

Research Progress in the Treatment of Pancreatic Cancer

Jian Jiang¹ Dayong Tan^{2*}

1. Graduate School of Qinghai University, Xining, Qinghai, 810000, China

2. Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai, 810000, China

Abstract

Pancreatic cancer (PC) is a leading cause of cancer-related deaths worldwide, with its global burden having more than doubled over the past 25 years. The highest incidence rates of pancreatic cancer are found in North America, Europe, and Australia. Although this increase is largely attributed to the aging global population, there are critical modifiable risk factors associated with pancreatic cancer, such as smoking, obesity, diabetes, and alcohol consumption. The prevalence of these risk factors is rising in many regions around the world, contributing to an increase in the age-adjusted incidence of pancreatic cancer. Despite surgery, chemotherapy, and radiotherapy being the main treatment modalities for pancreatic cancer, many patients do not respond well to treatment due to late-stage diagnosis and the biological characteristics of the disease, resulting in low survival rates. According to statistics, the five-year survival rate for pancreatic cancer is typically less than 10%. This means that most patients are unable to survive five years after diagnosis. This study aims to summarize the current research progress in treatment recommendations for pancreatic cancer patients.

Keywords

pancreatic cancer; treatment; research progress

胰腺癌治疗的研究进展

蒋剑¹ 谭大勇^{2*}

1. 青海大学研究生院, 中国·青海 西宁 810000

2. 青海大学附属医院肝胆外科, 中国·青海 西宁 810000

摘要

胰腺癌 (Pancreatic cancer, PC) 是全球癌症死亡的主要原因, 其全球负担在过去25年中增加了一倍多。胰腺癌发病率最高的地区包括北美、欧洲和澳大利亚, 尽管这种增加在很大程度上是由于全球人口老龄化, 但胰腺癌存在关键的可改变风险因素, 如吸烟、肥胖、糖尿病和饮酒。这些风险因素的患病率在全球许多地区都在增加, 导致胰腺癌的年龄调整发病率增加。尽管手术、化疗和放疗是治疗胰腺癌的主要方法, 但由于其晚期发现和生物学特性, 许多患者在接受治疗时效果不佳, 导致生存率低。根据统计数据, 胰腺癌的五年生存率通常低于10%。这意味着大多数患者在确诊后五年内无法存活。本研究旨在总结胰腺癌患者目前的治疗建议研究进展。

关键词

胰腺癌; 治疗; 研究进展

1 引言

胰腺癌是一种极具侵袭性且高发病率、低生存率的癌症, 胰腺癌在早期通常没有明显的症状, 许多患者在被诊断时已经处于晚期^[1]。这使得早期筛查和早期治疗变得困难。胰腺癌细胞生长迅速, 容易转移到其他器官, 尤其是肝脏和腹膜。这种快速的转移能力使得治疗变得复杂。目前尚无针对胰腺癌的有效筛查方法, 常规的影像学检查 (如 CT 或 MRI) 在早期发现癌症方面的敏感性较低^[2]。尽管手术、化

疗和放疗是治疗胰腺癌的主要方法, 但由于其晚期发现和生物学特性, 许多患者在接受治疗时效果不佳, 导致生存率低。根据统计数据, 胰腺癌的五年生存率通常低于 10%。这意味着大多数患者在确诊后五年内无法存活。所以新的治疗方式的研究已迫在眉睫^[3]。

2 流行病学

胰腺癌 (Pancreatic cancer, PC) 是一种毁灭性且致命的人类恶性肿瘤, 迄今为止还没有可治愈的化疗方法^[4]。超过 90% 的胰腺肿瘤是由导管上皮形成的胰腺导管腺癌 (PDAC), 通常伴随着突变 *K-ras* 的表达。由于环境污染、肥胖流行等原因, 预计在不久的将来, 胰腺癌的发病率将在全球范围内迅速增加。这种恶性肿瘤的不良预后是由于其从一开始就对肿瘤微转移的易感性, 并且在发病的早期阶段缺

【作者简介】蒋剑 (1996-), 男, 中国安徽滁州人, 在读硕士, 从事肝胆胰研究。

【通讯作者】谭大勇 (1981-), 男, 蒙古族, 中国内蒙古赤峰人, 硕士, 副主任医师, 从事肝胆胰研究。

乏检测前体病变的方法，直到临床症状出现。近年来，基础和临床研究在发现确定这种恶性肿瘤亚型或阶段的标志物方面取得了可喜的进展，从而可以有效地实施个性化的治疗干预。本综述的目的是讨论胰腺癌分子机制的现有知识以及治疗方案的现状，重点是靶向治疗方法^[5]。具体重点是疾病的分子机制、耐药性鉴定、免疫逃逸机制的建立以及与现有化疗药物联合靶向已确定途径的潜力。尽管手术、化疗和放疗是治疗胰腺癌的主要方法，但由于其晚期发现和生物学特性，许多患者在接受治疗时效果不佳，导致生存率低^[6]。根据统计数据，胰腺癌的五年生存率通常低于10%。这意味着大多数患者在确诊后五年内无法存活^[7]。

3 治疗方式

3.1 化学治疗

局部晚期或转移性 PC 患者通常被认为无法治愈，并以姑息为目的进行治疗。几项试验表明，这种情况全身化疗可以提高总生存期。在 PRODIGE 4-ACCORD11 试验中评估了 FOLFIRINOX，比较了标准剂量吉西他滨与 FOLFIRINOX（5-氟尿嘧啶、亚叶酸、伊立替康和奥沙利铂）在晚期 PC 患者中的表现^[8]。这项 3 期多中心试验随机分配了 342 名患者，显示 FOLFIRINOX 组的中位总生存期（mOS）获益为 11.1 个月，而 FOLFIRINOX 组为 6.8 个月。在另一项 3 期试验（MPACT）中，861 例患者被随机分配到白蛋白结合型紫杉醇和吉西他滨组（Gem-nabP）或单独使用吉西他滨组^[9]。Gem-nabP 组（8.5 个月 vs 6.7 个月）以及无进展生存期（5.5 个月 vs 3.7 个月）的 mOS 均优于 mOS。没有 FOLFIRINOX 和 Gem-nabP 的随机头对头比较，两者都被认为是不可切除的 PDAC 的合理一线治疗^[10]。在临床实践中，FOLFIRINOX 通常用于健康的患者，而 Gem-nabP 则保留给表现一般、合并症或老年的患者。来自回顾性数据的证据表明，FOLFIRINOX 可以改善 OS，但在易感人群中会引起更多毒性。因此，吉西他滨单药治疗或 FOLFOX 被认为是体能状态较差（ECOG ≥ 2 ）的 PC 患者的合理治疗方法^[11]。

3.2 纳米药物传送系统

随着现代科学技术的进步，纳米颗粒具有比表面积大、孔径可调、载药量高、生物相容性好、靶向递送至肿瘤组织效率高等优点。吉西他滨和顺铂通过纳米颗粒共同递送可对 PDAC 产生协同作用^[12]。PDAC 的基质包括细胞外基质、血管系统和肿瘤相关成纤维细胞，它们可以形成致密的肿瘤间质，阻碍药物递送。纳米药物递送系统有可能克服肿瘤间质障碍以实现靶向药物递送^[13]。用于胰腺癌的纳米药物递送系统可以减轻副作用并提高治疗效果，纳米颗粒的大小和独特的表面特性在调节药物释放中起着关键作用。脂质体等纳米级药物递送系统已广泛用于治疗胰腺癌。其中包括介孔二氧化硅、聚（乳酸-羟基乙酸共聚物）、白蛋白、天然聚合物和外泌体介导的纳米药物递送系统^[14]。

3.3 光热疗法

光热疗法中使用光热转换剂或光敏剂，在一定波长的近红外光照射下吸收能量并产生热量，从而有效根除胰腺癌肿瘤细胞。光疗和化疗以及基于非病毒纳米载体的光疗和基因治疗的结合可能是胰腺癌的潜在治疗方法^[15]。尽管胰腺肿瘤组织中致密的肿瘤间质可能会阻碍光照射和药物递送，但在近红外光辅助下应用纳米药物递送技术可以增强间质渗透并改善药物递送。作为光热受体，金纳米材料表现出独特的物理特性，使它们能够强烈吸收近红外光，从而增强细胞通透性并显著抑制肿瘤细胞的生长。在等离子光热疗法中，双肽标记的金纳米棒显著增加胰腺导管腺癌细胞的摄取，并在近红外照射下选择性地诱导胰腺癌细胞死亡。简而言之，基于纳米技术的光热疗法（PTT）为胰腺癌提供了有前途的治疗策略。说明了纳米技术结合光热疗法在治疗胰腺癌中的应用^[16]。

3.4 靶向治疗

胰腺癌的分子靶向治疗主要以靶向表皮生长因子受体、滋养层细胞表面抗原 2 和血管内皮生长因子为基础进行^[17]。

3.4.1 表皮生长因子受体

表皮生长因子受体（EGFR）是一种跨膜酪氨酸激酶，通常在 PC 中是过表达的受体（TKR）。组成型激活 EGFR 已在多种癌症中被发现，EGFR 激活参与胰腺增殖和进展，EGFR 抑制剂已成为有效的治疗方式^[18]。厄洛替尼是一种口服选择性酪氨酸激酶抑制剂（TKI）起作用于 EGFR。一项 III 期随机试验分配了 569 例患有不可切除、局部晚期或转移性 PC 的患者接受吉西他滨联合厄洛替尼或安慰剂。接受厄洛替尼组的一年生存率优于安慰剂组（23% 对 17%）。在 PC 患者中厄洛替尼是第一个显示出统计学上显著的效果的分子靶向剂。厄洛替尼随后在 CONKO-005 中进行了研究试验，将 463 例切除的 PC 患者随机分配接受单用吉西他滨辅助治疗或吉西他滨联合厄洛替尼治疗。没有加用厄洛替尼可改善无病生存期或总生存期。在一项随访研究中，对 CONKO-005 试验的肿瘤样本进行了测序观察到 MAPK9 mRNA 表达低的 SMAD4 遗传畸变预测对厄洛替尼的反应。反过来，SMAD4 状态可能确定 erlotinib 辅助治疗早期 PDAC。西妥昔单抗是一种抗 EGFR 的单克隆抗体，常用于结直肠癌治疗^[19]。PC 小鼠异种移植物的临床前研究模型证实了西妥昔单抗疗效。然而，这些结果并没有转化为早期临床试验。在一项 III 期随机试验中，745 局部晚期或转移性 PDAC 患者被分配接受吉西他滨单药或吉西他滨联合西妥昔单抗。没有差异吉西他滨/西妥昔单抗与单独使用吉西他滨之间的中位总生存期队列（分别为 6.3 个月和 5.9 个月）。Nimotuzumab 是一种抗 EGFR 的单克隆抗体，已被证明更好在野生型 Ras PDAC 患者中的疗效。Qin 等人，随机分配 92 名患者患有局部晚期或转移性 PC 接受吉西他滨联合尼妥珠单抗或安慰剂。nimotuzumab 队列的总生存期为 10.9 个月，

而安慰剂队列为 8.5 个月。

3.4.2 滋养层细胞表面抗原 2

滋养层细胞表面抗原 2 (TROP2) 是一种跨膜糖蛋白, 在胰腺癌中过表达, 通过调节多种信号通路在肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭中发挥关键作用。抗体-药物偶联物代表了一种新型抗肿瘤药物, 它通过细胞毒性药物与单克隆抗体的共价键精确靶向癌细胞。Sacituzumab govitecan 是一种专门靶向 TROP2 的单克隆抗体-药物偶联物。它由人抗 trop2 单克隆抗体和伊立替康的活性代谢物 SN-38 组成。IMMU-132 对 TROP2 过表达的肿瘤具有显著的抑制作用。在另一项研究中, TROP2 Fab-DOX 与阿霉素和抗 TROP2 Fab 抗体偶联, 它们在体外和体内均表现出对胰腺癌的有效抗肿瘤活性。hIMB1636 是一种靶向 TROP2 的人源化单克隆抗体, 具有高亲和力。在胰腺癌模型中, 64 铜 /177Lu 标记的 hIMB1636 对 TROP2 过表达肿瘤表现出很强的抗肿瘤活性。

3.4.3 血管内皮生长因子

血管内皮生长因子 (VEGF) 家族由 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 等成员组成, 可与酪氨酸激酶受体 VEGFR 结合。癌症中 VEGF-C 的过表达与淋巴管浸润和转移有关, 可在 80% 的晚期 PDAC 中检测到。一种新的 circRNA (circNFIB1) 可能通过抑制 PI3K/Akt 通路下调 VEGF-C 的表达; 因此, 它抑制 PDAC 淋巴管的形成和转移。贝伐珠单抗是一种靶向 VEGF 的单克隆抗体, 已广泛用于多种肿瘤。在接受传统药物吉西他滨治疗的晚期胰腺癌患者的 III 期临床试验中, 未观察到中位 PFS 的显著改善。然而, 当吉西他滨与双靶点药物西妥昔单抗和贝伐珠单抗联合使用时, 中位 PFS 显著改善。相反, 不良反应的发生率也有所增加。Cediranib 是一种泛 VEGF 受体抑制剂, 通过下调 EMT 标志物 ZEB1、N-钙粘蛋白和 Snail 有效抑制 PDAC 细胞的迁移和侵袭。此外, 当与吉西他滨和紫杉醇联合使用时, 它协同增强 PDAC 细胞的生长抑制和凋亡。

4 结语

胰腺癌仍然是一种结果不佳的疾病, 到目前为止, 新疗法的益处一直不大。尽管如此, 结果继续改善, 并且在过去几年中开辟了令人兴奋的新治疗途径。PC 患者的最佳护理应通过多学科投入提供。

参考文献

- [1] Loveday BPT, Lipton L, Thomson BN. Pancreatic cancer: An update on diagnosis and management[J]. Aust J Gen Pract, 2019 Dec;48(12):826-831.
- [2] Jiang S, Fagman JB, Ma Y, et al. A comprehensive review of pancreatic cancer and its therapeutic challenges[J]. Aging (Albany NY), 2022,14(18):7635-7649.
- [3] Duan H, Li L, He S. Advances and Prospects in the Treatment of Pancreatic Cancer[J]. Int J Nanomedicine, 2023,18:3973-3988.
- [4] Kolbeinsson HM, Chandana S, Wright GP, Chung M. Pancreatic Cancer: A Review of Current Treatment and Novel Therapies[J]. Invest Surg, 2023,31,36(1):2129884.
- [5] Song H, Jiang C. Recent advances in targeted drug delivery for the treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2022,19(3):281-301.
- [6] Jiang S, Fagman JB, Ma Y, et al. A comprehensive review of pancreatic cancer and its therapeutic challenges[J]. Aging (Albany NY), 2022,14(18):7635-7649.
- [7] Mattiolo P, Kryklyva V, Brosens LA, et al. Refining targeted therapeutic approaches in pancreatic cancer: from histology and molecular pathology to the clinic[J]. Expert Opin Ther Targets, 2022,26(1):1-4.
- [8] Xing L, Lv L, Ren J, Yu H, et al. Advances in targeted therapy for pancreatic cancer[J]. Biomed Pharmacother,2023,168:115717.
- [9] Liu X, Li Z, Wang Y. Advances in Targeted Therapy and Immunotherapy for Pancreatic Cancer[J]. Adv Biol (Weinh), 2021,5(3):e1900236.
- [10] Hu ZI, O'Reilly EM. Therapeutic developments in pancreatic cancer[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2024,21(1):7-24.
- [11] Cao D, Song Q, Li J, et al. Opportunities and challenges in targeted therapy and immunotherapy for pancreatic cancer[J]. Expert Rev Mol Med, 2021,15,23:e21.
- [12] Yu Y, Zheng P, Chen Y, et al. Advances and challenges of neoadjuvant therapy in pancreatic cancer[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2021,17(6):425-434.
- [13] Brown TJ, Reiss KA, O'Hara MH. Advancements in Systemic Therapy for Pancreatic Cancer[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2023,43:e397082.
- [14] Jaidev LR, Chede LS, Kandikattu HK. Theranostic Nanoparticles for Pancreatic Cancer Treatment[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2021,21(2):203-214.
- [15] Andersson R, Haglund C, Seppänen H, et al. Pancreatic cancer - the past, the present, and the future[J]. Scand J Gastroenterol, 2022,57(10):1169-1177.
- [16] Sharma N, Arora V. Strategies for drug targeting in pancreatic cancer[J]. Pancreatol, 2022,22(7):937-950.
- [17] Deiana C, Agostini M, Brandi G, et al. The trend toward more target therapy in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2024,24(7):525-565.
- [18] Trunk A, Miotke L, Nevala-Plagemann C, et al. Emerging Treatment Strategies in Pancreatic Cancer[J]. Pancreas, 2021, 50(6):773-787.
- [19] Ruff SM, Pawlik TM. Molecular Classification and Pathogenesis of Pancreatic Adenocarcinoma and Targeted Therapies: A Review[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2024,13(3):101.