



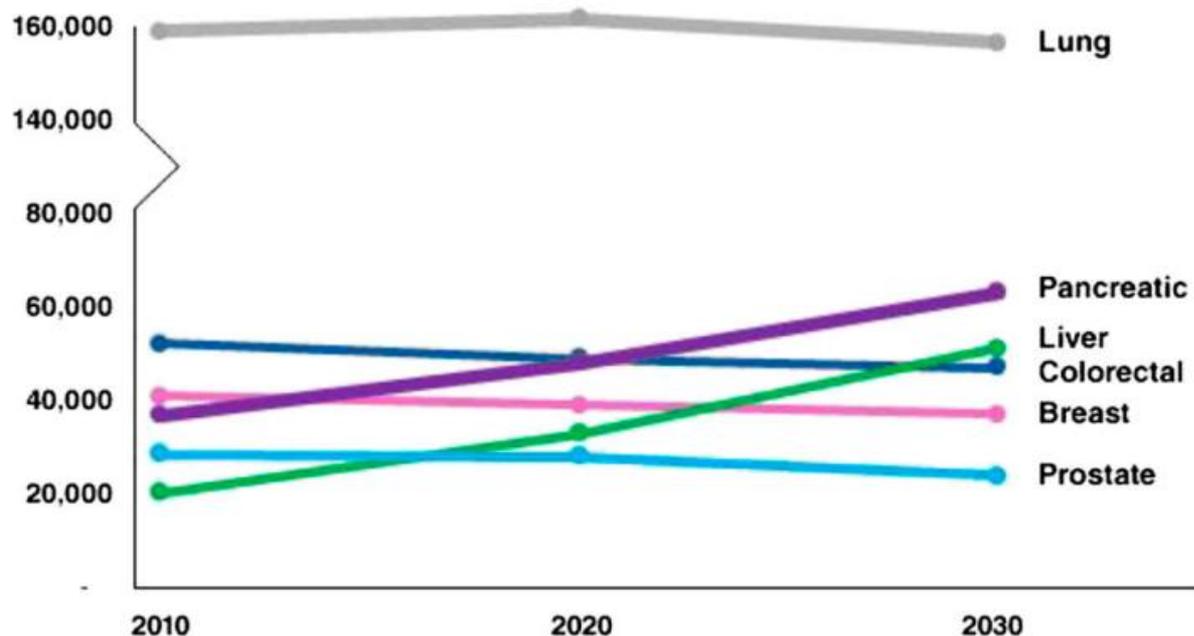
ASCO胰腺癌新进展

中山大学附属第三医院肿瘤内科 陈展洪

胰腺癌是一个局部病变为主的全身性疾病

- 2016年预计美国新发53,070例，死亡41,780例；
- 胰腺癌预后极差，死亡率排在第4位；
- 2030年死亡率排行第二位；
- 手术是目前疾病根治的基础，但是80%—85% 诊断时都无法手术；
- 美国胰腺癌5年生存率从5%提升到7%，依然是目前生存率最低肿瘤

Projected Number of Cancer Deaths, 2010 to 2030



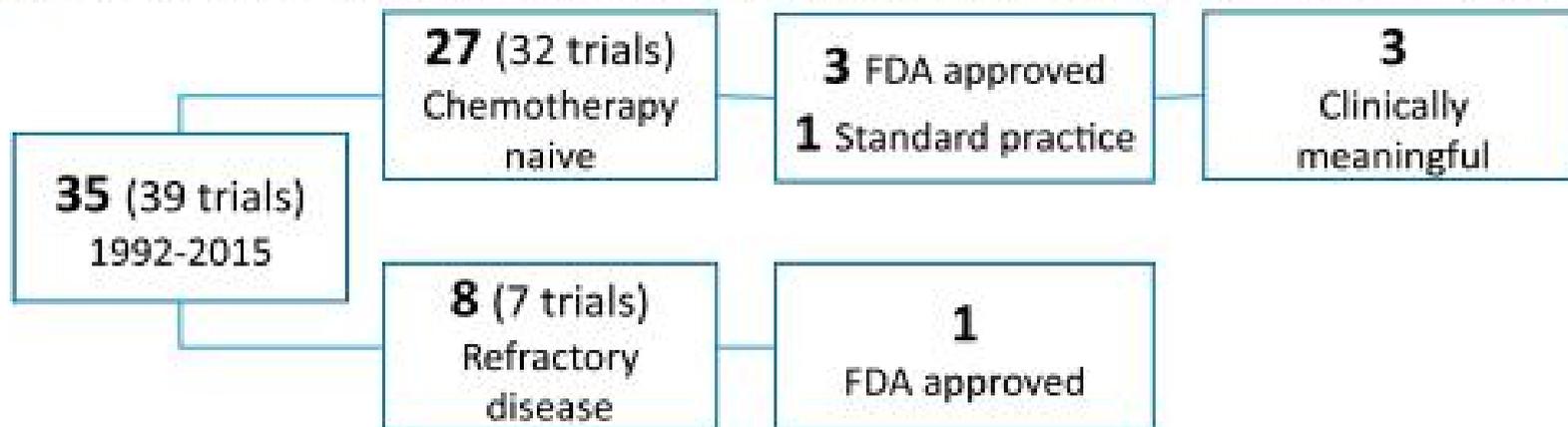
胰腺癌诊治中常遇到的问题

- ❏ 难以明确诊断，尤其肿瘤位于胰腺颈部时；
- ❏ 患者年龄偏大，55岁后发病率急剧升高，70岁左右为高发年龄段；
- ❏ 病情变化迅速：疼痛、厌食、血栓、消化道出血、腹水、恶病质及抑郁常见，病情常常突然变化；



23年来III期临床基本以失败告终为主，成功的只有4个

Agents/Combinations in Phase III Clinical Trials for Pancreatic Adenocarcinoma, 1992 to 2015



胰腺癌分期 和五年生存率

Stage Classification*

占比

5年生存率

局部可切除



9%

26%

局部不可切除



28%

10%

转移性



53%

2%

*Unknown: 10%; 5-yr survival 4.4%

Siegel R, et al. CA Cancer J Clin. 2015;65:5-29.

荟萃分析：乙肝可能增加胰腺癌风险

- 研究共纳入了七个病例对照研究和三个队列研究，涉及5883例胰腺癌患者，其中有九项研究提供足够的证据证明HBV表面抗原（HBsAg）状态与患PaC风险
- 研究结果发现，在HBV表面抗原（HBsAg）阳性的个体中，患PaC的总OR值为1.22，相比于从未接触过HBV感染的个体，慢性或非活动性HBsAg携带者（HBsAg阳性）患PaC风险的总OR值为1.60，而抗-HBc阳性但抗-HBs阴性者，患PaC风险的总OR值为1.76。而HBeAg阳性个体与HBeAg阴性个体相比，总OR值为1.71。

手术微创及纳米刀

- ✧ 腹腔镜及机器人手术、术中放疗
- ✧ 纳米刀延长局部晚期胰腺癌生存时间
- ✧ 纳米刀又称不可逆电穿孔技术，是一项新的肿瘤消融技术。
- ✧ 2015年获批进入我国用于肝脏及胰腺等部位的软组织肿瘤消融。
- ✧ 其原理是采用高压电脉冲使细胞脂质双分子层发生纳米级穿孔，细胞膜通透性增加，诱导靶细胞死亡。



纳米刀

- ✧ 优点主要有：①消融过程中不产热；②不损伤血管、神经、胆管及骨骼；③治疗时间短，可在微秒到毫秒内有效导致组织死亡，节省治疗时间；④治疗后患者能够正常愈合。
- ✧ 患者要求：①患者术前诊断符合局部进展期胰腺癌诊断标准；②未安装心脏起搏器及金属支架，无癫痫病史、心律失常病史和严重心血管病史等，近期未发生过心肌梗死的患者；③肿瘤最大直径 < 5cm
- ✧ 200例患者，接受纳米刀联合化疗放疗，有效改善患者生存率
- ✧ 止痛效果明显

- ❏ “纳米刀”是一种治疗胰腺癌、肝癌新型的微创消融技术，2012年美国FDA批准用于临床治疗。2015年中国批准用于临床治疗。
- ❏ 消融时间短。治疗直径约3cm的实体肿瘤时，纳米刀一般只需90个100毫秒的超短脉冲。一组治疗时间不到一分钟。因此即使有3' 4个相互重叠的消融区，全程的消融时间也不会超过5分钟。
- ❏ 治疗区域的血管、神经等重要组织得以保留。纳米刀消融技术的另一个特点是它能够保护消融区内重要的组织结构。经过纳米刀治疗的肝组织中，其重要结构，如肝动脉，肝静脉，门脉，肝内胆管均能得到良好的保护。
- ❏ 不受热岛效应影响。纳米刀的消融主要是通过电脉冲击穿细胞膜，在此过程中不会产生热量，也不会受到其他外界温度影响。而传统的热消融或者冷消融，若消融区域内存在较大血管，其热量就会被血流带走，导致周边消融不彻底。

早期诊断是提高胰腺癌整体疗效的关键

日本数据	N	MST	5年生存率
肿瘤小于等于 2cm	867	27.4月	31.7%
肿瘤2.1至4cm	3742	13.1月	12.9%
肿瘤4.1至6cm	1898	9.2月	7.6%
肿瘤大于等于6.1cm	835	7.6月	11.4%
胰腺癌早期诊断率为5%左右			
斋藤报道：2.3%（74/3238）			
郑树森报道：5.7%（17/321）			
医科院肿瘤医院：6.6%（24/365）			

PET/CT是否优于CT?

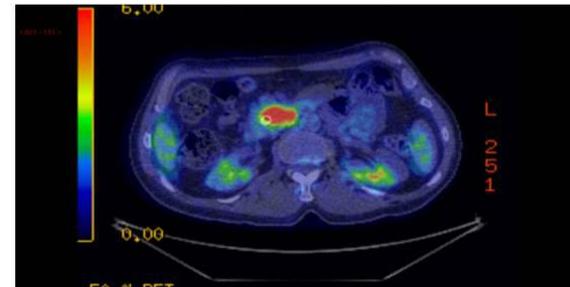


Diagnostic accuracy of PET/CT for pancreatic cancer

(n= 550 pts)

	MDCT (95%CI)	PET/CT (95%CI)	Relative	p-value
Sensitivity	88.5% (84.6%, 92.4%)	92.7% (89.6%, 95.9%)	1.05 (1.01, 1.09)	0.010
Specificity	70.6% (65.3%, 75.8%)	75.8% (70.8%, 80.7%)	1.07 (1.01, 1.14)	0.023
PPV	73.1% (68.2%, 78.0%)	77.6% (72.9%, 82.2%)	1.06 (1.00, 1.13)	0.062
NPV	87.1% (82.9%, 91.5%)	92.0% (88.6%, 95.5%)	1.06 (1.00, 1.11)	0.031

PPV=positive predictive value; NPV=negative predictive value; 95%CI= 95% confidence interval)



结论:PET/CT优于CT

Conclusions

- ❑ PET-PANC is the first multi centre, prospective, large scale study of PET/CT in the diagnosis, staging and management of patients with suspected pancreatic cancer.
- ❑ PET/CT provided significant incremental diagnostic benefit in addition to MDCT in the diagnosis of pancreatic cancer.
- ❑ PET/CT corrected the staging of pancreatic cancer in a significant proportion of patients (56 patients (14%).
- ❑ PET/CT influenced management in 45% of patients, and prevented resection in 58 (20%) patients scheduled for surgery.
- ❑ PET/CT was cost effective at current costs of PET/CT to the UK NHS (QALY gain of 0.0157) and was most cost effective for patients with suspected pancreatic cancer planned to undergo resection.

LCTU



 **NHS**
National Institute for
Health Research

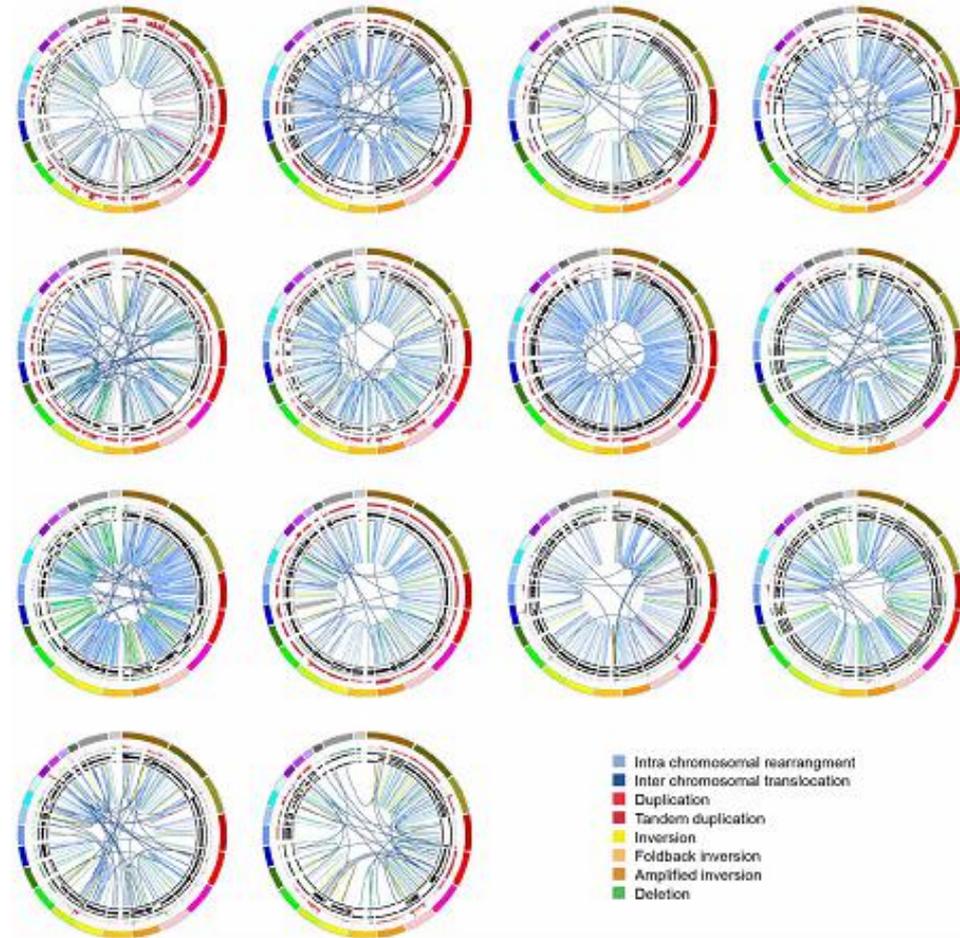
2015年nature: 腺癌的全基因测序及分子分型

- ✧ 100例患者进行全基因测序及copy number variation
- ✧ 发现染色体重排导致的基因破坏在胰腺癌患者中普遍存在
- ✧ 影响导致胰腺癌发生的关键基因，如TP53，SMAD4，CDKN2A、ARID1A和ROBO2
- ✧ 发现新的胰腺癌驱动因子，如KDM6A和PREX2



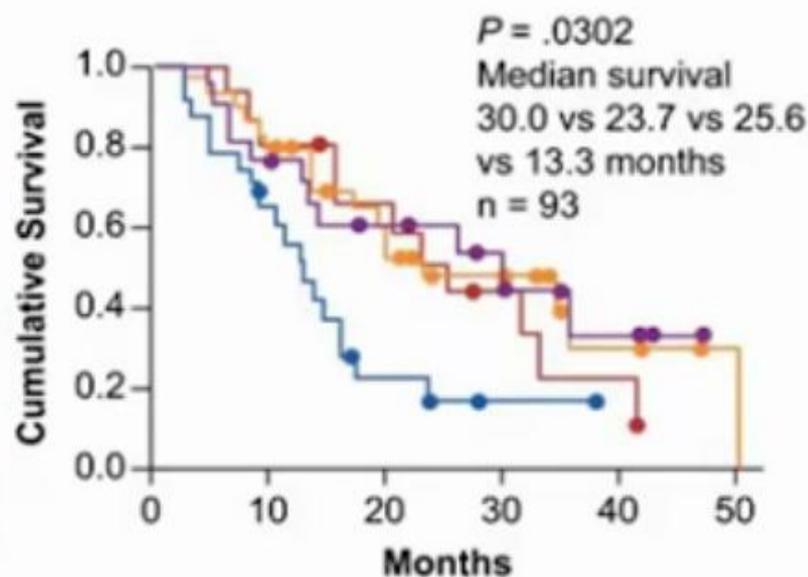
胰腺癌的全基因测序及分子分型

- 分子分型分为
- 稳定型20%
- 局部重排型30%
- 分散型36%
- 不稳定型14%。
- 不稳定型患者5例患者接受含铂类方案化疗，CR2例PR2例。



Extended Data Figure 8. The unstable subtype in pancreatic ductal adenocarcinoma
The 14 unstable tumours are shown using circo. The coloured outer rings are chromosomes, the next ring depicts copy number (red represents gain and green represents loss), the next is the B allele frequency. The inner lines represent chromosome structural rearrangements detected by whole genome paired sequencing and the legend indicates the type of rearrangement. The unstable tumours contained a large degree of genomic instability and harboured over 200 structural rearrangements in each tumour which were predominantly intra-chromosomal rearrangements evenly distributed through the genome.

基因组分析确定胰腺癌的分子亚型： 潜在的治疗意义?¹



1. Bailey P et al. *Nature*. 2016;531:47-52.

小结

- ❑ 胰腺癌死亡率逐年上升，手术及MDT治疗模式是提高胰腺癌5年生存率关键。
- ❑ 纳米刀改善局部晚期胰腺癌生存；
- ❑ 早期诊断至关重要，PET/CT优于CT；
- ❑ 基因分型仍然处于研究阶段。



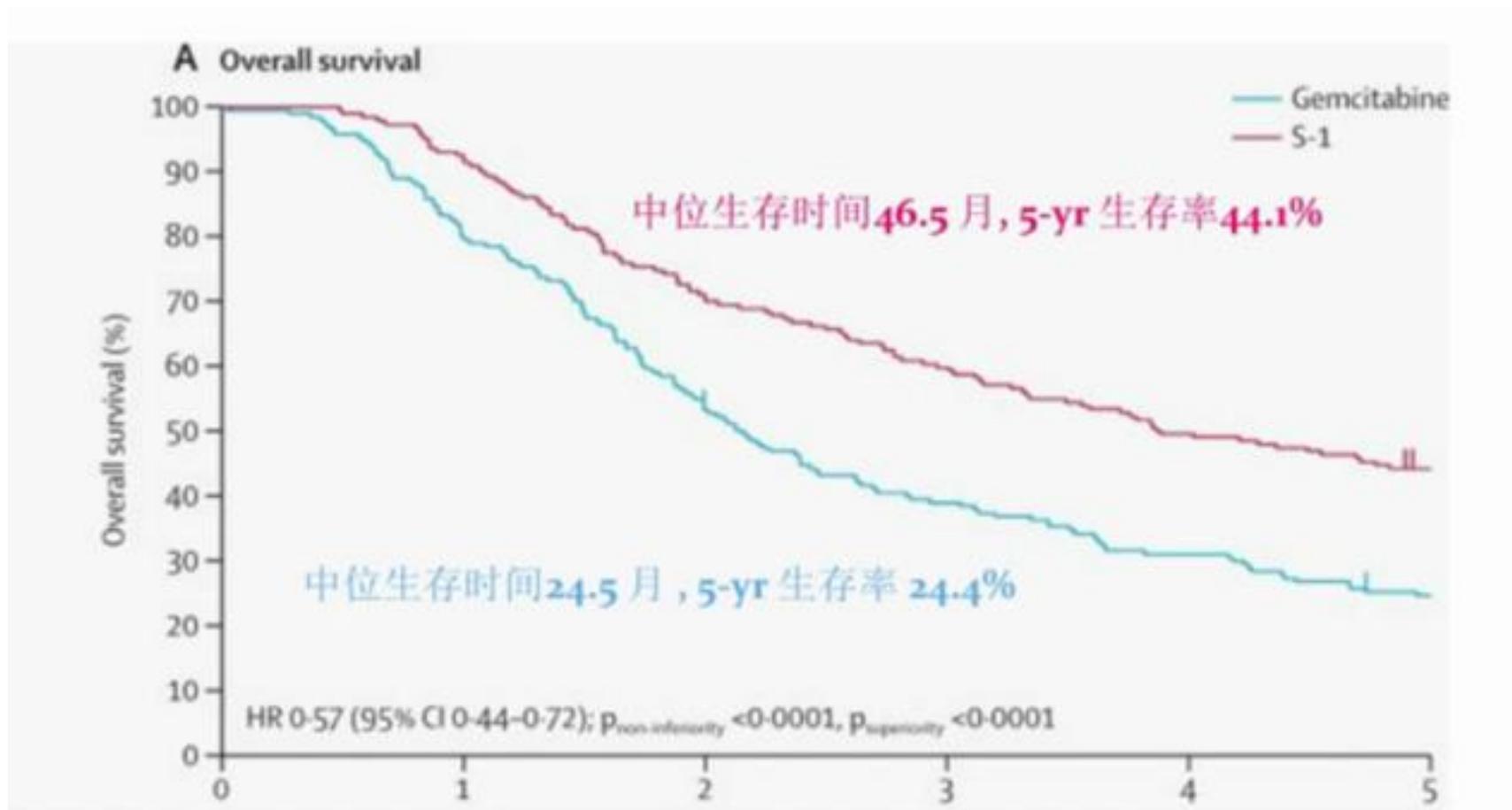
ASCO2016进展汇报提纲

- ❖ 新辅助化疗及辅助化疗进展；

- ❖ 晚期胰腺癌化疗的进展；

- ❖ 晚期胰腺癌的免疫治疗进展；

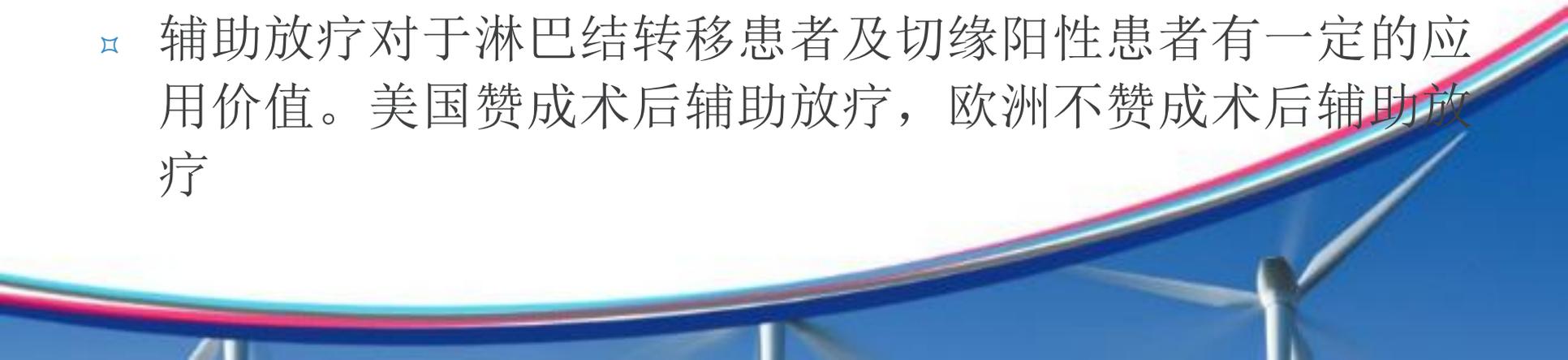
JASPAC01: 替吉奥辅助化疗优于吉西他滨



Uesaka, Lancet 2016 [Epub ahead of print]

小结

- ❖ 新辅助化疗放疗对于边缘可切除胰腺癌有意义
 - ❖ 吉西他滨联合希罗达有望成为胰腺癌辅助化疗新标准
 - ❖ 对于亚洲人群：替吉奥单药也是好的选择

 - ❖ 现在的标准：
 - ❖ 标准的辅助化疗方案还是吉西他滨、5-Fu单药、替吉奥单药
 - ❖ 辅助放疗对于淋巴结转移患者及切缘阳性患者有一定的应用价值。美国赞成术后辅助放疗，欧洲不赞成术后辅助放疗
- 

ASCO2016进展汇报提纲

❖ 新辅助与辅助化疗新进展；

❖ 晚期胰腺癌化疗的新进展；

❖ 晚期胰腺癌的免疫治疗新进展；

Guidelines for Chemotherapy for Pts With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma

First-line Treatment	Category 1 NCCN Regimens	Other NCCN Regimens
Good performance status	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FOLFIRINOX (preferred) ▪ Gem + nab-pac (preferred) ▪ Gem + erlotinib 	<p>Category 2A</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gem + cape ▪ Gem + cisplatin
		<p>Category 2B</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ GTX ▪ FP + Ox
Poor performance status	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gem monotherapy 	<p>Category 2B</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FDR gem ▪ Cape or continuous infusion 5-FU

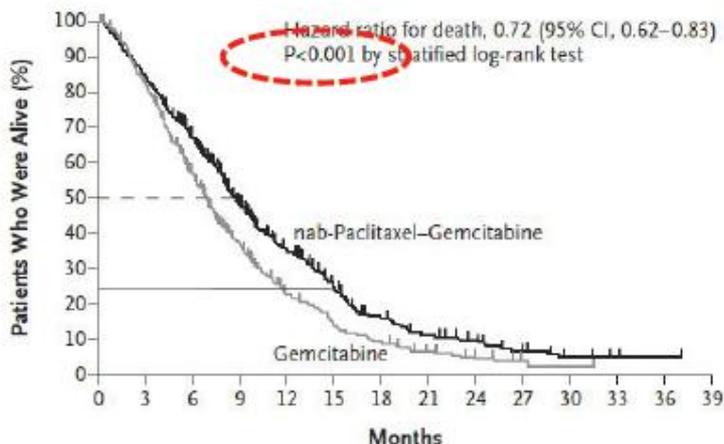
吉西他滨+脂质体紫杉醇 (Gem/Nab-Pac)

Clinical trial is the recommended first option for all pts.

- ✧ FOLFIRINOX是胰腺癌化疗的常用方案，它是由四种药物的开头字母所拼接而成。
- ✧ 1. FOL-Folinicacid(亚叶酸，药品名leucovorin)，维生素B衍生物，减轻氟尿嘧啶药物的副作用
- ✧ 2. F-Fluorouracil(氟尿嘧啶，5-FU)，一种嘧啶类似物，阻止DNA合成
- ✧ 3. IRIN-Irinotecan(伊立替康，药品名Camptosar)，一种拓扑异构酶抑制剂，阻止DNA解旋和复制
- ✧ 4. OX-oxaliplatin(奥沙利铂，药品名Eloxatin)，一种铂类抗肿瘤药物，可抑制DNA修复和合成

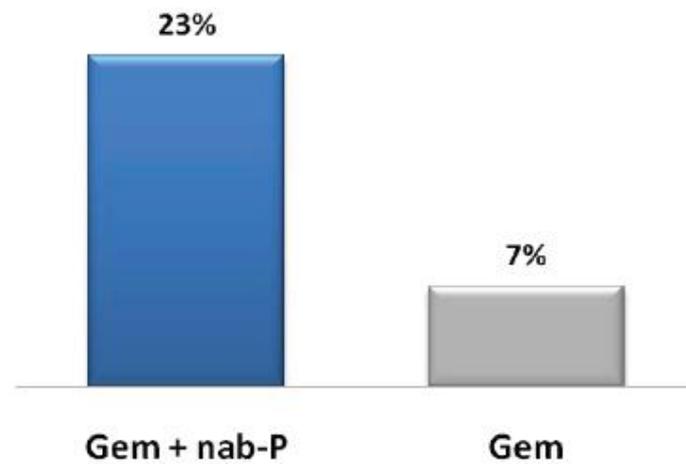
MPACT: 吉西他滨联合白蛋白紫杉醇有生存优势

OS



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
nab-Paclitaxel-Gemcitabine	431	357	269	169	108	67	40	27	16	9	4	1	1	0
Gemcitabine	430	340	220	124	69	40	26	15	7	3	1	0	0	0

ORR



Safety

Intent-to-treat	nab-P+G n = 431	G n = 430	Hazard ratio (95%CI)	P =
OS, median mo	8.5	6.7	0.72	0.000015
1-yr survival, %	35	22	(0.617-0.835)	0.000200
2-yr survival, %	9	4		0.021234
PFS, median mo	5.5	3.7	0.69	0.000024
1-yr PFS, %	16	9	(0.581-0.821)	0.031876
TTF, median mo	5.1	3.6	0.70	<0.0001
			(0.604, 0.803)	
			Response rate ratio ($P_{nab-P+G} / P_G$)	
ORR, n (%)	99	31	3.19	1.1×10^{-10}
ORR, n (%)	(23)	(7)	(2.178-4.662)	

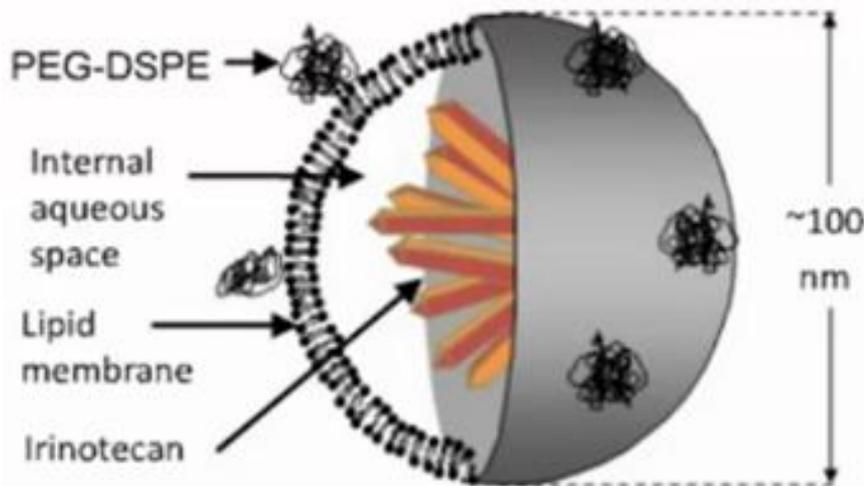
Gr. 3/4 AEs	Gem	Gem + nab-P
Neutropenia	27%	38%
Thrombocytopenia	9%	13%
Fatigue	7%	17%
Peripheral neuropathy	<1%	17%
Diarrhea	1%	6%

两个一线方案的对比

	FOLFIRINOX	吉西他滨/纳米-紫杉醇
样本量	342	861
地点	法国	北美, 欧洲, 澳大利益
机体状况 (PS)	ECOG 0-1	KPS 70-100
% 胰头/非胰头 (部位)	39%/61%	44%/56%
生存率, 中位 (月) % 1年	11.1 月 48%	8.5 月 35%
毒副反应 (3/4度)	疲乏 23.6% 中性粒细胞减少 45.7%	疲乏 17% 中性粒细胞减少 38%
更差PS患者?	N/A	获益在 KPS 70-80 患者
生活质量 (QoL) 资料?	Yes	No
生物标记资料	N/A	SPARC: 不可预测

二线治疗获得进展： 纳米脂质体伊立替康

MM-398, 纳米脂质体伊立替康(nal-IRI)



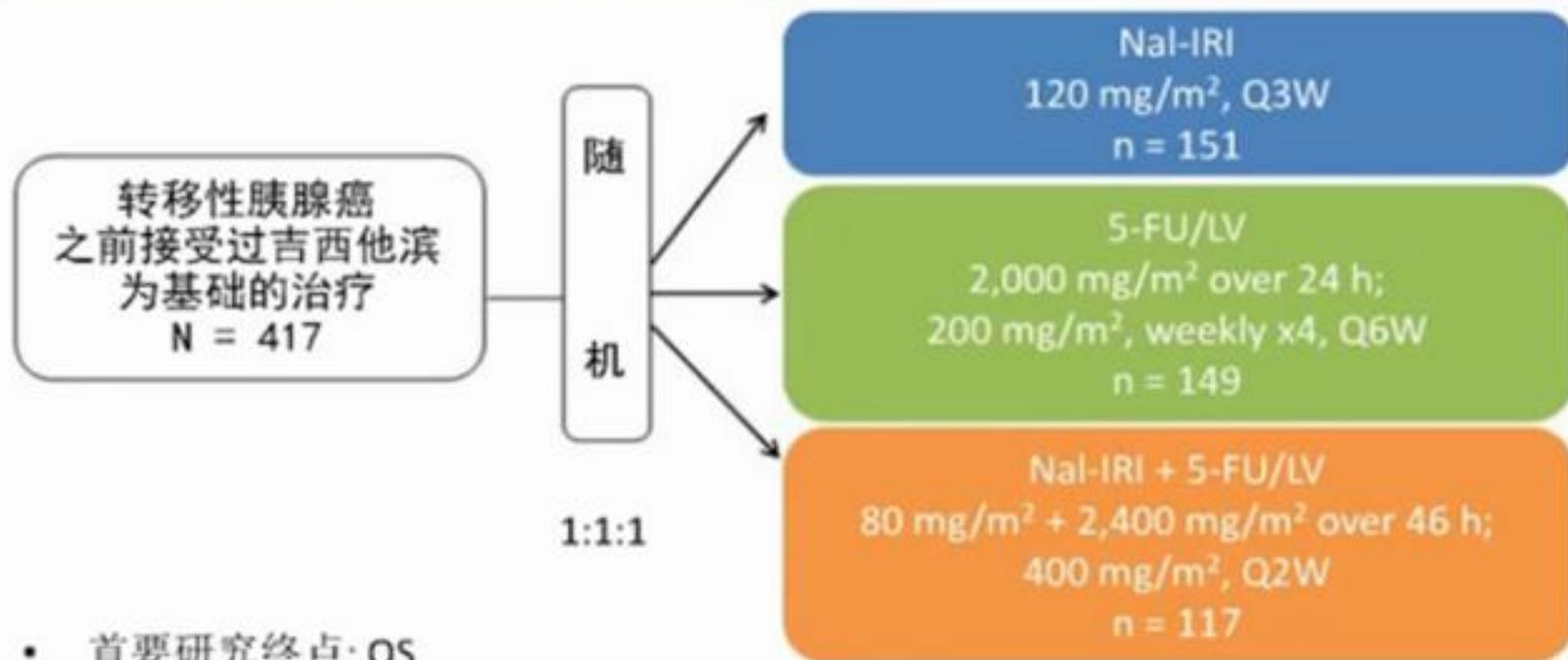
~80,000 irinotecan molecules/liposome

- MM-398 (120 mg/m²) 临床 PK 显示扩展循环
 - 70x 高 AUC 血液总伊立替康 vs 传统伊立替康(300 mg/m²)¹
- MM-398 达到 5x 高水平 SN-38 (活性代谢产物) 在肿瘤内对比血液，72 小时²

中位 OS 5.2 个月 来自于 一项吉西他滨治疗失败的转移性胰腺癌的 II 期研究³

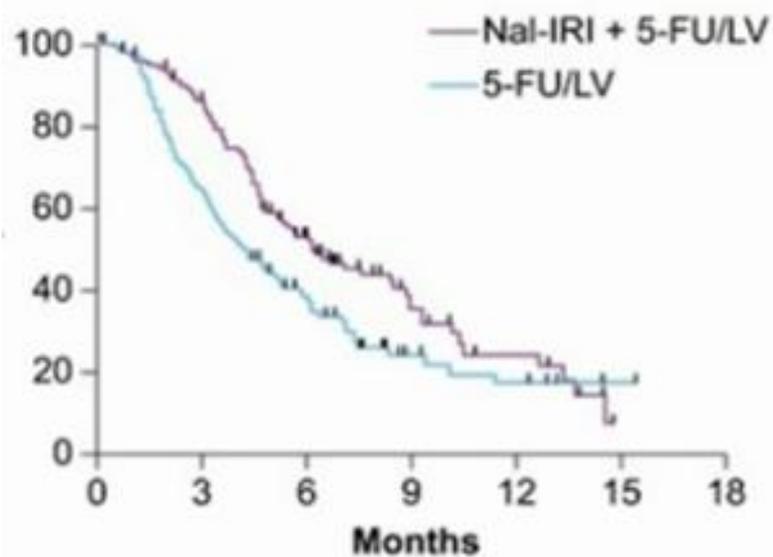
1. Roy AC et al. *Ann Oncol.* 2013;24:1567-1573. 2. Ramanathan RK et al. *Proc. 105th AACR*; 2014. CT224. 3. Ko AH et al. *Br J Cancer.* 2013;109:920-925. 4. Wang-Gillam A et al. *European Society for Medical Oncology 16th World Congress on Gastrointestinal Cancer (ESMO GI 2014)*. Abstract O-0003.

NAPOLI-1 研究 纳米脂质体伊立替康(Nal-IRI)

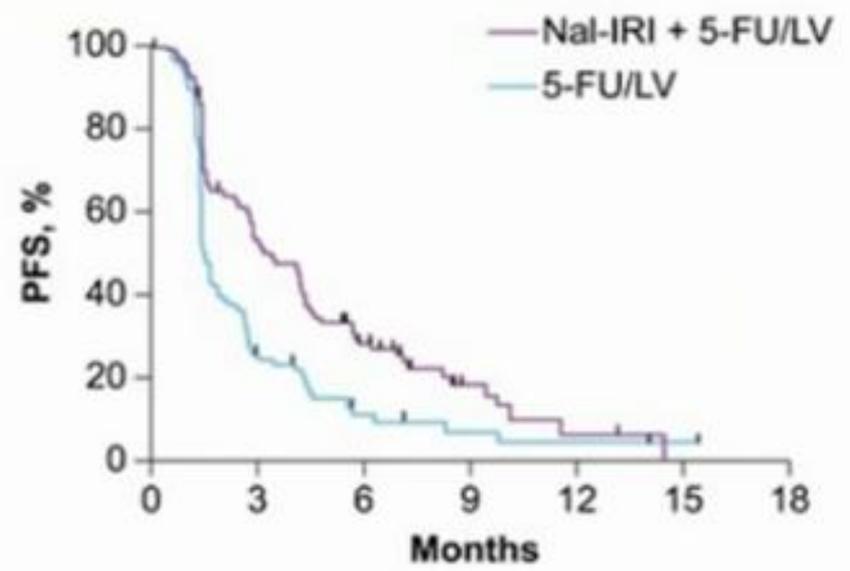


- 首要研究终点: OS
- 次要研究终点: PFS, ORR, CA 19-9反应, 和安全性
- 分层因子:
 - 白蛋白 (<4.0 g/dL vs ≥4.0 g/dL)
 - KPS (70 and 80 vs ≥90)
 - 种族 (高加索 vs 东亚 vs 其他)

NAPOLI-1结果: 总体和无进展生存¹



OS: 6.1 vs 4.2个月
HR = 0.67 (0.49-0.92)
 $P = .012$ (unstratified log-rank)



PFS: 3.1 vs 1.5 个月
HR = 0.56 (0.41-0.75)
 $P = .0001$ (unstratified log-rank)

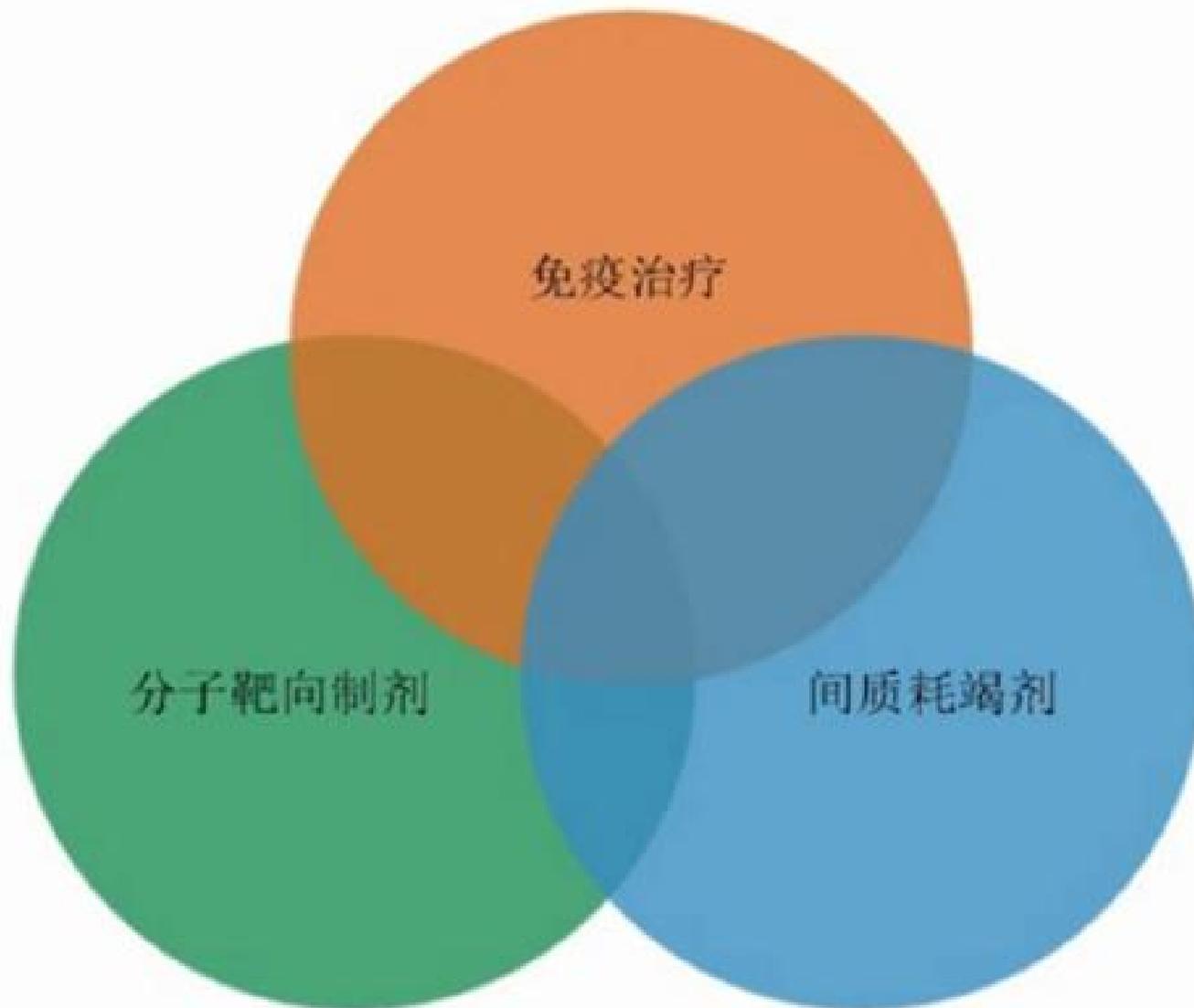
1. Wang-Gillam A et al. *Lancet*. 2016;387:545-557.

评论

- 被FDA于2015年10月批准- 第一个药物提示用于挽救治疗转移性胰腺癌 (吉西他滨为基础的治疗之后)
- nal-IRI 与伊立替康相比好多少?
 - MM-398/5-FU/LV 相较于FOLFIRI好多少?
- nal-IRI 能否在FOLFIRINOX替代伊立替康?
 - 目前正在评估于一项随机II期研究 (vs nal-IRI/5-FU/LV vs 吉西他滨/纳米紫杉醇)



化疗以外跨越机制界限的新治疗



晚期胰腺癌研发中的新药

类别	举例
新细胞毒药物	<ul style="list-style-type: none">• MM-398 (纳米脂质体伊立替康)• TH-302 (低氧激活物)
间质改良剂	<ul style="list-style-type: none">• PEGPH20 (重组透明质酸酶)• CD40 mAb• 维生素 D 类似物
免疫治疗	<ul style="list-style-type: none">• CRS-207 (减毒李斯特疫苗)• 免疫节点抑制剂/PD-1 mAbs• IDO 抑制剂• 嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞?
信号传导抑制剂	<ul style="list-style-type: none">• Ruxolitinib (JAK-STAT抑制剂)• Istiratumab (MM-141; 双特异IGFR/HER3 mAb)• Ibrutinib (BTK 抑制剂)• Notch抑制剂 (demcizumab, <u>tarextumab</u>)• PARP抑制剂

小结

- ❑ mFolfirinox及双周白蛋白紫杉醇联合吉西他滨可以作为晚期胰腺癌治疗选择，疗效相似情况下毒性更小
- ❑ 纳米脂质体伊立替康成为胰腺癌二线化疗药物标准，OFF方案次之
- ❑ TH-302失败告终，对于亚洲人群疗效仍有待再次确认
- ❑ PEGPH20有望用于晚期一线治疗，需III期临床数据；
- ❑ 现在的晚期胰腺癌治疗标准：
 - ❑ 晚期胰腺癌的其他治疗选择：吉西他滨单药、吉西他滨+**S-1**、**S-1**、吉西他滨+厄洛替尼、尼妥珠单抗+**GEM**、吉西他滨联合顺铂、卡培他滨；**GTX**、**OFF**、**CAPOX**

ASCO2016进展汇报提纲

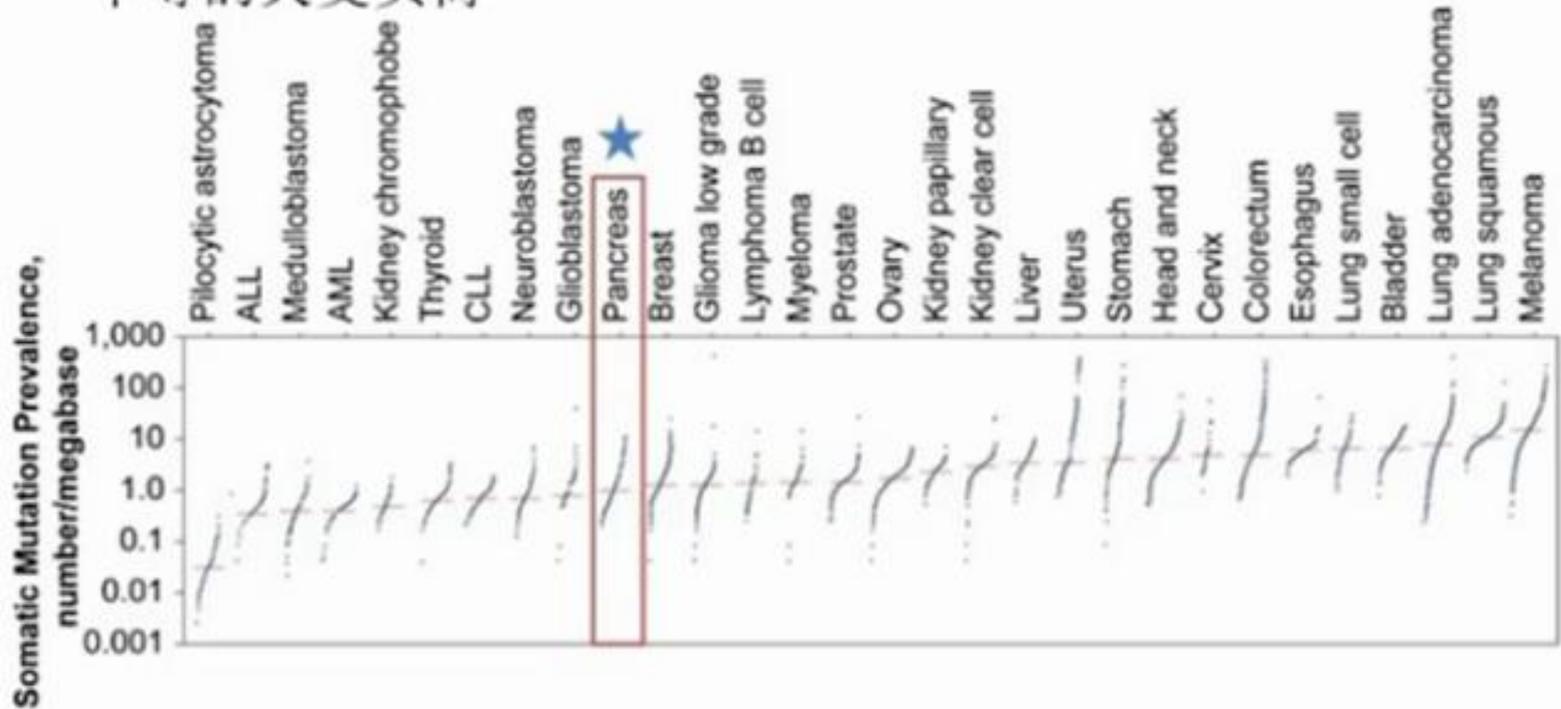
❖ 新辅助与辅助化疗新进展；

❖ 晚期胰腺癌化疗的新进展；

❖ 晚期胰腺癌的免疫治疗新进展；

免疫治疗

- 在肿瘤标本中可见有限的浸润CD8 + T细胞
- 中等的突变负荷



1. von Bernstorff W et al. *Clin Cancer Res.* 2001;7:925s-932s. 2. Clark CE et al. *Cancer Lett.* 2009;279:1-7. 3. Royal RE et al. *J Immunother.* 2010;33:828-833. 4. Alexandrov LB et al. *Nature.* 2013;500:415-421.

正在进行的免疫治疗

类别	描述/举例
免疫节点抑制剂	<ul style="list-style-type: none">• PD-1 and PD-L1 mAbs• CTLA-4 mAbs• IDO 抑制剂
疫苗	<ul style="list-style-type: none">• CRS-207 = 减少mesothelin-表达 李斯特菌• GVAX• Algenpantucel-L (“超急性期” 疫苗)
CD40 竞争性 mAbs	<ul style="list-style-type: none">• 数个正在进行活性研究
Bruton's 酪氨酸激酶抑制剂 (BTK)	<ul style="list-style-type: none">• Ibrutinib• ACP-196
CAR (嵌合抗原受体) T 细胞	<ul style="list-style-type: none">• 前期研究正在进行• Mesothelin 代表常见的靶点



PD1抗体疗效

免疫节点抑制剂在胰腺癌

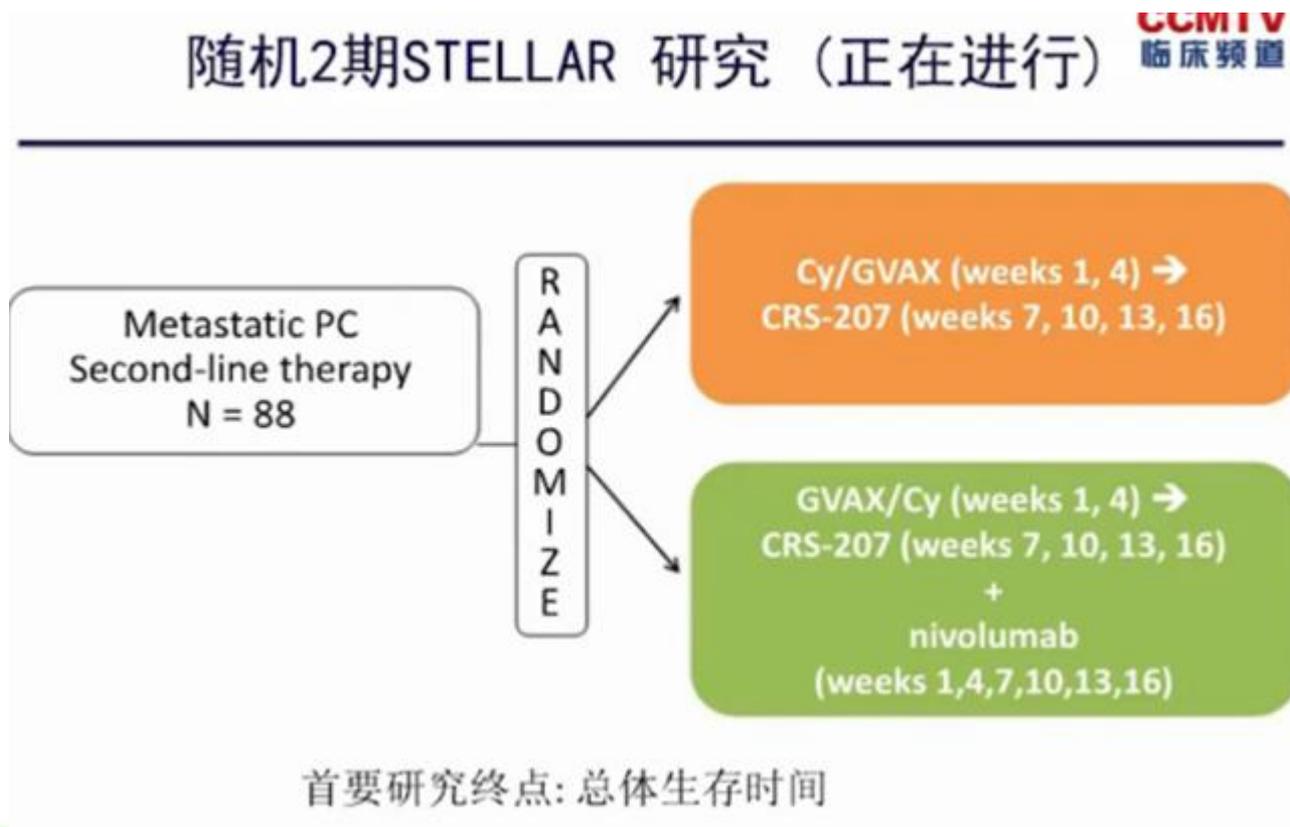
- KEYNOTE-028 在晚期实体瘤伴有错配修复缺陷 (dMMR/MSI-high)
 - Pembrolizumab 10 mg/kg every 2 weeks



4例胰腺癌患者
→ 2 客观缓解

IPI+GVAX三线治疗胰腺癌

- ✧ 15例患者接受IPI+GVAX治疗，15例患者接受IPI治疗
- ✧ mOS 5.5月 vs 3.3月 p=0.068
- ✧ 12月生存率 27% vs 7%



1. PD1抗体联合单核细胞来源的树突状细胞治疗晚期胰腺癌

- ❑ 44例胰腺癌患者一线化疗失败
- ❑ 先接受DC治疗
- ❑ 10例患者DC治疗进展后接受PD1抗体联合单核细胞来源的树突状细胞治疗
- ❑ mOS从接受DC治疗开始计算 8个月
- ❑ 其中5个病人能稳定4-8个月

2. 只使用CAR-T细胞治疗晚期胰腺癌效果欠佳，需考虑联合疗法

- ❑ 至少接受过1线以上的化疗 6例患者接受CAR-T细胞治疗
- ❑ 4位患者发生了疾病进展，2位疾病稳定，分别持续3.7个月和5.3个月
- ❑ 其中1例患者肝转移病灶代谢消失

胰腺癌免疫治疗效果差可能与 γ δ T细胞有关

- ❏ 在人PDA中， γ δ T细胞是最主要的T细胞亚群，可占到所有T淋巴细胞的75%。免疫组化分析显示， γ δ T 细胞广泛分布于PDA肿瘤中，但是不存在于正常胰腺组织中。
- ❏ 进一步研究显示， γ δ T细胞能够阻止可对抗肿瘤的T细胞（CD4和CD8 T细胞）进入肿瘤组织。
- ❏ 结论：胰腺导管腺癌中最主要的T细胞亚群—— γ δ T细胞可通过抑制CD4和CD8细胞的杀伤功能，促进肿瘤的生长。
- ❏ γ δ T细胞浸润较少的胰腺癌小鼠生存期可延长一年左右。



其他在研药物



靶向BRCA

✧ BRCA- or PALB2- mutation carriers

奥拉帕尼Olaparib: 5/23 pts (22%) with objective response, 8/23 (35%) with stable disease > 8 wks^[1]

Veliparib: 0/16 pts with objective response, 5/16 (31%) with stable disease > 8 wks^[2]

1. Kaufman, et al. J Clin Oncol. 2015;33:244-250.

2. Lowery, et al. ASCO 2015. Abstract 358.

3. Le D, et al. ASCO 2015. Abstract 195.

IMM-101

- ✧ IMM-101 热灭活奥布分支杆菌 (heat-killed *Mycobacterium obuense*)，能激活 CD8+ T 细胞，与吉西他滨有协同作用；
- ✧ IMAGE-1 II 期研究，在欧洲5个国家开展。入组晚期或局部晚期的胰腺癌；
- ✧ 患者按2:1比例随机接受IMM-101 (10 mg/ml, iv) +GEM (1000 mg/m², iv, n=75) 或单药GEM (n=35) ；
- ✧ IMM-101联合GEM组对比对照组意向治疗人群的中位OS分别为6.7个月 vs 5.6个月 ($p>0.05$)，而在远处转移性亚组患者中 (84%)，中位OS分别为7.0个月 vs 4.4个月 (HR=0.54, $p=0.01$)。

硫酸乙酰肝素类似物necuparanib临床试验

n=39

单药治疗组 (n=23)

3人至今存活, 19人生存时间大于1年

8人大于1.5年, 4人大于2年

necu+GEM+nabP亚组 (n=16)

8人达到PR, 6人为SD, DCR达到了88%

中位生存期16.0月。

临床试验ID: NCT01621243



TGF- β 抑制剂Galunisertib联合吉西他滨治疗不可切除胰腺癌的II期临床研究

(n=156)

Galunisertib+GEM VS GEM

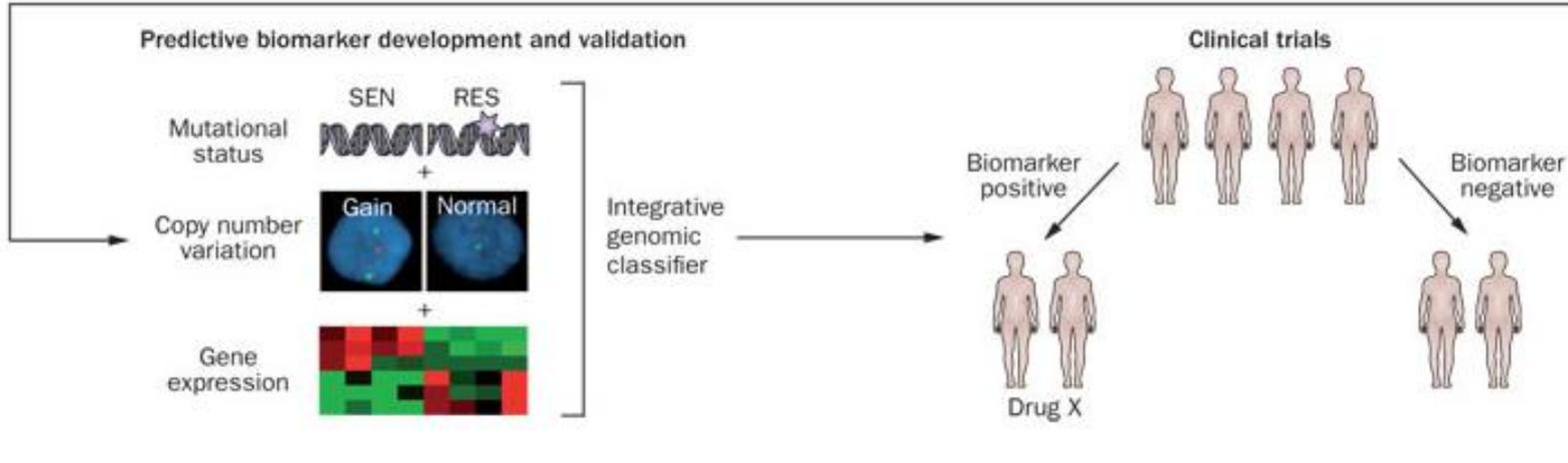
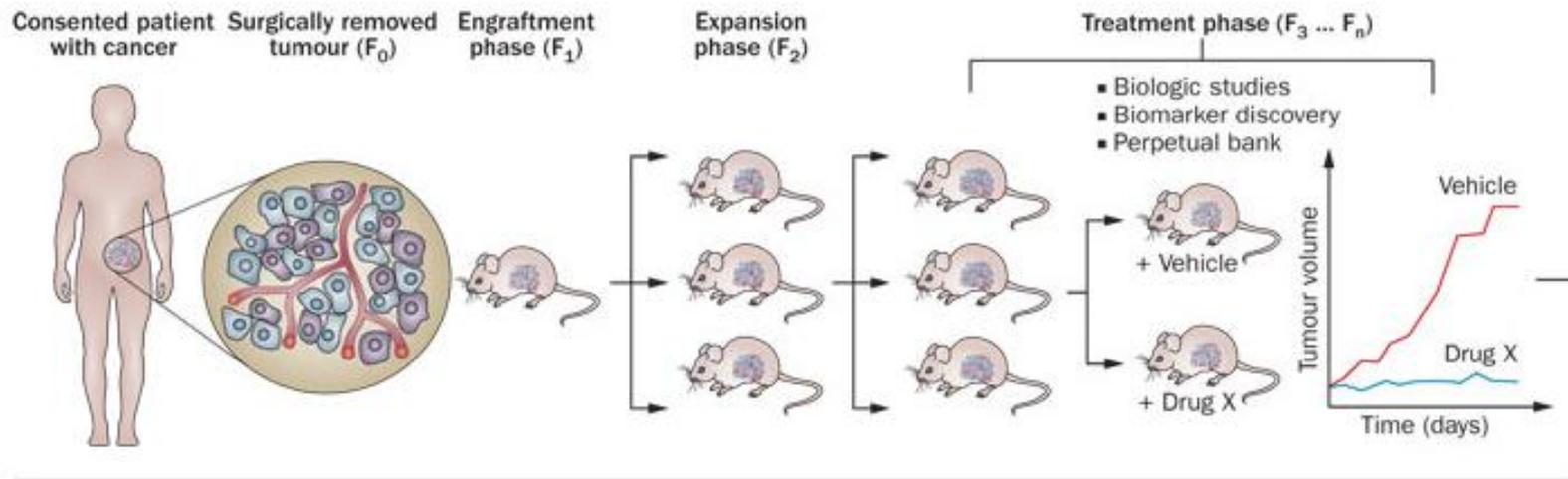
	联合方案 (104)	单药方案 (52)
Median OS (months)	9.10	7.59
Median PFS (months)	3.65	2.79
ORR (%)	8.7	1.9

- 结论：1、 Galunisertib联合吉西他滨可提高晚期胰腺癌的OS和PFS。
2、 治疗后TGF- β 1和CA19-9下降与OS正相关。
3、 TGF- β 1低的患者应用Galunisertib的获益率更高。

临床试验ID: NCT01373164



PDX胰腺癌模型 药敏



总结

- ❑ PET/CT在诊断胰腺癌方面优于CT；
- ❑ 希罗达联合吉西他滨有望成为辅助化疗标准；
- ❑ mFolfirinox及双周白蛋白紫杉醇联合吉西他滨可以作为晚期胰腺癌一线治疗选择，疗效相似情况下毒性更小；
- ❑ 纳米脂质体伊立替康成为胰腺癌二线化疗标准药物；
- ❑ 化疗、靶向治疗、免疫治疗及间质消耗剂的胰腺癌药物研究的主要领域。

