

临界可切除胰腺癌新辅助治疗疗效评价研究进展

陈宇¹, 张革红^{2*}

1.山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原 030001

2.山西医科大学第一医院 肿瘤综合科, 山西 太原 030001

【摘要】 胰腺癌是全球癌症死亡的主要原因之一,伴随着经济发展以及肥胖、糖尿病和酒精摄入增加,其发病率不断上升,死亡人数也在逐年增加。根据解剖学特征,胰腺癌被分为可切除胰腺癌、临界可切除胰腺癌、局部进展期胰腺癌和转移性胰腺癌。其中,对于临界可切除胰腺癌,术前行新辅助治疗已显示出巨大的优势,但目前对于新辅助治疗后的疗效评价尚无统一标准,而这关乎胰腺癌患者下一步的诊疗计划。为此,本文基于国内外关于胰腺癌新辅助治疗疗效评价方法的相关研究进展作一综述。

【关键词】 临界可切除胰腺癌; 新辅助治疗; 疗效评价

Research progress in the response evaluation of neoadjuvant therapy for borderline resectable pancreatic cancer

Chen Yu¹, Zhang Gehong^{2*}

1. First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China

2. Department of Oncology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China

*Corresponding author: Zhang Gehong, E-mail: lz188666@163.com

【Abstract】 Pancreatic cancer is one of the main causes of cancer deaths worldwide. With economic development, obesity, diabetes and increased alcohol intake, its incidence rate is rising, and the number of deaths is also increasing year by year. According to anatomical characteristics, pancreatic cancer can be divided into resectable pancreatic cancer, borderline resectable pancreatic cancer, locally advanced pancreatic cancer and metastatic pancreatic cancer. Among them, neoadjuvant therapy has shown great advantages for borderline resectable pancreatic cancer, but there is no unified standard for efficacy evaluation of neoadjuvant therapy at present, which is related to the next diagnosis and treatment plan for pancreatic cancer patients. Therefore, this article reviews the research progress on the efficacy evaluation method of neoadjuvant therapy for pancreatic cancer at home and abroad.

【Key words】 Borderline resectable pancreatic cancer; Neoadjuvant therapy; Response evaluation

胰腺癌是一种来源于胰腺导管上皮及腺泡细胞的恶性肿瘤,因其起病隐匿、发展迅速、恶性程度极高,并且对化疗和放疗的反应较弱。尽管近年来医学技术得以迅猛发展,但胰腺癌的5年总生存(overall survival, OS)率仅为13%,在所有实体瘤中最低^[1]。根治性手术/R0切除是最佳治疗手段,但只有20%的胰腺癌患者有手术机会,绝大多数的患者确诊时已是中晚期胰腺癌,失去了手术机会。新辅助治疗(neoadjuvant therapy, NAT)是指

恶性肿瘤患者在手术前所进行的综合治疗,包括化疗、放疗、免疫治疗及靶向治疗等,NAT可通过抑制原发病灶进展、缩小肿瘤体积来达到降期的效果,从而降低了手术难度,提高R0切除率。研究表明,NAT可显著延长临界可切除胰腺癌患者的无进展生存(progression-free survival, PFS)期和OS期,明显改善预后^[2]。最新的美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)指南推荐对所有体能状况良好的临界可切除胰腺癌患者行NAT^[3]。但如何评价临界可切除胰腺癌患者的NAT疗效,目前尚无统一标准。因此,本文根

* 通信作者:张革红, E-mail: lz188666@163.com

据国内外最新的相关研究,从影像学指标、生物标志物和炎症营养指标3个方面对NAT疗效评价方法展开综述。

1 影像学评价方法

1.1 计算机断层扫描

与绝大多数肿瘤相同,目前临床上胰腺癌疗效评估仍以实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)1.1为依据,主要通过计算机断层扫描(computed tomography, CT)等传统成像技术,对肿瘤病灶及周围淋巴结大小进行测量。如果CT显示肿瘤病灶较前缩小以及肿瘤周围血管关系改善,说明NAT有效^[4]。但与其他实体肿瘤不同的是,胰腺组织含有大量致密的纤维组织,胰腺癌治疗后往往表现为局部纤维化与炎性水肿,在影像学表现上肿瘤体积变化不明显,甚至出现“肿瘤进展”,从而高估肿瘤的实际体积,低估NAT效果,进而影响疗效判断^[5]。一项纳入129例临界可切除胰腺患者的研究中,122例患者接受了NAT,通过比较其NAT前后的CT图像特征进行疗效评估,其中84例患者疾病稳定,15例患者部分缓解,23例患者疾病进展,仅有1例患者在接受NAT后病灶降级为可切除状态;但85例患者接受了胰腺癌切除术,其中95%(81例)实现了R0切除。因此,RECIST标准不能客观真实地反映NAT的疗效,无法作为评估NAT疗效的可靠标准^[6]。

最近, Lee等^[7]进行的一项前瞻性研究表明,高分辨率薄层胰腺CT(管电压80 kVp)在评估临界可切除胰腺癌患者NAT后的可切除性方面具有出色表现,其评估R0切除率的准确性高达90.9%,但该研究未设置对照组,结果可能存在偏倚,仍需高质量的随机对照研究加以证实。

双能量计算机断层扫描(dual-energy computed tomography, DECT)具有极高的分辨率,可以准确区分胰腺癌和胰腺周围组织炎症反应形成的团块组织^[8]。Ohira等^[9]的回顾性研究发现,可切除或临界可切除胰腺癌患者行NAT后,DECT图像上正常胰腺组织和肿瘤组织的 Δ CT值和 Δ 碘浓度(iodine concentration, IC)值是区分治疗疗效的重要预测因子,更高的 Δ CT值(截断点17.6 HUs)和 Δ IC值(截断点10.6 g/L)与更差的疗效反应相关,且 Δ IC值的受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线)的曲线下

面积(area under the curve, AUC)高于 Δ CT值,IC值可能更好地预测NAT患者的疗效反应。这为我们更准确评估治疗疗效提供了有力手段,但此项技术在临床中实际应用尚少,仍有待开展大样本研究。

CT影像组学可有效提高CT在疗效评价中的效能。胰腺癌患者NAT后肿瘤CT峰度值较NAT前降低与肿瘤可切除性相关。可切除/临界可切除胰腺癌患者NAT前较高的平均正像素与良好的组织学反应相关,而且从CT成像中提取的纹理特征可用于预测NAT的疗效^[10]。影像组学作为一种非侵入性方法,为NAT疗效评价带来全新的活力,蕴含着巨大的潜力,但其应用于临床的效果仍需要大规模的研究加以证实。

1.2 磁共振成像

磁共振弥散加权成像是一种无创的功能成像技术,相较传统的RECIST标准能更好地评估治疗疗效^[11]。Okada等^[12]的前瞻性研究显示,NAT前后表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)的变化情况是临界可切除胰腺癌患者R0可切除性的预测因子,NAT后肿瘤ADC值的增加预示着更好的预后。然而Chen等^[13]的回顾性研究,虽然证实NAT后胰腺癌患者的ADC值显著增加,但进一步研究发现增加的百分比未能为R0切除提供预测价值,上述相互矛盾的结果可能归因于研究所纳入的病例来源不同且纳入样本量小,仍需多中心、大样本研究进行验证。此外,该研究还分析了纳入的47例临界可切除胰腺癌患者,结果同样显示NAT后ADC值增加,且NAT后肿瘤体积缩小的发生率与NAT前的ADC值相关。因此,NAT前的ADC值可能作为疗效评估的指标。

1.3 超声内镜

实时动态的超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查可帮助我们了解NAT后胰腺癌病灶的变化情况,并对NAT疗效进行评价。Das等^[14]对365例接受NAT后的胰腺癌患者分别行EUS和CT检查,并将检查结果与其术后病理肿瘤大小作比较,结果显示EUS较CT可更准确测量肿瘤体积,并发现NAT后肿瘤体积缩小 $\geq 47\%$ 可明显改善患者的OS。目前,病理穿刺活检仍是诊断的金标准,因此有学者认为可利用EUS引导下细针穿刺活检(endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration, EUS-FNA)来鉴别胰腺周围及血管周围

软组织的性质,可更准确地评价胰腺癌患者行 NAT 的疗效^[15]。但 EUS-FNA 是有创操作,不易多次重复,而且操作者个体水平差异大,因此在临床应用中受到限制,并且缺乏大规模临床试验数据的有力支持,其准确性有待进一步探讨。

另有研究表明,NAT 后超声弹性成像上胰腺肿瘤组织硬度显著降低,且肿瘤硬度的降低与血清糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)19-9 水平的降低以及肿瘤可切除性呈正相关^[16]。因此,超声弹性成像技术有望成为 NAT 疗效评价的新手段。但目前尚无明确的量化指标来评估治疗效果,仍需临床大规模实践与探索。

1.4 正电子发射计算机断层显像

研究表明,临界可切除/局部晚期胰腺癌患者在行 NAT 后,应用 ¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)-正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)可高度预测病理反应和生存率,其准确性明显优于 CA19-9 等单独的生物学指标^[17]。基于 PET 影像学定性及定量特征制定的实体瘤 PET 疗效评价标准(positron emission tomography response criteria in solid tumor, PERCIST),与 WHO、RECIST、RECIST 1.1 相比,能更准确地预测 NAT 的疗效。Itchins 等^[18]研究结果显示 NAT 后最大标准摄取值(standardized uptake value, SUV)<5 的胰腺癌患者术后有更好的预后。Lee 等^[19]发现 NAT 后代谢肿瘤体积(metabolic tumor volume, MTV)缩小的临界可切除/局部晚期胰腺癌患者的生存率明显高于 MTV 增大的患者,MTV 增大是影响患者生存的独立因素。最近一项系统综述结果也表明,NAT 前 SUV 较高的可切除/临界可切除胰腺癌患者对治疗的反应更好,OS 期更长,NAT 后 SUV 降低 $\geq 50\%$ 预示着更好的疗效,若 SUV 持续高值则预后不良^[20]。因此,¹⁸F-FDG-PET-CT 可用于预测和评估可切除/临界可切除胰腺癌患者对 NAT 的反应。

最近的研究还发现 ⁶⁸Ga-成纤维激活蛋白抑制剂 PET/磁共振也可预测胰腺癌患者 NAT 后的疗效和肿瘤可切除性,如 Zhang 等^[21]的回顾性研究发现总病灶成纤维细胞激活蛋白表达水平与肿瘤化疗反应显著相关,是肿瘤化疗疗效的独立预测因子。

此外,还有研究显示全数字 PET-CT 较传统 PET-CT 有更好的检测能力。一项前瞻性双中心研

究证实,全数字 PET-CT 与 CA19-9、增强 CT 在胰腺癌患者 NAT 疗效评估方面的结果具有一致性,并且全数字 PET-CT 可以检测出增强 CT 上未发现的隐匿性转移性疾病,较增强 CT 显示出更高的准确性^[22],但在定量评估治疗疗效方面尚未开展相关研究,有望未来进一步探索。尽管 PET 相关影像学指标及 PERCIST 在评估肿瘤 NAT 疗效方面显示出了良好的优势,但考虑到经济成本,在临床应用中以此作为疗效评估工具仍面临巨大挑战。

2 生物标志物

CA19-9 被认为是胰腺癌的特异性肿瘤标志物,与胰腺癌的肿瘤负荷和恶性程度呈一定相关性,也是目前公认疗效评估的指标。研究发现,NAT 前 CA19-9 >500 U/ml、治疗后 CA19-9 降低 $\leq 80\%$ 与临界可切除胰腺癌患者更低的生存率相关^[23]。Labori 等^[24]研究表明,CA19-9 水平在 NAT 后下降 $\geq 50\%$ 或恢复至正常水平可以明显提高可切除/临界可切除胰腺癌患者的 R0 切除率和延长 OS 期。因此,通过延长 NAT 周期或改变治疗方案使 CA19-9 水平达到正常化,或可让患者生存获益。Newhook 等^[25]将 NAT 期间 CA19-9 水平的动态变化分为 5 类:A(逐渐降低至正常)、B(向正常方向双向波动)、C(始终在正常范围内)、D(降低但不标准化)和 E(增加而不标准化)。研究结果显示,A 和 B 类的 CA19-9 水平最终在 NAT 后正常化,与良好的预后相关,而 D 和 E 类的 CA19-9 水平在 NAT 后保持升高,提示预后不良。因此,NAT 后 CA19-9 水平正常化是具有临床意义的治疗终点^[26]。

然而,约 10% 的胰腺癌患者表现为 Lewis 抗原阴性,CA19-9 水平不升高,而伴有梗阻性黄疸的患者则会出现 CA19-9 水平升高,因此 CA19-9 作为评价疗效指标存在一定的局限性。但最近一项研究发现,杜克胰腺单克隆抗原 2 型(duke pancreatic monoclonal antigen type-II, DUPAN-II)是 CA19-9 的前体,不受 Lewis 酶的影响,将血清 DUPAN-II 值的 1/4 与 CA19-9 值相加创建了唾液酸-Lewis 相关指数,经分析得出 NAT 后唾液酸-Lewis 相关指数 <45.25 与较高的无病生存率显著相关^[27]。还有研究显示,血清中癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和 CA125 水平与胰腺癌的转移以及治疗效果密切相关,可作为预测胰腺癌 NAT 疗效的指标。NAT 后血清 CEA 水

平 $>7.2 \mu\text{g/L}$ 是局部晚期胰腺癌患者预后不良的独立预测因子,术前CA125水平 $>19.3 \text{ U/ml}$ 与临界可切除胰腺癌患者更差的预后相关^[28-29]。由此可见,CEA、CA125等在评价NAT疗效方面具有巨大潜能,多个血清学指标联合评价疗效具有更高的准确性,但仍需要大量临床数据验证并得出最佳组合及截断点。

既往研究应用液体活检技术发现了2种主要的循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)亚型:上皮CTCs和上皮/间充质CTCs,并且NAT后胰腺癌患者的总CTCs、上皮CTCs和上皮/间充质CTCs计数降低,CTCs的动态变化反映了疾病的进展情况和对治疗的反应^[30]。另有研究发现术后循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)阳性患者的中位OS期明显短于ctDNA阴性的患者,术后ctDNA阳性是临界可切除胰腺癌患者无复发生存和OS的独立预测因子^[31-32]。此外,其他生物标志物如人母亲DPP同源物4、S-胰腺-1抗原、切除修复交叉互补基因1高水平表达,血清粪弹性蛋白酶-1低水平表达,与胰腺癌患者较差的预后及早期复发高度相关,它们在评估NAT反应方面显示出潜在的预测价值^[33]。但上述结果尚未应用于临床,需要大规模真实世界的研究来验证这些结果。

3 炎症营养指标

研究证实,炎症营养指标如中性粒细胞/淋巴细胞比值、C反应蛋白/白蛋白比值、格拉斯哥预后评分、预后营养指标等与包括胰腺癌在内的多种恶性肿瘤疾病进展及患者预后密切相关^[34-35],但相关炎症营养指标在NAT疗效评价中的作用鲜有报道。Sandini等^[36]的回顾性研究显示,胰腺癌患者在NAT期间会出现明显的脂肪组织损失,但没有肌肉萎缩,因此NAT期间肌肉组织的增加与肿瘤的可切除性有关,骨骼肌面积的变化与胰腺癌患者NAT疗效显著相关。Takaichi等^[37]研究了NAT期间身体成分的变化情况,发现NAT后可切除/临界可切除胰腺癌患者的腰大肌体积指数(psoas muscle index, PMI)、腹部脂肪体积指数、内脏脂肪体积指数均较NAT前显著降低,其中PMI的大幅度下降是复发和死亡的独立危险因素。

总的来说,目前已有多种炎症营养指标可以间接反映NAT后的肿瘤可切除性及患者预后,可

作为临床上辅助判断NAT疗效的指标,但相关指标易受到个体因素及检测仪器参考值不同的影响,其预测效能的准确性需后续高质量的研究验证。

4 总结与展望

NAT提高了临界可切除胰腺癌患者的手术R0切除率,为胰腺癌的综合治疗增添新的活力,但如何准确评估NAT疗效是我们亟待解决的问题。通过传统的增强CT、磁共振成像等影像学信息联合RECIST、CA19-9等评估NAT疗效存在明显的局限性,新型影像学技术的发展与新兴生物标志物的发现及炎症营养指标的联合应用为准确评估NAT疗效提供了新的视角,但需开展大量前瞻性、多中心、大样本临床研究加以证实。目前,随着精准医疗技术的发展,多指标、多维度、量化的联合应用尤为重要,基于此构建精准评估NAT疗效的模型,有望为胰腺癌患者精准诊疗提供更好的策略。

参考文献

- [1] CAI J, CHEN H, LU M, et al. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: Trends, risk factors, screening, and prognosis[J]. *Cancer Lett*, 2021, 520: 1-11.
- [2] MATSUI H, IOKA T, TAKAHASHI T, et al. Multicenter Prospective Cohort Study of Neoadjuvant Chemotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Cancer (YPB-001) [J]. *Pancreas*, 2024, 53(6): e501-e512.
- [3] NCCN GUIDELINES PANEL DISCLOSURES. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology -Pancreatic Adenocarcinoma (Version 2.2024) [EB/OL]. (2024-04-30) [2024-08-15]. <http://www.nccn.org>.
- [4] 李鹏禹, 张瀚鱼, 戴梦华. 胰腺癌新辅助治疗疗效评估研究进展[J]. *中国实用外科杂志*, 2022, 42(3): 349-354.
- [5] SOLOFF EV, AI-HAWARY MM, DESSER TS, et al. Imaging Assessment of Pancreatic Cancer Resectability After Neoadjuvant Therapy: AJR Expert Panel Narrative Review [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2022, 218(4): 570-581.
- [6] GUGENHEIM J, CROVETTO A, PETRUCCIANI N. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer [J]. *Updates Surg*, 2021, 74(1): 35-42.
- [7] LEE D, HA H, JANG J, et al. High-resolution pancreatic

- computed tomography for assessing pancreatic ductal adenocarcinoma resectability: a multicenter prospective study[J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(9): 5965–5975.
- [8] WU H, LI J, LI J, et al. Comprehensive multimodal management of borderline resectable pancreatic cancer: Current status and progress [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2023, 15(2): 142–162.
- [9] OHIRA S, IKAWA T, KANAYAMA N, et al. Dual-energy computed tomography-based iodine concentration as a predictor of histopathological response to preoperative chemoradiotherapy for pancreatic cancer [J]. *J Radiat Res*, 2023, 64(6): 940–947.
- [10] ZHANG Y, HUANG Z, SONG B. Role of imaging in evaluating the response after neoadjuvant treatment for pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(22): 3037–3049.
- [11] HUSSIEN N, HUSSIEN RS, SAAD DHA, et al. The Role of MRI Pancreatic Protocol in Assessing Response to Neoadjuvant Therapy for Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 11: 796317.
- [12] OKADA KI, KAWAI M, HIRONO S, et al. Diffusion-weighted MRI predicts the histologic response for neoadjuvant therapy in patients with pancreatic cancer: a prospective study (DIFFERENT trial)[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2020, 405(1): 23–33.
- [13] CHEN Y, MA C, YANG P, et al. Values of apparent diffusion coefficient in pancreatic cancer patients receiving neoadjuvant therapy [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 1160.
- [14] DAS R, MCGRATH K, SEISER N, et al. Tumor Size Differences Between Preoperative Endoscopic Ultrasound and Postoperative Pathology for Neoadjuvant-Treated Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Predict Patient Outcome [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(4): 886–897.
- [15] YAMASHITA Y, KITANO M. Endoscopic ultrasonography for pancreatic solid lesions[J]. *J Med Ultrason*, 2020, 47(3): 377–387.
- [16] XU J, ZHAN H, LI F, et al. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: Limitations and advances of response assessment (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(4): 26.
- [17] ABDELRAHMAN AM, GOENKA AH, ALVA-RUIZ R, et al. FDG-PET Predicts Neoadjuvant Therapy Response and Survival in Borderline Resectable/Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(9): 1023–1032.e3.
- [18] ITCHINS M, CHUA TC, ARENA J, et al. Evaluation of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Scanning in the Neoadjuvant Therapy Paradigm in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [J]. *Pancreas*, 2020, 49(2): 224–229.
- [19] LEE W, OH M, KIM J, et al. Metabolic tumor burden as a prognostic indicator after neoadjuvant chemotherapy in pancreatic cancer [J]. *Int J Surg*, 2024, 110(7): 4074–4082.
- [20] EVANGELISTA L, ZUCCHETTA P, MOLETTA L, et al. The role of FDG PET/CT or PET/MRI in assessing response to neoadjuvant therapy for patients with borderline or resectable pancreatic cancer: a systematic literature review[J]. *Ann Nucl Med*, 2021, 35(7): 767–776.
- [21] ZHANG Z, GUO S, CHENG C, et al. Integrated 68Ga-FAPI-04 PET/MR in Pancreatic Cancer: Prediction of tumor response and tumor resectability after neoadjuvant therapy[J]. *Clin Nucl Med*, 2024, 49(8): 715–721.
- [22] DE JONG TL, KOOPMAN D, VAN DER WORP CAJ, et al. Added value of digital FDG-PET/CT in disease staging and restaging in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer [J]. *Surg Oncol*, 2023, 47: 101909.
- [23] ONO Y, INOUE Y, ITO H, et al. Analysis of prognostic factors for borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant chemotherapy: the importance of CA19-9 decrease in patients with elevated pre-chemotherapy CA19-9 levels[J]. *HPB*, 2023, 25(1): 100–108.
- [24] LABORI KJ. Short-Course or Total Neoadjuvant Chemotherapy in Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer-Current Status and Future Perspectives [J]. *Front Surg*, 2022, 9: 839339.
- [25] NEWHOOK TE, VREELAND TJ, GRIFFIN JF, et al. Prognosis Associated With CA19-9 Response Dynamics and Normalization During Neoadjuvant Therapy in Resected Pancreatic Adenocarcinoma [J]. *Ann Surg*, 2023, 277(3): 484–490.
- [26] THALJI SZ, ALDAKKAK M, CHRISTIANS KK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for pancreatic cancer: Quality over quantity[J]. *J Surg Oncol*, 2023, 128(1): 41–50.
- [27] MIYAHARA S, TAKAHASHI H, AKITA H, et al. Prognostic Significance of Biologic Factors in Patients with a Modest Radiologic Response to Neoadjuvant Treatment for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancers: Impact of the Combination Index of Sialyl-Lewis Antigen-Related Tumor Markers [J]. *Ann*

- Surg Oncol, 2024, 31(5): 2932–2942.
- [28] KATO H, KISHIWADA M, HAYASAKI A, et al. Role of Serum Carcinoma Embryonic Antigen (CEA) Level in Localized Pancreatic Adenocarcinoma: CEA Level Before Operation is a Significant Prognostic Indicator in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Treated With Neoadjuvant Therapy Followed by Surgical Resection: A Retrospective analysis [J]. *Ann Surg*, 2022, 275 (5): e698–e707.
- [29] NAPOLI N, KAUFFMANN EF, GINESINI M, et al. Ca 125 is an independent prognostic marker in resected pancreatic cancer of the head of the pancreas [J]. *Updates Surg*, 2023, 75(6): 1481–1496.
- [30] GEMENETZIS G, GROOT VP, 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.
- [31] KITAHATA Y, KAWAI M, HIRONO S, et al. Circulating Tumor DNA as a Potential Prognostic Marker in Patients with Borderline–Resectable Pancreatic Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Pancreatectomy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29 (3): 1596–1605.
- [32] 聂宇魁, 余超, 郭勤平, 等. 循环肿瘤 DNA 在消化道肿瘤早期筛查中的研究进展 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2024, 16(2): 201–207.
- [33] 沈硕, 郭世伟, 金钢. 预测胰腺导管腺癌新辅助治疗反应的常用生物标志物 [J]. *中国临床新医学*, 2020, 13 (11): 1077–1083.
- [34] OSHIMA M, OKANO K, SUTO H, et al. Changes and prognostic impact of inflammatory nutritional factors during neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with resectable and borderline resectable pancreatic cancer [J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 423.
- [35] 侯双双, 张革红, 陈路锋, 等. 基于白蛋白的炎性–营养标志物对结直肠癌患者预后评估价值的研究进展 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2024, 16 (2): 208–215.
- [36] SANDINI M, PATINO M, FERRONE CR, et al. Association Between Changes in Body Composition and Neoadjuvant Treatment for Pancreatic Cancer [J]. *JAMA Surg*, 2018, 153(9): 809–815.
- [37] TAKAICHI S, TOMIMARU Y, KOBAYASHI S, et al. Change Impact of Body Composition During Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients with Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Undergoing Pancreatectomy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(4): 2458–2468.

收稿日期: 2024–09–27