

• 中青年学者论坛 •



经纬 医学博士，现任海军军医大学（第二军医大学）第一附属医院肝胆胰脾外科副主任，副教授、副主任医师、硕士生导师，美国约翰·霍普金斯医院、梅奥医院访问学者。兼任中国研究型医院学会普通外科学专业委员会委员、上海市医学会普外科专科分会第十届委员会胰腺外科学组组员、全国胰腺青年精英俱乐部成员、《中国外科年鉴》胰腺外科专业编委。主持国家自然科学基金项目 2 项，在 SCI 收录期刊发表论文 10 余篇，2018 年入选上海市“浦江人才”计划。荣立集体二等功、个人三等功。长期致力于胰腺良恶性疾病手术治疗及中晚期胰腺癌的转化治疗。

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230708

胰腺癌转化治疗：焦点与展望

刘欣禹，经纬*

海军军医大学（第二军医大学）第一附属医院肝胆胰脾外科，上海 200433

[摘要] 随着更有效化疗方案的出现和外科技术的进步，胰腺癌转化治疗的概念在近些年被提出用于改善初始不可切除胰腺癌患者的预后，并得到广泛关注。本文从转化治疗概念入手，结合最新研究进展和笔者经验，对胰腺癌转化治疗的患者选择与评估、转化方案选择、手术指征及手术时机等尚存争议的焦点问题进行梳理讨论，探索转化治疗在临床实践中的具体应用价值，以期对初始不可切除胰腺癌的治疗提供循证依据和建议。

[关键词] 转化治疗；转化手术；胰腺癌

[引用本文] 刘欣禹，经纬. 胰腺癌转化治疗：焦点与展望[J]. 海军军医大学学报，2024，45（10）：1205-1210. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230708.

Conversion therapy for pancreatic cancer: focus and prospect

LIU Xinyu, JING Wei*

Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] With more effective chemotherapy regimens and advances in surgical techniques, conversion therapy for pancreatic cancer has been proposed in recent years to improve the prognosis of patients with initially unresectable pancreatic cancer and has received widespread attention. Starting from the concept of conversion therapy, this article combines recent research progress and the authors' experience to discuss the controversial issues in conversion therapy for pancreatic cancer, such as patient selection and evaluation, the selection of conversion regimens, surgical indications and timing of surgery, and explores the application value of conversion therapy in clinical practice, so as to provide evidence-based basis and recommendations for the treatment of patients with initially unresectable pancreatic cancer.

[Key words] conversion therapy; conversion surgery; pancreatic cancer

[Citation] LIU X, JING W. Conversion therapy for pancreatic cancer: focus and prospect[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(10): 1205-1210. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230708.

目前胰腺癌是最致命的肿瘤之一，5 年生存率约为 12%，并且将在未来十年内成为癌症相关死亡

的第二大原因^[1-2]。尽管分子生物学技术的进步有望帮助有效化疗和肿瘤靶向治疗的发展，但外科手

[收稿日期] 2023-12-07

[接受日期] 2024-03-15

[基金项目] 海军军医大学（第二军医大学）第一附属医院“234 学科攀峰计划”（2020YXK006）。Supported by “234 Discipline Peak Climbing Plan” of The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) (2020YXK006).

[作者简介] 刘欣禹，硕士生。E-mail: liuxinyu_1127@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161628, E-mail: jingwei77@smmu.edu.cn

术仍然是所有新的治疗方案的金标准,是胰腺癌患者获得治愈和长期生存的唯一机会^[3]。令人失望的是,在所有诊断为胰腺癌的患者中,大多数确诊时已处于局部进展期(30%~35%)或发生远处转移(50%~55%),只有少数患者符合前期手术条件^[4]。这部分初始不可切除胰腺癌(unresectable pancreatic cancer, UR-PC)曾经是姑息性治疗的指征,但随着外科技术的进步和更有效的化疗方案用于胰腺癌患者,转化治疗的策略在近十年被频繁地使用,为初始UR-PC患者提供了根治性手术的可能,并取得了较传统姑息性治疗更好的生存获益^[5-6]。然而由于该领域高质量证据较少,目前对初始UR-PC行转化治疗的争议较大,在转化治疗的方案选择、患者选择与评估、手术指征及手术时机等方面仍缺乏高级别的循证医学证据,临床上也缺乏针对此类患者开展转化治疗的具体量化标准和指导原则。本文总结近期研究进展,结合最新指南和笔者经验,对初始UR-PC的转化治疗进行探讨。

1 转化治疗的概念

在实践中,目前常采用建立在解剖学基础上的四分类进行可切除性判断,即将胰腺癌分为可切除胰腺癌(resectable pancreatic cancer, RPC)、临界可切除胰腺癌(borderline resectable pancreatic cancer, BRPC)、局部进展期胰腺癌(locally advanced pancreatic cancer, LAPC)和远处转移期胰腺癌(metastatic pancreatic cancer, MPC)4种。在此基础上,无法直接进行手术的LAPC和MPC被归为UR-PC。UR-PC曾经是根治手术的禁忌,但近年来越来越多的临床证据表明,在以化疗为主的综合治疗使肿瘤降期或缓解后再行根治性手术有望获得较好的疗效。研究表明在UR-PC患者中,以化疗为主的综合治疗可以使20%~30%的患者重新获得手术治疗机会,并增加根治可能性^[7-9]。转化治疗后接受根治性手术的患者较未接受手术的患者生存获益明显提高^[10]。

这种对UR-PC患者行以化疗为主的综合治疗后,再行手术的治疗策略被称为转化治疗,转化成功后UR-PC患者进行的根治性手术被称为转化手术^[11-12]。

2 转化治疗患者选择与评估

转化治疗应严格筛选患者,并谨慎进行治疗

前评估,这有赖于多学科门诊的建立和使用。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南(版本2.2023)^[13]及欧洲医学肿瘤学会指南^[14]均建议,在确定胰腺癌可切除性及实施手术决定前应进行多学科讨论。这有助于摒弃以往过分依赖个人临床经验而轻视循证医学证据的传统观念,切实提升转化治疗的评估质效。

综合各主要中心指南,结合笔者经验,在明确胰腺癌病理诊断的基础上,评估内容应包括影像学检查、血液肿瘤标志物、血常规及血生化检查及确认患者体能状态、营养状况及基础疾病情况,以明确肿瘤分期、可切除性及患者耐受治疗的能力。影像学检查中增强CT是主要的检查方式,重点在于检查肿瘤大小及血管侵犯情况。MRI可用于CT造影剂过敏的患者,在肝脏转移灶的判断上也具有优势。对于CT和MRI不能明确的转移灶,PET-CT检查也有价值。血液肿瘤标志物在评估患者肿瘤化疗效果上具有优势,如糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)19-9、癌胚抗原、CA125等。CA19-9可作为衡量疾病负担和指导治疗决策的标志物,也是重要的转化治疗手术指征。一项对17项研究涵盖2242例患者的汇总分析显示,化疗后CA19-9水平下降50%以上及CA19-9水平正常预示患者有更长的生存期^[15]。但需要注意,路易斯抗原阴性的患者不表达CA19-9,不能以此进行术前评估,需结合其他肿瘤标志物。患者体能状态则是患者治疗耐受能力的重要因素,各指南对于术前化疗方案的选择也将体能状态作为主要指标。以上这些评估内容都应在治疗期间连续监测,并在手术前再次进行评估以判断是否达到手术标准。

随着胰腺癌基因组学和转录组学的发展,其他有希望的生物标志物,如miRNA和循环肿瘤DNA,可能在不久的将来能更准确地预测UR-PC的治疗反应,有助于进行更加精确的术前评估。此外,仍需要进一步探索预测可切除性、早期复发和良好预后的更多可靠标志物^[16-18]。

3 转化治疗的方案选择

3.1 化疗 目前,各中心在转化治疗的化疗方案选择上略有不同。Hackert等^[19]在575例LAPC患者中比较了吉西他滨方案与FOLFIRINOX方案的治

疗效果, FOLFIRINOX 方案组手术切除率优于吉西他滨方案组, 两组中位总生存期 (overall survival, OS) 无差异。Perri 等^[20] 纳入 485 例 LAPC 患者, 接受 FOLFIRINOX 方案治疗的患者手术切除率高于接受 GnP 方案治疗的患者, 但在血液肿瘤标志物下降上并无显著差别。在临床试验上, NEOLAP-AIO-PAK-0113 试验证实了 FOLFIRINOX 序贯方案在手术切除率上优于 GnP 方案, 但在 OS、无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 等方面无差异^[8]。JCOG1407 试验比较了 mFOLFIRINOX 与 GnP 方案在 LAPC 患者中的疗效, 结果显示, GnP 方案组 1 年生存率优于 mFOLFIRINOX 方案组, 但 mFOLFIRINOX 方案组 2 年生存率较高, 两组的 PFS 和 OS 无显著差异^[21]。2023 年美国肿瘤学会公布了 NAPOLI-3 试验数据, 与 GnP 方案相比, NALIRIFOX 方案组患者的 OS、PFS 均有所延长, 客观缓解率提高^[22], 为 UR-PC 患者转化治疗提供了新的选择方案, 也被 NCCN 指南列为 UR-PC 的一线治疗方案之一。

转化治疗多药联合化疗方案的具体选择是转化治疗的焦点, 更是目前胰腺癌相关研究的热点。胰腺癌患者对于化疗的敏感性不同, 其本质在于患者自身在基因、转录及蛋白质等多个层面的异质性。如何针对患者采取个体化最有效的化疗方案是胰腺外科医师面临的紧迫而棘手的问题。采用胰腺癌患者术前穿刺来源的肿瘤组织建立个体化肿瘤模型, 为患者筛选最优的转化治疗化疗方案, 对这一问题提供了新的思路, 并已在多项研究中得到证实^[23-24]。本团队前期研究显示, 患者实际化疗反应与类器官药敏试验结果相似, 证明胰腺癌类器官可准确预测患者对化疗药物的敏感性^[25]。同时, 术后辅助化疗同样可以使用这一策略。

3.2 放疗 转化治疗过程中是否需要放疗一直存在争议, 相关指南也并未将单纯放疗作为转化治疗方案, 更多的是与化疗联合使用。LAP07 试验共纳入 449 例 LAPC 患者, 经诱导化疗后疾病未进展、一般状况良好的 269 例患者被随机分为放疗+化疗组及单纯化疗组, 两组的中位 OS 无显著差异^[26]。美国 2 项大型回顾性全国性研究分别纳入 13 004 例及 8 689 例 UR-PC 患者, 结果显示与单独化疗相比, 放疗+化疗可提高患者生存获益及手术切除率^[27-28]。需要注意的是, 放疗造成的放射性动脉炎

及局部纤维结缔组织增生等可能会增加转化手术的难度和血管重建的风险, 在进行转化方案决策时应慎重考虑放疗的使用。

3.3 靶向和免疫治疗 迄今为止, 靶向和免疫治疗在胰腺癌患者中的作用非常有限, 尚未取得实质性进展, 缺乏在转化治疗中可行性的研究。但随着胰腺癌驱动基因、免疫逃避机制、肿瘤微环境及免疫治疗与靶向药物协同作用等研究的进一步深入, 这种情况可能会得到改善。

4 转化手术方案选择

4.1 转化手术指征及时机选择 对于 LAPC 患者, 根据 NCCN 指南 (版本 2.2023) 推荐意见, 患者经转化治疗后 CA19-9 水平明显降低且临床改善, 即可考虑手术探查^[13]。对于 MPC 患者, 目前没有指南给出具体的手术指征。由于临床上尚缺乏转化治疗的量化评估工具, 转化手术的手术指征定义更多依赖于各中心的经验。参考目前已有研究, 实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 和 CA19-9 是最主要的影响因素^[19,29-30]。海德堡大学的 Hank 等^[29] 对 173 例进行探查或手术的 MPC 患者资料进行分析, CA19-9 水平、转移部位病理完全缓解状态和术后辅助治疗是切除亚组生存的独立预测因素; 同时, 转化手术指征描述为病情稳定或好转、原发肿瘤及转移灶部分缓解 (根据 RECIST 标准) 或血液肿瘤标志物 (癌胚抗原、CA19-9) 水平降低。日本 Ushida 等^[30] 纳入 454 例 UR-PC 患者的研究中将转化手术指征定义为 CA19-9 水平正常、原发肿瘤缩小、病情稳定至少 8 个月及无远处转移 (或转移灶消退)。根据笔者经验, 转化手术指征为影像学上肿瘤无进展、CA19-9 水平下降 $\geq 50\%$ 、一般状况良好及技术上可根治 (包括静脉和动脉切除)。

在手术时机选择方面, 主要包括化疗持续时间及术前停药持续时间 2 个主要时间段。通常情况下, 考虑到平衡患者体能状况恢复和肿瘤进展风险, 一般选择在化疗结束后 4~8 周进行手术^[31]。在化疗持续时间上, 综合考虑常用化疗方案的起效时间、患者体能状况和对手术安全性的潜在影响, 一般认为 LAPC 患者化疗持续时间不应超过 6 个月^[12]。对于 MPC 患者, 考虑到排除潜在术后早期转移患者, 化疗持续时间至少为 8 个月, 以获得更

好的预后^[29-30,32-33]。

4.2 转化手术技术难点及解决方法 胰腺手术虽然在可切除性判断、清扫范围、重建方式等方面已形成了一定的规范与共识,但手术安全性及R0切除率依然是胰腺癌手术的核心问题,特别是对于初始UR-PC患者的胰腺癌手术,常常面临着肿瘤位置特殊、肿瘤体积较大、血管重建率高、邻近脏器侵犯概率大、术中出血难以控制及周围淋巴结清扫困难等问题。因此,精准的术前评估、合理的手术策略及创新的血管处理技术是提高胰腺癌手术安全性及R0切除率的关键。由于胰腺癌转化治疗后肿瘤周围组织产生的纤维化及炎症反应,常规的胰腺增强CT及MRI检查难以精准评估肿瘤边界及重要血管的受累范围,需要更全面的影像学检查,如高清超薄层螺旋CT、血管3D重建及PET-CT等,以精准评估肿瘤侵犯和血管变异情况,从而制定个体化的血管切除重建策略。转化治疗的手术候选患者因放化疗后纤维组织退缩致密,使解剖分离更加困难,手术的根治性面临巨大挑战。“动脉优先入路”“钩突优先入路”“根治性顺行模块化胰体尾脾切除术(RAMPS)”“海德堡三角清扫”等手术策略的发展和应用为解决此种困境提供了方法,有助于获得更高的R0切除率和更广泛的淋巴结清扫范围,已在多项研究中得到验证^[34-39]。长期以来,动脉切除手术的预后令人失望。但肿瘤组织残留物(通常是失活的)浸润通常局限于膜周围神经纤维和结缔组织,而动脉壁本身不受影响^[40]。基于此理论基础,在处理之前较为棘手的受累动脉问题上,锐性和钝性分离相结合的“动脉剥离技术”为动脉处理提供了新的思路,并达到了可接受的安全性^[41-42]。

5 转化手术后辅助治疗的意义

辅助治疗能够有效延长胰腺癌患者生存期,并在多项临床试验得到了验证^[43-45]。但对于UR-PC患者,尤其是已发生远处转移者,由于手术切除后复发率较高和复发时间早等原因,各中心对辅助治疗的价值还存在争议。Nagai等^[46]的研究表明,对于MPC患者,转化手术后无论是否接受辅助治疗,生存期均无差异。Hank等^[29]对80例MPC患者的转化手术亚组进行分析,证实辅助化疗与延长生存期相关。Yanagimoto等^[32]研究表明,辅助治疗

是UR-PC患者生存及术后早期复发的独立预测因素。总体来讲,对于UR-PC患者术后辅助治疗的合适方案仍不明确。采用指南推荐的方案作为辅助治疗方案,还是再次采用转化治疗中的有效方案作为辅助治疗方案,仍有待进一步研究。

6 小结和展望

随着现代化疗方案的引入,转化治疗的候选人数正在增加。虽然转化治疗的实际临床益处还没有得到充分验证,也面临着术后复发率高、手术难度大及实际转化成功率较低等问题,但需要肯定的是,随着转化治疗策略的优化、精准化治疗方案的实施和手术时机的恰当选择,分期中占比最高的UR-PC患者将实现获益。面对胰腺癌临床治疗的“全面战争”,转化治疗有机会使我们在主要战场上取得可观的进展。当然,这还需要更多的探索和努力。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21332.
- [2] RAHIB L, SMITH B D, AIZENBERG R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States[J]. Cancer Res, 2014, 74(11): 2913-2921. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.
- [3] SPRINGFELD C, FERRONE C R, KATZ M H G, et al. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(5): 318-337. DOI: 10.1038/s41571-023-00746-1.
- [4] PARK W, CHAWLA A, O'REILLY E M. Pancreatic cancer: a review[J]. JAMA, 2021, 326(9): 851-862. DOI: 10.1001/jama.2021.13027.
- [5] 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.
- [6] VON HOFF D D, ERVIN T, ARENA F P, 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.
- [7] FIETKAU R, GHADIMI M, GRÜTZMANN R, et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemotherapy alone for nonresectable locally advanced pancreatic cancer: first results of the CONKO-007 trial[J]. J

- Clin Oncol, 2022, 40(16_suppl): 4008. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.4008.
- [8] KUNZMANN V, SIVEKE J T, 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.
 - [9] KLAIBER U, SCHNAIDT E S, HINZ U, et al. Prognostic factors of survival after neoadjuvant treatment and resection for initially unresectable pancreatic cancer[J]. Ann Surg, 2021, 273(1): 154-162. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003270.
 - [10] OBA A, DEL CHIARO M, FUJII T, et al. "Conversion surgery" for locally advanced pancreatic cancer: a position paper by the study group at the joint meeting of the International Association of Pancreatology (IAP) & Japan Pancreas Society (JPS) 2022[J]. Pancreatology, 2023, 23(6): 712-720. DOI: 10.1016/j.pan.2023.06.005.
 - [11] 徐近, 虞先潜. 局部进展期胰腺癌转化治疗的进展与思考[J]. 中华外科杂志, 2023, 61(7): 541-546. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20230329-00128.
 - [12] 郭世伟. 局部晚期胰腺癌的治疗进展[J]. 肝胆胰外科杂志, 2023, 35(2): 120-129. DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2023.02.012.
 - [13] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic adenocarcinoma [EB/OL]. (2023-06-19) [2023-12-05]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1455>.
 - [14] CONROY T, PFEIFFER P, VILGRAIN V, et al. Pancreatic cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2023, 34(11): 987-1002. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.08.009.
 - [15] YE C, SADULA A, REN S, et al. The prognostic value of CA19-9 response after neoadjuvant therapy in patients with pancreatic cancer: a systematic review and pooled analysis[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2020, 86(6): 731-740. DOI: 10.1007/s00280-020-04165-2.
 - [16] MEIJER L L, GARAJOVÁ I, CAPARELLO C, et al. Plasma miR-181a-5p downregulation predicts response and improved survival after FOLFIRINOX in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Ann Surg, 2020, 271(6): 1137-1147. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003084.
 - [17] TJENSVOLL K, LAPIN M, BUHL T, et al. Clinical relevance of circulating KRAS mutated DNA in plasma from patients with advanced pancreatic cancer[J]. Mol Oncol, 2016, 10(4): 635-643. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.11.012.
 - [18] GEMENETZIS G, GROOT V P, 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.
 - [19] HACKERT T, SACHSENMAIER M, HINZ U, et al. Locally advanced pancreatic cancer: neoadjuvant therapy with folfirinox results in resectability in 60% of the patients[J]. Ann Surg, 2016, 264(3): 457-463. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001850.
 - [20] PERRI G, PRAKASH L, QIAO W, et al. Response and survival associated with first-line FOLFIRINOX vs gemcitabine and nab-paclitaxel chemotherapy for localized pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. JAMA Surg, 2020, 155(9): 832-839. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.2286.
 - [21] OZAKA M, NAKACHI K, KOBAYASHI S, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRINOX versus gemcitabine plus nab-paclitaxel for locally advanced pancreatic cancer (JCOG1407)[J]. Eur J Cancer, 2023, 181: 135-144. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.12.014.
 - [22] WAINBERG Z A, MELISI D, MACARULLA T, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 402(10409): 1272-1281. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01366-1.
 - [23] DEMYAN L, HABOWSKI A N, PLENKER D, et al. Pancreatic cancer patient-derived organoids can predict response to neoadjuvant chemotherapy[J]. Ann Surg, 2022, 276(3): 450-462. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005558.
 - [24] CAPELLO M, FAHRMANN J F, RIOS PEREZ M V, et al. CES2 expression in pancreatic adenocarcinoma is predictive of response to irinotecan and is associated with type 2 diabetes[J]. JCO Precis Oncol, 2020, 4: 426-436. DOI: 10.1200/PO.19.00330.
 - [25] SHI X, LI Y, YUAN Q, et al. Integrated profiling of human pancreatic cancer organoids reveals chromatin accessibility features associated with drug sensitivity[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 2169. DOI: 10.1038/s41467-022-29857-6.
 - [26] HAMMEL P, HUGUET F, VAN LAETHEM J L, 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.
 - [27] ZHONG J, SWITCHENKO J, BEHERA M, et al. Chemotherapy with or without definitive radiation therapy in inoperable pancreatic cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(4): 1026-1033. DOI: 10.1245/s10434-

- 017-6322-4.
- [28] TORGESON A, LLOYD S, BOOTHE D, et al. Multiagent induction chemotherapy followed by chemoradiation is associated with improved survival in locally advanced pancreatic cancer[J]. *Cancer*, 2017, 123(19): 3816-3824. DOI: 10.1002/cncr.30780.
- [29] HANK T, KLAIBER U, HINZ U, et al. Oncological outcome of conversion surgery after preoperative chemotherapy for metastatic pancreatic cancer[J]. *Ann Surg*, 2023, 277(5): e1089-e1098. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005481.
- [30] USHIDA Y, INOUE Y, OBA A, et al. Optimizing indications for conversion surgery based on analysis of 454 consecutive Japanese cases with unresectable pancreatic cancer who received modified FOLFIRINOX or gemcitabine plus nab-paclitaxel: a single-center retrospective study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(8): 5038-5050. DOI: 10.1245/s10434-022-11503-6.
- [31] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组, 中国研究型医院学会胰腺疾病专业委员会. 中国胰腺癌新辅助治疗指南(2020版)[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(9): 657-667. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20200708-00549.
- [32] YANAGIMOTO H, SATOI S, YAMAMOTO T, et al. Benefits of conversion surgery after multimodal treatment for unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6): 1428. DOI: 10.3390/cancers12061428.
- [33] YAMADA S, FUJII T, YAMAMOTO T, et al. Conversion surgery in patients with pancreatic cancer and peritoneal metastasis[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12(Suppl 1): S110-S117. DOI: 10.21037/jgo-20-243.
- [34] TAKAHASHI A, MISE Y, WATANABE G, et al. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy enhances local control of the disease in patients with left-sided pancreatic cancer[J]. *HPB*, 2023, 25(1): 37-44. DOI: 10.1016/j.hpb.2022.08.004.
- [35] WEITZ J, RAHBARI N, KOCH M, et al. The “artery first” approach for resection of pancreatic head cancer[J]. *J Am Coll Surg*, 2010, 210(2): e1-e4. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.10.019.
- [36] HACKERT T, WERNER J, WEITZ J, et al. Uncinate process first: a novel approach for pancreatic head resection[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2010, 395(8): 1161-1164. DOI: 10.1007/s00423-010-0663-9.
- [37] KLOTZ R, HACKERT T, HEGER P, et al. The TRIANGLE operation for pancreatic head and body cancers: early postoperative outcomes[J]. *HPB*, 2022, 24(3): 332-341. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.06.432.
- [38] 沈璟, 高绥之, 白思嘉, 等. 根治性逆行模块化胰脾切除术治疗胰体尾癌的手术安全性研究[J]. *实用肿瘤杂志*, 2019, 34(4): 297-301. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2019.04.004.
- [39] 刘彻, 沈力, 金钢. 动脉先行路径胰十二指肠切除术联合血管切除治疗复杂胰头肿瘤的疗效[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(9): 86-89. DOI: 10.7619/jcmp.201709022.
- [40] DIENER M K, MIHALJEVIC A L, STROBEL O, et al. Periaarterial divestment in pancreatic cancer surgery[J]. *Surgery*, 2021, 169(5): 1019-1025. DOI: 10.1016/j.surg.2020.08.030.
- [41] 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.
- [42] BACHELLIER P, ADDEO P, FAITOT F, et al. Pancreatectomy with arterial resection for pancreatic adenocarcinoma: how can it be done safely and with which outcomes? A single institution's experience with 118 patients[J]. *Ann Surg*, 2020, 271(5): 932-940. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003010.
- [43] CONROY T, CASTAN F, LOPEZ A, et al. Five-year outcomes of FOLFIRINOX vs gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(11): 1571-1578. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.3829.
- [44] VALLE J W, PALMER D, JACKSON R, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(6): 504-512. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.7657.
- [45] OETTL H, NEUHAUS P, HOCHHAUS A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial[J]. *JAMA*, 2013, 310(14): 1473-1481. DOI: 10.1001/jama.2013.279201.
- [46] NAGAI M, WRIGHT M J, DING D, et al. Oncologic resection of pancreatic cancer with isolated liver metastasis: favorable outcomes in select patients[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2023, 30(8): 1025-1035. DOI: 10.1002/jhbp.1303.

[本文编辑] 杨亚红