

全身 γ 刀治疗中晚期胰腺癌的研究进展

刘智慧, 孙大庆

■背景资料

胰腺癌是恶性程度极高的消化系统肿瘤, 受解剖位置和胰腺癌生物学特性的影响, 发现时多数已有周围组织器官侵犯和远处转移, 15%-20%的患者有机会行早期切除, 术后局部复发率高, 并且手术后生存率低。虽然手术、放疗和化疗等手段不断改进, 但其预后仍旧很差, 因此对多数胰腺癌患者治疗的目的为缓解症状, 包括疼痛、疲劳、消化不良、梗阻、血栓栓塞和恶病质等。目前国内外针对不可切除的中晚期胰腺癌的治疗手段有单纯放疗、放疗化疗结合、单纯5-FU/吉西他滨化疗等, 但是这些方法对生存期无明显延长, 因此对于中晚期胰腺癌的治疗还需要继续探索新的治疗方案。

■同行评议者

李革, 副教授, 延边大学附属医院

刘智慧, 孙大庆, 中国人民解放军第八十九中心医院放疗科
山东省潍坊市 261021

刘智慧, 副主任医师, 主要从事肿瘤精确放射治疗方面的研究。

作者贡献分布: 刘智慧设计此论文; 论述过程主要由刘智慧与孙大庆完成。

通讯作者: 刘智慧, 副主任医师, 261021, 山东省潍坊市北宫西街256号, 中国人民解放军第八十九中心医院放疗科。

lzh6699@hotmail.com

电话: 0536-8439240

收稿日期: 2012-08-14 修回日期: 2012-08-31

接受日期: 2012-09-20 在线出版日期: 2012-10-18

Overview of whole body gamma knife for locally advanced pancreatic cancer

Zhi-Hui Liu, Da-Qing Sun

Zhi-Hui Liu, Da-Qing Sun, Department of Radiation Oncology, the 89th Hospital of Chinese PLA, Weifang 261021, Shandong Province, China

Correspondence to: Zhi-Hui Liu, Associate Chief Physician, Department of Radiation Oncology, the 89th Hospital of Chinese PLA, 256 Beigong West Road, Weifang 261021, Shandong Province, China. lzh6699@hotmail.com

Received: 2012-08-14 Revised: 2012-08-31

Accepted: 2012-09-20 Published online: 2012-10-18

Abstract

Pancreatic cancer is a disease that seriously threatens the health of human beings. The treatment options currently available for pancreatic cancer are still limited. In this article, we describe the principle of whole body gamma knife and SBRT (a treatment similar to whole body gamma knife) for the treatment of advanced pancreatic cancer. By improving the absorbed dose in the lesion, whole body gamma knife can control tumor progression and improve survival in patients with pancreatic cancer with low side effects. Despite that controversy still exists, the advantages of SBRT in the treatment of pancreatic cancer have been gradually recognized in foreign countries.

Key Words: Whole body gamma knife; Pancreatic cancer; Stereotactic body radiation therapy

Liu ZH, Sun DQ. Overview of whole body gamma knife for locally advanced pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(29): 2800-2805

摘要

胰腺癌是严重威胁人类健康的疾病之一, 但是针对其的有效治疗方法依然非常有限。本文概述了国内全身伽玛刀治疗中晚期胰腺癌的原理和疗效等, 简要描述了国外类似的体部立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)中晚期胰腺癌的情况。总之, 国内用全身伽玛刀治疗胰腺癌提高了患者的生存率, 不良反应小, 对肿瘤进展有较好的控制, 这主要是根据伽玛刀的原理提高了病灶区的吸收剂量。尽管国外对与全身伽玛刀作用类似的SBRT治疗的优势仍存在争议, 但是他们也逐渐认识到了使用SBRT治疗胰腺癌的一些优点。

关键词: 全身伽玛刀; 胰腺癌; 体部立体定向放射治疗

刘智慧, 孙大庆. 全身 γ 刀治疗中晚期胰腺癌的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(29): 2800-2805

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2800.asp>

0 引言

胰腺癌被称为癌中之王, 是恶性程度极高的消化系统肿瘤, 受解剖位置深和胰腺癌生物学特性的影响, 发现时多数已有周围组织器官侵犯和远处转移。进展期胰腺癌的中位生存期<6 mo, 诊断后1年存活率18%^[1-4], 且仅有15%-20%的患者有机会行早期切除^[5]。术后局部复发率可达50%-75%^[6,7], 而且手术后患者的5年生存率也只有10%-25%^[8]。各期患者诊断后1年、3年和5年生存率分别为16%、5%和4%^[9]。80%以上的胰腺癌不能被切除^[10,11]。虽然手术、放疗和化疗等手段的不断改进, 但其预后仍旧很差。因此对多数胰腺癌患者治疗的目的为缓解症状, 包括疼痛、疲劳、消化不良、梗阻、血栓栓塞和恶病质等。目前国内外针对不可切除的中晚期胰腺癌的治疗手段有单纯放疗(3D-CRT、IMRT和SBRT)^[12-15]、放疗化疗结合^[16,17]和单纯5-FU/吉西他滨化疗等^[18,19], 但是这些方法对生存期无明显延长, 单纯化疗的患者平均生存期为4.6-10.0 mo, 单纯三维适形放疗的患者平均生存期为

4.0-12.6 mo^[20]. 因此对于中晚期胰腺癌的治疗还需要继续探索新的治疗方案.

1 全身 γ 刀及其剂量分布特点

1.1 设备简介 全身 γ 刀是立体定向伽玛射线全身治疗系统的简称, 是我国科技人员在头部旋转式基础上研发的新技术, 是一类可以对全身各部位肿瘤实施立体定向放射治疗的唯一拥有完整自主知识产权的国产大型医疗设备. 从1998年10月OUR-QGD型全身开始试用于临床, 至今已有多机种在全国各地100多家医院广泛使用, 治疗数万例, 已成为我国重要的放疗手段之一. 目前国内主要机型有: 1999年国家批准临床应用的OUR-QGD型全身; 2003年准入的SGS-1型超级; 2004年准入的KLF-A型OPEN式全身; 2004年投入临床应用的月亮神全身以及陀螺旋转式Co60放射外科治疗系统(陀螺刀)等.

1.2 全身 γ 刀的剂量分布特点 体部治疗过程中源体旋转形成非共面旋转照射, 这种多源旋转聚焦形成的剂量分布具有很好的剂量聚焦特性, 采用50%等剂量线作为处方剂量具有靶区内剂量高, 靶区外低剂量区较小的特点, 具有“刀”的特征, 尤其适用于胰腺癌病灶周围有不能耐受高剂量照射且重要的组织和器官. 这种剂量分布与加速器有限射野形成的剂量分布有很大差别: (1)类似于质子线的Bragg峰^[21]: 体部采用多源多束射线旋转聚焦, 剂量高度集中, 焦点处剂量最大, 周边剂量下降陡峭, 剂量分布类似于质子线的Bragg峰; (2)有粒子植入的剂量分布特点: 通过静态和动态2次聚焦后形成的高剂量点在肿瘤内叠加形成一个高剂量区, 剂量线分布呈同心圆状密集排列, 高剂量范围较小, 类似于粒子植入的剂量分布. 小肿瘤用一个焦点形成的峰值剂量就能很好包绕肿瘤, 大肿瘤采用多个焦点填充可获得理想的剂量分布, 根据治疗需要和周围正常组织的剂量耐受, 选择适当的剂量线给予剂量; (3)适形度相对差、剂量分布不均匀: 中心和边缘剂量相差1倍左右, 但高剂量区均在靶区内, 且向靶区内层层递增, 越是在肿瘤内部, 剂量越高, 对肿瘤细胞的杀伤作用也越强. 一般情况下, 靶区中心肿瘤细胞密度大, 乏氧细胞集中, 这种向靶区内层层递增的同心圆状剂量分布(夏廷毅教授形象地称之为洋葱皮样剂量曲线)是优势而不是劣势^[22].

2 全身 γ 刀治疗胰腺癌的机制、优点和适应症

胰腺位于腹膜后, 受呼吸等生理活动的影响小,

有接受高剂量照射的条件, 胰腺组织本身可以接受高剂量照射, 有文献报道, 在保证正常组织处于安全剂量的前提下胰腺癌的最高耐受剂量为64.8 Gy^[23], 与胰头相邻的十二指肠和胰体尾相邻的胃有50 Gy的放疗耐受量^[24], 在小范围受照射时剂量还可以提升. 因此, 对小体积胰腺癌实施高剂量照射是完全可行的.

月亮神全身 γ 刀是精确放射治疗的一种设备, 利用几何立体聚焦的原理, 将扇面分布的42颗Co60源产生的多束伽玛射线沿固定轴线做360度旋转聚焦(即实现静态、动态2次聚焦), 进行多靶点、多角度的旋转拉弧照射, 达到断层填充式三维适形放疗的目的, 可根据治疗需要实现一定程度的调强放射治疗. 其高度聚焦的特点提高了靶区精确性和靶区剂量, 使胰腺癌病灶得到根治剂量的照射, 而周围正常组织仅受到可耐受的小剂量照射, 从而有效提高局部控制率, 降低并发症的发生. 治疗过程由计算机控制, 可同时治疗多个病灶, 治疗不受胰腺癌病灶大小、形状、部位、临床分期和是否有邻近器官转移的限制, 尤其是年龄较大或有其他疾病不能耐受手术者, 均可给予治疗. 治疗过程中患者无痛、无创、无出血、无需麻醉, 治疗简便、安全、可靠, 在清醒状态下完成, 有些患者甚至可以一边治疗一边工作. 所以, 胰腺各部位实体肿瘤不论大小均可实施治疗, 但有重要脏器功能严重损害、恶液质等情况者不适合该方法.

3 全身 γ 刀治疗胰腺癌疗效分析

随着放疗和影像设备的不断发展, 立体定向放射治疗已在国内外广泛开展, 国外利用改良的直线加速器、射波刀、医用直线加速器、体部伽玛刀、螺旋断层放疗系统等开展的此类治疗方法称为SBRT, 即体部立体定向放射治疗. 但是具体SBRT的最多分割次数, 每次的最小照射剂量、照射区的最大直径目前都还没有统一的标准^[25]. 与其他外照射放射治疗相比, 理论上, SBRT的最主要的特征和优势是高剂量照射, 小分割(1-5次), 治疗时间缩短, 治疗反应改善^[16]. 在国内主要利用 γ 刀开展SBRT治疗, 且目前已有许多肿瘤放射治疗中心利用体部 γ 刀展开了对中晚期胰腺癌的治疗和研究. 空军总医院的常东姝等^[26]报道了一组局部晚期胰腺癌伽玛刀治疗的临床研究结果. 他们以50%等剂量线为处方剂量, 胰头癌3-4 Gy/次、胰体尾癌4-5 Gy/次分割模式, 5次/w, PTV边缘总剂量40-50 Gy, GTV

■ 研发前沿

胰腺位于腹膜后, 受呼吸等生理运动的影响小, 有接受高剂量照射的条件, 胰腺组织本身可以接受高剂量照射, 在保证正常组织处于安全剂量的前提下胰腺癌的最高耐受剂量为64.8 Gy, 与胰头相邻的十二指肠和胰体尾相邻的胃有50 Gy的放疗耐受量, 在小范围受照射时剂量还可以提升.

■应用要点

高度聚焦的特点提高了靶区精确性和靶区剂量,使胰腺癌病灶得到根治剂量的照射,提高了局部控制率,而周围正常组织仅受到可耐受的小剂量照射,从而降低并发症的发生。因此,体部 γ 刀是失去手术机会或因其他原因不能手术以及不愿手术治疗的胰腺癌患者的良好治疗方法。

边缘60-70 Gy,结果显示原发灶完全缓解率为29.7%,部分缓解率为42.3%,总有效率为72.1%。1、2、3年总生存率分别为49.3%、24.5%、18.1%。I+II期1、2、3、4、5年总生存率分别为68%、34%、30%、21%、17%;III期1、2、3年总生存率分别为28%、14%、4%,治疗不良反应主要是急性胃肠道反应,如恶心、呕吐和腹泻,但是多数耐受。武警上海总医院徐周敏等^[27]采用SGS-I型立体定向伽玛射线体部治疗系统治疗了79例晚期胰腺癌患者,他们采取在CTV边缘外放5-10 mm形成PTV,等剂量线为50%-60%,肿瘤 ≤ 5 cm的单次周边剂量3.5-4.5 Gy,肿瘤 > 5 cm的单次周边剂量3.0-4.0 Gy,治疗总剂量35-48 Gy,治疗次数9-11次,5次/w,结果显示治疗过程中88.9%的患者上腹部及腰部疼痛明显减轻,66.7%的患者黄疸指数下降,总有效率(CR+PR)为32.9%。中国人民解放军363医院肿瘤科虞晓林等^[28]采用OUR-QGD型立体定向旋转式伽玛射线全身治疗系统治疗中晚期胰腺癌156例,他们根据病灶的形状、大小及患者的身体状况,确定治疗次数和分次剂量,取50%-60%的等剂量线,单次剂量3.0-4.5 Gy,治疗10-14次,1次/d,总剂量40-45 Gy,治疗结束后2-6 mo CT复查,完全缓解率为12.8%,部分缓解率73.1%,病情稳定者占10.3%,病情进展者占11.5%,治疗后6 mo生存138例占88.5%,1年生存率40.4%,2年生存率11.5%,而不良反应未见穿孔、大出血和持续高热等严重并发症。

国内还有部分肿瘤放疗中心采用体部联合化疗的方案治疗中晚期胰腺癌,也取得了不错的疗效。例如解放军82医院采用体部联合GP方案化疗中晚期胰腺癌^[29],海军总医院夏念信等^[30]采用双途径化疗(区域动脉灌注和全身静脉化疗)联合治疗局部晚期胰腺癌,解放军第452医院采用全身伽玛刀配合卡莫氟治疗晚期胰腺癌^[31],结果显示这些方法均能不同程度提高患者的临床客观疗效,缓解疼痛,降低肿瘤标志物CA199和CEA的表达,提高累积生存率,延长中位生存期。需要指出的是放化疗同步虽然能增加局部疗效而且可以减少或消灭远处转移灶,但是会增加全身毒性或增加局部毒性反应。

国内多家肿瘤治疗中心在采用治疗胰腺癌的过程中还进行了其他探索。比如武警山西总队医院采用联合复方苦参注射液的方案治疗局部晚期胰腺癌,他们认为联合复方苦参注射液的治疗方案可以减轻不良反应,增强疗效^[32]。第

二炮兵总医院将其与DC免疫治疗结合起来治疗中晚期胰腺癌,他们发现患者的放疗敏感性和耐受性均有提高,同时患者的生存质量也得到了改善^[33]。大连大学医学院附属医院采用金龙胶囊联合方案治疗晚期胰腺癌,发现胰腺癌的治疗有效率从52.6%提高到76.3%,他们认为此联合治疗方案可以提高患者临床收益率,改善晚期患者的生活质量^[34]。

综合国内报道发现,总体上治疗中晚期胰腺癌的近期疗效乐观。国内放疗中心大多采用50%-60%的等剂量曲线,最大等剂量曲线为90%^[35],95%等剂量线覆盖PTV;平均治疗剂量为300-500 cGy/次,最高者达800 cGy/次^[36];治疗分次数从5次到17次不等,但多采用10-12分次;治疗次数为3-6次/w,部分单位采用隔日治疗方式^[36,37];总治疗剂量从30 Gy到52 Gy不等;观察患者例数从16例到156例不等;观察时间从6 mo到24 mo不等。治疗后止痛率几乎均在85%以上,个别报道甚至高达98.7%;退黄率约为65%,个别报道达95%以上^[38];部分缓解率为31.6%-73.1%;治疗后1年生存率为37.5%-76.8%。对于胰腺癌这一能够迅速致死的疾病,一般采取姑息治疗,提高晚期患者的生活质量是根本的治疗目的。通过上述统计数据,体部治疗胰腺癌能够达到早中期胰腺癌的术后1年生存率,在止痛、退黄方面的作用尤其明显。另外值得注意的是,统计结果差异较大,这主要是因为目前国内统计的治疗中晚期胰腺癌患者病例数偏少、入组分期标准不统一、胰腺癌的具体部位、侵犯范围、转移范围及治疗完成后复查时间等不一致所致。

4 全身 γ 刀治疗胰腺癌并发症与处理

治疗胰腺癌的不良反应主要是消化道反应和造血系统毒性反应。消化道反应可分为早期反应和晚期反应。早期反应主要是治疗期间出现胃肠反应,约占60%左右,表现为上腹部不适、恶心、呕吐和返酸等情况,少数伴轻度腹痛、腹泻和肠蠕动亢进。但多数可耐受,经给予胃复安等药物对症处理,症状减轻后均能继续治疗。晚期反应在治疗后1 mo左右出现上腹痛,胃镜下可见胃或十二指肠小溃疡,发生率仅占5%左右,用强抑酸剂(如洛塞克)治疗有效,2-3 mo溃疡愈合,疼痛消失。造血系统毒性反应主要是轻度骨髓抑制如白细胞和血小板减少,未见出血和穿孔报道。

5 国外SBRT治疗不可切除胰腺癌的现状

国外SBRT治疗中晚期胰腺癌与国内相比在采

用的仪器、治疗次数、照射剂量方面略有不同. 他们多在图像引导下将处方剂量分割1-5次进行^[39], Chang等^[40]认为SBRT的优势在于减少了治疗时间, 增加了治疗剂量, 极少因毒性反应等中断系统的胰腺癌治疗. Koong等^[41,42]在SBRT治疗不可切除胰腺癌的I期临床试验中发现患者可以耐受单次25 Gy的照射, 全部6名受试患者局部控制率达到100%, 中位生存率提高4.5 mo. 随后的II期试验采用5-FU为主的放化疗结合+25 Gy SBRT照射, 结果显示局部控制率提高到94%左右, 但远处转移并未明显改善, 且19名受试者中有2名出现三级毒性反应, 16名受试者出现十二指肠溃疡. Hoyer等^[43]也进行了一项22例患者的SBRT II期临床试验, 照射区域为病灶及周围水肿区, 剂量45 Gy, 分3次, 结果显示局部控制率57%, 少数患者出现急性和慢性毒性反应. Schellenberg等^[44]对16例患者采用吉西他滨化疗+单次25 Gy SBRT方案治疗, 结果显示3例局部控制失败, 15例出现远处转移, 总的平均存活时间为11 mo. Mahadevan等^[45]亦用吉西他滨+SBRT的方法对36例不可切除且没有转移的患者进行了治疗, 小肠区域照射剂量每次<10 Gy, 病灶区剂量24-36 Gy, 分3次, 结果示局部控制率为78%, 中位生存期14.3 mo. 随后该小组又进行了一项47例不可切除胰腺癌患者的治疗研究^[46], 47例患者在吉西他滨化疗2个疗程后8例出现转移, 剩余的39例患者在第3和第4疗程化疗中间接受SBRT治疗(24-36 Gy, 分3次, 不中断化疗), 中位随访期21 mo(6-36 mo), 结果示所有接受SBRT治疗患者的中位生存期为20 mo, 局部控制率85%, 54%的患者出现远处转移, 晚期毒性反应出现率9%. 匹兹堡大学^[47]近期又报道了一项71例胰腺癌患者的SBRT治疗结果, 患者中包括局部不可切除者40例、局部复发者11例、转移者8例、切除后边缘阳性者12例, 67例患者予18-25 Gy单次照射, 其余患者行分次照射, 结果显示总的局部控制率为65%, 中位生存期为10 mo. Seo等^[48]回顾性报道了最大的一组SBRT结果: 40 Gy, 20次照射后予15-17 Gy的SBRT单次照射, 结果显示1年后局部无进展生存率为70%. Lomin-ska等^[49]对28例胰腺癌患者采用常规放疗+SBRT治疗, 常规放疗中位剂量50.4 Gy, SBRT剂量20-30 Gy, 分3-5次, 其中14例可评估的患者中有12例局部无进展, 控制率达85.7%, 3例患者出现部分毒性反应, 9例患者病情稳定, 总的中位生

存期5.9 mo, 1年存活率18%. Goyal等^[50]也报道了一组不可切除胰腺癌的SBRT治疗结果, 平均剂量25 Gy(22-30 Gy), 分1-3次, 其中68%的患者接受过化疗, 结果示SBRT后3、6 mo, 病灶体积分别缩小21%、38%; SBRT治疗后6、12 mo的局部无进展率分别为88%、65%; 6、12 mo存活率分别为89%和56%; 1、2级毒性反应率为11%; 3级毒性反应率为16%. 日本学者Kurahara等^[51]认为联合立体定向放射治疗和相对敏感的化疗治疗对已广泛转移的胰腺癌患者是一种有效的方法. 因此, SBRT治疗中晚期胰腺癌局部控制率可观, 毒性反应较小, 疗程短, 是治疗中晚期胰腺癌的一种不可或缺的方法.

6 结论

国外学者一直认为SBRT由于呼吸及身体的运动而很难严格执行, 并且不能确定预设剂量的传递及肿瘤轮廓的不可控性, 因此对与这方面的研究并不是很广泛. 但是如前所述, SBRT治疗恶性肿瘤的优越性正被逐步认可. 一直以来, 中晚期胰腺癌治疗失败多因肿瘤局部复发引起, 其次为远处转移, 因此局部控制非常重要, 不能把过多的注意力放在远处转移上, 但是一般传统放疗剂量为45-50 Gy, 这并不利于局部控制病灶^[11,52,53]. 因此我们认为寻找一种更好的技术使作用于病灶的辐射剂量更高将极大提高中晚期胰腺癌的疗效, 而体部 γ 刀就是一种合适的手段. 这从国内研究的统计数据可以看出: 胰腺癌由于受解剖位置深和独特生物学特性的影响, 早期易侵犯周围组织器官和远处转移, 手术难度大、切除率低、并发症发生率高, 化疗和普通放疗效果不佳, 所以探讨胰腺癌的有效治疗方法就成了提高其治疗效果、延长寿命、提高生存质量的关键. 高度聚焦的特点提高了靶区精确性和靶区剂量, 使胰腺癌病灶得到根治剂量的照射, 提高了局部控制率, 而周围正常组织仅受到可耐受的小剂量照射, 从而降低并发症的发生^[54]. 因此, 体部 γ 刀是失去手术机会或因其他原因不能手术以及不愿手术治疗的胰腺癌患者的良好治疗方法. 使用体部 γ 刀治疗胰腺癌可以有效地控制肿瘤, 使肿瘤退缩, 解除梗阻, 消退黄疸. 由于患者症状缓解迅速, 食欲增加, 有效地提高了患者的生存质量. 其安全性高, 无显著不良反应.

我们采用体部 γ 刀已治疗多例胰腺癌病例, 取得了良好的治疗效果^[55]. 国内已有多家医院开

■同行评价

本文较详细地介绍了体部伽玛刀在国内的应用情况和取得的良好效果, 论文条理清晰, 有一定的可读性, 对临床治疗胰腺癌有一定的参考价值.

展此治疗,但因取得胰腺癌肿瘤组织困难,故未见有与病理变化联系密切的研究,多数研究仅限于胰腺癌治疗的临床观察、疗效分析等。结合组织病理学的个体化治疗有待探索。

7 参考文献

- Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3270-3275
- Burriss HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-2413
- Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, Gebbia V, Carteni G, Massidda B, Dapretto E, Manzione L, Piazza E, Sannicolò M, Ciaparrone M, Cavanna L, Giuliani F, Maiello E, Testa A, Pederzoli P, Falconi M, Gallo C, Di Maio M, Perrone F. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1645-1651
- Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasiński M, Parulekar W. 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
- Loos M, Kleeff J, Friess H, Büchler MW. Surgical treatment of pancreatic cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1138: 169-180
- Griffin JF, Smalley SR, Jewell W, Paradelo JC, Raymond RD, Hassanein RE, Evans RG. Patterns of failure after curative resection of pancreatic carcinoma. *Cancer* 1990; 66: 56-61
- Tepper J, Nardi G, Sutt H. Carcinoma of the pancreas: review of MGH experience from 1963 to 1973. Analysis of surgical failure and implications for radiation therapy. *Cancer* 1976; 37: 1519-1524
- Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN, Dooley WC, Coleman J, Pitt HA. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* 1995; 221: 721-731; discussion 731-733
- Faivre J, Forman D, Estève J, Obradovic M, Sant M. Survival of patients with primary liver cancer, pancreatic cancer and biliary tract cancer in Europe. EUROCARE Working Group. *Eur J Cancer* 1998; 34: 2184-2190
- Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011; 378: 607-620
- Philip PA. Locally advanced pancreatic cancer: where should we go from here? *J Clin Oncol* 2011; 29: 4066-4068
- 黄巍, 赵玲, 刘士新. 三维适形放射治疗中晚期胰腺癌的近期疗效观察. *实用肿瘤学杂志* 2007; 21: 35-36
- Wang F, Kumar P. The role of radiotherapy in management of pancreatic cancer. *J Gastrointest Oncol* 2011; 2: 157-167
- Yovino S, Maidment BW, Herman JM, Pandya N, Goloubeva O, Wolfgang C, Schulick R, Laheru D, Hanna N, Alexander R, Regine WF. Analysis of local control in patients receiving IMRT for resected pancreatic cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 916-920
- Scorsetti M, Bignardi M, Alongi F, Fogliata A, Mancosu P, Navarria P, Castiglioni S, Pentimalli S, Tozzi A, Cozzi L. Stereotactic body radiation therapy for abdominal targets using volumetric intensity modulated arc therapy with RapidArc: feasibility and clinical preliminary results. *Acta Oncol* 2011; 50: 528-538
- Klautke G, Brunner TB. Radiotherapy in pancreatic cancer. *Strahlenther Onkol* 2008; 184: 557-564
- Wang BH, Cao WM, Yu J, Wang XL. Gemcitabine-based Concurrent Chemoradiotherapy Versus Chemotherapy Alone in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 2129-2132
- Inal A, Ciltas A, Yildiz R, Berk V, Kos FT, Dane F, Unek IT, Colak D, Ozdemir NY, Buyukberber S, Gumus M, Ozkan M, Isikdogan A. Long term survivors with metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine alone or plus Cisplatin: a retrospective analysis of an anatolian society of medical oncology multicenter study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 1841-1844
- Xie DR, Liang HL, Wang Y, Guo SS, Yang Q. Meta-analysis on inoperable pancreatic cancer: a comparison between gemcitabine-based combination therapy and gemcitabine alone. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6973-6981
- 朱广迎. 放射肿瘤学. 第2版. 北京: 科学技术文献出版社, 2009: 389-390
- 夏廷毅, 李宏奇, 王颖杰, 李平, 孙庆选, 范乃斌, 于勇. 全身伽玛刀治疗不能手术I和II期非小细胞肺癌的临床效果. *中华放射肿瘤杂志* 2007; 1: 91-97
- 吴伟章, 李宏奇, 王颖杰, 王进, 王勇, 夏廷毅. 胰腺癌和加速器治疗计划剂量学比较. *中国医学物理学杂志* 2010; 27: 1984-1986
- Brown MW, Ning H, Arora B, Albert PS, Poggi M, Camphausen K, Citrin D. A dosimetric analysis of dose escalation using two intensity-modulated radiation therapy techniques in locally advanced pancreatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 274-283
- Oberdiac P, Mineur L. [Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: the stomach]. *Cancer Radiother* 2010; 14: 336-339
- Fuss M, Thomas CR. Stereotactic body radiation therapy: an ablative treatment option for primary and secondary liver tumors. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 130-138
- 常冬姝, 夏廷毅, 李平, 孙庆选, 王颖杰, 李宏奇, 范乃斌, 吴伟章. 全身γ刀治疗局限期胰腺癌临床结果分析. *中华放射肿瘤学* 2009; 18: 470-473
- 徐周敏, 陈焱, 裴峰, 陈坚, 高巍然, 瞿琴, 孔祥军. 体部伽玛刀治疗晚期胰腺癌的临床分析. *现代肿瘤医学* 2011; 19: 1164-1166
- 虞晓林, 罗卫华, 李昌林, 蒙荣钦, 张光宇, 王阳, 周国懿. 体部伽玛刀治疗中晚期胰腺癌156例临床疗效观察. *现代肿瘤医学* 2011; 19: 1379-1380
- 刘永新, 张建宇, 马震宇, 山顺林. 体部伽玛刀联合GP

- 方案治疗中晚期胰腺癌33例近期疗效观察. 现代肿瘤医学 2009; 17: 709-711
- 30 夏念信, 邱宝安, 温居一, 祝建勇, 刘澎. 双途径化疗联合伽玛刀治疗局部晚期胰腺癌12例. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1888-1893
- 31 李迎春, 李宏斌, 陈成宏, 张小玉, 苏皓, 陈波. 立体定向放射配合卡莫氟治疗晚期胰腺癌近期疗效观察. 四川医学 2008; 29: 834-835
- 32 袁慧欣, 张永亮, 刘占伟, 李惠媛, 张娜. 联合复方苦参注射液治疗局部晚期胰腺癌疗效观察. 武警医学 2011; 22: 237-239
- 33 陈舒, 马威, 江其生. DC肿瘤疫苗联合体部三维立体定向伽马刀治疗中晚期胰腺癌的展望. 放射免疫学杂志 2010; 23: 166-168
- 34 尹立杰, 赵国华, 丁田贵, 彭兆祥, 侯秀芬. 金龙胶囊联合全身伽玛刀治疗晚期胰腺癌临床观察. 中国肿瘤临床 2004; 31: 1129-1131
- 35 季洪兵, 吕光明, 钟南保, 陈忠华. 立体定向放射治疗胰腺癌的疗效分析. 实用肝脏病杂志 2010; 13: 436-440
- 36 孙新东, 于金明, 杨新华, 卢洁, 范晓丽. 体部伽玛刀治疗不能手术的胰腺癌28例疗效分析. 实用癌症杂志 2001; 16: 413-414
- 37 张丽萍, 聂青, 康静波, 李建国, 齐文杰. 伽玛刀治疗晚期胰腺癌的临床研究. 海军总医院学报 2004; 17: 93-94, 102
- 38 高宏, 张虹, 邵秋菊, 吴淑娟, 梁军. 立体定向放射治疗胰腺癌112例疗效观察. 现代肿瘤医学 2010; 18: 112-113
- 39 Martin A, Gaya A. Stereotactic body radiotherapy: a review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22: 157-172
- 40 Chang DT, Schellenberg D, Shen J, Kim J, Goodman KA, Fisher GA, Ford JM, Desser T, Quon A, Koong AC. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 2009; 115: 665-672
- 41 Koong AC, Le QT, Ho A, Fong B, Fisher G, Cho C, Ford J, Poen J, Gibbs IC, Mehta VK, Kee S, Trueblood W, Yang G, Bastidas JA. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1017-1021
- 42 Koong AC, Christofferson E, Le QT, Goodman KA, Ho A, Kuo T, Ford JM, Fisher GA, Greco R, Norton J, Yang GP. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 320-323
- 43 Hoyer M, Roed H, Sengelov L, Traberg A, Ohlhuis L, Pedersen J, Nellesmann H, Kiil Berthelsen A, Eberholst F, Engelholm SA, von der Maase H. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol* 2005; 76: 48-53
- 44 Schellenberg D, Goodman KA, Lee F, Chang S, Kuo T, Ford JM, Fisher GA, Quon A, Desser TS, Norton J, Greco R, Yang GP, Koong AC. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 678-686
- 45 Mahadevan A, Jain S, Goldstein M, Miksad R, Pleskow D, Sawhney M, Brennan D, Callery M, Vollmer C. Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 735-742
- 46 Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M, Sullivan R, Bullock A, Buchbinder E, Pleskow D, Sawhney M, Kent T, Vollmer C, Callery M. Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e615-e622
- 47 Rwigema JC, Parikh SD, Heron DE, Howell M, Zeh H, Moser AJ, Bahary N, Quinn A, Burton SA. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 63-69
- 48 Seo Y, Kim MS, Yoo S, Cho C, Yang K, Yoo H, Choi C, Lee D, Kim J, Kim MS, Kang H, Kim Y. Stereotactic body radiation therapy boost in locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1456-1461
- 49 Lominska CE, Unger K, Nasr NM, Haddad N, Gagnon G. Stereotactic body radiation therapy for reirradiation of localized adenocarcinoma of the pancreas. *Radiat Oncol* 2012; 7: 74
- 50 Goyal K, Einstein D, Ibarra RA, Yao M, Kunos C, Ellis R, Brindle J, Singh D, Hardacre J, Zhang Y, Fabians J, Funkhouser G, Machtay M, Sanabria JR. Stereotactic body radiation therapy for nonresectable tumors of the pancreas. *J Surg Res* 2012; 174: 319-325
- 51 Kurahara H, Shintchi H, Maemura K, Mataka Y, Sakoda M, Iino S, Ueno S, Hiraki Y, Takao S, Natsugoe S. [A case of pancreatic cancer with liver metastasis controlled effectively by chemotherapy based on chemosensitivity test and stereotactic body radiotherapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012; 39: 481-483
- 52 Loehrer PJ, Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D, Flynn P, Ramanathan RK, Crane CH, Alberts SR, Benson AB. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4105-4112
- 53 Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, Luo M, Abe H, Henderson CM, Vilardell F, Wang Z, Keller JW, Banerjee P, Herman JM, Cameron JL, Yeo CJ, Halushka MK, Eshleman JR, Raben M, Klein AP, Hruban RH, Hidalgo M, Laheru D. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1806-1813
- 54 徐周敏, 裴峰, 陈坚, 李娜, 高巍然, 瞿琴, 孔祥军. 高强度聚焦超声与伽玛刀治疗晚期胰腺癌的对比观察. 中国肿瘤临床 2010; 37: 689-691
- 55 刘智慧, 钟守斌, 王春亮, 杨建伟, 刘泉, 孙大庆, 刘金宝. 伽玛刀治疗胰腺癌40例近期疗效. 实用医药杂志 2012; 29: 339-340

编辑 田滢 电编 鲁亚静