

从ESMO指南更新分析胰腺癌诊疗进展与发展趋势

李剑昂, 刘亮, 楼文晖

【摘要】 胰腺癌的预后整体欠佳、发病率逐年递增,是世界范围内人群健康的一大威胁。2023年9月欧洲肿瘤内科学会(ESMO)指南委员会对胰腺癌诊疗指南进行了更新,汇总了近十年胰腺癌诊疗领域所取得的一系列进展,形成了新的循证学意见,对国内外胰腺癌的诊疗实践具有很强的指导价值。从该指南看,胰腺癌研究领域的进展主要集中在精准医学、诱导和转化治疗、老年胰腺癌以及诊疗流程的规范化4个方面。精准医学包括精准诊断和精准治疗两个方面。精准诊断主要涉及胰腺癌的组学分子分型和基因标记,这些分型和标记有助于预测胰腺癌的生物学行为、治疗反应和预后。精准治疗主要涉及针对特定分子标记的靶向治疗药物,这些药物已经在临床试验中显示了一定的效果,但仍需进一步探索其与化疗、放疗或免疫治疗的最佳组合方案。诱导和转化治疗主要适用于交界可切除胰腺癌(BRPC)和局部晚期胰腺癌(LAPC)病人。诱导治疗的目的是提高手术的切除率和质量,转化治疗的目的是将不可切除的肿瘤转化为可切除肿瘤。推荐BRPC病人优先进行FOLFIRINOX或GN方案的诱导治疗,而LAPC病人优先进行FOLFIRINOX或GN方案的转化治疗。诱导和转化治疗的疗程和手术时机的选择应根据病人的个体情况和肿瘤的生物学特性而定,而不仅仅是技术和局部解剖特征。老年胰腺癌病人的诊治面临着独特的困境和挑战,其治疗策略应基于全面的术前评估,而不应仅以年龄作为手术或化疗的禁忌。诊疗流程的规范化是提高胰腺癌病人预后的关键因素。胰腺癌病人的治疗策略应由专门的胰腺肿瘤多学科综合治疗协作组(MDT)共同制定,胰腺癌的可切除性评估应由MDT综合影像资料、CA19-9水平、体力状况评分等因素后做出,胰腺癌的影像学报告应采用结构化的模板,以提高报告的准确性和一致性。

【关键词】 欧洲肿瘤内科学会;指南;胰腺癌;研究进展
中图分类号:R6 文献标志码:A

Advances and trends in the diagnosis and treatment of pancreatic cancer based on the updated ESMO guideline

基金项目:上海申康医院发展中心重大临床研究项目(No. SHDC2020CR2017B)

作者单位:复旦大学附属中山医院胰腺外科,上海200032

通信作者:楼文晖,E-mail:lou.wenhui@zs-hospital.sh.cn

LI Jian-ang, LIU Liang, LOU Wen-hui. Department of Pancreatic Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: LOU Wen-hui, E-mail:lou.wenhui@zs-hospital.sh.cn

Abstract Pancreatic cancer has a generally poor prognosis, with an increasing incidence worldwide, posing a significant threat to global public health. In September 2023, the European Society for Medical Oncology (ESMO) updated its guidelines on the diagnosis and treatment of pancreatic cancer. This update summarizes a decade of progress in the field, providing new evidence-based recommendations with strong guiding significance for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer both domestically and internationally. According to the guidelines, research in pancreatic cancer focuses on four main areas: precision medicine, induction and conversion therapy, pancreatic cancer in the elderly, and the standardization of diagnostic and treatment procedures. Precision medicine encompasses precise diagnosis and targeted treatment. Precise diagnosis involves the molecular subtyping and genetic markers of pancreatic cancer, aiding in predicting the biological behavior, treatment response, and prognosis of pancreatic cancer. Targeted treatment involves drugs specifically designed for certain molecular markers, which have shown promising results in clinical trials but require further exploration for optimal combinations with chemotherapy, radiotherapy, or immunotherapy. Induction and conversion therapy are primarily applicable to borderline resectable pancreatic cancer (BRPC) and locally advanced pancreatic cancer (LAPC) patients. The goal of induction therapy is to increase the resection rate and quality of surgery, while conversion therapy aims to transform unresectable tumors into resectable ones. BRPC patients are recommended to undergo induction therapy with FOLFIRINOX or GN regimens, while LAPC patients are prioritized for conversion therapy with FOLFIRINOX or GN regimens. The choice of treatment duration and timing of surgery for induction and conversion therapy should be individualized based on patient characteristics and tumor biology, rather than solely on

technical and local anatomical features. Elderly pancreatic cancer patients face unique challenges, and their treatment strategy should be based on comprehensive preoperative assessments, rather than age alone being a contraindication for surgery or chemotherapy. Standardization of diagnostic and treatment procedures is a key factor in improving the prognosis of pancreatic cancer patients. The treatment strategy for pancreatic cancer patients should be collaboratively developed by a specialized multidisciplinary team (MDT), and the assessability of resectability should be determined by the MDT considering factors such as imaging data, CA19-9 levels, physical condition scores, etc. Imaging reports for pancreatic cancer should use structured templates to enhance accuracy and consistency.

Keywords European Society for Medical Oncology; guidelines; pancreatic cancer; research progress

2023年9月,欧洲肿瘤内科学会(ESMO)指南委员会对胰腺癌诊疗指南进行了更新,并在线发表于《肿瘤学年鉴》(Annals of Oncology)^[1]。这是时隔8年ESMO再次更新胰腺癌指南,新版指南相较于前版显著扩充了篇幅,内容更加丰富,体现了近年来胰腺癌诊治领域取得的进步,也提示了未来的发展趋势。笔者分析总结了本次ESMO指南更新的重点内容,并结合相关最新临床研究进展以及笔者的观点对其进行解读,以供国内同道借鉴和参考。

1 从个体化到精准

个体化医学(personalized medicine)的概念在上世纪90年代被首次引入,并随着人类基因组计划的提出和完成被医学界和公众广泛接受,在上一版的ESMO胰腺癌指南中^[2],个体化医学被作为一个单独的章节放在指南的末尾。最近10年,尤其是在美国前总统奥巴马提出“精准医学”(precision medicine)计划之后,精准医学逐步成为医学研究新的热点,并被新版ESMO胰腺癌指南所采纳,两者虽然名称不同,但内涵相近,均彰显了同病异治、因人而异、因病程而异的个体化治疗追求。当前的精准医学是依据肿瘤种、个体的基因测序、多组学研究以及环境信息来预防和治疗肿瘤的循证医学模式^[3]。两版ESMO指南的重点强调,体现了精准是胰腺癌治疗领域最重要的进展和发展趋势之一。精准医学在新版指南中不仅仍被列作单独章节,且精准的原则在指南的各个方面均有所体现,从临床实践的角度考虑,笔者将其简要归纳为诊断和治疗两个方面。

1.1 精准诊断

1.1.1 组学分子分型 随着高通量基因组学、转录组学等技术的应用,对胰腺癌的分子分型从依据少数关键分子(*TP53*, *SMAD4*, *CDKN2A*, *ARID1A*等)区分,扩展到通过无监督聚类分析来进行更加广谱的组学分型。在基因组学层面,根据染色体的结构变化模式可将胰腺癌分为4类:稳

定型(stable),局部重排型(locally rearranged),分散型(scattered)和不稳定型(unstable)。其中不稳定型胰腺癌具有较高的DNA变异率和更为明显的DNA损伤修复(DDR)缺陷,对铂类药物或多聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂可能更为敏感^[4]。在转录组学层面,已有多个研究小组提出不同的分型方案,其中最具有一致性的分类方式为:鳞状(squamous)或基底细胞样(basal-like)型,经典型(classical)。前者的预后更差,分级更高、分期更晚、化疗相对不敏感,往往伴随着染色质修饰(甲基化、乙酰化等)基因(*MLL2*, *MLL3*, *KDM6A*等)的突变^[5];而经典型的预后更好,呈现更强的*KRAS*依赖和内胚层系特征(*GATA6*表达等)^[6]。总体而言,胰腺癌的分子分型仍处于起步阶段,其临床意义尚待进一步探索,只有在不断改进的分型的基础上进行大量的临床实践,才能积累足够的证据,最终实现胰腺癌的“同病异治”、乃至同一分子分型的“异病同治”的精准治疗。

1.1.2 基因标记——*KRAS* 虽然*KRAS*基因突变是胰腺癌重要的驱动基因,但*KRAS*野生型胰腺癌仍占总体胰腺癌的10%左右,其具有独特的分子特征、免疫微环境和更好的预后^[7],愈来愈受到学界的重视,并被新版ESMO指南列为胰腺癌的基因标志(genomic biomarker)。近期研究发现,*KRAS*野生型胰腺癌中,43.8%由替代的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路变异驱动(包括*BRAF*基因突变、RTK融合等),这些变异可能被现有的RAF或MEK抑制剂等靶向抑制,29.3%由MAPK通路以外的致癌基因(包括*GNAS*, *MYC*, *PIK3CA*, *CTNBI*等)驱动^[8]。今年8月NOTABLE研究结果正式发表,发现表皮生长因子受体(EGFR)单抗尼妥珠+吉西他滨可显著延长局部晚期或转移性*KRAS*野生型胰腺癌病人的受限平均生存时间(RMST)(18.05个月 vs. 11.14个月, $P=0.036$)^[9]。鉴于在结直肠癌中*RAS*或*RAF*突变的肿瘤对EGFR靶向治疗的效果不佳,合理推测在非MAPK通路变异驱动的*KRAS*野生型胰腺癌中EGFR可能起到重要的生存信号作用,因此,这部分肿瘤可能对EGFR靶向治疗更为敏感。并且随着靶向*KRAS* G12C^[10]、*KRAS* G12D^[11]以及泛*KRAS*小分子抑制剂^[12]的开发与逐步向临床转化,*KRAS*检测对胰腺癌治疗方案的选择将具有越来越强的指导作用,未来应作为所有胰腺癌病人诊治的标准流程之一。

1.2 精准治疗 在上一版的ESMO指南中,胰腺癌尚无可被推荐的靶向治疗药物;在新版ESMO胰腺癌指南中已有3种针对性的药物可供选择,虽然它们适合的病人比例仍然很低,但也说明了精准是未来彻底战胜胰腺癌的发展方向。对于包含胚系*BRCA*基因突变的病人(占5%~7%),推荐给予基于铂类药物的化疗方案,并对于化疗缓解或疾病稳定的病人,可给予PARP抑制剂奥拉帕利维持治疗^[13]。对于微卫星高度不稳定/错配修复缺陷(MSI-H/dMMR)的胰腺癌病人(约占0.8%),ESMO指南推荐帕博利珠单抗可作为二线或后线治疗方案使用^[14],不作为一线推

荐主要是受限于欧洲药品管理局(EMA)尚未批准帕博利珠单抗的不限癌种适应证。对于包含 *NTRK* 基因融合的胰腺癌病人(见于 *KRAS* 野生型胰腺癌, 总占比 > 1%), 推荐拉罗替尼^[15]或恩曲替尼^[16]作为一线治疗, 现在这两种备受瞩目的“广谱抗癌药”在我国均已上市。

目前这3种药物的适用证均为晚期胰腺癌, 未来将逐步向辅助及新辅助治疗阶段拓展, 同时这些药物与不同化疗方案、化疗周期的组合效果, 均有待进一步探索。在肿瘤免疫治疗的新时代, 如何将免疫“冷”肿瘤的胰腺癌变“热”, 使得免疫检查点抑制剂不再局限于少数特定人群, 是当下基础与转化研究的热点, 而新型靶向药物(如上文提到的 *KRAS* 抑制剂)对肿瘤微环境的改造作用^[17], 有望为新型靶免疫联合疗法的应用提供理论支撑。

2 从新辅助治疗到诱导和转化治疗

在上一版ESMO指南的时代, 对胰腺癌新辅助治疗的探索方兴未艾, 初步的小规模回顾性研究结果提示了新辅助治疗可能对交界可切除胰腺癌(BRPC)病人带来生存获益, 但尚无确定性证据。而近10年随着若干前瞻性随机对照临床研究结果的发表, 已经初步证实了新辅助治疗对于交界可切除/局部晚期胰腺癌(LAPC)的重要价值, 并被ESMO指南所推荐。此外ESMO指南也首次在名称上对胰腺癌新辅助治疗中若干易混淆的概念进行了定义, 与结直肠癌、肝癌等达成一致, 即: 对可切除胰腺癌病人的术前治疗称为新辅助治疗; 对BRPC/LAPC病人的治疗称为诱导治疗或转化治疗。这些与术后辅助治疗一起, 共同组成了胰腺癌的综合治疗, 是近年来胰腺癌病人预后得以提高的关键因素^[18]。

2.1 交界可切除胰腺癌与可切除胰腺癌 除了若干小型研究提供支持以外, III期临床研究PREOPANC-1的结果真正确立了在BRPC中诱导治疗的地位。研究共入组了246例可切除与BRPC病人, 最终结果显示诱导治疗(吉西他滨化疗联合放疗)组的R0切除率(71% vs. 40%, $P < 0.001$)和中位生存期(15.7个月 vs. 14.3个月, $P = 0.025$)显著高于直接手术组, 5年生存率的差异则更为巨大(20.5% vs. 6.5%)^[19]。虽然该研究采用的吉西他滨单药化疗已不再是临床上的标准方案, 但仍为交界可切除胰腺癌的治疗策略确定了方向。ESPAC5研究中共入组了90例BRPC病人, 将其随机分为直接手术组、GC(吉西他滨+卡培他滨)组、FOLFIRINOX(5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙+伊立替康+奥沙利铂)组、卡培他滨放疗组, 后3组经过短程(8周)诱导治疗后评估手术可切除性。在R0切除率上, 直接手术组(14%)与诱导治疗的3组(总体为23%)差异无统计学意义($P = 0.49$), 而1年生存率上, 直接手术组仅为39%, 显著低于GC组(78%)、FOLFIRINOX组(84%)和放疗组(60%)($P = 0.0028$), ESPAC5研究证实了短程诱导化疗(FOLFIRINOX或GC方案)相较于直接手术更具生存优势。参考晚期胰腺癌的研究结果以及ESPAC5研究的结果^[20], ESMO指南推

荐BRPC病人优先进行FOLFIRINOX方案或GN(吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇)方案诱导治疗, 与NCCN指南推荐相一致, 不过最佳的诱导治疗方案尚待进一步临床试验的证实。关于诱导治疗的疗程或者说手术时机选择的问题, 大量研究发现影像学检测和RECIST评估标准不能准确的预测肿瘤的可切除性或预后, 但血清CA19-9水平的下降与可切除性及预后显著相关^[21], 有研究发现诱导治疗的持续时间长短(2个月 vs. 4个月)不影响病人生存(24.8个月 vs. 31.3个月, $P = 0.22$)^[22]。因此, 笔者建议, 对于未参加临床研究的病人, 可以根据其血清CA19-9水平变化情况, 在指南推荐方案的基础上个体化调整诱导化疗的疗程及方案。

在PREOPANC-1研究的亚组分析中, 新辅助治疗对于可切除胰腺癌并未带来生存获益(中位生存期14.6个月 vs. 15.6个月, $P = 0.83$), R0切除率之间差异亦无统计学意义(66% vs. 59%, $P = 0.54$)。即使采用新的联合化疗方案, 新辅助治疗也未延长可切除胰腺癌病人的生存期, 新版ESMO指南亦推荐可切除胰腺癌病人应首选手术切除。在一项多中心II期临床试验中, 研究者在术前分别给与可切除胰腺癌病人12周的改良FOLFIRINOX或GN方案化疗, 两组病人的中位生存期分别为23.2个月与23.6个月^[23], 与既往报道的数据比较, 并未显著优于直接手术+辅助治疗。在今年ASCO会议上北欧开展的NORPACT-1研究公布了结果^[24], 研究共入组了140例可切除胰腺癌病人, 将其随机分为新辅助治疗组(4周期FOLFIRINOX化疗+手术+8周期改良FOLFIRINOX化疗)和直接手术组(手术+12周期改良FOLFIRINOX化疗), 两组病人的中位生存期分别为25.1个月和38.5个月($P = 0.096$), 切除率分别为81.8%和88.9%($P = 0.342$), 差异均无统计学意义。

从肿瘤学角度, 理论上诱导治疗对于BRPC的主要价值之一在于提高手术的切除率/R0切除率, 但在ESPAC5研究中诱导治疗并未显著提高肿瘤的R0切除率, 因此, 诱导治疗带来的获益可能主要在于针对微转移灶的早期治疗, 这佐证了胰腺癌在其发生早期即为一个全身性疾病观点^[25]。但现有的数据不支持对可切除胰腺癌开展新辅助治疗, 这本质上体现了如何判断局部治疗和全身治疗何者更为优先的问题。笔者认为, 目前胰腺癌可切除性的评估主要是从传统影像学 and 手术技术方面考虑, 不能完全反映肿瘤本身的特性及负荷。随着外科技术和影像学的进步, 可切除性的判断也会随之变化, 因此, 仅仅依据技术和局部解剖特征是否可切除来决定手术优先还是化疗优先并不是最合理的。而从肿瘤本身特点、分子分型等出发判断可切除性, 实现从“技术可切除”到“生物可切除”的转变, 将有助于更好的筛选手术优先或是化疗优先的病人, 从而实现更长的总体生存。

2.2 局部晚期胰腺癌 有30%~40%的胰腺癌因为血管侵犯而被视为不可切除, 即LAPC。在这种情况下, 转化治疗/诱导治疗的主要目的在于使肿瘤降期, 将不可切除的肿

瘤转化为可切除肿瘤,因此,对于LAPC,“转化治疗”的名称更为贴切。鉴于手术切除是胰腺癌病人获得根治的唯一途径,因此,少有前瞻性研究去评估对于转化成功后的“可切除”胰腺癌病人手术是否能带来获益,目前的证据仍为回顾性的。德国海德堡大学医院分析了257例转化治疗后进行手术探查的病人,其中120例病人进行了肿瘤的切除,137例病人仅进行探查,发现获得切除的病人的术后中位生存期显著高于探查病人(12.7个月 vs. 8.8个月, $P < 0.0001$),其中R0切除的病人中位生存期更高达24.6个月^[26]。在比较对于LAPC病人化疗和放疗优劣的LAP-07随机对照研究中,接受了手术切除的18例病人的中位生存期为30.9个月,亦高于整体研究人群的中位生存期12.8个月^[27]。对于LAPC,争议的主要焦点在于选择何种化疗方案以及是否加用放疗。目前尚无直接比较FOLFIRINOX与GN用于LAPC转化治疗优劣的前瞻性临床试验,对现有的数据进行汇总发现,FOLFIRINOX治疗后平均30%的病人接受了手术切除,而GN治疗则为20%^[28]。LAP-07及CONKO-007研究均发现,放疗的加入不能改善病人的中位生存期或无进展生存期,但能够改善肿瘤的局部控制或提高病理完全缓解率^[27,29]。因此,新版ESMO指南推荐LAPC病人除加入临床试验外,可接受6个月的FOLFIRINOX或GN转化化疗。另一方面,除了肿瘤学结局外,转化治疗对手术安全性的影响需要引起重视。放疗可导致照射区域组织的严重纤维化,使血管周围组织致密、界限不清,不仅容易误伤血管,也增加了术后胰瘘的发生率^[30]。虽然缺乏头对头的比较,但大量真实世界的的数据提示FOLFIRINOX具有比GN更强的抗肿瘤效果,毒性也更强,而改良FOLFIRINOX相比标准FOLFIRINOX方案具有相近的药效、但安全性更高^[31-32],改良FOLFIRINOX在体能状况好的我国病人中可考虑作为转化治疗的优选方案。值得注意的是,NAPOLI 3研究的最终结果于2023年9月正式发表,比较了伊立替康脂质体+5-氟尿嘧啶/亚叶酸+奥沙利铂(NALIRIFOX)和GN用于晚期胰腺癌病人的一线治疗的效果,NALIRIFOX组病人相比于GN组具有更长的中位生存期(11.1个月 vs. 9.2个月, $P=0.036$)和相近的安全性^[33],因此,未来NALIRIFOX也可用于BRPC或LAPC的诱导/转化治疗探索。

3 老年胰腺癌

与大多数肿瘤一样,胰腺癌的发病率随着年龄增长而逐步增加,通常被认为是一种老年疾病。但与旧版指南及其他指南不同的是,新版ESMO指南首次将老年与吸烟、肥胖、糖尿病等并列列为胰腺癌的危险因素,并且是最强的危险因素,从流行病学的角度指出了年龄效应在胰腺癌发生发展中起到的关键作用。在我国已经进入老龄化社会的大背景下,老年胰腺癌病人的占比将不断增加,并且其临床诊治面临着独特的困境和挑战,需要临床医生充分重视。世界卫生组织将老年界定为年龄 > 65岁的人群,但不

同肿瘤有其特殊的高发年龄段,对于老年胰腺癌病人的定义目前仍无统一共识。从全球流行病学调查结果来看,男性胰腺癌的发病率在65~69岁达到顶峰,女性则是在75~79岁^[34]。我国的数据显示,男性胰腺癌在70~74岁时年龄效应最大,女性在75~79岁时年龄效应最大^[35]。综合国内外的数据,笔者中心提议从肿瘤发生的角度考虑,老年胰腺癌的定义为70岁以上可能是一个比较好的界限。

在治疗方面,新版ESMO指南明确提出年龄本身不应成为胰腺手术的禁忌。尽管临床数据分析显示老年病人接受胰腺切除伴随着更高的并发症发生率和死亡率^[36],这主要是因为老年病人常有更多的合并症和营养不良等状况。一项意大利的多中心研究发现,将性别、ASA评分等其他相关因素通过倾向性评分匹配后,80岁以上病人进行胰十二指肠切除术的手术安全性与非老年病人差异无统计学意义^[37]。因此,手术的决策应基于全面的术前评估,而不仅仅是年龄的高低而做出,ESMO指南也再次建议采用基于多种术前因素的胰腺手术预后评分来预测胰腺手术死亡率^[38],以帮助指导手术决策。同理也适用于胰腺癌的非手术治疗,来自MD安德森癌症中心的数据显示,75岁及以上胰腺癌病人接受改良FOLFIRINOX方案化疗的毒性与生存均与非老年病人一致^[39]。在临床实践中,由于受教育程度、传统文化习俗等原因,老年病人往往难以参与医疗决策,家属也常持消极态度而导致治疗的不足^[40],因此,医务人员应以人文关怀、耐心和责任心面对老年病人,通过充分的沟通引导帮助病人和家属做出最合适的决定。

与这种整体观相一致的,新版ESMO指南首次提出要重视锻炼在胰腺癌治疗中所起的作用。胰腺癌病人容易发生肌少症和恶病质,而锻炼是一种能有效减少病人疲劳、心理压力和减缓肌肉流失、身体功能的方法^[41]。研究发现,新辅助治疗过程中锻炼能够增加胰腺癌的血运、促进化疗药物的递送^[42]。另有研究发现,有氧运动能够激活白介素(IL)-15,增强抗肿瘤免疫,抑制胰腺癌的生长^[43]。但我国老年人常缺乏充足的有氧锻炼,围手术期更习惯“静养”而非活动,这需要在教育和科普方面做出更大的努力。综合以上可见,老年胰腺癌带来的不仅仅是纯粹的技术或药物方面的难题,也有更多的整合医学的挑战。

4 重视胰腺癌诊治流程的规范化

本次ESMO指南更新不仅反映了近年来研究进展所带来的胰腺癌诊治实践的改变,亦体现了ESMO指南委员会一直以来对诊治流程规范化的强调。随着国内各种新药的研发和引进的加速,我国在胰腺癌的药物应用和手术技术上已经接近甚至部分超过了欧美发达国家,但在胰腺癌诊治流程的规范化方面,我国和欧美发达国家尚存在一定差距,这也是所有指南能够真正转化到临床的关键所在。

两版ESMO指南均坚持胰腺癌病人的治疗策略应由专门的胰腺肿瘤多学科综合治疗协作组(MDT)共同制定,新版ESMO指南更强调了,早中期的局限性的胰腺癌应由包

括放射科、胰腺外科和肿瘤内科在内的MDT专家共同阅片,诱导/转化治疗后可切除性的评估也应由MDT综合影像资料、CA19-9水平、体力状况评分等因素后做出。复旦大学附属中山医院胰腺肿瘤MDT团队的数据表明,在国内的医疗体系下,胰腺肿瘤MDT不仅能够较为准确、便捷的诊断疑难胰腺病例,也提高了胰腺癌病人的术后生存率^[44]。从发展趋势看,MDT的形式从最初的多学科会诊,发展到现在的MDT门诊,未来的趋势应是成立以疾病为中心的MDT病区,更加充分的整合各学科资源,以更好的适应临床需求,实现胰腺癌病人的全周期管理。

两版ESMO指南,包括新版NCCN指南均提倡使用结构化影像报告模板,以提高影像学报告的全面性、易用性和可解读性,模板应由放射科联合胰腺外科等其他临床科室的专家共同商议制定,从而避免一些模棱两可或者不够精确的用语^[45]。标准化的报告模板有助于提高肿瘤分期的准确性和一致性,以利于病人最佳治疗策略的制定,同时也便于不同机构间和不同研究之间的比较。研究表明,结构化影像报告模板的应用能够有效减少报告中肿瘤影像特征和血管受累信息缺漏的现象^[46]。考虑到胰腺肿瘤可切除性评估的特殊性和复杂性,影像学报告的标准化尤为重要,也是目前国内胰腺癌诊疗领域有所欠缺的。

新版ESMO指南也重申了病理报告中手术切缘的规范化和R0切除的定义(1 mm范围内无肿瘤细胞)。ESMO指南推荐由外科医生识别各切缘,就胰十二指肠切除标本而言,包括前切缘、后切缘、中间切缘/肠系膜上静脉沟切缘、肠系膜上动脉切缘、胰腺切缘、胆管切缘和空肠切缘共7个切缘,但国内的病理报告中鲜有包括全部7个切缘,也就意味着既往报道的很多R0切除病例实际上仅为R1切除。事实上,按照标准化的病理取材流程和1 mm规则,胰头癌的R1切除比例可以高达85%^[47],其中最常出现阳性的切缘是肠系膜上动脉切缘和后切缘,分别可达45.0%和10.5%^[48]。虽然在国内会受到医疗环境和医疗资源的制约,但准确的病理报告是指导病人后续辅助治疗的关键,也是癌症相关研究的基石,因此,笔者认为应坚持推广规范、标准的病理学检查。

参 考 文 献

[1] Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, et al. Pancreatic cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(11):987-1002.

[2] Ducreux M, Sa Cunha A, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(suppl 5):v56-v68.

[3] 徐华祥, 刘亮. 精准医学在胰腺癌新辅助治疗和辅助治疗中的应用 [J]. *中国实用外科杂志*, 2023, 43(7):743-749.

[4] Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2015, 518(7540):495-501.

[5] Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2016, 531

(7592):47-52.

[6] Collisson EA, Sadanandam A, Olson P, et al. Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy [J]. *Nat Med*, 2011, 17(4):500-503.

[7] Xu ZH, Wang WQ, Liu L, et al. A special subtype: Revealing the potential intervention and great value of KRAS wildtype pancreatic cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(4):188751.

[8] Singh H, Keller RB, Kapner KS, et al. Oncogenic drivers and therapeutic vulnerabilities in KRAS wild-type pancreatic cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(22):4627-4643.

[9] Qin S, Li J, Bai Y, et al. Nimotuzumab plus gemcitabine for K-Ras wild-type locally advanced or metastatic pancreatic cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(33):5163-5173.

[10] Strickler JH, Satake H, George TJ, et al. Sotorasib in KRAS^{G12C}-mutated advanced pancreatic cancer [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(1):33-43.

[11] Hallin J, Bowcut V, Calinisan A, et al. Anti-tumor efficacy of a potent and selective non-covalent KRAS^{G12D} inhibitor [J]. *Nat Med*, 2022, 28(10):2171-2182.

[12] Kim D, Herdeis L, Rudolph D, et al. Pan-KRAS inhibitor disables oncogenic signalling and tumour growth [J]. *Nature*, 2023, 619(7968):160-166.

[13] 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.

[14] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1):1-10.

[15] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8):731-739.

[16] Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2):271-282.

[17] Mahadevan KK, McAndrews KM, LeBleu VS, et al. KRAS^{G12D} inhibition reprograms the microenvironment of early and advanced pancreatic cancer to promote FAS-mediated killing by CD8+ T cells [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(9):1606-1620.

[18] 刘亮, 王文权, 楼文晖. 胰腺癌综合治疗——从理论基础到临床实践 [J]. *中国实用外科杂志*, 2022, 42(5):498-502.

[19] Versteijne E, van Dam JL, Suker M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Long-term results of the dutch randomized PREOPANC trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(11):1220-1230.

[20] Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S, et al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Gastro-*

- enterol Hepatol, 2023, 8(2): 157–168.
- [21] Springfield C, Ferrone CR, Katz MHG, et al. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(5): 318–337.
- [22] Thalji SZ, Aldakkak M, Christians KK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for pancreatic cancer: Quality over quantity [J]. *J Surg Oncol*, 2023, 128(1): 41–50.
- [23] Sohal D P, Duong M, Ahmad S A, et al. Efficacy of perioperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma: a phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(3): 421–427.
- [24] Labori K J, Bratlie S O, Björserud C, et al. Short-course neoadjuvant FOLFIRINOX versus upfront surgery for resectable pancreatic head cancer: A multicenter randomized phase-II trial (NORPACT-1)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(suppl 17): LBA4005–LBA4005.
- [25] Sakamoto H, Attiyyeh MA, Gerold JM, et al. The evolutionary origins of recurrent pancreatic cancer[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(6): 792–805.
- [26] Strobel O, Berens V, Hinz U, et al. Resection after neoadjuvant therapy for locally advanced, "unresectable" pancreatic cancer [J]. *Surgery*, 2012, 152(3 Suppl 1): S33–42.
- [27] 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.
- [28] Seufferlein T, Hammel P, Delpero JR, et al. Optimizing the management of locally advanced pancreatic cancer with a focus on induction chemotherapy: Expert opinion based on a review of current evidence[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 77: 1–10.
- [29] Fietkau R, Ghadimi M, Grützmann R, et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemotherapy alone for nonresectable locally advanced pancreatic cancer: First results of the CONKO-007 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(suppl 16): 4008.
- [30] Zettervall SL, Ju T, Holzmacher JL, et al. Neoadjuvant radiation is associated with fistula formation following pancreaticoduodenectomy [J]. *J Gastrointest Surg*, 2018, 22(6): 1026–1033.
- [31] Stein SM, James ES, Deng Y, et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer [J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(7): 737–743.
- [32] Ozaka M, Ishii H, Sato T, et al. A phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 81(6): 1017–1023.
- [33] Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet (London, England)*, 2023, 402(10409): 1272–1281.
- [34] 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.
- [35] 蔡洁, 陈宏达, 卢明, 等. 2005–2015年中国胰腺癌发病与死亡趋势分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(5): 794–800.
- [36] Pędziwiatr M, Małczak P, Mizera M, et al. Pancreatoduodenectomy for pancreatic head tumors in the elderly – Systematic review and meta-analysis [J]. *Surg Oncol*, 2018, 27(3): 346–364.
- [37] Quero G, Pecorelli N, Paiella S, et al. Pancreaticoduodenectomy in octogenarians: The importance of “biological age” on clinical outcomes [J]. *Surg Oncol*, 2022, 40: 101688.
- [38] Ragulin-Coyne E, Carroll JE, Smith JK, et al. Perioperative mortality after pancreatectomy: a risk score to aid decision-making [J]. *Surgery*, 2012, 152(3 suppl 1): 120–127.
- [39] Mizrahi JD, Rogers JE, Hess KR, et al. Modified FOLFIRINOX in pancreatic cancer patients Age 75 or older [J]. *Pancreatolgy*, 2020, 20(3): 501–504.
- [40] 白睿, 孙备. 老龄社会胰腺癌治疗面临的挑战与对策 [J]. *中国实用外科杂志*, 2023, 43(7): 767–771.
- [41] Neuzillet C, Bouché O, Tournigand C, et al. Adapted physical activity in patients (Pts) with advanced pancreatic cancer (APACaP): Results from a prospective national randomized GERCOR trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(suppl 16): 4007.
- [42] Florez Bedoya CA, Cardoso ACF, Parker N, et al. Exercise during preoperative therapy increases tumor vascularity in pancreatic tumor patients [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13966.
- [43] Kurz E, Hirsch CA, Dalton T, et al. Exercise-induced engagement of the IL-15/IL-15R α axis promotes anti-tumor immunity in pancreatic cancer [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(7): 720–737.
- [44] 李剑昂, 许耀麟, 丁倪, 等. 胰腺肿瘤多学科协作团队模式优化诊疗和改善预后的价值分析 [J]. *中华外科杂志*, 2022, 60(7): 666–673.
- [45] 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.
- [46] Brook OR, Brook A, Vollmer CM, et al. Structured reporting of multiphasic CT for pancreatic cancer: potential effect on staging and surgical planning [J]. *Radiology*, 2015, 274(2): 464–472.
- [47] Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, et al. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer [J]. *Br J Surg*, 2006, 93(10): 1232–1237.
- [48] 吴文广, 吴向嵩, 李茂岚, 等. 胰头癌胰十二指肠切除标本病理规范化处理的方法和意义 [J]. *中华外科杂志*, 2017, 55(1): 37–40.