· 原 著 ·

基于SEER数据库分析早期胰腺导管腺癌患者能否从常用术后化疗方案中获益

施锦波^{1,2}, 励夏炜^{1,2}, 吴育连^{1,2}

1. 浙江大学医学院附属第二医院外科, 浙江 杭州 310009

2. 浙江大学癌症研究院, 浙江 杭州 310058

[摘要] 目的:探究术后辅助化疗能否改善早期胰腺导管腺癌(PDAC)患者的生存预后。方法:从监测、流行病学和结果(SEER)数据库中采集2010至2015年诊断为ⅠA~ⅡB期PDAC且接受过手术治疗的5280例患者的资料,通过倾向评分匹配(PSM)减小组间偏倚,用Kaplan-Meier法进行单因素分析及生存分析,采用Cox比例风险模型进行多因素分析。结果:5280例患者的生存分析及多因素分析结果显示,年龄、肿瘤分化、分期、是否化疗是影响PDAC患者预后的独立危险因素。用PSM法减小研究偏倚后共得到ⅠA~ⅡB期病例3738例,进一步行生存分析及多因素分析,提示化疗能够延长ⅠB、ⅡA、ⅡB期患者的术后中位生存时间,而不能改善ⅠA期患者的生存预后。其中ⅠA期共512例,接受化疗者与未化疗者3年存活率和中位生存时间差异均无统计学意义(分别为57.4%和44.0个月与55.6%和43.0个月,均 $P>0.05$);高分化组和中分化组接受化疗者与未化疗者3年存活率和中位生存时间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),而低分化+未分化组接受化疗者3年存活率和术后中位生存时间均高于未化疗者(分别为48.5%和38.0个月与34.1%和20.0个月,均 $P<0.05$)。结论:高、中分化的ⅠA期PDAC患者不能从当前常用的术后化疗方案中获益,但术后化疗是低分化+未分化ⅠA期PDAC患者预后的独立影响因素。

[关键词] 胰腺导管腺癌;SEER数据库;化学药物治疗;疾病分期;肿瘤分化;预后;生存分析

[中图分类号] R45 **[文献标志码]** A

Whether early stage pancreatic ductal adenocarcinoma patients could benefit from the post-operation chemotherapy regimens: a SEER-based propensity score matching study

SHI Jinbo^{1,2}, LI Xiawei^{1,2}, WU Yulian^{1,2} (1. Department of Surgery, Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 2. Cancer

收稿日期:2020-12-16 接受日期:2021-05-27

基金项目:国家自然科学基金(81772562)

第一作者:施锦波,住院医师,主要从事胰腺癌早期诊断研究;E-mail:3130101948@zju.edu.cn;https://orcid.org/0000-0002-8311-303X

通信作者:吴育连,主任医师,教授,主要从事胰腺癌早期诊断及综合治疗研究;E-mail:yulianwu@zju.edu.cn;https://orcid.org/0000-0002-4090-0551

Center, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Corresponding author: WU Yulian, E-mail: yulianwu@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0002-4090-0551>

[**Abstract**] **Objective:** To investigate whether chemotherapy could prolong the postoperative survival time in patients with early stages pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). **Methods:** A total of 5280 stage I A - II B PDAC patients diagnosed from 2010 to 2015 were selected from surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database. Propensity score matching (PSM) analysis was adopted to reduce the baseline differences between the groups. Univariate survival analysis was conducted with the Kaplan-Meier method. Multivariate survival analysis was performed with the Cox proportional hazards model. **Results:** Univariate and multivariate survival analyses showed that age, differentiation, stage, chemotherapy were independent risk factors for the survival of PDAC patients. After PSM, it is found that adjuvant chemotherapy could prolong the median overall survival time (mOS) for stage I B, II A and II B patients. However, for stage I A patients, there were no significant differences in 3-year survival rate and mOS between patients with chemotherapy ($n=283$) and without chemotherapy ($n=229$) (57.4% vs 55.6%, 44.0 months vs 43.0 months, all $P>0.05$). Further analyses show that among 101 patients with well differentiated PDAC and 294 patients with moderately differentiated PDAC, there were no significant differences in 3-year survival rate and mOS between patients with and without chemotherapy (all $P>0.05$). Among 117 patients with low-differentiated + undifferentiated PDAC, 3-year survival rate and mOS in patients with chemotherapy were significantly better than those without chemotherapy (48.5% vs 34.1%, 38.0 months vs 20.0 months, all $P<0.05$). **Conclusion:** Chemotherapy regimen used currently is not beneficial for patients with moderately and well differentiated stage I A PDAC, but it is an independent prognostic factor for low-differentiated + undifferentiated PDAC patients.

[**Key words**] Ductal adenocarcinoma of the pancreas; SEER database; Chemotherapy; Staging; Differentiation; Prognosis; Survival analysis

[J Zhejiang Univ Med Sci, 2021, 50(3): 375-382.]

[**缩略语**] 胰腺导管腺癌(ductal adenocarcinoma of the pancreas, PDAC); 美国国家综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN); 监测、流行病学和结果(surveillance, epidemiology, and end results, SEER); 美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC); 风险比(hazard ratio, HR); 可信区间(credibility interval, CI)

胰腺癌是世界范围内恶性程度较高的肿瘤之一,也是全球癌症相关死亡的主要原因^[1],位居中国恶性肿瘤病死率第6位,其中PDAC患者占比超过85%^[2]。超过80%的PDAC患者在诊断时已处于不可切除或远处转移的状态,这使得仅有6%左右的PDAC患者存活超过5年^[3]。目前,根治性手

术治疗是治愈胰腺癌的唯一方法,而接受手术治疗的患者术后2年内复发率为66%~92%,5年存活率仅20%^[4]。由于胰腺癌患者术后复发率较高,NCCN指南建议所有接受手术治疗的胰腺癌患者都应该接受术后辅助化疗(Folfirinox方案、吉西他滨单药方案或吉西他滨联合卡培他滨方案),以延

长术后生存时间^[5]。而针对胰腺癌的化疗方案不良反应较大,患者在接受化疗的过程中可能会经历严重的恶心呕吐、乏力、疼痛、骨髓抑制等不良反应^[6]。目前,已证实一些早期消化道肿瘤患者不能从术后辅助化疗中获益^[7-8],因此部分学者对 I A 期胰腺癌患者术后是否需要化疗存疑。Shaib等^[9]研究表明,肿瘤直径小于1 cm的PDAC患者不能从术后辅助治疗中获得生存收益;Zhang等^[10]在回顾性研究中也表明 I A 期PDAC患者不能从术后化疗中获益,但未针对肿瘤分化程度进一步详细分析。当前常用的化疗方案能否改善早期胰腺癌患者的生存预后仍有一定争议。美国国家癌症研究所SEER数据库记录了美国部分州县上百万名恶性肿瘤患者的发病率、病死率和患病情况等信息,其病例资料可信度高,深受国际学者认可。因此,本研究从SEER数据库中收集符合条件的胰腺癌相关病例,通过大数据分析探究术后辅助化疗能否改善早期PDAC患者的生存预后。

1 对象与方法

1.1 数据来源

研究病例来源于SEER数据库。基于SEER数据库发布的公开数据,所有患者已去除个人标

识,所有数据获取前已获得美国国立卫生研究院批准(批准号10934—Nov2017)。

1.2 对象选择

通过SEER*Stat 8.3.8软件搜集SEER数据库中2010至2015年的胰腺癌患者资料。纳入标准如下:①病理检查结果为胰腺腺癌或PDAC(SEER数据库中PDAC病例包含了病理类型为胰腺腺癌和PDAC的病例,后文统称为PDAC);②无远处转移;③接受手术治疗;④化疗、放疗、病理类型、肿瘤大小等信息完善,阳性淋巴结数量明确;⑤随访信息完整。采用AJCC第8版分期系统对病例进行重新分期,并筛选出 I ~ II 期的PDAC患者共5280例,筛选流程见图1。

1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。采用Kaplan-Meier法进行单因素分析及生存分析,采用Cox比例风险模型对年龄、婚姻状态、肿瘤分化程度、分期、化疗、放疗这几个单因素分析结果有统计学意义的变量进行多因素分析得到HR(95%CI)。根据是否化疗将患者进行分组,以患者年龄、肿瘤分化程度、AJCC分期、是否放疗为预测变量,用SPSS 26.0软件进行1:2倾向评分匹配。用 χ^2 检验评估组内偏倚。将倾向评分匹配

SEER:监测、流行病学和结果;PDAC:胰腺导管腺癌;AJCC:美国癌症联合委员会。

图1 SEER数据库中病例资料筛选流程图

Figure 1 Screening flowchart of the research objects in SEER database

后得到的病例根据AJCC分期分成IA、IB、IIA、IIB四个亚组,根据患者术后病理检查结果提示的肿瘤分化程度将IA期病例分成3个亚组(高分化组、中分化组、低分化+未分化组),在亚组内对是否接受术后化疗的PDAC患者进行影响生存结局的单因素和多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响PDAC患者生存时间的单因素分析结果

5280例PDAC患者中位生存时间为23.0个月。单因素分析结果显示,大于65岁的患者生存预后更差;已婚患者比未婚/离异/丧偶患者生存预后更好;肿瘤的分化程度越高,AJCC分期越早,患者的术后生存时间越长;接受了术后放化疗的患者生存预后更佳(表1)。结果提示,年龄、婚姻

表1 影响5280例IA~IIB期胰腺导管腺癌患者生存时间的单因素分析结果

Table 1 Univariate analyses of survival time of 5280 patients with IA - IIB stages pancreatic duct adenocarcinoma

变 量	n	中位生存时间(月)
年龄* <65岁	1996	27.0
≥65岁	3284	21.0
性别 男	2585	22.0
女	2695	23.0
人种 白人	4297	23.0
黑人	504	21.0
黄种人	479	25.0
婚姻状态* 已婚	3258	24.0
其他#	2022	21.0
保险状态 无保险	5102	23.0
有保险	178	25.0
肿瘤分化程度* 高分化	588	36.0
中分化	2822	25.0
低分化+未分化	1870	18.0
AJCC分期* IA	591	46.0
IB	1306	27.0
IIA	471	20.0
IIB	2912	20.0
化疗* 否	1553	14.0
是	3727	26.0
放疗* 否	3655	21.0
是	1625	27.0

* $P<0.05$; #未婚/离异/丧偶。AJCC:美国癌症联合委员会。

状态、肿瘤分化、肿瘤分期、化疗、放疗可能影响PDAC患者的生存预后,均纳入多因素分析。

2.2 影响PDAC患者生存时间的多因素分析结果

多因素分析结果显示,婚姻状态和是否放疗对患者术后生存无影响(均 $P>0.05$);而高龄患者(≥ 65 岁)、肿瘤分化程度越差、病理分期越晚的患者,HR越大,辅助化疗能显著改善患者的HR(表2)。结果提示,年龄、肿瘤分化程度、AJCC分期、是否化疗是影响手术治疗的IA~IIB期PDAC患者生存预后的独立危险因素。有研究证明中晚期胰腺癌患者可以从术后放疗中获益^[11-12],因此仍将是否放疗作为一个预后影响因子纳入后续分析。

表2 影响5280例IA~IIB期胰腺导管腺癌患者生存时间的多因素分析结果

Table 2 Multivariate analyses of survival time of 5280 patients with IA - IIB stages pancreatic duct adenocarcinoma

变 量	n	HR(95%CI)
年龄* <65岁	1996	1.000
≥65岁	3284	1.229(1.136~1.328)
婚姻状态 已婚	3258	1.000
其他#	2022	1.106(0.942~1.095)
肿瘤分化程度* 高分化	588	1.000
中分化	2822	1.329(1.163~1.517)
低+未 [△]	1870	1.786(1.558~2.047)
AJCC分期* IA	591	1.000
IB	1306	1.779(1.524~2.077)
IIA	471	2.197(1.829~2.638)
IIB	2912	2.585(2.237~2.987)
化疗* 否	1553	1.000
是	3727	0.497(0.456~0.541)
放疗 否	3655	1.000
是	1625	0.930(0.852~1.016)

* $P<0.05$; #未婚/离异/丧偶; [△]低分化+未分化。AJCC:美国癌症联合委员会。

2.3 PDAC患者倾向评分匹配结果

在倾向评分匹配前,年龄、分期、放疗三个预测变量的组内差异均较大。经过倾向评分匹配,筛选重复匹配的病例,共得3738例符合条件的病例,其中未接受化疗病例1553例,接受化疗的病例2185例。结果提示,匹配后分化、分期两个变量的组内偏倚得到了有效控制,而年龄变量、放疗变量的组内偏倚仍较大(表3)。在之前的多因素分析中,放疗不是影响早期PDAC患者预后的危险因

表 3 胰腺导管腺癌患者倾向评分匹配结果
Table 3 Baseline information of pancreatic duct adenocarcinoma patients before and after propensity score matching

		(n)			
变 量		倾向评分匹配前		倾向评分匹配后	
		未化疗组 (n=1553)	化疗组 (n=3727)	未化疗组 (n=1553)	化疗组 (n=2185)
年龄*#	<65岁	403	1593	403	827
	≥65岁	1150	2134	1150	1358
肿瘤分化程度	高分化	191	397	191	263
	中分化	821	2001	821	1209
	低+未 [△]	541	1329	541	713
AJCC分期*	I A	229	362	229	283
	I B	403	903	403	584
	II A	148	323	148	190
	II B	773	2139	773	1128
放疗**	否	1498	2157	1498	2075
	是	55	1570	55	110

*倾向评分匹配前 $P<0.05$;#倾向评分匹配后 $P<0.05$;[△]低分化+未分化。AJCC:美国癌症联合委员会。

素,因此后续不纳入进一步亚组分析。而年龄可通过多因素分析来减小偏倚,倾向评分匹配结果评估总体满意。

2.4 倾向评分匹配后不同AJCC分期PDAC患者术后化疗对生存预后影响

将倾向评分匹配后得到的3738例病例根据AJCC分期分成I A、I B、II A、II B 4个亚组,对是否接受术后化疗的PDAC患者进行影响生存结局的单因素和多因素分析。结果提示,I A期PDAC患者中,接受化疗和未接受化疗者3年存活率和中位生存时间差异无统计学意义(均 $P>0.05$);而I B、II A、II B期患者均可通过术后化疗提高3年存活率并延长中位生存时间(均 $P<0.05$),改善预后(表4)。结果提示,I A期PDAC患者不能从术后化疗中获得生存收益。

2.5 倾向评分匹配后肿瘤不同分化程度 I A 期 PDAC 患者术后化疗对生存预后的影响

根据肿瘤分化程度将 I A 期患者分为高分化、中分化、低分化+未分化三个亚组,对是否接受术后化疗的PDAC患者进行影响生存结局的单因素和多因素分析。高分化和中分化患者中,接受化疗和未接受化疗者3年存活率和中位生存时间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);低分化+未分化患者

表 4 倾向评分匹配后不同AJCC分期胰腺导管腺癌患者术后化疗对生存预后的影响

Table 4 Effect of chemotherapy on survival of pancreatic duct adenocarcinoma patients at different stages after propensity score matching

AJCC分期	术后化疗	n	3年存活率(%)	中位生存时间(月)	HR(95%CI)
I A	否	229	55.6	43.0	1.000
	是	283	57.4	44.0	0.772 (0.574~1.040)
I B*	否	403	26.6	16.0	1.000
	是	584	41.2	30.0	0.546 (0.458~0.651)
II A*	否	148	25.8	12.0	1.000
	是	190	37.5	23.0	0.549 (0.411~0.735)
II B*	否	773	11.8	11.0	1.000
	是	1128	27.7	21.0	0.476 (0.424~0.534)

* $P<0.05$ 。AJCC:美国癌症联合委员会。

中,接受化疗者3年存活率和术后中位生存时间均高于未接受化疗者(均 $P<0.05$);多因素分析结果也提示化疗能改善该组患者的预后(表5、图2)。结果提示,化疗不能改善中分化、高分化 I A 期PDAC患者的术后生存预后,但低分化、未分化的 I A 期PDAC患者可以从术后化疗中获得生存收益。

表 5 倾向评分匹配后不同分化程度的 I A 期胰腺导管腺癌患者术后化疗对生存预后的影响

Table 5 Effect of chemotherapy on survival of stage I A pancreatic duct adenocarcinoma patients with different differentiation grades after propensity score matching

肿瘤分化程度	术后化疗	n	3年存活率(%)	中位生存时间(月) [#]	HR(95%CI)
高分化	否	54	74.2	42.9	1.000
	是	47	74.6	53.6	0.839 (0.362~1.974)
中分化	否	126	55.9	41.0	1.000
	是	168	51.7	38.0	0.918 (0.629~1.340)
低分化+未分化*	否	49	34.1	20.0	1.000
	是	68	48.5	38.0	0.562 (0.320~0.986)

* $P<0.05$ 。*由于高分化组死亡病例数不足,无法计算中位生存时间,用术后平均生存时间替代。

3 讨 论

对于接受手术治疗的PDAC患者,不论术后病

图2 倾向评分匹配(PSM)前后 I A期不同肿瘤分化程度胰腺导管腺癌患者的生存曲线

Figure 2 Survival curves of stage I A pancreatic duct adenocarcinoma patients with different levels of tumor differentiation before and after propensity score matching (PSM)

理分期如何,NCCN指南都建议接受辅助化疗^[5]。胰腺癌的辅助化疗方案有多种,以吉西他滨为主的辅助化疗可以延长胰腺癌患者的术后无病生存时间,提高5年存活率^[13];以吉西他滨联合卡培他滨为主的辅助化疗方案可以延长胰腺癌患者的术后生存时间^[14];Folfinrox方案常作为胰腺癌的一线化疗方案,Neoptolemos等^[15]证明以氟尿嘧啶为基础的术后化疗可以提高胰腺癌患者的5年存活率;对氟尿嘧啶的剂量进行调整后的改良Folfinrox方案可以延长PDAC患者的术后生存时间^[16]。但上述化疗方案相对激进,化疗产生的不良反应较大。

由于胰腺癌恶性程度高,生长较隐匿,疾病确诊时大多数病例处于局部晚期或已发生远处转移,只有10%~20%的胰腺癌患者有机会接受手术治疗,而I A期患者数量更少。目前大多数临床试验中I A期胰腺癌患者数量只有几例或十几例,术后化疗对这部分胰腺癌患者的有效性及相关临床试验结果的准确性存在争议。尽管NCCN指南推荐I A期PDAC患者接受术后化疗,但部分学者提出了不同的看法^[9-10]。同时,目前开展的大多数关于胰腺癌化疗疗效的临床试验及前瞻性研究都聚焦于分子靶向治疗、免疫治疗等新兴疗法与传统化疗方案之间的生存差异^[17-19],研究早期胰腺癌患者能否从化疗中获益的临床试验缺乏。因此,本研究通过对SEER数据库I A~II B期PDAC且接受过手术治疗的患者的资料进行回顾性分析,探究术后辅助化疗是否改善了早期PDAC患者的生存预后。

本文资料通过生存分析、多因素分析发现,目前常用的化疗方案并不能延长接受手术治疗的I A期PDAC患者的术后生存时间,也不能提高患者的3年存活率。Zhang等^[10]通过回顾性分析也得到类似的结论。本研究根据肿瘤分化程度对患者进行分组后发现,低分化和未分化的I A期胰腺癌患者可以从术后化疗中获得生存收益,而高分化、中分化的患者则不能从目前常用的化疗方案中获得生存收益。

由于胰腺位于后腹膜、腹腔深处,与周围器官的关系密切,客观上胰腺癌的手术难度较大。同时,胰腺癌的侵袭性强,胰腺癌细胞能通过分泌基底膜蛋白多糖改变肿瘤微环境,同化周围的成纤维细胞,从而增强肿瘤的局部侵袭性和转移能力^[20]。因此,胰腺癌患者整体术后复发率很高,术后化疗对延长患者术后生存时间显得尤为重要。胰腺癌患者术后化疗的目的主要是通过化疗药物对细胞核内DNA合成、转录的干扰、拮抗来抑制肿瘤的生长,降低肿瘤术后复发率,延长患者的无瘤生存时间。但化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时

时也会杀伤正常细胞,产生不良反应。对于 I A 期胰腺癌患者来说,由于肿瘤较小(直径小于 2 cm),患者有很大的概率获得根治性切除。Matsumoto 等^[21]研究证实肿瘤直径大于 3 cm 的胰腺癌患者术后可能更容易发生远处转移,说明肿瘤体积小的患者远处转移的发生率低,这解释了为什么 I A 期胰腺癌患者无法从术后化疗中生存获益。田景媛等^[22]通过建立 PDAC 术后患者列线图模型预测患者预后,发现肿瘤分化程度是影响胰腺癌患者预后的独立危险因素,相比于高分化的 PDAC 患者,低分化+未分化的患者有更高的不良预后 HR 值。因此,本研究根据肿瘤分化程度,将 I A 期 PDAC 患者分成三个亚组,同样证明了术后化疗可以延长低分化+未分化的 I A 期 PDAC 患者的术后生存时间,而高分化、中分化患者无法通过术后化疗生存获益。

综上所述,高分化、中分化的 I A 期 PDAC 患者不能从当前常用的术后化疗方案中获益,但化疗是影响低分化、未分化 I A 期 PDAC 患者预后的独立因素。由于 SEER 数据库不提供患者具体的化疗方案及患者是否接受了足够的化疗周期,这些信息的缺失可能会影响本研究结果的准确性。其次,SEER 数据库未提供患者术前癌抗原 19-9 水平和身体质量指数等信息,而这些指标与胰腺癌患者术后存活率相关^[23-24],因此本研究未能排除这些指标差异对结果造成的偏倚。此外,本研究为回顾性研究,尽管进行了倾向评分匹配,但仍存在一定的混杂偏倚,研究结果须通过前瞻性临床研究进一步验证。需要注意的是, I A 期(T1N0) PDAC 患者一旦发生淋巴结转移,就会被归类至 II B 期(T1N1)甚至 III 期(T1N2),而化疗可以显著延长 II B 期 PDAC 患者的术后生存时间。因此,在开展前瞻性研究时,须避免患者因手术过程中淋巴结数量切除不足或漏切除阳性淋巴结而降期至 I A 期,影响患者预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. *CA-Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA-Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] American Cancer Society. Cancer facts & figures 2020 [EB/OL]. [2020-11-01]. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2020.html>.
- [4] VINCENT A, HERMAN J, SCHULICK R, et al. Pancreatic cancer[J]. *Lancet*, 2011, 378(9791): 607-620.
- [5] National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic adenocarcinoma (Version 3.2019)[EB/OL]. [2020-10-01]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.
- [6] SAUNG M T, ZHENG L. Current standards of chemotherapy for pancreatic cancer[J]. *Clin Ther*, 2017, 39(11): 2125-2134.
- [7] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCHE H I, et al. Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648.
- [8] CHAKRABARTI S, PETERSON C Y, SRIRAM D, et al. Early stage colon cancer: current treatment standards, evolving paradigms, and future directions[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2020, 12(8): 808-832.
- [9] SHAIB W L, NARAYAN A S, SWITCHENKO J M, et al. Role of adjuvant therapy in resected stage I A subcentimeter (T1a/T1b) pancreatic cancer[J]. *Cancer*, 2019, 125(1): 57-67.
- [10] ZHANG Y, XU G, CHEN M, et al. Stage I A patients with pancreatic ductal adenocarcinoma cannot benefit from chemotherapy: a propensity score matching study[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1018.
- [11] BADIYAN S N, MOLITORIS J K, CHUONG M D, et al. The role of radiation therapy for pancreatic cancer in the adjuvant and neoadjuvant settings[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2017, 26(3): 431-453.
- [12] BRUNNER T B, SEUFFERLEIN T. Pancreatic cancer chemoradiotherapy[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2016, 30(4): 617-628.
- [13] OETTLE H, NEUHAUS P, HOCHHAUS A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer[J]. *JAMA*, 2013, 310(14): 1473-1481.
- [14] NEOPTOLEMOS J P, PALMER D H, GHANEH P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10073): 1011-1024.
- [15] NEOPTOLEMOS J P, STOCKEN D D, BASSI C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection[J]. *JAMA*, 2010, 304(10): 1073-1081.
- [16] CONROY T, HAMMEL P, HEBBAR M, et al.

- Folfirinox or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer[J]. **N Engl J Med**, 2018, 379(25): 2395-2406.
- [17] 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.
- [18] NAGAI K, ADACHI T, HARADA H, et al. Dendritic cell-based immunotherapy pulsed with wilms tumor 1 peptide and mucin 1 as an adjuvant therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma after curative resection: a phase I/IIa clinical trial[J]. **Anticancer Res**, 2020, 40(10): 5765-5776.
- [19] BOCKORNY B, SEMENISTY V, MACARULLA T, et al. BL-8040, a CXCR4 antagonist, in combination with pembrolizumab and chemotherapy for pancreatic cancer: the COMBAT trial[J]. **Nat Med**, 2020, 26(6): 878-885.
- [20] VENNIN C, MÉLÉNEC P, ROUET R, et al. CAF hierarchy driven by pancreatic cancer cell p53-status creates a pro-metastatic and chemoresistant environment via perlecan[J]. **Nat Commun**, 2019, 10(1): 3637.
- [21] MATSUMOTO G, MUTA M, KOJITSURUTA M, et al. Tumor size significantly correlates with postoperative liver metastases and COX-2 expression in patients with resectable pancreatic cancer[J]. **Pancreatology**, 2007, 7(2-3): 167-173.
- [22] 田景媛, 李孔玲, 陈罗军, 等. 胰腺导管腺癌术后患者Nomogram预后模型的构建[J]. **现代肿瘤医学**, 2019, 27(9): 114-118.
- TIAN Jingyuan, LI Kongling, CHEN luojun, et al. The establishment of a prognostic Nomogram for resected pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. **Journal of Modern Oncology**, 2019, 27(9):114-118. (in Chinese)
- [23] ASAOKA T, MIYAMOTO A, MAEDA S, et al. Prognostic impact of preoperative NLR and CA19-9 in pancreatic cancer[J]. **Pancreatology**, 2016, 16(3): 434-440.
- [24] OKURA T, FUJII M, SHIODE J, et al. Impact of body mass index on survival of pancreatic cancer patients in Japan[J]. **Acta Med Okayama**, 2018, 72(2): 129-135.

[本文编辑 沈 敏 余 方]

· 学术动态 ·

杜艺岭研究员团队揭示抗肿瘤抗病毒分子吕宋肽菌素的生物合成机制

2021年6月27日,《德国应用化学》(*Angewandte Chemie International Edition*)杂志在线发表了浙江大学杜艺岭研究员团队研究论文“Enzymatic tailoring in luzopeptin biosynthesis involves cytochrome P450-mediated carbon-nitrogen bond desaturation for hydrazone formation”(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/anie.202105312)。该研究解析了吕宋肽菌素的酶促修饰过程,揭示了Thp结构的生物合成途径。Luz26的碳-氮单键脱氢活性拓展了细胞色素P450酶的催化功能,Luz27的跨膜催化提示了细菌对自身产生的抗生素耐药的新机制。

研究人员通过基因敲除、代谢中间体或副产物(>15个)结构解析以及体外生化反应重构等实验,系统解析了马杜拉放线菌中吕宋肽菌素的生物合成机制,揭示了一类新的多功能细胞色素P450酶Luz26参与肽链后修饰过程中六氢哒嗪-3-羧酸(piperazate)单元的C-N键脱氢反应,形成胍基。此外,研究者还发现,对吕宋肽菌素生物活性起决定性作用的乙酰化修饰是由一个膜结合的酰基转移酶催化。通过体外酶学表征及定点突变实验,研究者推测该反应是一个跨膜乙酰化过程,即乙酰辅酶A将乙酰基通过酶活性中心跨膜孔道转移给已转运至细胞外的受体吕宋肽菌素组分C。因此,这种将无细胞毒性的生物合成中间体先转移至细胞外再修饰成活性终产物可能是一种细菌对自身产生的抗生素耐药的机制。研究人员进一步在江西伦茨氏菌(*Lentzea jiangxiensis*)的培养物中发现了一系列含哌啶酸结构单元的吕宋肽菌素类似物江西肽菌素。对该菌中Luz26的同源蛋白JxpK进行一系列体内外实验,发现Luz26催化的C-N去饱和反应可能是先羟化后脱水的催化机制。

施鑫杰博士生和黄立明科研助理为论文共同第一作者,该工作受到国家重点研发计划合成生物学重点专项、国家自然科学基金和浙江省自然科学基金等支持。