

# 胰腺癌综合诊治指南（2018 版）

中国抗癌协会胰腺癌专业委员会



2018 年 4 月

# 胰腺癌综合诊治指南（2018版）

中国抗癌协会胰腺癌专业委员会

编写组组长：赵玉沛

编写顾问：彭淑牖、李宏为、全志伟、李进、沈琳

编写组副组长：倪泉兴、王春友、虞先濬

编写组组员：（按姓氏首字母排序）

外科：蔡秀军、陈汝福、窦科峰、傅德良、郝继辉、金钢、金政锡、李宏为、李升平、梁廷波、廖泉、刘颖斌、刘续宝、苗毅、牟一平、倪泉兴、彭淑牖、全志伟、秦仁义、邵成浩、沈柏用、孙备、田伯乐、王春友、王成锋、王巍、杨尹默、虞先濬、赵玉沛

肿瘤科：巴一、李进、沈琳、王理伟、湛先保

消化科：杜奕奇、杨秀疆

放疗科：白永瑞、蒋国梁、章真

病理科：盛伟琪、朱雄增

影像科：彭卫军、王俭

介入科：韩国宏、李文涛

# 胰腺癌综合诊治指南（2018版）

中国抗癌协会胰腺癌专业委员会

胰腺癌发病呈快速上升趋势。2017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列第11位、女性列第8位，居恶性肿瘤死亡率第4位<sup>1</sup>。中国国家癌症中心最新统计数据也显示，胰腺癌位列中国城市男性恶性肿瘤发病率的第8位，居大城市（北京、上海）人群恶性肿瘤死亡率的第5位<sup>2,3</sup>。

胰腺癌的诊治现状不容乐观，但在肿瘤学新理念推动下临床诊疗水平近年取得明显进步：

（1）多学科协作诊疗模式（Multidisciplinary Team, MDT）得到普及，由多学科专家根据肿瘤临床及分子生物学特征，结合病人体能状况制定出个体化治疗方案，贯穿诊疗全程。

（2）高通量测序技术联合系统生物学分析对胰腺癌进行分子分型，同时结合皮下或原位移植瘤动物模型（Patient-Derived Xenograft Model, PDX模型）开展药物敏感性的临床前研究，为胰腺癌“个体化诊疗”提供线索。

（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治疗方案的优化提供了高级别循证医学证据，为改善病人预后提供参考。

为此，中国抗癌协会胰腺癌专业委员会结合中国国情制定了《胰腺癌综合诊治指南（2018版）》，以期规范和提高我国胰腺癌诊治水平。

## 1. 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，易与其他消化系统疾病相混淆。病人食欲减退，体重下降，出现症状时大多已属中晚期。

### 1.1 胰腺癌危险因素的筛选：

（1）长期吸烟、高脂饮食、体重指数超标、过量饮酒、伴发糖尿病或慢性胰腺炎等是胰腺癌发病的危险因素<sup>4,5,6</sup>。

（2）*CDKN2A*、*BRCA1/2*、*PALB2*等基因突变被证实与家族性胰腺癌发病密切相关<sup>7,8</sup>。

### 1.2 实验室检查：

（1）糖类抗原 CA19-9 是目前最常用的胰腺癌诊断标记，具有以下临床特征：

① 血清 CA19-9 > 37 U/ml 作为阳性指标，诊断胰腺癌的灵敏度和特异度分别达到 78.2%和 82.8%<sup>9</sup>。

② 约 10%胰腺癌病人呈 Lewis 抗原阴性, CA19-9 不升高, 此时需结合其他肿瘤标记物如 CA125 和/或癌胚抗原 (CEA) 等协助诊断<sup>10</sup>。

③ 发现 CA19-9 升高者, 排除胆道梗阻或胆系感染等因素后则高度怀疑胰腺癌。

(2) 血糖变化也与胰腺癌发病或进展有关:

① 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 前瞻性研究显示空腹血糖每升高 0.56 mmol/L, 胰腺癌发病风险增加 14%<sup>11</sup>。

(3) 其它诸多生物靶标如外周血内 microRNA、ctDNA、外泌体内 Glypican-1 等<sup>12,13,14-17</sup> 也具有潜在临床应用前景, 尚待高级别循证医学证据的证实。

### 1.3 影像学检查:

影像学技术诊断胰腺癌的基本原则为: 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<sup>18</sup>, 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, Computed Tomography Angiography, CTA)、邻近器官的毗邻关系, 指导术前肿瘤的可切除性及新辅助化疗疗效评估。

(2) 磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) 除显示胰腺肿瘤解剖学特征外, 还可清晰地显示胰腺旁淋巴结和肝脏内有无转移病灶; 且在与水肿型或慢性肿块型胰腺炎鉴别方面优于 CT。磁共振胰胆管造影 (Magnetic Resonance Cholangiopancreatography, MRCP) 与 MRI 薄层动态增强联合应用, 有助于明确胰腺囊/实性病变 (尤其是囊腺瘤、IPMN 的鉴别诊断), 并进一步明确胰、胆管的扩张及侵犯情况, 诊断价值更高<sup>19</sup>。

(3) 正电子发射断层显像/X 线计算机体层成像 (Positron Emission Tomography-Computed Tomography, PET/CT) 显示肿瘤的代谢活性和代谢负荷<sup>20</sup>, 在发现胰外转移, 评价全身肿瘤负荷方面具有明显优势。

(4) 超声内镜 (Endoscopic Ultrasonography, EUS) 在内窥镜技术的基础上结合了超声成像, 提高了胰腺癌诊断的敏感性和特异性<sup>21</sup>; 特别是 EUS 引导细针穿刺活检 (Fine Needle Aspiration, EUS-FNA), 成为目前胰腺癌定位和定性诊断最准确的方法<sup>22</sup>。另外, EUS 也有助于肿瘤分期的判断, 对 T1-2 期胰腺癌的敏感性和特异性分别达到 72%和 90%; 而对 T3-4 期敏感性和特异性分别为 90%和 72%<sup>23</sup>。

### 1.4 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”。除拟行手术切除的病人外, 其余

病人在制订治疗方案前应应力争明确病理学诊断。目前获得组织病理学或细胞学标本的方法包括：

- (1) 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。

## 2. 胰腺癌的病理类型：

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，其中上皮来源的主要包括分别来自于导管上皮、腺泡细胞和神经内分泌细胞的导管腺癌、腺泡细胞癌和神经内分泌肿瘤以及各种混合性肿瘤。本胰腺癌指南中主要针对导管腺癌（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。

随着一系列高通量分子病理技术的应用，胰腺癌的分子分型（详见表 1）<sup>24-26</sup>，为临床药物选择提供了一定参考：如基因组不稳定型因合并 BRCA 通路突变或信号异常，被认为对铂类药物敏感<sup>27</sup>；而免疫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<sup>28</sup>。然而受目前取材方式的限制和高通量检测过程耗时较长等因素的影响，分子分型尚不能常规开展并用于指导临床治疗<sup>29</sup>，但胰腺癌分子分型的探讨可能会成为未来开展“个体化综合诊疗”的基础。

表 1 胰腺癌分子分型的研究现状

出处	例数	亚型			
Nat Med <sup>30</sup> (2011)	62	经典型	类间质型	外分泌样型	
Nature <sup>25</sup> (2015)	100	稳定型	局部重排	分散型	非稳定型
Nat Genet <sup>31</sup> (2015)	201	经典型	基底细胞型		
Nature <sup>24</sup> (2016)	456	鳞状亚型	胰腺祖细胞亚型	免疫原性亚型	内分泌外分泌腺异常分化亚型
JAMA Oncol <sup>28</sup> (2017)	160	年龄相关型	双链断裂修复型	错配修复型	病因不明型

## 3. 胰腺癌的分期：

新版（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（详见表 2）<sup>32,33</sup>。但在如何更好地平衡分期系统中肿瘤大小与淋巴结转移的相关性，以及如何结合肿瘤生物学因素进行优化等方面，这一分期系统仍需要更深层次的探讨<sup>33,34</sup>。

表 2 胰腺癌 AJCC 第八版分期系统

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 $\leq$ 2cm	
	T1a	肿瘤最大径 $\leq$ 0.5cm	
	T1b	肿瘤最大径 $>$ 0.5cm 且 $<$ 1.0cm	
	T1c	肿瘤最大径 $\geq$ 1.0cm 且 $\leq$ 2.0cm	
	T2	肿瘤最大径 $>$ 2cm 且 $\leq$ 4cm	
	T3	肿瘤最大径 $>$ 4cm	
区域淋巴结 (N)	T4	肿瘤不论大小, 累及腹腔干、肠系膜上动脉, 和 (或) 肝总动脉	
	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	
远处转移 (M)	N2	4 枚及以上区域淋巴结转移	
	M0	无远处转移	
	M1	有远处转移	
分期			
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIIB	T1-3	N1	M0
III	T4	Any N	M0
	Any T	N2	M0
IV	Any T	Any N	M1

#### 4. 胰腺癌的外科治疗:

根治性切除 (R0) 仍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: ①可切除胰腺癌, ②交界可切除胰腺癌, ③局部进展期胰腺癌, ④合并远处转移的胰腺癌 (详见表 3)。

表 3 胰腺癌可切除性的评估

可切除状态	动脉	静脉
可切除胰腺癌	肿瘤未侵犯腹腔干动脉、肠系膜上动脉和肝总动脉。	肿瘤未侵犯肠系膜上静脉和门静脉, 或侵犯但没有超过 180 度, 且静脉轮廓规则。

交界可切除 胰腺癌	<b>胰头和胰颈部肿瘤：</b>	肿瘤侵犯肝总动脉，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；肿瘤侵犯肠系膜上动脉，但没有超过 180 度；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），应注意明确是否肿瘤侵犯及侵犯程度，可能影响手术决策。	<b>胰头和胰颈部肿瘤：</b>	肿瘤侵犯肠系膜上静脉或门静脉超过 180 度或侵犯虽未超过 180 度，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。
	<b>胰体/尾部肿瘤：</b>	肿瘤侵犯腹腔干未超过 180 度；肿瘤侵犯腹腔干超过 180 度，但未侵犯腹主动脉，且胃十二指肠动脉完整不受侵犯。	<b>胰体/尾部肿瘤：</b>	肿瘤侵犯脾静脉门静脉汇入处，或侵犯门静脉左侧没有超过 180 度，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	<b>胰头和胰颈部肿瘤：</b>	<b>胰头和胰颈部肿瘤：</b>	肿瘤侵犯或栓塞（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。
		肿瘤侵犯肠系膜上动脉超过 180 度；肿瘤侵犯腹腔干超过 180 度；肿瘤侵犯肠系膜上动脉第一空肠支。	<b>胰体/尾部肿瘤：</b>	<b>胰体/尾部肿瘤：</b>
	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的方面可能会存在差异。此外，鼓励临床医生在影像学资料评估的基础上结合肿瘤的生物特性来评估胰腺癌的可切除性。

#### 4.1 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，并行区域淋巴清扫。要求胆管、胃或十二指肠、胰颈和肠系膜上动脉切缘阴性。
- ② 微创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”获益性有待进一步的临床研究证实，推荐在专业的大型胰腺中心由有经验的胰腺外科医生开展<sup>35</sup>。

(2) 胰体尾癌：推荐根治性胰体尾联合脾脏切除术。

- ① 微创胰体尾切除术的手术安全性和根治性与开腹手术相比无显著差异,已获得较为广泛的应用与认可,但其“肿瘤学”获益性仍需进一步临床研究证实<sup>36</sup>,推荐在专业的大型胰腺中心由有经验的胰腺外科医生开展。
- ② 根治性逆行模块化胰脾切除术(Radical Antegrade Modular Pancreatosplenectomy, RAMPS)在提高肿瘤R0切除率和淋巴清扫方面具有优势,但其对病人长期生存的影响有待临床研究证实<sup>37</sup>。

(3) 部分胰腺颈部癌或胰腺多中心病灶的病人,可考虑行全胰腺切除。此类病人的手术操作及围手术期处理更加复杂,推荐在专业的大型胰腺中心由有经验的胰腺外科医生开展。

(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病人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详见表4)。

表4 胰腺癌标准根治术及扩大手术范围的比较

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、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、肠系膜上静脉及(或)肠系膜下静脉切除, 部分肝动脉、腹腔动脉干及(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	包括胰腺体尾部, 脾及脾动静脉, 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、腹腔动脉干及(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、肠系膜上静脉及(或)肠系膜下静脉切除, 部分肝动脉、腹腔动脉干及(或)

---

肠系膜上动脉切除，部分下腔静脉切除，右及（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：推荐能够达到肉眼切缘阴性（R0 或 R1）的病人，在评估一般情况后可考虑行扩大切除术。

#### 4.2 交界可切除胰腺癌的手术治疗：

（1）交界可切除胰腺癌病人能否从直接手术中获益，目前缺乏足够的循证医学证据，建议参加临床研究。

（2）新辅助治疗是目前交界可切除胰腺癌病人首选的治疗方式。部分交界可切除胰腺癌病人可从新辅助治疗中获益。对于新辅助治疗后序贯肿瘤切除的病人，联合静脉切除如能达到R0根治，则病人的生存获益与可切除病人相当。联合动脉切除对病人预后的改善存在争论，尚需前瞻性大样本的数据评价<sup>38</sup>。

（3）不推荐这部分病人行姑息性R2切除，特殊情况如止血挽救生命除外。

#### 4.3 局部进展期胰腺癌的手术治疗：

（1）对CT或EUS引导下反复穿刺活检仍无法明确病理诊断的局部进展期胰腺癌病人，可行手术（腹腔镜或开腹）探查活检以明确病理诊断。

（2）合并胆道及消化道梗阻的局部进展期胰腺癌病人，优先考虑内支架置入解除梗阻。当支架置入失败而病人体能状况尚可时，推荐开展胃-空肠吻合术或胆囊/胆管-空肠吻合术。

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

（4）术中探查判定肿瘤无法切除的病人，在解除胆道、消化道梗阻同时，应尽量取得病理学诊断证据。

#### 4.4 合并远处转移胰腺癌的手术治疗：

（1）不推荐合并远处转移的胰腺癌病人行减瘤手术。

（2）部分合并远处孤立转移灶的胰腺癌病人经过一段时间的系统化疗，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<sup>39</sup>。

（3）对于合并胆道及消化道梗阻的远处转移的胰腺癌病人，优先考虑内支架置入解除梗阻。当支架置入失败且病人体能状态尚可时，才考虑开展姑息性旁路手术。

## 5 胰腺癌的化疗治疗：

理论上胰腺癌化疗前均应获得细胞学或组织学病理证据，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病人的姑息性化疗等。

### 5.1 可切除胰腺癌的化疗原则：

- (1) 根治术后的胰腺癌病人如无禁忌证，均应行辅助化疗<sup>40</sup>。
- (2) 辅助化疗方案推荐以吉西他滨（Gemcitabine, GEM）或氟尿嘧啶类药物（包括卡培他滨[Capecitabine]、替吉奥以及 5-氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸[5-FU/LV]）为主的单药治疗；体能状态良好的病人，建议联合化疗。常用方案见表 5。
- (3) 术后体能状态恢复较好的病人，辅助化疗起始时间尽可能控制在术后 8 周内<sup>41</sup>，疗程达到 6 疗程及以上<sup>42</sup>。
- (4) 推荐针对于具有高危因素的可切除胰腺癌病人开展新辅助化疗，如：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）专家共识推荐具有术前血清学特征“CEA<sup>+</sup>/CA125<sup>+</sup>/CA19-9 ≥ 1000 U/mL”的可切除胰腺癌病人接受 2~4 个疗程的新辅助化疗<sup>43</sup>。
- (5) 新辅助化疗后行根治手术且术后无复发或转移证据的可切除胰腺癌病人，建议 MDT 评估后继续开展辅助化疗，方案参考前期新辅助化疗的反应或临床研究结论。

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
GEM <sup>40</sup>	每周期第 1、8、15 日，静脉输注 1000mg/m <sup>2</sup> ，每 4 周重复，给药至 6 个月	每周期第 1、8 日，静脉输注 1000mg/m <sup>2</sup> ，每 3 周重复，给药至 6 个月
5-FU/LV <sup>44</sup>	每周期第 1-5 日，每日静脉输注亚叶酸 20mg/m <sup>2</sup> ，5-FU 425mg/m <sup>2</sup> ，每 4 周重复给药至 6 个月	亚叶酸钙 400mg/m <sup>2</sup> 静滴 2 小时 第 1 日；5-FU 400mg/m <sup>2</sup> 静冲第 1 日；5-FU 2.4g/m <sup>2</sup> 持续静滴 48 小时

<b>GEM + 卡培他滨</b> <sup>45</sup>	GEM 1000mg/m <sup>2</sup> ，静脉滴注，第 1、8、15 日，每 4 周重复共 6 个周期；卡培他滨 1660mg/m <sup>2</sup> /日，口服，第 1-21 天，每 4 周重复，共 6 个周期	GEM 1000mg/m <sup>2</sup> ，静脉滴注，第 1、8 日，每 3 周重复，共 6 个周期；卡培他滨 1250mg/m <sup>2</sup> /日，口服，第 1-14 天，每 3 周重复，共 6 个周期
<b>替吉奥(S-1)</b> <sup>46</sup>	每周期第 1-28 日，口服 80-120mg/日，每 6 周重复，给药至 6 个月	每周期第 1-14 日，口服 80-120mg/日，每 3 周重复，给药至 6 个月

## 5.2 交界可切除胰腺癌的化疗原则：

(1) 交界可切除胰腺癌病人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) 体能状态良好的交界可切除胰腺癌病人，建议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反应或临床研究结论。（新辅助化疗常用方案详见表 6），推荐根据病人的体力状态尽可能选择一线化疗方案。

(3) 经新辅助治疗后仍无法手术切除的病人，依据晚期胰腺癌的化疗原则继续化疗（详见表 7）。

表 6 胰腺癌新辅助化疗常用方案及用药

方案	具体用药	可调整用药方案
<b>FOLFIRINOX</b>	每周期 d1，静脉注射奥沙利铂 85 mg/m <sup>2</sup> ，伊立替康 180 mg/m <sup>2</sup> ，亚叶酸 400 mg/m <sup>2</sup> ，5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> ，之后 46 小时持续静脉输注 5-FU 2400 mg/m <sup>2</sup> ，每 2 周重复	每周期 d1，静脉注射奥沙利铂 68 mg/m <sup>2</sup> ，伊立替康 135 mg/m <sup>2</sup> ，亚叶酸 400 mg/m <sup>2</sup> ，46 小时持续静脉输注 5-FU 2400 mg/m <sup>2</sup> ，每 2 周重复
<b>GEM+白蛋白结合型紫杉醇</b>	每周期的 d1、d8 和 d15，给予白蛋白结合型紫杉醇 125mg/m <sup>2</sup> ；GEM 1000 mg/m <sup>2</sup> ，每 4 周重复 1 次	每周期的 d1 和 d8，给予白蛋白结合型紫杉醇 125mg/m <sup>2</sup> ，GEM 1000 mg/m <sup>2</sup> ，每 3 周重复 1 次
<b>GEM + 替吉奥</b>	每周期 d1 和 d8，给予静脉注射 GEM 1000mg/m <sup>2</sup> ；d1-d14，口服替吉奥 60-100mg/d，BID，每 3 周重复	每周期 d1 和 d8，给予静脉注射 GEM 1000mg/m <sup>2</sup> ；d1-d14，口服替吉奥 40-60mg/d，BID，每 3 周重复
<b>GEM</b>	每周期的 d1、d8 和 d15，给予 GEM 1000 mg/m <sup>2</sup> ，每 4 周重复 1 次	每周期的 d1 和 d8，给予 GEM 1000 mg/m <sup>2</sup> ，每 3 周重复 1 次

注：依据病人的体力评分及肿瘤的分期选择适合的辅助治疗方案。

## 5.3 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) 不可切除的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) 推荐不可切除的局部进展期或合并远处转移的胰腺癌病人, 依据体能状态选择一线化疗方案开展化疗 (见表 7)。

(3) 一线化疗后出现进展的胰腺癌可依据已使用过的药物、病人合并症和毒副作用等选择非重叠药物开展二线化疗。二线化疗比最佳支持治疗更有效<sup>47</sup>。对于具有微卫星不稳定性

(Microsatellite instability, MSI) 或错配修复 (Mismatch repair, MMR) 特征的胰腺癌, 在二线治疗中可考虑联合使用 PD-1 抗体<sup>48,49</sup>。

(4) 一、二线化疗方案失败后的胰腺癌病人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。

表 7 不可切除的局部进展或合并远处转移的胰腺癌的一、二线化疗方案

	体能较好者*		体能较差者 <sup>#</sup>	
	方案	具体用药	方案	具体用药
晚期一线化疗方案	GEM+白蛋白结合型紫杉醇 <sup>50</sup>	d1、d8 和 d15, 给予白蛋白结合型紫杉醇 125 mg/m <sup>2</sup> ; GEM 1000 mg/m <sup>2</sup> , 每 4 周重复 1 次	GEM	d1、d8 和 d15, 给予 GEM 1000 mg/m <sup>2</sup> , 每 4 周重复 1 次
	FOLFIRINOX 方案 <sup>51</sup>	每周期 d1, 静脉注射奥沙利铂 85 mg/m <sup>2</sup> , 伊立替康 180 mg/m <sup>2</sup> , 亚叶酸 400 mg/m <sup>2</sup> , 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> , 之后 46 小时持续静脉注射 5-FU 2400 mg/m <sup>2</sup> , 每 2 周重复	持续灌注 5-Fu/LV	LV 400 mg/m <sup>2</sup> 静脉输注, FU d1 静脉输注 400 mg/m <sup>2</sup> 后, 连续 46 小时 2400 mg/m <sup>2</sup> , 每 14 天给药一次
	GEM <sup>51</sup>	d1、d8 和 d15, 给予 GEM 1000 mg/m <sup>2</sup> , 每 4 周重复 1 次		
	GEM+S-1 <sup>52</sup>	d1 和 d8, 给予静脉注射 GEM 1000 mg/m <sup>2</sup> ; d1-d14, 口服替吉奥 60-100mg/d, BID, 每 3 周重复)	S-1	第 1 日至第 28 日, 口服 80-120 mg/日, 每 6 周重复, 给药至 6 个月
	S-1 <sup>53</sup>	第 1 日至第 28 日, 口服 80-120mg/日, 每 6 周重复, 给药至 6 个月	卡培他滨 <sup>54</sup>	口服卡培他滨 1660 mg/m <sup>2</sup> 连续 21 天, 休息 7 天为 1 个周期, 连续 6 周期
	GEM+厄洛替尼 <sup>‡55</sup>	d1、d8、d15、d22、d29、d36 和 d43 / 8 周, 静脉注射 GEM 1000 mg/m <sup>2</sup> , 然后 d1、d8 和 d15, 给予 GEM 1000 mg/m <sup>2</sup> , 每 4 周重复 1 次; d1、d8 和 d15, 给予		

纳米脂质体伊立替康+5-Fu/LV <sup>56</sup>	GEM 1000 mg/m <sup>2</sup> , 每4周重复1次; 厄洛替尼 b:100 mg/天口服 纳米脂质体 80 mg/m <sup>2</sup> 静滴, 然后 LV 400 mg/m <sup>2</sup> 静脉输注, FU d1 静脉输注 400 mg/m <sup>2</sup> 后, 连续 46 小时 2400 mg/m <sup>2</sup> , 每 14 天给药一次	GEM为基础的单药	d1、d8 和 d15, 给予 GEM 1000 mg/m <sup>2</sup> , 每 4 周重复 1 次
5-Fu/LV/奥沙利铂 <sup>57</sup>	d1、d8、d15、d22 给予 LV 200 mg/m <sup>2</sup> 静脉输注, FU 2000 mg/m <sup>2</sup> 连续 24 小时持续静脉输注; d8、d22 给予奥沙利铂 85 mg/m <sup>2</sup> 静脉输注; 最后一次给药后休息 3 周进入下一疗程	氟尿嘧啶类为基础的单药化疗	

注: KPS 评分, 卡氏评分 (Karnofsky, 百分数); ECOG, 美国东部肿瘤协助组 (Eastern Cooperative Oncology Group) \*KPS 评分>70; \*ECOG<2; #KPS 评分<70; #ECOG≥2; ‡仅少部分病人能从该方案获益。

## 6 胰腺癌的放射治疗:

### 6.1 基本共识

(1) 对胰腺癌病人是否进行放疗需要由 MDT 综合评估后决定。由于胰腺癌的放射抵抗性较高, 同时相毗邻的空腔脏器不能耐受高剂量放射, 不能对胰腺癌给予根治性的高剂量放疗。所以对大多数胰腺癌而言, 放疗是一种局部的姑息治疗。

(2) 放疗必须和化疗相联合; 放疗期间的同步化疗, 常用吉西他滨或氟尿嘧啶类药物<sup>52</sup>, 作为放射增敏剂使用; 同时放疗前可行诱导化疗或放疗后行辅助化疗。

(3) 术前新辅助放化疗对交界可切除胰腺癌是目前正在进行中的研究, 尚无高级别循证医学证据<sup>58,59</sup>。

(4) 放疗在局部进展期胰腺癌中的地位, 虽然得到业界多数学者的认可, 但尚未被前瞻性临床随机对照研究证实。EUS 引导下的胰腺癌瘤体内放射性粒子植入的内照射技术, 对于止痛有一定疗效, 但其生存获益尚未证实<sup>60,61</sup>。

(5) 对合并远处转移的胰腺癌, 放疗作为姑息治疗, 对缓解胰腺癌引起的腹背疼痛有一定疗效。

### 6.2 治疗原则:

#### (1) 可手术切除和交界可切除胰腺癌的新辅助放化疗:

- ① 存在以下高危因素的该类病人可考虑行新辅助放化疗: a) 肿瘤浸润累及胰腺被膜外, b) 肿瘤侵犯肠系膜血管, c) CA19-9 明显升高≥1000 U/mL 等。

- ② 新辅助放化疗增加手术切除率和阴性切缘比例，但无特定的新辅助放化疗方案<sup>62, 63</sup>。目前推荐2~6疗程诱导化疗后，行5-FU/GEM为基础的同期放化疗<sup>63</sup>。
- ③ 推荐新辅助放化疗后4~8周进行手术，但放疗所致的纤维化可使手术难度增加。
- ④ 新辅助放化疗时，放疗总剂量为45~50.4 Gy，1.8~2.0 Gy/次，每周5次照射，也可使用总剂量36 Gy，2.4 Gy/次，每周5次照射。

## (2) 胰腺癌手术切除后的放疗：

- ① 不推荐根治术后常规进行辅助放疗。
- ② 具有以下高危复发因素的该类病人可考虑行术后辅助放疗：*a)* 淋巴结转移，特别是淋巴结包膜外浸润；*b)* 切缘阳性（R1）；*c)* 局部有病灶残留（R2）<sup>64</sup>。
- ③ 照射范围包括肿瘤床、吻合口以及邻近淋巴结引流区。但胆肠吻合口和胃空肠吻合口尽量避免照射。
- ④ 放疗总剂量为45~50.4 Gy，分割剂量1.8~2 Gy/次，高复发危险的部位可加量5~9 Gy<sup>65</sup>。

## (3) 局部进展期胰腺癌的同期放化疗：

- ① 符合以下要求的该类病人可考虑行同期放化疗：*a)* 局部进展期胰腺癌；*b)* 一般情况好（ECOG 0-1）。
- ② 推荐行4~6疗程的诱导化疗后，再次对肿瘤状态进行评估：*a)* 对无远处转移的病人进行同期放化疗或立体定向放射治疗（Stereotactic body radiation therapy, SBRT）<sup>66</sup>。*b)* 诱导化疗期间若胰腺肿瘤局部进展，但只要没有发生远处转移，仍推荐进行同期放化疗。
- ③ 同期放化疗的方案建议：*a)* 以卡培他滨或替吉奥联合放疗<sup>67</sup>。*b)* 常规分割放疗，1.8~2 Gy/次，每周5次，总剂量为45~54 Gy。如果肿瘤距离空腔脏器足够远，在不超过这一器官耐受剂量的前提下，放疗总剂量可以大于54 Gy。
- ④ 不推荐肿瘤累及肠道或胃壁的病人接受SBRT。
- ⑤ SBRT的总剂量和分割剂量尚无明确的标准，目前推荐的分割剂量为30~45 Gy/3次，或25~45 Gy/5次。
- ⑥ 无法耐受化疗的病人可尝试单纯放疗。
- ⑦ 存在梗阻性黄疸的病人，放疗开始前需要行胆道引流，待黄疸消退后再开始放疗。

## (4) 手术后局部肿瘤和/区域淋巴结复发的放化疗。

对先前没有接受过放疗的病人，建议化疗后，同步放化疗。放疗剂量一般为45~54 Gy，每次剂量为1.8~2.0 Gy。

## (5) 姑息放疗<sup>68</sup>

- ① 胰腺癌病人常伴的严重腹背疼痛。对于那些使用吗啡仍不能缓解疼痛的病人；或者由于使用大剂量的吗啡，不能耐受便秘等严重副作用的病人，可以使用姑息放疗止痛。
- ② 即使合并远处转移的胰腺癌，也可以使用姑息性放疗缓解疼痛<sup>69</sup>。放疗剂量 25~36 Gy，分割剂量为 2.4~5 Gy/次。
- ③ 对因转移性病变引起的局部剧烈疼痛如骨转移，也可以给予姑息放疗。总剂量 30 Gy/10 次照射。

## 7 其它治疗：

### 7.1 介入治疗：

动脉内灌注化疗治疗胰腺癌的效果存在争议<sup>70,71</sup>，建议参加临床研究。但需注意介入治疗的适应证和禁忌证（详见表8）。临床操作中建议：

- (1) 若见肿瘤供血动脉，超选后灌注化疗。
- (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血供丰富，可联合栓塞治疗。

表 8 胰腺癌介入治疗的适应证和禁忌证

适应证	禁忌证	
	相对禁忌证	绝对禁忌证
梗阻性黄疸(胆管引流术或内支架置入术)	造影剂轻度过敏	肝肾功能严重障碍： 总胆红素 > 51 μmol/L、ALT > 120 U/L
不宜手术或者不愿意手术、接受其他方法治疗或术后复发的病人	KPS 评分 < 70 分 或 ECOG 评分 > 2 分	有明显出血倾向者：凝血酶原时间 < 40% 或血小板 < 50 × 10 <sup>9</sup> /L
控制疼痛、出血等疾病相关症状	有出血和凝血功能障碍性疾病不能纠正及有出血倾向者	中等或大量腹腔积液、全身多处转移
灌注化疗作为特殊形式的新辅助化疗	白细胞 < 4.0 × 10 <sup>9</sup> /L 血小板 < 80 × 10 <sup>9</sup> /L	全身情况衰竭者

注：KPS 评分，卡氏评分 (Karnofsky, 百分数)；ECOG, 美国东部肿瘤协助组 (Eastern Cooperative Oncology Group)

### 7.2 最佳支持治疗：

提高胰腺癌病人的生活质量是最佳支持治疗的重要目的。

(1) 阿片类制剂是控制胰腺癌疼痛的主要药物。若阿片类药物不能控制疼痛或导致不能耐受的副作用,推荐使用神经丛切断、EUS 引导下的神经丛消融术(Celiac Plexus Neurolysis, CPN)或无水酒精注射。

(2) 营养不良甚至恶液质在终末期胰腺癌病人中较为多见。首先应对病人进行恶液质的诊断与分期<sup>72</sup>;其次在判定全身营养状况和病人胃肠道功能状况基础上制订营养治疗计划:

- ① 生命体征平稳而自主进食障碍者,推荐营养支持治疗。
- ② 生命体征不稳和多脏器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鱼油不饱和脂肪酸、二十二碳六烯酸和沙利度胺等。

(3) 对于严重癌性腹水的病人,推荐留置腹腔导管引流;同时可以尝试腹腔热灌注疗法。

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

### 7.3 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研究。

### 7.4 其它治疗及其进展:

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:目前仍处于临床试验阶段<sup>73-75</sup>,疗效尚不确定。

(2) 靶向治疗:目前推荐厄洛替尼联合吉西他滨用于局部进展或者合并远处转移的胰腺癌的治疗,但临床疗效不佳<sup>76</sup>。尼妥珠单抗联合吉西他滨在德国的一项IIIb期多中心临床研究中显示了较好的疗效(总生存时间由6.0个月延长到8.6个月,  $P=0.0341$ ),尤其是对EGFR高表达和KRAS野生型的局部进展或合并远处转移的胰腺癌病人(1年生存率分别达到36.4%和53.8%)<sup>77</sup>,但结果仍有待III期临床研究的进一步验证。其它靶向治疗药物的疗效尚待评价。

(3) 免疫治疗:PD-1单克隆抗体pembrolizumab对高度微卫星不稳定性(MSI-H)或缺失错配修复(dMMR)的肿瘤病人具有较好的疗效<sup>78</sup>。目前推荐用于具有MSI/MMR分子特征的合并远处转移的胰腺癌病人,但需要高级别循证医学证据的支持。

(4) 不可逆性电穿孔(Irreversible electroporation, IRE)又称纳米刀。该技术2011年被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准应用于临床,主要针对局部进展期胰腺癌病人<sup>79</sup>。2015年被中国食品药品管理协会批准用于胰腺癌和肝癌的治疗。该技术的

安全性和有效性需要临床研究证实。

## 8 胰腺癌病人的全程管理：

(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诊断时，应对病人进行密切随访。随访项目包括 CT、MRI 等影像学检查和 CA19-9、CA125、CEA 等血清肿瘤标记物检查，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) 胰腺癌术后病人，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、生化、CA19-9、CA125、CEA 等血清肿瘤标志物，B 超、X 线、胸部薄层 CT 扫描、上腹部增强 CT 等。随访时间至少 5 年。怀疑肝转移或骨转移的病人，加行肝脏 MRI 和骨扫描。

(3) 晚期或合并远处转移的胰腺癌病人，应至少每 2~3 个月随访 1 次。随访包括血常规、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。

随访目的是综合评估病人的营养状态和肿瘤进展情况等，及时调整综合治疗方案。

## 9 胰腺癌综合诊治过程中的热点问题：

### 9.1 胰腺癌诊疗过程中 MDT 合作的重要性？

原则上在有条件的中心，胰腺癌病人的诊断及治疗各个阶段均应开展 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、介入科、营养科等）共同制定诊治方案并贯彻始终。

### 9.2 胰腺癌病理诊断过程中如何对活检部位进行选择？

(1) 无远处病灶的“胰腺占位”，病理取材部位是胰腺原发病灶。

(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。

### 9.3 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无法获得明确细胞学或组织学证据的病人，在接受 MDT 专家讨论后，可以慎重做出临床决策，开展合理治疗<sup>80</sup>。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影像学检查。

- (2) 专业介入或内镜医生反复穿刺活检，并由经验丰富的多名病理科医生集中会诊后。
- (3) 与病人及家属多次沟通，获得知情同意。
- (4) 由 MDT 专家共同制定最终决策，治疗过程中严密监测。

#### 9.4 如何对胰腺癌可切除性进行评估？

- (1) 推荐增强的三维 CT 薄层扫描，甚至 EUS，对胰腺癌局部侵犯程度进行评估。
- (2) 推荐 CT 和 / 或 MRI 对肿瘤远处转移情况进行评估。
- (3) 临床高度怀疑远处转移但 CT/MRI 没有证实的病人，推荐 PET/CT 扫描或腹腔镜探查。

#### 9.5 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，专业大中心实施的胰腺癌根治术具有更低手术并发症和围手术期死亡率，因此推荐由专业大中心的经验丰富的医生主持开展胰腺癌根治术及相关诊疗措施。

#### 9.6 胰腺癌根治术前是否需要减黄？

- (1) 术前胆道引流解除梗阻性黄疸的必要性存在争论<sup>81,82</sup>。
- (2) 高龄或体能状态较差的病人，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，推荐术前减黄。
- (3) 术前拟行新辅助治疗的病人，亦应首先减黄。

#### 9.7 如何选择合理有效的减黄方式？

- (1) 拟行根治性手术的病人推荐 ERCP 下鼻胆管或塑料支架置入，或者经皮经肝胆管引流 (Percutaneous Transhepatic Cholangial Drainage, PTCD)。拟行微创胰十二指肠切除术的病人，建议 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 下金属支架置入术。
- (3) 合并上消化道狭窄、梗阻，或曾行消化道重建手术等不能开展 ERCP 下支架置入的梗阻性黄疸病人，或 ERCP 下支架减黄失败的病人，推荐 PTCD。

#### 9.8 关于微创手术在胰腺癌中的应用？

(1) 微创胰十二指肠切除术手术安全性近年来不断提高，但作为一种复杂、高风险手术，需要较长时间的学习曲线和手术量的积累。其“肿瘤学”获益性仍需进一步验证。推荐开展临床研究或在专业的大型胰腺中心由有经验的胰腺外科医生实施此类手术。

(2) 微创胰体尾切除术微创优势明显，在国内外广泛应用，手术安全性与开腹手术相比无显著差异，但其“肿瘤学”获益性仍需高级别循证医学证据证实。推荐参加临床研究或在专业的大型胰腺中心由有经验的胰腺外科医生实施手术。

(3) 对可疑局部不可切除和 / 或可疑远处转移的胰腺癌病人，推荐开展腹腔镜探查。腹腔镜探查可发现腹膜和肝脏等脏器表面微小转移，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，推荐剖腹手术前积极开展。如结合腹腔镜超声检查，有助于详细了解肿瘤与血管的关系，判断肿瘤可切除性。

### 9.9 如何对手术标本或手术切缘进行标记和取材？

(1) 应由术者或第一助手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，则应对静脉受累情况分别取材送检，并据浸润深度做详细分类（详见表 9）。

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

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	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，需要临床医生与病理科医生协作，依据统一的评估分析标准，共同完成。

### 9.10 扩大切除能否提高胰腺癌手术疗效？

- (1) 目前尚无明确的胰腺癌扩大切除指征，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病人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/局部进展期病人，转化治疗后扩大切除较姑息性治疗更能带来生存获益。

### 9.11 标准胰头癌根治术中是否联合第16组淋巴结清扫？

2016 年 CSPAC 专家共识不推荐具备以下特征的胰头癌病人开展第 16 组淋巴结清扫：

- (1) 肿瘤为交界可切除。
- (2) 术前高血清肿瘤负荷（ $CEA^+/CA125^+/CA19-9 \geq 1000$  U/mL）。
- (3) 第 16 组淋巴结呈弥漫性转移。

### 9.12 血清肿瘤标记物能否预测胰腺癌手术切除率并判断预后？

血清肿瘤标记物如 CA19-9 可以在影像学检查基础上提示并预测手术疗效，但其准确性仍需要大规模临床研究来证实<sup>83,84</sup>。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 变化与病人术后生存密切相关。术后 CA19-9 水平对手术疗效的预测较术前更有价值，术后 CA19-9 下降至正常的病人预后较好。
- (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/CA19-9 不表达的胰腺癌病人，CA125 联合 CEA 有助于预测这部分病人预后。

### 9.13 是否推荐可切除胰腺癌病人接受术前新辅助治疗？

- (1) 新辅助治疗对可切除胰腺癌病人预后的影响已获得高度重视，但还缺乏高级别循证医学证据，建议积极开展临床研究。
- (2) 建议针对具有高危因素如：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病人进行新辅助治疗。2016 年 CSPAC 专家共识推荐具有术前血清学特征“ $CEA^+/CA125^+/CA19-9 \geq 1000$  U/mL”的可切除胰腺癌病人接受 2~4

个疗程的新辅助化疗<sup>85,86</sup>。

#### 9.14 RECIST 标准是否能在胰腺癌根治术前反映新辅助治疗疗效?

(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疗效。

(2) 新辅助治疗前后血清 CA19-9 的变化对提示新辅助治疗疗效具有重要价值。

#### 9.15 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 的胰腺癌病人辅助化疗后无瘤生存时间显著延长, 而术后血清 CA19-9 水平 > 90 U/mL 的病人不能从辅助化疗中获益。
- ② 接受新辅助化疗的交界可切除病人, 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 晚期胰腺癌病人, 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, 可预测术后吉西他滨辅助化疗的疗效——hENT1 高表达者对吉西他滨更加敏感, 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样本内羧酸酯酶 2 (Carboxyl Esterase-2, CES2) 表达, 可预测交界可切除病人对新辅助 FOLFIRINOX 方案的敏感性<sup>87</sup>。

#### 9.16 一线或二线化疗失败后的胰腺癌病人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病人继续开展系统性治疗。药物选择无固定方案, 建议开展临床研究或通过基因检测为临床用药提供参考。

#### 9.17 如何定义不可切除胰腺癌中化疗应用的时间期限?

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

### 9.18 对于局部进展期不可切除的胰腺癌，化疗及化放疗如何结合更为有效？

局部进展期不可切除的胰腺癌，首先推荐化疗续贯化放疗的治疗策略。

### 9.19 胰腺癌病人治疗过程中是否推荐术中放疗？

(1) 不推荐在胰腺癌根治术中同期开展术中放疗。

(2) 术中放疗应用于局部进展期不可切除胰腺癌的临床有效性已得到多数研究证实，推荐在有条件的中心开展。

### 参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:7-30.
2. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:115-132.
3. Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014. *Chin J Cancer Res.* 2018;30:1-12
4. Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA.* 2009;301:2553-2562.
5. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer.* 2015;112:580-593.
6. Camara SN, Yin T, Yang M, et al. High risk factors of pancreatic carcinoma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2016;36:295-304.
7. Ghiorzo P, Fornarini G, Sciallero S, et al. CDKN2A is the main susceptibility gene in Italian pancreatic cancer families. *J Med Genet.* 2012;49:164-170.
8. Zhen DB, Rabe KG, Gallinger S, et al. BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: a PACGENE study. *Genet Med.* 2015;17:569-577.
9. Poruk KE, Gay DZ, Brown K, et al. The clinical utility of CA 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates. *Curr Mol Med.* 2013;13:340-351.
10. Luo G, Liu C, Guo M, et al. CA19-9-Low&Lewis (+) pancreatic cancer: A unique subtype. *Cancer Lett.* 2017;385:46-50.
11. Liao WC, Tu YK, Wu MS, et al. Blood glucose concentration and risk of pancreatic cancer: systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ.* 2015;350:7371.
12. Xu J, Cao Z, Liu W, et al. Plasma miRNAs Effectively Distinguish Patients With Pancreatic Cancer From Controls: A Multicenter Study. *Ann Surg.* 2016;263:1173-1179.

13. Xu L, Li Q, Xu D, et al. hsa-miR-141 downregulates TM4SF1 to inhibit pancreatic cancer cell invasion and migration. *Int J Oncol*. 2014;44:459-466.
14. Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, et al. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer. *Nature*. 2015;523:177-182.
15. 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. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114:10202-10207.
16. 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 Cancer*. 2018;9:389-399.
17. Li W, Zhang X, Lu X, et al. 5-Hydroxymethylcytosine signatures in circulating cell-free DNA as diagnostic biomarkers for human cancers. *Cell Res*. 2017;27:1243-1257.
18. 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. *Gastroenterology*. 2014;146:291-304..
19. Tirkes T, Sandrasegaran K, Sanyal R, et al. Secretin-enhanced MR cholangiopancreatography: spectrum of findings. *Radiographics*. 2013;33:1889-1906.
20. Xu HX, Chen T, Wang WQ, et al. Metabolic tumour burden assessed by (1)(8)F-FDG PET/CT associated with serum CA19-9 predicts pancreatic cancer outcome after resection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1093-1102.
21. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:766-781.
22. 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. *Endosc Ultrasound*. 2013;2:190-193.
23. Li JH, He R, Li YM, et al. Endoscopic ultrasonography for tumor node staging and vascular invasion in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Dig Surg*. 2014;31:297-305.
24. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 2016;531:47-52.
25. Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature*. 2015;518:495-501.
26. Du Y, Zhao B, Liu Z, et al. Molecular Subtyping of Pancreatic Cancer: Translating Genomics and

- Transcriptomics into the Clinic. *J Cancer*. 2017;8:513-522.
27. Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:433-438.
  28. Connor AA, Denroche RE, Jang GH, et al. Association of Distinct Mutational Signatures With Correlates of Increased Immune Activity in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA Oncol*. 2017;3:774-783.
  29. Chantrell LA, Nagrial AM, Watson C, et al. Precision Medicine for Advanced Pancreas Cancer: The Individualized Molecular Pancreatic Cancer Therapy (IMPACT) Trial. *Clin Cancer Res*. 2015;21:2029-2037.
  30. Collisson EA, Sadanandam A, Olson P, et al. Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. *Nat Med*. 2011;17:500-503.
  31. Moffitt RA, Marayati R, Flate EL, et al. Virtual microdissection identifies distinct tumor- and stroma-specific subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Genet*. 2015;47:1168-1178.
  32. NCCN Guideline. <http://www.NCCN.org>. 2018.
  33. Liu L, Xu H-X, 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. *Surgery*. 2018; 18.
  34. Shi S, Hua J, Liang C, et al. Proposed Modification of the 8th Edition of the AJCC Staging System for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2018;12.
  35. 沈柏用, 施昱晟. 达芬奇机器人手术系统辅助胰腺手术的现状与展望. *中华消化外科杂志*. 2017;16:797-799.
  36. Zhang H, Wu X, Zhu F, et al. Systematic review and meta-analysis of minimally invasive versus open approach for pancreaticoduodenectomy. *Surg Endosc*. 2016;30:5173-5184.
  37. Cao F, Li J, Li A, et al. Radical antegrade modular pancreatectomy versus standard procedure in the treatment of left-sided pancreatic cancer: A systemic review and meta-analysis. *BMC Surg*. 2017;17.
  38. 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. *Ann Surg*. 2016;264:1091-1097.
  39. Frigerio I, Regi P, Giardino A, et al. Downstaging in Stage IV Pancreatic Cancer: A New Population Eligible for Surgery? *Ann Surg Oncol*. 2017;24:2397-2403.
  40. 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. *JAMA*.

- 2013;310:1473-1481.
41. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017;35:2324-2328.
  42. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34:2541-2556.
  43. 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. *Int J Cancer.* 2015;136:2216-2227.
  44. 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. *JAMA.* 2012;308:147-156.
  45. 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. *Lancet.* 2017;389:1011-1024.
  46. 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). *Lancet.* 2016;388:248-257.
  47. Rahma OE, Duffy A, Liewehr DJ, et al. Second-line treatment in advanced pancreatic cancer: a comprehensive analysis of published clinical trials. *Ann Oncol.* 2013;24:1972-1979.
  48. Sahin IH, Askan G, Hu ZI, et al. Immunotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma: an emerging entity? *Ann Oncol.* 2017;28:2950-2961.
  49. Feng M, Xiong G, Cao Z, et al. PD-1/PD-L1 and immunotherapy for pancreatic cancer. *Cancer Lett.* 2017;407:57-65.
  50. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013;369:1691-1703.
  51. 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. *Lancet.* 2016;387:545-557.
  52. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1817-1825.
  53. Sudo K, Ishihara T, Hirata N, et al. Randomized controlled study of gemcitabine plus S-1 combination chemotherapy versus gemcitabine for unresectable pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.*

- 
- 2014;73:389-396.
54. Gill S, Ko YJ, Cripps C, et al. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2016;34:3914-3920.
  55. Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol.* 2013;31:1640-1648.
  56. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:5513-5518.
  57. Oettle H, Riess H, Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:2423-2429.
  58. Zhu CP, Shi J, Chen YX, et al. Gemcitabine in the chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2011;99:108-113.
  59. Huguet F, Girard N, Guerche CS, et al. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol.* 2009;27:2269-2277.
  60. 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. *Endoscopy.* 2008;40:314-320.
  61. Du Y, Jin Z, Meng H, et al. Long-term effect of gemcitabine-combined endoscopic ultrasonography-guided brachytherapy in pancreatic cancer. *J Interv Gastroenterol* 2013;3:18-24.
  62. Jones WE, Suh WW, Abdel-Wahab M, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) Resectable Pancreatic Cancer. *Am J Clin Oncol.* 2017;40:109-117.
  63. Katz MH, Crane CH, Varadhachary G. Management of borderline resectable pancreatic cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2014;24:105-112.
  64. Liu Z, Luo G, Guo M, et al. Lymph node status predicts the benefit of adjuvant chemoradiotherapy for patients with resected pancreatic cancer. *Pancreatology.* 2015;15:253-258.
  65. 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 Clin Oncol.* 2008;26:3503-3510.

66. Edward P. Balaban, Pamela B, et al. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34:2654-2668.
67. 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. *Br J Cancer.* 2017;116:1264-1270.
68. Karakas Y, Lacin S, Yalcin S. Recent advances in the management of pancreatic adenocarcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18:51-62.
69. 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). *Ann Oncol.* 2012;23:374-382.
70. Hong GB, Zhou JX, Sun HB, et al. Continuous transarterial infusion chemotherapy with gemcitabine and 5-Fluorouracil for advanced pancreatic carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13:2669-2673.
71. Chen Y, Wang XL, Wang JH, et al. Transarterial infusion with gemcitabine and oxaliplatin for the treatment of unresectable pancreatic cancer. *Anticancer Drugs.* 2014;25:958-963.
72. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;12:489-495.
73. Beatty GL, Chiorean EG, Fishman MP, et al. CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans. *Science.* 2011;331:1612-1616.
74. Rhim AD, Oberstein PE, Thomas DH, et al. Stromal elements act to restrain, rather than support, pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell.* 2014;25:735-747.
75. Roberts KJ, Kershner AM, Beachy PA. The Stromal Niche for Epithelial Stem Cells: A Template for Regeneration and a Brake on Malignancy. *Cancer Cell.* 2017;32:404-410.
76. 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 Clin Oncol.* 2007;25:1960-1966.
77. Schultheis B, Reuter D, Ebert M P, 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. *Annals of Oncology.* 2017, 28(10):2429-2435.
78. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357:409-413.

- 
79. Martin RC, Kwon D, Chalikonda S, et al. Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma patients with irreversible electroporation: safety and efficacy. *Ann Surg.* 2015;262:486-494.
  80. 赵玉沛. 重视胰腺癌的多学科诊疗. *中华外科杂志.* 2016;54:1707-1708
  81. Riemann JF, Eickhoff A. Pancreas: preoperative biliary drainage for pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:308-309.
  82. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med.* 2010;362:129-137.
  83. Hartwig W, Strobel O, Hinz U, et al. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:2188-2196.
  84. 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. *Clin Cancer Res.* 2015;21:622-631.
  85. Kondo S. Japanese Pancreas Society Staging Systems for Pancreatic Cancer. *Pancreatic Cancer.* 2010:1035-1050.
  86. 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). *Int J Oncol.* 2015;47:1512-1516.
  87. 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 Natl Cancer Inst.* 2015;107:132.