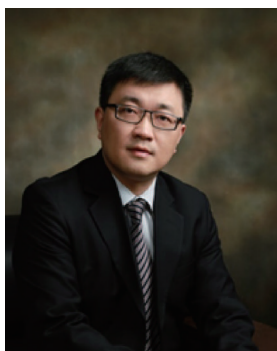




· 专家述评与论著 ·



虞先濬，主任医师、教授、外科学和肿瘤学双科博士研究生导师，目前担任复旦大学附属肿瘤医院副院长、上海市·复旦大学胰腺肿瘤研究所所长、中国抗癌协会胰腺癌专业委员会候任主任委员。长期从事胰腺肿瘤外科基础和临床转化研究，主要成就有：① 发明“乳头状残端封闭型”胰空肠吻合术，研发专用手术器械，显著提高了手术安全性；② 针对胰腺癌淋巴转移特性，规范手术清扫范围，开展靶向攻击淋巴转移的临床前研究；③ 发现胰腺癌“手术不获益”亚群的临床特征，揭示其分子机制，为建立个体化干预策略奠定基础；④ 发现胰腺癌和胰腺神经内分泌肿瘤增殖与淋巴转移的特殊性，改良国际分期，指导临床决策；⑤ 提出基于间质比例的胰腺癌个体化化疗理论，指导胰腺癌精准治疗。2016年获得国家杰出青年科学基金，2017年入选科技部中

青年科技创新领军人才，2019年入选人社部百千万人才工程计划并获得上海市五一劳动奖章。既往主持国家自然科学基金中德国际合作项目1项、面上项目2项，省部级项目9项；入选上海市领军人才、上海工匠、上海市新百人计划和上海市启明星/跟踪计划。以通信作者（含共同）在*J Clin Oncol*、*Gut*、*Ann Surg*、*Cell Res*、*Autophagy*、*Clin Cancer Res*等权威期刊发表SCI论文160余篇。作为第一发明人获得5项国家实用新型专利、上海市优秀发明选拔赛金奖。研究成果受到国内外同行关注和认可，已被纳入多部胰腺肿瘤临床指南或共识，指导临床实践。

## 2019年胰腺癌研究及诊疗新进展

刘梦奇，吉顺荣，徐晓武，虞先濬

复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科，复旦大学胰腺肿瘤研究所，上海市胰腺肿瘤研究所，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

**【摘要】** 胰腺癌是一种恶性程度极高的消化系统肿瘤，由于早期无明显症状、疾病进展快及化疗有效率低，患者预后极差，总体5年生存率只有约8%。近年来由于居民饮食习惯和生活方式的改变，胰腺癌的发病率逐年升高，严重威胁人民群众的生命健康。随着研究的不断深入，人们对胰腺癌生物学行为的认识及临床诊疗水平不断提高，胰腺癌的治疗模式也已由既往单纯的外科或内科治疗过渡到以多学科讨论为基础的综合治疗模式。本文参考2019年发表的胰腺癌相关研究报道，就胰腺癌发病因素、基础及临床研究新进展等方面进行综述。

**【关键词】** 胰腺癌；流行病学；基础研究；临床研究；进展

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.01.001

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)01-0001-10

**Advances in basic research, clinical diagnosis and treatment of pancreatic cancer in 2019** LIU Mengqi, JI Shunrong, XU Xiaowu, YU Xianjun (Department of Pancreatic Surgery and Pancreatic Cancer Institute, Fudan University Shanghai Cancer Center; Pancreatic Cancer Institute, Fudan University, Shanghai Pancreatic Cancer Institute; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: YU Xianjun E-mail: yuxianjun@fudanpci.org

**【Abstract】** Pancreatic cancer is a highly malignant tumor of the digestive system. Due to the lack of early diagnosis, rapid disease progression and unsatisfactory chemotherapy effectiveness, the prognosis of patient is extremely poor with an overall 5-year survival rate of 8%. In recent years, with the changes in residents' dietary habits and lifestyles, the incidence of pancreatic cancer has increased

year by year, which seriously threatens the health of the people. With continuous research and efforts, our understanding of the biological behavior and clinical diagnosis and treatment of pancreatic cancer have been continuously improved. The treatment mode of pancreatic cancer has also transitioned from the purely surgical or chemical treatment in the past to a comprehensive treatment model based on multiple disciplinary teams. Here we reviewed the latest high quality studies published in 2019, and summarized the progress of pathogenesis, basic and clinical research on pancreatic cancer to provide theoretical support for conquering this lethal disease.

[Key words] Pancreatic cancer; Epidemiology; Basic research; Clinical research; Progress

胰腺癌是恶性程度极高的消化系统肿瘤之一, 虽然近年来预后稍有改善, 但5年生存率仍不足8%。在美国, 根据美国癌症协会最新的数据, 胰腺癌导致的死亡数排名第4位, 预计在2019年将约有约23 800名男性和21 950名女性死于胰腺癌<sup>[1]</sup>。在英国, 胰腺癌导致的死亡在男性和女性中分别占癌症相关死亡人数的5.6%和5.3%, 均位于第5位<sup>[2]</sup>。而在中国, 虽然胰腺癌导致的相关死亡并没有排进前5位, 但其导致的死亡在癌症相关死亡中占比在过去10年中增加了9%, 并且随着中国居民生活方式和饮食习惯的改变以及人口老龄化的加速, 这一比例急剧增长<sup>[3]</sup>。因此, 胰腺癌已成为威胁人类生命健康的重大公共卫生问题, 受到越来越多的关注。本文就2019年胰腺癌在发病因素、基础及临床相关的研究进展进行综述。

## 1 胰腺癌发病因素的相关研究进展

胰腺癌的具体发病机制目前仍不是很清楚, 但大量的临床及流行病学研究发现, 吸烟、肥胖、慢性胰腺炎及糖尿病史是胰腺癌发病的重要的独立危险因素<sup>[4]</sup>。其中糖尿病与胰腺癌的发病关系越来越受到研究者的关注。既往大量研究的主要对象为美国白人。近日, Huang等<sup>[5]</sup>对2006—2016年来自美国南加州凯萨医疗机构的亚裔、非洲裔、西班牙裔和高加索人种患者共近150万人, 开展了一项基于人群的队列研究, 结果证实在不同人种之间新发糖尿病的发生均会增加其胰腺癌的发病率; 并且体重减轻和快速进展的血糖升高是最重要的独立危险因素。随着人们生活方式和饮食习惯的改变, 质子泵抑制剂在生活中的应用越来越广泛。近期来自瑞典的一项多达796 492例的队列研究发现, 长期使用质子泵抑制剂会增加胰腺癌的患病风险, 其标化

发病率比 (standardized incidence ratio, SIR) 和95% CI为2.22和2.12~2.32; 其中亚组分析显示, 小于40岁的长期质子泵抑制剂使用者, 其SIR和95% CI高达8.90和4.26~16.37<sup>[6]</sup>。此研究证实, 长期服用质子泵抑制剂是胰腺癌发病的独立危险因素, 尤其是对于年轻患者。

## 2 胰腺癌的基础研究进展

### 2.1 基因组学

胰腺癌通常被认为是一种老年病, 其中位发病年龄在美国和中国分别为71和62岁, 但是也有约10%的患者发病年龄小于50岁<sup>[1, 7]</sup>。既往有报道认为发病年龄不同的胰腺癌患者其临床病理学特征及预后也有明显差异<sup>[8]</sup>。近期来自美国的一项研究对早发胰腺癌 (年龄 $\leq 55$ 岁) 和平均发病年龄胰腺癌 (年龄 $\geq 70$ 岁) 患者进行全外显子测序发现, 在早发胰腺癌患者中其SMAD4突变率明显较高; 而且进一步的转录组学分析发现, 转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 信号转导通路的活化和磷酸化糖原合成酶激酶 (phosphoglycogen synthase kinase-3, p-GSK-3) 的表达在早发胰腺癌中也明显增加<sup>[9]</sup>。而大量的研究表明, p-GSK-3在细胞衰老过程中扮演着重要角色<sup>[10-11]</sup>, 这也再次说明胰腺癌的发生与人体衰老密切相关, 对衰老机制的研究将有助于我们进一步了解胰腺癌发生、发展的过程, 从而为胰腺癌的防治提供新的思路。

胰腺癌高转移特征是导致其预后差的重要原因, 其中约80%的胰腺癌患者伴有肝转移<sup>[12]</sup>。来自美国的Law等<sup>[13]</sup>对56例胰腺癌肝转移患者组织标本进行蛋白组学分析, 最终鉴定出3 960种差异表达蛋白, 并根据其特点将之分为4种亚型: 代谢型、祖细胞类似型、增殖

型和炎症型。其中代谢型和祖细胞类似型患者使用FOLFIRINOX方案进行化疗的预后明显好于吉西他滨化疗组，而在增殖型和炎症型患者中并无显著差异。此外，丝氨酸羟甲基转移酶1（serine hydroxymethyltransferase 1, SHMT1）被认为与吉西他滨耐药密切相关。此研究证明了蛋白质组学分类模型的临床意义，并为确立胰腺癌肝转移患者的精准治疗策略奠定了基础。

吉西他滨是胰腺癌化疗的基本药物之一，但总体有效率并不高。Zhou等<sup>[14]</sup>通过构建稳定的吉西他滨耐药胰腺癌细胞株，并与其亲本细胞进行转录组测序比较，发现在耐药胰腺癌细胞株中RRM1、STIM1和TRIM21基因的表达量明显上调，并证实这些基因的上调与胰腺癌细胞的耐药相关。这一研究为临床寻找吉西他滨耐药患者提供了潜在的生物学标志物，从而可为临床医师针对不同患者选择个体化化疗方案提供参考；同时也有助于探讨胰腺癌吉西他滨耐药的机制，进而改善吉西他滨在胰腺癌患者中的应用情况。

## 2.2 代谢组学

低氧和乏血供是胰腺癌的重要特征之一，而这一特点又与糖酵解相互作用共同促进肿瘤细胞的生存和增殖。Jiang等<sup>[15]</sup>研究发现，活化T细胞核因子5（nuclear factor of activated T cells 5, NFAT5）可以通过活化磷酸甘油酸激酶1（phosphoglycerate kinase 1, PGK1）促进胰腺癌细胞的糖酵解，从而进一步促进肿瘤细胞增殖、侵袭等一系列恶性生物学行为；而敲低这一基因在体内外实验中均被证实可明显改善这一现象。

随着胰腺癌基因组学的大量研究，Kras、TP53、SMAD4和CDKN2A的高频突变已在胰腺癌中被证实，并且与胰腺癌的发生、发展密切相关。然而如何将上述基因突变或基因分型用于临床实践仍没有取得突破。近期来自复旦大学的Liang等<sup>[16]</sup>通过分子影像学技术与免疫组织化学分析发现SMAD4的表达量与胰腺癌组织的糖酵解水平密切相关，进一步研究发现，糖酵解酶PGK1可以被TGF- $\beta$ /SMAD4抑制，胰腺癌中SMAD4的缺失会诱导PGK1上调，从而增强肿瘤细胞糖酵解和侵袭等恶性生物学行为。值得注

意的是，在SMAD4突变的胰腺癌细胞中，细胞核PGK1通过线粒体氧化磷酸化主要诱导驱动细胞发生侵袭和转移，而细胞质PGK1则通过其糖酵解酶的作用来促进细胞增殖。上述研究表明，PGK1在SMAD4突变的胰腺癌进展中发挥着决定性作用，并且可能成为携带SMAD4突变的胰腺癌治疗的靶点。

## 2.3 肿瘤微环境

胰腺星状细胞是一种高度异质性的间质细胞，在胰腺癌间质微环境中扮演着重要角色。Wen等<sup>[17]</sup>研究发现，成纤维细胞激活蛋白 $\alpha$ （fibroblast activation protein  $\alpha$ , FAP $\alpha$ ）阳性胰腺星状细胞在癌组织中的数量明显增加，并且与淋巴结转移密切相关。胰腺癌细胞通过释放TGF- $\beta$ 1诱导胰腺星状细胞分泌FAP $\alpha$ 并进一步激活蛋白激酶B（protein kinase B, AKT）信号转导通路来促进胰腺癌细胞的侵袭和转移。这一研究为通过干扰其肿瘤间质微环境治疗胰腺癌提供了新思路。此外，上皮-间质转化（endothelial-mesenchymal transition, EMT）可作为癌症相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblast, CAF）的重要来源，而成纤维细胞在胰腺癌间质增生过程中扮演着重要角色，大量的间质成分也成为胰腺癌不同于其他肿瘤的显著特征之一。Fan等<sup>[18]</sup>研究发现，高EMT指数与肿瘤T<sub>4</sub>分期与M2型肿瘤相关巨噬细胞活化相关；并通过体内外实验证实由EMT细胞分泌的热激蛋白90 $\alpha$ （heat shock protein 90 $\alpha$ , HSP90 $\alpha$ ）可以诱导M2型肿瘤相关巨噬细胞分化，并且进一步诱导产生更多的HSP90 $\alpha$ 促进胰腺癌的生长。而抗HSP90 $\alpha$ 抗体能明显消除这一现象，表现出强大的抗肿瘤生长作用。CAF在胰腺癌的发生、发展和耐药方面发挥着重要作用。近期，来自美国冷泉港实验室的Elyada等<sup>[19]</sup>采用单细胞RNA测序技术对人体和小鼠胰腺癌组织中肿瘤微环境成分进行分析，证实肌纤维母细胞CAF和炎性CAF的存在，并定义了其独特的基因特征。同时描述了一群表达II类主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex, MHC）分子和CD74但不表达经典共刺激分子的CAF的新群体，它们能以抗原特异性方



式激活CD4<sup>+</sup> T细胞, 从而发挥免疫调节能力。这一研究为认识胰腺导管腺癌中成纤维细胞的异质性, 并开发专门针对肿瘤间质中CAF的靶向疗法提供了新的理论基础。

炎症和多种肿瘤的发生、发展密切相关, 胰腺癌也不例外。Lanfranca等<sup>[20]</sup>对不同阶段的胰腺肿瘤进行分析, 发现炎症因子白细胞介素22 (interleukin 22, IL-22) 水平在胰腺炎和胰腺癌的发生、发展过程中显著升高, 并且在小鼠胰腺癌的发生、发展过程中必不可少。进一步研究发现, IL-22可以促进胰腺腺泡向导管上皮化生、干细胞特性的维持和EMT标志物表达增加, 而信号转导与转录活化因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 抑制剂可阻断这些作用。Rahn等<sup>[21]</sup>发现与正常对照组相比, 慢性胰腺炎患者胰腺组织中琥珀酸脱氢酶亚基B (succinate dehydrogenase subunit B, SDHB) 的表达量明显升高, 并且与M1型肿瘤相关巨噬细胞的丰度密切相关。将胰腺正常导管上皮细胞及癌前病变导管上皮细胞与M1型肿瘤相关巨噬细胞共培养可以导致SDHB表达和琥珀酸脱氢酶 (succinate dehydrogenase, SDH) 活性增加, 并且虽然SDHB的敲低不影响细胞对葡萄糖和乳酸的摄取, 但却能促进细胞的增殖和效应caspase活性的降低, 这一点在胰腺癌前病变导管上皮细胞系中的表现尤为明显。此研究表明, 当胰腺发生炎症时, SDHB的表达和SDH的活性均增加, 以对抗促炎巨噬细胞诱导的胰腺导管上皮细胞过度增殖, 从而抑制其发生恶性转变。

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint blockade, ICB) 在一些类型的恶性肿瘤治疗方面取得了良好效果, 然而在胰腺癌治疗方面却未见明显获益。大量的临床前研究表明, 骨髓来源的抑制细胞相对于细胞毒性T淋巴细胞的丰度决定了包括ICB在内的联合免疫治疗的效果。近期来自美国宾夕法尼亚大学的研究者通过研究发现, 泛素特异性蛋白酶22 (ubiquitin-specific protease 22, USP22) 在胰腺导管腺癌肿瘤免疫微环境中发挥着重要的调节作用, 胰腺癌细胞中USP22的敲除可明显减少骨髓来源的抑制细胞的

浸润, 并促进T淋巴细胞和NK细胞的浸润, 从而提高联合免疫治疗的效果; 同时肿瘤细胞固有USP22的消除可通过T细胞依赖的方式抑制胰腺癌细胞的转移, 进一步研究发现, 这一作用是通过其与SAGA/STAGA转录激活复合物的去泛素酶模块的相互作用使癌细胞转录组发生重组而实现的<sup>[22]</sup>。这一结果将有助于我们进一步了解免疫治疗的机制, 从而改善胰腺癌患者的预后。此外, 在免疫检查点抑制剂的研究中, 关于程序性死亡 [蛋白] -1 (programmed death-1, PD-1) / 程序性死亡 [蛋白] 配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 的研究已经很多, 而关于PD-L2的研究则较少。近期来自复旦大学的Zhang等<sup>[23]</sup>通过对PD-L2在305例可切除胰腺癌患者组织标本中的表达情况及其与临床病理学及预后的关系进行研究, 高达71.5%的胰腺导管腺癌患者表达PD-L2, 并且和CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>及FOXP3<sup>+</sup>调节性T细胞丰度密切相关, 肿瘤内高表达PD-L2和FOXP3与预后较差相关, 进一步的生存树分析发现, PD-L2低表达且间质FOXP3低表达的患者其生存期最长; 而PD-L2高表达且肿瘤内CD3低表达的患者预后最差 ( $P < 0.001$ ), 并且这一结果在包含150例胰腺癌患者的验证队列中得到了验证。上述结果表明, PD-L2有望成为胰腺癌免疫治疗的新靶点。

#### 2.4 CA19-9相关研究

CA19-9是胰腺癌中应用最广泛的一种血清学肿瘤标志物, 常规用于协助诊断胰腺癌或评估其治疗效果。最近来自美国冷泉港实验室的Engle等<sup>[24]</sup>研究发现, CA19-9可在转基因小鼠模型中通过过度激活表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 信号转导通路诱发胰腺炎, 并且这一过程可以被CA19-9抗体阻断; 同时CA19-9可与KrasG12D基因突变共同作用, 在小鼠模型中诱发胰腺导管腺癌的发生。这一研究首次深入阐述了CA19-9在胰腺炎和胰腺癌的发生过程中扮演的重要角色, 并且有望通过这一机制使其成为胰腺癌治疗的新靶点。

#### 2.5 肠道菌群

菌群失调被证实在多种肿瘤的发生、发展

过程中扮演着重要角色,胰腺癌也不例外。近期来自美国MD Anderson癌症中心的Riquelme等<sup>[25]</sup>通过16S rRNA技术对胰腺癌术后存活超过5年(中位生存期10.1年)的长生存期患者和术后存活少于5年(中位生存期1.6年)的短生存期患者的肿瘤组织进行分析,发现在长生存期胰腺癌患者的肿瘤组织中,其菌群的alpha多样性更高,并确定了肿瘤内微生物组特征(假单胞菌-链真菌-糖多孢菌-克劳氏芽孢杆菌)与研究组和验证组中的患者的长期存活高度相关。通过小鼠粪便微生物群移植实验,研究者能够差异化调节肿瘤微生物组并影响肿瘤生长以及肿瘤的免疫浸润,从而进一步证实胰腺癌组织中的菌群成分可以影响宿主的免疫应答和预后。上述研究为胰腺癌患者的预后提供了新的参考依据,同时小鼠粪便微生物群移植实验的结果还提示可以通过操纵微生物组来改善胰腺癌患者的预后。此外,来自美国纽约大学的研究人员发现胰腺导管腺癌的肿瘤组织中还存在大量源自肠道组织的真菌,该实验数据显示,与正常的胰腺组织相比,小鼠胰腺癌模型的肿瘤组织中肠道真菌增加了约3 000倍,而且在胰腺癌肿瘤组织中的真菌群落中明显富集了马拉色菌属。当用药物清除真菌后可抑制胰腺癌小鼠模型的肿瘤生长、提高化疗效果,而定植马拉色菌属可加速肿瘤形成与发展。进一步的研究发现,在肠道真菌加速胰腺癌进展的过程中,甘露糖结合凝集素(mannose-binding lectin, MBL)与真菌细胞壁多糖结合引起的补体级联反应发挥着关键作用,而敲除MBL、补体C3或补体C3的受体均可减缓小鼠胰腺癌的进展<sup>[26]</sup>。这项研究将肠道真菌与胰腺癌的发生、发展联系起来,使我们对肠道菌群在胰腺癌的发生、发展中的作用机制有了进一步的认识,同时也让抗真菌途径成为胰腺癌治疗新的研究方向之一。

### 3 胰腺癌的临床研究进展

#### 3.1 早期诊断

胰腺癌进展较快,早期发现和诊断对胰腺癌患者的预后至关重要。尽管PET/CT目前已被广泛用于肿瘤的诊断,其常规的示踪剂<sup>18</sup>F-FDG对于发现早期的胰腺导管腺癌却效果甚微。高级别

上皮内瘤变(PanIN-3)被认为是胰腺导管腺癌的原位癌形式,在PanIN-3中DNA损伤反应高度激活。近期来自英国牛津大学的Knight等<sup>[27]</sup>应用胰腺癌转基因小鼠模型通过SPECT显像剂In-anti- $\gamma$ H2AX-TAT与PanIN-3中DNA损伤修复标志物 $\gamma$ H2AX结合,以协助早期发现胰腺癌。研究结果表明,转基因小鼠模型中 $\gamma$ H2AX在PanIN-3部位的表达量明显高于正常组织,而胰腺导管腺癌组织中则不存在此现象;并且随着小鼠年龄的增长,其对In-anti- $\gamma$ H2AX-TAT的摄取也显著增加,这与其组织中PanIN-3的增多一致;而In-IgG-TAT或<sup>18</sup>F-FDG的摄取则不变。此项研究表明,抗- $\gamma$ H2AX-TAT成像技术可以无创地检测浸润前PanIN组织中DNA损伤修复信号,从而有助于胰腺癌的早期诊断和分期。

#### 3.2 手术治疗

外科切除依然是目前胰腺癌最重要的治疗方式,可手术切除胰腺癌患者的预后明显好于不可切除的患者。随着腹腔镜技术的发展和推广,目前腹腔镜下胰体尾切除术的安全性和可行性已被证实,因此对于可行胰体尾切除的良性或低度恶性肿瘤患者,腹腔镜下胰体尾切除术已成为首选术式<sup>[28]</sup>。然而其对于肿瘤学预后的影响尚无明确证据,因此对于胰腺癌是否可接受腹腔镜下胰体尾切除术目前仍有争议。2018年末,来自美国MD Anderson癌症中心的两项研究表明,腹腔镜下根治性子宫颈切除术与开放手术相比降低了早期宫颈癌患者的无病生存率和总生存率,更为腹腔镜下恶性肿瘤的手术治疗蒙上了一层阴影<sup>[29-30]</sup>。目前,复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科正在开展一项多中心随机对照临床试验(CSPAC-2)来研究两种术式对于胰腺癌患者预后的影响。对于需行胰十二指肠切除术的胰腺癌患者的手术方式目前争议仍较大。既往有多项研究表明,腹腔镜下胰十二指肠切除术是安全可行的,并在缩短住院时间和控制术中出血量方面存在优势<sup>[31-32]</sup>。Wang等<sup>[33]</sup>通过对2010年1月—2016年8月来自多中心的1 029例接受胰十二指肠切除术的患者进行分析也进一步证实了上述结论,并表明学习曲线、胰



腺中心体量和术者经验与其并发症和死亡率密切相关。然而在2019年来自荷兰的一项临床研究结果显示, 接受腹腔镜下胰十二指肠切除术的患者术后并发症及相关死亡事件明显多于开放胰十二指肠切除术的患者, 导致试验被安全监督委员会叫停<sup>[34]</sup>。尽管上述研究中多同时包含胰腺良、恶性肿瘤及壶腹部肿瘤, 但仍表明, 就目前而言, 对胰腺癌患者施行腹腔镜下胰十二指肠切除术的安全性和肿瘤学预后仍不确定, 还需要前瞻性临床试验进一步证实。

神经紧张素受体1 (neurotensin receptor 1, NTSR1) 在大多数胰腺癌组织中高表达。Renard等<sup>[35]</sup>通过合成一种能与NTSR1结合的示踪剂, 结合PET/CT及荧光技术对胰腺肿瘤组织进行显影, 并在临床前模型中运用这一技术成功地施行了荧光引导下的肿瘤精准切除。这一新技术对于胰腺癌, 尤其是位于胰腺内部病灶的精准切除具有重要意义。

### 3.3 化疗

化疗一直是胰腺癌治疗的主要手段之一, 然而耐药是限制胰腺癌化疗有效性的重要因素。最近的一项研究提示, 2-羟基黄酮 (2'-hydroxyflavanone, 2HF) 除了其本身具有通过抑制细胞周期抗肿瘤作用外, 还可以通过抑制STAT3信号通路增加胰腺癌细胞对EGFR抑制剂的敏感性<sup>[36]</sup>, 这一发现可能为改善胰腺癌化疗耐药提供新思路。老药新用不仅可以极大地扩大抗肿瘤药物谱, 减少研发成本, 而且由于已在人体内长期使用, 其引起的不良反应也往往是能够预期和承受的。近期来自意大利的研究者就发现苯唑类驱虫药可以通过细胞微管的改变和不规则纺锤丝的形成而显著抑制胰腺癌细胞的增殖、侵袭和转移; 并且干扰其细胞周期进展, 促进G<sub>2</sub>/M期阻滞, 提示苯唑类驱虫药主要是通过干扰细胞有丝分裂和DNA损伤来杀死胰腺癌细胞的; 同时当与吉西他滨联用时, 二者可以发挥协同作用, 显著抑制胰腺癌细胞的生长<sup>[37]</sup>。

术前新辅助化疗被证实在胰头癌中与更好的预后相关<sup>[38]</sup>, 然而在胰体尾癌中新辅助化疗的研究资料较少。近期的一项国际多中心回顾性

临床研究通过对1 236例患者进行分析发现, 新辅助化疗可在一定程度上减少胰体尾癌术后并发症 (10.6% vs 23.4%,  $P=0.020$ ) 和B/C级胰瘘 (9.6% vs 21.3%,  $P=0.026$ ) 的发生率, 但是对总生存期 (27个月 vs 31个月,  $P=0.277$ ) 并没有显著影响<sup>[39]</sup>。同时越来越多的研究表明, 对于接受新辅助治疗后的临界可切除胰腺癌患者, 只要影像学提示无进展, 不管CA19-9是否下降, 均应接受手术探查以评估其可切除性<sup>[40]</sup>。而对于局部进展期的胰腺癌患者, 当CA19-9水平下降超过50%, 并且表现出临床学改善 (如体力状态、疼痛、腹胀以及体质量和营养状态等方面的改善) 也均应考虑接受手术探查以评估其可切除性<sup>[41-42]</sup>。由此可见随着对新辅助化疗价值认识的进一步加深, 未来将有越来越多的胰腺癌患者接受新辅助治疗并获得手术R0切除的机会。

### 3.4 放疗

与手术治疗和化疗相比, 放疗在胰腺癌的治疗中显得无足轻重, 主要是由于胰腺癌对放疗极不敏感, 而其耐辐射的具体分子机制尚不清楚。Nguyen等<sup>[43]</sup>通过构建耐辐射的胰腺癌细胞系并对其进行系统的蛋白组学和生物信息组学分析, 发现多条生长因子/细胞因子介导的信号通路发生上调, 导致其抗凋亡和EMT可塑性的增强, 同时也表现出较强的DNA修复功能和抗氧化防御能力。通过对其中上调最明显的CD73分子进行功能分析, 发现敲低CD73可以使耐辐射细胞对放射及放射诱导的细胞凋亡变敏感。进一步研究发现, CD73的上调促进了促凋亡蛋白BAD的Ser-136位点磷酸化, 而这是放射抗性细胞维持在间充质状态所必需的。上述研究表明, 在放疗抵抗的胰腺癌细胞中CD73的表达改变导致生长因子/细胞因子信号转导的过度激活, 从而促进EMT可塑性和DNA修复的增强。CD73通过在Ser-136位点磷酸化促凋亡蛋白BAD而使其失活, 并使放疗后的胰腺癌细胞保持间充质状态, 从而赋予其放疗抵抗力。

### 3.5 免疫治疗

近年来, 免疫治疗在多种肿瘤的治疗中发展迅速, 取得了良好的效果。然而在胰腺癌的治疗

中却获益甚微，主要是由于其免疫抑制的肿瘤微环境的存在。Wang等<sup>[44]</sup>在最近的一项研究中发现，p21激活激酶1（p21-activated kinases 1, PAK1）在抗肿瘤免疫过程中发挥着重要作用。抑制PAK1可以通过增加肿瘤内活化的CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞的数量增强机体抗肿瘤免疫，同时通过下调内源性和胰腺星状细胞刺激性PD-L1的表达，增加胰腺癌细胞对细胞毒性T淋巴细胞的敏感性。因此PAK1抑制剂，尤其是和免疫检查点抑制剂联合使用可能会显著提高胰腺癌免疫治疗的效果。

### 3.6 分子靶向治疗

随着基因检测技术的快速发展及广泛应用，越来越多的分子靶向药物被开发和用于临床，然而分子靶向治疗在胰腺癌中的应用却一直举步维艰。在胰腺癌患者中，有4%~7%携带*BRC1*体细胞突变，在2019年的美国临床肿瘤学年会上阿斯利康与默沙东制药公司联合宣布了一项聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase, PARP] 抑制剂奥拉帕利 (olaparib) 用于携带*BRC1*基因突变的转移性胰腺癌患者维持治疗的Ⅲ期临床试验结果。研究者选取了以铂类药物为基础进行一线化疗且肿瘤无进展的转移性胰腺癌患者进行研究，共纳入154例患者，其中92例接受olaparib治疗，62例接受安慰剂治疗。结果显示，接受olaparib治疗组的中位无进展生存期明显优于安慰剂组（7.4个月 vs 3.8个月， $P=0.004$ ）<sup>[45]</sup>。尽管在总生存期方面，二者差异并无统计学意义（18.9个月 vs 18.1个月， $P=0.68$ ），并且携带这一基因突变的群体相对有限，但这一结果还是给苦苦探索胰腺癌靶向治疗的人们带来了巨大的鼓舞。在最新公布的美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）临床指南（2020.V1）中，olaparib也被推荐用于携带*BRC1*基因突变转移胰腺癌患者的维持治疗，并且建议对于所有确诊为胰腺癌的患者均应进行基因检测<sup>[46]</sup>。在最近的一项研究中，来自美国MD Anderson癌症中心的Goldstein等<sup>[47]</sup>设计了一个包含263个基因的队列对133例转移性胰腺

癌患者进行测序，结果发现，携带DNA损伤修复基因（*ATM*、*BRC1/2*、*CDKN2A*、*CHEK2*、*ERCC4*和*PALB2*）突变的患者，其总生存期明显优于不携带基因突变的患者（16.8个月 vs 9.1个月， $P=0.03$ ）；而与之相反，携带有其他有害基因突变的患者其总生存期则更短。研究同时也证实乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌家族史与患者DNA损伤修复基因突变相关，并且往往提示更好的生存率。由此我们也可以预期随着PARP抑制剂olaparib在胰腺癌治疗中的应用，携带DNA损伤修复基因突变的胰腺癌患者的生存期将会进一步得到改善。

*Kras*突变是胰腺癌中最常见的一种突变类型，丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）-磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）-AKT是其主要的信号转导通路，然而却一直未有相应的靶向抑制剂可用于临床，其中一个重要原因是快速出现的耐药现象。Ponz-Sarvis等<sup>[48]</sup>通过胰腺癌基因工程小鼠和胰腺类器官模型对抑制MEK和AKT信号通路后体内发生的变化进行研究，发现胰腺癌组织中ERBB2和ERBB3的磷酸化明显增加，而在正常胰腺组织中则无明显变化；进一步研究发现，使用全ERBB抑制剂联合MEK抑制剂可使小鼠肿瘤组织快速消退。上述结果虽然还需要临床试验的进一步证实，但强烈地提示全ERBB抑制剂联合MEK拮抗剂改善胰腺癌患者预后的可能。*SMAD4*也是胰腺癌中常见的突变类型之一，近期Liang等<sup>[49]</sup>研究发现，胰腺癌中*SMAD4*的突变状态可以影响TGF- $\beta$ 1诱导的细胞自噬从而影响胰腺癌细胞的生物学特性。在*SMAD4*阳性的胰腺癌细胞中，TGF- $\beta$ 1诱导的自噬可以通过减少*SMAD4*的核异位来促进其增殖并抑制迁移；而相反，在*SMAD4*阴性的胰腺癌细胞中TGF- $\beta$ 1诱导的自噬可通过调节MAPK/ERK通路来抑制其增殖和促进迁移。并且胰腺癌组织中TGF- $\beta$ 1的表达与LC3B呈正相关，而LC3B高表达与*SMAD4*阴性胰腺癌患者预后较差相关。上述研究可以帮助我们更好地理解胰腺癌的分子分型，并为其精准靶向治疗提供理论依据，特别是对

SMAD4阴性的胰腺癌患者。

### 3.7 光疗

来自英国的García-López等<sup>[50]</sup>先前报道了通过紫外光激发的合成分子纳米机器通过单向旋转在活细胞上产生纳米机械作用, 以通过其在细胞膜上钻孔来杀死细胞。近期通过技术改进, 他们研发了新的可以通过波长较长的可见光激发的合成分子纳米机器, 并且在基因工程胰腺癌小鼠模型中取得了良好效果; 同时消除了继发性的紫外线照射引起的损伤<sup>[51]</sup>。这种通过机械作用杀死癌细胞的治疗方式不会引起细胞出现抗性, 有望在将来应用于临床实际中, 为胰腺癌的治疗提供一种新的手段。

### 3.8 社会经济状况

既往有研究认为, 胰腺癌患者较低的社会经济状况会导致较为消极的治疗, 并进一步导致更差的预后。而在最新的一项研究中, Powers等<sup>[52]</sup>通过对1 552例胰腺癌患者进行回顾性分析发现, 社会经济状况与患者所接受的治疗措施及其预后并无关系, 这提示在施行标准化临床路径的大体量胰腺中心接受治疗可以在一定程度上抵消患者因社会经济水平造成的治疗和预后差异。

## 4 结语

胰腺癌恶性程度高, 病情进展快, 预后极差; 并且发病率和致死率均呈逐年上升趋势。尽管进展缓慢, 但随着对胰腺癌分子生物学和临床病理学特征研究的不断深入, 相信胰腺癌精准化、个体化治疗的时代会早日到来。

### 【参 考 文 献】

- [ 1 ] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [ J ] . CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7–34.
- [ 2 ] FERLAY J, ERVIK M, LAM F, et al. Global cancer observatory: cancer today [ EB/OL ] . <http://gco.iarc.fr/today>, 2018.
- [ 3 ] FENG R M, ZONG Y N, CAO S M, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [ J ] . Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1): 22.
- [ 4 ] VINCENT A, HERMAN J, SCHULICK R, et al. Pancreatic cancer [ J ] . Lancet, 2011, 378(9791): 607–620.
- [ 5 ] HUANG B Z, PANDOL S J, JEON C Y, et al. New-onset diabetes, longitudinal trends in metabolic markers, and risk of pancreatic cancer in a heterogeneous population [ J ] . Clin Gastroenterol Hepatol, 2019. [ Epub ahead of print ]
- [ 6 ] BRUSSELAERS N, SADR-AZODI O, ENGSTRAND L. Long-term proton pump inhibitor usage and the association with pancreatic cancer in Sweden [ J ] . J Gastroenterol, 2019. [ Epub ahead of print ]
- [ 7 ] LIU M, JI S, XU W, et al. ABO blood group and the risk of pancreatic neoplasms in Chinese Han population: a study at Shanghai Pancreatic Cancer Institute [ J ] . Pancreas, 2019, 48(9): e65–e66.
- [ 8 ] BEEGHLY-FADIEL A, LUU HN, DU L, et al. Early onset pancreatic malignancies: clinical characteristics and survival associations [ J ] . Int J Cancer, 2016, 139(10): 2169–2177.
- [ 9 ] BEN-AHARON I, ELKABETS M, PELOSSOF R, et al. Genomic landscape of pancreatic adenocarcinoma in younger versus older patients: does age matter? [ J ] . Clin Cancer Res, 2019, 25(7): 2185–2193.
- [ 10 ] SOUDER D C, ANDERSON R M. An expanding GSK3 network: implications for aging research [ J ] . Geroscience, 2019, 41(4): 369–382.
- [ 11 ] KIM Y M, SEO Y H, PARK C B, et al. Roles of GSK3 in metabolic shift toward abnormal anabolism in cell senescence [ J ] . Ann N Y Acad Sci, 2010, 1201: 65–71.
- [ 12 ] THOMAS H. IL-6 drives niche formation in pancreatic cancer liver metastasis [ J ] . Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(5): 263.
- [ 13 ] LAW H C, LAGUNDZIN D, CLEMENT E J, et al. The proteomic landscape of pancreatic ductal adenocarcinoma liver metastases identifies molecular subtypes and associations with clinical response [ J ] . Clin Cancer Res, 2019. [ Epub ahead of print ]
- [ 14 ] ZHOU J, ZHANG L, ZHENG H, et al. Identification of chemoresistance-related mRNAs based on gemcitabine-resistant pancreatic cancer cell lines [ J ] . Cancer Med, 2019. [ Epub ahead of print ]
- [ 15 ] JIANG Y, HE R, JIANG Y, et al. Transcription factor NFAT5 contributes to the glycolytic phenotype rewiring and pancreatic cancer progression via transcription of PGK1 [ J ] . Cell Death Dis, 2019, 10(12): 948.
- [ 16 ] LIANG C, SHI S, QIN Y, et al. Localisation of PGK1 determines metabolic phenotype to balance metastasis and proliferation in patients with SMAD4-negative pancreatic cancer [ J ] . Gut, 2019. [ Epub ahead of print ]
- [ 17 ] WEN Z, LIU Q, WU J, et al. Fibroblast activation protein alpha-positive pancreatic stellate cells promote the migration and invasion of pancreatic cancer by CXCL1-mediated Akt phosphorylation [ J ] . Ann Transl Med, 2019, 7(20): 532.
- [ 18 ] FAN C S, CHEN L L, HSU T A, et al. Endothelial-mesenchymal transition harnesses HSP90 alpha-secreting M2-macrophages to exacerbate pancreatic ductal adenocarcinoma [ J ] . J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 138.
- [ 19 ] ELYADA E, BOLISETTY M, LAISE P, et al. Cross-species single-cell analysis of pancreatic ductal adenocarcinoma reveals antigen-presenting cancer-associated fibroblasts [ J ] . Cancer Discov, 2019, 9(8): 1102–1123.



- [20] LANFRANCA M P, ZHANG Y, GIRGIS A, et al. Interleukin 22 signaling regulates acinar cell plasticity to promote pancreatic tumor development in mice [J]. *Gastroenterology*, 2019. [Epub ahead of print]
- [21] RAHN S, BARBOSA P D, MOLLER J L, et al. Inflammation associated pancreatic tumorigenesis: upregulation of succinate dehydrogenase (subunit B) reduces cell growth of pancreatic ductal epithelial cells [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 12(1): E42.
- [22] LI J, YUAN S, NORGARD R J, et al. Tumor cell-intrinsic USP22 suppresses antitumor immunity in pancreatic cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019. [Epub ahead of print]
- [23] ZHANG Y, XU J, HUA J, et al. A PD-L2-based immune marker signature helps to predict survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 233.
- [24] ENGLE D D, TIRIAC H, RIVERA K D, et al. The glycan CA19-9 promotes pancreatitis and pancreatic cancer in mice [J]. *Science*, 2019, 364(6446): 1156-1162.
- [25] RIQUELME E, ZHANG Y, ZHANG L, et al. Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes [J]. *Cell*, 2019, 178(4): 795-806. e12.
- [26] AYKUT B, PUSHALKAR S, CHEN R, et al. The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL [J]. *Nature*, 2019, 574(7777): 264-267.
- [27] KNIGHT J C, BAGUNA TORRES J, GOLDIN R, et al. Early detection in a mouse model of pancreatic cancer by imaging DNA damage response signalling [J]. *J Nucl Med*, 2019. [Epub ahead of print]
- [28] VENKAT R, EDIL B H, SCHULICK R D, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Surg*, 2012, 255(6): 1048-1059.
- [29] RAMIREZ P T, FRUMOVITZ M, PAREJA R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(20): 1895-1904.
- [30] MELAMED A, MARGUL D J, CHEN L, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(20): 1905-1914.
- [31] POVES I, BURDIO F, MORATO O, et al. Comparison of perioperative outcomes between laparoscopic and open approach for pancreatoduodenectomy: the PADULAP randomized controlled trial [J]. *Ann Surg*, 2018, 268(5): 731-739.
- [32] LIU M, JI S, XU W, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: are the best times coming? [J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1): 81.
- [33] WANG M, PENG B, LIU J, et al. Practice patterns and perioperative outcomes of laparoscopic pancreaticoduodenectomy in China: a retrospective multicenter analysis of 1 029 patients [J]. *Ann Surg*, 2019. [Epub ahead of print]
- [34] VAN HILST J, DE ROOIJ T, BOSSCHA K, et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(3): 199-207.
- [35] RENARD E, DANCER P A, PORTAL C, et al. Design of bimodal ligands of neurotensin receptor 1 for PET imaging and fluorescence-guided surgery of pancreatic cancer [J]. *J Med Chem*, 2019. [Epub ahead of print]
- [36] YUE Y, QIAN W, LI J, et al. 2'-hydroxyflavanone inhibits the progression of pancreatic cancer cells and sensitizes the chemosensitivity of EGFR inhibitors via repressing STAT3 signaling [J]. *Cancer Lett*, 2019. [Epub ahead of print]
- [37] FLORIO R, VESCHI S, DI GIACOMO V, et al. The benzimidazole-based anthelmintic parbendazole: a repurposed drug candidate that synergizes with gemcitabine in pancreatic cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(12): E2042.
- [38] VIVALDI C, FORNARO L, VASILE E. FOLFIRINOX adjuvant therapy for pancreatic cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(12): 1187-1188.
- [39] LOF S, KORREL M, VAN HILST J, et al. Impact of neoadjuvant therapy in resected pancreatic ductal adenocarcinoma of the pancreatic body or tail on surgical and oncological outcome: a propensity-score matched multicenter study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019. [Epub ahead of print]
- [40] MACEDO F I, RYON E, MAITHEL S K, et al. Survival outcomes associated with clinical and pathological response following neoadjuvant FOLFIRINOX or gemcitabine/nab-paclitaxel chemotherapy in resected pancreatic cancer [J]. *Ann Surg*, 2019, 270(3): 400-413.
- [41] MICHELAKOS T, PERGOLINI I, CASTILLO C F, et al. Predictors of resectability and survival in patients with borderline and locally advanced pancreatic cancer who underwent neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX [J]. *Ann Surg*, 2019, 269(4): 733-740.
- [42] TRUTY M J, KENDRICK M L, NAGORNEY D M, et al. Factors predicting response, perioperative outcomes, and survival following total neoadjuvant therapy for borderline/locally advanced pancreatic cancer [J]. *Ann Surg*, 2019. [Epub ahead of print]
- [43] NGUYEN A M, ZHOU J, SICAIROS B, et al. Upregulation of CD73 confers acquired radioresistance and is required for maintaining irradiation-selected pancreatic cancer cells in a mesenchymal state [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2019. [Epub ahead of print]
- [44] WANG K, ZHAN Y, HUYNH N, et al. Inhibition of PAK1 suppresses pancreatic cancer by stimulation of anti-tumour immunity through down-regulation of PD-L1 [J]. *Cancer Lett*, 2019. [Epub ahead of print]
- [45] GOLAN T, HAMMEL P, RENI M, et al. Maintenance olaparib for germline *BRCA*-mutated metastatic pancreatic cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4): 317-327.
- [46] NETWORK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma [EB/OL]. <https://www.nccn.org>, 2020.
- [47] GOLDSTEIN J B, ZHAO L, WANG X, et al. Germline DNA

- sequencing reveals novel mutations predictive of overall survival in a cohort of pancreatic cancer patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2019. [Epub ahead of print]
- [48] PONZ-SARVISE M, CORBO V, TIRIAC H, et al. Identification of resistance pathways specific to malignancy using organoid models of pancreatic cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(22): 6742-6755.
- [49] LIANG C, XU J, MENG Q, et al. TGFB1-induced autophagy affects the pattern of pancreatic cancer progression in distinct ways depending on SMAD4 status [J]. *Autophagy*, 2019. [Epub ahead of print]
- [50] GARCÍA-LÓPEZ V, CHEN F, NILEWSKI L G, et al. Molecular machines open cell membranes [J]. *Nature*, 2017, 548(7669): 567-572.
- [51] AYALA OROZCO C, LIU D, LI Y, et al. Visible light-activated molecular nanomachines kill pancreatic cancer cells [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019. [Epub ahead of print]
- [52] POWERS B D, FULP W, DHAHRI A, et al. The impact of socioeconomic deprivation on clinical outcomes for pancreatic adenocarcinoma at a high-volume cancer center: a retrospective cohort analysis [J]. *Ann Surg*, 2019. [Epub ahead of print]

(修回日期: 2019-12-31)

## 《中国癌症杂志》2020年征订启事

《中国癌症杂志》是由中华人民共和国教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤学术期刊, 读者对象为从事肿瘤基础、临床防治研究的中高级工作者。主要报道内容: 国内外研究前沿的快速报道、专家述评、肿瘤临床研究、基础研究、文献综述、学术讨论、临床病理讨论、病例报道、讲座和简讯等。《中国癌症杂志》已入选中文核心期刊、中国科技核心期刊及全国肿瘤类核心期刊, 并为中国科技论文统计源期刊, 先后被“中国期刊网”、“万方数据——数字化期刊群”和“解放军医学图书馆数据库(CMCC)”等收录。

《中国癌症杂志》为月刊, 大16开, 80页铜版纸(随文彩图), 每月30日出版, 单价15元, 全年180元。国际标准连续出版物号1007-3639, 国内统一连续出版物号CN 31-1727/R, 邮发代号4-575, 读者可在当地邮局订阅。

主 编: 沈镇宙

联系地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院内

《中国癌症杂志》编辑部

邮 编: 200032

电 话: 021-64188274; 021-64175590-83574

网 址: [www.china-oncology.com](http://www.china-oncology.com)

电子邮箱: [zgazzz@163.com](mailto:zgazzz@163.com)

《中国癌症杂志》编辑部