

综述

肿瘤疫苗在子宫内膜癌治疗中的研究进展[▲]

孙明军 李雨峰 郭钰珍

(兰州大学第二医院妇科, 甘肃省兰州市 730030)

【摘要】 晚期/复发性子宫内膜癌(EC)患者生存率低且治疗困难。传统放射/化学治疗对早期EC患者疗效显著,但对晚期/复发性EC的疗效有限。目前免疫治疗等新型治疗方式已成为研究热点,免疫检查点抑制剂的使用给部分EC患者带来获益,新兴的肿瘤疫苗、过继细胞免疫疗法等也取得显著成果。治疗性肿瘤疫苗作为一种新型免疫治疗方式,在EC治疗中展现出一定的疗效。本文对肿瘤疫苗的现状、分类、作用机制及其在EC治疗中的研究进展进行综述,以期为临床治疗EC提供新的思路。

【关键词】 子宫内膜癌;肿瘤疫苗;免疫治疗;分子医学;综述

【中图分类号】 R 711.74 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2026)01-0138-05

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2026.01.17

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是全球常见的妇科疾病之一。早期的EC患者预后较好,5年生存率可达80%以上,但仍有7%~15%的早期EC患者会出现复发^[1-2]。约10%~20%的EC患者在确诊时已发生远处转移,该类患者的5年生存率不足20%^[3-4]。EC的传统治疗方式包括手术、化学治疗(简称化疗)、放射治疗和内分泌治疗等。近年来,免疫治疗和分子靶向治疗也逐渐应用至EC治疗中。对于晚期或复发性EC患者,尤其在一线铂类药物化疗失败后,免疫治疗已成为不可或缺的治疗手段。目前,免疫检查点抑制剂已应用于多种肿瘤治疗中,但随着耐药性的出现以及生物信息学、纳米技术、人工智能等学科技术的不断发展,免疫治疗不再仅仅局限于免疫检查点抑制剂等药物,肿瘤疫苗已逐渐应用于EC患者的治疗,并取得一定疗效。本文对肿瘤疫苗的现状、分类、作用机制及其在EC治疗中的研究进展进行综述,以期为临床治疗EC提供新的思路。

1 肿瘤疫苗现状

肿瘤疫苗是一种新型免疫治疗方式,其通过将肿瘤抗原,如裂解的肿瘤细胞、肿瘤相关蛋白、肽、RNA或肿瘤抗原相关基因等导入机体内,激活机体

特异性免疫应答,进而杀死表达该抗原的肿瘤细胞。相较于免疫检查点抑制剂等药物普遍存在耐药性的问题,肿瘤疫苗具有特异性强、安全性好及能诱导长期免疫记忆等优势,可以实现全身性肿瘤消退、持久临床缓解并改善患者的总生存期,是肿瘤免疫治疗领域的重要发展方向^[5]。截至目前,在美国ClinicalTrials.gov网站注册的关于肿瘤疫苗(检索词“cancer vaccine”)的研究达1954项,已成为当前研究的热点之一。

2 肿瘤疫苗的分类

根据肿瘤疫苗的作用,可将其分为预防性肿瘤疫苗和治疗性肿瘤疫苗两大类。由于肿瘤病因复杂,目前获得应用的预防性肿瘤疫苗仅针对少数几种病毒相关性肿瘤,如用于预防宫颈癌的HPV疫苗等。相较而言,治疗性肿瘤疫苗的临床应用价值更高,其中新抗原疫苗因其特异性高、免疫原性强的特点而受到广泛关注。常见的新抗原疫苗包括多肽疫苗、细胞疫苗、核酸疫苗等。

2.1 多肽疫苗 多肽疫苗是根据所需抗原表位的氨基酸序列对蛋白质进行重组或纯化形成,通常由20~30个氨基酸所构成,是最普遍的新抗原肿瘤疫苗。多肽疫苗结构简单,能快速被抗原呈递细胞(antigen-presenting

[▲]基金项目:甘肃省自然科学基金(24JRRA1103)

第一作者简介:孙明军,硕士,住院医师,研究方向为子宫内膜癌。

通信作者简介:郭钰珍,博士,主任医师,研究方向为妇科治疗与妇科内分泌。

cell, APC)捕获,从而诱发抗肿瘤免疫反应。此外,多肽疫苗还具备稳定、安全、抗原复杂性低、低毒性、易于运输、成本低及适用于多种肿瘤等优点^[6]。目前,多肽疫苗已成为临床研究中占比较高的新抗原肿瘤疫苗,在全球个体化新抗原肿瘤疫苗临床试验中,美国占比52%,位居前位,我国占比29%,稳居第二梯队^[7]。但在没有佐剂的情况下,多肽疫苗表现出免疫原性低、半衰期短及由于降解而产生无关免疫反应等缺点^[8]。因此,寻找合适的佐剂协助多肽疫苗是发挥该类肿瘤疫苗抗肿瘤作用的基础。

2.2 细胞疫苗 细胞疫苗分为免疫细胞疫苗和肿瘤细胞疫苗。(1)免疫细胞疫苗。该疫苗主要以树突状细胞(dendritic cell, DC)为主,DC是体内抗原呈递作用最强的细胞,可以实现对抗原进行高效识别、加工和呈递的作用,是机体抗免疫反应的关键细胞。DC疫苗的制造原理是通过分离和培养患者的DC前体细胞,使其加载肿瘤抗原后回输至患者体内,从而激活T淋巴细胞,诱发抗肿瘤免疫反应^[6]。常用的DC分离方法包括从单核细胞前体或CD34⁺造血前体进行分化、对循环DC实施体内扩增及对外周循环血液中DC亚群的分离和富集等,其中通过单核细胞前体或CD34⁺造血前体分化产生DC是目前最常用的方法^[9]。根据DC疫苗的活性成分来源可将其分为4类,即肿瘤抗原和肿瘤细胞裂解物致敏的DC疫苗、编码TAA基因的病毒载体感染的DC疫苗、肿瘤抗原的mRNA感染的DC疫苗、肿瘤细胞和DC融合的DC疫苗^[10]。DC疫苗具有毒性低、无需侵入性操作、存在长期影响等优点,是极具潜力的免疫治疗方式,但其仅针对包括黑色素瘤、前列腺癌等多种肿瘤在内的晚期复发性肿瘤患者^[11]。相较于其他疫苗,新抗原DC疫苗在免疫原性和抗肿瘤作用方面的表现更为优越^[12]。然而,该疫苗存在耗时久、制造成本高、大规模生产的可行性较低等缺点,这在一定程度上限制其临床应用。(2)肿瘤细胞疫苗。该疫苗是通过来源于肿瘤患者或来源其他个体同种类型的肿瘤细胞进行特殊处理(紫外线射线、加热、冷冻等),使其失去致癌性而仅保留免疫原性。肿瘤细胞疫苗的优点是能广泛覆盖肿瘤细胞所有的抗原,产生针对多种肿瘤抗原的免疫反应,但其引起的免疫应答较弱,杀死肿瘤细胞的效果较弱^[10]。此外,通过肿瘤细胞衍生的外泌体、自体肿瘤细胞衍生的核糖核酸、个性化的突变体衍生的肿瘤抗原也是有潜力的免疫治疗方法^[13]。针

对肿瘤细胞疫苗免疫应答弱的问题,可以选择使用佐剂等促进肿瘤细胞中的局部免疫反应,从而起到有效的抗肿瘤免疫治疗作用。

2.3 核酸疫苗 核酸疫苗包括DNA疫苗和mRNA疫苗,这类疫苗不能单独存在,需要与载体和编码肿瘤抗原的基因共同组成。DNA疫苗是含有抗原遗传信息的质粒DNA小分子,质粒进入机体指定位置后,透过细胞膜进入胞核并进行转录翻译和蛋白表达,最终引起抗肿瘤免疫反应。DNA疫苗具有制造简单、成本低和抗原表位多的特点,接种后可激活T淋巴细胞,其与抗程序性死亡受体1(programmed death 1, PD-1)联合治疗可以抑制肿瘤生长^[6]。但也存在理论整合风险、转录异常风险及不适用于电穿孔传递系统等缺点^[6]。当DNA整合或者转录发生异常时,诱发的基因突变可能导致接种疫苗的患者出现新的疾病。只有避免这一风险,该疫苗才能更好地应用于临床。

2019年之后,mRNA疫苗迅猛发展。与质粒DNA不同,RNA可避免插入突变和异常转录,降低了DNA疫苗诱发基因突变的风险。mRNA疫苗的作用机制主要是通过载体将其运输到细胞内,借助机体细胞的原材料翻译表达相关蛋白质,触发机体抗肿瘤免疫反应^[14]。mRNA疫苗的优点在于安全性高、合成费用低、合成周期短、可同时编码多个抗原序列等^[15]。随着对RNA纯化技术、测序技术及结合纳米技术的RNA传递系统载体设计等新技术的深入研究,mRNA疫苗逐渐成为肿瘤疫苗研究领域的新热点。

3 肿瘤疫苗的作用机制

依据肿瘤抗原在组织分布、表达水平及中枢耐受状态方面的差异,可将其划分为肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)与肿瘤特异性抗原(tumor specific antigen, TSA)。TAA在正常组织和肿瘤组织中均有表达,肿瘤特异性较低,包括组织分化抗原和过表达抗原;TSA是由肿瘤细胞中发生突变产生的自身抗原的新型表位,又称为新抗原,主要包括癌症睾丸抗原、肿瘤特异性突变抗原和致癌病毒抗原等,其具有肿瘤特异性高、免疫原性强、中枢耐受性较低的特点,是肿瘤疫苗的主要研究方向^[16]。高质量的新抗原应具备以下特性:(1)与人类白细胞抗原具有较强的结合亲和力;(2)具备高度特异性;

(3)可由多数肿瘤细胞表达;(4)对肿瘤患者的生存具有重要影响^[17]。这些特性可以使新抗原诱导强大的免疫反应并防止肿瘤免疫逃逸的发生。

肿瘤疫苗的作用机制为通过抗原传递系统将抗原传递至机体指定位置,抗原被APC识别并激活体内的免疫反应,最终达到清除肿瘤细胞的目的。DC是机体内最强的APC,当其识别抗原后,通过对抗原加工,形成抗原-主要组织相容性复合体分子复合物,并经淋巴系统将抗原呈递至T淋巴细胞受体,激活CD8⁺T淋巴细胞和CD4⁺T淋巴细胞,产生免疫反应^[18]。其中,被激活的CD8⁺T淋巴细胞通过释放端粒酶(丝氨酸蛋白酶)和穿孔素破坏肿瘤细胞的细胞膜,从而发挥清除肿瘤细胞的作用^[19]。CD4⁺T淋巴细胞属于辅助细胞,其被激活后分泌白细胞介素2、肿瘤坏死因子等细胞因子。这些细胞因子一方面能够激活自然杀伤细胞以清除肿瘤,另一方面也可促进CD8⁺T淋巴细胞的激活,进而推动肿瘤清除进程^[20]。此外,肿瘤抗原还可以通过刺激形成记忆T淋巴细胞,对肿瘤复发的预防起到一定作用。

传递系统将抗原递送到预定位置,是肿瘤疫苗发挥治疗作用的关键步骤。抗原传递系统主要有如下方法:(1)纳米载体。这一载体包括化学合成的纳米载体(脂质体和聚合物等)和使用含有细菌细胞质膜的杂交膜囊泡等新型载体。杂交膜囊泡可以在递送多种抗原的同时激活抗原提呈细胞,从而诱导有效的抗原呈递和强大的适应性免疫激活,且兼具佐剂效应。此外,通过细菌发酵可以获得相对大量的基于细菌膜材料的纳米载体,与化学合成复杂性相比,此功能为肿瘤疫苗的推广应用提供了基础^[21]。(2)自组装肽。相较于脂质体或纳米颗粒,自组装肽具有高载药量、低药物泄漏率、良好的生物降解性,并能实现对靶细胞膜的高效渗透等优点。(3)电穿孔疫苗递送。电穿孔通过小的电脉冲在细胞膜中形成瞬时孔,从而在开孔和孔闭瞬间增强质粒DNA的摄取。电穿孔虽然具有一定的佐剂效应,但由于其可能对周围组织造成损伤,并且操作过程可能会引起较强的不适感,因此在肿瘤疫苗传递中的应用受到一定限制^[22]。此外,还有细胞或细菌载体、病毒载体、减活毒菌等传递方法。随着肿瘤疫苗研究的持续深入和新技术的广泛应用,载体与新技术结合的相关研究也在稳步推进。

4 肿瘤疫苗在EC治疗中的研究进展

采用疫苗治疗已确定的恶性肿瘤可追溯至1910年,当时William Coley将灭活的链球菌和沙雷氏菌注射到肉瘤患者体内进行抗肿瘤治疗^[5]。2011年,美国食品药品监督管理局批准Sipuleucel-T作为转移性去势抵抗性前列腺癌患者的免疫治疗药物,这成为治疗性肿瘤疫苗发展的重要里程碑^[23]。在Ott等^[24]的研究中,使用TSA疫苗NEO-PV-01联合PD-1抑制剂治疗晚期黑色素瘤、膀胱癌和非小细胞肺癌患者,可以延长患者的无进展生存期,其较之PD-1抑制剂单药治疗具有良好的优势,提示肿瘤疫苗与免疫检查点抑制剂联合应用的效果优异。Ma等^[25]研究发现,肿瘤疫苗与过继细胞免疫疗法联合应用,可提升治疗效果,且可通过产生记忆T淋巴细胞预防肿瘤复发。研究发现,化疗联合肿瘤疫苗亦显示出较好的效果,可能与化疗药物诱导肿瘤细胞释放的抗原增加有关^[26]。总之,肿瘤疫苗的临床研究正在不断推进,同时其与其他治疗方法的联合应用研究也在持续开展。

目前关于肿瘤疫苗与EC的研究甚少。在EC相关研究中,59%的EC患者体内可检测到免疫原性癌-睾丸抗原,已有学者提议将其应用于未来的疫苗开发^[27]。高度微卫星不稳定型EC患者因移码突变会衍生新的TSA移码肽,被称为“现成肿瘤疫苗”。这类抗原具有高度免疫原性,可激活CD8⁺T淋巴细胞,其在对PD-1免疫治疗有应答的高度微卫星不稳定型EC患者中更为常见^[28]。动物试验亦证实了这一结论:TSA移码肽疫苗在林奇综合征小鼠模型中可激发保护性免疫反应,降低肿瘤负荷并提高总体生存率^[29]。“现成肿瘤疫苗”联合免疫检查点抑制剂可增强EC患者对治疗的反应性,在EC治疗中具有一定的应用前景。

研究表明,叶酸结合蛋白衍生肽疫苗与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子联合使用时,EC患者的无病生存期高于非疫苗使用组^[30]。嵌合肽疫苗由人表皮生长因子受体胞外结构域的2个B淋巴细胞表位与1个T淋巴细胞表位嵌合而成。在Kaumaya等^[31]的研究中,2例既往化疗2次的转移性EC患者使用嵌合肽疫苗治疗后,其中1例腹膜转移的EC患者病情获得部分缓解,另1例肺转移的EC患者的荧光原位杂交技术检查结果提示对治疗无反应。上述研究结

果表明,肽疫苗对 EC 具有一定的治疗效果,但其长期疗效及安全性仍需更多临床证据进一步验证。

在一项使用 mRNA 疫苗单药治疗或联合帕博利珠单抗治疗晚期实体瘤的 I 期临床研究中,共纳入 33 例患者(包含 1 例 EC 患者),其中 5 例患者获得部分缓解,6 例病情平稳,整个试验过程中并未发生重度及以上的严重不良反应,但遗憾的是,纳入的 1 例 EC 患者并未观察到相关的临床结局^[32]。可见,mRNA 疫苗对 EC 的疗效及其安全性仍需深入研究。

野生型 *WT1* 基因是在许多恶性肿瘤中均有表达的癌基因,其在妇科肿瘤中呈高表达^[33]。Coosemans 等^[34]研究发现,WT1 抗原负载的 DC 疫苗治疗 6 例子宫体癌患者时,有 4 例患者的人类白细胞抗原 A2 呈阳性,其中 3 例表现出肿瘤学反应或免疫学反应,该 3 例中有 2 例表现出 WT1 特异性 T 淋巴细胞增加,而其余 2 例人类白细胞抗原 A2 阴性患者则无肿瘤学或免疫学反应。然而,该研究纳入的 6 例子宫体癌患者中,仅有 3 例为 EC,其中 2 例为人类白细胞抗原 A2 阳性,并在治疗后表现出免疫学反应。Harari 等^[35]采用自体单核细胞提取的 DC 疫苗治疗复发性高级别浆液性 EC 患者,结果显示,治疗后影像学检查结果提示病灶完全消失,CA125 水平降至正常范围内,并实现持续 13 个月的临床缓解。而在 Koeneman 等^[36]的研究中,转移性 EC 患者接受 DC 疫苗接种与常规化疗联合治疗后,未出现严重不良反应,且在少数 EC 患者中可诱导针对 EC 的特异性免疫反应。综上,DC 疫苗在 EC 治疗中的应用效果较好,且安全性良好。

5 小结与展望

肿瘤疫苗联合其他免疫治疗(免疫检查点抑制剂等)或联合传统放化疗治疗 EC 患者已初步取得较好的疗效,移码肽、DC 疫苗等在复发性 EC 治疗中亦发挥一定的作用,提示肿瘤疫苗是具有治疗 EC 潜力的免疫疗法。但目前有关肿瘤疫苗在 EC 治疗中的研究仍较少,不同肿瘤疫苗对 EC 患者疗效的比较研究更是鲜见,未来仍需对该领域开展深入研究。

虽然国内外已有较多关于治疗性肿瘤疫苗在不同肿瘤中应用的研究报道,但肿瘤疫苗研究仍存在诸多问题。例如,抗原存在免疫原性弱、特异性识别困难的问题。此外,如何将抗原安全稳定地递送至目标位置并有效激发抗肿瘤免疫反应,也是当前肿

瘤疫苗研究中亟待解决的重要问题。同时,寻找合适的载体和佐剂亦是当前面临的挑战之一。值得关注的是,随着纳米技术、生物信息学及人工智能等前沿技术的发展,有望为上述肿瘤疫苗相关问题的解决提供有力支持。

参 考 文 献

- [1] Legge F, Restaino S, Leone LC, et al. Clinical outcome of recurrent endometrial cancer: analysis of post-relapse survival by pattern of recurrence and secondary treatment [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30(2): 193-200.
- [2] Concin N, Creutzberg C L, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma [J]. *Virchows Archiv*, 2021, 478(2): 153-190.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48.
- [4] Liu Y, Chi SQ, Zhou X, et al. Prognostic value of distant metastatic sites in stage IV endometrial cancer: a SEER database study of 2948 women [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2020, 149(1): 16-23.
- [5] Lin MJ, Svensson-Arvelund J, Lubitz GS, et al. Cancer vaccines: the next immunotherapy frontier [J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(8): 911-926.
- [6] Liu ZQ, Lv JX, Dang Q, et al. Engineering neoantigen vaccines to improve cancer personalized immunotherapy [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(15): 5607-5623.
- [7] 陈枢青. 肿瘤疫苗的底层逻辑和研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2024, 41(20): 2750-2757.
- [8] Wang XP, Li X, Yoshiyuki K, et al. Cancer immunotherapy: comprehensive mechanism analysis of mesoporous-silica-nanoparticle-induced cancer immunotherapy [J]. *Adv Healthc Mater*, 2016, 5(10): 1246.
- [9] Sabado RL, Balan S, Bhardwaj N. Dendritic cell-based immunotherapy [J]. *Cell Res*, 2017, 27(1): 74-95.
- [10] 陈月云, 丁振宇, 魏于全. 肿瘤疫苗的研究进展 [J]. *科学通报*, 2025, 70(31): 5302-5316.
- [11] Zanotta S, Galati D, De Filippi R, et al. Enhancing dendritic cell cancer vaccination: the synergy of immune checkpoint inhibitors in combined therapies [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(14): 7509.
- [12] Zhang R, Yuan FJ, Shu Y, et al. Personalized neoantigen-pulsed dendritic cell vaccines show superior immunogenicity to neoantigen-adjunct vaccines in mouse tumor models [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(1): 135-145.

- [13] Sadeghi Najafabadi SA, Bolhassani A, Aghasadeghi MR. Tumor cell-based vaccine: an effective strategy for eradication of cancer cells[J]. *Immunotherapy*, 2022, 14(8): 639–654.
- [14] Miao L, Zhang Y, Huang L. mRNA vaccine for cancer immunotherapy[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 41.
- [15] Gote V, Bolla PK, Kommineni N, et al. A comprehensive review of mRNA vaccines[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2700.
- [16] Blass E, Ott PA. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(4): 215–229.
- [17] Lang F, Schrörs B, Löwer M, et al. Identification of neoantigens for individualized therapeutic cancer vaccines[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(4): 261–282.
- [18] Jhunjunwala S, Hammer C, Delamare L. Antigen presentation in cancer: insights into tumour immunogenicity and immune evasion[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(5): 298–312.
- [19] Giles JR, Globig AM, Kaech SM, et al. CD8⁺ T cells in the cancer-immunity cycle[J]. *Immunity*, 2023, 56(10): 2231–2253.
- [20] Oh DY, Fong L. Cytotoxic CD4⁺ T cells in cancer: expanding the immune effector toolbox[J]. *Immunity*, 2021, 54(12): 2701–2711.
- [21] Zhao X, Zhao RF, Nie GJ. Nanocarriers based on bacterial membrane materials for cancer vaccine delivery [J]. *Nat Protoc*, 2022, 17(10): 2240–2274.
- [22] Paston SJ, Brentville VA, Symonds P, et al. Cancer vaccines, adjuvants, and delivery systems[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 627932.
- [23] Pachynski RK, Morishima C, Szmulewitz R, et al. IL-7 expands lymphocyte populations and enhances immune responses to sipuleucel-T in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(8): e002903.
- [24] Ott PA, Hu-Lieskovan 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[J]. *Cell*, 2020, 183(2): 347–362.e24.
- [25] Ma L, Dichwalkar T, Chang J, et al. Enhanced CAR-T cell activity against solid tumors by vaccine boosting through the chimeric receptor[J]. *Science*, 2019, 365: 162–168.
- [26] Zhong R, Ling X, Cao S, et al. Safety and efficacy of dendritic cell-based immunotherapy (DCVAC/LuCa) combined with carboplatin/pemetrexed for patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer without oncogenic drivers[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(1): 100334.
- [27] Dou YC, Kawaler EA, Cui Zhou D, et al. Proteogenomic characterization of endometrial carcinoma [J]. *Cell*, 2020, 180(4): 729–748.e26.
- [28] Ballhausen A, Przybilla MJ, Jendrusch M, et al. The shared frameshift mutation landscape of microsatellite-unstable cancers suggests immunoediting during tumor evolution [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4740.
- [29] Gebert J, Gelincik O, Oezcan-Wahlbrink M, et al. Recurrent frameshift neoantigen vaccine elicits protective immunity with reduced tumor burden and improved overall survival in a lynch syndrome mouse model [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(4): 1288–1302.e13.
- [30] Brown TA, Byrd K, Vreeland TJ, et al. Final analysis of a phase II/IIa trial of the folate-binding protein-derived E39 peptide vaccine to prevent recurrence in ovarian and endometrial cancer patients[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(10): 4678–4687.
- [31] Kaumaya PTP, Foy KC, Garrett J, et al. Phase I active immunotherapy with combination of two chimeric, human epidermal growth factor receptor 2, B-cell epitopes fused to a promiscuous T-cell epitope in patients with metastatic and/or recurrent solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(31): 5270–5277.
- [32] Cao WY, Ma XY, Fischer JV, et al. Immunotherapy in endometrial cancer: rationale, practice and perspectives[J]. *Biomark Res*, 2021, 9(1): 49.
- [33] Ohno S, Dohi S, Ohno Y, et al. Immunohistochemical detection of WT1 protein in endometrial cancer[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(5): 1691–1695.
- [34] Coosemans A, Vanderstraeten A, Tuybaerts S, et al. Wilms' tumor gene 1 (WT1)--loaded dendritic cell immunotherapy in patients with uterine tumors: a phase I/II clinical trial[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(12): 5495–5500.
- [35] Harari A, Sarivalasis A, de Jonge K, et al. A personalized neoantigen vaccine in combination with platinum-based chemotherapy induces a T-cell response coinciding with a complete response in endometrial carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(22): 5801.
- [36] Koeneman BJ, Schreiber G, Gorris MAJ, et al. Dendritic cell vaccination combined with carboplatin/paclitaxel for metastatic endometrial cancer patients: results of a phase I/II trial[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1368103.

(收稿日期:2025-09-14 修回日期:2025-11-15)