

胰腺癌肿瘤微环境与病理特征的相关性及生存分析

周鑫涛, 隋雪松, 赵志军*

内蒙古民族大学第二临床医学院(内蒙古林业总医院), 内蒙古 牙克石

收稿日期: 2025年1月24日; 录用日期: 2025年2月17日; 发布日期: 2025年2月24日

摘要

胰腺癌是一种高度侵袭性且预后极差的恶性肿瘤, 其五年生存率极低, 已成为全球癌症相关死亡的主要原因之一。近年来, 研究发现肿瘤微环境(TME)在胰腺癌的发生、发展及治疗抵抗中起着至关重要的作用。TME由肿瘤细胞、基质细胞、免疫细胞、血管内皮细胞及其分泌的多种因子和信号分子组成, 这些成分通过复杂的相互作用共同塑造了胰腺癌的侵袭性和治疗反应。研究表明, TME中的缺氧状态、免疫逃逸机制以及基质细胞的异常活化与胰腺癌的侵袭性和转移能力密切相关。此外, 转化生长因子- β (TGF- β)和焦点黏附激酶(FAK)等信号通路的异常激活进一步推动了肿瘤的恶性进展。在病理特征方面, TME中的缺氧状态、免疫-基质交互作用及关键分子标志物的表达水平显著影响胰腺癌的病理分级、淋巴结转移及血管生成过程。特别是缺氧诱导因子2 (HIF-2)和Twist的高表达与肿瘤的高级别病理特征和侵袭性密切相关。在生存分析中, TME中的特定标志物和亚型分类为胰腺癌患者的预后评估提供了重要依据。HIF-2、Twist及KRAS突变等分子标志物与患者的生存期显著相关, 而基于TME特征的亚型分类揭示了肿瘤的生物异质性, 为个体化治疗策略的制定提供了理论支持。通过深入研究胰腺癌TME与病理特征及生存分析的关系, 有望为改善患者预后和开发新型治疗策略提供新的方向。

关键词

胰腺癌, 肿瘤微环境, 病理特征, 生存分析

Correlation between the Pancreatic Cancer Tumor Microenvironment and Pathological Features, and Survival Analysis

Xintao Zhou, Xuesong Sui, Zhijun Zhao*

Second Clinical Medical College of Inner Mongolia Minzu University (Root Forestry General Hospital), Yakeshi Inner Mongolia

*通讯作者。

文章引用: 周鑫涛, 隋雪松, 赵志军. 胰腺癌肿瘤微环境与病理特征的相关性及生存分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 813-818. DOI: 10.12677/acm.2025.152411

Abstract

Pancreatic cancer is a highly aggressive malignant tumor with a very poor prognosis, and its five-year survival rate is extremely low, making it one of the leading causes of cancer-related deaths worldwide. In recent years, studies have found that the tumor microenvironment (TME) plays a crucial role in the occurrence, development, and therapeutic resistance of pancreatic cancer. The TME is composed of tumor cells, stromal cells, immune cells, vascular endothelial cells, and various factors and signaling molecules they secrete. These components interact in complex ways to shape the aggressiveness and therapeutic response of pancreatic cancer. Research indicates that hypoxia, immune escape mechanisms, and abnormal activation of stromal cells in the TME are closely related to the invasiveness and metastatic ability of pancreatic cancer. Moreover, the abnormal activation of signaling pathways such as transforming growth factor- β (TGF- β) and focal adhesion kinase (FAK) further promotes the malignant progression of the tumor. In terms of pathological characteristics, the hypoxic state in the TME, immune-stromal interactions, and the expression levels of key molecular markers significantly affect the pathological grading, lymph node metastasis, and angiogenesis of pancreatic cancer. In particular, the high expression of hypoxia-inducible factor 2 (HIF-2) and Twist is closely related to the high-grade pathological features and invasiveness of the tumor. In survival analysis, specific markers and subtype classifications in the TME provide an important basis for the prognosis assessment of pancreatic cancer patients. Molecular markers such as HIF-2, Twist, and KRAS mutations are significantly associated with patient survival, and subtype classifications based on TME characteristics reveal the biological heterogeneity of the tumor, providing theoretical support for the formulation of personalized treatment strategies. By further studying the relationship between the TME of pancreatic cancer and pathological features as well as survival analysis, new directions can be provided for improving patient prognosis and developing novel therapeutic strategies.

Keywords

Pancreatic Cancer, Tumor Microenvironment, Pathological Features, Survival Analysis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胰腺癌是一种高度侵袭性且预后极差的恶性肿瘤，其五年生存率极低，已成为全球范围内癌症相关死亡的主要原因之一[1]。尽管近年来在诊断和治疗技术方面取得了一定进展，但由于胰腺癌早期症状不明显，绝大多数患者确诊时已处于晚期或不可切除阶段[2]。因此，深入研究胰腺癌的病理特征及其相关机制对于改善患者预后具有重要意义。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是胰腺癌发生、发展和治疗抵抗的重要影响因素之一。TME 不仅包括肿瘤细胞，还包括基质细胞、免疫细胞、血管内皮细胞及其分泌的多种因子和信号分子，这些成分通过复杂的相互作用共同塑造了胰腺癌的侵袭性和治疗反应[3]。研究表明，TME 中的缺氧状态、免疫逃逸机制以及基质细胞的异常活化均与胰腺癌的侵袭性和转移能力密切相关[4]。此外，肿瘤微环境中的关键信号通路，如转化生长因子- β (TGF- β)和焦点黏附激酶(FAK)信号通路，也被认为是调控胰腺癌进展的重要因素[3]。近年来，针对胰腺癌 TME 的研究逐渐揭示了其与病

理特征及患者生存率之间的密切联系。例如, HIF-2 和 Twist 在胰腺癌组织中的高表达与肿瘤侵袭性和转移能力显著相关, 这提示其可能成为潜在的治疗靶点[5]。此外, KRAS 基因突变作为胰腺癌的标志性事件, 其在 TME 中的作用也受到广泛关注, 相关研究显示 KRAS 信号通路的异常激活与胰腺癌的恶性行为密切相关[6]。本研究旨在系统探讨胰腺癌肿瘤微环境与病理特征的相关性, 并结合生存分析评估其对患者预后的影响。这一研究不仅有助于深化对胰腺癌发生机制的理解, 还为开发新型治疗策略提供了理论依据。

2. 胰腺癌肿瘤微环境概述

2.1. 细胞成分

细胞成分在胰腺癌肿瘤微环境中扮演着至关重要的角色, 其主要包括成纤维细胞、免疫细胞和内皮细胞等, 这些细胞通过复杂的相互作用共同影响肿瘤的发生、发展及患者的生存预后。成纤维细胞, 特别是癌相关成纤维细胞(CAF), 是胰腺癌微环境中的关键成分。CAF 通过分泌细胞因子、趋化因子和基质金属蛋白酶等, 调控肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移能力, 同时还参与肿瘤基质的重塑和免疫逃逸机制[3]。此外, CAF 与肿瘤细胞之间的相互作用被认为是胰腺癌侵袭性生物学行为的重要驱动因素[7]。免疫细胞在胰腺癌微环境中表现出复杂的双重作用。一方面, 肿瘤相关巨噬细胞(TAM)和调节性 T 细胞(Tregs)等免疫抑制性细胞通过分泌免疫抑制因子(如 IL-10 和 TGF- β), 抑制抗肿瘤免疫反应, 从而促进肿瘤的进展[8]。另一方面, 尽管效应性 T 细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞)在抗肿瘤免疫中起到积极作用, 但其功能常被肿瘤微环境中的免疫抑制机制所削弱[3]。内皮细胞通过调控血管生成在胰腺癌微环境中发挥重要作用。血管内皮生长因子(VEGF)的高表达不仅促进了新生血管的形成, 还与肿瘤的侵袭性和转移性密切相关[9]。此外, 血管生成的异常还可能导致肿瘤微环境的低氧状态, 从而进一步增强肿瘤细胞的侵袭能力和治疗耐受性[5]。这些细胞成分之间的相互作用构成了胰腺癌肿瘤微环境的复杂网络, 对肿瘤的进展和患者的生存预后具有深远影响。

2.2. 非细胞成分

非细胞成分在胰腺癌肿瘤微环境中发挥着重要作用, 主要包括细胞外基质(ECM)、细胞因子和生长因子等, 这些成分通过多种机制影响肿瘤的发生、发展及患者的生存预后。细胞外基质是肿瘤微环境的重要组成部分, 其主要由胶原蛋白、纤维连接蛋白和透明质酸等组成。ECM 不仅为肿瘤细胞提供结构支撑, 还通过调控信号传导影响肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。研究表明, ECM 的异常重塑与胰腺癌的侵袭性和转移能力密切相关[3]。此外, ECM 的硬度增加可能通过激活相关信号通路促进肿瘤细胞的恶性行为。细胞因子在胰腺癌微环境中通过调节免疫细胞和基质细胞的功能, 进一步影响肿瘤的进展。例如, 研究发现肿瘤相关巨噬细胞分泌的促炎性细胞因子, 如 IL-6 和 TNF- α , 可通过诱导慢性炎症和免疫抑制, 促进胰腺癌的生长和转移[4]。这些细胞因子还可能通过与肿瘤细胞表面受体结合, 激活下游信号通路, 从而增强肿瘤细胞的存活能力。生长因子在胰腺癌微环境中同样具有重要作用。转化生长因子- β (TGF- β)被认为是胰腺癌中关键的信号分子, 其不仅参与调控肿瘤细胞的增殖和分化, 还通过促进上皮-间质转化(EMT)增强肿瘤的侵袭性[3]。此外, 血管内皮生长因子(VEGF)通过促进肿瘤血管生成, 为肿瘤细胞提供氧气和营养, 从而加速肿瘤的生长[9]。总之, 非细胞成分通过复杂的相互作用网络在胰腺癌肿瘤微环境中发挥多重作用, 其异常变化不仅影响肿瘤的生物行为, 还与患者的生存预后密切相关。

3. 肿瘤微环境与病理特征的相关性

3.1. 肿瘤微环境与肿瘤分级

肿瘤微环境在胰腺癌的病理分级中扮演了重要角色, 其复杂的细胞和分子组成对肿瘤的侵袭性和分

级具有显著影响。研究表明,肿瘤微环境中的缺氧状态与胰腺癌的高级别病理特征密切相关。沈敏捷等人指出,缺氧诱导因子 2 (HIF-2)在胰腺癌组织中的高表达与肿瘤的分化程度、淋巴结转移及血管侵犯显著相关,这些因素均是胰腺癌病理分级的重要指标[5]。此外,肿瘤微环境中的免疫细胞和基质细胞也对胰腺癌的分级产生影响。Ho 等人认为,胰腺癌微环境中的免疫-基质交互作用,例如谷氨酰胺代谢和转化生长因子- β (TGF- β)信号通路的激活,与肿瘤的侵袭性和高级别病理特征相关[3]。这些信号通路的异常激活可能通过促进肿瘤细胞的增殖和迁移,进一步推动肿瘤的恶性进展。此外,肿瘤微环境中的关键分子标志物也被认为是评估胰腺癌病理分级的潜在工具。Buscail 等人指出, KRAS 基因突变在胰腺癌的发生和进展中起关键作用,其信号网络的活跃程度可能与肿瘤的病理分级密切相关[7]。这一发现提示, KRAS 相关信号通路的异常可能通过调控微环境中的细胞行为,影响胰腺癌的分级。综上所述,肿瘤微环境中的缺氧状态、免疫-基质交互作用以及关键分子标志物的表达水平均与胰腺癌的病理分级密切相关。这些因素不仅为胰腺癌的分级提供了新的视角,也为未来的治疗策略提供了潜在的靶点。

3.2. 肿瘤微环境与淋巴结转移

肿瘤微环境在胰腺癌淋巴结转移中扮演了重要角色,其复杂的生物学特性与肿瘤的侵袭性密切相关。研究表明,肿瘤微环境中的缺氧状态能够促进胰腺癌细胞的侵袭和转移。沈敏捷等人认为,缺氧诱导因子 2 (HIF-2)在胰腺癌组织中的高表达与淋巴结转移显著相关,提示缺氧微环境可能通过调控相关分子促进肿瘤细胞的转移能力[5]。此外,肿瘤微环境中的免疫细胞与基质成分也对淋巴结转移产生重要影响。Ho 等人指出,胰腺癌微环境中的免疫-基质交互作用,例如转化生长因子- β (TGF- β)信号通路的激活,可能通过增强肿瘤细胞的侵袭性和迁移能力,进一步推动淋巴结转移的发生。胰腺癌由于其丰富的间质细胞和细胞外基质,但血管化不足,导致肿瘤内持续且严重的缺氧状态。这种缺氧微环境对胰腺癌的生物行为或恶性表型有广泛影响,包括代谢重编程、癌症干性、侵袭和转移、以及病理血管生成,这些因素共同促进了胰腺癌的发展和抵抗治疗。缺氧微环境通过多种机制,包括维持氧化还原平衡、激活自噬、表观遗传调控以及缺氧诱导因子(HIFs)介导的效应,驱动胰腺癌中的上述生物学过程。HIFs 是异二聚体转录因子,由不稳定的 α 亚单位(HIF- α)和持续表达的 β 亚单位(HIF- β)组成。HIF-1 α 和 HIF-2 α 对不同水平的缺氧敏感,HIF-1 α 在严重缺氧条件下积累,帮助细胞抵抗暂时性压力,而 HIF-2 α 在中度缺氧下表现出更持久的表达。在缺氧条件下,胰腺癌细胞从氧化磷酸化转向糖酵解,将丙酮酸转化为乳酸而非通过三羧酸循环(TCA)氧化。这种代谢转变增加了与葡萄糖摄取和乳酸生成相关的所有酶和转运体的活性,尽管通过糖酵解途径产生的 ATP 较少,但它为快速细胞分裂提供了中间产物,并减少了活性氧(ROS)的产生。缺氧与免疫逃逸:缺氧微环境与免疫细胞的浸润和功能密切相关。缺氧可以诱导调节性 T 细胞(Tregs)、髓源性抑制细胞(MDSCs)和肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)的浸润,这些细胞通过多种机制抑制抗肿瘤免疫反应,促进免疫逃逸[3]。在分子水平上,肿瘤微环境中的关键信号通路也与淋巴结转移密切相关。Buscail 等人提出, KRAS 突变在胰腺癌的发生和进展中起核心作用,其信号网络的异常激活可能通过影响肿瘤微环境中的细胞间相互作用,促进肿瘤细胞向淋巴结的扩散[7]。综上所述,肿瘤微环境通过多种机制影响胰腺癌的淋巴结转移,包括缺氧状态、免疫-基质交互作用以及关键信号通路的异常激活。这些发现为进一步探索胰腺癌的转移机制提供了重要线索,并可能为靶向肿瘤微环境的治疗策略提供理论依据。

3.3. 肿瘤微环境与血管生成

肿瘤微环境中的血管生成在胰腺癌的发生和发展中起着至关重要的作用。血管生成不仅为肿瘤细胞提供氧气和营养,还通过调控肿瘤微环境中的信号通路促进肿瘤的侵袭和转移。沈敏捷等人认为,缺氧诱导因子 2 (HIF-2)在胰腺癌组织中的高表达与血管生成密切相关,其表达水平显著高于癌旁组织,并与

肿瘤的大小、临床分期、淋巴结转移及血管侵犯呈正相关[5]。此外, HIF-2 与 Twist 的协同作用可能通过调控血管生成进一步加剧肿瘤的侵袭性。葛春林指出, 环氧合酶-2 (COX-2) 特异性抑制剂 NS-398 能够通过降低血管内皮生长因子(VEGF)的表达来抑制胰腺癌的血管生成, 从而显著减缓肿瘤的生长[9]。这一研究表明, VEGF 在胰腺癌血管生成中的关键作用, 并提示通过靶向 COX-2 途径可能有效干预肿瘤微环境中的血管生成过程。此外, Ho 等人提出, 胰腺癌肿瘤微环境中的代谢途径, 如谷氨酰胺代谢和转化生长因子- β (TGF- β) 信号通路, 与血管生成密切相关。这些途径的异常激活不仅促进了肿瘤血管的形成, 还可能通过影响免疫细胞的功能进一步改变肿瘤微环境[3]。综合来看, 胰腺癌肿瘤微环境中的血管生成与其病理特征密切相关。通过靶向调控 HIF-2、VEGF 及相关信号通路, 可能为胰腺癌的治疗提供新的策略。这些研究为进一步探索胰腺癌的治疗靶点奠定了基础, 同时也揭示了肿瘤微环境在胰腺癌进展中的复杂作用机制。

4. 肿瘤微环境与生存分析

4.1. 肿瘤微环境标志物与预后

胰腺癌的肿瘤微环境(TME)在疾病的侵袭性和患者预后中起着关键作用。研究表明, TME 中的特定标志物与肿瘤的进展和患者生存率密切相关。沈敏捷等人指出, 缺氧诱导因子 2 (HIF-2) 和 Twist 在胰腺癌组织中的高表达与肿瘤的侵袭性和转移能力显著相关, 且其表达水平与患者的临床分期、淋巴结转移及血管侵犯呈正相关关系[5]。这一发现表明, HIF-2 和 Twist 可能是胰腺癌患者预后评估的重要分子标志物。此外, Ho 等人认为, 胰腺癌 TME 中的生物学特征, 如基质-免疫交互作用和特定信号通路(如转化生长因子- β 信号通路)的异常激活, 可能通过促进肿瘤细胞的存活和免疫逃逸而影响患者的生存期[3]。这些信号通路的靶向干预可能为改善胰腺癌患者的预后提供新的治疗策略。在分子水平上, TME 中的 KRAS 突变也被认为是影响胰腺癌预后的关键因素。Buscail 等人指出, KRAS 突变不仅在胰腺癌的发生和发展中起重要作用, 还可作为预测肿瘤进展和复发的重要指标[7]。这一观点进一步强调了 TME 中分子标志物的临床意义。综上所述, 胰腺癌 TME 中的特定标志物, 如 HIF-2、Twist 及 KRAS 突变, 与患者的预后密切相关。这些标志物的深入研究和靶向干预可能为胰腺癌的个体化治疗和预后评估提供重要依据。

4.2. 肿瘤微环境亚型与生存期

胰腺癌的肿瘤微环境(TME)在疾病的进展和患者预后中起着关键作用。研究表明, TME 的特征可以用于对胰腺癌患者进行亚型分类, 从而揭示不同亚型与生存期之间的关系。Ho 等人指出, 胰腺癌的 TME 中存在显著的生物学交互作用, 例如基质-免疫信号通路的交叉作用, 包括谷氨酰胺代谢、黏着斑激酶和转化生长因子- β 信号, 这些机制可能影响肿瘤的侵袭性和治疗反应[3]。此外, TME 的缺氧特征也被认为是胰腺癌侵袭性和治疗抵抗性的关键因素。Tao 等人研究了缺氧诱导的分子机制, 发现其不仅促进肿瘤细胞的恶性表型, 还通过改变基质细胞的行为加剧了肿瘤的进展。这种缺氧驱动的 TME 亚型与患者的较差生存期密切相关[4]。在分子水平上, Huang 等人通过流行病学分析发现, 胰腺癌的高死亡率与 TME 中代谢和生活方式相关因素的共同作用有关, 例如肥胖和高胆固醇水平, 这些因素可能通过调节 TME 的代谢特性影响患者的预后[1]。进一步的基因组学研究也揭示了 TME 亚型的潜在分子基础。Bailey 等人通过对胰腺导管腺癌的基因组分析, 确定了多个与 TME 相关的信号通路, 包括 TGF- β 和 WNT 信号通路, 这些通路的异常激活可能导致更具侵袭性的肿瘤亚型, 并与较短的生存期相关[10]。综上所述, 基于 TME 特征的亚型分类为胰腺癌患者的生存分析提供了新的视角。这些亚型不仅揭示了肿瘤的生物异质性, 还为个体化治疗策略的制定提供了重要依据。

5. 结论

胰腺癌作为一种高度侵袭性且预后极差的恶性肿瘤，其发生和发展与肿瘤微环境(TME)的复杂作用密切相关。Lucie E. Jones 等人提出，针对金属蛋白-7 的特异性应该是胰腺癌中有效金属蛋白酶抑制剂的主要目标，其次是对金属蛋白-11 的特异性。此外，这些研究表明金属蛋白-7 的表达是一个强大的独立预后指标，可能具有相当的临床价值[11]。本研究系统探讨了胰腺癌 TME 的细胞成分和非细胞成分在肿瘤分级、淋巴结转移及血管生成等病理特征中的作用机制，并结合生存分析揭示了 TME 关键标志物与患者预后的关联。研究表明，胰腺癌 TME 中的缺氧状态、免疫-基质交互作用及关键信号通路的异常激活显著影响了肿瘤的侵袭性和转移能力。缺氧诱导因子 2 (HIF-2)和 Twist 等分子标志物的高表达与胰腺癌的高级别病理特征、淋巴结转移及血管生成密切相关，提示其在肿瘤进展中的核心作用。此外，KRAS 基因突变作为胰腺癌的标志性事件，其信号网络的异常激活不仅推动了肿瘤的恶性行为，还与患者的生存期显著相关。这些发现进一步强调了 TME 在胰腺癌发生发展中的中心地位。在生存分析方面，TME 的特定标志物和亚型分类为患者预后评估提供了重要依据。研究揭示了 TME 中基质-免疫交互作用、代谢途径及信号通路的异质性，这些特征不仅影响了肿瘤的生物行为，还为个体化治疗策略的制定提供了潜在方向。通过靶向调控 TME 中的关键分子和信号通路，有望改善胰腺癌患者的预后。未来研究应进一步聚焦于 TME 的动态变化及其与肿瘤细胞的相互作用机制，探索更多精准的分子标志物和治疗靶点。同时，结合多组学技术和临床数据，构建更全面的 TME 特征图谱，为胰腺癌的早期诊断、分型及个体化治疗提供理论支持和实践指导。

参考文献

- [1] Huang, J.J., Lok, V., Ngai, C., et al. (2020) Worldwide Burden of Risk Factors for, and Trends in Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*, **160**, 744-754.
- [2] Park, W., Chawla, A. and O'Reilly, E.M. (2021) Pancreatic Cancer. *Journal of the American Medical Association*, **326**, 851-862. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.13027>
- [3] Ho, W.J., Zheng, L., et al. (2020) The Tumor Microenvironment in Pancreatic Cancer—Clinical Challenges and Opportunities. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **17**, 527-540.
- [4] Tao, J., Yang, G., Zhou, W., Qiu, J., Chen, G., Luo, W., et al. (2021) Targeting Hypoxic Tumor Microenvironment in Pancreatic Cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-01030-w>
- [5] 沈敏捷, 苗乃棣, 朱东明, 等. HIF-2、Twist 在胰腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 江苏医药, 2016, 42(6): 633-635.
- [6] Luo, J. (2021) KRAS Mutation in Pancreatic Cancer. *Seminars in Oncology*, **48**, 10-18. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2021.02.003>
- [7] Buscail, L., Bournet, B. and Cordelier, P. (2020) Role of Oncogenic KRAS in the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Pancreatic Cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **17**, 153-168. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0245-4>
- [8] 敖永曦, 张启洪, 伍时佐, 等. CD8+CD28-T 细胞与胰腺癌患者肿瘤标记物、生存期及治疗的关系[J]. 数理医药学杂志, 2016, 29(3): 326-328.
- [9] 张旭, 葛春林. COX-2 特异性抑制剂 NS-398 对胰腺癌生长及肿瘤血管生成影响[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(9): 1282-1290.
- [10] Peter Bailey, D., Nones, C.K., et al. (2016) Genomic Analyses Identify Molecular Subtypes of Pancreatic Cancer. *Nature*, **531**, 47-52.
- [11] Jones, L.E., Humphreys, M.J., Campbell, F., Neoptolemos, J.P. and Boyd, M.T. (2004) Comprehensive Analysis of Matrix Metalloproteinase and Tissue Inhibitor Expression in Pancreatic Cancer. *Clinical Cancer Research*, **10**, 2832-2845. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-1157-03>