

· 专家述评 ·



虞先濬，主任医师，二级教授，博士研究生导师，复旦大学附属肿瘤医院院长，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。国家杰出青年科学基金获得者，国家科技部“中青年科技创新领军人才”，国家百千万人才工程“有突出贡献中青年专家”，全国五一劳动奖章获得者，上海市领军人才，上海工匠，上海市科技精英。享受国务院政府特殊津贴。担任中国抗癌协会胰腺癌专业委员会主任委员，中国胰腺癌多学科协作组组长，中华医学会外科学分会胰腺外科学组委员，中国医师协会胰腺病专业委员会委员，中国临床肿瘤学会胰腺癌专家委员会常务委员等职务。

## 2023年度胰腺癌研究及诊疗新进展

李天骄，叶龙云，金凯舟，吴伟顶，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系统肿瘤，其症状隐匿、治疗手段有限、进展迅速。随着胰腺癌的发病率逐年上升，胰腺癌越来越成为危害公共健康的突出问题，造成了巨大的社会负担。尽管胰腺癌患者的生存率在最近20余年并无明显改善，但目前在胰腺癌领域中，流行病学、基础和临床研究明显加速，有些研究成果已使一小部分胰腺癌患者取得更好的生存获益。本文就2023年度胰腺癌研究及诊疗的重大进展进行综述。

[关键词] 胰腺癌；流行病学；基础研究；临床研究

中图分类号：R735.9 文献标志码：A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2024.01.001

**Advances in basic research, clinical diagnosis and treatment of pancreatic cancer in 2023** LI Tianjiao, YE Longyun, JIN Kaizhou, WU Weiding, 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 a highly malignant digestive tract tumor with hidden symptoms, limited treatment options and rapid progression. With an increasing incidence rate year by year, pancreatic cancer has increasingly become a prominent issue endangering public health, causing a huge social burden. Although there was no significant improvement in survival rates for pancreatic cancer patients in the past two decades, recent progress in epidemiology, basic research and clinical research of pancreatic cancer has accelerated significantly compared to the past. Some findings have already enabled a small proportion of pancreatic cancer patients to achieve better survival. This article provided a review of the significant progress made in research, diagnosis and treatment of pancreatic cancer in 2023.

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

基金项目：国家自然科学基金（U21A20374，82173091）。

第一作者：李天骄（ORCID: 0000-0001-5429-1016），博士，住院医师。

通信作者：虞先濬（ORCID: 0000-0002-6697-7143），博士，主任医师，复旦大学附属肿瘤医院院长，E-mail: yuxianjun@fudanpci.org。

胰腺癌是一种致死率极高的恶性肿瘤, 美国癌症协会发布的最新数据<sup>[1]</sup>显示, 2023年美国预计胰腺癌新发病例64 050例, 死亡病例50 550例, 胰腺癌已成为美国癌症死亡的第3大常见原因。在中国, 随着人口老龄化、饮食习惯的改变和生活压力的增加, 胰腺癌的发病率不断攀升, 患者的总体5年生存率约为10%<sup>[1-3]</sup>。尽管许多肿瘤患者的生存率目前已经得到显著提高, 但令人遗憾的是胰腺癌患者的生存率仍止步不前<sup>[4]</sup>, 成为威胁公共健康的重大公共卫生问题。本文就2023年胰腺癌在流行病学、基础医学和临床医学领域的研究进展进行综述。

## 1 胰腺癌流行病学研究进展

### 1.1 胰腺癌早期发现的研究进展

胰腺癌患者预后差的原因之一是起病隐匿、早期发现较为困难, 发现时约80%的患者已处于局部进展期或晚期, 因此失去了潜在治愈的机会<sup>[5]</sup>。近期研究<sup>[6]</sup>发现, 来自健康人群的胰腺中胰腺导管上皮内瘤变(pancreatic intraepithelial neoplasm, PanIN)比既往认为的更加常见, 而单细胞联合空间转录组研究发现这些PanIN已经获得了与胰腺癌一致或类似的转录特征。因此早期发现能够手术切除的胰腺癌是提高患者长期生存率的有效策略。

液体活检是胰腺癌早期发现的主要技术手段之一, 具有取样方便、侵入性小、可动态采样观察等优点<sup>[7]</sup>。Gao等<sup>[8]</sup>利用血液样本来源的游离DNA(circulating-free DNA, cfDNA)甲基化测序数据, 构建了两个包括胰腺癌在内的多癌种血液检测模型MCDBT-1和MCDBT-2, MCDBT-1的灵敏度和特异度分别为69.1%和98.9%, MCDBT-2的灵敏度和特异度分别为75.1%和95.1%。尽管在真实世界中, MCDBT-1的应用使晚期癌症发病率降低了38.7%~46.4%且5年生存率提高了33.1%~40.4%, 但该模型仍有一定程度漏检的概率, 且亚组分析显示, 模型的灵敏度在各癌种中随着肿瘤分期的降低而降低。Haan等<sup>[9]</sup>基于血液的全基因组测序数据和cfDNA的5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosine, 5hmC)测序数据, 通过弹性网络逻辑回归算

法构建了胰腺癌的预测模型, 且对早期胰腺癌检测的灵敏度和特异度均优于糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)。目前的液体活检方法中, 虽然已有方法取得比较高的特异度, 但灵敏度还有待提高, 同时检测成本也是需要考量的重要因素, 因此现有的液体活检方法仍然难以满足临床筛检的需求。

影像学检查, 特别是计算机体层成像(computed tomography, CT)检查, 是诊断胰腺癌的重要手段, 然而通过影像学检查早期发现胰腺癌较为困难, 主要原因是对小体积占位性病变的灵敏度不足和受读片医师的主观性影响。通过人工智能(artificial intelligence, AI)对影像资料的深度学习和辅助读片能够显著提高早期胰腺癌的发现概率。Chen等<sup>[10]</sup>利用增强CT影像资料, 采用分割卷积神经网络构建了胰腺癌诊断的深度学习模型, 在真实世界中, 该模型对小于2 cm的胰腺癌的检测灵敏度为74.7%, 从而在一定程度上能够帮助医师减少早期胰腺癌的漏诊概率。相比于增强CT, 普通CT更能常规地应用于临床检查, 因此基于普通CT的胰腺癌早期检测将可覆盖更广的人群。Li等<sup>[11]</sup>编辑了一个多实例学习的算法, 从普通CT中提取胰腺肿瘤的特征, 据此构建自适应的图形神经网络, 可增加特征提取的完整性和稳定性。另外, 在算法中还加入了因果对比机制, 以判断和降低所提取的特征中不具有因果相关性的成分, 从而提高算法的稳定性和普适性。该算法在多个中心的影像学数据中对胰腺癌诊断的准确率超过80%, 但仍需要经过真实世界的检验以评估其临床应用价值。Korfiatis等<sup>[12]</sup>开发了一种自动化3D卷积神经网络用于在诊断性CT上检测胰腺癌。该研究发现, 尽管该模型利用体积较大胰腺癌的CT资料进行了前期训练, 但仍然能够发现一些隐匿性胰腺癌, 准确率达到84%, 灵敏度和特异度分别为75%和90%。与临床诊断相比, 该模型对隐匿性胰腺癌的发现平均提前了475 d。

### 1.2 胰腺癌高危人群识别的研究进展

识别胰腺癌的高危人群是早期发现胰腺癌的有效手段<sup>[13]</sup>。胰腺癌发病率较低, 针对全人群

的筛查需要耗费巨大的社会资源，因而更好的办法是准确地识别高危人群进而对其进行针对性的进一步检查。由于胰腺癌已知的高外显率的危险因素很少，既往人们仅能依靠家族史、不良嗜好及肿瘤标志物检查等对胰腺癌的高危风险进行有限的判断<sup>[14]</sup>。Placido等<sup>[15]</sup>利用AI深度学习技术分析包括胰腺癌患者的人群的疾病谱，疾病谱的数据不仅包括疾病的种类，也包括发病的时间顺序，由此构建的AI模型对高危人群预测的曲线下面积（area under curve, AUC）大于0.7，但该模型对不同人群的预测能力存在差异，在不同人群中需要分别进行模型训练以获得更加准确的预测结果。

胰腺囊性肿瘤通常被视为胰腺癌的癌前病变，对具有高危因素的胰腺囊性肿瘤通常需要积极的临床干预<sup>[16-17]</sup>。Nikiforova等<sup>[18]</sup>通过超声内镜引导下的胰腺穿刺获取胰腺囊性占位性病变的囊液，从中提取DNA和RNA以进行二代测序（next-generation sequencing, NGS）和实时荧光定量聚合酶链反应（real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR），根据实验结果构建了一个评价胰腺囊性占位性病变性质的基因集PancreaSeq GC。在测试队列中，该PancreaSeq GC对胰腺囊性肿瘤的诊断灵敏度和特异度分别为95%和100%，对已经发生恶变的胰腺囊性肿瘤的诊断灵敏度和特异度分别为82%和100%。与临床目前采用的国际胰腺病协会（International Association of Pancreatology, IAP）指南<sup>[19]</sup>和美国胃肠病学会（American Gastroenterological Association, AGA）指南<sup>[20]</sup>相比，PancreaSeq GC能够将诊断灵敏度至少提高10%，同时保持指南原有的特异度。

## 2 胰腺癌基础研究进展

### 2.1 胰腺癌遗传学的研究进展

基于中国胰腺癌患者样本的基因组学研究发现，*KRAS*（83.2%）、*TP53*（70.6%）、*CDKN2A*（28.8%）和*SMAD4*（23.0%）基因突变是胰腺癌的主要遗传特征和驱动因素<sup>[21]</sup>。*KRAS*突变作为驱动基因之首，主要突变类型包括p.G12D（43.6%）、p.G12V（30.1%）、p.G12R

（11.6%）、p.Q61H（5.0%）、p.G12C（2.6%）和拷贝数富集（2.2%）<sup>[21]</sup>。围绕*KRAS*突变的基础研究和药物开发是胰腺癌研究中经久不衰的热点。Sotorasib（AMG510，*KRAS*<sup>G12C</sup>抑制剂）的出现摆脱了一直以来“*KRAS*不可成药”的窘境<sup>[22]</sup>。然而p.G12C类型在胰腺癌*KRAS*突变中仅占很小的比例，因此2023年越来越多的研究将目标瞄准了突变频率更高的*KRAS*<sup>G12D</sup>。MRTX1133在2022年底被鉴定为*KRAS*<sup>G12D</sup>的选择性非共价抑制剂，其在体外和体外实验中表现出明显的对*KRAS*依赖的信号转导通路和肿瘤增长的抑制作用<sup>[23]</sup>。Mahadevan等<sup>[24]</sup>和Kemp等<sup>[25]</sup>的研究进一步发现了MRTX1133在胰腺癌免疫微环境重塑中的作用，即降低抑制性髓系免疫细胞的浸润和提高效应CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞的浸润。从机制上来看，MRTX1133能够诱导胰腺癌细胞FAS表达增加，导致癌细胞死亡和肿瘤相关抗原的释放，从而产生类似于“肿瘤疫苗”的效应。

与西方国家胰腺癌患者相比，中国患者中*KRAS*野生型胰腺癌的比例明显更高<sup>[21]</sup>。*KRAS*野生型的胰腺癌通常会激活受体酪氨酸激酶（receptor tyrosine kinase, RTK）/Ras GTP酶/丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activation protein kinase, MAPK）信号转导通路的替代突变，如*BRAF*突变和*RTK*融合突变等。而在没有明显的*MAPK*驱动突变的*KRAS*野生型胰腺癌中，则可能会出现其他驱动基因的激活突变，如*GNAS*、*MYC*、*PIK3CA*和*CTNNB1*<sup>[26]</sup>。另外多种基因融合突变也在*KRAS*野生型胰腺癌中被发现，如*NOTCH2*、*BRAF*、*RET*、*ERBB2*、*KMT2C*、*RAF1*、*ALK*、*FGFR1*和*EGFR*，其在*KRAS*野生型胰腺癌出现的频率远高于*KRAS*突变型胰腺癌<sup>[21]</sup>。

*CDKN2A*失活是胰腺癌形成和进展中的关键事件，但既往周期蛋白依赖性激酶4/6（cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6）抑制剂在胰腺癌治疗中的有效性很低。Goodwin等<sup>[27]</sup>研究发现，抑制CDK4/6会补偿性地上调胰腺癌中ERK、PI3K、MYC和抗凋亡信号转导通路，基

于CRISPR/Cas9功能缺失筛选, 与CDK4/6抑制相关的潜在治疗增敏基因和治疗抵抗基因被鉴定出来, 并在体外进行了初步验证。这些研究结果为CDK4/6抑制剂的联合治疗奠定了基础。

除了驱动基因, 胰腺癌中的另一个引人注目的基因突变是*BRC1*突变。多腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 抑制剂已被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准用于铂类药物化疗敏感的IV期具有*BRC1*突变的胰腺癌患者的维持治疗, 随之而来的问题是PARP抑制剂的耐药。Stossel等<sup>[28]</sup>通过构建PARP抑制剂耐药和敏感的人源肿瘤异种移植 (patient-derived tumor xenograft, PDX) 模型对该问题进行研究, 发现*BRC1*单等位基因突变和恢复*BRC1*功能的继发突变是PARP抑制剂最主要的耐药机制。另外, 同源重组缺陷的胰腺癌有着更高的肿瘤突变负荷, 抗程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1) 治疗在人源化的*BRC1*突变的PDX模型中显著抑制肿瘤生长。解决PARP抑制剂耐药的另一种途径是寻找新的合成致死的作用靶点。POL $\theta$ 抑制剂已被证明能在*BRC1*缺陷的肿瘤中产生合成致死效应, Patterson-Fortin等<sup>[29]</sup>的研究进一步发现, POL $\theta$ 抑制剂能够激活cGAS-STING信号转导通路促进抗肿瘤免疫应答, 并能与抗程序性死亡蛋白配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 联合对*BRC1*缺陷的胰腺癌产生协同效应。此外, 胰腺癌病理学类型中占比较小的腺泡细胞癌被发现有着较高比例的*BRC1*胚系突变和同源重组缺陷<sup>[30]</sup>, 因此这部分患者也许可以通过PARP抑制剂改善预后。

## 2.2 胰腺癌免疫微环境的研究进展

胰腺癌是一种典型的“冷肿瘤”, 虽然免疫微环境中T淋巴细胞稀缺, 但固有免疫细胞显著富集, 成为调控胰腺癌免疫微环境的主要成分<sup>[31]</sup>。2023年免疫微环境研究在各个癌种 (包括胰腺癌) 中呈现爆发态势。此外, 单细胞测序和空间转录组测序等技术的普及也为免疫微环境的研究提供了强有力的支持<sup>[32]</sup>。

巨噬细胞作为胰腺癌中丰度最高的固有免疫细胞, 是胰腺癌中一直以来的研究热点, 目前的研究普遍认为巨噬细胞主要在胰腺癌中发挥免疫抑制和促肿瘤作用。Chen等<sup>[33]</sup>研究发现, *IRG1*基因编码的ACOD1主要在肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 中表达, 其通过催化衣康酸产生抑制TET酶活性, 进而抑制促炎基因的产生和CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞向免疫微环境浸润, 体内敲除*IRG1*基因能够抑制胰腺癌生长并增强抗PD-1/PD-L1的疗效。Zuo等<sup>[34]</sup>研究发现, 胰腺癌微环境中CSF1能够驱动TAM的增殖和p21的高度表达, 高表达p21的TMA具有更强的免疫抑制表型, 进而能促进肿瘤进展。Alonso-Nocelo等<sup>[35]</sup>研究发现, TAM分泌的抑瘤素M (oncostatin-M, OSM) 能够诱导肿瘤细胞赖氨酰氧化酶样蛋白2 (lysyl oxidase like protein 2, LOXL2) 的表达, 促进肿瘤细胞的间充质-上皮转化、细胞干性和远处转移。Caronni等<sup>[36]</sup>通过单细胞测序发现了一群循环单核细胞来源的白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )<sup>+</sup>巨噬细胞, 其受到肿瘤细胞来源的PEG2的诱导, 并在胰腺癌发生早期参与病理性炎症重塑以促进肿瘤进展。与TAM类似的是骨髓来源抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC)。Liu等<sup>[37]</sup>研究发现, 胰腺癌细胞高表达CRIP1, 其与核因子 $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 相互作用并增强其核转位, 启动CXCL1/5的表达分泌, 进而促进肿瘤免疫微环境中MDSC的招募和免疫抑制。

同样属于髓系固有免疫细胞的中性粒细胞, 也成为2023年胰腺癌免疫微环境研究中的重点关注对象。Wang等<sup>[38]</sup>通过单细胞测序发现了一群与患者预后明显相关的肿瘤相关中性粒细胞 (TAN-1表型), 相关机制研究表明, 缺氧和内质网应激通路下游的BHLHE40是促进中性粒细胞向TAN-1转化的关键调节因子, 过表达BHLHE40的中性粒样分化的HL-60细胞表现出显著的促肿瘤和免疫抑制功能。Bianchi等<sup>[39]</sup>研究发现, 胰腺癌细胞通过分泌CXCL1募集中性粒细胞, 中性粒细胞分泌的肿瘤坏死因子 (tumor

necrosis factor, TNF) 作用于TNF受体2 (TNF receptor 2, TNFR2), 进而促进肿瘤细胞分泌CXCL1形成正反馈信号转导通路, 同时TNF-TNFR2也能够促进T细胞失能和肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) 的炎性转化。但胰腺癌微环境中的中性粒细胞并不总是促进肿瘤生长, 其表达的髓过氧化物酶能氧化微生物群衍生的吲哚-3-乙酸 (indole-3-acetic acid, IAA), 其产物与化疗一同下调肿瘤细胞中谷胱甘肽过氧化物酶3/7, 进而导致肿瘤细胞中活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的累积和自噬水平降低, 从而降低肿瘤细胞的代谢适应和增殖能力<sup>[40]</sup>。

在微环境中, 免疫细胞不全是分散存在的, 部分免疫细胞会有组织地聚集起来形成三级淋巴结构 (tertiary lymphoid structure, TLS), 对于胰腺癌中TLS的组成和功能也是研究者非常感兴趣的话题<sup>[41]</sup>。Kinker等<sup>[42]</sup>利用单细胞测序和显微切割等技术对胰腺癌中的TLS进行研究, 发现部分胰腺癌中存在发育较为成熟的TLS, 这些TLS中B淋巴细胞分化为成熟的浆细胞, 同时富含肿瘤反应性T淋巴细胞。含有成熟TLS的胰腺癌患者, 在接受不同的化学免疫治疗后更可能获得长期生存。Zou等<sup>[43]</sup>的研究主要比较了新辅助治疗对胰腺癌TLS结构和组成的影响, 发现在未经新辅助治疗的胰腺癌患者中TLS是一种较好的预后指标, TLS的存在与周围组织中CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞、CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞、B淋巴细胞的浸润明显相关; 但在新辅助治疗的胰腺癌患者中, TLS的预后意义不明显, 而且TLS的体积和成熟度明显降低。

尽管免疫治疗尚未在胰腺癌中取得成功, 但是新型免疫治疗方案的设计开发一直未曾停歇。鉴于胰腺癌微环境中获得性免疫细胞浸润困难但固有免疫细胞浸润相对丰富的特点, 固有免疫细胞被认为非常有潜力作为胰腺癌免疫治疗的靶点或载体。2023年, 多项研究<sup>[33, 44-46]</sup>对巨噬细胞表达的CD11b、IRG1、FPR2、Syk等靶点在免疫治疗中的价值进行了探索, 还有研究<sup>[47-48]</sup>设计了类似嵌合抗原受体T (chimeric antigen receptor

T, CAR-T) 细胞的CAR-巨噬细胞和CAR-自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞, 这些免疫治疗方案在体内模型中获得了良好的疗效。

### 2.3 胰腺癌代谢微环境的研究进展

胰腺癌生长旺盛、间质致密、血管缺乏, 相比于正常组织, 其对糖、谷氨酰胺和核苷酸等关键营养物质的需求更为旺盛, 代谢重编程是胰腺癌的显著特征也是治疗靶点<sup>[49-50]</sup>。谷氨酰胺是代谢研究中的明星物质, 胰腺癌缺氧的微环境会导致谷氨酰胺的分解代谢增加。但Park等<sup>[51]</sup>研究发现, 增强的谷氨酰胺分解代谢通量能够通过氧化磷酸化途径进一步加重缺氧, 进而会导致化疗耐药。该研究证实缺氧和谷氨酰胺代谢在胰腺癌微环境中形成正反馈的闭环, 共同促进胰腺癌的恶性进展。

由于胰腺癌微环境中血管的缺乏使得营养物质难以获取, 因此胰腺癌细胞必然需要利用额外的碳源来满足其快速增殖的需求。Nwosu等<sup>[52]</sup>评估了175种代谢物对营养缺乏条件下的胰腺癌细胞的代谢影响, 发现尿苷是葡萄糖缺乏条件下胰腺癌细胞的主要燃料。尿苷的代谢与UPP1密切相关, 胰腺癌中UPP1受KRAS-MAPK信号转导通路调节并在营养限制的条件下表达增加。高表达的UPP1促进尿苷衍生的核糖加入中心碳代谢, 从而促进葡萄糖缺乏条件下胰腺癌细胞的氧化还原平衡、存活和增殖。

糖酵解和三羧酸循环是细胞产生腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 的主要方式, 由于胰腺癌缺氧的微环境, 三羧酸循环受到抑制, 而糖酵解速率显著增加 (Warburg效应)<sup>[53]</sup>。基于胰腺癌快速生长的刻板印象, 通常认为癌细胞能够以极高的速率产生ATP。但Bartman等<sup>[54]</sup>首次发现Warburg效应并不足以弥补三羧酸循环抑制导致的ATP缺乏, 同时与胰腺癌较低的ATP合成速率相应的是整体蛋白质的合成减少。由此推测, 因为恶性肿瘤去分化所致的组织特异功能的削减, 使得总体能量需求减少, 这保证了低速率ATP合成条件下胰腺癌细胞的快速增殖。

### 2.4 AI在胰腺癌研究中的应用

数字科技的发展使得AI已经能够极大地为医

疗保健提供支持, 对于胰腺癌的诊治来说也不例外。在临床中存在着大量重复性工作, 同时由于个体和肿瘤之间存在异质性, 即使经验丰富的医师也会面临具有挑战性的病例和受到主观思维的影响, AI的介入则可以帮助临床医师并最终指导诊疗决策<sup>[55]</sup>。影像诊断是AI医疗领域的一个经典应用。Korfiatis等<sup>[12]</sup>构建的AI模型能够利用CT影像准确地诊断胰腺癌, 准确率约为90%, 特异度达到90%。Bian等<sup>[56]</sup>将AI应用于胰腺癌术前淋巴结转移的评估, 发现AI相比于临床医师或影像组学对淋巴结转移的预测有着更高的准确率, AUC达到0.92, 同时AI预测的淋巴结转移预示着胰腺癌患者较差的预后。此外, AI在胰腺癌的早期诊断、高危人群识别和胰腺囊性肿瘤良恶性鉴别中的应用已在前文进行了阐述。目前医疗领域中AI还只能利用相对客观的资料, 对疾病进行辅助筛查和诊断。未来, 能够综合读取和分析患者的病史资料、症状体征、检验结果、影像学检查图像、测序数据甚至社会学特征的医学AI, 能够在早期预防、高风险筛查、疾病诊断、治疗策略及追踪随访等多个环节提供全流程管理的医学AI, 是研究者努力的方向<sup>[57-58]</sup>。

### 3 胰腺癌临床研究进展

#### 3.1 胰腺癌手术治疗的研究进展

Lin等<sup>[59]</sup>将400例I期和II期胰头癌患者随机分为两组进行标准的胰十二指肠切除术 (standard pancreaticoduodenectomy, SPD) 和扩大范围的胰十二指肠切除术 (extensive pancreaticoduodenectomy, EPD), 结果显示, EPD组患者术后有着更低的肠系膜淋巴结复发率和更长的无病生存期。尽管总生存期在两组患者中无显著差异, 但在CA19-9 < 200.0 U/mL的患者中, 接受EPD的患者较接受SPD的患者总生存期明显延长。另外, 对于需要血管重建的交界可切除患者, EPD并不能改善患者的无病生存期。上述结果说明, EPD对于胰头癌, 特别是肿瘤相对早期和生物学特征较好的胰头癌来说可能是一种更为有效的手术方法。该研究也提示, 对于CA19-9 > 200.0 U/mL和交界可切除的胰头癌, 先行新辅助治疗后再行EPD可能是一种潜在的治疗

方案。

在胰十二指肠切除术 (pancreaticoduodenectomy, PD) 中行扩大范围的淋巴结切除是否可行, 已有多项随机对照临床试验<sup>[60-62]</sup>结果公布, 但较小的样本量、淋巴结切除范围的主观性和单一的研究中心令这些研究结果的可靠性有所欠缺。Wang等<sup>[63]</sup>联合国内3家高通量的胰腺癌诊治中心, 对81例患者进行了PD和标准范围的淋巴结切除, 对89例患者进行了PD和扩大范围的淋巴结切除, 其中标准范围的淋巴结切除包括5、6、8a、12bc、13a、13b、14ab和17ab组淋巴结。结果显示, 标准组平均清扫 (16.41 ± 7.53) 个淋巴结, 而扩大组平均清扫 (26.39 ± 9.77) 个淋巴结, 同时扩大组中阳性淋巴结的检出数目也明显增加。但是扩大范围的淋巴结清扫并未改善患者的长期生存, 反而会降低患者的1年总生存率。因此, PD中应常规行标准范围的淋巴结清扫, 而是否行更大范围的淋巴结清扫需谨慎, 除非存在可疑阳性或已经病理学检查证实为阳性的淋巴结。

胰瘘是胰腺癌术后常见且危险的并发症之一, 胰瘘的发生率随着手术技术的进步而不断降低, 但目前尚没有一种方法能够完全杜绝胰瘘的发生, 因此需要在围术期就注意评估胰瘘的发生风险<sup>[64-65]</sup>。目前的研究<sup>[66-68]</sup>普遍认为, 较小的主胰管直径、较软的胰腺质地、较高的体重指数、微创的手术方式及男性等因素是胰腺癌术后胰瘘发生的高危因素。一项meta分析<sup>[69]</sup>发现, 在胰瘘的高危患者中, 接受全胰腺切除和PD后胰瘘发生率和90 d死亡率差异无统计学意义, 因此即使胰瘘是一种潜在致死性的术后并发症, 对于胰瘘的高危患者在接受胰腺手术时也不推荐直接进行全胰腺切除来预防胰瘘, 除非本身病情需要。Ellis等<sup>[70]</sup>的临床研究发现, 胰瘘与胆道细菌感染有关, 对于胆汁中存在头孢西丁耐药细菌的患者, 如在术后接受头孢西丁治疗会出现较高比例的术区感染和胰瘘, 而术后接受哌拉西林-他唑巴坦治疗则可以有效地降低术后的术区感染和胰瘘的发生率。该研究强调了胰腺术后抗生素应用的重要性, 而在围术期可能需要考虑进行胆

汁或引流液的微生物培养以优化抗生素的使用。

### 3.2 胰腺癌化疗方案的研究进展

胰腺癌的辅助化疗是胰腺癌患者的标准治疗方案，而新辅助化疗一直是胰腺癌临床研究的热点，化疗前移能否为患者带来生存获益是医师和患者共同关心的话题<sup>[71]</sup>。对于临界可切除的胰腺癌而言，新辅助治疗后进行手术治疗比手术后序贯辅助化疗使患者具有更好的生存获益，这一观点已被多项临床研究所证实，如PREOPANC研究<sup>[72]</sup>、Prep-02/JSAP-05研究<sup>[73]</sup>和NUPAT-01研究<sup>[74]</sup>等。2023年发表的ESPAC5研究<sup>[75]</sup>再次有力地证明了新辅助治疗在临界可切除胰腺癌中的临床意义。但是可切除胰腺癌患者是否应接受新辅助治疗一直存在争议<sup>[76]</sup>。NEONAX研究<sup>[77]</sup>中，来自德国多个医学中心的可切除胰腺癌患者被随机分为A、B两组，A组患者在接受2个周期AG方案（吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇）化疗后行手术治疗，之后继续进行4个周期AG方案化疗，B组患者先接受手术治疗，之后接受6个周期的AG方案化疗，结果显示，相较于B组患者，A组患者倾向于具有更高的R0切除率和较长的无病生存期。上述结果提示，新辅助治疗是可切除胰腺癌患者的可选方案，但可能需要更为细致的患者分层来提高其临床应用价值，同时也需要测试其他新辅助治疗方案在可切除胰腺癌患者中应用的可能性。

在新辅助化疗序贯手术治疗后继续进行辅助化疗已成为临床常规治疗方式，但辅助化疗是否能给新辅助化疗后接受手术治疗的患者带来额外的生存获益仍不明确。Sugawara等<sup>[78]</sup>回顾性分析了444例新辅助化疗序贯手术治疗后接受辅助化疗的患者和配对的444例新辅助化疗序贯手术治疗后未接受辅助化疗的患者，发现辅助化疗能够明显延长患者的总生存期。特别是对于年龄较轻、T分期较晚、切缘阳性及肿瘤分化较差的患者，辅助化疗的意义更为明显。

在化疗方案上，NAPOLI 3研究<sup>[79]</sup>为转移性胰腺癌患者提供了新的选择，该研究采用奥沙利铂、伊利替康脂质体、5-FU和亚叶酸钙组成的NALIRIFOX方案，对比经典的AG方案（吉西他

滨联合白蛋白结合型紫杉醇），结果显示，两种方案的不良反应基本一致，但接受NALIRIFOX方案的患者中位总生存期更优，达到11.1个月。

### 3.3 胰腺癌免疫治疗的研究进展

胰腺癌免疫治疗方案的开发一直是科研人员和临床医师努力的方向。由于胰腺癌富间质、免疫原性低、突变负荷少及免疫微环境“冷”等特点，使得经典的免疫治疗策略难以发挥有效的抗癌作用<sup>[80]</sup>。总体来说，胰腺癌免疫治疗的临床研究进展缓慢。

TRIPLE-R试验<sup>[81]</sup>招募了26例治疗进展或对传统化疗不耐受的胰腺癌患者，先给予放疗，之后再行ipilimumab治疗或nivolumab联合tocilizumab治疗，遗憾的是，治疗没有带来抗肿瘤免疫应答。Bendell等<sup>[82]</sup>采用CD73单抗联合durvalumab治疗晚期胰腺癌患者，虽然有1例患者获得了完全缓解，但总体客观缓解率仅为4.8%。Ko等<sup>[83]</sup>尝试使用atezolizumab联合PEGPH20治疗晚期胰腺癌患者，客观缓解率仅为6.1%。Lemecch等<sup>[84]</sup>使用TLR9激动剂联合nivolumab治疗微卫星稳定的胰腺癌患者，然而在全局16例患者中均未观察到抗肿瘤反应。这些临床试验似乎提示，即便采用了联合治疗的策略，免疫检查点抑制剂的治疗方案可能也很难在胰腺癌中发挥有效的抗癌作用，因此在胰腺癌中可能需要采用机制不同的免疫治疗方案。

除了经典的免疫检查点抑制剂外，肿瘤疫苗也是免疫治疗发展的重要方向。Rojas等<sup>[85]</sup>开展了一项mRNA新抗原疫苗的I期临床试验，给予患者序贯的阿替利珠单抗、mRNA疫苗和mFOLFIRINOX治疗，所使用的个体化mRNA疫苗从患者的手术标本中筛选并人工合成，结果发现，患者对mRNA疫苗耐受性良好，疫苗所诱发的特异性CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞扩增能显著延长患者的无复发生存期。

### 3.4 胰腺癌靶向治疗的研究进展

近年来，针对BRCA突变的PARP抑制剂olaparib、针对NTRK融合突变的酪氨酸激酶抑制剂larotrectinib和针对KRAS<sup>G12C</sup>突变的sotorasib等的出现为胰腺癌靶向治疗带来了曙

光<sup>[86-88]</sup>, 但携带这些突变的胰腺癌患者比例不超过5%<sup>[89-90]</sup>。另外, 寻找具有“驱动作用”且能够成为治疗靶点的基因似乎已经达到了瓶颈, 而从靶点发现到药物研发以及最终的临床应用又是十分漫长的过程。因此, 胰腺癌全面迈入精准治疗的年代还有很长的路要走。

2023年在胰腺癌领域最受关注的靶向治疗研究莫过于靶向KRAS<sup>G12C</sup>突变的sotorasib的研究<sup>[22]</sup>, 该研究招募了38例至少接受过一项系统性治疗方案的转移性胰腺癌患者, 患者每天口服960 mg的sotorasib, 药物的客观缓解率达到21%, 疾病控制率超过80%, 中位无进展生存期为4个月, 中位总生存期达6.9个月, 提示sotorasib在晚期胰腺癌患者中显示出抗癌活性并具有可接受的安全性。虽然大多数胰腺癌患者携带KRAS突变, 但之前一项IIb期研究<sup>[91]</sup>发现, 尼妥珠单抗联合吉西他滨能显著改善晚期或局部进展期的KRAS野生型胰腺癌患者的预后。因此, Qin等<sup>[92]</sup>进行了III期临床试验, 在更高级别的证据水平上证实尼妥珠单抗联合吉西他滨能够显著改善局部晚期或转移性KRAS野生型胰腺癌患者的总生存期和无进展生存期。

除了上述研究外, 还有其他一些I期和II期的临床试验采用包括靶向治疗在内的方案。例如, HCRN GI14-198研究<sup>[93]</sup>在常规的mFOLFIRINOX方案中加入血管内皮生长因子受体2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 单抗, 但结果显示, VEGFR2单抗的使用并没有显著延长进展期胰腺癌患者的无进展生存期和总生存期。Huffman等<sup>[94]</sup>在FOLFIRINOX方案治疗进展后采用AG方案 (吉西他滨联合纳米白蛋白结合型紫杉醇) 治疗的晚期胰腺癌患者中尝试使用NPC-1C (靶向MUC5AC的抗体) 治疗, 但随访发现NPC-1C也未增强AG方案的抗肿瘤效果。Rodon Ahnert等<sup>[95]</sup>的研究评估了抗PD-L1或PARP抑制剂联合MEK抑制剂治疗在前期一、二线治疗进展的晚期胰腺癌患者中的毒性剂量, 在有限的22例患者中未观察到肿瘤的客观缓解。尽管这些研究未取得理想的生存期获益, 但说明了上述方案或药物在

胰腺癌治疗中的不可行性, 为后续治疗方案的开发提供了参考。

#### 4 总结和展望

胰腺癌恶性程度高、治疗选择有限, 包括手术、化疗、靶向治疗和免疫治疗等多种方案的综合治疗是改善胰腺癌患者预后的重要策略。基础科研是肿瘤学进步的根本, 而临床研究是基础转化的最有效方式。近年来, 胰腺癌的基础科研和临床研究较之前明显加速。相信在未来, 随着对胰腺癌微环境和分子生物学机制认知的深入, 越来越多有效的治疗方案和策略将进入临床应用, 推动胰腺癌的精准化治疗和个体化治疗, 从而为胰腺癌患者带来切实的生存获益。

**利益冲突声明:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

#### 作者贡献声明:

李天骄: 论文初稿撰写;

叶龙云: 文献搜集和总结, 论文写作指导;

金凯舟: 文献搜集和总结, 论文写作指导;

吴伟顶: 论文审阅和修订, 论文写作指导;

虞先濬: 论文审阅和修订, 提供基金支持。

#### [参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. CA A Cancer J Clinicians, 2023, 73(1): 17-48.
- [2] WANG Y A, YAN Q J, FAN C M, et al. Overview and countermeasures of cancer burden in China [J]. Sci China Life Sci, 2023, 66(11): 2515-2526.
- [3] JU W, ZHENG R, ZHANG S, et al. Cancer statistics in Chinese older people, 2022: current burden, time trends, and comparisons with the US, Japan, and the Republic of Korea [J]. Sci China Life Sci, 2023, 66(5): 1079-1091.
- [4] HE S Y, XIA C F, LI H, et al. Cancer profiles in China and comparisons with the USA: a comprehensive analysis in the incidence, mortality, survival, staging, and attribution to risk factors [J]. Sci China Life Sci, 2023: 1-10.
- [5] HALBROOK C J, LYSSIOS C A, PASCA DI MAGLIANO M, et al. Pancreatic cancer: advances and challenges [J]. Cell, 2023, 186(8): 1729-1754.
- [6] CARPENTER E S, ELHOSSINY A M, KADIYALA P, et al. Analysis of donor pancreata defines the transcriptomic signature and microenvironment of early neoplastic lesions [J]. Cancer Discov, 2023, 13(6): 1324-1345.



- [ 7 ] ZHAO Y, TANG J, JIANG K, et al. Liquid biopsy in pancreatic cancer—current perspective and future outlook [ J ] . *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(3): 188868.
- [ 8 ] GAO Q, LIN Y P, LI B S, et al. Unintrusive multi-cancer detection by circulating cell-free DNA methylation sequencing (THUNDER): development and independent validation studies [ J ] . *Ann Oncol*, 2023, 34(5): 486–495.
- [ 9 ] HAAN D, BERGAMASCHI A, FRIEDL V, et al. Epigenomic blood-based early detection of pancreatic cancer employing cell-free DNA [ J ] . *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(7): 1802–1809.e6.
- [ 10 ] CHEN P T, WU T H, WANG P C, et al. Pancreatic cancer detection on CT scans with deep learning: a nationwide population-based study [ J ] . *Radiology*, 2023, 306(1): 172–182.
- [ 11 ] LI X Y, GUO R, LU J, et al. Causality-driven graph neural network for early diagnosis of pancreatic cancer in non-contrast computerized tomography [ J ] . *IEEE Trans Med Imaging*, 2023, 42(6): 1656–1667.
- [ 12 ] KORFIATIS P, SUMAN G, PATNAM N G, et al. Automated artificial intelligence model trained on a large data set can detect pancreas cancer on diagnostic computed tomography scans as well as visually occult preinvasive cancer on prediagnostic computed tomography scans [ J ] . *Gastroenterology*, 2023, 165(6): 1533–1546.e4.
- [ 13 ] STOFFEL E M, BRAND R E, GOGGINS M. Pancreatic cancer: changing epidemiology and new approaches to risk assessment, early detection, and prevention [ J ] . *Gastroenterology*, 2023, 164(5): 752–765.
- [ 14 ] PARTYKA O, PAJEWSKA M, KWAŚNIEWSKA D, et al. Overview of pancreatic cancer epidemiology in Europe and recommendations for screening in high-risk populations [ J ] . *Cancers (Basel)*, 2023, 15(14): 3634.
- [ 15 ] PLACIDO D, YUAN B, HJALTELIN J X, et al. A deep learning algorithm to predict risk of pancreatic cancer from disease trajectories [ J ] . *Nat Med*, 2023, 29(5): 1113–1122.
- [ 16 ] RAUT P, NIMMAKAYALA R K, BATRA S K, et al. Clinical and molecular attributes and evaluation of pancreatic cystic neoplasm [ J ] . *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(1): 188851.
- [ 17 ] POLLINI T, WONG P, MAKER A V. The landmark series: intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas—from prevalence to early cancer detection [ J ] . *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(3): 1453–1462.
- [ 18 ] NIKIFOROVA M N, WALD A I, SPAGNOLO D M, et al. A combined DNA/RNA-based next-generation sequencing platform to improve the classification of pancreatic cysts and early detection of pancreatic cancer arising from pancreatic cysts [ J ] . *Ann Surg*, 2023, 278(4): e789–e797.
- [ 19 ] TANAKA M, FER NÁNDEZ-DEL CASTILLO C, KAMISAWA T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas [ J ] . *Pancreatol*, 2017, 17(5): 738–753.
- [ 20 ] VEGE S S, ZIRING B, JAIN R, et al. American Gastroenterological Association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts [ J ] . *Gastroenterology*, 2015, 148(4): 819–822; quiz 12–13.
- [ 21 ] ZHANG X F, MAO T B, ZHANG B, et al. Characterization of the genomic landscape in large-scale Chinese patients with pancreatic cancer [ J ] . *EBioMedicine*, 2022, 77: 103897.
- [ 22 ] STRICKLER J H, SATAKE H, GEORGE T J, et al. Sotorasib in *KRAS* p.G12C-mutated advanced pancreatic cancer [ J ] . *N Engl J Med*, 2023, 388(1): 33–43.
- [ 23 ] HALLIN J, BOWCUT V, CALINISAN A, et al. Anti-tumor efficacy of a potent and selective non-covalent *KRAS* G12D inhibitor [ J ] . *Nat Med*, 2022, 28(10): 2171–2182.
- [ 24 ] MAHADEVAN K K, MCANDREWS K M, LEBLEU V S, et al. *KRAS* G12D inhibition reprograms the microenvironment of early and advanced pancreatic cancer to promote *FAS*-mediated killing by CD8<sup>+</sup> T cells [ J ] . *Cancer Cell*, 2023, 41(9): 1606–1620.e8.
- [ 25 ] KEMP S B, CHENG N, MARKOSYAN N, et al. Efficacy of a small-molecule inhibitor of *Kras* G12D in immunocompetent models of pancreatic cancer [ J ] . *Cancer Discov*, 2023, 13(2): 298–311.
- [ 26 ] SINGH H, KELLER R B, KAPNER K S, et al. Oncogenic drivers and therapeutic vulnerabilities in *KRAS* wild-type pancreatic cancer [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2023, 29(22): 4627–4643.
- [ 27 ] GOODWIN C M, WATERS A M, KLOMP J E, et al. Combination therapies with CDK4/6 inhibitors to treat *KRAS*-mutant pancreatic cancer [ J ] . *Cancer Res*, 2023, 83(1): 141–157.
- [ 28 ] STOSSEL C, RAITSES-GUREVICH M, ATIAS D, et al. Spectrum of response to platinum and PARP inhibitors in germline *BRCA*-associated pancreatic cancer in the clinical and preclinical setting [ J ] . *Cancer Discov*, 2023, 13(8): 1826–1843.
- [ 29 ] PATTERSON-FORTIN J, JADHAV H, PANTELIDOU C, et al. Polymerase  $\theta$  inhibition activates the cGAS-STING pathway and cooperates with immune checkpoint blockade in models of *BRCA*-deficient cancer [ J ] . *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1390.
- [ 30 ] MANDELKER D, MARRA A, ZHENG-LIN B B, et al. Genomic profiling reveals germline predisposition and homologous recombination deficiency in pancreatic acinar cell carcinoma [ J ] . *J Clin Oncol*, 2023, 41(33): 5151–5162.
- [ 31 ] YE L, SHI S, CHEN W. Innate immunity in pancreatic cancer: lineage tracing and function [ J ] . *Front Immunol*, 2022, 13: 1081919.

- [ 32 ] LV G, ZHANG L, GAO L, et al. The application of single-cell sequencing in pancreatic neoplasm: analysis, diagnosis and treatment [ J ] . *Br J Cancer*, 2023, 128(2): 206–218.
- [ 33 ] CHEN Y J, LI G N, LI X J, et al. Targeting IRG1 reverses the immunosuppressive function of tumor-associated macrophages and enhances cancer immunotherapy [ J ] . *Sci Adv*, 2023, 9(17): eadg0654.
- [ 34 ] ZUO C, BAER J M, KNOLHOFF B L, et al. Stromal and therapy-induced macrophage proliferation promotes PDAC progression and susceptibility to innate immunotherapy [ J ] . *J Exp Med*, 2023, 220(6): e20212062.
- [ 35 ] ALONSO-NOCELO M, RUIZ-CAÑAS L, SANCHO P, et al. Macrophages direct cancer cells through a LOXL2-mediated metastatic cascade in pancreatic ductal adenocarcinoma [ J ] . *Gut*, 2023, 72(2): 345–359.
- [ 36 ] CARONNI N, LA TERZA F, VITTORIA F M, et al. IL-1 $\beta$ + macrophages fuel pathogenic inflammation in pancreatic cancer [ J ] . *Nature*, 2023, 623(7986): 415–422.
- [ 37 ] LIU X, TANG R, XU J, et al. CRIP1 fosters MDSC trafficking and resets tumour microenvironment via facilitating NF- $\kappa$ B/p65 nuclear translocation in pancreatic ductal adenocarcinoma [ J ] . *Gut*, 2023, 72(12): 2329–2343.
- [ 38 ] WANG L W, LIU Y H, DAI Y T, et al. Single-cell RNA-seq analysis reveals BHLHE40-driven pro-tumour neutrophils with hyperactivated glycolysis in pancreatic tumour microenvironment [ J ] . *Gut*, 2023, 72(5): 958–971.
- [ 39 ] BIANCHI A N, DE CASTRO SILVA I, DESHPANDE N U, et al. Cell-autonomous Cxcl1 sustains tolerogenic circuitries and stromal inflammation via neutrophil-derived TNF in pancreatic cancer [ J ] . *Cancer Discov*, 2023, 13(6): 1428–1453.
- [ 40 ] TINTELNOT J, XU Y, LESKER T R, et al. Microbiota-derived 3-IAA influences chemotherapy efficacy in pancreatic cancer [ J ] . *Nature*, 2023, 615(7950): 168–174.
- [ 41 ] ZOU X, GUAN C, GAO J, et al. Tertiary lymphoid structures in pancreatic cancer: a new target for immunotherapy [ J ] . *Front Immunol*, 2023, 14: 1222719.
- [ 42 ] KINKER G S, VITIELLO G A F, DINIZ A B, et al. Mature tertiary lymphoid structures are key niches of tumour-specific immune responses in pancreatic ductal adenocarcinomas [ J ] . *Gut*, 2023, 72(10): 1927–1941.
- [ 43 ] ZOU X, LIN X, CHENG H, et al. Characterization of intratumoral tertiary lymphoid structures in pancreatic ductal adenocarcinoma: cellular properties and prognostic significance [ J ] . *J Immunother Cancer*, 2023, 11(6): e006698.
- [ 44 ] LIU X, HOGG G D, ZUO C, et al. Context-dependent activation of STING-interferon signaling by CD11b agonists enhances anti-tumor immunity [ J ] . *Cancer Cell*, 2023, 41(6): 1073–1090.e12.
- [ 45 ] HE F, TAY A H M, CALANDIGARY A, et al. FPR2 shapes an immune-excluded pancreatic tumor microenvironment and drives T-cell exhaustion in a sex-dependent manner [ J ] . *Cancer Res*, 2023, 83(10): 1628–1645.
- [ 46 ] ROHILA D, PARK I H, PHAM T V, et al. Syk inhibition reprograms tumor-associated macrophages and overcomes gemcitabine-induced immunosuppression in pancreatic ductal adenocarcinoma [ J ] . *Cancer Res*, 2023, 83(16): 2675–2689.
- [ 47 ] LEE Y E, GO G Y, KOH E Y, et al. Synergistic therapeutic combination with a CAF inhibitor enhances CAR-NK-mediated cytotoxicity via reduction of CAF-released IL-6 [ J ] . *J Immunother Cancer*, 2023, 11(2): e006130.
- [ 48 ] WANG X D, SU S Y, ZHU Y Q, et al. Metabolic Reprogramming via ACOD1 depletion enhances function of human induced pluripotent stem cell-derived CAR-macrophages in solid tumors [ J ] . *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5778.
- [ 49 ] FU S N, XU S K, ZHANG S B. The role of amino acid metabolism alterations in pancreatic cancer: from mechanism to application [ J ] . *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(3): 188893.
- [ 50 ] REBELO A, KLEEFF J, SUNAMI Y. Cholesterol metabolism in pancreatic cancer [ J ] . *Cancers (Basel)*, 2023, 15(21): 5177.
- [ 51 ] PARK S J, YOO H C, AHN E, et al. Enhanced glutaminolysis drives hypoxia-induced chemoresistance in pancreatic cancer [ J ] . *Cancer Res*, 2023, 83(5): 735–752.
- [ 52 ] NWOSU Z C, WARD M H, SAJJAKULNUKIT P, et al. Uridine-derived ribose fuels glucose-restricted pancreatic cancer [ J ] . *Nature*, 2023, 618(7963): 151–158.
- [ 53 ] CHEN M, CEN K L, SONG Y J, et al. NUSAP1-LDHA-Glycolysis-Lactate feedforward loop promotes Warburg effect and metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma [ J ] . *Cancer Lett*, 2023, 567: 216285.
- [ 54 ] BARTMAN C R, WEILANDT D R, SHEN Y H, et al. Slow TCA flux and ATP production in primary solid tumours but not metastases [ J ] . *Nature*, 2023, 614(7947): 349–357.
- [ 55 ] SCHUURMANS M, ALVES N, VENDITTELLI P, et al. Artificial intelligence in pancreatic ductal adenocarcinoma imaging: a commentary on potential future applications [ J ] . *Gastroenterology*, 2023, 165(2): 309–316.
- [ 56 ] BIAN Y, ZHENG Z, FANG X, et al. Artificial intelligence to predict lymph node metastasis at CT in pancreatic ductal adenocarcinoma [ J ] . *Radiology*, 2023, 306(1): 160–169.
- [ 57 ] ZHANG C Y, XU J, TANG R, et al. Novel research and future prospects of artificial intelligence in cancer diagnosis and treatment [ J ] . *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 114.
- [ 58 ] CORTI C, COBANAJ M, DEE E C, et al. Artificial intelligence in cancer research and precision medicine: applications, limitations and priorities to drive transformation in the delivery of equitable and unbiased care [ J ] . *Cancer Treat Rev*, 2023, 112: 102498.
- [ 59 ] LIN Q, ZHENG S Y, YU X J, et al. Standard pancreatoduodenectomy versus extended pancreatoduodenectomy with modified

- retroperitoneal nerve resection in patients with pancreatic head cancer: a multicenter randomized controlled trial [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2023, 43(2): 257–275.
- [ 60 ] FARNELL M B, PEARSON R K, SARR M G, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma [J]. *Surgery*, 2005, 138(4): 618–628; discussion 628–630.
- [ 61 ] NIMURA Y, NAGINO M, TAKAO S, et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: Long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012, 19(3): 230–241.
- [ 62 ] JANG J Y, KANG M J, HEO J S, et al. A prospective randomized controlled study comparing outcomes of standard resection and extended resection, including dissection of the nerve plexus and various lymph nodes, in patients with pancreatic head cancer [J]. *Ann Surg*, 2014, 259(4): 656–664.
- [ 63 ] WANG W, LOU W, XU Z, et al. Long-term outcomes of standard versus extended lymphadenectomy in pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a Chinese multi-center prospective randomized controlled trial [J]. *J Adv Res*, 2023, 49: 151–157.
- [ 64 ] MEIERHOFER C, FUEGGER R, BIEBL M, et al. Pancreatic fistulas: current evidence and strategy—a narrative review [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(15): 5046.
- [ 65 ] GIULIANI T, PERRI G, KANG R, et al. Current perioperative care in pancreatoduodenectomy: a step-by-step surgical roadmap from first visit to discharge [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(9): 2499.
- [ 66 ] VAN DEN BROEK B L J, ZWART M J W, BONSING B A, et al. Video grading of pancreatic anastomoses during robotic pancreatoduodenectomy to assess both learning curve and the risk of pancreatic fistula [J]. *Ann Surg*, 2023, 278(5): e1048–e1054.
- [ 67 ] SCHOUTEN T J, HENRY A C, SMITS F J, et al. Risk models for developing pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: validation in a nationwide prospective cohort [J]. *Ann Surg*, 2023, 278(6): 1001–1008.
- [ 68 ] SCHUH F, MIHALJEVIC A L, PROBST P, et al. A simple classification of pancreatic duct size and texture predicts postoperative pancreatic fistula: a classification of the international study group of pancreatic surgery [J]. *Ann Surg*, 2023, 277(3): e597–e608.
- [ 69 ] STOOP T F, BERGQUIST E, THEIJSE R T, et al. Systematic review and meta-analysis of the role of total pancreatectomy as an alternative to pancreatoduodenectomy in patients at high risk for postoperative pancreatic fistula: is it a justifiable indication? [J]. *Ann Surg*, 2023, 278(4): e702–e711.
- [ 70 ] ELLIS R J, BRAJCICH B C, BERTENS K A, et al. Association between biliary pathogens, surgical site infection, and pancreatic fistula: results of a randomized trial of perioperative antibiotic prophylaxis in patients undergoing pancreatoduodenectomy [J]. *Ann Surg*, 2023, 278(3): 310–319.
- [ 71 ] SPRINGFELD C, FERRONE C R, KATZ M H G, et al. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(5): 318–337.
- [ 72 ] VERSTEIJNE E, VAN DAM J L, SUKER M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: long-term results of the Dutch randomized PREOPANC trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(11): 1220–1230.
- [ 73 ] MOTOI F, KOSUGE T, UENO H, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05) [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49(2): 190–194.
- [ 74 ] YAMAGUCHI J, YOKOYAMA Y, FUJII T, et al. Results of a phase II study on the use of neoadjuvant chemotherapy (FOLFIRINOX or GEM/nab-PTX) for borderline-resectable pancreatic cancer (NUPAT-01) [J]. *Ann Surg*, 2022, 275(6): 1043–1049.
- [ 75 ] GHANEH P, PALMER D, CICONI S, et al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(2): 157–168.
- [ 76 ] SMAGLO B G. Role for neoadjuvant systemic therapy for potentially resectable pancreatic cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(8): 2377.
- [ 77 ] SEUFFERLEIN T, UHL W, KORNMANN M, et al. Perioperative or only adjuvant gemcitabine plus nab-paclitaxel for resectable pancreatic cancer (NEONAX)—a randomized phase II trial of the AIO pancreatic cancer group [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(1): 91–100.
- [ 78 ] SUGAWARA T, RODRIGUEZ FRANCO S, SHERMAN S, et al. Association of adjuvant chemotherapy in patients with resected pancreatic adenocarcinoma after multiagent neoadjuvant chemotherapy [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(3): 316–323.
- [ 79 ] WAINBERG Z A, MELISI D, MACARULLA T, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2023, 402(10409): 1272–1281.
- [ 80 ] HILMI M, DELAYE M, MUZZOLINI M, et al. The immunological landscape in pancreatic ductal adenocarcinoma and overcoming resistance to immunotherapy [J]. *Lancet*

- Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(12): 1129–1142.
- [ 81 ] CHEN I M, DONIA M, CHAMBERLAIN C A, et al. Phase 2 study of ipilimumab, nivolumab, and tocilizumab combined with stereotactic body radiotherapy in patients with refractory pancreatic cancer (TRIPLE-R) [ J ] . Eur J Cancer, 2023, 180: 125–133.
- [ 82 ] BENDELL J, LORUSSO P, OVERMAN M, et al. First-in-human study of oleclumab, a potent, selective anti-CD73 monoclonal antibody, alone or in combination with durvalumab in patients with advanced solid tumors [ J ] . Cancer Immunol Immunother, 2023, 72(7): 2443–2458.
- [ 83 ] KO A H, KIM K P, SIVEKE J T, et al. Atezolizumab plus PEGPH20 versus chemotherapy in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma and gastric cancer: MORPHEUS phase I b/II umbrella randomized study platform [ J ] . Oncologist, 2023, 28(6): 553–e472.
- [ 84 ] LEMECH C, DREDGE K, BAMPTON D, et al. Phase I b open-label, multicenter study of pixatimod, an activator of TLR9, in combination with nivolumab in subjects with microsatellite-stable metastatic colorectal cancer, metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma and other solid tumors [ J ] . J Immunother Cancer, 2023, 11(1): e006136.
- [ 85 ] ROJAS L A, SETHNA Z, SOARES K C, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer [ J ] . Nature, 2023, 618(7963): 144–150.
- [ 86 ] ZHU H, WEI M, XU J, et al. PARP inhibitors in pancreatic cancer: molecular mechanisms and clinical applications [ J ] . Mol Cancer, 2020, 19(1): 49.
- [ 87 ] NEVALA-PLAGEMANN C, HIDALGO M, GARRIDO-LAGUNA I. From state-of-the-art treatments to novel therapies for advanced-stage pancreatic cancer [ J ] . Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(2): 108–123.
- [ 88 ] NAGASAKA M, POTUGARI B, NGUYEN A, et al. KRAS inhibitors—yes but what next? Direct targeting of KRAS—vaccines, adoptive T cell therapy and beyond [ J ] . Cancer Treat Rev, 2021, 101: 102309.
- [ 89 ] WOOD L D, CANTO M I, JAFFEE E M, et al. Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment [ J ] . Gastroenterology, 2022, 163(2): 386–402.e1.
- [ 90 ] QIAN Y, GONG Y, FAN Z, et al. Molecular alterations and targeted therapy in pancreatic ductal adenocarcinoma [ J ] . J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 130.
- [ 91 ] SCHULTHEIS B, REUTER D, EBERT M P, et al. Gemcitabine combined with the monoclonal antibody nimotuzumab is an active first-line regimen in *KRAS* wildtype patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a multicenter, randomized phase II b study [ J ] . Ann Oncol, 2017, 28(10): 2429–2435.
- [ 92 ] QIN S K, LI J, BAI Y X, et al. Nimotuzumab plus gemcitabine for *K-ras* wild-type locally advanced or metastatic pancreatic cancer [ J ] . J Clin Oncol, 2023, 41(33): 5163–5173.
- [ 93 ] SHAIB W L, MANALI R, LIU Y, et al. Phase II randomised, double-blind study of mFOLFIRINOX plus ramucirumab versus mFOLFIRINOX plus placebo in advanced pancreatic cancer patients (HCRN GI14–198) [ J ] . Eur J Cancer, 2023, 189: 112847.
- [ 94 ] HUFFMAN B M, BASU MALLICK A, HORICK N K, et al. Effect of a MUC5AC antibody (NPC-1C) administered with second-line gemcitabine and nab-paclitaxel on the survival of patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: a randomized clinical trial [ J ] . JAMA Netw Open, 2023, 6(1): e2249720.
- [ 95 ] RODON AHNERT J, TAN D S, GARRIDO-LAGUNA I, et al. Avelumab or talazoparib in combination with binimetinib in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: dose-finding results from phase I b of the JAVELIN PARP MEKi trial [ J ] . ESMO Open, 2023, 8(4): 101584.

( 收稿日期: 2023-12-25 修回日期: 2024-01-03 )