



· 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、复旦大学胰腺肿瘤研究所所长、上海市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SCI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。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。

2020年胰腺癌研究及诊疗新进展

唐榕，施思，张波，徐近，王巍，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】 胰腺癌是恶性程度较高的消化道肿瘤之一，由于早期病情隐匿、疾病进展极快、化疗有效率低等原因，胰腺癌患者预后极差，5年总生存率仅约9%。近年来，随着居民饮食结构和生活方式的改变以及临床检出率的提高，胰腺癌发病率逐年升高，严重威胁居民的生命健康。大量基础研究的进展为胰腺癌的治疗提供了更多潜在靶点，高质量临床研究的成果也让更多理论上的创新和突破落到实处，这些都为胰腺癌患者预后的改善带来了新的希望。对2020年胰腺癌研究领域的重大进展进行了综述。

【关键词】 胰腺癌；基础研究；临床研究

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.01.001

中图分类号：R735.9 文献标志码：A 文章编号：1007-3639(2021)01-0001-10

Advances in basic research, clinical diagnosis and treatment of pancreatic cancer in 2020 TANG Rong, SHI Si, ZHANG Bo, XU Jin, WANG Wei, YU Xianjun (Department of Pancreatic Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University; Pancreatic Cancer Institute, Fudan University; Shanghai Pancreatic Cancer Institute, Shanghai 200032, China)

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

【Abstract】 Pancreatic cancer is one of the more dismal gastrointestinal tumors due to the obscure symptoms in the early stage of disease, rapid progression and insensitivity to chemotherapy. The 5-year survival rate is only approximately 9% for patients with pancreatic cancer. In the recent years, with the change in dietary structure and life style as well as the improvement of clinical

基金项目：上海市教育委员会科研创新计划自然科学重大项目（2019-01-07-00-07-E00057）；上海市卫健委资助项目 [ZY（2018-2020）-CCCX-2005-02]；复旦大学先导项目（IDF159029）。

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

detection rate, the incidence of pancreatic cancer is increasing annually, and it severely undermines the health of people. However, the advance in molecular biology provides more potential targets for the treatment of pancreatic cancer. Besides, well-conducted clinical trials continue to translate more theoretical innovations from bench to bedside. These both can improve the prognosis of pancreatic cancer eventually. The present review summarized the important findings in pancreatic cancer research in 2020.

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

胰腺癌是恶性程度较高的消化道肿瘤之一, 其致死率与发病率几乎一致, 5年总生存率仅约9%^[1]。美国癌症协会最新的数据显示, 2019年约有56 000例胰腺癌新增患者, 其中死亡患者数约为45 000例^[2]。据估计, 2020年全球胰腺癌新增患者数达420 000例, 死亡患者数达410 000例, 而到2030年, 胰腺癌或将成为恶性肿瘤中的第2位致死原因^[3]。在中国, 胰腺癌的发病率逐年上升, 在男性中已超过膀胱癌成为排名第7位的肿瘤, 且其致死率在全人群癌症相关死亡中同样排名第7位^[4]。随着中国人口老龄化的进展以及居民生活方式、饮食结构的改变, 胰腺癌的发病率将继续增长, 成为威胁人类生命健康的重大公共卫生问题。本文对2020年胰腺癌研究领域的重大进展进行综述。

1 胰腺癌发病因素的研究进展

尽管胰腺癌的具体发病机制目前尚未阐明, 大量的观察性研究将胰腺癌的风险因素分为可调节因素(如肥胖、吸烟、饮食及毒素)和不可调节因素(如年龄、家族性肿瘤综合征、非洲裔、遗传史及非O型血)^[5]。2型糖尿病与胰腺癌的关系一直是流行病学的研究热点, 最近两项研究得出了不一致的结论。一项纳入32 000 000名参与者的meta分析^[6]发现, 即使在充分矫正混杂因素后, 2型糖尿病与胰腺癌的发生仍有因果关联; 然而另一项研究^[7]指出, 尽管2型糖尿病患者中胰腺癌发病率高, 但是两者并无因果关联, 而胰腺癌与新发糖尿病之间却有明显的因果关联。识别新的风险因素对胰腺癌的病因认识及早期筛查具有重要意义。近日, 一项队列研究^[8]指出, 血清单不饱和脂肪酸、 Ω -3脂肪酸及反刍反式脂肪酸与较低的胰腺癌发病率有关, 而 Ω -6脂肪酸, 尤其是花生四烯酸则与较高的胰腺癌发病率有关。此外, 一篇基于全基因组关联的meta分析^[9]识别了GP2的一个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)为亚洲

裔胰腺癌的风险位点, 功能研究表明这个SNP与KRAS的激活密切相关。

然而, 传统的观察性研究存在混杂因素难以控制、随访资料难以收集和类别有限及不能明确因果关系等局限性。近年来, 将SNP作为工具变量研究表型与疾病因果关联的孟德尔随机化方法应用广泛, 不少研究运用这种方法探索与胰腺癌存在因果关系的风险因素。例如, 一项最新的孟德尔随机化研究^[10]指出, 较高的低密度脂蛋白水平也是胰腺癌的风险因素。此外, Langdon等^[11]利用全表型关联的孟德尔随机化方法识别了与胰腺癌发生相关的两种代谢物, 其中一种为纤维蛋白原裂解肽, 其氨基酸序列为ADpSGEGDFXAEGGGVR, 与胰腺癌的发生呈正相关, 而另一种O-Sulfo-I-酪氨酸与胰腺癌的发生呈负相关。

上述研究提示, 除了传统的一些风险因素外, 患者血清中的某些指标的异常也可能是胰腺癌的早期表现。美国Bluestar Genomics公司的一项研究^[12]指出, 检测循环肿瘤DNA的5-羟甲基胞嘧啶修饰有助于早期胰腺癌的筛查, 其诊断曲线下面积(area under curve, AUC)值可达0.92~0.94。

2 胰腺癌基础研究进展

2.1 胰腺癌驱动基因研究进展

近10年来, 二代测序技术的发展极大地推动了胰腺癌基因组学的研究, KRAS、P53、CDKN2A及SAMD4被认为是胰腺癌的四大驱动基因。KRAS的体系突变存在于90%以上的胰腺癌患者中, 对胰腺癌的高侵袭性、高转移性及化疗抵抗等特性具有重要意义^[13]。然而, KRAS也以其“不可成药性”闻名, 很少有靶向KRAS的药物能在临床试验中取得满意的疗效。RAF和SRC是两种蛋白激酶, 可以作为KRAS突变型肿瘤治疗的靶点^[14-15]。近日, Saturno等^[16]开发了一种能同时靶向RAF和SRC的药物,

CCT3833, 在胰腺癌移植瘤模型及 I 期临床试验中取得了较好的治疗效果。铁死亡是受 *P53* 调控的一种非凋亡性程序性死亡形式, 以铁依赖的细胞内脂质过氧化产物累积为特点, 其失调在癌症的发生、发展过程中扮演着重要角色^[17-18]。Badgley等^[19]通过基因敲除小鼠模型剥夺胰腺癌细胞生存环境中的半胱氨酸, 发现这种代谢物的剥夺能够显著抑制胰腺癌的发生、发展, 进一步研究发现, 这种生长抑制是通过诱导胰腺癌细胞发生铁死亡引起的, 提示胰腺癌细胞通过上调半胱氨酸摄取来获取抵抗铁死亡的能力。*CDKN2A*的丢失导致 *CDK4/6* 成为胰腺癌的治疗靶点之一。然而, 大多数胰腺癌患者对 *CDK4/6* 单克隆抗体没有持久的响应。最近, Ji等^[20]设计了一种纳米载体同时输送 *CDK4/6* 抑制剂帕博西尼以及自噬抑制剂羟氯喹靶向 *CDK4/6* 和自噬通路, 在胰腺癌小鼠模型中取得了较好的效果, 提示 *CDK4/6* 和自噬的联合抑制在胰腺癌的治疗中具有协同作用。此外, 鉴于 *CDK4/6* 抑制剂与细胞周期类细胞毒性化疗药在功能上互相拮抗, 临床上 *CDK4/6* 抑制剂与此类化疗药的联合使用一度认为是不合适的。但最近一项研究^[21]表明, 先使用紫杉醇再序贯应用 *CDK4/6* 抑制剂可显著抑制胰腺癌在移植瘤模型上的生长, 这个效应与其对同源重组修复蛋白的抑制有关。约 50% 的胰腺癌存在 *SMAD4* 突变, 不同 *SMAD4* 突变状态的胰腺癌具有不同的生物学行为特征, 例如, *SMAD4* 阴性的胰腺癌更容易发生转移, 与免疫抑制的微环境相关并且具有独特的代谢表型^[22-24]。然而不同 *SMAD4* 状态的胰腺癌在治疗策略上有无区别仍没有充分的证据支持。最近, Wang等^[25]研究发现, *SMAD4* 突变介导致癌基因 *HNF4G* 高表达, 进而促进胰腺癌的发生、发展。二甲双胍可通过腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 介导的磷酸化偶联泛素化机制促进 *HNF4G* 的降解, 进而抑制 *SMAD4* 突变胰腺癌的侵袭和转移。临床数据表明, 二甲双胍治疗显著改善 *SMAD4* 突变胰腺癌患者的预后, 而对 *SMAD4* 完好的胰腺癌患者的预后没有影响, 提示对胰腺癌患者进行 *SMAD4* 状态的检测或可指导临床用药决策,

但这一点仍需在完善的随机对照试验中验证。另一项近日发表的研究^[26]表明, *SMAD4* 完好的胰腺癌对新辅助治疗的反应更好, 且淋巴结转移率更低, 提示术前活检探查肿瘤组织 *SMAD4* 状态或许对新辅助治疗患者的筛选有一定价值。最近一些研究提出同时靶向多个驱动基因相关通路也许是胰腺癌治疗的有效手段。MEK 抑制联合 *CDK4/6* 抑制可以通过 *RB* 介导的老化作用促进衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP) 分泌进而导致肿瘤内血管形成以及免疫浸润增加。因此该联合用药不但可以促进药物在肿瘤组织内的输送, 而且还为免疫治疗创造条件^[27]。另一项研究^[28]同样指出 MEK 抑制联合 *CDK4/6* 抑制可以促进肿瘤免疫微环境的重塑, T 细胞浸润的增加以及骨髓来源细胞组成的改变导致患者更适合于免疫治疗。近日, Wang等^[29]还报道了 MEK 抑制剂治疗胰腺癌产生耐药的机制, 上述一系列研究有望推动精准治疗时代下驱动基因突变的胰腺癌患者预后的改善。

除了四大驱动基因外, *ATM* 突变对胰腺癌的精准确治疗也有重要意义。*ATM* 是突变频率较高的 DNA 损伤响应基因之一, 参与同源重组修复, 研究者们开发了一种新的治疗模式, 同时抑制 PARP、ATR 及 DNA-PKcs, 诱导 *ATM* 突变的小鼠和人源胰导管腺癌发生“合成致死”, 该研究还探讨了 PARP 抑制剂的耐药机制, 有助于针对 *ATM* 突变的胰腺癌患者设计更全面的精准治疗方案^[30]。也有学者^[31]探究了存在错配修复缺陷的胰腺癌患者的临床和基因组特征, 发现这类患者的预后要明显比不存在错配修复缺陷的患者好, 虽然这类患者存在更大的肿瘤突变负荷, 但其驱动基因 *KRAS* 和 *SMAD4* 突变却更少, 而驱动微卫星不稳定发生的基因突变如 *ACV2RA* 和 *JAK1* 则增多。无独有偶, Luchini等^[32]分析了存在微卫星不稳定或 DNA 错配修复缺陷的胰腺癌患者的基因组、病理学和临床特征, 发现这类患者 *KRAS* 和 *TP53* 大多为野生型, 并且病理学表现为典型髓质或黏液/胶体组织, 提示存在这种组织病理学特征的胰导管腺癌应常规做微卫星不稳定和错配修复缺陷的检测。

导管内乳头状黏液瘤 (intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN) 是常见的胰腺囊性病之一, 可以进展为胰导管腺癌。如何识别有进展为恶性疾病风险的IPMN有助于合理选择需要手术的患者, 改善这部分患者的预后并避免低危患者进行不必要的手术^[33]。近日, 一项针对IPMN的多位点全基因组测序研究^[34]比较了不同分级的IPMN的基因组差异, 鉴别出IPMN恶变过程中一个新的驱动基因*KLF4*, 其突变主要富集于低级别的区域, 同一家族的另一个分子*KLF5*也可促进胰腺癌发生、发展^[35-37]。另一项研究^[38]针对IPMN、黏液性囊性肿瘤 (mucinous cystic neoplasm, MCN) 和小的侵袭性癌症进行全外显子测序, 发现*SMAD4*和*TGFBR2*主要在侵袭性疾病中突变, 而在非侵袭性疾病中更多的是*RNF43*突变, 进一步分析其进化轨迹, IPMN和MCN似乎都是侵袭性胰腺癌的前奏。

虽然二代测序技术的快速普及推动了人类对肿瘤基因组的解析, 然而基于整块组织的传统测序很难规避肿瘤组织内细胞高度异质性对测序结果的影响, 只能反映各种细胞基因表达的平均水平。所幸单细胞测序技术的诞生, 使研究者能以高通量的效率和单细胞的精度对肿瘤基因组进行解析。近年来, 不少单细胞测序研究^[39-42]分析了胰腺肿瘤细胞和基质细胞的异质性, 可在单细胞水平上了解胰腺癌生物学特性。例如, Lin等^[39]比较了胰腺癌原发灶和转移灶的细胞组成差异, 发现相比于原发灶, 在胰腺癌转移灶中鲜有树突状细胞、癌症相关成纤维细胞及内皮细胞的浸润, 且同一类细胞的不同亚型与胰腺癌患者预后的关联也不尽相同。Schlesinger等^[42]通过小鼠模型揭示了腺泡化生细胞的异质性以及由其介导的肿瘤形成过程。常规的单细胞转录组测序无法了解各种细胞在空间上的分布, 而能获取肿瘤空间信息的方法往往分辨率低, 通量小。Moncada等^[43]开发了一种多模块交叉分析的方法, 将空间转录组和单细胞测序整合起来对胰腺癌进行分析, 发现了不同细胞在空间上的局限性富集以及炎性成纤维细胞和表达缺氧信号的细胞的共定位。

2.2 胰腺肿瘤代谢研究进展

代谢重编程是胰腺癌的一个重要特征, 与正常细胞相比, 胰腺癌细胞对糖酵解、谷氨酰胺代谢及核苷酸合成等代谢需求显著升高^[44]。然而, 大多数研究仅在体外实验中观察到胰腺癌细胞代谢重编程的现象, 其在体内是否存在仍缺乏证据。最近一项研究^[45]提示, 无论是体内还是体外检测胰腺癌代谢物, 或是2D和3D模型检测代谢物, 检测结果的区别不是很大。近日, Zhu等^[46]使用基于代谢的CRISPR技术, 发现在胰腺癌小鼠模型中血红蛋白合成的丢失可以导致肿瘤细胞增殖减缓, 且该途径并不依赖于组织的来源及免疫系统。除了血红蛋白合成之外, 复旦大学附属肿瘤医院的一项研究^[47]观察到胰腺癌对支链氨基酸的依赖现象, *KRAS*通过稳定支链氨基酸氨基转移酶-2调节支链氨基酸代谢并促进胰腺癌进展, 而选择性靶向支链氨基酸转氨基过程或低支链氨基酸饮食可以在小鼠和类器官模型中显著抑制胰腺癌的进展。

此外, 一项来自美国纽约大学的研究^[48]表明, 肿瘤微环境中的外周神经元可以通过分泌丝氨酸促进mRNA的翻译进而支持胰腺癌移植瘤的生长, 此研究首次揭示了神经元与肿瘤细胞间的代谢联系。类似的, 胰腺癌间质中的癌症相关成纤维细胞可以通过CCR1/2/蛋白激酶A导致胰腺癌细胞糖酵解活性增强, 为胰腺癌的进展提供代谢原料^[49]。这两项研究证实了肿瘤微环境中的其他细胞成分对胰腺癌细胞代谢的影响。氧化磷酸化是一种与糖酵解相对的、高效的能量合成模式, 鉴于肿瘤细胞的Warburg效应, 起初许多研究者认为氧化磷酸化或许是一种对肿瘤进展不利的代谢途径, 然而最新的一项研究^[50]指出, 胰腺癌细胞可以通过氧化磷酸化增强胰腺癌细胞的干性以及免疫逃逸的特性。

他汀类药物是一类常用的降脂药, 并具有一定的抗炎和抗癌活性。一项回顾性队列研究^[51]探究了服用他汀类药物是否能够降低慢性胰腺炎人群的胰腺癌发病率, 矫正混杂因素后的结果显示, 服用他汀类药物并不会降低该人群的胰腺癌发病率, 提示他汀类药物在胰腺癌中可能有其他特殊作用缓冲了其常见的抗癌机制。最近

一项研究^[52]部分揭示了其潜在机制,他汀类药物可通过抑制胆固醇代谢,诱导转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)介导的上皮-间质转化,进而导致胰腺癌去分化形成大量间质表型,有利于胰腺癌的侵袭、转移。

尽管大量的流行病学证据提示2型糖尿病是胰腺癌的风险因素,但是具体机制仍不清楚。最近Velazquez-Torres等^[53]证实2型糖尿病状态可以通过影响胰腺癌代谢重编程进而促进其扩增和发生上皮-间质转化,首次从代谢的角度阐述了2型糖尿病诱导胰腺癌进展的潜在机制。胰腺癌患者血清中的代谢物谱也会发生改变,一项最新的前瞻性研究^[54]识别了12种在胰腺癌患者血清中发生丰度改变的代谢物,提示胰腺癌患者血清代谢组学的改变有望应用于临床诊断。然而这些代谢物的来源以及产生机制仍需基础研究证实。

2.3 胰腺肿瘤微环境

胰腺癌的基质丰富,但是浸润淋巴细胞数量少,总体呈免疫抑制性微环境^[55]。胰腺癌细胞与其肿瘤微环境的互相调控促进胰腺癌细胞的侵袭、转移、复发和化疗耐药^[56]。为何胰腺癌会形成免疫抑制微环境以及如何解除其免疫逃逸状态,是近年来胰腺肿瘤免疫研究领域的一个热点。美国哥伦比亚大学的一项研究^[57]指出,白细胞介素-1 β 可以促进胰腺癌微环境中抑制性B细胞的浸润,进而损伤T细胞的功能,塑造一个免疫抑制的微环境并且促进胰腺癌的进展。鉴于白细胞介素-1 β 在胰腺癌微环境中广泛存在,因此其过度分泌或许是胰腺癌形成免疫抑制微环境的重要原因^[58-60]。此外,美国宾夕法尼亚大学的研究人员认为表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)或成为调控胰腺癌微环境的重要因素,他们通过体内CRISPR技术筛选到了一个赖氨酸去甲基化酶KDM3A,可以通过激活致癌基因KLF5与SMAD4联合调控EGFR的表达水平,进而提高胰腺癌对免疫治疗的敏感性^[61],进一步研究发现,EGFR抑制剂厄洛替尼能以剂量依赖的形式促进瘤内T细胞的浸润,未来或有潜力作为一种免疫治疗增敏剂应用于临床。还有研究^[62]指出,干扰素 γ 以CDK1/2/5激酶依赖的形式介导了胰腺癌微环境中

适应性免疫应答的广泛抑制,CDK1/2/5抑制剂不但可阻断免疫检查点的表达,还能激发组蛋白依赖的免疫原性细胞死亡。

最近发表的一些其他研究涉及如何解除胰腺癌免疫抑制微环境。例如,烟酰胺和吉西他滨联合使用可以显著促进胰腺癌小鼠模型肿瘤微环境中CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞的浸润,以及促进肿瘤间质发生重构,I型胶原减少,透明质酸结合蛋白表达降低,免疫细胞重组为淋巴样结构^[63]。而Biasci等^[64]的研究则指出,CXCR4可能是塑造胰腺癌免疫抑制微环境的重要因子,CXCR4抑制与免疫检查点抑制剂联合使用可以显著促进T细胞浸润以及引起强烈的抗肿瘤反应。除此之外,高剂量维生素C可通过调节免疫细胞在胰腺癌微环境中的浸润,并以T细胞依赖的方式抑制肿瘤生长。维生素C不仅能增强CD8⁺T淋巴细胞的细胞毒作用,还能与多种癌症的免疫检查点治疗发挥协同效应^[65]。

因此,胰腺癌的免疫微环境是可塑的,通过药物将胰腺癌转化为免疫激活的状态后再进行免疫治疗也许可以推动胰腺癌进入免疫治疗新时代。

3 胰腺癌临床研究进展

3.1 早期诊断

胰腺癌发病隐匿,进展极快,80%~85%的胰腺癌患者被诊断时已丧失手术切除机会^[1]。如何促进胰腺癌的“三早预防”是一个亟待解决的问题。

近年来,微生物与肿瘤的关系被广泛报道。有研究^[66]指出,口腔菌群的检查有助于胰腺癌的早期诊断,高丰度的牙周梭杆菌和低丰度的黏液奈瑟菌被认为是胰腺癌的风险因素。此外,肿瘤内菌群的多样性和异质性也能用于胰腺癌患者的预后评估,Riquelme等^[67]证实一个由4种胰腺肿瘤内菌群组成的信号能够很好地区分长生存期胰腺癌患者和短生存期胰腺癌患者。尽管如此,如何微创、准确地获取胰腺内菌群进行分析也是一个亟待解决的问题。Masi等^[68]通过对超声内镜细针穿刺活检取下的石蜡包埋标本进行微生物组学的分析,论证了临床上在超声内镜指导下取样进行胰腺内菌群研究的可行性。

如何鉴别非典型的胰腺炎性疾病与胰腺癌一

直是临床实践中的难点,美国梅奥诊所开发了一款基于超声内镜影像的卷积神经网络模型,可以准确地区分慢性胰腺炎、自身免疫性胰腺炎、胰腺癌和正常胰腺,该模型的应用有利于疾病的早期准确筛查和干预,进而改善患者的临床结局^[69]。

3.2 胰腺癌手术治疗

外科手术切除仍是目前胰腺癌最重要的治疗方式,可手术切除的胰腺癌患者预后明显优于不可切除的患者^[70]。近年来,随着微创技术的发展,国内外诸多胰腺癌诊治中心逐渐开展机器人辅助手术和腹腔镜下手术,同时许多致力于比较微创手术和传统开放性手术的临床试验也被纷纷报道。美国约翰·霍普金斯医院的van Oosten等^[71]最近报道了一项比较开放胰十二指肠切除术、腹腔镜胰十二指肠切除术和机器人胰十二指肠切除术的回顾性研究,结果显示,相比于开放手术,机器人胰十二指肠切除术在降低术中出血量、围手术期住院时间、伤口并发症以及预防胃排空延迟等方面具有一定优势,而在其他手术并发症方面三者没有明显区别。Mazzola等^[72]报道了类似的结果,他们发现相比于开放手术,腹腔镜下手术能够显著降低术中出血量和围手术期时间。此外,一项多中心研究^[73]表明,接受腹腔镜下胰十二指肠切除术的老年人群和年轻人群围手术期指标没有显著差异,因此高龄本身不应该成为挑选行腹腔镜手术患者的禁忌。综上所述,相比于开放手术,微创手术在多项围手术期指标上具有一定优势,但微创手术是否能给患者带来生存上的获益,仍有待前瞻性随机对照试验进行探究。

3.3 胰腺癌化疗

化疗是胰腺癌治疗的重要手段,目前临床上常用的有术前新辅助化疗、术中热灌注化疗及术后辅助化疗^[74]。新辅助化疗在理论上具有诸多优势,不但可以将部分交界性可切除患者和局部进展型患者转化为手术可切除状态^[75],同时也能够促进肿瘤微环境中免疫细胞的浸润和富集^[76]。近年来,新辅助化疗在临床上得以广泛应用,许多研究证实相比于直接手术,新辅助化疗可以带来更多的生存获益^[77]。尽管最新

的Ⅲ期临床试验PREOPANC^[78]显示,相比于直接手术,新辅助放化疗并不能带来总生存期的获益,但可显著地延长患者的无病生存期。FOLFIRINOX方案和吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇方案是胰腺癌新辅助化疗两个较常用的方案。先前有多项研究指出新辅助化疗的药物选择对胰腺癌患者的预后有一定影响,然而最近发表的两项研究^[79-80]均表明,FOLFIRINOX和吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇方案对接受新辅助治疗的胰腺癌患者的总生存期没有影响。这些生存获益上的不一致可能是由于不同研究在患者选择和化疗周期的长短上存在差异导致的。新辅助化疗领域另一个重要的课题是,接受了新辅助化疗的胰腺癌患者手术切除后是否需要继续进行辅助化疗。近日,一项来自荷兰阿姆斯特丹大学医学中心的研究^[81]表明,接受新辅助化疗后手术切除的患者,继续接受辅助化疗和没有继续接受辅助化疗的患者在总生存期上的差异无统计学意义(中位总生存期:29个月 vs 29个月),但进一步的亚组分析表明,继续接受辅助化疗可以显著提升淋巴结阳性患者的总生存期(中位总生存期:26个月 vs 13个月)。

对于局部进展期的患者而言,治疗手段十分有限。最近一项前瞻性多中心研究^[82]评估了白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨方案在局部进展期胰腺癌中应用的安全性和有效性,在62例接受诱导治疗的患者中,有17例完成了手术切除,其中7例达到R0切除,患者中位无进展生存期达10.9个月,而中位总生存期达18.8个月,该研究结果支持了在局部进展期胰腺癌中应用白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨方案的可行性和安全性。

约25%的胰腺癌存在“可干预”的分子改变,即有较多临床或临床前证据表明,通过特定治疗可预测获益的分子改变。美国MD安德森癌症中心开展的“Know Your Tumor”项目比较了根据分子分型接受精准治疗的胰腺癌患者和未接受匹配精准治疗的患者的总生存期的差异,发现接受了精准治疗的患者总生存期显著延长,中位生存期可达2.58年,而未根据分子改变接受治疗和不存在可干预分子改变的患者仅为1.51和1.32年^[83]。

3.4 胰腺癌免疫治疗

胰腺癌的肿瘤微环境中缺乏肿瘤浸润淋巴细胞,且大多数T淋巴细胞处于耗竭状态,是典型的“冷”肿瘤之一^[84]。如何提高胰腺癌对免疫治疗的敏感性是胰腺癌研究领域中的难点和重点。不久前,Lorkowski等^[85]开发了一种新型免疫刺激性的纳米颗粒,能够将肿瘤微环境中的树突状细胞和浸润淋巴细胞的丰度提高11.5倍。日本金泽大学的一项研究^[86]表明,联合应用抗PD-1抗体和吉西他滨可以通过提高M1型巨噬细胞活性和Th1型反应促进抗肿瘤免疫的增强。此外,一项Ib期临床试验^[87]联合使用免疫检查点抑制剂和不可逆电穿孔治疗胰腺癌,验证了其安全性,并且在小鼠模型上观察到了预期结果。如何将这些研究成果转化应用于临床将是近几年的科研热点。另一项临床研究COMBAT^[88]观察了联合应用CXCR4拮抗剂、免疫检查点抑制剂及化疗对胰腺癌患者的治疗效果,接受三药联合治疗的晚期胰腺癌患者疾病控制率达77%,中位生存期可达7.8个月,初步体现了免疫治疗与靶向治疗、化疗联合应用的安全性和有效性。

3.5 胰腺癌放疗和电场疗法

相比于化疗,胰腺癌对放疗并不敏感,然而其对放疗的抵抗机制尚不清楚。Oweida等^[89]的研究指出,放疗可以诱导胰腺癌免疫微环境的重塑,促进骨髓来源的抑制细胞和中性粒细胞的富集进而削弱抗肿瘤免疫的活性,在此过程中,放疗诱导的信号转导和转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)起着关键作用,抑制STAT3的同时联合放疗可以显著提高肿瘤细胞对放疗的敏感性。电场疗法是利用交替电场治疗各种类型癌症的一种非侵袭性方法,一项来自韩国高丽大学的研究^[90]发现,电场疗法可以显著提高胰腺癌细胞对放疗诱导的凋亡的敏感性,提示电场疗法与放疗联合使用或是胰腺癌治疗的可选组合。

4 结语

胰腺癌恶性程度高,患者预后差,近年来发病率逐年升高,严重威胁人类的生命健康。2020年胰腺癌研究在基础和临床方面都有令人瞩目的突破:癌前病变的全基因组测序及单细胞测

序进一步呈现了胰腺癌的进化轨迹与复杂的瘤内异质性,为在时空上干预胰腺癌进展提供了理论基础;对胰腺癌代谢弱点和免疫微环境认识的加深为胰腺癌治疗提供了新的药物靶点;基于基础研究的成果,临床上多药多靶点联合的临床试验逐步开展,安全性和疗效均较可观;新辅助化疗模式的成熟与推广让更多不可切除型胰腺癌患者获得手术根治的机会,进而使这部分人群生存获益。未来将继续在充分认识胰腺癌发生、发展分子机制的前提下实现基础科研成果向临床应用的转化,进一步拓宽胰腺癌的诊疗手段并改善胰腺癌患者的预后,引领胰腺癌诊疗进入精准医疗、个体化治疗的新时代。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-E386.
- [3] 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.
- [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] MIDHA S, CHAWLA S, GARG P K. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: a review [J]. Cancer Lett, 2016, 381(1): 269-277.
- [6] LING S, BROWN K, MIKSZA J K, et al. Association of type 2 diabetes with cancer: a meta-analysis with bias analysis for unmeasured confounding in 151 cohorts comprising 32 million people [J]. Diabetes Care, 2020, 43(9): 2313-2322.
- [7] MOLINA-MONTES E, COSCIA C, GÓMEZ-RUBIO P, et al. Deciphering the complex interplay between pancreatic cancer, diabetes mellitus subtypes and obesity/BMI through causal inference and mediation analyses [J]. Gut, 2021, 70(2): 319-329.
- [8] GHAMARZAD SHISHAVAN N, MOHAMADKHANI A, GHAJARIEH SEPANLOU S, et al. Circulating plasma fatty acids and risk of pancreatic cancer: results from the Golestan Cohort Study [J]. Clin Nutr, 2020. Online ahead of print.
- [9] LIN Y, NAKATOCHI M, HOSONO Y, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies *GP2* gene risk variants for pancreatic cancer [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 3175.
- [10] LU Y, GENTILUOMO M, LORENZO-BERMEJO J, et al.

- Mendelian randomisation study of the effects of known and putative risk factors on pancreatic cancer [J] . *J Med Genet*, 2020, 57(12): 820–828.
- [11] LANGDON R J, RICHMOND R C, HEMANI G, et al. A phenome-wide Mendelian randomization study of pancreatic cancer using summary genetic data [J] . *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(12): 2070–2078.
- [12] GULER G D, NING Y, KU C J, et al. Detection of early stage pancreatic cancer using 5-hydroxymethylcytosine signatures in circulating cell free DNA [J] . *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5270.
- [13] MANN K M, YING H, JUAN J, et al. KRAS-related proteins in pancreatic cancer [J] . *Pharmacol Ther*, 2016, 168: 29–42.
- [14] AHN K, O Y M, JI Y G, et al. Synergistic anti-cancer effects of AKT and SRC inhibition in human pancreatic cancer cells [J] . *Yonsei Med J*, 2018, 59(6): 727–735.
- [15] ZHAO X, WANG X, FANG L, et al. A combinatorial strategy using YAP and pan-RAF inhibitors for treating KRAS-mutant pancreatic cancer [J] . *Cancer Lett*, 2017, 402: 61–70.
- [16] 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*, 2020. Online ahead of print.
- [17] TANG R, XU J, ZHANG B, et al. Ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis in anticancer immunity [J] . *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 110.
- [18] JIANG L, KON N, LI T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J] . *Nature*, 2015, 520(7545): 57–62.
- [19] BADGLEY M A, KREMER D M, MAURER H C, et al. Cysteine depletion induces pancreatic tumor ferroptosis in mice [J] . *Science*, 2020, 368(6486): 85–89.
- [20] JI Y, LIU X, LI J, et al. Use of ratiometrically designed nanocarrier targeting CDK4/6 and autophagy pathways for effective pancreatic cancer treatment [J] . *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4249.
- [21] SALVADOR-BARBERO B, ÁLVAREZ-FERNÁNDEZ M, ZAPATERO-SOLANA E, et al. CDK4/6 inhibitors impair recovery from cytotoxic chemotherapy in pancreatic adenocarcinoma [J] . *Cancer Cell*, 2020, 37(3): 340–353. e6.
- [22] 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*, 2020, 69(5): 888–900.
- [23] 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.
- [24] WANG W Q, LIU L, XU H X, et al. Infiltrating immune cells and gene mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . *Br J Surg*, 2016, 103(9): 1189–1199.
- [25] WANG C, ZHANG T, LIAO Q, et al. Metformin inhibits pancreatic cancer metastasis caused by SMAD4 deficiency and consequent HNF4G upregulation [J] . *Protein Cell*, 2020. Online ahead of print.
- [26] 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.
- [27] RUSCETTI M, MORRIS J P 4th, MEZZADRA R, et al. Senescence-induced vascular remodeling creates therapeutic vulnerabilities in pancreas cancer [J] . *Cell*, 2020, 181(2): 424–441. e21.
- [28] KNUDSEN E S, KUMARASAMY V, CHUNG S, et al. Targeting dual signalling pathways in concert with immune checkpoints for the treatment of pancreatic cancer [J] . *Gut*, 2021, 70(1): 127–138.
- [29] WANG Z, HAUSMANN S, LYU R, et al. SETD5-coordinated chromatin reprogramming regulates adaptive resistance to targeted pancreatic cancer therapy [J] . *Cancer Cell*, 2020, 37(6): 834–849. e13.
- [30] GOUT J, PERKHOFER L, MORAWE M, et al. Synergistic targeting and resistance to PARP inhibition in DNA damage repair-deficient pancreatic cancer [J] . *Gut*, 2020. Online ahead of print.
- [31] GRANT R C, DENROCHE R, JANG G H, et al. Clinical and genomic characterisation of mismatch repair deficient pancreatic adenocarcinoma [J] . *Gut*, 2020. Online ahead of print.
- [32] LUCHINI C, BROSENS L A A, WOOD L D, et al. Comprehensive characterisation of pancreatic ductal adenocarcinoma with microsatellite instability: histology, molecular pathology and clinical implications [J] . *Gut*, 2021, 70(1): 148–156.
- [33] STARK A, DONAHUE T R, REBER H A, et al. Pancreatic cyst disease: a review [J] . *JAMA*, 2016, 315(17): 1882–1893.
- [34] 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*, 2020. Online ahead of print.
- [35] DAVID C J, HUANG Y H, CHEN M, et al. TGF- β tumor suppression through a lethal EMT [J] . *Cell*, 2016, 164(5): 1015–1030.
- [36] LI Y, KONG R, CHEN H, et al. Overexpression of KLF5 is associated with poor survival and G₁/S progression in pancreatic cancer [J] . *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(14): 5035–5057.
- [37] XIA W, BAI H, DENG Y, et al. PLA2G16 is a mutant p53/KLF5 transcriptional target and promotes glycolysis of pancreatic cancer [J] . *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21): 12642–12655.
- [38] NOË M, NIKNAFS N, FISCHER C G, et al. Genomic characterization of malignant progression in neoplastic pancreatic cysts [J] . *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4085.
- [39] LIN W, NOEL P, BORAZANCI E H, et al. Single-cell transcriptome analysis of tumor and stromal compartments of pancreatic ductal adenocarcinoma primary tumors and metastatic lesions [J] . *Genome Med*, 2020, 12(1): 80.
- [40] FEI Q L, PAN Y, LIN W J, et al. High-dimensional single-cell

- analysis delineates radiofrequency ablation induced immune microenvironmental remodeling in pancreatic cancer [J] . Cell Death Dis, 2020, 11(7): 589.
- [41] LUO Q, FU Q, ZHANG X, et al. Application of single-cell RNA sequencing in pancreatic cancer and the endocrine pancreas [J] . Adv Exp Med Biol, 2020, 1255: 143–152.
- [42] SCHLESINGER Y, YOSEFOV-LEVI O, KOLODKIN-GAL D, et al. Single-cell transcriptomes of pancreatic preinvasive lesions and cancer reveal acinar metaplastic cells' heterogeneity [J] . Nat Commun, 2020, 11(1): 4516.
- [43] MONCADA R, BARKLEY D, WAGNER F, et al. Integrating microarray-based spatial transcriptomics and single-cell RNA-seq reveals tissue architecture in pancreatic ductal adenocarcinomas [J] . Nat Biotechnol, 2020, 38(3): 333–342.
- [44] HALBROOK C J, LYSSIIOTIS C A. Employing metabolism to improve the diagnosis and treatment of pancreatic cancer [J] . Cancer Cell, 2017, 31(1): 5–19.
- [45] BIANCUR D E, KAPNER K S, YAMAMOTO K, et al. Functional genomics identifies metabolic vulnerabilities in pancreatic cancer [J] . Cell Metab, 2020. Online ahead of print.
- [46] ZHU X G, CHUDNOVSKIY A, BAUDRIER L, et al. Functional genomics *in vivo* reveal metabolic dependencies of pancreatic cancer cells [J] . Cell Metab, 2021, 33(1): 211–221.
- [47] LI J T, YIN M, WANG D, et al. BCAT2-mediated BCAA catabolism is critical for development of pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . Nat Cell Biol, 2020, 22(2): 167–174.
- [48] BANH R S, BIANCUR D E, YAMAMOTO K, et al. Neurons release serine to support mRNA translation in pancreatic cancer [J] . Cell, 2020, 183(5): 1202–1218. e25.
- [49] DEMIRCIOGLU F, WANG J, CANDIDO J, et al. Cancer associated fibroblast FAK regulates malignant cell metabolism [J] . Nat Commun, 2020, 11(1): 1290.
- [50] VALLE S, ALCALÁ S, MARTÍN-HIJANO L, et al. Exploiting oxidative phosphorylation to promote the stem and immunoevasive properties of pancreatic cancer stem cells [J] . Nat Commun, 2020, 11(1): 5265.
- [51] KIRKEGÅRD J, LUND J L, MORTENSEN F V, et al. Statins and pancreatic cancer risk in patients with chronic pancreatitis: a Danish nationwide population-based cohort study [J] . Int J Cancer, 2020, 146(3): 610–616.
- [52] GABITOVA-CORNELL L, SURUMBAYEVA A, PERI S, et al. Cholesterol pathway inhibition induces TGF- β signaling to promote basal differentiation in pancreatic cancer [J] . Cancer Cell, 2020, 38(4): 567–583. e11.
- [53] VELAZQUEZ-TORRES G, FUENTES-MATTEI E, CHOI H H, et al. Diabetes mellitus type 2 drives metabolic reprogramming to promote pancreatic cancer growth [J] . Gastroenterol Rep (Oxf), 2020, 8(4): 261–276.
- [54] STOLZENBERG-SOLOMON R, DERKACH A, MOORE S, et al. Associations between metabolites and pancreatic cancer risk in a large prospective epidemiological study [J] . Gut, 2020, 69(11): 2008–2015.
- [55] REN B, CUI M, YANG G, et al. Tumor microenvironment participates in metastasis of pancreatic cancer [J] . Mol Cancer, 2018, 17(1): 108.
- [56] MAKOHON-MOORE A, IACOBUIZIO-DONAHUE C A. Pancreatic cancer biology and genetics from an evolutionary perspective [J] . Nat Rev Cancer, 2016, 16(9): 553–565.
- [57] TAKAHASHI R, MACCHINI M, SUNAGAWA M, et al. Interleukin-1 β -induced pancreatitis promotes pancreatic ductal adenocarcinoma via B lymphocyte-mediated immune suppression [J] . Gut, 2021, 70(2): 330–341.
- [58] DAS S, SHAPIRO B, VUCIC E A, et al. Tumor cell-derived IL1 β promotes desmoplasia and immune suppression in pancreatic cancer [J] . Cancer Res, 2020, 80(5): 1088–1101.
- [59] ZHANG Q, WANG H, MAO C, et al. Fatty acid oxidation contributes to IL-1 β secretion in M2 macrophages and promotes macrophage-mediated tumor cell migration [J] . Mol Immunol, 2018, 94: 27–35.
- [60] ZHANG D, LI L, JIANG H, et al. Tumor-stroma IL1 β -IRAK4 feed forward circuitry drives tumor fibrosis, chemoresistance, and poor prognosis in pancreatic cancer [J] . Cancer Res, 2018, 78(7): 1700–1712.
- [61] LI J Y, YUAN S, NORGARD R J, et al. Epigenetic and transcriptional control of the epidermal growth factor receptor (EGFR) regulates the tumor immune microenvironment in pancreatic cancer [J] . Cancer Discov, 2020. Online ahead of print.
- [62] HUANG J, CHEN P, LIU K, et al. CDK1/2/5 inhibition overcomes IFNG-mediated adaptive immune resistance in pancreatic cancer [J] . Gut, 2020. Online ahead of print.
- [63] SELVANESAN B C, MEENA K, BECK A, et al. Nicotinamide combined with gemcitabine is an immunomodulatory therapy that restrains pancreatic cancer in mice [J] . J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e001250.
- [64] BIASCI D, SMORAGIEWICZ M, CONNELL C M, et al. CXCR4 inhibition in human pancreatic and colorectal cancers induces an integrated immune response [J] . Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(46): 28960–28970.
- [65] MAGRÌ A, GERMANO G, LORENZATO A, et al. High-dose vitamin C enhances cancer immunotherapy [J] . Sci Transl Med, 2020, 12(532): eaay8707.
- [66] SUN H, ZHAO X, ZHOU Y, et al. Characterization of oral microbiome and exploration of potential biomarkers in patients with pancreatic cancer [J] . Biomed Res Int, 2020, 2020: 4712498.
- [67] 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.
- [68] MASI A C, OPPONG Y E A, HAUGK B, et al. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided fine needle biopsy (FNB) formalin fixed paraffin-embedded (FFPE) pancreatic tissue samples are a potential resource for microbiota analysis [J] . Gut, 2020. Online ahead of print.
- [69] MARYA N B, POWERS P D, CHARI S T, et al. Utilisation

- of artificial intelligence for the development of an EUS-convolutional neural network model trained to enhance the diagnosis of autoimmune pancreatitis [J] . *Gut*, 2020. Online ahead of print.
- [70] STROBEL O, NEOPTOLEMOS J, JÄGER D, et al. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery [J] . *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(1): 11–26.
- [71] VAN OOSTEN A F, DING D, HABIB J R, et al. Perioperative outcomes of robotic pancreaticoduodenectomy: a propensity-matched analysis to open and laparoscopic pancreaticoduodenectomy [J] . *J Gastrointest Surg*, 2020. Online ahead of print.
- [72] MAZZOLA M, GIANI A, CRIPPA J, et al. Totally laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy: a propensity score matching analysis of short-term outcomes [J] . *Eur J Surg Oncol*, 2020. Online ahead of print.
- [73] HENDI M, MOU Y, LU C, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: an excellent approach in elderly patients, a multicenter, comparative study [J] . *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(38): e22175.
- [74] SPRINGFELD C, JÄGER D, BÜCHLER M W, et al. Chemotherapy for pancreatic cancer [J] . *Presse Med*, 2019, 48(3 Pt 2): e159–e174.
- [75] OBA A, HO F, BAO Q R, et al. Neoadjuvant treatment in pancreatic cancer [J] . *Front Oncol*, 2020, 10: 245.
- [76] MOTA REYES C, TELLER S, MUCKENHUBER A, et al. Neoadjuvant therapy remodels the pancreatic cancer microenvironment via depletion of protumorigenic immune cells [J] . *Clin Cancer Res*, 2020, 26(1): 220–231.
- [77] VERSTEIJNE E, VOGEL J A, BESSELINK M G, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer [J] . *Br J Surg*, 2018, 105(8): 946–958.
- [78] VERSTEIJNE E, SUKER M, GROOTHUIS K, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the Dutch randomized phase III PREOPANC trial [J] . *J Clin Oncol*, 2020, 38(16): 1763–1773.
- [79] WOLFE A R, PRABHAKAR D, YILDIZ V O, et al. Neoadjuvant-modified FOLFIRINOX vs nab-paclitaxel plus gemcitabine for borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer patients who achieved surgical resection [J] . *Cancer Med*, 2020, 9(13): 4711–4723.
- [80] PERRI G, PRAKASH L, QIAO W, et al. Response and survival associated with first-line FOLFIRINOX vs gemcitabine and nab-paclitaxel chemotherapy for localized pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . *JAMA Surg*, 2020, 155(9): 832–839.
- [81] VAN ROESSEL S, VAN VELDHUISEN E, KLOMPMAKER S, et al. Evaluation of adjuvant chemotherapy in patients with resected pancreatic cancer after neoadjuvant FOLFIRINOX treatment [J] . *JAMA Oncol*, 2020, 6(11): 1–8.
- [82] PHILIP P A, LACY J, PORTALES F, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPACT): a multicentre, open-label phase 2 study [J] . *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(3): 285–294.
- [83] PISHVAIAN M J, BLAIS E M, BRODY J R, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial [J] . *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 508–518.
- [84] KRISHNAMOORTHY M, LENEHAN J G, BURTON J P, et al. Immunomodulation in pancreatic cancer [J] . *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3340.
- [85] LORKOWSKI M E, ATUKORALE P U, BIELECKI P A, et al. Immunostimulatory nanoparticle incorporating two immune agonists for the treatment of pancreatic tumors [J] . *J Control Release*, 2020. Online ahead of print.
- [86] HO T T B, NASTI A, SEKI A, et al. Combination of gemcitabine and anti-PD-1 antibody enhances the anticancer effect of M1 macrophages and the Th1 response in a murine model of pancreatic cancer liver metastasis [J] . *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001367.
- [87] O'NEILL C, HAYAT T, HAMM J, et al. A phase 1b trial of concurrent immunotherapy and irreversible electroporation in the treatment of locally advanced pancreatic adenocarcinoma [J] . *Surgery*, 2020, 168(4): 610–616.
- [88] BOCKORNY B, SEMENISTY V, MACARULLA T, et al. BL-8040, a CXCR4 antagonist, in combination with pembrolizumab and chemotherapy for pancreatic cancer: the COMBAT trial [J] . *Nat Med*, 2020, 26(6): 878–885.
- [89] OWEIDA A J, MUELLER A C, PIPER M, et al. Response to radiotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma is enhanced by inhibition of myeloid-derived suppressor cells using STAT3 anti-sense oligonucleotide [J] . *Cancer Immunol Immunother*, 2020. Online ahead of print.
- [90] JO Y, OH G, GI Y, et al. Tumor treating fields (TTF) treatment enhances radiation-induced apoptosis in pancreatic cancer cells [J] . *Int J Radiat Biol*, 2020, 96(12): 1528–1533.

(收稿日期: 2020-12-18 修回日期: 2020-12-30)