Open Access
DOI:10.3724/zdxbyxb-2023-0258

肿瘤靶向治疗

·专题报道·

一例化疗联合免疫治疗无效胰腺癌患者再联合靶向治疗有效

张　波，唐科忠，董　鑫
浙江大学医学院附属第二医院外科，浙江 杭州 310009

［摘　要］ 一例68岁男性患者因纳差乏力就诊，影像学和肝病灶穿刺活检结果提示胰腺体尾癌伴肝脏多发转移，肿瘤标志物糖类抗原（CA）199为2003.4 U/mL。患者采用改良FOLFIRINOX化疗方案联合免疫检查点抑制剂（派安普利单抗）治疗两周期后胰尾及肝脏肿块未减小，CA199水平较前明显升高。从第三周期加用靶向药物安罗替尼后发现胰腺病灶及肝转移灶较前明显缩小，行腹腔镜下胰体尾切除、脾切除及肝转移灶切除术。患者术后再次行三周期改良FOLFIRINOX联合安罗替尼及派安普利单抗治疗，三周期后采用安罗替尼及派安普利单抗维持治疗，随访患者至今（确诊后近19个月）未见明显复发。

［关键词］ 胰腺癌；化疗；靶向治疗；免疫治疗；肿瘤微环境；病例报告
［中图分类号］ R735　［文献标志码］ A

A case of pancreatic cancer treated with chemotherapy combined with immunotherapy and targeted therapy

ZHANG Bo, TANG Kezhong, DONG Xin (*Department of Surgery, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China*)
Corresponding author: DONG Xin, E-mail: dongxin@zju.edu.cn, https://orcid.org/0000-0001-5716-7395

［**Abstract**］ A 68-year-old male was admitted due to fatigue and poor appetite and diagnosed pathologically as pancreatic adenocarcinoma with liver metastasis. The tumor marker carbohydrate antigen 199 (CA199) level was 2003.4 U/mL. The patient received two cycles of modified FOLFIRINOX plus immune checkpoint inhibitor (penpulimab). However, the tumor did not shrink and CA199 level was even higher. Anlotinib was added from the 3rd cycle, and the size of primary tumor and metastatic lesions were significantly

收稿日期（Received）：2023-05-30　**接受日期（Accepted）**：2023-10-06　**网络预发表日期（Online）**：2023-10-08
基金项目（Funding）：国家自然科学基金（81570698）
第一作者（First author）：张　波，副主任医师，主要从事肝胆胰疾病的临床诊治及转化研究；E-mail：jjs10@zju.edu.cn；https://orcid.org/0000-0003-0979-7653
通信作者（Corresponding author）：董　鑫，主任医师，主要从事肝胆胰疾病的临床研究；E-mail：dongxin@zju.edu.cn；https://orcid.org/0000-0001-5716-7395

reduced. Laparoscopic distal pancreatectomy and splenectomy as well as liver metastasis resection was performed. Three cycles of combined therapy were adopted after surgery followed by maintenance therapy with anlotinib plus penpulimab. There was no evidence of tumor recurrence during the follow-up (nearly 19 months since diagnosis).

[**Key words**] Pancreatic cancer; Chemotherapy; Targeted therapy; Immunotherapy; Tumor microenvironment; Case report

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2023, 52(5): 578-582.]

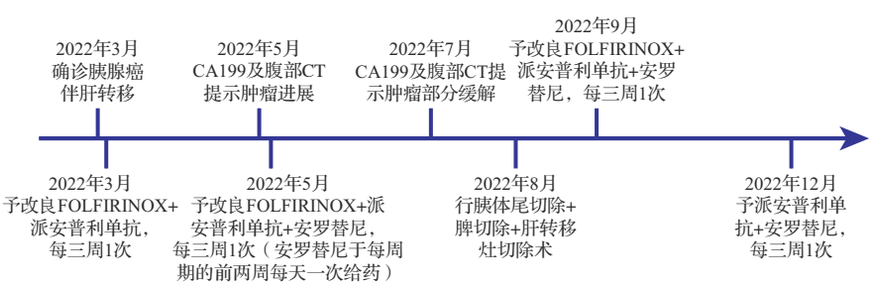
[**缩略语**] 糖类抗原(carbohydrate antigen,CA);磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI);计算机断层扫描(computer tomography,CT);细胞角蛋白(cytokeratin,CK);黏液蛋白(mucin,Muc);磷脂酰肌醇蛋白聚糖(glypican,GPC);谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase,GS);热激蛋白(heat shock protein,HSP);细胞系来源的异体移植肿瘤(cell line-derived xenograft,CDX)

胰腺癌是一种常见的消化道恶性肿瘤,是目前所有消化道肿瘤中病死率最高、存活率最低的癌症,患者5年存活率仅7%~9%。由于其位置深,且缺乏早期诊断方法,70%~80%的胰腺癌患者确诊时已为局部晚期或远处转移,只有10%的患者适合手术切除[1]。即使患者可接受手术,其术后发生复发、转移的概率也很大,并且这些复发及晚期患者往往放疗和化疗效果不佳。在过去十几年里,尽管外科手术技术进步、各种新型化疗药物出现、联合治疗方案不断更新,胰腺癌患者的预后仍然没有明显改善[2]。在精准治疗时代,伴随着肿瘤靶向治疗及免疫治疗的进展,胰腺癌的综合治疗也有了更多选择[3]。本文报道一例晚期胰腺癌患者通过化疗联合免疫及靶向治疗后行根治手术切除已生存19个月的病例,以供同道参考。本研究通过浙江大学医学院附属第二医院伦理委员会审查[2023伦审研第(2023-0912)号],且获得患者知情同意。

1　病历摘要

患者男性,68岁,因“纳差1个月,加重3 d”于2022年3月11日在我院就诊。入院后诊治过程见图1。患者1个月前无明显诱因下出现纳差,未予治疗。3 d前诉胃纳加重,偶伴有上腹隐痛。外院查腹部MRI发现胰尾部占位,临近脾静脉受侵,肝内多发占位。入院后查腹部增强CT发现胰尾部占位,大小约39 mm×23 mm×21 mm;肝内多发占位,较大者为17 mm×14 mm(图2)。肿瘤标志物CA199为2003.4 U/mL,且CA125(92.6 U/mL)、CA242(109.8 U/mL)水平均有明显升高。血常规、肝功能检查未见明显异常。行肝转移灶穿刺活检,病理检查结果提示恶性肿瘤,细胞巢、腺样分布,部分区见黏液样物分泌,考虑胰腺导管腺癌来源可能性大。免疫组织化学检查结果显示,CK(AE1/AE3)阳性、CK19阳性、CK7阳性、Muc-1阳性、GPC3阴性、GS散在阳性、HSP70散在阳性、Muc-4阴性、Muc-5AC散在阳性、Muc-6阴性、CDX2阴性、CK20阴性、Ki-67阳性率50%。患者既往有高血压、结肠癌术后病史。患者入院诊断考虑胰腺癌伴肝转移。

结合患者病理检查结果,排除化疗禁忌后予改良FOLFIRINOX化疗方案即“奥沙利铂+亚叶



CA:糖类抗原;CT:计算机断层扫描.

图1　胰腺癌患者诊断治疗时间轴

Figure 1　The timeline of the patient's treatment

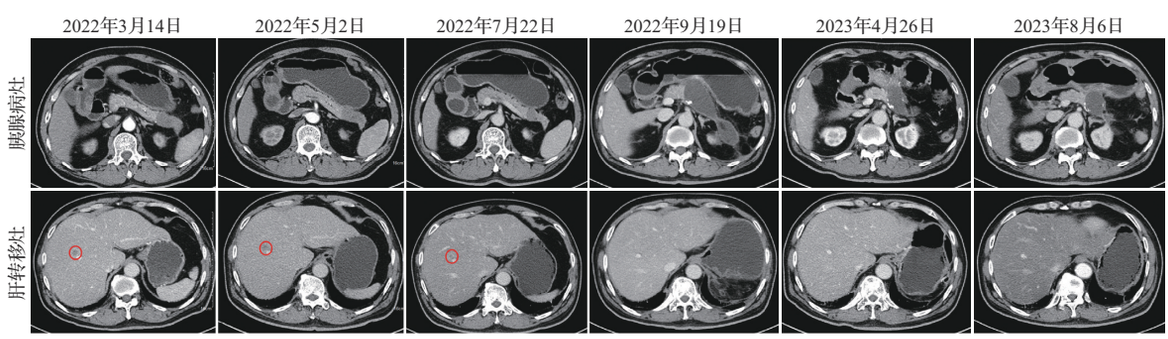
酸钙+伊利替康+5-氟尿嘧啶”联合派安普利单抗0.2 g,每三周一次。两周期治疗后复查发现胰尾及肝脏肿块未减小(图2),CA199水平较前明显升高(图3)。考虑化疗联合免疫治疗效果欠佳,2022年5月3日起加用安罗替尼10 mg,1次/d,于化疗第1~14天给药。期间定期复查发现胰尾及肝脏肿块减小(图2),CA199水平较前下降(图3)。加用安罗替尼四周期后再次评估,发现胰腺病灶及肝转移灶较前明显缩小,经多学科讨论及与家属商议后于2022年8月24日行腹腔镜下胰体尾切除、脾切除及肝转移灶切除术,术后标本外观见图4。术后再次行三周期改良FOLFIRINOX联合安罗替尼及派安普利单抗治疗,三周期后维持安罗替尼及派安普利单抗治疗,随访至2023年9月30日患者未见明显复发(图2)。

2 讨 论

由于胰腺癌的早期症状不典型,肿瘤细胞生物侵袭性强,常伴有微转移,很大一部分患者确诊时已丧失了手术切除的可能性,因此姑息性化疗成为晚期胰腺癌的标准治疗方法[1]。标准一线化疗方案包括吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇或改良FOLFIRINOX[4]。作为二线治疗药物,伊立替康脂质体通过靶向肿瘤细胞,促进肿瘤血管正常化、改善肿瘤缺氧环境,延缓肿瘤的进展,对肿瘤转移患者有较好的疗效[5]。研究表明,与单独使用吉西他滨比较,FOLFIRINOX、吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥、吉西他滨联合替吉奥、伊立替康脂质体联合氟尿嘧啶等多药化疗方案有一定优势,可以获得较好的疾病控制和患者更长的存活时间[6]。然而,本例患者中,改良FOLFIRINOX方案并未取得令人满意的效果,显示肿瘤对该化疗方案耐药,推测与致密的组织结构如透明质酸、胶原蛋白等构成物理屏障,肿瘤微环境中如肿瘤干细胞、肿瘤相关成纤维细胞[7]及免疫相关细胞如肿瘤相关巨噬细胞、肿瘤浸润淋巴细胞等会增加胰腺癌细胞的抗药性等有关。

免疫治疗对大部分肿瘤如淋巴瘤、胃癌等有很好的疗效。然而对于胰腺癌,除了一些特定类型如高卫星不稳定型和错配基因缺失型[8],免疫治疗并没有取得较理想的疗效。研究表明,常用的免疫检查点抑制剂如抗细胞毒性淋巴细胞抗原4及抗程序性死亡受体1,无论是单独使用还是联合使用,均不能明确改善胰腺癌患者的存活时间[9-10]。本文资料中,患者采用化疗联合派安普利单抗治疗,没有获得良好的疗效。胰腺癌免疫治疗低效的原因可能与其独特的肿瘤微环境(T淋巴细胞浸润性差)和由胰腺星状细胞、免疫细胞和内皮细胞等多种致癌细胞构成胰腺癌的特异性细胞外基质等因素有关[11]。

抗血管生成的靶向药物目前在临床上广泛应用,用于胰腺癌治疗也获得了更多的临床证据。抗血管生成抑制剂只能抑制肿瘤细胞生长但不能杀死肿瘤细胞,因此,抗肿瘤血管生成的靶向药物常需要与细胞毒性化疗药联合使用[12]。本例胰腺癌患者在化疗联合免疫治疗无效的情况下加用抗血管生成靶向药物获得了较好的抗肿瘤效果,但其具体机制尚不明确。有研究显示,酪氨酸激酶抑制剂伊鲁替尼(Ibrutinib)联合



治疗前(2022年3月14日)胰尾部占位,肝内多发占位;化疗联合免疫治疗两周期后(2022年5月2日)胰尾及肝脏肿块未减小;化疗联合免疫及靶向治疗后(2022年7月22日)胰尾及肝脏肿块减小;术后4周(2022年9月19日)、术后8个月(2023年4月26日)、术后近1年(2023年8月6日)复查影像未见明显复发. 红圈内为肝转移灶. CT:计算机断层扫描.

图2 患者治疗期间的腹部增强CT成像图

Figure 2 The contrast-enhanced CT images of the patient during the treatment

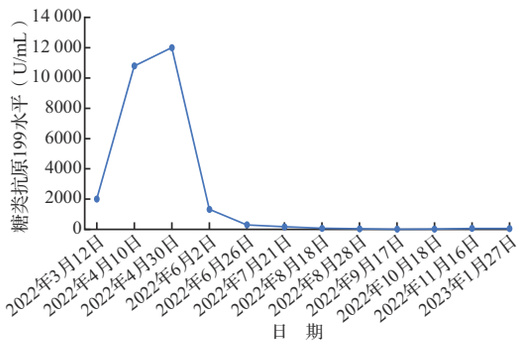
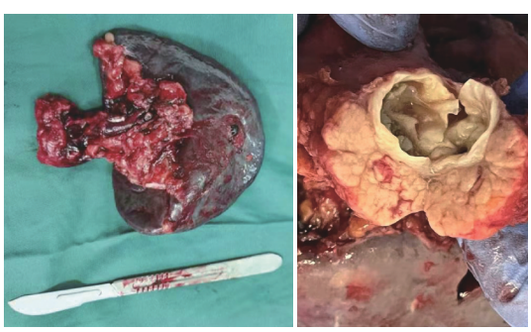


图3　患者治疗期间的糖类抗原199变化曲线
Figure 3　The level of CA199 during the treatment



左图为胰体尾切除标本，右图为剖开标本后见肿瘤内部坏死液化.

图4　患者手术标本大体观
Figure 4　The morphology of the patient's specimen

化疗药物可以改善肿瘤微环境，增加免疫治疗药物对转移性胰腺癌患者的疗效，表现为效应CD8$^+$ T细胞增加及肿瘤微环境改变，如肥大细胞功能抑制、血管生成减少、结缔组织形成减少，进而增强抗肿瘤反应[13]。脯氨酸异构酶Pin1抑制剂可诱导促结缔组织的破坏和免疫抑制的微环境，增强药物的穿透性和功能[14]。因此，本例患者肿瘤明显缩小，肿瘤指标下降，反映出肿瘤对化疗及免疫治疗的良好反应，推测酪氨酸激酶抑制剂安罗替尼具有多个靶点，可能通过改变肿瘤微环境促使血管正常化，增加免疫细胞浸润，促使派安普利单抗发挥效应，同时利于化疗药物更多地进入肿瘤内部。但是，上述推测需要积累更多病例资料来证实。

志谢　研究得到国家自然科学基金（81570698）支持

Acknowledgements　This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81570698)

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests　The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2023. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

参考文献（References）

[1] ADAMSKA A, DOMENICHINI A, FALASCA M. Pancreatic ductal adenocarcinoma: current and evolving therapies[J]. **Int J Mol Sci**, 2017,18(7): 1338.

[2] WOOD L D, CANTO M I, JAFFEE E M, et al. Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment[J]. **Gastroenterology**, 2022, 163(2): 386-402.e1.

[3] 吴丽霞, 王姚姚, 王婧淼, 等. 精准医疗及其在胰腺癌诊治中的应用[J]. **东南大学学报(医学版)**, 2022, 41(5): 751-755.
WU Lixia, WANG Yaoyao, WANG Jingmiao, et al. Precision medicine and its application in diagnosis and treatment of the pancreatic cancer[J]. **Journal of Southeast University (Medical Science Edition)**, 2022, 41(5): 751-755. (in Chinese)

[4] 孙　宁, 范晓娜, 李恒震, 等. 晚期胰腺癌常用一线化疗方案真实世界临床疗效观察[J]. **现代肿瘤医学**, 2023, 31(9): 1690-1695.
SUN Ning, FAN Xiaona, LI Hengzhen, et al. Real-world clinical efficacy of common first-line chemotherapy regimens for advanced pancreatic cancer[J]. **Journal of Modern Oncology**, 2023, 31(9): 1690-1695. (in Chinese)

[5] 米秀芳, 丁海樱, 宋　俞, 等. 脂质体伊立替康治疗转移性胰腺癌临床研究进展[J]. **中国药业**, 2023, 32(1): 124-128.
MI Xiufang, DING Haiying, SONG Yu, et al. Clinical research progress of liposomal irinotecan in the treatment of metastatic pancreatic carcinoma[J]. **China Pharmaceuticals**, 2023, 32(1): 124-128. (in Chinese)

[6] PARK W, CHAWLA A, O'REILLY E M. Pancreatic cancer: a review[J]. **JAMA**, 2021, 326(9): 851-862.

[7] 陆　涛, 王旭青. CAFs在胰腺癌肿瘤微环境中作用的研究进展[J]. **现代肿瘤医学**, 2023, 31(1): 177-182.
LU Tao, WANG Xuqing. Research progress of CAFs in the microenvironment of pancreatic cancer[J]. **Journal of Modern Oncology**, 2023, 31(1): 177-182. (in Chinese)

[8] HUANG Y, ZHU N, ZHENG X, et al. Intratumor microbiome analysis identifies positive association between megasphaera and survival of Chinese patients with pancreatic ductal adenocarcinomas[J]. **Front Immunol**, 2022, 13: 785422.

[9] SHARMA P, SOHN J, SHIN S J, et al. Efficacy and tolerability of tremelimumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma patients who have failed first-line platinum-based chemotherapy[J]. **Clin**

Cancer Res, 2020, 26(1): 61-70.
[10] KAMATH S D, KALYAN A, KIRCHER S, et al. Ipilimumab and gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a phase Ⅰb study[J/OL]. **Oncologist**, 2020, 25(5): e808-e815.
[11] HOSEIN A N, BREKKEN R A, MAITRA A. Pancreatic cancer stroma: an update on therapeutic targeting strategies[J]. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, 2020, 17(8): 487-505.
[12] WANG Y N, LEE H H, CHOU C K, et al. Angiogenin/ribonuclease 5 is an EGFR ligand and a serum biomarker for erlotinib sensitivity in pancreatic cancer [J]. **Cancer Cell**, 2018, 33(4): 752-769.e8.
[13] TEMPERO M, OH D Y, TABERNERO J, et al. Ibrutinib in combination with nab-paclitaxel and gemcitabine for first-line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: phase Ⅲ RESOLVE study [J]. **Ann Oncol**, 2021, 32(5): 600-608.
[14] KOIKAWA K, KIBE S, SUIZU F, et al. Targeting Pin1 renders pancreatic cancer eradicable by synergizing with immunochemotherapy[J]. **Cell**, 2021, 184(18): 4753-4771.e27.

[本文编辑 沈 敏 余 方]

· 学术动态 ·

具有多重m^{6}A调节功能的YTHDF2是细胞凋亡和细胞铁死亡的“分流器”

2023年8月28日,浙江大学医学院许志宏研究员、王福俤教授、徐鹏飞研究员团队合作在《国家科学评论》(*National Science Review*)在线发表了最新研究成果“YTHDF2-mediated regulations bifurcate BHPF-induced programmed cell deaths”(DOI:10.1093/nsr/nwad227)。

双酚A对生态环境及机体健康存在不利影响(卵子染色体异常、癌症和糖尿病等),因此,多种双酚A替代物被普遍应用在母婴用品中。研究人员发现孕妇人群血样中存在多种双酚A替代物,其中双酚芴(BHPF)在动物模型中能够导致斑马鱼胚胎和孕鼠胎儿的心血管发育缺陷,且其检出率高(14%)。BHPF通过下调YTHDF2以*N*6-甲基腺苷(m^{6}A)依赖的方式降低*gch1*信使RNA(mRNA)翻译水平及蛋白产物,从而诱导心肌细胞铁死亡。此外,YTHDF2的下调也能以m^{6}A依赖的方式提高*sting1* mRNA的稳定性继而通过NF-κB/UTX-TNFα通路诱导尾静脉区域细胞凋亡,从而造成斑马鱼尾静脉丛发育缺陷。研究进一步证实抑制通路上的相应关键分子能够显著挽救双酚芴暴露造成的斑马鱼心血管发育缺陷,并提示了挽救双酚芴可能造成的损伤的潜在方法。

论文第一作者为林介波、詹官凯和刘劲风博士。研究得到了国家重点研发计划、国家自然科学基金、浙江省自然科学基金等资助。

破解三氧化二砷靶向结合急性早幼粒细胞白血病蛋白的机制

2023年9月1日,浙江大学医学院那仁满都拉/周春教授团队联合法国巴黎文理研究大学Hugues de THÉ教授团队在《癌症发现》(*Cancer Discovery*)上发表最新研究成果“Structural basis of PML/RARA oncoprotein targeting by arsenic unravels a cysteine rheostat controlling PML body assembly and function”(DOI:10.1158/2159-8290.CD-23-0453)。

砷剂耐药的急性早幼粒细胞白血病患者基因突变(C213A、A216V、L218P等)均发生于RBCC区域中的B-box2结构域,表明B-box2结构域的完整性在砷剂治疗中具有关键作用。研究人员通过不断优化和尝试,成功获得并解析了急性早幼粒细胞白血病蛋白(PML)-B2蛋白晶体,并基于对C213V这一关键突变体的探究发现了三价砷离子通过直接与以Cys213(半胱氨酸)为中心的PML三聚体结合,进而发挥靶向治疗作用,揭开了三氧化二砷如何靶向癌蛋白进而治疗急性早幼粒细胞白血病的谜团,为临床靶向药物的开发和克服三氧化二砷耐药提供了重要的理论依据。

巴黎文理研究大学Pierre BERCIER博士研究生和浙江大学王茜茜博士、臧宁博士研究生为论文的第一作者。研究得到了国家自然科学基金、浙江省自然科学基金、浙江省卫生高层次创新人才项目等资助。