

近日，美国国立综合癌症网络（NCCN）胰腺癌临床实践指南更新，仍然强调胰腺癌的诊断处理及手术切除应在有一定规模的中心经多学科讨论并有恰当影像学资料情况下做出临床决策。新指南更新的章节主要有：临床怀疑胰腺癌或存在胰管和（或）胆管扩张；可手术切除，检查，治疗；交界性切除，无转移，计划新辅助治疗；交界性切除，无转移，计划切除；术后辅助治疗；局部，进展，不可切除；转移性疾病；诊断、影像及分期的原则；外科手术原则；病理分析；姑息治疗；放疗方案；化疗方案等。本期，我们特邀三位胰腺癌领域权威专家，就目前胰腺癌诊疗热点、前沿问题进行讨论。

## 靶向肿瘤微环境前景良好

▲上海交通大学附属第一人民医院肿瘤科 王理伟



王理伟 教授

胰腺癌发生和死亡率逐年升高，尽管多种新药和治疗方案用于胰腺癌，也使其内科治疗取得了稳步提高，但其5年生存率升高不明显（7%）。因此更多学者把目光聚焦于开拓胰腺癌治疗的新策略：靶向肿瘤微环境。胰腺癌肿瘤微环境主要包括：星状细胞、新生血管、浸润的免疫细胞以及大量的细胞外基质等，是其

赖以生存和发展的基础。近两年靶向胰腺癌微环境的临床研究取得了重要进展。

### 靶点一之 HA

间质透明质酸（HA）高表达是胰腺癌的重要特征，限制了化疗灌注，是其预后差的重要原因。PEGPH20可消耗肿瘤中的HA，Fred Hutchinson肿瘤中心牵头的PAG（PEGPH20 + Abraxane + GEM）对比AG一线治疗晚期胰腺癌的II期临床研究显示，HA高表达组，PAG和AG的无进展生存期（PFS）为9.2m和4.3m，总生存期（OS）为12m和9m，而在低HA组，两者无差异。该研究表明，PAG或将成为胰腺癌治疗的一个新标准方案，且HA是预测治疗效果的重要生物标志物。

### 靶点二之缺氧

缺氧是胰腺癌肿瘤微环境的另一重要特征，TH-302在低氧环境中可释放烷化剂溴代异磷酰胺氮芥。虽然TH-302联合GEM对比GEM单药一线治疗晚期胰腺癌的MAESTRO研究宣告失败，但亚组分析显示，123例（17%）亚洲患者在联合组的死亡风险较单药组下降了42%，且联合组和单药组OS分别为12.0m和8.5m，对比其他种族患者，亚洲患者获益明显。这个亚组分析显示TH-302或许能为亚洲胰腺癌患者带来新的治疗突破。

### 靶点三之新生血管

此外，PACT-12研究靶向新生血管的索拉非尼用于胰腺癌一线治疗后的维持治疗。结果显示，虽然

与观察组相比，索拉非尼组的OS获益不明显，但索拉非尼组1年和2年生存率显著提高，索拉非尼用于胰腺癌维持治疗或许可使部分患者取得较大获益。

以上研究显示，靶向肿瘤微环境在胰腺癌内科治疗中具有良好前景，但同时靶向JAKs/STAT信号通路的Ruxolitinib却在生物标志物CRP指导下失败了。因此，如何获得可靠生物标志物是目前研究的重点和难点，这也表明胰腺癌分子分型对治疗策略制定有重要意义。解决这一难题，应依托于精准医学理念指导下的转化研究进展，运用新型的伞式临床研究，将胰腺癌的不同靶点检测在同一时间完成，并根据不同的靶基因分配靶药物，最终达到延长胰腺癌患者生存的目的。

## 胰腺癌手术治疗进展

▲复旦大学附属华山医院胰腺外科 傅德良



傅德良 教授

规定；新辅助治疗结束后要仔细评估肿瘤的分期和可切除性，对于手术达不到R0切除的患者，不建议手术切除。目前研究发现新辅助治疗并没有明显增加胰腺癌手术并发症。

针对胰头癌，应进行标准的胰十二指肠切除术，完整切除钩突系膜，肠系膜上动脉右侧、后方和前方的淋巴脂肪组织，根治性手术应达到胆管、胃（或十二指肠）、胰腺和后腹膜切缘阴性，同时行标准的淋巴结清扫。标准的远端胰腺切除术淋巴结清扫范围包括No.10、11和18淋巴结，扩大区域淋巴结清扫不能改善患者的预后；当肿瘤局限在胰体部时，可考虑清扫No.9淋巴结。同时，为确保肿瘤切除及淋巴结清扫的彻底性，建议将脾脏一并切除；肿瘤累及全胰或胰腺内有多发病灶，可以考虑全胰切除术。

根治性手术切除（R0）是胰腺癌患者可能获得治愈并长期生存的唯一有效方法，也是胰腺肿瘤外科医生持之以恒的努力方向。为达到这一目的，目前已开展了胰腺癌多学科协作综合诊治模式（MDT），在胰腺癌术前诊断（尤其在可切除性判断）和手术治疗策略、微创手术治疗方面有了非常大的进步。

**术前分期和可切除性判断** 胰腺癌患者治疗方案的实施完全依赖于患者就诊时的肿瘤分期状态，主要通过CT/MR等影像学检查和MDT模式将患者分为可切除、可能切除和不可切除3类，结合患者的年龄、一般状况、临床症状、合并症、血清学及影像学检查结果，完成胰腺癌可切除性的评估。

**对于可切除胰腺癌** 2016年NCCN胰腺癌指南建议直接手术切除，新辅助治疗存在争议。除非患者原发肿瘤巨大伴有周围肿大的淋巴结、CA19-9升高明显、有严重的疼痛和明显的体重下降，可以考虑进入新辅助临床试验；新辅助治疗前必须有明确的胰腺癌诊断。

**对于可能切除胰腺癌** 根据目前现有的临床研究，多数可能切除胰腺癌患者可从新辅助化疗中获得较高的R0切除，甚至达到可切除手术治疗的生存期；新辅助治疗方案没有明确的

**对于不可切除的胰腺癌** 应予活检取得病理学诊断证据，便于指导临床治疗。肿瘤无法切除但有胆道梗阻的患者，建议行胆总管/肝总管空肠吻合术和预防性胃空肠吻合术；有十二指肠梗阻的患者，可以根据具体情况行胃空肠吻合术或者肠道支架。

## 术后放疗真的能给胰腺癌患者带来获益？

▲上海交通大学医学院附属仁济医院放疗科 白永瑞



白永瑞 教授

### 胰腺癌患者术后放疗可获益

最近，梅奥诊所的一项单中心回顾性研究，给出了一个令人信服的答案。研究者认为，对于术后边缘阳性或存在淋巴结转移的患者，术后放疗不仅提高局部区域控制率，且显著提高总体生存率。（Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016; 94:561）

研究入组458例患者，80例接受术后单纯辅助化疗，378例术后接受辅助同期化疗或辅助化疗+同期化疗。结果显示，总体局部区域失败率为17%，辅助放疗组与单纯辅助化疗组的5年局部区域控制率分别为80%、68%，两组差异显著。有局部区域复发患者的死亡概率是无局部区域复发患者死亡概率的4.1倍。多因素分析显示，放疗及淋巴结阳性率 $\geq 0.2$

和局部区域控制率密切相关，而局部区域失败与总体生存恶化也密切相关，接受放疗的患者生存期更长。另外，淋巴结阴性的R0患者，两组之间的局部区域控制率没有区别。

该结果和大型前瞻性随机分组研究RTOG9704、EORTC40013-22012等一致，对于胰腺癌根治性手术后R1或R2（肉眼残留）或有淋巴结转移患者，同期放疗优于单纯辅助化疗。

### 适合放疗的胰腺癌患者

放疗在胰腺癌治疗中有重要地位。2016年NCCN胰腺癌指南推荐，至少5种胰腺癌患者适合放疗：可手术切除患者新辅助放疗；临界可手术切除患者新辅助放疗；无法手术切除局部晚期患者同期放疗；可手术切除患者手术后辅助同期放疗；姑息放疗。

对于局部晚期胰腺癌患者，NCCN指南建议接受同期放化疗。而对于可接受胰腺癌手术患者，Hishinuma根据尸检结果报道，胰腺癌患者术后局部复发作为单独的、直接的死亡原因的比例高达22%。因此，胰腺癌术后局部复发将严重影响患者的生存。但人们常常会问：放疗对于可接受手术切除的胰腺癌患者到底有无作用？

**CSCO 肝胆胰肿瘤专栏**

专栏主编：  
 秦叔逵 梁军

执行主编：  
 白春梅 白莉 陈杰  
 陈振东 程树群 戴广发  
 傅德良 樊嘉 郝纯毅  
 黄镜 梁后杰 李进  
 刘基巍 刘自民 罗荣城  
 沈锋 王理伟 夏廷毅  
 邢宝才 徐建明 张阳

本期轮值主编：王理伟

编委：  
 白玉贤 毕锋 陈栋晖  
 陈振东 冯桂建 付亚莉  
 顾康生 郭伟剑 胡晓桦  
 华海清 焦顺昌 林三仁  
 刘宝瑞 刘天舒 刘文超  
 刘秀峰 刘玉兰 马冬  
 马清涌 欧阳学农 潘宏铭  
 潘跃银 钱家鸣 谭清和  
 陶敏 王宝成 王成锋  
 王春刚 王俭 王杰军  
 王立波 王宁菊 吴东  
 吴穷 熊建萍 徐农  
 徐玉清 杨建伟 殷咏梅  
 张灏 张俊 张涛  
 张阳 张智弘 曾昭冲  
 张贺龙 张澍田 郑磊贞