

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.06.016

美国 FDA 批准的首个自体细胞免疫治疗药物 sipuleucel-T 的转化之旅

Translational journey of the first FDA-approved autologous cellular immunotherapy drug sipuleucel-T

唐晓义^{1,2}, 张斌^{1,2}, 陈虎^{1,2} (1. 军事医学科学院 附属医院 造血干细胞移植科, 北京 100071; 2. 军事医学科学院 细胞与基因治疗中心, 北京 100071)

[摘要] 自本年度诺贝尔医学或生理学奖获得者 Ralph M. Steinman 于 1973 年发现 DC 及其在获得性免疫应答中关键作用以来, 有关 DC 肿瘤疫苗的研究持续进行了数十年, 直到 2010 年 4 月, 美国 FDA 才批准了首个以 DC 为主要效应细胞的自体细胞免疫治疗药物 sipuleucel-T (又称 APC8015 或 Provenge[®]) 用于无症状或轻微症状的转移性去势拮抗性前列腺癌的治疗, 成为自 1971 年理查德·尼克松颁布《国家癌症法》以来癌症研究 40 年中的重要事件之一。为了详细了解美国 Dendreon 公司为临床开发 sipuleucel-T 所经历的坎坷历程, 本文对 sipuleucel-T 的制备过程和作用机制、sipuleucel-T I / II 期和 III 期临床试验的设计情况及研究结果、sipuleucel-T 上市的竞争情况作了回顾和介绍, 同时分析了临床应用 sipuleucel-T 所亟待解决的一些问题, 如疗效评价体系的建立等, 希望对致力于 DC 肿瘤疫苗研发乃至肿瘤免疫治疗的同行有所借鉴和启示。

[关键词] 去势拮抗性前列腺癌; sipuleucel-T; 临床试验; 树突状细胞; 免疫治疗

[中图分类号] R737.25; R392.5; R730.51 [文献标志码] A [文章编号] 1007-385X(2011)06-0672-06

早在 20 世纪 90 年代初, 美国加州斯坦福大学医学院的免疫学家 Edgar Engleman 就开始研究利用人体免疫细胞制备疫苗治疗癌症的方法。1992 年, 他与 Samuel Strober 教授共同创办了 Dendreon 公司, 致力于树突状细胞 (dendritic cell, DC) 疫苗的研发。5 年后, Dendreon 公司开展了自体细胞免疫治疗药物 sipuleucel-T (又称 APC8015 或 Provenge[®], 其主要效应细胞为 DC) 的首个 I/II 期临床试验, 随后进行了一系列 III 期临床试验。在历经了 10 余年的坎坷历程之后, 最终于 2010 年获得了美国 FDA 的认可, 获准用于无症状或轻微症状的转移性去势拮抗性 (或称激素难治性) 前列腺癌 (castrate-resistant prostate cancer, CRPC) 的治疗, 该药物的临床使用成为治疗性肿瘤疫苗领域和前列腺癌治疗方法的里程碑式的事件。

1 前列腺癌治疗的现状

前列腺癌是男性泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤之一, 在全球男性恶性肿瘤新增病例数和死亡病例数方面分别位列第 3 位 (仅次于肺癌、支气管癌) 和第 7 位 (位于肺癌、支气管癌、肝癌、胃癌、结直肠癌和食管癌之后)^[1]。对于大部分患者来说, 前列腺癌是一种进展缓慢的肿瘤, 它的进展一般会经过几个阶段, 诊断为局部疾病的前列腺癌患者可采用放疗或手术进行治疗。然而, 部分患者在放射学上无可测量病灶的情况下, 前列腺癌特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 水平升高, 这个阶段称为生化复发。对生化复发的患者可以采用抗激素疗法

(手术或化学去势) 进行治疗, 但仍有小部分患者会发展为放射学上可检测的转移性 CRPC^[2]。目前美国 FDA 已经批准用于 CRPC 治疗的药物有半合成紫杉类抗癌药物多西他赛和 Cabazitaxel、细胞色素蛋白抑制剂类药物 Abiraterone 以及自体细胞免疫治疗药物 sipuleucel-T (图 1)。

2 Sipuleucel-T 的制备及其作用机制

Sipuleucel-T 由抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 制备而成, 而 APC 中尤以 DC 功能最为重要, 故也将 sipuleucel-T 称之为一种 DC 疫苗。

Sipuleucel-T 制备过程 (图 2) 大致如下: (1) 以血细胞分离机采集患者外周血单个核细胞 (PBMC); (2) 将收集的 PBMC 经 2 次密度离心, 去除红细胞、粒细胞、血小板和低密度单核细胞与淋巴细胞, 获得 APC; (3) 将获得的 APC 与 PA2024 在 37

[基金项目] 国家高技术研究发展计划 (863 计划) 资助项目 (No. 2011AA020114); “十一五” 新药创制重大专项资助 (No. 2009zx09503-23)。Project supported by the National High Technology Research and Development Program (863 Program) of China (No. 2011AA020114), and the Key New Drug Creation and Manufacturing Program of the “Eleventh Five-year Plan” (No. 2009zx09503-23)

[作者简介] 唐晓义 (1985 -), 男, 安徽省安庆市人, 硕士生, 从事细胞治疗方面研究。E-mail: txy_love@126.com

[通信作者] 陈虎 (CHEN Hu, corresponding author), E-mail: chen-hu217@yahoo.com.cn

[网络出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20111111.1117.001.html>

℃、5% CO₂ 培养箱中培养 36 ~ 44 h, 即制备出 sipuleucel-T。其中的 PA2024 为前列腺碱性磷酸酶 (prostatic alkaline phosphatase, PAP) 羧基端与 GM-CSF 氨基端通过一个甘氨酸和丝氨酸连接的融合蛋白 (PAP-GM-CSF)^[3]。

目前 sipuleucel-T 的确切作用机制仍不是很清楚。一般认为, APC 摄取和加工 PAP-GM-CSF 融合蛋白, 然后将 PAP 的抗原表位提呈给特异性 T 细胞来识别, 激活的 PAP 特异性 T 细胞能特异性杀伤前列腺癌细胞(图 3)。

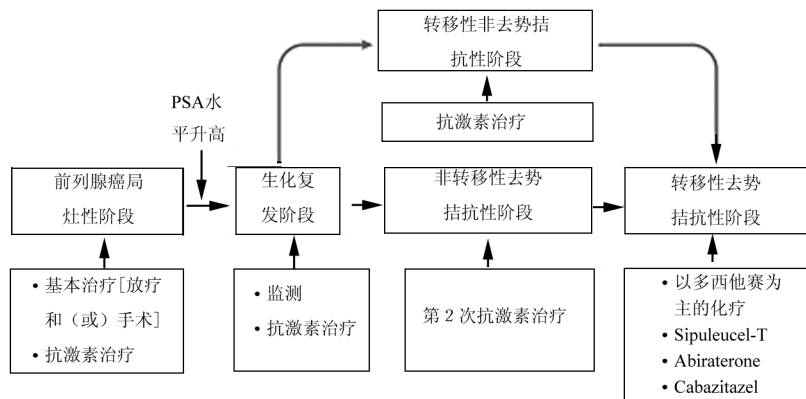


图 1 前列腺癌的临床阶段和当前的治疗性干预手段^[2]

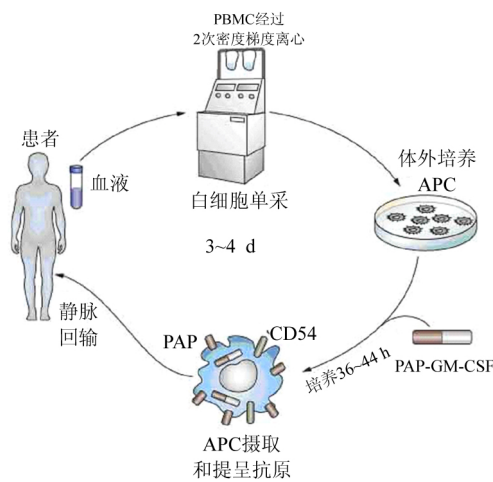


图 2 Sipuleucel-T 的制备过程^[3]

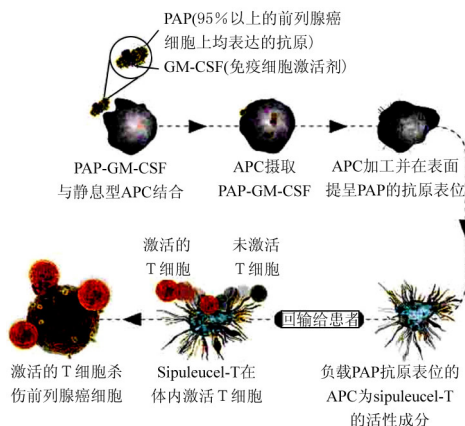


图 3 Sipuleucel-T 的作用机制 (修改自 Dendreon 公司网站^[5])

3 Sipuleucel-T 的临床试验

为了赢得美国 FDA 的上市批准, 在 10 余年时间里, Dendreon 公司共开展了 1 项 I / II 期临床试验和 3 项 III 期临床试验。

3.1 I / II 期临床试验

2000 年 Small 等^[6]发表了 1 项 I / II 期临床试验的结果, 试验共入组了 31 例 CRPC 患者, 试验设计情况及主要研究结果分别见表 1 和表 2。I / II 期临床试验结果表明, sipuleucel-T 的安全性良好, 能打破对正常组织抗原 PAP 的免疫耐受。

表 1 Sipuleucel-T I / II 期临床试验设计情况

项目	设计内容
病例数	受试患者 31 例(I 期有 12 例; II 期有 19 例)
试验目的	评估 sipuleucel-T 的安全性和有效性; 评估其打破机体对正常组织抗原 PAP 耐受的能力
治疗剂量	I 期: 每 3 人为一组, 每组有核细胞剂量分别为 0.2×10^9 、 0.6×10^9 、 1.2×10^9 和 2.0×10^9 个/ m^2 ; II 期: 接受 sipuleucel-T 最大耐受剂量或能制备出的 sipuleucel-T 最大剂量
回输方案	患者在 0、4 和 8 周接受固定剂量 sipuleucel-T 的治疗, 在 24 周给病情稳定或改善的患者回输第 4 次 sipuleucel-T

3.2 Ⅲ期临床试验

基于 I/Ⅱ期试验数据,Dendreon 公司设计了Ⅲ期试验,以评估 sipuleucel-T 对无症状转移性 CRPC 患者疾病进展时间(time to progression, TTP)和总体生存期(overall survival, OS)的影响。3 项Ⅲ期临床试验的注册信息见表 3。D9901 与 D9902 在试验设计上是相同的,均为随机、双盲、安慰剂对照试验,用于评估 sipuleucel-T 的安全性和有效性。当 D9901 试验获得了疾病进展结果而生存数据正在随访当中时,D9902 临床试验也在进行当中。由于 D9901 试验的首要终点 TTP 无统计学意义,Dendreon 公司与 FDA 讨论停止了 D9902 试验,并将其修改为两部分:已经完成的 D9902A 和尚未进行的 D9902B。

3.2.1 D9901 试验的结果^[7] D9901 是 sipuleucel-T 首个Ⅲ期、双盲、安慰剂对照临床试验,该试验在美国 34 个研究中心共入组 127 例 CRPC 患者,sipuleucel-T 和安慰剂组以 2:1 比例进行分组,收集了 sipuleucel-T 的免疫反应数据。试验结果(表 4)表明,虽然首要终点 TTP 没有出现统计学意义,但 sipuleucel-T 能改善无症状 CRPC 患者的生存期。另外,还发现 sipuleucel-T 能延缓格里森评分≤7 分患者的疾病进展,这也成为随后 D9902B 患者招募的依据。

表 2 Sipuleucel-T I/Ⅱ期临床试验的主要结果

项 目	主要结果
PSA 水平	3 例患者 PSA 下降 50% 以上;另有 3 例患者 PSA 下降 25% ~ 49%。
针对 PAP 的免疫反应率	38%
无 PAP 反应患者的中位 TTP(周)	13
有 PAP 反应患者的中位 TTP(周)	34*
剂量 < 100 × 10 ⁶ 个/次患者中位 TTP(周)	12.1
剂量 > 100 × 10 ⁶ 个/次患者中位 TTP(周)	31.7 [△]
对 PA2024 的免疫反应率	100%
Sipuleucel-T 的耐受性	耐受性良好,无剂量限制性毒性,常见不良反应为发热

* P=0.027, [△]P=0.013

表 3 Sipuleucel-T Ⅲ期临床试验注册信息

项 目	NCT00005947	NCT01133704	NCT00065442
编号	D9901	D9902A	D9902B
开始时间	1999. 11	2000. 05	2003. 07
病例数	127	98	512
首要试验终点	TTP	TTP	OS
次要试验终点	OS	OS	TTP
治疗方案	每个疗程共接受 3 次 sipuleucel-T 治疗,每次回输之间间隔 2 周		

表 4 D9901 临床试验的主要结果

项 目	Sipuleucel-T 组	安慰剂组
病例数(例)	82	45
随访时间(月)	36	36
中位生存期(月)	25.9*	21.4
中位 TTP(周)	11.7 [△]	9.1
T 细胞增殖反应	患者第 8 周的 T 细胞刺激系数为治疗前的 8 倍以上	-
Sipuleucel-T 耐受性	耐受性良好	-

* P=0.01, [△]P=0.052

3.2.2 D9902A 试验的结果^[8] 在 D9901 试验首要终点 TTP 没有统计学意义时,同期的 D9902A 已经在美国 27 个研究中心入组了 98 例 CRPC 患者。后者试验结果(表 5)表明,首要终点 TTP 在统计学上不显著。为了调整基线预后因素方面的潜在不平衡,对 D9902A 试验数据采用基于 D9901 数据所发展的一种 COX 多元回归分析模型来进行分析。在用该模型调整影响生存的因素如基线乳酸脱氢酶、PSA、疾病的位置、骨转移瘤数量和体重之后,OS 满足了统计学显著性标准(P=0.023)。

表 5 D9902A 临床试验的主要结果

项 目	Sipuleucel-T 组	安慰剂组
病例数(例)	65	33
随访时间(月)	36	36
中位生存期(月)	19.0*	15.7
中位 TTP(周)	10.9 [△]	9.9

* P=0.331, [△]P=0.719

4.2.3 D9901/D9902A 试验的结果 为了在一个较大的试验样本量中对 sipuleucel-T 的安全性和有效性进行评估,Higano 等^[8]对 D9901 和 D9902A 试验的数据进行了综合分析。分析结果表明,与安慰剂组相比,sipuleucel-T 组患者存在生存优势(表 6)。

基于以上 D9901 和 D9902A 的试验数据,Dendreon 公司于 2006 年 11 月向 FDA 提交了生物制品许可申请(biologic license application, BLA)。2007 年 1 月,FDA 将 sipuleucel-T 的 BLA 接纳为优先审查项目。3 月,FDA 下属的细胞、组织与基因治疗咨询委员会办公室对 sipuleucel-T 上市申请进行了投票,其结果为:在安全性方面,17 票全票支持;在有效性方面,13 票支持,4 票反对。然而在 5 月份,FDA 却拒绝了 sipuleucel-T 的上市申请,并要求 Dendreon 公司提供更多的有关疫苗临床和化学性质、生产制造和质量控制(chemistry, manufacturing and controls, CMC)方面的数据。

表 6 D9901/D9902A 临床试验综合分析的主要结果

项 目	Sipuleucel-T 组	安慰剂组
病例数(例)	147	78
随访时间(月)	36	36
死亡风险	死亡风险下降了 33%	-
中位生存期(月)	23.2*	18.9
中位 TTP(周)	11.1 [△]	9.7
CD54 上调与 OS 相关性	存在相关性	-
常见不良反应	寒颤、发热、头痛、无力、胸闷和呕吐,均为 1 和 2 级不良反应,持续 1~2 d	-

* $P=0.011$,[△] $P=0.111$

3.2.4 D9902B 试验的结果^[9] 虽然前 2 项临床试验(D9901 和 D9902A)的首要终点目标 TTP 均未实现显著性,但在次要终点目标 OS 方面均实现了显著性。因此,为了证实 sipuleucel-T 对 OS 的影响和满足 FDA 需要提供更多生存时间数据的要求,Dendreon 公司开展了 D9902B 试验,也称为 IMPACT (immunotherapy for prostate adenocarcinoma treatment)试验。D9902B 试验在美国和加拿大 71 个研究中心共入组了 512 例 CRPC 患者,sipuleucel-T 和安慰剂组以 2:1 比例进行分组。该试验结果表明,sipuleucel-T 能延长转移性 CRPC 患者的 OS,对 TTP

无影响(表 7)。正是基于该试验的结果,美国 FDA 批准了 sipuleucel-T 用于 CRPC 患者的治疗。

4 Sipuleucel-T 的竞争产品

目前 CRPC 治疗市场竞争日益激烈,已经获得美国 FDA 批准的产品和进入 III 期的在研产品各有 4 个,但 sipuleucel-T 是唯一一个批准用于无症状或轻微症状转移性 CRPC 治疗的产品,还无直接可比的竞争产品(表 8)^[10]。另外,由于多西他赛、Abiraterone 和 Cabazitaxel 均需要和 Prednisone(一种类固醇类药物)联合用药^[11-13],而 Prednisone 对免疫系统具有抑制作用,所以一般情况下,sipuleucel-T 应该在这些化疗药物之前用药,除非在使用无类固醇的化疗方案之后疾病保持稳定^[14]。由上述分析可知,新辅助疗法可能成为 sipuleucel-T 的重要市场。目前 Dendreon 公司正在进行旨在拓展 sipuleucel-T 用于较早阶段的雄激素依赖性前列腺癌(androgen dependent prostate cancer, ADPC)的 III 期临床试验(NCT00779402)^[15]。

表 7 D9902B 临床试验的主要结果

项 目	Sipuleucel-T 组	安慰剂组
病例数(例)	341	171
随访时间(月)	36	36
死亡风险	相对下降 22%	-
中位生存期(月)	25.8*	21.7
3 年生存率(%)	31.7 [△]	23.0
中位 TTP(周)	14.6	14.4
T 细胞反应	产生了针对接种抗原的免疫反应	-
常见不良反应	寒颤、发热和头痛	-

* $P=0.01$,[△] $P=0.63$

5 Sipuleucel-T 与传统化疗药物费用的比较

Sipuleucel-T 自批准上市以来,其高昂的费用一直是争议的焦点,3 次 sipuleucel-T 治疗的费用高达 \$93 297。虽然与多西他赛延长 CRPC 患者生存的平均每月费用(\$10 054)相比,sipuleucel-T 的费用(\$22 755)大约是其 2 倍多(表 9)。但多西他赛治疗费用中未包括与治疗相关的辅助方案、输血、急诊、住院费等,而 sipuleucel-T 治疗可以在门诊进行,

无需这些费用。因此, 如果加上这些费用, 一个完整疗程的多西他赛化疗费用与一个完整疗程的 sipuleucel-T 治疗费用相比未必相差很多。另外, 从两者对 CRPC 患者生存质量影响方面来看, sipuleu-

cel-T 显然要优于多西他赛(表 10)。2011 年 6 月 30 日, 美国医疗保险和公共医疗补助服务中心(Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS)已经同意将 sipuleucel-T 纳入医保。

表 8 目前用于 CRPC 治疗的 FDA 批准产品和进入 III 期的在研产品

产品名称	产品作用说明	适应证	批准时间	登记编号
FDA 批准产品				
多西他赛	微管抑制剂, 能抑制肿瘤细胞的快速分裂	CRPC	2004. 05 ^[16]	-
Sipuleucel-T	自体细胞免疫治疗药物, 能激活患者自身免疫系统来攻击肿瘤	无症状或轻微症状转移性 CRPC	2010. 04 ^[17]	-
Abiraterone	甾酮生成中发挥重要作用的细胞色素蛋白 P450 17A1(CYP17A1) 的抑制剂	之前已接受多西他赛治疗的转移性 CRPC	2011. 04 ^[18]	-
Cabazitaxel	半合成的紫杉烷, 作用机制同多西他赛	之前已接受多西他赛治疗的转移性 CRPC	2011. 06 ^[19]	-
III 期在研产品				
MDV3100	第 2 代抗雄激素药物, 与雄激素受体(androgen receptor, AR)高亲和力结合, 且不促进 AR 转位至细胞核中。另外, 还防止 AR 与 DNA 结合以及 AR 与辅助活化因子的结合	之前已接受多西他赛治疗的转移性 CRPC 未接受化疗的转移性 CRPC	2009. 09 2010. 09	NCT00974311 NCT01212991
Alpharadin	利用镭-223 核素的 α 射线来杀伤肿瘤细胞, 比 β 或 γ 射线更有效	有症状的髌骨转移性 CRPC	2008. 06	NCT00699751
Orteronel	作用机制同 Abiraterone	未接受化疗的转移性 CRPC、之前已接受紫杉烷治疗的转移性 CRPC	2010. 10 2010. 11	NCT01193244 NCT01193257
PROSTVA C-VF	为 2 种重组病毒载体(牛痘、鸡痘病毒), 均表达 PSA 和 3 种共刺激分子(CD80、CD54 和 CD58)	无症状或轻微症状转移性 CRPC	2011. 08	NCT01322490

表 9 Sipuleucel-T 和多西他赛治疗 CRPC 成本的比较

项 目	Sipuleucel-T	多西他赛
治疗次数(次)	3	10
每次间隔(周)	2	3
治疗持续时间(月)	1	7
每例患者治疗费用(\$)	93 297	24 130 ^[20]
中位生存优势(月)	4. 1	2. 4
延长生存每月费用(\$)	22 755	10 054

表 10 Sipuleucel-T 和多西他赛对 CRPC 患者生存质量的影响^[21]

项 目	Sipuleucel-T	多西他赛
常见不良反应	发热和寒颤	脱发
不良反应致住院	1. 2%	> 26%
不良反应致终止治疗	< 1%	11%
不良反应致死亡	无	1% ~ 3%

6 结 语

Dendreon 公司自 1997 年开展第 1 项 sipuleucel-T 临床试验以来,历经 13 年的苦寒之旅终于磨得一剑,实现了治疗性肿瘤疫苗领域和前列腺癌治疗方法的重大突破。虽然 sipuleucel-T 已经获得成功,但仍有些问题亟待解决。由于这 13 年间,sipuleucel-T 的制备技术及临床方案一直处于“锁定”状态,未曾改进过,故已显落后,需要对其进行改进。另一个令患者和医生都困惑的问题是缺乏输注 sipuleucel-T 后机体反应的检测指标。由于 sipuleucel-T 无法显著影响患者的 PSA 水平和 TTP,所以不应该期望治疗后 PSA 水平会下降或影像学检测的改善。另一方面,反应指标的缺乏还意味着医生无法告知每个患者 sipuleucel-T 治疗是否受益,他们只能解释存在 OS 受益群体的证据^[14]。所以,迫切需要建立 sipuleucel-T 的疗效评价体系。该问题同样也是目前肿瘤免疫治疗所遇到的难题,科学合理的疗效评价体系对肿瘤免疫治疗的发展和临床应用具有十分重要的意义。

[参 考 文 献]

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.

[2] Drake CG. Prostate cancer as a model for tumour immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(8): 580-593.

[3] Doehn C, Sommerauer M, Guo XY, et al. Hormone refractory prostate cancer: Focus on sipuleucel-T [J]. *Clinical Medicine: Therapeutics*, 2009, 1: 595-600.

[4] Di Lorenzo G, Buonerba C, Kantoff PW. Immunotherapy for the treatment of prostate cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(9): 551-561.

[5] Dendreon Corporation. Proposed mechanism of action [EB/OL]. (2010-10-11) [2011-08-08]. <http://www.provenge.com/hcp/mechanism-of-action.aspx>.

[6] Small EJ, Fratesi P, Reese DM, et al. Immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer with antigen-loaded dendritic cells [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(23): 3894-3903.

[7] Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(19): 3089-3094.

[8] Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 tri-

als of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer [J]. *Cancer*, 2009, 115(16): 3670-3679.

- [9] Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(5): 411-422.
- [10] Yap TA, Zivi A, Omlin A, et al. The changing therapeutic landscape of castration-resistant prostate cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(10): 597-610.
- [11] Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(15): 1502-1512.
- [12] de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(21): 1995-2005.
- [13] de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9747): 1147-1154.
- [14] Cheever MA, Higano CS. Provenge (sipuleucel-T) in prostate cancer the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(11): 3520-3526.
- [15] Beer TM, Bernstein GT, Corman JM, et al. Randomized trial of autologous cellular immunotherapy with sipuleucel-T in androgen-dependent prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13): 4558-4567.
- [16] FDA. FDA approves new indication for taxotere-prostate cancer [EB/OL]. (2004-05-19) [2011-08-08]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2004/ucm108301.htm>.
- [17] FDA. FDA approves a cellular immunotherapy for men with advanced prostate cancer [EB/OL]. (2010-04-29) [2011-08-08]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm210174.htm>.
- [18] FDA. FDA approves zytiga for late-stage prostate cancer [EB/OL]. (2011-04-28) [2011-08-08]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm253055.htm>.
- [19] FDA. FDA approves new treatment for advanced prostate cancer [EB/OL]. (2010-06-17) [2011-08-08]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm216143.htm>.
- [20] Nabhan C. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(20): 1966-1967.
- [21] Anassi E, Ndefo UA. Sipuleucel-T (provenge) injection: The first immunotherapy agent (vaccine) for hormone-refractory prostate cancer [J]. *P T*, 2011, 36(4): 197-202.

[收稿日期] 2011-08-05 [修回日期] 2011-09-22

[本文编辑] 王莹