

# 肿瘤生物免疫治疗研究进展

吴艳红,王慧茹,邓振领,葛科立,张叔人

中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肿瘤研究所免疫室,北京 100021

**摘要** 肿瘤免疫编辑理论的提出阐述了免疫系统在肿瘤发生发展中不可忽视的作用。靶向肿瘤免疫负调控的单克隆抗体在临床的成功应用,更确定了调控免疫系统对有效治疗肿瘤的重要性。未来大有发展潜力的联合免疫治疗手段主要有抗体、细胞因子、肿瘤疫苗、过继免疫细胞治疗和溶瘤病毒等。免疫治疗联合传统的肿瘤治疗包括手术、放疗和化疗,是今后提高肿瘤治疗效果的重要研究和应用方向。本文主要综述抗体治疗、肿瘤疫苗治疗、细胞过继免疫治疗、溶瘤病毒治疗的研究进展,提出相关研究中存在的问题,并对其进行展望。

**关键词** 肿瘤免疫治疗;抗体;肿瘤疫苗;免疫细胞过继治疗;溶瘤病毒

**中图分类号** R730.54

**文献标志码** A

**doi** 10.3981/j.issn.1000-7857.2014.26.003

## Progress in Cancer Bio-immunotherapy

WU Yanhong, WANG Huiru, DENG Zhenling, GE Keli, ZHANG Shuren

Department of Immunology, Cancer Institute & Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China

**Abstract** The cancer immunoediting theory depicts the significance of immune system in cancer development and progression. The success of antibodies targeting the suppressive immune component has emphasized the importance and effectiveness of immunotherapy in cancer treatment. Combined with surgery, radiotherapy and chemotherapy, immunotherapy including antibody therapy, cytokine, cancer vaccine, adoptive immune cell transfer and oncolytic virus is a potential and promising treatment for cancer. This review will mainly introduce the progress in antibody therapy, cancer vaccine, adoptive cellular immunotherapy and oncolytic virus, as well as point out the problems and future development in cancer bio-immunotherapy.

**Keywords** cancer immunotherapy; antibody; cancer vaccine; adoptive immune cell transfer; oncolytic virus

2013年12月30日出版的 *Science* 杂志评选出2013年度10大科技突破,居首位的是“肿瘤免疫治疗”<sup>[1]</sup>。近年来肿瘤生物免疫治疗从基础研究到临床应用的研发如雨后春笋,蓬勃发展。之前,许多临床医生认为免疫治疗作用差,无法与3大常规疗法(手术、放疗和化疗)相提并论,这也是事实,不可否认。21世纪初肿瘤免疫监视理论被免疫编辑理论替代<sup>[2]</sup>,关键的不同点是看到了机体免疫系统不仅具有监视肿瘤和抗肿瘤作用,还有促进肿瘤,帮助肿瘤生长的作用。因此也发展了免疫治疗的另一个新途径,不是靶向肿瘤,而是对抗免疫负调控,从而解放了抗肿瘤免疫系统。如今将直接靶向

肿瘤、杀伤肿瘤的手段联合对抗免疫负调控的治疗相结合,肿瘤的治疗会产生更大的突破,甚至以前不被看好的一些免疫治疗,通过联合应用也会产生新的火花。本文主要综述抗体治疗、肿瘤疫苗治疗、细胞过继免疫治疗、溶瘤病毒治疗的研究进展。

### 1 抗体治疗肿瘤的研究及临床应用进展

利用特异性的抗体选择性的靶向肿瘤用于肿瘤的治疗最初由 Paul Ehrlich 提出,距今已有1个世纪。1975年杂交瘤技术的应用成功地推出的单克隆抗体,之后嵌合抗体以及人

收稿日期:2014-08-12;修回日期:2014-08-15

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2012CB917104)

作者简介:吴艳红,博士研究生,研究方向为肿瘤免疫与生物治疗,电子信箱:wuyanhong849@126.com;张叔人(通信作者),研究员,研究方向为肿瘤免疫与生物治疗,电子信箱:zhangsr@cicams.ac.cn

引用格式:吴艳红,王慧茹,邓振领,等.肿瘤生物免疫治疗研究进展[J].科技导报,2014,32(26):27-36.

源化抗体技术的发展使得单克隆抗体应用于人类肿瘤治疗的前景越来越广阔。1997年抗CD20的嵌合抗体利妥昔单抗通过了美国食品药品监督管理局(FDA)的批准,成为治疗血液系统肿瘤和实体瘤的重要和成功的方法。从此,单克隆抗体的研究不断发展,目前通过FDA批准的有15种。

### 1.1 抗体治疗的现状

在过去10余年里,抗体用于肿瘤患者的治疗所取得的效

果是有目共睹的。其中包括靶向特异性表达于肿瘤上的抗原,主要与放疗化疗联用;与放射性同位素或化学治疗药物偶联的抗体主要用于血液学肿瘤的治疗;而可以单独使用的抗体则主要是靶向生长因子的受体,如表皮生长因子受体EGFR,也称ERBB1,还有HER2也称ERBB2或NEU等常用于实体瘤的治疗;靶向免疫系统的抗体。表1列举了FDA已经批准的部分用于临床肿瘤治疗的抗体药物。

表1 FDA批准上市的部分治疗肿瘤的抗体药物

Table 1 Part of FDA approved antibody drugs for cancer treatment

抗体	靶点	FDA认可适应证	作用机制
Ofatumumab 奥法木单抗: 人源性 IgG2	CD20	慢性淋巴细胞白血病	CDC
Panitumumab 帕尼单抗: 人源性 IgG2	EGFR	独立使用于治疗过的EGFR阳性的转移性结肠癌	抑制EGFR的信号通路
Ipilimumab 伊匹单抗: 人源性 IgG1	CTLA-4	治疗无法切除的转移性黑色素瘤	抑制CTLA-4信号通路
Denosumab 迪诺塞麦: 人源性 IgG2	RANKL	实体瘤骨转移患者;骨巨细胞瘤	抑制RANKL信号通路
Trastuzumab 曲妥珠单抗: 人源化 IgG1	ERBB2 (HER2)	ERBB2阳性的乳腺癌,单独适应或与化疗联合;与卡培他滨或5-FU联合使用作为一线治疗方案治疗ERBB2阳性的胃癌或食管-胃联合肿瘤	抑制ERBB2的信号传导; ADCC
Bevacizumab 贝伐单抗 人源化 IgG2	VEGF	与5-FU联合作为转移性结肠癌的一线或二线治疗;与卡铂和紫杉醇联合作为未接受过化疗的晚期非小细胞癌的一线治疗;独立使用治疗经过初始治疗后恶化的胶质瘤病人;与IFN-α联合治疗转移性肾癌	抑制VEGF信号通路
Alemtuzumab 阿仑单抗: 人源性 IgG1	CD52	治疗B细胞慢性淋巴细胞白血病	ADCC和CDC
Rituximab 利妥昔单抗 (Mab-thera; Roche): 嵌合人-鼠 IgG1	CD20	用于CD20阳性的B细胞非霍奇金淋巴瘤;用于滤泡性CD20阳性的非霍奇金淋巴瘤的维持治疗	ADCC;直接诱导细胞凋亡; CDC
Cetuximab, 西妥昔单抗▲: 嵌合人-鼠 IgG1	EGFR	与放疗联合治疗局部头颈鳞状细胞癌的初始治疗;顺铂治疗失败的头颈鳞状细胞癌;EGFR阳性的转移性结肠癌的姑息治疗	抑制EGFR的信号通路; ADCC
Brentuximab vedotin:与细胞毒制剂 monomethyl auristatin (MMAE)结合的嵌合抗体	CD30	霍奇金淋巴瘤;系统性间变性大细胞淋巴瘤	运输MMAE
Catumaxomab 卡妥索单抗: 兔 IgG2/鼠 IgG2 双特异性抗体	EpCAM/CD3	EPCAM阳性肿瘤的恶性腹水	同时识别肿瘤细胞上的EpCAM和T细胞上的CD3分子,将二者结合,触发免疫反应
<sup>90</sup> Y-标记的 Ibritumomab tiuxetan 替伊莫单抗: 鼠 IgG1	CD20	用于复发或难治性的低分级的滤泡B细胞非霍奇金淋巴瘤的;之前通一线化疗药取得部分或完全响应的滤泡非霍奇金淋巴瘤的病人	运送放射性 <sup>90</sup> Y
<sup>131</sup> I-标记的 Tositumomab 托西莫单抗: 鼠 IgG2	CD20	用于CD20阳性的复发或难治性低分级滤泡或转化非霍奇金淋巴瘤	运输放射性 <sup>131</sup> I; ADCC; 直接诱导细胞凋亡

注: ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity, 即抗体依赖细胞介导的细胞毒效应; CDC, complement-dependent cytotoxicity, 即补体依赖的细胞毒效应; CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, 即细胞毒T细胞相关抗原4; EGFR, epidermal growth factor receptor 上皮细胞生长因子; FDA, US Food and Drug Administration 美国食品药品监督管理局; INF-α, interferon-α, 干扰素-α; VEGF, vascular endothelial growth factor, 血管上皮生长因子; ▲, 不推荐KRAS突变的转移性结肠癌患者。

## 1.2 肿瘤靶向性抗体

靶向肿瘤本身的抗体,根据作用机制(但每种抗体的作用机制不限于所列举的1种<sup>[3]</sup>)初步分类如下:1)抑制肿瘤细胞生长和增殖所必需的内源性信号通路的抗体,如Cetuximab,是一个嵌合的EGFR的单克隆抗体,与EGFR结合可抑制其信号转导通路<sup>[4]</sup>。与伊立替康,5-氟尿嘧啶和亚叶酸联合使用可以延长KRAS野生型的结直肠癌转移患者的无病生存期<sup>[5]</sup>。当KRAS位点突变时,这样的治疗是无效的。另一个新的EGFR的完全人源化的抗体Necitumumab据报道在晚期实体瘤患者中适应性较好<sup>[6]</sup>。2)激活肿瘤细胞上细胞毒性受体的抗体,能诱导肿瘤细胞的凋亡,如Conatumumab,靶向TNFRSF10B(常称为TRAILR2或DR5)。3)与肿瘤相关抗原结合,但不具有抑制肿瘤细胞活性的作用,主要通过ADCC、CDC、ADCP等天然免疫系统的杀伤作用,如用于慢性淋巴细胞白血病(CLL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)的Rituximab。4)三重功能(双特异性的)的抗体,能同时靶向肿瘤相关抗原和T细胞标志分子,激活T细胞靶杀伤向连接的肿瘤细胞,如Catumaxomab,同时抗CD3和EPCAM,目前已批准用于EPCAM+的有恶性腹水的患者。5)免疫复合物,将TAA特异的抗体与毒素或放射性核素偶联,如靶向CD20分子偶联<sup>90</sup>Y-标记的Ibritumomab tiuxetan和<sup>131</sup>I-标记的Tositumomab,目前已经用于NHL。6)干扰肿瘤基质对肿瘤细胞营养供给和促进肿瘤生长的抗体,如靶向VEGF的Bevacizumab,与化疗药联用可用于治疗乳腺癌、结肠癌和非小细胞癌<sup>[7]</sup>;针对VEGF受体的单抗也正在临床试验中,如Ramucirumab<sup>[8,9]</sup>。

除了以上已通过FDA批准,且在临床使用的这些抗体外,目前还有其他多种抗体在临床试验中,且通过批准的抗体在未被批准适应证中的试验也还在继续<sup>[3]</sup>。最近一年有不少于33项还未通过FDA批准的单抗的临床试验已经结束,均为I/II期试验,包括抗HLA-DR的1D09C3,抗PSCA的AGS-1C4D4,抗IGF1R的AVE1642、Cixutumumab(IMC-A12)、Ganitumab(AMG 479),抗CD3/CD19的Blinatumomab(MEDI-538),抗CCL2的Carlumab(CNTO888),抗MUC1的Clivatuzumab tetraxetan,抗TRAILR2的Conatumumab(AMG 655)、Drozitumab(PRO95780)、Lexatumumab(HGS-ETR2),抗FOLR1的Farletuzumab(MORAb-003),抗GPC3的GC33(RO5137382),抗CD22的Inotuzumab ozogamicin(CMC-544),抗ITGA5的Intetumumab(CNTO 95),抗GPA33的KRN330,抗FN1的L19,抗CD33的Lintuzumab(SGN-33),抗IL2RB的MIK- $\beta$ 1(MA1-35896),抗EGFR的Nimotuzumab(h-R3),抗CD20的Obinutuzumab(GA101),抗HGF的Rilotumumab(AMG 102),抗VEGFR2的Ramucirumab(IMC-1121B),抗ANGPT1/ANGPT2的Trebananib(AMG 386)和抗ITGA5/ITGB1的Volociximab(M200)。在这些试验中,抗IGRIR的抗体耐受很好,且至少在某一类型的患者中的疗效也值得期待。另一个研究较多的是抗TRAILR2的抗体,虽然

该抗体耐受良好,但从目前研究结果看来,疗效不佳。干扰肿瘤细胞营养供给的抗体,大多耐受良好,但只有Trebananib在部分患者中有持续的抗肿瘤活性。

除了上述新抗体的临床试验外,已批准上市抗体的其他适应证研究也在继续。最近1年有不低于60项该类研究的结果报道,其中最大的一部分研究是关于VEGF靶向性抗体Bevacizumab与传统的化疗和或靶向制剂联用,在不同肿瘤患者中的试验报道。另外最近1年又有74项临床试验已经启动,包括16项新抗体的试验研究和58项FDA批准的抗体的其他适应证研究。

## 1.3 靶向免疫系统的抗体

除了直接靶向肿瘤本身,免疫系统调节抗体的抗肿瘤作用也日益突出,主要通过T细胞或NK细胞,引发新的或重激活已有的抗肿瘤免疫应答来对抗肿瘤。其中包括:1)抑制免疫抑制性受体CTLA-4、PD-1、PD-L1;CTLA-4是T细胞活化的负向调控分子,抗CTLA-4的单抗Tremelimumab和Ipilimumab能延缓转移性黑色素瘤患者的进展,后者在2011年通过了FDA批准<sup>[10]</sup>。但CTLA-4抗体应用中出现较多的副作用成为限制CTLA-4抗体应用的重要原因。继CTLA-4抗体之后,另一个靶向免疫细胞的突破性进展是PD-1(programmed cell death protein-1)的封闭性抗体MDS-1106,PD-1与配体(PDL-1)结合后能诱导活化的T细胞凋亡,封闭PD-1位点可以显著减少T细胞的凋亡,从而提高机体的抗肿瘤免疫反应。MDS-1106是一个人源化抗体,在临床试验中显示出在黑色素瘤、肾细胞癌、非小细胞癌和结肠癌患者中能诱导持久的应答反应<sup>[11]</sup>。靶向PD-1的其他的抗体也还在持续开发中<sup>[12]</sup>。2)激活共刺激分子,如CD40、4-1BB、OX40、GITR;如靶向CD137(4-1BB)的人源化抗体,在I期临床试验结果显示,在较宽的剂量范围内,该抗体发挥了显著地抗肿瘤效应,但在高剂量时会带来严重的肝细胞毒作用。因此,低剂量的激动性抗体可能会带来更高的风险收益比<sup>[13]</sup>。3)中和可溶性免疫抑制分子,如免疫抑制分子TGF- $\beta$ 1。GC1008是一个抗TGF- $\beta$ 的人源化特异性抗体,一项关于GC1008治疗转移性肾癌恶化恶性黑色素瘤的临床试验正在进行中<sup>[14]</sup>。

近1年有超过19项免疫调节性单抗的研究<sup>[15]</sup>,大多数是针对抑制性免疫系统的抗体,包括抗CTLA-4的Ipilimumab和Tremelimumab,抗PD-1的Nivolumab和Lambrolizumab,及抑制KIR的IPH2101。激活免疫系统共刺激分子的单抗研究有6项,靶向CD40的Dacetuzumab、CP-870、893和Lucatumumab,抗OX40的9B12及抗LAG3的IMP321。

Ipilimumab主要与化疗等联合,在黑色素瘤、小细胞肺癌、前列腺癌、霍奇金淋巴瘤中均有试验。Tremelimumab主要是单独或与TLR9激动剂联合,在转移性黑色素瘤及其他恶性肿瘤中试验,但由于副作用和疗效有限,目前III期试验暂停。PD-1抗体单独或与Ipilimumab联用的试验,证明了PD-1抗体的有效性和耐受性,有53%的客观应答率,降低

80%以上的肿瘤负担。靶向NK抑制性受体(KIR)的抗体,目前两个I期研究结果显示,当前剂量副反应少,且能完全抑制KIR。免疫系统激活性抗体,单独与其他化疗药物联用,总体来说,抗体耐受良好,但临床效果有限。目前免疫系统调节抗体的研究还在继续,还在进行和将要进行的临床试验有60项,其中36项是研究Ipilimumab的临床使用和特性,其他的包括PD-1、PD-L1和KIR的研究<sup>[15]</sup>。

#### 1.4 问题与展望

对于靶向肿瘤抗原或受体的一些抗体,其治疗存在着肿瘤抗原异质性或突变(原发的或获得性的)和表达下调等问题,如何克服对免疫治疗的耐受仍是一大难点。对于抗体本身的药物代谢动力学问题,有抗体的稳定性、免疫原性以及半衰期等。应用于临床时要考虑到血管的渗透性、肿瘤内部空间的压力、抗体的大小和亲和力。因此,人源或人源化抗体、合适大小且高亲和力的抗体的开发是大势所趋。对于运输“弹头”药物的抗体,存在着到达肿瘤内部抗体浓度不够,以及药物耐受等问题<sup>[16]</sup>。抗体治疗的副作用,虽然临床使用时,与传统化疗相比,耐受良好,副作用少,但抗体使用时的副作用仍是广泛存在的,需要详细的了解,在最优治疗剂量下将副作用降至最低<sup>[17]</sup>。

单克隆抗体用于肿瘤的治疗是过去10余年中肿瘤治疗领域最大的进步之一。这个成功是建立在过去对抗体血清学、靶点选择、抗体受体结合以及免疫系统对肿瘤的调控作用等长期研究取得成功的基础之上。未来抗体治疗的前景依然依赖于对于基础研究和临床试验的联合,依赖于应用更先进的方法去筛选靶点和抗体以及设计合理的临床应用方案,这样才能为肿瘤患者带来更多的福音。

## 2 肿瘤治疗性疫苗临床研究进展

肿瘤疫苗曾引起很大的研究者兴趣,但由于肿瘤的免疫逃逸和抑制性免疫环境的存在,肿瘤细胞不能很好地诱导免疫应答,使得肿瘤疫苗的研究和应用都十分困难。虽然如此,大量的前期研究结果还是鼓励抗肿瘤疫苗的研究,包括以细胞为基础的、DNA为基础的以及纯化的某组分为基础的疫苗制剂<sup>[18]</sup>,试图克服肿瘤细胞的弱免疫原性和肿瘤微环境的免疫抑制,引发治疗相关的免疫应答,其中找到能打破免疫耐受和引发肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)免疫应答的策略,如联合各种佐剂<sup>[20]</sup>,帮助抗肿瘤疫苗发挥作用,也至关重要。

治疗性疫苗的设计应用在于清除已有疾病的病因,如清除肿瘤细胞或病毒感染的细胞,主要依赖于细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)发挥作用,以及引发长期存活的记忆性T细胞来防止复发。理想的治疗性疫苗既要引发初始T细胞激活,也要活化已有的记忆性T细胞。肿瘤作为一种慢性疾病,患者体内的记忆性T细胞不同于正常功能的记忆性T细胞,如表达抑制性受体PD-1,使T细胞耐受无能。介导体内以强烈的抗肿瘤效应为目标的的治疗性疫苗包括:1)

重组的肿瘤相关抗原(TAA),有短的合成多肽的组合或全长的蛋白,前者需结合到抗原提呈细胞APC表面的MHC分子上,直接提呈给T细胞,后者需被APC摄取加工后再提呈;2)肿瘤细胞或其裂解物,其中含有TAA或与伴侣分子(如热休克蛋白)复合的TAA;3)编码TAA的载体疫苗,包括裸DNA、RNA和病毒为载体;4)树突状细胞(dendritic cell, DC)为基础的疫苗,包括体外荷载TAA融合蛋白的DC。目前研究实验的肿瘤治疗性疫苗很多,在临床上的研究很活跃,至2013年7月,在美国ClinicalTrials.gov网站登记进行的有1307项临床研究,其中152项在进行III期临床试验,591项在进行II期临床试验<sup>[18]</sup>。下面从疫苗的分类来分别讨论进行的临床研究和应用。

### 2.1 多肽类疫苗

截止2012年,关于肿瘤相关抗原及其多肽类的疫苗临床安全性和有效性的研究项目,结束完成的有118项,2012年后又开展20项临床试验。主要有:1) ERBB2来源的多肽,在乳腺癌患者中单独使用或与ERBB2靶向性抗体曲妥珠单抗联用;2) WT-1来源的多肽与GM-CSF联合在多种黑色素瘤和恶性胸膜间皮瘤中安全性和抗肿瘤性的研究;3) 来自黏蛋白1(MUC-1)的肽,单独或联合环磷酰胺以脂质体制剂形式在NSCLC患者中试验;4) 端粒酶逆转录酶(TERT)来源的多肽与GM-CSF联合应用,在非小细胞肺癌(NSCLC)和前列腺癌中的安全性和有效性评估;5) 重组的NY-ESO-1或NY-ESO-1的多种肽与CTLA-4抗体联用,在无法切除的转移性黑色素瘤患者中的临床试验;6) MAGE-A和NA17-A2相关多肽,单独或两者联合或与凝集素-3抑制剂联用,在转移性黑色素瘤患者中进行试验;7) MLANA表位肽与HIV-1 Gag相关的多肽和TLR7激动剂联用,在II~IV期的手术切除的黑色素瘤患者中进行试验;8) BCAR3或IRS2的磷酸化多肽的安全性和免疫原性在黑色素瘤患者中的评估。此外,还有其他TAA来源的多肽单独或联合其他药物在黑色素瘤,神经胶质瘤,血液系统肿瘤中进行临床试验<sup>[20]</sup>。以MAGE-A3为例, MAGE-A3在肺癌、黑色素瘤中的表达分别为35%、65%,临床试验时疫苗要与佐剂联用。在一项MAGE-A3的II期试验中,182例MAGE-A3阳性的术后患者中的122例使用MAGE-A3疫苗,其余作为安慰剂组,两组之间无瘤间期(disease free interval, DFI)没有显著差异,但实验组的肿瘤基因表达图谱分析复发风险降低了43%,且疫苗耐受好,只有3例出现副作用。这些数据支持了一项目前最大的NSCLC的III期临床干预试验“MAGRIT”,有2270例完全切除的术后患者参与,参考指标主要是无病生存期。在黑色素瘤的一些早期II~III期试验中, MAGE-A3联合流感病毒蛋白D作为疫苗,接受治疗干预的患者中有客观治疗应答反应,这在疫苗试验中是相对罕见的。后续还有MAGE-A3联合佐剂ASO2B或AS15在黑色素瘤和NSCLC中的III期试验<sup>[21]</sup>。

### 2.2 肿瘤细胞为基础的疫苗

与TAA疫苗相比,肿瘤细胞为基础的疫苗含有更多种类

的TAA和MHC以及共刺激分子等,但由于肿瘤细胞本身的复杂性,与单纯组分制剂相比,在使用安全性和有效性方面有待研究。在肺癌研究中,有Belagenpumatucel-L疫苗,它由几种肺癌细胞系组成,这些细胞表达异体的MHC分子,与靶向TGF- $\beta$ 2的反义链联合使用,能增强DC的活化和抑制调节性T细胞(Treg)的诱导。目前报道的一个II期临床试验中,75例患者接受3种剂量的疫苗治疗,其中肿瘤转移的患者组,有15%的应答率,总体生存期为441 d。3种剂量在部分缓解率(partial response, PR)和无进展生存期上(progression free survival, DFS)无显著差别,且都耐受良好,鼓励了该疫苗在化疗患者中的随机III期临床试验<sup>[22]</sup>。从自体肾癌肿瘤组织分离的RNA转导体外诱导扩增的DC制备的疫苗AGS-003,联合舒尼替尼的一项II期临床试验中,证明具有一定免疫原性。目前AGS-003的III期临床试验正在进行,预计招募600例转移性肾癌的患者参与,观察是否提高患者的无进展生存期。在黑色素瘤患者中,由3种灭活的异体黑色素瘤细胞系组成的疫苗Canvaxin,在一项非随机的II期临床试验中证明对总体生存期提高了20%,另外Canvaxin联合佐剂BCG在有1656例患者的III期临床试验中观察到疫苗组在提高生存期上有一定作用。还有GVAX疫苗,它是一类异体或自体肿瘤细胞转导GM-CSF后制备的疫苗,目前在黑色素瘤和前列腺癌患者中进行I/II期临床试验<sup>[21]</sup>。

### 2.3 DC细胞为基础的疫苗

20世纪90年代中期开始,DC细胞就已经在治疗肿瘤中使用DC为基础的疫苗在安全性和诱导抗肿瘤免疫方面有作用,即使在晚期患者中也有效。DC治疗性疫苗的应答率很少超过15%,但研究又发现能显著延长生存期,呼吁采用新的评价方式评估疫苗的有效性。DC作为抗肿瘤疫苗发挥的作用包括:1) DC在体内摄取非靶向性的肽或蛋白以及以核酸为基础的疫苗,即多肽类疫苗发挥作用需要DC;2) 与DC上受体偶联的抗原作为疫苗;3) 体外激活的DC,并荷载了抗原,作为疫苗。目前临床试验的DC疫苗主要是指直接以DC细胞为载体的疫苗。以DC为基础的治疗试验最多的是在恶性黑色素瘤患者中进行,至今有1250例患者参与,其次是前列腺癌、神经胶质瘤和肾癌患者,目前均开展到III期临床试验。在黑色素瘤患者中,有用自体的单核细胞来源的DC荷载黑色素瘤多肽作为疫苗制剂,目前试验已经完成。还有用自体的DC与灭活的自体肿瘤细胞及GM-CSF联用,称为melapuldencel-T的疫苗,目前还在募集患者中。前列腺癌中,有目前通过FDA批准使用的sipuleucel-T,由自体的DC荷载PAP/GM-CSF组成,在III期临床试验中证实可以延长4个月的生存期,但在疾病进展时间与安慰剂组相比没有显著改变,也不能检测到肿瘤消退。在胶质瘤中,也有荷载自体肿瘤裂解物的DC疫苗DC-VAX-L,目前在募集患者中。肾癌中有电穿孔法转导自体肿瘤的RNA和CD40L mRNA到DC的疫苗,与舒尼替尼联用,目前也还在试验初期。DC疫苗的整体治疗性应答效率在黑色素瘤患者是8.5%,在前列腺癌

中有7.1%,在胶质瘤中有15.6%,在肾癌中有11.5%。部分患者确实有治疗性应答反应,但总体应答率偏低。从生存期分析,在4种肿瘤患者的多个试验中,疫苗组与对照组相比平均总生存期延长了至少20%,甚至接近200%。sipuleucel-T疫苗虽然应答率<5%,但由于其总生存期延长了4个月而通过了FDA批准<sup>[23]</sup>。所以,关于疫苗疗效的评价标准也建议参考总体生存期和相关免疫学参数,而不是用经典WHO或RECIST标准来评价。

### 2.4 其他的疫苗种类

靶向黏蛋白-1(MUC-1)的脂质体疫苗L-BLP-25,由源于MUC-1的25个氨基酸脂肽,单磷脂脂质A和3种脂类组成。MUC-1在60%~70%的NSCLC患者中过表达或异常糖基化,L-BLP-25的一项随机临床试验中,总体疫苗组与对照组相比,平均总生存期无差异,但IIIb期病例组平均总生存期延长了17.3个月,而经过放化疗治疗的该期患者进行的III期临床试验中,总生存期并没有显著延长<sup>[21]</sup>。

CIMAVax-EGF是重组的人EGF疫苗,能诱导抗EGF抗体产生,从而阻断EGF与其受体EGFR结合。疫苗组成分有,与载体蛋白P64(来自脑膜炎奈瑟菌)偶联的重组EGF和佐剂Montanide ISA 51,由古巴研究者研发和试验<sup>[24]</sup>。目前主要在NSCLC患者中进行临床试验,早期的临床试验确定优化的疫苗组成和治疗方案,并证明了该疫苗具有良好的耐受性和安全性。第一个临床随机试验,募集了80例IIIb/IV期经一线化疗治疗后的NSCLC患者,免疫治疗组与对照组相比,在60岁以下患者中,总体生存期显著延长。且进一步研究发现,患者的抗EGF抗体的滴度与生存期正相关。II期临床试验中,405例患者以2:1分配到免疫组和对照组,初步结果分析免疫治疗组总生存期比对照组延长了3.5个月。进一步评价该疫苗安全性、有效性和操作便捷性的IV期临床试验,在地方基础医疗点,有1084例患者登记参加,结果尚待发表<sup>[25]</sup>。

病毒为载体的疫苗,将抗原整合到病毒载体中。如TG4010,将编码MUC-1和IL-2的基因构建到痘病毒中,引发对MUC-1的免疫反应。在NSCLC中进行的II期试验中,化疗联合疫苗治疗应答率为29.5%,在随后IIIb期试验中,6个月的无进展生存期和总生存期无显著差异,但治疗应答率有提高<sup>[26]</sup>。PROSTVAC®-VF疫苗,将前列腺癌特异性抗原PSA和共刺激分子B7.1构建到痘病毒载体上,有PSA-TRICOM和fowlpox-PSA-TRICOM两种疫苗。在前列腺癌去势治疗无效(CRPC)的患者中进行的两项II期试验发现,总体生存期和无进展生存期均有延长。目前计划进一步进行III期和两个联合治疗的II期试验<sup>[27]</sup>。单纯疱疹病毒为载体,表达GM-CSF的疫苗talimogenela-herparepvec(T-Vec),在一项III期黑色素瘤患者的临床试验中,肿瘤病灶内注射T-Vec组与皮下注射GM-CSF组相比,治疗的持续应答率和总体客观应答率都显著提高<sup>[21]</sup>。腺病毒疫苗,前列腺癌疫苗中将TAA,如前列腺癌相关抗原PSA、PSMA、PSCA等构建到腺病毒Ad5载体上,在一项随访10年的研究证明了该腺病毒疫苗的安全性。

由于人体内普遍有抗腺病毒的抗体,所以临床上需要与佐剂 GELFOAM® 联用,在 CRPC 患者中的 I 期、II 期临床试验中证明,该疫苗提高了抗 PSA 的免疫应答<sup>[27]</sup>。

此外还有 DNA 类的疫苗,主要由编码 TAA 的质粒构成,如 I/II 期临床试验中,皮下注射编码人 PAP 的质粒(pTVG-HP)和 GM-CSF。部分患者的 PSA 抗原持续时间延长,特异的 PAP-T 细胞应答增强。类似的有进行 I 期临床试验的 DNA-PSA(pVAX/PSA)<sup>[28]</sup>。

## 2.5 问题与展望

理论上,通过疫苗诱导抗肿瘤免疫是一种直接有效的治疗方法,但实际应用中,疫苗治疗后产生的客观的抗肿瘤应答十分有限。虽然前列腺癌疫苗 sipuleucel-T 在 CRPC 患者的 III 期临床试验中能延长患者的总体生存期,取得了疫苗研究应用的一大进展,但肿瘤疫苗在其他肿瘤中的效果都还需多项 III 期临床试验验证<sup>[21]</sup>。肿瘤疫苗越早使用,其治疗效果越好,在晚期患者中疗效十分受限,其中一个重要原因就是肿瘤的免疫逃逸机制<sup>[29]</sup>。疫苗要发挥作用必须打破免疫耐受,与其他制剂和治疗方法联合使用是肿瘤疫苗发展的必然方向。如与诱导肿瘤细胞死亡、释放危险信号和诱导病灶部位炎症的放疗联用;与打破肿瘤免疫抑制微环境的免疫监测点阻断剂,如抗 PD-1/PD-L1/CTLA-4 抗体联用<sup>[30]</sup>。选择正确的靶标抗原和免疫策略,包括佐剂的组合选择、免疫调节剂的联用,可以抑制抗肿瘤免疫,使得疫苗诱导抗肿瘤免疫反应<sup>[31]</sup>。还有将肿瘤疫苗与细胞过继免疫治疗联合,通过疫苗在体内先激发特异性免疫,然后将淋巴细胞在体外进一步活化扩增后再回输体内,可能更为有利。另外,从肿瘤疫苗的临床试验中观察到,以 WHO 或 RECIST 疗效评价标准来评价疫苗的疗效并不客观<sup>[23]</sup>。肿瘤疫苗其安全性较其他治疗方式要好,引发的应答反应相对微弱但时间长,在治疗性应答和肿瘤消退方面不显著,但在延长总生存期中发挥了作用。所以对于疫苗疗效的评价,建议以总生存期和其他的免疫指标作为评价准则<sup>[28]</sup>。

## 3 免疫细胞过继治疗肿瘤的研究进展

过继性细胞免疫治疗是指将体外刺激培养的淋巴细胞过继回输到肿瘤患者治疗肿瘤的方法。过继的淋巴细胞能直接杀伤肿瘤,不需要体内免疫系统的激活,从而能克服疫苗治疗中需要体内激活免疫系统发挥作用这一重要限制<sup>[32]</sup>。主要应用的免疫细胞包括:淋巴因子激活的杀伤性细胞(LAK)、肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)、细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)、DC 与 CIK 共培养产生的 DC-CIK、NK 细胞、 $\gamma\delta$  T 细胞以及基因修饰的 T 细胞——转导 T 细胞受体(TCR)和转导嵌合抗原受体(CAR)的 T 细胞。

### 3.1 LAK 和 TIL

20 世纪 80 年代, Rosenberg 用 LAK 治疗部分恶性肿瘤患者后,在肿瘤研究领域引起轰动。继 LAK 后, Rosenberg 研究组又开创了 TIL 疗法,与 LAK 相比其肿瘤杀伤能力提高了

50~100 倍,临床试验中治疗转移性黑色素瘤的客观反应率为 40%~50%,治疗后的无病生存期为 3~5 年,目前主要成功用于转移性黑色素瘤的治疗<sup>[33]</sup>。最近研究表明,比较传统的 TIL 和体外短暂培养的“young”TIL 的两项临床试验,发现后者同样有良好的治疗效果,且制备成本比传统 TIL 降低很多<sup>[34-36]</sup>。

### 3.2 CIK

CIK 在 1991 年由斯坦福大学的 Schmidt-Wolf 首次报道,是将人的外周血单个核细胞在体外经过多种细胞因子培养后获得的非 MHC 限制性,但具有杀瘤活性的一群异质性细胞。目前国外关于 CIK 的临床治疗试验较少,更多的试验主要集中在亚洲,特别是在中国进行。CIK 应用于肝癌、肺癌、结直肠癌、肾癌、胃癌等的辅助治疗中<sup>[37]</sup>。在 2012 年报道的一项 148 例转移性肾透明细胞癌的随机临床试验中发现,与接受 IL-2 和 IFN- $\alpha$ -2a 的治疗组相比,自体 CIK 治疗组的 3 年总生存(OS)率提高了近 40%,无进展生存期(PFS)的比例也有所提高,平均 OS 延长了 27 个月,平均 PFS 延长 4 个月<sup>[38]</sup>。2013 年报道的进展性胃癌的回顾性研究发现手术治疗后,化疗联合 CIK 治疗组与单纯化疗组相比,5 年总生存率和无进展生存率都显著提高,平均总生存期延长了 64 个月,无进展生存期延长近 13 个月<sup>[39]</sup>。在肝细胞癌近期的一项随机 II 期临床研究中同样发现,不能手术治疗的,接受除标准治疗外还辅助 CIK 治疗组,与接受标准治疗的对照组相比,1 年、2 年、3 年总生存率都提高了 20% 以上,平均生存期和总生存期也都显著提高<sup>[40]</sup>。对 563 例应用 CIK 治疗的肿瘤患者回顾性研究显示,患者对 CIK 治疗的总反应率为 51.7%,1 年总体生存率为 72.5%,5 年生存率为 38.2%<sup>[41]</sup>。

### 3.3 DC-CIK

DC-CIK 是将 DC 和 CIK 共培养产生的效应细胞,与传统治疗联合应用,能显著提高总生存率和无进展生存率<sup>[37]</sup>。乳腺癌患者中,高剂量化疗联合 DC-CIK 可以提高治疗反应率,延长患者的无进展生存期和总生存期<sup>[42]</sup>。NSCLC 患者的试验中,化疗联合 DC-CIK 与单纯化疗相比,平均无瘤生存期延长 6 个月,3 年累计复发率降低约 30%<sup>[43]</sup>。在另一项 NSCLC 患者的试验中,厄洛替尼联合 DC-CIK 维持治疗的效果并没有显著优于厄洛替尼<sup>[44]</sup>。在 54 例术后和放化疗治疗后的胃癌和结直肠癌患者的临床试验中,接受自体肿瘤抗原荷载的 DC-CIK 治疗组,与对照组相比,IFN- $\gamma$  和 IL-12 水平显著升高,4 年的术后复发率显著降低,总生存期显著延长<sup>[45]</sup>。除自体 DC-CIK 外,还有应用半相合 DC-CIK。有研究报道,半相合 DC-CIK 诱导更多的 IFN- $\gamma$  分泌,减少 IL-4 分泌,增加 CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 及 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> 细胞比例,降低 Treg 细胞比例,具有更强的抗肿瘤活性<sup>[46]</sup>。此外,还有研究荷载不同抗原肽的 DC 激活的 T 细胞治疗,以及联合 CIK 与高剂量 IL-2 的临床试验<sup>[47]</sup>。

### 3.4 $\gamma\delta$ T 和 NK 细胞

$\gamma\delta$  T 是介于特异性免疫和非特异性免疫之间的一种特殊类型的免疫细胞,主要分布在皮肤和黏膜组织。 $\gamma\delta$  T 在杀伤肿瘤细胞的同时又与树突状细胞 DC 互为补充,对 DC 无法

识别的肿瘤细胞进行标记杀伤。过继性回输 $\gamma\delta$  T治疗肿瘤的临床试验显示, $\gamma\delta$  T治疗肾细胞癌和前列腺癌的治疗效果要优于二线化疗药物<sup>[48]</sup>。

NK细胞,即自然杀伤细胞,可直接识别杀伤肿瘤细胞,无MHC限制性。NK细胞过继回输治疗急性髓系白血病(AML)取得了很好的进展。受者对供者回输的NK细胞耐受性较好,移植物抗宿主反应低。一项关于NK细胞治疗儿童AML的研究显示,在传统化疗完全缓解病情,给予环磷酰胺和氟达拉滨后,患者回输半相合NK细胞后的2年无病生存率达到100%<sup>[49]</sup>。另外一项关于成人AML的研究显示,19个患者中有5个患者回输NK细胞后病情完全缓解<sup>[50]</sup>。NK细胞在治疗骨髓瘤、乳腺癌、卵巢癌、结直肠癌、肾细胞癌、非小细胞肺癌方面也取得了一定的治疗效果<sup>[51]</sup>。

### 3.5 基因修饰的T细胞

由于其他肿瘤的特异性T细胞获得的相对困难性,TIL在除黑色素瘤外其他肿瘤的治疗应用中相对受限<sup>[52]</sup>。为得到肿瘤特异性T细胞,有研究基因修饰T细胞,使其能特异性杀伤肿瘤。目前研究的主要有T细胞受体(TCR)和嵌合抗原受体(CAR)T细胞疗法。

TCR治疗是用基因工程的手段将特异性识别肿瘤抗原的TCR导入T细胞,使其识别特异性肿瘤抗原并杀伤肿瘤细胞。目前研究报道的主要有导入可识别抗原MART-1、gp100、CEA、NY-ESO-1、MAGE系列抗原的TCR,治疗抗原表达阳性的肿瘤患者。在部分患者中观察到肿瘤的应答反应和消退,但除了NY-ESO-1抗原具有良好的肿瘤特异性和安全性外,靶向其他非肿瘤特异性抗原的TCR-T细胞,会攻击正常组织,严重的有致死性副反应<sup>[53]</sup>。特异性肿瘤抗原的发现和TCR识别的HLA限制性是TCR治疗研究中仍需解决的问题。

相比TCR疗法,CAR治疗克服了HLA的限制性,将识别肿瘤相关抗原的单链抗体(scFv)和T细胞的活化基序(CD3 $\zeta$ 及共刺激分子)结合为一体,转导入T细胞,通过抗体识别肿瘤抗原,再由活化信号激活T细胞<sup>[54]</sup>。目前研究试验的CAR主要针对血液系统恶性肿瘤,其中B细胞淋巴瘤中抗CD19、抗CD20的CAR最为热门,还有靶向Lewis-Y的CAR治疗急性髓系白血病。靶向CD19-CAR的研究占CAR相关临床研究的1/3,并且参与这一研究的志愿者人数也在不断增加。来自7个研究所的数据表明,CD19-CAR治疗的总完全缓解率为25%。与血液系统肿瘤相比,实体瘤抗原表达少、T细胞到达肿瘤部位少、肿瘤局部免疫抑制微环境导致的T细胞细胞毒性降低,这些因素使得CAR治疗实体瘤更具有挑战性<sup>[55]</sup>。第一批实体瘤中CAR的临床试验包括卵巢癌、结直肠癌、神经母细胞瘤,总体来说没有显著的缓解率。近期有研究报道,在神经母细胞瘤中GD2-CAR治疗的19例患者中有3例部分缓解;在前列腺癌中,PSMA-CAR治疗的5例患者中有2例部分缓解<sup>[53]</sup>。HER2-CAR治疗结直肠癌、 $\alpha$ FR-CAR治疗卵巢

癌、CAIX-CAR治疗肾癌、CEA-CAR治疗结直肠癌和乳腺癌也取得了一定的疗效<sup>[55]</sup>。还有在神经胶质瘤中靶向EGFRvIII的CAR,其中一线治疗后复发患者的临床试验已在美国国立卫生研究院(NIH)启动,对于新确诊和初步治疗过的患者开展的试验还在进行中<sup>[56]</sup>。

此外,还有试验研究造血干细胞移植(HSCT)治疗失败后,再回输自体或异体的CAR-T细胞进一步治疗。新靶向性CAR的试验研究也在继续,初步在临床试验证明有效性的,如针对IL-3受体 $\alpha$ 的两个CAR;还在继续试验中的包括针对血液系统肿瘤的CD19-CAR,以及实体瘤中,神经母细胞瘤的GD-2-TCR,NY-ESO-1-TCR和EGFR-CAR和HER2-CAR<sup>[47]</sup>。

### 3.6 问题与展望

CAR-T在治疗肿瘤的靶向性和高效性有其优势,尤其对于血液系统来源的肿瘤。但对于上皮来源的肿瘤,其异质性和效应细胞浸入受限,会降低单一靶点CAR-T的治疗效果。而且临床研究发现大量输入和扩增的CAR-T,会释放大量的细胞因子,产生致命的细胞因子释放综合征(CRS)<sup>[57]</sup>。然而,抗肿瘤免疫需要CRS,但如何把握控制CRS有待研究。还有选择靶向的肿瘤特异性抗原上需要慎之又慎,要避免回输的细胞对正常组织的攻击。未来如何调控回输CAR-T细胞的存活,使其杀伤肿瘤后凋亡失活也是研究的一方面<sup>[58]</sup>。将MHC限制性T细胞与非MHC限制性的NK、NKT、 $\gamma\delta$ T联合应用有利于对抗肿瘤细胞的异质性。

## 4 溶瘤病毒基因治疗癌症的研究进展

生物治疗中的溶瘤病毒治疗也是一个新的热点。溶瘤病毒治疗是指利用增殖型病毒感染肿瘤细胞后在胞内自我复制,杀伤肿瘤细胞的一种治疗方法。通常肿瘤细胞的抗病毒机制受损后,病毒能在其中更好地复制,使得溶瘤病毒能选择性地感染肿瘤细胞并在其中复制,最终裂解、杀死肿瘤细胞,释放出子代病毒颗粒,进一步感染周围肿瘤细胞<sup>[59]</sup>,而在正常细胞内少量存在或不能增殖。同时,此过程有利于肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)的释放,诱导体内系统性的抗肿瘤免疫反应,这可能会增强病毒的溶瘤活性<sup>[60,61]</sup>。最初的溶瘤病毒不需依靠治疗性基因(自杀基因或免疫刺激基因),直接在肿瘤细胞内增殖即可达到杀伤肿瘤细胞的作用。而随着基因工程技术的发展,通过对野生型病毒基因组进行改造,携带各种治疗性基因或其他外来特殊基因,发挥特殊的抗癌功效,以提高其溶瘤活性和肿瘤特异性成为新的研究热点。

### 4.1 溶瘤病毒的临床研究

溶瘤病毒的种类,目前包括腺病毒(adenovirus, Ad)、单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)、新城疫病毒(newcastle disease virus, NDV)、呼肠孤病毒(Reovirus)、麻疹病毒(measles virus, MV)、水泡口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)、牛痘病毒(vaccinia virus, VV)等。目前已经完成的溶

瘤病毒相关临床试验都显示了良好的安全性和有效性。如两种HSV病毒G207和HSV1716,治疗恶性神经胶质瘤的I期试验中,发现该制剂没有明显的毒副作用,且在部分患者中试验早期就显示了治疗有效性。第一个在头颈部肿瘤中进行I期临床试验的溶瘤病毒——ONYX-015 E1B敲除的腺病毒,虽然单独使用时治疗效果不显著,但制剂在安全性方面优良。MV和NDV的I期临床试验也已经完成,表达CEA抗原的MV-CEA,治疗恶性卵巢癌结果显示,患者的病情稳定期、生存期均延长。恶性实体瘤中NDV——PV701使用后除有流感样症状外,没有其他毒副作用。非病原性的实验室来源的VSV用于肝癌治疗的一项大型临床试验通过了在美国的I期试验批准。转基因技术构建的牛痘病毒JX-594的I期试验显示了良好的安全性和耐受性,在肝细胞癌患者中的研究也证明了中位生存期的延长与治疗用剂量相关。呼肠孤病毒——Reolysin在晚期恶性黑色素瘤患者中的II期试验中,证实了病毒在癌变组织中增殖,但没有观察到客观的治疗应答,目前该病毒与传统细胞毒性药物的联合应用试验正在进行中<sup>[62]</sup>。在编码GM-CSF的二代溶瘤性单纯疱疹病毒T-VEC的II期试验中,观察到黑色素瘤患者中有26%的总体应答率和肿瘤的持续消退。确定该病毒的治疗安全性和有效性后,开展了名为“OPTIM”的III期试验,且试验中观察到,与单纯皮下注射GM-CSF相比,在持续应答率方面显著提高<sup>[63]</sup>。同时除以上所列举的溶瘤病毒外,还有表达GM-CSF的腺病毒GC0070、CGTG-102,减毒痘病毒GL-ONC1, MV-NIS, NDV-HUJ, ParvOryx, VSV-IFN $\beta$ , SVV-001, CAVATAK分别在多种恶性肿瘤中进行I/II期临床试验<sup>[62]</sup>。

#### 4.2 溶瘤病毒诱导的抗肿瘤免疫

溶瘤病毒除了具有直接杀瘤的作用外,要发挥全身的抗肿瘤作用离不开免疫系统的协同和持续杀瘤、抑瘤作用。溶瘤病毒由于能引起免疫介导的肿瘤细胞杀伤,所以认为是属于免疫治疗的一种。溶瘤病毒感染后能引发抗肿瘤免疫,但免疫系统对病毒的抑制性也限制了病毒的有效性。具体来说,溶瘤病毒会诱导肿瘤细胞死亡,释放大量的危险信号(如HMGB1、ATP、HSP27等)与肿瘤相关抗原,趋化募集固有免疫细胞,产生急性促炎环境,进而激活适应性免疫应答。但如果免疫应答过早或过于强烈,又会导致病毒的清除和抗病毒而非抗肿瘤免疫的激活<sup>[62]</sup>。因此,对病毒进行改造是诱导合适的抗肿瘤免疫的重要手段之一。如编码表达细胞因子的溶瘤病毒,目前在临床试验的主要是GM-CSF,其他的因子如IL-2、TNF、IFN,由于有直接的抗病毒作用,目前还在实验研究中。表达靶向免疫抑制子的抗体或表达共刺激分子也是增强抗肿瘤免疫的一个方向,还有表达募集T细胞的趋化因子,表达肿瘤相关抗原,联合佐剂等都是溶瘤病毒研究的方向。临床试验中,将溶瘤病毒治疗与其他治疗联合,如与过继回输治疗联合,与免疫调节因子联合,与放化疗联合,都是未来的主要应用方向,虽然目前多处于临床前期研究<sup>[64]</sup>。

#### 4.3 问题与展望

溶瘤病毒可通过多种途径抗肿瘤,是肿瘤治疗的一种有效手段。溶瘤病毒本身不能完全排除免疫原性,因此重复使用会使机体产生综合性抗体,有可能干扰疗效。未来研究的方向包括发现新的合适的病毒,以及改造病毒,使其更好地诱导免疫应答对肿瘤而非病毒本身。正在进行的临床试验可以帮助确定如何更好地匹配溶瘤病毒和治疗的肿瘤类型。且多数研究认为,联合溶瘤病毒与传统的肿瘤疗法或新的治疗制剂,可以发挥最大的治疗效果,目前急切地盼望相关临床试验的进展<sup>[62,65]</sup>。

#### 5 结论

免疫制剂和生物治疗方法是多种多样的,这样才更有利于对抗异质性的多样的肿瘤。肿瘤的手术、放疗和化疗3大疗法为挽救肿瘤患者做出了巨大贡献,但其方法各有利弊,进一步发展的潜力有限。有些早期的肿瘤手术可以治愈,更为广泛的中晚期肿瘤,单靠手术是无法防止肿瘤的复发和转移,并且手术的创伤会使机体产生大量促组织和血管生成的因子,这些因子也恰好是促癌的成分。而且切除肿瘤原发灶还会促进转移灶的发展。因此,围手术期的免疫治疗是提高肿瘤疗效的一个重要的策略。放疗和化疗以前通常被认为是产生抑制免疫作用,治疗过程中更看重的是肿瘤的大小。经研究逐渐发现,适宜的化疗会增强抗肿瘤免疫反应,其杀死的肿瘤细胞会激发免疫细胞的浸润与活化;且有些化疗药物可抑制具有负调控的Treg和MDSC<sup>[66]</sup>。因此,化疗联合免疫治疗也会显著提高疗效。然而,某些高剂量多周期的化疗可能会损伤免疫系统,而适得其反。如果联合免疫治疗减少化疗周期是否能获得更好的结果,还有待研究。放疗的作用与剂量、频率、精准度、部位等相关。适宜的放疗使肿瘤产生“免疫原性细胞死亡”<sup>[67]</sup>,激发抗原呈递细胞,诱导抗肿瘤免疫。放疗还可以打乱肿瘤的微环境,提高肿瘤细胞MHC-I类分子和死亡受体(Fas)的表达,增加了被免疫细胞识别和杀伤的敏感性<sup>[68]</sup>。但放疗也有诱癌、促癌和破坏免疫系统的一面。因此,适宜的放疗联合免疫治疗是一个极其有价值的研究新领域。

相比常规疗法而言,生物免疫制剂正式用于临床肿瘤的治疗仅仅是开始。它涉及抗体、细胞因子、疫苗、细胞过继免疫、溶瘤病毒及正在快速发展的基因治疗等,发展空间巨大。治疗的靶子更为多样化,其中包括肿瘤、肿瘤基质细胞、血管生成、免疫负调控细胞、免疫负调控细胞因子和受体分子、突变基因、肿瘤干细胞等。更为新颖的是,应用诱导的多能干细胞(iPS)技术制备出多种抗肿瘤效应细胞<sup>[69]</sup>。目前,生物免疫治疗已成为治疗肿瘤的第4大疗法,是今后研究和极为广阔和重要的领域。任何一种治疗不应以破坏免疫系统为代价,对于癌症的治疗也会逐渐改写为更加先进的治疗原则,其中要遵循的是中国先辈留下的准则“扶正祛邪”。

## 参考文献 (References)

- [1] McNutt M. Cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2013, 342: 1432-1433.
- [2] Schreiber R D, Old L J, Smyth M J. Cancer immunoeediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion[J]. *Science*, 2011, 331(6024): 1565-1570.
- [3] Vacchelli E, Aranda F, Eggermont A, et al. Trial watch: Tumor-targeting monoclonal antibodies in cancer therapy[J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3 (1): e27048-1-20.
- [4] Li S, Schmitz K R, Jeffrey P D, et al. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab[J]. *Cancer Cell*, 2005, 7(4): 301-311.
- [5] van Cutsem E, Kohne C H, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2009, 360(14):1408-1417.
- [6] Kuenen B, Witteveen P O, Ruijter R, et al. A phase I pharmacologic study of necitumumab (imc-11f8), a fully human igg1 monoclonal antibody directed against egfr in patients with advanced solid malignancies[J]. *Clinical Cancer Research*, 2010, 16(6): 1915-1923.
- [7] Ellis L M, Hicklin D J. Vegf-targeted therapy: Mechanisms of anti-tumour activity[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2008, 8(8): 579-591.
- [8] Junttila M R, de Sauvage F J. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response[J]. *Nature*, 2013, 501(7467): 346-354.
- [9] Vedi A, Ziegler D S. Antibody therapy for pediatric leukemia[J]. *Frontiers in Oncology*, 2014, 4: 82.
- [10] Samaik A A, Weber J S. Recent advances using anti-ctla-4 for the treatment of melanoma[J]. *The Cancer Journal*, 2009, 15(3): 169-173.
- [11] Brahmer J R, Drake C G, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (mdx-1106) in refractory solid tumors: Safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(19): 3167-3175.
- [12] Kirkwood J M, Tarhini A A, Panelli M C, et al. Next generation of immunotherapy for melanoma[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 26(20): 3445-3455.
- [13] Weiner L M, Surana R, Wang S. Monoclonal antibodies: Versatile platforms for cancer immunotherapy[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2010, 10(5): 317-327.
- [14] Grutter C, Wilkinson T, Turner R, et al. A cytokine-neutralizing antibody as a structural mimetic of 2 receptor interactions[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, 105(51): 20251-20256.
- [15] Aranda F, Vacchelli E, Eggermont A, et al. Trial watch: Immunostimulatory monoclonal antibodies in cancer therapy[J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3 (1): e27297-1-11.
- [16] Scott A M, Wolchok J D, Old L J. Antibody therapy of cancer[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2012, 12(4): 278-287.
- [17] Baldo B A. Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy: Focus on hypersensitivity responses[J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(10): e26333-1-15.
- [18] Palucka K, Banchereau J. Dendritic-cell-based therapeutic cancer vaccines[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 38-48.
- [19] Mocellin S, Mandruzzato S, Bronte V, et al. Part I: Vaccines for solid tumours[J]. *The Lancet Oncology*, 2004, 5(11): 681-689.
- [20] Aranda F, Vacchelli E, Eggermont A, et al. Trial watch: Peptide vaccines in cancer therapy[J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(12): e26621-1-11.
- [21] Drake C G, Lipson E J, Brahmer J R. Breathing new life into immunotherapy: Review of melanoma, lung and kidney cancer[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2014, 11(1): 24-37.
- [22] Cuppens K, Vansteenkiste J. Vaccination therapy for non-small-cell lung cancer[J]. *Current Opinion in Oncology*, 2014, 26(2): 165-170.
- [23] Anguille S, Smits E L, Lion E, et al. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy[J]. *The Lancet Oncology*, 2014, 15(7): e257-e267.
- [24] Ruiz R, Hunis B, Raez L E. Immunotherapeutic agents in non-small-cell lung cancer finally coming to the front lines[J]. *Current Oncology Reports*, 2014, 16(9): 400-1-10.
- [25] Herrera Z M, Ramos T C. Pilot study of a novel combination of two therapeutic vaccines in advanced non-small-cell lung cancer patients [J]. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2014, 63(7): 737-747.
- [26] McCarthy F, Roshani R, Steele J, et al. Current clinical immunotherapy targets in advanced nonsmall cell lung cancer (nscl)[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2013, 94(6): 1201-1206.
- [27] Karan D, Holzbeierlein J M, Van Veldhuizen P, et al. Cancer immunotherapy: A paradigm shift for prostate cancer treatment[J]. *Nature Reviews Urology*, 2012, 9(7): 376-385.
- [28] Geary S M, Lemke C D, Lubaroff D M, et al. Proposed mechanisms of action for prostate cancer vaccines[J]. *Nature Reviews Urology*, 2013, 10(3): 149-160.
- [29] van den Boorn J G, Hartmann G. Turning tumors into vaccines: Co-opting the innate immune system[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 27-37.
- [30] Jacobs J J, Snackey C, Geldof A A, et al. Inefficacy of therapeutic cancer vaccines and proposed improvements. Casus of prostate cancer [J]. *Anticancer Research*, 2014, 34(6): 2689-2700.
- [31] Xu L W, Chow K K, Lim M, et al. Current vaccine trials in glioblastoma: A review[J]. *Journal of Immunology Research*, 2014, 2014: 796856-1-10.
- [32] Kalos M, June C H. Adoptive T cell transfer for cancer immunotherapy in the era of synthetic biology[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 49-60.
- [33] Weber J S. At the bedside: Adoptive cell therapy for melanoma-clinical development[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2014, 95(6): 875-882.
- [34] Besser M J, Shapira-Frommer R, Itzhaki O, et al. Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with metastatic melanoma: Intent-to-treat analysis and efficacy after failure to prior immunotherapies[J]. *Clinical Cancer Research*, 2013, 19(17): 4792-4800.
- [35] Kirk R. Immunotherapy: Adoptive cell therapy simplified[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2013, 10(7): 368.
- [36] Dudley M E, Gross C A, Somerville R P, et al. Randomized selection design trial evaluating CD8<sup>+</sup>-enriched versus unselected tumor-infiltrating lymphocytes for adoptive cell therapy for patients with melanoma[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31(17): 2152-2159.
- [37] Mesiano G, Todorovic M, Gammaitoni L, et al. Cytokine-induced killer (cik) cells as feasible and effective adoptive immunotherapy for the treatment of solid tumors[J]. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2012, 12(6): 673-684.
- [38] Liu L, Zhang W, Qi X, et al. Randomized study of autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal carcinoma[J]. *Clinical Cancer Research*, 2012, 18(6): 1751-1759.
- [39] Zhao H, Fan Y, Li H, et al. Immunotherapy with cytokine-induced killer cells as an adjuvant treatment for advanced gastric carcinoma: A retrospective study of 165 patients[J]. *Cancer Biotherapy &*

- Radiopharmaceuticals, 2013, 28: 303-309.
- [40] Yu X, Zhao H, Liu L, et al. A randomized phase ii study of autologous cytokine-induced killer cells in treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Journal of Clinical Immunology, 2014, 34(2): 194-203.
- [41] Li X D, Xu B, Wu J, et al. Review of Chinese clinical trials on cik cell treatment for malignancies[J]. Clinical & Translational Oncology, 2012, 14(2): 102-108.
- [42] Ren J, Di L, Song G, et al. Selections of appropriate regimen of high-dose chemotherapy combined with adoptive cellular therapy with dendritic and cytokine-induced killer cells improved progression-free and overall survival in patients with metastatic breast cancer: Reargument of such contentious therapeutic preferences[J]. Clinical & Translational Oncology, 2013, 15(10): 780-788.
- [43] Zhao M, Li H, Li L, et al. Effects of a gemcitabine plus platinum regimen combined with a dendritic cell-cytokine induced killer immunotherapy on recurrence and survival rate of non-small cell lung cancer patients[J]. Experimental & Therapeutic Medicine, 2014, 7(5): 1403-1407.
- [44] Shi S B, Tang X Y, Tian J, et al. Efficacy of erlotinib plus dendritic cells and cytokine-induced killer cells in maintenance therapy of advanced non-small cell lung cancer[J]. Journal of Immunotherapy, 2014, 37(4): 250-255.
- [45] Gao D, Li C, Xie X, et al. Autologous tumor lysate-pulsed dendritic cell immunotherapy with cytokine-induced killer cells improves survival in gastric and colorectal cancer patients[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e93886-1-9.
- [46] Wang Q J, Wang H, Pan K, et al. Comparative study on anti-tumor immune response of autologous cytokine-induced killer (cik) cells, dendritic cells-cik (dc-cik), and semi-allogeneic dc-cik[J]. Chinese Journal of Cancer, 2010, 29(7): 641-648.
- [47] Aranda F, Vacchelli E, Obrist F, et al. Trial watch: Adoptive cell transfer for anticancer immunotherapy[J]. Oncoimmunology, 2014, 3: e28344-1-13.
- [48] Fisher J P, Heuvelink J, Yan M, et al. Gammadelta t cells for cancer immunotherapy: A systematic review of clinical trials[J]. Oncoimmunology, 2014, 3(1): e27572-1-10.
- [49] Rubnitz J E, Inaba H, Ribeiro R C, et al. Nkml: A pilot study to determine the safety and feasibility of haploidentical natural killer cell transplantation in childhood acute myeloid leukemia[J]. Journal of Clinical Oncology, 2010, 28(6): 955-959.
- [50] Miller J S, Soignier Y, Panoskaltsis-Mortari A, et al. Successful adoptive transfer and in vivo expansion of human haploidentical nk cells in patients with cancer[J]. Blood, 2005, 105(8): 3051-3057.
- [51] Davies J O, Stringaris K, Barrett J A, et al. Opportunities and limitations of natural killer cells as adoptive therapy for malignant disease[J]. Cytotherapy, 2014, doi: 10.1016/j.jcyt.2014.03.009.
- [52] Humphries C. Adoptive cell therapy: Honing that killer instinct[J]. Nature, 2013, 504(7480): 13-15.
- [53] Kershaw M H, Westwood J A, Slaney C Y, et al. Clinical application of genetically modified t cells in cancer therapy[J]. Clinical & Translational Immunology, 2014, 3: e16-1-7.
- [54] Maus M V, Grupp S A, Porter D L, et al. Antibody-modified t cells: Cars take the front seat for hematologic malignancies[J]. Blood, 2014, 123(17): 2625-2635.
- [55] Han E Q, Li X L, Wang C R, et al. Chimeric antigen receptor-engineered t cells for cancer immunotherapy: Progress and challenges [J]. Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6: 47-1-7.
- [56] Raval R R, Sharabi A B, Walker A J, et al. Tumor immunology and cancer immunotherapy: Summary of the 2013 site primer[J]. Journal for Immunotherapy of Cancer, 2014, 2: 141-152.
- [57] DeFrancesco L. Car-t cell therapy seeks strategies to harness cytokine storm[J]. Nature Biotechnology, 2014, 32(7): 604.
- [58] Tey S-K. Adoptive t-cell therapy: Adverse events and safety switches [J]. Clinical & Translational Immunology, 2014, 3: e17-1-7.
- [59] You L, He B, Xu Z, et al. Future directions: Oncolytic viruses[J]. Clinical Lung Cancer, 2004, 5(4): 226-230.
- [60] Prestwich R J, Errington F, Diaz R M, et al. The case of oncolytic viruses versus the immune system: Waiting on the judgment of solomon[J]. Human Gene Therapy, 2009, 20(10): 1119-1132.
- [61] Kaufman H L, Kim D W, DeRaffele G, et al. Local and distant immunity induced by intralesional vaccination with an oncolytic herpes virus encoding gm-csf in patients with stage iiic and iv melanoma[J]. Annals of Surgical Oncology, 2010, 17(3): 718-730.
- [62] Atherton M J, Lichty B D. Evolution of oncolytic viruses: Novel strategies for cancer treatment[J]. Immunotherapy, 2013, 5(11): 1191-1206.
- [63] Kaufman H L, Bines S D. Optim trial: A phase iii trial of an oncolytic herpes virus encoding gm-csf for unresectable stage iii or iv melanoma [J]. Future Oncol, 2010, 6(6): 941-949.
- [64] Thorne S H. Immunotherapeutic potential of oncolytic vaccinia virus [J]. Frontiers in Oncology, 2014, 4: 155.
- [65] Moehler M, Goepfert K, Heinrich B, et al. Oncolytic virotherapy as emerging immunotherapeutic modality: Potential of parvovirus h-1[J]. Frontiers in Oncology, 2014, 4: 92.
- [66] Finke J H, Rayman P A, Ko J S, et al. Modification of the tumor microenvironment as a novel target of renal cell carcinoma therapeutics[J]. The Cancer Journal, 2013, 19(4): 353-364.
- [67] Golden E B, Pellicciotta I, Demaria S, et al. The convergence of radiation and immunogenic cell death signaling pathways[J]. Frontiers in Oncology, 2012, 2: 88.
- [68] Hellevik T, Martinez-Zubiaurre I. Radiotherapy and the tumor stroma: The importance of dose and fractionation[J]. Frontiers in Oncology, 2014, 4: 1.
- [69] Sachamit P, Hackett S, Fairchild P J. Induced pluripotent stem cells: Challenges and opportunities for cancer immunotherapy[J]. Frontiers in Immunology, 2014, 5: 176.

(责任编辑 吴晓丽)

### 《科技导报》征集“封面文章”

为快速反映中国最新科技研究成果,《科技导报》拟利用刊物最显著位置——封面将最新科研成果第一时间予以突出报道。来稿要求:研究成果具创新性或新颖性;反映该领域中国乃至世界前沿研究水平;可以图片形式予以反映,图片美观、清晰、分辨率超过300dpi;文章篇幅不限,要说明研究的背景、方法、取得的结果,以及结论。在线投稿:www.kjdb.org。