

綜論：胰臟腺癌之回顧與展望

吳承翰 石宇軒

臺中榮民總醫院 血液腫瘤科

摘要

胰臟腺癌是預後極差的惡性腫瘤，因腫瘤的位置容易包覆血管，能接受根治性手術的比例很低，可切除的局部腫瘤採取術前化療(neoadjuvant chemotherapy)可以增加手術邊緣乾淨的機率並提高整體存活率，也能協助臨床醫師評估適合手術的病人。胰臟腺癌的腫瘤特性使得化療的反應率也不佳，術後化療及緩和化療以 gemcitabine 或是 5-Fluorouracil (5-FU) 類的藥物為基礎發展，雞尾酒式的多種化療藥物組合及新一代的化療藥物 nab-paclitaxel 在胰臟癌的治療在近年來取得重要的進步，能提升病人存活率及生活品質。標靶藥物目前在胰臟癌的應用有限，針對生殖系(germline) BRCA 突變的胰臟癌病人，使用 PARP 抑制劑 olaparib 已證實有一定療效。本文回顧胰臟癌的臨床表徵及治療進展，並介紹最近的臨床試驗結果。

關鍵詞：胰臟癌 (Pancreatic adenocarcinoma)
化學治療 (Chemotherapy)
標靶治療 (Targeted therapy)

前言

根據台灣癌症登記 107 年的資料，初次診斷胰臟惡性腫瘤者共計 2750 人，占國人癌症發生率男性第 12 位、女性第 13 位，其中腺癌為最常見的組織形態，分別占男性個案之 66.41%，女性個案之 61.97%。胰腺癌約 80% 的病人在診斷時為局部晚期或遠端轉移，只有少於 20% 的病人在診斷時有機會接受治癒性的手術治療，整體的 5 年存活率只有 10%，同時胰臟組織包覆血管，手術的難度也高，不容易達到邊緣乾淨 (margin free)，因此近年的研究開始討論術前化療 (neoadjuvant chemotherapy) 對於病人是否有幫助。內文將先介紹胰臟癌之臨床表徵，再說明治療主軸化療的演進，最後討論

術前化療的臨床試驗，以期對胰臟癌有全面的了解。

胰臟腺癌之臨床表徵

胰臟腺癌是由外分泌的胰管上皮細胞不正常分化增生而產生，約佔所有胰臟癌的 85%¹；另外的 15% 包含漿液性囊狀腺瘤 (serous cystadenoma)、管內乳突狀黏液性瘤 (intraductal papillary mucinous neoplasm)、亦可能由內分泌器官產生胰臟神經內分泌瘤 (pancreatic neuroendocrine tumor)。本文討論的對象是比例最多的胰臟上皮細胞腺癌 (pancreatic adenocarcinoma) 以下簡稱為胰臟癌，並不包括神經內分泌瘤。

胰臟癌發生的風險因子包括抽菸、酗酒、肥胖、糖尿病、家族史和慢性胰臟炎。早期胰

臟癌常沒有合併症狀，或是症狀較不具特異性而不易早期發現，例如：噁心、腹脹、上腹疼痛、食慾減退、體重減輕。疾病晚期或是遠端轉移後對器官產生壓迫，症狀才較明顯。胰臟癌有 60% 發生在胰臟的頭部，是最常見的位置，胰臟頭和總膽管位置相鄰，容易造成膽道阻塞和黃疸症狀：眼睛鞏膜泛黃、茶色尿、灰白色大便，有時膽道的阻塞也會造成胰臟炎²。大約 25% 的胰臟癌病人會合併糖尿病，且有約 40% 的病人合併葡萄糖耐受度降低 (glucose intolerance)³。

病人的臨床表現若有懷疑胰臟惡性腫瘤，診斷通常需要腹部影像檢查 (如電腦斷層) 搭配內視鏡檢查及病理切片。診斷的同時也需要作臨床分期，來判斷病人的預後及作為治療的參考依據。分期方式可依腫瘤大小、淋巴結侵犯、是否有遠端轉移來分成 1-4 期 (AJCC TNM System)；對臨床決策而言，更重要的是腫瘤是否可完整切除。因此實務上會根據腫瘤的大小、位置、與附近血管的關聯程度、是否有遠端轉移將病人分成可切除 (resectable)、臨界可切除 (borderline resectable)、局部晚期 (locally advanced) 及轉移性胰臟癌 (metastatic)⁴，只有大約 20% 左右的新診斷病人被判定為可切除。適合開刀的病人建議手術切除，開刀切除腫瘤能增加存活率，並獲得完整的腫瘤組織做基因分析，提供後續治療更多的資訊⁵。

胰臟癌術後輔助性化療

胰臟癌只有約 20% 的病人有機會接受治癒性的切除手術，術後有高達 70% 的病人會復發，整體而言約只有 6% 的胰臟癌病人能達到治癒的目標⁶，術後是否需要接受輔助性療法，在 1980 年代 GITSG 臨床試驗即試圖回答這個問題，該試驗中手術後使用放射線治療合併 5-FU 注射相比單純接受手術的病人，平均存活時間 (overall survival; OS) 分別是 20 個月和 11 個月 ($p=0.01$)⁷，輔助性療法能顯著增加存活時間。2004 年 ESPAC-1 trial 進一步探討化療、放射線治療 (簡稱放療) 合併化療在輔助性治療的效果，實驗設計分為接受放化療 (20Gy

合併 5-FU 於前三天注射)、接受化療 (5-FU)、沒有接受輔助性治療、放化療和化療都接受的 4 組病人，發現有接受放療的族群比起沒有接受放療的族群 OS 是 15.9 個月比上 17.9 個月 ($p=0.05$) 結果反而較差，而接受化療的族群比起沒有接受化療的族群 OS 是 20.1 個月和 15.5 個月 ($p=0.009$)，表示接受術後化療的治療效果較佳，也奠定了胰臟癌術後以輔助性化療為主的治療策略⁸。根據 CONKO-001 試驗，術後使用半年的 gemcitabine 比起術後沒有接受化療的病人，顯著延長存活時間 (22.8 個月 vs. 20.2 個月)⁹。至於 gemcitabine 和 5-FU 何者藥物效果較好則有 ESPAC-3 試驗，發現使用 5-FU 或是 gemcitabine 則在效果上沒有顯著差異¹⁰。

而針對日本族群的 JASPAC-01 則發現單獨使用口服化療藥 S1 比單用 gemcitabine 有更好的療效，OS 分別是 46.5 個月和 25.5 個月 ($p<0.001$)，雖然該實驗設計一開始參考轉移性胰臟癌 GEST trial 設計為 non-inferiority，但最後 S1 達到統計學上 superiority to gemcitabine，因為療效比其他藥物好太多，此臨床試驗的結果是否可應用到日本以外的國家也有廣泛的討論¹¹。

更多的藥物組合是否能讓治療效果更好，則有後續的 ESPAC-04⁶ 和 PRODIGE 24/CCTG PA6¹² 兩個臨床試驗。ESPAC-04 合併使用 capecitabine 和 gemcitabine 優於單用 gemcitabine (overall survival: 28 months vs. 25.5 months)，而 PRODIGE 24/CCTG PA6 則使用 5-FU 加上 irinotecan 和 oxaliplatin 的處方 mFOLFIRINOX，使用在胰臟癌術後且 CA-199 <180 U/ml 的病人上，可以使 OS 達到 54.4 個月，顯著優於單用 gemcitabine 21.6 個月 ($p<0.001$)，但副作用包含血球低下、腸胃道症狀的比例較高 (表一)。

在轉移性胰臟癌有效的處方 gemcitabine 合併 nab-paclitaxel，在術後輔助性化療的角色則有 APACT trial 試圖解答，合併使用兩種藥與單用 gemcitabine 的效果互相比較，無疾病存活期 (investigator-assessed disease free survival; DFS) 是 19.4 個月比上 18.8 個月 ($p=0.1824$)，而 OS 是 40.5 比上 36.2 個月 ($p=0.045$)，因為主要療效

表一：胰臟癌術後輔助性化療臨床試驗歷程

Author/Trial	Number	Treatment	Patient selection	OS(m)	DFS(m)
GITSG study Arch Surg 1986	21	chemoradiation with 5-FU	胰臟癌接受根除性手術	20 (p=0.01)	11 (p=0.01)
	22	surgery alone		11	9
ESPAC-3 JAMA 2010	537	gemcitabine	胰臟癌接受根除性手術	23.6 (p=0.39)	14.3 (p=0.53)
	551	5-FU+covorin		23	14.1
CONKO-001 JAMA 2013	179	gemcitabine	無術前化療之胰臟癌接受 根除性手術	22.8 (p=0.01)	13.4 (p<0.001)
	175	surgery alone		20.2	6.7
JASPAC-01 Lancet 2016	192	S1	日本族群胰臟癌接受 R0 切除	46.5 (p<0.001)	22.9 (p<0.001)
	193	gemcitabine		25.5	11.3
ESPAC-04 Lancet 2017	364	gemcitabine+ capecitabine	胰臟癌接受根除性手術	28 (p=0.032)	13.9 (p=0.082)
	366	gemcitabine		25.5	13.1
PRODIGE 24/ CCTG PA6 NEJM 2018	247	mFOLFIRINOX	胰臟癌接受根除性手術， CA-199 <180U/ml	54.4 (p=0.003)	21.6 (p<0.001)
	246	gemcitabine		35	12.8

指標 (primary end point) 上並沒有顯著差異，且會造成較多比例的副作用，例如血球低下，所以輔助性化療不建議合併使用 nab-paclitaxel。(Tempero et al. ASCO 2019)

晚期胰臟癌之第一線治療

1997 年 Burris 比較晚期胰臟癌一線單獨使用 gemcitabine 和 5-FU 的治療效果，gemcitabine 的 OS 為 5.7 個月優於 5-FU 的 4.4 個月，且達到統計學上顯著差異，奠定了轉移性胰臟癌以 gemcitabine 作為治療的基礎¹³。於是後續臨床試驗便將各種化療藥物與 gemcitabine 合併使用，比較和 gemcitabine 單獨使用的治療差異，這些處方包含了腸胃道腫瘤常用的 cisplatin¹⁴、oxaliplatin¹⁵、5-FU¹⁶、irinotecan¹⁷，上述臨床試驗發現合併使用毒性不高，平均存活率增加約 1 個月，但都沒有達到顯著的統計差異。

隨後標靶藥物開始發展，2007 年的臨床試驗便將 gemcitabine 合併 erlotinib 作治療，發現比單獨使用 gemcitabine 平均存活時間多了約 10 天，雖然有達到統計學上的差異 (6.2 months

vs. 5.9 months, p=0.038)，但是真正的臨床效益有待商榷¹⁸。後續 gemcitabine 合併單株抗體 bevacizumab¹⁹、cetuximab²⁰ 的臨床試驗沒有看到療效的進步。

雖然單獨使用 5-FU 的效果比 gemcitabine 差，但是一系列 gemcitabine 合併其他藥物的臨床試驗沒有成功，所以 5-FU 組合另外兩種化療藥 irinotecan 和 oxaliplatin 的處方 FOLFIRINOX 便進入臨床試驗，2011 年的 PRODIGE study 比較 FOLFIRINOX 和單獨使用 gemcitabine 的效果，OS 是 11.1 比上 6.8 個月 (p<0.001)，無惡化存活期 (progression free survival; PFS) 是 6.4 比上 3.3 個月 (p<0.001)，腫瘤的反應率達 32%，疾病控制率為 70%，療效卓著，可算是轉移性胰臟癌治療的一大突破；但是三種化療藥物的組合也導致副作用較嚴重，像是血球低下、腹瀉、周邊神經毒性、肝炎的比例較對照組顯著較高²¹，也因此 FOLFIRINOX 較建議使用於年輕、體力較佳，能夠承受高強度化療的病人。

合併 gemcitabine 和其他化療藥物的臨床試驗直到 2013 年 MPACT trial 終於有了成

功的進展，nab-paclitaxel 是與白蛋白結合的 paclitaxel，因為 paclitaxel 太平洋紫杉醇不容易溶於水中而須仰賴賦形劑 polyoxyl 35 castor oil 協助溶解，但容易造成嚴重的過敏反應，nab-paclitaxel 因不需使用賦形劑能減輕過敏反應，並提高藥物進入腫瘤細胞之濃度²²。合併使用 gemcitabine 及 nab-paclitaxel 兩種藥物的平均存活約可達 8.5 個月，優於單獨使用 gemcitabine 6.7 個月，整體腫瘤的反應率達 23%，疾病控制率 48% 均優於 gemcitabine，副作用包含血球降低、疲憊、神經病變、掉髮等比例高於對照組²³。

在術後輔助性化療占重要角色的口服化療藥物 S-1，在轉移性胰臟癌也有進行臨床試驗，在 2013 年的 GEST study 收錄台灣和日本的晚期胰臟癌病人，比較合併 gemcitabine 和 S-1、單獨使用 gemcitabine、單獨使用 S-1，三個組別的治療效果，發現合併使用並沒有比單獨使用 gemcitabine 或 S-1 有更好的療效 (superiority HR 0.88, p=0.15)；另外也發現單獨使用 S-1 的治療效果並不遜於單獨使用 gemcitabine (non-

inferiority HR 0.96, p<0.001)²⁴，而在後續的追蹤中也證實 S-1 在一線的療效並不輸給 gemcitabine²⁵。臺灣國衛院陳立宗所長及姜乃榕醫師團隊發展出合併使用 S-1、leucovorin、oxaliplatin、gemcitabine (SLOG) 的雞尾酒式化療處方，在第 1/2 期臨床試驗 TCOG T1211 中取得良好的成效，轉移性胰臟癌第一線使用 SLOG 處方的 OS 約 11.4 個月，PFS 約 7.6 個月，血球低下、腹瀉、周邊神經毒性、肝炎等副作用的比例較 FOLFIRINOX 低²⁶。

綜觀近年臨床試驗的成果，晚期胰臟癌第一線的化療選擇，FOLFIRINOX、gemcitabine + nab-paclitaxel、SLOG 都是有實證支持的治療處方 (表二)。

晚期胰臟癌之後線治療

過去晚期胰臟癌在一線治療之後若疾病惡化，後線的藥物選擇有限。迄今最主要的二線治療的藥物組合為 nanoliposomal irinotecan 合併 5-FU/leucovorin，根據 NAPOLI-1 study，前線接受 gemcitabine 為基礎的治療，後線使用

表二：胰臟癌緩解性化療臨床試驗進程

Author/Trial	Number	Treatment	Patient selection	OS(m)	1-year OS
Burriss et al. J Clin Oncol 1997	63	gemcitabine	未曾接受治療，不適合開刀之晚期胰臟癌	5.7 (p=0.0025)	18%
	63	5-FU		4.4	2%
Moore MJ, et al. J Clin Oncol 2007	285	gemcitabine+ erlotinib	晚期胰臟癌	6.24 (p=0.038)	23% (p=0.023)
	284	gemcitabine		5.91	13%
PRODIGE study NEJM 2011	171	FOLFIRINOX	未曾接受治療之轉移性胰臟癌	11.1 (p<0.001)	48.4%
	171	gemcitabine		6.8	20.6%
MPACT trial NEJM 2013	431	gemcitabine+ nab-paclitaxel	未曾接受治療之轉移性胰臟癌	8.5 (p<0.001)	35%
	430	gemcitabine		6.7	22%
J Cancer Res Clin Oncol 2017	277	gemcitabine	未曾接受治療之晚期胰臟癌	8.8	23.8%
	280	S-1		9.7	29%
	275	gemcitabine+ S-1		10.1	45.5%
TCOG T1211 (phase II) EJC 2020	51	SLOG	未曾接受治療之轉移性胰臟癌	11.4	46%

nanoliposomal irinotecan 合併 5-FU/leucovorin 與單獨使用 5-FU/leucovorin 做比較，無進展存活期 (progression free survival; PFS) 分別是 3.1 個月比上 1.5 個月 ($p=0.0001$)，OS 則為 6.1 個月比上 4.2 個月 ($p=0.0009$)²⁷。

對於晚期胰臟癌治療是否有更新的藥物進展，目前的討論主要有三個方向：免疫療法 (immunotherapy)、標靶藥物 (molecularly targeted agent)、和細胞基質去除藥物 (stromal depleting agent)。

細胞基質去除藥物 pamrevlumab 合併使用化療目前已作 phase I/II trial，有待後續的臨床試驗 (Picozzi et al. ESMO Open 2020)。免疫療法的使用在胰臟癌目前沒有太多的證據，Cytotoxic T-Lymphocyte associated Antigen 4 (CTLA-4)、Programmed cell Death protein-1 (PD-1)、Programmed cell Death protein Ligand-1 (PD-L1) 的抑制劑在第 1、2 期的臨床試驗中效果都不好，可能與胰臟癌的 tumor mutation burden (TMB) 比較低、microenvironment 不利於免疫作用有關²⁸。

至於標靶藥物的使用，很重要的一點是找到能做作為靶心的基因或是蛋白質，且此標靶對於腫瘤的生長需扮演重要角色，包含促癌基因 (oncogene) 的活化或是腫瘤抑制基因 (tumor suppressor gene) 的消失，超過 9 成的胰臟癌病人有 oncogene KRAS 的突變⁴，KRAS 也在老鼠實驗中發現是促進腫瘤生長重要的基因突變，但是 KRAS 目前能作為標靶的藥物 sotorasib 針對 G12C 的突變，在胰臟癌上並不常表現，在胰臟癌的治療應用相對有限²⁹。

胰臟癌有 BRCA 1/2 的生殖系突變 (germline mutation) 的病人，大約佔所有胰臟癌的 4-7%³⁰，研究顯示鉑金類的藥物對這群病人較為有效³¹，除此之外 PARP 抑制劑 (poly ADP-ribose polymerase inhibitor; PARPi) 也是對於胰臟癌合併 BRCA 1/2 生殖系突變有效的藥物³²。PARP 抑制劑不直接抑制 BRCA 基因，而是根據如下原理：BRCA 的突變會使雙股 DNA 無法修復，當細胞內 DNA 損壞到一個程度，則細胞就會產生癌變；PARP 抑制劑即針對這個

機轉應運而生，PARP 是一種 DNA 修復酶，負責單股 DNA 斷裂的修復，沒有 PARP 的作用則 DNA 的複製會停滯，若帶有正常 BRCA 基因的功能則 DNA 複製還可繼續進行；但若同時合併 BRCA 基因突變和 PARP 的抑制則會使細胞大量堆積 DNA 損傷無法修復，最後導致腫瘤細胞凋亡 (apoptosis)，而達到抑制癌細胞生長的效果³³，PARPi 在特定族群的乳癌、卵巢癌、攝護腺癌已經取得美國 FDA 的適應症核准。

胰臟癌使用 PARPi 的藥物 olaparib 是根據 2019 年 POLO trial，針對 germline BRCA 1/2 突變，且一線使用鉑金類藥物有效的病人，接續使用 olaparib 作為維持治療 (maintenance therapy)，比起後續使用 placebo，PFS 為 7.4 個月比上 3.8 個月 ($p=0.004$)，olaparib 的反應率為 23%，也因此 olaparib 是目前適用於胰臟癌特定族群的標靶藥物³²。

其他更少見的突變，如 NTRK gene，於近期臨床研究中發現，也可作為晚期胰臟癌治療的標的³⁴。因此從精準醫學的角度，胰臟癌的病人若能進行完整的腫瘤基因分析，仍有助於後續治療的選擇。

胰臟癌術前治療

因為胰臟癌能接受治癒性手術的病人很少，且一部分手術後的病人開完刀之後很快就復發，也因此近年來開始討論手術前，先施行化療或是放射線治療 (neo-adjuvant therapy) 能否改善治療的成效。

在 2016 年的觀察型研究就發現，術前治療再手術，比起單獨手術的整體存活率更好³⁵。於 2018 年的統合分析 (meta-analysis) 裡面也得到同樣的結論³⁶ 並且發現術前治療的確可以使腫瘤切除乾淨的比率提高，但因為 RCT 篇數少、個案數亦少，需要大規模的 RCT 才有較佳的證據。

2019 年於國際會議上發表的日本 phase II/III 臨床試驗 Prep-02/JSAP05，針對可切除 (resectable) 的胰臟癌，比較二組病人，一組於術前使用 gemcitabine 和 S-1，接續開刀及術後治療 (neoadjuvant chemotherapy à operation à adju-

vant chemotherapy)，對照組為直接開刀接續術後輔助性治療 (operationà adjuvant chemotherapy) OS 分別是有顯著差異的 36.7 個月比上 26.6 個月 ($p=0.015$)，目前尚待正式的研究成果發表³⁷。

2020 年正式發表的 PREOPANC trial 針對適合手術的病人族群中，將病人分成二組，一組於術前使用 gemcitabine 合併 chemoradiation，之後接續手術與輔助性化療，對照組為直接開刀術後接續輔助性化療，結果雖然在臨界可切除 (borderline resectable) 的病人族群分析上，有看到 OS 和 DFS 的差異，但對於可切除的病人整體來看 OS 分別是 16 個月和 14.3 個月 ($p=0.096$) 並無顯著差異，所以對於胰臟癌可切除的病人目前並無證據需要做術前放化療³⁸。

ESPAC-5F 於 2020 ASCO 上發表，針對臨界可切除 (borderline resectable) 的胰臟癌病人，有接受術前治療 (neoadjuvant therapy) 再去接受手術的病人，比起沒有接受術前治療直接接受手術的病人，有較佳的存活率。術前治療選擇 gemcitabine + capecitabine, FOLFIRINOX，或 chemoradiation 則沒有明顯的差異。

胰臟癌因惡性度高，容易轉移，手術前先接受術前治療，目的是先做疾病控制，處理微小轉移 (micrometastasis)，增加手術完全切除的機率 (R0 resection)，同時也利用術前治療的時間，觀察疾病的治療反應及惡性程度，篩選出手術真正有幫助的病人族群。根據 NCCN 治療指引 (NCCN guideline version 2.2021)，目前建議臨界可切除 (borderline resectable) 的病人接受術前治療 (neoadjuvant therapy)，可切除 (resectable) 的胰臟癌病人可考量疾病風險，選擇直接接受手術或是先接受術前治療再接受手術。理想的術前治療處方目前未有定論，仍待更多臨床試驗的資料。

結 論

初診斷胰臟癌的病人需先評估腫瘤是否可切除、或是臨界可切除，並根據病人狀況考慮術前化療，手術後再接續輔助化療，治療處方可考慮 mFOLFIRINOX、gemcitabine +

capecitabine、單用 S-1 或是 gemcitabine。對於術後疾病惡化或是初診斷就無法開刀的病人來說，緩和性化療的一線處方包含 mFOLFIRINOX、gemcitabine + nab-paclitaxel、SLOG。一線治療若是以 gemcitabine 為基礎，後線的處方則可以考慮 nanoliposomal irinotecan + 5-FU/leucovorin。若有 germline BRCA 基因突變的病人則標靶藥物 olaparib 可選擇作為鉑類化療後的維持治療。不同的藥物組合具有不同的療效及副作用，須根據病人年紀、身體條件、器官功能、共病症的情形為病人整體考量。

胰臟腺癌為惡性度極高的惡性腫瘤，過去治療的選擇少，病人的預後差。但近年來隨著基礎研究及臨床試驗的進步，我們有愈來愈多的治療策略及藥物選擇，從術前治療、術後輔助性治療、到新一代的化療組合、乃至於精準醫療，都有機會提昇病人的治療效果。我們彷彿在漫長而闖黑的海面下，隨著時代浪潮的湧動，慢慢感受到天光。

參考文獻

1. Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. *Pancreatology* 2015;15(1):8-18.
2. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet* 2020;395(10242):2008-20.
3. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008;134(4):981-7.
4. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2014;371(11):1039-49.
5. Tempero MA. Introduction: Pancreatic Adenocarcinoma: The Emperor of All Cancer Maladies. *Cancer J* 2017;23(6):309.
6. 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(10073):1011-24.
7. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120(8):899-903.
8. 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(12):1200-10.
9. 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(14):1473-81.

10. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* 2012;308(2):147-56.
11. 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(10041):248-57.
12. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(25):2395-406.
13. 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(6):2403-13.
14. 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(24):3946-52.
15. 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(15):3509-16.
16. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB 3rd. 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(15):3270-5.
17. 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(18):3776-83.
18. 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(15):1960-6.
19. 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(22):3617-22.
20. 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(22):3605-10.
21. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817-25.
22. Desai N, Trieu V, Yao Z, et al. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2006;12(4):1317-24.
23. 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(18):1691-703.
24. Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* 2013;31(13):1640-8.
25. Okusaka T, Miyakawa H, Fujii H, et al. Updated results from GEST study: a randomized, three-arm phase III study for advanced pancreatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143(6):1053-9.
26. Chiang NJ, Tsai KK, Hsiao CF, et al. A multicenter, phase I/II trial of biweekly S-1, leucovorin, oxaliplatin and gemcitabine in metastatic pancreatic adenocarcinoma-TCOG T1211 study. *Eur J Cancer* 2020;124:123-30.
27. 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(10018):545-57.
28. Schizas D, Charalampakis N, Kole C, et al. Immunotherapy for pancreatic cancer: A 2020 update. *Cancer Treat Rev* 2020;86:102016.
29. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRAS^{G12C} inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med* 2020;383(13):1207-17.
30. Lowery MA, Wong W, Jordan EJ, et al. Prospective Evaluation of Germline Alterations in Patients With Exocrine Pancreatic Neoplasms. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(10):1067-74.
31. Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015;518(7540):495-501.
32. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-Mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019;381(4):317-27.
33. Livraghi L, Garber JE. PARP inhibitors in the management of breast cancer: current data and future prospects. *BMC Med* 2015;13:188.
34. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378(8):731-9.
35. 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* 2017;35(5):515-22.
36. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 2018;105(8):946-58.
37. Motoi F, Kosuge T, Ueno H, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). *Jpn J Clin Oncol* 2019;49(2):190-4.

38. 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(16):1763-73.

Pancreatic Adenocarcinoma: Review

Cheng-Han Wu, and Yu-Hsuan Shih

*Department of Hematology and Medical Oncology,
Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan*

Pancreatic adenocarcinoma is a malignancy with very poor prognosis. Because the mesenteric vessels are frequently involved in this cancer and the majority of patients were diagnosed at late stage. Less than 20% of patients are suitable to receive radical tumor resection. Neoadjuvant therapy can be considered for resectable or borderline resectable disease to improve surgical outcomes. Pancreatic adenocarcinoma is characterized by poor chemotherapeutic response due to the nature of malignancy. Gemcitabine-based or fluorouracil-based regimens are established as effective treatment for advanced pancreatic cancer. Precision medicine is a promising treatment strategy recently. This article provides a review on pancreatic adenocarcinoma, including clinical manifestations and recent treatment development. (*J Intern Med Taiwan* 2022; 33: 102-109)