

DOI: 10.13376/j.cblls/2019117

文章编号: 1004-0374(2019)09-0952-07

胰腺导管腺癌面临的挑战与最新研究进展

邹依地, 黄承浩*

(厦门大学公共卫生学院分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室
国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心, 厦门 361102)

摘要: 胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 是全球死亡率最高的恶性肿瘤之一。虽然手术切除是治疗 PDAC 的重要手段之一, 但基于手术切除的治疗策略在过去的 25 年中并未显著提高患者的生存率。当发生转移时, FOLFIRINOX 以及基于吉西他滨的联合治疗只能略微延长患者的生存时间。不仅如此, 近年来取得重要突破的免疫疗法在 PDAC 患者上的表现也乏善可陈, 因此亟需探索新型的治疗手段。该文将就 PDAC 面临的挑战以及研究进展展开综述。

关键词: 胰腺导管腺癌; 临床挑战; 免疫疗法; 联合治疗

中图分类号: R735.9; R730.5 **文献标志码:** A

Challenges and recent research progress in pancreatic ductal adenocarcinoma

ZOU Yi-Di, HUANG Cheng-Hao*

(State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics, National Institute of
Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

Abstract: Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is still one of the deadliest malignancies in the world. Although surgery remains the only curative treatment for pancreatic cancer, therapeutic strategies based on initial resection have not substantially improved the survival of patients with resectable disease over the past 25 years. In the metastatic setting, FOLFIRINOX, and drugs plus gemcitabine have yielded only modest improvements in survival. Besides, immunotherapy, which has made important breakthroughs in recent years, also performs poorly in patients with PDAC. Thus, new treatments are urgently needed for patients with PDAC. Here we review the current challenges facing PDAC and the upcoming novel therapeutics that hold promise for this disease.

Key words: pancreatic ductal adenocarcinoma; clinical challenges; immunotherapy; combination therapy

胰腺癌是一种恶性程度很高的消化道肿瘤, 其在 40 岁以下的人群中较为少见, 大部分患者的发病年龄在 60 岁以上, 中位诊断年龄约为 71 岁。虽然胰腺癌的发病率在过去 30 年中保持了相对的稳定 (约为 1/10 万~10/10 万)^[1], 但患者的生存率并未随着癌症诊疗技术的飞速发展而得到显著改善^[2]。由于缺乏有效的筛查手段, 多数胰腺癌患者在确诊时已经发生了转移。在 PDAC 高转移的背景下, 现有的治疗手段往往无法显著改善患者的生存状况, 因此, 一旦确诊, 胰腺癌患者的 5 年 OS (overall survival, 总体生存率) 仅为 8% 左右^[3]。据美国国

家癌症协会估算, 2019 年, 全美约 56 770 人罹患胰腺癌, 45 750 人死于胰腺癌^[4]; 预计到 2030 年, 因胰腺癌而死亡的人数将超过乳腺癌^[5]。

PDAC 是一种起源于腺管上皮的导管腺癌, 其发病率约占整个胰腺癌的 85%^[6], 是预后最差的恶性肿瘤之一。虽然在过去的几十年里, 比较好的动

收稿日期: 2019-03-15; 修回日期: 2019-04-26

基金项目: 国家科技重大专项(2018ZX-10301404-001-002)

*通信作者: E-mail: huangchenghao@xmu.edu.cn, Tel: 13625008303

物模型相继建立, 人类对 PDAC 的生物学认识也取得了长足进步, 但是, 至今尚无有效的治疗手段。在 PDAC 患者中, 符合手术指征的患者约为 15%~20%, 占比较小, 并且超过 80% 的患者在接受手术切除后疾病复发^[7]。目前, 针对 PDAC 的各类化疗药物还普遍存在着安全性不理想等问题。虽然 5-FU (5-fluorouracil, 5-氟尿嘧啶)、FOLFIRINOX (FOL-folinic acid、F-fluorouracil、IRIN-irinotecan、OX-oxaliplatin, 亚叶酸-5-氟尿嘧啶-伊立替康-奥沙利铂联合治疗方案)、吉西他滨以及基于吉西他滨的联合治疗在延长患者的生存期及改善患者的生存状况上发挥了一定的作用, 但是, 效果并不显著。近来在其他类型恶性肿瘤上表现出众的免疫疗法, 在 PDAC 患者身上的表现也乏善可陈。因此, 亟需在总结失败教训的基础上探索新型的治疗手段。本文将归纳 PDAC 现有的临床实践和面临的挑战, 探讨其背后可能存在的原因, 并总结 PDAC 领域的研究进展, 为 PDAC 未来的研究提供一定的参考。

1 手术诊疗的挑战与进展

1.1 手术诊疗面临的挑战

手术切除疗法是治疗 PDAC 的主要手段之一。对原位肿瘤及其所牵涉的局部血管, 包括腹腔动脉、肝主动脉、肠系膜上动脉和静脉、门静脉等进行评估, 是判断 PDAC 是否适合手术切除的关键^[1]。但是, 在 PDAC 患者中, 符合手术指征的患者约为 15%~20%, 占比较小, 并且, 已经接受手术切除的 PDAC 患者的 5 年生存率也仅有 15%~20%, 超过 80% 的患者在接受手术切除后疾病复发^[7]。基于手术切除的治疗策略在过去的 25 年中并未显著提高 PDAC 患者的生存率, 可能的原因有两点: (1) 临床上缺乏有效的早期筛查手段, 患者在确诊时疾病已经进展到终晚期阶段, 丧失了手术治疗的机会; (2) PDAC 具有高转移的特质, 患者在接受手术切除前已经形成微小转移灶, 这也是 PDAC 患者术后复发率极高的原因之一。因此, 能否开发出特异性好灵敏度高的生物标志物, 实现在疾病尚未进展时确诊并进行手术干预, 或许是改善 PDAC 患者预后的关键。

1.2 手术诊疗的研究进展

目前, 临床上已开发了众多针对 PDAC 的肿瘤诊断标志物, 其中 CA19-9 是最广为研究的, 也是唯一获 FDA 批准的生物诊断标志物; 但是, 其敏感性和特异性较差, 分别为 75.5% 和 77.6%^[8]。

多个团队针对 CA19-9 的缺陷提出了改良方案。Mayerle 等^[9]将 9 种血浆代谢标志物与 CA19-9 联合用于 PDAC 的早期诊断。为建立这一诊断模型, 该团队在前期进行了训练研究 (training set), 在训练研究中, 这一组合标志物的特异度为 85%, 灵敏度为 94.9% (87.0%~97.0%); 在建模完成后进行的测试研究 (test set) 中, 这一组合标志物的特异度为 91.3% (82.8%~96.4%), 灵敏度为 89.9% (81.0%~95.5%), 与 CA19-9 相比均有了显著提高。蛋白质组学也可以用来鉴定诊断、预后和预测性标志物^[10]。Park 等^[11]利用蛋白质组学的方法鉴定出了两种蛋白质, 即载脂蛋白 A4 (APO A4) 和组织金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1), 它们与 CA19-9 联合能够区分胰腺炎与早期 PDAC, 实现 PDAC 的早期诊断。Peng 等^[12]在一项来自台湾的小型队列中证实了 TSP-2 作为 PDAC 早期诊断标志物的可行性。他们的相关数据指出, TSP-2 的特异性可以达到 100%, 但是, 敏感性较差 (55%)。当与 CA19-9 联合后, 特异性和敏感性分别达到了 98.7% 和 90.5%, 但这项研究所采集的 230 份外周血样本均来自有 PDAC 家族史的高危人群, 因此, 这一组合标志物是否具有更广泛的应用价值还有待进一步的研究。

2 化学治疗挑战与进展

2.1 化学治疗面临的挑战

化学治疗是当前临床治疗 PDAC 的另一支柱性疗法。5-FU 及其类似物在临床上被用于提高 PDAC 患者的生存质量具有相当长的历史, 直到 1996 年, FDA 批准吉西他滨用于治疗晚期或局部转移性胰腺癌, PDAC 才有了第一个被广为接受的一线治疗药物。与 5-FU 相比, 吉西他滨在一项关键 III 期临床研究 (n = 126) 中, 显著提高了患者应答率 (response rates, RR: 23.8% vs 4.8%), 延长了患者中位生存时间 (5.6 个月 vs 4.4 个月) 和一年生存率 (18% vs 2%)^[13]。

FOLFIRINOX 的出现进一步推动了化疗药物的发展。医疗工作者们将多种已证实效果的特定药物按照一定的比例进行组合, 克服了伊立替康、奥沙利铂、5-FU 和亚叶酸单药治疗无效的弊端, 为 PDAC 的治疗提供了新的解决方案。FOLFIRINOX 的多药物联合治疗效果在 I 期临床试验中得以显示, 并在 II~III 期研究中得到证实: FOLFIRINOX 几乎在所有疗效参数上都优于吉西他滨单药治疗, 包括总体生存率 (overall survival; OS 11.1 个月 vs

6.8个月)、无进展生存时间(progress free survival, PFS: 6.4个月 vs 3.3个月)和一年生存率(48.4% vs 20.6%)^[14]。

虽然5-FU、FOLFIRINOX、吉西他滨以及基于吉西他滨的联合治疗在延长患者的生存期及改善患者的生存状况上发挥了一定的作用,但效果并不显著。目前,针对PDAC的各类化疗药物还普遍存在着安全性不理想等问题,如由于毒副作用较大,FOLFIRINOX治疗受限于75岁以下并且具有良好活动状态(performance status, PS)的患者。不仅如此,化疗药物的使用还往往伴随着包括腹泻、体重减轻、血液凝固、血小板减少、中性粒细胞减少等在内的一系列并发症^[14]。此外,由于PDAC外特殊的基质成分形成了一种低血容量的环境,化疗药物无法有效递送,这在一定程度上也削弱了化疗药物的治疗效果^[15]。

2.2 化学治疗的研究进展

如何提高化疗药物的治疗效果,是科学家们一直关注的主题。吉西他滨作为第一款被FDA批准的一线药物,在PDAC的治疗上具有特殊的地位。以吉西他滨作为骨架的联合治疗在临床上得到广泛的讨论和运用,并取得了较好的效果。第一个被广泛使用的联合治疗方案是在吉西他滨中加入白蛋白结合型紫杉醇(gem/nab-p)^[16],在一项III期临床研究中,gem/nab-p显著提高了患者应答率(23% vs 7%),延长了中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS; 5.5个月 vs 3.7个月),和中位总体生存率(median overall survival, mOS): 6.7个月 vs 8.5个月)。2018年,O'Reilly等^[17]报道了一项将顺铂、维利帕尼(veliparib)与吉西他滨联合的I期临床试验,并在BRCA阳性患者中观察到药物显著的抗肿瘤活性。在BRCA阳性组,患者的客观应答率为77.8%(7人/9人),中位生存期为23.3个月(3.8个月 vs 30.2个月),在BRCA阴性组,患者的mOS为11个月(1.5个月 vs 12.1个月)。目前,一项II期试验正在评估顺铂和吉西他滨联合或不联合维利帕瑞布治疗BRCA阳性PDAC患者的治疗效果(NCT01585805)。Mahalingam等^[18]发现,将呼肠孤病毒Pelareorep与吉西他滨联合,观察到了一定程度的抗肿瘤治疗效果。这项II期临床试验招募了34例患者,其中1例患者产生应答,24人病情稳定,5人出现疾病进展,一年和两年生存率分别为45%和24%。该研究还观察到了呼肠孤病毒在肿瘤内的复制以及病毒所导致的肿瘤细胞的凋

亡。Cai等^[19]发现,利用组蛋白去乙酰化酶抑制剂(TSA)可以特异性降解HDAC1、7、8,将TSA与吉西他滨联合,可以消除PDAC干细胞,提高吉西他滨的治疗效果。当然,以化疗药物为骨架的联合治疗并非仅仅围绕着吉西他滨,如一项正在开展的II期临床研究将5-FU、伊立替康、奥沙利铂三药联合,用以评估转移性PDAC的最佳一线化疗方案(NCT03487016)。

3 免疫治疗挑战与进展

3.1 免疫治疗面临的挑战

免疫疗法已经成为PDAC研究领域的热点,也是未来的主要发展方向。肿瘤疫苗由于可以特异性激活T细胞,提高机体对逃逸的肿瘤细胞的识别和防御能力,是近些年得到广泛关注的免疫疗法之一^[20]。GVAX是经过修饰可以表达GM-CSF的肿瘤疫苗,GVAX可以诱导广泛肿瘤抗原应答。然而,Le等^[21]的研究发现,与化疗相比,将环磷酰胺、GVAX和CRS-207联合未能显著提高患者的生存率(3.8个月 vs 4.6个月)。其他类型的肿瘤疫苗,诸如HyperAcute(NCT00569387)、PANC 10.05 pcDNA-1/GM(NCT00836407)也都未能取得预期效果。2015年,靶向细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)和程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)及其配体(PD-L1)的免疫检查点抑制剂(immune-checkpoint blockers, ICBs)也在多种类型的肿瘤中取得了巨大成功,并且具有长期的有效性^[22];但令人遗憾的是,大多数的ICBs药物未能通过针对PDAC的II期或III期临床试验。在一项III期临床试验中,Royal等^[23]发现,在一组包括27名PDAC患者的队列中,只有1例患者对CTLA-4抑制剂有应答。在一项安全性研究中,Brahmer等^[24]用BMS公司的PD-L1抗体治疗了207名实体瘤患者,但是,在PDAC患者中没有观察到药物应答。PD-1和PD-L1在不同患者中表达水平的差异或许是ICBs类药物应答率较低的原因之一。Liang等^[25]在一项回顾性研究中发现,在373例PDAC患者中,PD-L1和PD-1阳性的比例分别为3.2%和7.5%。在Gao等^[26]的一项meta分析中发现,PDAC患者中PD-L1的阳性率为19%~62.5%。另一方面,免疫疗法的面临的挑战或许与PDAC独特的肿瘤微环境相关。从肿瘤微环境中各种组分上来看,PDAC的外围包裹着大量紧密的基质成分,包括活化的胰腺星状细胞(PSCs)、肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)和细胞外基质等。CAF

可以产生促进肿瘤生长的因子。PSCs 可以促进 PDAC 的上皮细胞间质转化 (EMT)^[27]。基质成分中产生的一些细胞因子可能对肿瘤细胞的存活具有直接促进作用^[28]。此外, 基质成分在阻止免疫细胞浸润中也扮演着重要的角色。总而言之, PDAC 肿瘤微环境中各种成分相互交织, 形成了其高度抑制的特性, 削弱了免疫疗法的治疗效果。

3.2 免疫治疗的研究进展

3.2.1 免疫检查点抑制剂

虽然基于 ICBs 的单药治疗未能取得预期的效果, 然而, 随着基因测序技术的发展, 通过深度测序筛选适合于 ICBs 治疗的患者, 为 ICBs 在 PDAC 患者中的应用提供了新的思路。Connor 等^[29]报道了一项基于 160 个 PDAC 患者样本的全基因组和 RNA 测序, 通过测序, 他们发现了 PDAC 的 5 种突变亚型, 并将这 5 种亚型归为 4 大类: 年龄相关、双链 DNA 断裂修复、MMR 和未知病因。在这些亚型中, 双链 DNA 断裂修复和 MMR 亚型与抗肿瘤免疫和免疫调节分子, 如 CTLA4、PD-1 和 IDO-1 的上调表达有关, 并猜想这类患者对免疫检查点疗法的反应更好。在 Hu 等^[30]的一项研究中, 他们利用基于杂交捕获的 NGS 分析, 旨在对 341~468 个癌症相关基因的所有外显子和选定内含子进行靶向深度测序。测序结果表明, MMR 缺陷在 PDAC 患者中的发生率约为 0.8%, 并且患者均并发了 Lynch 综合征。他们观察到 7 例患者中有 4 例对免疫治疗有应答。Balachandran 等^[31]研究了 PDAC 长期存活者的新抗原谱。他们发现新抗原负荷高以及 CD8⁺T 细胞浸润丰富的肿瘤患者具有较长的生存期。MUC16 和传染病衍生的多肽具有高水平的 T 细胞活化能力。他们还在 32 个转移样本中发现了 MUC16 的丢失, 这可能是由于肿瘤在免疫逃逸的过程中进行免疫编辑导致的。在 PDAC 的肿瘤微环境中, 约 60 个突变导致的不少于 12 条紊乱的信号通路交织成网, 形成了极为复杂的免疫逃逸机制, 因此, 基于 ICBs, 采取联合治疗的策略为 PDAC 的治疗提供了另外一种解决方案。一项来自 SITC 年会的数据显示, 将 PD-1 与 CSF1R 联合, 观察到了一定的客观应答率 (4 人/31 人); 在 4 例对联合治疗有应答的患者中, 1 例病情稳定^[32]。目前有多项基于 PD1 或 PD-L1 的联合治疗临床试验正在开展之中 (表 1), 其联合治疗效果也会在未来陆续披露。

3.2.2 溶瘤病毒

溶瘤病毒 (oncolytic viruses, OVs) 是一种可以利

表1 基于ICBs的联合的临床实验方案

靶标分子	联合策略	研究编号	研究进展
PD-1/PD-L1	放射治疗	NCT02305186	I/II期
PD-1/PD-L1	KIR	NCT01714739	I/II期
PD-1/PD-L1	LAG-3	NCT01968109	I/II期
PD-1/PD-L1	CTLA-4	NCT01928394	I/II期
PD-1/PD-L1	GVAX疫苗	NCT02451982	I/II期
PD-1/PD-L1	伊马替尼	NCT01738139	I期
PD-1/PD-L1	依鲁替尼	NCT02403271	I/II期
PD-1/PD-L1	CSF1R	NCT02526017	I期

用病毒本身特异性溶解肿瘤细胞进而达到肿瘤治疗效果的病毒。溶瘤病毒感染并裂解肿瘤细胞后, 释放的肿瘤相关性抗原可以进一步激活机体的适应性免疫反应^[33]。Eriksson 等^[34]发现, 溶瘤腺病毒 LOAd703 具有转录因子 E2F 选择性, 使得 LOAd703 能够在 E2F 高表达的 PDAC 细胞中选择性复制和杀伤。不仅如此, LOAd703 携带的 CD40L 和 4-1BB 基因还能诱导感染的非肿瘤细胞表达免疫刺激的配体, 并通过释放病毒抗原和肿瘤相关抗原 (TAAs) 激活免疫系统, 临床前研究也证明 CD40L 和 4-1BB 的抗肿瘤活性^[35]。Man 等^[36]报道了一种突变了 Ad5-3Δ-A20T 的溶瘤腺病毒, 这一突变体可以在 PDAC 中选择性复制, 并导致肿瘤细胞的凋亡。此外, 在一项 I 期临床试验中, 17 名 PDAC 患者接受了 T-VEC 原位治疗, 其中 2 名患者出现了肿瘤缩小, 3 名患者非注射部位的转移瘤也出现减小 (NCT00-402025)。相关研究发现, 溶瘤病毒具有很强的中性粒细胞招募能力, 招募而来的中性粒细胞可产生一系列的炎症介质和大量具有 ECM 降解能力的蛋白酶^[37], 这些物质可以显著降低 ECM 对免疫细胞的阻滞作用, 提高化疗药物的递送效率。因此, 将溶瘤病毒与化疗药物联合具有良好的应用前景。目前已有多项基于溶瘤病毒与化疗药物的联合实验方案正在开展中 (表 2)。

3.2.3 CAR-T

嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T) 疗法简称 CAR-T 疗法, 是近年来广受关注的新兴疗法之一。嵌合抗原受体 (CAR) 是 CAR-T 的核心部件, 赋予 T 细胞以 HLA 非依赖的方式识别肿瘤抗原的能力。目标抗原的选择对于 CAR 的特异性、有效性以及基因改造 T 细胞自身的安全性来讲都是关键因素^[38]。近来的研究表明, CAR-T 疗法不仅在血液系统恶性肿瘤中取得了非凡成就, 在非血液系统恶性肿瘤中也取得了众多阳性

结果^[39]。Beatty等^[40]发现,利用间皮素特异性嵌合抗原受体 mRNA 编辑的 T 细胞可以在 PDAC 中产生抗肿瘤反应。Raj 等^[41]利用 IV 期 PDAC 患者来源的肿瘤在免疫缺陷小鼠上建立了 PDX 模型 (patient-derived tumor xenograft, 人源肿瘤异位移植模型),在注射靶向 Her-2 的 CAR-T 细胞后,荷瘤小鼠所荷肿瘤完全消失。Chen 等^[42]的相关研究表明,将 CAR-T 疗法与 PD-1 抗体联合或使用 CAR-T 细胞内源性表达 PD-1 抗体,可以进一步提升 CAR-T 的治疗效果。Sandin 等^[43]的相关研究表明,CTLA-4 抑制剂在小鼠体内可以显著减少 Tregs 细胞的富集,因此将 CTLA-4 与 CAR-T 疗法联合具有良好的理论基础。DeSelm 等^[44]发现,在 CAR-T 治疗前,用诸如环磷酰胺 (cyclophosphamide) 和 / 或氟达拉滨 (fludarabine) 和 (或) ICBs 预处理,可以削弱 PDAC 患者体内 Tregs 细胞活性,提高 CAR-T 疗法的治疗效果。CAR-T 疗法发展非常迅速,目前已有多项针对 PDAC 的 CAR-T 疗法进入临床 (表 3),但是, CAR-T 疗法的发展也面临着脱靶等问题。理想的目标抗原是仅表达在肿瘤细胞表面的肿瘤特异性抗原,但针对 PDAC 的大多数抗原不具备肿瘤特异性。因此, CAR-T 疗法想进一步取得突破必须发掘并证实更多 PDAC 肿瘤特异性抗原,以期减小 CAR-T 疗法对正常组织和器官的毒副作用。

4 讨论

PDAC 依然是目前最致命的恶性肿瘤之一。基于手术的治疗策略在过去 25 年中并未显著提高患者的生存率^[45]。目前,临床上已经开发了众多针对 PDAC 的肿瘤诊断标志物。虽然其特异性和有效性仍有待验证,但是一旦取得突破,医护人员便能在疾病尚未进展时对患者进行手术干预,大大提高患者的生存率。化学治疗是临床治疗 PDAC 的中流砥柱,目前基于化疗药物的联合治疗取得了一定的治疗效果。但针对 PDAC 的各类化疗药物普遍存在着毒性较大,安全性不理想等问题,往往还伴随着一定并发症^[14]。目前,以降低化疗药物毒性,提高化疗药物递送能力的改良工作也在不断的探索之中。或许在不久的将来,低毒高效的化疗药物便能惠及更多患者。近年来取得重要突破的免疫疗法,在 PDAC 患者上表现平平。虽然免疫治疗单药的治疗效果不佳,但是以靶向治疗和免疫治疗为骨架的联合策略却如火如荼,得到广泛的实践。随着科学技术的发展,人类对 PDAC 的生物学认知不断深入,新型的诊治技术不断出现,如溶瘤病毒不仅可以利用病毒自身直接裂解肿瘤细胞,其在降解 PDAC 细胞外基质以及增强 PDAC 患者肿瘤免疫原性上同样发挥着重要作用,已经成为 PDAC 治疗领域的新热点; CAR-T 疗法不仅在血液肿瘤中表现亮眼,

表2 基于溶瘤病毒的临床实验方案

病毒	基因改造	研究编号	研究人群	联合策略	研究进展
溶瘤腺病毒	表达CD40L和4-1BBL	NCT02705196	局部晚期PDAC患者	吉西他滨	I/II期
溶瘤单纯疱疹病毒	敲除ICP34.5/ICP47插入GM-CSF	NCT00402025	不可手术切除PDAC患者	吉西他滨	I期
	敲除UL56启动子	NCT03252808	不可手术切除PDAC患者	吉西他滨	I期
溶瘤呼肠孤病毒	未改造	NCT02620423	晚期PDAC患者	吉西他滨	I期
	未改造	NCT00998322	晚期PDAC患者	吉西他滨	II期
	未改造	NCT01280058	转移PDAC患者	卡铂	II期

表3 基于CAR-T的临床实验方案

研究人群	靶向抗原	研究编号	研究进展
CEA ⁺ 癌症(包括PDAC)	CEA	NCT02349724	I期
CD133 ⁺ 癌症(包括PDAC)	CD133	NCT02541370	I期
CD70 ⁺ 癌症(包括PDAC)	CD70	NCT02830724	I/II期
EpCAM ⁺ 癌症(包括PDAC)	EpCAM	NCT03013712	I/II期
HER-2 ⁺ 癌症(包括PDAC)	HER-2	NCT02713984	I/II期
一线化疗失败转移性PDAC	间皮素和CD19	NCT02465983	I期
间皮素 ⁺ 肿瘤(包括PDAC)	间皮素	NCT02706782	I期
PDAC (转移以及复发)	间皮素	NCT01897415	I期
PDAC	间皮素、PSCA、CEA、HER2、MUC1、EGFR	NCT03267173	I期
PDAC	间皮素	NCT02959151	I/II期

其在 PDAC 治疗领域中同样展现了良好的应用前景, 目前已经有多项针对 PDAC 的治疗的 CAR-T 疗法进入临床。能否发掘更多 PDAC 肿瘤特异性抗原, 并减小 CAR-T 疗法对正常组织和器官的毒副作用, 是 CAR-T 疗法能否继续取得突破的关键因素之一。相信在不久的将来, 更多更优的治疗手段将不断出现, 为 PDAC 患者带来痊愈的希望。

[参 考 文 献]

- [1] Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2014, 371: 1039-49
- [2] Amanam I, Chung V. Targeted therapies for pancreatic cancer. *Cancers*, 2018, 10: 36
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67: 7-30
- [4] Cancer stat facts: Pancreatic cancer. 2019[EB/OL]. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>.
- [5] Rahib L, Smith BD, Aizenberg AB, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*, 2014, 74: 2913-21
- [6] Adamska A, Domenichini A, Falasca M. Pancreatic ductal adenocarcinoma: current and evolving therapies. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: E1338
- [7] Garrido-Laguna I, Hidalgo M. Pancreatic cancer: from state-of-the-art treatments to promising novel therapies. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12: 319-34
- [8] Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Euro J Surg Oncol*, 2007, 33: 266-70
- [9] Mayerle J, Holger K, Regina R, et al. Metabolic biomarker signature to differentiate pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gut*, 2018, 67: 128-37
- [10] Jimenez-Luna C, Carolina T, Raul O, et al. Proteomic biomarkers in body fluids associated with pancreatic cancer. *Oncotarget*, 2018, 9: 16573-87
- [11] Park J, Lee E, Park KJ, et al. Large-scale clinical validation of biomarkers for pancreatic cancer using a mass spectrometry-based proteomics approach. *Oncotarget*, 2017, 8: 42761-71
- [12] Peng HY, Chang MC, Hu CM, et al. Thrombospondin-2 is a highly specific diagnostic marker and is associated with prognosis in pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26: 807-14
- [13] Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*, 1997, 15: 2403-13
- [14] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 2011, 364: 1817-25
- [15] Liang C, Shi S, Meng QC, et al. Complex roles of the stroma in the intrinsic resistance to gemcitabine in pancreatic cancer: where we are and where we are going. *Exp Mol Med*, 2017, 49: e406
- [16] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1691-703
- [17] O'Reilly EM, Jonathan WL, Maeve AL, et al. Phase 1 trial evaluating Cisplatin, Gemcitabine, and Veliparib in 2 patient cohorts: germline BRCA mutation carriers and wild-type BRCA pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer*, 2018, 124: 1374-82
- [18] Mahalingam D, Goel S, Aparo S, et al. A phase II study of pelareorep (REOLYSIN (R)) in combination with Gemcitabine for patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancers(Basel)*, 2018, 10: E160
- [19] Cai MH, Xu XG, Yan SL, et al. Depletion of HDAC1, 7 and 8 by histone deacetylase inhibition confers elimination of pancreatic cancer stem cells in combination with gemcitabine. *Sci Rep*, 2018, 8: 1621
- [20] Banchemreau J, Palucka K. Immunotherapy: cancer vaccines on the move. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15: 9-10
- [21] Le DT, Ho AH, Wainberg ZA, et al. Results from a phase 2b, randomized, multicenter study of GVAX pancreas and CRS-207 compared to chemotherapy in adults with previously-treated metastatic pancreatic adenocarcinoma (ECLIPSE Study). *J Clin Oncol*, 2017, 35: DOI: 10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.345
- [22] Schadendor D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 1889-94
- [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 Immunother*, 2010, 33: 828-33
- [24] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*, 2012, 366: 2455-65
- [25] Liang XL, Sun J, Wu H, et al. PD-L1 in pancreatic ductal adenocarcinoma: a retrospective analysis of 373 Chinese patients using an *in vitro* diagnostic assay. *Diagn Pathol*, 2018, 13: 5
- [26] Gao HL, Liu L, Qi ZH, et al. The clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreatic Dis Int*, 2018, 17: 95-100
- [27] Ene-Obong A, Clear AJ, Watt J, et al. Activated pancreatic stellate cells sequester CD8⁺ T cells to reduce their infiltration of the juxtatumoral compartment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology*, 2013, 145: 1121-32
- [28] Provenzano PP, Carlos C, Amy EC, et al. Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell*, 2012, 21: 418-29
- [29] Connor AA, Denroche RE, Jang GH, et al. Association of distinct mutational signatures with correlates of increased immune activity in pancreatic ductal adenocarcinoma.

- JAMA Oncol, 2017, 3: 774-83
- [30] Hu ZSI, Shia J, Stadler ZK, et al. Evaluating mismatch repair deficiency in pancreatic adenocarcinoma: challenges and recommendations. *Clin Cancer Res*, 2018, 24: 1326-36
- [31] Balachandran VP, Łuksza M, Zhao JN, et al. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer. *Nature*, 2017, 551: 512-6
- [32] Oncology T. Novel combination shows promising responses in pancreatic cancer[EB/OL]. <https://www.targetedonc.com/publications/targeted-therapies-cancer/2017/2017-december/novel-combination-shows-promising-responses-in-pancreatic-cancer-2017>
- [33] Ribas A, Dummer R, Puzanov I, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy. *Cell*, 2018, 174: 1031-2
- [34] Eriksson E, Moreno R, Milenova I, et al. Activation of myeloid and endothelial cells by CD40L gene therapy supports T-cell expansion and migration into the tumor microenvironment. *Gene Ther*, 2017, 24: 92-103
- [35] Chester C, Ambulkar S, Kohrt HE. 4-1BB agonism: adding the accelerator to cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65: 1243-8
- [36] Man YKS, Davies JA, Coughlan L, et al. The novel oncolytic adenoviral mutant ad5-3 Δ-A20T retargeted to $\alpha v \beta 6$ integrins efficiently eliminates pancreatic cancer cells. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17: 575-87
- [37] Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, et al. Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 459-89
- [38] Srivastava S, Riddell SR. Chimeric antigen receptor T cell therapy: challenges to bench-to bedside efficacy. *J Immunol*, 2018, 200: 459-68
- [39] Akce M, Zaidi MY, Waller EK, et al. The potential of CAR T cell therapy in pancreatic cancer. *Front Immunol*, 2018, 9: 2166
- [40] Beatty GL, Haas AR, Maus MV, et al. Mesothelin-specific chimeric antigen receptor mRNA-engineered T cells induce antitumor activity in solid malignancies. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2: 112-20
- [41] Raj D, Yang MH, Rodgers D, et al. Switchable CAR-T cells mediate remission in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gut*, 2019, 68: 1052-64
- [42] Chen N, Morello A, Tano Z, et al. CAR T-cell intrinsic PD-1 checkpoint blockade: a two-in-one approach for solid tumor immunotherapy. *Oncoimmunology*, 2017, 6: e1273302
- [43] Sandin LC, Eriksson F, Ellmark P, et al. Local CTLA4 blockade effectively restrains experimental pancreatic adenocarcinoma growth *in vivo*. *Oncoimmunology*, 2014, 3: e27614
- [44] DeSelm CJ, Tano ZE, Varghese AM, et al. CAR T-cell therapy for pancreatic cancer. *J Surg Oncol*, 2017, 116: 63-74
- [45] Garrido-Laguna I, Hidalgo M. Pancreatic cancer: from state-of-the-art treatments to promising novel therapies. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12: 319-34