%，患者的 3 年生存率达到了 62%，这就意味着一多半的晚期恶性黑色素瘤患者通过这种联合免疫治疗能长期生存。

需要强调的是这两种药物的联合疗效增加了，副作用也增加了很多，两者联合后 40% 患者出现了较重的不良反应，好在大部分的不良反应都能在控制或停药后消失。伊皮单抗联合 PD-1 抗体已是晚期恶性黑色素瘤的一线治疗方案。虽然这种联合治疗的有效率很高，但副作用很大，价格也非常昂贵。

### 五、PD-1 抗体在术后辅助治疗中能减少恶性黑色素瘤复发

早期恶性黑色素瘤以手术治疗为主，但手术后有相当一部分人会复发，应用 PD-1 抗体能减少手术患者的复发。美国施贵宝公司和默沙东公司开展的大型随机临床研究均证明，手术后应用 PD-1 抗体治疗能较少 3 期恶性黑色素瘤术后的复发。目前，3 期恶性黑色素瘤患者手术后应用 PD-1 抗体预防复发已是标准治疗。

### 六、TIL 细胞治疗恶性黑色素瘤的疗效

抗肿瘤的 T 淋巴细胞就像冲锋在一线的战士，在肿瘤组织中与肿瘤细胞战斗并杀死它们。但是由于敌人太强大，肿瘤微环境的复杂，T 淋巴细胞往往处于下风。科学家们就想到将这些战士从肿瘤组织中提取出来，在实验室中大量培养并增强它们的战斗力，然后再把它们回输给患者去杀灭肿瘤。

著名的肿瘤免疫学家罗森伯格教授多年来坚持这一研究工作。他用肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）治疗恶性黑色素瘤的效果非常好，有很多晚期恶性黑色素瘤患者通过这种方法被治愈了。如图 4-4 所示，罗森伯格教授用 TIL 细胞治疗恶性黑色素瘤，很多巨大的肿瘤经 T 淋巴细胞治疗后消失了。

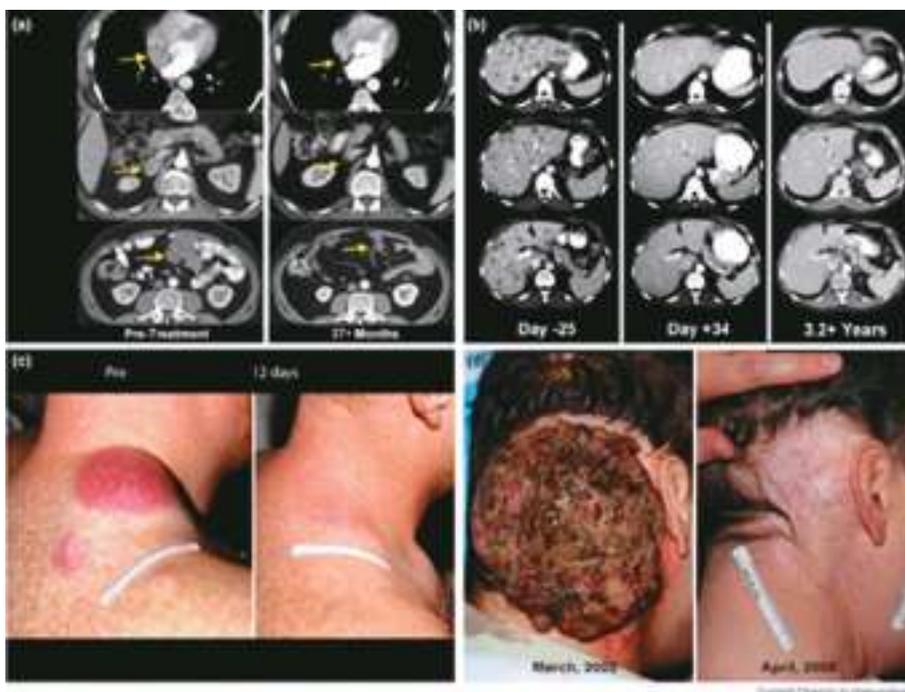


图 4-4 罗森伯格教授用 TIL 细胞治疗恶性黑色素瘤效果  
(图片引自文献 Current Opinion in Immunology. 2009, 21: 233-240)

罗森伯格教授在十几年前取得的结果是非常难能可贵的，在当时绝大多数医生都不相信免疫治疗癌症会有效，这些结果坚定了免疫治疗肿瘤的信心。因此，罗森伯格教授也当之无愧地成为当代肿瘤免疫治疗的奠基人之一。

由于 TIL 细胞治疗技术非常复杂，世界上只有很少的几个实验室能完成这项工作，经济成本也非常高昂，所以 TIL 细胞一直不能广泛应用，这是它最大的缺点，但是 TIL 细胞在肿瘤免疫治疗史上所做出的贡献不可磨灭。

## 七、中国恶性黑色素瘤患者的特点

由于人种存在差异性，中国人的恶性黑色素瘤与欧美人还是有所不同，目前恶性黑色素瘤的免疫治疗数据主要来自欧美。对我国恶性黑色素



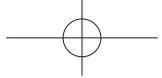
瘤患者初步的研究结果显示，应用 PD-1 抗体治疗的有效率大概为 20%，没有欧美人的高。我国大概有 25% 的恶性黑色素瘤是黏膜来源的，而在欧美这样的患者很少见。这部分患者对 PD-1 抗体的治疗效果相对较差，反而对化疗具有一定的敏感性。

## 第四节 免疫治疗对白血病的疗效

2017 年 8 月 31 日，美国食品药品监督管理局发布了具有历史意义的重磅消息，第一个基因治疗方法 CAR-T 细胞药物获得批准上市。这样的治疗药物获批，使癌症和其他严重和危及生命的疾病治疗有了新的合法的选择。

美国食品药品监督管理局专员斯科特·戈特利布博士评论说，“我们正在进入一个新的医疗创新的新时代，通过重新编辑患者自己的细胞来攻击致命的癌细胞，基因和细胞疗法等新技术有可能推动转化医学的发展，并在治疗肿瘤和许多难治性疾病方面创造了一个新拐点。美国食品药品监督管理局一直致力于帮助加快开发和审查有潜力的挽救生命的突破性治疗药物。”

首先，对于用其他治疗方法，包括造血干细胞移植都失败后的急性淋巴细胞白血病患者，这类患者往往只有几个月到半年的生存期，但是使用 CAR-T 细胞治疗仍能使其中 90% 以上患者体内的肿瘤细胞完全消失，治疗后 1 年仍有近一半的患者检测不到肿瘤细胞而健康生存。其次，CAR-T 细胞是美国食品药品监督管理局批准的第一个基因治疗产品，具有划时代的意义。最后，CAR-T 细胞治疗开创了肿瘤免疫细胞治疗的新纪元，以后会有扩大到很多类型肿瘤的治疗。由于治疗观察的时间尚短，



CAR-T 细胞能否彻底治愈白血病目前还不能下定论。可喜的是第一个接受 CAR-T 细胞治疗的女孩艾米莉现在已健康生活了 7 年。

当然，目前 CAR-T 细胞治疗也存在后很多局限性。首先，尽管应用 CAR-T 治疗后短期有效率很高，能使 90% 以上的急性淋巴细胞白血病患者肿瘤细胞完全消失，但是患者的复发率也很高，1 年后有将近一半的患者会复发，减少 CAR-T 治疗后的复发率始终是领域研究的热点。预计大概有 20% ~ 30% 的急性淋巴细胞白血病患者能通过单独使用 CAR-T 细胞治疗方法获得治愈，这是非常了不起的成果，因为这些患者都是应用现有治疗手段完全失败的患者。

其次，CAR-T 细胞治疗具有一种被称为细胞因子反应综合征的不良反应，这种不良反应在大概 30% 的患者中表现非常严重，个别的甚至危及生命。造成这种不良反应的主要原因是 T 细胞一次杀死大量的肿瘤细胞，很多细胞因子在短时间内释放出来而造成发热、血压降低以及呼吸困难等不良反应。因此，CAR-T 细胞治疗需要在有专业培训的医疗机构内进行。

最后，CAR-T 细胞并不能治疗所有类型的白血病，目前只对 B 细胞来源的白血病效果好，对其他类型白血病的治疗效果尚在研究中。对其他常见的实体肿瘤如肺癌、胃癌、肝癌及肠癌的治疗效果也不明确，没有取得突破性成果。

### 案例：山重水复的疾病，柳暗花明的治疗

29 岁的赵先生是一位白血病患者，得病已经 7 年多了。历经了曲折反复的治疗，最终看到了治愈的曙光。

7 年前赵先生因发高热被诊断为“急性 B 淋巴细胞白血病”，在一家省级三甲医院化疗后病情得到了控制，然后又到天津做了造血干细胞移植，期望将白血病根治。非常不幸的是，在干细胞移植术后 2 年多，赵先生的白血病又复发了，他



不得不到某肿瘤医院再次接受化疗。化疗后病情再次又得到了控制，为了治愈白血病，他又进行了第二次造血干细胞移植。然而，移植后不到1年，白血病细胞在骨髓中又开始生增长了。毫无办法，第二次移植复发后又接受了化疗，然而此时化疗对他已经变得无效了。他彻底绝望了，以为自己将会不久于人世。

不幸中的万幸，此时某医院计划开展 CAR-T 细胞治疗的研究，赵先生毫不犹豫地参加了这项研究计划，他也成为该院接受 CAR-T 细胞治疗的第一人。在 CAR-T 细胞治疗期间，尽管出现了高热、血压降低及呼吸困难等症状，但及时的治疗帮助他挺了过来。治疗后一个月，令所有人都惊喜的结果出现了，他体内的白血病细胞完全检测不到了！

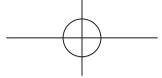
CAR-T 细胞治疗 2 年后复查，赵先生的体内未查到任何白血病细胞，他已经像正常人一样恢复了工作。医生告诉赵先生他的白血病很有可能已得到了彻底的治愈。

## 第五节 | 免疫治疗对淋巴瘤的疗效

淋巴瘤分为霍奇金和非霍奇金淋巴瘤两大类，每一大类又可分出不同的亚型，因此分类非常复杂，治疗效果和愈后也相差巨大。

### 一、应用 PD-1 抗体治疗淋巴瘤的效果

霍奇金淋巴瘤属于预后较好的一类肿瘤，70% 以上的患者通过化疗、放疗及造血干细胞移植治疗可获得治愈，有一部分患者因现有的治疗方法失败而死亡，PD-1 抗体的问世为这类患者带来了福音。对于传统方法治疗失败的霍奇金淋巴瘤患者，应用 PD-1 抗体治疗的有效率仍能达到



70%，其中 15% 的患者能达到肿瘤完全消失。免疫治疗一旦有效疗效多持续显现，甚至能达到治愈的效果。因此，对于绝大部分霍奇金淋巴瘤患者来说，综合应用现有的各种治疗手段，得到治愈的概率极大。

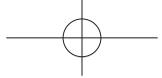
非霍奇金淋巴瘤的分类十分复杂，根据病理特点不同又分成了几十个亚型。这些亚型的淋巴瘤有的为低度恶性，有的为中度恶性，有的为高度恶性。相当一部分的非霍奇金淋巴瘤患者经过化疗、放疗、靶向治疗及造血干细胞移植可得到治愈，但也有很多患者因治疗失败而死亡，因此淋巴瘤的治疗效果仍是重要的科学难题。

默沙东公司的 PD-1 抗体药物 keytruda 已被批准用于治疗难治性原发纵膈大 B 细胞淋巴瘤。临床研究已经观察到 PD-1 抗体对许多类型的非霍奇金淋巴瘤效果非常好，预计在不太长的时间内，将会有更多的 PD-1 抗体药物被批准用于更多亚型非霍奇金淋巴瘤的治疗。

## 二、CAR-T 细胞治疗淋巴瘤的效果

非霍奇金淋巴瘤可以分为 B 细胞来源的淋巴瘤和 T 细胞来源的淋巴瘤。CAR-T 细胞治疗 B 细胞来源的白血病有极好的效果，肿瘤完全消失率能达到 80% 以上。对 B 细胞来源的淋巴瘤的临床研究显示，用 CAR-T 细胞治疗淋巴瘤的效果不如白血病，有效率能达到 60% ~ 80%，但肿瘤的完全消失率只有 30% ~ 50%。尽管如此，这样的结果也是令人十分惊喜的。因为这些使用 CAR-T 治疗的患者都是用其他治疗方法治疗失败的患者，非常难治。目前，美国食品药品监督管理局已批准了美国凯特公司生产的 CAR-T 细胞用于难治复发 B 细胞来源的非霍奇金淋巴瘤的治疗。

需要说明的是，CAR-T 细胞治疗淋巴瘤的效果不如治白血病好，但相关的副作用也较白血病小。我国已有很多家医院开展了应用 CAR-T 细胞治疗淋巴瘤的临床研究。由于尚处在研究阶段，这些治疗当前都是免费的，符合条件的淋巴瘤患者应该寻找合适的医院，参加 CAR-T 细胞治疗的临床研究，最终可能获得新生。



## 第六节

# 免疫疗法对其他实体瘤的疗效

虽然免疫疗法对实体瘤的治疗效果没有治疗白血病效果好，但越来越多的临床研究还是增加了人们对免疫疗法治愈实体瘤的希望。2017年罗森伯格博士报告：他主导的一项靶向 MAGE-A3 的免疫细胞治疗项目，成功治疗了四大类肿瘤：宫颈癌、食管癌、尿路上皮癌以及骨肉瘤，入组 17 名患者中，1 例完全缓解，3 例部分缓解。该研究为大规模的临床免疫疗法治疗实体瘤提供了数据支持。

### 一、胃癌

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一，占我国肿瘤死亡率的第二位。胃癌早期发现是临床治愈的关键，但早期发现并非易事，因为胃癌早期并无典型表现，胃镜是早期确诊最为有效的办法。

胃癌的治疗十分困难，早期通过手术多能获得较好疗效，但多数患者发现时已失去了手术机会，不得已采用以化疗为主，辅以放疗及分子靶向治疗的治疗方式，致使总体治疗效果非常不理想。我国胃癌患者的 5 年生存率大概只有 20%，而日本达到了 50%，他们主要得益于胃镜筛查的普及发现了更多的早期患者。

免疫治疗对胃癌的治疗效果也不理想。美国食品药品监督管理局已批准 PD-1 抗体用于二线化疗后失败的胃癌患者，但有效率只有 10% 左右。特别值得一提的是尽管胃癌很难治疗，对免疫治疗的效果也不理想，但是有一种亚型的胃癌叫微卫星不稳定型胃癌，对 PD-1 抗体的治疗非常敏



感，有效率达到了 50%。微卫星不稳定型胃癌在胃癌中所占的比率很低，只有 7% 左右，有条件的情况下患者应该选择相关检查，用免疫组化方法查肿瘤组织中的 MMR 错配修复蛋白，或用分子生物学方法查肿瘤组织的微卫星不稳定。如果检查出为微卫星不稳定阳性，选用 PD-1 抗体治疗效果良好。

## 二、肝癌

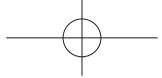
我国是肝癌的高发地区，其发病率和死亡率均较高。导致肝癌的主要危险因素有乙肝病毒感染、长期接触黄曲霉毒素、酒精性肝硬化等。在我国引起肝癌的主要原因是乙型肝炎病毒感染。

早期肝癌的治疗手段主要有手术、微创介入治疗；晚期阶段出现转移的肝癌患者主要以分子靶向药物索拉菲尼治疗为主。索拉菲尼治疗肝癌的效果不太理想，平均只能延长患者大概 2 个月的生存期。PD-1 抗体的出现给晚期肝癌的带来了希望。对于靶向治疗失败的晚期肝癌患者，应用 PD-1 抗体治疗的有效率可达到 20% 左右，极大地延长了这部分患者的生存期。美国食品药品监督管理局已批准 PD-1 抗体应用于靶向治疗失败的晚期肝癌患者。小样本的研究报告，罗氏公司的 PD-L1 抗体联合抗血管生成药物贝伐单抗，能使肝癌治疗的有效率超过 60%，这是一种非常有前景的治疗方法。

## 三、食管癌

食管癌是我国的高发肿瘤，发病具有明显的地区性，高发地区为太行山区、苏北地区、大别山区、川北地区、潮汕地区以及新疆哈萨克族聚居地区。

食管癌的治疗以手术、放疗和化疗为主。PD-1 抗体尚没有被批准用于食管癌的治疗，已有的实验数据显示 PD-1 抗体治疗晚期食管癌具有一定的效果。



#### 四、乳腺癌

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，在欧美国家乳腺癌是女性发病第一的恶性肿瘤，我国乳腺癌的发病率也逐年上升，在一些大城市中已经上升至女性肿瘤第一位，在农村中发病率为第五位。经过手术、放疗、化疗、内分泌治疗及靶向治疗的综合应用，欧美国家乳腺癌患者的5年生存率已经超过80%。由于应用传统的治疗方法多能取得较好的治疗效果，作为新兴的免疫治疗在乳腺癌的研究及应用开展得较少。现在没有标准的免疫治疗方法被批准于乳腺癌的治疗，初步的临床研究显示，PD-1抗体对三阴性乳腺癌有一定的效果，深入的临床研究正在进行中。

#### 五、大肠癌

除了微卫星不稳定型大肠癌，还没有免疫治疗方法被批准用于大肠癌的治疗。大肠癌中大概5%的患者是微卫星不稳定型的，它们对PD-1抗体治疗效果较好，而占绝大多数微卫星稳定型的大肠癌应用PD-1抗体治疗无效。

#### 六、宫颈癌

宫颈癌在我国一直居妇科恶性肿瘤的首位，人乳头瘤病毒感染是宫颈癌发病的主要原因之一。宫颈癌的治疗效果相对较好，通过手术和放疗能治愈一定比例的宫颈癌。由于是由病毒感染引起，宫颈癌的免疫原性较强，理论上宫颈癌对免疫治疗会更敏感。目前，美国食品药品监督管理局已批准默沙东公司的PD-1抗体keytruda用于化疗失败的宫颈癌的治疗，有效率为15%。

#### 七、胰腺癌

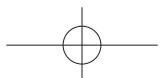
胰腺癌被称为癌中之王，由于所处位置特殊，很难早期发现，初诊



## 092 免疫与疾病的战争

时患者往往就已经失去了手术的机会。胰腺癌对放化疗效果也很不理想，目前仍没有用于胰腺癌的靶向药物，因此胰腺癌的5年生存率很低，小于5%。

免疫治疗对胰腺癌的效果也非常不理想，但PD-1抗体治疗对微卫星不稳定型胰腺癌效果非常好，有效率达到47%。这种类型的胰腺癌占比很低，只有4%左右。推荐胰腺癌患者应该用免疫组化方法检测肿瘤组织中的错配修复蛋白，或用分子生物学方法查肿瘤组织的微卫星不稳定，以筛选出这些“幸运者”应用PD-1抗体免疫治疗。





## 第五章

# 免疫疗法治疗 肿瘤的安全性

一项对 3545 例接受免疫检查点抑制剂的患者进行的研究发现，总体的死亡率为 0.6%，其他药物治疗癌症引起的死亡率分别为含铂二联化疗是 0.9%、同种异体干细胞移植是 15%、TKI 类和抗血管生成药等靶向药物是 4%，从整体死亡风险而言，免疫检查点抑制剂确实更加安全。但是不同于以往的抗癌药物，免疫检查点抑制剂的副作用类型更多，并且联合用药的副作用发生率会大大增加。另外，CAR-T 能够引起神经毒性反应和严重细胞因子释放综合征等副作用。



## 第一节 免疫疗法的安全性

### 一、肿瘤免疫治疗的毒副作用

肿瘤免疫治疗过程的主要目的是通过增强肿瘤患者机体免疫功能，调动机体免疫系统来发挥抗肿瘤的作用。然而，在提高机体免疫力的过程中，会出现不受控制的针对自身组织细胞的免疫损伤，从而导致明显的毒副作用，这类毒副作用被称为免疫相关不良反应（irAEs）。这些毒副作用中最常见的有皮疹、发热、乏力、肌肉痛，严重者可出现肝肾损伤和溶血，甚至出现心肌受损和中枢神经系统损伤。

目前认为损伤机制主要包括：①炎症性细胞因子的过度释放导致细胞因子释放综合征（Cytokine Release Syndrome）：各种免疫治疗都会诱发过度活化的免疫细胞释放多种炎症性细胞因子，如肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、干扰素 $\gamma$ 、IL-1、IL-6和IL-12等，这些细胞因子可导致多种组织器官出现坏死性炎症，引发心肌炎、肝炎、肾炎、血管炎和肠炎等疾病表现。②靶点并非只在肿瘤：免疫治疗的靶标并不仅存在于肿瘤细胞，也存在于多种正常细胞。肿瘤治疗的精准性一直被认为是免疫治疗的突出优点。但现在发现许多免疫治疗的靶分子也存在于许多正常组织细胞，所以免疫治疗在杀伤肿瘤细胞的同时，也会损伤患者正常的组织器官。最常见的受累器官有肝、肾、皮肤、大脑、肺及肠道。③交叉反应性：针对肿瘤的免疫治疗可能会与机体自身成分发生交叉反应，从而造成机体组织器官的损伤。常见发生交叉反应的部位是中枢神经系统、内分泌腺体和运动系统。



## 二、不同的肿瘤的免疫治疗毒副作用不尽相同

不同类型肿瘤患者或者同一类型肿瘤的不同患者，肿瘤免疫治疗的毒副作用并不相同。

### 1. 细胞因子引起的毒副作用

重组人干扰素  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )。干扰素  $\alpha$  已被美国食品药品监督管理局批准用于毛细胞白血病患者以及高危黑色素瘤患者的术后辅助治疗。然而，由于频繁发生的严重不良反应限制了进一步的广泛使用。干扰素最常见的不良反应为发热和乏力，超过 80% 的患者用药后可以发生上述反应，其次为头痛和肌痛，非类固醇类抗炎药可控制上述症状，重度乏力则需减少药物剂量。高达 1/3 的患者使用干扰素后发生腹泻，2/3 的患者出现恶心厌食。在黑色素瘤患者术后辅助治疗的研究中，严重的肝毒性可导致患者死亡。出现 3 级肝毒性的患者应暂停使用干扰素，直到转氨酶水平降至 1 级后方可减量 33% ~ 50% 重新使用。10% 的干扰素治疗患者会发生血小板和白细胞减少，通过暂停和减少剂量可缓解。血栓性血小板减少性紫癜和溶血性贫血罕见，一旦出现需要永久停药。干扰素  $\alpha$  可致 10% ~ 15% 的患者发生甲亢或甲减。甲亢之后通常继发长时间的甲减。结节病比较罕见，尤其在黑色素瘤或淋巴瘤患者中可造成误诊，表现为类似皮下转移的皮肤损害，或类似正电子计算机断层显像中浓聚的纵隔淋巴结。干扰素治疗的患者可观察到白癜风、银屑病、红斑狼疮、类风湿关节炎和风湿性多肌痛的发生。存在自身免疫性疾病的患者，在干扰素治疗之后普遍出现上述疾病加重的情况，有报道认为自身免疫事件的出现可能与较好的临床疗效相关。干扰素所致的神经精神症状不常见，但后果严重。多达 10% 的患者可发生思维混乱，小于 1% 的患者发生精神错乱。多达 45% 的患者发生抑郁，自杀少见。预防性使用抗抑郁药可减少抑郁症发生的风险，有严重抑郁症病史的患者禁用干扰素。

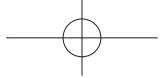
IL-2。高剂量的 IL-2 治疗在晚期肾细胞癌和黑色素瘤患者体内产生



了持久的抗肿瘤效应，于 1998 年被美国食品药品监督管理局批准用于临床。高剂量 IL-2 可致严重不良反应，需在严密监测下使用。IL-2 常见不良反应有寒战、发热和疲乏。胃肠道反应如恶心、呕吐、厌食、腹泻、转氨酶升高，胆汁淤积性高胆红素血症也很常见。IL-2 可使血管通透性增加，进而导致体液滞留表现为低血压、胸腔积液、肾前性氮质血症以及偶发的肺水肿。低血压多为剂量限制性毒性，可使用升压药加以控制。贫血、血小板减少、凝血功能异常以及中性粒细胞趋化障碍，均可致感染的风险增加。预防性使用抗生素可大大降低感染发生率。几乎所有 IL-2 所致的不良反应在暂停给药后均可得到有效控制，但自身免疫反应、神经毒性和心肌炎在 IL-2 停药后可能会恶化或持续一段时间。自身免疫性疾病如甲状腺功能低下可能需要 6 ~ 10 个月的时间恢复，而白癜风停药后可能会进一步恶化。IL-2 的神经毒性表现为轻微的嗜睡和烦躁，以及发作性的精神病。神经毒性在最后一次给药后 24 小时达到高峰，需引起临床工作者的警惕并力争早期识别。心肌炎少见，最常见于治疗第一周期的第 6 天，多表现为心肌酶升高。心肌炎可导致可逆性的心功能不全和室性心律失常，因此在心肌酶正常之前患者应进行心电监测，并在后续的白介素-2 治疗中高度警惕。研究人员已经开发出多种减少 IL-2 毒性的药物，但没有一种 IL-2 毒性抑制剂能在不影响 IL-2 抗肿瘤活性的情况下降低毒性，因此未能广泛应用。

## 2. 免疫检查点阻断剂引起的毒副作用

免疫检查点阻断剂已被批准用于黑色素瘤、非小细胞肺癌和肾细胞癌、宫颈癌、膀胱癌、肝细胞癌。免疫检查点阻断剂（ICB）在肿瘤治疗中显现的激动人心的效果引发了老年患者的巨大期望，为老年肿瘤患者的肿瘤提供了一个新的治疗手段，因为大约一半的恶性肿瘤是在 65 岁以上的患者中被诊断出来。通过应用免疫检查点阻断剂，使 T 细胞活化，持续发挥杀伤肿瘤细胞效应。免疫检查点阻断剂的作用细胞不仅是肿瘤特异性的 T 细胞，还包括其他非肿瘤特异性 T 细胞，而这些与抗肿瘤应答无



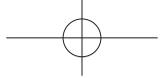
关的 T 细胞的持续活化，可能会放大患者存在的任何免疫应答，不断地释放出过量的炎症因子，导致细胞因子释放综合征。而且几乎所有器官都可能受到影响。

免疫毒性可侵犯皮肤（斑丘疹、白癜风、牛皮癣和莱尔综合征等），胃肠道（小肠结肠炎、胃炎、胰腺炎和腹腔疾病），内分泌腺体（甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进症、垂体炎、肾上腺机能不全和糖尿病），肺（肺炎、胸腔积液和结节病），神经系统（外周神经病变、无菌性脑膜炎、吉兰-巴雷综合征、脑病、脊髓炎和重症脑膜神经炎），肝脏（肝炎），肾（肉芽肿性间质性肾炎、狼疮样肾小球肾炎），血液细胞（溶血性贫血、血小板减少症、中性白细胞减少症和全血细胞减少），肌与关节系统（关节炎、重症肌无力），心脏（心包炎、心肌病）和 / 或眼睛（葡萄膜炎、结膜炎、睑缘炎、视网膜炎、脉络膜炎和眼眶肌炎）。幸运的是大多数这些严重的免疫相关不良反应并不常见（ $<1\%$ ）。然而，致死性的心肌炎病例已经有文献报道。

### 3. 肿瘤疫苗引起的毒副作用

由于肿瘤疫苗针对的目标抗原多种多样，药物配方又各不相同，加之佐剂的使用以及联合免疫调节剂可诱导的自身免疫反应，导致评估肿瘤疫苗的毒副作用十分复杂。肿瘤疫苗联合其他形式的免疫治疗会产生更复杂的毒副作用。肿瘤疫苗所致的毒性通常较轻。对 239 个 1 期和 2 期临床研究结果的分析显示，5000 例接受肿瘤疫苗治疗的患者中有 162 例出现 3 级免疫相关副作用，5 例出现 4 级免疫相关副作用。最常见的免疫相关副作用包括注射部位的局部反应，以及全身症状如肌痛和流感样症状。2 项使用活的细菌载体（李斯特菌和脑膜炎奈瑟氏球菌）的临床研究显示，低血压是剂量限制性毒性，可经升压治疗控制。而病原微生物载体的肿瘤疫苗可能造成在免疫功能低下的肿瘤患者身上出现相关的感染症状。

肿瘤疫苗低毒性的可能是因为肿瘤相关抗原在肿瘤细胞中显著性



高表达，而在正常细胞中低表达或不表达。异常过表达的自身蛋白，如 HER-2 是最常用于主动免疫的抗原类型，而抗表皮生长因子受体（EGFR）和抗 HER-2 的疫苗并不影响正常的皮肤或脏器功能。肿瘤细胞释放的抗原可以诱导有效的免疫反应，而后者不存在于正常细胞上。目前美国食品药品监督管理局已经批准的肿瘤疫苗 sipuleucel-T 毒性反应很轻，注射 24 小时之内常见短暂寒战、发热和乏力，3 或 4 级不良事件的发生率小于 4%。肿瘤疫苗的低毒性反映其免疫活性较低下，即使抗特异性肿瘤疫苗联合免疫检查点抑制剂似乎也不增加毒性。

#### 4. CAR-T 治疗的不良反应及毒副作用

随着 CAR-T 的体内扩增能力和抗肿瘤活性的提高，新型 CAR-T 在临床应用时导致了一系列的不良反应的发生，如神经毒性反应、严重细胞因子释放综合征、靶点毒性和肿瘤溶解综合征等。

##### （1）严重的细胞因子释放综合征

临床研究表明 CAR-T 通过诱导肿瘤细胞裂解，以传统免疫疗法无可比拟的速度有效清除肿瘤细胞。同时，CAR-T 细胞的大量快速输注经常导致患者出现发烧、恶心、头痛、心动过速、低血压、缺氧以及心脏或神经系统症状等严重不良反应。这些不良反应的发生可能是由于免疫细胞迅速激活造成 IL-6、IL-1 和 IFN- $\gamma$  等炎性细胞因子的大量释放，即严重细胞因子释放综合征。IL-6 是由单核细胞和巨噬细胞等产生的，具有促进中性粒细胞转运和急性炎症反应等多种功能。IL-6 的显著增加可能是巨噬细胞活化综合征引起的，在给予 IL-6 受体拮抗剂 blinatumomab 后，患者的毒性反应明显缓解。IFN- $\gamma$  由 Tc 和 Th1 等产生，具有促进巨噬细胞活化、Th1 分化等功能，其高水平表达正是 CAR-T 强大效应的体现。目前从临床应用角度提出几种不同的医疗方案，以减少危及生命的严重细胞因子释放综合征的危险。预防性措施包括降低 CAR-T 的初始剂量，并从低到高逐渐增加；在输注 CAR-T 后严格监控关键参数，早期检测预示风险的迹象；治疗性干预措施包括应用 IL-6 受体拮抗剂和糖



皮质激素。虽然这些措施非常有效，但严重细胞因子释放综合征仍然是 CAR-T 治疗中严重的安全问题。

### (2) 神经毒性反应

2016年7月，美国医药技术行业的领先者朱诺医疗（Juno Therapeutics）公司宣布正在进行的 CAR-T 疗法 JCAR015 的二期临床试验因患者死亡而被美国食品药品监督管理局叫停。JCAR015 是有望成为该公司第一个上市的 CAR-T 药物，由于患者死亡事件导致 2017 年上市计划落空了。患者死亡的原因是由试验中的 JCAR015（CD19-CAR）导致脑水肿引起的神经毒性反应所致。首次报告的死亡发生后试验中断，CAR 预处理方案由环磷酰胺和氟达拉滨改为环磷酰胺。然而，在重新实验开始后不久，另外两起致命病例将预处理方案改为致病因素。一方面，考虑到其他正在进行的 CD19-CAR-T 细胞试验至今没有报告累及致命性脑水肿病例，这些致命的结果很令人惊讶。另一方面，CAR-T 细胞输注后 122 天在另一项 CD19-CAR-T 试验中至少出现一种神经毒性的致命结果。在其他几项研究中报道了神经毒性的可逆症状，包括多种认知障碍、混淆、谵妄、表达性失语、神经性脑病和癫痫发作等。神经毒性是否仅限于 CD19 特异性 CAR-T 细胞或通常与 CAR-T 细胞治疗相关尚不清楚，目前的研究认为可能是细胞因子释放综合征反应造成的血脑屏障破坏，大量炎症因子进入中枢神经系统。引起神经毒性的潜在原因正在争论中，可能的病理生理机制包括细胞因子扩散和 / 或活化的 CAR-T 细胞穿过血脑屏障的易位等。

### (3) 靶点毒性

在 CAR-T 治疗过程中，因某些正常组织也表达靶抗原而引起免疫毒性反应，被称为靶点毒性。针对 B 细胞淋巴瘤的 CAR-T 主要针对肿瘤细胞表面的 CD19 和 CD20，但是这些分子在正常的 B 细胞表面同样表达，导致正常 B 细胞也能够被 CAR-T 杀伤，导致 B 细胞数量减少，发育不全。B 细胞再生障碍的持续时间可从短暂到长期不等，通过丙种球蛋白作



替代疗法可以有效地控制 B 细胞增殖不良，尤其是在长期治疗的情况下。

现在临床上作为肿瘤抗原的多种蛋白，都可在肝、脑、肾和肺等多个组织上表达，针对这些肿瘤抗原的 CAR-T，同样会杀伤这些正常组织的细胞。开发靶向肿瘤相关抗原的 CAR-T 时，一定要详细分析该抗原在正常组织的表达情况，避免引起严重的不良反应。另外，一定要通过适当的动物模型进行临床前毒性研究，尽量避免致命性靶点毒性的发生。

#### (4) 脱靶毒性

某些肿瘤抗原与机体自身成分虽然不一样，但十分相似，具有类似的氨基酸组成，CAR-T 细胞无法有效区分，进而会同时杀伤这些正常组织。如肿瘤抗原 MAGE-A3 虽然在体内与其他蛋白不同，但针对 MAGE-A3 的 CAR-T 同样会识别大脑的 MAGE-A12 蛋白及心肌的 Titin 蛋白，从而对大脑及心肌细胞造成损伤。

#### (5) 插入突变毒性

目前，构建 CAR-T 最有效的转导载体是  $\gamma$  逆转录病毒载体和慢病毒载体，这两种载体介导的 CAR-T 表达水平高且稳定。虽然 CAR-T 的临床应用研究尚未发现致癌突变，但过去由  $\gamma$  逆转录病毒载体介导的造血干细胞基因治疗中，发生了因载体与患者基因组整合导致了患者发生白血病甚至死亡的事件，提醒 CAR-T 的研究应警惕病毒载体插入突变的毒性风险。

#### (6) 肿瘤溶解综合征

CD19-CAR-T 治疗的患者还可能发生肿瘤溶解综合征 (TLS)，是因恶性肿瘤细胞裂解，细胞内代谢物快速释放所引起的代谢异常，也是血液系统恶性肿瘤经细胞毒药物治疗后最常见的不良反应。发生肿瘤溶解综合征后，可采用标准的治疗方案，如别嘌呤醇和拉布立酶等药物进行治疗。

### 5. 肿瘤抗体毒副作用

针对肿瘤抗原的各种抗体是目前肿瘤治疗中应用的最成熟、最广泛的



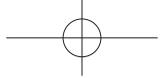
免疫治疗方案。如针对 B 细胞淋巴瘤细胞 CD20 抗原的多种抗体已经在临床治疗中获得明确治疗效果。因为 CD20 也广泛存在于正常 B 细胞上，所以抗体治疗也会造成正常 B 细胞的损伤，出现抗体产生减少，发生感染。同时此类药物的过敏反应与细胞因子过度释放，以及出现的心脏功能受损和神经系统受损也有报告。

### 三、中国的肿瘤免疫治疗存在的其他问题

#### 1. 我国肿瘤免疫治疗的复杂性

我国的大多数癌症患者生命健康所面临的威胁与治疗所需承担的经济负担之间的矛盾十分突出，影响因素也非常复杂：皆大欢喜的结果是花少量的钱治愈癌症；退而求其次的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；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；最坏最难接受但却常常也是无法回避的结局是人财两空。

癌症疾病的复杂性、疗效的不确定性及预后的不可预测性贯穿治疗的始末，尚无任何一种方法能够通过准确判断晚期癌症的疾病状态与疾病分型，确保患者能够获得最佳治疗效果，肿瘤免疫治疗同样如此。虽然通过肿瘤组织与正常组织的基因检测，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的强烈心理落差。另外，不同类型的癌症患者所适用的免



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素；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 疗法）将合理地并存使用，服务于不同的肿瘤病患人群。

实体肿瘤的治疗策略是集手术、化疗、放疗、生物免疫治疗、中医药、心理治疗和营养代谢调整于一体的综合治疗。要使生物免疫治疗获益，首先要重视对每一位肿瘤患者首诊时的总体治疗方案的顶层设计。选择何种手段处理局部病灶、免疫治疗的时机、免疫细胞过继转移与靶向抗体结合应用、利用化疗或抗体减低抑制性免疫因素都对免疫治疗的疗效产生影响。

## 2. 影响肿瘤免疫细胞治疗效果的其他因素

临床治疗中可以明确观察到精神活动对免疫系统功能的影响，相当比例的肿瘤患者患有抑郁症或有抑郁倾向，可以直接影响免疫治疗的效果。因此，临床医生对于肿瘤患者的心理辅导对于解除免疫抑制亦有十分重要的作用。免疫治疗的效果也依赖全身内环境的改善，肿瘤患者常合并有其他代谢方面的障碍，包括脂类代谢障碍、糖尿病及营养素摄入的非均衡等，需要给予必要的膳食及均衡营养方面的指导。此外，中医的调理也是不可或缺的一个环节。

## 第二节 免疫疗法毒副作用的监测

### 一、监测免疫治疗的相关不良反应的发生

免疫治疗相关不良反应(irAEs)最常见的表现是细胞因子释放综合征引发的发热、皮疹、低血压、肌肉痛和肝肾肺损伤。不同的免疫疗法不良反应发生的时间不同,一般与免疫治疗的策略及患者的基础状态有关。目前认为免疫检查点阻断治疗的免疫治疗相关不良反应发病时间有固定模式,一般皮肤毒性发生在治疗开始的3~4周,肠毒性在第5周,肝毒性发生在6~7周,而内分泌病通常发生在治疗9周后。接受Ipilimumab(3mg/kg,每3周)治疗的晚期黑色素瘤患者中,免疫治疗相关不良反应发生率约为60%~65%,受累器官分别为皮肤、消化道、内分泌系统、肝脏和肺脏。近年来的研究发现心肌炎也有可能在治疗开始后4~8周内出现。而CAR-T治疗发生不良反应会更早些,一般在1~2周内就会出现明显症状。

### 二、免疫治疗不良反应的判断

免疫治疗最常见的不良反应是发热(高于38.5℃)、心率加快、脉搏减弱和血压降低,此外,还有如下症状可供观察。

#### 1. 皮肤毒性

皮肤毒性是最常见的免疫相关不良反应,有报告40%以上接受抗PD-1单克隆抗体药物治疗的黑色素瘤患者可能发生皮肤毒性。关于CTLA-4的一项Meta分析显示,接受CTLA-4治疗的肿瘤患者中,皮



肤毒性发生率平均为 44%。临床表现多为皮疹伴或不伴皮肤瘙痒，典型受累部位为躯干和四肢，经过及时的处理可以有效控制。PD-1 抑制剂有黏膜毒性，表现为口干及黏膜炎。此外，接受免疫检测点抑制剂治疗的患者有发生具有致死性约翰逊 - 史蒂文斯综合征（SJS）以及毒性表皮坏死溶解征（TEN）的风险，但发生率极低。接受抗 PD-1 单克隆抗体治疗的晚期黑色素瘤患者中，有发生大疱性类天疱疮的个案报道。

### 2. 胃肠道毒性

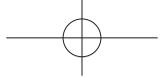
胃肠道毒性居常见免疫相关不良反应第二位。在接受抗 CTLA-4 单克隆抗体治疗的患者中，约 35% 患者出现胃肠道毒性，且呈现剂量依赖性。而使用抗 PD-1 单克隆抗体药物治疗的患者，其胃肠道毒性发生率相对降低。在伊皮单抗联合 PD-1 单抗（Opdivo）方案中，胃肠道毒性发生率较单药更高，且程度更为严重。免疫介导的胃肠道毒性最初表现为大便次数增加，可伴有腹痛、血便、恶心、呕吐和电解质紊乱等结肠炎症状，导致肠梗阻及肠穿孔。相较乙状结肠、升结肠和直肠，免疫相关不良反应的结肠炎更易发生在降结肠。

### 3. 内分泌系统疾病

多种自身免疫性内分泌性毒副作用已有报道，尽管发生率较低，但内分泌性疾病可能会较严重甚至威胁生命。免疫介导的内分泌性毒副作用包括急性垂体炎和垂体机能减退症，导致中枢性肾上腺皮质功能不全、低促性腺素性功能减退症和中枢性甲状腺功能减退，甲状腺疾病和甲状腺功能异常，其他内分泌毒副作用如原发性肾上腺功能不全、性腺功能减退、高钙血症和 I - 型糖尿病亦有报道，但非常罕见。

### 4. 肝脏毒性

肝脏毒性发生率相对较低，在接受抗 CTLA-4 或 PD-1 单抗治疗的黑色素瘤患者中，肝脏毒性发生率约为 1% ~ 2%。但联合用药患者的肝脏毒性发生率显著增大，约为 15%，其中 50% 以上为 3 ~ 4 级免疫介导的肝脏毒性。免疫介导的肝脏毒性通常表现为天门冬氨酸氨基转移酶



(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT)的升高,通常缺乏明显临床症状。总胆红素的升高可伴随黄疸和乏力。严重的免疫介导肝脏毒性甚至会导致临床患者的死亡。

### 5. 肺部炎症

关于接受PD-1阻滞剂或抗CTLA-4抗体治疗的患者有发生肺部炎症的风险,和其他免疫相关性毒副反应相似,在联合用药方案中,肺部炎症的发生率更高,并且程度更为严重。尽管肺炎发生率相对较低,但由于肺炎患者的症状可迅速恶化,导致患者死亡,故此类患者需要密切关注。免疫相关性毒副反应中的肺炎缺乏临床特征性表现,主要为上呼吸道感染,咳嗽通常表现为持续性干咳或呼吸困难。患者出现以上症状时,需做出临床评估及影像学检查。

### 6. 心肌炎

心肌炎在免疫检查点治疗中发病率不高,大约为万分之五,但在心肌炎的患者中,有高达10%的致死率,是免疫检查点抑制剂疗法中最严重的不良反应。通过对血压、心电图等多指标的检测,有利于早期发现及诊断。血压降低,心率减弱。

### 7. 神经系统损伤

免疫治疗中,多种原因可导致自身免疫性脑炎。虽然发病率很低,但具有致死性的不良预后,所以必须加以关注。通过对认知功能及记忆功能的监测,可以早期发现和干预。

## 三、影响不良反应发生的因素

不良反应的发病率与患者的基础状态有明显的联系。较轻的不良反应如发热、皮疹大约50%的患者都会出现,而较严重不良反应如胃肠道症状大约20%,而致死性不良反应如心肌炎、自身免疫性脑炎等发病率极低。总体来说,具有自身免疫病及其倾向的个体更容易出现不良反应。目前研究认为,多重复合免疫治疗的毒副作用要远大于单药应用,不同类别



的免疫治疗联合的毒副作用超过同一类别的免疫治疗联合。免疫检查点PD-1、CTLA-4 抑制剂联用时心肌炎发病率是PD-1 抑制剂单独使用的20 倍。PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗安全性优于化疗。

整体而言，作用于CTLA-4、PD-1 及PD-L1 的免疫检查点抑制剂类药物安全性良好。虽然在发挥抑制肿瘤的同时，也可能诱导自身免疫性疾病发生，但使用经过I 期临床研究筛选最佳剂量时3 ~ 4 度不良反应的发生率不高。CTLA-4 单抗3 ~ 4 度不良反应的发生率高于PD-1 及PD-L1 单抗，PD-1 及PD-L1 单抗的结肠炎和内分泌疾病的发生率高于CTLA-4 单抗。

### 第三节 免疫疗法毒副作用的预防和治疗

#### 一、肿瘤免疫治疗的毒副作用的预防

目前，免疫检查点抑制剂治疗中免疫相关不良反应的监测及预防主要依赖临床经验的积累。尽管免疫相关不良反应的发病时间可能存在一定模式，但是在患者治疗的任何时间，包括治疗停止后仍然可能发生免疫相关不良反应，因而临床医生需对免疫相关不良反应的信号和症状保持警惕，早期识别和处理显得尤为重要。对患者进行细心的指导，以及友好和密切交流也是免疫相关不良反应处理的关键因素。临床医生需要告知患者免疫相关不良反应的症状和体征，为其提供特定的教育资料，并在整个治疗过程中与患者保持密切交流，鼓励患者在免疫相关不良反应症状或体征出现的早期寻求帮助，特别是通过常见的体温、血压和脉搏等进行监测。



## 二、肿瘤免疫治疗的毒副作用的控制

美国危险评估和缓解策略 (REMS) 提供的免疫相关不良反应的指南中提供的基本原则是抑制炎症反应, 对症支持治疗, 基本策略是采用免疫抑制方案。对于不妨碍日常生活的 1 ~ 2 级不良反应根据症状进行对症处理, 通常无须减药或停止治疗。持续性 2 级不良反应, 除对症处理外需暂停治疗。对发生 3 ~ 4 级不良反应的患者, 建议停止治疗并进行多学科会诊。糖皮质激素是免疫相关不良反应的一线用药, 可用于持续性 2 级或更严重的免疫相关不良反应, 具体适应证和剂量视免疫相关不良反应情况而定。通常规定糖皮质激素的使用剂量为中到大剂量 (泼尼松 0.5 ~ 1mg/kg), 并且必须持续用药至症状缓解、减轻或回到基线水平, 随后可以开始减量, 持续时间至少 1 月。对于各个脏器损伤, 采取对症支持疗法。对于 CRS 反应, 目前发现 IL-6 阻断剂有很好的治疗效果。

## 三、大量应用免疫抑制剂处理免疫相关不良反应对肿瘤患者的影响

从现有数据上看, 接受免疫抑制剂治疗免疫相关不良反应的肿瘤患者并没有与未接受的肿瘤患者生存期存在差异。

## 四、免疫相关不良反应恢复后的后续免疫治疗

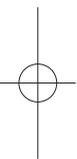
现有数据分析显示, 严重的免疫相关不良反应患者在重启免疫治疗时更容易再发。此外, 相同靶点、相同方案的免疫治疗更容易再发免疫相关不良反应。

由于免疫治疗相关不良反应出现的时间、方式可能与以往靶向治疗、化疗过程出现的情况不一样, 但这些不良反应往往存在“全或无”的特点: 发生时就能观察到相应的症状体征, 没有发生时就缺少可以识别的特征性指征。另外, 免疫反应从出现到消退都比较快, 因此临床医生对



## 108 免疫与疾病的战争

于治疗过程中出现的不良反应很容易忽略。基于这些特点，医生及患者应该做到以下几点：第一，了解免疫应答和不良反应的特征。第二，对免疫治疗进行定期观察。如免疫治疗过程中会出现甲低，而甲状腺功能检测并非临床常规的检测项目，因此在免疫治疗过程中的常规检测时应考虑甲状腺功能的检测；第三，对不良反应要早期处理。免疫反应存在一个自我加强过程，因此能够做到不良反应的早期处理就可以增加治疗药物的安全性。

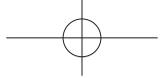




## 第六章

# 免疫治疗的 未来之路

2016年5月在美国临床肿瘤学会年会召开之前发布的数据显示，临床试验中40%接受过Keytruda（PD-1抗体）治疗的患者在三年后仍然活着，这与几年前转移性黑色素瘤患者的平均生存时间相比有了很大改善。目前，肿瘤免疫治疗已被证实能够在大量患者中产生持久的作用，CAR-T细胞和检查点抑制剂治疗均可产生显著的效果。肿瘤免疫治疗方法的广泛应用促成了很多生命变幻的故事发生：一名发生黑色素瘤肺转移的妇女，生命得以健康地延续了13年；一名6岁复发难治白血病患者与死神擦肩而过，现在疾病处于缓解状态，正上小学三年级；一名肾癌远处转移的患者，在治疗结束后，病灶仍在持续缩小……



## 第一节

# 目前免疫治疗尚未解决的问题

### 一、PD-1 抑制剂促进肿瘤生长的现象

尽管有些肿瘤免疫治疗方法在临床有严重的副反应，但 PD-1 抑制剂的副作用却相对较轻，这是对其他治疗方法失败的肿瘤患者，临床医生愿意使用 PD-1 抑制剂的原因之一。另外，当肿瘤患者对其他治疗方法都没有作用时，应用 PD-1 抑制剂还能产生部分效果。即便免疫治疗不能发挥关键性治疗作用，但只要能对肿瘤有作用就会给医生和患者带来机会。因此，PD-1 抑制剂的临床应用越来越广泛。加州大学圣地亚哥分校研究员及内科医生拉泽尔·库兹洛克发现患者在接受 PD-1 抑制剂治疗后，肿瘤不但不缩小反而变大了，经过深入探讨，他发现这些患者的共同特点是：癌基因 MDM2 或 MDM4 发生了突变。

同时，法国古斯塔夫·鲁西研究所的肿瘤学家查尔斯·费尔特也碰到了类似的问题。他在一次会议上，听到几位内科医生报告有些肺癌患者使用 PD-1 抗体治疗后，在 2 周内肺癌迅速增长。于是，他对 PD-1 抗体治疗后肿瘤的生长情况开展了一个系统性研究。2016 年 11 月公布了研究结果：入选的 131 名接受 PD-1 抗体治疗的患者中，9% 的患者出现了肿瘤生长，在 65 岁以上患者中尤为突出。2017 年 3 月，库兹洛克和他的同事们也发表了研究数据，入选了 155 名接受 PD-1 抑制剂和其他免疫治疗的患者，其中有 6 名患者有 MDM2 或 MDM4 基因突变，10 个患者有 EGFR 基因突变。发现其中 4 个有 MDM2 或 MDM4 突变和 2 个 EGFR 突变患者的肿

瘤进展迅速，但他们没有观察到疾病进展与年龄相关的现象。

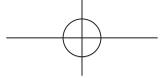
## 二、CAR-T 细胞疗法用于实体瘤的治疗效果不佳

目前，CAR-T 细胞治疗白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤等恶性血液肿瘤的临床效果令人振奋，临床治愈的病例越来越多。随后，人们把这一技术扩展到实体瘤上，越来越多的针对实体瘤抗原的 CAR-T 细胞疗法临床试验相继开展。如通过靶向癌胚抗原（CEA）治疗结直肠癌，通过靶向成纤维细胞活化蛋白（FAP）治疗恶性胸膜间皮瘤，通过靶向神经节苷脂 GD2 治疗神经母细胞瘤，通过靶向间皮素治疗胰腺癌，通过靶向表皮生长因子受体（EGFR）治疗非小细胞肺癌等。但临床试验的结果并不尽如人意，CAR-T 细胞疗法用于实体瘤的治疗效果远不如血液肿瘤。这种差异由多种因素造成：①血液肿瘤细胞是分散的，而实体瘤在早期通常会在某个器官的组织中形成较为坚实的团状物，不但给免疫细胞的进入造成了重重障碍，期间还有多种具有免疫抑制作用的细胞和分子；②血液肿瘤细胞携带肿瘤相关抗原的水平相近，而实体瘤细胞的抗原表达水平在不同肿瘤类型之间，以及同种类型肿瘤的不同阶段之间均有差异；③血液肿瘤的抗原具有特异性，在其他正常组织没有表达，而针对实体瘤的抗原一般在其他部位，如心脏、肺、肝脏等可有少量表达，这就伴随了治疗的脱靶效应。

我们使用 CAR-T 细胞方法治疗的目的是为恶性肿瘤患者提供持久的、永久性的缓解。而决定 CAR-T 细胞持久性发挥作用的因素很多，其中包括患者的预处理情况、细胞体外培养时的培养条件、T 细胞耗竭的产生、免疫系统对重组蛋白的免疫反应，CAR 的分子设计，这些都会对 T 细胞的增殖和作用的持久性产生重大影响。

## 三、CAR-T 细胞疗法尚未解决的问题

CAR-T 细胞这项颠覆性的肿瘤免疫治疗方法仍处于早期发展阶段，



还有很多问题尚未得到解决：① CAR-T 杀伤肿瘤细胞时释放大量细胞因子，这些细胞因子使体内免疫系统过度活化，引起严重或致命的细胞因子释放综合征（CRS）。细胞因子释放综合征是 CAR-T 最常见的严重不良反应，患者大多数会出现轻度或中度的流感类似症状，还有一些表现出更加严重的症状，并可能引发威胁生命的并发症，如心功能障碍、急性呼吸窘迫综合征或多器官衰竭。目前临床常通过给患者输入 IL-6R 等单抗药物，以阻断机体免疫系统的过度激活。② CAR-T 可能导致神经毒性，发生率比较低，目前是通过激素治疗来应对。③ CAR-T 可能导致脑水肿，发生率非常低，但是一旦发生，后果非常严重，而且目前尚无有效的应对措施。④ CAR-T 的脱靶情况也是比较常见的副作用，Cellectis 公司的 CAR-T 疗法 CD123 据推测就是因为脱靶导致患者死亡。⑤ 面对实体肿瘤，CAR-T 目前仍无突破性进展。⑥ 售价过高，诺华上市的 CAR-T 疗法售价高达 47.5 万美元，对于绝大多数患者来说，仍是可望而不可即。CAR-T 在治疗血液肿瘤中的成功，为人类的抗癌战争带来了胜利的曙光。从现在的进展来看，解决目前 CAR-T 面临的问题也只是时间上的问题。

无论是 PD-1/PD-L1 抗体还是 CAR-T 细胞的肿瘤免疫疗法，虽然进展较快、优点较多，但若想真正的大规模用于临床肿瘤治疗，还有很多的问题需要解决。可以相信，随着肿瘤免疫治疗手段不断地改进，越来越多的肿瘤将成为可以被治愈的疾病，或者成为像高血压、糖尿病一类的慢性疾病，患者可以长期带瘤生存。肿瘤免疫治疗的终极目标是廉价而又无毒副作用的治愈肿瘤，人类抗癌战争的终极目标是消灭所有的癌症，肿瘤免疫治疗正在全人类共同的努力下朝着终极目标前进。



## 第二节 免疫疗法引发的社会新问题

### 一、把免疫治疗列入抗肿瘤治疗发展的关键技术

肿瘤细胞是由我们身体里正常细胞转变而来的，这种从“好”细胞到“坏”细胞的转变过程往往会受到机体免疫系统的严密监视，如果我们的免疫功能正常，就会及时发现并清除这些变“坏”了的肿瘤细胞。但如果我们的免疫功能发生问题，这些“坏”细胞就会逃脱机体免疫系统的杀伤，进而大量增殖发展成为肿瘤。并且这些肿瘤细胞还能反过来打压免疫细胞的活性，如阻断 CD8<sup>+</sup>T 细胞和 NK 细胞对其识别和杀伤，甚至驯化免疫系统来促进肿瘤细胞的生长和转移，使肿瘤微环境中的免疫系统处于“睡眠”状态，使机体各种对肿瘤细胞具有杀伤功能的免疫细胞“武功”被废，不能有效地杀灭肿瘤细胞。另外，宿主免疫系统对肿瘤细胞的增殖、上皮间充质转化、侵袭和转移等各个环节均有重要影响，因此，身体长肿瘤是与我们的免疫功能变“弱”有密切的关系。

与传统治疗方法相比，肿瘤免疫治疗的机制完全不同。肿瘤免疫治疗的目标直指免疫系统而并非肿瘤本身，它是通过增强患者自身免疫功能来对抗肿瘤。机体的免疫系统可以派遣肿瘤特异性的杀伤细胞，寻找那些躲在身体某个角落的转移的肿瘤细胞，并对其进行攻击，将其扼杀在摇篮之中。此外，机体免疫系统具有长久的记忆性，在防止肿瘤复发上具有显著优势。因此，肿瘤免疫治疗相比传统肿瘤治疗手段，具有反应快、副作用小、特异性强和疗效持久的显著优势，并且是唯一能够自主在体内寻找转移的肿瘤细胞并将其杀灭的肿瘤治疗手段，是未来能够彻底根除肿瘤的一种治疗方法。



## 二、商业化介入给免疫治疗的发展带来了巨大争议

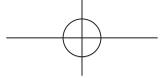
### 1. “魏则西事件”问题的启示

回顾 2016 年的“魏则西事件”，可以发现存在如下几个问题：第一，当时医院给魏则西使用的是 DC-CIK 细胞进行治疗，该细胞治疗并没有获得国家食品药品监督管理总局的批准，属于非法临床使用；第二，该细胞免疫治疗方法和获得 2018 年度的诺贝尔生理学或医学奖的肿瘤免疫治疗方法是完全不同的事情；第三，尽管魏则西就医地点在北京武警某医院，但该科室是被福建莆田系医疗机构承包，由商业资本运作，明显存在疗效的过度宣传；第四，魏则西所患的滑膜肉瘤目前尚未有能够治愈的报告，魏则西及其父母对疗效的期望值过高。总之，是多种因素共同促成了事件的发生和发展。

目前看来，国际上已经获得批准的肿瘤免疫治疗主要包括免疫检测点抑制剂药物和免疫细胞治疗，大体可分为三类：以抗 CTLA-4、PD-1 为代表的免疫检测点抑制剂抗体药物；以 CIK、NK 为代表的非特异性免疫细胞治疗；以 CAR-T、TIL 和肿瘤疫苗为代表的特异性免疫细胞治疗。此次魏则西事件中采用的方法是具有争议的 CIK 疗法，属于非特异性免疫细胞治疗，我国前一阶段在肿瘤生物治疗中，广泛应用的一种免疫细胞治疗方法。

CIK 疗法是采用多种抗体和细胞因子的刺激由外周血分离出来的单个核细胞在体外培养扩增而成，主要用来杀伤肿瘤细胞。CIK 与树突状细胞联合应用称为 DC-CIK 疗法，目前 DC-CIK 治疗仅对少数患者有一些特异的作用，但是总体效应不大，不能成为主要治疗手段，大多数医疗中心仅把 DC-CIK 治疗作为手术、放疗、化疗之外的一种辅助治疗手段。

既然疗效有限，那么当初医院的疗效宣传就一定有夸大和利益驱动之嫌。后来的调查发现承担魏则西肿瘤治疗工作的科室是“莆田系”科莱讯公司承包的，“莆田系”医生并非该院的正式人员，客观来讲，这个

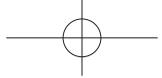


事件中相关方都有一定的责任：“莆田系”私人医疗机构唯利是图，医德缺失；百度搜索相关关键词竞价排名策略客观上引导了魏则西的就医选择；魏则西及其父母对生命的渴望和对科学医疗技术发展现实理解存在偏差，以全部身家博弈儿子的预后，“有病乱投医”导致的人财两空也就是不可避免的结果。压倒魏则西家庭的最后一棵稻草是事件过程中网络舆论的不负责任。

魏则西事件发生后，2016年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同样暂停。国家卫计委加强了医疗技术和设备的监管力度，对医疗技术实行分类分级管理，二类和三类技术实行第三方审核管理，任何医疗机构不得未经允许开展临床应用。CIK 或者 DC-CIK 疗法属于三类技术。国家卫计委采取的措施纠正了国内各家医院肿瘤细胞免疫治疗的乱象，规范了细胞免疫治疗的准入路径，有利于我国肿瘤细胞免疫治疗的健康发展。

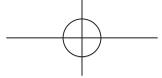
## 2. 目前已经商业化的免疫治疗

事实上，CIK 或者树突状（DC）细胞-CIK 疗法此前在美国已经有多年的研究，但是相关临床试验基本都没有获得稳定而显著的治疗效果，所以没有得到上市许可。唯一的特例是2010年美国食品药品监督管理局批准了一款基于类似DC细胞治疗技术的药物 Provenge 上市，用于治疗晚期前列腺癌。生产 Provenge 的 Dendreon 公司成立于1992年，创始人是来自斯坦福大学医学院的免疫学家埃德加·恩格尔曼（Edgar Engleman），公司的名称 Dendreon 的词根来自希腊语“dendritic”（像树枝一样），在医学上对应的名词是DC细胞。而公司在研的项目正是基于改造DC细胞用以治疗癌症。Provenge 与麻疹疫苗或者人乳头瘤病毒疫苗不同，它不是预防性疫苗，而是能够利用人类自身的免疫细胞——DC细胞攻击肿瘤细胞的治疗性疫苗。该疫苗需要为每个患者单独定制，



在提取患者的树突细胞后，暴露于一种叫作前列腺酸性磷酸酶的癌症相关蛋白质中。然后把这些激活 DC 细胞注射回患者体内，这时接触过的活化 DC 细胞就会引发对肿瘤细胞的特异性免疫攻击。从学术的角度说，该疫苗将可能提供一种治疗晚期前列腺癌的新方法。Dendreon 公司团队因不擅营销，销售额始终在 3 亿美元上下徘徊，与当初预测的销售峰值 43 亿美元大相径庭。在连续数年入不敷出之后，Dendreon 公司宣布破产，2015 年被加拿大的制药巨头 Valeant 以不到 5 亿美元的价格收购。

自 2011 年美国食品药品监督管理局批准肿瘤免疫治疗药物 Yervoy (ipilimumab, anti-CTLA-4) 上市以来，已经经历了三代肿瘤免疫疗法的发展。第一代药物包括开启肿瘤免疫治疗新纪元的 Ipilimumab 和 Sipuleucel T (一种自体树突细胞免疫治疗)，分别于 2010 年和 2011 年完成 3 期临床试验。然而由于 Sipuleucel T 在规模化生产和商业运作上过于复杂，并未得到大规模应用。伴随着第一代药物的获批上市，肿瘤免疫治疗研发进入到急速扩张期，许多新的免疫作用机制和靶点被发现。第二代肿瘤免疫治疗药物中最引人瞩目的是 PD-1 和 PD-L1 阻断抗体。第一个 PD-1 靶向药物 Pembrolizumab 和 Nivolumab 在 2014 年获得了美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局的上市批准。此外，靶向 CD19+B 细胞恶性肿瘤的双特异性 T 细胞链接抗体 (BITE) Blinatumomab 在 2015 年批准上市。2017 年，因获得显著的缓解率，CAR-T 细胞治疗终于通过了美国审批上市。目前，共有两款 CAR-T 细胞治疗获得美国审批上市，其中一款来自诺华公司 (Novartis)，另一款来自凯特制药 (Kite Pharma)。溶瘤性病毒治疗药物 T-vec 主要针对无法切除的复发性黑色素瘤的治疗，在 2015 年 10 月被美国食品药品监督管理局批准上市。初期的肿瘤免疫治疗的市场价值主要集中在第一代和第二代药物。然而，新技术开发和运用在不断挖掘免疫系统抗击肿瘤的潜能，不断扩展肿瘤免疫治疗多样性。随之而来的新一代治疗方法将涉及多种免疫机制和作用形式，可称下一代肿瘤免疫治疗为第三代治疗。



以 CAR-T 为代表的细胞免疫疗法目前已经成为抗癌领域最受关注的热点，数百个临床项目正在全球如火如荼地开展。截至 2017 年 9 月，包括医院、学术机构和民营企业在内，中国已有 121 个 CAR-T 临床试验获得批准正在进行，超越了美国的 70 个，已经成为全球开展 CAR-T 临床试验最多的国家。这其中也不乏多项原创性和突破性的免疫治疗技术。2018 年初，国内 CAR-T 代表企业优卡迪提交的 3 个 CAR-T 产品的 4 项新药临床试验申请中，在淋巴瘤、多发性骨髓瘤 CAR-T 细胞治疗产品的技术设计上有与众不同的差异化技术设计和亮点。科济公司拥有原创性候选 CAR-T 产品十余个，覆盖白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、肝癌、肺癌、胃癌、胰腺癌、脑胶质细胞瘤、食管癌等人体大多数肿瘤，其中肝癌、肺癌、胃癌、胰腺癌的 CAR-T 产品均为国际首创。由此可见，大量商业资本介入肿瘤免疫治疗的医药市场，确实促进了我国肿瘤免疫治疗技术的发展。

### 3. 商业化介入为免疫治疗带来的影响

由于肿瘤免疫治疗存在着巨大商机，吸引大量商业的介入，使得该领域成为投资的热点。大量资金、技术和人力资源投入到该领域的科学研究和临床应用之中，促进了肿瘤免疫治疗各种技术手段的建立和发展。但也带来了一些问题：①由于资本的介入，对今天的科学机构内部运作管理提出了新的挑战，也对社会大众的传统意识提出了新的挑战。当一项科学研究和应用掺杂了商业或其他利益时，客观评价科学成果的价值就变得更为困难；②肿瘤的细胞免疫治疗，使用的是 CAR-T 细胞或 CIK 细胞，这和传统的药物具有本质的不同，尤其强调需要个体化的制备和治疗，因此这些细胞产品的质量不好监管。随着国内细胞免疫治疗临床应用的松绑，监管将是一个绕不过的问题。如果监管缺位，肿瘤免疫治疗特别是细胞免疫治疗还有触礁的可能性；③商业资本的介入就必然带来逐利性，有可能导致商家夸大治疗效果和治疗范围，以吸引更多的患者使用其产品。在一家生物细胞技术公司的融资计划里是这样预测收入的：一次 CIK 治疗收



费为 1.5 万元，毛利润为 40%。如果与 10 家三甲医院合作，每家首年治疗 200 人，每人接受三个疗程，一年毛利润 1512 万元。其实 CIK 是一种非特异性肿瘤细胞免疫治疗，疗效很有限，但公司为了获得最大利润，肯定会加大各种媒体宣传的力度。“魏则西事件”就是因为过度追求商业利益而夸大 CIK 细胞治疗效果引起纠纷的典型事例。

2017 年 12 月 22 日，细胞免疫治疗产业界广为期盼的《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》由国家食品药品监督管理总局颁布，对领域实施管理。文件为细胞治疗药品的研发、生产与注册指明了路径，对规范肿瘤细胞免疫治疗产品质量有一定的监督作用，但要使整个行业健康有序地发展，还有很多的工作要做。

### 第三节 | 我国免疫疗法的现状

近年来，我国的肿瘤免疫治疗的研发成为一个蕴含巨大商机的热门领域，在资金、技术和人力资源的投入方面均表现出极大的热情。代表免疫治疗新兴方向的免疫检查点单抗治疗、CAR-T 在我国迅猛发展，其中开展 CAR-T 细胞治疗的临床试验数量一度跃居全球第一名，超过美国，把传统强国欧洲、日本远远甩在身后。

肿瘤免疫疗法是生物医药行业中为数不多的国际研发水平相差不大的领域，PD-1、PD-L1 以及 CAR-T 疗法我国自主研发处于临床阶段的产品数量众多，而针对其他免疫治疗靶点，如 CD47、LAG-3、TIM-3 等产品也已经有所布局。目前有 4 个公司的 PD-1 抗体申请上市，在研的 PD-1 抗体主要处于临床 1 期和 2 期研究阶段。百奥泰、誉衡药业以及嘉和生物的 PD-1 抗体都已经进入临床 2 期研究。康方生物有 3 个 PD-1



抗体处在 1 期临床，其中 AK-104 是一款双特异性抗体，可以同时靶向 CTLA-4 和 PD-1，CTLA-4 和 PD-1 是肿瘤浸润淋巴 T 细胞上共表达的免疫检查点蛋白。我国自主研发的 PD-1、PD-L1 抗体药物的适应证主要为国内发病率较高的癌种，如肝癌、肺癌等实体瘤，针对黑色素瘤的研发并不多。

2018 年 6 月国家食药监总局正式批准国内首个 PD-1 抑制剂的上市申请，开启了肺癌免疫肿瘤治疗时代。百时美施贵宝同日宣布 CFDA 已正式批准欧狄沃（纳武利尤单抗注射液，Nivolumab injection）用于治疗表皮生长因子受体（EGFR）基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者。作为国内首个获批上市的肿瘤免疫治疗药物，欧狄沃 TM 是目前唯一用于肺癌治疗的 PD-1 抑制剂。欧狄沃有利于帮助患者延长生存期，改善其生活质量。

## 第四节 免疫疗法未来的展望

2018 年 10 月，美国科学家艾利森和日本科学家本庶佑，因在肿瘤免疫疗法上做出的重大贡献，获得了诺贝尔生理学或医学奖。诺贝尔奖授给了肿瘤免疫治疗方面的工作，充分说明肿瘤免疫治疗已经取得了令世人瞩目的成果，把很多濒临死亡的肿瘤患者从死亡线上拉回来，为人们最终攻克肿瘤带来新的希望。

目前肿瘤免疫治疗的有效率还是不高，只有少数肿瘤患者可以从中受益，通过未来人们对肿瘤免疫治疗的深入探索，有效人群一定能够提高；同时该疗法的副作用目前还比较大，还需要进一步优化治疗手段，减少副



作用的发生。

耶鲁大学的陈列平教授提出了肿瘤免疫治疗的三个原理：一是免疫正常化（Normalization），肿瘤细胞使患者体内出现免疫缺陷，使用抗PD治疗以阻断这个通路的所有方法，获得了增强的免疫反应。在原理上并不是增强免疫反应，而是把患者自身应该有的，但在肿瘤生长中被弱化的反应带回到常态。二是肿瘤免疫治疗需要针对肿瘤微环境局部化的治疗。在肿瘤微环境里，不是所有的淋巴细胞都是有问题的，真正的缺陷只有那些和肿瘤细胞直接接触的肿瘤细胞，仅仅局限在一个很小的区域内。在这个很小的区域内，大量的免疫调节分子积聚在一起，造成了一个很小范围内的免疫抑制。把有治疗价值的药物选择性地送到这块小小的地方，也就是把弹药送到对抗肿瘤战斗的前线去，这也是现在肿瘤免疫治疗的关键问题。三是重建免疫反应（resetting immunity）。抗PD治疗后，在有反应的患者身上，我们可以看到肿瘤微环境从一个充满了抑制分子和抑制细胞的“懒惰”状态逐步转变成一个免疫系统极其活跃的环境。这种改变一个分子，就会产生连锁反应的情况，就叫重建。如果我们能建立一个方法，预测可以免疫重建的肿瘤免疫反应的靶标分子，并用于免疫治疗，将会取得很好的效果。

未来肿瘤免疫治疗的探索方向应该是怎么使肿瘤患者机体的免疫正常化。我们相信在肿瘤免疫治疗效果好消息不断、科研工作者和企业家们热情高涨的情况下，通过肿瘤免疫治疗手段攻克大多数癌症，应该只剩下最后一公里的艰难路程，尽管道路崎岖，但前途是光明的，我们坚信免疫疗法一定能攻克癌症。

## 参考文献

- [ 1 ] Treatment of Patients With Metastatic Cancer Using a Major Histocompatibility Complex Class II-Restricted T-Cell Receptor Targeting the Cancer Germline Antigen MAGE-A3. JCO. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.5463>.
- [ 2 ] 杨青. 肿瘤免疫: 三十年磨一剑. 医药经济报, 2014-4-18.
- [ 3 ] Sanmamed MF, Chen L. A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization. Cell. 2018, 175 ( 2 ): 313-326.
- [ 4 ] Murphy KM., Travers P. Walport M. Janeway's Immunobiology ( 9<sup>th</sup> edition ) . New York Garland Publishing, 2016.
- [ 5 ] Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic Immunology: Function and Disorders of The Immune System 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia, Saunders. 2017.
- [ 6 ] Delves PJ, Martin SJ, Burton D, et al. Roitt's Essential Immunology ( 13<sup>th</sup> edition ). Blackwell Publishers, 2017.
- [ 7 ] 杨尹默, 李佶松. 局部进展期胰腺癌综合治疗的现状与进展. 中华消化外科杂志, 2017, 16 ( 10 ): 979-982.
- [ 8 ] He MY, Rancoule C, Rehailla-Blanchard A, et al. Radiotherapy



- in triple-negative breastcancer: Current situation and upcoming strategies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*, 2018, 131: 96-101.
- [ 9 ] 曹雪涛. 医学免疫学 (第 7 版). 人民卫生出版社, 2018.
- [ 10 ] 中国医学科学院医学信息研究所. 肿瘤免疫治疗研究态势分析. 2017.
- [ 11 ] Castelli J, Simon A, Lafond C, et al. Adaptive radiotherapy for head and neckcancer. *Acta Oncol*, 2018, 5: 1-9.
- [ 12 ] 叶明, 杨焕军, 王丽娟, 等. 姑息性放疗结合化疗治疗肺癌脑转移. *中华肿瘤杂志*, 2017, 23 ( 6 ): 505-506.
- [ 13 ] Boussios S, Cooke D, Hayward C, et al. Metastatic Spinal Cord Compression: Unraveling the Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Anticancer Res.*, 2018, 38 ( 9 ): 4987-4997.
- [ 14 ] Rich SE, Chow R, Raman S, et al. Update of the systematicreview of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother. Oncol*, 2018, 126 ( 3 ): 547-557.
- [ 15 ] 韩颖, 秦燕, 何小慧, 等. 370 例晚期弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床特征和预后分析. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40 ( 6 ): 456-461.
- [ 16 ] Wang Q, Wang Q, Wang SF, et al. Oral Chinese herbal medicine as maintenance treatment after chemotherapy for advanced non-small-cell lungcancer: a systematicreview and meta-analysis. *Curr. Oncol*, 2017, 24 ( 4 ): e269-e276.
- [ 17 ] Schmitt NC, Page BR. Chemoradiation-induced hearing loss remains a major concern for head and neck cancer patients. *Int. J. Audiol*, 2018, 57 ( sup4 ): S49-S54.
- [ 18 ] 孔苗, 谭松巍. 化疗药物在肿瘤免疫微环境调节中的应用. *华中科技大学学报 ( 医学版 )*, 2017, 46 ( 3 ): 352-357.
- [ 19 ] 田丽娜, 瞿全新. 肿瘤干细胞与卵巢癌的复发及耐药. *国外医学计划*

生育 / 生殖健康分册, 2007, 26 (6): 326-328.

- [20] Lazăr DC, Avram MF, Romoșan I, et al. A Prognostic significance of tumor immune microenvironment and immunotherapy: Novel insights and future perspectives in gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2018, 24 (32): 3583-3616.

