

胰腺癌免疫治疗的研究现状

吴应冬, 周国雄

吴应冬, 周国雄, 南通大学附属医院消化科 江苏省南通市 226001

周国雄, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事胰腺疾病的基础与临床研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81072028

作者贡献分布: 本文写作吴应冬完成; 周国雄审校.

通讯作者: 周国雄, 教授, 主任医师, 226001, 江苏省南通市西寺路20号, 南通大学附属医院消化科.

zhouguoxiong@medmail.com.cn

电话: 0513-81161826

收稿日期: 2011-03-31 修回日期: 2011-06-27

接受日期: 2011-07-05 在线出版日期: 2011-07-18

Recent advances in immunotherapy for human pancreatic cancer

Ying-Dong Wu, Guo-Xiong Zhou

Ying-Dong Wu, Guo-Xiong Zhou, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81072028

Correspondence to: Professor Guo-Xiong Zhou, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Nantong University, 20 Xisi Road, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. zhouguoxiong@medmail.com.cn

Received: 2011-03-31 Revised: 2011-06-27

Accepted: 2011-07-05 Published online: 2011-07-18

Abstract

Pancreatic cancer is one of the common highly malignant digestive system tumors. It is associated with a high mortality rate because of early metastasis, low resection rate and poor chemoradiotherapy response. Advances in immunology, such as tumor antigen, immunological surveillance, immunological evasion, immunological tolerance, T cell signal transduction, regulation of cytokines and regulatory DCs, down-regulation of co-stimulatory molecules, and tumor microenvironment, have enriched our knowledge and promoted the development of immunotherapy for pancreatic cancer. In this paper, we will review the recent advances in immunotherapy for pancreatic cancer.

Key Words: Pancreatic cancer; Immunotherapy; Recent advances

Wu YD, Zhou GX. Recent advances in immunotherapy

for human pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2011; 19(20): 2091-2096

摘要

胰腺癌是常见的恶性程度较高的消化系统肿瘤之一, 转移早、手术切除率低、放化疗效果差、死亡率极高. 近年来对肿瘤免疫机制的研究有了很大的进展. 人们对肿瘤抗原、免疫监视、免疫逃避、免疫耐受、T淋巴细胞信号转导、细胞因子以及抑制性树突状细胞(DCs)的调节、共刺激分子的下调、肿瘤微环境有了一定的认识, 推动了胰腺癌免疫治疗的发展, 并在实验室和临床应用中取得了较大的进展, 本文主要介绍胰腺癌的免疫治疗进展.

关键词: 胰腺癌; 免疫治疗; 现状

吴应冬, 周国雄. 胰腺癌免疫治疗的研究现状. 世界华人消化杂志 2011; 19(20): 2091-2096

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2091.asp>

0 引言

胰腺癌是常见的恶性程度较高的消化系统肿瘤之一, 其发病率在全球呈逐年上升趋势, 由于缺乏有效的早期诊断及治疗手段, 预后极差. 近几年来对肿瘤免疫机制的研究有了很大的进展, 人们对肿瘤抗原、免疫监视、免疫逃避、免疫耐受、T淋巴细胞信号转导、细胞因子以及调节性树突状细胞(dendritic cells, DCs)的调节、共刺激分子的下调及肿瘤微环境有了一定的认识^[1-6]. 基于对胰腺癌免疫的认识, 针对免疫调节的关键位点, 人们对胰腺癌的免疫治疗进行了探索, 并且在实验室和临床应用中取得了较大的进展.

1 被动免疫

1.1 单克隆抗体 杂交瘤技术的发展使单克隆抗体的广泛运用成为可能, 通过作用于信号通路或与抗体偶联的偶联物, 如毒素或放射性同位素来杀伤肿瘤. 单克隆抗体可以单独运用, 也可以与其他放化疗同时运用. 单克隆抗体的作用机制包括对相应的功能蛋白特异性阻断、抗体

■背景资料

肿瘤免疫治疗的目的是激发或调动机体的免疫系统, 增强肿瘤微环境抗肿瘤免疫力, 从而控制和杀伤肿瘤细胞. 近几年来随着免疫学、分子生物学与基因工程技术的发展, 肿瘤免疫治疗已成为继手术和放、化疗之后肿瘤治疗的第4种模式.

■同行评议者

宣世英, 教授, 山东省青岛市市立医院肝病内科; 陈其奎, 教授, 中山大学附属第二医院消化内科

■ 研发前沿

目前肿瘤的免疫治疗研究正成为热点。胰腺癌的免疫治疗改变了传统的思路,通过增强肿瘤特异性抗原的免疫原性,诱发机体的抗肿瘤免疫应答,使胰腺癌的免疫治疗更具有挑战。

依赖的细胞介导的细胞毒性作用、补体依赖的细胞毒作用、生长抑制、凋亡、对肿瘤细胞的靶向放化疗、加强DCs对抗原的处理和递呈等,目前已有许多针对胰腺癌单克隆抗体的实验室和临床研究的评估^[7]。MORAb-009是抗间皮蛋白的一种单克隆抗体,间皮蛋白是一种肿瘤高表达的细胞黏附蛋白,一期临床在检测安全性、剂量依赖性毒性和最大中毒剂量时,显示了很高的安全性。所有肿瘤患者中包括胰腺癌24例,有11例病情得到了稳定,目前二期临床试验正在进行中^[8]。Mapatumumab为抗肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)受体1蛋白的人单克隆抗体,可诱导表达TRAIL-受体1蛋白的人肿瘤细胞凋亡,因此具有广泛的抗肿瘤活性。Stadel等^[9]研究表明,Mapatumumab联合凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis, XIAP)抑制剂可诱导大多数的胰腺肿瘤细胞系的凋亡。Erlotinib为抗表皮生长因子受体酪氨酸激酶的单克隆抗体,2007年加拿大国家临床试验小组运用Erlotinib联合吉西他滨对569例晚期胰腺癌患者的随机双盲的三期临床试验表明,Erlotinib联合吉西他滨相对于安慰剂联合吉西他滨组能明显提高患者的生存率,并具有较低的不良反应,推荐剂量为100 mg/d^[10]。

1.2 T淋巴细胞回输过继免疫治疗 T淋巴细胞在肿瘤免疫中是特异性识别和溶解肿瘤细胞的效应细胞,在体外运用IL-2非特异性扩增淋巴细胞,或肿瘤浸润淋巴细胞的体外扩增,或利用特殊的细胞因子诱导外周血单个核细胞产生效应细胞,绕过肿瘤患者体内免疫功能障碍的各种机制,直接回输到患者体内,发挥抗癌作用^[11-13]。Kondo等^[14]运用患者外周血分离的贴壁细胞和悬浮细胞分别诱导出MUC1修饰的DCs疫苗和对MUC1敏感的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic lymphocytes, CTLs),回输到患者体内,结果证实对胰腺癌是可行和有效的。Kawaoka等^[15]从患者外周血中提取单个核细胞与灭活的胰腺癌细胞YPK-1共同培养3 d,再加入IL-2培养7 d,诱导出MUC1特异性CTLs。在体外,对表达MUC1的胰腺癌和乳腺癌细胞具有杀伤作用,对不表达MUC1的肿瘤细胞则表现为低杀伤作用。在临床上,用对MUC1敏感的CTLs对28例胰腺癌患者进行治疗,结果表明CTLs过继免疫治疗可以有效减少转移复发,提高中位生存率,且具有较高的安全性,特别是对手术切除后的患者。日本学

者Imai等^[16]对一例52岁已有肝转移的胰腺癌患者运用吉西他滨联合MUC1-DC疫苗和抗CD3激活的T淋巴细胞回输,24 wk后,CT和MRI检查显示该患者得到了完全缓解。临床研究表明,自体回输高选择性的肿瘤反应性的T淋巴细胞可以引起肿瘤的消退,但要常规应用到临床进行肿瘤的治疗,还有很多的困难,如何常规扩大有活性的肿瘤特异性T淋巴细胞的数量;如何延长回输后淋巴细胞的作用持续时间;如何在体内创造免疫抑制的环境以利于回输细胞发挥最大的作用;如何可重复生产特异性T淋巴细胞;如何让淋巴细胞富集到肿瘤部位等。目前,运用基因工程技术,转染表达特异性T淋巴细胞受体的基因来产生所需要的T淋巴细胞,利用转基因技术,让T淋巴细胞表达相关趋化因子受体,有利于向肿瘤位点的富集,运用药物如环磷酰胺使机体处于免疫抑制状态或减少机体淋巴细胞,有利于回输淋巴细胞的生长和活化,增强抗肿瘤效率^[17]。这些方法在一定的程度上提高了T淋巴细胞回输过继免疫治疗的效果。

2 主动免疫治疗

2.1 全细胞疫苗 要诱导肿瘤特异性的T淋巴细胞反应就需要知道确切的肿瘤特异性的抗原,由于目前对肿瘤特异性抗原知之甚少,肿瘤特异性疫苗的应用受到了限制。全细胞疫苗将肿瘤细胞本身作为抗原就绕过这个问题。肿瘤细胞经过辐射或其他处理,让其失去增殖能力而保留其免疫原性。当他们被体内DCs摄取后促进T淋巴细胞活化。由于对一种肿瘤细胞系而言,他们具有绝大部分的相同的肿瘤抗原,专职抗原递呈细胞(antigen presenting cells, APCs)在MHC限制下递呈免疫抗原给特异性T淋巴细胞是由宿主驱使的,因此疫苗细胞可以是自体肿瘤细胞,也可以是同种异体肿瘤细胞,只要疫苗细胞能够趋化APCs并释放细胞蛋白即肿瘤抗原,被APCs摄取就能引起充分的有效的免疫反应。研究表明仅仅瘤苗细胞或瘤苗细胞和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)分别注入患者体内作用有限,不是没有足够的具有免疫原性的肿瘤抗原,而是因为免疫系统不能对这些抗原起恰当的反应。人们认识到在肿瘤局部的刺激性细胞因子的存在,对促进免疫反应和吸引免疫细胞是很重要的^[18]。GM-CSF是一种强大的细胞因子,能够引起CD4和CD8依赖性系

统性免疫反应, 另外GM-CSF可以由激活的CD4⁺淋巴细胞产生, 预示他可能在免疫效应细胞形成过程中发挥作用. 进一步研究表明, GM-SCF的分泌必须在肿瘤抗原的相关部位保持高水平. Laheru等^[19]运用GM-CSF修饰的同种异体胰腺癌细胞(CG8020/CG2505)免疫晚期胰腺癌患者, 第1组患者30例, 单独运用最大剂量的疫苗, 第2组20例患者, 在免疫接种前给予环磷酰胺, 结果表明两组均具有较低的毒性, 第1组和第2组的中位生存率分别为2.3和4.3 mo, 并且检测到间皮素特异性T淋巴细胞反应. 同样, Lutz等^[20]进行的单中心二期临床研究表明, 在对60例胰腺癌手术后患者进行GM-CSF分泌性肿瘤细胞疫苗接种加5-FU为基础的放化疗后, 中位生存率为24.8 mo, 同时检测到了间皮素特异性CD8⁺淋巴细胞, 展示了良好的前景. 目前同种异体全细胞疫苗是多基于GM-CSF修饰的肿瘤疫苗(GM-CSF gene modified tumor vaccine, GVAX)平台的, 这种疫苗可以进行大规模的工厂生产和商业运用, 产品的连续性和特征性可以得到很好的控制, 更重要的是可以召集更多的患者进行临床研究, 在没有肿瘤细胞可以收集的情况下同样可以治疗. 因此基于这种GM-SCF分泌的同种异体全细胞疫苗的各种肿瘤疫苗得到了广泛的临床研究, 并取得了很好的效果, 观察到的不良反应也在可耐受的范围內.

2.2 多肽疫苗 多肽疫苗是基于对B淋巴细胞和T淋巴细胞表位的认识, 化学合成肿瘤相关蛋白中具有免疫优势并可能诱导特异性免疫反应的表位肽用于免疫治疗, 越来越多的对抗原分子水平的认识促进了多肽疫苗的发展. 与传统的疫苗相比具有很多的优势, 特别是生产的安全性、简单性以及化学的稳定性. 相对于其他抗原需要复杂精准处理和递呈, 多肽疫苗的接种相对灵活和简单, 具有药物样的特性, 并易于生产和运输. 不足是多肽疫苗免疫原性弱, 生物利用度低, 生物稳定性差, 激活DCs是需要免疫佐剂的辅佐等^[21]. Kaide等^[22]运用WT1多肽疫苗联合吉西他滨对25例晚期胰腺癌和胆管癌患者进行了一期临床研究, 运用Montanide佐剂提高免疫原性, 结果表明2例患者检测到迟发型超敏反应, 13例患者检测到WT-1特异性T淋巴细胞, 2 mo的疾病控制率胰腺癌为89%, 胆管癌为50%, 中位生存率胰腺癌为288 d, 胆管癌为259 d, 并具有较低的毒性和较高的安全性. 日本医学科学研究所运用HLA-A2402限制性血管内皮细胞生

长因子受体1(vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR1)来源的多肽合并Montanide ISA51乳化剂免疫胰腺癌患者, 进行随机双盲实验, 虽然出现了胃肠出血, 但仍显示了对胰腺癌的应用前景^[23].

2.3 DNA疫苗 DNA疫苗是指将编码某种蛋白质抗原的重组真核表达载体直接注射到人体内, 使外源基因在活体内表达, 产生的抗原激活机体的免疫系统, 从而诱导特异性的体液免疫和细胞免疫应答, 具有价格便宜、易于生产存储、工艺简单、安全稳定、能同时诱导细胞及体液免疫等优点, 在肿瘤、感染、遗传等疾病中有广泛的研究^[24]. Wu等^[25]用重组含Mucin1随机重复序列的质粒免疫小鼠后, 成功诱导了MUC1-VNTR的特异性CTLs和抗体反应. Rong等^[26]成功构建了MUC1-VNTR DNA疫苗, 在预防组, 先给予DNA疫苗, 再接种Panc02-MUC1或Pan02胰腺癌细胞, 在治疗组, 先接种Panc02-MUC1或Pan02胰腺癌细胞, 再给予DNA疫苗, 预防组与治疗组和空白对照组对比结果表明, MUC1 DNA疫苗能够诱导MUC1特异性CTLs反应, 对接种Panc02-MUC1肿瘤细胞的小鼠具有预防和治疗作用.

2.4 DC疫苗 DCs是人体内抗原递呈能力最强的细胞, DCs与肿瘤的发生发展有密切的联系^[27], 大部分的实体瘤内浸润的DCs数量多则患者的预后好, 一般运用外周血淋巴细胞分离术得到单个核细胞, 在GM-SCF、IL-4、TNF等细胞因子刺激培养诱导下, 分化成DCs, 然后负载相应的抗原, 再把这些DCs回注到体内刺激体内的肿瘤杀伤性淋巴细胞增殖, 发挥长期肿瘤监视作用和肿瘤杀伤作用, 达到消灭肿瘤的目的. DCs的激活可以运用肿瘤抗原多肽负载, 可以将肿瘤抗原基因转染至DCs, 可以完全肿瘤细胞抗原负载DCs, 也可以将肿瘤细胞与DCs融合, 他们各有优缺点^[28,29]. Nakamura等^[30]对17个胰腺癌患者进行化疗、DC疫苗治疗和淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine activated killer cells, LAK)回输治疗, 研究对照结果表明运用DC疫苗进行免疫治疗的难治性胰腺癌患者的中位生存率为9 mo. 杨德红等^[31]运用经卡介苗活化的负载PANC1裂解产物的DCs, 诱导自体淋巴细胞, 观察淋巴细胞对胰腺癌细胞杀伤率, 结果表明经卡介苗活化的胰腺癌DC疫苗成熟度增加, 在体外表现出高特异的抗胰腺癌细胞效应.

2.5 重组疫苗 为了将抗原更好的传递给DCs, 运

■创新盘点

本文反映了目前胰腺癌免疫治疗领域的进展, 引入了近年来国内外最新研究报道, 全面体现了胰腺癌的免疫治疗的疗效、安全性等问题.

■应用要点

本文进一步加强对胰腺癌的基础研究,解决肿瘤抗原免疫原性较弱以及存在肿瘤免疫逃逸问题,对进一步应用于临床治疗肿瘤具有重要的指导价值。

用细菌和病毒作为载体。卡介苗、沙门氏杆菌属、单核细胞增多性李斯特杆菌、痘病毒、腺病毒等由于他们具有天然的免疫刺激能力,能够目标性活化DCs,常被用来作为肿瘤抗原的载体。李斯特杆菌作为一个特殊的胞内菌被广泛的研究,进入人体后,李斯特杆菌迅速地被巨噬细胞和DCs在内的吞噬细胞所吞噬,进入到吞噬溶酶体内,绝大部分的细菌随后被降解,经处理的李斯特杆菌抗原通过经典的二类胞内途径表达于APCs的表面。另外在这个酸性的胞内吞噬溶酶体腔中,有许多的细菌的基因被激活,包括李斯特杆菌溶解素,他降解吞噬溶酶体,将李斯特杆菌释放到胞质中,存活的细菌分裂,并表达基因产物,这些基因产物通过经典的一类途径处理和递呈,从而激活宿主体内特异性CD8⁺淋巴细胞。这种同时经经典一类和二类处理途径的免疫治疗形式相对只存在于李斯特杆菌疫苗^[32]。李斯特杆菌疫苗还具有其他的一些特性使他运用于肿瘤的免疫治疗:(1)易于被基因工程同时表达肿瘤抗原和刺激蛋白;(2)李斯特杆菌被DCs的摄取可以被抗体反应加强;(3)除非特殊基因工程处理过的,一般对传统的抗生素敏感;(4)可以在传统的细菌培养液中进行大量的扩增^[33]。目前,这种疫苗已在动物和人中进行了相关的研究^[34,35]。Maciag等^[36]发表的文章显示,第1次运用表达HPV-16 E7抗原的活的减毒李斯特杆菌免疫晚期子宫癌患者,具有较高的安全性。间皮素是一种分化抗原,在正常组织中低表达,在肿瘤组织中高表达,Giedlin等^[37]构建表达人间皮素的李斯特杆菌疫苗,免疫Balb/c和C57Bl/6小鼠,诱导出了间皮素特异性的CD4⁺和CD8⁺ T淋巴细胞,免疫荷瘤小鼠,显示具有治疗性抗癌作用并能提高生存率,在对猕猴进行肌肉和静脉注射时具有较高的安全性。痘病毒载体是另外一种被研究很广泛的载体,痘病毒载体能够诱导产生Th细胞,CTLs和高水平的抗体,同时允许插入大的多种基因并能高水平的表达,这些特点使他成为一个理想的载体。Hance等^[38]联合IFN- α 和针对CEA抗原的痘病毒疫苗运用于负载胰腺癌细胞的小鼠,结果表明可以抑制肿瘤的生长,提高生存时间,能够诱导CEA特异性CTLs反应。溶瘤腺病毒是溶瘤病毒的一种,具有一些特殊的性质,溶瘤腺病毒利用靶细胞中抑瘤基因的失活或缺陷从而选择性感感染并裂解肿瘤细胞的一种病毒,从肿瘤细胞中释放的病毒又可以进一步感染周围的肿瘤细胞,而不对正常的细

胞产生明显的不良反应,从而达到理想的治疗目的。利用基因工程技术将溶瘤腺病毒作为治疗载体导入外源基因如抑瘤基因、抗原肽、细胞因子等基因,并使有效表达,在裂解肿瘤细胞的同时,增强机体对肿瘤细胞的免疫反应,达到抗肿瘤治疗目的^[39]。Bortolanza等^[40]构建了一种含IL-12基因的依赖低氧诱导因子复制的溶瘤腺病毒,动物体内实验表明,在用包括BxPC-3、PANC-1、AsPC-1胰腺癌细胞系在内的多种肿瘤细胞系构建的移植瘤模型中,与对照组相比,这种溶瘤腺病毒能够选择性地肿瘤细胞中复制裂解细胞并高表达IL-12,抑制肿瘤的生长并增强机体的抗肿瘤免疫反应,具有强大的抗肿瘤效应,并具有较低的毒性,展示了极大的应用前景。

3 细胞因子和免疫调节剂

肿瘤的发生和发展过程中伴随着机体免疫功能状态细胞因子的改变,运用细胞因子调节免疫进行抗癌治疗在癌症的免疫治疗中具有重要地位,一般与其他疗法联合运用。将细胞因子或与细胞因子偶联的药物注射到患者全身或肿瘤局部,或将细胞因子基因转染到肿瘤细胞内,发挥免疫抗癌作用。目前常用的有IFN、IL-12、IL-2等^[40-44]。细胞毒药物是肿瘤化疗的典型药物,研究表明,某些细胞毒药物具有免疫调节功能,恰当地与免疫药物共用,可以发挥他的细胞毒作用和免疫调节作用。如来自阿霉素杀死细胞的抗原可以比丝裂霉素杀死细胞的抗原更容易被DCs细胞摄取,诱导抗肿瘤免疫反应^[45]。不同剂量和不同时间运用细胞毒性药物可以有不同的效果,大剂量的环磷酰胺具有细胞毒性,而低剂量的具有显著的免疫调节作用。目前认为,低剂量的环磷酰胺不仅减少调节淋巴细胞的数量而且减少他的功能。环磷酰胺通过下调GITR和FoxP3的表达来抑制调节性T淋巴细胞(the regulatory T cells, Tregs)的活性,可以诱生高活性的抗肿瘤T淋巴细胞,由于环磷酰胺是作用于Tregs,而不是肿瘤细胞本身,因此可以用于治疗各种肿瘤。大量的研究证实低剂量的环磷酰胺结合疫苗可以通过耗竭Tregs数量、抑制Tregs功能、改变肿瘤的微环境,减少对放化疗药物的抵抗来增强抗肿瘤效果。研究表明,Tregs抑制剂比如环磷酰胺要在疫苗使用前使用,剂量过大会抑制疫苗诱导的抗肿瘤免疫反应,低剂量的环磷酰胺会使Tregs在48 h内减少50%,但在以

后的7-14 d有恢复正常, 长期使用会导致淋巴细胞减少和抑制疫苗的特异性反应, 间断使用似乎可以更有效发挥作用, 恰当的序贯治疗可以减少细胞毒药物的反应^[17,46,47]。其他如胸腺肽^[48]、卡介苗、转移因子、还有具有中国特色的中草药等对患者机体的免疫功能状态具有特异性或非特异性的调节功能, 对胰腺癌的辅助治疗具有重要的作用, 在临床实践中已有一定运用。

4 结论

尽管肿瘤的免疫治疗在近年来取得了较大的发展, 特别是在实验室, 但应用于临床中还有很长的路要走。必须建立一套有效评价肿瘤免疫治疗效果的机制, 增加肿瘤疫苗的安全性, 简化生产流程, 提高可重复性和免疫治疗效应时间, 减低免疫治疗的不良反应等。在治疗的过程中, 针对免疫调节机制, 实施多种免疫治疗策略, 并与传统的手术放化疗优势互补, 将免疫治疗的广泛性与个体性有效的结合起来^[49,50], 相信在不久的将来, 胰腺癌的生存率会得到很大的提高。

5 参考文献

- Greer JB, Brand RE. New developments in pancreatic cancer. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 131-139
- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011; 331: 1565-1570
- Morse MA, Hall JR, Plate JM. Countering tumor-induced immunosuppression during immunotherapy for pancreatic cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9: 331-339
- de la Cruz-Merino L, Henao-Carrasco F, García-Manrique T, Fernández-Salguero PM, Codes-Manuel de Villena M. Role of transforming growth factor beta in cancer microenvironment. *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 715-720
- Yang L. TGFbeta, a potent regulator of tumor microenvironment and host immune response, implication for therapy. *Curr Mol Med* 2010; 10: 374-380
- Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 263-274
- Chames P, Kerfelec B, Baty D. Therapeutic antibodies for the treatment of pancreatic cancer. *Scientific World Journal* 2010; 10: 1107-1120
- Hassan R, Cohen SJ, Phillips M, Pastan I, Sharon E, Kelly RJ, Schweizer C, Weil S, Laheru D. Phase I clinical trial of the chimeric anti-mesothelin monoclonal antibody MORAb-009 in patients with mesothelin-expressing cancers. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 6132-6138
- Stadel D, Mohr A, Ref C, MacFarlane M, Zhou S, Humphreys R, Bachem M, Cohen G, Möller P, Zwacka RM, Debatin KM, Fulda S. TRAIL-induced apoptosis is preferentially mediated via TRAIL receptor 1 in pancreatic carcinoma cells and profoundly enhanced by XIAP inhibitors. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5734-5749
- Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960-1966
- Yee C. Adoptive therapy using antigen-specific T-cell clones. *Cancer J* 2010; 16: 367-373
- Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, Morgan RA, Dudley ME. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 299-308
- Hassanin H, Serba S, Schmidt J, Märten A. Ex vivo expanded telomerase-specific T cells are effective in an orthotopic mouse model for pancreatic adenocarcinoma. *Clin Exp Immunol* 2009; 158: 125-132
- Kondo H, Hazama S, Kawaoka T, Yoshino S, Yoshida S, Tokuno K, Takashima M, Ueno T, Hinoda Y, Oka M. Adoptive immunotherapy for pancreatic cancer using MUC1 peptide-pulsed dendritic cells and activated T lymphocytes. *Anticancer Res* 2008; 28: 379-387
- Kawaoka T, Oka M, Takashima M, Ueno T, Yamamoto K, Yahara N, Yoshino S, Hazama S. Adoptive immunotherapy for pancreatic cancer: cytotoxic T lymphocytes stimulated by the MUC1-expressing human pancreatic cancer cell line YPK-1. *Oncol Rep* 2008; 20: 155-163
- Imai N, Takeda K, Utsunomiya S, Taga M, Kawata N, Ikeda T, Mizutani Y, Hirose K, Ishikawa T, Yoshida S. [A case of metastatic pancreatic cancer with a remarkable response to combination therapy of gemcitabine and adoptive immune cell therapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010; 37: 527-529
- Antonarakis ES, Carducci MA. Combining low-dose cyclophosphamide with GM-CSF-secreting prostate cancer immunotherapy enhances antitumor immune effects. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 311-314
- Emens LA. GM-CSF-secreting vaccines for solid tumors. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10: 1315-1324
- Laheru D, Lutz E, Burke J, Biedrzycki B, Solt S, Onners B, Tartakovsky I, Nemunaitis J, Le D, Sugar E, Hege K, Jaffee E. 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. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1455-1463
- Lutz E, Yeo CJ, Lillemoe KD, Biedrzycki B, Kobrin B, Herman J, Sugar E, Piantadosi S, Cameron JL, Solt S, Onners B, Tartakovsky I, Choi M, Sharma R, Illei PB, Hruban RH, Abrams RA, Le D, Jaffee E, Laheru D. A lethally irradiated allogeneic granulocyte-macrophage colony stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic adenocarcinoma. A Phase II trial of safety, efficacy, and immune activation. *Ann Surg* 2011; 253: 328-335
- Dudek NL, Perlmutter P, Aguilar MI, Croft NP, Purcell AW. Epitope discovery and their use in peptide based vaccines. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 3149-3157
- Kaida M, Morita-Hoshi Y, Soeda A, Wakeda T, Yamaki Y, Kojima Y, Ueno H, Kondo S, Morizane C, Ikeda M, Okusaka T, Takaue Y, Heike Y. Phase I

■同行评价

本文有一定的临床指导意义, 具有一定的可读性。

- trial of Wilms tumor 1 (WT1) peptide vaccine and gemcitabine combination therapy in patients with advanced pancreatic or biliary tract cancer. *J Immunother* 2011; 34: 92-99
- 23 Nagayama H, Matsumoto K, Isoo N, Ohno H, Takahashi N, Nakaoka T, Shinozaki M, Watanabe M, Inoue Y, Nagamura F, Oyaizu N, Yamashita N. Gastrointestinal bleeding during anti-angiogenic peptide vaccination in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer. *Clin J Gastroenterol* 2010; 3: 307-308
 - 24 Bei R, Scardino A. TAA polyepitope DNA-based vaccines: a potential tool for cancer therapy. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 102758
 - 25 Wu WC, Jin DY, Lou WH, Wang DS, Qin XY. Induction of antigen-specific CTL and antibody responses in mice by a novel recombinant tandem repeat DNA vaccine targeting at mucin 1 of pancreatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1861-1868
 - 26 Rong Y, Jin D, Wu W, Lou W, Wang D, Kuang T, Ni X, Qin X. Induction of protective and therapeutic anti-pancreatic cancer immunity using a reconstructed MUC1 DNA vaccine. *BMC Cancer* 2009; 9: 191
 - 27 Shurin MR, Gregory M, Morris JC, Malyguine AM. Genetically modified dendritic cells in cancer immunotherapy: a better tomorrow? *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10: 1539-1553
 - 28 Palucka K, Ueno H, Fay J, Banchereau J. Dendritic cells and immunity against cancer. *J Intern Med* 2011; 269: 64-73
 - 29 Aruga A. [Dendritic cell-based cancer immunotherapy]. *Nippon Rinsho* 2010; 68: 1107-1110
 - 30 Nakamura M, Wada J, Suzuki H, Tanaka M, Katano M, Morisaki T. Long-term outcome of immunotherapy for patients with refractory pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2009; 29: 831-836
 - 31 杨德红, 刘文佳, 陈敏. 经卡介苗活化的负载PANC1裂解产物的树突状细胞疫苗体外抗胰腺癌作用. *中华胰腺病杂志* 2010; 10: 267-271
 - 32 Paterson Y, Guirnalda PD, Wood LM. Listeria and Salmonella bacterial vectors of tumor-associated antigens for cancer immunotherapy. *Semin Immunol* 2010; 22: 183-189
 - 33 Tangney M, Gahan CG. Listeria monocytogenes as a vector for anti-cancer therapies. *Curr Gene Ther* 2010; 10: 46-55
 - 34 Tangney M, van Pijkeren JP, Gahan CG. The use of Listeria monocytogenes as a DNA delivery vector for cancer gene therapy. *Bioeng Bugs* 2010; 1: 284-287
 - 35 Shahabi V, Maciag PC, Rivera S, Wallecha A. Live, attenuated strains of Listeria and Salmonella as vaccine vectors in cancer treatment. *Bioeng Bugs* 2010; 1: 235-239
 - 36 Maciag PC, Radulovic S, Rothman J. The first clinical use of a live-attenuated Listeria monocytogenes vaccine: a Phase I safety study of Lm-LLO-E7 in patients with advanced carcinoma of the cervix. *Vaccine* 2009; 27: 3975-3983
 - 37 Giedlin M, Leong M, Luckett W, Bahjat K, Liu W, Gao Y, Bolton G, Allen H, Cook D, Brockstedt D, Dubensky T. Recombinant Listeria monocytogenes-based immunotherapy targeting mesothelin for the treatment of pancreatic and ovarian cancer. Presented at the 96th American Association for Cancer Research Annual Meeting Anaheim, California April 16-20, 2005
 - 38 Hance KW, Rogers CJ, Zaharoff DA, Canter D, Schlom J, Greiner JW. The antitumor and immunoadjuvant effects of IFN-alpha in combination with recombinant poxvirus vaccines. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2387-2396
 - 39 He XP, Su CQ, Wang XH, Pan X, Tu ZX, Gong YF, Gao J, Liao Z, Jin J, Wu HY, Man XH, Li ZS. E1B-55kD-deleted oncolytic adenovirus armed with canstatin gene yields an enhanced anti-tumor efficacy on pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2009; 285: 89-98
 - 40 Bortolanza S, Bunuales M, Otano I, Gonzalez-Aseguinolaza G, Ortiz-de-Solorzano C, Perez D, Prieto J, Hernandez-Alcoceba R. Treatment of pancreatic cancer with an oncolytic adenovirus expressing interleukin-12 in Syrian hamsters. *Mol Ther* 2009; 17: 614-622
 - 41 Wagner K, Schulz P, Scholz A, Wiedenmann B, Menrad A. The targeted immunocytokine L19-IL2 efficiently inhibits the growth of orthotopic pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4951-4960
 - 42 Angelini C, Bovo G, Muselli P, Mussi C, Crippa S, Caprotti R, Uggeri F. Preoperative interleukin-2 immunotherapy in pancreatic cancer: preliminary results. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 141-144
 - 43 Naing A, Reuben JM, Camacho LH, Gao H, Lee BN, Cohen EN, Verschraegen C, Stephen S, Aaron J, Hong D, Wheler J, Kurzrock R. Phase I Dose Escalation Study of Sodium Stibogluconate (SSG), a Protein Tyrosine Phosphatase Inhibitor, Combined with Interferon Alpha for Patients with Solid Tumors. *J Cancer* 2011; 2: 81-89
 - 44 Tassi E, Braga M, Longhi R, Gavazzi F, Parmiani G, Di Carlo V, Protti MP. Non-redundant role for IL-12 and IL-27 in modulating Th2 polarization of carcinoembryonic antigen specific CD4 T cells from pancreatic cancer patients. *PLoS One* 2009; 4: e7234
 - 45 Casares N, Pequignot MO, Tesniere A, Ghiringhelli F, Roux S, Chaput N, Schmitt E, Hamai A, Hervas-Stubbis S, Obeid M, Coutant F, Métiévier D, Pichard E, Aucouturier P, Pierron G, Garrido C, Zitvogel L, Kroemer G. Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death. *J Exp Med* 2005; 202: 1691-1701
 - 46 de Vries IJ, Castelli C, Huygens C, Jacobs JF, Stockis J, Schuler-Thurner B, Adema GJ, Punt CJ, Rivoltini L, Schuler G, Coulie PG, Lucas S. Frequency of circulating Tregs with demethylated FOXP3 intron 1 in melanoma patients receiving tumor vaccines and potentially Treg-depleting agents. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 841-848
 - 47 Ercolini AM, Ladle BH, Manning EA, Pfannenstiel LW, Armstrong TD, Machiels JP, Bieler JG, Emens LA, Reilly RT, Jaffee EM. Recruitment of latent pools of high-avidity CD8(+) T cells to the antitumor immune response. *J Exp Med* 2005; 201: 1591-1602
 - 48 Wolf E, Milazzo S, Boehm K, Zwahlen M, Horneber M. Thymic peptides for treatment of cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD003993
 - 49 Jain KK. Personalized cancer vaccines. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10: 1637-1647
 - 50 Sasada T, Komatsu N, Suekane S, Yamada A, Noguchi M, Itoh K. Overcoming the hurdles of randomised clinical trials of therapeutic cancer vaccines. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1514-1519