

·指南与共识·

# 中国胰腺癌诊治指南(2021)

中华医学会外科学分会胰腺外科学组

通信作者:赵玉沛,中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院基本外科 100730,

Email:zhao8028@263.net

**【摘要】** 胰腺癌的发病率在世界范围内呈上升态势,临床诊治极具挑战性。为了体现近年来胰腺癌诊治理念的更新,促进学科发展,中华医学会外科学分会胰腺外科学组对《胰腺癌诊治指南(2014)》进行修订,以循证为基础,以问题为导向,针对胰腺癌诊断、外科治疗、局部进展期胰腺癌的转化治疗、胰腺癌合并寡转移、辅助治疗与新辅助治疗、手术标本的标准化检测及切缘状态评估、不可切除胰腺癌的系统治疗、基因学检测、术后随访等若干热点问题,评述现状与进展,结合文献及临床经验提出40项指导性建议,并根据证据质量对每项建议进行推荐强度分级,以规范我国胰腺癌的临床诊疗行为,提高多学科特别是外科诊治水平,最大限度地改善患者预后。

**【关键词】** 胰腺肿瘤; 诊断; 治疗; 多学科治疗团队; 指南

## Guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer in China(2021)

Chinese Pancreatic Surgery Association, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association

Corresponding author: Zhao Yupei, Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China, Email: zhao8028@263.net

**【Abstract】** The incidence of pancreatic cancer has been rising worldwide, while its clinical diagnosis and treatment remain a great challenge. To present the update and improvements in the clinical diagnosis and treatment of pancreatic cancer in recent years, Chinese Pancreatic Surgery Association, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association updated "Guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer in China (2021)" based on the "Guideline of Management of Pancreatic Cancer in China" which had been published in 2014. This updated guideline was formulated after reviewing evidence-based and problem-oriented literatures published from 2015–2021, mainly focusing on highlight issues regarding diagnosis and surgical treatment of pancreatic cancer, conversion strategies for locally advanced pancreatic cancer, treatment of pancreatic cancer with oligo metastasis, adjuvant and neoadjuvant therapy, standardized processing of surgical specimens and evaluation of surgical margin status, systemic treatment for unresectable pancreatic cancer, genetic testing, as well as postoperative follow up of patients with pancreatic cancer. Forty recommendation items were finally proposed based on the above issues, and the quality of evidence and strength of recommendations were graded using the Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation System. This guideline aims to improve the ability of clinical diagnosis and therapy, especially surgical treatment of pancreatic cancer in China, and furtherly improve the prognosis of pancreatic cancer patients.

**【Key words】** Pancreatic neoplasms; Diagnosis; Treatment; Multidisciplinary team; Guideline

胰腺癌的发病率在世界范围内呈持续上升态势。2021年统计数据显示,在美国所有恶性肿瘤

中,胰腺癌新发病例男性居第10位,女性居第9位,占恶性肿瘤相关死亡率的第4位<sup>[1]</sup>。中国国家癌症

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210618-00289

收稿日期 2021-06-18

引用本文: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.



中心 2017 年统计数据显示,胰腺癌居我国男性恶性肿瘤发病率的第 7 位,女性第 11 位,占恶性肿瘤相关死亡率的第 6 位<sup>[2]</sup>。作为预后极差的消化系统肿瘤,胰腺癌具有早期诊断困难、手术切除率低、术后易复发转移等临床特点,临床诊治极具挑战性。为规范我国胰腺癌的临床诊疗行为,提高多学科协作特别是外科诊治水平,体现近年来胰腺癌诊治理念的更新,促进学科发展,中华医学会外科学分会胰腺外科学组对 2014 年制定的《胰腺癌诊治指南(2014)》进行修订,以循证为基础,以问题为导向,通过对近年文献的复习总结,结合临床经验对胰腺癌临床诊治的若干热点问题逐一评述并提出推荐意见,以更好地为临床诊治策略及路径选择提供参考及指导。

本指南依据建议、评估、发展和评价的分级(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)系统进行证据质量评估及推荐强度分级,证据等级分为高、中、低三级,推荐强度分为强烈推荐和一般性推荐两级<sup>[3]</sup>。本指南仅适用于胰腺导管上皮来源的恶性肿瘤,即胰腺癌。

建议在较大规模的中心由多学科治疗团队(multidisciplinary team, MDT)进行胰腺癌的诊治,由外科、影像科、内镜科、病理科、肿瘤内科、介入科、放疗科等专业的医师参与,并贯穿患者诊治的全部过程。根据患者的基础健康状况、临床症状、肿瘤分期及病理学类型,共同制定个体化诊疗计划,使患者达到最佳的治疗效果。

### 一、胰腺癌的诊断

#### (一)临床表现及高危因素

根据肿瘤部位和大小、受累器官及其严重程度不同,胰腺癌患者可表现为上腹或背部疼痛、恶心、腹胀、黄疸、新发糖尿病、体重减轻及大便性状改变等,偶见以急性胰腺炎为主要表现的患者。上述症状均无特异性,部分患者亦可无任何临床症状,体

检时偶然发现胰腺占位。

与胰腺癌发生相关的危险因素有肥胖、2 型糖尿病及吸烟等。5%~10% 的胰腺癌患者具有遗传易感因素(表 1)<sup>[4]</sup>。

据中国胰腺疾病大数据中心的统计,近 5 年来在国内较大规模的胰腺中心接受手术切除的 10 000 余例胰腺癌患者中,华东地区占比最高。男性占近 60%,60~74 岁患者占 53%,吸烟史者占 27%,酗酒史者占 17%。其中有家族史者仅占 1%,低于国外文献报告。

**推荐意见 1:胰腺癌无特异性临床表现,对于合并遗传易感基因的患者,应定期进行胰腺癌筛查(证据等级:高;推荐强度:强烈推荐)。**

(二)血清肿瘤标志物在胰腺癌诊断及疗效评估中的意义

血清 CA19-9 是目前最常用的胰腺癌诊断标志物,其诊断胰腺癌的灵敏度为 79%~81%,特异度为 82%~90%。由于 CA19-9 在胆道梗阻及感染状态下亦可异常升高,故应在黄疸缓解、炎症控制后再对 CA19-9 进行基线检测。血清 CA19-9 可在一定程度上反映肿瘤负荷或提示有微转移灶的可能<sup>[5]</sup>。除诊断意义之外,CA19-9 还有助于预后评估及疗效评价<sup>[6]</sup>。胰腺癌术后血清 CA19-9 升高虽可提示复发或转移,但仍应结合影像学证据等进行综合判断。

约 10% 的胰腺癌患者为 Lewis 抗原阴性血型结构,此类患者不表达 CA19-9,需结合其他肿瘤标志物协助诊断。癌胚抗原诊断胰腺癌的特异度与 CA19-9 类似,但灵敏度仅 44.2%。CA125 升高与胰腺癌术后早期远处转移相关,一定程度上反映出肿瘤转移潜能及其相关负荷,特别对 CA19-9 阴性的胰腺癌人群,CA125 具有一定的预后评估价值<sup>[7-8]</sup>。其他临床常用的肿瘤标志物还有 CA50、CA242、CA724 等,联合应用有助于提高诊断灵敏度和特异度,但仍需高级别证据支持。

表 1 胰腺癌的遗传易感基因

Table 1 Genetic susceptibility genes in pancreatic cancer

综合征	基因	胰腺癌评估风险(%)	与普通人群患病风险比较(倍)
Peutz-Jeghers 综合征	STK11	11~36(至 65~70 岁)	132
家族性胰腺炎	PRSS1, SPINK1, CFTR	40~53(至 70~75 岁)	26~87
黑色素瘤-胰腺癌综合征	CDKN2A	14~17(至 70 岁)	20~47
林奇综合征	MLH1, MSH2(MSH6)	4(至 70 岁)	9~11
遗传性乳腺癌/卵巢癌综合征	BRCA1, BRCA2	1.4~1.5(女性,至 70 岁) 2.1~4.1(男性,至 70 岁)	2.4~6.0

除血清肿瘤标志物之外,基于其他生物学靶点的液体活检技术在胰腺癌的诊断及疗效评估中显现出潜在应用前景,包括循环肿瘤DNA、循环肿瘤细胞及外泌体检测等。液体活检技术有望成为胰腺癌早期诊断、预后评估、术后复发转移监测及疗效评价的重要生物学标志物,但其是否可普及应用仍需高质量的临床研究予以验证。

**推荐意见 2: 动态监测 CA19-9 等血清肿瘤学标志物,有助于胰腺癌诊断、预后评估、术后复发转移监测及疗效评价等(证据等级:高;推荐强度:强烈推荐)。**

### (三)影像学技术在胰腺癌诊治中的应用

影像学检查是临床诊断胰腺癌的最重要方式,其在胰腺癌术前分期和可切除性评估、新辅助治疗或转化治疗后效果评价、治疗后的监测及随访等方面均具有重要价值。对于拟行胆管支架置入减黄的患者,建议在支架置入前完成影像学检查,以免支架对病灶及其周围解剖结构的影像产生干扰。

常用的影像学检查方法有多期增强CT和动态增强MRI。多期增强CT是目前诊断胰腺癌的首选检查方法,CT薄层重建能清晰显示胰腺肿瘤大小、位置、密度及血供情况,并依此判断肿瘤与周围血管及邻近器官的毗邻关系,评估肿瘤的可切除性及新辅助治疗的效果。MRI除可显示胰腺肿瘤解剖学特征外,结合肝细胞特异性对比剂和扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)对诊断肝脏转移病灶更具优势;对于病灶与正常胰腺实质密度相近、胰腺高密度囊性病变、肿瘤继发胰腺炎或肿块型胰腺炎等影像学表现不典型的患者,MRI多序列多参数成像有助于鉴别诊断,可作为CT检查的重要补充<sup>[9]</sup>。磁共振胰胆管造影与MRI薄层动态增强联合应用,有助于鉴别胰腺囊实性病变,并进一步明确胰胆管的扩张及受累情况。

PET-CT和PET-MRI可显示肿瘤的代谢活性及其负荷,可作为CT或MRI检查的补充,在发现胰腺外转移、评价全身肿瘤负荷方面具有优势。对于合并高危胰腺外转移风险(如病灶交界可切除、CA19-9明显升高、原发肿瘤增大、区域淋巴结体积较大或需鉴别肿瘤性质)的患者,建议术前行PET-CT检查以评价全身情况。

**推荐意见 3: 首选多期增强薄层 CT( $\leq 1$  mm)用于胰腺癌的术前诊断及分期。对于部分诊断存疑特别是疑有肝脏转移的患者,建议通过动态增强MRI进一步评估(证据等级:高;推荐强度:强烈**

**推荐)。**

**推荐意见 4: 对于拟行胆管支架置入减黄的患者,建议在支架置入术前完成影像学检查(证据等级:中;推荐强度:强烈推荐)。**

**推荐意见 5: 作为 CT 或 MRI 检查的补充, PET-CT 检查适于合并高危胰腺外转移风险或需要鉴别肿瘤性质的患者(证据等级:中;推荐强度:一般性推荐)。**

### (四)内镜超声(endoscopic ultrasonography, EUS)在胰腺癌术前诊断中的应用

EUS及其引导下的细针穿刺活检不仅有助于对肿瘤T分期及胰周淋巴结转移的判断,还可获取组织学标本明确病理学诊断。EUS诊断T1~2期胰腺癌的灵敏度和特异度分别为72%和90%,诊断T3~4期的灵敏度和特异度分别为90%和72%,对肠系膜上静脉及门静脉是否受累及浸润范围的判断优于CT及MRI检查<sup>[10]</sup>。近年来,基于EUS弹力成像的肿瘤弹性应变率检测,可辅助判断胰腺癌间质含量,指导临床药物的选择<sup>[11]</sup>。

EUS为有创操作,其准确性受操作者技术及经验的影响较大,临床更多以在其引导下穿刺获取组织标本为目的,对于诊断及手术指征明确的患者,术前无需常规行EUS。

**推荐意见 6: EUS 在判断肿瘤 T 分期方面有一定优势,其准确性受操作者技术及经验的影响较大,临床更多以在其引导下穿刺以获取组织标本为目的,不建议将其作为胰腺癌分期诊断的常规方法(证据等级:中;推荐强度:一般性推荐)。**

### (五)三维可视化技术在胰腺癌诊治中的应用

三维可视化技术是用于显示胰腺癌及其周围管道三维解剖和形态特征的一种工具,利用计算机图像处理技术,通过对CT或MRI的图像数据进行分析、融合、计算、分割及渲染,对胰腺、肿瘤、血管、胆道等目标的形态和空间分布进行描述,可直观、准确、快捷地将目标从视觉上分离出来,为术前准确诊断、个体化规划手术方案和选择手术入路等提供參考。三维可视化模型可清晰显示胰腺肿瘤的部位、形态及侵及范围,对其周围重要血管的走行、变异及其与肿瘤的立体空间关系等,亦可准确显示,有助于术前可切除性评估和制定手术方案<sup>[12]</sup>。

**推荐意见 7: 对合并胰周血管受累的胰腺癌患者,三维可视化技术有助于术前可切除性评估,指导手术入路及术式选择(证据等级:中;推荐强度:一般性推荐)。**



## 二、胰腺癌的分期与可切除性评估

胰腺癌分期见表 2、3。

基于影像学检查结果提示的肿瘤与其周围重要血管的关系及远处转移情况,评估肿瘤的可切除性,并将其分为可切除、交界可切除和不可切除三种类型(表 4)。

胰腺癌的可切除性评估标准基于 CT、MRI 等影像学检查结果,仅从局部解剖学层面评估胰腺癌的可切除性。临床上还应结合其他生物学标准如肿瘤标志物、PET-CT 及患者一般情况等综合判断。

**推荐意见 8:** 推荐在 MDT 模式下进行胰腺癌分期及可切除性评估。解剖学方面主要通过肿瘤周围主要血管是否受累、是否合并远处转移及能否达到 R<sub>0</sub> 切除来评估其可切除性(证据等级:高;推荐强度:强烈推荐)。

## 三、新辅助治疗在胰腺癌治疗中的应用

### (一)新辅助治疗在可切除胰腺癌中的应用

可切除胰腺癌患者是否应行新辅助治疗仍存在较大争议。虽有研究结果显示新辅助治疗有望提高可切除胰腺癌患者 R<sub>0</sub> 切除率及降低淋巴结阳性率,但普遍样本量有限,证据等级不高,各研究之间存在异质性<sup>[13-15]</sup>。有数据显示,约 20% 的可切除胰腺癌患者因新辅助治疗失败而出现疾病进展,或者体能状态下降,错失手术机会;术前穿刺明确病理学诊断及置管减黄为有创性操作,具有出血、胆管炎、胰瘘及肿瘤播散等潜在风险,因而对可切除胰腺癌患者常规开展新辅助治疗应持审慎态度<sup>[16]</sup>。

目前国内外指南多提倡针对病理诊断明确且合并高危因素的可切除胰腺癌患者开展新辅助治疗。已知高危因素包括 CA19-9 显著增高、瘤体较大、区域淋巴结肿大疑似转移、体重显著降低和伴有明显疼痛等。针对合并上述高危因素的可切除

胰腺癌患者,经 MDT 讨论并综合评估患者意愿、体能状态及实际情况后可开展新辅助治疗。目前针对可切除胰腺癌的上述高危因素,尚缺乏一致的量化标准,建议开展相关临床研究<sup>[17]</sup>。

可切除胰腺癌的新辅助治疗尚无标准化方案,对于体能状态好(美国东部肿瘤合作组评分 0~1 分)的患者推荐行改良的 FOLFIRINOX 或白蛋白紫杉醇联合吉西他滨等多药联合方案,术前治疗 2~4 周期后评估治疗效果。日本一项随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT)结果显示,术前吉西他滨联合替吉奥方案可提高可切除胰腺癌患者的总体生存期,亦可作为备选方案<sup>[15]</sup>。治疗期间密切监测肿瘤指标变化趋势及影像学评估结果,注意控制严重不良反应并予营养支持治疗。对于新辅助治疗效果不佳的患者可及时进行手术干预。如若患者因疾病进展无法手术切除,应遵循不可切除胰腺癌的治疗原则。放疗在可切除胰腺癌新辅助治疗中的意义尚缺乏高质量研究佐证,可依据具体情况开展并评估疗效。

**推荐意见 9:** 不建议所有可切除胰腺癌患者均常规接受新辅助治疗(证据等级:中;推荐强度:强烈推荐)。

**推荐意见 10:** 建议对合并有高危因素的可切除胰腺癌患者行新辅助治疗并提倡开展相关临床研究(证据等级:中;推荐强度:强烈推荐)。

### (二)新辅助治疗在交界可切除胰腺癌中的应用

直接对交界可切除胰腺癌患者进行手术治疗导致 R<sub>1</sub> 或 R<sub>2</sub> 切除的可能性较大,改善预后的作用有限,建议开展新辅助治疗。有研究结果显示,新辅助治疗有助于提高交界可切除胰腺癌患者的 R<sub>0</sub> 切除率,改善无瘤生存及总生存<sup>[14, 18]</sup>。此外,新辅助治疗有助于评估肿瘤的生物学行为,若在新辅助

表 2 胰腺癌 TNM 分期(AJCC 第 8 版)

Table 2 The 8th edition of TNM staging criteria for pancreatic cancer from the American Joint Committee on Cancer

缩写	中文含义	缩写	中文含义
Tx	原发肿瘤无法评估	T3	肿瘤最大径>4.0 cm
T0	无原发肿瘤的证据	T4	肿瘤不论大小,侵犯腹腔干、肠系膜上动脉和(或)肝总动脉
Tis	原位癌(包括胰腺上皮内肿瘤-3)	Nx	区域淋巴结无法评估
T1	肿瘤局限于胰腺内,最大径≤2.0 cm	N0	无区域淋巴结转移
T1a	肿瘤局限于胰腺内,最大径≤0.5 cm	N1	有 1~3 枚区域淋巴结转移
T1b	肿瘤局限于胰腺内,0.5 cm<最大径≤1.0 cm	N2	有 ≥4 枚区域淋巴结转移
T1c	肿瘤局限于胰腺内,1.0 cm<最大径≤2.0 cm	M0	无远处转移
T2	肿瘤局限于胰腺内,2.0 cm<最大径≤4.0 cm	M1	有远处转移

注:T示原发肿瘤,N示区域淋巴结,M示远处转移

表3 胰腺癌综合分期(AJCC第8版)

Table 3 The 8th comprehensive staging criteria for pancreatic cancer from the American Joint Committee on Cancer

分期	T分期	N分期	M分期
0期	Tis	N0	M0
I A期	T1	N0	M0
I B期	T2	N0	M0
II A期	T3	N0	M0
II B期	T1、T2、T3	N1	M0
III期	T4	任何N	M0
	任何T	N2	M0
IV期	任何T	任何N	M1

治疗期间病情进展,则预示肿瘤的生物行为较差,难以从手术中获益。因此,针对体能状态较好的交界可切除胰腺癌患者,推荐先给予新辅助治疗。目前尚无明确的最佳新辅助治疗方案,可选择的方案包括FOLFIRINOX及其改良方案或联合序贯放化疗、白蛋白紫杉醇联合吉西他滨方案或联合序贯放化疗等。对于存在BRCA1/2或PALB2突变的患者,建议采用含铂类的化疗方案或联用序贯放化疗,也可选择吉西他滨联合顺铂方案(2~6个周期)或联合序贯放化疗。有研究报告FOLFIRINOX及其改良方案可提高交界可切除胰腺癌患者的R<sub>0</sub>切除率,延长中位无进展生存期及总体生存期,但不良反应较大,患者耐受性差。白蛋白紫杉醇联合吉西他滨方案在提高R<sub>0</sub>切除率及延长总体生存期方面与FOLFIRINOX方案无显著差异<sup>[19-20]</sup>。吉西他

滨联合替吉奥方案的毒性较小,在交界可切除胰腺癌的新辅助治疗中亦为可行之选,二期临床研究结果显示该方案可有效提高患者的R<sub>0</sub>切除率并延长其总体生存期<sup>[21]</sup>。目前尚无高质量的临床研究比较各新辅助治疗方案的效果,建议通过MDT讨论个体化制定新辅助治疗方案。对于体能状态较好的患者,建议采用前述联合方案,以达到较高的客观有效率。对于体能状态较差的患者,可考虑行吉西他滨或氟尿嘧啶类单药为基础的放化疗方案。目前对新辅助治疗的周期也无明确标准,一般推荐2~4个周期的新辅助治疗,根据治疗前后肿瘤大小、肿瘤标志物、临床表现及体能状态的变化等,由MDT进行疗效评估。新辅助治疗后病情无进展的患者,即使影像学检查未发现肿瘤降期,也应进行手术探查。首选腹腔镜探查,在排除远处转移后应争取根治性切除。

放疗不单独作为新辅助治疗的手段,其在新辅助联合放化疗中的作用还需进一步前瞻性研究结果证实。

**推荐意见 11:**新辅助治疗有助于提高交界可切除胰腺癌患者的R<sub>0</sub>切除率,改善患者预后,建议对所有体能状态良好的交界可切除胰腺癌患者行新辅助治疗(证据等级:高;推荐强度:强烈推荐)。

### (三)胰腺癌新辅助治疗效果评价

目前仍缺乏理想的评估胰腺癌患者新辅助治疗效果的手段。基于影像学检查结果的传统评价标准即实体肿瘤反应评估标准(response evaluation

表4 胰腺癌可切除性的影像学评估

Table 4 Imaging evaluation of resectability of pancreatic cancer

可切除状态	动脉	静脉
可切除胰腺癌	肿瘤未触及腹腔干、肠系膜上动脉或肝总动脉	肿瘤未触及肠系膜上静脉或门静脉,或有触及但未超过180°,且静脉轮廓规则
交界可切除胰腺癌	胰头和胰颈部肿瘤:肿瘤触及肝总动脉,但未累及腹腔干或左右肝动脉起始部,可以被完全切除并重建;肿瘤触及肠系膜上动脉,但没有超过180°;若合并动脉解剖变异如副肝右动脉、替代肝右动脉、替代肝总动脉等,应注意明确是否受累及受累范围,可能影响手术决策  胰体/尾部肿瘤:肿瘤触及腹腔干未超过180°;肿瘤触及腹腔干超过180°,但未触及腹主动脉,且胃十二指肠动脉未受累(有学者认为这种情况属于局部进展期范畴)	胰头和胰颈部肿瘤:肿瘤触及肠系膜上静脉或门静脉超过180°或触及范围虽未超过180°,但静脉轮廓不规则或存在静脉血栓,切除后可行静脉重建;肿瘤触及下腔静脉  胰体/尾部肿瘤:肿瘤触及脾静脉门静脉汇入处,或门静脉左侧有触及但未超过180°,静脉轮廓不规则;受累血管可完整切除,其远近端可行安全重建;肿瘤触及下腔静脉
不可切除胰腺癌		
局部进展期	胰头和胰颈部肿瘤:肿瘤触及肠系膜上动脉超过180°;肿瘤触及腹腔干超过180°  胰体/尾部肿瘤:肿瘤触及肠系膜上动脉或腹腔干超过180°;腹腔干及腹主动脉受累	胰头和胰颈部肿瘤:肿瘤侵犯或栓塞(瘤栓或血栓)导致肠系膜上静脉或门静脉不可切除重建;肿瘤大范围触及肠系膜上静脉远侧空肠引流支  胰体/尾部肿瘤:肿瘤侵犯或栓塞(瘤栓或血栓)导致肠系膜上静脉或门静脉无法切除重建
合并远处转移	远处转移(包括切除范围以外淋巴结转移)	远处转移(包括切除范围以外淋巴结转移)

criteria in solid tumors, RECIST), 根据治疗前后 CT 或 MRI 所示靶病灶大小的变化评估疗效, 具有直观、标准化及可操作性高等优势, 但难以体现肿瘤异质性、活性、血供、免疫细胞浸润等生物学属性。由于胰腺癌富含间质, 新辅助治疗后肿瘤周围组织也会产生炎症反应及纤维化, 即使新辅助治疗有效, 肿瘤大小及重要血管的受累范围亦常无显著变化, RECIST 标准往往难以对胰腺癌新辅助治疗的效果及肿瘤可切除性进行准确评估。近年有研究者指出, PET-CT 检查对新辅助治疗效果评估的准确性优于 CT 检查, 新辅助治疗前后其摄取值的改变与患者预后相关<sup>[22]</sup>。综上所述, 胰腺癌新辅助治疗效果的准确性评估仍为目前亟待解决的难点。近年来定量及功能影像学的应用, 如基于双能量 CT 碘含量测定、CT 或 MRI 灌注扫描、MRI DWI 及 PET-MRI 检查等, 可作为传统形态学评估的重要补充。

血清 CA19-9 是新辅助治疗后患者预后评价的独立预测因素, 新辅助治疗后 CA19-9 水平下降超过 50% 的患者预后更好, 恢复至正常水平的患者术后生存获益显著<sup>[20, 23]</sup>。对于交界可切除胰腺癌患者行新辅助治疗, 若 CA19-9 稳定或降低且影像学检查结果提示肿瘤无进展, 应积极行手术探查。

**推荐意见 12:** 影像学检查是评估胰腺癌患者新辅助治疗效果的主要方式, 同时应结合 PET-CT、肿瘤标志物及患者全身情况等综合评价 (证据等级: 低; 推荐强度: 一般性推荐)。

#### (四) 胰腺癌新辅助治疗后的病理学评估

对胰腺癌新辅助治疗后的手术切除标本进行病理学检查可评估疗效及预后, 指导后续治疗。有研究表明, 病理学评估为完全反应或接近完全反应者的预后好于肿瘤广泛残存的患者。目前多根据新辅助治疗后胰腺切除标本中残存肿瘤的范围进行退缩评分, 以美国病理学会根据 Ryan 结直肠癌评价方案改良的四级评分系统最为常用 (表 5)<sup>[24]</sup>。鉴于胰腺癌富含间质及新辅助治疗后的促纤维化作用, 新辅助治疗后根据肿瘤大小的变化不足以准确提示治疗效果, 应结合镜下残存肿瘤细胞数目综合评价。

建议通过大切片全景评估新辅助治疗后的切除标本, 以客观评价治疗效果; 其次需充分取材, 准确评估残余肿瘤细胞数量。

**推荐意见 13:** 胰腺癌新辅助治疗后通过评估胰腺切除标本残存肿瘤的范围来进行退缩评分, 通

表 5 改良 Ryan 肿瘤退缩评分方案

Table 5 Modified Ryan tumor regression grade score

描 述	肿瘤退缩评分
无癌细胞残留 (完全反应)	0
单个或小簇状癌细胞残留 (接近完全反应)	1
残余癌细胞伴显著肿瘤退缩, 但多于上述单个或小簇状癌细胞 (部分反应)	2
广泛癌细胞残留, 肿瘤无明显退缩 (反应差或无反应)	3

常采用四级评分系统 (证据等级: 中; 推荐强度: 强烈推荐)。

#### 四、胰腺癌的外科治疗

##### (一) 胰腺癌患者术前营养评估与营养支持

有研究结果显示, 胰腺癌患者合并营养风险及营养不良率高达 91.1%, 高于其他消化系统肿瘤及非胰腺肿瘤患者<sup>[25]</sup>。国内对胰十二指肠切除术患者的多中心回顾性队列研究结果显示, 术前营养支持可降低营养风险筛查 2002 (nutritional risk screening 2002, NRS2002)  $\geq 5$  分患者的术后胰瘘发生率<sup>[26]</sup>。NRS2002 是国内外广泛应用的成年住院患者的营养筛查工具, 建议至少在术前 10 d 完成营养筛查, 及时发现营养问题以开展必要的营养学治疗。NRS2002 筛查  $\geq 3$  分者即有制定营养治疗计划的指征, 需要进行基本营养评定, 包括营养相关病史、膳食调查、体检、实验室检查, 在此基础上进行营养干预, 包括营养咨询、膳食指导、口服营养补充、肠内营养 (管饲) 和肠外营养等。

术前营养支持指征: (1) 6 个月内体质量下降  $>15\%$ ; (2) 体质量指数  $<18.5 \text{ kg/m}^2$ ; (3) 主观全面评定法评定为 C 级; (4) NRS2002  $>5$  分; (5) 白蛋白  $<30 \text{ g/L}$  同时肝肾功能正常。其中指征 (1) (2) 最为常用<sup>[27]</sup>。对于合并营养风险的多数胰腺癌患者, 术前通过膳食指导及口服营养补充多可满足营养需求。对存在高营养风险或营养不良的患者, 如经口进食不能满足目标量, 可进行肠内营养 (管饲)、补充性肠外营养或全肠外营养。术前营养支持的时间  $>7 \text{ d}$ , 强调蛋白质补给量应  $>1.2 \text{ g/(kg} \cdot \text{d)}$ , 热量达到生理需求量的 70% 即可<sup>[26-27]</sup>。

**推荐意见 14:** 胰腺癌患者术前常规应用 NRS 2002 进行营养风险筛查并制定营养诊疗计划 (证据等级: 高; 推荐强度: 强烈推荐)。

**推荐意见 15:** 术前营养支持可根据营养状态选择膳食指导、口服营养补充、肠内营养 (管饲) 和肠外营养等, 应用至少 7 d (证据等级: 中; 推荐强



度;强烈推荐)。

(二)术前胆道引流(preoperative biliary drainage, PBD)

术前行 PBD 可缓解梗阻性黄疸症状,不能降低患者围手术期病死率,且可能增加术后并发症发生率<sup>[28]</sup>,因此其有效性及必要性存在争议,不建议常规行 PBD 减黄,对于胆道梗阻时间较长、肝肾功能明显异常、合并发热及胆管炎等感染表现者,建议行 PBD,以控制感染,改善肝肾功能,提高围手术期安全性。如拟行新辅助治疗,治疗前亦应行胆道引流。黄疸严重程度是否作为 PBD 的指征,尚无明确结论,多以血清总胆红素 $\geq 250 \mu\text{mol/L}$  (15 mg/dL) 作为严重黄疸的定义标准,严重黄疸者术前是否需行 PBD,存在争议,建议根据患者实际情况综合判断。提倡内引流减黄,有助于改善患者术前消化及营养状态。内镜下 PBD 可选择塑料支架或自膨式金属支架(self-expandable metal stents, SEMS)。有研究者认为,SEMS 易与周围组织发生炎症和粘连,增加了后续手术的难度,而塑料支架更为经济,易于取出,但引流期间支架梗阻及移位的发生率明显高于 SEMS,较长时间留置时往往需要更换<sup>[29]</sup>。与塑料支架和未覆膜的 SEMS 比较,全覆膜 SEMS (fully covered SEMS, FCSEMS) 的通畅时间长,易于移除,更适于新辅助治疗的胰腺癌患者。因此,对于切除可能性大、预计支架留置时间较短的患者可选择塑料支架;对于留置时间可能较长或拟行术前新辅助治疗的患者,可选择 FCSEMS。如果无法完成内镜下胆道支架置入,内镜超声引导的胆道引流也是可行之选。对于不具备内引流条件如合并上消化道梗阻、狭窄、曾行上消化道重建术、胆道支架置入失败的患者,可行经皮经肝胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD),其对术区影响小,引流效果确切,但胆汁流失不利于患者术前消化及营养状态的改善。

PTCD 或内镜支架置入均可导致相关并发症,前者可致出血、胆瘘、感染或腹膜转移等,后者可致急性胰腺炎或胆道感染,建议在较大规模的中心完成上述诊疗行为。

**推荐意见 16:**胰腺癌所致胆道梗阻合并胆管炎、计划行新辅助治疗、其他原因导致手术延期等情况时,建议行 PBD,首选内镜下支架置入术(证据等级:中;推荐强度:一般性推荐)。

(三)术前腹腔镜探查在胰腺癌诊治中的应用

胰腺癌姑息性切除无助于预后改善,还可导致

全身系统治疗推迟,不利于患者远期生存。此外,胰腺癌术后早期常见肿瘤复发,尤以肝脏、腹膜常见,部分原因是术前已存在影像学检查难以发现的腹腔或肝脏微小转移。因此,有必要对拟行切除手术且合并高危因素的胰腺癌患者行全面而仔细的腹腔镜探查,以发现术前影像学未检出的微小转移灶,避免姑息性切除手术。对于无高危因素的可切除胰腺癌患者是否术前常规行腹腔镜探查仍有争议,考虑到腹腔镜探查风险较小且可潜在获益,可在综合评价后选择性应用。总体评价,胰腺癌局部分期越晚,腹腔镜探查发现远处微转移灶的阳性率越高。

腹腔镜探查应包括腹膜(包括小肠及乙状结肠系膜)、肝脏微小转移灶及脱落细胞学检查等。腹腔镜探查证实胰腺癌腹腔微小转移灶的阳性率为 11%~56%<sup>[30]</sup>。胰腺癌腹腔脱落细胞学检查阳性率约为 10%,尽管脱落细胞学阳性是否等同于远处转移仍有争议,但阳性患者预后更差<sup>[31]</sup>。

**推荐意见 17:**对新辅助治疗后的局部进展期和交界可切除胰腺癌患者,以及合并高危因素的可切除患者,建议切除术前腹腔镜探查(证据等级:中;推荐强度:一般性推荐)。

(四)腹腔镜及机器人辅助手术在胰腺癌外科治疗中的应用

目前腹腔镜及机器人辅助下的各类型胰腺手术均有开展,手术安全性明显提高,技术方面趋于成熟。然而,腹腔镜和机器人辅助手术应用于胰腺癌的外科治疗仍然存在较大争议,主要体现在治疗效果的肿瘤学评价及手术安全性等方面。我国学者进行了前瞻性多中心 RCT 研究评价腹腔镜胰十二指肠切除术(laparoscopic pancreatoduodenectomy, LPD)的安全性,结果显示,对于完成 LPD 学习曲线、技术成熟的术者,接受其治疗的 LPD 组患者的住院时间显著短于开放手术组,两组患者围手术期严重并发症发生率、术后 90 d 内病死率等的差异均无统计学意义<sup>[32]</sup>。肿瘤学评价方面,有研究结果显示,LPD 的淋巴结清扫数目和 R<sub>0</sub> 切除率与开放手术比较亦无显著差异;但 LPD 组患者术后住院时间更短,有利于术后早期进行辅助化疗<sup>[33-35]</sup>。有 Meta 分析结果显示,LPD 术后总体生存期与开放手术无差异,术后肿瘤无复发生存期长于开放手术,作者认为微创技术可能为胰腺癌患者带来生存获益<sup>[36]</sup>。然而,应特别注意学习曲线、术者经验及手术质量对胰腺癌患者围手术期并发症特别是远期

预后的影响。微创手术技术应用于胰腺癌的外科治疗,其肿瘤学评价仍有待于高质量的临床研究验证。

**推荐意见 18:**腹腔镜和机器人辅助胰腺癌根治术应由经验丰富的外科医师有选择性地开展,其肿瘤学评价仍有待于高质量的临床研究验证(证据等级:低;推荐强度:一般性推荐)。

(五)根治性顺行模块化胰脾切除术(radical antegrade modular pancreateosplenectomy, RAMPS)在胰体尾癌治疗中的应用

胰体尾脾切除术是治疗胰体尾癌的标准术式,标准范围的淋巴结清扫需包括脾动脉周围、胰腺下缘及脾门淋巴结,扩大范围者还应包括肝总动脉、腹腔干和部分肠系膜上动脉左侧淋巴结。2003 年 Strasberg 将 RAMPS 应用于胰体尾癌患者,根据是否联合左肾上腺切除分为前 RAMPS 及后 RAMPS,其内涵是对腹膜后切除平面的扩展,强调腹膜后切缘 R<sub>0</sub> 切除及对血管根部淋巴结的清扫(图 1)<sup>[37]</sup>。尽管 RAMPS 对胰腺癌远期预后的改善作用仍存在争议,但因其理论上的合理性及围手术期的安全性,有助于提高胰体尾癌 R<sub>0</sub> 切除率,近年来应用日益广泛<sup>[38-39]</sup>。

**推荐意见 19:**RAMPS 有助于提高胰体尾癌 R<sub>0</sub> 切除率,对远期预后的改善作用有待评估(证据等级:中;推荐强度:一般性推荐)。

(六)胰腺癌根治术的淋巴结清扫范围

对于胰腺癌淋巴结命名,目前国内文献及指南多以日本胰腺协会的分组为命名标准(图 2)。

1. 胰头癌行胰十二指肠切除术标准的淋巴结清扫范围:幽门上及下淋巴结(第 5、6 组),肝总动脉前方淋巴结(第 8a 组),肝十二指肠韧带淋巴结(肝总管、胆总管及胆囊管淋巴结,第 12b 组),胰十二指肠背侧上缘及下缘淋巴结(第 13a、13b 组),肠系膜上动脉右侧淋巴结(部分 14 组),胰十二指肠腹侧上缘及下缘淋巴结(第 17a、17b 组)。完整切除钩突,肠系膜上动脉右侧 180° 做到骨骼化。上述淋巴结与标本整块切除。不建议常规清扫肝动脉后方(第 8p 组)及腹主动脉旁(第 16b1 组)淋巴结,不建议清扫腹腔干(第 9 组)、胃左动脉(第 7 组)及脾动脉周围(第 11 组)淋巴结,不建议全周清扫肠系膜上动脉周围淋巴结(第 14p、14d 组)(图 3)。

2. 胰头癌行胰十二指肠切除术扩大的淋巴结清扫范围:在标准清扫范围基础上,清扫肝动脉后方淋巴结(第 8p 组)、腹腔干周围淋巴结(第 9 组)、

肝固有动脉周围淋巴结(第 12a 组)、门静脉后方淋巴结(第 12p 组)、肠系膜上动脉周围淋巴结(第 14p、14d 组)、腹主动脉旁淋巴结(第 16a2、16b1 组)。清扫范围上至肝门,下至肠系膜下动脉起始部,右至右肾门,左至腹主动脉左侧缘,完成该区域内淋巴结及神经、结缔组织等的清扫。

3. 胰体尾癌切除术标准的淋巴清扫范围:脾门淋巴结(第 10 组)、脾动脉周围淋巴结(第 11 组)及胰腺下缘淋巴结(第 18 组)与标本整块切除。对于病灶位于胰体部者,可清扫腹腔干周围淋巴结(第 9 组)(图 4)。诊断明确的胰体尾癌患者,应行不保留脾脏的胰体尾切除术。

4. 胰体尾癌切除术扩大的淋巴清扫范围:在标准清扫范围基础上,清扫肝总动脉周围淋巴结(第 8 组)、腹腔干周围淋巴结(第 9 组)、肠系膜上动脉周围淋巴结(第 14p、14d 组)、腹主动脉旁淋巴结(第 16a2、16b1 组)。

Staerkle 等<sup>[40]</sup>对既往关于淋巴结清扫范围的 7 项 RCT 研究共纳入 843 例胰腺及壶腹周围癌患者的临床资料进行 Meta 分析,结果显示,与标准范围手术组比较,扩大清扫组患者手术时间及术中出血量显著高于前者,两组患者围手术期死亡率和总体生存期均无差异。Hackert 等<sup>[41]</sup>基于回顾性单臂研究结果提示,在全身系统治疗模式下,术中清扫以腹腔干、肠系膜上动脉及门静脉为边缘的三角形范围内的神经结缔组织有助于改善局部进展期患者预后,但仍有待高级别证据验证。除临床研究之外,目前仍建议行标准范围的淋巴结清扫。

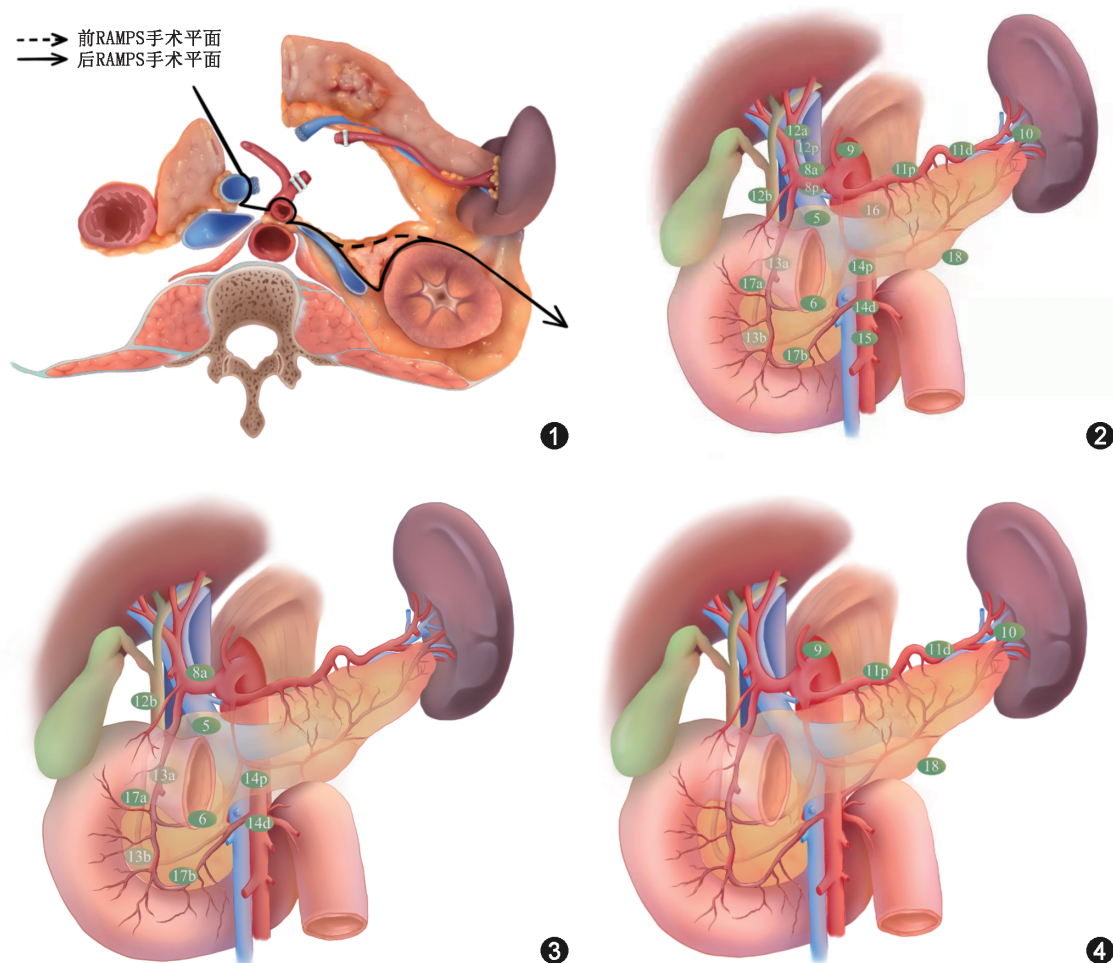
淋巴结清扫数量、阳性淋巴结和总淋巴结数比值与预后的相关性存在争议,但送检标本内一定数量的淋巴结有助于进行准确的 N 分期,并指导后续辅助治疗。在强调术中淋巴结清扫范围的基础上,提倡外科与病理科联合标准化处理手术标本,应获取 15 枚以上的淋巴结。

**推荐意见 20:**除临床研究外,胰腺癌术中建议行标准范围的淋巴结清扫,应获取 15 枚以上淋巴结,以行准确的淋巴结分期(证据等级:中;推荐强度:强烈推荐)。

(七)联合血管切除的胰腺癌根治术

胰腺癌常累及肠系膜上静脉-门静脉和腹腔干-肝动脉系统,为提高切除率及根治性,常需行受累血管的联合切除与重建。对于仅肠系膜上静脉-门静脉受累且可切除重建的交界可切除胰腺癌,在全身系统治疗的基础上提倡行联合肠系膜上





注: 5 为幽门下淋巴结; 6 为幽门下淋巴结; 8a 为肝总动脉上前淋巴结; 8p 为肝总动脉后方淋巴结; 9 为腹腔干周围淋巴结; 10 为脾门淋巴结; 11p 为脾动脉近侧旁淋巴结; 11d 为脾动脉远侧旁淋巴结; 12a 为肝动脉旁淋巴结; 12p 为门静脉旁淋巴结; 12b 为胆总管旁淋巴结; 13a 为胰头背侧上缘淋巴结; 13b 为胰头背侧下缘淋巴结; 14p 为肠系膜上动脉近侧淋巴结(肠系膜上动脉起始部至胰十二指肠下动脉起始部之间); 14d 为肠系膜上动脉远侧淋巴结(胰十二指肠下动脉起始部至结肠中动脉起始部之间); 15 为结肠中动脉旁淋巴结; 16 为腹主动脉周围淋巴结; 17a 为胰头腹侧上缘淋巴结; 17b 为胰头腹侧下缘淋巴结; 18 为胰腺下缘淋巴结

图 1 根治性逆行模块胰脾切除术的手术示意图 图 2 胰周淋巴结分组示意图 图 3 胰十二指肠切除术标准范围的淋巴结清扫示意图 图 4 胰体尾癌切除术标准范围的淋巴结清扫示意图

Figure 1 Diagram of radical antegrade modular pancreatosplenectomy Figure 2 Diagram of grouping of peripancreatic lymph nodes Figure 3 Diagram of standard lymph node dissection for pancreatoduodenectomy Figure 4 Diagram of standard lymph node dissection for distal pancreatectomy

静脉和门静脉切除的胰十二指肠切除术,如能达到  $R_0$  切除,患者预后与标准手术组无明显差异,且优于仅行姑息手术的患者。Meta 分析结果显示,联合静脉切除组患者的术中出血量、手术时间、术后住院时间、围手术期并发症发生率及术后 30 d 内病死率均有显著增加,术后胆瘘、胃排空延迟(delayed gastric empty, DGE)、再手术率和腹腔出血发生率等均高于标准手术组<sup>[42]</sup>。主要原因在于联合血管切除组患者的肿瘤体积大于对照组,同时合并神经

侵犯的比例也明显增加,提示此类患者可能具有更差的生物学行为。

关于胰腺癌联合动脉切除重建尚无高级别证据支持。如可行安全的动脉切除重建,且有望获得  $R_0$  切除,经 MDT 讨论评估后,可选择手术切除。对于胰体尾癌累及腹腔干者,在全身系统治疗基础上联合腹腔干切除可能改善预后。有回顾性研究结果显示,新辅助化疗后联合动脉切除的患者中位生存期可达 23 个月,优于直接手术组患者的 13.7 个月<sup>[43]</sup>。

拟行联合动脉切除时,应评估肿瘤侵犯的部位、范围、动脉走行及变异情况,可行数字减影血管造影或 CT 血管成像,结合三维可视化技术,做好术前规划。

由于联合动脉切除后并发症及围手术期病死率均高于对照组,且根治性有限,在手术指征的选择方面应较联合静脉切除持更为审慎的态度。不建议联合肠系膜上动脉切除重建。

**推荐意见 21:**对于有  $R_0$  切除可能者,提倡行联合肠系膜上静脉和门静脉切除重建的胰腺癌根治术(证据等级:中;推荐强度:强烈推荐)。

**推荐意见 22:**胰腺癌合并动脉受累者,应根据  $R_0$  切除可能性、受累部位及是否需要重建等审慎评估手术指征,不建议联合肠系膜上动脉切除重建(证据等级:低;推荐强度:一般性推荐)。

#### (八)不可切除胰腺癌的姑息性外科治疗

胰头癌合并消化道梗阻的治疗方式并无一致意见,开放或腹腔镜下胃空肠吻合术及内镜下消化道支架置入等均为可行之选。内镜下消化道支架术具有创伤小、耐受性好、术后恢复快、并发症发生率低、住院时间短等优势,但支架长期留置有移位、闭塞等可能,再干预率较高<sup>[44]</sup>。外科手术围手术期并发症发生率高于内镜,但消化道功能恢复更为可靠,再干预率较低。对于合并消化道梗阻的晚期胰腺癌患者,预计患者生存期较长(6个月以上)且一般情况良好时,建议行胃空肠吻合术,术中可留置肠内营养管路以备术后营养支持;预计生存期较短(<3个月)或一般情况较差无法耐受手术时,可行内镜下支架置入。对于无消化道梗阻,但在外科手术探查中发现肿瘤无法根治性切除的胰腺癌患者,目前并无证据表明预防性胃空肠吻合术使患者获益,且可能增加围手术期并发症而推迟全身系统治疗时间,故不建议行预防性胃空肠吻合术。

对于合并梗阻性黄疸的不可切除的胰腺癌患者,首选内镜下留置胆道支架。对于留置失败或因其他原因无法行内镜的患者,可选择 PTCD。姑息性胆肠吻合术仅适于因技术困难或存在禁忌无法通过内镜或 PTCD 减黄的患者。对于在外科探查术中发现肿瘤无法根治性切除或因消化道梗阻行胃空肠吻合术的患者,若已合并胆道梗阻,可行姑息性胆肠吻合术或双旁路手术(胆肠吻合+胃空肠吻合术)。建议切除胆囊,行胆总管-空肠 Roux-en-Y 吻合。

**推荐意见 23:**对于合并消化道梗阻的晚期胰腺癌患者,根据患者一般状况可选择胃空肠吻合术

或内镜下支架置入术(证据等级:中;推荐强度:强烈推荐)。

**推荐意见 24:**对于合并胆道梗阻的不可切除胰腺癌患者,首选内镜下支架置入或 PTCD 引流(证据等级:中;推荐强度:强烈推荐)。

#### 五、局部进展期胰腺癌的转化治疗策略

局部进展期胰腺癌指肿瘤局部浸润广泛,合并周围重要血管受累而无远处转移的胰腺癌,与合并远处转移的胰腺癌一并被列为晚期范畴,属于不可切除。近年来研究发现,20%~60%的局部进展期胰腺癌通过转化治疗有望获得手术机会,预后明显好于未手术患者<sup>[45-46]</sup>。尽管目前还缺少 RCT 研究,但仍推荐全身状况良好的局部进展期患者尝试转化治疗。转化治疗前应获取细胞学或病理学诊断,对 EUS、超声或 CT 引导下反复穿刺活检仍无法明确病理诊断的患者,可行腹腔镜探查活检以明确病理诊断。目前尚无最佳转化治疗方案,其中 FOLFIRINOX 及其改良方案、白蛋白紫杉醇联合吉西他滨等应用较多。对于 BRCA1/2 或 PALB2 突变的患者建议行含铂类的化疗联合或不联合序贯放疗。对于体能状态较差的患者可行吉西他滨或氟尿嘧啶类单药为基础的放疗方案。推荐对转化治疗后肿瘤无进展、有联合血管切除及重建可能、体能状态良好的患者进行腹腔镜手术探查,争取手术切除。转化治疗后手术时机的选择仍无定论,多选择在新辅助治疗后 4~8 周进行手术。

**推荐意见 25:**部分局部进展期胰腺癌患者通过转化治疗可获得手术机会以改善预后,体能状态良好的患者建议使用联合治疗方案,体能状态较差者建议使用以吉西他滨或氟尿嘧啶类单药为基础的放疗方案,治疗前应明确细胞学或病理学诊断(证据等级:低;推荐强度:强烈推荐)。

#### 六、胰腺癌合并寡转移的治疗策略

寡转移指转移性病灶局限于一个器官(如肝脏),且负荷极低,可与原发灶同时完全切除。近年来,有回顾性研究结果显示,部分经高度选择的胰腺癌合并寡转移患者可能从手术中获益,其中先行系统化疗再行手术治疗的患者的预后好于直接手术者<sup>[47]</sup>。术前全身系统治疗除具有直接治疗作用外,尚有助于评估肿瘤生物学行为以筛选潜在获益的患者。经系统化疗后,如患者体能状态良好、CA19-9 显著降低、影像学评估转移灶稳定或缩小且无新发转移灶,可尝试行手术治疗,争取做到原发灶及转移灶根治性切除。有研究结果显示,低分



化癌、未达到 R<sub>0</sub> 切除、未行术前系统化疗、未行术后化疗是影响胰腺癌合并寡转移患者预后的独立危险因素<sup>[48]</sup>。另有研究结果显示,仅合并肺转移的胰腺癌患者的生存期优于合并其他器官远处转移的患者,且胰腺癌合并肺寡转移的患者可从手术治疗中获得生存获益<sup>[49]</sup>。

目前对于胰腺癌根治术后发生异时性寡转移的治疗策略尚无共识,部分回顾性研究结果显示,根治术后出现单一肺或肝脏寡转移的胰腺癌患者,仍可能从手术切除中获得生存获益,且转移灶切除与胰腺手术间隔时间越长,患者预后越好<sup>[50-51]</sup>。Mitsuka 等<sup>[51]</sup>发现,胰腺癌根治术后仅有肝转移灶且病灶数目≤3 枚、观察 3 个月无新发转移灶的患者,行肝转移灶切除后平均无病生存期达到 21 个月,长于非切除组的 3 个月。因此,对胰腺癌根治术后出现的寡转移患者,可通过全身系统治疗选择部分患者尝试进行手术治疗。

在全身系统治疗的基础上,提倡开展高质量临床研究,提出筛选优势人群的量化标准,客观评价联合同时及异时性寡转移病灶切除的临床意义。

**推荐意见 26:**对于胰腺癌合并单器官如肝、肺寡转移的患者,首选全身系统治疗。对于治疗后患者体能状态良好、CA19-9 显著降低、影像学评估转移灶稳定或缩小且无新发转移病灶出现、有望根治性切除的患者,可尝试手术治疗(证据等级:低;推荐强度:一般性推荐)。

#### 七、胰腺癌患者术后管理的若干热点问题

(一)胰腺癌术中营养管路放置及术后营养支持策略

术中营养管路包括空肠造瘘、鼻空肠管和鼻胃管等类型。在加速康复外科理念指导下,不推荐术中常规留置肠内营养管路,仅在术后有需要时留置。术中留置营养管路的适应证包括:(1)术前有营养不良;(2)预计有较高的术后并发症发生风险;(3)患者为二次手术。胰腺术后营养支持尚无统一方案,由于胰腺癌患者术前营养风险及营养不良发生率高,术后营养支持应较非肿瘤患者更为积极,目标能量可设定为 25 kcal/(kg·d),蛋白质为 1.5 g/(kg·d)。术前营养状态良好的患者,术后 3 d 内不强调营养达标,术后 4~7 d 逐步恢复至接近需求量。如果术后 7 d 经口途径仍无法达到需求量的 50%,可考虑予以肠内或肠外营养<sup>[52]</sup>。对于术中留置营养管路的高营养风险患者,术后应尽早启动肠内营养,至术后 4 d 根据营养达标情况选择是

否开始肠外营养。

患者术后并发胰瘘时,建议采取个体化的营养支持策略。病情稳定的生化漏患者,可继续经口进食;而对于症状轻微的 B 级和 C 级胰瘘患者,经口进食与肠内及肠外营养比较,并未延长胰瘘愈合时间,且可以缩短住院时间,降低住院费用<sup>[53]</sup>。对于 C 级及部分 B 级胰瘘患者,由于经口进食的耐受差,需予人工营养,首选肠内或联合肠外营养。胰腺术后 DGE 是启动营养支持的最主要指征,A 级 DGE 在术后 2 周内即可恢复经口进食,而 B 级及 C 级 DGE 的病程常在 2 周以上,往往需要人工营养支持。建议先行肠外营养支持,7 d 后病情不好转则经鼻空肠管行肠内营养支持。由于发生 DGE 的患者病程普遍较长,应按照营养支持的原则保证患者的营养需求,必要时行肠外营养补充<sup>[52]</sup>。

**推荐意见 27:**对于术前合并营养不良、预计有较高术后并发症风险及二次手术的患者,术中可留置营养管路(证据等级:中;推荐强度:强烈推荐)。

**推荐意见 28:**术后发生胰瘘等并发症时,建议制定个体化的营养支持方案,首选经消化道途径,必要时行肠外营养补充(证据等级:中;推荐强度:强烈推荐)。

#### (二)胰腺癌术后生长抑素及其类似物的应用

胰腺术后应用生长抑素及其类似物能否降低胰瘘发生率仍存在争议。一般认为,生长抑素及其类似物不能降低胰十二指肠切除术后胰瘘的总体发生率,但对于胰腺质地软、胰管直径<3 mm、体重指数≥25 kg/m<sup>2</sup>、糖尿病等合并胰瘘高危因素的患者,术后应用生长抑素及其类似物可能降低术后临床相关胰瘘的发生风险<sup>[54]</sup>。目前广泛应用的预测术后胰瘘风险的模型主要有胰瘘危险评分(fistula risk score,FRS)及其改良 FRS(a-FRS),前者包含胰腺质地、术中出血、胰管直径和病理学类型 4 个预测因素,后者包括胰腺质地、体重指数和胰管直径 3 个预测因素。此外,术者经验及吻合质量亦是影响术后胰瘘风险的重要因素。应对所有胰腺手术患者进行胰瘘风险评估,针对高风险患者,术后可预防性应用生长抑素及其类似物,建议用至术后 2~3 d 患者开始经口进食时。

**推荐意见 29:**经胰瘘风险评估,对合并胰瘘高危因素的患者可预防性应用生长抑素及其类似物(证据等级:中;推荐强度:强烈推荐)。

#### (三)胰腺癌术后腹腔引流管的管理

近年来,随着加速康复理念的推广应用,胰腺



术后腹腔引流管的管理问题受到较大关注。一方面是术后是否应常规留置腹腔引流管,其次是胰腺术后引流管的拔除时机。围绕前者开展的 RCT 研究,结论虽多有矛盾之处,但仍建议胰腺术后应常规留置腹腔引流管。有学者根据 FRS 对患者进行胰瘘风险评估,认为 FRS 0~2 分的低或无风险患者不需留置腹腔引流管,而 FRS 为 3~10 分的中高风险患者可根据术后第 1 天引流液淀粉酶浓度预测胰瘘风险,术后第 1 天淀粉酶浓度  $<5\,000\text{ U/L}$  的患者在术后第 3 天拔除引流管可显著降低临床相关胰瘘的发生率<sup>[55]</sup>。近年来不断有学者尝试术后早期拔除腹腔引流管,但不同研究间拔管的指征差异较大。国内单中心 RCT 研究结果证实,胰腺术后第 1 天和第 3 天引流液淀粉酶浓度  $<5\,000\text{ U/L}$ 、同时术后 3 d 内引流量  $<300\text{ ml/d}$  者,在术后第 3 天拔除引流管可降低胰十二指肠切除术后 2~4 级并发症的发生率<sup>[56]</sup>。随后进行的多中心 RCT 研究结果再次证实,满足上述指征的胰十二指肠切除术后患者,在第 3 天拔除腹腔引流管安全可行,术后并发症发生率与延迟拔管组相当,但术后住院时间有显著缩短。

**推荐意见 30:**胰腺术后常规留置腹腔引流管(证据等级:中;推荐强度:强烈推荐)。

**推荐意见 31:**对胰瘘风险低、吻合满意的患者,经腹腔引流液淀粉酶浓度及引流量评估,可早期拔除引流管(证据等级:中;推荐强度:一般性推荐)。

#### 八、胰腺癌术后辅助治疗

胰腺癌术后辅助化疗在防止或延缓肿瘤复发方面,效果确切,根治术后的患者如无禁忌证,均应行辅助化疗。既往推荐以氟尿嘧啶类药物或吉西他滨为主的联合化疗方案,对于体能状态较差的患者,亦可予以单药化疗方案。近年来有三期临床研究结果证实,与传统的吉西他滨单药方案相比,替吉奥单药、吉西他滨联合卡培他滨、mFOLFIRINOX 等方案均延长了可切除胰腺癌患者的术后无病生存期和总体生存期<sup>[57-59]</sup>。APACT 研究结果显示,白蛋白紫杉醇联合吉西他滨方案可延长胰腺癌根治术后总体生存期,亚组分析结果显示,T3 期合并淋巴结转移的患者获益更明显,可作为其辅助化疗的备选方案<sup>[60]</sup>。术后可根据患者体能状态选择辅助化疗方案,体能状态好者首选联合方案。目前尚无分子靶向治疗、免疫治疗、细胞治疗等应用于胰腺癌术后辅助治疗并为患者带来生存获益的高级别

证据,提倡开展相关临床研究。

辅助化疗宜尽早开始,对于术后体能状态恢复较好的患者,辅助化疗起始时间尽可能控制在术后 8 周内;体能状态较差的患者,起始时间也不宜超过术后 12 周,一般建议化疗 6~8 个周期,总疗程 24 周。由于部分患者术后早期即发生转移,辅助化疗开始前应行包括影像学检查在内的全面基线评估。

新辅助化疗后序贯根治性手术的胰腺癌患者,建议经 MDT 讨论评估后继续开展辅助化疗,治疗方案参考新辅助化疗的效果或临床研究结论。

术后辅助放疗对延缓复发、改善预后的作用尚存在争议,缺乏高级别证据支持。对于术后有肿瘤残存( $R_1$ 或 $R_2$ 切除)、区域淋巴结转移、血管或神经侵犯者可予术后辅助放疗,建议开展并参与相关临床研究。

**推荐意见 32:**胰腺癌术后均应行辅助化疗,尽量在术后 8 周内开始,根据患者体能状态,首选联合化疗方案(证据等级:中;推荐强度:强烈推荐)。

#### 九、胰腺癌手术标本的标准化检测及切缘状态评估

在保障标本完整性的前提下,提倡由外科及病理科医师合作完成胰十二指肠切除标本的标准化检测,对标本的下述切缘分别进行标记及描述,以客观准确地反映切缘状态:胰腺前侧(腹侧)、胰腺后侧(背侧)、胰腺肠系膜上静脉沟槽、胰腺肠系膜上动脉切缘、胰腺断端、胆管、胃、空肠等切缘。

如联合肠系膜上静脉或门静脉切除,应对静脉受累状况分别取材报告,并根据浸润深度做下述分类:静脉壁外膜受累;累及静脉壁,但内膜未受累;累及静脉壁全层。

既往文献将切缘表面有无肿瘤细胞作为判断 $R_0$ 或 $R_1$ 切除的标准,以此标准, $R_0$ 与 $R_1$ 切除患者的预后无明显差异, $R_0$ 切除患者仍有较高的局部复发率。建议以距切缘 1 mm 内有无肿瘤浸润作为判断 $R_0$ 或 $R_1$ 切除的标准,即距切缘 1 mm 组织内如有肿瘤细胞浸润,为 $R_1$ 切除;如无肿瘤细胞浸润,为 $R_0$ 切除。以“1 mm”为判断原则, $R_0$ 与 $R_1$ 切除患者的预后存在明显差异<sup>[61]</sup>。由于胰腺癌的解剖部位及其与周围血管的毗邻关系,多数胰腺癌患者为 $R_1$ 切除。如肉眼判断切缘即为阳性,为 $R_2$ 切除。

外科手术的目的在于 $R_0$ 切除,但由于胰腺的解剖特点及肿瘤的生物行为,难以避免以 $R_1$ 切除为手术结果,但仍可改善患者预后。姑息性切除特

指 R<sub>2</sub> 切除,其对改善预后的作用尚待评估。文献报告与仅行姑息性短路手术的患者比较,R<sub>2</sub> 切除未能改善患者预后与生活质量,应予避免。

**推荐意见 33:** 提倡由外科及病理科医师合作完成胰十二指肠切除标本的标准化检测,对标本切缘分别进行标记及描述,以客观准确地反映切缘状态(证据等级:中;推荐强度:强烈推荐)。

**推荐意见 34:** 将“1 mm”原则作为 R<sub>0</sub> 或 R<sub>1</sub> 切缘状态的判断标准(证据等级:中;推荐强度:一般性推荐)。

十、不可切除胰腺癌的化疗、靶向治疗与免疫治疗

局部进展期或转移性胰腺癌的综合治疗方案多有不不确定性,提倡开展并参与相关临床研究。

积极化疗有助于缓解症状、改善生活质量并延长生存期。根据患者体能状态,首选联合治疗方案,如 FOLFIRINOX、吉西他滨联合白蛋白紫杉醇或吉西他滨联合替吉奥等,体能状态差者可选择吉西他滨或替吉奥单药方案。吉西他滨联合分子靶向治疗亦为可行之选。一线化疗后进展的胰腺癌患者,可依据已使用过的药物、患者体能状态、合并症及不良反应等选择非重叠药物开展二线化疗。二线化疗比仅行支持治疗更有效。对于体能状态较好的患者,二线化疗方案包括纳米脂质体伊立替康联合氟尿嘧啶及甲酰四氢叶酸钙<sup>[62-63]</sup>,或奥沙利铂联合氟尿嘧啶及甲酰四氢叶酸钙<sup>[64]</sup>;体能状态较差者可选择吉西他滨或替吉奥单药治疗<sup>[65]</sup>。

建议对所有局部进展期或转移性胰腺癌患者进行基因检测,包括但不限于 BRCA1/2、NTRK1/2/3、PALB2、ATM/ATR 和 RAS 等,有助于指导选择最佳药物治疗方案并参与新药的临床研究。对于存在 NTRK 融合基因的胰腺癌患者,首选拉罗替尼或恩曲替尼进行治疗<sup>[66-67]</sup>。存在致病性胚系 BRCA1/2 基因突变的患者,一线化疗首选含铂方案,如 FOLFIRINOX 或吉西他滨联合顺铂方案。若铂类药物治疗后无进展≥16 周,建议以奥拉帕利维持治疗<sup>[68]</sup>。对于胚系 BRCA1/2 基因突变或其他同源重组修复通路异常的患者,可参考胚系突变同等处理。尼妥珠单抗联合吉西他滨可延长 KRAS 基因野生型,尤其合并 EGFR 扩增的局部进展期或转移性胰腺癌患者的总体生存期<sup>[69]</sup>。厄洛替尼联合吉西他滨可应用于 EGFR 基因突变的患者。目前,抗血管生成靶向药物在晚期胰腺癌中的使用仍缺乏证据支持。

晚期胰腺癌患者均应进行 MSI、MMR、TMB 检测。建议将免疫检查点抑制剂如 PD-1 单克隆抗体用于治疗具有高度微卫星不稳定性(microsatellite instability-high, MSI-H)或错配修复缺陷(different mismatch repair, dMMR)分子特征的转移性胰腺癌患者。目前尚无证据表明使用免疫检查点抑制剂 CTLA-4 抗体和 PD-1/PD-L1 抗体可使无上述分子特征的胰腺癌患者获益。

其他治疗包括射频消融、冷冻、高能聚焦超声、伽马刀、放射性粒子植入等,目前尚无明确证据显示其能够延长患者生存期。

**推荐意见 35:** 不可切除的晚期胰腺癌患者应根据体能状态积极进行系统治疗,首选联合治疗方案(证据等级:高;推荐强度:强烈推荐)。

**推荐意见 36:** 建议所有不可切除的晚期胰腺癌患者参与相关临床研究,并进行基因检测以确定最佳药物治疗(证据等级:低;推荐强度:强烈推荐)。

十一、基因学检测在胰腺癌诊治中的应用及其临床意义

近年来,以二代测序为代表的高通量测序技术使检测通量提高至全外显子/全基因组水平,在胰腺癌发病机制、分子分型和药效等方面的研究中发挥了重要作用。然而,由于胰腺癌分子分型的复杂性及肿瘤的异质性,多数变异信息的生物学特别是临床意义仍不明确;针对胰腺癌常见的驱动基因如 KRAS、TP53、CDKN2A 和 SMAD4 等尚无有效的靶向药物,上述因素限制了基因学检测在胰腺癌临床诊治中的应用。

近年来,基于生物学标志物的靶向治疗和免疫治疗在胰腺中的临床应用初现曙光。有研究结果显示,对于 EGFR 扩增并 KRAS 基因野生型的局部进展期或有远处转移的胰腺癌患者,尼妥珠单抗联合吉西他滨治疗可延长患者的总体生存期<sup>[69]</sup>,但临床符合该条件的患者较少。三期 POLO 研究结果证实,携带胚系 BRCA1/2 基因突变的晚期胰腺癌患者,可从铂类化疗有效后的 PARP 抑制剂奥拉帕利维持治疗中获益<sup>[68]</sup>。泛肿瘤的药物研究结果证实,对于存在 NTRK 基因融合的局部进展期或有远处转移的胰腺癌患者可使用拉罗替尼或恩曲替尼治疗<sup>[70]</sup>;对于具有 MSI-H 或 dMMR 分子特征的转移性胰腺癌患者,免疫检查点抑制剂 PD-1 单克隆抗体显示出良好的治疗效果<sup>[71]</sup>。此外,一些基因状态可指导胰腺癌化疗方案的选择,如合并 BRCA1/2 和 PALB2 基因突变的胰腺癌患者,对含铂化疗方案较



为敏感。

除上述在胰腺癌中具有临床指导意义的基因检测外,还可对在其他瘤种中已经证实的可干预的基因变异进行检测,以发现更多潜在的治疗机会,这些变异包括但不限于同源重组修复通路基因(除 BRCA1/2、PALB2 外)、同源重组修复缺陷(基于基因组瘢痕评分)、HER2 扩增、ALK 融合、ROS1 融合等。

**推荐意见 37:** 建议所有确诊的胰腺癌患者进行胚系胰腺癌易感基因检测;致病性或可能致病性胚系变异基因的携带者在专业机构进行遗传咨询或在高流量的胰腺中心进行筛查(证据等级:低;推荐强度:强烈推荐)。

**推荐意见 38:** 胰腺癌患者均应进行 BRCA1/2、PALB2、MSI-H/dMMR、TMB 检测(证据等级:高;推荐强度:强烈推荐)。

**推荐意见 39:** 优先使用肿瘤组织进行基因学检测,如肿瘤组织检测不可行,可考虑行细胞游离 DNA 检测(证据等级:中;推荐强度:一般性推荐)。

## 十二、胰腺癌术后患者随访

基于胰腺癌恶性度极高的生物学行为,患者术后仍合并较高的肿瘤复发风险,部分患者术后早期即出现局部复发或远处转移。Groot 等<sup>[5]</sup>回顾性分析了 957 例胰腺癌术后患者的临床资料,随访期间肿瘤复发率为 88.7%,其中 51.5% 的患者是在术后 1 年内出现局部复发或远处转移。中国胰腺疾病大数据中心纳入了 2016—2019 年 3 279 例胰腺癌切除术后患者数据,术后 9 个月内复发率为 45.87%。可见,术后定期复查、密切随访极为重要。术后 2 年之内,建议每 3 个月复查血肿瘤标志物,每 6 个月行 CT 或 MRI 等影像学检查;术后 2 年之后每 6 个月复查血肿瘤标志物,每 12 个月行影像学复查。其间如有血肿瘤标志物升高、淋巴结肿大等复发可疑征象,应及时进一步排查明确。随访期间除监测肿瘤复发之外,还应特别关注其他手术相关并发症,如胰腺内外分泌功能、营养状态等,并联合 MDT 及时干预并调整治疗方案。从社会心理肿瘤学的角度,对终末期患者除对症治疗之外,应重视心理、精神层面的疏导干预,最大限度改善患者的生活质量。

**推荐意见 40:** 胰腺癌术后存在高复发风险,应密切随访复查(证据等级:高;推荐等级:强烈推荐)。

本指南旨在为胰腺癌临床规范化诊治提供原则性指导,指南内容不可能涵盖所有临床现象,鉴

于胰腺癌生物学行为的复杂性、患者之间的异质性、已有临床研究的局限性、治疗方案与治疗效果之间的不确定性等,临床实践中应据患者的具体情况,在本指南推荐意见指导下个体化选择具体治疗方案,最大限度改善患者预后。

## 参与本指南撰写及审阅的专家(以姓氏汉语拼音排序):

白雪莉(浙江大学医学院附属第一医院)  
边大鹏(北京大学第一医院)  
蔡守旺(解放军总医院第一医学中心)  
陈汝福(广东省人民医院)  
曹 锋(首都医科大学宣武医院)  
戴梦华(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院)  
方驰华(南方医科大学珠江医院)  
傅德良(复旦大学附属华山医院)  
葛春林(中国医科大学附属第一医院)  
郭小超(北京大学第一医院)  
郝纯毅(北京大学肿瘤医院)  
郝继辉(天津医科大学肿瘤医院)  
黄鹤光(福建医科大学附属协和医院)  
简志祥(广东省人民医院)  
金 钢(海军军医大学长海医院)  
李 非(首都医科大学宣武医院)  
李海民(空军军医大学第一附属医院)  
李升平(中山大学附属肿瘤医院)  
李维勤(东部战区总医院)  
李宜雄(中南大学湘雅医院)  
李洪振(北京大学第一医院)  
梁廷波(浙江大学医学院附属第一医院)  
刘续宝(四川大学华西医院)  
楼文晖(复旦大学附属中山医院)  
苗 毅(南京医科大学第一附属医院)  
牟一平(浙江省人民医院)  
彭承宏(上海交通大学医学院附属瑞金医院)  
秦仁义(华中科技大学同济医学院附属同济医院)  
邵成浩(海军军医大学附属长征医院)  
孙 备(哈尔滨医科大学附属第一医院)  
谭 广(大连医科大学附属第一医院)  
田孝东(北京大学第一医院)  
王槐志(中国科学院大学重庆医院)  
王 磊(山东大学齐鲁医院)  
王 巍(复旦大学附属肿瘤医院)  
王伟林(浙江大学医学院附属第二医院)  
韦军民(北京医院)  
吴河水(华中科技大学同济医学院附属协和医院)  
吴文铭(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院)



仵正(西安交通大学第一附属医院)

许静涌(北京医院)

闫长青(河北医科大学第二医院)

杨尹默(北京大学第一医院)

殷晓煜(中山大学附属第一医院)

虞先濬(复旦大学附属肿瘤医院)

原春辉(北京大学第三医院)

赵玉沛(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院)

张太平(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院)

张继新(北京大学第一医院)

周军(北京大学肿瘤医院)

执笔统筹:杨尹默 田孝东

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 北京大学第一医院外科侯宇婷医师为本指南绘图

## 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 Z, 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] Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength[J]. J Clin Epidemiol, 2013, 66(7): 726-735. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.
- [4] Hu C, Hart SN, Polley EC, et al. Association between inherited germline mutations in cancer predisposition genes and risk of pancreatic cancer[J]. JAMA, 2018, 319(23): 2401-2409. DOI: 10.1001/jama.2018.6228.
- [5] Groot VP, Gemenetzis G, Blair AB, et al. Defining and predicting early recurrence in 957 patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Ann Surg, 2019, 269(6): 1154-1162. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002734.
- [6] Liu L, Xu H, Wang W, et al. A preoperative serum signature of CEA+/CA125+/CA19-9 ≥ 1 000 U/mL indicates poor outcome to pancreatectomy for pancreatic cancer[J]. Int J Cancer, 2015, 136(9): 2216-2227. DOI: 10.1002/ijc.29242.
- [7] Liu L, Xu HX, Wang WQ, et al. Serum CA125 is a novel predictive marker for pancreatic cancer metastasis and correlates with the metastasis-associated burden[J]. Oncotarget, 2016, 7(5): 5943-5956. DOI: 10.18632/oncotarget.6819.
- [8] Luo G, Liu C, Guo M, et al. Potential biomarkers in lewis negative patients with pancreatic cancer[J]. Ann Surg, 2017, 265(4): 800-805. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001741.
- [9] Toft J, Hadden WJ, Laurence JM, et al. Imaging modalities in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy[J]. Eur J Radiol, 2017, 92: 17-23. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.04.009.
- [10] Krishna SG, Rao BB, Ugbarugba E, et al. Diagnostic performance of endoscopic ultrasound for detection of pancreatic malignancy following an indeterminate multidetector CT scan: a systemic review and meta-analysis[J]. Surg Endosc, 2017, 31(11): 4558-4567. DOI: 10.1007/s00464-017-5516-y.
- [11] Shi S, Liang C, Xu J, et al. The strain ratio as obtained by endoscopic ultrasonography elastography correlates with the stroma proportion and the prognosis of local pancreatic cancer[J]. Ann Surg, 2020, 271(3): 559-565. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002998.
- [12] Fang C, An J, Bruno A, et al. Consensus recommendations of three-dimensional visualization for diagnosis and management of liver diseases[J]. Hepatol Int, 2020, 14(4): 437-453. DOI: 10.1007/s12072-020-10052-y.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Sur YK, Kim YC, Kim JK, et al. Comparison of ultrasound-guided core needle biopsy and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for solid pancreatic lesions [J]. J Ultrasound Med, 2015, 34(12): 2163-2169. DOI: 10.7863/ultra.14.11030.
- [17] 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 (Basel), 2020, 12(1): 137. DOI: 10.3390/cancers12010137.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Motoi F, Satoi S, Honda G, et al. A single-arm, phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and S1 in patients with resectable and borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: PREP-01 study[J]. J Gastroenterol, 2019, 54(2):

- 194-203. DOI:10.1007/s00535-018-1506-7.
- [22] Yokose T, Kitago M, Matsusaka Y, et al. Usefulness of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for predicting the prognosis and treatment response of neoadjuvant therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(12): 4059-4068. DOI:10.1002/cam4.3044.
  - [23] Aoki S, Motoi F, Murakami Y, et al. Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: a multicenter case-control study of 240 patients[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 252. DOI:10.1186/s12885-019-5460-4.
  - [24] Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer[J]. *Histopathology*, 2005, 47(2): 141-146. DOI:10.1111/j.1365-2559.2005.02176.x.
  - [25] 许静涌, 杨剑, 陈伟, 等. 老年肿瘤住院患者营养不良的横断面调查[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(11): 1298-1303. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.11.026.
  - [26] 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.
  - [27] Lobo DN, Gianotti L, Adiamah A, et al. Perioperative nutrition: recommendations from the ESPEN expert group [J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(11): 3211-3227. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.03.038.
  - [28] Gong L, Huang X, Wang L, et al. The effect of preoperative biliary stents on outcomes after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(42): e22714. DOI:10.1097/MD.00000000000022714.
  - [29] Crippa S, Cirocchi R, Partelli S, et al. Systematic review and meta-analysis of metal versus plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable perihilar or pancreatic head tumors[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(9): 1278-1285. DOI:10.1016/j.ejso.2016.05.001.
  - [30] Allen VB, Gurusamy KS, Takwoingi Y, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and perihilar cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 7(7): CD009323. DOI:10.1002/14651858.CD009323.pub3.
  - [31] Cao F, Li J, Li A, et al. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 15004-15013. DOI:10.18632/oncotarget.14745.
  - [32] Wang M, Li D, Chen R, et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or perihilar tumours: a multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(6): 438-447. DOI:10.1016/S2468-1253(21)00054-6.
  - [33] Palanivelu C, Senthilnathan P, Sabnis SC, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for perihilar tumours[J]. *Br J Surg*, 2017, 104(11): 1443-1450. DOI:10.1002/bjs.10662.
  - [34] Poves I, Burdío F, Morató O, et al. Comparison of perioperative outcomes between laparoscopic and open approach for pancreatoduodenectomy: the PADULAP randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*, 2018, 268(5): 731-739. DOI:10.1097/SLA.0000000000002893.
  - [35] van Hilst J, de Rooij T, Bosscha K, et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or perihilar tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(3): 199-207. DOI:10.1016/S2468-1253(19)30004-4.
  - [36] Peng L, Zhou Z, Cao Z, et al. Long-term oncological outcomes in laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2019, 29(6): 759-769. DOI:10.1089/lap.2018.0683.
  - [37] Strasberg SM, Drebin JA, Linehan D. Radical antegrade modular pancreatectomy[J]. *Surgery*, 2003, 133(5): 521-527. DOI:10.1067/msy.2003.146.
  - [38] Cao F, Li J, Li A, et al. Radical antegrade modular pancreatectomy versus standard procedure in the treatment of left-sided pancreatic cancer: a systemic review and meta-analysis[J]. *BMC Surg*, 2017, 17(1): 67. DOI:10.1186/s12893-017-0259-1.
  - [39] 陈凯, 王琦, 高红桥, 等. 根治性顺行模块化胰脾切除术治疗胰体尾癌安全性与有效性的 Meta 分析[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2019, 24(9): 665-671. DOI: 10.13499/j.cnki.fqjwz.2019.09.665.
  - [40] Staerkle RF, Vuille-Dit-Bille RN, Soll C, et al. Extended lymph node resection versus standard resection for pancreatic and perihilar adenocarcinoma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 1: CD011490. DOI:10.1002/14651858.CD011490.pub2.
  - [41] Hackert T, Strobel O, Michalski CW, et al. The TRIANGLE operation-radical surgery after neoadjuvant treatment for advanced pancreatic cancer: a single arm observational study[J]. *HPB (Oxford)*, 2017, 19(11): 1001-1007. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.07.007.
  - [42] Peng C, Zhou D, Meng L, et al. The value of combined vein resection in pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma: a Meta-analysis[J]. *BMC Surg*, 2019, 19(1): 84. DOI:10.1186/s12893-019-0540-6.
  - [43] 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.
  - [44] Martin-Perez E, Domínguez-Muñoz JE, Botella-Romero F, et al. Multidisciplinary consensus statement on the clinical management of patients with pancreatic cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(11): 1963-1975. DOI:10.1007/s12094-020-02350-6.
  - [45] 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.
  - [46] Gemenetzis G, Groot VP, Blair AB, et al. Survival in locally advanced pancreatic cancer after neoadjuvant therapy and surgical resection[J]. *Ann Surg*, 2019, 270(2): 340-347. DOI:10.1097/SLA.0000000000002753.
  - [47] Crippa S, Cirocchi R, Weiss MJ, et al. A systematic review of surgical resection of liver-only synchronous metastases

- from pancreatic cancer in the era of multiagent chemotherapy[J]. *Updates Surg*, 2020, 72(1):39-45. DOI:10.1007/s13304-020-00710-z.
- [48] Andreou A, Knitter S, Klein F, et al. The role of hepatectomy for synchronous liver metastases from pancreatic adenocarcinoma[J]. *Surg Oncol*, 2018, 27(4):688-694. DOI:10.1016/j.suronc.2018.09.004.
- [49] Liu Q, Zhang R, Michalski CW, et al. Surgery for synchronous and metachronous single-organ metastasis of pancreatic cancer: a SEER database analysis and systematic literature review[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):4444. DOI:10.1038/s41598-020-61487-0.
- [50] Ilmer M, Schiergens TS, Renz BW, et al. Oligometastatic pulmonary metastasis in pancreatic cancer patients: safety and outcome of resection[J]. *Surg Oncol*, 2019, 31:16-21. DOI:10.1016/j.suronc.2019.08.010.
- [51] Mitsuka Y, Yamazaki S, Yoshida N, et al. Time interval-based indication for liver resection of metastasis from pancreatic cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1):294. DOI:10.1186/s12957-020-02058-5.
- [52] Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(3):623-650. DOI:10.1016/j.clnu.2017.02.013.
- [53] Wu JM, Kuo TC, Chen HA, et al. Randomized trial of oral versus enteral feeding for patients with postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy[J]. *Br J Surg*, 2019, 106(3):190-198. DOI:10.1002/bjs.11087.
- [54] Adiamah A, Arif Z, Berti F, et al. The use of prophylactic somatostatin therapy following pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *World J Surg*, 2019, 43(7):1788-1801. DOI:10.1007/s00268-019-04956-6.
- [55] McMillan MT, Malleo G, Bassi C, et al. Multicenter, prospective trial of selective drain management for pancreatoduodenectomy using risk stratification[J]. *Ann Surg*, 2017, 265(6):1209-1218. DOI:10.1097/SLA.0000000000001832.
- [56] Dai M, Liu Q, Xing C, et al. Early drain removal after major pancreatectomy reduces postoperative complications: a single-center, randomized, controlled trial[J]. *J Pancreat*, 2020, 3(2):93-100. DOI:10.1097/JP9.000000000000049.
- [57] Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01)[J]. *Lancet*, 2016, 388(10041):248-257. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30583-9.
- [58] Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10073):1011-1024. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32409-6.
- [59] 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):2395-2406. DOI:10.1056/NEJMoa1809775.
- [60] Tempero MA, Reni M, Riess H, et al. APACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(suppl 15):4000. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.4000.
- [61] Kim KS, Kwon J, Kim K, et al. Impact of resection margin distance on survival of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Res Treat*, 2017, 49(3):824-833. DOI:10.4143/crt.2016.336.
- [62] Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10018):545-557. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00986-1.
- [63] Bang YJ, Li CP, Lee KH, et al. Liposomal irinotecan in metastatic pancreatic adenocarcinoma in Asian patients: Subgroup analysis of the NAPOLI-1 study[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(2):513-527. DOI:10.1111/cas.14264.
- [64] Oettle H, Riess H, Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(23):2423-2429. DOI:10.1200/JCO.2013.53.6995.
- [65] da Rocha Lino A, Abrahão CM, Brandão RM, et al. Role of gemcitabine as second-line therapy after progression on FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer: a retrospective analysis[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2015, 6(5):511-515. DOI:10.3978/j.issn.2078-6891.2015.041.
- [66] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8):731-739. DOI:10.1056/NEJMoa1714448.
- [67] Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2):271-282. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
- [68] Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4):317-327. DOI:10.1056/NEJMoa1903387.
- [69] Schultheis B, Reuter D, Ebert MP, et al. Gemcitabine combined with the monoclonal antibody nimotuzumab is an active first-line regimen in KRAS wildtype patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a multicenter, randomized phase IIb study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10):2429-2435. DOI:10.1093/annonc/mdx343.
- [70] Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(12):731-747. DOI:10.1038/s41571-018-0113-0.
- [71] Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. *Science*, 2017, 357(6349):409-413. DOI:10.1126/science.aan6733.