

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.03.017

· 综 述 ·

疫苗治疗多发性骨髓瘤的研究进展

Progress of research on vaccine therapy for multiple myeloma

陈曦 综述;蔡真 审阅(浙江大学医学院附属第一医院 骨髓移植中心,浙江 杭州 310000)

[摘要] 多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞恶性肿瘤,约占血液系统恶性肿瘤的10%。传统大剂量化疗及自体干细胞移植提高了患者的生存率,近十年来新型药物的出现也极大地延长了患者的OS;然而,化疗毒性作用及移植相关死亡率也不容忽视。在现有的治疗手段下,大部分MM患者最终会复发耐药而死亡,因此亟需寻找新的治疗方法。肿瘤免疫治疗在控制骨髓瘤方面有极好的前景,可能为MM患者提供除传统化疗之外的新的治疗选择。治疗性疫苗可通过诱导免疫应答以清除骨髓瘤细胞,大量研究着眼于研发可产生骨髓瘤特异性免疫的肿瘤疫苗,目前许多疫苗正处于临床试验阶段,并已经开始呈现出令人欣喜的结果。本文就MM疫苗的最新主要研究进展进行综述。

[关键词] 多发性骨髓瘤;疫苗;免疫治疗;树突状细胞

[中图分类号] R733.3; R730.51

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)03-0311-06

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是以浆细胞克隆性增殖为特征的恶性肿瘤,其发病率约占所有新发肿瘤的1%、血液肿瘤的10%^[1]。从19世纪60年代末开始进行的马法兰及泼尼松的联合化疗,到80年代大剂量化疗后自体干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT),再到近年来免疫调节剂(immunomodulatory drugs, IMiD)及蛋白酶抑制剂的应用,极大地提高了MM治疗的ORR,延长了PFS及OS^[2-3]。尽管少数患者从新型药物中获益,达到长期缓解,但是大部分患者最终会因为多耐药浆细胞克隆的出现而复发死亡^[4]。骨髓瘤患者常常存在细胞免疫和体液免疫缺陷,其形成的免疫抑制环境促进了疾病进展及肿瘤免疫逃逸。为了产生骨髓瘤特异性免疫应答,同时尽可能减少对正常组织的毒性,肿瘤疫苗的研发成为了研究热点。

1 免疫紊乱与多发性骨髓瘤

目前已经公认,所有患者在进展为MM之前均经历了一个非恶性的阶段,即意义未明的单克隆球蛋白血症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)。这一进展过程的机制并不仅限于浆细胞的基因突变,也与骨髓微环境的改变及免疫监视的缺失有关^[3]。尽管MM主要是B细胞系的疾病,但T细胞系也常受累,表现在CD4⁺T细胞计数显著减少而CD8⁺T细胞计数相对正常^[5],而肿瘤特异性CD4⁺、CD8⁺及NK细胞亚群的缺失则是MGUS进展为MM的标志之一。调节性T细胞(Tregs)与辅助T细胞17(T helper 17 cells, Th17)的平衡也是维持抗肿瘤免疫的必要条件。TGFβ及

IL-6在骨髓瘤患者的骨髓中高表达,其相互作用直接或间接地促进Th17的增殖,进而影响抗肿瘤免疫应答。上述作用也导致Treg与Th17的平衡向后者倾斜,此为MM免疫紊乱的重要机制之一^[6-7]。此外,MM免疫紊乱也影响到免疫系统的其他方面,例如影响抗原提呈、上调促进免疫逃逸和肿瘤生长的抑制性抗原等。有研究^[8]发现,MM患者外周血DC存在缺陷,表现在循环外周血单核细胞、浆细胞样DC(plasmacytoid DC, pDC)及髓样DC(myeloid DC, mDC)数量减少, MHC II类分子和共刺激分子CD40、CD80表达减低以及在IL-6抑制的条件下对淋巴细胞的反应性减低。另有研究^[7]表明,相比MM患者, MGUS患者体内可检测到更高浓度针对肿瘤抗原的特异性抗体。

2 疫苗类型

2.1 基于DC的疫苗

DC是一种连接先天与获得性免疫系统的APC^[9],它来源于骨髓的造血干细胞,通过外周血液循环到达皮肤黏膜等组织中,在接触异物(抗原)之

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81471532);高等学校博士学科点专项科研基金资助项目(No. 20120101120100)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81471532), and the Specialized Research Fundation for the Doctoral Program of Higher Education(No. 20120101120100)

[作者简介] 陈曦(1991-),女,硕士生,主要从事多发性骨髓瘤的诊治, E-mail: zjuchenxi@126.com

[通信作者] 蔡真(CAI Zhen, corresponding author),教授,博士生导师,主要从事多发性骨髓瘤的诊治及其研究工作, E-mail: caiz@zju.edu.cn

前保持未成熟状态。DC 通过来自先天性免疫系统的 TLR 等接收到病原体等异物时释放出的成熟信号,发育成熟后迁移至引流区淋巴结,在此,DC 借助 MHC I 类和 II 类分子将抗原提呈至幼稚 T 细胞,引发 Th1/2 调节的获得性免疫应答^[10]。DC 所具有的强大抗原提呈能力,可有效激活抗原特异性 T 细胞,调节免疫功能使之成为免疫治疗的有力工具^[11]。尽管肿瘤患者的 DC 在数量和质量上均有一定缺陷,但仍能从患者外周血中提取出黏附单核细胞,在体外细胞因子(GM-CSF、IL-4、TNF- α 等)作用下培养成为功能强大的 DC^[12]。截至目前,基于 DC 的疫苗随机临床试验涵盖了黑色素瘤、前列腺癌、恶性脑胶质瘤、肾癌、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤等 20 多种恶性肿瘤^[13]。总体来说,这些临床试验表明 DC 疫苗使用安全,免疫活性稳定,并表现出一定的临床疗效^[14]。

2.1.1 独特型(idiotype, Id)免疫球蛋白冲击 DC (Id-pulsed DC)疫苗 B 淋巴细胞表面表达免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig),Ig 重链和轻链的可变区具有特定的氨基酸序列可刺激抗体产生免疫应答,此可变区称为独特型抗原,可从 MM 患者血浆中分离得到。MM 患者自体 DC 可有效吞噬不同种类的 Id 免疫球蛋白,诱导产生自体 Id 特异性 CTL,包括 CD4⁺T 细胞及 CD8⁺T 细胞,这些 CTL 在体内可有效识别并杀伤骨髓瘤细胞^[15]。

已有多个 Id 免疫球蛋白冲击的 DC 疫苗用于 MM 临床研究的报道。Rollig 等^[16]将 Id 冲击的 DC 疫苗与钥孔血蓝蛋白(keyhole limpet hemocyanin, KLH)联合用于 DS 分期 I 期的 MM 患者治疗,患者每隔 4 周接受 1 剂疫苗,共 5 剂,每剂疫苗 DC 数量在(2~20)×10⁶个细胞之间。在入组的 9 例患者中,5 例(56%)产生了 Id 特异性 T 细胞,8 例(89%)表现出特异性 T 细胞介导的细胞毒作用,3 例患者 M 蛋白有一定程度的下降。尽管在一部分患者身上可观察到细胞免疫应答及抗体产生,但是总体而言其临床疗效不尽如人意,可能与 Id 免疫球蛋白的免疫原性较弱有关^[17]。

2.1.2 TAAs 负载的 DC(TAAs-loaded DC)疫苗 研究证实,肿瘤相关抗原存在于血液肿瘤、实体瘤等多种肿瘤中。高度特异性的 TAA 在肿瘤细胞中过表达,成为最有潜力的治疗靶点。已经发现在 MM 患者中发现多种骨髓瘤相关抗原,包括多形上皮黏蛋白 1(polymorphic epithelial mucin 1, MUC1)、精子蛋白 17(sperm protein 17, SP17)、成肾细胞瘤蛋白 1(Wilms' tumor 1, WT1)、人端粒酶逆转录酶(human

telomerase reverse transcriptase, hTERT)、黑色素瘤优先表达抗原(preferentially expressed antigen of melanoma, PRAME)和肿瘤生殖细胞样家族(MAGE, GAGE, BAGE, LAGE, NY-ESO-1)等^[17]。大部分 TAA 是直接作为肽类疫苗进行研究,仅有少数研究将 TAA 负载 DC 制成 TAA-loaded DC 疫苗进行试验。

MUC1 是第一个载入 DC 的 TAA,但目前尚无针对 MM 的临床试验^[18]。NY-ESO-1 是免疫原性最强的肿瘤睾丸抗原,表达于多种肿瘤,但在除睾丸和胎盘以外的正常组织中分布较少^[19]。Batchu 等^[20]发现,NY-ESO-1 在 60% 的高危 MM 患者中高表达,将其与蛋白转导结构域(protein transduction domain, PTD)融合后载入 DC,诱导产生的 NY-ESO-1 特异性 CD8⁺T 细胞显著多于单独应用 NY-ESO-1 蛋白。为观察 TAA-loaded DC 疫苗用于清除 MM 患者 ASCT 后微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)的安全性和疗效,Hobo 等^[21]将负载有 KLH 的成熟 DC 接受 MAGE3、存活素(survivin)或 B 细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)mRNA 电穿孔,制成疫苗。该研究共入组 12 例 DS 分期 II~III 期 MM 患者,所有患者每隔 2 周接种 1 剂疫苗,共接种 3 剂。结果显示,12 例患者均表现出抗 KLH T 细胞应答,其中 1 例可观察到 MAGE3 特异性 CD4⁺及 CD8⁺T 细胞,其余患者中也可检测到少量对 MAGE3 和 BCMA 有反应的 CD8⁺T 细胞,研究结果表明该疫苗毒性低且耐受性良好。

2.1.3 全肿瘤抗原负载的 DC 疫苗 利用全肿瘤来源的肿瘤抗原可提高 DC 疫苗对于 MM 的抗肿瘤反应,减少免疫逃逸风险。此类疫苗主要方案包括肿瘤细胞裂解物、凋亡小体、全细胞 DNA 或 RNA、骨髓瘤来源 HSP、完整的肿瘤细胞等^[12, 17]。

为研究骨髓瘤细胞裂解物负载的 DC 在体内产生抗骨髓瘤作用的可能性,Lee 等^[22]将纯化的骨髓瘤细胞裂解物冲击未成熟 DC,在多种细胞因子作用下诱导成熟,该疫苗在体内可刺激产生骨髓瘤特异性 CTL,此类 CTL 表现出强有力的针对自体靶细胞的细胞毒作用。在另一项研究中,Hong 等^[23]将骨髓瘤细胞裂解物冲击的 DC 疫苗与 Id 冲击的 DC 疫苗分别接种于 5TGM1 系骨髓瘤小鼠模型中,结果表明两者均能有效抑制骨髓瘤生长,使已形成的肿瘤退化,且前者的抗肿瘤免疫活性强于后者。Yang 等^[24]利用 ARH77 细胞株凋亡小体冲击自体 α I 型极化 DC(α -type 1-polarized DC, α DC1),可激发强烈的骨髓瘤特异性 CTL 应答,从而杀伤自体骨髓

瘤细胞。有研究^[25]显示, HSP27 及 HSP90 冲击的 DC 刺激外周血单核细胞产生 HSP 特异性 CTL, 可有效减少骨髓瘤小鼠模型的肿瘤负荷。

此外, 自体 DC 与骨髓瘤细胞融合所形成的疫苗也是临床上极有前景的免疫疗法。此类疫苗最大的优势在于融合细胞可针对所有已知及未知的 TAA 诱导免疫应答, 即避免了仅识别特异性 TAA 这一缺陷^[26]。目前最令人欣喜的临床疗效来自于 Rosenblatt 等^[26-27]利用 DC-MM 融合疫苗治疗 ASCT 后 MRD 的 II 期临床试验。24 例 MM 患者在移植造血重建后接种了 3 次 DC-MM 融合疫苗, 其中 12 例 MM 患者在接受干细胞动员前额外接种一次疫苗。自移植起, 2 组患者的中位随访时间为 45.6 个月, 2 年 PFS 为 57% (90% CI: 41.5% ~ 69.8%)。78% 的患者达到 CR、接近完全缓解 (near complete remission, nCR) 或非常好的部分缓解 (very good partial remission, VGPR), 其中 31% 在移植后早期达到 CR/nCR, 另有 17% 的患者在移植 100 d 后才获得 CR/nCR。较高的迟发反应率可能与疫苗疗效有关, 因为所有患者在移植后均未接受维持化疗。其中 1 例具有代表性的患者在移植后达到形态学缓解, 但限制性 κ 轻链持续存在, 在疫苗治疗结束后浆细胞表现为多克隆且未再检测到 κ 轻链。

2.2 肽类疫苗

2.2.1 Id 疫苗 除上述 Id-pulsed DC 疫苗外, Id 作为特殊的免疫靶点, 很早以来便受到关注。第一代 Id 疫苗将纯化的 Id 结合到免疫载体蛋白, 在一些淋巴瘤和骨髓瘤的动物模型中表现出一定的抗肿瘤作用^[28]。在此基础上, 许多学者进行了关于 Id 疫苗用于 MM 治疗的临床试验^[29-31], 这些临床试验表明, 在 25% ~ 100% 的患者中能诱导出有限且短暂的 Id 特异性免疫应答, 但临床上很难实现 M 蛋白的显著下降^[32]。Id 蛋白的免疫原性较弱, 与 KLH、GM-CSF、IFN- α 等免疫佐剂结合后其免疫原性大大增强。Hong 等^[33]研究结果表明, 相比 GM-CSF, 含有非甲基化 CG 二核苷酸的合成寡脱氧核苷酸或 IFN- α 可作为更佳的免疫佐剂。

Roehnsch 等^[34]以噬菌体颗粒作为免疫载体与 Id 疫苗化学偶联, 进行了噬菌体 Id 疫苗的 I/II 期临床试验。试验共纳入 15 例进展期 MM 患者, 分为 3 个不同剂量组, 每例均接受 6 次皮下疫苗接种。结果显示, 所有患者对此疫苗均能耐受, 中剂量组中 80% 的患者表现出单克隆球蛋白减少或稳定, 在有临床反应的患者中也检测到 Id 特异性免疫球蛋白。

2.2.2 其他免疫靶点疫苗 实际上, 肿瘤细胞中任

何突变的、过表达或异常表达的蛋白都可以作为肿瘤疫苗和/或 T 细胞治疗的靶点。Cheever 等^[35]通过对 75 种代表性肿瘤抗原比较、排序, 认为可用做疫苗的理想肿瘤抗原应满足的条件依次是: (1) 治疗功能; (2) 免疫原性; (3) 致癌性中该抗原的作用; (4) 特异性; (5) 表达水平及抗原阳性细胞百分比; (6) 干细胞表达; (7) 抗原阳性患者的数量; (8) 抗原表位数量; (9) 抗原表达的细胞定位。在 MM 中, 作为肽类疫苗研究最多的骨髓瘤特异性抗原 NY-ESO-1、透明质酸结合受体-R3 (RHAMM-R3)、MUC1、Dickkopf-1 (DKK1) 和 WT1 等。

有研究^[36]表明, 自然产生的 NY-ESO-1 特异性 CTL 均有抗肿瘤活性, 且 NY-ESO-1 免疫疗法可针对性地抑制化疗耐药的肿瘤细胞增殖。Greiner 等^[37]将大剂量 RHAMM-R3 多肽疫苗接种于血液肿瘤患者体内 (包括急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征及 MM), 试验结果表明, 44% (4/9) 的患者中可检测到免疫应答, 表现为 RHAMM-R3 特异性 CD8⁺ T 细胞增加; 3 例患者可观察到临床效果, 其中 1 例游离轻链减少。该研究在一定程度上说明 RHAMM 作为血液肿瘤免疫治疗靶点, 值得进一步深入研究。此外, Carmon 等^[38]试验表明, ImMucin 多肽疫苗 (拥有 T/B 细胞的高密度抗原表位, 并保持 MUC1 特异性) 用于 ASCT 后残留病灶或生化进展的 MM 患者, 可诱导强烈的 ImMucin 特异性免疫应答, 在大部分患者中至少能维持病情稳定。研究^[39]证实, DKK1 活性疫苗在骨髓瘤小鼠模型中也可表现出一定的抗肿瘤免疫反应。有病例报道^[40], 将 WT1 多肽疫苗及佐剂用于治疗 1 名化疗耐药进展期的 MM 患者, 骨髓中克隆性浆细胞比例从 85% 下降至 25%, 24 h 尿蛋白从 3.6 g 减少至 0.6 g, 在一定程度上证实了疫苗治疗的可能性。

3 疫苗选择的时机

3.1 移植与疫苗

临床前动物实验^[41]表明, 免疫系统可有效清除肿瘤细胞, 免疫监视无能致使疾病进展。对于有效的免疫治疗, 最重要的是克服 MM 患者体内的免疫抑制环境。动物模型在 ASCT 后淋巴细胞重建时期表现出肿瘤细胞减少及 Treg 缺失, 提示 ASCT 可能为疫苗提供理想的平台^[28]。ASCT 后联合免疫治疗的早期研究显示, 大约三分之一的患者在 ASCT 后产生了肿瘤抗原疫苗特异性 T 细胞应答。为了增加此类应答的频度及强度, Rapoport 等^[42]完成了一项 II 期临床试验, 试验共纳入 27 例进展期和/或高

危 MM 患者, 患者接种 MAGE-A3 多肽疫苗及佐剂后进行 T 细胞采集, 并将其在体外扩增, 在患者接受自体移植后输入上述 T 细胞, ASCT 后再次接种 5 次 MAGE-A3 多肽疫苗。结果显示, 在 8 例可评估患者中, 7 例 (88%) 出现 MAGE-A3 特异性 CD8⁺ T 细胞; 同时在 25 例患者中, 19 例产生了疫苗特异性并分泌细胞因子的 T 细胞。2 年 OS 及无事件生存率分别为 74% 和 56%。研究者认为输入体外共刺激的自体 T 细胞可促进 T 细胞恢复功能, 在 ASCT 后通过宿主抗肿瘤免疫提高 EFS 或 OS。Lacy 等^[43] II 期临床试验结果, 共 27 例患者在 ASCT 后接种 Id 负载的 APC (包括 DC) 疫苗。将其结局与同时期接受移植但未入组的 124 例患者相比较, 试验组中位 OS 明显长于对照组 (5.3 vs 3.4 年, $P < 0.05$)。

3.2 MGUS、冒烟型骨髓瘤 (smoldering multiple myeloma, SMM) 与疫苗

有研究^[44]证实, 几乎所有在 MM 肿瘤细胞中细胞遗传学改变在 MGUS 浆细胞中也能观察到, 同时在进展型或非进展型骨髓瘤中均可检测出肿瘤特异性杀伤 T 细胞。在 MGUS 或 SMM 患者中应用肿瘤疫苗, 在一定程度上可预防或推迟进展为显性骨髓瘤。Yi 等^[45]将 Id 及 KLH 冲击并 CD40 配体诱导成熟的 DC 疫苗用于 9 例 SMM 或稳定期未治疗的骨髓瘤患者, 最终所有患者出现了 Id 特异性 IFN- γ T 细胞应答, 2 例出现了 IL-4 应答, 7 例出现了皮肤迟发型超敏反应, 5 例可检测到 Id 特异性 CTL 应答。随访至 1 年, 6 例患者病情稳定, 3 例患者即使在使用疫苗期间仍出现病情缓慢进展。随访至 5 年, 上述 6 例患者中, 4 例病情仍保持稳定。

由于人类白细胞抗原 A2 (human leukocyte antigen A2, HLA-A2) 特异性多肽可以将 SMM 患者中提取的 T 细胞诱导成为多肽特异性 CTL (multipeptide-specific CTL, MP-CTL)。有研究^[46]表明, MP-CTL 表现出有效的抗 MM 效应, 重要的是在抗肿瘤活性较高的 SMM 患者亚组中, 含有大量的效应性记忆 (CCR7⁻CD45RO⁺/CD3⁺CD8⁺) T 细胞亚群, 而其他反应者中终端效应 (CCR7⁻CD45RO⁻/CD3⁺CD8⁺) T 细胞亚群的比例更高。因此, 该研究结果为治疗性疫苗在预防或延缓 SMM 进展为活动期疾病中的作用提供了临床评估的理论依据。

3.3 疾病稳定期与疫苗

在一个 II 期临床研究^[47]中, 预治疗过的病情稳定的 MM 患者接受了负载 Id 的 DC 疫苗。研究结果未观察到临床反应。在中位随访 33.1 个月内, 64%

(7/11) 的患者病情保持稳定, 27% (3/11) 的患者可检测到免疫应答。结果与对照组的 13 例患者相比较, 在第一剂疫苗后 12 个月时, 疫苗组呈现出较低的累积进展发生率 ($P = 0.099$), 相比疫苗组患者, 更多对照组患者需要较强的抗肿瘤治疗。

4 展 望

迄今为止, Provenge (sipuleucel-T) 是目前唯一经美国 FDA 批准的用于治疗晚期前列腺癌的 DC 疫苗 (2010 年 4 月), 其他国家批准的治疗性肿瘤疫苗还有 DeVax-Brain (用于恶性胶质瘤)、Hybricell (用于肾癌、黑色素瘤) 和 CIMAVax EGF (用于非小细胞肺癌) 等^[48]。尽管在过去 30 年里对免疫系统及其与恶性肿瘤相互作用的了解有了可观的进步, 但这些认识仍相当局限。因此, 当前处于临床试验阶段的肿瘤疫苗其临床疗效仍不尽如人意^[49]。然而, 肿瘤免疫治疗在维持病情稳定、清除残留病灶、治疗难治复发患者等方面具有巨大的潜力, 已成为肿瘤治疗研究中的热点领域之一。除上述肿瘤疫苗方案外, 目前前景较好的研究方向主要包括逆转髓系抑制性细胞 (myeloid suppressor cells, MSC) 的免疫抑制功能、NK 细胞与疫苗联合以增强抗肿瘤活性、以噬菌体为载体的 Id 疫苗以及克服 T 细胞的免疫耐受等方面^[28]。MM 是一种异质性较强并伴有复杂基因及多种信号通路异常的疾病, 因而针对单基因、单基因产物或单个信号通路的治疗方案并不能有效抑制 MM 细胞的增殖。因此, 将传统化疗、新型药物、造血干细胞移植与免疫治疗恰当联合, 不仅针对杀伤肿瘤细胞, 而且包括改善肿瘤微环境、提升宿主免疫功能等方面才是 MM 治疗的关键^[11]。例如, 将雷纳度胺 (lenalidomide) 与 DC 疫苗联合应用于骨髓瘤小鼠模型中, 相比单独应用能更有效抑制肿瘤生长和增强机体免疫力^[50]。相信在不远的将来, 联合治疗方案可使治愈 MM 成为可能。

[参考文献]

- [1] 马李洁, 李莉娟, 张连生. 多发性骨髓瘤治疗现状及前景 [J]. 临床荟萃, 2015, 30(4): 476-480. DOI:10.3969/j.issn.1004-583X.2015.04.033.
- [2] WANG L, JIN N, SCHMITT A, et al. T cell-based targeted immunotherapies for patients with multiple myeloma [J]. Int J Cancer, 2015, 136(8): 1751-1768. DOI:10.1002/ijc.29190.
- [3] KOCOGLU M, BADROS A. The role of immunotherapy in multiple myeloma [J]. Pharmaceuticals, 2016, 9(1): 3. DOI:10.3390/ph9010003.
- [4] BINSFELD M, FOSTER K, MULLER J, et al. Cellular immuno-

- therapy in multiple myeloma: lessons from preclinical models[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1846(2): 392-404. DOI: 10.1016/j.bbcan.2014.08.001.
- [5] RAITAKARI M, BROWN R D, GIBSON J, et al. T cells in myeloma[J]. *Hematol Oncol*, 2003, 21(1): 33-42. DOI:10.1002/hon.704.
- [6] PRABHALA R H, PELLURU D, FULCINITI M, et al. Elevated IL-17 produced by TH17 cells promotes myeloma cell growth and inhibits immune function in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2010, 115(26): 5385-5392. DOI:10.1182/blood-2009-10-246660.
- [7] NOONAN K, BORRELLO I. The immune microenvironment of myeloma[J]. *Cancer Microenviron*, 2011, 4(3): 313-323. DOI: 10.1007/s12307-011-0086-3.
- [8] RATTA M, FAGNONI F, CURTI A, et al. Dendritic cells are functionally defective in multiple myeloma: the role of interleukin-6[J]. *Blood*, 2002, 100(1): 230-237.
- [9] BANCHEREAU J, STEINMAN R M. Dendritic cells and the control of immunity[J]. *Nature*, 1998, 392(6673): 245-252. DOI: 10.1038/32588.
- [10] ITO T, LIU Y J, KADOWAKI N. Functional diversity and plasticity of human dendritic cell subsets[J]. *Int J Hematol*, 2005, 81(3): 188-196. DOI:10.1532/IJH97.05012.
- [11] MIMURA N, HIDEISHIMA T, ANDERSON K C. Novel therapeutic strategies for multiple myeloma[J]. *Exp Hematol*, 2015, 43(8): 732-741. DOI:10.1016/j.exphem.2015.04.010.
- [12] PYZER A R, AVIGAN D E, ROSENBLATT J. Clinical trials of dendritic cell-based cancer vaccines in hematologic malignancies[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(11): 3125-3131. DOI:10.4161/21645515.2014.982993.
- [13] CONSTANTINO J, GOMES C, FALC? O A, et al. Antitumor dendritic cell-based vaccines: lessons from 20 years of clinical trials and future perspectives[J]. *Transl Res*, 2016, 168: 74-95. DOI:10.1016/j.trsl.2015.07.008.
- [14] KITAWAKI T. DC-based immunotherapy for hematological malignancies[J]. *Int J Hematol*, 2014, 99(2): 117-122. DOI:10.1007/s12185-013-1496-4.
- [15] WEN Y J, BARLOGIE B, YI Q. Idiotype-specific cytotoxic T lymphocytes in multiple myeloma: evidence for their capacity to lyse autologous primary tumor cells[J]. *Blood*, 2001, 97(6): 1750-1755.
- [16] ROLLIG C, SCHMIDT C, BORNHAUSER M, et al. Induction of cellular immune responses in patients with stage-I multiple myeloma after vaccination with autologous idiotype-pulsed dendritic cells[J]. *J Immunother*, 2011, 34(1): 100-106. DOI:10.1097/CJI.0b013e3181fac48.
- [17] NGUYEN-PHAM T, LEE Y, KIM H, et al. Immunotherapy using dendritic cells against multiple myeloma: how to improve?[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 1-13. DOI:10.1155/2012/397648.
- [18] RIVALLAND G, LOVELAND B, MITCHELL P. Update on Mu- cin-1 immunotherapy in cancer: a clinical perspective[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(12): 1773-1787. DOI: 10.1517/14712598.2015.1088519.
- [19] VAN RHEE F. NY-ESO-1 is highly expressed in poor-prognosis multiple myeloma and induces spontaneous humoral and cellular immune responses[J]. *Blood*, 2005, 105(10): 3939-3944. DOI:10.1182/blood-2004-09-3707.
- [20] BATCHU R B, MORENO A M, SZMANIA S M, et al. Protein transduction of dendritic cells for NY-ESO-1-based immunotherapy of myeloma[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(21): 10041-10049. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-05-1383.
- [21] HOBOW W, STROBBE L, MAAS F, et al. Immunogenicity of dendritic cells pulsed with MAGE3, Survivin and B-cell maturation antigen mRNA for vaccination of multiple myeloma patients[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(8): 1381-1392. DOI: 10.1007/s00262-013-1438-2.
- [22] LEE J, CHOI B, KANG H, et al. Induction of multiple myeloma-specific cytotoxic T lymphocyte stimulation by dendritic cell pulsing with purified and optimized myeloma cell lysates[J]. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48(10): 2022-2031. DOI: 10.1080/10428190701583975.
- [23] HONG S, LI H, QIAN J, et al. Optimizing dendritic cell vaccine for immunotherapy in multiple myeloma: tumour lysates are more potent tumour antigens than idiotype protein to promote anti-tumour immunity[J]. *Clin Exp Immunol*, 2012, 170(2): 167-177. DOI:10.1111/j.1365-2249.2012.04642.x.
- [24] YANG D, KIM M, HONG C Y, et al. Alpha-type 1-polarized dendritic cells loaded with apoptotic allogeneic myeloma cell line induce strong CTL responses against autologous myeloma cells[J]. *Ann Hematol*, 2010, 89(8): 795-801. DOI:10.1007/s00277-010-0931-3.
- [25] LI R, QIAN J, ZHANG W, et al. Human heat shock protein-specific cytotoxic T lymphocytes display potent antitumour immunity in multiple myeloma[J]. *Br J Haematol*, 2014, 166(5): 690-701. DOI:10.1111/bjh.12943.
- [26] GARCIA-MARQUEZ M A, Shimabukuro-Vornhagen A, Theurich S, et al. Vaccination with dendritic cell-tumor fusion cells in multiple myeloma patients: a promising strategy?[J]. *Immunotherapy*, 2013, 5(10): 1039-1042. DOI:10.2217/imt.13.96.
- [27] ROSENBLATT J, AVIVI I, VASIR B, et al. Vaccination with dendritic cell/tumor fusions following autologous stem cell transplant induces immunologic and clinical responses in multiple myeloma patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(13): 3640-3648. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-0282.
- [28] ALLEGRA A, PENNA G, INNAO V, et al. Vaccination of multiple myeloma: current strategies and future prospects[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 96(2): 339-354. DOI:10.1016/j.critrevonc.2015.06.003.
- [29] RASMUSSEN T, HANSSON L, OSTERBORG A, et al. Idiotype vaccination in multiple myeloma induced a reduction of circulating clonal tumor B cells[J]. *Blood*, 2003, 101(11): 4607-4610. DOI:10.1182/blood-2002-06-1925.
- [30] COSCIA M, MARIANI S S, DI B C, et al. Long-term follow-up of

- idiotype vaccination in human myeloma as a maintenance therapy after high-dose chemotherapy[J]. *Leukemia*, 2004, 18(1): 139-145. DOI:10.1038/sj.leu.2403181.
- [31] OSTERBORG A, YI Q, HENRIKSSON L, et al. Idiotype immunization combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in myeloma patients induced type I, major histocompatibility complex-restricted, CD8- and CD4-specific T-cell responses[J]. *Blood*, 1998, 91(7): 2459-2466.
- [32] BOCCCHIA M, DEFINA M, APRILE L, et al. Peptide vaccines for hematological malignancies: a missed promise? [J]. *Int J Hematol*, 2014, 99(2): 107-116. DOI:10.1007/s12185-013-1497-3.
- [33] HONG S, QIAN J, LI H, et al. CpG or IFN- α are more potent adjuvants than GM-CSF to promote anti-tumor immunity following idiotype vaccine in multiple myeloma [J]. *Cancer Immunol, Immunother*, 2012, 61(4): 561-571. DOI: 10.1007/s00262-011-1123-2.
- [34] ROEHNISCH T, THEN C, NAGEL W, et al. Phage idiotype vaccination: first phase I/II clinical trial in patients with multiple myeloma[J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 119. DOI: 10.1186/1479-5876-12-119.
- [35] 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.
- [36] SZMANIA S, TRICOT G, VAN R F. NY-ESO-1 immunotherapy for multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(10): 2037-2048. DOI:10.1080/10428190600742292.
- [37] GREINER J, SCHMITT A, GIANNPOULOS K, et al. High-dose RHAMM-R3 peptide vaccination for patients with acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome and multiple myeloma[J]. *Haematologica*, 2010, 95(7): 1191-1197. DOI:10.3324/haematol.2009.014704.
- [38] CARMON L, AVIVI I, KOVJAZIN R, et al. Phase I/II study exploring ImMucin, a pan-major histocompatibility complex, anti-MUC1 signal peptide vaccine, in multiple myeloma patients[J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(1): 44-56. DOI: 10.1111/bjh.13245.
- [39] QIAN J, ZHENG Y, ZHENG C, et al. Active vaccination with Dickkopf-1 induces protective and therapeutic antitumor immunity in murine multiple myeloma[J]. *Blood*, 2012, 119(1): 161-169. DOI:10.1182/blood-2011-07-368472.
- [40] TSUBOI A, OKA Y, NAKAJIMA H, et al. Wilms tumor gene WT1 peptide-based immunotherapy induced a minimal response in a patient with advanced therapy-resistant multiple myeloma[J]. *Int J Hematol*, 2007, 86(5): 414-417. DOI: 10.1532/IJH97.07007.
- [41] LENDVAI N, COHEN A D, CHO H J. Beyond consolidation: autologous SCT and immunotherapy for plasma cell myeloma[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(6): 770-780. DOI:10.1038/bmt.2015.5.
- [42] RAPOPORT A P, AQUIN A, STADTMAUER E A, et al. Combination immunotherapy after ASCT for multiple myeloma using MAGE-A3/Poly-ICLC immunizations followed by adoptive transfer of vaccine-primed and costimulated autologous T cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(5): 1355-1365. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2817.
- [43] LACY M Q, MANDREKAR S, DISPENZIERI A, et al. Idiotype-pulsed antigen presenting cells following autologous transplantation for multiple myeloma may be associated with prolonged survival [J]. *Am J Hematol*, 2009, 84(12): 799-802. DOI:10.1002/ajh.21560.
- [44] DHODAPKAR M V, GELLER M D, CHANG D H, et al. A reversible defect in natural killer T cell function characterizes the progression of premalignant to malignant multiple myeloma[J]. *J Exp Med*, 2003, 197(12): 1667-1676. DOI: 10.1084/jem.20021650.
- [45] YI Q, SZMANIA S, FREEMAN J, et al. Optimizing dendritic cell-based immunotherapy in multiple myeloma: intranodal injections of idiotype-pulsed CD40 ligand-matured vaccines led to induction of type-I and cytotoxic T-cell immune responses in patients [J]. *Br J Haematol*, 2010, 150(5): 554-564. DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08286.x.
- [46] BAE J, PRABHALA R, VOSKERTCHIAN A, et al. A multi-epitope of XBPI, CD138 and CS1 peptides induces myeloma-specific cytotoxic T lymphocytes in T cells of smoldering myeloma patients[J]. *Leukemia*, 2015, 29(1): 218-229. DOI:10.1038/leu.2014.159.
- [47] ZAHRA DOVA L, MOLLOVA K, Ocadlikova D, et al. Efficacy and safety of Id-protein-loaded dendritic cell vaccine in patients with multiple myeloma - Phase II study results[J]. *Neoplasma*, 2012, 59(4): 440-449. DOI:10.4149/neo_2012_057.
- [48] OGI C, ARUGA A. Clinical evaluation of therapeutic cancer vaccines[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 9(5): 1049-1057. DOI:10.4161/hv.23917.
- [49] HARRISON S J, COOK G, NIBBS R J, et al. Immunotherapy of multiple myeloma: the start of a long and tortuous journey[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2014, 6(12): 1769-1785. DOI:10.1586/14737140.6.12.1769.
- [50] NGUYENPHAM T N, JUNG S H, VO M C, et al. Lenalidomide synergistically enhances the effect of dendritic cell vaccination in a model of murine multiple myeloma[J]. *J Immunother*, 2015, 38(8): 330-339. DOI:10.1097/CJI.000000000000097.

[收稿日期] 2016-11-22

[修回日期] 2017-01-29

[本文编辑] 阮芳铭