

### 胰腺癌的新辅助治疗：新模式？

KIAN-HUAT LIM,<sup>a</sup> EUGENE CHUNG,<sup>b</sup> ADEEL KHAN,<sup>c</sup> DENG FENG CAO,<sup>d</sup> DAVID LINEHAN,<sup>e</sup>  
EDGAR BEN-JOSEF,<sup>b</sup> ANDREA WANG-GILLAM<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Medical Oncology Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA;

<sup>b</sup>Department of Radiation Oncology, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan, USA;

<sup>c</sup>Department of Surgery, Bay Area Medical Center, Aurora Health Care, Marinette, Wisconsin, USA;

<sup>d</sup>Department of Pathology and Immunology, <sup>e</sup>Department of Surgery, and <sup>f</sup>Division of Medical Oncology, Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA

关键词. 胰腺癌•新辅助•边缘可切除化疗•边缘可切除•放化疗

**Disclosures:** Kian-Huat Lim: None; Eugene Chung: None; Adeel Khan: None; Dengfeng Cao: None; David Linehan: Novartis Oncology, Pfizer (RF); Edgar Ben-Josef: None; Andrea Wang-Gillam: None

Section Editors: **Richard Goldberg:** Genomic Health, Lilly (C/A); Myriad, Enzon (RF); Amgen, Bayer, Genentech, sanofi-aventis, (C/A, RF); **Patrick Johnston:** Almac Diagnostics (E); 12 patents (IP); Roche, Chugai Pharmaceuticals, sanofi-aventis (C/A, H); AstraZeneca (H, RF); Pfizer (H); Amgen (RF); Almac Diagnostics (C/A, OI); Fusion Antibodies (OI); **Peter O'Dwyer:** Tetralogic Pharmaceuticals (C/A, OI); PrECOG, Topotarget (C/A); Methylgene, Novartis, Ardea, Exelixis, FibroGen, Incyte, ArQule, GlaxoSmithKline (RF); AstraZeneca (C/A, RF); Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Genentech (RF, H).

Reviewers "A," "B," and "C": None.

(C/A) Consulting/advisory relationship; (RF) Research funding; (E) Employment; (H) Honoraria received; (OI) Ownership interests; (IP) Intellectual property rights/inventor/patent holder; (SAB) Scientific advisory board

After completing this course, the reader will be able to:

1. Discuss the current literature on the neoadjuvant therapies in patients with potentially resectable and borderline resectable pancreatic cancer.
2. Cite the definition of borderline resectable pancreatic cancer as determined by the 2008 AHPBA consensus guidelines.

CME

This article is available for continuing medical education credit at [CME.TheOncologist.com](http://CME.TheOncologist.com).

#### 摘要

由于早期诊断的困难以及对化疗和放疗的高度抵抗，胰腺癌仍然是最致命的癌症之一。已经很清楚即使患者具潜在可切除病灶，仍需要多学科综合治疗，包括化疗和/或放疗以提高手术切除的可能性并减少复发。目前正在尽巨大的努力改善术前分期以确定最佳的手术候选人，并发展各种新辅助或辅助治疗以改善手术的效果。虽然目前尚未有研究对新辅助与辅助治疗的获益进行直接比较，但越来越多

的证据表明，新辅助治疗很可能使一部分患者受益，特别是几乎肯定无法获得完全手术切除的、具有边缘可切除性病灶的患者。在本文中，我们回顾了新辅助化疗和化放疗的文献和理论基础，以及其潜在的局限性和注意事项。同时，我们也综述了新辅助治疗后的病理发现以及伴随新辅助治疗可能出现的潜在手术并发症。 *The Oncologist* 2012;17:192-200

Correspondence: Andrea Wang-Gillam, M.D., Ph.D., Division of Oncology, Campus Box 8056, Washington University School of Medicine, 660 South Euclid Avenue, St. Louis, Missouri 63110, USA. Telephone: 314-362-5740; Fax: 314-362-7086; e-mail: [awang@dom.wustl.edu](mailto:awang@dom.wustl.edu) Received August 8, 2011; accepted for publication November 7, 2011; first published online in *The Oncologist Express* on January 16, 2012. ©AlphaMed Press 1083-7159/2012/\$40.00/0 <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0268>

## 前言

胰腺癌在美国男性和女性中均为第四位导致癌症相关死亡的肿瘤。胰腺癌患者的5年生存率仍在5%以下<sup>[1]</sup>。迄今为止,病灶局限的患者进行手术切除原发肿瘤和区域淋巴结为唯一的治愈机会。不幸的是,在发现病灶时仅有15%~20%的胰腺癌患者被认为可手术切除,而大多数接受治愈性手术切除的患者将最终死于局部复发或远处转移<sup>[2,3]</sup>。

导致手术切除胰腺癌不良转归的主要因素至少有两个:(a)目前的影像学技术无法区分真正的局限性病灶与存在术前微转移灶;(b)缺乏对微转移病灶有效的治疗药物。事实上,研究表明,进行病灶不完全切除的患者的生存期与手术无法切除的局部晚期肿瘤经放化疗治疗者的相同。现在越来越多的关注集中于新辅助化疗和/或放疗,以提高手术切除率和长期生存。本文介绍了新辅助方法的基本原理和新辅助治疗可切除胰腺癌患者的重要临床试验,同时讨论了新辅助治疗后的病理发现与新辅助治疗相关的手术顾虑。

## 新辅助治疗的基本原理

新辅助治疗的基本原理产生于肿瘤的辅助治疗方法。在过去的几年中,三项关于胰腺癌的大型随机III期临床试验报道了通过化疗或放化疗实现辅助治疗的获益。在胃肠道肿瘤 Charite Onkologie 临床研究(CONKO)-001试验中,368位经历R0或R1手术切除的患者被随机分配到严格观察组或六个周期的吉西他滨给药组<sup>[4]</sup>。经中位53个月的随访,发现与观察组相比,吉西他滨组患者具有较高的中位无病生存期(DFS)(13.4个月 vs. 6.9个月;  $p < 0.001$ ),但两组的中位总生存期(OS)无明显差异(吉西他滨组22.1个月 vs. 观察组20.2个月,  $p = 0.06$ )。作者认为中位OS缺乏差异的事实是由于几乎所有观察组患者在复发后接受吉西他滨或其他化疗。CONKO-001试验的最终结果发表在2008年美国临床肿瘤学会年会上。通过意向性治疗分析,接受6个月( $n=179$ )吉西他滨辅助治疗的患者与观察组( $n=175$ )患者相比在DFS(13.4个月 vs. 6.9个月,  $p < 0.001$ )、中位生存期(22.8个月 vs. 20.2个月,  $p = 0.006$ )、3年生存率(36.5% vs. 19.5%)及5年生存率(21% vs. 9%)均有优势<sup>[5]</sup>。这些结果支持吉西他滨在胰腺癌辅助治疗中的作用。

由放疗肿瘤学组-9704执行的前瞻性随机试验中,

451例患者进行手术切除,重要的是,那些无放射学证据存在持续病灶或复发灶者被随机分配到接受氟尿嘧啶或吉西他滨滴注辅助化疗3周,然后行氟尿嘧啶为基础的放化疗,此后再化疗12周。两组之间的生存期无统计学意义的差异(吉西他滨 vs. 氟尿嘧啶,中位生存期20.5个月 vs. 16.9个月;  $p = 0.9$ )<sup>[6]</sup>。

最后,在胰腺癌欧洲研究小组(ESPAC)-3试验中,1088名接受胰腺切除的患者随机分为接受六个周期的氟尿嘧啶和亚叶酸( $n=551$ )或吉西他滨( $n=537$ )辅助治疗。在两年的随访中,虽然吉西他滨具有较低副作用,吉西他滨或氟尿嘧啶+亚叶酸辅助治疗却显示类似的中位OS(23.6个月 vs. 23.0个月,  $p=0.39$ )和中位无进展生存期(14.3个月 vs. 14.1个月)<sup>[7]</sup>。ESPAC-3试验表明,氟尿嘧啶和亚叶酸可作为吉西他滨的替代方案用于辅助治疗。

在完成了手术切除和辅助化疗和/或放疗的患者,全身复发的风险可高达77%<sup>[6]</sup>。此外,在这三项研究中生存转归相似,反映了辅助方法的益处,至少基于这些方案,可能已达到一个平台。毫无疑问,其他各种组合的化疗药物和靶向药物目前正在研究,并有可能在未来改善手术转归。与此同时,几个基本理论提倡在根治性切除手术前使用化疗和/或放化疗:

(a)辅助治疗的开始经常被延误,原因在于手术后的恢复不足,尤其接受Whipple术式切除胰头肿瘤的患者。这样的延迟很容易通过术前治疗得以避免。此外,当术前给药时,进行全剂量的化疗和/或放疗的机会要高得多。例如,90%~100%的患者手术前能够完成所有吉西他滨为基础的新辅助治疗计划<sup>[8-10]</sup>,而只有62%的患者在CONKO-001试验中能按计划接受吉西他滨的辅助治疗,碍于伤口愈合不良或其他术后并发症<sup>[4]</sup>。

(b)新辅助治疗提供了一个观察窗,区分围手术期存在或进展的远处转移患者,避免进行非治愈性的大型手术。

(c)新辅助治疗可能使边界可切除病灶降期并提高R0切除率。

## 新辅助放疗

新辅助治疗已被证实对其他类型的肿瘤有效,它从三十年前开始被评估用于胰腺癌治疗。在上世纪80年代,Ishikawa等人报道了一项回顾性研究,比较了23例放射学评估可切除胰腺癌患者接受新辅助放疗(共50Gy)

和 31 例只接受手术切除的患者。两组根治性胰十二指肠切除率非常相似 (74% vs. 61%)。然而, 接受术前放疗的患者有更好的 1 年生存率 (75% vs. 43%), 主要是由于较低的局部复发, 但由于前者的肝转移发生率较高, 两组具类似的 3 年、5 年生存率 (分别为 8% vs. 32% 和 22% vs. 26%)<sup>[11]</sup>。尽管有许多局限性, 但从 1988 年至 2003 年的监测、流行病学和最终结果 (SEER) 数据库的回顾性分析显示, 术前接受放疗治疗的患者有生存获益<sup>[12]</sup>。

### 新辅助化疗和放化疗

支持新辅助放化疗的证据是从过去二十年进行的数项 II 期临床试验中建立的。最具影响力的系列研究也许来源于 MD Anderson 癌症中心 (MDACC) (表 1)。在 6 项发布的 II 期临床试验中, “可切除” 肿瘤的定义保持一致, 手术技巧也一致。这一系列的试验提供了一个独特的框架, 以了解每个试验的背景和递增的变化。总体而言, 这些研究表明与历史数据相比, 完成辅助放化疗而且在再分期时没有进展的患者有更大的几率实现 R0 切除。更重要的是, 相比没有接受手术切除的患者这可以转变为一个更高的中位和总生存期。但是, 应注意在 MDACC 进行了大量血管切除。回顾 132 位通过新辅助放化疗连续治疗的患者, 有 43% 在胰十二指肠切除术时需要血管切除和重建<sup>[13]</sup>。作者承认在 MDACC 可能被视为 “可切除” 的肿瘤在其它许多中心可能不被认为是可以被切除的。

虽然联合放化疗已经表明可以改善局部控制, 但它并不能有效地降低远处转移, 这可能是由于接受放疗的患者对细胞毒性药物的耐受性较低。因此, 单独的新辅助化疗可能会允许给予更高剂量的细胞毒性药物, 理论上可以更有效的消除远处的微转移并有可能改善长期预后。迄今为止, 还没有比较新辅助化疗与联合放化疗的研究。其他一些研究机构的研究表明联合或不联合放疗的新辅助化疗可以改善切除率和生存率 (表 2)。

必须承认, 在解释这些新辅助治疗临床试验数据时至少有两个注意事项: 第一, 大多数文献中使用的可切除性的定义是不一致的并经常难以解释, 这导致了不同的试验结果进行比较的困难性。此外, 在一个机构被认定 “可切除” 同时需行静脉切除术的病例,

在另一个机构可能被认定 “边缘可切除” 或甚至 “不可切除”。另一个需要注意的是, 随着时间的推移我们对胰腺癌进行正确分期的能力发生了变化, 从而导致潜在的分期改变。在一些早期的临床试验中, 获得组织学诊断并确定手术可切除性的方法包括剖腹探查术<sup>[14, 15]</sup>。随着时间的推移, 诊断性和分期的剖腹探查减少, 而超声内镜和计算机断层扫描 (CT) 的应用增加。利用改进的 CT、磁共振成像扫描和正电子发射断层扫描 (PET)-CT, 研究者们更具备判断肿瘤是否可切除、是否为局部晚期甚至是否转移的能力。任何通过改进的治疗方案和新的化疗药物所得到的生存获益可能仅仅是分期改变的结果。例如, 即使在 MDACC 的 II 期临床试验中, 随时间推移的中位生存期改善的趋势的可能是由于对患者人群进行了更好的选择。

### 可切除、边缘可切除和局部晚期病灶的外科定义

多层三维 (3-D) CT 重建是目前术前胰腺癌分期的首选模式。用于胰腺癌术前的 CT 对不可切除病灶具有高预测值 (90%~100%), 对可切除病灶有稍低的预测值 (76%~90%)。一个全面的影像学评估包括注意远处转移病灶的存在与否, 以及肿瘤与肠系膜上静脉和门静脉及其分支、肠系膜上动脉、腹腔干、肝动脉和胃十二指肠动脉的关系。基于影像学的结果胰腺癌可以分为可切除、边缘可切除或不可切除 (局部晚期或转移性)。然而, 近年来这些术语的模糊性产生了很大的争议, 可能由于文献报道的试验之间存在不确定的差异, 使试验数据之间很难比较。2008 年 1 月, 美国肝胆协会 (AHPBA) 召开了一次关于可切除和边缘可切除胰腺癌共识研讨会, 旨在清晰的定义可切除和边缘可切除胰腺癌, 并评论了这些病变的手术治疗、新辅助治疗和辅助治疗的适应症与禁忌症 (表 3)<sup>[16]</sup>。

多达三分之一的明显可切除胰腺癌的患者在手术时发现转移性病灶。这归因于 CT 发现小体积转移性病灶的低灵敏度。这导致了外科医师采用腹腔镜用于部分经选患者, 作为术前分期的方法之一, 以避免不必要的剖腹手术带来的相关并发症。已经发现了一些预测因子以优化分期性腹腔镜检查应用于部分明显可切除胰腺癌: (a) 胰头肿瘤 >3 厘米; (b) 胰体和胰尾肿瘤; (c) 基于上述 CT 参数的可切除性仍不明确; (d) CA19-9 水平 >100U/mL。分期性腹腔镜也可被用

表 1. MD Anderson II 期实验

研究	日期	患者例数	化疗	放疗	采取手术治疗	所有切除的患者	血管切除	中位生存期 All/R/UR	总生存期 All/R/UR	切除术后局部复发	切除术后远处转移	切除术后肝脏转移	RO 切除	淋巴结阳性
88-004 [39]	1992	28	5-FU 300 mg/m <sup>2</sup> 5 d/wk CI	50.4 Gy ± IORT (10–20 Gy)	82%	35%	24%						83%	29%
93-007 [40]	1998	35	5-FU 300 mg/m <sup>2</sup> 5 d/wk CI	30 Gy ± IORT (10–15 Gy)	77%	57%	50%	—/25 月/7 月	—/23%/0% (3 年)	5%	65%	50%	90%	65%
95-224 [41]	2002	37	紫杉醇 60 mg/m <sup>2</sup> 周 x 3	30 Gy ± IORT (10–15 Gy)	71%	57%	35%	12 月/19 月 /10 月	14%/28%/0% % (3 年)	0%	84%	79%	68%	53%
98-020 [27]	2008	86	Gem 400 mg/m <sup>2</sup> 周 x7	30 Gy	85%	74%	20%	22.7 月/34 月/7.1 月	27%/36%/0% % (5 年)	11% <sup>a</sup>	59% <sup>a</sup>	23%	89%	38%
01-341 [26]	2008	90	Gem 750 mg/m <sup>2</sup> 和 Cis30 mg/m <sup>2</sup> 每 2wk(s) x4, 之后 Gem 400 mg/m <sup>2</sup> 放射治疗期 间	30 Gy	69%	66%	37%	17.4 月/31 月/10.5 月		25% <sup>a</sup>	73% <sup>a</sup>		96%	58%

<sup>a</sup>首次复发病灶。

缩略语: 5-FU,5-氟尿嘧啶; All/R/UR, 总计/切除/未切除; CI, 连续输注; Cis, 顺铂; d, 天(s); Gem, 吉西他滨; Gy, 戈[瑞]; IORT, 术中放疗; wk(s), 周(s)。

表 2. 其他主要新辅助试验

研究	机构	日期	患者	化疗	RT	可切除/不可切除	进行手术%	总计切除患者%	中位生存期 All/R/UR	总生存期 All/R/UR	切除术后局部复发	切除术后远处转移	切除术后肝转移	RO 切除
Hoffman 等 <sup>[42]</sup>	Fox Chase	1995	34	5-FU 1g/m <sup>2</sup> /d*4 天 d2–5 及 d29–32; 丝裂霉素 C 10mg/m <sup>2</sup> d2	50.4Gy	可切除/ 不可切除	76%	33%	—/45 月/—	—/40%/—	9%	45%	45%	91%
Hoffman 等 <sup>[43]</sup>	ECOG	1998	53	5-FU 1g/m <sup>2</sup> /d*4 天 d2–5 及 d29–32; 丝裂霉素 C 10mg/m <sup>2</sup> d2	50.4Gy	可切除/ 边缘性	77%	45%	10.9 月/15.7 月/—	—/27%/— (2 年)	13%	79%	50%	67%
Magnin 等 <sup>[44]</sup>	法国	2003	32	5-FU 650 mg/m <sup>2</sup> CI d1–5及d21–25 伴Cis 推注80 mg/d/m <sup>2</sup> d2 及 d22	15 Gy x2 分割过程; 或 45Gy	可切除/ 边缘性		59%	16 月/30 月 /—	37%/59%/ —(2 年)				
Ohigashi 等 <sup>[45]</sup>	日本	2005	19	5-FU 3g/12 术前;术 后 5-FU 125 mg/d 直接 CI*28 天; 5-FU 500 mg/d 3 天伴 RT*2 周期	分割过程 24Gy 术前, 36 Gy 术后	可切除/ 边缘性	89%	79%	—/62 月/—	—/53%/— (3 年)	13%	27%	7%	80%
SFRO-FFCD 97-04 <sup>[46]</sup>	法国协 作组	2006	41	5-FU 300 mg/m <sup>2</sup> CI 5d/wk d1–5 及 d29–33; Cis 20 mg/m <sup>2</sup> 推注 d1–5 及 d29–3	50 Gy	可切除/ 边缘性	89%	63%	9.5 月 /11.7 月/—	20%/32%/ 0%(2 年)	4%	58%	31%	80%
Talamonti 等 <sup>[47]</sup>	美国多 机构	2006	20	Gem 1000 mg/m <sup>2</sup> d1 及 d8*3 周期; 周期 2 d1, d8 和 d15 伴 RT	36 Gy	可切除/ 边缘性	100%	85%	—/26 月/—	—/61%/— (2 年)	12%	47%		94% (所有 患者)
Ohigashi 等 <sup>[8]</sup>	日本	2009	38	Gem 1000 mg/m <sup>2</sup> /wk 3/4wk(s)*3 周期;辅助 性 5-FU 125 mg/d*28 天直接 CI	50 Gy	可切除/ 边缘性	91%	82%	32 月 /—/13 月	41%/53%/ 0% (5 年)	6%	32%	13%	97%
Palmer 等 <sup>[9]</sup>	英国	2007	A 组: 24  B 组: 26	Gem 1000 mg/m <sup>2</sup> /wk*6 周期  Gem 1000 mg/m <sup>2</sup> +Cis 50mg/m <sup>2</sup> 每周		可切除/ 边缘性	96%  85%	38%  70%	13.6 月/28.4 月/8.6 月	52%/77.8 %/22.2%( 1 年)				
Heinrich 等 <sup>[10]</sup>	瑞士	2008	28	Gem 1000 mg/m <sup>2</sup> +Cis 50mg/m <sup>2</sup> 每 2 周*4 周期		可切除	93%	80%	— /19.1 月 /—		46%	46%	21%	

缩略语: 5-FU, 5-氟尿嘧啶; All/R/UR, 总计/切除/未切除; CI, 连续输注; Cis, 顺铂; d, 天; ECOG, 东部肿瘤协作组; Gem, 吉西他滨; Gy, 戈瑞; RT, 放疗; SFRO-FFCD, 放射肿瘤学和胃肠道癌症基金会。

于局部晚期不可切除胰腺癌患者，排除未被发现的转移性病灶以优化治疗方案的选择。

### 对于边缘可切除胰腺癌的新辅助治疗

首先由 Varadhachary 等在 2006 年定义，后来在 2008 年被美国国家综合癌症网络 (NCCN) 指南采用，边缘

可切除胰腺癌是一种由 CT 检查结果所定义的独特的疾病亚群，跨越了可切除和局部晚期疾病的定义<sup>[17, 18]</sup>。边缘可切除性疾病的患者带来一个难题，由于其低 R0 切除率（如果立即进行手术治疗），但非手术疗法治愈的几率又非常渺茫。一个经常被引用的新辅助治疗的优势为有潜力使边缘可切除胰腺癌患者降期，从而提

表 3. 2008 年 AHPBA/ SSO / SSAT 对可切除、边缘可切除及不可切除胰腺癌的共识定义

	可切除	边缘性	不可切除
SMV 和门静脉	肿瘤未累及, 血管周围具清晰脂肪层	邻接、包绕、或短节段静脉闭塞	闭塞, 血栓形成, 或包绕延伸几厘米
SMA	肿瘤未累及, 动脉周围具清晰脂肪层	肿瘤邻接 < 180 度	肿瘤邻接 > 180 度 (包绕) 或动脉血栓形成
腹腔干	未累及	未累及腹腔干; 肝总动脉的短节段包绕或邻接可能进行切除或重建	腹腔干邻接或包绕表明不可切除性
切除区外累计淋巴结或存在远处转移	无	无	表明不可切除性

缩略语: AHPBA, 美国肝胆协会; SMA, 肠系膜上动脉; SMV, 肠系膜上静脉; SSAT, 消化道外科协会; SSO, 肿瘤外科学会。

高 R0 切除的机率。由于在公布的临床试验中可切除和边缘可切除患者的入选标准不一致性, 这种说法的真实性很难确定。可切除胰腺癌的前瞻性新辅助试验综述总结在表 4 中。

在这五项试验中边缘可切除肿瘤行手术切除患者的比例从 33%~64% 不等。虽然五个试验中只有三个指定血管切除, 但切除率高达 64%<sup>[19]</sup>。更有趣的是, 在全部研究中 R0 切除率很高, 为 87%~100%。虽然病例数不多, 但显示了较好的潜力使边缘可切除肿瘤降期达到 R0 切除。

MDACC 的 Katz 等人回顾性综述边缘可切除胰腺癌新辅助治疗获益<sup>[20]</sup>。1999 年至 2006 年间, 2 454 中的 160 (7%) 个边缘可切除病灶患者被安排接受 2~4 个月的新辅助化疗, 随后放疗联合 5-氟尿嘧啶 (5-FU)、吉西他滨、卡培他滨或紫杉醇。重新分期 CT 在治疗过程中每 2 个月进行一次, 完成后 4~6 周确定准确性。在这一段治疗时间中肿瘤进展或体能状况下降的患者被排除在手术之外。125 位患者 (78%) 完成了再分期, 79 位 (125 的 63%) 患者进行了手术, 66 位 (125 的 53%) 患者接受了胰十二指肠切除术。所有 160 例边缘可切除病灶患者中位生存期为 18 个月, 5 年生存率为 18%。更重要的是, 相比 94 个未切除患者 13 个月的中位生存期, 66 位完成了包括手术在内所有治疗的患者有 40 个月更好的中位生存期和 36% 的 5 年生

率。在新辅助治疗期间有更大病理缓解或血清 CA19-9 水平下降的患者具有更好的 OS。然而, 最终有 59% 的切除患者复发, 45% 的患者在远处的器官复发, 如肺、肝或骨, 9% 在胰床复发, 11% 在腹膜或区域淋巴结复发。中位至复发时间为 24 个月, 这表明需要提高新辅助治疗的疗效。

### 新辅助治疗后胰十二指肠切除的手术并发症

胰十二指肠切除与高病损率 (30%~60%) 相关。胰腺癌新辅助治疗的最大的问题是它增加了围手术期并发症的风险。据推测, 新辅助治疗对病人伤口愈合的不利影响, 使伤口感染、吻合口瘘、腹腔脓肿、死亡等并发症的风险较高。然而, 该联系目前尚未在临床研究中发现。

Varadhachary 等在 2008 年进行了胰头腺癌术前放疗 (吉西他滨, 顺铂和放疗) 及术前吉西他滨联合顺铂化疗后行胰十二指肠切除术的 II 期临床试验。在 90 例患者中, 有 52 例接受了胰十二指肠切除术。无围手术期死亡, 5 位 (9.6%) 患者产生了严重并发症, 包括复苏成功的术中心脏骤停 (n=1), 需再手术的伤口血肿 (n=1), 吸入性肺炎和中心静脉导管感染败血症 (各 n=1) 和胆道吻合口瘘 (n=1)。没有临床意义的胰漏发生。Evans 等同样在 2008 年在其综述中报道了严重并发症发生率为 9%, 64 例 (86 例入组) 患

表 4. 边缘性可切除胰腺癌的新辅助试验

研究	日期	患者	切除性	化学疗法	放射疗法	切除患者	血管重建	中位生存 AII/R/UR	总生存期 AII/R/UR	R0 切除
Mehta 等 [48]	2001	15	边缘性	5-FU 250 mg/m <sup>2</sup> /d PVI	50.4–56 Gy	60%		—/30 月/8 月		100%
Massucco 等 [49]	2006	28	18 例边缘 10 例不可切除	(1) Gem 50–100 mg/m <sup>2</sup> 2 x 每周 5 wk(s); (2) Gem + 奥沙利铂	45 Gy	39% 边缘性	38%	15.4 月/ >21 月/月	15.4%/52.5%/0% (2 年,所有患者)	87% (所有患者)
Small 等 [50]	2008	39	16 例可切除, 9 例边缘, 14 例不可切除	Gem 1000 mg/m <sup>2</sup> d1 和 d8 x3 周期; 在周期 2 期间 Gem d1, d8, 和 d15 伴放疗	36 Gy 以 2.4 Gy 分割	33% 边缘性			76%边缘性 (1 年)	94% (所有患者)
Patel 等 [19]	2011	17	边缘性	Gem 750 mg/m <sup>2</sup> 和多西紫杉醇 30 mg/m <sup>2</sup> d4 和 d11, 卡培他滨 750 mg/m <sup>2</sup> 2 x 每天 d1–d14 之后 5-FU 225 mg/m <sup>2</sup> 伴 IMRT	IMRT 50 Gy 于大病灶, 45 Gy 于微病灶	64%	22%	15.64 月 /—/—		89%
Stokes 等 [51]	2011	40	边缘性	卡培他滨 1 g 早上, 2 g 晚上 伴放疗	50.4 Gy	40%	58%	12 月/23 月/—	25%/44%/13% (13 月)	88%

缩略语: 5-FU, 5-氟尿嘧啶; AII/R/UR, 全部/可切除/不可切除; d, 天; Gem, 吉西他滨; Gy, 戈瑞; IMRT, 强度调控放射治疗; wk(s), 周(s)。

者经过术前吉西他滨为基础的放化疗后接受胰十二指肠切除。并发症包括胰漏 (n=1), 需经皮引流的腹腔无菌性积液 (n=2), 胆漏 (n=1), 术后的消化道出血 (n=1), 乳糜性腹水 (n=1) (表 5)。在这些研究中所描述的病损率和死亡率与高容量中心的胰腺癌行常规胰十二指肠切除术的相近, 表明新辅助治疗后的手术是安全的。

### 新辅助治疗后病理学评价

在文献中, 目前只有少数研究新辅助治疗在胰腺导管腺癌的病理变化。MDACC 最近的一份报告表明, 新辅助治疗以后, 美国癌症联合委员会 (AJCC) 治疗后病理分期和淋巴结状态为 PFS 和 OS 的独立预后因素, 而肿瘤的分级和切缘状态对无病生存率和 OS 为独立因素 [21]。

与新辅助治疗相关的细胞学变化包括胞质肿胀、空泡化、胞质变淡、嗜酸性粒细胞增多、核增大、多核、核形怪异、着色过度、核固缩及核碎裂。存活的肿瘤细胞是那些保存完整形态的, 包括核或胞质肿胀, 多核或胞质空泡化。无活性的肿瘤细胞是形态怪异、染色深的、固缩的或碎裂的细胞核, 通常与明显肿胀、空泡、或深的嗜酸性粒细胞性胞质相关。放化疗典型诱导肿瘤内部及周边组织的间质纤维化, 使难以准确测量肿瘤的大小。在 61 例接受新辅助治疗的切除标本中平均纤维化水平 (定义为纤维化占肿瘤区的百分比) 是 73%, 显著高于 55 例没有接受此治疗的患者, 其纤维化水平为 38% ( $p < 0.0001$ ) (未发表数据)。

### 目前新辅助治疗的限制

迄今为止, 尚无精心设计、随机对照的研究直接比较新辅助治疗后切除与直接手术切除、或比较新辅助治疗与辅助治疗。最近, 一个包括 111 个研究、4394 例患者的大型荟萃分析表明, 初始可切除病灶接受新辅助或辅助治疗, 在手术切除率和中位生存期之间没有发现任何差异 [22]。研究表明, 大约有三分之一诊断为不能切除的患者, 在接受新辅助治疗特别是联合方案后能够成功切除病灶。此外, 切除后的中位生存期与可切除病灶患者相近 [22], 这也与另一个较小的荟萃分析结果 [23] 相符, 支持了新辅助治疗对部分胰腺癌患者的降期能力。由于可切除病灶患者采用新辅助治疗或辅助治疗的方法一般会出现类似的结果, 因此这两种方法的选择必须个体化, 并由多学科团队决定。直接手术切除应考虑应用于以下患者: (a) 胃出口梗阻, (b) 未能通过胆道支架得到缓解的梗阻性黄疸, (c) 无法获得可明确诊断的标本, (d) 术前相对较好的体能状况, (e) 预计可从手术中满意恢复, 这将可能令辅助治疗及时及全剂量给予。与肿瘤内科医生和外科医生经过详细讨论后的病人的偏好与选择, 在做最后决策时也应该是一个考虑的因素。

目前, 已经开展了一项多中心、前瞻性随机 II 期临床研究比较先行手术切除与顺铂联合吉西他滨的新辅助放化疗后再行手术切除治疗局部可切除或潜在可切除胰腺癌 [24]。另一项 III 期临床研究 (NEOPAC) 试图解决增加了奥沙利铂与吉西他滨的新辅助治疗, 是否将会提高接受辅助吉西他滨治疗的患有可切除胰腺癌

表 5. 新辅助治疗后的胰十二指肠切除手术并发症

	进行胰十二指肠切除的患者	延误手术 >8 星期	围手术期死亡病例	严重并发症, <sup>a</sup> <i>n</i> (%)	胰漏, <i>n</i>	胆漏, <i>n</i>	需要干预的腹腔积液, <i>n</i>	术中失血(mL)	中位住院时间(天)
Breslin 等 2001 <sup>[13]</sup>	132		2					1,281	13
Evans 等 2008 <sup>[27]</sup>	64	10 (16%)	1	6 (9%)	1	1	2		
Varadhachary 等 2008 <sup>[26]</sup>	52	8 (15%)	0	5 (9.6%)	0	1	0	675	10
Heinrich 等 2008 <sup>[10]</sup>	24		0		1			736	16

<sup>a</sup>严重并发症: 定义为III级或更高的基于有效分类系统的手术并发症。等级I和等级II并发症描述为轻微偏离正常术后过程, 而III级并发症需要局部的 (IIIA) 或整体的 (IIIB) 麻醉干预。IV级并发症需要ICU治疗而V级意味着病人死亡<sup>[52,53]</sup>。  
缩略语: *n*, 患者数。

患者的 PFS<sup>[25]</sup>。更重要的是, 缺乏有效的化疗或靶向药物, 可以解释目前新辅助或辅助治疗所带来的相对有限的生存期改善。由 MDACC 公布的两个以吉西他滨为基础的研究中, 约有 60% 的切除后患者在中位时间只有 8~13 个月时, 发生远处器官复发<sup>[26,27]</sup>。不管怎样, 新辅助治疗提供了一种方法, 有助于选择可能最大受益于根治性切除的患者。另一方面, 在新辅助治疗中病情迅速进展的患者可避免不必要的手术。最近 FOLFIRINOX (奥沙利铂, 伊立替康, 亚叶酸钙和 5-FU) 在治疗转移性胰腺癌中被证明优于吉西他滨, FOLFIRINOX 组中位 OS 为 11.1 个月对比吉西他滨组 6.8 个月 ( $p < 0.001$ ) 以及中位 PFS 为 6.4 个月对比 3.3 个月 ( $p < 0.001$ ), 虽然 FOLFIRINOX 导致较高的毒性<sup>[28]</sup>。尽管是高度推测的, 但新辅助 FOLFIRINOX 化疗对经选择的具有良好体能状态的患者可能改善其手术转归。

## 展望

癌症治疗已经进入了分子时代。由于其在特定患者人群的耐受性和高疗效, 靶向治疗方法给许多癌症的治疗带来了希望。对局部晚期或转移性胰腺癌患者, 与吉西他滨单药相比, 吉西他滨加表皮生长因子受体抑制剂——埃罗替尼, 带来了适度但有统计学意义的中位 OS (6.2 个月 vs. 5.9 个月, 风险比  $p=0.038$ ) 与 PFS (3.75 个月 vs. 3.55 个月,  $p=0.004$ ) 的改善<sup>[29]</sup>。然而, 在吉西他滨联合埃罗替尼的基础上再加入贝伐珠单抗没有发现进一步的获益<sup>[30,31]</sup>。对于晚期胰腺癌患者, 联合使用吉西他滨和其他靶向药物如贝伐珠单抗<sup>[32]</sup>, 西妥昔单抗<sup>[33]</sup>, 或两者<sup>[34]</sup>和阿西替尼<sup>[31]</sup>并不优于单药吉西他滨。靶向治疗胰腺癌令人失望的结果,

没有使胰腺癌领域的研究人员气馁, 而是启发他们研究可能与肿瘤发生有关的其他分子靶标, 如 PI3K、Hedgehog、金属蛋白酶和其他<sup>[35]</sup>。目前由美国外科学会肿瘤学组 (ACOSOG Z5041) 进行的 1 项多中心 II 期临床试验正在研究对可切除胰腺癌患者使用吉西他滨联合厄洛替尼的新辅助或辅助治疗的益处。另一项 II 期临床试验 (NCT00460174) 旨在探讨新辅助吉西他滨、贝伐珠单抗和放射治疗的效果。基于治疗转移性胰腺癌取得令人鼓舞的疗效, FOLFIRINOX 作为新辅助治疗正在由肿瘤学家进行讨论<sup>[28]</sup>; 然而, 治疗相关的毒性对这种方案在新辅助治疗的应用提出了挑战。

此外, 正在探索对胰腺癌新领域的靶向治疗, 其中包括调节肿瘤微环境、改善药物输送、增强抗肿瘤免疫反应、靶向肿瘤干细胞。现在, 人们越来越认识到, 胰腺癌化学耐药性大大归功于保护性结缔组织增生的存在、肿瘤周围的低血管基质, 这主要是由从肿瘤细胞到微环境的旁分泌 Hedgehog 信号来驱动的。通过 IPI-926 (Sonic-Hedgehog 信号通路的小分子抑制剂) 治疗, 抑制基质肌纤维母细胞的增殖、改善局部血供, 并极大地提高吉西他滨在小鼠模型肿瘤中的分布<sup>[36]</sup>。在另一项研究中, 联合使用吉西他滨和 CD40 激动剂增强了 T 细胞的杀瘤活性, 相比单独使用吉西他滨的历史数据, 少数患者表现出良好的临床反应<sup>[37]</sup>。

改进的放射治疗方式例如调强放射治疗 (IMRT) 有最大限度地减少毒性、允许更高剂量的同步化疗、减少术后并发症的优点。一项 II 期临床试验最近已在密歇根大学进行, 通过积极呼吸控制和目标运动管理, 使 IMRT 提供一个高剂量的辐射, 50 Gy 进行 25

次分割,同时使用全剂量的吉西他滨 1000mg/m<sup>2</sup>。患者将接受 6 个周期的诱导 FOLFIRINOX,之后进行同步放疗和额外 2 个周期的吉西他滨。完成新辅助治疗后,患者将被评估手术切除的可能性。IMRT 的应用限制了联合使用全剂量吉西他滨与同步放疗带来的显著毒性,并已在密歇根大学进行的一项几乎完成了的治疗局部不可切除患者 I/II 期临床试验中被评估。

虽然还不成熟,新的诊断方法如循环肿瘤细胞检测和肿瘤样本的基因表达谱分析,可能允许对病人根据转移和侵袭的风险进行分层,这有可能帮助区分最有可能受益于新辅助疗法或直接手术的患者。

## 新辅助治疗的未来

在初次诊断时可切除胰腺癌仅占患者的 15%~20%,很明显单纯手术切除是不够的。更有效的化疗或靶向药物的开发显然是真正提高本病预后的关键。同时,许

多结合新靶向药物的新辅助治疗研究正在进行中,其结果将继续影响未来实践。因此,应鼓励可切除或边缘可切除胰腺癌患者参加临床试验。同时,新辅助治疗前后的局部病灶的影像技术的完善和成像标准的标准化,对更好地明确真正可手术的候选人是必不可少的。

此时,新辅助治疗方法的主要益处在于,一旦获得更有效的方案,可能使边缘可切除病灶降期、甚至一小部分的局部晚期胰腺癌病例可提高 R0 切除和生存率<sup>[21,38]</sup>。

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Data analysis and interpretation:** Kian-Huat Lim, Eugene Chung, Adeel Khan, Andrea Wang-Gillam

**Manuscript writing:** Kian-Huat Lim, Eugene Chung, Adeel Khan, Dengfeng Cao, Andrea Wang-Gillam

**Final approval of manuscript:** Kian-Huat Lim, Eugene Chung, Adeel Khan, Dengfeng Cao, David Linchan, Edgar Ben-Josef, Andrea Wang-Gillam

## REFERENCES

- Howlander NNA, Krapcho M, Neyman N et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2011.
- Griffin JF, Smalley SR, Jewell W et al. Patterns of failure after curative resection of pancreatic carcinoma. *Cancer* 1990;66:56–61.
- Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000;4:567–579.
- Oettle H, Post S, Neuhaus P et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: A randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:267–277.
- Neuhaus P, Riess H, Post S et al., Deutsche Krebsgesellschaft (CAO/AIO). CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 2008; 26:abstr LBA4504.
- Regine WF, Winter KA, Abrams RA et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1019–1026.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1073–1081.
- Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H et al. Feasibility and efficacy of combination therapy with preoperative full-dose gemcitabine, concurrent three-dimensional conformal radiation, surgery, and postoperative liver perfusion chemotherapy for T3-pancreatic cancer. *Ann Surg* 2009;250:88–95.
- 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. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2088–2096.
- 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. *Ann Surg* 2008;248:1014–1022.
- Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S et al. Is the long-term survival rate improved by preoperative irradiation prior to Whipple's procedure for adenocarcinoma of the pancreatic head? *Arch Surg* 1994; 129:1075–1080.
- Stessin AM, Meyer JE, Sherr DL. Neoadjuvant radiation is associated with improved survival in patients with resectable pancreatic cancer: an analysis of data from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1128–1133.
- Breslin TM, Hess KR, Harbison DB et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol* 2001;8:123–132.
- Coia L, Hoffman J, Scher R et al. Preoperative chemoradiation for adenocarcinoma of the pancreas and duodenum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:161–167.
- Pilepich MV, Miller HH. Preoperative irradiation in carcinoma of the pancreas. *Cancer* 1980; 46:1945–1949.
- Vauthey JN, Dixon E. AHPBA/SSO/SSAT Consensus Conference on Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: rationale and overview of the conference. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:1725–1726.
- Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1035–1046.
- NCCN. Pancreatic adenocarcinoma. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2008.
- Patel M, Hoffe S, Malafa M et al. Neoadjuvant GTX Chemotherapy and IMRT-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2011;104:155–161.
- Katz MH, Pisters PW, Evans DB et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg* 2008;206:833–846; discussion 846–848.
- Estrella JS, Rashid A, Fleming JB et al. Post-therapy pathologic stage and survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma treated with neoadjuvant chemoradiation. *Cancer* 2011 [Epub ahead of print].
- Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 2010;7:e1000267.
- Laurence JM, Tran PD, Morarji K et al. A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2011;15:2059–2069.
- Brunner TB, Grabenbauer GG, Meyer T et al. Primary resection versus neoadjuvant chemoradiation followed by resection for locally resectable or potentially resectable pancreatic carcinoma without distant metastasis. A multi-centre prospectively randomised phase II-study of the Interdisciplinary Working Group Gastrointestinal Tumours (AIO, ARO, and CAO). *BMC Cancer* 2007;7:41.
- Heinrich S, Pestalozzi B, Lesurtel M et al. Adjuvant gemcitabine versus NEOadjuvant gemcit-



- abine/oxaliplatin plus adjuvant gemcitabine in resectable pancreatic cancer: A randomized multicenter phase III study (NEOPAC study). *BMC Cancer* 2011;11:346.
26. 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 Clin Oncol* 2008;26:3487–3495.
27. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008;26:3496–3502.
28. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817–1825.
29. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960–1966.
30. Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2231–2237.
31. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: A double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:256–262.
32. Kindler HL, Friberg G, Singh DA et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8033–8040.
33. Philip PA, Benedetti J, Corless CL et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol* 2010;28:3605–3610.
34. Ko AH, Youssoufian H, Gurtler J et al. A phase II randomized study of cetuximab and bevacizumab alone or in combination with gemcitabine as first-line therapy for metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Invest New Drugs* 2011 [Epub ahead of print].
35. Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:163–172.
36. Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ et al. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science* 2009;324:1457–1461.
37. Beatty GL, Chiorean EG, Fishman MP et al. CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans. *Science* 2011;331:1612–1616.
38. Hartwig W, Hackert T, Hinz U et al. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg* 2011;254:311–319.
39. Evans DB, Rich TA, Byrd DR et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1992;127:1335–1339.
40. Pisters PW, Abbruzzese JL, Janjan NA et al. Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16:3843–3850.
41. Pisters PW, Wolff RA, Janjan NA et al. Preoperative paclitaxel and concurrent rapid-fractionation radiation for resectable pancreatic adenocarcinoma: toxicities, histologic response rates, and event-free outcome. *J Clin Oncol* 2002;20:2537–2544.
42. Hoffman JP, Weese JL, Solin LJ et al. A pilot study of preoperative chemoradiation for patients with localized adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 1995;169:71–77; discussion 77–78.
43. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T et al. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:317–323.
44. Magnin V, Moutardier V, Giovannini MH et al. Neoadjuvant preoperative chemoradiation in patients with pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1300–1304.
45. Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H et al. Feasibility and efficacy of combination therapy with preoperative and postoperative chemoradiation, extended pancreatotomy, and postoperative liver perfusion chemotherapy for locally advanced cancers of the pancreatic head. *Ann Surg Oncol* 2005;12:629–636.
46. Mornex F, Girard N, Scoazec JY et al. Feasibility of preoperative combined radiation therapy and chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: The French SFRO-FFCD 97-04 Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1471–1478.
47. Talamonti MS, Small W Jr., Mulcahy MF et al. A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:150–158.
48. Mehta VK, Poen JC, Ford JM et al. Protracted venous infusion 5-fluorouracil with concomitant radiotherapy compared with bolus 5-fluorouracil for unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:155–159.
49. Massucco P, Capussotti L, Magnino A et al. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1201–1208.
50. Small W Jr., Berlin J, Freedman GM et al. Full-dose gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with nonmetastatic pancreatic cancer: A multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2008;26:942–947.
51. Stokes JB, Nolan NJ, Stelow EB et al. Preoperative capecitabine and concurrent radiation for borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:619–627.
52. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–213.
53. DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: a novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2006;244:931–937; discussion 937–939.