

· 综 述 ·

神经调节蛋白 1 在胰腺癌中的研究进展

贾雅茹, 赵海平, 王飞

内蒙古医科大学附属医院肝胆胰脾外科, 内蒙古 呼和浩特 015000

摘要: 胰腺癌发病率和死亡率在全球范围呈上升趋势,其诊治及预后具有重要意义。神经调节蛋白 1(NRG1) 基因位于 8 号染色体 8p12 区,编码 NRG1, NRG1 含有一个表皮生长因子(EGF)样结构域,该结构域与 ERBB/HER 受体组的人酪氨酸激酶结合,特别是 ERBB3 和 ERBB4,从而激活 ERBB 介导的下游信号通路,从而转化为细胞生长。但其表达异常时可能导致肿瘤的发生。NRG1 对胰腺癌有肿瘤促进作用,现就 NRG1 及其在胰腺癌中作用以及相关研究进行描述,结合其在肿瘤发生、发展等多方面因素进行讨论,为进一步研究及其临床应用提供参考。

关键词: 神经调节蛋白 1; 神经生长因子 1; 胰腺癌; ERBB; HER

中图分类号: R735.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)11-1578-04

Research progress of neuregulin 1 in pancreatic cancer

JIA Ya-ru, ZHAO Hai-ping, WANG Fei

Department of Hepatobiliary Pancreatic Splenic Surgery, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia

Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 015000, China

Corresponding author: ZHAO Hai-ping, E-mail: zhaohaiping007@aliyun.com

Abstract: The incidence rate and mortality of pancreatic cancer are on the rise globally, its diagnosis, treatment and prognosis are of great significance. The neuregulin 1 (NRG1) gene is located in the 8p12 region of chromosome 8, which encodes NRG1. NRG1 contains an epidermal growth factor (EGF)-like domain, which is closely related to the ERBB/HER receptor group. Binds to human tyrosine kinases, especially ERBB3 and ERBB4, thereby activating ERBB-mediated downstream signaling pathways that translate into cell growth. But its abnormal expression may lead to tumorigenesis. NRG1 plays a tumor-promoting role in pancreatic cancer. Now NRG1 and its role in pancreatic cancer and related research are described, combined with its various factors such as tumor occurrence and development, and are discussed for further research and its related research, to provide reference for clinical application.

Keywords: Neuregulin 1; Nerve growth factor 1; Pancreatic cancer; ERBB; HER

Fund program: Health Science and Technology Project of Inner Mongolia Autonomous Region in 2022 (202201331); Scientific Research Project of Colleges and Universities in Inner Mongolia Autonomous Region (NJZZ22651)

1 概述

世界范围内胰腺癌的发病率逐年上升。2021 年统计数据显示,美国所有恶性肿瘤中新发胰腺癌病例女性居第九位,男性居第十位,占恶性肿瘤相关病死率的第四位^[1]。中国国家癌症中心 2017 年统计数据显示,胰腺癌在我国的发病率居男性恶性肿瘤发病率第七位,居女性第十一位,占恶性肿瘤相关病死率的第六位^[2]。胰腺癌是高度致死的实体肿瘤,80% 患者发现已是中晚期^[3],即使小部分确诊为局部可切除的患者,其术后 5 年存活率较低(<20%)^[4]。胰腺癌具有早期诊断困难、手术切除率低、术后易复发转移、生存率低等特点,以及目

前有限的治疗选择,所以其临床诊断、治疗极具挑战性^[5]。

神经调节蛋白 1(NRG1),又称神经生长因子 1(HRG1),是原癌基因 ERBB3 和 ERBB4 的可溶性胞外配体,并且与受体结合后可引起 ERBB 蛋白的同源或异源二聚化,进而激活下游酪氨酸激酶信号转导通路,具有促进细胞增殖、迁移、分化、黏附及抑制凋亡等生物学作用^[6-8]。正常情况下,NRG1 在神经系统、心脏、乳房以及其他器官的发育和功能中发挥重要作用;但其表达异常时,可能导致包括肿瘤、心衰及精神分裂症在内的一系列疾病^[7,9]。近几年,NRG1 在肿瘤中的功能和作用机制逐年被发现,NRG1 与肿瘤发生发展的关系逐渐成为研究的热点。本文就 NRG1 在胰腺癌中的功能、作用机制及研

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.11.020

基金项目: 内蒙古自治区卫生健康科技项目(202201331); 内蒙古自治区高等学校科学研究项目(NJZZ22651)

通信作者: 赵海平, E-mail: zhaohaiping007@aliyun.com

出版日期: 2022-11-20

究进展进行讨论,期望可供未来胰腺癌的诊疗及进一步研究参考。

2 NRG1 的概述

2.1 NRG1 的结构和生物学特点 NRG 是大型多肽生长因子,是表皮生长因子(EGF)蛋白家族的一部分,它们由四种基因(NRG1~4)编码,这些基因受到广泛的选择性 mRNA 剪接,导致 30 多种变体,分为六种类型(I~VI),具有不同的 N 末端部分。NRG1 和 2 都是 HER3 和 HER4 配体,并且在 EGF 样结构域中至少有两个剪接选择,从而产生 α 和 β 同种型。NRG1 β 通过 HER2 依赖性募集对 HER3 具有更高的结合亲和力。NRG3 和 4 仅与 HER4 结合。大多数同种型被合成为跨膜分子,在细胞外空间具有 EGF 样结构域,并通过细胞表面蛋白酶作为可溶性因子释放,与 NRG1 的 EGF 样结构域结合促进 HER3 或 HER4 构象变化,导致它们的二聚化和活化,从而导致下游信号分子的磷酸化,并激活 PI3K-AKT、MAPK 和其他途径。目前有证据表明 NRG1 有助于不同肿瘤类型的发展和进展,如乳腺癌、前列腺癌或胰腺癌^[10]。

2.2 NRG1 基因融合 基因融合是一个通过染色体倒置、串联重复、间质缺失或易位事件合并不同的、独立的基因或基因片段的过程^[11]。NRG1 基因位于人类 8 号染色体(8p12 区域),有 14 个编码区。NRG1 基因融合是一种新兴的、潜在可行的致癌驱动因素^[11]。涉及 NRG1 基因的染色体重排导致功能性嵌合蛋白,已被发现可作为真正独立的致癌驱动因素,并成为广泛恶性肿瘤中潜在的可操作基因组事件。这些罕见的基因组事件可以产生保留了 NRG1 的细胞外 EGF 样结构域和特异性融合伴侣的跨膜结构域的蛋白质,然后这些蛋白质作为 ERBB3 和 ERBB4 受体的配体,可以通过来自 EGF 样结构域的并列信号传导和分泌 NRG1 的自分泌信号传导激活 ERBB3,随后 ERBB3 与 ERBB4 的异源二聚体在肿瘤发生中起到重要的信号传导作用,包括 ERK、PI3K、AKT 和 NF κ B^[11]。另外,ERBB2:ERBB3 异源二聚体能够有效激活野生型 RAS 和 MAPK 及 PI3K 促有丝分裂信号通路^[12]。PI3K/AKT 和 MAPK 信号途径异常激活在人类恶性肿瘤中起着重要的作用,二者受生长因子、受体酪氨酸激酶和 G 蛋白偶联受体等调节,可促进细胞增殖、分化、存活、血管生成和肿瘤转移^[13-14]。

尽管 NRG1 基因融合非常罕见,但仍有可能出现在一些实体肿瘤中,这些肿瘤包括非小细胞肺癌、胆囊癌、肾细胞癌、膀胱癌、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌、神经内分泌肿瘤、肉瘤和结肠直肠癌等。目前最常报道的 NRG1 融合是 CD74-NRG1,其最常发生在肺部浸润性黏液腺癌(IMA)患者中,另外还有其他几种 NRG1 融合伴侣,包括 ATP1B1、SDC4 和 RBPMS^[15]。另有研究报道,膀胱尿路上皮癌中的 NRG1 融合可出现 CDK1-NRG1,头颈部鳞状细胞癌的 NRG1 融合可出现 PDE7A-NRG1^[16]。

3 NRG1 在肿瘤中的作用及研究进展

3.1 NRG1 在肿瘤中的作用 乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌和胰腺癌等的不良预后与 NRG1 高表达相关^[10];贾昂^[17]研究发

现 NRG1 通过激活 HER3-HER2/MAPK/PI3K 信号通路促进食管鳞癌,并增强食管鳞癌细胞成瘤能力;樊新龙等^[18]研究发现,上调 NRG1 可抑制 Bcl-2 表达,促进 Bax 及 Caspase-3 表达,通过调节线粒体凋亡通路而诱导甲状腺癌细胞凋亡、抑制增殖;有研究发现 NRG1 在肺腺癌组织中低表达,其通过蛋白激酶 B 和胞外信号调节激酶途径在人肺腺癌中发挥抑癌作用,上调 NRG1 的表达可抑制肺腺癌细胞的增殖、侵袭和迁移^[19];相关研究发现在人的食管癌中发现 NRG1 的表达水平降低,提示 NRG1 可能在食管癌的发生、发展过程中发挥抑癌作用^[20];Ogier 等^[21]发现 NRG1 由胰腺肿瘤细胞(PC)和成纤维细胞(CAF)分泌,并且以自分泌或旁分泌方式调节胰腺肿瘤的生长;另外有报道在胃癌中,NRG1 过表达神经与侵袭性特征显著相关,包括浸润性肿瘤生长、淋巴管和神经浸润、病理分期高和预后差^[22]。

3.2 NRG1 在肿瘤中的研究进展 鉴于 NRG1 是 ERBB3 的主要配体,直接靶向 ERBB3 引起了极大的兴趣^[23]。最近一项使用携带 NRG1 基因融合的乳腺癌细胞系和 NRG1 融合阳性卵巢癌模型的研究揭示了在 NRG1 融合阳性疾病中对广泛与靶向 HER 家族激酶抑制剂的反应具有潜在的复杂性。由于 NRG-1 融合的罕见性和结构复杂性,开发有针对性的策略以可靠地检测这些基因组事件对于促进对临床试验结果的适当解释是必要的。

肺癌患者最常见的治疗方法是化疗、手术和放疗。复发或耐药患者接受分子学研究,如下一代测序(NGS),以确定下一种最佳治疗方法(如果存在可行的突变)。Rosas 等^[22]假设化疗可能诱导肿瘤细胞中的 NRG1 表达,使其对细胞毒性作用产生耐药性并导致化疗耐药性。NRG1 的改变激活了 ERBB2/ERBB3 信号通路,因此使用该通路的抑制剂进行靶向治疗是一种有吸引力的治疗策略。CD74-NRG1 融合在肺腺癌的黏液亚型中充当致癌驱动因子,从机制上讲,CD74-NRG1 导致 NRG1 的 EGF 样结构域的表达增强,该结构域作为 ERBB2/ERBB3 受体复合物的配体,并为 ERBB 靶向治疗提供了基本原理^[24-25]。

Yang 等^[25]研究发现,ERBB2 阳性乳腺癌采用定向治疗方式。如果患者对 HER2 靶向治疗产生耐药性,推测 NRG1 表达可能是 HER2 耐药的原因,特别是对曲妥珠单抗的耐药,这使得这种基因异常对研究更具吸引力,因为它不仅可能代表另一种可靶向受体,而且可能代表一种可修饰的受体,以避免对抗 HER2 疗法产生耐药性。

4 NRG1 在胰腺癌中的研究进展

目前而言,胰腺癌仍然是消化道预后最差的一种,预计到 2030 年将成为癌症相关死亡的第二大原因^[26-27]。这种可怕的结局与缺乏足够的治疗工具、早期诊断标志物和对化疗的高耐药性有关。胰腺癌的一个突出特征是大量的结缔组织增生反应,占肿瘤体积的 80%。其特征是主要存在癌相关 CAF,但也存在免疫细胞、脉管系统和细胞外基质(ECM)。这些基质的特征可促进肿瘤进展、侵袭和对化疗的耐药性,所以会导

致胰腺癌具有侵袭性以及治疗失败^[28-29]。一些研究表明,在胰腺癌的发生发展中 EGF 家族生长因子及其受体起着重要作用。EGFR、HER2 和 HER3 在胰腺导管癌中的表达已被检测,并与晚期疾病和不良预后相关^[30-31]。

有研究报道 NRG1 特异性抗体 7E3 与 NRG1 Ig 样结构域结合并促进对 NRG1 与 HER3 复合的胰腺癌细胞的抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(ADCC);7E3 抗体通过降低 HER3 活性和表达水平,促进 ADCC 对肿瘤细胞和微环境的激活,阻止 NRG1 依赖的肿瘤细胞生长^[21]。另外,抗 NRG1 抗体 7E3 干扰胰腺肿瘤细胞和 CAF 之间的串扰,有效地减少由此产生的肿瘤生长,且在 NRG1 由间质室分泌的情况下,7E3 也会降低 NRG1 阳性胰腺癌细胞的存活率。考虑到联合疗法在胰腺癌治疗中的潜在作用,研究 7E3 与化疗药物(如吉西他滨或 FOLFIRINOX)联合的效果,可以为开发基于 7E3 的 PDAC 治疗策略铺平道路。

另外相关研究报道,在 KRAS 野生型胰腺癌(胰腺导管腺癌)中,HER2 和/或 HER3 抗体 MCLA-128 停靠在 HER2 上游并阻断 NRG1 融合与 HER3 的结合,阻止下游 PI3K-AKT-mTOR 信号传导并抑制肿瘤细胞增殖;它还通过增强抗体依赖性细胞毒性来参与免疫系统^[32]。

还有相关研究报道,用 ERK 特异性抑制剂处理的 PDAC 细胞通过激活 HER 家族蛋白上调了平行的 PI3K-AKT 途径。因此,HER 家族驱动的 PDAC 中的抗性机制可能会从获得激活平行信号通路的基因组改变中出现。关于可能的治疗策略,一项研究表明,在体外和体内,同时抑制或 HER 家族激酶与 ERK 特异性抑制剂协同抑制 PDAC 细胞生长^[33]。这在临床前模型中测试靶向治疗组合提供了依据,正如用 BRAF 抑制剂治疗的癌症所证明的那样,建立 NRG1 阳性 PDAC 模型将有助于研究针对该病因的适当治疗策略^[34-35]。

另外, Jones 等^[16]发表的胰管腺癌病例系列研究,其中发现 3 例(67%)发生 NRG1 重排并接受阿法替尼。通过全基因组测序将这 3 例患者确定为野生型 KRAS。所有野生型 KRAS 肿瘤均为阳性,涉及 ERBB3 配体 NRG1 的基因融合。3 例 NRG1 融合阳性肿瘤患者中有 2 例接受阿法替尼治疗,在治疗期间显示了显著且快速的反应。其中一名患者有胃肠道癌症家族史(结肠癌和胃癌),另一名患者有前列腺癌和结肠癌家族史。所有这些证据都表明,不仅 NRG1 可以代表靶向改变,而且其存在增加了不同类型肿瘤的风险;它有可能被用作液体活检的基因评估。

5 展望

胰腺癌是最致命的恶性肿瘤之一,预后差,死亡率高,所以胰腺癌的诊治极其重要。NRG1 突变为进一步研究定义了一个独特的分子亚群,最初研究 NRG1 基因是因为它在心脏、神经和胃肠组织的发育和损伤反应途径中的作用。目前,它被认为是一种越来越重要的癌基因,与各种肿瘤的发生发展及转移侵袭关系密切,具有潜在的靶向治疗意义,并对其预后产生一定影响。NRG1 基因融合是一种新兴的、潜在可行的致

癌驱动因素,随着肿瘤在研究和敏感使用下一代测序(NGS)方法的设置很可能会增加当前 40 多个具有特征的 NRG1 融合伴侣的数量。这些肿瘤的常规检测问题正在成为一个临床重点。目前关于 NRG1 在胰腺癌中的作用机制仍需进一步研究,但其未来可能有关于胰腺癌的预测作用,并且为胰腺癌的诊治供了新的研究方向。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] Chen X, Yi B, Liu ZT, et al. Global, regional and national burden of pancreatic cancer, 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Pancreatology, 2020, 20(3): 462-469.
- [3] Zhang LL, Sanagapalli S, Stoitia A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(19): 2047-2060.
- [4] Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al. Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2020, 395(10242): 2008-2020.
- [5] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国胰腺癌诊治指南(2021)[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(7): 725-738. Chinese Pancreatic Surgery Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer in China(2021)[J]. Chin J Pract Surg, 2021, 41(7): 725-738.
- [6] Zhang K, Wong P, Zhang L, et al. A Notch1-neuregulin1 autocrine signaling loop contributes to melanoma growth[J]. Oncogene, 2012, 31(43): 4609-4618.
- [7] 高丽欣, 宋燕, 付凤仙. 妊娠期糖尿病患者血清神经调节蛋白 4 和 Afamin 水平变化及临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(9): 896-898. Gao LX, Song Y, Fu FX. Expressions and clinical significances of serum neuregulin 4 and afamin in patients with gestational diabetes mellitus[J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2020, 34(9): 896-898.
- [8] Lopes-Conceição L, Dias-Neto M, Fontes-Sousa AP, et al. Neuregulin1/ErbB system: importance in the control of cardiovascular function[J]. Acta Med Port, 2011, 24(Suppl 4): 1009-1020.
- [9] Wilson TR, Lee DY, Berry L, et al. Neuregulin-1-mediated autocrine signaling underlies sensitivity to HER2 kinase inhibitors in a subset of human cancers [J]. Cancer Cell, 2011, 20(2): 158-172.
- [10] Qian GQ, Jiang N, Wang DS, et al. Heregulin and HER3 are prognostic biomarkers in oropharyngeal squamous cell carcinoma [J]. Cancer, 2015, 121(20): 3600-3611.
- [11] Drilon A, Somwar R, Mangatt BP, et al. Response to ERBB3-directed targeted therapy in NRG1-rearranged cancers[J]. Cancer Discov, 2018, 8(6): 686-695.
- [12] Aguirre AJ. Oncogenic NRG1 fusions: a new hope for targeted therapy in pancreatic cancer[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(15): 4589-4591.
- [13] Noorolyai S, Shajari N, Baghbani E, et al. The relation between PI3K/AKT signalling pathway and cancer[J]. Gene, 2019, 698:

- 120–128.
- [14] Guo YJ, Pan WW, Liu SB, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 1997–2007.
- [15] Laskin J, Liu SV, Tolba K, et al. NRG1 fusion-driven tumors: biology, detection, and the therapeutic role of afatinib and other ErbB-targeting agents[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(12): 1693–1703.
- [16] Jones MR, Williamson LM, Topham JT, et al. NRG1 gene fusions are recurrent, clinically actionable gene rearrangements in KRAS wild-type pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(15): 4674–4681.
- [17] 贾昂. 神经调节蛋白 NRG1 在食管鳞癌发生发展的作用和机制研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- Jia A. The role and mechanism of neuregulin NRG1 in the occurrence and development of esophageal squamous cell carcinoma[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2021.
- [18] 樊新龙, 郭因, 高鑫, 等. 上调 NRG1 对甲状腺癌细胞增殖和凋亡的影响及可能机制[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(1): 21–25.
- Fan XL, Guo N, Gao X, et al. The effect of upregulation of NRG1 on proliferation and apoptosis of thyroid cancer cells and its mechanism[J]. *J Mod Oncol*, 2019, 27(1): 21–25.
- [19] Prasetyanti PR, Capone E, Barcaroli D, et al. ErbB-3 activation by NRG-1 β sustains growth and promotes vemurafenib resistance in BRAF-V600E colon cancer stem cells (CSCs) [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(19): 16902–16911.
- [20] Trombetta D, Graziano P, Scarpa A, et al. Frequent NRG1 fusions in Caucasian pulmonary mucinous adenocarcinoma predicted by Phospho-ErbB3 expression [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(11): 9661–9671.
- [21] Ogier C, Colombo PE, Bousquet C, et al. Targeting the NRG1/HER3 pathway in tumor cells and cancer-associated fibroblasts with an anti-neuregulin 1 antibody inhibits tumor growth in pre-clinical models of pancreatic cancer[J]. *Cancer Lett*, 2018, 432: 227–236.
- [22] Rosas D, Ruez LE, Russo A, et al. Neuregulin 1 gene (NRG1). A potentially new targetable alteration for the treatment of lung cancer [J]. *Cancers*, 2021, 13(20): 5038.
- [23] Schram AM, O'Reilly EM, O'Kane GM, et al. Efficacy and safety of zenocutuzumab in advanced pancreas cancer and other solid tumors harboring NRG1 fusions [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15 suppl): 3003.
- [24] Fernandez-Cuesta L, Plenker D, Osada H, et al. CD74-NRG1 fusions in lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(4): 415–422.
- [25] Yang LT, Li YY, Shen EY, et al. NRG1-dependent activation of HER3 induces primary resistance to trastuzumab in HER2-overexpressing breast cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(5): 1553–1562.
- [26] 候泽健, 胡明道, 陈鹏. 胰腺癌肿瘤微环境的治疗进展与思考 [J]. *中国临床研究*, 2020, 33(1): 110–112, 117.
- Hou ZJ, Hu MD, Chen P. The progress and thinking of the treatment of pancreatic cancer tumor microenvironment [J]. *Chin J Clin Res*, 2020, 33(1): 110–112, 117.
- [27] 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.
- [28] 闫毅, 贾军梅, 郭亚荣. 肿瘤相关成纤维细胞在胰腺癌治疗耐药中的作用 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(5): 1203–1208.
- Yan Y, Jia JM, Guo YR. Role of cancer-associated fibroblasts in drug resistance of pancreatic cancer [J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(5): 1203–1208.
- [29] Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(9): 582–598.
- [30] Liles JS, Armoletti JP, Tzeng CWD, et al. ErbB3 expression promotes tumorigenesis in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 10(6): 555–563.
- [31] 黄长山, 余伟, 王谦, 等. 抗人类表皮生长因子受体 2/表皮生长因子受体双特异性抗体对人胰腺癌细胞 PANC-1 的靶向治疗 [J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(8): 1330–1332.
- Huang CS, Yu W, Wang Q, et al. The targeted therapy of a human epidermal growth factor receptor-2/epidermal growth factor receptor targeted bispecific antibody which against the pancreatic carcinoma in vitro and in vivo [J]. *Chin J Exp Surg*, 2017, 34(8): 1330–1332.
- [32] MCLA-128 fights NRG1 fusion-positive cancers [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(12): 1636.
- [33] Jiang H, Xu M, Li L, et al. Concurrent HER or PI3K inhibition potentiates the antitumor effect of the ERK inhibitor ulixertinib in pre-clinical pancreatic cancer models [J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(10): 2144–2155.
- [34] Ross JS, Wang K, Chmielecki J, et al. The distribution of BRAF gene fusions in solid tumors and response to targeted therapy [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(4): 881–890.
- [35] Sailer V, Eng KW, Zhang T, et al. Integrative molecular analysis of patients with advanced and metastatic cancer [J]. *JCO Precis Oncol*, 2019, 3: PO.19.00047.

收稿日期:2022-05-09 修回日期:2022-06-10 编辑:李方