



上海市科学技术协会  
“晨光计划”资助出版

# 肺癌

## 的免疫治疗 新进展

主 编 苏春霞  
副主编 李雪飞 赵 静  
顾 问 艾开兴 周彩存

FEI AI

DE MIANYI ZHILIAO XINJINZHAN

上海科学普及出版社

# 肺癌 的免疫治疗 新进展

主 编 苏春霞  
副主编 李雪飞 赵 静  
顾 问 艾开兴 周彩存

上海科学普及出版社

## 图书在版编目(CIP)数据

肺癌的免疫治疗新进展 / 苏春霞主编. — 上海: 上海科学普及出版社, 2018.6

ISBN 978 - 7 - 5427 - 7082 - 0

I. ①肺… II. ①苏… III. ①肺癌—肿瘤免疫疗法 IV. ①R734.205

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 274442 号

责任编辑 王佩英

## 肺癌的免疫治疗新进展

主编 苏春霞

副主编 李雪飞 赵 静

顾问 艾开兴 周彩存

上海科学普及出版社出版发行

(上海中山北路 832 号 邮政编码 200070)

<http://www.pspsh.com>

---

各地新华书店经销 苏州越洋印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 13.5 字数 180 000

2018 年 6 月第 1 版 2018 年 6 月第 1 次印刷

---

ISBN 978 - 7 - 5427 - 7082 - 0 定价: 78.00 元



上海科技发展基金会 ([www.sstdf.org](http://www.sstdf.org)) 的宗旨是促进科学技术的繁荣和发展, 促进科学技术的普及和推广, 促进科技人才的成长和提高, 为推动科技进步, 提高广大人民群众的科学文化水平作贡献。本书受“上海科技发展基金会”资助出版。

## “上海市科协资助青年科技人才出版科技著作 晨光计划” 出版说明

“上海市科协资助青年科技人才出版科技著作晨光计划”（以下简称“晨光计划”）由上海市科协、上海科技发展基金会联合主办，上海科学普及出版社有限责任公司协办。“晨光计划”旨在支持和鼓励上海青年科技人才著书立说，加快科学研究和传播，促进青年科技人才成长，切实推动建设具有全球影响力的科技创新中心。

“晨光计划”专门资助上海青年科技人才出版自然科学领域的优秀首部原创性学术或科普著作，原则上每年资助10人，每人资助一种著作1500册的出版费用（每人资助额不超过10万元）。申请人经市科协所属学会、协会、研究会，区县科协，园区科协等基层科协，高等院校、科研院所、企业等有关单位推荐，或经本人所在单位同意后直接向上海市科协提出资助申请，申请资料可在上海市科协网站（[www.sast.gov.cn](http://www.sast.gov.cn)）“通知公告”栏下载。

## 编委会名单

|        |     |            |
|--------|-----|------------|
| 主 编:   | 苏春霞 | 上海市肺科医院    |
| 副 主 编: | 李雪飞 | 上海市肺科医院    |
|        | 赵 静 | 上海市肺科医院    |
| 顾 问:   | 艾开兴 | 上海市肺科医院    |
|        | 周彩存 | 上海市肺科医院    |
| 负责编辑:  | 赵 静 | 上海市肺科医院    |
| 参编人员:  | 邓沁芳 | 上海市肺科医院    |
|        | 石 琴 | 福州肺科医院     |
|        | 孙 辉 | 上海市肺科医院    |
|        | 熊安稳 | 上海市肺科医院    |
|        | 赵 超 | 上海市肺科医院    |
|        | 周 斐 | 上海市肺科医院    |
|        | 朱正飞 | 复旦大学附属肿瘤医院 |



## 前言

随着肿瘤学、免疫学及分子生物学等相关学科的迅速发展和交叉渗透，肿瘤免疫治疗技术突飞猛进，已成为新的肿瘤治疗热点。其中最有发展潜力的是免疫检查点抑制剂和肿瘤疫苗。由于肿瘤细胞能通过免疫微环境中多种免疫检查点通路和复杂机制来逃避免疫系统，因此，如何扩大免疫治疗受益人群，很好地组合现有的各种肺癌抗肿瘤策略，精准筛选出适合免疫治疗的更大人群，应用免疫药物联合其他方式增强抗肿瘤作用也是重要的治疗策略。在应用免疫治疗药物过程中，应熟悉免疫治疗的作用机制、适用人群、疗效判断标准及伴随出现的不良反应等。

编者有着丰富的免疫治疗药物临床研究的体会和国际大会交流的经历，并通过大量阅读文献，能够把握肺癌免疫治疗的研究前沿及药物不良反应的处理，归纳总结成书，以供同道参考。

本书旨在提高医学生及临床医生对肺癌免疫治疗的认识，引导他们自主学习，把握研究方向，以期创造中国人群的数据。

因时间、经验有限，本书不免存在尚需完善之处，希望得到读者及同道的批评和指正。

苏春霞

2018年4月



## 作者简介

### 苏春霞

上海市肺科医院肿瘤科副主任，内科教研室副主任，医学博士，副主任医师，副教授，博士研究生导师。上海市抗癌协会肺癌分子靶向和免疫治疗专业委员会秘书长，中国老年学和老年医学学会肿瘤康复分会精准医学专业委员会常委，中国抗癌协会肿瘤药物研究专业委员会委员，中国医学促进会胸部肿瘤分会委员，《胸部疾病杂志》（*Journal of Thoracic Disease*, JTD）青年委员，同济大学医护青年联谊会理事。*European Journal of Cancer* 杂志特邀审稿人，《肿瘤学年鉴》（*Annals of Oncology*）杂志特邀审稿人，主要研究方向为肺癌精准靶向治疗、抗血管生成治疗、免疫治疗及耐药机制与对策。

2004年起从事肺癌（NSCLC）个体化研究，注重医、教、研均衡发展，致力于晚期肺癌治疗相关标志物、驱动基因的探索，为同济大学医学院肿瘤学习教学主要负责人，注重医学生早期临床实践，所在科室获得同济大学医学院实习生最喜爱科室。曾赴美国内布拉斯加大学医学中心（UNMC）中心培训，主持国家自然科学基金、上海市科学技术委员会、中国科学技术协会“十三五”、吴阶平基金及上海市卫生局课题。多次参与国际国内肿瘤领域会议，在2016年ESMO-ASIAN及IASLC WORKSHOP国际会议上做专题报告，

多次在世界肺癌大会（WCLC）、欧洲肺癌大会（ELCC）等国际会议上做口头发言。副主编和参编《肺部肿瘤学》《中国科协“十三五”规划专题研究》等学术著作；在 SCI 及核心期刊发表论文 20 余篇。2012 年全国医师演讲比赛获上海赛区一等奖；获 2013 年上海市医学科技奖一等奖、2013 年中华医学科技奖二等奖；获 2014 年华夏医学科技奖一等奖、亚太地区中日韩病例大赛二等奖；2015 年获全国肿瘤大学学术基金奖励、上海市卫生和计划生育委员会青年五四奖章、上海市科学技术协会晨光计划、同济大学附属上海市肺科医院三八红旗手、全国 CSCO 肺癌指南规范化病例大赛一等奖；2016 年获 WCLC 导师培训奖、上海市首届杰出青年医生称号及资助。





## 内 容 提 要

---

本书是一部介绍肺癌免疫治疗的专著。在 2013 年美国《科学》(Science) 杂志评选的十大科技突破中,“肿瘤免疫治疗”居首位。近几年肺癌免疫治疗持续升温,国际上肺癌治疗领域目前已获批两种 PD1,一种 PDL1 免疫检查点抑制剂用于晚期非小细胞肺癌的二线治疗,PDL1 高表达的晚期 NSCLC 患者一线使用单药 PD1 抑制剂 pembrolizumab 免疫治疗也已获批。我国虽然尚未有获批的免疫检查点抑制剂,但是,目前在很多大的肺癌诊疗中心开展了各种免疫治疗,适用于各分期各线的多个临床研究,甚至是早期患者术前新辅助免疫治疗、术后患者辅助化疗后免疫治疗维持等,包括国内外的涉及免疫检查点的新药临床研究,尽可能覆盖更多的患者,相信在不久的将来,此种治疗方式可以惠及更多的国内患者。本书首先回顾了免疫治疗的过去,详述了免疫治疗的现在,并展望了免疫治疗的未来,在介绍免疫治疗机制的基础上介绍具体的免疫治疗方式,重点介绍了目前开展得如火如荼的免疫检查点抑制剂在肺癌治疗中的临床研究进展,详述了免疫治疗的不良反应及其处理,最后展望了免疫治疗在肺癌中的应用前景。

本书内容丰富而实用,具有启发性。在免疫检查点抑制剂真正用于中国临床实践之前,可作为肺部肿瘤学学生学习及广大呼吸内科医生临床工作者的参考用书。



# 目 录

## 第一篇 基础篇

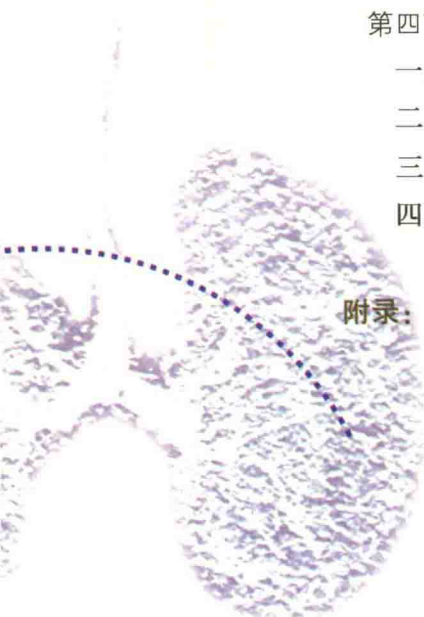
|                         |    |
|-------------------------|----|
| 第一章 免疫治疗的过去和现在 .....    | 3  |
| 第一节 免疫治疗的历史回顾 .....     | 3  |
| 一、被动免疫疗法 .....          | 6  |
| 二、主动免疫疗法 .....          | 13 |
| 三、小结 .....              | 24 |
| 第二节 抗肿瘤免疫治疗的现在 .....    | 25 |
| 一、肿瘤的免疫应答 .....         | 26 |
| 二、当前治疗目标 .....          | 27 |
| 三、细胞因子 .....            | 28 |
| 四、免疫检查点途径 .....         | 32 |
| 五、联合治疗理论基础 .....        | 35 |
| 六、小结 .....              | 38 |
| 第二章 抗肿瘤免疫治疗的机制 .....    | 56 |
| 第一节 细胞毒性作用和免疫逃逸机制 ..... | 57 |
| 一、细胞毒性作用 .....          | 57 |
| 二、免疫逃逸机制 .....          | 58 |

|                         |    |
|-------------------------|----|
| 第二节 PD1/PD-L1 免疫治疗机制    | 60 |
| 一、PD1 和 PD-L1 的表达       | 60 |
| 二、PD 信号通路               | 60 |
| 三、PD-L1 的调控             | 62 |
| 四、PD-1 与 PD-L1/L2 的结合特性 | 63 |
| 五、PD-1、PD-L1 与治疗抗体的结合特性 | 63 |
| 六、免疫治疗的分子标记物            | 66 |
| 第三节 CTLA-4 免疫治疗机制       | 68 |
| 一、CTLA-4 通路             | 68 |
| 二、CTLA-4 在免疫系统中的作用      | 69 |
| 三、CTLA-4 与抗体的结合特性       | 70 |
| 四、针对 CTLA-4 的治疗         | 71 |
| 第四节 联合免疫治疗机制            | 71 |
| 一、针对 T 细胞的治疗            | 71 |
| 二、逆转肿瘤微环境的免疫抑制状态        | 72 |
| 三、靶向肿瘤特异性抗原和抗原提呈作用      | 73 |
| 四、对肿瘤细胞直接进行杀伤           | 73 |
| 第五节 免疫治疗的发展             | 74 |
| 一、分子标记物                 | 74 |
| 二、免疫治疗的药物选择             | 74 |
| 三、免疫治疗疗效评价              | 75 |

## 第二篇 临床篇

|                     |    |
|---------------------|----|
| 第三章 免疫检查点治疗进展       | 85 |
| 第一节 抗 CTLA-4 单克隆抗体  | 86 |
| 一、ipilimumab        | 86 |
| 二、tremelimumab      | 89 |
| 第二节 抗 PD-1/PD-L1 抗体 | 89 |
| 一、抗 PD-1 抗体         | 89 |

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| 二、抗 PD-L1 抗体·····           | 99         |
| 三、抗 PD-1/PD-L1 抗体疗效预测·····  | 102        |
| 四、展望·····                   | 108        |
| <b>第四章 免疫治疗常见的不良反应·····</b> | <b>115</b> |
| 第一节 概述·····                 | 115        |
| 一、免疫相关不良反应的特点·····          | 115        |
| 二、免疫相关不良反应的治疗原则·····        | 118        |
| 第二节 常见不良反应·····             | 119        |
| 一、癌症疫苗的不良反应·····            | 119        |
| 二、细胞因子的不良反应·····            | 120        |
| 三、过继性免疫细胞治疗的不良反应·····       | 121        |
| 四、免疫检查抑制剂的不良反应·····         | 122        |
| <b>第五章 肺癌免疫治疗的未来·····</b>   | <b>130</b> |
| 第一节 免疫检查点抑制剂·····           | 131        |
| 一、肿瘤的免疫监视作用·····            | 132        |
| 二、免疫检查点·····                | 133        |
| 三、免疫检查点抑制剂·····             | 134        |
| 四、免疫检查点抑制剂的耐药机制·····        | 142        |
| 五、与免疫检查点阻断有关的注意事项·····      | 147        |
| 六、未来方向·····                 | 148        |
| 第二节 免疫治疗与其他治疗联合的选择·····     | 148        |
| 一、以免疫检查点作为骨干基础的选择·····      | 149        |
| 二、与化疗联合·····                | 149        |
| 三、与靶向治疗联合·····              | 150        |
| 四、与抗血管生成药物联合·····           | 150        |
| 五、与放疗联合·····                | 151        |
| 六、与 TNFR 家族的联合·····         | 153        |
| 七、与靶向免疫微环境的抑制剂联合·····       | 154        |
| 八、小结·····                   | 155        |

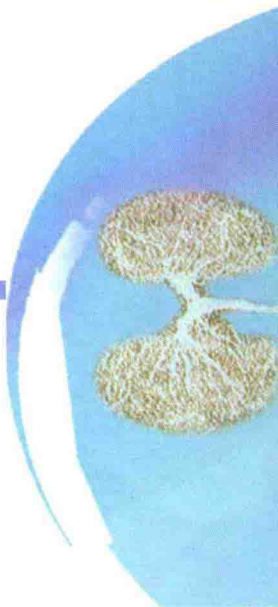


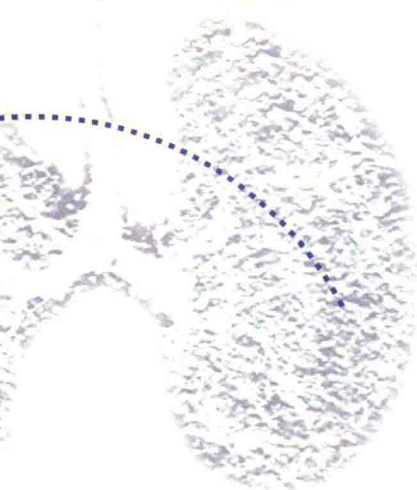
|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 第三节 非小细胞肺癌未来治疗模式的转变         |     |
| ——肿瘤疫苗·····                 | 156 |
| 一、利用免疫系统来治疗 NSCLC·····      | 157 |
| 二、NSCLC 疫苗·····             | 159 |
| 三、未来方向·····                 | 164 |
| 第四节 肿瘤免疫治疗试验的改良终点·····      | 164 |
| 一、测量免疫应答：通过分析协调减少变异性·····   | 167 |
| 二、抗肿瘤反应的测量：irRC·····        | 171 |
| 三、生存动力学：免疫治疗和常规治疗之间的差异····· | 177 |
| 四、小结·····                   | 180 |
| 附录：本书常用术语缩略语·····           | 197 |

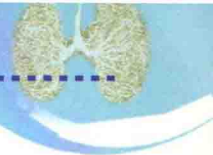
# 第一篇

---

## 基础篇







## 第一章 免疫治疗的过去和现在

在 2013 年《科学》( *Science* ) 杂志评选的十大科技突破中, “肿瘤免疫治疗” 居首位。目前肿瘤的治疗手段主要包括手术、放疗、化疗及分子靶向治疗。与常规的化疗、放疗及靶向治疗直接作用于肿瘤细胞不同, 免疫治疗依赖于宿主的免疫系统, 主要通过各种途径动员免疫细胞识别并最终消除肿瘤细胞。另外, 免疫治疗可通过其免疫系统的记忆特性在多种恶性肿瘤中产生持久的抗肿瘤效应。近年来, 随着对免疫生物学的深入了解和新的免疫疗法的不断研发, 免疫治疗已极大地革新了恶性肿瘤的治疗, 在未来有望使患者达到长期生存的目标。

### 第一节 免疫治疗的历史回顾

事实上, 肿瘤免疫治疗并不是一种新兴的肿瘤治疗方法, 100 多年前, 威廉姆·斯考利 ( Williams Coley ) 即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, 在肿瘤患者无法手术切除的肿瘤中植入链球菌可诱导免疫应答对抗肿瘤, 后来将这种毒素称为 Coley 毒素。在此之后, 又发现一些可以增加抗肿瘤活性的细胞因子,