



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.09.001
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2017.09.001
Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(9):1085-1088.

· 述评 ·

ASCO、NCCN 临床实践指南关于可切除及可能切除胰腺癌 诊治的共识与争议

郑苏丽, 张太平

(北京协和医院 外科, 北京 100032)



专家介绍: 张太平, 北京协和医院基本外科副主任, 教授, 博士生导师。中华医学会外科学分会常委兼副秘书长; 外科手术学组副组长; 中国研究型医院学会胰腺疾病专业委员会主任委员; 中国医师协会胰腺疾病专业委员会副主任委员; 中华肝胆外科杂志和中华胰腺病学杂志副总编, 中华外科杂志、中华普通外科杂志、中华消化外科杂志、中国实用外科杂志、中华普通外科学术杂志电子版、国际外科杂志、外科理论与实践、临床肝胆病杂志等杂志编委。获得国家及省部级基金资助 10 余项, 发表论文及综述 200 余篇, 参加专著和教材编写 20 余部, 获国家和省部级奖励 10 项。

摘要

胰腺癌是消化系统预后最差的恶性肿瘤之一, 如何科学、规范地治疗胰腺癌一直是外科领域的热点问题。笔者围绕 ASCO 指南中的“潜在可治愈胰腺癌”和 NCCN 指南中的“可切除和可能切除的胰腺癌”治疗策略异同点进行讨论, 主要包括初步评估、手术适应证、术前治疗、术后治疗、随访监测 5 个方面。

关键词

胰腺肿瘤; 胰腺切除术; 指南
中图分类号: R735.9

Consensus and controversy about resectable and possibly resectable pancreatic cancer between ASCO and NCCN clinical practice guideline

ZHENG Suli, ZHANG Taiping

(Department of Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100032, China)

Abstract

Pancreatic cancer is one of the digestive malignancies with the worst prognosis and therefore, how to provide scientific and standard treatment for pancreatic cancer is a hot topic in the field of surgery. In this article, the authors discuss the similarities and differences in the treatment strategies between the “potentially curable pancreatic cancer” in the ASCO guideline and the “resectable and borderline resectable pancreatic cancer” in the NCCN guideline from five aspects: preliminary assessment, surgical indications, preoperative management, postoperative treatment and follow-up surveillance.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Pancreatectomy; Guidebooks

CLC number: R735.9

收稿日期: 2017-08-10; 修订日期: 2017-08-25。

通信作者: 张太平, Email: andrewzhangt@aliyun.com

胰腺癌是消化系统中预后最差的恶性肿瘤之一，胰腺癌相关病死率在全球范围内呈现逐年上升趋势。最新的流行病学资料表明，胰腺癌 5 年总体生存率在 8% 以下，居于我国恶性肿瘤死亡原因第 6 位^[1-2]。美国国家综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）每年依据最新研究成果发布更新的《NCCN 胰腺癌临床实践指南》，已得到国内同行的广泛认可。NCCN 指南依据术前多学科评估得出的可切除状态将胰腺癌分为：可切除胰腺癌，可能切除胰腺癌，局部进展不可切除胰腺癌，转移性胰腺癌。而美国临床肿瘤学会（ASCO）在 2016 年连续发布了 3 份针对胰腺癌的临床实践指南，更多是依据肿瘤生物学行为将胰腺癌划分为 3 类，分别是：潜在可治愈胰腺癌，局部晚期不可切除胰腺癌，以及转移性胰腺癌。2017 年 ASCO 指南对胰腺癌辅助化疗方案进行了更新。本文主要针对可能需要手术治疗的“潜在可治愈胰腺癌”进行讨论^[3-4]，即 NCCN 指南中的可切除和可能切除的胰腺癌^[5]。

对于这种独特的分类方法，ASCO 在指南中进行了专门的说明：因为在文献和临床实践中被广泛应用的术语“可能切除”的定义仍然比较模糊，很大程度上依赖于医疗机构和手术者的判断，主观性较大，于是 ASCO 专家组另辟蹊径，将初诊时建议直接手术及新辅助治疗后可以手术的患者归为一类，并提出这样的分类有助于提高 R₀ 切除率^[3]。笔者认为，这样的分类方法亦具有一定的参考价值。下文基于 ASCO 指南中对临床问题分类将其与 NCCN 指南进行了 5 个方面的比较。

1 初步评估方法对比

2017 版 NCCN 指南对于可能切除的胰腺癌诊断流程中的活检部分作出了修改，将“再行手术活检”及其下游流程整体删除，改为建议“转至大型医学中心评估”。ASCO 指南则是直接对如何评估已经过组织学确认的胰腺癌进行了阐述。ASCO 指南建议，所有患者都应进行 CT 或 MRI 以评估肿瘤与邻近组织的解剖关系及是否存在远处转移；胸部 X 线检查排除外肺转移；术前检查血清 CA19-9 基线水平。NCCN 指南将胰腺 CT 列为首选影像学诊断方法，也可应用 MRI，但 MRI 花费较高限制了

其普及应用。推荐采用增强 CT 或 X 线检查排除外肺转移。NCCN 指南建议，手术前、术后开始化疗前、后续随访中均应检测血清 CA19-9，并强调在治疗性干预前测定 CA19-9 的基线值对后续治疗评价十分重要。值得注意的是，指南在讨论部分指出，目前有多种不同的方法检测 CA19-9 水平，通过一种方法测得的血清 CA19-9 水平不能代表其他方法测得的结果。

ASCO 指南将评估患者基本情况和与患者及家属沟通病情均列为单独的建议，认为患者的基本状况与合并症都将影响患者对治疗的耐受，而明确告知患者及家属病情及预期治疗效果可以帮助他们做出符合自身情况的最佳选择。

NCCN 与 ASCO 都强调了多学科合作，并鼓励参与临床试验。

2 根治性手术适应证

ASCO 指南给出的根治性手术适用标准为：无远处转移；患者基本状况良好，能耐受腹部大手术；高分辨率影像上肿瘤和肠系膜血管间脂肪间隙清晰；可接受的 CA 19-9 升高（目前未给出明确数值）。相比之下，NCCN 指南关于肿瘤可切除性的判定标准更为清晰明确。其关于可切除的定义为：肠系膜上静脉（SMV）/门静脉（PV）通畅无受累；肿瘤与腹腔干（CA）/肠系膜上静脉（SMA）/肝总动脉（CHA）之间均有清晰的脂肪线；无远处转移。ASCO 指南在讨论部分引用的 1 篇文章给出了 CA19-9 的参考值：50 U/mL 和 100 U/mL 的临界值分别提示早期复发和不良预后，100~400 U/mL 提示可能存在早期转移（除外梗阻性黄疸导致的 CA19-9 升高）^[6-7]。但因其证据级别较低，仍需要进一步的多中心大样本随机对照临床研究验证。NCCN 指南采纳的文献与 ASCO 指南不尽相同，总的来说，CA19-9 作为预测指标的具体数值尚没有定论。

3 新辅助治疗的方案及应用

关于新辅助治疗，ASCO 指南未在正式建议中给出推荐的治疗方案。它提出的新辅助治疗适用标准为：影像学可疑但不能确诊的胰腺外转移；一般

情况暂时不适宜手术;高分辨率影像提示肿瘤和肠系膜血管间脂肪间隙模糊;非黄疸引起的CA19-9水平升高,考虑远处转移可能。此外,ASCO指南认为,所有达到手术标准的患者,新辅助治疗均可作为直接手术的替代方案。然而这些建议的证据级别均较低,新辅助治疗是否能延长可切除及可能切除的胰腺癌患者的生存期,提高R₀切除率,目前尚没有统一的结论。现有研究表明,采用新辅助治疗的患者其预后与直接手术的患者相似。ASCO指南同时指出,新辅助治疗很难将不可切除的肿瘤转化为可切除的肿瘤。

2016年之后的NCCN指南针对可能切除的胰腺癌不再推荐直接手术治疗或新辅助治疗二选一的方案,而是将新辅助治疗作为可能切除的胰腺癌必选治疗方案。但如前所述,由于新辅助治疗在胰腺癌中的作用及意义仍不明确,目前临床实际操作中存在着较大差异。在缺乏高级别的循证医学证据的情况下,NCCN指南仍推荐在高水平的医疗中心使用新辅助治疗,尽量保证R₀切除。NCCN指南没有给出最佳的新辅助化疗方案,可接受的方案包括:(1) FOLFIRINOX ± 序贯放化疗;(2) 吉西他滨 + 白蛋白结合型紫杉醇 ± 序贯放化疗;(3) 放化疗后使用“吉西他滨 + 顺铂(≥ 2~6周期)”方案(为“BRCA 1/BRCA 2等DNA损伤修复突变”患者保留)。NCCN指南认为,新辅助治疗有望筛选出更适合手术的患者(一是接受新辅助治疗后病情相对稳定、进展缓慢的患者,二是对治疗相对敏感的患者),从而使那些不能从手术中获益的患者免受手术打击^[8]。

需要注意的是,以上2份指南给出的新辅助治疗方案适用人群并不完全相同。其主要分歧在于针对可切除胰腺癌的治疗策略,ASCO指南提出所有达到手术标准的患者均可接受新辅助治疗作为替代方案;而NCCN指南则坚持应当严格筛选患者,除临床试验外,所有无高危因素的可切除患者均应直接行手术治疗。高危因素包括:CA19-9显著升高,巨大原发灶,肿大淋巴结,体质量明显下降,剧烈疼痛。具有这些不良预后指标的可切除患者考虑在活检后进行新辅助治疗。

此外,2017年2月美国放射学会(ACR)发布的关于可切除胰腺癌的标准指南引用的证据支持新辅助治疗在可切除胰腺癌中具有一定的作用^[9]。

一项来自MD Anderson癌症中心的多种新辅助治疗的对比研究显示,与之前使用5-FU或紫杉醇相比,以吉西他滨为基础的新辅助化疗方案使接受胰十二指肠切除术的患者生存时间延长^[10]。

4 术后辅助化疗方案

2017年ASCO指南根据一项最新的三期随机对照临床试验结果更新了辅助化疗的推荐用药方案,在不考虑药物毒性或患者耐受性的情况下,首选吉西他滨和卡培他滨联合用药方案。此外,也可考虑选择吉西他滨或氟尿嘧啶加亚叶酸的单一用药方案。所有未接受新辅助治疗的胰腺癌患者术后在没有禁忌时均应接受6个月的辅助化疗,辅助治疗应尽量在手术切除后的8周内开始;而未接受新辅助治疗的R₁切除及淋巴结阳性的患者在4~6个月的辅助化疗后建议行放疗。

2017年第1版NCCN指南中可供选择的辅助化疗方案有:(1) 吉西他滨(1类);(2) 5-FU/亚叶酸(1类);(3) 吉西他滨 + 卡培他滨(1类);(4) 连续输注5-FU(CI 5-FU);(5) 卡培他滨(2B类)及诱导化疗方案。NCCN指南推荐辅助治疗用于未接受新辅助化疗的患者。对于接受新辅助化疗的患者,应根据其治疗效果及其他因素进行综合考量,进而决定其是否接受辅助治疗。

以上2份指南均在讨论部分提到了口服化疗药S-1。日本的JASPAC-01研究共纳入385例患者,研究^[11]显示S-1组的5年总生存率较吉西他滨组有明显提高。但由于研究对象未纳入欧美人群,S-1目前主要在亚洲应用,尚未在美国上市。

5 术后随访监测频率

关于胰腺癌的术后监测数据非常有限,但两份指南观点基本一致,均推荐每3~6个月监测1次CA19-9并进行CT扫描,持续2年,之后每年复查1次。

综合上述5个方面的对比可以发现,ASCO指南和NCCN指南各有侧重。从整体来看,两份指南的着眼点不同,NCCN指南针对胰腺癌是否可切除给出了十分详细的评价标准,在外科领域具备更强的可操作性。而ASCO指南则在胰腺癌分类标

准和新辅助治疗的应用范围上提出了更为积极的观点。尽管目前尚缺乏有力的循证医学证据支持,但新辅助治疗的作用已经引起越来越多医生的重视。

近年来,规范化治疗的理念已深入人心,各种权威版本的指南提供了强有力的依据。但作为一线临床医生,在对各种指南进行精确解读的同时,还应兼顾患者的具体病情、家庭状况、所在医院的医疗资源以及经济社会等因素,根据诊疗过程中的实际情况,为患者制定科学规范,经济有效的治疗方案,实现真正意义上的个体化治疗。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21387.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115–132. doi: 10.3322/caac.21338.
- [3] 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.
- [4] Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(20):2324–2328. doi: 10.1200/JCO.2017.72.4948.
- [5] Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(8):1028–1061. doi: 10.6004/jnccn.2017.0131.
- [6] Hallemeier CL, Botros M, Corsini MM, et al. Preoperative CA 19–9 level is an important prognostic factor in patients with pancreatic adenocarcinoma treated with surgical resection and adjuvant concurrent chemoradiotherapy[J]. *Am J Clin Oncol*, 2011, 34(6):567–572. doi: 10.1097/COC.0b013e3181f946fc.
- [7] Sugiura T, Uesaka K, Kanemoto H, et al. Serum CA19–9 is a significant predictor among preoperative parameters for early recurrence after resection of pancreatic adenocarcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(5):977–985. doi: 10.1007/s11605-012-1859-9.
- [8] Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol*, 2001, 8(2):123–32.
- [9] Jones WE 3rd, Suh WW, Abdel-Wahab M, et al. ACR Appropriateness Criteria (R) Resectable Pancreatic Cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2017, 40(2):109–117. doi: 10.1097/COC.0000000000000370.
- [10] Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21):3496–3502. doi: 10.1200/JCO.2007.15.8634.
- [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)[J]. *Lancet*, 2016, 388(10041):248–257. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30583-9.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 郑苏丽, 张太平. ASCO、NCCN临床实践指南关于可切除及可能切除胰腺癌诊治的共识与争议[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(9):1085–1088. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.09.001
Cite this article as: Zheng SL, Zhang TP. Consensus and controversy about resectable and possibly resectable pancreatic cancer between ASCO and NCCN clinical practice guideline[J]. *Chin J Gen Surg*, 2017, 26(9):1085–1088. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.09.001