

靶向肿瘤微环境的策略治疗胰腺癌研究进展

马 泰, 顾康生

(安徽医科大学第一附属医院, 安徽 合肥 230022)

摘要: 晚期胰腺癌预后较差, 传统化疗临床效果甚微, 胰腺癌特殊的肿瘤微环境决定了其对化疗不敏感。近年来, 以肿瘤微环境为靶点的治疗策略在胰腺癌中做了许多探索, 全文拟从缺氧微环境、免疫微环境和炎症微环境的角度综述这一领域的研究进展。

关键词: 胰腺肿瘤; 肿瘤微环境; 免疫治疗; 肿瘤疫苗

中图分类号: R735.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)02-0152-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.02.B014

Research Progress of Tumor Microenvironment-targeted Strategies in Treatment of Pancreatic Cancer

MA Tai, GU Kang-sheng

(The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

Abstract: Advanced pancreatic cancer is known as having poor prognosis and insensitive to conventional chemotherapy. The chemo-resistance of pancreatic cancer is attributed to its distinctive microenvironment. Strategies targeting on tumor microenvironment have been intensively studied in pancreatic cancer recent years. This article reviews the research progress in therapeutic strategies targeting on the hypoxic microenvironment, immune microenvironment and inflammation microenvironment of pancreatic cancer.

Subject words: pancreatic tumor; tumor microenvironment; immunotherapy; tumor vaccine

美国 SEER 数据库资料显示: 在所有恶性肿瘤中, 胰腺癌发病居第 11 位, 而死亡居第 4 位^[1]。中国 2011 年估计新发胰腺癌 80 344 例, 死亡 72 723 例, 发病率居所有恶性肿瘤第 10 位, 死亡率居第 6 位, 死亡率较 2003 年上升 1.14 倍^[2]。这些数据提示胰腺癌是一类预后极差的恶性肿瘤。临床上 80% 的患者确诊时为局部进展期或转移性疾病, 总的 5 年生存率仅为 7%^[3]。说明其生物学行为的高度恶性及临床治疗的相对不敏感性。

在目前的循证医学背景下, 化学治疗仍然是转移性胰腺癌的主要治疗措施。在吉西他滨对比氟尿嘧啶的研究中, 单药吉西他滨将进展期胰腺癌的中位总生存期(OS)由 4.4 个月提高到 5.7 个月($P=0.0025$), 也奠定了其在进展期胰腺癌治疗中的基石地位。而在吉西他滨联合的治疗方案中, 不管是联合铂类还是联合氟尿嘧啶类药物, III 期研究均得出相似的结

果: 即客观反应率(ORR)和(或)无进展生存期(PFS)在部分研究中得到改善, 但所有的研究 OS 均未见显著提高^[4,5]。究其原因, 除肿瘤细胞本身的基因变异特点外, 胰腺癌本身的微环境特点也是其对普通化疗药物不敏感的原因之一。

1 胰腺癌微环境的组成和特点

肿瘤的微环境组成复杂, 且是一个动态变化的过程。与其他肿瘤不同, 胰腺导管癌组织病理学上的一个显著特点是促结缔组织增生性反应(desmoplastic reaction, DR), 即癌细胞周围被大量致密的纤维基质成分包裹。这些基质成分使得胰腺癌呈现出乏血供的特点, 使传统化疗药物难以进入肿瘤组织。包裹胰腺癌的基质成分的除胶原蛋白等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白外, 还包括各种细胞, 如胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSCs)、浸润的免疫细胞, 以及一些可溶性分子如细胞因子、趋化因子和促血管生成因子, 这些共同组成了胰腺癌独特的微环境, 相互之间有着错综复杂的关系, 在

基金项目: 安徽省自然科学基金青年项目(1408085QH151)

通信作者: 顾康生, 主任医师, 教授, 博士生导师, 博士; 安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科, 安徽省合肥市蜀山区绩溪路 218 号(230022); E-mail: 13805692145@163.com

收稿日期: 2017-12-08

胰腺癌的发生发展、侵袭转移以及药物抵抗方面发挥了重要作用。

纳米白蛋白结合型紫杉醇因具有良好的组织穿透性,在与吉西他滨联合的研究中显示出较单药吉西他滨对肿瘤缓解和生存延长的优势^[6]。因此,人们设想如能通过改善胰腺癌的微环境或采取针对微环境的治疗策略,可望提高胰腺癌的治疗疗效。近年来,此方面的基础研究已取得长足进展,临床疗效亦初见端倪,成为胰腺癌治疗的新策略和研究热点。

2 血管生成与抗血管生成策略

Ⅱ期单臂设计的临床研究采用贝伐珠单抗联合吉西他滨为主的方案一线治疗转移性胰腺癌 ORR 为 22%,PFS 为 5.8 个月,OS 为 9.8 个月^[7]。而Ⅲ期设计的 CALGB 80303 研究^[8](贝伐珠单抗联合吉西他滨对比安慰剂联合吉西他滨)和 Rougier 等^[9]的研究(阿柏西普联合吉西他滨对比安慰剂联合吉西他滨)均未能证实抗血管生成治疗在胰腺癌中的作用。同样,其他具有抗血管生成作用的多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂(索拉菲尼、阿昔替尼、凡德他尼)联合吉西他滨的临床研究亦为阴性的结果^[10-12]。一项贝伐珠单抗联合厄洛替尼+吉西他滨对比安慰剂联合厄洛替尼+吉西他滨的Ⅲ期研究证实 ORR (8.6% vs 13.5%)和 PFS(4.6 个月 vs 3.6 个月,HR=0.73,95%CI:0.61~0.86)均有所改善,但 OS 获益不明显(7.1 个月 vs 6.0 个月,HR=0.89,95%CI:0.74~1.07)^[13]。

抗血管生成策略在胰腺癌治疗中未能取得成功,其原因可能包括:①血管生成机制复杂,存在除 VEGF 通路之外的其他机制,如 FGFs、PDGFs、TGF- β 、IL-8 等都具有促血管生成作用。②胰腺癌皮下移植瘤模型中间质成分较少,癌细胞靠近血管,这与实际肿瘤在组织结构上存在差异,导致动物试验和临床试验结果的差异。③胰腺肿瘤组织乏血管及间质渗透压增高,影响局部药物到达。

3 靶向缺氧微环境的治疗

Evofofosamide (Evo, TH-302)是一种缺氧诱导的靶向药物,包括两个药效基团,溴代异磷酰胺和 2-硝基咪唑。在缺氧环境中,2-硝基咪唑激活氧化还原

反应使 Evo 释放溴代异磷酰胺,通过烷基化影响肿瘤细胞 DNA 的修复和转录,导致细胞结构破坏而死亡。胰腺癌细胞外包裹的致密纤维基质成分造就了其微环境以缺氧为最主要特征,因此是 Evo 的良好适应证。Evo 体内应用的安全性和有效性在前期研究中已经得到证实^[14,15]。Ⅱ期研究结果表明吉西他滨联合 Evofofosamide (340mg/m²)可改善 ORR(26% vs 12%)及 PFS(6.0 个月 vs 3.6 个月),且联合治疗组 CA19-9 下降更为明显^[16]。据此设计的Ⅲ期 MAESTRO 研究以 OS 为主要终点,2016 年 ASCO 会议上公布了其结果,虽然 ORR 和 PFS 有所提高,但并未达到主要终点 OS (8.7 个月 vs 7.6 个月,HR=0.84,95%CI:0.71~1.01,P=0.059)^[17]。进一步行亚组分析,寻找合适的生物标志物,或可为 Evo 在胰腺癌的应用及进一步临床研究寻找方向。

4 免疫微环境与免疫治疗策略

4.1 免疫检查点抑制剂

虽然免疫检查点抑制剂的疗效在多种实体瘤中已经得到证实^[18-20],但在胰腺癌中的研究尚处于起步阶段。抗 PD-1 单抗 BMS-936559 的Ⅰ期研究曾纳入了 14 例胰腺癌患者,但无病灶缓解的病例^[21]。而另一研究纳入了 49 例实体瘤患者,接受派姆单抗联合化疗的治疗,11 例胰腺癌患者中有 2 例达到部分缓解^[22]。同样 Royal 等^[23]的Ⅱ期单臂研究纳入了 27 例接受抗 CTLA-4 抗体 Ipilimumab 单药治疗的转移性或局部进展期胰腺癌患者,亦未观察到达到客观反应的患者。提示免疫检查点抑制剂单药可能不会是胰腺癌免疫治疗的研究方向。有Ⅰ期临床研究探索了另一抗 CTLA-4 抗体 tremelimumab 和吉西他滨联合的策略,但反应率也仅 10%左右^[24]。纳武单抗+纳米白蛋白结合型紫杉醇联合或不联合吉西他滨治疗胰腺癌的Ⅰ期研究正在进行中。而另一小样本的Ⅰb 期研究将 Ipilimumab 与肿瘤疫苗 GVAX 联合使用,与单纯 GVAX 组相比,患者在生存方面有一定的获益(1 年生存率:27% vs 7%,中位 OS:5.7 个月 vs 3.6 个月,HR=0.51,P=0.072)^[25]。这为后续免疫治疗试验设计提供了思路。

4.2 针对胰腺癌细胞上的肿瘤相关抗原的抗体

胰腺癌细胞上表达多种肿瘤相关抗原(tumor

associated antigens, TAAs), 如间皮素(mesothelin)、CEA、MUC-1、Alfa-enolase (ENO1)、HER-2 等, 这些都为设计相应的抗体进行治疗提供了天然的条件。而针对 TAAs 的抗体发挥抗肿瘤作用至少通过以下途径实现: ①与配体结合阻断生长信号; ②抗体依赖的细胞毒(ADCC)效应; ③补体介导的细胞毒效应; ④抗体依赖的细胞吞噬作用。

目前已经设计合成多种针对上述抗原的抗体以及抗体偶联药物用于治疗胰腺癌, 但总体上来看, 在胰腺癌领域, 这些单抗的治疗还不成熟, 大多数目前还处于临床前或 I / II 期临床试验阶段。MORAb-009 是一种针对间皮素的单克隆抗体, I 期研究纳入了 11 例患者(3 例为胰腺癌), 其中 1 例患者在既往吉西他滨治疗进展后使用该抗体达到疾病稳定状态, 且 CA19-9 有所下降^[26]。MUC-1 的人源化抗体 PankoMab 也已经证实可以与 MUC-1 阳性的肿瘤细胞发生作用, I 期临床研究纳入了 74 例 MUC-1 阳性的肿瘤患者(5 例胰腺癌), 总体不良反应轻, 60 例可评价疗效的患者中有 1 例完全缓解, 19 例疾病稳定^[27]。抗 EGFR 单抗西妥昔单抗与吉西他滨联合虽然在 SWOG III 期研究中未取得阳性结果^[28], 但另一个新的 EGFR 单抗—Matuzumab (EMD72000) 与吉西他滨联合治疗的 12 例转移性胰腺癌中, 有 8 例实现了部分缓解或疾病稳定^[29]。抗 CEA 抗体 hMN-14 (labetuzumab) 在胰腺癌细胞模型和动物模型中也显示出良好的效果^[30], 其 I / II 期临床试验也已经结束, 但目前结果尚未公布。

4.3 胰腺癌疫苗

肿瘤治疗性疫苗的基本原理是通过给予肿瘤抗原刺激肿瘤特异性免疫来杀伤肿瘤细胞。抗原给予的形式可以是 DNA 或多肽, 也可以是整个肿瘤细胞或载有抗原的树突状细胞(dendritic cells, DCs)。因此, 胰腺癌疫苗可以分为 DNA/多肽疫苗和细胞疫苗。

4.3.1 胰腺癌细胞疫苗

胰腺癌细胞疫苗是将射线照射过的胰腺癌细胞注射入体内, 其优点是保留了所有肿瘤相关抗原, 可刺激机体产生特异性抗肿瘤免疫反应。GVAX 疫苗即属于此类, 它是一种转基因粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)分泌疫苗, 由两种可分泌 GM-CSF 的经过照射的胰腺癌细胞系组成(PANC 10.05 和

PANC 6.03), 因为动物试验证明表达 GM-CSF 的细胞较表达其他细胞因子的细胞可刺激机体产生较强、较持久的抗肿瘤免疫效应^[31]。一项 II 期研究对 60 例胰腺癌患者在手术切除后进行辅助放化疗联合 GVAX 的治疗, 结果提示无病生存时间(disease-free survival, DFS) 达到 17.3 个月, OS 达到 24.8 个月, 且 GVAX 所诱导的间皮素特异性 T 细胞与 DFS 之间存在相关性^[32]。而在晚期胰腺癌患者中开展的研究提示在 GVAX 前 1d 应用低剂量环磷酰胺(250mg/m²) 可增强抗肿瘤免疫效果, 肿瘤稳定>18 周的患者比例高于未用环磷酰胺预处理组(40.0% vs 16.7%), OS 也有明显提高(130d vs 69d), 其机制可能与环磷酰胺抑制了 Treg 细胞(具有免疫抑制作用)有关^[33]。另一种胰腺癌细胞疫苗 Algenpantucel-L 是由表达 α -半乳糖基(α -galacto-syl, α -GAL)的两种人胰腺癌细胞制备而成。由于正常细胞不能合成 α -GAL, 而肿瘤细胞却能合成, 因此 α -GAL 可以作为抗原诱导产生抗肿瘤免疫反应。Hardacre 等^[34]的 II 期研究表明在胰腺癌术后辅助化疗和辅助放化疗的患者中应用该疫苗可使 1 年无病生存率达到 62%, 1 年生存率达到 86%。

4.3.2 DCs 疫苗

DCs 可高效地将肿瘤抗原呈递给 T 细胞并使之活化产生抗肿瘤免疫反应。有鉴于此, 有学者试图通过分离 DCs, 并在体外将 TAAs 或其编码的 mRNA 导入细胞内, 然后再将其回输至患者体内发挥其抗原呈递作用。例如一项 I / II 期的临床试验中, 将载有 MUC-1 来源多肽的 DCs 用于 12 例胰腺癌术后的患者, 随访超过 4 年发现仍有 4 例患者存活, 且无肿瘤复发和转移^[35]。另一项 II 期研究纳入了 49 例标准治疗失败的进展期胰腺癌患者, 接受 DC 为基础的免疫治疗(DC 疫苗联合或不联合 LAK 细胞治疗)联合化疗(吉西他滨和或替吉奥), 2 例患者证实完全缓解, 5 例患者部分缓解, 10 例患者疾病稳定, 中位 OS 达到 360d, 超过传统的单纯化疗^[36]。

4.3.3 多肽疫苗

CRS-207 是经重组改造的双删除减毒活单核细胞增多性李斯特菌, 可感染抗原呈递细胞并向细胞内分泌间皮素, 这样抗原呈递细胞可表达间皮素并递呈给 T 细胞, 产生针对间皮素的免疫反应, 而间皮素表达于约 90%~100%的胰腺癌细胞上。在 CRS-

207 的 I 期临床研究中,既往接受过治疗的 17 例晚期实体瘤(含 7 例胰腺癌)患者中有 6 例(37%)生存时间 ≥ 15 个月,其中 3 例为胰腺癌患者,且既往均接受过 GVAX 的疫苗治疗。而另外 4 例生存时间 < 15 个月的胰腺癌患者既往均未接受过 GVAX 的治疗^[37]。这一结果提示接受过初次免疫的胰腺癌患者对后续的疫苗所产生的抗肿瘤免疫可能会更加强烈,类似于免疫预防接种的初次免疫—加强免疫的接种程序所带来的生物学效应。在随后的 II 期设计中即采用了这一初次免疫—加强免疫的策略。该研究是在美国 10 家中心开展的多中心、随机、II 期临床研究,2:1 的方式共随机入组 93 例晚期胰腺癌患者,3 例患者未接受治疗,最终 90 例纳入研究。61 例患者先接受环磷酰胺/GVAX 的治疗 2 个周期后再进行 CRS-207 的治疗,另一组 29 例患者仅接受 CRS-207 的治疗。中期分析发现实验组较对照组 OS 获益明显,试验提前结束。接受了环磷酰胺/GVAX 初次免疫的患者 OS 较对照组明显延长(6.1 个月 vs 3.9 个月,HR=0.59, $P=0.02$),预设亚组分析也提示对于接受了至少 3 次治疗(2 次环磷酰胺/GVAX 加 1 次 CRS-207 或 3 次环磷酰胺/GVAX)的患者,OS 获益更加明显(9.7 个月 vs 4.6 个月,HR=0.53, $P=0.02$)^[38]。

4.4 非特异性免疫调节剂

来那度胺被认为与免疫调节有关。最近有采用来那度胺治疗晚期胰腺癌的研究报道,在完成 I 期剂量爬坡试验后^[39],患者随机分为两组,一组首先接受来那度胺治疗,另一组首先接受吉西他滨化疗,1 个治疗周期后再采用二者联合的方法。虽然两组 PFS、OS 以及 1 年生存率无差异,但来那度胺组治疗期间 HLA-DR+ 的 CD4 T 淋巴细胞和 CD8 T 淋巴细胞以及 CD8 效应 T 细胞绝对数均明显上升,且第一周期后调节性 T 细胞(Tregs)数量亦上升;吉西他滨组淋巴细胞数量无变化^[40]。

5 炎症微环境与抗炎治疗策略

炎症和肿瘤的关系密切。有研究根据 C-反应蛋白水平升高($>10\text{mg/L}$)和白蛋白水平降低($<35\text{g/L}$)对胰腺癌患者进行全身炎症反应 Glasgow 预后评分(标准如下:二项均为 2 分,有其中一项为 1 分,二项均为 0 分)。多变量分析后发现,Glasgow 评分

是胰腺癌生存的独立预后因子^[41,42]。说明全身炎症反应是胰腺癌预后不良的因素。而胰腺癌的局部炎症微环境调控机制复杂,涉及多种炎性细胞、细胞因子以及信号转导通路,目前已有多项研究针对炎症反应通路的不同环节进行调控。

5.1 JAK1/JAK2 抑制剂

一项 II 期研究将吉西他滨治疗失败的转移性胰腺癌患者随机分为两组,一组接受 JAK 抑制剂 Ruxolitinib 联合卡培他滨治疗,一组接受安慰剂联合卡培他滨的治疗,并预设亚组分析验证炎症反应对 Ruxolitinib 治疗获益的预测价值(炎症反应通过 CRP 升高,低白蛋白血症和低 PS 评分反映)。在 ITT 人群中,两组 OS 无差异(4.5 个月 vs 4.3 个月, $P=0.25$),但亚组分析发现,CPR 升高($>13\text{mg/L}$)者从 Ruxolitinib 治疗中获益更多,Ruxolitinib 组 OS 为 83d,安慰剂组为 55d[HR=0.47(95%CI:0.26~0.85); $P=0.011$],同时,修正的 Glasgow 预后评分(mGPS)高者从 Ruxolitinib 治疗中获益更多^[43]。这些数据支持炎症在癌症中的作用,JAK-STAT 通路在转移性胰腺癌中是一个新的重要的治疗靶点。在 mGPS 1 或 2 的转移性胰腺癌患者中开展的 3 期研究已经开始(NCT02117479 和 NCT02119663)。

5.2 TGF- β 抑制剂

I 期临床研究证明了 TGF- β 抑制剂 Galunisertib(LY2157299)在胰腺癌患者中的有效性和安全性^[44]。2016 年 ASCO 会议上又报道了其 II 期试验的结果,试验设计为 Galunisertib 或安慰剂联合吉西他滨治疗 II~IV 期不可切除胰腺癌患者,主要终点为 OS。ITT 人群中 Galunisertib 组 ORR 高于安慰剂组(8.7% vs 1.9%),但 PFS 和 OS 均未见差异。但对于 TGF- $\beta \leq 4224\text{pg/ml}$ 的患者,PFS 有明显获益(Galunisertib+吉西他滨 vs 安慰剂+吉西他滨:3.9 个月 vs 2.8 个月,HR=0.64,95%CI:0.42~0.96, $P=0.033$),OS 有获益的趋势(10.9 个月 vs 7.2 个月,HR=0.68,95%CI:0.44~1.04, $P=0.076$)^[45]。提示 TGF- β 水平或可成为 Galunisertib 筛选患者的生物标志物。

5.3 IGF1R 抗体

一项随机对照的 III 期研究—GAMMA 研究,以 2:2:1 的方式将未经治疗的转移性胰腺癌患者随机分为安慰剂联合吉西他滨组($n=322$)、IGF1R 抗体 ganitumab(12mg/kg)联合吉西他滨组($n=318$)和

ganitumab (20mg/kg)联合吉西他滨组($n=160$),但研究未能证实 ganitumab 的生存获益,三组中位 OS 分别为 7.2 个月、7.0 个月和 7.1 个月,中位 PFS 分别为 3.7 个月、3.6 个月和 3.7 个月^[46]。

6 小 结

目前对于进展期胰腺癌来说,靶向肿瘤细胞的治疗策略临床疗效已经达到瓶颈状态,而靶向微环境的治疗未来前景广阔,但还有很多问题需要解决。抗血管生成治疗仍未见重大突破,临床面临着很大的困惑。免疫治疗特别是疫苗治疗临床疗效初露端倪,但如何进一步优化治疗,特别是目前精准医学的背景下如何选择优势人群尚还有很多问题需要解答。针对炎性微环境靶点众多,临床试验结果亦不尽人意,需要进一步找到炎症反应和肿瘤进展的驱动基因。另外,靶向微环境治疗与传统的靶向肿瘤细胞的治疗间的组合和应用顺序还需要进一步去探讨。总之,对于胰腺癌的治疗,靶向微环境的策略让我们看到了与传统治疗不同的一面。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] He Y, Zheng R, Li D, et al. Pancreatic cancer incidence and mortality patterns in China, 2011 [J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(1): 29-37.
- [3] Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(4): 271-289.
- [4] Okusaka T, Miyakawa H, Fujii H, et al. Updated results from GEST study: a randomized, three-arm phase III study for advanced pancreatic cancer [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(6): 1053-1059.
- [5] Lee HS, Chung MJ, Park JY, et al. A randomized, multicenter, phase III study of gemcitabine combined with capecitabine versus gemcitabine alone as first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer in South Korea [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(1): e5702.
- [6] Vogel A, Rommle-Zehrer J, Li JS, et al. Efficacy and safety profile of nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer treated to disease progression: a subanalysis from a phase 3 trial (MPACT) [J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 817.
- [7] Javle M, Yu J, Garrett C, et al. Bevacizumab combined with gemcitabine and capecitabine for advanced pancreatic cancer: a phase II study [J]. Br J Cancer, 2009, 100(12): 1842-1845.
- [8] Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303) [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(22): 3617-3622.
- [9] Rougier P, Riess H, Manges R, et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group phase III study evaluating aflibercept in patients receiving first-line treatment with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer [J]. Eur J Cancer, 2013, 49(12): 2633-2642.
- [10] Goncalves A, Gilabert M, Francois E, et al. BAYPAN study: a double-blind phase III randomized trial comparing gemcitabine plus sorafenib and gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer [J]. Ann Oncol, 2012, 23(11): 2799-2805.
- [11] Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(3): 256-262.
- [12] Middleton G, Palmer DH, Greenhalf W, et al. Vandetanib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in locally advanced or metastatic pancreatic carcinoma (ViP): a prospective, randomised, double-blind, multicentre phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(4): 486-499.
- [13] Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(13): 2231-2237.
- [14] Lohse I, Rasowski J, Cao P, et al. Targeting hypoxic microenvironment of pancreatic xenografts with the hypoxia-activated prodrug TH-302 [J]. Oncotarget, 2016, 7(23): 33571-33580.
- [15] Sun JD, Liu Q, Ahluwalia D, et al. Efficacy and safety of the hypoxia-activated prodrug TH-302 in combination with gemcitabine and nab-paclitaxel in human tumor xenograft models of pancreatic cancer [J]. Cancer Biol Ther, 2015, 16(3): 438-449.
- [16] Borad MJ, Reddy SG, Bahary N, et al. Randomized phase II trial of gemcitabine plus TH-302 versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(13): 1475-1481.
- [17] Cutsem EV, Lenz HJ, Furuse J, et al. MAESTRO: A randomized, double-blind phase III study of evofosfamide (Evo) in combination with gemcitabine (Gem) in previously untreated patients (pts) with metastatic or locally advanced unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(15_suppl): 4007-4007.
- [18] Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-Positive non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1823-1833.
- [19] Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation [J]. N Engl J Med, 2015, 372(4): 320-330.
- [20] Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(11): 1590-1598.
- [21] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activi-

- ty of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2455–2465.
- [22] Weiss GJ, Waypa J, Blaydorn L, et al. A phase I b study of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with advanced cancer (PembroPlus) [J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(1): 33–40.
- [23] Royal RE, Levy C, Turner K, et al. Phase 2 trial of single agent Ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma [J]. *J Immunother*, 2010, 33(8): 828–833.
- [24] Aglietta M, Barone C, Sawyer MB, et al. A phase I dose escalation trial of tremelimumab (CP-675,206) in combination with gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(9): 1750–1755.
- [25] Le DT, Lutz E, Uram JN, et al. Evaluation of ipilimumab in combination with allogeneic pancreatic tumor cells transfected with a GM-CSF gene in previously treated pancreatic cancer [J]. *J Immunother*, 2013, 36(7): 382–389.
- [26] Hassan R, Cohen SJ, Phillips M, et al. Phase I clinical trial of the chimeric anti-mesothelin monoclonal antibody MORAb-009 in patients with mesothelin-expressing cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(24): 6132–6138.
- [27] Fiedler W, Dedosso S, Cresta S, et al. A phase I study of PankoMab-GEX, a humanised glyco-optimised monoclonal antibody to a novel tumour-specific MUC1 glycopeptide epitope in patients with advanced carcinomas [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 63: 55–63.
- [28] Philip PA, Benedetti J, Corless CL, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(22): 3605–3610.
- [29] Graeven U, Kremer B, Sudhoff T, et al. Phase I study of the humanised anti-EGFR monoclonal antibody matuzumab (EMD 72000) combined with gemcitabine in advanced pancreatic cancer [J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(9): 1293–1299.
- [30] Govindan SV, Cardillo TM, Moon SJ, et al. CEACAM5-targeted therapy of human colonic and pancreatic cancer xenografts with potent labetuzumab-SN-38 immunoconjugates [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(19): 6052–6061.
- [31] Dranoff G, Jaffee E, Lazenby A, et al. Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumor immunity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(8): 3539–3543.
- [32] Lutz E, Yeo CJ, Lillemoe KD, et al. 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 [J]. *Ann Surg*, 2011, 253(2): 328–335.
- [33] Laheru D, Lutz E, Burke J, et al. 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 [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(5): 1455–1463.
- [34] Hardacre JM, Mulcahy M, Small W, et al. Addition of al-
genpantucel-L immunotherapy to standard adjuvant therapy for pancreatic cancer: a phase 2 study [J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17(1): 94–100.
- [35] Lepisto AJ, Moser AJ, Zeh H, et al. 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 [J]. *Cancer Ther*, 2008, 6(B): 955–964.
- [36] Kimura Y, Tsukada J, Tomoda T, et al. Clinical and immunologic evaluation of dendritic cell-based immunotherapy in combination with gemcitabine and/or S-1 in patients with advanced pancreatic carcinoma [J]. *Pancreas*, 2012, 41(2): 195–205.
- [37] Le DT, Brockstedt DG, Nir-Paz R, et al. A live-attenuated *Listeria* vaccine (ANZ-100) and a live-attenuated *Listeria* vaccine expressing mesothelin (CRS-207) for advanced cancers: phase I studies of safety and immune induction [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(3): 858–868.
- [38] Le DT, Wang-Gillam A, Picozzi V, et al. Safety and survival with GVAX pancreas prime and *Listeria* Monocytogenes-expressing mesothelin (CRS-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(12): 1325–1333.
- [39] Ullenhag GJ, Rossmann E, Liljefors M. A phase I dose-escalation study of lenalidomide in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0121197.
- [40] Ullenhag GJ, Mozaffari F, Broberg M, et al. Clinical and immune effects of lenalidomide in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169736.
- [41] Imaoka H, Mizuno N, Hara K, et al. Evaluation of modified glasgow prognostic score for pancreatic cancer: a retrospective cohort study [J]. *Pancreas*, 2016, 45(2): 211–217.
- [42] Yamada S, Fujii T, Yabusaki N, et al. Clinical implication of inflammation-based prognostic score in pancreatic cancer: glasgow prognostic score is the most reliable Parameter [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(18): e3582.
- [43] Hurwitz HI, Uppal N, Wagner SA, et al. Randomized, double-blind, phase II study of ruxolitinib or placebo in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic cancer for whom therapy with gemcitabine has failed [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34): 4039–4047.
- [44] Ikeda M, Takahashi H, Kondo S, et al. Phase 1b study of galunisertib in combination with gemcitabine in Japanese patients with metastatic or locally advanced pancreatic cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(6): 1169–1177.
- [45] Melisi D, Garcia-Carbonero R, Macarulla T, et al. A phase II, double-blind study of galunisertib+gemcitabine (GG) vs gemcitabine+placebo (GP) in patients (pts) with unresectable pancreatic cancer (PC) [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15_suppl): 4019.
- [46] Fuchs CS, Azevedo S, Okusaka T, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ganitumab or placebo in combination with gemcitabine as first-line therapy for metastatic adenocarcinoma of the pancreas: the GAMMA trial [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(5): 921–927.