

乳腺癌疫苗研究进展

李梦茜,张克兢,夏凡

中南大学湘雅医院普外科(乳腺科),湖南省乳腺癌防治临床医学研究中心,湖南 410008,中国

摘要 2020年,乳腺癌占全球所有新发癌症病例的11.7%,其次是肺癌,乳腺癌已成为全球发病率第一的恶性肿瘤,严重威胁女性健康。随着治疗手段的不断丰富,乳腺癌患者的预后得到了极大的改善。疫苗的出现,是人类医学史上的重大进步,在肿瘤治疗领域,对于特定诱因致病的肿瘤,如人乳头瘤病毒(HPV)感染导致的宫颈癌,接种预防型疫苗已得到普及。目前乳腺癌的致病因素仍未明确,开发针对于乳腺癌的预防型疫苗难度较大。近些年来,在乳腺癌治疗领域,涌现出多种治疗型疫苗。在患者接受综合治疗结束后,利用疫苗刺激机体免疫系统,识别肿瘤细胞特异抗原并杀伤,从而尽可能降低乳腺癌的复发机率。这些疫苗,目前多是针对于恶性程度更高的三阴性乳腺癌以及人表皮生长因子受体2(HER2)阳性乳腺癌,本文将着重梳理几款此类疫苗的研究进展。

关键词 乳腺癌;疫苗

中图分类号: R737.9

文献标志码: A

文章编号: 1009-2501(2023)08-0918-08

doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2023.08.008

2022-08-26 收稿 2022-10-25 修回

湖南省自然科学基金-青年基金项目(S2020JJQNJJ0014)

北京医卫健康公益基金会-医学科学研究基金(YWJKJHKYJ-B17465)

李梦茜,女,硕士,研究方向:三阴性乳腺癌精准治疗。

E-mail: 755485978@qq.com

张克兢,通信作者,男,博士,副主任医师,研究方向:三阴性乳腺癌精准治疗。

E-mail: ZKJ5073@csu.edu.cn

夏凡,共同通信作者,女,硕士,主管护师,研究方向:乳腺癌术后康复治疗。

E-mail: 82469008@qq.com

1 乳腺癌及疫苗简介

世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)所发布的2020年全球的最新癌症负担数据中,乳腺癌新发226万例,远超女性其他癌症类型,相当于排名2~4位的总和(结直肠癌87万、肺癌77万、宫颈癌60万、甲状腺癌45万),约是妇科肿瘤宫颈癌/子宫内膜癌/卵巢癌总和的两倍^[1]。在我国,2020年新发乳腺癌患者高达42万例,新发病例数位居全球第一,乳腺癌严重威胁着女性的健康。虽然乳腺癌的发病率远远高于其他恶性肿瘤,但在我国乳腺癌的死亡率位列因恶性肿瘤致死的第四位,乳腺癌的整体治疗结局要远好于其他癌种,这与乳腺癌早期筛查的普及、治疗手段的进步密切相关^[2]。对于疾病,特别是癌症,是否可以实现治未病,这是每位女性也是每个从事乳腺癌诊治的医生最向往的目标。

疫苗的出现,是人类医学史上的重大进步,对于疾病,特别是感染性疾病的预防与治疗发挥了重要作用^[3]。英文中,vaccine(疫苗)源自于牛痘,当人类接种牛痘后,能够产生对天花的抗体,从而可预防天花的发病,并最终靠疫苗战胜了天花这一疾病^[4]。广义上来讲,疫苗是用细菌、病毒或肿瘤等制成的,可以使机体产生特异性免疫的生物制剂,通过接种疫苗,接受方获得对于某种疾病的免疫力^[5]。随着对于癌症的发生发展的研究深入,针对某些存在特定诱因所致病的癌种,开发针对性的疫苗,如接种宫颈癌疫苗可以有效地预防宫颈癌的发生^[6]。人乳头瘤病毒(HPV)在宫颈癌的发生发展中扮演着重要的角色,通过接种HPV蛋白病毒样颗粒,刺激人体免疫器官产生抗体,从而能够对HPV做到免疫清除,通过降低感染HPV的机率而降低宫颈癌的发病率。这种预防型癌症

疫苗,主要是针对具有特定诱因的癌种,单对于乳腺癌来讲,导致乳腺癌发生的原因多种多样,并且,目前仍未有报道提示乳腺癌类似于宫颈癌有着明确的 HPV 感染诱因,因此构建乳腺癌预防型的疫苗,目前尚有着不小的难度。随着免疫学的研究进步,同时也推动了疫苗的研发。传统疫苗是提供持久的保护以防止感染疾病,而治疗型疫苗则可以对抗已有的疾病。针对于乳腺癌来说,当机体罹患癌症后,诱导机体产生特异性免疫或非特异性免疫的方法,防止癌症的进一步发展并促进机体恢复到健康状态,在乳腺癌综合治疗领域,目前多种治疗型疫苗正在研发或已进入临床试验阶段^[7],乳腺癌综合治疗结束后,通过注射疫苗,激活体内免疫系统,从而降低乳腺癌的复发风险。本文将着重介绍目前仍处于临床试验的多款乳腺癌疫苗,期望这一新型疗法,能够给多数乳腺癌患者带来战胜疾病的希望。如果把目前已经在实体瘤治疗中应用广泛的 PD1/PD-L1 抗体作为免疫治疗的第一张“王牌”,那么针对于实体瘤治疗的另一张免疫治疗王牌,便是肿瘤疫苗。

遗传变异的大量积累,突变的发生,是癌症的一大特点^[8]。随着不同突变的逐步发生,自身机体会出现癌症,特异性的新抗原表位,这正是癌症疫苗的理想靶点^[9]。基因的突变导致蛋白质序列改变从而带来新的抗原表位,免疫系统会识别这些新的表位,对肿瘤细胞发动攻击,造成杀伤。乳腺癌的治疗,已经进入了分子分型时代,按照雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体 2(HER2)的表达状态,可分成 Luminal 亚型、HER2 阳性、Basal 亚型^[2]。其中 HER2 阳性乳腺癌及三阴性乳腺癌,这两类乳腺癌恶性程度高于 Luminal 亚型,所产生的突变也更高,乳腺癌疫苗,也多是针对这两种分子亚型^[10-12]。

2 针对于三阴性乳腺癌疫苗研究进展

2.1 以 α -乳白蛋白为特异性靶点开发的疫苗

三阴性乳腺癌因缺乏 ER、PR、HER2 的表达,缺乏有效的治疗方式,目前仍主要依赖于化疗药物,预后差,容易出现复发转移。三阴性乳腺癌好发于年轻女性,约占整体乳腺癌的 15% 左右。

早在 2010 年,一项针对于三阴性乳腺癌的重磅研究发表于 *Nature Medicine*,提出了一种可用

于监测三阴性乳腺癌发生发展的新靶点,该研究中提到, α -乳白蛋白通常以较高水平表达于乳腺癌细胞,特别是在恶性程度最高的三阴性乳腺癌中, α -乳白蛋白的表达含量要远高于其他分子亚型的乳腺癌^[13]。而这种蛋白,又是母乳的主要组成部分,在非哺乳期的健康女性体内,是无法检测到该蛋白的,但在没有怀孕也不在哺乳期的三阴性乳腺癌患者中,检测到了 α -乳白蛋白的表达。该研究利用 α -乳白蛋白作为免疫靶点,刺激机体的免疫系统,从而攻击可特异表达 α -乳白蛋白的三阴性乳腺癌细胞,进而达到预防及治疗三阴性乳腺癌的目的。经过十余年的研究,将基础研究实现转化,2021 年 10 月,研究团队所在的美国克利夫兰医学中心正式宣布开展基于 α -乳白蛋白疫苗用于预防三阴性乳腺癌疫苗的 I 期临床试验。期望通过该临床试验,确定早期三阴性乳腺癌患者对该疫苗的最大耐受剂量,并能够确定和优化机体在接种疫苗后所产生的免疫反应。2021 年 12 月, FDA 批准了该疫苗的新药申请。该项临床试验将招募 18~24 位三阴性乳腺癌患者,患者特征为:在接受手术、放化疗结束后,并且没有影像学证据提示有复发病灶,但具有高危复发风险因素的患者。整个研究过程,患者会接受三次疫苗注射,注射间隔两周,预计 2022 年 9 月完成监测患者机体的副作用及免疫反应。研究者期望通过该项 I 期临床试验帮助后续能够开展更多的基于 α -乳白蛋白疫苗用于预防或治疗三阴性乳腺癌的临床试验,从而最终确定该疫苗对于三阴性乳腺癌预防的效力。

因 α -乳白蛋白特异性高表达于三阴性乳腺癌,研究团队的远期目标则是希望将该疫苗研发成为三阴性乳腺癌的预防性疫苗,当健康女性注射此疫苗,便可预防恶性程度最高的三阴性乳腺癌的发生。三阴性乳腺癌好发于年轻女性,并且有 15% 的患者携带 BRCA 基因突变, BRCA 突变往往具有家族聚集性^[14], α -乳白蛋白疫苗临床试验,如达到预防性疫苗的目标,将造福于携带 BRCA 基因突变而未发病的健康女性。

2.2 靶向 MICA 蛋白的癌症疫苗

肿瘤细胞逃逸免疫系统有多种多样的机制,除了当下在免疫治疗中应用比较广泛的阻断 PD1/PD-L1 通路,另一条重要的机制便是 CTLA-4 蛋白的表达与通

路的激活^[15]。针对于 CTLA-4 的抗体治疗,在黑色素瘤等癌症治疗中取得了不错的疗效^[16]。在一项临床研究中,研究者期望将 CTLA-4 抗体和死亡的癌细胞同时注射入晚期实体肿瘤患者的体内,从而激发机体对肿瘤的自身免疫力。后续的分析中,在该项临床试验中一些生存期长的患者体内,找到了靶向 MICA 蛋白的抗体。当细胞内部出现大量 DNA 损伤时,细胞表面会出现 MICA 蛋白,由于肿瘤细胞内有更多的基因突变,这种蛋白在癌细胞表面更为常见,而健康细胞表面不会出现 MICA 蛋白,所以机体免疫系统可通过识别 MICA 蛋白杀伤肿瘤细胞^[17]。然而癌细胞在进化的过程中,获得了新的能力,可以将 MICA 蛋白从细胞膜表面水解掉,从而实现免疫逃逸。而在生存期长的患者体内发现的新的抗体,恰好可以防止 MICA 蛋白水解脱落,从而阻止癌细胞的免疫逃逸^[18]。基于这些相关基础以及转化研究,哈佛大学科学家开发了一种全新的癌症疫苗,并于 2022 年 5 月在 *Nature* 上发表,该疫苗针对 MICA 蛋白以及具有类似功能的 MICB 蛋白,靶向蛋白水解位点^[19]。疫苗注射进入体内,产生针对 MICA/B 蛋白水解位点的抗体,阻止蛋白水解,导致 MICA/B 蛋白无法从癌细胞表面脱落,从而无法避免免疫系统的杀伤。该研究中,研究者构建了三阴性乳腺癌的小鼠模型,肿瘤增大到一定体积后,手术切除肿瘤,进行疫苗接种。研究过程中,接种疫苗的小鼠,在术后出现转移的比例远小于未接种的小鼠,疫苗取得了预期的效果。本研究也在灵长类动物进行了重复试验,同样可以激发类似小鼠的免疫反应,这为该疫苗真正应用于人体研究提供了坚实的数据。该疫苗针对的是癌症细胞进行免疫逃逸的一个普遍机制,相对于一些基于新抗原的疫苗,开发流程相对简单,可随时使用,无需进行个体化的设计。虽然人类肿瘤具有非常大的异质性,但如果疫苗研发成功,将对于表达 MICA/B 的三阴性乳腺癌患者,在术后可控制病情。作者也提到了正准备开展相关的临床试验,期待几年后能够看到这款全新癌症疫苗的问世。

2.3 以 Globo-H 糖蛋白为靶点开发的疫苗 Globo-H 糖蛋白的研究已经有很长的时间,作为一种

和乳腺癌以及前列腺癌相关的复杂糖类抗原,为疫苗的开发及免疫治疗带来机遇^[20]。台湾翁启惠院士团队发现,相较于正常细胞,某些癌种的细胞膜表面会出现 Globo-H 糖蛋白,三阴性乳腺癌便是其中的一种类型^[21]。三阴性乳腺癌具有一定的“干细胞”性,其表面存在有 Globo-H 糖蛋白,选定一段不容易突变的抗原,通过酵母大量表达这段抗原,将其制备成乳腺癌疫苗。基于此制备的抗 Globo-H 疫苗,Adagloxad Simolenin (OBI-822)/OBI-821,其中,OBI-822 是一种合成糖蛋白,由多种碳水化合物肿瘤抗原 Globo-H,载体蛋白 Keyhole Limpet 血蓝蛋白组成,OBI-821 是一种基于皂苷的佐剂。Adagloxad Simolenin 疫苗的 I 期临床研究验证了 Globo-H 特异性抗体可以有效地诱导补体介导的细胞毒性以及抗体依赖性细胞毒性,在转移性乳腺癌以及前列腺癌的临床研究中,最常见的副作用是轻微的局部皮肤反应和轻微的流感症状^[22]。随后的 II 期临床研究证实了其疗效及安全性^[23]。该疫苗目前已经开启国际多中心的 III 期临床研究,入组人群特征为早期高危且 Globo-H 糖蛋白表达呈阳性的三阴性乳腺癌患者,我国中国医学科学院肿瘤医院徐兵河院士为本临床试验的主要研究者。同样作为一种治疗型疫苗,在开展的 III 期临床试验中,入组人群也相应的转变为早期三阴性乳腺癌患者。研究的主要终点,是确定入组人群接受疫苗治疗对无侵袭性疾病生存 (IDFS) 的改善;次要终点,是确定入组人群中疫苗治疗对总生存期 (OS)、生活质量 (QoL)、无乳腺癌间期 (BCFI)、无远处转移间期 (DDFS) 等方面的影响;从而确定疫苗的安全性和耐受性。

从上述研究的报道中,可以看到目前针对于三阴性乳腺癌的疫苗,仍然处于研发阶段,或者刚刚进入 I 期临床试验,我们也期待着这些临床研究能够取得比较好的结果,无论是预防型还是治疗型疫苗,最终能够造福三阴性乳腺癌患者。

3 针对 HER2 阳性乳腺癌研发的疫苗介绍

当癌细胞表面特异性高表达某种靶点,这无疑会为疫苗的研发带来极大的便利,HER2 阳性乳腺癌,因高表达 HER2 蛋白,为疫苗的研发提供了一个非常理想的靶标^[24]。在曲妥珠单抗等靶向

药物问世之前,HER2 阳性乳腺癌同三阴性乳腺癌一样,容易出现复发转移,但抗 HER2 靶向药物的出现,极大地改善 HER2 阳性乳腺癌的预后,使得 HER2 阳性乳腺癌变得不再可怕^[25]。在最新公布的 HER2 阳性乳腺癌术后应用曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗的 APHINITY 研究随访 8.4 年的结果中可以看到,研究人群应用双靶向药物治疗方案,其乳腺癌治疗后无浸润性癌复发率达到了 88.4%^[26]。而几款针对 HER2 靶点的治疗型疫苗的问世,极有可能再将患者术后无浸润性癌复发率的数据进一步提高。

3.1 GP2 乳腺癌疫苗 2020 年圣安东尼奥乳腺癌大会上,一张幻灯片的展示,无疑轰动了整个乳腺癌业界,也让无数 HER2 阳性乳腺癌患者为之兴奋鼓舞。一款命名为 GP2 的乳腺癌疫苗,展示了其随访 5 年的数据。该临床试验入组的患者为术后提示淋巴结阳性、淋巴结阴性但伴有高危因素的患者,HER2 的表达状态为 1+~3+,总共纳入了 180 名 HER2 阳性(3+)和 HER2 低表达(1+,2+)的患者。治疗组方案为手术后的 6 个月内接受每 3~4 周的 GP2+GM-CSF 注射,总共 6 次,6 个月后再接受 4 次加强免疫。对照组则是仅注射 GM-CSF。令人震惊的是,应用这款疫苗的 HER2 阳性(3+)乳腺癌患者,在术后 5 年内的随访过程中,没有一个患者出现复发,达到了惊人的 100% 的无病生存率(DFS),对照组的患者,其 5 年的 DFS 数据为 89.4%^[27]。耐受性非常良好,患者通过局部皮肤试验和免疫试验获得强有力的免疫应答。GP2,实际上是 HER2 的一个片段,含有 9 个氨基酸的跨膜肽,GP2 疫苗是在早期患者完成手术等综合治疗之后接种注射,作为一种辅助治疗手段。GP2 疫苗进入体内后,与 GM-CSF(一种免疫佐剂)联合使用,可刺激抗原呈递细胞的增殖,进一步诱导 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞识别并破坏表达 HER2 的癌细胞^[28]。临床前研究表明,接受 GP2 疫苗后,T 细胞能够精准识别卵巢癌及乳腺癌中 HER2 阳性的肿瘤细胞。GP2 疫苗可持续刺激 HER2 阳性乳腺癌患者体内的 T 细胞,使其具备识别并摧毁表达 HER2 的癌症细胞,从而利用机体自身强大的免疫系统,避免疾病的复发。2022 年的 AACR 大会上,进一步公布了该临床试验中注射部位反应(ISR)与迟发型超敏反应

(DTH)对于疫苗治疗的影响。试验组患者,ISR 大小基本相似。在接受疫苗治疗的患者中,在第六个月的 DTH 与最近的一剂疫苗接种的 ISR 相关($P=0.0085$)。而进一步的分析可以发现,试验组患者基线 DTH 反应可以用来预测患者的 DFS,在随访到第四年,所有试验组患者中 GP2DTH 为阳性的,88% 没有出现疾病复发,高于阴性组的 75%。基线 DTH 反应,可以作为接受 GP2 疫苗后疾病复发的预测因子。在该项临床试验中,也纳入了 HER2 低表达的患者,HER2 的表达呈 1+或 2+,但对于这部分患者,疫苗并没有起到保护作用。研究人员指出,由于 GP2 疫苗与曲妥珠单抗协同具有作用,并且在本临床试验中 HER2 低表达的患者(1+、2+)未接受曲妥珠单抗治疗,因此对于这部分患者人群,研究者还在尝试使用曲妥珠单抗+疫苗的联合疗法,希望对于 HER2 弱表达(+/++)患者也能有所作用。总之,期待后续 GP2 疫苗的 III 期临床试验,通过更多的数据来证实对于 HER2 阳性乳腺癌患者的有效性。对于高危早期的 HER2 阳性乳腺癌患者来说,经过大分子单抗靶向药物的治疗,可降低乳腺癌的复发风险。在现有的临床实践中,针对具有高危复发风险的 HER2 阳性乳腺癌患者,在经过一年的靶向药物治疗后,经过奈拉替尼的强化治疗,可以进一步降低复发风险。但治疗型疫苗,可通过激活自身机体的免疫系统,杀伤残留肿瘤细胞,这是具有毒副作用小分子 TKI 药物所无法比拟的效果。希望 GP2 疫苗的成功,将再一次改变 HER2 阳性乳腺癌治疗格局。

3.2 AE37 疫苗 在 GP2 疫苗的临床试验中,对于 HER2 呈现低表达的患者,却没有明显的效果,无法实现在 HER2 阳性乳腺癌中 100% 不复发的优异疗效,与对照组没有明确的差异。HER2 在所有乳腺癌患者中的表达,占比还是很高的,只是有高有低。大分子单抗药物或是 GP2 疫苗,仅能对于高表达水平的患者有效,如何利用这样一个优异的靶点,就如同 DS-8201(德喜曲妥珠单抗)这样的 ADC 药物一样,除了在 HER2 阳性乳腺癌患者中有效,同样对于 HER2 低表达的患者也有效^[29]。开发针对于 HER2 低表达患者的疫苗,也是目前研究的热点,其中具有代表性的,便是 AE37 乳腺癌疫苗。AE37 是一种基于 AE36 杂交肽

(aa776-790)的新型HER2定向疫苗,其来源于HER2蛋白的细胞内部分和MHC II类不变链(li-Key肽)的核心部分^[30]。这种杂交肽与GM-CSF免疫佐剂一起,共同构成了AE37疫苗。并且,AE37疫苗,不同于其他类型的免疫治疗更多地关注于CD8⁺T细胞,研究开发者同样非常重视激活CD4⁺T细胞的活性,从而杀伤肿瘤细胞。I期临床试验,主要入组人群为无疾病复发迹象、淋巴结阴性的乳腺癌患者,确定了疫苗的安全性和最佳应用剂量^[31]。随后,开展了多中心前瞻性、随机、单盲II期试验,评估AE37疫苗在乳腺癌中的作用,主要终点是乳腺癌疾病复发。在接受AE37肽疫苗治疗的患者中随访17个月时,乳腺癌复发率降低了约40%。在AE37试验的最终生存分析中,晚期乳腺癌、HER2低表达乳腺癌或TNBC的患者有改善五年无病生存率的趋势^[27]。在前列腺癌的试验中表明,疫苗接种具有持久的免疫效果。临床试验表明,该疫苗安全且耐受性良好,能够在接种过疫苗的乳腺癌和前列腺癌患者体内产生持续的强大免疫反应,在疫苗完成后可长达12个月。AE37这款疫苗,同样也是针对HER2这一特异表达的靶点,并且,对于HER2处于低表达状态的患者,特别是三阴性乳腺癌(HER2的IHC为1-2+,ER阴性)可以达到84%的DFS,对照组则为64%,提示AE37对于这部分人群可产生临床获益。非常期待AE37疫苗后续的临床试验,在HER2低表达人群中继续能够带来优异的生存数据,这将在DS-8201后,对于HER2低表达的人群,又一强有力的治疗方式。

3.3 VRP-HER2疫苗 对于体细胞突变率的乳腺癌亚型,免疫治疗的有效性往往非常有限。如何增强肿瘤组织内的T细胞浸润,是改善免疫治疗疗效的有效策略之一。杜克大学的学者构建了针对HER2的一种新型疫苗,命名为VRP-HER2疫苗。该疫苗使用的是中性的病毒载体携带针对HER2的基因信息。一旦进入人体,疫苗就会瞄准癌细胞中的HER2蛋白,从而激发免疫系统对癌症发起攻击。在基础研究中发现,在HER2阳性肿瘤细胞植入之前或之后对小鼠进行免疫接种,证明了疫苗的免疫原性和抗肿瘤活性^[32]。随后开展的I期临床试验表明,VRP-HER2疫苗,可以导致临床前和临床研究中表达HER2特异性记

忆CD8⁺T细胞的穿孔素增加,并且在小鼠模型中具有深远的抗肿瘤作用。HER2特异性记忆CD8⁺T细胞的产生与患者无进展生存期(PFS)升高显著相关^[33]。I期临床试验证明了疫苗具有良好的耐受性,没有剂量限制性毒性。目前该疫苗正在进行II期临床研究,用于评估接种VRP-HER2疫苗,并同时应用免疫治疗药物帕博利珠单抗(PD-1抗体),在晚期HER2阳性乳腺癌患者中的免疫学指标及该治疗策略的抗肿瘤活性。研究人员推测,HER2特异性T细胞反应和HER2疫苗接种诱导的抗肿瘤免疫将通过同时进行的抗PD-1抗体治疗来增强。研究人员还将评估帕博利珠单抗联合HER2疫苗VRP-HER2在复发性或转移性HER2阳性乳腺癌患者中是否安全。

3.4 NeuVax疫苗 NeuVax含有自HER2蛋白衍生而来的免疫刺激寡肽,这些被称为E75(nelipepimut-S),在乳腺癌中高度表达,该疫苗以GM-CSF作为免疫佐剂^[34]。NeuVax的一个重要优点是刺激和激活CD8 CTL和CD8记忆细胞对E75、MHC I类表位。更准确地说,活化的特异性CTL与抗原呈递细胞上的HLA-A2/A3分子结合,因此通过细胞裂解识别,中和和破坏表达HER2的原发性和转移性癌细胞。旨在防止接受过标准护理治疗(包括手术,放疗和化疗)的女性乳腺癌复发^[35]。在I/II期NeuVax临床试验表明,该疫苗毒性小,并且能够刺激肽特异性T细胞扩增,且在HER2低至中等表达的患者表现了更好的临床益处。在中位60个月的随访时间内,揭示了两个显著特征:(1)未治疗组立即开始经历乳腺癌复发,但接受至少一剂NeuVax疫苗的任何妇女在前8个月没有复发。(2)尽管治疗组的复发曲线在8个月后开始以类似于未治疗组的方式下降,但其复发曲线长期稳定的持续差异强烈表明NeuVax确实减少了这些治疗妇女的乳腺癌复发。目前正在进行一项多中心、跨国、前瞻性、随机、双盲、对照的III期研究,名为PRESENT,NeuVax疫苗预防乳腺癌复发的功效和安全性研究,研究HER2表达水平为低至中度的乳腺癌患者使用NeuVax治疗后,是否能够预防淋巴结阳性的早期乳腺癌患者复发,目的在于评估与GM-CSF一起使用NeuVax™的疗效和安全性,比较接种疫苗和对照受试者的DFS。

4 总结与展望

在既往的肿瘤疫苗研发中,通过将肿瘤组织中或是提取的肿瘤相关抗原注射入肿瘤患者体内,激活机体免疫系统杀伤肿瘤细胞。这种方式仅能针对个体,疗效欠佳,并很难推广于广泛的临床应用。机体正常的免疫系统可通过激活T细胞识别肿瘤细胞表面抗原,发生抗原抗体反应,从而杀伤肿瘤细胞。疫苗的作用,将这一正常的机体反应进一步强化,利用肿瘤特异表达的抗原刺激机体自身免疫反应,从而起到抗肿瘤的作用。肿瘤特异性抗原,在疫苗的研发过程中起着关键性的作用,肿瘤抗原的选择是疫苗制备的焦点。针对于HER2这一特定高表达于HER2阳性亚型乳腺癌的抗原开发了相关的多款疫苗,并在临床试验中取得令人惊喜的效果。HER2阳性乳腺癌在缺乏治疗手段的时代,是恶性程度高、容易出现复发转移的类型,但随着对于HER2这一靶点的基础研究的深入,大分子单抗等靶向药物的开发,改变了这类乳腺癌患者的预后,疫苗的研发,有助于进一步实现治愈HER2阳性乳腺癌的目标。

但对于另一种恶性程度更高的三阴性乳腺癌,寻找到类似于HER2这样特异性的肿瘤抗原仍是基础研究的热点与难点。寻找肿瘤抗原有多种不同的方法,如筛选针对于肿瘤突变产生的抗原,个体化新抗原疫苗的成功很大程度上取决于肿瘤突变负荷以及筛选过程的准确性。但对于乳腺癌来说,即便是恶性程度高的三阴性乳腺癌,其肿瘤突变负荷并不太高,这也就为寻找到相关抗原增加了难度。而随着基础研究的不断深入,探索出多个可应用于三阴性乳腺癌疫苗研发的靶点,如本文所提到的 α -乳白蛋白、MICA/B等,并在开展相应的临床试验。免疫检查点抑制剂的应用,改变了三阴性乳腺癌的治疗格局,使其真正进入了免疫治疗时代。而疫苗作为广义免疫疗法的重要组成部分,有望进一步改善三阴性乳腺癌患者的治疗结局。

从全球范围看,乳腺癌发病率已跃居第一位,严重威胁着女性健康。乳腺癌的治疗关键在于早期诊断以及早期治疗,在药物治疗飞速发展的当下,乳腺癌患者,特别是恶性程度偏高的

HER2阳性乳腺癌以及三阴性乳腺癌,在经过化疗、靶向治疗等综合治疗后,部分具有高复发风险的患者,仍会因出现药物耐药而导致复发转移。如何利用自身机体的强大免疫系统,对残存于机体内的肿瘤细胞进行有效地识别并杀伤,是最终能够治愈早期乳腺癌的方法。免疫治疗,无疑是最终有可能实现治愈肿瘤的最为有效的方式,而肿瘤疫苗将为实现这一目标,做最强有力地冲刺。本文也仅仅举例说明了目前乳腺癌肿瘤疫苗研究中,最具有代表性的几款,更多的疫苗正在研发验证的阶段,期待更多更好的临床研究结果,将乳腺癌疫苗应用于临床,造福于乳腺癌患者。

参考文献

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview [J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(4): 778-789.
- [2] Loibl S, Poortmans P, Morrow M, et al. Breast cancer [J]. *Lancet*, 2021, 397(10286): 1750-1769.
- [3] Dubé È, Ward JK, Verger P, et al. Vaccine hesitancy, acceptance, and anti-vaccination: trends and future prospects for public health [J]. *Annu Rev Public Health*, 2021, 42(1): 175-191.
- [4] Sasso E, D'Alise AM, Zambrano N, et al. New viral vectors for infectious diseases and cancer [C]. *Semin Immunol*, 2020, 50: 101430.
- [5] Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, et al. New vaccine technologies to combat outbreak situations [J]. *Front Immunol*, 2018, 19(9): 1963.
- [6] Wang R, Pan W, Jin L, et al. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge [J]. *Cancer Lett*, 2020, 471: 88-102.
- [7] Saxena M, van der Burg SH, Melief CJM, et al. Therapeutic cancer vaccines [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(6): 360-378.
- [8] Martincorena I, Campbell PJ. Somatic mutation in cancer and normal cells [J]. *Science*, 2015, 349(6255): 1483-1489.
- [9] Vermaelen K. Vaccine Strategies to improve anti-cancer cellular immune responses [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 8.
- [10] 林忠, 谢群莉, 李胜英, 等. HER-2/neu 表位肿瘤疫苗研究进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24

- (9): 1046-1052.
- [11] Emens LA. Breast cancer immunobiology driving immunotherapy: vaccines and immune checkpoint blockade [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2012, 12(12): 1597-1611.
- [12] Krasniqi E, Barchiesi G, Pizzuti L, et al. Immunotherapy in HER2-positive breast cancer: state of the art and future perspectives [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 1-26.
- [13] Kesaraju P, Johnson JM, Altuntas CZ, et al. An autoimmune-mediated strategy for prophylactic breast cancer vaccination [J]. *Nat Med*, 2010, 16(7): 799-803.
- [14] Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer [J]. *Nat Rev Dis Primers*. 2019, 5(1): 66.
- [15] Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(3): 133-150.
- [16] Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 1-21.
- [17] Grasso CS, Tsoi J, Onyshchenko M, et al. Conserved interferon- γ signaling drives clinical response to immune checkpoint blockade therapy in melanoma [J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(4): 500-515.
- [18] Li P, Morris DL, Willcox BE, et al. Complex structure of the activating immunoreceptor NKG2D and its MHC class I-like ligand MICA [J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(5): 443-451.
- [19] Badrinath S, Dellacherie MO, Li A, et al. A vaccine targeting resistant tumours by dual T cell plus NK cell attack [J]. *Nature*, 2022, 606(7916): 992-998.
- [20] Eller CH, Chao TY, Singarapu KK, et al. Human cancer antigen globo H is a cell-surface ligand for human ribonuclease 1 [J]. *ACS Cent Sci*, 2015, 1(4): 181-190.
- [21] Chang WW, Lee CH, Lee P, et al. Expression of Globo H and SSEA3 in breast cancer stem cells and the involvement of fucosyl transferases 1 and 2 in Globo H synthesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(33): 11667-11672.
- [22] Gilewski T, Ragupathi G, Bhuta S, et al. Immunization of metastatic breast cancer patients with a fully synthetic globo H conjugate: a phase I trial [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(6): 3270-3275.
- [23] Huang CS, Yu AL, Tseng LM, et al. Globo H-KLH vaccine adagloxad simolenin (OBI-822)/OBI-821 in patients with metastatic breast cancer: phase II randomized, placebo-controlled study [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): 1-12.
- [24] Pallerla S, Abdul AURM, Comeau J, et al. Cancer vaccines, treatment of the future: with emphasis on HER2-positive breast cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 1-16.
- [25] Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer [J]. *Lancet*, 2017, 389(10087): 2415-2429.
- [26] Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. APHINITY steering committee and investigators. adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial: 6 years' follow-up [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(13): 1448-1457.
- [27] Brown TA 2nd, Mittendorf EA, Hale DF, et al. Prospective, randomized, single-blinded, multi-center phase II trial of two HER2 peptide vaccines, GP2 and AE37, in breast cancer patients to prevent recurrence [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 181(2): 391-401.
- [28] Mittendorf EA, Storrer CE, Foley RJ, et al. Evaluation of the HER2/neu-derived peptide GP2 for use in a peptide-based breast cancer vaccine trial [J]. *Cancer*, 2006, 106(11): 2309-2317.
- [29] Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. DESTINY-breast04 trial investigators. trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(1): 9-20.
- [30] Anastasopoulou EA, Voutsas IF, Papamichail M, et al. MHC class II tetramer analyses in AE37-vaccinated prostate cancer patients reveal vaccine-specific polyfunctional and long-lasting CD4(+) T-cells [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(7): 1-12.
- [31] Holmes JP, Benavides LC, Gates JD, et al. Results of the first phase I clinical trial of the novel II-key hybrid preventive HER-2/neu peptide (AE37) vaccine [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(20): 3426-3433.
- [32] Durso RJ, Andjelic S, Gardner JP, et al. A novel alphavirus vaccine encoding prostate-specific membrane antigen elicits potent cellular and humoral immune responses [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(13): 3999-4008.
- [33] Crosby EJ, Gwin W, Blackwell K, et al. Vaccine-induced memory CD8⁺ T cells provide clinical benefit in HER2 expressing breast cancer: A mouse to human translational study [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(9): 2725-2736.
- [34] Benedetti R, Dell'Aversana C, Giorgio C, et al. Breast

cancer vaccines: New insights [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 270.

[35] Schneble EJ, Berry JS, Trappey FA, et al. The HER2 peptide nelipepimut-S (E75) vaccine (NeuVax™) in breast

cancer patients at risk for recurrence: correlation of immunologic data with clinical response [J]. *Immunotherapy*, 2014, 6(5): 519-531.

Research progress in vaccine for breast cancer

LI Mengxi, ZHANG Kejing, XIA Fan

Department of General Surgery, Xiangya Hospital, Central South University; Clinical Research Center for Breast Cancer in Hunan Province, Changsha 410008, Hunan, China

ABSTRACT Breast cancer was the most commonly diagnosed cancer, with an estimated 2.3 million new cases (11.7%), followed by lung (11.4%) in 2020. Breast cancer ranks first among malignant tumors in the world, seriously threatening women's health. Due to continuously enrichment of treatment methods for breast cancer, patients' prognosis have been greatly improved. The emergence of vaccines is an important treatment method to promote the development of human health. For cancer therapy, preventive vaccines have been popularized for kinds of tumor with specific incentives, such as cervical cancer caused by HPV infection. At present, the causative factors of breast cancer are

still unclear, and it is still difficult to develop preventive vaccines against breast cancer. In recent years, a variety of therapeutic vaccines have emerged in the field of breast cancer treatment. When patient completed comprehensive treatment, vaccine is used to stimulate body immune system to recognize tumor cell-specific antigens, thereby reducing the recurrence rate as much as possible. Most of these vaccines are currently aimed at more malignant triple-negative breast cancer and HER2-positive breast cancer. This article will focus on the research progress of several therapeutic vaccines.

KEYWORDS breast cancer; vaccine