



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.011
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.011
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(3):330-336.

· 文献综述 ·

胰腺导管腺癌的免疫治疗研究进展

王蒲雄志, 于新哲, 史向军, 袁周

(上海交通大学附属第六人民医院 肝胆胰外科, 上海 200233)

摘要

胰腺导管腺癌(PDAC)是常见的消化系统恶性肿瘤,恶性程度高,容易发生转移,手术切除率低。近年来,以程序性细胞死亡蛋白1/程序性死亡配体1(PD-1/PD-L1)抗体为代表的免疫检查点抑制剂在肿瘤的免疫治疗中取得了重大进展。然而,由于PDAC独特的肿瘤微环境及低免疫原性,PDAC的免疫治疗并不尽如人意。结合PDAC的微环境特点,笔者介绍免疫检查点抑制剂、过继细胞免疫以及肿瘤疫苗等在PDAC治疗中的进展和潜在的应用前景。

关键词

胰腺肿瘤; 肿瘤微环境; 免疫疗法; 综述
中图分类号: R735.9

Research progress in immunotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma

WANG Puxiongzi, YU Xinzhe, SHI Xiangjun, YUAN Zhou

(Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China)

Abstract

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is a common malignant tumor of the digestive system, and characterized by a high degree of malignancy, high metastasis rate and low surgical resection rate. In recent years, significant progress has been made in tumor immunotherapy due to the application of immune checkpoint inhibitors that are represented by antibodies against programmed cell death protein 1/programmed death ligand 1 (PD-1/PD-L1). However, owing to the unique tumor microenvironment and low immunogenicity of PDAC, the immunotherapy of PDAC is still unsatisfactory. Here, the authors, combined with the microenvironmental characteristics of PDAC, address the latest research advances in terms of immune checkpoint inhibitors, adoptive cellular immunity, and tumor vaccines in the treatment of PDAC, as well as their application prospects.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Tumor Microenvironment; Immunotherapy; Review
CLC number: R735.9

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是常见的消化系统恶性肿瘤

之一,病情隐匿且恶性程度高,预后差,5年生存率约5%。对于进展期和复发PDAC的患者,

基金项目:上海市科学技术委员会科研计划资助项目(18ZR1429100)。

收稿日期:2021-01-29; 修订日期:2021-02-25。

作者简介:王蒲雄志,上海交通大学附属第六人民医院主治医师,主要从事肝胆胰肿瘤方面的研究。

通信作者:袁周, Email:zhouyuan669@163.com

吉西他滨联合白蛋白紫杉醇(GA方案)或联合5-氟尿嘧啶、伊立替康、奥沙利铂、亚叶酸钙(FORFRINOX方案)全身化疗是控制疾病进展的主要治疗手段,然而临床获益有限同时也带来了巨大的副反应和患者低耐受性^[1]。近年来,随着分子生物学的发展以及肿瘤细胞免疫逃逸机制的深入研究,肿瘤免疫治疗受到了越来越多的关注。肿瘤免疫治疗是应用免疫学原理,通过激发和调动机体的免疫系统,增强微环境中免疫成分对肿瘤细胞的识别,特异性杀伤肿瘤细胞以达到抑制肿瘤生长乃至消灭肿瘤的目的。目前,肿瘤免疫治疗在多种实体瘤如肺癌、黑色素瘤、泌尿系肿瘤中取得令人鼓舞的效果^[2]。PDAC部分免疫治疗方法也已经进入临床试验阶段,本文结合PDAC独特的肿瘤免疫微环境特点,主要述评PDAC免疫治疗的研究现状及治疗前景。

1 PDAC中的肿瘤免疫微环境

与众多恶性肿瘤不同,PDAC在进展过程中伴随大量间质成分产生,除肿瘤细胞外,由肿瘤相关成纤维细胞分泌的多种细胞外基质蛋白和细胞因子,与血管内皮细胞、多种免疫细胞等细胞组分共同构成特征性的免疫微环境,在PDAC生长、转移、治疗抵抗以及缺氧微环境中发挥重要的调控作用。由于肿瘤周围包绕着显著增生的致密纤维结缔组织,射线和药物渗透性差,这是导致PDAC患者对放化疗不敏感的主要原因。

Bachem等^[3]于1998年首先在大鼠及人胰腺组织中发现胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSCs),PSCs在人胰腺实质细胞中约5%~7%,对维持结缔组织结构的功能发挥重要作用。胰腺慢性炎症可以诱导PSCs活化,呈现肌成纤维细胞样表型,并合成大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM),从而导致胰腺纤维化。ECM包括胶原蛋白、纤维连接蛋白、可溶性细胞因子等,在PDAC组织中约占90%^[4],不仅为肿瘤组织提供了刚性的结构支持,还能够与肿瘤细胞表面整合素受体相结合,促进肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞粘附、侵袭和转移。因此,通过减少肌成纤维细胞及ECM的量可以有效增进化疗药物的渗透性和敏感性。有研究^[5]表明,维生素D可将星状细胞恢复到静止的状态,并能减少成纤维细胞活化和ECM沉积。维生素D激动剂及靶向间质成分的透明

质酸酶已经纳入PDAC的临床试验^[6-7]。

在正常胰腺腺泡细胞向PDAC转变的过程往往伴随有慢性炎症的出现,可以诱导并趋化大量免疫细胞分布在致密的胰腺间质组织中。这些免疫细胞在微环境中功能发生改变,最终产生放大的免疫抑制信号导致肿瘤细胞免疫逃逸,促进肿瘤发生发展:(1)肿瘤浸润性T细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)。是指离开血液、并迁移浸润在肿瘤区域中的T淋巴细胞。当肿瘤组织中存在大量的TILs时,表示机体启动了对抗肿瘤的免疫反应,这常和较好的临床转归有关。PDAC基质中含有CD4⁺辅助性T(Th)细胞、CD8⁺T细胞和CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺调节性T细胞^[8]。PDAC中浸润的效应淋巴细胞数量较少,这可能与致密的肿瘤间质成分有关。研究发现,在输注肿瘤特异性细胞毒性T细胞后,PDAC微环境仍存在抑制性信号使抗肿瘤免疫失活,肿瘤微环境的调节机制仍将是免疫治疗发挥有效作用的主要障碍。(2)肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)。多种肿瘤中发现有TAMs的分布,并与预后密切相关^[9]。活化的巨噬细胞在肿瘤组织中能够被浸润的单核细胞替代,并分化为TAMs。巨噬细胞既是抗肿瘤免疫的重要部分也是形成局部免疫耐受的重要因素,其功能十分复杂,分为抑制肿瘤的M1型和促进肿瘤生长的M2型。PDAC细胞可诱导巨噬细胞分化为M2表型,促进肿瘤血管生成、细胞增殖和转移。巨噬细胞表达的集落刺激因子1受体(CSF-1R),能够增强抗原提呈及抗肿瘤T细胞免疫反应,被认为是TAMs潜在的治疗靶点之一^[10]。(3)髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs):MDSCs来源于骨髓祖细胞和未成熟髓细胞。正常情况下,一些免疫细胞的前体细胞能迅速地分化为成熟的粒细胞、巨噬细胞,并进入相应的器官、组织,发挥正常免疫功能。在肿瘤微环境中细胞因子的作用下,这些前体细胞分化成熟受阻,停留在早期分化阶段,称为免疫抑制性的MDSCs^[11]。以髓样细胞为靶点的免疫治疗在PDAC中显示出一定的效果。例如,靶向CXCR2或CSF1-R可干扰细胞的流动,减少胰腺肿瘤中的单核MDSC,限制肿瘤的远处转移^[12]。通过小分子抑制剂干扰黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK),可减少MDSC并抑制T细胞的免疫活性,进而降低PDAC纤维化。因此,目前联合FAK检

查点阻断剂的免疫治疗已被纳入临床试验中^[13]。

2 免疫检查点抑制剂

免疫检查点分子是调节免疫反应的重要蛋白，有抑制受体和抑制信号通路的作用，在正常情况下能抑制T细胞功能，在免疫系统过度活化时能及时“刹车”，使免疫反应保持在正常范围之内。肿瘤组织也可以通过表达抑制性的受体和配体，抑制T细胞活性，进而形成免疫逃逸。因此，阻断免疫检查点可以加强抗肿瘤免疫反应。研究最广泛的免疫检查点分子包括：程序性细胞死亡蛋白1（PD-1）、程序性细胞死亡蛋白配体1/2（PD-L1/2）、细胞毒T淋巴细胞相关抗原4（CTLA-4）、淋巴细胞活化基因3（TAG-3）和T细胞淋巴细胞衰减蛋白（BTLA）等^[14]。由于PD1/PD-L1和CTLA-4的发现，提出了免疫细胞刹车的概念，为肿瘤的治疗开辟了新的天地，成为近年来研究的热点。

2.1 PD-1/PD-L1 信号通路抑制剂

PD-1表达于淋巴细胞、单核细胞及髓系细胞表面，在生理条件下处于低表达状态，当T细胞受到刺激活化时，PD-1表达水平明显增高，PD-L1在抗原提呈细胞或肿瘤细胞表面过度表达。表达于淋巴细胞表面的PD-1与肿瘤细胞表面高表达的PD-L1结合，传递调控T细胞活化的共抑制信号，抑制T细胞的杀伤功能，最终导致肿瘤细胞的免疫逃逸^[15-16]。因此，选择有效的PD-1/PD-L1抑制剂来阻断PD-1和PD-L1的结合能有效逆转肿瘤细胞免疫逃逸，有助于增强肿瘤杀伤T细胞的功能，抑制肿瘤生长。目前PD-1/PD-L1抑制剂已被批准用于多种肿瘤的临床治疗，在黑色素瘤、非小细胞肺癌、尿路上皮癌和头颈癌等肿瘤中取得了令人鼓舞的治疗效果^[17-18]。

研究发现，约20%~30%左右的PDAC患者具有PD-L1的阳性表达^[19]，理论上应该有近1/3的PDAC患者对PD-L1抑制剂有较好的临床反应。实际的临床研究结果却令人失望，PD-1/PD-L1单药几乎对PDAC患者无效^[20]。研究^[21]表明，具有高度微卫星不稳定性（microsatellite instability-high, MSI-H）或者错配修复基因缺失（different mismatch repair, dMMR）的患者，往往对免疫检查点抑制剂有较好的治疗效果。而在PDAC患者中MSI-H人群只有约1%，而且基因检测结果显

示，PDAC是一种肿瘤突变负荷（tumor mutational burden, TMB）量非常低的肿瘤，这些特征表明，目前PDAC患者对免疫抑制剂的治疗效果欠佳。此外，PDAC肿瘤微环境中缺乏效应T细胞浸润，因此，增加T细胞在PDAC肿瘤微环境中的比例有可能会改善PD-1/PD-L1的治疗效果。因此者尝试采用新的组合策略来最大限度地提高免疫治疗的效果。2017年，ASCO-GI报道了一项I期研究，探究PD-1抑制剂nivolumab联合白蛋白紫杉醇/吉西他滨在转移性PDAC中的有效性和安全性，全组疾病控制率可达70%，生存结果有待进一步随访。一项II期临床试验探究了durvalumab联合tremelimumab在转移性PDAC中的效果，两药联用客观反映率为3.1%，较单一用药有所提高，但合用后不良事件发生率也明显升高。也有研究显示，将PD-L1与IL-6联用，能改善局部T细胞的浸润，抑制胰腺肿瘤的生长^[22]。

2.2 CTLA-4 抑制剂

CTLA-4是一种白细胞分化抗原，表达在CD8⁺T细胞和CD4⁺Th细胞表面的一种跨膜受体。抗原提呈细胞(APC)中，由CD80和CD86组成的B7复合体与T细胞CD28受体相结合，使T细胞具有杀伤功能。CTLA4对B7复合物具有更高的亲和力，并将CD28与B7复合体隔离。CTLA-4与B7的结合能够有效阻断T细胞与APC的相互作用，从而抑制T细胞的激活。而CTLA-4抑制剂通过结合CTLA-4分子，使T细胞大量增殖并活化、攻击肿瘤细胞。tremelimumab和ipilimumab是靶向针对CTLA-4的抑制剂，在恶性黑色素瘤、肺癌、前列腺癌和肾癌的临床治疗中取得了满意的效果^[23]。由于ipilimumab成功地将转移性黑色素瘤患者的总体生存期延长了10个月，被美国FDA批准首个应用于恶性黑色素瘤的CTLA-4抑制剂。研究^[24]发现，ipilimumab联合吉西他滨治疗尿路上皮癌，患者的总缓解率达69%。2010年一项单臂临床试验^[25]中，27例局部进展或转移的PDAC患者接受ipilimumab治疗，两个周期后复查几乎无患者出现病情缓解。这项阴性试验结果提示，单独使用CTLA-4抑制剂治疗PDAC效果欠佳，如果能联合使用其它方法可能对治疗疾病有效。一项ipilimumab联合肿瘤疫苗GVAX治疗PDAC的研究^[26]显示，患者的中位生存时间联合组为5.7个月，而单药组3.6个月，1年生存率联合组为27%，显著优于单药组7%。tremelimumab联

合吉西他滨治疗转移性PDAC的结果显示,34例患者的中位生存时间达7.4个月^[27]。目前有联合PD-1抗体和CTLA-4抗体的临床试验仍在进行中。针对PD-1/PD-L1和CTLA-4的免疫治疗在PDAC中的总体治疗效果仍欠满意,如何改善PDAC中的免疫微环境状态以增进PD-1/PD-L1抑制剂对PDAC的治疗效果,以及如何减少多种免疫抑制剂联合带来仍是未来PDAC免疫治疗研究的热点。

3 过继细胞免疫治疗

过继细胞免疫治疗是指在体外利用生长因子、肿瘤相关抗原等诱导剂激活和扩增自身T淋巴细胞,或经过基因改造后种植入患者体内,起到直接杀伤或激发免疫反应达到杀伤肿瘤细胞的目的。

3.1 TILs 疗法

手术切除的肿瘤组织,除肿瘤细胞和间质细胞外,也有少部分淋巴细胞。通过把这些淋巴细胞富集起来,经过培养扩增后回输给患者,可能对肿瘤起到杀伤作用。一些临床试验表明,TILs针对恶性黑色素瘤的临床有效率超过50%^[28]。2012年Tran等^[29]用TILs疗法治疗了一位肝内胆管癌晚期患者,并达到完全缓解。ASCO公布的一项TIL细胞LN145项目中,初步结果显示,在27例复发、转移性或持久性宫颈癌患者中,LN-145治疗达到44%的客观缓解率和11%的完全缓解率。

3.2 嵌合抗原受体T(chimeric antigen receptor T, CAR-T)细胞疗法

CAR-T利用基因工程技术为患者自体T淋巴细胞加入一个可以识别肿瘤细胞并能激活T淋巴细胞的嵌合抗体,使其不仅可以识别肿瘤细胞表面抗原,且该T细胞有更强的活化、增殖和特异度杀伤肿瘤细胞的能力。CAR-T在白血病中获得了显著的治疗效果,其在实体肿瘤中的应用近年来逐渐受到关注^[30]。以间皮素为靶点的CAR-T细胞在PDAC的治疗中可能具有一定的治疗前景。有研究^[31]表明,体外培养和扩增的人源性抗间皮素CAR-T细胞,注射入已种植人PDAC细胞的裸鼠体内,能明显抑制肿瘤的生长。在一项I期试验^[32]中,将间皮素特异度的CAR-T细胞回输转移性PDAC患者体内,6例受试者中,有1例肝脏转移病灶完全缓解,2例患者病情稳定。目前,能识别不同靶抗原的2代和3代CAR-T细胞疗法已研发并进入临床试验阶段。

3.3 细胞因子诱导杀伤(cytokine induced killer, CIK)/DC-CIK细胞疗法

CIK是将人外周血单个核细胞在体外用多种细胞因子(抗CD3单克隆抗体、IL-2和IFN γ 等)共同培养一段时间后获得的一群异质细胞。其中CD3和CD56双阳性细胞又被称为NK细胞样T淋巴细胞,是CIK的主要效应细胞,能够识别并杀伤肿瘤细胞。一项CIK临床试验中,共入组82例PDAC患者,25例经CIK治疗后中位生存时间达13.5个月,显著优于化疗组的6.6个月;1年存活率分别为61.1%和12.5%^[33]。DC-CIK是CIK的改进方案,含特殊抗原表位的DC经诱导成熟后与CIK细胞共培养,能增强细胞毒性T淋巴细胞的活性,提高CIK细胞的杀伤效应^[34]。Jiang等^[35]的研究表明,DC-CIK联合S-1治疗晚期PDAC,其中位生存时间和疾病无进展生存时间均优于单一治疗组,且未见严重副反应,这表明DC-CIK疗法是安全可行的。

在过继免疫治疗中,免疫细胞在体外被扩增激活,可以绕过肿瘤患者体内免疫障碍的种种机制。另外,现代的生物技术可以大量生产多种细胞因子,使得大量体外扩增免疫细胞成为可能,且免疫细胞的体外活化扩增可以避免生物制剂在体内的使用而带来的毒副作用。尽管过继细胞治疗在晚期肿瘤的治疗中取得了成功,但在实际临床应用中还有一定的障碍和缺陷。例如,CAR-T治疗可以引起细胞因子风暴,导致持续高热、低血压、甚至器官功能衰竭。受复杂微环境的影响以及PDAC的低免疫原性,肿瘤组织中浸润的活性T淋巴细胞很少,且输注的TIL和CAR-T淋巴细胞会逐渐失去功能,并上调多种抑制性受体进而降低杀伤活性。如何有效的扩增T淋巴细胞以及增强免疫细胞在体内的反应性,消除细胞因子风暴导致的不良反应是临床应用亟需解决的问题。

4 疫 苗

肿瘤疫苗是向患者体内导入不同形式的肿瘤抗原,诱导机体产生免疫反应以达到清除肿瘤细胞的目的。肿瘤疫苗分为预防性疫苗和治疗性疫苗,针对PDAC常见的治疗性疫苗包括肿瘤细胞疫苗、肽或蛋白疫苗、DCs疫苗等^[2]。

4.1 肿瘤细胞疫苗

肿瘤细胞疫苗是从机体肿瘤组织中获取肿瘤细胞,经灭活处理,保留免疫原性而丧失致瘤性,

诱导机体产生主动免疫。肿瘤细胞可以使用自体切除的肿瘤组织细胞,也可以使用异体肿瘤细胞。algenpantucel-L是经辐射处理并转染鼠 α -1,3半乳糖转移酶基因的人PDAC细胞株,由于人体并不表达该基因,当经过修饰的肿瘤细胞注入体内时会被识别为异体组织,引发抗体依赖细胞介导的细胞毒作用,进而杀灭癌细胞^[36]。一项多中心II期临床试验^[37]显示,70例PDAC患者术后接受吉西他滨和氟尿嘧啶为基础的放化疗,并同时注射algenpantucel-L疫苗后1年无瘤生存率达62%,1年总体生存率达86%。GM-CSF集落刺激因子疫苗(GVAX)是通过病毒载体将集落刺激因子基因导入相应的肿瘤细胞,经照射使其丧失分裂能力。该疫苗注射入机体后能分泌大量GM-CSF,动员肿瘤部位的淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞等聚集产生抗肿瘤免疫反应^[38]。

4.2 多肽或蛋白疫苗

端粒酶多肽疫苗(GV1001)是由人类端粒酶逆转录酶蛋白片段组成,能够与多个人类白细胞抗原分子结合,通过活化CD4⁺、CD8⁺T细胞,另一方面激活端粒酶催化亚基(hTERT)特异度的细胞毒T淋巴细胞,产生强大的免疫杀伤效应^[39]。一项关于GV1001联合GM-CSF用于不可切除PDAC患者的II期临床试验^[40]中,疫苗能够安全激活63%患者的免疫反应,中等剂量使用者1年生存率达25%,中位生存时间达8.6个月。Ras多肽疫苗联合GM-CSF治疗腺癌的临床试验显示,产生免疫反应的晚期PDAC患者中位生存时间为148 d,显著高于无免疫反应的患者61 d^[41]。在许多PDAC转移灶中存在KRAS基因突变,因此可能是具有前景的疫苗靶点,在不可切除PDAC患者中使用或许能受益^[42]。

4.3 DCs疫苗

DCs疫苗通过在体外使用单核细胞诱导DCs,并利用肿瘤特异度抗原激活而形成,DCs疫苗回输入体内后与肿瘤抗原相结合,利用其强大的抗原呈递功能将信号传递给效应T细胞^[43]。DCs疫苗在晚期PDAC的临床治疗上效果欠佳,被认为可能与PDAC微环境中免疫抑制以及细胞毒性T淋巴细胞数量不足有关^[44]。此外,DCs可以和肿瘤细胞融合,获得既有DCs特殊功能又表达肿瘤抗原的杂合细胞,但是DC摄取肿瘤抗原诱导免疫激活还是抑制,取决于肿瘤细胞释放的分子信号^[45]。

肿瘤疫苗能帮助机体重建免疫系统,有良好的研究和应用前景,但涉及到临床应用有很

大的障碍且收效甚微,可能与几个原因有关。首先肿瘤疫苗抗原的免疫原性不强,不能够引起足够的免疫应答,需要继续找到合适的肿瘤特异度抗原并通过基因工程的方法加以改造免疫表位。其次,佐剂可以增加抗原的免疫原性,是疫苗不可缺少的一部分,到目前为止,肿瘤疫苗还仍缺乏合适、高效的佐剂。由于肿瘤成分复杂,肿瘤抗原表达不均一,就可能需要用多种肿瘤抗原免疫,才能诱发患者的有效免疫反应。

5 结 语

肿瘤的免疫治疗被认为是继手术、化疗、放疗之后的第四大治疗手段,近年来越来越多的临床试验在批准和研究中。免疫治疗在某些晚期肿瘤中获得了很好的疗效,在一定程度上来说是一种革命性的治疗方式和手段。在PDAC中,免疫治疗尽管取得了众多研究成果,但总体治疗效果仍欠佳,这与PDAC独特的免疫微环境有关。

在临床实践中,单一的免疫治疗往往不能取得理想的结果,随着进入临床研究的免疫治疗药物不断增多,评估治疗过程中患者免疫状态变化以及选择合理的联合治疗方式,是后续免疫治疗研究的重要方向。此外,免疫治疗还需要注重个体化治疗策略。PDAC患者个体间的异质性十分明显,尤其体现在肿瘤抗原和免疫微环境方面。因此,合理筛选出治疗效果好的患者也是亟待解决的问题。尽管免疫检查点阻断剂对大多数PDAC患者的疗效并不显著,但MSI-H的患者能够取得较好的疗效。肿瘤突变负荷也是新兴的免疫治疗有效性预测标志物,高TMB的肿瘤细胞能够产生多种抗原从而增强其免疫原性,对免疫检查点阻断剂的效应更明显。此外,可以通过免疫组织化学和基因表达两个方面建立“免疫评分”,以评估肿瘤内免疫细胞的浸润情况,用于评估免疫治疗的疗效。随着对PDAC免疫微环境认识的不断深入,以及更多免疫治疗药物的研发,免疫治疗仍是未来PDAC治疗的突破热点。个体化、多靶点的联合免疫治疗是未来PDAC免疫治疗的主要方向,有望取得突破性的进展。

参考文献

- [1] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in

- pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(18):1691–1703. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
- [2] Aroldi F, Zaniboni A. Immunotherapy for pancreatic cancer: present and future[J]. *Immunotherapy*, 2017, 9(7):607–616. doi: 10.2217/imt-2016-0142.
- [3] Bachem MG, Schneider E, Gross H, et al. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans[J]. *Gastroenterology*, 1998, 115(2):421–432. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70209-4.
- [4] Hosein AN, Brekken RA, Maitra A. Pancreatic cancer stroma: an update on therapeutic targeting strategies[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(8):487–505. doi: 10.1038/s41575-020-0300-1.
- [5] Kim EJ, Sahai V, Abel EV, et al. Pilot clinical trial of hedgehog pathway inhibitor GDC-0449 (vismodegib) in combination with gemcitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(23):5937–5945. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1269.
- [6] Özdemir BC, Pentcheva-Hoang T, Carstens JL, et al. Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(6):719–734. doi: 10.1016/j.ccr.2014.04.005.
- [7] Rhim AD, Oberstein PE, Thomas DH, et al. Stromal elements act to restrain, rather than support, pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(6):735–747. doi: 10.1016/j.ccr.2014.04.021.
- [8] Mondragón L, Kroemer G, Galluzzi L. Immunosuppressive $\gamma\delta$ T cells foster pancreatic carcinogenesis[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(11):e1237328. doi: 10.1080/2162402X.2016.1237328.
- [9] 邹添添, 覃伟, 朱迎, 等. 肝癌免疫微环境与免疫治疗: 研究进展与发展趋势[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(7):785–797. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.002.
- Zou TT, Qin W, Zhu Y, et al. Immune microenvironment and immunotherapy in hepatocellular carcinoma: research progress and development directions[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(7):785–797. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.002.
- [10] Zhu F, Yi G, Liu X, et al. Ring finger protein 31-mediated atypical ubiquitination stabilizes forkhead box P3 and thereby stimulates regulatory T-cell function[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(52):20099–20111. doi: 10.1074/jbc.RA118.005802.
- [11] Pergamo M, Miller G. Myeloid-derived suppressor cells and their role in pancreatic cancer[J]. *Cancer Gene Ther*, 2017, 24(3):100–105. doi: 10.1038/cgt.2016.65.
- [12] Zhu Y, Knolhoff BL, Meyer MA, et al. CSF1 / CSF1R blockade reprograms tumor-infiltrating macrophages and improves response to T-cell checkpoint immunotherapy in pancreatic cancer models[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(18):5057–5069. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3723.
- [13] Jiang H, Hegde S, Knolhoff BL, et al. Targeting focal adhesion kinase renders pancreatic cancers responsive to checkpoint immunotherapy[J]. *Nat Med*, 2016, 22(8):851–860. doi:10.1038/nm.4123.
- [14] Darvin P, Toor SM, Sasidharan Nair V, et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(12):1–11. doi: 10.1038/s12276-018-0191-1.
- [15] Kuol N, Stojanovska L, Nurgali K, et al. PD-1/PD-L1 in disease[J]. *Immunotherapy*, 2018, 10(2):149–160. doi: 10.2217/imt-2017-0120.
- [16] Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, et al. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues[J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21(3):462–473. doi: 10.1007/s10147-016-0959-z.
- [17] Carreau NA, Pavlick AC. Nivolumab and ipilimumab: immunotherapy for treatment of malignant melanoma[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(4):349–358. doi: 10.2217/fo-2018-0607.
- [18] Inman BA, Longo TA, Ramalingam S, et al. Atezolizumab: A PD-L1-Blocking Antibody for Bladder Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8):1886–1890. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1417.
- [19] Birnbaum DJ, Finetti P, Lopresti A, et al. Prognostic value of PDL1 expression in pancreatic cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(44):71198–71210. doi: 10.18632/oncotarget.11685.
- [20] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, 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. doi: 10.1056/NEJMoa1200694.
- [21] Eso Y, Shimizu T, Takeda H, et al. Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: toward precision medicine against gastrointestinal and hepatobiliary cancers[J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(1):15–26. doi: 10.1007/s00535-019-01620-7.
- [22] Mace TA, Shakya R, PitarresiJR, et al. IL-6 and PD-L1 antibody blockade combination therapy reduces tumour progression in murine models of pancreatic cancer[J]. *Gut*, 2018, 67(2):320–332. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311585.
- [23] Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23):2189–2199. doi: 10.1056/NEJMoa1406498.
- [24] Galsky MD, Wang H, Hahn NM, et al. Phase 2 Trial of Gemcitabine, Cisplatin, plus Ipilimumab in Patients with Metastatic Urothelial Cancer and Impact of DNA Damage Response Gene Mutations on Outcomes[J]. *Eur Urol*, 2018, 73(5):751–759. doi: 10.1016/j.eururo.2017.12.001.
- [25] 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. doi: 10.1097/CJI.0b013e3181eccc14c.
- [26] 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. doi:10.1097/

- CJI.0b013e31829fb7a2.
- [27] 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. doi: 10.1093/annonc/mdu205.
- [28] Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13):4550–4557. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116.
- [29] Tran E, Turcotte S, Gros A, et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer[J]. *Science*, 2014, 344(6184):641–645. doi: 10.1126/science.1251102.
- [30] von Scheidt B, Wang M, Oliver AJ, et al. Enterotoxins can support CAR T cells against solid tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(50):25229–25235. doi: 10.1073/pnas.1904618116.
- [31] Chmielewski M, Hahn O, Rapp 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. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.037.
- [32] Beatty GL, O'Hara MH, Lacey SF, 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. doi: 10.1053/j.gastro.2018.03.029.
- [33] Wang ZB, Liu YQ, Li RE, et al. Autologous cytokine-induced killer cell transfusion increases overall survival in advanced pancreatic cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9:6. doi: 10.1186/s13045-016-0237-6.
- [34] Jung NC, Lee JH, Choi HJ, et al. Dendritic Cell Immunotherapy Combined with Cytokine-Induced Killer Cells Effectively Suppresses Established Hepatocellular Carcinomas in Mice[J]. *Immunol Invest*, 2016, 45(6):553–565. doi: 10.1080/08820139.2016.1183025.
- [35] Jiang N, Qiao GL, Wang XL, et al. Dendritic Cell/Cytokine-Induced Killer Cell Immunotherapy Combined with S-1 in Patients with Advanced Pancreatic Cancer: A Prospective Study[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(17):5066–5073. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0492.
- [36] Coveiler AL, Rossi GR, Vahanian NN, et al. Algenpantucel-L immunotherapy in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(2):117–125. doi: 10.2217/imt.15.113.
- [37] 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):94–100. doi:10.1007/s11605-012-2064-6.
- [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. doi: 10.1200/JCO.2014.57.4244.
- [39] Kyte JA, Gaudernack G, Dueland S, et al. Telomerase peptide vaccination combined with temozolomide: a clinical trial in stage IV melanoma patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13):4568–4580. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0184.
- [40] Bernhardt SL, Gjertsen MK, Trachsel S, et al. Telomerase peptide vaccination of patients with non-resectable pancreatic cancer: A dose escalating phase I/II study[J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(11):1474–1482. doi: 10.1038/sj.bjc.6603437.
- [41] Gjertsen MK, Buanes T, Rosseland, AR, et al. Intradermal ras peptide vaccination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjuvant: Clinical and immunological responses in patients with pancreatic adenocarcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2001, 92(3):441–450. doi: 10.1002/ijc.1205.
- [42] Vakoc CR, Tuveson DA. Untangling the genetics from the epigenetics in pancreatic cancer metastasis[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(3):323–324. doi: 10.1038/ng.3798.
- [43] 舒常发, 刘锐. 基于树突状细胞的肝细胞癌免疫治疗研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(7):1022–1026. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.019.
- Shu CF, Liu R. Research progress of dendritic cell-based immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(7):1022–1026. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.019.
- [44] Yang J, Eresen A, Shangguan J, et al. Effect of route of administration on the efficacy of dendritic cell vaccine in PDAC mice[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(11):3911–3919.
- [45] Berzofsky JA, Terabe M, Trepel JB, et al. Cancer vaccine strategies: translation from mice to human clinical trials[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(2):1863–1869. doi: 10.1007/s00262-017-2084-x.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 王蒲雄志, 于新哲, 史向军, 等. 胰腺导管腺癌的免疫治疗研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(3):330–336. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.011

Cite this article as: Wang PXZ, Yu XZ, Shi XJ, et al. Research progress in immunotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(3):330–336. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.011