专家论坛

胰腺癌的诊断与精准治疗

姚钧天[1]，刘　亮[2]，郭津生[3]
1.复旦大学上海医学院（上海 200032）；2.复旦大学附属中山医院 胰腺外科（上海 200032）；3.复旦大学附属中山医院 消化科（上海 200032）

【摘　要】胰腺癌（pancreatic cancer）的确诊率和致死率近年来持续升高，已成为全球范围内严重的健康威胁。胰腺癌在病理上具有普遍异质性，针对这一复杂疾病的精准诊疗手段目前仍不足，是导致其预后不良的主要原因。本文概述胰腺癌的诊断和基于疾病阶段的治疗方法，并总结了近年来关于胰腺癌分型的研究，分析其在精准个体化治疗方面的应用以及不足之处，以供临床参阅与借鉴。

【关键词】胰腺癌；诊断；精准治疗
【中图分类号】R576　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.02.005

Diagnosis and precision therapy of pancreatic cancer

YAO Juntian[1]，*LIU Liang*[2]，*GUO Jinsheng*[3]
1.*Shanghai Medical College，Fudan University，Shanghai 200032，China*；2.*Department of Pancreatic Surgery，Zhongshan Hospital of Fudan University，Shanghai 200032，China*；3.*Department of Gastroenterology and Hepatology，Zhong Shan Hospital，Fudan University，Shanghai 200032，China*

【**Abstract**】 Pancreatic cancer has become a global health concern due to its consistently increasing in case numbers and rising mortality rates worldwide. Pancreatic cancer's poor prognosis is correlated with the prevalent tumoral heterogeneity of pancreatic tumors. At present，few precision diagnosis and treatment methods have been developed to counter this disease. This article summarized the diagnosis and stage-based treatment of pancreatic cancer，reviewed the recent studies on subtyping methods for pancreatic cancer，and analyzed their application and shortcomings in precise individualized treatments for clinical reference.

【**Key words**】Pancreatic cancer；Diagnosis；Precision therapy



专家简介：郭津生，女，博士。复旦大学附属中山医院消化科主任医师，复旦大学克卿书院导师。上海市中西医结合器官纤维化学组顾问委员，美国肝病学会会士，亚太肝病学会会员。中华肝脏病杂志、肝脏、实用肝脏病杂志等编委。1992年毕业于复旦大学上海医学院（原上海医科大学）医学系医疗专业。1997年和2000年先后获上海医学院中山医院消化内科学硕士和博士学位。曾于香港大学医学院药理系进行合作研究并被聘请为荣誉助教。2006～2008年赴美国西奈山肝病研究中心访问并从事肝纤维化研究。至今以第一或通信作者在*Hepatology*，*J Biol Chem*，*Semin Liv Dis*，*Toxicol Appl Pharmacol*，*Eur J Phamacol*等国内外核心期刊发表论著100余篇。参加30余部消化和肝病专著的撰写，并担任《实用内科学》《循证医学与临床实践》著作编委。主编《自身免疫性肝病指南解读与临床实践》专著1部。曾获亚太肝病年会青年研究者奖、中山医院十大优秀青年、复旦大学世纪之星等荣誉；作为肝纤维化研究课题的主要完成人获教育部科技进步奖、中华医学科技奖、上海市医学奖、上海市科技进步奖等5项。主持多项国家自然科学基金重大研究计划培育项目及面上项目、上海市浦江人才计划、复旦大学青年基金、上海医科大学校基金等资助课题。从医30年，擅长各种肝病及其他消化系统疾病的诊治，并将循证医学应用于临床实践。

胰腺癌（pancreatic cancer）的确诊率和致死率近年来持续升高，已成为全球范围内严重的健康威胁。胰腺癌在病理上具有普遍异质性，针对这一复杂疾病的精准诊疗手段目前仍不足，是导致其预后不良的主要原因。

本文就胰腺癌的诊断与精准治疗作以评述，以供临床参阅与借鉴。

1　胰腺癌的流行病学

胰腺是人体第二大消化腺。兼具内外分泌功能。外分泌部的腺细胞能分泌胰液，内含多种消化酶，有分解和消化蛋白质、脂肪、糖类等作用；内分泌部即胰岛，散在于胰腺实质内，胰尾部较多，分泌胰岛素、胰高血糖素、胃泌素等多种激素，调节血糖及多项生理功能。胰腺恶性肿瘤中绝大部分为胰腺导管腺癌（pancreatic ductal adenocarcinoma，PDAC），占总体的90%～95%。长久以来，胰腺癌（ pancreatic cancer）是消化道恶性肿瘤中预后最差的一种，总的5年生存率仅为5%～9%[1]。其发病率与致死率在最近30年间增长了2.3倍，甚至在一些发达国家中增长达到3倍[2]。2020年，胰腺癌的新确诊病例与死亡病例分别达到了495 773例和466 003例且不断增长[3]，已成为人类健康的严重威胁。目前是西方国家排名第四、中国排名第七的癌症相关死亡病因，预计2030年在西欧和北美可能成为仅次于肺癌的第二大肿瘤[4]。

基金项目：国家自然科学基金（ 91129705、81070340、30570825）
通信作者：郭津生，E-mail：guo.jinsheng@zs-hospital.sh.cn
引用本文：姚钧天，刘亮，郭津生. 胰腺癌的诊断与精准治疗[J]. 西南医科大学学报，2023，46（2）：110-115. DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.02.005

2 胰腺癌的诊断

多数胰腺癌病人症状不典型，通常以非特异性的疲劳、体重减轻、厌食、腹部或背部疼痛为主。发生在胰腺头部和颈部的肿瘤可能引起瘙痒和胆道梗阻性黄疸，而发生在体部和尾部的肿瘤则更常伴有疼痛。上述症状中如出现非肥胖型糖尿病（non-obesity diabetes，NOD）应在鉴别诊断中考虑胰腺癌。根据完整的癌症家族史，评估病人是否是家族性胰腺癌家族成员，或者是否携带致病性种系突变，尤其是如果有近亲患有乳腺癌、结肠癌或皮肤癌（黑色素瘤）。较少见的临床症状包括主胰管恶性梗阻引起的脂肪泻、急性胰腺炎、胃流出道梗阻和静脉血栓栓塞。

肿瘤标记物唾液酸化Lewis血型抗原CA19-9是一种常用的PDAC血清生物标记物，在出现症状的病人中具有80%～90%的敏感性和特异性[5]。CA19-9水平与肿瘤大小、转移和病人预后有关。对CA19-9进行系列监测有助于追踪病人对系统性治疗的反应。然而10%～20%的人群不表达Lewis抗原[6]；此外在良性胰胆管疾病、炎症及胆道梗阻的情况下，CA19-9也可能升高。虽然单一使用CA19-9对胰腺癌的早期检测缺乏足够的效能，但与其他生物标志物的结合可能会对基于血液的早期检测提供额外的帮助。

对疑似胰腺癌病人常选择腹部胰腺薄层CT（computed tomography）扫描（敏感度76%～96%）[7]。与磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）相比，CT可提供更好的肿瘤与周围血管关系的解剖细节，这对肿瘤分期非常重要。MRI用于CT扫描受限、明显肾功能不全或严重造影剂过敏的病人。正电子发射断层扫描（PET-CT）不推荐常规用于PDAC病人的诊断评估，但有助于检测疑有远处转移的、不能通过高质量CT/MRI检出的病人，特别是在基于肿瘤分期CA19-9不成比例升高的情况下。内窥镜超声主要用于组织采集，以确定胰腺癌的诊断，但也可用于小的等密度病变的诊断[8-9]。超声引导下的细针穿刺抽吸、腹腔镜探查或剖腹探查可用于初始诊断或分期不能通过图像或多学科讨论获得诊断的病人。基于欧洲肿瘤内科学会指导手册实行小组（ESMO Guidelines Working Group）撰写的指导手册意见，PDAC分期应使用基于美国癌症联合委员会（AJCC）-国际抗癌联盟（UICC）联合发布的第八版肿瘤淋巴结转移（TNM）系统，用于指导病人的治疗和判断预后[10]。

组织病理和细胞学检查是胰腺癌诊断的金标准[11-12]。标本获得的方法包括外科切除、活检（推荐图像引导或EUS引导的穿刺以及转移部位的穿刺），细胞学（通过胰胆管细胞刷检、胰液收集、腹水分析获得细胞病理学信息）。所有病人均建议使用检测遗传性肿瘤综合征的基因组合进行胚系遗传检测。当标准治疗失败时，推荐进行二代测序（NGS）以识别潜在治疗靶点和相关靶向药物，靶向检测治疗相关体细胞突变包括但不局限于基因融合（*ALK*，*NRG1*，*NTRK*及*ROS1*）及基因变异（*BRAF*，*BRCA1/2*，*HER2*，*KRAS*，*PALB2*）。建议评估肿瘤变异负荷（TMB）以评估免疫治疗的潜在获益。免疫组化（IIHC）、多聚酶链反应（PCR）及NGS也可使用（表1）[12]。

表1 胰腺癌的病理诊断

Table 1 Pathological diagnosis of pancreatic cancer

标本类型	Ⅰ级推荐	Ⅱ级推荐	Ⅲ级推荐
外科切除	组织学亚型 病理分级 肿瘤大小 肿瘤浸润程度 血管和淋巴结侵犯 神经侵犯 手术边缘状态 淋巴结状况及数目 *BRCA1/2*，*PALB2*及*NTRK*基因检测[a] MMR及MSI检测[b]	胰腺上皮内瘤（PanIN） 胚系和治疗相关体细胞变异遗传检测	PD-1及PD-L1表达 NGS检测以评估TMB及潜在的治疗受益效果
活检标本	识别损伤的性质和组织学类型：癌性/非癌性；良性/恶性 组织学亚型 肿瘤分化 免疫组化标志 *BRCA1/2*，*PALB2*及*NTRK*基因检测[a] MMR及MSI检测[b]	胚系和治疗相关体细胞变异遗传检测	表达PD-1及PD-L1 NGS检测以评估TMB及潜在的治疗受益效果
细胞学	损伤的性质和组织学类型：癌性/非癌性；良性/恶性 组织学亚型 免疫组化标志 *BRCA1/2*，*PALB2*及*NTRK*基因检测[a] MMR及MSI检测[b]	胚系和治疗相关体细胞变异遗传检测	表达PD-1及PD-L1 NGS检测以评估TMB及潜在的治疗受益靶点

注：a出现BRCA1/2或PALB2变异应考虑铂类基础的化疗。有NTRK融合的病人可能受益于靶向NTRK的治疗。有错配修复缺陷（dMMR）/高微卫星不稳定（MSI-H）的病人可收益于PD-1检查点抑制剂；b推荐通过免疫组化（IHC）检测MLH1，MSH2，MSH6及PMS2的表达来检测错配修复（MMR）。DMMR定义为≥1 MMR蛋白表达缺失。有错配修复能力（pMMR）定义为MMR蛋白表达完好。对于MSI，NCI推荐检测5个微卫星检测点（BAT25，BAT26，D5S346，D2S123，及D17S250）。微卫星稳定（MSS）定义为所有5个位点稳定。低微卫星不稳定（MSI-L）定义为1个位点不稳定；MSI-H定义为≥2个位点不稳定。DMMR可引起MSI。因此dMMR及MSI-H常常在生物学上等同。

3 基于疾病阶段的胰腺癌治疗

现阶段胰腺癌的临床诊疗主要依靠于一种基于肿瘤的可切除性的四期分期系统(可切除、交界可切除、局部晚期、已转移),见表2[12-13]。局部肿瘤分为可切除、交界可切除或局部晚期。可切除肿瘤无远处转移且血管侵犯有限,其标准治疗是部分手术切除胰腺受影响区域,然后进行辅助化疗。部分切除包括胰十二指肠切除术(也称为Whipple手术)和远端胰尾部切除术。整个胰腺受累时则进行全胰腺切除术。此外,新辅助治疗有时也用于这类具有高危因素的病人。

表2 定义胰腺癌可切除状态的标准(NCCN指南)[13]

Table 2 Criteria for the definition of resectability of pancreatic cancer (NCCN Guidelines)[13]

可切除状态	动脉	静脉
可切除	肿瘤没有接触动脉[腹腔干(CA)、肠系膜上动脉(SMA)或肝总动脉(CHA)]。	肠系膜上静脉(SMV)或门静脉(PV)没有肿瘤接触,或≤180°接触而没有静脉轮廓不规则。
交界可切除	胰头/钩突: 肿瘤接触CHA而不延伸至CA或肝动脉分叉,允许安全切除和重建。 肿瘤与肠系膜上动脉≤180°接触。 肿瘤接触解剖变异动脉(例如,副肝右动脉、被替代的右肝动脉、被替代的肝动脉、被替代动脉或副动脉的起源);应该注意肿瘤接触的存在和程度,因为它可能影响手术计划。 胰腺体/尾: 肿瘤与CA接触≤180° 肿瘤与CA接触>180°的冠状动脉接触,但不累及主动脉或胃十二指肠动脉,从而允许改良的Appleby手术(一些成员倾向于这些标准属于不可切除的范畴)。	肿瘤与SMV或PV接触>180°,接触≤180°伴静脉轮廓不规则或静脉血栓形成,但具有合适的近端和远端血管目标,允许安全和完全的切除和静脉重建。 肿瘤接触下腔静脉。
局部晚期	头/钩突: 肿瘤与SMA接触>180° 肿瘤与CA接触>180° 胰腺体/尾: 肿瘤与SMA或CA的接触>180°。 肿瘤与CA接触并且主动脉受累。	SMV/PV因为肿瘤侵犯或闭塞(可能由于癌栓或只是血栓)不可重构。

对于分期为可切除的病人,可行外科手术后进行辅助性化疗,以预防或延迟复发并改善总的生存,目前报道的最高生存期为54.4个月[14]。化疗应在外科手术后12周内进行。功能状态(PS)好的病人应考虑联合用药方案,1类推荐方案有吉西他滨(Gemcitabine)加上卡培他滨(Capecitabine)、改良FOLFIIRINOX(mFOLFIIRINOX)、吉西他滨、S-1。PS差者采用吉西他滨或氟尿嘧啶基础的单药化疗,甚或观察。

对于交界可切除以及局部晚期分型的病人,可行术前转化治疗(新辅助化疗,可选是否联合放射治疗),然后再次评估能否进行外科手术,5年生存率约10%~15%。新辅助化疗前建议行介入治疗[放支架、经皮经肝胆管引流(PTCD)]以缓解黄疸。转化治疗仍不能外科切除或不能耐受手术者可采用晚期胰腺癌的一线化疗方案,然后采用诱导化疗4~6个周期。不可切除病人可采用不可逆电穿孔(IRE)治疗。不耐受或不愿接受全身化疗者可考虑选择动脉内插管化疗。对于肿瘤已转移的病人,可采用多药联合姑息性化疗、姑息性放疗、中医药治疗、对症治疗和安宁治疗等以缓解肿瘤相关症状或延长生命。

不可切除和转移性疾病的治疗根据治疗反应、基因突变或表型的存在以及病人的整体健康状况有很大差别。下文提到的特定亚型可能受益于替代的靶向治疗。不可切除胰腺癌的一线化学治疗方案是FOLFIRINOX[5-氟尿嘧啶(5-FU)、醛氢叶酸、伊立替康和奥沙利铂的组合]或吉西他滨加白蛋白结合紫杉醇[12],以及吉西他滨或S-1单药。维持治疗可能有利于选定的病人群体。Olaparib于2019年被批准作为携带胚系*BRCA1*或*BRCA2*突变、经过16周铂类基础化疗治疗后无进展的转移性胰腺癌病人的维持治疗。对于能够进行更多联合治疗的病人,二线治疗将为替代治疗,即基于氟嘧啶治疗的病人将接受吉西他滨加白蛋白结合紫杉醇,而基于吉西他滨治疗的病人将接受FOLFIRINOX或基于5-FU的改良方案,如FOLFIRI(5-FU、叶酸和伊立替康)或FOLFOX(醛氢叶酸、5-FU、奥沙利铂)。单一药物治疗可用于功能状态较差的病人。最近的研究显示5-FU和醛氢叶酸或吉西他滨组联合使用作为PDAC维持治疗的临床试验获得令人满意的结果。

4 胰腺癌的分型与精准治疗

胰腺癌可通过多种方式分型,包括基因突变、基因组、转录组、形态学、蛋白质组、代谢组学以及免疫治疗分型,这些不同的方法揭示了肿瘤的细胞学和分子生物学特征,可为胰腺癌的精准诊疗提供参考[15-20]。

4.1 胰腺癌的体细胞基因突变

基于单一基因突变的分型方法对理解肿瘤的生化机制和引导新临床药物的研发有参考价值。该领域的工作集中于开发PDAC相关突变的抑制剂和对抗代偿信号通路的联合疗法。

胰腺癌主要与四种基因的突变相关：*KRAS*，*TP53*，*SMAD4*和*CDKN2A*[16~17]。约90%的胰腺癌具有*KRAS*激活突变，可能是胰腺恶性肿瘤发生的驱动基因。KRAS是一种膜结合的GTP酶，以其GTP形式通过MAPK和PI3K信号通路提供细胞生长信号。胰腺癌主要有*G12D*和*G12V*突变。一种有前景的G12D特异性抑制剂MRTX1133正在进行临床测试[21]。约50%～74%的胰腺癌肿瘤中出现抑癌基因*TP53*的抑制突变。*TP53*的失活削弱了DNA识别损害修复的能力，且抑制细胞周期停滞，让肿瘤细胞逃避细胞凋亡信号得以存活。约46%～60%的胰腺癌肿瘤中出现*CDKN2A*失活突变，其失活介导细胞周期的失调，最终导致癌变的出现。实际上，*CDKN2A*失活突变出现在90%的纯和基因缺失、超甲基化、丢失野生型等位基因的突变等类型的PDAC中[5]。约31%～38%的胰腺癌出现*SMAD4*突变，其表达水平的下降促进非致癌转化生长因子TGF-β信号持续表达，随之出现促癌反应。

在这四种主要基因突变之外，高通量测序技术也显示出有多种发生概率< 20%的突变基因：*KDM6A*，*RNF43*，*RAC1*，*ARID1A*，*TGFBR2*，*BRAF*，*SMARCA4*，*MAP3K21*，*ACVR1B*，*ACVR2A*，*NRAS*，*ZMAT2*和*FAM133A*。其中*KDM6A*的缺失促进PDAC发生细胞迁移、侵袭和间叶细胞的病理学变化[22]。*RNF43*是一种抑癌基因，该基因缺失加速了*KRAS*介导的肿瘤形成，重塑了肿瘤所处的免疫微环境。*RAC1*基因缺失在*KRAS*介导的肿瘤形成过程中抑制了腺泡导管化生、胰腺导管上皮内瘤变（PanIN）和肿瘤的形成[23]。*ARID1A*为富含AT的相互作用结构域1A，是染色质重组复合物SWI/SNF的一个亚单位。*ARID1A*缺乏与低分化PDAC相关，是预后不良的指标之一。*ARID1A*功能的丧失与MSI的发展相关，并与高突变负荷、高PD-L1表达和肿瘤浸润淋巴细胞的增加相关，这些都预示着对免疫检查点阻断治疗的敏感性[24]。在接受免疫治疗的*ARID1A*缺陷型肿瘤病人中，回顾性观察到无进展生存期和总生存期增加。

4.2　胰腺癌的基因组学分型

WADDELL等对胰腺癌肿瘤进行了全基因组分析研究，在100例PDAC病人中检测了11 868种不同的基因组结构变异[25]，其中绝大多数的改变属于染色体内部的改变，分类为染色体重组、缺失、重复、串联重复、倒位、折叠倒位和扩增倒位（amplified inversion）。PDAC可根据其染色体突变的频率及分布分为四种类型，包括不稳定型基因组（> 200项结构差异分布于整个基因组中）、局部重整型基因组（> 200项结构差异集中于< 3条染色体上）分散型基因组（基因组中出现50～200项结构差异）和稳定型基因组（基因组中出现< 50项结构差异）。大约1%～2%定义为局部重整型的病人的原癌基因（*KRAS*，*SOX9*和*GATA6*）和治疗靶点（*ERBB2*，*CDK6*，*MET*，*PIK3CA*和*PIK3R3*）的拷贝数出现增多，但由于这种分型的阳性率很低，不适于作为精准诊疗的通用生物标记物使用。

约10%～15%的PDAC被认为与遗传突变有关，并且所有的PDAC在驱动基因的不同组合中都有体细胞突变。*BRCA1*（乳腺癌1型易感蛋白）和*BRCA2*基因变异指纹或基因组不稳定是胰腺癌肿瘤中最广泛表征的突变，它们通过同源修复DNA（HDR）参与修复双链DNA断裂[26]。参与同源DNA修复途径的其他基因的突变，如*PALB2*和*ATM*，也与PDAC以及被称为“无乳腺癌”的HDR受损表型有关。在5%～10%的PDAC中发现了*BRCA1/2*突变，并且在家族性和非家族性病例中都有发生。具有*BRCA1*、*BRCA2*和/或相关HDR突变的PDAC病人对导致双链DNA断裂的药物敏感，如铂盐和拓扑异构酶抑制剂。PARP抑制剂如Niraparib和奥拉帕尼（Olaparib），也显示出治疗具有*BRCA*突变肿瘤的前景。奥拉帕尼被证明在用作维持治疗时可以增加无进展生存期对一线铂类治疗有反应的胰腺癌病人的治疗[27]。mFOLFIRINOX是一种含铂的组合疗法，被证实可提高PDAC病人的生存率[10]。分型为不稳定型与/或出现*BRCA*突变标志的病人不稳定型的肿瘤基因组或可作为使用PARP抑制剂或基于铂的化疗的重要依据。

4.3　胰腺癌的形态学分型

转录组学分型有花费大量时间和成本过高等缺陷。通过整合临床检测中发现的形态学和解剖学特征，配合转录组学表达的特点，KALIMUTHU等发现了由MOFFITT等定义的胰腺癌分子分型[28]也可由形态学方法分类推理得出[29]。KALIMUTHU等通过对86例肿瘤的解剖学方法分析，共辨别出了四种形态学模式：典型状、胰管内乳头状、鳞样化生和复合状。典型状和胰管内乳头状模式中出现了完整的腺体组织，可被分类为腺体形成部分。与之相对应的是鳞样化生和复合状模式缺乏完整形成的腺体，被分类为非腺体形成部分。非腺体形成部分≥40%的肿瘤（研究中称为B组）与基础型分子分型有关；非腺体形成部分< 40%的肿瘤（研究中称为A组）与典型分子分型有关。但是，在A组中只有9个特定基因表达上调，B组中只有15个特定基因表达上调，暗示这两组之间也并不存在着清晰的界限。而且，这种分型方法没有很好解决肿瘤内部形态学特异性较大的问题，同一肿瘤的不同切片可能存在较大的差异，导致分型结果较分子分型方法来说缺乏稳定

性。但从结论上而言，KALIMUTHU的研究初步奠定了借助形态学分析预测肿瘤的分子分型的方法、方向。

在KALIMUTHU等的研究基础上，HAYASHI等进一步的研究考虑到了肿瘤内部存在的形态学特异性[30]。这一项研究将PDAC分类为腺体特征性生长、鳞片状特征或鳞样化生。作者根据50种与胰腺癌相关的基因表达进行表达组学分析分型。研究发现绝大多数的鳞片状特征分型和全部的鳞样化生特征分型在表达组学分析上符合基础型分子分型；大多数腺体特征性生长分型符合典型分子分型。50名病人的转录组学分型和形态学分型均相同。尽管拥有腺体特征模式的肿瘤或可提示典型分子分型的存在，但胰腺癌的形态学分型方法仍处于早期的探索阶段，为了达到更高的准确性还有待进一步的深度研究。

4.4 胰腺癌的蛋白组学分型

胰腺癌中的mRNA和蛋白质丰度存在显著的差异。LAW等的研究提出了一种基于蛋白组学分析对PDAC肝转移进行分型的方法[31]，整合了916种分别在细胞外基质组织、RNA翻译、糖酵解过程、蛋白质加工与转运过程、免疫应答、NADPH新陈代谢、细胞迁移、细胞内稳态、纤连蛋白粘合等一系列重要过程中起到作用的蛋白质。基于这些蛋白有分层次聚类的特点，这些样品可分为4种分型：新陈代谢型、类祖细胞型、细胞增殖型、炎症型。相比于细胞增殖型和炎症型，新陈代谢型和类祖细胞型分型对FOLFIRINOX+吉西他滨联合疗法的敏感度更高。类祖细胞型分型的病人在接受吉西他滨和/或卡培他滨治疗后生存率得到显著提升；新陈代谢型病人对白蛋白结合紫杉醇/Paclitaxel的敏感度更高。与之相对，mFOLFIRNOX、Erlotinib和放疗均未能提高后两种分型病人的预期生存率。进一步对肿瘤样本进行蛋白组学定量研究发现PDAC的分子分型在肝脏转移肿瘤细胞和主肿瘤中具有保守性。因此，蛋白组学分型对于主肿瘤和转移肿瘤的判断分型价值具有同样效力。蛋白组学分型对精准化疗过程的开展有潜在的辅助性预测与指导价值。

4.5 胰腺癌的代谢组学分型

代谢系统重编程在癌症发展中起到重要作用，调节了癌症的侵袭性和对治疗的反馈。但是，例如胰腺癌的异质性肿瘤一般拥有不同的新陈代谢特征，使得针对细胞新陈代谢的疗法的有效性受到限制。由KARASINSKA做出的研究通过整合糖酵解和胆固醇合成路径的RNA测序数据，识别出了四种代谢分型：静止型、糖酵解型、胆固醇生成型和混合型[32]。糖酵解型的特征有*KRAS*和*MYC*基因的拷贝数增多，使其更依赖于对葡萄糖的利用，以及对糖酵解抑制更加敏感。在此之外，缺氧诱导因子1α（HIF1α）调控的基因在糖酵解型中的表达占主导地位。实验证明由于HIF1α的稳定性造成的糖酵解表型增强会为胰腺癌肿瘤带来吉西他滨耐药性，提示糖酵解型分型的病人不适于施用吉西他滨疗法。新陈代谢的分型方法可以预测基于代谢的特定疗法的预期治疗效果，并可作为推测分子分型的依据来决定化疗方案[33]。但是代谢相关的基因表达在肿瘤的不同位置上表达有较大差异，原发肿瘤和扩散转移肿瘤细胞是否属于同一代谢分型、其化疗敏感度是否符合上述规律等问题仍还有待研究。

4.6 胰腺癌的免疫治疗亚型

另一种不同的胰腺癌亚型以微卫星不稳定性（microsatellite instability，MSI）为特征。这些肿瘤在DNA错配修复方面有缺陷，可发生在遗传性疾病中，如Lynch综合征。已发现这些PDAC病人（1%的病例）与微卫星稳定肿瘤病人不同，对5-FU和吉西他滨的反应较低，而对FOLFIRINOX的反应较高。在众多癌症中，这些MSI肿瘤对基于免疫的治疗更敏感，预后良好[34]。自2017年以来，免疫检查点蛋白程序性细胞死亡蛋白-1（PD-1）的抑制剂Pembrolizumab已被批准用于所有具有错配修复缺陷的癌症类型。然而，由于大量的免疫抑制细胞和基质组织的特性，PDAC的免疫治疗疗效很差[35]。Pembrolizumab在有高MSI的PDAC病人取得了一些成功，但MSI低肿瘤没有效果[36]。许多Ⅰ/Ⅱ期临床试验试图将PD-1/PD-L1抑制剂与化疗、放疗、其他免疫疗法和疫苗联合使用来增加其在MSI-低PDACs中的疗效。COMBAT试验（NCT02826486）最近证明，使用CXCR4拮抗剂和Pembrolizumab进行免疫调节可能会改善对化疗的临床反应[37]。还有证据表明，CD40激动剂selicrelumab可能会调节胰腺癌中的肿瘤微环境，使其在免疫激活方面更加活跃[38-39]。尽管尚未观察到这些组合的总体生存率显著增加，但肿瘤免疫原性的可测量变化表明，该领域的进一步研究可能会显著改善胰腺癌的免疫治疗。

5 小结与展望

胰腺癌的早期发现与诊断已有长足进展，组织病理和细胞学检查是胰腺癌诊断的金标准。迄今为止，FDA批准的少数化疗和靶向治疗仅将胰腺癌病人的5年总生存率从10年前的约2%提高到2022年的11%。随着对PDAC生物学亚型了解的增加，对胰腺癌病人进行精准治疗将成为可能。在接下来的10年中，我们期待看到更多的病人接受个体化的治疗方法和药物，从而改善疾病的临床预后。

6 参考文献

[1] MILLER KD, NOGUEIRA L, DEVASIA T, *et al*. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(5): 409-436.

[2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al*. Global

cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
[3] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
[4] DALMARTELLO M, LA VECCHIA C, BERTUCCIO P, *et al*. European cancer mortality predictions for the year 2022 with focus on ovarian cancer[J]. Ann Oncol, 2022, 33(3): 330-339.
[5] MIZRAHI JD, SURANA R, VALLE JW, *et al*. Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2020, 395(10242): 2008-2020.
[6] RAJKOMAR K, JAMIESON NB. Pancreatic cancer[J]. Surgery (Oxf), 2022, 40(4): 237-248.
[7] CHU LC, GOGGINS MG, FISHMAN EK. Diagnosis and detection of pancreatic cancer[J]. Cancer J, 2017, 23(6) :333-342.
[8] NAKAOKA K, OHNO E, KAWABE N, *et al*. Current Status of the Diagnosis of Early-Stage Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [J]. Diagnostics (Basel), 2023,13(2):215.
[9] IGLESIAS-GARCIA J, LARIÑO-NOIA J, DE LA IGLESIA-GARCÍA D, *et al*. Endoscopic ultrasonography: Enhancing diagnostic accuracy [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2022, 60-61:101808.
[10] DUCREUX M, CUNHA AS, CARAMELLA C, *et al*. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2015, Suppl 5: v56-68.
[11] CUI JJ, JIAO F, LI Q, *et al*. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2 (4): 205-215.
[12] WOOD LD, CANTO MI, JAFFEE EM, *et al*. Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment[J]. Gastroenterology, 2022, 163(2): 386-402.e1.
[13] TEMPERO MA, MALAFA MP, AL-HAWARY M, *et al*. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(4): 439-457.
[14] 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.
[15] 杨红, 李婉, 李莎, 等. 胰腺癌药物靶点及治疗药物的研究进展 [J/OL]. 药学学报. https://doi. org/10.16438/j. 0513-4870.2022-0824.
[16] HUANG X, ZHANG G, LIANG TB. Subtyping for pancreatic cancer precision therapy[J]. Trends Pharmacol Sci, 2022, 43(6): 482-494.
[17] WANG S, ZHENG Y, YANG F, *et al*. The molecular biology of pancreatic adenocarcinoma: translational challenges and clinical perspectives[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 249.
[18] 罗国培, 虞先濬. 胰腺癌精准治疗: 从小众走向主流[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(10): 960-970.
[19] 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.
[20] QIAN YZ, GONG YT, FAN ZY, *et al*. Molecular alterations and targeted therapy in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 130.
[21] WANG XL, ALLEN S, BLAKE JF, *et al*. Identification of MRTX1133, a noncovalent, potent, and selective $KRAS^{G12D}$ inhibitor[J]. J Med Chem, 2022, 65(4): 3123-3133.
[22] YI ZJ, WEI SQ, JIN L, *et al*. KDM6A regulates cell plasticity and pancreatic cancer progression by noncanonical activin pathway[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2022, 13(2): 643-667.
[23] HEID I, LUBESEDER-MARTELLATO C, SIPOS B, *et al*. Early requirement of Rac1 in a mouse model of pancreatic cancer [J]. Gastroenterology, 2011, 141(2): 719-730, 730.e1-730.e7.
[24] WANG WJ, FRIEDLAND SC, GUO B, *et al*. ARID1A, a SWI/SNF subunit, is critical to acinar cell homeostasis and regeneration and is a barrier to transformation and epithelial-mesenchymal transition in the pancreas[J]. Gut, 2019, 68 (7): 1245-1258.
[25] WADDELL N, PAJIC M, PATCH AM, *et al*. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer[J]. Nature, 2015, 518(7540): 495-501.
[26] ROSEN MN, GOODWIN RA, VICKERS MM. BRCA mutated pancreatic cancer: a change is coming[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(17): 1943-1958.
[27] 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.
[28] MOFFITT RA, MARAYATI R, FLATE EL, *et al*. Virtual microdissection identifies distinct tumor- and stroma-specific subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Nat Genet, 2015, 47(10): 1168-1178.
[29] N KALIMUTHU S, WILSON GW, GRANT RC, *et al*. Morphological classification of pancreatic ductal adenocarcinoma that predicts molecular subtypes and correlates with clinical outcome [J]. Gut, 2020, 69(2): 317-328.
[30] HAYASHI A, HONG J, IACOBUZIO-DONAHUE CA. The pancreatic cancer genome revisited[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(7): 469-481.
[31] LAW HCH, LAGUNDŽIN D, CLEMENT EJ, *et al*. The proteomic landscape of pancreatic ductal adenocarcinoma liver metastases identifies molecular subtypes and associations with clinical response[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(5): 1065-1076.
[32] KARASINSKA JM, TOPHAM JT, KALLOGER SE, *et al*. Altered gene expression along the glycolysis-cholesterol synthesis axis is associated with outcome in pancreatic cancer[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(1): 135-146.
[33] 马晓梅, 李龙泉, 刘敏, 等. 胰腺癌的代谢组学研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(20): 4028-4034.
[34] GHIDINI M, LAMPIS A, MIRCHEV MB, *et al*. Immune-based therapies and the role of microsatellite instability in pancreatic cancer[J]. Genes (Basel), 2020, 12(1): 33.
[35] 吴白骏, 胡朝全. 胰腺癌免疫治疗的现状与进展[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(13): 134-138, 144.
[36] MARABELLE A, LE DT, ASCIERTO PA, *et al*. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. J Clin Oncol,2020,38(1): 1-10.
[37] 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.
[38] BYRNE KT, BETTS CB, MICK R, *et al*. Neoadjuvant selicrelumab, an agonist CD40 antibody, induces changes in the tumor microenvironment in patients with resectable pancreatic cancer[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(16): 4574-4586.
[39] 张艺译, 徐敏. 胰腺癌肿瘤微环境的机制及靶向治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(4): 965-968.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2022-11-25;修回日期:2022-12-27)