

胰腺癌免疫治疗研究进展

郑荔文*, 刘长安#

重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆

收稿日期: 2022年1月16日; 录用日期: 2022年2月9日; 发布日期: 2022年2月21日

摘要

胰腺癌是一种恶性程度高、病死率高的疾病。手术治疗仍是治疗胰腺癌的有效方法, 但胰腺癌的症状通常较晚, 就诊时大多数病人已经失去了手术机会, 即使采取多种综合治疗方式仍不能有效改善患者总体生存率, 故胰腺癌患者的预后差, 死亡率高。免疫疗法是除手术、化疗、放疗、靶向治疗等以外的另一种重要的治疗方式, 但免疫治疗在胰腺癌中收效甚微, 这可能与胰腺癌独特的生物学行为及肿瘤微环境有关。通过阅读大量相关文献综述了胰腺癌的肿瘤免疫抑制微环境及免疫治疗的研究进展, 包括检查点抑制剂、肿瘤的疫苗治疗、过继细胞治疗、溶瘤病毒等, 提出了个体化和联合用药治疗胰腺癌的一些建议。

关键词

胰腺癌, 免疫抑制微环境, 免疫治疗, 免疫检查点抑制剂, 肿瘤疫苗, 展望

Research Progress in Immunotherapy of Pancreatic Cancer

Liwen Zheng*, Chang'an Liu#

Department of Hepatobiliary Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 16th, 2022; accepted: Feb. 9th, 2022; published: Feb. 21st, 2022

Abstract

Pancreatic cancer is a disease with high malignancy and mortality. Surgical treatment is still an effective way to treat pancreatic cancer, but the symptoms of pancreatic cancer are usually late, and most patients have lost the opportunity for surgery when they are treated. Even if multiple

*第一作者。

#通讯作者 Email: 300386@hospital.cqmu.edu.cn

comprehensive treatment methods are adopted, the overall survival rate of patients still cannot be effectively improved, so the prognosis of patients with pancreatic cancer is poor and the mortality rate is high. Immunotherapy is another important therapy besides surgery, chemotherapy, radiotherapy and targeted therapy. However, immunotherapy has little effect on pancreatic cancer, which may be related to the unique biological behavior and tumor microenvironment of pancreatic cancer. This paper reviews the progress of tumor immunosuppressive microenvironment and immunotherapy of pancreatic cancer, including checkpoint inhibitors, tumor vaccine therapy, adoptive cell therapy, oncolytic virus, etc., and puts forward some suggestions on individual and combination therapy for pancreatic cancer.

Keywords

Pancreatic Cancer, Immunosuppressive Microenvironment, Immunotherapy, Immune Checkpoint Inhibitors, Tumor Vaccine, Prospect

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胰腺癌的患者死亡率较高, 在各种恶性肿瘤中排名第四, 5年生存率仅为8%。胰腺癌通常出现症状较晚, 易侵袭周围组织或转移远处器官, 导致患者治疗效果极差, 严重影响了患者的预后。根治性手术切除仍是目前治疗胰腺癌最有效的方法, 不能进行手术切除治疗的胰腺癌患者, 主要是采用化学治疗的方法。化学治疗方案主要为 FOLFIRINOX(氟尿嘧啶、叶酸、伊立替康和奥沙利铂)、吉西他滨加白蛋白结合紫杉醇以及经典的单药吉西他滨(Gemcitabine, GEM)方案[1]。然而胰腺癌对化疗、放疗和靶向治疗显示出显著的耐药性, 胰腺癌细胞表现出多种耐药性机制, 包括遗传和表观遗传改变、复杂的肿瘤微环境以及其他因素[2]。在人体免疫系统与肿瘤细胞的对抗主要有以下三个阶段: 消除阶段、平衡阶段和逃逸阶段, 逃逸阶段中肿瘤细胞招募免疫抑制细胞, 形成免疫抑制微环境, 促进了肿瘤的发展[3]。最近免疫治疗被证明是另一种抗肿瘤的重要方法。Clark 等人的研究表明免疫抑制细胞(即调节性 T 细胞 Treg 细胞 Regulatory T cells)、肿瘤相关巨噬细胞和骨髓源性抑制细胞(Myeloid derived suppressor cells, MDSCs)在疾病的早期普遍存在。所以免疫治疗的最佳时机是肿瘤处于初始阶段, 免疫功能尚未衰竭。这种免疫抑制反应的特异性抑制剂的开发有可能为胰腺癌患者带来巨大的改善。为了刺激针对胰腺癌细胞的免疫反应, 目前正在研究不同类型的疫苗和其他免疫治疗药物[4]。胰腺癌免疫疗法成为近年来研究的热点, 一部分免疫治疗方法进入了临床试验。本文综述了胰腺癌免疫治疗的肿瘤微环境以及研究进展和对免疫治疗的展望, 并提出了未来可能发展的方向。

2. 胰腺癌免疫微环境

胰腺癌特有的肿瘤微环境是包含大量紧密的基质成分, 如癌相关成纤维细胞(Carcinoma-associated fibroblasts, CAFs)、胶原沉积、透明质酸等细胞外基质、各类免疫细胞和大量可溶性免疫抑制因子[5]。

由胰腺星状细胞引起的上皮性恶性肿瘤的癌相关成纤维细胞(CAFs)已被证实表达成纤维细胞活化蛋白-a (Fibroblast activating protein, FAP), 这种蛋白与胰腺癌患者较差的预后有关。CXCL12 通过 CAFs 的表达参与了免疫抑制, 在胰腺癌患者中出现的新数据表明, 用单抗阻断 CXCL12 与其受体 CXCR4 的相

互作用会导致 CD8⁺ T 细胞的积累, 这也在临床中重现[6]。原位小鼠模型中肿瘤细胞和胰腺星状细胞共同注射可以增加胰腺肿瘤的大小和转移潜能[7]。FAP⁺成纤维细胞至少存在以下两种状态: 1) 腺周的 α SMA^{high} 的肌成纤维细胞 CAFs (myCAFs), 可能会抑制肿瘤的增长; 2) 弥散分布的 α SMA^{low} 白细胞介素 6 (IL-6) 呈阳性的炎症 CAFs, 可能会促进肿瘤生长。在小鼠模型中靶向 IL-6R 可以降低 STAT3 的激活, 增强对化疗的反应, 提示了通过 IL-6 途径治疗胰腺癌可能是一个很好的靶点[8]。在胰腺肿瘤中, 胰腺肿瘤细胞产生粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(Granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF), 促进了肿瘤微环境中髓源性抑制细胞(MDSCs)的积累, 进而限制了 T 细胞的反应[9]。

在人类肿瘤和小鼠模型中, 免疫细胞的浸润均来自骨髓谱系细胞, 包括的肿瘤相关巨噬细胞 (Tumor-associated macrophages, TAMs)、粒细胞和炎症单核细胞, 在多阶段胰腺癌发生过程中, 这些细胞被积极招募到微环境中。髓系细胞的招募是由上皮细胞间室的致癌性 KRAS 协调的, 可能是通过各种细胞因子的诱导, 包括白细胞介素-6 (Interleukin 6, IL-6)、白细胞介素-13 (Interleukin 13, IL-13)、CCL2、G-CSF、M-CSF 和 GM-CSF。肿瘤细胞还会召集骨髓细胞以外的其他免疫抑制细胞, 例如 Treg 和 $\gamma\delta$ T 细胞[8]。最近有研究表明, 肿瘤亚克隆可能通过 CXCL1/CXCR2 轴招募髓系细胞, 在建立整体免疫抑制肿瘤微环境方面起主导作用, 表明免疫微环境也可以由潜在的肿瘤细胞异质性来定义[10]。

致癌性 KRAS 是人类胰腺癌中最常见的驱动突变, 小鼠模型显示致癌性 KRAS 表达本身高度促进炎症的发展, 并启动伴随致癌性的炎症循环。因此, 炎症环境与致癌突变共同促进疾病进展。KRAS 抑制可以使检查点免疫治疗在其他癌症中, 与免疫治疗协同作用[11]。

3. 胰腺癌免疫检查点抑制剂

免疫应答通过表面受体协调细胞间的通信, 介导免疫反应, 并提供稳态机制减少慢性炎症导致的过度损伤, 并且防止了自身免疫[12]。免疫检查点和其他 T 细胞共抑制途径是一类主要的受体, 作为一种免疫治疗靶点受到更多的关注。这类受体主要包括程序性死亡蛋白 1 (Programmed death protein 1, PD-1) 及其配体(Programmed death protein ligand 1, PD-L1)、细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (Cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA4)、T 细胞免疫球蛋白和含黏蛋白结构域 3 (Tcell immunoglobulin and mucin domain-containing 3, TIM3)、吲哚胺 2,3-双加氧酶(Indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)等。这些免疫抑制途径的识别导致了单克隆抗体的发展, 以结合和阻断这些抑制配体或受体, 增强潜在的抗肿瘤免疫活性[13]。

3.1. PD-1/PD-L1

在肿瘤细胞表面抗原提呈细胞(Antigen presenting cell, APC)和基质上表达的 PD-L1 与 T 细胞表面的 PD-1 结合, 这种相互作用导致 T 细胞衰竭。肿瘤通过表达 PD-L1, 结合 PD-1 并导致 T 细胞无能从而降低效应因子活性来阻断这种机制途径[13]。FDA 批准的两种单克隆抗体 Pembrolizumab (KEYTRUDA)和 Nivolumab (OPDIVO)已被用于阻断 PD-1 及其与配体之间的相互作用, 这种阻断在多种肿瘤类型中显示了令人欣喜的结果。然而抗 PD-1 抗体作为胰腺癌的单一药物治疗是没有明显疗效的, 并不能延长胰腺癌患者的生存期[14]。

3.2. CTLA-4

免疫抑制 CTLA-4 通路的机制是通过一种叫做伊匹单抗(Ipilimumab, MDX-010)的完全人单克隆抗体实现的, 与 CTLA-4 结合, 阻止它与 B-7 家族配体结合, 从而诱导免疫抑制信号传导[15]。抗 CTLA-4 抗体治疗的另一个重要功能是增加了循环 T 细胞的数量和 T 细胞浸润肿瘤微环境的能力。伊匹单抗 (Ipilimumab) 目前已获得 FDA 的批准可以用于治疗黑色素瘤患者。Hodi 等人报道了 Ipilimumab 联合糖蛋

白-100 (GP100)肽疫苗在既往治疗过的转移性黑色素瘤患者中的临床结果。在这项 III 期试验中, 676 名无法切除的 III 期或 IV 期黑色素瘤患者接受了 Ipilimumab 联合 GP-100 的治疗, 中位总生存期(与单独使用 GP-100 相比, 10.0 个月 vs 6.4 个月)有所改善[16]。

3.3. IDO

IDO 通过遏制效应 T 细胞增殖、妨碍记忆 T 细胞形成、诱导调节性 T 细胞分化等途径表现出免疫调节作用, IDO 在胰腺癌中上调, 并参与其免疫抑制微环境[17]。在一个胰腺癌肿瘤模型中, Manuel 等人通过结合以 IDO 为靶点的沙门菌疗法和 PEGPH20 (一种能够破坏肿瘤透明质酸的酶), 显示出显著的抗肿瘤活性, 并可能增强胰腺癌肿瘤间质中的免疫细胞浸润[18]。其他体内活体数据在黑色素瘤模型中显示 CTLA-4 或 PD1/PDL1 抑制和 IDO 阻断之间的协同作用, 这可以在临床中进一步开发[19]。在临床上, IDO 抑制剂正在进行多种肿瘤类型的临床试验, 如黑色素瘤、乳腺癌、前列腺癌、脑癌和胰腺癌。另一种 IDO1 酶抑制剂 GDC-0919 正在实体肿瘤中进行研究, 与 PD-L1 抑制剂(MPDL3280A) (NCT02471846)联合进行的 Ib 期临床试验, 以及激动剂抗 OX-40 治疗计划很快开始[20]。

3.4. LAG3

淋巴细胞活化基因 3 (lymphocyte activation gene 3, LAG3)是一种在耗尽的 T 细胞上表达的抑制性受体, 被认为参与了肿瘤免疫逃避。LAG3 和 PD-1 常在消耗完的 T 细胞上共同表达。LAG3 抑制剂在胰腺癌中的治疗效益有待进一步检验[13]。

4. 胰腺癌疫苗治疗

癌细胞表达多种抗原, 这些抗原可能是由于产生新表位的突变或仅仅是由于某些蛋白质的异常表达而具有免疫原性[21]。这些抗原作为癌症疫苗的效用已经在临床试验中被研究, 在不同的模型中使用基于肽和全细胞癌症疫苗, 下面将进一步论述。

4.1. 肽链型癌症疫苗

间皮素是一种过表达多肽, 已被广泛评估为一种靶抗原。在动物模型中, 通过含有人间皮素的病毒样颗粒激活细胞毒性 T 细胞可诱导肿瘤抑制。在全细胞癌症疫苗研究中, 间皮素还被用于 T 细胞的体内交叉启动[22]。黏液蛋白 1 (Mucus proteins 1, MUC-1)在胰腺癌中也被研究过。在一项 I/II 期研究中, 12 名患者接受手术切除后又接受了在 6 个月内注射 4 次 MUC-1 脉冲的自体树突状细胞(Dendritic cells, DCs)疫苗作为辅助治疗, 12 人中有 4 人(25%)有 4 年无病生存期[23]。接种前后观察到循环 CD4+和 CD8+ T 细胞的波动, 表明活化的 T 细胞存在实时的负调控, 为了避免自我耐受和增强免疫反应, MUC1 被设计成表达更多抗原表位, 这种方法尚未在临床研究中探索[24]。

端粒酶是一种核糖核蛋白, 常在转化的恶性细胞中过表达, 是免疫治疗的潜在靶抗原。端粒酶联合 GM-CSF 治疗有可能用于抗肿瘤免疫治疗中[25]。然而, 一项端粒酶肽联合化疗的 III 期试验并未显示生存率有任何改善[21]。Survivin 也被作为一种癌症疫苗进行研究。采用基于 survivin 的疫苗接种策略治疗的吉西他滨耐药患者获得完全缓解, 尽管一旦停止了疫苗接种, 疾病发生了进展[26]。WT1 (Wilms' tumor 1)是一种在多种癌症中表达的突变肽, 包括胰腺癌。DCs 通过 MHC I 类、II 类或 I/II 类(联合模型)表达 WT1, 以 MHC I/II 类联合模型观察到最佳临床反应, 与延迟超敏反应的增加相关。在晚期胰腺癌患者中, 双周给予 MHC 限制性 WT1 疫苗, 联合吉西他滨, 也是一种安全的方法[27]。研究人员已经开展了对个性化多肽(称为癌症多肽)的探索, 这些多肽的早期研究显示, 无论是化疗初治患者还是化疗耐药的晚期胰腺癌患者, 都具有可耐受的安全性和临床获益的迹象[28]。

4.2. 全细胞癌症疫苗

在 20 世纪 90 年代早期, 通过基因工程改造肿瘤细胞, 使其分泌 GM-CSF (GVAX) 并促进免疫激活。一项胰腺癌的 I 期研究显示了较好的安全性, 并提示了增强抗肿瘤免疫的信号[21]。在一项 I 期安全性研究中, GVAX 联合低剂量环磷酰胺(Cyclophosphamide, Cy) (250mg/m²)与单独 GVAX 治疗相比, 观察到相对改善的生存结局(2.3 个月 vs 4.3 个月) [29]。该方法加入了李斯特菌(CRS-207)以促进免疫反应。在一项 II 期试验中, 先前治疗过的晚期胰腺癌患者被纳入两组, 分别接受 2 剂 Cy/GVAX + 4 剂 CRS-207 (A) 和 6 剂 Cy/GVAX (B) 治疗[30]。作者报告 A 组的总生存期(OS)更好(6.1 个月 vs 3.9 个月 p = 0.02)。在该方法的一项 IIB 期试验(ECLIPSE)中, 先前治疗的晚期胰腺癌患者被纳入三组, 分别接受 Cy/GVAX 和 CRS-207、单独使用 CRS-207 以及医生选择的单药化疗。这项研究的结果令人失望, 有证据表明, 与化疗相比, CRS-207 和 Cy/GVAX 联合治疗缺乏疗效, 尽管与单独化疗相比, CRS207 单独治疗组有疗效(分别为 5.4 个月和 4.6 个月) [30]。目前 II 期试验正在研究 Cy/GVAX 联合 SBRT (立体定向体放疗)和派姆单抗(Pembrolizumab, NCT02648282)在局部晚期疾病中的临床应用[21]。Algenpantucel-L 是由表达 α -1,3-半乳糖转移酶(alpha-1,3-半乳糖转移酶)的全细胞癌症疫苗, 已经在胰腺癌中进行了研究。在一项单组 II 期试验中, 证实了联合化疗和放化疗的安全性, 并在辅助治疗中显示了希望。然而, Algenpantucel-L 的一项 III 期临床试验并未达到主要终点[21]。尽管癌症疫苗显著激活了抗肿瘤免疫, 但由于缺乏明显的临床益处和持久的免疫, 因此人们开始研究癌症疫苗和免疫调节剂联合使用的方法。在一项小型 I 期研究中, Ipilimumab 联合 GVAX 与 Ipilimumab 单用相比, 似乎具有良好的生存结果和持续的抗肿瘤免疫(OS 分别为 5.7 个月和 3.6 个月) [31]。

5. 过继细胞治疗

临床上最重要的一种过继细胞转移治疗形式是嵌合抗原受体(Chimeric antigen receptor, CAR) T 细胞治疗。T 细胞通过单采法从患者或捐赠者身上收集, 然后进行扩增和基因修饰, 以表达能够识别肿瘤细胞的 CAR。最后, CAR-T 细胞被注射到患者体内以靶向并杀死肿瘤细胞[32]。胰腺癌肿瘤免疫微环境复杂, 各种抑制性免疫细胞是影响 CRT-T 治疗效果的主要障碍。肿瘤周围的 T 细胞显示出与胰腺癌相关的特定 T 细胞受体, 如 p53 或端粒酶。这些细胞毒性 T 细胞维持了肿瘤的反应性, 它们的存在与提高生存率密切相关[33]。对于 CAR-T 治疗, 除了受到 TME 中免疫抑制因子的影响外, 胰腺癌细胞周围的纤维间质层可以阻止 CAR-T 向肿瘤浸润, 影响疗效[34]。

CAR-T 细胞治疗胃癌和胰腺癌的研究发现, claudin-18 在胃癌和胰腺癌中高表达; 因此, 一种靶向 claudin-18 的 CAR-T 细胞治疗(CAR-CLDN18.2)被开发出来。总共 12 名 claudin-18 阳性耐药的患有胃癌、胰腺癌的病人登记, 接受 1~5 个周期的 CAR-T 细胞疗法, 最后 11 个患者疗效评估示: 1 例患者完全缓解(CR), 3 例有局部反应(PR), 5 例患者稳定, 2 例有进展[35]。胰腺癌细胞上表达了多种肿瘤相关抗原(Tumor associated antigens, TAAs), 为相应的抗体治疗提供了自然条件[36]。CAR-T 细胞的靶抗原包括间皮素、前列腺干细胞抗原(Prostate stem cell antigen, PSCA)、癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)、人表皮生长因子受体 2 (Human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、MUC-1 和 CD133。靶向 MUC-1 的 CAR-T 细胞治疗已被证明在胰腺癌和白血病的小鼠异种移植模型中有效, 在选择治疗靶点时, 当蛋白质构建和修饰时可能会发现新的抗原[37]。CD47-CAR-T 细胞不仅能有效抑制胰腺癌细胞系的生长, 而且能显著抑制胰腺癌小鼠移植瘤模型的肿瘤生长, 表明这些 CAR-T 细胞具有潜在的抗胰腺癌活性[38]。动物实验证实, 浓度依赖性的 CAR-T 细胞对 HER2 高表达的胰腺癌细胞具有特异性杀伤作用, 但对 HER2 低表达的正常组织无明显毒副作用[39]。CAR-T 细胞能够同时识别 PSCA、转化生长因子 β (Transforming

growth factor β , TGF- β)和白介素 4 (Interleukin 4, IL-4)。这些细胞能够更有效地传递激活和共刺激信号, 并改善细胞因子的分泌, 使它们能够扩展和存活更长的时间, 具有更强的抗肿瘤作用[40]。

6. 溶瘤病毒

溶瘤病毒疗法是运用有复制能力的病毒, 选择性地感染、复制并裂解肿瘤细胞, 同时不损害正常细胞的新型治疗方法。模式识别受体(Pattern recognition receptors, PRRs)可以检测病毒上不同的进化保守结构, 构成先天免疫的第一道防线。PRRs 还可引起细胞内信号级联反应, 进而激活对抗病毒再感染的适应性免疫[41]。最初, 在胰腺癌中评估了 E1B 55 kDa 区域缺失腺病毒 ONYX015, 该病毒选择性复制并溶解 TP53 缺陷癌细胞[42]。研究发现, ONYX-15 在裸鼠-人肿瘤异种移植中有效, 显示出了抗肿瘤疗效并提高了生存期。然而在 ONYX-015 的 I 期剂量递增试验中, 在不可切除胰腺癌患者中未检测到客观反应和病毒复制。在另一项 I/II 期试验中, ONYX015 联合吉西他滨治疗胰腺癌患者是一种可行且耐受性良好的治疗方法。在该试验纳入的 21 例病人中, 只有 2 例达到了部分缓解[42]。

单纯疱疹病毒(Herpes simplex virus, HSV)是一种具有双链 DNA 的大包膜病毒, 可介导 T 细胞反应, 并间接诱导对癌症的免疫应答。在一项 I 期临床试验中, 6 例接受了 HF10 治疗的患者中, 3 例处于稳定, 1 例出现消退, 2 例出现进展[41]。

总之, 临床前胰腺癌动物模型的研究工作显示了有希望的结果。溶瘤病毒治疗中较高水平的 Treg 可能是限制转移性胰腺癌患者疗效的关键因素[43]。为了提高溶瘤病毒治疗胰腺癌的疗效, 还需要更多的临床试验。

7. 小结与展望

由于癌症的高度免疫抑制肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME), 免疫治疗的研究进展仅仅是很微弱的帮助。化学治疗、免疫治疗和放射治疗的联合治疗最能诱导持续的抗肿瘤活性, 并且可以增加机体的 T 细胞反应。肿瘤微环境是药物治疗的障碍, 增加肿瘤进展和肿瘤血管的生成、间质的形成。针对 TGF- β 的治疗正在被进一步研究作为一种削弱肿瘤防御能力的方法, 并允许药物进入肿瘤微环境。此外研究 T 细胞受体基因测序的新技术正在开发中。这项技术更详细地观察攻击肿瘤的 T 细胞的数量以及这些 T 细胞的特异性。还需要做更多的研究来确定这是否是一种有效的抗肿瘤治疗方法[44]。

由于胰腺癌的免疫原性较低, 大多数免疫疗法在其他癌症如黑色素瘤中均未达到预期疗效。特别是检查点抑制剂作为单一药物在临床试验中已经失败。随着免疫基因组学的快速发展, 更有效、更个性化的胰腺癌免疫治疗方法应在临床试验中提出和验证。提高胰腺癌免疫治疗疗效的关键是打破免疫抑制的肿瘤微环境, 将“非免疫原性”癌症转化为“免疫原性”癌症[41]。多种免疫治疗组合为打破免疫抑制微环境, 提高胰腺癌治疗的安全性和有效性提供了一种有前景的策略。此外个体化疫苗的新抗原/新表位显示出靶向多种突变和刺激相关免疫细胞的能力[41]。大多数免疫疗法的研究都是 I/II 期试验, 因此, 迫切需要更多的多中心、III 期临床试验。新兴的基因组学和生物标志物数据提供了一个前所未有的机会, 以确定新的目标, 研究新的策略, 并建立个性化的, 精准的医疗。个体化免疫药物治疗胰腺癌既有前景也有挑战。

参考文献

- [1] Wu, J. and Cai, J. (2021) Dilemma and Challenge of Immunotherapy for Pancreatic Cancer. *Digestive Diseases and Sciences*, **66**, 359-368. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06183-9>
- [2] Sunami, Y. and Kleeff, J. (2019) Immunotherapy of Pancreatic Cancer. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, **164**, 189-216. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.03.006>

- [3] Banerjee, K., Kumar S, Ross, K.A., Gautam, S., Poelaert, B., Nasser, M.W., *et al.* (2018) Emerging Trends in the Immunotherapy of Pancreatic Cancer. *Cancer Letters*, **417**, 35-46. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.12.012>
- [4] Batista, I. and Melo, S. (2019) Exosomes and the Future of Immunotherapy in Pancreatic Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 567. <https://doi.org/10.3390/ijms20030567>
- [5] Ren, B., Cui, M., Yang, G., Wang, H., Feng, M., You, L., *et al.* (2018) Tumor Microenvironment Participates in Metastasis of Pancreatic Cancer. *Molecular Cancer*, **17**, Article No. 108. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0858-1>
- [6] Yao, W., Maitra, A. and Ying, H. (2020) Recent Insights into the Biology of Pancreatic Cancer. *eBioMedicine*, **53**, Article ID: 102655. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102655>
- [7] Schizas, D., Charalampakis, N., Kole, C., Economopoulou, P., Koustas, E., Gkotsis, E., *et al.* (2020) Immunotherapy for Pancreatic Cancer: A 2020 Update. *Cancer Treatment Reviews*, **86**, Article ID: 102016. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102016>
- [8] Dougan, S.K. (2017) The Pancreatic Cancer Microenvironment. *The Cancer Journal*, **23**, 321-325. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000288>
- [9] 叶辰, Zheng, L., 原春辉. 胰腺癌免疫微环境及免疫治疗的前景与展望[J]. 中华外科杂志, 2019, 57(1): 10-15.
- [10] Li, J., Byrne, K.T., Yan, F., Yamazoe, T., Chen, Z., Baslan, T., *et al.* (2018) Tumor Cell-Intrinsic Factors Underlie Heterogeneity of Immune Cell Infiltration and Response to Immunotherapy. *Immunity*, **49**, 178-193.E7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.06.006>
- [11] Leinwand, J. and Miller, G. (2020) Regulation and Modulation of Antitumor Immunity in Pancreatic Cancer. *Nature Immunology*, **21**, 1152-1159. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0761-y>
- [12] Melero, I., Berman, D.M., Aznar, M.A., Korman, A.J., Pérez Gracia, J.L. and Haanen, J. (2015) Evolving Synergistic Combinations of Targeted immunotherapies To Combat Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **15**, 457-472. <https://doi.org/10.1038/nrc3973>
- [13] Blair, A.B. and Zheng, L. (2017) Rational Combinations of Immunotherapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Chinese Clinical Oncology*, **6**, Article No. 31. <https://doi.org/10.21037/cco.2017.06.04>
- [14] Brahmer, J.R., Tykodi, S.S., Chow, L.Q., Hwu, W.J., Topalian, S.L. and Hwu, P. (2012) Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cance. *New England Journal of Medicine*, **366**, 2455-2465. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200694>
- [15] Camacho, L.H. (2015) CTLA-4 Blockade with Ipilimumab: Biology, Safety, Efficacy, and Future Considerations. *Cancer Medicine*, **4**, 661-672. <https://doi.org/10.1002/cam4.371>
- [16] Skelton, R.A., Javed, A., Zheng, L. and He, J. (2017) Overcoming the Resistance of Pancreatic Cancer to Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of Surgical Oncology*, **116**, 55-62. <https://doi.org/10.1002/jso.24642>
- [17] Witkiewicz, A., Williams, T.K., Cozzitorto, J., Durkan, B., Showalter, S.L. and Yeo, C.J. (2008) Expression of Indoleamine 2,3-Dioxygenase in Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Recruits Regulatory T Cells to Avoid Immune Detection. *Journal of the American College of Surgeons*, **206**, 849-854. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.014>
- [18] Manuel, E.R., Chen, J., D'Apuzzo, M., Lampa, M.G., Kaltcheva, T.I. and Thompson, C.B. (2015) *Salmonella*-Based Therapy Targeting Indoleamine 2,3-Dioxygenase Coupled with Enzymatic Depletion of Tumor Hyaluronan Induces Complete Regression of Aggressive Pancreatic Tumors. *Cancer Immunology Research*, **3**, 1096-1107. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0214>
- [19] Holmgaard, R.B., Zamarin, D., Munn, D.H., Wolchok, J.D. and Allison, J.P. (2013) Indoleamine 2,3-Dioxygenase Is a Critical Resistance Mechanism in Antitumor T Cell Immunotherapy Targeting CTLA-4. *Journal of Experimental Medicine*, **210**, 1389-1402. <https://doi.org/10.1084/jem.20130066>
- [20] McCormick, K.A., Coveler, A.L., Rossi, G.R., Vahanian, N.N., Link, C. and Chiorean, E.G. (2015) Pancreatic Cancer: Update on Immunotherapies and Algenpantucel-L. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **12**, 563-575. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1093264>
- [21] Sahin, I.H., Askan, G., Hu, Z. and O'Reilly, E.M. (2017) Immunotherapy in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: An Emerging Entity? *Annals of Oncology*, **28**, 2950-2961. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx503>
- [22] Li, M., Bharadwaj, U., Zhang, R., Zhang, S., Mu, H. and Fisher, W.E., *et al.* (2008) Mesothelin Is a Malignant Factor and Therapeutic Vaccine Target for Pancreatic Cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, **7**, 286-296. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-07-0483>
- [23] Lepisto, A.J., Moser, A.J., Zeh, H., Lee, K., Bartlett, D., McKolanis, J.R., *et al.* (2008) A Phase I/II Study of a MUC1 Peptide Pulsed Autologous Dendritic Cell Vaccine as Adjuvant Therapy in Patients with Resected Pancreatic and Biliary Tumors. *Cancer Therapy*, **6**, 955-964.
- [24] Deguchi, T., Tanemura, M., Miyoshi, E., Nagano, H., Machida, T., Ohmura, Y., *et al.* (2010) Increased Immunogenic-

- ity of Tumor-Associated Antigen, Mucin 1, Engineered to Express Alpha-Gal Epitopes: A Novel Approach to Immunotherapy in Pancreatic Cancer. *Cancer Research*, **70**, 5259-5269. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-4313>
- [25] Bernhardt, S.L., Gjertsen, M.K., Trachsel, S., Møller, M., Eriksen, J.A., Meo, M., *et al.* (2006) Telomerase Peptide Vaccination of Patients with Non-Resectable Pancreatic Cancer: A Dose Escalating Phase I/II Study. *British Journal of Cancer*, **95**, 1474-1482. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603437>
- [26] Wobser, M., Keikavoussi, P., Kunzmann, V., Weininger, M., Andersen, M.H. and Becker, J.C. (2006) Complete Remission of Liver Metastasis of Pancreatic Cancer under Vaccination with a HLA-A2 Restricted Peptide Derived from the Universal Tumor Antigen Surviving. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **55**, 1294-1298. <https://doi.org/10.1007/s00262-005-0102-x>
- [27] Nishida, S., Koido, S., Takeda, Y., Homma, S., Komita, H., Takahara, A., *et al.* (2014) Wilms Tumor Gene (WT1) Peptide-Based Cancer Vaccine Combined with Gemcitabine for Patients with Advanced Pancreatic Cancer. *Journal of Immunotherapy*, **37**, 105-114. <https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000020>
- [28] Yanagimoto, H., Shiomi, H., Satoi, S., Mine, T., Toyokawa, H., Yamamoto, T., *et al.* (2010) A Phase II Study of Personalized Peptide Vaccination Combined with Gemcitabine for Non-Resectable Pancreatic Cancer Patients. *Oncology Reports*, **24**, 795-801. <https://doi.org/10.3892/or.00000923>
- [29] Laheru, D., Lutz, E., Burke, J., Biedrzycki, B., Solt, S. and Onners, B., *et al.* (2008) Allogeneic Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor-Secreting Tumor Immunotherapy alone or in Sequence with Cyclophosphamide for Metastatic Pancreatic Cancer: A Pilot Study of Safety, Feasibility, and Immune Activation. *Clinical Cancer Research*, **14**, 1455-1463. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0371>
- [30] Le, D.T., Wang-Gillam, A., Picozzi, V., Greten, T.F., Crocenzi, T. and Springett, G., *et al.* (2015) Safety and Survival with GVAX Pancreas Prime and Listeria Monocytogenes-Expressing Mesothelin (CRS-207) Boost Vaccines for Metastatic Pancreatic Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 1325-1333. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.4244>
- [31] Le, D.T., Lutz, E., Uram, J.N., Sugar, E.A., Onners, B., Solt, S., *et al.* (2013) Evaluation of Ipilimumab in Combination with Allogeneic Pancreatic Tumor Cells Transfected with a GM-CSF Gene in Previously Treated Pancreatic Cancer. *Journal of Immunotherapy*, **36**, 382-389. <https://doi.org/10.1097/CJI.0b013e31829fb7a2>
- [32] Liu, J., Zhong, J.F., Zhang, X. and Zhang, C. (2017) Allogeneic CD19-CAR-T Cell Infusion after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in B Cell Malignancies. *Journal of Hematology & Oncology*, **10**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0405-3>
- [33] Ali, A.I., Oliver, A.J., Samiei, T., Chan, J.D., Kershaw, M.H. and Slaney, C.Y. (2019) Genetic Redirection of T Cells for the Treatment of Pancreatic Cancer. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article No. 56. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00056>
- [34] Li, T., Li, H., Li, S., Xu, S., Zhang, W., Gao, H., *et al.* (2019) Research Progress and Design Optimization of CAR-T Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Medicine*, **8**, 5223-5231. <https://doi.org/10.1002/cam4.2430>
- [35] Jiang, H., Shi, Z., Wang, P., Wang, C., Yang, L., Du, G., *et al.* (2019) Claudin18.2-Specific Chimeric Antigen Receptor Engineered T Cells for the Treatment of Gastric Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, **111**, 409-418. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy134>
- [36] Chen, N., Li, X., Chintala, N.K., Tano, Z.E. and Adusumilli, P.S. (2018) Driving CARs on the Uneven Road of Antigen Heterogeneity in Solid Tumors. *Current Opinion in Immunology*, **51**, 103-110. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.03.002>
- [37] Posey Jr., A.D., Schwab, R.D., Boesteanu, A.C., Steentoft, C., Mandel, U., Engels, B., *et al.* (2016) Engineered CAR T Cells Targeting the Cancer-Associated Tn-Glycoform of the Membrane Mucin MUC1 Control Adenocarcinoma. *Immunity*, **44**, 1444-1454. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.05.014>
- [38] Golubovskaya, V., Berahovich, R., Zhou, H., Xu, S., Harto, H., Li, L., *et al.* (2017) CD47-CAR-T Cells Effectively Kill Target Cancer Cells and Block Pancreatic Tumor Growth. *Cancers*, **9**, Article No. 139. <https://doi.org/10.3390/cancers9100139>
- [39] Raj, D., Yang, M.H., Rodgers, D., Hampton, E.N., Begum, J., Mustafa, A., *et al.* (2018) Switchable CAR-T Cells Mediate Remission in Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Gut*, **68**, 1052-1064. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316595>
- [40] Sukumaran, S., Watanabe, N., Bajgain, P., Raja, K., Mohammed, S. and Fisher, W.E. (2018) Enhancing the Potency and Specificity of Engineered T Cells for Cancer Treatment. *Cancer Discovery*, **8**, 972-987. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-1298>
- [41] Jiang, J., Zhou, H., Ni, C., Hu, X., Mou, Y. and Huang, D. (2018) Immunotherapy in Pancreatic Cancer: New Hope or Mission Impossible? *Cancer Letters*, **445**, 57-64. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.10.045>
- [42] Hecht, J.R., Bedford, R., Abbruzzese, J.L., Lahoti, S., Reid, T.R., Soetikno, R.M., *et al.* (2003) A Phase I/II trial of Intratumoral Endoscopic Ultrasound Injection of ONYX-015 with Intravenous Gemcitabine in Unresectable Pancreatic

Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **9**, 555-561.

- [43] Noonan, A.M., Farren, M.R., Geyer, S.M., Huang, Y., Tahiri, S., Ahn, D., *et al.* (2016) Randomized Phase 2 Trial of the Oncolytic Virus Pelareorep (Reolysin) in Upfront Treatment of Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Molecular Therapy*, **24**, 1150-1158. <https://doi.org/10.1038/mt.2016.66>
- [44] Hidalgo, M., Cascinu, S., Kleeff, J., Labianca, R., Löhrl, J.M., Neoptolemos, J., *et al.* (2015) Addressing the Challenges of Pancreatic Cancer: Future Directions for Improving Outcomes. *Pancreatology*, **15**, 8-18. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.10.001>