

胰腺癌的免疫治疗研究进展

徐亚晨¹ 综述 孙早喜² 审校

1. 海南医学院临床学院, 海南 海口 571199;

2. 海南医学院第一附属医院肝胆外科, 海南 海口 570102

【摘要】 胰腺癌是世界上致死率最高的恶性肿瘤之一, 早期诊断困难, 多数患者确诊时已失去手术机会, 且对放疗化疗治疗不敏感, 造成临床治疗上面临很多困难。近年来, 肿瘤免疫治疗已成为肿瘤学领域的热点, 在胰腺癌的治疗方面也取得了较大的进展。目前已出现多种免疫治疗策略, 包括主动免疫、被动免疫、免疫检查点抑制剂、嵌合抗原受体 T 细胞和其他免疫调节策略等。胰腺癌细胞的一大特点是其表面表达大量肿瘤相关抗原, 适宜于疫苗的靶向作用。因此, 癌症疫苗成为一种有希望的新型治疗方法。

【关键词】 胰腺癌; 免疫治疗; 主动免疫; 被动免疫; 免疫检查点抑制剂

【中图分类号】 R735.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)12-1600-05

Advances in research on immunotherapy of pancreatic cancer. XU Ya-chen¹, SUN Zao-xi². 1. Clinical College of Hainan Medical University, Haikou 571199, Hainan, CHINA; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, Hainan, CHINA

【Abstract】 Pancreatic cancer is one of the most fatal malignant tumors in the world. It is difficult to be diagnosed early. Most patients have lost their chance of surgery at the time of diagnosis and are not sensitive to radiotherapy and chemotherapy. This has caused lots of difficulties in clinical treatment. In recent years, tumor immunotherapy has become a hot spot in the field of oncology, and great progress has been made in the treatment of pancreatic cancer. A variety of immunotherapeutic strategies have emerged, including active immunization, passive immunization, immunological checkpoint inhibitors, chimeric antigen receptor T cells, and other immunomodulatory strategies. A major feature of pancreatic cancer cells is that they express a large number of tumor-associated antigens on their surface, which is suitable for the targeting of vaccines. Therefore, cancer vaccines have become a promising new treatment.

【Key words】 Pancreatic cancer; Immunity therapy; Active immunity; Passive immunity; Immunological checkpoint inhibitor

胰腺癌是人类恶性肿瘤中最致命的原因之一。该病起病隐匿、早期无明显症状, 因而诊断困难, 且侵袭性极高, 病死率高居不下。胰腺癌晚期具有特有的肿瘤微环境: 由致密的结缔组织和高度浸润免疫细胞共同组成^[1], 这极易诱导化疗耐药的发生。近年来尽管在手术、化疗、放疗和新开发的靶向疗法层面取得了一定进展, 但胰腺癌患者 5 年生存率仍不到 8%^[2]。随着对肿瘤免疫的深入研究, 肿瘤免疫治疗也已发展为肿瘤治疗的新焦点。免疫疗法是对多种实体瘤均有效的治疗手段, 肿瘤疫苗疗法是其重要方式之一。因此, 免疫细胞对胰腺癌的靶向作用以及针对胰腺癌免疫治疗的临床应用值得重点关注。

1 胰腺癌的免疫发病机制

胰腺癌大多受遗传因素和环境因素的双重影响, 且慢性炎症也是其主要的发病诱因之一^[3]。胰腺癌的发病机制一般认为是临床急性损伤累积转归为慢性期, 导致的遗传不稳定, 并最终引发有害突变。机体所产生的恶性肿瘤被免疫系统识别后会产生三种后

果: 癌细胞被清除, 癌细胞与机体达到动态平衡, 癌细胞形成免疫逃逸^[4]。当免疫炎性细胞成功破坏早期突变的癌前细胞时, 即形成免疫消除。而当免疫消除不完全时, 宿主免疫系统与未被消除而存活的突变细胞之间达到动态平衡。进而, 当具有突变的新变体连续累积并超过免疫消除的极限时, 免疫反应严重失衡, 且肿瘤细胞变体开始获得抗性。与此同时, 免疫炎性细胞表现出异常功能, 产生免疫抑制信号, 甚至分泌促进肿瘤生长和侵袭的炎性细胞因子^[5]。最后, 肿瘤微环境产生具有高水平的免疫抑制性组合物, 进一步促进癌细胞免疫逃逸的发生, 导致胰腺癌的恶性进展。

2 胰腺癌的免疫治疗

2.1 主动免疫 癌细胞表达多种抗原, 这些抗原由于突变产生新表位或由于某些蛋白质的异常表达而具有潜在的免疫原性。目前临床多使用肽疫苗和全肿瘤疫苗治疗胰腺癌。在肽疫苗中, 抗肿瘤免疫激活是通过具有潜在免疫原性的特异性预定抗原产生

通讯作者: 孙早喜, 硕士生导师, 教授, 主任医师, E-mail: 13648665696@163.com

的,而全肿瘤疫苗使T细胞对肿瘤细胞的识别敏感性上升。

2.1.1 GVAX疫苗 GVAX肿瘤疫苗通过腺病毒载体将人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)基因导入所治疗的肿瘤细胞中,再经过射线处理使肿瘤细胞丧失分裂能力,即成功制备了仅能分泌GM-CSF而无法侵袭人体的肿瘤疫苗,称之为GVAX肿瘤疫苗。将疫苗注射入患者皮下或者淋巴结区后,大量分泌的GM-CSF将刺激人体免疫系统对自体肿瘤产生杀灭作用,从而产生显著的抗肿瘤功效。在一项II期临床试验中发现,胰腺癌切除术后以GVAX疫苗和5-FU为基础的辅助疗法治疗中,患者中位无病生存期为17.3个月、中位生存期为24.8个月^[6]。这表明GVAX疫苗和5-FU为基础的胰腺癌辅助治疗可延长疾病进展时间和总体生存期。其相关机制为GVAX疫苗体内局部注射后可分泌GM-CSF,吸引大量多核细胞、巨噬细胞和树突细胞(DC)等浸润,DC等抗原递呈细胞则可吞噬肿瘤细胞。GVAX疫苗在胰腺肿瘤患者中具有一定的抗肿瘤活性,而且不良反应小,患者完全可耐受。GVAX也能联合其他的肿瘤疫苗一起使用。CRS-207疫苗是一种经改造的李斯特菌,可刺激机体产生抗间皮素免疫应答,而胰腺导管癌(PDA)细胞高表达间皮素蛋白,故CRS-207对PDA有一定治疗效果^[7]。基于GVAX和CRS-207疫苗抗肿瘤机理的不同,近年来的一项研究评估了联合GVAX和CRS-207对PDA的疗效,结果发现单用GVAX治疗组中位生存期为3.9个月,而GVAX联合CRS-207组中位生存期为6.1个月,显示了联合治疗有显著的生存疗效^[8]。有研究发现接种GVAX的胰腺癌患者比未接种免疫疫苗的患者更适合同时接受免疫检查点治疗^[9]。此外,通过添加GVAX疫苗和低剂量程序性死亡受体1(PD-1)阻断剂Cy能够阻断肿瘤微环境中的免疫抑制途径。因此,将免疫检查点PD-1/PD-L1抗体疗法与GVAX的癌症疫苗进行组合可能也是针对胰腺癌患者的有效疗法。总之,在胰腺癌治疗方面GVAX不仅可以单独使用,亦可联合放化疗或其他肿瘤疫苗共同使用,从而达到更好的治疗效果。

2.1.2 异体肿瘤疫苗 algenpantucel-L是一种全细胞疫苗,由照射的人胰腺癌细胞株(hapa-1和hapa-2)通过基因工程改造而获得,以表达鼠 $\alpha(1,3)$ 半乳糖基转移酶(α GT),进而提高患者的胰腺肿瘤免疫反应^[10]。一项II期临床研究证明algenpantucelL联合放疗、5-FU和吉西他滨治疗胰腺癌是可行并安全的^[11]。表明algenpantucel-L辅助治疗可提高胰腺癌患者的术后生存期。其相关机制是抗半乳糖抗体结合到 α GT的表位上,从而激活补体介导的裂解和抗体依赖性细胞介导的细胞毒性,最终诱导人体超急性移植

排斥反应来破坏 α GT表达的细胞。但是在最近的III期临床试验中未能表现出显著提高胰腺癌患者的存活率^[12]。

2.1.3 K-ras疫苗 由于K-ras基因在高达95%的胰腺癌细胞中发生突变,靶向突变体K-ras特异性免疫应答可能会影响胰腺癌患者治疗的临床疗效^[13]。ABOU-ALFA等^[14]的I/II期临床数据表明,接种表位K-ras突变基因编码肽段的肿瘤疫苗,辅以GM-CSF佐剂,能够显著提高胰腺癌患者的免疫应答反应强度,并且延长患者的中位生存期。

2.1.4 树突状细胞疫苗 树突状细胞能高效地摄取、加工处理并呈递抗原,是人体内目前已知最强的抗原呈递细胞。当机体发生免疫反应时,树突状细胞可高效地促进机体生成细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)和辅助性T细胞(helper T cells, Th细胞),产生免疫应答^[15]。由树突状细胞激活的CTL介导的细胞免疫应答对恶性肿瘤的发生、发展及预后发挥着极其重要的作用。研究发现,接受DCs疫苗治疗的胰腺癌患者中位生存期为16.5个月,表明DCs疫苗治疗可延长患者生存期;其机制可能为DC分泌某些生长因子使T细胞生长,诱导T细胞活化,DC与T细胞结合后分泌大量白介素(IL)-12,产生CD4⁺Th1型免疫应答,使肿瘤病灶得以清除^[16]。

2.1.5 CRS-207 CRS-207是一种减活李氏杆菌产单核细胞疫苗,它能够诱导李斯特菌溶胞素O和间皮素相关的T细胞产生应答反应。间皮素在胰腺癌组织中高表达,而癌旁组织中未见表达,表明间皮素可能参与胰腺癌的发生、发展^[17]。一项研究表明,在转移性胰腺癌患者中,与单独使用GVAX相比,GVAX和CRS-207联合应用显著改善了患者的生存期^[18]。CRS-207辅助治疗胰腺癌不仅可延长患者的生存期,而且其毒性较小,故其临床应用前景较好。

2.2 被动免疫 被动免疫治疗是指通过给宿主输注能直接杀伤肿瘤的效应细胞或抗体的偶联物以治疗肿瘤的疗法。目前用于被动免疫治疗的主要有靶向黏蛋白1(MUC1)、血管内皮生长因子(VEGF)、抗人表皮生长因子受体2(抗HER2)、抗胰岛素样生长因子1受体(AntiIGF-1R)、抗受体酪氨酸激酶(Anti-c-Met)等。

2.2.1 靶向黏蛋白(MUC-1) MUC-1属于肿瘤相关抗原(TAA)高表达的范畴,许多肿瘤细胞中都呈现MUC-1的高表达及低糖基化^[19],同时,QU等^[20]也发现MUC-1在90%的胰腺癌组织中过表达,并表明具有促进胰腺癌上皮向间质转化的作用。在小鼠模型中,应用90钪标记的PAM4识别MUC-1联合吉西他滨,可增强吉西他滨对肿瘤细胞增殖的抑制作用,并延长小鼠生存期^[21]。

2.2.2 VEGF 研究发现,VEGF在胰腺癌组织中

过表达, VEGF 途径抑制物已被证明为一种新的重要的治疗手段。越来越多的 VEGF/VEGR 靶向药物正在进行临床早期研究。抗 VEGF 的单克隆抗体治疗包括西妥昔单抗(一种嵌合 IgG 1 型的抗体)和帕尼单抗(人源化 IgG2 型的抗体)。而联合两种化疗药物(吉西他滨、卡培他滨)和两种生物疗法(厄洛替尼、贝伐珠单抗)治疗胰腺癌和胰腺癌转移患者生存期分别为 12.6 个月、7.6 个月,表明其在胰腺癌转移患者中的疗效亦较好^[22],故 VEGF 抑制剂与其他抗癌药物联合应用可增强对肿瘤细胞的杀伤作用

2.2.3 抗人表皮生长因子受体 2 (抗 HER2) 在胰腺癌组织中,抗 HER2 的表达量相对较低^[23]。有研究证明,与单独使用每种单克隆抗体的效果相比,抗 EGFR 和抗 HER2 单克隆抗体的共注射在人胰腺癌异种移植物的治疗中具有显著的协同作用。抗表皮生长因子受体(EGFR)单克隆抗体(mAb)可以抑制抗 HER2 mAb 的体外生长^[24],或者两种抗 EGFR 和 HER2 的 mAb 在具有协同下调受体酪氨酸激酶活性的作用^[25]。证明不同的抗 HER2 mAb 具有协同抗肿瘤作用^[26]。

2.2.4 抗胰岛素样生长因子 1 受体(IGF1R) 在动物模型中,IGF1R 抑制剂减缓了胰腺癌异种移植物的生长并增强了吉西他滨的药效^[27]。在一项随机 II 期试验中发现,初始治疗的转移性胰腺癌患者用 IGF1R 的全人单克隆抗体抑制剂 Ganitumab 联合吉西他滨,其存活时间比安慰剂组的患者生存时间更长^[28]。Ganitumab 阻断了 IGF-1 和 IGF-2 与 IGF1R 的结合,已被证明可抑制胰腺癌细胞的增殖和存活。但 III 期研究显示通过向吉西他滨添加 Ganitumab 并不能改善患者的生存率,也未能证明其对转移性胰腺癌靶向治疗的效果^[29]。其原因可能是胰腺癌患者下游 K-ras 突变率增高^[30]。SHIN 等^[31]认为靶向 IR/IGF1R 不足以抵抗来自下游途径(例如 PI3K/AKT 轴)突变的生长和存活作用。

2.2.5 抗受体酪氨酸激酶(Anti-c-met) c-met 是一种由 c-met 原癌基因编码的蛋白产物,为肝细胞生长因子受体,具有酪氨酸激酶活性,与多种癌基因产物和调节蛋白相关,参与细胞信息传导、细胞骨架重排的调控,是细胞增殖、分化和运动的重要因素。目前认为,c-met 与多种肿瘤的发生和转移密切相关,许多癌症患者在其肿瘤的发生和转移过程中均有 c-met 过度表达和基因扩增。DI RENZO 等^[32]证明胰腺癌中 c-met 过度表达是抗肿瘤治疗的重要靶点。c-met 的一种小分子抑制剂克唑替尼联合吉西他滨可刺激肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤进展和转移^[33]。卡博替尼亦是 c-met 的一种小分子抑制剂,与 Anti-IGF1R 联合应用可能诱导细胞凋亡并抑制肿瘤生长。其作用机制可能与局部黏着斑激酶(FAK)有关,FAK 与肿瘤细胞增殖和凋亡有关,在胰腺癌组织中过表达。而

Anti-c-met 或 Anti-IGF1R 通过破坏 FAK 与 c-met 和 IGF-1R 相互作用,降低 Akt 磷酸化,改变其信号转导通路,继而阻断肿瘤生长^[34]。

2.3 免疫检查点抑制剂治疗 免疫检查点是调节系统性免疫稳态与耐受的信号通路,免疫检查点封锁疗法在治疗多种类型的癌症方面取得了显著疗效。胰腺癌肿瘤细胞通过过表达免疫抑制性配体,如 B7-1、B7-2 及 PD-L1,与 T 细胞表面抑制性受体 CTLA-4、PD-1 结合后抑制效应 T 细胞活性,逃避免疫监视。免疫检查点阻断治疗是通过靶向阻断免疫调节分子逆转免疫抑制信号,进而增强抗肿瘤免疫反应的免疫疗法^[35]。

2.3.1 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA-4) T 细胞在胰腺癌中缺乏明显,其中效应 T 细胞在肿瘤组织中十分匮乏,且仅局限于肿瘤周围淋巴结^[36]。免疫检查点分子 CTLA-4 表达于 T 细胞表面。CTLA-4 分子可以与 B7-1 和 B7-2 竞争性结合,抑制 T 效应细胞的活性,降低负责激活调节性 T 细胞的 IL-2 的水平,从而减弱免疫应答反应,导致抗肿瘤免疫反应的抑制效应^[37]。因此,CTLA-4 能够抑制包括自体抗原在内的抗原免疫反应。在胰腺癌肿瘤的微环境中 CTLA-4 同样能增加调节性 T 细胞和效应 T 细胞的表达^[38]。HINGORANI 等^[39]报道了一项 ipilimumab 单臂 II 期临床试验,有 20 例转移性胰腺癌和 7 例局部进展期胰腺癌患者接受 ipilimumab 治疗后,无患者出现疾病缓解,但 1 例受试者获得肿瘤延迟退缩,提示单药 ipilimumab 对晚期胰腺癌的治疗无效。然而联合治疗策略如 PD-L1/PD-1 单抗辅以化疗、CTLA-4 单抗、肿瘤疫苗等可通过增强肿瘤免疫原性,提高胰腺癌的疗效^[40-41]。

2.3.2 程序性死亡蛋白(programmed cell death protein1, PD-1)/配体之一细胞程式死亡-配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)途径 PD-1 及其 PD-L1 (也称为 B7-H1)构成肿瘤中的主要耐受机制。PD-1 程序性死亡受体 1 是主要存在于 T 细胞上的一类共抑制受体。PD-1 主要在 T 细胞的活化后负向调节。在生理稳态下,检查点与其同源配体的结合调节了自身耐受性和免疫病理学之间的平衡^[42]。而在癌症患者体内,肿瘤细胞表面的 PD-L1 与 PD1 + CD8⁺ T 细胞结合后,活化的 T 细胞失去免疫功能。癌细胞能够躲避免疫系统的攻击,从而发生免疫逃逸^[43]。阻断 PD-L1 能够显著增强免疫反应进展,并加强 T 细胞激活^[44]。已有研究表明,PD-L1 阻断后其通过在肿瘤微环境渗透并激活 CD8⁺T 细胞在胰腺癌中能够增强负转录调控和 IFN- γ 、细胞因子、蛋白酶分泌^[45]。有研究发现在一些高微卫星不稳定性(MSI)的胰腺癌患者中,肿瘤抗原新表位负荷高的患者,对 PD-1 单抗治疗

是有效的^[46]。然而,最近有研究发现在一些同时具有活化的T细胞和可检测的肿瘤新表位的胰腺癌患者,对PD-1单抗治疗则无效^[47]。联合多种免疫检查点抑制剂的联合治疗策略可能提高胰腺癌的临床疗效^[47]。

2.4 嵌合抗原受体T细胞治疗 嵌合抗原受体(Chimeric antigen receptor, CAR)是CAR-T的核心组成部分,是决定免疫对癌症疫苗反应性的最重要因素。经遗传基因改造以表达嵌合抗原受体(CAR-T细胞)的T细胞也已作为胰腺癌的疗法之一。在实体肿瘤细胞上过表达但在正常细胞上有限表达或无表达的抗原可能是分子治疗的靶标。胰腺癌呈现多种肿瘤特异性抗原,如癌胚抗原、间皮素、HER-2和MUC-1。MUC-1在正常情况下主要表达于多种组织、器官中上皮细胞近管腔或腺腔面,呈顶端表达,极性分布,但在肿瘤组织中的异常表达,表达量增高,极性丧失,结构改变。有人设计了一种以MUC-1上的TN/STN糖蛋白表型为靶点的CAR-T细胞^[48]。由于TNMUC-1在肿瘤组织中特异表达,正常组织中不表达,因此降低了靶外效应的风险,强靶向性使其安全性更高。经体外实验证明,MUC-1-9tn刺激Tn MUC-1 CAR-T细胞,使其产生大量IL-2和干扰素(IFN)- γ ,非糖基化的MUC-1-60-mer不具有刺激Tn MUC-1 CAR-T细胞活化的能力。在hs766t人胰腺癌异种移植小鼠中,经TN-MUC-1 CAR-T处理后,小鼠存活时间与未修饰T细胞处理组相比由40 d激增到113 d,存活率达到100%,同时观察到TN-MUC-1 CAR-T在肿瘤中大量聚集^[49]。

3 展望

胰腺癌是一种致命性疾病,预后极差。免疫疗法使用自身免疫系统来对抗癌症,并且成为继手术、化学疗法和放射疗法之后癌症治疗的第四大支柱。由于胰腺癌的分子生物学变异比较大,单个靶点的阻断不足以完全阻断活化的肿瘤增殖通路。免疫疗法的联合应用将成为胰腺癌治疗的最有前景的方式。多种抑制途径与癌症疫苗相结合可以协同地降低T细胞无反应性并改善胰腺癌的临床疗效。因此,化学疗法、放射疗法、免疫疗法和其他靶向药物的整合方法有望成为增强胰腺癌中免疫应答的新思路。

参考文献

- [1] LIU Q, LIAO Q, ZHAO Y. Chemotherapy and tumor microenvironment of pancreatic cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2017, 17(68): 64-68.
- [2] KAMISAWA T, WOOD LD, ITOI T, et al. Pancreatic cancer [J]. *Lancet*, 2016, 388(10039): 73-85.
- [3] 彭美玉, 郭振涛. 免疫细胞在胰腺癌发生发展中的作用[J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(4): 294-298.
- [4] DUNN GP, BRUCE AT, IKEDA H, et al. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape [J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(11): 991-998.
- [5] GABITASS RF, ANNELS NE, STOCKEN DD, et al. Elevated myeloid-derived suppressor cells in pancreatic, esophageal and gastric cancer are an independent prognostic factor and are associated with significant elevation of the Th2 cytokine interleukin-13 [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60(10): 1419-1430.
- [6] LUTZ E, YEO CJ, LILLEMÖE 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.
- [7] LE DT, BROCKSTEDT DG, NIR-PAZR, 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.
- [8] SPRINGETT GM. Novel pancreatic cancer vaccines could unleash the army within [J]. *Cancer Control*, 2014, 21(3): 242-246.
- [9] LE DT, LUTZ E, LAHERU DA, 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.
- [10] 张美静, 王斌, 湛先保. 胰腺癌免疫治疗的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(3): 288-292.
- [11] HARDACRE JM, MULCAHY M, SMALL W, et al. Addition of algenpantucel-L immunotherapy to standard adjuvant therapy for pancreatic cancer: a phase 2 study [J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17(1): 94-101.
- [12] COVELER AL, ROSSI GR, VAHANIAN NN, et al. Algenpantucel-L immunotherapy in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Immunotherapy*, 2016, 8: 117-125.
- [13] 刘文增. 胰腺癌的肿瘤微环境及其免疫治疗研究进展[A]. 中国免疫学会. 第十三届全国免疫学学术大会摘要汇编[C]. 中国免疫学会: 中国免疫学会, 2018: 2.
- [14] ABOU-ALFA GK, CHAPMAN PB, FEILCHENFELDT J, et al. Targeting mutated K-ras in Pancreatic adenocarcinoma using an adjuvant vaccine [J]. *Am J Clin Oncol*, 2011, 34: 321-325.
- [15] 刘文婷, 姜广水. 树突状细胞对调节性T细胞的调控作用[J]. *国际免疫学杂志*, 2012, 35(3): 172-175.
- [16] 吴行, 王小明. 胰腺癌的免疫治疗研究进展[J]. *山东医药*, 2017, 57(8): 102-105.
- [17] LUTZ E, YEO CJ, LILLEMÖE 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.
- [18] 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]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(12): 1325-1333.
- [19] ROULOIS D, GRÉGOIRE M, FONTENEAU JF. MUC1-specific cytotoxic T lymphocytes in cancer therapy: induction and challenge [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 871936.
- [20] QU CF, LI Y, SONG YJ, et al. MUC1 expression in primary and metastatic pancreatic cancer cells for in vitro treatment by (213) Bi-C595 radioimmunoconjugate [J]. *Br J Cancer*, 2004, 91(12): 2086-2093.

- [21] GOLD DV, MODRAK DE, SCHUTSKY K, et al. Combined 90Ytrium DOTA-labeled PAM4 antibody radioimmunotherapy and gemcitabine radiosensitization for the treatment of a human pancreatic cancer xenograft [J]. *Int J Cancer*, 2004, 109(4): 618-626.
- [22] WATKINS DJ, STARLING N, CUNNINGHAM D, et al. The combination of a chemotherapy doublet (gemcitabine and capecitabine) with a biological doublet (bevacizumab and erlotinib) in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. The results of a phase I / II study [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(8): 1422-1429.
- [23] WALSH N, KENNEDY S, LARKIN A, et al. EDNR and HER2 inhibition in pancreatic cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(3): 558-566.
- [24] YARDEN Y, SLIWKOWSKI MX. Untangling the erb signalling network [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2(2): 127-137.
- [25] FRIEDMAN LM, RINON A, SCHECHTER B, et al. Synergistic down-regulation of receptor tyrosine kinases by combinations of mAbs: implications for cancer immunotherapy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(6): 1915-1920.
- [26] LARBOURET C, ROBERT B, BASCOUL-MOLLEVI C, et al. Combined cetuximab and trastuzumab are superior to gemcitabine in the treatment of human pancreatic carcinoma xenografts [J]. *Ann Oncol*, 2009, 21(1): 98-103.
- [27] BELTRAN PJ, MITCHELL P, CHUNG YA, et al. AMG 479, a fully human anti-insulin-like growth factor receptor type I monoclonal antibody, inhibits the growth and survival of pancreatic carcinoma cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8: 1095-1105.
- [28] MCCAFFERY I, TUDOR Y, DENG H, et al. Putative predictive biomarkers of survival in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma treated with gemcitabine and ganitumab, an IGF1R inhibitor [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(15): 4282-4289.
- [29] FURUSE J. Pancreatic cancer: is combination treatment better? [J]. *ClinPract*, 2013, 10: 695-700.
- [30] PHILIP PA, GOLDMAN B, BLANKE CD, et al. Dual blockade of epidermal growth factor receptor and insulin-like growth factor receptor-1 signaling in metastatic pancreatic cancer: phase Ib and randomized phase II trial of gemcitabine, erlotinib, and cixutumumab versus gemcitabine plus erlotinib (SWOG S0727) [J]. *Cancer*, 2014, 120: 2980-2985.
- [31] SHIN DH, MIN HY, EL-NAGGAR AK, et al. Akt/mTOR counteract the antitumor activities of cixutumumab, an anti-insulin-like growth factor I receptor monoclonal antibody [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10: 2437-2448.
- [32] DI RENZO MF, POULSOM R, OLIVERO M, et al. Expression of the Met/hepatocyte growth factor receptor in human pancreatic cancer [J]. *Cancer Res*, 1995, 55(5): 1129-1138.
- [33] AVAN A, QUINT K, NICOLINI F, et al. Enhancement of the antiproliferative activity of gemcitabine by modulation of c-Met pathway in pancreatic cancer [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(5): 940-950.
- [34] AVAN A, CARETTI V, FUNEL N, et al. Crizotinib inhibits metabolic inactivation of gemcitabine in c-Met-driven pancreatic carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(22): 6745-6756.
- [35] 刘文增, 胡渊, 张彩. 胰腺癌的肿瘤微环境及其免疫治疗研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(12): 1901-1906.
- [36] BENGSCHE F, KNOBLOCK DM, LIU A, et al. CTLA-4/CD80 pathway regulates T cell infiltration into pancreatic cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(12): 1609-1617.
- [37] TAGGART D, ANDREOUT, SCOTT KJ, et al. Anti-PD-1/anti-CTLA-4 efficacy in melanomabrain metastases depends on extracranial disease and augmentation of CD8(+) T cell trafficking [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(7): E1540-E1549.
- [38] FOKAS E, O'NEILL E, GORDON-WEEKS A, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: from genetics to biology to radiobiology to immunology and all the way back to the clinic [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1855(1): 61-82.
- [39] HINGORANI SR, ZHENG L, BULLOCK AJ, et al. HALO202: Randomized phase II study of PEGPH20 plus nab-paclitaxel/gemcitabine versus nabpaclitaxel/gemcitabine in patients with untreated, metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4): 359-366.
- [40] CHEN J, JIANG CC, JIN L, et al. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signaling in cancer [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27: 409-416.
- [41] LUHESHI NM, COATES-ULRICHSEN J, WILKINSON RW, et al. Transformation of the tumour microenvironment by a CD40 agonist antibody correlates with improved responses to PD-L1 blockade in a mouse orthotopic pancreatic tumour model [J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 18508-18520.
- [42] RIBAS A, WOLCHOK JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade [J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1350-1355.
- [43] 李俊昊, 余天柱, 高珊珊, 等. 程序性死亡受体-配体 1 (PD-L1) 表达与可切除胰腺癌患者预后的关系 [J]. *复旦学报(医学版)*, 2018, 45(6): 788-792.
- [44] POLLACK SM, HE Q, YEARLEY JH, et al. T-cell infiltration and clonality correlate with programmed cell death protein 1 and programmed death-ligand 1 expression in patients with soft tissue sarcomas [J]. *Cancer*, 2017, 123(17): 3291-3304.
- [45] ZHANG X, ZENG Y, QU Q, et al. PD-L1 induced by IFN-gamma from tumor-associated macrophages via the JAK/STAT3 and PI3K/AKT signaling pathways promoted progression of lung cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(6): 1-8.
- [46] LUPINACCI RM, GOLOUDINA A, SVRCEK M, et al. Prevalence of microsatellite instability in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154: 1061-1065.
- [47] BALLI D, RECH AJ, STANGER BZ, et al. Immune cytolytic activity stratifies molecular subsets of human pancreatic cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 3129-3138.
- [48] DOMINGUEZ VM, NAVARRO AG, RAHMAN AM, et al. Identification of a natural killer cell receptor allele that prolongs survival of cytomegalovirus-positive glioblastoma patients [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(18): 5326-5336.
- [49] WANG E, WANG LC, TSAI CY, et al. Generation of potent T-cell immunotherapy for cancer using DAPI2-based, multichain, chimeric immunoreceptors [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(7): 815.

(收稿日期: 2019-04-10)