·生物医药前沿·

个体化肽治疗性肿瘤疫苗的临床药效学研究分析

贺　庆,高　华,王军志
(中国食品药品检定研究院创新疫苗及生物技术产品评价与标准化国家重点实验室,北京 102629)

[摘要]　个体化肽治疗性肿瘤疫苗是根据患者肿瘤异质性和人白细胞抗原异质性制备的一种精准医疗产品,具有抑瘤作用特异性强、不良反应少、抗原序列明确、易于制备和质控、经济成本相对较低等特点,此类疫苗已成为研发肿瘤疫苗的热点。本文分析总结了近20年来个体化肿瘤相关抗原肽和个体化肿瘤新抗原肽治疗性肿瘤疫苗的Ⅰ~Ⅲ期临床药效学研究概况,以期为进行此类疫苗的研发和评价提供参考。目前,临床患者对个体化肿瘤相关抗原肽治疗性肿瘤疫苗产生特异性体液和细胞免疫反应率分别约为70%和60%,个体化肿瘤新抗原肽治疗性肿瘤疫苗中约60%的新抗原可诱导患者产生特异性细胞免疫反应,这2类疫苗最常见的不良反应为注射部位皮肤反应,整体具有较好的免疫原性和耐受性。

[关键词]　个体化治疗性肿瘤疫苗;肽疫苗;临床药效学;肿瘤相关抗原;肿瘤新抗原
[中图分类号]　R979.1　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003-3734(2021)19-1729-09

Clinical pharmacodynamics analysis of personalized peptide therapeutic tumor vaccines

HE Qing, GAO Hua, WANG Jun-zhi
(*National Institutes for Food and Drug Control, State Key Laboratory for Evaluation and Standardization of Innovative Vaccines and Biotechnology Products, Beijing* 102629, *China*)

[**Abstract**]　Personalized peptide therapeutic tumor vaccine is a kind of precision medical product prepared according to the tumor heterogeneity and human leukocyte antigen heterogeneity in patients. It has strong anti-tumor specificity, low toxic and side effects, definite antigen sequence, and is easy to be prepared and controlled. Additionally, the economic cost is relatively low. This kind of vaccine has become a hot spot in tumor vaccine development. This paper analyzes and summarizes the Ⅰ~Ⅲ phase clinical pharmacodynamics researches of personalized tumor-associated antigen peptide therapeutic tumor vaccines and personalized tumor neoantigen peptide therapeutic tumor vaccines in the recent 2 decades, in order to provide a reference for the development and evaluation of such vaccines. At present, the specific humoral and cellular immune response rates of patients vaccinated with personalized tumor-associated peptide therapeutic tumor vaccines are about 70% and 60%, respectively. The specific cellular immune response can be induced in patients by about 60% of the neoantigens in personalized tumor neoantigen peptide therapeutic tumor vaccines. The most common adverse reaction of the two types of vaccines was skin reaction at the injection site, both of which generally had good immunogenicity and tolerability.

[**Key words**]　personalized therapeutic cancer vaccine; peptide vaccine; clinical pharmacodynamics; tumor-associated antigen; tumor neoantigen

---

[基金项目]　国家"重大新药创制"科技重大专项资助项目(2018ZX09101-001):创新生物技术药评价及标准化关键技术研究
[作者简介]　贺庆,男,博士,研究员,主要从事生物制品的药效学与质量评价。联系电话:(010)53851580,E-mail:heqing@nifdc.org.cn。
[通讯作者]　王军志,男,博士,研究员,博士生导师,主要从事生物制品的质量控制与标准化研究。联系电话:(010)53851527,E-mail:wangjz@nifdc.org.cn。

肿瘤疫苗主要利用肿瘤抗原激发机体产生抗肿瘤免疫反应,可诱导机体产生免疫记忆,对预防肿瘤复发具有较强优势,已成为肿瘤免疫治疗的主要手段。针对患者肿瘤异质性和人白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)异质性对肿瘤疫苗药效作用的影响,开发个体化治疗性肿瘤疫苗已成为该领域的研究热点和未来方向[1-3]。肽疫苗抗原序列明确,易于制备和质控,经济成本相对较低,开发个体化肽治疗性肿瘤疫苗更是受到研究者青睐[4-5]。

根据所选肿瘤抗原(包括肿瘤相关抗原和肿瘤新抗原)的不同[6],个体化肽治疗性肿瘤疫苗的发展主要经历了 2 个阶段:第一阶段(始于 2004 年)主要基于治疗前患者针对源于肿瘤相关抗原的一系列候选肽产生的体液和细胞免疫反应,选择免疫原性较强的候选肽制备的个体化肽疫苗(personalized peptide vaccination,PPV);多数此类疫苗处于Ⅰ期(9 项,治疗包括前列腺癌、胃癌、结直肠癌、尿路上皮癌和胶质母细胞瘤)和Ⅱ期(9 项,治疗包括非小细胞肺癌、前列腺癌、胰腺癌、结直肠癌、膀胱癌和胆道癌)临床研究,少数处于Ⅲ期(1 项,治疗前列腺癌)临床研究,且绝大部分是针对单独用药的临床研究。第二阶段(始于 2017 年)主要利用基因深度测序、蛋白质组学和生物信息学技术,分析鉴定患者肿瘤内具有较强免疫原性的肿瘤新抗原,利用新抗原制备的个体化肽疫苗(如 NEO-PV-01,APVAC2 和 iNeo-Vac-P01),多数此类疫苗处于Ⅰ期和初步临床研究(6 项,治疗包括黑色素瘤、非小细胞肺癌、膀胱癌、脑胶质瘤和胶质母细胞瘤)。

本文主要对上述个体化肿瘤相关抗原肽和肿瘤新抗原肽治疗性肿瘤疫苗的临床药效学研究进行分析与总结,以期为进行此类疫苗的研发和评价提供参考。

1 个体化肿瘤相关抗原肽治疗性肿瘤疫苗的临床药效学研究

肿瘤相关抗原主要包括组织分化抗原和肿瘤胚系抗原,一般过量表达于肿瘤,也表达于正常组织,具有较弱的肿瘤特异性,大多存在中枢耐受,具有较弱的免疫原性。目前,研究人员针对多种肿瘤(如前列腺癌、胃癌、结直肠癌、尿路上皮癌、胶质母细胞瘤、非小细胞肺癌、胰腺癌、结直肠癌、膀胱癌和胆道癌)进行了个体化肿瘤相关抗原肽治疗性肿瘤疫苗的临床研究。

此类疫苗的整体设计思路一般根据患者 HLA 分型及免疫前后针对 16 ~ 32 个常见肿瘤相关抗原产生的体液和细胞免疫反应,个体化选择最多 4 个 HLA(如 HLA-A24$^+$ 和 HLA-A2$^+$)匹配型抗原肽联合佐剂皮下注射免疫患者;其临床药效学研究一般采用 EIISA/Luminex 法检测免疫前后患者血浆抗原特异性抗体水平,评价疫苗的体液免疫原性,ELISA/ELISOPT-IFN-γ 法检测免疫前后患者体内效应细胞[如外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells,PBMCs)]对抗原肽或抗原肽融合性抗原提呈细胞(如 C1R-A2402 和 T2 细胞)的反应,评价疫苗的细胞免疫原性,^{51}Cr 释放实验评价效应细胞对肿瘤细胞的细胞毒作用;免疫组化法检测治疗前后患者肿瘤中免疫细胞(如 CD45RO$^+$ 浸润性淋巴细胞、CD_8^+ T 细胞和 CD_{20}^+ B 细胞)变化,ELISA 法检测免疫前后患者血浆细胞因子(如血清淀粉样蛋白 A、IL-6、IL-18、C 反应蛋白、IL-12 和 TGF-β1)水平,流式细胞术检测免疫前后患者 PBMCs 中免疫细胞[如 CD_4^+ CD_{25}^+ T 细胞、调节性 T 细胞(regulatory T cells,Treg)、髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells,MDSC)]变化;结果显示此类疫苗整体具有较好耐受性,可诱导机体产生免疫应答并使患者获得临床受益,其临床药效学研究分析如下。

1.1 Ⅰ期临床研究 2004 年 Noguchi 等[7]根据患者的 HLA 类型及其接受治疗前和每一轮免疫后针对 16 个候选肽的细胞毒 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte,CTL)反应,选择最多 4 个 HLA 匹配型候选肽制备成 PPV,对该疫苗治疗 HLA-A2$^+$ 转移性激素抵抗型前列腺癌(10 例)进行了一项Ⅰ期临床研究。患者皮内注射抗原肽,检测患者皮肤红斑和硬结大小,评价抗原肽的即时和延迟型超敏反应(delayed-type hypersensitivity,DTH)。疫苗皮下注射免疫前后患者 PBMCs 与抗原肽共同孵育,ELISA-IFN-γ 法评价疫苗的细胞免疫原性;ELISA 法检测患者血清中肽特异性 IgG 抗体滴度,评价疫苗的体液免疫原性;患者 PBMCs 作为效应细胞,PC93 和 PC93-A2 前列腺癌细胞系作为靶细胞,^{51}Cr 释放实验评价效应细胞对靶细胞的细胞毒作用。结果显示疫苗可增强患者(4/10 例)中的特异性 CTL 反应,引起患者(7/10 例)产生特异性 IgG 抗体;疫苗引起的最常见不良反应为注射部位皮肤反应;患者的中位生存期为 22 个月。

2007 年 Noguchi 等[8]对 PPV 治疗局部性前列腺癌(10 例)进行了一项Ⅰ期临床研究。患者皮内

注射抗原肽,检测患者皮肤红斑和硬结大小,评价抗原肽的即发型超敏反应和 DTH。免疫前后患者 PBMC 为细胞反应模型,IFN-γ 为指标,评价抗原肽的特异性 CTL 反应(细胞免疫原性);ELISA 法检测免疫前后患者血清特异性 IgG 抗体滴度(体液免疫原性);免疫组织化法检测 $CD_{45}RO^+$ 浸润性淋巴细胞、CD_8^+ T 细胞和 CD_{20}^+ B 细胞在肿瘤组织芯片中的分布。结果显示疫苗引起最常见的不良反应为 1 或 2 级皮肤反应,不会引起严重不良反应,具有较好耐受性;疫苗可分别引起 8/10 例和 8/10 例患者产生特异性细胞免疫反应和体液免疫反应;疫苗组(10 例)肿瘤组织中 $CD_{45}RO^+$ 浸润性淋巴细胞显著多于对照组(8 例),且 CD_8^+ T 细胞仅见于疫苗组。

2007 年 Sato 等[9]根据患者的 HLA 类型及其接受治疗前针对 25 个(HLA-A24$^+$ 匹配型)和 32 个(HLA-A2$^+$ 匹配型)候选肽的特异性 IgG 抗体滴度和 CTL 反应选择最多 4 个 HLA 匹配型候选肽制备成 PPV,对 PPV 联合 5-氟尿嘧啶衍生物(TS-1)治疗晚期胃癌或结直肠癌(11 例)进行了一项Ⅰ期临床研究。疫苗皮下注射免疫前后患者 PBMCs 与抗原肽融合性 CIR-A2402 或 T2 细胞共同孵育,ELISA-IFN-γ 法评价特异性 CTL 反应(细胞免疫原性);Luminex 法评价免疫前后患者血浆特异性 IgG 抗体滴度(体液免疫原性);免疫前后患者 PBMCs 作为效应细胞,胃癌细胞系[如 KATO-III(HLA-A24$^+$/-A2$^+$),KWS(HLA-A2$^+$)]和结肠癌细胞系[如 SW620(HLA-A24$^+$/-A2$^+$),COLO201(HLA-A2$^+$)和 COLO320(HLA-A24$^+$)]作为靶细胞,^{51}Cr 释放实验评价效应细胞的细胞毒性;流式细胞术检测 PBMCs 中 CD_4^+ CD_{25}^+ T 细胞。结果显示联合疗法具有较好耐受性;疫苗可分别引起 7/11 例和 9/11 例患者产生针对至少一种抗原肽的特异性细胞免疫反应和体液免疫反应;4/11 例患者获得稳定病情。

2008 年 Naito 等[10]根据患者的 HLA 类型及其接受治疗前针对候选肽的特异性 IgG 抗体滴度和 CTL 反应选择 4 个 HLA 匹配型候选肽制备成 PPV,对 PPV 联合低剂量糖皮质激素治疗晚期激素难治性前列腺癌(hormone refractory prostate cancer,HRPC,11 例)进行了一项Ⅰ期临床研究。疫苗皮下注射免疫前后患者 PBMCs 与抗原肽融合性 T2(HLA-A2)细胞或 C1R-A24(HLA-A24)细胞共同孵育,ELISA-IFN-γ 法检测疫苗的特异性 CTL 反应(细胞免疫原性);Luminex 法检测患者血清特异性 IgG 抗体滴度(体液免疫原性);免疫前后患者 PBMCs 作为效应细胞,前列腺癌细胞系[PC93(野生型)、PC93-A2(HLA-A2$^+$)和 PC93-A24(HLA-A24$^+$)]作为靶细胞,^{51}Cr 释放实验评价效应细胞对靶细胞的杀伤作用。结果显示疫苗可引起所有患者产生注射部位皮肤 1 级反应,无严重不良反应发生;疫苗联合脱氢皮质醇(prednisolone,PDL)或联合地塞米松可分别增强 1/4 例或 8/10 例患者的 IgG 反应;疫苗联合 PDL 或联合地塞米松可分别增强 2/4 例或 5/7 例患者的 CTL 活性;疫苗联合 PDL 或联合地塞米松可分别引起 1/7 例或 6/10 例患者的前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen,PSA)下降至少 50%;疫苗联合地塞米松组的疾病进展时间(time to progression,TTP,115 d)显著长于疫苗联合 PDL 组(42 d)。

2009 年 Hattori 等[11]根据患者的 HLA 类型及其接受治疗前和每一轮免疫后,针对 25 个(HLA-A24$^+$ 匹配型)和 32 个(HLA-A2$^+$ 匹配型)候选肽的特异性 IgG 抗体滴度和 CTL 反应选择最多 4 个 HLA 匹配候选肽制备成 PPV,对 PPV 联合 UFT 和 UZELL 治疗转移性结直肠癌(14 例)进行了一项Ⅰ期临床研究。疫苗皮下注射免疫前后患者 PBMCs 与抗原肽融合性 CIR-A2402 或 T2 细胞共同孵育,ELISA-IFN-γ 法评价特异性 CTL 反应(细胞免疫原性);Luminex 法评价免疫前后患者血浆特异性 IgG 抗体滴度(体液免疫原性);抗原肽预刺激的免疫前后患者 PBMCs 作为效应细胞,HLA-Ⅰ匹配性结肠癌细胞系[如 SW620(HLA-A24$^+$ 和-A2$^+$),COLO201(HLA-A2$^+$)和 COLO320(HLA-A24$^+$)]作为靶细胞,^{51}Cr 释放实验评价效应细胞的细胞毒性。结果显示除 1 例患者的疫苗接种部位出现 3 级皮肤反应外,其余不良反应均为 1 级或 2 级;疫苗可分别引起 9/10 例和 8/10 例患者产生针对至少 1 种抗原肽的特异性细胞免疫反应和体液免疫反应;患者产生的特异性 IgG 反应与其整体生存率(overall survival,OS)具有显著相关性。

2010 年 Uemura 等[12]根据患者的 HLA 类型及其接受治疗前和每一轮免疫后,针对 25 个(HLA-A24$^+$ 匹配型)和 32 个(HLA-A2$^+$ 匹配型)候选肽的特异性 IgG 抗体滴度和 CTL 反应选择最多 4 个 HLA 匹配候选肽制备成 PPV,对 PPV 治疗去势抵抗型前列腺癌(castration-resistance prostate cancer,CRPC,23 例)进行了一项Ⅰ期临床研究。患者皮内注射抗原肽,测量注射部位皮肤红斑和硬结大小,评价患者即

发型超敏反应和 DTH。疫苗皮下注射免疫前后患者 PBMC 与抗原肽融合性 T2（HLA-A2）细胞或 C1R-A24（HLA-A24）细胞共同孵育，ELISA-IFN-γ 法评价抗原肽特异性 CTL 反应（细胞免疫原性）；Luminex 法检测抗原肽特异性 IgG 抗体滴度（体液免疫原性）。结果显示 PPV 可分别引起 35%（6/17 例）和 88%（15/17 例）患者产生针对至少 1 种抗原肽的 CTL 和 IgG 增强反应；所使用的 57 个抗原肽中，分别有 9 和 36 个抗原肽可诱导 CTL 和 IgG 反应；17 例患者中有 8 例出现 DTH，有 4 例的 PSA 下降超过 30%；患者整体中位生存时间为 24 个月；疫苗耐受性良好，仅有 1 例出现注射部位 3 级红斑。

2011 年 Matsumoto 等[13]根据患者的 HLA 类型及其接受治疗前和每一轮免疫后，针对 14 个（HLA-A24$^+$匹配型）和 16 个（HLA-A2$^+$匹配型）候选肽的特异性 IgG 抗体滴度和 CTL 反应选择至多 4 个 HLA 匹配型候选肽制备成 PPV，对 PPV 治疗晚期尿路上皮癌（10 例）进行了一项Ⅰ期临床研究。疫苗皮下注射免疫前后患者 PBMC 与抗原肽融合性 CIR-A2402 或 T2 细胞共同孵育，ELISA-IFN-γ 法检测抗原肽的特异性 CTL 反应（细胞免疫原性）；Luminex 法检测免疫前后患者血浆特异性 IgG 抗体滴度（体液免疫原性）；免疫组化-CD45RO，CD45RA 法检测治疗前后肿瘤区域变化。结果显示 PPV 主要引起 1 或 2 级注射部位皮肤反应，不会引起严重不良反应，具有较好耐受性；PPV 可增强 8 例患者的特异性 CTL 反应和特异性 IgG 抗体滴度；4 例产生临床反应患者的中位无疾病生存期（progression-free survival，PFS）和 OS 分别为 21 和 24 个月，所有患者的中位 PFS 和 OS 分别为 3.0 和 8.9 个月。

2011 年 Noguchi 等[14]根据患者的 HLA 类型及其接受治疗前针对 14 个候选肽（ITK-1）的特异性 IgG 抗体滴度选择 4 个具有最强抗体反应的 HLA 匹配型候选肽制备成 PPV，对 PPV 联合低剂量雌二醇治疗 HLA-A24$^+$ CRPC 患者（15 例）进行了一项Ⅰ期临床（剂量递增）研究。疫苗皮下注射免疫前后患者 PBMCs 与抗原肽融合性 C1R-A2402 细胞孵育，ELISA-IFN-γ 法检测抗原肽的细胞免疫原性；Luminex 法检测患者血浆中抗原特异性 IgG 抗体滴度（体液免疫原性）。结果显示患者抗原特异性 CTL 产生率为 67%（10/15 例），抗原特异性抗体产生率为 47%（7/15 例）；不良反应主要为注射部位 2 级皮肤反应，未见治疗相关的 3 级系统性不良反应；纳入延长研究的 12 例患者的中位生存期为 23.8 个月。

2011 年 Terasaki 等[15]根据患者的 HLA 类型及其接受治疗前和每一轮免疫后针对 14 个候选肽（ITK-1）的特异性 IgG 抗体滴度选择 4 个具有最强抗体反应的 HLA 匹配型候选肽制备成 PPV，对 PPV 治疗 HLA-A24$^+$的多发性或进行性胶质母细胞瘤（12 例）进行了一项Ⅰ期临床（剂量递增）研究。结果显示治疗后患者中位 PFS 为 2.3 个月，中位 OS 为 10.6 个月，大多数发生疾病转移；该疫苗能诱导患者产生较轻微的剂量依赖性免疫反应，无严重不良反应，具有较好耐受性。

1.2 Ⅱ期临床研究 2012 年 Yoshiyama 等[16]根据患者的 HLA 类型及其接受治疗前针对 31 个候选肽的特异性 IgG 抗体滴度选择至多 4 个 HLA 匹配型肽制备成 PPV，对 PPV 治疗难治性非小细胞肺癌（41 例）进行了一项Ⅱ期临床研究。疫苗皮下注射免疫前后患者 PBMCs 与抗原肽孵育，ELISPOT-IFN-γ 法检测抗原肽的 T 细胞反应（细胞免疫原性）；Luminex 法检测患者血浆中抗原特异性 IgG 抗体滴度（体液免疫原性）。结果显示完成第一轮免疫的患者中抗原特异性 T 细胞反应产生率为 34%（11/32 例），抗原特异性 IgG 抗体产生率为 49%（17/35 例）；完成第二轮免疫的患者中抗原特异性 T 细胞反应产生率为 56%（5/9 例），抗原特异性 IgG 抗体产生率为 100%（18/18 例）；患者（n = 41）中位 OS 为 304 d，1 年生存率为 42%；最常见的不良事件是注射部位的皮肤反应（n = 28）和低蛋白血症（n = 21），未见严重不良反应；治疗前患者的血浆高水平 C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）是产生不良 OS 的预测因子，治疗后患者的血浆高水平 CRP 和低水平 $CD_3^+CD_{26}^+$细胞是产生不良 OS 的预测因子。

2012 年 Noguchi 等[17]根据患者的 HLA 类型及其接受治疗前针对 31 个候选肽的特异性 IgG 抗体滴度选择至多 4 个 HLA 匹配肽制备成 PPV，对 PPV 治疗 CRPC（42 例）进行了一项Ⅱ期临床研究。疫苗皮下注射免疫前后患者 PBMCs 与抗原肽孵育，ELISPOT-IFN-γ 法检测抗原肽的 T 细胞反应（细胞免疫原性）；Luminex 法检测患者血浆中抗原特异性 IgG 抗体滴度（体液免疫原性）。结果显示接受和未接受多西他赛治疗的 CRPC 患者对疫苗的抗体阳转率分别为 47%（9/19 例）、41%（9/22 例），细胞免疫反应率分别为 32%（6/19 例）、36%（8/22 例）；接受

和未接受 PPV 治疗的多西他赛耐药型 CRPC 患者中位 OS 分别为 17.8 和 10.5 个月，二者无显著差异（P =0.165 6）；PPV 引起的最常见不良反应为注射部位皮肤反应，具有较好耐受性；治疗前患者的血浆 IL-6 水平升高是产生不良 OS 的预测因子。

2013 年 Yutani 等[18]根据患者的 HLA 类型及其接受治疗前针对 31 个候选肽的特异性 IgG 抗体滴度选择至多 4 个 HLA 匹配肽制备成 PPV，对 PPV 联合 Juzentaihoto（28 例）或单独 PPV（29 例）治疗晚期胰腺癌进行了一项Ⅱ期临床研究。疫苗皮下注射免疫前后患者 PBMCs 与抗原肽孵育，ELISPOT-IFN-γ 法检测抗原肽的 T 细胞反应（细胞免疫原性）；Luminex 法检测患者血浆中抗原特异性 IgG 抗体滴度（体液免疫原性）和 Th1/Th2 细胞因子（如 IFN-γ，IL-2，IL-4，IL-5 和 IL-10）；ELISA 法检测血清淀粉样蛋白 A、IL-6、IL-18、C 反应蛋白、IL-12 和 TGF-β1；流式细胞术检测 PBMCs 中的 MDSCs。结果显示首轮免疫后联合治疗组、单独 PPV 组的抗原特异性 T 细胞免疫反应阳性率分别为 22.7%（5/22 例）、42.3%（11/26 例），抗原特异性体液免疫反应阳性率分别为 43.5%（10/23 例）、37.0%（10/27 例），中位生存时间分别为 148 和 187 d；疫苗无严重不良反应，具有较好耐受性；Juzentaihoto 不能影响患者的抗原特异性免疫反应，但可防止单独疫苗治疗中患者病情的恶化（如贫血、淋巴减少、低蛋白血症、血浆 IL-6 升高等）。

2014 年 Kibe 等[19]根据免疫前和每一轮免疫后患者针对 31 个候选肽（来源于 15 个肿瘤相关抗原）的特异性 IgG 抗体滴度选择 2～4 个匹配肽制备成 PPV，对 PPV 治疗晚期结直肠癌（60 例）进行了一项Ⅱ期临床研究。ELISPOT-IFN-γ 法、Luminex 法分别评价疫苗皮下注射免疫前后患者的 CTL 反应（细胞免疫原性）、血清特异性 IgG 抗体反应（体液免疫原性）。结果显示完成第一轮免疫的患者中抗原特异性 CTL 产生率为 63%（32/51 例），抗原特异性 IgG 抗体产生率为 49%（25/51 例）；完成第二轮免疫的患者中抗原特异性 IgG 抗体产生率为 94%（33/35 例）；患者（n =60）的中位总生存期（median overall survival time，MST）为 498 d，1 年生存率为 53%，2 年生存率为 22%；最常见的不良反应为注射部位皮肤反应（n =55，92%）。

2016 年 Noguchi 等[20]根据患者的 HLA 类型及其针对 31 个候选肽的血清特异性 IgG 抗体滴度选择最多 4 个相应的候选肽制备成 PPV，对 PPV 联合最佳支持疗法（best supportive care，BSC）及单独 BSC 治疗膀胱癌（80 例）进行了一项Ⅱ期临床研究。免疫前后患者 PBMCs 与抗原肽共同孵育，ELISPOT-IFN-γ 法检测抗原肽的细胞免疫原性，Luminex 法检测血清特异性 IgG 抗体滴度（体液免疫原性）。结果显示患者对疫苗的部分反应率为 23%（9/39 例）；疫苗联合支持疗法组患者的中位 OS（7.9 个月，n =39）显著长于单独支持疗法组（4.1 个月，n =41）；两组间的 PFS（2.0 和 1.8 个月）无显著差异；对疫苗产生阳性免疫反应患者的 PFS 和 OS 均显著长于阴性反应患者；疫苗引起的最常见不良反应为 1 级或 2 级注射部位皮肤反应，无严重不良反应发生。

2016 年 Yoshimura 等[21]根据患者的 HLA 类型及其针对 24 个候选肽的血清特异性 IgG 抗体滴度和 PBMCs 中特异性 CTL 数量选择最多 4 个相应的候选肽制备成 PPV，对 PPV 联合低剂量地塞米松及单独应用地塞米松治疗 CRPC（73 例）进行了一项Ⅱ期临床研究。结果显示联合疗法组中位 PSA PFS（22 个月）、中位 OS（73.9 个月）均显著长于单独地塞米松组（7 和 34.9 个月），说明 PPV 具有良好的耐受性。

2016 年 Noguchi 等[22]根据患者的 HLA 类型及其针对 31 个候选肽的血清特异性 IgG 抗体滴度选择 2～4 个相应的候选肽制备成 PPV，对 PPV 及其联合环磷酰胺（cyclophosphamide，CPA）治疗转移性 CRPC（70 例）进行了一项Ⅱ期临床试验。ELISPOT-IFN-γ 法检测疫苗皮下注射免疫前后患者 PBMCs 中的 CTL（细胞免疫原性），Luminex 法检测免疫前后患者血清抗原肽特异性 IgG 抗体滴度（体液免疫原性），流式细胞术检测治疗后患者 PBMCs 中的 Treg 和 MDSC。结果显示联合用药组（PPV + CPA）患者治疗后的 Treg 和 MDSC 分别显著低于单独 PPV 组（P =0.036）和高于单独 PPV 组（P =0.048），两组患者间的 PFS 和 OS 均无显著差异，表明低剂量 CPA 不会影响该疫苗的抗肿瘤作用；两组患者间的阳性免疫反应率无差异，对疫苗产生阳性免疫反应患者的 OS（27.1 个月）显著长于阴性反应患者（15.4 个月）；联合用药组的血液不良反应发生率和严重度（如 3 或 4 级淋巴细胞减少症）高于单独 PPV 组，该疫苗引起的最常见不良反应为 1 级或 2 级注射部位反应，具有较好耐受性。

2017 年 Shirahama 等[23]根据患者的 HLA 类型及其接受治疗前和每一轮免疫后针对 31 个候选肽的特异性 IgG 抗体反应选择 2～4 个 HLA 匹配型候选肽制备成 PPV，对 PPV 联合低剂量 CPA 或单独 PPV 治疗胆道癌（49 例）进行了一项Ⅱ期临床研究。疫苗皮下注射免疫前后患者 PBMCs 与抗原肽共同孵育，ELISPOT-IFN-γ 法评价抗原肽特异性 T 细胞反应（细胞免疫原性）；Luminex 法检测血浆抗原肽特异性 IgG 抗体滴度（体液免疫原性）；流式细胞术检测 PBMCs 中抑制性免疫细胞（Treg 和 MDSC）；ELISA 法检测血浆 IL-6 水平。结果显示联合用药组（PPV/CPA）对免疫肽的 T 细胞反应（9/23 例）强于单独疫苗（PPV）组（8/25 例）；免疫后 PPV/CPA 组和 PPV 组的抗原特异性 IgG 抗体水平均显著增加；PPV/CPA 组（$n=24$）的中位 PFS（6.1 个月）与中位 OS（12.1 个月）均显著长于 PPV 组（2.9 和 5.9 个月，$n=25$）；PPV 组治疗后患者的血浆 IL-6 显著升高，提示低剂量 CPA 可能通过预防 IL-6 的免疫抑制作用，促进 PPV 的临床疗效。PPV/CPA 组和 PPV 组最常见的不良反应均为注射部位反应，发生率分别为 75% 和 76%。

2017 年 Koga 等[24]根据患者的 HLA 类型及其针对 31 个候选肽的血清特异性 IgG 抗体滴度选择 2～4 个相应的候选肽制备成 PPV，对 PPV 及其联合草药治疗 CRPC（70 例）进行了一项Ⅱ期临床研究。疫苗皮下注射免疫前后患者 PBMCs 作为效应细胞，HLA 匹配型 C1R 细胞作为抗原提呈细胞，以抗原肽特异性 CTL、血浆抗原肽特异性 IgG、Treg、单核细胞性髓源抑制性细胞（monocytic myeloid-derived suppressor cells，Mo-MDSC）和血清 IL-6 为药效指标，采用 ELISPOT-IFN-γ 法、流式细胞术、ELISA 法对其进行检测。结果显示疫苗可显著提高治疗后患者体内肽特异性 IgG 抗体水平；个体化肽疫苗及其联合草药疗法耐受性良好，无严重不良反应发生；联合疗法治疗组患者治疗前后的 Mo-MDSC 和 IL-6 水平稳定，单独 PPV 治疗组患者治疗后的 Mo-MDSC 和 IL-6 水平显著升高，低水平 Mo-MDSC 患者的整体生存率显著高于高水平 Mo-MDSC 患者，表明联合疗法中的草药有可能阻止 Mo-MDSC 或 IL-6 在免疫治疗过程中引起的免疫抑制作用。

1.3 Ⅲ期临床研究 2021 年 Noguchi 等[25]根据患者的 HLA 类型及其针对 12 个候选肽的特异性 IgG 抗体滴度选择 2～4 个相应的候选肽制备成 PPV，对 PPV 治疗多西紫杉醇化疗失败的 CRPC（306 例）进行了一项Ⅲ期临床研究。疫苗皮下注射免疫患者，Luminex 法检测特异性 IgG 抗体滴度，IFN-γ 释放法评价 CTL 活性。结果显示 PPV 和安慰剂组的中位 OS 分别为 16.1 和 16.9 个月，两组无显著性差异；两组均有 41% 患者产生不小于 3 级的不良反应；免疫前基准中性粒细胞比例 <64% 和基准淋巴细胞比例 ≥26% 患者的中位 OS（22.9 和 23.3 个月）均显著长于安慰剂组（15.4 和 13.8 个月）；基准中性粒细胞比例 <64% 患者免疫前后的 IgG 增加幅度显著大于基准比例 ≥64% 患者；基准淋巴细胞比例 ≥26% 患者免疫前后的 IgG 增加幅度显著大于基准比例 <26% 患者。结果表明 PPV 不能延长多西紫杉醇化疗后 HLA-A24 阳性、CRPC 进展患者的 OS；基准中性粒细胞比例较低（<64%）或基准淋巴细胞比例较高（≥26%）的患者可通过 PPV 获得生存收益。

2 个体化肿瘤新抗原肽治疗性肿瘤疫苗的临床药效学研究

肿瘤新抗原是由肿瘤基因组非同义突变形成的肿瘤特异抗原，不表达于正常体细胞，具有较强的肿瘤特异性，不存在中枢耐受，具有较强的免疫原性。基于上述特点，开发个体化肿瘤新抗原肽治疗性肿瘤疫苗正日益得到研究者关注，目前其临床研究主要处于Ⅰ期和初步临床研究阶段。

此类疫苗的整体设计思路一般基于高通量和大数据分析的基因深度测序、蛋白质组学和生物信息学技术分析鉴定肿瘤新抗原，将肿瘤新抗原肽联合佐剂免疫患者；其临床药效学研究方法更趋多样化，具有更高的特异性、灵敏度和通量，如采用 ELISPOT-IFN-γ 法、CD107αβ 脱颗粒实验、流式细胞-IFN-γ，TNF-α，IL-2，HLA-抗原肽四聚物法和 ELISA-IL-2 法检测免疫前后患者体内效应细胞［如 PBMC、CD_4^+/CD_8^+ T 细胞、CD_4^+/CD_8^+ 肿瘤浸润性淋巴细胞（tumor infiltrating lymphocyte，TIL）、转染抗原特异性 T 细胞受体（T cell receptor，TCR）的健康人 T 细胞或 JurkatΔαβ 细胞］对抗原肽或抗原肽融合性抗原提呈细胞［如 CD_4^- 和 CD_8^- PBMC、CD_{19}^+ B 细胞、树突状细胞（dendritic cell，DC）、自体肿瘤细胞等］的反应，评价疫苗的细胞免疫原性，流式细胞术、荧光素酶检测系统和乳酸脱氢酶（lactic dehydrogenase，LDH）释放实验检测效应细胞对靶细胞杀伤作用，TCR 高通量测序检测免疫前后患者 PBMCs 来源的 TCRβ 链序列，流式细胞术检测免疫前后患者外周

血 T 细胞种类和数量,细胞计数阵列分析(cytometric bead array,CBA)检测免疫前后患者外周血中细胞因子浓度;结果显示此类疫苗整体也具有较好耐受性和免疫原性,其临床药效学研究分析如下。

如 2017 年 Ott 等[26]采用全外显子测序、RNA-seq 和 MHC Ⅰ预测性结合算法(如 NetMHCpan 2.4)分析患者肿瘤的突变肽,对一种个体化合成长肽疫苗治疗黑色素瘤患者(6 例)进行了一项Ⅰ期研究。疫苗免疫前后患者 PBMC 制备的 CD_4^+/CD_8^+ T 细胞系作为效应细胞,去除 CD_4^+ 和 CD_8^+ T 细胞的 PBMC、转染编码抗原肽 RNA 的 CD_{19}^+ B 细胞、自体黑色素瘤细胞、辐照灭活性自体黑色素瘤细胞融合自体 DC 作为抗原提呈细胞,ELISPOT-IFN-γ 法,CD107αβ 脱颗粒实验,流式细胞术-IFN-γ,TNF-α,IL-2,HLA-抗原肽四聚物法检测抗原特异性 CD_4^+/CD_8^+ T 细胞反应和效应功能。结果显示该疫苗诱导的多能 CD_4^+ 和 CD_8^+ T 细胞,可分别靶向患者 97 种特异性新抗原中的 58 种(60%)和 15 种(16%);所有 6 例接受疫苗免疫的患者均能产生多功能新抗原特异性 CD_4^+/CD_8^+ T 细胞反应,4 例在接种疫苗 25 个月后无复发,2 例复发性患者随后接受抗 PD-1 治疗后肿瘤完全消退,且伴随新抗原特异性 T 细胞的扩增;与接种疫苗相关的不良反应包括轻度流感样症状、注射部位反应、皮疹和疲劳。

2019 年 Johanns 等[27]采用全外显子 DNA 和 RNA 测序、HLA Ⅰ和Ⅱ-肽预测性结合算法(如 NetMHCIIpan 3.2,NetMHCII 2.3)分析脑胶质瘤患者(1 例)肿瘤的突变型 HLA Ⅰ和Ⅱ-结合肽,对一种个体化合成突变型长肽疫苗联合自体肿瘤裂解物融合性 DC 疫苗治疗脑胶质瘤患者进行了一项临床研究。疫苗免疫前后患者 CD_4^+ 和 CD_8^+ PBMC、CD_4^+ 和 CD_8^+ TIL 作为效应细胞,CD_4^- 和 CD_8^- 双阴性 PBMC 作为抗原提呈细胞,ELISPOT-IFN-γ 法检测突变肽的细胞免疫原性。结果显示免疫后 CD_8^+ PBMC 可对 3 个候选突变肽($GPR133^{mut}$,$PDIA3^{mut}$,$WDR63^{mut}$)、CD_4^+ PBMC 可对 5 个突变肽($IL22^{mut}$,$PTEN^{mut}$,$MEGF8^{mut}$,$NUP107^{mut}$,NVL^{mut})产生反应活性;CD_8^+ TIL 可对 1 个候选突变肽($GPR133^{mut}$)、CD_4^+ TIL 可对 2 个突变肽($IL22^{mut}$,NVL^{mut})产生反应活性。

2019 年 Hilf 等[28]采用质谱、mRNA 表达和体外免疫原性验证实验分析肿瘤的非突变抗原(肿瘤相关抗原),使用下一代测序技术、质谱和 HLA Ⅰ-肽预测性结合算法分析肿瘤特异性体细胞突变抗原,对一种联合应用个体化非突变抗原 APVAC1 与突变抗原 APVAC2 的肽疫苗治疗胶质母细胞瘤(16 例)进行了一项Ⅰ期临床研究。免疫前后患者 PBMC 分为 CD_8^+ T 细胞和 CD_8^- 细胞两部分,分别用于分析 HLA Ⅰ和 HLA Ⅱ类抗原肽的细胞免疫原性;PBMC 用于同时分析 HLA Ⅰ和 HLA Ⅱ类抗原肽的细胞免疫原性;ELISPOT-IFN-γ 法、流式细胞术-HLA-抗原肽多聚体、细胞内细胞因子染色(intracellular cytokine staining,ICS)法检测 T 细胞反应。自体抗原肽反应性 T 细胞、转染反应性 TCR 的健康人 T 细胞作为效应细胞,K562-A2,T2,U87MG,L2 和 P3XX 细胞作为靶细胞,流式细胞术、荧光素酶检测系统和 LDH 释放实验检测靶细胞杀伤效果。结果显示非突变抗原主要可引起中央记忆 CD_8^+ T 细胞的持续反应,患者对非突变型Ⅰ和Ⅱ类抗原产生免疫反应的反应率分别为 92%(n = 13)和 69%(n = 13);突变抗原主要诱导 T_H1 型的 CD_4^+ T 细胞反应,患者对突变型抗原产生免疫反应的反应率为 80%(n = 10);受试患者(n = 15)的中位 OS 为 29.0 个月,中位 PFS 为 14.2 个月;受试患者出现最常见的不良反应为轻度至中度注射部位反应。

2019 年 Keskin 等[29]采用全外显子组测序、RNA 测序和 MHC Ⅰ-肽预测性结合算法(如 NetMHCpan 2.4)分析肿瘤的突变抗原,对一种个体化多长肽疫苗治疗胶质母细胞瘤(8 例)进行了一项Ⅰb 期临床研究。疫苗皮下注射免疫前后患者 PBMCs 及其制备的 CD_4^+/CD_8^+ T 细胞作为效应细胞,将其分别与抗原肽、抗原肽融合性或转染编码抗原肽小基因的免疫前自体 CD_{19}^+ B 细胞、抗原肽或辐照灭活肿瘤细胞融合性自体 DC、治疗前自体肿瘤组织细胞系共同孵育,ELISPOT 检测效应细胞分泌的 IFN-γ 和 TNF-α,流式细胞术检测效应细胞分泌的 IFN-γ,IL-2 和 TNF-α,评价抗原肽的 T 细胞反应。疫苗免疫前后患者 PBMCs 及其制备的 CD_4^+/CD_8^+ T 细胞与抗原肽或抗原肽融合性抗原提呈细胞(如去除 CD_4 和 CD_8 的 PBMCs)共同孵育,分离并分析受试患者外周血中新抗原反应性单个 CD_4^+ 和 CD_8^+ T 细胞的 TCR 克隆,比较免疫前后患者外周血和肿瘤内 TCR 的克隆类型。转染反应性 TCR 的 JurkatΔαβ 细胞作为效应细胞,将其与抗原肽融合性 DC 共同孵育,ELISA 法检测孵育液中 IL-2,评价 TCR 的抗原特异性反应。结果显示疫苗可诱导受试患者产生多功能

新抗原特异性 CD_4^+ 和 CD_8^+ T 细胞反应，且新抗原特异性 T 细胞可从外周血迁移入颅内胶质母细胞瘤；受试患者中位 PFS 为 7.6 个月，中位 OS 为 16.8 个月。

2020 年 Ott 等[30]对一种个体化新抗原多肽疫苗（NEO-PV-01）联合抗 PD1 抗体治疗转移性黑色素瘤、非小细胞肺癌和膀胱癌（31 例）进行了一项Ⅰb 期临床研究。结果显示疫苗仅引起受试患者产生轻微不良反应（如 1/2 级注射部位反应和流感样症状）；受试患者（n = 10）对疫苗的整体反应率为 52.6%，疫苗可诱导受试患者产生针对 >60% 新抗原肽的特异性 CD_4 和 CD_8 T 细胞反应且其具有多功能和记忆表型。4 例受试患者（n = 6）可产生表位扩散（对不在疫苗中而在患者肿瘤内的新表位产生 T 细胞反应）。结果表明该疫苗具有较好耐受性，同时可有效诱导转移性癌症患者产生广泛的新抗原特异性免疫反应。

2020 年 Fang 等[31]采用全外显子组测序和生物信息学技术分析肿瘤的新抗原，对一种个体化新抗原疫苗（iNeo-Vac-P01）治疗晚期实体瘤（22 例，包括胰腺癌、胆管癌、结肠癌、肺癌和黑素瘤等）进行了一项研究者发起的临床研究。疫苗皮下注射免疫前后患者 PBMCs 和抗原肽共同孵育，ELISPOT-IFN-γ 法评价抗原肽的细胞免疫原性；TCR 高通量测序检测疫苗免疫前后患者 PBMCs 来源的 TCRβ 链序列；流式细胞术检测外周血 T 细胞种类和数量，CBA 检测患者外周血中细胞因子浓度。结果显示 2 例患者产生 3 或 4 级急性过敏反应；疾病控制率（disease control rate，DCR）为 71.4%；中位 PFS 为 4.6 个月，中位 OS 未达到（12 个月 OS = 55.1%）；约 80% 的新抗原可引起特异性免疫反应。结果表明该疫苗治疗晚期实体瘤是可行和安全的。

3 小结

综上研究分析，临床患者对个体化肿瘤相关抗原肽治疗性肿瘤疫苗产生特异性体液和细胞免疫反应率分别约为 70% 和 60%，个体化肿瘤新抗原肽治疗性肿瘤疫苗中约 60% 的新抗原可诱导患者产生特异性细胞免疫反应，2 类疫苗最常见的不良反应为注射部位皮肤反应，整体具有较好的免疫原性和耐受性。个体化肿瘤相关抗原肽治疗性肿瘤疫苗已开展 1 项Ⅲ期临床研究，其结合临床药效标志物可使部分患者获得临床受益，个体化肿瘤新抗原肽治疗性肿瘤疫苗当前正快速开展Ⅰ期临床研究。

近 20 年发展中，由开发初期通过筛选肿瘤相关抗原制备的“相对”个体化肽治疗性肿瘤疫苗，到近期利用肿瘤新抗原制备的“绝对”个体化肽治疗性肿瘤疫苗，此类产品的精准化水平越来越高。同时，这对评价此类产品药效方法的特异性要求也越来越高，而肿瘤免疫微环境、基因/蛋白组学与生物信息分析技术的准确性和疫苗制备过程的时效性等因素也是开发此类产品面临的挑战，只有合理解决这些问题，此类产品才会得到更好发展。

[参 考 文 献]

[1] SOLINAS C, AIELLO M, MIGLIORI E, *et al*. Breast cancer vaccines: heeding the lessons of the past to guide a path forward [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 84:101947.

[2] HE Q, GAO H, GAO M, *et al*. Anti-gastrins antiserum combined with lowered dosage cytotoxic drugs to inhibit the growth of human gastric cancer SGC7901 cells in nude mice[J]. *J Cancer*, 2015, 6(5):448 - 456.

[3] HE Q, GAO H, GAO M, *et al*. Immunogenicity and safety of a novel tetanus toxoid-conjugated anti-gastrin vaccine in BALB/c mice[J]. *Vaccine*, 2018, 36(6):847 - 852.

[4] KWAK M, LEICK KM, MELSSEN MM, *et al*. Vaccine strategy in melanoma[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2019, 28(3):337 - 351.

[5] KORDALIVAND N, TONDINI E, LAU CYJ, *et al*. Cationic synthetic long peptides-loaded nanogels: An efficient therapeutic vaccine formulation for induction of T-cell responses[J]. *J Control Release*, 2019, 315:114 - 125.

[6] SONG Q, ZHANG CD, WU XH. Therapeutic cancer vaccines: From initial findings to prospects[J]. *Immunol Lett*, 2018, 196: 11 - 21.

[7] NOGUCHI M, ITOH K, SUEKANE S, *et al*. Phase I trial of patient-oriented vaccination in HLA-A2-positive patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer[J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(1):77 - 84.

[8] NOGUCHI M, YAO A, HARADA M, *et al*. Immunological evaluation of neoadjuvant peptide vaccination before radical prostatectomy for patients with localized prostate cancer[J]. *Prostate*, 2007, 67(9):933 - 942.

[9] SATO Y, FUJIWARA T, MINE T, *et al*. Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in combination with a 5-fluorouracil derivative (TS-1) for advanced gastric or colorectal carcinoma patients[J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(7):1113 - 1119.

[10] NAITO M, ITOH K, KOMATSU N, *et al*. Dexamethasone did not suppress immune boosting by personalized peptide vaccination for advanced prostate cancer patients[J]. *Prostate*, 2008, 68 (16):1753 - 1762.

[11] HATTORI T, MINE T, KOMATSU N, *et al*. Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in combination with UFT and UZEL for metastatic colorectal carcinoma patients[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(11):1843 - 1852.

[12] UEMURA H, FUJIMOTO K, MINE T, *et al*. Immunological evaluation of personalized peptide vaccination monotherapy in patients with castration-resistant prostate cancer[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(3):601 - 608.

[13] MATSUMOTO K, NOGUCHI M, SATOH T, *et al*. A phase Ⅰ study of personalized peptide vaccination for advanced urothelial carcinoma patients who failed treatment with methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin[J]. *BJU Int*, 2011, 108 (6):831 - 838.

[14] NOGUCHI M, UEMURA H, NAITO S, *et al*. A phase Ⅰ study

of personalized peptide vaccination using 14 kinds of vaccine in combination with low-dose estramustine in HLA-A24-positive patients with castration-resistant prostate cancer[J]. *Prostate*, 2011, 71(5):470 - 479.

[15] TERASAKI M, SHIBUI S, NARITA Y, *et al*. Phase I trial of a personalized peptide vaccine for patients positive for human leukocyte antigen——A24 with recurrent or progressive glioblastoma multiforme[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(3):337 - 344.

[16] YOSHIYAMA K, TERAZAKI Y, MATSUEDA S, *et al*. Personalized peptide vaccination in patients with refractory non-small cell lung cancer[J]. *Int J Oncol*,2012,40(5):1492 - 1500.

[17] NOGUCHI M, MORIYA F, SUEKANE S, *et al*. Phase II study of personalized peptide vaccination for castration-resistant prostate cancer patients who failed in docetaxel-based chemotherapy[J]. *Prostate*, 2012, 72(8):834 - 845.

[18] YUTANI S, KOMATSU N, MATSUEDA S, *et al*. Juzentaihoto failed to augment antigen-specific immunity but prevented deterioration of patients' conditions in advanced pancreatic cancer under personalized peptide vaccine[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013:981717.

[19] KIBE S, YUTANI S, MOTOYAMA S, *et al*. Phase II study of personalized peptide vaccination for previously treated advanced colorectal cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(12): 1154 - 1162.

[20] NOGUCHI M, MATSUMOTO K, UEMURA H, *et al*. An open-label, randomized phase Ⅱ trial of personalized peptide vaccination in patients with bladder cancer that progressed after platinum-based chemotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(1): 54 - 60.

[21] YOSHIMURA K, MINAMI T, NOZAWA M, *et al*. A phase 2 randomized controlled trial of personalized peptide vaccine immunotherapy with low-dose dexamethasone versus dexamethasone alone in chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(1):35 - 41.

[22] NOGUCHI M, MORIYA F, KOGA N, *et al*. A randomized phase Ⅱ clinical trial of personalized peptide vaccination with metronomic low-dose cyclophosphamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65(2):151 - 160.

[23] SHIRAHAMA T, MUROYA D, MATSUEDA S, *et al*. A randomized phase Ⅱ trial of personalized peptide vaccine with low dose cyclophosphamide in biliary tract cancer[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(5):838 - 845.

[24] KOGA N, MORIYA F, WAKI K, *et al*. Immunological efficacy of herbal medicines in prostate cancer patients treated by personalized peptide vaccine[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(12):2326 - 2332.

[25] NOGUCHI M, FUJIMOTO K, ARAI G, *et al*. A randomized phase Ⅲ trial of personalized peptide vaccination for castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel[J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(1):159 - 168.

[26] OTT PA, HU Z, KESKIN DB, *et al*. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma[J]. *Nature*, 2017, 547(7662):217 - 221.

[27] JOHANNS TM, MILLER CA, LIU CJ, *et al*. Detection of neoantigen-specific T cells following a personalized vaccine in a patient with glioblastoma[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(4): e1561106.

[28] HILF N, KUTTRUFF-COQUI S, FRENZEL K, *et al*. Actively personalized vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma [published correction appears in Nature. 2019 Feb;566(7745): E13][J]. *Nature*, 2019, 565(7738):240 - 245.

[29] KESKIN DB, ANANDAPPA AJ, SUN J, *et al*. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ⅰb glioblastoma trial[J]. *Nature*, 2019, 565(7738):234 - 239.

[30] OTT PA, HU-LIESKOVAN S, CHMIELOWSKI B, *et al*. A phase Ⅰb trial of personalized neoantigen therapy plus anti-PD-1 in patients with advanced melanoma, non-small cell lung cancer, or bladder cancer[J]. *Cell*, 2020, 183(2):347 - 362.

[31] FANG Y, MO F, SHOU J, *et al*. A pan-cancer clinical study of personalized neoantigen vaccine monotherapy in treating patients with various types of advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(17):4511 - 4520.

编辑:杨青/接受日期:2021 - 05 - 03