

# 分子靶向时代胰腺癌综合诊治的现状与展望

张正奎 杨尹默

北京大学第一医院外科 100034

通信作者:杨尹默,Email:yangyinmo@263.net

**【摘要】** 胰腺癌发病率呈上升趋势,以早期诊断困难、手术切除率低及预后差为特点,临床诊治极具挑战性。由于其遗传异质性显著,不同患者之间在疾病进展、临床疗效、放化疗敏感性及预后等方面差异巨大,深入探讨胰腺癌分子生物学特征及其与临床表现、放化疗敏感性的相关性,研发相应的靶向药物,是胰腺癌从传统形态学分型转变到分子分型的重要基础,也是实现从“异病同治”到“同病异治”精准治疗模式转变的前提。在分子靶向时代,胰腺癌的治疗模式转变为综合诊治,有望成为胰腺癌治疗的突破口。

**【关键词】** 胰腺肿瘤; 分子靶向治疗; 分子分型

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(81672353,81871954);首都临床特色应用研究项目(Z161100000516038)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2020.01.006

## Current research status and progress in comprehensive diagnosis and treatment of pancreatic cancer in the era of targeted therapy

Zhang Zhengkui, Yang Yinmo

Department of Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Yang Yinmo, Email: yangyinmo@263.net

**【Abstract】** The incidence of pancreatic cancer(PC) has continuously shown an upward trend all over the world. It remains one of the most challenging malignant tumors in clinical practice and is characterized by difficult diagnosis in early stages, low surgical resection rate and poor prognosis. Due to its significant genetic heterogeneity, there are notable individual differences in disease progression, clinical efficacy, sensitivity to chemoradiotherapy, and prognosis among PC patients. In-depth study is needed to reveal the molecular biological characteristics of different PC subtypes and their correlation with clinical manifestations and chemoradiotherapy sensitivity, which could contribute to develop corresponding targeted therapeutic strategies. It is not only the fundamental basis for the innovation of PC morphological classification to molecular subtyping, but also a prerequisite for achieving a shift in treatment mode from “standard therapeutic strategy for different diseases” to “treat the same disease with different strategies”. This article reviews several hot issues on the comprehensive diagnosis and treatment of PC in the era of targeted therapy and prospects its future development.

**【Key words】** Pancreatic neoplasms; Molecular Targeted Therapy; Molecular subtypes

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China(81672353,81871954); Capital City Clinical Featured Applied Research(Z161100000516038)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2020.01.006

20世纪90年代启动的人类基因组计划使人们对肿瘤遗传学基础有了更深入的认识,为针对肿瘤分子生物学特征开展的分子靶向治疗奠定了基础<sup>[1]</sup>。迄今为止,国际癌症基因组联盟(International Cancer Genome Consortium, ICGC)、癌

症基因组图谱等国际协作组织已经对25 000余例肿瘤患者进行了基因组学检测,涵盖了目前几乎所有人类肿瘤类型,为定义其分子病理学特征、研发靶向治疗策略提供了大数据支持。胰腺癌作为目前具有挑战性的恶性肿瘤之一,起病隐匿、进展迅

速、手术切除率低且对常规放化疗不敏感,患者预后极差<sup>[2]</sup>。来自包括胰腺癌在内的多种实体肿瘤的研究证据表明,具有相同组织病理学特征的肿瘤,其分子特征可能存在巨大差异,并与放化疗敏感性、患者预后显著相关<sup>[3]</sup>。随着高通量测序技术和系统生物学的不断发展,胰腺癌传统的形态学分型正在向更为精准的分型转变,为个体化的靶向治疗提供了基础。

### 一、胰腺癌分子分型的研究现状

传统的胰腺癌临床及组织病理学分型均以形态学表现为基础,如影像学、镜下细胞形态等,对临床的指导意义有限,基本是异病同治,不足以从生物学角度深入体现其临床行为,如复发转移、放化疗敏感性等个体差异,亦难以个体化选择治疗方案,即体现同病异治的精准理念<sup>[4]</sup>。

胰腺癌的组织学类型以导管腺癌为主(>90%),其发生发展可概括为“正常胰腺导管上皮/腺泡细胞-癌前病变-原位癌-转移癌”的多步骤过程,其中癌前病变包括胰腺上皮内瘤变、导管内乳头状黏液性肿瘤和黏液性囊性肿瘤等。形态学类似、镜下表现相同的胰腺癌可能存在不同的分子驱动机制。Jones 等<sup>[5]</sup>利用外显子测序技术分析了胰腺癌基因组 20 661 种基因的突变情况,提示胰腺癌存在 12 种核心信号转导通路的异常活化,证实胰腺癌在细胞增殖和凋亡、迁移和侵袭、免疫逃逸、能量代谢等方面存在遗传异质性,为后续分子分型奠定了基础。近年来,报道基于全基因组深度测序、表达谱测序、多组学综合分析等技术的分子分型方法的文献陆续发表于国际权威期刊,体现出胰腺癌分子分型的重要意义(表 1)。

由此可见,基于分子生物学表征的差异可将胰腺癌分为不同的分子亚型,各亚型之间在肿瘤转移、化疗敏感性、预后等方面存在差异,对于临床实践有一定指导作用,但也普遍存在缺陷与不足。与针对乳腺癌、肺癌等的类似研究不同,胰腺癌发病率特别是切除率较低,样本量有限,难以避免选择性偏倚,部分研究甚至纳入了鼠源的胰腺癌细胞株进行分析,影响了结论的客观准确性。其次,研究标本主要来自可切除的胰腺癌患者,仅占有胰腺癌患者的 20%~30%,多数患者未被纳入研究,无法系统地描述其分子病理学特征。再者,胰腺癌组织成分复杂,肿瘤细胞比例较低,含有大量的淋巴、神经等纤维结缔组织,其遗传异质性不仅体现于肿瘤细胞,间质细胞及其与肿瘤细胞之间的交叉对话机制同样存在个体差异,上述部分研究以胰腺癌细胞株为研究对象,细胞成分单一一致,难以体现细胞间质成分对肿瘤细胞生物学行为的影响;部分研究以胰腺癌组织为研究标本,样本内既有肿瘤细胞,亦含有大量间质成分,其混杂成分导致基于核酸、蛋白表达等分子分型具有不确定性,针对性不强;为避免上述潜在偏倚,部分研究通过显微切割以纯化研究对象,专门针对组织内的肿瘤细胞或间质细胞分别进行分子分型,比较不同组织样本在肿瘤细胞及间质成分之间的差异,所得结果更为确切。各分子亚型在临床表现、预后、放化疗敏感性、恶性程度等方面存在差异,体现出分型的临床意义。由于上述研究在样本量、样本来源及方法学等方面的差异,导致分型数量、类别存在差异,推测可能是从某一个方面揭示了胰腺癌的分子病理学特点,距离全面阐释胰腺癌的分子生物学行为尚有较

表 1 胰腺癌分子分型的研究现状

| 作者/年份                            | 发表期刊                    | 研究标本  | 研究方法                            | 分子分型   |
|----------------------------------|-------------------------|---|---------------------------------|--|
| Jones 等 <sup>[5]</sup> /2008     | <i>Science</i>          | 24 例胰腺癌组织                                     | 全基因组外显子测序                       | 12 条核心信号转导通路   |
| Collisson 等 <sup>[6]</sup> /2011 | <i>Nature Medicine</i>  | 27 例胰腺癌组织、19 种人源胰腺癌细胞株、15 种鼠源胰腺癌细胞株           | 全基因组表达谱芯片                       | (1) 经典型; (2) 类间质型; (3) 外分泌样型                           |
| Moffitt 等 <sup>[7]</sup> /2015   | <i>Nature Genetics</i>  | 206 例胰腺癌组织、88 例癌旁胰腺组织、46 例正常胰腺组织、17 种人源胰腺癌细胞株 | 全基因组表达谱测序(非负矩阵分解)               | (1) 经典型; (2) 基底样型                                      |
| Waddell 等 <sup>[8]</sup> /2015   | <i>Nature</i>           | 100 例胰腺癌组织                                    | 全基因组测序、基因拷贝数变异分析                | (1) 稳定型; (2) 分散型; (3) 局部重排型; (4) 不稳定型                  |
| Bailey 等 <sup>[9]</sup> /2016    | <i>Nature</i>           | 456 例胰腺癌组织、41 种人源胰腺癌细胞株                       | 全基因组测序、全基因组表达谱测序                | (1) 鳞状细胞型; (2) 胰腺祖细胞型; (3) 免疫原性型; (4) 内外分泌腺异常分化型       |
| Connor 等 <sup>[10]</sup> /2017   | <i>JAMA Oncology</i>    | 160 例胰腺癌组织                                    | 全基因组测序、全基因组表达谱测序                | (1) 年龄相关型; (2) 双链断裂修复型; (3) 错配修复型; (4) 病因不明型           |
| Puleo 等 <sup>[11]</sup> /2018    | <i>Gastroenterology</i> | 309 例胰腺癌组织                                    | 全基因组表达谱测序<br>靶向 DNA 测序、免疫组织化学染色 | (1) 纯基底样型; (2) 间质活化型; (3) 结缔组织增生型; (4) 纯经典型; (5) 免疫经典型 |

大距离,体现出胰腺癌自身生物学行为的特殊性及其复杂性。

## 二、胰腺癌分子分型的临床意义及其应用

任何分型除从不同角度体现疾病本质差异、反映疾病转归之外,还应能够指导临床治疗策略的选择,否则应用价值有限。Bailey 等<sup>[9]</sup>对 456 例胰腺癌组织标本及细胞株进行全基因组测序,发现胰腺癌存在 32 种突变基因,与 10 种信号转导通路相关,根据标志性基因及信号转导通路的差异,可将胰腺癌分为鳞状细胞型、胰腺祖细胞型、免疫原性型及内外分泌腺异常分化型 4 种分子亚型,各亚型之间存在不同的分子驱动机制,其中鳞状细胞型患者预后最差。该研究虽然为回顾性研究,但由于样本量大,国际多个知名研究中心均有参与,研究结果仍具有划时代意义。随后该研究团队进一步拓展了该研究成果的临床应用,检测可切除胰腺癌患者组织标本钙结合蛋白 S100A2 及 S100A4 的表达,评价其与预后的相关性<sup>[12]</sup>。该研究共纳入 1 184 例可切除胰腺癌患者,其中包括 518 例来自澳洲的实验组患者,检测其 S100A2 及 S100A4 的表达,并行 RNA 序列分析,结合临床病理学资料建立预后预测模型;来自英国及德国的 468 例患者作为验证组,其中 17 例患者术前经内镜超声获取组织样本并与术后切除标本进行比较研究。结果显示,S100A2 及 S100A4 高表达者术后预后差,分子表型与前述鳞状细胞亚型一致,S100A2 及 S100A4 高表达者即使解剖学上可切除,但微转移及术后复发的风险极大,不适合手术治疗,宜行新辅助治疗。由于胰腺癌生物学行为差,即使是可切除的患者,80% 仍死于术后复发或转移,30% 的患者术后 1 年内死亡,术后生存时间及生活质量差于未行手术的局部进展期患者。如何在术前筛选出该类患者以避免不必要的手术,是临床治疗策略的难点与热点。由于基因及蛋白组学序列分析耗时长,成本高,临床应用价值有限,而上述针对 S100A2 及 S100A4 的研究可在术前经内镜超声取材,临床可行性较好,体现出分子分型对临床治疗选择的指导意义。

2015 年启动的 Comprehensive Molecular Characterization of Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma for Better Treatment Selection 研究前瞻性入组 63 例局部进展期及合并转移的晚期胰腺癌患者,影像学引导下穿刺获取组织样本,进行全基因组及 RNA 序列检测,旨在探讨胰腺癌一线化疗药物治疗效果的分子基础,建立可行的检测方

法<sup>[13]</sup>。入组患者行至少 1 个周期的改良 FORFIRINOX 方案或吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇方案化疗。根据 2015 年 Moffitt 等<sup>[7]</sup>发表的胰腺癌分子分型标准,将入组患者分为高表达细胞黏附分子和上皮细胞标志基因的经典型组( $n=38$ )和高表达层黏连蛋白、角蛋白的基底样型组( $n=12$ ),结果显示,经典型组患者中达到部分缓解的比例高于基底样型组(34% 比 8%, $P=0.002$ ),同时发现 GATA6 RNA 可作为鉴别经典型及基底样型患者的生物标志物,提示不同分子分型对常规化疗药物的敏感性不同,可作为用药指导。

最近一项名为“Know Your Tumor”的研究收集了源于美国 44 个州多家医疗机构共 640 例肿瘤标本,其中 591 例(92%)经病理学检查确诊为胰腺导管腺癌,大部分为局部进展及合并转移的晚期患者,经穿刺活检获取检测样本<sup>[14]</sup>。入组患者中 616 例(96%)进行了全基因组测序,580 例(91%)应用免疫组化技术检测 17 种预后相关蛋白的表达水平。50% 的入组患者可检测出对治疗有一定指导意义的基因突变,其中 27% 的基因突变有强指导意义,主要包括 DNA 修复基因如 ATM/人类乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA)2 等(92/611, 15.1%)、细胞周期调控基因 CDK4/CDK6/CCND1(50/611, 8.2%)、受体酪氨酸激酶基因如 ERBB2 等(17/611, 2.8%)。结果显示,有强指导意义基因突变的并采取对应化疗及靶向治疗的患者,无进展生存期显著延长。

BRCA 家族包括 BRCA1 和 BRCA2,参与维持基因组的稳定,是重要的抑癌基因。胚系 BRCA 基因突变失活的患者由于存在天然的 DNA 断裂损伤修复缺陷,罹患乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌等恶性肿瘤的风险增加。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]是介导 DNA 单链断裂损伤后修复的关键因子,在携带 BRCA 基因突变的肿瘤细胞中,虽然存在 DNA 断裂损伤,但由于 PARP 的介导修复,肿瘤细胞仍可存活。利用该 DNA 损伤及修复机制,应用 PARP 抑制剂干扰携带 BRCA 突变的肿瘤细胞的 DNA 损伤修复即为“联合致死效应”<sup>[15]</sup>。利用上述分子靶向机制,2019 年 Golan 等<sup>[16]</sup>报告了一项前瞻性三期临床试验,即 Pancreas Cancer Olaparib Ongoing (POLO) 研究,针对胚系 BRCA 突变的转移性胰腺癌患者行铂类化疗后,以 PARP 抑制剂奥拉帕利进行维持治疗;该研究纳入了 3 315 例转移性胰腺癌患者,其中 247 例

(7.5%)存在胚系 BRCA 突变,对其中 154 例携带 BRCA 突变且接受不少于 16 周以铂类为基础的化疗后肿瘤无进展的患者,按照 3:2 的比例随机分为奥拉帕利组( $n=92$ )和安慰剂组( $n=62$ );化疗最后一个周期结束后的 4~8 周,患者分别接受奥拉帕利(300 mg, 2 次/d)或安慰剂治疗,研究终点为肿瘤进展或发生患者不可耐受的毒性反应;结果显示,奥拉帕利组的无进展生存期较安慰剂组患者延长近 1 倍(7.4 个月比 3.8 个月,  $HR=0.53, P=0.004$ ),但总体生存期无差异(18.9 个月比 18.1 个月,  $HR=0.91, P=0.68$ ),奥拉帕利组患者疾病进展和死亡风险降低 47%( $HR=0.53$ ),且 1 年无进展生存率(33.7% 比 14.5%)和 2 年无进展生存率均有显著提高(22.1% 比 9.6%)。因为该研究重点为无进展生存期,表现为实验组及对照组中疾病有进展的患者在退出该研究后多继续行以铂类药物为基础的化疗,安慰剂组 9 例(15%)患者在出现肿瘤进展后接受了奥拉帕利治疗,导致两组总体生存期无差异。尽管胰腺癌患者中 BRCA 胚系突变人群比例仅为 4%~7%,但 POLO 研究建立了以单个基因作为生物标志物选择胰腺癌患者进行靶向治疗的精准医学模式,具有里程碑意义,体现出胰腺癌精准诊治的发展方向。NCCN 指南特别针对 POLO 研究进行了 2019 年度第三次更新,建议对胰腺癌患者进行包括 BRCA 突变在内的基因检测,对 BRCA 胚系突变患者建议行铂类药物为基础的化疗,并以奥拉帕利维持治疗。

### 三、问题与展望

总体来说,基于分子分型的胰腺癌精准医学模式的建立还处于探索阶段。除 POLO 研究外,其他分子分型尽管有一定临床指导意义,但证据级别不高,应用价值有限,同时也体现出胰腺癌生物学行为的特殊性及相关基础和临床研究的艰巨性、复杂性,但作为肿瘤治疗的研究方向,仍具有光明的前景。

#### (一)胰腺癌生物学行为的特殊性

1. 胰腺癌为乏血供肿瘤,全身化疗时的局部药物浓度有限,加大药物剂量又会导致不良反应加重,影响患者耐受性。

2. 胰腺癌对放化疗不敏感,患者常表现为原发性或获得性耐药,现有化疗药物敏感性有限。虽然 FOLFIRINOX 方案可改善患者预后,但三药联合使用在高效的同时还有毒性大等缺点,多需调整药物剂量和化疗周期。

3. 胰腺癌组织内间质丰富,肿瘤细胞含量较

少,大量淋巴细胞、神经和纤维结缔组织等既是生物学屏障也是物理学屏障,影响了化疗和免疫治疗的效果。肿瘤细胞与间质细胞存在交叉对话机制,互为因果,但对其内在调控机制目前所知甚少。

4. 世界基因组计划经深度测序,发现胰腺癌可有 12 种异常信号转导通路的活化,最为常见的 4 种突变基因为 KRAS、TP53、SMSD4 及 CDKA2N<sup>[5]</sup>,目前尚无针对常见突变的靶向药物。虽然约 90% 的胰腺癌患者有 KRAS 基因突变,但胰腺癌的突变负荷低于其他消化道肿瘤,微卫星灶多较稳定。一般而言,肿瘤突变负荷越高,免疫治疗效果越好,因此,基本无关于胰腺癌免疫治疗成功的经验报告。

5. 胰腺癌的上述生物学特点决定了其临床恶性表型及疾病转归。由于分子分型匮乏、肿瘤学认知肤浅,胰腺癌的临床治疗仍以形态学表现作为治疗的决策基础。如判断患者是否应接受手术治疗的依据主要为影像学判断有无远处转移、周围大血管有无受累等,缺乏生物学评价参数,更难以做到个体化施治,手术与否、切除范围等决策往往基于术者的技术水平及个人经验,难以精准选择适宜的患者在适宜的时机做最适宜的治疗。

#### (二)展望

1. 借鉴乳腺癌、肺癌及其他消化道肿瘤的成功经验,临床治疗效果的改善有赖于对肿瘤生物学行为的深入认知。靶向治疗的基础首先是建立分子分型,然后是研发靶向药物。胰腺癌治疗效果的根本改善仍有赖于基础研究的进步,应提倡对胰腺癌患者常规进行基因及蛋白组学分析,积累数据,总结规律。

2. 外科治疗胰腺癌在技术层面已臻极致,联合血管切除重建、扩大淋巴结清扫等均可安全实施,并未增加患者围手术期并发症的发生率,体现出外科技术的进步及手术安全性的提高。相较于非手术治疗患者,手术切除仍可改善患者预后。在目前缺乏有效生物治疗的大背景下,外科治疗胰腺癌的主导地位不容置疑。对于可切除性胰腺癌,如何最大程度改善预后、降低复发率是主要矛盾;对于交界可切除及局部进展期胰腺癌,通过新辅助治疗努力提高切除率使患者生存获益是主要矛盾。与术后辅助治疗相比,新辅助治疗会更加受到关注。

3. 除传统形态学分型外,引入各种生物学评价参数,如循环肿瘤细胞、ctDNA、单细胞测序、PDX 模型筛选敏感化疗药物等指导临床决策、评估化疗敏感性 & 患者预后,将不断普及和应用<sup>[17]</sup>。

4. 不断改进基因及蛋白组学的方法和步骤,缩短完成周期、简化实验流程、提高灵敏度和特异度,以满足分子分型及临床诊断需要。

在目前肿瘤诊治进入分子靶向时代的大背景下,外科医师的认知视角需从形态学上升到生物学,从外科学过渡到肿瘤学,从经验医学过渡到精准医学。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(9): 793-795. DOI: 10.1056 / NEJMp1500523.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [3] Chen H Z, Bonneville R, Roychowdhury S. Implementing precision cancer medicine in the genomic era [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 55(2019): 16-27. DOI: 10.1016/j.semcancer. 2018.05.009
- [4] 杨尹默, 赵玉沛. 目前胰腺癌外科治疗应重视的几个问题 [J]. *中华外科杂志*, 2016, 54(6): 401-403. DOI: 10.3760/cma.j. issn.0529-5815.2016.06.001.
- [5] Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses [J]. *Science*, 2008, 321(5897): 1801-1806. DOI: 10.1126 / science.1164368.
- [6] Collisson EA, Sadanandam A, Olson P, et al. Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy [J]. *Nat Med*, 2011, 17(4): 500-503. DOI: 10.1038/nm.2344.
- [7] Moffitt RA, Marayati R, Flate EL, et al. Virtual microdissection identifies distinct tumor and stroma-specific subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Nat Genet*, 2015, 47(10): 1168-1178. DOI: 10.1038/ng.3398.
- [8] Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2015, 518(7540): 495-501. DOI: 10.1038/nature14169.
- [9] 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.
- [10] Connor AA, Denroche RE, Jang GH, et al. Association of distinct mutational signatures with correlates of increased immune activity in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(6): 774-783. DOI: 10.1001 / jamaoncol. 2016.3916.
- [11] Puleo F, Nicolle R, Blum Y, et al. Stratification of pancreatic ductal adenocarcinomas based on tumor and microenvironment features [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(6): 1999-2013. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.033.
- [12] Dreyer SB, Pinese M, Jamieson NB, et al. Precision oncology in surgery: patient selection for operable pancreatic cancer [J]. *Ann Surg*, 2018. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003143.
- [13] Aung KL, Fischer SE, Denroche RE, et al. Genomics-driven precision medicine for advanced pancreatic cancer: early results from the COMPASS trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6): 1344-1354. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-17-2994.
- [14] Pishvaian MJ, Bender RJ, Halverson D, et al. Molecular profiling of patients with pancreatic cancer: initial results from the know your tumor initiative [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(20): 5018-5027. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-18-0531.
- [15] Du C, Qi Y, Zhang Y, et al. Epidermal growth factor receptor-targeting peptide nanoparticles simultaneously deliver gemcitabine and olaparib to treat pancreatic cancer with breast cancer 2 (BRCA2) mutation [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(11): 10785-10796. DOI: 10.1021/acs.nano.8b01573.
- [16] Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1903387.
- [17] 赵旭东, 马永毅, 田孝东, 等. 胰腺癌循环肿瘤细胞检测及临床应用进展 [J]. *中华外科杂志*, 2019, 57(5): 393-396. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.05.015.

(收稿日期: 2019-11-19)

(本文编辑: 李静)