

胰腺癌放射治疗现状与进展

虞鲁诗, 龚虹云, 宋启斌

(武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430060)

摘要:胰腺癌是恶性程度极高的一类消化道肿瘤, 被称为“癌中之王”。由于胰腺癌起病隐匿, 多数患者在确诊时已是中晚期, 难以行根治性手术治疗, 且化疗效果有限。放射治疗在胰腺癌中的作用仍存在争议, 但不断有新的研究探索其在胰腺癌患者中的治疗效果; 不同阶段的胰腺癌有各自的特点, 适合在不同时机行放射治疗。全文就不同阶段胰腺癌放射治疗的现状和进展作一综述。

关键词:胰腺肿瘤; 临界可切除胰腺癌; 局部进展期胰腺癌; 转移性胰腺癌; 放射治疗

中图分类号: R735.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)06-0539-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.06.B014

Current Status and Progress of Radiotherapy for Pancreatic Cancer

YU Lu-shi, GONG Hong-yun, SONG Qi-bin

(Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Pancreatic cancer, known as “the king of cancers”, is a gastrointestinal tumor with extremely high malignancy. Since patients with pancreatic cancer can be asymptomatic in early stage, most cases are diagnosed at an advanced stage and not suitable to the radical operation, and the effects of chemotherapy are very limited. The role of radiotherapy in pancreatic cancer remains controversial, but the current studies have shown that different stages of pancreatic cancer have their own characteristics, fitting to irradiate in different time. This article reviews the status and progress of radiotherapy for pancreatic cancer at different stages.

Subject words: pancreatic cancer; borderline resectable pancreatic cancer; locally advanced pancreatic cancer; metastatic pancreatic cancer; radiotherapy

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是常见的消化道恶性肿瘤之一, 最新统计数据显示, 胰腺癌在我国恶性肿瘤发病率与死亡率中排名分别位于第9位与第6位^[1]。2019年美国癌症协会公布的数据显示, 美国胰腺癌的发病率在男女性恶性肿瘤中排名分别位于第10位与第9位, 而死亡率均位于第4位, 且其5年生存率仅9%^[2]。胰腺癌患者多数起病隐匿, 确诊时往往已处于中晚期。临床上仅有约20%的胰腺癌患者可行手术治疗, 但即使进行了根治性手术, 其5年生存率也不超过25%, 且极易复发^[3]。此外, 化疗在胰腺癌治疗中的效果有限, 晚期患者一线化疗的客观缓解率不超过32%, 中位生存期不超过11.1个月, 且会出现较多3~4级不良反应^[4]。而放射治疗作

为目前肿瘤治疗常用手段, 在胰腺癌中应用较少, 且治疗效果不明。本文对近年来胰腺癌放疗临床试验进行整合分析, 旨在综述不同阶段胰腺癌的放疗相关研究进展。

1 可切除胰腺癌(resectable pancreatic cancer)

可切除胰腺癌指肿瘤未侵犯腹腔干、肠系膜上动静脉, 肝总动脉和门静脉, 或侵犯肠系膜上静脉和门静脉, 但没有超过180°, 且静脉轮廓规则。2019年胰腺癌NCCN指南推荐直接进行手术切除, 不行新辅助治疗^[5], 但胰腺属于腹膜后脏器, 且邻近重要的腹腔血管和神经, 其解剖位置的特殊性导致手术难度较高, 临床手术切除率为23.8%~54.0%^[6], 根治性手术后5年生存率约25%^[3]。

通信作者: 宋启斌, 主任, 主任医师, 博士, 博士生导师; 武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北省武汉市武昌区张之洞路99号(430060); E-mail: qibinsong@whu.edu.cn

收稿日期: 2019-04-07; 修回日期: 2019-06-01

为了提高切除边缘阴性率,避免过多组织结构被清理,最终延长患者的生存期,许多研究者尝试探究新辅助放化疗在可切除胰腺癌中的地位。Golcher等^[7]开展的一项前瞻性Ⅱ期临床试验对早期手术治疗(A组)与新辅助放化疗+手术治疗(B组)在可切除胰腺癌中的有效性进行比较。结果显示A、B组的R0切除率分别为48%和52%($P=0.81$);ITT分析显示A、B两组的中位总生存期(median overall survival, mOS)分别为14.4个月和17.4个月($P=0.96$),实际行手术切除的患者mOS分别为18.9个月和25.0个月($P=0.79$)。该项研究的各项结果均无明显的统计学差异,但研究者发现,行新辅助放化疗的患者严重并发症发生率较早期手术治疗者低,这可能与放化疗诱导胰腺周围组织纤维化、提高术后邻近组织适应性有关;另外,新辅助同步放化疗也许可以使最初未知的转移病灶显示出来,从而使该类患者免于手术。GEMCAD 10-03试验是一项单臂Ⅱ期临床试验^[8],研究者采用吉西他滨+厄洛替尼+同步放化疗的方案,对25例可切除胰腺癌患者进行术前新辅助放化疗,其中有5例患者疾病进展,未行手术治疗。在最终行手术治疗的19例患者中(1例患者最后诊断为腹膜疾病而非胰腺癌,遂废弃其结果),有63.1%的患者实现R0切除,总的R0切除率为48%。ITT分析显示,中位无病生存期(median disease-free survival, mDFS)和mOS分别为12.8个月(95%CI: 8.6~17.1)和23.8个月(95%CI: 11.4~36.2);而19例行新辅助放化疗+手术治疗患者的mDFS和mOS分别可达37.1个月和57.1个月,且与边缘切除情况相关;R0和非R0切除患者的mDFS分别为38.8个月(95%CI: 30.2~43.9)和6.7个月(95%CI: 3.5~9.9),mOS分别为65.5个月(95%CI: 46.7~84.3)和15.5个月(95%CI: 6.4~24.5)。该研究中的OS与以往单纯新辅助化疗+手术治疗的研究结果无明显差别^[9]。由此可见新辅助化疗能延长生存期,但新辅助同步放化疗并不能让患者进一步受益,不过研究者认为新辅助放化疗可以使该类患者在术后处于一个相对适宜的状态,使他们能更好地接受进一步治疗。

亦有研究者探究术中放疗(intraoperative radiotherapy, IORT)对可切除胰腺癌患者局部复发和生存期的影响。早期几项研究^[10]均提示可切除胰腺癌患者行术中放疗不能显著延长生存期,但肿瘤局部

复发率明显降低,且不会增加手术死亡率和术后并发症。但是Showalter等^[11]研究显示行IORT和未行IORT者的局部复发率(23% vs 39%, $P=0.19$)和中位生存时间(19.2个月 vs 21.0个月, $P=0.78$)均无显著性差异。因此术中放疗在可切除胰腺癌患者中的疗效仍需进一步研究。目前,新的临床试验正在进行中(NCT03273374, NCT02599662)。

单纯新辅助放疗并不推荐应用在可切除胰腺癌患者中,因为胰腺放疗的效果受靶区勾画、危及器官,以及放疗时腹部运动等众多因素影响,且放疗时间较长可能会给肿瘤转移提供机会。关于新辅助放化疗在可切除胰腺癌中的研究,尽管应用的化疗药物差异较大,但总的来看,无论是PFS、OS还是R0切除率,与早期手术治疗相比并无显著性差异。但是,也不能因此否认新辅助放化疗独特的优势:评估胰腺癌是否可切除往往是根据影像学检查,实际上肿瘤镜下侵犯的情况并不少见,另外还可能存在未被发现的微小转移灶;而新辅助放化疗可以使肿瘤退缩,并且消除影像学未能观察到的镜下侵犯和微小病灶,或是使转移灶显露出来,从而使部分患者免于手术,而另一部分患者可以在手术后处于一个相对良好的状态,以进行下一步治疗。可切除胰腺癌术中放疗在早期的研究中展现出降低局部复发率的优势,但仍需更多的临床试验加以证实。术后辅助化疗已明确能延长生存期^[12],但几项术后辅助放疗的研究^[13]并未发现生存获益,因此暂不推荐术后放疗。

2 临界可切除胰腺癌 (borderline resectable pancreatic cancer, BRPC)

若胰腺癌侵犯周围动静脉,但可切除并重建,这种介于可切除和不可切除之间的胰腺癌称为临界可切除胰腺癌。BRPC常存在神经侵犯、局部复发、预后差等进展期肿瘤的特征,单纯手术很容易产生阳性切缘,因此需行新辅助治疗,以降低手术切缘阳性率,延长生存时间^[14]。NCCN指南推荐行新辅助治疗+手术,但选择单纯新辅助化疗,还是新辅助同步放化疗,亦或是新辅助序贯化放疗仍不十分明确^[5]。

在最近发表的一项比较新辅助放化疗与早期手术治疗BRPC的临床研究^[15]中,新辅助放化疗+手术治疗组获得明显长的mOS(53.7个月),而早期手术

治疗组和未行手术治疗组的 mOS 分别为 17.8 个月和 14.9 个月;新辅助治疗组与未行新辅助治疗组的 mOS 有显著差异(53.7 个月 vs 17.8 个月, $P=0.019$),而早期手术组与未行手术治疗的 mOS 则无明显差异(17.8 个月 vs 14.9 个月, $P=0.084$)。由此可见,新辅助治疗可明显延长 BRPC 的生存期。此外,该研究还指出新辅助治疗可以降低肠系膜上静脉/门静脉受侵、淋巴管/血管受侵、淋巴结转移和非 R0 切除的发生率。但是该项研究没有对比新辅助化疗和新辅助同步放化疗的治疗效果。Nagakawa 等^[16]的研究是一项比较新辅助化疗和新辅助同步放化疗对 BRPC 患者疗效的临床试验,该研究共纳入 884 例 BRPC 患者,其中 530 例患者接受新辅助治疗(319 例行新辅助同步放化疗的患者中有 9.4% 的患者在同步放化疗前进行了新辅助全身化疗)。结果显示行新辅助化疗的患者肿瘤切除率较行新辅助同步放化疗的患者高(80.3% vs 70.7%, $P<0.041$),而淋巴结转移率(34.0% vs 62.2%, $P<0.001$)与局部复发率(20.4% vs 44.6%, $P=0.002$)在新辅助同步放化疗患者中则明显降低,但两者的总体生存率无明显差异(mOS:29.2 个月 vs 22.5 个月, $P=0.130$)。该项临床试验中行同步放化疗的患者出现较重的胃肠道反应,尽管可以通过对症治疗缓解,但仍使部分患者的同步化疗剂量减低,这可能是导致手术切除率降低的原因之一,因此研究者建议,BRPC 在行新辅助同步放化疗前应行足量的全身化疗,以确保新辅助化疗在缩小肿瘤方面发挥最好的疗效。

现已发表的相关研究大多数采用新辅助同步放化疗,而术前序贯化放疗的效果尚不明确。A021501 是一项多中心、随机 II 期临床试验^[17],该试验将纳入的 BRPC 患者分为两组,一组给予 mFOLFIRINOX(8 周期)+手术+FOLFOX 方案,另一组给予 mFOLFIRINOX(7 周期)+放疗+手术+FOLFOX 序贯治疗方案,以对比两种方式的疗效,从而探究最好的术前治疗方案,该研究结果可与既往新辅助同步放化疗的研究进行间接比较,以探索新辅助序贯化放疗的有效性。目前该研究正在进行中。

NCCN 指南并不推荐 BRPC 患者行术后辅助放疗,同样并没有相关的临床研究。总的来看,对于 BRPC,术前新辅助放化疗是有意义的,不仅可以提高 R0 切除率,还能降低局部复发和淋巴结转移率;

而单纯新辅助放疗可能会导致手术切除血管时出血率增加^[16],因此有必要在放疗前先行化疗,诱导化疗+新辅助同步放化疗+手术治疗是我们认为对 BRPC 较为有效的治疗方式。而术前序贯化放疗效果如何,仍待新的临床试验结果。

3 局部进展期胰腺癌(locally advanced pancreatic cancer, LAPC)

局部进展期胰腺癌指肿瘤侵及周围结构而无法切除,但暂无转移征象的一类胰腺癌。NCCN 指南推荐的一线方案有系统化疗,诱导化疗+同步放化疗/体部立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT),或仅行同步放化疗/SBRT^[5],待肿瘤缩小后,亦可行手术切除。但是上述方式何者较优,是否还有更优的方案仍需探索。

许多局部进展期肿瘤,如肺癌、胃癌、膀胱癌、前列腺癌等都可以从新辅助治疗中获益,Chen 等^[18]以此为据点,探索新辅助放疗+手术治疗对 LAPC 的疗效。结果显示 1 年、3 年和 5 年肿瘤相关性生存率(cancer-specific survival, CSS),新辅助放疗组分别为 82.7%、39.2% 和 17.1%,前期手术组分别为 64.3%、19.9% 和 12.4%,中位 CSS 两组分别为 25 个月和 17 个月。说明新辅助放疗+手术对于 LAPC 患者可能存在一定的获益,但证据尚不够充分。

根治性同步放疗在此类患者中的争议仍较大,前期的几项研究有阳性结果^[19],亦有阴性结果^[20],阴性结果可能与纳入患者实际接受剂量强度不足,以及同步化疗的药物毒性较大相关。2018 年 Sajjad 等^[21]通过 SEER 数据库,对真实世界中行化疗和同步放化疗的 LAPC 患者进行统计分析,这项纳入了 4460 例患者的回顾性研究显示,接受放疗的患者有较好的生存获益($HR=0.773$, 95%CI:0.687~0.782),放疗组和非放疗组 12 个月 OS 分别为 43% 和 29% ($P<0.001$),多因素分析亦表明放疗是改善预后的独立相关因素。Loehrer 等^[22]对比了吉西他滨单药和吉西他滨联合放疗一线治疗 LAPC 患者的有效性和安全性,mOS 分别为 9.2 个月(95%CI:7.9~11.4)和 11.1 个月(95%CI:7.6~15.5),有统计学差异($P=0.017$);吉西他滨联合放疗组 4~5 级不良反应发生率较高

(41% vs 9%), 其中两组均各有 1 例 5 级不良反应发生, 但总的 3~4 级不良反应发生率两组相近 (77% vs 79%, $P=1.0$), 且均没有发生影响生活质量的严重不良反应和毒性。Huguet 等^[23]对 128 例 LAPC 患者进行了化疗+同步放化疗(A 组)或化疗+序贯单纯化疗(B 组)的有效性分析, 结果显示 A、B 组 mPFS 分别为 10.8 个月和 7.4 个月 ($P=0.005$), mOS 分别为 15.0 个月和 11.7 个月 ($P=0.0009$)。该研究亦对 3 个月化疗后进展而未行进一步放化疗的患者进行生存分析, 发现这类患者的 mOS 仅为 4.5 个月。从以上研究可看出, 放疗对 LAPC 患者是有意义的, 且化疗后未进展的患者行同步放化疗较继续行化疗能产生更大的生存获益。

LAP07 研究^[24]对 LAPC 患者行诱导化疗, 治疗方案为: 吉西他滨±厄洛替尼诱导化疗 4 个月后再行吉西他滨单药或同步放化疗。结果显示同步放化疗虽然未能改善预后 (mOS 同步放化疗组 vs 单药化疗组=15.2 个月 vs 16.5 个月, $P=0.83$), 但可以延长无治疗期 (6.1 个月 vs 3.7 个月, $P=0.02$) 并减少局部复发率 (32% vs 46%, $P=0.04$)。对比 LAP07 研究和前面所述 Loehrer 等的研究^[22]可以发现, 在同步放化疗前行全身化疗可以显著延长生存期。Oh 等^[25]的研究也支持诱导化疗+同步放化疗, 尽管该研究的样本量仅 47 例, 但结果显示诱导化疗+同步放化疗组可显著延长 OS (15.4 个月 vs 9.5 个月, $P=0.007$), 并有延长 PFS 的趋势 (10.9 个月 vs 4.1 个月, $P=0.054$)。此外, Williet 等^[26]探究了强化诱导方案 (FOLFIRINOX 方案或者吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇方案)+同步放化疗与常规诱导化疗 (吉西他滨单药)+同步放化疗的效果, 结果显示, 强化诱导化疗组能获得更长的 mPFS (17.8 个月 vs 12 个月, $P=0.02$), 无治疗时间 (time without treatment, TWT) (7.4 个月 vs 2.5 个月, $P=0.01$) 和 mOS (20.4 个月 vs 18.3 个月, $P=0.07$)。尽管该项研究中强化诱导组出现了较多不良反应, 但是经积极处理, 患者均恢复良好, 且未影响 TWT 和 OS。

在 LAPC 患者行术中放疗的研究中, Cai 等^[27]对 194 例行术中放疗±外照射 (external-beam radiotherapy, EBRT)±化疗的 LAPC 患者进行回顾性分析, 结果显示 1 年、2 年、3 年生存率和 mOS 分别为 49% (95% CI: 41%~55%), 16% (95% CI: 11%~21%), 6%

(95% CI: 3%~10%) 和 12.0 个月 (95% CI: 10.9~13.0), 其中有 6 例患者生存期超过 5 年; 2 年局部无进展生存率和无远处转移生存率分别为 41% 和 28%。行多因素分析发现, CACI (charlson age-comorbidity index) ≤ 3 , IORT 照射直径 ≤ 8 cm 和接受化疗的 LAPC 能获得较长生存期。Keane 等^[28]的回顾性研究分析了 BRPC 和 LAPC 行新辅助治疗+IORT (新辅助后仍为不可切除状态的患者行全胰腺照射) 的疗效, 结果显示新辅助后可切除胰腺癌患者行 IORT 的 mOS 为 35 个月, 不可切除患者行 IORT 的 mOS 为 20.5 个月; 该团队进一步研究发现强化新辅助化疗+IORT 不仅不会增加毒副反应, 还可能更大的生存获益。

因此, 我们认为 LAPC 行放疗能延长患者的 OS, 同时诱导化疗也是必要的, 且诱导化疗后行同步放化疗更能降低局部复发率, 并延长无病生存期。吉西他滨是常规诱导化疗药物, 但在胰腺癌治疗中强化化疗较吉西他滨单药化疗可明显延长 PFS 和 OS^[4,29], 并提高二次切除率^[30], 因此 Williet 等^[26]提出的强化诱导化疗为胰腺癌治疗提供了新思路, 值得我们进一步思考与证实。此外, 术中放疗或许能给体力状况较好的 LAPC 患者带去更大的生存获益, 同样, IORT 前行强化新辅助化疗是否有益需行进一步研究来证实。

4 转移性胰腺癌 (metastatic pancreatic cancer, mPC)

转移性胰腺癌患者不仅存在原发肿瘤引起的局部症状, 如腹痛、黄疸、消化道反应等, 还会出现转移病灶引起的临床表现, 如局部疼痛、骨折、神经系统损伤等, 这类患者整体治疗效果不佳, 且生活质量低下。全身化疗是转移性胰腺癌最主要的治疗方式, 但行局部姑息放疗以缓解局部症状, 提高患者生活质量也十分重要。

Wang 等^[31]的研究, 对转移性胰腺癌患者的原发肿瘤部位行单一或者同步调强放射治疗 (intensity modulated radiation therapy, IMRT), 所有治疗前存在腹痛或背痛的患者经治疗疼痛症状均得到显著缓解, 疼痛评分 VAS 由治疗前的 5.9 ± 1.1 减少至 2.1 ± 0.9 , 其中重度疼痛者 VAS 评分较中度疼痛者下降更

明显(5.0 ± 1.5 vs 3.4 ± 0.8);但是 mOS,1 年和 2 年生存率分别为 8.0 个月 (95%CI:6.2~9.8),27.8%和 11.9%,与单纯化疗相比并没有显著提高^[22]。Jonathan 等^[33]研究中行 SBRT 的转移性胰腺癌患者 1 年局部控制率为 43%,1 年生存率为 53%,较小的计划靶区(planning target volume, PTV)(中位 PTV 88cm^3 vs 261cm^3)能延长中位局部进展时间(17.8 个月 vs 3.0 个月, $P=0.02$)和中位生存期(24.9 个月 vs 8 个月, $P=0.001$)。

Habermehl 等^[34]的研究对转移性胰腺癌患者的脑、骨及肝转移灶进行放疗,结果显示从放疗时间开始计算,mOS 为 4.2 个月,1、3 和 6 个月的生存率分别为 79.3%、55.3%和 30.3%,亚组分析显示骨转移、脑转移和肝转移患者的 mOS 分别为 3.1 个月(95%CI:1.9~4.3)、6.3 个月(95%CI:3.9~8.6)和 8.3 个月(95%CI:4.2~31.9)。尽管该项研究的整体 mOS 仅 4.2 个月,未能显著延长患者生存期,但大部分患者通过转移灶放疗达到缓解或预防相关临床症状的目的,特别是骨转移患者,有 85%的患者放疗后症状明显缓解。Gibbs 等^[35]进行的一项 II 期临床研究应用 Y-90 树脂微球对胰腺癌患者肝转移灶行选择性内照射(selective internal radiation therapy, SIRT),有 21%的患者肝转移灶达 PR,71%的患者达 SD;所有转移灶整体的 mPFS 为 4.4 个月(1.4~16.3 个月),肝转移灶的 mPFS 为 5.2 个月(1.4~17.7 个月),超过试验设计的预测值,说明 SIRT 对该类患者肝转移灶的控制有效。另外,该项研究中仅有肝单一转移灶的患者 mOS 达 12.2 个月(7.0~17.7 个月),亦提示 SIRT 能提高患者的生存率。

转移性胰腺癌患者的生存期短,生活质量差,因此姑息治疗是这类患者的主要治疗方式之一。姑息放疗对原发病灶和转移病灶的疾病控制,以及症状缓解都有一定疗效的,因此转移性胰腺癌患者如果出现严重影响生活质量的临床症状,行姑息放疗是值得尝试的。不过,如何选择最佳的放疗时间和技术以针对性地治疗不同转移灶的胰腺癌患者,仍需进一步研究。

5 放疗联合靶向治疗及免疫治疗

各类靶向治疗在胰腺癌中的应用虽都有所报道^[36-37],但各项研究大多未获得显著的生存获益,仅

EGFR-TKI 药物厄洛替尼联合吉西他滨的 III 期临床研究展现出明显的优势^[38],然而在实践中仍只有小部分患者能获益。有研究表明靶向药物或许能够通过诱导细胞凋亡,阻断放疗引起的细胞增殖和加速再群体化,促进细胞增殖由 S 期向 G_0/G_1 期转变,抑制 DNA 损伤修复,从而产生放疗增敏作用^[39]。不少临床前试验探索具有放疗增敏作用的靶点和靶向药物^[40-42],提示 EGFR 抑制剂阿法替尼、MEK 抑制剂、Chk1 和 PARP 抑制剂具有放射增敏作用,APE1/Ref-1、Profilin1、HSP90 等可能是增强胰腺癌放疗敏感性的潜在靶点。但是直接对比放疗、常规化疗与靶向药物+放疗治疗胰腺癌以证明靶向药物放疗增敏作用的临床试验极少,因此这一方面的转化医学研究值得引起广大胰腺癌研究者的重视。

免疫治疗在胰腺癌中的应用至今为止仍较少,这与胰腺存在致密的基质和高免疫抑制性的肿瘤微环境,影响免疫治疗效果有关。而放疗不仅可以诱导癌细胞 DNA 损伤,还可以促进肿瘤抗原释放,刺激免疫应答产生,从而对肿瘤细胞进行免疫攻击,因此胰腺癌患者联合应用放疗和免疫治疗,或许能够通过放疗提高其免疫治疗敏感性,从而使免疫治疗药物发挥作用^[43]。目前不少研究者正在进行免疫联合放疗治疗胰腺癌患者的临床试验(NCT03563248, NCT02305186, NCT03161379, NCT02648282, NCT02311361),他们的研究结果或许会为胰腺癌患者的治疗带来新的希望。

6 小 结

胰腺癌是恶性程度极高的一种肿瘤,早期症状不典型、复发及转移率高。手术切除是唯一能根治胰腺癌的治疗方式,但实际能行手术治疗的患者很少。尽管随着医药的发展,化疗药物治疗胰腺癌的生存期较以往有所延长,但幅度并未像其他肿瘤一样明显。放疗是肿瘤治疗的有效手段之一,虽然其在胰腺癌中的效果不明确,但研究者们仍在不断探索最佳的放疗方式。对于早期可切除胰腺癌的患者临床上往往会直接行前期手术治疗,新辅助放化疗或许并不能延长其生存期,但考虑到复发的可能性,新辅助放化疗也许能为其继续治疗打下良好的基础。对于临界可切除胰腺癌,新辅助同步放化疗是必要的,但

新辅助治疗应该确保足量的化疗剂量以达到最好的效果。我们认为局部进展期胰腺癌行诱导化疗+同步放化疗,可以明显延长无治疗期,减少局部复发率,此外,强化诱导化疗也许对部分患者能带来更大的获益;局部进展期胰腺癌患者如果经前期治疗后适合行手术切除,且体力状况较好,那么术中放疗也有一定的获益。转移性胰腺癌患者主要的治疗方式仍是全身化疗,但对于存在原发病变和转移病变引起症状的患者,行局部放疗是可行的。此外,还有放疗+免疫治疗,放疗+靶向治疗的治疗模式,尽管尚未见成效,但它们在胰腺癌上的应用价值值得进一步探索。

参考文献:

- [1] Zheng RS, Sun KX, Zhang SW, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015 [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2019, 41(1):19–28. [郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1):19–28.]
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin.*, 2019, 69(1):7–34.
- [3] Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, et al. Pancreatic cancer [J]. *Lancet*, 2016, 388(10039):73–85.
- [4] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(19):1817–1825.
- [5] Tempero MA, Malafa MP, Chiorean EG, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 1.2019 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(3):202–210.
- [6] D'Angelo FA, Antolino L, La Rocca M, et al. Adjuvant and neoadjuvant therapies in resectable pancreatic cancer: a systematic review of randomized controlled trials [J]. *Med Oncol*, 2016, 33(3):28.
- [7] Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial [J]. *Strahlenther Onkol*, 2015, 191(1):7–16.
- [8] Maurel J, Sanchez-Cabus S, Laquente B, et al. Outcomes after neoadjuvant treatment with gemcitabine and erlotinib followed by gemcitabine-erlotinib and radiotherapy for resectable pancreatic cancer (GEMCAD 10-03 trial) [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 82(6):935–943.
- [9] Mokdad AA, Minter RM, Zhu H, et al. Neoadjuvant therapy followed by resection versus upfront resection for resectable pancreatic cancer: a propensity score matched analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(5):515–522.
- [10] Zerbi A, Fossati V, Parolini D, et al. Intraoperative radiation therapy adjuvant to resection in the treatment of pancreatic cancer [J]. *Cancer*, 1994, 73(12):2930–2935.
- [11] Showalter TN, Rao AS, Rani Anne P, et al. Does intraoperative radiation therapy improve local tumor control in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma? A propensity score analysis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(8):2116–2122.
- [12] Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10073):1011–1024.
- [13] Ren F, Xu YC, Wang HX, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, for resectable advanced pancreatic adenocarcinoma: continue or stop? [J]. *Pancreatol*, 2012, 12(2):162–169.
- [14] Takahashi S, Kinoshita T, Konishi M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2011, 18(4):567–574.
- [15] Kurahara H, Shintani H, Ohtsuka T, et al. Significance of neoadjuvant therapy for borderline resectable pancreatic cancer: a multicenter retrospective study [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2019, 404(2):167–174.
- [16] Nagakawa Y, Sahara Y, Hosokawa Y, et al. Clinical impact of neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in borderline resectable pancreatic cancer: analysis of 884 patients at facilities specializing in pancreatic surgery [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(6):1629–1636.
- [17] Katz MHG, Ou FS, Herman JM, et al. Alliance for clinical trials in oncology (ALLIANCE) trial A021501: preoperative extended chemotherapy vs. chemotherapy plus hypofractionated radiation therapy for borderline resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):505.
- [18] Chen X, Liu G, Wang K, et al. Neoadjuvant radiation followed by resection versus upfront resection for locally advanced pancreatic cancer patients: a propensity score matched analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(29):47831–47840.
- [19] Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1988, 80(10):751–755.
- [20] Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000–01 FFCD/SFRO study [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(9):1592–1599.
- [21] Sajjad M, Batra S, Hoffe S, et al. Use of radiation therapy in locally advanced pancreatic cancer improves sur-

- vival:a SEER database analysis [J]. *Am J Clin Oncol*, 2018,41(3):236–241.
- [22] Loehrer PJSr, Feng Y, Cardenes H, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer;an Eastern Co-operative Oncology Group trial[J]. *J Clin Oncol*, 2011,29(31):4105–4112.
- [23] Huguet F, Andre T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies [J]. *J Clin Oncol*, 2007,25(3):326–331.
- [24] Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib;the LAP07 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016,315(17):1844–1853.
- [25] Oh ES, Kim TH, Woo SM, et al. Effectiveness and feasibility of concurrent chemoradiotherapy using simultaneous integrated boost-intensity modulated radiotherapy with and without induction chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer[J]. *Radiat Oncol J*, 2018,36(3):200–209.
- [26] Williet N, Di Bernardo T, Vernet C, et al. Intensification of induction chemotherapy before consolidation chemoradiotherapy improves progression-free survival and time without treatment in patients with locally advanced pancreatic cancers[J]. *Oncotarget*, 2018,9(62):31999–32009.
- [27] Cai S, Hong TS, Goldberg SI, et al. Updated long-term outcomes and prognostic factors for patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer treated with intraoperative radiotherapy at the Massachusetts General Hospital, 1978 to 2010[J]. *Cancer*, 2013,119(23):4196–4204.
- [28] Keane FK, Wo JYL, Ferrone C, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) in the era of intensive neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy for locally advanced and borderline resectable adenocarcinoma of the pancreas (PDAC)[J]. *Am J Clin Oncol*, 2018,41(6):607–612.
- [29] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine[J]. *N Engl J Med*, 2013,369(18):1691–1703.
- [30] Kunzmann V, Martens UM, Alguet H, et al. Secondary resectability in locally advanced pancreatic cancer (LAPC) after nab-paclitaxel/gemcitabine- versus FOLFIRINOX -based induction chemotherapy;Interim results of a randomized phase II AIO trial (NEOLAP)[J]. *J Clin Oncol*, 2018,36(4).
- [31] Wang Z, Ren ZG, Ma NY, et al. Intensity modulated radiotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer;a mono-institutional retrospective analysis[J]. *Radiat Oncol*, 2015,10:14.
- [32] Kim S, Signorovitch JE, Yang H, et al. Comparative effectiveness of nab-paclitaxel plus gemcitabine vs FOLFIRINOX in metastatic pancreatic cancer;aretrospective nationwide chart review in the United States [J]. *Adv Ther*, 2018,35(10):1564–1577.
- [33] Lischalk JW, Burke A, Chew J, et al. Five-fraction stereotactic body radiation therapy (SBRT) and chemotherapy for the local management of metastatic pancreatic cancer[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2018,49(2):116–123.
- [34] Habermehl D, Brecht IC, Debus J, et al. Palliative radiation therapy in patients with metastasized pancreatic cancer - description of a rare patient group [J]. *Eur J Med Res*, 2014,19:24.
- [35] Gibbs P, Do C, Lipton L, et al. Phase II trial of selective internal radiation therapy and systemic chemotherapy for liver-predominant metastases from pancreatic adenocarcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2015,15:802.
- [36] O'Neil BH, Scott AJ, Ma WW, et al. A phase II/III randomized study to compare the efficacy and safety of rigosertib plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with previously untreated metastatic pancreatic cancer[J]. *Ann Oncol*, 2015,26(9):1923–1929.
- [37] Rougier P, Riess H, Manges R, et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group phase III study evaluating aflibercept in patients receiving first-line treatment with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2013,49(12):2633–2642.
- [38] 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]. *J Clin Oncol*, 2007,25(15):1960–1966.
- [39] Walker AJ, Alcorn SR, Narang AK, et al. Radiosensitizers in pancreatic cancer—preclinical and clinical exploits with molecularly targeted agents [J]. *Curr Probl Cancer*, 2013,37(5):301–312.
- [40] Huguet F, Fernet M, Giocanti N, et al. Afatinib, an irreversible EGFR family inhibitor, shows activity toward pancreatic cancer cells, alone and in combination with radiotherapy, independent of KRAS status[J]. *Target Oncol*, 2016,11(3):371–381.
- [41] Nagaraju GP, Zakka KM, Landry JC, et al. Inhibition of HSP90 overcomes resistance to chemotherapy and radiotherapy in pancreatic cancer [J]. *Int J Cancer*, 2019,145(6):1529–1537.
- [42] Williams TM, Flecha AR, Keller P, et al. Cotargeting MAPK and PI3K signaling with concurrent radiotherapy as a strategy for the treatment of pancreatic cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012,11(5):1193–1202.
- [43] Mahmood J, Shukla HD, Soman S, et al. Immunotherapy, radiotherapy, and hyperthermia;a combined therapeutic approach in pancreatic cancer treatment [J]. *Cancers (Basel)*, 2018,10(12):469.