

· 专家述评与论著 ·



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。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。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。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。

2018年胰腺癌研究及诊疗新进展

杨超，罗国培，刘辰，虞先濬

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

[摘要] 胰腺癌是一种发病隐匿、进展快、疗效不佳、中位生存期短、预后极差的一种恶性肿瘤，素有“癌中之王”的称号。随着居民生活水平的提高和临床检出率的提升，近年来胰腺癌的发病率呈现逐年增长的趋势，成为威胁居民健康水平的重要因素。随着基础研究和临床研究的深入，胰腺癌分子机制和临床分型特点越来越清晰，为攻克“癌王”提供了理论上的依据。本文对2018年胰腺癌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.1007-3639.2019.01.001

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)01-0001-08

Advances in basic research, clinical diagnosis and treatment of pancreatic cancer in 2018 YANG Chao, LUO Guopei, LIU Chen, YU Xianjun (Department of Pancreatic Surgery and Pancreatic Cancer Institute, Fudan University Shanghai Cancer Center; Pancreatic Cancer Institute, Fudan University, Shanghai Pancreatic Cancer Institute; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

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

[Abstract] Pancreatic cancer is a highly lethal disease, for which mortality closely parallels incidence. Most patients remain asymptomatic, and the disease progresses rapidly. Due to economic development and improvement of clinical detection rate, incidence of pancreatic cancer is roaring, which becomes a serious health problem. Thanks to the development of basic and clinical research, more detailed information is obtained on pancreatic cancer, providing theoretical support for conquering “the king of

cancer". This review summarized recent high quality studies on pancreatic cancer.

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

胰腺癌是一种恶性程度极高的肿瘤,5年生存率不到6%。预计到2020年,全球每年将新增胰腺癌病例数约42万,死亡例数约41万^[1],到2030年,胰腺癌将成为恶性肿瘤中的第2位致死原因^[2]。国家癌症中心的数据也显示,我国每年胰腺癌病例数约占恶性肿瘤病例数的2.42%,发病例数为1.89万。本文对2018年胰腺癌的发病因素、基础及临床研究进展等进行综述。

1 胰腺癌发病因素的相关研究

就癌症的病因而言,基因和环境是两大重要因素,胰腺癌也不例外。诸多现代的不良生活方式,如吸烟、饮食结构不平衡及肥胖,是胰腺癌发病的重要危险因素。既往的流行病学研究显示,吸烟和慢性胰腺炎等增加了胰腺癌的发病风险^[3]。这些研究大都是回顾性的,缺乏前瞻性的研究证实。一项来自瑞典卡罗林斯卡医学院(Karolinska Institute)的研究发现,如果临床表现为急性胰腺炎,则本该诊断出胰腺癌的时间将会推迟。长期(>10年)非胆石相关的急性胰腺炎与胰腺癌之间的联系可以通过反复发作的急性胰腺炎或慢性胰腺炎介导^[4]。肿瘤家族史也是重要的危险因素。在具有胰腺癌家族史的一级亲属中,胰腺癌发病率提高了2倍。女性一级亲属中,原发性肝癌的发病率上升,突变阳性的先证者中,胰腺癌的发病率更高,同时乳腺癌和卵巢癌的发病率也上升^[5]。除此之外,肥胖也逐渐被认为是胰腺癌的重要危险因素,并且在超重或肥胖女性中,低脂饮食干预与胰腺癌发病率降低有关^[6]。

糖尿病与胰腺癌的关系受到了越来越多的关注。对于50岁以上的人群,若新近发现糖尿病,约1%会发展成胰腺癌。来自美国梅奥医学中心(Mayo Clinic)的Sharma等^[7]对胰腺癌患者的空腹血糖水平进行了分析,得出了胰腺癌患者平均在诊断前30~36个月会出现新发的空腹血糖升高。来自美国南加州大学(University of Southern California)的Setiawan等^[8]调查了非洲裔美国人

群和拉美裔美国人群,发现在75岁人群中患糖尿病的人群罹患胰腺癌风险增加了2.39倍,在65岁人群中增加了4.60倍,但在75岁人群中新发糖尿病与患胰腺癌风险的相对危险度是长期糖尿病的2.30倍,该研究结果支持了新发糖尿病可能是胰腺癌的一种临床表现,而长期糖尿病史则是胰腺癌的危险因素。来自美国梅奥医学中心的Sharma等^[9]还根据4个中心的1561例患者创建了一个预测模型,这个模型包含3项因素:体质量变化、血糖变化及初发糖尿病年龄,评分3分的患者后来发展为胰腺癌的灵敏度和特异度都达到了80%。

口腔微生物感染也是胰腺癌的危险因素。一项来自纽约大学的巢式病例对照研究分析了口腔微生物与胰腺癌的关系^[10]。牙龈卟啉单胞菌和伴放线聚生杆菌可增加胰腺癌的发病风险(OR=1.60, 95%CI: 1.15~2.22; OR=2.20, 95%CI: 1.16~4.18),相反,梭菌门及其细毛菌属可降低胰腺癌的发病风险(OR=0.94, 95%CI: 0.89~0.99; OR=0.87, 95%CI: 0.79~0.95)^[10]。

除了上述阳性结果,一些阴性结果也给了我们一些提示。一项来自美国布莱根妇女医院(Brigham and Women's Hospital)的研究也让“神药”阿司匹林走下神坛,该研究纳入了多达14万例病例,显示服用阿司匹林等非甾体类药物与胰腺癌的发病风险并无相关性^[11]。此外,家族性胰腺癌家系的二次筛查中发现囊性肿瘤[分支胰管型导管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)]并不与癌症风险分层有关^[12]。

对于具有高危因素的患者,长期随访可能是早期发现和早期诊断的重要措施。来自美国约翰·霍普金斯大学(Johns Hopkins University)的Canto等^[13]进行了一项长达16年的长期随访,这项随访观察了具有胰腺癌高危因素的人群(基因因素或有家族史),随访发现,多达90%的个

体可以在随访中早期发现胰腺癌并得以切除，85%的患者生存时间超过了3年。

2 基础研究进展

2.1 基因组学

早期检测对于胰腺癌的诊断有着十分重要的意义，尤其是对于有易感因素的人群。来自美国梅奥医学中心的Hu等^[14]设计了一项病例对照研究来鉴定胰腺癌的易感基因，研究纳入了2000—2016年梅奥医学中心诊断为胰腺癌的3 030例患者，并从公共数据库中纳入了123 136例有外显子测序数据的患者作为对照，研究者通过多重聚合酶链反应进行测序，鉴定了21个癌症易感基因的编码区域；通过比较胰腺癌患者的基因突变频率和对照组的基因突变频率来评估基因与胰腺癌的相关性，最终鉴定出*CDKN2A*、*TP53*、*MLH1*、*BRCA2*、*ATM*和*BRC1*共6个基因。吸烟是胰腺癌的重要危险因素。在吸烟环境的刺激下，胰腺肿瘤细胞的干细胞特性会被激发。Nimmakayala等^[15]将*KRAS*^{G12D}突变的PDX小鼠模型暴露在香烟烟雾中，发现HPNE和Capan1细胞通过胆碱能受体烟碱-7亚基（CHRNA7）信号通路和FOSL1激活PAF1表达，进而激活胰腺细胞的干细胞特征。

胰腺癌的早期转移通常难以察觉。胰腺癌的多种特性之间的联系，如侵袭转移、间质丰富及嗜神经性等，其基因水平的机制也鲜有报道。来自德国慕尼黑工业大学的一项研究发现，在胰腺癌的发生、发展过程中，特异性的基因扩增可解释这种现象，研究者利用胰腺癌小鼠模型，对*KRAS*基因的拷贝进行了突变，发现即使在早期阶段，这种基因仍可以复制，由此生长信号得到了放大，同时抑癌基因也受到了影响，这种剂量放大模型首次揭露了胰腺癌的遗传模式^[16]。此外，Liu等^[17]发现，ZIP4可通过ZEB1依赖性抑制剂ZO-1和Claudin-1促进胰腺癌发展。

在评估疗效和预后方面，Andricovich等^[18]发现KDM6A的缺失会选择性地女性在女性中诱导鳞状细胞样转移性胰腺癌，还会增强胰腺癌对BET抑制剂的敏感性。SMAD4缺陷是导致胰腺癌的放疗抵抗的重要原因，这可能是通过诱导ROS

的生成和增强放疗诱导的自噬来实现的^[19]。PET中锆-89转铁蛋白（^[89Zr]Zr-Tf）可以根据胰腺癌的*KRAS*状态监测MYC的变化，并评估抗MYC和抗细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase, ERK）靶向治疗的疗效^[20]。在评估预后上，Heining等^[21]通过全基因组及转录组测序方法检测了17例患者，在携带野生型*KRAS*基因的人群中，小分子赖氨酸激酶抑制剂可以导致基因融合进一步造成药物抑制。神经调节蛋白1（neuregulin 1, NRG1）的周期性重排可以通过异常ErbB受体介导的信号通路及ErbB抑制作用来改善患者临床预后。

2.2 代谢组学

随着肿瘤代谢研究的深入，代谢在胰腺癌中的作用也逐步得到揭示。胰腺癌可以消耗周围组织，引起代谢综合征，降低患者的生活质量。一项来自美国麻省理工学院（Massachusetts Institute of Technology）的研究构建了胰腺癌的小鼠模型，发现小鼠脂肪组织的消耗只发生在胰腺部位生长的肿瘤中，而其他部位生长的肿瘤缺乏这种效应。胰腺外分泌功能的下降会导致脂肪组织的消耗，通过胰酶替代治疗可以减缓这种消耗。矛盾的是，逆转脂肪消耗的现象反而会缩短胰腺癌小鼠的生存期。将研究对象由小鼠转移到患者时，胰腺癌早期会消耗脂肪和骨骼肌组织，但这并不影响胰腺癌患者的长期预后^[22]。此外，Renz等^[23]提出，儿茶酚胺可促进ARDB-2依赖性胰腺癌的发展，促进神经生长因子的分泌，增加胰腺神经组织的密度。此外，儿茶酚胺可以通过激活正反馈系统，形成β-2肾上腺素-神经营养因子环路，进而促进胰腺癌的发生。*KRAS*基因突变在胰腺癌中广泛存在，Liang等^[24]提出了*KRAS*突变的胰腺癌可以通过抗氧化反应对抗自身所受到的氧化损伤，进而促进肿瘤生长，这可能是PIN1通过c-Myc/NRF2轴来实现的。

2.3 肿瘤微环境

肿瘤微环境是肿瘤生长的基础，胰腺癌更有其区别于其他恶性肿瘤的独特微环境，而免疫微环境更是近年来研究的热点。来自美国纽约大学（New York University）的Pushalkar等^[25]发现，

无论是在小鼠还是在人体中,癌变的胰腺组织所含的微生物较正常的胰腺组织明显丰富,并且肠道菌群的种类也不同。消除这些微生物可以预防侵袭性胰腺导管腺癌的发生,同时,输注来自胰腺癌的微生物组也会促进肿瘤发展。这可能与胰腺癌微环境中免疫重编程有关。免疫微环境改变包括骨髓来源的抑制细胞减少和M1巨噬细胞分化增加,进而促进CD4⁺和CD8⁺T细胞向Th1分化。微生物组的消除也改善了免疫检查点抑制剂治疗的有效性。这提示微生物组可诱导胰腺癌免疫抑制,有成为治疗靶点的潜能。在一些癌前病变组织中,Bernard等^[26]发现了促炎免疫成分,包括细胞毒性T细胞、活化的T辅助细胞和树突状细胞,这些细胞在肿瘤进展过程中逐渐耗尽。

许多患者的胰腺癌原发病灶在切除后会发生转移。1篇来自美国冷泉港实验室(Cold Spring Harbor Laboratory, CSHL)的研究发现,胰腺癌患者和小鼠模型的肝脏中存在单个播散性癌细胞,这些细胞缺乏细胞角蛋白19和主要组织相容性复合体I,研究者提出内质网压力增高会引起免疫抵抗,但具体机制仍待进一步研究^[27]。自噬也促进了胰腺癌的发展。来自哈佛大学医学院的Yang等^[28]研发出一种可以模拟自噬的小鼠模型,研究者发现使用自噬抑制剂可以显著延缓肿瘤进展,更深入的分析表明,肿瘤缩小的原因是多方面的。

2.3 胰腺癌“类器官”

近年来,“类器官”这一概念逐步成为肿瘤学领域的研究热点。“类器官”属于三维细胞培养物,包含其代表器官的一些关键特性。“类器官”是有力的疾病模型,有助于理解疾病的生物学行为、检验药效及探索新兴疗法。“类器官”本质是肿瘤的化身。Tiriac等^[29]培育出一种包含突变谱及转录亚组的胰腺癌“类器官”,该“类器官”显示出与患者相同的治疗反应,为分析患者的化疗敏感性和转移性提供了有力的模型,在辅助治疗或晚期化疗中,基于“类器官”基因表达谱,分析鉴定对化疗敏感的基因,以预测如何改善患者预后,并针对化疗耐药的“类器官”采用了替代治疗,包括靶向治疗。研究者认为“类器

官”是选择合适治疗方案的有效手段,它结合了基因组、转录组和治疗方案,在识别分子和功能亚组人群,预测预后,以及精准治疗方面有着广阔的前景。同时,Knudsen等^[30]发现用适当的方法可以培养出具有胰腺癌遗传特征的细胞株。这些模型可以作为分析遗传变异的重要载体,并为药效检验创造了一个独特的生物反应器。

3 临床诊疗进展

3.1 胰腺癌的诊断和预后指标

许多患者在诊断为胰腺癌时已经是晚期,丧失了最佳的治疗时机。因此,早期诊断胰腺癌成为极为重要的临床问题。来自瑞典的Mellby等^[31]提出液体活检在早期诊断中的意义,研究者分析了2个人群,包括443例斯堪的纳维亚个体和143例美国个体,设计了一个包含多达29种标志物的组合,显示了较高的诊断效率[曲线下面积(area under curve, AUC)=0.96]。同时,一个血清代谢物组合也显示出良好的前景。5种血清代谢物(乙酰精胺、二乙酰精胺、吡啶衍生物和2个溶磷脂胆碱)在早期胰腺癌和对照组的盲法验证中,使得AUC从0.726升至0.892。联合CA19-9、TIMP1及LRG1后AUC更是达到了0.924^[32]。在癌前病变中及时发现早期癌也有着不容忽视的意义。Jabbar等^[33]采用了超声内镜活检下的目的质谱分析,发现了一组标志物,包含mucin-5AC和mucin-2,可以准确区分癌前病变/癌变与良性病变,这在验证队列中的精确度为97%(95%CI: 89%~99%)。这组标志物效果优于单纯应用癌胚抗原甚至细胞学检查。另外一个组合,包含mucin-5AC和前列腺干细胞抗原,可以准确预测高级别异常增生和癌变,精确度达96%(95%CI: 90%~99%)。Franklin等^[34]提出胰腺癌患者在获得诊断时血浆miRNA可以发生改变,但这种改变常发生在疾病晚期,不能用于早期诊断。

3.2 胰腺癌外科治疗

外科手术依然是胰腺癌重要的治疗方式。2018年胰腺癌外科诊疗进展多集中在临界可切除胰腺癌中。胰腺癌患者在新辅助化疗过程中脂肪组织明显减少,但并无肌肉组织的消耗。新辅助

化疗期间肌肉组织的增加与可切除性的提高有关^[35]。在临界可切除或局部进展期胰腺癌中,新辅助化疗后病理达到完全缓解患者的生存期明显提高^[36]。来自约翰·霍普金斯大学的一项研究观察了局部进展期胰腺癌新辅助化疗后行手术切除对生存期的影响。化疗方案分别选择以FOLFIRINOX为基础的化疗、以吉西他滨为基础的化疗或两者结合的化疗方案。以FOLFIRINOX为基础的化疗和立体定向放疗能增加可切除性,切除后的患者也有更长的生存期^[37]。一项来自韩国的前瞻性、随机、开放的多中心Ⅱ/Ⅲ期临床试验对比了在临界可切除胰腺癌中先行以吉西他滨为基础的新辅助放化疗或直接手术对预后的影响,结果显示,新辅助化疗组生存期更长^[38]。主胰管型IPMN术后随访中若发现高级别异常增生,后续罹患胰腺癌的风险明显升高,持续的术后监测可及时发现早期癌变^[39]。此外,来自约翰·霍普金斯大学的一项研究还分析了不同治疗方案花费的区别^[40],其中使用白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨的方案费用最高,中位数高达74 051美元。

来自中国上海的一项研究根据中国人群特点,收集了美国国立癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)流行病学监测与最终治疗结果(Surveillance Epidemiology and End Results, SEER)数据库中2004—2014年45 856例胰腺癌患者和复旦大学附属肿瘤医院2005—2015年3 166例胰腺癌患者,发现在同一分期下,不同亚群患者的确存在生存期不一致的情况。Shi等^[41]认为第8版分期过度强调了N分期在总分期中的权重,导致了分期不准确,并提出Ⅲ期应该进一步细分为ⅢA期和ⅢB期。该研究提出胰腺癌患者临床病理分期需要对淋巴结转移数目、原发肿瘤大小及肿瘤对周围血管侵犯情况进行综合考虑。一项来自欧洲和美国5家大型单位的研究则对第8版美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期进行了临床验证。该研究纳入了1 525例患者。按照第7版分期,ⅠA期有41例(2.7%),ⅠB期42例(2.8%),ⅡA期200例(13.1%),ⅡB期1229例(80.6%),Ⅲ

期12例(0.8%);使用了第8版分期后,ⅠA期有118例(7.7%),ⅠB期144例(9.4%),ⅡA期22例(1.4%),ⅡB期643例(42.2%),Ⅲ期598例(39.2%)。大量ⅡB期在新的分期下变成了Ⅲ期,其中有774例(50.8%)有了不同的分期;183例(12.0%)被归类为更低的级别,591例(38.8%)被归为更高的级别。在5年生存率方面,第7版分期对比第8版分期:ⅠA期为38.2% vs 39.2%;ⅠB期为34.7% vs 33.9%;ⅡA期为35.3% vs 27.6%;ⅡB期为16.5% vs 21.0%;Ⅲ期为0% vs 10.8%。就N分期而言,第8版也给出了其5年生存率, N_0 为35.6%, N_1 为20.8%, N_2 为10.9%^[42]。

3.3 胰腺癌的内科治疗

化疗仍是晚期胰腺癌的主要治疗手段。由于胰腺癌的异质性,如何甄别化疗有效人群成为提高总体生存期的有效策略。Shi等^[43]提出可以根据超声内镜所测量的弹性应变率(strain ratio, SR)来反映间质比例,进而根据间质比例选择化疗方案。间质多的采用AG方案,起到去间质化作用;间质少的采用FOLFIRINOX方案,四药联合,药效强。来自欧洲的ESPAC-3临床研究发表了其Ⅲ期结果的进一步分析,结果表明,人类细胞质中RNA结合蛋白HuR状态可以预测疾病的无进展生存期(disease-free survival, DFS),高表达HuR的人群更可能从5-FU为基础的化疗方案中获益,低表达HuR的人群更可能从吉西他滨为基础的化疗方案中获益^[44]。

精准治疗成为目前的研究热点之一。来自乔治城大学的Pishvaian等^[45]提出了精准医学的Know Your Tumor计划。Aguirre等^[46]对晚期胰腺癌患者进行时间依赖的全外显子组测序和RNA测序。48%(34/71)的患者发现了与治疗相关的基因组改变,18%(13/71)的患者发现了致病性和(或)可能致病性的生殖细胞基因改变。总体而言,30%(21/71)的入组患者由于基因组数据而经历了临床治疗方案的改变。26例患者的DNA损伤修复基因有生殖系和(或)体细胞改变,另外5例患者有同源重组缺失的突变标志,但未发现基因组改变。2例患者在框架内发生了致癌性BRAF缺失。总体来说,研究者阐述了晚期胰腺

癌监测实时基因组特征的可行性和价值。部分公布的临床试验数据也显示出精准医学的前景。在COMPASS临床试验中,全基因组测序和RNA测序被认为是精准治疗的有力武器^[47],研究者发现在30%的患者中存在潜在的可操作的遗传改变。

部分基础实验也为临床上新药的开发提供了理论基础。Edderkaou等^[48]报道了糖原合酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3B)和组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 抑制剂Metavert在小鼠中抑制肿瘤生长的特性。Metavert显著降低了胰腺癌细胞的存活率,减少胰腺癌细胞系上皮-间质转化。与单独使用相比,联合使用Metavert和紫杉醇或吉西他滨使得胰腺癌细胞存活率降低。Metavert增强了紫杉醇和吉西他滨对胰腺癌耐药细胞的杀伤作用。给予KPC小鼠或同系肿瘤小鼠metavert (单独或联合吉西他滨)可显著延长其生存时间,延缓肿瘤生长和转移,减少肿瘤相关巨噬细胞浸润,降低细胞因子血药浓度。Istiratumab (MM-141)可以双重抑制胰岛素样生长因子受体1和ErbB3,体外实验表明,它可以挽救已经耐药的紫杉醇和吉西他滨的抗肿瘤活性;体内实验表明,它可以通过抑制蛋白激酶的磷酸化来增强化疗敏感性^[49]。

3.4 胰腺癌的免疫治疗

免疫治疗已成为近年来胰腺癌研究的热点之一。Wartenberg等^[50]整合了基因组和免疫表型,将胰腺癌分为3个亚组:①免疫逃逸组(54%),表现为T细胞和B细胞缺乏,调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)含量增加,高频*CDKN2A*、*SMAD4*和*PIK3CA*突变;②免疫富集组(35%),表现为T细胞和B细胞含量高,Treg含量减少,低*CDKN2A*和*PIK3CA*突变率,具有三级淋巴组织的亚群,DNA损伤反应基因突变(*STK11*和*ATM*),该组有着最佳的预后;③免疫耗竭组(11%),表现为PD-L1高表达,低Treg含量,三级淋巴组织出现,三级淋巴组织出现,*CDKN2A*突变缺失。Mace等^[51]联合IL-6抑制剂和PD-L1抑制剂治疗皮下种植瘤MT5和Panc02小鼠,药物激活了效应性T细胞,尤其是

CD8依赖的T细胞,而不是CD4依赖的T细胞,而抑制IL-6可以增强抗PD-L1的活性。Michaels等^[52]发现在胰腺癌手术切除后,抗CD47抗体的辅助免疫治疗可以显著改善患者的预后。Zhou等^[53]还提出,局部光疗与免疫治疗相结合,在侵袭性胰腺癌动物模型中可诱导全身免疫,为晚期胰腺癌患者提供了一种潜在的临床治疗方法。

3.5 胰腺癌的其他治疗

目前,许多新兴的治疗方式不断涌出。厄洛替尼是胰腺癌中唯一批准的靶向药物,其作用靶点为表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)。Wang等^[54]发现胰腺癌中血管生成素和核糖核酸酶5可作为EGFR的配体,且高水平的血管生成素还预示厄洛替尼的良好疗效。Chou等^[55]为了探寻CDK4是否可作为胰腺癌的潜在治疗靶点,使用了CDK4/6强效抑制剂帕博西尼,帕博西尼在胰腺癌的初始、复发和转移多个阶段均可观察到疗效,这可能被Rb蛋白所引导,帕博西尼显著破坏了周围间质,导致体内细胞失活、凋亡增加、化疗敏感性提高及侵袭减少。基于核酸的药物也取得了部分进展。Gilles等^[56]探索了基于RNA的治疗,发现纳米药物TPN-21可以抑制胰腺癌的生长。

4 结语

胰腺癌是恶性程度极高的肿瘤,早期临床症状隐匿,病情进展迅速,预后差。随着研究的不断深入,胰腺癌的诊疗会走向精准化、个体化的时代。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] KIRKEGARD J, CRONIN-FENTON D, HEIDE-JORGENSEN U, et al. Acute pancreatitis and pancreatic cancer risk: a nationwide matched-cohort study in Denmark [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(6): 1729-1736.
- [4] SADR-AZODI O, OSKARSSON V, DISCACCIATI A, et al.

- Pancreatic cancer following acute pancreatitis: a population-based matched cohort study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(11): 1711-1719.
- [5] ANTWI S O, FAGAN S E, CHAFFEE K G, et al. Risk of different cancers among first-degree relatives of pancreatic cancer patients: influence of probands' susceptibility gene mutation status [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018. [Epub ahead of print]
- [6] JIAO L, CHEN L, WHITE D L, et al. Low-fat dietary pattern and pancreatic cancer risk in the women's health initiative dietary modification randomized controlled trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(1).
- [7] SHARMA A, SMYRK T C, LEVY M J, et al. Fasting blood glucose levels provide estimate of duration and progression of pancreatic cancer before diagnosis [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(2): 490-500.
- [8] SETIAWAN V W, STRAM D O, PORCEL J, et al. Pancreatic cancer following incident diabetes in African Americans and Latinos: the multiethnic cohort [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018. [Epub ahead of print]
- [9] SHARMA A, KANDLAKUNTA H, NAGPAL S, et al. Model to determine risk of pancreatic cancer in patients with new-onset diabetes [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3): 730-739.
- [10] FAN X, ALEKSEYENKO A V, WU J, et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study [J]. *Gut*, 2018, 67(1): 120-127.
- [11] 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*, 2018, 154(5): 1380-1390.
- [12] SHEEL A, HARRISON S, SARANTITIS I, et al. Identification of cystic lesions by secondary screening of familial pancreatic cancer (FPC) kindreds is not associated with the stratified risk of cancer [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018. [Epub ahead of print]
- [13] CANTO M I, ALMARIO J A, SCHULICK R D, et al. Risk of neoplastic progression in individuals at high risk for pancreatic cancer undergoing long-term surveillance [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3): 740-751.
- [14] HU C, HART S N, POLLEY E C, et al. Association between inherited germline mutations in cancer predisposition genes and risk of pancreatic cancer [J]. *JAMA*, 2018, 319(23): 2401-2409.
- [15] NIMMAKAYALA R K, SESHACHARYULU P, LAKSHMANAN I, et al. Cigarette smoke induces stem cell features of pancreatic cancer cells via PAF1 [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3): 892-908.
- [16] MUELLER S, ENGLEITNER T, MARESCH R, et al. Evolutionary routes and KRAS dosage define pancreatic cancer phenotypes [J]. *Nature*, 2018, 554(7690): 62-68.
- [17] LIU M, YANG J, ZHANG Y, et al. ZIP4 promotes pancreatic cancer progression by repressing ZO-1 and claudin-1 through a ZEB1-dependent transcriptional mechanism [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(13): 3186-3196.
- [18] ANDRICOVICH J, PERKAIL S, KAI Y, et al. Loss of KDM6A activates super-enhancers to induce gender-specific squamous-like pancreatic cancer and confers sensitivity to BET inhibitors [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(3): 512-526.
- [19] WANG F, XIA X, YANG C, et al. SMAD4 gene mutation renders pancreatic cancer resistance to radiotherapy through promotion of autophagy [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(13): 3176-3185.
- [20] HENRY K E, DACEK M M, DILLING T R, et al. A PET imaging strategy for interrogating target engagement and oncogene status in pancreatic cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 25(1): 166-176.
- [21] HEINING C, HORAK P, UHRIG S, et al. NRG1 fusions in KRAS wild-type pancreatic cancer [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(9): 1087-1095.
- [22] DANAI L V, BABIC A, ROSENTHAL M H, et al. Altered exocrine function can drive adipose wasting in early pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2018, 558(7711): 600-604.
- [23] RENZ B W, TAKAHASHI R, TANAKA T, et al. Beta2 Adrenergic-neurotrophin feedforward loop promotes pancreatic cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(1): 75-90.
- [24] LIANG C, SHI S, LIU M, et al. PIN1 maintains redox balance via the c-Myc/NRF2 axis to counteract Kras-induced mitochondrial respiratory injury in pancreatic cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(1): 133-145.
- [25] PUSHALKAR S, HUNDEYIN M, DALEY D, et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(4): 403-416.
- [26] BERNARD V, SEMAAN A, HUANG J, et al. Single cell transcriptomics of pancreatic cancer precursors demonstrates epithelial and microenvironmental heterogeneity as an early event in neoplastic progression [J]. *Clin Cancer Res*, 2018. [Epub ahead of print]
- [27] POMMIER A, ANAPARTHY N, MEMOS N, et al. Unresolved endoplasmic reticulum stress engenders immune-resistant, latent pancreatic cancer metastases [J]. *Science*, 2018, 360(6394): 4908.
- [28] YANG A, HERTER-SPRIE G, ZHANG H, et al. Autophagy sustains pancreatic cancer growth through both cell-autonomous and nonautonomous mechanisms [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(3): 276-287.
- [29] TIRIAC H, BELLEAU P, ENGLE D D, et al. Organoid profiling identifies common responders to chemotherapy in pancreatic cancer [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(9): 1112-1129.
- [30] KNUDSEN E S, BALAJI U, MANNAKEE B, et al. Pancreatic cancer cell lines as patient-derived avatars: genetic characterisation and functional utility [J]. *Gut*, 2018, 67(3): 508-520.
- [31] MELLBY L D, NYBERG A P, JOHANSEN J S, et al. Serum

- biomarker signature-based liquid biopsy for diagnosis of early-stage pancreatic cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2018, 36(28): 2887-2894.
- [32] FAHRMANN J F, BANTIS L E, CAPELLO M, et al. A plasma-derived protein-metabolite multiplexed panel for early-stage pancreatic cancer [J] . *J Natl Cancer Inst*, 2018. [Epub ahead of print]
- [33] JABBAR K S, ARIKE L, VERBEKE C S, et al. Highly accurate identification of cystic precursor lesions of pancreatic cancer through targeted mass spectrometry: a phase II diagnostic study [J] . *J Clin Oncol*, 2018, 36(4): 367-375.
- [34] FRANKLIN O, JONSSON P, BILLING O, et al. Plasma micro-RNA alterations appear late in pancreatic cancer [J] . *Ann Surg*, 2018, 267(4): 775-781.
- [35] SANDINI M, PATINO M, FERRONE C R, et al. Association between changes in body composition and neoadjuvant treatment for pancreatic cancer [J] . *JAMA Surg*, 2018, 153(9): 809-815.
- [36] HE J, BLAIR A B, GROOT V P, et al. Is a pathological complete response following neoadjuvant chemoradiation associated with prolonged survival in patients with pancreatic cancer? [J] . *Ann Surg*, 2018, 268(1): 1-8.
- [37] GEMENETZIS G, GROOT V P, BLAIR A B, et al. Survival in locally advanced pancreatic cancer after neoadjuvant therapy and surgical resection [J] . *Ann Surg*, 2018. [Epub ahead of print]
- [38] JANG J Y, HAN Y, LEE H, et al. Oncological benefits of neoadjuvant chemoradiation with gemcitabine versus upfront surgery in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a prospective, randomized, open-label, multicenter phase 2/3 trial [J] . *Ann Surg*, 2018, 268(2): 215-222.
- [39] MAJUMDER S, PHILIP N A, NAGPAL S, et al. High-grade dysplasia in resected main-duct intraductal papillary mucinous neoplasm (MD-IPMN) is associated with an increased risk of subsequent pancreatic cancer [J] . *Am J Gastroenterol*, 2018. [Epub ahead of print]
- [40] CERULLO M, GANI F, CHEN S Y, et al. Assessing the financial burden associated with treatment options for resectable pancreatic cancer [J] . *Ann Surg*, 2018, 267(3): 544-551.
- [41] SHI S, HUA J, LIANG C, et al. Proposed modification of the 8th edition of the AJCC staging system for pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . *Ann Surg*, 2018. [Epub ahead of print]
- [42] van ROESSEL S, KASUMOVA G G, VERHEIJ J, et al. International validation of the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging system in patients with resected pancreatic cancer [J] . *JAMA Surg*, 2018, 153(12): e183617.
- [43] SHI S, LIANG C, XU J, et al. The strain ratio as obtained by endoscopic ultrasonography elastography correlates with the stroma proportion and the prognosis of local pancreatic cancer [J] . *Ann Surg*, 2018. [Epub ahead of print]
- [44] TATARIAN T, JIANG W, LEIBY B E, et al. Cytoplasmic HuR status predicts disease-free survival in resected pancreatic cancer: a post-hoc analysis from the international phase III ESPAC-3 clinical trial [J] . *Ann Surg*, 2018, 267(2): 364-369.
- [45] PISHVAIAN M J, BENDER R J, HALVERSON D, et al. Molecular profiling of patients with pancreatic cancer: initial results from the know your tumor initiative [J] . *Clin Cancer Res*, 2018, 24(20): 5018-5027.
- [46] AGUIRRE A J, NOWAK J A, CAMARDA N D, et al. Real-time genomic characterization of advanced pancreatic cancer to enable precision medicine [J] . *Cancer Discov*, 2018, 8(9): 1096-1111.
- [47] AUNG K L, FISCHER S E, DENROCHE R E, et al. Genomics-driven precision medicine for advanced pancreatic cancer: early results from the COMPASS trial [J] . *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6): 1344-1354.
- [48] EDDERKAOUI M, CHHEDA C, SOUFI B, et al. An inhibitor of GSK3B and HDACs kills pancreatic cancer cells and slows pancreatic tumor growth and metastasis in mice [J] . *Gastroenterology*, 2018. [Epub ahead of print]
- [49] CAMBLIN A J, PACE E A, ADAMS S, et al. Dual inhibition of IGF-1R and ErbB3 enhances the activity of gemcitabine and nab-paclitaxel in preclinical models of pancreatic cancer [J] . *Clin Cancer Res*, 2018, 24(12): 2873-2885.
- [50] WARTENBERG M, CIBIN S, ZLOBEC I, et al. Integrated genomic and immunophenotypic classification of pancreatic cancer reveals three distinct subtypes with prognostic/predictive significance [J] . *Clin Cancer Res*, 2018, 24(18): 4444-4454.
- [51] MACE T A, SHAKYA R, PITARRESI J R, et al. IL-6 and PD-L1 antibody blockade combination therapy reduces tumour progression in murine models of pancreatic cancer [J] . *Gut*, 2018, 67(2): 320-332.
- [52] MICHAELS A D, NEWHOOK T E, ADAIR S J, et al. CD47 blockade as an adjuvant immunotherapy for resectable pancreatic cancer [J] . *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6): 1415-1425.
- [53] ZHOU F, YANG J, ZHANG Y, et al. Local phototherapy synergizes with immunoadjuvant for treatment of pancreatic cancer through induced immunogenic tumor vaccine [J] . *Clin Cancer Res*, 2018, 24(21): 5335-5346.
- [54] WANG Y N, LEE H H, CHOU C K, et al. Angiogenin/ribonuclease 5 is an EGFR ligand and a serum biomarker for erlotinib sensitivity in pancreatic cancer [J] . *Cancer Cell*, 2018, 33(4): 752-769.
- [55] CHOU A, FROIO D, NAGRIAL A M, et al. Tailored first-line and second-line CDK4-targeting treatment combinations in mouse models of pancreatic cancer [J] . *Gut*, 2018, 67(12): 2142-2155.
- [56] GILLES M E, HAO L, HUANG L, et al. Personalized RNA medicine for pancreatic cancer [J] . *Clin Cancer Res*, 2018, 24(7): 1734-1747.

(收稿日期: 2019-01-03 修回日期: 2019-01-08)