[DOI] 10.3969/j.issn.1005-6483.2024.01.009
http://www.lcwkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.2024.01.009
Journal of Clinical Surgery,2024,32(1):034-037

· 专家笔谈 ·

美国国立综合癌症网络临床实践指南:胰腺癌(2023.V2)更新解读

赵婧原　吴河水

[关键词]　美国国立综合癌症网络;　胰腺癌;　更新解读

胰腺癌恶性程度高、早期诊断困难、预后极差,已成为继肺癌、前列腺癌(男性)、乳腺癌(女性)、结直肠癌后第 4 大癌症相关死亡原因[1]。根治性切除是胰腺癌可能治愈的唯一方式。胰腺位置深在,胰腺癌症状不明显,待发现时大多已处于局部进展期或已经出现了远处转移而失去手术时机。随着循证医学证据的更新,众多学者认为胰腺癌是一种系统性疾病,需要在多学科诊疗模式指导下进行系统性、个体化治疗。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)发布的 2023 年胰腺癌临床实践指南(V2 版)(以下简称新版指南)更新了部分内容。本文结合国内外最新进展及历年 NCCN 指南,对新版指南进行解读。

一、胰腺癌的诊断

1.影像检查:指南建议对所有怀疑胰腺癌或有导管(主胰管或胆总管)扩张的病人制定专门的胰腺扫描方案进行初步评估,新版指南新增了腹部 CT/MRI 的轴向成像内容,有利于更直观和清晰地判读病灶与周围血管和组织的关系,以评估手术可能。同时建议有高危因素的病人进行 PET/CT 检查,以检测胰腺外转移情况[2-3]。需要注意的是,PET/CT 不能替代高质量的 CT。同时建议接受新辅助治疗的病人在开始治疗前和治疗后分别进行 PET/CT 检查,以评估系统治疗的反应并且重新分期[4]。

2.组织采集的管理:病理检查是诊断胰腺癌的金标准。新版指南将组织采集列为一个新的章节,建议优先使用超声内镜(EUS)穿刺活检获取胰腺癌活体组织,并且最好使用最新一代 EUS 针头,与经皮入路相比,超声内镜引导下细针穿刺活检术(EUS-FNA)腹膜种植的风险可能更低[5-6]。首选的活检目标对象应该是提供最高分期的病变,如转移性病变,故对可疑肝转移的肝脏病变,应优先选择 CT 或超声引导的肝脏穿刺活检。建议所有的穿刺活检操作,在安全可行的条件下,除留取常规诊断所需组织以外再留取两次穿刺组织,以期拥有充足的组织用于新一代基因检测(NGS)。

3.基因检测:新版指南再次强调了基因检测的重要性,给出了具体的检测基因、变异类型及检测手段。建议对所有确诊胰腺癌的病人进行遗传突变基因检测,对有致病性突变(ATM、BRCA1、BRCA2、CDKN2A、MLH1、MSH2、MSH6、PALB2、PMS2、STK11 和 TP53)阳性的病人,或有癌症尤其是胰腺癌家族史的病人进行基因咨询。建议对局部进展期/远处转移的胰腺癌病人进行肿瘤/体细胞分子图谱分析,通过美国食品药品监督管理局批准和(或)验证的 NGS 检测,发现基因融合(ALK、NRG1、NTRK、ROS1、FGFR 和 RET)、基因突变(BRAF、BRCA1/2、KRAS 和 PALB2)、基因扩增(HER2)、微卫星不稳定性(MSI)、错配修复缺陷(dMMR)或肿瘤突变负荷(TMB)。若肿瘤组织无法检测,可以考虑无细胞 DNA 检测。一项对 175 个有胰腺癌家族史的家族进行的回顾性研究表明,28%的家族存在基因突变[7]。对 1 718 个胰腺癌家族的 9 040 名家庭成员的分析表明,早发性胰腺癌癌症家族史(即<50 岁)与更大的胰腺癌癌症风险相关[标准化发病率(SIR):9.31,95%CI:3.42~20.28,P<0.001],随着发病年龄的降低,胰腺癌症的终生风险增加(HR:1.55,95%CI:1.19~2.03 每年)[8]。因此,基因检测及对直系亲属进行易感基因筛查对疾病的早筛及个体化治疗至关重要。对于不可切除的胰腺癌病人或疾病进展的胰腺癌病人,若前期未行分子检测,则应通过活检获得足量的组织后进行分子检测和遗传突变的诊断,以鉴定潜在的治疗靶点。已开发的生物标志物

作者单位:430022　武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院胰腺外科

在胰腺癌风险评估、早期诊断和系统治疗中已占据一席之地。

二、胰腺癌的治疗

新版指南再次强调大型胰腺癌诊疗中心的多学科综合治疗协作组(multidisciplinary team,MDT)在胰腺癌诊疗过程中的重要作用。

1.梗阻性黄疸的治疗原则:新版指南在旧版支架置入原则的基础上增加了新的内容。将支架置入更新为胆道引流,呼吁在多学科讨论的基础上不常规将胆道引流作为计划手术前的准备工作。胆道支架可以改善症状和肝功能,但尚不清楚这些变化是否能降低 Whipple 手术的死亡率。前瞻性和回顾性研究未能显示术前胆道引流可使病人的死亡率降低[9]。相反,一项包含 202 例以梗阻性黄疸为特征的癌症病人的术前胆道引流与单纯手术对照的随机试验显示,支架组的严重并发症发生率增加了近 2 倍(74%对 39%)[10]。如疾病进展过程中出现胆管炎/发烧症状、严重黄疸(剧烈瘙痒)或因其他原因手术推迟时,可考虑术前胆道引流。推荐首选内镜下放置胆道支架,且建议同一时间进行 EUS 穿刺活检。放置胆道支架时优先选择较短的自膨胀金属支架(self-expandable metal stent,SEMS)。在组织诊断不确切、需要重复 EUS 和活检的情况下,建议选择全覆盖 SEMS,其易移除或更换、对后续治疗的干扰较小,通畅率显著高于塑料支架[11]。一旦确诊了组织诊断,即可使用不可移除的(部分覆盖或裸露)的 SEMS,使其不易迁移错位。然而,对于生存期<3 个月的病人,可考虑使用塑料支架。若内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde colangiopancreatography,ERCP)失败,应考虑在大型胰腺中心重新尝试,如果依旧不可行,应考虑经皮胆道引流(percutaneous billary drain,PBD)或在大型胰腺中心进行 EUS 引导的胆道引流。支架放置时间应尽可能短,如达到手术标准,应尽早行手术切除。中国专家认为,如果术前做减黄准备还是首选 PTCD 引流,该方法减黄可靠、迅速且不增加胰十二指肠切除术的难度和术后并发症。

2.手术治疗:手术切除仍旧是目前胰腺癌治愈的唯一可能的治疗方法,然而高达 80%的病人在确诊时已失去了手术时机[12]。新版指南未对手术适应证、手术方式和治疗后复发的胰腺癌病人的手术策略进行过多改动。新辅助治疗后肿瘤的可切除状态需经多学科讨论后共同决策。对于可切除或交界可切除的胰腺癌病人,在接受新辅助治疗后糖链抗原(CA)19-9 稳定或降低且影像学检查未见明显进展,可进行手术探查。对于交界可切除的胰腺癌病人,若肠系膜上静脉/门静脉受累或有血栓,只要在受累部位的近端和远端有合适的血管进行重建,即可进行手术探查。德克萨斯大学安德森癌症中心小组证明,静脉切除和重建可以实现完全切除,与不进行静脉切除的病人相比,术后并发症发生率或死亡率无明显增加[13]。但是,与接受标准胰十二指肠切除术的病人相比,接受静脉切除的病人长期预后并未见明显差异[14],指南推荐在情况允许的情况下应积极手术探查。对于局部晚期的胰腺癌病人,经新辅助治疗后 CA19-9 显著下降,临床症状改善(体能状态、疼痛、早期饱腹感、体重/营养状况改善),应考虑手术探查。

3.系统治疗:系统治疗包括新辅助治疗、辅助治疗、维持治疗以及局部进展期、转移性和复发性疾病的一线和后续治疗。新版指南再次强调了系统治疗的原则。新辅助治疗的首选方案较旧版没有改动,为 FOLFIRINOX或 mFOLFIRINOX 或吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇±序贯化疗方案;针对已知 BRCA1/2 或 PALB2 突变的胰腺癌病人,建议 FOLFIRINOX 或 mFOLFIRINOX 或吉西他滨+顺铂±序贯化疗方案。根治性切除术后若无明显禁忌证,均应行辅助化疗。辅助化疗或辅助放化疗仅适用于手术后完全康复且没有复发或转移性疾病证据的病人;治疗最好在 12 周内开始。建议病人在手术后进行预处理基线评估,包括胰腺方案 CT 扫描(腹部)和胸部/骨盆 CT 对比,以及 CA 19-9 水平,以在开始辅助放化疗之前评估转移性疾病的存在。辅助化疗方案新增大剂量 5-FU+亚叶酸方案。

新版指南将局部进展期胰腺癌病人、远处转移的胰腺癌病人和治疗后复发的胰腺癌病人的体能状态重新进行了划分,分为良好体能状态 PS 0-1(ECOG 0-1)、中等体能状态 PS 2(ECOG 2)和较差体能状态 PS 3-4(ECOG3-4)3 种类型。局部进展期胰腺癌体能状态良好的 PS 0-1 病人的一线治疗较前新增脂质体伊立替康+5FU+亚叶酸+奥沙利铂(NALIRIFOX)方案;新增体能状态一般的 PS 2 病人的一线治疗,首选卡培他滨、吉西他滨或吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇,有时也可选用 NALIRIFOX 方案,余同 PS 0-1。一项 I/II 期临床试验显示,NALIRIFOX 作为一线方案在胰腺癌治疗中的显著疗效[15]。转移性胰腺癌体能状态良好的 PS 0-1 病人的一线治疗新增 NALIRIFOX 方案,对 BRAF V600 突变阳性的病人较 2022.V1 新增达拉芬尼+曲美替尼方案;体能状态一般的 PS 2 病人的一线治疗,首选卡培他滨、吉西他滨或吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇,有时也可选用 NALIRIFOX 方案;针对体能状态较差的 PS 3-4 病人的一线治疗,对 BRAF V600

突变阳性的病人较 2022.V1 新增达拉芬尼+曲美替尼方案。新版指南建议转移性胰腺癌病人化疗4~6个月后缓解或疾病稳定的情况下,在可接受维持治疗的基础上可进入休息期(chemotherapy holiday)。新版指南对于局部进展期、转移性疾病的后续治疗和复发性疾病的胰腺癌病人的系统治疗进行的较大范围的增改。对于体能状态好的 PS 0-1 的病人,新增多种靶向治疗和免疫治疗方案:多塔利单抗(MSI-H 或dMMR)、纳武单抗+伊匹单抗(TMB-H [≥10 mut/Mb]),较 2022.V1 版新增达拉芬尼+曲美替尼(BRAF V600E 突变)[16]、塞尔帕替尼(RET 基因融合)[17],有时也可使用阿达格拉西布(KRAS G12C 突变)或索托拉西布(KRAS G12C 突变)。新增体能状态一般的 PS 2 病人的治疗:若既往使用氟嘧啶治疗,则后续治疗推荐使用 5-FU+亚叶酸+伊立替康脂质体(既往没有用伊立替康)或吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇;若既往采用吉西他滨治疗,则后续治疗建议 5-FU+亚叶酸+伊立替康脂质体;有时也可使用阿达格拉西布(KRAS G12C 突变)或索托拉西布(KRAS G12C 突变)、多塔利单抗(MSI-H 或 dMMR)、纳武单抗+伊匹单抗(TMB-H [≥10 mut/Mb])方案。对于体能状态较差的 PS 3-4 的病人,新增数种靶向治疗和免疫治疗方案:首推多塔利单抗(MSI-H 或 dMMR)、有时也可使用阿达格拉西布(KRAS G12C 突变)或索托拉西布(KRAS G12C 突变),此外,较 2022.V1 版新增达拉芬尼+曲美替尼(BRAF V600E 突变)。

4.姑息和支持治疗:姑息和支持治疗是为了预防并减轻病人痛苦,确保病人获得最佳生活质量。姑息性外科手术最好留给预期寿命较长的病人。新版指南沿用旧版的分类方式,将疼痛列为独立类别进行说明。大多数局部晚期或转移性癌症病人都会经历癌症相关疼痛。几项随机对照试验表明,腹腔丛神经松解可显著缓解晚期胰腺癌病人的疼痛[18-19]。10%~25%的胰腺癌病人出现症状性胃出口梗阻[20]。新版对其中的胃出口/十二指肠梗阻这一症状的治疗方法进行了部分修改,取消了对病人一般状况的评估,指出可根据病人病情及机构条件进行胃空肠吻合术(开腹或腹腔镜)±G/J 管、肠内支架或经皮内镜胃造口术。在胆汁引流得到保证后,可以通过内镜下放置肠内支架来缓解胃出口梗阻或选择经皮内镜下胃造口术(PEG)管放置[21]。对于预期寿命超过 3~6 个月(即局部晚期疾病)并出现胃出口梗阻的病人,应考虑使用或不使用空肠造口术(J)管的开腹或腹腔镜胃空肠造口术,因为它可以比肠内支架更持久、更有效地缓解胃出口梗阻[22-23]。

三、总结

新版指南较旧版做了较多的更新,主要体现在:(1)重视影像学在胰腺癌诊断中的作用,在肿瘤早期评估中增加了轴向成像及 PET/CT 的相关内容;(2)更新梗阻性黄疸的治疗原则,对胆道引流的适应证、引流方式及胆道支架的选择进行了详细讲解;(3)新增组织采集管理的相关内容;(4)对局部进展的胰腺癌病人和远处转移的胰腺癌病人的体能状态进一步细化,制定更加个性化的治疗策略;(5)通过对治疗策略的不断优化和现有药物的重新组合,进一步完善了系统治疗的体系;(6)随着对遗传突变基因检测、肿瘤/体细胞分子谱检测认识的深入和检测技术的进步,分子标志物指导下分子靶向和免疫治疗稳步向前,以化疗为基础的系统治疗模式占据重要地位;(7)MDT 在疾病的诊断和治疗过程中贯穿始终,重视胰腺癌病人的姑息治疗和支持治疗。

参考文献

[1] Siegel RL,Miller KD,Fuchs HE,et al.Cancer statistics,2022 [J].CA Cancer J.Clin,2022,72(1):7-33.

[2] Wang Z,Chen JQ,Liu JL,et al.FDG-PET in diagnosis,staging and prognosis of pancreatic carcinoma:a meta-analysis [J].World J.Gastroenterol,2013,19(29):4808-4017.

[3] Rijkers AP,Valkema R,Duivenvoorden HJ,et al.Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer:a meta-analysis [J].Eur J Surg Oncol,2014,40(7):794-804.

[4] Duan H,Baratto L,Iagaru A.The Role of PET/CT in the Imaging of Pancreatic Neoplasms [J].Semin Ultrasound CT MR,2019,40(6):500-508.

[5] Brugge WR,De Witt J,Klapman JB,et al.Techniques for cytologic sampling of pancreatic and bile duct lesions:The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines [J].CytoJournal,2014,11(Suppl 1):s2.

[6] Okasha HH,Naga MI,Esmat S,et al.Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration versus Percutaneous Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration in Diagnosis of Focal Pancreatic Masses [J].Endoscopic ultrasound,2013,2(4):190-193.

[7] Catts ZA,Baig MK,Milewski B,et al.Statewide Retrospective Review of Familial Pancreatic Cancer in Delaware,and Frequency of Genetic Mutations in Pancreatic Cancer Kindreds [J].Ann Surg Oncol,2016,23(5):1729-1735.

[8] Brune KA,Lau B,Palmisano E,et al.Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds [J].J Natl Cancer Inst,2010,102(2):119-126.

[9] Gundry SR,Strodel WE,Knol JA,et al.Efficacy of preoperative biliary tract decompression in patients with obstructive jaundice [J].Archives of surgery,1984,119(6):703-708.

[10] van der Gaag NA,Rauws EA,van Eijck CH,et al.Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas [J].NEJM,2010,362(2):129-137.

[11] Hasegawa S,Endo I,Kubota K.Plastic or self-expandable metal stent:Which is the most suitable for patients with pancreatic head cancer in the upcoming era of neoadjuvant chemotherapy? A review [J].Dig Endosc,2022,34(2):297-306.

[12] Park W,Chawla A,O'Reilly EM.Pancreatic Cancer:A Review [J].Jama,2021,326(9):851-862.

[13] Fuhrman GM,Leach SD,Staley CA,et al.Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence.Pancreatic Tumor Study Group [J].Ann Surg,1996,223(2):154-162.

[DOI] 10.3969/j.issn.1005-6483.2024.01.010
http://www.lcwkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.2024.01.010
Journal of Clinical Surgery,2024,32(1):037-040

· 专家笔谈 ·

美国国立综合癌症网络直肠癌临床实践指南(2023.V1-V5)更新解读

张荣欣　米思源　廖俊毅　康达　陈功

[关键词]　直肠癌;　美国国立综合癌症网络;　指南;　解读

结直肠癌(colorectal cancer,CRC)是美国第 4 大常见的肿瘤,也是美国肿瘤相关死亡的第 2 大原因。2022 年,美国预计将出现 44 850 例直肠癌新病例(男性 26 650 例;女性 18 200 例)[1]。同年,预计将有 52 580人死于直肠癌和结肠癌。目前,国内学术界比较流行的指南包括美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)肿瘤学临床实践指南,ESMO(European Society for medical oncology)直肠癌指南和 CSCO 指南(Chinese society of clinical oncology)。ESMO 直肠癌指南发布于 2017 年,对局部进展期直肠癌的分层治疗进行了详尽的描述。2017 年之后,ESMO直肠癌指南无更新,NCCN指南保持每年 4~5 版的更新速度。CSCO指南是近些年在国内逐渐流行的指南,每年更新一版的速度,强调实用和简洁。本文对 2023 年 NCCN 直肠癌指南第 1~5 版中更新的内容进行梳理,讨论局部进展期直肠癌精准的分层治疗,特殊类型直肠癌的治疗,晚期直肠癌的治疗进展,ctDNA 的指南推荐以及孤立性盆腔复发或吻合口复发等相关内容。

一、局部进展期直肠癌更加精准地分层治疗

从 2020 年以来,ASCO 多项探讨局部进展期直肠癌综合治疗的临床研究如 PROSPECT,RAPIDO,PRODIGE23等相继发表,并为 LARC 的精准治疗带来了很多新的证据[2-3]。同时,这些更新也在 2023 年 NCCN 指南中得到了体现。

1.高危 LACR 病人(如 T3 伴有 MRF 受累,或者 T4 的病人):对于高风险Ⅱ期或Ⅲ期直肠癌病人[包括 MRI 评估的累及或高度怀疑累及环周切缘(circumferential resection margin,CRM]的cT3、cT4病变,局部不可切除或医学上无法耐受手术的病人来说,其所面临

基金项目:广东省自然科学基金(2021A1515010096;2023A1515010243)。
作者单位:510060　广州,中山大学肿瘤防治中心结直肠科,华南肿瘤学重点实验室
通信作者:陈功,Email:chengong@sysucc.org.cn

[14] Leach SD,Lee JE,Charnsangavej C,et al.Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head[J].Br J Surg,1998,85(5):611-617.
[15] Wainberg ZA,Bekaii-Saab T,Boland PM,et al.First-line liposomal irinotecan with oxaliplatin,5-fluorouracil and leucovorin (NALIRIFOX) in pancreatic ductal adenocarcinoma: A phase I/II study[J].Eur J Cancer,2021,151:14-24.
[16] Salama AKS,Li S,Macrae ER,et al.Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAF(V600E) Mutations: Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H[J].J Clin Oncol,2020,38(33):3895-3904.
[17] Subbiah V,Wolf J,Konda B,et al.Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label,basket trial[J].The Lancet Oncology,2022,23(10):1261-1273.
[18] Wong GY,Schroeder DR,Carns PE,et al.Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief,quality of life,and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial[J].Jama,2004,291(9):1092-1099.
[19] Lillemoe KD,Cameron JL,Kaufman HS,et al.Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer.A prospective randomized trial[J].Ann Surg,1993,217(5):447-455,discussion 456-457.
[20] House MG,Choti MA.Palliative therapy for pancreatic/biliary cancer[J].Surg Oncol Clin N Am,2005,85(2):359-371.
[21] Maire F,Hammel P,Ponsot P,et al.Long-term outcome of biliary and duodenal stents in palliative treatment of patients with unresectable adenocarcinoma of the head of pancreas[J].Am J Gastroenterol,2006,101(4):735-742.
[22] Jeurnink SM,Polinder S,Steyerberg EW,et al.Cost comparison of gastrojejunostomy versus duodenal stent placement for malignant gastric outlet obstruction[J].J Gastroenterol,2010,45(5):537-543.
[23] Jeurnink SM,van Eijck CH,Steyerberg EW,et al.Tent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review[J].BMC Gastroenterol,2007,7:18.

(收稿日期:2023-11-21)
(本文编辑:孙清源　杨泽平)