

中图分类号: R979.5; 979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)03-0128-05
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2024.03.029



Wilm's tumor gene1 肽疫苗 Galinpepimut - S 在肿瘤免疫治疗中的应用*

高娜, 梁平, 单彬, 高亚乾, 尹金妥, 冯锐[△]

(河北医科大学第四医院, 河北 石家庄 050011)

摘要:目的 为 Wilm's tumor gene1(WT1)肽疫苗 Galinpepimut - S(GPS)用于肿瘤免疫治疗的后续研究提供参考。方法 采用计算机检索中国知网、PubMed 等数据库自建库起至 2022 年 12 月的肿瘤免疫治疗相关文献, 总结 GPS 在肿瘤免疫治疗中的应用现状。结果 GPS 能激发自身免疫系统, 对 WT1 抗原产生强烈免疫反应而发挥抗肿瘤作用, 在卵巢癌、恶性胸膜间皮瘤、急性髓系白血病、多发性骨髓瘤的治疗中均显示出较好的疗效。结论 以 GPS 为代表的肿瘤疫苗是未来肿瘤治疗的重要方向, 需进一步进行临床研究, 以获取更多数据。

关键词: Wilm's tumor gene1 肽疫苗; Galinpepimut - S; 免疫治疗; 新生抗原; 肿瘤疫苗

Application of Wilm's Tumor Gene1 Peptide Vaccine Galinpepimut - S in Tumor Immunotherapy

GAO Na, LIANG Ping, SHAN Bin, GAO Yaqian, YIN Jintuo, FENG Rui

(The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050011)

Abstract: Objective To provide a reference for the follow-up research of Wilm's tumor gene1 (WT1) peptide vaccine

*基金项目: 河北省卫生健康委员会医学科学研究课题计划[20230877]。

第一作者: 高娜, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)gnyxhhgz@163.com。

[△]通信作者: 冯锐, 男, 硕士研究生, 主任药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)fengrui-125@163.com。

程不适宜。本研究中, 1 例患者连续用药 3 个月, 每周 2~3 次, 阴茎海绵体内注射盐酸罂粟碱致阴茎海绵体硬结, 考虑可能是注射盐酸罂粟碱疗程过长所致。

3.7 结语

盐酸罂粟碱注射剂致 ADR 涉及人体的多个组织和器官, 临床表现呈多样性。盐酸罂粟碱注射剂在临床使用中存在速发或迟发的 ADR 和不安全因素, 甚至还存在致命的 ADR^[15], 医护人员应按药品说明书要求规范用药, 密切关注患者用药后的病情变化及生命体征, 选择适当的给药途径可减少盐酸罂粟碱注射剂致 ADR 的发生。但盐酸罂粟碱注射剂药品说明书中 ADR 一项描述较简单, 建议药品上市许可持有人积极开展上市产品的安全性监测, 及时完善药品说明书。

参考文献

- [1] 尹小菲, 康文全. 罂粟碱联合丹参川芎嗪治疗缺血性肠炎的疗效分析[J]. 中国实用医药, 2018, 13(23): 99-100.
- [2] 谭占国, 黄圣明. 蛛网膜下腔出血后迟发脑血管痉挛诊治新进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24(8): 505-506.
- [3] 杨红英. 罂粟碱联合前列地尔治疗糖尿病周围神经痛的疗效[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(70): 144.
- [4] 吴声. 海绵体内注射罂粟碱鉴定阳萎应注意的并发症[J]. 法律与医学杂志, 1998, 5(1): 19-20.
- [5] 吴遵平, 吴利利, 陶娜, 等. 盐酸罂粟碱致过敏性休克 1 例[J].

科学养生, 2021, 24(10): 287.

- [6] 张丽. 静脉点滴罂粟碱致严重腹泻 1 例[J]. 解放军保健医学杂志, 1999, 1(2): 46.
- [7] 杨媛, 邢颖, 甄健存. 优化罂粟碱注射液给药方式的研究[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(11): 645-646.
- [8] 许宇飞, 刘克强, 管海华, 等. 冠脉内使用注射用罂粟碱安全性、有效性观察[J]. 首都食品与医药, 2021, 28(20): 72-73.
- [9] 赵铁夫, 王盛宇, 张春晓, 等. 冠状动脉旁路移植术中应用罂粟碱对即时静脉桥血管影响的研究[J]. 心肺血管病杂志, 2019, 38(8): 848-850.
- [10] 范叶柏, 陈翔, 金拓, 等. 阴茎海绵体注射在勃起功能障碍诊治中的应用[J]. 中国男科学杂志, 2016, 30(10): 70-72.
- [11] 程华. 盐酸罂粟碱注射液静脉滴注致急性尿潴留 3 例[J]. 中国药业, 2013, 22(22): 25.
- [12] 刘先礼, 卫涛, 李树森. 海绵体内注射血管活性药物引起阴茎异常勃起[J]. 男性学杂志, 1991, 5(1): 30-31.
- [13] 张宪, 蔡煦, 郑受芳, 等. 冠脉内注射罂粟碱引起多形性室速三例[J]. 临床心血管病杂志, 1993, 9(6): 376.
- [14] 何秀云, 李建, 王紫盈, 等. 某院罂粟碱注射剂专项处方点评细则建立与应用效果评价[J]. 中国药业, 2023, 32(15): 28-32.
- [15] 崔德壮. 罂粟碱致难治性低血压、心跳骤停一例[J]. 临床麻醉学杂志, 1997, 13(2): 121.

(收稿日期: 2023-07-26; 修回日期: 2023-10-01)

Galinpepimut - S (GPS) for tumor immunotherapy. **Methods** Tumor immunotherapy - related literature in the CNKI and PubMed databases were searched from the inception to December, and the application of GPS in tumor treatment was summarized. **Results** GPS can stimulate the autoimmune system to produce a strong immune response to WT1 antigen, and play an anticancer role. It has shown good therapeutic effects in the treatment of ovarian cancer, malignant pleural mesothelioma, acute myeloid leukemia, and multiple myeloma. It has shown good therapeutic effects in ovarian cancer, malignant pleural mesothelioma, acute myeloid leukemia, and multiple myeloma. **Conclusion** The cancer vaccine represented by GPS is an important direction for future cancer treatment, and further clinical research is needed to obtain more data.

Key words: Wilm's tumor gene1 peptido vaccine; Galinpepimut - S; immunotherapy; neoantigen; tumor vaccine

近年来,恶性肿瘤发病率和死亡率均呈逐年上升趋势。据统计,2020年全国恶性肿瘤新发病例数为457万例,死亡300万例,严重威胁人类健康^[1]。恶性肿瘤的传统治疗方法有手术治疗、放射治疗(简称放疗)、化学治疗(简称化疗)等,但整体疗效欠佳,患者的总生存率仍有待提高。免疫治疗作为肿瘤患者护理和肿瘤学临床研究的前沿,已广泛应用于临床。肿瘤免疫治疗针对恶性肿瘤细胞中的抗原,通过调节机体自身的免疫力,激活自身免疫细胞,并通过免疫反应的协同作用杀灭肿瘤细胞,同时不影响正常细胞。与化疗、靶向治疗药物的作用机制有所不同,免疫治疗作用的对象是免疫系统,而非直接针对肿瘤本身。根据免疫机制的不同,肿瘤免疫疗法可分为被动免疫疗法、主动免疫疗法和混合免疫疗法^[2]。被动免疫疗法是指向机体输入外来免疫效应物质对抗肿瘤,包括过继细胞转移、肿瘤靶向单克隆抗体、免疫细胞灌注等;主动免疫疗法是指向体内输入具有免疫原性的物质,诱导机体免疫系统产生特异性免疫应答,包括肿瘤疫苗、免疫刺激细胞因子、免疫检查点抑制剂等;混合免疫疗法是指主动免疫疗法联合被动免疫疗法。先天性及适应性免疫应答能识别并清除体内潜在的肿瘤细胞。随着单一和联合免疫治疗药物的不断增多,肿瘤免疫治疗用于多种类型恶性肿瘤的治疗,尤其是血液系统恶性肿瘤和实体瘤的临床疗效显著^[3]。肿瘤新生抗原为解决免疫治疗存在的效率低、药品不良反应(ADR)等问题指明了新的研究方向。新生抗原在过继细胞疗法、免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗等方面的研究为肿瘤免疫治疗提供了新的思路^[4]。肿瘤抗原可分为肿瘤相关抗原和新生抗原^[5],新生抗原是指由突变的体细胞基因编码,经转录和翻译形成具有特异性氨基酸序列变异的抗原肽,经抗原提呈细胞识别、加工,进而被T淋巴细胞受体特异性结合,促进T淋巴细胞增殖,分化为效应T淋巴细胞,从而引发抗肿瘤免疫反应^[6]。以新生抗原为基础进行肿瘤疫苗制备,可提高疫苗的有效性^[7]及安全性^[7],新生抗原疫苗可分为树突状细胞疫苗、病毒载体疫苗、核酸疫苗、肽疫苗等^[8-9]。为此,本研究中采用计算机检索中国知网

(CNKI)、PubMed等数据库自建库起至2022年12月的肿瘤免疫治疗相关文献,现将Wilm's tumor gene1 (WT1)肽疫苗Galinpepimut - S(GPS)在肿瘤免疫治疗中的应用现状综述如下。

1 新生抗原及其肿瘤疫苗

新生抗原可激活T淋巴细胞CD₄⁺和CD₈⁺,从而抑制肿瘤生长,其在正常细胞中不表达,而在肿瘤细胞中呈高度表达,具有肿瘤特异性。新生抗原肽序列具有很强的免疫原性^[10],不经胸腺阴性筛选而不同于体内正常蛋白序列。新生抗原的异质性影响着肿瘤患者的生存及预后,安全性高,毒副作用小,不会引发中枢耐受反应^[11-12]。基于此,新生抗原已成为免疫疗法中的有效靶标^[13-14],开发靶向新生抗原的肿瘤疫苗具有重要意义。制备新生抗原疫苗需检测并获得正常组织及肿瘤组织的多维度数据,通过预测算法得到最具免疫原性的抗原序列,体外制备抗原肽,在患者接种肽疫苗后监测免疫应答。肽疫苗具有稳定性好、易合成、成本低^[15]、毒副作用小^[16]等特点,不易诱发过敏或自身免疫反应。由于肽疫苗具有较低的免疫原性,且易通过酶促反应被降解,可将肽疫苗与其他免疫疗法(如免疫检查点阻滞剂等)相结合以增强肽疫苗的免疫原性,诱导更强的抗肿瘤反应。

2 WT1肽疫苗 GPS

2.1 WT1

WT1是从Wilms瘤细胞中分离出来的一种含锌指状多肽致癌基因,定位于11p13,有10个外显子,全长约50 kb,转录产物长约3 kb,编码一个具有抑制和激活双重功能且相对分子质量约为(52~54)×10³的转录调控蛋白。WT1是最早发现与肿瘤发生、发展有关的基因,在实体瘤的生长中起了癌基因的作用,WT1抗原在75%间皮瘤和93%卵巢浆液性癌等多种恶性肿瘤中呈高表达,提示WT1抗原可作为新的恶性肿瘤抗原^[17]。2009年,WT1抗原被美国国家癌症研究所(NCI)列为肿瘤免疫治疗的首要靶标。WT1抗原在多数正常组织中未发现,但在约20种肿瘤中过度表达,故有望成为新的免疫疗法,广泛用于不同的血液系统恶性肿瘤和实体瘤。

2.2 GPS

GPS是一种靶向WT1蛋白的肿瘤疫苗,能激发自身免疫系统对WT1产生强烈的免疫反应。GPS包含一组免疫原性肽,由4条多肽链构成,抗原表位多达25个,2条肽链对表达WT1的肿瘤细胞产生特异的T淋巴细胞 CD_4^+ 和 CD_8^+ 反应,促使免疫系统发挥抗肿瘤作用。GPS疫苗诱导的免疫应答具有识别和杀伤肿瘤细胞的潜力,并能产生免疫记忆反应,清除缓解期体内残存的肿瘤细胞,且具有加强免疫系统对肿瘤细胞的免疫监察作用。GPS有单一疗法和联合疗法,与其他疗法相结合,可作为单药用于完全缓解或低肿瘤负荷患者以延迟/阻止疾病复发,也可与程序性死亡受体1/程序性死亡配体1(PD-1/PD-L1)抗体等其他抗肿瘤药物联用,提高治疗效果。GPS疫苗可广泛用于血液系统恶性肿瘤和多种实体瘤。2018年7月,美国食品和药物管理局(FDA)授权GPS治疗多发性骨髓瘤(MM)的快速通道。2022年4月5日,国家药品监督管理局(NMPA)签发GPS药物临床试验批准通知书,目前正在开展血液肿瘤患者的安全性和免疫原性的I期临床研究。

3 GPS在肿瘤免疫治疗中的应用

3.1 卵巢癌(OC)

OC为常见妇科恶性肿瘤,晚期OC患者总体预后较差,5年生存率低于30%。复发/难治性晚期铂耐药OC患者往往需接受密集的化疗,临床获益都不显著。一项I期/II期临床研究中选取了17例对标准铂类耐药、WT1阳性的复发/难治性晚期OC患者,比较GPS+帕博利珠单抗联合治疗(联合组)和PD-1抑制剂单独治疗(单独组)的安全性和疗效^[18]。联合组予GPS皮下注射(每3周2次)后,加用帕博利珠单抗200 mg,每3周1次,共4个周期。帕博利珠单抗非配对治疗1次后,予GPS每3周1次,共6个周期。间隔12周后,帕博利珠单抗非配对治疗3次后,予GPS每12周1次,共4个周期。结果显示,联合组中位随访14.4个月时疾病控制率(DCR)为50.1%,中位总生存期(OS)为18.4个月,无进展生存期(PFS)为12周;单独组DCR为37.2%,中位OS为13.8个月,PFS为8周。此外,还发现GPS+帕博利珠单抗组合疗法对PD-L1阳性患者[阳性分数(CPS)评分不低于1分]效果显著,中位OS为18.4个月,中位PFS为3.8个月;CPS评分低于1分患者的中位OS仅为3.2个月,中位PFS为1.9个月。联合组和单独组的安全性相当,GPS注射部位的局部ADR可迅速消退。结果表明,GPS+帕博利珠单抗组合疗法可很好地控制疾病,显著延长晚期耐药OC患者的生存期,提高总生存率,在活动性疾病状态下可阻止/减缓疾病的进展,且无明显毒副作用。GPS与免疫检查点抑制剂的组合可能既适用于

活动性疾病,也适用于挽救性治疗后微小残留病变的维持治疗,但有待进一步研究。GPS有望成为抗PD-1疗法的重要补充,用于WT1阳性OC患者的治疗,为晚期难治性OC的免疫疗法提供了新的方向。

3.2 恶性胸膜间皮瘤(MPM)

MPM为罕见的胸部恶性肿瘤,发病隐匿,临床表现不特异,多数患者诊断时已处于晚期。晚期MPM治疗手段有限、预后差,故寻找新的MPM治疗手段十分必要。一项关于GPS和纳武利尤单抗联合疗法的I期临床研究中,纳入4例接受一线至三线标准疗法后病情复发/难治性患者,观察组给予GPS+纳武利尤单抗联合治疗,对照组给予培美曲塞化疗^[19]。结果显示,GPS治疗1个月后,观察组的OS为35.4周,对照组的OS为28周;观察组的PFS至少为10周,而原发难治性MPM患者的PFS超过8周都被认为有临床意义。研究发现,所有患者均有MPM上皮样变异,GPS有适当的免疫原性,治疗3个月后即出现WT1抗原特异性 CD_4^+ T淋巴细胞反应。但该试验入组患者较少,有待更多的入组患者和更成熟的临床研究进一步验证。

3.3 急性髓系白血病(AML)

AML为成年人最常见的急性白血病,治疗方案以诱导化疗为主,以期获得完全缓解(CR),约70%的CR患者复发并转变为难治性白血病,最终死亡。因此,缓解后巩固强化治疗在AML的后续治疗中十分重要,免疫疗法已被认为是AML患者的有效治疗方法。一项II期开放性临床研究中,纳入22例首次完全缓解(CR1)WT1阳性的成人AML患者,评估GPS疫苗的安全性和有效性^[20]。患者于10周内接种6次GPS,如仍处于CR1状态,再每月接种6次GPS。其中,14例(63.64%)接种GPS不少于6次,9例(40.91%)接种全部12剂GPS疫苗。结果从CR1开始,患者中位无病生存期(DFS)为16.9个月,预估OS不短于67.6个月。首次接种GPS时的中位无事件生存期(EFS)为9.4个月,6个月和9个月后出现EFS的概率分别为64%和54%,出现OS的概率分别为100%和77%。9例年龄低于60岁的患者均未达到中位DFS和OS;13例年龄不低于60岁的患者从CR1开始中位DFS为10.8个月,从诊断时中位OS为35.8个月。第1次GPS治疗开始后,年龄不低于60岁患者的中位EFS和OS分别为7.8个月和30.2个月。GPS治疗3年后,实际OS率为47.4%,达到了预定的终点(不低于3年时)的实际OS率(34%)。可见,GPS疗法优于常规缓解后疗法,表明GPS疗法对AML-CR1患者具有临床潜力^[21]。GPS疫苗总体安全性、耐受性良好,局部ADR为注射部位反应(46%)、疲劳(32%)、皮肤硬化(32%)和注射部位瘙痒(27%),对症支持性护理后缓解,未发生

严重的肝、肾功能不全或感染性并发症,以及全身过敏反应。2例患者因可能的超敏反应而中断了治疗,其中1例出现2次斑丘疹(1级ADR),第2次接种GPS后出现1次潮红(3级ADR)时停止了后续GPS接种;1例出现骨痛、呼吸困难、潮红和非心脏性胸痛(3级ADR),第4剂GPS接种后经对症治疗后症状缓解。

一项I期/II期临床研究采用GPS治疗处于第2次完全缓解(CR2)的AML患者,中位随访30.8个月,接受GPS治疗的AML-CR2患者的中位OS为21.0个月,而接受最佳标准护理患者的中位OS仅为5.4个月^[22]。整个治疗过程中,GPS均显示出良好的耐受性,可改善AML-CR2患者的预后,在维持治疗中具有很大的潜力。已有试验数据表明,GPS免疫疗法对达到CR的AML患者有积极疗效,目前正在开展GPS在AML患者中的国际多中心、随机、对照III期临床研究。

3.4 MM

MM为骨髓浆细胞恶性增殖性疾病,可导致免疫力低下伴多脏器损伤,为血液系统第二大常见恶性肿瘤^[23]。高危MM患者OS不足3年,故需寻找新的治疗方法以提高患者的生存期、改善预后^[24-27]。一项GPS治疗高危MM的I期/II期临床研究中纳入16例患者,自体造血干细胞移植3个月后给予来那度胺维持治疗^[28]。干细胞移植2周后,接受首剂GPS免疫治疗,每2周1剂,共6剂;加强剂量维持每4周1剂,共6剂。结果患者的中位PFS为23.6个月,高于既往研究的12个月;中位随访18个月,OS率和PFS率分别为88%和62%;未观察到明显的全身ADR,仅在注射部位出现局部结节,2~6周消退。结果表明,自体造血干细胞移植后予新型WT1靶向肽免疫治疗剂GPS显示良好的安全性及耐受性,显著提高了患者的中位PFS,有望成为MM患者最佳的移植后综合免疫治疗方法。

4 结语

本研究结果显示,GPS在OC,MPM,AML,MM中显示出较好的疗效,GPS主要作为维持治疗为患者提供总体生存获益,可使免疫系统靶向复发残留的肿瘤细胞并摧毁,患者缓解期更长,并期待转化为更长的OS。GPS耐受性良好,仅有轻度至中度的ADR,如注射部位反应、皮肤硬结和瘙痒,对症治疗均可缓解。在解释治疗效果时,应注意以下3项。1)若研究组相对异质,可能会影响结果;2)入组患者可能代表了最佳免疫应答的患者;3)某些患者可能没有出现免疫应答,但仍表现良好,受检测技术的局限性,阴性结果是否为假阴性未知。尽管存在潜在的混杂因素,但研究达到了预先设定的生存期评价目标,证明了该疫苗在未来临床研究中的合理性。大部分研究中纳入患者数量相对较少,但可

对疗效潜力进行临床观察,观察结果足以证明可在更大的随机临床试验背景下进行进一步研究,有望获得更多数据用于WT1阳性率高的实体瘤。

GPS与免疫检查点抑制剂间的药效动力学和免疫生物学具有协同作用。免疫检查点抑制剂可减轻肿瘤微环境的负面影响,使患者自身免疫系统通过GPS靶向WT1抗原特异性致敏,侵入并破坏肿瘤细胞。GPS可提高免疫检查点抑制剂对PD-L1阳性和WT1阳性表达的肿瘤患者的疗效,同时显示较少的不良事件,提示患者可能受益于将GPS加入免疫检查点抑制剂的联合治疗方案。GPS与帕博利珠单抗/纳武利尤单抗的联合疗法表现出了积极的疗效数据,DCR率、OS率等数据都支持此观点,其安全性与单用帕博利珠单抗/纳武利尤单抗相似,ADR多为注射部位的局部反应,这也与GPS的临床观察一致。联合疗法可调节敌对的肿瘤微环境,GPS会增加抗原特异性效应T淋巴细胞,并引导其将免疫反应集中在特定的表位上,以获得最佳的T淋巴细胞免疫反应。新生抗原肿瘤疫苗与其他免疫疗法相结合,可解决T淋巴细胞免疫反应活性低的问题,克服肿瘤微环境的免疫抑制,是未来治疗肿瘤的重要方向^[29-31]。

综上所述,以GPS为代表的肿瘤疫苗安全性高,能有效诱导T淋巴细胞免疫反应等,GPS有望成为WT1阳性肿瘤患者的重要补充疗法。GPS新生抗原疫苗可引起CD₄⁺和CD₈⁺T淋巴细胞的免疫应答,以抗击肿瘤,但抗肿瘤机制及CD₄⁺T淋巴细胞表位与免疫应答间的关系尚不清楚。新生抗原疫苗的发展面临着如何克服肿瘤细胞的免疫逃逸,如何解决肿瘤对免疫疗法固有的低反应率等问题,需进一步研究。肿瘤新生抗原疫苗的制备成本高、耗时长,成本低、效率高、副作用小的疫苗是研究的难点。但仍有越来越多的新生抗原疫苗研制成功并应用于临床,靶向新生抗原的肿瘤疫苗会为恶性肿瘤的免疫治疗带来新的突破。

参考文献

- [1] 中国肿瘤日间诊疗协作组. 中国恶性肿瘤日间诊疗专家共识(2022版)[J]. 中华肿瘤杂志,2022,44(4):307-320.
- [2] LU RM, HWANG YC, LIU IJ, et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases[J]. J Biomed Sci, 2020, 27(1):1-30.
- [3] IM A, PAVLETIC SZ. Immunotherapy in hematologic malignancies: past, present, and future [J]. J Hematol Oncol, 2017,10(1):94.
- [4] 刘玉婷,吴晶晶,杨琪帆,等. 新生抗原在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. 肿瘤,2019,39(4):312-316.
- [5] PAN RY, CHUNG WH, CHU MT, et al. Recent development and clinical application of cancer vaccine:targeting neoantigens[J]. J Immunol Res, 2018,2018:4325874.

- [6] XIE N, SHEN GB, GAO W, et al. Neoantigens: promising targets for cancer therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):9.
- [7] LIU ZQ, LV JX, DANG Q, et al. Engineering neoantigen vaccines to improve cancer personalized immunotherapy [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(15):5607 - 5623.
- [8] HOLLINGSWORTH RE, JANSEN K. Turning the corner on therapeutic cancer vaccines[J]. *NPJ Vaccines*, 2019, 4:7.
- [9] ALLAHVERDIYEV A, TARI G, BAGIROVA M, et al. Current Approaches in Development of Immunotherapeutic Vaccines for Breast Cancer[J]. *J Breast Cancer*, 2018, 21(4):343 - 353.
- [10] BETHUNE MT, JOGLEKAR AV. Personalized T cell - mediated cancer immunotherapy: progress and challenges [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2017, 48:142 - 152.
- [11] ALDOUS AR, DONG JZ. Personalized neoantigen vaccines: A new approach to cancer immunotherapy [J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(10):2842 - 2849.
- [12] OTT PA, HU ZT, KESKIN DB, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma [J]. *Nature*, 2017, 547(7662):217 - 221.
- [13] YARCHOAN M, JOHNSON BA 3RD, LUTZ ER, et al. Targeting neoantigens to augment antitumour immunity [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(9):569.
- [14] LI AW, SOBRAL MC, BADRINATH S, et al. A facile approach to enhance antigen response for personalized cancer vaccination [J]. *Nat Mater*, 2018, 17(6):528 - 534.
- [15] KUMAI T, KOBAYASHI H, HARABUCHI Y, et al. Peptide vaccines in cancer - old concept revisited [J]. *Curr Opin Immunol*, 2017, 45:1 - 7.
- [16] OBARA W, KANEHIRA M, KATAGIRI T, et al. Present status and future perspective of peptide - based vaccine therapy for urological cancer [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(3):550 - 559.
- [17] 顾伟英, 陈子兴. WT1 基因与恶性肿瘤靶向免疫治疗 [J]. *肿瘤*, 2007, 27(3):240 - 243.
- [18] SELLAS Life Science Group. SELLAS Announces Confirmatory Top - Line Data Showing Survival and Clinical Benefits Based on the Final Analysis of the Phase 1 / 2 Clinical Trial of Galinpepimut - S in Combination with Keytruda® (pembrolizumab) in Patients with WT1 + Platinum - Resistant Advanced Ovarian Cancer [EB / OL]. (2022 - 10 - 11) [2023 - 03 - 02]. <https://www.sellaslifesciences.com/investors/news/News-Details/2022/SELLAS-Announces-Confirmatory-Top-Line-Data-Showing-Survival-and-Clinical-Benefits-Based-on-the-Final-Analysis-of-the-Phase-12-Clinical-Trial-of-Galinpepimut-S-in-Combination-with-Keytruda-pembrolizumab-in-Patients-with-WT1-Platinum-Resistant-Advanced-Ovarian-Cancer>.
- [19] DUTTON G. Sellas Reports Promising Data from Combination Trials in Ovarian Cancer and Mesothelioma [EB / OL]. (2021 - 01 - 02) [2023 - 03 - 02]. <https://www.biospace.com/article/sellas-reports-promising-data-from-combination-trials-in-ovarian-cancer-and-mesothelioma/>.
- [20] MASLAK PG, DAO T, BERNAL Y, et al. Phase 2 trial of a multivalent WT1 peptide vaccine (galinpepimut - S) in acute myeloid leukemia [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(3):224 - 234.
- [21] DOMBRET H, SEYMOUR JF, BUTRYM A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts [J]. *Blood*, 2015, 126(3):291 - 299.
- [22] BRAYER J, LANCET JE, POWERS J, et al. WT1 vaccination in AML and MDS: A pilot trial with synthetic analog peptides [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(7):602 - 607.
- [23] 邹瑞基, 邹忠晴, 熊艳秋, 等. 调节性免疫细胞在多发性骨髓瘤中的临床价值研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(20):1033 - 1038.
- [24] 马涛, 吴鹏强, 李晓明, 等. 双打击多发性骨髓瘤的临床特点及治疗反应分析 [J]. *中国基层医药*, 2020, 27(11):1340 - 1344.
- [25] 马东升, 徐玉秀, 王萌, 等. “双打击”多发性骨髓瘤的研究进展 [J]. *临床医药实践*, 2022, 31(11):837 - 838.
- [26] 罗添丞, 吴丽丽, 吴昊, 等. “双打击”多发性骨髓瘤患者的临床预后分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(11):918 - 923.
- [27] 张恩帆, 杨励, 蔡真. 多发性骨髓瘤预后评估: 现状、挑战与思考 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(7):493 - 495.
- [28] KOEHNE G, DEVLIN S, CHUNG DJ, et al. WT1 heteroclitic epitope immunization following autologous stem cell transplantation in patients with high - risk multiple myeloma (MM) [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35(15_suppl):8016.
- [29] SUPABPHOL S, LI LJ, GOEDEGEBUURE SP, et al. Neoantigen vaccine platforms in clinical development: understanding the future of personalized immunotherapy [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021, 30(5):529 - 541.
- [30] SHOU JW, MO F, ZHANG SS, et al. Combination treatment of radiofrequency ablation and peptide neoantigen vaccination: Promising modality for future cancer immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1000681.
- [31] SEGURA - COLLAR B, HILLER - VALLINA S, DE DIOS O, et al. Advanced immunotherapies for glioblastoma: tumor neoantigen vaccines in combination with immunomodulators [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2023, 11(1):79.

(收稿日期:2023 - 04 - 23;修回日期:2023 - 12 - 23)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 特别欢迎重点科研、基金项目论文投稿!