



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.002
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.002
China Journal of General Surgery, 2023, 32(3):327-335.

· 专题研究 ·

可切除或交界可切除胰腺癌新辅助治疗与优先手术疗效及安全性 Meta 分析

牛河源, 郭艳, 张明, 李军, 孟兴凯

(内蒙古医科大学附属医院 肝胆胰脾外科, 内蒙古 呼和浩特 010000)

摘要

背景与目的: 随着多学科治疗模式的发展及精准医学的兴起, 新辅助治疗 (NAT) 可以改善非转移性胰腺癌的根治性切除率已基本达成共识, 然而, 由于缺乏结论性的随机对照试验, 其在可切除及交界可切除患者中的作用仍有争议。因此, 本研究通过 Meta 分析的方法比较可切除或交界可切除胰腺癌 NAT 后手术与优先手术两种治疗模式的有效性 & 安全性, 为临床提供循证参考。

方法: 检索多个国内外数据库, 搜集关于可切除或交界可切除胰腺癌 NAT 与优先手术的临床随机对照试验 (RCT), 检索时限均从建库至 2022 年 11 月 29 日。应用 Cochrane 系统评价方法评价纳入研究, 对同质研究采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。

结果: 最终共纳入 7 个 RCT 研究, 共计 938 例患者。其中 NAT 组 466 例, 优先手术组 472 例。Meta 分析结果显示, 与优先手术组比较, NAT 组 R₀ 切除率增加 ($RR=1.65, 95\% CI=1.35\sim 2.02, P<0.000\ 01$), 阳性淋巴结发生率降低 ($RR=0.67, 95\% CI=0.52\sim 0.85, P=0.001$), 手术切除率降低 ($RR=0.91, 95\% CI=0.84\sim 0.98, P=0.02$), 而中位生存时间 ($MD=4.95, 95\% CI=-3.26\sim 13.15, P>0.05$), 手术并发症发生率差异无统计学意义 ($RR=1.19, 95\% CI=0.97\sim 1.46, P>0.05$)。

结论: 对于可切除或交界可切除胰腺癌, NAT 可增加 R₀ 切除率, 降低阳性淋巴结发生率, 降低手术切除率。关于 NAT 是否能提高可切除或交界可切除胰腺癌患者的总生存率, 仍需要更多高质量的多中心随机对照试验予以验证。

关键词

胰腺肿瘤; 肿瘤辅助疗法; 外科手术; Meta 分析
中图分类号: R735.9

Meta-analysis of efficacy and safety of neoadjuvant therapy versus priority surgery for resectable or borderline resectable pancreatic cancer

NIU Heyuan, GUO Yan, ZHANG Ming, LI Jun, MENG Xingkai

(Department of Hepatobiliary Pancreato-Splenic Surgery, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China)

基金项目: 内蒙古自治区草原英才创新人才团队基金资助项目 (060073); 内蒙古医科大学附属医院重大课题基金资助项目 (NYFYZD2014005); 内蒙古医科大学科技百万工程联合基金资助项目 [YKD2020KJBW (LA) 027]。

收稿日期: 2022-12-26; **修订日期:** 2023-01-30。

作者简介: 牛河源, 内蒙古医科大学附属医院住院医师, 主要从事肝胆胰脾相关基础与临床应用方面的研究。

通信作者: 李军, Email: ljdoctor1982@163.com; 孟兴凯, Email: mxk6788@126.com

Abstract

Background and Aims: With the development of multidisciplinary treatment modalities and the rise of precision medicine, there is a general consensus that neoadjuvant therapy (NAT) can improve the radical resection rate of non-metastatic pancreatic cancer. However, due to the lack of conclusive randomized controlled trials, its role in resectable and borderline resectable patients is still controversial. Therefore, this study was conducted to compare the effectiveness and safety of surgical resection after NAT versus upfront surgery in resectable or borderline resectable pancreatic cancer patients using a Meta-analysis approach, so as to provide evidence-based reference for clinical practice.

Methods: Randomized controlled trials (RCTs) on NAT and upfront surgery for resectable or borderline resectable pancreatic cancer were searched from several domestic and international databases. The search time limit was from the establishment of the database to November 29, 2022. Cochrane systematic review method was used to evaluate the included studies, and RevMan 5.4 software was used for Meta-analysis of homogeneous studies.

Results: A total of 7 RCTs with 938 patients were finally included. Among them, there were 466 patients in NAT group and 472 patients in upfront surgery group. The results of Meta-analysis showed that compared with upfront surgery group, the NAT group had an increased R_0 resection rate ($RR=1.65$, $95\% CI=1.35-2.02$, $P<0.000 01$), a decreased incidence of positive lymph nodes ($RR=0.67$, $95\% CI=0.52-0.85$, $P=0.001$), and a decreased surgical resection rate ($RR=0.91$, $95\% CI=0.84-0.98$, $P=0.02$), while there was no statistically significant difference in median survival time ($MD=4.95$, $95\% CI=-3.26-13.15$, $P>0.05$) or the incidence of surgical complications ($RR=1.19$, $95\% CI=0.97-1.46$, $P>0.05$).

Conclusion: For resectable or borderline resectable pancreatic cancer, NAT can increase the R_0 resection rate, reduce the incidence of positive lymph nodes, and decrease the surgical resection rate. Whether NAT can improve the overall survival rate of patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer still needs to be verified by more high-quality multicenter randomized controlled studies.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Neoadjuvant Therapy; Surgical Procedures, Operative; Meta-Analysis

CLC number: R735.9

胰腺癌起病隐匿、进展迅速，具有高侵袭性、高转移性、高复发率的特点，是恶性程度最高的消化道肿瘤之一^[1]。近年来，随着手术技术的提高及能量平台的普及，手术切除率以及围术期安全性等方面均有了明显提高，但胰腺癌患者总体生存改善甚微，5年总生存率不足10%^[2]。尽管目前手术切除仍是治愈胰腺癌患者的唯一治疗方式，但外科医生逐渐认识到胰腺癌是一种系统性全身性疾病，仅仅通过扩大切除、联合血管重建等以期追求局部形态学的根治切除往往达不到肿瘤生物学根治的效果，联合进行系统的全身治疗以期达成生物学层面的获益或许才是改善治疗效果获得长期生存的方向和趋势^[3]。因此，胰腺癌治疗理念也逐步由“Surgery First”向多学科综合治疗协作模式转变。近年来，新辅助治疗（neoadjuvant therapy, NAT）在可切除及交界可切除胰腺癌中的

应用逐渐成为热点。相关研究^[4]表明，NAT可明显提高胰腺癌根治性切除率。

美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）指南基于肿瘤有无远处转移及肿瘤与血管的关系，将胰腺癌分为可切除胰腺癌（borderline resectable pancreatic cancer, RPC）、交界可切除胰腺癌（borderline resectable pancreatic cancer, BRPC）、局部进展期胰腺癌（locally advanced pancreatic cancer, LAPC）和合并远处转移的胰腺癌四大类^[5]。目前，诸多指南共识均建议对于BRPC及具有高危因素的RPC，如血清CA19-9水平明显升高，肿瘤较大、区域淋巴结肿大、体质量明显减轻及伴有剧烈疼痛症状者均应行NAT^[5-8]。相反，相关研究表明，在进行NAT过程中，可能由于肿瘤发生进展进而错失手术机会；另一方面，NAT的应用使得肿瘤周围发

生局部纤维化及组织粘连,增加手术难度。目前,NAT对改善胰腺癌患者预后的作用一直面临诸多质疑,尚无大型前瞻性随机对照研究证据支持,临床对相关指南依从性不高。基于上述,本文对已发表的针对可切除或交界可切除胰腺癌NAT与优先手术的随机对照研究进行分析,探讨两种治疗模式的有效性及安全性,为临床实践提供更有力的参考依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、The Cochrane Library(2022年10期)、WanFang Data、CNKI数据库,维普数据库。搜集关于可切除或交界可切除胰腺癌NAT与优先手术的临床随机对照试验,检索时限均从建库至2022年11月29日。英文检索词为:“Pancreatic Cancer”“Neoadjuvant Chemotherapy”“Neoadjuvant Chemoradiotherapy”“Surgery”等。中文检索词为:“胰腺癌”“新辅助治疗”“手术”。检索均遵循Cochrane Handbook,对目标疾病和干预措施两个层面均采用主题词与自由词检索相结合的方式。

1.2 研究资料纳入及排除标准

纳入标准:(1)研究类型为随机对照研究;(2)研究对象为可切除或交界可切除胰腺癌的患者;(3)NAT组与优先手术组对比研究;(4)如果研究是基于重叠的患者,则纳入最新的或完整的研究。排除标准:(1)研究设计不是以NAT对比优先手术作为干预措施的研究;(2)摘要、综述、个案报道及重复发表的文章;(3)无法获取全文的研究;(4)分析数据不全或缺失,无法与原作者取得联系的研究;(5)研究的结局指标与本研究关注指标不一致;(6)非中英文文献。

1.3 文献筛选和资料提取

由两位评价员独立进行文献筛选和资料提取,并交叉核对,若遇分歧,则通过讨论判断进一步明确。采用预先制定的数据提取表进行资料提取,包括:(1)纳入研究的基本信息,即研究题目、作者姓名、发表时间等;(2)研究对象的基本特征,即各组的例数、年龄、性别等;(3)干预措施的具体细节和随访时间;(4)偏倚风险评价的关键要素;(5)所关注的结局指标和结果测量数据。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane系统评价手册5.1.0版RCT质量

评价工具进行质量评价对偏倚风险评估,可从Cochrane协作网(<http://handbook.cochrane.org>)获得,评价项目包括随机化分组、分配隐藏、参与者盲法、盲态结局评价、结局数据缺失、选择性结局报告和其他偏倚来源等七大项。根据文献显示的信息评估这些评价项目,分为低风险、高风险和不清楚。

1.5 统计学处理

采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。计量资料采用均数差(MD)为效应指标,计数资料采用比值比(RR)为效应指标,各效应量均给出其点估计值和95%CI。采用 χ^2 检验评估各研究结果间的统计学异质性(检验水准为 $\alpha=0.1$),同时结合 I^2 定量判断异质性的程度。若各研究间无统计学异质性($I^2<50%$, $P>0.05$),采用固定效应模型进行Meta分析;若各研究间存在统计学异质性($I^2\geq 50%$, $P<0.05$),则通过依次去除单个文献进行敏感度分析进一步分析异质性来源,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行Meta分析。Meta分析的检验水准设为 $\alpha=0.05$ 。采用漏斗图分析其发表偏倚。由于纳入文献提供的数据存在一定的局限性,无法根据患者年龄、性别、NAT方案、肿瘤可切除性等进行亚组分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初次检出文献3 875篇,通过文献管理软件及手动剔除重复文献1 740篇,获得英文文献1 869篇,中文文献266篇,通过阅读文章题目及摘要,共排除3 064篇不符合要求的文献,全文阅读后排除64篇(排除综述与评论、非临床随机对照研究、重复发表论文及干预措施不符),再次排除纳入研究对象不符、干预措施不符及基线可比性差的文献,最终纳入7个RCT研究^[9-15],共938例患者,文献筛选流程及结果见图1,纳入研究的基本特征见表1。

2.2 纳入研究的偏倚风险评价

采用Cochrane手册针对RCT的偏倚风险评价工具对纳入文献进行质量评价,偏倚风险评价结果如图2。由于研究的特殊性,研究者及受试者均无法实现双盲,7项研究^[9-15]均表述了随机序列的产生方法,并进行了充分的分配隐藏,均报告了评估者对于研究结果的盲法评价,结果数据均完整,随访偏倚和报告偏倚均属于低风险,未发现其他风险。

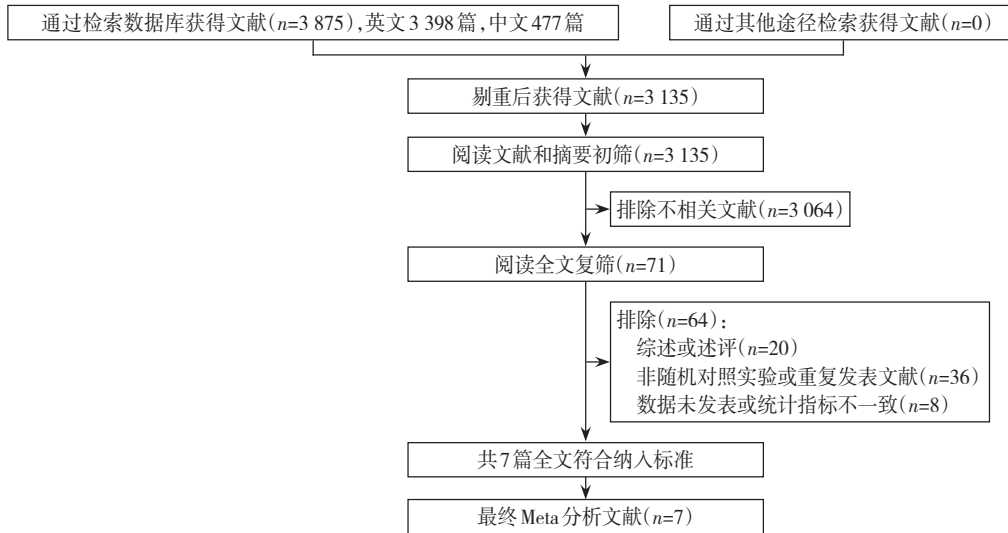


图 1 文献筛选流程

Figure 1 Literature screening process

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic information of the included studies

研究	年份	国家	研究类型	NAT组			优先手术组			胰腺癌类型	NAT方案	随访时间(月)
				n	年龄(岁)	性别(男/女)	n	年龄(岁)	性别(男/女)			
Ghaneh, 等 ^[9]	2020	英国	随机II期研究	56	65	26/30	32	61	13/19	交界可切除	吉西他滨+顺铂8周	12
Golcher, 等 ^[10]	2015	德国	随机II期	33	62.5	18/15	33	65.1	17/16	可切除	吉西他滨+顺铂6周	36
Casadei, 等 ^[11]	2015	意大利	随机研究	18	71.5	8/10	20	67.5	14/6	可切除	吉西他滨6周, 放疗6周	3
Versteij, 等 ^[12]	2022	荷兰	随机III期	119	66	64/55	127	67	74/53	可切除+交界可切除	吉西他滨6周	59
Jang, 等 ^[13]	2018	韩国	随机II/III期	27	59.4	17/10	23	58.9	15/8	交界可切除	吉西他滨5周	24
Motoi, 等 ^[14]	2019	日本	随机II/III期	181	未报道	未报道	181	未报道	未报道	未报道	吉西他滨6周	60
Reni, 等 ^[15]	2018	意大利	随机II/III期	32	66	25/7	56	67	27/29	可切除	吉西他滨+顺铂+表柔比星+卡培他滨12周	55.4

	随机序列产生(选择偏倚)	分配隐藏(选择偏倚)	对研究和受试者施盲(实施偏倚)	研究结局的盲法评价(测量偏倚)	不完全结局数据(随访偏倚)	选择性报告研究结果(报告偏倚)	其他偏倚
Casadei, 等 ^[11]	+	+	+	+	+	+	?
Ghaneh, 等 ^[9]	+	+	+	+	+	+	?
Golcher, 等 ^[10]	+	+	+	+	+	+	?
Jang, 等 ^[13]	+	+	+	+	+	+	?
Motoi, 等 ^[14]	+	+	+	+	+	+	?
Reni, 等 ^[15]	+	+	+	+	+	+	?
Versteij, 等 ^[12]	+	+	+	+	+	+	?

图 2 偏倚风险评价图

Figure 2 Assessment of risk of bias

2.3 Meta分析结果

2.3.1 中位生存时间 共纳入 3 个 RCT 研究^[11-12, 15], 各研究之间存在异质性 ($P=0.12$, $I^2=52%$), 通过依次去除单个文献进行敏感度分析, 最终未找到异质性来源, 但各研究之间未见方法学及临床异质性, 采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示, NAT 组的中位生存时间在 15.7 个月到 38.2 个月之间变化, 而优先手术组在 14.3~27.5 个月之间变化。NAT 组与优先手术组中位生存时间差异无统计学意义 ($MD=4.95$, $95\% CI=-3.26\sim13.15$, $P>0.05$) (图 3)。

2.3.2 手术切除率 共纳入 6 个 RCT 研究^[9-14], 各研究间不存在异质性 ($P=0.29$, $I^2=19%$), 采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示, 与优先手术组比较, NAT 组手术切除率降低, 差异有统计学意义 ($RR=0.91$, $95\% CI=0.84\sim0.98$, $P=0.02$) (图 4)。

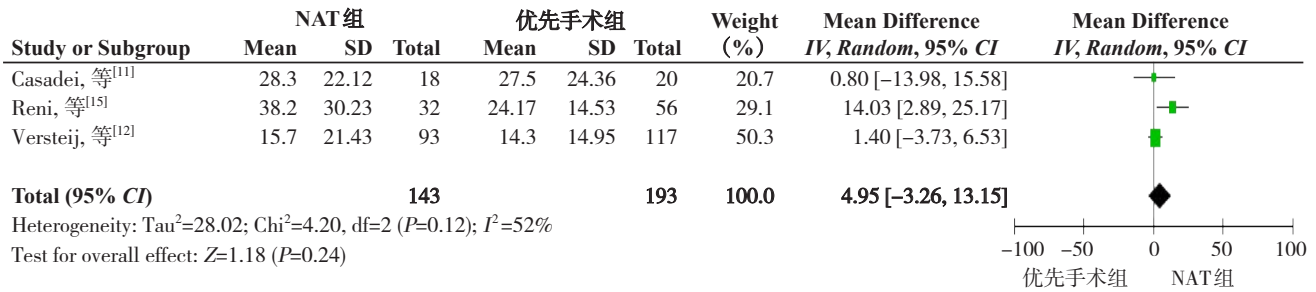


图3 两组中位生存时间的Meta分析

Figure 3 Meta-analysis of median survival time between the two groups

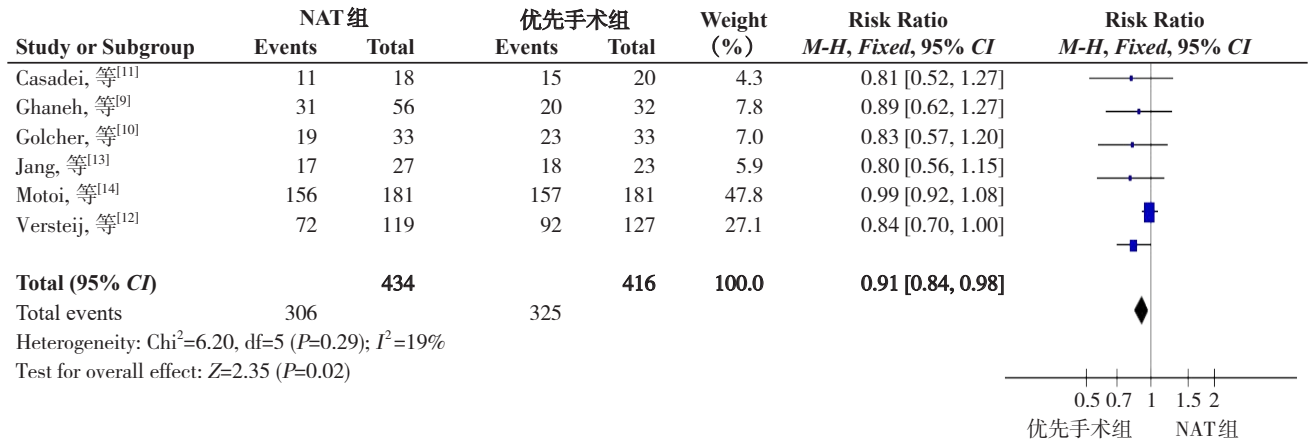


图4 两组手术切除率的Meta分析

Figure 4 Meta-analysis of surgical resection rates between the two groups

2.3.3 R₀切除率 共纳入6个RCT研究^[9-13, 15], 各研究间不存在异质性 (P=0.57, I²=0%), 采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示, 与优先

手术组比较, NAT组R₀切除率增加, 差异有统计学意义 (RR=1.65, 95% CI=1.35~2.02, P<0.000 01) (图5)。

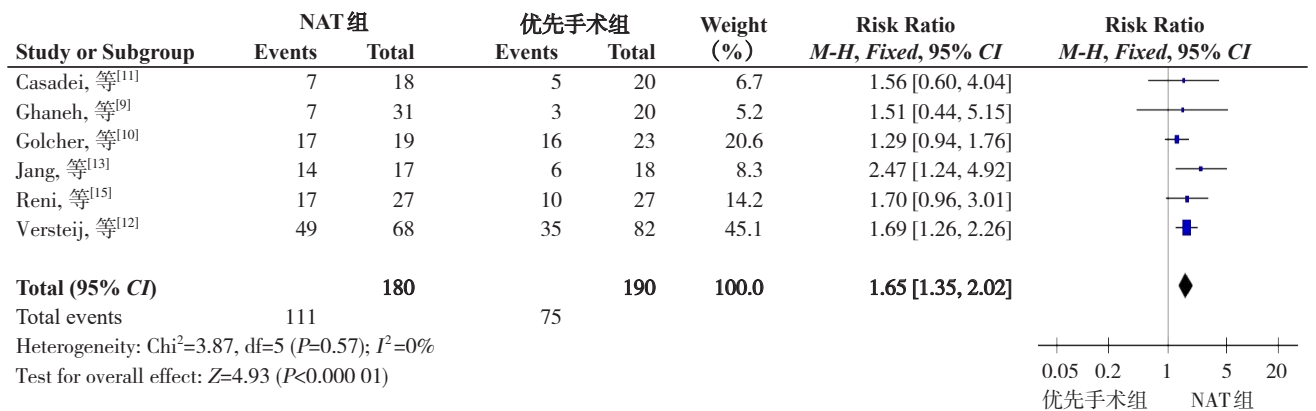


图5 两组R₀切除率的Meta分析

Figure 5 Meta-analysis of R₀ resection rates between the two groups

2.3.4 阳性淋巴结发生率 共纳入6个RCT研究^[10-15], 各研究之间存在异质性 (P=0.006, I²=69%), 以上述方法依次去除单个文献进行敏感度分析, 最终未找到异质性来源, 各研究之间未见方法学

及临床异质性, 采用随机效应模型进行分析。Meta分析结果显示, 与NAT组比较, 优先手术组可增加阳性淋巴结发生率, 结果具有统计学意义 (RR=0.67, 95% CI=0.52~0.85, P=0.001) (图6)。

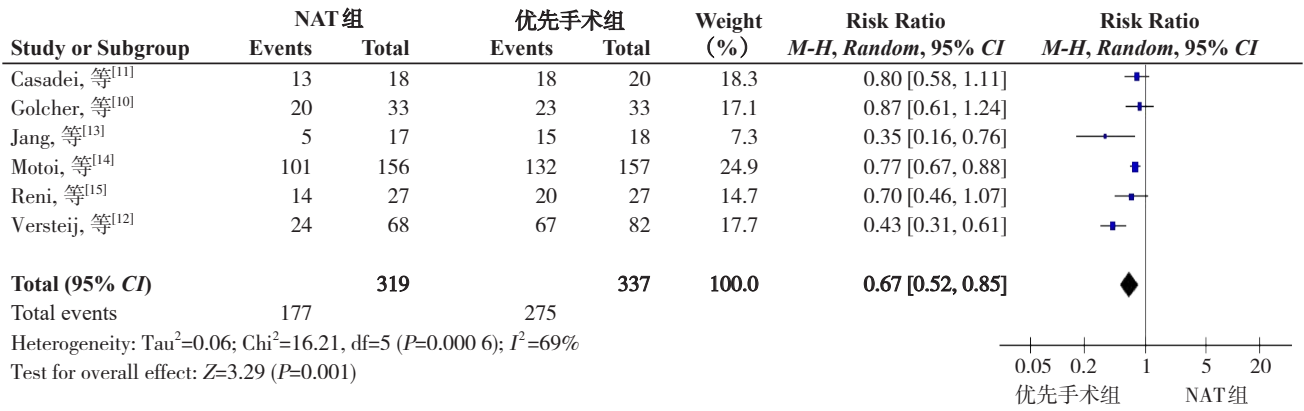


图6 两组阳性淋巴结发生率的Meta分析

Figure 6 Meta-analysis of incidence rates of positive lymph nodes between the two groups

2.3.5 主要手术并发症发生率 共纳入4个RCT研究^[11-13, 15], 各研究间不存在异质性 ($P=0.33, I^2=12%$), 采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示, NAT组主要手术并发症发生率在0.11%~0.68%之间

变化, 而优先手术组在0.18%~0.66%之间变化。NAT组与优先手术组的主要手术并发症发生率差异无统计学意义 ($RR=1.19, 95% CI=0.97\sim 1.46, P>0.05$) (图7)。

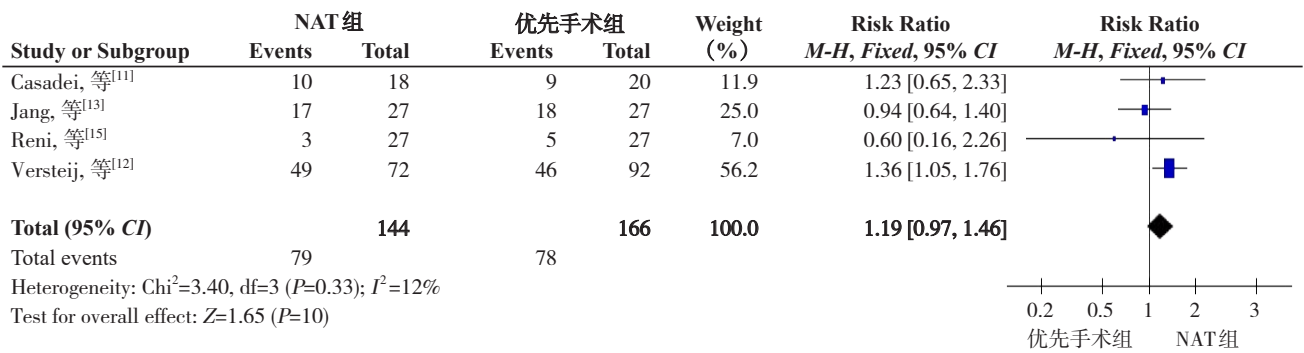


图7 两组主要手术并发症的Meta分析

Figure 7 Meta-analysis of incidence rates of main surgical complications between the two groups

2.4 发表偏倚

以R₀切除率进行漏斗图分析, 图中显示趋势大致对称, 呈倒漏斗形, 认为发表偏倚的可能性较小, 结论可靠 (图8)。

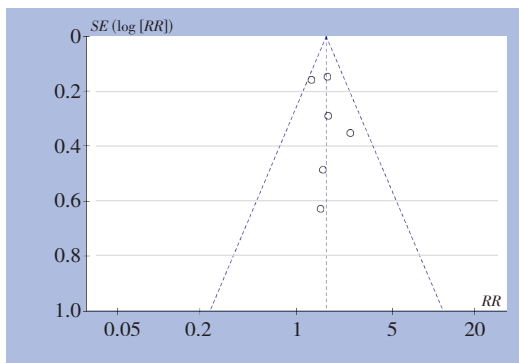


图8 R₀切除率漏斗图

Figure 8 Funnel plot of R₀ resection rate

3 讨论

近年来, 随着多学科联合诊疗模式的逐渐兴起, 胰腺癌综合治疗的理念和手段不断进步, NAT在胰腺癌综合治疗中日益受到重视。越来越多的证据^[16-17]表明, NAT有助于提高R₀切除率以期改善患者远期预后。本研究结果显示, NAT可增加R₀切除率, 降低阳性淋巴结发生率, 降低手术切除率, 但在中位生存时间, 手术并发症差异无统计学意义。而既往相关Meta分析纳入文献大多为非随机对照试验^[18-19], 研究质量较差, 异质性较高, 偏倚风险较大, 本研究纳入了更多高质量的研究, 且纳入研究通过Cochrane手册针对RCT的偏倚风险评价工具进行严格的评估, 结果具有更高的可靠性。

在R₀切除率及阳性淋巴结发生率方面,本研究表明,在接受NAT的可切除或交界可切除胰腺癌患者可得到显著改善。近期的相关研究^[20]表明,NAT可以使部分肿瘤可明显缩小降期,降低肿瘤细胞活性,使其在术中不易扩散,同时NAT抑制肿瘤的局部淋巴结转移及远处转移。Jung等^[21]在其近期进行的一项Meta分析研究表明,NAT组R₀切除率显著高于优先手术组(81.7% vs. 58.7%, $P<0.000\ 01$),阳性淋巴结切除率显著低于US组(46.4% vs. 78.0%, $P<0.000\ 01$),与本研究结果一致。

在手术切除率方面,本研究表明,与直接手术相比,NAT可显著降低手术切除率。相关研究表明:由于胰腺癌肿瘤组织呈乏血供表现、肿瘤实质纤维组织含量多,直接影响化疗药物的局部有效浓度,使得肿瘤对放疗、化疗敏感度较低,现有的前瞻性NAT方案的有效率仅为20%左右^[22]。因此,NAT可能导致肿瘤进展而丧失手术机会,降低手术切除率。同时,由于胰腺癌富含大量胶原等纤维间质,NAT过程中可能造成的肿瘤周围组织纤维化和炎性粘连,增加手术层面的辨识难度以及组织血管间分离难度,使手术切除率明显降低。

在主要手术并发症发生率方面,两组之间差异无明显统计学差异。虽然NAT增加手术难度,但随着对胰腺系膜解剖的认识以及不同手术入路联合应用,可显著降低手术风险,减少术后并发症的发生^[23]。近期的多项研究^[24-26]比较了NAT组和优先手术组在术后并发症的差异,结果表明NAT降低术后胰瘘等相关并发症的发生率。相反,部分研究^[27]表明NAT有可能降低患者手术耐受性,导致术后严重并发症发生率显著提高。基于上述,在胰腺癌患者选择、方案制定、治疗后再评估等方面目前仍存在诸多争议。因此,术前依据高质量的影像学检查结果评估和个体化选择最佳的手术入路对提高NAT后可切除或交界可切除胰腺癌的手术安全性至关重要。

在总生存时间方面,NAT组的总生存时间在15.7~38.2个月之间,而优先手术组在14.3个月~27.5个月之间,差异无统计学意义。近期,一项PREOPANC试验^[12]公布了新辅助放化疗与手术切除联合化疗对于可切除和临界可切除胰腺癌的长期随访结果,结果显示:NAT组的总生存期优于手

术切除联合化疗组($HR=0.73$, $95\% CI=0.56\sim0.96$, $P=0.025$)。两组5年生存率分别为20.5% ($95\% CI=14.2\sim29.8$)和6.5% ($95\% CI=3.1\sim13.7$)。这可能由于不同临床研究所采用的胰腺癌可切除标准不同所致。在本研究所纳入的大多数研究使用NCCN胰腺癌可切除标准^[28]或安德森癌症中心的胰腺癌可切除性标准^[29],但部分研究没有说明其可切除评判标准,导致不同临床研究纳入患者的总生存期差异较大。

本研究尚有不足之处:(1)研究之间存在一定的异质性,受限于随机对照试验数量的限制,无法对纳入研究患者的年龄、性别、NAT方案、肿瘤可切除性等进行亚组分析;(2)由于可切除或交界可切除胰腺癌的NAT目前尚缺乏特异性方案^[30-31],且受纳入研究的限制,本研究未纳入目前一线推荐的“FOLFIRINOX”和“AG”方案,而NAT方案的不同,可能会影响患者远期预后;(3)不同研究中无法达成统一的可切除标准不同,使得纳入患者差异较大,可能会影响本研究的结果;(4)目前纳入研究的样本量相对较少,无法得出确切可靠的结论。

综上所述,对于可切除或交界可切除胰腺癌的治疗,NAT可明显增加R₀切除率,降低阳性淋巴结发生率,降低手术切除率。因此,NAT后手术可作为可切除或交界可切除胰腺癌患者一种推荐治疗方案。但该结论仍需更多大型的多中心随机对照试验予以验证。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:孟兴凯、李军参与研究方案设计,提供研究经费;牛河源、郭艳和张明负责文章撰写、收集数据、评估研究质量、进行系统评价、分析和解释数据。所有作者都同意对工作的各个方面负责。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
- [2] Yamada Y. Present status and perspective of perioperative chemotherapy for patients with resectable pancreatic cancer in Japan[J]. Glob Health Med, 2022, 4(1): 14-20. doi: 10.35772/

- ghm.2021.01015.
- [3] 王欢, 金钢. 胰腺癌精准治疗的现状和展望[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(9): 997-1005. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.001.
- Wang H, Jin G. Current status and future perspective of precision medicine in pancreatic cancer treatment[J]. China Journal of General Surgery, 2021, 30(9):997-1005. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.001.
- [4] Zhang E, Wang L, Shaikh T, et al. Neoadjuvant chemoradiation impacts the prognostic effect of surgical margin status in pancreatic adenocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2022, 29(1): 354-363. doi: 10.1245/s10434-021-10219-3.
- [5] 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.
- [6] O'Reilly D, Fou LY, Hasler E, et al. Diagnosis and management of pancreatic cancer in adults: a summary of guidelines from the UK National Institute for Health and Care Excellence[J]. Pancreatology, 2018, 18(8): 962-970. doi: 10.1016/j.pan.2018.09.012.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胰腺癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(9):1117-1136. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20220726-00431.
- Bureau of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Standard for diagnosis and treatment of pancreatic cancer (2022 edition)[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2022, 21(9): 1117-1136. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20220726-00431.
- [8] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会胰腺疾病专家委员会, 中国医药教育协会腹部肿瘤专家委员会. 中国胰腺癌多学科综合治疗模式专家共识(2020版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(9): 1947-1951. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.09.007.
- Oncologist Branch of Chinese Medical Doctor Association, Pancreatic Disease Expert Committee, China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care, Abdominal Tumor Expert Committee, Chinese Association for Medical Education. Expert consensus on the MDT model of pancreatic cancer in China(2020 version)[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2020, 36(9): 1947-1951. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.09.007.
- [9] Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S, et al. ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer[J]. J Clin Oncology, 2020, 38:abstr 4505. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4505.
- [10] Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial[J]. Strahlenther Onkol, 2015, 191(1):7-16. doi: 10.1007/s00066-014-0737-7.
- [11] 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(10): 1802-1812. doi: 10.1007/s11605-015-2890-4.
- [12] Versteijne E, van Dam JL, Suker M, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(11):1220-1230. doi: 10.1200/JCO.21.02233.
- [13] 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(2):215-222. doi: 10.1097/SLA.0000000000002705.
- [14] 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(2):190-194. doi: 10.1093/jjco/hyy190.
- [15] 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(6):413-423. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30081-5.
- [16] Ye M, Zhang Q, Chen YW, et al. Neoadjuvant chemotherapy for primary resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. HPB (Oxford), 2020, 22(6): 821-832. doi: 10.1016/j.hpb.2020.01.001.
- [17] 邹蔡峰, 傅德良. 胰腺癌的新辅助治疗[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(3):260-267. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.03.002.
- Zou CF, Fu DL. Neoadjuvant therapy for pancreatic carcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2020, 29(3): 260-267. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.03.002.
- [18] Janssen QP, Buettner S, Suker M, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Patient-Level Meta-Analysis[J]. J Natl

- Cancer Inst, 2019, 111(8):782-794. doi: 10.1093/jnci/djz073.
- [19] Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer[J]. Br J Surg, 2018, 105(8):946-958. doi: 10.1002/bjs.10870.
- [20] Yamaguchi J, Yokoyama Y, Fujii T, et al. Results of a phase II study on the use of neoadjuvant chemotherapy (FOLFIRINOX or GEM/nab-PTX) for borderline-resectable pancreatic cancer (NUPAT-01)[J]. Ann Surg, 2022, 275(6):1043-1049. doi: 10.1097/sla.0000000000005430.
- [21] Jung HS, Kim HS, Kang JS, et al. Oncologic benefits of neoadjuvant treatment versus upfront surgery in borderline resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancers, 2022, 14(18): 4360. doi: 10.3390/cancers14184360.
- [22] 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.
- [23] 牛河源, 孟兴凯. 基于胰腺系膜解剖探讨胰十二指肠切除术手术入路的选择[J]. 肝胆胰外科杂志, 2022, 34(11): 696-699. Niu HY, Meng XK. Discussion on the choice of surgical approach for pancreaticoduodenectomy based on the anatomy of pancreatic mesentery[J]. Journal of Hepatopancreatobiliary Surgery, 2022, 34(11):696-699.
- [24] Cho SW, Tzeng CW, Johnston WC, et al. Neoadjuvant radiation therapy and its impact on complications after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP)[J]. HPB (Oxford), 2014, 16(4):350-356. doi: 10.1111/hpb.12141.
- [25] Cooper AB, Parmar AD, Riall TS, et al. Does the use of neoadjuvant therapy for pancreatic adenocarcinoma increase postoperative morbidity and mortality rates?[J]. J Gastrointest Surg, 2015, 19(1):80-87. doi: 10.1007/s11605-014-2620-3.
- [26] van Dongen JC, Suker M, Versteijne E, et al. Surgical Complications in a Multicenter Randomized Trial Comparing Preoperative Chemoradiotherapy and Immediate Surgery in Patients With Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer (PREOPANC Trial)[J]. Ann Surg, 2020, 275(5): 979-984. doi: 10.1097/sla.0000000000004313.
- [27] Marchegiani G, Andrianello S, Nesi 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(3):626-637. doi: 10.1245/s10434-017-6281-9.
- [28] Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(8): 1028-1061. doi: 10.6004/jnccn.2017.0131.
- [29] Katz MH, Marsh R, Herman JM, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for optimal clinical trial design[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(8):2787-2795. doi: 10.1245/s10434-013-2886-9.
- [30] Casolino R, Braconi C, Malleo G, et al. Reshaping preoperative treatment of pancreatic cancer in the era of precision medicine[J]. Ann Oncol, 2021, 32(2): 183-196. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.013.
- [31] Seo YD, Katz MHG. Preoperative therapy for pancreatic adenocarcinoma—precision beyond anatomy[J]. Cancer, 2022, 128(16):3041-3056. doi: 10.1002/cncr.34273.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:牛河源,郭艳,张明,等.可切除或交界可切除胰腺癌新辅助治疗与优先手术疗效及安全性Meta分析[J].中国普通外科杂志, 2023, 32(3): 327-335. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.002

Cite this article as: Niu HY, Guo Y, Zhang M, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of neoadjuvant therapy versus priority surgery for resectable or borderline resectable pancreatic cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2023, 32(3): 327-335. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.002