转化医学研究（电子版）2011，1（2）：56－65
Translational Medicine Research（Electronic Edition），2011，1（2）：56－65

综　述



魏于全：教授，博导，中国科学院院士，四川大学副校长，生物治疗国家重点实验室主任，国家综合性新药研究开发技术大平台负责人。其主要从事生物治疗和小分子靶向治疗药物的基础研究、技术开发和产品研发等，并已自主研发了多个生物药和小分子靶向治疗药物。

按语：魏于全教授等的“肿瘤生物治疗转化研究进展”一文，从肿瘤的免疫治疗、基因治疗、抗血管生成药、分子靶向治疗等四部分对目前基础与临床的转化成果进行综述：肿瘤免疫治疗取得重大进展，大量疫苗、抗体治疗方案进入临床试验阶段；在临床上出现了一定的具有阳性结果的基因治疗药物；抗血管生成药物联合放化疗的方案日趋成熟；分子靶向治疗联合免疫治疗可能成为新的发展方向。随后作者提出了肿瘤生物治疗同时具有群体化和个体化特征这一特点。在临床试验上，这一特点导致其在临床疗效评价及安全性评价当中都有特殊性。最后，作者指出开展高质量的生物治疗的转化研究要求学者同时熟悉分子生物学，免疫学等基础研究和临床研究，以便双方能充分沟通与合作。

肿瘤生物治疗转化研究进展

王永生，丁振宇，魏于全*

四川大学生物治疗国家重点实验室，四川大学华西医院肿瘤中心，成都 610041

摘要　肿瘤生物治疗是继手术、放疗、化疗后的第四大治疗手段，也是医学转化研究的热点。近年来，肿瘤疫苗、基因治疗、抗血管生成治疗、靶向治疗向等在临床转化研究方面取得了较大进展，同时，生物治疗的临床研究也对转化研究提出了新的挑战。

关键词　肿瘤生物治疗，转化研究，肿瘤疫苗，基因治疗，抗血管生成治疗

疾病的生物治疗是目前医学研究的热点，在基础研究、临床研究及临床应用中已经显示出巨大前景，尤其是在肿瘤治疗领域，生物治疗已经成为继手术、放疗、化疗后的第四大治疗手段。肿瘤的生物治疗（biotherapy 或 biological therapy）在欧洲也称为“advanced therapy”[1]，最初是指激发或恢复机体免疫反应来对抗、抑制或杀灭肿瘤细胞。近年来，生物治疗的概念和内容已经发生了一些变化，如将分子靶向治疗也纳入到生物治疗的范畴[2-4]，使生物治疗成为一个更广泛的概念。目前，肿瘤的生物治疗主要包括：肿瘤免

* 通讯作者：魏于全　E－mail：yuquawei@vip.sina.com

疫治疗（包括肿瘤疫苗、抗体、免疫细胞以及细胞因子治疗等）、基因治疗、抗血管生成治疗以及分子靶向治疗等，这些治疗手段之间彼此交叉。

随着生物技术的发展，科学家对肿瘤生物学的认识已经广泛深入到分子网络水平，肿瘤生物学行为在分子机制上的阐明为肿瘤治疗提供了新的契机，近10年来，“bench to bedside”这一转化性研究理念提出，加强了肿瘤临床和基础研究之间的联系，极大地促进了肿瘤生物治疗的临床转化。

1 肿瘤免疫治疗取得重大进展

肿瘤疫苗一直是肿瘤生物治疗研究的热点领域。自20世纪初，科学家就从传染病的的疫苗预防中得到灵感，开始致力于肿瘤疫苗的研究，然而，直到20世纪90年代初第一个肿瘤特异性抗原MAGE-1的发现，生物技术的发展，肿瘤疫苗的研究才进入快速发展阶段。针对恶性黑色素瘤的细胞疫苗Melacine在2000年在加拿大获批上市，成为全球第一个上市的肿瘤疫苗，随后有恶性黑色素瘤M-Vax在澳洲上市，肾癌疫苗Oncophage在俄罗斯上市。具有标志性的是2010年4月美国FDA批准第一个前列腺癌疫苗Provenge的上市，Provenge是以前列腺酸性磷酸酶PAP作为抗原，PAP发现于1938年并一直作为前列腺癌的肿瘤标志，但直到通过与GM-CSF制备成融合疫苗的方式才获得成功，该疫苗能够延长晚期前列腺癌患者生命达4.2个月。目前，恶性肿瘤已经进入疫苗治疗的时代，全球已有100多个肿瘤疫苗治疗方案进入II/III期临床试验。

抗体治疗近年来在肿瘤治疗中取得了巨大成功。1975年Kohlor和Milstein采用杂交瘤技术制备单克隆抗体获得成功，极大的推动了抗体药物进入临床。1995年德国批准第一个鼠源性单克隆抗体Edrecolomab（抗EpCAM）用于结肠癌的治疗，但该抗体在后续的临床研究中证实并未使结肠癌患者获益[5]。1997年FDA批准第一个嵌合型人源化抗体Rituximab（美罗华，抗CD20）用于治疗难治性的低分化或滤泡型B细胞非霍奇金淋巴瘤并取得很好的临床疗效，2005年FDA批准第一个完全人源化的单克隆抗体Panitumumab（抗EGFR）用于结直肠癌的治疗，到2009年，抗体药物已经占据的生物技术药物产业的30%以上。近年来，双功能抗体和三功能抗体的转化研究成为抗体研究的新亮点，如针对CD3和Her2的双功能抗体在I期临床研究初步证实了其安全性和有效性（ASCO 2011，摘要号：2548），而靶向EpCAM、CD3异二聚体构成三功能抗体Catumaxomab在II/III期临床研究中证实能改善恶性腹水患者生活质量，延长生存期（ASCO 2011，摘要号：2512，9113）[6]。预计在不久将来，这类双特异多功能抗体将批准上市用于肿瘤的临床治疗。

细胞治疗在肿瘤治疗中也取得突破性进展。在晚期恶性黑色素瘤患者的细胞治疗中，肿瘤浸润淋巴细胞（tumor-infiltrating lymphocytes，TIL）治疗获得了高达70%的客观缓解率[7,8]，但目前这一方法能否用于其他实体瘤尚需验证。嵌合抗原受体（Chimeric Antigen Receptor，CAR）修饰的T细胞是肿瘤细胞治疗的前沿领域，获得的T细胞具有特异的细胞杀伤活性，并不受MHC限制。这一细胞疗法在慢性淋巴样白血病的治疗中取得突破性进展，该基因工程T细胞不仅能在体内扩增，还能够形成免疫记忆，在初步的临床研究中证实能够使慢性淋巴样白血病患者生存显著获益[9,10]。这一方法由于不依赖于抗原呈递而获得特异性的“CTL”及免疫记忆，有望成为高效的个体化免疫治疗策略。

2 基因治疗方兴未艾

恶性肿瘤是一种基因疾病，这为肿瘤的基因治疗提供了基础，但恶性肿瘤是一种多基因疾病，并涉及到基因调控、表达和目的蛋白的功能变化，因而使肿瘤的基因治疗异常复杂。尽管基因治疗是肿瘤生物治疗研究的一个重点领域，但截止目前为止，全球进入III期临床试验的抗肿瘤基因药物在Clinicaltrials.gov检索不到10个。我国上市的基因药物“今又生”（p53重组腺病毒）主要在肿瘤中引入抑癌基因p53而发挥作用，其有效性已获得证实[11]，但其市场化道路并不顺利。由于p53这类基因在肿瘤细胞中可能存在突变或缺失，表达的相应蛋白P53也可能被过度降解失活，这些问题尚待通过加强临床与基础的转化研究来完善目前的治疗方案。不过，在最近报道的部分I/II期临床研究中，基因治疗显示出令人鼓舞的结果，如针对VEGF的RNA干扰药物ALN-VSP02在I其研究中初步证实其安全性和有效性[12]，针对TGF-β的反义核苷酸药物Trabedersen在I/II期研究中治疗进展期胰腺癌、恶性黑色素瘤及结直肠癌结果令人鼓舞（ASCO 2011，摘要号：2513）。基因治疗还可通过修饰肿瘤细胞、免疫细胞或者整合到溶瘤病毒中实施肿瘤治疗[9,13]。如除前面提到的基因工程T细

胞外，TGF-β 反义基因修饰的肿瘤细胞疫苗因在Ⅱ期临床试验中显示出较好结果而进入Ⅲ期临床试验（NCT00676507）[14]。由于基因治疗的目的基因终将通过表达成活性蛋白才能发挥效应，这必然增加基因治疗转化研究的难度，因此，肿瘤基因治疗广泛用于临床为时尚早。

3 抗血管生成治疗日渐成熟

自 1971 年 Folkman 教授提出并在随后证实“肿瘤生长依赖于血管生成”，抗血管生成治疗的研究就一直是肿瘤研究的一个重要领域[15]。自 2004 年 FDA 批准全球第一个抗血管生成药物，针对 VEGF 的单克隆抗体——贝伐单抗用于结肠癌的治疗以来，目前，已有西妥昔单抗、泰欣生、恩度以及沙利度胺等多种抗肿瘤血管生成的药物上市，此外，许多小分子多靶点抑制剂如索拉菲尼、舒尼替尼等也具有直接抗血管生成的作用。然而，单纯的抗血管生成药物由于并不直接杀伤肿瘤细胞而主要通过抑制或破坏肿瘤血管，阻止肿瘤生长和转移，因此，单独使用这些抗血管生成药物难以获得令人满意的疗效，需要联合放化疗来获得更好的治疗疗效，目前，这些联合治疗的方案已日趋完善并已用于临床[16－20]。近年来的研究表明，抗血管生成药物增加放化疗的疗效涉及到肿瘤血管的正常化[20－22]，而基础研究发现血管的正常化存在时间窗[23]，因此，抗血管生成药物与化疗联合可能有望通过优化给药时序来获得更佳治疗疗效。

4 分子靶向治疗发展迅速

分子靶向治疗包括了单克隆抗体和小分子抑制剂。随着肿瘤生物学研究的深入，目前肿瘤的治疗已经发展为针对已知靶点“有的放矢”的干预策略，而这些靶点通常是肿瘤细胞信号通路中的重要分子，在肿瘤的发生发展中发挥重要作用。肿瘤分子生物学的深入研究发现了多个肿瘤治疗靶点，并在临床研究中获得证实，加速了分子靶向治疗的基础与临床的转化性研究和药物的研发，如 2007 年在肺癌患者中发现 EML4-ALK 融合基因[24]，而之前的研究已经证实 ALK 与肿瘤细胞增生、生存及迁移密切相关[25]，EML4-ALK 融合基因在肺癌中相似作用很快被基础研究证实[26]，极大的促进了其特异抑制剂 Crizotinib 的研发并在 2011 年 8 月被 FDA 批准用于临床，这一过程仅用了 4 年时间[27]，这一例子算是转化研究的成功典范。

把小分子抑制剂靶向治疗纳入生物治疗目前尚有争议。与传统细胞毒性的化疗药物不同，分子靶向治疗更多的是通过干预或阻断这些生物学信号而发挥治疗作用，从这一角度来看，单克隆抗体和小分子抑制剂都是一种生物学上的治疗（biological treatment），因此，逐渐有一些研究机构或学者将小分子抑制剂与单克隆抗体一起归入到靶向治疗并作为生物治疗的一部分[2－4, 28]。实际上，最近的一些研究已经表明，抗体治疗和一些小分子抑制剂不仅仅影响肿瘤细胞，也影响免疫细胞或免疫微环境，并可能增强宿主免疫而可能发挥了免疫治疗的作用[29, 30]，开展分子靶向治疗联合免疫治疗也许将成为肿瘤生物治疗转化研究的一个重要方向。

5 肿瘤生物治疗临床研究的挑战与转化研究

肿瘤生物治疗具有群体化甚至是个体化特征，在临床研究和应用中对生物治疗产品、患者群体、临床疗效及安全性评价等提出了新的挑战：（1）细胞或疫苗类生物治疗产品在临床研究中对产品的活性和疗效都提出了个体化要求，如疫苗的研究不仅要验证肿瘤疫苗的免疫活性，还需要验证其抗肿瘤活性[31]，合理的评价疫苗效应可能需要在临床研究中广泛引入 Tetramer 等新技术；（2）多数肿瘤生物治疗产品并不诱导肿瘤杀伤，难以导致可见肿瘤的退缩，如何评价治疗疗效可能需要新的标记和方法，近年来，分子功能影像监测已经成为一个重要的发展方向[32, 33]；（3）肿瘤生物治疗无论是的治疗靶点，还是疗效评价常常依赖于肿瘤生物标记物的检测，分子标记物的发现、验证以及临床研究和临床应用已经成为重要的研究领域[34, 35]；（4）多数肿瘤生物治疗都无法导致肿瘤的缩小或消退，目前不能作为独立疗法用于临床，将生物治疗整合到目前的治疗手段中以获得最佳的治疗疗效是生物治疗临床应用的主要方向和挑战，抗血管生成治疗已经取得实质性进展，部分肿瘤疫苗在临床试验阶段已经开始整合，如针对 MAGE-A3 阳性的肺癌患者 MAGRIT 研究，但尚需通过大量的转化研究来获得更优选的整合方案。

6 结语

肿瘤生物治疗的转化研究近年来取得重大进展，多种肿瘤生物治疗产品已经开始用于临床，肿瘤治疗已经进入快速发展与整合的阶段，这要归因于肿瘤生物学研究的深入和生物技术的发展，以及基础与临床

转化研究的加强。近年来，我国十分重视生物医药的发展，“十一五”和“十二五”计划都予以了重大支持，肿瘤生物治疗也取得了较大进展，在免疫治疗、基因治疗、抗体治疗、抗血管生成治疗以及分子靶向药物领域都有多个具有自主知识产权的新药进入临床或临床研究阶段，但与发达国家之间还存在一定差距，加强生物治疗的转化研究极为迫切。开展高质量的生物治疗的转化研究不仅仅需要加强基础与临床的对话，还对从事基础研究的科学家和从事临床的肿瘤学家提出了新的要求，要求这些参与到转化研究的学者不仅仅要熟悉肿瘤分子生物学，肿瘤免疫学等基础研究，还需要熟悉肿瘤临床研究，这样将会有助基础研究与临床研究的充分沟通与合作，加速生物治疗的创新与转化。

参考文献

[1] Brenner MK. Clinical success of complex biological therapies: be careful what you wish for. Mol Ther, 2010, 18 (10): 1737 -1738.

[2] Balwit JM, P Hwu, WJ Urba, et al. The iSBTc/SITC primer on tumor immunology and biological therapy of cancer: a summary of the 2010 program. J Transl Med, 2011, 9 (1): 18.

[3] Cacheux W, Le Tourneau C, Baranger B, et al. Targeted biotherapy in metastatic colorectal carcinoma: Current practice. J Visc Surg, 2011, 148 (1): 12 -18.

[4] Biological therapy for cancer. http: // www. mayoclinic. org/biological-therapy-for-cancer/

[5] Punt CJ, Nagy A, Douillard JY, et al. Edrecolomab alone or in combination with fluorouracil and folinic acid in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: a randomised study. Lancet, 2002, 360 (9334): 671 -677.

[6] Ott MG, Marme F, Moldenhauer G, et al. Humoral response to catumaxomab correlates with clinical outcome: Results of the pivotal phase II/III study in patients with malignant ascites. Int J Cancer, 2011. DOI: 10. 1002/ijc. 26258. Online.

[7] Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. Clin Cancer Res, 2011, 17 (13): 4550 -4557.

[8] Dudley ME, Yang JC, Sherry R, et al. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. J Clin Oncol, 2008, 26 (32): 5233 -5239.

[9] Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med, 2011, 365 (8): 725 -733.

[10] Kalos M, Levine BL, Porter DL, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced Leukemia. Sci Transl Med, 2011, 3 (95): 95ra73.

[11] Pan JJ, Zhang SW, Chen CB, et al. Effect of recombinant adenovirus-p53 combined with radiotherapy on long-term prognosis of advanced nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol, 2009, 27 (5): 799 -804.

[12] http: // www. alnylam. com/Files/Presentations/ALN-VSP-PhI-ClinicalStudyResults- ASCO2011. pdf.

[13] Cerullo V, Pesonen S, Diaconu I, et al. Oncolytic adenovirus coding for granulocyte macrophage colony-stimulating factor induces antitumoral immunity in cancer patients. Cancer Res, 2010, 70 (11): 4297 -4309.

[14] Nemunaitis JJ. Phase II study of a TGF-β2 antisense gene modified allogeneic tumor cell vaccine (Lucanix) in advanced NSCLC. J Clin Oncol, 2006, 24 (29): 4721 -4730.

[15] Folkman J. Angiogenesis. Annu Rev Med, 2006, 57 (1): 1 -18.

[16] Di Costanzo F, Mazzoni F, Micol Mela M, et al. Bevacizumab in non-small cell lung cancer. Drugs, 2008, 68 (6): 737 -746.

[17] Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med, 2007, 357 (26): 2666 -2676.

[18] Seiwert TY, Cohen EE. Targeting angiogenesis in head and neck cancer. Semin Oncol, 2008, 35 (3): 274 -285.

[19] Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. J Clin Oncol, 2009, 27 (18): 3020 -3026.

[20] Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. Science, 2005, 307 (5706): 58 -62.

[21] Ma J, Chen CS, Blute T, et al. Antiangiogenesis enhances intratumoral drug retention. Cancer Res, 2011, 71 (7): 2675 -2685.

[22] Heath VL, Bicknell R. Anticancer strategies involving the vasculature. Nat Rev Clin Oncol, 2009, 6 (7): 395 -404.

[23] Winkler F, Kozin SV, Tong RT, et al. Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metalloproteinases. Cancer Cell, 2004, 6 (6): 553 -563.

[24] Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature, 2007, 448 (7153): 561 -566.

[25] Chiarle R, Voena C, Ambrogio C, et al. The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. Nat Rev Cancer, 2008, 8 (1): 11 -23.

[26] Soda M, Takada S, Takeuchi K, et al. A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105 (50): 19893－7.
[27] Chabner BA. Early accelerated approval for highly targeted cancer drugs. N Engl J Med, 2011, 364 (12): 1087－1089.
[28] Bergot E, Levallet G, Zalcman G. Stage IV NSCLC. Biological treatments of lung cancer in 2008 and in the near future. Rev Mal Respir, 2008, 25 (8 Pt 2): 3S119－126.
[29] Ko JS, Rayman P, Ireland J, et al. Direct and differential suppression of myeloid-derived suppressor cell subsets by sunitinib is compartmentally constrained. Cancer Res, 2010, 70 (9): 3526－3536.
[30] Ko JS, Zea AH, Rini BI, et al. Sunitinib mediates reversal of myeloid-derived suppressor cell accumulation in renal cell carcinoma patients. Clin Cancer Res, 2009, 15 (6): 2148－2157.
[31] Hoos A, Parmiani G, Hege K, et al. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics. J Immunother, 2007, 30 (1): 1－15.
[32] Lara PN Jr, Quinn DI, Margolin K, et al. SU5416 plus interferon alpha in advanced renal cell carcinoma: a phase II California Cancer Consortium Study with biological and imaging correlates of angiogenesis inhibition. Clin Cancer Res, 2003, 9 (13): 4772－4781.
[33] Goh V, Padhani AR, Rasheed S. Functional imaging of colorectal cancer angiogenesis. Lancet Oncol, 2007, 8 (3): 245－255.
[34] Van Schaeybroeck S, Allen WL, Turkington RC, et al. Implementing prognostic and predictive biomarkers in CRC clinical trials. Nat Rev Clin Oncol, 2011, 8 (4): 222－232.
[35] Trial watch: Adaptive BATTLE trial uses biomarkers to guide lung cancer treatment. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9 (6): 423.