

胰腺癌综合治疗新进展

白雪莉 梁廷波

浙江大学医学院附属第一医院肝胆胰外科 浙江省胰腺病研究重点实验室

浙江省重症胰腺疾病诊治技术研究中心, 杭州 310003

通信作者: 梁廷波, Email: liangtingbo@zju.edu.cn

【摘要】 胰腺癌是一种恶性程度极高、预后极差的消化系统肿瘤。近 30~40 年来, 尽管外科手术技术进展迅速, 手术切除率有所提高, 围术期病死率及并发症发生率显著下降, 但临床疗效的改善仍差强人意。随着对胰腺癌生物学行为认知的不断深入, 其治疗模式已从单纯依靠外科治疗逐步转为以多学科联合为基础的包括手术、化疗和放疗等综合诊断与治疗。综合诊断与治疗的观念与价值逐渐得到了临床医师的认可, 也为胰腺癌的治疗带来新的发展机遇。

【关键词】 胰腺肿瘤; 胰腺癌; 多学科团队; 综合治疗; 化疗; 新辅助治疗

基金项目: 国家高技术研究发展计划 (2015AA020405); 国家自然科学基金重点项目 (81530079); 国家自然科学基金面上项目 (81672337、81871925); 浙江省重点研发计划项目 (2015C03044); 浙江省卫生高层次创新人才培养项目

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.07.006

New advances in comprehensive treatment for pancreatic cancer

Bai Xueli, Liang Tingbo

Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Medical School of Zhejiang University; Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pancreatic Disease; Zhejiang Provincial Research Center for Diagnostic and Treatment Techniques for Severe Pancreatic Diseases, Hangzhou 310003, China
Corresponding author: Liang Tingbo, Email: liangtingbo@zju.edu.cn

【Abstract】 Pancreatic cancer is a highly digestive system malignancy with an extremely poor prognosis. Although the rapid improvements of surgical technique have resulted in the increase in the resection rate and the significant decline in perioperative morbidity and mortality, the prognosis of pancreatic cancer remains far from satisfying. As the understanding of tumor biological behavior deepens, the treatment strategy of pancreatic cancer has been changed from “surgery first” to multidisciplinary team (MDT) based comprehensive management including surgery, chemotherapy, radiotherapy and others. In the past decade, MDT modality has been employed widely in high volume pancreatic center and has improved the management of pancreatic cancer. Here, the authors reviewed the recent advances in systematic treatment for pancreatic cancer, with an aim to provide

new horizons of optimal management.

【Key words】 Pancreatic neoplasms; Pancreatic cancer; Multidisciplinary team; Comprehensive treatment; Chemotherapy; Neoadjuvant therapy

Fund programs: National High Technology Research and Development Program of China (2015AA020405); National Natural Science Foundation of China (81530079, 81672337, 81871925); Key Research and Development Project of Zhejiang Province (2015C03044); Zhejiang Provincial Program for the Cultivation of High-level Innovative Health Talents

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.07.006

胰腺癌是一种恶性程度极高、预后极差的消化系统肿瘤。在全世界范围内, 其总体发病率和病死率均呈逐年上升趋势。2018 年美国新发胰腺癌病例数 >55 000 例, 因胰腺癌死亡病例数达 44 330 例。预计至 2030 年, 胰腺癌病死率将跃居成为肿瘤相关死亡第 2 位^[1-3]。

目前, 手术切除仍然是唯一可能治愈胰腺癌的方式。在过去 40 年, 虽然胰腺癌开放或微创手术的技术和安全性有了长足的进步, 但由于总体手术切除率低、术后复发率或转移发生率高, 患者的远期预后改善甚微, 5 年生存率仍 <10%^[4]。随着对疾病研究的不断深入, 外科医师对疾病的认知由“局部”向“系统”转变, 治疗策略也由“单纯依靠外科手术”向多学科团队 (multidisciplinary team, MDT) 联合诊断与治疗模式下的“综合治疗”转变。因此, 化疗、放疗、免疫治疗等多种方法应用于胰腺癌治疗, 尤其是以 FOFRLINOX 方案或 A1b 结合型紫杉醇+吉西他滨为主联合化疗方案的出现, 给胰腺癌的治疗带来了一丝曙光^[5-6]。MDT 背景下胰腺癌的综合治疗坚持以疗效为导向, 提倡“多学科、多模式、多手段”联合, 应用范围日益拓展, 其价值亦得到越来越多临床医师的重视与肯定。

1 综合治疗提倡多学科联合诊断与治疗并更加关注胰腺癌生物学因素

自 2011 年起,美国国家综合癌症网络(NCCN)指南明确指出:胰腺癌的最优化诊断与治疗方案需在大型医疗中心由 MDT 指导下共同制订,其中包括胰腺癌的诊断、可切除性评价、术前新辅助治疗及术后辅助治疗等。

由于胰腺癌起病隐匿、进展迅速,绝大部分患者诊断时已属中晚期^[7]。为获得良好的治疗效果,胰腺癌的早期诊断非常重要。鉴于胰腺癌早期诊断困难及高度恶性的生物学特性,针对临床高度怀疑胰腺癌却无法获得明确细胞学或组织学证据的患者,Danai 等^[8]研究胰腺癌患者早期外周组织消耗的细微差异,在其动物实验模型的研究结果显示:胰腺癌在出现其他变化之前,小鼠肌肉和脂肪组织明显减少。这一潜在警示信号促使临床医师考虑是否可将提示外周组织消耗的生物学标志物用于胰腺癌的早期检测,并以此筛查合适人群接受进一步评估。

目前胰腺癌可切除性评价较多使用 NCCN 分级标准^[9]。其主要根据肿瘤是否合并血管浸润及受累血管是否可切除重建和有无远处转移,将胰腺癌分为可切除胰腺癌(resectable pancreatic cancer, RPC)、可能切除胰腺癌(borderline resectable pancreatic cancer, BRPC)、局部进展期胰腺癌(locally advanced pancreatic cancer, LAPC)和合并有远处转移的晚期胰腺癌(metastatic pancreatic cancer, MPC)。由于胰腺癌恶劣的生物学行为,有研究者提出:BRPC 的定义应在形态学、影像学的基础上增加肿瘤生物学因素以及患者体质情况。即使血管浸润可能未达 BRPC 标准,如果有影像学或组织学证据下的局部淋巴结转移,或 CA19-9>500 kU/L,和(或)患者一般健康状况较差(美国东部肿瘤协作组评分 ≥ 2 分)不能耐受现有治疗措施,也应纳入 BRPC 的范畴,从而提出肿瘤学治愈的理念,旨在推动胰腺癌的精准治疗,优化远期生存结局^[10]。

LAPC 指恶性肿瘤虽无远处转移,但侵犯、包绕或阻塞周围大血管程度严重,如肠系膜上动脉累及范围 $>180^\circ$,或门静脉、肠系膜上静脉及众多分支受累无法行静脉重建。此类患者如直接尝试手术切除,不仅手术难度高、风险大,且远期预后不佳。同时,美国癌症联合会(AJCC)第 8 版 TNM 分期系统也更新了胰腺癌术前分期评估的概念,摒弃肿瘤侵犯胰腺与否的理念,以肿瘤直径更好地评估原发肿瘤状态,且细化了区域淋巴结的分期,与生存预后的

相关性有所进步^[11]。

MDT 模式下综合治疗的理念带来治疗策略的转变,通过 MDT 为患者早期制订个体化、规范化、连续性的综合治疗方案,将最大程度地使患者生存获益。

2 综合治疗强调系统性治疗贯穿胰腺癌各分期

早期阶段的胰腺癌也应视为全身系统性疾病,外科医师逐渐认识到系统性治疗需贯穿于各期胰腺癌。

2.1 辅助治疗在胰腺癌根治术后的应用与进展

胰腺癌术后局部复发或远处转移是影响患者远期生存的关键因素。随着研究的深入,胰腺癌患者根治术后行辅助治疗的生存获益已明确证实^[12]。放疗虽不宜作为术后常规推荐,但对于常规病理提示有高危复发因素如淋巴结转移、切缘阳性或局部病灶残留等或术后已证实发生局部肿瘤和区域淋巴结复发的患者,仍应考虑行术后放疗。而对于化疗方案的选择,联合化疗还是单药化疗,都是值得热议的问题。

前期 CONKO-001 等研究奠定了吉西他滨在胰腺癌术后辅助化疗中的地位,而 JASPAC 01 研究则表明替吉奥疗效和耐受性均优于吉西他滨,但因研究人群局限,仍未撼动吉西他滨在术后辅助标准用药的地位。Conroy 等^[13]比较了改良 FOLFIRINOX 方案与吉西他滨用于 RPC 术后辅助治疗的疗效,其研究结果显示:改良 FOLFIRINOX 组患者无病生存时间、无转移生存时间和总生存时间均显著延长,但安全性方面如血液学毒性、腹泻、外周感觉神经障碍等发生率较高。2019 年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上公布了 APACT 研究中 A1b 结合型紫杉醇联合吉西他滨与单纯吉西他滨用于 RPC 患者术后辅助治疗的疗效和安全性结果。该研究共纳入 866 例胰腺癌根治术后患者,在术后 ≤ 12 周内开始随机分组行辅助治疗,主要研究终点是独立评价员根据基线临床数据及影像学资料,评价无病生存时间,次要研究终点包括总生存时间和安全性。69%的入组患者完成了 6 个周期的治疗,中位随访时间为 38.5 个月。其研究结果显示:联合治疗组与单药治疗组无病生存时间比较,差异无统计学意义(19.4 个月比 18.8 个月, $P=0.1824$),但单药治疗组的中位无病生存时间较历史数据更长。研究者评估(敏感性分析)无病生存时间(571 例)和中位总生存时间(427 例)的分析数据显示:联合治疗组较单药治疗组均有所改善(分别为 16.6 个月比 13.7 个月, $P=0.0168$; 40.5 个月比 36.2 个月, $P=0.045$)。APACT 的现有

研究表明:对不适合 FOLFIRINOX 方案的患者, A1b 结合型紫杉醇联合吉西他滨可能是术后辅助化疗的另一选择,研究最终的生存数据可能会进一步证实结论。

2.2 新辅助治疗在 LAPC 及 BRPC 中的应用与研究进展

为避免胰腺癌术后严重并发症所致辅助治疗的推迟,术前治疗可能实现原发肿瘤的缩小甚或降期并控制潜在微转移灶,从而提高手术价值,降低术后早期复发风险的优势。借鉴其在乳腺癌和胃癌中的成功经验,新辅助治疗理念逐渐引入到胰腺癌的综合治疗,较早被 NCCN 指南推荐用于治疗 LAPC 患者^[14-16]。因为外科医师认识到,即使这部分患者“积极”选择外科技术切除肿瘤,但切缘阳性风险极大,面对术后高并发症发生率、高复发率及改善甚微的远期生存束手无策。包括放疗、化疗以及化放疗在内的新辅助治疗可为部分 LAPC 患者争取手术切除机会,再经联合血管切除甚至可获得 R₀ 切除,使 LAPC 患者远期生存率较前有质的飞跃^[17]。

NCCN 指南推荐改良 FOLFIRINOX 方案作为体能状况较好患者的首选新辅助化疗方案,且建议对于行诱导化疗的 LAPC 患者,在评估未发生远处转移的情况下,可序贯行同期化放疗或立体定向放射治疗,其疗效和安全性在中国人群中也得证实^[18-19]。胰腺癌的组织学特点是间质结缔组织增生,血管紧张素系统抑制剂可以通过抑制肾素-血管紧张素受体介导的 TGF- β 活化水平,减少肿瘤的结缔组织生成和纤维化^[20-21]。且有回顾性研究结果显示:长期使用血管紧张素系统抑制剂与胰腺癌远期生存获益相关^[22]。《JAMA Oncology》最新发表了麻省总医院开展的一项单臂 II 期临床试验,评价 FOLFIRINOX+氯沙坦作为新辅助治疗方案对 LAPC 的疗效。该研究纳入 49 例初诊为 LAPC 的患者,新辅助治疗具体方案为 FOLFIRINOX 化疗配合氯沙坦口服 8 个周期,后根据血管是否仍受累行个体化的放化疗(如影像学资料提示可以行手术切除的患者,接受卡培他滨的短程放化疗;具有持续血管侵犯的患者则接受氟尿嘧啶或卡培他滨的长程放化疗)。首要研究终点是 R₀ 切除率。在所有可评估患者中,39 例完成了术前所有周期治疗,另有 5 例因肿瘤进展、5 例因氯沙坦不良反应或化疗耐受性差未能继续。49 例患者中,86% (42/49) 行手术治疗,61% (30/49) 的患者达到 R₀ 切除,其中 8 例患者因转移或毗邻血管受侵严重未行手术切除。患者中

位随访时间为 17.6 个月,其中 27 例患者在随访结束时仍生存。所有患者的中位无进展生存时间为 17.5 个月,中位总生存时间为 31.4 个月。接受手术根治切除的患者中,中位无进展生存时间和总生存时间分别为 21.3 个月和 33.0 个月^[23]。该研究结果提示:以氯沙坦为代表的抗纤维化药物联合传统化疗方案可以改善化疗药物在胰腺癌基质中的有效扩散,提高肿瘤对化疗的反应率,从而提高 LAPC 患者的 R₀ 切除率。目前影像学证据与肿瘤可切除性不再明显相关,这一前瞻性研究的治疗流程及结论是否可以打破以往治疗 LAPC 的惯例,是胰腺外科医师需后续探索的关键问题。

既往由于各研究间对“可能切除”的评价标准与认知把控、治疗方案选择、术者技术水平等方面存在较大差异,导致研究结果可比性不强,临床依从性较弱,遂 BRPC 先行新辅助治疗的理念在推广应用过程中饱受热议。随着循证等级较高的研究结果出现,NCCN 指南针对 BRPC 的治疗策略中,新辅助治疗经历了“部分选择”到“重要选择”再到“优先选择”的演变,其价值逐渐在争议中成熟并得到外科医师的广泛认可。近期,Versteijne 等^[24]在针对胰腺癌优先新辅助治疗(单用化疗或放疗相结合)与直接手术疗效对比的荟萃分析中指出:新辅助治疗后虽手术切除率下降,但可提高整体 R₀ 切除率,降低淋巴结阳性率。BRPC 从新辅助治疗的远期生存获益显著(19.2 个月比 12.8 个月)。与此同时,《Annals of Surgery》报道了首个 BRPC 新辅助治疗的前瞻性、多中心、随机对照 II/III 期临床试验结果,该研究计划入组 110 例 BRPC 患者,随机分配至优先新辅助治疗组(放疗联合吉西他滨同步化疗)或直接手术组,比较对患者预后的影响。在纳入 58 例患者(其中 8 例在治疗前退出)时,通过意向性分析,两组 R₀ 切除率(51.8%比 26.1%, $P=0.004$)和中位生存时间(21 个月比 12 个月, $P=0.028$)比较,差异均有统计学意义。由于新辅助治疗的疗效显著,该试验被提前终止^[25]。另外,在最新中国临床肿瘤学会胰腺癌诊疗指南中指出对于体能状态良好,可耐受手术治疗的 BRPC 患者,将“新辅助放化疗”和“根治性放疗”置于同一推荐级别(II 级),即可先进行放疗治疗,根据肿瘤变化决定治疗方案,说明了放疗在胰腺癌治疗中的地位得到了进一步的确认和提高。

新辅助治疗患者,若 2~3 个月肿瘤进展迅速或治疗反应差,被认为即使直接手术亦很难获益,从而

起到筛选作用,避免这部分患者不必要的手术创伤。因此,新辅助治疗既是筛选又是治疗,是胰腺外科医师在临床实践过程中的一把锐利武器。

2.3 新辅助治疗在 RPC 中的应用与研究进展

自 2014 年起,NCCN 指南已建议新辅助治疗用于有复发或转移高危因素(体质量下降明显、剧烈疼痛、CA19-9 水平明显升高、原发肿瘤巨大或高度怀疑区域淋巴结转移)的 RPC 患者。从肿瘤学治愈的角度,ASCO 同样强烈推荐对于一般身体状况较差或合并内科并发症暂不可耐受手术、无黄疸但 CA19-9 水平升高显著提示肿瘤负荷较高、肠系膜血管受累的 RPC 患者接受新辅助治疗^[26]。近些年不断涌现出针对 RPC 患者是否需行新辅助治疗的前瞻性研究。

第一项新辅助治疗用于 RPC 患者的多中心、开放标签、随机对照 II 期临床试验(PACT-15)结果表明:PEXG 方案(顺铂、表柔比星、吉西他滨、卡培他滨)作为新辅助及辅助化疗方案,使患者的中位总生存时间延长至 38.2 个月。随着化疗方案的更新换代,NEOPAC III 期临床试验应运而生且顺利开展。该研究选择吉西他滨联合奥沙利铂或 FOLFIRINOX 方案作为新辅助化疗方案,术后则行吉西他滨辅助化疗,与仅术后行吉西他滨辅助化疗比较,以明确 RPC 患者是否真正从新辅助治疗获益,目前试验正在进行中。同样,日本的一项前瞻性、多中心、随机对照 III 期临床研究比较 RPC 接受吉西他滨和替吉奥作为新辅助治疗与直接手术的临床疗效,该研究纳入 362 例动脉未受侵的早期 RPC 患者,意向性分析结果显示:新辅助治疗组与直接手术组比较,中位总生存时间更长,差异有统计学意义(36.7 个月比 26.6 个月, $P=0.015$)。两组手术切除率、 R_0 切除率、围术期并发症发生率相当。新辅助治疗组中淋巴结阳性率明显降低(59.6%比 81.5%, $P<0.01$),预示着更优的远期生存^[27]。笔者中心目前已在开展 Alb 结合型紫杉醇联合吉西他滨序贯改良 FOLFIRINOX 方案新辅助治疗 RPC 的前瞻性随机对照临床试验(CISPD-1,临床注册号:NCT03750669),旨在强强联合,将全身化疗作用发挥到极致,为进一步手术治疗创造有利条件。目前研究仍处于受试者招募阶段,期待后期研究成果可以为 RPC 患者的综合治疗提供参考。

3 胰腺癌新型治疗初见成效

免疫治疗目前已在血液系统肿瘤、恶性黑色素

瘤等领域研究中表现出显著的抗肿瘤疗效,但针对其他实体瘤,尤其是胰腺癌的治疗却处困境。一项 I b/II 期临床试验研究结果显示:免疫检查点抑制剂联合 Alb 结合型紫杉醇方案在晚期 MPC 初见疗效。虽然未达到超过 15% 完全缓解率的研究终点,但 11 例可评估疗效的胰腺癌患者中,3 例(25%)患者出现了部分缓解,控制率达到 100%。患者总体中位无进展生存时间和总生存时间分别为 9.1 个月和 15.0 个月^[28]。此外,立体定向放射治疗较传统放疗具有在线影像引导、精确照射、反应小、耐受佳的优势,并日益在胰腺癌治疗中得到广泛应用。体外实验已证实:在立体定向放射治疗激活小鼠免疫应答的同时,联合使用 IL-12 免疫治疗可以有效抑制原位种植瘤的生长,但最终用于胰腺癌治疗的有效性还在进一步研究中^[29]。

NCCN 指南中提出,胰腺癌尤其存在肿瘤家族史的患者均推荐行基因检测。一方面,通过特定基因组成的分析获得靶向治疗的指导,另外可研究特定的突变是否对某些化疗药物敏感。目前指南推荐,不论是 LAPC 新辅助化疗或晚期 MPC 的治疗,均可将吉西他滨联合顺铂作为存在 BRCA1/2 突变胰腺癌的一线化疗方案。但由于对该类人群治疗的研究较少,指南中的推荐意见也是基于一些小样本数据^[30-31]。《N Engl J Med》新近发表了奥拉帕利治疗种系 BRCA (gBRCA) 突变 MPC 的结果,这项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究将 154 例接受 ≥ 16 周一线含铂联合诱导化疗后疾病未发生进展的携带 gBRCA 突变的 MPC 患者按照 3:2 分组,分别给予奥拉帕利维持或安慰剂治疗至疾病进展。其研究结果显示:奥拉帕利治疗组与安慰剂组比较,患者中位无病生存时间显著延长(7.4 个月比 3.8 个月, $P=0.0038$),且从治疗第 6 个月开始,奥拉帕利治疗组 2 年无进展生存率达安慰剂组的 2 倍以上(22.1%比 9.6%)。而安全性和耐受性数据与前期研究已知一致,两组患者因不良事件而终止治疗的比例分别为 5% 和 2%^[32]。

液体活组织检查是一类新兴且热门的精准确检测技术,主要包括循环肿瘤细胞及循环肿瘤基因检测。已有研究结果显示:与传统肿瘤生物标志物比较,循环肿瘤细胞及循环肿瘤基因对于胰腺癌的早期诊断、疾病复发转移及预后等具有重要的评估价值^[33]。笔者中心的研究也发现:胰腺癌患者外周血中循环肿瘤细胞及其基因丰度的变化与胰腺癌患者化疗后反应存在关联,并对评价治疗效果和实现精

准治疗提供强有力的参考^[34]。

尽管新辅助治疗丰富了临床医师治疗上的选择途径,但是也存在治疗无效而使部分患者失去根治性手术的最后机会。目前胰腺癌血清 CA19-9 水平及变化趋势对治疗疗效的判定有重要参考价值,但影响因素过多,且临床实践中不乏 CA19-9 阴性或低表达的患者,同时,由于胰腺癌富含间质,术前放化疗不仅导致肿瘤发生伴有纤维化的变性、局部水肿或坏死,也影响肿瘤局部的药物浓度,基于影像学实体瘤的疗效评价标准的评估已不能全面反映治疗的效果,所以由于效果评估手段的匮乏、选择手术时机标准的不统一而出现治疗不足或盲目化严重的情况。因此,胰腺外科医师不断地在筛选术前人群、指导手术时机、预测手术疗效方面寻找新的突破点。美国梅奥诊所新近发表的回顾性研究,尝试寻找预测行新辅助治疗后 BRPC 及 LAPC 患者围术期和生存结局的指标。该研究中 194 例患者在新辅助治疗后接受手术切除,基于影像学资料的肿瘤降期率为 28%,125(65%) 例患者需行静脉和(或)动脉切除重建术, R₀ 切除率达 94%。术后中位随访时间为 22.4 个月,38% 的患者术后肿瘤复发。多因素分析结果显示:影像学肿瘤降期、血管切除、化疗方案的选择或更换与生存率提高无关,而长疗程化疗(≥6 个周期)、化疗后 CA19-9 降至正常范围和病理学完全缓解及近乎完全缓解与生存时间的延长独立相关。且 29% 的患者手术前存在以上 3 个因素,其具有最佳生存结局,中位无病生存时间和总体生存时间分别超过了 69.0 个月和 77.2 个月。其中,正电子发射断层扫描反映的肿瘤代谢疗效与病理反应关系密切,遂对于监测化疗后效果具有重要意义^[35]。因此,研究结果有助于更多患者通过在手术前调整化疗方案,争取达到最优的化疗疗效后实现更大的生存获益。同期麻省总医院预测新辅助治疗后可切除性的研究中,共纳入 141 例 BRPC 及 LAPC 患者,新辅助治疗均采用 FOLFIRINOX 化疗方案序贯后期化放疗,110 例经手术根治性切除,研究结果显示:尽管成功手术切除患者的术前 CA19-9 水平较低(21 kU/L 比 40 kU/L, $P=0.03$)、肿瘤直径较小(2.3 cm 比 3.0 cm, $P=0.03$),但未能鉴定出任何能准确预测肿瘤可切除的指标。术前 CA19-9 > 100 kU/L 及胰腺癌确诊到手术的间隔时间 > 8 个月与较高风险的早期复发显著相关,而查尔森合并症指数分值 > 1 分、术前 CA19-9 > 100 kU/L、术前 CT 检查测量肿瘤直径 > 3.0 cm、病理直径 > 2.5 cm 是患者总体生存

时间预后不良的独立预测因素^[36]。在缺乏可靠的可切除性预测因子情况下,是否主张对所有新辅助治疗未发生进展的 BRPC 及 LAPC 患者行手术探查仍待于大规模临床研究证实。

4 结语

根据肿瘤的基因分型、分子分型及肿瘤微环境特征对胰腺癌患者选择个体化的联合治疗方案,实现精准治疗将是未来努力的方向。POLO 研究在基于分子标记物领域对胰腺癌患者精准治疗带来了新的希望,但是也同样引发了临床医师新的思考:BRCA2 是已知目前最常见的种系突变,但发生率也仅 5%~7%,临床实践中多大比例的患者能被筛选且真正获益;目前研究的阳性结果仅能说明奥拉帕利在作为铂类化疗敏感后维持治疗的疗效,但是否能替代铂类药物作为 BRCA 突变一线治疗方案,仍需进一步的临床研究结果证实。

胰腺癌是严重威胁人类健康的恶性肿瘤,随着 MDT 不断开展和推广,胰腺癌诊断与治疗已经取得了一定的成效。当前,仍然存在诸多难点,但是临床医师和科学家们励精图治,知难而进,在携手攻克“癌中之王”的道路上从未停止努力。笔者相信:在不久的将来,一定能够取得治疗效果的实质性突破。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, et al. Pancreatic cancer [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10039) : 73-85. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00141-0.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1) : 7-30. DOI: 10.3322/caac.21442.
- [3] Saad AM, Turk T, Al-Husseini MJ, et al. Trends in pancreatic adenocarcinoma incidence and mortality in the United States in the last four decades; a SEER-based study [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18 (1) : 688. DOI: 10.1186/s12885-018-4610-4.
- [4] Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (11) : 1039-1049. DOI: 10.1056/NEJMra1404198.
- [5] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(19) : 1817-1825. DOI: 10.1056/NEJMoa1011923.
- [6] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (18) : 1691-1703. DOI: 10.1056/NEJMoa1304369.
- [7] McDowell BD, Chapman CG, Smith BJ, et al. Pancreatectomy Predicts Improved Survival for Pancreatic Adenocarcinoma [J]. *Ann Surg*, 2015, 261 (4) : 740-745. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000796.
- [8] Danai LV, Babic A, Rosenthal MH, et al. Altered exocrine function can drive adipose wasting in early pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2018, 558 (7711) : 600-604. DOI: 10.1038/s41586-018-0235-7.

- [9] National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines): Pancreatic adenocarcinoma, Version 1.2019 [S]. [2018-11-08]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- [10] Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017 [J]. *Pancreatol*, 2018, 18(1):2-11. DOI: 10.1016/j.pan.2017.11.011.
- [11] van Roessel S, Kasumova GG, Verheij J, et al. International Validation of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System in Patients With Resected Pancreatic Cancer [J]. *JAMA Surg*, 2018, 153(12):e183617. DOI:10.1001/jamasurg.2018.3617.
- [12] Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial [J]. *JAMA*, 2013, 310(14):1473-1481. DOI: 10.1001/jama.2013.279201.
- [13] 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.
- [14] Roland CL, Yang AD, Katz MH, et al. Neoadjuvant therapy is associated with a reduced lymph node ratio in patients with potentially resectable pancreatic cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(4):1168-1175. DOI:10.1245/s10434-014-4192-6.
- [15] Youngwirth LM, Nussbaum DP, Thomas S, et al. Nationwide trends and outcomes associated with neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: An analysis of 18 243 patients [J]. *J Surg Oncol*, 2017, 116(2):127-132. DOI:10.1002/jso.24630.
- [16] Cloyd JM, Katz MH, Prakash L, et al. Preoperative Therapy and Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: a 25-Year Single-Institution Experience [J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(1):164-174. DOI:10.1007/s11605-016-3265-1.
- [17] Torgeson A, Lloyd S, Boothe D, et al. Multiagent induction chemotherapy followed by chemoradiation is associated with improved survival in locally advanced pancreatic cancer [J]. *Cancer*, 2017, 123(19):3816-3824. DOI:10.1002/encr.30780.
- [18] Li X, Ma T, Zhang Q, et al. Modified-FOLFIRINOX in metastatic pancreatic cancer: A prospective study in Chinese population [J]. *Cancer Lett*, 2017, 406:22-26. DOI:10.1016/j.canlet.2017.07.012.
- [19] Li X, Guo C, Li Q, et al. Association of Modified-FOLFIRINOX-Regimen-Based Neoadjuvant Therapy with Outcomes of Locally Advanced Pancreatic Cancer in Chinese Population [J]. *Oncologist*, 2019, 24(3):301-e93. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0696.
- [20] Branton MH, Kopp JB. TGF-beta and fibrosis [J]. *Microbes Infect*, 1999, 1(15):1349-1365.
- [21] Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, et al. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(26):2787-2795. DOI: 10.1056/NEJMoa0706585.
- [22] Liu H, Naxerova K, Pinter M, et al. Use of Angiotensin System Inhibitors Is Associated with Immune Activation and Longer Survival in Nonmetastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(19):5959-5969. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-0256.
- [23] Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX in Combination With Losartan Followed by Chemoradiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Phase 2 Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019 [Epub ahead of print]. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.0892.
- [24] Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer [J]. *Br J Surg*, 2018, 105(8):946-958. DOI:10.1002/bjs.10870.
- [25] Jang JY, Han Y, Lee H, et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial [J]. *Ann Surg*, 2018, 268(2):215-222. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002705.
- [26] Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(21):2541-2556. DOI:10.1200/JCO.2016.67.5553.
- [27] Motoi F, Kosuge T, Ueno H, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05) [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49(2):190-194. DOI:10.1093/jjco/hyy190.
- [28] Weiss GJ, Blydorn L, Beck J, et al. Phase Ib/II study of gemcitabine, nab-paclitaxel, and pembrolizumab in metastatic pancreatic adenocarcinoma [J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(1):96-102. DOI:10.1007/s10637-017-0525-1.
- [29] Soares KC, Rucki AA, Wu AA, et al. PD-1/PD-L1 blockade together with vaccine therapy facilitates effector T-cell infiltration into pancreatic tumors [J]. *J Immunother*, 2015, 38(1):1-11. DOI:10.1097/CJI.0000000000000062.
- [30] Lowery MA, Kelsen DP, Stadler ZK, et al. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions [J]. *Oncologist*, 2011, 16(10):1397-1402. DOI:10.1634/theoncologist.2011-0185.
- [31] Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(6):1132-1138. DOI:10.1038/bjc.2014.418.
- [32] Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa1903387.
- [33] Sausen M, Phallen J, Adleff V, et al. Clinical implications of genomic alterations in the tumour and circulation of pancreatic cancer patients [J]. *Nat Commun*, 2015, 6:7686. DOI: 10.1038/ncomms8686.
- [34] Wei T, Zhang Q, Li X, et al. Monitoring Tumor Burden in Response to FOLFIRINOX Chemotherapy Via Profiling Circulating Cell-Free DNA in Pancreatic Cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(1):196-203. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-17-1298.
- [35] Truty MJ, Kendrick ML, Nagorney DM, et al. Factors Predicting Response, Perioperative Outcomes, and Survival Following Total Neoadjuvant Therapy for Borderline/Locally Advanced Pancreatic Cancer [J]. *Ann Surg*, 2019 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003284.
- [36] Michelakos T, Pergolini I, Castillo CF, et al. Predictors of Resectability and Survival in Patients with Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer who Underwent Neoadjuvant Treatment with FOLFIRINOX [J]. *Ann Surg*, 2019, 269(4):733-740. DOI:10.1097/SLA.0000000000002600.

(收稿日期: 2019-06-17)

本文引用格式

白雪莉, 梁廷波. 胰腺癌综合治疗新进展 [J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(7):634-639. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.07.006.

Bai Xueli, Liang Tingbo. New advances in comprehensive treatment for pancreatic cancer [J]. *Chin J Dig Surg*, 2019, 18(7):634-639. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.07.006.