

2023年第2版《NCCN胰腺癌临床实践指南》 更新解读

陈佳浩, 姜翀弋

(复旦大学附属华东医院肝胆胰脾外科, 上海 200040)

[摘要] 胰腺癌是预后极差的消化系统恶性肿瘤。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)结合最新高质量循证医学证据不断更新推出胰腺癌的临床实践指南以指导胰腺癌的规范化诊疗。2023年5月4日与6月19日《NCCN胰腺癌临床实践指南》分别进行了两次更新。相较于2022年第2版,这两次更新主要集中于最新的免疫/靶向治疗进展、NALIRIFOX方案的引入以及体能状态中等病人治疗方案的补充。本文结合相关循证医学证据对最新《NCCN胰腺癌临床实践指南》的更新进行解读。

关键词: 胰腺癌; 美国国立癌症综合网络(NCCN); 指南; 解读

中图分类号: R735.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-9610(2024)01-0010-04

DOI: 10.16139/j.1007-9610.2024.01.03

Interpretation of 2023 2nd NCCN clinical practice guidelines in oncology-pancreatic adenocarcinoma

CHEN Jiahao, JIANG Chongyi

Department of Hepato-Biliary-Pancreatic & Splenic Surgery, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

[Abstract] Pancreatic adenocarcinoma, a severe digestive malignancy, is characterized by its poor prognosis. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) persistently refines its guidelines, integrating cutting-edge evidence-based medical insights to standardize the diagnostic and therapeutic strategies of pancreatic adenocarcinoma. The NCCN clinical practice guidelines in oncology-pancreatic adenocarcinoma were updated twice on May 4 and June 19, 2023, respectively. Compared to the 2022 predecessor, these two updates placed a particular emphasis on immunotherapy/targeted therapy, the introduction of NALIRIFOX regimen, and supplementary treatment protocols for patients with intermediate performance status. This article provided an interpretation of the latest updates to the NCCN clinical practice guidelines in oncology-pancreatic adenocarcinoma, integrating relevant evidence-based medical findings.

Key words: Pancreatic adenocarcinoma; National Comprehensive Cancer Network(NCCN); Guideline; Interpretation

美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)是由美国21家顶尖肿瘤中心组成的非营利性学术组织,通过每年发布各种恶性肿瘤临床实践指南以提高全球的肿瘤诊疗水平。NCCN每年发布两版《NCCN胰腺癌临床实践指南》,指南根据证据等级从高到低分为1类、2A类、2B类和3类,已成为全球从事胰腺癌诊疗的临床医师遵循与认可的临床参考。《NCCN胰腺癌临床实践指南》在2023年5月更新发布2023.V1,并于6月更新至2023.V2(以下简称“新版指南”)。本文

即对新版指南相较2022年第2版(以下简称“旧版指南”)的主要更新内容进行解读,期望对相关专业的临床医师有所帮助。

1 胰腺癌精准治疗理念的深入

1.1 强调获取充分组织进行二代测序

在旧版指南中,二代测序(next-generation sequencing, NGS)已被列为晚期胰腺癌的必测项目。胰腺癌组织中的细胞成分仅占5%~20%,因此细针活检标本进行测序分析的成功率低于其他胃肠道肿瘤^[1]。为确保组织样本的DNA和RNA质量,通常需行2~3次超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)引导下的细针活检^[2-3]。因此,新版指南进一步

基金项目: 国家自然科学基金(82372968);上海市申康医院发展中心项目(SHDC2024CRI080);复旦大学医学工程联合基金(XM03231533)

通信作者: 姜翀弋, E-mail: jiangzhongyi9@126.com

强调,对转移性胰腺癌应获取足够的组织样本量以行 NGS 分析。所有的针刺活检,在安全可行的前提下,应在常规诊断检查基础上额外行两次穿刺,将组织保存以备后续进行 NGS 分析^[4]。在组织获取方面,新版指南建议首选最新一代 EUS 针行活检。近期一项荟萃分析显示,新一代末端切割型活检针诊断胰腺肿块的准确性优于传统的反斜面针^[5]。活检的首要目标是获取提供最晚分期的病变(如转移灶)。对怀疑肝转移的胰腺癌病人,指南建议首选影像学(如 CT、超声)引导下活检,这样较安全,且腹膜播散的潜在风险较低^[4]。准确的 NGS 结果是开展胰腺癌免疫/靶向治疗的基础,因此,新版指南对活检组织量及具体操作方法的更新表明胰腺癌精准治疗的理念越来越受重视。

1.2 新的免疫/靶向精准治疗手段不断出现

胰腺癌的免疫/靶向治疗也有更多的突破。对于高度微卫星不稳定性(microsatellite instability-high, MSI-H)、错配修复缺陷(deficiency mismatch repair, dMMR)或肿瘤突变负荷高(tumor mutational burden high, TMB-H)[≥ 10 mut/Mb(每兆碱基突变数)]的局部进展期/转移性胰腺癌病人的后线或复发后治疗,旧版指南仅推荐使用帕博利珠单抗,新版指南则新增多塔利单抗(dostarlimab)(如果 MSI-H 或 dMMR)方案与纳武利尤单抗+伊匹木单抗(如 TMB-H ≥ 10 mut/Mb)方案作为体能状态良好病人的其他选择。多塔利单抗作为程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1, PD-1)抗体,2021 年被美国食品和药品管理局批准用于 dMMR/MSI-H 的子宫内膜癌和复发或晚期实体瘤的治疗^[6]。近期的 II 期临床试验纳入 12 例 dMMR 的局部进展期直肠癌病人,使用多塔利单抗 500 mg 静脉注射,每 3 周 1 次,持续 6 个月(9 个周期),临床缓解率达 100%,随访期内未发生进展和复发(随访时间 6~25 个月),且未发生 3 级及以上的治疗相关不良事件(treatment emergent adverse event, TEAE)^[7]。该研究显示出多塔利单抗对 dMMR/MSI-H 的实体瘤病人具有良好的应用前景。目前该试验正在继续招募胰腺癌病人,期待最终结果能带来惊喜^[6-7]。伊匹木单抗作为细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)抗体,与 PD-1 抗体(如纳武利尤单抗)联合的双免疫疗法可获得更好的疗效。针对转移性胰腺癌的 II 期临床试验结果显示,与纳武利尤单抗的单药疗法相比,双免

疫疗法具有更高的临床获益率(37.2%比 17.1%)和总缓解率(overall response rate, ORR)(14.0%比 2.4%)^[8]。KRAS 是胰腺癌常见致癌性突变之一,由于 KRAS 蛋白表面缺乏结构域、下游通路复杂等, KRAS 长期以来被认为是“不可成药”的靶点。但随着 KRAS G12C 突变的分子筛选法出现,这一情况得到了改变。最新的 I/II 期临床试验数据显示, KRAS G12C 抑制剂索托拉西布(sotorasib)治疗 KRAS G12C 突变的晚期胰腺癌病人 ORR 为 21.1%,中位总生存期(overall survival, OS)和中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为 6.9 个月和 4.0 个月,3 级及以上 TEAE 仅占 16%^[9]。另一个 KRAS G12C 抑制剂阿达格拉西布(adagrasib)II 期临床试验结果表明, KRAS G12C 突变的晚期胰腺癌病人的 ORR 为 33.3%,整体中位 PFS 为 7.4 个月,3 级及以上 TEAE 占 27.0%^[10]。因此,在新版指南中,对于 KRAS G12C 突变阳性、体能状态良好的局部进展期/转移性胰腺癌病人,推荐在后线或复发后治疗中使用阿达格拉西布或索托拉西布。虽然 KRAS G12C 突变仅占有胰腺癌病人的 1%~2%,但其抑制剂在胰腺癌治疗中展现出的效果为胰腺癌临床治疗开辟了新的途径。目前, KRAS G12D 抑制剂也已进入临床前试验, KRAS G12V 抑制剂的探索也在进行中。相信更多免疫/靶向药物的出现将为胰腺癌治疗提供新的视角。

2 局部进展期/转移性胰腺癌综合治疗的改进

2.1 NALIRIFOX 方案的引入

脂质体伊立替康因脂质体的包裹作用,使伊立替康在血液循环中到达肿瘤部位前不会过早地转化为活性产物 SN38,从而增加肿瘤内部的药物浓度^[11]。根据 NAPOLI-1 的研究结果,旧版指南将脂质体伊立替康+氟尿嘧啶+亚叶酸的三药联合方案推荐作为局部进展期/转移性胰腺癌病人的后线或复发治疗^[12]。2023 年 ASCO 会议报道了最新的 NAPOLI-3 研究结果。该研究是 NALIRIFOX(脂质体伊立替康、氟尿嘧啶、亚叶酸、奥沙利铂)对比 AG(吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇)方案一线治疗晚期胰腺癌疗效与安全性的随机、开放标签、III 期临床研究^[13]。主要终点是 OS,次要终点为 PFS、ORR 和安全性。结果显示,对于体能状态良好的转移性胰腺癌病人, NALIRIFOX 的中位 OS(11.1 个

月比9.2个月, $P=0.04$)和中位PFS(7.4个月比5.6个月, $P<0.0001$)显著优于AG方案,ORR达41.8%^[13]。此外,NALIRIFOX的安全性及AG方案相当,3级及以上TEAE占71%,严重TEAE仅为27%^[13]。该研究显示了NALIRIFOX方案的巨大优越性^[13]。基于此,新版指南新增NALIRIFOX方案作为体能状态良好的局部进展期/转移性胰腺癌病人一线治疗的其他方案,同时建议体能状态中等的局部进展期/转移性胰腺癌病人在某些情况下亦可使用。虽然新版指南认可NALIRIFOX优于AG方案的高质量证据,但由于目前缺乏直接比较NALIRIFOX与FOLFIRINOX方案的临床研究结果,新版指南在脚注中特地注明NALIRIFOX与FOLFIRINOX方案相比似乎无优势,且增加费用。未来需更多高质量证据比较上述两个方案的疗效和安全性。

2.2 将体能状态中等病人单独列出

体能状态是选择综合治疗方案的重要因素。新版指南根据东部肿瘤合作组织(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分,明确定义体能状态良好(0~1分)、中等(2分)和差(3~4分)这三个等级,将体能状态中等病人的用药方案单独列出。对于体能状态中等的局部进展期/转移性胰腺癌病人,一线治疗的首选方案为卡培他滨、吉西他滨或AG方案。在此基础上新版指南新增NALIRIFOX方案作为某些情况下的可选方案^[13-14]。

对于体能状态中等病人的后线或复发治疗,新版指南无首选方案,在其他方案中指出,如之前接受过氟尿嘧啶为基础的治疗方案,建议应用脂质体伊立替康(如果之前未使用伊立替康)+氟尿嘧啶+亚叶酸,或应用AG方案;如之前接受过吉西他滨为基础的治疗,建议应用脂质体伊立替康+氟尿嘧啶+亚叶酸。近期的Ⅲ期临床试验结果显示,对于先前接受过基于吉西他滨或氟尿嘧啶化疗方案的转移性胰腺癌病人,应用氟尿嘧啶+亚叶酸+脂质体伊立替康三药联合方案显著优于氟尿嘧啶+亚叶酸两药方案以及脂质体伊立替康单药方案^[15]。三药方案的中位OS和中位PFS分别为6.1个月和3.1个月,ORR为16%,最常见的3级及以上TEAE为中性粒细胞减少(27%)^[15]。此外,新版指南纳入阿达格拉西布、索托拉西布、多塔利单抗、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗作为体能状态中等病人在某些情况下的可选择方案。新版指南对体能状态的细致划分,有助于临床实践中治疗方案的精准实施。

3 更精细的术前减黄策略

最近一项关于恶性胆道梗阻病人的队列研究发现,与未覆膜自膨胀金属支架(self-expandable metal stent, SEMS)相比,全覆膜SEMS具有不良事件率低(21.1%比33.5%, $P=0.023$)、中位支架通畅时间长(10.7个月比4.4个月, $P=0.002$)和易更换的优势,但同时也有易移位(7.8%比1.1%, $P<0.001$)的缺点^[16]。因此,新版指南建议在组织学诊断不明时优先选择全覆膜SEMS,需重复EUS活检时,可移除该支架以获得更好的视野,活检后再更换新的SEMS^[4]。一旦组织学诊断明确,建议使用不可移动的SEMS(部分覆膜或未覆膜),因为这类支架的移位率更低。与SEMS相比,塑料支架的应用范围较局限。一项荟萃分析显示,虽然塑料支架便于更换,但中位通畅时间通常短于3个月^[17]。因此,新版指南建议塑料支架仅用于预期寿命短于3个月病人的姑息性治疗。此外,新版指南指出,当胰管梗阻导致持续性胰腺炎且其他治疗方法无效时,可考虑放置胰管支架。近期两项与之相关的荟萃分析发现,全覆膜SEMS和塑料支架均可改善胰管梗阻病人的疼痛症状,虽然前者的不良事件风险更高(34.9%),但主要为支架移位(14.9%),狭窄复发率则仅为5%,因此新版指南建议将全覆膜SEMS用于胰管梗阻导致的持续性胰腺炎^[18-19]。

4 小结与展望

新版指南的更新充分反映近一年来胰腺癌诊疗领域的最新高质量进展,主要集中于精准治疗与晚期胰腺癌最新化疗方案的提出。但关于普遍关注的可切除胰腺癌的新辅助治疗,新版指南仅建议对进展后仍有手术机会者更换化疗方案,但对具体方案并未更新。基于国内、外医疗实际的差异,国内医师在以指南作为指导的同时,仍应从临床实际出发,结合病人具体情况,制定个体化的诊疗策略。同时,国内各医疗中心应组织开展多中心大样本临床研究,以提供更多符合中国胰腺癌病人特点的高质量循证临床研究结果。

利益冲突说明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

伦理批准及知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本文不涉及伦理批准及知情同意。

作者贡献/Authors' Contributions

陈佳浩负责资料收集和撰写;姜聃弋负责指导、审查和修订。

[参考文献]

- [1] OZONO Y, KAWAKAMI H, UCHIYAMA N, et al. Current status and issues in genomic analysis using EUS-FNA/FNB specimens in hepatobiliary-pancreatic cancers [J]. *J Gastroenterol*,2023,58(11):1081-1093.
- [2] ASOKKUMAR R, YUNG KA C, LOH T, et al. Comparison of tissue and molecular yield between fine-needle biopsy (FNB) and fine-needle aspiration (FNA): a randomized study[J]. *Endosc Int Open*,2019,7(8):E955-E963.
- [3] KANDEL P, NASSAR A, GOMEZ V, et al. Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy *versus* fine-needle aspiration for genomic profiling and DNA yield in pancreatic cancer: a randomized crossover trial [J]. *Endoscopy*,2021,53(4):376-382.
- [4] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic adenocarcinoma (version 2.2023)[EB/OL].(2023-06-19)[2023-12-05]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1455>.
- [5] GKOLFAKIS P, CRINÒ S F, TZIATZIOS G, et al. Comparative diagnostic performance of end-cutting fine-needle biopsy needles for EUS tissue sampling of solid pancreatic masses: a network meta-analysis[J]. *Gastrointest Endosc*,2022,95(6):1067-1077.
- [6] COSTA B, VALE N. Dostarlimab: a review[J]. *Biomolecules*,2022,12(8):1031.
- [7] CERCEK A, LUMISH M, SINOPOLI J, et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer[J]. *N Engl J Med*,2022,386(25):2363-2376.
- [8] CHEN I M, JOHANSEN J S, THEILE S, et al. Randomized phase II study of nivolumab with or without ipilimumab combined with stereotactic body radiotherapy for refractory metastatic pancreatic cancer (CheckPAC)[J]. *J Clin Oncol*,2022,40(27):3180-3189.
- [9] STRICKLER J H, SATAKE H, GEORGE T J, et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-mutated advanced pancreatic cancer[J]. *N Engl J Med*,2023,388(1):33-43.
- [10] BEKAI-SAAB T S, YAEGER R, SPIRA A I, et al. Adagrasib in advanced solid tumors harboring a KRAS^{G12C} mutation[J]. *J Clin Oncol*,2023,41(25):4097-4106.
- [11] RAHMAN F A U, ALI S, SAIF M W. Update on the role of nanoliposomal irinotecan in the treatment of metastatic pancreatic cancer[J]. *Therap Adv Gastroenterol*,2017,10(7):563-572.
- [12] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic adenocarcinoma (version 2.2022)[EB/OL].(2022-12-06)[2023-12-05]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1455>.
- [13] WAINBERG Z A, 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.
- [14] WAINBERG Z A, BEKAI-SAAB T, BOLAND P M, 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.
- [15] WANG-GILLAM A, LI C P, 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.
- [16] GHAZI R, ABIMANSOUR J P, MAHMOUD T, et al. Uncovered *versus* fully covered self-expandable metal stents for the management of distal malignant biliary obstruction [J]. *Gastrointest Endosc*,2023,98(4):577-584.
- [17] ALMADI M A, BARKUN A, MARTEL M. Plastic *vs.* self-expandable metal stents for palliation in malignant biliary obstruction: a series of meta-analyses[J]. *Am J Gastroenterol*,2017,112(2):260-273.
- [18] LI T T, SONG S L, XIAO L N, et al. Efficacy of fully covered self-expandable metal stents for the management of pancreatic duct strictures in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2020,35(7):1099-1106.
- [19] SOFI A A, KHAN M A, AHMAD S, et al. Comparison of clinical outcomes of multiple plastic stents and covered metal stent in refractory pancreatic ductal strictures in chronic pancreatitis- a systematic review and meta-analysis[J]. *Pancreatol*,2021,21(5):854-861.

(收稿日期:2023-12-14)

(本文编辑:许华芳)