

# 肿瘤免疫治疗概要



## The Basics of Cancer Immunotherapy

[美] Haidong Dong

[美] Svetomir N. Markovic

殷保兵 彭智

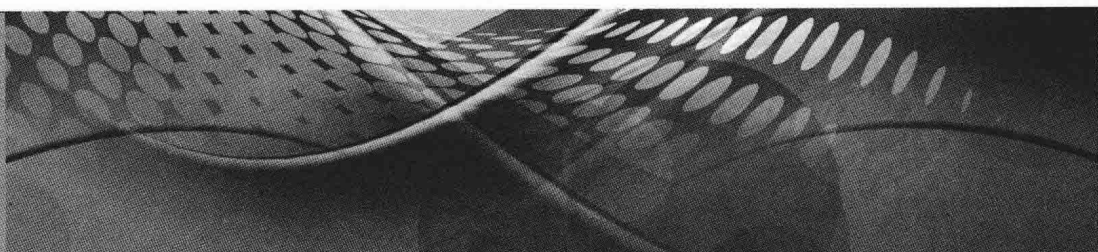
钦伦秀 沈琳

| 主编

| 主译

| 主审

# 肿瘤免疫治疗概要



## The Basics of Cancer Immunotherapy

[美] Haidong Dong

[美] Svetomir N. Markovic

殷保兵 彭智

钦伦秀 江琳

| 主编

| 主译

| 主审



First published in English under the title *The Basics of Cancer Immunotherapy* by Haidong Dong, Svetomir N. Markovic, 1st edition by Springer Nature.  
Copyright © 2018 by Springer Nature.  
This edition has been translated and published under licence from Springer Nature.

All Rights Reserved.

著作权合同登记号 图字：01-2019-1895

图书在版编目 (CIP) 数据

肿瘤免疫治疗概要 / (美) 海东·董 (Haidong Dong), (美) 斯韦托米尔·马尔科维奇 (Svetomir N. Markovic) 主编; 殷保兵, 彭智主译. — 北京: 北京科学技术出版社, 2019.6

书名原文: *The Basics of Cancer Immunotherapy*

ISBN 978-7-5714-0275-4

I. ①肿… II. ①海… ②斯… ③殷… ④彭… III. ①肿瘤免疫疗法—研究 IV. ①R730.51

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2019) 第 078528 号

## 肿瘤免疫治疗概要

主 编: [美] Haidong Dong [美] Svetomir N. Markovic

主 译: 殷保兵 彭 智

责任编辑: 马丽平

责任校对: 贾 荣

责任印制: 吕 越

封面设计: 申 彪

版式设计: 创世禧图文

出 版 人: 曾庆宇

出版发行: 北京科学技术出版社

社 址: 北京西直门南大街 16 号

邮政编码: 100035

电话传真: 0086-10-66135495 (总编室)

0086-10-66113227 (发行部) 0086-10-66161952 (发行部传真)

电子信箱: [bjkj@bjkjpress.com](mailto:bjkj@bjkjpress.com)

网 址: [www.bkydw.cn](http://www.bkydw.cn)

经 销: 新华书店

印 刷: 三河华骏印务包装有限公司

开 本: 720mm × 1000mm 1/16

字 数: 210 千字

印 张: 12.25

版 次: 2019 年 6 月第 1 版

印 次: 2019 年 6 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5714-0275-4 / R·2627

定 价: 80.00 元



京科版图书, 版权所有, 侵权必究。

京科版图书, 印装差错, 负责退换。

## 译者名单

主 译 殷保兵 彭 智

副主译 钟润波 高 松 朱文伟

主 审 钦伦秀 沈 琳

译 者 (按姓氏笔画排序)

王海涛 (天津医科大学第二附属医院)

朱文伟 (复旦大学附属华山医院)

李一林 (北京大学肿瘤医院)

李丹丹 (中山大学肿瘤防治中心)

李清泉 (复旦大学上海医学院)

陈 誉 (福建医科大学附属肿瘤医院)

陈治宇 (复旦大学附属肿瘤医院)

陈波斌 (复旦大学附属华山医院)

范义辉 (南通大学医学院)

金 容 (北京大学医学部)

周 娜 (青岛大学附属医院)

钟润波 (上海市胸科医院)

侯和磊 (青岛大学附属医院)

秦 毅 (复旦大学附属肿瘤医院)

袁家佳 (北京大学肿瘤医院)

殷保兵 (复旦大学附属华山医院)

高 松 (天津医科大学附属肿瘤医院)

曹 科 (中南大学附属湘雅三医院)

康 惠 (复旦大学附属华山医院)

彭 智 (北京大学肿瘤医院)

# 序 言 一

2015年，十八届五中全会明确提出了推进“健康中国”建设的任务。但到目前，我国距离“全民健康”还有一定距离，特别是在肿瘤治疗领域，还有太多需要解决的科学问题。

肿瘤免疫治疗是肿瘤治疗革命式的进步，相对于化疗药物和靶向药物，免疫治疗不仅仅带来了新的药物，更开辟了新的治疗思路。但是在当前的中国，谈癌色变、免疫神药的说法仍广泛存在。只有正确地认识肿瘤免疫治疗，才能避免过度使用或使用不足，从而进行精准诊治，使患者临床受益最大化。

精准医疗是医学发展的目标和要求，我国精准医学是以为人民群众提供更精准、高效的医疗健康服务为目标。免疫治疗尤其需要精准医疗。免疫治疗是一个新的治疗方式，由于与传统治疗方法的差异，带来了包括免疫治疗理论、疗效评价、分子标志物、不良反应、超进展、假进展等一系列尚未解决的问题，需要临床工作者在研究和临床应用中不断积累经验，真正实现治疗的精准性。

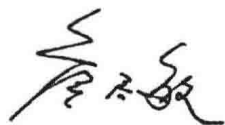
我国的医疗资源在一定程度上存在较大的城乡差异。只有让更多的医生认识免疫治疗的机制、不同瘤种治疗的差异，才有可能让更多的患者接受精准免疫治疗。同时，对于新的治疗方法、新的药物，不仅要求医生熟知它们的理论知识，临床适应证、不良反应，也需要患者和家属对这些知识有一定的了解，避免使用不足和滥用。医患携手，抗击肿瘤。

本书正是这样一本介绍肿瘤，介绍肿瘤免疫治疗的书籍。该书适合初入肿瘤治疗领域的学生、医生，肿瘤患者及其家属。

本书是在中国抗癌协会及肿瘤精准治疗专业委员会的指导下，肿瘤精

准治疗委员会青年委员们通力协作下翻译完成的。作为肿瘤免疫治疗领域年轻的医生和科研工作者，他们除了完成繁重的本职工作之外，利用业余时间做专业的事情，精心完成了本书翻译。这不仅是为了精准免疫治疗的发展和应用，也体现了他们广阔的家国情怀，及承担作为优秀医生和科研工作者的社会责任。

最后，希望从事肿瘤治疗的医生们能够正确理解免疫治疗，也希望更多的患者和家属能够正确认识免疫治疗，使更多患者能够得到精准免疫治疗，实现“健康中国”的目标。



中国工程院院士

北京大学常务副校长、医学部主任

中国抗癌协会副理事长

中国抗癌协会肿瘤精准治疗委员会名誉主任委员

2019年5月

## 序 言 二

从肿瘤的发生学上来说，肿瘤细胞是由正常细胞转变而来的，这种从“自己”到“非己”的过程往往会受到机体免疫系统的严密监视，被有效的免疫应答所清除。然而，肿瘤细胞能够利用多种机制和途径抑制免疫细胞的活性，阻断免疫细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤，甚至“驯化”免疫系统来促进肿瘤细胞的生长和转移，使肿瘤微环境中的免疫系统处于耐受状态。

早在一个多世纪前，美国骨科医生威廉·科利（William Coley）用酿脓链球菌感染肿瘤患者的肿瘤组织，被认为是肿瘤免疫治疗理念的雏形。后来，随着化学治疗、放射治疗等疗法的相继出现，再加上免疫治疗的疗效不稳定，且对其疗效的评估标准一直有争议，使其渐渐淡出了人们的视野。

进入 21 世纪后，随着肿瘤学、免疫学以及分子生物学等相关学科的不断发展和交叉渗透，肿瘤免疫治疗的理论基础和临床研究均得到了迅猛发展，为抗肿瘤治疗模式带来了革命性的改变。其中最值得关注的就是肿瘤免疫检查点（PD-1、CTLA-4）抑制剂的开发和应用，使得肿瘤免疫治疗又重新成为关注热点。肿瘤免疫治疗在 2013 年被《科学》杂志评为年度最重要的科学突破，2016 年美国临床肿瘤学会将免疫治疗评为 2015 年肿瘤研究领域的最大进展。2018 年诺贝尔生理学 / 医学奖授予了美国的詹姆斯·艾利森（James Allison）与日本的本庶佑（Tasuku Honjo），以表彰他们在免疫治疗，特别是在免疫检测点抑制剂开发中所做出的杰出贡献。肿瘤免疫治疗已经成为继手术、放射治疗和化学治疗之后又一种重要的抗肿瘤治疗手段，成为攻克恶性肿瘤的新希望，被普遍认为是肿瘤治疗史上的里程碑之一。

迄今为止，肿瘤免疫治疗的三大领域包括免疫检查点抑制剂、细胞免疫治疗和肿瘤疫苗。其中，以 CAR-T 为代表的细胞免疫治疗在血液肿瘤中取得了高达 90% 的完全缓解率；以免疫检查点抑制剂 PD-1/PD-L1 抗体为代表的免疫治疗在黑色素瘤、淋巴瘤、非小细胞肺癌中取得了良好的效果，并被 FDA 批准用于恶性黑色素瘤、肺癌、头颈癌、膀胱癌、肾癌和霍奇金淋巴瘤等多种肿瘤的临床治疗。尽管如此，肿瘤的免疫治疗领域仍然存在许多尚未解决的问题。如免疫治疗缺乏个体化疗效预测靶点；免疫治疗的主力军 T 淋巴细胞普遍存在活力下降、免疫耐受、功能耗竭；部分患者在使用免疫治疗后出现“假性进展”和“超级进展”等临床相关现象；另外，CAR-T 在杀灭肿瘤细胞的同时，可通过瀑布效应产生大量炎性因子，引发“细胞因子风暴”等危及患者生命的问题，仍有待进一步改善。

针对肿瘤免疫治疗领域的发展现状及所面临的前沿和热点问题，由我国肿瘤学中青年专家殷保兵、彭智教授带领十余位肿瘤领域的青年专家、学者在繁忙的工作之余合作翻译了《肿瘤免疫治疗概要》一书。本书从肿瘤免疫治疗的基本原理出发，系统地回顾了各种肿瘤免疫治疗的最新进展，具有较强的专业性和时效性。本书言简意赅，又紧跟国际肿瘤免疫治疗的热点与难点，是一本不可多得的好书。

钦伦秀

沈琳

复旦大学附属华山医院

北京大学肿瘤医院

复旦大学肿瘤转移研究所

北京市肿瘤防治研究所

2019 年 5 月

# 致 谢

在此我们对肿瘤免疫治疗领域的先锋——前辈和同行们表示无限感激，并将本书献给与我们并肩作战的肿瘤患者和他们的家人们。同时特别感谢美国国立卫生研究院、美国癌症研究所和梅奥基金会对我们研究的支持。感谢 Khalid Jazieh 医生，对本书每一章节细致的修订，以及图表和封面的设计所付出的努力。由于本书篇幅的限制，我们无法将所有优秀的临床试验和研究收集起来，对此我们表示深深的歉意。

Haidong Dong  
Svetomir N. Markovic

# 目 录

## 第 1 章 肿瘤免疫治疗概述

---

- 002 人为什么会得癌症?
- 003 免疫系统是如何防止癌症发生的?
- 004 免疫反应的两种类型
- 004 肿瘤固有免疫
- 006 肿瘤适应性免疫
- 009 免疫系统的高效性源于免疫系统的多样性
- 009 为什么免疫系统不能有效控制肿瘤细胞?
- 010 免疫系统的自我检查与平衡
- 011 肿瘤细胞逃避免疫攻击的机制
- 013 利用免疫系统对抗肿瘤的策略
- 014 通过改善抗原提呈激活更多免疫细胞
- 015 促进免疫细胞的扩增和分化
- 016 通过干扰肿瘤微环境内的免疫抑制机制, 保护免疫细胞
- 018 T 细胞转输疗法
- 018 肿瘤联合治疗
- 019 肿瘤免疫治疗的应用前景
- 020 参考文献

## 第 2 章 FDA 批准用于肿瘤免疫治疗的药物

---

- 024 简介
- 028 免疫系统与肿瘤

- 029 现有免疫治疗概述
- 029 免疫检查点抑制剂
- 031 靶向肿瘤微环境的治疗
- 032 疫苗
- 033 溶瘤病毒疫苗治疗
- 034 细胞因子
- 036 联合治疗
- 037 结论
- 037 参考文献

### 第3章 黑色素瘤的免疫治疗

---

- 045 黑色素瘤和机体免疫系统
- 045 黑色素瘤的固有免疫原性
- 046 黑色素瘤免疫抑制机制
- 049 黑色素瘤的辅助性免疫治疗
- 049 干扰素 -  $\alpha$
- 050 伊匹单抗
- 051 其他辅助免疫治疗
- 052 转移性黑色素瘤的免疫治疗
- 052 高剂量白细胞介素 -2
- 053 肿瘤浸润淋巴细胞治疗
- 054 伊匹单抗
- 054 派姆单抗和纳武单抗
- 056 伊匹单抗和纳武单抗联合治疗
- 056 T-VEC 溶瘤病毒治疗
- 057 正在进行的临床试验
- 058 结论
- 058 医嘱
- 060 参考文献

## 第4章 免疫检查点抑制剂在肺癌中的应用

---

- 068 简介
- 068 分期与治疗
- 069 免疫治疗
  - 069 纳武单抗
  - 072 派姆单抗
  - 074 一线派姆单抗
  - 075 阿特珠单抗
- 077 小细胞肺癌
- 077 非小细胞肺癌免疫治疗试验的终点
- 079 PD-L1 评估和伴随检测
  - 079 检测一致性
- 080 异质性
- 082 其他生物标志物和未来发展
- 083 结论
- 083 参考文献

## 第5章 泌尿生殖系统恶性肿瘤

---

- 090 膀胱癌
  - 090 简介
  - 090 膀胱癌的分级与分期
  - 091 免疫治疗在膀胱癌治疗中的作用
- 095 肾细胞癌
  - 095 简介
  - 096 疾病的严重程度
  - 097 免疫治疗在肾细胞癌治疗中的作用
  - 098 “过去的”细胞因子白细胞介素-2 和干扰素- $\alpha$ 2b
  - 099 新型免疫检查点抑制剂
  - 101 抗血管生成治疗联合检查点抑制剂治疗
  - 102 PD-L1 检测在临床实践中的作用
  - 102 参考文献

## 第 6 章 淋巴瘤的新一代免疫治疗：检查点抑制、嵌合抗原受体 T 细胞和展望

---

- 109 淋巴瘤与其他肿瘤有何不同
- 111 内部的敌人：淋巴瘤如何使用免疫工具逃避抗肿瘤防御
- 111 从旁观者到促进者：肿瘤微环境在淋巴瘤生长中的作用
- 113 淋巴瘤的第一代免疫治疗
  - 113 第一代单克隆抗体
  - 114 抗体 - 药物偶联物和放射免疫治疗
  - 116 免疫调节药物
- 117 淋巴瘤的新一代免疫疗法
  - 117 检查点抑制
    - 118 CTLA-4 抑制
    - 119 PD-1 抑制
  - 121 嵌合抗原受体 ( CAR ) T 细胞
  - 122 新型免疫靶点和双重免疫调节
- 123 淋巴瘤免疫治疗的展望
- 123 参考文献

## 第 7 章 免疫治疗联合肿瘤传统疗法

---

- 131 免疫治疗联合化疗
- 134 免疫治疗联合靶向治疗
- 135 免疫治疗联合放射治疗
- 136 结论
- 137 参考文献

## 第 8 章 其他恶性肿瘤的免疫治疗

---

- 143 乳腺癌
- 145 胃肠道肿瘤

145	食管癌
146	胃和胃食管结合部癌
147	肝胆肿瘤
149	胰腺癌
149	结直肠癌
151	头颈部肿瘤
152	其他实体肿瘤
154	预测疗效的生物标志物
156	结论
156	参考文献

## 第9章 免疫检查点抑制剂治疗免疫相关不良事件的管理

---

165	简介
165	胃肠道
167	皮肤
168	内分泌毒性
170	肺毒性
171	肾毒性
171	神经毒性
172	眼毒性
172	风湿毒性
173	结论
173	参考文献

## 177 第10章 患者须知

---

178	索引
-----	----

---

# 第1章 肿瘤免疫治疗概述

Haidong Dong

本 章 目 录	人为什么会得癌症? .....	002
	免疫系统是如何防止癌症发生的? .....	003
	免疫反应的两种类型 .....	004
	肿瘤固有免疫 .....	004
	肿瘤适应性免疫 .....	006
	免疫系统的高效性源于免疫系统的多样性 .....	009
	为什么免疫系统不能有效控制肿瘤细胞? .....	009
	免疫系统的自我检查与平衡 .....	010
	肿瘤细胞逃避免疫攻击的机制 .....	011
	利用免疫系统对抗肿瘤的策略 .....	013
	通过改善抗原提呈激活更多免疫细胞 .....	014
	促进免疫细胞的扩增和分化 .....	015
	通过干扰肿瘤微环境内的免疫抑制机制, 保护免疫细胞 ..	016
	T 细胞转输疗法 .....	018
	肿瘤联合治疗 .....	018
	肿瘤免疫治疗的应用前景 .....	019
参考文献 .....	020	

## 人为什么会得癌症？

癌症是一种由肿瘤细胞不受控的异常生长造成的疾病。肿瘤细胞可在人体内的一个或同时多个部位，甚至整个血液系统大量异常增殖。根据有记载的文献表明，3000年前的埃及就观察到了人类癌症，但探索癌症发生原因的过程还远没有结束。遗传和环境因素（如紫外线辐射、污染等）是导致人类患癌症的主要原因，但最近的一份研究表明，遗传物质（基因组）在复制过程中的随机错误在癌症发生中起着关键的作用（Tomasetti 等，2017）。基因组错误发生后，有些会对人体有害，而有些可能没有什么坏的影响，但细胞将携带这些基因组错误并遗传下去。有些基因组错误或突变（改变）能将正常细胞转变成肿瘤细胞。基因组复制时随机产生的错误会占到肿瘤细胞内所有突变的 2/3（Greenman 等，2007）。在早期肺癌中，肿瘤细胞和其他正常细胞看着好像没有什么大的不同，但是它们的行为可能已经不一样了，如开始进行持续的增殖（分裂）和消耗更多的营养（高代谢）。和正常细胞不一样，肿瘤细胞摆脱了限制它们增殖的机制，导致不受控的异常增殖，直到它们占据整个身体。由于导致肿瘤发生的基因组错误是随机发生的，因此，在基因组层面，很多肿瘤几乎无法预测也无法预防。然而，并不是所有突变或错误都可以导致癌症。我们的身体内，同时存在细胞内和细胞外的系统来监视我们体内的细胞是否发生异常。如果所有的监视系统都失去了监视、清除肿瘤的能力，肿瘤细胞会无限扩增，并向人体的其他部位进行扩散，如果不进行治疗或处理，最终会导致机体死亡。

细胞内的检查系统主要由抑癌基因组成，这些抑癌基因抑制突变细胞的发育和生长，这一过程被称为“程序性细胞死亡”。在这个过程中，一些酶会被激活并切断细胞内的遗传物质，从而阻止细胞的增殖和存活。原则上，如果细胞检测到无法修复的突变，细胞就会进入程序性死亡过程。如果肿瘤细胞逃避了这种细胞内检查系统，它们将面临细胞外的检查系统，即身体的免疫系统。我们的免疫系统已经发展到几乎能检测出细胞的任何微小改变。免疫细胞有特殊的“眼睛”去识别相邻细胞中的任何细微

改变。免疫细胞的“眼睛”主要是指免疫细胞表达的受体，这些受体可以特异性地识别细胞的异常改变，并进一步激活免疫细胞来清除肿瘤细胞。通常来说，这些所识别的异常改变主要是指肿瘤细胞表达了和正常细胞不一样的蛋白（细胞结构和功能分子）。在一般情况下，由于肿瘤细胞编码蛋白的基因组发生改变，会携带大量异常的蛋白。由于编码蛋白的基因组中的错误，或者由于细胞成熟后应该终止的一些蛋白不受控制地表达，癌细胞通常含有许多改变的和异常的蛋白。有些环境因素也会导致基因组改变而表达异常蛋白。当我们的免疫细胞检查到这些肿瘤细胞表面的异常蛋白后，会识别这些异常蛋白并激活免疫细胞，最终将肿瘤细胞杀死。只要我们的免疫系统能够识别这些肿瘤细胞的异常改变，肿瘤细胞就不能大量扩增并进一步导致癌症。因此，可以这么认为，癌症其实是肿瘤细胞逃避人体的免疫系统后，无限增殖造成的。

## 免疫系统是如何防止癌症发生的？

大多数人体内也许都有肿瘤细胞，但绝大多数不会发展成癌症。我们的免疫系统能阻止随机生成的肿瘤细胞发展成癌症。应用动物模型，这种推断已经基本得到验证。由此衍生出了“免疫监视”的理论。至少有4方面的证据支持这种理论，就是说我们的免疫系统确实能对肿瘤细胞产生防御反应。第一，有遗传性免疫系统缺陷的患者比那些免疫系统正常的人有更高的癌症发病率。第二，为了避免移植排斥而服用免疫抑制药物的人比有正常免疫功能的人癌症发病率更高。第三，由于免疫系统对癌症的反应，一些癌症患者有“肿瘤伴随综合征”表现。例如，肺癌患者有可能会患中枢神经系统疾病，原因是免疫反应针对的肺癌中的一些蛋白也可以在中枢神经系统表达。这一现象证明人体内确实存在抗肿瘤免疫反应，只要正常组织也表达肿瘤细胞的部分抗原，免疫反应就会攻击这些正常组织。最后但同样重要的是，最近几年免疫治疗已经成功被用于治疗一些癌症。免疫治疗的原理是促进免疫系统发现和破坏肿瘤细胞，而不是使用药物直接杀伤肿瘤细胞。免疫治疗成功的案例直接表明，我们体内确实存在内源