

胰腺癌放化疗的研究进展

韩冰, 孙晓东*

延安大学医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2024年6月11日; 录用日期: 2024年7月4日; 发布日期: 2024年7月12日

摘要

胰腺癌位于腹上区和左季肋区的深部, 横行于第1、2腰椎平面, 紧贴腹后壁, 位置较深。在临床实践中, 胰腺癌往往发现时已是晚期, 严重影响了患者的生活质量。尽管近几年肿瘤学治疗取得了很大进展, 但胰腺癌的预后仍相对较差, 多年来生存率仅略有改善。胰腺癌的可用治疗方案包括手术、化疗、放疗或靶向治疗等, 具体取决于临床分期和患者体能状况。胰腺癌的治疗在全世界仍然是一个挑战, 需要多学科的方法来制定最佳治疗方案。本文结合近年来发表的相关文献, 对胰腺癌的放化疗现状和进展进行综述。

关键词

胰腺癌, 化疗, 放疗

Advances in Radiotherapy and Chemotherapy for Pancreatic Cancer

Bing Han, Xiaodong Sun*

School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 11th, 2024; accepted: Jul. 4th, 2024; published: Jul. 12th, 2024

Abstract

The pancreatic cancer is located in the depth of the superior abdominal region and the left quarter region, running across the 1st and 2nd lumbar vertebrae and close to the posterior abdominal wall. In clinical practice, pancreatic cancer is often detected at an advanced stage, which seriously affects the patient's quality of life. Despite great advances in oncology treatment in recent years, the prognosis for pancreatic cancer remains relatively poor, with survival rates improving only slightly over the years. Available treatment options for pancreatic cancer include surgery, chemotherapy, radiotherapy or targeted therapy, depending on the clinical stage and the patient's

*通讯作者。

文章引用: 韩冰, 孙晓东. 胰腺癌放化疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 414-421.

DOI: 10.12677/acm.2024.1472030

physical condition. The treatment of pancreatic cancer remains a challenge worldwide and requires a multidisciplinary approach to develop the best treatment options. This article reviews the current status and progress of radiotherapy and chemotherapy for pancreatic cancer based on the relevant literature published in recent years.

Keywords

Pancreatic Cancer, Chemotherapy, Radiotherapy

Copyright © 2024 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

胰腺癌被称为“癌中之王”，在国际医学界被列为“21 世纪顽固堡垒”，起病隐匿，发病凶险，侵袭性强，发现已往往是晚期，各种治疗手段的效果都欠佳，预后较差[1] [2]。近年来，随着我国人口老龄化、人们的饮食结构与生活方式改变，胰腺癌发病率呈逐年快速上升趋势[3] [4]，胰腺癌的治疗一直是肿瘤医学的一大挑战，5 年总生存率(OS)约为 10% [5]-[8]，预防和治疗工作任重而道远。基于目前研究成果，本文从胰腺癌化学治疗以及放射治疗的进展进行述评并进行展望。

2. 化学治疗

2.1. 定义

通过使用化学治疗药物杀灭癌细胞达到治疗目的。化疗是一种全身抗肿瘤治疗的手段，采用口服、静脉和体腔给药等途径给药，化疗药物会随着血液循环遍布全身的绝大部分器官和组织，以杀伤定值于此的肿瘤细胞。

2.2. 分类

① 抗代谢类：主要通过阻碍细胞的代谢过程，干预细胞的 DNA 合成，导致癌细胞功能丧失而死亡。胰腺癌常用的是氟尿嘧啶类(口服有替吉奥、希罗达)和吉西他滨。

② 生物碱类：主要通过干扰细胞增殖过程中的有丝分裂，进而抑制或破坏癌细胞的生长。胰腺癌常用的有伊立替康和紫杉醇。

③ 铂类：此类药物可以和 DNA 链交联，从而阻断 DNA 的复制和转录。胰腺癌常用的有顺铂和草酸铂。

3. 胰腺癌的化学治疗

3.1. 可切除或临界可切除胰腺癌的新辅助/转化治疗

术前的新辅助化疗可以提高患者的手术 R0 切除率，并改善患者预后，但还没有来自大规模随机对照研究的可靠证据证明新辅助(术前)治疗的生存获益。新辅助化疗方案的选择目前缺乏大型临床研究数据支持，尚无统一的定论，建议开展相关临床研究。我国胰腺癌诊疗指南(2022 年版)指出推荐吉西他滨为基础的两药联合方案(常用 GN 方案：吉西他滨 + 白蛋白结合型紫杉醇)，或三药联合的 mFOLFIRINOX 方案(ECOGPS 评分 0~1 者，可考虑三药联合的 FOLFIRINOX 或 mFOLFIRINOX 方案)。

荷兰一项国内多中心的三期临床试验 PREOPANC-1, RPC 或 BRPC 患者被随机分配接受术前放化疗, 结果发现接受术前放化疗的患者和立即手术患者的 R0 切除率分别为 71% 和 40% ($P < 0.001$), 接受新辅助治疗的患者中位生存期(16 vs. 14.3 months; $P = 0.096$) [9], 此实验数据表明术前的新辅助化疗可以提高患者的手术 R0 切除率, 延长患者寿命。一项纳入 15,237 例 RPC 患者的观察性回顾性分析, 对比接受新辅助治疗后切除和直接接受早期切除胰腺癌患者亚组的总生存率, 发现接受新辅助治疗的患者表现出更好的预后(OS, 26 vs. 21 months; $P < 0.01$) [10]。

在日本进行的吉西他滨加 S-1 (替吉奥)新辅助化疗(Prep-02/JSAP-05 研究) III 期研究; 研究显示, 新辅助治疗组的总生存期(OS)显著优于前期手术组[风险比(HR) 0.72, $P = 0.015$] [11]。在澳大利亚 754 例局限性 PDAC (胰腺导管腺癌)病例, 包括 148 例(20%)边缘可切除胰腺癌(BRPC)病例。在 148 例 BRPC 患者中, 44 例(30%)接受了立即手术, 80 例(54%)接受了 NA 化疗, 24 例(16%)无法手术。研究结果显示接受 NA 化疗的患者中有一半进入根治性切除, 其中 53% 达到 R0 切除。接受输注 5-氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂(FOLFIRINOX)的患者比吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇的生存率更高[12]。

新辅助化疗主要使肿瘤缩小以达到进行手术治疗肿瘤的机会, 还具有以下优势: 控制胰腺原发灶及微转移灶的进展, 降低术后复发或转移风险; 对于能够耐受化疗的胰腺癌患者, 可避免因术后并发症而导致的辅助治疗延迟; 有助于评估和筛选患者的肿瘤生物学行为, 避免不必要的手术治疗[13]。在美国进行了有限的研究探讨了新辅助化疗相关肝脂肪变性对胰腺切除术后结局的影响。在本研究中, 24% 接受新辅助化疗的患者出现肝脂肪变性。然而, 肝脂肪变性似乎与胰十二指肠切除术后短期发病率或死亡率增加无关[14]。基于伊立替康的治疗往往会引起脂肪性肝炎, 而奥沙利铂会导致鼻窦静脉梗阻。

对于可切除胰腺癌进行新辅助治疗, 但迄今为止, 任何国家都没有就任何标准方案达成共识。有限的高水平证据支持在前期可切除胰腺癌中使用新辅助治疗。需要根据各地域人群差异性以及对药物敏感性进行特异性用药治疗。

3.2. 可切除胰腺癌的术后辅助治疗

胰腺癌根治术为常用治疗方式, 可有效切除病灶, 延长患者生存时间, 但受较多因素影响, 术后仍存在较高复发及转移风险, 往往需辅以化疗[15]。术后辅助化疗已被全球公认为标准治疗策略[11]。我国胰腺癌诊疗指南(2022 年版)指出辅助化疗方案推荐以吉西他滨或氟尿嘧啶类药物(5-FU、卡培他滨或替吉奥)为基础的治疗; 体能状态良好的患者, 建议联合化疗, 包括吉西他滨 + 卡培他滨、mFOLFIRINOX 等。体能状态较差的患者, 建议给予吉西他滨或氟尿嘧啶类单药, 并予以最佳支持治疗。

Biagi JJ 等人开展一项研究中指南建议对 R0 或 R1 切除的胰腺导管腺癌患者进行辅助化疗。mFOLFIRINOX 推荐用于适合的患者。如果患者不适合 mFOLFIRINOX, 替代选择包括吉西他滨 + 卡培他滨或单独使用吉西他滨[16]。美国一项 III 期辅助治疗随机试验[17]结果显示 mFOLFIRINOX 辅助化疗仍然是切除胰腺癌患者的标准治疗。根据日本胰腺癌辅助研究组 01 的结果, S-1 辅助化疗已成为日本和其他地方切除的胰腺导管腺癌患者的标准, 在手术后 10 周内开始, 在手术后 10 周内对切除的 PDAC 患者开始 S-1 辅助化疗可能比后期开始治疗具有生存获益[18]。日本一项 APACT 试验比较了吉西他滨 + nab-紫杉醇与吉西他滨单药作为切除 PDAC 的辅助治疗, 未能显示辅助吉西他滨 + nab-紫杉醇与吉西他滨单药在 PDAC 切除后 DFS 更长方面的优效性[19]。一项观察性研究选取 98 例胰腺癌根治术后患者作为研究对象, 分为观察组和对照组, 各 49 例。对照组采用吉西他滨治疗, 观察组采用吉西他滨联合白蛋白紫杉醇治疗。探究胰腺癌根治术后应用吉西他滨联合白蛋白紫杉醇化疗的作用, 并分析其安全性。结果表明西他滨联合白蛋白紫杉醇应用于胰腺癌根治术后辅助化疗的效果确切, 可提高患者生活质量, 提高生存率, 且安全性高[20]。

术后辅助化疗的目的就是消灭手术过程中看不见的微小病灶并起到强化手术效果和预防癌症复发、转移的作用[21]。术后辅助化疗是高风险的肿瘤患者术后降低复发风险、提高生存率的有效手段,临床上,大多数需要辅助化疗患者会在手术后的 30~40 天内开始化疗。我国进行了一项胰腺癌术后吉西他滨辅助化疗的化疗耐药特征及预后相关性分析,接受术后吉西他滨辅助治疗的胰腺癌患者在肿瘤较大(直径 > 3 cm)时更容易出现化疗耐药性。化疗耐药性的发展会加剧胰腺癌患者的预后,较大的肿瘤尺寸也是这些患者预后不良的危险因素[22]。

根治术后的胰腺癌患者如无禁忌证,均应行辅助化疗。在包括欧洲和美国在内的国家,吉西他滨 + 卡培他滨方案或 mFOLFIRINOX 方案是首选方案,并被视为标准方案。由此可见,可切除胰腺癌的术后辅助化疗,多采用多药联合化疗,多采用 mFOLFIRINOX 方案治疗,而单药化疗更易出现耐药性。

3.3. 不可切除的局部晚期或转移性胰腺癌

对于无法行根治性治疗的局部晚期或者转移性胰腺癌患者,化疗仍是最主要的治疗手段。我国胰腺癌诊疗指南(2022 年版)指出应该依据患者体能状态选择一线化疗方案。对于一般状况好的患者建议联合化疗。常用含吉西他滨的两药联合方案,包括 GN(吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇)、GP(吉西他滨/顺铂)、GX(吉西他滨/卡培他滨)、GS(吉西他滨/替吉奥)等。ECOG PS 评分 0~1 者,可考虑三药联合的 FOLFIRINOX 或 mFOLFIRINOX 方案。对于存在 RCA1/2 胚系突变的晚期胰腺癌患者可能对铂类药物敏感,可考虑首选含顺铂或奥沙利铂的方案(GP 或 FOLFIRINOX、mFOLFIRINOX)。其他方案包括 FOLFOX(奥沙利铂/5-FU/LV)、CapeOx(奥沙利铂/卡培他滨)、FOLFIRI(伊立替康/5-FU/LV)等常作为二线治疗方案。

国内进行了一项 mFOLFIRINOX 和吉西他滨加白蛋白结合型紫杉醇(GEM-NAB)作为晚期胰腺癌一线化疗的相关分析和间接治疗比较,结果显示 GEM-NAB 的 ORR 高于改良的 FOLFIRINOX,但这两种疗法的生存率和毒性相似[23]。一项的回顾性证据——29 项研究报告了 FOLFIRINOX 和 Gem/NabP 的中位总生存期分别为 10.7 个月和 9.1 个月。最终证明 Gem/NabP 或 FOLFIRINOX 二线治疗具有微小但显著生存获益的数据[24]。一项回顾性研究共纳入 129 例进行 FOLFIRINOX 方案化疗和 116 例吉西他滨方案化疗的患者,评估 FOLFIRINOX 方案与吉西他滨方案治疗局限性晚期胰腺癌(LAPC)患者的生存结果和副作用对比。结论:FOLFIRINOX 方案是 LAPC 患者治疗的有效手段,可提高无进展生存时间,且副作用与吉西他滨化疗方案相当[25]。当患者体能状态良好时,一线治疗的选择是联合化疗方案,例如 FOLFIRINOX 和吉西他滨加白蛋白结合型紫杉醇。对于体能状态较差的患者,吉西他滨单药治疗是一种有效的选择[26]。

局部晚期和转移性胰腺癌是胰腺癌患者中占比最大的群体,化疗的基石地位已延续数十载。虽然晚期癌症往往会出现耐药性,但化疗仍然是治疗的首选。化疗不一定能延长晚期癌症患者的生存期,但是能抑制肿瘤生长,甚至还能减小肿瘤,进而改善症状、提高生活质量。

综上所述,吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇(Gem/NabP)和 FOLFIRINOX 是局部晚期不可切除和转移性 PDAC 一线治疗。

国内一项回顾性研究探讨替吉奥(S-1)单药在老年转移性胰腺癌(无化疗治疗史)患者中的临床疗效。研究结论表明替吉奥(S-1)单药治疗老年转移性胰腺癌,临床效果显著,且患者不良反应少,可耐受,具有临床应用价值[27]。

4. 放射治疗

4.1. 简介

肿瘤放射治疗是利用放射线治疗肿瘤的一种局部治疗方法。它利用放射线如放射性同位素产生的 α 、

β 、 γ 射线和各类 x 射线治疗机或加速器产生的 x 射线、电子线、质子束及其它粒子束等来治疗恶性肿瘤。

4.2. 原理

放射线是有一束粒子或者携带能量的波。它可以毁坏基因(DNA)和细胞中的一些分子。基因控制着细胞的生长和分化。辐射损伤了癌细胞的基因, 所以它无法再生长和分化。也就是说, 辐射可以用来杀死癌细胞, 缩小肿瘤组织。

4.3. 胰腺癌的放射治疗

放射治疗是胰腺癌的重要局部治疗手段之一, 贯穿各个分期。适应症因肿瘤的手术可切除性状态而异。对于可切除的肿瘤, 术前通常不进行放疗。对于交界可切除的肿瘤, 术前放疗已被证明可以改善手术参数, 包括降低淋巴结阳性率和阳性切缘率。对于局部晚期不可切除的肿瘤, 放疗可以改善局部控制, 使患者停止化疗并提供症状缓解[28]。同期放化疗是局部晚期胰腺癌的首选治疗手段。胰腺癌的术后放疗的作用尚存争议, 对于胰腺癌术后局部残存或切缘不净者, 术后同步放化疗可以弥补手术的不足。目前胰腺癌放疗一般不单独使用, 常与化疗药物相结合。

调强放疗技术以及基于多线束(X 射线或 γ 射线)聚焦的立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)技术正越来越多地用于胰腺癌的治疗。SBRT 是胰腺癌患者的一种有效方式, 得到了临床实践指南的支持, 因为它已显示出良好的耐受性和良好的疾病控制。SBRT 为改善这些患者的预后提供了可能性, 无论是在新辅助治疗中还是在根治性治疗中[29]。Tai Ermongkonchai 等人对多个大型数据库进行了搜索, 以整理用于治疗胰腺癌的放射治疗技术的最新记录。经过讨论数据对比得出结论, 与传统技术相比, SBRT 可能会改善生存结果和更安全的毒性特征, 并且磁共振引导技术的加入可能允许剂量递增和将不可切除的肿瘤转化为可手术的病例[30]。

4.3.1. 可手术切除胰腺癌的术前放疗

国内一项研究从 SEER 数据库中收集了 14,977 名胰腺癌患者。进行多因素分析以确定包括放疗在内的因素对总生存期的影响。研究的目的是评估放疗(新辅助和辅助放疗)对可切除的 I/II 型胰腺癌的疗效。该研究发现, 在治疗 II 期胰腺癌方面, 与单独手术或新辅助放疗相比, 使用辅助放疗具有显著的生存优势。放疗与 I 期患者的生存获益无关[31]。日本开展了一项关于术前放化疗(NACRT)对可切除胰腺癌的意义。研究对象为 36 例近 12 年内在本科就诊的局部晚期胰腺癌患者(1)关于 CRT 的抗肿瘤作用, 72%、81%、96% 的病例对 PET 检查的肿瘤直径、肿瘤标志物和 FDG 均降低。此外, 在 CRT 后切除的 16 例患者中, 有 10 例观察到 1b 级加 2 级的效果(反应率为 63%)。在这些成功的病例中, 在此期间进行了 40 Gy 或更多的照射和口服 S-1 1500 mg 或更多的施用。此外, NACRT 加 S 组(16 例)与 SF 组(20 例)的 cStage II.A 及以下生存率相同, 50% 生存期更长, 局部复发率更低。综上所述, 术前放化疗联合 S-1 治疗可切除胰腺癌可能是未来一种很有前途的术前治疗[32]。

我国胰腺癌诊疗指南(2022 年版)指出 SBRT 的总剂量和分割剂量尚无明确的标准, 目前推荐的分割剂量为每 5 次 25~45 Gy 或每 5 次 33~40 Gy, 每次 6.6~8.0 Gy。

4.3.2. 术中放射治疗在可切除胰腺癌

关于在可切除胰腺癌的术中放疗的作用研究中, 它们的结论不一致。国内开展一项调查术中放疗(IORT)在可切除胰腺癌(PC)治疗中的作用的一些研究, 对其进行了系统评价和分析。分析结论显示 IORT 显著改善了可切除 PC 患者的局部区域控制和总生存期, 而不会增加术后并发症和手术相关死亡率[33]。术中放疗通常计划性实施或者在剖腹探查术中发现肿瘤无法切除、术中肿瘤切缘较近或切缘阳性时采用。我国胰腺癌诊疗指南(2022 年版)建议术中电子线照射放疗 15~20 Gy, 术后(1 个月内)补充体外照射 30

Gy/10f 或 40 Gy/20f。

4.3.3. 临界性可切除胰腺癌(BRPC)

日本发表了一项回顾性研究[34], 研究了 29 例在新辅助 S-1 合并同时放疗后接受剖腹手术的 BRPC 患者。有 3 例患者部分缓解(10%), 25 例病情稳定(86%), 1 例疾病进展(3%)。研究结论显示 NACRT (新辅助放化疗)后的 BRPC 患者均达到较高的 R0 切除率。BRPC 患者可以接受 R0 切除术, 除非在 NACRT 后观察到疾病进展。由此可见, 放疗后行手术提高 R0 切除率, 有利于改善患者生存。我国胰腺癌诊疗指南(2022 年版)建议新辅助放化疗时, 放疗总剂量为 45~50.4 Gy, 每次 1.8~2.0 Gy, 每周 5 次照射, 也可使用总剂量 36 Gy, 每次 2.4 Gy, 每周 5 次照射。

4.3.4. 局部晚期胰腺癌

国外一项关于放射治疗局限性胰腺癌的单模式治疗研究, 共纳入 6590 例患者。平均年龄为 73.5 岁(范围为 28~90 岁), 83.2%为白人, 54.4%为女性。4 cm 以上(>T3 期)的肿瘤占 52.7%。中位辐射剂量为 39.6 Gy。对 64 名患者进行了立体定向放射(SBRT), 对 416 名患者进行了外照射/调强放射治疗。在单变量和多变量分析中, 与不治疗相比, 放疗与总生存期(OS)的改善相关。接受 SBRT、外照射/调强放疗或无放疗的患者的中位 OS 分别为 8.6、6.7 和 3.4 个月($P < 0.001$)。与未接受放疗的患者(15.1%; 95% CI, 14.2%~16.0%)和多变量分析(风险比, 0.50; 95% CI, 0.38~0.65; $P < 0.001$)。研究表明, 与局部晚期胰腺癌不治疗相比, 单独进行放射治疗可能有益[35]。

Taro Shibuki 等人收集 2562 例不可切除的 PC 伴有出血的患者, 其中 225 例(8.8%)发生消化道出血(GIB)。在 225 例患者中, 63 例(2.5%)被诊断为肿瘤出血, 20 例(0.8%)接受了姑息性放疗。在接受 PRT 的 20 例患者中, 有 14 例(70%)实现了止血, 这些患者均未发生与 PRT 相关的 3 级或更多不良事件。此研究表明, PRT 是治疗不可切除 PC 患者肿瘤出血的一种有效且安全的治疗方法[36]。Gian Carlo Mattiucci 1 等人研究局部晚期胰腺癌(LAPC)患者化疗(CT)和合并放化疗(CRT)后大分割放疗加强(HRB)的潜在益处。31 例受不可切除、非转移性 LAPC 影响的患者。所有 pts 都完成了计划的 HRB。研究结果显示对于既往接受过 CT/CRT 治疗的不可切除 LAPC 患者, 大分割放疗加强治疗强化耐受性良好。它的局部和疼痛控制率令人鼓舞, 支持其在临床实践中的引入[37]。我国胰腺癌诊疗指南(2022 年版)推荐接受高剂量少分次调强放射治疗或 SBRT 同时联合新辅助或同期放、化疗。与常规放疗模式相比, 可拥有更好的预后。

4.3.5. 术后辅助放疗

Pasqualetti F 等人分析了 837 例患者(对照组 418 例, 治疗组 419 例), 对照组进行手术治疗, 治疗组术后放疗。研究结论是使用辅助放疗对治疗所有受胰腺癌影响的患者都无益, 而仅对一部分有潜在残留局部病灶的病例有益[38]。我国胰腺癌诊疗指南(2022 年版)指出术后辅助放疗尚存争议, 目前缺乏高级别的循证医学依据。与单独化疗相比, 采用常规放疗模式联合化疗可改善肿瘤局部复发率。放疗总剂量为 45~50.4 Gy, 分割剂量每次 1.8~2 Gy, 高复发危险的部位可加量 5~9 Gy。

5. 展望

胰腺癌仍然是现存最致命的恶性肿瘤之一。目前, 胰腺癌发病的分子机制尚不清晰, 限制了药物研发, 制约了胰腺癌的精准化治疗, 希望推动药物研发并探讨安全性, 进而改善胰腺癌的内科治疗。在大多数临床试验中, 放射治疗是次要的, 研究设计并不关注放射治疗。希望今后让他们尽可能多地参与放射治疗临床试验。以后有望进一步优化化疗、放疗方案, 在多学科协作下为不同的患者制订规范化、精准化治疗, 更好造福患者。

参考文献

- [1] Klein, A.P. (2021) Pancreatic Cancer Epidemiology: Understanding the Role of Lifestyle and Inherited Risk Factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **18**, 493-502. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00457-x>
- [2] Diaconescu, S., Gîlcă-Blanariu, G.E., Poamaneagra, S., Marginean, O., Paduraru, G. and Stefanescu, G. (2021) Could the Burden of Pancreatic Cancer Originate in Childhood? *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 5322-5340. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i32.5322>
- [3] 孙德, 曹敏, 李晖, 等. 中国癌症负担及趋势——与日韩的回顾与比较[J]. 中华癌症研究, 2020, 32(2): 129-139.
- [4] 魏伟, 曾华, 郑瑞, 等. 中国癌症登记及其在癌症防控中的作用[J]. 柳叶刀肿瘤学, 2020, 21(7): 342-349.
- [5] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. and Jemal, A. (2022) Cancer Statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **72**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- [6] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [7] Wang, Y., Yan, Q., Fan, C., Mo, Y., Wang, Y., Li, X., et al. (2023) Overview and Countermeasures of Cancer Burden in China. *Science China Life Sciences*, **66**, 2515-2526. <https://doi.org/10.1007/s11427-022-2240-6>
- [8] Ju, W., Zheng, R., Zhang, S., Zeng, H., Sun, K., Wang, S., et al. (2022) Cancer Statistics in Chinese Older People, 2022: Current Burden, Time Trends, and Comparisons with the US, Japan, and the Republic of Korea. *Science China Life Sciences*, **66**, 1079-1091. <https://doi.org/10.1007/s11427-022-2218-x>
- [9] Versteijne, E., Suker, M., Groothuis, K., Akkermans-Vogelaar, J.M., Besselink, M.G., Bonsing, B.A., et al. (2020) Preoperative Chemoradiotherapy versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 1763-1773. <https://doi.org/10.1200/jco.19.02274>
- [10] Högerle, C., Englhard, A., Simon, F., Grüninger, I., Mlynski, R., Hempel, J., et al. (2021) Cochlear Implant Electrode Tip Fold-Over: Our Experience with Long and Flexible Electrode. *Otology & Neurotology*, **43**, 64-71. <https://doi.org/10.1097/mao.0000000000003362>
- [11] Okusaka, T. and Furuse, J. (2020) Recent Advances in Chemotherapy for Pancreatic Cancer: Evidence from Japan and Recommendations in Guidelines. *Journal of Gastroenterology*, **55**, 369-382. <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01666-y>
- [12] Walpole, I., Lee, B., Shapiro, J., Thomson, B., Lipton, L., Ananda, S., et al. (2022) Use and Outcomes from Neoadjuvant Chemotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma in an Australasian Population. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, **19**, 214-225. <https://doi.org/10.1111/ajco.13807>
- [13] 孟才才, 王巍. 胰腺癌新辅助化疗策略选择及手术时机[J]. 肝胆外科杂志, 2022, 30(1): 73-75.
- [14] Flick, K.F., Al-Temimi, M.H., Maatman, T.K., Sublette, C.M., Swensson, J.K., Nakeeb, A., et al. (2020) Hepatic Steatosis after Neoadjuvant Chemotherapy for Pancreatic Cancer: Incidence and Implications for Outcomes after Pancreatoduodenectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **24**, 2008-2014. <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04723-2>
- [15] Schneider, M., Hackert, T., Strobel, O. and Büchler, M.W. (2021) Technical Advances in Surgery for Pancreatic Cancer. *British Journal of Surgery*, **108**, 777-785. <https://doi.org/10.1093/bjs/znab133>
- [16] Biagi, J.J., Cosby, R., Bahl, M., Elfiki, T., Goodwin, R., Hallet, J., et al. (2023) Adjuvant Chemotherapy and Radiotherapy in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Clinical Practice Guideline. *Current Oncology*, **30**, 6575-6586. <https://doi.org/10.3390/curroncol30070482>
- [17] Conroy, T., Lambert, A. and Ducreux, M. (2023) Adjuvant and Neoadjuvant Approaches in Pancreatic Cancer. *Current Opinion in Oncology*, **35**, 326-333. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000962>
- [18] Tomimaru, Y., Eguchi, H., Shimomura, Y., Kitamura, T., Inoue, Y., Nagakawa, Y., et al. (2023) Standard versus Delayed Initiation of S-1 Adjuvant Chemotherapy after Surgery for Pancreatic Cancer: A Secondary Analysis of a Nationwide Cohort by the Japan Pancreas Society. *Journal of Gastroenterology*, **58**, 790-799. <https://doi.org/10.1007/s00535-023-01988-7>
- [19] Motoi, F. and Unno, M. (2020) Adjuvant and Neoadjuvant Treatment for Pancreatic Adenocarcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **50**, 483-489. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa018>
- [20] 何晓文, 张蕾, 卢帅伟, 李开妍. 胰腺癌根治术后应用吉西他滨联合白蛋白紫杉醇辅助化疗的临床观察[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2024, 36(1): 23-27.
- [21] 王昭月, 杨明, 周军. 2023 年度胰腺癌系统治疗研究进展[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(2): 20-27.
- [22] Ren, J., Wu, S., Su, T., Ding, J., Chen, F., Li, J., et al. (2024) Analysis of Chemoresistance Characteristics and Prognostic Relevance of Postoperative Gemcitabine Adjuvant Chemotherapy in Pancreatic Cancer. *Cancer Medicine*, **13**,

- e7229. <https://doi.org/10.1002/cam4.7229>
- [23] Chen, J., Hua, Q., Wang, H., Zhang, D., Zhao, L., Yu, D., *et al.* (2021) Meta-analysis and Indirect Treatment Comparison of Modified FOLFIRINOX and Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel as First-Line Chemotherapy in Advanced Pancreatic Cancer. *BMC Cancer*, **21**, Article No. 853. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08605-x>
 - [24] Yeh, C. and Bates, S.E. (2021) Two Decades of Research toward the Treatment of Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer: Remarkable Effort and Limited Gain. *Seminars in Oncology*, **48**, 34-46. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2021.01.001>
 - [25] 容谦, 周燕华, 洪瑞松, 梁仲惠. FOLFIRINOX 方案与吉西他滨方案治疗局限性晚期胰腺癌疗效的对比研究[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(20): 3605-3609.
 - [26] Ettrich, T.J. and Seufferlein, T. (2021) Systemic Therapy for Metastatic Pancreatic Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, **22**, Article No. 106. <https://doi.org/10.1007/s11864-021-00895-4>
 - [27] 侯晶晶. 观察替吉奥(S-1)单药治疗既往未接受过化疗的老年转移性胰腺癌患者的疗效[J]. 临床研究, 2020, 28(1): 17-18.
 - [28] Salamekh, S., Gottumukkala, S., Park, C., Lin, M. and Sanford, N.N. (2022) Radiotherapy for Pancreatic Adenocarcinoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **36**, 995-1009. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2022.06.002>
 - [29] de la Pinta, C. (2024) Stereotactic Body Radiotherapy in Pancreatic Adenocarcinoma. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **23**, 14-19. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2023.03.002>
 - [30] Ermongkonchai, T., Khor, R., Muralidharan, V., Tebbutt, N., Lim, K., Kutaiba, N., *et al.* (2022) Stereotactic Radiotherapy and the Potential Role of Magnetic Resonance-Guided Adaptive Techniques for Pancreatic Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 745-754. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i7.745>
 - [31] Han, D., Gao, F., Liu, J.L., Wang, H., Fu, Q. and Yang, G.W. (2021) Analysis of Radiotherapy Impact on Survival in Resected Stage I/II Pancreatic Cancer Patients: A Population-Based Study. *BMC Cancer*, **21**, Article No. 560. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08288-4>
 - [32] Ueda, N., Miura, S., Nishiki, H., Hashimoto, A., Kin, R., Fujii, Y., Kaida, D., Tomita, Y., Nakamura, N., Miyata, T., Miyashita, T., Fujita, H. and Takamura, H. (2021) [Significance of Preoperative Chemoradiotherapy for Resectable Pancreatic Cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*, **48**, 1712-1714.
 - [33] Jin, L., Shi, N., Ruan, S., Hou, B., Zou, Y., Zou, X., *et al.* (2020) The Role of Intraoperative Radiation Therapy in Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiation Oncology*, **15**, Article No. 76. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01511-9>
 - [34] Yasuta, S., Kobayashi, T., Aizawa, H., Takahashi, S., Ikeda, M., Konishi, M., *et al.* (2020) Relationship between Surgical R0 Resectability and Findings of Peripancreatic Vascular Invasion on CT Imaging after Neoadjuvant S-1 and Concurrent Radiotherapy in Patients with Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 1184. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07698-0>
 - [35] Shaib, W.L., Zakka, K., Shahin, A.A., Yared, F., Switchenko, J.M., Wu, C., *et al.* (2020) Radiation as a Single-Modality Treatment in Localized Pancreatic Cancer. *Pancreas*, **49**, 822-829. <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000001584>
 - [36] Shibuki, T., Sasaki, M., Yamaguchi, S., Inoue, K., Taira, T., Satake, T., *et al.* (2023) Palliative Radiotherapy for Tumor Bleeding in Patients with Unresectable Pancreatic Cancer: A Single-Center Retrospective Study. *Radiation Oncology*, **18**, Article No. 178. <https://doi.org/10.1186/s13014-023-02367-5>
 - [37] Mattiucci, G.C., Boldrini, L., Nardangeli, A., D'Aviero, A., Buwenge, M., Cellini, F., *et al.* (2020) Hypofractionated Sequential Radiotherapy Boost: A Promising Strategy in Inoperable Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **147**, 661-667. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03411-7>
 - [38] Pasqualetti, F., Sainato, A., Morganti, R., Laliscia, C., Vasile, E., Gonnelli, A., *et al.* (2021) Adjuvant Radiotherapy in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. Is It Still Appealing in Clinical Trials? A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Anticancer Research*, **41**, 4697-4704. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15283>