

关于胰腺癌的药物治 疗

概述

- 胰腺癌的发病率逐年升高，我国胰腺癌发病率近20年增长4倍。
- 全球每年逾20万人死于胰腺癌，死亡人数在所有癌症中居第4位。
- 胰腺癌恶性度高，早期症状隐匿，诊断困难，生存时间短。
- 手术率仅10-15%，术后5年生存率 15-20%，我国胰腺癌手术转移癌 83%
- 诊断分期率及死亡情况：

分期	I期	II期	III期	IVA期	IVB期
比例	7.3%	3.3%	7.8%	35.9%	47.1%
5年生存率	5%-35%	2%-15%	2%-15%	1%-5%	<1%

治疗

- 手术：
 - 手术率仅10-15%；
 - 术后2年内复发率80%-95%；
 - 术后5年生存率 15-20%。
 - 姑息切除术的3年生存率几乎为0。
- 局部治疗——放疗、介入、微波、氩氦刀
- 免疫治疗
- 内分泌治疗
- 热疗（射频、高能超声聚焦、微波、全身）
- 基因治疗
- 支持治疗、中医调理
- 化疗——几乎所有PS评分良好者

胰腺癌化疗原则-NCCN V. 1. 2009

Systemic therapy is used in the **neoadjuvant** or **adjuvant** setting and in the management of locally advanced unresectable and metastatic disease.

- Goals of systemic therapy should be discussed with patients prior to initiation of therapy and enrollment in a clinical trial is strongly encouraged.
- Close follow-up of patients undergoing chemotherapy is indicated.
- **Gemcitabine** at 1000 mg/m² over 30 minutes, weekly for 3 weeks every 28 days, is considered standard **front-line** therapy for patients with metastatic disease (category 1).
- **Gemcitabine** or gemcitabine-based combination therapy without RT may be considered as an alternative to 5-FU-based chemoradiation for patients with locally advanced, unresectable disease or as adjuvant therapy.
- Fixed-dose rate gemcitabine (10 mg/m²/minute) may substitute for standard infusion of gemcitabine over 30 minutes (category 2B).
- Gemcitabine combinations have shown a favorable or potentially favorable impact on time to progression or survival (overall or 1 y) for patients with good performance status:
 - **Gemcitabine** + erlotinib¹
 - **Gemcitabine** + cisplatin²
 - **Gemcitabine** + fluoropyrimidine^{2,3}
- **Second-line** therapy may consist of gemcitabine for those patients not previously treated with the drug. Other options include capecitabine⁴ (1000 mg/m² PO twice daily, days 1-14 every 21 days) or 5-FU/leucovorin⁵ or CapeOx⁶. Results of the CONKO 003 trial demonstrated a significant improvement in overall survival with addition of oxaliplatin to 5-FU /leucovorin.
- The CONKO 001 trial demonstrated significant improvements in disease-free survival and overall survival with use of post-operative gemcitabine as adjuvant chemotherapy versus observation in resectable pancreatic adenocarcinoma⁷
- The use of gemcitabine based chemotherapy is frequently combined, sequentially, with 5-FU based chemoradiotherapy.
- No significant differences were observed in the RTOG 97-04 study comparing pre- and post- chemoradiation 5-FU with pre- and post-chemoradiation gemcitabine for post-operative adjuvant treatment. However, overall survival was significantly increased in the gemcitabine arm compared with the 5-FU arm in the subset of patients with tumors of the pancreatic head.⁸

胰腺癌化疗

- 胰腺癌的新辅助化疗；
- 胰腺癌的辅助化疗；
- 胰腺癌一线化疗；
- 胰腺癌二线化疗；
- 胰腺癌药物治疗方向；

胰腺癌新辅助化疗

■ 适应症：

- 临界行手术切除，无黄疸；（2B）
- 临界行手术切除，有黄疸；（2B）
- 可行手术切除，有黄疸—临床实验中；

任何可能不能完全R0切除的
肿瘤，建议术前给予放化疗

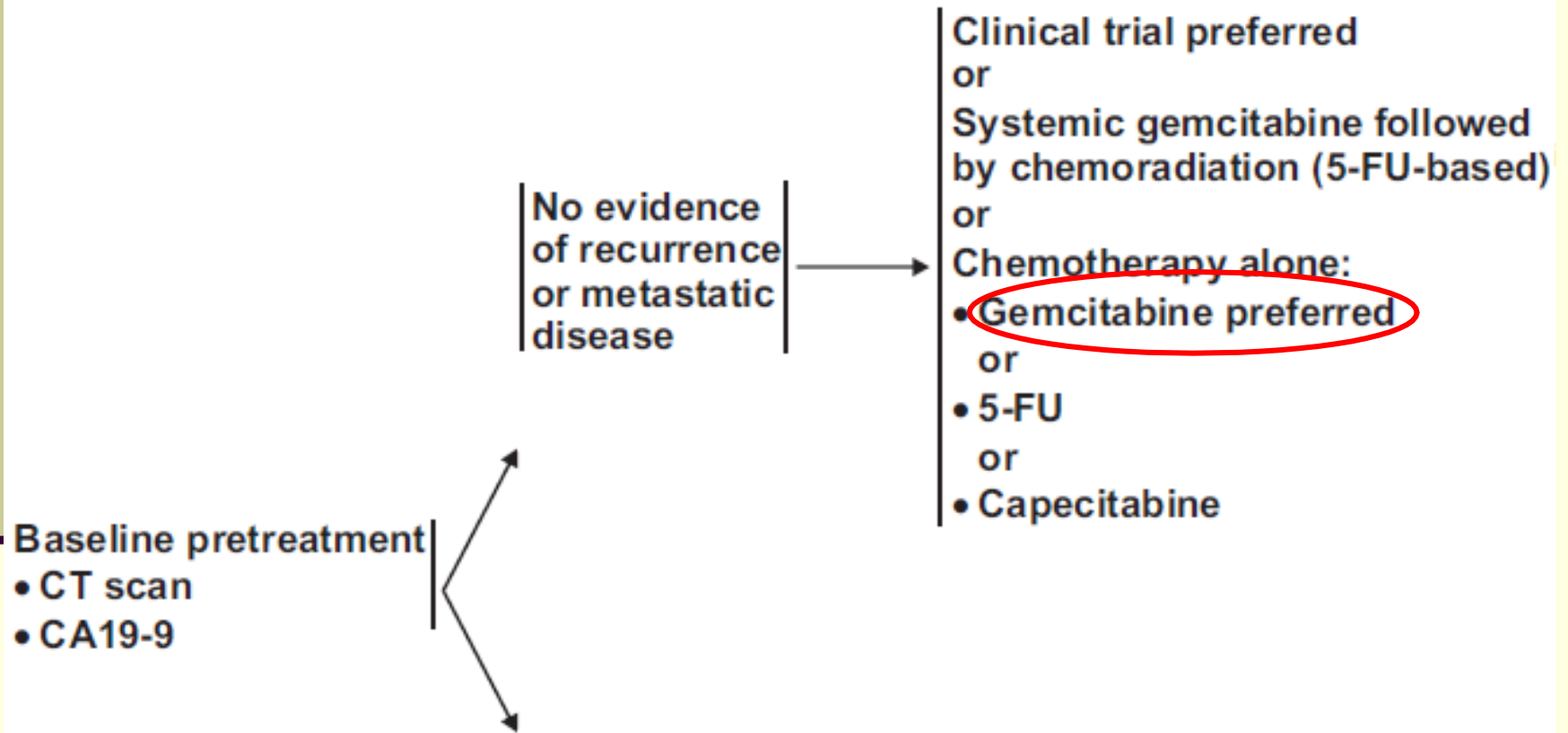
■ 目的：增加切除率、提高生存期；

MD Anderson回顾术前化放疗+手术治疗132例，中位生存期21月，31%无病生存。**结论：术前化放疗至少无明显害处。**

Gemzar + Docetaxel 新辅助治疗局部晚期胰腺癌 II期临床研究 ASCO 2004 研究结果

- 完全切除(R0)：48/61例(79%)，无手术相关死亡
 - 1年生存率：85%
 - 3年生存率：69% (R0切除者：75%)
- 结论：
 - 胰腺癌术前GEM+Docetaxel化疗使大多数患者肿瘤降期，近80%的患者进行了根治术；
 - 生存期优于直接手术的胰腺癌患者。

胰腺癌术后治疗-NCCN V. 1. 2009



CONKO-001研究

- 开放，多中心，随机对照的III期临床试验研究
- 共368例患者，R0或R1根治术后，无既往放化疗史
- 目的：验证胰腺癌术后使用Gem辅助治疗是否能延长DFS 6个月以上。

CONKO-001研究设计

术后患者
(n=368)
术式—
T分期—
N分期—

随
机
化

Gem组:
1000 mg/m²,
D1, 8, 15,
每4周重复,
用6个疗程
(n=186)

对照组:
观察(n=182)

随
访

■主要研究终点:

- DFS
- 5年生存率

■次要研究终点

- OS
- 安全性

CONKO-001研究结果

	No.of Patients		Disease-Free Survival Median(95%CI),MO			Overall Survival,Median,mo		
	Gemcitabine	Observation	Gemcitabine	Observation	P value*	Gemcitabine	Observation	P value*
All patients	179	175	13.4(11.4-15.3)	6.9(6.1-7.8)	<.001	22.1	20.2	.06
R0	145	148	13.1(11.6-14.6)	7.3(5.9-8.7)	<.001	21.7	20.8	.18
R1	34	27	15.8(7.5-24.1)	5.5(4.1-6.9)	<.001	22.1	14.1	.07
N-	52	48	24.8(6.8-42.7)	10.4(6.4-15.5)	.003	34.0	27.6	.04
N+	127	127	12.1(10.7-13.4)	6.4(5.7-7.2)	<.001	18.5	18.2	.44
T1-2	25	24	48.2(0-96.8)	10.0(4.4-15.5)	.02	50.2	27.6	.28
T3-4	154	151	12.9(11.5-14.3)	6.7(5.9-7.5)	<.001	20.5	19.1	.11

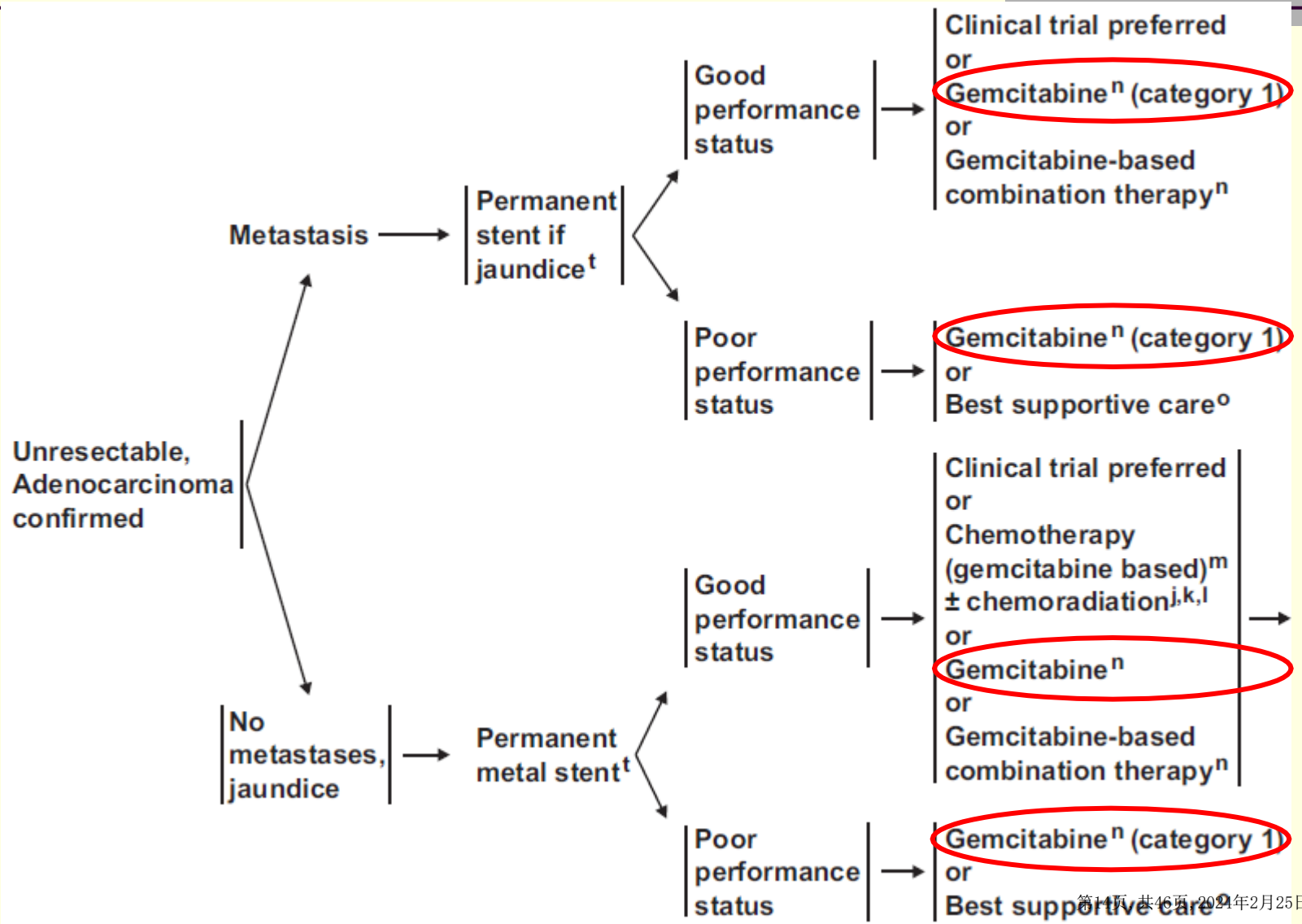
长期生存比较

OS	1年(%)	2年(%)	3年(%)	5年(%)
健择组	72	48.5	36.5	21.0
观察组	72.5	40.0	19.5	9.0
两组相差	-0.5	8.5	17	12

CONKO-001研究结论

- 胰腺癌根治术后，予以健择辅助化疗，较观察组显著延长复发时间，生存期也有延长。
- 此次研究是迄今为止规模最大的胰腺癌术后辅助化疗的前瞻性随机对照临床研究。
- 基于此项研究的结果，NCCN将健择推荐为胰腺癌切除后辅助化疗的首选。

胰腺癌一线治疗-NCCN V. 1. 2009



胰腺癌一线化疗

人数	179	175	
中位年龄（范围）		62（34-82）	61（36-81）
性别			
女性	74（41%）	77（44%）	
男性	105（59%）	98（56%）	
手术至入组中位天数		22	24
手术方式			
R0	145（81%）	148（85%）	
R1	34（19%）	27（15%）	

治疗现状

- 根治术后的5年生存率有提高：
 - ✓ 80年代：3.4%–7.1%
 - ✓ 90年代：10%–27%
- 手术切除的胰腺癌患者在2年内约80%–95%出现复发，包括局部和远处转移；
- 姑息切除术的3年生存率几乎为0%；
- 中位生存时间
 - ✓ 根治术：18个月
 - ✓ 局部晚期：6~10个月
 - ✓ 转移性：3~6个月

临床诊疗指南肿瘤分册，人民卫生出版社 2007.

背景

- ❏ 胰腺癌的恶性程度高，发病率逐年上升
- ❏ 早期症状隐匿，早期诊断困难，生存时间短
- ❏ 胰腺癌极易侵犯周围血管，手术切除率低
- ❏ 只有20%的胰腺癌病人在诊断时是局限性
- ❏ 根治性手术切除目前仍是胰腺癌治疗唯一有效方法

ESMO 胰腺癌基本临床推荐：2005

不同期别 胰腺癌

年生存率

■ 0期	Tis NOMO	
■ I期	T1-2NOMO	5%-3
■ II期	T3NOMO	2%-
■ III期	T1-3N1M0	2%-1
■ IVA期	T4NO-1M	1%-5%
■ IVB期	T1-4NO-1M1	<1%

胰腺癌的特点：

- 肿瘤<2cm 就可发生转移
- 侵犯周围血管
- 淋巴转移发生早，转移率 70%
- 普遍存在微转移
- 单纯手术的疗效差
 - 局部复发率 50%~86%
 - 腹膜后种植率 40%
 - 肝转移率达 60%~90%

胰腺癌的新辅助化疗

- 适应症：可能行手术，无黄疸；或可手术，有黄疸；或可能行手术，有黄疸；

BORDERLINE RESECTABLE¹

• HEAD/BODY

- ▶ Severe unilateral or bilateral SMV/portal impingement
- ▶ Less than 180 degree tumor abutment on SMA
- ▶ Abutment or encasement of hepatic artery, if reconstructible
- ▶ SMV occlusion, if of a short segment, and reconstructible.

• TAIL

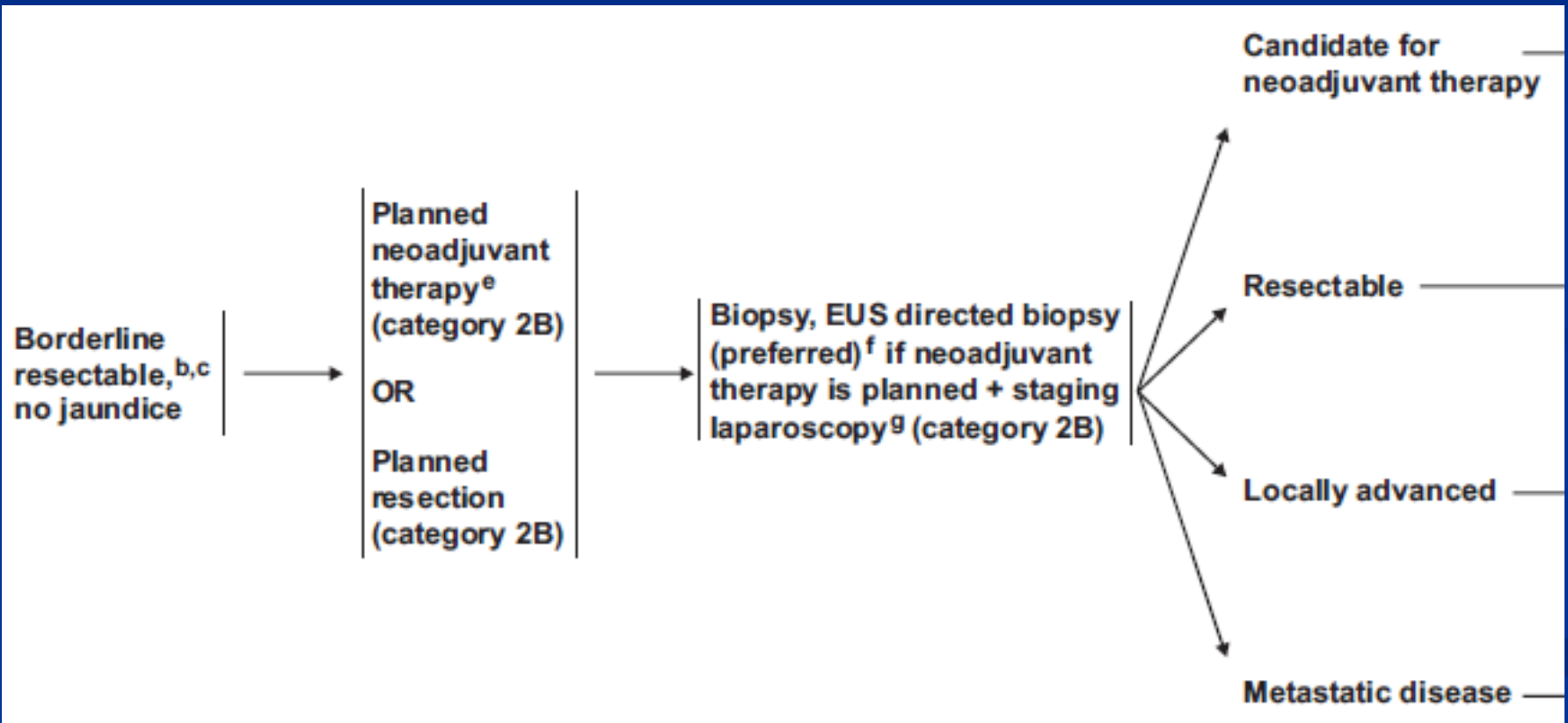
- ▶ SMA or celiac encasement less than 180 degree

Borderline
resectable, b,c
no jaundice

¹For any tumors where there is a higher likelihood of an incomplete (R1 or R2) resection, it is suggested that chemoradiation be given prior to surgery.

方案选择：

胰腺癌的新辅助化疗



胰腺癌的辅助化疗；

- 适应症：
- 外科根治后，基线检查无复发转移
- 方案选择：
- 化疗时机：
- 手术恢复以后，4-8周内

Clinical trial preferred
or
Systemic gemcitabine followed by chemoradiation (5-FU-based)
or
Chemotherapy alone:

- **Gemcitabine preferred**
- or
- **5-FU**
- or
- **Capecitabine**

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/897100065020006062>