

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.08.009

· 临床研究 ·

DC联合CIK治疗156例局部晚期或晚期胰腺癌的临床疗效

舒艳¹, 何园^{1△}, 张燕¹, 史瑞芳¹, 王竞¹, 汪籽璇¹, 王仲达¹, 朱越¹, 王静¹, 姚露¹, 傅龚博¹, 雷增杰¹, 贾绍昌¹, 江龙委^{1,2}, 周晓娴¹(1. 东部战区总医院 肿瘤科, 江苏 南京 210002; 2. 南京大学 生命科学学院, 江苏 南京 210000)

[摘要] **目的:** 评价DC联合CIK治疗156例局部晚期或晚期胰腺癌的临床疗效。**方法:** 回顾性分析2011年11月至2023年12月在东部战区总医院肿瘤科进行自体DC联合CIK治疗的156例局部晚期或晚期胰腺癌患者的临床资料。统计患者治疗前后血清肿瘤标志物、淋巴细胞亚群、细胞因子水平的变化、不良反应发生情况以及近期疗效、远期疗效。**结果:** 156例胰腺癌患者中有92例治疗前后均进行了影像学检查, 结果显示CR 0例, PR 0例, SD 42例, PD 50例, ORR为0%, DCR为45.65%。外周血CA199水平在治疗前后无显著差异, 但有19例患者治疗后下降超过20%。治疗前后患者外周血CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD56⁺、CD25⁺淋巴细胞亚群水平和CD4⁺/CD8⁺T细胞比值无统计学差异($P>0.05$), 治疗后患者外周血IL-2、IFN- γ 的平均水平均显著高于治疗前($P<0.05$), TNF- α 和IL-6无显著差异($P>0.05$)。156例患者mOS为8.53个月, 1年累积生存率为39%, 2年累积生存率为15%, 3年累积生存率为15%, 没有随访到5年的生存数据。治疗过程中未发生严重不良反应。**结论:** DC-CIK能使局部晚期和晚期胰腺癌患者产生抗肿瘤免疫反应, 取得一定的客观疗效并可能使患者生存期延长。

[关键词] 胰腺癌; 树突状细胞; 细胞因子诱导的杀伤细胞; 临床疗效

[中图分类号] R735.9; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)08-0815-06

Clinical efficacy of DC combined with CIK in treating locally advanced or advanced pancreatic cancer

SHU Yan¹, HE Yuan^{1△}, ZHANG Yan¹, SHI Ruifang¹, WANG Jing¹, WANG Ruixuan¹, WANG Zhongda¹, ZHU Yue¹, WANG Jing¹, YAO Lu¹, FU Gongbo¹, LEI Zengjie¹, JIA Shaochang¹, JIANG Longwei^{1,2}, ZHOU Xiaoxian¹(1. Department of Oncology, Eastern Theater Command General Hospital, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 2. School of Life Sciences, Nanjing University, Nanjing 210000, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical efficacy of dendritic cells (DC) combined with cytokine-induced killer cells (CIK) in the treatment of locally advanced or advanced pancreatic cancer. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 156 patients with locally advanced or advanced pancreatic cancer who underwent autologous DC combined with CIK treatment in the Oncology Department of the Eastern Theater Command General Hospital from November 2011 to December 2023. Changes in serum tumor markers, lymphocyte subsets, cytokine levels, adverse reactions, short-term efficacy, and long-term efficacy before and after treatment were statistically analyzed. **Results:** Among the 156 pancreatic cancer patients, 92 underwent imaging examinations before and after treatment, with results showing no CR (complete remission), no PR (partial remission), 42 cases of SD (stable disease), and 50 cases of PD (progressive disease). The objective remission rate (ORR) was 0%, and the disease control rate (DCR) was 45.65%. There was no significant difference in peripheral blood CA199 levels before and after treatment, but 19 patients showed a reduction of more than 20% after treatment. No statistical differences were observed in CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD56⁺, CD25⁺ peripheral blood lymphocyte subsets levels and CD4⁺/CD8⁺T cell ratio before and after treatment (all $P>0.05$). However, the average levels of IL-2 and IFN- γ in peripheral blood of patients were significantly increased after treatment (all $P<0.05$), while TNF- α and IL-6 levels showed no significant difference (all $P>0.05$). The median overall survival (mOS) of the 156 patients was 8.53 months, with 1-year, 2-year, and 3-year cumulative survival rates of 39%, 15%, and 15%, respectively. No 5-year survival data were available for follow-up. No severe adverse reactions occurred during the treatment. **Conclusion:** DC-CIK therapy can induce anti-tumor immune responses in patients with locally advanced and advanced pancreatic cancer, achieving certain objective efficacy and potentially prolonging patient survival.

[Key words] pancreatic cancer; dendritic cell (DC); cytokine-induced killer cell (CIK); clinical efficacy

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(8): 815-820. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.08.009]

[基金项目] 2022 东部战区总医院院管课题(No. 22JCYYB1)

[作者简介] 舒艳(1994—), 女, 学士, 主管护师, 主要从事肿瘤细胞免疫治疗相关的护理和临床研究工作, E-mail: 854357879@qq.com; 何园(1985—), 女, 学士, 助理工程师, 主要从事肿瘤细胞免疫治疗临床和基础研究, E-mail: heyuan0602@163.com。△为共同第一作者

[通信作者] 周晓娴, E-mail: 455096658@qq.com; 江龙委, E-mail: jianglw2005@163.com

胰腺癌是威胁人类健康的一种常见肿瘤,其发病率在近二十年持续攀升。1990年全球患者数为19 600人,到2017年患者数上升至44 100人^[1]。同时,胰腺癌的病死率非常高。在美国,虽然胰腺癌的发病率只占所有肿瘤的第十位,但是其导致的死亡人数在所有肿瘤中排第三^[2]。即使近年来肿瘤治疗技术有了极大的发展,胰腺癌的病死率也不容乐观。早期、局部的胰腺癌的五年生存率也只有43.9%,而大部分的胰腺癌发现时已经有近端或者远端转移,生存率分别低至14.7%和3.1%^[2]。对于进展期胰腺癌,目前主要的治疗方式还是联合化疗为主,靶向治疗及放疗等为辅^[3]。

近些年,随着免疫治疗的发展,如溶瘤病毒、过继性细胞免疫治疗、免疫检查点抑制剂(immun checkpoint inhibitor, ICI)等逐渐走上肿瘤治疗的舞台,尤其是ICI,已经在多种实体肿瘤包括消化道肿瘤中取得了良好的治疗效果^[4-10]。然而,多项ICI在胰腺癌中的临床试验结果均不理想^[11-13]。因此,还需要进一步研究更好的治疗方案。树突状细胞(DC)是特异性免疫的启动者,能将肿瘤抗原提呈给T细胞启动抗肿瘤免疫反应,细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cell, CIK)是一群混合性细胞,主要效应细胞为CD3⁺CD56⁺T细胞,能分泌穿孔素和颗粒酶广谱杀伤肿瘤细胞^[14-15]。本课题组自2012年即开始使用DC联合CIK(DC-CIK)疗法治疗胰腺癌,2012年1月至2024年2月已治疗胰腺癌患者156例,现分析治疗这156例患者的临床及随访数据,探究DC联合CIK治疗胰腺癌的有效性及安全性。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2011年11月至2023年12月在东部战区总医院肿瘤科进行自体DC-CIK治疗的156例局部晚期或晚期胰腺癌患者(III~IV期)。其中男性106例,女性50例;年龄30~91岁,中位年龄63岁。所有患者具体临床资料见表1。

病例入选标准:病理确诊或临床诊断为局部晚期或晚期胰腺癌患者(III~IV期);年龄≥18岁;获得患者本人自愿签署的“知情同意书”;既往标准治疗失败的,或者拒绝后续化疗;EOCG评分≤2;体力状况尚好;KPS≥70分;预计生存期>3个月;近3个月内未接受过可能影响疗效评价的治疗;肝、肾、骨髓功能基本正常:中性粒细胞≥1 500个/μL,白细胞>4 000个/mL, Hb>90 g/L, PLT>75×10⁹个/L;血清肌酐<2 mg/dL;血清胆红素<1.5 mg/dL; ALT≤5 ULN, AST≤5 ULN, TB≤1.5 ULN, ALB≥35 g/L;育龄期患者

在入组前和实验中需采取恰当的保护措施(避孕措施或其他控制生育的办法)。病例排除标准:既往1个月内接受过任何一种形式的免疫治疗;需要使用免疫抑制剂者;既往一个月内接受过肿瘤化疗、放疗、二级及以上的手术等抗肿瘤治疗;怀孕或正在哺乳的妇女,育龄期妇女入组前7 d内必须测试妊娠实验阴性;肌酐清除率<60 mL/min;血液凝固功能异常;患者有活动性细菌或真菌感染;乙肝表面抗原(HBsAg)或乙肝核心抗体(HBcAb)阳性且外周血乙型肝炎病毒(HBV)DNA检测值>100 IU/mL;丙型肝炎病毒(HCV)抗体阳性且外周血丙型肝炎病毒(HCV)RNA阳性者;人体免疫缺陷病毒(HIV)抗体阳性者;巨细胞病毒(CMV)DNA检测阳性者;梅毒检测阳性者;经研究者判断不可入组的疾病:包括但不限于需要药物治疗的严重肝脏、肾脏或代谢性疾病,不可控制的冠状动脉疾病或哮喘,不可控制的脑血管疾病;登记前1个月参加其他临床试验;滥用药物,临床或心理的或社会的因素使知情同意或研究实施受影响;可能对研究药物过敏者;不能进行单个核细胞分离术或外周静脉通道不能开放患者;其他研究者认为不适合入组的情况。所有患者的临床试验程序均经本院伦理委员会审查批准(伦理批号:81YY-KYLL-11-01),全部受试患者均签署知情同意书。

表1 156例胰腺癌患者的临床资料[n(%)]

参数	n(%)	参数	n(%)
性别		年龄	
男	106(67.9)	≤60	69(44.2)
女	50(32.1)	>60	87(55.8)
病理类型		前期治疗	
腺癌	108(69.2)	C/R	63(40.4)
临床诊断	44(28.2)	C+R	17(10.9)
其他	4(2.6)	S+C/R	58(37.2)
化疗+放疗+手术	18(11.5)	转移部位	
胰头	129(82.7)	肝	25(16.0)
胰尾+胰体	27(17.3)	肺部	11(7.1)
TNM分期		腹膜	11(7.1)
III	25(16.0)	多发转移	76(48.7)
IV	131(84.0)	其他	8(5.1)
		无转移	25(16.0)

1.2 主要试剂与仪器

注射用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-CSF)购自厦门特宝生物工程股份有限公司,白细胞介素-4(IL-4)、重组人干扰素-γ(rhIFN-γ)及肿

瘤坏死因子 α (TNF- α)购自Peprotech公司,注射用重组人白细胞介素-2(rhIL-2)购自北京四环生物制药有限公司,抗人CD3单克隆抗体(anti-CD3 mAb)购自同立海源公司,IBM551及IBM-581培养液购自康宁公司。淋巴细胞分离液购自天津灏洋生物制品科技有限公司。流式检测抗体均购自Beckman公司。

COM.TEC血细胞分离机购自德国Fresenius公司,Beckman Coulter XL流式细胞仪购自Beckman公司。

1.3 DC及CIK的制备及表型测定

DC及CIK的制备和质量控制方法:见参考文献[16]。DC负载的抗原为胰腺癌PANC-1细胞的裂解物。DC及CIK表型测定结果见表2。

表2 156例患者回输细胞平均表型

DC表型	比例/%	CIK表型	比例/%
HLA-DR ⁺	93.24±5.97	CD3 ⁺	86.29±7.76
CD11 ⁺	89.33±6.94	CD3 ⁺ CD4 ⁺	23.67±5.91
CD80 ⁺	92.08±8.62	CD3 ⁺ CD8 ⁺	62.82±7.33
CD83 ⁺	87.34±2.89	CD3 ⁺ CD56 ⁺	9.37±2.01
CD86 ⁺	95.66±5.57	CD3 ⁺ CD56 ⁺	17.26±2.45
CD54 ⁺	88.22±7.32		

1.4 治疗方法

DC的回输方法:DC共输注4次,在采血后第7天开始将培养好的DC回输患者。分别在双侧腹股沟、腋下、颈部淋巴结区皮下注射,每个部位注射体积0.5 mL,每次细胞量为 $(1\sim 5)\times 10^7$ 个。共输注4次,每周2次。

CIK的回输方法:CIK共输注3次,分别在采血后的第10、12、14天回输患者(根据细胞生长情况会有1~2 d的差别)。回输方式为静脉回输,每次回输细胞量为 $(1\sim 2)\times 10^9$ 个。

1.5 随访及疗效评价

随访时间从2011年7月至2012年12月,患者在治疗前及治疗后3个月内复查血常规、肝肾功能、血清肿瘤标志物(CA19-9及CEA)并进行胰腺(腹部)CT检查及转移病灶的影像学检查(CT、MRI或ECT检查),对临床疗效及安全性进行评估。在治疗前和治疗后1周内检查患者外周血淋巴细胞亚群及细胞因子表达,评估免疫反应。之后每3~6个月复查评估,定期随访至患者死亡或失访。近期疗效评估按实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、病情稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD),患者至少在治疗4周以后进行疗效确认。以CR+PR计算临床治疗有效率(response rate, RR);以CR+PR+SD计算疾病控制率(disease control rate, DCR)。总生存时间(overall survival, OS)是从第一次治疗到死亡或随访截止日期的时间。细胞治疗过程中的不良反应根据美国国立癌症研究所《常见不良反应标准》(NCI-CTCAE v4.0)进行判定。

1.6 统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 或中位数表示,两组间比较采用 t 检验(正态分布时)或者Wilcoxon秩和检验(非正态分布时)。采用Kaplan-Meier法计算生存率,Log-Rank法进行单因素生存曲线比较;Cox比例风险回归模型进行多因素生存分析。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 近期临床疗效

156例胰腺癌患者,经自体DC-CIK治疗后,有92例治疗前后均进行了影像学检查,结果显示CR 0例、PR 0例、SD 42例、PD 50例;ORR为0%,DCR为45.65%。

检测外周血CA199水平在治疗前后的变化,治疗前中位数为151.10 U/mL,治疗后中位数为255.25 U/mL,差异无统计学意义($P=0.593$),但其中有19例患者治疗后下降超过20%。

2.2 治疗前后淋巴细胞亚群变化

156例胰腺癌患者在细胞治疗前后均进行了淋巴细胞亚群的检测,经统计,治疗前后及两组间治疗前后总T细胞、辅助性T细胞、细胞毒性T细胞、NK细胞及调节性T细胞都无显著差异($P>0.05$)(表3)。

2.3 治疗前后外周血细胞因子变化

比较患者治疗前后外周血细胞因子水平。结果显示,治疗后患者外周血IL-2、IFN- γ 的平均水平均显著高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),而治疗后TNF- α 和IL-6的平均水平虽高于治疗前,但无统计学差异($P>0.05$)(图1)。

表3 患者治疗前后外周血淋巴细胞亚群的变化[($\bar{x}\pm s$)/%]

淋巴细胞亚群	治疗前	治疗后	t值	P值
CD3 ⁺	61.82±9.85	62.56±12.20	-0.596	0.554
CD4 ⁺	31.54±8.99	31.36±10.42	0.146	0.885
CD8 ⁺	25.62±8.00	26.86±10.34	-1.180	0.244
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.38±0.69	1.27±0.66	1.302	0.199
CD3 ⁺ CD56 ⁺	17.74±9.46	16.52±9.04	0.990	0.328
CD4 ⁺ CD25 ⁺	3.25±1.06	3.37±1.34	-0.701	0.487

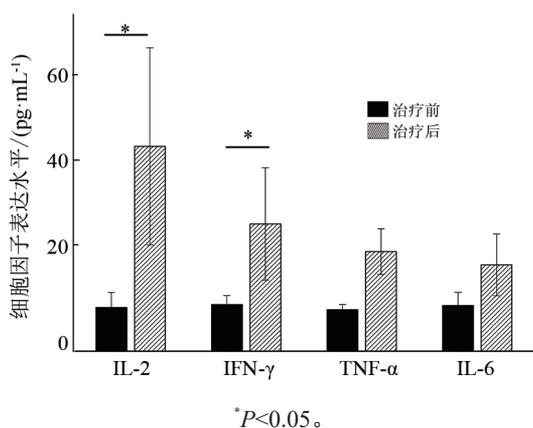


图1 156例患者治疗前后外周血细胞因子含量的比较

2.4 远期疗效

截至2023年12月随访中止,共有73例患者死亡,26例仍在随访过程中,57例失访。156例患者中位总生存时间(median overall survival time, mOS)为8.53个月,1年累积生存率为39%,2年累积生存率为15%,3年累积生存率为15%,没有随访到5年的生存数据(图2)。1例术后局部复发的患者在清蛋白紫杉醇+吉西他滨化疗2周期后无法耐受,之后仅行DC-CIK治疗,至2023年12月共治疗10个周期,PFS为18个月,仍在随访中。

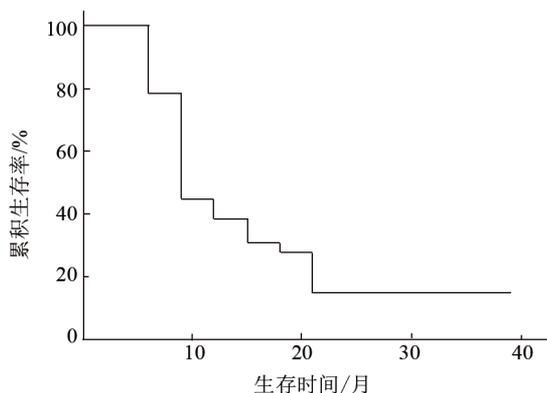


图2 156例患者的生存曲线

2.5 DC联合CIK治疗胰腺癌的安全性分析

所有治疗患者中,有15例在细胞回输后出现畏寒和发热(最高为38.5℃),对症处理后恢复正常;4例患者在出现轻度乏力,未予以特殊处理后逐渐恢复,还有1例患者出现寒战,对症处理后恢复正常。所有不良反应均未达3~4级。

3 讨论

化疗和手术是胰腺癌的主要治疗方法。然而,只有15%~20%的患者在诊断时符合手术条件,大多数胰腺癌患者在诊断时就出现远处转移或局部转移,即使手术切除肿瘤灶也无法延长患者生存时间^[17]。目前,对于体力状况良好的患者,标准一线治疗是联合化疗,一种是5-氟尿嘧啶、亚叶酸、伊立替康和奥沙利铂的组合,另一种是吉西他滨和清蛋白纳米紫杉醇的组合^[18-19]。

随着免疫治疗的发展,其在肿瘤治疗中占据了越来越重要的地位。利用DC及CIK治疗胰腺癌已有报道,如RONG等^[20]在一项临床研究中,使用MUC1多肽负载的DC经皮内注射给晚期胰腺癌患者,7名患者出现临床反应,患者的外周血IFN-γ和颗粒酶表达上升。在另一项研究中,MEHROTRA等^[21]使用DC联合Toll样受体(TLR)-3激动剂聚ICLC治疗12例局部晚期或晚期的胰腺癌患者,8例治疗后进行了影像学评价,4名患者为SD,4名患者为PD,中位OS为7.7个月,1例患者在治疗后存活了28个月,3例病情稳定的患者有效生成了抗原特异性T细胞。KOIDO等^[22]使用吉西他滨、DC疫苗及WT1多肽联合治疗10例胰腺癌患者,4例患者检测到WT1多肽特异性迟发型超敏反应(delayed-type hypersensitivity, DTH),出现DTH的患者的OS和无进展生存期(PFS)显著高于未出现反应的患者,特别是,3名具有强烈DTH反应的患者的中位OS均为717 d。

这些研究的样本量都很小,本课题组从2011年开始就使用DC联合CIK治疗胰腺癌,至2023年已入组156例患者。对这156例患者进行回顾性分析,结

果显示,CR 0例、PR 0例、SD 42例、PD 50例,ORR为0%,DCR为45.65%,该结果与前述几项研究^[20-22]的结果相似,说明对于晚期或局部晚期胰腺癌而言,DC联合CIK治疗难以使肿瘤灶缩小,无法产生强烈的近期临床疗效。从肿瘤标志物的结果看,治疗前后平均值无明显变化,但其中有19例患者治疗后下降超过20%,证明DC-CIK治疗胰腺癌能取得一定的抗肿瘤效果。

分析156例患者的远期生存数据,156例患者mOS为8.53个月,1年累积生存率为39%,2年累积生存率为15%,3年累积生存率为15%,没有随访到5年的生存数据。本结果与传统化疗的结果类似^[21]。但值得注意的是本研究入组的患者为既往标准治疗失败的,或者拒绝后续化疗的患者,患者的病情更重,所以本研究中DC-CIK治疗可能会使晚期胰腺癌患者受到一定的生存获益。从个例来看,本研究中有1例术后局部复发的患者在清蛋白紫杉醇+吉西他滨化疗2周期后无法耐受,之后行10个周期的DC-CIK治疗,未进行其他抗肿瘤治疗,目前病情稳定,PFS为18个月,仍在随访中。说明DC-CIK对于局部复发的患者的效果可能更好。156例患者中有121例只进行了1个周期的DC-CIK治疗,15例进行了2个周期的治疗,9例进行了3个周期的治疗,6例进行了4个周期的治疗,4例进行了4个周期的治疗,1例进行了10个周期的治疗。对治疗1次和治疗1次以上的两组患者进行淋巴细胞亚群和细胞因子相关的对比未发现明显差异,可能是进行1次以上治疗的患者例数过少。

对于免疫治疗而言,患者是否产生免疫反应是一个重要的影响因素。本研究中虽然治疗前后淋巴细胞亚群未有明显变化,但外周血IL-2、IFN- γ 的水平在治疗后显著升高,证明DC-CIK治疗能使患者产生抗肿瘤免疫反应。

对于DC和CIK的回输方式,有临床研究采用的方案是DC与CIK共培养再静脉回输^[24-25]。本研究采用的治疗方案是DC淋巴结区域皮下注射和CIK静脉滴注,主要原因在于前期的很多临床研究证实单纯DC皮下注射即可引起抗肿瘤免疫反应,且DC需要在淋巴结发挥作用,注射在淋巴结区域能减短其回流到淋巴结的路程;而CIK中起作用的主要细胞群为CD3⁺CD56⁺的NK样的T细胞群,以非特异性杀伤为主,所以本方案既能发挥DC特异性抗肿瘤的作用,也能发挥CIK非特异性杀伤的优点。

综上所述,DC-CIK能使局部晚期和晚期胰腺癌患者产生抗肿瘤免疫反应,取得一定的客观疗效并可能使患者生存期延长。

[参考文献]

- [1] GBD PANCREATIC CANCER COLLABORATORS. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(12): 934-947. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30347-4.
- [2] Cancer Stat Facts: Pancreatic Cancer. NIH Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [EB/OL]. 2021. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
- [3] KOLBEINSSON H M, CHANDANA S, WRIGHT G P, *et al.* Pancreatic cancer: a review of current treatment and novel therapies[J/OL]. *J Invest Surg*, 2023, 36(1): 2129884[2024-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36191926/>. DOI: 10.1080/08941939.2022.2129884.
- [4] KELLY R J, AJANI J A, KUZDZAL J, *et al.* Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(13): 1191-1203. DOI: 10.1056/NEJMoa2032125.
- [5] JANJIGIAN Y Y, KAWAZOE A, YAÑEZ P, *et al.* The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer[J]. *Nature*, 2021, 600(7890): 727-730. DOI: 10.1038/s41586-021-04161-3.
- [6] SUN J M, SHEN L, SHAH M A, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2021, 398(10302): 759-771. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4.
- [7] OH D Y, HE A R, QIN S K, *et al.* A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4_suppl): 378[2024-05-25]. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.4_suppl.378. DOI: 10.1200/jco.2022.40.4_suppl.378.
- [8] KOJIMA T, SHAH M A, MURO K, *et al.* Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(35): 4138-4148. DOI: 10.1200/JCO.20.01888.
- [9] 施明, 谢云波, 王福生. 肿瘤免疫细胞治疗: 前景与挑战[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(1): 1-9. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.01.001.
- [10] 刘莎莎, 田永贵, 张毅. 免疫细胞疗法在实体瘤治疗中的挑战与对策[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(9): 781-790. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.09.001.
- [11] TAÏEB J, SAYAH L, HEINRICH K, *et al.* Efficacy of immune checkpoint inhibitors in microsatellite unstable/mismatch repair-deficient advanced pancreatic adenocarcinoma: an AGEO European Cohort[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 188: 90-97. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.04.012.
- [12] O'REILLY E M, OH D Y, DHANI N, *et al.* Durvalumab with or without tremelimumab for patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: a phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(10): 1431-1438. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1588.
- [13] MARABELLE A, LE D T, ASCIERTO P A, *et al.* Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite

- instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 1-10. DOI: 10.1200/JCO.19.02105.
- [14] NAJAFI S, MORTEZAEE K. Advances in dendritic cell vaccination therapy of cancer[J/OL]. *Biomedicine Pharmacother*, 2023, 164: 114954 [2024-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37257227/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114954.
- [15] ZHONG S X, ZHANG Y, LU X M, *et al.* The therapeutic potential of cytokine-induced killer in patients with cancer[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2024, 44(3): 99-110. DOI: 10.1089/jir.2023.0180.
- [16] 江龙委, 贾蒙, 黄伟谦, 等. DC-CIK 细胞治疗晚期转移性鼻咽癌的疗效[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(1): 64-67. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.01.013.
- [17] DEL CHIARO M, SUGAWARA T, KARAM S D, *et al.* Advances in the management of pancreatic cancer[J/OL]. *BMJ*, 2023, 383: e073995[2024-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38164628/>. DOI: 10.1136/bmj-2022-073995.
- [18] VON HOFF D D, ERVIN T, ARENA F P, *et al.* Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(18): 1691-1703. DOI: 10.1056/NEJMoa1304369.
- [19] GOETZE T O, REICHAART A, BANKSTAHL U S, *et al.* Adjuvant gemcitabine versus neoadjuvant/adjuvant FOLFIRINOX in resectable pancreatic cancer: the randomized multicenter phase II NEPAFOX trial[J]. *Ann Surg Oncol*, 2024, 31(6): 4073-4083. DOI: 10.1245/s10434-024-15011-7.
- [20] RONG Y F, QIN X, JIN D Y, *et al.* A phase I pilot trial of MUC1-peptide-pulsed dendritic cells in the treatment of advanced pancreatic cancer[J]. *Clin Exp Med*, 2012, 12(3): 173-180. DOI: 10.1007/s10238-011-0159-0.
- [21] MEHROTRA S, BRITTEN C D, CHIN S, *et al.* Vaccination with poly(IC: LC) and peptide-pulsed autologous dendritic cells in patients with pancreatic cancer[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 82[2024-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5384142/>. DOI: 10.1186/s13045-017-0459-2.
- [22] KOIDO S, HOMMA S, OKAMOTO M, *et al.* Treatment with chemotherapy and dendritic cells pulsed with multiple Wilms' tumor 1 (WT1)-specific MHC class I/II-restricted epitopes for pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(16): 4228-4239. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0314.
- [23] WAINBERG Z A, MELISI D, MACARULLA T, *et al.* NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naive patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10409): 1272-1281. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01366-1.
- [24] 许涛, 景红霞, 曹风军, 等. HIFU 联合吉西他滨同步化疗及 DC-CIK 治疗中晚期胰腺癌临床疗效分析[J]. *实用肿瘤杂志*, 2018, 33(5): 416-420. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2018.05.006.
- [25] 张志强, 王梓瑛, 郑爽, 等. 胰腺癌化疗后应用 DC-CIK 细胞对免疫功能影响及临床疗效分析[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(7): 183-184. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.07.136.

[收稿日期] 2024-05-27

[修回日期] 2024-06-27

[本文编辑] 黄静怡