

免疫检查点抑制剂联合治疗IV期胰腺癌1例并文献复习

韩娜*, 孙帆, 张晓春#

青岛大学, 山东 青岛

收稿日期: 2022年10月14日; 录用日期: 2022年11月10日; 发布日期: 2022年11月17日

摘要

胰腺癌是一种较为常见的消化系统肿瘤, 其恶性程度极高、患者总体预后不良。由于胰腺癌发病隐匿, 缺乏有效的早期诊断方法。针对中晚期胰腺癌, 目前尚缺乏有效的治疗方案。想要改善胰腺癌的治疗现状, 不能仅靠手术治疗, 化疗、免疫治疗及靶向治疗同样重要。近年来, 免疫治疗在多种恶性肿瘤的治疗中取得重大进展, 在胰腺癌的治疗中也有所突破。因此我们在此报道了一例胰腺癌术后复发转移患者应用免疫检查点抑制剂联合治疗的病例, 并对胰腺癌的治疗进展进行综述。

关键词

胰腺癌, 免疫治疗, 靶向治疗

Immune Checkpoint Inhibitor Combination Therapy for Stage IV Pancreatic Cancer in 1 Case and Literature Review

Na Han*, Fan Sun, Xiaochun Zhang#

Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Oct. 14th, 2022; accepted: Nov. 10th, 2022; published: Nov. 17th, 2022

Abstract

Pancreatic cancer is a relatively common tumor of the digestive system, which has a high degree of

*第一作者。

#通讯作者。

maligancy and poor overall prognosis. Due to the insidious onset of pancreatic cancer, there is a lack of effective early diagnosis methods. For intermediate and advanced pancreatic cancer, there is currently a lack of effective treatment options. To improve the treatment status of pancreatic cancer, surgery alone cannot be relied upon, and chemotherapy, immunotherapy and targeted therapy are equally important. In recent years, immunotherapy has made significant progress in the treatment of a variety of malignant tumors, and there have been breakthroughs in the treatment of pancreatic cancer. Therefore, we report here a case of immune checkpoint inhibitor combination therapy in patients with recurrent and metastatic pancreatic cancer after surgery, and review the treatment progress of pancreatic cancer.

Keywords

Pancreatic Cancer, Immunotherapy, Targeted Therapy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 研究背景

胰腺癌是一种常见恶性消化道肿瘤，其发病率呈逐年上升趋势。90%以上的一线恶性肿瘤均为外分泌肿瘤，以导管癌最常见。胰腺癌是所有癌症中死亡率最高癌症。胰腺位于人体右上腹后侧，位置隐蔽，容易被忽略，因此胰腺癌早期诊断较为困难，超过80%以上的患者首次确诊即为晚期，仅有10%的患者适合手术切除。然而手术治疗后的患者，术后复发率和转移率极高，且复发转移患者对放化疗均有较高的耐药性。目前吉西他滨联合卡培他滨、白蛋白紫杉醇等以及FOLFIRINOX是可切除或晚期转移性胰腺癌的标准化学疗法，但其疗效有效，且副作用大。免疫治疗在部分实体瘤中取得重大进展，然而在胰腺癌免疫治疗上取得的成功有限，因此在此报道了一例胰腺癌术后复发转移患者应用免疫治疗的病例，并对胰腺癌的治疗进展进行综述。

2. 病历资料

患者女性，68岁，患者2018-3因“腹痛”查CA199示：99 U/ml，2018-03-23行上腹部MR动态增强：胰头部囊实性占位合并胰管扩张及胰体尾部萎缩，偏恶性肿瘤可能性大，首先考虑胰腺导管内乳头状粘液肿瘤，囊腺类肿瘤待排，拟诊断为胰腺肿瘤。2018-4-17行胰十二指肠切除术(Whipple手术)，术后病理示：1) 胰头部导管内乳头状粘液性肿瘤，部分区域伴浸润性癌，癌组织构成于中分化管状腺癌及粘液腺癌，未累及十二指肠、胃切缘、十二指肠切缘、胰腺切缘及胆总管切缘，未见脉管内瘤栓及癌组织侵犯神经现场，胰头后淋巴结(3个)、十二指肠周围淋巴结(5个)及癌组织侵犯周围淋巴结(1个)均未见癌组织转移。免疫组化结果：CEA(+)，CK7(-)，CK20(+)，CK8/18(+)，CD56(-)，Ki-67(约50%+)，p53(野生型)，CD34(脉管+)，D2-40(脉管+)；2) 十二指肠粘液腺癌。2018-4行基因检测示：TMB: 53.6 Mute/Mb，MSI: MSS。

术后辅助治疗：2018-7-9至2018-12-12吉西他滨化疗6周期，具体为：吉西地滨1.0gd1、8、15q4w，化疗期向曾出现IV度骨髓抑制(中性粒细胞 $0.36 \times 10^9/l$)，给予升白治疗后好转。术后未行放疗。2019-1-14复查肿瘤标志物，CA199 > 1000 u/mL，2019-03-12PEI/CT全身检查：① 胰头缺如，胰体局部增粗，局灶性代谢增高，SUVmax约5.3；病灶与脾静脉分界不清；② 肝左外叶左旁略低密度灶，与肝脏分界不

清, 代谢异常增高, SUVmax 约 9.3; 以上考虑复发并转移可能性大, 肝周多发略低密度灶, 部分轻度代谢增高, SUVmax 约 3.4, 考虑肝周多发转移可能性大。PFS: 8.1 个月。2019-03-21 再次入住我科, 行免疫组化: PD-L1 (SP2631) (TPS < 1%)。(胰腺)导管内粘液性乳头状肿瘤伴重度异型增生, 局灶区域伴浸润-粘液腺癌。

晚期一线治疗: 2019-03-21 至 2019-05-01 行白蛋白紫杉醇联合替吉奥方案第 1~3 周期, 具体: 白蛋白紫杉醇 200 mg·d1、8+替吉奥 40 mgbid d1-14。3 周期评估疗效: SD, 但有低蛋白血症、腹腔积液较前增多, 考虑患者体质较差, 调整白蛋白紫杉醇用量, 于 2019-05-21 至 2019-08-01 行白蛋白紫杉醇联合替吉奥方案第 4-7 周期, 具体为: 白蛋白紫杉醇 200 mg d1 100 mg d8 + 替吉奥 40 mgbid d1-14。5 周期评估疗效: PR。7 周期(2019-9-01)患者复查上腹部 CT 增强扫描提示肝右叶低密度影, 考虑肝脏转移。PFS: 5.3 个月。

晚期二线治疗: 2019-9-6 行肝动脉栓塞术。2019-08-22 至 2019-12-05 行 1~6 周期帕博利珠单抗治疗, 具体: 帕博利珠单抗 200 mg ivdrip q3w。2019-10-23 复查上腹部 CT: 胆胰肠术后改变, 肝脏胰腺转移瘤复查, 较前增大腹腔积液, 考虑转移所致。疗效评估: PD。遂加用安罗替尼。于 2019-12-26 至 2020-03-18 行 7-10 周期免疫联合靶向治疗, 具体: 帕博利珠单抗 200 mg ivdrip q3w + 安罗替尼 10 mg qd q1-2w, 2020-4-11 因免疫治疗诱发的皮疹, 开瑞坦治疗后未见明显好转, 遂停药。PFS: 7.6 个月。2020-7 发现患者有营养不良及腰推压缩性骨折, 2020-7-30 给予局部麻醉下经皮球囊扩张椎体成形术, 术后恢复良好。

晚期三线治疗: 2020-8-18 至 2020-09-30 行 1~4 周期免疫治疗, 具体: 度伐利尤单抗 500 mgd1q2w, 4 周期后复查评估疗效: PD。考虑患者病情进展。基因检测提示 ARD1A 突变, 遂加用奥拉帕利, 于 2020-10-15 至 2021-05-25 行免疫联合靶向治疗第 5~19 个周期, 具体如下: 度伐利尤单抗 500 mg d1 q2w + 奥拉帕利 150 mg bid。2021-06-09 上腹部增强 CT 见: 肝右叶新发结节, 考虑转移瘤可能性大。评估疗效: PD。PFS: 9.7 个月。2021-06 至 2021-09 因药物性皮炎停药。

晚期四线治疗: 2021-09-01 至 2022-06-22 给予患者 1~6 周期免疫联合血管靶向治疗, 具体: 度伐利尤单抗 500 mg d1 q3w + 仑伐替尼 8 mg po qd。患者于 2022-06-22 行上腹部 CT 动态平扫示肝内、肝周及腹膜后多发结节、团块影; 病变范围较前增大, 转移瘤可能性大。疗效评估 PD。PFS: 9.7 个月。后患者体质差, ECOG 评分 4 分, 仅给予患者对症支持治疗。患者于 2022-09-10 去世, OS: 53.6 个月。

本研究经青岛大学附属医院伦理委员会批准, 并获得患者知情书面同意, 发表本病例报告。

3. 讨论

胰腺癌位列恶性肿瘤病死率第七位[1], 是一种恶性程度高、总体预后不良的肿瘤, 全球范围内均呈快速上升趋势。在我国, 胰腺癌发病率位于第九位, 病死率位于第六位[2]。美国癌症协会最新数据显示, 目前胰腺癌位于常见癌症致死原因的第四位, 五年生存率仅 5%。其高异质性、复杂的肿瘤微环境、耐药性加剧了胰腺癌治疗的困难性, 胰腺癌的早期诊断率低, 病死率高, 且胰腺癌具有早期侵犯血管与淋巴管的, 播散至肝脏, 腹膜, 肺和局部淋巴结的特征。即使部分患者影像学未见明显异常, 多数患者在确诊为胰腺癌时仍存在亚临床的转移。许多研究证实, 胰腺癌根治术后发生腹膜或肝脏转移的可能性高达 75%。目前, 吉西他滨联合卡培他滨、白蛋白紫杉醇等以及 FOLFIRINOX 是可切除或晚期转移性胰腺癌的标准化学疗法[3]。由于化疗疗效有限且伴有毒副作用, 近年免疫治疗药物及靶向药物逐渐引起重视, 并取得一定的进展。

常用的免疫检查点抑制剂包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)和程序性细胞死亡蛋白 1 及其配体 1 (PD-1/PD-L1), CTLA-4 是一种抑制性受体, 通过竞争性抑制 B7 配体与 CD-28 的结合来参与免疫反应的负调节, 对 T 细胞激活的初始阶段进行调节并抑制免疫过度激活; PD-1 蛋白是存在于 T 细胞上

的抑制性受体, 具有比 CTLA-4 更加显著的生物学功能, 能够与 PD-L1 和 PD-L2 配体结合[4], 诱导 T 细胞的凋亡, 并抑制外周组织中的 T 细胞活性, 减弱 T 细胞对肿瘤的杀伤能力[5], 实现肿瘤免疫逃逸。目前经过各类免疫相关性药物的临床试验, 已批准多项免疫药物治疗各种类型的癌症, 其中在肺癌以及黑色素瘤中都取得了较好的疗效[6]。

尽管免疫治疗在某些肿瘤中表现出良好的疗效, 但是目前现有的临床研究表明, 单一免疫治疗并未改善胰腺癌患者的生存预后[7]。这可能是因为胰腺癌具有比较低的免疫突变负荷和新表位负荷(癌细胞免疫原性低、产生免疫原性抗原很少), 以及内源性肿瘤浸润淋巴细胞很少甚至没有, 被认为是免疫反应较差的癌症。一项针对 CTLA-4 单克隆抗体 Ipilimumab 的 II 期临床研究中显示, 对于 27 例局部晚期或转移性胰腺癌患者, 其生存时间并未显著提高, 仅有 1 例患者在治疗 1 个周期后出现延迟性部分缓解, 然而其他针对 PD-1 单克隆抗体的早期临床试验中(Pembrolizumab 和 Nivolumab), 仅采用单一疗法治疗的胰腺癌患者并未取得效果[8]。因此, 免疫检查点抑制剂联合其他化疗药物治疗作为治疗胰腺癌的替代选择受到了越来越多研究者的关注。研究表明, Pembrolizumab 联合吉西他滨和白蛋白紫杉醇的有效率也有一定的提升, 中位无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)分别为 9.0 个月和 15.1 个月[9]。该研究表明免疫检查点抑制剂与其他化疗方案联合, 可以明显提高胰腺癌患者的总生存期及无进展生存期, 治疗方案的合理优化将会成为未来研究的重点。

此外有部分研究表明, 对于 DNA 错配修复缺陷/高微卫星不稳定性的胰腺癌患者, 免疫检查点抑制剂单用或许可成为具有特定特征胰腺癌的有效疗法。DNA 错配修复缺陷/高微卫星不稳定性通常与高肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)相关[10]。高 TMB 增加了新抗原的潜在数量, 这些新抗原可以由肿瘤细胞呈递并被宿主免疫细胞识别, 即迁移 TME 中的肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)。TILs 特别是 CD8+T 细胞, 可协调显著的抗肿瘤反应以消灭肿瘤细胞, 使得这类患者更易受免疫治疗的影响。然而, 受到检测方式及患者选择差异的影响, 在大量的数据中, 仅有较低比例的胰腺癌患者表现为微卫星高度不稳定基因型和 DNA 错配修复缺陷表型[11]。一项前瞻性研究通过 Pembrolizumab 治疗 DNA 错配修复缺陷/高微卫星不稳定性的转移性实体瘤患者, 8 例转移性胰腺癌患者中, 有 2 例患者达到完全缓解, 3 例患者达到部分缓解, 1 例患者病情稳定, 疾病控制率为 75%, 治疗效果良好。另一项研究 keynote-158, 也报道了同样的结果, 其患者的总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)分别为 4 个月和 2.1 个月, 与在其他肿瘤(如 PFS 为 16.5 个月的结直肠癌)相比, 并未取得令人欣慰的结果。本案例中患者尽管患者为显示高肿瘤突变负荷, 我们在二线应用单药免疫治疗, 4 周并未取得令人欣慰的成果, 考虑晚期肿瘤患者为体质差, 难以耐受化疗药物, 加用血管靶向治疗药物后, 结果明显的延长了患者的无进展生存期, 且患者治疗期间, 出现明显药物性皮炎, 提示对免疫治疗药物的有效性。且出药物性皮炎外, 无其他不良事件的发生, 因此免疫治疗联合靶向治疗均有良好的安全性, 因此, 联合免疫疗法(双/多免疫检查点阻断、不同免疫疗法之间的组合)或免疫疗法与放疗、靶向药物联用将会是未来的发展方向。

4. 总结与展望

总之, 本案例中使用免疫治疗(PD-1/PDL-1 抑制剂), 明显延长了晚期胰腺癌患者的无进展生存期及总生存期, 为后续胰腺癌开展免疫治疗及免疫治疗联合靶向治疗积累了经验。但本例研究仍存在不足: 1) 没有对患者的肿瘤微环境的变化, 进行有效的检测; 2) 本研究为各分研究, 相关的研究结果还需大量临床研究证实。

近年来, 免疫治疗在多种肿瘤中取得了重大的进展, 这让胰腺癌在免疫治疗方面看到了希望, 在免疫药物方面, 新型免疫检查点抑制剂(PD-1/PD-L1, CTLA4, CD40, IDO)、免疫细胞治疗均取得一定进展, 但相关的临床研究较少, 多数临床研究未能显示患者生存的明显改善, 仍需进一步研究。此外, 胰腺癌

的免疫抑制特性是单一免疫疗法的反应有限, 各种类型的联合治疗, 如双/多免疫检查点阻断、免疫疗法与放化疗的组合以及不同免疫疗法之间的组合, 是未来胰腺癌免疫治疗的发展方向。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2019) Cancer Statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **69**, 7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
- [3] Khorana, A.A., Mangu, P.B., Berlin, J., *et al.* (2016) Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 2541-2556. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.5553>
- [4] Ohaegbulam, K.C., Assal, A., Lazar-Molnar, E., *et al.* (2015) Human Cancer Immunotherapy with Antibodies to the PD-1 and PD-L1 Pathway. *Trends in Molecular Medicine*, **21**, 24-33. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.10.009>
- [5] Wei, S.C., Duffy, C.R. and Allison, J.P. (2018) Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discovery*, **8**, 1069-1086. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0367>
- [6] Kasakovski, D., Skrygan, M., Gambichler, T., *et al.* (2021) Advances in Targeting Cutaneous Melanoma. *Cancers (Basel)*, **13**, 2090. <https://doi.org/10.3390/cancers13092090>
- [7] Majidpoor, J. and Mortezaee, K. (2021) The Efficacy of PD-1/PD-L1 Blockade in Cold Cancers and Future Perspectives. *Clinical Immunology*, **226**, Article ID: 108707. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108707>
- [8] Patnaik, A., Kang, S.P., Rasco, D., *et al.* (2015) Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clinical Cancer Research*, **21**, 4286-4293. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2607>
- [9] Weiss, G.J., Blaydorn, L., Beck, J., *et al.* (2018) Phase Ib/II Study of Gemcitabine, Nab-Paclitaxel, and Pembrolizumab in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Investigational New Drugs*, **36**, 96-102. <https://doi.org/10.1007/s10637-017-0525-1>
- [10] Cancer Genome Atlas, N. (2012) Comprehensive Molecular Characterization of Human Colon and Rectal Cancer. *Nature*, **487**, 330-337. <https://doi.org/10.1038/nature11252>
- [11] Hu, Z.I., Shia, J., Stadler, Z.K., *et al.* (2018) Evaluating Mismatch Repair Deficiency in Pancreatic Adenocarcinoma: Challenges and Recommendations. *Clinical Cancer Research*, **24**, 1326-1336. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3099>