科学通报 2016 年 第 61 卷 第 25 期: 2759 ~ 2761
科学访谈
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS

对话王福生: 肿瘤的免疫治疗研究

恶性肿瘤是导致人类死亡的重要原因之一. 2015年我国约有429万癌症新发病例, 另有280万人因癌症去世, 相当于每天有约7700人死于癌症. 受经济快速增长、生活方式的改变、自然环境的破坏、环境污染以及人口老龄化等因素的影响, 恶性肿瘤的发病率呈现大幅度增加的趋势. 肿瘤发生是体细胞基因突变的结果, 正常机体每天都有许多细胞可能发生突变, 但并不一定会导致肿瘤. 根据“肿瘤免疫编辑”(Cancer Immunoediting)学说, 免疫系统与肿瘤的相互关系可以分为三个不同的阶段, 即“清除”(elimination)、“平衡”(equilibration)和“逃逸”(escape)阶段. 清除阶段是指机体免疫系统(包括天然免疫系统和特异性免疫系统)识别、杀伤肿瘤细胞的阶段, 在此阶段由于新生的肿瘤大多具有较强的抗原性和免疫原性, 容易被免疫系统识别并清除; 平衡阶段是指经过清除期后残留的肿瘤细胞与机体免疫系统之间处于平衡状态的阶段, 这种带瘤生存状态可以维持几年、十几年甚至终身都不发生变化; 而逃逸阶段指肿瘤细胞通过多种机制逃逸免疫系统的识别和攻击, 并且大量增殖、进行性生长的阶段. 肿瘤逃逸的机制很复杂, 参与的因素可能有免疫细胞、肿瘤细胞、肿瘤微环境等多种因素. 因此, 改善人体免疫系统、调节免疫微环境是治疗或预防肿瘤发生发展的重要手段.

肿瘤免疫治疗是指应用免疫学原理和方法, 提高肿瘤细胞免疫原性, 增强其对效应细胞杀伤的敏感性, 激发和增强机体抗肿瘤免疫应答, 并将免疫细胞或效应分子输入患者体内, 协同机体免疫系统杀伤肿瘤细胞, 抑制肿瘤生长的疗法. 针对肿瘤免疫治疗的过去、现状及存在的问题以及未来的发展趋势, 我们对话中国科学院院士王福生.

王福生是我国著名传染病学和肝病学专家, 主任医师. 解放军第三〇二医院感染病诊疗与研究中心主任, 解放军传染病研究所所长, 全军艾滋病和病毒性肝炎防治重点实验室主任, 国家“973”项目首席科学家, 国家杰出青年科学基金获得者. 现任中华医学会理事, 中国免疫学会常务委员、感染免疫分会主任委员, 北京市免疫学会副理事长, 国家干细胞治疗专家委员会专家组成员, 全军传染病学专业委员会主任委员, 北京肝病学会候任主任委员. 主要从事病毒性肝炎、艾滋病和疑难危重肝病等的临床诊治工作, 并结合临床难题开展研究. 阐明了乙型肝炎临床免疫学特征及肝脏损伤机制; 提出了优化慢性乙肝抗病毒治疗与免疫应答恢复的“爬坡假说”; 还发现了艾滋病免疫重建失败的关键机制; 开拓了疑难肝病和艾滋病细胞治疗与研究的新方向.



中国科学院院士王福生研究员

王福生研究员主要研究方向之一是肝病, 包括肝脏肿瘤的免疫发病机制及免疫治疗研究. 关于肿瘤免疫治疗, 王福生指出, 早在100多年前免疫学创建之初科学家们就提出了利用机体自身免疫功能去攻击肿瘤细胞消灭肿瘤的设想. 20世纪50年代, Macfarlane Burnet和Lewis Thomas提出了“免疫监视”理论, 认为机体中经常产生的突变的肿瘤细胞可被免疫系统所识别而清除, 这为肿瘤免疫治疗奠定了理论基础. 真正成功将免疫细胞应用于临床治疗恶性肿瘤是20世纪80年代, 美国国立癌症研究院Steven Rosenberg于1985年首次应用IL-2诱导的LAK细胞成功治疗黑色素瘤, 该研究为肿瘤免疫治疗带来一线曙光, 极大地激发了人们开展肿瘤免疫细胞治疗技术的热情. 90年代, 我国也有开展LAK细胞治疗肿瘤的临床研究, 后来由于疗效不显著而逐渐退出临床研究. 1991年, 斯坦福大学Ingo Schmidt-Wolf 发表的研究报告称一种通过多种细胞因子诱导产生的免疫细胞, 即细胞因子诱导的杀伤细胞(简称CIK细胞)具有较强抗肿瘤效应. 此后, CIK细胞治疗肿瘤的临床研究在我国广泛开展. 自2002年开始NK细胞、DC细胞、DC-CIK细胞、γδT细胞、TIL细胞等各种免疫细胞治疗也慢慢兴起. 2010年美国FDA批准Provenge(DC疫苗)治疗晚期前列腺癌, 这是人类历史上首次批准自体免疫细胞用于治疗恶性肿瘤, *Science*杂志发表评论文章称这是“向癌症进军40年”的里程碑性成果. 在我国, 免疫细胞特别是CIK/DC-CIK细胞治疗在各地众多医院开展了临床研究, 但尚缺乏大样本临床数据证实其疗效. 随着人们对肿瘤免疫机制的深入了解, 以及肿瘤学、基因组学、蛋白质组学、免疫学、生物化学、基因修饰和编辑技术的发展, 肿瘤免疫治疗技术得到了快速发展. 2011年, 来自加拿大、美国和法国的三名科学家因在免疫系统研究领域的贡献荣

© 2016《中国科学》杂志社

获诺贝尔生理学或医学奖, 更是将免疫治疗推上了发展快车道. 近年来以CAR-T/TCR-T细胞以及免疫检查点单抗治疗(anti-PD-1/ PD-L1单抗、anti-CTLA4单抗)等为代表的免疫治疗新技术正在逐步兴起. 2011年, 第一支用于免疫检查点抑制的单抗(anti-CTLA-4单抗, Ipilimumab)被美国FDA批准用于晚期黑色素瘤的二线治疗, 标志着肿瘤免疫治疗进入了新时代. 目前已有多个免疫检查点抑制的药物被美国FDA批准应用于临床. 针对肿瘤特异抗原的CAR-T细胞在治疗血液系统恶性肿瘤中取得了明显疗效. 但无论采用何种方式, 免疫治疗的最终落脚点均为特定类型的免疫细胞, 因而免疫细胞是免疫治疗的关键, 免疫细胞治疗是最直接的免疫治疗方式. 由于对一些肿瘤的疗效明显, 肿瘤免疫治疗于2013年被*Science*杂志评为年度十大科技突破之首.

近年来许多医院相继开展免疫细胞治疗肿瘤的临床研究与应用, 疗效被过度宣传, 反映了肿瘤免疫细胞治疗的临床研究与应用亟待规范. “魏则西事件”的发生是免疫细胞治疗肿瘤领域一个典型案例, 国家卫生和计划生育委员会开始加强了对免疫细胞治疗临床研究的管理. 对于肿瘤免疫治疗的临床疗效、适应症和安全性等大家关心问题, 王福生指出: “在加强监管的同时, 我们也应当理性看待免疫细胞治疗肿瘤的效果”. 他介绍说: “肿瘤免疫治疗已被认为是继手术, 放、化疗后一种肿瘤新的治疗模式, 也是当前国际上治疗肿瘤等疾病基础和临床研究的热点”. 他强调: “我们要尊重科学, 既不能把免疫细胞治疗神化, 也不能全盘否定它的治疗效果, 要用临床数据说话”. 在美国国家医学图书馆PubMed网站上, 可以检索到很多关于CIK细胞免疫治疗临床探究的报道, 2015年韩国学者在《胃肠病学》杂志上报道了CIK细胞结合手术、射频等治疗, 能明显提高肝癌患者的生存率, 说明肝癌手术等常规治疗联合CIK免疫细胞治疗, 能够使患者受益. 之前日本、意大利、美国和国内等学者也相继报道应用CIK细胞治疗安全性好, 对某些肿瘤有一定的疗效. 王福生进一步强调: “虽然免疫细胞治疗肿瘤取得一定进展, 但免疫细胞治疗技术本身也需要进一步完善, 相应的临床适应症还需要进一步明确, 临床治疗方案尚需通过临床研究进一步优化, 特别是要进一步探讨个体化的治疗方案, 重视与传统肿瘤治疗方法的联合应用, 要建立免疫细胞治疗的安全性和有效性的评价体系, 同时推进基础及相关机制研究”. 他同时指出: “在看到治疗效果的同时, 也要注意肿瘤免疫治疗可能引起的副作用和安全性问题, 如CAR-T治疗存在脱靶效应、细胞因子释放综合症和肿瘤溶解综合征等, PD-1抗体和CTLA4抗体的联合使用容易造成自身免疫过度攻击等”.

对于肿瘤治疗的适应症问题, 王福生说: “目前肿瘤免疫细胞治疗尚处于临床研究或临床应用的早期阶段, 选择免疫治疗要基于个体化治疗策略, 根据患者肿瘤的种类、病程、免疫治疗可能的效果和风险、患者的自身状况和意愿等进行综合考虑, 并选择合适治疗方案, 如anti-PD-1/PD-L1单抗治疗的对象最好选择肿瘤细胞表面高表达PD-L1的患者; 安全性好但疗效有限的非特异免疫疗法适合早中期肿瘤手术后降低复发率的治疗, 对于基于缓解临床症状、改善生活质量、延长生命目的的晚期肿瘤患者也可考虑使用增强患者非特异免疫疗法; 晚期癌症患者还可考虑采用如CAR-T/TCR-T等基因修饰特异性免疫细胞疗法等. 总之, 肿瘤免疫治疗方案的选择要综合考虑各方面的因素, 同时一定要遵循知情同意、符合伦理的原则”.

肿瘤免疫治疗的技术或策略涉及到多个学科, 包括肿瘤学、免疫学、分子生物学、遗传学、生物化学、生理学和临床诊治等多个学科, 为此, 王福生强调: “免疫治疗也需要多学科、临床多方面的合作, 才能在免疫治疗的道路上走得更远, 更能切实解决临床问题”. 在谈到肿瘤免疫细胞治疗目前存在的问题以及在国家政策方面需解决的问题时, 王福生认为: “肿瘤免疫治疗还处于发展的初级阶段, 有着广阔的应用前景. 但就目前肿瘤免疫细胞治疗存在的问题, 一方面临床从业人员要遵守规范, 另一方面监管部门要尽监管责任, 特别是要规范临床研究和应用行为. 从事免疫治疗的单位需要有一定的准入门槛, 如实施单位应该具备三级甲等医院的资质、有相应的临床技术队伍、有细胞治疗制备和质控的专业人才, 有从事免疫细胞治疗工作的平台, 还要有科学规范的临床研究方案, 同时还要遵循知情同意和符合伦理的原则”. 在国家层面, 最好成立免疫细胞治疗专家委员会, 一方面可以发挥指导和把关作用, 同时也可以协助行政职能部门进行监督和管理等. 此外, 我国还应借鉴国际管理和评价模式, 建立从临床研究向临床应用转化的规范化运行机制, 完善现有的免疫细胞治疗临床研究相应的技术标准和行业规范, 以保障肿瘤免疫细胞治疗学科健康地发展.

总之, 近年来免疫治疗在国际上呈快速发展趋势, 同时在我国也产生了许多亟待解决的问题, 治疗的适应症、疗效、安全性尚需进一步研究, 临床研究和应用应该符合规范, 还需要进一步加强创建具有我国自主知识产权的新型免疫治疗技术等. 因此, 我们要加强相关基础研究, 进一步阐明免疫系统和肿瘤细胞之间的关系, 为肿瘤免疫治疗的临床应用和研发新型免疫治疗方法奠定基础, 同时应加强规范化管理和监督, 实现我国在免疫治疗的临床领域保持健康稳步地向前发展.

推荐阅读文献

1 Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115–132

2 Rosenberg S A, Lotze M T, Muul L M, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. N Engl J Med, 1985, 313: 1485–1492

3 Breakthrough of the year 2013. How we did in 2013 and …… . Science, 2013, 342: 1442

4 Porter D L, Levine B L, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med, 2011, 365: 725–733

5 Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2015, 373: 1627–1639

6 Lee J H, Lee J H, Lim Y S, et al. Adjuvant Immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology, 2015, 148: 1383–1391

施明，谢云波

(解放军第三〇二医院感染性疾病诊疗与研究中心，北京 100039)