

# 可切除胰腺癌新辅助治疗的研究及指南解读，肯定还是否定？

张太平，翁桂湖，刘悦泽

(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院基本外科, 北京 100730)

**[摘要]** 作为一种系统性疾病,胰腺癌恶性程度高,复发转移率高,诊治与管理尤为困难。近年来随着新辅助治疗理念的不断推广,胰腺癌的治疗愈发强调在全流程、多方位管理中制定综合性、个性化治疗方案。然而,目前针对新辅助治疗在可切除胰腺癌中的应用尚存诸多争议。本文拟结合国内、外指南及最新研究进展,针对可切除胰腺癌病人实施新辅助治疗中的热点话题及相关争议进行探讨,以期推动新辅助治疗在可切除胰腺癌中的规范化应用。

**关键词:** 可切除胰腺癌; 新辅助治疗; 进展与争议; 规范化治疗

**中图分类号:** R735.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-9610(2024)01-0001-04

**DOI:** 10.16139/j.1007-9610.2024.01.01

## Research and guidelines interpretation of neoadjuvant therapy for resectable pancreatic cancer, promising or limited?

ZHANG Taiping, WENG Guihu, LIU Yueze

Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

**[Abstract]** As a systemic disease, pancreatic cancer is highly malignant and has a high rate of recurrence and metastasis, which makes it particularly difficult in diagnosis, treatment and management. In recent years, with the concept of neoadjuvant therapy deeply rooted in the hearts of the people, the treatment of pancreatic cancer has increasingly emphasized the development of comprehensive and individualized treatment schemes in the whole process and multi-dimensional management of pancreatic cancer patients. However, there still remain many controversies about the application of neoadjuvant therapy for resectable pancreatic cancer. This review intended to discuss the hot topics and related controversies in the implementation of neoadjuvant therapy for patients with resectable pancreatic cancer based on domestic and foreign guidelines and the latest research progress, which may vastly promote the standardized application of neoadjuvant therapy for resectable pancreatic cancer.

**Key words:** Resectable pancreatic cancer; Neoadjuvant therapy; Progress and controversies; Standardized treatment

### 1 新辅助治疗在可切除胰腺癌中的应用现状

新辅助治疗(neoadjuvant therapy, NAT)旨在为病人施行手术治疗创造更有利的条件。多项研究结果表明术前实施NAT具有肿瘤原发灶降期、提高手术R0切除率、清除隐匿的全身微转移灶、降低病人术后复发率等优势<sup>[1]</sup>。但另一方面,NAT特别是新辅助化疗可能导致肿瘤病灶周边组织纤维化、

粘连严重、术野易于出血,这也对胰腺癌后续手术提出了更高的要求<sup>[2]</sup>。此外,在行病灶穿刺活检以明确病理的等待过程中也存在肿瘤进展风险。

尽管NAT在提高临界可切除胰腺癌(borderline resectable pancreatic cancer, BRPC)病人手术R0切除率及改善术后生存率等方面表现优异,但针对其在可切除胰腺癌(resectable pancreatic cancer, RPC)病人预后改善方面的作用目前仍存有诸多争议。多项高质量随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)临床研究(如荷兰PREOPANC试验、德国的NEONAX研究)结果显示,相比于直接手术,术前接受NAT有助于延长RPC病人的生存

**基金项目:** 国家自然科学基金(81972258, 82272917); 国家重点研发计划(2018YFE0118600)

**通信作者:** 张太平, E-mail: tpingzhang@yahoo.com

期<sup>[3-4]</sup>。其中值得注意的是,荷兰 PREOPANC 研究开展过程中将 RPC 及 BRPC 群体纳入同一组别,但更细化的分层分析发现其生存获益主要集中在 BRPC 病人中。美国一项 RCT 研究结果则表明,尽管 NAT 治疗后病人手术切除率高、不良事件发生率低,但在 2 年总生存率方面,与术后辅助治疗相比,并无显著获益<sup>[5]</sup>。类似地,最新系统综述及荟萃分析汇总对比 6 项 RCT 研究数据后表明,相比于直接手术联合术后辅助治疗组,NAT 在改善术后总生存率及无复发生存率方面并无显著临床获益<sup>[6]</sup>。但是,RPC 病人行 NAT 是否完全无意义?笔者认为此问题要辩证看待,也不能一味否定 NAT 的贡献。目前临床上尚未真正建立肿瘤生物学行为的评价指标,以外科传统的解剖学来判断,难免会出现与生物学不一致之处。因此,如何辨别高危 RPC,准确筛选获益人群,优化治疗理念和方案,才是未来工作的重中之重。

## 2 NAT 在 RPC 中应用的热点问题

### 2.1 NAT 适用人群危险分层精准化

现阶段国内、外指南推荐,对于 RPC 病人仍首选手术+辅助化疗,对于伴有高风险特征(CA19-9 升高显著、区域淋巴结肿大明显、消瘦过快等)的病人则可考虑先行 NAT<sup>[7-8]</sup>。美国一项单中心研究表明,胰腺导管腺癌病人围术期接受化疗周期完成度 $\geq 67\%$ 或累积相对放疗剂量强度 $\geq 56\%$ ,其预后生存率显著改善,因此推荐所有 RPC 病人均可考虑 NAT 以达到有效的围术期治疗周期<sup>[9]</sup>。一项回顾性研究结果则显示,相比于直接手术,NAT 联合手术可显著改善 I B~III 期胰腺癌病人总生存率,而对 I A 期病人,二者预后差异无统计学意义。这也提示在 RPC 病人群体 NAT 应用过程中不能简单地一刀切,要关注胰腺癌发生发展过程中潜在的分子生物学及免疫微环境差异<sup>[10]</sup>。

RPC 病人危险分层精准化,即基于病人一般情况、影像学表现、肿瘤生物学行为、分子生物学特征、预后危险因素、多学科专业组协助评估等各维度信息综合考虑,这将极大地推动 RPC 病人治疗策略的个体化、精准化从而改善其生存预后。NAT 在 RPC 病人中应用时需明确目标高风险人群,明确何种类型 RPC 病人应直接手术、何种类型为 NAT 潜在获益人群、何种类型行 NAT 及手术治疗预后改善有限,减少不必要的新辅助干预。如病人

呈现出明显的侵袭性行为或在 NAT 阶段即表现出明显的进展倾向,则提示手术治疗可能也获益有限,这时应尝试其他辅助治疗手段,减少不必要的手术干预。当然,现阶段关于 RPC 病人 NAT 潜在获益人群的前瞻性研究仍较少,有待更多高质量临床研究的开展以最大限度发挥 NAT 在 RPC 高风险人群中的积极作用。

### 2.2 NAT 治疗方案及介入时机个体化

现阶段 NAT 体系常用的推荐方案主要包括 FOLFIRINOX/ mFOLFIRINOX 方案(氟尿嘧啶、亚叶酸钙、伊立替康、奥沙利铂)、GEMCAP 方案(吉西他滨、卡培他滨)、GEM-NabP 方案(吉西他滨、白蛋白结合型紫杉醇)、吉西他滨单药治疗、立体定向放疗等<sup>[11]</sup>。此外,一些靶向治疗及免疫治疗领域的新型药物研究也取得突破,特别是 KRAS 靶点。多项针对晚期胰腺癌病人的临床研究表明,针对伴有 KRAS *p.G12C* 突变的病人应用索托拉西布、阿达格拉西布等靶向抑制剂可有效缩小目标病灶并达到较好的疾病控制率<sup>[11-12]</sup>。但就整体而言,目前的 NAT 方案仍沿用当前术后辅助治疗方案,且多聚焦于 BRPC 或局部进展期胰腺癌(locally advanced pancreatic cancer, LAPC)群体,RPC 病人 NAT 个性化治疗方案制定、药物序贯使用方案及介入时机等相关研究的开展仍较少,如何充分评估伴有高风险特征 RPC 病人本身胰腺病灶异质性、生物学行为从而量身打造 NAT 治疗体系仍是未来亟需解决的问题。

值得注意的是,胰腺癌病人围术期辅助治疗完成度远远达不到预期标准,主要原因包括病人术后体能状态下滑明显、术后并发症发生或疾病出现临床进展(如早期复发或转移)等。尽管 NAT 对于规避以上风险具有重要作用,但其个性化治疗方案的介入仍受限于早期诊断工具(如内镜超声引导下细针穿刺抽吸/活检术)的敏感性与特异性<sup>[13-14]</sup>。如何在短时间内准确评估 RPC 病人的异质性及恶变倾向,从而保证足够的时间窗以优化 NAT 策略是未来 RPC 病人 NAT 精准治疗中值得思考的重点。

### 2.3 NAT 对 RPC 病人预后影响因素的多维度分析

多项研究结果显示,NAT 不仅通过单纯的细胞毒作用杀伤癌灶,其在重塑肿瘤微环境、改善机体抗肿瘤免疫应答方面发挥了极为重要的作用<sup>[15-17]</sup>。日本一项研究结果表明,有效的 NAT 通过抑制肿瘤成纤维细胞中胶原-肝配蛋白(heparin)-A (由 *EFNA5* 基因编码)这一信号轴,有效减少胰腺癌基质中各型胶原蛋白表达、重塑胰腺癌肿瘤微环境,

进而有效抑制胰腺癌恶性表型并缩小肿瘤体积<sup>[16]</sup>。此外,基于手术标本或穿刺标本的最新测序手段也有助于获得 RPC 或晚期胰腺癌病人分子特征,明确其异质性及对 NAT 等治疗反应的敏感性<sup>[18]</sup>。近期研究表明,接受 FOLFIRINOX 方案的病人中 *SMAD4* 突变与转移进展倾向以及较低的手术切除率显著相关<sup>[19]</sup>。另一项研究则表明 *CYP3A* 可能是 NAT 疗效评估的潜在预测因子,其高表达可能导致 RPC 病人化疗耐药乃至预后不良<sup>[20]</sup>。

综上,随着 NAT 治疗体系的不断完善,深入理解 NAT 对于各期别、各类型胰腺癌病人生物学行为、免疫学特征、分子表达特征的影响对于推动 RPC 个性化治疗方案的制定至关重要。整合 RPC 胰腺癌病人背景信息及独特基因组、代谢组、空间蛋白质组等多组学信息,识别 RPC 预后危险因素或建立预后模型极大地促进 RPC 治疗流程中 NAT 最佳介入时机的判断以及 NAT 治疗方案的优化。

### 3 总结与展望

随着相关临床研究的逐步完善,NAT 理念深入人心,其在胰腺癌的综合治疗体系中发挥了极为重要的作用。未来胰腺癌病人的治疗更强调全流程、多维度的综合性管理,针对高风险 RPC 病人,探索如何构建并优化新型治疗模式,亟待开展更多高质量临床试验。

未来在临床诊疗过程中,精准实现 RPC 病人危险分层、界定 NAT 潜在获益人群,及时、准确地实施 NAT,都需要一个强有力的多学科团队协作诊治。应以普通外科、肿瘤内科、放射科、病理科、影像科等为基础构建多学科专业组,多维度、全方位评估 RPC 病人的一般情况、预后影响因素,精准把握 RPC 特定肿瘤异质性、生物学行为,改善预后。

#### 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

翁桂湖负责资料的收集和撰写;刘悦泽负责协助资料收集;张太平负责指导、审查和修订。

#### [参考文献]

[1] SPRINGFELD C, FERRONE C R, KATZ M H G, et al.

Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*,2023,20(5):318-337.

- [2] 孟令威, 吴仲, 彭兵. 胰腺癌新辅助化疗后的微创治疗[J]. *中国普外基础与临床杂志*,2023,30(9):1025-1029.  
MENG L W, WU Z, PENG B. Minimally invasive treatment of pancreatic cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Chin J Bases Clin Gen Surg*,2023,30(9):1025-1029
- [3] VERSTEIJNE E, VAN DAM J L, SUKER M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy *versus* upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: long-term results of the dutch randomized PREOPANC trial[J]. *J Clin Oncol*,2022,40(11):1220-1230.
- [4] SEUFFERLEIN T, UHL W, KORNMANN M, et al. Perioperative or only adjuvant gemcitabine plus nab-paclitaxel for resectable pancreatic cancer (NEONAX) — a randomized phase II trial of the AIO pancreatic cancer group[J]. *Ann Oncol*,2023,34(1):91-100.
- [5] SOHAL D P S, DUONG M, AHMAD S A, et al. Efficacy of perioperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma: a phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*,2021,7(3):421-427.
- [6] USON JUNIOR P L S, DIAS E SILVA D, DE CASTRO N M, et al. Does neoadjuvant treatment in resectable pancreatic cancer improve overall survival? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *ESMO Open*,2023,8(1):100771.
- [7] 杨尹默, 田孝东. 中国胰腺癌诊治指南(2021)[J]. *中国实用外科杂志*,2021,41(7):725-738.  
YANG Y M, TIAN X D. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of pancreatic cancer(2021)[J]. *Chin J Pract Surg*,2021,41(7):725-738.
- [8] TEMPERO M A, MALAFA M P, AL-HAWARY M, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*,2021,19(4):439-457.
- [9] WU V S, ELSHAMI M, STITZEL H J, et al. Why the treatment sequence matters: interplay between chemotherapy cycles received, cumulative dose intensity, and survival in resected early-stage pancreas cancer[J]. *Ann Surg*,2023,278(4):e677-e684.
- [10] ZOU Y, GAO S, YU X, et al. Survival outcomes of neoadjuvant therapy followed by radical resection *versus* upfront surgery for stage I - III pancreatic ductal adenocarcinoma: a retrospective cohort study[J]. *Int J Surg*,2023, 109(6):1573-1583.
- [11] 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.

[12] BEKAI-SAAB T S, YAEGER R, SPIRA A I, et al. Adagrasib in advanced solid tumors harboring a KRASG12C mutation[J]. J Clin Oncol,2023,41(25):4097-4106.

[13] KING D, KAMRAN U, DOSANJH A, et al. Rate of pancreatic cancer following a negative endoscopic ultrasound and associated factors[J]. Endoscopy,2022,54(11):1053-1061.

[14] SAGAMI R, NAKAHODO J, MINAMI R, et al. True diagnostic ability of EUS-guided fine-needle aspiration/biopsy sampling for small pancreatic lesions ≤10 mm and salvage diagnosis by pancreatic juice cytology: a multi-center study[J]. Gastrointest Endosc,2024,99(1):73-80.

[15] VAN EIJCK C W F, MUSTAFA D A M, VADGAMA D, et al. Enhanced antitumour immunity following neoadjuvant chemoradiotherapy mediates a favourable prognosis in women with resected pancreatic cancer[J]. Gut,2024,73(2):311-324.

[16] NAKAJIMA K, INO Y, NAITO C, et al. Neoadjuvant therapy alters the collagen architecture of pancreatic cancer tissue *via* Ephrin-A5[J]. Br J Cancer,2022,126(4):628-639.

[17] BYRNE K T, BETTS C B, Mick R, et al. Neoadjuvant selicrelumab, an agonist CD40 antibody, induces changes in the tumor microenvironment in patients with resectable pancreatic cancer[J]. Clin Cancer Res,2021,27(16):4574-4586.

[18] REDEGALLI M, GRASSINI G, MAGLIACANE G, et al. Routine molecular profiling in both resectable and unresectable pancreatic adenocarcinoma: relevance of cytologic samples[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2023,21(11):2825-2833.

[19] ECKER B L, TAO A J, JANSSEN Q P, et al. Genomic biomarkers associated with response to induction chemotherapy in patients with localized pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(7): 1368 - 1374.

[20] ZHOU X, AN J, KURILOV R, et al. Persister cell phenotypes contribute to poor patient outcomes after neoadjuvant chemotherapy in PDAC[J]. Nat Cancer, 2023, 4(9): 1362-1381.

(收稿日期:2023-11-30)  
(本文编辑:许华芳)

· 简讯 ·

《外科理论与实践》杂志征稿、征订启事

《外科理论与实践》杂志是上海交通大学医学院附属瑞金医院编辑出版的一本外科专业刊物,国内外公开发行。创刊于1996年。

本刊以普通外科和肿瘤外科学的基础和临床研究为重点,设有述评、专家论坛、论著、研究报告、病例报告、综述、讲座、专题讨论、技术方法及国内外大型会议报道等栏目。2000年列入国家科技部中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊,并被“中国期刊网”、“中国学术期刊(光盘)”、“中国学术期刊综合评价数据库”、“中国医学文摘·外科学”等收录。

本刊为双月刊,采用全铜版纸彩色印刷、大16开、88页。每期定价人民币18元,全年108元。本刊欢迎从事

外科专业的临床、科研和教学人员来稿和订阅。国内统一连续出版物号:CN 31-1758/R,国际标准连续出版物号:ISSN 1007-9610,邮发代号:4-607。

欢迎各位读者向当地邮政局或直接向《外科理论与实践》杂志编辑部订阅!

编辑部地址:上海市瑞金二路197号瑞金医院科教大厦14楼,邮政编码:200025

电话:021-64374749, 021-64370045-611432

传真:021-64374749

E-mail: surgrj@163.com; surgrj@rjh.com.cn

(本刊编辑部)