



复旦大学附属肿瘤医院虞先濬团队研究成果 全球首张全景图谱让这类胰腺癌分型而治



虞先濬 教授

医师报讯（融媒体记者 王丽娜 通讯员 吉顺荣 王广兆）日前，复旦大学附属肿瘤医院虞先濬团队联合北京大学肿瘤医院等多家机构，历时五年研究，成功绘制全球首张无功能性胰腺神经内分泌瘤多组学全景图谱，并根据图谱突破性提出无功能性胰腺神经内分泌瘤的分子分型框架、预后模型和靶向—免疫治疗新策略，为临床精准诊疗提供了重要依据。（Cancer Cell 4月3日在线版）

关联阅读全文
扫一扫

首张“全息图谱”破解沉默肿瘤“终极密码”

胰腺神经内分泌瘤是发生在胰腺的第二大常见肿瘤，约90%为无功能性。这类无功能性胰腺神经内分泌瘤早期没有症状，因而也被称作“沉默的肿瘤”。其中约半数患者确诊时已发生转移，特别是肝转移，且接受根治手术后也有不少患者容易复发，在临床上缺乏有效预测预后的分子标志物，综合治疗疗效有待提高。

历时五年攻关，虞先濬教授团队联合多中心研究团队，整合基因组、转录组、蛋白质组和磷酸化修饰组四种组学数据，绘制了全球首个无功能性胰腺神经内分泌瘤蛋白基因组学全景分子图谱。

团队通过对108例中国无功能性胰腺神经内分

泌瘤患者开展全外显子组、转录组、蛋白质组及磷酸化修饰组的多维度整合分析，绘制出全景分子图谱，揭示了MEN1、ATRX、DAXX基因突变通过干扰染色质结构稳定性和激活mTOR通路驱动肿瘤恶性演进的机制。

研究团队还通过MEN1基因条件性敲除小鼠模型，验证了MEN1缺失触发代谢重编程和增殖信号交叉激活的恶性循环，从而导致染色体分离至关重要的CENPV蛋白下调，填补了该领域机制研究的空白。另外，CDK5、WASL等基因的拷贝数扩增被发现为无功能性胰腺神经内分泌瘤生长的驱动因素，有望成为靶向治疗的潜在“靶标”。

研究团队发现，在无功能性胰腺神经内分泌瘤患者的临床诊疗中，传统肿瘤分期及病理分级难以满足个体化治疗的需求。

为了解决这一临床困境，研究团队基于海量蛋白质组数据，利用前期研发的ReProMSig平台基于人工智能算法

研究团队进一步通过蛋白质组学特征聚类分析，将无功能性胰腺神经内分泌瘤患者划分为四种分子亚型，为临床治疗提供了“按图索骥”的精准路线。

其中C1亚型肿瘤以免疫抑制微环境和EMT通路激活为特征，患者预后最差，急需探索免疫联合疗法；C2亚型表现出异常活跃的氧化磷酸化

筛选出GNAO1、INA、VCAN三个蛋白质，构建了预后标志物特征谱和预后模型，为无功能性胰腺神经内分泌瘤的预后判断提供了重要工具。

据介绍，该模型在包含345例患者的四组独立队列中均展现出优良的预测效能和区分效

活性；C3亚型由MYC异常激活和失控的细胞周期信号主导；C4亚型则在VHL突变驱动下形成独特的缺氧生态。

后续的药物研究证实了“四分型”的准确性。基于各亚型特异激活的蛋白激酶和表达/活性上调蛋白，利用患者来源类器官开展了药物筛选并利用患者来源肿瘤异

果：高危患者五年生存率仅为51.4%，而低危组则高达97.8%。更具临床意义的是，研究团队还证实分泌蛋白VCAN在患者血浆中的浓度与肿瘤进展显著相关，这一发现有望推动诊疗模式从“有创组织活检”向“无创血液检测”跨越。

种植模型验证，证实CDK5抑制剂可抑制四种分子亚型肿瘤生长；钙离子通道阻滞剂与CDK5抑制剂联用在C2亚型中表有更好的抑瘤效果；目前临床运用的mTOR抑制剂可较好抑制C4亚型肿瘤。这些证据显示，基于“四分型”的“分型而治”策略，为个体化精准治疗提供了科学依据。

筛选“靶标”有效预测患者生存预后

“四分型”策略开启精准治疗时代

研究
者说

虞先濬教

授表示，该研究是国际上首次大规模对胰腺神经内分泌瘤临床队列开展的多组学综合分析，研究成果为无功能性的胰腺神经内分泌瘤的发病机制解析、预后预测、分子分型及个体化治疗提供了坚实的理论依据，有望推动胰腺神经内分泌瘤研究领域的快速发展。目前，我们从胰腺神经内分泌瘤的手术方式选择、淋巴结清扫范围以及复发转移预测三方面入手，形成了完善的胰腺神经内分泌瘤个体化治疗新策略，实现了术前精准预测淋巴结转移风险，术中肿瘤微创精准切除，规范淋巴结清扫范围，最大程度保留胰腺功能，术后甄别高危复发转移人群，进行个体化随访治疗。

海军军医大学第二附属医院任善成团队研究成果登陆《自然·遗传学》 揭秘我国前列腺癌独特发病机制

92.9%总体缓解率，NK细胞疗法效果惊艳 双重难治淋巴瘤“绝处逢生”

医师报讯（融媒体记者 王丽娜 通讯员 李珂贺嘉 王根华）东西方人群的前列腺癌发病机制存在显著差异。为探索我国前列腺癌发病的机制，海军军医大学第二附属医院（上海长征医院）泌尿外科任善成团队开展研究，研究结果首次从细胞起源角度揭示了中国人前列腺癌的独特发病机制，并破解了前列腺癌多发特定区域及术后患者出现精神症状的谜团，这一发现为前列腺癌早期预警和精准治疗提供了新方向。（Nat genet. 4月1日在线版）

关联阅读全文
扫一扫

这两类特殊细胞是“祸根”

前列腺癌是全球男性第二大癌症，但东西方人群的发病机制存在显著差异。欧美患者80%的病例与特定基因突变相关，而中国患者中这类突变仅占10%，且多数缺乏明确驱动基因。任善成团队通过高精度空间转录组技术，首次明确中国患者前列腺癌可能起源于两种特殊细胞——“type2管腔细胞”和“SFTPA2+管腔细胞”。这两种细胞在外周带（前列腺癌高发区域）特异

性富集，从分子层面解释了为何70%的前列腺癌发生于此，为针对区域特性的精准治疗奠定基础。

研究进一步揭示，未癌变的上述两类细胞会随着年龄增长逐渐增多，且细胞内基因突变和克隆扩增可能是癌变的关键诱因。这一结论阐明了前列腺衰老与癌症的关联，为早期筛查和干预提供了重要靶点。

术后焦虑失眠也有“病因”

团队临床观察发现，前列腺癌术后患者常出现

焦虑、失眠等症状，但原因不明。研究首次在前列腺移行带、中央带探明一类特殊成纤维细胞，其分泌的活性物质与神经内分泌标志物共存，并与免疫细胞形成潜在“神经调控网络”。这提示前列腺可能存在一种此前未知的、具有部分神经内分泌功能的特殊结构，为术后精神症状的机制研究和干预提供了新思路。

研究获三名国际评审专家高度评价，认为其“为理解前列腺癌种族差异提供了里程碑式证据”。



任善成 教授

研究
者说

任善成教授表示，数据显示，中国前列腺癌发病率近十年飙升86%，2022年新发病例达13.42万例，研究结果对老龄化社会防控该病意义重大。该研究不仅填补了中国人前列腺癌起源机制的空白，未来还将推动针对高危区域、高危人群的精准防治策略。