



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.001
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.001
China Journal of General Surgery, 2023, 32(3):317-326.

· 述评 ·

局部进展期胰腺癌新辅助治疗的现状与进展

柯牧京¹, 纪连栋², 李宜雄²

(中南大学湘雅医院 1. 超声影像科 2. 普通外科, 湖南 长沙 410008)



李宜雄

摘要

胰腺癌恶性程度高, 其总体5年生存率仅约11%。虽然根治性手术切除可能治愈胰腺癌, 但仅约15%胰腺癌在首次确诊时为可切除性疾病。新辅助治疗使得有些原本不可切除的局部进展期胰腺癌(LAPC)获得了R₀切除的机会。LAPC新辅助治疗是基于目前治疗现状的一种新的治疗模式, 逐渐为临床外科医生接受。新辅助治疗方案的出现, 使得20%~61%的LAPC经新辅助治疗后转化为可切除病例。奥沙利铂、伊立替康、氟尿嘧啶和亚叶酸钙(FOLFIRINOX)及吉西他滨联合白蛋白紫杉醇(AG)明显提高了LAPC的手术切除率, 是LAPC首选一线新辅助治疗方案。各医疗中心关于LAPC新辅助治疗的方案选择、周期、评估指标、手术时机等方面仍存在较大差异。部分术前全身化疗不足以使肿瘤降期达到手术指征的LAPC患者, 可将联合化放疗作为初始治疗。对于不能耐受系统性化疗的LAPC患者, 可采用立体定向放射治疗(SBRT)控制局部肿瘤进展。胰腺癌的治疗靶点包括KRAS、EGFR、PARP及NTRK等。NCCN指南建议对所有LAPC患者进行基因检测, 指导最佳药物治疗方案及参与新药的临床研究。胰腺癌免疫治疗主要包括免疫检查点抑制剂、过继性T细胞治疗及肿瘤疫苗。帕博利珠单抗是唯一获得美国食品药品监督管理局批准用于微卫星高度不稳定或错配修复缺陷的实体瘤(包括胰腺癌)的二线治疗方案。目前过继性T细胞治疗仅限于转移性胰腺癌。肿瘤疫苗GVAX现处于临床试验阶段。免疫治疗与某些靶向药物(如抗血管生成因子及酪氨酸激酶抑制剂)之间存在协同作用。未来的免疫治疗应旨在联合多种新型免疫治疗策略, 以及联合细胞毒性药物和/或局部消融治疗, 针对肿瘤诱导的免疫逃逸机制产生作用。关于联合治疗, 药物选择、给药顺序及剂量将是主要挑战。选择特定的LAPC患者行新辅助治疗后实施手术是值得积极推荐的方法。通过影像学评估新辅助治疗后肿瘤的可切除性是困难的, CT无法准确区分肿瘤组织与纤维组织。18F-FDG PET判断胰腺癌R₀可切除性较CT更加准确, 但未来仍然需要高质量的证据进一步证实。其他对于新辅助治疗效果的评估包括肿瘤标志物血清学水平下降以及临床症状的改善。液体活检技术(包括循环肿瘤细胞、循环肿瘤DNA及外泌体检测等)在确定微转移灶及新辅助治疗疗效评估方面显现出潜在的应用前景。新辅助治疗后接受手术切除的LAPC患者长期生存率有所提高。创新技术动脉外膜鞘剥离及自体小肠移植有助于新辅助治疗后的手术切除。笔者就LAPC新辅助治疗的现状和进展等方面进行回顾和讨论。

关键词

胰腺肿瘤; 肿瘤辅助疗法; 综述

中图分类号: R735.9

收稿日期: 2022-09-06; 修订日期: 2022-12-08。

作者简介: 李宜雄, 中南大学湘雅医院主任医师, 主要从事胰腺、胆道外科方面的研究。

通信作者: 李宜雄, Email: liyixiong2011@hotmail.com

Current status and progress of neoadjuvant therapy for locally advanced pancreatic cancer

KE Mujing¹, JI Liandong², LI Yixiong²

(1. Department of Diagnostic Ultrasound Imaging 2. Department of General Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract

Pancreatic cancer has a high malignancy degree, with an overall 5-year survival rate of only about 11%. Although curative surgery may cure pancreatic cancer, only about 15% of pancreatic cancers are resectable at the time of initial diagnosis. Neoadjuvant therapy provides an opportunity of R₀ resection for some locally advanced pancreatic cancers (LAPC) that are initially unresectable. Neoadjuvant therapy for LAPC is a new treatment modality based on the current treatment status, which is gradually being accepted by clinical surgeons. The emergence of neoadjuvant treatment regimens has led to 20% to 61% of LAPC cases being converted to resectable cases after neoadjuvant therapy. Oxaliplatin, irinotecan, fluorouracil, and calcium folinate (FOLFIRINOX) and gemcitabine combined with albumin-bound paclitaxel (AG) significantly increase the surgical resection rate of LAPC and are the preferred first-line neoadjuvant treatment regimen for LAPC. There are still significant differences in the choice of treatment plan, duration, evaluation indicators, and surgical timing for LAPC neoadjuvant therapy among medical centers. For some LAPC patients who do not meet surgical indications due to inadequate tumor reduction after preoperative systemic chemotherapy, combined chemoradiotherapy can be used as initial treatment. For LAPC patients who cannot tolerate systemic chemotherapy, stereotactic body radiation therapy (SBRT) can be used to control local tumor progression. The treatment targets for pancreatic cancer include *KRAS*, *EGFR*, *PARP*, and *NTRK*, among others. The NCCN guidelines recommend genetic testing for all LAPC patients to guide the best drug treatment plan and participate in clinical trials of new drugs. Pancreatic cancer immunotherapy mainly includes immune checkpoint inhibitors, adoptive T-cell therapy, and tumor vaccines. Pembrolizumab is the only second-line treatment approved by the US Food and Drug Administration for microsatellite-instability-high or mismatch-repair-deficient solid tumors, including pancreatic cancer. Currently, adoptive T-cell therapy is limited to metastatic pancreatic cancer. The GVAX tumor vaccine is in the clinical trial stage. There is a synergistic effect between immunotherapy and certain targeted drugs, such as antiangiogenic factors and tyrosine kinase inhibitors. Future immunotherapy should aim to combine multiple new immunotherapy strategies, as well as cytotoxic drugs and/or local ablation therapy, to target tumor-induced immune escape mechanisms. The main challenge of combination therapy will be drug selection, administration sequence, and dosage. It is worth actively recommending the approach of selecting specific LAPC patients for neoadjuvant therapy followed by surgery. It is difficult to evaluate the resectability of tumors after neoadjuvant therapy through imaging evaluation, as CT cannot accurately distinguish between tumor tissue and fibrous tissue. 18F-FDG PET is more accurate than CT in determining the R₀ resectability of pancreatic cancer, but high-quality evidence is still needed to further confirm this. Other evaluations of the effectiveness of neoadjuvant therapy include a decrease in serum tumor marker levels and improvement in clinical symptoms. Liquid biopsy techniques, including the detection of circulating tumor cells, circulating tumor DNA, and exosomes, have shown potential applications in the determination of micrometastases and the evaluation of neoadjuvant therapy efficacy. Long-term survival rates of LAPC patients who underwent surgical resection after neoadjuvant therapy have been improved.

Innovative techniques such as adventitial dissection and autologous small bowel transplantation can assist in surgical resection after neoadjuvant therapy. Here, the authors provide a review and discussion of the current status and progress of neoadjuvant therapy for LAPC.

Key words Pancreatic Neoplasms; Neoadjuvant Therapy; Review

CLC number: R735.9

胰腺癌是一种恶性程度极高的消化系统肿瘤。美国癌症学会最新公布的数据显示,2022年美国新增胰腺癌62 210例,在所有类型恶性的肿瘤中,胰腺癌新发病例在男性中位居第十位,在女性中位居第八位^[1]。我国国家癌症中心发布的最新数据^[2]显示,胰腺癌发病率和病死率分别占所有恶性肿瘤的第十位和第六位。在患者首次确诊时,仅约15%胰腺癌患者为可切除性肿瘤,多数患者在诊断时表现为局部进展期(30%~35%)或转移性(50%~55%)肿瘤^[3]。胰腺癌预后极差,其总体5年生存率仅约11%^[1]。目前为止,外科手术切除仍是唯一可能治愈胰腺癌的方法,然而仅少数患者在确诊时有手术切除指征。局部进展期胰腺癌(locally advanced pancreatic cancer, LAPC)虽无远处转移病灶,但因肿瘤侵犯周围主要血管而失去手术机会。新辅助治疗使得有些原本不可切除的LAPC患者获得了手术切除的机会。本文就LAPC新辅助治疗的现状和进展等方面进行回顾和讨论,以期改善胰腺癌的总体预后。

1 LAPC的定义

一直以来,胰腺癌可切除性标准在不同学术组织提出的指南中存在差异,目前尚无国际公认的胰腺癌可切除性共识。最新美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[4]基于解剖学标准将LAPC定义为:胰头部肿瘤包绕肠系膜上动脉或腹腔干超过180°,胰体尾部肿瘤包绕肠系膜上动脉或腹腔干超过180°或肿瘤侵犯腹腔干并累及腹主动脉;肿瘤侵犯或造成肠系膜上静脉和/或门静脉栓塞,且无法进行切除重建。

2 LAPC新辅助治疗的历史和现状

LAPC新辅助治疗的概念最早在1990年由

Weese等^[5]提出,该研究结果发现,术前对LAPC患者进行化疗(氟尿嘧啶联合丝裂霉素C)和放疗,可以提高手术R₀切除率。目前,有越来越多关于LAPC新辅助治疗的研究报道。研究^[6-7]结果显示,新辅助治疗方案的出现,使得20%~61%原本不可手术切除的LAPC在经过新辅助治疗后转化为可切除病例。德国海德堡大学Hackert等^[6]分析了2001—2015年575例LAPC接受新辅助治疗患者的病例资料,292例患者(50.8%)在新辅助治疗后成功进行手术切除。其中奥沙利铂(85 mg/m²)、伊利替康(180 mg/m²)、氟尿嘧啶(2 400 mg/m²)联合亚叶酸钙(400 mg/m²)(FOLFIRINOX)组的手术切除率高达61%(76例/125例)。美国霍普金斯医院一项研究^[7]共包含415例LAPC患者,经新辅助治疗后84例(20%)进行手术切除,其中89%为R₀切除。FOLFIRINOX及吉西他滨(1 000 mg/m²)联合白蛋白紫杉醇(AG, 125 mg/m²)新辅助治疗方案明显提高了LAPC的手术切除率^[6-7],延长了患者的生存时间^[8-10]。目前,FOLFIRINOX和AG是LAPC新辅助治疗的首选一线治疗方案。

近来,关于LAPC转化治疗的临床试验相继开展。德国一项开放标签、多中心、随机II期临床研究(NEOLAP研究)^[11]包含168例LAPC患者。130例LAPC患者经AG方案治疗两个周期疾病无进展,分为继续两个周期AG组和改用两个周期FOLFIRINOX组。两组的手术转化率(R₀/R₁切除)分别为35.9%和43.9%,两组的中位总体生存(overall survival, OS)时间分别为18.5个月(95% CI=14.4~21.5)和20.7个月(95% CI=13.9~28.7)。另一项全球性、开放标签、多中心的II期临床试验(LAPACT研究)^[12]在美国、法国、西班牙、加拿大和意大利35家医院的107例LAPC患者中进行。患者经6个周期AG方案的诱导化疗后疾病无进展,分为继续AG组、化放疗组和手术组。经过诱导化疗后15%(16例/107例)转化为可切除胰腺癌,其中R₀切除率为44%。许多不同的研究^[13-14]表明,

FOLFIRINOX 和 AG 方案转化治疗 LAPC 的结果相似。一项研究^[14]将 147 例 LAPC 患者随机分为 AG 组 (60 例) 或 FOLFIRINOX 组 (87 例), 两组的手术切除率分别为 16.7% (R_0 切除率 88.9%) 和 16.1% (R_0 切除率 88.9%), 两组的中位 OS 时间没有显著性差异 (15.7 个月 vs. 16.7 个月, $P=0.7$)。

各医疗中心新辅助治疗的方案及周期、手术指征及时机的选择仍存在较大差异。一项囊括四大洲的 153 位国际胰腺外科医生对 LAPC 治疗策略的问卷调查报告^[15]显示, LAPC 的管理偏好存在显著差异。术前系统治疗时间差异很大, 其中至少 2 个月 (39.2%) 和 4 个月 (43.1%) 两组最多。

超过半数的医生 (52.9%) 推荐 5~6 周的长疗程化疗方案, 64.7% 的医生推荐 FOLFIRINOX 方案。问卷中对 6 例 LAPC 患者进行新辅助治疗后, 外科医生支持手术探查的比例差别很大, 从 14%~53% 不等。当前转化治疗后胰腺癌可切除性的评估仍存在极大的主观性和局限性, LAPC 手术切除高度依赖外科医生的经验和技巧。

最新欧洲医学肿瘤学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO)^[16]、NCCN^[4] 和美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO)^[17] 指南对于 LAPC 的推荐治疗方案各不相同 (图 1)^[18]。

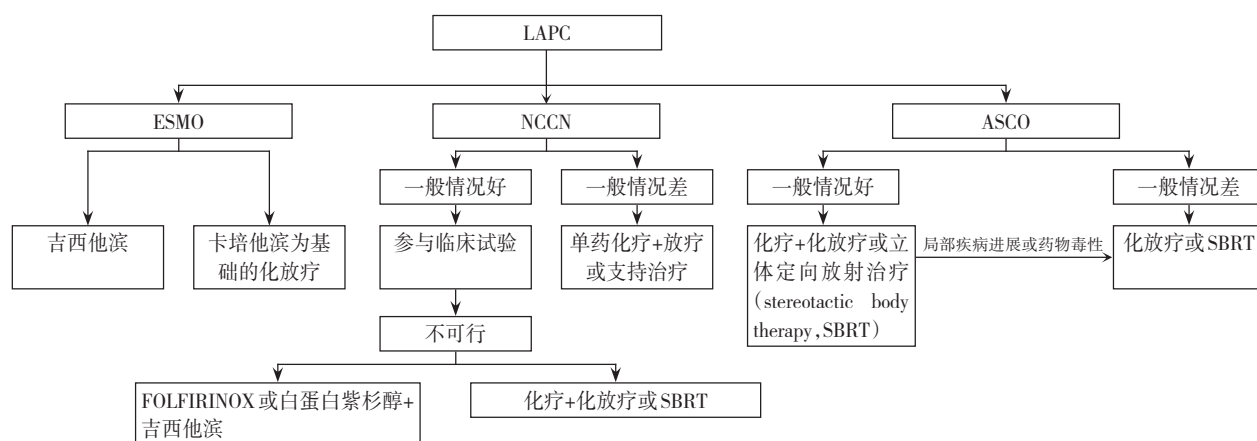


图 1 不同指南对于 LAPC 的推荐治疗方案

Figure 1 Recommended treatment strategies for LAPC in different guidelines

3 其他新辅助治疗方法的加入

3.1 放射治疗

早在 20 世纪 60 年代末, 放射治疗 (radiotherapy, RT) 就开始被用于 LAPC 的治疗^[19]。既往关于 LAPC 化放疗的随机对照试验结果各异。有研究^[20]显示, 单纯化疗与联合化放疗的 LAPC 患者生存期没有差异。全球性 III 期随机对照临床试验 LAP07^[20] 中 449 例 LAPC 患者接受 4 个周期吉西他滨诱导化疗 (含或不含厄洛替尼), 疾病未进展、一般状况良好的患者 (269 例) 随机分为卡培他滨联合放疗组及继续吉西他滨化疗组。两组的中位 OS 时间无显著性差异 (15.2 个月 vs. 16.5 个月, $P=0.83$), 但化放疗组患者的局部控制方面有显著改善 (68% vs. 54%, $P=0.03$)。单用吉西他滨组系统控制较差, 约 40% 患者由于疾病进展而不符合随

机接受化疗或放疗的条件。此外, 有研究^[21]比较了 FOLFIRINOX 单独或与 RT 联合应用治疗 LAPC 的效果。FOLFIRINOX 联合 RT 组的手术切除率为 13%~44%, FOLFIRINOX 组的手术切除率为 13%~61%^[21]。虽然联合化放疗对 LAPC 的切除率没有显著影响, 但该数据来自回顾性研究, 且接受 RT 的胰腺癌患者通常肿瘤为更晚期, 因此结果存在选择偏差的限制。最新的研究报告显示, 联合化放疗可以改善 LAPC 患者的预后。美国纪念斯隆凯特琳癌症中心一项前瞻性研究^[22]结果显示, 119 例 LAPC 患者经过联合化放疗后 2 年局部肿瘤进展率仅为 32.8%, 2 年 OS 率达 38% (中位 OS 时间 26.8 个月)。Sajjad 等^[23]最近一项研究结果显示, 单纯放疗也与 LAPC 患者预后的改善有关。目前 NCCN 提出, 对部分术前认为全身化疗不足以使肿瘤降期达到手术指征的 LAPC 患者, 可将放疗联合

化疗作为初始治疗,使这部分患者有可能实施手术切除^[4]。

然而,传统放射治疗的并发症(如放射性动脉炎)可能会影响术中动脉的切除及重建。因此,避开肿瘤周围正常组织的精准放射治疗及将辐射敏感剂量降至最低的新技术,包括SBRT和调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT),越来越多地用于胰腺癌的新辅助治疗。研究^[24]表明,当在有经验的医学中心进行SBRT或IMRT时,90 d的病死率可能低至0%。许多学者认为SBRT在胰腺癌新辅助治疗中很有价值。Ma等^[25]研究结果显示,与传统分割放射治疗相比,SBRT提高了中位OS时间(18.1个月 vs. 15.9个月, $P=0.004$)。根据最新NCCN指南^[4],对于不能耐受全身联合化疗的LAPC患者,可采用SBRT控制局部肿瘤进展。

关于放射治疗不同的研究使用不同的放射剂量及方式,使得现有数据难以横向比较得出统一结论。目前,放射治疗在LAPC新辅助治疗中的效用尚无定论。更多的前瞻性随机对照临床试验仍在进行中,以评估放射治疗对LAPC的疗效。

3.2 靶向治疗

近年来,基因组分析对胰腺癌患者的治疗选择提供了重要帮助。约10%胰腺癌具有家族性或遗传性。*KRAS*是胰腺癌最常见的突变基因,存在于90%以上胰腺癌中。索托拉西布(sotorasib/AMG510)及阿达格拉西布(adagrasib/MRTX849)可有效靶向治疗*KRAS G12C*突变。然而,*KRAS G12C*突变在胰腺癌突变中仅占约2%,更常见的是*KRAS G12D*、*G12V*和*G12R*突变。目前关于靶向这些突变的药物研究正在进行中。传统的靶向药表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, GFR)抑制剂厄洛替尼对胰腺癌效果不佳。尼妥珠单抗联合吉西他滨可显著改善*KRAS*野生型胰腺癌患者的OS时间(8.6个月 vs. 6.0个月, $P=0.034$)和无进展生存(progression-free survival, PFS)时间(5.1个月 vs. 3.4个月, $P=0.016$),*KRAS*野生型患者OS时间明显优于突变型(11.6个月 vs. 5.6个月, $P=0.03$)^[26]。*BRCA1/2*也是胰腺癌高危基因。多聚二磷酸腺苷-核糖聚合酶(PARP)在DNA损伤修复(repair of DNA damage, DDR)中具有重要作用。PARP抑制剂奥拉帕利最初用于*BRCA1/2*阳性卵巢癌和乳腺癌患者,近来被美国食品和药物管理局

(Food and Drug Administration, FDA)批准用于接受一线铂类化疗至少16周后病情无进展、携带胚系*BRCA1/2*突变的转移性胰腺癌患者。Tuli等^[27]关于维利帕尼(口服PARP抑制剂)联合吉西他滨及放疗治疗LAPC的研究结果显示,与DDR野生型患者相比,DDR突变型患者的中位OS时间获益5个月[19个月(95% CI=6.2~27.2) vs. 14个月(95% CI=10.0~21.8)]。此外, FDA已批准拉罗替尼及恩曲替尼用于治疗*NTRK*基因融合的晚期实体肿瘤(包括胰腺癌)。

目前尚无LAPC新辅助治疗中接受这些靶向治疗的大宗病例报告, LAPC的靶向治疗值得未来进一步探索。2020年更新的《NCCN遗传/家族高危评估指南:乳腺癌,卵巢癌和胰腺癌》指南^[28]建议对所有LAPC患者进行基因检测,包括但不限于*BRCA1/2*、*NTRK1/2/3*、*PALB2*、*ATM/ATR*和*RAS*等,有助于指导最佳药物治疗方案及参与新药的临床研究。

3.3 免疫治疗及联合治疗

尽管免疫疗法在多种实体瘤的治疗中取得了一定进展,但其在胰腺癌中的临床疗效有限。胰腺癌免疫治疗主要包括免疫检查点抑制剂、过继性T细胞治疗及肿瘤疫苗。帕博利珠单抗(pembrolizumab)是唯一获得美国FDA批准用于微卫星高度不稳定(microsatellite instability high, MSI-H)或错配修复缺陷(deficiency of MMR, dMMR)的实体瘤(包括胰腺癌)的二线治疗方案。然而,帕博利珠单抗在胰腺癌的治疗中,客观缓解率仅为18%,PFS时间仅为2.2个月^[29]。嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)T细胞疗法主要用于非实体肿瘤如淋巴瘤或急性淋巴细胞白血病,将CAR T细胞疗法转化为实体瘤的有效治疗仍是一个挑战。目前过继性T细胞治疗仅限于转移性胰腺癌。一项I期临床试验^[30]对6例化疗难治性转移性胰腺癌实施自体间皮素特异性CAR T细胞过继治疗,通过18-氟脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层扫描(18F-fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography, 18F-FDG PET)监测单个肿瘤病变的代谢活性容积(metabolic active volume, MAV)。3例患者肿瘤MAV总量保持稳定,1例活检证实间皮素表达的患者肿瘤MAV总量下降69.2%。GV-AX是一种通过基因工程改造的表达粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)

的全肿瘤细胞疫苗。一项正在进行的II期单臂、单中心、开放标签临床试验^[31]联合GV-AX、帕博利珠单抗及SBRT治疗的54例LAPC患者，行新辅助治疗后24例（44%）患者接受手术切除，整体队列远处无转移生存期达到9.7个月。另一项GV-AX与帕博利珠单抗、环磷酰胺及SBRT联合治疗54例LAPC患者的II期临床试验^[32]结果尚未公布。

胰腺癌对免疫疗法不敏感的原因可能有两方面，一是胰腺癌的免疫逃避机制；二是胰腺癌突变负荷低，以及胰腺癌高度纤维化、缺氧的肿瘤微环境（tumor microenvironment, TME）使其具有免疫抑制特征。已有研究^[33]证实某些细胞毒性药物和局部消融治疗能够通过诱导免疫原性细胞死亡、破坏免疫逃避机制和减少免疫抑制，使TME对免疫制剂敏感。此外，有研究^[34]表明，免疫治疗与某些靶向药物（如抗血管生成因子和酪氨酸激酶抑制剂）之间存在协同作用。因此，未来的治疗方法应旨在联合多种新型免疫治疗策略，以及联合细胞毒性药物和/或局部消融治疗，针对肿瘤诱导的免疫逃逸机制产生作用。关于联合治疗药物的选择、给药顺序及剂量将是主要挑战。胰腺癌具有肿瘤异质性，可能不会有一种“最佳”方案适用于所有个体。因此，未来研究方向是开发一种个性化多模式治疗策略，消除免疫抑制障碍，有效杀死肿瘤细胞，并创造持久的保护性免疫记忆。

4 对于新辅助治疗后肿瘤可切除性的评估

对于LAPC，选择特定的患者行新辅助治疗后实施手术是值得积极推荐的方法。然而，准确评估新辅助治疗反应具有挑战性。目前新辅助治疗后肿瘤可切除性评估的最佳方法仍不明确，CT仍是最常用的影像学工具。尽管CT有助于排除新辅助治疗后明确的肿瘤进展，但其预测肿瘤可切除性的准确性仍存在争议。Ferrone等^[35]认为CT无法准确区分肿瘤组织与纤维化组织从而高估肿瘤大小及血管受累程度，不能准确评估新辅助治疗后肿瘤的可切除性。因此，新辅助治疗的疗效评估不应以影像学检查结果为依据，而应依据病理学结果。然而，病理学反应只能在手术切除后评估且往往与影像学结果不一致。相关新兴影像技术的发展有望获得胰腺癌新辅助治疗的客观反应标

准。研究^[36]显示，18F-FDG PET最大标准化摄取值（standardized uptake value max, SUV max） $<4.85\sim 7.5$ 是胰腺癌切除术后的预后因素。新辅助治疗后18F-FDG PET SUV max下降与病理反应或更好的预后相关^[36]。此外，有研究^[37]表明18F-FDG PET判断胰腺癌R₀可切除性相较CT和MRI更加准确，然而未来仍然需要高质量的证据进一步证实。

血清CA19-9水平及变化趋势对胰腺癌新辅助治疗疗效的判定有重要参考价值。研究^[36]表明，胰腺癌新辅助治疗后CA19-9血清学水平的显著变化（下降20%~50%）或特定CA19-9血清水平截止值（ $<72\sim 400$ U/mL）与胰腺癌的可切除性或预后良好有关。然而，Rangelova等^[38]对233例胰腺癌的回顾性分析研究显示，尽管与CA19-9血清水平低者相比，CA19-9血清水平高者预后较差，但无论CA19-9水平高或低，手术切除均会增加患者的生存时间。因此，血清CA19-9水平较高不应被视为手术的绝对禁忌证。此外，约有5%~10%的群体是Lewis抗原阴性者，是CA19-9无分泌者或低分泌者。Luo等^[39]发现，CEA和CA-125与肿瘤转移和治疗反应相关，是Lewis抗原阴性胰腺癌两个最可靠的生物标记物。目前，对胰腺癌新辅助治疗后肿瘤可切除性预测及预后评估的CA19-9阈值尚未达成共识。最新NCCN指南^[4]建议，无论给予何种类型或剂量的新辅助治疗方案，LAPC新辅助治疗后若影像学未发现明显的远处转移和局部进展，且临床症状有所改善、CA19-9水平稳定或者降低则可考虑手术切除。

除血清肿瘤标记物外，液体活检技术（包括循环肿瘤细胞、循环肿瘤DNA及外泌体检测等）在确定微转移灶及新辅助治疗疗效评估方面显示出潜在的应用前景。Gemenetis等^[40]研究发现新辅助化疗后，循环肿瘤细胞总数 >6 个/mL是术后12个月内胰腺癌复发的独立预测因素。McDuff等^[41]研究发现，循环肿瘤DNA（circulating tumor DNA, ctDNA）的定性及定量测量（突变等位基因频率，即突变KRAS占有所有循环KRAS DNA片段中的比例）与新辅助治疗后肿瘤退缩分级相关（Pearson $r=0.35$, $P=0.049$ ）。此外，液体活检也在胰腺癌预后评估方面有一定的价值。Ako等^[42]研究表明，血浆KRAS突变型胰腺癌患者无病生存（disease-free survival, DFS）时间和OS时间显著缩短（分别为 $P<0.01$ 和 $P=0.01$ ）。血浆KRAS突变是术

后 DFS 时间的独立预测因素 ($RR=3.58$, $95\% CI=1.36\sim 9.60$, $P=0.01$)。Caliez 等^[43]表明外周血 ctDNA 阳性的胰腺癌患者的中位 PFS 时间短 (10.0 个月 *vs.* 13.7 个月, $P=0.0054$)、化放疗开始后疾病进展早 (4.4 个月 *vs.* 7.1 个月, $P=0.068$)、二次切除后 PFS 时间短 (9.2 个月 *vs.* 22.9 个月, $P=0.016$)。与 CA19-9 相比,联合不同类型液体活检或许可以更好地评估预后。在未来评估 LAPC 的可切除性时,这些新的生物标记物可以补充甚至取代解剖学标准。目前,关于 LAPC 生物标记物的研究不多,未来需要进一步研究以指导个性化治疗。

2021 年日本肝胆胰外科学会 (Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, JSHBPS) 第 32 次会议期间举行了“胰腺癌可切除性的新标准”研讨会^[36]。来自不同国家的专家一致认为,仅靠基于形态学的影像学标准不足以准确定义胰腺癌的可切除性,还应基于胰腺癌生物学标准、患者身体状况、病理学和遗传学综合判断肿瘤的可切除性。JSHBPS 认为 LAPC 可切除性标准应包括以下方面:(1) 基于影像学标准,新辅助治疗后影像学至少表现为疾病稳定无进展;(2) 新辅助治疗后 CA19-9 血清学水平显著降低;(3) 原发肿瘤灶 18F-FDG PET SUV max 下降。未来多中心可以协作开发一个具有标准化数据收集的大型数据库,基于新辅助治疗前后获得的客观数据,通过预后评分系统、诺模图预测模型及机器学习模型建立 LAPC 新辅助治疗后的个性化可切除性标准,以实施更合适的治疗决策。

5 对于新辅助治疗后 LAPC 的手术方法

胰腺癌累及血管对外科医生来说是一个相当大的技术挑战。有研究^[44]表明,与单纯姑息治疗相比,对 LAPC 进行动脉重建提高了患者的长期生存率。然而,动脉重建与较差的围手术期结局及发生率相关^[45]。因此,一些外科医生认为动脉受累是 LAPC 切除手术的禁忌证。动脉优先入路有望提高 LAPC 的 R_0 切除率及改善患者预后,然而,关于该临床实践报告的高级别证据尚未公布。日本一项多中心、前瞻性、随机、对照试验 (MAPLE-PD)^[46]旨在比较胰十二指肠切除术中肠系膜上动脉入路与传统入路相比是否能延长胰腺癌患者的生存时间。该试验包含 354 例胰腺癌患者,目前仍

在进行中。近来,有学者^[47]提倡一种称为动脉外膜鞘剥离的新技术,即在动脉外膜层解剖平面中将转化为纤维组织的前肿瘤组织从动脉壁中分离出来。由于组织纤维化,动脉外膜层以外的手术切除更加困难,并且与动脉损伤或非根治性肿瘤切除的风险相关。因此,有目的地寻找动脉外膜层解剖平面并沿该平面进行解剖有助于新辅助治疗后的手术切除。

胰腺或邻近部位的肿瘤局部侵犯包绕肠系膜上动脉时,联合血管切除与重建的根治性手术仍然是唯一可能治愈的手段。然而,肠系膜上动脉直接切除原位重建对手术技术的要求较高,术后并发症发生率及病死率高^[48]。如移植肠系膜肥厚、血管细小或血管缺损大,多数学者采用同种异体同血型新鲜或冻存血管、自体血管或人工血管修复缺损^[48]。近年来,自体小肠移植技术的诞生为解决这一临床难题提供了一种新的思路^[48]。自体小肠移植技术突破了传统手术肠系膜上动脉无法切除重建或重建效果不佳的临床难题。但是,该技术是否增加术后并发症及死亡、患者能否得到生存获益有待大样本的临床试验报告。

6 总结

由于胰腺癌具有侵袭性的生物学特性,目前普遍认为 LAPC 不适于直接外科手术切除。接受新辅助治疗的 LAPC 患者中,约 20%~61% 最终可行切除手术^[6-7]。在选定的患者中,手术切除比姑息治疗的患者生存时间更长^[49]。NCCN 指南^[4]建议对身体状况良好 (美国东部肿瘤协作组评分 0~1 分) 且无疾病进展迹象的 LAPC 患者在新辅助治疗后进行手术切除。新辅助治疗方案的选择主要依靠经验和尝试,目前为止仍缺乏对治疗方案选择的可靠依据。选择特定的 LAPC 患者行新辅助治疗后实施手术是值得积极推荐的方法。对于新辅助治疗效果的评估,包括肿瘤标志物血清学水平下降、影像学评估以及临床症状的改善,依然缺乏客观公认的标准,尤其是病理依据,个人经验权重大。新辅助治疗后手术切除依赖外科医生丰富的经验和技巧。因此,应通过多学科会诊准确评估新辅助治疗效果,并确定新辅助治疗后的最佳手术时间再实施手术。关于 LAPC 新辅助治疗的研究数据多来源于回顾性分析,因而结果存在局限性。随

着大型前瞻性临床随机试验的不断开展,关于新辅助治疗方案、周期及疗效评估等的高等级循证医学证据也会不断提出,人们对于LAPC新辅助治疗及胰腺癌可切除性定义的认识也会不断加深,从而明显改善LAPC治疗的结局,延长胰腺癌患者的长期生存时间。根据笔者长期临床实践认识来看,胰腺癌是一种具有高度异质性的肿瘤,从根本上改善治疗现状,有赖于临床分子病理分型,深入地了解不同亚型胰腺癌的生物特性,从而寻找到最佳的治疗方法。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:柯牧京负责检索文献及文稿撰写,纪连栋负责查阅文献,李宜雄确定主题及提纲,修改文稿。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1):7-33. doi: [10.3322/caac.21708](https://doi.org/10.3322/caac.21708).
- [2] Xia CF, Dong XS, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590. doi: [10.1097/CM9.0000000000002108](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002108).
- [3] Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic cancer[J]. *JAMA*, 2021, 326(9):851. doi: [10.1001/jama.2021.13027](https://doi.org/10.1001/jama.2021.13027).
- [4] Tempero MA, Malafa MP, 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. doi: [10.6004/jnccn.2021.0017](https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0017).
- [5] Weese JL, Nussbaum ML, Paul AR, et al. Increased resectability of locally advanced pancreatic and periampullary carcinoma with neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. *Int J Pancreatol*, 1990, 7(1/2/3): 177-185. doi: [10.1007/BF02924235](https://doi.org/10.1007/BF02924235).
- [6] Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, et al. Locally advanced pancreatic cancer: neoadjuvant therapy with folfirinix results in resectability in 60% of the patients[J]. *Ann Surg*, 2016, 264(3):457-463. doi: [10.1097/SLA.0000000000001850](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001850).
- [7] Gemenetis G, Groot VP, Blair AB, et al. Survival in locally advanced pancreatic cancer after neoadjuvant therapy and surgical resection[J]. *Ann Surg*, 2019, 270(2): 340-347. doi: [10.1097/SLA.0000000000002753](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002753).
- [8] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(19):1817-1825. doi: [10.1056/NEJMoa1011923](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923).
- [9] von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(18):1691-1703. doi: [10.1056/NEJMoa1304369](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369).
- [10] Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(25):2395-2406. doi: [10.1056/NEJMoa1809775](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809775).
- [11] Kunzmann V, Siveke JT, Algül H, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(2):128-138. doi: [10.1016/S2468-1253\(20\)30330-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30330-7).
- [12] 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(3): 285-294. doi: [10.1016/S2468-1253\(19\)30327-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30327-9).
- [13] Arima S, Kawahira M, Shimokawa M, et al. Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel Versus FOLFIRINOX in Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: A Multicenter Observational Study (NAPOLEON Study) [J]. *Pancreas*, 2021, 50(7): 957-964. doi: [10.1097/mpa.0000000000001859](https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000001859).
- [14] Williet N, Petrillo A, Roth G, et al. Gemcitabine/nab-paclitaxel versus FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer: a European multicenter study[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11):2797. doi: [10.3390/cancers13112797](https://doi.org/10.3390/cancers13112797).
- [15] Reames BN, Blair AB, Krell RW, et al. Management of locally advanced pancreatic cancer: results of an international survey of current practice[J]. *Ann Surg*, 2021, 273(6): 1173-1181. doi: [10.1097/SLA.0000000000003568](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003568).
- [16] Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(Suppl 5):v56-68. doi: [10.1093/annonc/mdv295](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv295).
- [17] Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, et al. Locally advanced, unresectable pancreatic cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(22): 2654-2668. doi: [10.1200/JCO.2016.67.5561](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.5561).
- [18] Müller PC, Frey MC, Ruzza CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy in pancreatic cancer: an appraisal of the current high-level evidence [J]. *Pharmacology*, 2021, 106(3/4): 143-153. doi: [10.1159/000510343](https://doi.org/10.1159/000510343).
- [19] Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer[J]. *Lancet*, 1969, 2(7626):865-

867. doi: [10.1016/s0140-6736\(69\)92326-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(69)92326-5).
- [20] Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(17): 1844-1853. doi: [10.1001/jama.2016.4324](https://doi.org/10.1001/jama.2016.4324).
- [21] Oba A, Ho F, Bao QR, et al. Neoadjuvant treatment in pancreatic cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 245. doi: [10.3389/fonc.2020.00245](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00245).
- [22] Reyngold M, O'Reilly EM, Varghese AM, et al. Association of ablative radiation therapy with survival among patients with inoperable pancreatic cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(5):735-738. doi: [10.1001/jamaoncol.2021.0057](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0057).
- [23] Sajjad M, Batra S, Hoffe S, et al. Use of radiation therapy in locally advanced pancreatic cancer improves survival: a SEER database analysis[J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41(3):236-241. doi: [10.1097/COC.0000000000000261](https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000261).
- [24] Chapman BC, Gleisner A, Rigg D, et al. Perioperative outcomes and survival following neoadjuvant stereotactic body radiation therapy (SBRT) versus intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in pancreatic adenocarcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(5):1073-1083. doi: [10.1002/jso.25004](https://doi.org/10.1002/jso.25004).
- [25] Ma SJ, Serra LM, Bartl AJ, et al. A Association of survival with stereotactic body radiation therapy following induction chemotherapy for unresected locally advanced pancreatic cancer[J]. *J Radiother Pract* 2022, 21(3): 403-410. doi: [10.1017/s1460396921000212](https://doi.org/10.1017/s1460396921000212).
- [26] Schultheis B, Reuter D, Ebert MP, et al. Gemcitabine combined with the monoclonal antibody nimotuzumab is an active first-line regimen in KRAS wildtype patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a multicenter, randomized phase IIb study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2429-2435. doi: [10.1093/annonc/mdx343](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx343).
- [27] Tuli R, Shiao SL, Nissen N, et al. A phase I study of veliparib, a PARP-1/2 inhibitor, with gemcitabine and radiotherapy in locally advanced pancreatic cancer[J]. *EBioMedicine*, 2019, 40: 375-381. doi: [10.1016/j.ebiom.2018.12.060](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.060).
- [28] Daly MB, Pilarski R, Yurgelun MB, et al. NCCN guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 1.2020[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(4):380-391. doi: [10.6004/jnccn.2020.0017](https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0017).
- [29] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 1-10. doi: [10.1200/JCO.19.02105](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105).
- [30] Beatty GL, O'Hara MH, Lacey SF, et al. Activity of mesothelin-specific chimeric antigen receptor T cells against pancreatic carcinoma metastases in a phase 1 trial[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(1):29-32. doi: [10.1053/j.gastro.2018.03.029](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.03.029).
- [31] Lee V, Ding D, Rodriguez C, et al. A phase 2 study of cyclophosphamide (CY), GVAX, pembrolizumab (Pembro), and stereotactic body radiation (SBRT) in patients (pts) with locally advanced pancreas cancer (LAPC) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl):4134. doi: [10.1200/jco.2021.39.15_suppl.4134](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.4134).
- [32] Lee V, Rodriguez C, Shupe EM, et al. Phase II study of GM-CSF secreting allogeneic pancreatic cancer vaccine (GVAX) with PD-1 blockade antibody and stereotactic body radiation therapy (SBRT) for locally advanced pancreas cancer (LAPC) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15_suppl): TPS4154. doi: [10.1200/jco.2017.35.15_suppl.tps4154](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.tps4154).
- [33] Galluzzi L, Humeau J, Buqué A, et al. Immunostimulation with chemotherapy in the era of immune checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(12):725-741. doi: [10.1038/s41571-020-0413-z](https://doi.org/10.1038/s41571-020-0413-z).
- [34] Zhou XH, Hou WT, Gao L, et al. Synergies of antiangiogenic therapy and immune checkpoint blockade in renal cell carcinoma: from theoretical background to clinical reality[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:1321. doi: [10.3389/fonc.2020.01321](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01321).
- [35] 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(1): 12-17. doi: [10.1097/SLA.0000000000000867](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000867).
- [36] Oba A, Del Chiaro M, Satoi S, et al. New criteria of resectability for pancreatic cancer: a position paper by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery (JSHBPS) [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2022, 29(7):725-731. doi: [10.1002/jhbp.1049](https://doi.org/10.1002/jhbp.1049).
- [37] 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. doi: [10.1007/s00066-020-01654-4](https://doi.org/10.1007/s00066-020-01654-4).
- [38] Rangelova E, Wefer A, Persson S, et al. Surgery improves survival after neoadjuvant therapy for borderline and locally advanced pancreatic cancer: a single institution experience[J]. *Ann Surg*, 2021, 273(3):579-586. doi: [10.1097/SLA.0000000000003301](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003301).
- [39] Luo GP, Liu C, Guo M, et al. Potential biomarkers in lewis negative patients with pancreatic cancer[J]. *Ann Surg*, 2017, 265(4): 800-805. doi: [10.1097/SLA.0000000000001741](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001741).

- [40] Gemenetzi G, Groot VP, Yu J, et al. Circulating tumor cells dynamics in pancreatic adenocarcinoma correlate with disease status: results of the prospective CLUSTER study[J]. *Ann Surg*, 2018, 268(3):408-420. doi: [10.1097/SLA.0000000000002925](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002925).
- [41] McDuff S, Parikh AS, Hazar-Rethinam M, et al. Circulating tumor DNA to predict surgical outcome after neoadjuvant chemoradiation for borderline resectable/locally advanced pancreatic cancer[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2018, 102(3): S134. doi: [10.1016/j.ijrobp.2018.06.330](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.06.330).
- [42] Ako S, Kato H, Nouse K, et al. Plasma KRAS mutations predict the early recurrence after surgical resection of pancreatic cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2021, 22(10/11/12): 564-570. doi: [10.1080/15384047.2021.1980312](https://doi.org/10.1080/15384047.2021.1980312).
- [43] Caliez O, Pietrasz D, Ksontini F, et al. Circulating tumor DNA: a help to Guide therapeutic strategy in patients with borderline and locally advanced pancreatic adenocarcinoma? [J]. *Dig Liver Dis*, 2022, 54(10):1428-1436. doi: [10.1016/j.dld.2022.01.126](https://doi.org/10.1016/j.dld.2022.01.126).
- [44] Loos M, Kester T, Klaiber U, et al. Arterial resection in pancreatic cancer surgery: effective after a learning curve[J]. *Ann Surg*, 2022, 275(4):759-768. doi: [10.1097/SLA.0000000000004054](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004054).
- [45] Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, et al. Arterial resection during pancreatotomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Surg*, 2011, 254(6): 882-893. doi: [10.1097/SLA.0b013e31823ac299](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31823ac299).
- [46] Hirono S, Kawai M, Okada KI, et al. MAPLE-PD trial (Mesenteric Approach vs. Conventional Approach for Pancreatic Cancer during Pancreaticoduodenectomy): study protocol for a multicenter randomized controlled trial of 354 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Trials*, 2018, 19(1):613. doi: [10.1186/s13063-018-3002-z](https://doi.org/10.1186/s13063-018-3002-z).
- [47] Cai BB, Lu ZP, Neoptolemos JP, et al. Sub-adventitial divestment technique for resecting artery-involved pancreatic cancer: a retrospective cohort study[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2021, 406(3):691-701. doi: [10.1007/s00423-021-02080-5](https://doi.org/10.1007/s00423-021-02080-5).
- [48] 吴国生, 梁廷波. 肿瘤侵犯肠系膜上动脉根治性切除后自体小肠移植行消化道重建的初步思考[J]. *中华外科杂志*, 2022, 60(1): 27-31. doi: [10.3760/cma.j.cn112139-20210608-00246](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112139-20210608-00246).
- Wu GS, Liang TB. Gastrointestinal reconstruction by intestinal auto-transplantation after radical resection of neoplasms involving superior mesenteric artery: a preliminary consideration[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2022, 60(1): 27-31. doi: [10.3760/cma.j.cn112139-20210608-00246](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112139-20210608-00246).
- [49] Gurusamy KS, Kumar S, Davidson BR, et al. Resection versus other treatments for locally advanced pancreatic cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(2): CD010244. doi: [10.1002/14651858.CD010244.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010244.pub2).

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:柯牧京, 纪连栋, 李宜雄. 局部进展期胰腺癌新辅助治疗的现状与进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(3):317-326. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.001](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.001)

Cite this article as: Ke MJ, Ji LD, Li YX. Current status and progress of neoadjuvant therapy for locally advanced pancreatic cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(3): 317-326. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.001](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.001)