



十三届全国人大一次会议
全国政协十三届一次会议

特别策划 两会

免疫治疗：让肿瘤君卸下伪装

本报记者 张佳星

在3月5日召开的十三届全国人大一次会议上，国务院总理李克强作政府工作报告时指出，国家科技投入要向民生领域倾斜，加强癌症等重大疾病防治攻关，使科技更好地造福人民。说到攻克癌症，时下抗癌圈最火的免疫疗法似乎为人类开辟了对付肿瘤的另一条路径。自2016年3月，美国总统卡特宣布黑色素瘤脑转移由免疫疗法治愈后，免疫治疗便被奉为抗癌“神器”。在刚刚过去的2017年，无论国际国内，免疫治疗研究都有着

很多激动人心的进展——美国批准两个CAR-T(细胞免疫疗法的一种)疗法上市；在我国，多家企业提出抗PD-1/PD-L1单抗品种(免疫治疗药物的一种)的上市申请，正在进行流程审批……今年2月初，新一期《科学》杂志发表以中国精准医学以及肿瘤免疫治疗发展为主题的增刊，刊登我国数十位精准医学及肿瘤免疫领域专家团队的专业文章，展现了我国在免疫治疗方面的科研实力。

免疫治疗来了 “老八样”“三板斧”落幕

“过去医生治肿瘤就靠‘老八样’和‘三板斧’。”同济大学附属东方医院肿瘤科主任高勇说，“老八样”指的是阿霉素等8种药物，“三板斧”是指化疗、放疗、手术切除。“老八样和三板斧如果对付不了的话，我们就黔驴技穷了。”

现在免疫治疗提供了一个与肿瘤细胞作战的变革性技术。“我们自身的免疫系统是很强大的监控系统，肿瘤细胞一直在想办法逃避。”高勇说。免疫治疗通过抗体的注入或者细胞内基因编辑等手段，撕下肿瘤细胞“伪装的面纱”，帮助免疫系统认清“敌人”，准确消灭。

“在免疫治疗的两个主要方面，中国都进行了大量的研究。”北京市政协委员、北京大学肿瘤医院副院长沈琳介绍，“例如免疫检查点抑制剂，即俗称的抗PD-1/PD-L1药物，在国外上市了两年左右，我国药审部门已经接受了国内药企的新药申请；而在细胞免疫治疗方面，如CAR-T疗法的临床研究，我国也开始得非

常早，可能最多的临床研究是在中国进行的。”

沈琳预计在2018年，国内几个制药企业的免疫治疗相关产品将会上市，上市产品的适应症包括非小细胞肺癌、淋巴瘤和黑色素瘤等。“国内企业在这方面的临床试验研究已基本完成，跨国企业的一些产品在中国也完成了临床试验。”沈琳说。

在此之前，我国晚期肿瘤患者接受免疫治疗的途径多为参与临床试验研究，或者前往国外进行治疗。临床试验的名额非常有限，而出国治疗也不便宜，迫切的需求敦促着相关部门紧急推进免疫治疗新药的审评审批流程。

根据国家食品药品监督管理总局药品审评中心官网2月8日消息：为进一步鼓励创新，尽快满足晚期肿瘤患者迫切的临床用药需求，中心组织召开抗PD-1/PD-L1单抗申报资料要求专题研讨会，形成申报上市的资料数据基本要求。这一明确细则之举业内解读为免疫治疗到来的“前奏”。

与世界“并跑” 研制适合中国的抗癌药

“与西方国家癌症疾病谱不同，我国需要自己的肿瘤治疗药物。”沈琳坦言，我国免疫治疗跟国外的差距是有的，但不像创新药物研发的差距那么大，几乎处于“并跑”状态。

“驱动性基因突变更多”“使用中药”“乙肝病毒携带者多”……这些中国人群的特点使得中国的癌症疾病图谱有自己的特征。“例如在中国，肝癌属于高发肿瘤，多由乙肝病毒感染后引发。”沈琳说，在原发性肝癌的治疗方面，中国之前的治疗水平总是落后于国外，而目前我国展开免疫治疗肝癌的研究之后，获得了非常好的前景，并已经完成了临床研究，相关药物今年有可能获批上市，治疗效果有望与国际水平一致。

而在异质性最强的胃癌免疫治疗方面，“我们关于弥漫型胃癌的分型研究不久前被《自然》子刊接受，将在近期发表。”沈琳介绍，我们在治疗中发现不同的人群对于免疫治疗的不同反应，为

了研究原因，这是第一次通过蛋白质组学的方法预测出不同人群对治疗的不同反应。

在主要用于白血病等非实体瘤的CAR-T治疗方面，CAR实际上扮演着发令员的角色，它能引导并命令T细胞消灭癌细胞。“将患者血液中的T细胞提取出来，并通过基因修饰装上‘CAR’，大量扩增后再输入患者体内，就能杀灭癌细胞。”国家“千人计划”创业人才、生物学者杨光华介绍，其中CAR必须是“敏锐”的、“有节制”的，否则会造成人体的细胞因子风暴，危及生命。“一方面要识别癌细胞中的特异基因抗原位点，另一方面要能够通过外加药物操控‘开关’，才能在必要时精准地杀灭癌细胞。”针对这两个与疗效关联密切的重要环节，杨光华团队分别获得了中国唯一的可诱导慢病毒载体专利以及癌细胞识别靶点的专利，目前已完成了动物实验的研究，正在申报临床试验。

实现“对人下药” 专业队伍亟待扩充

尽管新药获批“众望所归”，但这并不代表人类与肿瘤的战斗已定。

在北京大学肿瘤医院副主任医师鲁智豪博士的课件中可以看到，不同肿瘤对于药物免疫治疗的敏感程度并不相同。“大部分肿瘤，如肺癌、乳腺癌等的免疫治疗有效率仅为10%—30%。而我国胃肠道肿瘤的免疫治疗总体有效率仅约17.1%。”鲁智豪说。

也就是说，即使免疫治疗药物获批上市能够“普惠”，也并不一定对所有患者有效。“人体的免疫系统非常复杂，影响因素多样，接受同样治疗后的患者的疗效差异也非常巨大。”沈琳说。

“超进展、假性进展、不良反应都可能发生。”鲁智豪解释，超进展是肿瘤非但没有缩小或消失，反而迅速生长；假性进展是肿瘤最开始增大了，后来又缩小了；免疫治疗相关的不良反应则完全不同于常规化疗和靶向治疗，是人体免疫系统攻击自身正常组织和器官的后果。

如果出现了超进展，患者的生存时间一般只有2—5个月，这使得“预判”的课题紧急而重大。鲁智豪说，经常遇到患者来医院指名要求免疫治疗的，由于免疫治疗过度的光环，患者经常忽略

它是“挑人”的，挑错了会非常危险。

目前科学家的研究正是在寻找“挑人”的依据，做到“对人下药”。这一依据包括生物标记物等。2017年5月，美国食品药品监督管理局(FDA)批准首个生物标记物用于区分抗肿瘤疗法。“国内也会很快就启动这方面的临床研究。我相信明年或者今年年底就会得到理想的结果。”沈琳说。

与此同时，免疫治疗的“普众”对医务工作者提出了更高的要求，如果说新药未上市前的“临床研究”阶段考验的是医学精英们的科研水平，那么上市之后将考验中国整个医务工作者群体。

“你可能在县医院就能注射到免疫治疗药物，但后续的疗效评估、方案调整和不良反应的监控和管理却需要格外专业的知识。”鲁智豪表示担忧，对免疫治疗人才资源的储备不足，可能使得患者难以获得应有的疗效。

“需要大量的人员培训和专业人员的参与。”作为北京市政协委员，沈琳提出应优化肿瘤专科医师培训方案，让更多的肿瘤专科医生达到均质的水平，让患者在不同的医疗机构都能享受到同等质量的肿瘤治疗服务。



视觉中国

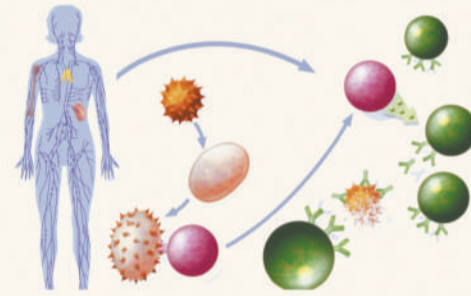
主 编 罗 冰
副 编 林 莉 君
责任编辑 滕 继 濮
陈 萌
许 茜

图解免疫疗法

免疫治疗被誉为抗癌“神器”，
预计今年我国将上市相关产品。

脚步渐近

- 2017年
国内多家企业提出抗PD-1/PD-L1
单抗品种(一种免疫治疗药物)的上市申请。
- 2018年
国内多家药企的免疫治疗产品将上市，
产品的适应症包括非小细胞肺癌、淋巴瘤和黑色素瘤等。



治疗途径

- 1 细胞疗法
体外培养抗体后，再注射到患者体内。
- 2 药物治疗
主要是免疫检查点抑制剂。

技术局限

- 疗效偏低
- 费用高昂
- 副作用较多

制图：许西

科研人员有话说

这是一场 与死神的“盲战”

本报记者 张佳星

转氨酶指标2000IU/L，胆红素进行性升高，凝血功能明显异常……在平稳了几天之后，一位接受免疫临床试验治疗的食管癌患者的血液检查得出了一个惊悚的结果。

犹如一个“晴空霹雳”，使得北京大学肿瘤医院沈琳研究团队骤然紧张起来。“什么原因？”病情的急转直下给研究人员出了一个难题，也给寄予很大希望的治疗方案来了个下马威。

虽然挽救患者一直都是与死神赛跑，这一次却有所不同：没有预案，不明原因，既往病例不可参考。

“如果是普通肝炎患者，这样的指标基本上可以诊断为肝脏衰竭了。”团队成员鲁智豪说，正常人的转氨酶指标是40IU/L，超出50倍之多，患者年纪大，进行性黄疸，有出血倾向，很危险。

可能是所用药物引起的肝炎，也可能是其他原因。为了分析原因，团队对用药进行了全面排查，同时也请肝病专家进行会诊。彼时PD-1抑制剂的免疫治疗技术还在摸索阶段，在对所有可能进行了排除后，团队忽然想到，会不会是免疫相关的重症肝炎。

“国外论文中出过相关的探索性报道。”沈琳



沈琳

回忆，得到验证之后，团队便迅速用糖皮质激素对患者进行治疗，不到一周，症状缓解，病情好转。沈琳说：“如果按普通的肝炎治疗，可能会越治越严重。一旦想到了做对了，患者病情就会很快缓解。”

经过几年积累，沈琳团队磨剑出鞘，积累了丰富的案例经验，遇到过国外论文中提到的几乎所有和免疫相关的不良事件，不过她们都能够准确判断并成功处置。

“选择癌症作为对手，一定要比较狡猾的癌细胞拥有更多的策略。”沈琳说，创新治疗策略的探索任重道远。未来，沈琳团队将继续在寻找生物标记物、完善联合治疗方案、探索新的免疫治疗手段等方面持续研究，与癌症持久作战，使肿瘤患者长期生存成为可能。