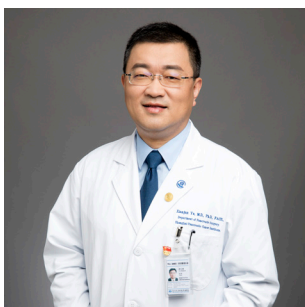


· 专家述评 ·



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、上海市胰腺肿瘤研究所所长、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，2021年获得全国五一劳动奖章。既往主持国家自然科学基金中德国际合作项目1项、区域创新发展联合基金重点项目1项、面上项目2项及省部级项目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（含共同通信作者）在 *Journal of Clinical Oncology*、*Gut*、*Annals of Surgery*、*Cell Research*、*Autophagy*、*Clinical Cancer Research* 等权威SCI收录期刊上发表论文200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。作为第一完成人获得中国抗癌协会科技奖一等奖、上海医学科技奖一等奖。研究成果受到国内外同行的关注和认可，已被纳入多部胰腺肿瘤临床指南或共识，指导临床实践。

## 2021年胰腺癌研究及诊疗新进展

朱鑫哲，李浩，徐华祥，罗国培，虞先濬

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

〔摘要〕 胰腺癌是恶性程度极高的消化道肿瘤，由于缺乏适当的筛查和诊断方法、胰腺位置深、组织活检困难、肿瘤进展快及对治疗应答率低，其发病率与死亡率几乎一致。约80%的患者在确诊时已是晚期，中位生存期不足1年。胰腺癌极具侵袭性的疾病性质和患者的低存活率，使其成为严重的全球疾病负担。大量基础与临床研究的推进，使得胰腺癌在发病机制、诊断方法、围手术期处理、放疗技术和晚期疾病的系统治疗等方面取得了新的进展。这些成果不断丰富胰腺癌患者的诊治手段，改善其预后。现对2021年胰腺癌研究领域的重大研究进展进行综述。

〔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.1007-3639.2022.01.001

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)01-0001-12

**Advances in basic research, clinical diagnosis and treatment of pancreatic cancer in 2021** ZHU Xinxzhe, LI Hao, XU Huaxiang, LUO Guopei, YU Xianjun (Department of Pancreatic Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University; Pancreatic Cancer Institute, Fudan

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

University; Shanghai Pancreatic Cancer Institute, Shanghai 200032, China)

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

**[Abstract]** Pancreatic cancer is a highly malignant tumor of the digestive tract. Given the lack of appropriate screening and diagnosis methods, the deep location of the pancreas, difficulty in a tissue biopsy, rapid tumor progression and low response rate to radiotherapy or chemotherapy, its morbidity is almost similar to the mortality. Approximately 80% of patients with pancreatic cancer have advanced disease at the time of diagnosis, and the average survival time is less than 1 year. The extremely aggressive nature of pancreatic cancer and the low survival rate make it a heavy global burden. With the advancement of many basic and clinical studies, new progress has been made in the pathogenesis of pancreatic cancer, diagnostic methods, preoperative treatment, radiotherapy techniques and systemic treatment of advanced diseases during the last year. These results further enrich the treatment options for patients with pancreatic cancer and improve the prognosis. The present review summarized the important findings in pancreatic cancer research in 2021.

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

胰腺癌是全球第12位常见的恶性肿瘤,也是癌症死亡的第7大原因,5年生存率仅为10%<sup>[1]</sup>。在过去25年中,胰腺癌的全球负担增长了1倍,目前已在130多个国家排在癌症死亡的前10位<sup>[2]</sup>。美国癌症协会最新的数据显示,2021年约有60 430例胰腺癌新增患者,其中死亡患者数约为48 220例,预计在未来20~30年内将成为美国癌症死亡的第二大原因<sup>[1]</sup>。在欧盟,胰腺癌预计将超过乳腺癌,成为与癌症相关的第三大死亡原因<sup>[3]</sup>。在中国,胰腺癌在过去十几年中5年生存率并没有得到显著提升,仅为9.9%,随着人口增长、老龄化进程加速及西方化生活方式的普及,胰腺癌的发病率预计在未来几年仍将上升<sup>[4]</sup>。本文对2021年胰腺癌研究领域的重大进展进行综述。

## 1 发病因素

一系列临床、流行病学和实验室研究显示,胰腺癌的危险因素包括可改变危险因素和不可改变危险因素,其中可改变危险因素有吸烟、肥胖、糖尿病、慢性胰腺炎和对某些化学物质的职业接触等;不可改变危险因素有年龄、性别、种族、家族史和遗传性肿瘤综合征等<sup>[5]</sup>。

吸烟是与胰腺癌独立相关的因素<sup>[6]</sup>。最近,一项大规模的胰腺癌全基因组研究<sup>[7]</sup>对欧洲人种进行了胰腺癌全基因组吸烟交互作用分析,确定了2号染色体(2q21.3)上的一个易感基因位点,该基因位点与吸烟者的患癌风险增加相关,并表明从不吸烟者的患病风险更低。

2型糖尿病一直被认为与胰腺癌关系密切,

约85%的胰腺癌患者会出现高血糖,约47%的胰腺癌患者确诊为糖尿病。在50岁以上的新发糖尿病患者中,约有1%是由于伴随胰腺癌而发展为糖尿病。一项纳入1 499 627例胰腺癌高危患者的长达10年的队列研究<sup>[8]</sup>发现,与没有糖尿病的患者相比,病程 $\leq 1$ 年的新发糖尿病患者,其患胰腺癌的风险增加了近7倍。这些数据表明,新发糖尿病可能是胰腺癌的重要危险因素和先兆。胰腺脂肪浸润是胰腺癌癌前病变的危险因素。一项前瞻性随访研究<sup>[9]</sup>表明,胰腺脂肪每增加1%,发生糖尿病的风险增加7%,在新发糖尿病患者中进行基于风险的胰腺癌筛查具有潜在的临床价值<sup>[10]</sup>。

胰腺炎是胰腺癌的危险因素,在遗传性胰腺炎综合征患者中,一生中患癌的风险高达40%。热激因子1(heat shock factor 1, HSF1)能维持细胞内的蛋白稳定,保护胰腺腺泡细胞免受胰腺炎等蛋白毒性应激的损伤<sup>[11]</sup>。Qian等<sup>[12]</sup>研究发现,介导胰腺癌发生的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的激活部分依赖于HSF1,使用药物抑制HSF1可阻止胰腺炎诱导的胰腺癌癌前病变的形成,从而延缓胰腺癌的发生。此外,Del Poggetto等<sup>[13]</sup>研究发现,在单次急性炎症恢复后,胰腺上皮细胞表现出与持续转录和表观遗传重编程相关的持久适应性反应,并证明激活的KRAS突变通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路维持不可逆的腺泡到导管化生,防止胰腺炎引起的组织损伤。

胰腺癌诊断的中位年龄为71岁<sup>[1]</sup>，但近年来，早发性胰腺癌（≤55岁）的发病率有所上升。一项纳入546例胰腺癌测序数据的综合分析<sup>[14]</sup>发现，早发性胰腺癌具有双等位基因*CDKN2A*突变的独特模式，且存在与上皮-间充质转化相关的叉头框蛋白C2（forkhead box protein C2, *FOXC2*）基因表达上调，这些独特的突变模式揭示了早发性胰腺癌特殊的发展轨迹。

## 2 胰腺癌基础研究进展

### 2.1 驱动基因

大多数胰腺癌起源于胰腺上皮内瘤变（pancreatic intraepithelial neoplasm, PanIN），而后逐步获得基因突变而发展成为胰腺癌<sup>[15]</sup>，较常见的基因突变包括*KRAS*、*TP53*、*P16/CDKN2A*和*SMAD4*突变<sup>[16]</sup>。其中，*KRAS*基因突变率高达90%以上，是胰腺癌已知的最早且最常见的遗传事件<sup>[17]</sup>。近年来，在靶向*KRAS*方面取得了诸多进展<sup>[18]</sup>。Canon等<sup>[19]</sup>研制的口服*KRAS*（G12C）抑制剂AMG 510，在临床试验中表现出良好的抗肿瘤活性，并提高了化疗和靶向药物的抗肿瘤效果，然而*KRAS*（G12C）突变在胰腺癌患者中仅占少数。Saturno等<sup>[20]</sup>开发的靶向*RAF/SRC*的抑制剂CCT3833对*KRAS*（G12V）突变型胰腺癌有较好的疗效，且已在I期临床试验中进行了评估，为*KRAS*（G12V）突变型胰腺癌提供了新的治疗选择。*TP53*作为著名的“抑癌基因”而被广泛研究，约80%的胰腺癌患者存在*TP53*失活性突变，其中以R273H位点突变最为常见<sup>[16]</sup>。Wang等<sup>[21]</sup>通过免疫沉淀-串联质谱分析鉴定出含缬酪肽蛋白（valosin containing protein, VCP）是*P53*（R273H）的调节因子，VCP通过与MDM2结合来稳定*P53*（R273H），表明VCP对*P53*（R273H）促进胰腺癌生长具有协同作用。约50%的胰腺癌存在*SMAD4*失活性突变，这类患者具有较低的淋巴结转移率，且新辅助化疗效果良好<sup>[22]</sup>。Wang等<sup>[23]</sup>研究发现，肝细胞核因子4γ（hepatic nuclear factor 4γ, HNF4G）的过度表达可能由*SMAD4*失活引起，并且首次证明二甲双胍可以通过激活AMP活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase, AMPK）

介导的磷酸化泛素化偶联，促进HNF4G降解，进而抑制胰腺癌的进展和转移。

除以上常见的驱动基因外，DNA错配修复（mismatch repair, *MMR*）基因也参与胰腺癌的发生。加拿大安大略省癌症研究所的一项回顾性分析<sup>[24]</sup>纳入了迄今为止最大的错配修复缺陷（deficient mismatch repair, dMMR）型胰腺癌队列，指出dMMR型胰腺癌具有高肿瘤突变负荷、微卫星不稳定性且免疫激活标志物显著富集的特点，这种亚型在手术切除后预后良好，在不能手术切除的情况下，对免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICI）也有显著反应。共济失调毛细血管扩张突变（ataxia-telangiectasia-mutated, *ATM*）基因，存在于1%~3%的胰腺癌患者中。Hsu等<sup>[25]</sup>的一项多中心队列研究发现，与非携带者相比，*ATM*变异携带者患胰腺癌的相对风险为6.5（95% CI: 4.5~9.5），且年龄越大累积风险越高。导管内乳头状黏液性肿瘤（intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN）是一种可进展为浸润性胰腺癌的非侵袭性前体病变，约1/3手术切除的IPMN中伴有浸润性癌<sup>[26]</sup>。一项多区全外显子测序研究<sup>[27]</sup>鉴定出一种IPMN的遗传驱动因素：Krüppel样因子4（Krüppel-like factor 4, *KLF4*）突变，这种突变既往未见报道，且在低级别IPMN中更为普遍。在囊肿液样本中，*KLF4*突变的发生率与全外显子测序中鉴定的相似，这种可检测的突变可用于IPMN术前风险分层，从而避免不必要的手术。

### 2.2 肿瘤代谢

胰腺癌细胞在严重缺氧和营养受限的肿瘤微环境中具有复杂的代谢适应能力，是缺氧程度较高的肿瘤之一。乳酸脱氢酶A（lactate dehydrogenase A, LDHA）是低氧时激活的代谢酶，其在缺氧条件下代谢产生L-2羟基戊二酸（L-2 hydroxyglutarate, L-2HG），可调节肿瘤转录组。Gupta等<sup>[28]</sup>用质谱法检测了L-2HG，发现胰腺癌患者的肿瘤和血清中均存在L-2HG的积聚，这种异常积累的L-2HG导致H3高甲基化和基因表达的改变。同时，L-2HG还通过抑制T细胞增殖和迁移，抑制抗肿瘤免疫。在胰腺癌原位移

植瘤模型中, 用GSK2837808A抑制LDHA可降低L-2HG, 诱导肿瘤消退, 并使肿瘤对抗程序性死亡[蛋白]-1 (programmed death-1, PD-1) 治疗敏感。靶向LDHA可以作为一种潜在的治疗方法来提高胰腺肿瘤对ICI治疗的敏感性。

胰腺癌细胞中PI3K/AKT信号转导通路通常高度激活, 导致癌细胞新陈代谢改变、细胞周期增加和凋亡减少, 与胰腺癌患者的不良预后相关<sup>[29]</sup>。Biancur等<sup>[30]</sup>在体内和体外系统中使用CRISPR-Cas9筛查技术, 发现法尼基二磷酸法尼基转移酶1 (farnesyl diphosphate farnesyl transferase 1, *FDFT1*) 基因敲除可抑制PI3K/AKT信号转导通路, 并引起T细胞在肿瘤微环境中积聚, 增加免疫监视, 从而抑制胰腺癌细胞的增殖。在细胞培养模型中, *FDFT1*抑制剂TAK-475显示出良好的单药活性, 表明其可能是靶向抑制胰腺癌关键信号轴之一的有效手段。

20%~30%的胰腺癌患者其肿瘤细胞中缺乏甲硫腺苷磷酸化酶 (methylthioadenosine phosphorylase, MTAP), MTAP的缺乏与胰腺癌的不良预后相关。Hu等<sup>[31]</sup>通过代谢组学研究发现, 在胰腺癌细胞中, MTAP缺失介导的代谢重编程增强了糖酵解和嘌呤从头合成, 体外实验证实, 糖酵解抑制剂(2-DG)和嘌呤从头合成的抑制剂(1-丙氨酸)对MTAP缺陷型胰腺癌细胞具有协同杀伤作用。

胰腺癌中血管的匮乏和肿瘤微环境中不同细胞之间的营养竞争, 导致营养可获得性下降, 胰腺癌细胞如何在有利的肿瘤微环境中生长, 其机制仍未明确。Tsai等<sup>[32]</sup>研究指出, 适应营养缺乏的胰腺癌细胞获得了一种可逆的表观遗传状态, 赋予它们在营养充足或营养缺乏条件下保持最佳生长代谢状态的灵活性。适应营养缺乏条件的一个关键促成因素是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 的激活, 其通过稳定谷氨酰胺合成酶, 使得胰腺癌细胞能够合成其生长所必需的谷氨酰胺, 谷氨酰胺合成酶的沉默抑制了癌细胞的生长, 减缓了肿瘤的发展。

### 2.3 肿瘤微环境

胰腺癌独特的肿瘤微环境中, 胶原和透明质酸等细胞外基质构成了丰富而致密的纤维间质<sup>[33]</sup>。在胰腺癌模型中, 结缔组织增生构成肿瘤的大部分, 而肿瘤细胞通常只占少数。此外, 在肿瘤微环境中存在异质细胞群体, 包括癌症相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAF)、免疫细胞、内皮细胞和神经元等<sup>[34]</sup>。

目前已知多种免疫细胞 (包括髓源性抑制细胞、巨噬细胞、调节性T细胞和B细胞) 通过阻断细胞毒性T淋巴细胞的活性来抑制肿瘤免疫, 从而促进肿瘤的发生。白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 是一种多效性促炎细胞因子, 可诱导慢性胰腺炎。Takahashi等<sup>[35]</sup>将KC小鼠与IL-1 $\beta$ 转基因小鼠杂交, 从而获得了KC-IL-1 $\beta$ 转基因小鼠, 该研究表明, 在KC-IL-1 $\beta$ 小鼠的胰腺中C-X-C基序趋化因子配体13 (C-X-C motif chemokine ligand 13, CXCL13) 的表达和B淋巴细胞的浸润明显增加, 将KC-IL-1 $\beta$ 小鼠的B淋巴细胞转注入动物模型中可促进肿瘤的形成, 而清除B淋巴细胞则可抑制KC-IL-1 $\beta$ 小鼠中胰腺癌的发生, 进一步研究表明, KC-IL-1 $\beta$ 小鼠来源的B淋巴细胞具有更高的PD-L1表达、调节性B细胞及抑制CD8<sup>+</sup> T细胞活力。胰腺癌中具有更高的B淋巴细胞浸润提示不良预后。上述结果表明, IL-1 $\beta$ 通过诱导免疫异质性B淋巴细胞的形成从而促进胰腺癌的发生。

肿瘤异质性是解析肿瘤微环境推动胰腺癌恶性进展的关键。Grünwald等<sup>[36]</sup>系统地将临床组织病理学与多层次组学相结合, 发现了一种组织学上可定义的组织状态: 亚肿瘤微环境 (sub-tumor microenvironment, subTME), 这种组织状态以成纤维细胞的可塑性为基础, 与胰腺癌免疫、亚型、分化和治疗反应有区域性关系, 进一步分析出两种基本的subTME: ① 反应性subTME, 具有血管化、热免疫的特征, 能促进肿瘤生长, 但似乎对化疗更敏感; ② 废弃性subTME, 支持肿瘤分化, 在体外具有化疗保护性, 与患者的不良预后相关。

中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil

extracellular trap, NET) 是中性粒细胞激活后释放到细胞外的网状超微结构, 其形成是推动胰腺癌进展的重要因素。肿瘤衍生蛋白金属蛋白酶组织抑制因子-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP1) 与许多癌症患者的预后不良有关。来自慕尼黑工业大学的一项人类胰腺癌蛋白质组研究<sup>[37]</sup>显示, 在患者的癌组织中, TIMP1蛋白的表达与中性粒细胞激活相关, 进一步研究表明, TIMP1可直接触发NET的形成, 这依赖于TIMP1与其受体CD63的相互作用以及随后的胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号转导通路。此外, 血浆TIMP1水平与胰腺癌患者血液中DNA结合的髓过氧化物酶相关。血浆TIMP1和NET水平与临床确定的标志物糖类抗原19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9) 相结合, 可以更好地预测预后不良的胰腺癌患者亚组。

载脂蛋白E (apolipoprotein E, ApoE) 由巨噬细胞高水平分泌, 介导脂质代谢, 参与阿尔茨海默病和动脉粥样硬化等疾病的发生<sup>[38]</sup>, 然而其在胰腺癌中的作用并不明确。Kemp等<sup>[39]</sup>研究发现, 在胰腺癌中, ApoE主要由肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAM) 和CAF表达。在动物模型中, ApoE基因敲除小鼠具有较低的肿瘤负荷、较少的纤维化、较低的固有免疫应答和较高的获得性免疫细胞浸润。进一步研究<sup>[39]</sup>表明, ApoE通过低密度脂蛋白受体和核因子 $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号诱导胰腺癌细胞表达已知的免疫抑制因子CXCL1和CXCL5, 提示ApoE在胰腺癌微环境中具有免疫抑制作用, 同时, 研究者观察到胰腺癌患者外周血单核细胞中ApoE水平升高, 且较高的血清ApoE水平与较低的总生存率相关, 表明ApoE可能是一个有用的预后标志物。

CAF是胰腺癌独特肿瘤微环境的重要构成部分, 与肿瘤的增殖、转移和对化疗和免疫治疗的耐药性相关, 已成为胰腺癌治疗的重要靶点<sup>[40]</sup>。Hutton等<sup>[41]</sup>使用单细胞高通量流式细胞术, 根据CD105的表达将成纤维细胞分成两个不同但以前未被识别的亚群: CD105<sup>+</sup>和

CD105<sup>-</sup>, 其中CD105<sup>-</sup>亚群与免疫细胞浸润增加和抗肿瘤免疫反应有关, 而CD105<sup>+</sup>亚群则促进肿瘤生长。CD105的表达背后可能存在一个更为复杂的转录程序来介导成纤维细胞向促瘤或抑瘤方向转化。

Ter-119<sup>+</sup>/CD45<sup>-</sup>/CD71<sup>+</sup> (TER) 细胞是随肿瘤进展在脾脏富集的非免疫细胞, 被认为可通过远程信号转导通路促进癌细胞存活和转移。目前, TER细胞在胰腺癌中的作用很少被研究, 其临床意义尚不清楚。Li等<sup>[42]</sup>首次评估了接受手术的胰腺癌患者脾脏中TER细胞的含量及其与临床预后的关系, 发现TER细胞只在胰腺癌患者的脾脏中增加, 而在癌组织和邻近的正常胰腺组织中不增加, 且高TER细胞计数可独立预测预后不良, 进一步研究表明, TER细胞通过Artemin-GFR $\alpha$ 3-ERK信号转导通路促进胰腺癌细胞的增殖和侵袭, 提示TER细胞可作为胰腺癌治疗的潜在靶点。

美国约翰霍普金斯大学、贝勒医学院和圣路易斯华盛顿大学的合作团队<sup>[43]</sup>对140例胰腺癌、67例配对癌旁组织和9例正常胰腺导管组织进行了全面的蛋白质组学分析, 包括全基因组测序、全外显子测序、DNA甲基化、RNA测序、小RNA测序、蛋白质组学、磷酸化蛋白质组学及糖基化蛋白质组学。这种完整的蛋白质组学特征将为早期发现和识别新治疗靶点打下基础。

### 3 胰腺癌临床研究进展

#### 3.1 早期诊断

早期发现和诊断是胰腺癌治疗的关键。CA19-9是胰腺癌中应用最为广泛的血清生物标志物, 其主要缺陷包括炎症、非胰腺癌条件下的假阳性和Lewis抗原阴性个体中的假阴性<sup>[44]</sup>。DNA甲基化异常是癌症发生的早期事件, 比大多数用于癌症早期检测的蛋白质和基因突变生物标志物提供的信息更广泛<sup>[45]</sup>。Majumder等<sup>[46]</sup>在肿瘤组织、胰液和胰腺囊液中发现了与胰腺癌和癌前病变相关的13个甲基化DNA标志物 (methylated DNA markers, MDM), 包括GRIN2D、CD1D、ZNF781、FER1L4、RYSR2、CLEC11A、AK055957、LRRC4、

GH05J042948、HOXA1、PRKCB、SHISA9和NTRK3,并在病例对照队列中评估了血浆MDM对胰腺癌的诊断性能,结果表明,在所有胰腺癌患者中,MDM用于诊断的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.9,CA19-9则为0.89,两者联合为0.97,提示血浆MDM可以检测所有阶段的胰腺癌,并显著提高CA19-9的诊断效率。

目前,血液是生物标志物的主要来源,但有研究<sup>[47]</sup>表明,尿液是一种很有潜力的替代体液,它允许完全非侵入性采样和大容量采集,易于重复测量,且动态范围更小,蛋白质组比血液更简单<sup>[48]</sup>。来自于英国伦敦玛丽女王大学的Tatjana团队<sup>[49]</sup>研究了一种有应用前景的生物标志物组合(LYVE1、REG1A和TFF1),ROC曲线的AUC在筛选组为0.89,验证组为0.92,当与CA19-9联合使用时,ROC曲线的AUC为0.97,提示可通过检测尿液中的LYVE1、REG1A和TFF1对胰腺癌进行早期检测。此后,该研究团队将REG1A换成了REG1B,组成了LYVE1、REG1B和TFF1增强型尿液生物标志物(PancRISK),并在590例来自多个临床中心的包含胰腺癌、对照组和良性肝胆胰疾病的尿液样本队列中进行检测。改进后的PancRISK灵敏度和特异度均>85%,且ROC曲线的AUC可提高至0.93,显示出其在区分早期胰腺癌患者与良性肝胆胰疾病患者方面的优势。PancRISK具有较好的临床应用前景,目前一项名为UroPanc的大型前瞻性研究正在进行。

细胞外囊泡是细胞主动释放的纳米级膜囊泡,被认为是细胞间通信、疾病诊断和预后预测生物标志物的重要载体,但由于缺乏对细胞外囊泡准确的制备和分析技术,限制了该技术在临床上的转化。Yang等<sup>[50]</sup>使用一种新的超灵敏数字细胞外囊泡筛选技术(digital extracellular vesicle screening technique, DEST)测量了IPMN患者外周血循环细胞外囊泡中的16种恶性肿瘤生物标志物,其中分泌性黏蛋白MUC5AC在高级别病变中

呈现出显著升高的水平,提示循环细胞外囊泡中的MUC5AC可以预测IPMN浸润性癌的存在。这种技术有可能改善IPMN患者的管理和随访,包括避免不必要的手术。

### 3.2 手术治疗

外科手术仍然是唯一可能治愈胰腺癌的方法,接受手术切除的患者5年生存率为10%~25%<sup>[51]</sup>。微创技术是目前外科研究和发展的热点之一,已逐步取代传统的开腹手术成为绝大多数腹部疾病的首选治疗方式<sup>[52]</sup>。微创远端胰腺切除术(minimally invasive distal pancreatectomy, MIDP)是一项旨在改善术后恢复的外科创新手术,但缺乏高质量的临床证据。一项国际多中心研究(ACS-NSQIP)<sup>[53]</sup>使用大型观察队列来验证MIDP和开放远端胰腺切除术(open distal pancreatectomy, ODP)后的30 d主要并发症发生率(死亡或严重并发症发病率),该研究收集的2 921例符合研究标准的患者中,1 562例接受了MIDP治疗,其中腹腔镜手术1 179例,机器人手术383例,1 359例接受了ODP。与ODP组相比,MIDP组的30 d主要并发症发生率显著降低,且在所有模型中MIDP执行率的上升与30 d主要并发症发生率的降低成正比。根据研究模型估计,在18%的中转率(MIDP中转ODP)下,与ODP相比,MIDP复合主要发病率风险降低了11%。与ODP相比,MIDP减少了围手术期的出血量和住院时间,对符合条件的患者实施MIDP有助于降低手术风险,提高患者的术后生活质量<sup>[54]</sup>。

在可切除的胰腺癌患者中,为延长无瘤生存期,需要确保手术切缘为阴性。因此,对正常组织和肿瘤进行有效的区分是胰腺肿瘤手术的必备条件。然而,对肿瘤边缘的术中快速冷冻切片病理学检查是一项耗时的过程,且由于组织学异质性和组织处理伪影,可能会产生不准确的判断。质谱技术对于研究正常组织和癌组织之间的分子差异具有很高的灵敏度和特异度,已被用于外科手术切缘的评估<sup>[55]</sup>。MasSpec Pen是一种基于手持质谱的无损组织分析设备。King等<sup>[56]</sup>使用MasSpec Pen分析了157个组织样本,包括胰腺

癌、胰腺和胆管组织，以评估MasSpec Pen在术中诊断手术切缘的有效性，根据分子数据建立的分类模型，MasSpec Pen的诊断结果与病理学检查结果的总体符合率为91.5%，灵敏度为95.5%，特异度为89.7%。研究者将MasSpec Pen在18例胰腺癌手术中进行实际测试，与最终的术后病理学报告符合率为93.8%，表明MasSpec Pen在组织诊断和术中使用时具有较好的预测能力，提示该技术可能有助于指导胰腺癌的术中决策。

### 3.3 化疗

约30%的胰腺癌患者就诊时为局部晚期，全身化疗是其标准治疗方法之一。白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨（AG）方案已广泛应用于局部晚期胰腺癌的一线化疗。一项在德国28个中心进行的开放、多中心、随机的Ⅱ期临床研究（NEOLAP-AIO-PAK-0113）<sup>[57]</sup>中，局部晚期胰腺癌患者经2个疗程白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨方案治疗疾病无进展后，分为继续AG方案组和改用5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙、伊立替康和奥沙利铂（FOLFIRINOX）方案组，研究多药诱导化疗方案治疗局部晚期胰腺癌的疗效和安全性。结果表明，两种方案作为治疗局部晚期胰腺癌的多药诱导化疗方案具有相似的有效性和安全性，约1/3患者实现了肿瘤化疗后的手术切除，但是否能提高总生存率还需要更多的证据来明确。

既往临床表明，与吉西他滨相比，FOLFIRINOX方案进行6个月的化疗可以延长患者的无进展生存期和总生存期，然而FOLFIRINOX方案引起的不良反应却使得许多患者无法接受该方案。近日，一项随机Ⅱ期临床试验（PANOPTIMOX-PRODIGE 35）<sup>[58]</sup>评估了3种一线化疗方案的差异，患者被随机分成3组，分别接受6个月的FOLFIRINOX方案（A组）、4个月的FOLFIRINOX加亚叶酸钙加5-氟尿嘧啶维持治疗（B组）或每2个月交替使用吉西他滨和5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙和伊立替康的序贯治疗（C组），主要研究终点为6个月肿瘤无进展生存期。结果显示，A组6个月肿瘤无进展生存期为47.1%，B组为42.9%，C组为34.1%。B组具有最高的生活质量评分未恶化的中位生存期（A组为

10.1个月，B组为11.4个月，C组为7.3个月），表明FOLFIRINOX方案诱导化疗4个月后疾病受到控制的转移性胰腺癌患者应用亚叶酸钙联合5-氟尿嘧啶维持治疗是可行和有效的。但B组的严重神经系统不良反应发生率较高，可能与奥沙利铂累积剂量较高相关。

对临界不可切除的胰腺癌患者，使用新辅助化疗可使其转化为可切除状态，但对可切除胰腺癌的新辅助治疗的前瞻性评估是有限的<sup>[59]</sup>。近日，一项随机Ⅱ期临床试验<sup>[60]</sup>评估了接受FOLFIRINOX方案或吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇围手术期化疗的可切除胰腺癌患者的2年总生存率，结果显示，FOLFIRINOX方案组2年总生存率为47%，中位生存期为23.2个月，吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇组2年总生存率为48%，中位生存期为23.6个月，无论采用哪种方案进行围手术期化疗，与以往的历史数据相比，对总生存期都没有明显改善。一项随机全球Ⅲ期研究<sup>[61]</sup>将亚叶酸、5-氟尿嘧啶和奥沙利铂（FOLFOX）方案和聚乙二醇化重组人IL-10（pegilodecakin, PEG）+FOLFOX方案作为吉西他滨耐药胰腺癌的二线治疗进行比较，结果显示，在FOLFOX中加入PEG并不能改善晚期吉西他滨耐药的胰腺癌患者的疗效。

### 3.4 免疫治疗

免疫治疗是当前肿瘤治疗最热门、发展最迅速的领域，ICI已成为某些肿瘤患者的新型治疗方法。然而胰腺癌患者尚未从免疫治疗中获益，细胞毒性T细胞相关抗原4（cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4）单抗或程序性死亡[蛋白]配体-1（programmed death ligand-1, PD-L1）单抗用于晚期胰腺癌的研究结果并不理想，这在很大程度上是由于胰腺癌免疫抑制的“冷”肿瘤微环境造成的<sup>[62]</sup>。胰腺癌通常具有较低的肿瘤突变负荷（tumor mutational burden, TMB）（1 mut/Mb），相比之下，黑色素瘤或肺癌的TMB约10 mut/Mb，高TMB通常与免疫治疗的高应答率相关。dMMR肿瘤的特征之一是TMB较高（通常>10 mut/Mb），尽管胰腺癌中dMMR发生率小

于1%，但是胰腺癌治疗指南仍推荐晚期患者进行MMR检测。如何将胰腺癌的“冷”肿瘤微环境改造成“热”肿瘤成为胰腺癌免疫研究的重要方向之一。

CD40是肿瘤坏死因子受体超家族的细胞表面成员。CD40激动剂抗体可以激活和极化巨噬细胞，使其向M1表型（抗肿瘤）而不是M2表型（促肿瘤）转变，促使肿瘤内细胞毒性T淋巴细胞的浸润，将所谓的“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤，使癌细胞对ICI治疗敏感，已显示出潜在的应用前景<sup>[63]</sup>。一项Ib期临床研究<sup>[64]</sup>显示，对转移性胰腺癌患者一线治疗中使用CD40激动剂抗体、吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇并联合PD-1单抗，其客观反应率高达58%。Jiang等<sup>[65]</sup>研究发现，同时抑制MEK（使用二甲双胍）和自噬（使用甲氟喹），可激活肿瘤细胞中的STING/I型干扰素途径，进而激活旁分泌肿瘤相关巨噬细胞向M1样表型发展，CD40激动剂抗体进一步增强了这种效应。三联疗法（二甲双胍+甲氟喹+CD40激动剂抗体）在免疫“冷”小鼠胰腺癌模型中实现了细胞毒性T淋巴细胞活化，导致抗肿瘤免疫增强，是一种极具潜力的联合免疫治疗策略。

溶瘤病毒是一类具有复制能力的肿瘤杀伤型病毒，通过改造病毒达到杀伤肿瘤细胞的效果，近年来引起了广泛关注。IL-21是具有免疫调节活性的细胞因子，主要由活化的CD4<sup>+</sup>T细胞分泌，在多种肿瘤模型中具有抗肿瘤活性。Marelli等<sup>[66]</sup>报道了一种IL-21修饰的溶瘤病毒VVL-21，它具有很强的抗肿瘤活性，而抑制磷脂酰肌醇3-激酶 $\delta$ （phosphoinositide3-kinase  $\delta$ , PI3K $\delta$ ）可以阻止巨噬细胞摄取病毒从而增强VVL-21的效果。VVL-21治疗增加了肿瘤内效应CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞的数量，增加了循环中的自然杀伤细胞，并能够在体内和体外将巨噬细胞极化为M1表型。在胰腺癌皮下、原位和转移性移植瘤动物模型中均表现出抗肿瘤作用。重要的是，VVL-21治疗能使肿瘤对ICI敏感。因此，PI3K $\delta$ 抑制剂、VVL-21和PD-1抑制剂的联合应用为胰腺癌的治疗提供了潜在治疗方法。

转化生长因子- $\beta$ （transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ）信号的失调促进肿瘤生长、转移和免疫抑制。一项单臂、多中心、Ib期临床研究<sup>[67]</sup>评估了TGF- $\beta$ 受体抑制剂galunisertib联合PD-L1抗体应用于复发或转移性胰腺癌患者，研究表明，该方案具有可接受的耐受性和不良反应，32例患者中，1例患者出现部分缓解，7例稳定，15例出现疾病进展，9例不可评估，总疾病控制率为25%，为胰腺癌患者的治疗提供了新选择。

嵌合抗原受体T细胞（chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T）疗法是通过对患者自身免疫T细胞在体外进行基因重编程，使之能够识别患者体内癌细胞上的抗原标志物，进而清除恶性肿瘤细胞。CAR-T在治疗血液系统恶性肿瘤方面显示出良好的临床效果，然而对于实体瘤患者，CAR-T的治疗潜力仍有待研究<sup>[68]</sup>。迄今为止，在实体肿瘤中实现过继性T细胞疗法的努力主要集中在鉴定最佳抗原和抗原受体结构，以促进特异性和靶向性。CAR-T疗法在渗透胰腺癌的免疫抑制性肿瘤微环境方面存在重大挑战。Lesch等<sup>[69]</sup>研究发现，在小鼠的皮下、原位及异种移植胰腺癌模型中，只有当T淋巴细胞共表达C-X-C趋化因子受体6（C-X-C chemokine receptor 6, CXCR6）时，才能增强T淋巴细胞的瘤内蓄积，发挥持续的抗肿瘤活性，并延长动物存活时间，说明在抗原特异性T细胞中表达CXCR6可增加T淋巴细胞对胰腺癌细胞的识别和溶解，并提高过继性免疫细胞治疗的效果。

当T淋巴细胞暴露在目标抗原下的时间过长时，就会引发T淋巴细胞耗竭，这是导致胰腺癌对CAR-T耐受的重要原因。Good等<sup>[70]</sup>建立了一个强大的抗原持续暴露模型，该模型可以模仿T淋巴细胞耗竭的特征，结果发现，T淋巴细胞耗竭过程伴随着CD8<sup>+</sup>T细胞向NK样T细胞转变，进一步研究发现，SRY盒转录因子4（SRY-box transcription factor 4, SOX4）和DNA结合抑制因子3（inhibitor of DNA binding 3, HLH protein, ID3）与CAR-T细胞耗竭密切相关，提示可通过同时抑制SOX4和ID3来增强胰腺癌中CAR-T治疗效果。

Ali等<sup>[71]</sup>设计了一种特异性鼠CAR-T, 该细胞表达针对人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 肿瘤抗原的抗原受体, 以及对黑色素瘤相关抗原gp100具有特异性的T淋巴细胞受体。研究者向小鼠体内注射编码gp100基因的活疫苗病毒VV-gp100, 同时使用组蛋白去乙酰化酶抑制剂帕比司他, 结果显示, 这种联合治疗方案能够显著抑制HER2<sup>+</sup>胰腺癌, 导致小鼠体内大多数肿瘤被根除。进一步研究表明, 除诱导癌细胞凋亡外, 帕比司他还促进CAR-T分化为中央记忆T细胞。

### 3.5 放疗与电场疗法

放疗在胰腺癌的治疗中扮演着重要角色。研究<sup>[72-73]</sup>表明, 立体定向体部放疗 (stereotactic body radiation therapy, SBRT) 可以改善胰腺癌的局部控制率, 减轻癌症引起的腹痛, 提高患者的生活质量。在接受新辅助SBRT的胰腺癌患者中, Mueller等<sup>[74]</sup>研究证实了两种细胞表面蛋白, 去整合蛋白和金属蛋白酶10 (a disintegrin and metalloprotease 10, ADAM10) 和产生促红细胞生成素的肝癌相互作用物B2, 是放疗后纤维化和肿瘤进展的驱动因素。通过针对ADAM10进行治疗, 可减少放疗诱导的纤维化、肿瘤细胞的迁移和侵袭, 使原位肿瘤对辐射杀伤敏感。这些发现解释了放疗后的耐药和转移, 并确定了提高放疗效果的有针对性的途径。靶向这种抵抗机制同时结合放疗, 可以提高40%的局部晚期胰腺癌患者的存活率。Reyngold等<sup>[75]</sup>的一项研究纳入了连续接受消融放疗 (ablative radiation therapy, A-RT) 的119例不能手术的晚期胰腺癌患者, 97.5%的患者接受了诱导化疗, 结果表明, 对于不能手术的晚期胰腺癌患者, 多药诱导化疗后的A-RT与持久的局部肿瘤控制和良好的生存期相关。

上海长海医院的一项Ⅱ期临床研究<sup>[76]</sup>表明, 对于手术切除后局部复发的胰腺癌患者, 与SBRT联合吉西他滨相比, SBRT联合针对PD-L1的帕博利珠单抗和BRAF抑制剂曲美替尼可改善患者的总生存期和无进展生存期 (中位生存期: 帕博利珠单抗联合曲美替尼组为24.9个月, 吉西

他滨组为22.4个月,  $P=0.0012$ ), 提示放疗与免疫治疗和靶向治疗相结合可延长手术切除后局部复发胰腺癌患者的生存期。

肿瘤治疗电场 (tumor treating fields, TTFields) 是一种新的治疗方式, 它利用特定中频的交变电场来抑制有丝分裂和恶性细胞的增殖, 从而达到治疗恶性肿瘤的目的。这种新治疗方式的显著特点是无创且可耐受<sup>[77]</sup>。PANOVA-2临床研究<sup>[78]</sup>表明, TTFields联合全身化疗在晚期胰腺癌患者中是安全和可耐受的, 且显示出一定的临床效果, 目前Ⅲ期临床试验已在进行中。Bai等<sup>[79]</sup>评估了结合轻度热疗的TTFields在人胰腺癌细胞系和永生化胰管细胞系中的效果, 结果显示, 联合使用TTFields和热疗, 可明显抑制恶性肿瘤细胞的活力, 同时不影响非恶性肿瘤细胞的活力, 提示TTFields与轻度热疗的结合可以在不增加不良反应的情况下获得更好的疗效。

## 4 结语

胰腺癌恶性程度高, 治疗选择仍然有限。患者预后的改善将取决于基础研究、转化研究和临床研究各方面的齐头并进, 基础研究对胰腺癌的诊治尤为重要。虽然临床进展缓慢, 但随着对胰腺癌分子生物学特性和临床转化研究的深入, 胰腺癌的发病机制得到了更为清晰的阐述, 其诊治手段也进一步丰富, 最终将改善胰腺癌患者的预后。

**利益冲突声明:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

### [参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] CABASAG C J, FERLAY J, LAVERSANNE M, et al. Pancreatic cancer: an increasing global public health concern [J]. Gut, 2021. Online ahead of print.
- [3] CARIOLI G, MALVEZZI M, BERTUCCIO P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2021 with focus on pancreatic and female lung cancer [J]. Ann Oncol, 2021, 32(4): 478-487.
- [4] SUN D, CAO M, LI H, et al. Cancer burden and trends in China: a review and comparison with Japan and South Korea [J]. Chin J Cancer Res, 2020, 32(2): 129-139.

- [ 5 ] MIZRAHI J D, SURANA R, VALLE J W, et al. Pancreatic cancer [ J ] . Lancet, 2020, 395(10242): 2008–2020.
- [ 6 ] KLEIN A P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors [ J ] . Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(7): 493–502.
- [ 7 ] MOCCI E, KUNDU P, WHEELER W, et al. Smoking modifies pancreatic cancer risk loci on 2q21.3 [ J ] . Cancer Res, 2021, 81(11): 3134–3143.
- [ 8 ] 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, 2020, 18(8): 1812–1821. e1817.
- [ 9 ] CHAN T T, TSE Y K, LUI R N, et al. Fatty pancreas is independently associated with subsequent diabetes mellitus development: a 10-year prospective cohort study [ J ] . Clin Gastroenterol Hepatol, 2021. Online ahead of print.
- [ 10 ] SCHWARTZ N R M, MATRISIAN L M, SHRADER E E, et al. Potential cost-effectiveness of risk-based pancreatic cancer screening in patients with new-onset diabetes [ J ] . J Natl Compr Canc Netw, 2021: 1–9.
- [ 11 ] GIRI B, SETHI V, MODI S, et al. Heat shock protein 70 in pancreatic diseases: friend or foe [ J ] . J Surg Oncol, 2017, 116(1): 114–122.
- [ 12 ] QIAN W, CHEN K, QIN T, et al. The EGFR-HSF1 axis accelerates the tumorigenesis of pancreatic cancer [ J ] . J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 25.
- [ 13 ] DEL POGGETTO E, HO I L, BALESTRIERI C, et al. Epithelial memory of inflammation limits tissue damage while promoting pancreatic tumorigenesis [ J ] . Science, 2021, 373(6561): eabj0486.
- [ 14 ] TSANG E S, TOPHAM J T, KARASINSKA J M, et al. Delving into early-onset pancreatic ductal adenocarcinoma: how does age fit in? [ J ] . Clin Cancer Res, 2021, 27(1): 246–254.
- [ 15 ] OPITZ F V, HAEBERLE L, DAUM A, et al. Tumor microenvironment in pancreatic intraepithelial neoplasia [ J ] . Cancers (Basel), 2021, 13(24): 6188.
- [ 16 ] HAYASHI A, HONG J, IACOBUZIO-DONAHUE C A. The pancreatic cancer genome revisited [ J ] . Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(7): 469–481.
- [ 17 ] SIMANSHU D K, NISSLEY D V, MCCORMICK F. RAS proteins and their regulators in human disease [ J ] . Cell, 2017, 170(1): 17–33.
- [ 18 ] KRISHNAN T, ROBERTS-THOMSON R, BROADBRIDGE V, et al. Targeting mutated *KRAS* genes to treat solid tumours [ J ] . Mol Diagn Ther, 2021. Online ahead of print.
- [ 19 ] CANON J, REX K, SAIKI A Y, et al. The clinical *KRAS* (G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity [ J ] . Nature, 2019, 575(7781): 217–223.
- [ 20 ] SATURNO G, LOPES F, NICULESCU-DUVAZ I, et al. The paradox-breaking PANraf plus src family kinase inhibitor, CCT3833, is effective in mutant *KRAS*-driven cancers [ J ] . Ann Oncol, 2021, 32(2): 269–278.
- [ 21 ] WANG J, CHEN Y, HUANG C, et al. Valosin-containing protein stabilizes mutant *p53* to promote pancreatic cancer growth [ J ] . Cancer Res, 2021, 81(15): 4041–4053.
- [ 22 ] KASSARDJIAN A, WANG H L. SMAD4-expressing pancreatic ductal adenocarcinomas have better response to neoadjuvant therapy and significantly lower lymph node metastasis rates [ J ] . Pancreas, 2020, 49(9): 1153–1160.
- [ 23 ] WANG C, ZHANG T, LIAO Q, et al. Metformin inhibits pancreatic cancer metastasis caused by SMAD4 deficiency and consequent HNF4G upregulation [ J ] . Protein Cell, 2021, 12(2): 128–144.
- [ 24 ] GRANT R C, DENROCHE R, JANG G H, et al. Clinical and genomic characterisation of mismatch repair deficient pancreatic adenocarcinoma [ J ] . Gut, 2021, 70(10): 1894–1903.
- [ 25 ] HSU F C, ROBERTS N J, CHILDS E, et al. Risk of pancreatic cancer among individuals with pathogenic variants in the ATM gene [ J ] . JAMA Oncol, 2021, 7(11): 1664–1668.
- [ 26 ] SCARPA A, REAL F X, LUCHINI C. Genetic unrelatedness of co-occurring pancreatic adenocarcinomas and IPMNs challenges current views of clinical management [ J ] . Gut, 2018, 67(9): 1561–1563.
- [ 27 ] FUJIKURA K, HOSODA W, FELSENSTEIN M, et al. Multiregion whole-exome sequencing of intraductal papillary mucinous neoplasms reveals frequent somatic *KLF4* mutations predominantly in low-grade regions [ J ] . Gut, 2021, 70(5): 928–939.
- [ 28 ] GUPTA V K, SHARMA N S, DURDEN B, et al. Hypoxia-driven oncometabolite L-2HG maintains stemness-differentiation balance and facilitates immune evasion in pancreatic cancer [ J ] . Cancer Res, 2021, 81(15): 4001–4013.
- [ 29 ] MEHRA S, DESHPANDE N, NAGATHIHALLI N. Targeting PI3K pathway in pancreatic ductal adenocarcinoma: rationale and progress [ J ] . Cancers (Basel), 2021, 13(17): 4434.
- [ 30 ] BIANCUR D E, KAPNER K S, YAMAMOTO K, et al. Functional genomics identifies metabolic vulnerabilities in pancreatic cancer [ J ] . Cell Metab, 2021, 33(1): 199–210. e198.
- [ 31 ] HU Q, QIN Y, JI S, et al. MTAP deficiency-induced metabolic reprogramming creates a vulnerability to cotargeting *de novo* purine synthesis and glycolysis in pancreatic cancer [ J ] . Cancer Res, 2021, 81(19): 4964–4980.
- [ 32 ] TSAI P Y, LEE M S, JADHAV U, et al. Adaptation of pancreatic cancer cells to nutrient deprivation is reversible and requires glutamine synthetase stabilization by MTORC1 [ J ] . Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(10): e2003014118.
- [ 33 ] 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.
- [ 34 ] HO W J, JAFFEE E M, ZHENG L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer—clinical challenges and opportunities [ J ] . Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(9): 527–540.
- [ 35 ] TAKAHASHI R, MACCHINI M, SUNAGAWA M, et al. Interleukin-1 $\beta$ -induced pancreatitis promotes pancreatic ductal adenocarcinoma via B lymphocyte-mediated immune

- suppression [ J ] . *Gut*, 2021, 70(2): 330–341.
- [ 36 ] GRÜNWARD B T, DEVISME A, ANDRIEUX G, et al. Spatially confined sub-tumor microenvironments in pancreatic cancer [ J ] . *Cell*, 2021, 184(22): 5577–5592. e5518.
- [ 37 ] SCHOEPS B, ECKFELD C, PROKOPCHUK O, et al. TIMP1 triggers neutrophil extracellular trap formation in pancreatic cancer [ J ] . *Cancer Res*, 2021, 81(13): 3568–3579.
- [ 38 ] SERRANO-POZO A, DAS S, HYMAN B T. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches [ J ] . *Lancet Neurol*, 2021, 20(1): 68–80.
- [ 39 ] KEMP S B, CARPENTER E S, STEELE N G, et al. Apolipoprotein e promotes immune suppression in pancreatic cancer through NF- $\kappa$ B-mediated production of CXCL1 [ J ] . *Cancer Res*, 2021, 81(16): 4305–4318.
- [ 40 ] LIU H, SHI Y, QIAN F. Opportunities and delusions regarding drug delivery targeting pancreatic cancer-associated fibroblasts [ J ] . *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 172: 37–51.
- [ 41 ] HUTTON C, HEIDER F, BLANCO-GOMEZ A, et al. Single-cell analysis defines a pancreatic fibroblast lineage that supports anti-tumor immunity [ J ] . *Cancer Cell*, 2021, 39(9): 1227–1244. e1220.
- [ 42 ] LI T J, LI H, ZHANG W H, et al. Human splenic ter cells: a relevant prognostic factor acting via the artemin-GFR $\alpha$ 3-ERK pathway in pancreatic ductal adenocarcinoma [ J ] . *Int J Cancer*, 2021, 148(7): 1756–1767.
- [ 43 ] CAO L, HUANG C, CUI ZHOU D, et al. Proteogenomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma [ J ] . *Cell*, 2021, 184(19): 5031–5052. e5026.
- [ 44 ] LUO G, JIN K, DENG S, et al. Roles of CA19-9 in pancreatic cancer: biomarker, predictor and promoter [ J ] . *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(2): 188409.
- [ 45 ] SINGHI A D, WOOD L D. Early detection of pancreatic cancer using DNA-based molecular approaches [ J ] . *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(7): 457–468.
- [ 46 ] MAJUMDER S, TAYLOR W R, FOOTE P H, et al. High detection rates of pancreatic cancer across stages by plasma assay of novel methylated DNA markers and CA19-9 [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2021, 27(9): 2523–2532.
- [ 47 ] DINGES S S, HOHM A, VANDERGRIFT L A, et al. Cancer metabolomic markers in urine: evidence, techniques and recommendations [ J ] . *Nat Rev Urol*, 2019, 16(6): 339–362.
- [ 48 ] DE MATTEIS S, BONAFÈ M, GIUDETTI A M. Urinary metabolic biomarkers in cancer patients: an overview [ J ] . *Methods Mol Biol*, 2021, 2292: 203–212.
- [ 49 ] RADON T P, MASSAT N J, JONES R, et al. Identification of a three-biomarker panel in urine for early detection of pancreatic adenocarcinoma [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2015, 21(15): 3512–3521.
- [ 50 ] YANG K S, CIPRANI D, O'SHEA A, et al. Extracellular vesicle analysis allows for identification of invasive IPMN [ J ] . *Gastroenterology*, 2021, 160(4): 1345–1358. e1311.
- [ 51 ] MILLIKAN K W, DEZIEL D J, SILVERSTEIN J C, et al. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas [ J ] . *Am Surg*, 1999, 65(7): 618–623; discussion 623–624.
- [ 52 ] VAN DER HEIJDE N, LOF S, BUSCH O R, et al. Incidence and impact of postoperative pancreatic fistula after minimally invasive and open distal pancreatectomy [ J ] . *Surgery*, 2021. Online ahead of print.
- [ 53 ] KLOMPMAKER S, DE ROOIJ T, KOERKAMP B G, et al. International validation of reduced major morbidity after minimally invasive distal pancreatectomy compared with open pancreatectomy [ J ] . *Ann Surg*, 2021, 274(6): e966–e973.
- [ 54 ] DE ROOIJ T, VAN HILST J, VAN SANTVOORT H, et al. Minimally invasive versus open distal pancreatectomy (leopard) a multicenter patient-blinded randomized controlled trial [ J ] . *Ann Surg*, 2019, 269(1): 2–9.
- [ 55 ] ZHANG J, SANS M, GARZA K Y, et al. Mass spectrometry technologies to advance care for cancer patients in clinical and intraoperative use [ J ] . *Mass Spectrom Rev*, 2021, 40(5): 692–720.
- [ 56 ] KING M E, ZHANG J, LIN J Q, et al. Rapid diagnosis and tumor margin assessment during pancreatic cancer surgery with the masspec pen technology [ J ] . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(28): e2104411118.
- [ 57 ] KUNZMANN V, SIVEKE J T, ALGÜL H, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial [ J ] . *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(2): 128–138.
- [ 58 ] DAHAN L, WILLIET N, LE MALICOT K, et al. Randomized phase II trial evaluating two sequential treatments in first line of metastatic pancreatic cancer: results of the panoptimox-prodige 35 trial [ J ] . *J Clin Oncol*, 2021, 39(29): 3242–3250.
- [ 59 ] SOHAL D P, WALSH R M, RAMANATHAN R K, et al. Pancreatic adenocarcinoma: treating a systemic disease with systemic therapy [ J ] . *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(3): dju011.
- [ 60 ] SOHAL D P S, DUONG M, AHMAD S A, et al. Efficacy of perioperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma: a phase 2 randomized clinical trial [ J ] . *JAMA Oncol*, 2021, 7(3): 421–427.
- [ 61 ] HECHT J R, LONARDI S, BENDELL J, et al. Randomized phase III study of FOLFOX alone or with pegilodecaquin as second-line therapy in patients with metastatic pancreatic cancer that progressed after gemcitabine (sequoia) [ J ] . *J Clin Oncol*, 2021, 39(10): 1108–1118.
- [ 62 ] ROJAS L A, BALACHANDRAN V P. Scaling the immune incline in PDAC [ J ] . *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(7): 453–454.
- [ 63 ] VONDERHEIDE R H. CD40 agonist antibodies in cancer immunotherapy [ J ] . *Annu Rev Med*, 2020, 71: 47–58.
- [ 64 ] O'HARA M H, O'REILLY E M, ROSEMARIE M, et al. A phase Ib study of cd40 agonistic monoclonal antibody apx005m

- together with gemcitabine (GEM) and nab-paclitaxel (NP) with or without nivolumab (nivo) in untreated metastatic ductal pancreatic adenocarcinoma (PDAC) patients [ J ] . *Cancer Res*, 2019, 79(13): 3.
- [ 65 ] JIANG H, COURAU T, BORISON J, et al. Activating immune recognition in pancreatic ductal adenocarcinoma via autophagy inhibition, mek blockade, and CD40 agonism [ J ] . *Gastroenterology*, 2021. Online ahead of print.
- [ 66 ] MARELLI G, CHARD DUNMALL L S, YUAN M, et al. A systemically deliverable vaccinia virus with increased capacity for intertumoral and intratumoral spread effectively treats pancreatic cancer [ J ] . *J Immunother Cancer*, 2021, 9(1): e001624.
- [ 67 ] MELISI D, OH D Y, HOLLEBECQUE A, et al. Safety and activity of the TGF- $\beta$  receptor I kinase inhibitor galunisertib plus the anti-PD-L1 antibody durvalumab in metastatic pancreatic cancer [ J ] . *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3): e002068.
- [ 68 ] ANWAR M Y, WILLIAMS G R, PALURI R K. CAR-T cell therapy in pancreaticobiliary cancers: a focused review of clinical data [ J ] . *J Gastrointest Cancer*, 2021, 52(1): 1–10.
- [ 69 ] LESCH S, BLUMENBERG V, STOIBER S, et al. T cells armed with C-X-C chemokine receptor type 6 enhance adoptive cell therapy for pancreatic tumours [ J ] . *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(11): 1246–1260.
- [ 70 ] GOOD C R, AZNAR M A, KURAMITSU S, et al. An NK-like CAR-T cell transition in CAR-T cell dysfunction [ J ] . *Cell*, 2021, 184(25): 6081–6100. e6026.
- [ 71 ] ALI A I, WANG M, VON SCHEIDT B, et al. A histone deacetylase inhibitor, panobinostat, enhances chimeric antigen receptor T-cell antitumor effect against pancreatic cancer [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2021, 27(22): 6222–6234.
- [ 72 ] PETRELLI F, COMITO T, GHIDINI A, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and pooled analysis of 19 trials [ J ] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 97(2): 313–322.
- [ 73 ] MAHADEVAN A, MONINGI S, GRIMM J, et al. Maximizing tumor control and limiting complications with stereotactic body radiation therapy for pancreatic cancer [ J ] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 110(1): 206–216.
- [ 74 ] MUELLER A C, PIPER M, GOODSPEED A, et al. Induction of ADAM10 by radiation therapy drives fibrosis, resistance, and epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic cancer [ J ] . *Cancer Res*, 2021, 81(12): 3255–3269.
- [ 75 ] REYNGOLD M, O'REILLY E M, VARGHESE A M, et al. Association of ablative radiation therapy with survival among patients with inoperable pancreatic cancer [ J ] . *JAMA Oncol*, 2021, 7(5): 735–738.
- [ 76 ] ZHU X, CAO Y, LIU W, et al. Stereotactic body radiotherapy plus pembrolizumab and trametinib versus stereotactic body radiotherapy plus gemcitabine for locally recurrent pancreatic cancer after surgical resection: an open-label, randomised, controlled, phase 2 trial [ J ] . *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): 1093–1102.
- [ 77 ] ARVIND R, CHANDANA S R, BORAD M J, et al. Tumor-treating fields: a fourth modality in cancer treatment, new practice updates [ J ] . *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 168: 103535.
- [ 78 ] RIVERA F, BENAVIDES M, GALLEGO J, et al. Tumor treating fields in combination with gemcitabine or gemcitabine plus nab-paclitaxel in pancreatic cancer: results of the panova phase 2 study [ J ] . *Pancreatology*, 2019, 19(1): 64–72.
- [ 79 ] BAI L, PFEIFER T, GROSS W, et al. Establishment of tumor treating fields combined with mild hyperthermia as novel supporting therapy for pancreatic cancer [ J ] . *Front Oncol*, 2021, 11: 738801.

( 收稿日期: 2022-01-02 修回日期: 2022-01-05 )