

中国胰腺癌新辅助治疗指南 (2020 版)

中华医学会外科学分会胰腺外科学组
中国研究型医院学会胰腺疾病专业委员会

通信作者: 赵玉沛 电话: 010-69155810, E-mail: zhao8028@263.net
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】 为提高我国胰腺癌的总体治疗水平, 中华医学会外科学分会胰腺外科学组、中国研究型医院学会胰腺疾病专业委员会组织相关专家制定了本指南。本指南基于推荐分级的评价、制定与评估 (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) 系统, 针对胰腺癌新辅助治疗的应用指征、方案选择、疗效评估及其相关病理学诊断、手术策略等热点问题展开讨论, 对现有临床研究的证据等级量化评估并提出推荐意见, 以指导并促进胰腺癌新辅助治疗的临床实践。本指南强调多学科综合治疗协作组的重要地位, 体现出胰腺癌治疗理念的转变。新辅助治疗能够有效延长部分胰腺癌患者的生存期, 但仍需开展高质量临床研究, 以进一步提升证据等级, 完善临床实践方案, 改善患者预后。

【关键词】 胰腺肿瘤; 抗肿瘤联合化疗方案; 新辅助治疗; 多学科综合治疗协作组; 临床研究

【中图分类号】 R735.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2020)05-0547-12

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2020.05.010

The Guideline for Neoadjuvant Therapy of Pancreatic Cancer in China (2020 Edition)

Study Group of Pancreatic Surgery in China Society of Surgery of Chinese Medical Association,
Pancreatic Disease Committee of China Research Hospital Association

Corresponding author: ZHAO Yu-pei Tel: 86-10-69155810, E-mail: zhao8028@263.net
Department of Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences &
Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

【Abstract】 In order to improve the overall treatment level of pancreatic cancer in China, Study Group of Pancreatic Surgery in China Society of Surgery of Chinese Medical Association and Pancreatic Disease Committee of China Research Hospital Association have formulated *the guideline for neoadjuvant therapy of pancreatic cancer in China (2020 edition)*. Based on the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system, the guideline has conducted a discussion on the indication, regimen selection, therapeutic effect evaluation, pathological diagnosis and surgery strategy, etc. This guideline has quantified the evidence level of the current clinical researches and provided recommendations for the clinical practice in the neoadjuvant therapy of pancreatic cancer. The guideline has highlighted the role of multiple disciplinary team and represented the conversion of treatment concept in pancreatic cancer. Neoadjuvant therapy has prolonged the survival of the part of pancreatic cancer patients. However, more high-quality clinical researches are in urgent need to improve the level of evidence, optimize the clinical practice and improve the survival of patients.

【Key words】 pancreatic cancer; antineoplastic combined chemotherapy protocols; neoadjuvant therapy; multiple disciplinary team; clinical research

Med J PUMCH, 2020,11(5):547-558

本指南同期发布于《中华外科杂志》

利益冲突: 无

引用本文: 中华医学会外科学分会胰腺外科学组, 中国研究型医院学会胰腺疾病专业委员会. 中国胰腺癌新辅助治疗指南 (2020 版) [J]. 协和医学杂志, 2020, 11 (5): 547-558. doi:10.3969/j.issn.1674-9081.2020.05.010.

胰腺癌是病死率较高的消化系统肿瘤之一，外科手术的进步并未带来患者预后的明显改善。近年来，新辅助治疗在改善胰腺癌患者预后中的作用日益受到重视。然而由于缺乏高质量研究证据，新辅助治疗在胰腺癌中的开展和应用与其他消化道肿瘤比较，仍不够规范和普及，在应用指征、方案选择、疗效评估、手术时机等方面仍有较大争议。为客观评价新辅助治疗在改善胰腺癌患者预后中的作用，中华医学会外科学分会胰腺外科学组、中国研究型医院学会胰腺疾病专业委员会组织相关领域专家，通过检索现有研究文献，总结、归纳循证医学证据，阐述胰腺癌新辅助治疗中的若干热点问题并提出推荐意见，旨在指导并规范我国胰腺癌新辅助治疗临床实践，改善患者预后。

1 检索策略

针对胰腺癌新辅助治疗中的相关临床问题进行文献检索，检索时间为2013年1月至2020年3月。以胰腺癌（pancreatic cancer, pancreatic ductal adenocarcinoma）、新辅助治疗（neoadjuvant therapy）、新辅助化疗（neoadjuvant chemotherapy）、新辅助放疗（neoadjuvant radiotherapy）为检索关键词，检索MEDLINE、EMBASE和Cochrane系统评价数据库等综合数据库，共检索到文献1670篇，剔除重复、基础研究等文献后，筛选到638篇临床相关文献。

2 证据等级及推荐强度

文献的证据等级评价及推荐强度参照推荐分级的评价、制定与评估（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE）系统制订，该系统通过结构化方式对证据等级进行分类并设定相应的推荐强度，将证据等级分为高、中、低和极低4类，量化体现评估者对该证据可靠

性的认可程度。GRADE系统证据等级标准及方法见表1^[1-3]。

根据GRADE系统，指南推荐强度分为强（强烈推荐）和弱（一般性推荐）两种。强烈推荐指专家委员会认为推荐意见的获益明显优于不良反应。一般性推荐指遵从推荐意见后的获益可能优于不良反应，但专家委员会仍不太确定^[4-5]。

3 可切除性评估标准

标准化的胰腺癌的可切除性评估是开展新辅助治疗的重要前提。目前，胰腺增强CT薄层扫描+三维重建仍是胰腺癌可切除性评估的首选方法，评估标准参考2020版美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）指南。根据肿瘤与周围血管的关系，未发生远处转移的胰腺癌分为可切除胰腺癌（resectable pancreatic cancer, RPC）、临界可切除胰腺癌（borderline resectable pancreatic cancer, BRPC）、局部进展期胰腺癌（locally advanced pancreatic cancer, LAPC）。具体分类标准见表2。

4 推荐意见

4.1 胰腺癌新辅助治疗应以多学科综合治疗协作组为诊疗模式

【推荐意见1】拟行新辅助治疗的胰腺癌患者常规进行多学科综合治疗协作组（multiple disciplinary team, MDT）讨论，MDT模式应贯穿新辅助治疗全程（证据等级：低；推荐强度：强）。

MDT模式在胰腺癌的诊疗中发挥着重要作用，已被国内外指南广泛推荐。尽管目前仍缺乏关于MDT在胰腺癌新辅助治疗中作用的循证医学证据，但对于有条件的中心应尽可能开展。一方面，目前对于胰腺癌新辅助治疗的应用指征仍有争议，需要通过MDT讨论新辅助治疗对具体患者带来的风险与获益；

表1 证据等级标准

证据等级及说明	削弱证据强度的因素	提高证据强度的因素
高：真实效应值非常接近估计值	(1) 研究自身的缺陷，如低质量的随机对照试验，存在偏倚的可能性较大	(1) 样本量非常大
中：真实效应值接近估计值	(2) 结果的不一致性	(2) 有明显的剂量-反应关系
低：真实效应值可能与估计值存在差异	(3) 证据的间接性	(3) 所有可能的偏倚均倾向于削弱干预组的治疗效果
极低：真实效应值很可能与估计值存在差异	(4) 结果的不确定性	
	(5) 研究很可能存在报告偏倚	

表 2 胰腺癌可切除性评估标准

状态	动脉	静脉
可切除	肿瘤未触及 CA、SMA 或 CHA	肿瘤与 SMV 存在间隙，或与 PV 的触及范围虽 $\leq 180^\circ$ ，但静脉轮廓规则
临界可切除	胰头和/或钩突部：(1) 肿瘤触及 CHA，但未累及 CA 或肝动脉起始部，允许安全切除和重建；(2) 肿瘤触及 SMA $\leq 180^\circ$ ；(3) 肿瘤触及变异动脉如副肝右动脉、替代肝右动脉、替代 CHA 及其他替代或副动脉起始部等 胰体和/或尾部：(1) 肿瘤触及 CA $\leq 180^\circ$ ；(2) 肿瘤触及 CA $> 180^\circ$ 但未侵犯主动脉，且胃十二指肠动脉完整	(1) 肿瘤触及 SMV 或 PV 的范围 $> 180^\circ$ ；或与 SMV、PV 的触及范围虽 $\leq 180^\circ$ ，但静脉轮廓不规则或合并静脉内血栓形成；受累部位的近端和远端血管正常，完整切除后可安全重建；(2) 肿瘤触及 IVC
局部进展	胰头和/或钩突部：肿瘤触及 SMA 或 CA $> 180^\circ$ 胰体和/或尾部：(1) 肿瘤触及 SMA 或 CA $> 180^\circ$ ；(2) 肿瘤触及 CA 和主动脉	胰头和/或钩突部：因为肿瘤侵犯或血管阻塞导致 SMV、PV 无法重建（也可因为瘤栓或血栓导致）

CA：腹腔干；SMA：肠系膜上动脉；CHA：肝总动脉；SMV：肠系膜上静脉；PV：门静脉；IVC：下腔静脉

其次，新辅助治疗的方案及治疗过程中的可切除性再评估需要肿瘤科、影像科医师的协助。另一方面，胰腺癌患者在新辅助治疗前获取病理学诊断需要消化内科、病理科医师的参与。通过以外科为中心，包括肿瘤科、消化内科、影像科和病理科等在内的 MDT 专家对患者进行全面的评估，个体化制定合理的综合治疗方案，有助于延长患者生存时间和改善生活质量。

4.2 新辅助治疗的意义

【推荐意见 2】新辅助治疗能否提高 RPC 患者的 R0 切除率及总生存率仍有争议，提倡开展高质量临床研究（证据等级：高；推荐强度：强）。

新辅助治疗在 RPC 中的作用仍有争议。多项回顾性研究结果表明，新辅助治疗能够提高 RPC 的 R0 切除率及总生存期^[6-8]。日本纳入 364 例 RPC 患者的多中心 II/III 期临床研究（Prep-02/JSAP-05）结果提示，新辅助治疗能够延长 RPC 患者中位生存期，但 R0 切除率无明显提高^[9-10]。荷兰多中心 III 期临床研究（PREOPANC）亚组分析结果提示，新辅助治疗对 RPC 患者的中位生存期及 R0 切除率均无明显提高^[11]。以上研究结果的不同可能与各研究中新辅助治疗方案、样本量等因素存在差异有关，同时还应考虑不同外科医师操作水平、切除范围及其在可否切除判断标准等方面的差异。因此，新辅助治疗在 RPC 的作用仍需通过高质量临床试验探究。现有胰腺癌可切除与否的判断标准多以影像学表现为依据，不足以体现肿瘤的生物学行为及其异质性，特别需要纳入生物学因素作为可切除性评估的标准，以筛选出可潜在获益的 RPC 亚组人群。

【推荐意见 3】对于 BRPC 患者，新辅助治疗有助于提高 R0 切除率，改善患者预后（证据等级：高；推荐强度：强）。

新辅助治疗在 BRPC 中的优势已初步获得认可，临床研究结果表明，其有助于肿瘤降期，缓解血管侵犯，提高 R0 切除率；控制肿瘤微转移灶，降低复发和转移风险。韩国多中心 II/III 期随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）结果显示，接受新辅助治疗的 BRPC 患者 R0 切除率及中位生存期均明显提高^[12]；而荷兰多中心研究 PREOPANC 的亚组分析亦显示，新辅助治疗能够延长 BRPC 患者的总生存期、无进展生存期等^[11]。

此外，新辅助治疗能够在一定程度上提示肿瘤的生物学行为。若在新辅助治疗期间出现病情进展，往往预示肿瘤的生物学行为恶劣，即使接受手术也难以获益^[13]。因此，新辅助治疗还起到筛选适合手术患者的作用，避免无意义的手术创伤。

【推荐意见 4】新辅助治疗能够使部分 LAPC 患者肿瘤降期，获得手术切除机会，进而改善预后（证据等级：中；推荐强度：强）。

新辅助治疗在 LAPC 中的优势主要体现在使部分患者获得手术机会，进而改善预后。多项回顾性研究结果表明，新辅助治疗可使 20%~60% 的 LAPC 患者获得手术机会，接受手术患者的生存期明显优于非手术患者^[14-15]。国际多中心 II 期单臂临床研究（LAPACT）纳入了 107 例 LAPC 患者，其中 16% 的 LAPC 患者在接受新辅助治疗后获得手术切除，中位生存期可达 18.8 个月，优于未切除患者^[16]。

4.3 新辅助治疗前需病理学检查明确诊断

【推荐意见 5】胰腺癌新辅助治疗前应经细胞学或组织学明确诊断（证据等级：低；推荐强度：强）。

细胞学或组织学诊断是确诊胰腺癌的重要依据，应在新辅助治疗前明确。通过组织学标本进行基因检

测及分子分型也可为治疗方案的选择提供参考。目前获取病理诊断的方法主要包括脱落细胞学检查、穿刺活检及腹腔镜或开腹探查活检等。脱落细胞学检查包括胰管细胞刷检、胰液及腹腔积液脱落细胞检查,临床上较少采用。穿刺活检包括影像学技术(如CT、超声等)引导下的经皮穿刺活检及超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)引导下的穿刺活检。经皮穿刺活检存在针道转移风险,提倡EUS引导下的细针穿刺活检,但其成功率受检查者操作水平影响较大^[17]。对于穿刺结果阴性的患者应再次穿刺,多次穿刺结果仍为阴性的患者可采用其他活检方式,不建议在缺乏病理诊断的情况下开展新辅助治疗。腹腔镜活检成功率高,同时可探查有无肝脏及腹膜转移,也可作为胰腺癌新辅助治疗前获取病理诊断的方式之一。

4.4 新辅助治疗前应缓解胆道梗阻

【推荐意见6】合并胆道梗阻的患者应在新辅助治疗前进行胆道引流,可选择自膨胀金属覆膜胆道支架,但对于切除可能性较大、术前等待时间较短的患者优先选择塑料胆道支架(证据等级:中;推荐强度:强)。

胰头癌患者多合并胆道梗阻,在新辅助治疗前置入胆道支架能够缓解黄疸,改善肝功能^[18-19]。目前胆道支架主要分为自膨胀金属支架及塑料支架,回顾性研究表明,针对接受新辅助治疗的胰腺癌患者,自膨胀金属胆道支架在支架通畅性方面优于塑料支架,发生胆道再梗阻的概率明显低于塑料支架^[20-21],术前无需取出。前瞻性队列研究及RCT结果亦证实,自膨胀金属胆道支架在接受胰腺癌新辅助治疗的患者中安全可行^[22]。自膨胀金属支架分为自膨胀金属覆膜支架与自膨胀金属裸支架。一项纳入54例接受新辅助治疗胰腺癌患者的RCT结果显示,相比于自膨胀金属裸支架,自膨胀金属覆膜支架能够保持更长的通畅时间^[22]。而另一项纳入119例接受新辅助治疗胰腺癌患者的多中心RCT结果则显示,自膨胀金属覆膜支架与自膨胀金属裸支架的引流效果相仿,并发症发生率无明显差异^[23]。

尽管循证医学证据更倾向于优先选择自膨胀金属覆膜胆道支架,但金属支架常与周围组织发生炎症与粘连,增加了二期手术难度。塑料胆道支架更为经济,易于去除,但引流期间支架梗阻及移位的发生率显著高于金属支架,往往需要反复更换。因此,对于切除可能性较大、术前等待时间较短的患者亦可选择塑料支架,以减轻局部炎症反应及粘连。

提倡内引流减黄,有助于改善患者术前消化及营养状态。对于不具备内引流条件及胆道支架置入失败的患者也可考虑经皮经肝胆管引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD),其对手术区域影响小,引流效果较好,但外引流不利于患者术前消化及营养状态的改善;如将PTCD引流管通过狭窄部置入十二指肠内,虽兼具内外引流作用,但消化液及食物反流可致胆管炎症,影响后续手术。有回顾性研究结果表明,PTCD还可增加腹膜转移率,缩短患者生存期^[24]。

4.5 可切除胰腺癌的新辅助治疗策略

【推荐意见7】不推荐对所有RPC患者常规开展新辅助治疗,合并高危因素的RPC患者可行新辅助治疗(证据等级:中;推荐强度:弱)。

目前,RPC患者是否应予新辅助治疗仍有争议。虽有大样本回顾性研究结果表明,新辅助治疗能够提高RPC患者的R0切除率及生存率^[6-7],但存在一定的选择偏倚。多数指南中对RPC患者开展新辅助治疗持审慎观点:一方面,目前前瞻性研究结论存在矛盾之处,无法证实新辅助治疗可给RPC患者带来生存获益^[9,11,25];另一方面,部分RPC患者在新辅助治疗过程中病情进展,失去手术机会。因此,建议对合并高危因素的RPC患者开展新辅助治疗。目前关于高危因素的具体标准仍无定论,有回顾性研究结果表明,原发肿瘤最大径 >3.0 cm及术前CA19-9 >210 U/mL是术后早期复发的危险因素^[26]。也有研究者指出,原发肿瘤最大径 >2.0 cm、CA19-9 >37 U/mL是预后不良的危险因素^[27-28];此外,区域淋巴结最大径 >1.0 cm、术前血清肿瘤标志物癌胚抗原、CA125高于正常值而CA19-9 ≥ 1000 U/mL可作为预后不佳的高危因素^[29-30]。建议对RPC患者接受新辅助治疗前进行MDT讨论,结合患者具体情况,评估风险与获益,谨慎把握新辅助治疗指征。

【推荐意见8】RPC患者可接受2~4个周期的新辅助治疗,体能状态较好的患者可采用联合治疗方案,体能状态较差的患者可采用以吉西他滨为基础的单药放化疗方案(证据等级:低;推荐强度:弱)。

目前关于RPC的新辅助治疗方案仍无定论。中国抗癌协会推荐符合条件的RPC患者可接受2~4个周期的新辅助治疗,RPC新辅助治疗的前瞻性研究也多采用2~4个周期^[10-11,31]。在治疗期间应密切关注影像学检查、肿瘤标志物及患者一般状况的变化,根据实际情况作出个体化调整。RPC的新辅助治疗

方案分为联合与单药治疗方案，前者包括：吉西他滨+替吉奥^[10,32-33]、吉西他滨+白蛋白紫杉醇^[34-35]等；后者主要以吉西他滨为基础^[11,31,36]。尽管NCCN指南推荐FOLFIRINOX方案作为RPC新辅助治疗方案，但报道较少。此外，由于替吉奥在东亚人群中的良好耐受性和治疗反应性，也有研究者将以替吉奥为基础的放化疗作为RPC的新辅助治疗方案^[37]。对于体能状态较好的患者，可考虑予以吉西他滨+替吉奥、吉西他滨+白蛋白紫杉醇等联合治疗方案，以获得更高的客观缓解率。对于体能状态较差的患者，可采用以吉西他滨为基础的放化疗方案。除体能状态之外，胰腺癌患者中部分基因的表达情况也可作为新辅助治疗方案选择的依据之一。如高表达羧酸酯酶2的患者采用FOLFIRINOX方案的治疗效果较好^[38]；也可根据超声内镜引导下穿刺组织中TYMS、ERCC1、RRM1、TOP1、SPARC、hENT1的表达谱进行化疗方案的筛选^[39]。常用的胰腺癌新辅助治疗方案见表3。

4.6 临界可切除胰腺癌的新辅助治疗策略

【推荐意见9】 体能状态允许的BRPC患者，均应接受新辅助治疗（证据等级：强；推荐强度：强）。

目前，NCCN指南、中国临床肿瘤学会指南、中国抗癌协会指南中均推荐BRPC患者优先考虑新辅助

治疗。回顾性研究结果表明，新辅助治疗能够提高BRPC的R0切除率，改善患者预后^[40-42]。随着多项RCT的开展，新辅助治疗在BRPC中的作用也逐渐得到肯定。韩国多中心RCT及荷兰多中心RCT结果均显示新辅助治疗能显著改善BRPC患者预后^[11-12]。因此，对于体能状态能够耐受的BRPC患者，应常规行新辅助治疗。

【推荐意见10】 体能状态较好的BRPC患者可接受FOLFIRINOX/改良FOLFIRINOX、吉西他滨+白蛋白紫杉醇/吉西他滨+替吉奥为新辅助治疗方案；体能状态较差的患者可以吉西他滨或氟尿嘧啶类单药为基础开展新辅助治疗，一般推荐2~4个周期（证据等级：低；推荐强度：弱）。

BRPC的新辅助治疗目前仍无确定的最佳方案，仍需进一步开展高质量临床研究。FOLFIRINOX/改良FOLFIRINOX、吉西他滨+白蛋白紫杉醇及以吉西他滨为基础的放化疗是目前研究报道中最常用的BRPC新辅助治疗方案^[43-48]。NCCN指南推荐的BRPC新辅助治疗方案包括：FOLFIRINOX/改良FOLFIRINOX或联用序贯放化疗、吉西他滨联合白蛋白紫杉醇或联用序贯放化疗，对于BRCA1/2或PALB2突变的患者建议FOLFIRINOX/改良FOLFIRINOX或联用序贯放化疗、吉西他滨联合顺铂（2~6个周期）或联用序贯放

表3 胰腺癌常用新辅助治疗方案

方案	体能状态	具体方案	可调整方案
FOLFIRINOX	较好	奥沙利铂 85 mg/m ² 静脉滴注 2 h，第 1 天；伊立替康 180 mg/m ² 静脉滴注 30~90 min，第 1 天；亚叶酸钙 400 mg/m ² 静脉滴注 2 h，第 1 天；氟尿嘧啶 400 mg/m ² 静脉滴注，第 1 天，然后 2400 mg/m ² 静脉滴注 46 h；每 2 周重复 1 次	奥沙利铂 68 mg/m ² 静脉滴注 2 h，第 1 天；伊立替康 135 mg/m ² 静脉滴注 30~90 min，第 1 天；亚叶酸钙 400 mg/m ² 静脉滴注 2 h，第 1 天；氟尿嘧啶 2400 mg/m ² 静脉滴注 46 h；每 2 周重复 1 次
吉西他滨+白蛋白紫杉醇	较好	(1) 白蛋白紫杉醇 125 mg/m ² 静脉滴注，第 1、8、15 天 (2) 吉西他滨 1000 mg/m ² 静脉滴注大于 30 min，第 1、8、15 天 以上方案每 4 周重复 1 次	(1) 白蛋白紫杉醇 125 mg/m ² 静脉滴注，第 1、8 天 (2) 吉西他滨 1000 mg/m ² 静脉滴注大于 30 min，第 1、8 天 以上方案每 3 周重复 1 次
吉西他滨+替吉奥	较好	(1) 吉西他滨 1000 mg/m ² 静脉滴注大于 30 min，第 1、8 天 (2) 替吉奥：体表面积 < 1.25 m ² ，每次 40 mg；体表面积 ≥ 1.25 m ² 且 < 1.5 m ² ，每次 50 mg；体表面积 ≥ 1.5 m ² ，每次 60 mg，口服，2 次/d，第 1~14 天 以上方案每 3 周重复 1 次	(1) 吉西他滨 1000 mg/m ² 静脉滴注大于 30 min，第 1、8 天 (2) 替吉奥：体表面积 < 1.25 m ² ，每次 30 mg；体表面积 ≥ 1.25 m ² 且 < 1.5 m ² ，每次 40 mg；体表面积 ≥ 1.5 m ² ，每次 50 mg，口服，2 次/d，第 1~14 天 以上方案每 3 周重复 1 次
吉西他滨为基础的放化疗	较差	(1) 化疗：吉西他滨 1000 mg/m ² 静脉滴注大于 30 min，第 1、8、15 天；每 4 周重复 1 次 (2) 放疗：2.4 Gy/F，15 次，总量 36 Gy	(1) 化疗：吉西他滨 1000 mg/m ² 静脉滴注大于 30 min，第 1、8 天；每 3 周重复 1 次 (2) 放疗：2.4 Gy/F，15 次，总量 36 Gy

放化疗。中国临床肿瘤学会推荐的方案包括 FOLFIRINOX、吉西他滨联合白蛋白紫杉醇、吉西他滨联合替吉奥、吉西他滨单药为基础的放化疗方案。回顾性研究结果表明，FOLFIRINOX 与吉西他滨联合白蛋白紫杉醇方案在总生存期、R0 切除率方面无明显差异，但接受 FOLFIRINOX 方案的患者年龄较轻，存在一定选择偏倚^[49-50]。近年来，替吉奥在 BRPC 新辅助治疗中也获得应用^[37]。多项 II 期临床试验结果显示，吉西他滨联合替吉奥安全可行，并可有效延长 BRPC 患者生存期^[33,51]。然而，目前尚缺乏高质量前瞻性研究比较各种新辅助治疗方案的优劣。因此，应经 MDT 讨论个体化制定新辅助治疗方案。对于体能状态较好的患者可考虑 FOLFIRINOX/改良 FOLFIRINOX 方案、吉西他滨+白蛋白紫杉醇、吉西他滨+替吉奥方案。对于体能状态较差的患者可考虑吉西他滨或氟尿嘧啶类（如替吉奥）单药为基础的放化疗方案（表 3）。

放疗不单独作为新辅助治疗手段，而是与化疗结合用于放疗增敏。PREOPANC-1 研究结果证实，以吉西他滨为基础的放化疗方案能改善 BRPC 患者预后^[52]。但也有回顾性研究结果显示，相比于单纯新辅助化疗，新辅助放化疗能降低切缘与局部淋巴结阳性率，但未能明显改善患者预后，且会降低肿瘤切除率^[53-54]。因此，对于新辅助放化疗和单纯新辅助化疗的选择还需进一步的前瞻性研究结果证实，在全身化疗效果不佳的情况下可考虑给予一定的局部放疗。

目前新辅助治疗的周期数并无定论，方案不同，治疗周期也相应存在差异。中国临床肿瘤学会指南中推荐 BRPC 患者一般接受 2~4 个周期新辅助治疗。亦有研究结果显示，大于 6 个周期的新辅助化疗是良好预后的独立相关因素^[55]。针对每例患者，新辅助治疗周期取决于患者在治疗过程中肿瘤最大径、肿瘤标志物及体能状态的变化，治疗期间应密切关注影像学检查、肿瘤标志物及患者一般状况，根据实际情况作出个体化调整。

【推荐意见 11】新辅助治疗后因肿瘤进展无法手术切除的 BRPC 患者应按照不可切除胰腺癌治疗（证据等级：低；推荐强度：强）。

BRPC 患者新辅助治疗后病情进展、无法手术切除往往预示着肿瘤生物学行为恶劣，难以从手术中获益。应按照不可切除胰腺癌予以相应的放疗、化疗、放化疗、营养支持及其他姑息治疗等方法，缓解患者症状。

4.7 局部进展期胰腺癌的转化治疗策略

【推荐意见 12】体能状态允许的 LAPC 患者应接受转化治疗（证据等级：中；推荐强度：强）。

既往认为 LAPC 属于不可切除胰腺癌，随着新辅助治疗的开展，部分 LAPC 也可以通过新辅助治疗获得手术机会。因此，LAPC 的新辅助治疗又称为转化治疗。德国海德堡大学、美国约翰·霍普金斯大学的回顾性临床研究结果显示，转化治疗能够使 20%~50.8% 的 LAPC 患者获得手术切除机会，接受手术患者的预后明显优于未手术患者^[14-15]。多项 II 期单臂临床研究结果也证实，部分 LAPC 可以通过转化治疗获得手术切除机会（包括 R0 及 R1 切除），切除率为 16%~69%^[16,56-58]。麻省总医院的一项 II 期单臂临床试验结果显示，使用 FOLFIRINOX+氯沙坦联合放化疗能使 69% 的患者获得 R0 切除，手术患者的中位无进展生存时间为 21.3 个月，中位总生存期为 33.0 个月^[58]。因此，转化治疗给一直以来治疗效果不佳的 LAPC 带来了新的治疗方法，尽管目前还缺少相关 RCT 研究，但仍推荐全身状况可耐受的患者接受转化治疗。

【推荐意见 13】体能状态较好的 LAPC 患者可选择 FOLFIRINOX/改良 FOLFIRINOX、吉西他滨+白蛋白紫杉醇或吉西他滨+替吉奥等转化治疗方案，体能状态较差的患者可采用吉西他滨或氟尿嘧啶类单药为基础的放化疗方案（证据等级：低；推荐强度：弱）。

与 RPC、BRPC 类似，LAPC 的转化治疗无明确最佳方案，FOLFIRINOX/改良 FOLFIRINOX 及吉西他滨+白蛋白紫杉醇方案在研究报告中较常见。NCCN 指南中推荐体能状态较好的患者接受 FOLFIRINOX/改良 FOLFIRINOX 或联用序贯放化疗、吉西他滨联合白蛋白紫杉醇，或联用序贯放化疗方案；对于 BRCA1/2 或 PALB2 突变的患者建议 FOLFIRINOX、改良 FOLFIRINOX 或联用序贯放化疗、吉西他滨联合顺铂（2~6 个周期），或联用序贯放化疗。而对于体能状态较差的患者可考虑吉西他滨或氟尿嘧啶类单药治疗方案。此外，有研究结果提示，经过剂量调整的改良 FOLFIRINOX 方案在中国 LAPC 患者中也有较好的耐受性和转化效果^[57]。LAPC 转化治疗方案与 BRPC 新辅助治疗方案类似，具体方案参考表 3。

【推荐意见 14】对转化治疗无效的 LAPC 患者应按不可切除胰腺癌治疗（证据等级：低；推荐强度：强）。

经转化治疗病情进展的 LAPC 患者很难从手术中获益，应按照不可切除胰腺癌治疗原则继续治疗。对于经转化治疗后疾病稳定或部分缓解但仍无法手术切除的患者，仍按照不可切除胰腺癌治疗原则治疗。若患者体能状态良好，则应采取不可切除胰腺癌二线治疗方案。若患者体能状态较差，则应考虑营养支持及姑息治疗。

4.8 新辅助治疗的疗效评估

【推荐意见 15】新辅助治疗的效果评估以影像学检查为主，主要参考实体肿瘤疗效评价标准（response evaluation criteria in solid tumors, RECIST），同时应结合正电子发射断层显像/计算机断层成像（positron emission tomography/computed tomography, PET/CT）、肿瘤标志物及患者全身情况等综合评价（证据等级：低；推荐强度：弱）。

目前仍缺乏理想的评估胰腺癌新辅助治疗效果的手段，传统的 RECIST 标准通过肿瘤最大径及受累淋巴结的变化情况进行疗效评估，在其他肿瘤中较常采用。但胰腺癌新辅助治疗后肿瘤周围组织发生炎症反应及纤维化，难以通过影像学检查与肿瘤组织鉴别，给准确评估新辅助治疗的效果及肿瘤的可切除性带来难度^[59]。法国多中心回顾性研究结果显示，在新辅助治疗后尽管部分肿瘤在 CT 图像表现为 LAPC，但仍可获得根治性切除，CT 图像所示的血管侵犯程度与 R0 切除率无关^[60]。系统评价结果显示，根据 RECIST 标准，新辅助治疗后仅有 20% 的患者肿瘤体积缩小，但 60% 的患者接受了手术，R0 切除率高达 88%^[61]。然而，除了 RECIST 标准，目前尚无更佳的新辅助治疗后可切除性评估标准。学术界普遍认为，若患者在新辅助治疗后影像学检查发现无进展，均应积极手术探查^[62]。

既往研究结果显示，CA19-9 是新辅助治疗后患者的独立预后因素^[63]。多项回顾性研究结果表明，新辅助治疗后获得手术切除患者的 CA19-9 水平较未手术患者明显下降，新辅助治疗后 CA19-9 下降 $\geq 50\%$ 的患者预后改善明显，提示 CA19-9 可作为新辅助治疗后可切除性评估的标志物^[50, 62, 64]。亦有研究者指出，PET/CT 对新辅助治疗效果评估准确性优于 CT 检查^[65]。近年来，液体活检等新技术的兴起也推动了循环肿瘤细胞、循环肿瘤 DNA 等在胰腺癌新辅助治疗效果评估中的研究^[66]。

因此，在缺乏理想评估标准的前提下，综合分析患者的影像学及肿瘤标志物等指标的变化是目前评估胰腺癌新辅助治疗效果的重要手段。

4.9 新辅助治疗后的手术策略

【推荐意见 16】新辅助治疗后无疾病进展者，应在新辅助治疗结束 4~8 周进行腹腔镜探查，无远处转移者争取根治性切除，术前应评估全身营养状况及手术耐受性（证据等级：低；推荐强度：强）。

目前普遍认为，对于新辅助治疗后无病情进展的患者，即使影像学检查未发现肿瘤明显降期，也应进行手术探查^[62]。探查首选腹腔镜，以最大限度减少创伤，在排除远处转移后应争取行根治性切除。动脉优先入路可有助于早期判断肿瘤的可切除性，若术中冰冻病理学检查结果提示大动脉周围只有纤维化组织，则可以通过血管骨骼化，达到完整切除肿瘤的目的。若冰冻病理学检查结果提示仍有动脉侵犯可能，则需评估是否采取姑息治疗方案。回顾性研究结果表明，LAPC 新辅助治疗后联合动脉切除重建的患者，2 年累积总生存率高于未行新辅助治疗而直接行动脉切除重建者^[67]，但联合动脉切除重建术后并发症发生率及术中出血量均明显升高，手术时间延长^[68]。目前多为单中心、回顾性、小样本的临床研究，证据等级不高，尚需高质量研究评价新辅助治疗后联合动脉切除的作用。目前，静脉切除重建被证实安全可行，并能够改善患者预后^[69]。对新辅助治疗后仍存在静脉侵犯的患者可行静脉切除重建手术，并尽量达到 R0 切除。既往研究结果显示，扩大淋巴结清扫相比于标准淋巴结清扫并未使患者生存获益，且增加了手术并发症发生率^[70]。鉴于新辅助治疗有助于降低局部淋巴结阳性率，不推荐新辅助治疗后常规行扩大淋巴结清扫术，但仍需高质量临床研究予以证实。

新辅助治疗后手术时机的选择仍无定论，目前的前瞻性研究多选择在新辅助治疗后 4~8 周进行手术。一般不推荐在新辅助治疗结束 8 周以后进行手术，因为新辅助治疗导致的肿瘤局部纤维化会加大手术难度。此外，新辅助治疗会导致患者营养状况恶化，难以耐受手术并影响患者术后恢复^[71]。因此，术前应对新辅助治疗患者进行营养状况及全身情况评估，必要时给予营养支持。

4.10 新辅助治疗对手术并发症的影响

【推荐意见 17】新辅助治疗可能增加手术难度及出血风险，但并未增加围手术期并发症发生率及病死率，建议由经验丰富的胰腺外科医师开展手术（证据等级：低；推荐强度：强）。

新辅助治疗对胰腺肿瘤细胞的改变是多样的，以变性坏死、炎症反应、肿瘤周围组织纤维化为主。炎症反应及纤维化增加了手术过程中分离难度，进而增

加了术中出血及临近组织损伤的风险,但纤维化也降低了术后胰瘘的发生率。此外,化疗药物的毒性反应也会影响术后手术切口的愈合,增加腹腔内感染概率。

目前相关的临床研究多以回顾性分析为主,证据等级不高,且不同研究的结果之间存在差异。一项纳入445例胰腺癌患者的研究结果表明,新辅助治疗后胰十二指肠切除术后胰瘘及出血发生率下降,胃排空延迟的发生率上升;而远端胰腺切除术后C级胰瘘和胃排空延迟发生率上升^[72]。一项纳入753例胰腺导管腺癌患者的回顾性研究结果表明,新辅助治疗能够降低术后临床相关胰瘘的发生率,但临床相关胰瘘一旦发生则会影响患者远期生存率^[73]。Mokdad等^[7]回顾了2005例接受新辅助治疗的胰腺癌患者,并匹配了6015例直接手术患者,发现两组术后住院时间、30d内再入院率、术后30d和90d内病死率均无明显差异。Verma等^[74]系统回顾了30项研究,发现与同期手术优先患者相比,接受新辅助化疗或放疗患者术后并发症发生率无明显增加。

术后并发症受多种因素影响,不同中心报告的结果有所不同。但总体而言,在患者具备手术条件的前提下,新辅助治疗不会明显增加围手术期并发症发生率和病死率。由于新辅助治疗后手术难度增加,建议由经验丰富的胰腺外科医师开展手术。

4.11 新辅助治疗患者的术后辅助治疗

【推荐意见18】新辅助治疗患者术后如体能状态可耐受则应接受辅助治疗,辅助治疗方案根据新辅助治疗效果决定,一般推荐4~6个周期,建议开展MDT讨论(证据等级:低;推荐强度:强)。

对于新辅助治疗后手术切除的患者是否需要进行辅助治疗目前研究较少。在一项纳入263例胰腺癌患者的回顾性研究中,淋巴结转移率低的患者接受术后辅助化疗后总生存期明显延长(72个月比33个月, $P=0.008$)^[75]。另一项回顾性研究中纳入234例RPC及BRPC患者,接受和不接受辅助治疗的中位总生存期分别为42.3个月和34.1个月($P=0.29$),但两组中淋巴结阳性的患者中位总生存期有差异(29.5个月比23.2个月, $P=0.02$),提示术后辅助治疗可能仅使有淋巴结转移的患者获益^[13]。

因此,针对新辅助治疗患者术后是否需要辅助治疗及使用何种方案,还需要更多的研究数据。建议新辅助治疗患者术后应继续接受辅助治疗,具体方案可根据患者对新辅助治疗的反应及患者临床情况进行综合评估,一般推荐4~6个周期,建议开展MDT讨

论。此外,辅助治疗前应对患者营养状况进行评估,对于存在营养风险的患者应予以营养支持,提高患者对辅助治疗的耐受程度。

5 结语

近年来,在国内外学者的努力下,胰腺癌新辅助治疗的临床研究取得了巨大进展,高质量的研究证据不断涌现。以上关于新辅助治疗在临床实践中的建议基于当前临床研究进展,并充分结合了我国胰腺癌治疗现状。但需要认识到,目前胰腺癌的新辅助治疗仍有许多争议亟待解决,也凸显了MDT在当前临床实践中的重要地位。期望我国胰腺外科同道充分合作,开展更多高质量的多中心临床研究,进一步完善胰腺癌新辅助治疗的临床实践方案,以提升胰腺癌综合治疗效果,改善患者预后。

参与本指南讨论和审定的专家(按姓氏汉语拼音排序):

白春梅(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、蔡守旺(解放军总医院第一医学中心)、陈汝福(广东省人民医院)、成伟(湖南省人民医院)、程月鹃(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、戴广海(解放军总医院第一医学中心)、杜奕奇(海军军医大学长海医院)、傅德良(复旦大学附属华山医院)、郭晓钟(北部战区总医院)、郝纯毅(北京大学肿瘤医院)、郝继辉(天津医科大学肿瘤医院)、洪德飞(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、黄鹤光(福建医科大学附属协和医院)、蒋奎荣(南京医科大学第一附属医院)、金钢(海军军医大学长海医院)、李非(首都医科大学宣武医院)、李升平(中山大学附属肿瘤医院)、李宜雄(中南大学湘雅医院)、梁廷波(浙江大学医学院附属第一医院)、廖泉(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、刘荣(解放军总医院第一医学中心)、刘续宝(四川大学华西医院)、刘颖斌(上海交通大学医学院附属新华医院)、楼文晖(复旦大学附属中山医院)、苗毅(南京医科大学第一附属医院)、秦仁义(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、邵成浩(海军军医大学长征医院)、孙备(哈尔滨医科大学附属第一医院)、谭广(大连医科大学附属第一医院)、田孝东(北京大学第一医院)、王春友(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、王槐志(中国科学院大学重庆医院)、王磊(山东大学齐鲁医院)、王理伟(上海交通大学医学院附属仁

济医院)、王维斌 (中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、王伟林 (浙江大学医学院附属第一医院)、吴河水 (华中科技大学同济医学院附属协和医院)、吴文铭 (中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、仵正 (西安交通大学第一附属医院)、杨尹默 (北京大学第一医院)、殷晓煜 (中山大学附属第一医院)、虞先濬 (复旦大学附属肿瘤医院)、张太平 (中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、赵刚 (华中科技大学同济医学院附属协和医院)、赵玉沛 (中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)

执笔专家: 张太平、吴文铭、杨尹默

参 考 文 献

- [1] Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64: 401-406.
- [2] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? [J]. *BMJ*, 2008, 336: 995-998.
- [3] Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64: 1311-1316.
- [4] Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations [J]. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66: 719-725.
- [5] Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation’s direction and strength [J]. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66: 726-735.
- [6] de Geus SW, Eskander MF, Bliss LA, et al. Neoadjuvant therapy versus upfront surgery for resected pancreatic adenocarcinoma: A nationwide propensity score matched analysis [J]. *Surgery*, 2017, 161: 592-601.
- [7] Mokdad AA, Minter RM, Zhu H, et al. Neoadjuvant Therapy Followed by Resection Versus Upfront Resection for Resectable Pancreatic Cancer: A Propensity Score Matched Analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 515-522.
- [8] Lee YS, Lee JC, Yang SY, et al. Neoadjuvant therapy versus upfront surgery in resectable pancreatic cancer according to intention-to-treat and per-protocol analysis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 15662.
- [9] Motoi F, Unno M. Adjuvant and neoadjuvant treatment for pancreatic adenocarcinoma [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50: 483-489.
- [10] Motoi F, Kosuge T, Ueno H, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05) [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49: 190-194.
- [11] Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer; Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 1763-1773.
- [12] Jang JY, Han Y, Lee H, et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial [J]. *Ann Surg*, 2018, 268: 215-222.
- [13] Barnes CA, Krepline AN, Aldakkak M, et al. Is Adjuvant Therapy Necessary for All Patients with Localized Pancreatic Cancer Who Have Received Neoadjuvant Therapy? [J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21: 1793-1803.
- [14] Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, et al. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With Folfirinox Results in Resectability in 60% of the Patients [J]. *Ann Surg*, 2016, 264: 457-463.
- [15] Gemenetzi G, Groot VP, Blair AB, et al. Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection [J]. *Ann Surg*, 2019, 270: 340-347.
- [16] Philip PA, Lacy J, Portales F, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPACT): a multicentre, open-label phase 2 study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5: 285-294.
- [17] Okasha HH, Naga MI, Esmat S, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration versus Percutaneous Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration in Diagnosis of Focal Pancreatic Masses [J]. *Endosc Ultrasound*, 2013, 2: 190-193.
- [18] Lutz MP, Zalberg JR, Ducreux M, et al. 3rd St. Gallen EORTC Gastrointestinal Cancer Conference: Consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of pancreatic cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 79: 41-49.
- [19] Tsuboi T, Sasaki T, Serikawa M, et al. Preoperative Biliary Drainage in Cases of Borderline Resectable Pancreatic Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016: 7968201.
- [20] Kuwatani M, Nakamura T, Hayashi T, et al. Clinical Out-

- comes of Biliary Drainage during a Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: Metal versus Plastic Stents [J]. *Gut Liver*, 2020, 14: 269-273.
- [21] Nakamura K, Sho M, Akahori T, et al. A Comparison Between Plastic and Metallic Biliary Stent Placement in Patients Receiving Preoperative Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Resectable Pancreatic Cancer [J]. *World J Surg*, 2019, 43: 642-648.
- [22] Gardner TB, Spangler CC, Byanova KL, et al. Cost-effectiveness and clinical efficacy of biliary stents in patients undergoing neoadjuvant therapy for pancreatic adenocarcinoma in a randomized controlled trial [J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 84: 460-466.
- [23] Seo DW, Sherman S, Dua KS, et al. Covered and uncovered biliary metal stents provide similar relief of biliary obstruction during neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a randomized trial [J]. *Gastrointest Endosc*, 2019, 90: 602-612. e604.
- [24] Uemura K, Murakami Y, Satoi S, et al. Impact of Preoperative Biliary Drainage on Long-Term Survival in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Multicenter Observational Study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22: S1238-1246.
- [25] Reni M, Balzano G, Zanon S, et al. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3: 413-423.
- [26] Groot VP, Gemenetzis G, Blair AB, et al. Defining and Predicting Early Recurrence in 957 Patients With Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [J]. *Ann Surg*, 2019, 269: 1154-1162.
- [27] Marchegiani G, Andrianello S, Malleo G, et al. Does Size Matter in Pancreatic Cancer?: Reappraisal of Tumour Dimension as a Predictor of Outcome Beyond the TNM [J]. *Ann Surg*, 2017, 266: 142-148.
- [28] Bergquist JR, Puig CA, Shubert CR, et al. Carbohydrate Antigen 19-9 Elevation in Anatomically Resectable, Early Stage Pancreatic Cancer Is Independently Associated with Decreased Overall Survival and an Indication for Neoadjuvant Therapy: A National Cancer Database Study [J]. *J Am Coll Surg*, 2016, 223: 52-65.
- [29] Liu L, Xu HX, Wang WQ, et al. A preoperative serum signature of CEA+/CA125+/CA19-9 ≥ 1000 U/mL indicates poor outcome to pancreatectomy for pancreatic cancer [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136: 2216-2227.
- [30] Vyas SJ, Puri YS, John BJ, et al. Radiological tumor density and lymph node size correlate with survival in resectable adenocarcinoma of the pancreatic head: A retrospective cohort study [J]. *J Cancer Res Ther*, 2016, 12: 417-421.
- [31] Casadei R, Di Marco M, Ricci C, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery Versus Surgery Alone in Resectable Pancreatic Cancer: A Single-Center Prospective, Randomized, Controlled Trial Which Failed to Achieve Accrual Targets [J]. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19: 1802-1812.
- [32] Tajima H, Kitagawa H, Tsukada T, et al. A phase I study of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus oral S-1 for resectable pancreatic cancer [J]. *Mol Clin Oncol*, 2013, 1: 768-772.
- [33] Motoi F, Satoi S, Honda G, et al. A single-arm, phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and S1 in patients with resectable and borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: PREP-01 study [J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54: 194-203.
- [34] Cerullo M, Gani F, Chen SY, et al. Assessing the Financial Burden Associated With Treatment Options for Resectable Pancreatic Cancer [J]. *Ann Surg*, 2018, 267: 544-551.
- [35] Ettrich TJ, Berger AW, Perkhofor L, et al. Neoadjuvant plus adjuvant or only adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer - the NEONAX trial (AIO-PAK-0313), a prospective, randomized, controlled, phase II study of the AIO pancreatic cancer group [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18: 1298.
- [36] Tachezy M, Gebauer F, Petersen C, et al. Sequential neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) followed by curative surgery vs. primary surgery alone for resectable, non-metastasized pancreatic adenocarcinoma: NEOPA- a randomized multicenter phase III study (NCT01900327, DRKS00003893, ISRCTN82191749) [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 411.
- [37] Okano K, Suto H, Oshima M, et al. A Prospective Phase II Trial of Neoadjuvant S-1 with Concurrent Hypofractionated Radiotherapy in Patients with Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24: 2777-2784.
- [38] Capello M, Lee M, Wang H, et al. Carboxylesterase 2 as a Determinant of Response to Irinotecan and Neoadjuvant FOLFIRINOX Therapy in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107: djv132. doi: 10.1093/jnci/djv132.
- [39] Tsai S, Christians KK, George B, et al. A Phase II Clinical Trial of Molecular Profiled Neoadjuvant Therapy for Localized Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [J]. *Ann Surg*, 2018, 268: 610-619.
- [40] Mellon EA, Strom TJ, Hoffe SE, et al. Favorable perioperative outcomes after resection of borderline resectable pancreatic cancer treated with neoadjuvant stereotactic radiation and chemotherapy compared with upfront pancreatectomy for

- resectable cancer [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2016, 7: 547-555.
- [41] Chuong MD, Frakes JM, Figura N, et al. Histopathologic tumor response after induction chemotherapy and stereotactic body radiation therapy for borderline resectable pancreatic cancer [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2016, 7: 221-227.
- [42] Masui T, Doi R, Kawaguchi Y, et al. Concurrent gemcitabine+S-1 neoadjuvant chemotherapy contributes to the improved survival of patients with small borderline-resectable pancreatic cancer tumors [J]. *Surg Today*, 2016, 46: 1282-1289.
- [43] Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer [J]. *Ann Surg*, 2015, 261: 12-17.
- [44] Blazer M, Wu C, Goldberg RM, et al. Neoadjuvant modified (m) FOLFIRINOX for locally advanced unresectable (LAPC) and borderline resectable (BRPC) adenocarcinoma of the pancreas [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22: 1153-1159.
- [45] Takeda Y, Nakamori S, Eguchi H, et al. Neoadjuvant gemcitabine-based accelerated hyperfractionation chemoradiotherapy for patients with borderline resectable pancreatic adenocarcinoma [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2014, 44: 1172-1180.
- [46] Okada KI, Hirono S, Kawai M, et al. Phase I Study of Nab-Paclitaxel plus Gemcitabine as Neoadjuvant Therapy for Borderline Resectable Pancreatic Cancer [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37: 853-858.
- [47] Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4: 963-969.
- [48] Peterson SL, Husnain M, Pollack T, et al. Neoadjuvant Nab-paclitaxel and Gemcitabine in Borderline Resectable or Locally Advanced Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma in Patients Who Are Ineligible for FOLFIRINOX [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38: 4035-4039.
- [49] Dhir M, Zenati MS, Hamad A, et al. FOLFIRINOX Versus Gemcitabine/Nab-Paclitaxel for Neoadjuvant Treatment of Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Head Adenocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25: 1896-1903.
- [50] Macedo FI, Ryon E, Maithe SK, et al. Survival Outcomes Associated With Clinical and Pathological Response Following Neoadjuvant FOLFIRINOX or Gemcitabine/Nab-Paclitaxel Chemotherapy in Resected Pancreatic Cancer [J]. *Ann Surg*, 2019, 270: 400-413.
- [51] Nagakawa Y, Hosokawa Y, Nakayama H, et al. A phase II trial of neoadjuvant chemoradiotherapy with intensity-modulated radiotherapy combined with gemcitabine and S-1 for borderline-resectable pancreatic cancer with arterial involvement [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79: 951-957.
- [52] Tienhoven GV, Versteijne E, Suker M, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial [J]. 2018, 36: LBA4002. doi: 10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA4002.
- [53] Nagakawa Y, Sahara Y, Hosokawa Y, et al. Clinical Impact of Neoadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Analysis of 884 Patients at Facilities Specializing in Pancreatic Surgery [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26: 1629-1636.
- [54] Cloyd JM, Chen HC, Wang X, et al. Chemotherapy Versus Chemoradiation as Preoperative Therapy for Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Propensity Score Adjusted Analysis [J]. *Pancreas*, 2019, 48: 216-222.
- [55] Truty MJ, Kendrick ML, Nagorney DM, et al. Factors Predicting Response, Perioperative Outcomes, and Survival Following Total Neoadjuvant Therapy for Borderline/Locally Advanced Pancreatic Cancer [J]. *Ann Surg*, 2019. doi: 10.1097/SLA.0000000000003284.
- [56] Passardi A, Scarpi E, Neri E, et al. Chemoradiotherapy (Gemox Plus Helical Tomotherapy) for Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Phase II Study [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11: 663.
- [57] Li X, Guo CX, Li QH, et al. Association of Modified-FOLFIRINOX-Regimen-Based Neoadjuvant Therapy with Outcomes of Locally Advanced Pancreatic Cancer in Chinese Population [J]. *Oncologist*, 2019, 24: 301-e393.
- [58] Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX in Combination With Losartan Followed by Chemoradiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Phase 2 Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5: 1020-1027.
- [59] Dholakia AS, Hacker-Prietz A, Wild AT, et al. Resection of borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant chemoradiation does not depend on improved radiographic appearance of tumor-vessel relationships [J]. *J Radiat Oncol*, 2013, 2: 413-425.
- [60] Wagner M, Antunes C, Pietrasz D, et al. CT evaluation after neoadjuvant FOLFIRINOX chemotherapy for borderline and locally advanced pancreatic adenocarcinoma [J]. *Eur Radiol*, 2017, 27: 3104-3116.

- [61] Barreto SG, Loveday B, Windsor JA, et al. Detecting tumour response and predicting resectability after neoadjuvant therapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer [J]. ANZ J Surg, 2019, 89: 481-487.
- [62] Michelakos T, Pergolini I, Castillo CF, et al. Predictors of Resectability and Survival in Patients With Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer who Underwent Neoadjuvant Treatment With FOLFIRINOX [J]. Ann Surg, 2019, 269: 733-740.
- [63] Aoki S, Motoi F, Murakami Y, et al. Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: a multicenter case-control study of 240 patients [J]. BMC Cancer, 2019, 19: 252.
- [64] van Veldhuisen E, Vogel JA, Klompmaker S, et al. Added value of CA19-9 response in predicting resectability of locally advanced pancreatic cancer following induction chemotherapy [J]. HPB (Oxford), 2018, 20: 605-611.
- [65] Yokose T, Kitago M, Matsusaka Y, et al. Usefulness of (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for predicting the prognosis and treatment response of neoadjuvant therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Cancer Med, 2020, 9: 4059-4068.
- [66] Groot VP, Mosier S, Javed AA, et al. Circulating Tumor DNA as a Clinical Test in Resected Pancreatic Cancer [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25: 4973-4984.
- [67] Tee MC, Krajewski AC, Groeschl RT, et al. Indications and Perioperative Outcomes for Pancreatectomy with Arterial Resection [J]. J Am Coll Surg, 2018, 227: 255-269.
- [68] Del Chiaro M, Rangelova E, Halimi A, et al. Pancreatectomy with arterial resection is superior to palliation in patients with borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer [J]. HPB (Oxford), 2019, 21: 219-225.
- [69] Selvaggi F, Mascetta G, Daskalaki D, et al. Outcome of superior mesenteric-portal vein resection during pancreatectomy for borderline ductal adenocarcinoma: results of a prospective comparative study [J]. Langenbecks Arch Surg, 2014, 399: 659-665.
- [70] Wang W, He Y, Wu L, et al. Efficacy of extended versus standard lymphadenectomy in pancreatoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma. An update meta-analysis [J]. Pancreatology, 2019, 19: 1074-1080.
- [71] Tashiro M, Yamada S, Sonohara F, et al. Clinical Impact of Neoadjuvant Therapy on Nutritional Status in Pancreatic Cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25: 3365-3371.
- [72] Marchegiani G, Andrianello S, Nessi C, et al. Neoadjuvant Therapy Versus Upfront Resection for Pancreatic Cancer: The Actual Spectrum and Clinical Burden of Postoperative Complications [J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25: 626-637.
- [73] Hank T, Sandini M, Ferrone CR, et al. Association Between Pancreatic Fistula and Long-term Survival in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy [J]. JAMA Surg, 2019, 154: 943-951.
- [74] Verma V, Li JL, Lin C. Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: Systematic Review of Postoperative Morbidity, Mortality, and Complications [J]. Am J Clin Oncol, 2016, 39: 302-313.
- [75] Roland CL, Katz MH, Tzeng CW, et al. The Addition of Postoperative Chemotherapy is Associated with Improved Survival in Patients with Pancreatic Cancer Treated with Preoperative Therapy [J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22 Suppl 3: S1221-S1228.

(收稿日期: 2020-09-11)