

· 指南与规范 ·

DOI: 10.12449/JCH240306

早期胰腺癌分子诊断专家共识(2023年版)

中国医师协会临床精准医疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤胰腺病学专业委员会

通信作者: 肖桂山, gxiao@dlut.edu.cn (ORCID: 0000-0002-3195-1285); 郭俊超, gjcpumch@163.com (ORCID: 0000-0002-6759-5147); 郭晓钟, guo_xiao_zhong@126.com (ORCID: 0000-0002-6397-0501)

摘要: 胰腺癌是一种较为常见的消化系统肿瘤,早期诊断困难,恶性程度极高。以肿瘤生物标志物为核心的分子辅助诊断技术,结合现有临床金标准,对于实现早期精准检测、及时治疗干预及降低病死率具有重要的临床意义。研究证实,微小RNA(miRNA)在胰腺肿瘤不同病理时期出现的种类和表达量变化呈现高度特异性,可用于胰腺肿瘤发生、发展的全程监测。单个miRNA的诊断潜力有限,miRNA组合或可有效提升对早期胰腺癌变的诊断性能。本共识基于近年相关研究进展,填补胰腺癌临床诊疗指南中关于分子诊断技术的空白,并提供专家指导意见。

关键词: 胰腺肿瘤; 癌症早期检测; 生物标记, 肿瘤; 微RNAs; 专家共识

基金项目: 国家自然科学基金(81770846, 81642006); Hirshberg胰腺癌研究基金(AH201901083); 康德生物癌症研究基金(KD2021030001)

Expert consensus on the molecular diagnosis of early-stage pancreatic cancer (2023 edition)

Professional Committee on Clinical Precision Medicine, Chinese Medical Doctor Association; The Society of Pancreas Cancer, Chinese Anti-Cancer Association

Corresponding authors: XIAO guishan, gxiao@dlut.edu.cn (ORCID: 0000-0002-3195-1285); GUO Junchao, gjcpumch@163.com (ORCID: 0000-0002-6759-5147); GUO Xiaozhong, guo_xiao_zhong@126.com (ORCID: 0000-0002-6397-0501)

Abstract: Pancreatic cancer is a relatively common tumor of the digestive system, with difficulties in early-stage diagnosis and an extremely high degree of malignancy. Molecular diagnostic technology based on tumor biomarkers, combined with the existing gold standard in clinical practice, is of great clinical significance to achieve early accurate identification, timely treatment and intervention, and reduction in mortality. Previous studies have shown that miRNAs show high specificity in terms of types and expression levels in different pathological stages of pancreatic cancer and can thus be used in monitoring the development and progression of pancreatic cancer. Since a single miRNA has a limited diagnostic potential, the combination of different miRNAs may effectively improve the diagnostic efficiency of early-stage pancreas carcinogenesis. Based on related research advances in recent years, this consensus document aims to fill the gap in molecular diagnostic technology in the guidelines for the clinical diagnosis and treatment of pancreatic cancer and provide expert guidance and recommendations.

Key words: Pancreatic Neoplasms; Early Detection of Cancer; Biomarkers, Tumor; MicroRNAs; Expert Consensus

Research funding: Natural National Science Foundation of China (81770846, 81642006); U. S. Hirshberg Foundation for Pancreatic Cancer Research (AH201901083); Kante Seeds Grant Foundation for Cancer Research (KD2021030001)

中国国家癌症中心2022年发布的癌症数据^[1]显示:2016年我国胰腺癌发病人数约10万,死亡人数约8.8万,是第6大高病死率恶性肿瘤。随着我国人口不断增长、社会老龄化加重以及生活方式的改变,胰腺癌的发病率预计在未来几年仍持续升高,发病群体也将呈现年轻化趋势。据预测,胰腺癌的病死率到2030年将排名第2

位,仅次于肺癌。在中国,胰腺癌呈现“三高(发病率高、病死率高、复发转移率高)三低(早期诊断率低、手术切除率低、5年生存率低)”的特点。目前,胰腺癌早期诊断率不足5%,约60%的患者首诊时已发生转移。

早期胰腺癌(本共识所述“胰腺癌”均指“胰腺导管腺癌”)是指肿瘤直径 ≤ 2 cm,病灶局限于胰腺内,无胰腺

外浸润和淋巴结转移者。现有关于胰腺癌的临床诊断方法包括影像学检查、以糖类抗原(CA)19-9为代表的血清标志物检查、组织病理学检查等,但受灵敏度和准确度较低等因素影响,上述方法在早期胰腺癌的诊断方面未能获得理想的效果。分子诊断技术在前沿研究的探索发展中被证实可以检测出胰腺癌前病变,有助于胰腺癌早期预防和治疗。然而,我国现行胰腺癌临床诊疗指南中尚缺少关于分子诊断的内容。为此,中国医师协会临床精准医疗专业委员会和中国抗癌协会肿瘤胰腺病学专委会专家制定本共识,以填补这一空白。本共识意见遵照GRADE分级系统进行证据质量和推荐强度分级(表1)。共识同意程度分为5级:(1)完全同意;(2)部分同意;(3)视情况而定;(4)部分反对;(5)完全反对。表决意见(1)+(2)超过70%即达成共识意见。

1 基因组学

胰腺癌发生发展过程中伴随着大量的基因突变,其中主要的高频突变基因包括Kirsten鼠类肉瘤病毒癌基因(KRAS)、17号染色体基因(TP53)、细胞周期蛋白依赖性激酶2A(CDKN2A)基因和母体抗生物皮肤生长因子同源蛋白4(SMAD4)基因(表2)。90%以上胰腺上皮内瘤变(胰腺导管腺癌前病变)患者存在KRAS突变^[2],且随着胰腺导管上皮内瘤变级别的发展,TP53、CDKN2A和SMAD4等肿瘤抑制基因的突变失活频率逐渐增加,提示KRAS突变是胰腺癌发生的起始事件,而后续的基因突变是肿瘤发生和进展的加速事件^[3]。

共识意见1:胰腺癌的高频基因突变除了在胰腺癌中高

表达,在其他消化道肿瘤(如结直肠癌)中也可见高表达。因此,将高频基因突变作为早期胰腺癌诊断标志物的特异性较低。(证据质量:中,推荐强度:中,共识水平:80%)

2 转录组学

转录组学在胰腺癌研究中最常见的应用是比较肿瘤与正常胰腺组织之间的基因表达差异,以寻找在肿瘤中发生表达变化的转录本,从而用于胰腺癌的早期诊断。研究表明,在胰腺癌早期发育阶段,微小RNA(microRNA, miRNA)与胰腺癌的发生和发展密切相关。

miRNA是一类长度约为20~24 nt的具有调控功能的非编码RNA,主要参与基因转录后水平的调控。miRNA几乎参与肿瘤发生发展的全过程,例如调节肿瘤的增殖、自主生长信号、凋亡、转移、能量代谢及免疫逃逸等^[4]。由于miRNA在血液中以核酸-蛋白复合物形式存在或被包裹于外泌体当中,令其可耐受反复冻融和极端的pH环境,不易被降解,具有良好的稳定性。因此,miRNA是比较理想的液体活检肿瘤生物标志物。

相较于蛋白质标志物,miRNA的表达异常在机体内出现得更早,且含量更高。多项研究表明,多个miRNA联合检测较单个miRNA检测更有优势。肖桂山教授团队^[5]选取2467例回溯性临床样本,通过高密度基因芯片方法比较癌旁组织、早期癌变组织(胰腺上皮内瘤变III-II A)及中晚期胰腺癌(>II A)组织,筛选出143种差异表达的miRNA,经过优化筛选确定了27种差异高表达miRNA分子,经过3次临床回溯性和1次横断面临床试验验证,确定4种差异高表达的miRNA作为早期胰腺癌联合诊断指标。

表1 GRADE分级系统

Table 1 Grading of recommendations assessment, development and evaluation

类别	分级	定义
证据质量分级	高	非常有把握观察值接近真实值
	中	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
	低	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别
	极低	对观察值几乎没有把握:观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	强	有1项或多项高质量的随机对照研究回答该临床问题
	中	针对该问题,有设计良好的临床研究但样本量小于500
	弱	专家委员会的报告或观点,以及权威专家的临床经验,提示本领域需进行高质量的临床研究

表2 胰腺癌高频突变基因

Table 2 High frequency mutant genes of pancreatic cancer

基因	功能	突变频率
KRAS	原癌基因,调控细胞生长分化	>95%
TP53	抑癌基因,细胞凋亡及分化	50%~75%
CDKN2A/p16INK4	抑癌基因,调节细胞周期	95%~98%
DPC4/SMAD4	抑癌基因,参与细胞凋亡	50%
BRCA1	抑癌基因,参与双链DNA的断裂修复	15%
BRCA2	抑癌基因,参与双链DNA的断裂修复	17%
PALB2	抑癌基因,参与双链DNA的断裂修复	5%

注:BRCA,乳腺癌易感基因;PALB2, BRCA2定位协作基因。

进一步开展多中心临床试验以验证4个靶点(hsa-miR-30c-5p、hsa-miR-24-3p、hsa-miR-23a-3p和hsa-miR-132-3p)联合检测的临床诊断效能,共纳入1306例受试者,其中胰腺癌阳性患者741例(I期133例、II期244例、III期102例、IV期86例,另有176例患者的胰腺癌样本未分期),4个miRNA组合检测阳性符合率为97.17%,阴性符合率为95.40%(表3)。上述研究成果已转化为临床使用的早期胰腺癌体外诊断试剂盒(ChiCTR2300077479、CN111575374B),样本为受检者外周血,诊断性能与操作便捷性良好。

表3 胰腺癌阳性患者4个miRNA联合检测结果
Table 3 Results of combined detection of 4 miRNAs in pancreatic cancer-positive patients

4个miRNA联合检测	病理学诊断		合计(例)
	阳性(例)	阴性(例)	
阳性(例)	720	26	746
阴性(例)	21	539	560
合计(例)	741	565	1306

共识意见2:胰腺癌高危人群可采用4个miRNA联合检测作为早期胰腺癌的辅助诊断方法。(证据质量:高,推荐强度:高,共识水平:100%)

3 蛋白质组学

蛋白质组学是指研究基因组中表达的所有蛋白质及其特征,主要包括蛋白质的结构、丰度、活性、修饰、定位及相互作用等。临床上,体液中与癌相关的蛋白或肽可为胰腺癌的早期诊断提供信息。随着蛋白质组学的灵敏度不断提高,蛋白质组学在新型蛋白质生物标志物的发现和验证中开始发挥重要作用。

通过对GPC1 Exo-mRNA与tMV-mProtein的表达进行联合分析建立的诊断模型,能够有效区分胰腺导管腺癌患者与对照组,I/II期和III/IV期的受试者工作特征曲线下面积(AUC)分别为0.937和0.973^[6]。通过酶联免疫吸附法定量分析层粘连蛋白 γ 2(LAMC2)、肌腱蛋白C(TNC)和正五聚蛋白3(PTX3)基因表达的蛋白质,胰腺癌患者LAMC2、TNC和PTX3水平显著高于健康人群($P < 0.0001$)^[7]。有研究^[8]发现一种表达LAMC2的胰腺癌细胞群,该细胞群具有较强的自我更新能力,可促进肿瘤的起始和分化,并驱动肿瘤转移,提示针对LAMC2高表达人群的临床策略或可降低胰腺癌患者的肿瘤侵袭性。此外, α -1抗胰蛋白酶(AAT)、RAS相关蛋白RAB-2B(RAB2B)和胰岛素样生长因子结合蛋白2(IGFBP2)在胰腺癌组织中的表达显著增加,三者与CA19-9联合检测对胰腺癌的诊断效能明显高于单一指标,AUC分别为90%(联合)vs 75%(CA19-9)、76%(AAT)、71%(RAB2B)和71%(IGFBP2), P 值均 < 0.01 ^[9]。

共识意见3:空间蛋白质组学技术目前仍存在一定局限性,如低分辨率、低通量和低蛋白质组覆盖率,且主要侧

重于对总蛋白质组的分析,限制了其在胰腺癌微环境功能蛋白质组景观图中的应用。(证据质量:中,推荐强度:中,共识水平:75%)

4 代谢组学

代谢物是代谢过程的最终产物或中间体,与生物系统的表型密切相关,控制表型功能的调节。代谢组学研究主要着眼于生物整体、器官或组织的内源性代谢物质的代谢途径及其所受内在或者外在因素的影响和随时间变化的规律。

由代谢生物标志物 creatine、inosine、beta-sitosterol、sphinganine 和 glycocholic acid 整合成的组合标志物,可用于胰腺癌临床样本的溯源诊断,其诊断效率明显优于传统标志物(CA125、CA19-9、CA242和癌胚抗原)^[10]。针对胰腺癌、非癌性胰腺组织、良性胰腺肿瘤组织样本以及胰腺肿瘤、良性胰腺肿瘤和健康对照血清样本的非靶向代谢组学分析^[11]发现,脯氨酸、肌酸和棕榈酸可区分胰腺癌、良性胰腺肿瘤和健康对照($OR=2.17, 95\%CI: 1.34 \sim 3.53$)。可用于I期胰腺癌筛查的代谢物组合(异亮氨酸和肾上腺酸), $AUC=0.93$,在验证集中为0.90,血清代谢物模型相较于CA19-9($AUC=0.79$)具有更好的诊断性能^[12]。有研究^[13]通过核磁共振波谱法比较胰腺癌患者和健康志愿者的尿代谢物,共计6种代谢物组(葫芦巴碱、乙醇酸、hippurate、肌酸、肌醇和羧基丙酮)显示出对胰腺癌具有良好的诊断潜力,在发现队列和验证队列中的AUC值分别为0.933和0.864。另有研究^[14]在健康人群和胰腺导管腺癌患者中发现6种代谢物的浓度存在差异,其中谷氨酰胺、乙酰肉碱、瓜氨酸的浓度较低,磷脂酰胆碱、鞘磷脂和谷氨酸浓度较高。

共识意见4:目前,胰腺癌相关代谢组学研究已取得一定进展,但仍存在很多挑战:胰腺癌的异质性较强,需要大量样本进行结果验证;其次,胰腺癌血清代谢物易受年龄、性别、黄疸、药物、生活方式及环境等因素影响而发生变化,因此无法保证相关研究结果的有效性。(证据质量:中,推荐强度:中,共识水平:80%)

5 表型基因组学——甲基化修饰

甲基化是细胞发育进程中重要的生物化学特征,是蛋白质和核酸的一种重要修饰,可调节基因的表达和关闭,与癌症、衰老、老年痴呆等疾病密切相关,是表观遗传学的重要研究内容之一。最常见的甲基化修饰有DNA甲基化和组蛋白甲基化。根据基因甲基化类型,大体分为DNA甲基化和RNA的甲基化。DNA甲基化主要是通过DNA甲基转移酶在二核苷酸的胞嘧啶C-5位添加1个甲基基团,引起不同基因的转录刺激或抑制,并调节各种细胞功能。DNA甲基化可通过调节原癌基因、抑癌基因表达,调节肿瘤相关巨噬细胞活化状态,以及调节衰老相关因素等多种途径,影响胰腺癌的发生发展。

最常见的RNA甲基化修饰是N⁶-甲基腺嘌呤(N⁶-methyladenosine, m⁶A)和尿苷化修饰。m⁶A修饰可发生在mRNA、lncRNA等RNA的腺嘌呤(A)中,哺乳动物发生m⁶A修饰的腺嘌呤A占比为0.1%~0.4%,折合每条mRNA仅有3~5个m⁶A甲基化位点。尿苷化修饰发生在RNA的尿嘧啶中,通常与RNA的降解过程有关。哺乳动物和酵母中的m⁶A位于mRNA终止密码子附近和3'非翻译区。RNA修饰能够在转录后水平上调控RNA的稳定性、定位、运输、剪切和翻译,例如mRNA的翻译和选择性剪接、miRNA的成熟等。DNA和组蛋白的表观遗传学修饰主要在转录水平上发挥作用,而可逆的RNA甲基化主要在转录后水平上调控基因表达。

血液中碱性核蛋白1(BNC1)和血小板反应蛋白解整合素金属肽酶1(ADAMTS1)2个基因的甲基化组合可用于胰腺癌的早期诊断,灵敏度为97.4%,特异度为91.6%^[15]。通过MeDIP-seq技术对全基因组cfDNA甲基化进行分析,发现8种生物标志物(MAPT、SIX3、MIR663、EPB41L3、FAM150A、TRIM73、LOC100128977和LOC100130148)可用于早期胰腺癌的非侵入性诊断^[16]。

血液中HYAL2甲基化水平降低与胰腺癌存在密切关联,HYAL2单基因甲基化能够有效区分胰腺癌患者与健康人群(灵敏度为75.6%,特异度为93.7%),且对I~II期胰腺癌也能够有效区分^[17]。针对DNA甲基化、mRNA和miRNA表达水平的全基因组信息分析,使用一种基于随机森林的机器学习方法,识别可明确区分胰腺导管癌和慢性胰腺炎的分子特征,在胰腺导管癌和健康个体的训练模型中AUC为0.85~0.98,其中基于DNA甲基化的预测模型最高(AUC=0.98)^[18]。

共识意见5:血液DNA甲基化标志物在胰腺癌早期诊断中的临床应用价值已有共识,但目前报道的胰腺癌相关甲基化标志物为数尚少。此外,尽管在检测方法上已有较大改进,即从传统的金标准(亚硫酸氢盐法)改进为基因组直接测序法,但由于体外处理程序较为繁琐,导致检测的特异度、灵敏度及稳定性受到较大的挑战。因此,对于特异性强的甲基化标志物的开发亟须开展,多基因、多甲基化位点的标志物组合将有望应用于临床。(证据质量:中,推荐强度:中,共识水平:85%)

6 外泌体

外泌体是直径40~160 nm,具有脂质双分子膜结构的细胞外囊泡,由多种机体细胞或肿瘤细胞分泌产生并释放至各种体液中。外泌体携带的DNA、RNA、蛋白质和代谢产物通过自分泌和旁分泌影响受体细胞,从而在肿瘤的发生发展中发挥重要作用。

通过纳米级液相色谱-串联质谱技术分析,患者的外泌体蛋白表达与健康对照者存在显著差异,这些差异可能用于胰腺癌的诊断和预后评估^[3]。此外,由miR-93-5p、miR-339-3p、miR-425-5p和miR-425-3组成的外泌体标

志物组合,诊断胰腺癌的AUC为0.885,灵敏度为80%,特异度为94.7%^[19]。Glypican-1作为一种蛋白多糖,在癌细胞外泌体中表达丰富,外泌体Glypican-1检测体系可用于胰腺癌的早期筛查,外泌体Glypican-1、CD82和CA19-9等指标联用建立的胰腺癌早期筛查检测组合,诊断效果良好(AUC=0.942),可有效区分健康人群与胰腺癌患者、胰腺炎患者与胰腺癌患者^[20]。

共识意见6:随着外泌体相关研究的不断深入,越来越多的肿瘤相关生物标志物被发现。但外泌体分离技术仍有待进一步完善,如何在实现高含量、低损伤、高回收率的同时,实现高通量的外泌体分离,是当前最大的挑战。(证据质量:中,推荐强度:中,共识水平:70%)

7 早期胰腺癌精准诊断的发展前景

目前,胰腺癌的诊断流程大致分为3步:首先观察患者的临床症状,是否出现上腹部饱胀不适、恶心呕吐、体质量突然下降等;其次,结合影像学检查和血液检查,观察患者是否存在胰腺占位性病变,CA19-9、CA125等指标是否升高;最后,结合细胞学和组织学病理切片确诊。然而,现行的诊断路径无法实现胰腺癌的早期诊断。

基于现代肿瘤生物标志物如miRNA组合和循环肿瘤DNA甲基化及传统分子标志物(如CA19-9及CA125等)液态活检技术、新型显影剂或低毒性示踪剂(如稳定性核素)影像学技术以及空间多组学病理学技术,再结合机器深度学习、人工智能(artificial intelligence, AI)技术及大型临床队列验证,实现多模块早期胰腺癌联合精准诊断与筛查,以提高总体诊断水平,是未来的优势发展方向。

miRNA(hsa-miR-30c-5p、hsa-miR-24-3p、hsa-miR-23a-3p和hsa-miR-132-3p)联合诊断胰腺癌的准确度目前可高达96%。未来随着胰腺癌队列数据的增加,可以对该组合进行优化,提高其诊断的AUC值。虽然目前研究已知胰腺癌中的DNA甲基化的基因位点较多,但缺乏特异性,这些甲基化同时也可见于乳腺癌、肺癌、胃癌、大肠癌等肿瘤中。未来的研究应该更加注重于发现灵敏度和特异度更高的胰腺癌诊断标志物,从单维度上实现AUC>99%,确保有效降低大规模人群早筛的假阴性和假阳性率。在胰腺癌领域,AI相关研究可分为基于影像学和深度学习的方法,通过从肿瘤影像中挖掘肉眼难以察觉的信息,观察胰腺组织微小的形态和结构变化,以辅助临床对胰腺癌的早期诊断。

未来,随着真实世界的患者数据规模不断增加,通过AI算法充分挖掘这些庞杂数据中的潜在价值,整合miRNA分子组合信息、高特异性的甲基化标志物,再结合患者年龄、性别、血糖浓度/糖尿病史、CA19-9、血清胆红素、饮食习惯、影像学等指标内在细微的联系,可为胰腺癌分子诊断训练高效模型,从而实现早期诊断。

miRNA和甲基化等分子检测与AI的结合,相较于单一的影像或病理诊断具有技术高效性和无创性的优

势,通过对肿瘤的异质性的整体评估,在胰腺癌的病灶检测、癌前预测、鉴别诊断中均展现出潜在优势。但目前胰腺癌领域的AI相关研究在临床应用转化的过程中仍面临较多挑战,如何统一数据标准规范化、明确模型构建过程、揭示AI决策背后的生物学含义等问题仍待进一步研究。令人期待的是,液体活检技术联合新型影像学技术和空间多组学病理技术,与AI结合,有望开发出更多突破性成果。

胰腺癌的早期诊断较复杂,选择有效的、可靠的生物标志物尤为重要。基于对分子标志物的研究回顾和大量临床研究数据分析,本专家共识推荐以miRNA组合作为胰腺癌早期精准诊断的标志物。未来,具备深度学习能力的AI模型将整合基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、影像学、组织病理等多个维度的数据,并结合大规模的、前瞻性、验证性的研究,必定能够进一步实现胰腺癌发病风险分级与早期诊断,极大提升早期胰腺癌的检出率。

共识制定专家组成员(按姓氏拼音顺序):陈锦飞(温州医科大学附属第一医院),陈润生(中国科学院生物物理所),郭俊超(中国医学科学院北京协和医院),郭晓钟(中国人民解放军北部战区总院),金钢(海军军医大学长海医院),李宏宇(中国人民解放军北部战区总院),李茂全(同济大学附属第十人民医院),刘旭(中国人民解放军北部战区总院),吕志民(浙江大学转化医学研究院),饶建宇(美国加州大学洛杉矶分校),尚东(大连医科大学附属第一医院),田捷(中国科学院自动化研究所),田艳涛(中国医学科学院肿瘤医院),王红阳(上海东方肝胆外科医院),王建华(复旦大学附属肿瘤医院),肖桂山(大连理工大学),杨蓉西(南京医科大学),邹多武(上海交通大学瑞金医院),张太平(中国医学科学院北京协和医院),张志刚(上海交通大学肿瘤研究所),郑健(中山大学肿瘤防治中心)

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

参考文献:

- [1] ZHENG RS, ZHANG SW, ZENG HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.jncc.2022.02.002.
- [2] KANDA M, MATTHAEI H, WU J, et al. Presence of somatic mutations in most early-stage pancreatic intraepithelial neoplasia[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 730-733. e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.042.
- [3] MARIN AM, BATISTA M, de AZEVEDO ALK, et al. Screening of exosome-derived proteins and their potential as biomarkers in diagnostic and prognostic for pancreatic cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16): 12604. DOI: 10.3390/ijms241612604.
- [4] HANAHAN D, WEINBERG RA. Hallmarks of cancer: The next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [5] HUANG J, GAO G, GE Y, LIU JZ, et al. Development of a serum-based microRNA signature for early detection of pancreatic cancer: a multicenter cohort study[J]. *Dig Dis Sci*, 2024. [Forthcoming]
- [6] LI H, CHIANG CL, KWAK KJ, et al. Extracellular vesicular analysis of

- glypican 1 mRNA and protein for pancreatic cancer diagnosis and prognosis[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024. DOI: 10.1002/adv.202306373. [Online ahead of Print]
- [7] KAMAL MA, SIDDIQUI I, BELGIOVINE C, et al. Oncogenic KRAS-induced protein signature in the tumor secretome identifies laminin-C2 and pentraxin-3 as useful biomarkers for the early diagnosis of pancreatic cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(11): 2653. DOI: 10.3390/cancers14112653.
- [8] CAVE DD, BUONAIUTO S, SAINZ B Jr, et al. LAMC2 marks a tumor-initiating cell population with an aggressive signature in pancreatic cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 315. DOI: 10.1186/s13046-022-02516-w.
- [9] CHEN XB, LIAO XM, ZHENG BL, et al. Differential plasma proteins identified via iTRAQ-based analysis serve as diagnostic markers of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Dis Markers*, 2023, 2023: 5145152. DOI: 10.1155/2023/5145152.
- [10] LUO XL, LIU JJ, WANG HZ, et al. Metabolomics identified new biomarkers for the precise diagnosis of pancreatic cancer and associated tissue metastasis[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 156: 104805. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104805.
- [11] ZHAO R, REN S, LI CY, et al. Biomarkers for pancreatic cancer based on tissue and serum metabolomics analysis in a multicenter study[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(4): 5158-5171. DOI: 10.1002/cam4.5296.
- [12] CAO YY, ZHAO R, GUO K, et al. Potential metabolite biomarkers for early detection of stage-I pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2022, 11: 744667. DOI: 10.3389/fonc.2021.744667.
- [13] SAHNI S, PANDYA AR, HADDEN WJ, et al. A unique urinary metabolomic signature for the detection of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(6): 1508-1518. DOI: 10.1002/ijc.33368.
- [14] SKUBISZ K, DĄBKOWSKI K, SAMBOROWSKA E, et al. Serum metabolite biomarkers for pancreatic tumors: Neuroendocrine and pancreatic ductal adenocarcinomas-a preliminary study[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(12): 3242. DOI: 10.3390/cancers15123242.
- [15] EISSA MAL, LERNER L, ABDELFAHAE E, et al. Promoter methylation of ADAMTS1 and BNC1 as potential biomarkers for early detection of pancreatic cancer in blood[J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1): 59. DOI: 10.1186/s13148-019-0650-0.
- [16] LI SY, WANG L, ZHAO Q, et al. Genome-wide analysis of cell-free DNA methylation profiling for the early diagnosis of pancreatic cancer [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 596078. DOI: 10.3389/fgene.2020.596078.
- [17] SCHOTT S, YANG RX, STÖCKER S, et al. HYAL2 methylation in peripheral blood as a potential marker for the detection of pancreatic cancer: A case control study[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 67614-67625. DOI: 10.18632/oncotarget.18757.
- [18] WU YN, SEUFERT I, AL-SHAHERI FN, et al. DNA-methylation signature accurately differentiates pancreatic cancer from chronic pancreatitis in tissue and plasma[J]. *Gut*, 2023, 72(12): 2344-2353. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330155.
- [19] MAKLER A, ASGHAR W. Exosomal miRNA biomarker panel for pancreatic ductal adenocarcinoma detection in patient plasma: A pilot study [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5081. DOI: 10.3390/ijms24065081.
- [20] XIAO D, DONG ZJ, ZHEN LQ, et al. Combined exosomal GPC1, CD82, and serum CA19-9 as multiplex targets: A specific, sensitive, and reproducible detection panel for the diagnosis of pancreatic cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(2): 300-310. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0588.

收稿日期: 2024-01-12, 录用日期: 2024-02-01
本文编辑: 邢翔宇

引证本文: Professional Committee on Clinical Precision Medicine, Chinese Medical Doctor Association, The Society of Pancreas Cancer, Chinese Anti-Cancer Association. Expert consensus on the molecular diagnosis of early-stage pancreatic cancer (2023 edition) [J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(3): 473-477.
中国医师协会临床精准医疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤胰腺病学专业委员会. 早期胰腺癌分子诊断专家共识(2023年版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(3): 473-477.