

人工智能技术在当前生物学获益为主的胰腺癌诊疗模式中的发展方向

齐中, 邢颖, 程石

(首都医科大学附属北京天坛医院普通外科, 北京 100070)

[摘要] 胰腺癌恶性程度高, 发病隐匿, 早期转移, 预后极差。如何提高早期诊断率、改善病人预后是目前研究焦点。当前传统手术治疗虽可能一定程度上改善部分病人预后, 但远期疗效仍较差。生物学获益是当前胰腺癌治疗的新模式, 此模式下做好全过程监测、精准制定治疗方案及预测疗效至关重要。人工智能技术因其强大的数据处理、图像识别功能, 较高的学习效率, 在多学科专家通力合作下可建立相对完美的预测模型, 协助临床医师制定优化方案, 采用精准医疗模式及个体化治疗方案, 使胰腺癌病人获益。

关键词: 人工智能; 生物学获益; 胰腺癌; 诊断; 治疗

中图分类号: R735.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-9610(2024)01-0005-05

DOI: 10.16139/j.1007-9610.2024.01.02

The future directions of artificial intelligence in the biological benefit-dominated diagnosis and treatment of pancreatic cancer

QI Zhong, XING Ying, CHENG Shi

Department of General Surgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

[Abstract] Pancreatic cancer is a high malignant tumor with insidious onset, early metastasis, and extremely poor prognosis. How to improve the early diagnosis and the prognosis of the patients is the current research focus. Although traditional surgical resection may improve the prognosis of some patients, the long-term effect is still poor. Biological benefit is the new mode of pancreatic cancer treatment, and it is crucial to do the whole process monitoring, precisely make the treatment plan and predict the effect under this mode. Artificial intelligence technology, with its powerful data processing and image recognition functions and high learning efficiency, can help to build relatively perfect prediction models with the cooperation of multidisciplinary experts, assist clinicians to make optimal plans, and make the pancreatic cancer patients benefit from precision medicine and individualized therapy.

Key words: Artificial intelligence; Biological benefit; Pancreatic cancer; Diagnosis; Treatment

胰腺癌作为致死率较高的恶性肿瘤之一, 其治疗及预后改善持续困扰着临床医师。目前全球范围发病前 7 位的恶性肿瘤死亡率均处于下降状态, 但胰腺癌的死亡率却平稳上升, 从 2000 年的 12.1/10 万升高至 12.7/10 万^[1]。国内研究报道也有类似趋势^[2]。如何有效提高胰腺癌生存率仍是困扰临床的瓶颈, 随着外科手术技术的进步及医疗器械的更新迭代, 早期胰腺癌的生存率有所改善, 但进展期及晚期胰腺癌的生存率仍不尽如人意。近年来随着化疗、靶向及免疫治疗的崛起及兴盛, 部分病人生存时间延长、生活质量提高, 以手术为主的传统治疗模式初显不足, 生物学获益成为当前胰腺癌诊

疗的新模式, 以病人获益为导向, 以提高生存率为结局, 采用综合治疗的模式制定更优方案。其涉及广泛, 数据庞杂, 关系复杂。近年来人工智能 (artificial intelligence, AI) 技术逐渐兴起, 其强大的数据处理、图像识别功能, 较高的学习效率可协助临床医师建立各种预测模型, 制定优化方案。

1 胰腺癌高危因素判定

胰腺癌缺乏有效的早期筛查手段, 早期诊断率低, 首次就诊时 50%~55% 出现远处转移, 只有 10%~15% 的病人可行根治性手术^[3]。病人的 5 年生存率与疾病进展密切相关, 已出现远处转移的胰

腺癌病人5年生存率为3%,局部进展期为14.4%,早期则可达到41.6%^[1]。鉴于胰腺癌尚无明确诱因,早期又无典型临床表现,如何有效提高早期筛查成率是降低胰腺癌死亡率的难点。因此,明确胰腺癌的高危因素是当前胰腺癌一级预防的研究重点,现阶段已知的风险因素主要集中在以下几点。

首先,最确切的风险因素为恶性肿瘤家族史。一级直系亲属为恶性肿瘤的病人,患癌风险是无家族史的6.4倍,如果一级亲属患癌时年龄<50岁,则患癌风险会更高^[4]。

其次,吸烟是胰腺癌的独立非遗传因素,增加患癌风险OR为1.74,两性在患癌风险中表现相同。吸烟数量越多,风险越高。戒烟后明显降低患癌风险,男性在戒烟5年、女性在戒烟10年后可明显降低患癌风险。且随着戒烟时间的逐渐延长,患癌风险可降低到与未吸烟者相同水平^[5-6]。

第三,糖尿病也是胰腺癌的重要危险因素之一。一项随访近50万人的前瞻性研究证实糖尿病是胰腺癌的风险因素(HR=2.07, 95%CI: 1.70~2.52),但糖尿病也是其他恶性肿瘤的风险因素,包括乳腺癌、结肠直肠癌、食管癌、肝癌、肺癌、甲状腺癌等^[7]。因此,更精准的概念——胰腺炎后新发糖尿病(postpancreatitis diabetes mellitus, PPDM)被提出。PPDM是胰腺外分泌疾病的重要分型之一,是指急、慢性胰腺炎后才出现的糖尿病。值得注意的是,既往未确诊糖尿病的病人在急性胰腺炎期间和(或)住院后3个月内血糖升高被视为应激性高血糖,不应纳入PPDM^[8]。2020年一项纳入13万余人的队列研究比较PPDM与无胰腺炎病史的2型糖尿病患者罹患胰腺癌的风险,结果显示,PPDM病人罹患胰腺癌的风险是无胰腺炎病人的7倍(调整后HR=6.94, 95%CI: 4.09~11.77)。当引入糖尿病诊断与胰腺癌诊断之间的12个月滞后期(以尽量减少反向因果关系的可能性),结果没有实质性变化(调整后HR=7.93, 95%CI: 3.53~7.81)^[9]。

第四,胰腺内脂肪沉积(intra-pancreatic fat deposition, IPFD)成为胰腺癌相对精准的预测因素。2003年一项90万人的回顾性研究发现体质量指数(body mass index, BMI)>40 kg/m²是胰腺恶性肿瘤的高危因素。后续研究发现内脏脂肪含量是更精准的评估指标。根据有关BMI和腰围的证据,世界癌症研究基金会和美国癌症研究所得出结论,过量脂肪与胰腺癌之间存在因果关系。然而,也有研究表明,过量脂肪与其他几个器官(食管、肝脏、结肠直

肠、乳腺、子宫内膜、肾脏)癌症之间存在因果关系。鉴于一般肥胖和腹部脂肪增多的特异性都很低,因此这些指标对于早期发现胰腺癌并无预测作用。一项纳入13篇文献共2718例病人的荟萃研究发现,胰腺癌有52%~62%合并胰腺脂肪疾病,与正常人相比,胰腺癌或恶性病变前期病人胰腺脂肪疾病患病率高出2.8倍(HR=2.78, 95%CI: 1.56~4.94),甚至高达6倍(HR=6.13, 95%CI: 2.61~14.42)^[10-11]。另一项横断面研究比较胰腺炎病人与正常志愿者,通过磁共振检查对比,发现胰腺炎后IPFD明显高于正常志愿者。在校正年龄、性别与内脏脂肪、皮下脂肪体积后,该结论仍成立。由于胰腺炎与胰腺癌相关,因此间接证实IPFD与胰腺癌密不可分^[12]。

胰腺癌还有其他风险因素。大量回顾性研究证实,饮酒与胰腺恶性肿瘤相关,主要取决于酒精摄入量,并与性别相关^[13]。此外,一些综合征与胰腺癌的发生有关,包括Peutz-Jeghers综合征、BRCA基因突变、遗传性胰腺炎、家族性非典型多痣黑色素瘤综合征、林奇综合征、家族性腺瘤性息肉病等。胰腺导管内乳头状黏液瘤、黏液囊性瘤、胰腺上皮内瘤是胰腺癌的主要前驱病变,需密切随访观察。

根据国际胰腺癌筛查联盟的建议,鼓励患癌风险>5%的人接受肿瘤学监测^[14]。早期胰腺肿瘤病变存在筛查机会窗口狭窄的问题。一项研究共纳入2552例高危风险人群,以影像学为基础的随访监测中,28例在随访过程中诊断为恶性肿瘤。其中13例(46%)在首次就诊后的11个月[中位随访时间11(3~17)个月]发现胰腺新发肿物,剩余15例(54%)在随访的19个月内由囊性病变更为胰腺恶性肿瘤^[15]。目前尚不清楚增加检查频次是否提高早期胰腺癌的检出率,如何有效制定随访方案也是难点,增加检查频次将给医疗系统运行带来巨大的经济负担。

目前AI在胰腺癌方面的应用主要集中于疾病诊断、疗效及预后评估,且应用最多的临床数据为影像学资料(47%)^[16],仅一篇文献结合大部分危险因素建立预测模型,曲线下面积(area under curve, AUC)可达到0.84,但并未介绍具体资料内容^[17]。此外,73%的研究纳入病例数<1000^[16]。能否将以上高危因素整合并进行精准的生物行为预测,建立预测模型,需要通过大量临床样本及数据的训练及验证,这需要多家医疗中心协作持续参与,任重道远,但未来可期。AI对辅助临床诊疗有极大价值,不仅能对癌前高危因素精准预测,进而干预潜在病人的生活方式,同时对已癌变病人的预后也可

精准评估。目前国内多个胰腺癌诊疗中心都在尝试,本中心也已进行相关工作。临床样本量及相关临床数据质量是限制该类预测模型发展的瓶颈。

2 围术期精准决策

对于早期胰腺癌,R0切除可有效提高生存率。胰腺癌因其高侵袭性、嗜神经性及早期转移的特点,很难做到R0切除。如何进行有效评估,目前多基于影像学,主要关注血管及淋巴结转移情况。

2.1 血管侵袭评估

Rigiroli等^[18]通过CT影像组学,建立了用于鉴别肿瘤与周围血管关系的影像学模型,模型灵敏度62%,特异度77%。虽然提高了血管受累情况的判断准确性,但在可切除性判断方面并没有显著提高。Chen等^[19]提取146例胰腺癌病人的门静脉期CT图像,建立线性弹性网络回归模型,其用于评价门静脉及肠系膜上静脉侵犯情况的AUC为0.848,能准确地为手术提供参考。

2.2 淋巴结转移评估

术前是否存在远处淋巴结转移直接决定了可否进行根治性手术。目前AI技术在淋巴结评估中的应用较少。Bian等^[20]利用CT影像组学技术评估胰腺癌病人术前淋巴结转移情况,共纳入734例胰腺癌病人,训练集模型AUC显著高于传统临床评估(0.91比0.58),验证集模型AUC达到0.92。An等^[21]建立双能计算机断层扫描放射组学模型,与临床数据结合建模,显著提高预测准确性,其训练集、验证集和测试集的AUC分别为1.00、0.9和0.82。

2.3 神经侵袭评估

胰腺的嗜神经性导致其沿神经转移,但神经显影在颅内疾病中研究较为领先,腹腔的神经显影研究甚少。能否借鉴颅内神经显影,评估神经侵犯情况,进而提高R0切除率,改善预后,值得尝试,也是本中心拟进行的研究方向。

2.4 术中辅助

在辅助手术方面,Miyamoto等^[22]利用三维重建技术术前明确胰腺癌病人主胰管位置和直径,以帮助选择最佳吻合方式,术中证实重建结果与实际情况基本吻合。国内项楠等^[23]的研究表明,通过三维重建术中投影技术建立术中导航,实时显示胰腺与周围门静脉、肠系膜上动脉等的关系,指导手术操作,有效提高手术安全性。由此可见,AI在手术预测及协助随访方面也有较好的成效。

对于早期胰腺癌,R0切除在提高生存率方面发挥关键作用,通过AI技术识别早期胰腺癌,减少人工识别的误差,通过对动脉、门静脉、淋巴系统及神经侵犯程度的精准评估,判断能否达到R0切除,避免不必要的探查手术并筛选合适的手术病人,协助制定手术方案,以提高手术安全性及有效性。

3 综合治疗效果评估

对于局部进展期及晚期胰腺癌病人,直接外科手术不仅不能改善病人预后,还对身体、心理造成较大负面影响并加重经济负担。化疗、免疫及靶向治疗的发展,使部分病人获益并有效延长生存期,因此,综合治疗(包括术前转化治疗及术后辅助治疗)方案的制定及效果评估至关重要。

3.1 新辅助治疗

当前基于影像学的R0切除术后病人生存率仍未显著提高,可能与肿瘤的微转移相关。新辅助治疗可以有效提高部分病人的生存率,但仍有相当部分病人治疗期间出现肿瘤进展而无法从手术中获益。2020年荷兰一项多中心Ⅲ期临床试验证实,相较于直接手术,术前新辅助治疗可延长无病生存期,提高R0切除率,降低周围淋巴结转移率及神经、静脉侵犯率,尤其交界可切除胰腺癌更能从新辅助治疗中获益,但新辅助治疗组21%的病人无法行手术治疗,大多(68%)因为疾病进展^[24]。因此如何筛选可能从新辅助治疗中获益的胰腺癌病人是当前AI技术应用的方向。

3.2 免疫靶向治疗

近年来,随着测序技术及生物信息学的发展,基于基因组的靶向治疗可提高病人生存率并改善生活质量。目前靶向治疗研究集中于KARS、BRCA、EGFR、肿瘤微环境,尽管研究多为小样本、单中心,但结果令人欣喜。一项研究提示对21例转移性胰腺癌病人应用针对KARS G12C的靶向药物Adagrasib,中位生存时间为8个月,客观缓解率为33%,无病生存期5.4个月^[25]。免疫治疗近年来在肿瘤治疗中极为流行,但胰腺癌作为“冷免疫肿瘤”,尚无明确有效的治疗方案。如何应用AI技术筛选适合免疫及靶向治疗的晚期胰腺癌病人是当前中、晚期胰腺癌治疗的突破点,需临床大样本病例数据建模预测。

3.3 如何进行精准评估

无论采用何种治疗方案,精准评估治疗效果都

非常重要。目前常规采用血液及影像学指标进行评估,肿瘤标志物CA19-9是常规检测项目,但低灵敏度限制其应用。影像学评估因受图像质量及评估者主观因素影响较大,准确性受限。体液活检是对肿瘤评估较精准的指标,其中胰液活检的准确率较高,但受技术限制且为有创操作,风险较高,开展难度较大。目前开展较普遍的是血液检验,主要检测成分包括循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)、循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)、微RNA(miRNA)、细胞外囊泡(如外泌体)和无细胞RNA。这些指标能较准确地描述肿瘤的异质性,帮助实时、动态和纵向分析,从而提供全面和长期的监测信息,是当前及未来胰腺癌诊疗及预后评估的重要手段。

ctDNA变化与肿瘤高度一致^[26],可有效指导综合治疗方案的选择并评估预后。Sugimori等^[27]研究表明,接受治疗的晚期胰腺癌病人中,13例治疗前可检测到ctDNA,9例治疗后可检测到的ctDNA消失,所有病人在影像学评估肿瘤复发前或接近肿瘤复发时也可检测到ctDNA。在有肝转移灶的胰腺癌病人中,ctDNA水平与转移灶的数量和大小相关。ctDNA变化趋势已被成功用于预测部分反应、病情稳定和疾病进展等情况。ctDNA还可对预后及死亡风险进行预测,在一项针对61例转移性胰腺癌病人的研究中,CA19-9与等位基因变异频率、ctDNA水平和ctDNA断裂的指标结合,改善胰腺癌病人不同分组(高、中、低复发和死亡风险组)的预后^[28]。ctDNA可作为胰腺癌复发转移及生存期预测的重要指标,但早期检出率低,如何有效提高监测敏感性是精准评估的关键。

CTC为肿瘤脱落细胞,对肿瘤的评估更精准,涵盖肿瘤细胞中所有成分,不同肿瘤分期CTC的检测阳性率各异,I期0,IV期高达96.3%。尽管不同研究的CTC检测灵敏度不尽相同,但特异度都极高(99.7%~100%)^[29]。与ctDNA相同,CTC计数增加,预示肿瘤复发^[30]。外泌体含有较高含量的miRNA及蛋白质成分,在疾病进展、转移、复发方面起到重要作用,对其成分检测,可预测疾病进展及预后。

体液检测可精准评估肿瘤进展程度及药物疗效,提早发现肿瘤进展及复发,更改治疗策略。尽管体液检测技术临床应用仍受限制,但经过大量研究验证和标准化规范化技术改进及AI技术应用,将成为未来胰腺癌诊疗和预后评估的重要手段。

4 AI的优势及局限性

当前AI在医学影像学及病理学领域发展迅速,其拥有强大的数据分析、图像采集及识别能力,通过标准算法减少人为观察过程中的误差,高效、精准地诊断分析,但胰腺癌发病机制、临床表现等相对复杂,正所谓“失之毫厘,谬以千里”,故各种模型训练仍需大量数据和专业知识的指导,及多学科专家通力协作,以保证认知及结果的准确性及可操作性。如何训练出“相对完美模型”仍是目前研究焦点。当前AI技术的主要意义在于将已知的基因突变、体液监测、影像学分析及病人对药物治疗的反应结合,协助提高胰腺癌早期筛查,制定精准化个体化治疗计划,加强随访监测进而改善生活质量,提高生存率。如何保证AI技术应用结果和提供的治疗方案精准可靠,需多医疗中心协作提供高质量、海量的临床数据支撑。需强调的是,AI最终的目的是辅助诊疗而非主导诊疗,仍需临床医师主导把握。

利益冲突说明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

伦理批准及知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本文不涉及伦理批准及知情同意。

作者贡献/Authors' Contributions

齐中、邢颖负责资料的收集,文献查阅和撰写;程石负责指导、审查和修订。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1):7-33.
- [2] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5):584-590.
- [3] PARK W, CHAWLA A, O'REILLY E M. Pancreatic cancer: a review[J]. JAMA, 2021, 326(9):851-862.
- [4] SABA H, GOGGINS M. Familial pancreatic cancer[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2022, 51(3):561-575.
- [5] KOYANAGI Y N, ITO H, MATSUO K, et al. Smoking and pancreatic cancer incidence: a pooled analysis of 10 population-based cohort studies in Japan[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2019, 28(8):1370-1378.
- [6] GRAM I T, PARK S Y, WILKENS L R, et al. Smoking and pancreatic cancer: a sex-specific analysis in the multiethnic cohort study[J]. Cancer Causes Control, 2023, 34(1):89-100.

- [7] HU Y, ZHANG X, MA Y, et al. Incident type 2 diabetes duration and cancer risk: a prospective study in two US cohorts[J]. *J Natl Cancer Inst*,2021,113(4):381-389.
- [8] PETROV M S. Diabetes of the exocrine pancreas: American Diabetes Association - compliant lexicon[J]. *Pancreatology*,2017,17(4):523-526.
- [9] CHO J, SCRAGG R, PETROV M S. Postpancreatitis diabetes confers higher risk for pancreatic cancer than type 2 diabetes: results from a nationwide cancer registry[J]. *Diabetes Care*,2020,43(9):2106-2112.
- [10] SREEDHAR U L, DESOUZA S V, PARK B, et al. A systematic review of intra-pancreatic fat deposition and pancreatic carcinogenesis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2020, 24 (11):2560-2569.
- [11] LIPP M, TARJÁN D, LEE J, et al. Fatty pancreas is a risk factor for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of 2956 patients[J]. *Cancers (Basel)*,2023, 15(19):4876.
- [12] STUART C E, KO J, MODESTO A E, et al. Implications of tobacco smoking and alcohol consumption on ectopic fat deposition in individuals after pancreatitis[J]. *Pancreas*,2020,49(7):924-934.
- [13] KLEIN A P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2021,18(7):493-502.
- [14] GOGGINS M, OVERBEEK K A, BRAND R, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) consortium. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) consortium[J]. *Gut*,2020,69(1):7-17.
- [15] OVERBEEK K A, GOGGINS M G, DBOUK M, et al. International cancer of the pancreas screening consortium. Timeline of development of pancreatic cancer and implications for successful early detection in high-risk individuals[J]. *Gastroenterology*,2022,162(3):772-785.
- [16] JAN Z, EL ASSADI F, ABD-ALRAZAQ A, et al. Artificial intelligence for the prediction and early diagnosis of pancreatic cancer: scoping review[J]. *J Med Internet Res*, 2023,25:e44248.
- [17] CHEN Q, CHERRY D R, NALAWADE V, et al. Clinical data prediction model to identify patients with early-stage pancreatic cancer[J]. *JCO Clin Cancer Inform*, 2021, 5: 279-287.
- [18] RIGIROLI F, HOYE J, LEREBOURS R, et al. CT radiomic features of superior mesenteric artery involvement in pancreatic ductal adenocarcinoma: a pilot study[J]. *Radiology*,2021,301(3):610-622.
- [19] CHEN F, ZHOU Y, QI X, et al. Radiomics-assisted pre-surgical prediction for surgical portal vein-superior mesenteric vein invasion in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Front Oncol*,2020,10:523543.
- [20] BIAN Y, ZHENG Z, FANG X, et al. Artificial intelligence to predict lymph node metastasis at CT in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Radiology*, 2023, 306(1): 160-169.
- [21] AN C, LI D, LI S, et al. Deep learning radiomics of dual-energy computed tomography for predicting lymph node metastases of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*,2022,49(4):1187-1199.
- [22] MIYAMOTO R, OSHIRO Y, NAKAYAMA K, et al. Three-dimensional simulation of pancreatic surgery showing the size and location of the main pancreatic duct[J]. *Surg Today*,2017,47(3):357-364.
- [23] 项楠, 杨剑, 张鹏, 等. 增强现实导航三维腹腔镜胰十二指肠切除术[J]. *中华外科杂志*,2020,58(12):959-962.
- XIANG N, YANG J, ZHANG P, et al. Enhanced reality navigation for three-dimensional laparoscopic pancreaticoduodenectomy[J]. *Chin J Surg*,2020,58(12):959-962.
- [24] VERSTEIJNE E, SUKER M, GROOTHUIS K, et al. Pre-operative 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.
- [25] BEKAI-SAAB T S, YAEGER R, SPIRA A I, et al. Adagrasib in advanced solid tumors harboring a KRAS^{G12C} mutation[J]. *J Clin Oncol*,2023,41(25):4097-4106.
- [26] COHEN J D, JAVED A A, THOBURN C, et al. Combined circulating tumor DNA and protein biomarker-based liquid biopsy for the earlier detection of pancreatic cancers [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2017,114(38):10202-10207.
- [27] SUGIMORI M, SUGIMORI K, TSUCHIYA H, et al. Quantitative monitoring of circulating tumor DNA in patients with advanced pancreatic cancer undergoing chemotherapy[J]. *Cancer Sci*,2020,111(1):266-278.
- [28] TOLEDANO-FONSECA M, CANO M T, INGA E, et al. Circulating cell-free DNA-based liquid biopsy markers for the non-invasive prognosis and monitoring of metastatic pancreatic cancer[J]. *Cancers (Basel)*,2020,12(7):1754.
- [29] ANKENY J S, COURT C M, HOU S, et al. Circulating tumour cells as a biomarker for diagnosis and staging in pancreatic cancer[J]. *Br J Cancer*,2016,114(12):1367-1375.
- [30] PARK Y, JUN H R, CHOI H W, et al. Circulating tumour cells as an indicator of early and systemic recurrence after surgical resection in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Sci Rep*,2021,11(1):1644.

(收稿日期:2024-01-23)

(本文编辑:许华芳)