

胰腺癌肿瘤疫苗研究现状及展望

尹仕林, 吴河水

华中科技大学同济医学院附属协和医院胰腺外科, 湖北 武汉 430022

【摘要】 胰腺癌是一种早期症状隐匿、病情进展较快、不易早期诊断且死亡率高的消化系统恶性肿瘤, 目前治疗效果不佳, 亟待研发出更为有效的治疗手段。作为免疫疗法的方式之一, 肿瘤疫苗是一种通过外源性给予肿瘤抗原, 刺激患者产生抗肿瘤适应性免疫应答, 从而抑制肿瘤生长、诱导肿瘤消退、清除残余病灶的治疗方法。典型的肿瘤疫苗一般配伍能激活树突状细胞的辅助制剂或者树突状细胞本身^[1]。肿瘤疫苗在黑色素瘤、肺癌等恶性肿瘤中的研究展现出较好的应用前景, 但在胰腺癌的相关研究中未见明显进展。本文就近年来胰腺癌肿瘤疫苗研究现状进行综述, 并展望其前景。

【关键词】 胰腺癌; 免疫治疗; 肿瘤疫苗

【中图分类号】 R735.9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)06-0016-04

Current status and prospects of pancreatic cancer vaccine research YIN Shi-lin, WU He-shui
Department of Pancreatic Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

【Corresponding author】 WU He-shui

【Abstract】 Pancreatic cancer is a lethal malignancy in digestive system with obscure early symptoms, rapid progression and hardly early diagnosis. Current treatment is not effective. Therefore, there is an urgent need to develop more effective treatments. As an immunotherapy, cancer vaccine is a treatment in which neoantigens are exogenously given to patients to stimulate antitumor adaptive immune response. Thus, tumor growth could be controlled. Tumor regression could be induced. Residual lesions could be eradicated. Classical cancer vaccines are always combined with adjuvants that activate dendritic cells (DCs) or DCs themselves. The research on tumor vaccines in malignant tumors such as melanoma and lung cancer shows good application prospects. However, relevant researches present little progress in pancreatic cancer. This review summarizes current findings of pancreatic cancer vaccines and makes expectations for its future.

【Key words】 Pancreatic cancer; Immunotherapy; Cancer vaccine.

胰腺癌是消化系统中一种高侵袭性、高致命性的实体性肿瘤。中国国家癌症中心 2022 年发布的统计数据显示, 胰腺癌在国内男性恶性肿瘤发病率居第 9 位, 女性居第 11 位, 在恶性肿瘤死亡率中居第 8 位^[2]。在美国, 胰腺癌的 5 年生存率仅有约 10%^[3]。有研究者认为, 胰腺癌将在 2040 年超过结直肠癌成为美国第二大癌症相关死因^[4]。倘若不接受治疗, 确诊后的胰腺癌患者中位总体生存期仅有 3~6 个月; 接受手术切除并结合辅助治疗后, 中位总体生存期可延长至 23 个月^[5]。胰腺癌预后差主要是由于该病症状不明显, 容易发生局部浸润和远处转移, 因而就诊时大多数胰腺癌患者已为晚期, 失去手术机会^[6]。另外目前的治疗手段包括外科手术切除、化学药物治疗和放射性治疗, 以及靶

向治疗和免疫治疗, 但治疗效果不尽人意。因此寻找新的治疗方法对于胰腺癌患者的治疗来说显得尤为重要。免疫疗法是指通过诱导、增强或抑制免疫反应来治疗疾病的治疗方法^[7]。目前在许多恶性肿瘤的治疗中取得了令人鼓舞的效果。但胰腺癌细胞生存于具有免疫抑制性的肿瘤微环境中, 使胰腺癌细胞能够逃避免疫监视^[8]。微环境内 CD8⁺ T 细胞浸润不足, 免疫抑制性细胞却含量丰富。此外, 其免疫抑制性的特点还与大量的胞外基质、各种各样的细胞因子和趋化因子有关^[9]。成功的抗肿瘤免疫应答主要包括抗原提呈细胞对肿瘤抗原的识别与提呈、效应细胞的活化以及效应细胞杀伤靶细胞等过程。肿瘤疫苗是免疫治疗的方法之一, 它通过外源性给予肿瘤抗原来刺激机体发生这一过程。已有治疗肺癌、前列腺癌和黑色素瘤的肿瘤疫苗上市, 而胰腺癌的肿瘤疫苗仍处于研究阶段^[10]。本文回顾近年来开展的胰腺癌疫苗相关研究, 并探讨限制其疗效的影响因素。

1 目前开展研究的胰腺癌疫苗

1.1 全细胞疫苗 全细胞疫苗是利用辐射或其他方式处理后的自身或同种异体肿瘤细胞来治疗肿瘤的一种方法。利用辐射或其他方式处理的目的

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(编号: 82373331)

【通讯作者简介】 吴河水, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师。中华医学会外科学分会胰腺学组委员, 中国医促会胰腺病微创治疗专业学组常委, 中国研究型医院学会胰腺疾病专业委员会常委, 中国研究型医院学会加速康复外科学会委员, 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委会主任委员, 武汉市抗癌协会副会长, 武汉市医疗事故鉴定委员会专家。主要研究方向: 急慢性胰腺炎、胰腺肿瘤的诊断和治疗。

是在消除肿瘤细胞增殖能力的同时,尽量保留其免疫原性,从而在患者体内诱导出抗肿瘤免疫反应。全细胞疫苗能够为机体呈现多种多样的肿瘤抗原,减少了抗原缺失的可能性,不同程度地增强免疫效应。在胰腺癌肿瘤疫苗中,GVAX 疫苗被广泛研究。GVAX 疫苗是一种全细胞疫苗,它经过转基因的处理,能够表达 GM-CSF,增强机体免疫效应^[11]。目前对全细胞疫苗的研究逐渐丰富,干预方式不再局限于疫苗本身,而是联合其他疗法进行。

有研究者对切除胰腺癌后联合全细胞疫苗、PD-1 抑制剂纳武单抗(nivolumab)和 CD137 激动剂乌瑞芦单抗(urelumab)进行了临床研究(NCT02451982),研究结果表明,联合运用能够明显增强全细胞疫苗的疗效,改善患者预后^[12]。本次试验中患者除出现接种处局部疼痛、硬结、红斑外无明显其他副反应。研究者得出结论,GVAX 疫苗联合 PD-1 抑制剂和 CD137 激动剂疗法是安全的,和 GVAX 疫苗单线治疗相比,联用后两种药物能够增加肿瘤内活化的细胞毒性 T 细胞数量,延长无病生存期和中位总体生存期,对可切除胰腺癌的辅助治疗极具潜力,值得深入研究^[12]。

另一项 II 期临床试验探究了 GVAX 疫苗结合伊匹木单抗对有远处转移胰腺癌的疗效。实验组给予 GVAX 疫苗和伊匹木单抗治疗,对照组给予 FOLFIRINOX 化疗。但中期分析后试验终止,因为结果并不乐观,试验组中位总体生存期为 9.38 个月,低于对照组 14.7 个月。不过从具体机制上来看,GVAX 疫苗结合伊匹木单抗能够促进 T 细胞在外周和肿瘤微环境中的分化,肿瘤中 M1 巨噬细胞增多。因此,对存在远处转移胰腺癌的单纯使用免疫治疗的疗效有限^[13]。

1.2 树突状细胞(Dendritic cells, DCs)疫苗

DCs 具有非常强的抗原提呈能力,是抗原诱导免疫反应的重要中间环节^[14]。在体外装载抗原后,肿瘤 DCs 疫苗能刺激机体产生具有抗原特异性的细胞毒性 T 细胞,进而定向摧毁肿瘤细胞^[15]。

结合几项关于 DCs 疫苗的研究来看,DCs 疫苗是一种安全可行的治疗方法,能有效诱导机体发生免疫应答,并且在动物模型中表现出良好的治疗效果^[16]。在一项 I 期临床试验中,患者被给予了同种异体肿瘤裂解物刺激后的 DCs 疫苗,结果表明该方案是安全可行的,患者无严重不良反应;而且该方案具有诱导机体免疫反应的能力,受试者均出现免疫应答^[17]。另外,在一项病例报告中,1 例 62 岁女性胰腺癌切除术后患者在肿瘤复发后被给予了转染 hTERT mRNA 后的 DCs 疫苗。给药时间为 3 年,

期间患者呈现出对 hTERT 的免疫应答,而且既没有表现出活动性疾病的影像学证据,也没有严重不良反应^[18]。而在一项动物实验中,研究者发现,与对照组相比,预防性接种 DCs 疫苗能够抑制小鼠体内肿瘤生长,并且能延长它们的存活时间,呈现出更强的抗肿瘤效应^[19]。尽管 DCs 疫苗相关的治疗方案具有安全性、可行性,并且能诱导出机体免疫应答,在动物模型中具有一定的疗效,单一疗法在胰腺癌临床试验中的疗效却十分有限^[16]。因此,DC 疫苗与其他疗法的联合方案是一个热门话题。关于 DCs 疫苗的联合疗法的研究也很多,在不同的研究中观测指标和研究结果也不尽相同。一项关于 DCs 疫苗联合 TLR-3 激动剂 poly-ICLC 的研究发现,在小鼠模型中该疗法能够通过激活 CD8⁺ T 细胞来发挥抗远处转移效应^[20]。在另一项 DCs 疫苗的联合疗法中,研究者通过联用 CD40 激动剂来重塑肿瘤微环境,改善基质增生状况,并发现与 DCs 疫苗、CD40 激动剂单药治疗相比,这一联用能够明显抑制小鼠胰腺癌模型的肿瘤生长^[21]。

1.3 核酸疫苗 根据中心法则,遗传信息的传递方向是从 DNA 到 RNA 再到蛋白质^[22]。如今疫苗的主要成分多为蛋白质或多肽,然而倘若能在机体内诱导其所编码的蛋白的表达,DNA 和 RNA 也能作为疫苗发挥治疗作用。相比于其他类型的疫苗而言,mRNA 疫苗具有许多优势。首先,mRNA 疫苗能通过其核酸序列为蛋白提供翻译模板,并诱导其正确折叠,而实现胞内转运,保证靶向精确^[23]。其次,mRNA 疫苗能够通过免疫机制诱导机体产生固有免疫应答和适应性免疫应答^[24]。除此之外,它还具有实践安全性高、成本低、易于合成等优势^[25]。但目前针对胰腺癌的 mRNA 疫苗临床试验不多,目前有一项 mRNA 疫苗结合帕博利珠单抗(抗 PD-1 单克隆抗体)的临床试验(NCT03948763)已完成,但未见发表结果。一项研究个性化 mRNA 疫苗结合阿得贝利单抗(抗 PD-L1 单克隆抗体)治疗胰腺癌术后复发患者的 I 期临床试验(NCT06156267)和术后运用个性化 mRNA 疫苗结合卡瑞利珠单抗(抗 PD-1 单克隆抗体)治疗的临床试验(NCT06326736)正在进行,等待安全性和疗效的结果发表。

1.4 肽类疫苗 和其他类型的疫苗相比,尽管免疫原性稍弱,多肽疫苗具有低毒性、易合成的优势。因此多肽疫苗在未来具有广阔的研究空间。但肽本身的免疫原性不强,为能诱导出有效的免疫反应,常常需要一些辅助药物。GM-CSF 具有免疫调节的作用,能够诱导体液免疫和细胞免疫,因此在一些临床研究中被用作辅助手段。

KRAS 蛋白是细胞信号中的关键分子,其下游涉及到几种信号通路,而 KRAS 基因突变在胰腺癌中非常常见,可以考虑将其作为一个治疗靶点,进行抗肿瘤的免疫疗法^[26]。在一项针对 KRAS 疫苗的研究(NCT02261714)中,研究者设计了 TG01 疗法。这是一种抗原特异性肿瘤免疫疗法,是由 7 种合成多肽组成的混合制剂,包含了所有 RAS 蛋白在 12 位和 13 位氨基酸的突变。结果发现大多数受试者都诱导出免疫反应。能够耐受 TG01/GM-CSF 结合吉西他滨的疗法,且体内免疫反应活化程度较高。从临床意义上来看总体生存期和无病生存期要比单纯化疗要好。但因为大多数患者仍会复发,所以还需要进一步的研究来改进疗效^[27]。

除此之外,还有研究者设计出针对端粒酶的疫苗。端粒酶的活化几乎发生于所有胰腺癌中,是胰腺癌发生的关键步骤^[28]。主要针对端粒酶的疫苗(GV1001)会结合 HLA 分子来刺激 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞攻击肿瘤细胞。2014 年,一项 III 期临床试验(ISRCTN4382138)发布结果。该试验探究端粒酶疫苗结合化疗对局部进展期或远转期胰腺癌患者的疗效。结果发现虽然该疫苗能够引起受试者免疫反应,但临床疗效并不明显,干预组和对照组的中位总体生存期并无明显区别,因此端粒酶疫苗结合化疗方案亟需新的治疗策略。

2 限制疗效的影响因素

肿瘤对肿瘤疫苗等免疫疗法的耐药性包括原发性耐药和继发性耐药,前者表现为对治疗缺乏反应,后者则是在产生初始反应后发生耐药。导致耐药的因素有很多,可以分为肿瘤内部机制和外部机制,内部机制由肿瘤细胞本身决定,外部机制由肿瘤微环境决定,而导致原发性耐药的因素可能也会导致继发性耐药^[1]。

2.1 内在机制导致的耐药 胰腺癌对包括肿瘤疫苗在内的各种 T 细胞疗法的耐药性是由其遗传背景决定的。其发生过程涉及 KRAS 突变和相关抑癌基因突变,常见的突变包括 KRAS 激活和 TP53、CDKN2A、SMAD4 的失活^[29]。突变后的 KRAS (mKRAS)的下游信号协调着一个免疫抑制性网络,此外,mKRAS 还驱动了免疫抑制性 TME 的建立^[30]。mKRAS 通过增强自噬作用调节细胞表面 I 类主要组织相容性复合体(MHC-I)的水平,直接阻止固有和适应性抗肿瘤免疫应答^[31]。另外,mKRAS 还能调节 CD47 和 PD-L1 的表达^[32],从而发挥免疫抑制效应。mKRAS 还协调旁分泌网络,建立由抑制性免疫细胞、活化基质细胞和结缔组织形成组成的肿瘤微环境^[33];一般认为,肿瘤的突变负

荷影响着肿瘤新抗原水平,肿瘤新抗原水平又影响着包括肿瘤疫苗在内的各种 T 细胞疗法的疗效。而胰腺癌细胞具有极低的肿瘤突变负荷,在利用 KPC 小鼠模型模拟胰腺癌的发生过程中,研究者未观察到免疫监视。在 KPC 模型的研究中,胰腺癌的特点是免疫忽视和免疫豁免^[34]。

2.2 外在机制导致的耐药 胰腺癌的肿瘤微环境中还存在着星状细胞、肿瘤相关成纤维细胞、各类免疫细胞等细胞成分,以及复杂的非细胞成分,这些细胞成分与非细胞成分构成了胰腺癌的免疫抑制性微环境。非肿瘤细胞的细胞成分也能通过激活免疫检查点、分泌免疫抑制因子来抑制疗效^[35];而非细胞成分中有丰富的来自于肿瘤相关成纤维细胞分泌的细胞外基质,这些细胞外基质会阻碍抗肿瘤免疫细胞的浸润从而限制其发挥作用^[36]。

3 总结与展望

总的来看,关于胰腺癌肿瘤疫苗的研究往往会联合其他治疗手段,大部分临床试验涉及的疗法都是安全可行的。其中全细胞疫苗、树突状细胞疫苗、肽类疫苗在诱导机体免疫应答、改善预后方面呈现出一定的疗效;而核酸疫苗的相关临床试验未见明显进展。虽然部分治疗方法呈现出一定的临床应用前景,肿瘤疫苗依旧面临着免疫抑制性肿瘤微环境、肿瘤的免疫逃逸等问题。结合已有研究来看,联合细胞因子刺激免疫应答、改善基质增生重塑微环境等手段具有一定应用价值。

胰腺癌免疫治疗应当朝个性化的方向发展。目前有研究发现,遗传不稳定性胰腺癌对免疫治疗更为敏感,可能原因是其肿瘤微环境内主要分布着较多肿瘤反应性 T 细胞,这为胰腺癌个性化免疫治疗提供了新的视角^[37]。因此,寻找更为精确的病情监测指标、准确评估患者的身体条件是胰腺癌个性化免疫治疗的关键,也是改善疾病预后的新希望。

【参考文献】

- [1] Saxena M, van der Burg SH, Melief CJM, et al. Therapeutic cancer vaccines[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(6):360-378.
- [2] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Journal of the National Cancer Center, 2024, 4(1):47-53.
- [3] Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al. Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2020, 395(10242):2008-2020.
- [4] Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, et al. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(4):e214708.
- [5] Dilke S, Spalding D. Pancreatic cancer[J]. Medicine, 2024, 52(5):289-295.
- [6] Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas:

- ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*,2015,26 (Suppl 5):56-68.
- [7] Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity[J]. *CA Cancer J Clin*,2020,70(2):86-104.
- [8] Ho WJ, Jaffee EM and Zheng L, The tumour microenvironment in pancreatic cancer - clinical challenges and opportunities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*,2020,17(9):527-540.
- [9] Joseph AM, Al Aiyani A, Al-Ramadi B, et al. , Innate and adaptive immune-directed tumour microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Front Immunol*,2024,15:1323198.
- [10] Liu N, Xiao X, Zhang Z, et al. Advances in Cancer Vaccine Research[J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2023, 9(11):5999-6023.
- [11] Nemunaitis J. GVAX (GM-CSF gene modified tumor vaccine) in advanced stage non small cell lung cancer [J]. *J Control Release* 2003,91(1-2):225-231.
- [12] Heumann T, Judkins C, Li K, et al. A platform trial of neoadjuvant and adjuvant antitumor vaccination alone or in combination with PD-1 antagonist and CD137 agonist antibodies in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma[J]. *Nat Commun*,2023,14(1):3650.
- [13] Wu AA, Bever KM, Ho WJ, et al. A Phase II Study of Allogeneic GM-CSF-Transfected Pancreatic Tumor Vaccine (GVAX) with Ipilimumab as Maintenance Treatment for Metastatic Pancreatic Cancer [J]. *Clin Cancer Res*,2020,26(19):5129-5139.
- [14] Worbs T, Hammerschmidt SI, Forster R. Dendritic cell migration in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*,2017,17(1):30-48.
- [15] Gilboa E, DC-based cancer vaccines[J]. *J Clin Invest*,2007,117(5):1195-1203.
- [16] Zhang X, Xu Z, Dai X, et al. Research progress of neoantigen-based dendritic cell vaccines in pancreatic cancer [J]. *Front Immunol*, 2023,14:1104860.
- [17] Lau SP, Klaase L, Vink M, et al. Autologous dendritic cells pulsed with allogeneic tumour cell lysate induce tumour-reactive T-cell responses in patients with pancreatic cancer: A phase I study[J]. *Eur J Cancer*,2022,169:20-31.
- [18] Suso EM, Dueland S, Rasmussen AM, et al. hTERT mRNA dendritic cell vaccination: complete response in a pancreatic cancer patient associated with response against several hTERT epitopes[J]. *Cancer Immunol Immunother*,2011,60(6):809-818.
- [19] Shangguan A, Shang N, Figini M, et al. Prophylactic dendritic cell vaccination controls pancreatic cancer growth in a mouse model[J]. *Cytotherapy*,2020,22(1):6-15.
- [20] Mehrotra S, Britten CD, Chin S, et al. Vaccination with poly(IC; LC) and peptide-pulsed autologous dendritic cells in patients with pancreatic cancer[J]. *J Hematol Oncol*,2017,10(1):82.
- [21] Lau SP, van Montfoort N, Kinderman P, et al. Dendritic cell vaccination and CD40-agonist combination therapy licenses T cell-dependent antitumor immunity in a pancreatic carcinoma murine model [J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*,2020,8(2):e000772.
- [22] Crick F, Central dogma of molecular biology[J]. *Nature*,1970,227(5258):561-563.
- [23] Huang X, Zhang G, Tang TY, et al. Personalized pancreatic cancer therapy: from the perspective of mRNA vaccine[J]. *Mil Med Res*, 2022,9(1):53.
- [24] Wang Y, Zhang Z, Luo J, et al. mRNA vaccine: a potential therapeutic strategy[J]. *Mol Cancer*,2021,20(1):33.
- [25] Fang E, Liu X, Li M, et al. Advances in COVID-19 mRNA vaccine development[J]. *Signal Transduct Target Ther*,2022,7(1):94.
- [26] Hayashi A, Hong J, Iacobuzio-Donahue CA. The pancreatic cancer genome revisited[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2021,18(7):469-481.
- [27] Palmer DH, Valle JW, Ma YT, et al. TG01/GM-CSF and adjuvant gemcitabine in patients with resected RAS-mutant adenocarcinoma of the pancreas (CT TG01-01): a single-arm, phase 1/2 trial[J]. *Br J Cancer*,2020,122(7):971-977.
- [28] Hiyama E, Kodama T, Shinbara K, et al. Telomerase Activity Is Detected in Pancreatic Cancer but not in Benign Tumors1[J]. *Cancer Research*,1997,57(2):326-331.
- [29] Biankin AV, Waddell N, Kassahn KS, et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes[J]. *Nature*,2012,491(7424):399-405.
- [30] Collins MA, Bednar F, Zhang Y, et al. Oncogenic Kras is required for both the initiation and maintenance of pancreatic cancer in mice [J]. *The Journal of Clinical Investigation*,2012,122(2):639-653.
- [31] Yamamoto K, Venida A, Yano J, et al. Autophagy promotes immune evasion of pancreatic cancer by degrading MHC-I [J]. *Nature*, 2020,581(7806):100-105.
- [32] Coelho MA, de Carné Trécesson S, Rana S, et al. Oncogenic RAS Signaling Promotes Tumor Immuno-resistance by Stabilizing PD-L1 mRNA[J]. *Immunity*,2017,47(6):1083-1099.
- [33] Dias Carvalho P, Guimarães CF, Cardoso AP, et al. KRAS Oncogenic Signaling Extends beyond Cancer Cells to Orchestrate the Microenvironment[J]. *Cancer Research*,2018,78(1):7-14.
- [34] Vonderheide RH. The Immune Revolution: A Case for Priming, Not Checkpoint[J]. *Cancer Cell*,2018,33(4):563-569.
- [35] Tang S, Shi L, Luker BT, et al. Modulation of the tumor microenvironment by armed vesicular stomatitis virus in a syngeneic pancreatic cancer model[J]. *Virology Journal*,2022,19(1):32.
- [36] McGranahan N, Swanton C. Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future [J]. *Cell*, 2017, 168(4):613-628.
- [37] Meng Z, Rodriguez Ehrenfried A, Tan CL, et al. Transcriptome-based identification of tumor-reactive and bystander CD8(+) T cell receptor clonotypes in human pancreatic cancer [J]. *Sci Transl Med*,2023,15(722):9562.

(收稿日期:2024-08-21;修回日期:2024-09-05)

(本文编辑:彭羽)