



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.001
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.001
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(9):997-1005.

· 述评 ·

胰腺癌精准治疗的现状和展望

王欢, 金钢

(中国人民解放军海军军医大学附属长海医院 肝胆胰脾外科, 上海 200433)



金钢

摘要

胰腺癌恶性程度高, 预后差, 目前群体研究证据所提供的治疗方案对改善胰腺癌的预后效果有限。究其原因, 还是由于胰腺癌高度恶性的生物学行为以及个体间的异质性造成了其治疗效果的差异。精准治疗模式在癌症领域的蓬勃发展也为胰腺癌的治疗带来了新的希望。目前胰腺癌在靶向治疗、分子分型、个体化肿瘤模型等方面都有了一些进展, 为精准治疗模式在胰腺癌治疗领域的应用提供了基础。胰腺癌的四大驱动突变 (*KRAS*、*TP53*、*CDKN2A*、*SMAD4*) 在胰腺癌的发生发展中起着重要作用, 但目前还缺乏相对应的靶向药物。II期临床试验证实 *AMG510* 对有 *KRAS G12C* 突变的实体瘤患者治疗效果显著, 但 *KRAS G12C* 突变在胰腺癌患者中占比较低。POLO 试验结果提示奥拉帕利可以提高 *BRCA* 基因胚系突变的转移性胰腺癌患者的无进展生存期, 基于此结果, NCCN 指南已推荐奥拉帕利用于 *BRCA1/2* 基因胚系突变晚期胰腺癌的维持治疗。此外, *KEY-NOTE-158* II 期临床试验提示存在错配修复缺陷相关基因 (*MLH1*、*MSH2* 等) 突变以及高度微卫星不稳定的胰腺癌患者可能从 *PD-1* 抑制剂的治疗中获益。总体上看, 目前胰腺癌可干预靶点较少, 针对四大高频突变及其相关通路靶向药物的研发是胰腺癌精准治疗的重要方向。相对于传统的病理学分型, 转录组学分型从胰腺癌患者的基因表达差异对患者进行分型, 为精准治疗的实施提供更多有价值的信息。从 2011 年首个胰腺癌转录组学分型被提出后, 已有多个研究从不同角度提出了新的转录组学分型标准。综合来看, 根据转录组学特征可以将胰腺癌大致分为两型: 经典型和基底样型。相对于经典型胰腺癌, 基底样型胰腺癌对化疗的反应不佳, 预后也更差。未来的研究中, 表观遗传学和蛋白组学的发展可能会为胰腺癌的分子分型和临床转化提供新的路径。个体化肿瘤模型可以为癌症患者筛选潜在有效的治疗药物, 是胰腺癌个体化治疗的又一重要途径。相对于传统的肿瘤细胞系, 人源肿瘤异种移植模型 (PDX) 和类器官更好地保留了肿瘤的分子特征和生物学行为特征。我中心的研究实践证实了胰腺癌 PDX 和类器官有相对较高的建模成功率, 其中类器官模型可以准确预测患者对化疗药物的敏感性。但是 PDX 和类器官在肿瘤微环境上与人体有较大差别, 同时建模方法和药敏检测也缺乏统一标准, 限制了其推广和应用。总体上看, 胰腺癌的精准治疗还处于探索阶段。未来胰腺癌精准治疗的发展应侧重于借助多组学探索胰腺癌治疗的新靶点、建立生物样本库加速药物的临床前研究、开展前瞻性临床试验促进基础研究成果的临床转化。随着基础医学的进步以及精准

基金项目: 上海申康医院发展中心促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划资助项目 (SHDC2020CR2001A)。

收稿日期: 2021-07-28; **修订日期:** 2021-08-27。

作者简介: 金钢, 中国人民解放军海军军医大学附属长海医院主任医师, 主要从事胰腺、肝胆肿瘤精准医学方面的研究。

通信作者: 金钢, Email: jingang@sohu.com

医疗实践的深入，精准医疗模式一定能为胰腺癌的治疗带来更多的希望。

关键词 胰腺肿瘤；精准医学；分子靶向治疗；分子分型
中图分类号：R735.9

Current status and future perspective of precision medicine in pancreatic cancer treatment

WANG Huan, JIN Gang

(Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Changhai Hospital, Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract

Pancreatic cancer is highly malignant with a dismal outcome. Current treatment protocols based on cohort studies have limited efficacy in improving its prognosis. This may be caused by the heterogeneity of pancreatic cancer among individuals, which leads to different biological properties and different therapeutic outcomes. The rapid development of precision medicine may bring hope for pancreatic cancer. In recent years, some progress has been made in areas such as targeted therapy, molecular subtyping and personalized tumor model for pancreatic cancer, which enable the application of precision treatment strategies in pancreatic cancer. The four major driver mutations (*KRAS/TP53/CDKN2A/SMAD4*) play an important role in the development of pancreatic cancer, but there are no targeted drugs available in clinical practice. A phase II clinical trial demonstrated that AMG510 was effective in solid tumor patients with *KRAS G12C* mutation, but the *KRAS G12C* mutation frequency was relatively low in pancreatic cancer. The POLO trial suggested that olaparib can improve progression-free survival in metastatic pancreatic cancer patients with germline *BRCA* mutations. Based on this result, NCCN guideline recommended olaparib for maintenance treatment of advanced pancreatic cancer with germline *BRCA1/2* mutations. In addition, the phase II KEYNOTE-158 study suggested that pancreatic cancer patients who were deficient in DNA mismatch repair (dMMR) and have high microsatellite instability may benefit from anti-programmed death-1 therapy with pembrolizumab. In general, the actionable targets for pancreatic cancer are inadequate. Therefore, researches on drugs that targeting the four high frequency mutations and their related pathways are important for precision treatment of pancreatic cancer. Compared with traditional pathological subtyping, transcriptomic subtyping uses mRNA (transcriptome) profiling to define intrinsic molecular subtypes, which can provide more valuable information for the implementation of precision therapy. The first transcriptome subtyping system for pancreatic cancer was proposed in 2011. After that, several studies have proposed new transcriptome subtyping systems. In general, according to the transcriptome profiling, pancreatic cancer can be defined as two subtypes: the classical and basal-like subtypes. The basal-like subtypes seem more resistant to chemotherapy and have a worse prognosis than the classical subtypes. In the future, advances in epigenetics and proteomics may provide new avenues for the clinical application of molecular subtyping. Personalized tumor model can screen potential effective drugs for cancer patients, which is an important approach for individual treatment. Compared with traditional tumor cell lines, patient-derived tumor xenograft (PDX) and organoid retain the molecular and biological characteristics of pancreatic cancer. Our center's practices on PDX and organoid research have confirmed that these two models have high success rate of cultivation, and organoid model can accurately predict patient response to chemotherapy. However, PDX and organoid have different tumor microenvironment from patients, and there is no standard for modeling methods and drug sensitivity test, which limits their application. Overall, the precision medicine approach for pancreatic cancer is still in the preliminary stage. The future researches

should focus on finding new therapeutic targets for pancreatic cancer by means of multi-omics, establishing biobanks to accelerate preclinical researches of new drugs, and conducting prospective clinical trials to promote clinical translation of basic scientific achievements. In the future, the precision medicine will certainly offer more options for the treatment of pancreatic cancer.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Precision Medicine; Molecular Targeted Therapy; Molecular Subtyping

CLC number: R735.9

胰腺癌恶性程度高, 研究预测未来10年内胰腺癌相关死亡人数将上升至所有癌种的第2位, 仅次于肺癌^[1-2]。目前, 手术治疗仍是治愈胰腺癌的唯一希望, 但超过80%的胰腺癌患者在诊断时就丧失了手术的机会^[3], 所以药物治疗、放射治疗等手段在胰腺癌治疗中同样不可替代。近年来, 得益于包括辅助治疗和新辅助治疗在内的综合治疗手段的应用, 胰腺癌的5年生存率从5%上升到了10%^[4]。目前胰腺癌的药物疗法主要是以吉西他滨和氟尿嘧啶为基础的广谱化疗方案, 但是由于胰腺癌在个体间的异质性, 目前的治疗手段难以使所有患者获益, 即便是手术切除的胰腺癌患者, 平均生存期也只有2年左右^[5-6]。所以, 针对胰腺癌患者特征制定个体化的治疗方案, 有希望从根本上改善胰腺癌患者的预后。

美国国家癌症研究所将精准医学定义为“一种利用个体的基因、蛋白和环境信息来预防、诊断和治疗疾病的医学模式”。从2001年第1版人类基因组草图发表之后, 基因分型和基因组学已为越来越多的癌种提供了有价值的治疗信息。目前肿瘤的精准治疗已拓展到包括转录组学、蛋白组学、疾病大数据、个体化肿瘤模型等多个领域, 为肿瘤的治疗提供了新的突破口。在胰腺癌的基础和临床研究中, 精准治疗也有了一些进展, 主要集中在靶向治疗、分子分型、个体化肿瘤模型等方面。本文中, 笔者对近年来胰腺癌精准治疗领域的研究进行了总结和展望。

1 胰腺癌分子突变和靶向治疗

胰腺癌的发生是一个多基因参与的复杂过程。胰腺癌相关的基因突变主要发生在*KRAS*、*TP53*、*CDKN2A*和*SMAD4*四个基因中^[7]。既往研究发现, 在胰腺癌发生的早期阶段, 即可检测到*KRAS*和*TP53*突变的存在^[8], 这表明它们在胰腺癌的发生发

展中起着重要作用。但是目前临床上还缺乏针对上述4大驱动突变的靶向药物。值得庆幸的是, 针对*KRAS G12C*的靶向药物--AMG510已在II期临床试验中被证实对包含胰腺癌在内的多种存在*KRAS G12C*突变的实体瘤治疗效果显著^[9]。AMG510是一种小分子药物, 它可以不可逆地结合*KRAS G12C*突变体, 阻止二磷酸鸟苷 (guanosine diphosphate, GDP) 转化为三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP), 从而使其失去活性, 抑制肿瘤的增殖。2021年5月, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 宣布加速批准AMG510用于*KRAS G12C*突变的非小细胞肺癌的治疗。但是, 在胰腺癌中只有不到1%的患者存在*KRAS G12C*突变^[10], 潜在获益者占比较少。

虽然大多数胰腺癌都存在相似的核心突变, 但不同的胰腺癌生物学行为仍有很大的不同, 一些低频突变对胰腺癌的发生发展所起的作用也同样不可忽视。

同源DNA修复 (homologous DNA repair, HDR) 基因突变发生在约24%的胰导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 中^[11], 主要包括*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*PALB2*等基因。PARP抑制剂可以抑制多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 [Poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 对DNA单链的损伤修复作用, 发挥合成致死效应, 促进肿瘤细胞的凋亡。*BRCA*基因胚系突变是合成致死效应的理想靶标。POLO试验研究了奥拉帕利 (PARP抑制剂) 对*BRCA*胚系突变的转移性胰腺癌患者生存结局的影响, 研究结果证实奥拉帕利显著提高了患者的无进展生存期 (progression free survival, PFS) (7.4个月 vs. 3.8个月, $P=0.004$), 但两组间总体生存期 (overall survival, OS) 无显著差异^[12]。即便如此, 该研究结果也提示部分*BRCA*胚系突变的转移性胰腺癌患者可能获益于奥拉帕利的治疗。2020年的美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 的指南已推

荐奥拉帕利用于 *BRCA1/2* 基因胚系突变晚期胰腺癌的维持治疗。这也是胰腺癌在精准治疗上所迈出的重要一步。

程序性细胞死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 等免疫检查点抑制剂也是精准治疗研究的重要方向。研究显示, 肿瘤突变负荷与 PD-1 治疗后的客观缓解率呈正相关^[13-14]。错配修复缺陷 (mismatch repair deficiency, dMMR) 可以导致高度微卫星不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H) 和突变负荷升高。所以 dMMR 相关基因 (*MLH1*、*MSH2* 等) 突变以及 MSI-H 的胰腺癌患者可能从 PD-1 抑制剂的治疗中获益。KEYNOTE-158 II 期临床试验结果也证实了这一点, 试验中胰腺癌亚组的客观缓解率为 18.2% (95% CI=5.2%~40.3%)^[15]。但是胰腺癌中 dMMR/MSI-H 只有约 1%^[16], 这也限制了免疫检查点抑制剂在胰腺癌治疗中的应用。为了提高免疫检查点抑制剂在胰腺癌中的治疗效果, 目前免疫检查点抑制剂与抗血管生成药联用、与化疗药联用的临床试验也正在进行中, 这也有望扩大免疫检查点抑制剂在胰腺癌中的应用范围。

NTRK 基因融合突变在促进肿瘤形成中起着重要作用^[17]。STARTRK-2 试验评估了恩曲替尼的疗效, 在胰腺癌亚组分析中, 3 例患者 (2 例 *TPR-NTRK* 融合突变, 1 例 *SCL4-ROS1* 融合突变) 接受了恩曲替尼治疗, 3 例患者均达到部分缓解, CA19-9 也降至正常范围^[18]。NAVIGATE 试验证实了拉罗替尼对于 *NTRK* 融合突变肿瘤患者的临床疗效, 包括胰腺癌在内的 55 例患者的缓解率达 75%。2018、2019 年, 拉罗替尼和恩曲替尼先后被 FDA 批准用于 *NTRK* 融合突变肿瘤的治疗。

除了以上治疗靶点外, 其它还包括以 *ALK* 基因重排、*NRG1* 基因融合、*BRAF* 基因缺失为靶点的药物研究也在进行当中, 不过还处于较早期的研究阶段^[19-21], 缺少高级别的证据支持。

2020 年, “Know Your Tumor” 项目的回顾性分析了靶向治疗对于胰腺癌患者生存结局的影响^[22], 研究纳入的 677 例患者中, 189 例存在可干预的分子靶点。存在可干预的分子靶点并接受匹配治疗的 46 例患者的中位生存期明显长于 145 例未接受匹配治疗的患者 (2.58 年 vs. 1.51 年; $HR=0.42$, $P=0.0004$)。其中可干预的分子靶点主要包括 MSI-H、同源 DNA 修复缺陷、DNA 损伤修复缺陷、*ALK*/

ROS1/NTRK 融合突变、*BRAF* 基因突变、PI3K/AKT/mTOR 通路改变等情况。这项研究中, 靶向治疗方案将具有治疗靶点的胰腺癌患者的平均生存期延长了 1 年时间, 研究结果非常鼓舞人心, 也让我们更加确信了靶向治疗对于胰腺癌治疗的积极意义。但是这项研究的缺陷在于其回顾性的研究性质, 以及将不同治疗靶点、不同机理的靶向药物混杂在一起进行研究分析, 其结论还需要前瞻性的研究进一步证实。

目前胰腺靶向治疗中存在的挑战主要是治疗靶点所覆盖的人群较少, 以及临床医生对于胰腺癌靶向治疗的认识上存在不足。在胰腺癌患者中, 存在可干预分子改变的患者约占所有胰腺癌的 12%~25%^[21,23-27], 靶向治疗潜在的获益人群只有不到 1/4, 所以针对四大高频突变及其相关通路进行靶向药物的研发, 是使更多胰腺癌患者获益的关键。另外, 在具有分子靶点的胰腺癌患者本就占比不高的情况下, 接受靶向治疗的患者更是只有 2% 左右^[22,25]。这可能是由于医生对于胰腺癌靶向治疗认识上的不足, 或者重视程度的不够所导致, 这就需要制定和推广可行的胰腺癌靶向治疗指南或者共识, 促进靶向治疗在胰腺癌中的应用。

总体上看, 借鉴于其他癌种靶向治疗的经验, 胰腺癌靶向治疗的时代序幕已缓缓拉开。但想要让更多胰腺癌患者真正从靶向治疗中获益, 仍然任重道远。

2 转录组学分型

传统的病理学分型是基于形态学, 将胰腺癌分为导管腺癌、腺鳞癌和腺泡细胞癌等类型。但此分类方法对胰腺癌治疗的帮助较小, 不同病理类型的胰腺癌通常也会用相同的化疗方案进行治疗。基于基因组学和转录组学的分析方法让我们认识到即便是相似的病理类型, 也有着不同的分子改变和发展路径, 而根据基因组和转录组等分子改变对胰腺癌患者进行分型, 可以为精准治疗的实施提供更多有价值的信息。

2011 年, Collisson 等^[28]首次根据基因表达数据对胰腺癌进行了分型。其研究通过分析显微切割后胰腺癌组织的全基因组表达谱数据, 将胰腺癌分为 3 个亚型: 经典型、类间质型和外分泌样型。生存分析结果显示经典型预后最好 (中位生

存期 23 个月), 类间质型预后最差(中位生存期 6.6 个月)。细胞实验结果显示, 经典型对厄洛替尼更敏感, 而间质型对吉西他滨更敏感。

2015 年, Moffitt 等^[29]对 145 例胰腺癌原发灶和 61 例转移灶进行了基因芯片和转录组测序分析, 对胰腺癌实质和间质分别进行了分型。胰腺癌实质成分可分为经典型和基底样型, 间质成分可分为普通型和活化型。生存分析结果提示, 基底样型胰腺癌以及间质活化型的经典型胰腺癌患者预后较差; 而基底样型胰腺癌似乎更能从辅助治疗中获益。

2016 年, Bailey 等^[23]对包括腺鳞癌、未分化癌等在内的 456 例胰腺癌标本进行了基因组和转录组分析, 将胰腺癌分为了 4 种亚型, 分别为鳞状细胞型、胰腺祖细胞型、内外分泌异常分化型和免疫原性型。其中前 3 种分型与 Collisson 等^[28]研究有相似之处, 而免疫原性型主要特征是肿瘤微环境中存在较多免疫相关基因的表达, Collisson 等^[28]研究采用显微切割的方式排除了肿瘤中的间质成分, 所以未得到该分型。免疫原性型胰腺癌中存在更多免疫调控信号, 提示这部分患者可能会从免疫治疗中获益。

2020 年, Chan-Seng-Yue 等^[30]对 314 例胰腺癌患者的标本进行了全基因组和转录组分析, 其中包含了 74 例 IV 期胰腺癌患者。研究将患者分为了 5 种亚型, 分别为基底样 A 型、基底样 B 型、经典 A 型、经典 B 型和混合型。其中, 基底样 A 型相对集中在 IV 期胰腺癌中, 其化疗后的客观缓解率最低; 相对于基底样 A 型, 基底样 B 型和混合型多分布于 I 到 III 期胰腺癌患者; 而经典 A 型和经典 B 型肿瘤更多存在于可切除胰腺癌患者中。单细胞 RNA 测序结果显示, 基底样亚型成分和经典亚型成分可以共存于同一肿瘤内。治疗前后部分患者的分子亚型发生了转换, 这可能是由于基因组的不稳定性造成的。

除了上述研究外, 来自癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA) 的研究^[31]和 Puleo 等^[32]也对胰腺癌的分子分型进行了探讨。以上各项研究使用的研究方法不同, 关于胰腺癌的分型和命名也有不同。综合来看, 根据转录组学特征可以大致将胰腺癌分为两型: 经典型和基底样型。例如, 经典型可包括 Collisson 等^[28]研究中的经典型、外分泌样型, 也包括 Bailey 等^[23]研究中的胰腺祖细

胞型、内外分泌异常分化型和免疫原性型; 基底样型可包括 Collisson 等^[28]研究中的类间质型, 以及 Bailey 等^[23]研究中鳞状细胞型。两种分型特征可共存于同一肿瘤中, 而同一肿瘤也可在治疗或发展过程中发生分型的转换。相对于经典型胰腺癌, 基底样型胰腺癌对化疗的反应不佳, 预后也更差。另外, 胰腺癌的间质亚型是否独立于肿瘤亚型而存在, 两者间是否存在交互关系, 目前仍不得而知。

近年来, 胰腺癌基因组学和转录组学发展迅速, 对胰腺癌分子机制的认识有希望会为胰腺癌患者带来新的治疗方法和管理策略。但是, 从总体上看, 胰腺癌分子分型的发展还处于较初级的阶段, 目前的胰腺癌分子分型对于患者预后的判断是有帮助的, 但是对于治疗方案的选择帮助较小, 这可能还需要前瞻性的临床试验进行探索。另外, 胰腺癌的分子分型不应局限于基因组和转录组的分析, 表观遗传学和蛋白组学的发展可能会为胰腺癌的分子分型和临床转化提供新的路径。

3 胰腺癌个体化肿瘤模型

目前胰腺癌治疗靶点少的困境一时难以解决, 而转录组学分型尚未带来治疗上的进步, 所以用胰腺癌患者来源的肿瘤组织建立个体化的肿瘤模型, 为患者筛选敏感的化疗药物或靶向药物, 成为了胰腺癌个体化治疗的又一重要途径。目前常用的个体化肿瘤模型主要包括人源肿瘤异种移植模型(patient-derived tumor xenograft, PDX) 和类器官(organoid)。相对于传统的肿瘤细胞系, PDX 和类器官更好地保留了原始肿瘤的分子特征和生物学行为特征^[33-36], 能满足个体化药物筛选的需求, 已被越来越多的研究证实可以预测患者对药物治疗的敏感性^[37-42]。

3.1 人源肿瘤异种移植模型

PDX 模型是通过将手术或穿刺获得的肿瘤组织移植到免疫缺陷小鼠的皮下或者原位器官而建立^[34]。相对类器官等肿瘤细胞模型, PDX 除了保留了原始肿瘤的组织学特征和基因组特征外, 同时也包含有来自患者的间质细胞和免疫细胞^[43]。所以 PDX 被认为是最具临床治疗反应预测能力的肿瘤模型^[44]。

Hidalgo 等^[42]的研究纳入了包括胰腺癌在内的 14 例

进展期肿瘤患者，利用手术获得的肿瘤组织建立了PDX模型，并在这14个PDX模型上测试了63种化合物的抗肿瘤活性。11例患者根据PDX药敏结果接受了17种方案的治疗，其中的15种方案使患者获得了较长时间的部分缓解。此研究证实了PDX模型能够有效指导肿瘤患者临床治疗方案的选择。目前一项用PDX模型指导转移性胰腺癌精准治疗的随机对照临床试验正在进行中(ClinicalTrials.gov NCT02795650)。除此之外，多项研究也将PDX用于新药的开发以及联合治疗方案效果的评估^[45-47]，这对于治疗手段有限的胰腺癌来说意义重大。

但是PDX模型也有一定的局限性。首先，PDX建模所需的组织多来源于手术切除，而胰腺癌的手术切除率只有15%~20%^[3]，这限制了PDX模型在胰腺癌患者中的应用范围。其次，在多次传代后PDX肿瘤内的间质会逐渐被小鼠的间质所取代^[33]，这会影响到靶向间质成分(如血管生成和炎症等)相关药物的药效评估。第三，PDX需要用免疫缺陷小鼠进行建模，这就造成难以评估免疫治疗对于肿瘤的治疗效果。最后，PDX模型建模时间较长。我中心对胰腺癌PDX的研究结果表明，PDX小鼠皮下成瘤中位时间为93.2 d^[48]，目前还不能满足指导胰腺癌术后辅助治疗的时限要求；同样对于中位生存期不足1年的晚期胰腺癌患者来说，PDX的建模时间也显得过于漫长。所以目前来看，PDX模型除了应用于少部分胰腺癌患者的个体化治疗外，更多的还是作为一种实验模型用于研发新的药物以及探索肿瘤的耐药机制等。当然，随着新技术的出现(人源化小鼠模型^[49]、mini-PDX^[50]等)，上述问题可能会得到一定程度的解决。

3.2 类器官模型

类器官是成体干细胞或多能干细胞在体外三维培养而形成的具有特定空间结构的细胞团，它能够模拟体内组织的结构和功能，并在体外进行长期传代。对人体来源的肿瘤细胞在合适条件下进行三维培养，就可以得到个体化的肿瘤类器官模型。肿瘤类器官同样也可以保留肿瘤的组织形态学、基因组及转录组等特征^[41,51-52]。

相对于PDX，类器官的培养需要的细胞量较少，穿刺所获得的细胞也能保证较高的培养成功率^[37]；另外，类器官培养周期较短，文献报道从

手术到药敏检测所需的中位时间为48 d^[37]，近期的一项研究报道的集成超疏水微孔阵列芯片技术更是可以将这个时间缩短至1周^[53]；更重要的是，体外培养的肿瘤类器官可以对药物进行高通量筛选，多个研究也证实了类器官可以准确预测患者对药物的敏感性^[37-41]。我中心对手术获得的胰腺癌样本进行了类器官培养和化疗药物敏感性的检测，前期研究结果显示，胰腺癌类器官培养成功率为77.6%，结合药物敏感性检测结果和患者生存数据分析后发现，在治疗中使用了类器官检测中敏感的化疗药的患者，其无进展生存期显著长于采用不敏感化疗药的患者(未达到 *vs.* 217 d, $P=0.005$)^[54]。这说明患者来源的胰腺癌类器官可以准确预测患者对药物的敏感性，从而有希望指导胰腺癌患者的个体化用药。

同样，类器官作为一种肿瘤研究模型，也存在一些局限性。首先，类器官模型缺乏间质成分和免疫成分^[35]，限制了相关药物的药效评价。其次，类器官在多次传代后会以一种优势突变的肿瘤细胞为主，丧失了肿瘤内的异质性，这可能会造成药物敏感性检测结果与实际情况的不符。最后，类器官的培养以及药物敏感性检测的方法和流程尚未有统一的标准，不同机构检测结果可能会有差异，这也限制了其推广和应用。

虽然PDX和类器官都具有一些局限性，但两者作为最具临床应用前景的肿瘤模型，其价值已经被多项研究所证实，随着新技术的发展以及培养成本的下降，它们有望在胰腺癌的个体化治疗中发挥更大的作用。

4 总结和展望

总体上看，胰腺癌的精准治疗还处于探索阶段，基础研究的进步尚未有效转化为临床的获益。笔者认为胰腺癌的精准治疗还应从以下几个方面进行发展和完善：首先，应借鉴其他癌种精准治疗的成功经验，从基因组、转录组、蛋白质组、表观遗传学等方面探索胰腺癌的发生发展规律，为开发新的靶向药物和利用已有的靶向药物提供理论支持。其次是建立胰腺癌PDX及类器官生物样本库，为胰腺癌患者提供个体化的用药指导，同时利用生物样本库加速新药的临床前研究。第三是开展前瞻性的临床研究，为精准医疗的实施提供

证据支持,促进基础研究成果的临床转化。虽然目前胰腺癌的精准治疗仍然迷雾重重,但已经有越来越多的研究证实了精准治疗模式在胰腺癌治疗中的巨大潜力。随着研究者对胰腺癌认识上的深入,精准治疗模式一定能使更多胰腺癌患者获益。

参考文献

- [1] Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(11): 2913–2921. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.
- [2] Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, et al. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(4):e214708. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.4708.
- [3] Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al. Pancreatic cancer[J]. *Lancet*, 2020, 395(10242): 2008–2020. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30974-0.
- [4] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1):7–33. doi: 10.3322/caac.21654.
- [5] Sohal DPS, Duong M, Ahmad SA, et al. Efficacy of Perioperative Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(3):421–427. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.7328.
- [6] Liu Q, Zhao Z, Zhang X, et al. Perioperative and Oncological Outcomes of Robotic Versus Open Pancreaticoduodenectomy in Low-Risk Surgical Candidates: A Multicenter Propensity Score-Matched Study[J]. *Ann Surg*, 2021. doi: 10.1097/SLA.0000000000005160. [Online ahead of print]
- [7] Makohon-Moore A, Iacobuzio-Donahue CA. Pancreatic cancer biology and genetics from an evolutionary perspective[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(9):553–565. doi: 10.1038/nrc.2016.66.
- [8] Murphy SJ, Hart SN, Lima JF, et al. Genetic alterations associated with progression from pancreatic intraepithelial neoplasia to invasive pancreatic tumor[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(5):1098–1109. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.049.
- [9] Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRAS(G12C) Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(13):1207–1217. doi: 10.1056/NEJMoa1917239.
- [10] Loong HH, Du N, Cheng C, et al. KRAS G12C mutations in Asia: a landscape analysis of 11,951 Chinese tumor samples[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(5): 1759–1769. doi: 10.21037/tlcr-20-455.
- [11] Dreyer SB, Chang DK, Bailey P, et al. Pancreatic Cancer Genomes: Implications for Clinical Management and Therapeutic Development[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(7): 1638–1646. doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-16-2411.
- [12] 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. doi: 10.1056/NEJMoa1903387.
- [13] Topalian SL, Taube JM, Anders RA, et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(5): 275–287. doi: 10.1038/nrc.2016.36.
- [14] Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. *Science*, 2017, 357(6349):409–413. doi: 10.1126/science.aan6733.
- [15] 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. doi: 10.1200/JCO.19.02105.
- [16] Herbst B, Zheng L. Precision medicine in pancreatic cancer: treating every patient as an exception[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(10): 805–810. doi: 10.1016/s2468-1253(19)30175-x.
- [17] Kheder ES, Hong DS. Emerging Targeted Therapy for Tumors with NTRK Fusion Proteins[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(23): 5807–5814. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1156.
- [18] Pishvaian MJ, Rolfo CD, Liu SV, et al. Clinical benefit of entrectinib for patients with metastatic pancreatic cancer who harbor NTRK and ROS1 fusions[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4_suppl): 521. doi: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.521.
- [19] Singhi AD, Ali SM, Lacy J, et al. Identification of Targetable ALK Rearrangements in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(5): 555–562. doi: 10.6004/jnccn.2017.0058.
- [20] Drilon A, Subbiah V, Oxnard G, et al. A phase 1 study of LOXO-292, a potent and highly selective RET inhibitor, in patients with RET -altered cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36:102. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.102.
- [21] Aguirre AJ, Nowak JA, Camarda ND, et al. Real-time Genomic Characterization of Advanced Pancreatic Cancer to Enable Precision Medicine[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(9):1096–1111. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0275.
- [22] Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, 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. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30074-7.
- [23] Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2016, 531(7592):47–52. doi: 10.1038/nature16965.
- [24] Biankin AV, Waddell N, Kassahn KS, et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes[J]. *Nature*, 2012, 491(7424):399–405. doi: 10.1038/nature11547.

- [25] Lowery MA, Jordan EJ, 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. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-17-0899](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0899).
- [26] Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2015, 518(7540):495–501. doi: [10.1038/nature14169](https://doi.org/10.1038/nature14169).
- [27] Witkiewicz AK, McMillan EA, Balaji U, et al. Whole-exome sequencing of pancreatic cancer defines genetic diversity and therapeutic targets[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6744. doi: [10.1038/ncomms7744](https://doi.org/10.1038/ncomms7744).
- [28] Collisson EA, Sadanandam A, Olson P, et al. Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy[J]. *Nat Med*, 2011, 17(4): 500–503. doi: [10.1038/nm.2344](https://doi.org/10.1038/nm.2344).
- [29] 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. doi: [10.1038/ng.3398](https://doi.org/10.1038/ng.3398).
- [30] Chan-Seng-Yue M, Kim JC, Wilson GW, et al. Transcription phenotypes of pancreatic cancer are driven by genomic events during tumor evolution[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(2): 231–240. doi: [10.1038/s41588-019-0566-9](https://doi.org/10.1038/s41588-019-0566-9).
- [31] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(2):185–203. doi: [10.1016/j.ccell.2017.07.007](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.07.007).
- [32] Puleo F, Nicolle R, Blum Y, et al. Stratification of Pancreatic Ductal Adenocarcinomas Based on Tumor and Microenvironment Features[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(6): 1999–2013. doi: [10.1053/j.gastro.2018.08.033](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.033).
- [33] Byrne AT, Alf rez DG, Amant F, et al. Interrogating open issues in cancer precision medicine with patient-derived xenografts[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(4):254–268. doi: [10.1038/nrc.2016.140](https://doi.org/10.1038/nrc.2016.140).
- [34] Hidalgo M, Amant F, Biankin AV, et al. Patient-derived xenograft models: an emerging platform for translational cancer research[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(9):998–1013. doi: [10.1158/2159-8290.CD-14-0001](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0001).
- [35] Kim J, Koo BK, Knoblich JA. Human organoids: model systems for human biology and medicine[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(10):571–584. doi: [10.1038/s41580-020-0259-3](https://doi.org/10.1038/s41580-020-0259-3).
- [36] Tuveson D, Clevers H. Cancer modeling meets human organoid technology[J]. *Science*, 2019, 364(6444): 952–955. doi: [10.1126/science.aaw6985](https://doi.org/10.1126/science.aaw6985).
- [37] Merchant N. Commentary on "Patient-derived Organoid Pharmacotyping is a Clinically Tractable Strategy for Precision Medicine in Pancreatic Cancer"[J]. *Ann Surg*, 2020, 272(3): 436–437. doi: [10.1097/sla.0000000000004191](https://doi.org/10.1097/sla.0000000000004191).
- [38] Narasimhan V, Wright JA, Churchill M, et al. Medium-throughput Drug Screening of Patient-derived Organoids from Colorectal Peritoneal Metastases to Direct Personalized Therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(14): 3662–3670. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-20-0073](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0073).
- [39] Lee SH, Hu W, Matulay JT, et al. Tumor Evolution and Drug Response in Patient-Derived Organoid Models of Bladder Cancer[J]. *Cell*, 2018, 173(2): 515–528. doi: [10.1016/j.cell.2018.03.017](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.017).
- [40] Yao Y, Xu X, Yang L, et al. Patient-Derived Organoids Predict Chemoradiation Responses of Locally Advanced Rectal Cancer[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(1): 17–26. doi: [10.1016/j.stem.2019.10.010](https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.10.010).
- [41] Tiriach H, Belleau P, Engle DD, et al. Organoid Profiling Identifies Common Responders to Chemotherapy in Pancreatic Cancer[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(9): 1112–1129. doi: [10.1158/2159-8290.CD-18-0349](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0349).
- [42] Hidalgo M, Bruckheimer E, Rajeshkumar NV, et al. A pilot clinical study of treatment guided by personalized tumorgrafts in patients with advanced cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(8): 1311–1316. doi: [10.1158/1535-7163.MCT-11-0233](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-11-0233).
- [43] Kopetz S, Lemos R, Powis G. The promise of patient-derived xenografts: the best laid plans of mice and men[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(19):5160–5162. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-12-2408](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2408).
- [44] Cho SY, Kang W, Han JY, et al. An Integrative Approach to Precision Cancer Medicine Using Patient-Derived Xenografts[J]. *Mol Cells*, 2016, 39(2):77–86. doi: [10.14348/molcells.2016.2350](https://doi.org/10.14348/molcells.2016.2350).
- [45] Garcia PL, Miller AL, Kreitzburg KM, et al. The BET bromodomain inhibitor JQ1 suppresses growth of pancreatic ductal adenocarcinoma in patient-derived xenograft models[J]. *Oncogene*, 2016, 35(7):833–845. doi: [10.1038/onc.2015.126](https://doi.org/10.1038/onc.2015.126).
- [46] Miller AL, Fehling SC, Garcia PL, et al. The BET inhibitor JQ1 attenuates double-strand break repair and sensitizes models of pancreatic ductal adenocarcinoma to PARP inhibitors[J]. *EBioMedicine*, 2019, 44: 419–430. doi: [10.1016/j.ebiom.2019.05.035](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.05.035).
- [47] Witkiewicz AK, Balaji U, Eslinger C, et al. Integrated Patient-Derived Models Delineate Individualized Therapeutic Vulnerabilities of Pancreatic Cancer[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(7): 2017–2031. doi: [10.1016/j.celrep.2016.07.023](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.07.023).
- [48] Guo S, Gao S, Liu R, et al. Oncological and genetic factors impacting PDX model construction with NSG mice in pancreatic cancer[J]. *FASEB J*, 2019, 33(1): 873–884. doi: [10.1096/fj.201800617R](https://doi.org/10.1096/fj.201800617R).
- [49] Saito Y, Shultz LD, Ishikawa F. Understanding Normal and Malignant Human Hematopoiesis Using Next-Generation Humanized Mice[J]. *Trends Immunol*, 2020, 41(8): 706–720. doi: [10.1016/j.it.2020.06.004](https://doi.org/10.1016/j.it.2020.06.004).
- [50] Zhang F, Wang W, Long Y, et al. Characterization of drug responses

- of mini patient-derived xenografts in mice for predicting cancer patient clinical therapeutic response[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1):60. doi: 10.1186/s40880-018-0329-5.
- [51] Seino T, Kawasaki S, Shimokawa M, et al. Human Pancreatic Tumor Organoids Reveal Loss of Stem Cell Niche Factor Dependence during Disease Progression[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(3):454-467. doi: 10.1016/j.stem.2017.12.009.
- [52] Boj SF, Hwang CI, Baker LA, et al. Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer[J]. *Cell*, 2015, 160(1/2): 324-338. doi: 10.1016/j.cell.2014.12.021.
- [53] Hu Y, Sui X, Song F, et al. Lung cancer organoids analyzed on microwell arrays predict drug responses of patients within a week[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2581. doi: 10.1038/s41467-021-22676-1.
- [54] 时霄寒. 基于胰腺类器官库构建的胰腺癌分子分型及临床治疗的探索性研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2020: 31-73.

的探索性研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2020: 31-73.

Shi XH. Research on Exploration for Molecular Classification and Clinical Treatment of Pancreatic Cancer Based on Establishment of Pancreatic Organoid Bank[D]. Shanghai: Navy Military Medical University, 2020:31-73.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: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. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2021.09.001

Cite this article as: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. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2021.09.001

欢迎订阅《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》是国内外公开发行的国家级期刊[ISSN 1005-6947 (Print) /ISSN 2096-9252 (Online) /CN 43-1213/R], 面向广大从事临床、教学、科研的普外及相关领域工作者, 以实用性为主, 及时报道普通外科领域的新进展、新观点、新技术、新成果、实用性临床研究及临床经验, 是国内普外学科的权威刊物之一。办刊宗旨是: 传递学术信息, 加强相互交流; 提高学术水平, 促进学科发展; 注重临床研究, 服务临床实践。

本刊由国家教育部主管, 中南大学主办, 中南大学湘雅医院承办。主编中南大学湘雅医院王志明教授, 顾问由中国科学院及工程院院士汤钊猷、吴咸中、汪忠镐、郑树森、黄洁夫、黎介寿、赵玉沛、夏家辉等多位国内外著名普通外科专家担任, 编辑委员会由百余名国内外普通外科资深专家学者和三百余名中青年编委组成。开设栏目有述评、专题研究、基础研究、临床研究、简要论著、临床报道、文献综述、误诊误治与分析、手术经验与技巧、国内外学术动态, 病案报告。本刊已被多个国内外重要检索系统和大型数据库收录, 如: 美国化学文摘 (CA), 俄罗斯文摘 (AJ), 日本科学技术振兴集团 (中国) 数据库 (JSTChina), 中国科学引文数据库 (CSCD), 中文核心期刊 (中文核心期刊要目总览), 中国科技论文与引文数据库 (中国科技论文统计源期刊), 中国核心学术期刊 (RCCSE), 中国学术期刊综合评价数据库, 中国期刊网全文数据库 (CNKI), 中文科技期刊数据库, 中文生物医学期刊文献数据库 (CMCC), 万方数据-数字化期刊群, 中国生物医学期刊光盘版等, 期刊总被引频次、影响因子及综合评分已稳居同类期刊前列。在科技期刊评优评奖活动中多次获奖; 继2017年10月获“第4届中国精品科技期刊”之后, 2020年12月再次入选“第5届中国精品科技期刊”, 并被评为“2020年度中国高校百佳科技期刊”, 标志着《中国普通外科杂志》学术水平和杂志影响力均处于我国科技期刊的第一方阵。

本刊已全面采用远程投稿、审稿、采编系统, 出版周期短, 时效性强。欢迎订阅、赐稿。

《中国普通外科杂志》为月刊, 国际标准开本 (A4幅面), 每期120页, 每月25日出版。内芯采用彩色印刷, 封面美观大方。定价30.0元/册, 全年360元。国内邮发代号: 42-121; 国际代码: M-6436。编辑部可办理邮购。

本刊编辑部全体人员, 向长期以来关心、支持、订阅本刊的广大作者、读者致以诚挚的谢意!

编辑部地址: 湖南省长沙市湘雅路87号 (湘雅医院内) 邮政编码: 410008

电话(传真): 0731-84327400 网址: <http://www.zpwz.net>

Email: pw84327400@vip.126.com

中国普通外科杂志编辑部