



· 专家述评 ·



虞先濬，主任医师，教授，博士研究生导师，复旦大学附属肿瘤医院副院长，上海市胰腺肿瘤研究所所长，复旦大学胰腺肿瘤研究所所长。国家杰出青年科学基金获得者，国家科技部“中青年科技创新领军人才”，国家百千万人才工程“有突出贡献中青年专家”，全国五一劳动奖章获得者，上海市领军人才，上海工匠，复旦大学首届“名医工程”入选者，中国抗癌协会胰腺癌专业委员会候任主任委员，中国胰腺癌多学科协作组组长，中华医学会外科学分会胰腺外科学组委员，中国医师协会胰腺病专业委员会委员，中国临床肿瘤学会胰腺癌专业委员会常务委员，美国外科医师学会会员。主持国家自然科学基金中德国际重点合作项目1项、国家自然科学基金面上项目3项、省部级项目12项，总计获得科研经费3 000余万元。以通信作者在*Journal of Clinical Oncology*、*Gut*、*Annals of Surgery*、*Cell Research*、*Autophagy*、*Clinical Cancer Research*、*Cancer Research*等国际权威SCI收录期刊上发表论文200余篇。

胰腺癌精准治疗：从小众走向主流

罗国培，虞先濬

复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科，复旦大学胰腺肿瘤研究所，上海市胰腺肿瘤研究所，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

〔摘要〕 胰腺癌恶性程度高，预后差，治疗手段有限，精准治疗是提高胰腺癌患者疗效的大势所趋。超过1/4的胰腺癌患者存在可治疗的靶点，主要包括KRAS突变、同源重组修复缺陷、融合基因改变、免疫微环境等四大类分子靶标，其中有恶性肿瘤家族史或个人史、年轻患者及腺泡细胞癌等胰腺癌患者更可能从精准治疗中获益。然而目前胰腺癌患者最终接受精准治疗的不足4%，肿瘤分子谱检测每有KRAS突变状态、肿瘤细胞含量、融合基因、胚系突变等关键信息缺失，精准治疗仍是一种小众治疗手段。因而有必要建立精准检测技术规范，打造专业化的精准分析团队，强调多中心协作从而积累循证医学证据，推动胰腺癌精准治疗从小众走向主流，造福于广大胰腺癌患者。最新的研究结果表明，胰腺癌精准治疗可改善患者预后，延长生存期。2019年，《新英格兰医学杂志》(*New England Journal of Medicine*)报道了针对具有BRCA1或BRCA2胚系突变的晚期胰腺癌进行多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶[poly (ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂奥拉帕利维持治疗的POLO研究，从而拉开了胰腺癌精准治疗的序幕。2020年，得克萨斯大学MD安德森癌症中心(The University of Texas MD Anderson Cancer Center) Pishvaian等报道了“知道您的肿瘤(Know Your Tumor, KYT)”计划。结果表明，在1 856例胰腺癌患者中，具有可治疗靶点且匹配对应治疗的患者(46例，中位生存期为2.58年)其预后明显优于具有可治疗靶点但未匹配对应治疗的患者[143例，中位生存期为1.51年，风险比(hazard ratio, HR)=0.42, P=0.004]以及无可治疗靶点的患者(488例，中位生存期为1.32年, HR=0.34, P<0.000 1)。然而，具有可治疗靶点但未匹配对应治疗的患者的预后却与无可治疗靶点的患者差异无统计学意义(P=0.10)。这项真实世界研究表明，对有可治疗靶点的胰腺癌实施精准治疗可将胰腺癌患者的生存期延长1年以上。目前胰腺癌精准治疗的靶标包括KRAS突变状态(KRAS野生型, KRAS G12C突变)、同源重组修复缺陷(BRCA1/2、PALB2、ATM/ATR/ATRAX、CHEK2、CDK12、RAD51、NBN、BLM、FANC、RAD51/51C、RAD50、BAP1、BARD1、BRIP1和MRE11)、融合基因改变(NTRK、NRG1、ALK、RAF、RET、MET、FGFR2/3和ROS)、免疫微环境(MSI-H、TMB和MMR-D(MLH1、MLH3、MSH2、MSH3、MSH6、PMS1、PMS2、POLE和EPCAM))、其他(BRAF、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2))等。由于胰腺

第一作者：罗国培(ORCID: 0000-0002-6582-9624)，博士，副主任医师，研究员。

通信作者：虞先濬(ORCID: 0000-0002-6697-7143)，博士，主任医师，博士研究生导师，复旦大学附属肿瘤医院副院长，E-mail: yuxianjun@fudanpci.org。

癌精准治疗靶点相对有限且分布不集中,患者存在生存期短以及标本难获得等劣势,因而有必要建立专业化的精准分析团队,进而推动胰腺癌精准治疗的发展。相信随着业内对精准治疗的重视,胰腺癌的精准治疗必将迎来春天。

[关键词] 胰腺癌;靶向治疗;免疫治疗;KRAS;融合基因

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.10.004

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)10-0960-11

Precision therapy in pancreatic cancer: from streamlet towards mainstream LUO Guopei, YU Xianjun (Department of Pancreatic Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center; Pancreatic Cancer Institute, Fudan University; Shanghai Pancreatic Cancer Institute; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: YU Xianjun, E-mail: yuxianjun@fudanpci.org.

[Abstract] Pancreatic cancer is a highly dismal malignancy and has a poor response to major treatments. Patients with pancreatic cancer usually have poor prognosis. Precision therapy has a great potential to improve the outcome of pancreatic cancer. Over 25% of patients have druggable targets, which mainly involve in KRAS mutation status, homologous recombination repair deficiency, gene fusions, and immunotherapy related pathways. Patients with familial or personal history of malignancy, younger patients, or patients with acinar cell carcinoma may benefit from precision therapy. However, only 4% of patients have received precision therapy, and thus precision therapy is still not a major therapeutic method for pancreatic cancer. It is common that genetic/molecular reports are lack of critical information, such as KRAS mutation status, tumor cell content, fusions and germline mutations. It is necessary to promote precision therapy from streamlet towards mainstream by formulating detection technique, establishing expertise team and stressing cooperation to accumulate evidence, thereby providing benefits for the patients. Recent reports have shown that precision treatments could improve the outcome and survival of patients with pancreatic cancer. In 2019, The *New England Journal of Medicine* published the POLO study which investigated olaparib, an inhibitor of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP), in patients with metastatic pancreatic cancer and BRCA1 or BRCA2 germline mutation. This is the first clinical trial of precision therapy based on therapeutic targets in pancreatic cancer. In 2020, Pishvaian et al. from the University of Texas MD Anderson Cancer Center published the results of "Know Your Tumor (KYT)". In this study, among 1 856 patients with pancreatic cancer, patients with actionable molecular alterations who received a matched therapy ($n=46$, 2.58 years) had longer median overall survival than did those patients who only received unmatched therapies [$n=143$; 1.51 years; hazard ratio (HR) was 0.42, $P=0.004$]. The patients who received a matched therapy also had longer overall survival compared with the patients who did not have an actionable molecular alteration ($n=488$; 1.32 years; HR was 0.34, $P<0.0001$). This real-world study indicates that matched treatments for patients with pancreatic cancer and actionable molecular alterations could prolong the overall survival of patients for more than one year. To date, therapeutic targets in pancreatic cancer include KRAS mutation status (KRAS wild-type and KRAS G12C mutation), homologous recombination repair deficiency (BRCA1/2, PALB2, ATM/ATR/ATRAX, CHEK2, CDK12, RAD51, NBN, BLM, FANCA, RAD51/51C, RAD50, BAP1, BARD1, BRIP1, MRE11), gene fusions (NTRK, NRG1, ALK, RAF, RET, MET, FGFR2/3, ROS), immunotherapy related pathways [MSI-H, TMB, MMR-D (MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1, PMS2, POLE, EPCAM)] and others [BRAF, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)]. It is necessary to establish specialized team which focuses on precision treatments in pancreatic cancer for the reasons that only limited proportion of patients have therapeutic targets which are widely distributed. The overall survival of patients with pancreatic cancer is poor. It is hard to acquire tumor specimens from advanced pancreatic cancer. As great importance has been attached, we believe that there will be a bright future for the precision treatment in pancreatic cancer.

[Key words] Pancreatic cancer; Targeted therapy; Immunotherapy; KRAS; Fusion gene

胰腺癌恶性程度高,疗效差,预计至2030年胰腺癌将会成为所有恶性肿瘤导致死亡的第二大原因^[1-2]。当前以靶向治疗和免疫治疗为主的精准治疗在其他恶性肿瘤中如火如荼地开展。精准治疗效果往往优于化疗、放疗等传统治疗手段,且具有不良反应轻的优势。现代生命科学技

术的飞速发展使得分子检测成为快速、准确、价格相对低廉的检测手段^[3-4],为胰腺癌精准治疗的开展提供了有利条件。

1 胰腺癌精准治疗现状

胰腺癌精准治疗起步较晚,这与胰腺癌可治疗靶点少、标本难获得、患者病情进展快等

有关。2019年,《新英格兰医学杂志》(*New England Journal of Medicine*)报道了针对具有*BRCA1*或*BRCA2*胚系突变的晚期胰腺癌进行多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 抑制剂奥拉帕利维持治疗的POLO研究^[5],从而拉开了胰腺癌精准治疗的序幕。2020年,美国得克萨斯大学MD安德森癌症中心(The University of Texas MD Anderson Cancer Center) Pishvaian等^[6-7]报道了“知道您的肿瘤(Know Your Tumor, KYT)”计划,在1 856例胰腺癌患者中,1 082例(58%)患者接受了基因检测,其中282例(26%)存在可治疗的靶点。后续研究^[8]报道了677例有完整生存资料的胰腺癌患者的治疗情况,其中189例具有可治疗的靶点。结果表明,具有可治疗靶点且匹配对应治疗的患者(46例,中位生存期为2.58年)其预后明显优于具有可治疗靶点但未匹配对应治疗的患者[143例,中位生存期为1.51年,风险比(hazard ratio, HR)=0.42, $P=0.004$]以及无可治疗靶点的患者(488例,中位生存期为1.32年,HR=0.34, $P<0.0001$)。然而,具有可治疗靶点但未匹配对应治疗的患者的预后却与无可治疗靶点的患者差异无统计学意义($P=0.10$)。这项真实世界研究表明,对有可治疗靶点的胰腺癌实施精准治疗可将胰腺癌患者的生存期延长1年以上。虽然该研究作为回顾性分析存在各种偏倚,但研究结果仍然振奋人心,掀起了胰腺癌精准治疗的热潮。

目前研究^[9]表明,约25%的胰腺癌患者存在可治疗的分子靶点,这主要集中在*KRAS*突变、同源重组修复缺陷、融合基因改变、免疫微环境等4个方面(表1)。此外,胰腺癌中存在各种潜在可治疗靶点,包括*CDK4*、*CDK6*、*IDH1*、*STK11*、*AKT1-3*、*CCND1-3*、*FGF3*、*FGF6*、*FGF23*、*FGF41*、*PIK3K*等,这些靶点的可行性尚需数据积累。各种针对特异分子改变而不针对某一恶性肿瘤的“篮子试验(basket trial)”则为胰腺癌的精准治疗提供了日益增多的靶标。

虽然精准治疗是大势所趋,然而其在胰腺癌中实施的现状却令人堪忧。2015年,澳大利亚

金霍恩癌症治疗中心报道了个体化分子胰腺癌治疗(individualized molecular pancreatic cancer therapy, IMPaCT)研究,这项研究初始设计通过精准治疗靶标来决定治疗方案,检测内容包括人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)基因扩增、*KRAS*野生型以及DNA损伤修复突变(*BRCA1*、*BRCA2*、*PALB2*、*ATM*),中位获得检测报告的时间是21.5 d,由于样本量较小,且患者病情容易恶化,导致该项目实施极其困难,最终只能更改治疗流程和研究策略^[10]。2017年,一项来自美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC)的研究检测了336例胰腺癌患者肿瘤组织中的基因突变,其中26%的患者存在潜在可治疗靶点,然而仅4%的患者匹配了对应的精准治疗,且从送样到获得精准检测报告的中位时间为20 d^[11]。美国约翰斯·霍普金斯医院(Johns Hopkins Hospital)于2013—2017年共对92例胰腺癌患者进行了基因检测,其中11%的患者存在同源重组修复信号转导通路改变(*BRAC2*占6%,*ATM*占3%,*BRAC1*占1%),然而仅对3%的患者实施了匹配的精准治疗^[12]。因此,尽管约1/4的胰腺癌患者可能从精准治疗中获益,然而由于医师对于胰腺癌精准治疗认识上的不足,最终接受精准治疗的患者却往往不到4%。

2 美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐

精准治疗是近几年NCCN指南更新最活跃的版块。2022年第1版NCCN指南在胰腺癌精准治疗方面占有较大的篇幅,体现出专家委员会对精准治疗的重视。NCCN指南推荐对所有胰腺癌患者进行胚系突变检测;推荐对晚期以及根治术后复发的胰腺癌患者进行肿瘤/体细胞分子谱检测(tumor/somatic molecular profiling),由于80%的胰腺癌确诊时即为晚期,且多数胰腺癌患者根治术后会出现肿瘤复发,因此基本上所有的胰腺癌患者都推荐行肿瘤/体细胞分子谱检测。具体内容包^[13]: ① 对于所有确诊为胰腺癌的患者推荐行遗传性基因突变检测,使用

表1 胰腺癌常见可治疗靶点汇总

Tab. 1 Summary of common therapeutic targets for pancreatic cancer

Pathway or molecule	Related genes or indicators	Frequency
KRAS	<i>KRAS</i> wild type, <i>KRAS</i> G12C mutation	10%
Homologous recombination repair	<i>BRCA1/2</i> , <i>PALB2</i> , <i>ATM/ATR/ATRX</i> , <i>CHEK2</i> , <i>CDK12</i> , <i>RAD51</i> , <i>NBN</i> , <i>BLM</i> , <i>FANC</i> , <i>RAD51/51C</i> , <i>RAD50</i> , <i>BAP1</i> , <i>BARD1</i> , <i>BRIP1</i> , <i>MRE11</i>	>10%
Fusion gene	<i>NTRK</i> , <i>NRG1</i> , <i>ALK</i> , <i>RAF</i> , <i>RET</i> , <i>MET</i> , <i>FGFR2/3</i> , <i>ROS</i>	5%
Genome stability	<i>MSI-H</i> , <i>TMB</i> , <i>MMR-D</i> (<i>MLH1</i> , <i>MLH3</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH3</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS1</i> , <i>PMS2</i> , <i>POLE</i> , <i>EPCAM</i>)	1%
Others	<i>BRAF</i> , <i>HER2</i>	1%

遗传肿瘤综合征方面的全基因合集。对于具有致病性基因突变（包括*ATM*、*BRCA1*、*BRCA2*、*CDKN2A*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PALB2*、*PMS2*、*STK11*和*TP53*），或有恶性肿瘤家族史尤其是胰腺癌家族史的患者，不管是否检测出致病性的基因突变，都推荐到专业人员处进行遗传咨询；②推荐对局部晚期、远处转移以及根治术后复发的胰腺癌患者进行肿瘤/体细胞分子谱检测，以鉴定潜在的可治疗靶点。可治疗的体细胞相关靶标包括但不限于：融合基因（*ALK*、*NRG1*、*NTRK*、*ROS1*、*FGFR2*、*RET*）、基因突变（*BRAF*、*BRCA1/2*、*KRAS*、*PALB2*）、基因扩增（*HER2*）、微卫星不稳定（microsatellite instability, MSI）和（或）错配修复缺陷（mismatch repair, MMR）等。推荐使用肿瘤组织进行检测，当肿瘤组织无法提供时，可考虑使用循环中的细胞游离DNA（cell-free DNA, cfDNA）来替代。

更新点1：融合基因检测中新增*FGFR2*和*RET*两个可治疗靶点。

更新点2：免疫检测中新增MSI检测，以筛选出更多的免疫治疗获益患者。

更新点3：将*HER2*突变改为扩增，原因是胰腺癌中*HER2*突变较为罕见，而相比*HER2*扩增则更多见。然而作者认为，*HER2*突变和扩增都应该纳入检测范围。

更新点4：将胚系突变检测（germline testing）改为遗传性基因突变检测（genetic testing for inherited mutations），以方便大众理解。

更新点5：将检测方法[免疫组织化学检测、聚合酶链反应（polymerase chain reaction,

PCR）、二代测序（next-generation sequencing, NGS）]去除。随着分子生物学技术的进步，越来越多的相关技术被应用于临床，因此不限于上述所列技术。

更新点6：将“基因”改为“分子”，这主要是由于有的靶点可以不在基因水平检测，比如可在蛋白水平检测免疫治疗相关分子如PD-1、PD-L1、MLH1、MSH2、MSH6等的表达。

3 胰腺癌精准治疗靶点

3.1 *KRAS*突变状态

*KRAS*是恶性肿瘤中最为常见的致癌基因，其突变可引起下游相关信号转导通路的持续激活，导致恶性肿瘤发生。*KRAS*突变约见于90%的胰腺癌中，是胰腺癌发病过程中最为重要的分子改变。在*KRAS*突变的肿瘤中，80%的致癌突变发生在12号密码子中，最常见的突变位点有G12D、G12V、G12R和G12C等。虽然*KRAS*突变一直被认为是无法靶向的目标，但近年来的研究进展使得*KRAS*突变状态成为指导胰腺癌精准治疗的关键信息，这些包括*KRAS*野生型胰腺癌的靶向治疗、*KRAS* G12C小分子抑制剂的成功上市以及正在研究的针对*KRAS*其他类型突变的免疫和靶向治疗等。

3.1.1 *KRAS*野生型

*KRAS*野生型胰腺癌约占胰腺癌的10%，基本上所有*KRAS*野生型胰腺癌都存在精准治疗靶点，包括针对表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）的基因和融合基因（*NRG1*、*NTRK1*等）的靶向治疗，另外*BRAF*、*FGFR1*、*HER2*、*MAP2K1*、*PIK3CA*的突变或拷贝数扩增也是重要的治疗靶点。

一项来自德国波鸿大学的Ⅱb期临床研究探索了针对EGFR的尼妥珠单抗联合吉西他滨对比安慰剂联合吉西他滨治疗晚期胰腺癌的效果, 结果发现尼妥珠单抗能显著改善患者的预后(中位生存期: 8.6个月 vs 6.0个月, $P=0.0341$), *KRAS*野生型胰腺癌患者的疗效更佳(1年生存率: 53.8% vs 15.8%, $P=0.026$)^[14]。2022年, 秦叔逵等在美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会上报道了尼妥珠单抗联合吉西他滨治疗*KRAS*野生型局部晚期或转移性胰腺癌患者的Notable研究, 该研究为前瞻性、随机对照、双盲、多中心Ⅲ期临床研究, 纳入92例局部晚期或转移性胰腺癌患者, 按1:1随机分配接受尼妥珠单抗联合吉西他滨对比安慰剂联合吉西他滨治疗^[15]。结果显示, 尼妥珠单抗联合吉西他滨组的中位生存期显著延长, 死亡风险显著降低50%(10.9个月 vs 8.5个月, $P=0.025$, HR=0.50)。亚组分析显示, 未经胆道梗阻治疗的患者以及无手术史的患者生存获益更大。

Knepper等^[16]对100例胰腺癌患者进行基因检测, 发现13%的患者为*KRAS*野生型, 其中31%(4/13)存在融合基因改变, 包括*FGFR2*、*MET*、*NRG1*、*RAF1*, 这些患者接受了对应的靶向治疗, 其中1例患者出现肿瘤完全缓解, 而*KRAS*突变型胰腺癌患者未检测到融合基因改变。

3.1.2 *KRAS* G12C突变

尽管*KRAS*是较早发现的致癌基因之一, 但*KRAS*突变被认为是无法靶向的“铜豌豆”, 其靶向治疗药物的研究一直未有突破, 主要原因是*KRAS*蛋白缺少理想的小分子结合凹槽, 难以设计高亲和力的变构抑制剂。2019年, Canon等^[17]发现AMG 510可与*KRAS* G12C蛋白的凹槽结合, 从而抑制*KRAS* G12C基因突变恶性肿瘤的生长, 并可诱发肿瘤形成促炎性反应微环境, 提高免疫治疗的效果。此后临床研究证实, 索托拉西布(sotorasib, AMG510)对于*KRAS* G12C基因突变的非小细胞肺癌患者具有良好的效果^[18]。2021年5月, 首个靶向于*KRAS*突变的药物索托拉西布经美国食品药品监督管理局批准上市。

3.1.3 *KRAS*其他类型突变

3.1.3.1 免疫基因治疗

2022年, Leidner等^[19]报道了应用T细胞受体(T-cell receptor, TCR)基因疗法治疗胰腺癌患者的研究。研究者对患者自体T细胞进行基因工程改造, 使其表达两种异基因的T细胞受体, 其主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)基因型限定为人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-C*08:02, 同时能够靶向识别*KRAS* G12D基因突变的肿瘤产生的新抗原, 之后将T细胞回输到患者体内, 患者肺部转移灶明显缩小, 6个月时缩小幅度达72%, 并且在该论文提交时患者缓解仍然持续。然而, 仅约8%的白种人和11%的黑种人表达HLA-C*08:02基因型, 这严重限制了其潜在应用范围。此外, 另外1例具有*KRAS* G12D突变以及HLA-C*08:02基因型的胰腺癌患者却没有从该治疗中获益, 表明不同患者之间或不同部位转移灶仍存在异质性^[20]。尽管如此, 该研究为针对*KRAS*突变胰腺癌的免疫治疗带来了曙光。

3.1.3.2 靶向*KRAS*下游关键分子及协同致死

由于目前大多数*KRAS*突变胰腺癌仍缺乏有效的靶向治疗药物, 因此阐明*KRAS*下游关键信号转导通路有着尤为重要的意义。磷酸化蛋白质组学和蛋白质组学的整合分析显示, 5对激酶-磷酸化底物(CDK7-MCM2、AKT1-FLNA、PAK1-BAD、PAK2-MAPK6、SRC-STAT3)在胰腺癌中显著高表达, 而联合抑制PAK1/2和*KRAS*下游信号转导通路, 如丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)和磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)则可最大限度地抑制肿瘤细胞的增殖^[21]。另外, 有研究表明, *KRAS*可通过*KRAS*/PI3K/PDK1信号转导通路发挥促胰腺癌作用, 而该通路并不在同样具有*KRAS*突变的肺癌中起作用, 提示其对于胰腺癌有相对特异性, 阻断该通路能抑制胰

腺导管腺癌的癌变过程^[22]。Ko等^[23]开展了一项Ⅱ期多中心临床研究，针对既往化疗耐药的晚期胰腺癌患者，实施厄洛替尼（针对EGFR）和司美替尼〔针对丝裂原活化蛋白激酶激酶（mitogen-activated protein kinase kinase, MEK）1/2〕的双靶向治疗，共入组了46例患者，其中41%的患者病情稳定超过6周，中位无进展生存期为1.9个月。因此，该研究中双靶向抑制显示了一定的抗胰腺癌效果，然而有待更多的循证医学证据来支持联合靶向治疗策略。

3.1.3.3 RNA干扰

来自于以色列特拉维夫大学的Golan等^[24]针对15例有KRAS G12D突变的局部晚期胰腺癌患者，通过超声内镜注射RNA干扰药物siG12D-LODERTM至肿瘤内部，结果表明，在12例进行计算机断层成像（computed tomography, CT）评估的患者中，2例部分缓解，10例疾病稳定，中位生存期为15.12个月，其中5例患者出现严重不良反应。目前，该团队正在开展一项Ⅱ期临床研究（NCT01676259）。

3.2 同源重组修复基因突变

DNA损伤修复（DNA damage repair, DDR）包括同源重组修复（homologous recombination repair, HRR）和非同源重组修复，相比非同源重组修复，同源重组修复利用同源片段来修复损伤DNA，因而修复更为准确。同源重组修复缺陷在胰腺癌中以胚系突变（germline mutation）更为常见。胚系突变指在人的胚胎发育时便已携带的变异（几乎全部遗传自父母，人体的所有细胞都带有一致的胚系变异），可从外周血白细胞检出，这有别于在肿瘤发生过程中产生、只存在肿瘤细胞中的体细胞突变（somatic mutation）。有研究^[25-27]报道，12%~25%的胰腺癌患者存在胚系或者体细胞同源重组缺陷，其中7%~10%的无胚系gBRCA/PALB2突变的患者具有体细胞同源重组缺陷，这部分患者也可能受益于铂类药物或PARP抑制剂的治疗。

2020年，美国癌症研究协会（American Association for Cancer Research, AACR）年会报道了一项检测转移性胰腺癌标本中同源重组修复基因突变（homologous recombination repair

gene mutations, HRRm）的研究^[28]结果，该研究检测了POLO研究中保存的肿瘤标本，并与癌症基因组图谱计划（the Cancer Genome Atlas, TCGA）以及基金医学公司（Foundation Medicine Inc., FMI）的相关数据进行对比。结果表明，在POLO、FMI和TCGA三个队列中，HRRm发生频率分别为15.5%、12.0%和11.0%，其中非BRCA相关的HRRm（non-BRCA HRRm）发生频率分别为7.5%、5.6%和8.9%，这种不同突变频率可能与肿瘤大小、不同种族或标本来源（原发或不同部位转移灶）等有关。HRRm中以BRCA2、BRCA1和ATM最为常见，并且三者存在互斥性。在POLO和FMI队列中，BRCA1/2体细胞突变发生频率约为2%，BRCA1/2的胚系突变和体细胞突变存在互斥。一项来自美国梅奥诊所的研究^[29]收集了250例胰腺癌患者进行病理性胚系突变（pathogenic germline variant, PGV）检测，这些患者并未从家族史或年龄方面进行筛选，结果表明，15.2%的患者存在PGV，具有恶性肿瘤家族史的患者具有更高的PGV发生率，这些PGV中，68%为同源重组修复相关基因，包括BRCA1、BRCA2、PALB2、ATM、CHEK2、NBN和RAD51C。

2019年，Golan等^[5]报道了针对具有BRCA1或BRCA2胚系突变的晚期胰腺癌进行PARP抑制剂奥拉帕利维持治疗的POLO研究。该研究为一项随机、双盲、对照的Ⅲ期临床研究，患者既往接受铂类药物一线化疗过程中未出现疾病进展，而后接受奥拉帕利或安慰剂的维持治疗。结果表明，奥拉帕利能显著延长患者的无进展生存期（7.4个月 vs 3.8个月， $P=0.004$ ），然而在中期的生存分析中（数据成熟度为46%的条件下），奥拉帕利组与对照组相比并未有总体生存获益（中位生存期：18.9个月 vs 18.1个月， $P=0.68$ ）。该研究为胰腺癌领域首个基于生物标志物的Ⅲ期临床研究。虽然POLO研究在提高总体生存方面仍有待数据积累，但毋庸置疑的是，该研究开启了胰腺癌基于生物标志物治疗的新纪元，是胰腺癌治疗领域的里程碑。此外，Pishvaian等^[30]使用“KYT”计划中收集的820例胰腺癌患者的标本进行胚系和体细胞同源重组缺

陷检测, 相关基因包括*BRCA1/2*、*PALB2*、*ATM/ATR/ATR*、*BAP1*、*BARD1*、*BRIP1*、*CHEK1/2*、*RAD50/51/51B*、*FANCA/C/D2/E/F/G/L*等。结果表明, 对于晚期实施铂类药物治疗的胰腺癌患者, 同源重组缺陷患者预后明显优于非同源重组缺陷患者(中位生存期: 2.37年 vs 1.45年, $P=0.000\ 072$), 而未接受铂类药物治疗的患者两组之间生存情况差异无统计学意义。另外, 在手术切除且接受铂类药物治疗的胰腺癌患者中, 两组之间的总体生存情况差异无统计学意义。

3.3 融合基因

融合基因是两个或多个基因的编码区首尾相连, 置于同一套调控序列(包括启动子、增强子、核糖体结合序列、终止子等)控制之下, 构成的嵌合基因。检测手段包括NGS、荧光原位杂交技术(*fluorescence in situ hybridization*, FISH)和PCR等。胰腺癌中融合基因以*KRAS*野生型、年轻患者或腺泡细胞癌更为多见。

德国国家癌症中心Heining等^[31]在17例年轻(24~49岁)胰腺癌患者中进行了全基因组和转录组测序, 结果发现4例*KRAS*野生型胰腺癌患者的肿瘤中存在融合基因改变(3例*NRG1*, 1例*RET*), 其中2例具有*NRG1*基因重排的患者对ERBB靶向治疗抑制剂如阿法替尼、厄洛替尼等有效, 转移灶出现了明显的退缩, 糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)也明显下降。这项研究表明, 融合基因改变在*KRAS*野生型胰腺癌中较为常见, 具有融合基因改变的胰腺癌往往提示对某些靶向治疗药物有效果。Laetsch等^[32]对17例具有*NTRK1-3*融合基因改变的晚期恶性肿瘤儿童患者(非胰腺癌)进行了拉罗替尼的治疗, 结果发现, 这些患者对拉罗替尼的客观缓解率高达93%, 而不具有*NTRK1-3*融合基因改变的7例患者均未出现客观缓解。

3.4 免疫治疗

免疫治疗是当前恶性肿瘤治疗研究中最活跃的领域, 在胰腺癌中主要集中在针对PD-1的免疫检查点抑制剂。然而一项meta分析表明, 仅1.1%的胰腺癌存在高肿瘤突变负荷, 这部分肿瘤以黏液性或髓样病理学类型更为常见, 对免疫治疗具有较好的效果^[33]。免疫治疗效果预测

指标包括: ① 肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB), 指对肿瘤组织样本进行测序, 每Mb碱基序列中体细胞突变的总数, 临界值13.8 mut/Mb; ② MSI, 指DNA序列中简单重复序列的碱基长度和(或)重复次数的增加或减少, 18或以上定义为高MSI(MSI-high, MSI-H); ③ MMR相关基因胚系突变(*EPCAM*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*、*POLE*), 具有错配损伤修复缺陷的患者可从PD1靶向治疗抑制剂治疗中获益^[34]。其他潜在预测指标包括: ① PD-1/PD-L1表达, 主要通过免疫组织化学法来检查, 目前尚未有充分的证据表明PD-1/PD-L1的表达能预测胰腺癌免疫治疗的效果; ② HLA分型: 又被称为人类的MHC是调节免疫应答的一组紧密连锁基因群, 具有高度的遗传多态性。HLA分型是免疫细胞“区分敌我”的关键, 不同HLA分型可能会影响免疫治疗的效果。

MSKCC的Hu等^[35]对833例胰腺癌患者进行错配损伤修复缺陷(mismatch repair deficient, MMR-D)检测, 结果发现, 0.8%(7/833)的肿瘤组织中存在错配损伤修复缺陷, 所有7例患者都有林奇综合征家族史, 其中4例患者对免疫治疗有效(1例完全缓解, 2例部分缓解, 1例疾病稳定)。

绝大多数胰腺癌为免疫“冷”肿瘤, 因此, 除了如何鉴定胰腺癌免疫“热”肿瘤外, 探索“冷”肿瘤的免疫排斥机制更为重要。研究^[21]表明, 免疫“冷”肿瘤具有更高水平的糖酵解以及细胞连接蛋白的磷酸化, 而细胞连接蛋白在调节内皮细胞通透性中起重要作用, 因而免疫“冷”亚型与内皮细胞重塑、糖酵解增加和细胞连接蛋白失调有关。

对于胰腺癌, 若联合其他治疗, 包括运动、化疗、放疗、靶向治疗等有可能会使免疫“冷”肿瘤变为免疫“热”肿瘤。如来自美国纽约大学医学院的研究团队发现有氧运动可以促进免疫动员和肿瘤浸润性IL-15R α^+ CD8 T细胞的积聚, 抑制肿瘤生长, 延长生存期, 并增强化疗敏感性^[36]。来自海军军医大学附属长海医院的张火俊团队开展了一项针对根治术后复发胰腺癌的II期临床研究, 发现立体定向放疗(stereotactic

body radiotherapy, SBRT)联合帕博利珠单抗 (pembrolizumab, 抗PD-1/PD-L1药物)和曲美替尼 (trametinib)可改善这类患者的预后^[37]。

3.5 其他可治疗靶点

3.5.1 BRAF

*BRAF*是一个重要的癌基因,通过调节MEK/ERK信号转导通路发挥作用,影响细胞分裂和增殖,其突变多见于黑色素瘤、结直肠癌、甲状腺癌等。Hendifar等^[38]发现2.2% (84/3 781)的胰腺癌患者存在*RAF*相关基因改变,以*BRAF V600E* (外显子15)、*BRAFΔNVTAP* (外显子11)和*SND1-BRAF*融合基因等最为常见,这些患者可能从MEK/ERK抑制剂治疗中获益,尤其是*KRAS*野生型胰腺癌患者。此外,*RAF*基因突变的胰腺癌更可能从5-FU治疗中获益。美国丹娜-法伯癌症研究所Aguirre等^[39]报道了1例66岁的女性晚期胰腺癌患者,该患者存在*BRAF*框内缺失,在二线化疗耐药后,使用曲美替尼达到部分缓解。更为重要的是,研究者对这例患者cfDNA中MEK突变进行了实时追踪,发现当这例患者对曲美替尼耐药时出现了新的MEK2突变。

3.5.2 HER2基因

*HER2*基因是表皮生长因子受体家族的一员,该基因的拷贝数扩增激活下游信号转导通路,促进肿瘤的发生、发展。*HER2*作为恶性肿瘤的有效治疗靶点已在乳腺癌、胃癌中得到证实,*HER2*基因拷贝数扩增的肿瘤可能对曲妥单抗敏感。基因拷贝数变异 (copy number variant, CNV)是一种介于1 kb~3 Mb的DNA片段的变异,大部分拷贝数变异都与复杂疾病密切相关。在胰腺癌中,*HER2*基因扩增可发生于2%的胰腺癌中,较*HER2*突变较为常见^[40],因此2022年第1版NCCN指南将*HER2*基因由突变改成扩增,然而实质上两者皆应囊括。

4 精准检测重点推荐人群

胰腺癌患者的家族史和个人史等对于精准治疗有重要的提示意义,因此门诊接诊患者时要注意询问病史。推荐有恶性肿瘤家族史或病理学分子改变的胰腺癌患者进行专业的遗传咨询。对于年轻发病的胰腺癌患者,如<50岁,或具有腺泡

细胞分化的胰腺癌患者,建议进行遗传咨询。

4.1 恶性肿瘤家族史

对于具有家族性恶性肿瘤病史的胰腺癌患者,包括胰腺癌、乳腺癌、胃癌、结直肠癌等,这些患者更容易携带遗传性基因改变,因而推荐进行基因检测。所有胰腺癌患者中,约10%的患者为家族性胰腺癌 (familial pancreatic cancer, FPC)。一项前瞻性登记研究分析了838个家系中5 179个体,发现仅有1名直系亲属患胰腺癌,其余亲属患胰腺癌的风险是正常人群的4.6倍,而如果有2名直系亲属患胰腺癌,其余亲属患胰腺癌的风险是正常人群的6.4倍^[41]。如果家族中出现<50岁的年轻胰腺癌患者,则一级亲属患胰腺癌的风险高达9.3倍^[42]。相关的PGV包括*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*PALB2*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*、*CDKN2A*、*TP53*等。一项来自美国梅奥诊所的研究^[43]对1 652例患者进行了遗传相关胚系突变检测,发现20.73%的胰腺癌患者存在遗传相关胚系突变,其中*ATM*、*BRCA2*、*CDKN2A*、*MSH2*、*MSH6*、*PALB2*、*TP53*等突变会增加5倍以上患胰腺癌风险,而*BRCA1*突变会增加2倍以上风险。因此,对于具有遗传性胚系基因突变的患者,建议其一级亲属行相关基因检测,并对具有胚系基因突变的亲属进一步行胰腺癌相关筛查。

4.2 恶性肿瘤个人史

胰腺癌患者既往个人恶性肿瘤史方面,以乳腺癌、胃癌、结直肠癌、前列腺癌、卵巢癌等更为常见,这部分患者应推荐进行分子检测。研究^[43]表明,具有乳腺癌个人史的胰腺癌患者具有更高的*BRCA2*和*ATM*突变的比例,因而可能对铂类药物和PARP抑制剂治疗敏感。

4.3 年轻患者

MSKCC的Varghese等^[44]收集了450例<50岁的年轻胰腺癌患者,对其中132例患者进行了体细胞突变检测,发现15.9% (21/132)的患者为*KRAS*野生型,这些患者具有可治疗的基因改变,包括*ETV6-NTRK3*、*TPR-NTRK1*、*SCLA5-NRG1*、*ATP1B1-NRG1*融合、*IDH1 R132C*突变以及错配损伤修复缺陷等。另外,31.9% (44/138)患者存在病理性的胚系基因改变,具

有病理胚系基因改变的年轻胰腺癌患者预后要显著优于无病理胚系基因改变的年轻胰腺癌患者 (HR=0.42, 95% CI: 0.26~0.69)。这项研究表明, 年轻胰腺癌患者具有更多的潜在可治疗靶点, 更有可能从基因检测及精准治疗中获益。

4.4 作为特殊病理学类型之一的腺泡细胞癌

胰腺外分泌恶性肿瘤病理学类型中, 除了导管腺癌 (包括黏液性非囊性癌、印戒细胞癌、腺鳞癌、未分化癌等) 外, 还存在腺泡细胞癌、胰母细胞瘤等罕见病理学类型。腺泡细胞癌占所有胰腺恶性肿瘤的1%~2%, 其中儿童患者约占15%, 男性好发, 恶性程度高。来自于MSKCC的研究^[45]对44例腺泡细胞癌标本进行分子检测, 发现23%的病例中存在*BRAF*及*RAF1*的基因重排, 其中*BRAF*重排中以*SND1-BRAF*更为常见, 该亚型用MEK抑制剂治疗有效。更为重要的是, 45%的病例中存在DNA损伤修复通路的失活, 这部分病例往往缺乏*RAF*基因重排改变, 因而接近70%的腺泡细胞癌患者存在潜在可治疗的靶点。来自于约翰斯·霍普金斯大学的Jiao等^[46]对23例手术切除的具有腺泡细胞分化的胰腺癌 (包括腺泡细胞癌、胰母细胞瘤、混合型肿瘤等) 进行全外显子测序, 结果发现超过1/3的病例存在可治疗的靶点, 包括*BRCA2*、*PALB2*、*ATM*、*BAP1*、*BRAF*和*JAK1*等。因此, 对于罕见病理学类型的胰腺外分泌肿瘤患者, 应重视精准检测和治疗。

5 精准检测技术及行业规范

目前市场上有许多基因检测单位, 然而由于缺乏对胰腺癌遗传背景的认识, 因此许多检测都缺乏针对性, 检测质量参差不齐, 主要包括四大常见问题:

① 缺乏*KRAS*突变信息: 尽管目前针对绝大多数*KRAS*突变还缺乏有效的靶向治疗药物, 但*KRAS*野生型胰腺癌基本上都有治疗靶点, 因此基因检测报告应常规列出*KRAS*突变状态; ② 缺乏肿瘤细胞含量信息: 由于胰腺癌间质含量丰富, 许多测序结果由于肿瘤细胞含量低而未能反映胰腺癌的真实分子变异; ③ 缺乏融合基因信息: 由于技术原因而未列出融合基因改变; ④ 缺乏胚系基因突变信息: 只检测了肿瘤组织中的体

细胞突变, 未检测血液中的胚系突变。因此, 建立标准化的胰腺癌分子检测模板, 提供原始数据以便质控和再分析使用, 建立遗传咨询和可提供精准建议的专业团队, 这些措施将有利于推动胰腺癌精准治疗的实施。

5.1 胰腺癌分子检测质控要求

(1) 列出送检DNA总量: DNA总量低会影响测序准确性。

(2) 列出肿瘤细胞含量 (%): 样本经H-E染色后进行肿瘤细胞占比的病理学检查评估。血浆cfDNA或循环肿瘤DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 样本无需肿瘤细胞占比评估。

(3) 列出样本质量等级: 利用琼脂糖凝胶电泳评估DNA片段的完整性。

(4) 列出平均测序深度 (X): 目标基因每个碱基被测到的平均次数。

(5) 列出碱基质量Q30或Q20比率 (%): 测序数据中碱基质量在Q30以上 (即错误率千分之一以下) 或Q20以上 (即错误率百分之一以下) 的占比。

(6) 列出覆盖度 (%): 目标检测区域被reads覆盖到的比例。

(7) 列出四大指标: *KRAS*突变状态、融合基因、胚系同源重组修复缺陷及免疫治疗相关指标。

5.2 标本问题

(1) 标本来源: 推荐行肿瘤组织样本的分子检测, 可考虑行空芯针穿刺以获得更多的标本行分子检测。若获取不到组织标本, 则由cfDNA或ctDNA代替。是否可通过患者来源移植瘤 (patient-derived xenograft, PDX) 模型和患者来源类器官 (patient-derived organoid, PDO) 来进行分子检测并指导临床治疗, 目前正在探索中^[47]。

(2) 取材部位: 由于胰腺癌异质性的存在, 原发肿瘤和转移灶分子改变可存在明显差异, 考虑到转移灶对患者的危害远远大于原发肿瘤, 因此首选推荐行转移肿瘤的基因检测^[48]。研究^[49]表明, *MYC*扩增常见于胰腺癌肝转移灶, *STK11*突变多见于肺转移灶, 而*ATM*和*ARID2*突变则多见于腹膜转移灶。

6 总结与展望

精准治疗是提高胰腺癌患者疗效的必经之路。由于胰腺癌精准治疗的靶点相对有限,且存在生存期短及标本难获得等劣势,因此必须强调精准检测技术规范的重要性,强调各中心协作而积累循证医学证据的紧迫性。因此,应进行针对胰腺癌的专业检测而非泛肿瘤检测,明确胰腺癌分子检测质控要求,设计并优化检测流程从而提高检测率,建立专业化的精准分析团队,提供可治疗靶点及对应药物的定期更新,进而推动胰腺癌精准治疗从小众走向主流。相信随着业内对精准治疗的重视,胰腺癌的精准治疗必将迎来春天。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] HAYASHI A, HONG J, IACOBUZIO-DONAHUE C A. The pancreatic cancer genome revisited [J] . Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(7): 469-481.
- [2] 朱鑫哲, 李 浩, 徐华祥, 等. 2021年胰腺癌研究及诊疗新进展 [J] . 中国癌症杂志, 2022, 32(1): 1-12.
ZHU X Z, LI H, XU H X, et al. Advances in basic research, clinical diagnosis and treatment of pancreatic cancer in 2021 [J] . China Oncol, 2022, 32(1): 1-12.
- [3] QIAN Y Z, GONG Y T, FAN Z Y, et al. Molecular alterations and targeted therapy in pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 130.
- [4] 雷洋洋, 王小林. “精准医学”模式下胰腺癌防治的探索与进展 [J] . 复旦学报(医学版), 2021, 48(2): 255-260.
LEI Y Y, WANG X L. Exploration and progress in prevention and treatment of pancreatic cancer under the “precision medicine” model [J] . Fudan Univ J Med Sci, 2021, 48(2): 255-260.
- [5] GOLAN T, HAMMEL P, RENI M, et al. Maintenance olaparib for germline *BRCA*-mutated metastatic pancreatic cancer [J] . N Engl J Med, 2019, 381(4): 317-327.
- [6] PISHVAIAN M J, BLAIS E M, BRODY J R, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial [J] . Lancet Oncol, 2020, 21(4): 508-518.
- [7] PISHVAIAN M J, BENDER R J, HALVERSON D, et al. Molecular profiling of patients with pancreatic cancer: initial results from the Know Your Tumor initiative [J] . Clin Cancer Res, 2018, 24 (20): 5018-5027.
- [8] KLEEFF J, MICHALSKI C W. Precision oncology for pancreatic cancer in real-world settings [J] . Lancet Oncol, 2020, 21(4): 469-471.
- [9] AUNG K L, FISCHER S E, DENROCHE R E, et al. Genomics-driven precision medicine for advanced pancreatic cancer: early results from the COMPASS trial [J] . Clin Cancer Res, 2018, 24(6): 1344-1354.
- [10] CHANTRILL L A, NAGRIAL A M, WATSON C, et al. Precision medicine for advanced pancreas cancer: the individualized molecular pancreatic cancer therapy (IMPACT) trial [J] . Clin Cancer Res, 2015, 21 (9): 2029-2037.
- [11] LOWERY M A, JORDAN E J, BASTURK O , et al. Real-time genomic profiling of pancreatic ductal adenocarcinoma: potential actionability and correlation with clinical phenotype [J] . Clin Cancer Res, 2017, 23 (20): 6094-6100.
- [12] DING D, JAVED A A, CUNNINGHAM D, et al. Challenges of the current precision medicine approach for pancreatic cancer: a single institution experience between 2013 and 2017 [J] . Cancer Lett, 2021, 497: 221-228.
- [13] NCCN Guidelines Version 1. 2022. Pancreatic Adenocarcinoma.
- [14] SCHULTHEIS B, REUTER D, EBERT M P, et al. Gemcitabine combined with the monoclonal antibody nimotuzumab is an active first-line regimen in *KRAS* wildtype patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a multicenter, randomized phase II b study [J] . Ann Oncol, 2017, 28(10): 2429-2435.
- [15] QIN S K, BAI Y X, WANG Z S, et al. Nimotuzumab combined with gemcitabine versus gemcitabine in *KRAS* wild-type locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a prospective, randomized-controlled, double-blinded, multicenter, and phase III clinical trial [C] . 2022 ASCO Annual Meeting. Abstract LBA4011.
- [16] FUSCO M J, SAEED-VAFA D, CARBALLIDO E M, et al. Identification of targetable gene fusions and structural rearrangements to foster precision medicine in *KRAS* wild-type pancreatic cancer [J] . JCO Precis Oncol, 2021, 5: PO.20.00265.
- [17] CANON J, REX K, SAIKI A Y, et al. The clinical *KRAS* (G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity [J] . Nature, 2019, 575(7781): 217-223.
- [18] SKOULIDIS F, LI B T, DY G K, et al. Sotorasib for lung cancers with *KRAS* p.G12C mutation [J] . N Engl J Med, 2021, 384(25): 2371-2381.
- [19] LEIDNER R, SANJUAN SILVA N, HUANG H Y, et al. Neoantigen T-cell receptor gene therapy in pancreatic cancer [J] . N Engl J Med, 2022, 386(22): 2112-2119.
- [20] MELIEF C J M. T-cell immunotherapy against mutant *KRAS* for pancreatic cancer [J] . N Engl J Med, 2022, 386(22): 2143-2144.
- [21] CAO L W, HUANG C, CUI ZHOU D, et al. Proteogenomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . Cell, 2021, 184(19): 5031-5052.e26.
- [22] ESER S, REIFF N, MESSER M, et al. Selective requirement of PI3K/PDK1 signaling for *Kras* oncogene-driven pancreatic cell

- plasticity and cancer [J] . *Cancer Cell*, 2013, 23(3): 406–420.
- [23] KO A H, BEKAIH-SAAB T, VAN ZIFFLE J, et al. A multicenter, open-label phase II clinical trial of combined MEK plus EGFR inhibition for chemotherapy-refractory advanced pancreatic adenocarcinoma [J] . *Clin Cancer Res*, 2016, 22 (1): 61–68.
- [24] GOLAN T, KHVALEVSKY E Z, HUBERT A, et al. RNAi therapy targeting *KRAS* in combination with chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer patients [J] . *Oncotarget*, 2015, 6(27): 24560–24570.
- [25] BAILEY P, CHANG D K, NONES K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer [J] . *Nature*, 2016, 531(7592): 47–52.
- [26] GOLAN T, O’KANE G M, DENROCHE R E, et al. Genomic features and classification of homologous recombination deficient pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . *Gastroenterology*, 2021, 160(6): 2119–2132.e9.
- [27] 楼文晖. 胰腺癌精准治疗现状、挑战和未来 [J] . *中国实用外科杂志*, 2021, 41(9): 1014–1016.
- LOU W H. The current status, challenge, and future of precision treatment for pancreatic cancer [J] . *Chin J Pract Surg*, 2021, 41(9): 1014–1016.
- [28] LAI Z W, GOLAN T, KINDLER H L, et al. POLO: Homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in metastatic pancreatic cancer (mPaC) tumors [J] . *Cancer Res*, 2020, 80(16 suppl): Abstract nr CT217.
- [29] USON P L S Jr, SAMADDER N J, RIEGERT-JOHNSON D, et al. Clinical impact of pathogenic germline variants in pancreatic cancer: results from a multicenter, prospective, universal genetic testing study [J] . *Clin Transl Gastroenterol*, 2021, 12(10): e00414.
- [30] PISHVAIAN M J, BLAIS E M, BRODY J R, et al. Outcomes in patients with pancreatic adenocarcinoma with genetic mutations in DNA damage response pathways: results from the Know Your Tumor program [J] . *JCO Precis Oncol*, 2019, 3: 1–10.
- [31] HEINING C, HORAK P, UHRIG S, et al. *NRG1* fusions in *KRAS* wild-type pancreatic cancer [J] . *Cancer Discov*, 2018, 8(9): 1087–1095.
- [32] LAETSCH T W, DUBOIS S G, MASCARENHAS L, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring *NTRK* gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study [J] . *Lancet Oncol*, 2018, 19(5): 705–714.
- [33] LAWLOR R T, MATTIOLO P, MAFFICINI A, et al. Tumor mutational burden as a potential biomarker for immunotherapy in pancreatic cancer: systematic review and still-open questions [J] . *Cancers (Basel)*, 2021, 13(13): 3119.
- [34] LE D T, URAM J N, WANG H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J] . *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509–2520.
- [35] HU Z I, SHIA J R, STADLER Z K, et al. Evaluating mismatch repair deficiency in pancreatic adenocarcinoma: challenges and recommendations [J] . *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6): 1326–1336.
- [36] KURZ E, HIRSCH C A, DALTON T, et al. Exercise-induced engagement of the IL-15/IL-15R α axis promotes anti-tumor immunity in pancreatic cancer [J] . *Cancer Cell*, 2022, 40(7): 720–737.e5.
- [37] ZHU X F, CAO Y S, LIU W Y, et al. Stereotactic body radiotherapy plus pembrolizumab and trametinib versus stereotactic body radiotherapy plus gemcitabine for locally recurrent pancreatic cancer after surgical resection: an open-label, randomised, controlled, phase 2 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2022, 23(3): e105–e115.
- [38] HENDIFAR A, BLAIS E M, WOLPIN B, et al. Retrospective case series analysis of *RAF* family alterations in pancreatic cancer: real-world outcomes from targeted and standard therapies [J] . *JCO Precis Oncol*, 2021, 5: PO.20.00494.
- [39] AGUIRRE A J, NOWAK J A, CAMARDA N D, et al. Real-time genomic characterization of advanced pancreatic cancer to enable precision medicine [J] . *Cancer Discov*, 2018, 8(9): 1096–1111.
- [40] CHOU A, WADDELL N, COWLEY M J, et al. Clinical and molecular characterization of *HER2* amplified-pancreatic cancer [J] . *Genome Med*, 2013, 5(8): 78.
- [41] KLEIN A P, BRUNE K A, PETERSEN G M, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds [J] . *Cancer Res*, 2004, 64(7): 2634–2638.
- [42] BRUNE K A, LAU B, PALMISANO E, et al. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds [J] . *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(2): 119–126.
- [43] HU C L, LADUCA H, SHIMELIS H, et al. Multigene hereditary cancer panels reveal high-risk pancreatic cancer susceptibility genes [J] . *JCO Precis Oncol*, 2018, 2. PO. 17. 00291.
- [44] VARGHESE A M, SINGH I, SINGH R, et al. Early-onset pancreas cancer: clinical descriptors, genomics, and outcomes [J] . *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(9): 1194–1202.
- [45] CHMIELECKI J, HUTCHINSON K E, FRAMPTON G M, et al. Comprehensive genomic profiling of pancreatic acinar cell carcinomas identifies recurrent *RAF* fusions and frequent inactivation of DNA repair genes [J] . *Cancer Discov*, 2014, 4(12): 1398–1405.
- [46] JIAO Y C, YONESCU R, OFFERHAUS G J, et al. Whole-exome sequencing of pancreatic neoplasms with acinar differentiation [J] . *J Pathol*, 2014, 232(4): 428–435.
- [47] 王欢, 金钢. 胰腺癌精准治疗的现状和展望 [J] . *中国普通外科杂志*, 2021, 30(9): 997–1005.
- WANG H, JIN G. Current status and future perspective of precision medicine in pancreatic cancer treatment [J] . *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(9): 997–1005.
- [48] COLLISSON E A. Bringing pancreas cancer into the lab [J] . *Cancer Discov*, 2018, 8(9): 1062–1063.
- [49] BRAR G, BLAIS E M, JOSEPH BENDER R, et al. Multi-omic molecular comparison of primary versus metastatic pancreatic tumours [J] . *Br J Cancer*, 2019, 121(3): 264–270.

(收稿日期: 2022-06-29 修回日期: 2022-10-18)