

个体化多肽疫苗在去势抵抗性前列腺癌免疫治疗中应用的研究进展

The research progress and clinical application of personalized peptide vaccines in castration-resistant prostate cancer

吴侃 综述; 卢一平 审阅 (四川大学华西医院 泌尿外科 泌尿外科研究所, 四川 成都 610041)

[摘要] 个体化多肽疫苗(personalized peptide vaccines, PPVs)是指根据肿瘤患者的个体遗传基因结构和功能差异,从一系列候选多肽中选出至多4种与人类白细胞抗原A1亚型(HLA-A1)匹配的多肽,制作成的肿瘤疫苗。与常规多肽疫苗相比较,PPVs能诱导更强大和更快捷的抗肿瘤免疫力。现有临床研究结果显示,PPVs在去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)免疫治疗中具有良好的应用前景,可明显改善无进展生存期和总体生存期。目前,PPVs仍处于临床研究阶段,与真正的临床应用尚存在一定距离,对于治疗对象的选择、疗效的评估以及联合用药的价值等问题均有待进一步的探索。

[关键词] 去势抵抗性前列腺癌; 免疫治疗; 肿瘤疫苗; 个体化多肽疫苗

[中图分类号] R737.25; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)07-0747-05

前列腺癌是男性最常见的恶性实体肿瘤之一。2016年北美地区前列腺癌预测新发病例约180 890例,占有男性新发实体肿瘤总数的21%,预测病死率仅次于肺癌^[1]。我国近年来前列腺癌发病率呈现持续快速增长的趋势,据估计,2015年其新发病例有60 300例,死亡病例约26 600例^[2-3]。在我国,多数前列腺癌患者在确诊时已处于中晚期。晚期转移性前列腺癌患者的标准治疗方案仍然为内分泌治疗,但几乎所有患者在接受18~36个月治疗后,终究会因产生药物抵抗而进展为去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)^[4]。CRPC的预后极差,治疗仍是一大难点。

由于肿瘤生物学的高度异质性,不同CRPC患者间对内分泌治疗药物、细胞毒性药物、靶向药物及免疫治疗的反应率存在显著差异。因此,如何选择合适的药物进行个体化治疗是CRPC治疗中亟待解决的关键问题。免疫疗法已成为CRPC治疗的研究热点和重要选择之一,个体化多肽疫苗(personalized peptide vaccines, PPVs)便是其中代表之一。与常规多肽疫苗相比较,PPVs能够诱导更强大和更快捷的抗肿瘤免疫力^[5]。PPVs在CRPC免疫治疗中具有良好的应用前景,可以显著改善无进展生存期和总体生存期^[11-16]。本文拟对PPVs治疗CRPC的现状和存在的问题进行综述。

1 PPVs的概况

PPVs是指根据肿瘤患者的个体遗传基因结构和功能差异,从一系列候选多肽中选出至多4种与人类白细胞抗原A1亚型(HLA-A1)匹配的多肽,制作

成的肿瘤疫苗。尽管基于临床前研究的期望很高,但使用肽疫苗的临床试验结果并未取得突破。因此,该领域的许多研究人员认为,多肽疫苗已经过时,不能再用于癌症治疗。然而,最近随着免疫佐剂、疫苗管理模式和T细胞动力学方面的进展,使PPVs获得了再生,并重新用于恶性肿瘤的治疗^[6]。

1.1 PPVs的作用机制

肿瘤抗原多肽是多肽疫苗的重要组成部分,PPVs的目的在于将特异性的肿瘤抗原多肽输送给抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)表面的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC),在APC内降解为短肽并形成肽-MHC-TCR复合物,从而被T细胞所识别,激发相应的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)反应。肿瘤抗原多肽是受MHC限制的,只有MHC I类分子相同的患者才能使用同一种肽,并且由于肿瘤的不均一性,某些肿瘤抗原肽可能会诱导免疫耐受而不是激活免疫应答。与常规多肽疫苗相比,PPVs具有能够绕过免疫多样性和避免免疫耐受的独特优势。

[基金项目] 四川省科学技术基金资助项目(No. 2017SZ0123)。Project supported by the Science and Technology Foundation of Sichuan Province(No. 2017SZ0123)

[作者简介] 吴侃(1992-),男,硕士生,主要从事泌尿肿瘤的防治研究,E-mail: wukanlzu@163.com

[通信作者] 卢一平(LU Yiping, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事泌尿肿瘤基础及临床研究,E-mail: yipinglu@163.com

1.2 PPVs的制备

通过对多肽安全性和免疫潜能的研究,筛选出31个具备最小、最优长度的MHC I类限制性多肽,用于制备PPVs,其中HLA-A2型有12种、HLA-A24型有14种、HLA-A26型有4种、HLA-A3型有9种^[7]。由于肿瘤的生物异质性和免疫的多样性,不恰当的疫苗多肽可能会诱导免疫耐受而不是激活免疫应答。因此,针对每位不同的肿瘤患者,如何从上述31种候选多肽中个体化地选择合适的多肽来制备PPVs就显得尤为重要。

首先,选出用于制备PPVs的多肽要与患者的HLA类型相匹配;其次,要评估疫苗接种前患者的免疫功能状况。KOMATSU等^[9]通过接种疫苗前血清已存在的免疫球蛋白G(IgG)反应来评估入选肿瘤患者的免疫功能,采用多重微球LUMINEX技术(multiplexbead-basedLUMINEX assay)有效地预测接种疫苗后患者的CTL反应水平,并可以反映PPVs的安全性、免疫原性以及可能的临床获益。

1.3 PPVs的治疗方案

由于大于等于5种多肽制备的疫苗可能产生不能耐受的皮肤不良反应,如瘙痒和疼痛等。因此,目前使用的都是由不多于4种多肽制备的疫苗^[7-8]。疫苗与辅助剂混合后再经皮下注射到患者的大腿或者腋窝区域。常见的辅助剂包括:Toll样受体/配体、油佐剂以及干扰素基因刺激剂,以便于增强刺激Th1细胞和CD8⁺T细胞的免疫反应^[10]。接种时间一般为每周1次或每2周1次皮下注射。目前推荐的方法为前6周每周接种1次,然后重新选择疫苗多肽每2周接种1次,直到出现无法耐受的毒性反应或者疾病进展。此外,每次注射PPVs都要在不同的部位进行注射,以防止疫苗多肽之间产生相互反应^[8]。

2 PPVs临床研究进展

I期临床试验^[11]结果显示,PPVs的耐受性良好,全部15例CRPC患者在接受治疗后均未出现严重的不良反应;最严重的不良反应为注射部位的II级皮肤反应,通过 γ 干扰素释放检测67%(10/15)的患者有细胞毒性T淋巴细胞反应,通过酶联免疫吸附分析IgG阳性反应为47%(7/15),而前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)水平均有所下降。此外,报道^[12]的于2001年2月至2004年7月之间开展的I/II期临床试验中,58名CRPC患者接受了PPVs联合低剂量磷酸雌二醇氮芥(estramustinephosphate, EMP)治疗,结果显示,76%的患者血清PSA水平有所下降,其中24%的患者PSA降低值超过50%,中位生存期(mediansurvival time, MST)为17个月(95%

CI:12~25个月);该项研究证明,PPVs结合低剂量的细胞毒性药物能够产生额外的抗肿瘤作用。另外一项II期临床研究比较了多烯紫杉醇(docetaxel, DOC)抵抗的CRPC患者接受PPVs治疗组($n=20$)和历史对照组($n=17$)的MST。结果显示,PPVs治疗组从接受疫苗的第一天到疾病进展的MST为17.8个月,而历史对照组为10.5个月^[13]。上述初步研究结果表明,PPVs治疗CRPC具有良好的安全性和耐受性;并可以延长该类患者的总体生存时间。

首个PPVs在CRPC患者中应用的随机对照II期临床试验共纳入57例患者,按1:1比例随机分配到PPVs加低剂量EMP(280 mg/d)治疗组与标准剂量EMP(560 mg/d)的对照组^[14]。由至多4种多肽制备的PPVs每2周注射1次,直到出现疾病进展,再调换到另一个治疗组。通过放射影像学 and 血清PSA的改变来评估两组的中位无进展生存率(progression-free survival, PFS)。在第一阶段中,PPVs+低剂量EMP组的PFS为8.5个月,标准剂量EMP组为2.8个月($P=0.0012$);在第二阶段中,两组的中位PFS差异无显著性。PPVs+低剂量EMP组的总体生存期(overall survival, OS)明显长于标准剂量EMP组。两组均无严重不良反应事件发生^[14]。初步结果表明,PPVs能够降低影像学肿瘤进展或死亡的风险,且具有较好的耐受性。第二个随机对照II期临床试验共纳入70例CRPC患者,按1:1比例随机分配到PPVs+口服低剂量环磷酰胺的治疗组和单用PPVs的对照组,两组的中位PFS和OS均无明显差异^[15]。这可能是由于免疫反应的复杂性。免疫反应评估显示,经PPVs+低剂量环磷酰胺治疗后的调节T细胞相比单用PPVs组下降明显,然而经PPVs+低剂量环磷酰胺治疗后髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)的出现频率比治疗前明显升高,而单用PPVs治疗前后MDSC的变化无统计学差异。上述结果表明,将环磷酰胺与PPVs联用并不能产生临床获益,因为PPVs调节T细胞水平降低的效应可能被环磷酰胺升高髓源性抑制细胞水平的作用所抵消^[15]。2016年报道^[16]的一项II期随机对照临床试验共纳入72例CRPC患者,按1:1比例随机分配到PPVs+低剂量的地塞米松治疗组和单用地塞米松的对照组。这些患者均处于CRPC的早期阶段,无症状或症状轻微,美东肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状态评分均为0分或1分,血清PSA<10 ng/ml。PPVs+地塞米松治疗组的PFS显著高于单用地塞米松的对照组,且PPVs+地塞米松治疗组的中位OS也显著高于单用地塞米松的对照组。大多数不良反应事件是注射部位的反应,没有一例患者发生大于III

级的毒性反应。该研究结果表明,早期CRPC患者也可以从PPVs治疗中获益,可显著改善PFS和OS期。这使CRPC的治疗又向前迈进了一步。

但是上述II期临床试验都存在一定的局限性,例如病例数量相对较少以及缺乏安慰剂治疗组等。目前,一项PPVs联合多西他赛+地塞米松化疗的II期临床试验已经完成,但结果尚未见报道^[17]。关于PPVs的III期临床试验正在开展^[18]。

3 挑战与展望

PPVs在CRPC免疫治疗中具有良好的应用前景,可以明显改善PFS和OS^[11-16]。但PPVs目前仍处于临床研究阶段,与真正的临床应用尚存在一定距离。而且最佳治疗对象的选择、治疗效果的评估及联合用药的价值等问题均有待进一步的探索。

3.1 最佳治疗对象的选择

目前,PPVs的临床应用对象多为传统治疗手段失败、肿瘤进展的CRPC患者。这类患者在接受治疗时已经处于肿瘤晚期,其免疫系统已被前期治疗,如化疗药物、皮质类固醇药物等抑制。理论上,在疾病早期、肿瘤负荷较低以及机体具有较为完整、有效的免疫系统时行PPVs治疗才能充分体现PPVs真正的临床优势^[19]。YOSHIMURAK等^[16]报道,对处于疾病早期的CRPC患者进行PPVs治疗可以带来明显的临床获益,可以显著改善PFS和OS。该研究提示,在对于已发生去势抵抗的患者,早期无症状或症状较轻的,尽快开始PPVs治疗可延长患者的生存期。因此,未来开展PPVs治疗CRPC的临床研究时应充分考虑患者的免疫功能状态及年龄、肿瘤负荷、相关合并症等因素。

3.2 疗效评估

目前,关于肿瘤治疗的疗效评估标准是基于传统化疗建立的,若以该标准来评估免疫治疗的疗效,常常会观察到部分患者先表现为疾病进展,然后再获得总体生存时间延长,而患者的无进展生存率及总体生存率通常未必获益^[20]。上述现象说明,现有的肿瘤治疗疗效评估系统可能并不适用于评估免疫治疗的疗效,因此,亟待探索和建立临床实用针对的免疫治疗的疗效评估系统。

血清免疫生物标志物有可能替代整体生存率,成为评估免疫治疗疗效的标志物。潜在的可用于评估前列腺癌免疫治疗的生物标志物包括多肽特异性免疫球蛋白G和T细胞反应。有研究^[21]显示,上述两者均与临床患者的总体生存时间显著相关($P=0.001$)。而另外一项研究^[22]却显示出完全相反的结果。虽然免疫治疗亟需生物标志物来预测和评估对

疫苗的临床反应,但其效用仍存争议。此外,NOGU-CHI等^[23]报道,对局限性前列腺癌患者在进行前列腺癌根治术前给予PPVs行新辅助治疗,术后病理显示,CD45RO⁺的肿瘤浸润细胞明显增多,提示肿瘤活检有可能成为有潜力的标志物,但仍需更多的研究来评估其效用。

3.3 联合用药的价值

免疫治疗药物相互联合或与其他抗肿瘤药物联合是当前研究的热点。传统的细胞毒性药物直接作用于肿瘤,可迅速发挥减瘤效应;而免疫治疗药物通过诱导或增强机体免疫应答来发挥其抗肿瘤效应。此外,有研究^[24-26]结果显示,部分细胞毒性药物能够促进活化的CTLs浸润肿瘤细胞以及诱导肿瘤细胞内趋化因子的表达,进一步提高肿瘤内CTLs的数量,从而增强免疫应答;还可以直接诱导肿瘤细胞死亡,从而增强抗原提呈作用^[27-29]。因此,免疫疗法联合细胞毒性药物能够同时提高免疫反应和发挥细胞毒效应。

PPVs与细胞毒药物的联合应用要真正实现临床获益,化疗药物的种类、剂量、给药顺序等都是悬而未决的重要问题。首个PPVs在CRPC患者中应用的随机II期临床试验^[14]结果显示,低剂量EMP与PPVs联合应用可同时提高CTL和IgG的反应,获的临床缓解;该研究表明PPVs结合低剂量的细胞毒性药物能够产生额外的抗肿瘤效益,但仍需要更多的循证医学证据支持。同时,免疫治疗与放疗联合应用也面临着同样的困扰。有研究^[30]结果显示,免疫治疗联合放疗能够在自发性前列腺癌小鼠体内诱导肿瘤特异性T淋巴细胞的活化,但该作用仅存在于一个短暂的窗口期内,过早或过晚使用均无此疗效。

此外,关于前列腺癌免疫治疗之间联合应用的临床试验^[31-32]结果显示,易普利单抗(ipilimumab)联合粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)治疗CRPC可获得临床缓解,其远期疗效值得期待。一系列前列腺癌免疫治疗之间组合治疗的临床试验^[33-35]正在开展。这些试验结果或许会鼓励PPVs与其他免疫治疗方式联合应用的尝试。

4 结语

近年来,由于前列腺癌发病率的持续升高以及CRPC治疗的棘手,关于CRPC的相关研究得到了人们越来越多的关注,其中,肿瘤疫苗治疗领域取得的进展尤其引人瞩目。PPVs将肿瘤疫苗与个体化治疗有机的结合,为CRPC的治疗指明了新的方向。一系列临床研究已经证明,PPVs相对安全可靠、成本较

低、制作过程简易,并且与常规多肽疫苗相比较,能诱导更强大和更快捷的抗肿瘤免疫力,从而可明显改善PFS和OS。未来,期待有更多设计更加合理的多中心、大样本、随机对照研究来进一步验证PPVs的远期疗效以及通过优化与传统或新的治疗方法的联合应用,有望提高对CRPC的治疗效果。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7. DOI: 10.3322/caac.21332.
- [2] 叶定伟,朱耀. 中国前列腺癌的流行病学概述和启示[J]. *中华外科杂志*, 2015, 53(4): 249-252. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2015.04.003.
- [3] 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.
- [4] 曾浩,种铁,贺大林,等. 去势抵抗性前列腺癌最新指南解读——暨中国西部专家共识[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2017, 22(2): 85-94. DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2017.02.002.
- [5] 杜娟,刘宝瑞. 胃癌免疫治疗新趋势:个体化肽疫苗[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2015, 22(4): 514-518. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.04.019.
- [6] KUMAI T, KOBAYASHI H, HARABUCHI Y, et al. Peptide vaccines in cancer-old concept revisited[J]. *Curr Opin Immunol*, 2017, 45:1. DOI: 10.1016/j.coi.2016.11.001.
- [7] NOGUCHI M, SASADA T, ITOH K. Personalized peptide vaccination: a new approach for advanced cancer as therapeutic cancer vaccine[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(5): 919-929. DOI: 10.1007/s00262-012-1379-1.
- [8] YOSHITOMI M, YUTANI S, MATSUEDA S, et al. Personalized peptide vaccination for advanced biliary tract cancer: IL-6, nutritional status and pre-existing antigen-specific immunity as possible biomarkers for patient prognosis[J]. *Exp Ther Med*, 2012, 3(3): 463-469. DOI:10.3892/etm.2011.424.
- [9] KOMATSU N, SHICHIJO S, NAKAGAWA M, et al. New multiplexed flow cytometric assay to measure anti-peptide antibody: a novel tool for monitoring immune responses to peptides used for immunization[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2004, 64(6): 535. DOI: 10.1080/00365510410007008.
- [10] SAKAMOTO S, NOGUCHI M, YAMADA A, et al. Prospect and progress of personalized peptide vaccinations for advanced cancers[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2016, 16(5): 689. DOI: 10.1517/14712598.2016.1161752.
- [11] 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. DOI:10.1002/pros.21261.
- [12] NOGUCHI M, MINE T, YAMADA A, et al. Combination therapy of personalized peptide vaccination and low-dose estramustine phosphate for metastatic hormone refractory prostate cancer patients: an analysis of prognostic factors in the treatment[J]. *Oncol Res*, 2007, 16(7): 341-349. DOI: 10.3727/000000006783980955.
- [13] 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. DOI: 10.1002/pros.21485.
- [14] NOGUCHI M, KAKUMA T, UEMURA H, et al. A randomized phase II trial of personalized peptide vaccine plus low dose estramustine phosphate (EMP) versus standard dose EMP in patients with castration resistant prostate cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(7): 1001-1009. DOI: 10.1007/s00262-010-0822-4.
- [15] 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. DOI: 10.1007/s00262-015-1781-6.
- [16] 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. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.12.050.
- [17] UMIN Clinical Trials Registry. Umin.ac.jphttps://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000012911 (2015).
- [18] UMIN Clinical Trials Registry. Umin.ac.jphttps://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000013251 (2016).
- [19] DRAKE C G, SHARMA P, GERRITSEN W. Metastatic castration-resistant prostate cancer: new therapies, novel combination strategies and implications for immunotherapy[J]. *Oncogene*, 2014, 33(43): 5053-5064. DOI: 10.1038/onc.2013.497.
- [20] CONNELL C M, RABY S, BEH I, et al. Cancer immunotherapy trials underutilize immune response monitoring[J]. *Oncologist*, 2018, 23(1): 116-117. DOI:10.1634/theoncologist.2017-0226.
- [21] MASANORI N, FUKUKO M, SHIGETAKA S, et al. A phase II trial of personalized peptide vaccination in castration-resistant prostate cancer patients: prolongation of prostate-specific antigen doubling time[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13(1): 1-10. DOI: 10.1186/1471-2407-13-613.
- [22] RINI B I, STENZL A, ZDROJOWY R, et al. IMA901, a multipolypeptide cancer vaccine, plus sunitinib versus sunitinib alone, as first-line therapy for advanced or metastatic renal cell carcinoma (IMPRINT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1599. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30408-9.
- [23] 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. DOI:10.1002/pros.20572.
- [24] TC V D S, VAN D S, HUPPELSCHOTEN S, et al. Vaccine-induced tumor necrosis factor-producing T cells synergize with Cisplatin to promote tumor cell death[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(4): 781-794. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2142.
- [25] HONG M, PUAUX A L, HUANG C, et al. Chemotherapy induces intratumoral expression of chemokines in cutaneous melanoma, favoring T-cell infiltration and tumor control[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(22): 6997-7009. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1466.
- [26] WELTERS M J, TC V D S, VAN M H, et al. Vaccination during myeloid cell depletion by cancer chemotherapy fosters robust T cell re-

- sponses[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(334): 334ra52. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad8307.
- [27] PODRAZIL M, HORVATH R, BECHT E, et al. Phase I/II clinical trial of dendritic-cell based immunotherapy (DCVAC/PCa) combined with chemotherapy in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(20): 18192-18205. DOI:10.18632/oncotarget.4145.
- [28] RAUCHENWALD M, SANTIS M D, FINK E, et al. Chemotherapy for prostate cancer[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2008, 120(13/14): 440. DOI: 10.1007/s00508-008-1008-3.
- [29] HE Q, LI J, YIN W, et al. Low-dose paclitaxel enhances the anti-tumor efficacy of GM-CSF surface-modified whole-tumor-cell vaccine in mouse model of prostate cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60(5): 715-730. DOI: 10.1007/s00262-011-0988-4.
- [30] HARRIS T J, HIPKISS E L, BORZILLARY S, et al. Radiotherapy augments the immune response to prostate cancer in a time-dependent manner[J]. *Prostate*, 2008, 68(12): 1319. DOI: 10.1002/pros.20794.
- [31] FONG L, KWEK S S, O'BRIEN S, et al. Potentiating endogenous antitumor immunity to prostate cancer through combination immunotherapy with CTLA4 blockade and GM-CSF[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(2): 609-615. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3529.
- [32] EERTWEGH V D, ALFONS J M, VERSLUIS, et al. Combined immunotherapy with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-transduced allogeneic prostate cancer cells and ipilimumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 dose-escalation trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5): 509-517. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70007-4.
- [33] US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01322490>(2016).
- [34] US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01706458>(2016).
- [35] US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01420965>(2016).
- [收稿日期] 2018-01-30 [修回日期] 2018-05-23
[本文编辑] 韩丹, 阮芳铭