

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH240234

不可切除胰腺癌的分子靶向药物治疗进展

胡 润, 李俊慧, 姚 沛, 桂仁捷, 段华新

湖南师范大学附属第一医院, 湖南省人民医院肿瘤科, 长沙 410005

通信作者: 段华新, 317102912@qq.com (ORCID: 0000-0001-9596-5013)

摘要: 胰腺癌作为消化系统最常见的恶性肿瘤之一,其发病率及死亡率正逐年上升,大多数胰腺癌患者因分期较晚而失去了手术机会。尽管以吉西他滨、氟尿嘧啶为主的化疗方案在一定程度上延长了患者的生存期,但仍有部分患者因无法耐受化疗而失去治疗机会。随着精准医疗时代的来临,分子靶向药物治疗展现出的优异疗效使其成为对抗肿瘤的重要治疗手段之一,但由于胰腺癌高度的异质性及复杂的免疫微环境,针对胰腺癌的分子靶向治疗并未取得显著效果,因此亟需探寻新的治疗靶点及药物攻克这一难题。本综述基于胰腺癌常见分子靶点及肿瘤免疫相关靶点探究在不可切除胰腺癌中分子靶向药物治疗研究的最新进展,为胰腺癌患者提供新的治疗策略。

关键词: 胰腺肿瘤; 分子靶向治疗; 免疫疗法

基金项目: 湖南省自然科学基金(2020JJ8084)

Advances in molecular-targeted therapy for unresectable pancreatic cancer

HU Run, LI Junen, YAO Pei, GUI Renjie, DUAN Huaxin. (Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, China)

Corresponding author: DUAN Huaxin, 317102912@qq.com (ORCID: 0000-0001-9596-5013)

Abstract: Pancreatic cancer is one of the most prevalent malignant tumors of the digestive system, and its incidence and mortality rates are increasing year by year. Most patients with pancreatic cancer are unable to receive surgery due to the advanced stage. Although chemotherapy regimens based on gemcitabine and fluorouracil have prolonged the survival time of patients to some extent, some patients cannot tolerate chemotherapy and hence lose the opportunity for treatment. With the advent of the era of precision medicine, molecular-targeted therapy has exhibited an excellent therapeutic efficacy and has thus become one of the most important treatment techniques for tumors; however, due to the high heterogeneity of pancreatic cancer and its complicated tumor microenvironment, molecular-targeted therapy for pancreatic cancer has not achieved notable results. Therefore, it is imperative to seek new therapeutic targets and medications to overcome this issue. This article reviews the latest advances in the research on molecular-targeted therapy for unresectable pancreatic cancer based on common molecular targets and tumor immunity-related therapeutic targets, in order to provide new treatment strategies for patients with pancreatic cancer.

Key words: Pancreatic Neoplasms; Molecular Targeted Therapy; Immunotherapy

Research funding: Natural Science Foundation of Hunan Province of China (2020JJ8084)

胰腺癌是一种起病隐匿、进展迅速、疗效及预后极差的恶性肿瘤,大多数患者确诊时已经属于晚期。近年来,胰腺癌发病率和死亡率在世界范围内呈上升趋势。中国国家癌症中心发布的最新数据显示,胰腺癌的发病率已上升至第九位,而死亡率则上升至第六位^[1]。预计

到2030年胰腺癌将成为癌症相关死亡的第二大原因^[2]。手术是胰腺癌最有效的治疗方式,但仅有15%~20%的患者拥有手术机会,且术后患者仍有较高的复发转移率。对于不能进行手术的局部晚期和转移性胰腺癌患者,目前的一线治疗包括FOLFIRINOX、AG等化疗方

案^[3],虽然这些方案为患者带来了一定程度的益处,但其引起的毒副作用导致许多高龄及体能状态差的患者无法耐受,因此胰腺癌的治疗手段愈发有限。近年来靶向治疗在其他肿瘤中取得了巨大成就,然而由于遗传基因组学及肿瘤免疫微环境(tumor microenvironment, TME)的复杂性,该策略在胰腺癌中并没有达到令人满意的效果。本文将基于不同的靶向策略,探究不可切除胰腺癌分子靶向治疗的最新研究进展。

1 靶向信号转导分子

1.1 大鼠肉瘤病毒癌基因(KRAS) KRAS是所有癌症中突变率最高的基因之一,在胰腺癌中超过90%的患者存在KRAS突变,通过调控RAF/MEK/ERK和PI3K/AKT信号通路的活化,最终导致细胞生长增殖失控^[4]。然而针对KRAS突变的药物研究近些年来并未取得明显进展,随着KRAS G12C新变构位点的发现,出现了部分不可逆的KRAS G12C共价结合抑制剂,为KRAS药物治疗带来了希望。1%~2%的胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)患者有KRAS G12C突变,最近的一项I/II期临床试验^[5]评估了索托拉西布在晚期KRAS G12C突变胰腺癌患者中的安全性和有效性,结果显示38例患者中有8例(21%)取得了确切客观反应,中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为4个月,中位总生存期(median overall survival, mOS)为6.9个月,在安全性方面亦优于胰腺癌标准治疗方案。该研究提示索托拉西布单药疗法在KRAS G12C突变的晚期胰腺癌患者中具有良好抗癌活性及安全性,但仍需更大样本量队列研究进一步验证。除此之外,KRAS抑制剂阿达格拉西布在KRAS G12C突变的非小细胞肺癌和直肠癌患者中均显示出抗肿瘤活性且耐受良好^[6],但对于KRAS G12C突变晚期胰腺癌患者,仍需临床试验进一步探究。相较于KRAS G12C突变,KRAS G12D突变存在于近40%的PDAC患者中^[7],是胰腺癌最常见的KRAS突变类型。MRTX1133是一种新型KRAS G12D抑制剂^[8],可抑制ERK1/2磷酸化,通过减少MAPK-ERK信号转导从而抑制细胞增殖,并且还可通过促进TME中M1样巨噬细胞及T淋巴细胞发挥协同抗肿瘤作用,MRTX1133在胰腺癌模型中有效和持久的抗癌作用使其成为胰腺癌治疗的潜在方案之一。总之,KRAS作为最难开发的突变靶点之一,其壁垒正在被逐渐打破,尤其对于缺乏有效治疗手段的晚期胰腺癌患者,KRAS抑制剂可能是行之有效的选择。

1.2 V-raf鼠肉瘤病毒癌基因同源体B(BRAF) BRAF为MAPK级联的成员,是众多癌症中最常见的突变基因之一。V600E突变是各种癌症中最常被检测到的BRAF突变类型,针对BRAF V600E突变目前已开发出诸如维莫非尼和达拉非尼等靶向药物。达拉非尼和曲美替尼在BRAF V600E突变患者中的联合应用展现出了良好治疗率,已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗晚期BRAF V600E突变的非小细胞肺癌、黑色素瘤和未分化甲状腺癌。在胰腺癌中约有4%的患者携带BRAF突变,其中BRAF V600E突变占20%~30%。已有病例报道^[9-10]证实了具有BRAF突变的PDAC患者使用BRAF抑制剂联合MEK抑制剂双药的临床疗效。达拉非尼联合曲美替尼的治疗方案也被2022年NCCN指南纳入针对BRAF V600E突变阳性的转移性胰腺癌患者的一线治疗^[11-12]。

1.3 神经生长因子受体酪氨酸激酶(NTRK) NTRK基因融合是许多肿瘤的致癌驱动基因,NTRK发生融合后产生的TRK蛋白可激活PI3K/AKT、MAPK等下游信号通路,从而促进肿瘤细胞增殖活化及血管生成等。尽管NTRK融合在PDAC中的发生率不足1%,但也被认为是PDAC的驱动因素之一,因此可被作为胰腺癌的潜在治疗靶点^[13]。恩曲替尼是一种针对NTRK和ROS1基因融合的选择性抑制剂,临床研究^[14]表明恩曲替尼在具有NTRK1和ROS1融合的胰腺癌患者中显示临床获益,并具有良好的耐受性。拉罗替尼是全球首个获批用于治疗NTRK突变患者的NTRK抑制剂,研究数据^[15]表明拉罗替尼在具有NTRK基因融合肿瘤患者中的总体客观缓解率(overall response rate, ORR)高达79%。2022年拉罗替尼在我国获批上市,用于治疗包括胰腺癌在内的携带NTRK融合基因的实体瘤患者。虽然PDAC中NTRK基因融合较为少见,但目前的NTRK抑制剂已显示出良好反应,因此对于缺乏治疗手段的晚期胰腺癌患者,仍建议完善NTRK融合基因检测。

2 靶向生长因子受体

2.1 表皮生长因子受体(EGFR) EGFR是一类受体酪氨酸激酶,其通过激活RAS/RAF/MEK/ERK/MPK、PI3K/AKT以及JAK/STAT通路促进细胞生长增殖和血管生成,在胰腺癌中85%以上的患者存在EGFR高表达。目前市场上有两类抗EGFR药物,其中之一是针对细胞外结构域的单克隆抗体如尼妥珠单抗,2022年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会公布了一项临床数据,在KRAS野生

型的晚期胰腺癌患者中,尼妥珠单抗联合吉西他滨组 mOS 和 mPFS 分别为 10.9 个月和 4.2 个月,1、3 年生存率达 43.6% 和 13.9%,均优于对照组,在安全性方面两组不良事件发生率相似,该方案获许可成为 KRAS 野生型晚期胰腺癌的优选治疗方案。另一种抗 EGFR 药物是可以结合细胞内催化位点的小分子酪氨酸激酶抑制剂,其中厄洛替尼已被批准用于晚期不可切除胰腺癌的治疗^[16]。除了以上两种方法,嵌合抗原受体修饰的 T 淋巴细胞疗法(chimeric antigen receptor-modified T cell, CAR-T)在肿瘤治疗中也取得了令人瞩目的结果。Liu 等^[17]构建了靶向 EGFR 的 CAR-T 用于治疗转移性胰腺癌,在接受治疗可评估的 14 例患者中,ORR 为 28.6%,疾病控制率(disease control rate, DCR)达到 85.7%,mPFS 和 mOS 分别为 3 个月和 4.9 个月,且不良反应均在可控范围内,然而患者生存期仍不理想,需要进一步的研究来提高临床反应性并降低脱靶毒性的风险。对于 CAR-T 治疗后生存期较短的问题,或许可尝试联合放化疗或免疫治疗,可能会取得意想不到的临床获益。总而言之,对于 EGFR 突变或过表达的晚期胰腺癌患者,EGFR 抑制剂或 EGFR CAR-T 疗法均展现出临床获益,未来可探索更多联合治疗方案,为患者提供更多治疗选择。

2.2 血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR) VEGFR 是血管内皮生长因子的受体,二者结合后导致信号蛋白二聚化和激活,从而参与调节血管生成过程。此前 VEGFR 已被报道在胰腺癌中过表达,并与 PDAC 预后密切相关,2011 年 FDA 首次批准小分子多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼用于治疗不可切除的转移性高分化进展期胰腺神经内分泌瘤(pancreatic neuroendocrine tumor, pNET)。索凡替尼是一种具有抗血管生成作用的新型口服酪氨酸激酶抑制,可同时靶向 VEGFR、集落刺激因子 1 受体和成纤维细胞生长因子受体 1,在 SANET-p 研究^[18]中,索凡替尼在 84% 的 pNET 患者中实现肿瘤消退获益,且 mPFS 为对照组的 3 倍(10.9 个月),基于其优异疗效,2020 年已被 FDA 批准用于治疗局部晚期及转移性 pNET。除此之外,针对索凡替尼的临床试验也正在积极进行,2023 年 ASCO 发布一项索凡替尼联合卡瑞利珠单抗和白蛋白结合型紫杉醇及 S-1 的 I b/II 期临床研究(NCT05218889),旨在评估此方案作为一线治疗在不可切除的晚期或转移性胰腺癌患者中的疗效和安全性。

3 靶向细胞周期蛋白

细胞周期依赖性激酶抑制蛋白 2A(cyclin-dependent

kinase inhibitor 2A, CDKN2A)是一种抑癌基因,其编码的蛋白通过抑制细胞周期依赖性激酶 4/6(cyclin-dependent kinases 4/6, CDK4/6)从而激活视网膜母细胞瘤蛋白来阻止细胞周期从 G1 期到 S 期过渡。在胰腺癌的患者中有 40%~90% 存在 CDKN2A 突变,对于此类患者,既往研究^[19]已证明 CDK4/6 抑制剂单药治疗的临床获益有限,因此 CDK4/6 抑制剂联合其他疗法成为近年来的研究重点。帕博西尼是一种口服 CDK4/6 抑制剂,在 Kato 等^[20]进行的临床研究中,9 例晚期恶性肿瘤患者接受了帕博西尼和曲美替尼联合治疗,其中 6 例胰腺癌患者中有 2 例达到了部分缓解,且这 2 例患者 PFS 分别达到了 17.5 个月和 9.2 个月,取得了较好疗效,但该研究样本量较少,具有一定局限性,需进行更大范围的前瞻性研究进一步验证。此外,CDK4/6 抑制剂如瑞博西尼、阿贝西利等联合其他药物的各项临床试验均在进行中,旨在探究各方案在晚期胰腺癌中的疗效及安全性。总之,对于 CDKN2A 缺失或突变的晚期胰腺癌患者而言,单独使用 CDK4/6 抑制剂并不能取得令人满意的结果,选择联合其他药物的方法更有可能使患者获益。

4 靶向 DNA 损伤修复(DNA damage repair, DDR)机制

80% 以上的 PDAC 是散发性的,乳腺癌易感基因 1/2(breast cancer susceptibility gene, BRCA1/2)突变发生在 5%~10% 的家族性 PDAC 患者和 3% 的散发性 PDAC 患者中^[21],而 PDAC 也成为继乳腺癌和卵巢癌之后与 BRCA1/2 突变相关的第三大常见癌症。BRCA1/2 通过同源重组介导 DNA 双链断裂的修复,而聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly adenosine diphosphate-ribose polymerase, PARP)则通过碱基切除方式修复 DNA,二者共同调控 DNA 损伤的修复过程,因此对于 BRCA1/2 突变的患者来说,靶向 PARP 是一种具有潜力的治疗选择。奥拉帕尼是一种 PARP 抑制剂,POLO 临床研究^[22]结果表明奥拉帕尼组 mPFS 显著优于对照组(7.4 个月 vs 3.8 个月),但 mOS 无明显差异(18.9 个月 vs 18.1 个月),在长期生存方面,奥拉帕尼组 36 个月生存率为 33.9%,高于对照组的 17.8%,该试验提示 BRCA 突变的患者经一线治疗后,使用奥拉帕尼维持治疗可有效巩固其疗效并推迟后线治疗时间。除了使用 PARP 抑制剂单药治疗,另一项 I b/II 期临床试验^[23]研究了 PARP 抑制剂尼拉帕利联合不同免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)在晚期胰腺癌中的疗效及安全性,在有效性方面,尼拉帕利联合伊匹木单抗组 6 个月 mPFS 率明显优于尼拉帕利联合纳

武利尤单抗组(59.6% vs 20.6%),且mOS也具有优势(17.3个月 vs 13.2个月),两组患者均耐受性良好。值得注意的是,该研究中74%的患者并没有DDR基因突变,在无任何DDR突变的患者中,尼拉帕利联合伊匹木单抗组mPFS和mOS分别为7.6个月和15个月,这说明尼拉帕利联合伊匹木单抗可以实现全人群获益,因此该治疗方案或许可为晚期胰腺癌患者提供新的选择。总之,尽管只有少数胰腺癌患者携带BRCA基因突变,但对于缺乏治疗手段的晚期胰腺癌患者来说PARP抑制剂仍是具有希望的突破口之一。

5 靶向细胞因子

5.1 CXCR4趋化因子受体4(CXCR4) CXCR4可与基质细胞衍生因子-1(又称CXCL12)形成CXCR4/CXCL12轴参与肿瘤侵袭转移、血管生成等生物学过程,CXCR4在包括PDAC在内的多种肿瘤中高度表达。临床前研究^[24]表明CXCR4抑制剂可以促进PDAC细胞间T淋巴细胞聚集,从而限制肿瘤细胞的生长及转移。这说明CXCR4抑制剂联合免疫疗法有潜力成为胰腺癌的治疗方案。BL-8040是一种靶向CXCR4的合成短肽,在BL-8040联合帕博利珠单抗的Ⅱ期临床研究中(NCT02826486)^[25],接受该方案作为二线治疗的PDAC患者mOS达到7.5个月,提示CXCR4抑制剂联合程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)抑制剂可能扩大化疗后的收益,或许可以为胰腺癌的后线选择提供一种新的方案,但需在后续的试验中进一步证实。

5.2 转化生长因子 β (TGF- β) TGF- β 是一种多功能细胞因子,在胰腺癌发生早期阶段,TGF- β 可促进细胞凋亡和抑制上皮细胞生长从而发挥抑癌作用,但在肿瘤晚期阶段,TGF- β 可促进TME纤维化和免疫逃逸而发挥肿瘤驱动作用,全基因组与全外显子组测序证明TGF- β 是胰腺癌中最常发生突变的信号转导途径^[26],因此靶向TGF- β 可作为治疗胰腺癌的潜在疗法。LY2157299是一种口服小分子I型TGF- β 抑制剂,在一项Ⅱ期临床研究^[27]中,LY2157299联合吉西他滨治疗不可切除胰腺癌显示出OS获益,且毒性较小。此外,LY2157299联合度伐利尤单抗免疫治疗在转移性胰腺癌的临床研究^[28]中也展现出良好的安全性及临床活性。然而,尽管TGF- β 抑制剂展现出一定临床获益,但鉴于TGF- β 的双重性作用,必须充分评估患者临床背景后再考虑使用TGF- β 抑制剂治疗,否则当TGF- β 表现出抑制作用或其受体发生突变时,TGF- β 抑制剂可能起到适得其反的作用。

6 靶向肿瘤抗原

紧密连接蛋白18.2(CLDN18.2)是一种高度特异性的紧密连接蛋白,主要参与调节细胞间连接的生物学过程,CLDN18.2高表达于多种肿瘤,其在PDAC中的表达率达60%,是胰腺癌治疗的潜在治疗靶点^[29]。在一项Ⅰ期临床试验(NCT03874897)中,共有37例胃肠道肿瘤患者(其中包括5例胰腺癌患者)接受了CLDN18.2 CAR-T治疗,ORR和DCR分别达到了48.6%和73.0%^[30],这充分说明了CLDN18.2的巨大潜力。PDAC的TME中丰富的癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAF)在一定程度上限制了CLDN18.2 CAR-T的疗效。Liu等^[31]在临床前研究中开发了靶向成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activating protein, FAP)的FAP CAR-T细胞,FAP CAR-T可抑制肿瘤旁髓源性抑制细胞的募集,首先输注FAP CAR-T后可显著消除CAF,并增强后续输注的CLDN18.2 CAR-T的功效,此方法在胰腺癌小鼠模型中展现出良好的抗肿瘤作用,因此顺序输注FAP CAR-T和CLDN18.2 CAR-T的方案或许可用于增强PDAC的临床治疗效果。

7 靶向肿瘤免疫相关靶点

7.1 ICI ICI是目前肿瘤免疫治疗中使用最多的药物,然而在胰腺癌中,仅有极少数MSI-H/dMMR患者能够从ICI疗法中获益^[32],这是由于胰腺癌作为典型的“低免疫浸润性肿瘤”具有复杂的免疫抑制微环境,这种微环境为肿瘤细胞提供了强大的物理屏障,使得T淋巴细胞浸润变得十分困难^[33]。既往研究证明使用单药ICI治疗并未能给胰腺癌患者带来临床获益,因此亟需探索ICI联合其他疗法的新治疗策略。最新研究^[34]表明PD-1抑制剂纳武利尤单抗联合化疗可以使胰腺癌患者生存率得到提升。另一项纳武利尤单抗+伊匹木单抗联合立体定向放疗的研究^[35]也使患者的临床获益实现成倍增长。因此无论是ICI双药联合治疗、ICI联合化疗或是ICI联合放疗,对于胰腺癌而言均是具有潜力的治疗方案^[36],目前取得的研究结果也为晚期胰腺癌患者带来了新的曙光,但如何增强抗原暴露及呈递,或提高T淋巴细胞浸润,克服耐药性等问题仍有待进一步探索。

7.2 CD40 CD40亦称肿瘤坏死因子受体家族成员5,是一种存在于抗原呈递细胞、肿瘤细胞、成纤维细胞、上皮细胞中的共刺激表面受体。CD40与其配体结合后通过增加T淋巴细胞裂解肿瘤细胞的敏感性而介导免疫应

答^[37]。Beatty等^[38]临床前研究证明了CD40激动剂在胰腺癌中可通过调节TME促进T淋巴细胞对肿瘤的杀伤。OPTIMIZE-1试验初期公布的数据已显示出良好的安全性及耐受性,其最近中期结果显示CD40激动剂ADC-1013联合mFOLFIRINOX治疗胰腺癌的ORR为52%,DCR超过90%,远远优于单独化疗方案^[39],ADC-1013目前已被FDA授予晚期胰腺癌一线治疗药物。除了全身给药外,局部给药或许是另一种可取的方式。Liu等^[40]发现通过使用纳米流体药物洗脱种植的方式将CD40单抗持续肿瘤内给药,可以克服免疫抑制性TME。Shankara Narayanan等^[41]通过不可逆电穿孔的方法将CD40激动剂抗体注入瘤内,在胰腺癌的临床前模型中显示出良好抗肿瘤作用。总而言之,无论是联合全身用药或是局部给药,CD40作为靶点之一在胰腺癌中显示出巨大的治疗潜力,为今后的研究提供了新的探索目标。

7.3 α V整合素、神经菌毛素1(NRP1) 整合素是一种介导细胞内外环境连接的跨膜受体,可调节细胞与细胞外基质的黏附,而肿瘤细胞能够调节整合素表达以增强其迁移、侵袭、转移和在恶劣环境中生存的能力^[42]。CEND-1是一种新的9-氨基酸环肽,可靶向 α V整合素和NRP1。CEND-1通过精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序肽与 α V β 3和 α V β 5整合素受体结合靶向肿瘤细胞,CEND-1被切割后的肽片段可与NRP1结合从而促进细胞内吞,进而将抗肿瘤药物传递至肿瘤内部。最近一项I期临床研究(NCT03517176)^[43]表明接受CEND-1联合AG方案治疗,胰腺癌患者DCR达59%,mOS及mPFS分别为13.2个月和9.7个月,且不良事件基本与AG方案一致,这也充分证明了CEND-1与一线化疗方案的联用在胰腺癌中的有效性及安全性。另外CEND-1联合阿替利珠单抗治疗胰腺癌的临床研究也正在进行中,有望带来新的突破。由于PDAC的肿瘤间质十分丰富,为肿瘤细胞提供了一道难以穿透的物理屏障,而CEND-1可通过改变TME从而增加抗癌药物的渗透性,因此基于胰腺癌TME的特点,CEND-1这种新兴疗法展现出极高潜力,期待能够为更多胰腺癌患者带来临床获益。

7.4 黏着斑激酶(FAK) FAK是一种非受体酪氨酸激酶,参与调节黏附信号转导以及细胞增殖、迁移和侵袭等细胞功能,除此之外FAK可调节TME,影响抗肿瘤免疫反应^[44]。有研究^[45]表明FAK在胰腺癌中被过度激活,且激活水平与不良预后相关,FAK抑制剂可阻止肿

瘤纤维组织增生和使肿瘤相关巨噬细胞减少,并促进细胞毒性T淋巴细胞浸润,从而使抗肿瘤作用得到增强。Wang-Gillam等^[46]进行的一项开放标签的I期研究旨在评估FAK抑制剂地法替尼和帕博利珠单抗联合或不联合吉西他滨在晚期胰腺癌中的初步疗效及安全性,研究结果提示三联用药组受试者耐受性均良好,未发生剂量限制性毒性,20例患者的DCR达80%,mPFS和mOS分别为3.6个月和7.8个月,这些结果与AG方案的疗效相当,且相较于AG方案有着更低的神经毒性和骨髓抑制,或许可成为晚期胰腺癌二线治疗的候选方案,但仍需避免FAK抑制剂长期使用产生耐药性。

8 总结与展望

胰腺癌是一种基因组学复杂、异质性明显、生物学行为特殊的疾病,常规放化疗并不能使其预后得到明显改善。随着胰腺癌分子驱动因素的研究不断深入,多种异常活化的信号通路在胰腺癌中被发现,常见的基因突变如KRAS、TP53、CDKN2A等均有相对应的靶向药物正在研发中,另外针对细胞因子以及CLDN18.2等肿瘤相关抗原的研究也初露头角。目前一些临床前研究及临床试验显示出积极的效果,少数胰腺癌患者可从基于肿瘤生物标志物的分子靶向治疗中获益。但由于胰腺癌肿瘤间质成分复杂,形成了一道抗肿瘤治疗的天然屏障,单药ICI免疫治疗并不能达到令人满意的结果,联合治疗模式是目前的主导方向,通过靶向TME、ICI联合放化疗等方法虽取得一定成效,但如何跨过肿瘤屏障提高药物生物利用度仍是研究难点。此外,纳米载体、瘤内注射、热疗、肿瘤疫苗、不可逆电穿孔、肿瘤疫苗等疗法也为攻克胰腺癌治疗屏障提供了新的方向。胰腺癌的亚群分类目前仍无统一标准,使用患者来源的肿瘤类器官模型可以获取肿瘤的生物信息学信息及预测药物敏感性,有助于确定胰腺癌亚型并了解其发生机制,通过胰腺癌与特定的信号分子通路及临床病理特征相联系,是发现潜在靶向治疗方法的重要途径。以上的研究成果在不可切除胰腺癌有限的治疗方案中具有一定指导意义。然而,针对胰腺癌的分子靶向治疗仍处于初步阶段,如何从基因层面进一步了解胰腺癌分子分型及疾病转归仍是未来胰腺癌精准治疗的重点。相信随着研究的不断深入,胰腺癌的诊疗将会取得更大进展,为更多患者带来福音。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 胡润负责资料收集,分析数据及撰写文章;李俊蕙、姚沛参与文章修改;桂仁捷参与文章框架构思;段华新指导文章撰写及审核。

参考文献:

- [1] XIA CF, DONG XS, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002108.
- [2] PARK W, CHAWLA A, O'REILLY EM. Pancreatic cancer: A review [J]. *JAMA*, 2021, 326(9): 851-862. DOI: 10.1001/jama.2021.13027.
- [3] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1809775.
- [4] ZHANG ZN, ZHANG H, LIAO X, et al. KRAS mutation: The booster of pancreatic ductal adenocarcinoma transformation and progression[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1147676. DOI: 10.3389/fcell.2023.1147676.
- [5] STRICKLER JH, SATAKE H, GEORGE TJ, et al. Sotorasib in KRAS p. G12C-mutated advanced pancreatic cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(1): 33-43. DOI: 10.1056/nejmoa2208470.
- [6] OU SI, JÄNNE PA, LEAL TA, et al. First-in-human phase I/II dose-finding study of adagrasib (MRTX849) in patients with advanced KRAS^{G12C} solid tumors (KRISTAL-1)[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(23): 2530-2538. DOI: 10.1200/JCO.21.02752.
- [7] WATERS AM, DER CJ. KRAS: The critical driver and therapeutic target for pancreatic cancer[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8(9): a031435. DOI: 10.1101/cshperspect.a031435.
- [8] KEMP SB, CHENG N, MARKOSYAN N, et al. Efficacy of a small-molecule inhibitor of KrasG12D in immunocompetent models of pancreatic cancer[J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(2): 298-311. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-1066.
- [9] SHIN JE, AN HJ, PARK HS, et al. Efficacy of dabrafenib/trametinib in pancreatic ductal adenocarcinoma with BRAF NVTAP deletion: A case report[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 976450. DOI: 10.3389/fonc.2022.976450.
- [10] LI HS, YANG K, WANG Y. Remarkable response of BRAF^{V600E}-mutated metastatic pancreatic cancer to BRAF/MEK inhibition: A case report[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2022, 10: goab031. DOI: 10.1093/gastro/goab031.
- [11] SALAMA AKS, LI S, MACRAE ER, et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAF^{V600E} mutations: Results of the NCI-MATCH trial subprotocol H[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(33): 3895-3904. DOI: 10.1200/JCO.20.00762.
- [12] SUBBIAH V, LASSEN U, ÉLÉZ E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF^{V600E}-mutated biliary tract cancer (ROAR): A phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(9): 1234-1243. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30321-1.
- [13] COCCO E, SCALTRITI M, DRILON A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(12): 731-747. DOI: 10.1038/s41571-018-0113-0.
- [14] DOEBELE RC, DRILON A, PAZ-ARES L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: Integrated analysis of three phase 1-2 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2): 271-282. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
- [15] HONG DS, DUBOIS SG, KUMMAR S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: A pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 531-540. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3.
- [16] MOORE MJ, 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. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9525.
- [17] LIU Y, GUO YL, WU ZQ, et al. Anti-EGFR chimeric antigen receptor-modified T cells in metastatic pancreatic carcinoma: A phase I clinical trial[J]. *Cytotherapy*, 2020, 22(10): 573-580. DOI: 10.1016/j.jcyt.2020.04.088.
- [18] KOUMARIANOU A, KALTSAS G. Surufatinib-a novel oral agent for neuroendocrine tumours[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(1): 9-10. DOI: 10.1038/s41574-020-00439-0.
- [19] AL BAGHDADI T, HALABI S, GARRETT-MAYER E, et al. Palbociclib in patients with pancreatic and biliary cancer with CDKN2A alterations: Results from the targeted agent and profiling utilization registry study [J]. *JCO Precis Oncol*, 2019, 3: 1-8. DOI: 10.1200/PO.19.00124.
- [20] KATO S, ADASHEK JJ, SHAYA J, et al. Concomitant MEK and cyclin gene alterations: Implications for response to targeted therapeutics[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(10): 2792-2797. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3761.
- [21] BLAIR AB, GROOT VP, GEMENETZIS G, et al. BRCA1/BRCA2 germline mutation carriers and sporadic pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *J Am Coll Surg*, 2018, 226(4): 630-637. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.021.
- [22] KINDLER HL, HAMMEL P, RENI M, et al. Overall survival results from the POLO trial: A phase III study of active maintenance olaparib versus placebo for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(34): 3929-3939. DOI: 10.1200/JCO.21.01604.
- [23] REISS KA, MICK R, TEITELBAUM U, et al. Niraparib plus nivolumab or niraparib plus ipilimumab in patients with platinum-sensitive advanced pancreatic cancer: A randomised, phase 1b/2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(8): 1009-1020. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00369-2.
- [24] FEIG C, JONES JO, KRAMAN M, et al. Targeting CXCL12 from FAP-expressing carcinoma-associated fibroblasts synergizes with anti-PD-L1 immunotherapy in pancreatic cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(50): 20212-20217. DOI: 10.1073/pnas.1320318110.
- [25] 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. DOI: 10.1038/s41591-020-0880-x.
- [26] 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.
- [27] MELISI D, GARCIA-CARBONERO R, MACARULLA T, et al. Galunisertib plus gemcitabine vs. gemcitabine for first-line treatment of patients with unresectable pancreatic cancer[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(10): 1208-1214. DOI: 10.1038/s41416-018-0246-z.
- [28] MELISI D, OH DY, HOLLEBECQUE A, et al. Safety and activity of the TGFβ receptor I kinase inhibitor galunisertib plus the anti-PD-L1 antibody durvalumab in metastatic pancreatic cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3): e002068. DOI: 10.1136/jitc-2020-002068.
- [29] WANG X, ZHANG CS, DONG XY, et al. Claudin 18.2 is a potential therapeutic target for zolbetuximab in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2022, 14(7): 1252-1264. DOI: 10.4251/wjgo.v14.i7.1252.
- [30] QI CS, GONG JF, LI J, et al. Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: Phase 1 trial interim results[J]. *Nat Med*, 2022, 28(6): 1189-1198. DOI: 10.1038/s41591-022-01800-8.
- [31] LIU YF, SUN YS, WANG P, et al. FAP-targeted CAR-T suppresses

- MDSCs recruitment to improve the antitumor efficacy of claudin18.2-targeted CAR-T against pancreatic cancer[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 255. DOI: 10.1186/s12967-023-04080-z.
- [32] YANG YM, DONG RH, ZHANG XS, et al. 'Oasis' in 'death desert': attach importance to the diagnosis and treatment for pancreatic cancer with microsatellite instability-high/deficient mismatch repair [J]. Chin J Dig Surg, 2023, 22(5): 588-592. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230505-00194.
- 杨尹默, 董睿涵, 张兴胜, 等. "死亡荒漠"的"绿洲": 重视微卫星高度不稳定/错配修复缺陷胰腺癌的诊疗[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(5): 588-592. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230505-00194.
- [33] ULLMAN NA, BURCHARD PR, DUNNE RF, et al. Immunologic strategies in pancreatic cancer: Making cold tumors hot[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(24): 2789-2805. DOI: 10.1200/JCO.21.02616.
- [34] PADRÓN LJ, MAURER DM, O'HARA MH, et al. Sotigalimab and/or nivolumab with chemotherapy in first-line metastatic pancreatic cancer: Clinical and immunologic analyses from the randomized phase 2 PRINCE trial[J]. Nat Med, 2022, 28(6): 1167-1177. DOI: 10.1038/s41591-022-01829-9.
- [35] CHEN IM, JOHANSEN JS, THEILE S, et al. Randomized phase II study of nivolumab with or without ipilimumab combined with stereotactic body radiotherapy for refractory metastatic pancreatic cancer (CheckPAC)[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(27): 3180-3189. DOI: 10.1200/JCO.21.02511.
- [36] CHEN BT, MAO XH. Clinical research advance in immunotherapy of pancreatic cancer[J]. Chin J Dig Surg, 2023, 22(5): 610-615. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230407-00158.
- 陈博滔, 毛先海. 胰腺癌免疫治疗临床研究进展[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(5): 610-615. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230407-00158.
- [37] YAN C, RICHMOND A. Hiding in the dark: Pan-cancer characterization of expression and clinical relevance of CD40 to immune checkpoint blockade therapy[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 146. DOI: 10.1186/s12943-021-01442-3.
- [38] BEATTY GL, CHIOREAN EG, FISHMAN MP, et al. CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans[J]. Science, 2011, 331(6024): 1612-1616. DOI: 10.1126/science.1198443.
- [39] VAN LAETHEM J, BORBATH I, PRENEN H, et al. Mitazalimab in combination with mFOLFIRINOX in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): Safety data from part of the OPTIMIZE-1 study[Z]. American Society of Clinical Oncology, 2022.
- [40] LIU HC, DAVILA GONZALEZ D, VISWANATH DI, et al. Sustained intratumoral administration of agonist CD40 antibody overcomes immunosuppressive tumor microenvironment in pancreatic cancer[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(9): e2206873. DOI: 10.1002/adv.202206873.
- [41] SHANKARA NARAYANAN JS, HAYASHI T, ERDEM S, et al. Treatment of pancreatic cancer with irreversible electroporation and intratumoral CD40 antibody stimulates systemic immune responses that inhibit liver metastasis in an orthotopic model[J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(1): e006133. DOI: 10.1136/jitc-2022-006133.
- [42] HAMIDI H, IVASKA J. Every step of the way: Integrins in cancer progression and metastasis[J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(9): 533-548. DOI: 10.1038/s41568-018-0038-z.
- [43] DEAN A, GILL S, MCGREGOR M, et al. Dual α V-integrin and neuropilin-1 targeting peptide CEND-1 plus nab-paclitaxel and gemcitabine for the treatment of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: A first-in-human, open-label, multicentre, phase 1 study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(10): 943-951. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00167-4.
- [44] DAWSON JC, SERRELS A, STUPACK DG, et al. Targeting FAK in anticancer combination therapies[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(5): 313-324. DOI: 10.1038/s41568-021-00340-6.
- [45] JIANG H, HEGDE S, KNOLHOFF BL, et al. Targeting focal adhesion kinase renders pancreatic cancers responsive to checkpoint immunotherapy[J]. Nat Med, 2016, 22(8): 851-860. DOI: 10.1038/nm.4123.
- [46] WANG-GILLAM A, LIM KH, MCWILLIAMS R, et al. Defactinib, pembrolizumab, and gemcitabine in patients with advanced treatment refractory pancreatic cancer: A phase I dose escalation and expansion study[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(24): 5254-5262. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0308.

收稿日期: 2023-05-30; 录用日期: 2023-08-21

本文编辑: 葛俊

引证本文: HU R, LI JE, YAO P, et al. Advances in molecular-targeted therapy for unresectable pancreatic cancer[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(2): 426-432.

胡润, 李俊慧, 姚沛, 等. 不可切除胰腺癌的分子靶向药物治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(2): 426-432.

• 致谢 •

本期审稿专家 Current reviewers

丁向春 王宇 王芳 王坚 王继恒 王婧 孔静 石军 卢军华 田辉 兰蕴平
朱方石 任刚 任克 刘妍 刘银坤 江勇 孙克伟 苏明华 苏智军 李威 李俊峰
李勇 李健 李海 李海军 李嘉 杨松 杨桂林 杨盛力 肖喜刚 辛永宁 张丽军
张丽菊 张国梁 张勇 张淑云 张惠芳 陆海英 陈卫昌 林伟 罗薛峰 赵海平 钟晓刚
段学章 阎军 宫嫚 费健 秦建平 贾建伟 徐有青 徐洪雨 郭津生 黄燕 彭向欣
彭雁忠 蒋利和 程良斌 曾道炳 管青天 熊勇 缪明永 潘晨