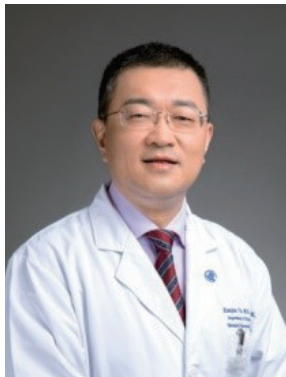


· 专家述评 ·



虞先濬，主任医师，二级教授，博士研究生导师，复旦大学附属肿瘤医院院长，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”。享受国务院政府特殊津贴，全国五一劳动奖章获得者，上海市科技精英，上海工匠，上海市领军人才，上海市优秀学术带头人。担任中国抗癌协会胰腺癌专业委员会主任委员，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学专业委员会常务委员，中国临床肿瘤学会胰腺癌专家委员会常务委员，美国外科医师学院Fellow（FACS）等职务。主持国家杰出青年科学基金1项，国家自然科学基金区域合作重点项目1项，国家自然科学基金中德合作项目1项，国家自然科学基金面上项目3项，省部级项目12项。以通信作者在*Journal of Clinical Oncology*、*Cell Research*、*GUT*、*Annals of Surgery*、*Autophagy*、*Clinical Cancer Research*、*Cancer Research*等国际权威SCI收录期刊上发表论文250余篇。获上海市科技进步一等奖、中国抗癌协会科技奖一等奖、上海医学科技奖一等奖、上海市职工优秀创新成果奖一等奖。

2024年胰腺癌研究及诊疗新进展

王 婷，秦 毅，徐晓武，虞先濬

复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海市胰腺肿瘤研究所，上海市胰腺肿瘤精准诊疗重点实验室，复旦大学胰腺肿瘤研究所，上海200032

[摘要] 胰腺癌是一种恶性程度极高的恶性肿瘤，其发病率自2000年以来呈缓慢增长趋势。尽管诊疗水平的提升促使胰腺癌患者的5年生存率相较于50年前有了一定提高，但仍是预后不容乐观的恶性肿瘤之一。步入2024年，胰腺癌早期筛查策略、疾病机制探索、临床诊疗方案等研究领域取得了诸多进展，并显示出良好的临床应用前景。早期筛查方面，人工智能（artificial intelligence, AI）技术赋能胰腺癌早诊、早筛，使临床诊疗踏上新台阶；此外，液体活检等技术的准确率提升，为胰腺癌早筛提供了新方向。疾病发病机制研究方面，3D基因组映射技术揭示了胰腺导管上皮内瘤变（pancreatic intraepithelial neoplasm, PanIN）的多克隆起源和遗传异质性。基础研究方面，模拟胰腺癌独特结构特征的分支器官模拟系统为胰腺癌体外研究提供了新模型；肿瘤重要代谢物乳酸将胰腺癌代谢微环境与表观遗传学改变联系在一起，揭示了潜在治疗靶点；组蛋白H3K36三甲基转移酶SETD2缺陷导致胰腺癌内源性表观遗传失调，并促进线粒体氧化磷酸化（oxidative phosphorylation, OXPHOS）和肿瘤进展；基质细胞与癌细胞间信号分子血小板衍生生长因子受体（platelet-derived growth factor receptor, PDGFR）轴形成双向分泌回路，或能成为治疗新靶点；嵌合抗原受体巨噬细胞（chimeric antigen receptor macrophage, CAR-M）靶向c-MET的疗法展现出与化疗药物协同增效的潜力；胰腺癌微环境中的巨噬细胞通过CCL5/ TRAF6/核因子- κ B（nuclear factor- κ B, NF- κ B）通路促进胰腺癌恶病质进展，表明巨噬细胞有望成为预测及干预胰腺癌恶病质发生、发展的有效靶点。诊疗方面，新辅助化疗后手术可改善可切除与交界可切除患者的总生存（overall survival, OS），但仍需进一步优化新辅助化疗方案；首个临床有效的KRAS^{G12D}靶向药物已见报道，广谱KRAS突变体抑制剂研究不断涌现；通过糖酵解相关评

基金项目：国家自然科学基金（U21A20374, 82373006, 82172948, 82141129, 82173281）；上海市科学技术重大项目（21JC1401500）。

利益冲突：无。

伦理批件：不需要。

知情同意：不需要。

引用本文：王 婷, 秦 毅, 徐晓武, 等. 2024年胰腺癌研究及诊疗新进展 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(1): 1-11.

Funding: National Natural Science Foundation of China (U21A20374, 82373006, 82172948, 82141129, 82173281); Shanghai Municipal Science and Technology Major Project (21JC1401500).

Conflicts of interest: no.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: WANG T, QIN Y, XU X W, et al. New advances in pancreatic cancer basic research, clinical diagnosis and treatment in 2024 [J]. *China Oncol*, 2025, 35(1): 1-11.

分 (glycolysis-related scores, GRS) 进行患者分层能够进一步指导治疗方案选择; “智能外泌体” (Exo^{Smart}) 通过增强细胞摄取能力协助提高化疗效果; 免疫治疗联合化疗临床试验的实施, 有望协同提高胰腺癌疗效; 派安普利单抗和安罗替尼联合白蛋白结合型紫杉醇/吉西他滨 (PAAG) 在一线转移性胰腺癌 (metastatic pancreatic cancer, mPC) 患者中显示出较好的疗效和安全性; 靶向KRAS突变编码新抗原的癌症疫苗ELI-002 2P能够诱导抗肿瘤免疫反应; 溶瘤腺病毒疗法能够协同化疗药物提高晚期胰腺导管腺癌患者的疗效。本文就2024年度胰腺癌基础研究和诊疗领域的最新重大进展进行综述。

[关键词] 胰腺癌; 流行病学; 基础研究; 临床研究

中图分类号: R735.9 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.01.001

New advances in basic research, clinical diagnosis and treatment of pancreatic cancer in 2024 WANG Ting, QIN Yi, XU Xiaowu, YU Xianjun (Department of Pancreatic Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai Pancreatic Cancer Institute, Shanghai Key Laboratory of Precision Medicine for Pancreatic Cancer, Pancreatic Cancer Institute, Fudan University, Shanghai 200032, China)

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

[Abstract] Pancreatic cancer is a highly malignant tumor, and its incidence rate has been slowly increasing since 2000. Although the improvement of diagnosis and treatment has led to an increase in the five-year survival rate of pancreatic cancer compared to 50 years ago, it remains one of the discouraging tumor diseases regarding its prognosis. In 2024, many achievements were made in the research of early screening, disease mechanism, clinical diagnosis and treatment of pancreatic cancer, showing a good prospect for clinical application. In early screening, artificial intelligence (AI) technology has empowered early diagnosis and screening of pancreatic cancer, pushing clinical diagnosis and treatment to a new level. Additionally, improvements in the accuracy of technologies such as liquid biopsy have provided new directions for early screening of pancreatic cancer. In terms of research on disease pathogenesis, 3D genome mapping technology has revealed the polyclonal origin and genetic heterogeneity of pancreatic intraepithelial neoplasm (PanIN). In basic research, a branched organ simulation system that mimics the unique structural characteristics of pancreatic cancer provides a new model for *in vitro* studies of pancreatic cancer. Lactate, an important tumor metabolite, links the metabolic microenvironment of pancreatic cancer with epigenetic changes, revealing potential therapeutic targets. Defects in the histone H3K36 trimethyltransferase SETD2 contribute to endogenous epigenetic dysregulation in pancreatic cancer and promote mitochondrial oxidative phosphorylation (OXPHOS) and tumor progression. The platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) axis, which facilitates communication between stromal cells and cancer cells, forms a bidirectional secretory circuit and may become a new therapeutic target. Chimeric antigen receptor macrophage (CAR-M) therapy targeting the tyrosine kinase receptor c-MET demonstrates potential for synergistic enhancement with chemotherapy drugs. Macrophages in the pancreatic cancer microenvironment promote the development of pancreatic cancer cachexia through the CCL5/TRAF6/nuclear factor- κ B (NF- κ B) pathway, suggesting that macrophages could be an effective target for predicting and intervening in the development of pancreatic cancer cachexia. In terms of advancements in diagnosis and treatment, surgery following neoadjuvant chemotherapy can improve overall survival (OS) in resectable and borderline resectable patients, but further optimization of neoadjuvant chemotherapy protocols is needed. The first clinically effective KRAS^{G12D}-targeted drug has been reported, and research on inhibitors of a wide range of KRAS mutants is continually emerging. Patient stratification based on glycolysis-related scores (GRS) can further guide the selection of treatment protocols. “Intelligent exosomes” (Exo^{Smart}) enhance cellular uptake capacity to assist in improving chemotherapy efficacy. The implementation of clinical trials combining immunotherapy with chemotherapy is expected to synergistically improve the efficacy of pancreatic cancer treatment. Pembrolizumab and anlotinib combined with albumin-bound paclitaxel/gemcitabine (PAAG) have shown great efficacy and safety in first-line treatment of metastatic pancreatic cancer (mPC) patients. The cancer vaccine ELI-002 2P, which targets KRAS mutation-encoded neoantigens, can induce an antitumor immune response. Oncolytic adenovirus therapy can synergistically improve the efficacy of treatment in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma patients when combined with chemotherapy. This article reviewed the latest major progress in the field of basic research and diagnosis and treatment of pancreatic cancer in 2024.

[Key words] Pancreatic cancer; Epidemiology; Basic research; Clinical research

胰腺癌是一种恶性程度极高的恶性肿瘤, 其发病率自2000年以来呈缓慢增长趋势, 在美国, 胰腺癌位列女性第七大常见癌症及男性第十大常见癌症, 但在两性癌症死亡原因中排

名第三。胰腺癌患者的预后较差, 美国癌症协会最新发布的数据^[1]显示, 尽管与50年前相比, 胰腺癌患者的5年生存率已从3%提升至13%, 但仍然是所有癌症中5年生存率最低的一

种，占全球癌症死亡人数的近5%^[2]。而在发病人群的研究当中，最近一项对美国胰腺癌统计数据进行分析^[1]发现，年轻群体的胰腺癌发病率比老年群体增长的更快。中国医学科学院国家癌症中心的统计数据^[3]显示，预计2024年中国胰腺癌新增病例数76 030例，死亡例数68 222例。胰腺癌无疑是一种致死率极高的恶性肿瘤，然而其生存率的提高也体现出胰腺癌研究进展和临床诊疗策略变革背后的希望，以及最新研究进展惠及患者的潜力。本文就2024年胰腺癌在流行病学、基础研究和临床研究方面的最新进展进行综述。

1 胰腺癌的早期发现和发病因素研究

1.1 胰腺癌的早期发现和风险分区

根据国际抗癌联盟和中国早期胰腺癌分子诊断专家共识的定义，早期胰腺癌（T1N0M0）是指肿瘤直径≤2 cm，病灶局限于胰腺内，无胰腺外浸润和淋巴结转移者。然而，由于胰腺癌早期症状隐匿、缺乏特异性，大部分胰腺癌患者直到局部进展或转移后才被发现，而晚期胰腺癌患者的预后往往不佳^[4]，胰腺癌早筛成为患者能够获益的重要方式。目前，胰腺癌早期筛查仍依赖于彩色多普勒超声，具有经济、无创等优势，然而对于直径2 cm以下的肿瘤而言，使用超声检查往往是难以发现的。使用增强计算机断层成像（computed tomography, CT）、磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）等方式能够极大地提高胰腺癌检出率，然而，与乳腺癌、肺癌等常见癌症不同，由于胰腺癌发病率相对较低，且受限于观念、经济、资源等因素，仍未能成为针对人群的筛查方案^[5]。因此，针对胰腺癌早期检测和预防筛查策略的研究仍是一项挑战。

由于美国医疗保险体系的独特性等原因，美国预防服务工作组不建议对人群中的平均风险个体进行胰腺癌筛查^[6]，但此观点持续引发广泛讨论。有研究^[7]表明，通过早期筛查获得诊断的胰腺癌患者的中位总生存期（overall survival, OS）可达近10年，相比之下，未被早期诊断的患者仅1.5年，鉴于早期筛查和诊断的显著生存优势及胰腺癌发病率的不断攀升，胰腺癌筛查的重要性日益凸显。在过去几年中，针对高危个体（具有胰腺癌家族史或由于遗传致病性变异而具有遗传易感性）实施的选择性筛查和监测，已成为基于人群普筛的一种替代性方案，合适的筛查策略能够使高危个体获益^[8-9]。一项

涉及3 000余名高危人群的系统性评价与meta分析^[10]结果显示，通过超声内镜检查术（endoscopic ultrasonography, EUS）、MRI和（或）CT等方式针对无症状胰腺癌开展早筛是可行的，且能给患者带来生存受益。美国约翰·霍普金斯医院一项最新的多中心、前瞻性队列研究^[11]显示，每年或每半年接受1次EUS和MRI监测并被诊断患有胰腺导管腺癌（pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC）的高危个体患较小肿瘤、在较低阶段发现肿瘤的可能性更大，并能降低PDAC的特异性死亡率，与年龄、性别、种族和诊断年份匹配且肿瘤位置和手术类型相似的全国队列相比，5年OS率（50% vs 9%）更高，经过筛查的高危个体存活的机会高出4倍。然而，许多散发性胰腺癌患者在遗传/家族高危个体的筛查原则下，难免会被忽视。如此状况下，一方面需要对散发性胰腺癌的危险因素进行全面研究，确定客观因素；另一方面需探索新的有效筛查策略，提高早期胰腺癌诊断效率。

早筛策略研究中，液体活检仍然是研究者关注的热点。作为一种非侵入性检测方法，液体活检在成本效益和便利性方面优于组织活检等传统诊断程序。液体活检通过检测多种元素，如循环肿瘤细胞、循环肿瘤DNA、细胞外囊泡、microRNA、循环RNA、肿瘤血小板和肿瘤内皮细胞提供的信息，了解个体化肿瘤发生、发展的分子机制并开展实时监测，从而为每例患者作出更精确和个性化的治疗决策，尽管如此，提高液体活检准确率仍面临诸多挑战，是当前研究中亟待解决的问题^[12]。鉴于胰腺癌的肿瘤微环境和不良预后，基于外泌体的液体活检研究可能为胰腺癌提供更有效的诊断和预后预测方法^[13]。糖类抗原19-9（carbohydrate antigen 19-9, CA19-9）是目前PDAC临床主要应用的生物标志物和胰腺癌治疗反应标志物。然而，缺乏Lewis血型抗原基因型的PDAC患者无法产生CA19-9抗原，即使是在具有Lewis抗原基因型的患者中，CA19-9的产生水平也可能会有所不同，表达情况的差异性导致CA19-9仅适用于监测管理部分患者^[14]。但CA19-9也可能作为“锚定”标志物，在此基础上应添加更多血液学技术以进行早期癌症检测^[15]。细胞外RNA和蛋白质在血液和其他体液中已被证明具有稳定性，部分原因是其常被封装在细胞分泌的细胞外囊泡中，如外泌体和微泡^[16]。磷脂酰肌醇蛋白聚糖（glypican 1, GPC1）在胰腺癌中的表达水平显著升高，小

细胞外囊泡GPC1被认为在PDAC患者的早期和晚期检测中具有一定的应用价值。Li等^[17]开发出一种免疫脂质复合物纳米颗粒生物芯片,通过联合监测外泌体中的GPC1 mRNA和肿瘤相关微泡中的蛋白质作为双生物标志物,诊断性能优于CA19-9,同时作为接受化疗患者的预后生物标志物也显示出一定潜力。

在循环肿瘤标志物检测中引入组织特异性DNA甲基化模式变量,也是一种提高早期癌症检测灵敏度并能够协助确定恶性肿瘤起源部位的潜在方法^[18]。与鸟嘌呤相邻的胞嘧啶(CpG位点)甲基化是基因表达的重要决定因素,可以作为细胞身份的明确标志物^[19]。组织特异性甲基化标志物大部分发生于肿瘤早期,并能够持续存在于肿瘤发生、发展的全过程中,因此循环游离DNA(cell-free DNA, cfDNA)甲基化的评估可以作为检测和确定生长中癌症起源组织的强大标志物^[20],2024年中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会发布的肿瘤DNA甲基化标志物检测及临床应用专家共识^[21]也指出了这一点。Ben-Ami等^[22]研究发现1组循环肿瘤细胞标志物,通过联合监测CA19-9、TIMP1和9个位点cfDNA甲基化标志物[曲线下面积(area under curve, AUC)=0.86],与单独使用CA19-9相比(AUC=0.82),能更好地区分早期PDAC,基于甲基化的方法检测器官特异性cfDNA片段也可减少克隆性造血导致的假阳性检测结果。

人工智能(artificial intelligence, AI)驱动的方法也为胰腺癌早期检测提供了一个有前景的新途径。平扫CT广泛用于资源缺乏的地区体检中心和医院,与增强CT相比能够使患者暴露于较低辐射剂量,并减少造影剂引起不良反应的风险,尽管如此,平扫CT一直以来被认为难以识别PDAC。一项多中心联合开展的研究^[23]首次提出通过“平扫CT+AI”进行大规模胰腺癌早期筛查的胰腺癌AI检测(pancreatic cancer detection with AI, PANDA)方法,该模型在单中心3 208例患者的数据集中训练,并在涉及10个中心6 239例患者的多中心验证中,展现出高度的诊断准确率(AUC为0.986~0.996),具有成为大规模胰腺癌筛查工具的潜力。

通过分析成像数据、生物标志物概况和临床信息, AI算法擅长以非常精确的方式识别胰腺癌的细微异常。一项研究^[24]表明,使用转换器AI模型,能够整合个人几年来纵向基于电子健康记录的时间序列数据,从而在50岁及以上人群中,

识别出未来1年内被诊断出患有胰腺癌风险为普通人群30~60倍的人群。然而,在利用AI算法优化胰腺癌检测过程的同时,综合数据集的稀缺性、算法开发偏倚、数据隐私和安全等问题仍然是无法避免的挑战^[25]。

1.2 胰腺癌发病研究

随着单细胞、空间转录组等技术的发展,研究者们得以用更精准的视角认识肿瘤微环境中的功能、结构异质性和时空变化。Braxton等^[26]将3D重建技术和二代测序相结合,开发出一种3D基因组映射技术,研究者对胰腺组织样本进行多区域DNA测序,通过3D建模识别空间上不连续的胰腺导管上皮内瘤变(pancreatic intraepithelial neoplasm, PanIN),并使用激光捕获显微切割技术将这些区域单独分离出来进行测序,结果发现,正常成年人的胰腺中存在数百个PanIN,几乎全部携带致癌性KRAS突变,揭示了人类PanIN的多灶性,这意味着可能需要新的范式来理解早期胰腺肿瘤的发生。同时,有研究^[26]表明,大多数PanIN起源于独立克隆,具有不同的体细胞突变谱,即使是空间连续的PanIN也可以包含属于不同细胞亚群的多个KRAS突变,这意味着PanIN具有多克隆起源与遗传异质性,这一发现为胰腺癌的早期检测和科学干预提供了新的视角。

2 胰腺癌基础研究新进展

2.1 遗传学研究

致癌基因KRAS、抑癌基因SMAD4、CDKN2A和TP53被认为是胰腺癌的四大驱动基因^[27],胰腺癌中有90%左右发生了KRAS突变,与患者的不良预后相关。KRAS基因突变集中在G12、G13和Q61 3个氨基酸残基中,损害GTP酶活性并将KRAS锁定在活性状态,并通过MAPK、PI3K和RAL通路级联反应刺激下游信号通路,进而驱动增殖、存活、代谢适应和肿瘤生长^[28-29]。胰腺癌中常见的KRAS突变包括G12D(44%)、G12V(34%)和G12R(20%)等,携带不同KRAS突变的胰腺癌细胞具有不同的生物学行为,并与不同的临床结局相关。例如,与KRAS^{G12D}相比, KRAS^{G12R}肿瘤与远处复发减少和生存率提高相关,这是由于KRAS^{G12D}中致癌信号和上皮-间充质转化增强,以及KRAS^{G12R}肿瘤中核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号增加^[30]。有研究^[31]表明, KRAS^{G12D}抑制能够对早期和晚期胰腺癌的微环境进行重编程,以促进CD8⁺ T淋巴细胞对FAS介导的杀伤,因此,靶向

不同KRAS突变的治疗策略具有乐观的临床应用前景。

由于KRAS缺乏小分子结合位点，近40年来一直被认为难以成药。因此，靶向KRAS^{G12C}突变的药物索托拉西布（sotorasib）与阿达格拉西布（adagrasib）一问世就受到了广泛关注，并在晚期胰腺癌患者中展现出良好的抗癌活性和安全性^[32-33]，虽然在国内仍处于临床研究阶段，但前景可期。KRAS^{G12D}是实体瘤中最常见的KRAS突变亚型。然而，不同于KRAS^{G12C}突变中的获得性半胱氨酸共价捕获位点，KRAS^{G12D}由于缺乏天冬氨酸靶向结合方式，其药物研究一直处于瓶颈^[34]。一些基于不同策略开展的靶向KRAS^{G12D}的研究，如选择性非共价KRAS^{G12D}抑制剂MRTX1133，虽展现出令人兴奋的结果，但至今仍处于临床前或初步临床研究阶段^[35-37]。近期一项研究^[38]报道了首个临床有效的KRAS^{G12D}特异性非共价抑制剂—HRS-4642，具有高亲和力、选择性、长效性，以GDP和GTP结合形式与KRAS^{G12D}结合，在体内、体外均显示出对KRAS^{G12D}突变癌症的良好疗效。此外，HRS-4642单一使用或与蛋白酶体抑制剂联合使用，能够将肿瘤微环境重塑为免疫许可的微环境，这为胰腺癌诊疗提供了新策略。

然而，由于此类药物仅能针对KRAS^{G12C}、KRAS^{G12D}等单一突变体，而如前文所述胰腺癌由于遗传异质性等原因，可能导致耐药性的产生。因此，针对广泛抑制KRAS突变体的研究逐渐受到了重视。Kim等^[39]报道了一种新的可逆三复合物RAS广谱小分子抑制剂RMC-7977，是一种RAS（ON）多选择性抑制剂，通过阻断核苷酸交换，从而抑制野生型KRAS和多种KRAS突变体的活化，包括G12A/C/D/F/V、G13C/D等。近期，一项研究^[40]评估了RMC-7977在PDAC模型中的治疗潜力，发现其在多种胰腺癌模型中展现出广泛且显著的抗肿瘤活性，且对肿瘤组织和正常组织的药理反应不同，能在肿瘤组织出现凋亡和增殖抑制的同时，使正常组织受到较小影响。然而，耐药问题仍然存在，研究^[40]发现Myc拷贝数增加是主要耐药机制之一，联合使用TEAD抑制剂可有效地对抗对RAS抑制剂产生耐药性的肿瘤细胞，RMC-7977的优异特性也显示出其有潜力作为治疗RAS驱动的癌症的候选药物。另一种被报道的pan-RAS抑制剂RMC-6236，具有经典RAS亚型的突变型和野生型变体的活性、GTP结合状态，在体外对RAS依赖性肿瘤表现

出强大的活性，特别是在携带KRAS密码子12突变（KRAS^{G12X}）的癌症模型中。此外，RMC-6236还可抑制对KRAS^{G12C}抑制剂产生耐药性的KRAS^{G12C}癌症模型，解决了这些模型中RAS信号通路的恢复耐药问题。目前，RMC-6236正在进行临床评估，用于治疗携带KRAS突变的实体瘤患者^[41]。

胰腺癌具有明显的肿瘤间和瘤内异质性，这是化疗耐药率和死亡率高的原因之一^[42]。虽然许多研究在转录水平上区分出不同分子PDAC亚型，但这些亚型可能并非静态而是接续呈现，且几种亚型往往同时存在于单个肿瘤中^[43]，传统胰腺癌体外模型往往难以反映真实的肿瘤结构。德国慕尼黑工业大学的Papargyriou等^[44]开发出一种分支类器官模型系统，以克隆密度培养分支类器官可产生具有独特结构特征的可重复表型，强调不同PDAC亚型之间和内部的功能异质性，该模型为胰腺癌机制和治疗研究提供了更具精准性的技术支持。

此外，2024年多项研究报道了胰腺癌病变中重要基因和通路的最新发现，为胰腺癌的发病机制探索和新靶点研究提供了新思路。泛素结合酶E2F（ubiquitin-conjugating enzyme E2F，UBE2F）是KRAS的重要协同基因，高UBE2F水平能够促进抑癌蛋白DIRAS2的泛素化降解，进而解除DIRAS2对MAPK/c-MYC信号通路的抑制作用，与肿瘤侵袭性更强和胰腺癌患者生存率较差相关。总的来说，UBE2F是KRAS突变胰腺癌的潜在靶点^[45]。

2.2 代谢与表观遗传研究

除驱动基因突变外，越来越多的研究^[46-47]表明，胰腺癌的侵袭性肿瘤生物学性质与其代谢特征、表观遗传重编程密切相关。乳酸是糖酵解的最终产物，由于肿瘤Warburg效应，导致有氧糖酵解增强和乳酸堆积，已被认为是多种类型癌症的常见特征^[48]。乳酸作为胰腺癌中的重要代谢产物，同时能够重塑表观遗传学状态，近年来逐渐受到研究者的重视^[49]。一项研究^[50]发现，胰腺癌样本中组蛋白乳酸化水平与患者的预后不良密切相关，且H3K18乳酸化靶基因TTK和BUB1B通过直接与乳酸脱氢酶A（LDHA）相互作用，与糖酵解之间形成一个正反馈环路，调节乳酸产生与乳酸化水平，进一步推动胰腺癌的发展，这将胰腺癌代谢特征与表观遗传调控联系起来，提示胰腺癌乳酸化位点可能作为新的潜在治疗靶点。

近期一项研究^[51]发现, 肿瘤细胞内源性表观遗传失调, 特别是SETD2(一种组蛋白H3K36三甲基转移酶)缺陷, 会对胰腺肿瘤微环境中癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)的异质性产生影响。肿瘤内源性SETD2缺失诱导表观遗传重编程, 导致活性组蛋白标记H3K27Ac的异位沉积, 释放BMP信号通路, 大量BMP2分泌诱导PSCs/BMSCs细胞内脂类堆积, 这些富脂肪CAF通过向肿瘤细胞提供脂质来促进线粒体氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS), 从而促进肿瘤进展, 将胰腺肿瘤细胞内源性的表观遗传失调与肿瘤微环境重编程, 特别是CAF的异质性与代谢表型联系起来。针对OXPHOS依赖性增强的情况, 研究者利用选择性OXPHOS抑制剂S-Gboxin处理, 在小鼠模型中能够对肿瘤生长和肝转移产生显著抑制, 表明其具有潜在靶向意义^[51]。

2.3 肿瘤微环境

PDAC具有非典型、高度异质的肿瘤微环境, 这在很大程度上导致其不良预后^[52]。Huang等^[53]开发了一种多维蛋白质组学策略(TMEPro), 并对100例人胰腺组织样本的糖基化分泌和质膜蛋白质组进行分析, 通过捕捉整合空间和时间维度细胞间分泌-质膜的通讯信息, 分析构建了一个全面的信号转导网络, 发现基质细胞和癌细胞间的通信方式如肿瘤细胞中的胰岛素受体和基质细胞中的血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)轴。肿瘤细胞分泌的PDGFR能够激活基质PDGFR-PTPN11-FOS信号轴, 进而促进LIF的表达与分泌, 通过LIFR-GP130-STAT3轴作用于肿瘤细胞, 形成了双向旁分泌信息回路, 为胰腺癌治疗新靶点提供了新思路^[53]。除此之外, 通过探究质膜蛋白的通用脱落机制, 揭示了基质金属蛋白酶介导的AXL受体酪氨酸激酶胞外域的脱落, 为胰腺癌微环境中细胞间信号调节的额外维度。AXL脱落水平与淋巴结转移具有潜在相关性, 或能成为辅助胰腺癌诊断的有效生物标志物^[53]。

就免疫微环境而言, 胰腺癌是一种低免疫原性肿瘤, 难以产生和释放肿瘤新抗原, 导致肿瘤浸润淋巴细胞水平较低^[54]。PDAC微环境中的免疫抑制细胞, 如肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)、肿瘤相关中性粒细胞、CAF等共同构成免疫抑制性微环境^[55], 成为阻碍免疫治疗的屏障, 以及胰腺

癌固有的异质性等, 都成为了免疫疗法的主要障碍。尽管针对各种癌症的免疫治疗取得了重大进展, 但对胰腺癌的效果较差^[56], 如何克服免疫治疗耐药性、重塑免疫抑制微环境、增强T淋巴细胞介导的肿瘤细胞杀伤等问题成为制约免疫治疗在胰腺癌中应用的瓶颈问题。TAMs在免疫抑制微环境的形成与促进胰腺癌免疫逃逸中发挥关键作用, 作为主要浸润免疫细胞之一, 充当构建胰腺癌免疫抑制微环境的桥梁。因此, 调节TAMs能够恢复PDAC的抗肿瘤免疫能力^[57]。Zheng等^[58]报道了一种嵌合抗原受体巨噬细胞(chimeric antigen receptor macrophage, CAR-M), 通过工程化改造后靶向与胰腺癌预后相关的酪氨酸激酶受体c-MET, 进而特异性识别和吞噬胰腺癌细胞, 这种CAR-M靶向c-MET的疗法在小鼠模型中显示出良好的生物安全性, 并具有协同化疗药物进一步提高治疗效果的潜力, 并且, 研究者构建了基于腺病毒载体的人单核细胞来源的CAR-M, 为临床研究的可行性提供了新方案。

恶病质是胰腺癌突出且频繁的临床特征, 主要以非自愿的体重减轻为特征, 如肌肉减少症等, 与胰腺癌患者的生活质量差甚至死亡有关^[59-60]。一项研究^[61]首次发现胰腺癌微环境中巨噬细胞在胰腺癌恶病质发生、发展方面的重要作用, 通过CCL5/TRAF6/NF- κ B通路诱导TWEAK(TNF样细胞凋亡弱诱导剂)的非自主分泌, 诱导肌肉萎缩, 肿瘤细胞则通过CCL2/CCR2轴募集和重编程巨噬细胞, 破坏肿瘤细胞与巨噬细胞间的相互作用可减轻肌肉萎缩, 证明巨噬细胞有望成为预测胰腺癌恶病质发生、发展的靶标及干预胰腺癌恶病质的有效靶点。

3 胰腺癌临床诊疗新进展

直到今天, 根治性手术仍是治愈胰腺癌的唯一方法。虽然胰腺癌根治术已十分成熟, 然而由于早期症状的隐匿性, 超过80%的患者因远处转移或明显的血管侵犯而失去了接受手术治疗的机会^[62]。因此, 系统治疗是目前治疗胰腺癌的主要方式, 靶向治疗、免疫治疗等治疗方法的研究和引入也逐渐得到了重视。

3.1 以外科手术治疗为主的综合治疗

目前, 可切除PDAC且无禁忌证患者的标准治疗是前期手术, 接着进行6个月的辅助化疗, 最好联合改良5-氟尿嘧啶、亚叶酸、伊立替康和奥沙利铂(mFOLFIRINOX), 新辅助化疗由于缺乏临床试验证据, 并不作为常规推荐。在过去

10年中，术前多药化疗方案（即FOLFIRINOX和吉西他滨加白蛋白结合型紫杉醇）增加了交界性可切除胰腺癌和局部晚期胰腺癌患者的治疗选择，显示出令人期待的生存率^[63]。一项纳入9项研究、涉及889例患者的随机临床试验meta分析^[64]，针对可切除、交界可切除或局部晚期胰腺癌患者的早期手术与新辅助治疗进行比较，结果显示，对于可切除及交界可切除胰腺癌患者的治疗，新辅助放化疗联合手术是最佳选择。与先行手术[风险比(hazard ratio, HR)=0.79, 95% CI: 0.64~0.98]和新辅助化疗(HR=0.79, 95% CI: 0.64~0.98)相比，新辅助放化疗后手术是改善可切除和交界可切除胰腺癌患者OS的有效方法。此外，新辅助放化疗能显著增加可切除和交界可切除RPC患者的切缘阴性切除率(R0)和病理阴性淋巴结率(pN0)。然而，值得注意的是，新辅助放化疗会增加3级或以上治疗相关不良反应的风险，包括局部晚期胰腺癌患者^[64]。在接受胰腺癌切除术的患者中，与替代化疗方案相比，辅助mFOLFIRINOX可提高OS^[65-66]。此外，FOLFIRINOX方案可提高转移性胰腺癌(metastatic pancreatic cancer, mPC)患者的生存率，并在局部晚期胰腺癌的减期化疗中得到令人鼓舞的结果^[67-68]。这也提示未来针对可切除PDAC的综合治疗研究，应侧重于优化新辅助放化疗方案、胰腺癌分型、生物标志物精准治疗探索，以有效提高OS，同时减少不良反应的发生^[69]。

3.2 药物治疗

3.8%~9.7%的PDAC患者具有致病性种系基因变异，这些变异主要发生在DNA损伤修复基因中，靶向突变基因是胰腺癌药物治疗的重要策略。PDAC最常见的变异包括BRCA1/2和ATM^[70]。在美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)临床实践指南^[71]中，PARP抑制剂(PARP inhibitor, PARPi)奥拉帕利(olaparib)被推荐用于携带BRCA基因突变转移胰腺癌患者的维持治疗，其在具有BRCA1/2突变的同源重组缺陷型癌症中显示出乐观的合成致死性。近期一项研究^[72]通过体内外实验表明，TPX2抑制使胰腺癌细胞对PARPi敏感，ATM介导的TPX2在S634位点的磷酸化促进BRCA1介导的同源重组修复，将TPX2或S634磷酸化抑制与吉西他滨联合可使胰腺癌对PARPi更加敏感。

对于患者进行精准分型是提高胰腺癌药物治

疗效果的一大策略。近期一项研究^[73]通过监测各种肿瘤标志物的水平，确定了糖酵解水平是胰腺癌OS的主要危险因素，并据此建立了一个糖酵解相关评分(glycolysis-related scores, GRS)模型来准确区分具有高GRS的患者，ARNTL2在高GRS患者中高度表达，并与较差的OS和无病生存期显著相关。经筛选发现，厄洛替尼在高GRS患者中显示出更高的药物敏感性，考虑到厄洛替尼是美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗晚期胰腺癌的唯一靶向药物^[74]，研究者进一步通过体外实验证实，ARNTL2能够作为厄洛替尼反应的生物标志物，高ARNTL2细胞对厄洛替尼更敏感。此外，在目前用于治疗晚期胰腺癌的化疗药物中，观察到低GRS患者可能对奥沙利铂和顺铂产生阳性反应，而高GRS患者对伊立替康和紫杉醇反应更好^[73]。

外泌体是天然来源的纳米级细胞外囊泡，其先天特性非常适合在细胞之间穿梭传递蛋白质、脂质和核酸，是一种十分有前景的纳米载体药物递送系统。然而，其临床应用仍有一定局限性，例如，它们无法靶向肿瘤细胞，以及受到肝脏、脾脏单核吞噬细胞系统高比例清除的局限。为了克服这些限制，近期一项研究^[75]开发出一种“智能外泌体”(Exo^{Smart})，能够与PDAC细胞上的整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 结合，在体外和体内模型中显示出增强细胞摄取的能力，且能够提高化疗效果。

3.3 放疗

除化疗外，放疗是另一种已获批治疗多种实体瘤的方法，目前作为缓解癌性疼痛的姑息性方法，但会引起不良反应。一项单中心、开放标签、随机II期CROSSFIRE试验^[76]指出，标准FOLFIRINOX化疗后MRI引导的立体定向消融体放射治疗与CT引导的经皮不可逆电穿孔在OS或不良反应发生率方面没有显著差异。

3.4 免疫治疗

由于胰腺癌局部的免疫抑制微环境和药物难以到达的特性，化疗和放疗等治疗只能有限地延长患者的生存期，而免疫治疗则有望带来新的突破。然而，目前免疫治疗对绝大多数胰腺癌的效果不佳。胰腺癌对免疫治疗的免疫耐药性可归因于其低突变负荷和以纤维化、缺氧和免疫抑制为特征的肿瘤微环境^[77-78]。一项Ib/II期临床试验(ChiCTR2000032293)^[79]评估了toripalimab[抗程序性死亡蛋白-1(programmed

death-1, PD-1) 单抗] + GnP (化疗) 方案一线治疗局部晚期或转移性PDAC的安全性与疗效, 结果显示, 在72例PADC患者中, 中位OS为8.9个月, 12个月OS率为31.9%, 中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为5.6个月, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为33.3%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为90.3%。此外该研究发现, 树突状细胞-辅助T细胞-细胞毒性T淋巴细胞丰富的免疫微环境及其空间相互作用, 能够作为治疗反应的主要预测因子 (ACU=0.8)。

mPC患者的预后很差, 目前, 全身化疗仍然是晚期mPC治疗的基石。AG方案 (白蛋白结合型紫杉醇/吉西他滨) 和FOLFIRINOX方案 (奥沙利铂+伊立替康+亚叶酸钙+5-FU) 的ORR约为20%, OS不超过1年^[80-82]。一项前瞻性、多中心、单臂、II期临床试验^[83]评估了派安普利单抗和安罗替尼联合白蛋白结合型紫杉醇/吉西他滨 (PAAG) 在一线mPC患者中的疗效和安全性, 在接受疗效分析的66例患者中, ORR为50.0% (95% CI: 37.4~62.6%), 其中33例患者达到部分缓解, DCR为95.5% (95% CI, 87.3~99.1%), 中位PFS和OS分别为8.8个月 (95% CI: 8.1~11.6) 和13.7个月 (95% CI: 12.4~未达到), 显示出良好的临床疗效。

由KRAS突变编码的肿瘤新抗原已被鉴定为具有高免疫原性的肿瘤特异性抗原, 可用于递送精准癌症疫苗以促进抗肿瘤免疫反应, 并已产生令人鼓舞的临床前研究和临床研究结果^[84]。在1期AMPLIFY-201研究^[85]中, 接受了癌症疫苗ELI-002 2P的高复发风险患者中, 有84%的患者中没有出现剂量限制性毒性并诱导了mKRAS特异性T细胞反应, 24%的患者观察到生物标志物清除, 中位无复发生存期为16.33个月, 该研究发现T细胞反应与肿瘤生物标志物减少之间存在显著相关性, 表明ELI-002 2P在KRAS突变的肿瘤中诱导T细胞反应是安全、有效的, 除此之外, ELI-002 2P疫苗是一种“现成”产品, 相比个体化新抗原癌症疫苗具有优势, 包括简化的制造和现成供应, 无需承担额外的操作风险和局限性。

尽管进行了大量研究, 但迄今为止免疫疗法在PDAC中的效果很有限^[86]。溶瘤腺病毒能够选择性裂解癌细胞, 激活细胞毒性T淋巴细胞, 并诱导肿瘤消退, 在胰腺癌治疗中具有一定前景。由美国德克萨斯州休斯顿贝勒医学院Dan L Duncan综合癌症中心发起的一项非随

机、单中心的1/2期临床研究^[87], 招募18岁或以上既往接受过治疗或未接受过治疗的不可切除或转移性PDAC患者接受标准的28 d周期静脉注射白蛋白结合型紫杉醇125 mg/m²加吉西他滨1 000 mg/m²治疗 (最多12个周期) 和瘤内注射LOAd703每2周1次, 初步结果表明, 溶瘤腺病毒LOAd703联合白蛋白结合型紫杉醇加吉西他滨治疗晚期PDAC患者是可行且安全的, 在可以进行T细胞测定的16例患者中, 有15例 (94%) 注射LOAd703后CD8⁺效应记忆细胞和腺病毒特异性T细胞的比例增加, 18例可评估活动度的患者中有8例 (44%, 95%CI: 25%~66%) 客观缓解。

3.5 预后预测

尽管分子检测技术不断进步, 但血清CA19-9自1979年首次被发现至今, 仍是目前唯一获得美国FDA批准的生物标志物, 广泛用于PDAC的诊断管理和术前预测^[88]。然而, 由于部分患者如Lewis抗原阴性患者很少或没有CA19-9分泌等原因, 仅靠CA19-9难以准确地识别最有可能通过手术治愈和 (或) 对全身治疗有反应的患者, 通过联合检测癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 和CA12-5能够更好地反映肿瘤转移和治疗反应^[14]。

近期, Dan Theodorescu团队^[89]结合先进机械学系模型分析了74例患者样本中6 363个临床及多组学分子特征, 建立了一种称为“Molecular Twin”的精准医学平台, 能够以最高的准确性预测疾病生存率。该模型引入了临床与手术病理学特征、DNA分析、耐药RNA特征等用于预后预测, 并且血浆蛋白是疾病生存率的首要单组学预测因子。该模型为PDAC的早期诊断和治疗提供了新的策略, 并且通过简约而高效的多组学模型促进精准医疗的普及。

4 总结和展望

胰腺癌因其隐匿性强、早期诊断困难及高度侵袭性特征, 素有“癌中之王”之称。然而, 随着基础研究的不断深入与精准医学的蓬勃发展, 我们正逐步揭开其神秘面纱, 患者疗效和预后也不断得以改善。2024年, 胰腺癌研究领域迎来了诸多突破性进展, 彰显了综合治疗理念、精准治疗策略的日益成熟和完善。尤其值得一提的是, 2024年涌现的大量研究成果, 从多组学技术到AI辅助诊断, 技术创新正为加速胰腺癌基础和临床研究不断赋能, 如何运用前沿技术引领科研范式变革, 如何聚焦临床问题推进关键成果涌现, 正是胰腺癌诊疗领域临床和科研工作者不断思考的

问题。相信在未来,通过不断推进胰腺癌领域临床科研协同发展,能为患者带来更多样、更有效的诊疗选择。

第一作者:

王婷 (ORCID: 0000-0002-8831-6215), 博士。

通信作者:

虞先濬 (ORCID: 0000-0002-6697-7143), 博士, 主任医师, 复旦大学附属肿瘤医院院长, E-mail: yuxianjun@fudanpci.org。

作者贡献声明:

王婷: 论文初稿撰写; 秦毅: 文献搜集和总结, 论文写作指导, 提供基金支持; 徐晓武: 论文审阅和修订, 论文写作指导, 提供基金支持; 虞先濬: 论文审阅和修订, 提供基金支持。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12–49.
- [2] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263.
- [3] WU Y, HE S, CAO M, et al. Comparative analysis of cancer statistics in China and the United States in 2024 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(24): 3093–3100.
- [4] KAMISAWA T, WOOD L D, ITOI T, et al. Pancreatic cancer [J]. *Lancet*, 2016, 388(10039): 73–85.
- [5] MAZER B L, LEE J W, ROBERTS N J, et al. Screening for pancreatic cancer has the potential to save lives, but is it practical? [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 17(6): 555–574.
- [6] PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE U S, OWENS D K, DAVIDSON K W, et al. Screening for pancreatic cancer: US preventive services task force reaffirmation recommendation statement [J]. *JAMA*, 2019, 322(5): 438–444.
- [7] DBOUK M, KATONA B W, BRAND R E, et al. The multicenter cancer of pancreas screening study: impact on stage and survival [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(28): 3257–3266.
- [8] VASEN H, IBRAHIM I, PONCE C G, et al. Benefit of surveillance for pancreatic cancer in high-risk individuals: outcome of long-term prospective follow-up studies from three European expert centers [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(17): 2010–2019.
- [9] CANTO M I, ALMARIO J A, SCHULICK R D, et al. Risk of neoplastic progression in individuals at high risk for pancreatic cancer undergoing long-term surveillance [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3): 740–751.e2.
- [10] CALDERWOOD A H, SAWHNEY M S, THOSANI N C, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on screening for pancreatic cancer in individuals with genetic susceptibility: methodology and review of evidence [J]. *Gastrointest Endosc*, 2022, 95(5): 827–854.e3.
- [11] BLACKFORD A L, CANTO M I, DBOUK M, et al. Pancreatic cancer surveillance and survival of high-risk individuals [J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(8): 1087–1096.
- [12] RAMÍREZ-MALDONADO E, LÓPEZ GORDO S, MAJOR BRANCO R P, et al. Clinical application of liquid biopsy in pancreatic cancer: a narrative review [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1640.
- [13] LAN B, ZENG S Y, GRÜTZMANN R, et al. The role of exosomes in pancreatic cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4332.
- [14] LUO G P, LIU C, GUO M, et al. Potential biomarkers in lewis negative patients with pancreatic cancer [J]. *Ann Surg*, 2017, 265(4): 800–805.
- [15] FAHRMANN J F, MAX SCHMIDT C, MAO X Y, et al. Lead-time trajectory of CA19–9 as an anchor marker for pancreatic cancer early detection [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(4): 1373–1383.e6.
- [16] RAHBARGHAZI R, JABBARI N, SANI N A, et al. Tumor-derived extracellular vesicles: reliable tools for cancer diagnosis and clinical applications [J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 73.
- [17] LI H, CHIANG C L, KWAK K J, et al. Extracellular vesicular analysis of glypican 1 mRNA and protein for pancreatic cancer diagnosis and prognosis [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(11): e2306373.
- [18] LIU M C, OXNARD G R, KLEIN E A, et al. Sensitive and specific multi-cancer detection and localization using methylation signatures in cell-free DNA [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(6): 745–759.
- [19] DOR Y, CEDAR H. Principles of DNA methylation and their implications for biology and medicine [J]. *Lancet*, 2018, 392(10149): 777–786.
- [20] SCHRAG D, BEER T M, MCDONNELL C H 3rd, et al. Blood-based tests for multicancer early detection (PATHFINDER): a prospective cohort study [J]. *Lancet*, 2023, 402(10409): 1251–1260.
- [21] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会. 肿瘤DNA甲基化标志物检测及临床应用专家共识 (2024版) [J]. *中国癌症防治杂志*, 2024, 16(2): 129–142.
- Committee of Tumor Biomarker of China Anti-Cancer Association. Expert consensus on the detection and clinical application of tumor DNA methylation biomarkers (2024 edition) [J]. *Chin J of Oncol Prev and Treat*, 2024, 16(2): 129–142.
- [22] BEN-AMI R, WANG Q L, ZHANG J M, et al. Protein biomarkers and alternatively methylated cell-free DNA detect early stage pancreatic cancer [J]. *Gut*, 2024, 73(4): 639–648.
- [23] CAO K, XIA Y D, YAO J W, et al. Large-scale pancreatic cancer detection via non-contrast CT and deep learning [J]. *Nat Med*, 2023, 29(12): 3033–3043.
- [24] MAITRA A, TOPOL E J. Early detection of pancreatic cancer and AI risk partitioning [J]. *Lancet*, 2024, 403(10435): 1438.
- [25] DAHER H, PUNCHAYIL S A, ISMAIL A A E, et al. Advancements in pancreatic cancer detection: integrating biomarkers, imaging technologies, and machine learning for early diagnosis [J]. *Cureus*, 2024, 16(3): e56583.
- [26] BRAXTON A M, KIEMEN A L, GRAHN M P, et al. 3D genomic mapping reveals multifocality of human pancreatic precancers [J]. *Nature*, 2024, 629(8012): 679–687.
- [27] DREYER S B, UPSTILL-GODDARD R, LEGRINI A, et al. Genomic and molecular analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer recurrence [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(1): 320–324.e4.
- [28] PUNEKAR S R, VELCHETI V, NEEL B G, et al. The current state of the art and future trends in RAS-targeted cancer therapies [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(10): 637–655.
- [29] LUO J. KRAS mutation in pancreatic cancer [J]. *Semin*

- Oncol, 2021, 48(1): 10–18.
- [30] MCINTYRE C A, GRIMONT A, PARK J, et al. Distinct clinical outcomes and biological features of specific *KRAS* mutants in human pancreatic cancer [J] . *Cancer Cell*, 2024, 42(9): 1614–1629.e5.
- [31] MAHADEVAN K K, MCANDREWS K M, LEBLEU V S, et al. *KRAS*^{G12D} inhibition reprograms the microenvironment of early and advanced pancreatic cancer to promote FAS-mediated killing by CD8⁺ T cells [J] . *Cancer Cell*, 2023, 41(9): 1606–1620.e8.
- [32] Single-agent divarasilb (GDC-6036) in solid tumors with a *KRAS* G12C mutation–PubMed [J/OL] . [2024–12–19] . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37611121/>.
- [33] STRICKLER J H, SATAKE H, GEORGE T J, et al. Sotorasib in *KRAS* advanced pancreatic cancer [J] . *N Engl J Med*, 2023, 388(1): 33–43.
- [34] ZHENG Q H, ZHANG Z Y, GUILLEY K Z, et al. Strain-release alkylation of Asp12 enables mutant selective targeting of K–Ras–G12D [J] . *Nat Chem Biol*, 2024, 20: 1114–1122.
- [35] HALLIN J, BOWCUT V, CALINISAN A, et al. Anti-tumor efficacy of a potent and selective non-covalent *KRAS*^{G12D} inhibitor [J] . *Nat Med*, 2022, 28(10): 2171–2182.
- [36] WANG X L, ALLEN S, BLAKE J F, et al. Identification of MRTX1133, a noncovalent, potent, and selective *KRAS*^{G12D} inhibitor [J] . *J Med Chem*, 2022, 65(4): 3123–3133.
- [37] WEI D Y, WANG L, ZUO X S, et al. A small molecule with big impact: MRTX1133 targets the *KRAS* G12D mutation in pancreatic cancer [J] . *Clin Cancer Res*, 2024, 30(4): 655–662.
- [38] ZHOU C C, LI C Y, LUO L B, et al. Anti-tumor efficacy of HRS-4642 and its potential combination with proteasome inhibition in *KRAS* G12D–mutant cancer [J] . *Cancer Cell*, 2024, 42(7): 1286–1300.e8.
- [39] KIM D, HERDEIS L, RUDOLPH D, et al. Pan–*KRAS* inhibitor disables oncogenic signalling and tumour growth [J] . *Nature*, 2023, 619(7968): 160–166.
- [40] WASKO U N, JIANG J J, DALTON T C, et al. Tumour-selective activity of RAS–GTP inhibition in pancreatic cancer [J] . *Nature*, 2024, 629(8013): 927–936.
- [41] JIANG J J, JIANG L Y, MALDONATO B J, et al. Translational and therapeutic evaluation of RAS–GTP inhibition by RMC-6236 in RAS–driven cancers [J] . *Cancer Discov*, 2024, 14(6): 994–1017.
- [42] EVAN T, WANG V M, BEHRENS A. The roles of intratumour heterogeneity in the biology and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . *Oncogene*, 2022, 41(42): 4686–4695.
- [43] COLLISSON E A, BAILEY P, CHANG D K, et al. Molecular subtypes of pancreatic cancer [J] . *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(4): 207–220.
- [44] PAPARGYRIOU A, NAJAJREH M, COOK D P, et al. Heterogeneity–driven phenotypic plasticity and treatment response in branched–organoid models of pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . *Nat Biomed Eng*, 2024.
- [45] CHANG Y, CHEN Q, LI H, et al. The UBE2F–CRL5ASB11–DIRAS2 axis is an oncogene and tumor suppressor cascade in pancreatic cancer cells [J] . *Dev Cell*, 2024, 59(10): 1317–1332.e5.
- [46] YANG J S, REN B, YANG G, et al. The enhancement of glycolysis regulates pancreatic cancer metastasis [J] . *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(2): 305–321.
- [47] EL KAOUTARI A, FRAUNHOFFER N A, AUDEBERT S, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma ubiquitination profiling reveals specific prognostic and theranostic markers [J] . *EBioMedicine*, 2023, 92: 104634.
- [48] LIN J, LIU G, CHEN L D, et al. Targeting lactate–related cell cycle activities for cancer therapy [J] . *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3): 1231–1243.
- [49] LI H D, SUN L C, GAO P, et al. Lactylation in cancer: current understanding and challenges [J] . *Cancer Cell*, 2024, 42(11): 1803–1807.
- [50] LI F, SI W Z, XIA L, et al. Positive feedback regulation between glycolysis and histone lactylation drives oncogenesis in pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 90.
- [51] NIU N N, SHEN X Q, WANG Z, et al. Tumor cell–intrinsic epigenetic dysregulation shapes cancer–associated fibroblasts heterogeneity to metabolically support pancreatic cancer [J] . *Cancer Cell*, 2024, 42(5): 869–884.e9.
- [52] HO W J, JAFFEE E M, ZHENG L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer: clinical challenges and opportunities [J] . *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17: 527–540.
- [53] HUANG P W, GAO W N, FU C Y, et al. Clinical functional proteomics of intercellular signalling in pancreatic cancer [J] . *Nature*, 2025, 637: 726–735.
- [54] UPADHRASTA S, ZHENG L. Strategies in developing immunotherapy for pancreatic cancer: recognizing and correcting multiple immune “defects” in the tumor microenvironment [J] . *J Clin Med*, 2019, 8(9): 1472.
- [55] Immunotherapy for pancreatic cancer: barriers and breakthroughs–torphy–2018–annals of gastroenterological surgery–wiley online library [EB/OL] . [2024–12–19] . <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ags3.12176>.
- [56] YE X R, YU Y, ZHENG X H, et al. Clinical immunotherapy in pancreatic cancer [J] . *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73(4): 64.
- [57] LIU R J, LI J N, LIU L, et al. Tumor–associated macrophages (TAMs): constructing an immunosuppressive microenvironment bridge for pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) [J] . *Cancer Pathog Ther*, 2024.
- [58] ZHENG H J, YANG X Z, HUANG N, et al. Chimeric antigen receptor macrophages targeting c–MET (CAR–M–c–MET) inhibit pancreatic cancer progression and improve cytotoxic chemotherapeutic efficacy [J] . *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 270.
- [59] Pancreatic cancer and cachexia–metabolic mechanisms and novel insights–PubMed [EB/OL] . [2024–12–19] . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32466362/>.
- [60] YULE M S, BROWN L R, WALLER R, et al. Cancer cachexia [J] . *BMJ*, 2024, 387: e080040.
- [61] LIU M Y, REN Y, ZHOU Z J, et al. The crosstalk between macrophages and cancer cells potentiates pancreatic cancer cachexia [J] . *Cancer Cell*, 2024, 42(5): 885–903.e4.
- [62] MIZRAHI J D, SURANA R, VALLE J W, et al. Pancreatic cancer [J] . *Lancet*, 2020, 395(10242): 2008–2020.
- [63] STOOP T F, THEIJSE R T, SEELEN L W F, et al. Preoperative chemotherapy, radiotherapy and surgical decision–making in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer [J] . *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2024, 21(2): 101–124.
- [64] HE J X, LV N, YANG Z Y, et al. Comparing upfront surgery with neoadjuvant treatments in patients with resectable, borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and network meta–analysis of randomized clinical trials [J] . *Int J Surg*, 2024, 110(6): 3900–3909.
- [65] 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.
- [66] 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.
- [67] CONROY T, DESSEIGNE F, YCHOU M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer [J] . N Engl J Med, 2011, 364(19): 1817–1825.
- [68] SUKER M, BEUMER B R, SADOT E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis [J] . Lancet Oncol, 2016, 17(6): 801–810.
- [69] LABORI K J, BRATLIE S O, ANDERSSON B, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX versus upfront surgery for resectable pancreatic head cancer (NORPACT-1): a multicentre, randomised, phase 2 trial [J] . Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024, 9(3): 205–217.
- [70] GOLAN T, KINDLER H L, PARK J O, et al. Geographic and ethnic heterogeneity of germline *BRCA1* or *BRCA2* mutation prevalence among patients with metastatic pancreatic cancer screened for entry into the POLO trial [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(13): 1442–1454.
- [71] National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2024. NCCN clinical practice guidelines in oncology [EB/OL] . [2024-12-19] . <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1455>.
- [72] XIAO M M, TANG R, PAN H Q, et al. TPX2 serves as a novel target for expanding the utility of PARPi in pancreatic cancer through conferring synthetic lethality [J] . Gut, 2024: gutjnl-2024-332782.
- [73] GE W Y, WANG Y L, QUAN M, et al. Activation of the PI3K/AKT signaling pathway by ARNTL2 enhances cellular glycolysis and sensitizes pancreatic adenocarcinoma to erlotinib [J] . Mol Cancer, 2024, 23(1): 48.
- [74] MOORE M J, 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.
- [75] CREEDEN J F, SEVIER J, ZHANG J T, et al. Smart exosomes enhance PDAC targeted therapy [J] . J Control Release, 2024, 368: 413–429.
- [76] TIMMER F E F, GEBBERS B, RUARUS A H, et al. MRI-guided stereotactic ablative body radiotherapy versus CT-guided percutaneous irreversible electroporation for locally advanced pancreatic cancer (CROSSFIRE): a single-centre, open-label, randomised phase 2 trial [J] . Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024, 9(5): 448–459.
- [77] TIMMER F E F, GEBBERS B, NIEUWENHUIZEN S, et al. Pancreatic cancer and immunotherapy: a clinical overview [J] . Cancers (Basel), 2021, 13(16): 4138.
- [78] TAO J X, YANG G, ZHOU W C, et al. Targeting hypoxic tumor microenvironment in pancreatic cancer [J] . J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 14.
- [79] CHENG K, LI X Y, LV W R, et al. Spatial interactions of immune cells as potential predictors to efficacy of toripalimab plus chemotherapy in locally advanced or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: a phase I b/II trial [J] . Signal Transduct Target Ther, 2024, 9: 321.
- [80] GOURGOU-BOURGADE S, BASCOUL-MOLLEVI C, DESSEIGNE F, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial [J] . J Clin Oncol, 2013, 31(1): 23–29.
- [81] GIORDANO G, MILELLA M, LANDRISCINA M, et al. Prognostic analysis and outcomes of metastatic pancreatic cancer patients receiving nab-paclitaxel plus gemcitabine as second or later-line treatment [J] . Cancer Med, 2024, 13(12): e7345.
- [82] VON HOFF D D, ERVIN T, ARENA F P, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine [J] . N Engl J Med, 2013, 369(18): 1691–1703.
- [83] SHA H Z, TONG F, NI J Y, et al. First-line penpulimab (an anti-PD1 antibody) and anlotinib (an angiogenesis inhibitor) with nab-paclitaxel/gemcitabine (PAAG) in metastatic pancreatic cancer: a prospective, multicentre, biomolecular exploratory, phase II trial [J] . Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 143.
- [84] ROJAS L A, SETHNA Z, SOARES K C, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer [J] . Nature, 2023, 618(7963): 144–150.
- [85] PANT S, WAINBERG Z A, WEEKES C D, et al. Lymph-node-targeted, mKRAS-specific amphiphile vaccine in pancreatic and colorectal cancer: the phase I AMPLIFY-201 trial [J] . Nat Med, 2024, 30(2): 531–542.
- [86] CLARK C E, HINGORANI S R, MICK R, et al. Dynamics of the immune reaction to pancreatic cancer from inception to invasion [J] . Cancer Res, 2007, 67(19): 9518–9527.
- [87] MUSHER B L, ROWINSKY E K, SMAGLO B G, et al. LOAd703, an oncolytic virus-based immunostimulatory gene therapy, combined with chemotherapy for unresectable or metastatic pancreatic cancer (LOKON001): results from arm 1 of a non-randomised, single-centre, phase 1/2 study [J] . Lancet Oncol, 2024, 25(4): 488–500.
- [88] PARK W, CHAWLA A, O'REILLY E. Pancreatic cancer: a review [J] . JAMA, 2021, 326(9): 851–862.
- [89] OSIPOV A, NIKOLIC O, GERTYCH A, et al. The Molecular Twin artificial-intelligence platform integrates multi-omic data to predict outcomes for pancreatic adenocarcinoma patients [J] . Nat Cancer, 2024, 5(2): 299–314.

(收稿日期: 2024-12-31 修回日期: 2025-01-21)

(责任编辑: 李广涛)