

可切除胰腺癌新辅助治疗的研究现状及展望

Research Status and Prospect of Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer

饶馨雯 杨慷

Xinwen Rao Kang Yang

重庆医科大学附属第二医院肝胆外科
中国·重庆 400010
Department of Hepatobiliary Surgery, Second
Affiliated Hospital of Chongqing Medical
University,
Chongqing, 400010, China

【摘要】目前,多数研究均提示新辅助治疗可提高肿瘤的根治性切除率并改善生存。多项大样本回顾性临床研究已凸显新辅助治疗的价值,各权威指南也越来越重视新辅助治疗在可切除胰腺癌中的作用,美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南将胰腺癌分类为可切除、交界可切除、局部进展、转移性胰腺癌。目前人们对新辅助治疗能改善部分胰腺癌患者(如交界可切除以及局部进展期胰腺癌患者)的预后已初步达成共识,但新辅助治疗在可切除胰腺癌中的应用价值仍存在争议,其方案选择、治疗周期需要进一步的研究。

【Abstract】At present, most studies suggest that neoadjuvant therapy can improve the radical resection rate and survival of tumors. A number of large sample retrospective clinical studies have highlighted the value of neoadjuvant therapy, and authoritative guidelines have paid more and more attention to the role of neoadjuvant therapy in resectable pancreatic cancer. The National Comprehensive Cancer Network (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) guidelines classify pancreatic cancer as resectable, locally advanced, and metastatic pancreatic cancer. At present, neoadjuvant therapy can improve some patients with pancreatic cancer (such as intercourse). The prognosis of patients with resectable and locally advanced pancreatic cancer has reached a preliminary consensus, but the value of neoadjuvant therapy in resectable pancreatic cancer is still controversial, and the choice of its scheme and treatment cycle need to be further studied.

【关键词】可切除;胰腺癌;新辅助

【Keywords】resectable; pancreatic cancer; new assistance

【DOI】10.36012/pmr.v1i2.555

1 引言

众所周知,胰腺癌是一种高度致命的恶性肿瘤,被称为“癌中之王”,因其发病隐匿、恶性程度高、发展迅速,多数患者发现病情时已失去了手术机会,使得胰腺癌手术成功率及生存率较低,且胰腺癌患者晚期多因疼痛、黄疸、恶病质等生存质量极差。因此,胰腺癌的预防、早期诊断及治疗显得尤为重要。然而迄今为止,胰腺癌的病因仍不明确,已知的危险因素包括吸烟、饮酒、肥胖、遗传、糖尿病、高脂饮食、运动少等,在美国最常见的因癌症死亡的病例中胰腺癌超过胃癌而居第四位^[1]。中国胰腺癌发病率为5.1/10万,较20年前大幅升高^[2],其

中上海市男性胰腺癌的发病率已经接近欧美国家^[3]。越来越高的发病率使胰腺癌愈发得到人们的重视。临床上胰腺癌患者多以黄疸或腹痛为首发症状,就诊时多进入中晚期,仅有15%~20%的患者可行根治性手术治疗,术后5年生存率为20%,中位生存时间6~11个月;80%~85%的患者就诊时已出现局部进展或远处转移,失去最佳手术时机,其中位生存时间为2~6个月^[4]。研究证明,外科医生行PD的手术时长和患者术后住院天数在逐渐减少,但回顾这些胰腺癌患者的预后情况,他们的长期存活情况在过去的30年并未得到明显改善^[5]。可见,随着外科手术医生技能的提升、外科手术器材的飞速发展,单纯的手术并没有明显改善患者的生存时间,这使得人们将目光转向

了综合治疗。近年来,随着疾病认知由“局部”向“系统”的深入,治疗模式由“surgery first”向多学科综合治疗协作组(MDT)的转变,新辅助治疗在可切除胰腺癌中的应用价值逐渐成为热点课题,同时也存在较大争议。本文将结合国际最新的循证医学依据,对胰腺癌新辅助治疗的现状做一评述,并对其未来发展趋势做一展望。

2 可切除胰腺癌的新辅助治疗定义及治疗时机

胰腺癌的可切除性评估结果如表 1 所示。

表 1 胰腺癌的可切除性评估

可切除状态	动脉	静脉
可切除胰腺癌	瘤未侵犯腹腔干、肠系膜上动脉和肝总动脉	肿瘤未侵犯肠系膜上静脉和门静脉,或侵犯但没有超过 180°且静脉轮廓规则
BR-PDAC	①胰头和胰颈部肿瘤:肿瘤侵犯肝总动脉,但未累及腹腔干或左右肝动脉起始部,可以被完全切除并重建;肿瘤侵犯肠系膜上动脉,但没有超过 180°;若存在变异动脉(如副肝右动脉、替代肝右动脉、替代肝总动脉、替代或副动脉的起源动脉),应注意明确是否肿瘤侵犯及侵犯程度,可能影响手术决策。②胰体尾部肿瘤:肿瘤侵犯腹腔干未超过 180°;肿瘤侵犯腹腔干超过 180°,但未侵犯腹主动脉,且胃十二指肠动脉完整未被侵犯	①胰头和胰颈部肿瘤:肿瘤侵犯肠系膜上静脉或门静脉超过 180°,或虽未超过 180°但静脉轮廓不规则;或存在静脉血栓,切除后可进行安全的静脉重建;肿瘤紧邻下腔静脉。②胰体尾部肿瘤:肿瘤侵犯脾静脉门静脉汇入处,或侵犯门静脉左侧未超过 180°但静脉轮廓不规则;且有合适的近端或远端血管可用来进行安全、完整的切除和静脉重建;肿瘤紧邻下腔静脉
不可切除胰腺癌		
LA-PDAC	①胰头和胰颈部肿瘤:肿瘤侵犯肠系膜上动脉超过 180°;肿瘤侵犯腹腔干超过 180°;肿瘤侵犯肠系膜上动脉第一空肠支。②胰体尾部肿瘤:肿瘤侵犯肠系膜上动脉或腹腔干超过 180°;肿瘤侵犯腹腔干和腹主动脉	①胰头和胰颈部肿瘤:肿瘤侵犯或栓塞(瘤栓或血栓)导致肠系膜上静脉或门静脉不可切除重建;肿瘤侵犯大部分肠系膜上静脉的近侧端空肠引流支。②胰体尾部肿瘤:肿瘤侵犯或栓塞(可能是瘤栓或血栓)导致肠系膜上静脉或门静脉不可切除重建
远处转移	肿瘤发生远处转移(包括非区域淋巴结转移),而不管动静脉如何	

对于可切除胰腺癌、交界可切除胰腺癌或局部进展期胰腺癌的患者理论上都可以进行新辅助治疗,其方式包括化疗、放疗、放化疗等。由于目前缺乏标准化的治疗方案,很多患者可能在新辅助治疗过程中因肿瘤进展而丧失根治性手术的机会,且因化疗药物的破坏作用,胰腺肿瘤在新辅助治疗后往往质地坚硬,增加了手术的难度,同时局部治疗会刺激肿瘤病灶周围组织慢性炎症、纤维化及黏连,增加影像学评估难度而影响临床人员对肿瘤分期的判断,由此影响术者对切除范围的判断。因胰腺手术本就复杂,在新辅助治疗后手术风险进一步增大,手术难度进一步增加。此外,为确定新辅助治疗方案所行的穿刺病理学活检可能会引起肿瘤种植转移,造成医源性肿瘤发展,使得患者病情加重,治疗方案更改,预后极差。以往针对可切除胰腺癌(RPC),NCCN 指南均首选推荐手术切除为主要治疗方案,但从 2014 年起,NCCN 指南在脚注中提出对于有高危因素的 RPC 病人推荐新辅助治疗,而在 2018 年

NCCN 指南中,这一治疗策略已经移到正文中,即:RPC 病人应优先进行手术,并建议具有高危因素者进行新辅助治疗^[9]。

2.1 可切除胰腺癌的新辅助化疗

可切除胰腺癌最重要的治疗方式依然是外科手术,化疗是目前胰腺癌治疗中最有效、最主要的替代及辅助治疗方案^[9],辅助化疗在胰腺癌的术后新辅助治疗在局部晚期胰腺癌治疗中的应用越来越多,辅助化疗的有效进行及其对胰腺癌术后生存率、生存质量的积极意义,为新辅助化疗提供了理论依据。新辅助化疗也称术前化疗或早期化疗,主要指胰腺恶性肿瘤

在根治性切除之前根据肿瘤特性及病人一般情况给予的全身化疗,以期提高肿瘤治疗的总生存率,其意义包括:①患者术前全身状况一般较好,一定程度上可耐受化疗,同时胰腺癌术后复发率较高,术前化疗可有效地抑制原发灶甚至消除微小转移灶以降低术后复发率;②患者可以在治疗期间筛查及评估肿瘤的生物学行为并对肿瘤重新分期,有助于制订风险最小而获益最大的个体化治疗方案;③可使肿瘤缩小到降期效果,让患者获得更高的淋巴结阴性率、手术切除率及 R0 切除率^[9];④可造成胰腺组织慢性纤维化,以减少术中出血,同时也可降低术后出血风险,降低且不会增加术后并发症率^[9];⑤明确肿瘤对化疗药物的敏感性,便于制订术后辅助化疗方案^[9]。然而并非所有的可切除胰腺癌患者都适合行新辅助化疗。2018 年中国抗癌协会胰腺癌专业委员会在《胰腺癌综合诊治指南(2018 版)》中提出:推荐对具有高危因素的 RPC 患者开展新辅助化疗,其中高危因素包括:①血清较高水平的

CA199;②胰腺原发肿瘤较大;③淋巴结转移广泛;④严重消瘦和极度疼痛等。2016年中国抗癌协会胰腺癌专业委员会多学科临床研究协作学组(Chinese Study Group For Pancreatic Cancer, CSPAC)专家共识推荐具有术前血清学特征“CEA异常升高、CA125异常升高、CA199 \geq 1000U/mL”的RPC患者接受2~4个疗程的新辅助化疗。虽然新辅助化疗已得到了广泛认同且已推广应用于临床,但新辅助化疗的最佳方案至今尚未确定,2019版NCCN胰腺癌临床实践指南指出,目前仍无法明确推荐有效的、标准化的新辅助化疗方案;但鼓励大力开展相应临床试验以确定最优的新辅助治疗方案。该指南建议的NAT方案如下:①FOLFIRINOX(包括氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康以及亚叶酸钙在内的多药联合方案)改良FOLFIRINOX(伊立替康135mg/m²,奥沙利铂64mg/m²,亚叶酸钙400mg/m²,5-氟尿嘧啶2400mg/m²,每两周重复) \pm 序贯化放疗;②AG(吉西他滨联合白蛋白紫杉醇)方案 \pm 序贯化放疗。此外,对于存在乳腺癌易感基因1/2或乳腺癌易感基因相关蛋白2突变的患者,建议方案为:FOLFIRINOX/改良FOLFIRINOX \pm 序贯化放疗;吉西他滨联合顺铂(\geq 26周期) \pm 序贯化放疗。各方案的有效性、患者的耐受性、肿瘤的耐药性等仍需要进一步研究。

以往研究证明,吉西他滨针对胰腺癌的有效性得到广泛印证,单药吉西他滨化疗成为胰腺癌首选化疗方案,随之研究深入,大量研究证明单药化疗效果明显弱于FOLFIRINOX以及AG等多药联合方案,因此多药联合方案的治疗前景使人倍受鼓舞。虽然新辅助化疗有很多积极意义,但也存在一定的局限性,如胰腺癌的化疗敏感度低,疗效较差,完全缓解率不到4%,远低于其他肿瘤疾病治疗效果^[1];患者在接受化疗期间,肿瘤一旦进展便失去了手术切除的机会,且治疗费用昂贵、患者依从性不高使得治疗开展困难、术前穿刺活检术引起肿瘤播散等都是引起争议的原因,但以其为代表的术前综合治疗正符合当下MDT治疗理念,相信在全世界的医疗工作者的不懈钻研下,新辅助化疗的研究将在困难中继续前行。

2.2 可切除胰腺癌的新辅助放疗及放疗

放射治疗是利用放射线治疗肿瘤的一种局部治疗方法,已广泛用于鼻咽癌的恶性肿瘤的治疗中,但其在胰腺癌NAT中的价值尚不明确。传统的调强放疗(Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT)劣势多体现在耗时长、成本高、效价低等方面^[2]。立体定向放疗(SBRT)等新技术的问世使这些劣势得到了根本改变。SBRT的优势在于治疗时间短、局部剂量高、靶区定位精确,研究表明SBRT作为NAT的安全性良好、耐受性良好^[3],但肿瘤的1年局部复发率高达50%(6/12)。研

究数据提示,尽管SBRT在胰腺癌的NAT中的应用中有一定积极意义,但胰腺癌本身对放疗不敏感,较于大量应用于临床还只是长征开始的第一步。因此,现阶段讨论哪个方案最适合作为胰腺癌NAT似乎还有些为时尚早。目前正在进行研究的NAT方案种类繁多,例如,PREOPANC-1研究采用立体定向放疗联合吉西他滨同步化疗,Prep-02/JSAP-05研究采用吉西他滨联合替吉奥口服,而SWOG S1505研究则比较改良FOLFIRINOX方案和AG方案作为NAT的效果。各种方案的效果需要进一步对比、研究。有关胰腺癌NAT的标准治疗周期目前并无定论,两个月至半年以上时间不等。NAT究竟需要多久还取决于NAT的效果。因此,胰腺癌新辅助放疗的方案哪个效果更佳也还需要进一步的研究。

2.3 可切除胰腺癌的靶向治疗

随着基因研究的深入,各类疾病的诊治也逐渐进入基因层面,即精准医学。对于癌症来说,进入精准治疗的新阶段就是靶向治疗。目前,部分肺癌、肝癌、乳腺癌等患者行基因检测后如发现相关基因突变即可进行靶向治疗,且经随访研究,靶向治疗一定程度上可延长患者生存期,靶向治疗的研究前景十分光明。但是可切除胰腺癌靶向治疗的相关研究较少,目前厄洛替尼是唯一批准用于胰腺癌的靶向药物,其作用靶点为表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)。Chou等^[4]人使用CDK4/6强效抑制剂帕博西尼来探究CDK4是否可作为胰腺癌的潜在治疗靶点,其研究结果显示,帕博西尼在胰腺癌的初始、复发和转移等多个阶段均有较理想的治疗效果,证实CDK4可能为胰腺癌基因治疗的潜在靶点。但是该靶点是治疗在临床应用是否同样有效以及是否存在其他治疗靶点仍有待确证。在基因检测日益精准的发展下,胰腺癌的靶向治疗终会得到喜人的结果,给患者提供更多的治疗方案。

2.4 BR-PDAC的治疗

BR-PDAC是介于可切除与不可切除胰腺导管腺癌之间的类型,多伴有周围血管侵犯或局部淋巴结转移,因其术后切缘阳性可能性大,易早期复发,预后较差^[5]。故此类患者理论上更适合接受新辅助治疗。新辅助化疗期间肌肉组织的增加与可切除性的提高有关,而BR-PDAC胰腺癌患者在新辅助化疗过程中脂肪组织明显减少,但并无肌肉组织的消耗。故BR-PDAC患者行新辅助化疗后病理达到完全缓解,患者的生存期明显提高。一项来自日本的研究指出:术前行新辅助治疗的BR-PDAC患者的预后明显优于姑息性手术治疗的患者^[6]。结合新辅助治疗的优势,目前对动脉受侵的患者多主张行新辅助治疗,经过新辅助治疗后,再重新对肿瘤的可切除性进行评估,决定是否可行手术切除。

3 总结及展望

目前对于可切除胰腺癌的患者来说,是直接手术切除还是使用新辅助治疗联合手术还存在一定争议,使用新辅助治疗的方案及周期也存在争议。笔者认为,新辅助治疗联合手术切除的综合性治疗方案更符合目前肿瘤治疗的多学科诊疗模式。新辅助治疗方案的制订需要胰腺外科、肿瘤科、放射科、病理科及影像科等多学科的协同合作,应全面、综合、精准地评估患者病情,制订最合适的治疗方案,从而使患者获益最大化。如何挑选适合新辅助治疗的患者和制订最优化的新辅助治疗方案将是人们亟待解决的问题,让尽可能多的可切除胰腺癌患者从新辅助治疗方案中获益,以改善可切除胰腺癌患者的预后是医学工作者继续研究的动力与目的。

参考文献

- [1]武赞凯,杜恒锐,王振江,等.胰腺癌流行病学及诊治的研究进展[J].中南大学学报,2017,42(6):713.
- [2]Kentaro S, Kazuyoshi N, Taketo Y. S-1 in the Treatment of Pancreatic Cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(41):15110.
- [3]高玉堂.胰腺癌的流行病学研究进展[J].实用肿瘤杂志,2003,5(18):347.
- [4]Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics [J]. 2017, CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [5]Winter JM, Brennan MF, Tang LH, et al. Survival After Resection of Pancreatic Adenocarcinoma: Results from a Single Institution over Three Decades[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(1):169-175.
- [6]虞鲁诗,龚虹云,宋启斌.胰腺癌放射治疗现状与进展[J/OL].肿瘤学杂志:1-7 [2019-10-24].http://kns.cnki.net/kcms/detail/33.1266.r.20190902.1049.016.html.
- [7]Sung M T, Zheng L. Current Standards of Chemotherapy for Pancreatic Cancer [J]. Clin Ther, 2017, 39(11): 2125- 2134.
- [8]Wolff RA. Adjuvant or Neoadjuvant Therapy in the Treatment in Pancreatic Malignancies: Where Are We?[J]. Surg Clin North Am, 2018, 98(1):95-111.
- [9]Marchegiani G, Andrianello S, Nesi C, et al. Neoadjuvant Therapy Versus Upfront Resection for Pancreatic Cancer: The Actual Spectrum and Clinical Burden of Postoperative Complications [J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(3):626-637.
- [10]隋宇航,孙备.胰腺癌临床研究的热点问题[J].中国普通外科杂志,2019,28(3):255-259.
- [11]虞先濬,刘亮,徐华祥,等.胰腺癌综合诊治指南(2018版)[J].临床肝胆病杂志,2018,34(10):2109-2120.
- [12]梁廷波.胰腺癌新辅助治疗的现状与展望[J].临床肝胆病杂志,2019,35(5):946-952.
- [13]BLAIR AB, ROSATI LM, REZAEI N, et al. Postoperative Complications After Resection of Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Cancer: The Impact of Neoadjuvant Chemotherapy with Conventional Radiation or Stereotactic Body Radiation Therapy[J]. Surgery, 2018, 163(5):1090-1096.
- [14]CHOU A, FROIO D, NAGRAL A M, et al. Tailored First-line and Second-line CDK4-targeting Treatment Combinations in Mouse Models of Pancreatic Cancer[J]. Gut, 2018, 67(12): 2142-2155.
- [15]KHAROFA J, MIERZWA M, OLOWOKURE O, et al. Pattern of Marginal Local Failure in a Phase II trial of Neoadjuvant Chemotherapy and Stereotactic Body Radiation Therapy for Resectable and Borderline Resectable Pancreas Cancer[J]. Am J Clin Oncol, 2019, 42(3): 247-252.
- [16]彭洋,孙韶龙.不同类型胰腺癌的治疗策略[J].中国普外基础与临床杂志,2019,26(8):1011-1015.