

肿瘤疫苗临床研究的最新进展^Δ

方 罗^{1*}, 林能明^{1,2#} (1. 浙江省肿瘤医院, 杭州 310022; 2. 浙江省肿瘤研究所, 杭州 310022)

中图分类号 R969.3; R287; R979.1

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2012)14-1253-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2012.14.02

摘要 目的: 了解肿瘤疫苗临床研究的最新进展, 为肿瘤疫苗的研发提供参考。方法: 依据国内、外研究文献和临床试验注册平台及相关专利等信息, 对已上市和进入Ⅲ期临床试验的肿瘤疫苗的临床研究最新进展进行综述。结果与结论: 目前已上市或进入Ⅲ期临床试验的肿瘤疫苗以树突细胞疫苗、抗原佐剂疫苗和肿瘤细胞疫苗为主, 多用于宫颈癌、黑色素瘤、肺癌、乳腺癌、前列腺癌等的预防和治疗。

关键词 肿瘤疫苗; Ⅲ期临床试验; 综述

Latest Progress of Clinical Research of Tumor Vaccine

FANG Luo, LIN Neng-ming (Zhejiang Tumor Hospital, Hangzhou 310022, China)

LIN Neng-ming (Zhejiang Institute for Tumor Research, Hangzhou 310022, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the latest progress of clinical research of tumor vaccine, and to provide reference for the R&D of tumor vaccine. METHODS: According to domestic and foreign literatures, the information of clinical trial registration platform and patent, the latest progress of clinical researches of listed and phase Ⅲ anti-tumor vaccine were reviewed. RESULTS&CONCLUSION: Listed and phase Ⅲ anti-tumor vaccines are mainly dendritic cell vaccine, antigen adjuvant vaccine and tumor cell vaccine. They are mostly used for the prevention and treatment of uterine cervix cancer, melanoma, lung cancer, breast cancer, prostate cancer, etc.

KEY WORDS Tumor vaccine; phase Ⅲ of clinical trial; Review

肿瘤疫苗通常是含有肿瘤特异性抗原(TSA)或肿瘤相关抗原(TAA)的肿瘤细胞或碎片、片段。进入人体后,可激活患者自身免疫系统,诱发特异性免疫反应,克服免疫抑制状态,提高自身免疫力,是一种主动免疫治疗方法^[1]。肿瘤疫苗不良反应轻微、耐受性好,兼具预防和治疗作用,是一类很有开发前景的特异性药物。

近年来,随着肿瘤药理学、分子生物学及免疫学等相关学科的快速发展和交叉渗透,伴随相关抗原、载体、佐剂的开发与免疫技术的进步,抗原/佐剂疫苗、全肿瘤细胞疫苗、基因修饰的肿瘤细胞疫苗、质粒(裸)脱氧核糖核酸(DNA)疫苗、多肽疫苗、病毒基因转移载体疫苗、树突细胞相关疫苗等各种形式的肿瘤疫苗相继开发并进入临床试验。肿瘤疫苗成为全球抗肿瘤研究的热点之一。目前,已被美国食品与药物管理局(FDA)、欧洲医药管理局(EMA)批准上市的(不包括孤儿药)有Gardasil、Cervarix、Sipuleucel-T;处于Ⅰ~Ⅱ期临床研究的肿瘤疫苗已近140个,其中以黑色素瘤、肺癌、乳腺癌、前列腺癌疫苗最多(见图1),仅在美国Clinical Trials注册资料库注册的相关临床试验便达860多例(见表1);全球已有20多个肿瘤疫苗正在进行Ⅲ期临床研究。本文仅对近几年上市和进入Ⅲ期临床研究的肿瘤疫苗的最新进展作一综述。

1 宫颈癌疫苗

Δ 浙江省卫生高层次创新人才培养工程项目(20112015)

* 主管药师。研究方向: 医院药学与药动学。电话: 0571-88122440。E-mail: leofang6000@gmail.com

通讯作者: 主任药师, 硕士研究生导师, 博士。研究方向: 医院药学、肿瘤药理学与创新药物开发。电话: 0571-88122501。E-mail: lnm1013@163.com

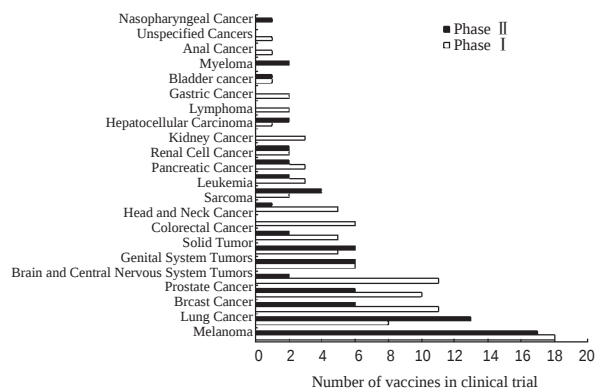


图1 处于Ⅰ~Ⅱ期临床研究的肿瘤疫苗

Fig 1 Tumor vaccine at the phase Ⅰ ~ Ⅱ of clinical trial

1.1 Gardasil

Gardasil是默克公司开发的6、11、16和18型人乳头瘤病毒(HPV)重组疫苗,是第1个由美国FDA批准的新型肿瘤预防疫苗。自2006年上市以来,已先后获批用于女性预防HPV6、11、16和18型病毒引发的宫颈癌、外阴癌、阴道癌及相关癌前病变,预防由HPV6型和11型引起的女性及男性生殖器疣,用于9~26岁人群预防由HPV6、11、16和18型引起的肛门癌和相关癌前病变。作为4价疫苗,Gardasil预防HPV感染的成功率达96%,且抗体有效时间可至少持续4~5年^[2]。患者对Gardasil耐受性好,主要反应为疼痛、肿胀、红肿、发热和瘙痒,仅有极少数(0.1%)患者因不良反应停药。

1.2 Cervarix

葛兰素史克公司的Cervarix是另一个已上市的2价宫颈

表1 肿瘤疫苗临床研究情况*

Tab 1 Clinical research of tumor vaccine*

研究状态	I 期	I / II 期	II 期	II / III 期	III 期	合计
撤销	2	3	2	0	1	8
终止	5	12	16	0	5	38
暂停	5	3	2	0	2	12
完成	110	50	123	2	45	330
有效,但未招募研究对象	72	42	89	1	36	240
研究对象招募中	71	47	71	2	14	205
即将招募研究对象	9	8	6	0	6	29
合计	274	165	309	5	109	862

* 数据来源于美国 Clinical Trials 注册资料库;截至 2011 年 3 月 18 日

* data comes from America Clinical Trials registration database; up to Mar. 18 th, 2011

癌疫苗,用于防治 10~45 岁女性 HPV16 型和 18 型病毒引起的宫颈癌和癌症前期损伤,是首个适用于 26 岁以上妇女的宫颈癌疫苗。Cervarix 以新颖的 AS04 专利佐剂(细菌内毒素衍生物单磷脂酰脂 A 佐剂)系统制成制剂,有助于体内达到高抗体浓度,较仅使用氢氧化铝佐剂的相似疫苗,其免疫反应更强、更持久。该疫苗于 2007 年 5 月首先在澳大利亚上市,随后在菲律宾(8 月)、欧盟(9 月)上市。2009 年 10 月,获得美国 FDA 的批准在美国正式上市。据 Paavonen 等报道^[3]的涉及 14 个国家 18 000 多名女性的大型研究显示,在(34.9±6.4)个月的随访期内,疫苗对 16/18 型 HPV 相关宫颈上皮内瘤变 2+ 的预防有效率为 92.9%。主要不良反应为注射部位疼痛、红肿等局部反应(发生率>20%),其他常见不良反应有疲乏、头痛、肌肉疼痛、消化道反应以及关节疼痛等(发生率<20%)。

1.3 V503(Multivalent HPV L1 VLP vaccine)

V503 是默克公司开发的另一个 9 价 HPV 宫颈癌疫苗,用来预防 6、11、16、18、31、33、45、52、58 型 HPV 病毒引起的宫颈癌,涵盖了 87% 的与 HPV 相关的宫颈癌。目前相关的 III 期研究正在进行中,默克公司计划 2012 年提交上市申请。

2 前列腺癌疫苗

2.1 Provenge(Sipuleucel-T, APC8015)

2010 年 4 月 29 日,美国 FDA 正式批准将 Dendreon 公司的 Provenge 用来治疗激素无效的无症状或症状轻微的转移性前列腺癌,成为首个被美国 FDA 批准上市的新型治疗性肿瘤疫苗,具有划时代意义。Provenge 是一种自体源性树突细胞疫苗,在该疫苗中,前列腺酸性磷酸酶(PAP)抗原融合于免疫刺激细胞因子粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)佐剂。当疫苗输回患者体内,被 T 细胞识别,接触后的 T 细胞能辨识并杀灭表达 PAP 抗原的癌细胞。III 期临床试验^[4]证实,Provenge 可降低患者的死亡风险,平均延长生存期 4.1 个月(25.8 个月 vs. 21.7 个月, $P < 0.05$)。该疫苗耐受性好,主要不良反应为轻度或中度寒战、疲劳、发热、背痛、恶心、关节痛和头痛,3 级以上的严重不良反应发生率低于 3.5%,主要包括一些急性输注反应和中风以及包括出血性和局部缺血性中风等心血管事件。

2.2 DCVax®-Prostate

Northwest Biotherapeutics 公司运用 DCVax® 技术平台抽提患者的树突细胞前体,经成熟、激活后,再加载从患者肿瘤获得的抗原或肿瘤生物标记物制成个体疫苗。DCVax®-Prostate^[5] 是该公司开发的前列腺特异性膜抗原(PSMA)多肽疫苗。I / II

期结果显示,DCVax®-Prostate 治疗后 80% 的非激素依赖性前列腺癌患者出现高特异性 PSMA 抗体免疫应答反应和 T 细胞反应,可有效延长疾病无转移时间(28 周内无 1 例出现转移,59 周内转移率为 50%, $n = 12$)。多中心 III 期临床试验已于 2005 年在美国正式启动,计划入组 612 例前列腺癌患者,观察该疫苗对前列腺癌患者疾病无进展期(率)的延长作用、对总生存率的提高及免疫应答情况。

2.3 CG1940/CG8711

GVAX 类疫苗是一类以 GM-CSF 为免疫佐剂的肿瘤细胞疫苗,经过基因修饰后,可分泌 GM-CSF,增强机体对疫苗的反应,提高其免疫原性,持久有效地强化疫苗效果。目前,肾癌、黑色素瘤、胰腺癌、肺癌、前列腺癌的 GVAX 疫苗均已进入临床研究。其中前列腺癌 GVAX 疫苗由基因修饰的 2 个前列腺癌细胞系-CG1940 和 CG8711 组成,用于治疗无症状的去势难治性前列腺癌。III 期临床研究显示,与化疗(多西他塞+强的松)相比,该疫苗虽然未显著延长患者的生存期,但是 3 级及以上严重不良反应的发生率显著降低(8.8% vs. 43%),且预计生存期>18 个月患者的中位生存期也略高于化疗组(29.7 个月 vs. 27.1 个月)^[6]。

3 黑色素瘤疫苗

3.1 M-Vax(DNP-VACC)

M-Vax 是经 Avax 公司独有的半抗原二硝基氟苯(DNP)修饰的自身黑色素瘤细胞疫苗。该疫苗通过直接或旁效应激活细胞、宿主抗原提呈细胞的提呈作用等多方面诱导特异性细胞反应,能大大提升患者外周血的细胞毒 T 细胞(CTL)反应率。临床研究^[7]显示,该药治疗转移性黑色素瘤的 5 年总生存率为 44% ($n = 214$),与单纯手术治疗的 20%~25% 相比,疗效显著延长。另据该公司发布的临床试验数据显示,M-Vax 术后治疗多处内脏转移的 IV 期黑色素瘤患者,平均生存期高于 27 个月,几乎是纯手术治疗(15 个月)的 2 倍,存活 2 年的患者占 60%。该疫苗的不良反应较轻,常见注射部位出现丘疹或脓疱。1999 年,该疫苗被美国 FDA 批准为治疗黑色素瘤的孤儿药,此后分别在澳大利亚(2000 年)、瑞士和法国(2005 年)上市,用于治疗黑色素瘤。

3.2 MDX-1379(糖蛋白 100 多肽疫苗, gp100)

Medarex 公司开发的 MDX-1379 疫苗由 gp100 的 2 个多肽片段构成,可被 HLA-A2 阳性黑色素瘤患者的 T 细胞所识别。III 期临床研究表明,该药与大剂量白介素 2(IL-2)合用治疗转移性黑色素瘤,可将有效率提高 1 倍(22.1% vs. 9.7%, $P = 0.0223$),并取得显著无疾病进展生存(PFS)获益(2.9 个月 vs. 1.6 个月, $P = 0.0101$)^[8]。患者对该疫苗的耐受性良好,仅在注射部位出现肿胀和发红。目前对该研究人群的随访仍在继续。

3.3 MDX-010(Ipilimumab)

细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4(CTLA-4)是一种在 T 细胞膜表面表达的抑制性受体,与激活 T 细胞的第二信号 B7 活化信号相结合抑制特异性 T 细胞的活化。百时美施贵宝公司和 Medarex 公司共同开发推广的 MDX-010 是一个完全人抗 CTLA-4 特异性单克隆抗体,可阻断 CTLA-4 和 B7 相互作用,去除免疫抑制,诱导抗肿瘤免疫应答,间接活化抗肿瘤免疫反应。

该疫苗已进入 III 期临床研究,能延长 IV 期黑色素瘤患者的生存时间,取得了近 30 年来晚期黑色素瘤治疗的重大突破。该研究入组反复治疗失败的 HLA0201 阳性进展期患者 676 例,分为 MDX-010 组、MDX-010+MDX-1379(gp100 疫苗)

组和MDX-1379组,结果3组的总生存期和2年生存率分别为10.1、10、6.4个月和23.5%、13.7%、21.6%,显著降低了患者的死亡风险^[9]。疫苗相关死亡14例(2.1%),7例为伴随免疫相关不良事件。3级以上的严重不良反应主要为结肠炎、脑炎、垂体炎等免疫相关不良事件。美国FDA已授予MDX-010孤儿药地位,用于治疗危险性极高的Ⅱ~Ⅳ期黑色素瘤。并对其与MDX-1379的联用予以快速通道审批资格。MDX-010针对其他肿瘤包括前列腺癌、膀胱癌、胰腺癌、淋巴瘤和白血病的临床研究也已进入Ⅰ或Ⅱ期临床阶段。

3.4 Melacine

Melacine是Corixa公司(2005年被葛兰素史克公司收购)研发的产品,由黑色素瘤细胞系的裂解物MSMM-1和MSMM-2与专利佐剂Detox混合组成,包含HER-2/neu和L52S3 2个抗原,1999年便已在加拿大上市用于治疗Ⅳ期黑色素瘤。该疫苗治疗术后黑色素瘤的5年无疾病生存率为65%,对于人类白细胞抗原(HLA)A2/C3阳性患者的5年无疾病生存率和5年生存率分别为80%(对照组40%)和89%(对照组76%),差异均有统计学意义^[10]。该疫苗与小剂量干扰素联合治疗Ⅲ期黑色素瘤的疗效与大剂量干扰素相当,但与治疗相关的神经和精神毒性大大降低^[11]。由于Ⅲ期临床试验部分结论不符合美国FDA要求,美国FDA尚未批准其正式上市销售。介于在欧洲和美国的上市受阻,Corixa目前中断了Melacine的上市申请。

3.5 Allovectin-7[®]

Allovectin-7[®]是一种新型的黑色素瘤基因疫苗,由Vical公司开发。该疫苗包含了编码HLA-B7和B-2微球蛋白的DNA序列的质粒和脂质复合物。HLA-B7和B-2微球蛋白一起组成Ⅰ型MHC-I抗原,激发针对原发和远程转移肿瘤的免疫反应。该疫苗治疗晚期转移性黑色素瘤的耐受性良好,客观缓解率、中位有效期和中位进展期分别为11.8%、13.8个月和1.6个月^[12]。该疫苗作为一线治疗晚期转移性黑色素瘤患者的Ⅲ期临床试验进展顺利,至2011年2月已顺利通过第5次定期安全分析和建议,预计2011年下半年将完成患者随访。该药1997年便被美国FDA授予用于治疗转移性黑色素瘤的孤儿药,据悉近期有望在土耳其上市。

4 肺癌疫苗

4.1 GSK1572932A(MAGE-3疫苗)

黑色素瘤抗原基因(Melanoma antigen, MAGE)是肿瘤相关抗原家族中发现较早的一种睾丸抗原蛋白,MAGE-3广泛表达于非小细胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤、头颈部肿瘤、膀胱癌等肿瘤细胞。重组MAGE-3蛋白免疫NSCLC患者可诱导产生CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞,并检测到相应的抗体。据在第43届美国临床肿瘤学会年会(ASCO)会议上葛兰素史克公司发布的Ⅱ期临床研究结果显示^[13],MAGE-3疫苗GSK1572932A治疗MAGE-3阳性患者的无疾病区间(DFI)、无疾病生存期(DFS)和总体生存期(OS)较安慰剂组的风险比(RR)分别为0.74、0.73和0.66,DFI和DFS相对提高了27%。GSK1572932A辅助治疗可切除的MAGE-3阳性NSCLC患者的Ⅲ期研究已于2007年开始,目前正处于患者招募阶段。

4.2 Stimuvax(L-BLP25)/BLP-25

Stimuvax[®](L-BLP25)是Merk Serono公司与Oncothyreon公司合作开发的一种靶向于黏蛋白1(MUC-1)抗原的抗NSCLC疫苗(BLP25)的脂质体制剂。MUC-1是一种在多种腺

癌中均有表达的肿瘤生物学标志物,具有高度表达、非MUC限制性活化细胞毒T淋巴细胞等免疫学特性,可作为超抗原与T细胞受体多价结合而活化T细胞。BLP25是一种合成的人MUC-1蛋白,具有很高的抗原性,能识别表达MUC-1的肿瘤细胞进行靶向治疗。该制剂还含有免疫佐剂单磷酸脂A,可促进疫苗的吸收入,并引发非特异性免疫系统反应。Ⅱ期临床试验结果^[14]显示,L-BLP25能显著延长化疗后局部ⅢB期NSCLC患者的中位生存期(30.6个月vs. 13.3个月)。针对NSCLC的2个大型Ⅲ期临床研究即START(全球)和INSPIRE(亚洲)曾一度因为引发1例患者发生脑炎而暂停,于2010年7月得到美国FDA的同意继续开展。

4.3 Belagenpumatucel-L(Lucanix)

Belagenpumatucel-L由NovaRx公司研发,是一种经过基因改造转染了包含免疫抑制因子转化生长因子β2(TGF-β2)反义转基因质粒的同型异体疫苗,可阻断TGF-β2的免疫抑制作用,阻止肿瘤细胞逃逸免疫监视。在NSCLC的Ⅱ期临床研究^[15]中发现,Lucanix可升高细胞因子浓度、诱发抗体介导、细胞介导的免疫反应,中高剂量Lucanix组有明显的生存优势,且无明显的副作用;使ⅢB/Ⅳ期晚期患者的1年和2年生存率分别达到68%和52%,而通常ⅢB/Ⅳ期患者的2年生存率不到20%。该疫苗分别于2008年和2009年获得了美国FDA的特殊评估协议(SPA)和快速审批资格,目前该疫苗的Ⅲ期临床试验(STOP试验)已经展开。

5 胰腺癌疫苗

5.1 HyperAcute[®]-Pancreas(algenpantucel-L, HAPa)

NewLink Genetics公司以所谓的“超急免疫排斥”(Hyper-Acute Rejection)为平台开发了系列HyperAcute[®]疫苗(Hyper-Acute[®]-Pancreas、HyperAcute[®]-Lung、HyperAcute[®]-Melanoma),其中HyperAcute[®]-Pancreas已进入Ⅲ期研究,获得美国FDA的快速审批资格,签订SPA,并被批准为胰腺癌术后辅助治疗的孤儿药。

Algenpantucel-L是经放射处理细胞疫苗,经转染表达α-1,3半乳糖转移酶(α-GT)。由于人体并不表达鼠α-GT抗原决定簇,当疫苗的鼠α-GT抗原簇与体内的抗α-GT抗体结合,α-GT抗原簇修饰的肿瘤细胞被识别为异体组织,触发“超急免疫排斥”,引发抗体依赖、细胞介导的细胞毒作用(ADCC)杀灭癌细胞^[16]。据2010年ASCO会议公布的Ⅱ期临床数据显示^[17],标准化疗(含吉西他滨或含氟尿嘧啶方案)联合Algenpantucel-L治疗的中位疾病DFS为13.2个月(含22位随访周期仅11个月的患者),95%CI下限与传统治疗11个月的DFS数据相当,随访达1年的患者总生存率为90%。该疫苗安全性良好,主要不良反应为注射部位红斑和硬化,未见3~4级反应。

5.2 GV-1001

针对端粒酶反转录酶(hTERT)可作为肿瘤相关抗原被T细胞识别,并在95%以上的胰腺癌、85%的NSCLC中过表达,丹麦Pharmexa公司研发了端粒酶疫苗-GV1001。GV1001可诱发CD4⁺细胞,激活端粒酶进行免疫治疗。其Ⅰ/Ⅱ期临床试验结果令人鼓舞:63%的患者诱发免疫反应,1年生存率为25%,并延长中位总生存期3个月(8.6个月vs. 5.6个月, $P=0.05$)^[18]。基于前期研究,又开展了2项大型多中心Ⅲ期临床试验即PrimoVax试验和Telovac试验。但PrimoVax试验的初步分析结果显示,GV1001治疗后患者无生存获益,已终止^[19];Telovac试验仍在进行中,中期进展顺利。该疫苗治疗肝癌和非小细胞

肺癌的Ⅱ期临床试验也正在进行中。

5.3 PANVAC-VF (Falimarev, fCEA-MUC-1-TRI)

美国 Therion Biologics 公司研发的 PANVAC-VF, 由主疫苗 PANVAC-F 和强化疫苗 PANVAC-V 组成。PANVAC-F 是痘病毒疫苗, 可刺激免疫反应, 靶向表达癌胚抗原 (CEA) 和 MUC-1 的癌细胞; PANVAC-V 则是该公司的专利共刺激分子三联体 TRICOM (B7.1、ICAM-1 和 LFA-3)^[20], 在 PANVAC-F 给药后给药, 能提高和维持靶向癌细胞的免疫反应。研究显示, 62.5% 的胰腺癌患者出现了抗体反应, 中位生存期为 6.3 个月, 其中出现 CEA/MUC-1 特异性反应的患者生存期有显著提高 (15.1 月 vs. 3.9 月, $P = 0.002$)。不良反应主要为注射部位反应^[21]。目前已完成了用于吉西他滨治疗失败的转移性胰腺癌患者的Ⅲ期临床研究。该疫苗治疗乳腺癌的临床研究也在同步进行。

6 肾癌疫苗

6.1 Prophage (vitespen; HSPPC-96)

Vitespen 是由美国 Antigenics 公司研发的热休克蛋白 gp96 和患者肿瘤细胞纯化多肽的复合疫苗, 于 2008 年在俄罗斯 (Oncophage[®]) 率先上市用于肾癌患者的辅助治疗, 以降低复发风险, 是首个上市的肾癌个体化治疗药物。45% 以上接受疫苗治疗的中等复发危险肾癌术后患者的无复发存活率得到显著改善 ($P < 0.01$, $RR = 0.55$), 且其中 25% 无复发存活期延长约 1.7 年^[22], 尤其对早期患者的疗效可能更加显著^[23]。此外, Vitespen 还是首个在Ⅲ期临床研究中, 对Ⅳ期 M1a 黑色素瘤患者显示出潜在生存益处的癌症疫苗, 可延长Ⅳ期 M1a 黑色素瘤患者中位生存期 50% 以上^[24]。最常见不良反应为注射部位红斑和硬化。目前, 该药已进入美国 FDA 快速审批通道, 并分别由美国 FDA 和 EMEA 获批成为肾癌 (FDA、EMEA)、转移性黑色素瘤 (FDA)、神经胶质瘤 (FDA、EMEA) 的孤儿药。

6.2 TroVAX (MVA-5T4)

肿瘤特异性抗原 5T4 是一种非分泌的膜蛋白, 在透明细胞和乳头状肾细胞癌均有表达。Oxford biomedica 公司在编码 5T4 后研发了经灭活疫苗病毒修饰的 Ankara 疫苗 (MVA)-TroVax 疫苗。该疫苗可显著升高患者的 5T4 特异性抗体水平, 并在第 3~4 次给药后达到抗体响应的高峰^[25]。虽然其治疗晚期和转移性肾细胞癌的Ⅲ期临床试验 (TRIST) 并未能达到预先的临床终点, 但是针对该项研究的回顾性分析显示, 该疫苗针对化疗前血小板、单核细胞、血红蛋白等血液学参数符合要求的患者可能有一定的益处^[26]。目前, 该疫苗治疗前列腺癌的有效性研究也处于Ⅱ期临床阶段。

7 结直肠癌疫苗

7.1 OncoVAX[®]

Intracel 公司开发的结肠癌疫苗 OncoVAX[®], 由经放射处理的患者肿瘤细胞与卡介苗 (BCG) 融合而成, 通过刺激患者免疫系统杀灭术后残余的肿瘤细胞, 防止术后病灶复发。OncoVAX[®] 治疗Ⅱ期结肠癌的疗效显著, 患者 5 年中位生存率和 5 年无复发生存率分别提高 25% 和 39%, 18 个月内疾病进展率降低 64%。Ⅲa 期临床试验结果^[27]显示, OncoVAX 可降低Ⅱ期结肠癌患者 57.1% 的复发风险, 显著提高 5 年生存率和无复发生存时间。但Ⅲ期结肠癌患者的受益情况并无突破。目前, 美国 FDA 已授予 OncoVAX[®] 预防Ⅱ期结肠癌患者术后复发的快速审批通道和特殊评估协议待遇。2011 年, 该公司将在欧洲和美国开展多中心的针对Ⅱ期结肠癌的Ⅲb 期临床研究, 并期待在美国 FDA 的特殊评估协议有效期内完成有利的中期分

析结果, 支持其上市申请。

7.2 Avicine

异位人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 几乎表达于所有的恶性肿瘤细胞, 分泌型异位 hCG 具生长因子功能与恶性肿瘤自我生长调控有关, 膜结合型 hCG 与恶性肿瘤转移、恶性程度以及肿瘤微环境和免疫耐受的形成等均有相关^[28]。美国 Avi Bio-pharma 公司将 hCG β -CTP37 肽偶联白喉毒素 (DT), 研制出了免疫原性较强的 Avicine 疫苗。该疫苗可同时抑制 hCG 对肿瘤细胞的作用并刺激机体的免疫系统对抗肿瘤。多个临床试验表明, 较单纯化疗, 该疫苗能显著提高对其有免疫反应的晚期结直肠癌患者的生存质量。但此疫苗的缺点是个体性差异较大, 诱生的抗体持续时间短, 需反复免疫才能保持抗体滴度。此外, Ⅱ期临床研究^[29]显示, 该疫苗对胰腺癌也有疗效, 能提高吉西他滨化疗患者的生存率。目前, Avicine 疫苗一线治疗转移性结直肠癌用药的Ⅲ期临床试验正在进行中。

8 卵巢癌疫苗——Abagovomab

CA125 是一种糖蛋白抗原, 是卵巢上皮癌常用的肿瘤标志物。Abagovomab 是意大利 Menarini 公司模拟 CA125 抗原开发的鼠源性 IgG1 独特型抗体疫苗。该抗体不直接与 CA125 结合, 而是模拟机体的最初抗原, 诱导免疫系统鉴别并攻击表达 CA125 的卵巢癌细胞, 达到抗原特异细胞免疫和体液免疫反应的目的。Abagovomab 大约能达到 67%~70% 的抗体诱发率, 所诱导的特异性免疫应答与患者的生存期相关。其治疗卵巢癌的大型Ⅲ期试验 (MIMOSA 试验) 已完成, 结果即将公布^[30]。据该试验的中期分析显示, Abagovomab 的耐受性良好, 在平均治疗 12.8 个月后, 888 例患者中仅发现了 19 例可能与治疗相关的严重不良事件; 最常见的不良事件是注射部位反应和乏力; 仅 2% 的患者因“至少可能与治疗相关”的不良事件而中止试验治疗。该药目前已获得 EMEA 和美国 FDA 授予的孤儿药资格。

9 中枢系统及脑部肿瘤疫苗——DCVax-Brain[®]

Northwest Biotherapeutics 公司研发的脑癌疫苗 DCVax-Brain[®]^[31], 是另一个利用 DCVax[®] 技术平台开发的恶性肿瘤疫苗。在临床研究中, DCVax-Brain[®] 治疗脑癌患者的存活期 (其中新诊断患者存活期超过 33 个月) 是对照组的 2 倍 (14.6 个月)。此外, 与化疗不同, 该疫苗不良反应轻微。在瑞士, 当局已同意该疫苗在指定的医疗中心用于脑癌患者的治疗。在美国, 该公司还正在对 141 例患者进行关键的Ⅱ期临床研究, 希望早日在美国和欧盟获准上市。

10 淋巴瘤疫苗——BiovaxID[®]

BiovaxID[®] 是 Biovest 公司以延续 B 细胞淋巴瘤患者标准治疗疗效, 防止复发、延长无疾病生存期为目的开发的独特型个体化疫苗。该疫苗是用取自患者肿瘤活检组织的独特型蛋白, 分别以血蓝蛋白 KLH 抗原 (Keyhole limpet hemocyanin) 为载体、GM-CSF 为免疫佐剂制作的个体化疫苗。来自美国国立癌症研究所的一项长达 8 年的随机Ⅲ期结果显示^[32], BiovaxID[®] 治疗化疗后达缓解的滤泡淋巴瘤患者, 平均无病生存时间达 44.2 个月, 与接受对照疫苗组患者的 30.6 个月相比, 延长了 47% ($P = 0.045$)。该疫苗在其他非霍奇金淋巴瘤、B 细胞血液恶性肿瘤的治疗方面也相当有潜力, 治疗套细胞淋巴瘤的Ⅱ期研究也正在进行中。目前, BiovaxID[®] 已获得美国 FDA 治疗滤泡性淋巴瘤的快速审批资格, 并分别在美国 FDA 和 EMEA 被授予治疗滤泡性淋巴瘤 (FDA、EMEA) 和套细胞淋

巴瘤(FDA)的孤儿药。

11 白血病疫苗——PR1肽疫苗

PR1是结合于HLA-A0201的初级颗粒酶蛋白水解酶3的九肽,与白血病细胞抗原-蛋白酶3(PR3)和中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)相关,可强烈诱导HLA-A0201限制性CTL,广泛杀伤白血病细胞,但对正常骨髓细胞不产生作用。通过将PR1肽与HLA I类或II类分子结合,接种了相同HLA表型的患者,诱导CD8⁺和CD4⁺T细胞^[33]。由疫苗公司(The Vaccine Company)开发的PR1白血病肽疫苗,能诱导出对白血病细胞有高度活性的特异性免疫,使患者达到细胞遗传学缓解。目前该疫苗已进入急性髓性白血病的临床III期阶段。前期研究表明,对于HLA-A2⁺患者,该疫苗能诱导57%的患者出现PR1特异性免疫反应,其中40%的患者达到临床缓解,无进展的生存期较无免疫反应患者延长4.6个月(8.7个月vs. 4.1个月)^[34]。

12 膀胱癌疫苗——TheraCys (Immucyst[®])和PACIS

1976年,Morales医师首次将卡介苗直接注入膀胱治疗复发性浅表膀胱癌获得成功,开启了膀胱癌疫苗治疗的先河^[35]。卡介苗灌注治疗术后残存膀胱癌的完全缓解率为50%~90%,有效降低了膀胱癌复发率,延迟了病情进展或复发,至今仍是治疗和预防膀胱癌复发的有效办法。早期的抗膀胱癌BCG或具BCG样特性制剂TheraCys和Pacis分别于1999年和2000年在美国上市。TheraCys (Immucyst[®])是Sanofi Pasteur公司生产的活体衰减型卡介苗,直接在膀胱内使用,治疗和预防原发或复发泌尿系统膀胱的原位癌,经尿道切除术后预防原发或复发Ta和/或T1乳头状肿瘤,或任何联合相关、无关的先期膀胱内治疗。临床研究显示其对早期膀胱癌十分有效,与多柔比星相比(42%),完全缓解率达74%,中位疾病无进展时间也从5.9个月延长至48.2个月^[36]。其疗程包括诱导和维持治疗2个过程。对于术后患者,治疗只能在术后1~2周进行。膀胱内用药可导致膀胱炎症反应并通常伴随短暂的发烧、血尿、尿频和排尿困难,这些反应可作为BCG引起预期反应,但必须小心监测患者。Bio Chem Pharma公司生产的PACIS疫苗在2000年初于美国获准上市,适用于治疗膀胱原位癌。Pacis是活体衰减分枝杆菌疫苗,并有卡介苗Armand-Frappier菌株的特性。建议采用单剂量、为期6周的治疗方案。

13 结语

过去十多年间,肿瘤疫苗的研发形势喜人,陆续进入III期临床试验的肿瘤疫苗也不在少数,但到目前为止取得突破性进展的寥寥无几。Provenge (Dendreon公司,前列腺癌)、MyVax (Genitope公司,淋巴瘤)、Canvaxin (CancerVax/Serono公司,黑色素瘤)、Insegia (Aphton公司,胰腺癌)、GMK神经节苷脂缀合疫苗 (Progenics Pharmaceuticals公司,黑色素瘤)、Favid (Favril公司,B细胞滤泡型非霍奇金淋巴瘤)和Theratope (Biomira公司,乳腺癌)这些最终以III期试验失败告终的疫苗,都曾经被世界寄予厚望;Sipuleucel-T的审批之路也非一路平坦,从2007年3月首次审批,到2010年4月正式被美国FDA完全批准,中间也是一波三折。

虽然大量的研究已证明疫苗在肿瘤治疗方面的良好前景,但是疫苗的开发仍存在系列的核心问题。目前亟待解决以下问题:(1)缺乏特异性强的TSA和TAA;(2)难以进行有效性评价;(3)难以确定最大耐受剂量;(4)缺乏合适的临床III期试验的临床终点;(5)需要调控被癌症搅乱的通路,激活癌细

胞抑制的免疫通路;(6)如何克服肿瘤的免疫逃避;(7)晚期患者免疫功能低下、个体差异性大、先期治疗带来的免疫抑制问题、免疫应答起效慢;(8)长期安全性等。可以说,肿瘤疫苗要发展成为一个成熟的治疗体系,仍然是任重道远。

目前的多种免疫因子以及混合瘤苗的制作,或许可能是一个新的方向。我们相信,随着各种相关抗原、载体、佐剂以及技术的开发应用,肿瘤疫苗领域将会日新月异,成为一个进展更加迅速的新兴研究领域。肿瘤疫苗也将为肿瘤治疗提供一个新平台,并必然会在肿瘤的预防和治疗方面体现出优越性,成为肿瘤治疗的重要综合措施之一。

参考文献

- [1] Vergati M, Intrivici C, Huen NY, et al. Strategies for Cancer Vaccine Development[J/OL]. *J Biomed Biotechnol*, 2010, Article ID 596432. doi: 10.1155/2010/596432 (Accessed Mar18, 2011 at: <http://downloads.hindawi.com/journals/jbb/2010/596432.pdf>).
- [2] Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up[J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(11): 1459.
- [3] Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV) -16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women[J]. *Lancet*, 2009, 374(9686): 301.
- [4] Buonerba C, Ferro M, Di LG. Sipuleucel-T for prostate cancer: the immunotherapy era has commenced[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(1): 25.
- [5] 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.
- [6] Higano C, Saad F, Somer B, et al. A phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer versus docetaxel plus prednisone in asymptomatic, castration-resistant prostate cancer (CRPC) [C]. Genitourinary Cancers Symposium, Orlando, USA, 2009: LBA150.
- [7] Berd D. M-Vax: an autologous, hapten-modified vaccine for human cancer[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2004, 3(5): 521.
- [8] Schwartzentruber DJ, Lawson D, Richards J, et al. A phase III multi-institutional randomized study of immunization with the gp100: 209-217 (210M) peptide followed by high-dose IL-2 compared with high-dose IL-2 alone in patients with metastatic melanoma [C]. ASCO Annual Meeting, Orlando, 2009, USA: *J Clin Oncol*, 2009, 27(18s): 9011.
- [9] Tarhini A, Lo E, Minor DR. Releasing the brake on the immune system: ipilimumab in melanoma and other tumors [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2010, 25(6): 601.
- [10] Sondak VK, Sosman JA. Results of clinical trials with an allogenic melanoma tumor cell lysate vaccine: melacine [J]. *Semin Cancer Biol*, 2003, 13(6): 409.
- [11] Mitchell MS, Abrams J, Thompson JA, et al. Randomized

- trial of an allogeneic melanoma lysate vaccine with low-dose interferon alfa-2b compared with high-dose interferon alfa-2b for resected stage III cutaneous melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(15): 2 078.
- [12] Bedikian AY, Richards J, Kharkevitch D, *et al.* A phase 2 study of high-dose Allovectin-7 in patients with advanced metastatic melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2010, 20(3): 218.
- [13] Vansteenkiste J, Zielinski M, Linder A, *et al.* Final results of a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled phase II study to assess the efficacy of MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy in stage IB/II non-small cell lung cancer (NSCLC) [C]. ASCO Annual Meeting, Chicago, 2007. Alexandria, USA: *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(18): 7 554.
- [14] Sangha R, Butts C.L-BLP25: a peptide vaccine strategy in non small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(15 Pt2): 4 652.
- [15] Nemunaitis J, Dillman RO, Schwarzenberger PO, *et al.* Phase II study of belagenpumatucel-L, a transforming growth factor beta-2 antisense gene-modified allogeneic tumor cell vaccine in non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(29): 4 721.
- [16] Rossi GR, Unfer RC, Seregina T, *et al.* Complete protection against melanoma in absence of autoimmune depigmentation after rejection of melanoma cells expressing alpha (1, 3) galactosyl epitopes[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54(10): 999.
- [17] Hardacre M, Mulcahy MF, Talamonti M, *et al.* Effect of hyperacute immunotherapy in addition to standard adjuvant therapy for resected pancreatic cancer on disease-free and overall survival: Preliminary analysis of phase II data[C]. ASCO Annual Meeting, Chicago, 2010, USA: *J Clin Oncol*, 2010, 28(15): 4 059.
- [18] Bernhardt SL, Gjertsen MK, Trachsel S, *et al.* Telomerase peptide vaccination of patients with non-resectable pancreatic cancer: A dose escalating phase I / II study[J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(11): 1 474.
- [19] Buanes J, Maurel J, Liauw W, *et al.* A randomized phase III study of gemcitabine (G) versus GV1001 in sequential combination with G in patients with unresectable and metastatic pancreatic cancer (PC) [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15s): 4 601.
- [20] Gulley JL, Arlen PM, Tsang KY, *et al.* Pilot study of vaccination with recombinant CEA-MUC-1-TRICOM poxviral-based vaccines in patients with metastatic carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(10): 3 060.
- [21] Kaufman HL, Kim-Schulze S, Manson K, *et al.* Poxvirus-based vaccine therapy for patients with advanced pancreatic cancer[J]. *J Transl Med*, 2007, 26(5): 60.
- [22] Van Poppel H, Joniau S, Van Gool SW. Vaccine therapy in patients with renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2009, 55(6): 1 333.
- [23] Wood C, Srivastava P, Bukowski R, *et al.* An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9 633): 145.
- [24] Testori A, Richards J, Whitman E, *et al.* Phase III comparison of vitespen, an autologous tumor-derived heat shock protein gp96 peptide complex vaccine, with physician's choice of treatment for stage IV melanoma; the C-100-21 Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(6): 955.
- [25] Harrop R, Shingler W, Kelleher M, *et al.* Cross-trial analysis of immunologic and clinical data resulting from phase I and II trials of MVA-5T4 (TroVax) in colorectal, renal, and prostate cancer patients[J]. *J Immunother*, 2010, 33(9): 999.
- [26] Amato RJ, Hawkins RE, Kaufman HL, *et al.* Vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA-5T4: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(22): 5 539.
- [27] Uyl-de Groot CA, Vermorken JB, Hanna MG JR, *et al.* Immunotherapy with autologous tumor cell-BCG vaccine in patients with colon cancer: a prospective study of medical and economic benefits[J]. *Vaccine*, 2005, 23(17-18): 2 379.
- [28] Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2010, 24(8): 102.
- [29] Iversen P, Yoshihara P, Moulton H, *et al.* Active beta-hCG specific immunotherapy in patients with pancreatic cancer [C]. ASCO Annual Meeting, Orlando, 2002, USA: *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002, 21: 96.
- [30] Grisham RN, Berek J, Pfisterer J, *et al.* Abagovomab: an anti-idiotypic CA-125 targeted immunotherapeutic agent for ovarian cancer[J]. *Immunotherapy*, 2011, 3(2): 153.
- [31] Wheeler CJ, Black KL. DCVax-Brain and DC vaccines in the treatment of GBM[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18(4): 509.
- [32] Schuster SJ, Neelapu SS, Gause BL, *et al.* Idiotypic vaccine therapy (BiovaxID) in follicular lymphoma in first complete remission: phase III clinical trial results[C]. ASCO Annual Meeting, Orlando, 2009, USA: *J Clin Oncol*, 2009, 27(18s): 2.
- [33] Rezvani K. PR1 vaccination in myeloid malignancies[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2008, 7(7): 867.
- [34] Qazilbash MH, Thall PF, Wang X, *et al.* PR1 peptide vaccination for patients with myeloid leukemias[C]. ASCO Annual Meeting, Chicago, 2007. Alexandria, USA: *J Clin Oncol*, 2007, 25(18s): 7 017.
- [35] Meyer JP, Persad R, Gillatt DA. Use of bacille Calmette-Guérin in superficial bladder cancer[J]. *Postgrad Med J*, 2002, 78(922): 449.
- [36] Barreto L, Csizer Z, Sparkes JD. Evaluation of clinical data in bladder cancer immunotherapy with Connaught BCG (ImmuCyst) [J]. *Dev Biol Stand*, 1992, 77: 229.

(收稿日期: 2011-05-23 修回日期: 2011-06-21)