



肿瘤疫苗的研究进展

陈月云, 丁振宇*, 魏于全*

四川大学华西医院生物治疗科, 生物治疗全国重点实验室, 成都 610041

* 联系人, E-mail: dingzhenyu@scu.edu.cn; yuquanwei@scu.edu.cn

2023-12-24 收稿, 2024-01-23 修回, 2024-01-24 接受, 2024-01-25 网络版发表

中国医学科学院临床与转化医学研究基金(2020-I2M-C&T-B-096)和四川省科技计划厅重点研发项目(2023YFS0001)资助

摘要 肿瘤疫苗通过激活或增强机体自身的免疫能力来杀伤肿瘤, 是一种极具前景的新型治疗手段. 近年来, 肿瘤免疫治疗, 特别是免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)在实体肿瘤中取得了显著的进展. 然而, ICI治疗的普遍耐药性问题导致仅少数患者能从中长期获益. 鉴于此, 具有特异性强、安全性好, 且能够形成长期免疫记忆的肿瘤疫苗, 成为了肿瘤免疫治疗领域研究的焦点. 肿瘤疫苗经过几十年的不断探索, 目前多种肿瘤疫苗已经进入临床试验阶段, 并展现出令人鼓舞的临床疗效. 尽管如此, 肿瘤疫苗的临床应用仍面临着诸多挑战. 本文回顾了肿瘤疫苗的发展历程及作用机制, 总结了近几年来肿瘤疫苗的临床研究成果及当前临床应用所面临的主要挑战, 并讨论了肿瘤疫苗未来的发展方向.

关键词 肿瘤疫苗, 肿瘤免疫治疗, 免疫检查点抑制剂, 临床研究, 精准医疗

肿瘤免疫治疗, 通过激活或增强机体自身免疫能力来杀伤肿瘤, 被誉为肿瘤治疗领域的第三次革命. 主要包括单克隆抗体类免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)^[1,2]、过继性细胞治疗^[3,4]和肿瘤疫苗等^[5,6].

肿瘤疫苗通过引入肿瘤抗原(包括肿瘤细胞、蛋白或多肽, 以及携带这些抗原的基因等)来激活患者体内的T细胞, 进而诱导免疫反应, 以杀伤肿瘤细胞. 与传统的放化疗相比, 肿瘤疫苗因其特异性强、安全性好, 且能建立长期免疫记忆的特点, 成为肿瘤免疫治疗领域一个极具潜力的方向^[7,8].

肿瘤疫苗的发展历程充满了挑战和变革. 20世纪90年代, Thierry团队^[9]鉴定出人类肿瘤特异性抗原MAGE-1 (melanoma-associated antigen 1), 开启了肿瘤疫苗研究的新篇章. 基于细胞的疫苗, 特别是树突状细胞(dendritic cell, DC)疫苗, 为肿瘤疫苗治疗指明了新方

向^[10,11]. 1999和2000年, Melacine^[12]和Oncovax^[13]疫苗在加拿大和荷兰分别获批, 标志着肿瘤疫苗在临床应用上的重大进展. 2011年, 美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准Provenge疫苗用于前列腺癌的治疗, 成为治疗性肿瘤疫苗发展的重要里程碑^[14]. 自2012年下半年起, 肿瘤免疫领域经历了一段困难时期, 包括Stimuvax与MAGE-A3多肽疫苗在内的数个备受瞩目的III期临床试验均未达到预期的治疗效果^[15]. 尽管肿瘤疫苗的发展充满了挫折, 但该领域仍然备受重视. 迄今为止, 在美国ClinicalTrials.gov注册的“Cancer Vaccine”临床研发项目累计已多达1870项, 占有所有疫苗临床试验(8793项)的21.3%.

近年来, 随着精准医疗和测序技术的不断进步, 肿瘤疫苗治疗领域取得了显著发展, 特别是以新抗原为代表的肿瘤疫苗, 为多种晚期肿瘤(包括黑色素瘤、肺癌、乳腺癌、结直肠癌等)治疗提供了新的希望^[16~20].

引用格式: 陈月云, 丁振宇, 魏于全. 肿瘤疫苗的研究进展. 科学通报, 2024

Chen Y Y, Ding Z Y, Wei Y Q. Recent advances in tumor vaccine development: A comprehensive review (in Chinese). Chin Sci Bull, 2024, doi: 10.1360/TB-2023-1332

mRNA技术在COVID-19疫苗中的成功应用也为肿瘤疫苗研发提供了新思路和方法。基于新抗原的肿瘤疫苗结合mRNA药物、纳米技术、免疫治疗、基因治疗等,共同构建了未来肿瘤疫苗治疗的综合框架。然而,肿瘤疫苗的临床应用仍面临着诸多挑战。本文聚焦于肿瘤疫苗的临床研究进展,探讨其作用机制、最新临床研究成果,以及临床应用中的挑战,并对未来发展提出可能的解决方案。

1 肿瘤疫苗的作用机制

肿瘤疫苗主要通过激活或增强人体免疫系统对肿瘤细胞的识别和攻击,从而发挥抗肿瘤作用。其机制主要涵盖4个关键环节:肿瘤抗原的释放和识别、肿瘤抗原的呈递和加工、T细胞的激活以及免疫细胞的杀伤作用。当疫苗中包含的肿瘤抗原或其衍生物被注射进入体内后,首先被免疫系统的抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC),主要是DC捕获,即肿瘤抗原的识别过程。DC在捕获抗原后,将其处理成小片段,并展示在其表面的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)分子上。这一过程是启动特定肿瘤抗原免疫反应至关重要的步骤^[21,22]。DC随后迁移至次级淋巴结器官(secondary lymphoid organs, SLO)。在那里DC表面的MHC-抗原肽分子与T细胞受体(T cell receptor, TCR)结合,将抗原信息传递给CD8⁺ T细胞和CD4⁺ T辅助细胞,从而实现T细胞的激活^[23-25]。能够识别特定肿瘤抗原的CD8⁺ T细胞,又称细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL),返回肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中,通过释放穿孔素/丝氨酸蛋白酶等物质来破坏肿瘤细胞膜,直接导致肿瘤细胞裂解死亡^[26,27]。而CD4⁺ T辅助细胞则通过分泌干扰素- γ (interferon gamma, IFN- γ)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等细胞因子,促进CD8⁺ T细胞的激活和增强CTL的活性,从而发挥肿瘤免疫作用^[28,29]。肿瘤疫苗还能诱导记忆型T细胞的生成,形成长期免疫记忆。当机体再次遇到相同肿瘤抗原时,记忆T细胞能够被迅速激活,提供有效的免疫保护,防止肿瘤复发^[30]。综上所述,这一系列精细复杂的免疫协同作用,使免疫系统能够有效识别和攻击体内肿瘤细胞,从而抑制肿瘤生长和扩散,甚至达到消灭肿瘤的目的(图1)。

2 肿瘤疫苗的种类及其临床转化面临的挑战

根据制备方法,肿瘤疫苗可分为核酸疫苗、细胞

疫苗、病毒疫苗和肽类疫苗四大类^[30]。这些疫苗在初期研究中显示出潜在的治疗效果,但在临床转化应用时却遇到了挑战。肿瘤的高度异质性使得开发通用型疫苗变得异常困难。另外,疫苗的稳定性和储存条件、免疫原性和安全性也是需要考虑的重要因素。利用基因工程和纳米技术等方法提高疫苗的免疫原性和临床治疗疗效正受到重视。未来的研究需集中于这些关键领域,以推动肿瘤疫苗尽快从实验室走向临床应用。

当前,肿瘤疫苗的研究主要集中在蛋白质或肽类疫苗上,因为这些抗原较易在体外制备。尽管在临床上取得了一定成功,但这类疫苗本身的免疫原性不足依然是一个主要挑战。与此相比,如DC细胞疫苗等其他类型疫苗展现了更强的免疫原性。肿瘤疫苗的未来发展和临床转化需要更多的临床试验来验证。传统动物模型在生物免疫治疗研究中的局限性,特别是在预测药物副作用方面的不足,表明我们需要开发新型动物模型以更准确模拟人体反应,从而助力肿瘤疫苗的研究与发展。

3 肿瘤疫苗的临床研究进展

基于其生化特征,肿瘤疫苗可分为五大类:肿瘤细胞疫苗、蛋白质和多肽疫苗、核酸疫苗、病毒载体疫苗以及DC疫苗。本文对不同种类肿瘤疫苗的临床研究进展进行讨论,并对这些肿瘤疫苗在II-III期临床试验的研究成果进行汇总(表1)。

3.1 肿瘤细胞疫苗

肿瘤细胞疫苗来源于患者自体或同种异体的肿瘤细胞作为免疫源,经照射、加热、冷冻等处理使其失活,并辅以佐剂以提高其免疫原性。全肿瘤细胞裂解物疫苗,其优势在于包含了肿瘤细胞所有可能的抗原,从而具有广泛的覆盖谱,可避免仅使用部分抗原制备疫苗造成的抗原遗漏问题。前期已在包括结直肠癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、脑胶质瘤等多种肿瘤的临床研究中探索了其安全性和临床疗效^[7,31,32]。

在一项针对II-III期结肠癌术后患者的多中心、随机对照III期临床试验中,研究者评估了由自体肿瘤细胞联合佐剂卡介苗制备的OncoVAX疫苗,作为术后辅助治疗的临床疗效^[13]。结果显示,对于II期结肠癌患者,OncoVAX显著延长了患者的无复发间隔时间,并提高了5年总生存率(overall survival, OS)及无复发率。但在III期患者中,该疫苗未能显著改善预后。

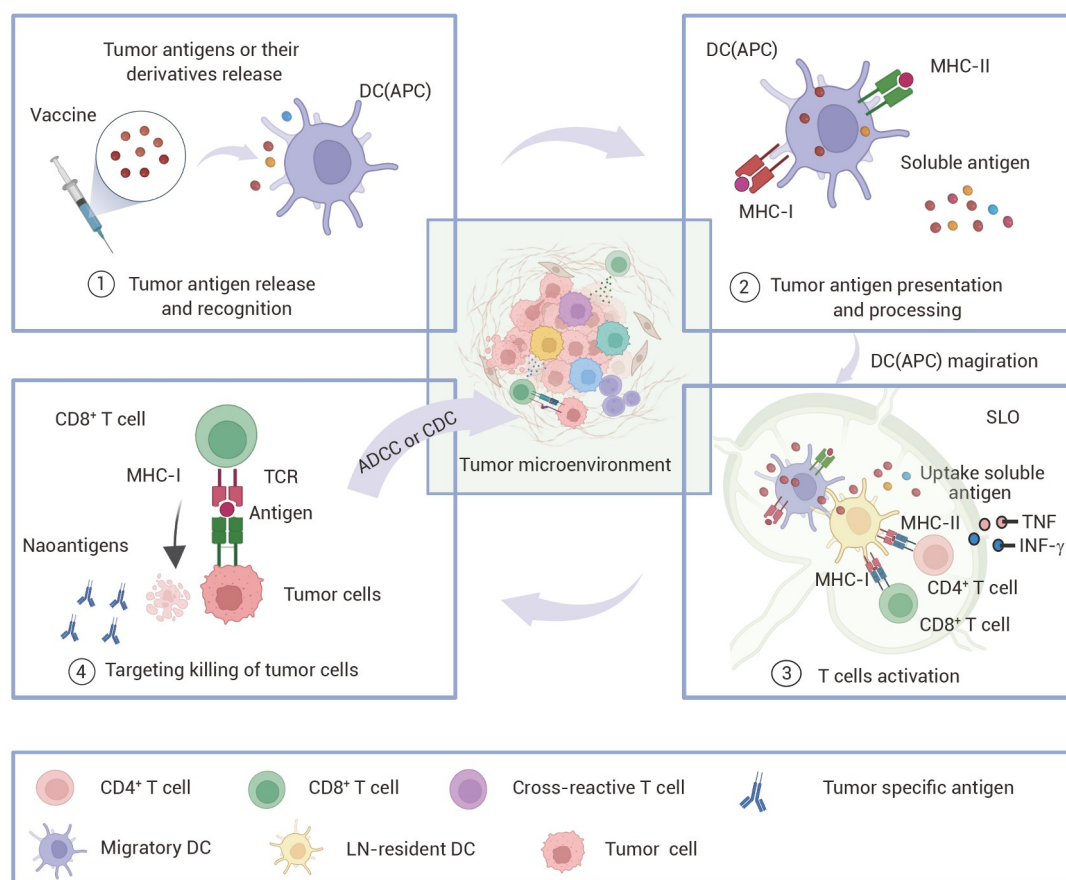


图1 (网络版彩色)肿瘤疫苗的作用机制。APC, 抗原呈递细胞; MHC, 主要组织相容性复合体; TCR, T细胞受体; ADCC, 抗体依赖性细胞介导的细胞毒性; CDC, 补体依赖性细胞毒性; SLO, 次级淋巴结器官

Figure 1 (Color online) The mechanism of cancer vaccines. APC, antigen-presenting cell; MHC, major histocompatibility complex; TCR, T cell receptor; ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity; CDC, complement-dependent cytotoxicity; SLO, secondary lymphoid organs

在对晚期胰腺癌患者进行的II期临床试验中, 研究团队评估了GVAX疫苗(由分泌粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的异体胰腺肿瘤细胞组成的疫苗)与CRS-207(一种表达间皮素的减毒李斯特菌)的联合疗效^[33]。研究结果表明, 与单独使用GVAX疫苗相比, 联合治疗显著延长了患者的中位生存时间(mOS)(6.1 vs. 3.9个月)。在接受至少三剂治疗(2剂cy/Gvax+1剂CRS-207或3剂cy/gvax)的患者中, OS为9.7个月, 远高于对照组的4.6个月。然而, 在针对晚期转移性胰腺导管腺癌患者的另一项研究中, 研究人员探究了在一线化疗后使用GVAX疫苗与伊匹木单抗(ipilimumab)作为维持治疗的疗效。该研究发现, GVAX疫苗联合伊匹木单抗与单纯化疗相比, 并未显著提高患者的OS^[34]。

在2018年, 宾夕法尼亚大学癌症中心的研究人员将氧化的肿瘤细胞裂解物脉冲负载到自体DC细胞(OCDC)制备疫苗, 用于复发性卵巢癌的治疗^[35]。结果

表明, OCDC疫苗具有良好的安全性, 并能有效激发针对自体肿瘤抗原的T细胞反应, 与患者生存期的显著延长密切相关。此外, 在脑胶质瘤的临床研究中, 肿瘤细胞疫苗也显示出了积极的临床疗效^[36-39]。近期, 在一项国际多中心、III期、前瞻性、外部对照的非随机临床试验中, 研究者评估了自体肿瘤裂解物负载的树突细胞疫苗(DCVax-L)与标准治疗联合在脑胶质瘤患者的效果。研究结果表明, DCVax-L联合标准治疗相比于单一标准治疗, 显著延长了新诊断和复发脑胶质瘤患者的OS^[40]。

虽然肿瘤细胞疫苗在激发特异性抗肿瘤免疫反应和安全性方面显示出了一定的优势, 但在临床应用中仍面临一系列挑战。主要包括: 难以获取足够的肿瘤细胞、疫苗生产的技术复杂度高且耗时较长, 以及低免疫原性而难以激发强烈的免疫反应。因此, 当前的方法通常包括对肿瘤细胞进行基因工程改造、诱导免疫原

表 1 不同类型肿瘤疫苗II-III期临床研究汇总^{a)}

Table 1 Summary of phase II-III clinical trials for various types of cancer vaccine

类别	临床研究注册号	肿瘤类型	发表时间和杂志	肿瘤分期和适应证	疫苗名称	临床研究阶段	治疗方案	研究结果
肿瘤细胞疫苗	NCT01417000	胰腺癌	2015, J Clin Oncol	IV期, 二线以上	GVAX	II期, 随机对照	A组(n=61): 2剂Cy/GVAX+4剂CRS-207; B组(n=29): 6剂Cy/GVAX	mOS: A组 vs. B组: 6.1 vs. 3.9个月 (P=0.02); CD8 T升高与OS相关
	NCT01896869	胰腺导管腺癌	2020, Clin Cancer Res	IV期, 维持	GVAX	II期, 随机对照	A组(n=40): 4剂GVAX +ipilimumab B组(n=42): FOLFIRINOX	mOS: A组 vs. B组: 9.38 vs. 14.7个月 (P=0.019); 中期分析后因无获益而停止研究
	NCT00045968	胶质母细胞瘤 (GBM)	2023, JAMA Oncol	新诊断 (nGBM)或复发性(rGBM)	DCVax-L	III期, 多中心, 外部对照非随机	实验组(n=232): DCVax-L +替莫唑胺 nGBM外部对照组(n=1366): 替莫唑胺和安慰剂 rGBM外部对照组(n=640): 标准治疗	mOS nGBM: 实验组 vs. 对照组: 19.3 vs. 16.5个月 (P=0.002), 5年生生存率: 13.0% vs. 5.7% mOS rGBM: 实验组 vs. 对照组: 13.2 vs. 7.8个月 (P<0.001), 复发后30个月生存率: 11.1% vs. 5.1%
多肽/蛋白疫苗	NCT00480025	非小细胞肺癌	2016, Lancet Oncol	IB-III期, MAGE-A3阳性, 术后辅助	MAGE-A3	III期, 双盲, 安慰剂随机对照	实验组: MAGE-A3多肽疫苗 (n=1515) 对照组: 安慰剂(n=757)	总人群mDFS MAGE-A3组 vs. 安慰剂组: 60.5 vs. 57.9个月 (P=0.74); 无化疗人群mDFS MAGE-A3组 vs. 安慰剂组: 58.0 vs. 56.9个月 (P=0.76)
	RPCE-C00000161	非小细胞肺癌	2016, Clin Cancer Res	IIIB-IV期	CIMAvax-EGF	III期, 随机对照	实验组: CIMAvax-EGF疫苗 (n=270) 对照组: 最佳支持治疗(n=135)	mOS: CIMAvax-EGF vs. 对照组: 12.45 vs. 9.43个月 (P=0.036); 5年生生存率: 肺鳞癌为23% vs. 0%, 肺腺癌为18.2% vs. 0%
	NCT00796445	黑色素瘤	2018, Lancet Oncol	III期, MAGE-A3阳性, 术后辅助	MAGE-A3	III期, 双盲, 安慰剂随机对照	实验组: MAGE-A3多肽疫苗 (n=895) 对照组: 安慰剂(n=450)	总人群mDFS: MAGE-A3组 vs. 安慰剂组: 11.0 vs. 11.2个月 (P=0.86)
	NCT02654587	非小细胞肺癌	2023, Ann Oncol	IV期, HLA-A2阳性, 对ICIs耐药	OSE2101	II期, 两阶段开放性, 随机对照	实验组(n=139): OSE2101 对照组(n=80): 标准治疗	mOS OSE2101组 vs. 标准治疗组: 11.1 vs. 7.5个月 (P=0.017); 显著延长了进展后生存期 (P=0.004)
核酸疫苗	NCT01304524	宫颈上皮内瘤变 (CIN)	2015, Lancet	CIN2/3	VGX-3100	IIb期, 随机, 双盲, 安慰剂对照	实验组: VGX-3100(n=125); 对照组: 安慰剂(n=42)	病理学缓解率: VGX-3100组 vs. 安慰剂组: 49.5% vs. 30.6% (P=0.034)
	NCT03444376	宫颈癌	2023, Lancet Oncol	IV期, HPV阳性	GX-188E	II期, 开放标签, 单臂	GX-188E+帕博利珠单抗 (n=36)	11名(42%)患者达到了总体反应; 4名(15%)完全缓解, 7名(27%)部分缓解
	NCT04161755	胰腺导管腺癌	2023, Nature	术后辅助	mRNA疫苗	I/II期, 单臂	个体化肿瘤新抗原mRNA疫苗+PD-L1序贯化疗(n=16)	50%产生了抗原特异性T细胞免疫应答; 有免疫应答的胰腺癌患者其复发和死亡风险降低了92%
病毒载体疫苗	NCT00769704	黑色素瘤	2015, J Clin Oncol	IIIB/C-IV期, 不可手术	T-VEC	III期, 随机, 开放, 多中心	实验组(n=295): T-VEC疫苗 对照组(n=141): GM-CSF	T-VEC组 vs. GM-CSF组, DRR: 16.3% vs. 2.1%, ORR: 26.4% vs. 5.7% (P<0.001); mTTF: 8.2 vs. 2.9个月; mOS: 23.3 vs. 18.9个月 (P=0.051)
	NCT01491893	复发性胶质瘤	2018, N Engl J Med	IV期, WHO 4级	PVSRIPO	II期, 单臂	PVSRIPO疫苗(n=61)	2年和3年生生存率均为21%, 均高于匹配的历史对照(14%, 4%)
DCs疫苗	NCT00965224	急性髓性白血病	2017, Blood	IV期, 高复发风险	DC疫苗	II期, 单臂	编码WT1 mRNA的DC疫苗 (n=30)	5年OS率: 应答者 vs. 非应答者: 53.8% vs. 25.0% (P=0.010)
	NCT02301611	黑色素瘤	2023, J Immunother Cancer	III-IV期, 术后辅助	TLPLDC/TLPO	II期, 随机, 双盲, 安慰剂对照	TLPLDC组: 103人 TLPO组: 43人 安慰剂组: 41人	TLPLDC组 vs. TLPO组 vs. 安慰剂组: 3年DFS率: 55.4% vs. 60.9% vs. 27.2%; 3年OS率: 93.6% vs. 94.6% vs. 62.5%

a) GVAX, 分泌粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的异体胰腺肿瘤细胞; Cy, 环磷酰胺; CRS-207, 表达间皮素的减毒李斯特菌; FOLFIRINOX, 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康和奥沙利铂的化疗方案; DCVax-L, 自体肿瘤裂解物负载的树突细胞疫苗; MAGE-A3, 黑色素瘤相关抗原3; OSE2101, 针对特定抗原的多肽疫苗; CIMAvax-EGF, 基于表皮生长因子(EGF)的蛋白疫苗; VGX-3100, 指针对人乳头瘤病毒(HPV)类型16和18的E6和E7蛋白的DNA质粒疫苗; GX-188E, 通过编码HPV的E6和E7蛋白的DNA疫苗; T-VEC, 源自单纯疱疹病毒1型的溶瘤病毒疫苗; PVSRIPO, 重组的非致病性脊髓灰质炎-鼻病毒嵌合体疫苗, 能识别脊髓灰质炎病毒受体CD155; TLPLDC, 通过体外培养成熟的自体树突状细胞(DC), 并用装载有自体肿瘤裂解液(TL)的酵母细胞壁粒子(YCWP)对其进行启动而制成的疫苗; TLPO, 使用涂有硅酸盐的装载自体TL的YCWP, 用于体内DC载入的疫苗; mOS(median overall survival), 中位生存期; mDFS(median disease-free survival), 中位无病生存期; DRR(durable response rate), 持续缓解率; ORR(objective response rate), 客观缓解率; mTTF(median time to treatment failure), 中位治疗失败时间

性细胞死亡和与免疫调节剂共培养等。这些改造可以增强疫苗与其他治疗的协同效应,以发挥肿瘤疫苗的最佳效果。此外,全肿瘤细胞疫苗在长期储存方面也面临着挑战,限制了其进一步的临床应用^[41]。因此,在未来的治疗策略中,可能需要将肿瘤细胞疫苗与化疗、放疗及其他形式的免疫疗法相结合,以期提高整体治疗效果。

3.2 蛋白质/多肽疫苗

肿瘤多肽疫苗是基于已知或预测的抗原表位氨基酸序列设计并化学合成的多肽作为疫苗。这类疫苗通过靶向特定的肿瘤抗原或细胞表面蛋白,增强免疫系统对肿瘤细胞的识别和杀伤能力,进而激发抗肿瘤免疫反应。与肿瘤靶向治疗相比,肿瘤多肽疫苗具备化学性质稳定、制造简便、生产成本低廉以及适用于多种肿瘤类型的优点。因此受到肿瘤生物治疗研究领域的高度重视。

在肿瘤免疫学的传统分类方法中,肿瘤抗原主要分为两大类:肿瘤特异性抗原(tumor-specific antigen, TSA)和肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)。然而,有新的观点认为,肿瘤抗原可根据表达模式和来源进行更加精细的分类。包括预定义抗原(predefined antigens, 已经被鉴定并在某些癌症中过表达的肿瘤抗原,包括共享和个体化抗原)和匿名抗原(anonymous antigens, 通过负载APC来激活免疫反应的未知肿瘤抗原,包括体外和原位两种类型)^[7]。这种分类方法不仅有助于深入理解不同肿瘤抗原的性质和功能,而且对设计更有效和个体化的肿瘤疫苗具有重要的临床意义。目前,在多肽疫苗的研发中常用的TAA包括MAGEA3、WT1、ERBB2/HER2等^[8]。虽然到目前为止,尚无多肽疫苗获得FDA或其他相关机构的批准用于肿瘤治疗,但相关的临床试验仍在积极进行中。

在针对非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和黑色素瘤的研究中,基于MAGE-A3抗原的多肽疫苗已经进行了初步探索^[42,43]。一项随机、双盲的II期临床研究中对接受根治性手术的MAGE-A3阳性NSCLC的患者予以MAGE-A3多肽疫苗免疫。研究结果表明,在接受MAGE-A3疫苗和安慰剂的患者群体之间,无论是在无疾病间隔期、无疾病生存期(disease-free survival, DFS)还是OS上,均未观察到显著差异^[44],与随后的III期临床试验结果保持一致^[45]。因此, MAGE-A3作为NSCLC免疫治疗的进一步研究被终止。同样,在

DERMA研究中, MAGE-A3疫苗在黑色素瘤的辅助治疗中也未显示出显著优势,导致其在黑色素瘤治疗中的进一步研究也被停止^[46]。

尽管基于MAGE-A3的多肽疫苗的两项III期临床研究未能达到预设的研究目标,但其他肿瘤抗原相关的多肽疫苗在后续的临床研究中显示出了一定的治疗潜力。在一项III期、随机对照研究中,研究人员评估了一种基于表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)的蛋白疫苗CIMAvax-EGF,用于治疗晚期NSCLC患者。结果显示, CIMAvax-EGF疫苗能显著提高晚期NSCLC患者的mOS(12.45 vs. 9.43个月)和5年OS(23.0% vs. 0.0%)^[47]。目前,更多的临床研究正在进行,以进一步评估CIMAvax-EGF疫苗的有效性(NCT06011772, NCT04298606, NCT02955290)。靶向IDH1的特异性肽疫苗在星形细胞瘤治疗中延长了患者的DFS,并引发了显著的免疫反应^[48]。由TAA衍生的多肽在肝细胞癌的I期临床研究中也显示出了明显的免疫反应和持久的临床获益^[49]。最近的研究报告显示,针对端粒酶逆转录酶抗原的多肽疫苗,在包括难治性晚期NSCLC、泌尿系统肿瘤和黑色素瘤在内的多种晚期实体瘤中均展现出了显著的免疫原性和临床获益^[50-52]。ATALANTE-1研究是一项针对HLA-A2阳性、ICI耐药的晚期NSCLC患者的II期开放、随机对照临床试验。研究比较了多肽疫苗OSE2101与标准化疗的疗效和安全性。结果显示,在ICI继发性耐药的患者中, OSE2101疫苗显著提高了患者的mOS(11.1 vs. 7.5个月),并具有更高的安全性^[53]。

随着生物信息学的进步,基于个体化新抗原的多肽疫苗在肿瘤治疗领域日益受到关注。2019年, Keskin等人^[54]发现,新抗原疫苗在改善胶质母细胞瘤患者的免疫微环境和增强治疗效果方面具有巨大潜力。然而,可用佐剂的种类有限以及肿瘤的免疫抑制性微环境仍然是肿瘤治疗面临的主要挑战^[55]。

3.3 核酸疫苗

肿瘤核酸疫苗通过注入编码肿瘤抗原的DNA或RNA序列来激活免疫系统,从而达到杀伤肿瘤细胞的目的。核酸疫苗的主要优势包括其设计的灵活性、能够激发多样的免疫反应、良好的安全性和稳定性。早期的研究成果表明,它们能有效地促进针对肿瘤的CD8⁺ T细胞的免疫反应^[56]。

3.3.1 DNA疫苗

DNA疫苗在前列腺癌^[57,58]、宫颈癌^[59-62]、黑色素

瘤^[63,64]及乳腺癌^[65]等多种实体肿瘤中均显示出了良好的安全性和较强的特异性免疫反应。在Trimble等人^[66]开展的一项多中心、双盲、安慰剂对照的IIb期临床研究中,评估了针对人乳头瘤病毒(HPV)类型16和18的E6与E7蛋白的DNA质粒疫苗VGX-3100,用于治疗宫颈内皮癌2/3级的安全性和有效性。研究发现,近50%接受VGX-3100疫苗免疫的患者获得了显著的临床疗效,并在特异性激活CD8⁺ T细胞和体液反应方面显著优于安慰剂。目前,两项III期临床试验(NCT03185013和NCT03721978)正在进一步探索VGX-3100疫苗的治疗潜力。Hillemanns等人^[67]报道的VB10.16(一种新型治疗性DNA疫苗),通过模块化技术增强了其效能和特异性。在韩国进行的一项研究揭示,对于晚期HPV阳性的宫颈癌, GX-188E疫苗(编码HPV的E6和E7蛋白的DNA疫苗)联合帕博利珠单抗(Pembrolizumab)显示出了较好的抗肿瘤活性和良好的安全性^[68]。在乳腺癌研究方面,华盛顿大学研究团队^[69]于2023年的一项研究表明,针对晚期乳腺癌的ERBB2 DNA疫苗显示出了良好的安全性,并且观察到更高剂量的疫苗与接种部位DNA持续性之间显著相关。为了进一步探究其疗效,目前已启动了一项II期临床试验。

3.3.2 mRNA

基于mRNA的肿瘤疫苗由于耐受性良好,生产便利以及成本效益高,一直是肿瘤免疫治疗领域的研究焦点。随着2021年FDA批准了首个基于mRNA的COVID-19疫苗, mRNA疫苗在肿瘤治疗中的潜力得到了更广泛的探索和认可。早期临床试验显示, mRNA疫苗无论是单独使用还是与ICI联合使用,均显示出了一定的临床疗效^[70-72]。

Cafri等人^[73]在2020年进行的I/II期临床研究中,对转移性胃肠道肿瘤患者予以编码自体肿瘤新抗原的mRNA疫苗免疫后,观察到了特异性T细胞反应和良好的安全性。2022年的另一项研究表明,接种mRNA疫苗的晚期转移性实体瘤患者产生了显著的新抗原特异性CD8⁺ T细胞反应,且大多数患者获得了生存益^[74]。在一项IIb期临床研究(NCT03897881)中, mRNA肿瘤疫苗(mRNA-4157)联合帕博利珠单抗在黑色素瘤治疗中显示出了降低复发或死亡风险的潜力。鉴于以上结果,目前已启动后续的III期临床研究。

新抗原的引入极大地拓展了mRNA疫苗在肿瘤治疗中的应用前景。2023年, *Nature*发表了一项关于个体化新抗原mRNA疫苗联合PD-L1抑制剂和化疗用于胰

腺癌术后辅助治疗的I期临床试验结果。研究结果显示,接种疫苗的胰腺癌患者中有一半产生了特异性T细胞免疫应答,且在18个月的随访期间未出现肿瘤复发^[75]。2023年3月,一种个体化新抗原mRNA疫苗(LK101)获得了新药临床试验批准,标志着我国首个进入临床阶段的mRNA编辑产品的问世,同时也是国内mRNA肿瘤疫苗领域的里程碑事件。目前,更多关于mRNA肿瘤疫苗的临床研究正在进行(NCT03394937, NCT03394937, NCT04526899, NCT04534205, NCT03948763等)。此外,我们研究中心也开展了一系列mRNA疫苗的临床研究,包括针对EBV阳性晚期实体肿瘤(NCT05714748)和HBV相关晚期肝癌的探索性临床研究(NCT05738447)。

虽然在前期初步研究中核酸疫苗显示出了一定的治疗潜力,但它们在免疫原性、递送效率和稳定性方面仍面临着一系列挑战。未来,通过改进抗原的筛选方法和联合ICI等治疗策略,有望进一步提高mRNA疫苗的免疫活性和临床疗效。

3.4 病毒载体疫苗

病毒载体疫苗是利用改造的病毒(如腺病毒或病毒样颗粒)作为载体,将编码肿瘤抗原的遗传信息传递给宿主细胞,促使其表达这些抗原,进而激活免疫系统。这类疫苗具备高效传递肿瘤抗原、激发强烈免疫反应以及对肿瘤细胞的选择性等优点,因此受到广泛关注^[76]。在2012年新加坡进行的一项II期临床实验中,研究者使用一种改良的腺病毒载体(Ad-ΔLMP1-LMP2)转导至自体DC,用来治疗晚期鼻咽癌患者。经疫苗免疫后,12名患者中有9名患者产生了免疫反应,其中3名患者表现出临床反应,包括1名患者部分缓解,2名患者病情稳定^[77]。

溶瘤病毒(oncolytic virus, OV)疫苗,作为病毒载体疫苗的一个重要分支,利用天然存在的或经基因修饰的病毒来特异性感染或裂解肿瘤细胞,并释放肿瘤TAA,从而激发免疫系统的抗肿瘤应答^[76]。这类疫苗的优势在于其在肿瘤细胞中的选择性复制、能够传递多种真核基因载体和诱导免疫原性细胞死亡,同时与其他抗肿瘤药物的安全性互不干扰^[78]。全球目前已批准了4种溶瘤病毒疗法,包括Rigvir(2004年,拉脱维亚)、Oncorine(2005, 中国)、Imlygic(2015, 美国、欧盟)和Delytact(2021年, 日本),分别用于治疗黑色素瘤、鼻咽癌、黑色素瘤和胶质瘤。OPTiM研究是一项随机、开放、多中心的III期临床试验,共纳入436名IIIB/C-IV期

黑色素瘤患者。研究显示, T-VEC(基于单纯疱疹病毒的溶瘤疫苗)相较于GM-CSF, 在持续缓解率(16.3% vs. 2.1%)和客观缓解率(26.4% vs. 5.7%)方面均展现出显著优势。此外, 在中位治疗失败时间上, T-VEC为8.2个月, 显著长于GM-CSF的2.9个月。两组的mOS分别为23.3和18.9个月^[79,80]。基于以上结果, T-VEC于2015年获得FDA批准, 用于初次手术后复发的黑色素瘤患者的治疗, 并在其他国家也相继获批, 成为目前唯一被广泛批准的疫苗治疗方案。

在脑胶质瘤的治疗中, OV疫苗显示出了巨大的治疗潜力。2018年, 在美国杜克大学开展了一项关于重组非致病性脊髓灰质炎-鼻病毒嵌合体疫苗PVSRPO的II期试验, 研究人员发现, 21%的成人复发性胶质瘤患者在治疗后OS超过了24个月^[81]。2021年的一项研究使用改造的HSV-1病毒治疗儿童高级别胶质瘤, mOS达到12.2个月, 超过历史对照组的5.6个月^[82]。2022年, 在一项溶瘤病毒DNX-2401疫苗用于治疗儿童弥漫性内源性脑桥胶质瘤的I期临床试验中, 联合放疗后患者的mOS达17.8个月, 显著高于前期研究报道的12个月^[83]。

虽然OV疫苗在前期研究中展现了良好的安全性和一定的抗肿瘤效果, 但它们在临床应用中仍面临着若干挑战。这些挑战包括, 活病毒的潜在脱落和意外传播风险, 以及确定最佳治疗剂量和给药方式。未来, 为了进一步提升OV疫苗的治疗效果, 需要优化给药策略和剂量, 并且需要监管、科研和临床领域之间的紧密合作。

3.5 DC疫苗

DC是机体内已知的最强的抗原提呈细胞。它通过捕获抗原并呈递给效应T和B细胞, 来激发T细胞对肿瘤的免疫反应^[84,85]。基于DC的肿瘤疫苗能够诱导肿瘤的免疫反应, 同时具有较低的脱靶毒性。目前, 全球已批准多种基于DC的疫苗, 如Hybricell(2004年, 巴西)、DCVax-Brain(2007年, 瑞士)、CreaVaxRCC(2007年, 韩国)和Provenge(2010年, 美国), 分别用于治疗黑色素瘤、脑胶质瘤、肾细胞癌和前列腺癌。因此, 利用DC作为抗原呈递载体来制备疫苗, 是当前细胞治疗研究的一个重要方向^[86,87]。近年来, 基于DC的疫苗临床试验已经超过200个, 早期研究显示这些疫苗具有良好的安全性和较强的免疫原性, 且在某些肿瘤中介导了显著的临床反应^[88,89]。

早期研究集中于探索DC疫苗在治疗血液系统恶

性肿瘤(如急性髓性白血病和骨髓增生异常综合征)以及其他非白血病恶性肿瘤的安全性和临床疗效^[10,90]。2015年, 来自挪威的研究者开展了一项针对未经治疗或复发的III/IV期滤泡淋巴瘤的临床试验, 旨在评估了放疗联合低剂量利妥昔单抗、未成熟自体DC和GM-CSF的治疗疗效。结果显示36%的患者显示出客观的临床反应^[91]。2017年的一项II期临床研究表明, 编码WT1 mRNA的DC疫苗作为预防或延迟急性髓性白血病(AML)患者标准化疗后复发的策略是有效的, 能够改善患者的OS^[92]。此外, 在一项随机、双盲、安慰剂对照的2b期临床试验中, 研究者采用TLPO(经硅酸盐处理并装载自体肿瘤裂解液的酵母细胞壁粒子DC疫苗)/TLPLDC(装载有自体肿瘤裂解液的酵母细胞壁粒子DC疫苗)对III/IV期黑色素瘤患者进行免疫。研究结果显示, 这两种疫苗均能有效延长患者的DFS和OS。TLPO疫苗的疗效将在后续的III期临床试验中进一步验证^[93]。

随着生物信息学的不断发展, 新抗原DC疫苗成为肿瘤疫苗研究的新方向。这类疫苗适用于多种肿瘤类型, 包括肺癌、脑瘤和肾癌等^[94-95]。其中, 一项针对黑色素瘤患者的研究引人注目。在此研究中, 3名先前接受过CTLA-4治疗的患者接受了载有个体化新抗原肽的自体MoDC疫苗的静脉注射。研究发现, 疫苗免疫后, 患者血液中识别出针对新抗原特异性的CD8⁺ T细胞应答, 并显示出更多样化的T细胞受体库^[6], 为后续的临床试验奠定了基础。

疫苗的作用在于诱导针对肿瘤的特异性免疫反应, 而ICI则能够增强这种特异性免疫反应。这两种疗法的结合为肿瘤治疗带来了新的可能性。我们之前针对晚期肺癌患者进行的研究发现, 使用载有新抗原的树突细胞疫苗(Neo-DCVac)与ICI联合治疗的患者显示出显著的治疗效果, 这表明两种疗法可能具有协同作用^[96]。目前, 更多的临床研究还在开展中(如NCT05631886, NCT05631899, NCT04888611等)。

虽然DC疫苗在前期研究中取得了一定进展, 但它仍面临着诸多挑战, 包括疫苗制备工艺的复杂性、成本效益低以及在晚期肿瘤中疗效有限等问题。因此, 未来的研究方向包括探索更优的抗原负载策略, 以及联合DC疫苗和其他治疗方法的可能性。

4 肿瘤疫苗的临床挑战

治疗性肿瘤疫苗旨在激活患者的适应性免疫系统,

以控制肿瘤生长, 促进肿瘤退缩, 并消除微小残留病变. 成功的肿瘤疫苗需要满足多个基本条件: DC能呈递大量高质量的抗原, 从而促进T细胞的活化, 激发强烈且持久的CTL反应, 并渗透到TME中, 形成长期免疫记忆^[97]. 这些目标可以通过多种方式实现, 如联合使用ICI来逆转肿瘤诱导的免疫耗竭, 基于生物信息学筛选出真实的肿瘤新抗原, 或优化疫苗递送系统来增强APC的呈递效率. 下文阐述了当前肿瘤疫苗临床应用中的挑战及其潜在解决方案(图2).

4.1 耐药性和免疫逃逸

耐药性是指肿瘤细胞对药物的反应性降低或丧失, 从而引起治疗效果下降. 这可能由肿瘤微环境的变化、肿瘤细胞的遗传变异或表观遗传变化导致. 在肿瘤疫苗应用中, 耐药性是面临的主要挑战, 包括原发性耐药(治疗无效)和继发性耐药(治疗初期有效, 但随后效果减弱). 前期研究表明, 肿瘤异质性和基因突变负荷是耐药性形成的关键因素^[98]. 当前的研究聚焦于联

合疗法, 如通过肿瘤疫苗与ICI或靶向治疗的联合治疗策略, 以应对肿瘤耐药问题.

免疫逃逸指肿瘤细胞逃避免疫系统监视和攻击的过程, 包括表达免疫抑制分子或诱导免疫抑制细胞. 肿瘤的免疫逃逸机制包括肿瘤细胞内在机制(如抗原变异、肿瘤微环境的抑制作用)和外在机制(如免疫抑制细胞的招募、免疫抑制分子的表达). 肿瘤微环境及肿瘤细胞的遗传和表观遗传改变均可能促进免疫逃逸^[99]. 目前, 研究者正尝试通过改进疫苗设计(例如, 增加肿瘤特异性抗原)或联合疗法来克服免疫逃逸.

值得注意的是, 肿瘤的免疫逃逸现象进一步加剧了耐药性的问题. 这些机制相互作用, 导致肿瘤逃避疫苗诱导的免疫反应. 此外, 原发性耐药因素也可能引发继发性耐药^[8].

4.2 抗原选择和疫苗设计

选择合适的肿瘤抗原对肿瘤疫苗的研发至关重要. 理想的抗原应具有高度的肿瘤特异性, 以减少对正常

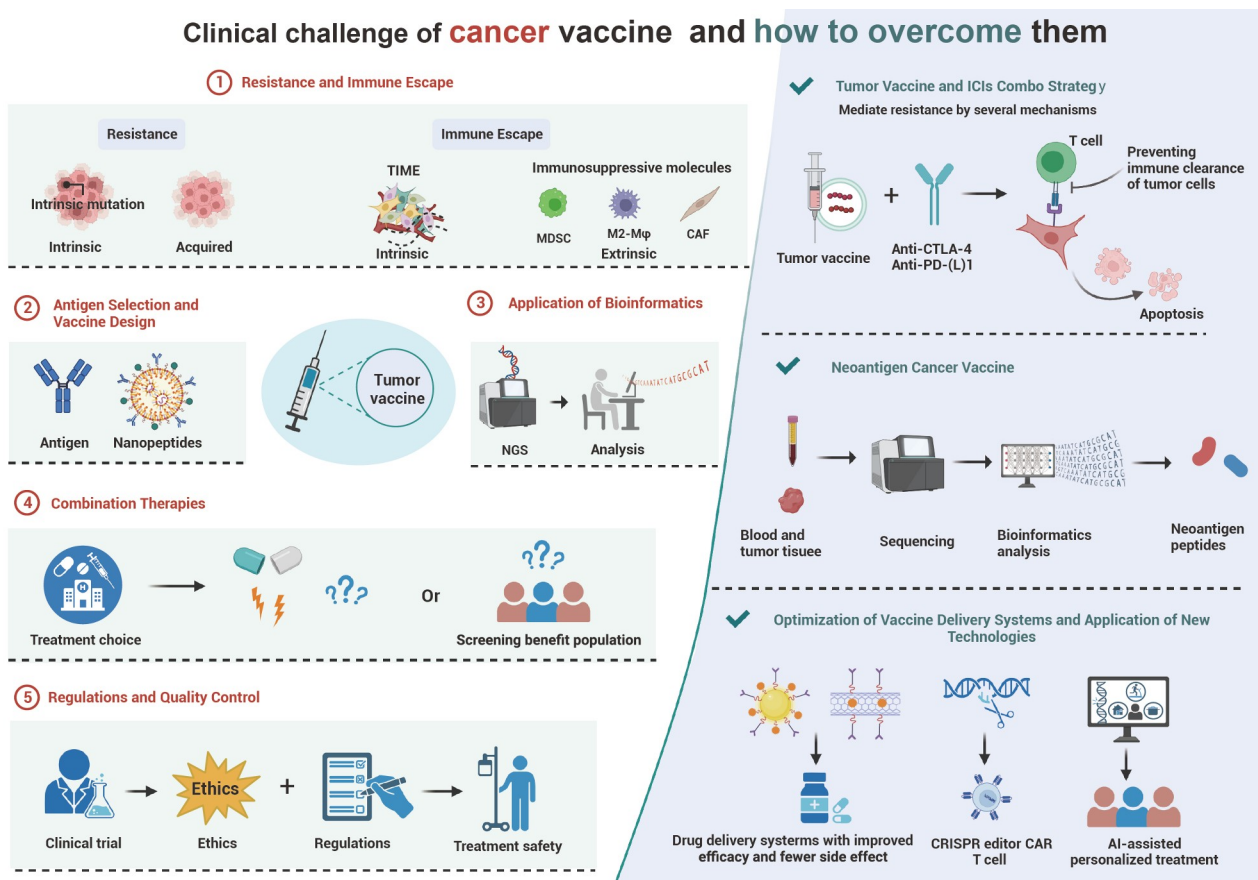


图2 (网络版彩色) 肿瘤疫苗的临床挑战及潜在解决方案. CAF, 肿瘤相关成纤维细胞

Figure 2 (Color online) Clinical challenges and potential solutions in cancer vaccine. CAF, cancer-associated fibroblasts

组织的损伤。但肿瘤的异质性和抗原的多变性给抗原筛选带来了巨大的挑战。此外,疫苗的设计和递送系统也需要进一步优化,以确保有效的抗原呈递和持久的免疫反应。

4.3 生物信息学在疫苗研发中的应用

随着生物信息学的发展,基于新抗原的个体化肿瘤疫苗成为目前肿瘤免疫的研究热点。这些疫苗针对每个患者独特的肿瘤抗原,提供了个体化的治疗方案。然而,生物信息学在抗原预测方面仍面临准确性和可靠性的挑战。

4.4 联合治疗策略的应用

肿瘤疫苗与ICI的联合应用策略,可增强免疫反应并克服免疫耗竭,已经在前期的临床研究中展示出一定的疗效^[52,100]。但确定最佳的联合治疗策略和筛选出从联合治疗中获益的优势人群仍是面临的主要挑战。

4.5 法规和质量控制

随着肿瘤疫苗研究的快速进展,对法律法规和质量控制的要求也相应提高。确保疫苗的安全性、有效性和可靠性是其临床应用的关键。因此,在未来的临床研究中,需采取更加严格的监管制度和质量标准,以进一步保障患者的安全。

5 肿瘤疫苗未来的发展方向

肿瘤疫苗研发的核心在于精确地筛选出合适的肿瘤抗原,并确定有效的抗原给药方式。为了克服这些挑战,研究者已提出多种策略。首先,联合使用肿瘤疫苗与ICI以增强免疫反应,从而提升治疗效果。其次,基于新抗原的个体化疫苗策略,通过精准识别肿瘤特异性抗原来提高肿瘤疫苗的靶向性和效果。此外,利用生物信息学和系统生物学方法来优化疫苗设计,以及改进疫苗递送系统,也是当前研究的重要方向。

5.1 肿瘤疫苗与ICI的联合治疗策略

在多种肿瘤治疗中,ICI已展现出显著的疗效。ICI与肿瘤疫苗之间的协同作用机制,促使其联合治疗策略成为当前研究的热点。2022年,Ott等人^[101]开展了一项新抗原疫苗(NEO-PV-01)联合ICI用于晚期实体肿瘤(黑色素瘤、非小细胞肺癌和膀胱癌)的I期临床研究。研究发现,所有接种疫苗免疫的患者均出现了新的特

异性CD4⁺和CD8⁺ T细胞反应。新抗原疫苗诱导的T细胞具有细胞毒性表型,并能够向肿瘤迁移,介导细胞杀伤。在另一项个体化新抗原疫苗NEO-PV-01与培美曲塞、卡铂和帕博利珠单抗联合作为晚期NSCLC一线治疗的Ib期临床试验中,研究结果显示,疫苗的安全性良好,且诱导了特异性的T细胞免疫反应^[102]。目前,更多关于肿瘤疫苗与ICI的联合治疗策略的临床研究正在进行(NCT05141721, NCT04072900, NCT05631886, NCT05909423, NCT05101356等)。

5.2 新抗原肿瘤疫苗的开发

新抗原特异性T细胞是免疫治疗的核心,肿瘤新抗原作为理想的治疗靶点受到越来越多研究者的关注^[103]。生物信息学技术的进步极大地推动了新抗原肿瘤疫苗领域的发展^[5,94]。在之前报道的研究中,采用个体化新抗原肿瘤疫苗对4名黑色素瘤患者进行免疫,在25个月的中位随访期内均未见肿瘤复发,另有2名患者在新抗原疫苗联合PD-1治疗后实现了完全缓解^[6]。另外,NeoVax新抗原疫苗在黑色素瘤患者中诱发了特异性T细胞应答,并展现出了长期免疫记忆^[104]。在我国针对高发复发性肝癌患者的个体化新抗原疫苗研究中,疫苗组患者的DFS显著延长^[105]。此外,我们也长期致力于新抗原DC疫苗的临床研究,涉及的癌种包括肺癌(NCT02956551)、肝癌(NCT04147078)、食管癌(NCT05023928)和结直肠癌(NCT05235607)。

个体化新抗原疫苗的发展有望解决肿瘤疫苗普遍存在的低临床响应率的问题。未来的研究重点将致力于结合临床疗效和人工智能技术来提高新抗原预测的准确性,进而优化疫苗的治疗效果和应用范围。

5.3 疫苗递送系统的优化和新技术的应用

在肿瘤疫苗的研发中,CRISPR-Cas9基因编辑技术和纳米技术的综合应用已显示出巨大的治疗潜力^[106,107]。通过利用先进的生物材料(如纳米颗粒)优化药物递送系统,可以提高疫苗疗效的同时降低副作用^[107]。丁宝全团队^[108]开发的DNA纳米结构可有效保护抗原和佐剂免受细胞外核糖核酸酶的降解,促进其高效传递至引流淋巴结。我们实验室^[109]设计出了一种集佐剂和淋巴结靶向递送为一体的疫苗递送系统(树状大分子肽KK2DP7),前期已验证了KK2DP7激活能够激活DC功能并且能促进多肽、蛋白和DC的淋巴结归巢,提高了疫苗的抗肿瘤效果。此外,2022年,我国研究

团队开发出的一种个性化新抗原纳米疫苗, 用于治疗高发风险的食管胃结合部肿瘤. 该疫苗无论在前期的动物模型还是后期的人体实验中, 均有效延长了DFS^[110]. CRISPR-Cas9技术通过精确修饰免疫细胞或肿瘤细胞的遗传信息, 例如通过对T细胞受体(TCR)进行编辑, 增强其对肿瘤细胞的免疫应答. Foy等人^[111]利用CRISPR-Cas9技术在T细胞中引入特异性新抗原受体(neoTCR), 实现了对肿瘤细胞的特异性识别和攻击. 在16名实体瘤患者的临床试验中, 5名患者获得了疾病稳定, 展示出了一定的临床疗效. 此外, CRISPR或人工智能(AI)等新兴技术的应用^[112]为肿瘤疫苗治疗开启了新模式. Chen团队^[113]开发了一种新型双功能癌症细胞疫苗, 运用CRISPR-Cas9技术改造肿瘤细胞, 使其既能直接杀死肿瘤细胞, 又能激活免疫系统. 在小鼠模型中, 该疫苗不仅能有效消除胶质母细胞瘤, 还激发了强烈的抗肿瘤免疫反应, 为实体瘤的细胞免疫治疗提供了

新的治疗方向. 最近的研究表明, 使用脂质纳米粒子传递的mRNA疫苗在个性化肿瘤疫苗开发中极具前景^[114].

6 总结和展望

肿瘤疫苗领域正在经历一次重要的转型, 从传统的蛋白质多肽疫苗发展到以细胞和mRNA为基础的新型疫苗. 其中, 基于新抗原的个性化疫苗为实现更精准的肿瘤治疗开辟了新的路径. mRNA疫苗的短期大规模生产能力为其在临床应用中的广泛使用奠定了基础. 面对肿瘤耐药性和免疫逃逸等挑战, 未来的研究将专注于肿瘤疫苗与ICI的联合治疗策略、运用生物信息学开发新抗原疫苗, 以及应用系统生物学方法优化疫苗设计. 综上, 尽管当前肿瘤疫苗研究尚面临许多挑战, 但通过结合多元化治疗策略, 肿瘤疫苗在未来的肿瘤免疫治疗领域具备巨大的潜力, 有望为患者提供更精准、更有效的治疗选项.

参考文献

- Sharma P, Allison J P. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: Toward combination strategies with curative potential. *Cell*, 2015, 161: 205–214
- Whiteside T L, Demaria S, Rodriguez-Ruiz M E, et al. Emerging opportunities and challenges in cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res*, 2016, 22: 1845–1855
- Restifo N P, Dudley M E, Rosenberg S A. Adoptive immunotherapy for cancer: Harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12: 269–281
- Rosenberg S A, Restifo N P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science*, 2015, 348: 62–68
- Hu Z, Ott P A, Wu C J. Towards personalized, tumour-specific, therapeutic vaccines for cancer. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18: 168–182
- Ott P A, Hu Z, Keskin D B, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature*, 2017, 547: 217–221
- Lin M J, Svensson-Arvelund J, Lubitz G S, et al. Cancer vaccines: The next immunotherapy frontier. *Nat Cancer*, 2022, 3: 911–926
- Saxena M, van der Burg S H, Melief C J M, et al. Therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21: 360–378
- Thor Straten P, Kirkin A F, Seremet T, et al. Expression of transporter associated with antigen processing 1 and 2 (TAP1/2) in malignant melanoma cell lines. *Int J Cancer*, 1997, 70: 582–586
- Yu J, Sun H, Cao W, et al. Research progress on dendritic cell vaccines in cancer immunotherapy. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11: 3
- Di Nicola M, Zappasodi R, Carlo-Stella C, et al. Vaccination with autologous tumor-loaded dendritic cells induces clinical and immunologic responses in indolent B-cell lymphoma patients with relapsed and measurable disease: A pilot study. *Blood*, 2009, 113: 18–27
- Sondak V K, Sosman J A. Results of clinical trials with an allogeneic melanoma tumor cell lysate vaccine: Melacine[®]. *Semin Cancer Biol*, 2003, 13: 409–415
- Uyldegroot C, Vermorken J, Hannajr M, et al. Immunotherapy with autologous tumor cell-BCG vaccine in patients with colon cancer: A prospective study of medical and economic benefits. *Vaccine*, 2005, 23: 2379–2387
- Kantoff P W, Higano C S, Shore N D, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*, 2010, 363: 411–422
- Ogi C, Aruga A. Clinical evaluation of therapeutic cancer vaccines. *Hum Vaccines Immunother*, 2013, 9: 1049–1057
- Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): A randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 908–918
- Schachter J, Ribas A, Long G V, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*, 2017, 390: 1853–1862
- Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2018, 379:

2040–2051

- 19 Cortes J, Cescon D W, Rugo H S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): A randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*, 2020, 396: 1817–1828
- 20 André T, Shiu K, Kim T, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2020, 383: 2207
- 21 Mollica Poeta V, Massara M, Capucetti A, et al. Chemokines and chemokine receptors: New targets for cancer immunotherapy. *Front Immunol*, 2019, 10: 379
- 22 Jhunjhunwala S, Hammer C, Delamarre L. Antigen presentation in cancer: Insights into tumour immunogenicity and immune evasion. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21: 298–312
- 23 Alloatti A, Kotsias F, Magalhaes J G, et al. Dendritic cell maturation and cross-presentation: Timing matters! *Immunol Rev*, 2016, 272: 97–108
- 24 Ebrahimi-Nik H, Corwin W L, Shcheglova T, et al. CD11c⁺ MHCII⁺ GM-CSF-bone marrow-derived dendritic cells act as antigen donor cells and as antigen presenting cells in neopeptide-elicited tumor immunity against a mouse fibrosarcoma. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67: 1449–1459
- 25 Ruhland M K, Roberts E W, Cai E, et al. Visualizing synaptic transfer of tumor antigens among dendritic cells. *Cancer Cell*, 2020, 37: 786–799
- 26 Philip M, Schietinger A. CD8⁺ T cell differentiation and dysfunction in cancer. *Nat Rev Immunol*, 2021, 22: 209–223
- 27 Giles J R, Globig A M, Kaeck S M, et al. CD8⁺ T cells in the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 2023, 56: 2231–2253
- 28 Oh D Y, Fong L. Cytotoxic CD4⁺ T cells in cancer: Expanding the immune effector toolbox. *Immunity*, 2021, 54: 2701–2711
- 29 Speiser D E, Chijioke O, Schaeuble K, et al. CD4⁺ T cells in cancer. *Nat Cancer*, 2023, 4: 317–329
- 30 Gupta M, Wahi A, Sharma P, et al. Recent advances in cancer vaccines: Challenges, achievements, and futuristic prospects. *Vaccines*, 2022, 10: 2011
- 31 Shahnazari M, Samadi P, Pourjafar M, et al. Therapeutic vaccines for colorectal cancer: The progress and future prospect. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106944
- 32 Lau S P, Klaase L, Vink M, et al. Autologous dendritic cells pulsed with allogeneic tumour cell lysate induce tumour-reactive T-cell responses in patients with pancreatic cancer: A phase I study. *Eur J Cancer*, 2022, 169: 20–31
- 33 Le D T, Wang-Gillam A, Picozzi V, et al. Safety and survival with GVAX pancreas prime and *Listeria monocytogenes*-expressing mesothelin (CRS-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 1325–1333
- 34 Wu A A, Bever K M, Ho W J, et al. A phase II study of allogeneic GM-CSF-transfected pancreatic tumor vaccine (GVAX) with ipilimumab as maintenance treatment for metastatic pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, 2020, 26: 5129–5139
- 35 Tanyi J L, Bobisse S, Ophir E, et al. Personalized cancer vaccine effectively mobilizes antitumor T cell immunity in ovarian cancer. *Sci Transl Med*, 2018, 10: eaao5931
- 36 Ogino H, Taylor J W, Nejo T, et al. Randomized trial of neoadjuvant vaccination with tumor-cell lysate induces T cell response in low-grade gliomas. *J Clin Invest*, 2022, 132: e151239
- 37 Bota D A, Taylor T H, Piccioni D E, et al. Phase 2 study of AV-GBM-1 (a tumor-initiating cell targeted dendritic cell vaccine) in newly diagnosed Glioblastoma patients: Safety and efficacy assessment. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41: 344
- 38 Liao L M, Ashkan K, Tran D D, et al. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. *J Transl Med*, 2018, 16: 142
- 39 Hu J L, Omofeye O A, Rudnick J D, et al. A phase I study of autologous dendritic cell vaccine pulsed with allogeneic stem-like cell line lysate in patients with newly diagnosed or recurrent glioblastoma. *Clin Cancer Res*, 2022, 28: 689–696
- 40 Liao L M, Ashkan K, Brem S, et al. Association of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination with extension of survival among patients with newly diagnosed and recurrent glioblastoma. *JAMA Oncol*, 2023, 9: 112
- 41 Chen Y, Zhao Y. Harnessing whole tumor cells for tumor immunotherapy. *Innov Mater*, 2023, 1: 100018
- 42 Pujol J L, Vansteenkiste J F, Pas T M D, et al. Safety and immunogenicity of MAGE-A3 cancer immunotherapeutic with or without adjuvant chemotherapy in patients with resected stage IB to III MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer. *J Thoracic Oncol*, 2015, 10: 1458–1467
- 43 Kruit W H J, van Ojik H H, Brichard V G, et al. Phase 1/2 study of subcutaneous and intradermal immunization with a recombinant MAGE-3 protein in patients with detectable metastatic melanoma. *Int J Cancer*, 2005, 117: 596–604
- 44 Vansteenkiste J, Zielinski M, Linder A, et al. Adjuvant MAGE-A3 immunotherapy in resected non-small-cell lung cancer: Phase II randomized study results. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 2396–2403
- 45 Vansteenkiste J F, Cho B C, Vanakesa T, et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17: 822–835
- 46 Dreno B, Thompson J F, Smithers B M, et al. MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy for patients with resected, MAGE-A3-positive,

- stage III melanoma (DERMA): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018, 19: 916–929
- 47 Rodriguez P C, Popa X, Martínez O, et al. A phase III clinical trial of the epidermal growth factor vaccine CIMAvax-EGF as switch maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res*, 2016, 22: 3782–3790
- 48 Platten M, Bunse L, Wick A, et al. A vaccine targeting mutant IDH1 in newly diagnosed glioma. *Nature*, 2021, 592: 463–468
- 49 Mizukoshi E, Nakagawa H, Tamai T, et al. Peptide vaccine-treated, long-term surviving cancer patients harbor self-renewing tumor-specific CD8⁺ T cells. *Nat Commun*, 2022, 13: 3123
- 50 Adotévi O, Vernerey D, Jacoulet P, et al. Safety, immunogenicity, and 1-year efficacy of universal cancer peptide-based vaccine in patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: A phase Ib/phase IIa de-escalation study. *J Clin Oncol*, 2023, 41: 373–384
- 51 Lilleby W, Seierstad T, Inderberg E M, et al. Impact of human telomerase reverse transcriptase peptide vaccine combined with androgen deprivation therapy and radiotherapy in *de novo* metastatic prostate cancer: Long-term clinical monitoring. *Intl J Cancer*, 2023, 152: 2166–2173
- 52 Ellingsen E B, O'Day S, Mezheyski A, et al. Clinical activity of combined telomerase vaccination and pembrolizumab in advanced melanoma: Results from a phase I trial. *Clin Cancer Res*, 2023, 29: 3026–3036
- 53 Besse B, Felip E, Garcia Campelo R, et al. Randomized open-label controlled study of cancer vaccine OSE2101 versus chemotherapy in HLA-A2-positive patients with advanced non-small-cell lung cancer with resistance to immunotherapy: ATALANTE-1. *Ann Oncol*, 2023, 34: 920–933
- 54 Keskin D B, Anandappa A J, Sun J, et al. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial. *Nature*, 2019, 565: 234–239
- 55 Calvo Tardón M, Allard M, Dutoit V, et al. Peptides as cancer vaccines. *Curr Opin Pharmacol*, 2019, 47: 20–26
- 56 Lopes A, Vandermeulen G, Prétat V. Cancer DNA vaccines: Current preclinical and clinical developments and future perspectives. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38: 146
- 57 Pavlenko M, Roos A K, Lundqvist A, et al. A phase I trial of DNA vaccination with a plasmid expressing prostate-specific antigen in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Br J Cancer*, 2004, 91: 688–694
- 58 Zahm C D, Colluru V T, McNeel D G. DNA vaccines for prostate cancer. *Pharmacol Ther*, 2017, 174: 27–42
- 59 Trimble C L, Peng S, Kos F, et al. A phase I trial of a human papillomavirus DNA vaccine for HPV16+ cervical intraepithelial neoplasia 2/3. *Clin Cancer Res*, 2009, 15: 361–367
- 60 Alvarez R D, Huh W K, Bae S, et al. A pilot study of pNGVL4a-CRT/E7(detox) for the treatment of patients with HPV16 + cervical intraepithelial neoplasia 2/3 (CIN2/3). *Gynecol Oncol*, 2016, 140: 245–252
- 61 Kim T J, Jin H T, Hur S Y, et al. Clearance of persistent HPV infection and cervical lesion by therapeutic DNA vaccine in CIN3 patients. *Nat Commun*, 2014, 5: 5317
- 62 Schlom J, Gulley J L. Vaccines as an integral component of cancer immunotherapy. *JAMA*, 2018, 320: 2195
- 63 Triozzi P L, Aldrich W, Allen K O, et al. Phase I study of a plasmid DNA vaccine encoding MART-1 in patients with resected melanoma at risk for relapse. *J Immunother*, 2005, 28: 382–388
- 64 Weber J, Boswell W, Smith J, et al. Phase I trial of intranodal injection of a Melan-A/MART-1 DNA plasmid vaccine in patients with stage IV melanoma. *J Immunother*, 2008, 31: 215–223
- 65 Tiriveedhi V, Tucker N, Herndon J, et al. Safety and preliminary evidence of biologic efficacy of a mammaglobin-A DNA vaccine in patients with stable metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2014, 20: 5964–5975
- 66 Trimble C L, Morrow M P, Kraynyak K A, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*, 2015, 386: 2078–2088
- 67 Hillemanns P, Denecke A, Woelber L, et al. A therapeutic antigen-presenting cell-targeting DNA vaccine VB10.16 in HPV16-positive high-grade cervical intraepithelial neoplasia: Results from a phase I/IIa trial. *Clin Cancer Res*, 2022, 28: 4885–4892
- 68 Youn J W, Hur S Y, Woo J W, et al. Pembrolizumab plus GX-188E therapeutic DNA vaccine in patients with HPV-16-positive or HPV-18-positive advanced cervical cancer: Interim results of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2020, 21: 1653–1660
- 69 Disis M L N, Guthrie K A, Liu Y, et al. Safety and outcomes of a plasmid DNA vaccine encoding the ERBB2 intracellular domain in patients with advanced-stage ERBB2-positive breast cancer. *JAMA Oncol*, 2023, 9: 71
- 70 Lorentzen C L, Haanen J B, Met Ö, et al. Clinical advances and ongoing trials of mRNA vaccines for cancer treatment. *Lancet Oncol*, 2022, 23: e450–e458
- 71 Liu C, Shi Q, Huang X, et al. mRNA-based cancer therapeutics. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23: 526–543
- 72 Zhang G, Tang T, Chen Y, et al. mRNA vaccines in disease prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 365
- 73 Cafri G, Gartner J J, Zaks T, et al. mRNA vaccine-induced neoantigen-specific T cell immunity in patients with gastrointestinal cancer. *J Clin Invest*, 2020, 130: 5976–5988
- 74 Palmer C D, Rappaport A R, Davis M J, et al. Individualized, heterologous chimpanzee adenovirus and self-amplifying mRNA neoantigen

- vaccine for advanced metastatic solid tumors: Phase I trial interim results. *Nat Med*, 2022, 28: 1619–1629
- 75 Rojas L A, Sethna Z, Soares K C, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature*, 2023, 618: 144–150
 - 76 Wang S, Liang B, Wang W, et al. Viral vectored vaccines: Design, development, preventive and therapeutic applications in human diseases. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 149
 - 77 Chia W K, Wang W W, Teo M, et al. A phase II study evaluating the safety and efficacy of an adenovirus-ΔLMP1-LMP2 transduced dendritic cell vaccine in patients with advanced metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol*, 2012, 23: 997–1005
 - 78 Shalhout S Z, Miller D M, Emerick K S, et al. Therapy with oncolytic viruses: Progress and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20: 160–177
 - 79 Andtbacka R H I, Kaufman H L, Collichio F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 2780–2788
 - 80 Andtbacka R H I, Collichio F, Harrington K J, et al. Final analyses of OPTiM: A randomized phase III trial of talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in unresectable stage III–IV melanoma. *J Immunother Cancer*, 2019, 7: 145
 - 81 Desjardins A, Gromeier M, Herndon Jr J E, et al. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus. *N Engl J Med*, 2018, 379: 150–161
 - 82 Friedman G K, Johnston J M, Bag A K, et al. Oncolytic HSV-1 G207 immunovirotherapy for pediatric high-grade gliomas. *N Engl J Med*, 2021, 384: 1613–1622
 - 83 Gállego Pérez-Larraya J, Garcia-Moure M, Labiano S, et al. Oncolytic DNX-2401 virus for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma. *N Engl J Med*, 2022, 386: 2471–2481
 - 84 Lang F, Schrörs B, Löwer M, et al. Identification of neoantigens for individualized therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21: 261–282
 - 85 Yang K, Halima A, Chan T A. Antigen presentation in cancer—Mechanisms and clinical implications for immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20: 604–623
 - 86 Carreno B M, Magrini V, Becker-Hapak M, et al. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells. *Science*, 2015, 348: 803–808
 - 87 Charles J, Chaperot L, Hannani D, et al. An innovative plasmacytoid dendritic cell line-based cancer vaccine primes and expands antitumor T-cells in melanoma patients in a first-in-human trial. *Oncoimmunology*, 2020, 9: 1738812
 - 88 Marciscano A E, Anandasabapathy N. The role of dendritic cells in cancer and anti-tumor immunity. *Semin Immunol*, 2021, 52: 101481
 - 89 Bol K F, Schreiber G, Rabold K, et al. The clinical application of cancer immunotherapy based on naturally circulating dendritic cells. *J Immunother Cancer*, 2019, 7: 109
 - 90 Van Tendeloo V F, Van de Velde A, Van Driessche A, et al. Induction of complete and molecular remissions in acute myeloid leukemia by Wilms' tumor 1 antigen-targeted dendritic cell vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 13824–13829
 - 91 Kolstad A, Kumari S, Walczak M, et al. Sequential intranodal immunotherapy induces antitumor immunity and correlated regression of disseminated follicular lymphoma. *Blood*, 2015, 125: 82–89
 - 92 Anguille S, Van de Velde A L, Smits E L, et al. Dendritic cell vaccination as postremission treatment to prevent or delay relapse in acute myeloid leukemia. *Blood*, 2017, 130: 1713–1721
 - 93 Carpenter E L, Van Decar S, Adams A M, et al. Prospective, randomized, double-blind phase 2B trial of the TLPO and TLPLDC vaccines to prevent recurrence of resected stage III/IV melanoma: A prespecified 36-month analysis. *J Immunother Cancer*, 2023, 11: e006665
 - 94 Blass E, Ott P A. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18: 215–229
 - 95 Peng S, Chen S, Hu W, et al. Combination neoantigen-based dendritic cell vaccination and adoptive T-cell transfer induces antitumor responses against recurrence of hepatocellular carcinoma. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10: 728–744
 - 96 Ding Z, Li Q, Zhang R, et al. Personalized neoantigen pulsed dendritic cell vaccine for advanced lung cancer. *Sig Transduct Target Ther*, 2021, 6: 26
 - 97 Sellars M L C, Wu C J, Fritsch E F. Cancer vaccines: Building a bridge over troubled waters. *Cell*, 2022, 185: 2770–2788
 - 98 Dagogo-Jack I, Shaw A T. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15: 81–94
 - 99 Fan T, Zhang M, Yang J, et al. Therapeutic cancer vaccines: Advancements, challenges, and prospects. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 450
 - 100 Kjeldsen J W, Lorentzen C L, Martinenaite E, et al. A phase 1/2 trial of an immune-modulatory vaccine against IDO/PD-L1 in combination with nivolumab in metastatic melanoma. *Nat Med*, 2021, 27: 2212–2223
 - 101 Ott P A, Hu-Lieskova S, Chmielowski B, et al. A phase Ib trial of personalized neoantigen therapy plus anti-PD-1 in patients with advanced melanoma, non-small cell lung cancer, or bladder cancer. *Cell*, 2020, 183: 347–362
 - 102 Awad M M, Govindan R, Balogh K N, et al. Personalized neoantigen vaccine NEO-PV-01 with chemotherapy and anti-PD-1 as first-line treatment for non-squamous non-small cell lung cancer. *Cancer Cell*, 2022, 40: 1010–1026
 - 103 Xie N, Shen G, Gao W, et al. Neoantigens: Promising targets for cancer therapy. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 9

- 104 Hu Z, Leet D E, Allesøe R L, et al. Personal neoantigen vaccines induce persistent memory T cell responses and epitope spreading in patients with melanoma. [Nat Med](#), 2021, 27: 515–525
- 105 Cai Z, Su X, Qiu L, et al. Personalized neoantigen vaccine prevents postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma patients with vascular invasion. [Mol Cancer](#), 2021, 20: 164
- 106 Liu Z, Shi M, Ren Y, et al. Recent advances and applications of CRISPR-Cas9 in cancer immunotherapy. [Mol Cancer](#), 2023, 22: 35
- 107 Riley R S, June C H, Langer R, et al. Delivery technologies for cancer immunotherapy. [Nat Rev Drug Discov](#), 2019, 18: 175–196
- 108 Liu S, Jiang Q, Zhao X, et al. A DNA nanodevice-based vaccine for cancer immunotherapy. [Nat Mater](#), 2021, 20: 421–430
- 109 Zhang R, Tang L, Wang Y, et al. A dendrimer peptide (KK2DP7) delivery system with dual functions of lymph node targeting and immune adjuvants as a general strategy for cancer immunotherapy. [Adv Sci](#), 2023, 10: e2300116
- 110 Liu Q, Chu Y, Shao J, et al. Benefits of an immunogenic personalized neoantigen nanovaccine in patients with high-risk gastric/gastroesophageal junction cancer. [Adv Sci](#), 2022, 10: e2203298
- 111 Foy S P, Jacoby K, Bota D A, et al. Non-viral precision T cell receptor replacement for personalized cell therapy. [Nature](#), 2023, 615: 687–696
- 112 Li T, Li Y, Zhu X, et al. Artificial intelligence in cancer immunotherapy: Applications in neoantigen recognition, antibody design and immunotherapy response prediction. [Semin Cancer Biol](#), 2023, 91: 50–69
- 113 Chen K S, Reinshagen C, Van Schaik T A, et al. Bifunctional cancer cell-based vaccine concomitantly drives direct tumor killing and antitumor immunity. [Sci Transl Med](#), 2023, 15: eabo4778
- 114 Kon E, Ad-El N, Hazan-Halevy I, et al. Targeting cancer with mRNA–lipid nanoparticles: Key considerations and future prospects. [Nat Rev Clin Oncol](#), 2023, 20: 739–754

Summary for “肿瘤疫苗的研究进展”

Recent advances in tumor vaccine development: A comprehensive review

Yueyun Chen, Zhenyu Ding* & Yuquan Wei*

Department of Biotherapy, Cancer Center and State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

* Corresponding authors, E-mail: dingzhenyu@scu.edu.cn; yuquanwei@scu.edu.cn

Cancer immunotherapy, a groundbreaking innovation in oncological therapeutics, functions by either activating or amplifying the body's intrinsic immune response to combat cancer cells, thus establishing itself as a highly promising and novel therapeutic modality. This approach is acclaimed as the third significant revolution in the realm of cancer treatment. The primary components of this revolution include monoclonal antibody-based immune checkpoint inhibitor (ICI), adoptive cell therapy, and cancer vaccine.

The underlying mechanism of tumor vaccine is complex and multi-faceted, encompassing four critical steps. It begins with the release and subsequent identification of tumor antigens, followed by the presentation and intricate processing of these antigens. Subsequently, there is the activation of T lymphocytes, leading to the critical and final step – the targeted and effective destruction of cancer cells by immune cells. In recent years, cancer immunotherapy, particularly therapies involving ICI, has made remarkable strides in the treatment of various solid tumors. However, the challenge of resistance to ICI therapy is pervasive, resulting in only a limited subset of patients reaping long-term benefits. Consequently, owing to their distinct specificity, proven safety profile, and the remarkable ability to foster enduring immune memory, cancer vaccine has surged to the forefront of research within the sphere of cancer immunotherapy.

Tumor vaccines, categorized based on their biochemical properties, are diverse. They encompass five main types: Tumor cell vaccine, protein and peptide vaccine, nucleic acid vaccine, viral vaccine, and dendritic cell (DC) vaccine. Each of these vaccine types offers unique therapeutic potential and mechanisms of action. The journey of tumor vaccine, marked by decades of relentless research and development, has culminated in various formulations advancing to clinical trial stages, where they have demonstrated promising therapeutic effects. Nonetheless, the pathway to their clinical application is laden with multifaceted challenges.

This review delves into the fundamental principles underpinning tumor vaccine, tracing their developmental history and elucidating their mechanisms of action. It places a particular emphasis on examining the results of recent clinical trials involving various tumor vaccine types, while also shedding light on the primary obstacles they encounter in the current clinical landscape. Moreover, this article, in consideration of the prevailing difficulties faced by tumor vaccine in clinical settings, investigates potential strategies to surmount these challenges. It also prognosticates the future trajectory of tumor vaccine development. This includes exploring innovative approaches like the synergistic combination of tumor vaccines with ICI, the genesis of personalized neoantigen vaccines via bioinformatics techniques, and the optimization of vaccine design and delivery through the application of systems biology methodologies.

In summation, despite the current challenges facing tumor vaccine research, the amalgamation of diverse therapeutic strategies and innovations suggests that tumor vaccines possess vast potential in the burgeoning field of oncological immunotherapy. They stand poised to offer patients more precise, efficacious, and personalized treatment options, heralding a new era in the fight against cancer.

cancer vaccine, tumor immunotherapy, immune checkpoint inhibitor, clinical trial, precision medicine

doi: [10.1360/TB-2023-1332](https://doi.org/10.1360/TB-2023-1332)