



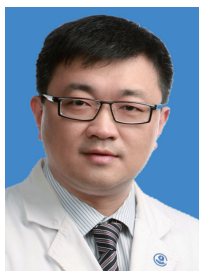
doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.09.002
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2017.09.002
Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(9):1089-1092.

· 述评 ·

临界可切除胰腺癌的诊疗策略

刘江, 吉顺荣, 徐近, 虞先濬

(复旦大学附属肿瘤医院 胰腺外科 / 复旦大学上海医学院肿瘤学系 / 上海市胰腺肿瘤研究所, 上海 200032)



专家介绍: 虞先濬, 上海市胰腺肿瘤研究所所长, 复旦大学胰腺肿瘤研究所所长, 复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科主任。国家杰出青年科学基金获得者, 国家科技部中青年科技创新领军人才, 上海市领军人才, 中国抗癌协会胰腺癌专业委员会候任主任委员, CSPAC 中国胰腺癌多学科协作组组长。从事外科临床工作 20 余年, 对处理胰腺、肝胆肿瘤有着丰富的临床经验, 尤其在胰腺和肝胆肿瘤的高难度手术、综合治疗有很高的造诣。以第一/通讯作者在 J Clin Oncol、Ann Surg、Cell Res、Clin Cancer Res、Oncogene、Br J Surg 等国际著名学术期刊发表 SCI 论文 80 余篇, 最高论著影响因子: 24.01 分, 总影响因子 >350 分。

摘要

胰腺癌早期诊断困难, 80% 的患者就诊时已发生局部进展或远处转移。目前, 手术切除仍是胰腺癌患者获得长期生存的唯一方法。近年来, 胰腺癌综合治疗水平较前有所提高。针对临界可切除胰腺癌进行新辅助治疗, 可以达到降期, 甄别人群, 筛选潜在获益人群进行手术的目的。合理选择有效化疗方案, 恰当选择手术时机, 能进一步提高胰腺癌的切除率, 从而延长该类高危人群的生存期。

关键词

胰腺肿瘤 / 诊断; 胰腺肿瘤 / 治疗; 放化疗, 辅助
中图分类号: R735.9

Diagnosis and treatment strategies for borderline resectable pancreatic cancer

LIU Jiang, JI Shunrong, XU Jin, YU Xianjun

(Department of Pancreatic Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center/Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University/Shanghai Research Institute for Pancreatic Cancer, Shanghai 200032, China)

Abstract

Pancreatic cancer is difficult to diagnose at an early stage, with about 80% of patients having local invasion or distant metastasis at the initial consultation. At present, surgical resection remains the only hope for long-term survival in patients with pancreatic cancer. The level of comprehensive treatment of pancreatic cancer has somewhat improved over the past few years. In borderline resectable pancreatic cancer, the use of neoadjuvant therapy may achieve the goal of tumor downstaging, and screening and selecting potential patients for surgery. Proper selection of chemotherapy regimen and appropriate choice of surgery timing can further improve the resection rate of pancreatic cancer, and thereby prolong the survival time in this high-risk population.

Key words

Pancreatic Neoplasms/diag; Pancreatic Neoplasms/therapy; Chemoradiotherapy, Adjuvant

CLC number: R735.9

收稿日期: 2017-08-01; 修订日期: 2017-08-15。

通信作者: 虞先濬, Email: yuxianjun@fudanpci.org

胰腺癌恶性程度极高，早期诊断较困难，常被称作是“癌中之王”。在美国，胰腺癌是第四大癌症相关死亡原因，预计到2030年将超过乳腺癌，成为第二大癌症相关死亡原因^[1]。由于起病隐匿，80%的患者就诊时已发生局部进展或转移，5年生存率仅7%^[2]。尽管初诊胰腺癌患者手术切除率仅有15%~20%，手术切除仍是胰腺癌获得长期生存的唯一方法。随着影像技术发展、外科技术的提高以及肿瘤治疗理念的转变，有这么一类独特的胰腺癌人群，称为临界可切除胰腺癌（borderline resectable pancreatic cancer, BRPC），越来越多地受到关注。本文将讨论临界可切除的定义及标准，术前评价方法以及治疗策略。

1 BRPC 的定义及标准

首先要了解临床上最常用的胰腺癌分期系统，即美国肿瘤联合会（American Joint Commission on Cancer, AJCC）的TNM分期系统，目前已经更新至第8版。根据肿瘤大小、有无淋巴结转移及远处转移，胰腺癌可分为I、II、III、IV期。传统观点认为只要没有远处转移或大血管侵犯，胰腺癌通过精湛的外科手术方法（包括血管切除重建）都能够完整切除。但相当一部分患者并不能获得切缘阴性的结果，而切缘阳性又是预后不良的因素之一。BRPC不同于以往的可能切除胰腺癌，手术切缘阳性的风险较高，因此术前必须对BRPC患者的可切除性进行评估。通过对临界可切除胰腺癌病例的研究，M.D. Anderson提出了BRPC基于CT影像学可切除标准：肝总动脉（CHA）被小段包绕，腹腔干（CA）尚未被侵犯，能够切除标本及消化道重建；侵犯肠系膜上动脉（SMA）少于半周；肠系膜上静脉（SMV）近段或门静脉（PV）汇合处闭塞，同时上下血管能够重建^[3]。

美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）发布的胰腺癌临床实践指南中也有对BRPC可切除性的详细阐述：(1) 没有远处转移；(2) 肿瘤侵犯SMV/PV，导致管腔狭窄；(3) 肿瘤包绕SMV/PV，但未包绕邻近动脉，导致血管闭塞，受累血管两端可进行血管切除和重建；(4) 肿瘤侵犯CHA，但不累及CA；(5) 侵犯SMA但 $\leq 180^\circ$ ^[4]。

为了确定基于生物学和生理学的BRPC患者，

M.D. Anderson癌症中心又提出了另外一个有意义的临界可切除肿瘤分型：A型、B型和C型。A型是基于上述解剖学考虑的临界可切除胰腺癌。B型胰腺癌患者临床表现为可疑但不能确定的转移性疾病，这些可能包括影像学上不确定的肝脏病变，可疑但未经活检证实的远处淋巴结，活检证实的局部淋巴结或 $>1\ 000\ \text{U/mL}$ 的CA19-9水平（在正常的胆红素水平）。C型BRPC患者具有显著的伴随症状，其术后并发症率及病死率要高于平均水平。为了帮助C型患者实现未来可能的手术目标，需要通过理疗康复、营养优化及内外科医生的协商来积极管理^[5]。

2 BRPC 的术前评价方法

高质量的薄层CT扫描是最常用于确定胰腺癌是否可手术切除的方法。CT扫描应使用专门的胰腺序列（即非对照，动脉期，胰腺实质，门静脉期），扫描厚度 $\leq 3\ \text{mm}$ ，多平面重建^[6]。最近也有研究^[7]表明，在 $<1\ \text{cm}$ 的原发肿瘤、肝脏转移、腹膜转移及微血管浸润方面，MRI更为敏感，更具有价值。PET/CT在BRPC评估中的作用尚不明确，目前其用途主要包括检测高危患者的转移灶，提高手术选择和化疗反应评估的诊断准确性，目前仍不推荐常规应用^[8]。

虽然组织学诊断对于将要接受手术治疗的胰腺癌患者不是必需的，但是在BRPC患者新辅助治疗之前需要进行活检。细针抽吸（FNA）是获得组织诊断的首选方法。许多研究表明，EUS引导的FNA是增加胰腺癌诊断准确性的一种安全有效的手段，并发症少见，仅2%患者需要进一步住院治疗。此外，与经皮活组织检查相比，EUS-FNA减少了腹膜播散的可能^[9-10]。在没有EUS条件的情况下，经ERCP进行导管内活检或细胞刷检的方法也可以获得病理学诊断。这种方法尤其适用于具有梗阻性黄疸的BRPC患者，因为他们在进行新辅助治疗前需要先行支架减黄治疗^[11]。

CA19-9是胰腺癌最常用的血清学标志物，虽然相对敏感，但其特异性不是最佳的，因为CA19-9水平通常与其他胰腺和肝胆管疾病相关，尤其是阻塞性黄疸。尽管如此，术前CA19-9水平仍与胰腺癌预后、可切除性及分期密切相关。此外，在新辅助治疗后CA19-9水平下降已经显示出具有独立的预后价值，与R₀切除率及生存期相关，

并可以参照以指示术后辅助治疗的反应^[12]。

3 BRPC 的新辅助治疗策略

新辅助治疗的目的是指利用化放疗的方法,使肿瘤负荷减小、肿瘤获得降期,从而提高手术R₀切除率、降低术后复发率,最终延长患者的生存期。2016年NCCN指南明确推荐BRPC患者做新辅助治疗,特别是具有高危因素的患者:CA19-9显著升高、原发灶大、明显消瘦、剧烈疼痛,不建议直接手术^[4]。本中心前期分析了共计1 312例胰腺癌患者的血清学资料及手术样本,发现术前血清肿瘤标志物“CEA(+)/CA125(+)/CA19-9≥1 000 U/mL”的“三阳性”胰腺癌患者很难从根治性手术中获益。“三阳性”人群具有独特的临床特征:(1)即使接受根治性手术切除,中位生存期也仅为5.4个月,1年生存率几乎为零。(2)这一亚组患者术后半年的肿瘤复发率>90%,提示术前体内已经存在“隐性转移病灶(occult metastasis)”。(3)这部分患者的术后生存时间甚至与进展期不能手术的患者相仿^[13]。对于这部分人群,笔者推荐术前新辅助化疗。BRPC的新辅助治疗包括新辅助化疗、新辅助放疗以及联合放化疗等。McClaine等^[14]的回顾性研究表明26例完成新辅助治疗的胰腺癌患者中,12例(46%)继续行手术治疗,R₀切除率达67%,中位生存期达23.3个月。另一项回顾性研究结果表明接受卡培他滨为基础的新辅助放化疗后行手术治疗的BRPC患者的中位生存期与可切除胰腺癌患者类似^[15]。Sho等^[16]研究发现,静脉受侵的BRPC经新辅助治疗能够显著延长生存,而动脉受侵的BRPC没有从新辅助治疗中获益。

目前BRPC没有标准的新辅助治疗方案,NCCN指南主要是参照晚期胰腺癌的化疗方案,优先推荐包括吉西他滨以及5-氟尿嘧啶(5-FU)为基础的化疗。Mellon等^[17]报道的110例BRPC患者接受新辅助治疗,主要是吉西他滨联合多西紫杉醇或卡培他滨方案,后辅以立体定向放疗(SBRT),手术切除率和R₀率分别为51%和96%,估计中位OS为19.2个月。在5-氟尿嘧啶的基础上联合奥沙利铂、伊立替康和亚叶酸钙的FOLFIRINOX化疗方案是晚期胰腺癌的一线方案,比吉西他滨单药方案疗效更好,明显延长生存期,但由于其较大的毒副反应,推荐用于ECOG

评分0~1分的患者。Boone等^[18]在研究中对21例临界可切除及进展期胰腺癌患者使用FOLFIRINOX方案,其中6例因副反应要求减量,2例不能耐受治疗,3例在治疗期间发生进展;最终9例患者(43%)在新辅助化疗后顺利接受手术,R₀切除3例。可见,新辅助治疗可提高BRPC的手术切除率和R₀切除率。

放疗在BRPC的新辅助治疗中的地位仍存在争议,目前主要是以放化疗联合为主。临床上常用的放疗方法是标准放疗、立体定向放疗(SBRT)及调强放疗(IMRT)。回顾性研究表明SBRT耐受性良好,不会影响潜在的手术选择或增加术后并发症,还能提高R₀切除率^[19]。同样的,诱导化疗后行IMRT可能会增加R₀切除率,而不会增加器官的毒性风险^[20]。当然,放疗导致的胰腺组织纤维化,是否会增加手术难度还有待进一步研究证实。

有关新辅助治疗的具体疗程目前尚无定论,本中心推荐4~6个周期。经疗效评价SD或PR的患者,可行根治性手术切除。

4 总 结

虽然普遍的共识,BRPC患者的新辅助治疗是有益的,但最佳治疗方案仍是未知,还需要更多高质量的前瞻性随机对照临床试验提供循证医学的证据。随着胰腺癌联合放化疗研究的进展,BRPC的新辅助治疗方案将更加规范和统一。合理选择最有效的一线化疗方案、放疗的适时运用以及手术时机的恰当选择,能显著提高胰腺癌的根治切除率,使该类高危人群获得长期生存成为可能。

参考文献

- [1] Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States[J]. *Cancer Res* 2014, 74(11):2913-2921. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.
- [2] Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4):271-289. doi: 10.3322/caac.21349.
- [3] Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(8):1035-1046.
- [4] NCCN, National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in Oncology:Pancreatic Adenocarcinoma

- (Version 2.2016)[S]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- [5] Katz MH, Pisters PW, Evans DB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease[J]. *J Am Coll Surg*, 2008, 206(5):833–846. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.020.
- [6] Wong JC, Lu DS. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(12):1301–1308. doi: 10.1016/j.cgh.2008.09.014.
- [7] Vachiranubhap B, Kim YH, Balci NC, et al. Magnetic resonance imaging of adenocarcinoma of the pancreas[J]. *Top Magn Reson Imaging*, 2009, 20(1):3–9. doi: 10.1097/RMR.0b013e3181b48392.
- [8] Bang S, Chung HW, Park SW, et al. The clinical usefulness of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis, staging, and response evaluation after concurrent chemoradiotherapy for pancreatic cancer[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40(10):923–929.
- [9] Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, et al. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fineneedle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma[J]. *Gastrointest Endosc*, 1997, 45(5):387–393.
- [10] Eloubeidi MA, Tamhane A, Varadarajulu S, et al. Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation[J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 63(4):622–629.
- [11] 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)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 65(6):832–841.
- [12] Xu HX, Liu L, Xiang JF, et al. Postoperative serum CEA and CA125 levels are supplementary to perioperative CA19–9 levels in predicting operative outcomes of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Surgery*, 2017, 161(2):373–384. doi: 10.1016/j.surg.2016.08.005.
- [13] Liu L, Xu H, Wang W, et al. A preoperative serum signature of CEA+/CA125+/CA19-9 ≥ 1000 U/mL indicates poor outcome to pancreatectomy for pancreatic cancer[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(9):2216–2227. doi: 10.1002/ijc.29242.
- [14] 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[J]. *HPB (Oxford)*, 2010, 12(1):73–79. doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00136.x.
- [15] Stokes JB, Nolan NJ, Stelow EB, et al. Preoperative capecitabine and concurrent radiation for borderline resectable pancreatic cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(3):619–627. doi: 10.1245/s10434-010-1456-7.
- [16] Sho M, Akahori T, Tanaka T, et al. Importance of resectability status in neoadjuvant treatment for pancreatic cancer[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(7):563–570. doi: 10.1002/jhbp.258.
- [17] Mellon EA, Hoffe SE, Springett GM, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma[J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(7):979–985. doi: 10.3109/0284186X.2015.1004367.
- [18] Boone BA, Steve J, Krasinskas AM, et al. Outcomes with FOLFIRINOX for borderline resectable and locally unresectable pancreatic cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 108(4):236–241. doi: 10.1002/jso.23392.
- [19] 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[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(3):516–522. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.02.022.
- [20] Badiyan SN, Olsen JR, Lee AY, et al. Induction Chemotherapy Followed by Concurrent Full-dose Gemcitabine and Intensity-modulated Radiation Therapy for Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma[J]. *Am J Clin Oncol*, 2016, 39(1):1–7. doi: 10.1097/COC.0000000000000003.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式：刘江, 吉顺荣, 徐近, 等. 临界可切除胰腺癌的诊疗策略[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(9):1089–1092. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.09.002

Cite this article as: Liu J, Ji SR, Xu J, et al. Diagnosis and treatment strategies for borderline resectable pancreatic cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2017, 26(9):1089–1092. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.09.002