



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.03.002
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.03.002
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(3):260-267.

· 述评 ·

胰腺癌的新辅助治疗

邹蔡峰, 傅德良

(复旦大学附属华山医院 胰腺外科, 上海 200040)



傅德良

摘要

胰腺癌是一类恶性程度高、预后极差的消化系统肿瘤,其早期诊断及治疗始终是国内外学者研究的热点与难点。随着对胰腺癌研究的深入,胰腺癌的治疗理念也正从单纯外科学向肿瘤多学科团队协作转化。胰腺癌的新辅助治疗方兴未艾,希望能有效延长患者的生存期,但其在临床策略制定、放化疗方案选择、治疗周期及疗效预测等方面尚未达成共识,仍需通过大样本的前瞻性临床对照研究进行总结,并进一步客观评价新辅助治疗在改善胰腺癌患者远期生存中的作用。

关键词

胰腺肿瘤; 新辅助治疗; 肿瘤治疗方案; 预后

中图分类号: R735.9

Neoadjuvant therapy for pancreatic carcinoma

ZOU Caifeng, FU Deliang

(Department of Pancreatic Surgery, Huashan Hospital, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract

Pancreatic carcinoma is a highly malignant digestive tumor associated with an extremely poor prognosis, and its early diagnosis and early treatment have always been the study focus areas and difficult tasks for scholars at home and abroad. As the investigations into pancreatic carcinoma deepen, the therapeutic concept of pancreatic carcinoma is also advancing from the pure surgery-first to multidisciplinary collaborative practice model. Neoadjuvant therapy of pancreatic carcinoma is emerging, and it is hoped to effectively prolong the survival time of the patients. However, no consensus has yet been reached with regard to its therapeutic strategy making, regimen selection, treatment cycles or therapeutic effect prediction. Many problems still need to be objectively verified by a series of randomized controlled trials with large sample size, and to the efficacy of neoadjuvant therapy in improving the long-term survival of pancreatic carcinoma patients should be further objectively assessed.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Neoadjuvant Therapy; Antineoplastic Protocols; Prognosis

CLC number: R735.9

胰腺癌 (pancreatic carcinoma, PC) 是一类早期诊断困难、恶性程度极高、预后极差的消

化系统恶性肿瘤,近30年来总体生存率无明显的改善,5年生存率甚至低于7%^[1]。根治性切除 (radical resection, R₀切除) 目前仍是胰腺癌患者获得长期生存的最有效的手段。但胰腺癌具有的特殊生物学行为,导致其早期就可发生血液、淋巴和神经等组织转移及微转移,因而术后复发转移率极高,术后5年生存率仅为15%~25%^[2]。目前,日渐成熟的手术技术和肿瘤扩大根治术对可切除或可能切除胰腺癌 (resectable or borderline

基金项目: 中德“胰腺癌的精准医学”合作研究小组资助项目 (GZ 1456)。

收稿日期: 2020-02-15; **修订日期:** 2020-03-10。

作者简介: 傅德良, 复旦大学附属华山医院主任医师, 主要从事胰腺癌的早期诊断及治疗方面的研究。

通信作者: 傅德良, Email: surgeonfu@163.com

resectable pancreatic carcinoma) 患者的生存获益帮助有限, 存在“天花板”效应。如何提高手术对胰腺癌患者的疗效, 进而改善患者的生活质量、延长生存期, 已成为胰腺肿瘤临床治疗的热点和难点。随着对胰腺癌生物特性的进一步研究, 其治疗理念也正从单纯外科学向肿瘤学多学科团队协作 (multiple disciplinary team, MDT) 转化。现有的医学证据表明, 胰腺癌新辅助治疗 (neoadjuvant therapy, NAT) 可以通过控制或缩小肿瘤和微转移病灶、减轻血管侵犯、提高R₀切除率、减少术后肿瘤复发转移等而改善患者的预后^[3]。在临床上胰腺癌的新辅助治疗方兴未艾, 对可能切除胰腺癌患者的生存期有明显获益, 但在具体的临床策略制定、化疗和放疗方案选择、治疗周期及疗效预测等方面尚未达成共识。

1 胰腺癌新辅助治疗的意义和必要性

目前研究结果分析表明, 新辅助治疗具有以下特点和优势: (1) 胰腺癌早期就有血液、淋巴系统的转移和微转移, 这是患者术后局部复发或转移的主要因素, 也是影响患者远期生存的关键因素。而新辅助治疗能抑制微转移灶及原发灶进展, 使肿瘤缩小甚至降期, 有助于提高R₀切除率。(2) 新辅助治疗可以诱导肿瘤细胞进入休眠状态, 减少了可能出现的肿瘤种植播散以及术后的快速复发, 同时可以杀灭全身循环系统中游离肿瘤细胞和潜在的微小转移灶, 降低术后复发或转移的风险^[4]。(3) 术前进行新辅助化疗可以有效地降低淋巴结转移发生的概率^[5]。(4) 对于身体状况良好、接受全身性治疗耐受性佳的可切除或可能切除胰腺癌患者, 可避免因术后并发症的发生而导致辅助治疗的延迟。(5) 新辅助治疗对血供完整的肿瘤更具杀伤作用, 并有助于肿瘤生物学行为的评估和筛选, 进而避免不必要的手术治疗引发的创伤。(6) 新辅助治疗后局部胰腺组织发生不同程度的纤维化, 可能会降低术后胰瘘 (postoperative pancreatic fistula, POPF) 的发生率。

基于新辅助治疗的这些作用和特点, 对可切除或可能切除胰腺癌患者, 有必要开展新辅助治疗, 以提高其手术R₀切除率, 尽可能减少和减缓术后肿瘤的复发和转移。

2 胰腺癌新辅助治疗策略的制定

针对可切除或潜在可切除胰腺癌新辅助治疗的方法主要包括新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy) 和新辅助放化疗 (neoadjuvant chemoradiotherapy) 等。如何在临床上制定有效的辅助治疗方案, 目前尚无明确的指南或共识, 需要综合考虑不同分期的患者、不同方法的选择、不同疗程的制定和具体疗效的评判等多个层面。

2.1 胰腺癌新辅助治疗的指南推荐

目前新辅助治疗的循证医学证据多来源于回顾性队列研究、Meta分析和单中心单臂设计的I/II期前瞻性研究, 样本量较少, 研究结果的证据强度较弱。新辅助治疗的方案也千差万别, 包括不同的化疗药物组合和(或) 联合放疗、靶向治疗及免疫治疗等, 以前两者为主。但目前已有的临床数据均显示新辅助治疗具有良好的安全性及耐受性, 新辅助治疗后进行手术可以提高肿瘤R₀切除率, 明显延长患者的生存时间^[6], 为进一步的III期随机对照临床研究打下了坚实的基础。

总体来说, 胰腺癌新辅助治疗的价值已经在各大权威指南推荐中逐步体现, 如美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 的胰腺癌临床实践指南。2015版NCCN指南建议, 对于可切除胰腺癌患者, 可直接手术, 也可选择新辅助治疗后再进行手术。而2016版NCCN指南则建议这部分患者先通过新辅助治疗筛选治疗获益人群, 再行手术切除。最新的2019版NCCN指南则建议对所有可切除胰腺癌患者行新辅助治疗。2016年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 潜在可治愈胰腺癌临床实践指南^[7]对符合下述任一条件的胰腺癌患者推荐新辅助治疗: (1) 影像学检查不能排除胰腺外转移; (2) 患者因体能评分差或伴随合并症暂不适宜接受腹部大手术; (3) 影像断层扫描提示原发肿瘤与肠系膜血管密切接触; (4) CA19-9水平较高 (无黄疸) 提示肿瘤播散可能。目前新辅助治疗能改善可能切除和局部进展期胰腺癌患者的预后基本已达成共识。

而对可切除胰腺癌患者, 是直接手术还是新辅助治疗后手术仍存在争议, 有待于进一步随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 结果的验证。NCCN指南建议, 除临床试验外, 对有

如下复发或转移高危因素的可切除胰腺癌患者，在明确病理学诊断后可优先推荐新辅助治疗：CA19-9明显升高、原发灶巨大、高度可疑淋巴结转移、体质量明显下降、剧烈疼痛等。

对局部进展期胰腺癌而言，新辅助治疗的目的是通过术前治疗将肿瘤缩小和降期后进行切除，以提高肿瘤的R₀切除率^[8]。Laurence等^[9]对19项共2 148例新辅助治疗的胰腺癌患者进行了Meta分析，证实新辅助放化疗可以提高肿瘤切除率。对于无法直接行手术切除的胰腺癌患者，新辅助治疗后再手术，40.0%的患者最终获得手术机会，其生存期与可切除患者相近。

2.2 胰腺癌新辅助化疗方案

胰腺癌的新辅助化疗方案目前没有明确的规定，大多借鉴于对晚期胰腺癌有效的化疗方案。NCCN指南优先推荐包括FOLFIRINOX（奥沙利铂、伊立替康、氟尿嘧啶和亚叶酸钙）以及吉西他滨（GEM）为基础的化疗方案，主要是GEM联合白蛋白结合型紫杉醇（gemcitabine plus albumin bound-paclitaxel, AG方案）等；亚洲地区还可以使用以替吉奥（S-1）为基础的化疗方案，如联合吉西他滨、或者联合白蛋白结合型紫杉醇。不同的方案存在各自的优缺点，如何选择新辅助化疗方案，目前还没有最佳推荐，有待进一步RCT结果验证。如PREOPANC-1研究采用放疗加吉西他滨同步化疗，Prep-02/JSAP-05研究采用吉西他滨联合替吉奥口服，而SWOGS1505研究则比较改良FOLFIRINOX方案（modified-dose FOLFIRINOX, mFOLFIRINOX方案）和AG方案作为新辅助化疗方案的效果，有待进一步的结果。

理想的方案是选用对肿瘤化疗敏感的单药或者联合药物方案。FOLFIRINOX方案作为新辅助化疗方案的疗效已得到许多研究的验证。2017年中国学者的一项Meta分析^[10]，以FOLFIRINOX为基础的新辅助化疗可提高局部进展期胰腺癌（locally advanced pancreatic carcinoma, LAPC）患者的手术切除率，增加R₀切除率，改善患者生存期。而作为改良版的mFOLFIRINOX方案因疗效佳、副作用较轻、患者耐受性较好，目前已成为主流的新辅助化疗方案。与标准FOLFIRINOX方案相比，使用标准剂量75%的mFOLFIRINOX方案，患者中性粒细胞减少症（83.0% vs. 66.7%， $P=0.044$ ）、厌食（48.9% vs. 28.6%， $P=0.029$ ）和腹泻（13.6% vs. 0.0%， $P=0.009$ ）发生率更低，具有更高的安

全性^[11]。一项针对中国人群的研究表明，使用mFOLFIRINOX新辅助化疗的胰腺癌患者，其OS为27.7个月，PFS为19.3个月，而直接手术患者的OS为8.9个月，PFS为7.6个月，明显低于前者^[12]。

2.3 胰腺癌的新辅助放化疗

胰腺癌新辅助治疗是否联合应用放疗，目前还存在争议。研究表明，联合使用化疗和局部放疗的治疗模式可以有效地控制全身和局部的肿瘤进展^[13]，并能提高患者对新辅助治疗的反应率，降低对新辅助化疗不敏感患者延误手术时机的风险。另外，全身化疗后配合使用小剂量的放化疗也可以有效地减轻联合放化疗带来的不良反应，可以使更多体质偏弱的患者获益。Katz等^[14]开展的一项多中心前瞻性新辅助放化疗研究，可能切除胰腺癌患者在接受4个周期mFOLFIRINOX方案以后（奥沙利铂85 mg/m²；伊立替康180 mg/m²；亚叶酸钙400 mg/m²；氟尿嘧啶2 400 mg/m²），继续接受为期5周半的卡培他滨（口服2次/d，825 mg/m²）联合放疗（28 d，放疗剂量为50.4 Gy），再进行手术治疗评估。结果22例患者中15例（68%）接受了外科手术治疗，其中12例（80.0%）联合血管切除，14例（93.3%）达到R₀切除，5例（33.3%）标本中残余癌细胞比例低于5%，2例（13.3%）患者达到了完全病理缓解（complete pathologic remission, PCR），患者中位生存时间为21.7个月，显示新辅助化疗联合放疗对肿瘤的局部控制有很好的作用。然而，研究^[15]显示，新辅助放化疗明显增加了患者并发症的发生和再次手术的风险，生存获益不明显。2020年临床肿瘤学杂志（Journal of clinical oncology, JCO）新发表的一项荷兰有关胰腺癌新辅助放化疗的III期临床试验（PREOPANC Trial III），纳入了246例可切除或交界可切除胰腺癌患者，119例患者接受了术前联合吉西他滨的新辅助放化疗方案，与直接手术后辅助治疗的患者相比，手术R₀切除率明显提高（71.0% vs. 40.0%， $P<0.001$ ）、肿瘤局部控制良好，但患者总生存时间无明显差别^[16]。因而，胰腺癌新辅助放化疗的作用和对长期生存的影响，还有待进一步的临床试验论证。

2.4 胰腺癌新辅助治疗中的靶向治疗和免疫治疗

靶向治疗和免疫治疗是胰腺癌治疗的希望之路，但在胰腺癌新辅助治疗的研究和应用较少，作用不确切。如何有机结合到胰腺癌的新辅助治疗，有待进一步研究验证。

目前胰腺癌靶向治疗的策略主要靶向于DNA损伤修复途径、多种通路的抑制剂、靶向胰腺癌代谢、靶向细胞外基质等。随着二代测序技术的发展,给胰腺癌的精准靶向治疗带来了希望。如2019年POLO研究,是胰腺癌中首个基于生物标志物的靶向治疗显著获益的III期临床研究,开启了胰腺癌个体化精准治疗的时代^[17]。约90%的胰腺癌发生KRAS基因突变,是胰腺癌主要的驱动基因,但靶向KRAS蛋白的药物研发极其困难,目前仍无相对成功的靶向KRAS G12D的药物进入临床研究^[18]。目前的研究方向主要集中在靶向其主要的下游效应通路,包括RAS-RAF-ME-ERK通路和PI3K-PDK1-AKT通路^[17]。希望不久的将来能有所突破,进一步应用于胰腺癌的新辅助治疗中。

胰腺癌高致死性的一个重要原因是免疫抑制微环境。T细胞浸润低和基因突变负荷低等因素驱动,使胰腺癌获得肿瘤免疫特权。因而胰腺癌的免疫治疗旨在提高肿瘤细胞的免疫原性,激发和增强机体抗肿瘤免疫应答,协同机体免疫系统杀伤肿瘤,抑制肿瘤的生长和进展。目前胰腺癌的免疫治疗包括免疫检查点抑制剂、过继性T细胞治疗、肿瘤疫苗和CD40抑制剂等。但可用于临床实践的仍十分有限,目前有数项研究在进一步探索免疫检查点抑制剂联用或与化疗药物联合使用的疗效^[19],希望将来能进一步应用于胰腺癌的辅助治疗,特别是新辅助治疗中。

3 胰腺癌新辅助治疗的疗效判断和手术时机选择

胰腺癌新辅助治疗的治疗周期多长至今尚无定论,大多数前瞻性和回顾性研究报道的疗程为4~6个周期,时间跨度从2个月至半年不等^[20]。新辅助治疗究竟需要多久?哪一时间点是胰腺癌新辅助治疗后的最佳手术时机?如何判断新辅助治疗后疗效?这些都是目前困扰临床的难题,亟待解决。

胰腺癌新辅助治疗后手术时机的选择,归根到底取决于治疗效果,而科学的疗效评价方法在其中至关重要。美国麻省总医院总结了胰腺癌新辅助治疗的肿瘤可切除性预测指标^[21],结果单因素分析未发现能够准确预测新辅助治疗后肿瘤可切除性判断的指标,但多因素分析提示,CA19-9 >100 U/mL、从肿瘤确诊到手术的间隔时间 >8个月为影响患者预后的独立预测因素。至今尚无准确

预测新辅助治疗后肿瘤可切除性的指标或指标组合,对新辅助治疗效果的评估,主要还是通过患者体力状况、影像学检查和血清肿瘤相关指标变化趋势进行综合判断。

3.1 新辅助治疗的疗效判断

患者体力状态和血清肿瘤指标的动态监测,是判断新辅助治疗疗效最简单有效的方法。疼痛有效控制、体质量增加、肿瘤指标持续下降都可作为客观有效的指标,且可以每一治疗周期后评价。肿瘤指标建议采用CA19-9、CA125、CEA的联合检测,CA125的升高需注意有无肿瘤胸腹腔转移。CA19-9是评估胰腺癌对治疗反应的常用指标,当前研究显示只有新辅助治疗后CA19-9水平降至正常是改善患者预后的独立预测指标,而CA19-9水平的显著下降(未达正常)并不能显著改善生存^[22]。同时也发现,若CA19-9水平降至正常,无论新辅助治疗时间是否达到6个月,患者的生存期相似。因此,对于接受新辅助治疗的患者,手术时机最好选在肿瘤指标降至正常,或下降到最低水平,如肿瘤指标不再下降,或出现反弹时。这个节点较难掌握,需要密切随访肿瘤指标,同时还需排除影响肿瘤指标的因素。

影像学检查目前仍然是新辅助治疗后肿瘤可切除性判断的重要手段,包括肿瘤大小的改变及肿瘤与周围血管的关系。有研究^[23]表明,通过对比新辅助治疗前后胰腺肿瘤组织CT、MR的特征,可以观察到肿瘤治疗的反应改变,并可作为判断新辅助治疗疗效的指标。基于胰腺癌瘤体本身富含大量胶原等纤维间质的特殊性,新辅助治疗往往难以使肿瘤在短时间内有明显的缩小。胰腺癌患者肿瘤经治疗后,在影像学层面上大部分并无明显的变化,能表现出明显改变的比例 <15%。因此,单从影像学不能准确反映出肿瘤对放化疗的敏感性,难以精确评估新辅助治疗的效果,而影像学上的明显好转也并非判断新辅助治疗疗效的必要条件。临床实践中,新辅助治疗后行影像学检查,只要肿瘤无进展即提倡手术探查,争取手术切除肿瘤^[24]。

功能影像的发展或许可能弥补上述的不足。通过新辅助治疗前后PET/CT的标准摄取值(standard uptake value, SUV)改变,预测肿瘤负荷改变。术前利用PET/CT进行全身再评估,还有助于提高肿瘤可切除性判断的准确性,避免对发生远处转移患者进行手术,带来不必要的手术

创伤,但其特异性需要结合临床仔细分析。

循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)及其基因(DNA of circulating tumor cell, ctDNA)对胰腺癌诊疗精准化发展具有重要的临床意义^[25],在评估肿瘤复发及新辅助治疗效果方面也已经有所尝试。液体活组织检查通过动态检测胰腺癌患者治疗前后外周血的循环肿瘤细胞、循环肿瘤DNA的改变,可以根据ctDNA基因突变类型的不同及等位基因频率的高低,评估胰腺癌新辅助治疗的疗效和预后,有望实现对机体肿瘤负荷的准确监测^[26]。国内梁廷波团队^[27]通过对接受一线FOLFIRINOX化疗的38例胰腺癌患者的外周血进行循环肿瘤细胞游离DNA(circulating tumor cell free DNA, cfDNA)动态检测,发现cfDNA的含量与肿瘤负荷密切相关,可用于监测肿瘤对FOLFIRINOX方案化疗的反应。但该技术目前尚有较多因素干扰其稳定性,假以时日,将来有望用于胰腺癌新辅助治疗疗效预判的检测^[4]。

3.2 新辅助治疗后手术时机选择

对于接受新辅助治疗的患者,手术时机的把握与选择应考虑新辅助治疗的方案、药物相关的毒性反应和新辅助治疗对组织学影响。不同化疗方案的药物作用机制和不良反应均可影响手术时机的选择。同时,新辅助治疗的时间和周期也是影响患者预后的独立预测因素,研究者建议应给予6个月或以上的辅助治疗,手术时机最好选在肿瘤指标下降到正常、或者下降到最低点^[28]。

完成新辅助治疗后具体手术时间的选择没有明确的规定。目前文献报道多来自临床试验,一般在新辅助治疗结束后2~8周^[29]。原则上,只要患者各器官功能恢复良好即可考虑手术,但需要在患者肝肾功能、骨髓抑制功能的恢复后。考虑到新辅助治疗对局部组织的影响,建议选择在新辅助治疗后4~8周^[30-32]行手术较为安全,可以减少术中出血和术后并发症的发生。

4 胰腺癌新辅助治疗存在的问题和展望

胰腺癌新辅助治疗之风越来越盛,但现有的研究提示并非所有患者都能从中获益。约20%~30%胰腺癌患者因为对新辅助治疗不敏感,或者新辅助治疗前病理学活检、胆道梗阻行胆道引流等操作而诱发的出血、感染、胰瘘,甚至肿瘤种植等风险,而延误了对肿瘤的积极处理。这

也是患者和临床医生最大的顾虑。如何通过合理选择适合行新辅助治疗的患者,让更多的胰腺癌患者从中获益,是亟待解决的问题。

4.1 肿瘤分期分类与新辅助治疗

胰腺癌的准确分期对患者后期治疗方案的制定至关重要。目前肿瘤的可切除性判断主要是依据影像学评估,评价标准主要以肿瘤是否存在血管侵犯、血管累及程度为主。当下评估还应该加上肿瘤患者的体能状态PS评分、肿瘤标志物CA19-9、肿瘤大小以及局部淋巴结转移等因素。接受新辅助治疗后,肿瘤局部纤维组织炎性增生而导致肿瘤与血管受累情况评估的难度明显增加,往往会误判为肿瘤侵犯血管。对于这类患者,只要没有手术禁忌,建议积极手术探查,争取切除肿瘤。

胰腺癌的异质性使得新辅助治疗难以获得令人满意的效果,使用单药治疗往往疗效较差,迫使临床使用联合治疗方案。目前新辅助治疗方案种类繁多,药物搭配多样,与患者的种族、体质等有一定联系。希望通过基础研究的突破,进而根据胰腺癌的基因表达异常和分子分型细致分类指导临床,进一步将新辅助治疗方案规范化^[33]。如现在发现基因hENT、SPARC的异常表达与吉西他滨及白蛋白结合型紫杉醇的化疗敏感性相关。BRCA1/2基因发生突变时,DNA双链损伤修复功能受损,导致对铂类化疗药物敏感性增加;PARP在修复DNA损伤中的作用增强,PARP抑制剂可以有效干预肿瘤细胞的DNA损伤修复,诱导肿瘤细胞凋亡。因而,BRCA1/2基因突变或铂类药物敏感多作为PARP抑制剂的使用指征。但胰腺癌中高频次发生异常的4个主要驱动基因KRAS、TP53、SMAD4及CDKN2A,目前对临床尚无明确的指导意义^[34]。此外,目前对KRAS突变的胰腺癌研究已有进展。研究人员^[35]发现,在KRAS突变胰腺癌小鼠模型中,其胰腺癌的存活依赖于溶酶体的酸化降解。通过抑制酸化以破坏其分解代谢可作为KRAS突变胰腺癌的治疗策略,以pH敏感胶束(UPSM)为载体携带雷公藤甲素,通过溶酶体pH缓冲抑制溶酶体分解代谢,并快速释放药物增强治疗KRAS突变型胰腺癌。

另外,由于胰腺癌具有更明显的肿瘤异质性和功能复杂的间质成分,需要进一步研究以了解其生物特性,为精准的新辅助治疗指引方向。

4.2 新辅助治疗敏感化疗药物的筛选

因胰腺癌组织的高度异质性和富含间质成

份,导致胰腺癌化疗的敏感性和有效性不高,目前尚无公认有效的胰腺癌新辅助治疗的方案。现已尝试将各种化疗药物进行不同的组合,如NCCN推荐的FOLFIRINOX以及联合吉西他滨(GEM)的用药,甚至于上述两种方案的交替使用,旨在减少耐药性产生,提高化疗的有效性。遗憾的是至今尚无快速有效地筛选敏感化疗药物的方法。

肿瘤液体活检技术,可以通过循环肿瘤细胞、循环肿瘤细胞基因检测帮助了解胰腺癌肿瘤的基因信息。根据患者的基因特点,采用不同的治疗方案,间接进行敏感药物的筛选。如发现基因hENT、SPARC的异常表达,可考虑使用吉西他滨、白蛋白结合型紫杉醇类的化疗方案;如存在BRCA1/2基因发生突变时,可选用含铂类化疗方案。同时还能通过动态观察循环细胞、基因类型和数量的改变,早期预测治疗效果,对反应较差的患者及时更改治疗方案。

能够直接观察肿瘤细胞对化疗药物敏感性的方法主要有两种:胰腺癌模型人源肿瘤异种移植模型(patient-derived tumor xenograft, PDX)和类器官(organoid)。通过这两种方法所模拟出的肿瘤细胞是目前与人胰腺肿瘤特异性最类似的,也是最贴近临床应用环境的,两者均被美国国立癌症研究院推荐为肿瘤研究的标准模型。

PDX模型是通过将胰腺癌患者的肿瘤样本直接移植入免疫缺陷小鼠进行培养的实验模型。在早期数代培养中,PDX模型形成的移植瘤在组织形态学及分子生物学水平上均保持了原肿瘤组织的特性,甚至包括肿瘤组织的异质性^[36]。研究还发现PDX模型中的移植瘤在对药物治疗的敏感性方面也与患者的临床实际大致符合,为临床化疗药物的选择起到很好的指导作用。但其缺点在于实验需求样本量大、培养耗费时间长及多次传代后肿瘤内部间质成分趋向于鼠源化等。PDX模型尚难以常规应用于临床,需进一步优化和探索。在此基础上我们开展了改良胰腺癌superPDX模型的研究,利用肿瘤穿刺或手术标本,采取改良肿瘤杀伤检测的方法和判断标准,可以明显缩短得到培养结果的时间,大概3周左右即可获得药敏结果,从而指导临床用药。初步观察,其临床符合率可达70%左右(研究还在进行之中,结果尚未发表)。

organoid方法是通过肿瘤细胞三维培养,利用较大的手术样本,或穿刺样本进行构建而获得的肿瘤实验模型。organoid在体外培养以及移植入小

鼠体内形成移植瘤后,其组织形态学与原发肿瘤组织保持了高度的一致性^[37],因此,可以利用胰腺癌常用化疗药物对organoid进行检测。结果显示,在不同患者的organoid中,化疗药物的敏感性存在明显不同,而且organoid所显示出的敏感性与患者临床实际情况非常符合^[38],说明organoid方法可以作为胰腺癌新辅助化疗个体化药物筛选的有效措施。当然,仍需要大规模的数据积累和临床验证。

4.3 新辅助治疗的展望

目前手术切除依然是胰腺癌唯一可能获得根治的治疗手段。如何通过合理的治疗以提高患者疗效、延长患者生存期,一直都是胰腺癌治疗的难点。已有的研究表明,术前新辅助化疗可以提高可能切除和伴有高危复发因素的可切除胰腺癌患者的R₀切除率、延长生存期,基本已达成共识。化疗方案的选择、周期的选择、是否联合放疗、如何准确判断疗效和手术时机,仍是胰腺癌新辅助治疗关注的焦点问题。

随着对胰腺癌的生物特性及行为的深入认识,基因测序、实验模型及其它精准检测手段的诞生,胰腺癌诊疗定会更加个体化、精细化。同时,随着许多新型的化疗药物和靶向、免疫治疗药物的出现,通过多中心、大样本的前瞻性研究,胰腺癌新辅助治疗将给患者带来更佳的疗效,从而为更多医患所接受。新辅助治疗将成为胰腺癌综合治疗中不可或缺的一部分,并最终在提高患者的治疗效果、延长患者生存期中起到重要作用。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- [2] Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, et al. Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2016, 388(10039):73-85. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00141-0.
- [3] Shridhar R, Takahashi C, Huston J, et al. Neoadjuvant therapy and pancreatic cancer: a national cancer database analysis[J]. J Gastrointest Oncol, 2019, 10(4):663-673. doi: 10.21037/jgo.2019.02.09.
- [4] Loft M, Lee B, Tie J, et al. Clinical Applications of Circulating Tumour DNA in Pancreatic Adenocarcinoma[J]. J Pers Med, 2019,

- 9(3). pii: E37. doi: 10.3390/jpm9030037.
- [5] Youngwirth LM, Nussbaum DP, Thomas S, et al. Nationwide trends and outcomes associated with neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: An analysis of 18 243 patients[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 116(2):127–132. doi: 10.1002/jso.24630.
- [6] Borazanci E, Sckolnik S, Amini A. Neo-adjuvant therapy for pancreatic cancer: hope for the future[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13(6):579–589. doi: 10.1080/17474124.2019.1607294.
- [7] Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(21):2541–2556. doi: 10.1200/JCO.2016.67.5553.
- [8] 杨尹默. 可能切除的胰腺癌外科治疗争议与共识[J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(1):54–56. doi:10.7504/CJPS.ISSN1005–2208.2015.01.16.
- Yang YM. Management strategies for borderline resectable pancreaticcancer[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2015, 35(1):54–56. doi:10.7504/CJPS.ISSN1005–2208.2015.01.16.
- [9] 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]. *J Gastrointest Surg*, 2011, 15(11):2059–2069. doi: 10.1007/s11605–011–1659–7.
- [10] 慕春红, 吕邦策, 马平安. FOLFIRINOX为基础的新辅助化疗后局部进展期胰腺癌的手术疗效分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(3):281–288. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2017.03.003.
- Mo CH, Lu BC, Ma PA. Analysis of surgical efficacy for locally advanced pancreatic cancer following FOLFIRINOX-based neoadjuvant treatment[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(3):281–288. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2017.03.003.
- [11] Kang H, Jo JH, Lee HS, et al. Comparison of efficacy and safety between standard-dose and modified-dose FOLFIRINOX as a first-line treatment of pancreatic cancer[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2018, 10(11):421–430. doi: 10.4251/wjgo.v10.i11.421.
- [12] Li X, Guo C, Li Q, et al. Association of Modified-FOLFIRINOX-Regimen-Based Neoadjuvant Therapy with Outcomes of Locally Advanced Pancreatic Cancer in Chinese Population[J]. *Oncologist*, 2019, 24(3):301–e93. doi: 10.1634/theoncologist.2018–0696.
- [13] Cloyd JM, Chen HC, Wang X, et al. Chemotherapy Versus Chemoradiation as Preoperative Therapy for Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Propensity Score Adjusted Analysis[J]. *Pancreas*, 2019, 48(2):216–222. doi: 10.1097/MPA.0000000000001231.
- [14] 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[J]. *JAMA Surg*, 2016, 151(8):e161137. doi: 10.1001/jamasurg.2016.1137.
- [15] Aziz H, Zeeshan M, Jie T, et al. Neoadjuvant Chemoradiation Therapy Is Associated with Adverse Outcomes in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Cancer[J]. *Am Surg*, 2019, 85(11):1276–1280.
- [16] 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]. *J Clin Oncol*, 2020, doi: 10.1200/JCO.19.02274. [Epub ahead of print]
- [17] Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4):317–327. doi: 10.1056/NEJMoa1903387.
- [18] Buscail L, Bournet B, Cordelier P. Role of oncogenic KRAS in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(3):153–168. doi: 10.1038/s41575–019–0245–4.
- [19] Fan JQ, Wang MF, Chen HL, et al. Current advances and outlooks in immunotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):32. doi: 10.1186/s12943–020–01151–3.
- [20] Chawla A, Ferrone CR. Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer: An Evolving Paradigm Shift[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:1085. doi: 10.3389/fonc.2019.01085.
- [21] 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[J]. *Ann Surg*, 2019, 269(4):733–740. doi: 10.1097/SLA.0000000000002600.
- [22] Tsai S, George B, Wittmann D, et al. Importance of Normalization of CA19–9 Levels Following Neoadjuvant Therapy in Patients With Localized Pancreatic Cancer[J]. *Ann Surg*, 2020, 271(4):740–747. doi: 10.1097/SLA.0000000000003049.
- [23] Borhani AA, Dewan R, Furlan A, et al. Assessment of Response to Neoadjuvant Therapy Using CT Texture Analysis in Patients With Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2020, 214(2):362–369. doi: 10.2214/AJR.19.21152.
- [24] Cassinotto C, Sa-Cunha A, Trillaud H. Radiological evaluation of response to neoadjuvant treatment in pancreatic cancer[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2016, 97(12):1225–1232. doi: 10.1016/j.diii.2016.07.011.
- [25] 秦仁义, 赵炎. 精准医疗大环境下血游离DNA突变检测对胰腺癌

- 诊治发展的临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(9):1236–1241. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.002.
- Qin RY, Zhao Y. Clinical significance of circulating tumor DNA detection for development of diagnosis and treatment of pancreatic cancer under the concept of precision medicine[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(9):1236–1241. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.002.
- [26] Gall TMH, Belete S, Khandaria E, et al. Circulating Tumor Cells and Cell-Free DNA in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma[J]. Am J Pathol, 2019, 189(1):71–81. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.03.020.
- [27] Wei T, Zhang Q, Li X, et al. Monitoring Tumor Burden in Response to FOLFIRINOX Chemotherapy Via Profiling Circulating Cell-Free DNA in Pancreatic Cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2019, 18(1):196–203. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-1298.
- [28] Shinde RS, Bhandare M, Chaudhari V, et al. Cutting-edge strategies for borderline resectable pancreatic cancer[J]. Ann Gastroenterol Surg, 2019, 3(4):368–372. doi: 10.1002/ags3.12254.
- [29] Shinoto M, Yamada S, Yasuda S, et al. Phase I trial of preoperative, short-course carbon-ion radiotherapy for patients with resectable pancreatic cancer[J]. Cancer, 2013, 119(1):45–51. doi: 10.1002/cncr.27723.
- [30] Magnin V, Moutardier V, Giovannini MH, et al. Neoadjuvant preoperative chemoradiation in patients with pancreatic cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 55(5):1300–1304. doi: 10.1016/s0360-3016(02)04157-3.
- [31] Lind PA, Isaksson B, Almström M, et al. Efficacy of preoperative radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic carcinoma[J]. Acta Oncol, 2008, 47(3):413–420. doi: 10.1080/02841860701592384.
- [32] Tinkl D, Grabenbauer GG, Golcher H, et al. Downstaging of pancreatic carcinoma after neoadjuvant chemoradiation[J]. Strahlenther Onkol, 2009, 185(9):557–566. doi: 10.1007/s00066-009-1977-9.
- [33] Puleo F, Nicolle R, Blum Y, et al. Stratification of Pancreatic Ductal Adenocarcinomas Based on Tumor and Microenvironment Features[J]. Gastroenterology, 2018, 155(6):1999–2013. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.033.
- [34] Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer[J]. Nature, 2015, 518(7540):495–501. doi: 10.1038/nature14169.
- [35] Kong C, Li Y, Liu Z, et al. Targeting the Oncogene KRAS Mutant Pancreatic Cancer by Synergistic Blocking of Lysosomal Acidification and Rapid Drug Release[J]. ACS Nano, 2019, 13(4):4049–4063. doi: 10.1021/acsnano.8b08246.
- [36] Guo S, Gao S, Liu R, et al. Oncological and genetic factors impacting PDX model construction with NSG mice in pancreatic cancer[J]. FASEB J, 2019, 33(1):873–884. doi: 10.1096/fj.201800617R.
- [37] Romero-Calvo I, Weber CR, Ray M, et al. Human Organoids Share Structural and Genetic Features with Primary Pancreatic Adenocarcinoma Tumors[J]. Mol Cancer Res, 2019, 17(1):70–83. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0531.
- [38] Tiriac H, Belleau P, Engle DD, et al. Organoid Profiling Identifies Common Responders to Chemotherapy in Pancreatic Cancer[J]. Cancer Discov, 2018, 8(9):1112–1129. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0349.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 邹蔡峰, 傅德良. 胰腺癌的新辅助治疗[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(3):260–267. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.03.002

Cite this article as: Zou CF, Fu DL. Neoadjuvant therapy for pancreatic carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2020, 29(3):260–267. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.03.002