



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.003
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.003
China Journal of General Surgery, 2023, 32(3):336-345.

· 专题研究 ·

交界可切除和局部进展期胰腺癌行新辅助化疗的疗效分析

商阳阳¹, 陶俊宇¹, 杨佳丽¹, 郭诗翔^{1, 2}

(1. 重庆市人民医院肝胆胰脾外科, 重庆 401147; 2. 中国科学院大学重庆学院, 重庆 400714)

摘要

背景与目的: 胰腺癌是一种高致死率的消化道恶性肿瘤, 仅有大约 20% 患者可接受根治性手术切除, 5 年存活率不到 6%。目前, 胰腺癌的治疗策略已从传统以手术切除为主逐步过渡到以手术切除为基础的综合多维治疗模式。术前新辅助化疗已成为交界可切除胰腺癌 (BRPC) 和局部进展期胰腺癌 (LAPC) 的首选和标准治疗方案。术前新辅助化疗是胰腺癌患者综合多维治疗体系中重要的组成部分, 本研究旨在探讨胰腺癌新辅助化疗的临床应用价值。

方法: 回顾性分析 2020 年 4 月—2021 年 8 月期间重庆市人民医院肝胆胰脾外科收治的 54 例胰腺癌患者的临床资料。所有病例均通过临床影像学评估和相关生化指标判定为 BRPC 或 LAPC; 行 CT 或超声内镜引导下穿刺活检, 病理组织学确诊均为胰腺导管腺癌, 经多学科诊疗模式决策给予 3 个周期的 AG (吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇) 新辅助化疗方案。化疗期间动态监测影像学、CA19-9、临床症状体征等变化情况, 行改良实体瘤疗效评价标准 (mRECIST) 系统性疗效评估手术可切除性。

结果: 54 例患者新辅助化疗后的中位生存期为 12.3 个月; 43 例 (79.63%) 新辅助化疗后 CA19-9 下降, 其中 35 例 (64.81%) 降低幅度 >50%, 13 例 (24.07%) 降至正常范围内; 42 例合并腹部和 (或) 腰背部疼痛的患者中, 29 例 (69.04%) 新辅助化疗后疼痛明显缓解 (NRS 疼痛评分 ≤4 分); 13 例 (24.07%) 经 mRECIST 评估为原发病灶直径较新辅助化疗前缩小 >30% 且无重要血管侵犯, 影像学评估为可切除胰腺癌后均行 R₀ 切除。术后所有患者血清 CA19-9 水平控制良好, 术后病理提示神经侵犯 7 例 (53.84%)、脉管侵犯 4 例 (30.77%), 淋巴结转移病理检查确定为 N0 9 例 (69.23%)、N1 4 例 (30.77%)、N2 0 例。术后相关并发症发生率为 B 级胰瘘 2 例 (15.38%), 胃排空障碍 1 例 (7.69%), 肺部感染 3 例 (23.07%), 腹腔感染 2 例 (15.38%), 无腹腔内出血及胆瘘发生。术后 90 d 病死率为 0。随访手术患者均健在且术后生活质量佳。

结论: 对于 BRPC 或 LAPC 患者, 新辅助化疗有助于提高手术 R₀ 切除率, 降低淋巴结阳性率, 延缓肿瘤进展, 有效缓解腹部和 (或) 腰背部疼痛, 提高患者生活质量, 延长总生存期, 改善预后。

关键词

胰腺肿瘤; 肿瘤辅助疗法; 肿瘤治疗方案; 预后

中图分类号: R735.9

基金项目: 重庆市自然科学基金资助项目 (cstc2020jcyj-msxmX0707); 重庆市科卫联合医学科研基金资助项目 (2021MSXM344); 重庆市渝中区自然科学基金资助项目 (20210160)。

收稿日期: 2022-02-13; **修订日期:** 2022-08-04。

作者简介: 商阳阳, 重庆市人民医院主治医师, 主要从事肝胆胰脾外科方面的研究 (陶俊宇为共同第一作者)。

通信作者: 郭诗翔, Email: guoshixiang11@foxmail.com

Efficacy analysis of neoadjuvant chemotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer

SHANG Yangyang¹, TAO Junyu¹, YANG Jiali¹, GUO Shixiang^{1,2}

(1. Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Chongqing General Hospital, Chongqing 401147, China; 2. Chongqing School, University of Chinese Academy of Sciences, Chongqing 400714, China)

Abstract

Background and Aims: Pancreatic cancer is a highly lethal malignant tumor of the digestive tract, with only about 20% of patients eligible for radical surgical resection, and a 5-year survival rate of less than 6%. Currently, the treatment strategy for pancreatic cancer has gradually transitioned from traditional surgery as the mainstay to a comprehensive multidimensional treatment model based on surgical resection. Neoadjuvant therapy has become the preferred and standard treatment for borderline resectable pancreatic cancer (BRPC) and locally advanced pancreatic cancer (LAPC). Neoadjuvant chemotherapy is an important component of the multidisciplinary treatment system for pancreatic cancer patients. This study was performed to evaluate the clinical application value of neoadjuvant chemotherapy for pancreatic cancer.

Methods: The clinical data of 54 patients with pancreatic cancer admitted to the Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery of Chongqing People's Hospital from April 2020 to August 2021 were retrospectively analyzed. All cases were determined to be BRPC or LAPC by clinical imaging evaluation and relevant biochemical indicators. CT or ultrasound-guided puncture biopsy was performed, and the pathological diagnosis was confirmed as pancreatic ductal adenocarcinoma. Three cycles of neoadjuvant chemotherapy with AG regimen (gemcitabine combined with albumin-bound paclitaxel) were given according to the decision of the multidisciplinary treatment mode. During chemotherapy, changes in imaging, CA19-9, clinical symptoms, and signs were dynamically monitored, and the modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) was used for systematic efficacy evaluation of surgical resectability.

Results: The median survival period of 54 patients after neoadjuvant chemotherapy was 12.3 months. Among them, 43 patients (79.63%) had a decrease in CA19-9 after neoadjuvant chemotherapy, with 35 patients (64.81%) having a decrease of more than 50% and 13 patients (24.07%) having their CA19-9 level returned to the normal range. Among the 42 patients with abdominal and/or lumbosacral pain, 29 cases (69.04%) had significant pain relief (NRS pain score \leq 4) after neoadjuvant chemotherapy. According to the mRECIST criteria, 13 cases (24.07%) had a tumor diameter reduction of $>30\%$ and no major vessel invasion after neoadjuvant chemotherapy and were evaluated as resectable pancreatic cancer. R₀ resection was performed for all of them. After surgery, the serum CA19-9 levels of all patients were well controlled. The pathological examination indicated nerve invasion in 7 cases (53.84%), vascular invasion in 4 cases (30.77%), and lymph node metastasis was N0 in 9 cases (69.23%), N1 in 4 cases (30.77%), and N2 in 0 cases. The incidence of postoperative complications was 2 cases (15.38%) of grade B pancreatic fistula, 1 case (7.69%) of delayed gastric emptying, 3 cases (23.07%) of lung infection, and 2 cases (15.38%) of abdominal infection. No intra-abdominal bleeding or bile duct fistula occurred. The 90-day postoperative mortality rate was 0. All the surgically treated patients were alive and had a good quality of life during follow-up period.

Conclusion: For patients with BRPC or LAPC, neoadjuvant chemotherapy can improve the R₀ resection rate, reduce lymph node metastasis, delay tumor progression, effectively relieve abdominal and/or back

pain, improve patient quality of life, prolong overall survival, and improve prognosis.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Neoadjuvant Therapy; Antineoplastic Protocols; Prognosis

CLC number: R735.9

胰腺癌是一种高致死率的消化道恶性肿瘤，近年来发病率逐年上升。2021年最新流行病学统计^[1]显示，胰腺癌位列美国所有恶性肿瘤相关病死率的第四位。国家癌症中心最新统计数据显示，胰腺癌位列我国恶性肿瘤相关病死率的第六位，其主要临床特征为起病隐匿、早期复发与转移、高耐药率、缺乏有效治疗手段等^[2-3]。因此，大多数患者就诊时已处于中晚期（局部侵犯或远处转移），仅有不到20%患者可接受根治性手术治疗，5年存活率低于6%。胰腺癌现已成为早期发现最难、恶性程度最高、生存预后最差的恶性肿瘤之一。根治性手术切除目前仍是胰腺癌主要有效治疗手段，然而大多数胰腺癌患者初诊时已合并远处转移或血管侵犯，无根治性手术切除机会^[4-5]。

近年来，胰腺癌的治疗策略已从传统以手术切除术为主逐步过渡到以手术切除为基础的综合治疗模式^[6]。其中，术前新辅助化疗已成为交界可切除胰腺癌（borderline resectable pancreatic cancer, BRPC）和局部进展期胰腺癌（locally advanced pancreatic cancer, LAPC）患者综合多维治疗体系中重要的组成部分及标准治疗方案^[7-8]。本文就重庆市人民医院开展新辅助化疗的初步经验及疗效评估进行总结分析，旨在探讨胰腺癌新辅助化疗的临床应用价值，并总结相关经验。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析重庆市人民医院2020年4月—2021年8月期间54例（BRPC或LAPC）行新辅助化疗的胰腺癌患者相关临床资料。其中男性29例，女性25例；年龄39~77岁，中位年龄56.2岁。54例患者入院查CA19-9均明显升高，中位值492.5 U/mL，合并明显腹痛或腰背部疼痛症状者42例，无症状者12例。所有病理结果均经CT引导或超声内镜下穿刺活检得出，诊断为胰腺导管腺癌，病变位置为胰头部（21例）、胰颈部（3例）、胰体尾部（30例），组织学分级分别为G1（11例）、G2（36例）、

G3（7例），美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer, AJCC）胰腺癌分期标准分期依次为I期（0例）、II期（31例）、III期（23例）、IV期（0例），具体信息见表1。经多学科协作会诊讨论决定，给予患者新辅助化疗。纳入病例均征得患者本人或家属同意并签署知情同意书，该项目获得重庆市人民医院伦理委员会审批通过（审批号：XJS-S2021-029-01）。

纳入标准（根据国内外指南，提倡针对病理诊断明确且合并有以下高危因素的胰腺癌患者建议实施新辅助化疗）：CA19-9明显升高（>1 000 U/mL）；瘤体较大（直径>4 cm）；区域淋巴结肿大疑似转移可能（N1或N2，1~3枚区域淋巴结肿大或>3枚区域淋巴结肿大）；短期内体质量明显下降和（或）伴有明显腹部及腰背部疼痛；伴有重要腹腔血管侵犯（如门静脉、肠系膜上动/静脉、腹腔动脉干、肝总动脉等）。排除标准：全身基础情况较差经综合评估无法耐受新辅助化疗；伴有大器官或远处转移晚期胰腺癌^[9-12]。

1.2 新辅助化疗方案及周期

对于新辅助化疗的用药方案，指南尚无统一标准。目前推荐方案以FOLFIRINOX（奥沙利铂+伊立替康+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶）、AG方案（吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇）、吉西他滨+替吉奥等较为常用，具体用法见表2。

重庆市人民医院自2012年6月全面实行胰腺癌全程同质化管理以来，结合肝胆胰外科临床实践经验，常用方案选择如下：经严格体能（美国东部肿瘤合作组评分）和营养状态（营养风险筛查2002，nutritional risk screening 2002，NRS2002）评估^[13-14]，对于体能（美国东部肿瘤合作组评分0~1分）和营养状态（NRS2002<3分）较好患者，给予吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇方案；对于体能和营养状态一般或较差患者，给予单药吉西他滨或替吉奥。具体用药计划如下：(1)精准计算患者体表面积（m²）。(2)用药剂量为吉西他滨1 000 mg/m²静脉滴注，输注时间>30 min，第1、8、15天用药；白蛋白结合型紫杉醇125 mg/m²静脉滴

注,输注时间>30 min,第1、8、15天用药,每4周重复1次。(3)替吉奥用法:体表面积<1.25 m²,每次40 mg;体表面积>1.25 m²且<1.5 m²,每次50 mg;体表面积>1.5 m²,每次60 mg,口服,2次/d,第1~14天,每3周重复1次。结合患者的具体化疗毒副反应可对药物剂量进行优化调整。为减轻消化道反应,常规给予抑酸剂、地塞米松、托烷司琼等药物处理。用药期间动态监测血常规、生化指标及肿瘤标志物,合并骨髓抑制尤其是粒细胞下降明显者给予粒细胞集落刺激因子对症处理。完成新辅助化疗3个周期后,常规复查腹部增强CT联合血管成像、腹部磁共振、肿瘤标志物等,参考改良实体瘤疗效评价标准(modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, mRECIST)分为4个状态:完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)。多学科协作讨论进行精准疗效评估,判定是否具有根治性手术切除机会。

1.3 观察指标

新辅助化疗期间动态监测影像学、CA19-9、临床症状体征、营养状况、体能状况等变化情况,行mRECIST新辅助化疗后系统性疗效评估。同时,判定部分患者是否转化成功可行手术治疗以及行术后病理、R₀切除率、CA19-9变化水平、临床症状体征变化情况、总体生存时间等评估。

1.4 随访

采用电话随访和门诊复查随访相结合方式,每3个月进行1次,了解患者行新辅助化疗后情况

以及部分新辅助化疗后行手术治疗的患者术后情况。随访截至2022年2月1日。

表1 54例胰腺癌患者基础情况[n(%)]
Table 1 The characteristics of 54 pancreatic cancer patients [n(%)]

| 资料 | 数值 |
|---------------|------------|
| 性别 | |
| 男 | 29(53.71) |
| 女 | 25(46.29) |
| 年龄(岁) | |
| ≥56.2 | 29(53.71) |
| <56.2 | 25(46.29) |
| 病变位置 | |
| 胰头 | 21(38.88) |
| 胰颈 | 3(5.55) |
| 胰体尾 | 30(55.57) |
| 病理诊断 | |
| 胰腺导管腺癌 | 54(100.00) |
| 组织学分级 | |
| G1 | 11(20.37) |
| G2 | 36(66.66) |
| G3 | 7(12.97) |
| AJCC分期 | |
| I | 0(0.00) |
| II | 31(57.40) |
| III | 23(42.60) |
| IV | 0(0.00) |
| 合并腹部和(或)腰背部疼痛 | |
| 有 | 42(77.78) |
| 无 | 12(22.22) |
| 初诊CA19-9 | |
| 升高 | 54(100.00) |
| 正常 | 0(0.00) |

表2 胰腺癌常规化疗用药方案

Table 2 Conventional chemotherapy regimens for pancreatic cancer

| 方案 | 体能状态 | 具体方法 |
|----------------|------|--|
| 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2 400 mg/m ² 静脉滴注46 h;每2周重复1次 |
| 吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇 | 较好 | 白蛋白结合型紫杉醇125 mg/m ² 静脉滴注,第1、8、15天;吉西他滨1 000 mg/m ² 静脉滴注>30 min,第1、8、15天,每4周重复1次 |
| 吉西他滨+替吉奥 | 较好 | 吉西他滨1 000 mg/m ² 静脉滴注>30 min,第1、8天;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;每3周重复1次 |
| 吉西他滨 | 较差 | 吉西他滨1 000 mg/m ² 静脉滴注>30 min,第1、8、15天,每4周重复1次 |

1.5 统计学处理

计数资料采用 χ^2 检验进行分析，生存分析采用Log-rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新辅助化疗后患者总体情况

54例胰腺癌患者均能耐受化疗，部分患者(23例)出现轻度消化道反应及骨髓抑制情况，给予对症支持治疗后改善，化疗过程中无严重不良反应发生。54例患者中，43例(79.63%)患者新

辅助化疗后CA19-9下降，其中35例(64.81%)患者新辅助化疗后CA19-9明显下降(较治疗前，降低幅度>50%及以上)，13例患者降至正常范围内(24.07%)。依据数字疼痛评分法(numerical rating scale, NRS)评定标准，0~3分为轻度疼痛，4~6分为中度疼痛，7~10分为重度疼痛。42例合并腹部和(或)腰背部疼痛患者，29例(69.04%)经新辅助化疗后疼痛明显缓解(NRS疼痛评分 ≤ 4 分)(表3)。54例患者接受新辅助化疗后，中位生存期为12.3个月(图1)。

表3 患者新辅助化疗后情况[n(%)]

Table 3 Patients' conditions after neoadjuvant chemotherapy [n(%)]

| 项目 | 数值 |
|----------------------|-----------|
| 新辅助化疗后CA19-9变化情况 | |
| 下降 | 43(79.63) |
| 明显下降(降低幅度>50%) | 35(64.81) |
| 降低至正常范围 | 13(24.07) |
| 新辅助化疗前后疼痛变化情况(NRS评分) | |
| 新辅助化疗前 | |
| 合并疼痛 | 42(77.78) |
| 轻度(0~3分) | 5(9.26) |
| 中度(4~6分) | 9(16.67) |
| 重度(7~10分) | 28(51.85) |
| 未合并疼痛 | 12(22.22) |
| 新辅助化疗后 | |
| 疼痛明显缓解(<4分) | 29(53.70) |
| 疼痛缓解不明显(≥ 4 分) | 13(24.07) |

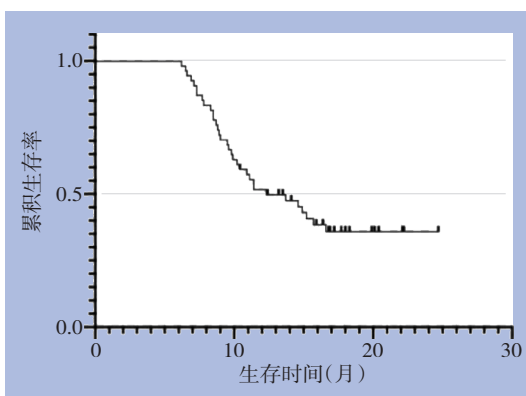


图1 54例患者新辅助化疗后的生存曲线

Figure 1 Survival curve of 54 patients after neoadjuvant chemotherapy

2.2 新辅助化疗后接受手术治疗患者相关情况

13例(24.07%)患者经新辅助化疗后原发病灶瘤体明显缩小(经mRECIST标准评估为原发病灶直径较新辅助化疗前缩小>30%且无重要血管侵犯，影像学评估为可切除胰腺癌)(图2)，13例患者均行手术治疗，术后所有患者血清CA19-9水平控制良好(表4)；13例患者均为R₀切除，术后病理提示神经侵犯7例(53.84%)，脉管侵犯4例(30.77%)，淋巴结病理结果提示N₀为9例(69.23%)，N₁为4例(30.77%)，N₂为0例，术后90d病死率为0，目前所有手术患者均健在且术后生活质量佳。此外，术后相关并发症发生率较低，B级胰瘘2例(15.38%)，胃排空障碍1例(7.69%)，肺部感染3例(23.07%)，腹腔感染2例(15.38%)，无腹腔内出血及胆瘘发生(表5)。

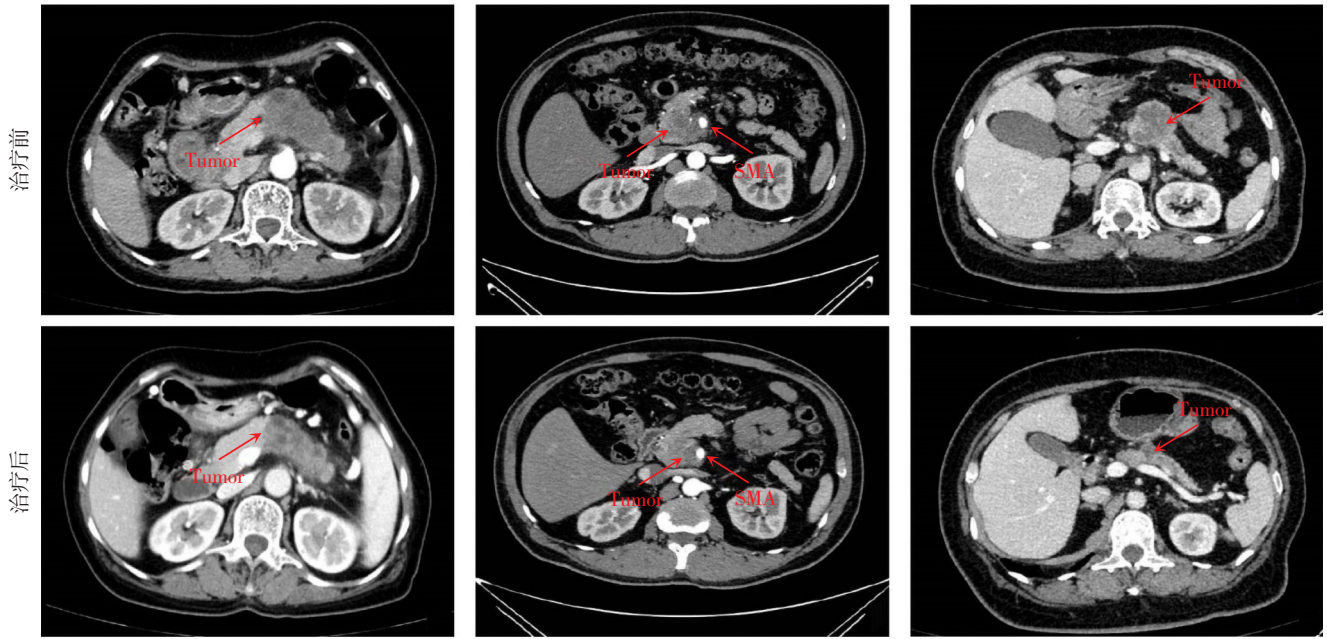


图2 新辅助化疗前后患者原发病灶变化

Figure 2 Changes in primary tumor size in patients before and after neoadjuvant chemotherapy

表4 新辅助化疗后13例行手术治疗患者CA19-9变化(U/mL)

Table 4 Changes in CA19-9 levels in 13 patients who underwent surgical treatment after neoadjuvant chemotherapy (U/mL)

| 序号 | 初诊 | 新辅助化疗后 | 术后1周 | 术后3个月 |
|----|--------|--------|------|-------|
| 1 | 836 | 141 | 77 | 25 |
| 2 | >1 968 | 97 | 82 | 23 |
| 3 | 486 | 64 | 26 | 19 |
| 4 | 369 | 32 | 20 | 13 |
| 5 | 269 | 46 | 19 | 12 |
| 6 | 551 | 74 | 33 | 17 |
| 7 | >1 968 | 219 | 134 | 38 |
| 8 | 492 | 101 | 77 | 53 |
| 9 | 671 | 209 | 151 | 74 |
| 10 | 271 | 50 | 42 | 17 |
| 11 | >1 968 | 236 | 91 | 55 |
| 12 | 382 | 114 | 80 | 31 |
| 13 | 443 | 63 | 40 | 28 |

表5 新辅助化疗后13例行手术治疗患者相关情况[n (%)]

Table 5 Relevant information of 13 patients undergoing surgical treatment after neoadjuvant chemotherapy [n (%)]

| 项目 | 数值 |
|-------------------------|------------|
| 转化成功后手术方式 | |
| 胰十二指肠切除术(PD)+扩大淋巴结清扫 | 6(46.15) |
| PD+扩大淋巴结清扫+联合肠系膜上静脉切除重建 | 3(23.77) |
| 胰体尾切除+脾脏切除+扩大淋巴结清扫 | 4(30.77) |
| 切缘 | |
| R ₀ 切除 | 13(100.00) |
| R ₁ 切除 | 0(0.00) |
| 神经侵犯 | 7(53.84) |
| 脉管侵犯 | 4(30.77) |
| 术后病理淋巴结情况 | |
| N0(无区域淋巴结转移) | 9(69.23) |
| N1(有1~3枚区域淋巴结转移) | 4(30.77) |
| N2(有>3枚区域淋巴结转移) | 0(0.00) |
| 术后相关主要并发症 | |
| B级胰瘘 | 2(15.38) |
| 胃排空障碍 | 1(7.69) |
| 腹腔内出血 | 0(0.00) |
| 胆瘘 | 0(0.0) |
| 肺部感染 | 3(23.07) |
| 腹腔感染 | 2(15.38) |
| 术后90 d病死率 | 0(0.00) |

3 讨论

3.1 背景回顾

胰腺癌是一种高致死率的消化道恶性肿瘤，大部分患者就诊时已处于中晚期（局部侵犯或远处转移），仅有不到20%患者可接受根治性手术治疗且缺乏有效治疗手段，5年存活率不到6%^[1-5]。随着胰腺癌发生发展、侵袭转移等相关分子机制的深入研究及现代诊疗技术的不断提升，以新辅助化疗、靶向治疗为代表的各种新兴治疗技术和概念不断涌现，目前胰腺癌的治疗策略已从传统以手术切除为主逐步过渡到以手术切除为基础的综合多维治疗模式^[6]。

胰腺外科医生面对胰腺癌患者时，可能第一反应是患者是否能接受根治性手术切除以及能否达到R₀切除标准。那么这里就涉及胰腺癌可切除性评估，目前胰腺癌可切除性评估主要依赖于影像学评估，特别是动脉和静脉系统受累情况的精准评估。根据影像学评估通常可分为可切除胰腺癌、BRPC、LAPC和合并远处转移的晚期胰腺癌^[15]。

3.2 新辅助化疗概况

随着现代外科技术的发展以及各种医用生物材料的不断更新，血管系统受侵已不再是阻碍胰腺癌手术实施的主要问题，大部分高难度胰腺癌手术均可顺利开展。然而，较多接受根治性手术切除的患者术后较早出现了复发、转移及肿瘤进展，这提示“手术刀≠万能”，手术无法解决胰腺癌高度侵袭性的肿瘤生物学特性^[16-17]。因此，胰腺癌综合多维治疗模式的介入显得尤为重要，新辅助化疗在其中发挥着重要的作用。

1992年，Evans教授^[18]首次提出新辅助化疗的概念，但受限于当时化疗药物、营养支持技术、疗效评估系统等客观因素，患者获益性欠佳，新辅助化疗并未广泛开展。近年来，随着胰腺癌治疗理念的更新和诊疗技术的提高，新辅助化疗疗效确切，可通过缩小肿瘤病灶、减轻血管侵犯，提高手术R₀切除率、降低淋巴结阳性率及术后并发症发生率等^[19-20]。因此，新辅助化疗在胰腺癌综合治疗模式中的地位日趋重要，临床应用价值已在国内外多个权威指南中明确推荐^[21]。

3.3 新辅助化疗适用患者及利弊

根据最新权威指南（如：2021 NCCN、2021中

国胰腺癌诊治指南等^[6, 22-23]）建议：(1)所有交界可切除和局部进展期胰腺癌均可行新辅助化疗；(2)针对可切除胰腺癌，新辅助化疗或手术均可考虑，但若合并以下高危因素（血清CA19-9明显升高、瘤体较大、多个区域淋巴结肿大疑似转移、短期内体质量显著下降、伴有明显腹部或腰背部疼痛）的可切除胰腺癌，建议首选行新辅助化疗。目前国内外专家共识指出新辅助化疗在胰腺癌中的作用在于：(1)提高R₀切除率，降低淋巴结阳性率；(2)延缓肿瘤进展，降低肿瘤负荷；(3)评估肿瘤生物学行为，发挥筛选作用即若在治疗期间出现病情进展，则提示肿瘤高度侵袭性，该患者即便接受手术治疗也难以生存获益；(4)转化治疗成功行根治性手术切除。依据本研究所得相关结果，初步显示新辅助化疗的优势及临床意义。当然，新辅助化疗也存在一定潜在风险，除药物毒副反应外，部分患者因对新辅助化疗敏感性欠佳，导致治疗失败而出现疾病进展，或因治疗后全身营养、体能状况下降，错失手术机会。因此，开展此项工作前需要医护人员与患者本人及家属之间具有高度默契和信任，方可顺利实施该项工作。

3.4 新辅助化疗方案和周期选择

胰腺癌新辅助化疗方案，目前尚无统一标准，主要以FOLFIRINOX方案、AG方案、mFOLFIRINOX方案、吉西他滨+替吉奥等较为常用。对于伴有特殊类型基因突变（BRCA1/2或PALB2突变）的情况，则根据基因检测相关结果加用铂类化疗制剂^[24]。FOLFIRINOX方案已证实临床疗效佳，但由于多种化疗药物联合使用毒副反应较大，主要包括粒细胞减少、严重消化道反应及神经病变等，目前已有多项研究尝试在不影响化疗效果的前提下进行适度改良以降低其毒性反应^[25]。作为胰腺癌一线化疗方案，与FOLFIRINOX方案相比，AG方案疗效佳、毒性反应较低^[26]。Peterson等^[27]报道32例无法耐受FOLFIRINOX方案的交界可切除胰腺癌患者，行AG方案化疗后，转化手术率为28.1%，R₀切除率为66.7%，疾病控制率达90.6%。日本学者Miyasaka等^[28]回顾性研究显示，AG方案用于交界可切除胰腺癌患者安全、有效，AG新辅助化疗组的R₀切除率显著高于直接手术组（100% vs. 77%，P=0.01），无瘤生存期和总体生存期均明显优于直接手术组，且不增加围术期并发症发生率及住院总费用。既往研究提示，

FOLFIRINOX 及其改良方案可提高交界可切除胰腺癌 R₀ 切除率, 延长中位无进展生存期和总生存时间, 然而由于该方案为四药联合应用, 故不良反应较大、患者耐受性欠佳。此外 AG 方案在提高 R₀ 切除率及改善预后方面与 FOLFIRINOX 方案相比无明显差异^[29-30]。基于此以及结合我中心临床经验, 常规给予 AG 方案新辅助化疗, 临床观察 AG 方案不良反应较 FOLFIRINOX 小, 不良反应可控且对症处理后易于改善, 比较适合我国西南地区患者体质情况, 同时 AG 方案医疗花费较少、治疗周期短, 患者可接受度和配合度较高。此外, 吉西他滨+替吉奥方案或吉西他滨单药主要用于全身基础状况欠佳者或调整维持用药, 以期改善患者的生活质量、延长生存时间, 具有给药方便、不良反应轻、患者耐受良好等优点^[31]。总体来说, 目前尚无高质量、大样本的临床研究比较各种方案的临床疗效, 建议通过多学科协作会诊和结合相关筛选检测方法制定精准化、规范化、个体化新辅助治疗方案。

对于胰腺癌新辅助化疗治疗周期的界定, 目前仍尚存争议。临床研究显示新辅助化疗的平均用药时间为 2~9 个化疗周期不等, 新辅助化疗疗程实际上取决于个体化疗评估^[32]。新辅助化疗后手术时机的选择、手术窗口期的把握取决于患者体能状况、营养状况、新辅助化疗方案、肿瘤异质性等综合因素。2021 版中国胰腺癌诊治指南^[23]推荐行改良 FOLFIRINOX 或 AG 方案, 术前治疗 2~4 个周期后评估效果。若新辅助化疗后降期成功, 肿瘤标志物、影像学检查提示肿瘤无明显进展, 患者全身基础情况改善则可积极行手术探查。基于我科相关经验, 笔者团队建议常规开展 3 个周期新辅助化疗, 实时动态追踪复查结果贯穿整个新辅助化疗阶段, 期间进行精准疗效评估, 准确把握手术窗口期, 及时给予患者手术干预。本研究共计纳入 54 例患者, 所有患者均接受了 3 个周期新辅助化疗, 其中 13 例患者降期成功, 行根治性手术切除。

3.5 新辅助化疗后疗效评估

对于胰腺癌新辅助化疗的疗效评估, 临床仍缺乏理想的评估手段, 目前主要依赖于 RECIST 评估系统。RECIST 评估系统是基于影像学检查结果的传统评价标准, 优点在于直观、标准化及可重复性强, 缺点为难以体现肿瘤异质性、细胞活性、

血供、免疫细胞浸润等生物学属性。2021 版中国胰腺癌诊治指南^[32]指出: 除传统影像学评估外, PET/CT 检查对新辅助治疗效果评估的准确性优于 CT 检查、血清 CA19-9 是新辅助治疗后患者预后的独立预测因素、新辅助治疗后 CA19-9 水平下降 >50% 的患者预后较好、恢复至正常水平的患者术后生存获益显著^[23]。

综上, 新辅助化疗已获得国内外学术界的广泛认可, 可提高胰腺癌患者 R₀ 切除率及降低淋巴结阳性率, 有效缓解患者相关临床症状, 部分患者转化成功可接受根治性手术切除, 为术后辅助化疗提供参考, 具有较高的临床应用价值。对于新辅助化疗的方案选择、化疗周期界定以及疗效评估等问题, 还有待多中心、大样本临床研究予以明确。相信随着大规模、多中心的临床研究的开展, 越来越多的患者会重新辅助化疗中受益。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 商阳阳负责实施研究、起草文章; 陶俊宇负责实施研究、采集数据; 杨佳丽负责实施研究、采集和分析数据; 郭诗翔负责设计指导研究、对文章的知识性内容作批评性审阅。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654.
- [2] Chen X, Yi B, Liu ZT, et al. Global, regional and national burden of pancreatic cancer, 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Pancreatol*, 2020, 20(3): 462-469. doi: 10.1016/j.pan.2020.02.011.
- [3] 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.
- [4] Loveday BPT, Lipton L, Thomson BN. Pancreatic cancer: An update on diagnosis and management[J]. *Aust J Gen Pract*, 2019, 48(12):826-831. doi: 10.31128/AJGP-06-19-4957.
- [5] Mohammed S, Van Buren G 2nd, Fisher WE. Pancreatic cancer: advances in treatment[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(28): 9354-9360. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9354.
- [6] 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/jncn.2021.0017](https://doi.org/10.6004/jncn.2021.0017).
- [7] Hahn S, Ayav A, Lopez A. Resection of Locally Advanced Pancreatic Neoplasms after Neoadjuvant Chemotherapy with Nab-Paclitaxel and Gemcitabine following FOLFIRINOX Failure[J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2017, 11(2): 422–427. doi: [10.1159/000478722](https://doi.org/10.1159/000478722).
- [8] Motoi F, Ishida K, Fujishima F, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 for resectable and borderline pancreatic ductal adenocarcinoma: results from a prospective multi-institutional phase 2 trial[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(12):3794–3801. doi: [10.1245/s10434-013-3129-9](https://doi.org/10.1245/s10434-013-3129-9).
- [9] Ye M, Zhang Q, Chen Y, 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](https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.01.001).
- [10] 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(16):1763–1773. doi: [10.1200/JCO.19.02274](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02274).
- [11] 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](https://doi.org/10.1093/jjco/hyy190).
- [12] Kim N, Han IW, Ryu Y, et al. Predictive nomogram for early recurrence after pancreatectomy in resectable pancreatic cancer: risk classification using preoperative clinicopathologic factors[J]. *Cancers*, 2020, 12(1):137. doi: [10.3390/cancers12010137](https://doi.org/10.3390/cancers12010137).
- [13] Young J, Badgery-Parker T, Dobbins T, et al. Comparison of ECOG/WHO performance status and ASA score as a measure of functional status[J]. *J Pain Symptom Manag*, 2015, 49(2):258–264. doi: [10.1016/j.jpainsymman.2014.06.006](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2014.06.006).
- [14] Xu JY, Zhang AR, Tian XD, et al. Preoperative nutrition support based on NRS2002 may reduce the prevalence of postoperative pancreatic fistula (POPF): a retrospective bicenter study of 522 consecutive cases who underwent open pancreatoduodenectomy in China[J]. *Pancreas*, 2019, 48(10):1550.
- [15] Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017[J]. *Pancreatol*, 2018, 18(1): 2–11. doi: [10.1016/j.pan.2017.11.011](https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.11.011).
- [16] 苗毅. 局部进展期胰腺癌综合治疗难点及对策[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(7): 721–723. doi: [10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.07.02](https://doi.org/10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.07.02).
- Miao Y. Difficulties and countermeasures of integrated therapy for advanced pancreatic cancer[J]. *Chinese Journal Of Practical Surgery*, 2017, 37(7): 721–723. doi: [10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.07.02](https://doi.org/10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.07.02).
- [17] Katz MHG, Varadhachary GR. Borderline resectable pancreatic cancer-At the crossroads of precision medicine[J]. *Cancer*, 2019, 125(10):1584–1587. doi: [10.1002/cncr.31936](https://doi.org/10.1002/cncr.31936).
- [18] Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(3):928–937. doi: [10.1200/JCO.1997.15.3.928](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.3.928).
- [19] 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*, 2018, 24(3):301–e93. doi: [10.1634/theoncologist.2018-0696](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0696).
- [20] Yoo C, Shin SH, Kim KP, et al. Clinical Outcomes of Conversion Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Borderline Resectable and Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer: A Single-Center, Retrospective Analysis[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(3):278. doi: [10.3390/cancers11030278](https://doi.org/10.3390/cancers11030278).
- [21] Cloyd JM, Chen HC, Wang XM, et al. Chemotherapy versus chemoradiation as preoperative therapy for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: a propensity score adjusted analysis[J]. *Pancreas*, 2019, 48(2): 216–222. doi: [10.1097/MPA.0000000000001231](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001231).
- [22] Du L, Wang-Gillam A. Trends in Neoadjuvant Approaches in Pancreatic Cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(8):1070–1077. doi: [10.6004/jncn.2017.0134](https://doi.org/10.6004/jncn.2017.0134).
- [23] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国胰腺癌诊治指南(2021)[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(7):713–729. doi: [10.3760/cma.j.cn115610-20210618-00289](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115610-20210618-00289).
- Study Group of Pancreatic Surgery in Chinese Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer in China (2021)[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2021, 20(7): 713–729. doi: [10.3760/cma.j.cn115610-20210618-00289](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115610-20210618-00289).
- [24] Saito K, Isayama H, Sakamoto Y, et al. A phase II trial of gemcitabine, S-1 and LV combination (GSL) neoadjuvant chemotherapy for patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer [J]. *Med Oncol*, 2018, 35(7):100. doi: [10.1007/s12032-018-1158-8](https://doi.org/10.1007/s12032-018-1158-8).
- [25] 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).
- [26] 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).

- [27] 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(7): 4035-4039. doi: 10.21873/anticancer.12692.
- [28] Miyasaka Y, Ohtsuka T, Kimura R, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus nab-paclitaxel for borderline resectable pancreatic cancer potentially improves survival and facilitates surgery[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(5):1528-1534. doi: 10.1245/s10434-019-07309-8.
- [29] 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(7): 1896-1903. doi: 10.1245/s10434-018-6512-8.
- [30] Macedo FI, Ryon E, Maithel 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(3):400-413. doi: 10.1097/SLA.0000000000003468.
- [31] Zhong S, Qie S, Yang L, et al. S-1 monotherapy versus S-1 combination therapy in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: a meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials[J]. *Medicine*, 2017, 96(30): e7611. doi: 10.1097/MD.00000000000007611.
- [32] Okada KI, Kawai M, Hirono S, et al. Impact of treatment duration of neoadjuvant FOLFIRINOX in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a pilot trial[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(4):719-726. doi: 10.1007/s00280-016-3121-8.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:商阳阳,陶俊宇,杨佳丽,等.交界可切除和局部进展期胰腺癌行新辅助化疗的疗效分析[J].中国普通外科杂志,2023,32(3):336-345. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.003

Cite this article as: Shang YY, Tao JY, Yang JL, et al. Efficacy analysis of neoadjuvant chemotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(3): 336-345. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.003

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

本刊编辑部发现仍有个别作者一稿两投和一稿两用,为了维护本刊的声誉和广大读者的利益,本刊就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1.一稿两投和一稿两用的认定:凡属原始研究的报告,同语种一式两份投寄不同的杂志,或主要数据和图表相同、只是文字表述可能存在某些不同之处的两篇文稿,分别投寄不同的杂志,属一稿两投;一经为两杂志刊用,则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志,以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一杂志,不属一稿两投。但作者若要重复投稿,应向有关杂志编辑部作出说明。

2.作者在接到收稿回执后满3个月未接到退稿通知,表明稿件仍在处理中,若欲投他刊,应先与本刊编辑部联系。

3.编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时,由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4.一稿两投一经证实,则立即退稿,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2年内将拒绝在本刊发表;一稿两用一经证实,将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2年内拒绝在本刊杂志发表。本刊将就此事向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中国普通外科杂志编辑部