

转移性胰腺导管腺癌手术联合化疗的预后分析

叶方贺^{1,2} 吴育连^{1,2,3*}

1.浙江大学附属第四医院普外科 浙江义乌 322000; 2.浙江大学医学院 310058;
3.浙江大学附属第二医院普外科 浙江杭州 310000

【摘 要】目前相关研究证明部分转移性胰腺癌患者在接受手术治疗联合化疗后获得更长的中位生存时间,但这些结论主要来源于医疗中心的小样本回顾性研究或病例报告,存在一定的局限性,结果仍然存在争议。因此我们 SEER 中转移性胰腺导管腺癌患者的数据,系统分析手术治疗联合化疗对转移性胰腺癌患者生存预后的影响,采用倾向得分匹配减少研究队列之间的选择偏倚,并研究哪些患者更适合手术联合化疗。本研究旨在探究手术联合化疗的治疗模式能否改善该类患者的生存预后,为后续的临床研究提供更具参考。

【关键词】胰腺导管腺癌; 远处转移; 手术治疗联合化疗; 预后分析

Prognostic Analysis of Surgical Combined with Chemotherapy for Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

Ye Fanghe^{1,2}, Wu Yulian^{1,2,3*}

(1. General Surgery Department, Fourth Affiliated Hospital of Zhejiang University, Yiwu, Zhejiang 322000; 2. School of Medicine, Zhejiang University, 310058; 3. General Surgery Department, Second Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310000, Zhejiang)

Abstract: At present, relevant studies have proved that some patients with metastatic pancreatic cancer have a longer median survival time after receiving surgical treatment combined with chemotherapy, but these conclusions are mainly derived from small sample retrospective studies or case reports in medical centers, there are some limitations, and the results are still controversial. Therefore our data from SEER for metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma, systematically analyze the effect of surgical treatment plus chemotherapy on survival prognosis of patients with metastatic pancreatic cancer, used propensity score matching to reduce selection bias between study cohorts, and study which patients are more suitable for surgical combination chemotherapy. This study aims to explore whether the treatment mode of surgery combined with chemotherapy can improve the survival prognosis of such patients and provide a more reliable reference for subsequent clinical studies.

Key words: pancreatic ductal adenocarcinoma; distant metastasis; surgical treatment combined with chemotherapy; prognosis analysis

1. 研究材料与方法

1.1.1 研究对象的筛选

本研究基于 SEER 数据库所公开发表的数据, SEER 数据库同意将所有患者信息都参与到各项研究当中。所有信息不包含患者身份识别。通过制定相关的纳入标准,筛选出符合本次回顾性研究要求的病例。相关纳入标准如下: ①病理为原发性胰腺腺癌或胰腺导管腺癌; ②AJCC 分期中 M 分期为 M1; ③手术治疗和化疗信息完善; ④肿瘤大小信息完善, 阳性淋巴结数量明确; ⑤随访信息完整包括生存状态与生存时间。并且采用了美国癌症联合协会第 8 版分期系统对转移性胰腺癌病例进行重新分期, 并筛选出符合要求的患者 6833 例。

1.1.2 研究方法

使用 IBM SPSS Statistics 进行统计分析。计算所有人口统计学和临床分类变量的频率。采用 log-rank 检验变量差异, 采用卡方检验来评估 PSM 前后实验组和对照组之间的组内偏差。用 Kaplan-Meier 法及 cox 回归分析不同治疗方式对转移性胰腺癌患者生存预后的影响以及影响转移性胰腺癌术后生存周期的相关因素。显著性标准为 $P < 0.01$ 。

2. 研究结果

2.1 PSM (1:1) 的结果

为了更好地了解手术对转移性胰腺癌患者的影响, 对年龄、婚姻状况、肿瘤原发部位、T 期、N 期和分化分级等变量进行了 1:1 的 PSM, 以消除选择偏倚, 进一步探索“手术联合化疗”与“仅化疗”治疗模式

之间的关系。结果表明, 年龄、婚姻状况、分化等级、T 期和肿瘤原发部位的组内偏倚得到部分控制。然而, N 分期变量的组内偏倚仍然很大。在先前的多因素分析中, N 分期不是转移性胰腺癌患者结局的危险因素。PSM 的结果总体上令人满意。

通过比较 PSM 后, 比较手术联合化疗治疗对患者生存预后的影响, 我们发现与“仅化疗”组相比, “手术联合化疗”组有更好的生存结局。

在不同的亚组中, 我们可以发现, 无论年龄、婚姻状况、肿瘤原发部位、分化等级、T 分期或 N 分期, 接受手术联合化疗的转移性胰腺癌患者都有更长的总体中位生存时间。

A 针对不同年龄组 PDAC 患者的 mOS; B 针对不同婚姻状况组 PDAC 患者的 mOS; C PDAC 中不同原发部位 PDAC 患者的移动 OS; D 针对不同等级组 PDAC 患者的 mOS; E 针对不同 T 期 PDAC 患者的 mOS; F 针对不同 N 期 PDAC 患者的 mOS; Grade I 高分化 Grade II 中分化 Grade III 低分化 Grade IV 未分化。

2.2 不同临床特点对接受手术的转移性胰腺癌患者生存影响

在不同的年龄组中, 我们发现年轻患者(年龄 <50 岁组 mOS 为 18 个月, 50-59 岁组 mOS 为 15 个月, HR=1.268, 95% CI 0.939-1.711)较其他年老患者拥有更长的中位生存时间(60-69 岁组 mOS 为 12 个月, HR=1.411, 95%CI 1.072-1.937; 70-79 岁组 mOS 为 12 个月, HR=1.583, 95%CI 1.165-2.152; ≥ 80 岁组 mOS 为 11 个月, HR=2.152, 95%CI 1.347-3.439), 生存曲线图 2 如下所示。肿瘤的高分化水平(高分化组 mOS 为 24 个月)

与接受手术治疗后更好的总生存期相关(中分化组 mOS 为 15 个月, HR=1.569, 95% CI 1.179–2.086; 低分化组 mOS 为 11 个月, HR=2.261, 95% CI 1.701–3.007; 未分化组 mOS 为 9 个月, HR=2.242, 95% CI 1.368–4.292)。

对于胰腺癌患者单个部位转移, 不同转移部位患者接受手术联合化疗在生存预后上没有显著的差异。但是, 单个部位转移患者较多部位转移患者存在更好的预后, 存在统计学差异 ($p<0.01$)。生存曲线如图 1 所示。

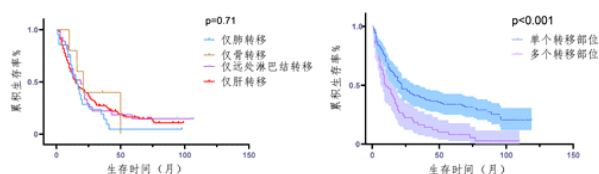


图 1 生存曲线图

3. 讨论

既往报道中指出, 肿瘤的分化程度与胰腺癌的重要驱动基因突变相关, KRAS 驱动的代谢重编程促进癌细胞的增殖和肿瘤生长, TP53 的突变导致胰腺癌患者对化疗药物产生抵抗^[26], SMAD4 是 TGF- β 信号通路中的重要介质, 该基因的突变或者缺失导致胰腺肿瘤细胞的侵袭性增加。同时也有文献表明分化程度也会影响转移性胰腺癌患者接受手术联合化疗后的生存时间。较高的分化程度预示着转移性胰腺癌患者手术后具有更长的生存时间。在我们的研究中, 接受手术联合化疗的不同分化水平(高分化、中分化、低分化和未分化)的转移性胰腺癌患者的中位生存时间分别为 24 个月、15 个月、11 个月和 9 个月。我们认为较低分化程度的肿瘤可能具有更强大的侵袭性、更易耐药等, 从而导致了这一结果。

对于可切除胰腺癌患者, 肿瘤大小是公认的预后因素并且是控制胰腺癌 T 分期的独立因素。随着肿瘤的进展, 肿瘤细胞可能获得更大的突变可能, 最终获得远处转移的能力, 因此肿瘤越大预示着胰腺癌患者的生存预后更差。但是既往的回顾性研究中指出, 在转移性胰腺癌患者中, 肿瘤的大小不在是长期生存的重要预测因子。目前对于胰腺肿瘤对周围血管的侵犯程度分为可切除、临界可切除和不可切除。手术在动脉受累的胰腺癌患者中的作用仍存在争议, 既往认为因为胰腺联合血管切除存在着高死亡率和术后并发症发生率, 所以只有在肿瘤未累及重要血管时才有理由进行手术。但也有学者认为即使动脉受到肿瘤侵犯, 手术治疗仍能为患者有效的延长生存时间, 胰腺联合动脉切除手术可以更好的达到 R0 切除, 虽然技术程度相比传统胰腺切除更加复杂, 但是可以提供患者更好的生存结局。我们需要更准确的分类标准来改善 T 分期系统以达到更有价值的预后预测。SEER 数据库中并未对转移性胰腺癌患者的血管累及情况进行详细的描述, 所以我们无法进行进一步的研究, 仍需要更多的证据来帮助临床工作者判断适合手术的转移性胰腺癌患者。

淋巴结受累被认为是影响胰腺癌预后的重要因素。但是淋巴结的分期通常是根据手术后阳性淋巴结数目确定, 对于未进行手术探查的患者, 他们的淋巴结分期的确定仅能依靠影像学, 不能排除可能存在隐匿淋巴结转移, 因此可能对预后的预测存在一定的干扰。该研究中发现, 在接受手术联合化疗的治疗模式下, 根据现有的 AJCC 分期标准, 不同的 N 期对接受手术联合化疗的转移性胰腺癌患者的生存没有产生影响。考虑到未手术患者 N2 分期患者数量较少, 存在的人群选择偏倚较大, 仍需要

更多的数据来补充验证现有的结果。

既往研究中发现胰腺癌的远处转移分布最常见的是肝脏、其次是肺与远处淋巴结、少部分患者会发生骨骼和脑的远处转移, 我们的研究结果与之相一致。目前对于转移性胰腺癌手术治疗的分析主要聚焦于肝脏寡转移, 对其他部位的研究还鲜有报道。由于 SEER 数据库中对于转移病灶的手术信息的缺失, 我们未能进一步在这方面进行详细的分析, 仍需要更多的前瞻性研究来验证我们的发现。

该研究与之前的研究对比存在以下几点进步。首先, 既往研究主要是单中心的小样本临床数据, 存在较大的人群选择偏倚, 该研究从 SEER 数据库中选择了 2004–2015 年间的 PDAC 患者, 提高了研究对象的样本量, 将可能影响预后因素的变量如年龄、肿瘤分化程度、肿瘤原发部位等, 进行了 PSM1:1 的匹配, 降低潜在混淆因素对结果的干扰, 使结果的有效性和准确性更加的可靠。其次, 系统分析了接受手术联合化疗的患者的临床特征和影响预后的危险因子, 发现年轻患者、高分化患者和单部位转移患者在接受手术治疗后存在更明显的生存获益。最后, 既往研究多聚焦于胰腺癌肝脏寡转移的分析, 我们探究了胰腺不同的转移模式与总生存期之间的关系, 这对于临床医生设计更有效的临床策略至关重要, 并为后续的研究提供了一定的指导意见。

我们进行了一项基于 SEER 数据库的回顾性研究, 具有以下的局限性。首先, 虽然该研究中对接受手术治疗的转移性胰腺癌患者的年龄、肿瘤分化程度、肿瘤分期进行了系统的分析, 但是患者的不同体能状态 (ECOG 评分、KPS 评分) 也影响着术后生存周期^[44, 45]。我们的研究中缺乏对患者一般情况的具体描述, 后续的研究中应纳入更加完整的体能相关临床信息, 从而对适合手术的转移性胰腺癌患者做出更准确的评估。其次, SEER 数据库缺乏胰腺癌患者其他临床指标的信息, 包括并发症、血清 CA199 水平和体重指数, 这些信息与胰腺癌手术后的生存率有关^[46]。此外, 手术和化疗的顺序以及手术和化疗的具体方案尚不清楚, 转移灶的具体数据缺乏(如单个部位转移时, 转移灶的大小、转移灶的数量及转移灶的处理方式)。本研究未能排除这些差异指标引起的偏差。尽管如此, 鉴于庞大的人口统计数据, 该结果具有一定的参考价值。

4. 结论

在这项研究中我们讨论了不同的治疗模式对转移性胰腺癌患者生存预后的影响。我们的数据表明: 手术联合化疗的治疗模式一定程度上延长了患者的中位生存时间。此外我们发现患者的年龄、肿瘤的分化程度、不同的转移模式也影响着患者的生存预后。对于年轻的、高分化的和单发的肝脏转移或肺转移的胰腺癌患者接受手术治疗联合化疗后有更长的生存周期。有望为转移性胰腺癌的个体化诊疗管理提供一定的参考。

参考文献:

- [1] Siegel R L, Miller K D, Fuchs H E, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA: a Cancer Journal For Clinicians, 2022, 72 (1) .
 - [2] 张敏, 段朝晖, 徐杰茹, et al. 基于 GBD 数据分析与预测 2000–2030 年中国胰腺癌发病与死亡趋势 [J]. 中国肿瘤, 2022, 31 (11) : 862–8.
- 课题基金: 浙江大学中央高校基本科研业务费专项资金资助; 基于 TCGA 数据库挖掘的胰腺星形细胞来源 miRNA 在胰腺癌耐药中的作用及其机制研究; [2021FZZX001–48]