

新辅助治疗与前期手术在可切除胰腺癌比较的 Meta 分析

吴德俊, 丁 玥, 王廷峰, 徐 明, 闵志均

(复旦大学附属浦东医院, 上海市浦东医院, 上海 200120)

摘要: [目的] 比较新辅助治疗(neoadjuvant therapy, NAT)和前期手术在可切除胰腺癌(resectable pancreatic cancer, RPC)中的临床差异。[方法] 计算机检索 Pubmed、Embase、Web of Science 和 Cochrane 数据库, 纳入未进行新辅助治疗直接进行手术切除(前期手术组)和接受新辅助治疗后进行手术切除(NAT 组)的可切除胰腺癌患者。根据异质性选择随机效应模型或固定效应模型计算文献合并的比值比(odds ratio, OR)与危险比(hazard ratio, HR)及其 95% 可信区间(95% confidence interval, 95% CI)。在没有提供 HR 的文献中, 从文中提供的生存曲线提取 HR 及其 95% CI, 同时使用漏斗图与 Egger's 检验的方法评估发表偏倚。[结果] 共纳入 11 项研究, 9386 例患者。在所纳入的患者中, 有 2508 例(26.7%)接受了 NAT 治疗。与前期手术相比, NAT 可提高 RPC 患者的 R0 切除率(OR=1.89, 95% CI: 1.26~2.83), 同时降低淋巴结阳性率(OR=0.34, 95% CI: 0.31~0.37)。但接受 NAT 的 RPC 患者的总生存(overall survival, OS)时间未显著增加(HR=0.93, 95% CI: 0.83~1.04)。[结论] 在 RPC 患者中, NAT 组的 R0 切除率和淋巴结阳性率均优于前期手术患者。

关键词: 新辅助治疗; 可切除; 胰腺肿瘤; 预后; meta 分析

中图分类号: R735.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)02-0116-09

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.02.B006

A Meta-analysis of Neoadjuvant Therapy Versus Upfront Surgery in Resectable Pancreatic Cancer

WU De-jun, DING Yue, WANG Ting-feng, XU Ming, MIN Zhi-jun

(Pudong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai Pudong Hospital, Shanghai 200120, China)

Abstract: [Objective] To compare clinical efficacy between neoadjuvant therapy(NAT) and upfront surgery in resectable pancreatic cancer (RPC). [Method] PubMed, EMBASE, Web of Science and the Cochrane Register of Controlled Trials databases were searched. Only patients with RPC who underwent tumor resection and received adjuvant or neoadjuvant treatment were enrolled. The odds ratio(OR) or hazard ratio (HR) and its 95% confidence intervals (CI) were calculated employing fixed-effects or random-effects models according to its heterogeneity. If the HR and its 95% CI were not provided in the article, they were extracted from survival curves. Publication bias was estimated using funnel plots and Egger's regression test. [Results] In total, 11 studies were included with 9386 patients. Of these patients, 2508 (26.7%) received NAT. For patients with RPC, NAT resulted in an increased R0 resection rate(OR=1.89, 95% CI: 1.26~2.83) and a reduced positive lymph node rate(OR=0.34, 95% CI: 0.31~0.37) compared with upfront surgery. Nevertheless, patients receiving NAT did not exhibit a significantly increased overall survival (OS) time (HR=0.93, 95% CI: 0.83~1.04). [Conclusion] In patients with RPC, the R0 resection rate and positive lymph node rate of NAT group are superior to those of patients with upfront surgery.

Subject words: neoadjuvant therapy; resectable; pancreatic cancer; prognosis; meta-analysis

胰腺癌是一种预后极差的恶性肿瘤, 并且可切

除率很低。在美国, 胰腺癌导致的癌症相关性死亡在所有癌症中排名第 4^[1]。临床上, 手术切除是胰腺癌的唯一治愈策略, 同时对于局限性未转移的胰腺癌患者来说, 根治性手术可能提供长期的益处^[2]。但即使在接受手术切除的胰腺癌患者中, 5 年生存率仍

基金项目: 上海市浦东医院学科建设计划项目资助(Zdxk2020-01)

通信作者: 闵志均, 主任, 主任医师, 本科; 上海浦东医院普外科, 上海市浦东新区惠南镇拱为路 2800 号(200120); E-mail: minzhijun@126.com

收稿日期: 2020-01-05; **修回日期:** 2020-03-05

仅为 7%~24%,并且累积复发率高达 85%,表明单纯的手术治疗通常是不充分的^[3-4]。当前胰腺癌的标准治疗方法是手术切除后根据患者情况进行对应的辅助治疗(术后放化疗)^[5-6]。一些极具标志意义的实验已显示出辅助治疗的积极意义^[7-8]。然而,由于手术后并发症、术后恢复延迟、患者的排斥、早期疾病复发等因素,20%~30%的胰腺癌患者未能接受标准治疗^[5,7,9]。近年来,新辅助治疗(neoadjuvant therapy, NAT)已越来越多地被用于边界可切除与可切除胰腺癌的治疗策略中^[10-12]。之前的一些研究表明,NAT可提高可切除胰腺癌的 R0(阴性切缘)切除率,并能够有效改善患者预后^[13-14]。但对于 NAT 是否可以有效改善患者预后,目前尚无统一共识。本研究进行 meta 分析以比较接受 NAT 和接受前期手术的可切除胰腺癌(resectable pancreatic cancer, RPC)患者在总生存时间(OS)、R0 切除率和淋巴结阳性率之间的差异。

1 资料与方法

该项荟萃分析遵循了 PRISMA 指南^[15]。

1.1 文献检索

通过计算机检索 Pubmed,Embase,Web of Science 和 Cochrane 图书馆中截止至 2019 年 10 月的文献,并系统地审查了所纳入的文献。PubMed,Embase,Web of Science 和 Cochrane 图书馆的搜索策略包括以下主题词:“pancreatic neoplasm”,“neoadjuvant”和“resectable”,主题词通过“AND”或

“OR”组合在一起。

1.2 纳入和排除标准

两位作者独立评估了所纳入的研究,以保证所纳入的研究必须同时具备:(1) 前期手术的 RPC 患者;(2) 接受 NAT 之后进行手术切除的 RPC 患者。排除标准:(1)含有未接受手术患者的研究;(2)不包含对照组(前期手术组)的研究;(3)结局指标未提供或不清楚的研究;(4)同时分析了边界可切除胰腺癌患者的研究。

1.3 数据提取和质量评估

两位作者独立评估了初筛研究的标题和摘要部分,然后进一步进行了全文评估以提取研究中 R0 切除率、淋巴结阳性率和生存资料数据。使用 Engauge Digitizer 4.1 软件(Markmitch,美国)从文章提供的生存曲线中提取 HR 及其 95%CI^[16]。使用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评估所纳入文献的质量,根据研究的质量进行星级评分(0~9 星),7 星及以上为高质量研究,4~6 星为中等质量研究,0~3 星为低质量研究^[17](Table 1)。

1.4 统计学处理

使用 STATA 16.0 版 (Stata Corporation,College Station,TX,美国)进行统计分析。采用 χ^2 检验, P 值及 I^2 统计量检验估计异质性大小^[18-19]。根据各个研究间的异质性,使用固定效应或随机效应模型计算合并效应量(当 $P>0.1$, $I^2<50\%$ 时,使用固定效应模型;当 $P<0.1$, $I^2>50\%$ 时,使用随机效应模型)。使用漏斗图和 Egger’s 检验判断发表偏倚。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

Table 1 Newcastle-Ottawa scale(NOS)

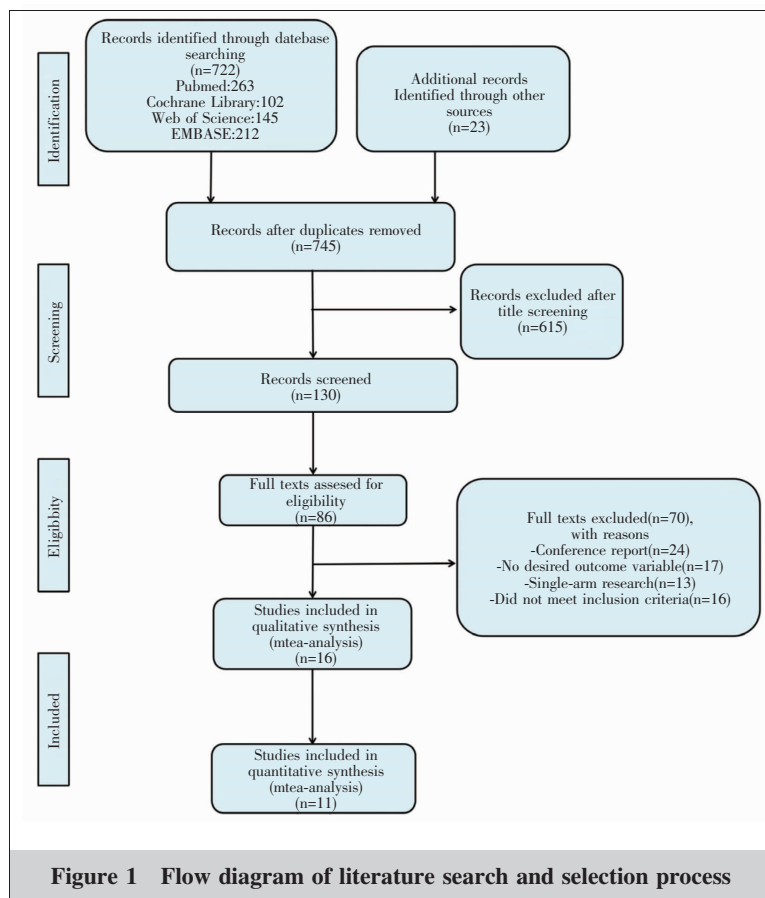
Reference	Is the case definition adequate?	Representativeness of the cases	Selection of Controls	Definition of Controls	Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis	Ascertainment of exposure	Same method of ascertainment for cases and controls	Non-response rate	Total scores
Barbier 2011	★	★	★	★	★☆	★	★	☆	7
Casadei 2015	★	★	★	★	★★	★	☆	☆	7
Papalezova 2012	★	☆	★	★	★★	☆	★	☆	6
Golcher 2015	★	★	☆	★	★★	★	★	★	8
Mokdad 2016	★	☆	★	★	★★	★	★	★	8
Moutardier 2004	★	★	★	★	★★	☆	★	☆	7
Vento 2007	★	★	☆	★	★★	★	★	☆	7
Tajmma 2012	★	★	☆	★	★★	☆	★	☆	6
Motoi 2014	★	★	☆	★	★★	★	★	☆	7
Fujii 2017	★	★	★	★	★★	☆	★	☆	7
Tzeng 2014	★	★	★	★	★★	☆	★	☆	7

Note: ★, score; ☆, not score

2 结果

2.1 纳入研究的特征

最终共纳入了 11 项研究^[20-30], 其中 9 项研究的 NAT 方案为新辅助放化疗, 2 项研究为新辅助化疗。



纳入文献中接受 NAT 治疗的患者特征详见表 2 (Table 2)。文献的检索和筛选过程见图 1 (Figure 1)。在文献提供的患者基线资料中, 年龄是唯一可能的危险因素, 但在 NAT 组和前期手术组之间并没有观察到显著的年龄差异。NOS 分析的结果表明纳入的文献具有较高的研究质量。

2.2 Meta 分析结果

Meta 分析的主要结果详见表 3 (Table 3)。11 项研究 (共 9388 例患者) 提供了接受 NAT 治疗与接受前期手术患者的 R0 切除率数据。在手术前接受 NAT 治疗的患者与直接手术的患者相比, 具有更好的 R0 切除率 (9 项研究, 9388 例患者, OR=1.89, 95% CI: 1.26~2.83; $P=0.002$) (Figure 2A)。在亚组分析中, 以吉西他滨 (Gem) 为基础的放化疗亚组 (Gem+RT, 4 项研究, 757 例患者, OR=3.59, 95% CI: 2.08~6.21, $P<0.001$) 的这一优势更加明显, 但以 5-氟尿嘧啶 (5-Fu) 为基础的放化疗亚组并没有显示出明显的 R0 切除优势 (5-Fu+RT, 3 项研究, 487 例患者, OR=1.36, 95% CI: 0.67~2.75, $P=0.389$)。在新辅助化疗 (neoadjuvant chemical therapy, NCT) 组中, 接受化疗患者的 R0 切除率更高 (2 项研究, 8144 例患者, OR=1.50, 95% CI: 1.32~1.71, $P<0.001$)。

与前期手术组相比, 接受 NAT 的患者的淋巴结阳性率明显降低 (Figure 2B; 11

Table 2 Characteristics of the neoadjuvant treatment group included in the meta-analysis

Reference	Year	No. of patients	Median age (years)	Regimen	Median OS (months)	Resection rate ITT (%)	R0 rate (%)	Patients with positive lymph nodes (%)	Quality score
Fujii ^[20]	2017	40	65	5-Fu+oteracil and gimeracil+S-1+RT	24.9	90	86	39	7
Mokdad ^[21]	2016	2005	64	CT	26	NM	83	48	8
Casadei ^[22]	2015	18	71.5	Gem 6 weeks+(Gem+RT)6 week	NM	61	64	55	7
Golcher ^[23]	2015	33	62.5	Gem+Cis+RT(55.8Gy)	25	58	90	32	8
Tzeng ^[24]	2014	115	65.5	Gem+Cis+RT	28	82.6	89.4	51.6	7
Motoi ^[25]	2014	185	68	Gem/S-1/Gem+S-1/other/+RT(35.2~54Gy)	NM	92.4	95.9	30.6	7
Papalezova ^[26]	2012	144	64	5-Fu +RT(30~50.4Gy)	20	52	78	25	6
Tajmma ^[27]	2012	13	62.6	Gem+S-1	NM	NM	84.6	76.9	6
Barbier ^[28]	2011	88	65	5-Fu+Cis+RT(45Gy)	17	43	74	29	7
Vento ^[29]	2007	22	65	Gem+RT(50.4Gy)	30.2	NM	NM	32	7
Moutardier ^[30]	2004	39	65	5-Fu+Cis+RT	13.7	58	NM	13	7

Notes: OS, overall survival; ITT: intention to treat; 5-Fu, 5-Fluoracil; Gem, Gemcitabine; Cis, cisplatin; RT, radiation therapy; NM, not mention

Table 3 Meta-analysis results of neoadjuvant treatment for resectable pancreatic cancer

Group	N ^a	Neoadjuvant ^b	Surgery first ^c	OR(95%CI) ^d	P	HR(95% CI) ^d	P
R0 resection rate							
Gem based+RT	4	296	461	3.59(2.08~6.21)	0.468	—	—
5-Fu based+RT	3	150	337	1.36(0.67~2.75)	0.159	—	—
NCT	2	2018	6126	1.50(1.32~1.71)	0.616	—	—
Total	9	2464	6924	1.89(1.26~2.83)	0.042	—	—
Positive lymph nodes							
Gem based+RT	5	317	486	0.34(0.25~0.47)	0.757	—	—
5-Fu based+RT	4	173	356	0.22(0.14~0.33)	0.617	—	—
NCT	2	2018	6036	0.35(0.31~0.38)	0.281	—	—
Total	11	2508	6878	0.34(0.31~0.37)	0.505	—	—
Overall survival							
Gem based+RT	3	136	96	—	—	0.88(0.69~1.12)	0.531
5-Fu based+RT	4	173	356	—	—	0.94(0.83~1.07)	0.760
Total	7	309	452	—	—	0.93(0.83~1.04)	0.847

Notes: a; Number of studies. b; Number of patients receiving neoadjuvant treatment. c; Number of patients receiving surgery first. d; Random-effects model was used when *P*-value for heterogeneity test <0.1; otherwise, fixed-effects model was used. e; *P* of Q test for heterogeneity. Abbreviations: 5-Fu, 5-fluorouracil; Gem, gemcitabine; RT, radiation therapy; CT, chemotherapy

项研究, 9386 例患者, OR=0.34, 95%CI: 0.31~0.37, *P*<0.001)。在亚组分析中, Gem+RT 亚组(5 项研究, 803 例患者, OR=0.34, 95%CI: 0.25~0.47, *P*<0.001), 5-Fu+RT 亚组(4 项研究, 529 例患者, OR=0.22, 95%CI: 0.14~0.33, *P*<0.001)和 NCT 亚组(2 项研究, 8054 例患者, OR=0.35, 95%CI: 0.31~0.38, *P*<0.001)都与较低的淋巴结阳性率有关。

在上述 11 项研究中, 共有 7 项研究(1012 例患者)提供了生存曲线或 HR 及其 95%CI。与前期手术组相比, NAT 组的 HR 合并效应量为 0.93 (Figure 3A; 95%CI: 0.83~1.04, *P*=0.188), 表明 NAT 没有显著的生存优势。在亚组分析中, Gem+RT 组(3 项研究, 280 例患者, HR=0.88, 95%CI: 0.69~1.12, *P*=0.292)和 5-Fu+RT 亚组(4 项研究, 738 例患者, HR=0.94, 95%CI: 0.83~1.07, *P*=0.351)在预后生存方面显示出微弱的优势(但差异无统计学意义)。

2.3 异质性检验

在 R0 切除率的合并分析中观察到中等程度的异质性(*I*²=50.1%)。当以新辅助治疗方法进行亚组分析时, 各个亚组的异质性明显降低。此外, 在淋巴结阳性率分析和 OS 时间分析中未观察到明显的异质性。

2.4 敏感性分析

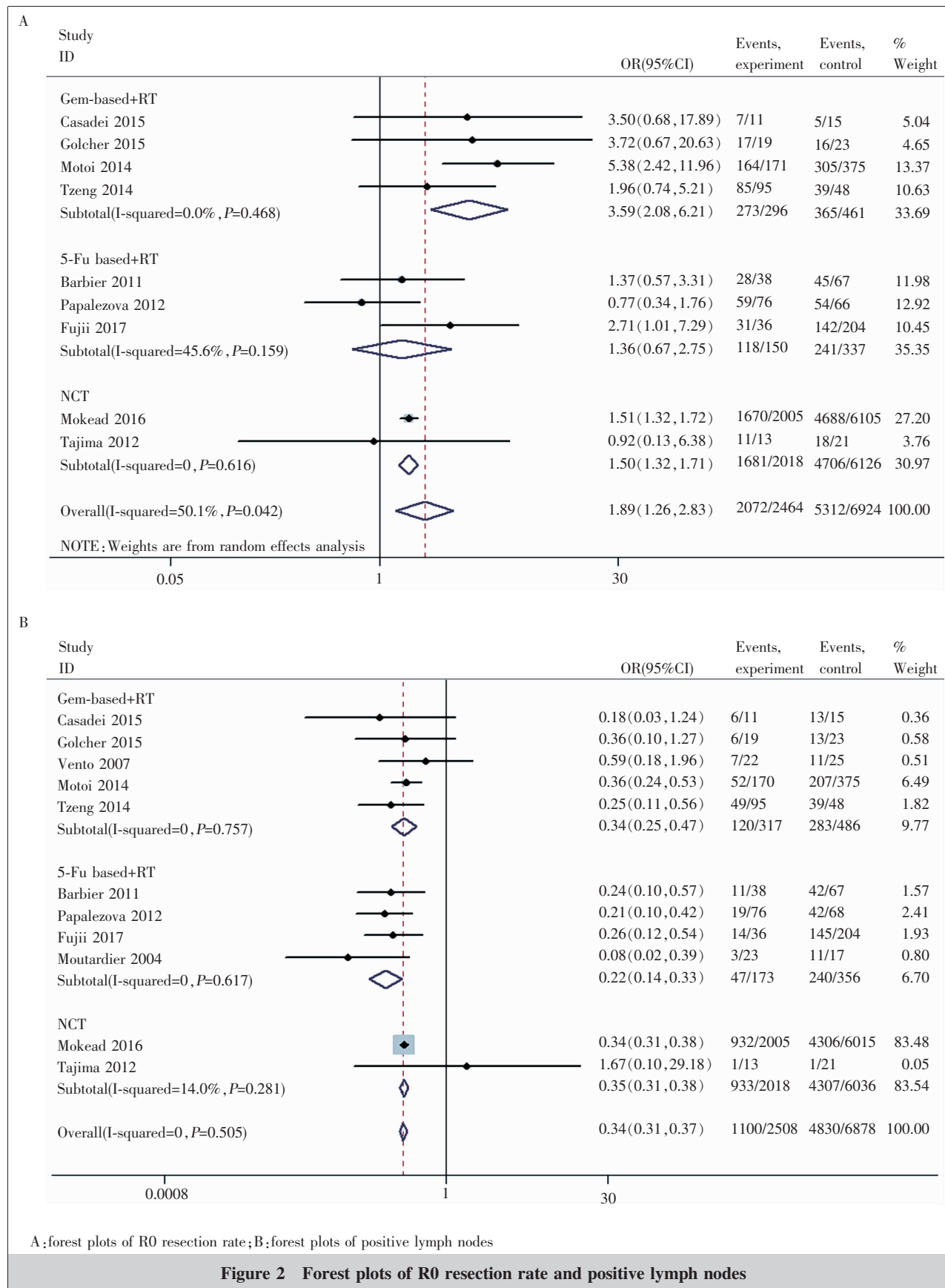
通过敏感性分析来检测单个研究对合并结果的影响, 合并的结果可靠(Figure 3B)。

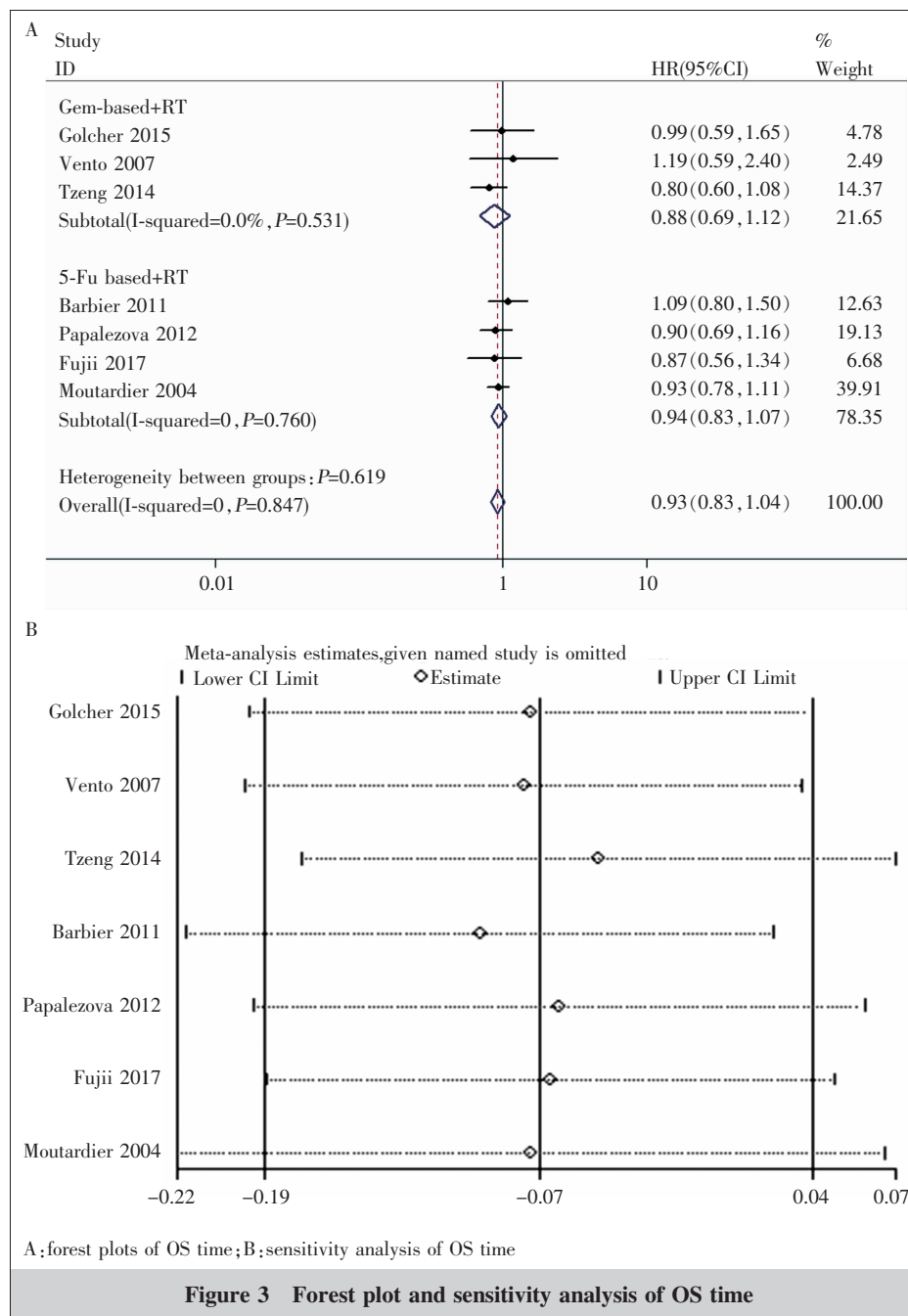
2.5 发表偏倚

未观察到 R0 切除率的发表偏倚(Figure 4A), 并使用 Egger's 检验进行验证(*P*=0.346)。淋巴结阳性率(Figure 4B)与 OS 时间使用相同方法进行验证(Egger's: *P*=0.122; Egger's: *P*=0.707), 均未发现明显的发表偏倚。

3 讨论

临床上, 胰腺癌可以分为可切除胰腺癌, 边缘可切除胰腺癌以及局部进展期胰腺癌^[31-32]。目前为止, 唯一可能治愈胰腺癌的方法是手术切除后进行放疗和/或化疗, 可以有效提高患者的无病生存时间(PFS)及 OS 时间^[33]。由于 NAT 具有改善血管生成, 早期治疗微转移以及对边界可切除胰腺癌的潜在降期效果等优势, 其越来越多地被应用于胰腺癌的治疗中^[34]。研究表明接受 NAT 的患者生存期更长^[35-36]。然而, 这些研究大多只关注于预后较差的边缘可切除胰腺癌与局部进展期胰腺癌—NAT 可能会导致潜在的降期效果从而提高预后。对于 RPC 来说, NAT 的使用被认为是安全的, 并且多种药物的新辅助疗法通常优于单一疗法^[37-38]。因此, 新辅助疗法正越来越多地被应用于 RPC 的治疗, 同时目前的研究更倾向于将胰腺癌的治疗方法从前期外科手术向以 NAT 形式的全身治疗过渡, 以达到更有效治疗 RPC





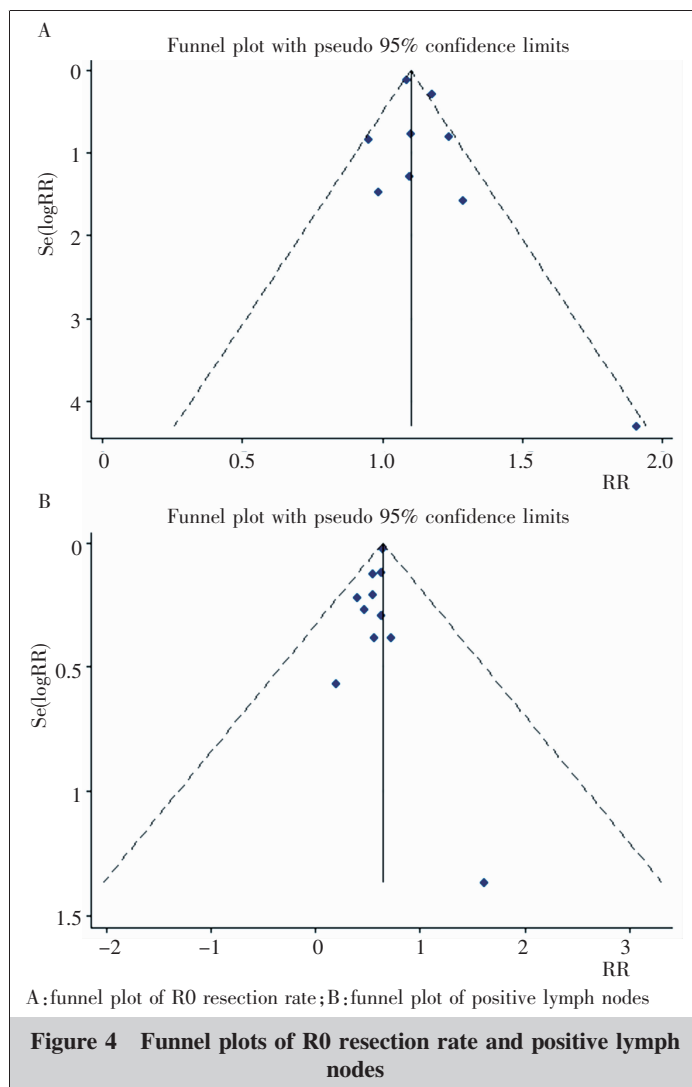
的目的^[39-41]。但是,目前 NAT 疗法在 RPC 应用的研究较为有限且起步较晚,疗效上尚无统一结论。有研究报道了在所纳入的 RPC 病例中,NAT 组和前期手术组 OS 时间无差异^[42]。另一些研究表明,与前期手术组相比,NAT 组的预后得到了显著提高^[21,30]。

本组结果表明,NAT 对 R0 切除率和淋巴结阳性率具有积极作用,这一发现与我们的预期相符^[35,43]。但是,NAT 并没有显著提高 RPC 患者的 OS 时间。在纳入的 11 项研究中,被判定可切除的胰腺癌患者

中有 73.6%在接受 NAT 后被切除,这与已发表文献中的 78%~96%的切除率相似^[44]。

不同的 NAT 方法已在临床实践中被依次使用^[20-30],但绝大多数 NAT 都是以 Gem 或 5-Fu 为基础进行的。不同的 NAT 的方法可能会导致不同的临床结果,这表明胰腺癌的预后指标可能由于治疗方法上的差异而不同。我们对于 R0 切除率的合并结果表明,对于可切除胰腺癌患者进行术前的新辅助治疗可以有效提高 R0 切除率。当基于 NAT 进行分层分析时,未合并放疗的 NCT 组也有较高的 R0 切除率,表明化疗药物在 RPC 中具有重要作用。实际上,对于 RPC 来说,通常将新辅助放疗与化学疗法结合使用以提高 R0 切除率^[45]。在合并放射治疗的亚组分析中,与 5-Fu+RT 组相比,Gem+RT 组则表现出更多优势,这可能由于与 5-Fu 相比,Gem 具有强力的放射增敏特性,使得 Gem 与放射治疗的联用具有更强的肿瘤杀伤与抑制效应^[46]。此外,Gem 对肿瘤微转移具有更好的治疗效果^[10]。

在进行手术切除后,约 80%的 RPC 患者具有胰腺外转移的潜在风险,需要进一步的辅助治疗。但手术方法和术后恢复过程可能导致放疗和化疗剂量的延迟或被动减少,从而减少辅助治疗带来的临床效果。在大多数研究中,与辅助治疗相比,接受 NAT 的病例通常具有更低的淋巴结转移率^[47]。我们的研究结果显示出相同的结论——对可切除胰腺癌患者的术前新辅助治疗可明显降低淋巴结阳性率。这进一步表明 NAT 在降低淋巴结阳性率中的重要作用。尽管具体的机制尚不清楚,但考



考虑到 NAT 潜在的降期效果与对血管生成的抑制作用,在手术时,NAT 组病例的肿瘤尺寸通常更小^[20-21,23]。同时,与单纯新辅助化疗相比,放疗的添加可能会改善 NAT 的质量,从而使得接受新辅助放化疗的病例的淋巴结阳性率进一步降低^[48]。但是,仍需要进一步的研究以确定这种差异是否具有统计学意义。同时不可忽视的是,放化疗的联合使用可能会增加患者预定的治疗成本^[48]。

生存时间是癌症治疗及观测过程中最重要的指标之一。本组结果显示,与前期手术组相比,接受 NAT 的患者在生存预后方面并没有显现出明显的优势。同时考虑到不同的 NAT 方法可能对于患者的预后有不同的影响,我们进行了基于 NAT 方法的亚组分析,亚组分析的结果表明,Gem+RT 组与 5-Fu+RT 组在 OS 上并无显著差异,表明 NAT 对于预后的

微弱影响可能并不是由于 NAT 方法的不同而导致的。推测可能是由于 NAT 与可切胰腺癌本身导致的。首先,与边缘可切除或局部进展期的胰腺癌相比,RPC 具有更好的组织和细胞特性,其本身的预后相对较好,这可能使得 NAT 的预后增益效果不明显。此外,接受前期手术治疗的 RPC 患者通常会在术后接受辅助治疗或其他的额外疗法以提高预后,这可能相对减弱了 NAT 的预后增益效果。且 NAT 本身也有不可忽视的缺点:①NAT 期间病情恶化的风险;化学疗法可能会由于自身毒性而降低患者的工作状态和生活质量,例如,FOLFIRINOX 会导致胃肠道并发症、感染风险增加、疲劳和感觉神经末梢神经病变^[49]。②NAT 期间的患者可能会出现进行性疾病,而化疗期间进行性疾病的患者难以通过前期切除术治愈。同时,由于出现进展性疾病的患者似乎对 NAT 没有反应,因此这些患者也同样可能对辅助治疗反应不佳,从而增加了术后早期复发或转移性疾病的风险^[50]。

尽管通过此 meta 分析产生了可靠的统计证据,但仍存在一些不可忽视的局限性。首先,纳入的 11 项研究中,只有 3 项研究是随机对照试验(165 例患者)。当前,由于实验患者的招募较为缓慢以及鉴于 NAT 方案的多样性,多中心实验机构难以达成统一意见,已完成的随机对照实验数量仍很少,这在一定程度上是难以避免的。其次,大多数研究没有提供 RPC 患者除了年龄之外基线资料,例如性别和生活方式。而胰腺癌作为一种多因素疾病,是由多种复杂因素(包括多种遗传和环境因素)共同产生的。因此,如果患者的所有数据均可获得并纳入分析,得到的结论将更加清晰。

综上所述,本 meta 分析比较了接受前期手术与接受 NAT 的 RPC 患者在 R0 切除率、淋巴结阳性率与 OS 时间上的差异,发现 NAT 可提高 R0 切除率并降低淋巴结阳性率,但接受 NAT 的患者在 OS 方面并没有表现出明显的优势。目前有许多正在进行的随机对照实验,例如 NCT01372735^[51],这些研究关注于 NAT 对于 RPC 患者的治疗效果。相信在这些研究完成并可以提供相应的数据进行分析后,得到的结果将会更为多样而稳定。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7–30.
- [2] Schmidt CM, Turrini O, Parikh P, et al. Effect of hospital volume, surgeon experience, and surgeon volume on patient outcomes after pancreaticoduodenectomy: a single-institution experience[J]. *Arch Surg*, 2010, 145(7): 634–640.
- [3] National Cancer Institute. SEER cancer stat fact sheets: pancreas cancer[DB/OL]. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>, 2019–12–20.
- [4] Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4): 271–289.
- [5] 龚虹云, 宋启斌, 李祥攀, 等. 吉西他滨联合调强放疗治疗局部晚期胰腺癌 21 例 [J]. *肿瘤学杂志*, 2016, 22(1): 76–78.
Gong HY, Song QB, Li XP, et al. Intensity modulated radiotherapy combined with gemcitabine chemotherapy for 21 cases with locally advanced pancreatic cancer[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2016, 22(1): 76–78.
- [6] Heestand GM, Murphy JD, Lowy AM. Approach to patients with pancreatic cancer without detectable metastases [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(16): 1770–1778.
- [7] Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(12): 1200–1210.
- [8] Maeda A, Boku N, Fukutomi A, et al. 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) [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2008, 38(3): 227–229.
- [9] Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2001, 358(9293): 1576–1585.
- [10] 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.
- [11] 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, multi-center phase 2/3 trial[J]. *Ann Surg*, 2018, 268(2): 215–222.
- [12] Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3487–3495.
- [13] Sutton JM, Abbott DE. Neoadjuvant therapy for pancreas cancer: past lessons and future therapies[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(42): 15564–15579.
- [14] Heinrich S, Pestalozzi BC, Schäfer M, et al. Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15): 2526–2531.
- [15] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the prisma statement [J]. *PLoS Med*, 2009, 6(7): e1000097.
- [16] Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis[J]. *Trials*, 2017, 8: 16.
- [17] Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The newcastle ottawa scale(NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses[DB/OL]http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp, 2019–12–20.
- [18] Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews[J]. *Ann Intern Med*, 1997, 127(9): 820–826.
- [19] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557–560.
- [20] Fujii T, Satoi S, Yamada S, et al. Clinical benefits of neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreatic head: an observational study using inverse probability of treatment weighting [J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(1): 81–93.
- [21] Mokdad A, AMinter RM, Zhu H, et al. Neoadjuvant therapy followed by resection versus upfront resection for resectable pancreatic cancer: a propensity score matched analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(5): 515–522.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Tzeng CW, Tran Cao HS, Lee JE, et al. Treatment sequencing for resectable pancreatic cancer: influence of early metastases and surgical complications on multimodality therapy completion and survival[J]. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18(1): 16–24.
- [25] Motoi F, Unno M, Takahashi H, et al. Influence of preoperative anti-cancer therapy on resectability and perioperative outcomes in patients with pancreatic cancer: project

- study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2014, 21(2): 148–158.
- [26] Papalezova KT, Tyler DS, Blazer DG, et al. Does preoperative therapy optimize outcomes in patients with resectable pancreatic cancer? [J]. *J Surg Oncol*, 2012, 106(1): 111–118.
- [27] Tajima H, Ohta T, Kitagawa H, et al. Pilot study of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and oral S-1 for resectable pancreatic cancer [J]. *Exp Ther Med*, 2012, 3(5): 787–792.
- [28] Barbier L, Turrini O, Gregoire E, et al. Pancreatic head resectable adenocarcinoma: preoperative chemoradiation improves local control but does not affect survival [J]. *HPB (Oxford)*, 2011, 13(1): 64–69.
- [29] Vento P, Mustonen H, Joensuu T, et al. Impact of preoperative chemoradiotherapy on survival in patients with resectable pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(21): 2945–2951.
- [30] Moutardier V, Turrini O, Huiart L, et al. A reappraisal of preoperative chemoradiation for localized pancreatic head ductal adenocarcinoma in a 5-year single-institution experience [J]. *J Gastrointest Surg*, 2004, 8(4): 502–510.
- [31] Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, et al. International classification of childhood cancer, third edition [J]. *Cancer*, 2005, 103(7): 1457–1467.
- [32] Fritz A, Percy C, Jack A, et al. International classification of diseases for oncology (3rd edition) [M]. Geneva: World Health Organization, 2000.
- [33] National Comprehensive Cancer Network. NCCN guideline: pancreatic adenocarcinoma. Version 2.2016 [DB/OL]. <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/pancreas/english/pancreatic.pdf>, 2019–12–20.
- [34] Artinyan A, Anaya DA, McKenzie S, et al. Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in resectable pancreatic adenocarcinoma [J]. *Cancer*, 2011, 117(10): 2044–2049.
- [35] 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.
- [36] Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results of secondary end points analyses [J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(1): 6–13.
- [37] Heinrich S, Schafer M, Weber A, et al. Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity: results of a prospective phase II trial [J]. *Ann Surg*, 2008, 248(6): 1014–1022.
- [38] Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(7): 2088–2096.
- [39] Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines [J]. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2014, 12(8): 1083–1093.
- [40] Abrams RA, Lowy AM, O'Reilly EM, et al. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(7): 1751–1756.
- [41] Sohal DP, Walsh RM, Ramanathan RK, et al. Pancreatic adenocarcinoma: treating a systemic disease with systemic therapy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(3): dju011.
- [42] 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.
- [43] Chua TC, Saxena A. Preoperative chemoradiation followed by surgical resection for resectable pancreatic cancer: a review of current results [J]. *Surg Oncol*, 2011, 20(4): e161–e168.
- [44] Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. National failure to operate on early stage pancreatic cancer [J]. *Ann Surg*, 2007, 246(2): 173–180.
- [45] Badiyan SN, Molitoris JK, Chuong MD, et al. The role of radiation therapy for pancreatic cancer in the adjuvant and neoadjuvant settings [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2017, 26(3): 431–435.
- [46] Crane CH, Wolff RA, Abbruzzese JL, et al. Combining gemcitabine with radiation in pancreatic cancer: understanding important variables influencing the therapeutic index [J]. *Semin Oncol*, 2001, 28(3 suppl 10): 25–33.
- [47] Roland CL, Yang AD, Katz MH, et al. Neoadjuvant therapy is associated with a reduced lymph node ratio in patients with potentially resectable pancreatic cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(4): 1168–1175.
- [48] Hoffe S, Rao N, Shridhar R. Neoadjuvant vs adjuvant therapy for resectable pancreatic cancer: the evolving role of radiation [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2014, 24(2): 113–125.
- [49] Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(25): 2395–406.
- [50] Panizza A, Hosokawa P, Henderson W, et al. Characteristics of 10-year survivors of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *JAMA Surg*, 2015, 150(8): 701–710.
- [51] Trial of Neoadjuvant Short Course IMRT Followed by Surgery and IORT for Resectable Pancreatic Cancer (NEOPANC) [DB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01372735>, 2019–12–20.