全民健康助力全面小康　专家论坛 · 胰腺外科专栏

预测胰腺导管腺癌新辅助治疗反应的常用生物标志物

沈　硕，　郭世伟，　金　钢

基金项目：国家重点研发计划课题(编号:2019YFC1315904)；海军军医大学第一附属医院“234 学科攀登计划”项目(编号:2019YXK033)

作者单位：200433　上海,海军军医大学第一附属医院肝胆胰脾外科
作者简介：沈　硕(1992 -),男,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:胰腺癌的新辅助治疗。E-mail:shenshuo812@163.com
通讯作者：金　钢(1971 -),男,医学博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:胰腺肿瘤外科手术及精准治疗。E-mail:jingang@sohu.com



金　钢,现任海军军医大学第一附属医院肝胆胰脾外科主任,教授,主任医师,博士研究生导师,上海市优秀学术带头人,上海市领军人才。兼任中华医学会外科学分会全国委员,上海市医学会普外专业委员会副主任委员,上海市胰腺疾病研究所副所长,中国医师协会胰腺病委员会副总干事兼胰腺癌分会主任委员等职务。曾获国家科学技术进步奖二等奖 1 项,军队医疗成果二等奖 1 项,军队医疗成果三等奖 2 项,上海市科技进步一等奖 1 项,上海市医学科技奖一等奖 1 项;以第一作者或通讯作者发表核心期刊论文 60 余篇,SCI 论文 30 余篇。所领导的上海长海医院胰腺肝胆外科团队是国家重点学科(普通外科),入选“国家临床医学中心”、教育部“胰腺癌早期诊断与综合治疗”创新团队及上海市“重中之重”临床医学中心,并与美国约翰·霍普金斯医院合作成立“长海-约翰·霍普金斯医院胰腺疾病联合诊治中心”。科室专注于胰腺、肝胆疾病的外科治疗及腹腔镜、“达芬奇”机器人微创手术治疗;2019 年完成胰腺肿瘤手术 800 余例、胰十二指肠切除术超过 500 例,居国际各大中心首位,并率先在国内开展胰腺肿瘤精准医学及个体化治疗,取得良好的效果。承担国家自然科学基金、国家重点研发计划、上海市科委及教委等项目共 20 余项。

[**摘要**]　胰腺导管腺癌(PDAC)恶性程度高,预后差,发病率逐年升高。PDAC 的治疗方式不仅取决于诊断时的疾病分期,还与复杂的解剖关系密不可分。近年来,对于技术上可切除的病变的首选治疗方法已经从先行手术逐渐转向了新辅助治疗。选择合适的方案并判断治疗反应对于最佳的肿瘤学结果至关重要,尤其是在这种情况下传统影像学方法已被证明并不可靠。肿瘤生物标志物作为辅助实验室检查,有可能在治疗计划选择、治疗监测中发挥关键作用。该文将介绍目前常用的 PDAC 生物标志物,并讨论这些标志物在新辅助治疗中可能的应用价值,并确定将其用作治疗方案选择、评估治疗进展、预后或潜在复发的标志物的能力。

[**关键词**]　胰腺导管腺癌；　新辅助治疗；　肿瘤生物标志物；　预测因子
[**中图分类号**]　R 735.9　[**文献标识码**]　A　[**文章编号**]　1674 - 3806(2020)11 - 1077 - 07
doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2020.11.02

Common biomarkers used to predict response to neoadjuvant therapy in pancreatic ductal adenocarcinoma

SHEN Shuo, GUO Shi-wei, JIN Gang. Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, the First Affiliated Hospital of Navy Medical University, Shanghai 200433, *China*

[**Abstract**]　Pancreatic ductal adenocarcinoma(PDAC) has a high degree of malignancy and a poor prognosis, with its morbidity increasing year by year. The treatment of PDAC depends not only on the disease staging at the time of diagnosis, but also on the complex anatomical relationships. In recent years, the preferred treatment for technically resectable lesions has gradually shifted from upfront surgery to neoadjuvant therapy. Choosing appropriate regimens and evaluating the treatment responses are critical for the best oncology outcome, especially in cases where conven-

tional imaging methods have been proven to be unreliable. As auxiliary laboratory examination, tumor biomarkers may play a key role in treatment regimen selection and treatment monitoring. This paper will introduce the current commonly used PDAC biomarkers and discuss their potential value of applications in neoadjuvant therapy, and determine their ability to be used as treatment regimen selection, and the biomarkers to evaluate treatment progress, prognosis or potential recurrence.

[**Key words**] Pancreatic ductal adenocarcinoma(PDAC); Neoadjuvant therapy; Tumor biomarker; Predictor

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是目前已知恶性程度最高的肿瘤之一,预后极差,总体 5 年生存率不超过 10%[1]。近年来,我国 PDAC 发病率呈逐年上升趋势,已成为国民健康的重大威胁[2]。超过半数 PDAC 患者诊断时已属于局部进展期或转移性疾病,无法通过手术切除。因此,早期检测和评估治疗反应的新形式是必要的。术前新辅助治疗作为胰腺癌治疗新方向,被证实可提高根治性切除术后的生存率,显著改善患者预后[3]。目前,大多数大型中心都在对交界可切除或局部进展期的患者进行新辅助治疗,并在无进展情况下进行切除。然而,一方面目前没有明确指标指导新辅助治疗方案选择,在治疗前预测未来反应的优劣;另一方面治疗期间试图确定治疗反应时,PDAC 形成的纤维增生可能使影像学判断出现问题,影像学表现被认为难以评估新辅助治疗反应和可切除性[4]。因此,除影像学检查方法之外,各种肿瘤生物标志物进入研究视野,可能成为预测治疗反应和可切除性的更好工具。肿瘤生物标志物可以是生化、放射学或病理生理中的变量,用于提供临床上有用的诊断或预后信息。理想情况下,生物标志物应相对容易获得,价格合理,足够可靠并提供可行的信息。科学地将这些生物标志物组合使用,可以指导我们了解每个患者的肿瘤生物学特征,并为其制定个性化的新辅助治疗计划,或是预测其治疗反应,获得更好的肿瘤学结果。例如,Tsai 等[5]使用一组 6 种蛋白质生物标志物分子谱指导新辅助化疗方案的选择,将交界可切除的 PDAC 病例新辅助治疗完成率提高到 70%,可切除的病例治疗完成率提高到 90%。这些改善可使所有患者的总生存期(overall survival, OS)达到 38 个月,其中完成治疗的患者为 45 个月。本文将回顾目前 PDAC 的新辅助治疗中各种有助于治疗方案选择和预测治疗反应的生物标志物,以改善 PDAC 新辅助治疗患者的预后。

1　目前临床使用的生物标志物

1.1　糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)

CA19-9 是由外分泌上皮细胞产生的唾液化 Lewis 抗原,通过与 P-选择素结合在介导白细胞沿内皮表面迁移中起重要作用。这一特殊的作用机制也被提出通过肿瘤细胞外渗在 PDAC 转移中发挥作用[6]。CA19-9 已被美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)确认为一种潜在的诊断性生物标志物。NCCN 指南建议在治疗的每一个阶段前都应该测量其水平:新辅助治疗、手术、辅助治疗前以及治疗后随访[7]。最近的研究发现,早期疾病中 CA19-9 的任何程度升高都比正常水平的患者的生存率更低,建议考虑对这些患者进行新辅助治疗。CA19-9 也可能预示了 PDAC 患者的可切除性,Maithel 等[8]的研究认为中位 CA19-9 < 130 U/ml 的患者比更高 CA19-9 水平的患者肿瘤可切除的可能性更大。在新辅助治疗中,CA19-9 水平可作为疗效的动态指标,并可为胰腺癌患者提供预后信息。Truty 等[9]的报道认为,化疗后 CA19-9 正常化。延长疗程(≥6 个周期)、主要病理反应是预测新辅助治疗后交界可切除和局部进展期胰腺癌的独立预测因子,其中 CA19-9 正常化是唯一的肿瘤生物标志物因素。另外,Rose 等[10]报道,新辅助治疗前 CA19-9 水平升高并在治疗过程中呈现持续下降的患者,中位 OS 好于非持续下降或未明显下降的患者(38 个月 vs 20 个月 vs 16 个月,P < 0.001)。所以当最初 CA19-9 水平升高的患者新辅助治疗后没有下降到持续低水平,有进展、复发和生存不良的风险。CA19-9 水平预测肿瘤可切除性的作用目前尚未明确。van Veldhuisen 等[11]的研究发现以 CA19-9 下降 30% 为界值,9/10 例患者可手术切除(敏感度为 90%,阳性预测值为 43%),3/15 例不能切除(特异度为 20%,阴性预测值为 75%)。Michelakos 等[12]发现,与术中探查发现无法切除的患者相比,可切除的患者 CA19-9 中位水平较低(21 U/ml vs 40 U/ml, P = 0.03),但均在正常范围内(< 40 U/ml),难以作为切除性参考的生物标志物。NCCN 指南推荐,CA19-9 保持稳定或下降的可切除或交界可切除患者及 CA19-9 水平下降至

少 50% 且临床症状改善的局部进展期患者,在没有明确转移性疾病的证据时,可考虑手术切除[7]。值得注意的是,CA19-9 可能因胆道梗阻、胆道内支架和肝硬化升高从而导致错误判断。另一个限制是多达 10% 的人群由于缺乏岩藻糖基转移酶而不表达 CA19-9。这对基于 CA19-9 的治疗反应判断提出了挑战。

1.2 癌胚抗原(carcinoma embryonic antigen,CEA) CEA 是一种促进细胞黏附的表面糖蛋白。它通常是由胎儿的胃肠道产生的,出生前停止产出,成人水平低于 20 ng/ml。在结直肠腺癌和其他类型腺癌(包括 PDAC)中,CEA 水平可能升高。对于 PDAC,CEA 尽管拥有与 CA19-9 类似的特异度(85% vs 83%),但敏感度低于 CA19-9(44% vs 73%),从而使其在诊断上的作用有限[13]。目前在已知 PDAC 的患者中,CEA 升高(>4.45 ng/ml)与早期复发相关。因此 CEA 可能对存在其他良性胰腺疾病、影像学表现不一致及 CA19-9 水平升高的患者最有帮助[13]。在新辅助治疗中,根据 Kato 等[14]的报道,新辅助治疗前 CEA 是预测局限性 PDAC 预后的重要指标,当以 7.2 ng/ml 值为临界值时,CEA >7.2 ng/ml 的患者的 OS 明显低于 <7.2 ng/ml 的患者(8.0 个月 vs 24.0 个月,$P<0.000\ 01$)。但 CEA 在吸烟者、甲状腺功能减退症和其他恶性肿瘤中经常升高[15]。当肝功能衰竭时,也可能损害 CEA 分解代谢并导致水平虚假升高。因此 CEA 的应用价值尚需要进一步研究证实。

2 临床用途尚未明确的生物标志物

2.1 可能预测胰腺癌新辅助治疗预后的生物标志物

2.1.1 癌抗原 125(cancer antigen 125,CA-125) CA-125 是表达在细胞表面的黏蛋白糖蛋白,在黏膜表面起免疫屏障作用。由于其在各种黏膜表面大量存在,该标志物缺乏特异性。在其他类型恶性肿瘤的研究证明,CA-125 与间皮细胞表面蛋白结合,可能在腹腔肿瘤转移至腹膜中发挥作用[16]。虽然 CA19-9 在一般人群中更敏感,但 CA-125 在糖尿病患者中检测 PDAC 可能具有优越的特异性。Gu 等[17]的研究表明,将 CA-125 与 CA19-9、CEA 和 CA242 联合使用可将诊断准确度从 68% 提高到 92%。另有证据表明,CA-125 与 CA19-9、CEA 一样可预测胰腺癌根治性切除术后辅助放化疗的疗效。卵巢癌新辅助化疗期间 CA-125 的降低与预后相关。但是对胰腺癌新辅助治疗反应,尚缺少前瞻性研究验证。另外在胆道梗阻的情况下,PDAC 患者常见 CA-125 升高,这使其应用范围存在限制。

2.1.2 细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin 19-Fragments,CYFRA21-1) 细胞角蛋白是细胞骨架的关键成分,并在细胞稳定性中发挥作用。CYFRA21-1 是细胞角蛋白 19 的片段,可在 PDAC 患者的血清中测量到。CYFRA21-1 水平与 OS、疾病负担和对治疗的反应相关[18]。目前在临床实践中 CYFRA21-1 监测并未完全普及,有望成为监测新辅助治疗反应的生物标志物。

2.1.3 微小 RNA(microRNA,miRNA) miRNA 是可与 mRNA 结合并抑制其翻译的小型非编码 RNA。miRNA 可以充当肿瘤抑制因子或致癌基因,具体取决于其所抑制的 mRNA,并在 PDAC 中可变表达,可能影响药物敏感性。例如 miR211 可以下调 RRM2 表达,增加对吉西他滨(gemcitabine,GEM)的敏感性[19]。另一种 miRNA,miR-17-5p 通过抑制上调胰腺癌细胞中凋亡启动的表达而增强了对 GEM 的敏感性[20]。因此检测 miRNA 有助于化疗方案的选择。此外,胰腺癌切除后血清 miR-18a 浓度显著降低,并随着肿瘤复发而升高,甚至早于 CA19-9 升高。因此分析 miRNA 对于实时监测新辅助治疗的反应可能是有价值的。

2.1.4 血浆游离 DNA(cell-free DNA,cfDNA) PDAC 可以 cfDNA 的形式从坏死和凋亡细胞中释放 DNA 片段进入循环系统。Cheng 等[21]的研究表明,与横断面成像相比,cfDNA 可以预测肿瘤的早期复发。它也可能有助于监测转移灶的治疗反应。除了检测循环中的 cfDNA 外,这些 DNA 片段还可以用来检测已知与 PDAC 相关的突变。在平均 3.7 个月的随访时间内,从 PDAC 患者 cfDNA 中检测到 KRAS 突变与疾病进展的几率为 90%,而 KRAS 突变阴性组只有 25%($P=0.01$)[22]。此外,cfDNA 可能有助于纵向检测肿瘤遗传学的变化,在转移进展后 cfDNA 中发现 78% 的突变在原发肿瘤切除时未被检测到。这表明,与传统的单位点活检相比,cfDNA 可能提供更准确的疾病基因组表征。在新辅助治疗的应用上,化疗前后血浆总 cfDNA 水平与化疗效果的改善有关,可作为局部晚期乳腺癌新辅助化疗反应的指标[23]。PDAC 是否存在类似变化,尚需进一步研究证实。

2.1.5 循环肿瘤细胞(circulating tumor cells,CTC) CTC 是从肿瘤释放到循环中的细胞。可检测到 CTC 的患者预后较差。与没有 CTC 的患者相比,检测到上皮型 CTC 的患者与较差的生存率相关。CTC 还

可以提供对辅助治疗的反应信息,并且可以在影像学证据之前至少 2 个月切除术后复发。此外,从富集的 CTC 中提取足够数量的 RNA 检测肿瘤基因表达情况,与已经建立的药物敏感性分析模型做对比,对预测化疗灵敏度有重要意义。Yu 等[24]的研究证明,化疗敏感组较化疗耐药组患者的疾病无进展生存期(disease-free survival,DFS)(10.4 个月 vs 3.6 个月,$P<0.01$,$HR=0.14$)及 OS(17.2 个月 vs 8.3 个月,$P<0.05$,$HR=0.29$)均延长。因此,新辅助治疗中,可在化疗过程中实时检测 CTC,对细胞计数、染色体核型或基因组变化进行分析,从而指导治疗方案选择,评估化疗反应。

2.1.6　循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA,ctDNA)　ctDNA 是原发肿瘤甚至是转移形成的新肿瘤上的细胞破裂进入外周血循环系统的 DNA 片段。其形成往往早于 CTC,因此更具有诊断价值。Groot 等[25]在 49% 的手术患者术前检测到 ctDNA,是无复发生存(recurrence-free survival,RFS)和 OS 下降的独立预测因子。肿瘤切除后 ctDNA 水平明显下降。ctDNA 在术后持续存在与高复发率和更差的中位 RFS 相关,可能比基于成像的诊断更早地识别肿瘤的复发。接受新辅助化疗的患者与未接受化疗的患者相比,术前检测出 ctDNA 的可能性更低(21% vs 69%,$P<0.001$)。研究报道了 ctDNA 在乳腺癌和结直肠癌的新辅助治疗中评估肿瘤进展和治疗效果以及预测复发方面的潜力[26],有理由认为 ctDNA 在 PDAC 新辅助治疗中拥有一定的应用前景。

2.1.7　人母亲 DPP 同源物 4(mothers against decapentaplegic homolog 4,SMAD4)　SMAD4 是用于转化生长因子 β 途径的信号转导分子,它在细胞增殖、分化和凋亡中起作用。检测到高水平的 SMAD4 与较差的预后高度相关[27]。在初诊时,根据患者 SMAD4 状态,可以有助于医师进行准确的治疗策略选择。

2.1.8　S-胰腺-1 抗原(s-pancreas-1 antigen,SPAN1)　SPAN1 是在 PDAC 中表达的糖蛋白,临床用途有限。Kiriyama 等[28]认为 SPAN1 具有诊断价值,其与 CA19-9 联合检测的灵敏度为 84%,与 CEA 联合检测的灵敏度为 86%。高水平的 SPAN1 可能是术后早期复发的重要危险因素。然而 SPAN1 在肝硬化和肝炎中呈假阳性,限制了其应用价值。

2.1.9　粪弹性蛋白酶-1(fecal elastase-1,FE1)　弹性蛋白酶是胰液中分泌的一种丝氨酸蛋白酶,可以反映胰腺外分泌情况。由于 PDAC 通常与纤维化有关,因此即使没有胰管阻塞的证据,胰腺的外分泌功能也会受到影响。Lim 等[29]发现高血清 FE1 水平(≥200 μg/g)患者的 1 年和 3 年 DFS 率分别为 66.2% 和 36.6%,与之相比,低血清 FE1 水平患者(<200 μg/g)分别为 29.9% 和 8.8%($P<0.001$)。

2.1.10　切除修复交叉互补基因 1(excision repair cross-complementing gene-1,ERCC1)　ERCC1 是核苷酸切除修复途径的一部分。PDAC 患者中较高的 ERCC1 表达与 RFS(6 个月 vs 10 个月,$P=0.03$)和 OS 降低(9 个月 vs 18 个月,$P=0.019$)有关[30]。

2.2　可能指导胰腺癌新辅助治疗方案选择的生物标志物

2.2.1　BRCA 突变　BRCA 种系突变的患者发生 PDAC 的风险增加[31]。O′Reilly 等[32]的Ⅰ期临床试验表明,铂类联合治疗[特别是顺铂联合 GEM 和聚 ADP 核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase,PARP)抑制剂联合治疗]对 PDAC 和 BRCA 突变的患者具有抗肿瘤作用。NCCN 指南则针对已知 BRCA1/2 或 PALB2 突变,首选 FOLFIRINOX/改良 FOLFIRINOX 或 GEM + 顺铂(2 ~ 6 个周期)方案[7]。

2.2.2　表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)　EGFR(ErbB1,HER1)是一种跨膜酪氨酸激酶受体,其下游靶标会影响 DNA 复制和细胞增殖。这些受体在肿瘤微环境中的表达增加将导致复制的增加,并与较差的临床结果相关。对于膜表皮生长因子受体(membrane epidermal growth factor receptor,mEGFR)表达阳性的肿瘤患者,1 年生存率为 46%,3 年生存率为 8%,5 年生存率为 0%,均低于总体水平。厄洛替尼为 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂,已在 EGFR 阳性肿瘤的 PDAC 患者中证明了临床应用前景。在 Moore 等[33]进行的一项接受 GEM 单药或联合厄洛替尼治疗的晚期 PDAC 患者的Ⅲ期随机临床试验中,GEM 联合厄洛替尼治疗 1 年生存率(23% vs 17%,$P=0.023$)和 OS(6.2 个月 vs 5.9 个月,$P=0.038$)均好于 GEM 单药治疗。但是 Hammel 等[34]的另一项比较 GEM 与 GEM 联合厄洛替尼治疗局部晚期胰腺癌,后续化疗或改用卡培他滨转用 54 Gy 放疗的随机试验发现,GEM 和 GEM 联合厄洛替尼治疗延长 OS 的倾向差异无统计学意义(10.4 个月 vs 13.5 个月,$P=0.09$)。EGFR 指导下选择新辅助治疗方案的应用价值,有待进一步研究证实。

2.2.3　人类平衡核苷转运蛋白 1(human equilibrative nucleoside transporter 1,hENT1)　hENT1 是一种膜相关蛋白,有助于核苷的摄取,促进 GEM 的细胞内运输。在整个人群中,不同个体之间 hENT1 表达有

明显的差别,部分患者表达水平几乎可以忽略不计。这种表达变化可能与 GEM 治疗的抵抗力有关。一项荟萃分析发现,在接受基于 GEM 辅助治疗的患者中,hENT1 的高表达与 OS 和 DFS 的改善有关[35]。因此,新辅助治疗前评估 hENT1 表达水平,可能指导医师对治疗方案的选择。

2.2.4 核苷酸还原酶(ribonucleotide reductase,RR) GEM 除抑制 DNA 聚合酶外,亦可抑制 RR 发挥作用。RR 由两个亚基组成:M1(RRM1 基因)和 M2(RRM2 基因)。过量表达 RRM 基因会增加三磷酸脱氧核苷酸(deoxynucleotide triphosphate,dNTP)的浓度,使其无法与 GEM 结合到 DNA 中,从而降低了其有效性[36]。另外,调节亚基 RRM1 的过度表达可能不可逆地结合到 GEM 上,导致其失活,进一步导致 GEM 耐药。该项生物标志物可提示 GEM 耐药,避免应用效果不佳的新辅助治疗方案。

2.2.5 二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase,DPD) DPD 是嘧啶分解代谢途径中的限速酶,通过该途径胸苷和尿嘧啶被还原,类似于 5-氟尿嘧啶(5-FU)分解代谢的途径。与分化程度低的患者相比,分化程度高的 PDAC 患者的 DPD 活性较低,与 OS 改善显著相关。替吉奥(S-1)是一种主要成分为 5-FU 衍生物的组合药物,其成分包括 DPD 抑制剂吉美嘧啶,在日本进行的 JASPAC-01 临床试验表明,该药用于胰腺癌的术后辅助治疗 5 年 OS 率不亚于 GEM 单药治疗(44% vs 24%)[37]。目前该方案新辅助治疗尚在随机对照试验中,该项生物标志物在 S-1 的使用判断上,拥有独特的应用价值。

2.2.6 脱氧胞苷激酶(deoxycytidine kinase,dCK)和富含半胱氨酸蛋白 61(cysteine-rich protein 61,CYR61/CCN1) dCK 蛋白通过磷酸化介导 GEM 的活性形式。CYR61/CCN1 信号通路下调 dCK,上调结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CTGF)。这促进了纤维化,并通过减少其磷酸化增加了对 GEM 的治疗耐药。此外,CYR61/CCN1 可诱导上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)。在此过程中,细胞间的附着点松散,细胞间的黏附,使得基底膜的浸润和转移成为可能[38]。因此,高 dCK 表达被证明与基于 GEM 的辅助治疗延长 OS(*HR* = 0.40,95% *CI* 0.20 ~ 0.80)和 DFS(*HR* = 0.41,95% *CI* 0.22 ~ 0.74)有关[35]。因此 dCK 表达亦可指导对基于 GEM 的新辅助治疗的选择。

2.2.7 胞苷脱氨酶(cytidine deaminase,CDA)和脱氧胞苷脱氨酶(deoxycytidylate deaminase,DCD) CDA 和 DCD 是参与嘧啶补救合成途径的酶。CDA 的高表达将加速 GEM 分解代谢并导致治疗耐药性。这使得在新辅助治疗前检测 CDA 和 DCD 是有获益的,可以帮助预测在 GEM 治疗的潜在的生存效益和毒性[39]。接受 GEM 治疗后 CDA 水平升高的 PDAC 患者可以考虑同时服用白蛋白紫杉醇,以诱导活性氧对 CDA 的损害并增强治疗效果。有关 CDA 和 DCD 的预测价值,需要进一步的临床研究证实。

2.2.8 多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated proteins,MRP) MRP 是 ATP 结合盒(ATP-binding cassette,ABC)转运蛋白家族的一员,可主动将分子转运过细胞膜。其中胰腺癌细胞株 MRP5 的 mRNA 表达与细胞对 5-FU 的敏感性显著相关($r = 0.738$, $P < 0.05$),且长期 5-FU 处理使 MRP5 的表达增加 2.4 倍,并与明显的耐药性有关[40]。有必要进行进一步的研究,以证明 MRP5 的表达和活性与肿瘤对 5-FU 的耐药性之间存在因果关系,并以此指导基于 5-FU 的新辅助治疗方案的应用。

3 结语

肿瘤生物标志物的合理应用可为患者提供个性化治疗策略并改善肿瘤学结局。尽管目前仅有 CA19-9 和 CEA 是较为确定拥有临床实用性的 PDAC 相关生物标志物,但本综述中讨论的其他生物标志物仍可能具有预测新辅助治疗反应的潜在价值。未来进一步研究有助于更深入地了解这些生物标志物在 PDAC 新辅助治疗中的作用,同时探索肿瘤生物标志物组合使用的临床应用价值,使之成为精准医学领域的有力抓手。

参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin,2020,70(1):7 - 30.

2 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016,66(2): 115 - 132.

3 Macedo FI, Ryon E, Maithel SK, et al. Survival outcomes associated with clinical and pathological response following neoadjuvant FOLFIRINOX or gemcitabine/nab-paclitaxel chemotherapy in resected pancreatic cancer[J]. Ann Surg, 2019,270(3): 400 - 413.

4 Beleù A, Calabrese A, Rizzo G, et al. Preoperative imaging evaluation after downstaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a multi-center study[J]. Cancers(Basel), 2019,11(2): 267.

5 Tsai S, Christians KK, George B, et al. A phase Ⅱ clinical trial of molecular profiled neoadjuvant therapy for localized pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Ann Surg, 2018,268(4): 610 - 619.

6 Trinchera M, Aronica A, Dall'Olio F. Selectin ligands sialyl-Lewis a and sialyl-Lewis x in gastrointestinal cancers[J]. Biology(Basel), 2017,6(1):16.

7 NCCN clinical practice guidelines in oncology: pancreatic adenocarci-

noma version 1. 2020 [EB/OL]. Network National Comprehensive Cancer. [2020]. https://www. nccn. org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic. pdf.

8 Maithel SK, Maloney S, Winston C, et al. Preoperative CA 19-9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15 (12): 3512 - 3520.

9 Truty MJ, Kendrick ML, Nagorney DM, et al. Factors predicting response, perioperative outcomes, and survival following total neoadjuvant therapy for borderline/locally advanced pancreatic cancer [J]. Ann Surg, 2019. [Online ahead of print]

10 Rose JB, Edwards AM, Rocha FG, et al. Sustained carbohydrate antigen 19-9 response to neoadjuvant chemotherapy in borderline resectable pancreatic cancer predicts progression and survival [J]. Oncologist, 2020, 25(10): 859 - 866.

11 van Veldhuisen E, Vogel JA, Klompmaker S, et al. Added value of CA19-9 response in predicting resectability of locally advanced pancreatic cancer following induction chemotherapy [J]. HPB (Oxford), 2018, 20(7): 605 - 611.

12 Michelakos T, Pergolini I, Castillo CF, et al. Predictors of resectability and survival in patients with borderline and locally advanced pancreatic cancer who underwent neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX [J]. Ann Surg, 2019, 269(4): 733 - 740.

13 Poruk KE, Gay DZ, Brown K, et al. The clinical utility of CA 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates [J]. Curr Mol Med, 2013, 13(3): 340 - 351.

14 Kato H, Kishiwada M, Hayasaki A, et al. Role of serum carcinoma embryonic antigen (CEA) level in localized pancreatic adenocarcinoma: CEA level before operation is a significant prognostic indicator in patients with locally advanced pancreatic cancer treated with neoadjuvant therapy followed by surgical resection: a retrospective analysis [J]. Ann Surg, 2020. [Online ahead of print]

15 Sajid KM, Chaouachi K, Mahmood R. Hookah smoking and cancer: carcinoembryonic antigen (CEA) levels in exclusive/ever hookah smokers [J]. Harm Reduct J, 2008, 5: 19.

16 Gubbels JA, Belisle J, Onda M, et al. Mesothelin-MUC16 binding is a high affinity, N-glycan dependent interaction that facilitates peritoneal metastasis of ovarian tumors [J]. Mol Cancer, 2006, 5(1): 50.

17 Gu YL, Lan C, Pei H, et al. Applicative value of serum CA19-9, CEA, CA125 and CA242 in diagnosis and prognosis for patients with pancreatic cancer treated by concurrent chemoradiotherapy [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(15): 6569 - 6573.

18 Boeck S, Wittwer C, Heinemann V, et al. Cytokeratin 19-fragments (CYFRA 21-1) as a novel serum biomarker for response and survival in patients with advanced pancreatic cancer [J]. Br J Cancer, 2013, 108(8): 1684 - 1694.

19 Maithel SK, Coban I, Kneuertz PJ, et al. Differential expression of ERCC1 in pancreas adenocarcinoma: high tumor expression is associated with earlier recurrence and shortened survival after resection [J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(9): 2699 - 2705.

20 Maftouh M, Avan A, Funel N, et al. miR-211 modulates gemcitabine activity through downregulation of ribonucleotide reductase and inhibits the invasive behavior of pancreatic cancer cells [J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2014, 33(4 - 6): 384 - 393.

21 Cheng H, Liu C, Jiang J, et al. Analysis of ctDNA to predict prognosis and monitor treatment responses in metastatic pancreatic cancer patients [J]. Int J Cancer, 2017, 140(10): 2344 - 2350.

22 Tjensvoll K, Lapin M, Buhl T, et al. Clinical relevance of circulating KRAS mutated DNA in plasma from patients with advanced pancreatic cancer [J]. Mol Oncol, 2016, 10(4): 635 - 643.

23 Ma G, Wang J, Huang H, et al. Identification of the plasma total cfDNA level before and after chemotherapy as an indicator of the neoadjuvant chemotherapy response in locally advanced breast cancer [J]. Cancer Med, 2020, 9(7): 2271 - 2282.

24 Yu KH, Ricigliano M, Hidalgo M, et al. Pharmacogenomic modeling of circulating tumor and invasive cells for prediction of chemotherapy response and resistance in pancreatic cancer [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(20): 5281 - 5289.

25 Groot VP, Mosier S, Javed AA, et al. Circulating tumor DNA as a clinical test in resected pancreatic cancer [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(16): 4973 - 4984.

26 Cavallone L, Aguilar-Mahecha A, Lafleur J, et al. Prognostic and predictive value of circulating tumor DNA during neoadjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer [J]. Sci Rep, 2020, 10 (1): 14704.

27 Shugang X, Hongfa Y, Jianpeng L, et al. Prognostic value of SMAD4 in pancreatic cancer: a meta-analysis [J]. Transl Oncol, 2016, 9(1): 1 - 7.

28 Kiriyama S, Hayakawa T, Kondo T, et al. Usefulness of a new tumor marker, Span-1, for the diagnosis of pancreatic cancer [J]. Cancer, 1990, 65(7): 1557 - 1561.

29 Lim JH, Park JS, Yoon DS. Preoperative fecal elastase-1 is a useful prognostic marker following curative resection of pancreatic cancer [J]. HPB (Oxford), 2017, 19(5): 388 - 395.

30 Maithel SK, Coban I, Kneuertz PJ, et al. Differential expression of ERCC1 in pancreas adenocarcinoma: high tumor expression is associated with earlier recurrence and shortened survival after resection [J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(9): 2699 - 2705.

31 Sonnenblick A, Kadouri L, Appelbaum L, et al. Complete remission, in BRCA2 mutation carrier with metastatic pancreatic adenocarcinoma, treated with cisplatin based therapy [J]. Cancer Biol Ther, 2011, 12 (3): 165 - 168.

32 O'Reilly EM, Lee JW, Lowery MA, et al. Phase 1 trial evaluating cisplatin, gemcitabine, and veliparib in 2 patient cohorts: germline BRCA mutation carriers and wild-type BRCA pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Cancer, 2018, 124(7): 1374 - 1382.

33 Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase Ⅲ trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(15): 1960 - 1966.

34 Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced

pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016,315(17): 1844 – 1853.

35 Wei CH, Gorgan TR, Elashoff DA, et al. A meta-analysis of gemcitabine biomarkers in patients with pancreaticobiliary cancers[J]. Pancreas, 2013,42(8): 1303 – 1310.

36 Amrutkar M, Gladhaug IP. Pancreatic cancer chemoresistance to gemcitabine[J]. Cancers(Basel),2017,9(11):157.

37 Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01)[J]. Lancet,2016,388(10041):248 – 257.

38 Maity G, Ghosh A, Gupta V, et al. CYR61/CCN1 regulates dCK and CTGF and causes gemcitabine-resistant phenotype in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Mol Cancer Ther,2019,18(4): 788 – 800.

39 Ding X, Chen W, Fan H, et al. Cytidine deaminase polymorphism predicts toxicity of gemcitabine-based chemotherapy[J]. Gene, 2015,559(1): 31 – 37.

40 Nambaru PK, Hübner T, Köck K, et al. Drug efflux transporter multidrug resistance-associated protein 5 affects sensitivity of pancreatic cancer cell lines to the nucleoside anticancer drug 5-fluorouracil[J]. Drug Metab Dispos, 2011,39(1): 132 – 139.

[收稿日期 2020 – 10 – 14][本文编辑 吕文娟 余 军]

本文引用格式

沈 硕,郭世伟,金 钢. 预测胰腺导管腺癌新辅助治疗反应的常用生物标志物[J]. 中国临床新医学,2020,13(11):1077 – 1083.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中国科协 教育部 科技部 卫生计生委 中科院 工程院 自然科学基金会 关于《发表学术论文“五不准”》的通知

1. 不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。
2. 不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。
3. 不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。
4. 不准提供虚假同行评审人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评审人,应确保所提供的评审人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评审环节的任何弄虚作假行为。
5. 不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

本“五不准”中所述“第三方”指除作者和期刊以外的任何机构和个人;“论文代写”指论文署名作者未亲自完成论文撰写而由他人代理的行为;“论文代投”指论文署名作者未亲自完成提交论文、回应评审意见等全过程而由他人代理的行为。

本刊编辑部摘录