

肿瘤疫苗临床研究评价及进展

黄芸, 高建鹏, 王辉

(昆明医科大学附属延安医院, 云南省肿瘤免疫防治研究重点实验室, 云南 昆明 650051)

摘要: 肿瘤疫苗是近年来肿瘤疾病的新兴治疗手段之一, 种类繁多, 疗效显著, 有着良好的应用前景。肿瘤疫苗可分为全细胞疫苗、多肽疫苗、基因工程疫苗和单克隆抗体疫苗等类别。2011~2017年间有15个肿瘤疫苗类新药获批上市, 实现了基础研发到临床应用的迈进, 为肿瘤的治疗模式带来了令人振奋的变革。全文就近几年肿瘤疫苗领域的新药从分类、作用机制及临床应用进展方面作一综述。

关键词: 肿瘤; 肿瘤疫苗; 免疫治疗

中图分类号: R730.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)03-0196-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.03.B004

Progress on Clinical Application of Cancer Vaccines

HUANG Yun, GAO Jian-peng, WANG Hui

(Affiliated Yanan Hospital of Kunming Medical University, Key Laboratory of Tumor Immunological Prevention and Treatment of Yunnan Province, Kunming 650051, China)

Abstract: Tumor vaccine is one of the emerging treatment methods for malignant diseases in recent years, which has a wide range of types, remarkable curative effect and good application prospect. Tumor vaccines can be classified into whole cell vaccine, polypeptide vaccine, genetic engineering vaccine and monoclonal antibody vaccine. From 2011 to 2017, 15 new kinds of vaccine-type drugs were approved and marketed, bringing exciting changes in the therapeutic modality of malignant diseases. In this article, new tumor vaccines are reviewed in terms of classification, mechanism of action and clinical application.

Subject words: cancer; cancer vaccines; immunotherapy

肿瘤疫苗旨在激活机体自身免疫反应, 清除体内肿瘤细胞, 从而达到根治肿瘤的目的。肿瘤疫苗可分为全细胞疫苗、多肽疫苗、基因工程疫苗和单克隆抗体疫苗等类别。2011~2017年期间获FDA批准上市的肿瘤疫苗新药达15个之多, 更有许多新药处于注册前及Ⅲ期临床试验阶段。本文旨在对近几年肿瘤疫苗领域的新药从分类及作用机制方面进行介绍, 并就其临床应用进展作一综述。

1 全细胞疫苗

全细胞疫苗包含全部肿瘤细胞及细胞裂解物, 含有全系列的肿瘤相关抗原(tumor-associated anti-

gen, TAA), 能够同时表达MHC I、II类限制性抗原, 激活CD8⁺ T细胞和CD4⁺辅助T细胞, 诱发全面抗肿瘤免疫应答。随着基因工程技术的发展, 现可将全细胞疫苗进行细胞因子、趋化因子等基因修饰, 克服其免疫原性低的弱点, 以此激发更强劲有效的免疫应答。粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)是一种免疫调节细胞因子, 能够刺激巨噬细胞和树突状细胞(dendritic cells, DC)等抗原递呈细胞(antigen-presenting cell, APC)增殖、分化和成熟。GM-CSF基因修饰的肿瘤细胞疫苗称为GVAX疫苗。GVAX疫苗在体内可分泌GM-CSF, 增加局部炎症反应, 募集粒细胞、巨噬细胞和DC等浸润, APC加工处理TAA, 在GM-CSF作用下逐渐增殖、成熟并迁移到局部引流淋巴结, 将TAA递呈给T细胞, 激活T细胞依赖的抗肿瘤免疫应答。

GVAX Pancreas 是GVAX疫苗家族中具有代表

基金项目: 云南省肿瘤免疫防治研究重点实验室(2017DG004)

通信作者: 王辉, 副主任医师, 硕士生导师, 博士; 昆明医科大学附属延安医院消化内科, 云南省昆明市盘龙区人民东路245号(650051); E-mail: weihool@163.com

收稿日期: 2018-04-01; **修回日期:** 2018-09-07

性的一员,适用于胰腺癌。它来自于异体胰腺癌细胞,经基因修饰产生 GM-CSF,进而刺激机体免疫系统发挥抗肿瘤作用。2011 年 GVAX Pancreas 的 II 期临床试验结果表明,其可使胰腺癌手术患者的中位生存期提高 25%以上,1 年生存率提高 35%以上。另一项在转移性胰腺癌患者中开展的 II 期临床试验结果显示 Cy/GVAX Pancreas 和 CRS-207 免疫组合疗法的良好治疗效果。GVAX 与低剂量环磷酰胺(cyclophosphamide,Cy)一同应用,旨在抑制调节性 T 细胞(regulatory cells,Treg)并增强疫苗功效。CRS-207 是一种减毒双删除产单核活李斯特菌,能够表达间皮素,该蛋白在许多肿瘤中过表达,包括间皮瘤和胰腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌和胃癌。这一项包含 90 例转移性胰腺癌患者的多中心随机对照试验表明,Cy/GVAX 疫苗组的总生存期(overall survival,OS)为 3.9 个月,而 Cy/GVAX+CRS-207 联合疫苗组的 OS 为 6.1 个月,显示出明显的生存获益($P=0.02$)。在接受了至少三剂给药(两剂 Cy/GVAX 加一剂 CRS-207 或三剂 Cy/GVAX)的两组患者中,OS 分别为 9.7 个月和 4.6 个月($P=0.02$)^[1]。由于能够延长胰腺癌患者的生存期且毒性较小,FDA 授予了 GVAX Pancreas 联合 CRS-207 初始/加强免疫方案突破性疗法认定。

HyperAcute Pancreas (Algenpantucel-L) 也是一种全细胞疫苗。Algenpantucel-L 由两种人胰腺癌细胞系(HAPa-1 和 HAPa-2)组成,并插入鼠 GGTA1 基因的逆转录病毒来表达 α -半乳糖苷酶(galactosidase,Gal)。人类循环免疫球蛋白中含有高水平的抗 Gal 抗体。抗 Gal 抗体与 α -Gal 表位结合后通过激活补体介导的细胞毒性作用来破坏裂解表达 α -Gal 的细胞,以此诱导人体内超急性移植排斥反应。Algenpantucel-L 正是利用这种排斥反应来增强 APC 对 TAA 的摄取,并迁移到区域淋巴结以活化 CD4+ 和 CD8+T 细胞。在一项接受了 R0 或 R1 手术切除后胰腺癌患者的 II 期多中心研究中,Algenpantucel-L 治疗组的中位和 1 年无病生存期(disease free survival,DFS)分别为 21 个月和 62%,1 年 OS 为 86%^[2]。目前还有多项有关 Algenpantucel-L 的 III 期临床试验正在进行,并有一项应 FDA 要求拟为所有受试者提供长期随访的研究已经立项,以确保接受了至少一次 Algenpantucel-L 治疗的受试者能够得到适当的随访。该项长达 15 年期限的随访研究预计

包含 500 名受试者,目前尚未开始招募,预计结束时间为 2031 年(NCT03165188)。

DC 疫苗同属全细胞疫苗范畴。DC 作为功能最强的专职 APC,是启动和调节免疫反应的关键。但肿瘤患者体内的 DC 存在活化或成熟缺陷,无法有效启动免疫应答,还诱导免疫耐受。因此,将装载有 TAA 的自体 DC 在体外培育,制备成 DC 疫苗再回输到患者体内,是一种激发强烈免疫应答的有效策略。

DCVax-prostate 就是一种装载了前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen,PSMA)肽的自体 DC 疫苗,适应证为晚期去势抵抗性前列腺癌。早期临床试验中 DCVax-prostate 在部分患者身上显示出良好的免疫学反应、临床获益和耐受性。尽管进一步的研发停滞了,但 DCVax-prostate 仍是一个极具潜力的发展方向^[3]。DCVax-L 是基于 DC 疫苗策略研发的另一种治疗性疫苗,用于多形性胶质母细胞瘤。先前的 I、II 期临床试验和正在进行的 III 期试验初步结果都为多形性胶质母细胞瘤患者带来了治疗希望^[4]。

Sipuleucel-T(Provenge)于 2010 年 4 月获 FDA 批准上市。作为首个被批准的治疗性 DC 疫苗,Provenge 表达一种重组融合蛋白,能够产生前列腺酸性磷酸酶(prostatic acid phosphatase,PAP)和 GM-CSF,适用于无症状或症状轻微的转移性去势抵抗性前列腺癌。同为 DC 疫苗,Provenge 基本制备流程与 DCVax 类似。该药提取患者自体末梢血单核细胞,经 PAP 抗原转染并在体外培养后回输到患者体内,激发针对前列腺癌细胞的特异性免疫反应。一项纳入 512 例患者的临床研究表明,Provenge 治疗组的 OS 为 25.8 个月,而对照组 OS 为 21.7 个月。尽管 OS 较对照组仅延长了 4.1 个月,这个结果已让 Provenge 成为了整个肿瘤疫苗治疗进程中的一个重要里程碑^[5]。

另一种在研的 DC 疫苗 Eltrapuldencel-T(NBS20)来自于 NeoStem Oncology 公司,适应证为黑色素瘤,其装载的 TAA 是经射线照射的自体肿瘤细胞,具有患者特异性。该药目前处于 III 期临床试验中^[6]。

2 多肽疫苗

多肽疫苗用肿瘤细胞表面洗脱的抗原肽或肿瘤细胞异常表达的肽段来制备。GV1001 是多肽疫苗

的代表之一,也是一种端粒酶疫苗。端粒酶包含了 RNA 模板和端粒酶逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT)。端粒酶肽段是一种理想的 TAA,不仅可以激活 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞,还能诱导 hTERT 特异性的细胞毒性 T 淋巴细胞激活,因此是肿瘤疫苗的有利靶标^[7]。GV1001 是表达 hTERT 亚基 611-626 位氨基酸的 16 肽疫苗,由韩国 KAELE-GemVax 公司生产,被 FDA 授予了孤儿药资格,主要用于胰腺癌治疗。GV1001 能够引发组合的 CD4⁺/CD8⁺T 细胞应答,从而启动肿瘤根除免疫反应和机体长期记忆。晚期胰腺癌和肺癌患者的 I/II 期临床试验表明,超过 50% 的受试者中检测到 GV1001 特异性 T 细胞应答并且未见严重临床毒性反应发生^[8]。在 Staff 的一项临床试验中,17 例受试者中有 10 例检测到端粒酶特异性免疫反应,且细胞因子呈现出 Th1 样模式。尽管并未引起强烈而持久的免疫反应,但试验结果证明 GV1001 与化疗药物的组合治疗是安全的,这些数据为进一步临床试验奠定了基础^[9]。目前,一项用于评估 GV1001 联合吉西他滨/卡培他滨治疗晚期胰腺癌患者疗效和安全性的 III 期临床试验正在进行 (NCT02854072),该试验包含 148 例受试者。

除了胰腺癌,GV1001 在黑色素瘤、非小细胞肺癌等疾病中也展示了良好的疗效和患者耐受性。在 Jon Amund 的研究里,25 例 IV 期黑色素瘤患者接受了 GV1001 和替莫唑胺的组合治疗,23 例受试者中有 18 例显示出 GV1001 特异性免疫应答 (78%),产生长期 T 细胞记忆的患者比那些迅速失去应答的人存活更久。荟萃分析显示试验组生存率明显优于对照组 (1 年:44% vs 24%; 2 年:16% vs 6.6%)。尽管保留了低毒性,但与之前没有伴随化疗相比,GV1001 的免疫应答率相当可观。这些结果不仅证实了 GV1001 有效性,也为肿瘤疫苗与化疗相结合的治疗方式提供了有力佐证^[10]。同年发表的另一项研究探讨了 GV1001 在非小细胞肺癌患者中的免疫应答、毒性和临床结局,结果表明 GV1001 可以免疫大部分患者并建立持久的 T 细胞记忆,患者耐受性良好。该研究中的更新试验提到,对 4 例长期存活者的随访发现他们都具有持久的 GV1001 特异性 T 细胞记忆应答和 IFN- γ (高)/IL-10 (低)/IL-4 (低) 的细胞因子模式,更有 2 例患者分别在 108 个月和 93 个月达到痊愈。这些高免疫反应率和低毒性证据给

放化疗联合疫苗接种的概念提供了支持,也为今后开展随机试验进一步观察免疫应答者的生存优势奠定了基础^[11]。

人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 是一种嗜上皮无包膜双链 DNA 病毒,其基因组必须依赖宿主感染细胞的 DNA 复制来完成自身复制。L1 蛋白 (主要衣壳蛋白) 和 L2 蛋白 (次要衣壳蛋白) 用于包被 HPV 基因组形成病毒颗粒,在致病过程中起到重要作用。当 HPV 感染人体后,机体能够产生针对 L1 和 L2 蛋白的保护性抗体。重组 HPV 疫苗家族正是利用这一特性进行制备。重组 L1 蛋白通过组装成病毒样颗粒,诱导机体产生高水平 L1 抗体,阻止 HPV 与基底膜结合以及之后的构型变化过程,从而终止新的感染周期^[12]。葛兰素史克公司研发的 Cervarix 是二价疫苗,于 2009 年获 FDA 批准上市。Cervarix 含有 HPV16 和 18 型重组 L1 蛋白,用于预防宫颈癌及其癌前病变。2016 年 7 月, Cerverix 获国家食品药品监督管理总局许可上市,成为我国首个获批的预防宫颈癌 HPV 疫苗。默沙东公司研发的 Gardasil 于 2006 年获 FDA 批准上市。作为四价疫苗, Gardasil 包含 HPV16、18、6、11 型 L1 蛋白,因此能够预防宫颈癌、癌前病变以及生殖器疣。之后,默沙东公司在此基础上继续改进,2014 年其二代九价疫苗 Gardasil 9 也获批上市。Gardasil 9 增加了 5 种 HPV 亚型,分别为 HPV31、33、45、52 及 58,使其能够预防约 90% 的宫颈癌以及 85%~95% 与 HPV 相关的外阴、阴道及肛门肿瘤^[13]。在一项纳入了 14215 名 16~26 岁女性的试验中, Gardasil 9 针对 4 种共有亚型 (HPV6、11、16、18) 的抗体应答并不差,而与新增 5 种亚型相关的高级别病变减少了 96.3%, 这些亚型的 6 个月持续感染减少了 96%, 由此可见 Gardasil 9 对宫颈癌癌前病变具有更强的保护作用^[14]。

3 基因工程疫苗

基因工程疫苗的原理是利用基因工程技术将编码某种 TAA 的 DNA 通过病毒载体或质粒 DNA 在机体内表达,以诱发特异性抗肿瘤免疫反应。Prostvac-vf 疫苗是由两种不同重组病毒载体组成的异源性初免/加强方案。两种载体都含有前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) 和三联 T 细胞共刺激

分子(B7.1、ICAM-1 和LFA-3)。这两种载体分别是牛痘病毒和鸡痘病毒,前者可刺激机体产生初始免疫反应,后者则用于增强并维持这种针对 PSA 的免疫反应。在一项Ⅱ期安慰剂对照试验中,Prostvac-vf 用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌患者,不仅耐受性良好,还使死亡率降低了 44%^[15]。另一项多中心Ⅱ期临床试验显示在无明显转移的前列腺癌患者中,Prostvac-vf 联合去势治疗使 74%的合格受试者在治疗后 7 个月时达到了完全缓解^[16]。Bavarian Nordic 继续开展了纳入 1298 例受试者的Ⅲ期临床试验,旨在探讨 Prostvac-vf 单独或联合 GM-CSF 治疗是否能够有效延长几乎无症状的转移性去势抵抗性前列腺癌患者的 OS(NCT01322490),预计于 2018 年 11 月完成。

尽管已有三种预防性 HPV 疫苗上市,Inovio 公司仍致力于研制一种 HPV 相关性宫颈癌及癌前病变的治疗性 DNA 疫苗——VGX-3100。该疫苗通过电穿孔法(一种伴随注射的小型电脉冲)向患者细胞内插入一段合成质粒 DNA,其所编码的特异性蛋白能够激活免疫系统,以 HPV 16 和 HPV 18 的 E6、E7 蛋白作为靶点攻击 HPV 感染细胞,促使癌症消退。VGX-3100 能够改善宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 2/3 患者的组织病理学表现。一项随机双盲安慰剂对照Ⅱb 期临床研究评估了 VGX-3100 在 HPV 16 和 HPV 18 相关性 CIN2/3 患者中的疗效、安全性和免疫原性。以第一次接受治疗 36 周后组织病理逆转为 CIN1 或正常作为主要判定终点, VGX-3100 治疗组中发生组织学改善的比例明显高于安慰剂组^[17]。这项研究结果激发了更多的Ⅱ、Ⅲ期临床试验。Inovio 正在开展两项临床研究,预计在 2020 年能够完成。一项随机开放Ⅱ期试验用于测试 VGX-3100 单独或联合咪喹莫特对 HPV16/18 相关性外阴高级别鳞状上皮内病变的有效性(NCT03180684),另一项前瞻性随机双盲安慰剂对照Ⅲ期研究旨在评估 VGX-3100 在 HPV16/18 相关性宫颈高级别鳞状上皮内病变患者中的治疗作用(NCT03185013)。VGX-3100 是第一个对 HPV 16/18 相关性 CIN2/3 显示出疗效的治疗性疫苗,可为 CIN2/3 患者提供非手术的治疗选择,改变了这类常见疾病的治疗前景。

4 单克隆抗体疫苗

单克隆抗体疫苗通过与肿瘤抗原特异性结合诱发机体抗肿瘤免疫,是肿瘤疫苗中最为蓬勃发展的—类,种类繁多,涉及多种肿瘤类型。近几年呈“井喷”态势,成为 FDA 批准新药中的重磅成员。全新作用机制不断涌现,新兴靶点涉及 PD-1、PD-L1、CTLA-4、OX40 等,为肿瘤免疫治疗带来了广阔前景。

2011 年 3 月 FDA 批准了第一个抗肿瘤单克隆抗体疫苗 Ipilimumab(商品名为 Yervoy)上市,用于治疗转移性成人晚期恶性黑色素瘤。Ipilimumab 作用靶点是细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白-4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)。CTLA-4 是机体免疫检查点中共抑制信号受体家族的成员之一,与 B7 分子结合后非特异性诱导 T 细胞失活,导致肿瘤细胞免疫逃逸。Ipilimumab 出现标志着肿瘤免疫治疗时代的开始^[18]。

程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)同为免疫检查点共抑制信号受体中的一种。PD-1 与配体的结合可抑制 T 淋巴细胞增殖活化,肿瘤细胞正是利用这一点来逃避机体的免疫监控,进而避免受到免疫系统攻击。PD-1 抑制呈可逆性,即已被诱导免疫耐受的 T 细胞在阻断 PD-1/PD-L1 通路后可被重新激活,因此该通路成为了肿瘤免疫治疗的重要靶点。Nivolumab(商品名为 Opdivo)于 2014 年 7 月在日本获批,成为全球首个获准上市的 PD-1 抑制剂。Nivolumab 是一种全人源化 IgG4、抗 PD-1 单克隆抗体,通过抑制 PD-1 与 PD-L1、PD-L2 结合,阻断 PD-1 信号传导通路,使 T 细胞恢复抗肿瘤免疫应答。2014 年 12 月 Nivolumab 获 FDA 批准用于其他药物无效的转移性黑色素瘤。2015 年又获批用于晚期鳞状非小细胞肺癌。另有报道在晚期肾癌患者中,依维莫司组的中位生存期为 19.6 个月, Nivolumab 治疗组为 25 个月,死亡风险比为 0.73,显示出良好疗效^[19]。此外,用于评估 Nivolumab 单药或联合其他药物在众多晚期肿瘤中治疗作用的一系列早期临床试验正在开展,包括小细胞肺癌、胃癌、食管癌、卵巢癌和霍奇金淋巴瘤^[20]。

另一具有代表性的 PD-1 抑制剂是 Pembrolizumab(商品名为 Keytruda),于 2014 年 9 月获 FDA 批准上市,并被授予突破性治疗药物和孤儿药

资格。Pembrolizumab 的作用机制与 Nivolumab 相同,适应证为接受 Ipilimumab 治疗后病情仍有进展的晚期恶性黑色素瘤。一项纳入了 1034 例 PD-L1 阳性晚期非小细胞肺癌患者的 II/III 期临床随机对照试验结果表明,至少 50% 肿瘤细胞表达 PD-L1 的患者中 2mg/kg 和 10mg/kg 两个 Pembrolizumab 剂量组的中位 OS 及中位无进展生存期均明显长于多西紫杉醇组,显示出良好抗肿瘤活性^[21]。另一项开放多中心 II 期试验有望揭示 Pembrolizumab 和紫杉醇在难治性小细胞肺癌患者中的治疗作用 (NCT02551432)。此外,一项开放性多中心 I 期临床研究则体现了 Pembrolizumab 在 PD-L1 阳性复发或转移性头颈部鳞状细胞癌患者中的有效性。Pembrolizumab 在 HPV 阳性患者 (20.6%) 和阴性患者 (26.3%) 中均有效,总体客观有效率为 24.8%, 57% 患者出现瘤体缩小,约 25% 患者病情稳定,疾病控制率约为 50%。Pembrolizumab 耐受性良好,不良反应主要包括疲倦感、甲减、食欲减退和皮疹等^[22]。Pembrolizumab 在其他恶性肿瘤诸如晚期食管癌、胃癌、结直肠癌等中的治疗作用,或与顺铂、氟尿嘧啶等联合用药的疗效评估则有待进一步研究^[23]。

PD-L1 是 PD-1 的主要配体,PD-1/PD-L1 通路上的另一类药物——PD-L1 抑制剂近年成为了研发热点。目前上市的 PD-L1 抑制剂有两种,罗氏公司的 Atezolizumab 和阿斯利康公司的 Durvalumab,都是以 PD-L1 为靶点设计的全人源化 IgG1 单克隆抗体,通过选择性结合 PD-L1 阻断其与 PD-1 及 B7.1 的相互作用,同时避免 PD-L2 与 PD-1 相互作用,诱导 T 淋巴细胞活化,重建机体对肿瘤细胞的免疫监控及杀伤能力。Atezolizumab (商品名为 Tecentriq) 2016 年 5 月获 FDA 批准用于转移性尿路上皮癌,成为首个获批的 PD-L1 抗体药物。除了在晚期尿路上皮癌患者中展现的良好治疗作用之外^[24],Atezolizumab 对转移性非小细胞肺癌患者的安全性和有效性也得到验证,并且获得 FDA 优先评审资格。同时,Atezolizumab 用于治疗转移性肾细胞癌、三阴性乳腺癌、结肠癌等多种肿瘤的临床试验正在开展,以期筛选出疗效最好的适应证来服务患者^[25]。Durvalumab (商品名为 Imfinzi) 于 2017 年 5 月获 FDA 批准上市,适应证同 Atezolizumab^[26]。目前开展了许多临床试验用于研究 Durvalumab 在晚期非小

细胞肺癌、胃癌、胃食管交界腺癌、胰腺癌等疾病中单药或联合用药的治疗作用^[27]。

除以上提及已开发用于临床治疗的药物外,还有多个免疫调节靶点备受关注,OX40 便是代表之一,并已处于临床试验阶段。OX40 是 TNF 受体家族一员,是肿瘤免疫治疗中重要的共激活分子。OX40 表达于 T 细胞表面,其唯一配体 OX40-L 主要在活化的 APC 表面表达。OX40 信号通路能够拮抗 Treg 对效应 T 细胞的抑制作用,并影响 Treg 生成,同时增强 CD4+ 和 CD8+ T 细胞活性,发挥抗肿瘤活性^[28]。目前多个 OX40 激动剂抗体正处于 I 期或 II 期临床试验阶段,治疗范围涉及转移性结直肠癌 (NCT02559024)、转移性肾癌 (NCT03092856)、头颈部鳞癌或黑色素瘤 (NCT03092856)、复发性卵巢癌 (NCT03267589) 等多种实体瘤,有望为肿瘤免疫性治疗带来全新策略。

5 结 语

肿瘤疫苗成为了近年来全球新药研发领域的重头戏,也是各大制药企业的兵家必争之地。肿瘤疫苗的研发之路崎岖艰难,尽管由于肿瘤特异性抗原的缺乏、诱导针对 TAA 的获得性免疫反应力度不足、未能突破肿瘤细胞及其周围基质细胞建立的免疫抑制微环境等因素,临床试验中不乏失败案例,例如肾细胞癌疫苗 IMA901、非小细胞肺癌疫苗 Stimuvax 和 Mage-A3、胶质母细胞瘤疫苗 Rintega 等,我们仍应看到研发中的累累硕果。随着新的药物靶点和作用机制的探索、理论研究的深入、联合治疗模式的开创,各种创新药物不断涌现,更有佼佼者逐渐上市,在黑色素瘤、前列腺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、膀胱癌等方面展现了令人振奋的治疗成果,使得肿瘤疫苗从理论研究向实际临床应用迈出了更加坚实的一步,改变了肿瘤疾病的治疗模式及预后,具有广阔的市场前景。

参考文献:

- [1] Le DT, Wang-Gillam A, Picozzi V, et al. Safety and survival with GVAX pancreas prime and listeria monocytogenes-expressing mesothelin (crs-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(12):

- 1325–1333.
- [2] Oyasiji T, Ma WW. Novel adjuvant therapies for pancreatic adenocarcinoma[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2015, 6(4): 430–435.
 - [3] Fishman M. A changing world for DCvax: a PSMA loaded autologous dendritic cell vaccine for prostate cancer[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2009, 9(12): 1565–1575.
 - [4] Hdeib A, Sloan AE. Dendritic cell immunotherapy for solid tumors: evaluation of the DCVax[®] platform in the treatment of glioblastoma multiforme[J]. *CNS Oncology*, 2015, 4(2): 63–69.
 - [5] Brower V. Approval of provenge seen as first step for cancer treatment vaccines [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(15): 1108–1110.
 - [6] Dillman RO. Cancer vaccines: can they improve survival [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2015, 30(4): 147–151.
 - [7] Picariello L, Grappone C, Polvani S, et al. Telomerase activity: an attractive target for cancer therapeutics [J]. *World J pharmacol*, 2014, 3(4): 86–96.
 - [8] Kyte JA. Cancer vaccination with telomerase peptide GV1001[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18(5): 687–694.
 - [9] Staff C, Mozaffari F, Frödin JE, et al. Telomerase (GV1001) vaccination together with gemcitabine in advanced pancreatic cancer patients[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(3): 1293–1303.
 - [10] Kyte JA, Gaudernack G, Dueland S, et al. Telomerase peptide vaccination combined with temozolomide: a clinical trial in stage IV melanoma patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13): 4568–4580.
 - [11] Brunsvig P Fr, Kyte JA, Kersten C. Telomerase peptide vaccination in NSCLC: a phase II trial in stage III patients vaccinated after chemoradiotherapy and an 8-year update on a phase I / II trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(21): 6847–6857.
 - [12] Yu YL. The discovery that human papilloma virus(HPV) caused human cervical cancer[J]. *Progress in Microbiology and Immunology*, 2013, 41(1): 1–6. [于永利. 子宫颈癌预防用人乳头瘤病毒疫苗及其展拓[J]. *微生物学免疫学进展*, 2013, 41(1): 1–6.]
 - [13] He WG, Zhao J, Huang SJ, et al. Research progress regarding the clinical evaluation on recombinant human papillomavirus vaccines [J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2016, 37(6): 904–908. [何文刚, 赵骏, 黄守杰, 等. 重组人乳头瘤病毒疫苗临床评价研究进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(6): 904–908.]
 - [14] Cuzick J. Gardasil 9 joins the fight against cervix cancer [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2015, 14(8): 1047–1049.
 - [15] Singh P, Pal SK, Alex A, et al. Development of PROST-VAC immunotherapy in prostate cancer [J]. *Future Oncol*, 2015, 11(15): 2137–2148.
 - [16] DiPaola RS, Chen YH, Bubley GJ, et al. A national multicenter phase 2 study of prostate-specific antigen (PSA) pox virus vaccine with sequential androgen ablation therapy in patients with PSA progression: ECOG 9802 [J]. *Eur Urol*, 2015, 68(3): 365–371.
 - [17] Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(10008): 2078–2088.
 - [18] Savoia P, Astrua C, Fava P. Ipilimumab (Anti-Ctla-4 Mab) in the treatment of metastatic melanoma: effectiveness and toxicity management[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, 12(5): 1092–1101.
 - [19] Gupta K, Tiu D Y, Tiu J, et al. The promising role of nivolumab in renal cell cancers [J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(2): 123–124.
 - [20] Rajan A, Kim C, Heery C R, et al. Nivolumab, anti-programmed death-1(PD-1) monoclonal antibody immunotherapy: role in advanced cancers[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, 12(9): 2219–2231.
 - [21] Herbst R S, Baas P, Kim D W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer(KEYNOTE-010): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10027): 1040–1550.
 - [22] Starr P. Encouraging results for pembrolizumab in head and neck cancer[J]. *American health & drug benefits*, 2015, 8(Spec Issue): 16.
 - [23] Zhang ZJ, Ai B. Advances of immune checkpoint blockades in the treatment of digestive cancers [J]. *Journal of International Oncology*, 2017, 44(1): 63–66. [张子瑾, 艾斌. 免疫检查点阻断剂治疗消化系统肿瘤研究进展[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2017, 44(1): 63–66.]
 - [24] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single arm, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10031): 1909–1920.
 - [25] Chen L, Liu YH, Zou X, et al. Review of new launches by FDA in 2016 and the latest progress of investigational drugs in key therapeutic areas [J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2017, 26(12): 1357–1369. [陈玲, 刘艳红, 邹翔, 等. 2016年美国FDA上市新药回顾及重点治疗领域在研药物评述[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(12): 1357–1369.]
 - [26] Zhang JZ. New drugs approved by FDA in May 2017[J]. *Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal*, 2017, 38(13): 79–80. [张建忠. 2017年5月FDA批准新药概况[J]. *上海医药*, 2017, 38(13): 79–80.]
 - [27] Lan F, Li RM, Yang LY, et al. Anti-tumor immune therapy with programmed death-1 and its ligand inhibitors: research advances[J]. *Journal of International Pharmaceutical Research*, 2016, 43(5): 813–817. [兰芬, 李睿旻, 阳凌燕, 等. 程序性细胞死亡蛋白1及其配体抑制剂抗肿瘤免疫治疗进展[J]. *国际药学研究杂志*, 2016, 43(5): 813–817.]
 - [28] Du P, Liu LH. Advances in novel anti-OX40 cancer immunotherapy [J]. *Chinese Journal of Microbiology and Immunology*, 2017, 37(3): 240–244. [杜萍, 刘丽宏. 肿瘤免疫治疗新靶点 OX40 的研究进展[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2017, 37(3): 240–244.]