

·指南与规范·

中国胰腺癌综合诊治指南(2020 版)

中国抗癌协会胰腺癌专业委员会

通信作者:赵玉沛,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院外科 100730,
Email:zhao8028@263.net;虞先濬,复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科/胰腺肿瘤综合治疗
部,上海 200032,Email:yuxianjun@fudanpci.org

【摘要】 近年来,胰腺癌的发病率呈上升趋势,其死亡率居恶性肿瘤的第 3 位。过去十年胰腺癌的诊治取得了长足进步,然而国内不同地区水平参差不齐,其诊治现状依然严峻。2018 年,中国抗癌协会胰腺癌专业委员会制定了《中国胰腺癌综合诊治指南(2018 版)》,以期规范和提高中国胰腺癌诊治水平。2020 年,专委会结合过去两年的发展现状制定了《中国胰腺癌综合诊治指南(2020 版)》。其更新要点主要体现在以下方面:靶向和免疫治疗取得突破,遗传筛查及基因检测首次全面融入胰腺癌的综合诊治。2018 版 AJCC-TNM 胰腺癌分期系统的实用性和准确性在国内多个中心获得验证,并用于临床实践。术前新辅助治疗成为交界可切除和局部进展期胰腺癌的标准治疗方式,并逐渐应用于可切除胰腺癌,新辅助治疗后手术探查尤为重要。以化疗为基础的系统治疗模式(包括靶向治疗和免疫治疗)进入临床研究,并在晚期胰腺癌中证实了维持治疗模式的临床获益性。多学科、多区域协作诊疗模式在国内广泛普及,并贯穿诊疗全程。国内临床试验的开展和多中心跨区域合作为胰腺癌新药研发和方案优化提供了适合国人的高级别循证医学证据。在新的理念和临床证据支持下,该版指南有望为我国胰腺癌的综合诊治工作提供指导。

【关键词】 胰腺肿瘤; 综合疗法; 临床诊断标准; 规范化; 指南

Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer (2020 version)*Pancreatic Cancer Committee of Chinese Anti-cancer Association*

Corresponding authors: Zhao Yupei, Department of Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China, Email: zhao8028@263.net; Yu Xianjun, Department of Pancreatic Surgery and Pancreatic cancer Institute, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China, Email: yuxianjun@fudanpci.org

【Abstract】 The incidence of pancreatic cancer has increased in recent years, and the mortality has ranked the third among malignant tumors. Advances have been made in the diagnosis and treatment of pancreatic cancer in the past decade, however, the current situation is still severe due to the uneven medical level in different regions of China. In 2018, Pancreatic Cancer Committee of Chinese Anti-cancer Association formulated the "Chinese comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer (2018 version)", with the view for standardizing and improving the level of diagnosis and treatment of pancreatic cancer in China. In 2020, the committee worked out the latest version of "Chinese comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer (2020 version)", based on the development in the past two years. These updates were mainly reflected in the following aspects: breakthroughs in targeted therapy and immunotherapy, and genetic screening and genetic sequencing has been firstly applied in the comprehensive diagnosis and treatment of pancreatic cancer. The practicability and accuracy of the 8th edition of AJCC-TNM staging system for pancreatic cancer has been validated in multi-center of

DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20201113-00794

收稿日期 2020-11-13 本文编辑 李静

引用本文:中国抗癌协会胰腺癌专业委员会.中国胰腺癌综合诊治指南(2020 版)[J].中华外科杂志, 2021, 59(2): 81-100. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20201113-00794.



China and has been used in clinical practice. Preoperative neoadjuvant therapy has become the standard treatment for borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer, and it is gradually applied to the resectable pancreatic cancer. The surgical exploration after neoadjuvant therapy is particularly important. Chemotherapy-based systemic treatment modality, including targeted therapy and immunotherapy, has been carried out in clinical trial setting, and the benefits of maintenance therapy have been confirmed in advanced pancreatic cancer. The multi-disciplinary and multi-regional collaborative diagnosis and treatment pattern is widely popularized in China and runs through the entire diagnosis and treatment process. The development of domestic clinical trials and multi-center, cross-regional cooperation provides high-level evidence of evidence-based medicine for the new drug development and regimen optimization of pancreatic cancer. By incorporating the above latest advances into the new guideline, we aim to provide further guidance for the comprehensive diagnosis and treatment of pancreatic cancer in China.

【Key words】 Pancreatic neoplasms; Combined modality therapy; Clinical diagnostic criteria; Standardization; Guidelines

世界范围内胰腺癌的发病率和死亡率均呈上升趋势^[1]。2019年美国癌症协会发布的数据显示,美国胰腺癌新发病例数男性居第10位、女性居第9位,死亡率居恶性肿瘤第3位^[2]。中国国家癌症中心最新统计数据亦证实,胰腺癌居中国城市男性恶性肿瘤发病率的第8位,居大城市(如北京、上海)人群恶性肿瘤死亡率的第6位^[3-4]。

目前胰腺癌的诊治现状依然严峻。在肿瘤学新理念的推动下,近年来其临床诊疗水平取得明显进步:(1)除手术、化疗、放疗等传统治疗外,靶向治疗和免疫治疗在胰腺癌综合诊治中取得进展。如针对胚系 *BRCA1/2* 基因突变的晚期胰腺癌患者,可在一线铂类药物有效的基础上采用多聚ADP核糖多聚酶[poly (ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂进行维持治疗;针对高度微卫星灶不稳定性(microsatellite instability-high, MSI-H)或错配修复缺失(deficiency of mismatch repair, dMMR)的晚期胰腺癌患者,在二线治疗中推荐使用免疫检查点抑制剂等。多种治疗方式的联合应用是未来肿瘤治疗的趋势。(2)多学科协作诊疗(multidisciplinary therapy, MDT)模式广泛普及,并贯穿诊疗全程。围绕根治性手术开展的术前新辅助或转化治疗,已成为交界可切除或局部进展期胰腺癌治疗的常态化选择,并逐渐应用于可切除胰腺癌;而针对晚期胰腺癌的序贯治疗或一线治疗有效后的维持治疗模式,亦在进行探索和尝试中。(3)临床试验的开展和多中心跨区域合作为胰腺癌新药研发和方案优化提供了高级别的循证医学证据。截至2019年10月, ClinicalTrials.gov 官方网站上登记的胰腺癌临床试验超过1 000项,同时 Citeline 信息平台上公布的胰腺癌新药开发项目达到4 000多项。国内外

基于多中心、大数据的临床研究呈显著增多态势。

在上述背景下,中国抗癌协会胰腺癌专业委员会在《胰腺癌综合诊治指南(2018版)》的基础上,结合近年来胰腺癌的诊治进展,更新并颁布《中国胰腺癌综合诊治指南(2020版)》,为我国胰腺癌综合诊治工作提供进一步指导。

胰腺癌的诊断

胰腺癌起病隐匿,早期症状不典型,常表现为上腹部不适、腰背部痛、消化不良或腹泻等症状,易与其他消化系统疾病混淆。患者出现食欲减退、体重下降等症状时多属中晚期表现。

一、胰腺癌危险因素及筛查方法

1. 年龄:胰腺癌发病与年龄密切相关。随着世界范围内人口老龄化程度加剧,胰腺癌发病率呈升高态势^[5]。

2. 吸烟:吸烟是胰腺癌首要的危险因素^[1]。

3. 遗传及家族史:对(1)存在胰腺癌易感基因,如 *ATM*、*BRCA1*、*BRCA2*、*CDKN2A*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*EPCAM*、*PALB2*、*STK11*、*TP53* 等致病或可能致病的胚系突变;(2)家族内具有胰腺癌病史(一级或二级亲属)的个体,推荐开展早期筛查^[6]。

4. 其他:高脂饮食、体重指数超标、酗酒、罹患糖尿病或慢性胰腺炎等亦与胰腺癌发病有关^[7-9]。

二、实验室检查

1. CA19-9 是目前最常用的胰腺癌诊断标志物,具有以下特点:(1)血清 CA19-9 > 37 U/ml 时,诊断胰腺癌的灵敏度和特异度分别为 78.2% 和 82.8%^[10]。(2)约 10% 的胰腺癌患者呈 Lewis 抗原阴性,该类患者 CA19-9 不升高,需结合其他肿瘤标志

物如 CA125 和 (或) 癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 等协助诊断^[11]。(3) 血清 CA19-9 升高者, 排除胆道梗阻或胆道系统感染等因素后, 应高度怀疑胰腺癌。

2. 血糖变化亦与胰腺癌发病或进展有关: (1) 中老年、低体重指数、无糖尿病家族史的新发糖尿病患者, 应警惕胰腺癌的发生。(2) 既往长期罹患糖尿病、短期出现血糖波动且难以控制者, 亦应警惕胰腺癌的发生。(3) 前瞻性研究结果显示, 空腹血糖每升高 0.56 mmol/L, 胰腺癌发病风险增加 14%^[12]。

3. 近年来诸多新型生物标志物, 如外周血 microRNA、ctDNA、cfDNA、外泌体内 Glypican-1 等^[13-18], 被尝试用于胰腺癌的诊断、疗效评估及随访; 一些来源于胆汁、胰液、尿液、粪便的生物标志物亦被证实具有潜在临床应用前景^[19-20]; 某些异常微生物如肠道或牙周菌群^[21], 被发现与胰腺癌早期发生有关, 上述检测手段尚未被高级别证据证实, 仍需进一步积累数据及经验。

三、影像学检查

影像学技术诊断胰腺癌的基本原则: (1) 完整 (显示整个胰腺); (2) 精细 (层厚 1~3 mm 的薄层扫描); (3) 动态 (动态增强、定期随访); (4) 立体 (多轴面重建, 全面了解胰腺周围毗邻关系)。

1. 增强三维动态 CT 薄层扫描是目前诊断胰腺癌最常用的手段^[22], 能清晰显示肿瘤大小、位置、密度及血供情况, 并依此判断肿瘤与血管 (必要时采用计算机断层血管成像)、邻近器官的毗邻关系, 评估肿瘤的可切除性及新辅助治疗的效果。

2. MRI 除显示胰腺肿瘤解剖学特征外, 还可清晰显示胰周淋巴结和肝内有无转移病灶; 且在水肿型或慢性肿块型胰腺炎鉴别方面优于 CT 检查。磁共振胰胆管造影 (magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP) 与 MRI 薄层动态增强联合应用, 有助于明确胰腺为囊性还是实性病变 (尤其是囊腺瘤、导管内乳头状瘤等的鉴别诊断), 并进一步明确胰管、胆管的扩张及受累情况, 诊断价值更高^[23]。

3. 正电子发射断层显像/X线计算机断层成像 (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 或 PET-MRI 可显示肿瘤的代谢活性和代谢负荷^[24], 在发现胰外转移、评价全身肿瘤负荷方面具有明显优势。一系列新型正电子放射性药物, 如 ¹⁸F-FLT (胸腺嘧啶)、¹⁸F-FMISO (乏氧细胞显像剂)、¹¹C-胆碱等可提高肿瘤诊断的特异性, 可更早

期、更准确地体现肿瘤对治疗的反应性。

4. 超声内镜 (endoscopic ultrasonography, EUS) 及其引导下的细针穿刺活检 (fine needle aspiration, FNA) 是目前胰腺癌定位和定性诊断最准确的方法^[25]。另外, EUS 也有助于判断肿瘤 T 分期, 诊断 T1~2 期胰腺癌的灵敏度和特异度分别为 72% 和 90%; 而诊断 T3~T4 期胰腺癌的灵敏度和特异度分别为 90% 和 72%^[26]。近年来, 基于 EUS 的肿瘤弹性应变率 (strain ratio, SR) 检测, 可辅助判断胰腺癌间质含量, 指导临床药物的选择^[27]。

四、病理学检查

组织病理学和 (或) 细胞学检查是诊断胰腺癌的“金标准”。除拟行手术切除的患者外, 其余患者在制订治疗方案前均应尽量明确病理学诊断。目前获得组织病理学或细胞学标本的方法包括: (1) 超声、EUS 或 CT 引导下穿刺活检; (2) 腹水脱落细胞学检查; (3) 腹腔镜或开腹手术下探查活检。

胰腺癌的病理学类型

根据 WHO 分类, 胰腺恶性肿瘤按照组织起源可分为上皮来源和非上皮来源, 其中上皮来源者主要包括来自导管上皮、腺泡细胞和神经内分泌细胞的导管腺癌、腺泡细胞癌、神经内分泌肿瘤及各种混合性肿瘤等。本指南内容主要针对导管腺癌 [包括腺鳞癌、胶样癌 (黏液性非囊性癌)、肝样腺癌、髓样癌、印戒细胞癌、未分化癌、伴有破骨样巨细胞的未分化癌等特殊亚型] 和腺泡细胞癌患者的诊治。

随着一系列高通量分子病理学技术的应用, 胰腺癌的分子分型 (表 1)^[28-30] 为临床药物选择提供了一定参考。如基因组不稳定型或合并 BRCA 通路突变或信号异常, 则被认为对铂类药物敏感^[29]; 而免疫原性型因表达较多的肿瘤特异性抗原及存在相关免疫细胞浸润, 可能从免疫治疗中获益^[32]。近年来, 随着临床转化的加速, 可尝试应用基于高通量检测的胰腺癌分子分型和肿瘤细胞分群技术指导临床治疗^[31-33]。

2019 年 PARP 抑制剂在晚期胰腺癌维持治疗中取得成功^[40], 针对 BRCA 基因突变的研究和干预成为研究热点。国际癌症研究机构/美国医学遗传学与基因组学学会和胚系突变等位基因解读实证联盟将 BRCA 基因变异按照风险程度由高至低分为 5 级: (1) 致病性 (5 级, 致病可能性 >0.99); (2) 可能致病性 (4 级, 致病可能性为 0.95~0.99); (3) 意义

表 1 胰腺癌分子分型的研究现状

文献出处	亚型
Nat Med ^[34] (2011)	经典型、类间质型、外分泌样型
Nature ^[29] (2015)	稳定型、局部重排、分散型、非稳定型
Nat Genet ^[35] (2015)	经典型、基底细胞型、间质活化型、正常间质型
Nature ^[28] (2016)	鳞状型、胰腺祖细胞型、免疫原性型、内/外分泌腺异常分化亚型
JAMA Oncol ^[32] (2017)	年龄相关型、双链断裂修复型、错配修复型、病因不明型
PLOS Med ^[36] (2017)	Hedgehog 激活型、NOTCH 激活型、细胞周期紊乱型
Gastroenterology ^[37] (2018)	纯经典型、免疫经典型、纯基底细胞样型、间质活化型、促结缔组织增生型
Gut ^[38] (2019)	SMAD4(+);SMAD4(-)、Nuclear PGK1(+)、Cytoplasmic PGK1(+);SMAD4(-)、Nuclear PGK1(+)、Cytoplasmic PGK1(-);SMAD4(-)、Nuclear PGK1(-)、Cytoplasmic PGK1(+);SMAD4(-)、Nuclear PGK1(-)、Cytoplasmic PGK1(-)
Nat Genet ^[39] (2020)	基底样 A 型、基底样 B 型、混合型、典型性 A 型、典型性 B 型

未明(3 级,致病可能性为 0.05~0.949);(4)可能良性(2 级,致病可能性为 0.001~0.049);(5)良性(1 级,致病可能性<0.001)。

胰腺癌的分期

第 8 版 AJCC-TNM 胰腺癌分期系统的实用性和准确性在我国多中心研究中获得验证(表 2)^[41]。但在如何更好地平衡肿瘤大小与淋巴结转移的相关性(尤其Ⅲ期患者的设定)^[41],以及如何结合肿瘤生物学因素进行优化等方面,仍需要更深层次的探讨^[42]。

胰腺癌的外科治疗

根治性(R0)切除是目前治疗胰腺癌最有效的

方法。术前应开展 MDT 讨论,依据影像学评估将胰腺癌分为可切除胰腺癌、交界可切除胰腺癌、局部进展期胰腺癌、合并远处转移的胰腺癌(表 3)。

一、可切除胰腺癌的手术治疗

1. 胰头癌:推荐根治性胰十二指肠切除术。(1)包括完整切除胰头部及钩突,并行区域淋巴结清扫。要求胆管、胃或十二指肠、胰颈和肠系膜上动静脉环周等切缘阴性,即达到 R0 切除标准。(2)腹腔镜及机器人根治性胰十二指肠切除术在手术安全性、淋巴结清扫数目和 R0 切除率方面与开腹手术相当,但其“肿瘤学”获益有待进一步的临床证据证实,推荐在专业的大型胰腺中心由有经验的胰腺外科医师开展。

2. 胰体尾癌:推荐根治性胰体尾联合脾脏切除术。(1)腹腔镜及机器人胰体尾切除术的手术安全性和根治性与开腹手术相当,已获得较广泛的应用

表 2 第 8 版胰腺癌 AJCC 分期系统

TNM 分期	内容	TNM 分期	T 分期	N 分期	M 分期
原发肿瘤(T)	TX:原发肿瘤无法评估 T0:无原发肿瘤证据 Tis:原位癌 T1:肿瘤最大径≤2 cm T1a:肿瘤最大径≤0.5 cm T1b:肿瘤最大径>0.5 cm 且<1.0 cm T1c:肿瘤最大径≥1.0 cm 且≤2.0 cm T2:肿瘤最大径>2 cm 且≤4 cm T3:肿瘤最大径>4 cm T4:肿瘤不论大小,累及腹腔干、肠系膜上动脉和(或)肝总动脉	0 I A I B II A II B III IV	Tis T1 T2 T3 T1~3 T4 Any T Any T	N0 N0 N0 N0 N1 Any N N2 Any N	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M1
区域淋巴结(N)	NX:区域淋巴结无法评估 N0:无区域淋巴结转移 N1:1~3 枚区域淋巴结转移 N2:4 枚及以上区域淋巴结转移				
远处转移(M)	M0:无远处转移 M1:有远处转移				

表 3 胰腺癌的可切除性评估

可切除状态	动脉	静脉
可切除胰腺癌	肿瘤未触及腹腔干、肠系膜上动脉和肝总动脉	肿瘤未触及肠系膜上静脉和门静脉,或侵犯但未超过 180°,且静脉轮廓规则
交界可切除胰腺癌	胰头和胰颈部肿瘤:肿瘤触及肝总动脉,但未累及腹腔干或左右肝动脉起始部,可以被完全切除并重建;肿瘤触及肠系膜上动脉,但未超过 180°;若存在变异的动脉解剖(如副肝右动脉、替代肝右动脉、替代肝总动脉,以及替代或副动脉的起源动脉),应明确是否肿瘤侵犯及侵犯程度,可能影响手术决策 胰体尾部肿瘤:肿瘤触及腹腔干未超过 180°;肿瘤触及腹腔干超过 180°,但未触及腹主动脉,且胃十二指肠动脉完整不受侵犯	胰头和胰颈部肿瘤:肿瘤触及肠系膜上静脉或门静脉超过 180°,或触及虽未超过 180°,但存在静脉轮廓不规则;或存在静脉血栓,切除后可进行安全的静脉重建;肿瘤触及下腔静脉 胰体尾部肿瘤:肿瘤触及脾静脉门静脉汇入处,或触及门静脉左侧未超过 180°,但存在静脉轮廓不规则;且有合适的近端或远端血管可用来进行安全的和完整的切除和静脉重建;肿瘤触及下腔静脉
不可切除胰腺癌 局部进展期	胰头和胰颈部肿瘤:肿瘤触及肠系膜上动脉超过 180°;肿瘤侵犯腹腔干超过 180°;肿瘤触及肠系膜上动脉第一空肠支 胰体尾部肿瘤:肿瘤侵犯肠系膜上动脉或腹腔干超过 180°;肿瘤侵犯腹腔干和腹主动脉	胰头和胰颈部肿瘤:肿瘤触及或因栓塞(瘤栓或血栓)导致肠系膜上静脉或门静脉不可切除重建;肿瘤侵犯大部分肠系膜上静脉的近侧端空肠引流支 胰体尾部肿瘤:肿瘤侵犯或因栓塞(可能是瘤栓或血栓)导致肠系膜上静脉或门静脉不可切除重建
合并远处转移	远处转移(包括非区域淋巴结转移)	远处转移(包括非区域淋巴结转移)

注:胰腺癌的可切除性评估,一方面取决于肿瘤与血管之间的解剖学关系,另一方面则取决于术者的技术水平;因此,不同的临床诊治中心在评估可切除性方面可能会存在差异;鼓励临床医师在影像学资料评估的基础上结合肿瘤的生物特性进行胰腺癌的可切除性评估

与认可,但其“肿瘤学”获益仍需进一步临床研究证实^[43],推荐在大型胰腺中心由有经验的胰腺外科医师开展。(2)根治性顺行模块化胰脾切除术在提高肿瘤 R0 切除率和淋巴结清扫方面具有优势,但其对患者长期生存的影响有待临床研究证实^[44]。

3. 部分胰腺颈部癌或胰腺多中心病灶的患者,可考虑行全胰腺切除^[45]。此类患者的手术操作及围手术期处理更加复杂,推荐在大型胰腺中心由有经验的胰腺外科医师开展。

4. 扩大淋巴结清扫或神经丛切除,以及联合动、静脉或多器官切除等的扩大切除术对胰腺癌患者预后的改善存在争论,仍需要临床研究验证(胰腺癌标准根治与扩大切除术的手术范围见表 4)。

二、交界可切除胰腺癌的手术治疗

1. 新辅助治疗是目前交界可切除胰腺癌患者的首选治疗方式。目前研究结果证实,新辅助治疗能提高肿瘤的 R0 切除率、降低淋巴结转移率、减少神经和血管浸润、延长患者无瘤生存时间;但在延长总体生存期方面尚缺乏明确证据。对于新辅助治疗后序贯肿瘤切除的患者,联合静脉切除如能达到 R0 根治,则患者的生存获益与可切除患者相当^[46]。联合动脉切除对患者预后的改善存在争论,尚需前瞻性大样本的数据评价^[47]。

2. 不推荐对这部分患者行姑息性 R2 切除手术,特殊情况如止血等挽救生命时除外。

三、局部进展期胰腺癌的手术治疗

表 4 胰腺癌标准根治术及扩大手术切除范围的比较

手术方式	切除范围
胰十二指肠切除术	
标准切除范围	钩突系膜,肠系膜上动脉右侧、后方和前方的淋巴结、神经、脂肪组织;根治性手术应达到胆管、胃或十二指肠、胰颈和后腹膜切缘阴性
扩大切除范围	上述标准切除+以下任一器官的切除:胃切除范围超出胃窦或远侧 1/2,部分结肠系膜及结肠切除,第一段以上范围的空肠切除,部分门静脉、肠系膜上静脉和(或)肠系膜下静脉切除,部分肝动脉、腹腔干和(或)肠系膜上动脉切除,部分下腔静脉切除,右肾上腺切除,右肾及其血管切除,肝部分切除,部分膈肌切除
远侧胰腺切除术	
标准切除范围	包括胰体尾部、脾及脾动静脉和淋巴结清扫;可包括左侧 Gerota 筋膜、部分结肠系膜,但不包括结肠切除
扩大切除范围	上述标准切除+以下任一器官的切除:任何范围的胃切除,部分结肠系膜及结肠切除,任何范围的小肠切除,部分门静脉、肠系膜上静脉及(或)肠系膜下静脉切除,部分肝动脉、腹腔干和(或)肠系膜上动脉切除,部分下腔静脉切除,左肾上腺切除,左肾及其血管切除,肝部分切除,部分膈肌切除
全胰腺切除术	
标准切除范围	包括胰头部、颈部及体尾部,十二指肠及第一段空肠,胆囊及胆总管,脾及脾动静脉,淋巴结清扫;可包括胃窦及幽门,包括 Gerota 筋膜、部分结肠系膜,但不包括结肠切除
扩大切除范围	上述标准切除+以下任一器官的切除:胃切除范围超出胃窦或远侧 1/2,部分结肠系膜及结肠切除,第一段以上范围的空肠切除,部分门静脉、肠系膜上静脉和(或)肠系膜下静脉切除,部分肝动脉、腹腔干和(或)肠系膜上动脉切除,部分下腔静脉切除,右和(或)左肾上腺切除,肾及其血管切除,肝部分切除,部分膈肌切除

注:能够达到肉眼切缘阴性(R0或R1)的患者,在评估一般情况后考虑行扩大切除术

1. 不推荐局部进展期胰腺癌患者直接接受手术治疗。

2. 术前转化治疗(如放化疗)是此类患者的首选治疗方式。转化治疗前需取得明确的病理学检查结果,对 CT 或 EUS 引导下反复穿刺活检仍无法明确病理学诊断的局部进展期胰腺癌患者,可行手术(腹腔镜或开腹)探查活检以明确病理学诊断。

3. 推荐转化治疗后肿瘤无进展且体能状态良好的患者接受手术探查,以腹腔镜探查为首选。

4. 对合并胆道及消化道梗阻的局部进展期胰腺癌患者,推荐在转化治疗前置入胆管支架解除梗阻。当支架置入失败且患者体能状态尚可时,推荐开展胃-空肠吻合术或胆囊(胆管)-空肠吻合术。

5. 术中探查发现肿瘤无法切除但存在十二指肠梗阻的患者,应行胃-空肠吻合术;对暂未出现十二指肠梗阻,预计生存时间超过 3 个月的患者,仍建议行预防性胃-空肠吻合术;肿瘤无法切除且存在胆道梗阻,或预期可能出现胆道梗阻的患者,建议行胆总管(肝总管)-空肠吻合术。

6. 术中探查判定肿瘤无法切除的患者,在解除胆道、消化道梗阻的同时,应尽量取得病理学诊断证据。

四、合并远处转移的胰腺癌的手术治疗

1. 不推荐对合并远处转移的胰腺癌患者行减瘤手术。

2. 部分合并远处寡转移灶的胰腺癌患者,经过一段时间的系统化疗后,若肿瘤明显退缩且预计手术能达到 R0 切除,则推荐参加手术切除的临床研究^[48]。

3. 对于合并胆道及消化道梗阻的有远处转移的胰腺癌患者,优先考虑经内引流支架置入解除梗阻。当支架置入失败且患者体能状态尚可时,可考虑行姑息性旁路手术。

胰腺癌的化疗

理论上胰腺癌化疗前均应获得细胞学或组织病理学证据,并行 MDT 讨论。化疗策略主要包括:(1)术后辅助化疗;(2)新辅助化疗;(3)局部进展期不可切除或合并远处转移患者的姑息性化疗等。

一、可切除胰腺癌的化疗原则

(1)根治术后的胰腺癌患者如无禁忌证,均推荐行辅助化疗^[49]。(2)辅助化疗方案推荐以吉西他

滨(gemcitabine, GEM)或氟脲嘧啶类药物[包括卡培他滨、替吉奥及氟脲嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)/甲酰四氢叶酸钙(calcium leucovorin, LV)]为主的联合化疗。常用方案见表 5。其中,对于切缘阴性(R0)的术后患者,推荐以 5-FU 或口服替吉奥为基础的辅助化疗方案;对于切缘阳性(R1)的患者,建议以 GEM 为基础的辅助化疗方案^[50]。但这一推荐仍需更高级别的循证医学证据来证实。(3)术后体能状态恢复较好的患者,辅助化疗起始时间尽可能控制在术后 8 周内^[51];体能状态差的患者,辅助化疗时间可以延至术后 12 周,但需完成足够疗程(6~8 个疗程)^[52-53]。(4)对于合并以下危险因素的可切除胰腺癌患者,建议开展术前新辅助化疗:①较高水平的血清 CA19-9;②较大的胰腺原发肿瘤;③广泛的淋巴结转移;④严重消瘦和极度疼痛等。2016 年中国抗癌协会胰腺癌专业委员会多学科临床研究协作学组(Chinese Study Group For Pancreatic Cancer, CSPAC)专家共识推荐术前“CEA⁺、CA125⁺、CA19-9 ≥ 1 000 U/ml”的可切除胰腺癌患者接受 2~4 个疗程的新辅助化疗^[54]。(5)新辅助化疗后接受序贯根治手术且术后无复发或转移证据的可切除胰腺癌患者,建议经 MDT 评估后继续开展辅助化疗,参考前期新辅助化疗的效果或临床研究结论制定化疗方案。

二、交界可切除胰腺癌的化疗原则

1. 关于交界可切除胰腺癌患者的治疗策略,目前缺乏大型临床研究数据支持,建议开展相关临床研究。

2. 推荐体能状态良好的交界可切除胰腺癌患者开展术前新辅助治疗;术后经 MDT 评估后再决定是否追加辅助化疗。辅助化疗方案参考对新辅助化疗的效果或临床研究结论制定。依据患者体能状态选择新辅助化疗常用方案(表 6)。对于 EUS 下肿瘤弹性应变率较高(SR ≥ 35.00)的患者,推荐 GEM+白蛋白结合型紫杉醇方案^[27],但这一特殊推荐尚需高级别证据证实。

3. 经新辅助治疗后进展或仍无法根治性切除的患者,依据不可切除胰腺癌的化疗原则继续化疗(表 7)。

三、不可切除的局部进展期或合并远处转移的胰腺癌的化疗原则

1. 局部进展期或合并远处转移的胰腺癌总体治疗效果不佳,建议开展相关临床研究。

2. 局部进展期或合并远处转移的胰腺癌患者,

表 5 胰腺癌术后辅助化疗的常用方案及具体用药剂量

方案	具体用药方案	可调整用药方案
mFOLFIRINOX	奥沙利铂 85 mg/m ² 静脉滴注 2 h, 第 1 天; 伊立替康 150 mg/m ² 静脉滴注 30~90 min, 第 1 天; LV 400 mg/m ² 静脉滴注 2 h, 第 1 天; 5-FU 2 400 mg/m ² 静脉持续泵入 46 h, 每 2 周重复, 给药至 24 周	
吉西他滨(GEM)+卡培他滨 ^[55]	GEM 1 000 mg/m ² 静脉滴注, 第 1、8、15 天, 每 4 周重复, 共 6 个周期; 卡培他滨 1 660 mg/(m ² ·d), 口服, 第 1~21 天, 每 4 周重复, 共 6 个周期	GEM 1 000 mg/m ² 静脉滴注, 第 1、8 天, 每 3 周重复, 共 6 个周期; 卡培他滨 1 250 mg/(m ² ·d), 口服, 第 1~14 天, 每 3 周重复, 共 6 个周期
GEM ^[50]	每周期第 1、8、15 天, 静脉滴注 1 000 mg/m ² , 每 4 周重复, 给药至 6 个月	每周期第 1、8 天, 静脉滴注 1 000 mg/m ² , 每 3 周重复, 给药至 6 个月
氟尿嘧啶(5-FU)/甲酰四氢叶酸钙(LV) ^[56]	每周期第 1~5 天, 每日静脉滴注 LV 200 mg/m ² , 5-FU 425 mg/m ² , 每 4 周重复, 给药至 6 个月	LV 400 mg/m ² 静脉滴注 2 h, 第 1 天; 5-FU 400 mg/m ² 静脉滴注, 第 1 天; 5-FU 2 400 mg/m ² 静脉持续泵入 48 h
替吉奥 ^[57]	每周期第 1~28 天, 口服 80~120 mg/d, 每 6 周重复, 给药至 6 个月	每周期第 1~14 天, 口服 80~120 mg/d, 每 3 周重复, 给药至 6 个月

注: mFOLFIRINOX: 改良的 FOLFIRINOX

表 6 胰腺癌新辅助化疗常用方案及用药方法

方案	具体用药	可调整用药方案
FOLFIRINOX	每周期第 1 天, 静脉滴注奥沙利铂 85 mg/m ² 、伊立替康 180 mg/m ² 、甲酰四氢叶酸钙(LV) 400 mg/m ² 、5-FU 400 mg/m ² ; 之后静脉持续泵入 5-FU 2 400 mg/m ² , 46 h; 每 2 周重复	每周期第 1 天, 静脉滴注奥沙利铂 68 mg/m ² 、伊立替康 135 mg/m ² 、LV 400 mg/m ² ; 之后静脉持续泵入 5-FU 2 400 mg/m ² , 46 h; 每 2 周重复
吉西他滨(GEM)+白蛋白结合型紫杉醇	每周期第 1、8、15 天, 静脉滴注白蛋白结合型紫杉醇 125 mg/m ² 、GEM 1 000 mg/m ² , 每 4 周重复 1 次	每周期第 1、8 天, 静脉滴注白蛋白结合型紫杉醇 125 mg/m ² 、GEM 1 000 mg/m ² , 每 3 周重复
GEM+替吉奥	每周期第 1、8 天, 静脉注射 GEM 1 000 mg/m ² ; 第 1~14 天, 口服替吉奥 60~100 mg/d; 每 3 周重复	每周期第 1、8 天, 静脉注射 GEM 1 000 mg/m ² ; 第 1~14 天, 口服替吉奥 40~60 mg/d; 每 3 周重复
GEM	每周期第 1、8、15 天, 静脉滴注 GEM 1 000 mg/m ² , 每 4 周重复	每周期第 1、8 天, 静脉滴注 GEM 1 000 mg/m ² , 每 3 周重复

注: 依据患者的体能状态评分及肿瘤的分期选择适合的辅助治疗方案

依据体能状态选择一线化疗方案开展化疗(表 7)。对携带胚系 *BRCA1/2* 或 *PALB2* 基因突变的患者, 首选 mFOLFIRINOX、FOLFIRINOX 或 GEM 联合顺铂等含铂方案^[58]。

3. 一线化疗无进展的晚期胰腺癌患者, 若体能状态良好, 可以考虑维持治疗。维持治疗的药物选择和治疗时间需经临床进一步探索验证。目前对携带胚系 *BRCA* 基因突变的晚期胰腺癌患者, 经含铂方案一线化疗(≥ 16 周)无进展后, 推荐采用 PARP 抑制剂奥拉帕尼维持治疗^[38]。

4. 一线化疗后进展的胰腺癌可依据已使用过的药物、患者体能状态评分、合并症及不良反应等选择非重叠药物开展二线化疗(表 7)。二线化疗比支持治疗更有效^[59]。对于有 MSI-H 或 dMMR 特征的胰腺癌, 在二线治疗中可考虑联合使用程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)抗体^[60-61]。

5. 目前对于一、二线化疗方案失败后的胰腺癌患者是否继续开展化疗存在争议, 尚无明确化疗方案, 建议开展临床研究。

胰腺癌的放疗

一、基本共识

1. 对胰腺癌患者是否进行放疗需要由 MDT 综合评估后决定。由于胰腺癌对 X 线的放射抵抗性较高, 且其毗邻的空腔器官不能耐受高剂量照射, 因此, 对大多数胰腺癌患者而言, 放疗是一种辅助性或局部姑息治疗(除非有特殊说明, 本节所提到的“放疗”均为 X 线放疗)。

2. 放疗必须与化疗联合使用: 放疗前强烈建议进行 2~4 个疗程的诱导化疗, 以抑制潜在转移灶; 并作为筛选患者的手段, 排除恶性程度高且已发生远处转移的患者, 避免不必要的放疗。诱导化疗后重新对肿瘤进行评价, 如果未发生远处转移, 则进行放疗。放疗期间常用 GEM 或氟尿嘧啶类药物作为放射增敏剂^[64]。在放疗后继续序贯化疗。

3. 新辅助放化疗: 对于可切除或交界可切除胰腺癌, 新辅助放化疗可提高手术的 R0 切除率, 并可能使患者生存获益^[65-66]。

4. 术后辅助放疗: 目前对于术后辅助放疗的应

表 7 不可切除的局部进展期或合并远处转移的胰腺癌患者的一、二线化疗方案

方案	体能状态较好者		体能状态较差者	
	内容	具体用药	内容	具体用药
晚期一线化疗方案	FOLFIRINOX 方案 ^[62]	每周第 1 天, 静脉注射奥沙利铂 85 mg/m ² 、伊立替康 180 mg/m ² 、甲酰四氢叶酸钙(LV)400 mg/m ² 、氟尿嘧啶(5-FU)400 mg/m ² ; 之后静脉持续泵入 5-FU 2 400 mg/m ² , 46 h; 每 2 周重复	持续灌注 5-FU/LV	LV 400 mg/m ² 静脉滴注, 5-FU 第 1 天静脉滴注 400 mg/m ² 后, 2 400 mg/m ² 静脉持续泵入, 46 h, 每 14 天给药一次
	吉西他滨(GEM)+白蛋白结合型紫杉醇 ^[63]	每周第 1、8、15 天, 静脉滴注白蛋白结合型紫杉醇 125 mg/m ² 、GEM 1 000 mg/m ² , 每 4 周重复	GEM	每周第 1、8、15 天, 静脉滴注 GEM 1 000 mg/m ² , 每 4 周重复
	GEM ^[62]	每周第 1、8、15 天, 静脉滴注 GEM 1 000 mg/m ² , 每 4 周重复		
	GEM+替吉奥 ^[64]	第 1、8 天, 静脉滴注 GEM 1 000 mg/m ² ; 第 1~14 天, 口服替吉奥 60~100 mg/d; 每 3 周重复	替吉奥	每周第 1~28 天, 口服 80~120 mg/d, 每 6 周重复, 给药至 6 个月
	替吉奥 ^[65]	每周第 1~28 天, 口服 80~120 mg/d, 每 6 周重复, 给药至 6 个月	卡培他滨 ^[66]	口服卡培他滨 1 660 mg/m ² , 连续第 1~21 天, 休息 7 d 为 1 个周期, 连续 6 个周期
	GEM+厄洛替尼 ^[67]	每周第 1、8、15、22、29、36、43 天, 8 周, 静脉滴注 GEM 1 000 mg/m ² , 然后第 1、8、15 天, 静脉滴注 GEM 1 000 mg/m ² , 每 4 周重复; 厄洛替尼 100 mg/d 口服		
晚期二线化疗方案	纳米脂质体伊立替康+氟尿嘧啶(5-FU)/甲酰四氢叶酸钙(LV) ^[68]	纳米脂质体伊立替康 80 mg/m ² 静脉滴注, 然后 LV 400 mg/m ² 静脉滴注, 5-FU 第 1 天静脉滴注 400 mg/m ² 后, 2 400 mg/m ² 静脉持续泵入, 46 h, 每 14 天给药一次	GEM 为基础的单药	每周第 1、8、15 天, 静脉滴注 GEM 1 000 mg/m ² , 每 4 周重复
	5-FU/LV/奥沙利铂 ^[69]	每周第 1、8、15、22 天 LV 200 mg/m ² 静脉滴注, 5-FU 2 000 mg/m ² , 24 h 静脉持续泵入; 第 8、22 天奥沙利铂 85 mg/m ² 静脉滴注; 最后一次给药后休息 3 周进入下一个疗程	5-FU 类为基础的单药化疗	

注:空项示无内容

用仍有争议。对于术后有肿瘤残留或有淋巴结转移的患者,建议术后行辅助放疗^[67]。虽然尚无高级别循证医学证据支持,但多项回顾性大样本病例对照研究结果显示,对于存在高危因素(如 R1 切除、淋巴结阳性或淋巴血管侵犯之一)的患者,术后放疗可获得生存获益^[68-72]。

5. 局部进展期胰腺癌患者的放疗:虽然尚无前瞻性随机对照研究证实其生存获益,但能使肿瘤局部控制率提高^[73],已被业界多数学者推荐。基于图像引导和呼吸运动管理的现代放疗技术,如 X 线的立体定向放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)和质子重离子放疗,可提高放疗的生物学剂量,有望改善疗效^[74-77]。EUS 引导下的胰腺癌瘤体内放射性粒子植入的内照射技术,对于镇痛有一定效果,但能否使患者生存获益尚未被证实^[78-79]。

6. 手术后局部和(或)腹膜后淋巴结复发:如果无法再次手术且可排除远处转移,放疗应作为首选的局部治疗方法^[80-83]。

7. 姑息镇痛治疗:肿瘤引起的腹背疼痛,不管是否有远处转移或有转移灶引起的疼痛,放疗均可

作为姑息治疗,缓解疼痛。

8. 推荐采用调强适形放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT),有条件的放疗中心可考虑使用 SBRT 或质子重离子放疗技术。

二、放疗原则

1. 可切除和交界可切除胰腺癌的新辅助化放疗:(1)因体能状态不佳或合并症等暂时不能耐受手术的患者;或预计手术创伤可能导致辅助治疗困难或延迟的患者,MDT 讨论后可考虑先行新辅助化放疗,以提高手术切除率。(2)新辅助化放疗目前仅推荐用于交界可切除胰腺癌,不常规推荐用于可切除胰腺癌。新辅助化放疗指征:①肿瘤浸润至胰腺被膜外;②肿瘤侵犯大血管;③CA19-9 明显升高($\geq 1\,000$ U/ml)等。推荐在 GEM 为基础的诱导化疗后给予新辅助放疗。同步化疗建议使用 GEM 或氟尿嘧啶类化疗药物^[65]。新辅助化放疗后 4~8 周,评价肿瘤无进展后考虑手术,但放疗所致的纤维化会增加手术难度。新辅助放化疗中的放疗尚无标准方案,常用总剂量为 45.0~50.4 Gy, 1.8~2.0 Gy/次,每周照射 5 次。亦可采用总剂量 36 Gy, 2.4 Gy/次,

每周5次照射。

2. 胰腺癌的术后放疗: (1) 指征: ①区域淋巴结转移(N1~2期), 特别是淋巴结包膜外浸润; ②切缘阳性(R1); ③局部有病灶残留(R2切除)^[84]; ④淋巴血管侵犯或神经侵犯。(2) 照射范围: 尚无明确的定论。美国肿瘤放疗协会(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)建议照射范围包括肿瘤床、胰肠吻合口及邻近淋巴结引流区(腹腔干、肠系膜上动脉、门静脉和腹主动脉周围)^[85]。但近年来多项基于术后局部复发部位的研究建议缩小照射靶区, 仅需照射腹腔干和肠系膜上动脉起始段周围的高危复发区域, 并避免照射胆肠吻合口和胰肠吻合口^[85-88]。放疗总剂量为45.0~50.4 Gy, 分割剂量1.8~2.0 Gy/次, 高危复发部位可加量5.0~9.0 Gy^[89]。

3. 局部进展期胰腺癌的同步化放疗: (1) 指征: ①局部进展期胰腺癌; ②一般情况好[美国东部肿瘤协助组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0~1级]; ③主要器官功能好; (2) 强烈建议在3~6个月诱导化疗后进行; (3) 同步化放疗的化疗建议: 卡培他滨或替吉奥联合放疗^[90]; (4) 照射靶区: 一般建议仅照射临床可见肿瘤。采用SBRT技术时, 可依据影像学图像中可见肿瘤范围进行非均匀外扩, 形成计划靶区, 可能获得更好的局控效果^[91]; (5) 放疗剂量: 常规分割放疗, 总剂量为45.0~54.0 Gy, 1.8~2.0 Gy/次, 每周5次。如果肿瘤远离消化道, 在不超过消化道耐受剂量的前提下, 放疗总剂量可相应提高。如肿瘤未侵犯消化道, 或距消化道大于1 cm, 可以采用SBRT技术, 目前推荐的分割剂量为25.0~45.0 Gy/3~5次^[92]。(6) 合并梗阻性黄疸的患者, 放疗开始前需予减黄治疗, 待黄疸消退后再开始放疗。

4. 手术后局部肿瘤和(或)区域淋巴结复发的化放疗: 对既往未接受过放疗的患者, 建议化疗后行同步放化疗。放疗的靶区和剂量同“局部进展期胰腺癌的同步化放疗”。

5. 减症放疗^[93-94]: (1) 腹背疼痛: 对原发病灶进行放疗, 放疗剂量为25.0~36.0 Gy, 分割剂量为2.4~5.0 Gy/次。(2) 对转移性病变(如骨转移)进行放疗, 总剂量为30.0 Gy/10次照射, 或SBRT单次8.0 Gy照射, 或分次SBRT治疗。

6. 再程放疗: (1) 对于已行IMRT或SBRT但出现局部复发的患者, 若无法二次手术切除, 可以选择性地实施再程放疗^[95-97]。但需要高级别循证医学证据来证实其疗效。(2) 再程放疗前, 需谨慎评

估治疗的安全性, 并选择合适的患者。有研究结果表明, 可根据肿瘤分期及首次放疗的效果筛选可能获益的患者^[98], 但需要高级别循证医学证据来证实。(3) 再程放疗的剂量必须根据两次放疗的间隔时间、第一次放疗时的处方剂量和正常组织受照剂量来决定, 原则上再程放疗总剂量不超过首次放疗剂量。

其他治疗

一、动脉内灌注化疗

采用动脉内灌注化疗治疗胰腺癌的效果存在争议^[99-100], 建议参加临床研究。但需注意其适应证和禁忌证(表8)。临床操作中建议: (1) 若见肿瘤供血动脉, 超选后行灌注化疗。(2) 若未见肿瘤供血动脉, 建议胰头、胰颈部肿瘤经胃十二指肠动脉灌注化疗; 而胰体尾部肿瘤则根据肿瘤范围、血管造影情况, 经腹腔动脉、肠系膜上动脉或脾动脉灌注化疗。(3) 对于伴有肝转移者经肝固有动脉灌注化疗, 若造影见肝内转移灶供血丰富, 可联合栓塞治疗。

表8 胰腺癌动脉灌注化疗的适应证和禁忌证

项目	内容
适应证	(1) 梗阻性黄疸(胆管引流或内支架置入术后) (2) 不宜手术或不愿手术、接受其他方法治疗或术后复发的患者 (3) 控制疼痛、出血等疾病相关症状 (4) 灌注化疗作为特殊形式的新辅助化疗
相对禁忌证	(1) 造影剂轻度过敏 (2) KPS评分<70分或ECOG评分>2级 (3) 有出血和凝血功能障碍性疾病不能纠正及有出血倾向者 (4) 白细胞计数<4.0×10 ⁹ /L (5) 血小板计数<80×10 ⁹ /L
绝对禁忌证	(1) 肝肾功能严重障碍: 总胆红素>51 μmol/L、ALT>120 U/L (2) 有明显出血倾向者: 凝血酶原时间<40%或血小板计数<50×10 ⁹ /L (3) 中等或大量腹水、全身多处转移 (4) 全身器官功能衰竭

注: KPS评分: 卡氏评分, ECOG: 美国东部肿瘤协助组

二、支持治疗

改善胰腺癌患者的生活质量是支持治疗的重要目的。最佳支持治疗应贯穿胰腺癌治疗始终, 尤以终末期患者为主: 对ECOG评分3~4级的胰腺癌患者推荐首选支持治疗; 围手术期及胰腺癌系统治疗期间亦需选择合适的支持治疗。

1. 疼痛管理在胰腺癌支持治疗中尤为重要, 需要MDT讨论后按照癌痛治疗的三阶梯方法开展。阿片类制剂是胰腺癌疼痛治疗的基石, 若阿片类药

物不能控制疼痛或导致不能耐受的不良反应,推荐使用神经丛切断、EUS 引导或 CT 引导下的神经丛消融术或无水酒精注射等。疼痛管理应达到“4A”目标,即充分镇痛、最优生存、最小不良反应、避免异常用药。

2. 营养不良甚至恶液质在终末期胰腺癌患者中较常见。首先应对患者进行恶液质的诊断与分期^[101];其次在判定全身营养状况和患者胃肠道功能状况的基础上制订营养治疗计划:(1)生命体征平稳但自主进食障碍者,推荐营养支持治疗。(2)生命体征不稳定和多器官功能衰竭者,原则上不考虑系统性营养支持治疗。(3)酌情选用能够逆转恶液质异常代谢的代谢调节剂,目前使用的药物包括 ω -3 多不饱和脂肪酸和沙利度胺等。

3. 对于严重恶性腹水的患者,推荐腹腔置管引流;同时可以尝试腹腔热灌注治疗。

4. 对于胰腺外分泌功能不全,进而引起营养物质吸收障碍者,可用胰酶替代治疗。

三、中医中药治疗

中医药治疗胰腺癌的循证医学证据不多,需要积极开展临床多中心试验研究。

四、其他治疗及其进展

主要包括去间质治疗、分子靶向治疗、免疫治疗等,目前多在临床试验阶段,可以进行临床研究。

1. 去间质治疗:包括透明质酸酶抑制剂、Hedgehog 信号阻断剂、基质金属蛋白酶抑制剂及肿瘤相关成纤维细胞去除剂等,目前均处于临床试验阶段^[101-104],且多数研究失败。

2. 靶向治疗:目前推荐使用厄洛替尼联合 GEM 进行局部进展或合并远处转移胰腺癌的系统治疗,但临床效果不佳^[105]。对 *EGFR* 扩增并 *KRAS* 基因野生型的局部进展或合并远处转移的胰腺癌患者,尼妥珠单抗联合 GEM 能延长总体生存时间^[106]。对不可切除的局部进展期或合并远处转移胰腺癌患者,最新推荐进行基因检测,存在 *NTRK* 融合基因的患者建议使用拉罗替尼或恩曲替尼治疗^[107];存在胚系,甚至包括体系在内的 *BRCA1/2* 基因突变患者,可以在铂类药物有效后的维持治疗阶段使用奥拉帕尼^[29, 38, 108];对于未检测到胚系 *BRCA1/2* 基因突变的患者,铂类药物有效后也可考虑在维持治疗阶段使用奥拉帕尼^[109],但需要高级别证据证实其有效性。

3. 免疫治疗:胸腺法新是一种广泛使用的免疫增强剂,同时与放化疗连用,具有增敏作用。免疫

检查点抑制剂,如 PD-1 单克隆抗体帕博利珠单抗,推荐用于具有 MSI-H 或 dMMR 分子特征的转移性胰腺癌患者^[110]。新型嵌合抗原受体 T 细胞^[111]和个性化肿瘤疫苗^[112]是胰腺癌免疫治疗的新方向,而免疫联合疗法(如联合放疗、化疗、靶向治疗等,以及多种免疫药物的联合)是未来胰腺癌治疗的主流趋势。

4. 不可逆性电穿孔又称纳米刀。该技术 2011 年被美国 FDA 批准应用于临床,主要针对局部进展期胰腺癌患者^[113]。2015 年被中国 FDA 批准用于胰腺癌和肝癌的治疗。该技术的安全性和有效性尚需临床研究证实。

胰腺癌患者的全程管理

1. 临床怀疑胰腺癌,但难以与自身免疫性胰腺炎、慢性胰腺炎等疾病鉴别时,应对患者进行密切随访。随访项目包括 CT、MRI 等影像学检查和 CA19-9、CA125、CEA 等血清肿瘤标志物检查,必要时可重复行 EUS 穿刺活检和(或)PET-CT 检查。推荐随访时间为每 2~3 个月 1 次。

2. 接受手术治疗后的胰腺癌患者,术后第 1 年,建议每 3 个月随访 1 次;第 2~3 年,每 3~6 个月随访 1 次;之后每 6 个月随访 1 次。随访项目包括血常规、血生化、CA19-9、CA125、CEA 等血清肿瘤标志物,超声、X 线、胸部薄层 CT 扫描、全腹部(包括盆腔)增强 CT 等检查。建议终身随访。怀疑肝转移或骨转移的患者,加行肝脏 MRI 和骨扫描。

3. 局部进展期或合并远处转移的晚期胰腺癌患者,在治疗过程中应至少每 2~3 个月随访 1 次。随访包括血常规、血生化、CA19-9、CA125、CEA 等血清肿瘤标志物,胸部 CT、上腹部增强 CT 等检查,必要时复查 PET-CT。

随访的目的是综合评估患者的营养状态和肿瘤进展情况等,及时调整综合治疗方案。

胰腺癌综合诊治的若干热点问题

一、推荐对以下具有高危因素的人群定期开展胰腺癌筛查

1. 存在已知的胰腺癌易感基因,如 *ATM*、*BRCA1*、*BRCA2*、*CDKN2A*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*EPCAM*、*PALB2*、*STK11*、*TP53* 等致病和(或)可能致病胚系突变,以及存在与胚系致病或可能致病突变

的胰腺癌家族史(一级或二级亲属)的人群。

2. 家族内有 2 名及以上一级亲属罹患胰腺癌的人群(即使没有已知致病/可能致病的胚系变异)。

3. 家族内有 3 名及以上一级和(或)二级亲属罹患胰腺癌的人群(即使没有已知致病或可能致病胚系变异)。

4. 推荐在具有丰富临床经验及研究条件的大型胰腺中心开展胰腺癌筛查。

5. 筛查方式及间隔:每年进行一次增强 CT、MRI、MRCP 和(或)EUS 检查;对筛查发现可疑个体,可以缩短筛查间隔时间。

6. 筛查起始年龄:(1)对于携带 *STK11* 或 *CDKN2A* 致病或可能致病胚系突变的个体,筛查年龄提早为 30~40 岁(同时具有明确家族史的个体,将家族中最早诊断胰腺癌的年龄提前 10 年,两者中选取更年轻的成员开始胰腺癌筛查)。(2)对于携带其他胰腺癌易感基因,如 *ATM*、*BRCA1*、*BRCA2*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*EPCAM*、*PALB2*、*TP53* 等致病或可能致病胚系突变的个体,筛查初始年龄一般定为 50 岁(同时具有明确家族史的个体,从家族中最早诊断胰腺癌的年龄提前 10 年,两者中选取更年轻的成员,开始胰腺癌筛查)。

二、胰腺癌诊治开展 MDT 的重要性?

原则上,胰腺癌患者诊治的各个阶段均应开展 MDT 讨论,由多学科专家(胰腺外科、消化内科、肿瘤内科、放疗科、影像科、病理科、疼痛科、介入科、营养科等)共同制定诊治方案并贯彻始终。

三、胰腺癌病理学诊断过程中如何对活检部位进行选择?

1. 无远处转移病灶的“胰腺占位”,病理取材部位为胰腺原发病灶。

2. 高度怀疑合并远处转移的“胰腺占位”,取材部位可选转移病灶,如肝脏病灶。

四、基因检测在胰腺癌诊治过程中是否必要?

1. 对于任何确诊的胰腺癌患者,推荐使用全面的遗传性肿瘤基因谱进行胚系突变的检测。

2. 对于致病性突变检测阳性或具有明确家族史的患者,推荐开展深入的遗传分析评估(如详细调查疾病家族史等)。

3. 对于接受治疗的局部进展期或转移性胰腺癌患者,推荐开展基于肿瘤组织样本的体细胞基因谱分析;对于无法获得组织样本的病例,可行外周血 cfDNA 的检测。

五、关于胰腺癌临床诊断标准的制定?

鉴于胰腺特殊的解剖位置和胰腺癌特殊的生物学性状,部分高度怀疑胰腺癌却未能获取细胞学或组织学诊断的患者,经 MDT 讨论后,可以慎重做出临床决策,开展合理治疗^[80]。推荐做到以下几点。

1. 具有完善的临床资料,包括全面、多次的血清学和各项高质量影像学检查。

2. 专业的介入科或内镜科医师反复穿刺活检,并由经验丰富的多名病理科医师集中会诊。

3. 与患者及家属多次沟通治疗风险,签署知情同意书。

4. 由 MDT 专家共同制定最终决策,治疗过程中严密监测。

六、如何对胰腺癌可切除性进行评估?

1. 胰腺癌可切除性的判断需要 MDT 专家讨论后决定。

2. 推荐三维 CT 薄层增强扫描,甚至 EUS,对胰腺癌局部侵犯血管程度进行评估。

3. 推荐 CT 和(或)MRI 对肿瘤远处转移情况进行评估。

4. 临床高度怀疑远处转移但 CT 和(或)MRI 未证实的患者,推荐 PET-CT 或 PET-MRI 扫描,或可疑转移灶活检,必要时行腹腔镜探查。

七、在专业大型胰腺中心进行胰腺癌根治术的必要性

与小型中心相比,大型中心实施的胰腺癌根治术具有更低的手术并发症发生率和围手术期死亡率,同时,大样本回顾性资料显示,在大型中心接受根治手术的患者具有相对长的无病生存时间和总体生存时间^[114-115]。因此,推荐由大型中心经验丰富的医师主持开展胰腺癌根治术及相关诊疗措施,特别是接受新辅助治疗或转化治疗后的交界可切除和局部进展期胰腺癌患者,应到专业中心进行根治手术。

八、胰腺癌根治术前是否需要减黄治疗?

1. 术前进行胆道引流解除梗阻性黄疸的必要性存在争论^[116-117],尚无明确的术前减黄指标,推荐经 MDT 讨论后综合判断。

2. 高龄或体能状态较差的患者,若梗阻性黄疸时间较长,合并肝功能明显异常、发热及胆管炎等感染表现,推荐术前行减黄治疗。

3. 术前拟行新辅助治疗的梗阻性黄疸患者,推荐首先进行减黄治疗。

九、如何选择合理有效的减黄方式？

1. 拟行开腹手术的患者推荐经内镜逆行性胰胆管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) 下置入鼻胆管或塑料支架, 或行经皮经肝胆管引流 (percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD); 拟行腹腔镜胰十二指肠切除术的患者, 推荐通过 PTCD 减黄。

2. 对于局部进展期不可切除胰腺癌或合并远处转移者, 推荐 ERCP 下置入金属支架术减黄。

3. 合并上消化道狭窄、梗阻等不能开展 ERCP 下支架置入的梗阻性黄疸患者, 或 ERCP 下支架减黄失败、反复胆道感染的患者, 推荐经 PTCD 减黄或行胆道旁路手术。

十、腹腔镜和机器人手术在胰腺癌中的应用

1. 腹腔镜和机器人胰十二指肠切除术手术安全性不断提高, 但作为一种复杂、高风险手术, 需要强调较长时间的学习曲线和专业训练。与开放手术相比, 其“微创”优势已获证实, 但“肿瘤学”效应获益仍需进一步验证。推荐开展临床研究或在大型专业中心由有经验的胰腺外科医师实施此类手术。

2. 腹腔镜和机器人胰体尾切除术的微创优势明显, 在国内外广泛应用, 但其“肿瘤学”获益仍需高级别循证医学证据证实。推荐参加临床研究或在大型专业中心由有经验的胰腺外科医师实施手术。

3. 对存在明显胰外侵犯的胰腺癌开展腹腔镜和机器人手术尚有争议, 需进一步总结。

4. 对可疑局部进展和(或)远处转移的胰腺癌患者, 推荐开展腹腔镜探查。腹腔镜探查可发现腹膜和肝脏等表面微小转移, 并可切取活检, 弥补目前影像学检查分期的不足, 具有诊断和更精确的分期价值, 推荐在开放手术前积极开展。结合腹腔镜超声检查可有助于详细了解肿瘤与血管的关系, 进一步判断肿瘤的可切除性。

十一、如何对手术标本或手术切缘进行标记和取材？

1. 应在术者或第一助手的指导下完成标本淋巴结的获取、命名和分装。

2. 应由术者和病理科医师共同完成对标本各切缘的标记和描述。如术中联合门静脉或肠系膜上静脉切除, 则应对静脉受累部位分别取材送检, 并根据静脉浸润深度做详细分类(表9)。

表9 胰腺癌手术切缘描述和静脉浸润深度的鉴定

切缘描述	静脉浸润深度
胰腺前侧(腹侧)切缘	静脉壁外膜受累
胰腺后侧(背侧)切缘	
胰腺肠系膜上静脉沟槽切缘	
胰腺肠系膜上动脉切缘	累及静脉壁, 但内膜未受累
胰腺断端	
胃切缘近端	
空肠切缘远端	
胆管切缘	累及静脉壁全层

注: 切缘的定位及评估, 需要临床医师与病理科医师协作, 依据统一的评估分析标准, 共同完成。

3. 推荐将距切缘 1 mm 内无肿瘤细胞浸润定义为 R0 切除; 距切缘 1 mm 组织内有肿瘤细胞浸润定义为 R1 切除; 肉眼可见的肿瘤残留定义为 R2 切除。

十二、扩大切除能否提高胰腺癌手术效果？

1. 目前尚无胰腺癌扩大切除的明确指征, 推荐开展多中心临床研究。

2. 扩大切除的基本要求是做到 R0 或 R1 切除, 不推荐开展 R2 切除术。

3. 推荐开展能达到 R0 切除标准的联合门静脉或肠系膜上静脉切除, 否则不建议实施这一扩大手术方式。

4. 扩大淋巴结清扫或神经丛切除对患者长期生存的影响存在争论, 尚需临床研究证实。

5. 针对交界可切除和局部进展期患者, 新辅助治疗或转化治疗后扩大切除较姑息性治疗更能带来生存获益。

十三、胰腺癌根治术后是否需要常规留置腹腔引流管？

与胰十二指肠切除术相比, 随机对照试验研究结果显示, 胰体尾切除术后无需留置腹腔引流管^[119-123], 但该观点仍有争议。临床应用中多依据胰腺质地、患者全身状况、术者经验综合评估。

1. 提倡开展胰体尾切除术后腹腔引流管留置与否的多中心临床研究, 获得国人数据。

2. 推荐胰十二指肠切除术后常规放置腹腔引流管, 但可视引流物性状、流量及淀粉酶浓度等早期拔除。

3. 提倡开展随机对照试验研究, 制定胰十二指肠切除术后早期拔除引流管的标准, 评价其安全性及可行性。

十四、胰十二指肠切除术后常规留置鼻胃管的必要性

1. 不推荐胰十二指肠切除术后常规或长期留置鼻胃管;即使术后留置,亦建议早期拔除。

2. 留置鼻胃管并不能预防胃排空延迟。

十五、胰腺术后是否需要应用生长抑素及其类似物?

理论上,生长抑素及其类似物可以减少消化液的分泌,降低胰腺癌术后胰瘘的发生率,但大样本量的随机对照试验研究并未获得一致性的结论。目前不推荐胰腺癌术后常规使用生长抑素及类似物预防胰瘘;但对于胰腺质软、胰管细及体重指数高的肥胖患者,建议预防性应用。

十六、血清肿瘤标志物能否预测胰腺癌手术切除率并判断预后?

血清肿瘤标志物,如 CA19-9 可以在影像学检查基础上提示并预测手术效果,但其准确性仍需要大规模临床研究来证实^[124-125]。目前证据表明:(1)术前血清 CA19-9 水平越高,胰腺癌手术切除率越低。(2)手术前后血清 CA19-9 变化与患者术后生存密切相关。术后 CA19-9 水平对手术效果的预测较术前 CA19-9 水平更有价值,术后 CA19-9 降至正常范围的患者预后较好。(3)血清肿瘤标志物 CA125 和胰腺癌转移密切相关,对胰腺癌可切除性的预测有重要价值。(4)对 Lewis 抗原阴性和 CA19-9 不表达的胰腺癌患者,CA125 联合 CEA 有助于预测这部分患者的预后。

十七、可切除胰腺癌患者是否推荐接受术前新辅助治疗?

1. 可切除胰腺癌开展新辅助治疗仍存在争议,建议开展临床研究。

2. 推荐具有如下高危因素的患者接受新辅助治疗:(1)较高水平的血清 CA19-9;(2)较大的胰腺原发肿瘤;(3)广泛淋巴结转移;(4)严重消瘦和极度疼痛等的患者进行新辅助治疗。2016 年 CSPAC 专家共识推荐具有 CEA+、CA125+、CA19-9 $\geq$ 1 000 U/ml 血清学特征的患者首选新辅助治疗^[121]。

3. 新辅助治疗以化疗为主导,放疗的效果仍存在争议。对于体能状态好的患者,目前推荐方案:(1)FOLFIRINOX 或 mFOLFIRINOX,序贯或不加放化疗;(2)GEM 联合白蛋白结合型紫杉醇,序贯加或不加放化疗。

4. 对于携带 *BRCA1/2* 基因突变的患者,推荐:(1)FOLFIRINOX 或 mFOLFIRINOX,序贯联合或不联合放化疗;(2)GEM 联合顺铂,序贯或不加放化疗。

十八、RECIST 1.1 标准是否能在胰腺癌根治术前反映新辅助治疗效果?

1. 由于胰腺癌富含间质,基于影像学 RECIST 标准的术前评估不能全面反映胰腺癌新辅助治疗效果。

2. 新辅助治疗前后血清 CA19-9 的变化对提示新辅助治疗效果具有重要价值。另外,基于液体活检的各种指标(如循环血游离癌细胞、ctDNA、cfDNA、外泌体、microRNA 等)也具有极大的临床实用性,期待临床试验证实。

3. 新辅助治疗后门静脉、肠系膜上静脉、肠系膜上动脉、肝总动脉周围软组织影的轻度增加,不作为手术探查的禁忌证。

十九、哪些接受新辅助治疗和(或)转化治疗后的胰腺癌患者应进行手术探查?

1. 新辅助治疗后,原发肿瘤稳定且无远处转移的患者均推荐积极手术探查。

2. 对于接受新辅助治疗的可切除和交界可切除患者,只要影像学检查结果提示局部肿瘤无明显进展,同时 CA19-9 水平稳定或降低,均推荐手术探查。

3. 对于术前接受转化治疗的局部进展期胰腺癌患者,治疗后 CA19-9 下降幅度超过 50%,全身情况如体能状态评分、疼痛缓解度、体重及营养状态等改善后,亦推荐积极手术探查。

4. 推荐腹腔镜探查作为主要的手术探查方式。

5. 这部分患者的手术应该在大型专业中心由有经验的医师开展。

二十、RECIST1.1 标准是否反映免疫治疗疗效?

1. RECIST1.1 标准不适合评判免疫治疗效果。因为:(1)免疫治疗(尤其肿瘤疫苗)的长时性可能不会导致肿瘤体积的缩小,却能有效延长患者的无病进展期。(2)免疫治疗过程中出现如假性进展或反应不一致等现象,虽有违 RECIST 1.1 疗效判断标准,但一定程度上可能提示肿瘤治疗有效。

2. 特异性评判免疫治疗效果的 iRECIST 标准见表 10^[126],仍需要进一步完善。

二十一、血清或组织学分子标记能否预测胰腺癌化疗疗效?

1. 血清 CA19-9 水平及其变化对化疗疗效的预测有重要价值,但还需要更高级别的循证医学证据。目前几项研究结果可以作为参考:(1)术后血清 CA19-9 <90 U/ml 的胰腺癌患者辅助化疗后无瘤

表 10 RECIST 和 iRECIST 的比较

项目	RECIST 1.1	iRECIST
靶病灶和非靶病灶	应用靶病灶的直径之和进行评估;其中可测量病灶定义为肿瘤最大径 ≥ 10 mm、淋巴结最小径 ≥ 15 mm 的病灶;肿瘤评估最多纳入 5 个靶病灶(每个器官最多纳入 2 个)	
新病灶	代表疾病进展	不代表正式进展;新发病灶不加入之前的肿瘤负荷中进行评估
完全缓解(CR)	所有靶病灶和非靶病灶消失;淋巴结短径 < 10 mm;无新发病灶	
部分缓解(PR)	与基线相比,肿瘤负荷减少 $\geq 30\%$,非靶病灶无明显进展;无新发病灶	
疾病稳定(SD)	既没 PR,也没 PD	
疾病进展(PD)	与最佳疗效相比,肿瘤长径之和增加 $\geq 20\%$,绝对值增加至少 5 mm;或非靶病灶明显进展;或出现新发病灶	待证实的疾病进展(iUPD) 与最佳疗效相比,肿瘤负荷增加 $\geq 20\%$,且绝对值增加至少 5 mm;或非靶病灶进展;或出现新病灶 iUPD 患者需要至少 4 周后再次评价确认是否进展
确认的 PD	不需要确认	靶病灶或非靶病灶确认增大;或新靶病灶长径之和 > 5 mm;或新的非靶病灶进展;或出现其他新病灶

生存时间显著延长,而术后血清 CA19-9 水平 > 90 U/ml 的患者不能从辅助化疗中获益。(2)接受新辅助化疗的交界可切除患者,新辅助化疗后血清 CA19-9 ≤ 40 U/ml 者术后可获得较长的生存时间。(3)晚期胰腺癌患者,排除黄疸等影响后的治疗前血清 CA19-9 水平可以独立判断预后。

2. 检测根治术后胰腺癌组织样本内的人类平衡型核苷转运载体 1 (human equilibrative nucleoside transporter 1, hENT1) 表达水平,可预测术后 GEM 辅助化疗的效果,hENT1 高表达者对 GEM 更加敏感,治疗后中位生存时间较低表达者显著延长。

3. 检测新辅助治疗前胰腺癌组织内羧酸酯酶 2 表达^[127],或者治疗前后血浆内 miR-181a-5p 变化^[128]可预测交界可切除患者对新辅助 FOLFIRINOX 方案的敏感性。

4. 近年来证实肿瘤内某些微生物的存在与胰腺癌耐药有关,有望成为预测胰腺癌化疗敏感性的靶标,期待临床研究证实。

二十二、“维持治疗”在胰腺癌综合诊治中的价值

1. 一线治疗无进展的晚期胰腺癌患者(包括①转移性胰腺癌系统化疗后或②局部进展期胰腺癌同步化放疗后),若体能状态良好,可以考虑维持治疗。

2. 目前推荐的维持治疗方案,仅针对携带胚系 BRCA 基因突变的转移性胰腺癌患者。经一线含铂方案化疗 16 周后肿瘤无进展,且体能状态评分良好的患者,用 PARP 抑制剂奥拉帕尼维持治疗^[38]。另外,在临床上尝试的其他维持方案有:(1)

FOLFIRINOX 方案后选择 FOLFIRI 或 FOLFOX 方案维持治疗;(2)FOLFIRINOX 方案后用 5-FU/LV 或卡培他滨维持治疗;(3)GEM 联合白蛋白结合型紫杉醇后选择单药 GEM 维持治疗;(4)白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥后采用替吉奥维持治疗。但以上方案尚需高级别的临床试验结果证实。

3. 维持治疗的时间定义为持续至疾病进展或不良反应难以耐受。

二十三、“序贯治疗”新理念在胰腺癌中的尝试

1. 序贯治疗对提高胰腺癌的疾病控制率、延长无病进展时间和总体生存时间方面可能有效,但需要高级别临床研究证据来证实。

2. 目前尚无推荐的胰腺癌序贯治疗方案,2018 年两项法国多中心的二期临床研究结果提示,以下序贯方案能提高转移性胰腺癌的疾病控制率,并延长患者的无病生存时间:(1)白蛋白结合型紫杉醇联合 GEM(2 个月)序贯 FOLFIRI(2 个月),相互交替(试验项目:PRODIGE37-FIRGEMAX 随机对照二期临床研究);(2)白蛋白结合型紫杉醇联合 GEM(1 个周期)序贯 FOLFIRINOX(2 个周期),相互交替。上述方案或新方案的选择需要更高级别的循证医学证据来证实。

二十四、一线或二线化疗失败后的胰腺癌患者是否继续开展系统性治疗?

推荐一线或二线化疗失败后体能状态较好的局部晚期、复发性或合并远处转移的胰腺癌患者继续接受系统性治疗。建议参加临床研究或通过基因检测为临床用药提供参考。

二十五、如何定义晚期胰腺癌中化疗应用的时限?

推荐将化疗持续应用于不可切除(包括肿瘤局部进展不可切除、复发性或合并远处转移)胰腺癌,除非肿瘤明显进展或药物毒性限制其继续使用。

二十六、放化疗结合是否能提高局限性胰腺癌的疗效?

1. 对于根治术后具有高危因素的胰腺癌(如①区域淋巴结转移,特别是淋巴结包膜外浸润;②切缘阳性;③局部有病灶残留;④淋巴血管侵犯或神经侵犯),推荐4~6个疗程的全身化疗后,评估疾病状态。对于未发生远处转移的患者,进一步序贯同期放化疗。

2. 对于局部进展期不可切除的胰腺癌,推荐全身化疗后续贯5-FU、GEM为基础的同步放化疗方案。

二十七、胰腺癌患者治疗过程中是否推荐术中放疗?

术中放疗尚未被证实能提高胰腺癌患者生存率。不推荐在胰腺癌根治术中同期开展术中放疗,该方面的研究应在有条件的医院进行临床试验^[129-130]。

本指南旨在为胰腺癌临床规范化诊治提供参考及指导,指南内容不可能涵盖所有临床现象,鉴于胰腺癌生物学行为的复杂性,治疗方案与治疗效果之间存在不确定性,临床实践中应据患者的具体情况,在前述原则与框架内个体化选择具体治疗方案,最大限度改善患者预后。

本指南撰写和审定委员会成员名单

组长:赵玉沛(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)

组员(按姓氏汉语拼音排序):白永瑞(上海交通大学医学院附属仁济医院)、陈汝福(中山大学孙逸仙纪念医院)、窦科峰(陆军军医大学西京医院)、达明绪(甘肃省人民医院)、傅德良(复旦大学附属华山医院)、郝继辉(天津医科大学肿瘤医院)、蒋国梁(复旦大学附属肿瘤医院)、金政锡(黑龙江省医院)、李宏为(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、李升平(中山大学附属肿瘤医院)、廖泉(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、刘颖斌(上海交通大学医学院附属仁济医院)、刘续宝(四川大学华西医院)、蒋奎荣(江苏省人民医院)、晋云(云南省第一人民医院)、牟一平(浙江省人民医院)、倪泉兴(复旦大学附属肿瘤医院)、全志伟(上海交通大学医学院附属新华医院)、秦仁义(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、邵成浩(海军军医大学长征医院)、沈柏用(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、孙志为(云南省第一人民医院)、孙备(哈尔滨医科大学附属第一医院)

院)、田伯乐(四川大学华西医院)、忤正(西安交通大学第一附属医院)、吴文铭(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、王春友(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、王理伟(上海交通大学医学院附属仁济医院)、王巍(复旦大学附属肿瘤医院)、杨尹默(北京大学第一医院)、虞先濬(复旦大学附属肿瘤医院)、张火俊(海军军医大学长海医院)、章真(复旦大学附属肿瘤医院)、张艳桥(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)、朱雄增(复旦大学附属肿瘤医院)

执笔专家:刘亮(复旦大学附属肿瘤医院)、王文权(复旦大学附属肿瘤医院)、高鹤丽(复旦大学附属肿瘤医院)、虞先濬(复旦大学附属肿瘤医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(12): 934-947. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30347-4.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34. DOI: 10.3322/caac.21551.
- [3] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [4] Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014 [J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(1): 1-12. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.01.
- [5] Luo G, Zhang Y, Guo P, et al. Global patterns and trends in pancreatic cancer incidence: age, period, and birth cohort analysis[J]. Pancreas, 2019, 48(2): 199-208. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001230.
- [6] Stoffel EM, McKernin SE, Brand R, et al. Evaluating susceptibility to pancreatic cancer: ASCO provisional clinical opinion[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(2): 153-164. DOI: 10.1200/JCO.18.01489.
- [7] Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer[J]. JAMA, 2009, 301(24): 2553-2562. DOI: 10.1001/jama.2009.886.
- [8] Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis[J]. Br J Cancer, 2015, 112(3): 580-593. DOI: 10.1038/bjc.2014.579.
- [9] Camara SN, Yin T, Yang M, et al. High risk factors of pancreatic carcinoma[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2016, 36(3): 295-304. DOI: 10.1007/s11596-016-1583-x.
- [10] Poruk KE, Gay DZ, Brown K, et al. The clinical utility of CA 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates[J]. Curr Mol Med, 2013, 13(3): 340-351. DOI: 10.2174/1566524011313030003.
- [11] Luo G, Liu C, Guo M, et al. CA19-9-Low&Lewis (+) pancreatic cancer: a unique subtype [J]. Cancer Lett, 2017, 385: 46-50. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.10.046.

- [12] Liao WC, Tu YK, Wu MS, et al. Blood glucose concentration and risk of pancreatic cancer: systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *BMJ*, 2015, 350: g7371. DOI:10.1136/bmj.g7371.
- [13] Xu J, Cao Z, Liu W, et al. Plasma miRNAs effectively distinguish patients with pancreatic cancer from controls: a multicenter study[J]. *Ann Surg*, 2016, 263(6): 1173-1179. DOI:10.1097/SLA.0000000000001345.
- [14] Xu L, Li Q, Xu D, et al. hsa-miR-141 downregulates TM4SF1 to inhibit pancreatic cancer cell invasion and migration[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(2): 459-466. DOI: 10.3892/ijo.2013.2189.
- [15] Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, et al. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2015, 523(7559): 177-182. DOI: 10.1038/nature14581.
- [16] Cohen JD, Javed AA, Thoburn C, et al. Combined circulating tumor DNA and protein biomarker-based liquid biopsy for the earlier detection of pancreatic cancers[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(38): 10202-10207. DOI: 10.1073/pnas.1704961114.
- [17] Ma L, Tian X, Guo H, et al. Long noncoding RNA H19 derived miR-675 regulates cell proliferation by down-regulating E2F-1 in human pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *J Cancer*, 2018, 9(2): 389-399. DOI: 10.7150/jca.21347.
- [18] Li W, Zhang X, Lu X, et al. 5-Hydroxymethylcytosine signatures in circulating cell-free DNA as diagnostic biomarkers for human cancers[J]. *Cell Res*, 2017, 27(10): 1243-1257. DOI:10.1038/cr.2017.121.
- [19] Feng HY, Chen YC. Role of bile acids in carcinogenesis of pancreatic cancer: an old topic with new perspective[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(33): 7463-7477. DOI: 10.3748/wjg.v22.i33.7463.
- [20] Herreros-Villanueva M, Bujanda L. Non-invasive biomarkers in pancreatic cancer diagnosis: what we need versus what we have[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(7): 134. DOI:10.21037/atm.2016.03.44.
- [21] Wei MY, Shi S, Liang C, et al. The microbiota and microbiome in pancreatic cancer: more influential than expected[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 97. DOI: 10.1186/s12943-019-1008-0.
- [22] Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(1): 291-304. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.11.004.
- [23] Tirkes T, Sandrasegaran K, Sanyal R, et al. Secretin-enhanced MR cholangiopancreatography: spectrum of findings[J]. *Radiographics*, 2013, 33(7): 1889-1906. DOI:10.1148/rg.337125014.
- [24] Xu HX, Chen T, Wang WQ, et al. Metabolic tumour burden assessed by ^{18}F -FDG PET/CT associated with serum CA19-9 predicts pancreatic cancer outcome after resection[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(6): 1093-1102. DOI:10.1007/s00259-014-2688-8.
- [25] Okasha HH, Naga MI, Esmat S, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration versus percutaneous ultrasound-guided fine needle aspiration in diagnosis of focal pancreatic masses[J]. *Endosc Ultrasound*, 2013, 2(4): 190-193. DOI: 10.4103/2303-9027.121239.
- [26] Li JH, He R, Li YM, et al. Endoscopic ultrasonography for tumor node staging and vascular invasion in pancreatic cancer: a meta-analysis[J]. *Dig Surg*, 2014, 31(4-5): 297-305. DOI:10.1159/000368089.
- [27] Shi S, Liang C, Xu J, et al. The strain ratio as obtained by endoscopic ultrasonography elastography correlates with the stroma proportion and the prognosis of local pancreatic cancer[J]. *Ann Surg*, 2020, 271(3): 559-565. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002998.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Du Y, Zhao B, Liu Z, et al. Molecular subtyping of pancreatic cancer: translating genomics and transcriptomics into the clinic[J]. *J Cancer*, 2017, 8(4): 513-522. DOI: 10.7150/jca.17622.
- [31] Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(3): 433-438. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.5546.
- [32] 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.
- [33] Peng J, Sun BF, Chen CY, et al. Single-cell RNA-seq highlights intra-tumoral heterogeneity and malignant progression in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cell Res*, 2019, 29(9): 725-738. DOI:10.1038/s41422-019-0195-y.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] Sivakumar S, de Santiago I, Chlon L, et al. Master regulators of oncogenic kras response in pancreatic cancer: an integrative network biology analysis[J]. *PLoS Med*, 2017, 14(1): e1002223. DOI:10.1371/journal.pmed.1002223.
- [37] Mahajan UM, Langhoff E, Goni E, et al. Immune cell and stromal signature associated with progression-free survival of patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(5): 1625-1639.e2. DOI:10.1053/j.gastro.2018.08.009.
- [38] Liang C, Shi S, Qin Y, et al. Localisation of PGK1 determines metabolic phenotype to balance metastasis and proliferation in patients with SMAD4-negative pancreatic cancer[J]. *Gut*, 2020, 69(5): 888-900. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317163.
- [39] Chan-Seng-Yue M, Kim JC, Wilson GW, et al. Transcription phenotypes of pancreatic cancer are driven by genomic

- events during tumor evolution [J]. *Nat Genet*, 2020, 52(2): 231-240. DOI:10.1038/s41588-019-0566-9.
- [40] Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline brca-mutated metastatic pancreatic cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4): 317-327. DOI: 10.1056/NEJMoa1903387.
- [41] Liu L, Xu HX, He M, et al. A novel scoring system predicts postsurgical survival and adjuvant chemotherapeutic benefits in patients with pancreatic adenocarcinoma: Implications for AJCC-TNM staging[J]. *Surgery*, 2018, 163(6):1280-1294. DOI:10.1016/j.surg.2018.01.017.
- [42] Shi S, Hua J, Liang C, et al. Proposed modification of the 8th edition of the ajcc staging system for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 2019, 269(5):944-950. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002668.
- [43] Zhang H, Wu X, Zhu F, et al. Systematic review and meta-analysis of minimally invasive versus open approach for pancreaticoduodenectomy[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(12): 5173-5184. DOI: 10.1007/s00464-016-4864-3.
- [44] Cao F, Li J, Li A, et al. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy versus standard procedure in the treatment of left-sided pancreatic cancer: A systemic review and meta-analysis[J]. *BMC Surg*, 2017, 17(1): 67. DOI:10.1186/s12893-017-0259-1.
- [45] Hartwig W, Gluth A, Hinz U, et al. Total pancreatectomy for primary pancreatic neoplasms: renaissance of an unpopular operation[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(3): 537-546. DOI:10.1097/SLA.0000000000000791.
- [46] Hackert T, Ulrich A, Büchler MW. Borderline resectable pancreatic cancer[J]. *Cancer Lett*, 2016, 375(2): 231-237. DOI:10.1016/j.canlet.2016.02.039.
- [47] Takahashi H, Akita H, Tomokuni A, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for borderline resectable pancreatic cancer: impact of venous and arterial involvement status on surgical outcome and pattern of recurrence[J]. *Ann Surg*, 2016, 264(6): 1091-1097. DOI:10.1097/SLA.0000000000001547.
- [48] Frigerio I, Regi P, Giardino A, et al. Downstaging in Stage IV Pancreatic Cancer: A New Population Eligible for Surgery? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(8):2397-2403. DOI:10.1245/s10434-017-5885-4.
- [49] 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.
- [50] Shi S, Yu X. Selecting chemotherapy for pancreatic cancer: far away or so close? [J]. *Semin Oncol*, 2019, 46(1): 39-47. DOI:10.1053/j.seminoncol.2018.12.004.
- [51] Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially curable pancreatic cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(20):2324-2328. DOI:10.1200/JCO.2017.72.4948.
- [52] Perez K, Clancy TE, Mancias JD, et al. When, what, and why of perioperative treatment of potentially curable pancreatic adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(5): 485-489. DOI:10.1200/JCO.2016.70.2134.
- [53] Altman AM, Wirth K, Marmor S, et al. Completion of adjuvant chemotherapy after upfront surgical resection for pancreatic cancer is uncommon yet associated with improved survival[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(12): 4108-4116. DOI:10.1245/s10434-019-07602-6.
- [54] Liu L, Xu H, Wang W, et al. A preoperative serum signature of CEA+/CA125+/CA19-9 $\geq$ 1000 U/mL indicates poor outcome to pancreatectomy for pancreatic cancer[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(9):2216-2227. DOI:10.1002/ijc.29242.
- [55] Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10073): 1011-1024. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6.
- [56] Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial[J]. *JAMA*, 2012, 308(2):147-156. DOI:10.1001/jama.2012.7352.
- [57] Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01) [J]. *Lancet*, 2016, 388(10041): 248-257. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30583-9.
- [58] Collisson EA, Bailey P, Chang DK, et al. Molecular subtypes of pancreatic cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(4):207-220. DOI:10.1038/s41575-019-0109-y.
- [59] Rahma OE, Duffy A, Liewehr DJ, et al. Second-line treatment in advanced pancreatic cancer: a comprehensive analysis of published clinical trials[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(8): 1972-1979. DOI:10.1093/annonc/mdt166.
- [60] Sahin IH, Askan G, Hu ZI, et al. Immunotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma: an emerging entity? [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(12): 2950-2961. DOI: 10.1093/annonc/mdx503.
- [61] Feng M, Xiong G, Cao Z, et al. PD-1/PD-L1 and immunotherapy for pancreatic cancer[J]. *Cancer Lett*, 2017, 407:57-65. DOI:10.1016/j.canlet.2017.08.006.
- [62] Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10018): 545-557. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00986-1.
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] Tienhoven GV, Versteijne E, Suker M, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): a randomized, controlled, multicenter phase 3 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(18s): LBA4002. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA4002.
- [66] Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer:

- results of the dutch randomized phase III PREOPANC trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(16): 1763-1773. DOI: 10.1200/JCO.19.02274.
- [67] National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 1. 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
- [68] Rutter CE, Park HS, Corso CD, et al. Addition of radiotherapy to adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in resected pancreatic adenocarcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base[J]. *Cancer*, 2015, 121(23): 4141-4149. DOI: 10.1002/cncr.29652.
- [69] Suss NR, Talamonti MS, Bryan DS, et al. Does adjuvant radiation provide any survival benefit after an R1 resections for pancreatic cancer?[J]. *Surgery*, 2018, 163(5): 1047-1052. DOI: 10.1016/j.surg.2017.09.022.
- [70] Kamarajah SK, Sonnenday CJ, Cho CS, et al. Association of adjuvant radiotherapy with survival after margin-negative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: a propensity-matched national cancer database(NCDB) analysis[J]. *Ann Surg*, 2019. [published online ahead of print February 25, 2019]. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003242.
- [71] Shinde A, Verma V, Li R, et al. The role of sequential radiation following adjuvant chemotherapy in resected pancreatic cancer[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2019, 10(3): 462-473. DOI: 10.21037/jgo.2019.01.19.
- [72] Moaven O, Clark CJ, Russell GB, et al. Optimal adjuvant treatment approach after upfront resection of pancreatic cancer: revisiting the role of radiation based on pathologic features[J]. *Ann Surg*, 2020, DOI: 10.1097/SLA.0000000000003770.
- [73] Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2016, 315(17): 1844-1853. DOI: 10.1001/jama.2016.4324.
- [74] Shinoto M, Yamada S, Terashima K, et al. Carbon ion radiation therapy with concurrent gemcitabine for patients with locally advanced pancreatic cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(1): 498-504. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.362.
- [75] Shinoto M, Terashima K, Suefuji H, et al. A single institutional experience of combined carbon-ion radiotherapy and chemotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(2): 333-339. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.08.026.
- [76] Kawashiro S, Yamada S, Okamoto M, et al. Multi-institutional study of carbon-ion radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group(J-CROS) Study 1403 Pancreas [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 101(5): 1212-1221. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.057.
- [77] Yu Z, Hong Z, Zhang Q, et al. Proton and carbon ion radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer: A phase I dose escalation study[J]. *Pancreatol*, 2020, 20(3): 470-476. DOI: 10.1016/j.pan.2020.01.010.
- [78] Jin Z, Du Y, Li Z, et al. Endoscopic ultrasonography-guided interstitial implantation of iodine 125-seeds combined with chemotherapy in the treatment of unresectable pancreatic carcinoma: a prospective pilot study[J]. *Endoscopy*, 2008, 40(4): 314-320. DOI: 10.1055/s-2007-995476.
- [79] Du Y, Jin Z, Meng H, et al. Long-term effect of gemcitabine-combined endoscopic ultrasonography-guided brachytherapy in pancreatic cancer [J]. *J Interv Gastroenterol*, 2013, 3(1): 18-24. DOI: 10.7178/jig.102.
- [80] Habermehl D, Brecht IC, Bergmann F, et al. Chemoradiation in patients with isolated recurrent pancreatic cancer-therapeutical efficacy and probability of re-resection[J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8: 27. DOI: 10.1186/1748-717X-8-27.
- [81] Nakamura A, Itasaka S, Takaori K, et al. Radiotherapy for patients with isolated local recurrence of primary resected pancreatic cancer. Prolonged disease-free interval associated with favorable prognosis[J]. *Strahlenther Onkol*, 2014, 190(5): 485-490. DOI: 10.1007/s00066-014-0610-8.
- [82] Comito T, Cozzi L, Zerbi A, et al. Clinical results of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the treatment of isolated local recurrence of pancreatic cancer after R0 surgery: A retrospective study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(4): 735-742. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.12.012.
- [83] Kawashiro S, Yamada S, Isozaki Y, et al. Carbon-ion radiotherapy for locoregional recurrence after primary surgery for pancreatic cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(1): 101-104. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.02.003.
- [84] Liu Z, Luo G, Guo M, et al. Lymph node status predicts the benefit of adjuvant chemoradiotherapy for patients with resected pancreatic cancer[J]. *Pancreatol*, 2015, 15(3): 253-258. DOI: 10.1016/j.pan.2015.03.012.
- [85] Goodman KA, Regine WF, Dawson LA, et al. Radiation Therapy Oncology Group consensus panel guidelines for the delineation of the clinical target volume in the postoperative treatment of pancreatic head cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(3): 901-908. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.022.
- [86] Dholakia AS, Kumar R, Raman SP, et al. Mapping patterns of local recurrence after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: a new approach to adjuvant radiation field design [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(5): 1007-1015. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.09.005.
- [87] Yu W, Hu W, Shui Y, et al. Pancreatic cancer adjuvant radiotherapy target volume design: based on the postoperative local recurrence spatial location[J]. *Radiat Oncol*, 2016, 11(1): 138. DOI: 10.1186/s13014-016-0714-7.
- [88] Zhang TT, Wei L, Yuan GW, et al. A new delineation method research of the clinical target volume for pancreatic cancer adjuvant radiotherapy[J]. *Cancer Radiother*, 2019, 23(3): 201-208. DOI: 10.1016/j.canrad.2018.09.004.
- [89] Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3503-3510. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.8469.

- [90] Hurt CN, Falk S, Crosby T, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of gemcitabine-or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(10): 1264-1270. DOI: 10.1038/bjc.2017.95.
- [91] Zhu X, Ju X, Cao Y, et al. Patterns of local failure after stereotactic body radiation therapy and sequential chemotherapy as initial treatment for pancreatic cancer: implications of target volume design[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104(1): 101-110. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.01.075.
- [92] Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, et al. Locally advanced, unresectable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(22): 2654-2668. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.5561.
- [93] Karakas Y, Lacin S, Yalcin S. Recent advances in the management of pancreatic adenocarcinoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(1): 51-62. DOI: 10.1080/14737140.2018.1403319.
- [94] Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4) [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(2): 374-382. DOI: 10.1093/annonc/mdr120.
- [95] Lominska CE, Unger K, Nasr NM, et al. Stereotactic body radiation therapy for reirradiation of localized adenocarcinoma of the pancreas[J]. *Radiat Oncol*, 2012, 7: 74. DOI: 10.1186/1748-717X-7-74.
- [96] Dagoglu N, Callery M, Moser J, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) reirradiation for recurrent pancreas cancer[J]. *J Cancer*, 2016, 7(3): 283-288. DOI: 10.7150/jca.13295.
- [97] Koong AJ, Toesca D, von Eyben R, et al. Reirradiation with stereotactic body radiation therapy after prior conventional fractionation radiation for locally recurrent pancreatic adenocarcinoma[J]. *Adv Radiat Oncol*, 2017, 2(1): 27-36. DOI: 10.1016/j.adro.2017.01.003.
- [98] Zhu X, Li F, Ju X, et al. Prediction of overall survival after re-irradiation with stereotactic body radiation therapy for pancreatic cancer with a novel prognostic model (the SCAD score) [J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(2): 313-318. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.08.012.
- [99] Ko AH, Dito E, Schillinger B, et al. Phase II study of fixed dose rate gemcitabine with cisplatin for metastatic adenocarcinoma of the pancreas[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(3): 379-385. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.8267.
- [100] Chen Y, Wang XL, Wang JH, et al. Transarterial infusion with gemcitabine and oxaliplatin for the treatment of unresectable pancreatic cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2014, 25(8): 958-963. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000120.
- [101] Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(5): 489-495. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
- [102] Beatty GL, Chiorean EG, Fishman MP, et al. CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans[J]. *Science*, 2011, 331(6024): 1612-1616. DOI: 10.1126/science.1198443.
- [103] Wang WQ, Liu L, Xu JZ, et al. Reflections on depletion of tumor stroma in pancreatic cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871(2): 267-272. DOI: 10.1016/j.bbcan.2019.01.007.
- [104] Roberts KJ, Kershner AM, Beachy PA. The stromal niche for epithelial stem cells: a template for regeneration and a brake on malignancy[J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(4): 404-410. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.08.007.
- [105] Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(15): 1960-1966. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9525.
- [106] Schultheis B, Reuter D, Ebert MP, et al. Gemcitabine combined with the monoclonal antibody nimotuzumab is an active first-line regimen in KRAS wildtype patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a multicenter, randomized phase IIb study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2429-2435. DOI: 10.1093/annonc/mdx343.
- [107] Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(12): 731-747. DOI: 10.1038/s41571-018-0113-0.
- [108] Wallace AJ. New challenges for BRCA testing: a view from the diagnostic laboratory[J]. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24 Suppl 1: S10-S18. DOI: 10.1038/ejhg.2016.94.
- [109] Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(9): 1075-1085. DOI: 10.1038/s41416-018-0271-y.
- [110] Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. *Science*, 2017, 357(6349): 409-413. DOI: 10.1126/science.aan6733.
- [111] Raj D, Yang MH, Rodgers D, et al. Switchable CAR-T cells mediate remission in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Gut*, 2019, 68(6): 1052-1064. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316595.
- [112] Sahin U, Türeci Ö. Personalized vaccines for cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1355-1360. DOI: 10.1126/science.aar7112.
- [113] Martin RC 2nd, Kwon D, Chalikhonda S, et al. Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma patients with irreversible electroporation: safety and efficacy[J]. *Ann Surg*, 2015, 262(3): 486-494. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001441.
- [114] Gooiker GA, van Gijn W, Wouters MW, et al. Systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in pancreatic surgery[J]. *Br J Surg*, 2011, 98(4): 485-494. DOI: 10.1002/bjs.7413.
- [115] Sheetz KH, Dimick JB, Nathan H. Centralization of high-risk cancer surgery within existing hospital systems[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(34): 3234-3242. DOI: 10.1200/JCO.18.02035.
- [116] Tol JA, van Hooft JE, Timmer R, et al. Metal or plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer[J]. *Gut*, 2016, 65(12): 1981-1987. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308762.
- [117] van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the

- pancreas[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(2): 129-137. DOI: 10.1056/NEJMoa0903230.
- [118] Liu C, Chen R, Chen Y, et al. Should a standard lymphadenectomy during pancreatoduodenectomy exclude para-aortic lymph nodes for all cases of resectable pancreatic head cancer? A consensus statement by the Chinese Study Group for Pancreatic Cancer (CSPAC) [J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(4): 1512-1516. DOI:10.3892/ijo.2015.3128.
- [119] Witzigmann H, Diener MK, Kienkötter S, et al. No need for routine drainage after pancreatic head resection: the dual-center, randomized, controlled PANDRA trial (ISRCTN04937707) [J]. *Ann Surg*, 2016, 264(3): 528-537. DOI:10.1097/SLA.0000000000001859.
- [120] Van Buren G 2nd, Bloomston M, Hughes SJ, et al. A randomized prospective multicenter trial of pancreaticoduodenectomy with and without routine intraperitoneal drainage[J]. *Ann Surg*, 2014, 259(4): 605-612. DOI:10.1097/SLA.0000000000000460.
- [121] Van Buren G 2nd, Bloomston M, Schmidt CR, et al. A prospective randomized multicenter trial of distal pancreatectomy with and without routine intraperitoneal drainage[J]. *Ann Surg*, 2017, 266(3): 421-431. DOI: 10.1097/SLA.00000000000002375.
- [122] Nitsche U, Müller TC, Späth C, et al. The evidence based dilemma of intraperitoneal drainage for pancreatic resection-a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Surg*, 2014, 14:76. DOI:10.1186/1471-2482-14-76.
- [123] El Khoury R, Kabir C, Maker VK, et al. Do drains contribute to pancreatic fistulae? Analysis of over 5000 pancreatectomy patients[J]. *J Gastrointest Surg*, 2018, 22(6):1007-1015. DOI:10.1007/s11605-018-3702-4.
- [124] Hartwig W, Strobel O, Hinz U, et al. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(7): 2188-2196. DOI: 10.1245/s10434-012-2809-1.
- [125] O'Brien DP, Sandanayake NS, Jenkinson C, et al. Serum CA19-9 is significantly upregulated up to 2 years before diagnosis with pancreatic cancer: implications for early disease detection[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(3):622-631. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-0365.
- [126] McEniery CM, Fisk M, Miles K, et al. ChemoPROphyLaxIs with hydroxychloroquine For covid-19 infeCtious disease (PROLIFIC) to prevent covid-19 infection in frontline healthcare workers: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial[J]. *Trials*, 2020, 21(1):604. DOI:10.1186/s13063-020-04543-4.
- [127] Capello M, Lee M, Wang H, et al. Carboxylesterase 2 as a determinant of response to irinotecan and neoadjuvant FOLFIRINOX therapy in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(8): 132. DOI:10.1093/jnci/djv132.
- [128] Meijer LL, Garajová I, Caparello C, et al. Plasma miR-181a-5p downregulation predicts response and improved survival after FOLFIRINOX in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 2020, 271(6): 1137-1147. DOI:10.1097/SLA.00000000000003084.
- [129] Krempien R, Roeder F. Intraoperative radiation therapy (IORT) in pancreatic cancer[J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1): 8. DOI:10.1186/s13014-016-0753-0.
- [130] Li Y, Feng Q, Jin J, et al. Experts' consensus on intraoperative radiotherapy for pancreatic cancer[J]. *Cancer Lett*, 2019, 449: 1-7. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.01.038.