



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN肿瘤临床实践指南（NCCN指南®）

胰腺癌

版本2.2021—2021年2月25日

NCCN.org

NCCN患者指南®，网址：www.nccn.org/patients

继续

本指南由邱立新医生团队编译

仅供个人学习使用，严禁用于商业，请于下载后24小时删除。

版权归© 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc公司所有



扫描或长按识别下方二维码或添加复旦肿瘤邱立新医生微信号
qiuyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生

即可免费参与/获得

万份肿瘤PPT库

事半功倍的思维导图版各种最新指南

最新版本各大种类指南（如NCCN中文版）、专家共识

pd1免疫治疗不良反应处理技巧

各种病历和知情同意书模版

机器人智能化派发权威资料或回复问题

万名肿瘤专业医生互帮互助

全国各地顶级专家网络多学科会诊

协作开展临床试验和真实世界研究

培训SCI论文和科普文章写作

基因检测综合解读和协助制定治疗方案

患者双向转诊或方便就医或全程管理

协助医生个人品牌运营和患者全程管理

事半功倍地批量管理患者

.....

火焰高，欢迎更多的同行朋友加入我们！
以及其他海量肿瘤资料库更新，众人拾柴
家一起有奖挑错、参与指南编译和更新，
为了让资料库越来越好，永远热烈欢迎大



肿瘤治疗新技术新方法日新月异，瞬间手里的资料已被更新或再版。“单打独斗”的时代已经过去，靠个人去收集最新资料，着实困难。为了给广大医生同行节约宝贵时间。我们几位医生为大家搜集了众多肿瘤相关资料，合成“肿瘤资料库”。资料库涵盖了2021各大版本指南及最新解读、最新各大瘤种专家共识、规范、PD1免疫治疗相关最新资料及不良反应处理共识、NCCN指南（中英文）、ASCO、ESMO精品幻灯、众多优秀专家讲课的精品幻灯等，并且在陆续更新中。希望能帮助到大家。大家一起学习，掌握新知识、新方案，更好的为肿瘤患者服务。“独乐乐，不如众乐乐”，也请大家帮转发给更多需要这些资料的同行朋友。“众人拾柴火焰高”，也希望更多的医生朋友加入我们，分享新资料，努力保持资料库更新。做到在这里总能找到你需要的资料。

肿瘤医生同行互帮互助群



群内医生同行50000+

欢迎各位医生同道扫码入群和大家一起讨论肿瘤相关问题！



225群

肿瘤医生同行互帮互助群内利用AI技术，24小时在线自动派发指南共识，最新NCCN指南（中英文版）、各版本指南思维导图版、万份肿瘤PPT库等。



扫描或长按识别下方二维码或添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuyisheng222或13918529955申请入群



复旦肿瘤邱立新医生



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌

***Margaret A. Tempero,MD/Chair†‡**
UCSF Helen Diller家庭综合癌症中心

***Mokenge P. Malafa,MD/副主席¶**
Moffitt癌症中心

Mahmoud Al-Hawary,MD¶
密歇根大学罗杰尔癌症中心

Stephen W. Behrman,MD¶
田纳西大学健康科学中心

Al B. Benson III,MD†
西北大学Robert H. Lurie综合癌症中心

Dana B. Cardin,MD†
Vanderbilt-Ingram癌症中心

E. Gabriela Chiorean,MD†
Fred Hutchinson癌症研究中心/西雅图癌症治疗联盟

Vincent Chung,MD†
希望之城
国家医疗中心

Brian Czito,MD§
杜克癌症研究所

Marco Del Chiaro,MD,PhD¶
科罗拉多大学癌症中心

Mary Dillhoff,MD¶
俄亥俄州立大学综合癌症中心
James肿瘤医院和Solove研究所

Timothy R. Donahue,MD¶
加州大学洛杉矶分校Jonsson综合癌症中心

Efrat Dotan,MD†
Fox Chase癌症中心

Cristina R. Ferrone,MD¶
麻省总医院癌症中心

Christos Fountzilas,MD‡
Roswell Park综合癌症中心

Jeffrey Hardacre,MD¶
病例综合癌症中心/
大学医院 Seidman癌症中心和克利夫兰诊所Taussig癌症研究所

William G. Hawkins,MD¶
华盛顿大学医学院, Barnes-Jewish医院癌症中心

Kelsey Klute,MD†
Fred&Pamela Buffett癌症中心

Andrew H. Ko, 医学博士†
UCSF Helen Diller家庭综合癌症中心

John W. Kunstman,MD,MHS¶
耶鲁癌症中心/Smilow癌症医院

Noelle LoConte,MD†
威斯康星大学Carbone癌症中心

Andrew M. Lowy,MD¶UC
圣地亚哥Moore癌症中心

Cassadie Moravek¥
胰腺癌行动网络

Eric K. Nakakura,MD¶
UCSF Helen Diller家庭综合癌症中心

Amol K. Narang,MD§
约翰霍普金斯大学Sidney Kimmel综合癌症中心

Jorge Obando,MD□
杜克癌症研究所

Patricio M. Polanco,MD¶
德克萨斯大学西南西蒙斯综合癌症中心

Sushanth Reddy,MD¶
UAB奥尼尔综合癌症中心

Marsha Reyngold,MD,PhD§
纪念斯隆凯特琳癌症中心

Courtney Scaife,MD¶
犹他大学Huntsman癌症研究所

Jeanne Shen,MD≠
斯坦福癌症研究所

Charles Vollmer Jr.,MD¶
宾夕法尼亚大学Abramson癌症中心

Robert A. Wolff,MD□†
德克萨斯大学
MD安德森癌症中心

Brian M. Wolpin,MD,MPH†
Dana-Farber/Brigham妇女癌症中心

NCCN
Beth Lynn RN,BS,CMSRN Giby
George,MD

[NCCN指南专家组信息公开](#)

继续

当前胃肠病学
‡血液学/血液肿瘤学
†肿瘤内科
≠病理学
¥患者宣传
§放疗/放射肿瘤学
¶手术/肿瘤外科
*讨论部分编写委员会



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌

胰腺癌小组成员指南更新总结

引言

[临床疑似胰腺癌的临床怀疑/胰腺和/或胆管扩张的证据\(PANC-1\)](#)

[可切除疾病疾病及治疗\(PANC-2\)](#)

[临界可切除疾病疾病、无转移\(PANC-3\)](#)

[局部晚期疾病疾病\(PANC-4\)](#)

[手术时不可切除疾病疾病\(PANC-6\)](#)

[术后辅助治疗\(PANC-7\)](#)

[转移性疾病、一线治疗和切除后维持治疗\(PANC-8\)](#)

[切除后复发\(PANC-10\)](#)

[转移性疾病复发治疗\(PANC-11\)](#)

[诊断、影像成像和分期原则\(PANC-A\)](#)

[胰腺癌影像放射学报告模板\(PANC-A, 5/8\)](#)

[支架植入管理原则\(PANC-B\)](#)

[诊断时可切除状态定义标准 \(PANC-C, 1/2\)](#)

[新辅助治疗后切除标准 \(PANC-C, 2/2项中的2项\)](#)

[手术原则\(PANC-D\)](#)

[病理学分析：标本定向方向、组织切片和报告\(PANC-E\)](#)

[全身治疗原则\(PANC-F\)](#)

[放射治疗原则\(PANC-G\)](#)

[姑息和支持治疗原则\(PANC-H\)](#)

[分期\(ST-1\)](#)

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

选择免费的最先进的靶向治疗或免疫治疗临床试验项目利器，全国在线查找临床试验，请单击此处：

<http://www.lcsyxn.cn/RCTS>。

或扫码下方二维码：



NCCN证据和共识类别：除非特别说明，所有建议均为2A类。

见NCCN证据和共识分类。

NCCN推荐类别：所有推荐方案都认为是合适的。

NCCN指南® 是作者依据其对目前公认的治疗方法和观点的证据和共识声明。欲应用或参考NCCN指南的临床医生应根据个人具体的临床情况做出独立的医学判断，以确定任何患者的护理或治疗。美国国家综合癌症网络®(NCCN®)对指南内容、使用或应用不作任何声明或保证，并对以任何方式应用或使用指南不承担任何责任。NCCN指南版权归美国国家综合癌症网络®所有。保留所有权利。未经NCCN明确书面许可，不得以任何形式复制NCCN指南及插图。©2021版权所有。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

NCCN胰腺癌指南版本2.2021相比于版本1.2021的更新内容包括：

MSI

- 更新了与以下主题相对应的讨论部分：概述、风险因素和遗传倾向，胰腺癌前肿瘤，以及局部晚期或转移性疾病的全身治疗方法。

NCCN胰腺癌指南1.2021版相比于1.2020版更新为：

一般变更：

- 将“手术不可切除”变更为“手术不可切除疾病”。
- 局部晚期疾病的判定方法移至临界可切除疾病之后和手术不可切除疾病之前。页码和链接已更新。

PANC-1

- 脚注a，修改为包括：“...（见姑息和支持治疗原则[PANCH]）。”

PANC-2

- 治疗，修改了第二种选择：如果考虑新辅助治疗，则进行EUS引导的活检，如果有临床指征，则考虑支架。
- 在“考虑新辅助治疗.....”后删除项目符号：“如有临床指征，考虑支架”

PANC-5

- 标题修改为“三线后续治疗”（也是PANC-9）
- PS良好，无疾病进展，增加后续治疗选择：继续全身治疗

PANC6

- 标题从手术时局部晚期变更为不可切除疾病
- 无黄疸，治疗改为：如有临床指征，考虑胃空肠吻合术（预防性胃空肠吻合术为2B类）
- 如果存在黄疸，治疗改为：如有临床指征，进行胃空肠吻合术（预防性胃空肠吻合术为2B类）

PANC-7

- 修改脚注：“...手术后可考虑额外化疗（或如果未行新辅助治疗，可考虑放化疗）.....
- 增加脚注：仅CA 19-9升高，无其他疾病复发证据，不是明确的治疗适应症。

PANC-A 5/8

- 增加位置：胰颈部（SMV/PV汇合前）
- 添加脚注“参见PANC-D胰颈部病变管理(2/2)。”

PANC-D 2/2

- 增加章节：局部复发性胰腺导管腺癌手术：
- 增加脚注：Moletta L, Serafini S, Valmasoni M, et al. Surgery for recurrent pancreatic cancer: Is it effective? Cancers (Basel) 2019;11(7):991..

PANC-E

- 对本章节进行了重大修订。
- 更新了参考文献。

续



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



复且肿瘤邱立新医生

NCCN胰腺癌指南1.2021版相比于1.2020版更新为:

PANC-F 4/8

- 帕博利珠单抗，增加参考文献： 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 2 KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2020;38:1-10.

PANC-F 5/8

- 删除：良好的PS
- 奥拉帕尼（仅用于种系BRCA1/2突变）从“在某些情况下有用”移至“首选”
- 以下方案从“在某些情况下有用”移至“其他推荐”：
 - 卡培他滨
 - 吉西他滨 + 白蛋白结合型紫杉醇改良方案（2B类）
 - 吉西他滨单药（2B类）
- 删除FOLFIRI（首选方案），替换为5-FU±伊立替康（在某些情况下有用）
- FOLFOX（2B类）从“其他推荐方案”移至“在某些情况下有用”
- 删除脚注：联合治疗方案的ECOG评分为0-2；单药治疗方案的ECOG为0-3。
- 增加脚注：如果发生奥沙利铂相关进展性神经病变或对奥沙利铂过敏，维持治疗中可考虑5-FU±伊立替康。
- 添加脚注：虽然FOLFOX方案不常用于维持治疗，但当关注胃肠道毒性时，可考虑将其作为含伊立替康方案的替代方案。

PANC-F 6/8

- 修改标题：局部晚期/转移性疾病的三线后续治疗和复发性疾病治疗

PANC-F 8/8

- 增加参考文献； 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 2 KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2020;38:1-10..

PANC-G

- 对本章节进行了重大修订。
- 更新了参考文献。

PANC-H

- 抑郁、疼痛和营养不良

修改项目符号：适当时有条件时进行正式的姑息医学服务评价

修改项目符号：适当时有条件时由注册营养师进行营养评价

症状，修改：外分泌性胰腺外分泌功能不全

- 添加脚注：可考虑鼓励制定高级护理计划。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

引言

关于诊疗和可切除性的决策，应在大型中心应用适宜的影像学检查通过多学科会诊做出最终决策

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

INTRO



National
Comprehensive
Cancer
Network®

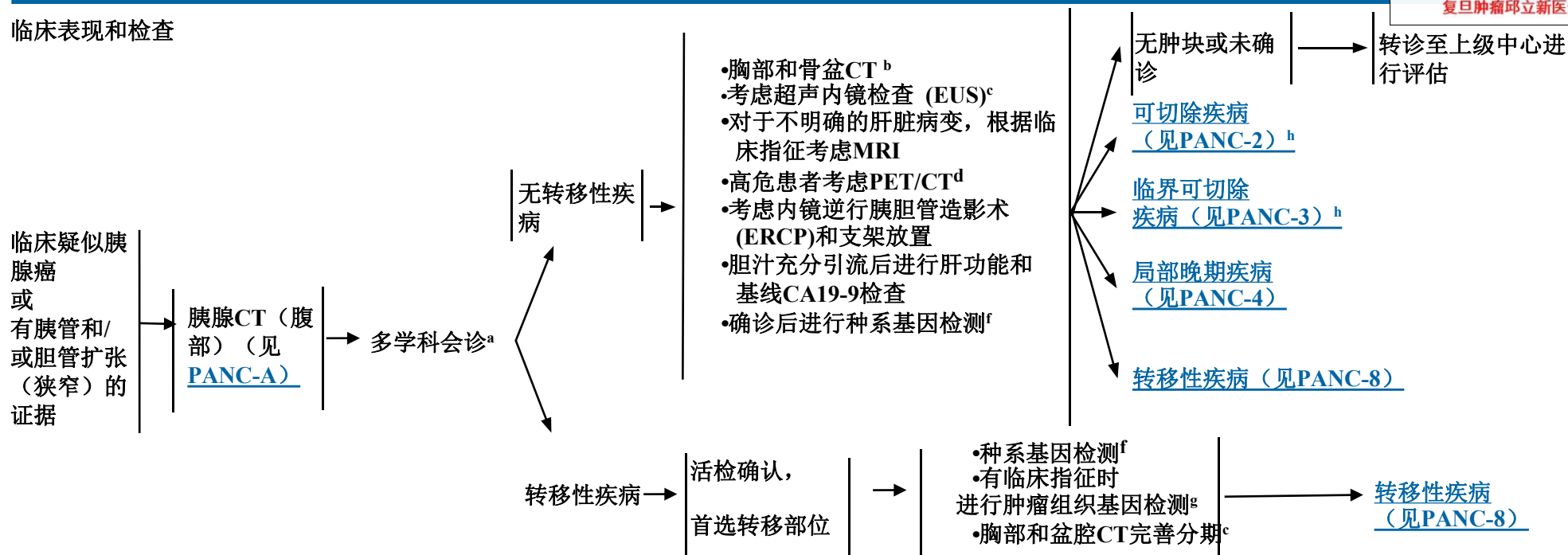
NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

临床表现和检查



^a理想情况下,多学科审评应涉及来自影像诊断、介入性内镜检查、肿瘤内科、肿瘤放疗科、外科、病理科、老年医学和姑息治疗的专家(见姑息治疗和支持治疗原则[PANC-H])。考虑咨询注册营养师,见NCCN老年肿瘤指南和NCCN姑息治疗指南。

^b除非有禁忌症,影像检查应进行增强造影。

^cEUS确认主要受累部位;如果有临床指征,进行EUS引导的活检。

^d高危患者在常规胰腺CT检查后可考虑PET/CT扫描,以发现胰腺外转移,但PET/CT不能替代高质量的对比增强CT。见诊断、影像学 and 分期原则(PANC-A)。

^e见支架管理原则(PANC-B)。

^f对于任何确诊胰腺癌的患者,建议使用遗传性癌症综合征的综合基因组合进行种系检测。无论突变状态如何,建议对致病性突变检测阳性的患者或癌症家族史阳性的患者进行遗传咨询,尤其是胰腺癌。Okur V, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2017;3(6):a002154. See Discussion and NCCN Guidelines for Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. 参见讨论和NCCN遗传/家族高风险评估指南:乳腺、卵巢和胰腺。

^g建议对准备进行抗肿瘤治疗的局部晚期/转移性患者进行进行肿瘤/体细胞基因检测,以发现不常见突变。

考虑进行特殊检测以发现体细胞基因改变,包括但不限于:融合(ALK、NRG1、NTRK、ROS1)、突变(BRAF、BRCA1/2、HER2、KRAS、PALB2)和错配修复(MMR)、缺失(通过肿瘤IHC、PCR或NGS检测)。首选对肿瘤组织检测,但是,如果肿瘤组织检测不可行,可以考虑进行无细胞DNA检测。参见讨论。

^h见诊断时可切除状态定义标准(PANC-C)。

注:除非另有说明,否则所有建议均为2A类。

临床试验:NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗,因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

PANC-1



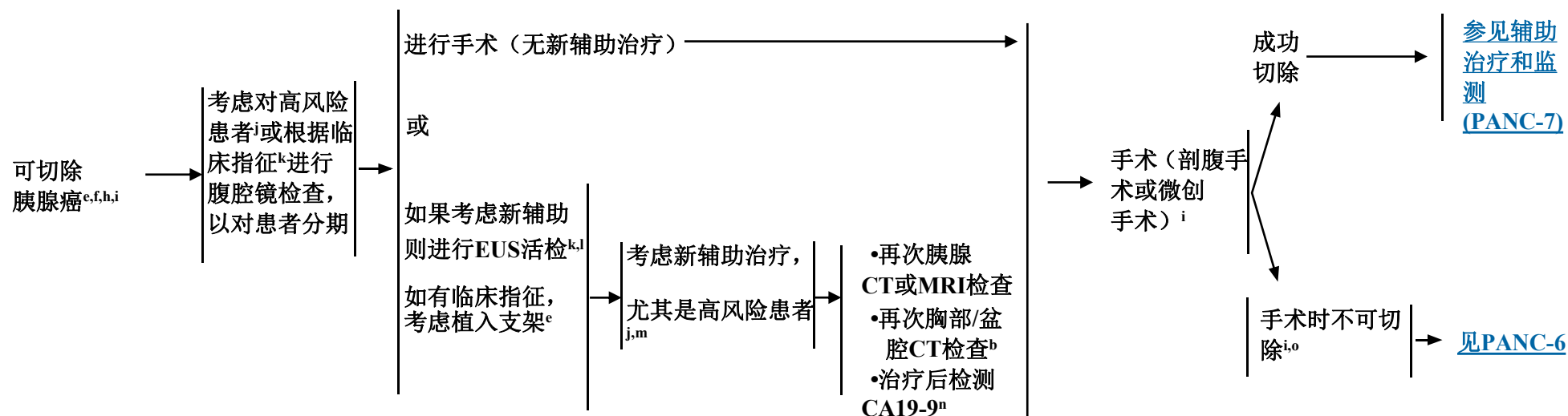
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌

可切除性疾病

治疗



b除非有禁忌症，否则进行增强造影成像。

e见支架管理原则(PANC-B)。

f对于任何确诊胰腺癌的患者，建议使用遗传性癌症综合征的综合基因组进行种系检测。无论突变状态如何，建议对致病性突变检测阳性的患者或癌症家族史阳性的患者进行遗传咨询，尤其是胰腺癌。Okur V, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2017;3(6):a002154. See Discussion and NCCN Guidelines for Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. 参见讨论和NCCN遗传/家族高风险评估指南：乳腺、卵巢和胰腺。

h见诊断时可切除性状态定义标准(PANC-C)。

i见手术原则(PANC-D)和病理学分析原则：标本定向、组织学切片和报告(PANC-E)。

j高危特征包括影像学表现、CA 19-9明显升高、原发肿瘤大、局部淋巴结大、体重减轻过多、极度疼痛。

k见诊断、成像和分期原则(PANC-A)。

l如果可能，推荐进行粗针组织活检，以获得足够的组织用于可能的辅助研究。

m在研究之外推荐特定的新辅助治疗方案的证据有限，并且在实践中化疗和放疗的应用各不相同。可接受的新辅助治疗方案选择见系统治疗原则(PANC-F)。有时会包括后续放疗，见放射治疗原则(PANC-G)。大多数NCCN成员机构倾向于在大型医疗中心进行新辅助治疗或通过大型医疗中心进行协调。

n CA 19-9升高不一定提示癌症或疾病晚期。CA 19-9可能因良性或恶性胆道感染（胆管炎）、炎症或梗阻而升高。此外，在Lewis抗原阴性患者赵红无法检测到CA 19-9（见讨论）。

o 见姑息和支持治疗原则(PANC-H)。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

PANC-2



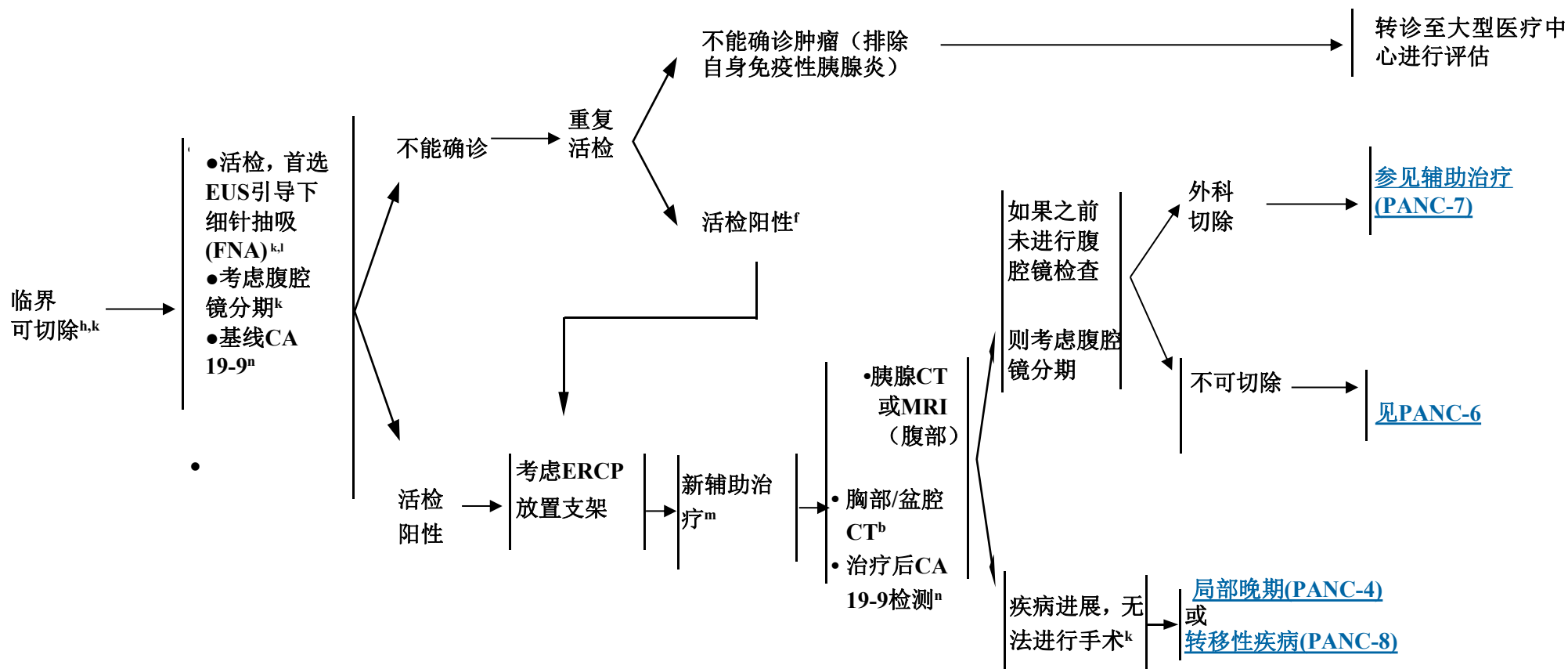
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌

临界可切除性疾病，无转移

治疗



^b除非有禁忌症，否则进行增强造影成像。

^e见支架管理原则(PANC-B)。

^f对于任何确诊胰腺癌的患者，建议使用遗传性癌症综合征的综合基因组合进行种系检测。无论突变状态如何，建议对致病性突变检测阳性的患者或癌症家族史阳性的患者进行遗传咨询，尤其是胰腺癌。Okur V, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2017;3(6):a002154. See Discussion and NCCN Guidelines for Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. 参见讨论和NCCN遗传/家族高风险评估指南：乳腺、卵巢和胰腺。

^h见诊断时可切除性状态定义标准(PANC-C)。

ⁱ见手术原则(PANC-D)和病理学分析原则：标本定向、组织学切片和报告(PANC-E)。

^k见诊断、成像和分期原则(PANC-A)。

^l如果可能，推荐进行粗针组织活检，以获得足够的组织用于可能的辅助研究。

^m在研究之外推荐特定的新辅助治疗方案的证据有限，并且在实践中化疗和放疗的应用各不相同。可接受的新辅助治疗方案选择见系统治疗原则(PANC-F)。有时会包括后续放疗，见放射治疗原则(PANC-G)。大多数NCCN成员机构倾向于在大型医疗中心进行新辅助治疗或通大型医疗中心进行协调。

ⁿCA 19-9升高不一定提示癌症或疾病晚期。CA 19-9可能因良性或恶性胆道感染（胆管炎）、炎症或梗阻而升高。此外，在Lewis抗原阴性个体中无法检测到CA 19-9（见讨论）。

^o见姑息和支持治疗原则(PANC-H)。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

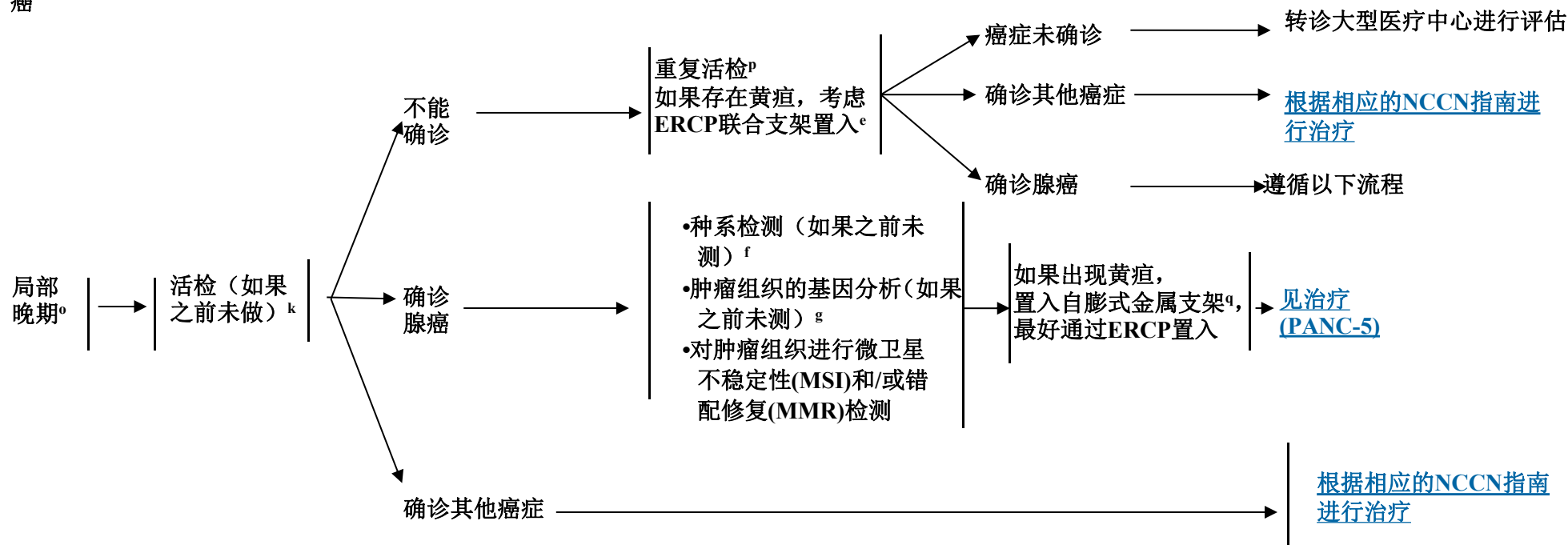
PANC-3



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌

局部晚期胰腺癌 检查



^e见支架管理原则(PANC-B)。

^f对于任何确诊胰腺癌的患者，建议使用遗传性癌症综合征的综合基因组合进行种系检测。无论突变状态如何，建议对致病性突变检测阳性的患者或癌症家族史阳性的患者进行遗传咨询，尤其是胰腺癌。Okur V, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2017;3(6):a002154. See Discussion and NCCN Guidelines for Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. 参见讨论和NCCN遗传/家族高风险评估指南：乳腺、卵巢和胰腺。

^g建议对准备进行抗肿瘤治疗的局部晚期/转移性患者进行进行肿瘤/体细胞基因检测，以发现不常见突变。

考虑进行特殊检测以发现体细胞基因改变，包括但不限于：融合(ALK、NRG1、NTRK、ROS1)、突变(BRAF、BRCA1/2、HER2、KRAS、PALB2)和错配修复(MMR)、缺失（通过肿瘤IHC、PCR或NGS检测）。首选对肿瘤组织检测，但是如果肿瘤组织检测不可行，可以考虑进行无细胞DNA检测。参见讨论。

^k见诊断、成像和分期原则(PANC-A)。

^o见姑息和支持治疗原则(PANC-H)。

^p 首选在具有多学科专业知识的中心进行EUS引导的细针穿刺活检FNA和粗针活检。当EUS引导下活检不可行时，可做CT引导下活检。

^q除非在腹腔镜或剖腹手术时进行胆道旁路手术。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

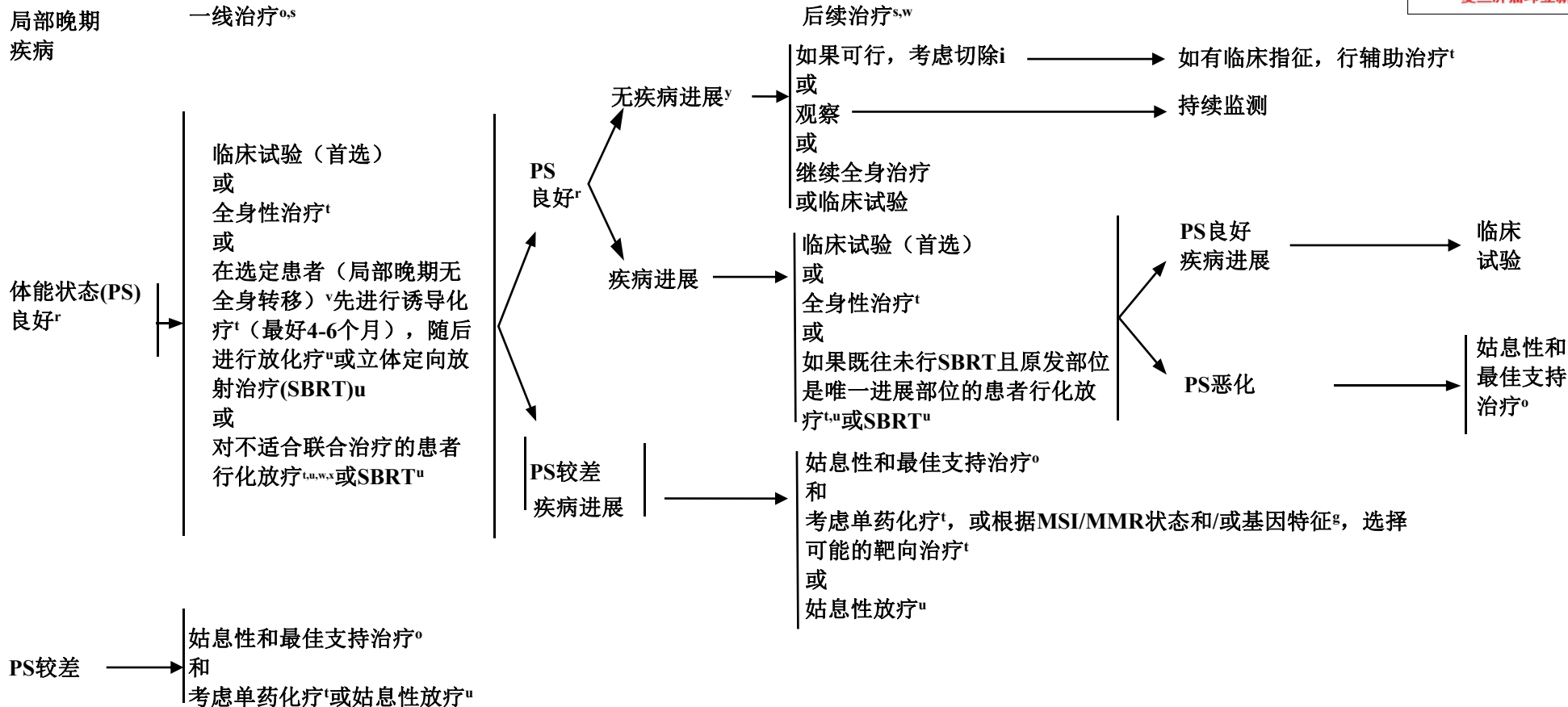
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



^g 建议对准备进行抗肿瘤治疗的局部晚期/转移性患者进行进行肿瘤/体细胞基因检测，以发现不常见突变。考虑进行特殊检测以发现体细胞基因改变，包括但不限于：融合(ALK、NRG1、NTRK、ROS1)、突变(BRAF、BRCA1/2、HER2、KRAS、PALB2)和错配修复(MMR)、缺失(通过肿瘤IHC、PCR或NGS检测)。首选对肿瘤组织检测，但是如果肿瘤组织检测不可行，可以考虑进行无细胞DNA检测。参见讨论。

ⁱ 参见手术原则(PANC-D)和病理学分析：标本定向方向、组织切片和报告(PANC-E)。

^o 见姑息和支持治疗原则(PANC-H)。

^r ECOG 0-1定义为有良好的胆汁引流和充足的营养。如果考虑吉西他滨 + 白蛋白结合型紫杉醇化疗，则为ECOG 0-2。

^s 进行连续影像学检查以评估疾病进展情况。参见诊断、影像学 and 分期原则(PANC-A)。

^t 参见全身治疗原则(PANC-F)。

^u 参见放射治疗原则(PANC-G)。

^v 行腹腔镜镜检查以评估有无远处转移。

^w 对于未发生远处转移的患者进行全身化疗时，应考虑应用放化疗。

^x 基于LAP-07试验数据，传统的放化疗之后序贯吉西他滨单药治疗，并无明确生存获益。放化疗可改善局部控制，延缓恢复治疗。(Hammel P, et al. AMA 2016;315:1844-1853.)

^y 有影像学明显改善时，应将患者转诊至大型医疗中心考虑手术治疗。然而，即使在有效治疗的情况下，原发部位在影像学上通常也不会消退，如果影像学稳定，临床症状改善明显，或CA19-9明显下降，仍应将患者转诊，行进一步评估。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

PANC-5

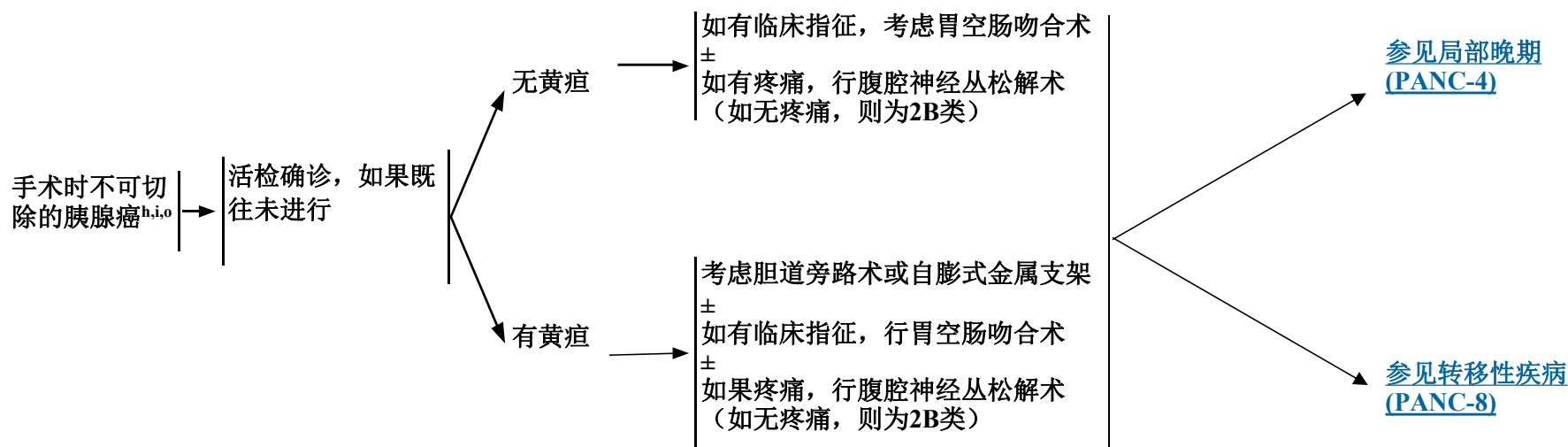


NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌

手术时不可切除的疾病

治疗



e 见支架管理原则(PANC-B)。

f 对于任何确诊胰腺癌的患者，建议使用遗传性癌症综合征的综合基因组合进行种系检测。无论突变状态如何，建议对致病性突变检测阳性的患者或癌症家族史阳性的患者进行遗传咨询，尤其是胰腺癌。Okur V, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2017;3(6):a002154. See Discussion and NCCN Guidelines for Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. 参见MSI和NCCN遗传/家族高风险评估指南：乳腺、卵巢和胰腺。

h 见诊断时可切除性状态定义标准(PANC-C)。

i 见手术原则(PANC-D)和病理学分析原则：标本定向、组织学切片和报告(PANC-E)。

o 见姑息和支持治疗原则(PANC-H)。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。



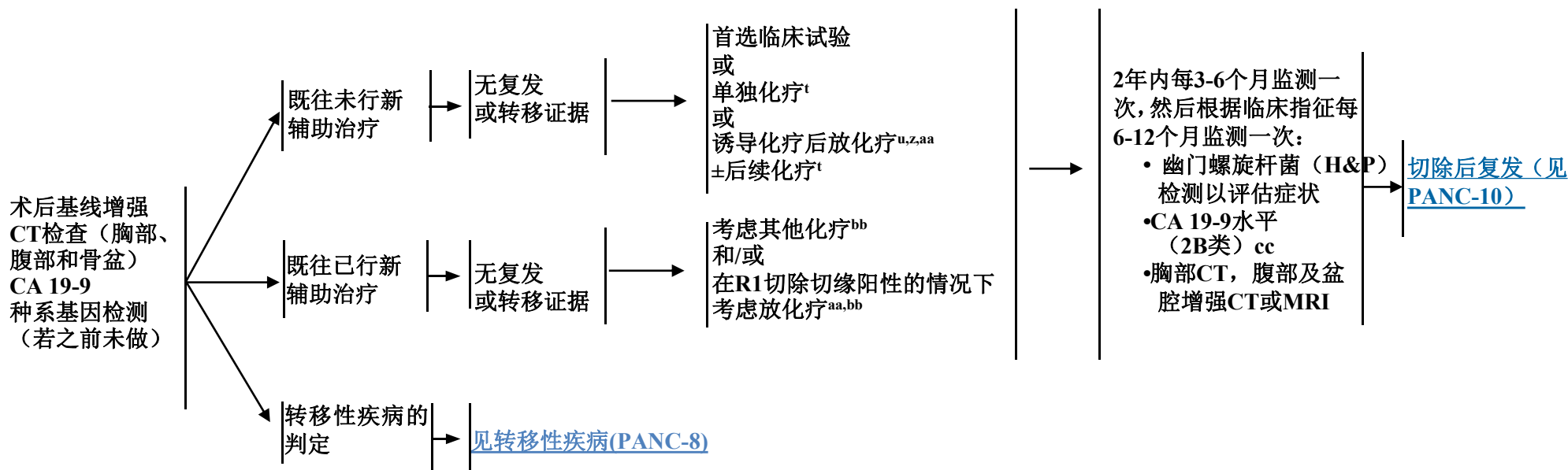
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌

术后辅助治疗

监测



f 对于任何确诊胰腺癌的患者，建议使用遗传性癌症综合征的综合基因组合进行种系检测。无论突变状态如何，建议对致病性突变检测阳性的患者或癌症家族史阳性的患者进行遗传咨询，尤其是胰腺癌。Okur V等人冷弹簧Harb Mol Case Stud 2017;3(6):a002154.参见讨论和NCCN遗传/家族高风险评估指南：乳腺、卵巢和胰腺。

t 参见全身治疗原则(PANC-F)。

u 见放射治疗原则(PANC-G)。

z 辅助治疗应在术后已充分恢复后进行；辅助治疗应在12周内开始治疗。如果放化疗前进行了全身化疗，则应在每种治疗方式结束后进行影像学再分期。

aa 如果由于切缘阳性而考虑放化疗，则放化疗前应先给予化疗。

bb 接受新辅助放化疗或化疗的患者经过外科和多学科评估后，在以下情况下可能适合接受额外的化疗（或放化疗，如果没有接受过新辅助治疗）。辅助治疗的选择取决于对新辅助治疗的反应和其他临床考虑。

cc 仅CA 19-9升高，无其他疾病复发证据，不是明确的治疗指征。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

PANC-7



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌

转移性疾病

一线治疗^s

维持治疗^s
继续全身治疗^t
或
奥拉帕尼（仅用于种系
*BRCA1/2*突变）^t
或
其他维持治疗
或
临床试验
或
间歇性化疗

疾病进展
[见PANC-9](#)

参见后续治
疗
[\(PANC-9\)](#)

转移性胰腺
癌

- 如果出现黄疸，放置自膨胀金属支架^q
- 种系检测（若之前未测）
- 肿瘤组织的基因分析（若之前未测）
- 若有肿瘤组织可用，行MSI和/或MMR检测

PS良好^r

临床试验
（首选）
或
全身性治疗^t

无疾病进展
（在可耐受的情
况下，至少4-6
个月的化疗）

疾病进展

PS差

姑息和最佳支持治疗^o
和考虑单药化疗^t，或根据临床指征，基于
MSI/MMR状态和/或基因分析^g选择可能的
靶向治疗^t或
姑息性放疗^u

f 对于任何确诊胰腺癌的患者，建议使用遗传性癌症综合征的综合基因组合进行种系检测。无论突变状态如何，建议对致病性突变检测阳性的患者或癌症家族史阳性的患者进行遗传咨询，尤其是胰腺癌。Okur V, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2017;3(6):a002154. See Discussion and NCCN Guidelines for Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. 参见讨论和NCCN遗传/家族高风险评估指南：乳腺、卵巢和胰腺。

g 建议对准备进行抗肿瘤治疗的局部晚期/转移性患者进行进行肿瘤/体细胞基因检测，以发现不常见突变。考虑进行特殊检测以发现体细胞基因改变，包括但不限于：融合(ALK、NRG1、NTRK、ROS1)、突变(BRAF、BRCA1/2、HER2、KRAS、PALB2)和错配修复(MMR)、缺失（通过肿瘤IHC、PCR或NGS检测）。首选对肿瘤组织检测，但是如果肿瘤组织检测不可行，可以考虑进行无细胞DNA检测。参见讨论。

o 见姑息和支持治疗原则(PANC-H)。

q 除非在腹腔镜或剖腹手术时进行胆道旁路手术。

r COG 0-1分定义为有良好的胆汁引流和充足的营养。如果考虑吉西他滨 + 白蛋白结合型紫杉醇化疗，则为ECOG 0-2。

s 进行连续影像学检查以评估疾病进展情况。参见诊断、影像学 and 分期原则(PANC-A)。t参见全身治疗原则(PANC-F)。

u 见放射治疗原则(PANC-G)。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

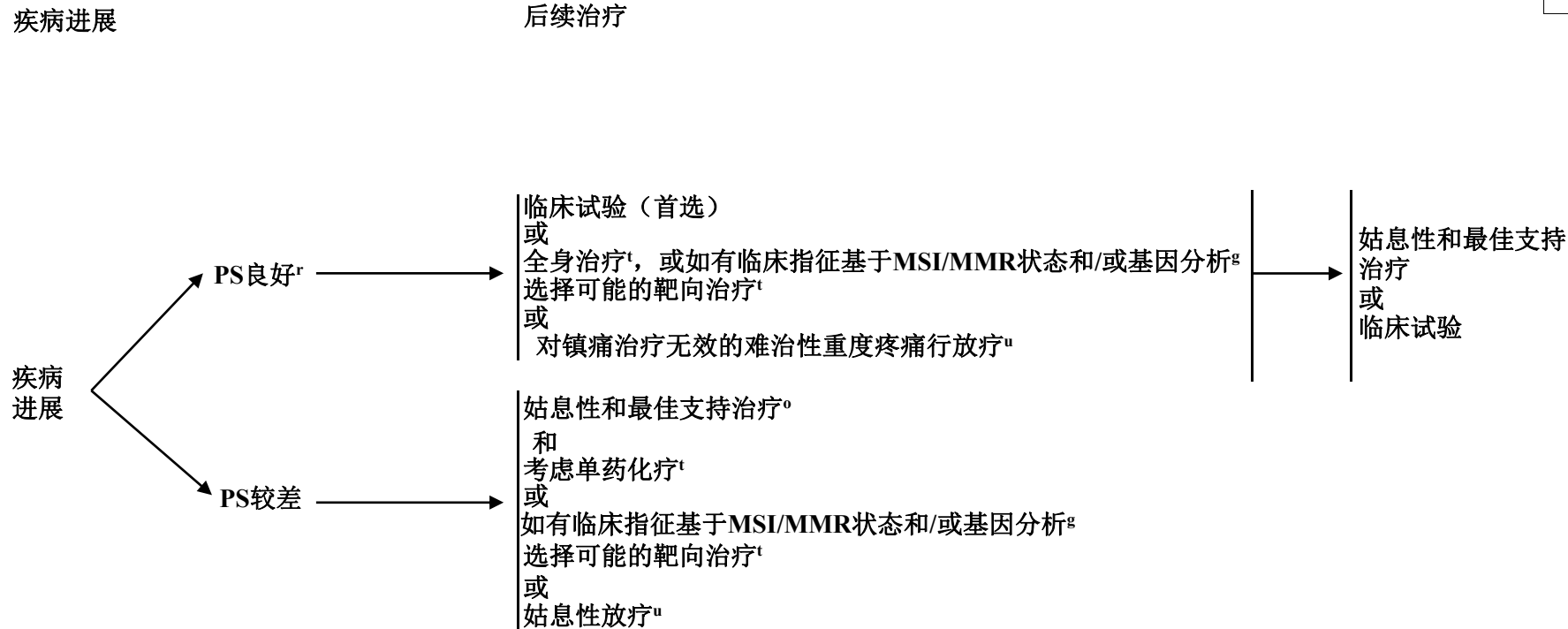
PANC-8



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



^g 建议对准备进行抗肿瘤治疗的局部晚期/转移性患者进行肿瘤/体细胞基因检测，以发现不常见突变。考虑进行特殊检测以发现体细胞基因改变，包括但不限于：融合（ALK、NRG1、NTRK、ROS1）、突变（BRAF、BRCA1/2、HER2、KRAS、PALB2）和错配修复（MMR）、缺失（通过肿瘤IHC、PCR或NGS检测）。首选对肿瘤组织检测，但是如果肿瘤组织检测不可行，可以考虑进行无细胞DNA检测。参见[讨论](#)。

^o 见[姑息和支持治疗原则\(PANC-H\)](#)。

^r ECOG 0-1分定义为有良好的胆汁引流和充足的营养。如果考虑吉西他滨 + 白蛋白结合型紫杉醇化疗，则为ECOG 0-2。

^s 进行连续影像学检查以评估疾病进展情况。参见诊断、影像学 and 分期原则 ([PANC-A](#))。

^t 参见全身治疗原则 ([PANC-F](#))。

^u 见放射治疗原则 ([PANC-G](#))。

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

PANC-9

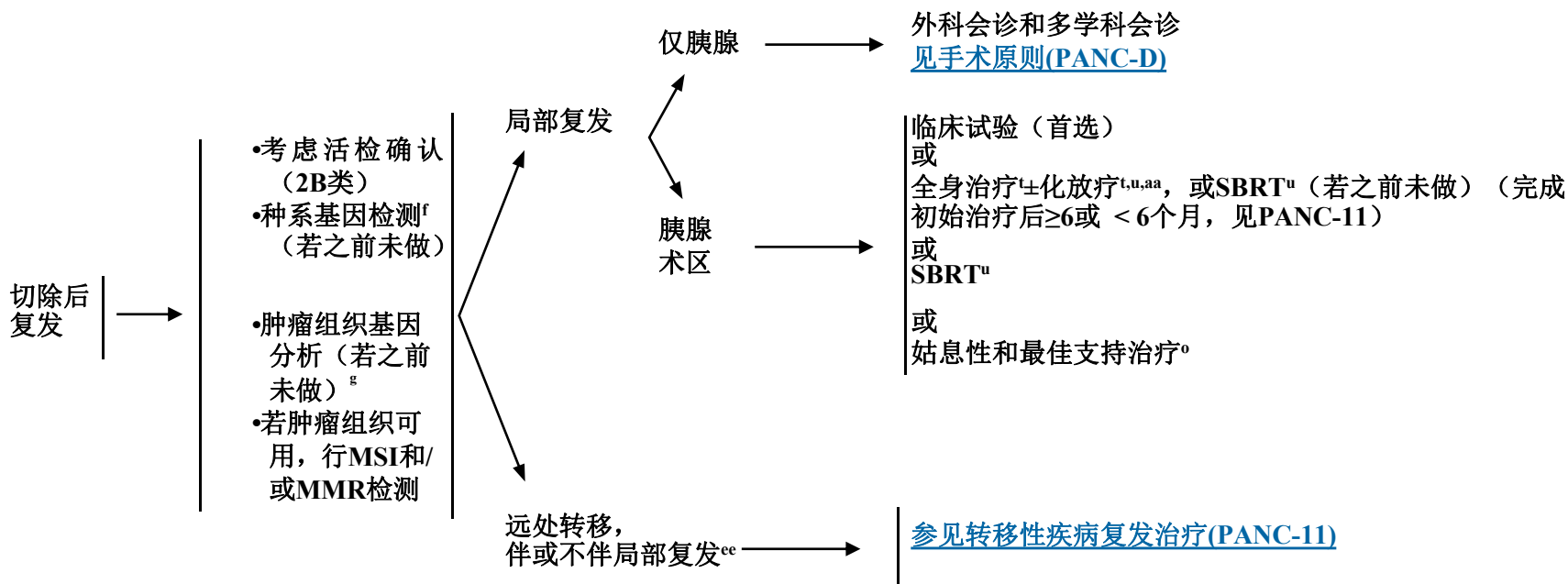


NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌

切除后复发

复发治疗^{dd}



^f 对于任何确诊胰腺癌的患者, 建议使用遗传性癌症综合征的综合基因组合进行种系检测。无论突变状态如何, 建议对致病性突变检测阳性的患者或癌症家族史阳性的患者进行遗传咨询, 尤其是胰腺癌。Okur V, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2017;3(6):a002154. See Discussion and NCCN Guidelines for Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. 参见讨论和NCCN遗传/家族高风险评估指南: 乳腺、卵巢和胰腺。

^g 建议对准备进行抗肿瘤治疗的局部晚期/转移性患者进行进行肿瘤/体细胞基因检测, 以发现不常见突变。考虑进行特殊检测以发现体细胞基因改变, 包括但不限于: 融合(ALK、NRG1、NTRK、ROS1)、突变(BRAF、BRCA1/2、HER2、KRAS、PALB2)和错配修复(MMR)、缺失 (通过肿瘤IHC、PCR或NGS检测)。首选对肿瘤组织检测, 但是如果肿瘤组织检测不可行, 可以考虑进行无细胞DNA检测。参见讨论。

^o 见姑息和支持治疗原则(PANC-H)。

^t 参见全身治疗原则(PANC-F)。

^u 见放射治疗原则(PANC-G)。

^{aa} 如果由于切缘阳性而考虑放化疗, 应在放化疗前先给予化疗。

^{dd} 最好保留给体能状态保持良好的患者。

^{ee} 有关孤立性肺转移治疗的更多信息, 请参见讨论。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

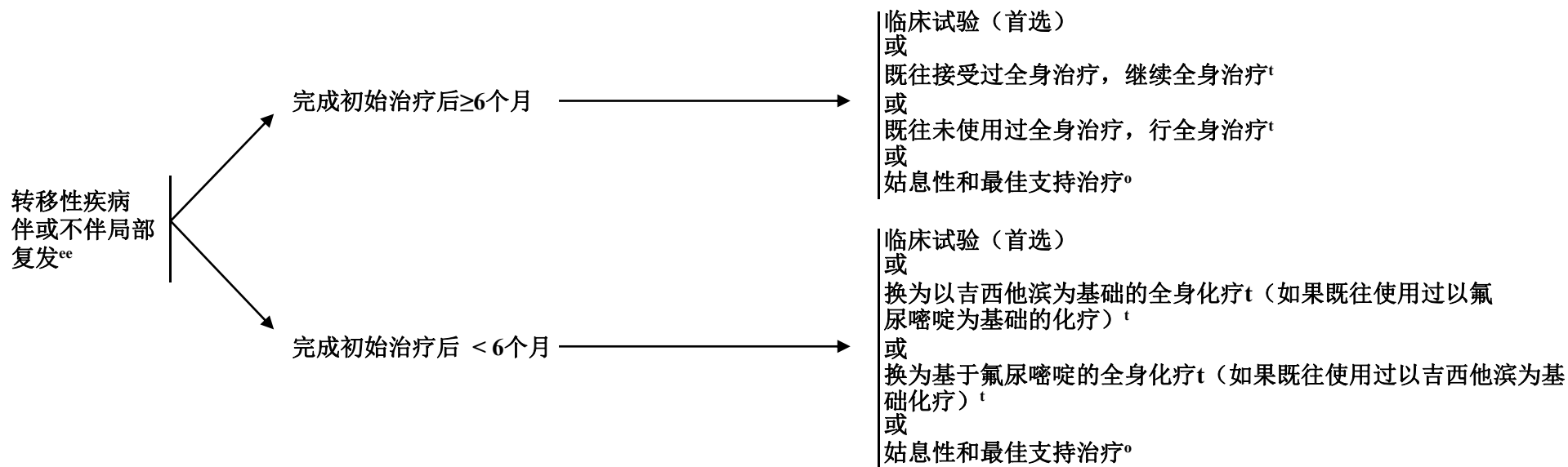


NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌

转移性疾病

复发治疗^{dd}



^{oo} 见姑息和支持治疗原则(PANC-H)。

^t 参见全身治疗原则(PANC-F)。

^{dd} 最好用于体能状态良好的患者。

^{ee} 有关孤立性肺转移治疗的更多信息，请参见讨论。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



诊断、影像和分期的原则

- 关于诊断和是否可切除的决策应通过大型医疗中心的多学科会诊，参考合理的高质影像学检查，判断肿瘤的范围。胰腺癌切除术应当在胰腺切除手术量较大（至少15-20例/年）的机构进行。
- 就诊时应进行高质量的胰腺专用影像学检查（即使已经有标准的CT影像），最好在术前4周内实施，影像学检查后再进行新辅助治疗，以提供充分的分期和可切除状态评估。如果可能，应在支架植入术前行影像检查。
- 影像学检查应包括专门的腹部胰腺增强CT（首选）或增强MRI。
 - ✓多排探测器计算机断层扫描(MDCT)血管造影术是专用胰腺成像的首选成像工具，通过使用双时相胰腺方案采集较薄的横断面层厚（最好是亚毫米的横断面层厚），并在胰腺和门静脉造影增强期获得图像。扫描范围可扩展至覆盖胸部和骨盆，以便根据机构偏好进行完整分期。首选多平面重建，因为它可以精确显示原发肿瘤与肠系膜血管的关系以及检测亚厘米转移病灶。见MDCT胰腺癌方案，[PANC-A\(3/8\)](#)。
 - ✓MRI是最常用的诊断工具，特别是对于CT不能确定的肝脏病变，以及疑似胰腺肿瘤但CT不可见，或无法行增强CT检查时（如对静脉内应用碘造影剂严重过敏的患者）。在许多医院和影像中心，使用MDCT作为主要成像工具的偏好主要是由于MRI的成本更高，可及性不够。见MRI胰腺癌方案，[PANC-A\(4/8\)](#)。
- 在获得胰腺影像（包括完整分期）后，应在多学科会诊/讨论中以协商一致的方式决定可切除状态。首选使用影像学分期报告模板，以确保完整评估和最佳分期，这将改善决策过程^a。见胰腺癌放射学报告模板，[PANC-A\(5/8\)](#)。

a 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. Radiology 2014;270(1):248-260.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



诊断、成像和分期的原则

- PET/CT（无碘静脉造影剂）的作用仍不清楚。如上所述，增强CT或MRI检查联合功能性PET成像可根据机构偏好使用。高危患者常规胰腺CT检查后可考虑行PET/CT扫描，以发现远处转移灶，但PET/CT不能替代高质量的对比增强CT。
- 不建议将EUS作为常规分期工具。在选定的病例中，EUS可与CT互为补充。
- 在可切除疾病患者中，EUS-FNA/细针活检(FNB)优于CT引导FNA，因为与经皮入路相比，EUS-FNA/FNB具有更好的诊断率、安全性和潜在较低的腹膜种植风险。手术切除前不需要活检证明恶性肿瘤，当临床高度怀疑胰腺癌时，非诊断性活检不应延误手术切除。
- 一些机构在手术或放化疗前或选择性地在播散性疾病风险较高^b的患者中使用诊断分期腹腔镜检查以排除成像中未检测到的转移（尤其是胰体和胰尾部病变）。术中超声可作为腹腔镜分期时的诊断辅助手段。
- 腹腔镜检查或剖腹手术获得的冲洗液细胞学阳性等同于M1疾病（M1期胰腺癌）。如果对此类患者进行了切除，仍应针对M1疾病进行治疗。
- 对于局部晚期/转移性疾病，专家小组建议对已知疾病部位进行序列增强CT（如果仍计划进行手术，则常规门静脉期或专门的胰腺方案扫描）或增强MRI，以判断治疗获益。但是，应认识到，患者可表现出临床疾病进展，但缺乏客观的疾病进展的影像学证据。
- 最近的回顾性研究表明，在接受新辅助治疗的临界可切除患者和局部晚期患者中，影像学特征对于判断是否可切除并不可靠。是否可切除和手术决策应在个体化的基础上，通过多学科讨论做出。（参见[讨论](#)）

^b高危患者的指标可能包括临界可切除、CA 19-9显著升高、原发性肿瘤较大或局部淋巴结较大。

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。



MDCT胰腺癌方案^c

参数	详细信息
扫描类型	螺旋（首选64排或更多排探测器扫描机）
层厚	尽可能薄(< 3 mm)。如果可用，最好为亚毫米(0.5–1 mm)
层距	与层厚相同（无间隙）
口服造影剂	中性造影剂（阳性口服造影剂可以兼顾三维[3D]和最大密度投影[MIP]重建图像）
静脉造影剂	含碘造影剂（首选高浓度[> 300 mg I/L]），注射速率为3-5 mL/s。如果应用低Kv设置，则可以使用较低浓度的对比度。
扫描采集时间设置	开始注射造影剂后，胰腺实质期为40-50 s，门静脉期为65-70 s
图像重建和显示	- 按2至3 mm层距重建横断面图像和多平面重建（冠状面，以及根据各机构偏好选择矢状面） - MIP或3D容积厚层用于血管评估（动脉和静脉）

c 摘自：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. Radiology 2014 Jan; 270(1):248-260.

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。

临床试验：**NCCN** 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌

诊断、成像和分期的原则

MRI胰腺癌方案^d

序列	平面	层厚
T2加权单次激发快速自旋回波(SSFSE)	冠状 +/-横断面	<6 mm
T1加权同相位和反相位梯度回波(GRE)	横断面	<6 mm
T2加权脂肪抑制快速自旋回波(FSE)	横断面	<6 mm
弥散加权成像(DWI)	横断面	<6 mm
静脉造影剂给药前和给药后动态（钆^e）3D T1加权脂肪抑制梯度回波（胰腺期、门静脉期和平衡期）	横断面	尽可能薄的2–3 mm（如果重叠，则为4–6 mm）
T2加权MR胰胆管造影(MRCP)（首选3D、快速弛豫快速自旋回波序列[FRFSE]）	冠状面	<3 mm

^d Sheridan MB, Ward J, Guthrie JA, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging and dual-phase helical CT in the preoperative assessment of suspected pancreatic cancer: a comparative study with receiver operating characteristic analysis. AJR Am J Roentgenol 1999;173(3):583-90.

^e Unenhanced MRI can be obtained in cases of renal failure or contraindication to gadolinium intravenous contrast if enhanced CT cannot be obtained due to severe iodinated contrast allergy.

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。

临床试验：**NCCN** 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。



诊断、成像和分期的原则
胰腺癌影像学报告模板^c

形态学评估			
表现（胰腺实质期）	☐ 低密度	☐ 等密度	☐ 高密度
尺寸（横断面最大尺寸，cm）	☐ 可测量	☐ 不可测量（等密度肿瘤）	
位置	☐ 头/钩突（肠系膜上静脉右侧）	☐ 颈部（肠系膜上静脉/肺静脉汇合处前方） ^f	☐ 体部/尾部（肠系膜上静脉左侧）
胰管狭窄/突然中断伴或不伴远端扩张	☐ 有	☐ 无	
胆道树突然中断，伴或不伴远端扩张	☐ 有	☐ 无	

^c 摘自：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. Radiology 2014;270(1):248-260.

^f 见胰颈部病变的管理[PANC-D \(2/2\)](#)。

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。
临床试验：**NCCN** 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。



诊断、成像和分期的原则
胰腺癌影像学报告模板^c

动脉评价				
肠系膜上动脉接触	☐ 有	☐ 无		
肿瘤和血管接触角度	☐ ≤180	☐ >180		
云雾状或索条状密度增高影与血管接触角度	☐ ≤180	☐ >180		
病灶处血管狭窄或轮廓不规则	☐ 有	☐ 无		
肠系膜上动脉第1支扩张	☐ 有	☐ 无		
腹腔干接触	☐ 有	☐ 无		
肿瘤和血管接触角度	☐ ≤180	☐ >180		
云雾状或索条状密度增高影与血管接触角度	☐ ≤180	☐ >180		
病灶处血管狭窄或轮廓不规则	☐ 有	☐ 无		
肝动脉接触	☐ 有	☐ 无		
肿瘤和血管接触角度	☐ ≤180	☐ >180		
云雾状或索条状密度增高影与血管接触角度	☐ ≤180	☐ >180		
病灶处血管狭窄或轮廓不规则	☐ 有	☐ 无		
腹腔干扩张	☐ 有	☐ 无		
肝右/左动脉分叉处扩张	☐ 有	☐ 无		
动脉变异	☐ 有	☐ 无		
解剖变异	☐ 副肝右动脉	☐ 替代肝右动脉	☐ 替代肝总动脉	☐ 其他（替代动脉或副动脉的起源动脉）
变异血管接触	☐ 有	☐ 无		
肿瘤和血管接触角度	☐ ≤180	☐ >180		
云雾状或索条状密度增高影与血管接触角度	☐ ≤180	☐ >180		
病灶处血管狭窄或轮廓不规则	☐ 有	☐ 无		

c摘自：Adapted from: Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement f the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. Radiology 2014 Jan; 270(1):248-260.

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



诊断、成像和分期的原则 胰腺癌放射学报告模板^c

静脉评价			
门静脉主干接触	☐ 有	☐ 无	☐ 完全闭塞
肿瘤和血管接触角度	☐ ≤180	☐ >180	
云雾状或索条状密度增高影与血管接触角度	☐ ≤180	☐ >180	
病灶处血管狭窄或轮廓不规则	☐ 有	☐ 无	
肠系膜上静脉接触	☐ 有	☐ 无	☐ 完全闭塞
肿瘤和血管接触角度	☐ ≤180	☐ >180	
云雾状或索条状密度增高影与血管接触角度	☐ ≤180	☐ >180	
病灶处血管狭窄或轮廓不规则	☐ 有	☐ 无	
扩张	☐ 有	☐ 无	
其他			
静脉内栓子（癌栓，血栓）	☐ 有 ☐ MPV门静脉主干 ☐ SMV肠系膜上静脉 ☐ 脾静脉	☐ 无	
静脉侧支循环	☐ 有 ☐ 胰头周围 ☐ 肝门 ☐ 肠系膜根部 ☐ 左上腹部	☐ 无	

^c摘自：Adapted from: 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. Radiology 2014;270(1):248-260.

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

更多肿瘤资料添加 复旦肿瘤邱立新医生微信
号 [qiuyisheng222](#) 或 [13918529965](#)



复旦肿瘤邱立新医生

诊断、成像和分期的原则
胰腺癌放射学报告模板^c

胰腺外评估		
肝脏病变	☐ 有 ☐ 可疑 ☐ 不确定 ☐ 可能良性	☐ 无
腹膜或大网膜结节	☐ 有	☐ 无
腹水	☐ 有	☐ 无
可疑淋巴结	☐ 有 ☐ 肝门 ☐ 腹腔 ☐ 脾门 ☐ 主动脉旁的 ☐ 主动脉腔静脉 ☐ 其他	☐ 无
其他胰腺外疾病（侵犯邻近结构）	☐ 有 • 受累器官：_____	☐ 无
印象		
	肿瘤大小：	肿瘤部位：
血管接触	☐ 有 • 受累血管：_____ • 范围：_____	☐ 无
转移	☐ 有（位置_____）	☐ 无

^c 摘自：Adapted from: 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. Radiology 2014;270(1):248-260.

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。



支架管理原则

- 不建议在计划手术前常规放置支架；但是，如果出现胆管炎/发热或重度症状性黄疸（强烈瘙痒）的症状，或者由于任何原因延迟手术，包括新辅助治疗，则可以考虑放置支架。
- 首选ERCP引导下胆管引流。如果无法进行ERCP，可行经皮肝胆管造影（PTC）。
- 支架应尽可能短。
- 自膨式金属支架（SEMS）只有在组织诊断明确的情况下才能置入。
- 对于新辅助治疗，首选完全覆盖的SEMS，因为它们可以被取出/更换。
- 在ERCP过程中，如果之前没有明确诊断，可以进行胆总管刷检，并且可以进行或重复EUS引导的活检。

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌

诊断时确定可切除性状态的标准^a

•应在多学科会诊/讨论中以协商一致的方式决定可切除性状态。

可切除性状态	动脉	静脉
可切除	• 动脉和肿瘤未接触（腹腔干[CA]、肠系膜上动脉[SMA]或肝总动脉[CHA]）。	• 肿瘤未接触肠系膜上静脉(SMV)或门静脉(PV)或≤180°接触，无静脉轮廓不规则。
临界可切除 ^b	<u>胰头/钩突:</u> • 肿瘤与肝总动脉接触，未延伸至腹腔干或肝动脉分叉，允许安全和完整切除和重建。 • 肿瘤与肠系膜上动脉接触≤180° • 肿瘤接触不同的动脉解剖结构（例如：副右肝动脉、替代右肝动脉、替代肝总动脉和替代动脉或副动脉的起源动脉），如果存在接触，应进行记录，并记录接触的程度，因为这可能影响手术计划。 <u>胰体/胰尾:</u> • 肿瘤与腹腔干接触≤180° • 肿瘤与腹腔干接触 > 180°，未累及主动脉，胃十二指肠动脉完整且未受累，因此允许进行改良的Appleby手术（一些专家倾向于将这些标准归入局部晚期类别）。	• 肿瘤与肠系膜上静脉或门静脉接触 > 180°；如果接触≤180°并伴静脉轮廓不规则或静脉血栓形成，但受累部位近端和远端有合适的血管，能够保证安全和完整切除以及静脉重建。 • 肿瘤接触下腔静脉(IVC)。
局部晚期 ^{b,c}	<u>头部/钩突:</u> • 肿瘤与肠系膜上动脉接触 > 180° • 肿瘤与腹腔干接触 > 180° <u>胰体/胰尾:</u> • 肿瘤与肠系膜上动脉或腹腔干接触 > 180° • 肿瘤接触腹腔干并累及主动脉	• 因肿瘤累及而无法重建的肠系膜上静脉/门静脉，或闭塞（可能由肿瘤或血栓引起）

a 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. Radiology 2014; 270:248-260.

b Solid tumor contact may be replaced with increased hazy density/stranding of the fat surrounding the peri-pancreatic vessels (typically seen following neoadjuvant therapy); this finding should be reported on the staging and follow-up scans.

c Distant metastasis (including non-regional lymph node metastasis), regardless of anatomic resectability, implies disease that should not be treated with upfront resection.

PANC-C
1 / 2

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。



新辅助治疗后的切除标准^{a-f}

- 应在多学科会议/讨论中以协商一致的方式决定可切除性状态。
- 我们对新辅助治疗价值的理解正在不断发展。医疗技术正在推进切除的边界，但我们仍不清楚这是否会导致治愈率增加。

新辅助治疗后：

- 只有在没有转移性疾病证据的情况下，才可以考虑切除。
- 可观察到血管周围软组织轻度增加，但仅有此项不应代表手术探查的禁忌症。
- 考虑到新辅助治疗对侵袭性肿瘤生物学的影响，只有在多学科会议上仔细考虑后，才能进行明确的局部进展的新辅助治疗探索。
- 对于最初表现为可切除或临界可切除(BR)疾病的患者，如果其糖抗原(CA)19-9至少稳定或降低，且放射学结果未显示明确进展，则应进行探索。
- 对于临界可切除肿瘤的患者，如果肠系膜上静脉(SMV)/门静脉(PV)受累或有血栓，只要受累部位近端和远端有合适的通畅血管进行血管重建，就可以进行探查。
- ▶对于累及胰头/钩突的临界可切除肿瘤，如果存在其他临床改善体征（即体能状态、疼痛、早饱、体重/营养状况改善），则不应将肠系膜上动脉(SMA)/肝总动脉(CHA)/变异动脉解剖结构（取代右肝动脉[RHA]或CHA、CA、胃十二指肠动脉[GDA]或主动脉）周围软组织轻度增加视为手术探查的禁忌症。
- 对于表现为局部晚期疾病(LAD)的患者，如果CA 19-9水平降低 > 50%且临床改善（即体能状态、疼痛、早饱、体重/营养状况改善）表明治疗有效，则应考虑切除探查。对于局部晚期疾病(LAD)，应告知患者长期获益（即治愈机会）未知。局部晚期疾病(LAD)病例应始终在高度专业化的中心进行处理。
- 请注意，对于所有临床分期，尽管CA 19-9显著下降，但影像学结果可能保持稳定。

- a Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. Ann Surg 2015;261(1):12-7.
- b Macedo FI, Ryon E, Maithel SK, et al. Survival outcomes associated with clinical and pathological response following neoadjuvant FOLFIRINOX or gemcitabine/nabpaclitaxel chemotherapy in resected pancreatic cancer. Ann Surg 2019;270(3):400-413.
- c Tsai S, George B, Wittmann D, et al. Importance of normalization of CA19-9 levels following neoadjuvant therapy in patients with localized pancreatic cancer. Ann Surg 2020;271:740-747.

d Michelakos T, Pergolini I, Castillo CF, et al. Predictors of resectability and survival in patients with borderline and locally advanced pancreatic cancer who underwent neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX. Ann Surg 2019;269(4):733-740.

e Truty MJ, Kendrick ML, Nagorney DM, et al. Factors predicting response, perioperative outcomes, and survival following total neoadjuvant therapy for borderline/locally advanced pancreatic cancer. Ann Surg 2019 Apr 5.[Epub ahead of print]

f Gilbert JW, Wolpin B, Clancy T, et al. Borderline resectable pancreatic cancer:conceptual evolution and current approach to image-based classification. Ann Oncol.2017;28(9):2067-2076.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。



手术原则

胰腺腺癌手术的目标包括原发肿瘤和局部淋巴结的肿瘤切除。术中仔细分期应排除腹膜、肝脏和远处淋巴结转移，只有在无远处转移的情况下才应做原发灶的切除。应高效进行手术，优化生活质量和成本。所需的手术操作是根据原发肿瘤的位置和与血管的关系而定。因此，胰腺方案CT对于术前计划至关重要。

考虑对胰颈和胆管进行冰冻切片分析。为避免可能混淆冷冻切片的烧灼伪影，在手术时通过冷冻切片距离横切边缘约 5mm 评估胰颈和胆管。如果肿瘤位于边缘5mm以内，考虑进一步切除胰腺和胆管，以确保至少有5 mm的间隙。

对于胰头和钩突癌，进行胰十二指肠切除术（Whipple手术）。对于胰腺体部和尾部的癌症，进行远端胰腺切除术和整体脾切除术。

胰十二指肠切除术（Whipple技术）

胰腺癌手术摘除的目标集中在实现R0切除，因为边缘阳性标本与长期生存率低相关^[1,2]。边缘阴性剥离的实现必须侧重于在切除手术中对病变进行细致的血管周围剥离，认识到需要血管切除和/或重建，以及可能需要胰腺外器官切除。当然，癌症的生物学可能不允许R0切除，即使是最细致的手术。

- 胰头病变的内侧缘切除最好是从钩突处分离门静脉(PV)和肠系膜上静脉(SMV)(假设没有肿瘤浸润的证据)。沿动脉外膜边缘剥离肠系膜上动脉(SMA)的外侧、后缘和前缘将使钩突术野和根治边缘最大化。^[3,4]。
- 在术前影像学检查未发现明显静脉闭塞的情况下，建议行侧静脉吻合或完整门静脉或肠系膜上静脉(SMV)切除重建，以达到R0切除，但往往在胰颈分离后才知道。肿瘤与门静脉侧壁黏连并不少见，如果真的有可能，需要仔细解剖才能将静脉从胰头游离出来。肿瘤浸润静脉壁或是与血管黏连的鉴别常常是无法确定的。数据支持在怀疑肿瘤浸润血管的情况下，以积极的方法进行部分或完全静脉切除。
- 虽然需要关于动脉切除的进一步数据，但在高选择性人群中审慎地使用这种技术似乎是合理的。

1 Bilimoria KY, Talamonti MS, Sener SF, et al. Effect of hospital volume on margin status after pancreaticoduodenectomy for cancer. J Am Coll Surg 2008;207:510-519.

2 Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer. A single-institution experience. J Gastrointest Surg 2006;10:1199-1210; discussion 1210-1191.

3 Yeo TP, Hruban RH, Leach SD, et al. Pancreatic cancer. Curr Probl Cancer 2002;26:176-275.

4 Nakeeb A, Lilemoe KD, Grosfeld JL. Surgical techniques for pancreatic cancer. Minerva Chir 2004;59:151-163.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。



手术原则

局部复发性胰腺导管腺癌的手术治疗⁵

胰腺癌可能以局部、区域或远处复发的形式复发。局部复发通常定义为孤立于胰腺边缘床、残留胰腺或肠系膜根部。

在选定的患者亚组中，胰腺导管腺癌复发再次切除具有潜在受益。应在多学科模式下对这些患者进行仔细评价，在详细的再分期评估后，可制定由新辅助化疗、可能的放射治疗和可能的手术切除组成的综合治疗护理计划。

胰体尾切除术联合整块脾切除术

虽然胰腺体尾部肿瘤的患者发现时大多数处于晚期，但其切除目标与胰十二指肠切除术相似，虽然要达到这样的目标更难。临床上建议在肾上腺前方的平面进行切除或在Gerota筋膜后方进行左肾上腺整块切除。

- 对于腺癌，R0远端胰腺切除术要求对高达40%的患者进行除脾脏以外的整体器官切除。^{6,7}
- 与Whipple术相似，如能达到肿瘤完全切除，应行侧静脉修补术、静脉切除重建，并剥离至CA和SMA外膜水平^{6,8}。
- 腺癌不宜保留脾脏。

胰颈部病变的管理

胰腺颈部腺癌尤其难以处理。胰腺颈部的肿瘤位于肠系膜上血管和门静脉的前方。根据累及范围，可能需要行延伸至肠系膜上静脉左侧的胰十二指肠切除术（扩大的胰十二指肠切除术）、延伸至肠系膜上静脉右侧的胰体尾切除术（扩大的胰体尾切除术）或全胰腺切除术，以获得R0切除⁹。

术前通常无法确定准确的累及范围；因此，需要复杂的术中决策，外科医生必须对此进行预测。肠系膜上静脉/门静脉受累频繁，使胰颈癌手术非常复杂^{9,10}。对胰颈癌进行手术的外科医生必须预测可能涉及肠系膜上静脉/门静脉，并做好处理的准备。

5 Moletta L, Serafini S, Valmasoni M, et al. Surgery for recurrent pancreatic cancer. Is it effective? Cancers(Basel)2019;11(7):991.

6 Shoup M, Conlon KC, Klimstra D, et al. Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? J Gastro Surg 2003;7:946-952; discussion 952.

7 Christein JD, Kendrick ML, Iqbal CW, et al. Distal pancreatectomy for resectable adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. J Gastrointest Surg 2005;9:922-927

8 Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy procedure for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas: ability to obtain negative tangential margins. J Am Coll Surg 2007;204:244-249

9 Hirono S, Kawai M, Okada K, et al. Pancreatic neck cancer has specific and oncologic characteristics regarding portal vein invasion and lymph node metastasis. Surgery 2016;159:426-440.

10 Strasberg SM, Sanchez LA, Hawkins WG, et al. Resection of tumors of the neck of the pancreas with venous invasion: the "Whipple at the Splenic Artery (WATSA)" procedure. J Gastrointest Surg 2012;16:1048-1054.

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。



病理分析：标本定位、组织学切片和报告

胰腺标本病理分析的主要目的是通过评价癌症的类型、分级、大小和范围来确定肿瘤的病理分期。

Whipple标本

- 标本定位：标本定位和用墨水标记涉及病理学家和外科医生，因为这将有助于确保准确评估肿瘤的大小和范围。外科医生和病理学家之间应该直接沟通以进行正确的定位和边缘识别，或者外科医生应该使用明确理解和记录的方法（例如，写在病理申请上）识别重要的切缘；例如：应标记肠系膜上静脉和肠系膜上动脉的远端和近端边缘以及胆管边缘。

•边缘

►边界的定义和命名的一致性对于准确报告至关重要。

◇ 肠系膜上动脉（腹膜后/钩突）切缘：最重要的边缘是紧邻SMA近端3-4 cm的软组织。该边缘通常被称为“腹膜后边缘”或“后缘”，但也被称为“钩突边缘”或“肠系膜边缘”。最近，该边缘被称为“肠系膜上动脉边缘”，与其在标本上的位置相关。径向而不是正面，该边缘的切片将更清楚地显示肿瘤接近该边缘的程度。钩突边缘应标记墨水。钩状边缘组织不应面交，而应剃除/切除，然后将组织部分垂直于墨汁切片并完全交送组织学检查。

◇ 门静脉切缘：如果在手术标本中增加了整块部分或全部静脉切除，应单独标记。对于静脉的近端和远端切缘，应分别提交为“近端门静脉切缘”和“远端门静脉切缘”。还应提交记录肿瘤侵入静脉壁的切片。如果可行，该切片应包括静脉壁的全层，显示肿瘤浸润的深度，因为这已被证明具有预后价值¹。

◇ 胰颈（横断面）切缘：这是横切胰颈的正面部分。将切片放入包埋盒中时应注意记录切片相对于真实切缘的方向（例如面朝下以便进入块的初始切片代表真实切缘，或面朝上以便初始切片代表真实切缘）与真实切缘相对的表面）。

◇ 胆管切缘：这是胆管末端的正面部分。应将切片从未打开的管道中取出，并将切片放入包埋盒时应小心，以记录切片相对于真实切缘的方向（例如，面朝下，使放入包埋块的初始部分代表真实切缘，或面朝上，使初始部分代表真实切缘对外的表面）。

►在Whipple标本中分析的其他切缘包括近端（胃或肠）和远端肠切缘（正面切片）。

►这些切缘和胰腺组织表面共同构成了标本的环周表面。用不同颜色的油墨来指定各种特定的切缘和表面，可以在显微镜下识别。

注意：除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为对任何癌症患者的最佳管理是在临床试验中。特别鼓励参与临床试验。

参考文献

PANC-E
1/5



病理分析：标本定位、组织学切片和报告

•其他环周面

►后表面（非肠系膜上动脉切缘）：这个表面由胰头的后尾部分组成，不是肠系膜上动脉(SMA)切缘的一部分，似乎被疏松结缔组织覆盖。

这个表面的径向部分，而不是表面部分，将更清楚地显示它是否与肿瘤有关。在某些情况下，这种表面可能已经包含在肠系膜上动脉(SMA)边缘的部分。

►肠系膜上静脉(SMV)沟：也被称为血管沟槽面（在以前的指南版本中被称为门静脉沟切缘），这是位于胰头后内侧的光滑表面的沟，位于肠系膜上静脉(SMV)之上。这个表面的径向而不是正面切片将更清楚地显示它是否被肿瘤所累，并且还将提供肿瘤与表面的距离。与后表面（非肠系膜上动脉切缘）的情况一样，在某些情况下，这个表面可以与肠系膜上动脉边缘包括在同一个切片中。

►前表面：前表面不是真正的切缘，但当阳性时识别和报告该表面可能预示局部复发的风险，因此强烈推荐，但目前不需要²⁻⁵。在某些情况下，前表面与其他结构粘连，从中手术剥离或横断，应考虑额外的环周切缘，为此应报告与肿瘤的最近距离。

•组织切片

►组织切片的方法由肿瘤的独特特征决定，但也受机构偏好、专业知识和经验的影响。选项包括轴向、双瓣或多瓣切片和垂直切片。该领域的一些专家沿着放置在胆管和胰管中的探针将胰腺一分为二，然后沿着胰腺的每一半连续切片。

►轴向切片提供了相对于壶腹部、胆管、十二指肠和胰腺的肿瘤中心以及上述所有胰腺周向组织切缘的总体评估。

►没有一种正确的方法来解剖Whipple标本。然而，了解临床疑似病变有助于选择最好的解剖检查方法和合适的病变特征。清晰准确地评估肿瘤切缘、肿瘤大小以及与胰面、切缘、胆管、主胰管、十二指肠等相关结构的关系是解剖最重要的方面。

►根据美国病理学家协会(CAP)目前的方案，肿瘤存在于切除边缘1毫米或1毫米以内即为阳性边缘^{2,6}，尽管这一建议主要是基于直肠腺癌数据的推断。目前尚缺乏明确的证据来说明在胰腺癌切除标本中什么是足够的切缘。这一标准的定义将使患者在手术摘除后能更好地进行辅助治疗。例如，如果小于1毫米的间隙与不可接受的高局部复发发生率相关，那么如果术前未接受放疗，可能需要强烈考虑术后放疗。肿瘤清除应以毫米的准确性报告肿瘤与所有切缘的接近程度(等于或小于1.0厘米以内的切缘)。这可以用毫米(如“2毫米”)或厘米(如“0.2厘米”)来报告。对于离肿瘤较远的切缘(>离肿瘤1.0 cm)，肿瘤清除的报告可以以厘米精度。

►肿瘤整体切除后附带被切除器官需要进行连续切片，不仅要评估直接侵犯，还要评估转移性病灶，需要有一个切片显示器官的直接侵犯和/或转移性病灶。

参考文献

注意：除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为对任何癌症患者的最佳管理是在临床试验中。特别鼓励参与临床试验。



病理分析：标本定位、组织学切片和报告

远端胰腺切除术

- 在左侧切除中，评估胰周软组织表面和胰腺颈部。此外，应记录脾血管受累以及脾脏侵袭。此外，可以将脾静脉和动脉的边缘切除并提交进行组织学检查。

- 边界和周向表面定义

- ▶近端胰腺（横断）切缘：如果肿瘤距离该切缘 $> 1.0\text{ cm}$ ，则沿横断平面的胰体正面完整切片。将切片放入包埋盒时应小心，以记录切片相对于真实切缘的方向（例如，面朝下，使放入组织块的初始切片代表真实手术切缘，或面朝上，使初始切片代表与真实切缘相对的表面）。可能需要多个区组。如果肿瘤非常接近切缘（例如，在 1.0 cm 或更小范围内），则建议使用该切缘的径向（例如，垂直）切片，以毫米级精度记录到切缘的距离。
- ▶胰周（外周）前（头侧）表面：该表面显示了肿瘤与胰周前或头侧软组织之间的关系，如果大体检查结果为阳性，则具有代表性。应取最接近肿瘤的几个此类切片，以记录无受累；确切数量取决于大体受累的模糊程度。
- ▶胰周（外周）后（尾侧）表面：该表面显示了肿瘤与后或尾侧胰周软组织之间的关系，如果大体检查为阳性，则具有代表性。应取最接近肿瘤的几个此类切片，以记录无受累；确切数量取决于大体受累的模糊程度。

注意：除非另有说明，否则所有建议均为 **2A** 类。
临床试验：NCCN 认为对任何癌症患者的最佳管理是在临床试验中。特别鼓励参与临床试验。

参考文献

PANC-E
3/5

3



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌

病理分析：标本定位、组织学切片和报告

- NCCN胰腺癌小组目前支持美国病理学家学会(CAP)的病理学概要报告。这里包括的建议是CAP建议中对胰腺癌标本的最低限度分析。除标准TNM分期外，还包括其他演变均有预后意义。^{7,8}
- 应由病理学家评估和报告治疗效果，因为肿瘤活力可能影响术后治疗选择。有关病理分析的更多信息，请参阅CAP胰腺癌方案模板。(Burgart LJ, Shi C, Adsay VN, et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Pancreas. College of American Pathologists. Cancer Protocol Templates;2020.)

样本类型

- 肿瘤大小（通过仔细测量大体肿瘤最大尺寸(cm)获得，并通过显微镜检查证实）
- 组织学类型(H)⁹
- 组织学分级[G(x-3)]
- 原发肿瘤分期[T(x-4)]
- 局部淋巴结[N(x-2)]^a
- ▶ 切除的淋巴结数量
- ▶ 累及的淋巴结数量
- 转移[M(0-1)]
- 切缘和其他环周表面：应定义受累，并使用mm精度测量闭合的手术间隙（在肿瘤切缘1.0 cm）

Whipple切除术：

◇SMA（腹膜后/钩突）切缘

◇后表面

◇SMV凹槽

◇胰颈（横断）切缘

◇胆管切缘

◇胃/肠缘

◇前表面

▶ 远端胰腺切除术：

◇近端胰腺（横断）边缘

◇胰周（外周）前（头侧）表面

◇胰周（外周）后（尾部）表面

• 淋巴管浸润(L)

▶ 淋巴（小血管）浸润（可选）和血管（大血管）浸润（可选）

• 其他病理学结果

▶ 胰腺上皮内瘤变

▶ 慢性胰腺炎

• 既往化疗和/或放疗后的肿瘤消退评分

最终分期：T、N、M（根据美国癌症联合委员会(AJCC)）

a 应尽一切努力识别胰腺切除标本中的所有局部淋巴结（[见讨论](#)）。



复旦肿瘤邱立新医生

参考文献

PANC-E
4/5

|注意：除非另有说明，否则所有建议均为 **2A** 类。
|临床试验：NCCN 认为对任何癌症患者的最佳管理是在临床试验中。特别鼓励参与临床试验。



病理分析：标本定位、组织学切片和报告

参考文献

- 1 Fukuda S, Oussoultzoglou E, Bachellier P, et al. Significance of the depth of portal vein wall invasion after curative resection for pancreatic adenocarcinoma. Arch Surg 2007;142:172-179; discussion 180.
- 2 Verbeke CS, Menon KV. Redefining resection margin status in pancreatic cancer. HPB (Oxford)2009;11(4):282-289.
- 3 The Royal College of Pathologists. Standards and minimum datasets for reporting cancers. Minimum dataset for the histopathological reporting of pancreatic, ampulla of Vater and bile duct carcinoma. The Royal College of Pathologists.2002.
- 4 Classification of pancreatic cancer. Japan Pancreas Society.2nd ed. Tokyo: Kanehara; 2003.
- 5 Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the Pancreas. Atlas of Tumor Pathology,4th series, fascicle 6. Washington,D.C.: American Registry of Pathology; Armed Forces Institutes of Pathology,2007.
- 6 Campbell F, Smith RA, Whelan P, et al. Classification of R1 resections for pancreatic cancer. the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. Histopathol 2009;55(3):277-283.
- 7 Mitsunaga S, Hasebe T, Iwasaki M, et al. Important prognostic histological parameters for patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas. Cancer Sci 2005;96:858-865.
- 8 Gebhardt C, Meyer W, Reichel M, Wunsch PH. Prognostic factors in the operative treatment of ductal pancreatic carcinoma. Langenbecks Arch Surg Jan 2000;385:14-20
- 9 Gill AJ, Klimstra DS, Lam AK, Washington MK eds. Tumours of the pancreas. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. Lyon, France 2019.295-371

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。



全身治疗的原则

一般原则：

- 胰腺癌各期均采用全身治疗。这包括局部晚期、转移性和复发性疾病的新辅助治疗（可切除或临界可切除）、辅助治疗以及一线或后续治疗。
- 在开始治疗前，应与患者讨论全身治疗的目标，并强烈建议入组临床试验。
- 应密切随访接受化疗的患者。
- 对于包括放疗或放化疗的方案，有关放疗的更多详细信息，包括推荐的技术和剂量，请参见[放射治疗原则\(PANC-G\)](#)。
- 为了优化老年人的护理，请参见[NCCN老年人肿瘤指南](#)。

新辅助治疗（可切除/临界可切除疾病）

- 在研究之外推荐特定新辅助方案的证据有限，在化疗和放疗的使用方面实践各不相同。有时包括后续放化疗。在考虑新辅助治疗时，首选在大型医疗中心会诊。如果推荐新辅助治疗，在可行的情况下，首选在大型医疗中心或通过大型医疗中心协调进行治疗。鼓励参加临床试验。

首选方案	其他推荐方案	在某些情况下有用
• FOLFIRINOX或改良FOLFIRINOX^a ± 后续放化疗^b • 吉西他滨 + 白蛋白结合型紫杉醇 ± 后续放化疗^b	• 无	• 无

仅针对已知的BRCA1/2或PALB2突变：

- FOLFIRINOX或改良FOLFIRINOX^a ± 后续放化疗^b
- 吉西他滨 + 顺铂（≥2-6个周期）± 后续放化疗^b

^a FOLFIRINOX或改良FOLFIRINOX应仅限于ECOG为0-1的患者。

^b 参见放化疗[\(PANC-F,7/8\)](#)。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

参考文献

PANC-F
1/8



全身治疗的原则

辅助治疗

- CONKO 001试验表明，在可切除的胰腺癌中，使用术后吉西他滨作为辅助化疗与观察相比，无病生存期（DFS）和总生存期（OS）都有明显改善¹。
- ESPAC-3研究结果显示术后5-FU/亚叶酸钙与吉西他滨的总生存期（OS）无显著差异。对比接受5-FU/亚叶酸钙辅助治疗组和吉西他滨辅助治疗组，中位生存期分别为23.0个月和23.6个月²。
- 来自ESPAC-4的数据支持使用吉西他滨联合卡培他滨（1,660 mg/m²/天，第1-21天，每4周一次），与吉西他滨单药相比具有优效性（HR, 0.82; 95%CI, 0.68, 0.98; P = 0.032)³。
- 在RTOG 97-04研究中，对放化疗前后5-FU与放化疗前后吉西他滨的术后辅助治疗进行比较，没有观察到显著差异⁴。
- 推荐的辅助治疗选择适用于既往未接受新辅助治疗的患者。对于既往接受过新辅助治疗的患者，辅助治疗选择取决于对新辅助治疗的反应和其他临床考虑。

首选方案	其他推荐方案	在某些情况下有用
• 改良FOLFIRINOX（1类）^a • 吉西他滨 + 卡培他滨（1类）	• 吉西他滨（1类） • 5-FU + 亚叶酸（1类） • 持续输注5-FU • 卡培他滨（2B类） • 诱导化疗（吉西他滨、5-FU + 亚叶酸或连续输注5-FU），随后放化疗^{b,c} • 诱导化疗（吉西他滨、5-FU + 甲酰四氢叶酸或连续输注5-FU），随后放化疗^{b,c}，随后后续化疗：⁴ ▶ 吉西他滨，随后放化疗^{b,c}，随后吉西他滨 ▶ 推注5-FU + 亚叶酸钙，随后放化疗^{b,c}，随后推注5-FU + 亚叶酸钙 ▶ 连续输注5-FU，随后放化疗^{b,c}，随后连续输注5-FU	• 无

^a FOLFIRINOX或改良FOLFIRINOX应仅限于ECOG为0-1的患者。

^b 参见放化疗([PANC-F, 7/8](#))

^c 如果由于切缘阳性考虑放化疗，应在放化疗给药前给予化疗。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

参考文献

PANC-F
2/8



全身治疗的原则

局部晚期疾病（一线治疗）

	首选方案	其他推荐方案	在某些情况下有用
良好体力状态 (PS)	• FOLFIRINOX 或改良的 FOLFIRINOX ^{d, e, f, 6} • 吉西他滨 + 白蛋白结合紫杉醇 ^{d, f, 7} 仅针对已知的 BRCA1/2 或 PALB2 突变: • FOLFIRINOX 或改良的 FOLFIRINOX ^{d, e, f, 6} • 吉西他滨 + 顺铂 ¹⁰	• 吉西他滨 + 厄洛替尼 ^{g, 8} • 吉西他滨 + 卡培他滨 ⁹ • 吉西他滨 • 卡培他滨 (2B 类) • 持续输注 5-FU (2B 类) • 固定剂量率吉西他滨、多西他赛、卡培他滨 (GTX 方案) ¹¹ (2B 类) • 氟嘧啶+奥沙利铂 (5-FU+亚叶酸+奥沙利铂 [OFF] ¹² 或 CapeOx ¹³) (2B 类)	• 任何首选/其他方案 (≥4-6个周期) 的诱导化疗，然后是放疗 ^{b, h} 或立体定向放疗 (SBRT) ¹⁴ （在选定的患者中，没有全身转移的局部晚期疾病） ¹⁵ • 放疗 ^{b, i}，或立体定向放疗 (SBRT) ⁱ （在不适合联合治疗的特定患者中）
体力状态 (PS) 较差	• 吉西他滨 ▶ 1000mg/m² 超过30分钟，每周一次，持续3周，每28天为一周期 (类别 1) ▶ 固定剂量吉西他滨 (10 mg/m²/min) 可替代吉西他滨标准输注超过30分钟 (2B类) • 卡培他滨 (2B类) • 连续输注5-FU (2B类)	无	无

[参见 PANC-F 的后续治疗 \(6/8\)](#)

^b 参见放疗 [\(PANC-F, 7/8\)](#)。

^d 对局部晚期疾病患者使用 FOLFIRINOX 或改良 FOLFIRINOX 和吉西他滨 + 白蛋白结合紫杉醇的建议是基于对转移性疾病患者的随机试验的推断。

^e 由于该方案的高毒性，通常省略推注 5-FU。

^f FOLFIRINOX 或改良的 FOLFIRINOX 应仅限于 ECOG 0-1 的患者。吉西他滨+白蛋白结合紫杉醇对于ECOG 0-2患者是合理的。5-FU+亚叶酸+脂质体伊立替康是ECOG 0-2患者合理的后续治疗选择。

^g 虽然这种组合显着提高了生存率，但实际获益很小，表明只有一小部分患者受益。

^h 根据 LAP-07 试验数据，在吉西他滨单药治疗后加入常规放疗没有明显的生存获益。放疗可能会改善局部控制并延迟恢复治疗的需要 ¹⁶。

ⁱ 如果患者出现疼痛控制不佳或局部梗阻症状，最好先进行放疗或立体定向放疗 (SBRT)。

[参见放射治疗原则 \(PANC-G\)](#)

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

参考文献



全身治疗的原则

转移性疾病（一线治疗）

- 进展为转移性疾病的患者不适合接受放疗，除非需要姑息治疗。

	首选方案	其他推荐方案	在某些情况下有用
良好体力状态（PS）	• FOLFIRINOX（1类）或改良 FOLFIRINOX^{e,f,6} • 吉西他滨 + 白蛋白结合型紫杉醇^{f,7}（1类） 仅针对已知的BRCA1/2或PALB2突变： • FOLFIRINOX（1类）或改良 FOLFIRINOX^{e,f,6} • 吉西他滨 + 顺铂¹⁰	• 吉西他滨 + 厄洛替尼^{g,8}（1类） • 吉西他滨（1类） • 吉西他滨 + 卡培他滨⁹ • 固定剂量吉西他滨，多西他赛，卡培他滨(GTX方案)¹¹（2B类） • 氟尿嘧啶 + 奥沙利铂（如5-FU + 亚叶酸 + 奥沙利铂[OFF]¹²或 CapeOx¹³）（2B类）	• 无
体力状态（PS）较差	• 吉西他滨 ▶ 1000 mg/m²，持续30分钟，每周一次连用3周，每28天为一个周期（1类） ▶ 固定剂量吉西他滨（10 mg/m²/min）可替代标准吉西他滨输注超过30分钟（2B类） • 卡培他滨（2B类） • 持续输注5-FU（2B类）	• 无	• 帕博利珠单抗^{j,16}（仅MSI-H或dMMR肿瘤） • 拉罗替尼（如果NTRK基因融合阳性） • 恩曲替尼（如果NTRK基因融合阳性）（2B类）

[参见PANC-F中转移性疾病的维持治疗\(5/8\)](#)

[参见PANC-F的后续治疗\(6/8\)](#)

e 由于该方案的毒性较高，常省略5-FU推注。

f FOLFIRINOX或改良后的FOLFIRINOX应限于ECOG 0-1分的患者。对于ECOG 0-2分的患者，吉西他滨 + 白蛋白结合型紫杉醇是合理的。对于ECOG 0-2分的患者，5-FU + 甲酰四氢叶酸 + 伊立替康脂质体是合理的后续治疗选择。

g 尽管该联合治疗显著改善了生存率，但实际获益较小，表明仅有一小部分患者获益。

j [参见NCCN免疫治疗相关毒性管理指南。](#)

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

参考文献

PANC-F
4/8



全身治疗的原则

转移性疾病（维持治疗）

- 化疗4-6个月后有反应或病情稳定的患者可进行维持治疗。

首选方案	其他推荐方案	在某些情况下有用
• 如果既往接受过铂类药物化疗： ▶ 奥拉帕尼（仅针对胚系BRCA1/2突变）	• 临床试验 - 或 • 如果既往一线FOLFIRINOX： ▶ 卡培他滨 - 或 • 如果既往一线吉西他滨 + 白蛋白结合型紫杉醇： ▶ 吉西他滨 + 白蛋白结合型紫杉醇调整给药方案（2B类） ▶ 吉西他滨单药（2B类）	• 如果既往一线FOLFIRINOX： ▶ 5-FU±伊立替康^k ▶ FOLFOX^l（2B类）

[参见PANC-F的后续治疗\(6/8\)](#)

^k 如果出现奥沙利铂相关进展性神经病变或对奥沙利铂过敏，可考虑使用5-FU±伊立替康进行维持治疗。

^l 虽然FOLFOX不常用于维持治疗，但当存在GI毒性问题时，可考虑将其作为含伊立替康治疗的替代方案。

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A类**。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

参考文献

PANC-F
5/8



全身治疗的原则

局部晚期/转移性疾病的后续治疗和复发性疾病的治疗

首选	其他推荐方案	在某些情况下有用
良好 体力 状态 PS	• 无 • (如果既往接受过基于吉西他滨的治疗) 5-FU + 亚叶酸钙 + 脂质体伊立替康^{f,17} • (转移性疾病-1类) • 5-FU + 亚叶酸钙 + 伊立替康 (FOLFIRI)¹⁸⁻²⁰ • FOLFIRINOX或改良FOLFIRINOX^f治疗 • 奥沙利铂 + 5-FU + 亚叶酸钙 (OFF) • FOLFOX • 卡培他滨 + 奥沙利铂 • 卡培他滨 • 持续输注5-FU	• 帕博利珠单抗^j (仅MSI-H或dMMR肿瘤) • 拉罗替尼 (如果为NTRK基因融合阳性) • 恩曲替尼 (如果NTRK基因融合阳性) • 放化疗^{b,c}, 如果既往未接受过仅适用于以下情况: ▶ 局部晚期疾病, 如果是原发性部位是唯一的进展部位 ▶ 选择性用于疾病复发患者联合全身治疗
体力 状态 (PS) 较差	• 无 • 吉西他滨 ▶ 1000 mg/m², 输注30 min, 每周一次, 持续3周, 每28天一周期 (1类) ▶ 固定剂量吉西他滨(10 mg/m²/min)可替代标准吉西他滨输注30 min (2B类) • 卡培他滨 (2B类) • 持续输注5-FU (2B类)	• 帕博利珠单抗^j (仅MSI-H或dMMR肿瘤) • 拉罗替尼 (如果NTRK基因融合阳性) • 恩曲替尼 (如果NTRK基因融合阳性) (2B类)

^b 参见放化疗(PANC-F,7/8)

^c 如果由于切缘阳性考虑放化疗, 应在放化疗给药前给予化疗。

^f FOLFIRINOX或改良后的FOLFIRINOX应限于ECOG 0-1分的患者。对于ECOG 0-2分的患者, 吉西他滨 + 白蛋白结合型紫杉醇是合理的。对于ECOG 0-2分的患者, 5-FU + 亚叶酸钙 + 伊立替康脂质体是合理的后续治疗选择。

^j 参见NCCN免疫治疗相关毒性管理指南。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。
临床试验: NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

参考文献

PANC-F
6 / 8



全身治疗的原则

放化疗

首选方案	其他推荐方案	在某些情况下有用
- 卡培他滨 + 同期放疗 - 持续输注5-FU + 同期放疗	吉西他滨 + 同期放疗⁵	无

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

参考文献

PANC-F
7/8



全身治疗的原则 参考文献

- 1 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.
- 2 Neoptolemos J, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA 2010;304:1073-1081.
- 3 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.
- 4 Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs. gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. JAMA 2008;299:1019-1026.
- 5 Hurt CN, Mukherjee S, Bridgewater J, et al. Health-related quality of life in SCALOP, a randomized phase 2 trial comparing chemoradiation therapy regimens in locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93:810-818.
- 6 Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364:1817-1825.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2009;27:5513-5518.
- 10 Oliver GR, Sugar E, Laheru D, et al. Family history of cancer and sensitivity to platinum chemotherapy in pancreatic adenocarcinoma [abstract]. Presented at: 2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium; January 22-24, 2010; Orlando, Florida. Abstract 180.
- 11 Fine RL, Fogelman DR, Schreiber SM, et al. The gemcitabine, docetaxel, and capecitabine (GTX) regimen for metastatic pancreatic cancer: a retrospective analysis. Cancer Chemother Pharmacol 2008;61:167-175.
- 12 Pelzer U, Schwane I, Stieler J, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase II-study from the German CONKO-study group. Eur J Cancer 2011;47:1676-1681.
- 13 Xiong HQ, Varadhachary GR, Blais JC, et al. A phase II trial of oxaliplatin plus capecitabine (xelox) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. Cancer 2008;113:2046-2052.
- 14 Schellenberg D, Kim J, Christman-Skieller C, et al. Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:181-188.
- 15 Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 2011;29:4105-4112.
- 16 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 2 KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2020;38:1-10.
- 17 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. JAMA 2016;315:1844-1853.
- 18 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.
- 19 Neuzillet C, Hentic O, Rousseau B, et al. FOLFIRI regimen in metastatic pancreatic adenocarcinoma resistant to gemcitabine and platinum-salts. World J Gastroenterol 2012;18:4533-41.
- 20 Zaniboni A, Aitini E, Barni S, et al. FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a GISCAD multicenter phase II study. Cancer Chemother Pharmacol 2012;69:1641-5.
- 21 Yoo C, Hwang JY, Kim JE, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 2009;101:1658-63.

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A类**。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。



放射治疗原则

一般原则：

- 胰腺癌患者最好由多学科团队进行管理¹。
- 在开始放疗之前，使用对比增强腹部CT(3D-CT)和/或MRI最佳确定分期²。 [参见诊断、成像和分期原则\(PANC-A\)。](#)
- 胰腺癌患者的放疗建议通常基于5种临床情况：
 - ▶ 可切除/临界可切除
 - ▶ 切除（辅助治疗）
 - ▶ 局部晚期
 - ▶ 姑息治疗
 - ▶ 复发

关于这些情况的定义， [见诊断时可切除性状态定义标准\(PANC-C\)。](#)

- 在这些情况下，放疗的目的是对血管切缘进行杀灭，提高切缘阴性切除的可能性，和/或提供充分的局部控制以防止或延迟进展或防止局部疾病复发，同时将周围危及器官(OAR)的放疗暴露风险降至最低。放疗也可用于缓解局部进展或复发患者的疼痛和出血或缓解梗阻症状。

****注：**在上述5种临床情况下，尚不清楚一种方案是否一定比另一种方案更有效。因此，给出以下建议作为常用方案的示例。然而，基于类似原则的其他建议也是可以接受的。用于放化疗的化疗方案详见[全身治疗原则\(PANC-F\)。](#)

参考文献

PANC-G
1/7

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。



放射治疗的原则

治疗计划：放射治疗

模拟定位：

- 对于局部、未转移的胰腺癌（可切除、交界性和局部晚期），放置1-5个（最好≥3个）基准标记物可能有助于靶向目的。首选在EUS下将基准标记物直接放置在肿瘤和/或外周。支架可以帮助定位；但是，它们可以移位，因此不如基准点可靠。
- 患者仰卧，手臂朝上，放在为每位患者定制的固定装置中。模拟扫描范围应包括靶区结构和危及器官。
- CT模拟（2-3 mm层厚）通常使用静脉造影剂进行（假设有足够的肾功能），口服造影剂也可以使用。多个时相的静脉造影剂增强扫描可有助于疾病的判定。在靶区勾画中，MRI成像可与CT互补。
- 模拟和治疗患者时不口服造影剂(NPO)可能有助于定位的可重复性。如果患者定位时口服造影剂，考虑每天放疗前口服相同体积的水来模拟解剖位置。

运动管理³：

•动度管理：

- 在确定内靶区(ITV)时，应考虑呼吸运动。这些策略可能包括使用4D-CT扫描、呼吸门控、屏气、呼吸跟踪或腹部压迫。

计划、剂量和分次治疗：

- 三维适形放射治疗(3D-CRT)、调强放射治疗(IMRT)和立体定向放射治疗(SBRT)可提高计划靶区(PTV)覆盖率，降低危及器官(OAR)剂量^{4,5}。使用的确切计划策略应根据患者解剖结构、临床情况、治疗目标和剂量目标进行个体化。
- 有必要评价靶结构和关键危及器官(OAR)（如十二指肠、胃、肝、肾、脊髓和肠）的剂量-体积直方图(DVH)。见表1.正常组织剂量体积建议 ([PANC-G, 第5/页, 共7页](#))。目前没有立体定向放射治疗(SBRT)的明确剂量限制；但是，它们正在使用，并取决于多种因素，包括分次剂量和总剂量。
- 虽然这些限制示例是经验性的，但它们根据分次剂量、给予的总剂量和疾病状态（辅助与不可切除）而不同。

参考文献

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

PANC-G
2/7

2



放射治疗原则 基于放疗设置的建议

可切除/临界可切除：

- 数据仅限于支持可切除或临界可切除胰腺癌的特定治疗选择；然而，数据表明，新辅助治疗中的放疗可能增加边缘阴性切除和局部控制的可能性^{2,6,7,8}。如果在新辅助治疗背景下给予放疗，通常建议患者在放疗前接受新辅助化疗（[见全身治疗原则\[PANC-F\]](#)）。
- 可切除肿瘤患者的新辅助治疗理想情况下应在临床试验中进行。
- 后续放化疗有时是新辅助化疗后的一种选择^{9,10}（[见全身治疗原则\[PANC-F\]](#)）。
- 放疗后手术切除的最佳时机尚未确定。
- 放疗剂量/计划：
 - ▶对于放化疗，报告了以下放疗剂量：36 Gy，分次2.4 Gy；45–54 Gy，分次1.8–2.0 Gy（在临床试验中可考虑高于54 Gy的剂量）。
 - ▶对于可切除/临界可切除/局部晚期疾病，选择性淋巴结照射（ENI）的作用存在争议¹¹。

切除后（辅助治疗）^a：

- 在辅助治疗背景下，建议采用化疗；放疗的作用正在进行临床研究评估。
- 切除后，患者可针对预示局部复发高风险的特征（例如，切缘阳性）接受辅助放疗。
- 如果既往未接受过新辅助治疗且切除后无疾病复发或转移证据，则放疗被纳入以下辅助治疗选择中：
 - ▶辅助化疗后进行放化疗±后续化疗（[参见全身治疗原则\[PANC-F\]](#)）
 - 放疗剂量/计划：
 - ▶对于放化疗，放疗剂量通常为45–46 Gy，瘤床、手术吻合口（如果临床上合适，可不对肝管空肠吻合口和胃空肠吻合口照射）和邻近淋巴结群的分次剂量为1.8–2.0 Gy，如果临床上合适，可对高风险区域增加照射剂量^{12,13}。必须密切关注肠和胃剂量，并始终考虑正常组织剂量限制。
 - ▶多项临床试验(RTOG)参考了辅助轮廓勾画和辅助放疗计划的图谱：
（<https://pswww.nrgoncology.org/About-Us/Center-for-Innovation-in-Radiation-Oncology>）。
 - ▶术前CT扫描和有策略的放置手术夹可用于确定肿瘤瘤床，最好获得外科医生的协助。

a 列出的辅助选项仅适用于未接受先前新辅助治疗的患者。对于既往接受过新辅助治疗的患者，辅助治疗的选择取决于对新辅助治疗的反应和其他临床考虑。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

参考文献

PANC-G
3/7



放射治疗原则 基于治疗放疗设置的建议

局部晚期^{14,15}

- 放疗的目标是预防或延迟局部进展（可能导致疼痛或局部梗阻症状），促进局部疾病控制，在某些情况下有助于提高手术患者的R0切除。
- 对于局部晚期疾病的特定放疗建议数据有限。选项可能包括：
 - ▶在选定患者（局部晚期无全身转移）中进行诱导化疗后放化疗或体部立体定向放射治疗（SBRT）^{b,c,17-21}
 - ▶在不适合联合化疗的选定患者中进行放化疗¹⁶或体部立体定向放射治疗（SBRT）^{b,c}。
 - 放疗剂量/计划：
 - ▶对于放化疗，放疗剂量通常为45-54 Gy，(1.8-2.0)Gy分次。
 - ▶支持体部立体定向放射治疗（SBRT）剂量的数据有限；因此，最好将其作为临床试验的一部分或在有经验的大型医疗中心使用。据报告，SBRT剂量为3次（总剂量30-45 Gy）或5次（总剂量25-45 Gy），通过大分割方法在较长的时间中给与²²。然而，在使用较高剂量时必须谨慎，且必须遵守正常组织限制²¹，这种方法最好在临床试验的情况下进行。

复发性胰腺癌（胰床）：

- 支持局部复发性胰腺癌特定放疗建议的数据有限；复发性不可切除疾病患者的选择可能包括：
 - ▶诱导化疗后放化疗或SBRT（如果之前未进行）（[见全身治疗原则\[PANC-F\]](#)）
 - ▶在不适合接受诱导化疗的选定患者中进行放化疗¹⁶或SBRT^{b,c}。
- 放疗剂量/计划：
 - ▶对于放化疗，放疗剂量通常为45-54 Gy，分次1.8-2.0 Gy。
 - ▶支持SBRT剂量的数据有限；因此，最好将其作为临床试验的一部分或在有经验的大型医疗中心使用。据报告，SBRT剂量为3次（总剂量30-45 Gy）或5次（总剂量25-45 Gy），通过大分割方法在较长的时间中给与。
 - ▶但在使用较高剂量时应谨慎，且必须遵守正常组织限制²¹。这种方法最好在临床试验的情况下进行。

b SBRT应在经验丰富的大型医疗中心进行，其技术允许图像引导放射治疗或在临床试验中进行。此外，由于局部晚期疾病患者不太可能接受手术，因此应尽一切努力限制十二指肠和胃的剂量，以限制治疗相关毒性。

c 如果在CT、MRI和/或内镜检查中观察到直接侵犯肠或胃，应避免SBRT。

参考文献

PANC-G
4/7

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。



放射治疗原则

姑息性

•姑息性放疗的目标通常是缓解非转移性或转移性疾病患者的疼痛和出血和/或改善局部梗阻症状。[见姑息和支持治疗原则\(PANC-H\)。](#)

►非转移性疾病：对于老年和/或因体能状态较差或合并症不适合根治性治疗的患者，可考虑姑息性放疗。

►转移性疾病：

◇引起疼痛的转移部位（即骨转移）可通过短疗程放疗缓解。

◇对于需要局部缓解症状（如梗阻、止痛药难治性疼痛或出血）的转移性疾病患者，放疗是合理的²⁵。

•放疗剂量/计划：

►通常使用姑息性放疗，但具体剂量和分割建议应考虑转移肿瘤的负荷、正常组织耐受性和预期生存期。

表1：采用常规分割的放化疗的正常组织剂量体积建议

危及器官 (OAR)	新辅助/根治性/姑息性和复发性放疗建议 ^d	辅助治疗建议 ^e
肾 （右侧和左侧）	不超过总体积的30%可接受≥18 Gy。如果只有一个肾脏有功能，不超过10%的体积可接受≥18 Gy。	对于两个肾功能正常患者的3D适形计划，至少50%的右肾和至少65%的左肾必须接受 < 18 Gy。 对于IMRT计划，双侧肾脏的平均剂量必须 < 18 Gy。如果仅存在一个肾脏，则不超过该肾脏体积的15%肾脏可接受≥18 Gy，不超过30%可接受≥14 Gy。
胃、十二指肠、空肠	最大剂量55 Gy。	最大剂量≤54 Gy；每个器官体积的 < 10%可接受50~53.99 Gy之间；每个器官体积的 < 15%可接受45~49.99 Gy之间。
肝脏	平均剂量不得超过30 Gy。	平均肝脏剂量必须≤25 Gy。
脊髓	体积至少为0.03 cc的最大剂量必须≤45 Gy。	最大剂量≤45 Gy。

d 改编自RTOG 1102(IMRT, 2.2–54 Gy)。

e 改编自RTOG 0848 (3D或IMRT)。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

参考文献

PANC-G
5/7

5



放射治疗原则

表2：常用放射治疗缩略语

3D-CRT	三维适形放射治疗
IMRT	调强放射治疗
SBRT	立体定向放射治疗
SABR	立体定向消融放射治疗
EBRT	体外放射治疗
ENI	选择性淋巴结照射
IORT	术中放射治疗
DVH	剂量体积直方图
GTV	大体肿瘤靶区
CTV	临床肿瘤靶区
IM	内边界：由于呼吸和邻近结构，CTV的形状/大小发生变化
ITV	内靶区：包括CTV和IM(ITV = CTV + IM)
PTV	计划肿瘤靶区
BED	生物有效剂量
OAR	危及器官
ABC	主动呼吸控制
IGRT	图像引导放射治疗
4D-CT	四维计算机断层扫描
CBCT	锥形束计算机断层扫描

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

参考文献

PANC-G
6/7

6



放射治疗原则

参考文献

1 Palik TM, Laheru D, Hruban RH, et al; Johns Hopkins Multidisciplinary Pancreas Clinic Team. Evaluating the impact of a single-day multidisciplinary clinic on the management of pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2081-2088.

2 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 Clin Oncol* 2020;38:1763-1773.

3 Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM task group 76. *Med Phys* 2006;33(10):3874-3900.

4 Spalding AC, Jee KW, Vineberg K, et al. Potential for dose-escalation and reduction of risk in pancreatic cancer using IMRT optimization with lexicographic ordering and gEUD-based cost functions. *Med Phys* 2007;34:521-529.

5 Yovino S, Poppe M, Jabbour S, et al. Intensity-modulated radiation therapy significantly improves acute gastrointestinal toxicity in pancreatic and ampullary cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:158-162.

6 Katz MH, Crane CH, Varadhachary G. Management of borderline resectable pancreatic cancer. *Semin Radiat Oncol* 2014;24:105-112.

7 Katz MHG, Shi Q, Ahmad SA, et al. Preoperative modified FOLFIRINOX treatment followed by capecitabine-based chemoradiation for borderline resectable Pancreatic cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101. *JAMA Surg* 2016;151(8):e161137.

8 Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al. Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX followed by individualized chemoradiotherapy for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4(7):963-969.

9 White RR, Hurwitz HI, Morse MA, et al. Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2001;8:758-765.

10 Le Scodan R, Mornex F, Girard N, et al. Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: Feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review. *Ann Oncol* 2009;20:1387-1396.

11 Murphy JD, Adusumili S, Griffith KA, et al. Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Jul 1;68:801-808.

12 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.

13 RTOG 0848: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01013649>

14 Hammel P, Huguet F, van Laethem J, 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. *JAMA* 2016;315(17):1844-1853.

15 Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al. Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX in combination with losartan followed by chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5(7):1020-1027.

16 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.

17 Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007;110:47-55.

18 Huguet F, Andre T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and II studies. *J Clin Oncol* 2007;25:326-331.

19 Herman JM, Chang DT, Goodman KA, et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2015;121:1128-1137.

20 Mahadevan A, Jain S, Goldstein M, et al. Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:735-742.

21 Chang DT, Schellenberg D, Shen J, et al. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 2009;115:665-672.

22 Koay EJ, Hanania AN, Hal WA, et al. Dose-escalated radiation therapy for pancreatic cancer: a simultaneous integrated boost approach. *Pract Radiat Oncol* 2020;1879.

23 Mellon EA, Hofe SE, Springett GM, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2015;54:979-985.

24 Yang W, Reznik R, Fraass BA, et al. Dosimetric evaluation of simultaneous integrated boost during stereotactic body radiation therapy for pancreatic cancer. *Med Dosim* 2015;40:47-52.

25 Zimmermann FB, Jeremic B, Lersch C, et al. Dose escalation of concurrent hypofractionated radiotherapy and continuous infusion 5-FU-chemotherapy in advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterology* 2005;52:246-250



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌

更多肿瘤资料添加 复旦肿瘤邱立新医生微信
号 [qiuyisheng222](#) 或 [13918529965](#)



复旦肿瘤邱立新医生

姑息治疗和支持治疗的原则

目的：预防和减轻痛苦，同时确保最佳生活质量

症状	治疗
胆道梗阻	• 内窥镜下胆道金属支架（首选方法） • 经皮胆管引流并后续内引流术 • 开放性胆肠旁路术
胃出口/十二指肠梗阻	• 体能状态良好 ▶ 胃空肠吻合术（开放或腹腔镜）±J形管 ▶ 考虑肠内支架^b • 体能状态差 ▶ 肠内支架^b ▶ 经皮内镜下胃造瘘(PEG)置管引流减压术
最佳全天候镇痛药给药无效的重度肿瘤相关腹痛，或者患者出现非预期的镇痛药相关副作用 （参见NCCN成人癌痛指南）	• EUS引导下腹腔神经丛松解术（如不可用则用荧光透视或CT引导） • 如果主要治疗方案中未包括放疗，则考虑姑息性放疗联合或不联合化疗。见放射治疗原则(PANC-G)。
抑郁、疼痛和营养不良 （见NCCN支持治疗指南）	• 正式姑息医学服务评价（如适用）^d • 由注册营养师进行营养评价（如适用）
胰腺外分泌功能不全	胰酶替代治疗
血栓栓塞性疾病	• 低分子量肝素优于华法林^c。 • 对于选定的患者，考虑直接口服抗凝剂
原发肿瘤部位出血	• 治疗性内镜检查，如有临床指征 • 放疗，如果之前未进行 • 有临床指征时进行血管造影术和栓塞术

a 姑息性手术最好保留给预期寿命较长的患者。

b 肠内支架的放置对于体能状态较差的患者尤为重要，应在确保胆管引流后进行。

c 一项检查预防性低分子量肝素作用的随机试验显示静脉血栓栓塞减少，但对生存率无影响（Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, et al. Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer. Outcomes from the CONKO-004 trial.J Clin Oncol 2015;33:2028-2034）。

d 考虑鼓励制定高级护理计划。

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A类**。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

PANC-H



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

表1. T、N、M的定义

美国癌症联合委员会(AJCC)胰腺癌TNM分期（2017年第8版）

T	原发性肿瘤
TX	无法评估原发性肿瘤
T0	无原发性肿瘤证据
皮重	原位癌
	这包括高级别胰腺上皮内瘤变(PanIn-3)、导管内乳头状粘液性肿瘤伴高级别异型增生、导管内管状乳头状肿瘤伴高级别异型增生和粘液性囊性肿瘤伴高级别异型增生
T1	肿瘤最大尺寸≤2 cm
T1a	肿瘤最大尺寸≤0.5 cm
T1b	肿瘤最大尺寸 > 0.5 cm且 < 1 cm
T1c	肿瘤最大尺寸为1-2 cm
T2	肿瘤最大尺寸 > 2 cm且≤4 cm
T3	肿瘤最大尺寸 > 4 cm
T4	肿瘤累及腹腔干、肠系膜上动脉和（或）肝总动脉，与大小无关

N	局部淋巴结
NX	无法评估局部淋巴结
N0	无局部淋巴结转移
N1	1到3个区域淋巴结转移
N2	4个或以上区域淋巴结转移

M	远处转移
M0	无远处转移
M1	远处转移

表2. AJCC预后分组

	T	N	M
0期	Tis	N0	M0
IA期	T1	N0	M0
IB期	T2	N0	M0
IIA期	T3	N0	M0
IIB期	T1、T2、T3	N1	M0
III期	T1、T2、T3	N2	M0
IV期	T4 任何T	任何N	M1

经美国外科医师学会（芝加哥，伊利诺伊州）许可使用。该信息的原始来源是Springer International Publishing出版的AJCC癌症分期手册第8版(2017)。

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

NCCN证据分类和共识	
1类	基于高水平证据，NCCN一致认为干预是适当的。
2A类	基于较低水平的证据，NCCN一致认为干预是适当的。
2B类	基于较低水平的证据，NCCN多数认为干预是适当的。
3类	基于任何证据等级，NCCN对于此项干预是否适当存在存在重大分歧。

除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

NCCN偏好分类	
首选	基于卓越的疗效、安全性和证据；以及适当的，经济可承受的干预措施。
其他推荐的干预措施	其他干预措施可能疗效欠佳、毒性更大或基于不太成熟数据的推荐；或具有类似结果，但增加了花费成本。
在某些情况下有用	可用于选定（特定）患者群体的其他干预措施（根据建议定义）。

所有建议都被认为是适当的。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

Version 2.2021, 02/25/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.



讨论

本讨论的章节于2021年2月25日更新，以与最新算法保持一致。讨论的其余部分最后更新日期为2018年7月10日。

目录

概述.....	MS-2
文献检索标准和指南更新方法.....	MS-2
风险因素和遗传易感性.....	MS-3
胰腺癌前肿瘤.....	MS-6
胰腺癌筛查.....	MS-7
诊断和分期.....	MS-8
局部晚期或转移病变的全身治疗.....	MS-16
FOLFIRINOX和改良FOLFIRINOX.....	MS-16
吉西他滨单药疗法.....	MS-17
固定剂量率吉西他滨疗法.....	MS-18
吉西他滨联合疗法.....	MS-18
卡培他滨和连续输注5-FU.....	MS-21
氟嘧啶联合奥沙利铂.....	MS-21
晚期病变的维持治疗.....	MS-22
疾病进展的后续治疗.....	MS-22
放疗和联合放化疗的应用.....	MS-26
辅助放化疗.....	MS-26
针对局部晚期的联合放化疗及SBRT治疗.....	MS-28
晚期放疗技术.....	MS-30
转移病变的管理.....	MS-31

局部晚期病变的管理.....	
可切除和临界可切除病变的管理.....	MS-33
病变已切除患者的监测.....	MS-48
切除后复发患者的管理.....	MS-49
姑息治疗和支持性治疗.....	MS-49
未来临床试验：试验设计的建议.....	MS-53
总结.....	MS-54
表1：与胰腺癌风险相关的特定遗传综合征.....	MS-56
表2：胰腺腺癌治疗中各种疗法的潜在适应症.....	MS-57
图1. 肠系膜上静脉(SMV)和门静脉(PV)的完全游离，以及标本与肠系膜上动脉(SMA)右外侧缘的分离.....	MS-59
图2. 切缘已标记的惠普尔手术标本.....	MS-60
图3. 胰十二指肠切除手术标本切片.....	MS-61
图4. 胰十二指肠切除手术标本轴向切片，以便进行环周评估.....	MS-62
图5. 胰体尾切除手术标本切片.....	MS-63
参考文献.....	MS-64



评审的生物医学文献进行索引。¹⁰

概述

据估计2021年美国将有60430人被诊断为胰腺癌，其中约48220人死于该病。¹ 胰腺癌是美国男性（仅次于肺癌、前列腺癌和结直肠癌）和女性（仅次于肺癌、乳腺癌和结直肠癌）中癌症相关死亡的第四大常见原因。¹虽然男女发病率大致相等，但非洲裔美国人胰腺癌发病率高于美国白人。^{2, 3}1999~2008年美国胰腺癌发病率呈上升趋势，可能是因为肥胖患病率不断增加、人口老龄化和其他未知因素，³⁻⁵而死亡率基本保持不变。^{6, 7}

在NCCN胰腺癌指南中，讨论了胰腺腺癌的诊断和治疗；不包括神经内分泌肿瘤（请参见NCCN神经内分泌肿瘤指南，网址：www.NCCN.org）。这些NCCN指南旨在帮助临床决策，但它们不能纳入所有可能的临床变化，不能替代良好的临床判断或个体化治疗。在制定和更新这些准则的过程中，小组成员讨论了规则的例外情况。使用5%规则（省略占有所有病例5%以下的临床情境）从这些指南中排除不常见的临床事件或状况。一项在加州大型医院接受胰腺癌治疗的3706例患者的研究显示，遵守NCCN胰腺癌指南（定义非常宽松）可提高生存率。⁸

作为这些指南的总体指导原则，专家小组认为，关于胰腺癌诊断管理和可切除性的决策应完善适当的影像学检查并通过大型中心的多学科会诊制定。此外，该小组相信增加患者参与临床试验（只有4.6%的患者入组胰腺癌试验⁹）对本病取得进展至关重要。因此，专家小组一致支持参与临床试验优先于标准或公认的治疗。

文献检索标准和指南更新方法

在更新此版本的NCCN胰腺癌指南之前，使用以下检索词对PubMed数据库进行电子检索，以获得胰腺癌领域的关键文献：(pancreatic cancer) OR (pancreatic adenocarcinoma) OR (pancreas adenocarcinoma) OR (pancreas cancer)。选择PubMed数据库是因为其仍然是医学文献中使用最广泛的资源，并且仅对同行

通过选择以英文发表的人体研究来缩小检索结果的范围。结果局限于以下文章类型：临床试验，II期；临床试验，III期；临床试验，IV期；实践指南；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统综述；和验证研究。

检查了过去一年PubMed检索引文的潜在相关性。来自关键PubMed文章和认为与这些指南相关并由小组讨论的其他来源的文章的数据已被纳入本版本的讨论部分（例如，打印前的电子出版物、会议摘要）。缺乏高水平证据的建议是基于小组对低水平证据和专家意见的审查。

NCCN指南制定和更新的完整详情可在NCCN网站上获得（www.NCCN.org）。



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



风险因素和遗传易感性

尽管胰腺癌患病风险受吸烟影响很小，但两者还是密切相关。¹¹⁻¹⁶暴露于化学品和重金属与胰腺癌患病风险增加相关，如β-萘胺、联苯胺、杀虫剂、石棉、苯和氯化烃^{17,18}，酗酒也是如此。^{11, 13, 19-21}牙周病也与胰腺癌相关，即使控制了性别、吸烟、体重指数(BMI)、糖尿病和饮酒等其他危险因素。²² BMI增加与胰腺癌风险增加正相关，^{19, 23-25}成年早期BMI与胰腺癌死亡率增加相关。²⁶一项包含22项队列研究（8091例胰腺癌患者）的荟萃分析显示，与从事高强度体力活动的患者相比，从事低强度体力活动的患者患胰腺癌的风险增加（相对风险[RR]，0.93；95%CI，0.88-0.98）。²⁷关于饮食，尽管其他研究未能确定该疾病的饮食风险因素，^{15, 30, 31}但已经有一些证据表明红肉/加工肉类和乳制品的摄入量增加与胰腺癌患病风险增加相关^{28,29}。饮茶与胰腺癌发病风险之间的关联已经被研究证明大部分没有关联。

维生素D与胰腺癌患病风险相关性的研究出现了矛盾的结果。一些数据表明，低水平的血浆25-羟基维生素D可能增加胰腺癌的风险。³²对9项病例对照研究的汇总分析（包括2963例胰腺癌患者和8527例对照受试者）显示维生素D摄入量与胰腺癌风险呈正相关（比值比[OR]，1.13；95%CI，1.07-1.19；P<0.001）。³³这种相关性可能在视黄醇/维生素A摄入量低的人群中更强。

慢性胰腺炎已被确定为胰腺癌的危险因素，³⁴⁻³⁷一项研究显示，有胰腺炎病史的患者患胰腺癌的风险增加7.2倍。³⁸一项包括2项病例对照研究和1项队列研究（1636例胰腺癌患者）的荟萃分析显示，乙型肝炎感染与胰腺癌相关（OR，1.50；95%CI，1.21-1.87）。³⁹系统性红斑狼疮(SLE)患者也被认为患胰腺癌的风险增加。在11项队列研究的荟萃分析中，发现SLE患者发生胰腺癌的风险增加（CI 1.32-1.53，HR 1.43）。然而，这些还需要进一步的流行病学研究，包括仔细评价这些可能的危险因素，并调整潜在的混杂因素，以明确它们对胰腺癌风险的影响。

糖尿病和胰腺癌

糖尿病和胰腺癌之间的关联尤其复杂。一项针对2122例糖尿病患者研究发现，在年龄为50岁或以下的糖尿病患者中，约1%的患者将在3年内被诊断为胰腺癌。⁴¹糖尿病前期也可能与胰腺癌风险增加有关。⁴²系统性综述和包括9项前瞻性研究（N = 2408）的剂量-反应荟萃分析显示，空腹血糖每升高0.56 mmol/L，胰腺癌发生率增加14%。⁴³

大量研究表明，新发非胰岛素依赖性糖尿病与胰腺癌的发生相关，^{41, 44-47}尤其是在老年、BMI较低、出现体重减轻或无糖尿病家族史的患者中。⁴⁸ 这些在胰腺癌诊断前出现短暂性糖尿病的病例，糖尿病被认为是由癌症引起的，尽管这种效应的生理学基础尚未完全了解。⁴⁹



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



而长期糖尿病似乎是胰腺癌的危险因素，因为一些研究显示胰腺癌与病程2~8年的糖尿病相关。然而某些风险因素与糖尿病和胰腺癌均相关，例如肥胖，可能混淆这些分析。⁵¹一项包括44项研究的荟萃分析显示，糖尿病和胰腺癌风险之间的关联强度随着糖尿病病程的延长而降低，这可能是由于糖尿病长期治疗的结果。⁵²

已发现使用糖尿病药物（如胰岛素和磺酰脲类药物）与胰腺癌风险增加相关。另一方面，二甲双胍可能与胰腺癌和其他癌症风险降低相关，⁵³⁻⁵⁸尽管一项回顾性队列研究（N = 980）显示，二甲双胍未明显改善患有胰腺癌的糖尿病患者的生存期。⁵⁹

此外，糖尿病和糖尿病药物可能影响胰腺癌患者的结局。据报告，使用二甲双胍可使糖尿病患者的胰腺癌生存期延长。对在德克萨斯大学MD安德森癌症中心接受治疗的302例胰腺癌和糖尿病患者的回顾性分析发现，使用二甲双胍与2年生存率增加相关（30.1% vs. 15.4%; P=0.004）和总生存期延长（OS, 15.2个月 vs. 11.1个月; P=0.009）。⁶⁰总生存期差异仅在无远处转移的患者中显著，而且排除胰岛素使用者时仍显著。相反，超过38000例患者的荟萃分析数据显示，胰腺癌和糖尿病患者的总生存期显著低于非糖尿病患者（14.4 vs. 21.7个月; P<0.001）。⁴⁶在一项前瞻性队列研究中观察到相似的结果，该研究比较了504例在前列腺癌、肺癌、结直肠癌和卵巢癌（PLCO）筛查试验中发生胰腺癌的伴或不伴糖尿病患者的生存期。⁶¹多变量校正后，有糖尿病的参与者死亡率显著高于无糖尿病的参与者（风险比[HR], 1.52; 95%CI, 1.14-2.04; P <0.01）。

遗传易感性

胰腺癌被认为在大约10%的病例中具有家族性因素，胰腺癌的家族性聚集与发病风险相关。^{15, 62-65}对175个存在胰腺癌家族史的家系进行回顾性调查，结果显示28%的家系存在基因突变。⁶⁶一项对来自838个家族的5179名个体进行的前瞻性研究发现，只有1个一级亲属患有胰腺癌的家庭成员患胰腺癌的风险增加4.6倍，而有2个受累的一级亲属患病风险增加约6.4倍。⁶⁷对1718个胰腺癌家

系的9040名家庭成员的分析显示，早发型胰腺癌家族史（即发病年龄<50岁）与胰腺癌风险增加相关（标准化发病率[SIR], 9.31; 95%CI, 3.42-20.28; P<0.001），随着发病年龄的降低，胰腺癌终生风险增加（HR, 1.55; 95%CI, 1.19-2.03/年）⁶⁸。这种遗传易感性的遗传基础在大多数情况下是未知的，多达80%有胰腺癌家族史的患者没有已知的遗传原因。⁶²最常与致病性胚系突变(PGA)相关的基因是BRCA1、BRCA2、ATM、PALB2、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、CDKN2A和TP53。⁶⁹STK11基因突变可以导致Peutz-Jeghers综合征，个体患有胃肠道(GI)息肉，结直肠癌风险增加。⁷⁰⁻⁷²这些个体发生胰腺癌的风险也高度升高，据报道增加了132倍之多。此外，STK11在约5%的胰腺癌中发生体细胞突变。⁷⁵



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌

与非遗传性胰腺炎一样，家族性胰腺炎也与胰腺癌风险增加相关。⁷⁶多个基因与家族性胰腺炎有关，包括PRSS1、SPINK1和CFTR。⁷⁷在这些个体中发生胰腺癌的风险增加估计为**26倍至87倍**。^{35,78-80}

家族性恶性黑色素瘤综合征（又称黑色素瘤-胰腺癌综合征或家族性非典型多发性痣黑色素瘤[FAMMM]）是由CDKN2A(p16INK4a/p14ARF)基因突变引起的。⁸¹该综合征与胰腺癌风险增加20倍至47倍相关。此外，黑色素瘤-胰腺癌综合征患者的胰腺癌发病时间可能早于一般人群。⁸⁴

Lynch综合征是遗传决定的结直肠癌易感性中最常见的一种，由DNA错配修复(MMR)基因（MLH1、MSH2、MSH6或PMS2）的种系突变引起。⁸⁵⁻⁹⁰ Lynch综合征患者患胰腺癌的风险估计也升高9-11倍。^{91,92}在96例胰腺癌患者的样本中，在MSH6 MMR基因中发现了两个突变。⁹³

微卫星不稳定性(MSI)也是许多癌症生存的预后因素，尤其是结肠癌，尽管在胰腺癌中罕见。微卫星是编码和非编码DNA的区域，其中DNA的短序列或单核苷酸被重复。MSI是由DNA MMR活性丧失引起的。MMR基因突变导致任何错误都缺乏修复，如DNA复制过程中引入的不稳定错误缩短或延长微卫星，然后在体细胞中持续存在。可评估肿瘤样本的微卫星标记大小，并分类为MSI高(MSI-H)、低(MSI-L)和稳定(MSS)。^{87,90} NCCN小组建议对局部晚期或转移性胰腺癌患者的可用肿瘤组织进行MSI检测和/或MMR检测。

在携带BRCA1/2（乳腺癌易感基因-1和-2）突变的家庭中，胰腺癌的发生率是增加的，尽管其与BRCA2之间的联系更容易被证实。⁹³⁻¹⁰⁰ 对未经选择的胰腺癌患者的研究发现BRCA1/2突变频率为4%~7%，^{101,102} 这些患者胰腺癌风险升高为2-6倍，发病年龄小于一般人群的平均水平。^{94,98,99} 具有德裔犹太人血统的胰腺癌患者检测出BRCA1/2突变阳性的可能性更大，该组中检测到的突变发生率范围为5.5%-19%，其中BRCA2的突变更常见。^{96,102-104}

BRCA1/2也参与范可尼DNA贫血/BRCA通路。该通路负责识别并修复其他范可尼贫血/BRCA通路基因的特殊突变，包括PALB2、FANCC和FANCG，也被确定为增加胰腺癌易感性。^{100、105、107}

在家族性胰腺癌的2个亲属中通过全基因组测序在ATM基因（一种DNA损伤反应基因）中发现了种系突变。¹⁰⁸进一步分析显示166例家族性胰腺癌患者中有4例存在ATM突变。在96例胰腺癌患者样本中，4%携带ATM突变。⁹³

对疑似遗传性癌症综合征的胰腺癌患者应考虑进行遗传咨询。¹⁰⁹专家组强调在接诊新的胰腺癌患者时，采集全面的家族史的重要性。尤其应注意胰腺炎、黑色素瘤和胰腺癌、结直肠癌、乳腺癌和卵巢癌的家族史。一个免费的在线胰腺癌风险预测工具，称为PancPRO，可能有助于确定风险。⁶⁵



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



诊断为胰腺癌的患者可考虑转诊进行遗传咨询，尤其是有家庭癌症史的患者或年轻患者，以及德裔犹太人血统患者。专家小组建议对任何确诊的胰腺癌患者和临床怀疑遗传易感性的患者进行基因检测（见NCCN遗传/家族高风险评估、乳腺癌和卵巢癌指南，网址：www.NCCN.org）。专家组目前没有确定早发性胰腺癌的特定年龄，尽管在之前的家族性胰腺癌研究中已经使用50岁为早发性胰腺癌的特定年龄。⁶⁸如果发现癌症综合征，应向高危亲属提供遗传咨询。无论有或无已知综合征，应建议有可疑家族史的个体采取降低风险策略，包括戒烟和减肥。此外，应讨论筛查胰腺癌（见下文）和其他癌症的可能性。对于适合接受抗癌治疗的局部晚期或转移性疾病患者，NCCN专家小组建议检测可操作的体细胞突变，包括但不限于：融合(ALK、NRG1、NTRK、ROS1)、突变(BRAF、BRCA 1/2、HER2、KRAS、PALB2)和MMR缺乏。

胰腺癌前肿瘤

胰腺黏液性囊肿性肿瘤(Mucinous cystic neoplasms, MCNs)和导管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary Mucinous neoplasms, IPMNs)是囊性病变，可较小，无症状，常为偶然发现；MCNs具有卵巢样间质。¹¹⁰⁻¹¹²IPMNs可发生于主导管和（或）分支导管，累及主导管的病变恶性潜能高于分支，恶性风险在62%左右。¹¹³MCNs的恶性肿瘤风险<15%。¹¹³

一个国际专家组制定了胰腺IPMNs和MCNs管理指南，¹¹⁴欧洲小组也是如此。¹¹⁵国际组织强烈建议对主导管IPMNs ≥ 10 mm的适合患者进行切除。¹¹³对于分支导管^{IPMNs}，年龄较大或不适合或缺乏高危性征象的患者最适合的选择是持续监测。增强壁结节 ≥ 5 mm，或在胰头部引起梗阻性黄疸的支管IPMNs应考虑切除。¹¹³切除IPMNs的患者应接受影像学检查随访，以确定复发情况。对于MCNs，国际小组建议对所有适合的患者进行切除，未观察到复发。¹¹³欧洲小组提出了类似的建议。¹¹⁵



胰腺癌筛查

一般不建议对无症状者进行胰腺癌常规筛查。然而，一项包括5项研究的系统性综述显示，筛查有胰腺癌家族史的无症状个体与更多的根治性切除（ $P=0.011$ ）和更长的中位生存期相关（ $P<0.001$ ）。¹¹⁸ 在胰腺癌筛查2（CAPS2）项目中，使用内镜超声（EUS）对胰腺癌高风险的无症状个体（即一级亲属患有胰腺癌的个体）进行评估。¹¹⁹ 在10%的高危患者中检测到侵袭前胰腺肿瘤，表明EUS可能在筛查高危患者中具有很有前景的作用。CAPS联盟报告了其CAPS3研究的结果，其中225例无症状的高危个体用CT、MRI和EUS独立（以盲法方式）筛查一次。¹²⁰ 在这项研究中发现42%的个体发现异常；5例接受了手术干预，其中3例在小IPMNs和上皮内瘤变中有高度异型增生。当比较3种筛查方式的结果时，EUS在42%的个体中检测到异常，而MRI和CT分别为33%和11%。

有趣的是，一项前瞻性队列研究对高危个体平均随访4.2年，结果显示262名参与者中有32%存在胰腺异常，切除了一些IPMNs和上皮内瘤变，但仍有3名患者尽管接受了筛查仍发生了胰腺腺癌（2例转移性，1例切除后30个月复发）。¹²¹ 这些结果可能是由于快速恶性进展，但更可能是MRI成像不充分的结果。

用EUS对家族性疾病高危的无症状者进行胰腺癌筛查的诊断率也在荷兰进行了研究，¹²² 而德国的一项研究在相似的高危人群中使用了EUS加MRI/磁共振胰胆管造影（MRCP）。¹²³ 尽管这些试验的结果总体上似乎很有前景，但目前尚不清楚一些侵袭前胰腺病变的恶性潜能和筛查对生存率的影响。结果表明，MRI/MRCP可能是EUS筛查胰腺癌的一种有用的辅助手段或非侵入性替代方法。

新的筛查方法来识别早期胰腺癌患者，而不是那些有浸润前病变的患者，可能在未来被证明是有益的。正在研究的技术实例是全血和血清代谢谱分析中

的microRNA生物标志物。¹²⁴⁻¹²⁷ 此外，循环无细胞DNA正在作为生物标志物进行研究。一项研究表明，无细胞血浆DNA中的甲基化模式可以鉴别胰腺炎和胰腺癌，敏感性为91.2%，特异性为90.8%。¹²⁸ 此外，胰腺癌诊断前长达2年，患者的糖类抗原CA19-9水平可能升高，表明CA 19-9有可能作为筛查高危患者的生物标志物。¹²⁹

2011年召开了由49名多学科专家参加的国际CAPS联盟峰会，制定胰腺癌筛查共识指南。¹³⁰ 该小组建议对高危个体进行EUS和/或MRI/MRCP筛查，高危个体定义为家族性胰腺癌患者的一级亲属；一级亲属受累的p16或BRCA2突变携带者；Peutz-Jeghers综合征患者；Lynch综合征患者和一级亲属受累的胰腺癌患者。该小组还得出结论，需要更多关于检测到病变的患者最佳管理、开始筛查的年龄和筛查间隔的证据。



诊断和分期

导管腺癌及他的各类分型占胰腺恶性肿瘤的90%以上。本病的表现症状可包括体重减轻、黄疸、稀便、疼痛、消化不良、恶心、呕吐，偶见胰腺炎；但尚未确立胰腺癌的预警征象。如前所述，50岁或以上患者突然发生的成人2型糖尿病可能与胰腺癌的新诊断有关；长期糖尿病患者也可能发生胰腺癌（见糖尿病和胰腺癌上文）。因此，对于表现不寻常的糖尿病患者，如腹部症状和持续体重减轻，应考虑胰腺癌。

与许多其他癌症不同，影像是确定胰腺癌分期的主要手段。高质量的多时相成像技术有助于术前区分适合根治性切除的患者和不可切除的患者。定义可切除疾病的标准更突出特异性而非敏感性，以避免对潜在可切除肿瘤患者拒绝手术。¹³¹因此，所有临床疑似胰腺癌或有导管扩张（狭窄）证据的患者均应根据腹部专用胰腺方案进行CT初步评价。¹³²此外，专家组建议在新辅助治疗后进行成像，以提供充分的分期和可切除状态的评估。关于诊断管理和可切除性的后续决策应涉及多学科会诊，并使用适当的研究来评价疾病的程度。专家小组建议，理想情况下，多学科会诊应涉及手术科室、影像科、超声内镜科、肿瘤内科、肿瘤放疗科、病理科、老年医学和姑息治疗相关科室。

AJCC制定了遵循肿瘤/淋巴结/转移(TNM)系统的胰腺腺

第7版AJCC癌症分期手册的版本考虑了术前通过CT或MRI评价胰腺肿瘤以确定可切除状态，这些分期标准还包括只能通过切除肿瘤的术后病理学评价确定分期。

^{134, 135 135} 在第8版 AJCC癌症分期手册版本，对N的定义进行了修订；N1定义为1-3个转移淋巴结，N2定义为 >4个转移淋巴结。此外，T的分期基于尺寸的定义，T4类不再包含可切除性。¹³⁶ 很多的研究证实，第8版AJCC T和N分期更能更好地根据接受肿瘤切除患者的淋巴结受累情况对其进行分层且较好地进行预后评估。¹³⁷

然而，出于临床目的，大多数NCCN成员机构使用主要基于术前影像检查结果的临床分期系统。通过腹部、胸部和骨盆CT的胰腺方案CT（如有临床指征，进行EUS和活检，和/或在确定的肝脏病变中进行MRI，和/或在高风险患者中进行PET/CT以检测胰腺外转移），或给出现黄疸的患者进行内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)放置支架或既往放置支架时未明确诊断（或在某些情况下经皮经肝胆管造影术[PTC]），胆道减压的患者需进行肝功能检查和CA 19-9检查，如果诊断明确或患者有转移性疾病，则进行遗传咨询和胚系检测，将疾病分类为：1）可切除；2）临界可切除（即肿瘤累及附近结构，因此既不能明确切除也不能明确不能切除，R1切除的几率较高）；3）局部晚期（即肿瘤累及附近结构，尽管没有转移性疾病的证据，但仍使其无法切除）；4）转移性病变，该系统在整个指南中使用。更多详细定义见以下切除标准。



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



复且肿瘤邱立新医生

影像学评价

胰腺CT和MRI方案

多探头CT血管造影术是专用胰腺成像的首选成像工具，通过使用双期胰腺方案采集较薄的轴向层厚（最好是亚毫米的轴向层厚），并在胰腺和对比增强的门静脉期获得图像。扫描范围可扩展至覆盖胸部和骨盆，以便根据机构偏好进行完整分期。首选多平面重建，因为它可以精确显示原发肿瘤与肠系膜血管的关系以及检测亚厘米转移病灶。^{131, 132, 139}研究表明，70%~85%经CT成像确定肿瘤可切除的患者能够接受切除。然而，CT对肝、腹膜小转移的敏感性有限。高质量CT成像应在术前4周内进行。¹⁴⁵

胰腺实质和腺癌的对比增强差异在胰腺期最高，从而提供了胰腺低密度病灶和器官其余部分之间的明确区别。多相胰腺方案CT还允许增强重要动脉（例如，腹腔干、肠系膜上动脉[SMA]、肝动脉）和静脉结构（例如，肠系膜上静脉[SMV]、脾静脉、门静脉[PV]）的显影，从而评估肿瘤对血管的侵袭性。所有这些信息都可以提高可切除性的预测。三维重建软件可以对成像数据重建进而提供更多有价值的信息。胰腺肿瘤与周围血管、器官的解剖关系信息，首选多平面重建。然而，在常规整合到临床实践中之前，可能需要进一步开发该技术。¹⁴³

患者通常因已经进行的非胰腺方案CT而就诊于肿瘤学家。专家小组认为，如果CT扫描质量很高，这些就足够了。如果不是，建议进行胰腺方案CT。在一家机构回顾性研究的56%的病例中，这种选择性再成像显示改变了胰腺癌患者的分期和管理。¹⁴⁶高危患者正式胰腺CT后可考虑行PET/CT扫描，以发现胰腺外转移灶。它不能替代高质量的对比增强CT。有关这些流程的更多详细信息，请参见下文的PET/CT。在胰腺癌分期中，胰腺方案增强MRI是CT的一种有用的辅助手段，特别是对于CT不确定的肝脏病变的定性以及CT上不可见的疑似胰腺肿瘤或对造影剂过敏的情况。^{147, 148}

最近，多学科专家共识小组定义了成像结果报告的标准模板。该模板报告可以帮助提高分期的准确性和一致性，以确定个体患者的最佳治疗策略，并可以允许研究目的的交叉研究和跨机构比较。使用模板还可确保完整评估和报告最佳分期所必需的所有成像标准，因此有助于确定最佳管理。因此，小组建议使用影像学分期报告模板。专家组推荐的模板包括形态学、动脉、静脉和胰腺外评价。¹³²形态学评价包括记录肿瘤外观、大小和位置，以及存在胰管或胆管树狭窄或突然截断。动脉评价应包括评估腹腔干、SMA和肝总动脉。还应注意动脉变化，如血管接触、肿瘤软组织接触、模糊衰减或滞留接触以及局灶性血管狭窄或轮廓不规则。静脉评价应包括对主要PV和SMV的评估。还应记录静脉和静脉侧支循环内的血栓。胰腺外评价应包括记录肝脏病变、腹膜或网膜结节、腹水、可疑淋巴结和其他当前胰腺外疾病部位。



内镜超声

NCCN成员机构在使用额外的分期技术方面各不相同，如EUS。对20项研究和726例胰腺癌的分析表明，EUS对T1-2分期的敏感性和特异性分别为0.72和0.90。¹⁴⁹对T3-4分期的敏感性和特异性分别为0.90和0.72。¹⁵⁰⁻¹⁵³ EUS可用于区分良性和恶性狭窄，因为重度狭窄和明显的近端扩张最常提示恶性肿瘤。¹⁵⁴ EUS还可用于评价壶腹周围肿块，区分侵袭性和非侵袭性病变。此外，由于能够抽吸囊肿内容物进行细胞学、生化和分子分析，EUS在更好地表征胰腺囊性病变中发挥作用。在EUS上，恶性囊性病变可表现为低回声囊/实性肿块或复杂囊肿，它们常伴有主胰管扩张。一些治疗干预也可以使用EUS进行（例如，腹腔神经丛松解术、腹水清除）。由于该程序取决于操作员，因技术能力和可用专业知识不同，使用中可能会出现一些分歧。

EUS在分期中的作用被认为是对胰腺方案CT的补充，胰腺方案CT被认为是金标准。EUS的主要作用是获取组织进行细胞学诊断，但有时会确定额外的诊断信息。EUS为初始扫描显示无病变或病变疑似累及血管或淋巴结的患者提供了额外信息。¹⁵⁰⁻¹⁵³ 由于高达45%的个体发生了肝动脉解剖结构的变异，并且EUS具有高度的操作者依赖性，因此不建议将EUS作为常规分期工具，也不应用于评估血管受累。

内镜逆行胰胆管造影术和经皮经肝胆管造影术

ERCP是一种结合了内镜和X线透视程序的技术，通常仅限于治疗干预。对于既往活检诊断为黄疸或无转移性疾病证据、需要胆道减压并接受EUS额外成像以帮助确诊的患者，¹⁵⁵ ERCP是首选建议。¹⁵⁶因此，从治疗的角度来看，ERCP允许置入支架，可用于缓解未选择手术或必须延迟手术时的胆道梗阻。然而，接受前期手术的无症状性高胆红素血症者可避免胆道减压。¹⁵⁷⁻¹⁵⁹

偶尔会有解剖学因素妨碍ERCP支架置入。在这些情况下，可以通过使用PTC通过肝脏置入支架来缓解胆道梗阻。¹⁶⁰

PET/CT

PET/CT用于胰腺癌患者后分期上调的作用已经有所评估。在一项回顾性研究中，与标准CT方案相比，按照标准CT方案使用PET/CT显示检测转移性疾病的灵敏度增加，或单独PET/CT。¹⁶¹ 单独PET/CT、单独标准CT以及PET/CT和标准CT联合检测转移性疾病的敏感性分别为61%、57%和87%。在这项研究中，由于PET/CT的发现，11%的侵袭性胰腺癌患者的临床管理发生了改变。然而，PET/CT在这种情况下作用还在发展，尚未明确。^{162,163} PET/CT不能替代高质量的对比增强CT，尽管它可以被认为是高危患者正式胰腺CT方案的辅助手段。转移性疾病高风险的指标可能包括临界可切除疾病、CA 19-9显著升高、大原发性肿瘤、大局部淋巴结和症状严重的患者。



腹腔镜检查

腹腔镜检查是分期的另一种潜在有价值的诊断工具；它可以识别腹膜、包膜或浆膜种植或肝脏上的转移性肿瘤，即使使用胰腺CT也可能遗漏。¹⁶⁴⁻¹⁶⁶腹腔镜检查的诊断率取决于术前成像的质量和转移性疾病的可能性。一个关键目标是避免不必要的剖腹手术，估计在剖腹手术的患者中只有23%完成了计划性的根治手术，¹⁶⁵但是常规使用分期腹腔镜仍存在争议。有人担心腹腔镜检查可能会促进穿刺点复发和腹膜疾病进展，但这些担忧是基于临床观察和来自动物和体外研究的实验数据，一项回顾性研究(N = 235)发现分期腹腔镜检查与不良结局无显著相关性。¹⁶⁷专家小组认为术前成像质量较差不应该进行分期腹腔镜检查分期。

一些证据为腹腔镜分期的选择方法提供了支持（即如果存在隐匿性转移，建议有高质量的影像学检查或有某些临床指征，可行腹腔镜分期检查）。¹⁶⁸ 例如，术前血清CA 19-9水平 > 100 U/mL或 > 215 U/mL（参见下述生物标志物）与晚期疾病的可能性更大和分期腹腔镜检查阳性结果的概率增加相关。^{169,170} 在一项对1999年至2005年间838名经影像学评估诊断为可切除胰腺肿瘤的患者进行的前瞻性研究中发现，14%的患者在随后的腹腔镜检查后发现不可切除（如果仅考虑胰腺腺癌，不可切除率为21%）。¹⁷¹ 与不可切除疾病的腹腔镜诊断率增加相关的特征包括肿瘤位置、肿瘤组织学、是否存在体重减轻和黄疸以及进行成像评价的机构。

一些NCCN成员机构在手术或放化疗前常规使用诊断性分期腹腔镜检查以排除成像中未检测到的转移灶（尤其是对于有体部和尾部病变的患者），或选择性用于播散性疾病风险较高的患者（即影像结果提示：临界可切除疾病；CA19-9显著升高）；大的原发性肿瘤；大的局部淋巴结；症状严重；过度体重减轻；极度疼痛）。因此，专家小组认为，对于分期为可切除胰腺癌的患者（被认为播散性疾病风险增加）和在给予新辅助治疗前有临界可切除性疾病的患者，可以考虑分期腹腔镜检查。术中超声可作为腹腔镜分期时的诊断

辅助手段，进一步评价肝脏和肿瘤及血管受累情况。专家小组认为剖腹手术获得的冲洗液细胞学阳性等同于M1疾病。¹⁷²



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



活检

尽管术前不需要病理诊断，但在新辅助治疗给药前和局部晚期胰腺癌或转移性疾病分期患者中是必要的。胰腺腺癌的病理诊断通常使用EUS引导（首选）或CT细针抽吸(FNA)活检。在可切除疾病患者中，EUS-FNA优于CT引导下FNA，因为与经皮入路相比，EUS-FNA具有更好的诊断率、安全性和潜在较低的腹膜种植风险。¹⁷³⁻¹⁷⁵ CT引导下FNA活检的额外风险包括由于需要穿过血管和肠道，出血和感染可能更严重。EUS-FNA还提供了活检时额外分期信息的益处。

EUS-FNA用于确定恶性肿瘤具有高度准确性和可靠性。一项包括20项研究和2761例患者的荟萃分析显示，诊断胰腺实性病变的灵敏度和特异性值分别为90.8%和96.5%。¹⁷⁶在极少数情况下，当无法从临界可切除或不可切除疾病患者中获得EUS-FNA时，存在其他可接受的活检方法。例如，可通过内镜胆管镜检查进行导管内活检。¹⁷⁷经皮入路¹⁷⁴或腹腔镜活检¹⁷⁸是其他替代方法。ERCP时也可获得胰腺导管刷检或活检，常揭示与胰腺腺癌一致的恶性细胞学。

建议进行芯针活检，以获得足够的组织用于可能的辅助研究或MSI检测。应考虑包括自身免疫性胰腺炎在内的替代诊断（见下文鉴别诊断）。在给予化疗前需要活检阳性的结果。然而，必须重申的是，对于明确可切除或临界可切除的疾病，在手术切除前不需要活检证明恶性肿瘤，当临床高度怀疑胰腺癌时，非诊断性活检不应延迟手术切除。NCCN胰腺癌小组强烈建议所有诊断和手术治疗决策均涉及多学科会诊。

胰腺癌分子分析的进展导致一些机构试图获得额外的富含肿瘤、福尔马林固定、石蜡包埋的组织来建立组织库用于未来的基因组研究。有几种方法可用于获取这类组织样本，包括组织芯活检，但专家小组认为组织芯活检不应取代EUS引导下的FNA，而是做了EUS引导下FNA后还可以再做组织芯活检。胰腺癌中一些最常见的体细胞突变是KRAS、TP53、CDKN2A和SMAD4。^{180,181}正在开发和研究胰腺癌的分子靶向治疗。¹⁸²

生物标志物

已经研究了许多与胰腺腺癌相关的肿瘤相关抗原，包括癌胚抗原(CEA)、胰腺抗癌胎抗原、组织多肽抗原、CA 125和CA 19-9。专家小组认为识别生物标志物对早期检测这种难治性疾病的重要性，他们强调需要收集和共享组织，以帮助加速发现预后生物标志物（见下文的未来临床试验：设计建议）。例如，一项荟萃分析包括8项研究，发现S100钙结合蛋白P(S100P)对诊断胰腺癌显示出较高的敏感性(0.87；95%CI，0.83-0.90)和特异性(0.88；95%CI，0.82-0.93)。¹⁸³与单独使用CA 19-9相比，通过免疫测定TIMP1和LRG1以及CA 19-9组成的生物标志物组合改善了早期胰腺癌的检测。¹⁸⁴

如果活检未证实恶性肿瘤，应至少进行1次重复活检；EUS引导的FNA和首选大型医疗中心，尽管在需要重复活检时正在开发用于诊断胰胆管恶性肿瘤的新方法（例如，胰胆管镜检查）。¹⁷⁹对于临界可切除的患者，如果可能，



CA 19-9

用于胰腺癌早期检测和监测的最有效和临床最有用的生物标志物是CA 19-9，一种唾液酸化Lewis a血型抗原。CA 19-9通常在胰腺和肝胆疾病以及许多恶性肿瘤中表达和脱落；因此，它不是肿瘤特异性的。然而，CA 19-9水平的升高程度可能有助于鉴别胰腺腺癌和胰腺炎性疾病（见下文的鉴别诊断）。¹⁸⁵ CA 19-9在诊断、筛查、分期、确定可切除性、作为切除后的预后标志物和作为化疗反应的预测标志物方面具有潜在用途。¹⁸⁶

CA 19-9是一种很好的诊断标志物，在有症状的患者中敏感性为79%~81%，特异性为80%~90%，¹⁸⁷但其阳性预测值较低，不是筛查的最佳生物标志物。¹⁸⁸术前CA 19-9水平与AJCC分期和可切除性相关，因此可以为分期和确定可切除性提供额外的信息，以及来自影像、腹腔镜检查和活检的信息。¹⁸⁹⁻¹⁹¹

在各种情况下，CA 19-9似乎也具有作为胰腺癌预后和预测标志物的价值。例如，在可切除疾病中，已发现术后血清CA 19-9水平较低或术后CA 19-9水平连续降低可预测切除术患者的生存期。^{188,189,191-197}前瞻性研究接受根治性手术的患者中位生存期切除后CA 19-9水平 < 180 U/mL的患者组显著高于术后CA 19-9水平较高的患者组（HR,3.53;P < 0.0001）。¹⁹³

同样在可切除的胰腺癌，260例连续观察的患者数据支持术后CA 19-9水平对辅助治疗获益的预测作用。在196例CA 19-9水平 < 90 U/mL的患者中，接受辅助治疗（主要是以吉西他滨为基础）的患者的无病生存期(DFS)长于未接受辅助治疗的患者（26.0个月vs.16.7个月；P=0.011）。相反，CA 19-9水平较高的患者似乎未从辅助治疗中获益，接受或未接受辅助治疗的患者DFS分别为16.2个月和9.0个月(P=0.719)。在同一研究中，辅助治疗后CA 19-9水平低于37 U/mL的11例患者未死于胰腺癌，而辅助治疗后CA 19-9水平升高的8例患者的中位DFS为19.6个月，表明辅助治疗后CA 19-9水平在这种情况下可能具有预后获益。

在新辅助/临界可切除情况下，最近在MD安德森癌症中心接受治疗的141例患者的研究发现，治疗后CA 19-9水平是接受新辅助治疗伴或不伴后续切除患者的良好预后标志物。¹⁹⁸本研究发现，CA 19-9正常化至低于40 U/mL与未切除（15个月vs. 11个月；P=0.02）和切除（38个月vs. 26个月；P=0.02）疾病的OS改善相关。



在晚期胰腺癌，数据支持CA 19-9作为预后标志物的作用。^{192,199,200}在一项对晚期胰腺癌患者的前瞻性研究中，治疗前CA 19-9血清水平被证明是生存的独立预后因素。¹⁹⁹此外，晚期患者化疗期间的CA 19-9水平已被证明可用于评价治疗获益，尽管数据并不完全一致。¹⁹⁹⁻²⁰⁴例如，一项汇总6项前瞻性试验个体患者数据的研究发现，从基线至术后CA 19-9水平下降和2轮辅助治疗与更好的结局相关。¹⁹²事实上，与CA 19-9增加较大的患者相比，CA 19-9增加 < 5% 也与结局改善相关（OS，10.3个月vs. 5.1个月； $P = 0.002$ ）。

值得注意的是，在Lewis抗原阴性个体中可能检测不到CA 19-9。²⁰⁵此外，在胆道感染（胆管炎）、炎症或胆道梗阻（无论病因如何）病例中，CA 19-9可能为假阳性，不一定表明癌症或晚期疾病。因此，术前测量CA 19-9水平（3类）最好在胆道减压完成且胆红素正常后进行。如果黄疸患者未进行胆道减压，则可评估CA 19-9水平（3类），但其不代表准确的基线。

专家小组建议在新辅助治疗后、手术前、手术后即刻、辅助治疗给药前和监测时测量血清CA 19-9水平（2B类）。专家小组强调了在治疗干预前即刻获得CA 19-9测量值以获得准确基线跟踪缓解的重要性；例如，在临界可切除肿瘤患者新辅助治疗前后。值得注意的是，市售的许多不同方法可用于定量该肿瘤相关抗原。使用一种检测方法测量的血清CA 19-9水平不能外推至使用不同程序获得的结果。

鉴别诊断

慢性胰腺炎和其他良性疾病是疑似胰腺癌患者的可能鉴别诊断。²⁰⁸⁻²¹²自身免疫性胰腺炎是一种罕见的慢性胰腺炎，也称为淋巴浆细胞硬化性胰腺炎，是一种异质性疾病，可表现为胰腺癌的临床表现和影像学特征，如黄疸、体重减轻、CA 19-9水平升高以及存在弥漫性胰腺肿大、胰腺导管狭窄或胰腺局灶性肿块。^{210,213-215}弥漫性胰腺受累患者腹部CT上胰腺的典型表现是胰腺呈腊肠状肿大，胰腺周围有包膜样的外周边缘，尽管在某些病例中观察到胰腺局灶性肿大。²¹⁴自身免疫性胰腺炎的主要组织学特征包括胰腺实质明显的淋巴细胞浸润伴相关纤维化。

此外，细针穿刺可误判为恶性或可疑恶性肿瘤。^{216,217}作为一种可以用皮质类固醇有效治疗的良性疾病，自身免疫性胰腺炎必须与胰腺癌相区别，以避免不必要的手术，防止延误开始适当的治疗。²¹⁶⁻²¹⁹

发现血清免疫球蛋白(Ig)G水平升高支持自身免疫性胰腺炎的诊断，尽管血清IgG4水平升高是最敏感和特异性的实验室指标。²²⁰最近的一项研究发现，IgG4水平>1.0 g/L联合CA 19-9水平<74 U/mL可区分自身免疫性胰腺炎患者与腺癌患者，敏感性为94%，特异性为100%。²²¹局部晚期黄疸患者应复查自身免疫性胰腺炎，并评估IgG4水平。



然而，自身免疫性胰腺炎的IgG4可能为阴性，因此当存在较大的胰腺肿块时，与胰腺腺癌非常相似。对于2次或3次活检后未证实的临界可切除疾病和癌症患者，建议获得第二意见。应考虑其他诊断，尤其是自身免疫性胰腺炎，短期类固醇治疗可能是适当的首选方法。如未见反应，患者应行剖腹手术切除肿块。还建议咨询胰腺专家。

Discussion
update in
progress



局部晚期或转移性疾病的全身治疗方法

支持胰腺癌治疗方案的数据描述如下（也总结在表2中）。

FOLFIRINOX和改良FOLFIRINOX

2003年，一个法国小组报告了一项开放性I期研究的结果，以评估由5-FU/甲酰四氢叶酸联合奥沙利铂和伊立替康(FOLFIRINOX)用于治疗转移性实体瘤患者。¹¹⁶他们的研究包括2例胰腺癌患者，该方案显示出抗肿瘤活性。随后专门针对晚期胰腺癌患者的多中心II期试验证明了有希望的缓解率。¹¹⁷后来的一项随机II期试验显示，FOLFIRINOX在转移性胰腺癌患者中的缓解率大于30%。¹¹⁸

评价FOLFIRINOX对比吉西他滨治疗体能状态良好的转移性胰腺癌患者的随机III期PRODIGE试验结果显示，中位PFS（6.4个月对比3.3个月； $P < 0.001$ ）和中位OS（11.1个月对比6.8个月； $P < 0.001$ ）均显著改善，FOLFIRINOX组更优。然而，本试验的入组标准是极其严格的¹¹⁹，限制了现实世界的普遍性。¹²⁰例如，胆红素水平异常的患者被排除在研究之外。

一项包括11项研究共315例局部晚期胰腺癌患者的系统综述显示，汇总的中位OS为24.2个月(95%CI, 21.7-26.8)。¹²¹一项包括101例接受FOLFIRINOX作为诱导治疗的局部晚期不可切除疾病患者的观察性研究显示，29%的样本（20%未给予放化疗）肿瘤体积缩小大于30%，出现肿瘤体积缩小的患者中有一半接受了切除。¹²²在接受切除的患者中，55%实现了R0切除。

由于PRODIGE试验的强大结果，将FOLFIRINOX列为体能状态良好（即ECOG 0-1）的转移性胰腺癌患者一线治疗的首选1类建议。通过外推法将其列为局部晚期疾病患者的2A类推荐。专家小组还将该方案列为新辅助/临界可切除环境中可接受的选择。

FOLFIRINOX方案的毒性存在一些问题。在PRODIGE试验中，FOLFIRINOX组比吉西他滨组显著更高的一些3/4级毒性发生率为中性粒

细胞减少45.7%、腹泻12.7%、血小板减少9.1%和感觉神经病变。毒性水平较高，但未报告毒性死亡。¹¹⁷⁻¹¹⁹此外，PRODIGE试验确定，尽管存在这种毒性，FOLFIRINOX组在6个月时发生生活质量下降的患者少于吉西他滨组(31%vs. 66%， $P < 0.01$)。¹¹⁹对本试验中患者生活质量的更详细分析显示FOLFIRINOX维持甚至改善生活质量的效果优于吉西他滨。¹²³

专家小组认识到FOLFIRINOX的毒性可以通过多种方法进行管理。例如，Memorial Sloan Kettering癌症中心的一个研究小组报告，在仔细选择的转移性或局部晚期疾病患者中，一线FOLFIRINOX 80%剂量强度和常规生长因子支持具有良好的活性和可接受的毒性。¹²⁴转移性患者的中位OS为12.5个月，局部晚期患者的中位OS为13.7个月。



在一项II期单组前瞻性试验(N = 75)中，评估了5-FU和伊立替康初始推注剂量分别降低25%的改良FOLFIRINOX方案的疗效和毒性。¹²⁵在转移性疾病患者中，改良方案的疗效与标准方案相当（中位OS = 10.2个月）。局部晚期疾病患者的中位OS为26.6个月。与接受标准FOLFIRINOX方案的患者相比，接受改良方案的患者发生的中性粒细胞减少、疲乏和呕吐显著减少。因此，为了降低FOLFIRINOX相关毒性并改善其耐受性，改良的FOLFIRINOX方案也作为首选治疗方案。

吉西他滨单药治疗

对于局部晚期或转移性疾病患者，吉西他滨的临床获益和适度生存期优于5-FU推注治疗。¹²⁶小组建议将吉西他滨单药治疗作为具有良好体能状态的局部晚期或转移性疾病（1类）患者一线治疗的一种选择。因为吉西他滨的获批适应症包括缓解症状，小组还建议将吉西他滨单药治疗作为体力状态较差的有症状局部晚期或转移性疾病患者（1类）的合理一线和二线治疗选择。

吉西他滨单药治疗也有1类证据支持其用于辅助治疗。在大型III期CONKO-001试验中，368例既往未接受过化疗或放疗的患者被随机分配接受辅助吉西他滨治疗，并在大体完全切除后接受观察，数据的意向治疗(ITT)分析显示达到了主要终点DFS增加（13.4个月对比6.9个月；P < 0.001，对数秩）。¹²⁷本研究的最终结果显示吉西他滨组患者的中位OS显著改善（22.8个月vs. 20.2个月；HR, 0.76; 95%CI, 0.61-0.95; P = 0.01）。¹²⁸ 5年随访观察到两组之间的绝对生存率差异为10.3%（20.7%与10.4%）。¹²⁸

吉西他滨反应：hENT1

人平衡核苷转运蛋白1(hENT1)是一种核苷转运蛋白，已作为吉西他滨疗效的预测因子进行了研究。¹²⁹初步临床数据显示，hENT1表达实际上可能预测吉西他滨的疗效。¹³⁰⁻¹³⁵

hENT1被验证为吉西他滨辅助治疗获益的预测生物标志物。一项包括7项研究的770例胰腺癌切除患者的荟萃分析显示，在接受吉西他滨辅助治疗的患者中，hENT1表达与DFS(HR, 0.58; 95%CI, 0.42–0.79)和OS(HR, 0.52; 95%CI, 0.38–0.72)相关，但在接受基于氟尿嘧啶辅助治疗的患者中并非如此。¹³⁶来自ESPAC-3和RTOG-9704的两项回顾性分析发现了相同的结果，尽管辅助CONKO-001试验和AIO-PK0104试验的结果无法使用不同的抗体进行IHC分析(SP120)来证实这些结果。¹³⁷⁻¹³⁸

不幸的是，在LEAP试验中，hENT1不能在转移性胰腺癌患者中得到验证，LEAP试验也使用SP120试验来确定hENT1的表达。

使用10D7G2试验基于hENT1表达的进一步研究受到以下事实的限制：无商业来源的抗体和无CLIA批准的检测可用。



固定剂量率（FDR）吉西他滨

研究表明，吉西他滨的输注速率可能对其疗效很重要。吉西他滨是一种前体药物，抗肿瘤活性必须磷酸化。临床研究表明，以固定剂量率(FDR)给予吉西他滨可使吉西他滨磷酸化形式的细胞内浓度最大化。¹³⁹在一项局部晚期或转移性胰腺癌患者的随机II期试验中，与以较高剂量、30 min内给药的吉西他滨相比，以FDR输注吉西他滨可获得更好的生存期。¹⁴⁰在晚期胰腺癌患者的III期随机ECOG-6201试验中，接受FDR吉西他滨组的中位生存期与标准吉西他滨组相比延长（6.2个月对比4.9个月； $P = 0.04$ ），尽管该结局不满足方案规定的优效性标准。¹⁴¹当考虑使用吉西他滨治疗晚期胰腺癌时，NCCN小组认为FDR吉西他滨(10 mg/m²/min)是吉西他滨30 min标准输注的合理替代方案（2B类）。

FDR吉西他滨被纳入一些常用的基于吉西他滨的方案中（例如，GEMOX[吉西他滨和奥沙利铂]；GTX[吉西他滨、多西他赛和卡培他滨]）。参见下文吉西他滨联合治疗。研究还发现FDR吉西他滨和卡培他滨联合用药具有活性且耐受性良好。¹⁴⁴

吉西他滨联合治疗

NCCN专家组承认，历史上，在以5-FU为基础的治疗时代，联合化疗似乎并不优于单药治疗。然而，由于在使用生存和症状缓解疗效终点的晚期患者中，吉西他滨优于推注5-FU，因此对于体能状态良好的患者，现在通常与其他化疗药物联合使用。

研究了吉西他滨与潜在协同药物（如顺铂、奥沙利铂、卡培他滨、5-FU和伊立替康）或多药联合（如顺铂、表柔比星、吉西他滨、5-FU）。^{141-143,145-155} 随机对照试验(RCT)的两项荟萃分析发现，在晚期患者中，吉西他滨联合治疗的OS获益略高于吉西他滨单药治疗，毒性显著增加。^{156,157}

下文讨论了在晚期患者中推荐的联合治疗。专家小组认为吉西他滨 + 多西他赛¹⁵⁸或吉西他滨 + 伊立替康^{155,158,159}联合治疗不符合指南的入选标准。此外，不推荐使用吉西他滨加索拉非尼。多中心、双盲、安慰剂对照、随机III期BAYPAN试验在化疗初治的晚期或转移性疾病患者中比较了吉西他滨联合索拉非尼或安慰剂。¹⁶⁰该试验在其104例患者中未达到无进展生存期(PFS)的主要终点（5.7个月vs. 3.8个月； $P = 0.90$ ）。目前吉西他滨的联合治疗研究正在辅助治疗的患者中进行。

值得注意的是，几项研究的结果表明，吉西他滨联合化疗的获益主要见于体能状态良好的患者。^{149, 150, 152}

吉西他滨 + 白蛋白结合型紫杉醇

白蛋白结合型紫杉醇是紫杉醇的纳米颗粒形式。在发表的I/II期试验中，67例晚期胰腺癌患者接受吉西他滨加白蛋白结合型紫杉醇治疗。在最大耐受剂量下，部分缓解率为48%，另外20%的患者显示疾病稳定16周或以上，该剂量下的中位OS为12.2个月。¹⁶¹



基于这些结果，在861例转移性胰腺癌且既往未接受过化疗，¹⁶²受试者随机接受吉西他滨加白蛋白结合型紫杉醇或吉西他滨单药。该试验达到其主要终点OS（8.7个月vs. 6.6个月； $P < 0.0001$ ；HR，0.72）。¹⁶²联合白蛋白结合型紫杉醇还改善了其他终点，包括1年生存期、2年生存期、缓解率和PFS。OS与CA 19-9降低相关(HR，0.53；95%CI，0.36-0.78； $P = 0.001$)。¹⁶³ 肿瘤缓解通过PET成像验证。¹⁶⁴可归因于白蛋白结合型紫杉醇的最常见3级或以上不良事件为中性粒细胞减少、疲乏和神经病变。周围神经病变的发生与更长的治疗持续时间和更大的治疗疗效相关。¹⁶⁵ MPACT试验的更新结果显示，吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇的长期生存是可能的，因为该组3%的患者在42个月时存活，而对照组当时没有患者存活。¹⁶⁶本试验中与生存期相关的因素包括KPS评分和无肝转移。¹⁶⁷

基于这些结果，吉西他滨加白蛋白结合型紫杉醇是治疗转移性疾病和体能状态良好患者的1类推荐，在这种情况下被列为首选。该方案的体能状态良好定义为ECOG 0-2，因为临床试验使用KPS ≥ 70 作为合格标准。因此，一些ECOG评分为2的患者可能有资格接受该方案。^{168,169}通过数据外推，小组建议在局部晚期、体能状态良好的环境中也可使用该组合（2A类）。专家小组还指出，在新辅助/临界可切除患者中，该联合治疗是一种可接受的选择。

吉西他滨加顺铂

关于吉西他滨联合铂类药物对生存期影响的数据相互矛盾，未提供RCT的结果支持使用吉西他滨加顺铂治疗晚期胰腺癌患者。3项评价吉西他滨联合顺铂与吉西他滨单药治疗晚期胰腺癌患者的III期试验未能显示联合治疗相对于单药的显著生存获益。^{146, 147, 150}

然而，选定的患者可能从该方案中获益，因为携带BRCA突变¹⁷⁰⁻¹⁷²的乳腺癌和卵巢癌患者以及选定的遗传性胰腺癌患者⁹⁶可能对铂类药物特别敏感。约翰霍普金斯大学医学院对有转移性胰腺癌和乳腺癌、卵巢癌或胰腺癌家族史的

患者进行的一项回顾性研究表明，即使有一个亲属受益，接受含铂化疗的疗效也更优。¹⁷³仅有胰腺癌家族史的患者在接受含铂化疗时表现出较大的生存优势（6.3 vs. 22.9个月；HR，0.34；95%CI，0.15–0.74； $P < 0.01$ ）。¹⁷³

此外，在纪念斯隆凯特林癌症中心接受铂类药物治疗方案的6例已知BRCA突变和转移性胰腺癌患者中，5例患者的报告显示影像学部分缓解。因此，吉西他滨加顺铂可能是具有遗传性风险因素（例如BRCA或PALB2突变）疾病的选定患者的良好选择。小组建议吉西他滨加顺铂治疗转移性或局部晚期疾病患者，仅针对已知的BRCA1/2或PALB2突变。FOLFIRINOX和改良FOLFIRINOX也是BRCA 1/2和PALB2突变患者的可能治疗选择。

吉西他滨联合厄洛替尼和其他靶向治疗

吉西他滨与生物制剂联合治疗的III期研究结果表明，与吉西他滨单药相比，只有吉西他滨加厄洛替尼联合治疗与生存期的统计学显著延长相关。¹⁷⁵⁻¹⁷⁹



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

III期、双盲、安慰剂对照NCIC CTG PA.3的临床试验纳入了569例晚期或转移性胰腺癌患者，随机分配接受厄洛替尼（EGFR酪氨酸激酶抑制剂）联合吉西他滨与吉西他滨单药治疗，厄洛替尼组患者的OS(HR, 0.82; P=0.038)和PFS(HR, 0.77; P=0.004)¹⁷⁵中位生存期为6.24个月，1年生存率为23%，而对照组为5.91个月及17%。接受厄洛替尼治疗组的不良事件，如皮疹和腹泻增加，但大多数为1级或2级。¹⁷⁵本试验、其他试验和社区经验显示，发生2级或以上皮疹与接受厄洛替尼治疗患者更好的缓解和OS相关。^{175、180、181}

NCCN专家组建议，对于体能状态良好的局部晚期或转移性疾病患者，根据其他推荐方案，可将吉西他滨-厄洛替尼联合治疗作为一种治疗选择，该联合治疗是转移性疾病患者的1类建议。然而，专家小组指出，尽管这种联合治疗显著改善了生存率，但实际获益较小，表明只有一小部分患者获益。

吉西他滨联合卡培他滨

多项随机试验研究了吉西他滨联合氟尿嘧啶类药物卡培他滨治疗晚期胰腺癌患者。在533例晚期疾病患者中进行的一项随机研究发现，与吉西他滨单药相比，接受吉西他滨加卡培他滨患者的PFS和客观缓解率显著改善，但联合治疗组的OS改善趋势未达到统计学显著性。¹⁴⁸

同样，另一项较小的III期试验的结果评价该联合治疗未显示接受吉西他滨联合卡培他滨的总体研究人群的OS优势，尽管事后分析显示体能状态良好的患者亚组的OS显著增加。¹⁵² 第三项随机III期试验的结果也显示，与吉西他滨单药相比，吉西他滨联合卡培他滨并不能显著改善OS，尽管接受吉西他滨联合卡培他滨的患者与仅接受吉西他滨的患者相比，总缓解率更高（分别为43.7%vs. 17.6%; P=0.001）。¹⁸²在8项RCT的荟萃分析中，接受吉西他滨联合卡培他滨的患者的OS优于接受吉西他滨单药的患者(HR, 0.87; P=0.03)。¹⁸³尽管人们担心卡培他滨在美国人群中的剂量和毒性，但固定剂量吉西他滨联合卡培他滨的每两周一次方案在晚期疾病患者中可能既有效又耐受良好。¹⁴⁴

专家小组建议将包括吉西他滨、多西他赛和卡培他滨联合治疗作为2B类推荐治疗转移性或局部晚期疾病且体能状态良好的患者。在接受该方案治疗的35例转移性胰腺癌患者的报告中，作者报告总缓解率为29%（均为部分缓解），另外31%的患者显示轻微缓解或疾病稳定。¹⁴³中位生存期在所有患者为11.2个月，显示部分缓解的患者为13.5个月。该方案显示了显著的毒性，然而，14%的患者发生3/4级白细胞减少，14%发生3/4级血小板减少，9%发生3/4级贫血。约翰霍普金斯大学Sidney Kimmel综合癌症中心的一项回顾性病例审查研究发现了相似的结果，中位OS为11.6个月，3级或以上血液学和非血液学毒性发生率分别为41%和9%。¹⁸⁴



最近在一项随机化II期试验(N = 67)中评估了吉西他滨联合卡培他滨和奥沙利铂(GEMOXEL)治疗转移性疾病。¹⁸⁵疾病控制率(P = 0.004)、PFS(P < 0.001)和OS (P < 0.001) 在随机接受GEMOXEL方案的患者中均优于随机接受吉西他滨单药的患者。

NCCN专家组认为，对于有兴趣在临床试验之外寻求更积极治疗的局部晚期或转移性疾病且体能状态良好的患者，以吉西他滨为基础的卡培他滨联合治疗是一种合理的选择（2A类）。

吉西他滨和其他基于氟尿嘧啶的治疗

最近对8项RCT共2000多例患者进行的荟萃分析研究了吉西他滨联合其他基于氟尿嘧啶的治疗，发现在吉西他滨基础上加用氟尿嘧啶后OS显著改善。¹⁸³在一项II期随机试验中，FIRGEM方案[伊立替康在5-FU/甲酰四氢叶酸输注前后给药(FOLFIRI.3)，与吉西他滨FDR交替]对98例转移性胰腺癌患者进行评估。¹⁸⁶患者随机接受FIRGEM方案或FDR吉西他滨单药治疗。6个月时达到PFS率为45%的主要目的，随机接受FIRGEM方案的患者的PFS中位数为5.0个月，而随机仅接受吉西他滨的患者的中位PFS为3.4个月(HR, 0.59; 95%CI, 0.38-0.90)。FIRGEM方案治疗患者的血液学毒性发生率高于吉西他滨单药治疗患者。研究者认为FIRGEM在转移患者中有效且可行。

ECOG E2297试验在晚期胰腺癌患者中比较吉西他滨单药治疗与吉西他滨和推注5-FU/甲酰四氢叶酸；在接受联合治疗方案的患者中未观察到统计学显著的生存优势。¹⁴⁵

最近来自亚洲的随机试验表明，吉西他滨联合口服氟尿嘧啶S-1可改善局部晚期胰腺癌患者的缓解和生存期，但试验结果与吉西他滨单药治疗的结局是否改善不一致。¹⁸⁷⁻¹⁸⁹

卡培他滨和连续输注5-FU

专家小组将卡培他滨单药治疗和连续输注5-FU列为局部晚期疾病患者（2B类）以及体能状态较差和转移性疾病患者（2B类）的一线 and 二线治疗选择。它们也被推荐为辅助治疗的选择（连续输注5-FU 2A类；卡培他滨 2B类）。卡培他滨建议得到了Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie(AIO)组一项随机III期试验的支持，该试验中接受卡培他滨 + 厄洛替尼随后吉西他滨单药治疗或吉西他滨 + 厄洛替尼随后卡培他滨单药治疗的晚期胰腺癌患者的OS相似。¹⁹⁰

请注意，小组推荐的卡培他滨剂量（1000 mg/m² 口服，每日两次）低于Cartwright及其同事描述的剂量，因为较高剂量与毒性增加相关（例如，腹泻、手足综合征）。¹⁹¹

氟尿嘧啶 + 奥沙利铂

氟尿嘧啶（5-FU/甲酰四氢叶酸或卡培他滨）联合奥沙利铂被列为转移性或局部晚期疾病（2B类）的可能一线治疗。该小组的这些建议是基于随机III期CONKO-003试验（5-FU/甲酰四氢叶酸/奥沙利铂[OFF]vs.最佳支持治疗）和一项II期研究(CapeOx)。^{192,193}

这两项研究均仅入组既往接受过1种化疗方案的患者，但小组认为外推至一线治疗是适当的（2B类）。



晚期疾病的维持治疗

随着晚期疾病患者更有效治疗方案的成功，在疾病进展前无治疗间期就提出了如何进行最佳管理的问题，选择包括继续全身治疗、停止治疗、停用毒性最大的药物和使用不同的药物进行维持治疗。

基于BRCA基因编码同源重组修复相关蛋白且突变细胞对聚（ADP核糖）聚合酶(PARP)抑制剂敏感，研究了PARP抑制剂奥拉帕尼的疗效。在一项评估其疗效和安全性的II期试验中，携带生殖系BRCA1/2突变的转移性胰腺癌患者(n = 23)的肿瘤缓解率为21.7%(95%CI, 7.5-43.7)。¹⁹⁴此后，在随机、双盲、安慰剂对照的3期POLO试验中，发现奥拉帕尼是一种有效的维持治疗药物，用于一线铂类药物治疗后至少16周后，生殖细胞BRCA 1/2突变且无疾病进展的转移性胰腺癌患者。共有154例患者随机接受奥拉帕尼或安慰剂治疗。奥拉帕尼组的中位PFS为7.4个月，安慰剂组为3.8个月(95%CI 0.35-0.82, P = 0.004)。然而，中期时，发现奥拉帕尼组和安慰剂组的OS无差异(18.9个月 vs. 16.1个月, 95%CI 0.56-1.46, P = 0.68)。奥拉帕尼组的不良事件（如≥3级事件）发生率高于安慰剂组(40%vs. 23%)。¹⁹⁵基于该数据，NCCN小组推荐奥拉帕尼作为BRCA基因突变的转移性病变且经一线铂类药物治疗后4-6个月无疾病进展患者的首选靶向维持治疗。患者的其他维持治疗选择包括临床试验入组；对于既往接受一线吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇的患者，以吉西他滨为基础的治疗；或对于既往接受FOLFIRINOX的患者，卡培他滨、5-FU联合或不联合伊立替康或FOLFOX。NCCN小组已纳入5-FU联合或不联合伊立替康治疗奥沙利铂相关进展性神经病变或过敏患者。最后，如果伊立替康相关GI毒性值得关注，则FOLFOX可能是一种合适的维持治疗。

疾病进展的后续治疗

对评估吉西他滨治疗胰腺癌后后续治疗疗效的临床试验进行的系统综述得出结论，虽然数据非常有限，但证据表明额外化疗优于最佳支持治疗。

¹⁹⁶对于既往接受过基于吉西他滨治疗的晚期疾病患者，基于氟尿嘧啶的化

疗方案是可接受的后续选择。^{192,193,197,198}既往接受过基于吉西他滨治疗的患者可接受基于吉西他滨的治疗。

III期CONKO-003试验的结果显示，奥沙利铂联合5-FU/甲酰四氢叶酸时，中位PFS（13周vs. 9周；P = 0.012）和中位OS（20周vs. 13周；P = 0.014）均显著改善，^{199,200}使该方案成为当时未暴露于基于氟尿嘧啶治疗的患者后续治疗的标准方法。试验的最终结果于2014年发表。OFF组的中位OS为5.9个月(95%CI, 4.1–7.4)，而5-FU/甲酰四氢叶酸组为3.3个月(95%CI, 2.7–4.0)，HR显著改善(0.66；95%CI, 0.48-0.91；P = 0.01)。

然而，开放式III期PANCREOX试验的结果显示，在后续治疗中，在5-FU/



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

甲酰四氢叶酸(OFF)基础上加用奥沙利铂可能有害。²⁰²在这项试验中，108例接受以吉西他滨为基础的治疗后进展的晚期胰腺癌患者随机接受二线mFOLFOX6或输注5-FU/甲酰四氢叶酸，中位PFS无差异（3.1 vs. 2.9个月； $P=0.99$ ），但FOLFOX组的中位OS更差（6.1 vs. 9.9个月； $P=0.02$ ）。此外，加用奥沙利铂导致毒性增加，FOLFOX组3/4级不良事件的发生率为63%，5-FU/甲酰四氢叶酸组为11%。然而，但是，该试验受限于研究组和可能的交叉组之间在疾病进展后给予的治疗上存在体力状态评分（PS）评分为2分的比例失衡。²⁰³随机II期SWOG S1115试验表明，以吉西他滨为基础的治疗无效的转移性疾病患者（ $n=62$ ）接受mFOLFOX（氟尿嘧啶和奥沙利铂）的患者的中位OS为6.7个月，与CONKO-003和PANCREOX试验中发现的中位OS率相当。²⁰⁴

在NAPOLI-1 III期随机试验中，在既往接受过以吉西他滨为基础治疗的转移性胰腺癌患者中检测了纳米脂质体伊立替康的作用。²⁰⁵患者随机接受纳米脂质体伊立替康单药治疗，5-FU/甲酰四氢叶酸或两者联用（ $N=417$ ）。与未接受伊立替康治疗的患者相比，接受纳米脂质体伊立替康联合5-FU/甲酰四氢叶酸治疗的患者的中位PFS（3.1个月 vs. 1.5个月；HR, 0.56; 95%CI, 0.41-0.75； $P<0.001$ ）显著更长。更新分析显示，接受纳米脂质体伊立替康联合5-FU/甲酰四氢叶酸治疗的患者的中位OS（6.2个月 vs. 4.2个月；HR, 0.75； $P=0.042$ ），接受纳米脂质体伊立替康联合5-FU/甲酰四氢叶酸治疗的患者显著高于接受5-FU/亚叶酸不含伊立替康治疗的患者。²⁰⁶该方案最常发生的3级或4级不良事件为中性粒细胞减少(27%)、疲乏(14%)、腹泻(13%)和呕吐(11%)。²⁰⁵伊立替康脂质体注射联合5-FU/甲酰四氢叶酸，后来被FDA批准作为以吉西他滨为基础的治疗后转移性疾病患者的后续治疗选择。专家小组建议将该方案作为体能状态良好和疾病进展患者的后续治疗选择。

体能状态良好和局部晚期或转移性疾病患者的另一种后续治疗选择是5-FU + 亚叶酸 + 伊立替康(FOLFIRI)。一项II期试验发现，接受

mFOLFOX($n=30$)和改良FOLFIRI-3 ($n=21$) 既往吉西他滨治疗患者；OS分别为14.9周和16.6周。²⁰⁷另一项II期试验研究了63例接受1-3线吉西他滨和铂类药物化疗的转移性疾病和失败患者，这些患者接受了FOLFIRI（同时报告了2种不同的治疗方案；FOLFIRI-1和-3）。²⁰⁸中位OS为6.6个月（95%CI, 5.3-8.1个月）。发生3-4级毒性的患者(23.8%)主要发生血液学或消化系统毒性。一项局部晚期或转移性疾病的GISCAD多中心II期研究在既往接受吉西他滨联合或不联合铂类药物治疗的患者中评价了FOLFIRI-2方案。²⁰⁹ OS为5个月，毒性可管理；患者发生3-4级中性粒细胞减少(20%)和腹泻(12%)。

AIO-PK0104试验还在一项随机交叉试验中评估了后续治疗，发现卡培他滨在吉西他滨/厄洛替尼治疗晚期疾病患者进展后有效。²¹⁰在本试验中，卡培他滨/厄洛替尼序贯吉西他滨与上述序列的结局相似。



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

研究的进展揭示了抑制免疫细胞和抗原呈递细胞之间相互作用的人类免疫检查点抑制剂抗体也可能在肿瘤细胞中同样发挥作用。²¹¹有证据表明在错配修复缺陷(dMMR)肿瘤中帕博利珠单抗(pembrolizumab)可通过阻断PD-1发挥作用。²¹²帕博利珠单抗是一种抗PD-1受体抗体，可阻断其与PD-L1和PD-L2的相互作用，释放PD-1介导的免疫应答抑制，从而改善抗肿瘤免疫。在12种不同dMMR晚期癌症（包括胰腺）患者中进行的II期研究结果发现，帕博利珠单抗治疗可产生持久缓解（53%的患者达到ORR，21%完全缓解）。²¹³有6例胰腺癌患者，62%的患者达到ORR（2例完全缓解，3例疾病进展）。74%接受帕博利珠单抗治疗的患者发生了不良事件，大多数为低级别（20%发生了3级或4级不良事件，如腹泻/结肠炎、胰腺炎/高淀粉酶血症、疲乏、关节炎/关节痛或贫血）。²¹³然而，免疫检查点抑制剂的不良事件可能具有显著性；请参见NCCN免疫治疗相关毒性管理指南，网址为www.NCCN.org。

基于这些数据，2017年FDA加速批准帕博利珠单抗用于既往治疗后进展且没有令人满意的替代治疗选择的不可切除或转移性MSI-H或dMMR实体瘤患者。II期KEYNOTE-158研究报告了相似的结果。在27种非结直肠肿瘤类型中（包括胰腺癌），中位随访时间为13.4个月，报告的ORR为34.3%(95%CI 28.3%-40.8%)，中位PFS为4.1个月（95%CI 2.4-4.9个月），中位OS为23.5个月。²¹⁴帕博利珠单抗被NCCN专家组推荐用于晚期疾病的一线 and 后续治疗（如适用）。

最后，神经营养因子受体激酶(NTRK)基因融合虽然罕见，但与胰腺癌的肿瘤发生有关。在3项多中心、开放标签、单组试验中（一项成人I期研究、一项儿童1/2期研究和一项青少年和成人），研究拉罗替尼(larotrectinib)（一种NTRK抑制剂）的疗效和安全性。^{215,216}主要终点设定为ORR，次要终点确定为PFS、缓解持续时间和安全性。在17种肿瘤类型中，独立审查期间的ORR为75%(95%CI 61-85)。9.4个月后，86%的参与者要么接受了根治性手术，要么正在继续治疗。在1年时，55%的患者无进展，发现药

物的毒性特征极小。²¹⁵基于该数据，拉罗替尼于2018年批准用于已知获得性耐药且患有晚期或病态疾病（尽管经过治疗仍进展）的NTRK基因融合阳性实体瘤成人和儿童患者。²¹⁶2020年发表的更新数据报告称，达到客观缓解的患者百分比为79%(95%CI 72-85)，16%的患者显示完全缓解。²¹⁷同样，恩曲替尼(entrectinib)是另一种NTRK抑制剂，于2019年获得FDA批准，用于标准治疗获得性耐药的晚期、病态或不可切除的NTRK基因融合阳性实体瘤成人和儿童患者（12岁及以上）。²¹⁸3项1/2期试验（ALKA-372-001、STARTRK-1和STARTRK-2）的数据显示，恩曲替尼的ORR为57.4%，中位缓解持续时间(DOR)为10.4个月。与前代产品一样，其安全性特征可接受。^{219,220}因此，NCCN专家组建议将拉罗替尼和恩曲替尼作为NTRK基因融合阳性局部晚期或转移性胰腺癌患者的一线 and 后续治疗选择。



总之，体能状态良好且既往接受过基于吉西他滨治疗的患者的后续治疗选择包括：5-FU/甲酰四氢叶酸/伊立替康脂质体（转移性疾病的1类）、FOLFIRI、FOLFIRINOX或改良的FOLFIRINOX、5-FU/甲酰四氢叶酸/奥沙利铂(OFF)、FOLFOX、CapeOx、卡培他滨或连续输注5-FU。体能状态良好的患者的选择状态和既往接受过基于氟尿嘧啶的治疗，包括：5-FU/甲酰四氢叶酸/纳米脂质体伊立替康（如果既往未给予伊立替康）、吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇、吉西他滨/顺铂、吉西他滨/厄洛替尼或吉西他滨单药治疗。放化疗可能是选定患者的后续治疗选择（见下文局部晚期疾病的管理）。对于MSI-H或dMMR肿瘤，可选择帕博利珠单抗，而对于NTRK基因融合阳性疾病，可考虑使用拉罗替尼或恩曲替尼。体能状态较差患者的后续治疗选择包括：吉西他滨（1类标准输注和固定剂量率作为2B类建议）、卡培他滨（2B类建议）和连续输注5-FU（2B类建议）。



放疗和联合放化疗的应用

在胰腺癌患者中，放疗通常与吉西他滨或氟尿嘧啶为基础的化疗同时应用。化疗作为放射增敏剂，增加了放疗对肿瘤细胞的毒性。尽管放射增敏的机制尚不完全清楚，但推测吉西他滨和氟尿嘧啶可减少细胞周期S期的肿瘤细胞数量，S期细胞对放射损伤较为抵抗。³³¹

放疗和放化疗有时用于可切除和辅助治疗的胰腺癌，因为这些治疗方法有可能降低局部复发的可能性。在这些情况下，放射治疗(RT)的主要目标是对血管边缘肿瘤进行杀灭，并增加边缘阴性切除的可能性。它还可用于增强局部控制和预防疾病进展，同时将周围危及器官受到照射的风险降至最低。放化疗也经常被纳入新辅助治疗方案中，尽管尚无随机试验证明放化疗在新辅助治疗中的作用。如果既往未进行放化疗且原发部位是唯一的进展部位，放化疗也可作为局部晚期疾病患者的二线治疗。最后，在转移患者中可以使用无化疗的放疗来缓解镇痛治疗难治性疼痛。不同水平的证据支持在每种情况下使用放化疗，更详细的讨论如下。

立体定向放射治疗(SBRT)是另一种技术，旨在增加大体肿瘤的剂量，同时避免附近正常组织的照射。³³²⁻³³⁹来自国家癌症数据库(NCDB)的回顾性分析包括局部晚期胰腺癌患者(n = 988)，显示与接受常规分割放疗的患者相比，接受SBRT治疗的患者具有更好的中位OS（分别为13.9 vs.11.6个月；P < 0.001）和2年OS（分别为21.7%vs. 16.5%，；P = 0.001）。³⁴⁰

对局部晚期胰腺癌患者在吉西他滨治疗前或治疗后接受SBRT的II期试验的患者报告结局的分析表明，基于治疗后4-6周的评估，SBRT未显著影响整体生活质量并改善胰腺疼痛(P = 0.001)和身体形象(P = 0.007)。³⁴¹然而，治疗后4个月，角色功能受到负面影响(P = 0.002)。一项前瞻性试验的结果显示，相对于传统放化疗，SBRT在开始治疗后1个月与不太严重的放疗诱导的淋巴细胞减少相关（分别为13.8%与71.7%；P < 0.001）。如果在影像中观察到直接侵犯肠或胃，则不应使用 SBRT，³⁴²应注意限制这些区域的剂量，以减少治疗相关毒性，尤其是在不可切除的疾病患者中。分3-5次进行SBRT可降低毒性，但可能需要更长时间的随访。³³⁸由于关于适当使用SBRT的数据正在演变，专家小组建议SBRT最好在临床试验的背景下和在有经验的大型中心使用。

辅助放化疗

1985年，胃肠道肿瘤研究组(GITSG)初步报道，术后放化疗可使胰十二指肠切除术患者的中位生存期延长近2倍。^{343,344}在这项研究中，患者被随机分配到观察组或放疗联合切除后5-FU间歇性推注组。使用了总计4,000 cGy的分割照射。5-FU，每日500 mg/m²，共3天，同时给予每次2000 cGy的照射。然后继续5-FU方案每周一次，共2年。除了中位生存期延长，放化疗还导致2年精算生存率为42%，而对照组为15%。³⁴³



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

其他研究也显示辅助放化疗优于切除后观察。EORTC在壶腹部和胰腺腺癌患者中进行了一项III期试验(40891)，评估术后辅助放疗加5-FU与单纯观察。他们发现，在胰腺腺癌患者亚组中，治疗的获益较小，且无统计学显著性。³⁴⁵ 在中位随访11.7年时，不同研究组胰腺腺癌患者亚组的PFS或OS无统计学显著差异。³⁴⁶

更多的当代研究比较了包括放化疗的不同方案。放射治疗肿瘤学组研究RTOG 9704是一项III期研究，评价了两组在以5-FU为基础的放化疗前3周和放化疗后12周使用吉西他滨或氟尿嘧啶对切除的胰腺腺癌进行术后辅助治疗的情况。³⁴⁷ 本试验采用每日分次放疗，包括所有患者的前瞻性质量保证，包括术前CT成像和放射野的中心审查。³⁴⁸ 本研究的结果显示，对于胰头肿瘤患者（代表入组试验的451例患者中的388例），吉西他滨组的OS与5-FU组相比无统计学显著延长（中位和3年生存期分别为20.5个月和31% vs. 16.9个月和22%； $P = 0.09$ ）；在多变量分析中，这种获益变得更加明显(HR, 0.80; 95%CI, 0.63-1.00; $P = 0.05$)。RTOG 9704的5年分析显示，两组的OS实际上没有差异，但是多变量分析显示胰头肿瘤患者使用吉西他滨后OS有改善趋势($P = 0.08$)。³⁴⁹

放疗在辅助治疗方案中的作用

在辅助治疗中比较化疗与放化疗的大多数数据通常未显示加用放疗达到临床获益。ESPAC-1的结果表明，在辅助5-FU化疗的基础上加用放疗可能是不必要的，甚至可能是有害的（放化疗、化疗和化疗加放化疗的OS分别为13.9、21.6和19.9个月），³⁵⁰ 尽管ESPAC-1试验因未关注放疗的质量控制而受到批评。³⁵¹⁻³⁵³ GERCOR的一项II期研究将患者随机分配至吉西他滨辅助治疗组或吉西他滨辅助放化疗组。³⁵⁴ 两组的OS（24.4个月 vs. 24.3个月）或DFS（10.9个月 vs. 11.8个月）无差异，但每组仅有45例患者，没有P值报告数值。此外，多中心、开放标签、随机III期CapRI试验发现，5-FU、顺铂和干扰素 α -2b(IFN α -2b)辅助放化疗后再行5-FU化疗的疗效并不优于5-FU单药辅助治疗。³⁵⁵

2012年对15项前瞻性随机试验的荟萃分析发现，与单纯手术相比，放化疗未改善DFS、2年生存率或OS(OR, 0.99; $P = .93$)，而辅助化疗改善了所有3个结局（OS的OR, 1.98; $P < .001$ ）。³⁵⁶ 2013年一项对9项试验的荟萃分析发现了相似的结果，与无辅助治疗相比，5-FU的死亡HR为0.62(95%CI, 0.42–0.88)，吉西他滨为0.68(95%CI, 0.44-1.07)，放化疗为0.91(95%CI, 0.55-1.46)，放化疗加5-FU为0.54(95%CI, 0.15-1.80)，放化疗加吉西他滨为0.44(95%CI, 0.10-1.81)。³⁵⁷

然而，对1998年至2002年切除胰腺癌的NCDB患者结局进行的基于人群的评估发现了相反的结果：与无辅助治疗相比，在体能状态匹配的比较中，放化疗的OS优于化疗(HR, 0.70; 95%CI, 0.61-0.80 vs. HR, 1.04; 95%CI, 0.93-1.18)。³⁵⁸ 一项对955例接受R0-1胰腺癌切除术的连续患者进行的多机构汇总分析也支持以下假设：

与单独化疗相比，辅助放化疗改善了生存期（OS, 39.9个月 vs. 27.8个月； $P < 0.001$ ）。³⁵⁹



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



为了明确吉西他滨单药治疗后放化疗在辅助治疗中的作用，RTOG正在进行0848试验（ClinicalTrials.gov NCT01013649）。以吉西他滨为基础的化疗5个周期后无疾病进展证据的患者随机接受1轮额外化疗或1轮额外化疗加随后接受卡培他滨或5-FU放化疗。主要终点为OS，试验预计于2020年完成。SBRT在辅助治疗中的潜在作用目前正在研究（例如NCT02461836）。

辅助放化疗在患者亚组中的获益

研究表明，患者亚组（例如R1切除或淋巴结阳性的患者）可能更有可能从辅助放化疗中获益。

观察患者R0或R1亚群的研究发现结果不一。例如，在ESPAC-1试验中接受治疗的患者未从辅助化疗加放疗中获益，与切缘状态无关。³⁶⁰相反，来自约翰霍普金斯医院616例切除胰腺癌患者前瞻性收集数据库的结果发现，与单纯观察相比，辅助放化疗使R0和R1亚群均受益。³⁶¹梅奥诊所对466例因胰腺癌接受R0切除的患者进行了回顾性分析，发现辅助放化疗的OS获益优于观察。³⁶²此外，对来自约翰霍普金斯医院和梅奥诊所的超过1200例接受以5-FU为基础的辅助放化疗或在切除后观察的切除患者进行的回顾性分析发现，无论切缘状态如何，放化疗均可改善预后（R0: RR, 0.61; 95%CI, 0.47-0.77; $P < 0.001$; R1: RR, 0.52; 95%CI, 0.36-0.74; $P < 0.001$ ）。³⁶³一项包含4项RCT的荟萃分析发现R1亚组辅助放化疗的生存获益（死亡HR, 0.72; 95%CI, 0.47-1.10）高于R0亚组（死亡HR, 1.19; 95%CI, 0.95-1.49）的证据。³⁶⁴

很少有分析观察放化疗在淋巴结阳性的切除患者中的作用。一项回顾性综述比较了在约翰霍普金斯医院接受胰体尾切除术后进行辅助放化疗或观察的94例患者的结局。³⁶⁵一项探索性亚组分析提示，淋巴结阳性的患者比淋巴结阴性的患者从辅助放化疗中获益更大。此外，对4项随机对照辅助试验的荟萃分析发现，放化疗对淋巴结阳性和阴性患者同样缺乏获益。³⁶⁶

局部晚期疾病的放化疗和SBRT

尽管放化疗在该患者人群中的应用存在争议，放化疗仍是治疗局部胰腺癌的常规选择。³⁶⁷主要用于初次化疗时未发生转移性疾病的患者。

一项荟萃分析包含了15项RCT研究（1128例患者），在局部晚期患者中比较了放化疗与化疗或放疗。虽然与单纯放疗相比，联合治疗显著改善了生存率，但与单纯化疗相比，生存率相同。放化疗组可见毒副反应增加。

放化疗在局部区域胰腺癌中的作用最初是在GITSG在局部晚期疾病中进行的一项试验中确定的。³⁴⁴在本研究中，推注5-FU和分程放疗的联合（总剂量4000 cGy）与单纯放疗或与6000 cGy联合5-FU比较。



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



与单纯放疗相比，推注5-FU联合4000 cGy放疗的方案中位生存期增加近2倍（42.2 vs.22.9周）。随后几代研究试图优化5-FU的使用，当代大多数研究不再使用分程放疗。³⁶⁹ 吉西他滨也被用作局部晚期疾病的放射增敏剂。³⁷⁰⁻³⁷⁴ 一些证据表明，在局部晚期患者中，与基于5-FU的放化疗相比，同时使用吉西他滨和放疗可产生相似或更好的结局。^{369,372,375,376} 在这种情况下，还评估了卡培他滨作为放射增敏剂的使用，似乎有效。³⁷⁷ 近期报告的II期SCALOP试验结果表明，与吉西他滨放化疗相比，健康相关生活质量评分（即认知功能、疲乏、腹胀、口干、身体形象、未来健康问题）倾向于支持基于卡培他滨的放化疗。³⁷⁸ 因此，当小组推荐放化疗时，与以吉西他滨为基础的放化疗相比，通常首选以氟尿嘧啶为基础的放化疗。

局部晚期疾病的前期放化疗或SBRT

在局部晚期疾病中比较前期放化疗与化疗的2项早期随机试验的结果相互矛盾。^{379,380} 三项II期试验也评估了局部晚期胰腺癌的前期放化疗方法，中位生存率为8.2~9个月。^{370,381-383} 一项小样本单臂研究讨论了局部晚期疾病前期化疗后放化疗效果。³⁸⁴

III期随机ECOG-4201试验评估了吉西他滨与吉西他滨加放疗后单用吉西他滨治疗局部晚期胰腺癌患者的比较，由于入组较差，该试验提前关闭。对入组本研究的74例患者的数据进行的ITT分析显示，放化疗治疗组（11.1个月vs. 9.2个月； $P=0.017$ ）。³⁷⁴然而，较差的应计率降低了其统计学把握度，PFS无差异，两组患者的OS置信区间重叠，导致一些人指出结果未达到确定标准治疗所需的证据水平。³⁸⁵

来自法国的III期FFCD-SFRO研究也阐述了化疗与化放疗的获益，在这项研究中，局部晚期胰腺癌患者被随机分配接受吉西他滨单药或5-FU加顺铂化放疗的强化诱导方案，随后接受吉西他滨维持治疗。³⁸⁶在这项研究中，与放化疗相比，吉西他滨单药与1年时OS率显著增加相关（53%vs. 32%；HR, 0.54; 95%CI, 0.31–0.96; $P=0.006$ ）。本研究在未达到入组人数前停止，因为中期分析显示放化疗组患者的生存率较低。此外，化放疗组

患者发生重度毒性，再接受吉西他滨维持治疗生存期可能更短。因此，化放疗与吉西他滨单药的生存期差异最有可能归因于这种特殊化放疗方案的极端毒性。

前期SBRT可用于不适合联合全身治疗的局部晚期疾病患者。对77例不可切除疾病患者的回顾性分析表明，虽然SBRT提供了有效的局部控制，但OS未改善，并与显著毒性相关。然而，对71例患者进行的另一项回顾性报告中位OS为10.3个月，仅3例患者（4%）发生3级毒性。³³⁵大分割放疗也可用于这些患者，毒性可接受。³⁸⁷目前有试验正在研究应用同步补量照射技术以提高SBRT降期的潜力。³⁸⁸



因此，前期放化疗在局部晚期胰腺癌中的作用仍不明确。如果患者表现为控制不佳的疼痛或局部浸润伴出血，则可以选择从前期放化疗或SBRT开始。^{370,374}

局部晚期疾病化疗后的放化疗或SBRT

对于选择的局部晚期疾病和体能状态良好且未发生转移性疾病的患者，可以选择从2至6个周期的全身化疗开始，然后再行放化疗或SBRT。³⁸⁹⁻³⁹¹该顺序特别推荐用于以下情况：1）患者极不可能具有可切除性（即完全包绕肠系膜上/腹腔动脉）；2）存在可疑转移灶；或3）患者可能无法耐受放化疗。在这些病例中，采用初始疗程的化疗可改善全身性疾病控制。此外，疾病的自然史可以在初始化疗期间变得明显，从而允许选择最有可能从后续放化疗中获益的患者。例如，对GERCOR研究结局的回顾性分析表明，化疗作为一线治疗可能是一个有用的策略，以选择更能从后续放化疗中获益的局部晚期疾病患者。³⁸⁹

在随机II期SCALOP试验中，局部晚期胰腺癌患者接受吉西他滨和卡培他滨联合化疗，随后接受以吉西他滨为基础的放化疗或以卡培他滨为基础的放化疗(n = 74)。^{377,392}尽管两个治疗组之间的OS和PFS无显著差异，但结果支持以卡培他滨为基础的放化疗，中位OS为17.6个月，中位PFS为12个月。³⁹²

在国际III期LAP-07 RCT中，局部晚期胰腺癌患者(n = 269)在吉西他滨单药或吉西他滨和厄洛替尼诱导化疗4个月后接受卡培他滨放化疗。在这种情况下，与仅化疗相比，放化疗未提供生存获益(HR, 1.03; 95%CI, 0.79-1.34; P = 0.83)。³⁹³但是其他潜在有意义的结果存在差异，如至重新开始治疗的时间（放化疗组159天vs.对照组96天; P = 0.05）和局部肿瘤进展时间（放化疗组34%vs.单纯化疗组65%; P < 0.0001）。³⁹³

在II期试验中对局部晚期胰腺癌患者吉西他滨单药治疗后再行SBRT进行了研究。^{394,395}该方案的毒性较低，且无局部疾病进展。^{394,395}由于现在有

比吉西他滨单药更积极的化疗方案，因此计划进行额外的放化疗后放疗的作用。

先进的放射技术

调强放疗(IMRT)越来越多地应用于局部晚期胰腺癌的治疗和辅助治疗，目的是增加大体肿瘤的放射剂量，同时对周围组织的毒性降至最低。³⁹⁶⁻⁴⁰⁰一项回顾性放疗计划研究对15例局部晚期、不可切除胰腺癌患者，如果使用IMRT代替3-D适形计划，是否可进行剂量递增。⁴⁰⁰作者得出结论，尽管采用IMRT时合适的最大放疗剂量尚无明确共识，但IMRT计划使得靶区剂量显著增加，而局部危及器官剂量显著减少。



最近一项包括13项IMRT研究的系统综述显示，与3D-CRT相比，IMRT不能改善生存结局。⁴⁰¹ 然而，相比于IMRT ($P=0.017$)，3D-CRT的3级或3级以上不良反应发生率更高，这些毒性主要为GI，尤其是恶心/呕吐和腹泻。当作者对RTOG 9704试验中接受类似的基于5-FU的方案联合3-D适形放疗的患者的毒性进行交叉研究比较时，IMRT的3/4级毒性减少。^{347,402} 比较2项试验，3/4级恶心和呕吐的发生率为0% vs. 11% ($P=0.024$)，3/4级腹泻的发生率为3% vs. 18% ($P=0.017$)，⁴⁰² 表明IMRT可能耐受良好，允许对肿瘤进行更高的放射剂量。⁴⁰² 采用IMRT技术时合适的最大放射剂量尚无明确共识。

术中放疗(IORT)可以允许更高的放射剂量，因为敏感的组织结构可以从放疗野中避开。IORT有时用于手术时已接受最大限度新辅助治疗的临界可切除疾病患者，以对接切缘或受累切缘的肿瘤进行杀灭，尽管缺乏这种情况下的数据。有时也用于手术时发现患者不能切除和局部复发的病例。大多数在局部晚期胰腺癌患者中进行的IORT研究发现，虽然局部控制可能得到改善，但生存期无明显变化，因为发生转移性疾病的频率较高。⁴⁰³⁻⁴⁰⁶ 然而，一些研究小组认为，IORT对一些仔细选择的无转移性疾病患者可以获益。⁴⁰⁷⁻⁴⁰⁹ 总体而言，IORT在胰腺癌患者中没有明确作用⁴¹⁰，专家小组认为应仅在专业中心进行。

转移性疾病的管理

转移性胰腺癌治疗的主要目标是缓解和延长生存期。生存获益通常仅限于体能状态良好的患者 (ECOG 0-1、胆道引流良好和营养摄入充足)。因此，建议对转移性疾病和体能状态良好的患者进行全身治疗，如上文局部晚期或转移性疾病的全身治疗方法中所述。

体能状态较差的患者可能从单药化疗中获益 (吉西他滨是1类建议)，但舒适指导的措施始终是最重要的 (见下文的姑息和支持治疗，以及NCCN支持治疗指南，可在www.NCCN.org获取)。这些患者的另一种选择是姑息治疗和最佳支持治疗。

转移性疾病患者通常不适合放疗，但对体能状态较差的患者 (即老年和/或不适合根治性治疗的患者) 可给予姑息性放疗，而不是单药化疗。可对引起疼痛的转移部位 (例如，骨痛) 给予短程放疗。⁴¹¹

在开始细胞毒性治疗前，应就治疗的目标和副作用进行公开讨论，必要时可使用辅助策略 (见下文的姑息和支持治疗)。值得注意的是，晚期疾病患者的临床状态可能突然变化。因此，如果开始治疗，应进行密切随访。患者可能会突然发生出血或血栓栓塞、疼痛迅速加剧、胆道支架闭塞、胆管炎或其他感染。而且，有临床意义的肿瘤进展可能发展很快，肿瘤相关症状可能被错误地归因于化疗或其他原因。例如，主诉顽固性恶心、呕吐的患者可能患有胃出口梗阻，而不是化疗诱导的呕吐。腹膜转移癌可表现为腹水或更隐匿的形式，如腹部胀气、经口摄入量减少和/或便秘。



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

对于初始治疗效果良好的患者，应停止化疗或考虑维持治疗（见上文维持治疗在晚期疾病中的可能作用）。进展后，二线治疗是可能的，尤其是在维持良好体能状态的患者中（见上文晚期患者中的二线全身治疗）。在开始二线治疗前，小组建议对已知疾病部位进行连续3D CT或MRI成像，以确定治疗获益。然而，患者可能在临床上表现出疾病进展，而无疾病进展的客观证据（也适用于局部晚期疾病的管理；见下文）。

局部晚期疾病的管理

与转移性患者相同，局部晚期胰腺癌患者治疗的主要目标是缓解和延长生存期。此外，与转移性疾病一样，局部晚期疾病患者根据其体能状态接受全身治疗。姑息性和最佳支持治疗以及单药化疗或姑息性放疗是体能状态较差或下降患者的治疗选择，而体能状态良好的患者可接受更强化治疗，如上文局部晚期或转移性疾病的全身治疗方法和指南所述。

历史上，大多数局部晚期研究使用吉西他滨单药治疗。但人们越来越强调了解更现代、更积极的治疗方案在局部晚期疾病中的作用。麻省总医院癌症中心报告了截至2012年2月在接受FOLFIRINOX治疗的22例局部晚期胰腺癌患者的经验。⁴¹² 观察到的总缓解率为27%，中位PFS为11.7个月。5例患者(23%)能够接受R0切除术，尽管其中3例患者在5个月时出现远处复发。还报告32%接受FOLFIRINOX的患者在治疗期间需要≥1次住院或到急诊科就诊。

关于在局部不可切除疾病患者中使用化疗联合或不联合放疗的其他研究和病例报告指出，偶尔会出现根治性切除的机会。⁴¹²⁻⁴²¹ 该小组认为，对化疗和/或放疗有显著反应的患者可考虑手术切除，但承认这种转换在真正的局部晚期疾病患者中是罕见的。切除后，这些患者的生存率与最初确定可切除的患者相似。⁴²²

可在选定患者中使用前期放疗或SBRT（见局部晚期疾病的放疗和SBRT）。上文还讨论了化疗后行放疗或SBRT在局部晚期疾病中的应

用。如果局部晚期疾病患者发生疾病进展，如果以下所有条件均满足，放疗或SBRT是治疗选择：维持良好的体能状态，既往未给予放疗或SBRT，原发部位是唯一的进展部位。

不可逆电穿孔(IRE)是一种消融技术，利用电脉冲制造纳米孔，诱导类似凋亡的细胞死亡。该技术已用于局部晚期胰腺癌患者。^{423,424} IRE可能是安全可行的⁴²⁵，并可能改善生存结局。⁴²⁴然而，由于对并发症和技术专业知识的担忧，⁴²⁶专家小组目前不推荐IRE治疗局部晚期胰腺癌。



可切除和临界可切除疾病的管理

手术管理

胰腺腺癌手术的目标包括原发肿瘤和局部淋巴结的肿瘤切除。手术切除是治疗胰腺癌唯一可能治愈的技术。但80%以上的患者表现为手术切除不能治愈。应高效完成手术，优化生活质量和成本。与早期担忧各种胰腺切除术相关的高死亡率相比，⁴²⁸现在有研究已经证明在有经验的中心死亡率已经降低到可接受的程度(< 5%)（见下文临床治疗量的影响）。⁴²⁹即使在最佳的临床试验条件下，辅助治疗后切除患者的中位生存期范围为20.1至28.0个月。^{223,347,350,430,431}切缘阴性状态（即R0切除）、肿瘤DNA含量、肿瘤体积小和无淋巴结转移是患者长期生存的最强预后指标。⁴³²⁻⁴³⁴关于切缘状态，有证据支持相反的说法——R1切除的生存获益可能与未手术的根治性放化疗相当。⁴³⁵⁻⁴³⁷

切除标准

NCCN小组建议，关于诊断管理和可切除性的决策始终涉及大型中心的多学科会诊，并使用适当的高质量成像研究来评价疾病的程度。尽管很明显，内脏、腹膜或胸膜转移或淋巴结转移超出切除范围的患者不能从切除中获益，各机构对局部疾病受累患者（胰腺和胰周淋巴结）的治疗方法不同。

术中仔细分期应排除腹膜、肝脏和远处淋巴结转移，只有在无远处转移的情况下才应做原发灶的切除，所需的手术操作是根据原发肿瘤的位置和与血管的关系而定，因此，胰腺方案CT对于术前计划至关重要。

基于他们对胰腺肿瘤主要治疗的临床经验，专家共识小组制定了定义肿瘤可切除性的标准，从而改善患者对手术的选择，并增加R0切除的可能性。^{131,438}其他研究小组也提出了胰腺癌可切除性的定义。⁴³⁹⁻⁴⁴¹还描述了临界可切除胰腺肿瘤的更严格定义。⁴⁴²该定义使用接触程度（例如，肿瘤和SMA

之间的界面测量值 $\leq 180^\circ$ 血管壁周长)和轮廓畸形/狭窄(例如，胆管主干的泪滴畸形)来描述血管侵袭的可能性，而不是用主观术语，如毗邻和侵犯。专家小组认可该定义用于临床试验。结合这些标准，将肿瘤分为可切除、临界可切除、局部晚期或转移性疾病。

可考虑在手术时通过冷冻切片分析胰腺颈部和胆管。对包含2580例患者的4项研究的综述显示，额外切除以获得阴性手术切缘与生存率改善无关。应在离横切边缘约5 mm处取冷冻切片，⁴⁴³切割面朝下，以避免可能混淆分析并导致假阴性的烧灼伪影。如果肿瘤位于边缘5 mm以内，进一步应考虑切除胰腺，以确保至少有5 mm的间隙。



对于胰头和钩突癌，进行胰十二指肠切除术（Whipple手术）。对于胰体尾癌，做胰体尾切除加脾整块切除。

该小组改编了其他小组提出的标准，并在指南中列出了其定义可切除状态的
的建议标准。专家小组的共识是，应根据获得阴性(R0)切缘的概率确定的
根治性目的选择患者进行手术。总体而言，在确定患者是否是切除的潜在
候选者时，获得阴性切缘的可能性是考虑的关键标准。^{441,444}在这种情况下，
临界可切除病变可定义为切除不完全的可能性较高的病变。手术切缘阳性
风险高的患者不被认为是前期切除的良好候选者，但在新辅助治疗后可能
被降级并安全切除[见下文的术前（新辅助）治疗]。此外，专家小组建议在
决定患者是否为手术候选者时考虑患者因素。

合并症、体能状态和虚弱是多学科审查期间需要讨论的所有问题。请参见
NCCN老年人肿瘤学指南（可在www.NCCN.org获取）进一步讨论老年患者
的治疗。

胰腺癌初次手术

可切除肿瘤的手术性质和范围取决于肿瘤的部位和大小。由于胰腺体尾部
肿瘤在其发展后期引起症状，诊断时通常已属晚期，很少可切除。当胰尾
肿瘤为可切除时，行胰体尾切除术，外科医生通常切除胰腺的尾部和体部，
以及脾脏。如果癌症弥漫性累及胰腺或存在于胰腺内的多个部位，可能需
要行全胰腺切除术，外科医生会切除整个胰腺、部分小肠、部分胃、胆总
管、胆囊、脾脏和附近淋巴结。胰头肿瘤患者，通常因黄疸就诊，采用开
放或微创胰十二指肠切除术（即Whipple手术）治疗。^{445,446}

如果在手术过程中发现肿瘤不可切除，如果之前未进行活检，小组建议
此时进行腺癌的活检确认。如果发现黄疸患者在手术时无法切除，那么
专家小组建议在当时进行手术胆道旁路术。如果之前植入过支架，则可

以考虑外科胆道旁路术。此外，无论黄疸如何，如适当，
合术（预防性胃空肠吻合术为2B类）。也可进行腹腔神经丛松解术，尤其是
当有黄疸患者疼痛指征时（如果无疼痛，则为2B类）。有关这些流程的更多
详细信息，请参见下文的重度肿瘤相关腹痛。

在疑似临界可切除疾病的患者中，EUS-FNA（首选）重复活检后未证实癌症，
建议进行术中活检。如果在这些患者中发现可切除的疾病，那么建议手术切
除后进行辅助治疗。如果发现不可切除的疾病，则应遵循局部晚期或转移性
疾病的管理建议（见上文）。如果这些患者出现黄疸，应考虑手术胆道旁路
和胃空肠吻合术（预防性胃空肠吻合术 2B类），以及用于治疗疼痛的腹腔
神经丛松解术（如果无疼痛2B类）。



胰十二指肠切除术（Whipple手术）

边缘阴性切除的实现必须侧重于在切除手术中对病变进行细致的血管周围切除，认识到需要血管切除和/或重建，以及可能需要胰腺外器官切除。当然，癌症的生物学可能不允许R0切除，即使是最细致的手术。

胰头病变的内侧分离最好通过从钩突完全动员PV和SMV来实现（假设没有肿瘤浸润的证据）。此外，SMA外侧、后侧和前缘至外膜水平的骨骼化将使钩突屈服和径向边缘最大化（见图1）。^{447,448}使用超声或热剥离器（Harmonic超声刀或LigaSure）可实现SMA的最佳剥离和骨骼化。用吻合器或钳夹和切割技术分离钩突和SMA之间的腹膜后组织，可原位留下钩突和SMA之间高达43%的软组织，导致清除欠佳，并增加R1切除的风险。^{449,450}

在术前成像未见明显静脉闭塞的情况下，可能建议需要进行侧静脉缝合术或完全PV或SMV切除和重建以实现R0切除，但通常在离断胰颈之前未知。癌栓系于PV侧壁并不少见，如有可能，需仔细剥离，使静脉与胰头游离。肿瘤浸润静脉壁与肿瘤相关结缔组织增生的鉴别通常是不可能确定的。已经研究了在Whipple手术期间怀疑静脉浸润时部分或完全静脉切除的自由使用。⁴⁵¹⁻⁴⁵³对切除的静脉标本进行评价时，仅60%-70%有组织学肿瘤累及，尽管手术操作的强度增加，但仍有10%-30%的患者无法获得明显R0切除的证据。但是，如果通过静脉切除获得R0切除，则寿命似乎与无静脉受累的R0切除相似，发病率和死亡率无显著增加。如果怀疑肿瘤浸润，这些数据支持部分或完全静脉切除的积极方法。

尽管数量更有限，但在肝动脉切除和重建方面也观察到了相似的结果。^{453,454}然而，其他人已经注意到动脉切除术的短期和长期结局较差。^{455,456}虽然关于动脉切除术需要进一步数据，但在特殊人群中选择性使用这种技术似乎是合理的。

对2000年至2009年全国住院患者样本中的10206例患者进行的一项基于人群的研究发现，血管重建（约90%为静脉重建，10%为动脉重建）与术

中和术后并发症的高风险相关。⁴⁵⁶未观察到死亡率差异。

胰体尾切除术联合整块脾切除术

左侧切除的目标与胰十二指肠切除术相似，尽管由于发现大多数这些癌症的晚期阶段，通常更难实现。根据临床指征，建议在肾上腺前方剥离平面或在Gerota筋膜后方剥离平面的左肾上腺整块切除。在治疗胰腺癌的胰体尾切除术中不适合保留脾脏，在高达40%的患者中，治疗胰腺癌的R0胰体尾切除术要求整块切除器官，而不是单独切除脾脏。^{457,458}此外，与Whipple手术相似，如能达到肿瘤完全清除，应进行外侧静脉缝合术、静脉切除和重建，并剥离至该水平的腹腔干和SMA外膜。^{458,459}这些根治性切除术的应用与失血量、输血需求、手术时间、住院时间和发病率的增加相关，但死亡率仍然罕见。⁴⁵⁷⁻⁴⁵⁹令人鼓舞的是，据报道高达72%~91%的患者肿瘤清除（R0切除），长期生存相当于对更局限的疾病进行标准切除的患者。^{458,459}然而，即使切缘病理阴性，局部复发仍然存在问题。⁴⁵⁹



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



腹腔镜胰体尾切除术的作用越来越大。一项包含29项观察性研究（纳入3701名患者）的荟萃分析显示，与开放式远端胰腺切除术相比，腹腔镜远端胰腺切除术可减少术中失血量($P < 0.01$)、首次经口进食时间($P < 0.01$)和住院时间($P < 0.01$)。⁴⁶⁰来自梅奥诊所治疗的172例患者的结果发现，腹腔镜与开放性切除术患者在失血量、输血需求、住院时间和重症监护室住院时间方面均有显著获益，肿瘤学结局无任何差异。⁴⁶¹一项对总计665名患者的4项研究进行的荟萃分析结果表明，腹腔镜方法是安全的，住院时间更短。此外，一项纳入8957名患者的基于人群的回顾性队列研究的结果显示，腹腔镜方法可降低并发症发生率并缩短住院时间。⁴⁶³

胰颈部病变的管理

胰腺颈部腺癌尤其难以处理。胰腺颈部的肿瘤位于肠系膜上血管和PV的前方。根据受累范围，延伸至SMV左侧的胰十二指肠切除术（扩大胰十二指肠切除术）、延伸至右SMV侧的胰体尾切除术（扩大胰体尾切除术），或可能需要全胰腺切除术以获得R0切除。⁴⁶⁴

术前通常无法确定准确的累及范围；因此，需要复杂的术中决策，外科医生必须对此进行预测。SMV/PV频繁受累使本就复杂的胰颈癌手术更加复杂。^{464,465}进行胰颈癌手术的外科医生必须预期可能涉及SMV/PV，并准备对其进行管理。

门静脉切除术

血管侵犯一直是胰腺切除的常规禁忌证。20世纪70年代早期尝试切除和重建SMA和SMV与少数接受“区域性”胰腺切除术的患者的不良结果相关。⁴⁶⁶自体 and 合成移植物均可用于动脉和静脉重建。随着胰十二指肠切除术的发病率降低，确定了一个在肿瘤切除过程中需要切除SMV壁以达到阴性切缘的患者亚群。因此，在20世纪90年代，人们为了达到肿瘤完全切除而对静脉进行切除重新产生了兴趣。来自德克萨斯大学MD安德森癌症中心的研究小组支持这种方法，证明与不需要静脉切除的患者相比，静脉切除

和重建可以实现完全切除，并且与发病率或死亡率增加相比，接受标准胰十二指肠切除术的患者相比，在胰十二指肠切除术期间接受静脉切除术的患者的长期结局并不显著更差。⁴⁶⁸

尽管证据充分，但这种方法尚未得到普遍接受。在20世纪90年代，几项研究报告称接受静脉切除术的患者的手术死亡率为0%到16.5%，3年Kaplan-Meier生存率为12%到23%，中位生存期为5到14个月。⁴⁶⁹⁻⁴⁷²



1项研究发现正确选择需要联合静脉切除的胰头癌患者($n = 141$)的中位生存期约为2年，与标准胰十二指肠切除术的患者无差异，优于既往认为患有局部晚期疾病且未接受手术治疗的患者。⁴⁵³ 对22项回顾性研究(2890例患者)的荟萃分析发现，静脉切除的围手术期发病率和死亡率与标准切除相等，但该组的R0切除率较低。⁴⁷³ 在对492例接受胰十二指肠切除术的患者进行的多机构数据库分析中，静脉切除的14%患者与无静脉受累的患者相比，R0切除率没有差异(66%vs. 75%; $P = NS$)。⁴⁷⁴ 然而，少数研究小组建议谨慎，仅对选定的患者使用静脉切除术。

幽门保存

胰十二指肠切除术后胃的重建选择以保留幽门为中心。Traverso和Longmire于1978年报道了幽门保留的现代应用。⁴⁷⁵ 保留幽门预期会改善胃排空并提供营养获益，但迄今为止对营养获益仍没有一致性数据。⁴⁷⁶ 一项比较经典Whipple手术与保留幽门的胰十二指肠切除术的系统性综述(包括8项RCT，512例患者)显示，死亡率、发病率和生存率无显著差异，但相对于接受经典Whipple的患者，在接受保留幽门的胰十二指肠切除术一些围手术期指标更优秀(即手术时间、术中失血量、红细胞输注)。因此，尽管需要更多来自高质量RCT的数据，但保留幽门的胰十二指肠切除术是经典胰十二指肠切除术联合胃窦切除术的可接受替代方法。

胰肠吻合

努力集中于预防胰漏和瘘，这是胰十二指肠切除术的病态和潜在致死性并发症。胰肠吻合术传统上是标准重建，由于该吻合口漏、脓肿形成和瘘，是胰十二指肠切除术后发病率和死亡率的主要焦点。Johns Hopkins医院的一项随机研究发现胰肠吻合术和胰胃吻合术后的瘘发生率无差异。⁴⁷⁷ 然而，最近的一项多中心、随机、优效性试验比较了329例接受胰十二指肠切除术联合胰肠吻合术或胰胃吻合术的患者的结局。⁴⁷⁸ 在术后瘘的主要结局指标中观察到显著差异，胰肠吻合组19.8%的患者和胰胃吻合组8.0%的患者发生术后瘘(OR, 2.86; 95%CI, 1.38–6.17; $P = 0.002$)。然而，在胰胃吻合术组中观察到 $\geq 3a$ 级术后并发症增加(24%vs. 21%)。对本试验的评论已经发表。⁴⁷⁹ 尽管对4项RCT(676名患者)的荟萃分析得出的结论是胰胃吻合术的瘘形成风险低于胰肠吻合术(RR, 0.41; 95%CI, 0.21–0.62)，⁴⁸⁰ 但最佳吻合方法仍不明确。⁴⁸¹

外科医生还检查了胰肠吻合的各种其他选择；端端、端侧、导管-粘膜和内陷技术均被证明是安全有效的。^{482,483} 一项前瞻性试验的结果表明，通过在放大倍率下放置/打结缝线并密切关注血供的技术几乎可以完全避免胰瘘。⁴⁸⁴ 20世纪30年代和40年代使用的支架今天仍在继续使用，但数据表明它们不会降低漏的发生率。⁴⁸⁵



除技术改进外，还检查了奥曲肽在接受胰腺切除术的患者中减少术后胰肠漏的作用。然而，在2项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照研究（德克萨斯大学MD安德森癌症中心和约翰霍普金斯医院）中进行评估时，奥曲肽并未降低瘘发生率。^{486,487} 相比之下，在一项300例患者的单中心、双盲RCT中，帕瑞肽显著降低了≥3级瘘、渗漏或脓肿的发生率（帕瑞肽组9%vs.安慰剂组21%；RR, 0.44；95%CI, 0.24–0.78； $P = .006$ ）。⁴⁸⁸最后，使用纤维蛋白胶密封剂似乎不会降低瘘的发生率。⁴⁸⁹

扩大淋巴结切除术

淋巴结清扫作为胰十二指肠切除术组成部分的作用已被探讨。在20世纪70年代和80年代，病理学和尸检研究证实淋巴结转移的发生率较高（有时高达80%），导致一些研究小组提出更具侵袭性的淋巴结切除术，试图区域性控制疾病。^{490,491}在接受胰十二指肠切除术的患者中进行的标准淋巴结切除术需要切除十二指肠和胰腺以及肝十二指肠韧带右侧、SMA右侧以及胰十二指肠前后淋巴结的淋巴结。⁴⁹²在美国，扩大淋巴结切除术最常用的方法是不仅切除标准手术中切除的淋巴结，而且切除右侧右肾门至主动脉左外侧缘、从PV至左侧肠系膜下动脉起始部的腹膜后软组织。⁴⁹³

几项前瞻性、随机试验阐述了淋巴结切除术在胰十二指肠切除术患者中的作用。意大利多中心淋巴结切除术组报告了一系列81例患者，随机分配接受胰十二指肠切除术联合或不联合

扩大淋巴结切除术。尽管统计学把握度较低，但本研究不支持扩大淋巴结切除术是良好预后因素的概念。⁴⁹⁴1996年至2001年在约翰霍普金斯医院进行了一项更大规模的随机前瞻性试验，以评价扩大淋巴结清扫的作用。⁴⁹⁵除胰十二指肠切除术外，接受局部淋巴结切除术的患者组的手术时间更长，但在1年、3年和5年时，两组之间的总中位生存期没有差异。⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁷日本的一项随机多中心试验得出了相似的结论。⁴⁹⁸此外，比较胰十二指肠切除术与标准与扩大淋巴结切除术的RCT的多项系统性文献综述和荟萃分析支持延长手术对生存率无任何影响的结论。⁴⁹⁹⁻⁵⁰¹此外，与接受标准切除术的患者相比，接受扩大淋巴结切除术的患者术后腹泻发生率增加。⁵⁰²

因此，迄今为止的信息未显示除标准胰十二指肠切除术外进行局部淋巴结清扫的任何生存优势。⁵⁰³在该时间点，数据表明淋巴结转移是全身性疾病的标志物，切除淋巴结不太可能改变OS。一个例外可能是在R0切除的情况下，在标准切除区域之外存在临床阳性的肿大淋巴结。总体而言，在临床试验之外，不应将局部淋巴结切除术视为Whipple手术的常规部分，但可考虑主动脉腔静脉和肝总动脉淋巴结采样，因为这些位置淋巴结阳性的患者预后较差。^{504,505}

术前胆道引流

术前胆道引流的主要目标是缓解瘙痒和胆管炎的症状，并通过术前改善肝



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

功能可能减少手术并发症。尽管存在争议，但几项研究表明，在高胆红素血症背景下进行胰十二指肠切除术与较高的围手术期死亡率相关。

⁵⁰⁶⁻⁵⁰⁸ 胆道系统支架置入术可改善症状和肝功能，但这些变化能否降低Whipple术的死亡率尚不明确。几项前瞻性和回顾性研究未能显示术前胆道引流患者的死亡率降低。⁵⁰⁹⁻⁵¹⁵ 对MD安德森癌症中心接受胰十二指肠切除术治疗的593例患者的前瞻性数据库进行回顾性分析发现，自膨式金属支架不影响术后并发症、30天死亡率、住院时间、吻合口漏、边缘状态或切除期间不可切除性的确定，尽管在该组中观察到更多的伤口感染和更长的手术时间。⁵¹⁶相反，一项多中心随机试验比较了202例以梗阻性黄疸为特征的胰头癌患者术前胆道引流与单纯手术，结果显示支架组严重并发症发生率增加近2倍（74%vs. 39%；单纯手术组RR, 0.54；95%CI, 0.41-0.71；P < 0.001）。然而，未观察到手术相关并发症、住院时间或死亡率的显著差异。¹⁵⁹

基于这些报告，大多数在没有新辅助治疗的情况下进行切除的小组主张仅在症状、败血症、凝血障碍、肾功能不全或手术切除明显延迟的患者中选择性使用减压。该组包括出现黄疸和潜在可切除疾病的患者，如果存在胆管炎或发热症状，或者如果患者有显著瘙痒且预期手术延迟超过1周。

对于在胰腺切除术前接受新辅助诱导治疗的黄疸患者，在开始治疗前有必要进行胆道减压，并且似乎耐受性良好，围手术期发病率增加极小。德克萨斯大学MD安德森癌症中心报告了其对于300多名患者的经验，其中57%的患者术前胆道引流作为新辅助放化疗计划的一部分。⁵¹⁷ 结果发现引流组的伤口并发症显著增加；但是，未发现败血症、瘘或死亡的其他相关性。因此，黄疸患者在给予新辅助治疗前需要放置支架。⁵¹⁸⁻⁵²¹

专家小组指出，支架是一种不断发展的技术。支架的选择包括塑料和自膨式金属（全覆膜、部分覆膜或无覆膜）（也可参见下文姑息和支持治疗中关于支架的讨论）。虽然任何支架均可能发生闭塞，但几组报告金属支架的通畅率更好。⁵¹⁹⁻⁵²¹覆膜金属支架可能提供更持久的通畅性，因为覆膜可防止肿瘤长入，⁵²²但报告的覆膜和非覆膜支架之间的差异并不显著。^{522,523}此外，覆膜支架的更大问题是移位。⁵²³该问题导致了部分覆膜支架的引入，⁵²⁴尽管这些支架在大量患者中仍可能移位。^{525,526}目前使用的大多数金属支架是自膨式支架。它们的初始直径较小，易于放置，放置很少需要扩张。⁵²⁴一些小组成员报告说，他们的机构在预期寿命较短（< 3个月）的患者中使用塑料支架。⁵²⁴目前一项临床试验正在招募患者，比较金属和塑料支架用于胰腺癌患者术前胆道减压（ClinicalTrials.gov NCT01191814）。在缺乏一级数据的情况下，专家小组一致认为，短的自膨式金属支架(SEMS)是首选，因为它们易于放置而不扩张，不太可能干扰随后的切除，并且具有



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



通畅率显著长于塑料支架。专家小组建议，如果尚未确诊组织，应置入塑料支架或全覆膜自膨式金属支架，因为全覆膜金属支架可通过内镜取出。

临床中心规模的影响

几项研究检查了机构规模对患者结局的影响。基本前提是，1980年代和1990年代发病率和死亡率的下降是大型单机构经验的直接结果。此外，人们担心，如果外科医生进行胰十二指肠切除术的频率较低，患者的发病率和死亡率可能会增加。来自Memorial Sloan Kettering癌症中心的一个小组在1995年检查了这个问题，发现在一个几乎2000名患者的队列中，纽约州的大型中心的死亡率明显低于低容量中心（4%对12.3%）。⁵²⁷大型中心定义为每年超过50例，这种关系在回归分析中相关。值得注意的是，纽约州75%的病例在低手术量中心进行。其他几项研究评估了美国医院胰十二指肠切除术的区域结局。⁵²⁸⁻⁵³²这些研究报告称，与低手术量中心相比，高手术量中心（或频繁进行切除术的外科医生）的死亡率、住院时间和总成本降低。有趣的是，在加拿大和荷兰的报告中观察到这种效应。⁵³³⁻⁵³⁵

所有这些研究中，高容量和低容量的定义各不相同。然而，当将极低手术量（0-1例手术/年）和低手术量（1-2例手术/年）医院的胰十二指肠切除术死亡率与高手术量医院（> 5例手术/年）的死亡率进行比较时，观察到显著差异。这些极低容量和低容量医院的536例住院死亡率显著高于高容量医院（分别为16%和12% vs. 4%； $P < 0.001$ ）。当胰十二指肠切除术与其他大手术相比时，医院规模在改善胰腺癌手术后生存率方面的重要性更加明显。在对国家医疗保险索赔数据库和全国住院患者样本数据的回顾性分析中，每年进行6-16次和超过16次手术的医院被归类为“高”和“极高”容量中心。⁵³⁷在这项研究中，仅6.3%的医院进行了6次或6次以上的胰腺切除术。与任何其他部位的大手术相比，极低容量中心(16.3%)和大型医疗中心(3.8%)的手术死亡率差异最大的是胰十二指肠切除术，进

一步证实了大型医疗中心对胰腺癌结局的影响程度。

此外，一项包含301033例胰腺腺癌患者的研究纳入NCDB，评估了19年期间1667家医院的治疗模式，研究显示，患者更可能在被认为是大医院的学术机构接受综合治疗。此外，一项系统性综述显示，边缘状态与医院规模相关，阴性边缘率范围从低容量中心的55%到低容量中心的76%。极大型医疗中心($P = 0.008$)。⁵³⁹该综述还发现，大型医疗中心的5年生存率更高。相反，胰十二指肠切除术后再入院似乎更多地是患者特征的函数，而不是医院或外科医生的数量。⁵⁴⁰

NCCN小组的建议是，胰腺切除术应在每年进行大量（至少15-20次）胰腺切除术的机构进行。



病理学

治疗胰腺腺癌的进展受到治疗医生在包括病理分析和报告在内的确定领域缺乏一致性的阻碍。⁵⁴¹ 该领域更标准化的方法可以最大限度地增加更完整和一致的病理学报告的机会，该报告在同一机构的病理学家和世界各地的机构之间是相似的。最终，从大体检查到病理报告的患者评估、手术技术和切除胰腺标本的病理学评价的更一致方法将在不同的治疗医生之间提供更好的沟通。它还将提供对个体患者恶性肿瘤的明确和具体的了解，包括临界边缘状态，然后将允许更准确地比较这种致死性疾病的现有和不断发展的治疗方案。

标本定向、切片、病理分析和 报告

胰腺标本病理分析的主要目的是通过评价癌症的类型、分级、大小和范围来确定肿瘤的病理分期。病理学概要报告（方案）有助于报告手术标本检查的结果；这些报告有助于病理学家提供临床上有用和相关的信息。2004年，美国外科医师学会癌症委员会(CoC)授权使用方案的特定检查表要素，作为其批准的癌症项目标准的一部分。美国病理学家学会(CAP)的病理学概要报告符合CoC要求，CAP胰腺（外分泌）方案的最新修订于2016年8月发布。⁵⁴² NCCN胰腺癌专家组目前支持CAP病理学概要报告。指南中包含的建议（见病理分析：算法中的标本方向、组织切片和报告）是CAP建议关于胰腺癌标本的简略最小分析。除标准TNM分期外，还包括其他变量，所有变量对本病的演变均有预后意义。^{543,544}

淋巴结计数和淋巴结比率

阳性淋巴结数量和淋巴结比率与胰腺癌患者的OS相关。⁵⁴⁵ CAP建议包括回收的淋巴结数量和受累淋巴结数量计数。⁵⁴⁶ 回顾性数据库分析发现，随着检查淋巴结数量的增加，N0病患者预后较好。⁵⁴⁷⁻⁵⁴⁹ 这些结果表明，相当一部分N0疾病患者可能被低估。基于这些数据，研究小组建议检查的淋巴结最小数量为11至17，以提供最佳分期并作为质量指标。^{547, 549, 550} 专家小

组认为应尽一切努力识别胰腺切除标本内的所有区域淋巴结。

对于N1期患者，淋巴结比值（阳性淋巴结/检查淋巴结）似乎与预后相关。例如，在一项分析中，检查阳性淋巴结少于15%的患者5年生存率为21.7%，而阳性淋巴结大于15%的患者5年生存率为5.2%(P = 0.0017)。⁵⁵²

Whipple样本

标本定向和染色涉及病理学家和外科医生，因为这将有助于确保准确评估肿瘤的大小和范围。外科医生和病理学家之间应直接沟通，以进行适当的定向和边缘识别，或者外科医生应使用明确理解和记录的方法（即，在病理申请单上书写）识别重要的边缘。例如，应标记SMV和SMA的远端和近端边缘，以及胆管边缘。



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

机构间数据比较的障碍之一是不同的边缘的命名不一致。边界的定义和命名的一致性对于准确报告至关重要。专家小组推荐的定义包括在病理学分析：标本方向、组织切片和报告算法中的章节。定义边缘包括SMA（腹膜后/钩突）边缘、后缘、PV沟边缘、近端和远端PV边缘、胰颈（横断）边缘和胆管边缘（见图2）。在Whipple标本中分析的其他边缘包括近端和远端肠边缘（正面切片）和前表面（最接近的代表性切片）。前表面不是真正的边缘，但当阳性时识别和报告该表面可能预示局部复发的风险，因此在所有病例中均应报告。^{541,555-557} 总的来说，这些胰腺组织表面构成了环周横断边缘。用不同颜色的油墨指定各种特定的边缘将允许在显微镜上识别。

Whipple标本的组织学切片方法由肿瘤的独特特征决定，但也受机构偏好、专业知识和经验的影响。没有一种正确的方法来解剖Whipple样本。选项包括轴向、双或多瓣膜切片和垂直切片（见图3）。该领域的一些专家沿着放置在胆管和胰管中的探针将胰腺一分为二，然后沿着胰腺的每一半连续切片。轴向切片提供了相对于壶腹部、胆管、十二指肠和胰腺以及所有胰腺圆周组织边缘的肿瘤中心的总体评估（见图4）。

剥离最重要的方面是清晰准确地评估边缘。目前尚不清楚胰腺癌切除标本中什么构成了足够的切缘。对此的标准化定义将允许在手术摘除后更好地将患者分层为辅助治疗方案。例如，如果小于1 mm的间隙与不可接受的高局部复发率相关，那么如果术前未接受，可能需要强烈考虑术后RT。专家小组强烈建议报告所有边缘的肿瘤清除率(mm)（如病理学分析：标本方向、组织切片和报告算法部分），允许前瞻性积累这些重要数据用于未来分析。

一项回顾性综述比较了169名边缘紧邻（1 mm以内）R0切除患者与170名边缘更宽(> 1 mm)患者的结局，发现边缘更宽的OS改善（35个月对比16个月； $P < 0.001$ ）。事实上，边缘接近R0切除的患者的中位生存时间与R1人群相似（16个月vs. 14个月； $P = 0.6$ ）。与这些结果一致，另一项对285例患者的回顾性综述发现，R1切除患者（定义为肿瘤距离边缘 ≤ 1 mm）的无局部复发生存率显著差于R0切除患者(HR, 4.27; 95%CI, 2.07-8.81)。^{559,560}最后，最近的一项研究使用了标准化的病理方案，包括多色墨水和仔细评估多个边缘距离，发现R1切除的患者（肿瘤在0 mm）中位生存期为17.7个月，而R0切除的患者中位生存期为32.9个月($P = 0.10$)。总之，这些结果表明，阴性边缘的适当定义可能大于1 mm。



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

标本整块切除的附着器官需要连续切片，不仅评估直接浸润，还评估转移病灶。

远端胰腺切除标本

在左侧切除中，评估胰周软组织边缘和胰腺颈部（见图5）。此外，应记录脾血管受累情况，脾脏浸润对确定诊断很重要，因为直接肿瘤浸润构成了pT3病理分期。建议对胰腺颈部进行冰冻切片分析。指南中包括近端胰腺（横断）边缘、前（头侧）胰周（外周）表面和后（尾侧）胰周（外周）边缘的定义（见病理分析：标本方向、组织切片和算法中的报告）。

围手术期治疗

即使R0切除，本病的复发率也很高。因此，所有切除的胰腺癌患者均需要额外的治疗。

术后（辅助）治疗

许多试验的结果表明，与切除后观察相比，辅助治疗可改善结局（见上文局部晚期或转移性疾病的全身治疗方法以及放疗和放化疗方法章节）。而RTOG 9704的结果不能直接与CONKO-001、ESPAC-1或ESPAC-3试验，因为治疗设计、影像时间和患者特征存在差异（例如，与RTOG 9704相比，入组CONKO-001的患者更可能为淋巴结阴性且切缘阳性；CONKO-001排除了术后CA 19-9或CEA水平较高的患者）。²²³值得注意的是，CONKO-001吉西他滨组患者的中位OS（22.8个月）、RTOG 9704含吉西他滨组（20.5个月），推注ESPAC-1的5-FU/甲酰四氢叶酸组（20.1个月）与ESPAC-3研究的吉西他滨组和5-FU/甲酰四氢叶酸组（23.6个月和23.0个月）非常相似。ESPAC-4 III期随机试验(N = 730)的结果显示，与随机接受吉西他滨单药治疗的患者（25.5个月）相比，随机接受联合治疗的患者（28.0个月）的中位生存期更长(HR, 0.82; 95%CI, 0.68-0.98; P = 0.032)。⁴³¹在CONKO-005 III期随机试验中，比较了吉西他滨联合厄洛替尼与吉西他滨单药辅助治疗。⁵⁶²与吉西他滨单药治疗相比，该联合方案未显著改善OS或DFS。一项包括22例胰腺癌

切除患者的II期前瞻性试验显示，吉西他滨/顺铂是可行的，中位无复发生存期为16.7个月。⁵⁶³

基于上述讨论的数据，目前在胰腺癌的辅助治疗中尚未确立明确的标准。指南中列出化疗单药吉西他滨（1类）、5-FU/甲酰四氢叶酸（1类）、吉西他滨/卡培他滨（1类）或连续输注5-FU作为辅助治疗的选择。卡培他滨单药治疗也是辅助治疗的一种治疗选择（2B类）。专家小组认为，只有在这种情况下，卡培他滨才是5-FU/甲酰四氢叶酸的合理替代方案，作为其他选择不适用或不可接受的患者的最后选择。吉西他滨、5-FU/甲酰四氢叶酸或在以吉西他滨或氟尿嘧啶为基础的放化疗前连续输注5-FU也推荐作为辅助治疗，随后进行化疗



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



复且肿瘤邱立新医生

作为一个选择。迄今为止，尚无研究证明在辅助治疗中化疗前后给予放化疗的优越性。

无论考虑何种治疗，在治疗前评价患者的疾病程度都很重要，因为一些患者在术后前几周内早期复发。此外，如果计划进行放化疗，该小组建议全身化疗后进行影像学检查进行再分期。

最近对ESPAC-3试验患者数据的回顾性分析发现，完成全疗程化疗是生存的独立预后因素，但术后开始治疗的时间不是。⁵⁶⁴这些结果表明，延迟化疗直至患者充分恢复可能会改善结局。因此，专家小组建议在手术充分恢复后的12周内开始辅助治疗。

S-1是一种口服化疗药物，正在亚洲使用。III期RCT JASPAC-01试验(N = 385)的结果显示，S-1与吉西他滨辅助治疗相比，S-1的中位OS (46.5个月；95%CI, 37.8-63.7) 大于吉西他滨 (25.5个月；95%CI, 22.5-29.6)。⁵⁶⁵ S-1的3年和5年生存率分别为59.7%和44.1%，吉西他滨的3年和5年生存率分别为38.8%和24.4%。S-1通常耐受性良好，相对于随机接受S-1的患者，随机接受吉西他滨的患者更有可能中止治疗(P = 0.005)。接受吉西他滨治疗的患者更可能报告的3级或4级不良事件包括白细胞减少、中性粒细胞减少、天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶，而接受S-1治疗的患者更常报告口腔炎和腹泻。

PRODIGE 24/CCTG PA的结果。最近介绍了6项III期试验(n = 493)，比较吉西他滨与mFOLFIRINOX辅助化疗治疗体能状态良好患者切除的胰腺腺癌。⁵⁶⁶ 中位随访时间为30.5个月(95%CI, 29.5-33.7)。mFOLFIRINOX的中位DFS (21.6个月；95%CI, 17.5-26.7) 大于吉西他滨 (12.8个月；95%CI, 11.7-15.2)。中位OS (分别为54.4 vs.35.0个月) 和无转移生存期 (30.4个月vs.17.7个月) 也是mFOLFIRINOX组大于吉西他滨组。mFOLFIRINOX或吉西他滨治疗组中分别有75.5%和51.1%的患者报告3级或4级不良事件，包括每组中12%的4级不良事件，吉西他滨组中1例患者死于毒性。

正在进行的辅助治疗临床试验包括 RTOG 0848 (ClinicalTrials.gov NCT01013649)，正在评估吉西他滨联合或不联合后续放化疗，以及一项比较FOLFIRINOX与白蛋白结合型紫杉醇的II期研究 (ClinicalTrials.gov NCT02243007)。

亚叶酸缺乏

目前美国甲酰四氢叶酸短缺。在这些情况下，没有具体的数据来指导管理，所有提出的策略都是经验性的。小组建议了几种可能的选择，以帮助缓解与这种短缺有关的问题。一种是使用左亚叶酸，在欧洲常用。200 mg/m²的左亚叶酸剂量相当于400 mg/m²的标准亚叶酸。另一种对临床实践或机构的选择是在所有患者的所有剂量中使用较低剂量的亚叶酸，因为根据几项研究，小组认为较低剂量可能与较高剂量一样有效。QUASAR研究发现，



在结直肠癌R0切除术后，给予患者推注5-FU作为辅助治疗时，175mg的亚叶酸和25mg的亚叶酸获得的生存率和3年复发率都是相似的。⁵⁶⁷ 另一项研究显示，转移性结直肠癌患者接受5-FU推注伴高剂量（500 mg/m²）或低剂量（20 mg/m²）甲酰四氢叶酸，二者的反应率和生存无差别。⁵⁶⁸ 此外，梅奥诊所和北中心癌症治疗组(NCCTG)确定，使用高(200 mg/m²)或低-(20 mg/m²)剂量甲酰四氢叶酸联合推注5-FU治疗晚期结直肠癌，治疗结果并无差异，尽管两组5-FU剂量不同。⁵⁶⁹ 最后，如果上述选择均不可用，则不含亚叶酸的治疗将是合理的。对于可耐受且无II级或以上毒性的患者，可考虑适度增加5-FU剂量（在10%范围内）。

术前（新辅助）治疗

可切除疾病患者的标准治疗方法是术后治疗，在最理想的临床试验条件下，中位生存期范围为20.1至23.6个月。然而，越来越明显的是，R1切除风险较高的临界可切除疾病患者可能需要不同的管理方法。围手术期治疗的当代方法集中于临界可切除疾病患者的新辅助治疗，目标是改善OS。^{417,420}新辅助治疗有时也用于可切除的患者，尤其是具有高危特征的患者。新辅助治疗的假定获益包括增加可切除疾病患者接受化疗和/或放疗的可能性；可能缩小肿瘤体积，从而增加无边缘切除的可能性（即，转化为可切除状态）；可能选择疾病更稳定或疾病对治疗更敏感的患者进行手术；以及更早地治疗微转移

阶段。^{419,421,441,570} 此外，新辅助治疗后的手术似乎是安全的。^{571,572}

EUS-FNA是获得疾病组织学证实的首选方法，在给予新辅助治疗前有必要进行这种证实。在初始活检结果未证实癌症的情况下，应进行重复活检。此外，在新辅助治疗前可以考虑进行分期腹腔镜检查，以评价可能存在的转移性疾病。

此外，计划进行新辅助治疗的患者应评估黄疸，建议黄疸患者在开始新辅助治疗前或新辅助治疗后（如有临床指征）放置支架（最好是短的SEMS，如上文术前胆道引流中所述）。⁵¹⁹⁻⁵²¹

对一个NCCN成员机构的患者进行的回顾性分析显示，相对于新辅助化疗，新辅助放化疗与更好的局部控制相关，尽管未发现生存期的显著差异。⁵⁷³ 化疗和放化疗的实践各不相同。可接受的方案包括FOLFIRINOX、吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇和吉西他滨/顺铂（针对已知BRCA1/2突变的患者）。

化疗后放化疗有时包括在新辅助治疗中。据报道，新辅助放化疗的剂量包括36 Gy，2.4 Gy/次，或45~54 Gy，1.8~2.0 Gy/次。^{421,574}放化疗联合更积极的化疗方案的作用有待检验。

新辅助治疗后应重复胰腺方案腹部CT或MRI以及胸部/盆腔CT检查，如果之前未进行，则此时可考虑分期腹腔镜检查。只有在R0切除可能性很高时才应尝试手术切除。



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

理想情况下在治疗后4-8周进行手术。手术可在治疗后8周以上进行，但放射性纤维化可能使手术更加困难。重要的是，回顾性研究的结果表明，影像学缓解与病理学缓解不相关。^{575,576} 因此，如果新辅助治疗后未见明显肿瘤缩小，无明显胰腺外进展性疾病，仍应尝试手术。

临界可切除疾病的新辅助治疗

临界可切除疾病患者应考虑新辅助治疗，然后对无疾病进展（疾病进展会妨害手术）的患者进行再分期和切除。在临界可切除疾病背景下使用新辅助治疗一直是一个备受争议的话题。然而，尽管没有高水平的证据支持其使用，但对于临界可切除疾病患者，大多数NCCN成员机构现在更喜欢刚开始就选择新辅助治疗，而不是立即手术。如果推荐新辅助治疗，在可行的情况下，治疗最好在大型医疗中心给药或通过大型医疗中心协调。截至2016年版这些指南，不再推荐临界可切除疾病患者的前期切除。

多项试验表明，临界可切除胰腺腺癌的术前治疗有效且耐受性良好。⁵⁷⁷⁻⁵⁸⁴ 一项新辅助治疗临界可切除疾病的I/II期试验中26例患者中的4例(15%)被切除。⁵⁸¹ 一项在临界可切除疾病中比较2种不同新辅助治疗方案的随机II期试验因入组不佳而提前终止，但21例患者中有5例(24%)切除。⁵⁸⁰ 一项多机构II期试验发现，术前给予可切除(n=23)、临界可切除(n=39)或不可切除的疾病(n=6)患者全剂量吉西他滨、奥沙利铂和放疗是可行的，总体R0切除率为53%。⁵⁷⁹ 在本研究中，63%的所有可评价患者接受了切除，其中84%的患者实现了R0切除。

在2项回顾性综述中，31%-35%完成新辅助治疗的临界可切除疾病患者接受了R0切除。^{585,586} 一项对19项队列研究的系统综述和荟萃分析发现，接受新辅助放化疗的不可切除疾病（包括临界可切除和不可切除）患者的1年生存结局与最初认为可切除的患者相似。⁵⁸⁷ 在这项研究中，40%的治疗患者最终被切除。

值得注意的是，没有随机III期试验对临界可切除疾病进行新辅助治疗与未

进行初始治疗而直接手术的比较，并且在临界新辅助治疗中，目前不清楚。目前正在进行几项II期临床试验，以确定临界可切除或不可切除的局部晚期疾病患者新辅助化疗后的R0切除率（例如，ClinicalTrials.gov NCT00557492）。此外，Alliance A021101试验(NCT01821612)是一项单组初探性研究，在该人群接受基于卡培他滨的放化疗和手术前评价了FOLFIRINOX的安全性和有效性。442例初步结果（包括来自多个中心的22例患者）显示，中位OS为21.7个月，68%的患者接受了切除。⁵⁸³ 在接受切除的15例患者中，除1例外其他患者的切缘均为阴性，2例完全缓解。然而，3级或以上不良事件的数量相当大，64%的患者发生其中一种不良事件。患者系列中的其他初步结果表明，包括FOLFIRINOX在内的新辅助治疗方案是临界可切除疾病患者一种有前景的方法。⁵⁸⁸⁻⁵⁹⁰ 化疗后SBRT在新辅助治疗中也可能是安全可行的，并可能提高临界可切除或局部晚期疾病患者切除的可能性。^{338,591} 然而，在推荐SBRT作为临界可切除疾病患者的治疗选择之前，还需要进一步的研究。



可切除疾病的新辅助治疗

对15237例胰腺癌切除患者进行匹配分析的回顾性观察倾向评分显示，接受新辅助治疗的患者的OS优于接受前期切除的患者（中位生存期分别为26个月和21个月；HR，0.72；95%CI，0.68-0.78； $P < 0.01$ ）。⁵⁹²多项研究评价了新辅助放化疗在可切除疾病患者中的应用。^{419,420,593-601}对德克萨斯大学MD安德森癌症中心集体经验的回顾性审查表明，在可切除疾病患者中使用术前放化疗是有利的。⁵⁹⁴作者认为，术前治疗提供了选择优势，因为发现约25%在治疗后再分期的患者出现疾病进展，因此避免了对其无益的外科手术。⁵⁹⁴在这项对132例连续患者的分析中，作者报告术前放化疗联合胰十二指肠切除术的中位生存期为21个月，在中位随访14个月时，32%的患者存活且无疾病证据。⁵⁹⁴ MD安德森小组继续支持这种方法，因为它能够选择切除患者，并具有成本效益。⁶⁰²

新辅助治疗方法在可切除疾病患者中的其他潜在优势也被描述过，包括切除前清除区域肿瘤，减少术中扩散；提高R0切除率；降低胰瘘发生率；

预防术后辅助治疗延迟或减少；改善化疗和放射增敏的氧合水平。^{572,603,604}

尽管大多数可切除胰腺癌患者新辅助治疗经验的研究是回顾性的，但已经发表了几项小型II期研究。^{572,603,605,606}在一项评价以吉西他滨为基础的化疗方案作为可切除胰腺癌患者新辅助治疗的安全性和疗效的随机II期试验中，与单用吉西他滨组相比，更多接受吉西他滨联合顺铂的患者可以接受切除术。⁵⁹⁹

在一项前瞻性试验中，对86例可切除疾病患者进行术前放疗联合吉西他滨，并在完成新辅助治疗后4-6周对患者进行再分期。⁵⁹⁶尽管所有患者均能够完成新辅助治疗，但在再分期时，仅73例(85%)患者能够接受手术；其余大多数患者因存在更晚期疾病而无法接受胰十二指肠切除术。在另一项涉及术前吉西他滨/顺铂，随后基于吉西他滨的放化疗。⁵²⁰在这项入组90例患者的研究中，79例患者能够完成新辅助治疗，52例患者接受了手术。同样，患者被排除在手术之外的主要原因是在完成新辅助治疗后的再分期时发现了更晚期的疾病。这些结果的交叉研究比较表明，在开始基于吉西他滨的放化疗前纳入术前化疗未改善生存期。⁵⁷⁰这些结果为腹部（胰腺方案）、盆腔和胸部成像以及诊断性腹腔镜检查为患者再分期和新辅助治疗手术前提供了支持。



尽管有证据表明术前治疗可能有更好的机会获得阴性边缘，⁶⁰⁷ 结果需要针对该问题进行随机试验。最近一项因入组缓慢而提前终止的随机II期试验比较了吉西他滨/顺铂新辅助放化疗与前期手术；两组均接受辅助化疗。⁶⁰⁸ 仅有66例患者符合分析条件，R0切除率(52%vs. 48%)、(y)pN0率(39%vs. 30%)或OS（25.0个月vs. 18.9个月）无显著差异，尽管所有结果均倾向于新辅助治疗组，且未观察到安全性问题。III期NEOPA试验，以OS为主要终点，目前正在招募可切除胰腺癌患者，在该人群中比较新辅助吉西他滨放化疗治疗与前期手术（ClinicalTrials.gov NCT01900327）⁶⁰⁹和随机II期SWOG 1505试验，旨在建立氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂以及吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇（ClinicalTrials.gov NCT02562716）。以R0切除为主要终点的II期试验也正在进行中（ClinicalTrials.gov NCT01389440）。

此时，该小组不建议对无高危特征的明确可切除患者进行新辅助治疗，临床试验除外。在研究中推荐特定新辅助治疗方案的证据有限，在化疗和放化疗的使用方面实践各不相同。对于在技术上可切除但具有不良预后特征（即CA 19-9显著升高；原发性肿瘤大；局部淋巴结大；体重减轻过多；极度疼痛）的选定患者，可在活检确认后考虑新辅助治疗，最好在大型医疗中心或通过大型医疗中心协调治疗。

新辅助治疗后的辅助治疗

对于接受新辅助治疗的患者，缺乏支持术后额外治疗的数据。小组的共识是，接受新辅助放化疗或化疗的患者可能是手术和多学科审查后额外化疗的候选者。当给予化疗时，方案的选择可基于新辅助治疗观察到的缓解和其他临床考虑，如体能状态和患者耐受性。

辅助化疗或辅助放化疗仅应考虑用于手术已充分恢复且无复发或转移性疾病证据的患者；理想情况下应在12周内开始治疗。建议患者在手术后接受治疗前基线评估，包括胰腺方案CT扫描（腹部）和胸部/盆腔增强CT以及CA 19-9水平，以在开始辅助放化疗前评价是否存在转移性疾病。此外，专家小组建议，如果患者在放化疗之前接受过全身化疗，则应在全身化疗后对其进行影像学再分期。

疾病切除患者的监测

尽管关于监测在切除胰腺腺癌患者中作用的数据非常有限⁶¹⁰⁻⁶¹²，但基于以下共识建议：疾病的早期识别可能有助于患者有资格参加试验性研究或接受其他形式的治疗。专家小组建议每3至6个月进行一次病史和体格检查以进行症状评估，持续2年，以后根据临床指征每6至12个月进行一次检查。手术切除后2年内每3-6个月进行一次CA 19-9测定和随访CT增强扫描（胸部、腹部和盆腔）是2B类建议，因为没有数据表明术后肿瘤标志物水平增加或CT扫描发现复发而进行早期治疗会获得更好的结局。



事实上，对SEER-Medicare数据库的分析显示，接受定期监测CT扫描的患者没有显著的生存获益。⁶¹³

切除术后疾病复发的管理

随着横断面身体成像的改善，在切除的胰腺癌患者中检测到小体积转移性疾病或局部复发，这些患者在其他方面保持良好的功能状态。其中多达50%将继续维持足够好的体能状态，以考虑复发治疗。然而，这些患者最终将进展。⁶¹⁴

对于切除后疾病复发的患者，专家小组建议考虑确证性活检（2B类）。在所有疾病复发病例中，临床试验是首选；姑息治疗和无额外治疗的最佳支持治疗也应是一种选择，尤其是对于体能状态较差的患者。在对55例因复发性胰腺癌行胰腺切除术患者的汇总分析中，1年、3年和5年生存率分别为82.2%、49.2%和40.6%。⁶¹⁵因此，对于局部疾病复发的患者，在选定的病例中可考虑手术切除（即，体能状态良好，复发部位仅在胰腺）。胰腺床局部疾病复发的患者，如果既往未给予放疗，或可给予全身化疗方案，可考虑放化疗。然而，支持疾病复发特定放疗建议的数据有限。对于有转移性疾病证据（伴或不伴局部复发）的患者，治疗决策受从完成辅助治疗至检测到转移的时间长度的影响。如果辅助治疗在发生转移性疾病前6个月内完成，则专家组

建议给予替代化疗选择（例如，如果既往使用了基于氟尿嘧啶的治疗，则转换为基于吉西他滨的治疗方案，反之亦然）。当该时期为6个月或更长时间时，建议重复之前给予的全身治疗或转换为任何其他全身治疗方案。

孤立性肺转移的管理

部分患者局限性胰腺腺癌切除后有孤立的肺转移。该人群中越来越多的证据表明，与其他部位转移的患者相比，这些患者的生存期延长。^{616,617}初步数据还表明，肺转移瘤切除术可能对该人群有利。⁶¹⁸在提出关于胰腺癌肺转移管理的建议之前，需要更多的数据。

姑息和支持治疗

相当一部分胰腺癌患者将需要大量的姑息性干预，在许多方面是疾病所特有的。胆道梗阻、胃出口梗阻和癌症相关疼痛症状的多学科管理至关重要。姑息治疗的主要目的是预防和改善痛苦，同时确保最佳的生活质量。姑息性外科手术最好用于预期寿命较长的患者。

胆道梗阻

大约65%-75%的胰腺癌患者发生症状性胆道梗阻。⁶¹⁹对于初步评价时诊断为不可切除疾病和胆道梗阻的患者，通过内镜下胆道支架提供最佳缓解，尤其是当预期生存期有限时。在大多数情况下，除非进行了胆道旁路手术，否则推荐使用永久性SEMS（另见术前胆道引流上文）。



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



复旦肿瘤邱立新医生

引起复发性胆管炎的支架闭塞是塑料（临时）胆道支架的一种众所周知的并发症，通常发生在植入后3个月内。金属支架的直径比塑料支架更宽（即，堵塞的可能性更小），并嵌入胆管中，而塑料支架更可能发生闭塞，但可以更换。在单中心随机分配接受塑料支架或覆膜SEMS内镜下植入的100例患者的RCT结果表明，中位通畅时间为1.8个月和3.6个月（ $P=0.002$ ）。⁶²⁰一项荟萃分析比较了内镜下置入的金属和塑料胆道支架在以胆道梗阻为特征的胰腺癌患者中的应用，结果显示了相似的结果。⁶²¹ 该研究表明，金属支架的复发性胆道梗阻风险较低(RR, 0.52; 95%CI, 0.39-0.69)，但技术/治疗成功率、并发症或30天死亡率无显著差异。另一项随机试验显示，在由于胰腺癌导致胆道梗阻的情况下，覆膜SEMS的通畅性长于非覆膜SEMS，因为覆膜支架防止了肿瘤的长入。⁶²²

当无法置入胆道支架时（通常是因为内窥镜无法推进通过阻塞胃出口的肿瘤），可能需要经皮胆道引流及随后的内引流。另一种选择是在内镜下依次扩张十二指肠，置入金属胆道支架，然后置入肠内支架。在这种情况下，通常可以使用可扩张金属胆道内假体（例如Wallstent, Boston Scientific）持久缓解胆道梗阻。⁶²³

对于患有黄疸和潜在可切除疾病的患者，在剖腹手术后发现肿瘤不可切除，

胆肠旁路术可持久缓解胆道梗阻，可与减轻胃出口梗阻和癌症相关疼痛导致的症状的手术联合使用。专家小组建议进行支架植入术或开放性胆肠旁路术，伴或不伴胃空肠吻合术（预防性胃空肠吻合术 2B类）^{624,625}，伴或不伴腹腔神经丛松解术⁶²⁶⁻⁶²⁸（无疼痛患者 2B类）。参见下文中的 *胃出口梗阻* 和 *重度肿瘤相关腹痛* 的更多详细信息。由于胆总管空肠吻合术/肝总管空肠吻合术可提供更持久和可靠的胆道梗阻缓解，因此胆总管（胆肠吻合术）或肝总管（肝总管空肠吻合术）至空肠旁路术优于胆囊旁路术（胆囊空肠吻合术）。⁶¹⁹

对于疾病进展妨碍手术（伴或不伴新辅助治疗）的黄疸患者，也需要进行胆道减压。在这里，建议使用支架植入术或胆道旁路术，伴或不伴胃空肠吻合术（预防性胃空肠吻合术 2B类），^{624,625} 伴或不伴腹腔神经丛松解术（无疼痛患者 2B类）。需要胆管引流的最后一种情况是患有局部晚期或转移性疾病的黄疸患者（不准备尝试手术切除的患者）。在这种情况下，首选SEMS，除非在腹腔镜或剖腹手术时进行了胆道旁路术。如果在黄疸患者的局部晚期疾病背景下尚未通过活检证实癌症，则可在支架置入时获得刷检。

胃出口梗阻

10%~25%的胰腺癌患者发生症状性胃出口梗阻。⁶¹⁹预期寿命较短或体能



状态较差的局部晚期或转移性疾病患者发生胃出口梗阻可在保证胆道引流后通过内镜下置入的肠内支架缓解。⁶²³ 这些体能状态较差的患者的替代方案是经皮内镜下胃造瘘(PEG)管置入。对于预期寿命超过3-6个月（即局部晚期疾病）且发生胃出口梗阻的健康患者，应考虑使用开放或腹腔镜胃空肠吻合术（十二指肠旁路术）联合或不联合空肠造口术(J)管，因为其可提供比肠内支架更持久和有效的胃出口梗阻缓解。⁶²⁹⁻⁶³¹ 然而，植入肠内支架也是这些患者的一种选择。

对于潜在可切除疾病患者接受剖腹手术且发现患有不可切除疾病时，认为有发生症状性胃出口梗阻风险的（2B类），应进行预防性胃空肠吻合术。已经评价了预防性胃空肠吻合术在剖腹手术时发现癌症不可切除的其他无症状患者中的作用。两项RCT研究了预防性胃空肠吻合术在不可切除的壶腹周围癌中的作用，大多数来自胰头。^{624,625} 在两项研究中，约20%未接受预防性胃空肠吻合术的患者发生了需要治疗的晚期胃出口梗阻。一项荟萃分析发现了相似的结果，预防性胃空肠吻合术组2.5%的患者和未接受胃空肠吻合术组27.8%的患者发生了胃出口梗阻。在两项研究中，预防性结肠后胃空肠吻合术显著降低了晚期胃出口梗阻的发生率，但未延长住院时间或增加并发症发生率，如胃排空延迟。

重度肿瘤相关腹痛

大多数局部晚期或转移性胰腺癌患者出现癌症相关疼痛。⁶²⁸ 癌症相关疼痛管

理的一般原则可参见NCCN成人癌症疼痛指南（可在www.NCCN.org）。有严重肿瘤相关性腹痛的患者应全天候服用镇痛药。但是，一些患者对镇痛药无反应或会出现不良副作用。由于晚期胰腺癌常浸润上腹部的腹膜后神经，应考虑行腹腔神经丛松解术（2B类，除非手术时发现不能切除的黄疸患者出现疼痛时建议采用 2A类）。在几项RCT中，腹腔神经丛松解术显著改善了晚期胰腺癌患者的疼痛缓解。^{626,628,633} 在一项96例疑似胰腺癌相关疼痛患者的研究中，如果确诊为不可切除的腺癌，一半患者在EUS时被随机分配接受EUS引导的腹腔神经丛松解术。⁶²⁷ 这些患者在3个月时报告了更好的疼痛缓解($P=0.01$)，表明早期EUS引导的腹腔神经丛松解术可能是有益的。最近对7项RCT的荟萃分析得出结论，腹腔神经丛松解术改善了胰腺癌患者4周时的疼痛评分，但未改善8周时的疼痛评分。⁶³⁴ 在最近的一项RCT($N=467$)中检查了乙醇腹腔神经丛松解术治疗可切除胰腺和壶腹周围腺癌疼痛的有效性。⁶³⁵ 未发现使用该技术会显著影响术后疼痛。建议使用微创技术，包括EUS引导（首选，如可用）和经皮透视或CT引导下腹腔神经丛松解术，但也可以使用腹腔镜、胸腔镜和开放方法。

在镇痛治疗难治性重度局部背痛的选定患者中，如果放疗尚未作为主要治疗的一部分，在转移性和非转移性疾病患者，可考虑姑息性放疗以改善疼痛、出血和/或局部梗阻症状。在这种情况下，对原发肿瘤加边缘（通常25-36 Gy，分2.4-5 Gy次）进行放疗，联合或不联合同步化疗；或仅对转移部位给予单纯放疗。使用的剂量应考虑肿瘤负荷、正常组织耐受性和预期生存期。



胰腺外分泌功能不全

胰腺癌外分泌酶功能不全是由肿瘤引起的胰腺实质损伤和/或胰管堵塞，或手术切除胰腺组织，并导致消化酶生成不足。^{636,637}这种胰酶缺乏导致脂肪、碳水化合物和蛋白质吸收不足，导致脂肪泻、腹部绞痛、体重减轻和营养不良。⁶³⁸对有外分泌酶缺乏症状的胰腺癌患者推荐口服胰腺外分泌酶替代治疗。由于高达94%接受胰腺手术的患者发生胰腺外分泌功能不全，^{639,640}治疗可在无诊断试验的情况下开始。含胰酶制剂的肠溶微球口服（主餐为2500-75000U脂肪酶，零食为10000-25000U脂肪酶，取决于脂肪含量），剂量的一半在开始进餐时服用，一半在中间进餐时服用。⁶³⁸一项包括67例不可切除胰腺癌患者的前瞻性双盲II期RCT显示，随机接受胰腺外分泌替代治疗的患者与随机接受安慰剂的患者之间的体重减轻无显著差异。⁶⁴¹对本疗法无效的疾病患者，可增加酶制剂的剂量，也可考虑用质子泵抑制剂抑制胃液分泌。^{638,639}尽管进行了适当的替代治疗，但临床疑似胰腺外分泌功能不全的患者可能需要进行更全面的营养评价。

血栓栓塞性疾病

胰腺癌患者发生静脉血栓栓塞性疾病的风险大幅增加。^{642,643}专家小组建议，对于发生静脉血栓栓塞(VTE)的胰腺癌患者，低分子量肝素(LMWH)是优于华法林的首选治疗。2项大型、前瞻性、随机临床试验的结果支持该建议：CLOT和CONKO 004。在CLOT研究中，与接受口服抗凝剂治疗的患者相比，接受LMWH达肝素治疗的诊断为VTE的晚期或转移性癌症患者在6个月时VTE复发的发生率降低约2倍。⁶⁴⁴

CONKO 004试验的结果显示，与仅接受化疗的患者(n = 152)相比，随机接受依诺肝素的患者(n = 160)发生的症状性VTE较少(HR, 0.40; 95%CI, 0.19–0.83; P = 0.01)。然而，两组之间的645例PFS和OS无显著差异。在准备CONKO 004试验的初探性试验中，研究的LMWH组患者发生症状性VTE的风险显著较低，与未接受依诺肝素的患者相比，该组未观察到出血显著增加。⁶⁴⁶由于缺乏关于对生存率影响的证据，小组此时不建议预防性使用LMWH。更多信息请参见NCCN癌症相关静脉血栓栓塞性疾病指南（可在www.NCCN.org获取）。

原发性肿瘤部位出血

胰腺癌患者的GI出血很难研究，因为它是罕见的，但可以带来严重的预后。⁶⁴⁷各种原因引起的GI出血包括节段性门静脉高压、⁶⁴⁸胃或十二指肠溃疡糜烂和放射性胃炎。⁶⁴⁷ GI出血治疗选择应根据关于患者个体情况临床判断使用。



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



当其他选择不可行时，内镜技术⁶⁴⁹或放疗，⁶⁵⁰可能是GI出血的有效治疗方法。最后一次尝试时，可通过血管造影和栓塞停止上消化道出血。^{651,652}

一项246例符合入组条件的胰腺癌患者的研究，包括了32例不同级别的GI出血患者。⁶⁴⁷ GI出血患者的中位OS为9个月，无GI出血患者的中位OS为14.5个月。对身体状况不佳的患者（11例）给予保守护理，20例给予内镜下止血，1例给予血管造影和栓塞。37.5%的患者治疗性内镜检查成功，1例患者栓塞血管造影成功。总体而言，10.2%（25例患者）死于出血。从GI出血至死亡的平均时间为31.5天，平均OS率为10个月。

专家小组建议对原发肿瘤部位出血采用以下治疗选择：治疗性内镜检查（如有临床指征）；放疗（如之前未进行）；血管造影和栓塞（如有临床指征）。

抑郁、疼痛和营养不良

对于许多患者，胰腺癌的诊断可能导致显著的心理社会困扰，包括焦虑、抑郁和睡眠障碍。⁶⁵³事实上，据报道，男性胰腺癌患者的自杀率是普通人群的11倍。⁶⁵⁴对本病自然史及其预后的共情讨论，以及由主要肿瘤团队和专门服务提供支持和咨询，可能有助于缓解这种痛苦。专家小组建议对患者进行抑

郁筛查和评估，并遵循NCCN抑郁管理指南的其他心理社会问题（可在www.NCCN.org获取）。

由于疼痛和营养不良在胰腺癌患者中也很普遍，专家小组建议局部晚期或转移性胰腺癌患者接受注册营养师的营养评估和姑息医学服务的正式评估（如适用）。其他资源详见NCCN姑息治疗指南和NCCN成人癌症疼痛指南（可在www.NCCN.org获取）。

未来临床试验：设计建议

2007年，美国国家癌症研究所胃肠道癌症指导委员会召开了一次会议，该会议肯定了多项III期试验未能显示对胰腺癌患者有临床获益的作用，并阐述了在胰腺癌临床试验设计中整合基础和临床知识的重要性。会议参与者包括来自行业、政府和社区的代表，以及学术研究人员和患者倡导者。本次会议讨论了如下几个重要主题，委员会提出的建议得到了NCCN胰腺癌专家组的认可。⁶⁵⁵

- 随着治疗胰腺癌的新药（尤其是生物制剂）的出现，纳入分子生物学原理和新成像方法以及临床前研究结果的临床试验策略非常重要。
- 对于入组临床试验的患者，肿瘤组织样本库应与配对的血液和血清样本一起提供。



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



复且肿瘤邱立新医生

- 应寻找作为研究药物抗癌作用替代标志物的生物标志物，且此类生物标志物试验应充分进行验证。
- 临床试验应入组疾病分期相同的患者人群（即，针对局部晚期疾病和转移性疾病患者的单独试验）和患者体能状态。选择标准研究人群应考虑药物的假定不同疗效（即，疫苗在早期疾病患者中的应用）。
- 如果在II期试验中未发现有临床意义的疗效和安全性信号，不应启动III期试验。
- II期和III期临床试验的主要终点应为OS。
- 术前影像学解释的质量控制标准、肿瘤标本的病理学评估和手术选择标准在评价辅助治疗时至关重要。

2011年一组欧洲专家的共识报告得出了许多相同的结论。⁶⁵⁶此外，该小组指出，FOLFIRINOX可被认为是未来临床试验中选定患者的新标准治疗选择，但吉西他滨应仍然是大多数患者的标准治疗。一个国际专家小组还开会讨论了当前和未来的胰腺癌研究，并得出了类似的结论。⁶¹⁴此外，组间胰腺癌工作组的组织获取工作组就前瞻性收集和共享组织提出了建议，以加速发现预测性和预后性生物标志物。⁶⁵⁷这些建议包括在所有III期试验中集中建立生物标本储存库和强制性采集组织（当有足够的材料时）、血液、血清和血浆。

ASCO最近还召集了一个工作组来讨论胰腺癌临床试验的设计，这些设计将实现有意义的临床改善。⁶⁵⁸ 该小组得出结论，OS应是一线、转移性胰腺癌试验的主要终点。他们还得出结论，试验应致力于使适合吉西他滨和吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇治疗患者的OS改善3-4个月，适合FOLFIRINOX治疗患者的OS改善4-5个月，以提供有真实临床影响的结果。

一项包括32项III期试验的系统性综述显示，II期试验的以下临床标准最能预测有临床意义的III期试验：OS改善50%、1年生存率增加90%或PFS增加80%-100%。⁶⁵⁹

为了确定基于吉西他滨的单臂II期试验的适当历史对照，根据协作组试验数据库的分析开发了一种算法，可用于计算OS和PFS的历史基准。⁶⁶⁰

新辅助治疗临床试验

对于新辅助治疗试验，应明确定义研究人群并进行标准化。该小组支持在临床试验中使用临界可切除疾病的限制性定义，例如在组间试验中进行的定义。⁴⁴²研究终点也应标准化，包括切除率、R0切除率、局部复发率、病理缓解率、DFS和OS。⁶⁶¹

总结

临界可切除疾病患者和可切除疾病中的一些选择性患者可接受新辅助治疗，希望提高R0切除的机会。局部晚期、体力状态良好的患者可进行化疗和放疗，如果疾病进展后体能状态维持良好，可行SBRT联合二线治疗。



转移性疾病的体能状态良好的患者可接受化疗，如果进展后体能状态维持，可接受二线治疗。对于以胆道或胃梗阻、严重腹痛或疾病的其他肿瘤相关表现为特征的晚期胰腺癌患者，建议采取特异性姑息措施。

总体而言，鉴于所有分期胰腺癌患者结局较差的可能性相对较高，NCCN小组建议在疾病管理的所有阶段均考虑选择临床研究。

Discussion
update in
progress

更多肿瘤资料添加 复旦肿瘤邱立新医生微信号 **qiuyisheng222** 或 **13918529965**



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌

表1：与胰腺癌风险相关的选定遗传综合征

综合征	基因	胰腺癌的估计累积风险	与一般人群相比的估计风险增加
佩-杰氏综合征	<i>STK11</i>	年龄65-70岁时为11%-36% ⁷⁵	132倍 ⁷⁴
家族性胰腺炎	<i>PRSS1</i> 、 <i>SPINK1</i> 、 <i>CFTR</i>	年龄70-75岁时为40-53% ⁷⁹⁻⁸¹	26倍至87倍 ^{37, 79-81}
黑色素瘤-胰腺癌综合征	<i>CDKN2A</i>	年龄70岁时为14%， ⁸⁷ 年龄75岁时为17% ⁸⁴	20倍至47倍 ^{83,84}
林奇综合征	<i>MLH1</i> 、 <i>MSH2</i> (<i>MSH6</i>)	年龄70岁时为4% ⁹⁵	9倍至11倍 ^{95,96}
遗传性乳腺卵巢癌综合征	<i>BRCA1</i> 、 <i>BRCA2</i>	年龄70岁时为1.4%-1.5%（女性）和 2.1%-4.1%（男性） ^{98,103}	2.4倍至6倍 ^{98,102,103}
家族性胰腺癌	大多数家族中未知（家族X除外） *	≥3名胰腺癌一级亲属患有胰腺癌：年龄70岁时为7%-16% ⁶⁴ 2名一级亲属患有胰腺癌：年龄70岁时为3% ⁶⁴	≥3名胰腺癌一级亲属患有胰腺癌：32倍 ⁶⁹ 2名一级亲属患有胰腺癌：6.4倍 ⁶⁹ 1名一级亲属患有胰腺癌：4.6倍 ⁶⁹

*在palladin(PALD)基因中已经发现了一个突变家族（家族X）。⁶⁶⁷



表2：胰腺癌治疗中各种疗法的潜在适应症

方案	可切除（辅助）	临界可切除/可切除（新辅助治疗）	局部晚期（仅适用于体能状态良好的类别建议，除非另有说明）	转移性（除非另有说明，否则仅为体能状态良好的类别建议）	二线治疗（除非另有说明，否则仅体能状态良好）
吉西他滨	√（1类）		√（体能状态差者为1类证据）	√（体能状态良好或差者为1类证据）	√（如果既往接受过基于氟尿嘧啶的治疗；或体能状态差者为1类证据）
吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇		√	√	√（1类；首选）	√（如果既往接受过基于氟尿嘧啶的治疗）
吉西他滨/厄洛替尼			√	√（1类）	√（如果既往接受过基于氟尿嘧啶的治疗）
吉西他滨/顺铂		√（仅针对已知的BRCA1/2突变）	√（仅针对已知BRCA1/2突变）	√（仅针对已知的BRCA1/2突变）	√（如果既往接受过基于氟尿嘧啶的治疗，仅针对已知的BRCA1/2突变）
吉西他滨/卡培他滨	√（1类）		√	√	
固定剂量率吉西他滨			√（仅体能状态差；2B类）	√（仅体能状态差；2B类）	√（仅体能状态差；2B类）
GTX[固定剂量率吉西他滨/多西他赛/卡培他滨]			√（2B类）	√（2B类）	



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



5-FU/甲酰四氢叶酸	√ (1类)				
5-FU/ 亚叶酸/伊立替康脂质体					√ (如果既往接受过基于氟尿嘧啶的治疗且既往未接受过伊立替康治疗；或如果既往接受过以吉西他滨为基础的治疗和转移性疾病，则为1类)
5-FU/ 亚叶酸/伊立替康 (FOLFIRI)					√ (如果既往接受过基于吉西他滨的治疗)
FOLFIRINOX		√	√	√ (1类；首选)	√ (如果既往接受过基于吉西他滨的治疗)
卡培他滨	√ (2B类)		√ (良好和不良) 体能状态；2B类)	√ (仅体能状态差；2B类)	√ (如果既往接受过以吉西他滨为基础的治疗；或体能状态差者，为2B类)
持续输注5-FU	√		√ (2B类)	√ (仅体能状态差；2B类)	√ (如果既往接受过基于吉西他滨的治疗；或体能状态差者，为2B类)
氟尿嘧啶/奥沙利铂 (例如 OFF、FOLFOX、CapeOx)			√ (2B类)	√ (2B类)	√ (如果既往接受过基于吉西他滨的治疗)
化放疗	√ (诱导化疗后， 有或无后续化疗)	√ (有时包括后续 放疗)	√ (不适合联合治疗的选 定患者，以及在无全身转 移的选定患者中进行诱 导化疗后)		√ (如果是局部晚期疾病；如果之前未给 予；如果原发部位是唯一的进展部位)
帕博利珠单抗					√ (仅针对MSI-H或dMMR肿瘤)

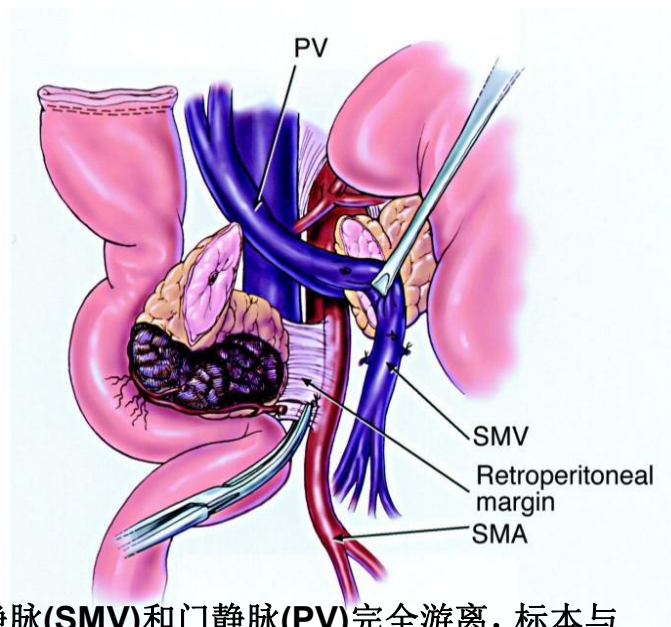
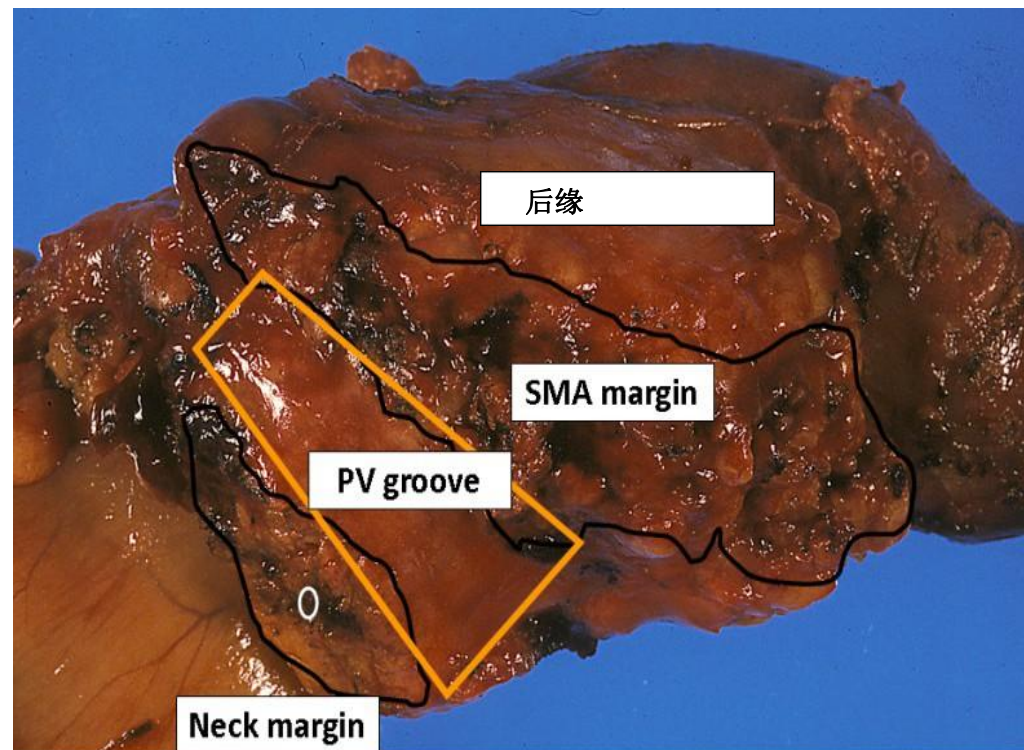
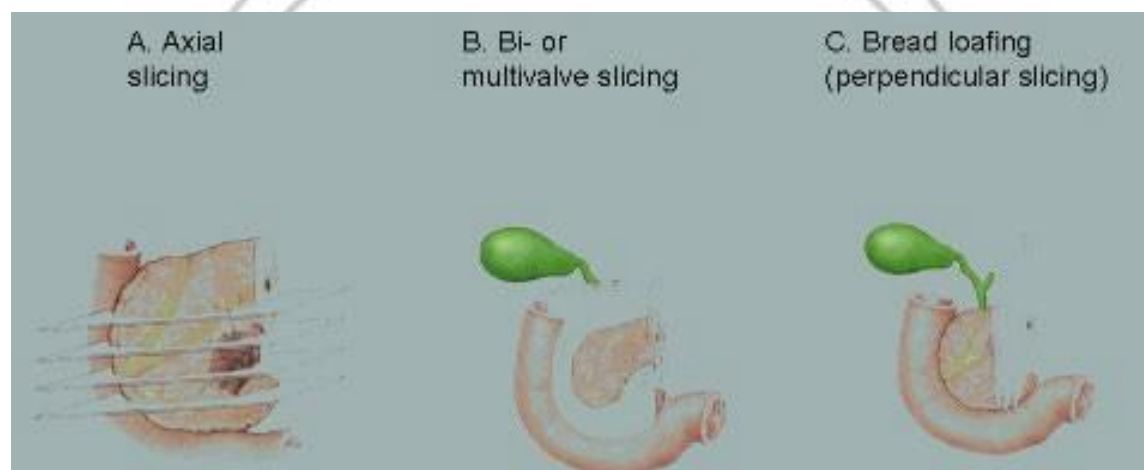


图1.肠系膜上静脉(SMV)和门静脉(PV)完全游离，标本与肠系膜上动脉(SMA)右外侧缘分离。 668



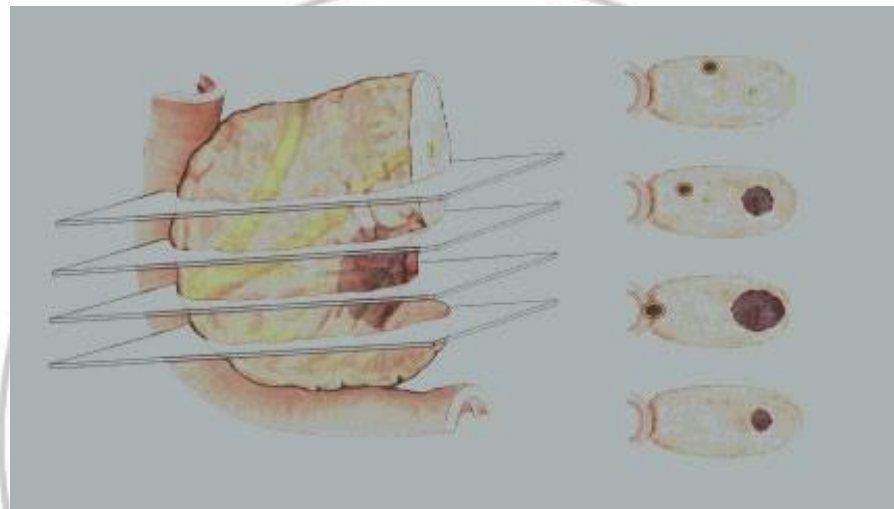
图片由Dr. N. Volkan Adsay提供

图2：边缘标记的Whipple标本。



由Leeds圣詹姆斯大学医院医学专业讲师Paul Brown先生提供

图3.胰十二指肠切除术标本切片。 541



由Leeds圣詹姆斯大学医院医学专业讲师Paul Brown先生提供

图4.在轴向平面对胰十二指肠切除标本进行切片，以便对肿瘤进行圆周评估。⁵⁴¹

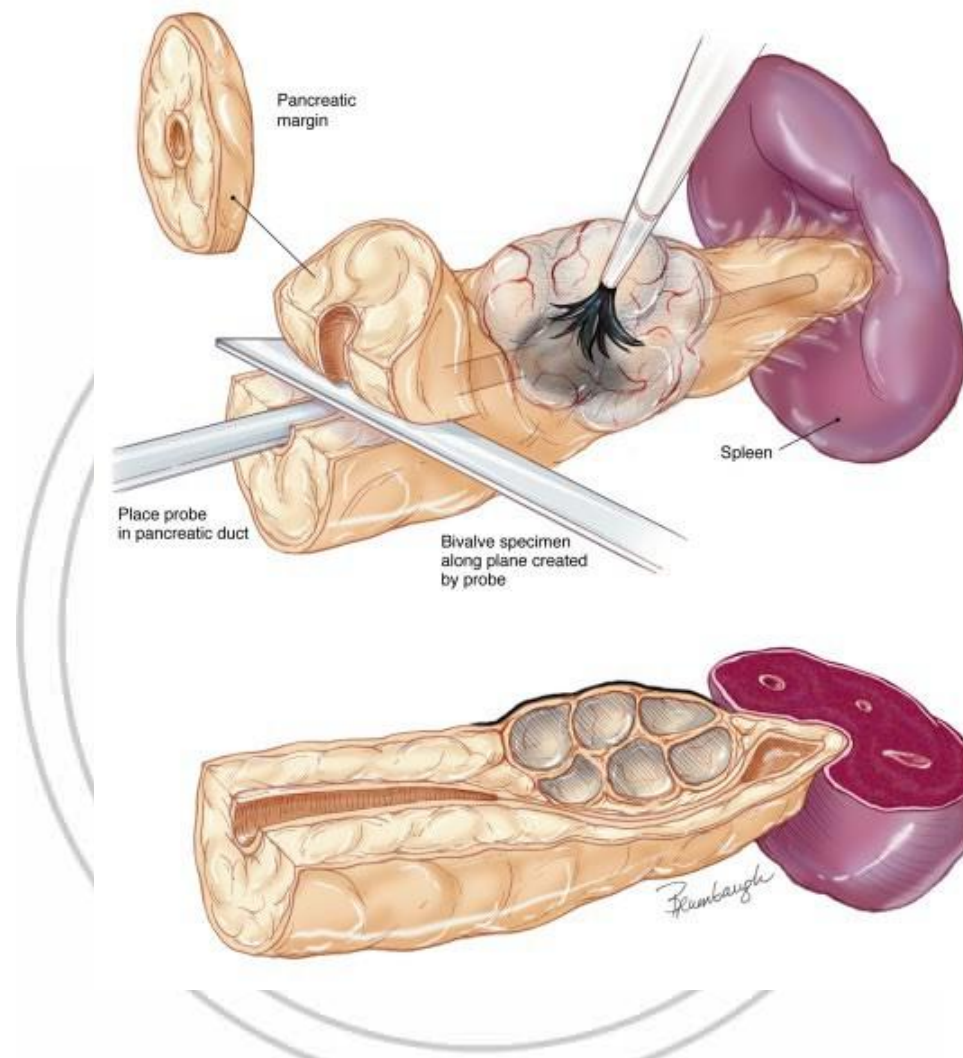


图16-4，来自Hruban,Ralph et al.胰腺肿瘤：Afip肿瘤病理学图谱，美国病理学登记中心，Washington DC 2007

图5.胰体尾切除标本切片。⁵⁵⁷



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29313949>.
2. Arnold LD, Patel AV, Yan Y, et al. Are racial disparities in pancreatic cancer explained by smoking and overweight/obesity? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:2397-2405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19723915>.
3. Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. CA Cancer J Clin 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22281605>.
4. Ehemann C, Henley SJ, Ballard-Barbash R, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2008, featuring cancers associated with excess weight and lack of sufficient physical activity. Cancer 2012;118:2338-2366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22460733>.
5. Smith BD, Smith GL, Hurria A, et al. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. J Clin Oncol 2009;27:2758-2765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403886>.
6. StatBite. U.S. pancreatic cancer rates. J Natl Cancer Inst 2010;102:1822. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21139097>.
7. Worni M, Guller U, White RR, et al. Modest improvement in overall survival for patients with metastatic pancreatic cancer: a trend analysis using the surveillance, epidemiology, and end results registry from 1988 to 2008. Pancreas 2013;42:1157-1163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23867367>.
8. Visser BC, Ma Y, Zak Y, et al. Failure to comply with NCCN guidelines for the management of pancreatic cancer compromises outcomes. HPB (Oxford) 2012;14:539-547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22762402>.
9. Hoos WA, James PM, Rahib L, et al. Pancreatic cancer clinical trials and accrual in the United States. J Clin Oncol 2013;31:3432-3438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23960185>.
10. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed July 24, 2014.
11. Anderson MA, Zolotarevsky E, Cooper KL, et al. Alcohol and tobacco lower the age of presentation in sporadic pancreatic cancer in a dose-dependent manner: a multicenter study. Am J Gastroenterol 2012;107:1730-1739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22929760>.
12. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). Ann Oncol 2012;23:1880-1888. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22104574>.
13. Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. Am J Gastroenterol 2007;102:2696-2707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17764494>.
14. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. Am J Epidemiol 2009;170:403-413. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561064>.
15. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009;6:699-708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19806144>.
16. Vrieling A, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.



Int J Cancer 2010;126:2394-2403. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19790196>.

17. Mancuso TF, el-Attar AA. Cohort study of workers exposed to betanaphthylamine and benzidine. J Occup Med 1967;9:277-285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6026374>.

18. Antwi SO, Eckert EC, Sabaque CV, et al. Exposure to environmental chemicals and heavy metals, and risk of pancreatic cancer. Cancer Causes Control 2015;26:1583-1591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26293241>.

19. Alsamarrai A, Das SL, Windsor JA, Petrov MS. Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:1635-1644 e1635. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24509242>.

20. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21536662>.

21. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422909>.

22. Maisonneuve P, Amar S, Lowenfels AB. Periodontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: a meta-analysis. Ann Oncol 2017;28:985-995. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28453689>.

23. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. Int J Cancer 2007;120:1993-1998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17266034>.

24. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19549972>.

25. Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L, et al. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:459-466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734973>.

26. Genkinger JM, Kitahara CM, Bernstein L, et al. Central adiposity, obesity during early adulthood, and pancreatic cancer mortality in a pooled analysis of cohort studies. Ann Oncol 2015;26:2257-2266. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26347100>.

27. Behrens G, Jochem C, Schmid D, et al. Physical activity and risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol 2015;30:279-298. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25773752>.

28. Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. Br J Cancer 2012;106:603-607. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22240790>.

29. Thiebaut AC, Jiao L, Silverman DT, et al. Dietary fatty acids and pancreatic cancer in the NIH-AARP diet and health study. J Natl Cancer Inst 2009;101:1001-1011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561318>.

30. Genkinger JM, Wang M, Li R, et al. Dairy products and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of 14 cohort studies. Ann Oncol 2014;25:1106-1115. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24631943>.

31. Rohrmann S, Linseisen J, Nothlings U, et al. Meat and fish consumption and risk of pancreatic cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer 2013;132:617-624. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22610753>.



32. Chen K, Zhang Q, Peng M, et al. Relationship between tea consumption and pancreatic cancer risk: a meta-analysis based on prospective cohort studies and case-control studies. *Eur J Cancer Prev* 2014;23:353-360. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24858717>.

33. Zeng JL, Li ZH, Wang ZC, Zhang HL. Green tea consumption and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Nutrients* 2014;6:4640-4650. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25353660>.

34. Wolpin BM, Ng K, Bao Y, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:82-91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22086883>.

35. Waterhouse M, Risch HA, Bosetti C, et al. Vitamin D and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol* 2015;26:1776-1783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25977560>.

36. Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012;23:2964-2970. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22767586>.

37. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:1433-1437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479461>.

38. Malka D, Hammel P, Maire F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002;51:849-852. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12427788>.

39. Munigala S, Kanwal F, Xian H, et al. Increased risk of pancreatic adenocarcinoma after acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1143-1150 e1141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440214>.

40. Bracci PM, Wang F, Hassan MM, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer in two large pooled case-control studies. *Cancer Causes Control* 2009;20:1723-1731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19760029>.

41. Majumder S, Bockorny B, Baker WL, Dasanu CA. Association between HBsAg positivity and pancreatic cancer: a meta-analysis. *J Gastrointest Cancer* 2014;45:347-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24788082>.

42. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129:504-511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16083707>.

43. Huang Y, Cai X, Qiu M, et al. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2014;57:2261-2269. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25208757>.

44. 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;349:g7371. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25556126>.

45. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Italian Pancreatic Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:81-84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8208269>.

46. Gupta S, Vittinghoff E, Bertenthal D, et al. New-onset diabetes and pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1366-1372; quiz 1301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945591>.

47. Raghavan SR, Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The impact of perioperative blood glucose levels on pancreatic cancer prognosis and surgical outcomes: an evidence-based review. *Pancreas* 2013;42:1210-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24152946>.



48. Rosa JA, Van Linda BM, Abourizk NN. New-onset diabetes mellitus as a harbinger of pancreatic carcinoma. A case report and literature review. J Clin Gastroenterol 1989;11:211-215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2661661>.

49. Lee JH, Kim SA, Park HY, et al. New-onset diabetes patients need pancreatic cancer screening? J Clin Gastroenterol 2012;46:e58-61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138846>.

50. Sah RP, Nagpal SJ, Mukhopadhyay D, Chari ST. New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10:423-433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23528347>.

51. Elena JW, Steplowski E, Yu K, et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. Cancer Causes Control 2013;24:13-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23112111>.

52. Pezzilli R, Casadei R, Morselli-Labate AM. Is type 2 diabetes a risk factor for pancreatic cancer? JOP 2009;10:705-706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19890202>.

53. Song S, Wang B, Zhang X, et al. Long-term diabetes mellitus is associated with an increased risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. PLoS One 2015;10:e0134321. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26222906>.

54. Bosetti C, Rosato V, Li D, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. Ann Oncol 2014;25:2065-2072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25057164>.

55. Bodmer M, Becker C, Meier C, et al. Use of antidiabetic agents and the risk of pancreatic cancer: a case-control analysis. Am J Gastroenterol 2012;107:620-626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22290402>.

56. Li D, Yeung S-CJ, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. Gastroenterology 2009;137:482-488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375425>.

57. Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Anti-diabetic medications and risk of pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2013;108:510-519; quiz 520. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23399556>.

58. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, et al. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. PLoS One 2013;8:e71583. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23936520>.

59. Soranna D, Scotti L, Zambon A, et al. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. Oncologist 2012;17:813-822. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22643536>.

60. Wang Z, Lai ST, Xie L, et al. Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2014;106:19-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24837144>.

61. Chaiteerakij R, Petersen GM, Bamlet WR, et al. Metformin use and survival of patients with pancreatic cancer: a cautionary lesson. J Clin Oncol 2016;34:1898-1904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069086>.

62. Sadeghi N, Abbruzzese JL, Yeung SC, et al. Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. Clin Cancer Res 2012;18:2905-2912. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22465831>.

63. Toriola AT, Stolzenberg-Solomon R, Dalidowicz L, et al. Diabetes and pancreatic cancer survival: a prospective cohort-based study. Br J Cancer 2014;111:181-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24786605>.



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



64. Hruban RH, Canto MI, Goggins M, et al. Update on familial pancreatic cancer. *Adv Surg* 2010;44:293-311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20919528>.

65. Humphris JL, Johns AL, Simpson SH, et al. Clinical and pathologic features of familial pancreatic cancer. *Cancer* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25313458>.

66. Lynch HT, Smyrk T, Kern SE, et al. Familial pancreatic cancer: a review. *Semin Oncol* 1996;23:251-275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8623061>.

67. Wang W, Chen S, Brune KA, et al. PancPRO: risk assessment for individuals with a family history of pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1417-1422. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416862>.

68. Catts ZA, Baig MK, Milewski B, et al. Statewide retrospective review of familial pancreatic cancer in Delaware, and frequency of genetic mutations in pancreatic cancer kindreds. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1729-1735. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26727920>.

69. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004;64:2634-2638. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15059921>.

70. Brune KA, Lau B, Palmisano E, et al. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:119-126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20068195>.

71. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998;391:184-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9428765>.

72. Jenne DE, Reimann H, Nezu J, et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet* 1998;18:38-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9425897>.

73. Korsse SE, Harinck F, van Lier MG, et al. Pancreatic cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome patients: a large cohort study and implications for surveillance. *J Med Genet* 2013;50:59-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23240097>.

74. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-1453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113065>.

75. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1258-1264; author reply 1265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20051941>.

76. Su GH, Hruban RH, Bansal RK, et al. Germline and somatic mutations of the STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene in pancreatic and biliary cancers. *Am J Pathol* 1999;154:1835-1840. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10362809>.

77. Weiss FU. Pancreatic cancer risk in hereditary pancreatitis. *Front Physiol* 2014;5:70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24600409>.

78. LaRusch J, Solomon S, Whitcomb DC. Pancreatitis Overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., eds. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2014.

79. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:252-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017610>.

80. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:442-446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9091646>.



81. Rebours V, Levy P, Ruzsniwski P. An overview of hereditary pancreatitis. Dig Liver Dis 2012;44:8-15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907651>.

82. Whelan AJ, Bartsch D, Goodfellow PJ. Brief report: a familial syndrome of pancreatic cancer and melanoma with a mutation in the CDKN2 tumor-suppressor gene. N Engl J Med 1995;333:975-977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7666917>.

83. de Snoo FA, Bishop DT, Bergman W, et al. Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families. Clin Cancer Res 2008;14:7151-7157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18981015>.

84. Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, et al. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). Int J Cancer 2000;87:809-811. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10956390>.

85. Lynch HT, Brand RE, Hogg D, et al. Phenotypic variation in eight extended CDKN2A germline mutation familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma-prone families: the familial atypical mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome. Cancer 2002;94:84-96. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11815963>.

86. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25356972>.

87. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, et al. Benefit of surveillance for pancreatic cancer in high-risk individuals: outcome of long-term prospective follow-up studies from three European expert centers. J Clin Oncol 2016;34:2010-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27114589>.

88. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22368299>.

89. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. N Engl J Med 1998;338:1481-1487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593786>.

90. Lindor NM, Petersen GM, Spurdle AB, et al. Pancreatic cancer and a novel MSH2 germline alteration. Pancreas 2011;40:1138-1140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21926548>.

91. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 2003;348:919-932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12621137>.

92. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Engl J Med 2005;352:1851-1860. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15872200>.

93. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:5783-5788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809606>.

94. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. Gastroenterology 2010;138:2073-2087 e2073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20420947>.

95. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. JAMA 2009;302:1790-1795. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861671>.

96. Win AK, Young JP, Lindor NM, et al. Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. J Clin Oncol 2012;30:958-964. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22331944>.



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



97. Hu C, Hart SN, Bamlet WR, et al. Prevalence of pathogenic mutations in cancer predisposition genes among pancreatic cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:207-211. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26483394>.

98. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1310-1316. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10433620>.

99. Al-Sukhni W, Rothenmund H, Borgida AE, et al. Germline BRCA1 mutations predispose to pancreatic adenocarcinoma. *Hum Genet* 2008;124:271-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762988>.

100. Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:433-438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064968>.

101. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:214-221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569143>.

102. Iqbal J, Ragone A, Lubinski J, et al. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2012;107:2005-2009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23099806>.

103. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet* 2005;42:711-719. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16141007>.

104. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004;22:735-742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14966099>.

105. Holter S, Borgida A, Dodd A, et al. Germline BRCA mutations in a large clinic-based cohort of patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25940717>.

106. Lucas AL, Frado LE, Hwang C, et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutations are frequently demonstrated in both high-risk pancreatic cancer screening and pancreatic cancer cohorts. *Cancer* 2014;120:1960-1967. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24737347>.

107. Salo-Mullen EE, O'Reilly EM, Kelsen DP, et al. Identification of germline genetic mutations in patients with pancreatic cancer. *Cancer* 2015;121:4382-4388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26440929>.

108. Couch FJ, Johnson MR, Rabe K, et al. Germ line Fanconi anemia complementation group C mutations and pancreatic cancer. *Cancer Res* 2005;65:383-386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15695377>.

109. Slater EP, Langer P, Niemczyk E, et al. PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clin Genet* 2010;78:490-494. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20412113>.

110. van der Heijden MS, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE. Fanconi anemia gene mutations in young-onset pancreatic cancer. *Cancer Res* 2003;63:2585-2588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12750283>.

111. Roberts NJ, Jiao Y, Yu J, et al. ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2012;2:41-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22585167>.

112. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110:223-262; quiz 263. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25645574>.



113. Clores MJ, Thosani A, Buscaglia JM. Multidisciplinary diagnostic and therapeutic approaches to pancreatic cystic lesions. *J Multidiscip Healthc* 2014;7:81-91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24520195>.

114. Farrell JJ, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic cystic neoplasms: management and unanswered questions. *Gastroenterology* 2013;144:1303-1315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23622140>.

115. Law JK, Hruban RH, Lennon AM. Management of pancreatic cysts: a multidisciplinary approach. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29:509-516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23872487>.

116. Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012;12:183-197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22687371>.

117. Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R, et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis* 2013;45:703-711. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415799>.

118. Lu C, Xu CF, Wan XY, et al. Screening for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2015;21:8678-8686. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26229410>.

119. 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; quiz 665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682259>.

120. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology* 2012;142:796-804; quiz e714-795. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22245846>.

121. Al-Sukhni W, Borgida A, Rothenmund H, et al. Screening for pancreatic cancer in a high-risk cohort: an eight-year experience. *J Gastrointest Surg* 2012;16:771-783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22127781>.

122. Poley JW, Kluijdt I, Gouma DJ, et al. The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2175-2181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19491823>.

123. Langer P, Kann PH, Fendrich V, et al. Five years of prospective screening of high-risk individuals from families with familial pancreatic cancer. *Gut* 2009;58:1410-1418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470496>.

124. Ding Z, Wu H, Zhang J, et al. MicroRNAs as novel biomarkers for pancreatic cancer diagnosis: a meta-analysis based on 18 articles. *Tumour Biol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24880590>.

125. Kobayashi T, Nishiumi S, Ikeda A, et al. A novel serum metabolomics-based diagnostic approach to pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:571-579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23542803>.

126. Mayers JR, Wu C, Clish CB, et al. Elevation of circulating branched-chain amino acids is an early event in human pancreatic adenocarcinoma development. *Nat Med* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25261994>.

127. Schultz NA, Dehlendorff C, Jensen BV, et al. MicroRNA biomarkers in whole blood for detection of pancreatic cancer. *JAMA* 2014;311:392-404. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24449318>.

128. Liggett T, Melnikov A, Yi QL, et al. Differential methylation of cell-free circulating DNA among patients with pancreatic cancer versus chronic pancreatitis. *Cancer* 2010;116:1674-1680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20143430>.



129. O'Brien DP, Sandanayake NS, Jenkinson C, et al. Serum CA19-9 is significantly up-regulated up to 2 years prior to diagnosis with pancreatic cancer: implications for early disease detection. Clin Cancer Res 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24938522>.

130. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. Gut 2013;62:339-347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23135763>.

131. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2009;16:1727-1733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19396496>.

132. 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.e291. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355035>.

133. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition. New York: Springer; 2017.

134. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual (ed 7th). New York: Springer; 2010.

135. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. Cancer 2007;110:738-744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17580363>.

136. Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. Ann Surg Oncol 2018;25:845-847. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28752469>.

137. Kamarajah SK, Burns WR, Frankel TL, et al. Validation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. Ann Surg Oncol 2017;24:2023-2030. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28213792>.

138. Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, et al. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. Ann Surg 2017;265:185-191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27163957>.

139. Wong JC, Lu DSK. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:1301-1308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18948228>.

140. Fuhrman GM, Charnsangavej C, Abbruzzese JL, et al. Thin-section contrast-enhanced computed tomography accurately predicts the resectability of malignant pancreatic neoplasms. Am J Surg 1994;167:104-111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7906097>.

141. Horton KM, Fishman EK. Adenocarcinoma of the pancreas: CT imaging. Radiol Clin North Am 2002;40:1263-1272. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12479710>.

142. House MG, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Predicting resectability of periaampullary cancer with three-dimensional computed tomography. J Gastrointest Surg 2004;8:280-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15019924>.

143. Klauss M, Schobinger M, Wolf I, et al. Value of three-dimensional reconstructions in pancreatic carcinoma using multidetector CT: initial results. World J Gastroenterol 2009;15:5827-5832. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19998504>.

144. McNulty NJ, Francis IR, Platt JF, et al. Multi-detector row helical CT of the pancreas: effect of contrast-enhanced multiphasic imaging on enhancement of the pancreas, peripancreatic vasculature, and pancreatic



adenocarcinoma. Radiology 2001;220:97-9102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11425979>.

145. Raman SP, Reddy S, Weiss MJ, et al. Impact of the time interval between MDCT imaging and surgery on the accuracy of identifying metastatic disease in patients with pancreatic cancer. AJR Am J Roentgenol 2015;204:W37-42. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25539271>.

146. Walters DM, Lapar DJ, de Lange EE, et al. Pancreas-protocol imaging at a high-volume center leads to improved preoperative staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2011;18:2764-2771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21484522>.

147. Schima W, Ba-Ssalamah A, Goetzinger P, et al. State-of-the-art magnetic resonance imaging of pancreatic cancer. Top Magn Reson Imaging 2007;18:421-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18303400>.

148. Vachiranubhap B, Kim YH, Balci NC, Semelka RC. Magnetic resonance imaging of adenocarcinoma of the pancreas. Top Magn Reson Imaging 2009;20:3-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687720>.

149. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25376486>.

150. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. Am J Gastroenterol 2004;99:844-850. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15128348>.

151. Deerenberg EB, Poley JW, Hermans JJ, et al. Role of endoscopic ultrasonography in patients suspected of pancreatic cancer with negative helical MDCT scan. Dig Surg 2011;28:398-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22188923>.

152. Nawaz H, Fan CY, Kloke J, et al. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis. JOP 2013;14:484-497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018593>.

153. Wang W, Shpaner A, Krishna SG, et al. Use of EUS-FNA in diagnosing pancreatic neoplasm without a definitive mass on CT. Gastrointest Endosc 2013;78:73-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523302>.

154. Inoue K, Ohuchida J, Ohtsuka T, et al. Severe localized stenosis and marked dilatation of the main pancreatic duct are indicators of pancreatic cancer instead of chronic pancreatitis on endoscopic retrograde balloon pancreatography. Gastrointest Endosc 2003;58:510-515. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14520282>.

155. Nallamothu G, Hilden K, Adler DG. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for non-gastroenterologists: what you need to know. Hosp Pract (Minneap) 2011;39:70-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576899>.

156. Pavey DA, Gress FG. The role of EUS-guided FNA for the evaluation of biliary strictures. Gastrointest Endosc 2006;64:334-337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16923478>.

157. Dolejs S, Zarzaur BL, Zyromski NJ, et al. Does hyperbilirubinemia contribute to adverse patient outcomes following pancreatoduodenectomy? J Gastrointest Surg 2017;21:647-656. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28205125>.

158. Mezhir JJ, Brennan MF, Baser RE, et al. A matched case-control study of preoperative biliary drainage in patients with pancreatic adenocarcinoma: routine drainage is not justified. J Gastrointest Surg 2009;13:2163-2169. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19774424>.

159. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071702>.

160. Sut M, Kennedy R, McNamee J, et al. Long-term results of percutaneous transhepatic cholangiographic drainage for palliation of malignant biliary obstruction. *J Palliat Med* 2010;13:1311-1313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20958250>.

161. Farma JM, Santillan AA, Melis M, et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2465-2471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18551347>.

162. Rijkers AP, Valkema R, Duivenvoorden HJ, van Eijck CH. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:794-804. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24755095>.

163. Wang Z, Chen JQ, Liu JL, et al. FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:4808-4817. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23922481>.

164. Ahmed SI, Bochkarev V, Oleynikov D, Sasson AR. Patients with pancreatic adenocarcinoma benefit from staging laparoscopy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2006;16:458-463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17004868>.

165. Allen VB, Gurusamy KS, Takwoingi Y, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD009323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24272022>.

166. Warshaw AL, Gu ZY, Wittenberg J, Waltman AC. Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg* 1990;125:230-233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2154172>.

167. Velanovich V. The effects of staging laparoscopy on trocar site and peritoneal recurrence of pancreatic cancer. *Surg Endosc* 2004;18:310-313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14691701>.

168. Andersson R, Vagianos CE, Williamson RCN. Preoperative staging and evaluation of resectability in pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2004;6:5-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18333037>.

169. Alexakis N, Gomatos IP, Sbarounis S, et al. High serum CA 19-9 but not tumor size should select patients for staging laparoscopy in radiological resectable pancreas head and peri-ampullary cancer. *Eur J Surg Oncol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25266999>.

170. Karachristos A, Scarneas N, Hoffman JP. CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1286-1292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16332484>.

171. White R, Winston C, Gonen M, et al. Current utility of staging laparoscopy for pancreatic and peripancreatic neoplasms. *J Am Coll Surg* 2008;206:445-450. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308214>.

172. Ferrone CR, Haas B, Tang L, et al. The influence of positive peritoneal cytology on survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1347-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17175453>.

173. Brugge WR, De Witt J, Klapman JB, et al. Techniques for cytologic sampling of pancreatic and bile duct lesions: The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines. *Cytojournal* 2014;11:2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25191516>.

174. Micames C, Jowell PS, White R, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 2003;58:690-695. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14595302>.



NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌



175. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24949394>.

176. Banafea O, Mghanga FP, Zhao J, et al. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration for histological diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *BMC Gastroenterol* 2016;16:108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27580856>.

177. Chen YK, Pleskow DK. SpyGlass single-operator peroral cholangiopancreatography system for the diagnosis and therapy of bile-duct disorders: a clinical feasibility study (with video). *Gastrointest Endosc* 2007;65:832-841. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466202>.

178. Strasberg SM, Middleton WD, Teefey SA, et al. Management of diagnostic dilemmas of the pancreas by ultrasonographically guided laparoscopic biopsy. *Surgery* 1999;126:736-741; discussion 741-733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10520923>.

179. Ramchandani M, Reddy DN, Lakhtakia S, et al. Per oral cholangiopancreatography in pancreatic biliary diseases--expert consensus statements. *World J Gastroenterol* 2015;21:4722-4734. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25914484>.

180. Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC). Hinxton, UK: Wellcome Trust Sanger Institute; Available at: <http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>. Accessed March 10, 2016.

181. Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015;518:495-501. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25719666>.

182. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Molecularly targeted therapies in metastatic pancreatic cancer: a systematic review. *Pancreas*

2013;42:760-773. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23774698>.

183. Hu H, Zhang Q, Huang C, et al. Diagnostic value of S100P for pancreatic cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014;35:9479-9485. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25123266>.

184. Capello M, Bantis LE, Scelo G, et al. Sequential validation of blood-based protein biomarker candidates for early-stage pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017;109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27986802>.

185. Safi F, Roscher R, Bittner R, et al. High sensitivity and specificity of CA 19-9 for pancreatic carcinoma in comparison to chronic pancreatitis. Serological and immunohistochemical findings. *Pancreas* 1987;2:398-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3306667>.

186. Morris-Stiff G, Taylor MA. Ca19-9 and pancreatic cancer: Is it really that good? *J Gastrointest Oncol* 2012;3:88-89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22811875>.

187. Huang Z, Liu F. Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014;35:7459-7465. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24789274>.

188. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012;3:105-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22811878>.

189. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247983>.

190. Kim YC, Kim HJ, Park JH, et al. Can preoperative CA19-9 and CEA levels predict the resectability of patients with pancreatic



adenocarcinoma? J Gastroenterol Hepatol 2009;24:1869-1875. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19686409>.

191. Kondo N, Murakami Y, Uemura K, et al. Prognostic impact of perioperative serum CA 19-9 levels in patients with resectable pancreatic cancer. Ann Surg Oncol 2010;17:2321-2329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20336387>.

192. Bauer TM, El-Rayes BF, Li X, et al. Carbohydrate antigen 19-9 is a prognostic and predictive biomarker in patients with advanced pancreatic cancer who receive gemcitabine-containing chemotherapy: a pooled analysis of 6 prospective trials. Cancer 2013;119:285-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22786786>.

193. Berger AC, Garcia M, Hoffman JP, et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. J Clin Oncol 2008;26:5918-5922. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029412>.

194. Berger AC, Winter K, Hoffman JP, et al. Five year results of US intergroup/RTOG 9704 with postoperative CA 19-9 ≤90 U/mL and comparison to the CONKO-001 trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:e291-297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22682806>.

195. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, et al. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 2006;24:2897-2902. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782929>.

196. Humphris JL, Chang DK, Johns AL, et al. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. Ann Oncol 2012;23:1713-1722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241899>.

197. Montgomery RC, Hoffman JP, Riley LB, et al. Prediction of recurrence and survival by post-resection CA 19-9 values in patients with

adenocarcinoma of the pancreas. Ann Surg Oncol 1997;4:551-556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9367020>.

198. Tzeng CW, Balachandran A, Ahmad M, et al. Serum carbohydrate antigen 19-9 represents a marker of response to neoadjuvant therapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer. HPB (Oxford) 2014;16:430-438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23991810>.

199. Hess V, Glimelius B, Grawe P, et al. CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2008;9:132-138. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18249033>.

200. Pelzer U, Hilbig A, Sinn M, et al. Value of carbohydrate antigen 19-9 in predicting response and therapy control in patients with metastatic pancreatic cancer undergoing first-line therapy. Front Oncol 2013;3:155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23785668>.

201. Halm U, Schumann T, Schiefke I, et al. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 2000;82:1013-1016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737382>.

202. Ishii H, Okada S, Sato T, et al. CA 19-9 in evaluating the response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer. Hepatogastroenterology 1997;44:279-283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9058159>.

203. Ko AH, Hwang J, Venook AP, et al. Serum CA19-9 response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving fixed-dose rate gemcitabine for advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 2005;93:195-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15999098>.

204. Wong D, Ko AH, Hwang J, et al. Serum CA19-9 decline compared to radiographic response as a surrogate for clinical outcomes in patients with metastatic pancreatic cancer receiving chemotherapy. Pancreas 2008;37:269-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815548>.



205. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, et al. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res* 1987;47:5501-5503. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3308077>.

206. Mann DV, Edwards R, Ho S, et al. Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:474-479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11016469>.

207. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg* 2009;198:333-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375064>.

208. NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19:1-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14768653>.

209. Campisi A, Brancatelli G, Vullierme MP, et al. Are pancreatic calcifications specific for the diagnosis of chronic pancreatitis? A multidetector-row CT analysis. *Clin Radiol* 2009;64:903-911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19664481>.

210. Kajiwarra M, Kojima M, Konishi M, et al. Autoimmune pancreatitis with multifocal lesions. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15:449-452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18670850>.

211. Kalady MF, Peterson B, Baillie J, et al. Pancreatic duct strictures: identifying risk of malignancy. *Ann Surg Oncol* 2004;11:581-588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15150064>.

212. Menges M, Lerch MM, Zeitz M. The double duct sign in patients with malignant and benign pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2000;52:74-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10882966>.

213. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2670-2676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17182992>.

214. Law R, Bronner M, Vogt D, Stevens T. Autoimmune pancreatitis: a mimic of pancreatic cancer. *Cleve Clin J Med* 2009;76:607-615. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19797461>.

215. Salla C, Chatzipantelis P, Konstantinou P, et al. EUS-FNA contribution in the identification of autoimmune pancreatitis: a case report. *JOP* 2007;8:598-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873466>.

216. Holmes BJ, Hruban RH, Wolfgang CL, Ali SZ. Fine needle aspirate of autoimmune pancreatitis (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis): cytomorphologic characteristics and clinical correlates. *Acta Cytol* 2012;56:228-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22555522>.

217. Learn PA, Grossman EB, Do RK, et al. Pitfalls in avoiding operation for autoimmune pancreatitis. *Surgery* 2011;150:968-974. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893326>.

218. Hardacre JM, Iacobuzio-Donahue CA, Sohn TA, et al. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann Surg* 2003;237:853-858; discussion 858-859. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796582>.

219. Sah RP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: an update on classification, diagnosis, natural history and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:95-105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22350841>.

220. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-738. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11236777>.



221. van Heerde MJ, Buijs J, Hansen BE, et al. Serum level of Ca 19-9 increases ability of IgG4 test to distinguish patients with autoimmune pancreatitis from those with pancreatic carcinoma. *Dig Dis Sci* 2014;59:1322-1329. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24385012>.

222. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-2413. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9196156>.

223. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:267-277. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17227978>.

224. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24104372>.

225. Mackey JR, Mani RS, Selner M, et al. Functional nucleoside transporters are required for gemcitabine influx and manifestation of toxicity in cancer cell lines. *Cancer Res* 1998;58:4349-4357. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9766663>.

226. Farrell JJ, Elsaleh H, Garcia M, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;136:187-195. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18992248>.

227. Greenhalf W, Ghaneh P, Neoptolemos JP, et al. Pancreatic cancer hENT1 expression and survival from gemcitabine in patients from the ESPAC-3 trial. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:djt347. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24301456>.

228. Liu ZQ, Han YC, Zhang X, et al. Prognostic value of human equilibrative nucleoside transporter1 in pancreatic cancer receiving gemcitabine-based chemotherapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e87103. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24475233>.

229. Marechal R, Bachet JB, Mackey JR, et al. Levels of gemcitabine transport and metabolism proteins predict survival times of patients treated with gemcitabine for pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2012;143:664-674 e661-666. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22705007>.

230. Saif M, Lee Y, Kim R. Harnessing gemcitabine metabolism: a step towards personalized medicine for pancreatic cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2012;4:341-346. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23118809>.

231. Zhu Y, Qi M, Lao L, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 predicts survival in patients with pancreatic cancer treated with gemcitabine: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24625353>.

232. Bird NT, Elmasry M, Jones R, et al. Immunohistochemical hENT1 expression as a prognostic biomarker in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing adjuvant gemcitabine-based chemotherapy. *Br J Surg* 2017;104:328-336. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28199010>.

233. Ormanns S, Heinemann V, Raponi M, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 is not predictive for gemcitabine efficacy in advanced pancreatic cancer: translational results from the AIO-PK0104 phase III study with the clone SP120 rabbit antibody. *Eur J Cancer* 2014;50:1891-1899. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857044>.

234. Sinn M, Riess H, Sinn BV, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 expression analysed by the clone SP 120 rabbit antibody is not predictive in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant gemcitabine - Results from the CONKO-001 trial. *Eur J Cancer*



2015;51:1546-1554. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26049689>.

235. Poplin E, Wasan H, Rolfe L, et al. Randomized, multicenter, phase II study of CO-101 versus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: including a prospective evaluation of the role of hENT1 in gemcitabine or CO-101 sensitivity. *J Clin Oncol* 2013;31:4453-4461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220555>.

236. Grunewald R, Abbruzzese JL, Tarassoff P, Plunkett W. Saturation of 2',2'-difluorodeoxycytidine 5'-triphosphate accumulation by mononuclear cells during a phase I trial of gemcitabine. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;27:258-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1998982>.

237. Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21:3402-3408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885837>.

238. Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:3778-3785. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19581537>.

239. Demols A, Peeters M, Polus M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2006;94:481-485. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434988>.

240. Fine RL, Fogelman DR, Schreiber SM, et al. The gemcitabine, docetaxel, and capecitabine (GTX) regimen for metastatic pancreatic cancer: a retrospective analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:167-175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17440727>.

241. Ko AH, Espinoza AM, Jones KA, et al. Optimizing the administration of fixed-dose rate gemcitabine plus capecitabine using an alternating-week schedule: a dose finding and early efficacy study in advanced pancreatic and biliary carcinomas. *Am J Clin Oncol* 2012;35:411-417. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552099>.

242. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002;20:3270-3275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12149301>.

243. Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002;94:902-910. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920457>.

244. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol* 2010;28:1645-1651. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194854>.

245. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858379>.

246. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008;8:82-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18373843>.

247. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in



advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2006;24:3946-3952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921047>.

248. Heinemann V, Labianca R, Hinke A, Louvet C. Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to single-agent gemcitabine in advanced pancreatic cancer: pooled analysis of two randomized trials, the GERCOR/GISCAD intergroup study and a German multicenter study. Ann Oncol 2007;18:1652-1659. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17660491>.

249. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2007;25:2212-2217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538165>.

250. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. J Clin Oncol 2005;23:3509-3516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908661>.

251. Reni M, Cordio S, Milandri C, et al. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol 2005;6:369-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925814>.

252. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. J Clin Oncol 2004;22:3776-3783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15365074>.

253. Ciliberto D, Botta C, Correale P, et al. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised trials. Eur J Cancer 2013;49:593-603. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22989511>.

254. Sun C, Ansari D, Andersson R, Wu DQ. Does gemcitabine-based combination therapy improve the prognosis of unresectable pancreatic cancer? World J Gastroenterol 2012;18:4944-4958. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23002368>.

255. Kulke MH, Tempero MA, Niedzwiecki D, et al. Randomized phase II study of gemcitabine administered at a fixed dose rate or in combination with cisplatin, docetaxel, or irinotecan in patients with metastatic pancreatic cancer: CALGB 89904. J Clin Oncol 2009;27:5506-5512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858396>.

256. Stathopoulos GP, Syrigos K, Aravantinos G, et al. A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer 2006;95:587-592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16909140>.

257. Goncalves A, Gilabert M, Francois E, et al. BAYPAN study: a double-blind phase III randomized trial comparing gemcitabine plus sorafenib and gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer. Ann Oncol 2012;23:2799-2805. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771827>.

258. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. J Clin Oncol 2011;29:4548-4554. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969517>.

259. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24131140>.

260. Chiorean EG, Von Hoff DD, Reni M, et al. CA19-9 decrease at 8 weeks as a predictor of overall survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. Ann Oncol 2016;27:654-660. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26802160>.



261. Ramanathan RK, Goldstein D, Korn RL, et al. Positron emission tomography response evaluation from a randomized phase III trial of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Oncol* 2016;27:648-653. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26802153>.

262. Goldstein D, Von Hoff DD, Moore M, et al. Development of peripheral neuropathy and its association with survival during treatment with nab-paclitaxel plus gemcitabine for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas: A subset analysis from a randomised phase III trial (MPACT). *Eur J Cancer* 2016;52:85-91. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26655559>.

263. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25638248>.

264. Tabernero J, Chiorean EG, Infante JR, et al. Prognostic factors of survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncologist* 2015;20:143-150. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25582141>.

265. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996;32a:1135-1141. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8758243>.

266. Ma C, Bandukwala S, Burman D, et al. Interconversion of three measures of performance status: an empirical analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:3175-3183. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674334>.

267. Kindler HL, Friberg G, Singh DA, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin*

Oncol 2005;23:8033-8040. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258101>.

268. Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2610-2616. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15226328>.

269. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452677>.

270. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol* 2010;28:3605-3610. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20606093>.

271. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 2010;28:3617-3622. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20606091>.

272. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:256-262. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306953>.

273. Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2231-2237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19307500>.



274. Aranda E, Manzano JL, Rivera F, et al. Phase II open-label study of erlotinib in combination with gemcitabine in unresectable and/or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: relationship between skin rash and survival (Pantar study). *Ann Oncol* 2012;23:1919-1925. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22156621>.

275. Stepanski EJ, Reyes C, Walker MS, et al. The association of rash severity with overall survival: findings from patients receiving erlotinib for pancreatic cancer in the community setting. *Pancreas* 2013;42:32-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22699203>.

276. Rougier P, Riess H, Manges R, et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group phase III study evaluating aflibercept in patients receiving first-line treatment with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2013;49:2633-2642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23642329>.

277. Ioka T, Okusaka T, Ohkawa S, et al. Efficacy and safety of axitinib in combination with gemcitabine in advanced pancreatic cancer: subgroup analyses by region, including Japan, from the global randomized Phase III trial. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45:439-448. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25647781>.

278. O'Neil BH, Scott AJ, Ma WW, et al. A phase II/III randomized study to compare the efficacy and safety of rigosertib plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with previously untreated metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26091808>.

279. Evans TR, Van Cutsem E, Moore MJ, et al. Phase 2 placebo-controlled, double-blind trial of dasatinib added to gemcitabine for patients with locally-advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27998964>.

280. Fuchs CS, Azevedo S, Okusaka T, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ganitumab or placebo in combination with gemcitabine as first-line therapy for metastatic adenocarcinoma of the pancreas: the GAMMA trial. *Ann Oncol*

2015;26:921-927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25609246>.

281. Bergmann L, Maute L, Heil G, et al. A prospective randomised phase-II trial with gemcitabine versus gemcitabine plus sunitinib in advanced pancreatic cancer: a study of the CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV. *Eur J Cancer* 2015;51:27-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25459392>.

282. Catenacci DV, Junttila MR, Karrison T, et al. Randomized phase Ib/II study of gemcitabine plus placebo or vismodegib, a hedgehog pathway inhibitor, in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:4284-4292. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527777>.

283. Reni M, Cereda S, Milella M, et al. Maintenance sunitinib or observation in metastatic pancreatic adenocarcinoma: a phase II randomised trial. *Eur J Cancer* 2013;49:3609-3615. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23899530>.

284. Middleton G, Palmer DH, Greenhalf W, et al. Vandetanib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in locally advanced or metastatic pancreatic carcinoma (ViP): a prospective, randomised, double-blind, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:486-499. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28259610>.

285. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer* 2014;111:1132-1138. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072261>.

286. Majdak EJ, Debniak J, Milczek T, et al. Prognostic impact of BRCA1 pathogenic and BRCA1/BRCA2 unclassified variant mutations in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2005;104:1004-1012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16047333>.

287. Stefansson OA, Jonasson JG, Johannsson OT, et al. Genomic profiling of breast tumours in relation to BRCA abnormalities and



phenotypes. Breast Cancer Res 2009;11:R47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589159>.

288. Oliver GR, Sugar E, Laheru D, Diaz LA. Family history of cancer and sensitivity to platinum chemotherapy in pancreatic adenocarcinoma [abstract]. Gastrointestinal Cancers Symposium 2010:180. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/2395-72>.

289. Lowery MA, Kelsen DP, Stadler ZK, et al. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions. Oncologist 2011;16:1397-1402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21934105>.

290. Lee HS, Chung MJ, Park JY, et al. A randomized, multicenter, phase III study of gemcitabine combined with capecitabine versus gemcitabine alone as first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer in South Korea. Medicine (Baltimore) 2017;96:e5702. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28072706>.

291. Li Q, Yan H, Liu W, et al. Efficacy and safety of gemcitabine-fluorouracil combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2014;9:e104346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25093849>.

292. De Jesus-Acosta A, Oliver GR, Blackford A, et al. A multicenter analysis of GTX chemotherapy in patients with locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 2012;69:415-424. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800112>.

293. Petrioli R, Roviello G, Fiaschi AI, et al. Gemcitabine, oxaliplatin, and capecitabine (GEMOXEL) compared with gemcitabine alone in metastatic pancreatic cancer: a randomized phase II study. Cancer Chemother Pharmacol 2015;75:683-690. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25618415>.

294. Trouilloud I, Dupont-Gossard AC, Malka D, et al. Fixed-dose rate gemcitabine alone or alternating with FOLFIRI.3 (irinotecan, leucovorin and fluorouracil) in the first-line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: an AGEO randomised phase II study (FIRGEM). Eur J Cancer 2014;50:3116-3124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454414>.

295. Yanagimoto H, Ishii H, Nakai Y, et al. Improved survival with combined gemcitabine and S-1 for locally advanced pancreatic cancer: pooled analysis of three randomized studies. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2014;21:761-766. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24925464>.

296. Li Y, Sun J, Jiang Z, et al. Gemcitabine and S-1 combination chemotherapy versus gemcitabine alone for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials in Asia. J Chemother 2015;27:227-234. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25790948>.

297. Yamaue H, Shimizu A, Hagiwara Y, et al. Multicenter, randomized, open-label phase II study comparing S-1 alternate-day oral therapy with the standard daily regimen as a first-line treatment in patients with unresectable advanced pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2017;79:813-823. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28251282>.

298. Ychou M, Conroy T, Seitz JF, et al. An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/ 5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. Ann Oncol 2003;14:481-489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12598357>.

299. Conroy T, Paillot B, Francois E, et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer--a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. J Clin Oncol 2005;23:1228-1236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718320>.



300. Ychou M, Desseigne F, Guimbaud R, et al. Randomized phase II trial comparing folirinox (5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I] and oxaliplatin [O]) vs gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA). First results of the ACCORD 11 trial [abstract]. J Clin Oncol 2007;25 (June 20 Suppl):4516. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.4516.

301. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364:1817-1825. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21561347>.

302. Peixoto RD, Ho M, Renouf DJ, et al. Eligibility of metastatic pancreatic cancer patients for first-line palliative intent nab-paclitaxel plus gemcitabine versus FOLFIRINOX. Am J Clin Oncol 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844823>.

303. Suker M, Beumer BR, Sadot E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. Lancet Oncol 2016;17:801-810. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27160474>.

304. Sadot E, Doussot A, O'Reilly EM, et al. FOLFIRINOX induction therapy for stage 3 pancreatic adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2015;22:3512-3521. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26065868>.

305. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevis C, Desseigne F, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. J Clin Oncol 2013;31:23-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213101>.

306. Lowery MA, Yu KH, Adel NG, et al. Activity of front-line FOLFIRINOX (FFX) in stage III/IV pancreatic adenocarcinoma (PC) at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:4057. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.4057.

307. 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. Br J Cancer 2016;114:809-812. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022826>.

308. Boeck S, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt D, et al. Erlotinib 150 mg daily plus chemotherapy in advanced pancreatic cancer: an interim safety analysis of a multicenter, randomized, cross-over phase III trial of the 'Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie'. Anticancer Drugs 2010;21:94-100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770635>.

309. Cartwright TH, Cohn A, Varkey JA, et al. Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2002;20:160-164. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773165>.

310. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. Eur J Cancer 2011;47:1676-1681. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21565490>.

311. Xiong HQ, Varadhachary GR, Blais JC, et al. Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. Cancer 2008;113:2046-2052. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18756532>.

312. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23670093>.

313. Maisey N, Chau I, Cunningham D, et al. Multicenter randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer. J Clin Oncol 2002;20:3130-3136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118027>.



314. Chiorean EG, Von Hoff DD, Tabernero J, et al. Second-line therapy after nab-paclitaxel plus gemcitabine or after gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2016;115:e13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27657342>.

315. Pelzer U, Kubica K, Stieler J, et al. A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 suppl):4508. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.4508.

316. Saif MW. New developments in the treatment of pancreatic cancer. Highlights from the "44th ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA. May 30 - June 3, 2008. *JOP* 2008;9:391-397. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18648128>.

317. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982456>.

318. Gill S, Ko YJ, Cripps C, et al. PANCREOX: a randomized phase III study of 5-fluorouracil/leucovorin with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27621395>.

319. Uccello M, Moschetta M, Arkenau HT. Second-line combination therapies in pancreatic cancer: where are we now? *J Clin Oncol* 2017;Jco2016710921. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28113022>.

320. Chung V, McDonough S, Philip PA, et al. Effect of selumetinib and MK-2206 vs oxaliplatin and fluorouracil in patients with metastatic pancreatic cancer after prior therapy: SWOG S1115 study randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:516-522. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27978579>.

321. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26615328>.

322. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, et al. Updated overall survival (OS) analysis of NAPOLI-1: Phase 3 study of nanoliposomal irinotecan (nal-IRI, MM-398), with or without 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV), vs 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine (gem)-based therapy. *ASCO Meeting Abstracts* 2016;34:4126. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4126.

323. Yoo C, Hwang JY, Kim JE, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2009;101:1658-1663. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826418>.

324. Neuzillet C, Hentic O, Rousseau B, et al. FOLFIRI regimen in metastatic pancreatic adenocarcinoma resistant to gemcitabine and platinum-salts. *World J Gastroenterol* 2012;18:4533-4541. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22969226>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3435778/pdf/WJG-18-4533.pdf>.

325. Zaniboni A, Aitini E, Barni S, et al. FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a GISCAD multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69:1641-1645. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576338>
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00280-012-1875-1>.

326. Heinemann V, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt D, et al. Gemcitabine plus erlotinib followed by capecitabine versus capecitabine plus erlotinib followed by gemcitabine in advanced pancreatic cancer: final results of a randomised phase 3 trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische



Onkologie' (AIO-PK0104). Gut 2013;62:751-759. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773551>.

327. Hurwitz HI, Uppal N, Wagner SA, et al. Randomized, double-blind, phase II study of ruxolitinib or placebo in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic cancer for whom therapy with gemcitabine has failed. J Clin Oncol 2015;33:4039-4047. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26351344>.

328. Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy. N Engl J Med 2015;373:1490-1492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348216>.

329. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med 2015;372:2509-2520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255>.

330. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596308>.

331. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm--general principles. Nat Clin Pract Oncol 2007;4:86-100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17259930>.

332. Chang DT, Schellenberg D, Shen J, et al. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. Cancer 2009;115:665-672. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117351>.

333. Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86:516-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23562768>.

334. Herman JM, Koong AC. Stereotactic body radiation therapy: a new standard option for pancreatic cancer? J Natl Compr Canc Netw

2014;12:1489-1493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25313185>.

335. Rwigema JC, Parikh SD, Heron DE, et al. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of advanced adenocarcinoma of the pancreas. Am J Clin Oncol 2011;34:63-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308870>.

336. Tozzi A, Comito T, Alongi F, et al. SBRT in unresectable advanced pancreatic cancer: preliminary results of a mono-institutional experience. Radiat Oncol 2013;8:148. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23799996>.

337. Wild AT, Hiniker SM, Chang DT, et al. Re-irradiation with stereotactic body radiation therapy as a novel treatment option for isolated local recurrence of pancreatic cancer after multimodality therapy: experience from two institutions. J Gastrointest Oncol 2013;4:343-351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24294505>.

338. Moningi S, Marciscano AE, Rosati LM, et al. Stereotactic body radiation therapy in pancreatic cancer: the new frontier. Expert Rev Anticancer Ther 2014;14:1461-1475. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25183386>.

339. Rosati LM, Herman JM. Role of stereotactic body radiotherapy in the treatment of elderly and poor performance status patients with pancreatic cancer. J Oncol Pract 2017;13:157-166. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28282277>.

340. Zhong J, Patel K, Switchenko J, et al. Outcomes for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with stereotactic body radiation therapy versus conventionally fractionated radiation. Cancer 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28493288>.

341. Rao AD, Sugar EA, Chang DT, et al. Patient-reported outcomes of a multicenter phase 2 study investigating gemcitabine and stereotactic body radiation therapy in locally advanced pancreatic cancer. Pract Radiat



Oncol 2016;6:417-424. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27552809>.

342. Wild AT, Herman JM, Dholakia AS, et al. Lymphocyte-sparing effect of stereotactic body radiation therapy in patients with unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:571-579.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867885>.

343. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4015380>.

344. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981;48:1705-1710. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7284971>.

345. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and perampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230:776-782. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10615932>.

346. Smeenk HG, van Eijck CHJ, Hop WC, et al. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and perampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891. *Ann Surg* 2007;246:734-740. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968163>.

347. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1019-1026. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18319412>.

348. Garofalo MC, Abrams RA, Regine WF. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: no 'definite' standard. *Oncology* 2007;21:726-730.

Available at: <http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/61708>.

349. Regine WF, Winter KA, Abrams R, et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1319-1326. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21499862>.

350. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-1210. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028824>.

351. Crane CH, Ben-Josef E, Small W. Chemotherapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2713-2715. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15218575>.

352. Koshy MC, Landry JC, Cavanaugh SX, et al. A challenge to the therapeutic nihilism of ESPAC-1. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:965-966. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15752874>.

353. Morris SL, Beasley M, Leslie M. Chemotherapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2713-2715; author reply 2713-2715. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15215490>.

354. Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, et al. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28:4450-4456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20837948>.

355. Schmidt J, Abel U, Debus J, et al. Open-label, multicenter, randomized phase III trial of adjuvant chemoradiation plus interferon Alfa-2b versus fluorouracil and folinic acid for patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4077-4083. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008325>.



356. Ren F, Xu YC, Wang HX, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, for resectable advanced pancreatic adenocarcinoma: continue or stop? *Pancreatol* 2012;12:162-169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22487527>.

357. Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14:1095-1103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24035532>.

358. Kooby DA, Gillespie TW, Liu Y, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival after pancreatic cancer resection: an appraisal of data from the national cancer data base. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3634-3642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771249>.

359. Morganti AG, Falconi M, van Stiphout RG, et al. Multi-institutional pooled analysis on adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220717>.

360. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg* 2001;234:758-768. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11729382>.

361. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640931>.

362. Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). *J Clin Oncol* 2008;26:3511-3516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640932>.

363. Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Ann Surg Oncol* 2010;17:981-990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20087786>.

364. Butturini G, Stocken DD, Wente MN, et al. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2008;143:75-83; discussion 83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18209156>.

365. Redmond KJ, Wolfgang CL, Sugar EA, et al. Adjuvant chemoradiation therapy for adenocarcinoma of the distal pancreas. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3112-3119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20680697>.

366. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005;92:1372-1381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812554>.

367. Kim R, Saif MW. Is there an optimal neoadjuvant therapy for locally advanced pancreatic cancer? *JOP* 2007;8:279-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495356>.

368. Chen Y, Sun XJ, Jiang TH, Mao AW. Combined radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:7461-7471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24259979>.

369. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1293-1302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11955742>.

370. Blackstock AW, Tepper JE, Niedwiecki D, et al. Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805: phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas. *Int J*



Gastrointest Cancer 2003;34:107-116. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15361643>.

371. Girard N, Mornex F, Bossard N, et al. Estimating optimal dose of twice-weekly gemcitabine for concurrent chemoradiotherapy in unresectable pancreatic carcinoma: mature results of GEMRT-01 Phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1426-1432. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20056351>.

372. Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA, et al. Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:801-808. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379445>.

373. Shibuya K, Oya N, Fujii T, et al. Phase II study of radiation therapy combined with weekly low-dose gemcitabine for locally advanced, unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2010;34:115-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065850>.

374. Loehrer PJ, Sr., Feng Y, Cardenes H, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011;29:4105-4112. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969502>.

375. Huang J, Robertson JM, Margolis J, et al. Long-term results of full-dose gemcitabine with radiation therapy compared to 5-fluorouracil with radiation therapy for locally advanced pancreas cancer. *Radiother Oncol* 2011;99:114-119. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621866>.

376. 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. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571383>.

377. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*

2013;14:317-326. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474363>.

378. Hurt CN, Mukherjee S, Bridgewater J, et al. Health-related quality of life in SCALOP, a randomized phase 2 trial comparing chemoradiation therapy regimens in locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:810-818. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26530749>.

379. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:751-755. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2898536>.

380. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil—an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985;3:373-378. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3973648>.

381. Brunner TB, Grabenbauer GG, Kastl S, et al. Preoperative chemoradiation in locally advanced pancreatic carcinoma: a phase II study. *Onkologie* 2000;23:436-442. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11441238>.

382. Macchia G, Valentini V, Mattiucci GC, et al. Preoperative chemoradiation and intra-operative radiotherapy for pancreatic carcinoma. *Tumori* 2007;93:53-60. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17455872>.

383. Thomas CR, Jr., Weiden PL, Traverso LW, Thompson T. Concomitant intraarterial cisplatin, intravenous 5-fluorouracil, and split-course radiation therapy for locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma: a phase II study of the Puget Sound Oncology Consortium (PSOC-703). *Am J Clin Oncol* 1997;20:161-165. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9124192>.



384. Cinar P, Ko AH. Evolving treatment options for locally advanced unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:167-172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24586078>.

385. Philip PA. Locally advanced pancreatic cancer: where should we go from here? J Clin Oncol 2011;29:4066-4068. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969514>.

386. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. Ann Oncol 2008;19:1592-1599. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467316>.

387. Mahadevan A, Jain S, Goldstein M, et al. Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78:735-742. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171803>.

388. Yang W, Reznik R, Fraass BA, et al. Dosimetric evaluation of simultaneous integrated boost during stereotactic body radiation therapy for pancreatic cancer. Med Dosim 2015;40:47-52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25445989>.

389. Huguet F, Andre T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. J Clin Oncol 2007;25:326-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235048>.

390. Huguet F, Girard N, Guerche CS-E, et al. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. J Clin Oncol 2009;27:2269-2277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19307501>.

391. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. Cancer 2007;110:47-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538975>.

392. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376080>.

393. 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. JAMA 2016;315:1844-1853. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27139057>.

394. Herman JM, Chang DT, Goodman KA, et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. Cancer 2015;121:1128-1137. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538019>.

395. Schellenberg D, Kim J, Christman-Skieller C, et al. Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:181-188. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21549517>.

396. Bai YR, Wu GH, Guo WJ, et al. Intensity modulated radiation therapy and chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: results of feasibility study. World J Gastroenterol 2003;9:2561-2564. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14606097>.

397. Combs SE, Habermehl D, Kessel K, et al. Intensity modulated radiotherapy as neoadjuvant chemoradiation for the treatment of patients with locally advanced pancreatic cancer. Outcome analysis and



comparison with a 3D-treated patient cohort. Strahlenther Onkol 2013;189:738-744. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896630>.

398. Crane CH, Antolak JA, Rosen, II, et al. Phase I study of concomitant gemcitabine and IMRT for patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreatic head. Int J Gastrointest Cancer 2001;30:123-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12540024>.

399. Milano MT, Chmura SJ, Garofalo MC, et al. Intensity-modulated radiotherapy in treatment of pancreatic and bile duct malignancies: toxicity and clinical outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:445-453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15145161>.

400. Spalding AC, Jee K-W, Vineberg K, et al. Potential for dose-escalation and reduction of risk in pancreatic cancer using IMRT optimization with lexicographic ordering and gEUD-based cost functions. Med Phys 2007;34:521-529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17388169>.

401. Bittner MI, Grosu AL, Brunner TB. Comparison of toxicity after IMRT and 3D-conformal radiotherapy for patients with pancreatic cancer - a systematic review. Radiother Oncol 2015;114:117-121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25497876>.

402. Yovino S, Poppe M, Jabbour S, et al. Intensity-modulated radiation therapy significantly improves acute gastrointestinal toxicity in pancreatic and ampullary cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:158-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399035>.

403. Gunderson LL, Martin JK, Kvols LK, et al. Intraoperative and external beam irradiation +/- 5-FU for locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987;13:319-329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3104244>.

404. Gunderson LL, Martin JK, Jr., Earle JD, et al. Intraoperative and external beam irradiation with or without resection: Mayo pilot experience. Mayo Clin Proc 1984;59:691-699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6482514>.

405. Mohiuddin M, Regine WF, Stevens J, et al. Combined intraoperative radiation and perioperative chemotherapy for unresectable cancers of the pancreas. J Clin Oncol 1995;13:2764-2768. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595736>.

406. Roldan GE, Gunderson LL, Nagorney DM, et al. External beam versus intraoperative and external beam irradiation for locally advanced pancreatic cancer. Cancer 1988;61:1110-1116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3342371>.

407. Ashman JB, Moss AA, Rule WG, et al. Preoperative chemoradiation and IOERT for unresectable or borderline resectable pancreas cancer. J Gastrointest Oncol 2013;4:352-360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24294506>.

408. Cai S, Hong TS, Goldberg SI, et al. Updated long-term outcomes and prognostic factors for patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer treated with intraoperative radiotherapy at the Massachusetts General Hospital, 1978 to 2010. Cancer 2013;119:4196-4204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24006012>.

409. Jingu K, Tanabe T, Nemoto K, et al. Intraoperative radiotherapy for pancreatic cancer: 30-year experience in a single institution in Japan. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:e507-511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445002>.

410. Palta M, Willett C, Czito B. The role of intraoperative radiation therapy in patients with pancreatic cancer. Semin Radiat Oncol 2014;24:126-131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24635869>.

411. Zimmermann FB, Jeremic B, Lersch C, et al. Dose escalation of concurrent hypofractionated radiotherapy and continuous infusion 5-FU-chemotherapy in advanced adenocarcinoma of the pancreas. Hepatogastroenterology 2005;52:246-250. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15783041>.

412. Faris JE, Blaszkowsky LS, McDermott S, et al. FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer: the Massachusetts General Hospital



Cancer Center experience. Oncologist 2013;18:543-548. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23657686>.

413. Ammori JB, Colletti LM, Zalupski MM, et al. Surgical resection following radiation therapy with concurrent gemcitabine in patients with previously unresectable adenocarcinoma of the pancreas. J Gastrointest Surg 2003;7:766-772. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13129554>.

414. Bickenbach KA, Gonen M, Tang LH, et al. Downstaging in pancreatic cancer: a matched analysis of patients resected following systemic treatment of initially locally unresectable disease. Ann Surg Oncol 2012;19:1663-1669. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22130621>.

415. Habermehl D, Kessel K, Welzel T, et al. Neoadjuvant chemoradiation with Gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. Radiat Oncol 2012;7:28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22385572>.

416. Kadera BE, Sunjaya DB, Isacoff WH, et al. Locally advanced pancreatic cancer: association between prolonged preoperative treatment and lymph-node negativity and overall survival. JAMA Surg 2014;149:145-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24306217>.

417. Massucco P, Capussotti L, Magnino A, et al. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. Ann Surg Oncol 2006;13:1201-1208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955382>.

418. Mondo EL, Noel MS, Katz AW, et al. Unresectable locally advanced pancreatic cancer: treatment with neoadjuvant leucovorin, fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin and assessment of surgical resectability. J Clin Oncol 2013;31:e37-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233707>.

419. Mornex F, Girard N, Delperio J-R, Partensky C. Radiochemotherapy in the management of pancreatic cancer--part I: neoadjuvant treatment.

Semin Radiat Oncol 2005;15:226-234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16183476>.

420. Quiros RM, Brown KM, Hoffman JP. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer. Cancer Invest 2007;25:267-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17612937>.

421. White RR, Hurwitz HI, Morse MA, et al. Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. Ann Surg Oncol 2001;8:758-765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11776488>.

422. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. PLoS Med 2010;7:e1000267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20422030>.

423. Mansson C, Bergenfeldt M, Brahmstaedt R, et al. Safety and preliminary efficacy of ultrasound-guided percutaneous irreversible electroporation for treatment of localized pancreatic cancer. Anticancer Res 2014;34:289-293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24403476>.

424. 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. Ann Surg 2015;262:486-494; discussion 492-484. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26258317>.

425. Martin RC, 2nd, McFarland K, Ellis S, Velanovich V. Irreversible electroporation therapy in the management of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. J Am Coll Surg 2012;215:361-369. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22726894>.

426. Jenks S. Shock therapy for late-stage pancreatic cancer gets closer look. J Natl Cancer Inst 2016;108:djw159. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27257026>.



427. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. Lancet 2004;363:1049-1057. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051286>.

428. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. Cancer 1987;60:2284-2303. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3326653>.

429. Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. Ann Surg 1987;206:358-365. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3632096>.

430. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA 2010;304:1073-1081. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823433>.

431. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28129987>.

432. Allison DC, Piantadosi S, Hruban RH, et al. DNA content and other factors associated with ten-year survival after resection of pancreatic carcinoma. J Surg Oncol 1998;67:151-159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9530884>.

433. Howard TJ, Krug JE, Yu J, et al. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. J Gastrointest Surg 2006;10:1338-1345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17175452>.

434. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. J Gastrointest Surg 2000;4:567-579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11307091>.

435. Bilimoria KY, Talamonti MS, Sener SF, et al. Effect of hospital volume on margin status after pancreaticoduodenectomy for cancer. J Am Coll Surg 2008;207:510-519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926452>.

436. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. J Gastrointest Surg 2006;10:1199-1210; discussion 1210-1191. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114007>.

437. Zervos EE, Rosemurgy AS, Al-Saif O, Durkin AJ. Surgical management of early-stage pancreatic cancer. Cancer Control 2004;11:23-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14749620>.

438. Abrams RA, Lowy AM, O'Reilly EM, et al. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2009;16:1751-1756. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390900>.

439. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery 2014;155:977-988. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24856119>.

440. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. TNM Classification of Malignant Tumours (ed 7th): John Wiley & Sons; 2009.

441. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. Ann Surg Oncol 2006;13:1035-1046. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16865597>.

442. Katz MH, Marsh R, Herman JM, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for optimal clinical trial design. Ann Surg Oncol 2013;20:2787-2795. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23435609>.



443. Petrucciani N, Nigri G, Debs T, et al. Frozen section analysis of the pancreatic margin during pancreaticoduodenectomy for cancer: Does extending the resection to obtain a secondary R0 provide a survival benefit? Results of a systematic review. *Pancreatology* 2016;16:1037-1043. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27697467>.

444. Talamonti M. Borderline resectable pancreatic cancer: a new classification for an old challenge. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1019-1020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16865593>.

445. Gumbs AA, Rodriguez Rivera AM, Milone L, Hoffman JP. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a review of 285 published cases. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1335-1341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21207166>.

446. Venkat R, Edil BH, Schulick RD, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2012;255:1048-1059. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511003>.

447. Nakeeb A, Lillemoe KD, Grosfeld JL. Surgical techniques for pancreatic cancer. *Minerva Chir* 2004;59:151-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15238889>.

448. Yeo TP, Hruban RH, Leach SD, et al. Pancreatic cancer. *Curr Probl Cancer* 2002;26:176-275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12399802>.

449. Baque P, Iannelli A, Delotte J, et al. Division of the right posterior attachments of the head of the pancreas with a linear stapler during pancreaticoduodenectomy: vascular and oncological considerations based on an anatomical cadaver-based study. *Surg Radiol Anat* 2009;31:13-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18712270>.

450. Evans DB, Pisters PW. Novel applications of endo GIA linear staplers during pancreaticoduodenectomy and total pancreatectomy. *Am J Surg* 2003;185:606-607. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781900>.

451. Harrison LE, Klimstra DS, Brennan MF. Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma. A contraindication for resection? *Ann Surg* 1996;224:342-347; discussion 347-349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8813262>.

452. Riediger H, Makowiec F, Fischer E, et al. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1106-1115. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16966029>.

453. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg* 2004;8:935-949. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585381>.

454. Stitzenberg KB, Watson JC, Roberts A, et al. Survival after pancreatectomy with major arterial resection and reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1399-1406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18320285>.

455. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2011;254:882-893. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22064622>.

456. Worni M, Castleberry AW, Clary BM, et al. Concomitant vascular reconstruction during pancreatectomy for malignant disease: a propensity score-adjusted, population-based trend analysis involving 10 206 patients. *Arch Surg* 2012;1-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247767>.

457. Christein JD, Kendrick ML, Iqbal CW, et al. Distal pancreatectomy for resectable adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2005;9:922-927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137585>.

458. Shoup M, Conlon KC, Klimstra D, Brennan MF. Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? *J*



Gastrointest Surg 2003;7:946-952; discussion 952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14675703>.

459. Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. Radical antegrade modular pancreatectomy procedure for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas: ability to obtain negative tangential margins. J Am Coll Surg 2007;204:244-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17254928>.

460. Mehrabi A, Hafezi M, Arvin J, et al. A systematic review and meta-analysis of laparoscopic versus open distal pancreatectomy for benign and malignant lesions of the pancreas: it's time to randomize. Surgery 2015;157:45-55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25482464>.

461. Stauffer JA, Rosales-Velderrain A, Goldberg RF, et al. Comparison of open with laparoscopic distal pancreatectomy: a single institution's transition over a 7-year period. HPB (Oxford) 2013;15:149-155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23297726>.

462. Pericleous S, Middleton N, McKay SC, et al. Systematic review and meta-analysis of case-matched studies comparing open and laparoscopic distal pancreatectomy: is it a safe procedure? Pancreas 2012;41:993-1000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22836858>.

463. Tran Cao HS, Lopez N, Chang DC, et al. Improved perioperative outcomes with minimally invasive distal pancreatectomy: results from a population-based analysis. JAMA Surg 2014;149:237-243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24402232>.

464. Hirono S, Kawai M, Okada K, et al. Pancreatic neck cancer has specific and oncologic characteristics regarding portal vein invasion and lymph node metastasis. Surgery 2016;159:426-440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26253244>.

465. Strasberg SM, Sanchez LA, Hawkins WG, et al. Resection of tumors of the neck of the pancreas with venous invasion: the "Whipple at the Splenic Artery (WATSA)" procedure. J Gastrointest Surg 2012;16:1048-1054. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22399270>.

466. Fortner JG. Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla, and other related sites. Tumor staging and results. Ann Surg 1984;199:418-425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6712317>.

467. Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, et al. Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. Pancreatic Tumor Study Group. Ann Surg 1996;223:154-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8597509>.

468. Leach SD, Lee JE, Charnsangavej C, et al. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. Br J Surg 1998;85:611-617. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635805>.

469. Clavien PA, Rudiger HA. A simple technique of portal vein resection and reconstruction during pancreaticoduodenectomy. J Am Coll Surg 1999;189:629-634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589601>.

470. Launois B, Stasik C, Bardaxoglou E, et al. Who benefits from portal vein resection during pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer? World J Surg 1999;23:926-929. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10449822>.

471. Taschieri AM, Elli M, Rovati M, et al. Surgical treatment of pancreatic tumors invading the spleno-mesenteric-portal vessels. An Italian Multicenter Survey. Hepatogastroenterology 1999;46:492-497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10228849>.

472. van Geenen RC, ten Kate FJ, de Wit LT, et al. Segmental resection and wedge excision of the portal or superior mesenteric vein during pancreaticoduodenectomy. Surgery 2001;129:158-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11174708>.

473. Yu XZ, Li J, Fu DL, et al. Benefit from synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreaticoduodenectomy for cancer: a



meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2014;40:371-378. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24560302>.

474. Kelly KJ, Winslow E, Kooby D, et al. Vein involvement during pancreaticoduodenectomy: is there a need for redefinition of "borderline resectable disease"? J Gastrointest Surg 2013;17:1209-1217; discussion 1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23620151>.

475. Traverso LW, Longmire WP, Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. Surg Gynecol Obstet 1978;146:959-962. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/653575>.

476. Huttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2016;2:Cd006053. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26905229>.

477. Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 1995;222:580-588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7574936>.

478. Topal B, Fieuws S, Aerts R, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre randomised trial. Lancet Oncol 2013;14:655-662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643139>.

479. Wolfgang CL, Pawlik TM. Pancreaticoduodenectomy: time to change our approach? Lancet Oncol 2013;14:573-575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643140>.

480. Hallet J, Zih FS, Deobald RG, et al. The impact of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: meta-analysis of randomized controlled trials. HPB (Oxford) 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25040921>.

481. Gomez T, Palomares A, Serradilla M, Tejedor L. Reconstruction after pancreatoduodenectomy: Pancreatojejunostomy vs pancreaticogastrostomy. World J Gastrointest Oncol 2014;6:369-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25232462>.

482. Bassi C, Falconi M, Molinari E, et al. Duct-to-mucosa versus end-to-side pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized trial. Surgery 2003;134:766-771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14639354>.

483. Sikora SS, Posner MC. Management of the pancreatic stump following pancreaticoduodenectomy. Br J Surg 1995;82:1590-1597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8548218>.

484. Strasberg SM, Drebin JA, Mokadam NA, et al. Prospective trial of a blood supply-based technique of pancreaticojejunostomy: effect on anastomotic failure in the Whipple procedure. J Am Coll Surg 2002;194:746-758. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081065>.

485. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. J Gastrointest Surg 2006;10:1280-1290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114014>.

486. Lowy AM, Lee JE, Pisters PW, et al. Prospective, randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. Ann Surg 1997;226:632-641. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9389397>.

487. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. Ann Surg 2000;232:419-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10973392>.



488. Allen PJ, Gonen M, Brennan MF, et al. Pasireotide for postoperative pancreatic fistula. *N Engl J Med* 2014;370:2014-2022. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24849084>.

489. Lillemoe KD, Cameron JL, Kim MP, et al. Does fibrin glue sealant decrease the rate of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2004;8:766-772. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531229>.

490. Cubilla AL, Fortner J, Fitzgerald PJ. Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area. *Cancer* 1978;41:880-887. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/638975>.

491. Nagai H, Kuroda A, Morioka Y. Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreatic cancer. A study of autopsy material. *Ann Surg* 1986;204:65-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3015059>.

492. Glanemann M, Shi B, Liang F, et al. Surgical strategies for treatment of malignant pancreatic tumors: extended, standard or local surgery? *World J Surg Oncol* 2008;6:123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19014474>.

493. Pisters P, Brennan M. Regional lymph node dissection for pancreatic adenocarcinoma. In: Evans D, Pisters P, Abbruzzese J, eds., eds. *Pancreatic Cancer*. New York: Springer-Verlag; 2002:139-151.

494. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg* 1998;228:508-517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9790340>.

495. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Ann Surg* 1999;229:613-622; discussion 622-614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235519>.

496. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma--part 3: update on 5-year survival. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1191-1204; discussion 1204-1196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16332474>.

497. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002;236:355-366; discussion 366-358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12192322>.

498. Nimura Y, Nagino M, Takao S, et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19:230-241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22038501>.

499. Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, et al. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2007;94:265-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17318801>.

500. Sun J, Yang Y, Wang X, et al. Meta-analysis of the Efficacies of Extended and Standard Pancreatoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma of the Head of the Pancreas. *World J Surg* 2014;38:2708-2715. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24912627>.

501. Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014;156:591-600. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25061003>.

502. Farnell MB, Aranha GV, Nimura Y, Michelassi F. The role of extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the head of the



pancreas: strength of the evidence. J Gastrointest Surg 2008;12:651-656. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18085343>.

503. Shrikhande SV, Barreto SG. Extended pancreatic resections and lymphadenectomy: An appraisal of the current evidence. World J Gastrointest Surg 2010;2:39-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160848>.

504. Cordera F, Arciero CA, Li T, et al. Significance of common hepatic artery lymph node metastases during pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2007;14:2330-2336. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17492334>.

505. Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T. The role of paraaortic lymph node involvement on early recurrence and survival after macroscopic curative resection with extended lymphadenectomy for pancreatic carcinoma. J Am Coll Surg 2006;203:345-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931307>.

506. Bottger TC, Junginger T. Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: critical analysis of 221 resections. World J Surg 1999;23:164-171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9880426>.

507. Braasch JW, Gray BN. Considerations that lower pancreaticoduodenectomy mortality. Am J Surg 1977;133:480-484. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/848682>.

508. Lerut JP, Gianello PR, Otte JB, Kestens PJ. Pancreaticoduodenal resection. Surgical experience and evaluation of risk factors in 103 patients. Ann Surg 1984;199:432-437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6712319>.

509. Gundry SR, Strodel WE, Knol JA, et al. Efficacy of preoperative biliary tract decompression in patients with obstructive jaundice. Arch Surg 1984;119:703-708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6428380>.

510. Hatfield AR, Tobias R, Terblanche J, et al. Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice. A prospective controlled clinical trial. Lancet 1982;2:896-899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6126752>.

511. Heslin MJ, Brooks AD, Hochwald SN, et al. A preoperative biliary stent is associated with increased complications after pancreatoduodenectomy. Arch Surg 1998;133:149-154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9484726>.

512. Lai EC, Mok FP, Fan ST, et al. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. Br J Surg 1994;81:1195-1198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7741850>.

513. McPherson GA, Benjamin IS, Hodgson HJ, et al. Pre-operative percutaneous transhepatic biliary drainage: the results of a controlled trial. Br J Surg 1984;71:371-375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6372935>.

514. Pitt HA, Gomes AS, Lois JF, et al. Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? Ann Surg 1985;201:545-553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2986562>.

515. Thomas JH, Connor CS, Pierce GE, et al. Effect of biliary decompression on morbidity and mortality of pancreaticoduodenectomy. Am J Surg 1984;148:727-731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6439064>.

516. Cavell LK, Allen PJ, Vinoya C, et al. Biliary self-expandable metal stents do not adversely affect pancreaticoduodenectomy. Am J Gastroenterol 2013;108:1168-1173. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23545711>.

517. Pisters PW, Hudec WA, Hess KR, et al. Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients. Ann Surg 2001;234:47-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420482>.



518. Adam AA, Evans DB, Khan A, et al. Efficacy and safety of self-expandable metal stents for biliary decompression in patients receiving neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2012;76:67-75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22483859>.

519. Mullen JT, Lee JH, Gomez HF, et al. Pancreaticoduodenectomy after placement of endobiliary metal stents. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1094-1104; discussion 1104-1095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16269380>.

520. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008;26:3487-3495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640929>.

521. Varadhachary GR, Wolff RA. The war on pancreatic cancer: are we gaining ground? *Oncology* 2011;24:1335-1336. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21294479>.

522. Krokidis M, Fanelli F, Orgera G, et al. Percutaneous palliation of pancreatic head cancer: randomized comparison of ePTFE/FEP-covered versus uncovered nitinol biliary stents. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;34:352-361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20467870>.

523. Kullman E, Frozanpor F, Soderlund C, et al. Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2010;72:915-923. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034892>.

524. Chun HJ, Kim ES, Hyun JJ, et al. Gastrointestinal and biliary stents. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:234-243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20136988>.

525. Ho H, Mahajan A, Gosain S, et al. Management of complications associated with partially covered biliary metal stents. *Dig Dis Sci*

2010;55:516-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19267200>.

526. Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, et al. A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2010;72:907-914. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034891>.

527. Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1995;222:638-645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7487211>.

528. Gordon TA, Burleyson GP, Tielsch JM, Cameron JL. The effects of regionalization on cost and outcome for one general high-risk surgical procedure. *Ann Surg* 1995;221:43-49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7826160>.

529. Ho V, Heslin MJ. Effect of hospital volume and experience on in-hospital mortality for pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2003;237:509-514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12677147>.

530. Imperato PJ, Nenner RP, Starr HA, et al. The effects of regionalization on clinical outcomes for a high risk surgical procedure: a study of the Whipple procedure in New York State. *Am J Med Qual* 1996;11:193-197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8972936>.

531. Rosemurgy AS, Bloomston M, Serafini FM, et al. Frequency with which surgeons undertake pancreaticoduodenectomy determines length of stay, hospital charges, and in-hospital mortality. *J Gastrointest Surg* 2001;5:21-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11309644>.

532. Sosa JA, Bowman HM, Gordon TA, et al. Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. *Ann Surg* 1998;228:429-438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742926>.



533. Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, et al. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg* 2000;232:786-795. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11088073>.

534. Simunovic M, To T, Theriault M, Langer B. Relation between hospital surgical volume and outcome for pancreatic resection for neoplasm in a publicly funded health care system. *CMAJ* 1999;160:643-648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10101998>.

535. van Heek NT, Kuhlmann KF, Scholten RJ, et al. Hospital volume and mortality after pancreatic resection: a systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands. *Ann Surg* 2005;242:781-788, discussion 788-790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16327488>.

536. Birkmeyer JD, Finlayson SR, Tosteson AN, et al. Effect of hospital volume on in-hospital mortality with pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 1999;125:250-256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10076608>.

537. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128-1137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948273>.

538. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Multimodality therapy for pancreatic cancer in the U.S. : utilization, outcomes, and the effect of hospital volume. *Cancer* 2007;110:1227-1234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17654662>.

539. La Torre M, Nigri G, Ferrari L, et al. Hospital volume, margin status, and long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 2012;78:225-229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22369834>.

540. Hyder O, Dodson RM, Nathan H, et al. Influence of patient, physician, and hospital factors on 30-day readmission following pancreatoduodenectomy in the United States. *JAMA Surg* 2013;148:1095-1102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24108580>.

541. Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer--are we there yet? *Histopathology* 2008;52:787-796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18081813>.

542. Washington K, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the pancreas. In: *Pathologists CoA ed. Cancer Protocol Templates*; 2016. Available at: <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-pancreasexo-16protocol-3400.pdf>.

543. Gebhardt C, Meyer W, Reichel M, Wunsch PH. Prognostic factors in the operative treatment of ductal pancreatic carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2000;385:14-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10664114>.

544. Mitsunaga S, Hasebe T, Iwasaki M, et al. Important prognostic histological parameters for patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Cancer Sci* 2005;96:858-865. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16367904>.

545. Elshaer M, Gravante G, Kosmin M, et al. A systematic review of the prognostic value of lymph node ratio, number of positive nodes and total nodes examined in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann R Coll Surg Engl* 2017;99:101-106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27869496>.

546. Tang LH, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the exocrine pancreas. 2013. Available at: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/PancreasEndo_13protocol_3201.pdf.

547. Huebner M, Kendrick M, Reid-Lombardo KM, et al. Number of lymph nodes evaluated: prognostic value in pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2012;16:920-926. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421988>.

548. Opfermann KJ, Wahlquist AE, Garrett-Mayer E, et al. Adjuvant radiotherapy and lymph node status for pancreatic cancer: results of a



study from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry Data. Am J Clin Oncol 2014;37:112-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23211221>.

549. Valsangkar NP, Bush DM, Michaelson JS, et al. N0/N1, PNL, or LNR? The effect of lymph node number on accurate survival prediction in pancreatic ductal adenocarcinoma. J Gastrointest Surg 2013;17:257-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23229885>.

550. Ashfaq A, Pockaj BA, Gray RJ, et al. Nodal counts and lymph node ratio impact survival after distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. J Gastrointest Surg 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24916590>.

551. John BJ, Naik P, Ironside A, et al. Redefining the R1 resection for pancreatic ductal adenocarcinoma: tumour lymph nodal burden and lymph node ratio are the only prognostic factors associated with survival. HPB (Oxford) 2013;15:674-680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23458477>.

552. Robinson SM, Rahman A, Haugk B, et al. Metastatic lymph node ratio as an important prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma. Eur J Surg Oncol 2012;38:333-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22317758>.

553. Shamseddine AI, Mukherji D, Melki C, et al. Lymph node ratio is an independent prognostic factor after resection of periampullary malignancies: data from a tertiary referral center in the middle East. Am J Clin Oncol 2014;37:13-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23111358>.

554. Wentz SC, Zhao ZG, Shyr Y, et al. Lymph node ratio and preoperative CA 19-9 levels predict overall survival and recurrence-free survival in patients with resected pancreatic adenocarcinoma. World J Gastrointest Oncol 2012;4:207-215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23444312>.

555. Classification of pancreatic cancer (ed 2). Tokyo: Kanehara, Japan Pancreas Society 2003.

556. Campbell F, Foulis AK, Verbeke CC. Dataset for the histopathological reporting of carcinomas of the pancreas, ampulla of Vater and common bile duct. The Royal College of Pathologists 2010. Available at: <http://www.rcpath.org/Resources/RCPath/Migrated%20Resources/Documents/D/datasethistopathologicalreportingcarcinomasmay10.pdf>.

557. Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the Pancreas: Afip Atlas of Tumor Pathology; 4th Series Fascicle 6: American Registry of Pathology; Armed Forces Institutes of Pathology; 2007.

558. Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a "true" R0 resection? Ann Surg 2013;257:731-736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22968073>.

559. Frampton AE, Gall TM, Krell J, et al. Is there a 'margin' for error in pancreatic cancer surgery? Future Oncol 2013;9:31-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23252561>.

560. Gnerlich JL, Luka SR, Deshpande AD, et al. Microscopic margins and patterns of treatment failure in resected pancreatic adenocarcinoma. Arch Surg 2012;147:753-760. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22911074>.

561. Delpero JR, Bachellier P, Regenet N, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. HPB (Oxford) 2014;16:20-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23464850>.

562. Sinn M, Liersch T, Gellert K, et al. CONKO-005: Adjuvant therapy in R0 resected pancreatic cancer patients with gemcitabine plus erlotinib versus gemcitabine for 24 weeks--A prospective randomized phase III study. ASCO Meeting Abstracts 2015;33:4007. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4007.

563. Postlewait LM, Ethun CG, Kooby DA, et al. Combination gemcitabine/cisplatin therapy and ERCC1 expression for resected



pancreatic adenocarcinoma: Results of a Phase II prospective trial. J Surg Oncol 2016;114:336-341. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27501338>.

564. Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. J Clin Oncol 2014;32:504-512. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419109>.

565. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27265347>.

566. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. Journal of Clinical Oncology 2018;36:LBA4001-LBA4001. Available at:

http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA4001.

567. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. QUASAR Collaborative Group. Lancet 2000;355:1588-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821362>.

568. Jager E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. Study Group for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1. J Clin Oncol 1996;14:2274-2279. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708717>.

569. O'Connell MJ. A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group study. Cancer 1989;63:1026-1030. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2465076>.

570. Reni M. Neoadjuvant treatment for resectable pancreatic cancer: time for phase III testing? World J Gastroenterol 2010;16:4883-4887. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20954273>.

571. Araujo RL, Gaujoux S, Huguet F, et al. Does pre-operative chemoradiation for initially unresectable or borderline resectable pancreatic adenocarcinoma increase post-operative morbidity? A case-matched analysis. HPB (Oxford) 2013;15:574-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23458208>.

572. Lim KH, Chung E, Khan A, et al. Neoadjuvant therapy of pancreatic cancer: the emerging paradigm? Oncologist 2012;17:192-200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22250057>.

573. Cloyd JM, Crane CH, Koay EJ, et al. Impact of hypofractionated and standard fractionated chemoradiation before pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. Cancer 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27243381>.

574. Le Scodan R, Mornex F, Girard N, et al. Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review. Ann Oncol 2009;20:1387-1396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19502533>.

575. Dholakia AS, Hacker-Prietz A, Wild AT, et al. Resection of borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant chemoradiation does not depend on improved radiographic appearance of tumor-vessel relationships. J Radiat On 2013;2:413-425. Available at: <http://citations.springer.com/item?doi=10.1007/s13566-013-0115-6>.

576. Katz MH, Fleming JB, Bhosale P, et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. Cancer 2012;118:5749-5756. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22605518>.

577. Esnaola NF, Chaudhary UB, O'Brien P, et al. Phase 2 trial of induction gemcitabine, oxaliplatin, and cetuximab followed by selective capecitabine-based chemoradiation in patients with borderline resectable



or unresectable locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88:837-844. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24606850>.

578. Festa V, Andriulli A, Valvano MR, et al. Neoadjuvant chemo-radiotherapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer: a meta-analytical evaluation of prospective studies. Jop 2013;14:618-625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24216547>.

579. Kim EJ, Ben-Josef E, Herman JM, et al. A multi-institutional phase 2 study of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin with radiation therapy in patients with pancreatic cancer. Cancer 2013;119:2692-2700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23720019>.

580. Landry J, Catalano PJ, Staley C, et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus radiotherapy versus gemcitabine, 5-fluorouracil, and cisplatin followed by radiotherapy and 5-fluorouracil for patients with locally advanced, potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. J Surg Oncol 2010;101:587-592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20461765>.

581. Marti JL, Hochster HS, Hiotis SP, et al. Phase I/II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy and surgery for locoregionally advanced pancreatic cancer. Ann Surg Oncol 2008;15:3521-3531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18830756>.

582. Van Buren G, 2nd, Ramanathan RK, Krasinskas AM, et al. Phase II study of induction fixed-dose rate gemcitabine and bevacizumab followed by 30 Gy radiotherapy as preoperative treatment for potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2013;20:3787-3793. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23904005>.

583. Katz MH, Shi Q, Ahmad SA, et al. Preoperative modified FOLFIRINOX treatment followed by capecitabine-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101. JAMA Surg 2016:e161137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27275632>.

584. Katz MH, Crane CH, Varadhachary G. Management of borderline resectable pancreatic cancer. Semin Radiat Oncol 2014;24:105-112. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24635867>.

585. McClaine RJ, Lowy AM, Sussman JJ, et al. Neoadjuvant therapy may lead to successful surgical resection and improved survival in patients with borderline resectable pancreatic cancer. HPB (Oxford) 2010;12:73-79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20495649>.

586. Stokes JB, Nolan NJ, Stelow EB, et al. Preoperative capecitabine and concurrent radiation for borderline resectable pancreatic cancer. Ann Surg Oncol 2011;18:619-627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21213060>.

587. Laurence JM, Tran PD, Morarji K, et al. A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. J Gastrointest Surg 2011;15:2059-2069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21913045>.

588. Christians KK, Tsai S, Mahmoud A, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreas cancer: a new treatment paradigm? Oncologist 2014;19:266-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24569947>.

589. Tinchon C, Hubmann E, Pichler A, et al. Safety and efficacy of neoadjuvant FOLFIRINOX treatment in a series of patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. Acta Oncol 2013;52:1231-1233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23445338>.

590. Kim SS, Nakakura EK, Wang ZJ, et al. Preoperative FOLFIRINOX for borderline resectable pancreatic cancer: Is radiation necessary in the modern era of chemotherapy? J Surg Oncol 2016;114:587-596. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27444658>.

591. Mellon EA, Hoffer SE, Springett GM, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic



adenocarcinoma. Acta Oncol 2015;54:979-985. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25734581>.

592. Mokdad AA, Minter RM, Zhu H, et al. Neoadjuvant therapy followed by resection versus upfront resection for resectable pancreatic cancer: a propensity score matched analysis. J Clin Oncol 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27621388>.

593. Artinyan A, Anaya DA, McKenzie S, et al. Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in resectable pancreatic adenocarcinoma. Cancer 2011;117:2044-2049. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523715>.

594. Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. Ann Surg Oncol 2001;8:123-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11258776>.

595. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. Arch Surg 1992;127:1335-1339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1359851>.

596. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. J Clin Oncol 2008;26:3496-3502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640930>.

597. Hoffman JP, Weese JL, Solin LJ, et al. A pilot study of preoperative chemoradiation for patients with localized adenocarcinoma of the pancreas. Am J Surg 1995;169:71-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7818001>.

598. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, et al. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 1998;16:317-323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440759>.

599. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. Ann Surg Oncol 2007;14:2088-2096. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17453298>.

600. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. J Clin Oncol 1997;15:928-937. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060530>.

601. Talamonti MS, Small W, Mulcahy MF, et al. A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. Ann Surg Oncol 2006;13:150-158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418882>.

602. Abbott DE, Tzeng CW, Merkow RP, et al. The cost-effectiveness of neoadjuvant chemoradiation is superior to a surgery-first approach in the treatment of pancreatic head adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2013;20 Suppl 3:S500-508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23397153>.

603. Palta M, Willett C, Czito B. Role of radiation therapy in patients with resectable pancreatic cancer. Oncology (Williston Park) 2011;25:715-721, 727. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21874833>.

604. Takahashi H, Ogawa H, Ohigashi H, et al. Preoperative chemoradiation reduces the risk of pancreatic fistula after distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. Surgery 2011;150:547-556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621236>.

605. Andriulli A, Festa V, Botteri E, et al. Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies. Ann Surg Oncol 2012;19:1644-1662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22012027>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021

胰腺癌

606. Chua TC, Saxena A. Preoperative chemoradiation followed by surgical resection for resectable pancreatic cancer: a review of current results. *Surg Oncol* 2011;20:e161-168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21704510>.

607. Pingpank JF, Hoffman JP, Ross EA, et al. Effect of preoperative chemoradiotherapy on surgical margin status of resected adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2001;5:121-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331473>.

608. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer : Results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlenther Onkol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25252602>.

609. Tachezy M, Gebauer F, Petersen C, et al. Sequential neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) followed by curative surgery vs. primary surgery alone for resectable, non-metastasized pancreatic adenocarcinoma: NEOPA- a randomized multicenter phase III study (NCT01900327, DRKS00003893, ISRCTN82191749). *BMC Cancer* 2014;14:411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24906700>.

610. Furman MJ, Lambert LA, Sullivan ME, Whalen GF. Rational follow-up after curative cancer resection. *J Clin Oncol* 2013;31:1130-1133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23358986>.

611. Tzeng CW, Fleming JB, Lee JE, et al. Yield of clinical and radiographic surveillance in patients with resected pancreatic adenocarcinoma following multimodal therapy. *HPB (Oxford)* 2012;14:365-372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22568412>.

612. Tzeng CW, Abbott DE, Cantor SB, et al. Frequency and intensity of postoperative surveillance after curative treatment of pancreatic cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2197-2203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23408126>.

613. Witkowski ER, Smith JK, Ragulin-Coyne E, et al. Is it worth looking? Abdominal imaging after pancreatic cancer resection: a national study. *J*

Gastrointest Surg 2012;16:121-128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21972054>.

614. Tempero MA, Berlin J, Ducreux M, et al. Pancreatic cancer treatment and research: an international expert panel discussion. *Ann Oncol* 2011;22:1500-1506. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21199884>.

615. Zhou Y, Song A, Wu L, et al. Second pancreatectomy for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma in the remnant pancreas: A pooled analysis. *Pancreatology* 2016;16:1124-1128. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717684>.

616. Katz MH, Wang H, Fleming JB, et al. Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:836-847. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19194760>.

617. Meyers MO, Meszoely IM, Hoffman JP, et al. Is reporting of recurrence data important in pancreatic cancer? *Ann Surg Oncol* 2004;11:304-309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993026>.

618. Arnaoutakis GJ, Rangachari D, Laheru DA, et al. Pulmonary resection for isolated pancreatic adenocarcinoma metastasis: an analysis of outcomes and survival. *J Gastrointest Surg* 2011;15:1611-1617. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21725701>.

619. House MG, Choti MA. Palliative therapy for pancreatic/biliary cancer. *Surg Clin North Am* 2005;85:359-371. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15833477>.

620. Soderlund C, Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2006;63:986-995. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16733114>.

621. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*



2006:CD004200. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625598>.

622. Kitano M, Yamashita Y, Tanaka K, et al. Covered self-expandable metal stents with an anti-migration system improve patency duration without increased complications compared with uncovered stents for distal biliary obstruction caused by pancreatic carcinoma: a randomized multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1713-1722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24042190>.

623. Maire F, Hammel P, Ponsot P, et al. Long-term outcome of biliary and duodenal stents in palliative treatment of patients with unresectable adenocarcinoma of the head of pancreas. *Am J Gastroenterol* 2006;101:735-742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635221>.

624. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999;230:322-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10493479>.

625. Van Heek NT, De Castro SM, van Eijck CH, et al. The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. *Ann Surg* 2003;238:894-902; discussion 902-895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14631226>.

626. Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, et al. Chemical splanchicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1993;217:447-455; discussion 456-447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683868>.

627. Wyse JM, Carone M, Paquin SC, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3541-3546. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844506>.

628. Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1092-1099. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14996778>.

629. Jeurnink SM, Polinder S, Steyerberg EW, et al. Cost comparison of gastrojejunostomy versus duodenal stent placement for malignant gastric outlet obstruction. *J Gastroenterol* 2010;45:537-543. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20033227>.

630. Jeurnink SM, Steyerberg EW, Hof G, et al. Gastrojejunostomy versus stent placement in patients with malignant gastric outlet obstruction: a comparison in 95 patients. *J Surg Oncol* 2007;96:389-396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17474082>.

631. Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2007;7:18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17559659>.

632. Gurusamy KS, Kumar S, Davidson BR. Prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD008533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450583>.

633. Gao L, Yang YJ, Xu HY, et al. A randomized clinical trial of nerve block to manage end-stage pancreatic cancerous pain. *Tumour Biol* 2014;35:2297-2301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24163058>.

634. Zhong W, Yu Z, Zeng JX, et al. Celiac plexus block for treatment of pain associated with pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pain Pract* 2014;14:43-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23682788>.

635. Lavu H, Lengel HB, Sell NM, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled trial on the efficacy of ethanol celiac plexus neurolysis in patients with operable pancreatic and periampullary



adenocarcinoma. J Am Coll Surg 2015;220:497-508. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667135>.

636. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. Curr Gastroenterol Rep 2007;9:116-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418056>.

637. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. Gut 2005;54 Suppl 6:vi1-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951527>.

638. Sikkens EC, Cahen DL, Kuipers EJ, Bruno MJ. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24:337-347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20510833>.

639. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. J Gastroenterol Hepatol 2011;26 Suppl 2:12-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323992>.

640. Lemaire E, O'Toole D, Sauvanet A, et al. Functional and morphological changes in the pancreatic remnant following pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastric anastomosis. Br J Surg 2000;87:434-438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10759738>.

641. Woo SM, Joo J, Kim SY, et al. Efficacy of pancreatic exocrine replacement therapy for patients with unresectable pancreatic cancer in a randomized trial. Pancreatol 2016;16:1099-1105. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27618657>.

642. Epstein AS, O'Reilly EM. Exocrine pancreas cancer and thromboembolic events: a systematic literature review. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:835-846. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773799>.

643. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2006;24:484-490. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421425>.

644. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003;349:146-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853587>.

645. Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, et al. Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-004 trial. J Clin Oncol 2015;33:2028-2034. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25987694>.

646. Riess H, Pelzer U, Deuschinoff G, et al. A prospective, randomized trial of chemotherapy with or without the low molecular weight heparin (LMWH) enoxaparin in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (APC): Results of the CONKO 004 trial [abstract]. J Clin Oncol 2009;27(suppl):LBA4506. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/18S/LBA4506?sid=e598f786-51a5-42d1-82a4-08d6f1163f76>.

647. Wang YU, Yuan C, Liu X. Characteristics of gastrointestinal hemorrhage associated with pancreatic cancer: A retrospective review of 246 cases. Mol Clin Oncol 2015;3:902-908. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26171204>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4486881/pdf/mco-03-04-0902.pdf>.

648. Revel-Mouroz P, Mokrane FZ, Collot S, et al. Hemostatic embolization in oncology. Diagn Interv Imaging 2015;96:807-821. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26188637>.

649. Imbesi JJ, Kurtz RC. A multidisciplinary approach to gastrointestinal bleeding in cancer patients. J Support Oncol 2005;3:101-110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15796441>.

650. Lee JA, Lim DH, Park W, et al. Radiation therapy for gastric cancer bleeding. Tumori 2009;95:726-730. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20210237>.



651. Thacker PG, Friese JL, Loe M, et al. Embolization of nonliver visceral tumors. *Semin Intervent Radiol* 2009;26:262-269. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21326571>

652. Homma H, Doi T, Mezawa S, et al. A novel arterial infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization. *Cancer* 2000;89:303-313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10918160>.

653. Boyd AD, Brown D, Henrickson C, et al. Screening for depression, sleep-related disturbances, and anxiety in patients with adenocarcinoma of the pancreas: a preliminary study. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:650707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22666142>.

654. Turaga KK, Malafa MP, Jacobsen PB, et al. Suicide in patients with pancreatic cancer. *Cancer* 2011;117:642-647. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824626>.

655. Philip PA, Mooney M, Jaffe D, et al. Consensus report of the national cancer institute clinical trials planning meeting on pancreas cancer treatment. *J Clin Oncol* 2009;27:5660-5669. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858397>.

656. Van Laethem JL, Verslype C, Iovanna JL, et al. New strategies and designs in pancreatic cancer research: consensus guidelines report from a European expert panel. *Ann Oncol* 2012;23:570-576. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810728>.

657. Tempero MA, Klimstra D, Berlin J, et al. Changing the way we do business: recommendations to accelerate biomarker development in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:538-540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23344262>.

658. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. American society of clinical oncology perspective: raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol* 2014;32:1277-1280. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24638016>.

659. Rahib L, Fleshman JM, Matrisian LM, Berlin JD. Evaluation of pancreatic cancer clinical trials and benchmarks for clinically meaningful future trials: a systematic review. *JAMA Oncol* 2016;2:1209-1216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27270617>.

660. Philip PA, Chansky K, LeBlanc M, et al. Historical controls for metastatic pancreatic cancer: benchmarks for planning and analyzing single-arm phase II trials. *Clin Cancer Res* 2014;20:4176-4185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24914040>.

661. Varadhachary GR, Evans DB. Rational study endpoint(s) for preoperative trials in pancreatic cancer: pathologic response rate, margin negative resection, overall survival or 'all of the above'? *Ann Surg Oncol* 2013;20:3712-3714. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23943023>.

662. Bao Z, Cao C, Geng X, et al. Effectiveness and safety of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2015. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26399274>.

663. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244-250. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366685>.

664. Domchek SM, Hendifar AE, McWilliams RR, et al. RUCAPANC: An open-label, phase 2 trial of the PARP inhibitor rucaparib in patients (pts) with pancreatic cancer (PC) and a known deleterious germline or somatic BRCA mutation. *ASCO Meeting Abstracts* 2016;34:4110. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/34/15_suppl/4110.

665. Singhi AD, Ali SM, Lacy J, et al. Identification of targetable ALK rearrangements in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:555-562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28476735>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021

Pancreatic Adenocarcinoma

NCCN



666. Johansson H, Andersson R, Bauden M, et al. Immune checkpoint therapy for pancreatic cancer. World J Gastroenterol 2016;22:9457-9476. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27920468>.

667. Pogue-Geile KL, Chen R, Bronner MP, et al. Palladin mutation causes familial pancreatic cancer and suggests a new cancer mechanism. PLoS Med 2006;3:e516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194196>.

645. Wayne JD, Abdalla EK, Wolff RA, et al. Localized adenocarcinoma of the pancreas: the rationale for preoperative chemoradiation. Oncologist 2002;7:34-45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11854545>.

Discussion
update in
progress

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中获得最佳治疗，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。