

## 局部进展期胰腺癌的放化疗进展

王盼盼, 曹妮达, 郑坚

### 背景资料

胰腺癌是一种高致命性疾病, 其症状隐匿, 在确诊时已发生转移, 已无手术指征, 局部进展期胰腺癌(locally advanced pancreatic cancer, LAPC)无远处转移的中位生存期为6-10 mo, 已远处转移中位生存期为3-6 mo. 对于LAPC治疗以放疗和化疗为主, 从而提高生存期.

王盼盼, 曹妮达, 郑坚, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科 上海市 200032

王盼盼, 在读硕士, 主要从事中西医结合消化系统肿瘤的研究.

作者贡献分布: 本文综述由王盼盼完成; 曹妮达与郑坚审校.

通讯作者: 郑坚, 教授, 主任医师, 研究生导师, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科. [zzf725@sina.com](mailto:zzf725@sina.com)

收稿日期: 2017-07-12

修回日期: 2017-08-04

接受日期: 2017-08-16

在线出版日期: 2017-09-18

### Advances in chemotherapy and/or radiotherapy of locally advanced pancreatic cancer

Pan-Pan Wang, Ni-Da Cao, Jian Zheng

Pan-Pan Wang, Ni-Da Cao, Jian Zheng, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Jian Zheng, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. [zzf725@sina.com](mailto:zzf725@sina.com)

Received: 2017-07-12

Revised: 2017-08-04

Accepted: 2017-08-16

Published online: 2017-09-18

### Abstract

Pancreatic cancer is a common malignant tumor of the digestive system with very poor prognosis and high mortality, and its incidence

shows a rising trend. According to the 2012 Globocan estimates, there were ~337900 newly diagnosed pancreatic cancer cases in China each year, accounting for 19.45% of all new case in the world, and ~330400 people died of this malignancy. Due to the absence of specific symptoms and signs in the early stage, the early diagnosis is difficult. At present, the treatment of pancreatic cancer remains a major challenge in the medical community. Surgery, chemotherapy, and radiotherapy are the treatment options for pancreatic cancer. This article focuses on the progress in the chemotherapy and/or radiotherapy of locally advanced pancreatic cancer.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Locally advanced pancreatic cancer; Radiotherapy; Chemotherapy

Wang PP, Cao ND, Zheng J. Advances in chemotherapy and/or radiotherapy of locally advanced pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(26): 2372-2379 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2372.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2372>

### 摘要

胰腺癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 随着社会的发展及生活的改善, 其发病率亦上升, 2012年Globocan估计胰腺癌患者在中国占有所有诊断的19.45%, 其中每年约新增337900人罹患胰腺癌, 并约有330400人死于胰腺癌. 由于临床上在早期无特异性症状和体征, 确诊时已转移, 致其预后很差及死亡率较高.

### 同行评议者

江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰脾外科; 刘奇才, 福建医科大学附属第一医院; 周文策, 教授, 主任医师, 兰州大学第一医院普外科

目前胰腺癌的治疗仍是医学界的一大挑战, 手术、化疗及放疗是治疗胰腺癌的方法. 本文主要讲述放疗及化疗在局部进展期胰腺癌治疗的进展.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 局部进展期胰腺癌; 放疗; 化疗

**核心提要:** 胰腺癌早期无特异性症状和体征, 确诊时已转移, 致其预后很差及死亡率较高. 手术、化疗及放疗是治疗胰腺癌的方法. 本文主要讲述放疗及化疗在局部进展期胰腺癌治疗进展.

王盼盼, 曹妮达, 郑坚. 局部进展期胰腺癌的放化疗进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2372-2379 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2372.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2372>

## 0 引言

胰腺癌是一种高致命性疾病, 胰腺癌以上腹部不适及隐痛为常见首发症状, 是多种因素反复作用的结果, 其中研究<sup>[1]</sup>表明: 吸烟、饮酒、肥胖等自身健康行为, 以及糖尿病、慢性胰腺炎等因素均可增加胰腺癌的发病风险. 而其发病率随着年龄增加而增加, 有报道<sup>[2]</sup>指出上海市区人群的胰腺癌发病率居世界中等水平, 而老年人群的胰腺癌发病率已达世界发达国家水平. Luo等<sup>[3]</sup>研究2004-2009年上海市胰腺癌患者的总5年生存率为4.1%, 中位生存期为3.9 mo. 其中对于可手术切除的胰腺体尾癌早期(病理为导管腺癌)的实际1、3年生存率分别为61%、16%, 中位生存期为18 mo<sup>[4]</sup>. 而其症状隐匿, 在确诊时已发生转移, 已无手术指征, 2010年美国癌症联合会指出: 局部进展期胰腺癌(locally advanced pancreatic cancer, LAPC)无远处转移的中位生存期为6-10 mo, 已远处转移中位生存期为3-6 mo. Vernerey等<sup>[5]</sup>招募442例LAPC患者, 经运用预后评分系统分析得出年龄、疼痛、白蛋白、肿瘤大小是影响预后的4个独立因素, 确定低风险组(中位生存期为18.8 mo)、中风险组(中位生存期为13.4 mo)、较高风险组(中位生存期为11.8 mo)3个风险分层. 通过风险分层可以帮助指导LAPC患者的临床治疗和设计未来的临床试验. 其中美国肿

瘤学会临床实践指南<sup>[6]</sup>指明: 对于LAPC治疗以放疗和化疗为主, 从而提高生存期. 本文将对LAPC的放疗和化疗作一总结.

## 1 单纯放疗

胰腺癌对放射线的敏感度为低中度, 需要较大剂量才达到抑制或杀死肿瘤细胞, 其疗效与放疗剂量的多少有密切的关系. 治疗LAPC的放疗种类主要包括立体定向三维适形放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)、常规体外分割放疗、组织间和放射性粒子置入组织间放疗、螺旋断层放射治疗、质子重离子等, Combs<sup>[7]</sup>说明个体化的放射治疗对LAPC来说是决定预后的因素之一. 有报道<sup>[8]</sup>称: 放疗能够缓解疼痛症状, 以上腹部和背部疼痛为主, 达到改善患者生活质量. Sajjad等<sup>[9]</sup>统计2004-2012年共4460例LAPC患者, 分析结果显示放射治疗生存期更长, 放射治疗改善生存.

**1.1 SBRT** SBRT是治疗局部进展(不可切除)胰腺癌的新兴选择, 其治疗效果显著从而提高生命质量. 其优点是用三维空间照射, 肿瘤靶区得到高剂量照射的同时能减少正常组织受照量, 并在放疗全程保证治疗的高精确度. Petrelli等<sup>[10]</sup>分析使用SBRT治疗的1009例胰腺癌患者, 共19个研究, 得出中位生存期为5.7-47.0 mo(平均17 mo), 取得治疗时间方面的优势, 获得令人满意的治疗. Comito等<sup>[11]</sup>通过研究接受SBRT治疗的45例患者, 平均随访13.5 mo, 中位无进展生存和总生存期是8 mo和13 mo, 表明可能是一种有前途的治疗选择. De Bari等<sup>[12]</sup>分析一项临床III期研究, 得出SBRT似乎是一个治疗胰腺癌很有前途的技术治疗, 在某些特殊和选定的临床情况可能视为标准治疗方法. Wild等<sup>[13]</sup>将SBRT与常规放疗相对比, 得出SBRT对淋巴细胞杀伤力相对较小. 总体来说立体定向放射治疗缓解症状, 其局部控制率较传统放疗有优势, 不良反应相对较小, 但其成本较贵, 要求技术复杂, 操作难度大.

**1.2 常规体外分割放疗** 常规分割放射治疗是总剂量50-54 GY(5次/wk, 1.8-2.0 Gy/次)的分割剂量的治疗方法. Krishnan等<sup>[14]</sup>研究在2006-2014年中200例先辅助化疗后放疗的局部晚期胰腺癌患者, 给予不同放射剂量, 平均剂量在50.4 Gy, 得出放疗剂量>70 Gy的患者

**■ 研发前沿** LAPC的放化疗法有一定治疗效果, 而生存期延长并不明显, 毒性也增加, 如何延长LAPC患者生存期, 提高疗效的同时降低毒性迫在眉睫, 以后多学科综合治疗是提高5年生存率的关键.

### □ 相关报道

尽管不同的化疗方案和放射疗法已经在临床得到应用, 但胰腺癌的5年生存率还是目前生存率最低的肿瘤, 但如何正确选择化疗方案, 放疗何时运用, NCCN指南, ASCO会议等以及各大临床研究每年都会有更新。

总生存期较长(17.8 mo vs 15.0 mo), 得出高放疗剂量没有较多的不良反应, 说明放射剂量的分割治疗对于LAPC患者来说可以提高总生存期和无复发生存期。李艳丽等<sup>[15]</sup>同样表明常规放疗改善患者疼痛症状。其对设备、技术要求低, 操作相对简单, 可用于LAPC手术前后放疗, 因其从身体外部放射有一定局限性, 虽然有足量放射, 仍部分肿瘤局部复发。

**1.3 放射性粒子植入组织间放疗** 放射性粒子植入治疗技术是将放射源植入肿瘤内部, 以摧毁肿瘤的治疗方法, 现在临床所运用以碘125粒子, 可最大限度降低对正常组织损伤。Han等<sup>[16]</sup>分析接受碘125粒子放疗的824例LAPC患者, 表明大部分的病人碘125粒子短程疗法减轻了痛苦。Jin等<sup>[17]</sup>通过超声内镜引导下将碘-125粒子植入每个病人的腹腔神经丛, 观察疼痛缓解情况, 得出此放射治疗在治疗晚期胰腺癌疼痛是相对安全的方法, 可以作为缓解疼痛的替代疗法。Li等<sup>[18]</sup>同样得出碘125粒子植入近距离放射疗法, 延长了生存期, 缓解疼痛和提高生活质量。曾相关报道<sup>[19]</sup>证明组织间放疗对胰腺腺癌患者来说, 胃肠道毒性的与十二指肠剂量存在密切关系, 其治疗改善他们的生活质量。腹腔镜下粒子置入更大程度避免盲目性操作, 减少患者痛苦, 但由于多次穿刺植入会存在医源性胰腺炎、种植转移、腹腔感染等并发症。

**1.4 螺旋断层放射治疗** 螺旋断层放射治疗系统(tomotherapy system, TOMO)是集调强适形放疗、影像引导调强适形放疗、剂量引导调强适形放疗于一体, 对恶性肿瘤患者进行高效、精确的治疗。Chang等<sup>[20]</sup>研究2006-2009年间39例接受TOMO的局部晚期胰腺癌患者, 而调强适形放疗期间3-4级嗜中性白血球减少症为26%, 中位总生存期、无病生存期分别为21.2 mo和14.0 mo, 表明TOMO对局部晚期胰腺癌患者耐受是良好的。Milandri等<sup>[21]</sup>同样研究表明TOMO对局部晚期胰腺癌患者来说是可行的治疗方案。有报道<sup>[22]</sup>说调强适形放疗在治疗局部晚期胰腺癌的同时可以减少胃肠道不良反应。其适形性更好, 使正常组织受量降至更低, 但对放疗的准确性及重复性要求更高, 在临床应用受到很大限制。

**1.5 质子重离子** 质子, 就是氢原子去掉所带电子后, 剩余的带正电荷的离子( $H^+$ ), 以极高的速

度进入人体, 产生Bragg峰(布拉格峰), 将癌细胞杀死。Terashima等<sup>[23]</sup>研究2009-02/2010-08间50例接受质子重离子治疗的LAPC患者, 其中1年生存率、无进展率和总生存率为81.7%、64.3%和76.8%, 表明质子重离子治疗对LAPC患者是可行和可耐受的。质子治疗具有穿透性能强、剂量分布好、局部剂量高、旁散射少、半影小等特征, 可将正常组织的伤害降到最低, 减少腹膜后复发的概率, 但治疗费用高, 设备要求较高。

## 2 单纯化疗

美国食品和药物管理局批准吉西他滨用于胰腺癌一线化疗, 目前随着S-1、卡培他滨、厄罗替尼在临床上应用, 吉西他滨与其他化疗药物联用, 以期增加疗效。曾有报道<sup>[24]</sup>对比放疗及化疗治疗结果后, 得出化疗对于可切除的局部晚期胰腺癌效果提高。Kondo等<sup>[25]</sup>的研究表明: 对于LAPC治疗推荐剂量为2 wk 1次的新辅助化疗包括白蛋白结合型紫杉醇、吉西他滨及S-1。

**2.1 以吉西他滨为基础的单药或联合化疗方案** 对于局部晚期胰腺癌, 化疗仍是标准治疗, 其中Mukherjee等<sup>[26]</sup>通过研究多中心、随机第II阶段114例中接受吉西他滨为基础治疗(38例)或接受卡培他滨为基础治疗(36例)的LAPC患者, 1年总体生存率分别为79.2%和64.2%, 无进展生存期分别为12.0 mo和10.4 mo, 生活质量评分两者没有显著差异, 而急性3-4级血液不良反应分别为18%和0, 明确非血液不良反应为26%和12%, 但就不良反应来说, 对于LAPC患者治疗方面, 接受卡培他滨为基础治疗较接受吉西他滨为基础治疗有优势, 但需要更多数据验证。Annels等<sup>[27]</sup>研究得出: 吉西他滨和卡培他滨控制胰腺癌的癌症相关炎症程度是不一致的。Reni等<sup>[28]</sup>观察随机II期临床阶段, 从2005-07/2008-09共105例局部晚期患者, 其中53例接受PDXG方案(顺铂+多西紫杉醇+卡培他滨+吉西他滨)化疗, 52例接受PEFG方案(顺铂+盐酸表柔比星+5-FU+吉西他滨)化疗, 通过对比安全性和毒性, 2组中位总生存期分别为10.7 mo和11 mo, 平均无病生存期为7.4 mo和7.6 mo; 1年总生存率分别为43%和46%, 前者较后者在血液不良反应上发生率低, 表明与吉西他滨治疗方面对比, PEF方案延长无病进



展期和总生存期. 但上述2方案在延长无病进展期和总生存期上无明显差异. 总体来说, 以吉西他滨为基础的联合化疗是目前治疗胰腺癌最有效的方法, 但与哪种药物联合, 目前尚无统一的标准.

**2.2 吉西他滨以外的化疗方案** 对于吉西他滨治疗失败的患者, 合理选用其他二线方案可能也会受益. 二线方案FOLFIRINOX(5-FU、亚叶酸钙、伊立替康、奥沙利铂)等在临床上得到越来越多的关注和运用, 不过只有一般状况良好的患者才能接受FOLFIRINOX治疗, 故需要更多随机对照研究评估疗效. 其中Bai等<sup>[29]</sup>观察2014-04/2015-10接受mFOLFIRINOX方案化疗的35例晚期胰腺癌患者资料, 其中LAPC 18例, 转移性胰腺癌17例, 其6 mo和12 mo生存率为92.6%和57.9%, 无病进展期为7 mo, 说明mFOLFIRINOX方案治疗进展期胰腺癌效果较好, 患者耐受性可. Rombouts等<sup>[30]</sup>研究14个数据涉及365例接受FOLFIRINOX治疗的LAPC患者, 结论为以FOLFIRINOX为基础化疗治疗LAPC是有前途的, 不过需要进一步前瞻性研究. Yang等<sup>[31]</sup>分析23个数据共843例患者, 包括497例患者接受吉西他滨和346例患者接受口服卡培他滨, 结果在总生存时间、无进展生存时间、ORR上卡培他滨较吉西他滨治疗功效显著, 且在3-4级急性毒性, 口服卡培他滨组显著降低, 表明在治疗LAPC方面: 口服卡培他滨可能是一个安全的和可行的方案, 且具有相似功效和较低的毒性. Sai等<sup>[32]</sup>也证明卡培他滨维持疗法在LAPC同步放化疗后提供一个有效的、可作为研究替代品. 对于一线治疗失败的晚期胰腺癌患者, 大部分二线治疗方案在生存期优势方面尚不明显, 仍有很多问题需要解决.

### 3 靶向治疗

Ottaiano等<sup>[33]</sup>进行一项III期临床研究随机试验, 运用Meta分析研究4562例LAPC患者, 比较单纯吉西他滨化疗与吉西他滨+靶向药物(包括西妥昔单抗、厄洛替尼、贝伐单抗、rigosertib、afibercept、axitinib、masitinib等), 没有得出显著的统计学意义( $P = 0.77$ ), 结论为Meta分析显示靶向药物没有显著改善晚期胰腺癌的生存期. Hurwitz等<sup>[34]</sup>通过随机、双盲II期临床研究得出鲁索利替尼可提高转移性胰腺癌患者的生存期, Fuchs等<sup>[35]</sup>通过随机III期临床研究说明与吉西他滨相比, Ganitumab对

转移性胰腺癌来说并未明显提高生存期, 但目前尚无专门对局部晚期胰腺癌的疗效报道. 总之就目前临床治疗情况来看, 靶向药物在局部进展胰腺癌的疗效需要进一步临床观察. 在深入研究胰腺癌病因学和发展分子生物学技术的同时, 将会有更多新的靶向治疗方法, 也将提高其治疗效果.

### 4 放化疗联合进展

有研究<sup>[36-38]</sup>表明放疗联合化疗可以延长LAPC患者生存期, 同样有研究<sup>[39-41]</sup>发现更长时间的诱导化疗随后放化疗有利于LAPC患者得到更长的生存期. SBRT结合化疗对不可切除的胰腺癌治疗更方便、可行和一般耐受性良好. SBRT结合化疗的治疗结果较传统化疗和放疗治疗更有效<sup>[42]</sup>. Kang等<sup>[43]</sup>分析109例LAPC患者[包括89例吉西他滨+放疗(radiation therapy, RT)治疗组及20例5-FU+RT对照组], 结果吉西他滨+RT治疗组在客观缓解率、疾病控制速率较5-FU+RT对照组有优势, 说明与对照组比较, 吉西他滨+RT治疗组(特别是足量吉西他滨)效果更好, 也相对安全. Herman等<sup>[44]</sup>研究也表明吉西他滨和SBRT可致急性和慢性胃肠道毒性很小, 但未来的研究应该将SBRT结合更先进的化疗方案. Nanda等<sup>[45]</sup>分析接受FOLFIRINOX放化疗的29例LAPC患者, 中位生存期为15.2 mo, 经新辅助治疗后, 41.3%的患者能够接受切除, 其中约83%实现了R<sub>0</sub>切除, 从而说明新辅助治疗和FOLFIRINOX放化疗为LAPC患者提供良好且有前途的治疗方法. 同样有研究<sup>[46,47]</sup>发现化疗联合调强放射治疗对于LAPC患者可以实现高的R<sub>0</sub>切除. Huang等<sup>[48]</sup>通过对比发现吉西他滨联合放疗较5-FU联合放疗对LAPC患者效果更好. Goji等<sup>[49]</sup>同样说明吉西他滨、S-1及定向放疗是可行的方案, 显示了良好的抗肿瘤活性, 对局部晚期胰腺癌是安全的. 对于身体状况良好的患者可采用同步放化疗或者诱导化疗有效后放疗, 放化疗在改善生存上优于支持治疗、单纯放疗, 但其毒性更强, 但有报道<sup>[14]</sup>表明提高放射剂量并没有增加毒性; 放化疗改善生存并不优于化疗, 而且不良反应增强, 诱导化疗后的放疗是否能改善生存存在争议.

### 5 结论

LAPC在医学上仍是棘手的难题, 由于体外

#### 创新盘点

本文详细介绍不同放射疗法及不同化疗方案, 指出各自的优缺点, 强调与单纯放疗、化疗相比, 放化疗结合在LAPC方面有独特的优势, 可以延长患者的生存期.

## 应用要点

本文对于研究LAPC的放化疗法有详尽以及最新的总结, 对以后的研究有一定意义, 且临床上来说能正确选择合适的放化疗有一定的参考。

放射治疗的放射量及适形程度通常较SBRT低, 体外放射治疗多出现恶心、厌食等反应, SBRT对晚期胰腺癌有一定的优势, 而放射治疗比较外科有更多的未确定的预后因素, 当今治疗前影像学 and 生化检查仍不能替代术后病理学分期诊断, 放疗在治疗胰腺癌面临较外科更多的挑战。化疗是临床上最主要的治疗方式之一, 其中以吉西他滨为基础的化疗, 仍是胰腺癌化疗方案的金标准; 放化疗联合治疗在LAPC方面有独特的优势, 可以延长患者的生存期, 通过治疗可以实现R0切除。但Ambe等<sup>[50]</sup>指出化疗结合放疗对局部晚期胰腺癌患者的生存在临床上并没有多大意义。这需要更多临床观察发现更多有效的方法。近年来, 在胰腺癌分子发生机制的深入研究的同时, 更多治疗方法如化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗在临床上受到越来越多的关注和运用。

## 6 参考文献

- 1 马少军, 屈振亮, 孔棣, 曹洪波. 胰腺癌流行病学及诊断研究进展. 中国中西医结合外科杂志 2015; 21: 87-92
- 2 顾凯, 吴春晓, 鲍萍萍, 王春芳, 彭鹏, 龚杨明, 向泳梅, 黄哲宙, 金凡, 郑莹, 卢伟. 上海市胰腺癌流行现状、回顾与比较分析. 外科理论与实践 2009; 14: 510-515
- 3 Luo J, Xiao L, Wu C, Zheng Y, Zhao N. The incidence and survival rate of population-based pancreatic cancer patients: Shanghai Cancer Registry 2004-2009. *PLoS One* 2013; 8: e76052 [PMID: 24130758 DOI: 10.1371/journal.pone.0076052]
- 4 Patyutko YI, Kudashkin NE, Kotel'nikov AG, Chistyakova OV. Total pancreatectomy for pancreatic cancer. *Khirurgiia (Mosk)* 2016; (9): 13-20 [PMID: 27723690 DOI: 10.17116/hirurgia2016913-20]
- 5 Vernerey D, Hammel P, Paget-Bailly S, Huguet F, Van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, Moore M, André T, Mineur L, Chibaudel B, Louvet C, Bonnetain F. O-0002.prognosis model for overall survival in locally advanced pancreatic cancer (lapc): an ancillary study of the lap 07 trial. *Annals of Oncology* 2014; 25: ii105-ii105[DOI: 10.1093/annonc/mdu193.2]
- 6 Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Mukherjee S, Crane CH, Javle MM, Eads JR, Allen P, Ko AH, Engebretson A, Herman JM, Strickler JH, Benson AB 3rd, Urba S, Yee NS. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2654-2668 [PMID: 27247216 DOI: 10.1007/s00423-015-1309-8]
- 7 Combs SE. Individualized radiotherapy (iRT) concepts for locally advanced pancreatic cancer (LAPC): indications and prognostic factors. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400: 749-756 [PMID: 26139242 DOI: 10.1007/JCO.2016.67.5561]
- 8 Wang Z, Ren ZG, Ma NY, Zhao JD, Zhang Z, Ma XJ, Long J, Xu J, Jiang GL. Intensity modulated radiotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: a mono-institutional retrospective analysis. *Radiat Oncol* 2015; 10: 14 [PMID: 25575617 DOI: 10.1186/s13014-014-0312-5]
- 9 Sajjad M, Batra S, Hoffe S, Kim R, Springett G, Mahipal A. Use of Radiation Therapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer Improves Survival: A SEER Database Analysis. *Am J Clin Oncol* 2016 Jan 19. [Epub ahead of print] [PMID: 26796313 DOI: 10.1097/COC.0000000000000261]
- 10 Petrelli F, Comito T, Ghidini A, Torri V, Scorsetti M, Barni S. Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis of 19 Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97: 313-322 [PMID: 28068239 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.10.030]
- 11 Comito T, Cozzi L, Zerbi A, Franzese C, Clerici E, Tozzi A, Iftode C, Navarra P, D'Agostino G, Fogliata A, Mancosu P, Tomatis S, Carnaghi C, Personeni N, Santoro A, Scorsetti M. Clinical results of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the treatment of isolated local recurrence of pancreatic cancer after R0 surgery: A retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 735-742 [PMID: 28131670 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.12.012]
- 12 De Bari B, Porta L, Mazzola R, Alongi F, Wagner AD, Schäfer M, Bourhis J, Ozsahin M. Hypofractionated radiotherapy in pancreatic cancer: Lessons from the past in the era of stereotactic body radiation therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 103: 49-61 [PMID: 27233119 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.05.003]
- 13 Wild AT, Herman JM, Dholakia AS, Moningi S, Lu Y, Rosati LM, Hacker-Prietz A, Assadi RK, Saeed AM, Pawlik TM, Jaffee EM, Laheru DA, Tran PT, Weiss MJ, Wolfgang CL, Ford E, Grossman SA, Ye X, Ellsworth SG. Lymphocyte-Sparing Effect of Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Unresectable Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94: 571-579 [PMID: 26867885 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.026]
- 14 Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, Chen HC, Rao A, Das P, Minsky BD, Mahmood U, Delclos ME, Sawakuchi GO, Beddar S, Katz MH, Fleming JB, Javle MM, Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH. Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94: 755-765 [PMID: 26972648 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.003]
- 15 李艳丽, 要建宾, 王希爱, 王帆, 王鹤皋. 常规分割精确放疗治疗晚期胰腺癌临床观察. 中国药物与临床 2010; 10: 957-958
- 16 Han Q, Deng M, Lv Y, Dai G. Survival of patients with advanced pancreatic cancer after iodine125 seeds implantation brachytherapy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;

- 96: e5719 [PMID: 28151849 DOI: 10.1097/MD.0000000000005719]
- 17 Jin Z. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus radiation (CPR) with iodine125 seeds in the control of pain in advanced pancreatic carcinoma: a preliminary observation. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009; 69: S231-S231 [DOI: 10.1016/j.gie.2008.12.083]
  - 18 Li YF, Liu ZQ, Zhang YS, Dong LM, Wang CY, Gou SM, Wu HS. Implantation of radioactive (125)I seeds improves the prognosis of locally advanced pancreatic cancer patients: A retrospective study. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2016; 36: 205-210 [PMID: 27072963 DOI: 10.1007/s11596-016-1567-x]
  - 19 Liu X, Ren G, Li L, Xia T. Predictive dosimetric parameters for gastrointestinal toxicity with hypofractionated radiotherapy in pancreatic adenocarcinoma. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 2489-2494 [PMID: 27217772 DOI: 10.2147/OTT.S102035]
  - 20 Chang JS, Wang ML, Koom WS, Yoon HI, Chung Y, Song SY, Seong J. High-dose helical tomotherapy with concurrent full-dose chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 1448-1454 [PMID: 22285669 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.050]
  - 21 Milandri C, Polico R, Garcea D, Passardi A, Gardini A, Romeo A, Scarpi E, Rosetti P, Ridolfi L, La Barba G, Ricci M, Amadori D. GEMOX plus tomotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 599-603 [PMID: 21661438]
  - 22 Prasad S, Cambridge L, Huguet F, Chou JF, Zhang Z, Wu AJ, O'Reilly EM, Allen PJ, Goodman KA. Intensity modulated radiation therapy reduces gastrointestinal toxicity in locally advanced pancreas cancer. *Pract Radiat Oncol* 2016; 6: 78-85 [PMID: 26577010 DOI: 10.1016/j.prro.2015.09.006]
  - 23 Terashima K, Demizu Y, Hashimoto N, Jin D, Mima M, Fujii O, Niwa Y, Takatori K, Kitajima N, Sirakawa S, Yonson K, Hishikawa Y, Abe M, Sasaki R, Sugimura K, Murakami M. A phase I/II study of gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer without distant metastasis. *Radiother Oncol* 2012; 103: 25-31 [PMID: 22300608 DOI: 10.1016/j.radonc.2011.12.029]
  - 24 Gillmore R, Laurence V, Paisey S, Bridgewater J. The role of chemoradiotherapy in sub-optimally resectable locally advanced adenocarcinoma of the pancreas. *J Neurosci* 2008; 25: 1718-1729 [DOI: 10.1200/jco.2008.26.15\_suppl.15589]
  - 25 Kondo N, Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakagawa N, Takahashi S, Ohge H, Sueda T. A phase I study of gemcitabine/nab-paclitaxel/S-1 (GAS) combination neoadjuvant chemotherapy for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 79: 775-781 [PMID: 28293715 DOI: 10.1007/s00280-017-3274-0]
  - 26 Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, Crosby T, Jephcott C, Roy R, Radhakrishna G, McDonald A, Ray R, Joseph G, Staffurth J, Abrams RA, Griffiths G, Maughan T. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 317-326 [PMID: 23474363 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70021-4]
  - 27 Annels NE, Shaw VE, Gabitass RF, Billingham L, Corrie P, Eatock M, Valle J, Smith D, Wadsley J, Cunningham D, Pandha H, Neoptolemos JP, Middleton G. The effects of gemcitabine and capecitabine combination chemotherapy and of low-dose adjuvant GM-CSF on the levels of myeloid-derived suppressor cells in patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63: 175-183 [PMID: 24292263 DOI: 10.1007/s00262-013-1502-y]
  - 28 Reni M, Cereda S, Rognone A, Belli C, Ghidini M, Longoni S, Fugazza C, Rezzonico S, Passoni P, Slim N, Balzano G, Nicoletti R, Cappio S, Doglioni C, Villa E. A randomized phase II trial of two different 4-drug combinations in advanced pancreatic adenocarcinoma: cisplatin, capecitabine, gemcitabine plus either epirubicin or docetaxel (PEXG or PDXG regimen). *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 115-123 [PMID: 21626049 DOI: 10.1007/s00280-011-1680-2]
  - 29 Bai X, Su R, Ma T, Shen S, Li G, Lou J, Gao S, Que R, Yuan Y, Yu R, Wei Q, Liang T. [Modified FOLFIRINOX for advanced pancreatic cancer: a tertiary center experience from China]. *Zhonghua Waike Zazhi* 2016; 54: 270-275 [PMID: 27029201 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815]
  - 30 Rombouts SJ, Walma MS, Vogel JA, van Rijssen LB, Wilmink JW, Mohammad NH, van Santvoort HC, Molenaar IQ, Besselink MG. Systematic Review of Resection Rates and Clinical Outcomes After FOLFIRINOX-Based Treatment in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 4352-4360 [PMID: 27370653 DOI: 10.1245/s10434-016-5373-2]
  - 31 Yang YF, Cao XH, Bao CE, Wan X. Concurrent radiotherapy with oral fluoropyrimidine versus gemcitabine in locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 3315-3322 [PMID: 26635481 DOI: 10.2147/OTT.S91292]
  - 32 Saif MW, Ledbetter L, Kaley K, Garcon MC, Rodriguez T, Syrigos KN. Maintenance therapy with capecitabine in patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2014; 8: 1302-1306 [PMID: 25120712 DOI: 10.3892/ol.2014.2238]
  - 33 Ottaiano A, Capozzi M, De Divitiis C, De Stefano A, Botti G, Avallone A, Tafuto S. Gemcitabine mono-therapy versus gemcitabine plus targeted therapy in advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized phase III trials. *Acta Oncol* 2017; 56: 377-383 [PMID: 28256961 DOI: 10.1080/0284186X.2017.1288922]
  - 34 Hurwitz HI, Uppal N, Wagner SA, Bendell JC, Beck JT, Wade SM 3rd, Nemunaitis JJ, Stella PJ, Pipas JM, Wainberg ZA, Manges R, Garrett WM, Hunter DS, Clark J, Leopold L, Sandor V, Levy RS. Randomized, Double-Blind, Phase II

#### □ 同行评价

本文主要阐述局部进展期胰腺癌的放化疗进展, 对目前胰腺癌常见的放化疗技术做了详细的论述, 包括各种技术的优缺点及对患者治疗的优劣势。选题及内容贴近临床, 对指导胰腺癌的治疗有重要意义。文章结论部分对胰腺癌的放化疗对患者生存期的影响提出不同的学科意见, 对后续的研究有重要的学术参考价值。



- Study of Ruxolitinib or Placebo in Combination With Capecitabine in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer for Whom Therapy With Gemcitabine Has Failed. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4039-4047 [PMID: 26351344 DOI: 10.1200/JCO.2015.61.4578]
- 35 Fuchs CS, Azevedo S, Okusaka T, Van Laethem JL, Lipton LR, Riess H, Szczylik C, Moore MJ, Peeters M, Bodoky G, Ikeda M, Melichar B, Nemecek R, Ohkawa S, Świeboda-Sadlej A, Tjulandin SA, Van Cutsem E, Loberg R, Haddad V, Gansert JL, Bach BA, Carrato A. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ganitumab or placebo in combination with gemcitabine as first-line therapy for metastatic adenocarcinoma of the pancreas: the GAMMA trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 921-927 [PMID: 25609246 DOI: 10.1093/annonc/mdv027]
  - 36 Chen Y, Sun XJ, Jiang TH, Mao AW. Combined radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7461-7471 [PMID: 24259979 DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00172-8]
  - 37 Mayahara H, Ito Y, Morizane C, Ueno H, Okusaka T, Kondo S, Murakami N, Morota M, Sumi M, Itami J. Salvage chemoradiotherapy after primary chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a single-institution retrospective analysis. *BMC Cancer* 2012; 12: 609 [PMID: 23256481 DOI: 10.1186/1471-2407-12-609]
  - 38 Rutter CE, Park HS, Corso CD, Lester-Coll NH, Mancini BR, Yeboa DN, Johung KL. Addition of radiotherapy to adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in resected pancreatic adenocarcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2015; 121: 4141-4149 [PMID: 26280559 DOI: 10.1002/cncr.29652]
  - 39 Torgeson A, Lloyd S, Boothe D, Tao R, Whisenant J, Garrido-Laguna I, Cannon GM. Multiagent induction chemotherapy followed by chemoradiation is associated with improved survival in locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 2017 Jun 16. [Epub ahead of print] [PMID: 28621885 DOI: 10.1002/cncr.30780]
  - 40 Faisal F, Tsai HL, Blackford A, Olino K, Xia C, De Jesus-Acosta A, Le DT, Cosgrove D, Azad N, Rasheed Z, Diaz LA Jr, Donehower R, Laheru D, Hruban RH, Fishman EK, Edil BH, Schulick R, Wolfgang C, Herman J, Zheng L. Longer Course of Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiation Favors Better Survival Outcomes for Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Am J Clin Oncol* 2016; 39: 18-26 [PMID: 24351782 DOI: 10.1097/COC.000000000000022]
  - 41 Huang WK, Kuo YC, Tsang NM, Hsu HC, Shen WC, Chou WC, Yang TS, Chen JS. Concurrent chemoradiotherapy with or without induction chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 6755-6761 [PMID: 25368287]
  - 42 Gurka MK, Kim C, He AR, Charabaty A, Haddad N, Turocy J, Johnson L, Jackson P, Weiner LM, Marshall JL, Collins SP, Pishvaian MJ, Unger K. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Combined With Chemotherapy for Unresected Pancreatic Adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 2017; 40: 152-157 [PMID: 25171298 DOI: 10.1097/COC.0000000000000118]
  - 43 Kang H, Chang JS, Oh TG, Chung MJ, Park JY, Park SW, Seong J, Song SY, Chung JB, Bang S. Full-dose gemcitabine is a more effective chemotherapeutic agent than 5-fluorouracil for concurrent chemoradiotherapy as first-line treatment in locally advanced pancreatic cancer. *Chemotherapy* 2014; 60: 191-199 [PMID: 25824121 DOI: 10.1159/000375402]
  - 44 Herman JM, Chang DT, Goodman KA, Dholakia AS, Raman SP, Hacker-Prietz A, Iacobuzio-Donahue CA, Griffith ME, Pawlik TM, Pai JS, O'Reilly E, Fisher GA, Wild AT, Rosati LM, Zheng L, Wolfgang CL, Laheru DA, Columbo LA, Sugar EA, Koong AC. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2015; 121: 1128-1137 [PMID: 25538019 DOI: 10.1002/cncr.29161]
  - 45 Nanda RH, El-Rayes B, Maithel SK, Landry J. Neoadjuvant modified FOLFIRINOX and chemoradiation therapy for locally advanced pancreatic cancer improves resectability. *J Surg Oncol* 2015; 111: 1028-1034 [PMID: 26073887 DOI: 10.1002/jso.2392]
  - 46 Huguet F, Hajj C, Winston CB, Shi W, Zhang Z, Wu AJ, O'Reilly EM, Reidy DL, Allen P, Goodman KA. Chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer achieves a high rate of R0 resection. *Acta Oncol* 2017; 56: 384-390 [PMID: 27796165 DOI: 10.1080/0284186X.2016.1245862]
  - 47 Mellon EA, Hoffe SE, Springett GM, Frakes JM, Strom TJ, Hodul PJ, Malafa MP, Chuong MD, Shridhar R. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2015; 54: 979-985 [PMID: 25734581 DOI: 10.3109/0284186X.2015.1004367]
  - 48 Huang J, Robertson JM, Margolis J, Balaraman S, Gustafson G, Khilani P, Nadeau L, Jury R, McIntosh B. Long-term results of full-dose gemcitabine with radiation therapy compared to 5-fluorouracil with radiation therapy for locally advanced pancreas cancer. *Radiother Oncol* 2011; 99: 114-119 [PMID: 21621866 DOI: 10.1016/j.radonc.2011.05.038]
  - 49 Goji T, Kimura T, Miyamoto H, Takehara M, Kagemoto K, Okada Y, Okazaki J, Takaoka Y, Miyamoto Y, Mitsui Y, Matsumoto S, Sueuchi T, Tanaka K, Fujino Y, Takaoka T, Kitamura S, Okamoto K, Kimura M, Sogabe M, Muguruma N, Okahisa T, Sato Y, Sagawa T, Fujikawa K, Sato Y, Ikushima H, Takayama T. A phase I/II study of fixed-dose-rate gemcitabine and S-1 with concurrent radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76: 615-620 [PMID: 26220846 DOI: 10.1007/s00280-015-2835-3]

50 Ambe C, Fulp W, Springett G, Hoffs S, Mahipal A. A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials of Chemoradiation Therapy in Locally Advanced

Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Cancer* 2015; 46: 284-290 [PMID: 26018826 DOI: 10.1007/s12029-015-9734-z]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

**本刊讯** 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

#### 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

#### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

