

# 胰腺癌新辅助与辅助放疗进展

贾臻, 张火俊

(海军军医大学附属长海医院, 上海 200433)

**摘要:**新辅助和辅助放疗在胰腺癌中的作用还不明确。对于可切除的胰腺癌首选手术, 新辅助放疗只是手术存在困难时的补充; 对于交界可切除及局部晚期的胰腺癌, 基于化疗基础上联合放疗的新辅助治疗方案, 可提高 R0 切除率并提高局控率; 由于现有的临床试验的结果不一致, 胰腺癌术后辅助放疗存在争议, 但对于非 R0 切除及 pN1 的患者, 建议在辅助化疗的基础上联合放疗。质子治疗进展迅速, 合适的患者可以尝试行质子治疗以降低不良事件率。全文对现有的临床试验分析整理, 归纳了胰腺癌新辅助和辅助放疗的进展。

**关键词:**胰腺肿瘤; 新辅助放疗; 辅助放疗; 手术; 疗效

**中图分类号:** R735.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)02-0105-05

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.02.B004

## Advances in Neoadjuvant and Adjuvant Radiotherapy for Pancreatic Cancer

JIA Zhen, ZHANG Huo-jun

(Changhai Hospital Affiliated to Navy Medical University, Shanghai 200433, China)

**Abstract:** The roles of neoadjuvant and adjuvant radiotherapy for pancreatic cancer are still unclear. Surgery is the first choice for resectable pancreatic cancer, and neoadjuvant therapy is a supplement when facing difficulties. For borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer, neoadjuvant therapy which combines chemotherapy can improve the R0 resection rate and local control rate. Due to the inconsistent results of existing clinical trials, the application of adjuvant radiotherapy is controversial for pancreatic cancer. However, it is recommended to combine radiotherapy with adjuvant chemotherapy for patients with non-R0 resection and pN1. Proton therapy has been progressed rapidly, and it can be tried for suitable patients to reduce the rate of adverse events. This study summarized the progress of neoadjuvant and adjuvant radiotherapy for pancreatic cancer based on the existing clinical trials.

**Subject words:** pancreatic cancer; neoadjuvant radiotherapy; adjuvant radiotherapy; surgery; efficacy

胰腺癌预后极差, 5 年总生存率仅 6%, 手术仍是目前唯一治愈方法<sup>[1-2]</sup>, 初诊患者的手术切除率仅为 15%~20%。无论局部复发还是远处转移都会影响患者的生存<sup>[3]</sup>, 研究发现 30% 的患者死于局部进展, 并没有出现转移<sup>[4]</sup>, 这说明放疗对局部控制非常重要进而会影响到总生存(overall survival, OS)。

根据 NCCN 指南推荐, 未发生远处转移的胰腺癌根据手术的完成度一般分为可切除胰腺癌(resectable pancreatic cancer, RPC)、交界可切除胰腺癌(borderline resectable pancreatic cancer, BRPC)和局部进展期胰腺癌(locally advanced pancreatic cancer,

LAPC)。现代多学科团队需要根据分期、患者特征制定具体的手术及新辅助、辅助治疗方案。

## 1 新辅助放疗

美国东部肿瘤协作组在 20 世纪 90 年代开始探索胰腺癌的新辅助放疗<sup>[5]</sup>, 过去的经验认为新辅助放疗会增加术中出血等风险, 但最新的研究发现患者术后并发症和死亡率均无明显增加<sup>[6]</sup>。各指南、共识多建议存在高危因素或不适合立即手术的患者接受新辅助放疗以达到切缘阴性、提高局部控制(local control, LC)或降期等目的。

### 1.1 新辅助放疗在 RPC 中的应用

R0 切除是 RPC 患者的重要预后因素<sup>[7]</sup>, 确诊胰

**通信作者:** 张火俊, 主任, 主任医师, 博士; 海军军医大学附属长海医院放疗科, 上海市杨浦区长海路 168 号(200433); E-mail: chyyzhj@163.com

**收稿日期:** 2020-09-22

腺癌时微转移的发生率很高,新辅助放疗可以增加R0切除率。由于缺乏相关循证依据,新辅助放疗在RPC中的治疗价值仍未明确。早期关于新辅助放疗的研究主要集中在安全性和有效性上。Talamonti等<sup>[8]</sup>和Evans等<sup>[9]</sup>的I/II期试验均证实了术前放疗是可耐受且安全的,较高的阴性切缘和阴性淋巴结表明疗效明显。2011年Artinyan等<sup>[10]</sup>通过回顾性分析1987—2006年458例RPC术后的疗效,发现新辅助放疗是一项重要的预后因素。

近年来的研究均提示了新辅助放疗对提高局部控制有效,但并没有进一步转化为OS的获益。Cloyd等<sup>[11]</sup>研究发现接受新辅助放化疗(chemoradiotherapy, CRT)患者R0比例明显高于仅化疗者,淋巴结阳性和术后局部复发比例明显低于仅化疗者,但两组OS类似。PREOPANC III期研究<sup>[12]</sup>是第一项已完成的多中心随机对照试验,纳入了246例RPC和BRPC患者。结果显示术前CRT组患者的中位OS有延长趋势,进一步分析发现,其中120例接受手术并开始辅助化疗的患者术前放化疗提高了OS(35.2个月 vs 19.8个月,  $P=0.029$ ),同时新辅助CRT可显著提高患者的无病生存期(disease-free survival, DFS)和无局部失败时间,并显著降低患者的阳性淋巴结、神经周围浸润和静脉浸润的发生率。PREOPANC研究结果表明, RPC患者的新辅助放疗仍需要进一步的研究。

### 1.2 新辅助放疗在BRPC中的应用

约一半的胰腺癌手术是镜下不完全的R1切除<sup>[13]</sup>,因此新辅助治疗在BRPC中能发挥更大的作用。最新的NCCN(2020 v1.0)指南建议对所有BRPC患者行新辅助治疗,而加入放疗能否改善生存仍需要进一步研究。

新辅助放疗可以降期并提高手术切除率。最早的前瞻性研究来自美国<sup>[14]</sup>,共有15例患者接受了新辅助CRT,手术切除率为60%,患者均切缘阴性且2例为病理学完全缓解(pathologic complete response, pCR),中位OS为30个月,未发生 $\geq 3$ 级不良事件。A021101研究是一项前瞻性多中心单臂研究<sup>[15]</sup>,入组22例BRPC患者,结果显示总手术切除率为68%,其中有14例为R0切除,2例患者实现pCR。

既往的研究均证实了新辅助放疗能降期并提高可切除率,但对OS的影响存在争议。PREOPANC III期研究<sup>[12]</sup>亚组分析显示,相较于立即手术治疗, BRPC

患者接受新辅助放化疗后OS更佳。Nagakawa等<sup>[16]</sup>回顾性分析了2011—2013年的884例BRPC患者,发现虽然新辅助CRT组的淋巴结阳性率、切除率和局部复发率均明显低于仅化疗组,但OS没有显著差异。

立体定向放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)以高度适形的方式将更高的辐射剂量分次传递到肿瘤组织,从而使其获得更好的生物效应。虽然Shaib等<sup>[17]</sup>的I期试验表明新辅助SBRT是安全的,但Kharofa等<sup>[18]</sup>的研究结果显示SBRT 1年局部控制率仅为40%,这提示SBRT作为新辅助治疗的一部分仍需要进一步研究。

### 1.3 新辅助放疗在LRPC中的应用

目前只有很少的LAPC新辅助放疗的II期数据,因此针对LAPC的最佳方法还不明确。尽管LAPC中存在血管侵犯,但目前只有不到一半的医生经常或总是推荐放疗<sup>[19]</sup>。

新辅助放疗降期并不常见<sup>[20]</sup>,但选择合适的患者新辅助治疗后,R0切除率可高达92%~94%<sup>[20-21]</sup>。Gillen等<sup>[22]</sup>的一项Meta分析结果显示,新辅助放化疗可使33.2%的原本不可切除的LAPC成功手术。Kamachi等<sup>[23]</sup>的类似研究结果显示手术切除率为47.1%, R0切除率达到100%。

许多研究都将FOLFIRINOX方案纳入LAPC的新辅助治疗中。Pouypoudat等<sup>[24]</sup>的研究纳入了2010—2014年接受FOLFIRINOX联合放疗的胰腺癌患者,其中LAPC患者38例,结果显示局部控制、OS和DFS明显提高。同年发表的AGEO研究<sup>[25]</sup>目的是评估新辅助CRT后出现pCR的胰腺癌患者的长期预后,其中有近一半患者为LAPC。患者均接受FOLFIRINOX序贯放疗,结果显示术后1年和2年OS均为100%, DFS分别为96%和72%。因此对于LAPC患者,以FOLFIRINOX化疗和放疗为基础的新辅助治疗是一种有效的治疗策略,可使患者获得较高的局部控制、OS和DFS。

在SBRT研究方面,Polistina等<sup>[26]</sup>的研究显示SBRT联合化疗可使26%的LAPC患者成功手术,并增加了R0切缘的几率。Blair等<sup>[27]</sup>的研究回顾性分析了168例接受新辅助常规分割放疗和SBRT的BRPC和LAPC患者,结果发现尽管SBRT组的LAPC患者更多、分期更晚、手术更复杂,但并发症

发生率两组相当,表明 SBRT 在 LAPC 患者的新辅助治疗中安全性良好。

## 2 辅助放疗

理论上来说,胰腺癌术后给予瘤床及相应淋巴结引流区放疗,可降低局部复发风险,但现有研究结果的不一致性导致辅助放疗一直是学界争论的焦点。

最早关于辅助放疗的研究是 20 世纪 80 年代的 9173 研究<sup>[28]</sup>,共有 43 例胰腺癌术后切缘阴性的患者随机入组。结果显示放化疗组较对照组 OS 显著延长(20 个月 vs 11 个月),5 年生存率明显提高(14% vs 4%)。随后 EORTC 40981 研究<sup>[29]</sup>也发现辅助放疗能够延长患者的 OS。

欧洲 ESPAC-1 试验<sup>[30]</sup>是目前完成的最大的 III 期前瞻性研究,研究发现 CRT 较无 CRT 者生存更差,但后续调查发现该研究存在很多问题,包括随机不标准,放疗剂量和范围不统一,入组条件未严格遵守及治疗间隔不同,CRT 组治疗间隔较其他组长。尽管该试验存在许多缺陷,其结果仍被许多机构(尤其是欧洲)用作放弃辅助放疗的理由。后续 RTOG 9704 试验<sup>[31]</sup>评估了遵守研究方案的程度对结果的影响,发现未按规定放疗的患者生存期缩短,但对于术后即刻行放疗的患者来说,后续化疗的依从性较延迟放疗的患者明显差,这会直接影响到患者的 OS。结合该试验的结果,2013 年《柳叶刀肿瘤》杂志发表了一篇荟萃分析<sup>[32]</sup>认为,虽然辅助化疗比观察更有利于生存,但放化疗联合不能进一步延长生存。尤其对于 $\geq 70$  岁的老年患者,辅助放疗未带来明显生存获益<sup>[33]</sup>。

基于目前多项研究结果的不一致性,后续研究旨在找出能够受益于辅助放疗的阳性预测因子。美国国家癌症数据库(National Cancer Database, NCDB)回顾性分析了 6165 例术后患者,结果显示 R1 切除和 pN1 患者可以从 CRT 中获益<sup>[34]</sup>。最近,NCDB 对 2004—2015 年间的 I~II 期术后患者进行了二次分析<sup>[35]</sup>,结果发现 N<sub>1</sub> 患者接受联合治疗(化疗+CRT)获得的 OS 明显优于单独化疗和 CRT。Kim 等<sup>[36]</sup>研究发现,CA19-9 $\geq 200$  IU/ml、N<sub>1</sub> 分期和神经浸润三个因素中具备两个以上的患者就能从辅助放疗中获益。近期的几个临床研究也发现,对淋巴结和切缘

阳性的患者使用辅助放疗与改善局部控制有关<sup>[37-38]</sup>,并能取得相对较好的 OS 和 DFS<sup>[39]</sup>。

综上所述,胰腺癌辅助放疗的作用仍难以确定,ASCO 指南<sup>[40]</sup>中等强度推荐淋巴结阳性或 R1 切除患者在 4~6 个月的全身辅助化疗后添加辅助 CRT。考虑到将 CRT 添加到辅助化疗中对生存率的提高尚无有力证据,ESMO 指南不建议在临床试验之外使用辅助放疗<sup>[41]</sup>。但值得关注的是,最近发布的美国放射肿瘤学学会(ASTRO)指南认可了对某些高危患者(阳性淋巴结和手术边缘)采用 CRT 辅助治疗<sup>[42]</sup>。

## 3 质子在胰腺癌新辅助和辅助治疗中的作用

质子在到达布拉格峰之前保持相当恒定的剂量强度,比光子生物学效应更强。剂量学研究<sup>[43]</sup>表明,质子治疗(proton beam therapy, PT)能够显著降低小肠 V20、胃 V20 和右肾 V18 剂量。在此范围内的小肠和胃的剂量已被发现与急性恶心和呕吐有关,表明 PT 可能降低急性胃肠道毒性发生率。

尽管 PT 的临床研究处于初步阶段,但显示了巨大的希望。在辅助放疗方面,Woodhouse 等<sup>[44]</sup>进行了安全性分析。结果显示质子组的中位剂量更高(54.0Gy vs 50.4Gy),且急性 3 级胃肠道毒性发生率仅为 5%,这显示了 PT 在辅助放疗方面的安全性。

在新辅助治疗方面,PT 显示了良好的安全性和局控率,但还没有 III 期前瞻性随机对照研究的结果。Hong 等<sup>[45]</sup>的 I 期临床研究中使用了新辅助 PT 联合化疗。初步结果显示,所有剂量水平的毒性均可接受。在随后的 II 期研究中,48 例患者中有 37 例接受了手术,所有患者的中位 OS 为 17.2 个月,而完成手术的患者中位 OS 为 27 个月,只有 8 例患者局部复发。Hitchcock 等<sup>[46]</sup>的研究探讨了新辅助 PT 联合化疗治疗不可切除胰腺癌患者的疗效,共有 15 例最初不可切除的胰腺癌患者接受 PT,同时给予化疗。结果显示有 5 例患者接受了手术切除,其中 1 例为 pCR,仅有 1 例患者出现局部进展。这表明高剂量 PT 后手术对于最初不可切除的患者是可行的。

2018 年 JAMA 发表的一项前瞻性单臂 II 期临床研究<sup>[13]</sup>极大鼓舞了研究者的信心,该研究针对 BRPC 患者采用了新辅助 FOLFIRINOX 化疗 8 个周



期,序贯 PT 放疗联合 CAP 化疗,结果发现 R0 切除率为 97%,中位 PFS 为 14.7 个月,中位 OS 达 37.7 个月。我们期待 PT 在胰腺癌放疗中进一步的成果。

## 4 小 结

胰腺癌手术切除后的长期生存数据令人失望,新辅助和辅助放疗的效果仅略有改善。但是对于有不良预后因素的患者来说,新辅助及辅助放疗都是提高局控率,改善生存的一个积极治疗手段。在后续的研究中,需要进一步确定预测因子以指导个体化治疗。另外放疗对肿瘤免疫抑制微环境有重要作用,相关免疫联合 AT 有多项研究(NCT02451982, NCT01072981)正在进行,我们期待更多的研究成果。

## 参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] Badiyan SN, Molitoris JK, Chuong MD, et al. The role of radiation therapy for pancreatic cancer in the adjuvant and neoadjuvant settings [J]. Surg Oncol Clin N Am, 2017, 26(3): 431-453.
- [3] Hishinuma S, Ogata Y, Tomikawa M, et al. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings[J]. J Gastrointest Surg, 2006, 10(4): 511-518.
- [4] Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(11): 1806-1813.
- [5] 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]. J Clin Oncol, 1998, 16(1): 317-323.
- [6] Araujo RLC, Silva RO, De Pádua Souza C, et al. Does neoadjuvant therapy for pancreatic head adenocarcinoma increase postoperative morbidity? A systematic review of the literature with meta-analysis[J]. J Surg Oncol, 2020, 121(5): 881-892.
- [7] Chang DK, Johns AL, Merrett ND, et al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(17): 2855-2862.
- [8] 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 [J]. Ann Surg Oncol, 2006, 13(2): 150-158.
- [9] Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21): 3496-3502.
- [10] Artinyan A, Anaya DA, McKenzie S, et al. Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in resectable pancreatic adenocarcinoma[J]. Cancer, 2011, 117(10): 2044-2049.
- [11] Cloyd JM, Chen HC, Wang X, et al. Chemotherapy versus chemoradiation as preoperative therapy for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: a propensity score adjusted analysis[J]. Pancreas, 2019, 48(2): 216-222.
- [12] Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative 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.
- [13] Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer[J]. Br J Surg, 2018, 105(8): 946-958.
- [14] Mehta VK, Fisher G, Ford JA, et al. Preoperative chemoradiation for marginally resectable adenocarcinoma of the pancreas[J]. J Gastrointest Surg, 2001, 5(1): 27-35.
- [15] Katz MH, Shi Q, Ahmad SA, et al. Preoperative modified FOLFIRINOX treatment followed by capecitabine-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer: Alliance for clinical trials in oncology trial A021101 [J]. JAMA Surg, 2016, 151(8): e161137.
- [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] Shaib WL, Hawk N, Cassidy RJ, et al. A phase I study of stereotactic body radiation therapy dose escalation for borderline resectable pancreatic cancer after modified FOLFIRINOX (NCT01446458)[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 96(2): 296-303.
- [18] Kharofa J, Mierzwa M, Olowokure O, et al. Pattern of marginal local failure in a phase II trial of neoadjuvant chemotherapy and stereotactic body radiation therapy for resectable and borderline resectable pancreas cancer[J]. Am J Clin Oncol, 2019, 42(3): 247-252.
- [19] Reames BN, Blair AB, Krell RW, et al. Management of locally advanced pancreatic cancer: results of an international survey of current practice [J]. Ann Surg, 2019. [Ahead of print].
- [20] Truty MJ, Kendrick ML, Nagorney DM, et al. Factors predicting response, perioperative outcomes, and survival following total neoadjuvant therapy for borderline/locally advanced pancreatic cancer[J]. Ann Surg, 2019. [Ahead of print]
- [21] Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer[J]. Ann Surg, 2015, 261(1): 12-17.
- [22] Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, et al.

- Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages[J]. *PLoS Med*, 2010, 7(4): e1000267.
- [23] Kamachi H, Tsuruga Y, Orimo T, et al. R0 resection for locally advanced pancreatic cancer with low-dose gemcitabine with wide irradiation area as neoadjuvant chemotherapy[J]. *Vivo*, 2018, 32(5): 1183–1191.
  - [24] Pouypoudat C, Buscail E, Cossin S, et al. FOLFIRINOX-based neoadjuvant chemoradiotherapy for borderline and locally advanced pancreatic cancer: a pilot study from a tertiary centre[J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(7): 1043–1049.
  - [25] Kourie H, Auclin E, Cunha AS, et al. Characteristic and outcomes of patients with pathologic complete response after preoperative treatment in borderline and locally advanced pancreatic adenocarcinoma: an AGEO multicentric retrospective cohort [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2019, 43(6): 663–668.
  - [26] Polistina F, Costantin G, Casamassima F, et al. Unresectable locally advanced pancreatic cancer: A multimodal treatment using neoadjuvant chemoradiotherapy (gemcitabine plus stereotactic radiosurgery) and subsequent surgical exploration[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(8): 2092–2101.
  - [27] Blair AB, Rosati LM, Rezaee N, et al. Postoperative complications after resection of borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: the impact of neoadjuvant chemotherapy with conventional radiation or stereotactic body radiation therapy[J]. *Surgery*, 2018, 163(5): 1090–1096.
  - [28] Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer [J]. *Cancer*, 1987, 59(12): 2006–2010.
  - [29] Garofalo MC, Regine WF, Tan MT. On statistical reanalysis, the EORTC trial is a positive trial for adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer [J]. *Ann Surg*, 2006, 244(2): 332–333.
  - [30] Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(12): 1200–1210.
  - [31] Regine WF, Winter KA, Abrams R, et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(5): 1319–1326.
  - [32] Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(11): 1095–1103.
  - [33] Frakes J, Mellon EA, Springett GM, et al. Outcomes of adjuvant radiotherapy and lymph node resection in elderly patients with pancreatic cancer treated with surgery and chemotherapy[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2017, 8(5): 758–765.
  - [34] Rutter CE, Park HS, Corso CD, et al. Addition of radiotherapy to adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in resected pancreatic adenocarcinoma: an analysis of the national cancer data base [J]. *Cancer*, 2015, 121(23): 4141–4149.
  - [35] Ma SJ, Hermann GM, Prezzano KM, et al. Adjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation is associated with improved survival for resected stage I – II pancreatic cancer[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(3): 939–952.
  - [36] Kim HJ, Lee WJ, Kang CM, et al. Risk factors associated with loco-regional failure after surgical resection in patients with resectable pancreatic cancer [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157196.
  - [37] McDonald AM, Dulaney CR, López-Araujo J, et al. Patterns of failure for lymph node-positive resected pancreatic adenocarcinoma after adjuvant radiotherapy or gemcitabine-based chemotherapy alone [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2015, 46(2): 149–155.
  - [38] Osipov A, Nissen N, Rutgers J, et al. Redefining the positive margin in pancreatic cancer: impact on patterns of failure, long-term survival and adjuvant therapy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(12): 3674–3682.
  - [39] Habermehl D, Brecht IC, Bergmann F, et al. Adjuvant radiotherapy and chemoradiation with gemcitabine after R1 resection in patients with pancreatic adenocarcinoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 149.
  - [40] Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially curable pancreatic cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(21): 2541–2556.
  - [41] Ducreux M, Cunha AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(Suppl 5): 56–68.
  - [42] Palta M, Godfrey D, Goodman KA, et al. Radiation therapy for pancreatic cancer: executive summary of an ASTRO clinical practice guideline[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2019, 9(5): 322–332.
  - [43] Nichols RC, Huh SN, Prado KL, et al. Protons offer reduced normal-tissue exposure for patients receiving post-operative radiotherapy for resected pancreatic head cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(1): 158–163.
  - [44] Woodhouse KD, Elrakhawy, Jain A, et al. Acute toxicity of proton versus photon adjuvant chemoradiation in the treatment of pancreatic cancer: a cohort study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 96(2S): E208–E209.
  - [45] Hong TS, Ryan DP, Borger DR, et al. A phase 1/2 and biomarker study of preoperative short course chemoradiation with proton beam therapy and capecitabine followed by early surgery for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 89(4): 830–838.
  - [46] Hitchcock KE, Nichols RC, Morris CG, et al. Feasibility of pancreatotomy following high-dose proton therapy for unresectable pancreatic cancer[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2017, 9(4): 103–108.