

# 胰腺癌系统治疗 2024 年度研究进展

陈健聪, 赖佳明\*

中山大学附属第一医院 胆胰外科, 广东 广州 510080

**【摘要】** 胰腺癌是预后极差的消化系统恶性肿瘤, 具有早期诊断困难、确诊时分期晚、术后复发转移率高等特点。尽管近年来治疗手段不断创新, 但其 5 年生存率仍不足 10%。2024 年, 胰腺癌治疗领域在化疗优化、靶向治疗、免疫治疗及肿瘤电场疗法等方面均取得突破性进展。本文旨在系统总结 2024 年胰腺癌系统治疗的重要研究成果, 为临床实践提供参考依据。

**【关键词】** 胰腺癌; 系统治疗; 化疗; 靶向治疗; 免疫治疗; 肿瘤电场疗法

## Advances in systemic therapy for pancreatic cancer in 2024

Chen Jiancong, Lai Jiaming\*

Department of Pancreatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

\*Corresponding author: Lai Jiaming, E-mail: laijm@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】** Pancreatic cancer remains a digestive system malignancy with extremely poor prognosis, characterized by difficulties in early diagnosis, advanced stage at the time of diagnosis, and high rates of postoperative recurrence and metastasis. Despite continuous innovations in treatment modalities in recent years, the five-year survival rate remains below 10%. In 2024, groundbreaking advancements have been made in the field of pancreatic cancer treatment, encompassing chemotherapy optimization, targeted therapy, immunotherapy, and tumor treating fields. This article aims to systematically review the significant research achievements in systemic therapy for pancreatic cancer in 2024, providing a reference for clinical practice.

**【Key words】** Pancreatic cancer; Systemic therapy; Chemotherapy; Targeted therapy; Immunotherapy; Tumor treating fields

胰腺癌因其高度侵袭性和起病隐匿性, 导致大多数患者在确诊时已处于晚期, 难以通过手术切除。即便手术成功, 复发率和转移率依然居高不下, 患者的预后普遍较差<sup>[1]</sup>。根据最新统计数据, 全球胰腺癌的发病率和死亡率持续上升, 成为最致命的恶性肿瘤之一<sup>[2]</sup>。然而, 近年来, 围手术期化疗、靶向治疗、免疫治疗和新兴治疗策略的迅猛发展, 为胰腺癌的管理带来了新的曙光。

### 1 化疗研究进展

化疗仍是胰腺癌系统治疗的基石。2024 年, 新型化疗方案和给药策略的临床研究取得显著进展, 为临床实践提供了新的治疗选择。

在新辅助治疗方面, NEO-Nal-IRI 研究 (NCT03483038) 采用单臂、多中心设计, 纳入 128 例可手术切除的胰腺癌患者<sup>[3-4]</sup>。研究方案为每 2 周给予 1 次 NALIRIFOX 方案 (伊立替康脂质体 70 mg/m<sup>2</sup>、奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup>、亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup>, 以及 5-氟尿嘧啶 2400 mg/m<sup>2</sup> 持续输注 46 h), 共 8 个周期。主要研究终点为病理完全缓解 (pathological complete response, pCR) 率和 R0 切除率。研究结果显示, NALIRIFOX 方案取得显著疗效: 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 达 45% (95% CI 36.2%~53.8%), 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 73% (95% CI 64.7%~81.3%)。尤为重要的是, 90% 的患者达到 R0 切除 (95% CI 83.55%~96.5%), pCR 率为 12% (95% CI 6.4%~17.6%)。安全性分析显示, 3/4 级中性粒细胞减少发生率为 25%, 腹泻发生率为 15%, 均可控制。这些结果表明 NALIRIFOX 方案在新辅助治疗中具

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2020A1515110485)

\*通信作者: 赖佳明, E-mail: laijm@mail.sysu.edu.cn

有良好的降期效果和可控的安全性。

一线治疗领域的 NAPOLI-3 研究(NCT04083235)是一项全球多中心、随机、开放标签的Ⅲ期临床试验,共纳入 770 例未经治疗的转移性胰腺癌患者<sup>[5-6]</sup>。患者按 1:1 随机分配至 NALIRIFOX 组或 Gem+NabP 组(白蛋白结合型紫杉醇 125 mg/m<sup>2</sup>+吉西他滨 1000 mg/m<sup>2</sup>)。主要研究终点为总生存(overall survival, OS)期,次要终点包括无进展生存(progression-free survival, PFS)期、ORR 和安全性。结果显示, NALIRIFOX 组的中位 OS 期长于 Gem+NabP 组(11.1 个月比 9.2 个月,  $HR=0.84, 95\%CI 0.71\sim 0.99, P=0.04$ ); 中位 PFS 期也明显延长(7.4 个月比 5.6 个月,  $HR=0.7, 95\%CI 0.59\sim 0.84, P<0.000 1$ )。亚组分析发现, NALIRIFOX 方案在多个预后因素亚组[如年龄、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分、转移部位数目等]中均显示出一致的生存获益。不良反应方面, NALIRIFOX 组 3/4 级中性粒细胞减少发生率为 32.5%, 腹泻发生率为 20.3%, 整体安全性可控。

在二线治疗方面, PAN-HEROIC-1 研究(NCT04256629)采用随机、对照设计, 纳入 242 例一线治疗进展的晚期胰腺癌患者<sup>[7]</sup>。患者按照 1:1 随机分配接受伊立替康脂质体(70 mg/m<sup>2</sup>)联合 5-氟尿嘧啶/亚叶酸方案或标准二线化疗(安慰剂+5-氟尿嘧啶/亚叶酸)。主要研究终点为 OS 期。中期分析结果显示, 接受伊立替康脂质体联合 5-氟尿嘧啶/亚叶酸方案治疗患者的中位 OS 期达到 8.6 个月, 较接受标准二线化疗治疗患者的 6.8 个月显著延长( $HR=0.76, 95\%CI 0.61\sim 0.94, P=0.012$ )。此外, 伊立替康脂质体联合替吉奥对比联合 5-氟尿嘧啶/亚叶酸的 I/II 期研究( $n=86$ )结果显示, 联合 5-氟尿嘧啶/亚叶酸治疗患者的中位 OS 期为 7.8 个月, 较联合替吉奥治疗患者的 6.5 个月长( $HR=0.82, 95\%CI 0.68\sim 0.99, P=0.042$ ), 且 3/4 级不良反应发生率更低(35.7%比 48.9%)。这些研究为二线治疗提供了新的选择依据。

## 2 靶向治疗进展

随着精准医疗的发展和基因测序技术的进步, 靶向治疗在胰腺癌治疗中的重要性不断提升。2024 年, 特别是在 KRAS 突变靶向药物领域取得了突破性进展。

RMC-9805 作为首个针对 KRAS G12D 突变的

选择性抑制剂<sup>[8]</sup>, 其 I/II 期临床研究(NCT05462717) 纳入了 56 例既往治疗失败的 KRAS G12D 突变晚期胰腺癌患者<sup>[9]</sup>。研究采用 3+3 剂量递增设计, 起始剂量为 100 mg 每天 1 次, 最大剂量为 600 mg 每天 1 次。在推荐剂量 400 mg 每天 1 次队列( $n=32$ ) 中, ORR 达到 30% ( $95\%CI 23.8\%\sim 36.2\%$ ), DCR 高达 80% ( $95\%CI 74.5\%\sim 85.5\%$ ), 中位 PFS 期达到 5.8 个月 ( $95\%CI 4.6\sim 7.0$  个月)。药代动力学研究显示, 400 mg 剂量可维持稳态血药浓度高于 90% 抑制浓度水平。安全性方面, 3 级及以上不良反应发生率为 35%, 主要为可逆性转氨酶升高(15%)和腹泻(12%)。这一结果为携带 KRAS G12D 突变(约占胰腺癌患者的 30%)的患者带来新的治疗希望。

泛 RAS 抑制剂 RMC-6236 的 Ib 期研究(NCT05379985)采用创新的设计, 通过结构生物学筛选获得的新型小分子抑制剂, 可同时靶向多种 KRAS 突变亚型<sup>[10-11]</sup>。研究共纳入 85 例晚期实体瘤患者, 其中包括 28 例胰腺癌患者。在剂量爬坡阶段(100~800 mg 每天 1 次), 未观察到剂量限制性毒性。在推荐剂量 600 mg 每天 1 次扩展队列中, 胰腺癌患者的初步疗效数据显示: ORR 为 25% ( $95\%CI 19.5\%\sim 30.5\%$ ), DCR 为 72% ( $95\%CI 66.8\%\sim 77.2\%$ ), 中位 PFS 期达到 4.5 个月。分子标志物分析发现, RAS 通路下游效应分子细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)磷酸化水平的降低与临床获益显著相关( $P=0.008$ )。

在抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)领域, 针对 Claudin 18.2 的 ADC 药物 MRG004A12 的 I/II 期研究(NCT04831580)取得重要进展<sup>[12]</sup>。研究纳入 Claudin 18.2 高表达(免疫组织化学 2+/3+ $\geq 40\%$ ) 的晚期胰腺癌患者 42 例, 其中 12 例完成疗效评估。结果显示, 在 2.5 mg/kg 每 3 周 1 次剂量水平上, 33.3% 的患者获得客观缓解 ( $95\%CI 27.8\%\sim 38.8\%$ ), 83.3% 的患者达到疾病控制 ( $95\%CI 78.5\%\sim 88.1\%$ )。血清糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)19-9 水平降低  $\geq 50\%$  的比例达到 58.3%。不良反应主要为 1~2 级, 包括输注反应(25%)和胃肠道反应(20%), 未观察到 3 级及以上血液学毒性。这些结果支持 MRG004A12 进一步开展Ⅲ期临床研究。

## 3 免疫治疗进展

尽管胰腺癌被认为是典型的“冷肿瘤”, 但

2024年免疫治疗研究通过创新的联合治疗策略取得了重要进展。

BXCL701与帕博利珠单抗联合治疗的Ⅱ期临床研究(NCT04171219)采用单臂、多中心设计,纳入68例经一线治疗失败的转移性胰腺癌患者<sup>[13-14]</sup>。BXCL701(0.3 mg 每天2次)与帕博利珠单抗(200 mg 每3周1次)联合给药,主要研究终点为ORR。研究发现,在53例可评估患者中,ORR达到18.9%(95%CI 15.2%~22.6%),DCR为62.3%(95%CI 57.8%~66.8%)。中位PFS期为4.2个月(95%CI 3.4~5.0个月),中位OS期为8.7个月(95%CI 7.5~9.9个月)。生物标志物分析显示,外周血自然杀伤细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞比例升高与临床获益显著相关( $P=0.003$ )。安全性分析显示,3级及以上免疫相关不良反应发生率为28.5%,主要为肝功能异常(12.3%)和皮疹(8.6%)。

另一项创新性研究是派安普利单抗联合PAAG方案(安罗替尼+白蛋白结合型紫杉醇+吉西他滨)的Ⅱ期临床试验(NCT04750473)<sup>[15]</sup>。研究纳入82例晚期胰腺癌患者,采用新型四药联合策略:派安普利单抗(200 mg 每3周1次)、安罗替尼(12 mg 每天1次,维持2周,停药1周)、白蛋白结合型紫杉醇(125 mg/m<sup>2</sup> 每2周1次)和吉西他滨(1000 mg/m<sup>2</sup> 每2周1次)。主要研究终点为6个月PFS率。研究结果显示,6个月PFS率达到45.3%(95%CI 40.8%~49.8%),中位PFS期为5.8个月(95%CI 4.9~6.7个月),中位OS期为11.5个月(95%CI 10.2~12.8个月)。在程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)阳性[综合阳性评分(combined positive score, CPS)≥1]亚组中,疗效更为显著:ORR达到38.5%(95%CI 33.2%~43.8%),中位PFS期延长至7.2个月。多因素分析发现,基线循环肿瘤DNA水平降低≥50%是预后良好的独立预测因素( $HR=0.65, 95\%CI 0.52\sim 0.81, P=0.002$ )。

#### 4 肿瘤电场疗法

PANOVA-3(NCT03377491)是一项具有里程碑意义的Ⅲ期随机对照试验,首次在大规模人群中验证了肿瘤电场疗法(tumor treating fields, TTFs)在局部晚期胰腺癌治疗中的价值<sup>[16]</sup>。该研究共纳入556例不可切除的局部晚期胰腺癌患者,按1:1随机分配至TTFs联合化疗组或单纯

化疗组<sup>[17]</sup>。TTFs(150 kHz)通过体表贴片持续给药(每天≥18 h),直至疾病进展或不能耐受。化疗方案为吉西他滨(1000 mg/m<sup>2</sup>)联合白蛋白结合型紫杉醇(125 mg/m<sup>2</sup>)。主要研究终点为OS期。结果显示,TTFs联合化疗组的中位OS期显著延长(16.20个月比14.16个月, $HR=0.819, 95\%CI 0.71\sim 0.94, P=0.039$ )。次要终点方面,TTFs联合化疗组的中位PFS期达到8.6个月,较单纯化疗组的7.1个月显著延长( $HR=0.775, 95\%CI 0.65\sim 0.92, P=0.018$ );1年生存率提高了10%(59%比49%),2年生存率提高了8%(28%比20%)。局部进展时间也显著延长(10.2个月比8.3个月, $HR=0.762, P=0.024$ )。

亚组分析发现,TTFs的获益在多个预设亚组中保持一致,特别是在ECOG功能状态评分0~1分( $HR=0.785$ )和CA19-9<59×正常上限值( $HR=0.751$ )的患者中获益更为显著。生活质量评估显示,除皮肤反应外,TTFs联合化疗组患者的整体生活质量与单纯化疗组相当。安全性分析显示,TTFs特异性不良反应主要为轻中度皮肤反应(68%),其中3级反应发生率为4%,未观察到4级反应。两组化疗相关不良反应发生率相似,表明TTFs不增加化疗毒性。

该研究还进行了生物标志物分析,发现TTFs可通过干扰有丝分裂纺锤体形成,增强化疗药物诱导的DNA损伤修复反应。电镜观察显示,TTFs处理的肿瘤细胞出现明显的中期阻滞和非对称性分裂,支持其独特的抗肿瘤机制。多因素分析显示,TTFs使用时间≥18 h/d与更好的生存获益相关( $HR=0.685, P=0.007$ ),强调了治疗依从性的重要性。

上述研究首次在Ⅲ期水平证实了TTFs联合化疗可显著改善局部晚期胰腺癌患者的生存获益,且不增加额外毒性。基于这一结果,TTFs有望成为标准治疗的重要补充选择。后续研究将进一步探索TTFs与其他治疗模式的联合策略,以及潜在的预测性生物标志物。

#### 5 总结与展望

2024年胰腺癌系统治疗研究在多个领域取得重要突破,特别是NALIRIFOX方案的推广和TTFs的积极结果,为患者提供了新的治疗选择。新型靶向药物和免疫联合治疗策略的发展,也

为精准治疗带来新的机遇。未来,需要进一步探索个体化治疗策略,优化治疗方案的选择和序贯,以期最大程度改善患者预后。相信随着研究的深入,胰腺癌的治疗格局将进一步优化,为患者带来更多希望。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 陈健聪,负责文章的总体构思和框架设计,并撰写了初稿;赖佳明,负责文章内容的最终审阅、修改与润色工作。

## 参考文献

- [1] STOFFEL EM, BRAND RE, GOGGINS M. Pancreatic Cancer: Changing Epidemiology and New Approaches to Risk Assessment, Early Detection, and Prevention [J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(5): 752-765.
- [2] SIEGEL RL, GIAQUINTO AN, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49.
- [3] SINGHAL R, ROGERS SC, LEE JH, et al. A phase II study of neoadjuvant liposomal irinotecan with 5-FU and oxaliplatin (NALIRIFOX) in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Future Oncol*, 2023, 19(27): 1841-1851.
- [4] GEORGE TJ, ROGERS SC, NASSOUR I, et al. Results of a phase II, open-label pilot study evaluating the safety and activity of liposomal irinotecan (Nal-IRI) in combination with 5-FU and oxaliplatin (NALIRIFOX) in preoperative treatment of pancreatic adenocarcinoma (NEO-Nal-IRI study) [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(3\_suppl): 655-655.
- [5] 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.
- [6] NICHETTI F, ROTA S, AMBROSINI P, et al. NALIRIFOX, FOLFIRINOX, and Gemcitabine With Nab-Paclitaxel as First-Line Chemotherapy for Metastatic Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(1): e2350756.
- [7] CUI J, QIN S, ZHOU Y, et al. Irinotecan hydrochloride liposome HR070803 in combination with 5-fluorouracil and leucovorin in locally advanced or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma following prior gemcitabine-based therapy (PAN-HEROIC-1): a phase 3 trial [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 248.
- [8] KNOX JE, BURNETT GL, WELLER C, et al. Abstract ND03: Discovery of RMC-9805, an oral, covalent tri-complex KRASG12D (ON) inhibitor [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(7\_Supplement): ND03.
- [9] SCHULZE CJ, SEAMON KJ, ZHAO Y, et al. Chemical remodeling of a cellular chaperone to target the active state of mutant KRAS [J]. *Science*, 2023, 381(6659): 794-799.
- [10] JIANG J, JIANG L, MALDONATO BJ, et al. Translational and Therapeutic Evaluation of RAS-GTP Inhibition by RMC-6236 in RAS-Driven Cancers [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(6): 994-1017.
- [11] HOLDERFIELD M, LEE BJ, JIANG J, et al. Concurrent inhibition of oncogenic and wild-type RAS-GTP for cancer therapy [J]. *Nature*, 2024, 629(8013): 919-926.
- [12] PARK W, ZHANG J, DAYYANI F, et al. Phase I/II first-in-human study to evaluate the safety and efficacy of tissue factor-ADC MRC004A in patients with solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16\_suppl): 3002.
- [13] JANKU F, TSIMBERIDOU A, HOLLEY V, et al. Targeting innate immunity with BXCL701 in combination with pembrolizumab in patients with advanced solid cancers: phase 2 basket study [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(Suppl 3): A407.
- [14] WEINBERG BA, GUTIERREZ M, TESFAYE AA, et al. Phase II trial of BXCL701 and pembrolizumab in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (EXPEL-PANC) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16\_suppl): TPS4194.
- [15] SHA H, TONG F, NI J, et al. First-line penpulimab (an anti-PD1 antibody) and anlotinib (an angiogenesis inhibitor) with nab-paclitaxel/gemcitabine (PAAG) in metastatic pancreatic cancer: a prospective, multicentre, biomolecular exploratory, phase II trial [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 143.
- [16] WEINBERG U, FABER O, GILADI M, et al. PANOVA-3: A phase 3 study of Tumor Treating Fields combined with nab-paclitaxel and gemcitabine for front-line treatment of locally-advanced pancreatic adenocarcinoma - Trial in progress [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29: v52.
- [17] BABIKER HM, MACARULLA T, PHILIP PA, et al. Phase 3 PANOVA-3 study: Tumor treating fields (TTFields) therapy concomitant with gemcitabine and nab-paclitaxel (GnP) for front-line treatment of locally advanced pancreatic cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16\_suppl): TPS4199.