专家论坛

胰腺癌的发生机制与高危人群筛查及治疗

马欣辰[1]，郭津生[2]，刘　亮[3]
1.中南大学湘雅医学院（长沙 410000）；2.复旦大学附属中山医院 消化科（上海 200032）；3.复旦大学附属中山医院 胰腺外科（上海 200032）

【摘　要】胰腺导管腺癌（pancreatic ductal adenocarcinoma，PDAC）由于常进展到晚期才被诊断并对化疗具有耐药性，因此是一种临床上具有挑战性的癌症。然而，最近对PDAC的生物学研究进展揭示了早期检测和靶向治疗PDAC的新机会。本文就PDAC的发病机制研究进展进行评述，包括肿瘤细胞的分子改变、肿瘤微环境的细胞改变和人群水平的危险因素。本文还分析了PDAC的早期检测、高危人群的筛查以及治疗方法，可供临床借鉴。

【关键词】胰腺导管腺癌；发生机制；危险因素；筛查；早期诊断；治疗
【中图分类号】R576　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.02.006

Pathogenesis, screening of high-risk population, and the treatment of pancreatic cancer

MA Xinchen[1], *GUO Jinsheng*[2], *LIU Liang*[3]
1. *Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410000, China*; 2. *Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China*, ; 3. *Department of Pancreatic Surgery, Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China*

【**Abstract**】Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is a clinically challenging cancer because it is often diagnosed at an advanced stage and resistant to chemotherapy. However, recent advances in biological research on PDAC have revealed new opportunities for early diagnosis and targeted therapy of PDAC. This article reviewed the progress of pathogenesis of PDAC, including molecular changes in tumor cells, cellular changes in tumor microenvironment, and population-level risk factors. The early detection of PDAC, screening and treatment of high-risk population were also discussed for clincal reference.

【**Key words**】Pancreatic ductal adenocarcinoma; Pathogenesis; Risk factors; Screening; Early diagnosis; Treatment



专家简介：刘亮，复旦大学附属中山医院胰腺外科主任医师，教授，博士研究生导师。2012版《中国胰腺癌临床诊断标准》执笔人；2018版和2020版《中国胰腺癌综合诊治指南》执笔人；2025“国家大科学计划和大科学工程”胰腺癌项目组专家；“中国科学院学部-国家自然科学基金委员会”《精准医学发展战略研究》项目组专家；“国家癌症中心-国家肿瘤质控中心”胰腺癌质控专家委员会委员；中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会委员；上海市抗癌协会胰腺癌专业委员会委员；上海市抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会委员；上海医学会消化疾病专业委员会委员；国家肿瘤治疗战略联盟精准医学专业委员会委员；中国罕见突变肿瘤精准治疗协作组副组长。以第一或通信作者在国内外学术杂志上发表学术论文100余篇，其中SCI收录论文74篇。主持多项国家自然科学基金面上项目，国家自然科学基金重大仪器研制项目，国家自然科学基金国际（地区）合作与交流项目，国家癌症中心攀登基金，科技部国家重点研发计划，教育部高等学校博士学科点专项科研基金，上海市自然科学基金面上项目，上海市“科技创新行动计划”支撑项目，上海市卫生计生委临床研究专项，复旦大学科技创新基金等。

胰腺恶性肿瘤可整体分为外分泌和内分泌两种类型。约95%的癌症发生于酶产生腺体或胰管组成细胞的外分泌部分，而其中绝大部分为胰腺导管腺癌（pancreatic ductal adenocarcinoma，PDAC），占总体的90%～95%，其中60%～70%发生在胰头部位，约10%有家族史，由于发生率高并且侵袭性强，PDAC是胰腺癌预后不良的主要原因。第二种相对少见的类型为胰腺腺泡癌症，肿瘤细胞源于胰腺中负责分泌消化酶的腺泡中，占总体的5%。极小一部分的胰腺癌始于产生激素的内分泌部分，会显著影响其功能，其症状较易被发现。

最近的流行病学研究显示PDAC为全世界第14位常见癌症类型和第7位癌症致死原因[1]，发生率和死亡率还在增加[2]。中国占全球胰腺癌发生率和死亡率的1/4以上[3-4]。90%的肿瘤在扩散到胰腺以外的晚期才被诊断出来，全身性转移率超过50%，并且，尽管采用多种治疗方法，胰腺癌的5年存活率仅约11%[5]。这强调必须在PDAC扩散到胰腺以外前进行早期检测、也

基金项目：国家自然科学基金（82273382，81827807）
通信作者：刘　亮，E-mail：liu.liang@zs-hospital.sh.cn
引用本文：马欣辰，郭津生，刘亮. 胰腺癌的发生机制与高危人群筛查及治疗[J]. 西南医科大学学报，2023，46（2）：116-121. DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.02.006

是在转移后更有效杀死PDAC细胞的治疗需求。在过去10年的研究中，人们对驱动胰腺癌发生的生物学过程的理解显著提高，并转化为对病人提供更好的筛查、诊断和治疗方法。

1 胰腺癌的病理

1.1 PDAC癌前病变

PDAC由非侵袭性癌前病变发展而来，这些病变如果及早发现和治疗是可以治愈的。 这些癌前病变可根据其大小和与胰腺导管系统的关系进行分类。第一类PDAC占大多数，源于显微镜下的胰腺上皮内瘤变（PanIN），定义为一种累及胰管的＜5 mm肿瘤。第二类PDAC为较小比例的源于导管内乳头状黏液瘤（IPMNs）（＜10%），为累及胰腺导管系统的大囊性病变。第三类为最不常见的癌前肿瘤，即黏液性囊性肿瘤，具有独特的临床和病理特征。黏液性囊性肿瘤不累及导管系统，具有典型的卵巢型间质，在女性中更常见，并涉及胰腺体/尾。每个病变的独特病理特征导致不同的临床挑战。例如，由于体积较大，IPMNs通常在腹部成像研究中偶然被检测到，需要对这些病人进行监测和干预。如主胰管扩张≥5mm，血清CA19-9升高及吸烟史与较晚期肿瘤（包括高级别瘤变或侵袭性癌症）密切相关[6]。相比之下，PanINs很少被偶然检测到。

胰腺癌前病变非常常见，并且发生率随着年龄的增长而增加。形态学上，这些病变根据结构和细胞学是否典型被最新修订分为低级或高级癌前病变。低级癌前病变具有基底取向的细胞核和轻度至中度的细胞异型性，高级癌前病变具有显著的结构改变（筛状、微顶、出芽）、细胞核极性丧失和严重的细胞异型性。异型增生的形态学分级与转化为浸润性癌的风险相关，高度不典型癌前病变进展为浸润性癌的风险更高。按不典型增生的程度分层时，低度不典型癌前病变更为常见。在IPMNs中，胃型IPMNs为低度不典型增生，肠型和胰胆管型更可能是高度不典型增生。而高度不典型病变主要见于与PDAC相关的胰腺。异型增生的程度也与肿瘤细胞的分化方向相关。最近的分析将高级别IPMNs定义为PDAC的直接前体。

1.2 胰腺癌

PDAC由恶性腺体组成，其不规则嵌入致密结缔组织间质中，结构杂乱无章。肿瘤细胞并不富集，可能为恶性的细胞不足10%。细胞稀少使PDAC样本的分子分析变得非常复杂，因为组织标本中的大部分细胞可能是非肿瘤性的。其他几种形态变异包括腺鳞癌和具有破骨细胞样巨细胞的未分化癌，具有独特的临床和分子特征。大多数PDACs在诊断时不能够定位，且＞50%的病人存在远处转移。最常见的转移部位是肝脏，不同的转移部位具有不同的预后特征，仅肺转移可能比其他部位的转移预后好。不同的分子改变可能增加局部与全身疾病进展，在*SMAD4*基因缺失突变的病人中，远处转移更常见。

2 胰腺癌的分子发病机制

胰腺癌致病的分子因素包括发生在肿瘤细胞中的驱动体细胞突变的基因突变、染色体重塑、表观遗传改变和代谢重编程等；此外来自肿瘤微环境的非肿瘤性细胞致病因素包括胶原排列紊乱、癌症相关成纤维细胞激活、肿瘤微血管新生和免疫微环境的改变等[7]。人群水平的风险因素包括遗传性基因突变、罹患糖尿病、肥胖、吸烟、饮酒和慢性胰腺炎等[8-11]。

2.1 肿瘤细胞发生的改变

2.1.1 基因突变　多数PDAC由癌基因和抑癌基因联合突变导致。PDAC最常见的突变基因是癌基因*KRAS*和肿瘤抑制基因*CDKN2A*、*TP53*和*SMAD4*[12]。大规模PDAC测序研究包括癌症基因组图谱和国际癌症基因组联盟的努力非常详细地完善了PDAC相关的体细胞突变。这些研究表征了几个重要的突变“山丘”组，包括涉及DNA修复、染色质重塑和轴突导向的基因，其中一些工作还描绘了对特定疗法有效果的临床重要组。最近的研究还识别了导致PDAC成簇核苷酸替换的新突变机制 kataegis（希腊语中“雷雨”的意思，在小区域基因组中出现大量突变的异乎寻常的过程），可能与APOBEC酶的活性有关。此外，许多对靶向治疗敏感的PDAC亚型与特定的基因改变有关。大约10%～15%的PDAC被认为与遗传突变有关，并且所有的PDAC在驱动基因的不同组合中都有体细胞突变。这些突变影响一系列细胞过程，包括DNA修复、细胞增殖途径和参与癌症进展的基因转录激活。

*BRCA1/BRCA2*突变：*BRCA1*（乳腺癌1型易感蛋白）和*BRCA2*基因是最广泛表征的突变，它们通过同源DNA修复（HDR）参与双链DNA断裂的修复。这两个基因的突变最初被认为是乳腺癌和卵巢癌的危险因素，后来发现与胰腺癌相关。参与同源DNA修复途径的其他基因的突变，如*PALB2*和*ATM*，也与PDAC以及被称为“无乳腺癌”的HDR受损表型有关。在5%～10%的PDACs中发现了*BRCA1/2*突变，并且在家族性和非家族性病例中都有发生。具有*BRCA1*、*BRCA2*和/或相关HDR突变的乳腺癌和卵巢癌对导致双链DNA断裂的药物如铂盐和拓扑异构酶抑制剂敏感。PARP抑制剂如niraparib和olaparib，通过阻止单链断裂修复导致双链断裂不能被HDR缺陷型肿瘤修复，从而导致细胞周期停滞和凋亡。Olaparib被证明在用作对一线铂类治疗有反应的胰腺癌病人的维持治疗时可以增加无进展生存期。

*KRAS*突变：在90%～95%的PDAC中发现了*KRAS*

（Kirsten大鼠肉瘤病毒肿瘤基因同源物）突变，并且可能是胰腺肿瘤发生的驱动突变。KRAS是一种膜结合的GTP酶，以其GTP结合形式通过MAPK和PI3K途径发出细胞生长信号。最常见的致癌基因突变破坏了GTP和GDP结合的KRAS的平衡。胰腺癌主要有*KRAS*的G12C、G12D和G12V突变。开发PDAC相关突变的抑制剂和对抗代偿信号通路的联合疗法的KRAS抑制方法[13]，可能在未来使胰腺癌病人受益。

*ARID1A*突变：富含AT的相互作用结构域1A（*ARID1A*）是另一个在一系列癌症中常见的突变基因。ARID1A是染色质重塑复合物SWI/SNF的一个亚单位，功能复杂，包括端粒维持、DNA损伤修复和转录控制。ARID1A缺乏在PDAC与低分化肿瘤相关，是一个预后不良的指标。ARID1A功能的丧失与MSI的发生相关，并与高突变负荷、高PD-L1表达和肿瘤浸润淋巴细胞的增加相关。ARID1A缺陷型肿瘤可能对免疫检查点阻断治疗、PARP抑制剂、及EZH2、HDAC6和PI3K/AKT/mTOR抑制剂的治疗有效。*ARID1A*突变状态作为靶向治疗指标的用途仍在积极研究中。

2.1.2 *染色体改变* 除了涉及编码区的小的体细胞突变外，PDAC基因组分析包括全基因组测序研究也对大的染色体改变进行了分类，包括拷贝数改变、染色体重排和染色体易位。Chromothripsis是一个源自希腊语的术语，意为“破碎”，指的是一个或几个染色体包含数百个成簇的基因组重排的现象。这些变异是通过灾难性的DNA损伤事件获得的，导致间断而不是渐进的进化。目前的挑战是识别大范围变异区域的潜在驱动基因，以及区分由于PDAC基因组不稳定性而发生的驱动变异还是乘客变异。癌前病变中的拷贝数改变和染色体“破碎”也有报道，在高级别病变中发病率更高，表明这些染色体改变是胰腺肿瘤发生的晚期事件。

2.1.3 *微卫星不稳定性* 另一种不同的胰腺癌亚型以微卫星不稳定（MSI）为特征。这些肿瘤在DNA错配修复方面有缺陷，可发生在遗传性疾病中，如Lynch综合征。已发现这些PDAC病人（1%的病例）与微卫星稳定肿瘤病人不同，对5-FU和吉西他滨的反应较低，而对FOLFIRINOX的反应较高。在许多癌症中，这些MSI肿瘤对基于免疫的治疗更敏感，预后良好。免疫检查点蛋白程序性死亡蛋白-1（PD-1）的抑制剂帕博利珠单抗已被批准用于所有肿瘤部位的错配修复缺陷型癌症。程序性死亡蛋白配体-1（PD-L1）选择性表达于癌细胞而非正常细胞的表面。PD-1/PD-L1结合抑制抗原特异性T细胞的增殖并引起调节性T细胞的凋亡。阻断这种相互作用增加了病人对肿瘤的先天免疫反应。然而，由于大量的免疫抑制细胞和基质组织的特性，PDAC已被证明更难用免疫疗法治疗。帕博利珠单抗在有高MSI的PDAC病人取得一些疗效。许多Ⅰ/Ⅱ期临床试验通过将PD-1/PD-L1抑制剂与化疗、放疗、其他免疫疗法和疫苗联合使用来增加其在MSI低PDACs中的疗效。如联合CXCR4拮抗剂、CD40激动剂塞鲁单抗（selicrelumab）。该领域的进一步研究可能会显著改善胰腺癌的免疫治疗[14]。

2.1.4 *表观遗传修饰* 虽然DNA序列的改变是最广泛的特征，其他类型的分子改变也可导致PDAC发病。DNA（如甲基化）和组蛋白（如乙酰化和甲基化）的表观遗传修饰可以遗传性地改变染色质结构和基因表达。肿瘤抑制基因*CDKN2A*可通过DNA甲基化的表观遗传学失活。但甲基化不是其他PDAC驱动因子如*TP53*和*SMAD4*的常见失活机制。癌症基因组图谱研究中的全面甲基化分析根据其DNA超甲基化的程度识别了2个PDAC亚型，其关键癌症基因的表达水平及浸润免疫细胞的丰度不同，DNA甲基化分子分型可能对指导治疗、评估预后具有指导意义[15]。

2.1.5 *转录重编程* 多项研究已经对人类PDACs的转录组进行了分类。PDAC可能有两种不同的转录亚型，称为经典型和基本型，经典型主要出现在上皮和胰腺谱系PDAC；基本型主要出现在转移瘤并与更差的预后相关，具有上皮间质转化、细胞周期进展和转化生长因子-β信号的富集。尚不清楚基本型肿瘤是否本质上更易转移，还是向基本表型的转变促进了转移。一些研究表明，PDAC肿瘤的转录亚型具有异质性。此外，PDACs具有中间转录亚型或与不同分类方法不一致的亚型，临床意义仍有待全面研究。单纯基于转录组对胰腺癌分子分型的定义目前已被基于基因组、转录组、蛋白组、代谢组等的整合分析重新定义。

2.2 肿瘤微环境的细胞变化

肿瘤微环境与非肿瘤细胞的相互作用也在胰腺肿瘤发生中起着至关重要的作用[16-17]。

2.2.1 *免疫细胞亚群* PDACs表现出免疫细胞亚群的多种变化，导致免疫抑制或“冷”微环境（包括杀伤性免疫细胞的减少、抑制性免疫细胞的富集、缺少新抗原、抗原提呈缺陷等）。这些变化包括免疫抑制调节性T细胞和髓源性抑制细胞的增加，阻止了免疫介导的靶向癌细胞。此外，肿瘤相关巨噬细胞可以通过分泌白细胞介素-6来促进癌前病变的进展。然而，这些免疫微环境的特征在人类PDAC中并不普遍，一些研究人员提出了免疫微环境的分型方案，包括不同的“逃逸”和“耗竭”表型。PDAC的免疫改变可能会影响疾病进展，并导致对免疫疗法如免疫检查点抑制治疗缺乏反应。对驱动免疫抑制微环境的信号的深入机制探讨可能揭示增强治疗效果的新策略。

2.2.2 *癌症相关成纤维细胞* 与非免疫细胞的相互作用也显著促进了PDAC的发展。PDACs具有由癌症相关成纤维细胞（CAF）产生的致密促结缔组织增生基

质。CAF已经在体外、鼠模型和人类组织样本中进行了广泛的研究。CAF可以为PDAC细胞提供代谢支持，包括氨基酸和脂质，以及旁分泌信号，以促进其生长和存活。除了与肿瘤细胞的直接相互作用，CAF还调节免疫微环境，通过促进T细胞排斥来调节免疫抑制，还可向免疫细胞呈递抗原。然而不同CAF群体的功能具有异质性，表现出肿瘤促进和肿瘤抑制双重作用。最近的研究已经确定了CAF的空间和分子上不同的亚型，包括肌纤维母细胞性CAF和炎性CAF，它们可能在胰腺肿瘤发生中发挥不同的作用。

2.3　人群水平的因素

2.3.1　遗传性DNA变异　遗传性DNA变异在PDAC风险中起重要作用（表1），大约10%的PDAC发生在有胰腺癌家族史的病人中。PDAC风险增加是几种遗传综合征的组成部分。其中包括家族性癌症易感性综合征，如家族性非典型葡萄胎黑色素瘤综合征（由体质性*CDKN2A*突变引起）和Peutz-Jeghers综合征（由体质性*STK11*突变引起），患有这些综合征的病人患胰腺和其他器官癌症的风险增加。遗传性胰腺炎病人的癌症风险增加，仅限于胰腺，可能是由于反复发作的炎症和修复。*PRSS1*编码阳离子胰蛋白酶原，是最具特征性的遗传性胰腺炎基因，具有*PRSS1*结构性突变的病人在75岁时具有大约50%的PDAC累积风险。*PRSS1*突变通过自动激活增强或失活受损导致胰腺内胰蛋白酶不适当的激活，从而导致胰腺组织破坏。除了这些特征明确的遗传综合征外，具有胰腺癌家族史的病人PDAC风险增加。PDAC病人的一级亲属风险最大。遗传突变可能在10%～15%的胰腺癌中起作用。“家族性胰腺癌”被定义为有一对一级亲属受影响的家族。尽管一些家族性胰腺癌病例与充分表征的癌症易感性相关基因的结构性改变（如*BRCA2*、*ATM*），大多数家族性胰腺癌的遗传基础仍然未知，遗传性DNA改变也会增加PDAC风险。

2.3.2　环境和慢性疾病风险因素　在大型病人队列中进行的研究揭示吸烟、大量饮酒、糖尿病、肥胖、慢性胰腺炎是PDAC的风险因素。吸烟者与从不吸烟者相比的优势比为1.74，人群归因风险为11%～32%，机制可能与DNA损伤以及炎症和纤维化相关。同样，与不饮酒的对照组相比，大量饮酒（>6杯/d）会使PDAC风险增加1.6倍。糖尿病病人患PDAC的风险也增加；这种风险增加在新发糖尿病病人和长期糖尿病病人中均存在，超过3年的长期糖尿病使风险增加1.5～2.4倍。尽管长期糖尿病可能在胰腺肿瘤发生中起因果作用，但新发糖尿病（new on-set diabetes，NOD）似乎是PDAC的结果而非原因。大约1%或更少的NOD病人在3年内发展为PDAC。NOD病人中PDAC的发病率可能会增加到3%。肥胖也与PDAC风险增加相关，尽管很难将肥胖引起的癌症风险与伴随糖尿病引起的癌症风险区分开来，肥胖目前被认为是PDAC的一个独立风险因素（体重指数>30 kg/m^{2}的优势比为1.72）。慢性胰腺炎也与胰腺癌风险增加有关。像糖尿病一样，解释慢性胰腺炎和PDAC共病的一个挑战是PDAC可因导管系统阻塞引起慢性胰腺炎。

3　筛查和早期发现胰腺癌

PDAC高死亡率的主要原因是只有少数（11%）病人被诊断为局限性疾病，52%的PDAC在就诊时已经转移，治愈的希望渺茫。PDAC病人的长期存活在很大程度上取决于小肿瘤和早期疾病阶段。任何改善PDAC死亡率的成功策略都应包括潜在可治愈癌症的筛查和早期检测。由于PDAC的发病率相对较低，基于人群的筛查目前并不合理。通过针对PDAC风险较高的亚组人群可能会提高筛查的诊断率。有证据表明HRI中筛查出的PDAC比普通人群中的散发性PDAC（15%）更有可能切除（60%～90%），并与高R0（完整切除肿瘤，镜下切缘阴性，无肿瘤残留）切除率和零死亡率相关。

3.1　监视高风险个体

目前，PDAC监测的重点是有遗传倾向的个体。大约10%～15%的PDAC病例是由遗传突变引起的。对PDAC风险显著增加的高风险个体（HRI）可以识别并提供监测。可以设定一般人群的风险阈值来设计筛选研究。PDAC监测的公认阈值是5%的终生风险。2019年多学科国际胰腺癌症联盟支持的HRI的估计终生风险、相对风险和建议开始监测的年龄见表1。胚系突变携带者患高度异形增生（HGD）或PDAC的风险更高。因此，建议对PDAC相关遗传综合征病人和PDAC病人的高危亲属进行基因检测。HRI中新发糖尿病无论年龄如何应开始监测。监测的目标是检测和治疗I期PDAC或其高级前驱病变（PanIN或IPMN）以防止恶性进展。不建议对无症状成人进行PDAC筛查，因为评估手术干预的利弊以及对癌症死亡率影响的证据有限。

在具有高家族风险的人群中进行基于成像的筛查可以用最小的创伤检测到PDAC。常用的对HRIs筛查影像学方法是内镜超声（EUS）、磁共振成像（MRI）和/或基于计算机断层扫描（CT）。基于成像的PC筛查在适当识别的HRI中具有成本效益[18]。一项针对7 085例HRI监测的所有前瞻性研究的荟萃分析识别一名具有高风险胰腺病变（HGD或PDAC）的病人所需筛查的人数（NNS）为135。具体而言，Peutz-Jegher综合征病人的NNS为71，体质性*CDKN2A*突变病人为51。HRI筛查中常见的是囊性病变（10.5%～87.5%）。囊实性成分和主胰管扩张分别在5.8%（95%置信区间3%～9%）和20.2%（95%置信区间14%～28%）的HRI被检测到。

表1 胰腺癌筛查的候选人、PDAC的估计风险以及建议开始筛查的年龄

Table 1 Candidates for pancreatic cancer screening, estimated risk of PDAC, and recommended age to start screening

有害突变	遗传综合征	PDAC终身风险(年龄70岁)	相对风险	PDAC有血缘关系的亲属	开始筛查年龄
第1组:低到中风险					
BRCA1	乳腺-卵巢癌	1.2%	2.6(1.6～4.7)	≥ FDR或任何2	50～55岁[a]
BRCA2	乳腺-卵巢癌	2%～5%	3.5 (2.2～12.8)	≥ FDR或任何2	50～55岁[a]
PALB2		–	–	≥ FDR或任何2	50～55岁[a]
ATM		–	5.7	≥ FDR或任何2	50～55岁[a]
MLH1, *MSH2*, *MSH6* (DNA错配修复)	Lynch	3.7%	6.6～8.6	≥ FDR 或任何2	50～55岁[a]
未知的	家族性PC	8%~12%	6.4	2 FDR	50~55岁[a]
第2组:高风险					
未知的	家族性PC	40%	32	3 FDR	50～55岁[a]
CDKN2A	FAMMM	10%～17%	12～34	不需要	40岁
*P16 Leiden*变异	FAMMM	17%～58%	48～80	不需要	40岁
PRSS1	遗传性胰腺炎	25%～40%	50～80	不需要	40岁[b]
STK11/LKB1	Peutz-Jeghers	30%～60%	132	不需要	40岁

注:ATM,共济失调毛细血管扩张突变;BRCA,乳腺癌;CDKN2A,细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂2A;FAMMM,家族性非典型多发性葡萄胎黑色素瘤;PALB2,伴侣和本地化乳腺癌2;PRSS1,阳离子胰蛋白酶原基因;STK11,丝氨酸苏氨酸激酶11基因。FDR:一级亲属。a或比最年轻的受影响的血亲早10岁开始。PDAC早期发病(年龄＜50岁)风险增加9.3倍。b或首次发作急性胰腺炎后20年。

除常规成像外,建议每年进行葡萄糖检测或HbA1C评估,以诊断HRI中的NOD。总的来说,通过正规的多学科方法利用遗传学、内窥镜检查、放射学、胰腺外科和病理学方面的最新成像技术和专业知识进行PDAC监测有益于病人的存活。

3.2 早期检测生物标志物

生物标志物有助于检测显微镜下高级别PanIN前体或早期PDAC,澄清模糊筛查检测到的病变,或防止胰腺正常或轻微成像异常的间期癌病人。液体活检通过检测可提取体液中的多种肿瘤相关生物标志物而被用作一种新的诊断方法[19],临床评估的生物标本和标志物包括:胰液(如*TP53/SMAD4*变异的DNA)、血液(如CA19-9、HbA1C加其他肿瘤标志物)、循环肿瘤细胞、外泌体和miRNA(miRNA)、循环肿瘤DNA(ctDNA)、或无细胞DNA(cfDNA)。对于后者,最大的挑战是外周DNA水平非常低,影响灵敏度,特别是对于早期疾病。一种基于8种血清生物标记物(包括多种肿瘤相关、激素转运、骨代谢、补体、凝血和蛋白酶抑制剂靶点类别的蛋白质)联合CA19-9的PDAC特异性抗体的微阵列检测方法正在测试中,以确定PDAC的风险分层和识别需要进一步临床评估的HRI。定向甲基化分析循环ctDNA是另一种仍在评估中的有前景的方法。由代谢组学技术建立的血清代谢物组成的诊断特征现在也引起了人们的关注。除了这些血源基础的生物标志物,人工智能的策略也正在开发和部署中,以改善肿瘤进展的风险分层和手术病人的选择[20]。

4 基于疾病阶段的治疗

许多胰腺癌病人诊断时疾病已为晚期。晚期病人接受治疗的中位生存期约为10～12个月,未接受治疗的中位生存期约为5～6个月。迄今为止,FDA批准的少数化疗和靶向治疗仅将胰腺癌病人的5年总生存率从10年前的约5%提高到2022年的11%。

局部肿瘤分为可切除、交界可切除或局部晚期。可切除的肿瘤没有远处转移且血管侵犯有限,其标准治疗是手术切除胰腺受累区域,然后进行辅助化疗。部分切除包括胰十二指肠切除术和远端胰腺切除术。如整个胰腺受累则行全胰切除。此外,新辅助治疗有时也用于这类病人。可切除病人先手术与术前行新辅助治疗再手术的随机化比较数据尚缺乏。术前转化治疗(新辅助化疗和/或放疗)用于局部晚期和大多数交界可切除肿瘤,以提高切缘阴性切除率和诱导肿瘤降期。外科技术的改进、静脉和动脉重建技术的使用使一些局部晚期肿瘤可切除。治疗前(通过活组织检查)和手术中的肿瘤组织采集为观察不同治疗方案后肿瘤和肿瘤微环境的变化提供了特有的机会。这些变化与病人预后或进一步辅助治疗反应的相关性有待进一步研究。

不可切除和转移性疾病的治疗方法根据治疗反应、任何上述基因突变或表型的存在以及病人的整体健康状况而有很大不同。在大多数情况下,标准的晚期一线治疗与局部肿瘤一样是FOLFIRINOX[5-氟尿嘧啶(5-FU)、醛氢叶酸、伊立替康和奥沙利铂的组合]或吉西他滨联合白蛋白结合紫杉醇[2,21-24]。在这个阶段,前面提到的特定亚组可能受益于替代的靶向治疗。对于能够进行更多联合治疗的病人,二线治疗将为替代治疗,即氟嘧啶为基础治疗的病人将接受吉西他滨联合白蛋白结合紫杉醇的治疗,而基于吉西他滨治疗的病人将接受FOLFIRINOX或基于5-FU的改良方案,如FOLFIRI(5-FU、叶酸和伊立替康)或FOLFOX(醛氢叶

酸、5-FU、奥沙利铂）。单一药物治疗可用于功能状态（PS）差的病人。最近的研究也表明，维持治疗可能对选定的病人群体有效。如Olaparib用于*BRCA1*或*BRCA2*变异、转移性疾病PDAC病人、经铂类药物治疗有效维持16周后的维持治疗。联合5-FU、叶酸或吉西他滨用于PDAC维持治疗的临床试验也显示出有益。许多临床试验现在纳入了基于ctDNA检测胰腺癌微小残留病变的维持治疗以改善长期预后。胰腺癌的诊治已从多维度进行要求和实现精准治疗[25]，包括精准预防（肿瘤风险监测和预防性干预）、精准诊断（早期发现与诊断、分子分型）和精准治疗（分子靶向疗法，治疗反应的预测与监控，基于可视化技术和分子表达谱评估的精准外科技术）。这一系列手段贯穿胰腺癌诊疗始终，未来有望给胰腺癌病人带来突破性获益。

5 小结和展望

近年来，随着影像、内镜、病理等学科的发展，胰腺癌诊断水平有所提高，外科手术新理念和新技术（如腹腔镜技术、机器人等）的发展，局部治疗手段（如立体定向放射治疗、纳米刀消融治疗、粒子源植入等）以及抗肿瘤药物（如吉西他滨、纳米白蛋白紫杉醇、替吉奥、卡培他滨、伊立替康、奥沙利铂等）的应用，为胰腺癌的治疗带来进步和改善。随着对驱动胰腺肿瘤发生的生物学过程的理解不断加深、基因检测应用的增加，胰腺癌风险升高的个体可被识别并进入筛查计划。对驱动胰腺癌发展、进展和转移的分子和肿瘤微环境变化的研究揭示了某些病人亚群中不同的靶向途径，针对胰腺癌病人亚型的靶向治疗也进入临床使用。今后仍需加大基础与临床研究以揭示胰腺癌的发生机制和监测、治疗靶点，开发出新的药物和组合，为病人提供个性化治疗并改善大多数病人的预后，最大限度地提高病人的临床疗效和总体存活率。

6 参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] HUANG JJ, LOK V, NGAI CH, *et al*. Worldwide burden of, risk factors for, and trends in pancreatic cancer[J]. Gastroenterology, 2021, 160(3): 744-754.

[3] Cancer IAfRo. GLBOCAN: cancer incidence and mortality worldwide: international agency for research on cancer[EB/OL]. [2021-11-26]. http://globocan.iarc.fr.

[4] LI JB, JIANG ZF. Chinese Society of Clinical Oncology Breast Cancer (CSCO BC) guidelines in 2022: stratification and classification[J]. Cancer Biol Med, 2022, 19(6): 769-773.

[5] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, *et al*. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.

[6] DE LA FUENTE J, LUI J, LENNON RJ, *et al*. Pancreatic cancer is more frequently early stage at diagnosis in surgically resected intraductal papillary mucinous neoplasms with preoperative surveillance[J]. Gastro Hep Adv, 2022, 1(6): 1099-1107.

[7] WOOD LD, CANTO MI, JAFFEE EM, *et al*. Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment[J]. Gastroenterology, 2022, 163(2): 386-402.e1.

[8] ZANINI S, RENZI S, LIMONGI AR, *et al*. A review of lifestyle and environment risk factors for pancreatic cancer[J]. Eur J Cancer, 2021, 145: 53-70.

[9] TVERDAL A, SELMER R, THELLE DS. Alcohol consumption and incidence of pancreatic cancer[J]. Glob Epidemiol, 2022, 4: 100078.

[10] SHEN BY, LI YY, SHENG CS, *et al*. Association between age at diabetes onset or diabetes duration and subsequent risk of pancreatic cancer: results from a longitudinal cohort and mendelian randomization study[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2022, 30: 100596.

[11] KE TM, LOPHATANANON A, MUIR KR. Risk factors associated with pancreatic cancer in the UK biobank cohort[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(20): 4991.

[12] SATO H, SASAKI K, HARA T, *et al*. Pancreatic cancer research beyond DNA mutations[J]. Biomolecules, 2022, 12(10): 1503.

[13] KWAN AK, PIAZZA GA, KEETON AB, *et al*. The path to the clinic: a comprehensive review on direct $KRAS^{G12C}$ inhibitors [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 27.

[14] GHIDINI M, LAMPIS A, MIRCHEV MB, *et al*. Immune-based therapies and the role of microsatellite instability in pancreatic cancer[J]. Genes (Basel), 2020, 12(1): 33.

[15] LI X, ZHANG X, LIN XY, *et al*. Classification and prognosis analysis of pancreatic cancer based on DNA methylation profile and clinical information[J]. Genes (Basel), 2022, 13(10): 1913.

[16] HO WJ, JAFFEE EM, ZHENG L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer — clinical challenges and opportunities [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(9): 527-540.

[17] HESSMANN E, SCHNEIDER G, 1st Virtual Göttingen-Munich-Marburg Pancreatic Cancer Meeting. New insights into pancreatic cancer: notes from a virtual meeting[J]. Gastroenterology, 2021, 161(3): 785-791.

[18] CORRAL JE, DAS A, BRUNO MJ, *et al*. Cost-effectiveness of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals: an economic analysis[J]. Pancreas, 2019, 48(4): 526-536.

[19] YANG JS, XU RY, WANG CC, *et al*. Early screening and diagnosis strategies of pancreatic cancer: a comprehensive review[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(12): 1257-1274.

[20] KENNER B, CHARI ST, KELSEN D, *et al*. Artificial intelligence and early detection of pancreatic cancer: 2020 summative review[J]. Pancreas, 2021, 50(3): 251-279.

[21] CUI JJ, JIAO F, LI Q, *et al*. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2 (4): 205-215.

[22] Committee of the Korean Clinical Practice Guideline for Pancreatic Cancer and National Cancer Center, Korea. Korean clinical practice guideline for pancreatic cancer 2021: a summary of evidence-based, multi-disciplinary diagnostic and therapeutic approaches[J]. Pancreatology, 2021, 21(7): 1326-1341.

[23] PEDRAZZOLI S. Surgical treatment of pancreatic cancer: currently debated topics on morbidity, mortality, and lymphadenectomy[J]. Surg Oncol, 2022, 45: 101858.

[24] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胰腺癌诊疗指南（2022年版）[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(9): 1117-1136.

[25] 刘亮, 王文权, 楼文晖. 未来提高胰腺癌临床诊治效果的十大方向[J]. 中华外科杂志, 2022, 60(1): 10-16.

（利益冲突：无）

（收稿日期：2022-11-25；修回日期：2022-12-21）