

主编 郝希山 任秀宝

实体肿瘤 细胞免疫治疗



人民卫生出版社

主编 顾志山 任博理

实体肿瘤 细胞免疫治疗

人民卫生出版社

实体肿瘤 细胞免疫治疗

主 编 郝希山 任秀宝

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

实体肿瘤细胞免疫治疗/郝希山等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2010. 12

ISBN 978-7-117-13678-5

I. ①实… II. ①郝… III. ①肿瘤-生物疗法
IV. ①R730.54

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 203686 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

实体肿瘤细胞免疫治疗

主 编: 郝希山 任秀宝

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/32 印张: 13 字数: 258 千字

版 次: 2010 年 12 月第 1 版 2010 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-13678-5/R·13679

定 价: 29.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

前 言

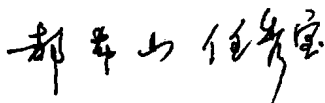
恶性肿瘤是严重威胁人类健康和生命的主要疾病之一，其发病率和死亡率逐年增高，在我国恶性肿瘤已成为居民死亡原因的首位。WHO公布的数据显示，预计到2020年全球每年新发癌症患者将达到大约1500万人，因此如何预防及治疗癌症面临着巨大的挑战。长期以来，世界各国对肿瘤的防治和研究进行了大量卓有成效的工作，手术、放疗和化疗成为肿瘤治疗的三大常规治疗手段，但仍然对许多肿瘤不能达到有效的治疗。随着对肿瘤认识的不断深入，治疗的理念也在发生着改变。特别是2006年WHO提出“肿瘤是一种可以控制的慢性疾病”的概念后，肿瘤临床工作者在治疗那些不可治愈的肿瘤时，不再只追求“除恶务尽”，而是将肿瘤“慢性化”，让患者长期带瘤生存，并以保持良好的生活质量作为治疗的新目标。正是由于肿瘤治疗理念的变化，以及对于肿瘤发生、发展分子机制认识的深入和生物技术的迅速发展，生物治疗已经成为肿瘤综合治疗的第四种模式，并受到了越来越多的关注。

生物治疗通常是指通过调动宿主的防御机制或借助生物制剂的作用，以调节机体的生物学反应，从而抑制或阻止肿瘤生长的治疗方法。肿瘤生物治疗始于1889年，迄今已100余年，当时Coley利用化脓性链球菌及灵杆菌滤液治疗晚期肿瘤患者。20世纪80年代中期Rosenberg等人利用LAK/IL-2治疗那些用其他方法治疗无效的晚期转移性肿瘤患者获得成功，人们开始对生物治疗寄予希望。美国学者Oldham于1984年提出了生物反应调节(BRM)理论，并将生物疗法列为

除手术、化疗、放疗之外的第四肿瘤治疗模式。以后随着免疫学、细胞生物学、分子生物学等学科的发展,新的治疗方法不断涌现,目前常用的生物治疗手段主要包括细胞治疗、肿瘤疫苗、分子靶向治疗、细胞因子以及基因治疗等。其中抗体治疗已成为内科治疗的重要手段,而细胞免疫治疗方面也给肿瘤治疗带来了新的希望,特别是 2010 年美国 FDA 批准了第一个治疗性疫苗用于前列腺癌的治疗,使人们感受到肿瘤治疗的又一个新时代的即将到来。

天津医科大学附属肿瘤医院自 20 世纪 80 年代开始肿瘤生物治疗的相关研究,在细胞治疗、肿瘤疫苗等方面积累了一定的理论基础和实践经验,特组织本专业的医师和研究人员,撰写《实体肿瘤细胞免疫治疗》一书,重点介绍实体肿瘤的细胞免疫治疗,主要包括过继性细胞免疫治疗和细胞性肿瘤疫苗。本书涵盖了肿瘤免疫治疗的基本理论,常用的免疫治疗方法如过继免疫细胞治疗、肿瘤疫苗等,并系统介绍了免疫治疗在常见实体肿瘤当中的临床应用现状。全书注重实用,文字简洁,是对目前肿瘤免疫治疗理论和实际应用的描述和总结。

编写本书,旨在与肿瘤免疫治疗同道切磋交流,对从事临床免疫治疗的医师有所助益。由于临床细胞免疫治疗还只是发展的初始阶段,有许多经验和认识还有待提高,在编写过程中难免疏失,恭请各位同仁批评指正,深表感谢。同时,希望同行联合起来深入开展临床相关研究,为细胞免疫治疗提供更多的循证医学证据。本书的编著得到编写者的鼎力相助,在此一并表示感谢。



2010 年 10 月 20 日

目 录

第一部分 总 论

第一章 肿瘤细胞免疫治疗概况及发展史·····	3
一、细胞性肿瘤疫苗·····	4
二、过继性细胞免疫治疗·····	8
第二章 肿瘤细胞免疫治疗的理论基础·····	18
第一节 肿瘤抗原·····	18
一、根据肿瘤抗原特异性的分类法·····	19
二、根据肿瘤发生的分类法·····	20
三、根据肿瘤抗原分布和表达特性的分类法·····	21
第二节 肿瘤细胞免疫治疗的基本理论·····	24
一、免疫监视学说·····	24
二、免疫雕刻在肿瘤发生过程中的作用·····	26
三、肿瘤免疫编辑·····	26
第三节 肿瘤的免疫应答·····	29
一、自然杀伤细胞(NK)对肿瘤的杀伤作用·····	30
二、T细胞免疫应答·····	32
三、体液免疫应答·····	38
第四节 肿瘤免疫逃逸机制·····	43
一、T细胞应答能力下降或缺失·····	43

二、B 细胞与免疫逃逸	45
三、NK 细胞与免疫逃逸	46
四、抗原识别、加工、呈递障碍	47
五、肿瘤细胞在免疫逃逸中的作用	48
六、肿瘤微环境与免疫逃逸	64
第三章 常用的肿瘤细胞免疫治疗方法	79
第一节 肿瘤过继性细胞免疫治疗	79
一、非特异性过继性细胞治疗	79
二、特异性过继性细胞治疗	97
三、过继性细胞治疗的预处理和免疫功能 监测	107
四、造血前体细胞治疗	114
第二节 肿瘤疫苗	131
一、肿瘤疫苗的制备	131
二、肿瘤疫苗的分类	135
三、肿瘤疫苗免疫反应的监测方法	154
四、点评和展望	155
第四章 肿瘤细胞免疫治疗与传统治疗之间的 相互关系	163
第一节 放疗与生物治疗的协同作用	167
一、放疗促进抗肿瘤免疫应答的机制	168
二、放疗联合生物治疗的临床前研究	169
三、放疗联合生物治疗的临床研究	170
第二节 化疗与生物治疗间的相互作用	173
一、化疗联合生物治疗的基础	174
二、化疗联合生物治疗的临床研究	178

第二部分 各 论

第五章 淋巴系统恶性肿瘤	189
一、过继性细胞治疗	191
二、肿瘤疫苗治疗	192
第六章 呼吸系统恶性肿瘤	197
一、过继性细胞治疗	199
二、肿瘤细胞疫苗治疗	203
三、蛋白/多肽疫苗	209
第七章 泌尿系统恶性肿瘤	223
一、过继性细胞治疗	225
二、肿瘤细胞疫苗治疗	231
三、蛋白/多肽疫苗	235
第八章 消化系统恶性肿瘤	246
一、过继性细胞治疗	246
二、肿瘤细胞疫苗	252
三、蛋白/肽疫苗	257
第九章 前列腺癌	265
一、肿瘤细胞疫苗	266
二、蛋白/多肽疫苗	268
第十章 卵巢癌	274
一、特异性主动免疫治疗	275
二、被动免疫治疗	277

第十一章 神经系统恶性肿瘤	284
一、被动性免疫治疗	285
二、过继性 T 细胞治疗	288
三、主动性免疫治疗(肿瘤疫苗)	291
第十二章 头颈部恶性肿瘤	307
一、过继性细胞免疫治疗	308
二、肿瘤细胞疫苗	309
三、靶向治疗	313
四、细胞因子	318
五、结论	321
第十三章 恶性黑色素瘤	325
一、细胞因子治疗	326
二、疫苗治疗	330
三、过继性免疫治疗	334
四、抗体治疗	335
五、靶向治疗	336
六、基因治疗	339
第十四章 乳腺癌	347
一、过继性细胞免疫治疗	350
二、疫苗免疫治疗	354
附 1 流式细胞术在肿瘤生物治疗中的应用	373
附 2 ELISPOT 技术在肿瘤生物治疗中的应用 ...	386
附 3 细胞体外杀伤活性检测	403
缩略语	406

第一部分

总 论

第一章

肿瘤细胞免疫治疗概况及发展史

恶性肿瘤是威胁人类健康和生命的主要疾病之一，其发病率逐年增高。2000 年全球新发癌症病例 1010 万，死亡 620 万。自 1991 年至 2000 年，全球癌症的发病及死亡约增长了 22%。世界卫生组织 (WHO) 专家预测，2020 年全球人口 80 亿，癌症新发病例将达到 2000 万，其中死亡病例 1200 万，癌症将成为新世纪人类的第一杀手，并成为全球最大的公共卫生问题之一。

长期以来，无数学者致力于恶性肿瘤防治问题的研究。手术、放疗和化疗是肿瘤治疗的三大常规手段，但目前许多肿瘤无法用这三大常规方法治愈。肿瘤治疗的理想方法应是在特异性清除肿瘤细胞的同时，正常组织不受损伤；而上述三大常规治疗方法的特异性不足，常对正常组织和器官造成不同程度的损伤。随着目前生物技术的迅速发展和对肿瘤发生分子机制的深入研究，生物治疗已经成为肿瘤综合治疗的第四种模式。虽然现在该治疗模式尚不能替代三大传统手

段,仍然处于辅助治疗地位,但其在提高手术、放化疗疗效以及延长患者生存期、改善生活质量方面已经受到了越来越多的关注。肿瘤的生物治疗主要包括细胞性肿瘤疫苗治疗、过继性细胞免疫治疗、细胞因子治疗、分子靶向治疗、放免靶向治疗、肿瘤基因治疗和生物化疗等。在此主要介绍肿瘤细胞免疫治疗(包括细胞性肿瘤疫苗治疗和过继性细胞免疫治疗)的发展史。

一、细胞性肿瘤疫苗

疫苗在抗微生物免疫中取得的巨大成功使得人们开始考虑是否可以用同样的思路来治疗肿瘤。早在1902年 Leyden 和 Blumentha 就尝试将肿瘤细胞疫苗用于治疗病人,但结果并不乐观。1959年 Graham 使用自身瘤苗治疗了232例妇科肿瘤患者,得到的结论是:自身瘤苗能够用于治疗患者,不良反应少见;但这种治疗方法并不能有效改变疾病的自然病程,因此不推荐使用这种方法。尽管经历了挫折和失败,但人们一直都没有放弃对肿瘤疫苗的研究。随着人类肿瘤存在的特异性抗原(TSA)被证实和人类肿瘤相关抗原(TAA)基因克隆的成功,肿瘤的主动免疫再次受到重视,肿瘤疫苗的研究被推向高潮。肿瘤疫苗的形式主要有细胞性疫苗、可溶性抗原疫苗和基因疫苗三大类。这里主要介绍细胞性疫苗。细胞性疫苗包括肿瘤细胞疫苗和树突状细胞(dendritic cell, DC)疫苗。

(一) 肿瘤细胞疫苗

肿瘤细胞疫苗是将完整的肿瘤细胞经物理(如紫外线、放射性核素照射、热灭活等)或化学方法(如戊二

醛、 β -榄香烯等)处理以及基因修饰(如细胞因子、基因转染等)后接种于患者,进入患者体内的肿瘤细胞表面相关或特异抗原可诱导产生抗肿瘤免疫应答反应。最早应用于临床的肿瘤细胞是自体肿瘤细胞。由于自体肿瘤细胞带有肿瘤的全部抗原,具有和正常组织相同的人类白细胞抗原,因此无需考虑分离 TSA 且不会引发机体的免疫排斥反应,被认为是理想的肿瘤疫苗细胞。但是自体肿瘤细胞获取困难,特别是肿瘤病人一旦失去手术机会,就无法获取自体肿瘤细胞;并且考虑到 TSA 的表达具有一定的组织特异性,因此这种疫苗的应用受到了限制。后来,人们使用人工培养的同种异体肿瘤细胞系进行肿瘤疫苗的研究。这种肿瘤细胞来源充足,但是患者 HLA 配型的不同以及异体肿瘤细胞同自体肿瘤细胞抗原性存在差异而使其应用受到限制。

单独使用自体或异体的肿瘤细胞难以产生足够强度的免疫应答,免疫佐剂的使用极大地改善了这种情况,如弗氏完全佐剂、新城鸡瘟病毒、卡介苗、明矾和短小棒状杆菌等。例如:新城鸡瘟病毒佐剂,1986 年德国癌症治疗中心的 Schriimacher 应用禽类新城鸡瘟病毒(NDV)处理自身肿瘤细胞,然后回输给患者,这种肿瘤苗在临床上仍沿用至今。随后, Schriimacher 逐步将此疫苗用于结肠癌、直肠癌、乳腺癌、卵巢癌、恶性黑色素瘤等多种肿瘤的治疗,取得了一定的疗效。

由于肿瘤细胞缺乏主要组织相容性复合物(MHC) II 类分子和 B7 复合刺激分子,不能分泌增强机体免疫力的细胞因子;所以,自体或异体的肿瘤细胞

疫苗刺激免疫反应的作用还是十分有限的。随着基因工程的进展,人们开始对肿瘤细胞进行基因修饰,将编码免疫共刺激分子如 CD80、CD86 的基因,导入肿瘤细胞中,为 T 细胞活化提供第二信号,有效地抑制了肿瘤细胞的外周免疫耐受性。近年来,也有人将编码一些细胞因子如白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、IL-12、粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)等的基因导入肿瘤细胞,期望通过细胞因子蛋白的表达,改善肿瘤组织局部免疫微环境,增强 T 细胞的抗肿瘤免疫效应。临床前的研究认为,GM-CSF 基因修饰的肿瘤疫苗是基因修饰策略较好的选择。GM-CSF 转导疫苗后成为 GVAX 系列肿瘤疫苗,研究者对 GVAX 肿瘤疫苗进行了大量的 I/II 期临床试验,其中包括黑色素瘤、前列腺癌、非小细胞肺癌和肾癌等。前列腺癌疫苗已经完成 III 期临床试验,于 2010 年成为第一个通过 FDA 认证并应用于临床的肿瘤疫苗。另外,IL-2、B7-1 和 CD40L 等基因转染的肿瘤细胞疫苗治疗非小细胞肺癌、神经母细胞瘤、急性髓系白血病、前列腺癌、肾癌和卵巢癌等肿瘤的临床试验已在进行中。

(二) DC 细胞疫苗

有效的抗肿瘤细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxicity T lymphocyte, CTL)应答需要专职抗原呈递细胞(antigen presenting cells, APC)来激活。目前认为 DC 是体内功能最强的 APC。因此 DC 作为高效的专职性 APC,在肿瘤免疫治疗中发挥重要的作用。DC 疫苗

主要有直接应用的 DC 疫苗和基因修饰的 DC 疫苗两种形式。

1. 直接应用的 DC 疫苗

直接应用的 DC 疫苗是在体外将 DC 扩增或同时用肿瘤抗原致敏 DC,使其分化成熟,然后将这种功能正常且携带相应肿瘤抗原的 DC 回输体内。常用于致敏 DC 的肿瘤抗原包括:灭活的肿瘤细胞、肿瘤细胞裂解物、洗脱肽、肿瘤 mRNA、肿瘤 DNA 和人工合成的肿瘤抗原肽等。这种 DC 肿瘤疫苗既可作为单一肿瘤抗原的载体,又可作为多种肿瘤抗原乃至整个肿瘤细胞抗原的载体(如肿瘤细胞裂解物和肿瘤细胞酸洗脱物等)。

早期的疫苗多为与单一肿瘤抗原相结合的 DC,如 Hsu 等在 1996 年用与肿瘤特异性蛋白相结合的 DC 疫苗对 4 名滤泡性非霍奇金 B 细胞淋巴瘤病人进行了临床试验。1999 年 Tjoa 等用前列腺特异性膜抗原(PSMA)致敏的 DC 疫苗治疗对激素耐受的前列腺癌患者。这种疫苗只能激活单克隆的 CTL 应答反应。目前对于大多数肿瘤来说,由于肿瘤的异质性和遗传不稳定性等因素存在,肿瘤特异性抗原尚不清楚,这些决定了这种疫苗应用的局限性。随后,人们使用含多种抗原的肿瘤细胞裂解物、肿瘤细胞的酸洗脱物来致敏 DC 细胞或使 DC 细胞与肿瘤细胞直接相融合等方法,产生了多种抗肿瘤细胞的抗体,可提高 DC 疫苗抗肿瘤的有效性和使用的广泛性。Liau 等利用酸提取法从神经胶质瘤细胞中提出肿瘤洗脱肽,体外冲击 DC 后回输到胶质瘤模型鼠体内,可显著延长小鼠生存期。Wen 等使用自体骨髓瘤细胞裂解物脉冲 DC 后