

· 专家述评 ·



虞先濬，主任医师、教授、博士研究生导师，目前担任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、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，主要成绩有：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。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、第三批国家“万人计划”。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3项，省部级项目7项；入选上海市“领军人才”、“上海市新百人计划”和“上海市启明星/跟踪计划”。近5年以通信作者（含共同）在*J Clin Oncol*、*Ann Surg*、*Cell Res*、*Clin Cancer Res*、*Oncogene*和*Br J Surg*等权威期刊发表SCI论文80余篇，总影响因子>350分，单篇论著最高影响因子24.0分。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。

2017年胰腺癌基础研究及诊疗新进展

张师容，靳伟，刘亮，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】 胰腺癌是恶性程度极高的消化道肿瘤，疾病进展快，患者预后差，早期病情隐匿；同时手术切除率及化疗有效率低。近年来胰腺癌发病率逐年升高，成为危害人类健康的重大公共卫生问题。随着人们对胰腺癌生物学行为认识的不断加深，基础研究为临床治疗提供了理论依据，并丰富了临床治疗手段。胰腺癌的治疗模式已由单纯的外科治疗过渡到多学科综合诊治的模式。该文参考2017年胰腺癌研究领域发表的最新文献，对胰腺癌流行病学、发病因素、基础热点研究及临床研究新进展进行综述。

【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.1007-3639.2018.01.001

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)01-0001-10

Recent advances in basic research, clinical diagnosis and treatment of pancreatic cancer in 2017 ZHANG Shirong, JIN Wei, LIU Liang, YU Xianjun (Department of Pancreatic Surgery, 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 lethal disease in gastrointestinal malignant tumors. The prognosis of patients with pancreatic cancer is poor, due to the rapid progression, lack of early diagnosis, low surgical resection rate and inefficiency of chemotherapy. The incidence of pancreatic cancer has increased significantly in the recent years. As the understanding of tumor behavior deepens, the basic research navigates new routes for clinical treatment and enriches clinical methods. Pancreatic cancer treatment has been transitioned from “surgery first” to multidisciplinary collaborative treatment team (MDT) models. In this review, we summarized recent high quality studies on pancreatic cancer including epidemiological investigation, pathogenic factor, advances in basic research, and clinical treatment.

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

胰腺癌被称为“癌中之王”，是恶性程度最高的消化道肿瘤，确诊后5年生存率低于8%。据美国癌症协会统计，2018年美国预计新发胰腺癌患者55 440例，因胰腺癌死亡人数达44 330例^[1-2]；而到2030年胰腺癌预计将成为美国第2大癌症死亡原因^[3]。同期我国国家癌症中心发布的最新数据也显示，中国胰腺癌发病率上升到恶性肿瘤的第10位，癌症相关死亡率位于第6位。在某些大城市，胰腺癌的发病率已上升至第7位，死亡率升至第5位^[4]。因此，胰腺癌作为危害人类健康的重大公共卫生问题，是目前基础或临床研究的重点。本文对2017年胰腺癌研究中取得的重大进展进行综述。

1 发病因素

胰腺癌的发生、发展与遗传背景、环境因素、基础疾病及生活习惯息息相关。目前认为吸烟、肥胖、糖尿病、慢性胰腺炎及胰腺癌家族病史均与胰腺癌的发病有关。既往研究表明，常规服用阿司匹林及非甾体抗炎药可降低胰腺癌发病风险，但Khalaf等^[5]通过大型前瞻性队列研究却发现，常规服用这类药物并不能降低胰腺癌的发病风险，值得关注的是在亚组分析中，糖尿病患者服用此类药物可降低胰腺癌的发病风险。同样2017年希腊约阿尼纳大学医学院研究人员推翻了血浆中25-羟维生素D3水平是胰腺癌的独立预后因素这一观点，通过大样本对比发现，血浆中25-羟维生素D3与包括胰腺癌在内的7种常见肿瘤发病风险不存在线性因果关系，因此不支持维生素D缺乏症筛

查和维生素D补充作为预防原发性胰腺癌的策略^[6]。美国哈佛大学医学院研究人员通过测量白细胞端粒酶长度与端粒酶逆转录酶基因区突变后发现，端粒长度缩短及端粒酶逆转录酶基因区中rs401681、rs2736100和rs2736098这3个单核苷酸多态性可增加胰腺癌的发病风险^[7]。

近年来，胰腺癌发病因素的研究已不止步于回顾性分析，而是更加深入探讨其发病机制，以期帮助临床实践划分高危人群，辅助疾病预防与治疗。Zaytouni等^[8]研究发现，精氨酸酶2在肥胖促进胰腺癌发生、发展的过程中发挥了关键作用，肥胖可诱导胰腺癌细胞线粒体中表达精氨酸酶2，促进细胞的氮代谢，不断生成尿素，避免肿瘤细胞氨积累，从而促进肿瘤细胞的生长。德国慕尼黑大学Renz等^[9]通过小鼠模型发现，慢性心理压力导致胰腺癌的发生是由于局部微环境中儿茶酚胺类激素形成反馈调节，从而上调神经营养因子增加交感神经和局部去甲肾上腺素的积累进而促进癌症的发生、发展。美国MD安德森癌症中心研究人员基于一项大规模的回顾性研究分析结果，纳入包括人体测量指标、生活习惯及实验室检查在内的临床上广泛使用的16个指标，为新发糖尿病患者建立了胰腺癌风险筛查模型，为胰腺癌早期筛查诊断提供了新思路^[10]。

2 基础研究

随着生物学技术的不断进步及二代测序的应用，2017年，我们在胰腺癌基础研究方面取得了长足的进步，使我们从基因组学、代谢组学和独特的肿瘤微环境方面更深层次地了解胰

腺癌,为推动胰腺癌的早期诊断和有效治疗奠定了坚实的基础。

2.1 基因组学研究进展

二代测序是对传统测序一次革命性的进步,随着其在胰腺癌研究领域的运用,胰腺癌基因组学的研究取得了重大突破。有研究通过基因组学、转录组学和蛋白组学分析手段对150例胰腺癌患者进行大规模芯片检测,鉴定出常见的体细胞突变基因,包括*KRAS*、*TP53*、*CDKN2A*、*SMAD4*、*RNF43*、*ARID1A*、*TGF β R2*、*GNAS*、*RREB1*和*PBRM1*; *KRAS*野生型肿瘤包含*GNAS*、*BRAF*、*CTNNB1*和其他*RAS*通路基因的改变,这项研究为揭示胰腺癌发生、发展的分子机制提供了重要线索^[11]。在胰腺癌抑癌基因中,*TP53*基因具有重要地位,超过75%的患者存在*TP53*失活突变。近日美国斯坦福大学医学院Mello等^[12]发现一种罕见的*TP53*激活性突变,即p53第二转录激活区域存在p53^{53,54}位点突变,导致p53成为一个“超级肿瘤抑制蛋白”,其可选择性激活*Ptpn14*基因,通过编码抑制剂减少Yap蛋白的表达,从而抑制胰腺癌的发生、发展,研究人员指出,在未来可以利用“p53-Ptpn14-Yap”轴的超级抑癌作用,研制一种模拟激活p53突变信号通路的新疗法,进而抑制胰腺癌的进展。另一项针对突变基因的研究是加拿大多伦多大学研究人员通过全基因组CRISPR-Cas9的筛选,发现*RNF43*突变性胰腺导管腺癌细胞的增殖依赖于Wnt-FZD5信号通路,特异性结合FZD5和FZD8抗体能够有效抑制*RNF43*突变型的肿瘤细胞增殖,从而抑制胰腺癌的生长^[13]。

早期转移是胰腺癌的重要特征,美国约翰霍普金斯大学医学院Makohon-Moore等^[14]通过对4例胰腺癌患者26处转移灶进行全基因组测序,结果发现,每个转移灶的驱动基因均含有相同的突变,且转移细胞之间的基因相似性比正常细胞高。这一结论挑战了既往认定的转移是严重基因不稳定的产物,验证了驱动基因突变在患者转移灶中“一致性”的观点,为胰腺癌晚期患者靶向治疗提供了理论基础。美国

约翰霍普金斯大学医学院研究人员发现,远处转移肿瘤细胞的染色质存在大范围的重新编码,这样的表观遗传学改变增加了肿瘤细胞在肺、肝脏中的适应能力^[15]。冷泉港实验室研究人员发现,*FOXA1*表达增加能够增加增强子的活性,增强子重编程能够使肿瘤细胞返回到一种更接近发育上的“原始状态”,增强了肿瘤细胞的转移能力,从而促进胰腺癌的远处转移^[16]。进一步表观遗传学的研究,为未来研究胰腺癌转移机制提供了新的方向。

2.2 代谢组学研究进展

胰腺癌具有独特的代谢特征,随着对其代谢组学的不断探索,人们逐渐认识到胰腺癌独特的代谢生物学特征与其本身的癌基因特征及肿瘤微环境中各种细胞的相互作用有关^[17]。近期研究认为糖代谢会影响吉西他滨的耐药,美国埃普利癌症研究中心Shukla等^[18]发现,*MUC1*可以调节并稳定HIF-1 α 的表达,从而引起肿瘤细胞非氧化磷酸戊糖途径增加和嘧啶合成增加,增加三磷酸脱氧胞苷的含量,从而竞争吉西他滨的结合位点,使胰腺癌对吉西他滨产生耐药。此外,胰腺癌细胞大范围的表观遗传学改变也与非氧化磷酸戊糖途径相关,特殊的糖代谢活动可以帮助转移的肿瘤细胞迅速适应微环境^[15]。即使在葡萄糖缺乏的情况下,胰腺癌细胞也能够通过O-GlcNAc糖基转移酶对延胡索酸酶进行糖基化修饰,维持肿瘤的生长^[19]。胰腺癌独特的糖代谢活动也为我们提供了研究靶向药物的新思路。肿瘤细胞自身来源的5-HT通过自分泌或旁分泌作用于HTR2B受体,增加了肿瘤细胞在代谢应激条件下的有氧糖酵解,为细胞的生长提供大量的原料。其中,HTR2B受体的抑制剂SB204741能够显著抑制小鼠模型中胰腺癌细胞的生长。目前,SB204741已进入肺动脉高压的临床试验,因其安全性较好,在未来有可能作为胰腺癌治疗的一种候选药物^[20]。

近期胰腺癌蛋白质代谢研究也取得了新的突破。美国MD安德森癌症中心发现,在胰腺癌中,驱动基因*KRAS*消失导致SMARCB1表达降

低, 部分细胞转变为具有高侵袭性、高转移性的间充质亚群, 该亚群的生长高度依赖于蛋白质代谢, 破坏细胞内蛋白质的合成可有效阻断侵袭性间充质亚群的出现。针对高度依赖蛋白质这一“弱点”, 为靶向高侵袭性细胞提供了治疗策略^[21]。此外, 有研究发现, 胰腺癌细胞实际上可以直接摄取细胞外的蛋白质, 如白蛋白与胶原蛋白^[22-23]。Davidson等^[22]在小鼠模型中利用氮同位素标记白蛋白后发现, 肿瘤能够自主通过巨胞饮作用摄取并利用细胞外的白蛋白, 补充生长所需的氨基酸。当抑制巨胞饮作用后, 可降低肿瘤内的氨基酸水平, 进而抑制肿瘤生长。由于活化的KRAS能够增加丝氨酸合成途径酶的表达, 并因此促进丝氨酸从头合成, 在切断胰腺癌小鼠模型饮食中的丝氨酸和甘氨酸后, 并不能有效地控制肿瘤的生长, 因此近期Nature报道“饮食疗法”在胰腺癌治疗中效果不佳^[24]。

2.3 肿瘤微环境研究进展

2.3.1 免疫细胞及免疫效应分子

肿瘤相关的巨噬细胞是胰腺癌免疫微环境的重要组成部分, 具有促进间质及血管生成, 参与肿瘤细胞免疫逃逸等作用^[25-26]。2017年美国纽约大学医学院研究人员发现, 肿瘤微环境中巨噬细胞表面高表达Dectin-1, 通过结合胰腺癌细胞表面凝集素9, 导致其由M1促炎型转变为M2促癌型, 后者参与肿瘤细胞免疫逃逸, 提示Dectin-1有望成为胰腺癌免疫治疗的新靶点^[26]。侵犯肿瘤内部的巨噬细胞具有异质性, 不仅来源于炎性单核细胞, 也来源于胚胎巨噬细胞, 前者在抗原提呈方面发挥主要作用, 而后者能够在肿瘤进展过程中, 促进局部纤维化和细胞外基质重塑。明确肿瘤相关的巨噬细胞来源及功能的异质性可为今后相应靶向研究提供依据^[27]。Griesmann等^[28]研究发现, 通过给胰腺癌小鼠模型中注入氯膦酸脂质体可减少胰腺和其他器官中的CD11b阳性单核巨噬细胞, 从而可以减少肝、肺转移灶的形成。Nywening等^[29]研究发现, 双重靶向肿瘤相关的CXCR2⁺中性粒细胞和CCR2⁺巨噬细胞, 能够破坏髓样募集并增加胰腺癌化疗敏感性。

美国纪念斯隆-凯特林癌症中心研究人员发现, 在生存期较长的患者中, 浸润T细胞具有多克隆、处于激活状态和肿瘤特异性等特点^[30]。随后研究人员对肿瘤组织内肿瘤抗原进行分析建模, 纳入肿瘤抗原与病原体抗原的相似度以及与T细胞抗原受体的结合能力等多种因素后建立肿瘤抗原质量适应模型, 该模型可较好地预测胰腺癌患者术后的生存期。该研究进一步指出, MUC16(CA125)作为重要的免疫抗原热点, 在生存期较长的患者肿瘤组织内高频存在; 更为重要的是MUC1(CA125)在胰腺癌转移进程中存在免疫重塑的现象。这项研究为胰腺癌及其他肿瘤的免疫治疗提供了新思路。

2.3.2 间质细胞及间质分子

胰腺癌具有丰富的间质, 目前认为胰腺癌的发生、发展与间质微环境密切相关^[31]。胰腺星状细胞在激活状态下, 能够分泌细胞外基质与细胞因子, 参与胰腺纤维化及肿瘤细胞转移过程。近期研究表明, 自噬是促进胰腺星状细胞活化的关键分子, 结合133例胰腺癌患者临床资料发现, 星状细胞自噬可提示患者易于复发, 预后较差; 在体内试验中, 阻断胰腺星状细胞自噬能够有效改变细胞外间质状态, 降低胰腺癌的侵袭性^[32]。减少间质细胞成分, 如纤维细胞、星状细胞, 抑制细胞外基质的产生, 可以增加局部化疗药物的浓度^[33-34]。缺氧也是胰腺癌微环境的重要特点, Chiou等^[35]研究发现, 缺氧是肿瘤转移的重要因素, 在肿瘤微环境中, 缺氧能够诱导转录因子BLIMP1上调, 而转录因子BLIMP1是促进肿瘤转移的关键分子。

上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT)是目前认为促进转移的主要驱动因素^[36]。Krebs等^[37]研究发现, EMT因子Zeb1是促进癌前病变形成和侵袭转移的关键分子。删除Zeb1分子, 可以抑制胰腺癌细胞干性、增殖能力及可塑性, 使肿瘤细胞维持上皮样变化。Martinelli等^[38]研究发现, GATA6抑制体外实验中EMT变化和体内实验中肿瘤细胞转移, GATA6具有独特的促上皮变化和抗间质变化细胞功能。GATA6低表达预示患者预后

较差,对5-FU/亚叶酸不敏感,因此,GATA6可以作为术后辅助治疗一个标志物。

3 临床诊疗新进展

3.1 诊断技术新进展

临床上常规的超声内镜在诊断胰腺囊性病变时准确度较差,近期Zhang等^[39]利用能够观察到细胞结构变化的散射分光镜技术,对组织的反射光谱进行分析,同时开发出相应诊断算法,诊断胰腺囊性病变更准确度高达95%。优化后的探头在胰腺癌早期诊断中显示出潜在优势。

液体活检与传统的组织活检相比有着迅速、便捷及损伤小等优点,成为近年来的研究热点^[40-41]。2017年美国约翰·霍普金斯医院应用高通量测序技术,分析115例(胰腺癌患者、IPMN患者及健康对照者)胰液中基因突变,结果发现,与对照组相比,胰腺癌患者胰液中存在TP53/SMAD4等突变($P<0.0001$)。通过严密检测4例患者连续胰液样品后发现,在2例患者胰腺癌确诊1年前的胰液中发现了SMAD4/TP53突变,提示应用高通量测序技术检测胰液中的基因突变,在临床上筛查患者及进行风险监测的应用价值^[42]。Cheng等^[43]通过对10例IV期胰腺癌转移患者循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)进行外显子测序并在180例转移患者中进行验证,在BRCA2、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、KDR和ERBB2基因位点中发现5个体细胞突变位点,其中ERBB2基因外显子17突变是晚期胰腺癌患者的独立预后因素,同时发现ctDNA可用于胰腺癌的复发诊断与治疗疗效检测。

除了对新指标的探索,对传统肿瘤指标的研究也不断深入。CA19-9是目前临床上最重要的肿瘤标志物, Kim等^[44]将CA19-9联合血浆凝血酶敏感素-2用于早期诊断胰腺癌,表现出一定的优势。Mayerle等^[45]利用包含鞘磷脂、脯氨酸在内的9种代谢产物联合CA19-9,可有效的鉴别胰腺癌和慢性胰腺炎。但在临床上存在5%~10%的Lewis抗原阴性不分泌CA19-9的人群,限制了CA19-9在临床上的应用, Luo等^[46]研究发现, CA12-5及CEA相比其他肿瘤指标具

有较高的敏感性和特异性,可作为Lewis抗原阴性的人群中CA19-9的补充,可提示患者预后并作为检测疗效的指标。

3.2 外科治疗新进展

手术是目前唯一可能治愈胰腺癌的治疗手段,能够显著延长患者的生存时间。2017年德国癌症研究中心统计了2003—2016年美国 and 欧洲6个国家的胰腺癌手术状况,发现手术切除率为13.2%~21.2%,与患者年龄、生活水平、肿瘤分期及大小部位有关。近10年只有美国、荷兰和丹麦胰腺癌手术切除率呈上升趋势;但总体而言,各个国家手术切除率并不高^[47]。

3.2.1 术式选择

随着机器人辅助外科系统和高清腹腔镜技术的出现,微创手术成为胰腺癌治疗的新趋势。一项大型回顾性研究发现,微创胰腺远端切除术与开放性胰腺远端切除术相比,尽管手术过程存在切除筋膜和淋巴结较少的缺点,但患者总生存时间、严重并发症发生率及90 d死亡率差异无统计学意义;且微创手术具有出血量少、住院天数短的优点^[48]。Klompaker等^[49]通过多中心大样本回顾性队列研究发现,目前临床上选择开腹手术还是微创手术主要考虑肿瘤生物学行为、肿瘤大小和患者体质量指数,但这样的选择标准并没有降低手术死亡率,也不能成为限制微创手术应用的条件。因此,临床上究竟选择开腹还是微创,仍需要探索新的标准,以确定哪些患者能从微创手术中获益。

3.2.2 手术切缘

胰腺癌的手术切缘与患者预后密切相关,但切缘范围目前仍存在争议。第8版AJCC分期已更改为“1 mm”标准,但第8版UICC指南仍采用“0 mm”标准。来自法国的研究人员Delpero等^[50]报道了一项多中心前瞻性研究,结果显示,单因素分析中 $R1<1\text{ mm}$ ($P<0.001$)与 $R1<1.5\text{ mm}$ ($P<0.001$)均与患者预后相关,同时该研究指出,相比于手术切缘,淋巴结侵犯在提示患者预后方面更有价值。但英国利物浦肿瘤研究中心提出了相反的结论,在分析1 151例胰腺癌患者后得出, $R0>1\text{ mm}$ 的

患者中位生存期为24.9个月, R1<1 mm的患者为25.4个月, R1(0 mm)阳性切缘患者为18.7个月, 与R0患者差异有统计学意义。相比R1<1 mm的患者, R1(0 mm)与患者预后、术后复发密切相关, 因此, 用“1 mm”标准来反映患者预后是不准确的^[51]。但无论R1选择“1 mm”标准还是“0 mm”标准, 手术都应该力求R0切除。Nitschke等^[52]研究表明, 对于术中冰冻切片切缘阳性的患者, 应再次切除部分胰腺, 以达到R0切除的目的, 延长患者生存时间。

3.2.3 围手术期管理

术后胰瘘作为胰腺手术最常见和最具危险性的并发症, 一直是外科医师面临的棘手问题。一项临床试验报道, 胰腺远端切除术中使用聚乙醇酸网格包裹胰腺残端可明显减少术后B级和C级胰瘘的发生率($P=0.04$)^[53]。Ecker等^[54]研究发现, 对于胰瘘风险评分为高风险的人群(FRS7~10)使用外用支架和避免预防性奥曲肽能够明显减少术后胰漏的发生。术后第1天引流液淀粉酶是术后胰瘘良好的预测指标。Maggino等^[55]报道, 2 000 U/L可作为远端胰腺癌切除术后第1天引流管淀粉酶的临界值, 其灵敏度为74.3%, 特异度为62.1%, 可为患者术后早期拔除引流管提供临床依据。

3.3 内科治疗新进展

3.3.1 新辅助治疗

因新辅助治疗具有可以减小肿瘤大小、提高手术切除率及提高R0切除率的优势, 近年来其地位不断提高^[56]。对于临界可切除胰腺癌, 2017版NCCN指南认为均需要行新辅助治疗; 对于可切除的胰腺癌, 是否行新辅助治疗目前仍存在争议, 指南建议对于存在CA199增高、原发灶较大、局部淋巴结转移、严重消瘦及严重疼痛的高危人群手术切除前可行新辅助治疗; 对于能够完整手术切除的患者, 不建议常规行新辅助治疗, 可参加相关临床试验。两项临床试验NCT01521702(Ⅲ期)和NCT02172976(Ⅱ/Ⅲ期)目前正在进行中, 我们期待它的结果来指导临床决策。

3.3.2 辅助治疗

一项Ⅲ期多中心随机对照临床试验(ESPA-4)对比了吉西他滨联合卡培他滨与吉西他滨单药在术后胰腺癌患者中的疗效和安全性。试验结果表明, 吉西他滨联合卡培他滨组患者的中位总生存期为28.0个月, 而吉西他滨单药组为25.5个月($P=0.032$), 两组3~4级不良反应发生率差异无统计学意义, 因此, 吉西他滨联合卡培他滨可作为胰腺癌术后辅助治疗新的标准方案^[57]。

作为第1个研究靶向药物在胰腺癌辅助治疗中疗效的Ⅲ期临床试验(CONKO-005), 吉西他滨联合厄洛替尼并未得出令人满意的结果, 吉西他滨联合厄洛替尼相比吉西他滨单药无进展生存期均为11.4个月($P=0.26$), 中位总生存期分别为24.5个月和26.5个月($P=0.61$)。因此, 对于R0切除术后的胰腺癌患者, 使用吉西他滨联合厄洛替尼对比吉西他滨单药行辅助治疗, 没有延长无进展生存期和总生存期^[58]。

3.3.3 晚期胰腺癌内科治疗

近期关于晚期胰腺癌靶向治疗的临床试验均以失败告终。尽管EGFR酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼已被证实联合吉西他滨可改善局部进展和(或)转移性胰腺癌患者预后, 但生存获益有限, 未获临床广泛采用。凡德他尼作为VEGFR2、RET及EGFR的新型酪氨酸激酶抑制剂, 英国利物浦大学一项Ⅱ期临床研究(ViP研究)显示, 与吉西他滨单药化疗相比, 凡德他尼联合吉西他滨也未改善晚期胰腺癌生存情况, 凡德他尼组和安慰剂组中位生存期分别为8.83个月和8.95个月($P=0.303$), 该试验同样得出皮疹能提示患者较好的预后^[59]。西班牙的一项Ⅱb期临床试验报道了卡培他滨+吉西他滨+厄洛替尼在治疗晚期胰腺癌患者中的疗效, 结果显示, 相比于吉西他滨+厄洛替尼对照组, 卡培他滨联合吉西他滨+厄洛替尼并不能延长患者的无进展生存期及总生存期^[60]。对于胰腺癌患者在以吉西他滨为基础的一线化疗失败后, Chung等^[61]报道了司美替尼联合MK-2206对比mFOLFOX的Ⅱ期临床试验(SWOG S1115), 结

果显示, 司美替尼联合MK-2206与mFOLFOX中位总生存期分别为3.9和6.7个月($P=0.15$), 无进展生存期分别为1.9和2.0个月($P=0.02$), 表明双靶向KRAS突变下游的MEK和PI3K/AKT通路并不能为一线治疗失败的晚期胰腺癌患者带来生存获益。酪氨酸激酶抑制剂对胰腺癌的治疗是否就此止步呢? 通过鉴定生物标志物筛选出能够在靶向治疗中获益的亚组人群及皮疹作为抗癌治疗指示作用的机制, 是未来的研究方向。

对于存在腹腔转移的胰腺癌患者, Sato等^[62]报道了多中心Ⅱ期静脉和腹腔注射紫杉醇联合S-1治疗胰腺癌腹腔转移的研究结果, 36例存在腹腔转移的患者中位总生存期为16.3个月, 1年生存率为62%, 有效率与疾病控制率分别为36%和82%, 因此, 该方案有望成为临床上控制腹膜转移的治疗方案。

3.3.4 新兴治疗方式

随着人们在外泌体研究领域实验技术的革新^[63], 外泌体在胰腺癌研究领域不断取得突破性的进展。2017年美国MD安德森癌症中心的研究发现, 在胰腺癌小鼠模型中, 经基因改造过的外泌体(被称为iExosome)携带小干扰RNA(siRNA)或短发夹RNA(shRNA), 可靶向胰腺癌细胞中的KRAS突变, 从而抑制胰腺癌的远处转移并延长小鼠的生存时间, 在这个过程中, CD47及巨吞噬作用可促进肿瘤细胞对iExosome的摄取^[64]。该结果显示出外泌体在胰腺癌治疗中蕴藏的巨大潜力。近年来, 胰腺癌免疫治疗也取得了一些进展, 例如, 在单臂多中心Ⅱ期临床研究中, 新型肽混合疫苗较吉西他滨单药显示出治疗优势^[65]。通过改变药物的运输方式, 利用纳米级别的运输载体, 如双酶敏感的吉西他滨纳米载体、纳米包裹的神经因子的siRNA, 可增加血液中的稳定性, 从而增加局部药物浓度, 从而提高药物的有效率^[66-67]。

4 结语

胰腺癌是严重危害人类健康的疾病, 疾病进展快, 患者预后差, 早期病情隐匿, 手术切

除率低, 化疗有效率低。临床诊断与治疗目前仍存在诸多难点。但随着胰腺癌基础研究的不断深入, 诊断技术的日益提高, 各种新药的相继面世, 胰腺癌诊疗终将进入精准化、个体化及规范化的时代。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer Statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] ASHKTORAB H, KUPFER S S, BRIM H, et al. Racial disparity in gastrointestinal cancer risk [J]. Gastroenterology, 2017, 153(4): 910-923.
- [3] KAMISAWA T, WOOD L D, ITOI T, et al. Pancreatic cancer [J]. Lancet, 2016, 388(10039): 73-85.
- [4] CHEN W, ZHENG R, ZHANG S, et al. Cancer incidence and mortality in China in 2013: an analysis based on urbanization level [J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(1): 1-10.
- [5] KHALAF N, YUAN C, HAMADA T, et al. Regular use of aspirin or non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs is not associated with risk of incident pancreatic cancer in two large cohort studies [J]. Gastroenterology, 2017.
- [6] DIMITRAKOPOULOU V I, TSILIDIS K K, HAYCOCK P C, et al. Circulating vitamin D concentration and risk of seven cancers: mendelian randomisation study [J]. BMJ, 2017, 359: j4761.
- [7] BAO Y, PRESCOTT J, YUAN C, et al. Leucocyte telomere length, genetic variants at the TERT gene region and risk of pancreatic cancer [J]. Gut, 2017, 66(6): 1116-1122.
- [8] ZAYTOUNI T, TSAI P Y, HITCHCOCK D S, et al. Critical role for arginase 2 in obesity-associated pancreatic cancer [J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 242.
- [9] RENZ B W, TAKAHASHI R, TANAKA T, et al. β 2 adrenergic-neurotrophin feedforward loop promotes pancreatic cancer [J]. Cancer Cell, 2018, 33(1): 75-90.
- [10] BOURSI B, FINKELMAN B, GIANTONIO B J, et al. A clinical prediction model to assess risk for pancreatic cancer among patients with new-onset diabetes [J]. Gastroenterology, 2017, 152(4): 840-850.
- [11] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Cancer Cell, 2017, 32(2): 185-203.
- [12] MELLO S S, VALENTE L J, RAJ N, et al. A p53 super-tumor suppressor reveals a tumor suppressive p53-Ptpn14-Yap axis in pancreatic cancer [J]. Cancer Cell, 2017, 32(4): 460-473.
- [13] STEINHART Z, PAVLOVIC Z, CHANDRASHEKHAR M, et al. Genome-wide CRISPR screens reveal a Wnt-FZD5 signaling circuit as a druggable vulnerability of RNF43-mutant pancreatic tumors [J]. Nat Med, 2017, 23(1): 60-68.

- [14] MAKOHON-MOORE A P, ZHANG M, REITER J G, et al. Limited heterogeneity of known driver gene mutations among the metastases of individual patients with pancreatic cancer [J] . *Nat Genet*, 2017, 49(3): 358-366.
- [15] MCDONALD O G, LI X, SAUNDERS T, et al. Epigenomic reprogramming during pancreatic cancer progression links anaboLnc glucose metabolism to distant metastasis [J] . *Nat Genet*, 2017, 49(3): 367-376.
- [16] ROE J S, HWANG C I, TDD S, et al. Enhancer reprogramming promotes pancreatic cancer metastasis [J] . *Cell*, 2017, 170(5): 875-888.
- [17] HALBROOK C J, LYSSIOTIS C A. Employing metabolism to improve the diagnosis and treatment of pancreatic cancer [J] . *Cancer Cell*, 2017, 31(1): 5-19.
- [18] SHUKLA S K, PUROHIT V, MEHLA K, et al. MUC1 and HIF-1 α signaling crosstalk induces anaboLnc glucose metabolism to impart gemcitabine resistance to pancreatic cancer [J] . *Cancer Cell*, 2017, 32(3): 392.
- [19] WANG T, YU Q, LI J, et al. O-GlcNAcylation of fumarase maintains tumour growth under glucose deficiency [J] . *Nat Cell Biol*, 2017, 19(7): 833-843.
- [20] JIANG S H, LI J, DONG F Y, et al. Increased serotonin signaling contributes to the Warburg effect in pancreatic tumor cells under metaboLnc stress and promotes growth of pancreatic tumors in mice [J] . *Gastroenterology*, 2017, 153(1): 277-291.
- [21] GENOVESE G, CARUGO A, TEPPER J, et al. Synthetic vulnerabilities of mesenchymal subpopulations in pancreatic cancer [J] . *Nature*, 2017, 542(7641): 362-366.
- [22] DAVIDSON S M, JONAS O, KEIBLER M A, et al. Direct evidence for cancer-cell-autonomous extracellular protein catabolism in pancreatic tumors [J] . *Nat Med*, 2017, 23(2): 235-241.
- [23] OLIVARES O, MAYERS J R, GOUIRAND V, et al. Collagen-derived proline promotes pancreatic ductal adenocarcinoma cell survival under nutrient limited conditions [J] . *Nat Commun*, 2017, 8: 16031.
- [24] ODK M, ATHINEOS D, CHEUNG E C, et al. Modulating the therapeutic response of tumours to dietary serine and glycine starvation [J] . *Nature*, 2017, 544(7650): 372-376.
- [25] HUANG C, LI Z, LI N, et al. Interleukin 35 expression correlates with microvessel density in pancreatic ductal adenocarcinoma, recruits monocytes, and promotes growth and angiogenesis of xenograft tumors in mice [J] . *Gastroenterology*, 2017. [Epub ahead of print]
- [26] DALEY D, MANI V R, MOHAN N, et al. Dectin 1 activation on macrophages by galectin 9 promotes pancreatic carcinoma and peritumoral immune tolerance [J] . *Nat Med*, 2017, 23(5): 556-567.
- [27] ZHU Y, HERNDON J M, SOJKA D K, et al. Tissue-resident macrophages in pancreatic ductal adenocarcinoma originate from embryonic hematopoiesis and promote tumor progression [J] . *Immunity*, 2017, 47(3): 597.
- [28] GRIESMANN H, DREXEL C, MILOSEVIC N, et al. Pharmacological macrophage inhibition decreases metastasis formation in a genetic model of pancreatic cancer [J] . *Gut*, 2017, 66(7): 1278-1285.
- [29] NYWENING T M, BELT B A, CULLINAN D R, et al. Targeting both tumour-associated CXCR2+ neutrophils and CCR2+ macrophages disrupts myeloid recruitment and improves chemotherapeutic responses in pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . *Gut*, 2017. [Epub ahead of print]
- [30] BALACHANDRAN V P, ŁUKSZA M, ZHAO J N, et al. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer [J] . *Nature*, 2017, 551(7681): 512-516.
- [31] ROBERTS K J, KERSHNER A M, BEACHY P A. The stromal niche for epithelial stem cells: a template for regeneration and a brake on malignancy [J] . *Cancer Cell*, 2017, 32(4): 404-410.
- [32] ENDO S, NAKATA K, OHUCHIDA K, et al. Autophagy is required for activation of pancreatic stellate cells, associated with pancreatic cancer progression and promotes growth of pancreatic tumors in mice [J] . *Gastroenterology*, 2017, 152(6): 1492-1506.
- [33] HESSMANN E, PATZAK M S, KLEIN L, et al. Fibroblast drug scavenging increases intratumoural gemcitabine accumulation in murine pancreas cancer [J] . *Gut*, 2017. [Epub ahead of print]
- [34] JI T, LANG J, WANG J, et al. Designing liposomes to suppress extracellular matrix expression to enhance drug penetration and pancreatic tumor therapy [J] . *ACS Nano*, 2017, 11(9): 8668-8678.
- [35] CHIOU S H, RISCA V I, WANG G X, et al. BLIMP1 induces transient metastatic heterogeneity in pancreatic cancer [J] . *Cancer Discov*, 2017, 7(10): 1184-1199.
- [36] AIELLO N M, BRABLETZ T, KANG Y, et al. Upholding a role for EMT in pancreatic cancer metastasis [J] . *Nature*, 2017, 547(7661): E7-E8.
- [37] KREBS A M, MITSCHKE J, LASIERRA L M, et al. The EMT-activator Zeb1 is a key factor for cell plasticity and promotes metastasis in pancreatic cancer [J] . *Nat Cell Biol*, 2017, 19(5): 518-529.
- [38] MARTINELLI P, CARRILLO-DE S P E, COX T, et al. GATA6 regulates EMT and tumour dissemination, and is a marker of response to adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer [J] . *Gut*, 2017, 66(9): 1665-1676.
- [39] ZHANG L, PLESKOW D K, TURZHITSKY V, et al. Light scattering spectroscopy identifies the malignant potential of pancreatic cysts during endoscopy [J] . *Nat Biomed Eng*, 2017, 1.
- [40] BARDELLI A, PANTEL K. Liquid biopsies, what we do not know (yet) [J] . *Cancer Cell*, 2017, 31(2): 172-179.
- [41] BANG J Y, HEBERT-MAGEE S, NAVANEETHAN U, et al. EUS-guided fine needle biopsy of pancreatic masses can yield true histology: results of a randomised trial [J] . *Gut*,

2017. [Epub ahead of print]
- [42] YU J, SADAKARI Y, SHINDO K, et al. Digital next-generation sequencing identifies low-abundance mutations in pancreatic juice samples collected from the duodenum of patients with pancreatic cancer and intraductal papillary mucinous neoplasms [J] . *Gut*, 2017, 66(9): 1677-1687.
- [43] CHENG H, LIU C, JIANG J, et al. Analysis of ctDNA to predict prognosis and monitor treatment responses in metastatic pancreatic cancer patients [J] . *Int J Cancer*, 2017, 140(10): 2344-2350.
- [44] KIM J, BAMLET W R, OBERG A L, et al. Detection of early pancreatic ductal adenocarcinoma with thrombospondin-2 and CA19-9 blood markers [J] . *Sci Transl Med*, 2017, 9(398): 5583 .
- [45] MAYERLE J, KALTHOFF H, RESZKA R, et al. MetaboLnc biomarker signature to differentiate pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis [J] . *Gut*, 2018, 67(1): 128-137.
- [46] LUO G, LIU C, GUO M, et al. Potential biomarkers in lewis negative patients with pancreatic cancer [J] . *Ann Surg*, 2017, 265(4): 800-805.
- [47] HUANG L, JANSEN L, BALAVARCA Y, et al. Resection of pancreatic cancer in Europe and USA: an international large-scale study highlighting large variations [J] . *Gut*, 2017. [Epub ahead of print]
- [48] VAN HILST J, DE ROOIJ T, KLOMPMAKER S, et al. Minimally invasive versus open distal pancreatectomy for ductal adenocarcinoma (DIPLOMA): a pan-European propensity score matched study [J] . *Ann Surg*, 2017. [Epub ahead of print]
- [49] KLOMPMAKER S, ZOGGEL D V, WATKINS A A, et al. Nationwide evaluation of patient selection for minimally invasive distal pancreatectomy using american college of surgeons' national quality improvement program [J] . *Ann Surg*, 2017, 266(6): 1055-1061.
- [50] DELPERO J R, JEUNE F, BACHELLIER P, et al. Prognostic value of resection margin involvement after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: updates from a french prospective multicenter study [J] . *Ann Surg*, 2017, 266(5): 787-796.
- [51] GHANEH P, KLEEFF J, HALLORAN C M, et al. The impact of positive resection margins on survival and recurrence following resection and adjuvant chemotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . *Ann Surg*, 2017. [Epub ahead of print]
- [52] NITSCHKE P, VOLK A, WELSCH T, et al. Impact of intraoperative re-resection to achieve R0 status on survival in patients with pancreatic cancer: a single-center experience with 483 patients [J] . *Ann Surg*, 2017, 265(6): 1219-1225.
- [53] JANG J Y, SHIN Y C, HAN Y, et al. Effect of polyglycoLnc acid mesh for prevention of pancreatic fistula following distal pancreatectomy: a randomized clinical trial [J] . *JAMA Surg*, 2017, 152(2): 150-155.
- [54] ECKER B L, MCMILLAN M T, ASBUN H J, et al. Characterization and optimal management of high-risk pancreatic anastomoses during pancreatoduodenectomy [J] . *Ann Surg*, 2017. [Epub ahead of print]
- [55] MAGGINO L, MALLEO G, BASSI C, et al. Identification of an optimal cut-off for drain fluid amylase on postoperative day 1 for predicting clinically relevant fistula after distal pancreatectomy: a multi-institutional analysis and external validation [J] . *Ann Surg*, 2017. [Epub ahead of print]
- [56] SCHORN S, DEMIR I E, REYES C M, et al. The impact of neoadjuvant therapy on the histopathological features of pancreatic ductal adenocarcinoma - A systematic review and meta-analysis [J] . *Cancer Treat Rev*, 2017, 55: 96-106.
- [57] NEOPTOLEMOS J P, PALMER D H, GHANEH P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPA-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J] . *Lancet*, 2017, 389(10073): 1011-1024.
- [58] SINN M, BAHRA M, LIERSCH T, et al. CONKO-005: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine plus erlotinib versus gemcitabine alone in patients after R0 resection of pancreatic cancer: a multicenter randomized phase III trial [J] . *J Clin Oncol*, 2017, 35(29): 3330-3337.
- [59] MIDDLETON G, PALMER D H, GREENHALF W, et al. Vandetanib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in locally advanced or metastatic pancreatic carcinoma (ViP): a prospective, randomised, double-blind, multicentre phase 2 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2017, 18(4): 486-499.
- [60] IRIGOYEN A, GALLEGO J, GUILLÉN P C, et al. Gemcitabine-erlotinib versus gemcitabine-erlotinib-capecitabine in the first-line treatment of patients with metastatic pancreatic cancer: Efficacy and safety results of a phase II b randomised study from the Spanish TTD Collaborative Group [J] . *Eur J Cancer*, 2017, 75: 73-82.
- [61] CHUNG V, MCDONOUGH S, PHILIP P A, et al. Effect of selumetinib and MK-2206 vs oxaliplatin and fluorouracil in patients with metastatic pancreatic cancer after prior therapy: SWOG S1115 study randomized clinical trial [J] . *JAMA Oncol*, 2017, 3(4): 516-522.
- [62] SATOI S, FUJII T, YANAGIMOTO H, et al. Multicenter Phase II study of intravenous and intraperitoneal paclitaxel with S-1 for pancreatic ductal adenocarcinoma patients with peritoneal metastasis [J] . *Ann Surg*, 2017, 265(2): 397-401.
- [63] KO J, BHAGWAT N, YEE S S, et al. Combining machine learning and nanofluidic technology to diagnose pancreatic cancer using exosomes [J] . *ACS Nano*, 2017, 11(11): 11182-11193.
- [64] KAMERKAR S, LEBLEU V S, SUGIMOTO H, et al. Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer [J] . *Nature*, 2017, 546(7659):

- 498-503.
- [65] MIYAZAWA M, KATSUDA M, MAGUCHI H, et al. Phase II clinical trial using novel peptide cocktail vaccine as a postoperative adjuvant treatment for surgically resected pancreatic cancer patients [J] . Int J Cancer, 2017, 140(4): 973-982.
- [66] HAN H, VALDEPÉREZ D, JIN Q, et al. Dual enzymatic reaction-assisted gemcitabine delivery systems for programmed pancreatic cancer therapy [J] . ACS Nano, 2017, 11(2): 1281-1291.
- [67] LEI Y, TANG L, XIE Y, et al. Gold nanoclusters-assisted delivery of NGF siRNA for effective treatment of pancreatic cancer [J] . Nat Commun, 2017, 8: 15130.

(收稿日期: 2018-01-02 修回日期: 2018-01-20)

《中国癌症杂志》2018年征订启事

《中国癌症杂志》是由国家教育部主管、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, 漏订者可直接向本刊编辑部订阅。

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

电子邮箱: zgazzz@163.com

《中国癌症杂志》编辑部