虞先濬，主任医师、教授、博士研究生导师，目前担任复旦大学胰腺肿瘤研究所所长、复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科主任、中国抗癌协会胰腺癌专业委员会秘书长。长期从事胰腺癌外科基础和临床转化研究，主要成绩有：(1) 创新“胰肠吻合”术式，将胰瘘率由国际平均的15%下降至7%；(2) 规范手术清扫范围，探索靶向攻击淋巴转移，使患者中位生存期提高约30%，达到国际先进水平；(3) 建立可预测手术获益性的血清学生物标志物“CEA+/CA125+/CA19-9≥1 000U/mL”，甄别出“手术不获益”的胰腺癌患者亚群；(4) 阐释该人群的高代谢特征和特异性分子靶点；(5) 在国内最早运用“区域性动脉灌注化疗”这一新途径治疗胰腺癌，采用“多时相介入结合专业化综合治疗”的方法，使胰腺癌术后肝转移的发生率下降了1/3，淋巴结转移发生率下降了70%，中位生存期延长了80%；(6) 国际首创外科微创腹腔镜技术引导下术中放疗新方法。先后主持国家自然科学基金中德国际合作项目1项、面上项目3项，省部级项目7项，入选“上海市卫生系统新百人”和“上海市启明星”等人才计划，获明治生命科学“杰出奖”。带领团队还获得国家自然科学基金10项、省部级项目11项。总计经费达1 700万元。近5年在*Annals of Surgery*、*Clinical Cancer Research*、*Cell Research*、*British Journal of Surgery*、*Oncogene*、*International Journal of Cancer*和*Surgrey*等杂志上发表了50余篇SCI论文，作为第一发明人获5项国家发明专利，成果纳入多部胰腺癌临床指南/共识。

2015年胰腺癌研究及诊疗前沿进展

项金峰，施　思，梁丁孔，虞先濬

复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科、胰腺癌研究所，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

［摘要］　随着发病率和死亡率的增加，癌症不仅成为中国疾病致死的重要原因，也同样是困扰世界的一个重大公共卫生问题。尤其令人担忧的是，全世界每年新发胰腺癌病例数呈现逐年上升的趋势。胰腺癌患者的预后较差，其5年生存率仅约6%，其主要原因包括：① 在疾病的早期缺乏典型的临床症状，早期诊断困难；② 高侵袭转移特性导致难以控制的复发和转移；③ 缺乏有效的化疗及靶向治疗药物；④ 容易对现有化疗药物产生耐药。手术根治性切除仍是目前最有效的治疗方式，但是根治术后早期转移复发仍是造成手术预后不良的主要问题。本文将就2015年全球范围内针对胰腺癌发病因素、流行病学调查、基础研究热点、外科手术相关进展、内科治疗和精准医学等方面的研究及诊疗前沿进展进行回顾性分析。

［关键词］　胰腺癌；流行病学；基础研究；临床研究；进展

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.04.001

中图分类号：R735.9　　文献标志码：A　　文章编号：1007-3639(2016)04-0281-09

Recent advances in basic research, clinical diagnosis and treatment of pancreatic cancer in 2015

XIANG Jinfeng, SHI Si, LIANG Dingkong, YU Xiangjun (Department of Pancreatic Surgery and Pancreatic Cancer Institute, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

通信作者：虞先濬　E-mail: yuxianjun@fudanpci.org

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

［**Abstract**］ With the increase of morbidity and mortality, pancreatic cancer will not only become one of the leading causes of death in China, but also a major public health problem in the world. New onset cases of pancreatic cancer all around the world are expected to increase year by year. The prognosis of patients with pancreatic cancer is poor. The 5-year survival rate is only about 6%. The major reason for the poor prognosis is the lack of typical clinical symptoms in the early stage of disease, which makes it difficult to detect and control its relevant recurrence and metastasis. Moreover, lack of effective chemotherapy drugs and resistance to existing chemotherapy drugs are also important reasons for its dismal status. Radical resection surgery is still the most effective treatment. However, even after radical resection surgery, early recurrence and distant metastasis are still the main problems that bother patients. This article reviews recent high quality studies on pancreatic cancer including epidemiological investigation, advances in basic research, and clinical treatment.

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

1 流行病学及胰腺癌发病相关因素的研究

在全世界范围内，随着发病率和死亡率的逐年增加，癌症已经成为困扰世界的重大公共卫生问题[1-3]。据估计，2015年中国约有2 814 000人死于癌症，平均每天癌症相关死亡人数超过7 500人[4]。近年来，我国胰腺癌发病率呈现逐年升高的趋势，胰腺癌已成为癌症相关死亡前10位的肿瘤[4]。在世界范围内，胰腺导管腺癌(pancreatic adenocarcinoma，PDAC)目前是癌症相关死亡的第4大肿瘤。在美国，预计到2030年，胰腺癌将超过乳腺癌成为第2大致死性肿瘤[5]。据2009年上海流行病学研究统计，上海市男性和女性胰腺癌发病率分别为17.28/100 000和14.04/100 000[6]。而最近来自国家癌症中心的统计数据表明，2015年中国胰腺癌发病率已经上升至第9位，死亡率位列第6位。发病率及死亡率的年变动百分比分别为1.3和1.2，总体发病率和死亡率均呈增长的趋势[4]。

以往认为，胰腺癌的发生、发展除受到个体遗传背景因素影响外，还受到环境因素、个人生活习惯和其他健康疾病(如糖尿病)因素的影响；但均缺乏相关的大样本高质量的临床研究支持，相关机制更是知之甚少。近两年，胰腺肿瘤相关病因学的研究取得了一定进展，关于吸烟、糖尿病、过敏性疾病和长期服用药物等因素对胰腺癌发生、发展影响的研究日益增多。有研究证实，吸烟作为PDAC的主要危险因素，其潜在机制可能是烟草中的关键成分尼古丁通过激活AKT-ERK-MYC信号通路导致Gata6受到抑制下调，从而诱导胰腺腺泡细胞脱分化，最终促进胰腺肿瘤的发生、发展[7-8]。近期1项研究通过对欧洲6国(英国、德国、爱尔兰、意大利、西班牙和瑞典)发起的国际多中心研究中过敏相关资料数据分析发现，患哮喘和过敏性鼻炎者胰腺癌患病风险更低[9]。糖尿病与胰腺癌生存预后存在的密切关联也越来越多地引起人们的关注[10-11]，一项来自美国的研究通过对Nurses' Health Study、Health Professionals Follow-Up Study和Dana-Farber Cancer Institute 3个数据库的分析发现，患有长期糖尿病的胰腺癌患者生存期更短，而新发糖尿病对生存预后的影响不显著[12]。既往文献曾提示心血管疾病患者服用他汀类药物有抗肿瘤效果，但一直以来缺乏长期服用他汀类药物与胰腺癌预后风险的相关研究。美国一项研究发现，他汀类药物对于早期胰腺癌手术患者预后的影响具有“药物品种”和使用剂量依赖性，证实仅高剂量辛伐他汀对预后有利[13]。

2 胰腺癌基础研究热点

目前胰腺癌是恶性程度最高的实体肿瘤，其5年生存率仅约6%[14]。究其原因是胰腺癌相较于其他实体瘤具有特殊的肿瘤生物学特点：解剖结构特殊、富间质(复杂的肿瘤微环境)、乏血供、高度异质性、细胞恶性潜能大及肿瘤代谢模式异常等。近两年，围绕胰腺癌的基因组

学、肿瘤微环境(间质、免疫)和代谢组学等方面的研究取得了长足进展。胰腺癌全基因组测序和外泌体的研究进展为我们更深层次了解胰腺癌生物学特征，推动胰腺癌的早期精准诊断、治疗和随访奠定了坚实基础[15-17]。

2.1 基因组学

在过去一年中，胰腺癌基因组学的研究获得了重大突破。根据染色体结构变化模式的不同，可将PDAC分为具有潜在临床应用价值的4个亚型：稳定型、局部重排型、零散型和不稳定型。而基于基因改变的生物标志物检测有助于预测化疗方法(铂类)的治疗效果，为未来胰腺癌精准治疗提供帮助[15]。此外，一项美国的研究通过对109名PDAC患者进行全外显子测序，描述了PDAC相关的基因多样性，分析发现PDAC发生相关病因事件与肿瘤突变谱具有明显的相关性。基因拷贝数变异(copy number variation，CNV)会靶向多个肿瘤抑制和(或)致癌基因位点，但唯独原癌基因的扩增与胰腺癌恶性程度和腺体亚型相关，与此同时还发现了一些崭新的与预后和药物敏感性相关的基因突变[18]。多项研究通过基因组检测发现了多个新的胰腺癌相关易感性基因位点，为相关通路的探索和新药物的研发提供了新线索[19-20]。胰腺癌发生、发展的重要分子研究也有了新发现，FBW7是SCF泛素连接酶复合物识别底物的一种重要组分，在先前报道中发现与胰腺细胞分化调节密切相关[21]，同时也可通过靶向多种癌蛋白促进其降解以发挥肿瘤抑制因子功能。FBW7在基因组内的删除或突变常发生在多种人类癌症中，但并不会出现在PDAC中。本团队研究发现，*Kras*基因突变导致的磷酸激酶ERK的高度活化能够对FBW7进行磷酸化所依赖的泛素化降解，这一过程影响了FBW7发挥其肿瘤抑制因子功能，促进了胰腺癌的发生、发展[22]。

2.2 代谢组学

20世纪20年代Warburg效应的发现开启了对于肿瘤生物学进程研究的新大门，肿瘤细胞糖酵解对于肿瘤恶性潜能激发和维持的相关研究帮助我们更深刻地了解肿瘤发生、发展的进程，以及检测和监视肿瘤[23]。然而，随着代谢组学研究的不断深入，人们发现高度异质性的肿瘤细胞亚群具有多样化的代谢模式，在部分癌细胞亚群中，除了糖酵解外，线粒体功能调节及呼吸效应对于肿瘤细胞的发生、发展意义重大，其中原癌基因是代谢模式调节的关键性开关[24]。有研究发现，在经过致癌基因*Kras*敲除治疗后的小鼠残余肿瘤细胞中，细胞表现出了以线粒体呼吸代谢为特点的代谢模式，证实了原发肿瘤和复发肿瘤中不同类型“癌细胞亚群”的代谢模式有所不同，相对于原发肿瘤中糖酵解发挥重要作用，复发和(或)幸存肿瘤细胞的生存进展更依赖于线粒体的氧化磷酸化呼吸作用，这也提示未来胰腺癌治疗应在针对关键致癌通路的同时，还应兼顾并重视线粒体功能在经历首轮治疗后“幸存”的癌细胞中发挥的重要作用[25]。在蛋白质代谢研究方面，一项针对蛋白质代谢产物的研究发现，受试者在最终诊断为胰腺癌几年前其血浆中循环支链氨基酸水平就显著升高。这反映了外周蛋白质的代谢分解现象早在胰腺肿瘤的早期阶段就已经悄然发生，蕴含了丰富的肿瘤发生学信息[26]。此外，肿瘤脂质代谢的研究也逐步进入人们视线，细胞膜的重要成分脂肪酸酯化反应的合成产物磷脂质已被发现在癌细胞中过表达，而伴随细胞增殖，膜脂质合成过程的内源性甲羟戊酸途径也被发现与促癌蛋白的活化、合成密切关联，全身系统性的脂质过氧化过程更是与肿瘤的复发进展密切相关[27]。

2.3 胰腺肿瘤微环境

2.3.1 肿瘤间质微环境

胰腺癌具有丰富的微环境组分。多项研究表明，胰腺癌的发生、发展是肿瘤细胞与微环境相互作用的结果，肿瘤间质和微环境不仅提供组织结构支持肿瘤发展，更重要的是其细胞成分如肿瘤相关成纤维细胞、胰腺星状细胞和免疫细胞等，通过复杂的旁分泌过程分泌活性因子调节癌症干细胞的自我更新和转移潜能[28-29]。另一方面，最近的数据表明，肿瘤相

关成纤维细胞可能抑制而不是促进肿瘤生长，提示我们需要对胰腺肿瘤间质的复杂性和异质性进行重新认识[30]，以帮助更好地制定新的治疗策略和开展临床试验。

2.3.2 肿瘤免疫微环境

胰腺肿瘤细胞的增殖转移与炎性反应改变、局部和全身免疫调节在疾病进展过程中相互联系[31]。其中，T淋巴细胞在抗肿瘤反应、胰腺癌细胞及间质改变中发挥重要作用，并且与化疗耐药性相关[32]。有研究发现，工程T细胞能更多富集在PDAC中并诱导肿瘤细胞死亡和基质重塑，从而减弱微环境间质对化疗的“壁垒效应”(耐药性产生基础之一)[33]。在小鼠实验中发现，巨噬细胞可产生小鼠胰腺再生所需的细胞特异性信号，在胰腺组织修复中发挥重要作用[34]。同时，有研究发现，肿瘤局部微环境中的巨噬细胞［Ly6C(low) F4/80(+)］可以通过降低T细胞渗透到PDAC从而形成特殊的T细胞免疫豁免状态。抑制消除巨噬细胞［Ly6C(low) F4/80(+)］可改善T细胞相关的免疫治疗效果[35]。此外，还有研究发现，化疗会对巨噬细胞的型别和功能的改变产生影响，这种影响很有可能成为未来化疗策略建立的重要参考因素，而肿瘤相关巨噬细胞的定量检测有望用来帮助更早、更准确地筛选对化疗敏感的患者[36]。最近，B淋巴细胞对于胰腺癌发生的影响同样受到关注。有研究发现，消除胰腺特异性的乏氧相关因子HIF1－α可大大加速KrasG12D驱动的胰腺肿瘤发展进程，伴随其中的是一个罕见的“B1b”B细胞亚型向肿瘤的大量浸润，而经过B细胞抗体处理后胰腺细胞上皮内瘤变过程受到抑制减缓，揭示了B细胞在胰腺肿瘤上皮内瘤变过程中发挥重要作用[37-38]。

2.4 外泌体

外泌体是包含有蛋白质和核酸等的脂质双层封闭细胞外囊泡，由多种细胞分泌并可进入循环血中[39]。MD安德森癌症中心的研究发现，特异性检测分离胰腺癌细胞相关glypican-1特异性标记的外泌体(包含有特异的*Kras*基因突变)，可以帮助肿瘤早期诊断，外泌体本身所包含的生物学信息也为进一步研究打下基础[16]。此外，Costa-Silva等[40]研究发现，肝库普弗细胞及肝星形细胞通过摄取PDAC外泌体中诱导因子，活化产生TGF-β并在肝脏局部形成纤维化和免疫细胞浸润微环境，从而形成有利于肿瘤细胞侵袭转移的“温床”，提示外泌体还与胰腺癌侵袭转移密切相关。将来除CA19-9等常用生物标志物外，外泌体或许可以作为一种重要的非侵入性诊断和筛查工具，用于胰腺癌的早期诊断和早期癌生物学研究[41-42]。

3 临床诊疗进展

3.1 胰腺癌的外科手术治疗

3.1.1 胰腺癌围手术期诊疗

胰腺肿瘤围手术期的减黄、支架选择、血糖调整和内分泌功能辅助治疗等问题在近期多项研究中有所涉及。伴有黄疸的胰腺肿瘤患者选择合适的减黄方式一直是存在争议的临床问题，现在越来越多的证据表明，金属支架的临床疗效比塑料支架更好，相关不良事件更少并且可避免重复介入操作。有研究证实，全覆膜自膨式金属支架相比塑料支架具有更低的支架植入操作相关并发症发生风险[43]。而另一项随机对照研究更从“医学经济学”的角度，讨论对比了不同类型金属及塑料支架的“花费收益比”的问题，结果发现，金属支架尽管最初花费高，但是其远期疗效收益和综合经济效益不劣于塑料支架且具有更长的功能周期[44]。然而，是否金属支架相比塑料支架更易诱发肿瘤进展仍有争议，需要进一步的研究探索。除黄疸外，血糖也是困扰胰腺癌患者的另一大问题，糖尿病与胰腺癌发病存在双向联系，有文章指出尽管短期新发糖尿病与胰腺癌预后关系不显著，长期糖尿病史却与胰腺癌预后密切相关[12]。然而，近期一项回顾性研究发现，糖尿病状态尽管与较大的肿瘤体积有关，但并不会显著影响到胰腺癌的临床预后，原因可能是糖尿病治疗相关优势效应被胰腺癌早期复发转移掩盖[45]。由此可见，胰腺内分泌状态、糖尿病与胰腺肿瘤临床预后的关系仍有争议，需

要未来进一步的研究探索。另外，国内一项多中心研究发现通过血清miRNA检测可以帮助鉴别胰腺癌与良性疾病[46]。

3.1.2 胰腺癌手术进展

近年来，胰腺外科手术方式有了长足进步。除传统术式的改进外，新的手术入路的尝试、吻合技术的创新改良、肿瘤切除及淋巴结清扫范围的探讨在提高手术安全性的同时，也改善了胰腺肿瘤患者的手术疗效和远期预后。目前，随着NCCN指南的不断更新，对胰腺肿瘤的手术指征的把握趋向规范。然而，针对胰腺肿瘤特别是具有较小瘤积的胰腺癌外科手术切除范围仍存在争议。部分胰腺癌患者很可能因其特殊的遗传背景具有较高的胰腺癌2次发生的风险，因此有观点指出，根据患者基因突变类型的不同，有区别地选择手术范围(部分切除或全胰腺切除)是必要的。现有研究表明，全胰腺切除具有可以接受的手术相关并发症发生率及死亡率，且生活质量相比部分切除没有明显恶化[47-49]。除肿瘤切除范围外，如何充分地认识和定义胰头癌根治术中淋巴结尤其是腹主动脉旁第16组淋巴结的处理一直以来倍受争议。其主要原因是胰头癌极易发生第16组淋巴结转移，目前的淋巴结分站方法将第16组淋巴结归于第3站，有学者认为胰头癌患者发生第16组淋巴结转移即发生了远处转移，失去了根治手术的意义。但实际上，即使第16组淋巴结阳性的患者术后整体预后较差，但其中确实有一部分特殊人群能从手术中获益。近期，全国多家中心讨论制定了胰十二指肠切除术联合标准淋巴结清扫术及16组淋巴结清扫专家共识[50]。

手术入路的选择也直接影响了手术安全性和效果。目前，采用何种手术入路和手术技术作为胰腺癌外科治疗的最佳选择一直存有争议。Hirota等[51]提出了不接触手术技术，尽管具备许多潜在的优势，但却有较高的门静脉和肠系膜上静脉受肿瘤侵犯压迫的风险。Weitz等[52]提出的动脉优先技术尽管另辟蹊径，但手术难度更大并且存在即使在门静脉和肠系膜上静脉不畸形的情况下仍要对肠系膜上血管进行不必要的过度解剖的问题。近年来，系统性胰腺中段切除概念的提出，以此为基础进行的不同水平划分能很好地帮助和指导手术策略的制定[53]。Xu等[54]提出的线性全封闭型胰管空肠吻合技术，大大提高了手术安全性，使胰漏发生率小于10%，人工乳头吻合技术的使用更是极大提高了手术吻合质量(软胰和小胰管胰肠吻合)，有效降低了术后因为吻合口问题引起的并发症发生率和死亡率。

近年来，新的微创手术技术的发展给外科手术的发展带来了革命性的变化，除传统腹腔镜手术外[55]，以达芬奇手术机器人为主的内镜型外科手术机器人的应用进一步拓宽了微创手术的范畴，引领“微创手术时代”进入新的阶段。然而，目前仍缺乏对微创手术与开腹手术适应范围及客观疗效比较的对照研究。近期来自杜克医学中心的多中心大样本研究就腹腔镜、机器人和传统开腹手术进行了对比，通过比较微创胰十二指肠切除术(包括腹腔镜和机器人)和开腹胰十二指肠手术，发现微创胰十二指肠切除术具有更高的30天死亡率，且开展微创胰十二指肠切除术的多数为低患者流量的中心，结果说明完善的治疗指南和高患者流量的大中心是未来开展微创胰十二指肠切除术的重要前提[56]。

3.2 胰腺癌的内科治疗

胰腺癌发病隐匿，进展迅速，具有极高的恶性潜能，诊断之初仅约20%的患者可获得手术根治切除。即使经过根治性手术切除的患者仍极易发生早期复发、转移。对胰腺癌患者进行内科化学治疗是获得长期生存的重要手段。

3.2.1 胰腺癌辅助化疗研究进展

近年来，以吉西他滨为基础的化疗方案是胰腺癌化疗的标准方案。白蛋白结合紫杉醇于2005年在美国上市，2009年进入中国。2013年Von Hoff等[57]开展的一项吉西他滨联合白蛋白结合紫杉醇一线治疗晚期胰腺癌的Ⅰ/Ⅱ期研究发现，其治疗有效率可达48%，中位总生存期(overall survival，OS)为12.2个月，为胰腺癌化疗带来新希望，白蛋白结合紫杉醇目

前也已经作为一线化疗方案推荐进入NCCN指南。此外，目前已公布结果的名为PRODIGE 4/ACCORD 11的临床研究发现，与吉西他滨治疗组相比，亚叶酸钙治疗组表现出生存优势，但不良反应也明显增加，对于转移性胰腺癌并且一般状态评分良好的患者来说，亚叶酸钙是一种治疗选择[58]，目前亦作为胰腺癌可选化疗一类推荐纳入NCCN指南。胰腺癌的二线化疗相对缺乏，可供应用的包括以吉西他滨为基础的治疗方案和以氟尿嘧啶为基础的治疗方案[59]。

近年来，一些新的辅助化疗药物、新方案的Ⅱ/Ⅲ期临床试验也相继披露结果，为未来胰腺癌一二线化疗提供了新选择。一项围绕新药纳米脂质体伊立替康的Ⅲ期临床试验结果显示，纳米脂质体伊立替康联合氟尿嘧啶及亚叶酸对比氟尿嘧啶联合亚叶酸OS：6.1个月 *vs* 4.2个月，氟尿嘧啶联合亚叶酸对比纳米脂质体伊立替康单药中位OS：4.2个月 *vs* 4.3个月，差异无统计学意义，表明新方案(纳米脂质体伊立替康联合氟尿嘧啶及亚叶酸)有希望作为使用过吉西他滨为主一线化疗后的转移性胰腺导管腺癌的新备选方案进入未来指南[60]。另一项Ⅲ期临床研究CONKO-005试验结果显示，尽管吉西他滨联合厄洛替尼治疗24周未能明显改善DFS或OS，但在经吉西他滨联合厄洛替尼治疗的患者总体呈现远期生存的趋势[61]。另一项针对晚期或转移性胰腺癌的二线治疗的Ⅱ期临床试验(AIO-PK0106)的最终结果显示，新方案多西他赛联合奥沙利铂相比于其他二线方案具有类似的疗效，将来可能成为新的二线化疗选择[62]。然而，新方案的研究探索也有失败，一项对比rigosertib联合吉西他滨和单药吉西他滨的Ⅱ/Ⅲ期临床试验最终证实不能改善预后[63]。另一项针对局部晚期或转移性胰腺癌二线治疗的研究(ruxolitinib联合卡培他滨 *vs* 安慰剂联合卡培他滨)也因中期效果不佳宣布试验终止[64]。

3.2.2 胰腺癌新辅助治疗

胰腺癌新辅助治疗一直以来备受争议[65]。近期一项研究指出，亚叶酸钙新辅助化疗后，影像学评估不再具有确切的预测不可切除的相关价值，对于新辅助化疗后影像学仍然提示不可切除的局部进展期或临界可切除患者，其中92%最终仍可获得手术R0切除，传统生存相关预测因子效能会提升，手术相关死亡率也会下降，围手术期死亡率不劣于直接手术[66]。同时，新的临床试验也在不断开展，如日本的吉西他滨联合S1用于胰腺癌新辅助化疗的前瞻性Ⅱ/Ⅲ临床试验有望在将来帮助我们更好地认识和把握新辅助化疗的临床价值和意义。

3.2.3 靶向治疗与精准个体化治疗

癌症患者治疗方式的选择在过去的10年发生了巨大变化[67]。在深刻地了解驱动突变调节在肿瘤发生、发展中的作用基础上，针对突变开发有效的医药制剂引发了癌症治疗的一次革命，引领我们进入了精准医学的时代。精准医学的基础在于清楚认知每个肿瘤患者个体均包含不同类型的基因突变[68-70]。而靶向治疗则是在清楚了解这些变异发生的类型、时间等信息的基础上，为每个患者精确设计针对靶点的药物和高度个性化的治疗方案[71-72]。2015年来自澳大利亚的一项最新研究通过对胰腺癌患者进行全基因组测序及CNV分析重新定义了胰腺癌突变图谱，最终根据染色体结构改变将胰腺癌分为稳定型、局部重排、分散型和不稳定型，并且利用发现筛选出的基因突变信息作为特异性的胰腺癌生物标志，用以表征化疗方法的治疗效果[15]。此外，来自欧洲、澳洲人群的基因组学研究发现了多个新的胰腺癌相关易感性基因位点，为相关通路的探索和新的靶向药物的研发提供了新线索[19-20]。

3.2.4 胰腺肿瘤的免疫治疗

尽管目前临床实际应用的针对胰腺肿瘤的免疫治疗仍停留在以增强机体系统免疫状态为主的较为简单的模式，但肿瘤免疫作为肿瘤基础研究热点的同时也是未来肿瘤治疗的新方向[31,73]。类似于靶向药物治疗的高速发展，肿瘤免疫治疗近年来也有了长足的进步，形成

了一批颇具成效的肿瘤治疗新策略[74]，其中就包括T细胞检查点抑制剂、溶瘤细胞病毒和嵌合抗原受体的工程T细胞等[75]。近年来，在针对胰腺癌开展的免疫基础研究推动下，一些崭新的免疫治疗制剂逐渐走进临床应用视野。一些新兴的免疫药物如抗CTLA4、抗PD-1及抗PD-L1抗体[73]，尽管其单用在黑色素瘤中获得了显著疗效，对于胰腺癌的效果不佳，然而这些药物在与化疗、放疗等传统治疗结合后却显示出了不错的临床应用价值[76]。其中，近期一项在转移性胰腺癌患者中展开的Ⅱ期临床试验发现，使用Cy/GVAX胰腺肿瘤疫苗和免疫刺激剂CRS-207治疗可给胰腺癌患者带来显著的生存期改善[77]，结果显示，与Cy/GVAX胰腺肿瘤疫苗相比，Cy/GVAX胰腺肿瘤疫苗和CRS-207联合疫苗组表现出显著的生存获益(平均OS：6.1个月 *vs* 3.9个月，P=0.017 2)。目前美国FDA已授予胰腺癌Cy/GVAX胰腺肿瘤疫苗和CRS-207免疫组合疗法相关的认定。

胰腺癌严重威胁人类健康，尽管相关领域的研究报告层出不穷，但我们对于这一特殊类型肿瘤的认识还不够，相关治疗方法策略还远不够理想。相信随着新研究的不断推进，临床试验的不断开展，胰腺肿瘤的研究和诊治将逐渐走向更高水平，使更多的患者从中获益。

［参 考 文 献］

［1］ PEERY A F, CROCKETT S D, BARRITT A S, et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States［J］. Gastroenterology, 2015, 149(7): 1731–1741. e3.

［2］ QUARESMA M, COLEMAN M P, RACHET B. 40–year trends in an index of survival for all cancers combined and survival adjusted for age and sex for each cancer in England and Wales, 1971–2011: a population–based study［J］. Lancet, 2015, 385(9974): 1206–1218.

［3］ ZHENG R, ZENG H, ZHANG S, et al. National estimates of cancer prevalence in China, 2011［J］. Cancer Lett, 2016, 370(1): 33–38.

［4］ CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015［J］. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115–132.

［5］ RAHIB L, SMITH B D, AIZENBERG R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States［J］. Cancer Res, 2014, 74(11): 2913–2921.

［6］ LONG J, LUO G P, XIAO Z W, et al. Cancer statistics: current diagnosis and treatment of pancreatic cancer in Shanghai, China［J］. Cancer Lett, 2014, 346(2): 273–277.

［7］ HERMANN P C, SANCHO P, CANAMERO M, et al. Nicotine promotes initiation and progression of KRAS–induced pancreatic cancer via Gata6–dependent dedifferentiation of acinar cells in mice［J］. Gastroenterology, 2014, 147(5): 1119–1133. e4.

［8］ PONNUSAMY M P, BATRA S K. Insights into the role of nicotine in pancreatic stem cell activation and acinar dedifferentiation［J］. Gastroenterology, 2014, 147(5): 962–965.

［9］ GOMEZ–RUBIO P, ZOCK J P, RAVA M, et al. Reduced risk of pancreatic cancer associated with asthma and nasal allergies［J］. Gut, 2015.［Epub ahead of print］

［10］ MAO Y, TAO M, JIA X, et al. Diabetes Associated With Short Survival in Pancreatic Cancer［J］. J Clin Oncol, 2015, 33(18): 2120–2121.

［11］ RAHMAN A. Type 2 diabetes and risk of pancreatic adenocarcinoma［J］. Lancet Oncol, 2014, 15(10): e420.

［12］ YUAN C, RUBINSON D A, QIAN Z R, et al. Survival among patients with pancreatic cancer and long–standing or recent–onset diabetes mellitus［J］. J Clin Oncol, 2015, 33(1): 29–35.

［13］ WU B U, CHANG J, JEON C Y, et al. Impact of statin use on survival in patients undergoing resection for early–stage pancreatic cancer［J］. Am J Gastroenterol, 2015, 110(8): 1233–1239.

［14］ SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2015［J］. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5–29.

［15］ WADDELL N, PAJIC M, PATCH A M, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer［J］. Nature, 2015, 518(7540): 495–501.

［16］ MELO S A, LUECKE L B, KAHLERT C, et al. Glypican–1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer［J］. Nature, 2015, 523(7559): 177–182.

［17］ BURKI T K. Whole–genome analysis of pancreatic cancer［J］. Lancet Oncol, 2015, 16(4): e161.

［18］ WITKIEWICZ A K, MCMILLAN E A, BALAJI U, et al. Whole–exome sequencing of pancreatic cancer defines genetic diversity and therapeutic targets［J］. Nat Commun, 2015, 6: 6744.

［19］ WOLPIN B M, RIZZATO C, KRAFT P, et al. Genome–wide association study identifies multiple susceptibility loci for pancreatic cancer［J］. Nat Genet, 2014, 46(9): 994–1000.

［20］ CHILDS E J, MOCCI E, CAMPA D, et al. Common variation at 2p13.3, 3q29, 7p13 and 17q25.1 associated with susceptibility to pancreatic cancer［J］. Nat Genet, 2015, 47(8): 911–916.

［21］ SANCHO R, GRUBER R, GU G, et al. Loss of Fbw7 reprograms adult pancreatic ductal cells into alpha, delta, and beta cells［J］. Cell Stem Cell, 2014, 15(2): 139–153.

［22］ JI S, QIN Y, SHI S, et al. ERK kinase phosphorylates and

destabilizes the tumor suppressor FBW7 in pancreatic cancer [J]. Cell Res, 2015, 25(5): 561–573.

[23] XIANG J, LIU L, WANG W, et al. Metabolic tumor burden: a new promising way to reach precise personalized therapy in PDAC [J]. Cancer Lett, 2015, 359(2): 165–168.

[24] VIALE A, DRAETTA G F. Sugar? No Thank You, Just a Deep Breath of Oxygen for Cancer Stem Cells [J]. Cell Metab, 2015, 22(4): 543–545.

[25] VIALE A, PETTAZZONI P, LYSSIOTIS C A, et al. Oncogene ablation–resistant pancreatic cancer cells depend on mitochondrial function [J]. Nature, 2014, 514(7524): 628–632.

[26] MAYERS J R, WU C, CLISH C B, et al. Elevation of circulating branched–chain amino acids is an early event in human pancreatic adenocarcinoma development [J]. Nat Med, 2014, 20(10): 1193–1198.

[27] NOTARNICOLA M, TUTINO V, CARUSO M G. Tumor–induced alterations in lipid metabolism [J]. Curr Med Chem, 2014, 21(24): 2729–2733.

[28] SAINZ B J R, ALCALA S, GARCIA E, et al. Microenvironmental hCAP–18/LL–37 promotes pancreatic ductal adenocarcinoma by activating its cancer stem cell compartment [J]. Gut, 2015, 64(12): 1921–1935.

[29] CHENG J, LI W, KANG B, et al. Tryptophan derivatives regulate the transcription of Oct4 in stem–like cancer cells [J]. Nat Commun, 2015, 6: 7209.

[30] NEESSE A, ALGUL H, TUVESON D A, et al. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer: a changing paradigm [J]. Gut, 2015, 64(9): 1476–1484.

[31] Farren M R, Mace T, Geyer S, et al. Systemic immune activity predicts overall survival in treatment naive patients with metastatic pancreatic cancer [J]. Clin Cancer Res, 2015. [Epub ahead of print]

[32] T Cells Target Pancreatic Tumors [J]. Cancer Discov, 2016, 6(1): 8.

[33] STROMNES I M, SCHMITT T M, HULBERT A, et al. T Cells Engineered against a Native Antigen Can Surmount Immunologic and Physical Barriers to Treat Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [J]. Cancer Cell, 2015, 28(5): 638–652.

[34] CRISCIMANNA A, COUDRIET G M, GITTES G K, et al. Activated macrophages create lineage–specific microenvironments for pancreatic acinar– and beta–cell regeneration in mice [J]. Gastroenterology, 2014, 147(5): 1106–1118. e11.

[35] BEATTY G L, WINOGRAD R, EVANS R A, et al. Exclusion of T Cells From Pancreatic Carcinomas in Mice Is Regulated by Ly6C(low) F4/80(+) Extratumoral Macrophages [J]. Gastroenterology, 2015, 149(1): 201–210.

[36] DI CARO G, CORTESE N, CASTINO G F, et al. Dual prognostic significance of tumour–associated macrophages in human pancreatic adenocarcinoma treated or untreated with chemotherapy [J]. Gut, 2015. [Epub ahead of print]

[37] LEE K E, SPATA M, BAYNE L J, et al. Hif1a deletion reveals pro–neoplastic function of B cells in pancreatic neoplasia [J]. Cancer Discov, 2016, 6(3): 256–269.

[38] SETON–ROGERS S. Pancreatic cancer: Spotlight on B cells [J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(2): 67.

[39] THERY C. Cancer: Diagnosis by extracellular vesicles [J]. Nature, 2015, 523(7559): 161–162.

[40] COSTA–SILVA B, AIELLO N M, OCEAN A J, et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre–metastatic niche formation in the liver [J]. Nat Cell Biol, 2015, 17(6): 816–826.

[41] ALDERTON G K. Diagnosis: Fishing for exosomes [J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(8): 453.

[42] HINGORANI S R. Intercepting Cancer Communiques: Exosomes as Heralds of Malignancy [J]. Cancer Cell, 2015, 28(2): 151–153.

[43] TOL J A, VAN HOOFT J E, TIMMER R, et al. Metal or plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer [J]. Gut, 2015. [Epub ahead of print]

[44] WALTER D, VAN BOECKEL P G, GROENEN M J, et al. Cost Efficacy of Metal Stents for Palliation of Extrahepatic Bile Duct Obstruction in a Randomized Controlled Trial [J]. Gastroenterology, 2015, 149(1): 130–138.

[45] HART P A, LAW R J, FRANK R D, et al. Impact of diabetes mellitus on clinical outcomes in patients undergoing surgical resection for pancreatic cancer: a retrospective, cohort study [J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(9): 1484–1492.

[46] XU J, CAO Z, LIU W, et al. Plasma miRNAs Effectively Distinguish Patients With Pancreatic Cancer From Controls: A Multicenter Study [J]. Ann Surg, 2015. [Epub ahead of print]

[47] POTJER T P, BARTSCH D K, SLATER E P, et al. Limited resection of pancreatic cancer in high–risk patients can result in a second primary [J]. Gut, 2015, 64(8): 1342–1344.

[48] BILLINGS B J, CHRISTEIN J D, HARMSEN W S, et al. Quality–of–life after total pancreatectomy: is it really that bad on long–term follow–up? [J]. J Gastrointest Surg, 2005, 9(8): 1059–1067.

[49] EPELBOYM I, WINNER M, DINORCIA J, et al. Quality of life in patients after total pancreatectomy is comparable with quality of life in patients who undergo a partial pancreatic resection [J]. J Surg Res, 2014, 187(1): 189–196.

[50] LIU C, CHEN R, CHEN Y, et al. Should a standard lymphadenectomy during pancreatoduodenectomy exclude para–aortic lymph nodes for all cases of resectable pancreatic head cancer? A consensus statement by the Chinese Study Group for Pancreatic Cancer (CSPAC) [J]. Int J Oncol, 2015, 47(4): 1512–1516.

[51] HIROTA M, KANEMITSU K, TAKAMORI H, et al. Pancreatoduodenectomy using a no–touch isolation technique [J]. Am J Surg, 2010, 199(5): e65–e68.

[52] WEITZ J, RAHBARI N, KOCH M, et al. The “artery first”

approach for resection of pancreatic head cancer [J]. J Am Coll Surg, 2010, 210(2): e1-e4.

[53] INOUE Y, SAIURA A, YOSHIOKA R, et al. Pancreatoduodenectomy With Systematic Mesopancreas Dissection Using a Supracolic Anterior Artery-first Approach [J]. Ann Surg, 2015, 262(6): 1092-1101.

[54] XU J, ZHANG B, SHI S, et al. Papillary-like main pancreatic duct invaginated pancreaticojejunostomy versus duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: A prospective randomized trial [J]. Surgery, 2015, 158(5): 1211-1218.

[55] SULPICE L, FARGES O, GOUTTE N, et al. Laparoscopic Distal Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Time for a Randomized Controlled Trial? Results of an All-inclusive National Observational Study [J]. Ann Surg, 2015, 262(5): 868-874.

[56] ABDELGADIR ADAM M, CHOUDHURY K, DINAN M A, et al. Minimally Invasive Versus Open Pancreaticoduodenectomy for Cancer: Practice Patterns and Short-term Outcomes Among 7061 Patients [J]. Ann Surg, 2015, 262(2): 372-377.

[57] 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.

[58] CONROY T, DESSEIGNE F, YCHOU M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer [J]. N Engl J Med, 2011, 364(19): 1817-1825.

[59] OETTLE H, LEHMANN T. Gemcitabine-resistant pancreatic cancer: a second-line option [J]. Lancet, 2016, 387(10018): 507-508.

[60] WANG-GILLAM A, LI C P, BODOKY G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet, 2016, 387(10018): 545-557.

[61] MARIANNE S T L, KLAUS G, HELMUT M, et al. CONKO-005: Adjuvant therapy in R0 resected pancreatic cancer patients with gemcitabine plus erlotinib versus gemcitabine for 24 weeks-A prospective randomized phase Ⅲ study [C]. ASCO annual meeting, 2015: 4007..

[62] THOMAS J E L P, VOLKER K, ANDREAS W, et al. DocOx (AIO-PK0106): A phase Ⅱ trial with docetaxel and oxaliplatin as a second-line systemic therapy for patients with advanced and/or metastatic adenocarcinoma of the pancreas-Final results [C]. Gastrointestinal Cancers Symposium, 2015: 352..

[63] O'NEIL B H, SCOTT A J, MA W W, et al. A phase Ⅱ/Ⅲ randomized study to compare the efficacy and safety of rigosertib plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with previously untreated metastatic pancreatic cancer [J]. Ann Oncol, 2015, 26(12): 2505.

[64] HURWITZ H I, UPPAL N, WAGNER S A, et al. Randomized, Double-Blind, Phase II Study of Ruxolitinib or Placebo in Combination With Capecitabine in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer for Whom Therapy With Gemcitabine Has Failed [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(34): 4039-4047.

[65] EVANS D B, RITCH P S, ERICKSON B A. Neoadjuvant therapy for localized pancreatic cancer: support is growing? [J]. Ann Surg, 2015, 261(1): 18-20.

[66] FERRONE C R, MARCHEGIANI G, HONG T S, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer [J]. Ann Surg, 2015, 261(1): 12-17.

[67] CHANTRILL L A, NAGRIAL A M, WATSON C, et al. Precision Medicine for Advanced Pancreas Cancer: The Individualized Molecular Pancreatic Cancer Therapy (IMPaCT) Trial [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(9): 2029-2037.

[68] HOLTER S, BORGIDA A, DODD A, et al. Germline BRCA Mutations in a Large Clinic-Based Cohort of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(28): 3124-3129.

[69] GRUBER K. BRCA2 variant aerodigestive cancer risk [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(5): e204.

[70] GRANT R C, SELANDER I, CONNOR A A, et al. Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer [J]. Gastroenterology, 2015, 148(3): 556-564.

[71] KAUFMAN B, SHAPIRA-FROMMER R, SCHMUTZLER R K, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(3): 244-250.

[72] HUMPHRIS J, CHANG D K, BIANKIN A V. Inherited susceptibility to pancreatic cancer in the era of next-generation sequencing [J]. Gastroenterology, 2015, 148(3): 496-498.

[73] FOLEY K, KIM V, JAFFEE E, et al. Current progress in immunotherapy for pancreatic cancer [J]. Cancer Lett, 2015. [Epub ahead of print]

[74] KAUFMAN H L. Precision immunology: the promise of immunotherapy for the treatment of cancer [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(12): 1315-1317.

[75] TOPALIAN S L, WEINER G J, PARDOLL D M. Cancer immunotherapy comes of age [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(36): 4828-4836.

[76] MAYOR S. Immunotherapy improves overall survival in pancreatic cancer [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(2): e58.

[77] LE D T, WANG-GILLAM A, PICOZZI V, et al. Safety and survival with GVAX pancreas prime and Listeria Monocytogenes-expressing mesothelin (CRS-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(12): 1325-1333.

（收稿日期：2015-02-19）