

胰腺癌免疫治疗的研究进展

The recent advances in the biological immunotherapy of pancreatic cancer

张美静 综述; 王斌, 湛先保 审阅(海军军医大学附属长海医院 肿瘤科, 上海 200433)

[摘要] 胰腺癌是恶性程度最高的消化系统肿瘤, 免疫治疗在胰腺癌领域的研究取得较大进展。目前对免疫检查点的研究主要集中在细胞毒T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)及程序性细胞死亡分子1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡蛋白配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)等分子的研究。已有大量疫苗应用于胰腺癌: 靶向KRas、MUC-1/CEA、WT1(Wilms tumor-1)、热激蛋白、多肽疫苗以及VEGFR2等, 其中取得较好效果的有全肿瘤疫苗(如algenpantucel-L)、端粒酶多肽疫苗(GV1001)、GVAX瘤苗和WT1疫苗等。T细胞也可以控制胰腺癌的进展, 大多数免疫疗法在胰腺癌的临床前期实验中依靠改进T细胞功能来提高疗效, 但未来应用于临床还有待进一步深入研究。

[关键词] 胰腺癌; 免疫治疗; CTLA-4; PD-1; PDL-1; 肿瘤疫苗; 免疫微环境

[中图分类号] R735.9; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)03-0288-05

胰腺癌是一种发病率较低, 但恶性程度很高的消化系统肿瘤之一。据统计, 在2015年全球新发胰腺癌病例为338 000^[1], 其发病率位居人类实体肿瘤的第12位, 却是造成癌性死亡的第4大病因, 其特点是侵袭、转移性强, 术后复发、转移率高, 预后极差, 手术及放、化疗效果均不理想, 中位生存期仅为6个月^[2]。由于缺乏有效的筛查指标, 并且在癌症发生发展过程中几乎没有主观症状, 因此许多胰腺癌患者在发现时已属于晚期, 失去了手术机会, 转移和复发患者的5年存活率低于5%^[3]。经过多年的研究, 进展期胰腺癌的治疗形成了以吉西他滨为主的标准治疗方案。最近, 有研究^[4]表明, FOLFIRINOX方案及nab-紫杉醇+吉西他滨治疗方案在胰腺癌的治疗中明显优于西他滨单药治疗, 然而这些联合治疗方案延长患者的整体生存时间上不仅只有短短几个月, 还明显增加了患者对药物的毒性反应。因此, 迫切需要寻找新的治疗方法或技术来改善患者预后。肿瘤免疫治疗是继手术、放疗、化疗及靶向治疗后的抗肿瘤治疗新的支柱。近几年, 在肿瘤研究领域, 肿瘤免疫治疗逐渐成为研究的焦点, 引起越来越多学者的关注。本文主要从免疫治疗几大常用方法在胰腺癌领域的研究进展做一综述。

1 免疫检查点抑制剂单抗

免疫检查点在人体免疫系统中起保护作用, 能防止T细胞过度激活而损伤机体组织。而肿瘤细胞通过过度表达免疫检查点分子而避免被人体免疫系统清除, 免疫检查点抑制剂正是通过抑制肿瘤细胞免疫检查点活性, 重新激活T细胞对肿瘤细胞的免疫

活性而发挥抗肿瘤作用。肿瘤表面抗原通过主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)分子形成复合物, 并呈递给T细胞受体(T-cell receptor, TCR)识别; T细胞的活化还必须有共刺激分子的参与, 其中就包括称之为“免疫检查点”的T细胞上的共刺激分子。共刺激分子作为免疫治疗的目标, 以修改MHC-TCR复合物信号的方式优化对肿瘤细胞的免疫反应^[5-6]。目前对免疫检查点的研究主要集中在细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)及程序性细胞死亡分子1(programmed death-1, PD-1)/程序性细胞死亡分子配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)等分子的研究。

1.1 CTLA-4

CTLA-4即CD152, 是第一个发现并应用于临床的免疫检查点受体, 参与调节T细胞激活的早期阶段^[7]。作为CD28家族成员之一, 其可以诱导CD8⁺、CD4⁺T细胞的表达, 是T细胞活化过程中最重要的共刺激分子。CTLA-4分子可以与CD28配体分子B7-1(CD80)和B7-2(CD86)竞争性结合, 抑制CD28共刺激信号, 进而抑制T效应细胞的活性, 降低能激活调节性T细胞的IL-2产生, 从而减弱免疫应答反应,

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(No. 81672892, 81370571)
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81672892, 81370571)

[作者简介] 张美静(1987-), 女, 本科, 主要从事肿瘤化疗与生物治疗研究, E-mail: 125684339@qq.com

[通信作者] 湛先保(ZHAN XianBao, corresponding author), 博士, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肿瘤化疗与生物治疗研究, E-mail: zhanxianbao@126.com

导致抗肿瘤免疫反应的抑制^[8-9]。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^[10],并且能增加负调节共刺激分子的表达^[11]。目前,一些CTLA-4抗体已经在临床试验中得到了测试。易普利姆玛(ipilimumab(BMS-734016, MDX-010)是一个人源化单克隆IgG1免疫球蛋白抗体,已经被广泛用于黑色素瘤、肺癌、肾癌及前列腺癌等癌症治疗。它与CTLA-4结合,阻断T细胞的抑制作用,产生细胞毒性T淋巴细胞从而来增强抗癌的免疫反应^[12]。处于潜伏期胰腺癌小鼠模型试验表明,当CTLA-4被抑制时能够控制肿瘤的生长并使肿瘤缩小^[13],该结果促使了抗CTLA-4受体ipilimumab的临床研发。ipilimumab在治疗转移性黑色素瘤患者时增加了4个月的生存率(从6.4个月提高到10个月),美国食品药品监督管理局(FDA)在2011年批准ipilimumab用于治疗晚期黑色素瘤。在2010年一项II期临床试验中,27个晚期胰腺癌受试者接受一个疗程的ipilimumab治疗^[14]。虽然没有进行肿瘤治疗评价的新标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)的评估,但是1个受试者在评估疾病进展后产生了延迟性肿瘤衰退反应。3个患者报告发生了结肠炎、脑炎、下垂体炎等3-4级免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs),导致了治疗相关死亡。这项试验虽然没达到理想的预期,但是也提示了ipilimumab或许结合其他治疗方法,能够对胰腺癌有效。前期临床数据表明,ipilimumab结合粒细胞巨噬细胞集落刺激因子疫苗“GVAX”能够产生协同效应。在一项关于30例晚期胰腺癌的两个随机对照分组I期临床试验中,Le等^[15]发现,ipilimumab联合GVAX(Arm A)相对于单独应用ipilimumab(Arm B)能够取得更好的整体生存时间。在两组试验Arm A和Arm B中,平均中位生存时间分别为3.6月和5.7月,1年总生存期分别是27%(11%~62%)和7%(1%~45%)。而且,在两组试验Arm A和B中irAEs发生率分别为73%和80%。总的来说,尽管没有充足的数据证明ipilimumab单独或联合治疗能够得到更好的临床疗效,但是ipilimumab和GVAX联合治疗潜在的疗效能够使患者获得更长的生存期,因此该种联合治疗方法值得在胰腺癌中进行进一步研究。

另一种CTLA-4的抗体是曲美母单抗(tremelimumab (CP-675, CP-675, CP-206),它是一个拮抗CTLA-4的完全人源化的IgG2单克隆抗体。已经有关于tremelimumab在黑色素瘤、肝癌、肠癌等恶性肿瘤中发挥抗肿瘤效果的报道。在非随机、剂量增加的

tremelimumab联合盐酸吉西他滨治疗34例晚期胰腺癌患者的I期临床研究者根据RECIST标准评估,该实验没有得到任何客观的结果。目前在局部晚期和转移性胰腺癌中正在进行大量的tremelimumab I期和II期临床试验,期待这些研究的结果谱写胰腺癌治疗药物的新篇章。

1.2 PD-1/PD-L1

PD-1是一种表达于活化T细胞、B细胞、NK细胞、单核细胞和DC的免疫检查点分子^[17]。同CTLA-4一样,PD-1是CD28受体家族的一员,PD-1主要功能是在外围组织中并在炎症感染反应和潜在的自身免疫的免疫反应中限制T细胞活动^[18]。与CTLA-4作用于T细胞活化的起始阶段不同,PD-1主要在T细胞的活化后负向调节T细胞的功能。在胰腺癌肿瘤微环境中以及在胰腺癌的外周血中,PD-1分子像CD4⁺T细胞一样在肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)中大量表达,最后诱导T细胞凋亡,增强免疫原性,促进肿瘤生长。PD-1结合抗原提呈细胞中PD-L1/PD-L2^[17, 19],其结合的强度取决于TCR-MHC一类信号的强度,在较弱的TCR-MHC结合区域PD-1结合效果更好。当结合到它的配体时,PD-1通过抑制下游激酶信号来诱发效应T细胞抑制,进而使细胞减少并通过SHP1、SHP2磷酸化降低在INF- γ 、IL-2分泌^[20]。相反的,阻断PD-1将导致免疫反应阻断,进而产生抗肿瘤免疫反应。自1992年PD-1被发现以来,它一直是作为肿瘤免疫治疗来达到增强瘤内免疫反应的一个有前途的免疫检查点目标分子^[21]。在胰腺癌治疗中,人类抗PD-1药物pidilizumab、纳武单抗(nivolumab)和派姆单抗(pembrolizumab)正在进行临床试验。

PD-L1(CD274/B7-H1)是一个在实体瘤上(例如胰腺癌)的浸润肿瘤-DC和巨噬细胞上表达的分子^[22],与PD-L2(CD273/B7-DC)同为PD-1的配体,属于B7家族成员之一。PD-L1是PD-L在实体肿瘤表达的主要分子^[23-24]。在胰腺癌上,PD-L1通过CD8⁺T细胞分泌诱导INF γ 细胞^[20]。PD-L1分子在胰腺癌中的表达用于评估肿瘤的增殖,加速肿瘤细胞致癌性及耐药性,进而确定肿瘤是否为高侵袭性^[25]。阻断PD-L1能够显著增强免疫反应进展,并加强T细胞激活^[26]。已有研究^[27-28]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INF- γ 、细胞因子、蛋白酶分泌。此外,如前所述,阻断PD-1到PD-L1的信号通路,通过调节性T细胞表达将导致肿瘤和抗肿瘤免疫反应下调。PD-L1与PD-1相互作用,引起特定T细胞的抑制、激活和耐受^[21]。因此,PD-L1是在肿瘤免疫治疗

中增强瘤内免疫反应另一个有希望的免疫系统检查点目标分子。在胰腺癌中,目前进行临床试验的抗PD-L1药物有durvalumab和BMS-936559两种。

然而,这些研究在招募患者类型和数量上还存在着很多的不足,但是这些研究结果预示着免疫检查点抑制剂在胰腺癌的治疗上是相当有前景的治疗模式。相信随着相关临床试验的开展与研究的深入,将推动免疫检查点调节治疗应用于临床实践。

2 肿瘤疫苗

大多数肿瘤疫苗是通过接种疫苗刺激宿主免疫系统产生体液和/或细胞免疫反应,胰腺癌的疫苗治疗同样如此。目前为止,已有大量疫苗应用于胰腺癌:靶向KRAS、MUC-1/CEA、WT1 (Wilms tumor-1),热激蛋白、多肽疫苗,以及血管内皮生长因子2 (VEGFR2)等。其中取得较好结果的有全肿瘤疫苗(如algenpantucel-L)、端粒酶多肽疫苗(GV1001)、GVAX疫苗和WT1。

2.1 全肿瘤疫苗

Algenpantucel-L来源于两个异体的胰腺癌细胞株,可以说是“现成的疫苗”。这一选择囊括了广泛的胰腺癌抗原,经过改造以产生 $\alpha(1,3)$ 半乳糖基转移酶(α -GT),进而提高患者的胰腺肿瘤免疫反应。在一个可切除胰腺癌的II期临床研究中,algenpantucel-L联合放疗、5-FU和吉西他滨取得了可喜的效果^[29]。随后在胰腺癌中进行了一个更大的III期临床试验,一共有722名胰腺癌手术切除术后患者参加对比algenpantucel-L联合或者不联合吉西他滨,或者是否同步放化疗的效果(IMPRESS, NCT01072981)。这项研究并没有达到其预期的效果,其中位生存时间在疫苗组和对照组中分别是30.4和27.3个月。另一个III期临床试验是检查新辅助疗法FOLFIRINOX或吉西他滨/nab-paclitaxel联合或不联合algenpantucel-L,其次是放化疗在临界切除或局部晚期不可切除的胰腺癌患者中的研究(PILLAR, NCT01836432),截至2015年12月,这项研究已经招募了超过300例患者。

2.2 端粒酶多肽疫苗(GV1001)

在一项关于不可切除胰腺癌患者的I/II期临床研究中,端粒酶肽疫苗GV1001通过结合GM-CSF证明了能够延长患者的生存时间^[30]。另一个III期临床研究意在比较在处于晚期不可切除的胰腺癌中吉西他滨联合或不联合GV1001的效果,但由于缺乏生存受益而提前终止。而另一个III期临床试验研究了结合吉西他滨+卡培他滨(TeloVacISRCTN4382138)GV1001的疗效^[31]。在化疗组和化学免疫治疗组两组间中位生存期差异无统计学意义。

2.3 GM-CSF疫苗(GVAX)

胰腺癌疫苗GVAX来源于异体(非自体)胰腺癌细胞,经过基因修饰产生GM-CSF,进而刺激免疫系统。2012年美国临床肿瘤学会胃肠道癌症研讨会发布的Ib期研究结果显示,GVAX联合治疗黑色素瘤的单克隆抗体Yervoy(ipilimumab),与单独使用ipilimumab相比,可使胰腺导管腺癌患者生存率提高60%,既往接受过治疗、晚期或肿瘤转移患者的中位生存期从3.3个月提高到5.5个月,而且1年后存活患者的数量几乎翻了两番。而早在2011年发布的II期试验结果表明,GVAX可使胰腺癌切除患者的中位生存期提高25%以上,1年生存率提高35%以上。目前该药已经被FDA指定为罕见病药物。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。GVAX和CRS-207联合应用在II期临床研究显示延长转移性胰腺癌患者的生存曲线。随后,在一个预先处理的进展期胰腺癌患者的大型IIb期临床试验中评估了GVAX结合CRS-207的疗效(ECLIPSE, NCT02004262),在这个非盲、3个分组的试验中,303个远处转移的胰腺癌患者被随机分到接受GVAX/CRS-207联合治疗、CRS-207单独治疗和化疗组中,但研究也没有取得预期的效果,3组中位生存期分别为3.8,5.4、4.6个月。

2.4 WT1疫苗

霍奇金病的基因WT1在包括PDAC的几个恶性肿瘤中过表达。一项II期临床随机研究显示,在局部晚期或晚期胰腺癌患者中,以及在一部分转移性疾病患者中,WT1肽疫苗+吉西他滨的疗效相比单独使用吉西他滨,取得了更长的无进展生存期(133 vs 76 d)。IMM-101是加热灭活的奥布分支杆菌,它能够根据肿瘤应答反应调节先天和适应性免疫系统^[32]。IMAGE-1是一个随机的(2:1分配)研究,第二阶段研究旨在探索IMM-101结合吉西他滨与吉西他滨作为一线治疗胰腺癌的安全耐受性(NCT01303172)^[33]。IMM-101+吉西他滨和吉西他滨一样安全,耐受性良好。此外,在预先确定的远处转移组患者中,IMM-101+吉西他滨组合生存率显著提高(7.0 vs 4.4个月)。WT1肽疫苗和IMM-101能否继续在大型III期试验保持它们的临床疗效将是很有意义的。

3 过继性T细胞治疗

过继细胞转移(adoptive cell transfer, ACT)治疗是使用自体或同种异体的免疫细胞(大部分是T细胞)^[34]。在黑色素瘤中,ACT已广泛应用于肿瘤浸润

淋巴细胞,在体外扩增并选择具有肿瘤活性的细胞,然后输注到患者体内。在这一背景下,ACT能够诱导强烈的抗肿瘤反应。证据^[35]表明,T细胞也可以控制胰腺癌的进展。值得注意的是在胰腺肿瘤中T细胞占浸润性免疫细胞的大多数,并与之相互联系取得更有利的结果。相反,抑制免疫细胞的存在,像肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)、骨髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells,MDSC)或者调节T细胞等,与患者生存率成反比。一些研究^[36-37]发现,在肿瘤周围的T细胞显示了具有特定的与胰腺癌相关的抗原T细胞受体(TCR),如p53或端粒酶(hTERT),这些细胞毒性T细胞维持肿瘤的反应活性,而且它们的出现与提高生存率关系密切。事实上,大多数免疫疗法在胰腺癌的临床前期实验中几乎都是依靠改进T细胞功能来提高疗效。总的来说,现有的数据为T细胞作为治疗胰腺癌提供了理论依据,未来应用于临床还有很长一段路要走。

4 展 望

多年来人们虽然针对胰腺癌的治疗做出了大量的努力,但是胰腺癌的预后仍然不理想。近年来,随着癌症治疗的发展,免疫治疗为胰腺癌患者的治疗带来一缕曙光,其或许将成为胰腺癌治疗的最有前景的方式。然而,胰腺癌的免疫微环境及其在癌细胞的免疫逃逸中的作用仍然有很多有待了解的地方。为了制定更好的增强免疫力的策略,人们对胰腺癌基质反应及其与胰腺癌免疫微环境的相互作用进行了大量的深入的研究,并通过努力增加了肿瘤内效应T细胞效应器的密度,降低或者抑制免疫抑制细胞和受体,进一步提高胰腺癌的临床治疗效果。事实上,最近一部分结直肠癌对pembrolizumab的反应效果显著,但是还需要进一步的分析研究,尤其是因为pembrolizumab可能只在少数患者中产生作用^[38]。联合治疗可以提高免疫应答效率和生存率,发现新的肿瘤标志物来筛选哪些患者使用免疫治疗得到更好的疗效,实施新的临床试验设计都将进一步了解胰腺癌对免疫治疗的作用机制,新的治疗模式的探索也将促进疗效的提高。对治疗模式的探索方向包括:(1)对免疫检查点调节治疗,从单药治疗迈向联合治疗;(2)不同免疫治疗方法的联合;(3)免疫治疗与化疗、放疗的联合应用;(4)免疫治疗与其他靶向治疗的联合应用等等。

总之,胰腺癌是一种恶性程度很高的消化系统肿瘤,目前临床推荐的标准化疗或靶向治疗方案很难大幅提高胰腺癌患者的生存时间。随着肿瘤免疫

治疗及精准医学的发展,免疫治疗或将成为真正解决肿瘤的最有潜力的手段。胰腺癌的免疫治疗尚处于早期研究阶段,虽然仍需较长时间的进一步探索和研究,但可以相信,胰腺癌免疫治疗的研发将为胰腺癌的治疗带来革命性的改变。

[参 考 文 献]

- [1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J/OL]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-386[2017-12-15]. [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1097-0215](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1097-0215). DOI:10.1002/ijc.29210
- [2] TEAGUE A, LIM K H, WANG-GILLAM A. Advanced pancreatic adenocarcinoma: a review of current treatment strategies and developing therapies[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2015, 7(2): 68-84. DOI: 10.1177/1758834014564775.
- [3] ERNSTING M J, HOANG B, LOHSE I, et al. Targeting of metastasis-promoting tumor-associated fibroblasts and modulation of pancreatic tumor-associated stroma with a carboxymethylcellulose-docetaxel nanoparticle[J/OL]. *J Control Release*, 2015, 206: 122-130[2017-12-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4409566/>. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.03.023.
- [4] CONROY T, DESSEIGNE F, YCHOU M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(19): 1817-1825. DOI:10.1056/NEJMoa1011923.
- [5] HUANG S, MOODY D B. Donor-unrestricted T cells in the human CD1 system[J]. *Immunogenetics*, 2016, 68(8): 577-596. DOI: 10.1007/s00251-016-0942-x.
- [6] ITO A, KONDO S, TADA K, et al. Clinical development of immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 605478 [2017-12-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4486755/>. DOI:10.1155/2015/605478.
- [7] BRUNET J F, DENIZOT F, LUCIANI M F, et al. A new member of the immunoglobulin superfamily-CTLA-4[J]. *Nature*, 1987, 328(6127): 267-270. DOI:10.1038/328267a0.
- [8] BLANK C U, ENK A. Therapeutic use of anti-CTLA-4 antibodies [J]. *Int Immunol*, 2015, 27(1): 3-10. DOI:10.1093/intimm/dxu076.
- [9] TAGGART D, ANDREOU T, SCOTT K J, et al. Anti-PD-1/anti-CTLA-4 efficacy in melanoma brain metastases depends on extracranial disease and augmentation of CD8(+) T cell trafficking[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(7): E1540-1549[2017-12-15]. <http://www.pnas.org/content/115/7/E1540.long>. DOI:10.1073/pnas.1714089115.
- [10] FOKAS E, O'NEILL E, GORDON-WEEKS A, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: From genetics to biology to radiobiology to oncoimmunology and all the way back to the clinic[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1855(1): 61-82. DOI:10.1016/j.bbcan.2014.12.001.
- [11] CHEN L, FLIES D B. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(4): 227-242. DOI:10.1038/nri3405.
- [12] National Cancer Institute. NCI Drug Dictionary[S/OL]. <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug>.
- [13] LEACH D R, KRUMMEL M F, ALLISON J P. Enhancement of an-

- titumor immunity by CTLA-4 blockade[J]. *Science*, 1996, 271(5256): 1734-1736.
- [14] 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. DOI:10.1097/CJI.0b013e3181eec14c.
- [15] 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]. *J Immunother*, 2013, 36(7): 382-389. DOI:10.1097/CJI.0b013e31829fb7a2.
- [16] 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/mdl205.
- [17] OHAEGBULAM K C, ASSAL A, LAZAR-MOLNAR E, et al. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(1): 24-33. DOI:10.1016/j.molmed.2014.10.009.
- [18] CHEN L. Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(5): 336-347. DOI:10.1038/nri1349.
- [19] SOIFFER R J, DAVIDS M S, CHEN Y B. Tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint blockade in allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Blood*, 2018, 29(2): 234-239. DOI:10.1182/blood-2017-10-752154.
- [20] 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. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000062.
- [21] KEIR M E, BUTTE M J, FREEMAN G J, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity[J/OL]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26: 677-704[2017-12-15]. <http://www.annualreviews.org/loi/immunol>. DOI:10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.
- [22] WANG L, MA Q, CHEN X, et al. Clinical significance of B7-H1 and B7-1 expressions in pancreatic carcinoma[J]. *World J Surg*, 2010, 34(5): 1059-1065. DOI:10.1007/s00268-010-0448-x.
- [23] ZAMARIN D, POSTOW M A. Immune checkpoint modulation: rational design of combination strategies[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2015, 150: 23-32[2017-12-15]. <http://sciencedirect.com/science/journal/01637258>. DOI:10.1016/j.pharmthera.2015.01.003.
- [24] GRENIER J M, YEUNG S T, QIU Z, et al. Combining adoptive cell therapy with cytomegalovirus-based vaccine is protective against solid skin tumors[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1993. [2017-12-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5775971/>. DOI:10.3389/fimmu.2017.01993.
- [25] SONG X, LIU J, LU Y, et al. Overexpression of B7-H1 correlates with malignant cell proliferation in pancreatic cancer[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(3): 1191-1198. DOI:10.3892/or.2013.2955.
- [26] POLLACK S M, HE Q, YEARLEY J H, 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. DOI:10.1002/cncr.30726.
- [27] NOMI T, SHO M, AKAHORI T, et al. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(7): 2151-2157. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-2746.
- [28] 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. DOI:10.1007/s10147-017-1161-7.
- [29] HARDACRE J M, 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. DOI:10.1007/s11605-012-2064-6.
- [30] BERNHARDT S L, GJERTSEN M K, 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.
- [31] MIDDLETON G, SILCOCKS P, COX T, et al. Gemcitabine and capecitabine with or without telomerase peptide vaccine GV1001 in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer (Telovac): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8): 829-840. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70236-0.
- [32] BAZZI S, MODJTAHEDI H, MUDAN S, et al. Analysis of the immunomodulatory properties of two heat-killed mycobacterial preparations in a human whole blood model[J]. *Immunobiology*, 2015, 220(12): 1293-304. DOI:10.1016/j.imbio.2015.07.015.
- [33] DALGLEISH A G, STEBBING J, ADAMSON D J, et al. Randomised, open-label, phase II study of gemcitabine with and without IMM-101 for advanced pancreatic cancer[J/OL]. *Br J Cancer*, 2016, 115(9): e16[2017-12-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5117801/>. DOI:10.1038/bjc.2016.342.
- [34] BONINI C, MONDINO A. Adoptive T-cell therapy for cancer: The era of engineered T cells[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(9): 2457-2469. DOI:10.1002/eji.201545552.
- [35] SHIBUYA K C, GOEL V K, XIONG W, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma contains an effector and regulatory immune cell infiltrate that is altered by multimodal neoadjuvant treatment[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96565[2017-12-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4008589/>. DOI:10.1371/journal.pone.0096565.
- [36] PEIPER M, SATO T, STREICHERT T, et al. Cytotoxic T lymphocyte mediated recognition of human pancreatic cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2002, 99(1): 88-92..
- [37] TERASHIMA T, MIZUKOSHI E, ARAI K, et al. P53, hTERT, WT-1, and VEGFR2 are the most suitable targets for cancer vaccine therapy in HLA-A24 positive pancreatic adenocarcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(5): 479-489. DOI: 10.1007/s00262-014-1529-8.
- [38] LE D T, URAM J N, WANG H, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509-2520. DOI:10.1056/NEJMoa1500596.

[收稿日期] 2017-12-16

[修回日期] 2018-01-23

[本文编辑] 韩丹