

胰腺癌精确放疗的疗效及预后因素

胡克¹, 侯晓荣¹, 张福泉¹, 杨波¹, 戴梦华², 赵林³

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 ¹放射治疗科 ²基本外科 ³肿瘤内科, 北京 100730

通信作者: 胡克 电话: 010-69155483, E-mail: huke8000@163.com

【摘要】目的 分析胰腺癌的精确放疗疗效及预后因素。**方法** 2003年1月至2012年6月间接受精确放疗的胰腺癌患者102例, 其中根治性放疗54例, 辅助性放疗48例; 三维适形放疗平均16例, 调强放疗86例; 中位放疗剂量50 Gy, 1.8~2.2 Gy/次。13例同步卡培他滨化疗。**结果** 所有患者总生存时间(overall survival, OS)为(14±1.2)个月, 无进展生存时间(progress-free survival, PFS)为(9±1.1)个月。1、2、5年生存率分别为63.3%、22.6%、10%。毒性反应包括3级消化道毒性5例, 未发生3、4级血液学和4级消化道毒性反应。单因素分析结果表明, 治疗前体重下降>5 kg ($P<0.0001$)、T分期 ($P=0.011$)、TNM分期 ($P=0.007$)、是否行肿瘤切除术 ($P=0.001$) 是影响OS的预后因素, 同时也是PFS的预后因素。多因素分析结果表明, 肿瘤切除术是OS的预后因素 ($\chi^2=5.416$, $P=0.020$)。**结论** 在胰腺癌根治性放疗和辅助性放疗中, 三维适形放疗和调强放疗都可以较好地耐受, 3、4级毒性反应较少, 为放化疗同步及肿瘤放疗剂量的提升提供了可行性; 手术切除提高了OS。

【关键词】 胰腺癌; 三维适形放疗; 调强放疗; 预后

【中图分类号】 R735.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2013)04-0371-06

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2013.04.006

Effectiveness and Prognostic Factors of Precise Radiotherapy for Pancreatic Cancer

HU Ke¹, HOU Xiao-rong¹, ZHANG Fu-quan¹, YANG Bo¹, DAI Meng-hua², ZHAO Lin³

¹Department of Radiation Oncology, ²Department of General Surgery, ³Department of Medical Oncology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: HU Ke Tel: 010-69155483, E-mail: huke8000@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the effectiveness and prognostic factors of precise radiotherapy for pancreatic cancer. **Methods** Totally 102 patients with pancreatic cancer received precise radiotherapy in our hospital between January 2003 and June 2012, among whom 54 received radical radiotherapy and 48 underwent adjuvant radiotherapy. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) was performed in 16 cases and intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in 86 cases, with a median radiotherapy dose of 50 Gy (1.8~2.2 Gy/frac-tion). Concurrent capecitabine chemotherapy was carried out in 13 cases. **Results** The average overall survival time (OS) and the average time to progress-free survival (PFS) was (14±1.2) months and (9±1.1) months, respectively. The 1-, 2-, and 5-year survival rates were 63.3%, 22.6%, and 10%, respectively. Grade 3 gastrointestinal toxicity occurred in 5 cases. No grade 3 or 4 hematologic toxicity and grade 4 gastrointestinal toxicity was observed. Univariate analysis showed that weight loss of >5 kg before treatment ($P<0.0001$), T stage ($P=0.011$), TNM stage ($P=0.007$), and surgical excision ($P=0.001$) were significantly associated with OS and PFS. Multivariate analysis showed that surgical excision was a prognostic factor for OS ($\chi^2=5.416$, $P=0.020$). **Conclusions** The precise radiotherapy including 3D-CRT and IMRT can be tolerated with fewer grade 3 and 4 toxicities in pancreatic cancer patients after radical radiotherapy and adjuvant radiotherapy, thus make it

feasible for the concurrent chemotherapy and the increase of radiotherapy dose. Surgical excision can improve the OS of pancreatic cancer patients.

【Key words】 pancreatic cancer; three-dimensional conformal radiotherapy; intensity modulated radiation therapy; prognosis

Med J PUMCH, 2013,4(4):371-376

胰腺癌是预后极差的恶性肿瘤,5年总体生存率为3%~5%^[1-2]。手术是目前唯一可以获得根治的手段,早期胰腺癌根治术后的生存期为15~19个月,5年生存率为20%。但胰腺癌在诊断后能手术切除的只占15%~20%,超过50%由于远处转移、30%因为侵犯大血管而失去手术机会^[3-4]。局部进展期胰腺癌患者的生存期为5~11个月^[5],以吉西他滨为基础的化疗或化放疗是传统的治疗选择,放疗可以控制局部肿瘤的进展、缓解局部疼痛等症状。近年的研究证明通过术前的放化疗,可使部分患者获得手术切除的机会^[6]。胰腺癌根治术后辅助化疗的地位已经确立,而辅助性放疗的益处仍有争议,部分研究甚至认为由于其延误了化疗而有害处。但既往研究中采用的是常规放疗技术,技术比较陈旧,缺乏高水平的质量控制和质量保证。近年随着三维适形放疗(three-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)和调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)技术的使用,明显减少了3、4级毒性反应的发生^[7],从而可以增加放疗的剂量。本研究通过分析北京协和医院治疗的102例非转移性胰腺癌患者的放疗结果,了解胰腺癌精确放疗的疗效及预后因素。

资料和方法

患者资料

2003年1月至2012年6月在本科进行放射治疗的非转移性胰腺癌患者102例,其中男性60例,女性42例;年龄35~80岁,中位年龄61岁;胰头癌50例,胰体、胰尾癌52例。69例(67.6%)患者首发症状含上腹痛,23例(22.5%)首发症状含黄疸,16例(15.7%)无症状,为查体发现。100例(98.0%)患者在治疗前通过静脉增强造影CT和三维重建判断肿瘤的分期,以及与腹腔干、肠系膜上动脉等重要血管的关系,评估是否能手术切除。排除影像学检查有远处转移患者,其中32例行PET-CT检查。48例行胰腺肿瘤手术切除,病理为腺癌46例,腺泡细胞癌1例,腺鳞癌1例。54例因为局部晚期或患者拒绝而未行手术切除,其中20例行活检,16例

活检阳性,包括腺癌4例和找到瘤细胞12例,4例活检阴性及34例未行活检的患者均经胰腺专家组会诊临床诊断为胰腺癌。

治疗方法

手术:22例患者行Whipple术,24例行胰体尾切除术,2例行胰腺次全切除术。

化疗:未手术患者中25例行化疗,22例放疗前化疗1~9个疗程,有6例放疗时同步化疗。手术患者中27例行术后化疗,7例在放疗时同步化疗。25例化疗方案为单药吉西他滨,11例为吉西他滨和氟尿嘧啶联合,7例为卡培他滨和吉西他滨联合,13例同步化疗患者均为卡培他滨。

放疗:所有患者均行飞利浦AcQ-sim CT模拟定位机扫描,CT模拟定位前3h禁食,定位前半小时口服60%泛影葡胺20ml+200ml水。定位时取仰卧位,体膜固定,行100ml碘普罗胺静脉增强造影,扫描范围为隆突下至髂嵴上缘,扫描层厚为0.5cm。采用Varian Eclipse 7.0-8.6计划系统。肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)为胰腺肿瘤区及影像学阳性腹腔淋巴结及腹膜后淋巴结。临床靶区(clinical target volume, CTV)包括瘤床区、肿瘤周围1~2cm组织、临近的淋巴引流区。16例(15.1%)三维适形放疗用15MV-X线照射,86例(84.9%)调强放疗用6MV-X线照射。放疗处方剂量CTV 45~56Gy, GTV 50~70Gy, 1.8~2.2Gy/次, 5次/周。正常器官的剂量限制为:肝 $V_{30} < 33\%$, 肾 $V_{20} < 33\%$, 脊髓 $D_{max} \leq 45$ Gy, 十二指肠 $D_{2cm^3} < 54$ Gy、 $V_{30} < 50\%$ 。

疗效评定和毒性反应标准

临床和病理分期根据2002版美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)胰腺癌TNM分期标准。疗效评估根据实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)标准评价。根据美国国立癌症研究所通用毒性标准(National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria, NCI-CTC)3.0版和美国放射肺癌学协作组/欧洲癌症治疗研究组织(Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research on Treatment of Cancer, RTOG/EORTC)急性放射反应评估标准,将毒性反应

分为0~IV级。

随访

中位随访时间13个月(6~82个月),失访9例,随访率91.2%。随访时间从治疗第1天开始计算,直至死亡或最后一次随访。复发及转移时间定义为从放疗后第1天开始,到肿瘤复发或转移为止。

统计学处理

采用SAS 13.0统计软件进行统计分析,单因素分析采用Log-rank进行组间差异检验,COX回归模型进行多因素预后分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

疗效分析

患者基本临床资料见表1。平均总生存时间(overall survival, OS)为(14 ± 1.2)个月,平均无进展生存时间(progress-free survival, PFS)为(9 ± 1.1)个月,总生存曲线及无进展生存曲线分别见图1、2。93例随访患者中,放疗后有肿瘤局部进展45例(48.4%),远处转移52例(55.9%),死亡68例(73.1%),死亡原因分别为局部进展26例(38.2%)、远处转移38例(55.9%)、其他情况4例(5.9%)。25例生存患者的中位生存时间为20个月(10~82个月),1、2、5年生存率分别为63.3%、22.6%、10%。54例未行手术治疗患者,放疗后通过影像学进行疗效评估,结果部分缓解11例(20.4%),疾病稳定33例(61.1%),疾病进展10例(18.5%)。未手术患者中48例有腹痛,放疗后疼痛症状明显缓解32例(66.7%)。全组放疗反应包括1、2级血液学毒性反应30例(29.4%),1、2级消化道毒性反应67例(65.7%),3级消化道毒性反应5例(4.9%),其中4例因3级消化道毒性反应终止放疗,无3、4级血液学毒性反应和4级消化道毒性反应发生。

预后因素分析

对OS和PFS进行多因素及单因素分析的预后指标包括:性别、年龄、部位、治疗前体重减轻、T分期、N分期、TNM分期、肿瘤切除术、放疗剂量、治疗前CA19-9水平。单因素分析结果表明,治疗前体

表1 胰腺癌放疗患者基本临床资料

临床资料		例(%)
性别	男	60(58.8%)
	女	42(41.2%)
年龄(岁)	≤60	42(41.2%)
	>60	60(58.8%)
腹痛	有	69(67.6%)
	无	33(32.4%)
黄疸	有	23(22.5%)
	无	79(77.5%)
体重减轻(kg)	≤5	59(57.8%)
	>5	43(42.2%)
肿瘤部位	胰头	50(49.0%)
	胰体	52(51.0%)
T分期	T1	1(1.0%)
	T2	4(3.9%)
	T3	46(45.1%)
	T4	51(50.0%)
N分期	N0	69(67.6%)
	N1	33(32.4%)
TNM分期	IB	4(3.9%)
	IIA	27(26.5%)
	IIB	27(26.5%)
手术	有	44(43.1%)
	无	48(47.1%)
化疗	有	54(52.9%)
	无	52(51.0%)
放疗剂量(Gy)	≤45	50(49.0%)
	45~55	13(12.7%)
	>55	48(47.1%)
		41(40.2%)

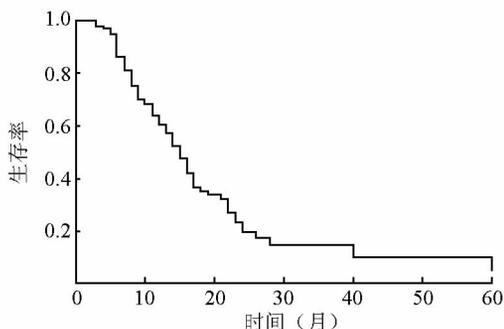


图1 胰腺癌放疗患者总生存曲线

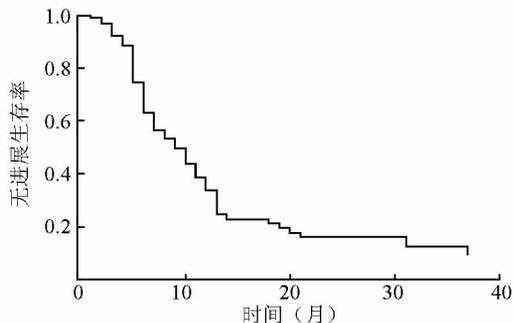


图2 胰腺癌放疗患者无进展生存曲线

重下降 > 5 kg ($\chi^2 = 14.5, P < 0.0001, 95\%$ 可信区间: 10.4 ~ 25.6)、T 分期 ($\chi^2 = 11.18, P = 0.011, 95\%$ 可信区间: 13.3 ~ 20.7)、TNM 分期 ($\chi^2 = 12.07, P = 0.007, 95\%$ 可信区间: 5.8 ~ 40.2) 以及是否行肿瘤切除术 ($\chi^2 = 11.89, P = 0.001, 95\%$ 可信

区间: 15.8 ~ 28.2) 是影响 OS 的预后因素, 同时也是影响 PFS 的预后因素 (表 2, 图 3、4)。多因素分析结果表明, 肿瘤切除术是影响 OS 的预后因素 ($\chi^2 = 5.416, P = 0.020$)。影响 PFS 的多因素分析结果显示, 以上所有因素与 PFS 无关 (表 3)。

表 2 影响总生存时间及无进展生存时间的单因素分析

因素	总生存时间			无进展生存时间			
	月 ($\bar{x} \pm s$)	χ^2 值	P 值	月 ($\bar{x} \pm s$)	χ^2 值	P 值	
性别	男	14 ± 1.6	0.696	0.404	9 ± 1.7	0.245	0.621
	女	15 ± 2.2			9 ± 1.5		
年龄 (岁)	≤61	15 ± 1.2	1.445	0.229	10 ± 1.9	1.342	0.247
	>61	14 ± 1.8			9 ± 1.2		
体重下降 (kg)	≤5	18 ± 3.9	14.500	<0.0001	11 ± 1.9	14.606	<0.0001
	>5	11 ± 2.2			6 ± 0.8		
肿瘤部位	胰头	16 ± 0.9	0.333	0.564	10 ± 1.4	0.310	0.577
	胰体	12 ± 1.7			7 ± 1.2		
T 分期	T1	6	11.180	0.011	3	15.717	0.001
	T2	17 ± 0.8			5 ± 0.0		
	T3	17 ± 2.0			11 ± 1.7		
	T4	11 ± 1.0			7 ± 0.7		
N 分期	N0	15 ± 1.3	3.334	0.068	10 ± 1.1	2.807	0.094
	N1	12 ± 2.5			7 ± 0.9		
TNM 分期	I B	17 ± 0.0	12.073	0.007	5 ± 0.0	12.989	0.005
	II A	23 ± 8.8			19 ± 7.9		
	II B	11 ± 3.8			7 ± 1.3		
	III	12 ± 1.1			7 ± 0.8		
手术	有	22 ± 3.2	11.885	0.001	11 ± 2.1	10.250	0.001
	无	11 ± 1.3			7 ± 0.6		
放疗剂量 (Gy)	≤45	13 ± 3.9	0.133	0.936	7 ± 0.8	0.158	0.924
	45 ~ 55	14 ± 1.6			10 ± 2.3		
	>55	15 ± 1.9			8 ± 1.2		
CA19-9 (kU/L)	≤200	16 ± 2.2	2.779	0.096	10 ± 0.8	1.288	0.256
	>200	13 ± 1.7			7 ± 0.8		

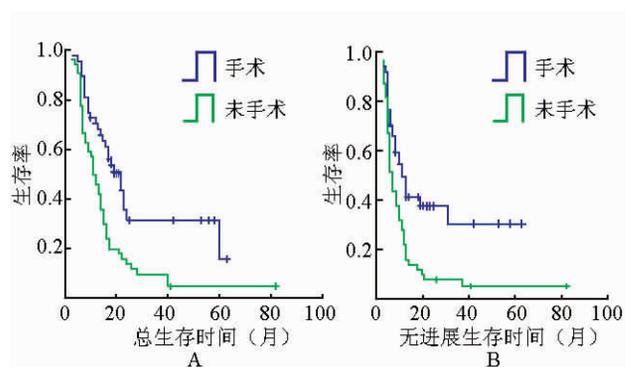


图 3 手术与否与总生存时间 (A) 及无进展生存时间 (B) 的单因素分析结果

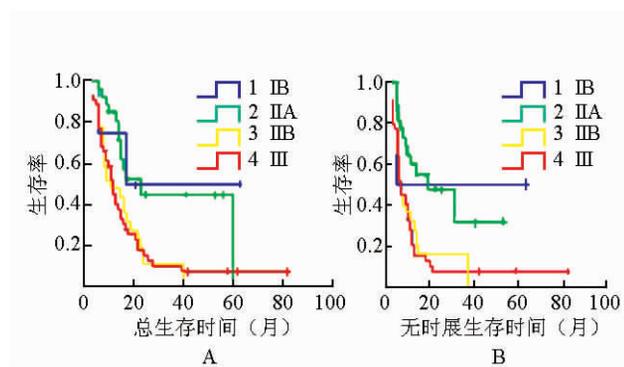


图 4 肿瘤分期与总生存时间 (A) 及无进展生存时间 (B) 的单因素分析结果

表3 影响总生存时间及无进展生存时间的多因素分析

因素	总生存时间		无进展生存时间	
	Wald 值	P 值	Wald 值	P 值
性别 (男, 女)	0.215	0.643	0.047	0.829
年龄 (≤ 61 岁, > 61 岁)	0.062	0.804	0.177	0.674
体重下降 (≤ 5 kg, > 5 kg)	1.839	0.175	3.541	0.060
肿瘤部位 (胰头, 胰体)	0.784	0.376	0.811	0.368
T 分期 (1, 2, 3, 4)	0.457	0.499	1.359	0.244
N 分期 (0, 1)	3.675	0.055	0.833	0.361
TNM 分期 (IB, IIA, IIB, III)	1.435	0.231	2.599	0.107
手术 (有, 无)	5.416	0.020	2.799	0.094
放疗剂量 (45 Gy, 45 ~ 55 Gy, 55 Gy)	1.010	0.315	0.536	0.464
CA19-9 (≤ 200 kU/L, > 200 kU/L)	0.730	0.393	1.348	0.246

讨 论

胰腺癌总体的预后较差, 手术后生存期仅为 15 ~ 19 个月, 辅助治疗尚无标准的方案。基于吉西他滨的化疗常与基于氟尿嘧啶的放疗联合或序贯使用, 而对于放疗的作用仍存争议。EROTC-40891 的 III 期试验结果认为, 术后放疗组与观察组比较生存率、无进展生存率差异均有统计学意义^[8]。ESPAC-1 研究的结果认为胰腺癌术后氟尿嘧啶/亚叶酸钙化疗的中位生存时间优于观察组, 辅助放疗不仅对生存无益, 反而有害, 但该研究因缺乏良好的放疗质控而广受质疑^[9]。2008 年 Stessin 等^[10]分析了美国国立肿瘤研究院的监测、流行病学及预后 (Surveillance Epidemiology and End Results, SEER) 数据库中 1994 年至 2003 年间胰腺癌手术患者 3885 例, 术前放疗、辅助放疗、无放疗组的中位生存时间分别为 23 个月、17 个月、12 个月 ($P = 0.000$)。其后 2010 年 McDade 等^[11]分析 SEER 数据库中 1988 年至 2005 年期间的 5756 例手术切除胰腺癌患者, 其中 2315 例 (40.8%)。接受了辅助放疗, 有辅助放疗组的中位生存时间 (18 个月) 优于无辅助放疗组 (10 个月, $P < 0.001$)。这两项大样本的回顾性研究均支持放疗作为局限期胰腺癌的辅助治疗手段。本研究 48 例术后放疗患者中, 仅 7 例行卡培他滨同步化疗, 均能较好地耐受放疗, 除 1 例有 3 级消化道反应外, 无其他 3 级及以上毒性反应, 取得了较好的 PFS 和 OS, 分别为 11 个月和 22 个月, 与文献报道的基于吉西他滨的辅助化放疗结果接近^[12], 支持放疗的作用。但辅助放疗的确切作用还缺乏前瞻

性的随机对照试验证实, 其靶区定义还不明确, 最佳的治疗剂量、分割方式、放疗技术尚需进一步探索, 需要在现代放疗技术条件下进行深入研究。

放疗是局部进展期胰腺癌患者的传统选择, 目前尚无标准的治疗方案, 大部分研究推荐放疗联合化疗。多项研究表明, 放疗联合优于单纯化疗或单纯放疗。GITSG 研究曾将 194 例不能手术的胰腺癌患者分为单纯放疗 60 Gy、60 Gy + 氟尿嘧啶、40 Gy + 氟尿嘧啶三组, 生存时间分别为 9.7、9.3、5.3 个月 ($P < 0.01$), 联合放疗组生存时间几乎为单纯放疗组的 2 倍, 该组采用的分段放疗技术目前已不再使用^[13]。ECOG4201 的试验中同步放疗使用的放疗剂量为 50.4 Gy, 其中位生存时间优于单纯化疗 (11 个月比 9.2 个月), 1 年的生存率也高于单纯化疗 (50% 比 32%)^[14]。对于同步放疗中化疗方案的研究也不再局限于吉西他滨, Mukherjee 等^[15]将 74 例局部进展期胰腺癌患者在 3 周期的吉西他滨和卡培他滨诱导化疗后, 随机接受卡培他滨或吉西他滨的同步放疗, 放疗剂量为 50.4 Gy, 结果显示卡培他滨组的生存时间优于吉西他滨组 (15.2 个月比 13.4 个月, $P = 0.012$), DFS 与吉西他滨组比较差异无统计学意义 (12 个月比 10.4 个月, $P = 0.11$), 但 3、4 级血液学毒性小于吉西他滨组 (0 比 18%, $P = 0.008$), 因而提出在同步放疗时卡培他滨可能优于吉西他滨。由于上腹部的正常器官放射耐受性较差, 传统放疗方法带来较多的 3、4 级毒性反应, 限制了放疗剂量的提高, 目前推荐的同步放疗剂量为 45 ~ 54 Gy, 对于局部晚期肿瘤的控制作用有限。2000 年的 FFCD/SFRO 研究用三维适形放疗 60 Gy 联合氟尿嘧啶同步化疗, 放疗后采用吉西他滨化疗, 由于并发症较多导致死亡增加, 生存时间为 8.6 个月, 反而较单纯吉西他滨的 13 个月有明显降低^[16]。因此如何改进放疗技术, 提高放疗剂量成为近年的研究热点, 调强放疗技术可以减少 3、4 级的毒性反应, 但是否能通过增加肿瘤照射剂量达到提高生存时间的效果尚无定论。

Ben-Josef 等^[17]的 I 期研究通过 IMRT 技术在不改变治疗次数的前提下 (25 次), 放疗剂量从 50 Gy 提高到 60 Gy, 同步吉西他滨化疗。26 例患者中 6 例出现 3 级毒性反应, PFS 和 OS 分别为 7.2 和 23.1 个月。本研究 54 例未手术患者的放疗中, 9 例采用 3D-CRT, 45 例采用 IMRT, 放疗剂量 ≤ 50 Gy 37 例, 4 例因 3 级消化道毒性未完成放疗, PFS 和 OS 分别为 7 个月和 11 个月, 仅有 6 例接受了卡培他滨的同步化疗。

总之,无论是在胰腺癌的根治性放疗,还是在胰腺癌的辅助性放疗中,三维适形放疗和调强放疗都可以较好的耐受,3、4级毒性反应较少,为放化疗同步及肿瘤放疗剂量的提升提供了可行性;手术切除明显提高了OS。

参 考 文 献

- [1] Jacobs NL, Que FG, Miller RC, et al. Cumulative morbidity and late mortality in long-term survivors of exocrine pancreas cancer [J]. *J Gastrointestinal Cancer*, 2009, 40: 46-50.
- [2] Spinelli GP, Zullo A, Romiti A, et al. Long-term survival in metastatic pancreatic cancer. A case report and review of the literature [J]. *JOP*, 2006, 7: 486-491.
- [3] Keleg S, Büchler P, Ludwig R, et al. Invasion and metastasis in pancreatic cancer [J]. *Mol Can*, 2003, 2: 14.
- [4] Garcea G, Dennison AR, Pattenden CJ, et al. Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature [J]. *JOP*, 2008, 9: 99-132.
- [5] Royal RE, Wolff RA, Crane CH. Cancer of the pancreas [M]//De Vita VTJ, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. Principles and practice of oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 1086-1123.
- [6] Abbott DE, Baker MS, Talamonti MS. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: a current review [J]. *J Surg Oncol*, 2010, 101: 315-320.
- [7] Abelson JA, Murphy JD, MinnAY, et al. Intensity-modulated radiotherapy for pancreatic adenocarcinoma [J]. *IJROBP*, 2012, 82: e595-e601.
- [8] Smeenk HG, van Eijck CHJ, Hop WC, et al. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891 [J]. *Ann Surg*, 2007, 246: 734-740.
- [9] 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: 1200-1210.
- [10] Stessin AM, Meyer JE, Sherr DL, et al. Neoadjuvant radiation is associated with improved survival in patients with resectable pancreatic cancer: an analysis of data from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry [J]. *IJROBP*, 2008, 72: 1128-1133.
- [11] McDade TP, Hill JS, Simons JP, et al. A national propensity-adjusted analysis of adjuvant radiotherapy in the treatment of resected pancreatic adenocarcinoma [J]. *Cancer*, 2010, 116: 3257-3266.
- [12] Regine WF, Winter KA, Abrams R. Fluorouracil based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy following resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the US Intergroup/RTOG 9704 phase III trial [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18: 1319-1326.
- [13] Moertel CG, Frytak S, Hang RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil) and high dose radiation + 5-fluorouracil [J]. *Cancer*, 1981, 48: 1705-1710.
- [14] Loehrer P, Powell ME, Cardenas HR, et al. A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201 [J]. *JOP*, 2008, 9: 391-397.
- [15] Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 317-326.
- [16] Barhoumi M, Mornex F, Bonnetain F, et al. Locally advanced unresectable pancreatic cancer: induction chemoradiotherapy followed by maintenance gemcitabine versus gemcitabine alone: definitive results of the 2000—2001 FFCD/SFRO phase III trial [J]. *Cancer Radiother*, 2011, 15: 182-191.
- [17] Ben-Josef E, Griffith K, Francis IR, et al. Phase I radiation dose-escalation trial of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) with concurrent fixed dose-rate gemcitabine (FDR-G) for unresectable pancreatic cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (15S): 4602.

(收稿日期: 2013-08-30)