

综述

胰腺癌免疫治疗的现状与进展

吴白骏¹, 胡朝全²

(1. 贵州医科大学 临床医学院, 贵州 贵阳, 550000;

2. 贵州医科大学附属医院 肝胆外科, 贵州 贵阳, 550000)

摘要: 胰腺癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤, 恶性程度高, 预后极差。胰腺癌的治疗方式包括手术切除、化疗、放疗, 其手术切除率低, 对放化疗敏感性较差, 导致5年生生存率较低。免疫治疗是一种新型的治疗方式, 部分恶性实体肿瘤实施免疫治疗联合其他治疗方式后获得了一定程度的缓解, 降期后获得了手术机会, 延长了患者总生存期, 为胰腺癌的综合治疗带来了希望。本文对胰腺癌免疫治疗联合其他治疗方式的现状与进展进行综述, 为胰腺癌的治疗提供参考。

关键词: 胰腺癌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 微卫星不稳定; 过继性细胞免疫治疗

中图分类号: R 735.9; R 730.51 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)13-134-05 DOI: 10.7619/jemp.20220016

Current status and progress of immunotherapy for pancreatic cancer

WU Baijun¹, HU Chaoquan²

(1. School of Clinical Medicine of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, 550000;

2. Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, 550000)

Abstract: Pancreatic cancer is a common malignant tumor of the digestive system. It is discovered late, has a high degree of malignancy, and has an extremely poor prognosis. The treatment of pancreatic cancer includes surgical resection, chemotherapy, and radiotherapy. Due to its low surgical resection rate and poor sensitivity to chemical and radiotherapy, it leads to a low 5-year survival rate. As a new type of treatment, immunotherapy is used to treat some malignant solid tumors in combination with other treatments, and a certain degree of partial remission has been obtained. After the downgrading, the chance of surgery is obtained and the overall survival of the patient is prolonged, and it brings hope for the comprehensive treatment of pancreatic cancer. This article reviewed the research progress and current situation of pancreatic cancer immunotherapy and other treatment methods, and provided reference for the treatment of pancreatic cancer.

Key words: pancreatic cancer; immunotherapy; immune checkpoint inhibitors; microsatellite instability; adoptive cell immunotherapy

胰腺癌是一种高度恶性的肿瘤, 发病率高、早期症状隐匿、诊断困难且缺乏特异性, 初诊时肿瘤多已为晚期^[1]。目前, 胰腺癌的治疗方式仍以手术为主的综合治疗, 但手术切除率低, 术后易出现复发和转移, 且对放化疗欠敏感, 5年生生存率极低。FOLFIRINOX 化疗方案虽有一定疗效, 但肿瘤对其应答率不高, 毒副反应较大, 且对化疗者体质要求也较高^[2-3]。人们对胰腺癌分子发病机制

进一步研究后发现, 胰腺癌中存在针对机体抗肿瘤机制的免疫耐受及免疫逃逸, 因此能够在刺激和动员人体免疫系统的基础上增强肿瘤微环境的抗肿瘤能力。较为常用的免疫治疗包括免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗、过继性细胞免疫治疗 (ACT)、溶瘤病毒疗法 (OVs) 等, 本研究对胰腺癌免疫治疗及联合其他治疗方式的进展进行综述, 以期对胰腺癌的治疗提供参考。

1 免疫治疗

1.1 免疫检查点抑制剂(ICIs)

目前,较为常用的免疫检查点分子包括细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)和程序性细胞死亡蛋白1及其配体1(PD-1/PD-L1),CTLA-4是一种抑制性受体,通过竞争性抑制B7配体与CD-28的结合来参与免疫反应的负调节,调节T细胞激活的初始阶段并抑制免疫过度激活;PD-1蛋白是另一种T细胞共抑制受体,具有比CTLA-4更显著的生物学功能,能与PD-L1和PD-L2配体结合,诱导T细胞的凋亡,抑制外周组织中的T细胞活性,减弱T细胞对肿瘤的杀伤能力^[4-5]。自2000年抗CTLA-4单克隆抗体Ipilimumab和2006年抗PD-1单克隆抗体Nivolumab的首次临床试验开始以来,美国食品和药物管理局(FDA)已经批准了多种单克隆抗体(CTLA-4、PD-1、PD-L1)来治疗各种类型的癌症^[6],尤其是治疗肺癌、黑色素瘤^[7-8],并取得了不错的成效。

尽管免疫治疗在某些肿瘤中表现出良好的疗效,但单一疗法并未改善胰腺癌患者的生存预后^[9-10]。一项针对CTLA-4单克隆抗体Ipilimumab的Ⅲ期研究^[11]显示,27例局部晚期或转移性胰腺癌患者的存活率并未显著提高,尽管1例患者在治疗1个周期后出现延迟性部分缓解,但其他针对PD-1单克隆抗体的早期临床试验中(Pembrolizumab和Nivolumab),仅采用单一疗法治疗胰腺癌未取得效果^[12-13]。因此,免疫检查点抑制剂联合化疗药物作为胰腺癌治疗的替代选择越来越受到研究者的关注。与常规化疗药物的组合是基于化学疗法的潜在促免疫原作用,能够通过增加肿瘤抗原的释放和在细胞快速死亡时诱导炎症环境而发挥作用。目前,研究^[14]证明,CTLA-4抑制剂Ipilimumab联合吉西他滨治疗安全。Tremelimumab联合吉西他滨结果显示,患者对其毒副反应可耐受,中位生存期可达7.4个月^[15]。另外,PD-1抑制剂Pembrolizumab联合吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇的反应率在转移性胰腺癌中也有一定提高,中位无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)分别为9.1和15.0个月^[16]。上述研究可以看出,免疫检查点抑制剂与其他化疗方案联合可以提高胰腺癌患者生存获益,治疗方案的合理优化可能成为未来研究的重点。

此外,较少部分胰腺癌属于林奇综合征(LS)相关癌症范畴,是以微卫星不稳定性(MSI)为特征。由于Lynch综合征患者在编码DNA错配修复(MMR)基因时存在种系突变或转录失活,使得MSI肿瘤含有比具有完整DNA错配修复系统的肿瘤多10~100倍的基因突变^[17]。这些基因突变的积累诱导更高的新抗原负荷,从而促进了T细胞活化,使得MSI肿瘤更易受免疫治疗的影响^[18]。然而,由于检测方式及患者选择的不同,在大容量的数据中,也只有较低比例的胰腺癌患者表现为微卫星高度不稳定基因型(MSI-H)和错配修复缺陷表型(dMMR)^[19-20]。2017年5月,FDA批准了抗PD-1单克隆抗体Pembrolizumab用于治疗患有不可切除或转移性微卫星高度不稳定性(MSI-H)或错配修复缺陷(dMMR)实体瘤的成人和患儿。一项前瞻性研究通过Pembrolizumab治疗dMMR/MSI-H的转移性实体瘤患者,8例转移性胰腺癌患者中有2例达到完全缓解,3例部分缓解,1例病情稳定,疾病控制率为75%,治疗效果良好^[18]。另外一项来自Ⅱ期Keynote-158研究^[21]也报道了同样的结果,其中胰腺癌患者的PFS和OS分别为2.1和4.0个月。目前,对晚期和转移性胰腺癌进行MSI检测有一定的必要性,虽然美国国家综合癌症网络(NCCN)指南建议对dMMR/MSI-H不可切除的胰腺癌患者使用PD-1/PD-L1抑制剂作为二线标准,但是使用不同治疗策略和免疫治疗的联合方案可能为一部分晚期胰腺癌患者带来希望。

1.2 肿瘤疫苗

肿瘤治疗性疫苗通过主动免疫使得肿瘤特异性T/B细胞扩增,放大或激活肿瘤患者的抗肿瘤免疫反应,在肿瘤免疫治疗中发挥重要作用^[22-23]。基于疫苗的抗癌免疫疗法旨在利用免疫系统的自然能力来识别新抗原并对其作出有效反应。

粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子基因修饰的肿瘤细胞疫苗(GVAX)是一种常被用于评估胰腺癌疗效的疫苗,是经由辐照过的表达粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的同种异体胰腺癌细胞组成的疫苗。早期研究^[24]发现,GVAX在促进抗肿瘤免疫方面有着较好的疗效。一项IIB期试验显示,与化疗相比,环磷酰胺/GVAX+表达间皮素(MSLN)的单克隆李斯特菌减毒株(CRS-207)的组合并未提高生存率^[25]。相关研究^[26-27]显示,

GVAX 可诱导 PD-L1 的表达水平上调,表明免疫检查点抑制剂联合疫苗治疗可使得肿瘤疫苗激活的免疫细胞免受肿瘤微环境的抑制。一项临床试验中,30 例晚期胰腺癌患者分别接受了 Ipilimumab 联合 GVAX 或者 Ipilimumab 单药治疗,OS 无显著差异^[28]。

黏蛋白 1(MUC-1)是一种高度糖基化的跨膜蛋白,主要表达于大多数腺上皮细胞的顶端表面^[29]。据报道,超过 60% 的胰腺癌患者中 MUC-1 表达水平升高,且表达量与肿瘤大小显著相关。同时,MUC-1 高表达的胰腺癌患者的预后较差^[30]。一项针对胰腺癌患者使用 MUC-1 肽的 I 期研究表明其较安全,并且 MUC-1 能够增强免疫系统对肿瘤抗原的反应^[31]。同时,1 项对 10 例晚期胰腺癌患者应用 MUC-1 疫苗的 I 期临床试验^[32]发现,产生疫苗特异性 T 细胞应答的患者比无应答患者的 OS 显著改善(分别为 15.3、3.9 个月)。

目前,相关肿瘤疫苗试验纳入患者的人数较少,还需扩大患者数量来进一步评估疫苗的有效性,但研究显示疫苗治疗肿瘤的未来前景较好。胰腺癌患者肿瘤微环境和外周血中因为只存有少量的效应 T 细胞和自然杀伤(NK)细胞,在肿瘤微环境的作用下,抑制了效应性 T 细胞的作用,降低了肿瘤疫苗的疗效。因此,为了使肿瘤疫苗增强治疗相关的肿瘤特异性的免疫反应,将胰腺癌的高度免疫抑制微环境转化为免疫刺激微环境,必须寻找新的作用机制,设计新的研究思路。

1.3 OV_s

溶瘤病毒(T-VEC)是一种基因工程或天然存在的病毒,可以在不伤害正常细胞的情况下选择性地癌细胞中复制并特异性杀死癌细胞。OV_s包括直接裂解肿瘤细胞和通过激活免疫系统间接消除肿瘤细胞 2 种机制,即通过特异性裂解肿瘤细胞诱导肿瘤细胞的细胞毒性,并引发抗肿瘤免疫反应^[33]。报道^[34]显示,血液恶性肿瘤患者感染病毒后,其血液恶性肿瘤发生了自发缓解。2015 年,基于 I 型单纯疱疹病毒(*HSV-1*)基因改造的 T-VEC 对黑色素瘤有效,FDA 批准了 T-VEC 用于治疗黑色素瘤^[35]。目前多种病毒已被用于 T-VEC 疗法的研究^[36]。同时在胰腺癌中也进行了多项试验,包括 HF10 试验,HF10 是一种来自 HSV-1 HF 菌株的非工程自发突变的 T-VEC,临床试验中已明确了 HF10 对胰腺癌治

疗的安全性和有效性^[37]。在 1 项 T-VEC I 期试验^[38]中,6 例胰腺癌患者术中探查到的肿瘤不能切除,于术中、术后第 1 天及术后第 2 天向瘤体内注射 T-VEC,发现对部分患者产生了作用,且发现肿瘤内有较多的 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞浸润,表明 HF10 的感染刺激了宿主的免疫系统,展现出一定的治疗潜力,临床试验中未观察到明显的毒副反应。HIROOKA Y 等^[37]对 10 例不可切除的局部进展期胰腺癌患者瘤内注射 HF10,并联合厄洛替尼和吉西他滨治疗,结果显示,其较单独使用 HF10 具有更强的抗肿瘤作用,在完成治疗的 9 例受试者中,3 例患者部分缓解,4 例患者病情稳定,总效率为 78%,虽然部分患者出现了骨髓抑制和间质性肺炎副反应,但实现了 15.5 个月的中位总生存期(mOS)。前期临床研究^[39]显示,T-VEC 联合免疫检查点抑制剂有协同作用,为实体瘤的治疗提供了新方向。与免疫细胞浸润少的肿瘤相比,肿瘤微环境中免疫细胞浸润丰富的“热”肿瘤微环境更容易对免疫检查点抑制剂产生反应^[40],正是由于 OV_s诱导的免疫反应促进了细胞因子的分泌和 CD8⁺ T 细胞的募集而使肿瘤“变热”,免疫检查点抑制剂的疗效得到了提高^[41]。研究^[42]也证明,T-VEC 联合抗 PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 改变了肿瘤微环境,并增加了细胞毒性 CD8⁺ T 细胞的浸润,这些发现表明,T-VEC 疗法可以通过改变肿瘤微环境的免疫状态提高免疫检查点抑制剂的治疗效果,也为将来胰腺癌的治疗方向研究提供了一种有效的途径。

1.4 ACT

ACT 是将自身或者同种异体免疫效应细胞体外扩增和/或激活再输注,以期增加免疫原性及免疫反应性。嵌合抗原受体 T 细胞疗法(CAR-T)是临床试验中最常用的 1 种 ACT,其是从患者外周血中分离出的淋巴细胞 T 细胞,通过基因载体将肿瘤抗原特异性 CAR 基因转入 T 细胞,生成 CAR-T 细胞,体外扩增达到一定数量后再静脉回输给患者。

MSLN 是胰腺导管腺癌(PDAC)中研究最广泛的 CAR-T 治疗靶点。HE J C 等^[43]基于 piggyBac 转座子的质粒电穿孔技术对 MSLN 靶向嵌合抗原受体 T 细胞进行了工程改造,构建了靶点为 MSLN 的第 2 代 CAR-T,并在体外实验中发现,其可以杀死 MSLN 高表达的胰腺癌细胞,说明 MSLN 作为 CAR-T 靶点在胰腺癌治疗中的重要

性。同时, BEATTY G L 等^[44] 针对转移性化疗耐药的胰腺导管腺癌的 I 期试验也显示, 6 例可评估患者中, 2 例(33%) 患者有客观反应, PFS 分别为 3.8、5.4 个月, 未出现相关毒副反应。另外, 癌胚抗原(CEA) 也在胰腺癌中呈高表达, 并与 PDAC 不良预后显著相关^[45]。CHMIELEWSKI M 等^[46] 研究显示, 接受注射 CEA-CAR-T 细胞治疗的 PDAC 小鼠模型的胰腺肿瘤直径均降低到检测限定值以下, 且 67% 的小鼠肿瘤长期根除。随后的试验也发现, 注射 45 d 后, 通过皮下移植 CEA(+) 的纤维肉瘤细胞, CEA-CAR-T 细胞仍表现出在肿瘤部位的积累和持久性。目前, 针对胰腺癌的 CEA-CAR-T 疗法的临床试验(NCT03818165、NCT04037241、NCT02850536、NCT04348643) 正在进行中, 并且已经取得了可喜的结果。此外, 其他靶点的 CAR-T 治疗, 如 CAR-T-HER2 的安全性也已在 I 期试验(NCT01935843) 中得到证实, 11 例患者中, 1 例获得 4.5 个月的部分反应, 5 例疾病稳定, PFS 为 4.8 个月^[47]。

CAR-T 在胰腺癌的治疗方面取得了一定的突破, 比如将 CAR-T 与其他细胞因子联合使用可进一步提高疗效, 同时双受体 CAR-T 进一步提高了治疗的安全性, 而可转化的 CAR-T 可以有效地抑制肿瘤的进展^[48-50]。尽管这种免疫疗法在难治性血液系统疾病中取得了较好的疗效^[51], 但对于实体肿瘤来说, 肿瘤细胞的异质性和缺乏独特的肿瘤相关抗原降低了 CAR-T 的特异性和靶向性, 从而杀伤了正常细胞, 产生了严重的毒副作用。同时, 许多可溶性免疫抑制因子抑制了胰腺癌微环境中的 T 细胞功能, 除了在微环境中受免疫抑制因素的影响外, 胰腺癌细胞周围的纤维基质层也可以阻碍 CAR-T 向肿瘤的浸润, 影响了治疗效果。因此亟需找到特异性靶点, 使 CAR-T 在胰腺癌治疗中更具有特异性和安全性。

2 小结

胰腺癌发病率和病死率均很高。胰腺癌的治疗方法仍以手术为主, 然而, 约 80% 的患者被诊断时已为晚期, 无法行手术治疗。大部分患者采用传统的治疗策略显示了较低的生存率。近年来, 许多应用免疫治疗的临床试验试图评估免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗、ACT 以及 OV 对胰腺癌的疗效。尽管胰腺癌的免疫治疗取得了一定进展, 给临床治疗胰腺癌带来了希望, 然而, 由于胰

腺癌的微环境通常包括免疫抑制细胞增多、免疫细胞失活和肿瘤突变负荷低等状态, 多数免疫治疗结果并不令人满意。

免疫治疗的单药治疗不太可能在胰腺癌中取得成功, 然而不同免疫治疗的联合应用可能呈现出良好的前景, 如免疫检查点抑制剂联合化疗、OVs、肿瘤疫苗以及嵌合抗原受体 T 细胞疗法等。虽然前期试验显示 MUC-1 肽疫苗及 CAR-T 相关的免疫治疗对胰腺癌有较好的效果, 但还需要进一步的临床研究证实和评价体系。如何进行个体化、联合化、精准化的免疫治疗是现阶段仍然需要解决的问题, 进一步了解胰腺癌转移过程和耐药过程中肿瘤微环境的变化将有助于免疫治疗研究的突破, 并为基础和临床应用提供新的思路。

参考文献

- [1] DUCREUX M, CUHNA A S, CAMELLA C, *et al.* Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26 (Suppl 5): v56 - v68.
- [2] CONROY T, HAMMEL P, HEBBAR M, *et al.* FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(25): 2395 - 2406.
- [3] LAMBERT A, SCHWARZ L, BORBATH I, *et al.* An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11: 1758835919875568.
- [4] DISIS M L. Mechanism of action of immunotherapy[J]. *Semin Oncol*, 2014, 41 (Suppl 5): S3 - S13.
- [5] WEI S C, DUFFY C R, ALLISON J P. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(9): 1069 - 1086.
- [6] TANG J, YU J X, HUBBARD-LUCEY V M, *et al.* Trial watch: the clinical trial landscape for PD1/PDL1 immune checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17 (12): 854 - 855.
- [7] KASAKOVSKI D, SKRYGAN M, GAMBICHLER T, *et al.* Advances in targeting cutaneous melanoma[J]. *Cancers*, 2021, 13(9): 2090.
- [8] RUIZ-CORDERO R, DEVINE W P. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy in lung cancer[J]. *Surg Pathol Clin*, 2020, 13(1): 17 - 33.
- [9] MAJIDPOOR J, MORTEZAEI K. The efficacy of PD-1/PD-L1 blockade in cold cancers and future perspectives[J]. *Clin Immunol Orlando Fla*, 2021, 226: 108707.
- [10] SIDERAS K, BRAAT H, KWEKKEBOOM J, *et al.* Role of the immune system in pancreatic cancer progression and immune modulating treatment strategies[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(4): 513 - 522.
- [11] ROYAL R E, 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.
- [12] PATNAIK A, KANG S P, RASCO D, *et al.* Phase I study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(19): 4286–4293.
- [13] BRAHMER J R, TYKODI S S, CHOW L Q M, *et al.* Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2455–2465.
- [14] KAMATH S D, KALYAN A, KIRCHER S, *et al.* Ipilimumab and gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a phase Ib study[J]. *Oncologist*, 2019, 25(5): e808–e815.
- [15] AGLIETTA M, BARONE C, SAWYER M B, *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.
- [16] WEISS G J, BLAYDORN L, BECK J, *et al.* Phase Ib/II study of gemcitabine, nab-paclitaxel, and pembrolizumab in metastatic pancreatic adenocarcinoma[J]. *Investig New Drugs*, 2018, 36(1): 96–102.
- [17] NETWORK C G A. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer[J]. *Nature*, 2012, 487(7407): 330–337.
- [18] LE D T, DURHAM J N, SMITH K N, *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. *Science*, 2017, 357(6349): 409–413.
- [19] HU Z I, SHIA J R, STADLER Z K, *et al.* Evaluating mismatch repair deficiency in pancreatic adenocarcinoma: challenges and recommendations[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6): 1326–1336.
- [20] LUCHINI C, BROSENS L A A, WOOD L D, *et al.* Comprehensive characterisation of pancreatic ductal adenocarcinoma with microsatellite instability: histology, molecular pathology and clinical implications[J]. *Gut*, 2021, 70(1): 148–156.
- [21] MARABELLE A, LE D T, ASCIERTO P A, *et al.* Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 1–10.
- [22] LOLLINI P L, CAVALLO F, NANNI P, *et al.* Vaccines for tumour prevention[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(3): 204–216.
- [23] KARTIKASARI A E R, PRAKASH M D, COX M, *et al.* Therapeutic cancer vaccines-T cell responses and epigenetic modulation[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 3109.
- [24] LUTZ E, YEO C J, LILLEMOR K D, *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.
- [25] LE D T, PICOZZI V J, KO A H, *et al.* Results from a phase IIb, randomized, multicenter study of GVAX pancreas and CRS-207 compared with chemotherapy in adults with previously treated metastatic pancreatic adenocarcinoma (ECLIPSE study)[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(18): 5493–5502.
- [26] LUTZ E R, WU A A, BIGELOW E, *et al.* Immunotherapy converts nonimmunogenic pancreatic tumors into immunogenic foci of immune regulation[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(7): 616–631.
- [27] SOARES K C, RUCKI A A, WU A A, *et al.* PD-1/PD-L1 blockade together with vaccine therapy facilitates effector T-cell infiltration into pancreatic tumors[J]. *J Immunother*, 2015, 38(1): 1–11.
- [28] LE D T, LUTZ E, URAM J N, *et al.* Evaluation of ipilimumab in combination with allogeneic pancreatic tumor cells transfected with a GM-CSF gene in previously treated pancreatic cancer[J]. *Journal of immunotherapy*, 2013, 36(7): 382–389.
- [29] NATH S, MUKHERJEE P. MUC1: a multifaceted oncoprotein with a key role in cancer progression[J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(6): 332–342.
- [30] PILLAI K, AKHTER J, CHUA T C, *et al.* Anticancer property of bromelain with therapeutic potential in malignant peritoneal mesothelioma[J]. *Cancer Investig*, 2013, 31(4): 241–250.
- [31] RAMANATHAN R K, LEE K M, MCKOLANIS J, *et al.* Phase I study of a MUC₁ vaccine composed of different doses of MUC₁ peptide with SB-AS2 adjuvant in resected and locally advanced pancreatic cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54(3): 254–264.
- [32] KAUFMAN H L, KIM-SCHULZE S, MANSON K, *et al.* Poxvirus-based vaccine therapy for patients with advanced pancreatic cancer[J]. *J Transl Med*, 2007, 5: 60.
- [33] HARRINGTON K, FREEMAN D J, KELLY B, *et al.* Optimizing oncolytic virotherapy in cancer treatment[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(9): 689–706.
- [34] BIERMAN H R, CRILE D M, DOD K S, *et al.* Remissions in leukemia of childhood following acute infectious disease: Staphylococcus and Streptococcus, varicella, and feline panleukopenia[J]. *Cancer*, 1953, 6(3): 591–605.
- [35] MASOUD S J, HU J B, BEASLEY G M, *et al.* Efficacy of talimogene laherparepvec (T-VEC) therapy in patients with in-transit melanoma metastasis decreases with increasing lesion size[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(13): 4633–4641.
- [36] KAUFMAN H L, KOHLHAPP F J, ZLOZA A. Oncolytic viruses; a new class of immunotherapy drugs[J]. *Nature reviews Drug discovery*, 2015, 14(9): 642–662.
- [37] HIROOKA Y, KASUYA H, ISHIKAWA T, *et al.* A Phase I clinical trial of EUS-guided intratumoral injection of the oncolytic virus, HF10 for unresectable locally advanced pancreatic cancer[J]. *BMC cancer*, 2018, 18(1): 596.

- tation and non-small cell lung cancer progression [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4892.
- [20] PROTTER D S W, PARKER R. Principles and properties of stress granules[J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(9): 668 – 679.
- [21] ANDERS M, CHELYSHEVA I, GOEBEL I, *et al.* Dynamic m6A methylation facilitates mRNA triaging to stress granules[J]. *Life Sci Alliance*, 2018, 1(4): e201800113.
- [22] WEN K, ZHANG Y, LI Y H, *et al.* Comprehensive analysis of transcriptome-wide m6A methylome in the anterior capsule of the lens of high myopia patients[J]. *Epigenetics*, 2021, 16(9): 955 – 968.
- [23] ZHOU L X, SHAO L, XU L, *et al.* The relationship between scleral staphyloma and choroidal thinning in highly myopic eyes: the Beijing Eye Study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9825.
- [24] LIU CH, WANG Z, SUN Y, *et al.* Animal models of ocular angiogenesis: from development to pathologies[J]. *FASEB J*, 2017, 31(11): 4665 – 4681.
- [25] SHAN K, ZHOU R M, XIANG J, *et al.* FTO regulates ocular angiogenesis via m(6)A-YTHDF2-dependent mechanism[J]. *Exp Eye Res*, 2020, 197: 108107.
- [26] WANG L J, XUE Y M, LI H, *et al.* Wilms'tumour 1-associating protein inhibits endothelial cell angiogenesis by m6A-dependent epigenetic silencing of desmoplakin in brain arteriovenous malformation[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9): 4981 – 4991.
- [27] PANNEERDOSS S, EEDUNURI V K, YADAV P, *et al.* Cross-talk among writers, readers, and erasers of m6A regulates cancer growth and progression[J]. *Sci Adv*, 2018, 4(10): eaar8263.
- [28] 曲笑霖. 创伤性视神经损伤早期视网膜组织 m6A 修饰差异性表达及功能分析的研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2020.
- [29] XU S, LI Y, CHEN J P, *et al.* Oxygen glucose deprivation/re-oxygenation-induced neuronal cell death is associated with Lnc-D63785 m6A methylation and miR-422a accumulation [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 816.
- [30] WENG Y L, WANG X, AN R, *et al.* Epitranscriptomic m(6)A Regulation of Axon Regeneration in the Adult Mammalian Nervous System[J]. *Neuron*, 2018, 97(2): 313 – 325.
- [31] JIA R, CHAI P, WANG S, *et al.* m(6)A modification suppresses ocular melanoma through modulating HINT2 mRNA translation[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 161.
- [32] LUO G Y, XU W W, ZHAO Y P, *et al.* RNA m6A methylation regulates uveal melanoma cell proliferation, migration, and invasion by targeting c-Met[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10): 7107 – 7119.
- [33] HAO L L, YIN J Y, YANG H, *et al.* ALKBH5-mediated m6A demethylation of FOXM1 mRNA promotes progression of uveal melanoma[J]. *Aging*, 2021, 13(3): 4045 – 4062.
- [34] SONG H B, LIU D C, WANG L W, *et al.* Methyltransferase like 7B is a potential therapeutic target for reversing EGFR-TKIs resistance in lung adenocarcinoma[J]. *Molecular Cancer*, 2022, 21(1): 43.

(本文编辑: 周冬梅)

(上接第 138 面)

- [38] NAKAO A, KASUYA H, SAHIN T T, *et al.* A phase I dose-escalation clinical trial of intraoperative direct intratumoral injection of HF10 oncolytic virus in non-resectable patients with advanced pancreatic cancer[J]. *Cancer Gene Ther*, 2011, 18(3): 167 – 175.
- [39] SAMSON A, SCOTT K J, TAGGART D, *et al.* Intravenous delivery of oncolytic reovirus to brain tumor patients immunologically primes for subsequent checkpoint blockade[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(422): eaam7577.
- [40] GUJAR S, POL J G, KROEMER G. Heating it up: Oncolytic viruses make tumors "hot" and suitable for checkpoint blockade immunotherapies[J]. *OncoImmunology*, 2018, 7(8): e1442169.
- [41] GUJAR S, POL J G, KIM Y, *et al.* Antitumor benefits of antiviral immunity: an underappreciated aspect of oncolytic virotherapies[J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(3): 209 – 221.
- [42] RIBAS A, DUMMER R, PUZANOV I, *et al.* Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy[J]. *Cell*, 2017, 170(6): 1109 – 1119. e10.
- [43] HE J C, ZHANG Z W, LV S Q, *et al.* Engineered CAR T cells targeting mesothelin by piggyBac transposon system for the treatment of pancreatic cancer[J]. *Cell Immunol*, 2018, 329: 31 – 40.
- [44] BEATTY G L, O'HARA M H, LACEY S F, *et al.* Activity of mesothelin-specific chimeric antigen receptor T cells against pancreatic carcinoma metastases in a phase I trial[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(1): 29 – 32.
- [45] IMAOKA H, MIZUNO N, HARA K, *et al.* Prognostic impact of carcinoembryonic antigen (CEA) on patients with metastatic pancreatic cancer: A retrospective cohort study[J]. *Pancreatol*, 2016, 16(5): 859 – 864.
- [46] CHMIELEWSKI M, HAHN O, RAPPL G, *et al.* T cells that target carcinoembryonic antigen eradicate orthotopic pancreatic carcinomas without inducing autoimmune colitis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 1095 – 1107. e2.
- [47] FENG K C, LIU Y, GUO Y L, *et al.* Phase I study of chimeric antigen receptor modified T cells in treating HER2-positive advanced biliary tract cancers and pancreatic cancers[J]. *Protein Cell*, 2018, 9(10): 838 – 847.
- [48] RAJ D, YANG M H, RODGERS D, *et al.* Switchable CAR-T cells mediate remission in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Gut*, 2019, 68(6): 1052 – 1064.
- [49] WATANABE K, LUO Y, DA T, *et al.* Pancreatic cancer therapy with combined mesothelin-redirected chimeric antigen receptor T cells and cytokine-armed oncolytic adenoviruses[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(7): e99573.
- [50] ZHANG E, YANG P, GU J, *et al.* Recombination of a dual-CAR-modified T lymphocyte to accurately eliminate pancreatic malignancy[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 102.
- [51] LOCKE F L, GHOBADI A, JACOBSON C A, *et al.* Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1 – 2 trial[J]. *The Lancet Oncology*, 2019, 20(1): 31 – 42.

(本文编辑: 周冬梅)