

NCCN胰腺癌临床实践指南(2023.V2版)更新解读

白睿,孙备

【摘要】 胰腺导管腺癌生物学行为不良、预后较差,如何规范诊疗以进一步提高术后生存率和长期生存质量是胰腺外科医生长期以来所面临的难题。美国国家综合癌症网络(NCCN)指南于2023年6月19日发表了本年度第2版胰腺癌诊治指南。相较于前版,新版指南做出如下更新: NALIRIFOX方案正式进入局部进展期和转移性胰腺癌的一线全身治疗中;功能状态评分细分为良好(0-1分),中等(2分)和较差(3-4分);以及某些新型药物纳入了胰腺癌靶向治疗的范畴,整体治疗趋于精准化、综合化、实效化。NCCN指南在全球范围内具有权威的影响力,期待未来更多循证医学证据的面世,从而使胰腺癌的治疗更加规范。**【关键词】** 胰腺导管腺癌;美国国立综合癌症网络;精准医学

中图分类号:R6 文献标志码:A

Updates and interpretations of the NCCN Clinical Practice Guide 2ed version 2023 on pancreatic adenocarcinoma BAI Rui, SUN Bei. Department of Pancreatic and Biliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University & Key Laboratory of Hepatosplenic Surgery, Ministry of Education, Harbin 150001, China
Corresponding author: Sun Bei, E-mail: sunbei70@tom.com

Abstract Pancreatic ductal adenocarcinoma has poor biological behavior and poor prognosis. How to standardize its diagnosis and treatment to further improve postoperative survival rate and long-term quality of life is a challenge faced by pancreatic surgeons. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines released the second edition of pancreatic cancer diagnosis and treatment guidelines this year on June 19, 2023. Compared with the previous version, the new version of the guidelines has made the following updates: the NALIRIFOX protocol has officially entered the first-line

treatment of locally advanced and metastatic pancreatic cancer; the functional status score is divided into good (0-1), intermediate (2), and poor (3-4); some new drugs have been included in the scope of targeted treatment for pancreatic cancer, the overall treatment tends to be precise, comprehensive and effective. The NCCN guidelines wield authoritative influence globally and the anticipation for further evidence-based medicine to emerge in the future is expected to standardize the treatment of pancreatic cancer.

Keywords pancreatic ductal adenocarcinoma; national comprehensive cancer network (NCCN); precision medicine

胰腺导管腺癌(pancreatic adenocarcinoma)是一种预后不佳、死亡率极高的恶性肿瘤。随着外科、肿瘤科、病理科等科室诊断水平不断进步、外科干预技术不断升级、局部治疗手段不断涌现以及新型抗肿瘤药物不断问世,胰腺癌的诊治已初见曙光。但据2021年流行病学数据显示,胰腺癌病人死亡率仍逐年攀升,占美国恶性肿瘤相关死亡率第4位^[1],在我国这一数值为第6位^[2]。美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南形成了由外科、肿瘤内科、病理科等数十位专家组成的专家组,结合最新的高质量循证医学证据和专家共识,出版了2023年胰腺癌临床实践指南(V2版)^[3],以期进一步规范胰腺癌诊治流程,提高病人生存率和总体生活质量。新版指南较前版在体能评分、联合用药方案和免疫治疗等方面有所更新,本文将就以上更新点对新版指南进行解读。

1 胰腺癌病人的临床检查和危险因素筛查

当临床可疑胰腺癌或存在胰胆管扩张/狭窄证据时,新版指南建议通过腹部CT或MRI行横断面扫描。多学科综合治疗协作组(multidisciplinary treatment, MDT)模式应作为核心理念贯穿诊疗全程,必要时加做增强CT、肝脏MRI、超声内镜检查术(endoscopic ultrasonography, EUS)、正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)等方式评估可切除性及是否转移,指导肿瘤分期。对于发现胰腺外转移的高危病人,可考虑在常规胰腺CT检查后行PET-CT,但其不能替代高质

基金项目:国家自然科学基金项目(No.82070658, No.82270665);黑龙江省自然科学基金团队项目(No.TD2021H001)

作者单位:哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科 肝脾外科 教育部重点实验室,黑龙江哈尔滨 150001

通信作者:孙备, E-mail: sunbei70@tom.com

量的增强CT。此外,亦可考虑在新辅助治疗开始前及治疗后进行PET-CT扫描,以评估疗效并重新分期。

除高龄、慢性胰腺炎、新发糖尿病、高脂饮食等已知因素外,胚系基因突变在胰腺癌病人中的高携带率也需引起重视^[4-5]。新版指南建议对接受抗癌治疗的局部晚期/转移性胰腺癌病人进行肿瘤/体细胞分子谱分析,以确定不常见的突变。*BRCA1/2*、*ATM*、*PALB2*、*MSH2*、*MSH6*等基因突变大大增加了胰腺癌的发病率,因此,建议胰腺癌病人及其直系亲属进行遗传性基因突变检测,并坚持定期复查^[6]。同时,新版指南建议通过EUS、磁共振胰胆管造影(MRCP)、血液微小RNA(microRNA)、CA19-9水平等方面对高危人群全面筛查,但关于筛查阳性后的处理措施、开始筛查的年龄和筛查间隔等问题,尚缺乏高质量的循证医学证据,有待进一步研究^[7]。需注意的是,CA19-9水平虽在胰腺癌预测、判断疗效等方面颇有价值,但部分病人中也可见CA19-9水平明显升高,如胆道感染、胆管炎、胆管梗阻、合并黄疸等。且在Lewis抗原阴性的病人中,CA19-9的水平并无升高,其目前应用仍具备一定的局限性^[8]。

2 可切除性胰腺癌及术后辅助治疗方案

胰腺癌外科手术目标为切除原发肿瘤和区域淋巴结,手术是唯一有可能治疗胰腺癌的方法^[9]。目前主要依据术前多项影像学检查结果对胰腺癌的可切除性进行分类:可切除胰腺癌、交界可切除胰腺癌、局部进展期胰腺癌、合并远处转移的胰腺癌。

2.1 可切除胰腺癌的治疗 对于部分可切除性胰腺癌,新版指南建议先行新辅助治疗(neoadjuvant therapy, NAT)再手术,推荐方案为FOLFIRINOX或改良FOLFIRINOX方案,但本方案适用于美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0~1分的病人。此外,吉西他滨联合白蛋白结合紫杉醇方案(AG方案)也在推荐方案之列,其后可进行辅助放疗。对于已知*BRCA1/2*基因突变者,FOLFIRINOX、改良FOLFIRINOX方案或吉西他滨联合顺铂方案均在推荐范围之内。但需注明,新版指南并未明确指出NAT的指征。NAT可降低肿瘤分期,对肿瘤生物学行为进行筛选,但亦需同时承担药物治疗无效从而肿瘤进展、化疗毒性难以耐受等诸多风险^[10],目前临床经验性建议高危病人采取NAT,如肿瘤体积巨大、CA19-9基线水平较高、广泛淋巴结转移和严重体重下降等,未来有待前瞻性、大样本、多中心的高质量随机对照研究(RCT)进一步研究^[11]。

NAT之后建议通过EUS取病理、放置支架缓解症状并监测基线CA19-9水平等措施,再次进行分期。需指出的是,若NAT后疾病进展但分期后仍具备手术机会,新版指南建议更换NAT方案,积极全身支持治疗,这里疾病进展被定义为CA19-9水平上升或肿块增大。

2.2 交界可切除胰腺癌的治疗 本部分较前版指南并无太大变化,但同样强调了NAT的重要意义。直接对此类病人行手术治疗导致切缘阳性(R1)或局部有病灶残留(R2)的可能性较大,NAT治疗可有效提高R0切除率,延长无瘤生存期。若NAT后疾病进展但仍具备手术机会,可考虑改变方案继续行NAT治疗。NAT治疗时间建议 ≤ 6 个月。通过对影像学、实验室检查等诸多指标的重新评估,在MDT团队引导下形成综合诊治意见,动态评估病情变化。

2.3 术后辅助治疗 术后辅助治疗具有抑制肿瘤复发、延缓肿瘤进展的作用,建议胰腺癌术后病人常规开展化疗。对于术前未接受NAT治疗者,术后未发现转移或复发证据时,新版指南将原来的诱导化疗序贯放化疗修改为化疗序贯放化疗。辅助化疗首选方案为FOLFIRINOX/改良FOLFIRINOX方案或吉西他滨联合卡培他滨方案。在其他推荐方案中去掉诱导化疗的部分,并加大了5-氟尿嘧啶的剂量。指南建议在术后12周内依据病人体力情况开始辅助治疗,并根据之前是否行NAT方案,在MDT团队综合意见指导下开展辅助治疗。

3 局部进展期胰腺癌和转移性胰腺癌的治疗

新版指南对功能状态评分(performance status, PS)进行细分,将良好PS定义为ECOG 0~1,有良好的胆道引流和充足的营养摄入;中等PS定义为ECOG 2分,并根据PS评分对局部进展期/转移性胰腺癌病人进行精准管理和治疗。对于PS评分良好(0~1分)局部晚期/转移性胰腺癌病人的一线治疗,在其他推荐方案中新增NALIRIFOX方案,即脂质体伊立替康+5-氟尿嘧啶+亚叶酸+奥沙利铂。NCCN对于支持使用NALIRIFOX方案而非AG方案表示认可,但相比于FOLFIRINOX方案,该方案并未显示出优势,反而增加了费用支出。

伊立替康脂质体是一种脂质体制剂,它将拓扑异构酶I抑制剂伊立替康包裹在脂质双层囊泡中。胶囊使伊立替康在转化为其活性代谢物SN-38之前在循环中的停留时间比未包裹(游离)的伊立替康更长。因此,脂质体伊立替康的瘤内伊立替康和SN-38水平更高,更持久。2016年的NAPOLI-1和2021年的NAPOLI-3试验I/II期结果均显示,纳米脂质体伊立替康联合其他药物可有效延长胰腺癌病人生存期,且不良事件较少,安全性可控^[12-13]。

在此基础上,2023年NAPOLI-3试验^[14]结果显示,相比于AG组,NALIRIFOX组病人的中位总生存期(OS)明显延长(11.1个月 vs. 9.2个月,HR=0.83,95%CI 0.70~0.99, $P=0.036$);无进展生存期(PFS)明显延长(7.4个月 vs. 5.6个月,HR=0.69,95%CI 0.58~0.83, $P<0.0001$)。不同级别治疗相关不良反应的发生率差异均无统计学意义。总体而言,相较于AG方案,NALIRIFOX方案可显著改善病人的OS和PFS,且该方案的安全性总体可控。新版指南纳入了

NAPOLI-3 试验的 III 期结果, 该方案不仅在局部进展期胰腺癌中得以重视, 在转移性胰腺癌病人的治疗中也进行了相应内容的更新, 故后续不再赘述。

对于 PS 评分中等(2分)局部晚期胰腺癌病人的一线治疗, 首选卡培他滨或吉西他滨单药化疗或 AG 方案。CONKO-001 试验显示^[15], 相比于观察组, 吉西他滨单药化疗组可显著改善病人的中位总生存期(22.8个月 vs. 20.2个月; HR=0.76; 95%CI 0.61~0.90, $P=0.01$)。此外, 对于某些特定的病人(局部进展期但尚无远处转移), 优先进行诱导化疗序贯化疗或立体定位放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT), 无法进行诱导化疗时可进行 SBRT 或直接化疗, 也可选用 NALIRIFOX 方案。对于 PS 评分为 2 分的转移性胰腺癌病人, 首选 AG 方案, 其次为卡培他滨或吉西他滨, NALIRIFOX 方案在某些情况下也可使用。转移性胰腺癌的支持治疗中也增加了有关伊立替康的部分。

4 局部进展期/转移性胰腺癌的复发及后续处理

本部分同样对 PS 评分进行分级, 即良好(0~1分)、中等(2分)和较差(3~4分)。对于疾病持续进展的病人, 新版指南建议如果没有足够的样本进行分子分析, 可重新行病理活检, 以指导精准靶向治疗。对于 PS 评分 0~1 分者, 当 NTRK 融合基因阳性时, 首选恩曲替尼(Entrectinib)或拉罗替尼(Larotrectinib); 当存在微卫星高度不稳定(high microsatellite instability, MSI-H), 错配修复缺陷(deficiency of mismatch repair, dMMR)或肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB) ≥ 10 mut/Mb 者, 建议使用帕博利珠单抗(Pembrolizumab)。新版指南建议在其他治疗方案中新增以下内容: 对于合并 MSI-H、dMMR 者, 可使用多塔利单抗(Dostarlimab-gxly); 若 TMB ≥ 10 mut/Mb, 也可使用纳武利尤单抗(Nivolumab)+伊匹木单抗(ipilimumab); 在某些情况下可能有用的措施: 当 KRAS G12C 突变阳性时, 可使用阿达格拉西布(Adagrasib)或索托拉西布(Sotorasib)。

对于 PS 评分为 2 分者, 无首选方案。若之前接受过以氟尿嘧啶为基础的治疗, 可使用 5-氟尿嘧啶+亚叶酸+伊立替康脂质体或 AG 方案治疗; 若之前接受过以吉西他滨为基础的治疗, 也可使用 5-氟尿嘧啶+亚叶酸+伊立替康脂质体进行治疗。在某些情况下可能有用的措施: 对于 KRAS G12C 突变阳性的病人, 可使用阿达格拉西布或索托拉西布; 对于合并 MSI-H、dMMR 者, 可使用多塔利单抗; 对于 TMB ≥ 10 mut/Mb 者, 可使用纳武利尤单抗+伊匹木单抗; 放化疗仅适用于原发部位和进展部位相同者或疾病复发同时接受系统全身支持治疗者。

对于体能较差, PS 评分为 3~4 分者, 首选方案中新增多塔利单抗(合并 MSI-H、dMMR); 在某些情况下可能有用的措施中, 对于 KRAS G12C 突变阳性的病人, 亦可使用阿达格拉西布或索托拉西布。

以上新增内容均基于高质量的临床研究。2016 年的 NAPOLI-1 试验结果显示接受伊立替康纳米脂质体+氟尿嘧啶+亚叶酸组病人的中位 OS 为 6.1 个月, 而氟尿嘧啶和亚叶酸组为 4.2 个月(HR=0.67, 95%CI: 0.49~0.92; $P=0.012$)。因此, 纳米脂质体伊立替康与氟尿嘧啶和亚叶酸联合使用, 提高了以前接受过吉西他滨治疗的转移性胰腺导管腺癌病人的存活率^[12]。亚组分析显示, 该药对于亚洲人群也可显著延长 OS 和 PFS, 且均有统计学意义。该试验作为后续 NAPOLI-3 试验的基础, 二者充分证实了伊立替康脂质体的安全有效, 也终于迈入了胰腺导管腺癌治疗的一线用药中。

RAS 基因家族目前已知的成员包括 KRAS、NRAS 和 HRAS, RAS 家族的突变中 85% 为 KRAS 突变, 90% 以上的胰腺癌病人具有 KRAS 基因突变, 且年龄 < 50 岁的胰腺癌病人更常出现突变 KRAS 基因^[16]。其中, KRAS^{G12C} 突变是最常见的 KRAS 突变之一, 即 KRAS 12 位的甘氨酸突变为半胱氨酸。由于复杂的生化特性、对三磷酸鸟苷的高亲和力以及有限的结合位点, 合并 KRAS 突变的胰腺癌被认为治疗难度很大。

索托拉西布为特异性、不可逆的 KRAS^{G12C} 突变抑制剂, Strickler 等^[17] 研究结果显示索托拉西布单用疗法在经过预治疗的 KRAS G12C 突变的晚期胰腺癌病人中显示出良好的抗癌活性, 表明靶向 KRAS 是治疗晚期胰腺癌的可行策略^[18]。Hong 等^[19] 研究结果发现索托拉西布在含有 KRAS^{G12C} 突变的、经过严格预处理的晚期胰腺癌病人中显示出令人鼓舞的抗癌活性, 试验中的 12 例胰腺癌病人有 9 例治疗后稳定, 1 例治疗后明显缩小。其于 2021 年 5 月正式被美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA) 批准用于靶向 KRAS G12C 突变的治疗。

阿达格拉西布通过二磷酸鸟苷结合形式, 不可逆地附着在蛋白质上并抑制其活性, 可在整个给药间隔内使暴露量高于目标阈值, 导致 KRAS 依赖性信号传导抑制, 并使抗肿瘤活性的程度和持续时间最大化。KRISTAL-1 的 2 期临床试验结果显示^[20], 胰腺癌病人($n=10$) 中缓解率为 50%, 包括 1 例未确认的部分缓解; 中位缓解持续时间为 7.0 个月, 中位随访时间为 8.1 个月, 中位无进展生存期为 6.6 个月, 其抗癌活性亦见于结直肠癌和非小细胞肺癌, 已被 FDA 批准上市^[21]。

5 姑息及支持治疗

胰腺癌病人晚期常伴有明显疼痛、体重下降以及胆道和胃肠道流出道梗阻, 姑息治疗的主要目标是减轻痛苦并确保最佳的生活质量。对于胃肠道排出障碍的病人, 新版指南建议行肠内支架治疗^[22]。对于预期寿命 > 3~6 个月的病人(即局部晚期胰腺癌), 如果出现胃流出道梗阻, 应考虑开腹或腹腔镜胃空肠吻合术, 其可能比肠道支架更持久

且更有效。

6 总结及展望

新版指南较前版指南相比具备以下创新点:(1)PS评分细分为良好、中等、较差3个等级,并新增了不同PS评分下建议的用药方案。(2)NALIRIFOX方案正式进入了局部进展期和转移性胰腺癌的一线全身治疗范畴。(3)对于局部进展期和转移性胰腺癌的后续及复发治疗,建议采用基因检测,肿瘤/体细胞分子谱检测等新型手段明确突变基因类型,有的放矢,如阿达格拉西布和索托拉西布适用于*KRAS*^{G12C}突变的病人等。(4)MDT的观念贯穿胰腺癌治疗全程,重大决策的制定及实施均建议在MDT专家团队的共同意见下执行,并进行动态评估和严密随访,实现全病程管理,重视对病人的全身支持治疗和营养状态维持。NCCN指南在全球范围内具有权威的影响力,期待未来更多循证医学证据的面世,从而使胰腺癌的治疗更加规范。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1):7-33.
- [2] Chen X, Yi B, Liu Z, et al. Global, regional and national burden of pancreatic cancer, 1990 to 2017: Results from the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Pancreatol, 2020, 20(3): 462-469.
- [3] NCCN Guidelines Panel Disclosures. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology- Pancreatic Adenocarcinoma (Version 2.2023) [EB/OL]. [June 19, 2023]. <http://www.nccn.org/patients>.
- [4] Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(7): 493-502.
- [5] Cai J, Chen H, Lu M, et al. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: Trends, risk factors, screening, and prognosis [J]. Cancer Lett, 2021, 520: 1-11.
- [6] 徐华祥, 刘亮. 精准医学在胰腺癌新辅助治疗和辅助治疗中应用[J]. 中国实用外科杂志, 2023, 43(7): 743-749.
- [7] Canto MI, Harinec F, Hruban RH, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer [J]. Gut, 2013, 62(3): 339-347.
- [8] Fahrman JF, Max Schmidt C, Mao X, et al. Lead-time trajectory of CA19-9 as an anchor marker for pancreatic cancer early detection [J]. Gastroenterology, 2021, 160(4): 1373-1383.
- [9] 张灿, 孙备. 美国国立综合癌症网络临床实践指南: 胰腺癌 (2022.V1) 更新解读 [J]. 临床外科杂志, 2023, 31(1): 7-10.
- [10] 张太平, 刘悦泽, 赵玉沛. 胰腺癌综合治疗中新辅助治疗的地位及评价 [J]. 中国实用外科杂志, 2023, 43(7): 739-742.
- [11] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胰腺癌诊疗指南 (2022年版) [J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(9): 1117-1136.
- [12] Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet, 2016, 387(10018): 545-557.
- [13] 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.
- [14] Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naive patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet, 2023, 402(10409): 1272-1281.
- [15] Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial [J]. JAMA, 2013, 310(14): 1473-1481.
- [16] 罗国培, 虞先濬. 胰腺癌精准治疗: 从小众走向主流 [J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(10): 960-970.
- [17] Strickler JH, Satake H, George TJ, et al. Sotorasib in *KRAS*^{G12C}-mutated advanced pancreatic cancer [J]. N Engl J Med, 2023, 388(1): 33-43.
- [18] 楼文晖. 胰腺癌精准治疗现状、挑战和未来 [J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(9): 1014-1016.
- [19] Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. *KRAS*^{G12C} inhibition with sotorasib in advanced solid tumors [J]. N Engl J Med, 2020, 383(13): 1207-1217.
- [20] Ou SI, Janne PA, Leal TA, et al. First-in-human phase I/IB dose-finding study of adagrasib (MRTX849) in patients with advanced *KRAS*^{G12C} solid tumors (KRYSTAL-1) [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(23): 2530-2538.
- [21] Dhillon S. Adagrasib: first approval [J]. Drugs, 2023, 83(3): 275-285.
- [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.

(2023-11-25收稿)