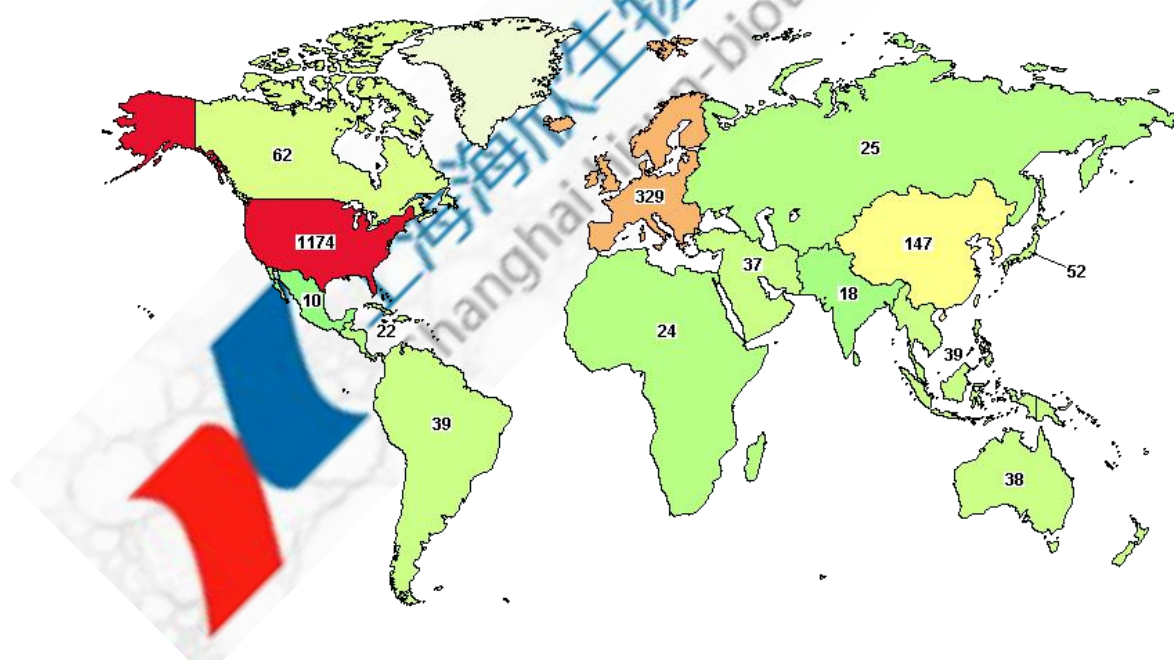


一直以来，对于肿瘤的治疗采用的主要是三板斧：手术、放疗、化疗。由于免疫学及分子生物学方面技术的发展，肿瘤免疫治疗取得了快速进展。2013年12月30日出版的顶级科学杂志之一 Science 杂志评选出 2013 年度 10 大科技突破，居首位的就是“肿瘤免疫治疗”。事实上，肿瘤免疫治疗始于 100 多年前，当时 Coley 发现应用链球菌和金黄色葡萄球菌毒素能够控制某些肿瘤的生长，后来将这种毒素称为 Coley 毒素。在此之后，免疫治疗方面又有一些新的发现，如可以增加抗肿瘤活性的细胞因子：干扰素（ $INF-\gamma$ ）、白介素-2（IL-2），另外淋巴因子诱导的杀伤细胞（LAK）和肿瘤浸润淋巴细胞（TIL），也迅速在临床中应用。但是以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。但是，随着免疫学技术的不断发展和免疫编辑理论的提出，科学家们不断提高了免疫治疗的抗肿瘤效果，不断提出了新的免疫治疗策略。

肿瘤疫苗

肿瘤疫苗是通过激发患者自身免疫系统来达到清除或控制肿瘤生长的一种治疗方法，而激活自身免疫系统需要以肿瘤细胞或肿瘤抗原为基础。免疫佐剂是肿瘤疫苗的必要组成成分，它可以通过抗原特异性免疫反应增加疫苗效应，因而也被广泛应用。治疗性疫苗的设计应用在与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（CTL）发挥作用，以及长期存活的记忆性 T 细胞防止复发。目前研究肿瘤疫苗的临床试验很多，截至 2016 年 12 月，在美国 www.clinicaltrials.com 网站登记已经完成和正在进行的有“cancer vaccine”临床研究有 1865 项。



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，但是实际应用中，疫苗治疗后产生的客观抗肿瘤效应较为有限。虽然 FDA 批准的世界首个治疗性疫苗 sipuleucel-T（Dendron 公司）在前列腺癌患者中延长了总体生存期（4 个月），但其他肿瘤疫苗有待更多的数据验证。肿瘤疫苗的应用，对于早期患者的效果可能会更好，而在晚期患者中疗效比较有限，其主要原因与肿瘤逃逸机制和抑制性的肿瘤微环境有关。因此，对于晚期患者，肿瘤疫苗与其他免疫治疗联合，可能会更为有利。另外，从临床试验中观察到，肿瘤疫苗的疗效常常有“滞后效应”，即治疗期间可能观察不到疗效，但是治疗后一段时间可以观察到肿瘤的消退，或者患者生存期的延长。这可能与其作用机理有关，肿瘤疫苗不能像过继性细胞治

疗或者抗体治疗那样直接发挥抗肿瘤作用，而是通过抗原提呈等作用激活体内特异性免疫应答，然后发挥抗肿瘤效应。因此这也是肿瘤疫苗的一大优势，即引发的应答反应虽然弱，但是时间长，可能在延长患者总体生存期方面更加显著。因此，在疗效的评价上，以总生存期等免疫指标作为评价指标可能更为合理、科学。肿瘤疫苗的另一大优势是安全性好，因其引发的免疫应答弱而持久，不会引起严重的不良反应。当然，靶标的选择、佐剂的组合、免疫调节剂的联用，对于增强肿瘤免疫应答反应也非常重要。

过继性细胞细胞治疗

过继性细胞治疗是指将收集的患者或健康人的外周血进行分离后，体外刺激或基因改造后，扩增培养淋巴细胞，然后过继回输到肿瘤患者体内进行治疗的方法，常采用的是 T 淋巴细胞，此外还有 NK 细胞等。

1、LAK 和 TIL

LAK 细胞 (lymphokine activated killer cells, LAK) 即淋巴因子激活的杀伤细胞，严格来说，LAK 细胞并非是一个独立的淋巴群或亚群，也就是说 LAK 是一群混合细胞。将外周血淋巴细胞在体外经淋巴因子白介素-2(IL-2)激活 3-5 天而扩增为具有广谱抗瘤作用的杀伤细胞。20 世纪 80 年代，Rosenberg 研究组经美国食品和药品检验局 (US Food and Drug Administration, FDA) 批准，首次应用 IL-2 与 LAK 协同治疗 25 例肾细胞癌、黑素瘤、肺癌、结肠癌等肿瘤患者，其中 11 例肿瘤缩小超过 50%，1 例黑素瘤完全消退。1988 年该研究组总结了 IL-2 与 LAK 细胞协同治疗 222 例肿瘤患者，其中 16 例患者肿瘤转移灶完全消退，26 例患者肿瘤消退 50% 以上，该疗法对转移性肾细胞癌、黑素瘤、结肠癌和非何杰金氏淋巴瘤患者的疗效较显著。有报道乳腺癌、膀胱癌局部应用 IL-2 进行治疗也获得明显疗效。但是由于 LAK 细胞治疗需要高剂量的 IL-2，在治疗过程中可出现毒副作用，最常见和最严重的毒副作用是出现毛细血管渗漏综合征，主要表现为全身性水肿和多器官功能失调，可引起胸腹腔积液、肺间质水肿和充血性心力衰竭。现该方法逐渐被其他免疫疗法所取代。

随后，Rosenberg 小组又开创了 TIL (tumor infiltrated lymphocyte, 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毒瘤的客观反应率为 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素瘤的治疗。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。但是 TIL 的治疗因肿瘤组织难以获得、肿瘤中含量少以及扩大培养技术难度大而受限。

2、CIK 与 DC-CIK

1991 年，斯坦福大学的 Schmidt-Wolf 首次报道了应用 CIK (cytokine induced killer cells, CIK) 治疗肿瘤的先例。它是将人的外周血单个核细胞在体外经过多种细胞因子诱导刺激后获得的非 MHC 限制性 (MHC 是不同个体之间进行器官移植或输血等的重要配型指标之一)，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，主要集中在亚洲，特别是中国进行。DC-CIK 是将 DC 和 CIK 共培养产生的效应细胞。目前这两种方法主要应用于肝癌、乳腺癌、肺癌、结直肠癌、肾癌、胃癌等的辅助治疗中。研究表明，该疗法与传统治疗联合，能提高总生存率和无进展生存率 (如下表)。

时间	肿瘤类型 (例数)	治疗分组	疗效
2012[1]	转移性肾透明细胞癌 (148)	Group1: IL-2 和 IFN- α -2a 治疗组 Group2: 自体 CIK 治疗组	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
2012[2]	肝癌、胃癌、肠	Meta 分析 563 例应用	总反应率为 51.7%，1 年 OS 为

	癌等 (563)	CIK 治疗的癌症患者	72.5%，5 年 OS 为 38.2%
2013[3]	进展性胃癌 (165)	Group1: 单纯化疗组 Group2: 化疗联合 CIK 治疗组	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。
2013[4]	转移性乳腺癌 (166)	Group1: HDC+DC/CIK (n=87); Group2: 标准化疗 SDC (n=79);	平均 PFS: 10.2 vs 3.7 月; 平均 OS: 33.1 vs 15.2 月
2014[5]	肝癌 (132)	Group1: CIK+ 标准治疗; (n=66) Group2: 标准治疗 (n=66)	1 年 OS: 74.2 % vs. 50.0 %; 2 年 OS: 53.0 % vs. 30.3 %; 3 年 OS: 42.4 % vs. 24.2 %。
2014[6]	非小细胞肺癌 (157)	Group1: GP 化疗方案 +DC/CIK; Group2: GP 化疗方案;	平均 PFS: 28 vs 22 月; 3 年累计复发率: 58.23% vs 79.92%
2014[7]	非小细胞肺癌 (54)	Group1: 厄洛替尼 +DC/CIK; Group2: 厄洛替尼	平均 PFS: 5.02 vs 3.98 月; 平均 OS: 10.5 vs 9.9 月
2014[8]	胃癌、肠癌 (54)	Group1: 自体肿瘤抗原荷载 DC/CIK; Group2: 对照组	DC/CIK 组: GC: 5 年 DFS: 66%, OS: 66%; CRC: 5 年 DFS: 66%, OS: 75%; 对照组: GC: 5 年 DFS: 34%, OS: 34%; CRC: 5 年 DFS: 8%, OS: 15%;

3、TCR-T 和 CAR-T

前面所述的细胞治疗都属于非特异性，为了得到肿瘤特异性 T 细胞，使其能特异性杀伤肿瘤细胞，研究者通过基因修饰的方法，对 T 细胞进行了改造，然后回输给患者进行治疗。目前主要的有 TCR 基因修饰的 T 细胞 (TCR-T) 和嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法。

TCR-T 细胞治疗是用基因工程的手段将特异性识别肿瘤抗原的 TCR 基因通过病毒转染等方式导入 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 TCR-T 靶向的肿瘤抗原主要有 CEA、gp100、MART-1、NY-ESO-1、MAGE 等。该疗法已经在部分患者中观察到肿瘤的消退，但是由于肿瘤抗原的特异性不强 (抗原在正常组织中也有表达)，导致一些严重的毒副作用。因此，特异性肿瘤抗原的发现和 TCR 识别的 MHC 限制性是 TCR 治疗研究中仍需解决的问题。

T 细胞受体基因修饰 T 淋巴细胞 (TCR-T) 治疗临床试验

靶抗原(表位)	肿瘤类型	OR (%)	CR (%)	毒性(%)	毒性类型
MART-1 (AAG)/HLA-A2	转移性黑色素瘤	2/17 (12)	n. r.	0/17 (0)	n. r.
MART-1 (AAG)/HLA-A2	转移性黑色素瘤	6/20 (30)	n. r.	9/36 (25)	皮肤, 眼睛和耳朵中黑色素细胞破坏严重 (在某些情况下导致葡萄膜炎和听力损失)
gp100(KTW)/HLA-A2	转移性黑色素瘤	3/16 (19)	n. r.		
CEA (IMI)/HLA-A2	转移性结肠直肠癌	1/3 (33)	n. r.	(3/3) (100)	严重结肠炎
NY-ES01 (SLL)/HLA-A2	转移性黑色素瘤/	5/11 (45)	2/11 (18)	0/11 (0)	n. r.
	转移性滑膜肉瘤	4/6 (67)	0/6 (0)	0/6 (0)	
MAGE-A3 (KVA)/HLA-A2	转移性黑色素瘤	5/9 (55)	2/9 (22)	3/9 (33)	精神状态改变, 其中有两名患者昏迷并随后死亡, 有一名患者康复
MART-1 (ELA)/HLA-A2	转移性黑色素瘤	n. r.	n. r.	1/1 (100)	一名患者出现致死性的心脏毒性
MAGE-A3 (EVD)/HLA-A1	转移性黑色素瘤/ 多发性骨髓瘤	n. r.	n. r.	2/2 (100)	两名患者出现致死性的心脏毒性

表格来自于 Frontiers in Immunology, November 2013, Volume 4. doi: 10.3389/fimmu.2013.00363

相比于 TCR-T 细胞治疗，CAR 治疗克服了 MHC 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 ξ 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。目前，该疗法已经在血液病中获得突破，取得了令人兴奋的疗效。但是，在实体瘤中收效甚微，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[9]；IL13Ra2-CAR 治疗 1 例脑胶质瘤获得了完全缓解，但是随后又出现了复发[10]。HER2-CAR 治疗结直肠癌、CAIX-CAR 治疗肾癌、 α FR-CAR 治疗卵巢癌、CEA-CAR 治疗结直肠癌和乳腺癌也取得了一定的疗效，但是依旧不尽如人意[11]。



实体肿瘤的 CAR 靶点

抗原	恶性肿瘤类型*	CAR 胞外域, 抗原类型	临床试 验
B7H3	肉瘤, 胶质瘤	scFv, 蛋白质	
CAIX	肾脏	scFv, 蛋白质	已出版
CD44 v6/v7	宫颈	scFv, 蛋白质	
CD171	神经母细胞瘤	scFv, 蛋白质	已出版
CEA	结肠	scFv, 蛋白质	进行中
EGP2	癌症	scFv, 蛋白质	
EGP40	结肠	scFv, 蛋白质	
EphA2	胶质瘤, 肺	scFv, 蛋白质	
ErbB2 (HER2)	乳腺, 肺, 前列腺, 胶质瘤	scFv, 蛋白质	已出版
ErbB 受体家族	乳腺, 肺, 前列腺, 胶质瘤	配体, 蛋白质	
HLA-A1/MAGE1	黑素瘤	scFv, 肽/蛋白复合物	
HLA-A2/NY-ESO-1	肉瘤, 黑素瘤	scFv, 肽/蛋白复合物	
FR- α	卵巢	scFv, 蛋白质	已出版
FAP**	癌症相关成纤维细胞	scFv, 蛋白质	
FAR	横纹肌肉瘤	scFv, 蛋白质	
GD3	黑素瘤, 肺癌	scFv, 神经节苷脂	
HMW-MAA	黑素瘤	scFv, 蛋白多糖	
IL11R α	骨肉瘤	配体, 蛋白质	
IL13R α 2	胶质瘤	配体, 蛋白质	进行中
Lewis Y	乳腺, 卵巢, 胰腺	scFv, 碳水化合物	已出版
Muc1	卵巢, 乳腺, 前列腺	scFv, 糖基化蛋白	
NCAM	神经母细胞瘤, 结肠直肠	scFv, 蛋白质	
NKG2D	卵巢, 肉瘤	天然受体, 蛋白质	
PSCA	前列腺, 胰腺	scFv, 蛋白质	
PSMA	前列腺	scFv, 蛋白质	
VEGFR-2**	肿瘤血管系统	配体/ scFv, 蛋白质	进行中

*许多抗原在几种恶性肿瘤中同时会表达; 由于篇幅限制, 仅列出了几个示例; **在肿瘤基质上表达

表格来自于 Immunological reviews. 2014; 257: 107-26.

3. NK 细胞

NK (Natural Killer, 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 细胞治疗急性髓系白血病 (AML) 取得了很好的进展, 安全性也较好。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 NK 细胞后的 2 年无病生存率达到 100%。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。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。但是目前研究不多, 尚有待更多的临床试验证据。

尽管 CAR-T 在血液病治疗上取得了一定的成效, 但是临床研究发现大量输入扩增的 CAR-T, 会释放大量细胞因子, 产生致命的细胞因子风暴。然而, 抗肿瘤免疫需要细胞因子, 因此如何有效调控细胞因子的产生有待进一步研究。对于靶向的肿瘤特异性抗原的选择上, 也应该谨慎, 避免脱靶效应。此外, 如何延长特异性 T 细胞在体内的存活时间, 发挥更加长效的抗肿瘤活性也需要进一步地研究。

抗体治疗

利用特异性抗体治疗肿瘤已经有 100 多年的历史。1997 年, 靶向 CD20 利妥昔单抗被美国 FDA 批准后, 成为成功治疗肿瘤的重要方法, 抗体药物的研究蓬勃发展。尤其在过去的 10 余年里, 抗体应用于肿瘤治疗的疗效是令人兴奋的。抗体药物的应用方式也多种多样, 如与放射性同位素或化疗药物偶联的抗体, 主要用于血液系统肿瘤; 靶向肿瘤特异性抗原的抗体, 主要与放化疗联用; 靶向生长因子受体的抗体, 多用于实体瘤的治疗; 还有近年来非常热门的靶向免疫系统的抗体。下表列举的是 FDA 已经批准用于临床的部分抗体。



美国 FDA 批准的 19 个应用于癌症治疗的单克隆抗体

药品（别名）	批准的适应症	常见不良事件	严重不良事件	靶点	零售价*
曲妥珠单抗， 恩丹宁 (Kadcyla)	转移性 HER2 过表达乳腺癌	恶心，呕吐，腹泻，便秘，疲劳，血细胞减少，肝毒性，低钾血症，高血压，头痛，肌肉 - 骨骼疼痛，鼻出血	肝毒性，左心室心脏功能障碍，胚胎胎死亡或出生缺陷	HER2 细胞外结构域	无
阿列珠单抗 (Campath)	B 细胞慢性淋巴细胞白血病	骨髓抑制，血细胞减少，低血压，呼吸道感染，发烧，发冷，皮疹，头痛	心律失常，心肌病，充血性心衰，自身免疫性疾病，Grave's 疾病，CMV 和/或 EBV 感染，继发性恶性肿瘤的风险增加	在 T 细胞和 B 淋巴细胞上的 CD52	不可商业使用; 可以通过 REMS 计划下的限制分配获得

<p>贝伐单抗 (Avastin)</p>	<p>转移性结直肠癌，肾细胞癌和非小细胞肺癌。铂耐药,复发性上皮性卵巢癌，输卵管或原发性腹膜癌。宫颈癌。多形性胶质母细胞瘤</p>	<p>腹痛，恶心，呕吐，腹泻，便秘，头痛，高血压，蛋白尿，虚弱，上呼吸道感染</p>	<p>高血压,血栓栓塞事件,出血，肠穿孔，伤口开裂</p>	<p>血管内皮生长因子</p>	<p>100 毫克/ 4 毫升(1 瓶，4 毫升) : \$ 3,839.92 400 毫克/ 16 毫升 (1 瓶，16 毫升) : \$ 2,461.50</p>
<p>博纳吐单抗 (Blnicyto)</p>	<p>费城染色体阴性的复发或难治性 B 细胞前体急性淋巴细胞白血病</p>	<p>发热、血细胞减少、恶心、便秘</p>	<p>细胞因子释放综合征,神经系统毒性,中性粒细胞减少性发热、脓毒症</p>	<p>双特异性 :B 淋巴细胞的 CD19 和 T 淋巴细胞的 CD3</p>	<p>无</p>
<p>色瑞替尼 (Adcetris)</p>	<p>复发/难治性霍奇金和间变性大 T 细胞淋巴瘤</p>	<p>感觉神经病，血细胞减少，腹泻，恶心，呕吐，皮疹，咳嗽，疲劳</p>	<p>室上性心律失常,肺炎,气胸，肺栓塞,进行性多病灶脑白质病</p>	<p>CD30。微管破坏组分 MMAE 与微管蛋白结合</p>	<p>无</p>

<p>西妥昔单抗 (Erbitux)</p>	<p>转移性 KRAS 阴性结直肠癌; 头颈部鳞状细胞癌</p>	<p>痤疮疹, 脱发, 瘙痒; 低镁血症 腹泻, 恶心, 便秘, 失眠; 抑郁症(特别是接受伊立替康的患者), 感觉神经病变</p>	<p>心源性猝死, 肾衰竭, 间质性肺病, 肺栓塞, 输液反应</p>	<p>EGFR</p>	<p>2 mg / mL (1 瓶, 50mL) : \$ 2,031.00 2 mg / ml (1 瓶, 100mL) : \$ 8,237.20</p>
<p>狄迪诺塞麦 (Xgeva)</p>	<p>不可切除的骨巨细胞瘤</p>	<p>关节痛, 头痛, 腹泻, 恶心, 呕吐, 背痛, 疲劳, 肢体疼痛</p>	<p>颌骨坏死, 骨髓炎</p>	<p>RANK 配体</p>	<p>60 mg/mL (5 注射器, 1 毫升) : \$ 1,026.09</p>
<p>替伊莫单抗 (Zevalin)</p>	<p>复发性/难治性非霍奇金淋巴瘤 (NHL)</p>	<p>高血压, 血细胞减少, 皮疹, 腹痛, 腹泻, 恶心</p>	<p>输血反应, 严重的血细胞减少, 出血, 史蒂文森 - 约翰逊综合征, 中毒性表皮坏死松解, 增加骨髓增生和急性髓细胞白血病的风险</p>	<p>CD20。 Tiuxetan 是一种螯合剂, 与 Yttrium-90 结合</p>	<p>无</p>

伊曲利单抗 (Yervoy)	不可切除或转移性恶性黑色素瘤	皮疹, 瘙痒, 腹泻, 疲劳	心包炎, 肾上腺功能不全, 垂体功能减退, 甲状腺功能减退, 肠穿孔, 小肠结肠炎, 肝炎, 肺炎, 吉兰巴利综合征	CTLA-4	无
纳武单抗 (Opdivo)	不可切除或转移性恶性黑色素瘤 对其他药物无反应。转移性鳞状非小细胞肺癌	皮疹, 瘙痒, 电解质紊乱, 转氨酶, 咳嗽, 上呼吸道感染, 水肿	免疫介导性结肠炎, 肝炎, 肾炎或肺炎	PD-1	无
奥比努图单抗 (Gazyva)	未经治疗的慢性淋巴细胞白血病	血细胞减少症, 发烧, 咳嗽, 肌肉骨骼疾病	乙型肝炎病毒重新激活, 进行性多病灶脑白质病	CD20	无
奥法木单抗 (Gazyva)	难治性白血病。以前未经治疗的慢性淋巴细胞白血病 (联合苯丁酸氮芥)	皮疹, 腹泻, 恶心, 贫血, 肺炎, 疲劳, 发热	肠梗阻, 病毒性肝炎, 传染病, 进行性多病灶脑白质病	CD20	无

<p>帕尼单抗 (Vectibix)</p>	<p>表达 EGFR 的结直肠癌</p>	<p>痤疮疹, 瘙痒, 剥脱性皮炎, 甲沟炎; 低镁血症, 低钙血症; 咳嗽, 呼吸困难, 外周水肿, 疲劳</p>	<p>皮肤病毒性, 间质性肺病, 肺炎, 肺纤维化</p>	<p>EGFR</p>	<p>无</p>
<p>帕妥珠单抗 (Perjeta)</p>	<p>转移性 HER2 过表达乳腺癌, 联合曲妥珠单抗和多西他赛治疗</p>	<p>脱发, 腹泻, 恶心, 呕吐, 粘膜炎症, 皮疹, 周围神经病, 贫血, 疲劳</p>	<p>有或没有发烧的中性粒细胞减少症, 超敏反应, 左心室心脏功能障碍</p>	<p>HER2 细胞外二聚化结构域</p>	<p>无</p>
<p>雷莫芦单抗 (Cyramza)</p>	<p>胃癌或胃食管结合部腺癌晚期/转移; 转移性非小细胞肺癌 (铂类化疗联合多西他赛治疗中或治疗后的疾病进展) 转移性结直肠</p>	<p>高血压, 腹泻, 中性粒细胞减少, 口腔炎</p>	<p>出血, 高血压, 心血管事件, 肝硬化, 肠梗阻, 伤口愈合受伤, 发热性中性粒细胞减少</p>	<p>VEGFR-2</p>	<p>无</p>

	癌 (联合 FOLFIRI 方案)				
利妥昔单抗 (Rituxan)	B 细胞非霍奇金淋巴瘤、慢性 淋巴细胞白血病	输液反应 (发热, 低血 压, 发抖); 腹痛, 腹 泻, 恶心, 关节痛, 肌 痛	心律失常, 心源性休克, 血细 胞减少, 肾毒性, 血管性水肿, 肿瘤溶解综合征	CD20	10mg / mL (1 瓶, 10mL) \$15,596.60
斯图单抗 (Sylvant)	人类免疫缺陷病毒和人类疱疹病 毒 8-阴性多发性 Castleman 病	水肿, 关节痛, 上呼吸 道感染, 疲劳, 皮疹	胃肠穿孔, 过敏反应, 传染病	可溶性和膜结合 的白细胞介素-6	无
托丝单抗 (Bexxar)	CD20 阳性非霍奇金淋巴瘤	腹痛, 恶心, 呕吐, 甲 状腺机能亢进, 乏力, 头痛, 咳嗽, 发烧	血细胞减少, 骨髓增生/ 急性 髓细胞白血病风险增加, 胸腔 积液, 肺炎, 过敏反应	CD20	厂家自 2014 年 2 月以 来停产
曲妥珠单抗 (Herceptin, Herclon)	HER2/neu 过表达的乳腺癌, 一些 胃腺癌	食欲不振, 腹泻, 恶心, 呕吐, 口腔炎, 咳嗽,	心脏功能障碍 (特别是葱环 类); 呼吸衰竭, 肝毒性	HER2 细胞外结构 域	440 毫克/瓶 (冻干粉): \$ 3,344.20

		呼吸困难, 水肿		
--	--	----------	--	--

*零售价来自于 www.epocrates.com

表格来源: Nature Reviews Clinical Oncology 13, 209–227 (2016)



靶向肿瘤本身的抗体，常见的作用机制和研发策略是：

- (1) 抑制肿瘤细胞生长和增殖过程中关键的内源性信号通路，如 Cetuximab；
- (2) 抑制或阻断对肿瘤细胞营养供给，如靶向 VEGF 的 Bevacizumab；
- (3) 激活肿瘤细胞上细胞毒性受体，诱导肿瘤细胞凋亡，如 Conatumumab；
- (4) 免疫复合物，将 TAA 特异的抗体与毒素或放射性核素偶联，如 90Y- Ibritumomab tiuxetan 和 131I- Tositumomab；
- (5) 与肿瘤相关抗原结合，通过 ADCC、CDC、ADCP 等天然免疫系统的杀伤作用，如 Rituximab；
- (6) 能同时靶向肿瘤相关抗原和 T 细胞标志分子，识别肿瘤细胞并激活 T 细胞，杀伤识别的肿瘤细胞，如 Catumaxomab；

靶向免疫系统的抗体，是近年来研究的热点和方向，主要是靶向 T 细胞，重新激活已有的抗原特异性 T 细胞，发挥抗肿瘤活性，主要有：

- (1) 靶向免疫检查点，阻断免疫抑制性通路，如抗 CTLA-4 单抗 Tremelimumab 和 Ipilimumab，抗 PD-1 单抗 Nivolumab；
- (2) 中和可溶性免疫抑制分子，如靶向 TGF- β 1 的 GC1008（临床试验中）；
- (3) 激活共刺激分子，如 靶向 CD40、4-1BB、OX40、GITR 等单抗。

尽管目前，抗体药物研发已经掀起一股热潮也取得了很大的突破，但是在克服肿瘤的路上仍然任重而道远。肿瘤异质性或抗原突变和抗原表达下调，抗体的稳定性、免疫原性以及半衰期，药物靶向递送，肿瘤内部空间的压力、抗体的大小和亲和力等许多问题亟待解决。此外，在治疗上，如何在最优疗效下将副作用降至最低也是重要的研究问题。未来抗体治疗的前景依然依赖于对于基础研究对于靶点的发现，以及临床治疗中设计合理的应用方案，这样才能真正使患者受益。

1. Liu L, Zhang W, Qi X, Li H, Yu J, Wei S, Hao X and Ren X. Randomized study of autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012; 18(6):1751-1759.
2. Li XD, Xu B, Wu J, Ji M, Xu BH, Jiang JT and Wu CP. Review of Chinese clinical trials on CIK cell treatment for malignancies. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2012; 14(2):102-108.
3. Zhao H, Fan Y, Li H, Yu J, Liu L, Cao S, Ren B, Yan F and Ren X. Immunotherapy with cytokine-induced killer cells as an adjuvant treatment for advanced gastric carcinoma: a retrospective study of 165 patients. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*. 2013; 28(4):303-309.
4. Ren J, Di L, Song G, Yu J, Jia J, Zhu Y, Yan Y, Jiang H, Liang X, Che L, Zhang J, Wan F, Wang X, Zhou X and Lysterly HK. 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. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2013; 15(10):780-788.
5. Yu X, Zhao H, Liu L, Cao S, Ren B, Zhang N, An X, Yu J, Li H and Ren X. A randomized phase II study of autologous cytokine-induced killer cells in treatment of hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical immunology*. 2014; 34(2):194-203.
6. Zhao M, Li H, Li L and Zhang Y. 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. *Experimental and therapeutic medicine*. 2014; 7(5):1403-1407.

7. Shi SB, Tang XY, Tian J, Chang CX, Li P and Qi JL. Efficacy of erlotinib plus dendritic cells and cytokine-induced killer cells in maintenance therapy of advanced non-small cell lung cancer. *Journal of immunotherapy*. 2014; 37(4):250-255.

8. Gao D, Li C, Xie X, Zhao P, Wei X, Sun W, Liu HC, Alexandrou AT, Jones J, Zhao R and Li JJ. Autologous tumor lysate-pulsed dendritic cell immunotherapy with cytokine-induced killer cells improves survival in gastric and colorectal cancer patients. *PloS one*. 2014; 9(4):e93886.

9. Kershaw MH, Westwood JA, Slaney CY and Darcy PK. Clinical application of genetically modified T cells in cancer therapy. *Clinical & translational immunology*. 2014; 3(5):e16.

10. Brown CE, Alizadeh D, Starr R, Weng L, Wagner JR, Naranjo A, Ostberg JR, Blanchard MS, Kilpatrick J, Simpson J, Kurien A, Priceman SJ, Wang X, Harshbarger TL, D'Apuzzo M, Ressler JA, et al. Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *The New England journal of medicine*. 2016; 375(26):2561-2569.

11. Han EQ, Li XL, Wang CR, Li TF and Han SY. Chimeric antigen receptor-engineered T cells for cancer immunotherapy: progress and challenges. *Journal of hematology & oncology*. 2013; 6:47.

