

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

胰腺癌免疫治疗的现状及前景

金鑫, 吴河水

引用本文:

金鑫, 吴河水. 胰腺癌免疫治疗的现状及前景[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(03): 154–158.

JIN Xin, WU Heshui. Immunotherapy on Pancreatic Cancer: Current Status and Future Perspectives[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2020, 47(03): 154–158.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.0993>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗中面临的问题

Challenges of Immune Checkpoint Inhibitors in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(06): 556–560 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1563>

新型免疫检查点—恶性肿瘤免疫治疗研究进展

New Immune Checkpoint: Advances in Immunotherapy for Malignant Tumors

肿瘤防治研究. 2018, 45(12): 1027–1035 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0545>

天然免疫检查点CD47–SIRP α 在恶性肿瘤中的研究进展

Research Progress of CD47–SIRP α Signaling Axis as An Innate Immune Checkpoint in Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(08): 604–608 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0217>

分子影像引导肿瘤免疫治疗新进展

Progress of Molecular Imaging-guided Tumor Immunotherapy

肿瘤防治研究. 2018, 45(01): 47–51 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0971>

PD1/PD-L1激活促进癌症发生、发展和转移的研究进展

Novel Findings on Activation of PD1/PD–L1 that Contributes to Cancer Development and Metastasis

肿瘤防治研究. 2017, 44(6): 423–427 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0087>



杂志官网



微信公众号

胰腺癌免疫治疗的现状及前景

金鑫, 吴河水

Immunotherapy on Pancreatic Cancer: Current Status and Future Perspectives

JIN Xin, WU Heshui

Department of Pancreatic Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding Author: WU Heshui, E-mail: heshuiwu@126.com



吴河水 二级教授、主任医师, 博士生导师, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胰腺外科中心主任, 胰腺病研究所所长。中华医学会外科学分会胰腺学组委员、湖北省医学会胰腺病学分会主任委员, 湖北省医学会普外科学分会常务委员, 湖北省抗癌协会胰腺癌专家委员会主任委员, 武汉市抗癌协会副会长, 担任《中华实验外科杂志》、《中华普通外科杂志》及《国际肝胆胰疾病杂志》等多家学术期刊编委或通讯编委。从事肝胆胰外科基础和临床研究20余年, 对胰腺炎和胰腺肿瘤的治疗具有丰富的临床经验。尤其擅长胆胰恶性肿瘤的手术治疗及术后的综合治疗, 主持并参与5项国家自然科学基金研究, 曾获湖北省科技进步奖2项、湖北省科技成果推广奖1项、教育部科技进步奖1项、中华医学会中华医学科技奖2项、武汉市科技进步奖1项等奖项, 参与撰写多部论著, 在国内外权威杂志发表专业论文70余篇, SCI收录30余篇。

Abstract: Pancreatic ductal adenocarcinoma is a malignant digestive system tumor, which is very difficult to diagnose and treat. In recent years, tumor immunotherapy has achieved encouraging therapeutic effects in multiple types of tumor, such as melanoma, bladder cancer, breast cancer, non-small cell lung cancer and kidney cancer. However, immunotherapy strategies of pancreatic cancer still need to be further explored. Various immunotherapy strategies have been designed for the unique tumor microenvironment of pancreatic cancer, including autoimmune response enhancement (immunomodulators, monoclonal antibodies, tumor vaccines, cell therapy) and tumor immune escape suppression (immune checkpoint inhibitors, tumor microenvironment). In this article, we review the research progress of immunotherapy in pancreatic cancer, focus on the application of PD-1/PD-L1 inhibitors in pancreatic cancer, and analyze the prospects of immunotherapy combined with other methods to treat pancreatic cancer.

Key words: Pancreatic cancer; Immunotherapy; PD-1/PD-L1; Enhancement of immunologic mechanism; Immune escape

摘要: 胰腺癌(胰腺导管腺癌)是一种恶性程度较高, 诊断和治疗都较困难的消化系统恶性肿瘤。近年来, 肿瘤免疫治疗在多种肿瘤中如黑色素瘤、膀胱癌、乳腺癌、非小细胞肺癌和肾癌等均取得了令人振奋的治疗效果, 但是胰腺癌的免疫治疗策略尚在不断探索中。目前针对胰腺癌独特的肿瘤微环境设计了多种免疫治疗策略, 包括强化/提高自身免疫反应(免疫调节剂、单克隆抗体、肿瘤疫苗和细胞治疗)以及抑制肿瘤免疫逃逸(免疫检查点抑制剂和肿瘤微环境)等。本文就胰腺癌免疫治疗的研究进展进行综述, 着重探讨PD-1/PD-L1抑制剂在胰腺癌中的应用, 并分析免疫治疗联合其他方式治疗胰腺癌的前景。

关键词: 胰腺癌; 免疫治疗; PD-1/PD-L1; 强化免疫机制; 免疫逃逸

中图分类号: R735.9

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

肿瘤免疫治疗是应用免疫学的原理, 通过提高机体免疫系统对肿瘤细胞的敏感度, 特异性杀伤肿瘤细胞, 以达到抑制肿瘤生长乃至消灭肿瘤目的的一种治疗方法。目前, 肿瘤免疫治疗在肺癌^[1]、前列腺癌^[2]和黑色素瘤^[3]等恶性肿瘤中取

收稿日期: 2019-08-02; 修回日期: 2019-11-14

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胰腺外科

通信作者: 吴河水(1967-), 男, 博士, 教授, 主要从事肝胆胰外科基础和临床研究, E-mail: heshuiwu@126.com

作者简介: 金鑫(1987-), 男, 博士, 主治医师, 主要从事胰腺癌耐药相关机制的研究

得了令人振奋的治疗效果。胰腺癌是一种恶性程度较高、诊断和治疗都较困难的消化系统恶性肿瘤,无论是手术切除,还是放、化疗都不能明显改善胰腺癌患者的预后。随着对胰腺癌发病机制的深入了解,胰腺癌的免疫治疗已经成为近年来的研究热点,部分免疫治疗方法已经进入临床试验阶段并初步显现效果。本文主要综述胰腺癌免疫治疗的研究现状及治疗前景。

1 通过增强自身免疫反应抑制或杀死胰腺癌细胞

1.1 免疫系统调节剂

受体与抗原的结合是T细胞杀伤靶细胞的关键。除了这种特异性识别外,一系列共刺激因子(B7、LFA-3、VCAM-1、ICAMs以及4-1BB等)、免疫调节因子(IL-2和IFN- γ)的参与也极为重要,否则不但T细胞不能活化,而且T细胞增殖能力也会受到影响,从而导致T细胞无法识别肿瘤细胞,引起肿瘤免疫逃逸。因此,最为直接的方法是补充T细胞活化所必需的共刺激因子和免疫调节因子来激活免疫系统。研究发现胰腺癌形成过程中多个癌基因与抑癌基因的联合突变导致其免疫原性较弱^[4],不足以诱导机体免疫系统去杀伤肿瘤细胞,使用免疫调节剂可以增强机体免疫反应、改善肿瘤的治疗效果。有研究者构建了重组IL-2免疫细胞因子,其包含肿瘤靶向抗体(Ab)和超级突变体IL-2(sumIL-2),通过靶向肿瘤与细胞毒性T淋巴细胞(CTL)的特异性结合显著增强抗肿瘤活性。此外,术前进行sumIL-2治疗较标准辅助治疗延长了患者生存期^[5]。也有研究发现重组IL-2联合大蒜素可以明显增加外周血中CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞和NK细胞的比例,对小鼠胰腺癌的抑制率高达90.5%,同时与对照组相比,治疗组小鼠外周血中IFN- γ 明显增高,其中大蒜素组增加46.1%,重组IL-2组增加63.3%,联合治疗组增加87.2%,这表明重组IL-2和大蒜素联合治疗具有增强先天免疫和适应性免疫的作用^[6]。

1.2 治疗性抗体

通过体外生物技术合成治疗性抗体后注射到胰腺癌患者体内,抗体在患者体内发挥免疫应答作用,从而达到抑制肿瘤生长的目的。其中单克隆抗体是临床治疗最常用的一种抗体。目前一些单克隆抗体已被用于胰腺癌的临床治疗,例如西妥昔单抗^[7]、人-鼠嵌合的抗表皮生长因子受体单抗^[8]等。一项多中心II期试验表明西妥昔单抗和吉西他滨联合应用对表达表皮生长因子受体

(EGFR)的晚期胰腺癌患者显示出较好的治疗效果,该研究共筛选61位表达EGFR的患者,其中5名患者(12.2%)部分缓解,26名患者(63.4%)病情稳定,一年无进展生存率和总生存率分别为12.0%和31.7%^[9]。此外,研究发现绝大部分胰腺癌患者的癌组织中特异性表达间皮素、CD227等蛋白^[10],这些蛋白均能促进胰腺癌细胞的增殖和浸润。抗间皮素抗体和抗CD227抗体能明显抑制小鼠体内胰腺癌的生长和延长小鼠的存活时间^[11]。

1.3 肿瘤疫苗治疗

肿瘤疫苗治疗分为预防性疫苗和治疗性疫苗。宫颈癌疫苗是目前应用最广泛的预防性疫苗,而Sipuleucel-T疫苗是首个用于前列腺癌的疫苗。针对胰腺癌也有多种多样的疫苗,包括树突状细胞疫苗、多肽疫苗、DNA疫苗等,其中树突状细胞疫苗被认为最有应用前景^[12],研究表明,树突状细胞疫苗可以使树突状细胞表面CD40、CD80、CD83和CD86等表面标志物增多,从而增强其抗原提呈作用,刺激T细胞活化并杀伤胰腺癌细胞。同时,如果将树突状细胞疫苗与其他治疗联合应用会取得更好的疗效,例如吉西他滨联用树突状细胞疫苗^[13]不但可以增强T细胞免疫反应,还可以增强全身化疗作用;免疫调节剂TNF- α 联用树突状细胞疫苗^[14]可以明显增强细胞毒性T细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。

1.4 细胞治疗

细胞治疗是通过体外改造T细胞,使之能够特异性识别并杀伤肿瘤细胞。目前最具代表性的细胞治疗策略是嵌合抗原受体(CAR)T细胞治疗,其机制是利用基因工程技术,针对肿瘤细胞高表达的肿瘤相关抗原靶点(例如间皮素、CD227、CEA和PSCA等)设计特异性的CAR-T细胞,使CAR-T细胞只识别并杀伤肿瘤细胞^[15]。CAR-T细胞不受HLA限制,可以直接识别胰腺癌细胞,这种特异性细胞疗法效果显著且不会产生过度的免疫反应,在肿瘤免疫治疗中具有广阔的应用前景。

2 抑制肿瘤免疫逃逸

强化/提高自身免疫反应的治疗策略虽然已经被广泛研究并应用到临床治疗胰腺癌,但是其疗效远没有达到预期效果,同时这些治疗策略可能会引起机体过度的免疫反应而产生严重的不良反应。由此,减弱胰腺癌细胞的免疫逃逸从另一免疫学角度为胰腺癌治疗提供了新思路。胰腺癌细胞的免疫逃逸主要归咎于其特殊的肿瘤微环境^[16],

即胰腺癌的肿瘤微环境中存在大量致密的基质成分,在肿瘤周围形成屏障,阻止免疫细胞浸润,为胰腺癌细胞的生长提供了有利环境。同时胰腺癌的肿瘤微环境中还存在TGF- β 、IL-10、PD-L1等免疫抑制分子以及Treg细胞^[17],这都为胰腺癌的免疫逃逸提供了基础。

2.1 PD-1/PD-L1信号通路和抑制剂

表达于T细胞、B细胞、单核细胞及其髓系细胞表面的程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)在正常的生理条件下处于低表达的状态,当T细胞受到刺激活化时,PD-1表达水平明显增高,同时,活化的T细胞分泌IFN- γ 等细胞因子诱导抗原提呈细胞或肿瘤细胞过度表达程序性细胞死亡蛋白1相关配体(PD-L1)。PD-1与PD-L1结合后,使T淋巴细胞内PD-1胞内结构域的免疫受体酪氨酸抑制基序(ITIM)和免疫受体酪氨酸转换基序(ITSM)发生磷酸化,从而募集酪氨酸磷酸酶SHP-1和SHP-2^[18]。这些磷酸酶通过其去磷酸化作用抑制T细胞内多条促进细胞增殖的信号通路,例如RAS/MEK/ERK和PI3K/AKT/MTOR等,从而抑制T细胞的增殖^[19-20]。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^[21],最终导致了肿瘤细胞的免疫逃逸。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,其中PD-1抑制剂主要有尼泊洛美Nivolumab(Opdivo)和彭博罗珠单抗Pembrolizumab(Keytruda)^[22-23],PD-L1抑制剂主要有Atezolizumab、Avelumab和Durvalumab等^[24]。这些抑制剂也已经在多种肿瘤中取得了显著的疗效,例如黑色素瘤、尿路上皮癌、霍奇金淋巴瘤、肾癌、非小细胞肺癌和头颈癌等^[24]。

研究发现,30%左右的胰腺癌患者具有PD-L1的阳性表达^[25]。此外,前期通过基础研究,我们提出HDAC3/STAT3^[25]、RB/NF- κ B^[26]、HAT1/BRD4^[27]等信号通路参与促进PD-L1在胰腺癌细胞中的高表达。所以理论上,至少三分之一的胰腺癌患者会对PD-L1抑制剂有较好的临床反应。散在的临床证据表明,PD-1/PD-L1单药治疗几乎对胰腺癌患者无效^[28]。基于报道的胰腺癌PD-1/PD-L1单药治疗的临床病例数较少,后期还需大样本的临床证据支持。目前PD-1/PD-L1单药治疗失败的

原因主要归咎于胰腺癌的肿瘤微环境中缺乏T细胞浸润。因此,增加T细胞在胰腺癌肿瘤微环境中的比例,例如已有研究报道将IL-6与PD-L1联用可明显抑制小鼠胰腺癌肿瘤生长^[29],或许能改善PD-1/PD-L1单药治疗的效果。此外,最近研究发现,PD-1/PD-L1抑制剂联合其他免疫治疗,例如PD-1与galectin-9抗体联用^[30],能明显抑制胰腺癌细胞的生长。总之,针对如何增强胰腺癌PD-1/PD-L1抑制剂治疗效果的研究,将是未来胰腺癌研究的热点之一。

2.2 CTLA-4抑制剂

肿瘤细胞能够激活细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4),活化的CTLA-4可以抑制T细胞免疫反应的启动,从而使T细胞活化减少并阻止记忆性T细胞的生成,从而导致肿瘤细胞的免疫逃逸^[31]。CTLA-4抑制剂阻断CTLA-4的激活能迅速启动免疫应答,机体的T细胞活化恢复并产生记忆T细胞,从而抑制肿瘤的生长^[32]。目前,针对恶性黑色素瘤、肾癌、前列腺癌和肺癌等的CTLA-4抑制剂伊匹单抗(Ipilimumab)和替西木单抗(Tremelimumab)已在临床治疗中取得了令人满意的效果^[33]。伊匹单抗是美国FDA批准的首个被应用于黑色素瘤临床治疗的CTLA-4抑制剂,伊匹单抗的应用成功地将转移性黑色素瘤患者的总体生存期延长了10月^[34]。鉴于伊匹单抗治疗黑色素瘤的成功,研究者也将其应用于膀胱癌等多种肿瘤中,并发现吉西他滨联合应用伊匹单抗,患者的总缓解率可达69%,1年的总体生存率可达61%^[35]。研究者们也发现替西木单抗对于恶性间皮瘤也有较好的疗效,大约52%的患者总体生存期可延长至10.9月^[36]。然而,单独使用CTLA-4抑制剂治疗胰腺癌效果不佳。研究发现如果将CTLA-4抑制剂和其他治疗方法联合应用可能会有更大意义,使用CD40/吉西他滨/紫杉醇联合 α CTLA-4治疗小鼠胰腺癌模型,发现肿瘤体积明显比单用CD40/吉西他滨/紫杉醇缩小,如果使用CD40/吉西他滨/紫杉醇+CTLA4抑制剂+PD-1抑制剂,可以观察到其肿瘤消退率最高^[37]。目前联合使用PD-1抗体和CTLA-4抗体的进一步临床试验仍在进行中。

3 肿瘤微环境

独特的肿瘤微环境是胰腺癌恶性程度远远高于其他肿瘤的重要原因之一,也是导致胰腺癌患者对放疗和免疫治疗不敏感以及预后差的主要原因

之一^[17]。胰腺癌的肿瘤微环境中存在大量致密的基质成分,一方面为胰腺癌细胞的生长提供了有利条件,另一方面致密的纤维组织压迫胰腺癌组织内的血管,使抗肿瘤药物无法进入癌组织发挥作用,同时致密的纤维组织阻止了CD8⁺T细胞、NK细胞等免疫效应细胞在肿瘤组织内的浸润,使肿瘤组织逃避免疫系统的监视。除此之外,胰腺癌肿瘤微环境中还存在各种可溶性免疫抑制分子(例如TGF- β 、IL-10、IL-23、IDO和VEGF-A等)和免疫抑制细胞(Tregs、MDSCs和TAMs等)导致免疫效应细胞处于失衡状态,形成胰腺癌独特的免疫抑制环境。因此,从胰腺癌肿瘤微环境的特点出发,设计新的免疫治疗策略来消除胰腺癌免疫抑制环境,对于治疗胰腺癌具有重要意义。在以往的研究中,肿瘤微环境中的透明质酸一直被人们所忽略,基质中透明质酸的累积与前列腺癌、卵巢癌和乳腺原发癌^[38-40]等恶性肿瘤的侵袭性相关。聚乙二醇化的重组人透明质酸酶PH20(PEGPH20)可以消耗肿瘤内透明质酸,增加肿瘤内血管通畅和通透性^[41]。将聚乙二醇化重组人透明质酸酶与吉西他滨联合应用,可以明显提升化疗药物向胰腺癌组织中的渗透作用,增强吉西他滨的抗胰腺癌效果^[42]。关于PEGPH20的Ⅲ期试验还在研究中,如果试验成功,说明肿瘤微环境中的透明质酸对于胰腺癌至关重要,PEGPH20将会成为治疗胰腺癌抑制免疫逃逸的重要手段。

4 胰腺癌免疫治疗前景

近年来,免疫治疗成为胰腺癌继手术、放疗、化疗之后的重要辅助治疗方法。对于胰腺癌免疫治疗的基础研究已经取得了一些成果,并且部分已经开始应用到临床试验中,但是目前的免疫治疗无法达到令人满意的效果,因此非常有必要针对胰腺癌的肿瘤微环境和免疫逃逸机制开展更加深入的研究,从而为降低胰腺癌免疫治疗耐受提供新的理论基础。同时研究发现单独使用免疫治疗不能明显改善胰腺癌的预后,但是如果将免疫治疗和其他治疗方式联合应用或者将不同的免疫治疗方式联用^[43],例如吉西他滨联合肿瘤疫苗、TNF- α 和树突状细胞疫苗、PD-1抗体联合CTLA-4抗体,可能会产生较好的治疗效果,这在胰腺癌动物模型中已经得到验证,期待在临床试验中进一步验证。相信随着分子生物学和分子免疫学的不断发展,在不久的将来会形成一套完整可行的综合治疗体系,在胰腺癌的治疗中取得重大突破,为胰腺癌患者带来福音。

参考文献:

- [1] Aldarouish M, Wang C. Trends and advances in tumor immunology and lung cancer immunotherapy[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016, 35(1): 157.
- [2] Bilusic M, Madan RA, Gulley JL. Immunotherapy of Prostate Cancer: Facts and Hopes[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(22): 6764-6770.
- [3] Dany M, Nganga R, Chidiac A, *et al.* Advances in immunotherapy for melanoma management[J]. Hum Vaccin Immunother, 2016, 12(10): 2501-2511.
- [4] Laheru D, Jaffee EM. Immunotherapy for pancreatic cancer-science driving clinical progress[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(6): 459-467.
- [5] Sun Z, Ren Z, Yang K, *et al.* A next-generation tumor-targeting IL-2 preferentially promotes tumor-infiltrating CD8(+) T-cell response and effective tumor control[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3874.
- [6] Wang CJ, Wang C, Han J, *et al.* Effect of combined treatment with recombinant interleukin-2 and allicin on pancreatic cancer[J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(12): 6579-6585.
- [7] Tai CJ, Wang H, Wang CK, *et al.* Bevacizumab and cetuximab with conventional chemotherapy reduced pancreatic tumor weight in mouse pancreatic cancer xenografts[J]. Clin Exp Med, 2017, 17(2): 141-150.
- [8] Wong SF. Cetuximab: an epidermal growth factor receptor monoclonal antibody for the treatment of colorectal cancer[J]. Clin Ther, 2005, 27(6): 684-694.
- [9] Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, *et al.* Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II Trial[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(13): 2610-2616.
- [10] King J, Bouvet M, Singh G, *et al.* Improving theranostics in pancreatic cancer[J]. J Surg Oncol, 2017, 116(1): 104-113.
- [11] Hassan R, Cohen SJ, Phillips M, *et al.* Phase I clinical trial of the chimeric anti-mesothelin monoclonal antibody MORAb-009 in patients with mesothelin-expressing cancers[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(24): 6132-6138.
- [12] Amedei A, Niccolai E, Prisco D. Pancreatic cancer: role of the immune system in cancer progression and vaccine-based immunotherapy[J]. Hum Vaccin Immunother, 2014, 10(11): 3354-3368.
- [13] Kimura Y, Tsukada J, Tomoda T, *et al.* Clinical and immunologic evaluation of dendritic cell-based immunotherapy in combination with gemcitabine and/or S-1 in patients with advanced pancreatic carcinoma[J]. Pancreas, 2012, 41(2): 195-205.
- [14] Bauer C, Dauer M, Saraj S, *et al.* Dendritic cell-based vaccination of patients with advanced pancreatic carcinoma: results of a pilot study[J]. Cancer Immunol Immunother, 2011, 60(8): 1097-1107.
- [15] DeSelm CJ, Tano ZE, Varghese AM, *et al.* CAR T-cell therapy for pancreatic cancer[J]. J Surg Oncol, 2017, 116(1): 63-74.

- [16] Aroldi F, Zaniboni A. Immunotherapy for pancreatic cancer: present and future[J]. Immunotherapy, 2017, 9(7): 607-616.
- [17] Dougan SK. The Pancreatic Cancer Microenvironment[J]. Cancer J, 2017, 23(6): 321-325.
- [18] Chemnitz JM, Parry RV, Nichols KE, *et al.* SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation[J]. J Immunol, 2004, 173(2): 945-954.
- [19] Hui E, Cheung J, Zhu J, *et al.* T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition[J]. Science, 2017, 355(6332): 1428-1433.
- [20] Patsoukis N, Brown J, Petkova V, *et al.* Selective effects of PD-1 on Akt and Ras pathways regulate molecular components of the cell cycle and inhibit T cell proliferation[J]. Sci Signal, 2012, 5(230): ra46.
- [21] Lim JS, Soo RA. Nivolumab in the treatment of metastatic squamous non-small cell lung cancer: a review of the evidence[J]. Ther Adv Respir Dis, 2016, 10(5): 444-454.
- [22] Shao N, Wan F, Zhu Y, *et al.* Conditional Survival in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Treated with Nivolumab[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 6518-6522.
- [23] Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, *et al.* Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies[J]. Lung Cancer, 2019, 135: 188-195.
- [24] De Sousa Linhares A, Battin C, Jutz S, *et al.* Therapeutic PD-L1 antibodies are more effective than PD-1 antibodies in blocking PD-1/PD-L1 signaling[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 11472.
- [25] Hu G, He N, Cai C, *et al.* HDAC3 modulates cancer immunity via increasing PD-L1 expression in pancreatic cancer[J]. Pancreatol, 2019, 19(2): 383-389.
- [26] Jin X, Ding D, Yan Y, *et al.* Phosphorylated RB Promotes Cancer Immunity by Inhibiting NF-kappaB Activation and PD-L1 Expression[J]. Mol Cell, 2019, 73(1): 22-35. e6.
- [27] Fan P, Zhao J, Meng Z, *et al.* Overexpressed histone acetyltransferase 1 regulates cancer immunity by increasing programmed death-ligand 1 expression in pancreatic cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 47.
- [28] Feng M, Xiong G, Cao Z, *et al.* PD-1/PD-L1 and immunotherapy for pancreatic cancer[J]. Cancer Lett, 2017, 407: 57-65.
- [29] Mace TA, Shakya R, Pitarresi JR, *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.
- [30] Wang S, Yao F, Lu X, *et al.* Temozolomide promotes immune escape of GBM cells via upregulating PD-L1[J]. Am J Cancer Res, 2019, 9(6): 1161-1171.
- [31] Xia Y, Medeiros LJ, Young KH. Immune checkpoint blockade: Releasing the brake towards hematological malignancies[J]. Blood Rev, 2016, 30(3): 189-200.
- [32] Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA, *et al.* Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies[J]. J Exp Med, 2009, 206(8): 1717-1725.
- [33] He M, Chai Y, Qi J, *et al.* Remarkably similar CTLA-4 binding properties of therapeutic ipilimumab and tremelimumab antibodies[J]. Oncotarget, 2017, 8(40): 67129-67139.
- [34] Ferrucci PF, Ascierto PA, Pigozzo J, *et al.* Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab[J]. Ann Oncol, 2016, 27(4): 732-738.
- [35] 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.
- [36] Guazzelli A, Bakker E, Krstic-Demonacos M, *et al.* Anti-CTLA-4 therapy for malignant mesothelioma[J]. Immunotherapy, 2017, 9(3): 273-280.
- [37] Winograd R, Byrne KT, Evans RA, *et al.* Induction of T-cell Immunity Overcomes Complete Resistance to PD-1 and CTLA-4 Blockade and Improves Survival in Pancreatic Carcinoma[J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3(4): 399-411.
- [38] Anttila MA, Tammi RH, Tammi MI, *et al.* High levels of stromal hyaluronan predict poor disease outcome in epithelial ovarian cancer[J]. Cancer Res, 2000, 60(1): 150-155.
- [39] Auvinen P, Tammi R, Kosma VM, *et al.* Increased hyaluronan content and stromal cell CD44 associate with HER2 positivity and poor prognosis in human breast cancer[J]. Int J Cancer, 2013, 132(3): 531-539.
- [40] Rizzardi AE, Vogel RI, Koopmeiners JS, *et al.* Elevated hyaluronan and hyaluronan-mediated motility receptor are associated with biochemical failure in patients with intermediate-grade prostate tumors[J]. Cancer, 2014, 120(12): 1800-1809.
- [41] Kultti A, Zhao C, Singha NC, *et al.* Accumulation of extracellular hyaluronan by hyaluronan synthase 3 promotes tumor growth and modulates the pancreatic cancer microenvironment[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 817613.
- [42] Hingorani SR, Harris WP, Beck JT, *et al.* Phase Ib Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase and Gemcitabine in Patients with Advanced Pancreatic Cancer[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(12): 2848-2854.
- [43] Chadha AS, Khoo A, Aliru ML, *et al.* Recent Advances and Prospects for Multimodality Therapy in Pancreatic Cancer[J]. Semin Radiat Oncol, 2016, 26(4): 320-337.

[编辑: 安凤; 校对: 邱颖慧]

作者贡献:

金鑫: 收集、整理文献, 撰写稿件

吴河水: 提供论文思路, 拟定写作大纲, 修改稿件