



关注公众号



阅读本文

[DOI] 10.3969/j.issn.1005-6483.20250001

<http://www.lcwkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.20250001>

Journal of Clinical Surgery, 2025, 33(1):049-051

· 专家笔谈

美国国立综合癌症网络临床实践指南： 胰腺癌(2025. V1)更新解读

侯钰坤 汪兴龙 杨尹默 田孝东

[关键词] 美国国立综合癌症网络；胰腺癌；指南；解读

胰腺癌是恶性程度极高的消化系统恶性肿瘤，其发生率及死亡率均呈逐年升高趋势，在全球癌症发病率中位列第 12 位，肿瘤相关死亡率位居第 6 位^[1]。目前，胰腺癌仍存在早期诊断困难、手术切除率低、药物治疗效果不理想的困境，病人总体 5 年生存率仅为 13% 左右，预计在 2030 年将上升为癌症相关死亡的第二大原因^[2-3]。近年来，随着诊断水平的进步、外科技术的提高、局部治疗手段的改进以及新型抗肿瘤药物的问世，胰腺癌的临床诊治水平逐渐提高，病人预后得到一定程度的改善。2024 年 12 月 20 日，美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南组织了外科、肿瘤内科、病理科等数十位专家，结合最新的高质量循证医学证据和专家共识，出版了《NCCN 临床实践指南：胰腺癌(2025. V1)》，为胰腺癌的诊断、治疗和姑息管理提供了基于最新证据的推荐意见^[4]。新版指南在影像学评估和分子检测、新辅助/转化治疗和术后辅助治疗、系统治疗方案推荐等方面有所更新。本文主要针对以上更新点对新版指南进行解读。

一、胰腺癌的影像学诊断及疗效评估——重视 PET/CT 或 PET/MRI、分子检测的应用

胰腺癌的诊断及治疗需要在多学科综合治疗协作组(multidisciplinary treatment, MDT)模式指导下完成，并贯穿整个诊疗过程。影像学检查手段主要有增强 CT 和(或)MRI、超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)等，可对肿瘤进行定位诊断，结合血清肿瘤标志物(如 CA19-9 等)可做出定性诊断(临床诊断)^[5]。PET/CT 有助于判断肿瘤可切除性，并可判断是否存在远处转移，指导肿瘤分期，避免不必要的手术创

伤^[6]。PET/MRI 结合了 PET 的代谢成像和 MRI 的软组织分辨率高、多序列、多参数的优势，为胰腺癌的诊断、分期、疗效评估、预后预测和复发监测提供了重要的影像学信息^[7]。研究表明，新辅助治疗后 PET/MRI 的代谢指标和 CT 的形态学指标的变化与胰腺癌病人的病理反应和总生存期相关^[8]。新版指南推荐对合并远处转移高危因素的病人，应在常规胰腺 CT 扫描的基础上行 PET/CT 或 PET/MRI 检查，以及时发现可能存在的远处转移病灶。但 PET/CT 或 PET/MRI 不能替代高质量的增强 CT 检查。指南推荐在新辅助治疗开始前及治疗后均应进行 PET/CT 或 PET/MRI 检查，以评估新辅助疗效并重新分期。

另一方面，新版指南建议对接受抗癌治疗的局部晚期/转移性胰腺癌病人应进行肿瘤/体细胞分子谱分析，在治疗过程中出现进展或复发转移时，也建议进行基因检测。推荐采用二代测序(NGS)技术，以找到临床上已经成为治疗靶点或者新发现的基因突变位点。与胰腺癌相关的基因改变包括(但不限于)融合(ALK、NRG1、NTRK、ROS1、FGFR2 和 RET)、突变(BRAF、BRCA1/2、KRAS 和 PALB2)、扩增(HER2)、微卫星不稳定(MSI)、错配修复缺陷(dMMR)、肿瘤突变负荷(TMB)等，其中 HER2 过表达推荐采用免疫组化(IHC)±FISH 的手段检测，RNA 融合突变建议通过基于 RNA 测序的 NGS 技术进行检测^[4]。首选通过肿瘤组织进行分析，如果组织量不足，可通过 cfDNA 进行测序。基于这些突变基因的微小转移(MRD)检测是影像学检查的有效补充，也有助于评估新辅助疗效、早期发现手术后复发转移^[9]。但目前相关研究结果尚缺乏临床验证，因此并未被新版指南推荐。

二、可切除/交界可切除胰腺癌——以手术切除为基础的综合治疗

手术是唯一有望治愈胰腺癌的方法，根根据胰腺

肿瘤与周围重要血管的解剖学关系,胰腺癌分为可切除胰腺癌(RPC)、交界可切除胰腺癌(BRPC)、局部进展期胰腺癌(LAPC)和合并远处转移的胰腺癌(mPC)^[5]。

RPC 一般推荐直接手术治疗,但其中合并高复发风险因素的 RPC 则推荐在 EUS 穿刺活检明确病理诊断的基础上行新辅助治疗,治疗有效者通过腹腔镜探查明确可切除性后,再行根治性手术切除^[4]。这些高复发风险因素包括影像学诊断不明确、血清 CA19-9 明显升高、原发肿瘤较大、区域淋巴结转移、体重明显减轻和重度疼痛等。BRPC 病人的治疗决策仍强调新辅助治疗的必要性,推荐所有病人均应接受新辅助治疗或参加临床试验^[4-5]。建议术前新辅助治疗时间 ≤ 6 个月。手术治疗后,推荐常规进行辅助治疗(化疗或放化疗),手术前后一共进行 6 个月左右的系统治疗。不论新辅助或辅助放疗,均建议先行系统化疗,然后序贯放化疗。新版指南建议,对于接受新辅助治疗的病人都应根据临床指征判断是否进行术后辅助放疗,而不再仅针对切缘阳性(R1 切除)的病人进行辅助放疗^[10]。

新版指南对 PRC 新辅助/辅助治疗方案的更新不多,主要根据不同肿瘤/体细胞分子谱分析结果增加了一些个体化治疗措施^[4]。2024 年报道的 RTOG 0848 研究比较了胰腺癌病人根治术后接受单药辅助化疗的基础上,是否需加用放疗,结果显示,在无淋巴结转移的病人中,术后加用放疗能够带来生存获益,而对全部病人以及淋巴结转移的人群而言,单药化疗联合放疗并没有显著延长病人生存期^[11]。

除了手术切除和新辅助治疗选项外,新版指南增加了对于“医学上不能手术”人群的治疗决策,此类人群按照 LAPC 病人制定治疗方案。需要指出的是,对于新辅助治疗后疾病进展(如 CA19-9 水平升高或肿瘤增大)但仍具备手术机会的病人,指南建议应更换新辅助治疗方案,然后重新评估治疗效果及手术可能。

三、局部进展期胰腺癌和复发/转移性胰腺癌——系统治疗为基础、争取转化

对于 LAPC 的定义,新版指南强调了局部进展并不意味着肿瘤不能切除^[4]。单纯从外科角度来看,LAPC 仍可通过血管切除重建得到根治,例如对静脉受累的 LAPC,定义从原来的“由于 SMV/PV 受累或血管闭塞无法切除重建”改为“由于 SMV/PV 完全闭塞目前不适合直接切除重建”。尽管技术上能做到根治性切除,但从改善预后的角度而言,这类病人并不能从直接手术切除中获益。因此,应在积极的术前治疗的基础上,有选择地进行手术切除,以提高远期生存为治

疗目标^[12]。

2024 版 NCCN 指南建议,对体能状态评分(performance status, PS)进行细分,并根据 PS 评分对 LAPC/mPC 病人进行精准管理和治疗,新版指南仍延用了上述策略,但对于 mPC 病人增加了对老年病人进行综合评估,旨在全面了解其健康状况、功能能力、心理状态和社会支持等方面的状况,同时删除了“除非需要姑息治疗,转移性疾病的病人不能接受放射治疗”的说明^[4,10]。

对 PS 0~1 分的 LAPC/mPC 病人,新版指南继续推荐 FOLFIRINOX 或 mFOLFIRINOX、AG 或 NALIRIFOX 方案作为一线治疗方案。对于 PS 评分中等(2 分)的 LAPC 病人,仍推荐卡培他滨或吉西他滨单药化疗,或 AG 方案联合化疗;PS 2 分的 mPC 病人也继续使用 AG 方案联合化疗,也可使用卡培他滨或吉西他滨单药化疗,或 FOLFOX、FOLFIRI、CapeOx 等两药方案进行治疗。对体力状况较差、PS 3 分的 LAPC 病人,采用卡培他滨单药或 5-Fu 持续输注、吉西他滨单药或持续输注等单药方案治疗;而对 PS 3 分的 mPC 病人,将原指南中推荐的一线化疗(5-Fu 类或吉西他滨单药)方案改为推荐姑息或最佳支持治疗,新版指南将上述单药化疗方案做为体能状态差的 mPC 病人的二线治疗推荐^[4]。

本次指南更新对 LAPC/mPC 病人的治疗决策没有大的变化和更新,仍以参与临床试验为主要推荐,对于 LAPC 和转移灶潜在可切除的寡转移病人而言,应在联合方案化疗/放化疗的基础上,尝试转化治疗,争取手术根治的机会。新版指南增加了应在高流量中心进行针对惰性/寡转移病灶进行治疗的建议^[13]。

对 LAPC/mPC 病人的后续治疗及复发转移的胰腺癌病人,仍根据 PS 评分进行分层处理,同时建议对疾病进展的病人进行基因检测,综合分子分型与 PS 评分制定治疗方案,如果样本量不够进行分子分析应重新穿刺获取病理组织,以指导精准治疗^[10]。对于 PS 0~1 分的病人,建议根据 NTRK 融合基因、微卫星不稳定状态、错配修复缺陷或肿瘤突变负荷、KRAS 突变状态等结果选择靶向或免疫治疗。PS 2 分的进展病人,2024 版指南中无首选方案,而新版指南建议依据之前化疗方案选择一线治疗:既往接受过氟尿嘧啶类治疗的可使用 5-Fu + 亚叶酸钙 + 脂质体伊立替康(之前未使用伊立替康)或 AG 方案治疗;若之前接受过以吉西他滨为基础的治疗,可使用 5-Fu + 亚叶酸钙 + 脂质体伊立替康方案治疗^[4]。体能状况较差的 PS 3 分病人,新版指南将靶向或免疫治疗的一线方案修改为姑息或最佳支持方案。

对于晚期胰腺癌病人的姑息治疗,新版指南对胃十二指肠梗阻的治疗增加了内镜超声引导下胃空肠吻合术,建议在高流量中心针对不适合手术的病人可开展此类治疗^[14]。针对胰腺外分泌功能不全的胰酶替代治疗,增加了对治疗剂量的推荐,建议起始剂量至少 48 000(最好是 72 000)单位脂肪酶^[15]。

四、总结与展望

本次指南更新结合了胰腺癌诊治领域的最新研究进展,延续了上一版中根据不同 PS 评分为病人制定个体化治疗决策的方法,继续强调病人遗传学信息和肿瘤基因突变谱的重要性,化疗方案选择和方案推荐更加具体,结合肿瘤分子特征和病人体能状况进行个体化靶向、免疫治疗。影像学评估更重视 PET/MRI 的应用,并将 PET/CT 或 PET/MRI 作为新辅助治疗前后评估疗效的重要手段。在系统治疗方法的选择上,本指南更新做了较多调整,主要是对体能状况较差(PS 3 分)的 mPC 或疾病进展、出现转移的晚期病人,均将姑息或最佳支持治疗作为一线方案,而对于 PS 2 分的体能状况中等的病人,则较前版指南更积极地进行系统治疗。

本次指南更新并没有增加新的系统治疗药物或方案,NALIRIFOX 作为晚期一线、新辅助治疗方案的选择之一,与前版指南并无变化,基于脂质体伊立替康的术后辅助治疗方案的临床试验正在进行中,未来可能会替代传统伊立替康成为胰腺癌术后辅助治疗的一线选择。胰腺癌的免疫治疗仍缺乏突破性进展。另一方面,目前除了针对 KRAS G12C 突变的靶向药物外,新的针对 G12D、泛 KRAS 突变等的靶向药物均已问世,但相关临床试验正在开展^[16-17]。由于 KRAS 突变在胰腺癌中的高发生率,这些临床试验结果极有可能彻底改写胰腺癌的系统治疗策略,甚至影响手术时机及手术方式的选择。

近年来,以化疗为主的综合治疗策略取得一定进展,加之外科技术的进步和手术安全性的提高,早期胰腺癌病人的生存率显著提高,但总体预后仍不容乐观,胰腺癌的诊断与治疗仍充满挑战。目前,针对胰腺癌的新型抗肿瘤药物不断更新。

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022;

GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74 (3): 229-263.

[2] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024 [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74 (1): 12-49.

[3] Huang J, Lok V, Ngai CH, et al. Worldwide Burden of, Risk Factors for, and Trends in Pancreatic Cancer [J]. Gastroenterology, 2021, 160 (3): 744-754.

[4] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma. Version 1. 2025.

[5] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国胰腺癌诊治指南 (2021) [J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41 (7): 725-738.

[6] Zimmermann C, Distler M, Jentsch C, et al. Evaluation of response using FDG-PET/CT and diffusion weighted MRI after radiochemotherapy of pancreatic cancer: a non-randomized, monocentric phase II clinical trial-PaCa-DD-041 (Eudra-CT 2009-011968-11) [J]. Strahlenther Onkol, 2021, 197 (1): 19-26.

[7] Joo I, Lee JM, Lee DH, et al. Preoperative assessment of pancreatic cancer with FDG PET/MR imaging versus FDG PET/CT plus contrast-enhanced multidetector CT: a prospective preliminary study [J]. Radiology, 2017, 282 (1): 149-159.

[8] Panda A, Garg I, Truty MJ, et al. Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Cancer: FDG PET/MRI and CT Tumor Metrics for Assessment of Pathologic Response to Neoadjuvant Therapy and Prediction of Survival [J]. AJR Am J Roentgenol, 2021, 217 (3): 730-740.

[9] Eckhoff AM, Kanu E, Fletcher A, et al. Initial Report: Personalized Circulating Tumor DNA and Survival in Patients with Resectable Pancreatic Cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2024, 31 (3): 1444-1446.

[10] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma. Version 3. 2024.

[11] Tchelebi LT, Winter KA, Abrams RA, et al. Analysis of Radiation Therapy Quality Assurance in NRG Oncology RTOG 0848 [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2024, 118 (1): 107-114.

[12] Stoop TF, Seelen LWF, van't Land FR, et al. Nationwide Use and Outcome of Surgery for Locally Advanced Pancreatic Cancer Following Induction Chemotherapy [J]. Ann Surg Oncol, 2024, 31 (4): 2640-2653.

[13] Ludmir EB, Sherry AD, Fellman BM, et al. Addition of Metastasis-Directed Therapy to Systemic Therapy for Oligometastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (EXTEND): A Multicenter, Randomized Phase II Trial [J]. J Clin Oncol, 2024, 42 (32): 3795-3805.

[14] Han S, Papachristou GI. Therapeutic Endoscopic Ultrasound for Complications of Pancreatic Cancer [J]. Cancers (Basel), 2023, 16 (1): 29.

[15] Lewis DM, Rieke JG, Almusaylim K, et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency Dosing Guidelines for Pancreatic Enzyme Replacement Therapy Vary Widely Across Disease Types [J]. Dig Dis Sci, 2024, 69 (2): 615-633.

[16] Wang X, Allen S, Blake JF, et al. Identification of MRTX1133, a Non-covalent, Potent, and Selective KRASG12D Inhibitor [J]. J Med Chem, 2022, 65 (4): 3123-3133.

[17] Kim D, Herdeis L, Rudolph D, et al. Pan-KRAS inhibitor disables oncogenic signalling and tumour growth [J]. Nature, 2023, 619 (7968): 160-166.

(收稿日期: 2025-01-01)

(本文编辑: 孙清源 杨泽平)