

辅助与新辅助治疗对于胰腺癌的研究前景

王 伟, 侯立朝*

青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年11月21日; 录用日期: 2022年12月15日; 发布日期: 2022年12月23日

摘 要

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是目前世界生存率较低的恶性肿瘤之一, 其起病期较为隐匿, 早期诊断明确较为困难, 确诊后大多数为中、晚期, 并且胰腺癌的预后很差。因此, 迫切需要在包括以外科手术在内的多学科治疗策略方面共同取得进展, 即使在可切除疾病的情况下, 也存在隐匿性转移。目前, 新辅助治疗被认为是胰腺癌手术的一种有前途的替代方案之一。虽然有许多关于辅助以及新辅助放化疗综合治疗的报道, 但到目前为止, 还没有确凿的证据证明这种策略相对于标准的前期手术的优势, 且只有15%~20%的患者在诊断时有可切除的肿瘤。因此, 需要有效的多模式治疗概念, 包括辅助以及新辅助化疗结合手术综合性治疗。为了使患者术后的生存率以及预后能够得到改善, 新辅助治疗的出现在近些年来已经逐步地开展并进行临床实验, 成为一个较为引人关注的热点。但是由于胰腺癌新辅助治疗目前在全世界仍然没有确切的标准治疗方案, 所以对于此方面的治疗仍然存在着较大的争议, 本文综述了胰腺癌辅助与新辅助综合治疗的目前现状以及未来研究前景。

关键词

胰腺癌, 新辅助化疗, 药物, 手术, 前景

Research Prospect of Adjuvant and Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Cancer

Wei Wang, Lizhao Hou*

The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 21st, 2022; accepted: Dec. 15th, 2022; published: Dec. 23rd, 2022

Abstract

Pancreatic cancer (PC) is one of the malignant tumors with lower survival rate in the world at

*通讯作者。

present, its onset stage is relatively hidden, early diagnosis is more difficult, most of them are middle and late stage after diagnosis, and the prognosis of pancreatic cancer is very poor. Therefore, there is an urgent need to make joint progress in multidisciplinary treatment strategies, including surgery, and occult metastasis exists even in the case of resectable diseases. At present, neoadjuvant therapy is considered to be one of the promising alternatives to pancreatic cancer surgery. Although there are many reports about adjuvant and neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy, so far, there is no conclusive evidence to prove the advantage of this strategy over standard pre-surgery, and only 15%~20% of patients have resectable tumors at the time of diagnosis. Therefore, the concept of effective multimodal therapy is needed, including adjuvant and neoadjuvant chemotherapy combined with surgery. In order to improve the postoperative survival rate and prognosis of patients, neoadjuvant therapy has been gradually carried out and clinical trials have been carried out in recent years, which has become a hot spot of concern. However, because there is still no exact standard treatment for pancreatic cancer in the world, the treatment in this area is still controversial. This paper reviews the current situation and future research prospects of adjuvant and neoadjuvant combined therapy for pancreatic cancer.

Keywords

Pancreatic Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, Drugs, Surgery, Prospect

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

根据最新相关报道, 胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)的患者数量一直在增加, 目前根据 2018 年美国癌症协会相关统计 PDAC 在世界上最常见的癌症中排名可能将排在第 11 位, 且 2018 年新增病例 55,440 例, 导致 44,330 人死亡[1]。PDAC 的重要性将会逐步增加, 因其流行率呈现出逐年上升趋势。虽然经过多年来的不断努力, PC 的治疗已经较之前有了很大的改善, 但是其预后仍然很差, 5 年生存率不足 10% [2]。现如今对于 PC 较为科学并且完整的治疗方法是手术将病灶尽可能切除, 然后术后辅以化疗, 这样对于 PC 的治疗可能会有一个较大的进展。现如今诊断方法近几年虽然取得了较大进展, 但 PC 的早期检测仍然是一个巨大的挑战[3]。因此, 根治性手术对该病的长期生存仍然起着关键作用。然而, 尽管从事这项研究的人们付出了巨大的努力, 但是手术的效果在大多数情况下是较为局限的, 因为绝大多数手术候选人都处于疾病的晚期。为了提升 PC 患者的生存预后, 迫切需要在多学科治疗策略和手术治疗(包括辅助和新辅助治疗)方面取得进展[4]。所以挑选一系列合适并且科学有效的治疗手段, 有助于减少疾病的转移以及扩散, 延长患者的生存时间, 对提高患者的生存质量具有重大的意义。

2. 术后辅助治疗的进展

目前有一部分随机对照试验证实, 广泛的切除病灶组织是 PC 的首选治疗方法, 但并不能确保后期的复发以及转移问题[5] [6]。所以癌切除后的生存结果, 然而手术虽然手术辅以化疗是使患者生存率得到提高的一种机会, 但由于大多数患者被诊断时已经为疾病的中、晚期, 使得姑息化疗成为大多数患者的主要治疗方法。尽管在手术技术和辅助化疗方面取得了重大进展, 但大多数患者在手术后复发, 最终也接受了姑息化疗。与其他类型的癌症相比较, 如结肠癌或者乳腺癌相比, 即使采用强化联合化疗, 其生存效益也非常有限; 即使采用最有效的综合化疗方案, 也只能适用于状态良好的选定患者。而努力优化

晚期疾病患者的症状控制,特别是胆汁引流、疼痛控制和营养这几个方面,可能会对疾病的治疗进展起促进作用。远处器官转移的早期复发提示存在隐匿性转移,即使在放射学上可切除的肿瘤中也是如此。因此,迫切需要开发有效的辅助治疗来减少 PC 术后的复发。为了阻止切除后的隐匿性转移或残留病变的生长,已经采取了两种策略。第一种方法是直接进行手术治疗,将肿瘤组织进行切除,然后在术后辅助药物治疗。第二种是手术前辅以化学药物治疗也就是新辅助治疗。这些方法统称为围手术期治疗。近几年,国际上已经通过使用白蛋白结合紫杉醇和纳米脂质体伊立替康[7]用于转移性的治疗[8]。目前进行术后辅助治疗还需要去从多方面综合考虑,是否能够延长患者的生存时间、为患者术后的生存质量的好坏还存在一定的争议,以上这些结论和证据还需要我们去通过进行高质量的研究以及实验来证明。

2.1. 药物单独治疗

由于吉西他滨是一种标准药物,在不可切除的 PC 病例中被证实有效[9],在日本的 JSAP-02 试验中得到了结果,该试验评估了吉西他滨治疗 3 个月,显示吉西他滨组患者的 DFS (中位数 DFS = 11.4 个月)明显长于仅手术组(中位数 DFS = 5.0 个月)(13 个月)。接下来,为了确定氟尿嘧啶(5-FU)与亚叶酸钙(5FU/LV)或吉西他滨哪个在 OS 方面更好,ESPAC-3 试验旨在比较佐剂 5FU/LV 与吉西他滨对切除的 PDAC 的生存益处[10]。结果表明,两组患者的 OS 无显著差异,5FU/LV 组为 23.0 个月,吉西他滨组为 23.6 个月。吉西他滨组严重不良事件发生率明显低于 5FU/LV 组($P < 0.001$)。这些结果支持吉西他滨应作为辅助治疗的标准药物的建议。GEST 研究的结果表明,在不能切除的 PDAC 的 OS 方面[11],而 S-1 (一种口服 5-氟尿嘧啶(5-FU)前体药物),在 JASPAC-01 研究中表明 S-1 在切除 PC 患者中显示出独特的优势,S-1 在日本被认为是 PC 患者管理的关键药物[12]。目前 S1 在进行肝细胞癌[13]、口腔癌[14]以及晚期胃癌[15]的临床治疗过程中已经取得了一定的进展和成效,特别是在 PC 术后治疗的这个方面也展现了良好的效果[16]。S1 与吉西他滨相比,两者各有其独到的药物疗效,JASAPC-01 研究被用来阐明在接受 PDAC 切除的患者中,S1 作为辅助化疗与吉西他滨相比用途广泛。令人惊讶的是,在切除的 PDAC 病例中,佐剂 S1 导致 OS (5 年 44.1%)和 DFS 显著高于单独使用吉西他滨(5 年 24.4%) [17] [18]。从那时起,对切除的 PC 进行 S1 辅助治疗在日本和其他几个亚洲国家已经成为切除 PC 的标准护理。

2.2. 药物联合辅助化疗

在欧洲目前进行了 ESPAC-4 试验,目的就是为比较标准吉西他滨辅助治疗与吉西他滨和卡培他滨联合辅助化疗两者的治疗效果[19]。吉西他滨加卡培他滨组患者的最低生存时间为 28.0 个月,吉西他滨组为 25.5 个月(风险比 = 0.82),吉西他滨加卡培他滨组患者的 MOS 值明显高于吉西他滨组($P = 0.032$)。然而,在另一项研究中,与单独使用吉西他滨相比,吉西他滨联合卡培他滨治疗不能切除的 PDAC 在 OS 方面并没有显示出优势。然而,这种联合方案通常被用作辅助治疗,并可能成为切除 PDAC 患者的治疗标准[20]。然而,在佐剂环境中,吉西他滨加厄洛替尼并没有显示出比单一药物吉西他滨更好的生存益处。在日本目前正在进行 JSAP-04 研究(UMIN00004410),是以比较吉西他滨和吉西他滨加 S1 作为切除的 PDAC 的辅助治疗方法。然而,虽然患者招募已经完成,但这项试验目前还没有完全开展,所以对于最终结果目前还未可知。对于转移性 PDAC,OS 显著长于吉西他滨[21]。在辅助治疗中,改良 FOLFIRINOX 辅助治疗的患者的中位 OS 为 54.4 个月,显著长于标准吉西他滨辅助治疗的患者(24 个月)。这些结果表明,对于不能切除的 PDAC,并不是所有有效方案都能作为辅助治疗。值得注意的是,在接受吉西他滨治疗的 PDAC 切除病例中,OS 一直在逐渐改善。存在以下几个原因的可能性,包括严格的患者选择和复发后治疗的改进,以及患者具有较少其他基础疾病以及高位因素的存在,导致切除后患者生存期的延长。

3. 手术治疗

早期手术被认为是潜在可切除的 PDAC 的黄金标准策略。当然, 尽管根治性切除是 PDAC 长期生存的关键干预措施, 但要问的问题是, 手术是否应该总是在其他治疗方式之前进行(手术优先)。在可切除的 PDAC 患者中, 一些不符合辅助治疗条件的患者仍然可以从治疗中获得有限的好处。在手术时, 大约有很小一部分存在着不可治愈的因素的患者被排除在辅助治疗之外, 这些因素包括放射阴性转移或那些低估了局部扩展的患者。一部分的切除患者中, 手术后没有足够恢复的患者也被排除在外[22]。此外, 由于血清肿瘤标志物持续升高, 一些患者也被排除在外。所以我们有必要去寻找更多较为科学的方法用来治疗疾病。目前随着腹腔镜技术的面世以及发展, 经过多年的实验研究, 关于腹腔镜治疗相关疾病, 对于外科手术的帮助有着极其重要的意义, 但是腹腔镜技术对操作者的技术提出了挑战, 需要我们不断进步, 就现在而言腹腔镜胰十二指肠切除术(Laparoscopic pancreaticoduodenectomy, LPD)是仍然是一种极具挑战性的手术[23]。LPD 于 1994 年首次被描述, 在大多数胰腺手术中一直处于有利地位。现在随着技术的进步, LPD 已被全球接受。通过开放性胰十二指肠切除术(Open pancreaticoduodenectomy, OPD)和 LPD 之间的比较研究表明, LPD 的失血减少, 手术时间延长, 术后并发症发生率相似, 疼痛减轻, 住院时间缩短。在大多数研究中, 收获的淋巴结数量也有所增加, 并且 LPD 的无瘤切除术相似。LPD 是一种安全的手术, 具有通常与腹腔镜手术相关的许多优点[24]。腹腔镜技术的介入在许多方面可以让患者更大程度上容易接受, 并且对于患者的预后以及不同于传统手术给予患者更大的伤口, 在一定程度上减少了患者术后感染以及并发症的发生。尽管上面讨论的关于辅助化疗的证据是 PDAC 切除和完全康复的金标准, 但可切除的 PDAC 并不等于切除的 PDAC。因此, 作为可切除的 PDAC 的一线治疗, 一期手术是否是一种最佳的治疗策略仍存在争议, 还需要继续进行更多相关研究来证明。

4. 新辅助治疗

通过手术治疗的过程中可能存在着残留病变的隐匿性转移或病变, 术前应用化疗和/或放射治疗作为新的辅助治疗。新辅助治疗被认为是目前治疗 PDAC 的一种有前途的替代策略之一。越来越多的人接受新辅助治疗来治疗局限性的 PDAC, 但治疗的类型和持续时间仍然存在争议。目前, 两种常见的主要全身疗法是吉西他滨 - 那普利紫杉醇或 FOLFIRINOX。假设达到更高的切缘阴性和/或结节阴性切除率[25], 这对患者的长期生存以及预后相当重要。与预先手术和随后的辅助治疗相比, 新辅助治疗的潜在优势是几乎所有患者都立即接受全身治疗, 而不受手术的影响, 包括由于手术后频繁发生的并发症而恢复不足。且 NSQIP 的一项研究确定了 1562 名接受新辅助治疗的 PC 患者[26]。接受新辅助治疗的患者与先手术的患者相比, 得出相关数据表明新辅助化疗与降低胰瘘发生率有关。而新辅助治疗的最终优势是能够监测治疗反应。与辅助治疗中没有肿瘤残留来评估治疗反应不同, 在新辅助治疗中, 对治疗的反应可以被监测, 治疗可以相应地改变。所以即使在可切除的 PDAC 根治性切除后, 在某些情况下也会发生即刻早期复发。肝脏复发是早期复发的主要形式这一发现表明, 手术时可能存在放射阴性的微转移, 手术前理想的治疗方法是全身化疗[27]。目前, 存在两种常见的主要全身疗法是吉西他滨 - 那普利紫杉醇或 FOLFIRINOX, 尽管两种药物的常见毒性不同, 但 III 级和 IV 级毒性的发生率相似[28], 目前还没有明确的更好的治疗方案。所以进一步治疗的优越性还有待继续研究。目前这种治疗方法存在两个方面, 这两个方面有利有弊, 采用观察期作为新辅助策略的一部分, 可以有效的避免侵袭性肿瘤患者不必要的开腹手术, 这些患者术后预后可能很差。相反, 一些患者可能会因为坚持新辅助治疗的观察期而失去根治手术的机会之窗。然而, 由于这些问题仍然是假设性的, 新辅助治疗的有效性应该通过与预先手术后辅助治疗的标准策略进行适当的比较来评估和证明。研究证明新辅助治疗已成为可手术治疗的 PDAC 患者的首选治疗方法,

但仍处于起步阶段, 对于该治疗方法的应用、评估和优化仍有许多有待了解的地方。

5. 辅助与新辅助治疗未来前景

目前两者综合治疗方案改善了 PDAC 的疗效, 世界各地的专家一致认为, 多学科治疗方法是有益的。而且就目前许多研究以及相关证据得出的结论, PC 手术(主要是以新型腹腔镜技术为主)的可行性以及安全性也得到了多方面的验证, 并且与现代联合放化疗、新辅助化疗以及分子靶向治疗等方式相结合[29], 能够提高 PC 患者的预后以及生存率, 为更多的 PC 患者带去了生存的希望。虽然高级别的证据仍然很少。这种新型的治疗方法在常规治疗中应用, 越来越多的证据表明这种治疗方法在 PDAC 中具有优势。然而, 最有效的方案(化疗、放化疗或其组合)需要在未来的随机试验中进行评估[30]。在辅助和新辅助治疗方面以及手术的联合的多学科进展可以进一步改善计划中的 PDAC 切除的生存结果。简而言之, PC 的治疗是一项比较困难的综合性问题, 需要我们进行多学科之间的相互交流以及相互学习, 充分地认识到自己的不足, 取长补短, 进一步地去实现现代医学背景下 PC 的个体化治疗, 进行更多的研究, 尽管 PDAC 仍然是一种具有挑战性的疾病, 但随着不断的科学创新和转化性临床试验, 结果有可能大幅改善, 这将需要更多的探索和更多的实验。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2018) Cancer Statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- [2] Van Hilst, J., de Rooij, T., Bosscha, K., et al. (2019) Laparoscopic versus Open Pancreatoduodenectomy for Pancreatic or Periampullary Tumours (LEOPARD-2): A Multicentre, Patient-Blinded, Randomised Controlled Phase 2/3 Trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **4**, 199-207. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30004-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30004-4)
- [3] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., et al. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [4] 贾臻, 张火俊. 胰腺癌新辅助与辅助放疗进展[J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27(2): 105-109.
- [5] Pedrazzoli, S., Dicarolo, V., Dionigi, R., et al. (1998) Standard versus Extended Lymphadenectomy Associated with Pancreatoduodenectomy in the Surgical Treatment of Adenocarcinoma of the Head of the Pancreas: A Multicenter, Prospective, Randomized Study. *Annals of Surgery*, **228**, 508-517. <https://doi.org/10.1097/0000658-199810000-00007>
- [6] Jang, J.Y., Kang, M.J., Heo, J.S., et al. (2014) A Prospective Randomized Controlled Study Comparing Outcomes of Standard Resection and Extended Resection, Including Dissection of the Nerve Plexus and Various Lymph Nodes, in Patients with Pancreatic Head Cancer. *Annals of Surgery*, **259**, 656-664. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000384>
- [7] Wang-Gillam, A., Li, C.P., Bodoky, G., et al. (2016) Nanoliposomal Irinotecan with Fluorouracil and Folinic Acid in Metastatic Pancreatic Cancer after Previous Gemcitabine-Based Therapy (NAPOLI-1): A Global, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *Lancet*, **387**, 545-557. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00986-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00986-1)
- [8] Neoptolemos, J.P., Kleeff, J., Michl, P., et al. (2018) Therapeutic Developments in Pancreatic Cancer: Current and Future Perspectives. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 333-348. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0005-x>
- [9] Oettle, H., Neuhaus, P., Hochhaus, A., et al. (2013) Adjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and Long-Term Outcomes among Patients with Resected Pancreatic Cancer: The CONKO-001 Randomized Trial. *JAMA—The Journal of the American Medical Association*, **310**, 1473-1481. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.279201>
- [10] Neoptolemos, J.P., Stocken, D.D., Bassi, C., et al. (2010) Adjuvant Chemotherapy with Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection: A Randomized Controlled Trial. *JAMA—The Journal of the American Medical Association*, **304**, 1073-1081. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1275>
- [11] Okusaka, T., Miyakawa, H., Fujii, H., et al. (2017) Updated Results from GEST Study: A Randomized, Three-Arm Phase III Study for Advanced Pancreatic Cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **143**, 1053-1059. <https://doi.org/10.1007/s00432-017-2349-y>
- [12] Sudo, K., Nakamura, K. and Yamaguchi, T. (2014) S-1 in the Treatment of Pancreatic Cancer. *World Journal of Gas-*

- troenterology*, **20**, 15110-15118. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15110>
- [13] Huang, W.K., You, L.N., Yang, S.F., *et al.* (2017) S-1 for Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review of the Literature. *Contemporary Oncology*, **21**, 16-20. <https://doi.org/10.5114/wo.2017.66653>
- [14] Harada, K., Ferdous, T. and Ueyama, Y. (2017) Therapeutic Strategies with Oral Fluoropyrimidine Anticancer Agent, S-1 against Oral Cancer. *The Japanese Dental Science Review*, **53**, 61-77. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2016.11.001>
- [15] Yen, H.-H., Chen, C.-N., Yeh, C.-C. and Lai, I.R. (2021) Adjuvant Tegafur-Uracil (UFT) or S-1 Monotherapy for Advanced Gastric Cancer: A Single Center Experience. *World Journal of Surgical Oncology*, **19**, Article No. 124. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02233-2>
- [16] Shinkawa, H., Uenishi, T., Takemura, S., *et al.* (2015) Adjuvant S-1 Chemotherapy after Surgical Resection for Pancreatic Adenocarcinoma. *Hepato-Gastroenterology*, **62**, 169-174.
- [17] Maeda, A., Boku, N., Fukutomi, A., *et al.* (2008) Randomized Phase III Trial of Adjuvant Chemotherapy with Gemcitabine versus S-1 in Patients with Resected Pancreatic Cancer: Japan Adjuvant Study Group of Pancreatic Cancer (JASPAC-01). *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **38**, 227-229. <https://doi.org/10.1093/jjco/hym178>
- [18] Uesaka, K., Boku, N., Fukutomi, A., *et al.* (2016) Adjuvant Chemotherapy of S-1 versus Gemcitabine for Resected Pancreatic Cancer: A Phase 3, Open-Label, Randomised, Non-Inferiority Trial (JASPAC 01). *Lancet*, **388**, 248-257. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30583-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30583-9)
- [19] Neoptolemos, J.P., Palmer, D.H., Ghaneh, P., *et al.* (2017) Comparison of Adjuvant Gemcitabine and Capecitabine with Gemcitabine Monotherapy in Patients with Resected Pancreatic Cancer (ESPAC-4): A Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. *Lancet*, **389**, 1011-1024. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32409-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32409-6)
- [20] Cunningham, D., Chau, I., Stocken, D.D., *et al.* (2009) Phase III Randomized Comparison of Gemcitabine versus Gemcitabine Plus Capecitabine in Patients with Advanced Pancreatic Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 5513-5518. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.2446>
- [21] Conroy, T., Desseigne, F., Ychou, M., *et al.* (2011) FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **364**, 1817-1825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923>
- [22] 冯清波, 王小东, 刘同泰, 高媛, 姚捷. 可能切除胰腺癌新辅助治疗的现状与进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2020, 26(8): 632-635.
- [23] Maher, H., Jin, W., Mou, Y. and Davies, H. (2017) The Prospective of Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy for Cancer Management. *Chinese Clinical Oncology*, **6**, Article No. 8. <https://doi.org/10.21037/cco.2017.01.03>
- [24] Merkow, J., Panizza, A. and Edil, B.H. (2015) Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy: A Descriptive and Comparative Review. *Chinese Journal of Cancer Research*, **27**, 368-375.
- [25] Evans, D.B., Varadhachary, G.R., Crane, C.H., *et al.* (2008) Preoperative Gemcitabine-Based Chemoradiation for Patients with Resectable Adenocarcinoma of the Pancreatic Head. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 3496-3502. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.8634>
- [26] Cooper, A.B., Parmar, A.D., Riall, T.S., *et al.* (2015) Does the Use of Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Adenocarcinoma Increase Postoperative Morbidity and Mortality Rates? *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **19**, 80-87. <https://doi.org/10.1007/s11605-014-2620-3>
- [27] Matsumoto, I., Murakami, Y., Shinzeki, M., *et al.* (2015) Proposed Preoperative Risk Factors for Early Recurrence in Patients with Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma after Surgical Resection: A Multi-Center Retrospective Study. *Pancreatology*, **15**, 674-680. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.09.008>
- [28] Sohal, D.P.S., Duong, M., Ahmad, S.A., *et al.* (2021) Efficacy of Perioperative Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **7**, 421-427. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7328>
- [29] 白燕南, 严茂林. 胰腺癌综合诊治指南(2018 版)外科相关部分解读[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2018, 25(6): 669-672.
- [30] Liu, X., Li, Z. and Wang, Y. (2021) Advances in Targeted Therapy and Immunotherapy for Pancreatic Cancer. *Advanced Biology*, **5**, e1900236. <https://doi.org/10.1002/adbi.201900236>