

以 WT1 为靶点的恶性肿瘤主动特异性免疫治疗的临床转化研究进展

Progress of clinical translational research on WT1-targeted active immunotherapy for malignant tumor

陈虹宇, 刘春燕, 宋婷婷(江苏奥赛康药业股份有限公司, 江苏 南京 211112)

[摘要] 恶性肿瘤的主动特异性免疫治疗是针对肿瘤细胞相关的抗原靶点,设计使机体产生特异性免疫,从而定向杀灭肿瘤细胞的方法。成肾细胞瘤 1(nephroblastoma or Wilm's tumor 1, WT1)是 2009 年美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)评估所得的最佳恶性肿瘤抗原。目前,国际上已有多个以 WT1 为靶点的恶性肿瘤的主动特异性免疫治疗项目进入了临床转化研究阶段,主要包括多肽疫苗、DC 疫苗和 T 细胞产品三类,其中 galinpepimut-S、WT-4869、Vaccell 等疫苗均能使恶性肿瘤患者的总生存期大大延长,同时安全性良好。因此以 WT1 为靶点的恶性肿瘤的主动特异性免疫治疗是恶性肿瘤治疗的一个有前景的发展方向。本文从 WT1 多肽疫苗、DC 疫苗及 T 细胞产品三个方面介绍近年来国内外临床转化研究的进展。

[关键词] 成肾细胞瘤 1(WT1); 恶性肿瘤; 免疫治疗; 转化医学

[中图分类号] R730.51

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)01-0068-05

恶性肿瘤已成为人类的主要死因之一,预计中国 2015 年将有 281.4 万人因恶性肿瘤死亡^[1]。新兴的免疫治疗方法利用患者自身的免疫系统对抗肿瘤细胞,不仅使患者的生存期大大延长,而且不易耐药或复发,安全性良好^[2]。针对肿瘤细胞相关的抗原靶点,设计使机体产生特异性免疫,从而定向杀灭肿瘤细胞的方法又称恶性肿瘤的主动特异性免疫治疗^[3],国际上已有数个此类产品获批上市^[4]。恶性肿瘤的主动特异性免疫治疗的关键在于选择合适的抗原靶点,2009 年美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)分析对比了 75 个恶性肿瘤抗原,最终发现成肾细胞瘤 1(nephroblastoma or Wilm's tumor 1, WT1)是最佳的恶性肿瘤抗原^[5]。目前,国际上有 11 个以 WT1 为靶点的恶性肿瘤的主动特异性免疫治疗项目已进入临床研究阶段,主要分为 WT1 多肽疫苗、DC 疫苗以及 T 细胞治疗产品。本文就目前其中已有公开数据的 6 个有潜力项目的临床转化研究结果进行综述。

1 WT1 多肽疫苗

多肽疫苗的制备最为简单,一般从恶性肿瘤抗原中选取一段,通过氨基酸置换等方式进行结构修饰。修饰后的多肽的免疫原性更强,皮下接种后可激发患者对疫苗发生免疫反应,同时因为交叉免疫,患者的免疫系统对癌细胞的 WT1 抗原也可识别并清除^[6-7]。多肽疫苗发挥抗癌作用的机制非常复杂,其在进入体内后还需经过 APC 的摄取、加工、MHC II 分子的合成及荷肽,最终提呈给 T 细胞才能清除

癌细胞。由于上述步骤较多,过程中的不确定性增强,而且患者的免疫系统存在个体差异,因此并非所有患者都能产生理想的免疫清除作用。根据多肽抗原的种类,多肽疫苗分为单价和多价两类,其中多价疫苗的抗原表位更多,能更好地激发患者的免疫系统。目前在研的多肽疫苗主要有多价的 galinpepimut-S 和单价的 WT-4869 以及 WT-2725,其中 galinpepimut-S 在 II 期临床试验中已取得了瞩目的成果^[8],即将开展 III 期临床试验,同时 FDA 授予的“快速通道”审评资格可能加快其开发上市的进程,而 WT-4869 和 WT-2725 尚处在早期临床研究阶段,早期的临床转化研究结果^[9]让人们对其未来开发前景保持乐观。

1.1 Galinpepimut-S

Galinpepimut-S 是瑞士 Sellas 生物制药公司开发的一个四价疫苗,设计时利用计算机预测分析,对 HLA 关键的 A0201 部位结合的蛋白进行氨基酸置换,得到了可能具有对 HLA A0201 高亲和力、半衰期更长的多肽。这 4 个多肽分别为 WT1-A1、427 long、331 long 和 122A1 long,其长短不一,在 WT1 肽链不同肽段的基础上进行了结构修饰,能同时激发 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞的免疫应答,产生 CTL 对癌细胞进行长期查杀^[6-7]。galinpepimut-S 目前在

[作者简介] 陈虹宇(1988-),女,硕士,工程师,主要从事药理学工作, E-mail: iichen0419@gmail.com

[通信作者] 刘春燕(LIU Chunyan, corresponding author),硕士,工程师,主要从事血液系统肿瘤的治疗与研究, E-mail: liuchunyan@ask-pharm.com

治疗急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)、恶性胸膜间皮瘤(malignant pleural mesothelioma, MPM)和多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的临床转化研究中均取得了可喜的结果,不仅延长了患者的生存期,而且不良反应轻微,具体转化研究的结果总结如下。

Galinpepimut-S 目前已开展了治疗 AML 的 I、II 期临床试验^[10],分别招募了 9 例和 22 例经标准治疗达到 CR 的 AML 患者,受试者分别编入疫苗试验组和对照组,试验组给予 galinpepimut-S、Montanide 免疫佐剂和 GM-CSF;对照组仅给予 Montanide 免疫佐剂和 GM-CSF。随访发现, I、II 期试验中试验组患者的 2 年生存率为 79%,与之相比,相同人群的历史经验生存率一般在 30%~45% 之间,galinpepimut-S 疫苗使 AML 患者的生存期大大延长。根据 Sellas 公司最新公布的初步数据, I 期临床试验中,疫苗组患者的 OS 达到 5 年以上。I 期试验早期发表的文献^[6]还公布了该疫苗的免疫学应答结果。在 CD4⁺ T 细胞增殖试验中, T 细胞与 20 μg/ml 疫苗培养时, 331、427、122A1 分别使 CD4⁺ T 细胞增殖了 122、57 和 9.9 倍。在 IFN-γ ELISPOT 及四聚体染色试验中, WT1-A1 和 122A1 都使 CD8⁺ T 细胞数目增加。细胞毒性试验进一步证实, WT1-A1 可诱导 HLA-A0201 限制性的细胞毒性,可杀灭表达 WT1 的癌细胞。galinpepimut-S 的不良不良反应轻微,患者仅在接种后 1~3 d 内会出现接种部位刺激、肿胀、发红、敏感和瘙痒。此外, galinpepimut-S 治疗 AML 的 II 期试验长期随访结果在 2016 年 6 月的美国临床肿瘤学会(ASCO)上大放异彩, 22 例接种 galinpepimut-S 疫苗的 AML 患者的平均无病生存期(LFS)为 23.5 个月, OS 达到了 45.5 个月^[8]。鉴于上述 galinpepimut-S 治疗 AML 的良好效果, FDA 于 2016 年 6 月授予 galinpepimut-S 治疗 AML 的快速通道审评资格,同时 Sellas 公司计划在 2016 年下半年开展该疫苗治疗 AML 的 III 期临床试验。

Galinpepimut-S 治疗 MPM 的 II 期临床试验^[7]共纳入了 40 例已完成综合治疗的患者,将其分别编入试验组和对照组,试验的设计与上述 AML 试验一致,试验组给予 galinpepimut-S、Montanide 免疫佐剂和 GM-CSF,对照组仅给予 Montanide 免疫佐剂和 GM-CSF。根据 2016 年 ASCO 年会最新公布的结果,疫苗组患者的 OS 高于对照组患者(21.4 个月 vs 16.6 个月);疫苗组患者的 PFS 也高于对照组患者(11.4 个月 vs 5.7 个月)^[7]。考虑到对照组患者无

获益,伦理委员会命令该试验提前揭盲,并终止对照组。另外,试验中 galinpepimut-S 的安全性良好。根据该 II 期试验结果, Sellas 公司计划在 2016 年下半年开展治疗 MPM 的 III 期试验。

Galinpepimut-S 治疗 MM 的 I/II 期临床试验^[11]正在进行中,已招募了 15 例自体骨髓移植后的 MM 患者,其中 60% 为高风险人群。该单组试验最新公布的结果表明, 3 例接种了疫苗的高风险患者出现了积极的免疫反应,其中 2 例在随访的 1 年中保持缓解,第 3 例刚进行了第 3 个月的随访,试验继续进行。由于该试验目前结果乐观, Sellas 公司计划在未来开展治疗 MM 的 II/III 期临床试验。

1.2 WT-4869 和 WT-2725

WT-4869 和 WT-2725 这两个疫苗非常相似,目前均由住友大日本制药公司研发,转让自大阪大学医学院的 Sugiyama 博士研究团队的成果。目前尚未公开关于这两个疫苗的结构特征,仅基本确定是单价疫苗。这两个疫苗的临床转化研究领域分别有所侧重, WT-4869 侧重于血液瘤的治疗,而 WT-2725 则更偏重实体瘤的治疗。

WT-4869 在日本开展了治疗骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)患者的 I/II 期试验^[9],纳入了 26 例 HLA A2402 表达阳性的 MDS 患者,其中有 17 例为高风险患者,另外 9 例为依赖输血的低风险患者,有些患者对一线治疗的阿扎胞苷耐药。该试验采取剂量爬坡的设计,考察的 WT4869 剂量范围为 5~1 200 μg/人。根据 2015 年 12 月美国血液学会(American Society of Hematology, ASH)年会上公布的最新结果^[9],受试者的总体缓解率(骨髓完全缓解+血液学改善)为 18.2%,疾病控制率(骨髓完全缓解+血液学改善+疾病稳定)为 59.1%。对阿扎胞苷耐药的高风险患者的初步 OS 为 13.0 个月,而在目前的治疗方式下该人群的平均 OS 为 5.6 个月, WT-4869 使耐药高风险患者的生存期大大延长。在安全性方面,该疫苗耐受性良好。

WT-2725 则是在美国开展了治疗晚期恶性肿瘤的 I 期试验^[12],主要偏重实体瘤。该试验计划招募 80 例晚期恶性肿瘤患者,患者需满足 WT1 过表达, HLA A0201 或 HLA A0206 表达阳性。该试验的目的同样是探索合适剂量,目前尚未公布数据。

此外,通过检索 Sugiyama 博士团队此前发表的临床研究文献^[13],发现其研究的多肽结构取自 WT1 肽的第 235~243 位氨基酸,并将其第 2 位的 Y 置换为 M。该研究团队对多个不同癌种进行了摸索,发现其疫苗对乳腺癌、成胶质细胞瘤和白血病的治疗

效果较好。一项早期研究^[14]中,有2例对传统化疗和激素治疗均产生了耐药的乳腺癌患者,在接种试验疫苗后2例患者的恶性肿瘤均缩小。在同一项研究^[14]中,还纳入了10例白血病患者,试验疫苗作为二线治疗,使7例患者的成白血病细胞和/或WT1的表达水平下降,1例患者的疾病稳定。另一项早期研究^[15]中,共纳入10例对其他所有治疗均耐药的的不同种类实体瘤患者,接种试验疫苗后,5例成胶质细胞瘤患者中有1例部分缓解,另外4例的疾病均保持稳定。另外,试验疫苗的安全性均良好,不良反应较少。

2 DC 疫苗

DC 是一类非单核吞噬系统细胞,是人体内已知的功能最强的抗原提呈细胞,DC 负责将抗原信息递呈给 T 细胞,使 T 细胞激活并促进其成熟分化^[16]。DC 疫苗的制备较多肽疫苗复杂得多,在体外将患者 DC 加工优化后,其可诱导辅助性 T 细胞 1 (T helper cells1, Th1),从而激发免疫系统产生恶性肿瘤抗原特异性的 CTL,发挥杀灭肿瘤细胞的效果。DC 疫苗疗法属于“个体化治疗”,对每个患者量身定制,需要在体外刺激 DC 荷肽。DC 疫苗引发免疫反应的中间过程比多肽疫苗少得多,降低了多肽疫苗发挥作用的不确定性,同时个体化制备也提高了治疗成功率。目前以 WT1 为免疫靶点的在研 DC 疫苗项目主要有 Vaccell 疫苗和安特卫普大学研发的 DC 疫苗(未命名),由于 DC 疫苗需要为每个患者个体化定制,因此临床转化研究的规模一般较小,但这些研究同样证实了 DC 疫苗的有效性和安全性。

2.1 Vaccell 疫苗

Vaccell 疫苗是 Tella 公司、东京慈惠会医科大学及韩国的 CreGene 公司共同开发的新型 DC 疫苗。其制备较为复杂,将外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)置于含有 GM-CSF 和 IL-4 的介质中培养,诱导产生成熟的 DC。5 d 后,用免疫佐剂 OK-432 和前列腺素 E2 刺激 24 h。然后让 DC 荷 WT1 肽,即制备成功。在该疫苗治疗晚期胰腺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的临床转化研究中,无论是回顾性分析还是小型前瞻性临床试验均发现,DC 疫苗治疗均延长恶性肿瘤患者的生存期,同时 DC 治疗的不良反应程度较轻。

Okamoto 等^[17]进行了 2 项关于 DC 疫苗治疗晚期胰腺癌患者的回顾性分析。一项分析观察了 49 例无法手术的晚期胰腺癌患者,这些患者在标准化

疗的基础上(主要是吉西他滨和 S-1)联用 DC 疫苗,从第 1 次接种疫苗开始,患者的 OS 达到 360 d,较标准治疗延长。另一项更大规模的回顾性研究^[18]分析观察了 255 例同样无法手术的胰腺癌患者,患者同样是接受标准化疗和 DC 疫苗的联合治疗,患者从确诊开始计算生存期达到 16.5 个月,从首次接种疫苗开始计算生存期为 9.9 个月。其中有迟发型超敏反应(delayed-type hypersensitivity, DTH)-皮肤反应的患者的 OS 显著优于无 DTH 的患者($P < 0.05$),因此 DTH 阳性患者很可能有临床获益。

为进一步证实回顾性分析的推测,Okamoto 等^[19]又开展了 2 项小型的前瞻性临床试验。一项试验纳入了 10 例晚期胰腺癌患者,患者接受吉西他滨和 DC 疫苗的联合治疗,这个 DC 疫苗仅荷 HLA I 型限制性的 WT1 肽。结果发现,3 例 DTH 阳性患者的疾病得到了控制,同时中性粒细胞/淋巴细胞比(N/L)呈低水平。另一项试验^[5]纳入了 10 例 IV 期胰腺导管腺癌患者,这些患者需满足 HLA-A0201、A0206、A2402,或 DRB1-0405、0803、1501、1502,或 DPB1-0501、0901 中任一表达阳性。受试者同样接受吉西他滨和 DC 疫苗的联合治疗,对照 3 例荷 HLA I 或者 II 型限制性 WT1 肽的 DC 疫苗治疗的患者,7 例荷 HLA I + II 型限制性 WT1 肽的 DC 疫苗治疗患者的生存期和 PFS 显著延长(均 $P < 0.05$);而且 DTH 阳性患者的生存期和 PFS 也显著延长(均 $P < 0.05$)。尤其是 3 例 DTH 反应强烈的患者(红疹 > 5 mm)的平均生存期长达 717 d。

Takahashi 等^[20]观察了 62 例不可手术或手术后复发的 NSCLC 患者,其中 47 例 HLA 2402/0201/0206 阳性患者接种了 DC 疫苗,15 例仅接受标准治疗。接种 DC 疫苗的患者生存期长于未接种疫苗患者(14 个月 vs 8 个月, $P < 0.05$)。另外,44 例接种疫苗 5 次以上患者的生存期长于 18 例接种 5 次以下的患者(14 个月 vs 2 个月, $P < 0.01$)。多变量分析结果显示,只有疫苗和血红蛋白这两个因素显著影响患者的生存期,接种 DC 疫苗可使患者得到显著的生存获益。此外,该疫苗的安全性较好,21% 和 3% 的受试者分别经历了轻微的短暂发热,42% 的受试者在疫苗接种部位有短暂红疹,所有不良反应均轻微,未发生严重不良事件。

2.2 WT1 靶向的自体 DC 疫苗

WT1 靶向的自体 DC 疫苗目前尚未命名,是比利时安特卫普大学研发的,制备时使用电穿孔技术将 WT1 的 mRNA 载入患者的 DC。该疫苗虽然制备方法独特,但作用机制与 Vaccell 疫苗非常类似。其

临床转化研究集中在 AML 和 MPM 的治疗,与 galinpepimut-S 相近。几项小规模临床试验发现,恶性肿瘤患者呈现免疫激活、生存期延长,同时 DC 疫苗导致的不良反应仅为轻微局部反应。

Tendeloo 等^[21]开展了一项 I/II 期研究,10 例经多次化疗达到 CR 或 PR,但仍有很高复发风险的 AML 患者接种了该疫苗,结果 5 例患者达到了临床缓解,其中 3 例患者长期处于缓解状态,CR 状态至少保持了 3 年。另外,接种了疫苗的患者 WT1 特异性 CD8⁺ T 细胞水平升高,呈现机体免疫激活的特征,该免疫应答与临床缓解紧密相关。该疫苗同样安全性良好,患者在接种部位出现局部红疹和硬结,不良反应轻微。

Berneman 等^[22]给 10 例不可手术切除的 MPM 患者接种 DC 疫苗,这些患者之前经铂类/培美曲塞化疗后疾病控制在无进展状态。经过 22.7 个月的随访,受试者的 6、12 和 18 个月的生存率分别为 100%、90% 和 75%。9 例患者有显著的 DTH 反应(硬结 $\geq 10 \text{ mm}^2$)。同时,该疫苗耐受性良好,所有患者均在接种部位有局部反应,但均程度轻微,呈自限性。

Berneman 等^[23]给 17 例 AML 患者接种了 DC 疫苗,这些患者虽然处在缓解状态,但有很高的复发风险。其中有 8 例患者达到临床和分子学缓解,这 8 例免疫应答阳性患者的生存期远高于无应答患者(52 个月 vs 6 个月, $P < 0.01$),其无复发生存期也远高于后者(47 个月 vs 3 个月 $P < 0.01$)。

3 T 细胞产品

T 细胞产品的治疗机制与前述的多肽疫苗和 DC 疫苗不同,它绕过了激活机体内源性免疫应答的过程,直接外源性地输入修饰过的 T 细胞而使机体产生即刻抗肿瘤的免疫能力^[24]。T 细胞产品的激活过程在体外完成,与在体内激活 T 细胞的多肽疫苗和 DC 疫苗相比更容易控制。T 细胞产品在注射人体之后可直接清除肿瘤细胞,其作用确切、成功率更高。T 细胞产品按来源分为自体 T 细胞及成品 T 细胞两类。前者收集患者的 T 细胞进行修饰,属于“个体化治疗”,自体 T 细胞产品不存在相容性问题,但体外修饰耗时长且费用昂贵;后者的 T 细胞来自志愿者捐赠,通过将 T 细胞的 HLA 基因敲除并表达非经典 HLA 分子,以阻止 NK 细胞介导的细胞识别和溶解,从而得到通用的 T 细胞产品,这种 T 细胞产品可实现较大规模的生产,成本将大大降低。目前 JTCR-016 是全球唯一在研的以 WT1 为作用靶点的 T 细胞产品,它属于自体 T 细胞产品。

JTCR-016 是一款由美国 Juno 生物制药公司研发的 T 细胞产品,其将患者的 T 细胞收集后使用病毒感染针对 WT1 的 T 细胞受体(T cell receptor, TCR),修饰后的 T 细胞进入人体后可特异性识别 WT1 所在癌细胞,并将其清除。此过程与目前大热的 CAR-T 非常相似,实际上 Juno 公司的确以开发 CAR-T 见长。该疫苗目前尚在早期临床研究阶段。一项 I/II 期研究^[25]刚招募了 5 例 NSCLC 和 MPM 患者,截止 2016 年 4 月 20 日已有 3 例受试者接种了 JTCR-016,其中 1 例 MPM 患者维持在 PR 状态,还有 1 例保持疾病稳定。试验中 PR 患者的 T 细胞扩增最强且持久,由此推测患者出现临床缓解可能与修饰 T 细胞的药动学相关。试验中 JTCR-016 耐受性良好。另一项 I 期剂量爬坡试验^[26]目前招募了 11 例 AML 患者,这些患者经历了同种异体骨髓移植术,入组时无可检测疾病,但有很高的复发风险。JTCR-016 在该人群中耐受性良好,目前仍未出现患者复发。

4 结 语

恶性肿瘤的主动特异性免疫治疗是针对肿瘤细胞相关的抗原靶点,设计使机体产生特异性免疫,从而定向杀灭肿瘤细胞的方法。在 2009 年 NCI 的一项探寻最佳恶性肿瘤抗原的项目^[5]中,WT1 是 75 种候选恶性肿瘤抗原中的最佳抗原。目前,国际上正在研发的以 WT1 为靶点的恶性肿瘤的主动特异性免疫治疗方法分为多肽疫苗、DC 疫苗和 T 细胞产品,均有已进入临床转化研究阶段的产品。通过上述对已公开数据的 6 个在研候选药物的临床转化研究结果进行综述,发现 galinpepimut-S、WT-4869、Vaccell 等疫苗在治疗 AML、MPM、胰腺癌、成胶质细胞瘤、NSCLC 等恶性肿瘤患者时,不仅使患者的 OS 大大延长,同时安全性良好,保证了患者的生存质量。从目前的结果来看,WT1 肿瘤疫苗克服了当前肿瘤疗法毒副作用大、易耐药等副作用,给患者带来了巨大获益,是一个大有潜力的恶性肿瘤治疗研究方向。当然,WT1 肿瘤疫苗仍需要科学设计的临床试验对其疗效和安全性进行进一步的考察和确认,才能最终上市,并真正地造福于广大恶性肿瘤患者。

[参 考 文 献]

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI:10.3322/caac.21338.
- [2] 马荣, 宋婷婷, 冯婧劼. 免疫检查点抑制剂治疗肺癌的临床研究进展[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(21): 2498-2500.

- [3] 钱振超. 癌症主动特异性免疫治疗的进展[J]. 中国癌症生物治疗杂志,1997,4(3):171-173.
- [4] OKAMOTO M, KOBAYASHI M, YONEMITSU Y, et al. Dendritic cell-based vaccine for pancreatic cancer in Japan[J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2016, 7(1): 133-138. DOI:10.4292/wjgpt.v7.i1.133.
- [5] CHEEVER M A, ALLISON J P, FERRIS A S, et al. The prioritization of cancer antigens: a national cancer institute pilot project for the acceleration of translational research[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(17): 5323-5337. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0737.
- [6] MASLAK P G, DAO T, KRUG L M, et al. Vaccination with synthetic analog peptides derived from WT1 oncoprotein induces T-cell responses in patients with complete remission from acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2010, 116(2): 171-179. DOI: 10.1182/blood-2009-10-250993.
- [7] ZAUDERER M G, DAO T, RUSCH V W, et al. Randomized phase II study of adjuvant WT1 vaccine (SLS-001) for malignant pleural mesothelioma (MPM) after multimodality therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15S):8519.
- [8] MASLAK P G, DAO T, BERNAL Y, et al. Phase II trial of WT1 analog peptide vaccine in adults with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission(CR)[J]. *J Clin Oncol*, 2016,34(15S):7005.
- [9] SUZUKI T, UEDA Y, OGURA M, et al. A Phase 1/2 study of WT1 peptide cancer vaccine WT4869 in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) [C/OL]. *Blood*, 2015, 126: 2868 [2016-06-22]. <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/2868?ssoc-checked=true>.
- [10] SELLAS LIFE SCIENCES GROUP. SELLAS life sciences reports positive WT1 cancer vaccine clinical results in mesothelioma and acute myeloid leukemia (AML) patients at the annual international WT1 conference[EB/OL]. (2015-11-30) [2016-06-22]. <http://sellaslifesciences.com/2015/11/sellas-life-sciences-reports-positive-wt1-cancer-vaccine-clinical-results-in-mesothelioma-and-acute-myeloid-leukemia-aml-patients-at-the-annual-international-wt1-conference/>.
- [11] SELLAS LIFE SCIENCES GROUP. SELLAS life sciences announces preliminary positive WT1 cancer vaccine clinical results in multiple myeloma patients[EB/OL]. (2016-01-12) [2016-04-22]. <http://sellaslifesciences.com/2016/01/sellas-life-sciences-announces-preliminary-positive-wt1-cancer-vaccine-clinical-results-in-multiple-myeloma-patients/>.
- [12] SUNOVION. Clinical study of WT2725 in patients with advanced malignancies [EB/OL]. (2016-06-14) [2016-04-22]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01621542?term=01621542&rank=1>.
- [13] OHNO S, KYO S, MYOJO S, et al. Wilm's tumor 1 (WT1) peptide immunotherapy for gynecological malignancy[J/OL]. *Anticancer Res*, 2009, 29(11): 4779-4784 [2016-04-22]. <http://ar.iiar-journals.org/content/29/11/4779.full.pdf>. PMID:20032435.
- [14] OKA Y, TSUBOI A, TAGUCHI T, et al. Induction of WT1 (Wilm's tumor gene)-specific cytotoxic T lymphocytes by WT1 peptide vaccine and the resultant cancer regression[J]. *PNAS*, 2004, 101(38): 13885-13890. DOI:10.1073/pnas.0405884101.
- [15] MORITA S, OKA Y, TSUBOI A, et al. A phase I/II trial of a WT1 (Wilm's tumor gene) peptide vaccine in patients with solid malignancy: safety assessment based on the phase I data[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2006, 36(4): 231-236. DOI:10.1093/jjco/hyl00.
- [16] 魏晓莉. 肿瘤免疫治疗的研究进展[J]. *国际药学研究杂志*, 2014, 41(1): 57-62. DOI:10.13220/j.cnki.jjpr.2014.01.008.
- [17] KIMURA Y, TSUKADA J, TOMODA T, et al. Clinical and immunologic evaluation of dendritic cell-based immunotherapy in combination with gemcitabine and/or S-1 in patients with advanced pancreatic carcinoma[J]. *Pancreas*, 2012, 41(2): 195-205. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31822398c6.
- [18] KOBAYASHI M, SHIMODAIRA S, NAGAI K, et al. Prognostic factors related to add-on dendritic cell vaccines on patients with inoperable pancreatic cancer receiving chemotherapy: a multicenter analysis[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(8): 797-806. DOI:10.1007/s00262-014-1554-7.
- [19] MAYANAGI S, KITAGO M, SAKURAI T, et al. Phase I pilot study of Wilm's tumorigene 1 peptide-pulsed dendritic cell vaccination combined with gemcitabine in pancreatic cancer[J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(4): 397-406. DOI:10.1111/cas.12621.
- [20] TAKAHASHI H, OKAMOTO M, SHIMODAIRA S, et al. Impact of dendritic cell vaccines pulsed with Wilm's tumor-1 peptide antigen on the survival of patients with advanced non-small cell lung cancers[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(4): 852-859. DOI:10.1016/j.ejca.2012.11.005.
- [21] VAN TENDELOO V F, VAN DE VELDE A, VAN DRIESSCHE A V, et al. Induction of complete and molecular remissions in acute myeloid leukemia by Wilm's tumor 1 antigen-targeted dendritic cell vaccination[J]. *PNAS*, 2010, 107(31):13824-13829. DOI: 10.1073/pnas.1008051107.
- [22] BERNEMAN Z N, GERMONPRE P, HUIZING M T, et al. Dendritic cell vaccination in malignant pleural mesothelioma: a phase I/II study [J/OL]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(5s): 7583 [2016-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4292415/>. DOI:0.4161/21624011.2014.958937.
- [23] BERNEMAN Z N, VAN DE VELDE A, ANGUILE S, et al. WT1-targeted dendritic cell vaccination as a postremission treatment to prevent or delay relapse in acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl):2506.
- [24] 陈继冰, 袁远英, 徐克成. 抗肿瘤疫苗的研究进展[J]. *化学进展*, 2013, 25(9):1588-1593. DOI:10.7536/PC130714.
- [25] JUNO THERAPEUTICS. Juno's investigational CAR T cell product candidates JCAR018 and JTCR016 demonstrate encouraging clinical responses in patients with B-cell and mesothelioma cancers[EB/OL]. (2016-04-20) [2016-06-22]. <http://ir.junotherapeutics.com/phoenix.zhtml?c=253828&p=irol-newsArticle&ID=2158810>.

[收稿日期] 2016 - 06 - 25

[修回日期] 2016 - 10 - 25

[本文编辑] 党瑞山