



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™

胰腺癌临床实践指南(中国版)

2011年 第一版

(源自英文版 V.2.2011)

www.nccn.org

Copyright © National Comprehensive Cancer Network 2011. All rights reserved. “NCCN”, the NCCN logo, and “National Comprehensive Cancer Network” are registered trademarks of the National Comprehensive Cancer Network.

The Chinese edition of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Pancreatic Cancer Guideline 2011 is the Chinese adapted version of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Pancreatic Cancer Guideline, V.2.2011 as permitted and endorsed by NCCN. It is the collaborative outcome of the National Comprehensive Cancer Network and Chinese key opinion leaders of the field.

The original guideline and Chinese edition are both available at: <http://www.nccn.org>. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. These Guidelines and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of the NCCN.

These Guidelines are a work in progress that will be refined as often as new significant data becomes available. The NCCN Guidelines are a statement of consensus of its authors regarding their views of currently accepted approaches to treatment. Any clinician seeking to apply or consult any NCCN guideline is expected to use independent medical judgment in the context of individual clinical circumstance to determine any patient's care or treatment. The National Comprehensive Cancer Network makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way.

This publication should not be used for commercial purpose. It is provided for free to Chinese medical professions with the support of the unrestrictive educational grant of Eli Lilly and Company which exerts no influence to the formation of the Chinese edition of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Pancreatic Cancer Guideline 2011.

NCCN胰腺癌专家组成员

* Margaret A. Tempero, MD/Chair †‡
UCSF Helen Diller Family Comprehensive
Cancer Center

J. Pablo Arnoletti, MD ¶
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Stephen Behrman, MD ¶
University of Tennessee Cancer Institute

* Edgar Ben-Josef, MD §
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

Al B. Benson, III, MD †
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Ephraim S. Casper, MD †P
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Steven J. Cohen, MD †
Fox Chase Cancer Center

Brian Czito, MD §
Duke Comprehensive Cancer Center

Michelle Duff, DPT ¥
Pancreatic Cancer Action Network (PanCAN)

Joshua D.I. Ellenhorn, MD ¶
City of Hope Comprehensive Cancer Center

William G. Hawkins, MD
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish
Hospital and Washington University School
of Medicine

* Joseph Herman, MD, Msc §
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer
Center at Johns Hopkins

John P. Hoffman, MD ¶
Fox Chase Cancer Center

Srinadh Komanduri, MD □~
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Albert Koong, MD, PhD §
Stanford Comprehensive Cancer Center

Boris Kuvshinoff, II, MD ¶
Roswell Park Cancer Institute

Mokenge P. Malafa, MD, FACS ¶
H. Lee Moffitt Cancer Center and Research
Institute

Nipun B. Merchant, MD ¶
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Sean J. Mulvihill, MD ¶
Huntsman Cancer Institute at the University
of Utah

Peter Muscarella II, MD □
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital &
Solove Research Institute

Eric K. Nakakura, MD
UCSF Helen Diller Family Comprehensive
Cancer Center

Jorge Obando, MD □~
Duke Comprehensive Cancer Center

Martha B. Pitman, MD ≠
Massachusetts General Hospital Cancer Center

Aaron R. Sasson, MD ¶
UNMC Eppley Cancer Center at The
Nebraska Medical Center

Sarah P. Thayer, MD, PhD ¶
Massachusetts General Hospital Cancer Center

Robert S. Warren, MD ¶
UCSF Helen Diller Family Comprehensive
Cancer Center

Samuel Whiting, MD, PhD †
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Robert A. Wolff, MD †
The University of Texas M. D. Anderson
Cancer Center

Brian M. Wolpin, MD, MPH †
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer
Center

NCCN
Dorothy Shead, MS
Deborah Freedman-Cass, PhD

| | |
|-------------|---------|
| 专业索引 | ▷ 内科 |
| □ 胃肠科 | ~ 介入放射科 |
| ¶ 外科/肿瘤外科 | ≠ 病理科 |
| § 放射科/肿瘤放射科 | ¥ 患者支持 |
| † 肿瘤内科 | * 编委会成员 |
| ‡ 血液科/血液肿瘤科 | |

NCCN特别鸣谢

NCCN指南中国版专家组
召集人:

孙 燕
中国医学科学院北京协和医学院
肿瘤医院

NCCN代表:

Al B. Benson, III, MD
Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer Center of Northwestern
University

NCCN胰腺癌临床实践指南(中国版)专家组

执行组长及撰稿执笔人:

赵玉沛
中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院

成员:

钟守先
中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院
张太平
中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院
张艳桥
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
徐瑞华
中山大学附属肿瘤医院
徐建明
中国人民解放军三〇七医院
王杰军
中国人民解放军第二军医大学长征医院
王春友
华中科技大学同济医学院附属协和医院
王成锋
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院
沈 琳
北京大学临床肿瘤学院、北京肿瘤医院
潘宏铭
浙江大学医学院附属邵逸夫医院

执行组长:

赵 平
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院
秦叔逵
中国人民解放军八一医院
余子豪
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院

倪泉兴
复旦大学附属肿瘤医院

苗 毅
江苏省人民医院

梁力建
中山大学附属第一医院

梁 军
青岛大学医学院附属医院

李 进
复旦大学附属肿瘤医院

黄 镜
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院

陈 杰
中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院

别 平
重庆第三军医大学西南医院

白 莉(撰稿助理人)
中国人民解放军总医院(三〇一医院)

目录

[NCCN胰腺癌专家组成员](#)

[NCCN特别鸣谢](#)

[指南更新概要](#)

[临床疑似胰腺癌或发现胰和/或胆管扩张的证据 \(PANC-1\)](#)

[体格检查或影像学检查未见远处转移 \(PANC-2\)](#)

[肿瘤可切除, 检查, 治疗 \(PANC-3\)](#)

[肿瘤有可能切除, 无远处转移, 计划新辅助治疗, 治疗 \(PANC-4\)](#)

[肿瘤有可能切除, 无远处转移, 计划手术切除, 治疗 \(PANC-5\)](#)

[术后辅助治疗 \(PANC-6\)](#)

[肿瘤局部晚期, 不可切除 \(PANC-7、PANC-8\)](#)

[转移性胰腺癌 \(PANC-9\)](#)

[切除后复发 \(PANC-10\)](#)

[诊断和分期原则 \(PANC-A\)](#)

[肿瘤可切除的判定标准 \(PANC-B\)](#)

[姑息和支持治疗原则 \(PANC-C\)](#)

[放射治疗原则 \(PANC-D\)](#)

[化疗原则 \(PANC-E\)](#)

[分期 \(ST-1\)](#)

[讨论 \(MS-1\)](#)

[参考文献 \(REF-1\)](#)

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验研究。

NCCN对证据和共识的分类:

除非特别指出, NCCN对所有建议均达成2A类共识。

见[NCCN对证据和共识的分类](#)

声明:

本指南中标注“※”处为中国专家根据国内实际情况进行明显改动或补充之处, 内容有别于英文版, 参考时请注意。

作为共识, NCCN肿瘤学临床实践指南反映了作者们对目前认可的治疗方法的观点, 欲参考或应用这些指南的临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断, 以决定患者所需的护理和治疗。任何寻求使用这些指南的病人或非医务人员应咨询医生关于它们的合理应用。

NCCN肿瘤学临床实践指南编译力求精确表达反映原版英文指南。NCCN不保证指南编译的有效性, 也不承认任何无限制性的担保、表达及暗示。NCCN不承担指南编译或指南本身的精确性和完整性。NCCN不保证或担保或陈述指南的应用及应用结果。NCCN及其成员不对涉及指南无限制性应用的任何偶然的、间接的、特殊的、惩罚性或作为结果的补偿费承担任何责任。

2011年中国版与2010年中国版相比，主要变化包括：

PANC-1

- 在“检查”项中增加了“多学科评估”。
- “转移性疾病”条目后，增加“活检证实，首选转移灶。”
- 在“胰腺影像检查中未发现肿块”，“无远处转移”后增加了“MRI/MRCP”作为与EUS/ERCP并列的、可接受的检查。
- 新增脚注“a”，“理想情况下，多学科评估应包括外科、诊断影像、肿瘤内科、肿瘤放射科和病理科的专业评估。”

PANC-2

- 修改了脚注“b”：在良性胆管梗阻的患者中，CA 19-9的水平可能上升，只有当胆道系统充分减压且胆红素恢复正常水平后，其水平才可以代表恰当的基线水平。此外，在Lewis抗原阴性患者中，CA 19-9可能无法检出。

PANC-3

- “手术无法切除”条目后，增加了“活检证实为腺癌（如之前未进行过）”。
- 在“手术无法切除”处增加了脚注“g”：“见姑息和支持治疗原则”。

PANC-4

- 将“适合新辅助治疗”改为“计划新辅助治疗”。
- “检查”部分增加的内容包括：活检、首选EUS引导下的活检，腹腔镜分期（2B类），以及如有胆管梗阻，放置临时支架。
- 增加了腹部（胰腺专用规程）、盆腔和胸部影像学检查。
- 黄疸患者条目后，增加了以下治疗手段：放置支架或行胆道旁路手术±十二指肠旁路手术（预防性十二指肠旁路手术为2B类）±开放性腹腔神经丛乙醇阻滞（2B类）。（亦见于PANC-5）
- 在“计划接受新辅助治疗，活检阴性”部分删除脚注：“活检阴性者应该通过EUS进行至少一次以上的复查。”在流程图上增加了重复活检的内容。

- 在“疾病进展无法手术”处增加了脚注“g”：“见姑息和支持治疗原则”。
- 新增脚注“h”：在手术量较大的中心内，大多数NCCN机构倾向于对有可能切除的肿瘤采用新辅助化疗。如果手术切除阳性切缘的可能性很高，那么不推荐进行手术。

PANC-5

- “手术无法切除”条目后，增加了“活检证实为腺癌（如之前未进行过）”。
- 在“手术无法切除”处增加了脚注“g”：“见姑息和支持治疗原则”。

PANC-6

- 5-FU/亚叶酸作为化放疗前全身治疗的选择。
- “首选吉西他滨”中的“首选”字样删除。
- 在5-FU化疗中增加了亚叶酸。
- “单用化疗”条目下，吉西他滨和5-FU/亚叶酸后均注明了“1类”推荐。
- 将使用卡培他滨治疗的推荐级别标注为2B类。

PANC-7

- 增加了脚注“n”来定义“体力状态良好”：定义为ECOG PS 0、1且疼痛控制好、胆道支架引流通畅、营养摄入充足。（同样适用于PANC-8及PANC-9）

PANC-8

- “挽救性治疗”处增加了脚注“r”：“最好针对于体力状态保持良好的患者进行。”（亦见于PANC-9和PANC-10）
- 对于体力状态良好的患者，增加了以下治疗推荐：FOLFIRINOX（1类）、吉西他滨、基于吉西他滨的联合治疗、卡培他滨，以及最好在完成足够的化疗疗程后对部分患者（局部晚期不伴全身转移）进行巩固性放化疗。
- 对于体力状态良好的患者，在挽救性治疗部分增加了以下治疗推荐：如之前接受过基于吉西他滨的治疗，可采用基于氟尿嘧啶类的治疗，同样，如之前接受过基于氟尿嘧啶类的治疗，可采用基于吉西他滨的治疗。（亦见于PANC-9）。

[转下页](#)

PANC-9

- “体力状态良好”的条目后，增加了以下治疗推荐：FOLFIRINOX (1类) 以及卡培他滨。
- 在“挽救性治疗”后，增加了“临床试验”作为治疗选项。

PANC-10

- 对于出现远处转移且初始治疗完成超过6个月的患者，增加了“更换全身化疗”作为治疗选择。

PANC-A

- 修改了诊断和分期原则第3条：“PET/CT扫描的作用仍不明确。在‘高危’患者中，可在常规胰腺CT检查后考虑使用PET/CT扫描，以便检出胰腺外的转移灶。PET/CT不能代替高分辨率增强CT。”

PANC-B

- 改编自：Callery M, Chang K, Fishman EK, et al. Pretreatment Assessment of Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Expert Consensus Statement. Ann Surg Oncol 2009;16:1727-1733。

PANC-C

- 脚注“2”用来定义姑息性和支持治疗：“姑息性手术最好用于预期生存期较长的患者”。
- 定义胰腺功能不足：“消化酶生成不足”。
- 在“严重的肿瘤相关腹痛”下新增条目：“如在初始治疗时未使用化放疗，可考虑给予姑息性化放疗。”

PANC-D

- 修订了放疗原则，新增的部分包括：一般原则、推荐的标准方案、放射治疗计划原则，表1：正常组织剂量体积限制、表2：常用放疗术语缩写，以及相关参考文献。

PANC-E 3-1

- 根据“转移性胰腺癌的治疗、局部晚期胰腺癌的治疗、辅助治疗、新辅助治疗、挽救性治疗”变换了其相应的文字版式。
- 转移性胰腺癌的治疗

- 治疗方案列为“可接受的单药治疗选择”和“可接受的联合化疗方案”

- “可接受的联合化疗方案”部分增加了以下治疗选择：

FOLFIRINOX (1类)

固定剂量率的吉西他滨、多西他赛、卡培他滨方案 (GTX方案) (2B类)

吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇 (2B类)

“吉西他滨+顺铂”方案后增加了备注：“尤其适用于可能为遗传性肿瘤的患者” (2B类)

- 局部晚期

- 这部分内容修订为：对于合适的局部晚期、不可切除的患者而言，可依据体力状态，考虑单药方案或联合方案的全身治疗作为化放疗之前的初始治疗。患者在开始化放疗之前应评估血液学毒性和非血液学毒性的恢复情况。进展为转移性疾病的患者不适合接受化放疗，除非用于姑息性治疗。

PANC-E 3-2

- 在辅助治疗中增加条目：“ESPAC-3研究结果显示，手术后5-FU/亚叶酸与吉西他滨治疗相比，在总生存期方面无显著性差异。接受5-FU/亚叶酸辅助化疗组和接受吉西他滨辅助化疗组的中位生存期分别为23.0个月和23.6个月。”
- 在新辅助治疗中增加条目：“尽管没有足够的证据推荐特定的新辅助治疗方案，但大多数包含放疗和化放疗的新辅助治疗方案在此情况下可作首选。”
- 增加了挽救性治疗的内容：“之前接受过基于氟尿嘧啶类治疗的患者，可采用含吉西他滨或基于吉西他滨的联合方案治疗，或之前接受过基于吉西他滨治疗的患者，可采用基于氟尿嘧啶类的治疗（如5-FU/亚叶酸/奥沙利铂或CapeOx）。CONKO 003试验显示，在5-FU/亚叶酸基础上加用奥沙利铂能显著改善总生存期。”

PANC-E 3-3

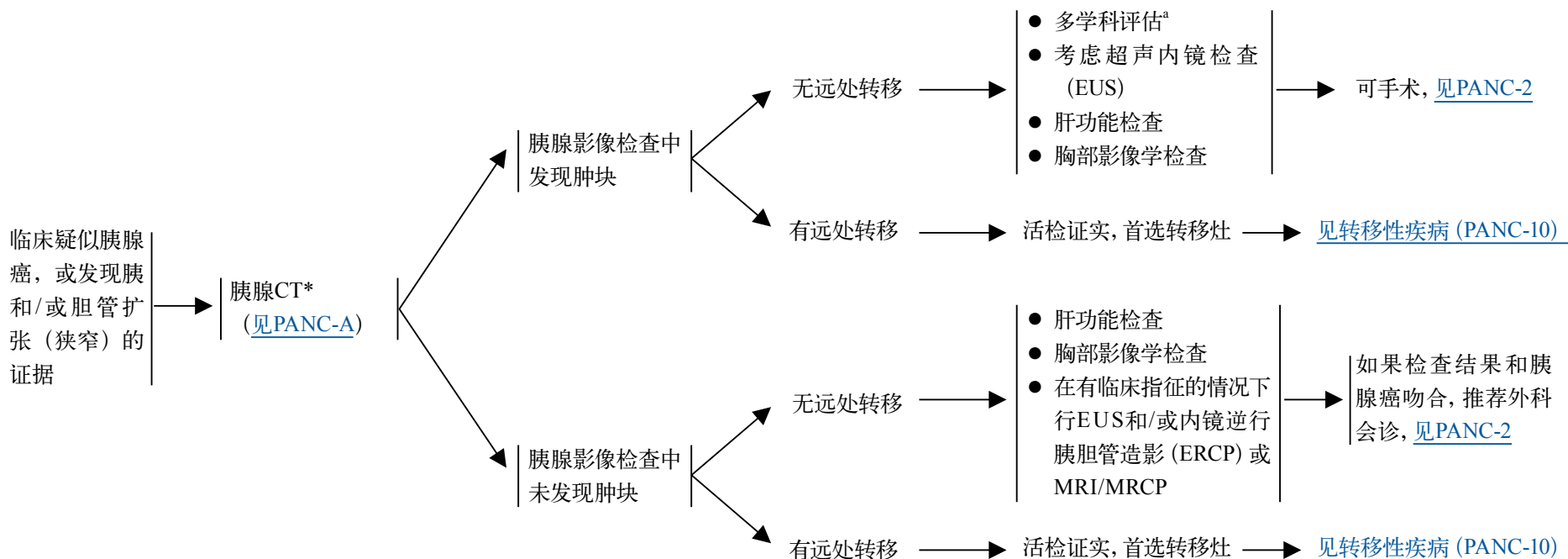
更新相应参考文献。

ST-1

根据《AJCC癌症分期手册》2010年第七版更新。

临床表现

检查

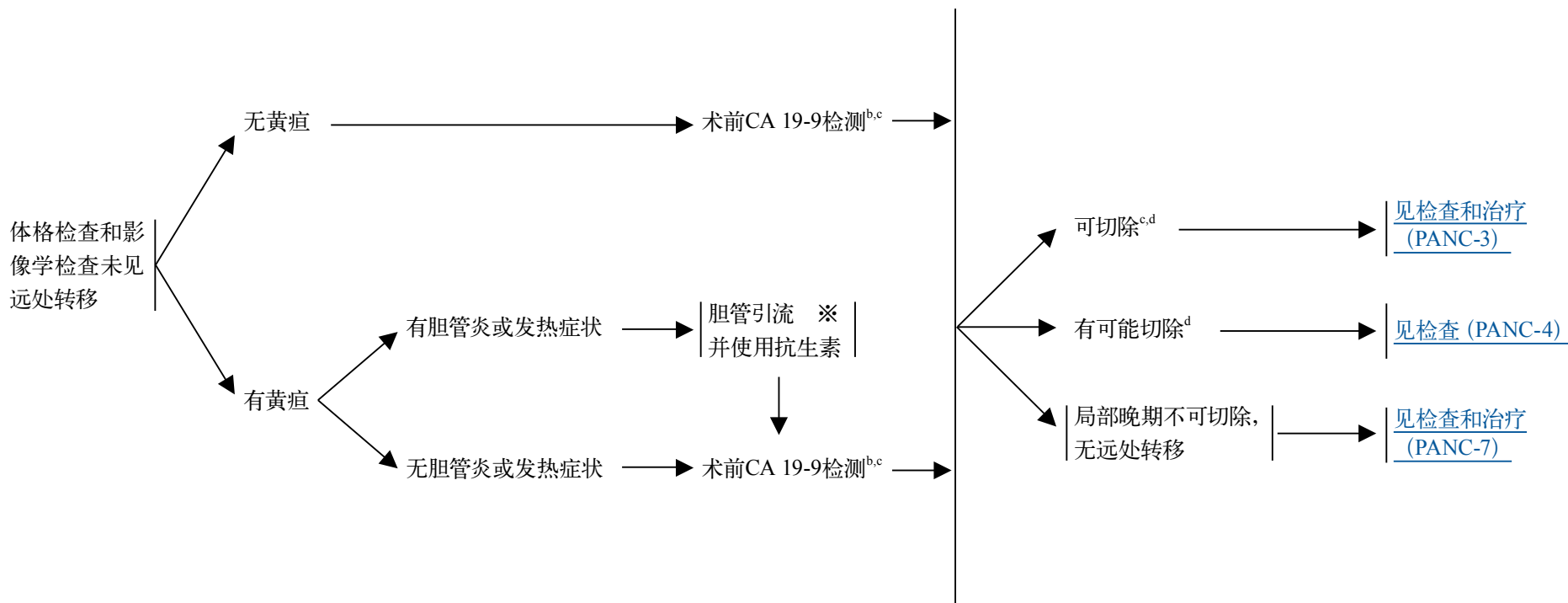


^a 理想情况下，多学科评估应包括外科、诊断影像、肿瘤内科、肿瘤放射科和病理科的专业评估。

* 依据规定的胰腺专用规程进行扫描，比如三期断层成像加薄层扫描。※

临床表现

检查



^b 在良性胆管梗阻的患者中，CA 19-9的水平可能上升，只有当胆道系统充分减压且胆红素恢复正常水平后，其水平才可以代表恰当的基线水平。此外，在Lewis抗原阴性患者中，CA 19-9可能无法检出。

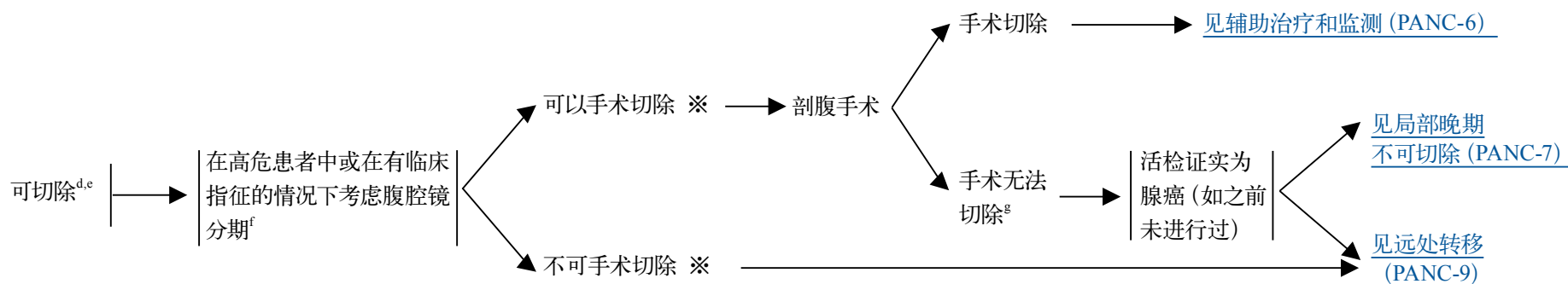
^c 见诊断和分期原则 (PANC-A)。

^d 见肿瘤可切除的判定标准 (PANC-B)。

可切除

检查

治疗



^d 见肿瘤可切除的判定标准 (PANC-B)。

^e 考虑进入临床试验接受新辅助治疗。这就要求活检证实为腺癌，并且对于存在胆管梗阻的患者，持续胆道减压。

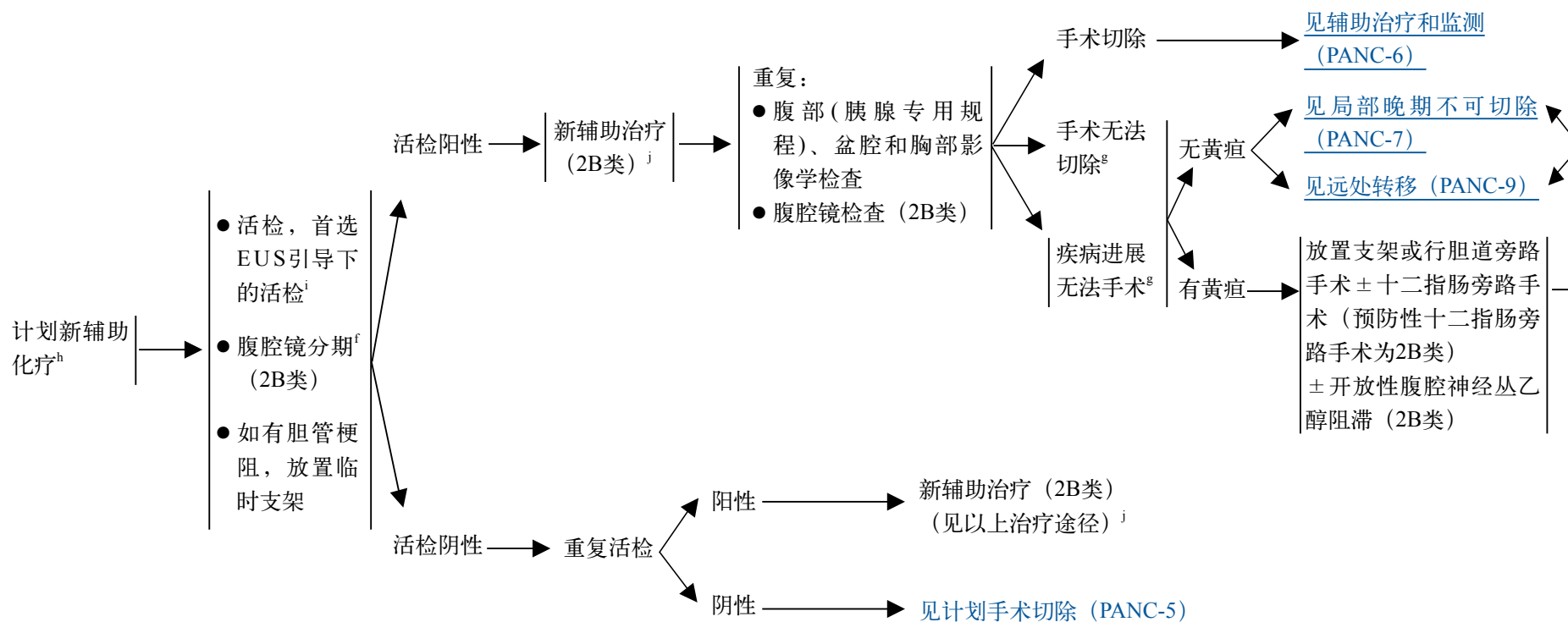
^f 见诊断和分期原则第6条 (PANC-A)。

^g 见姑息和支持治疗原则 (PANC-C)。

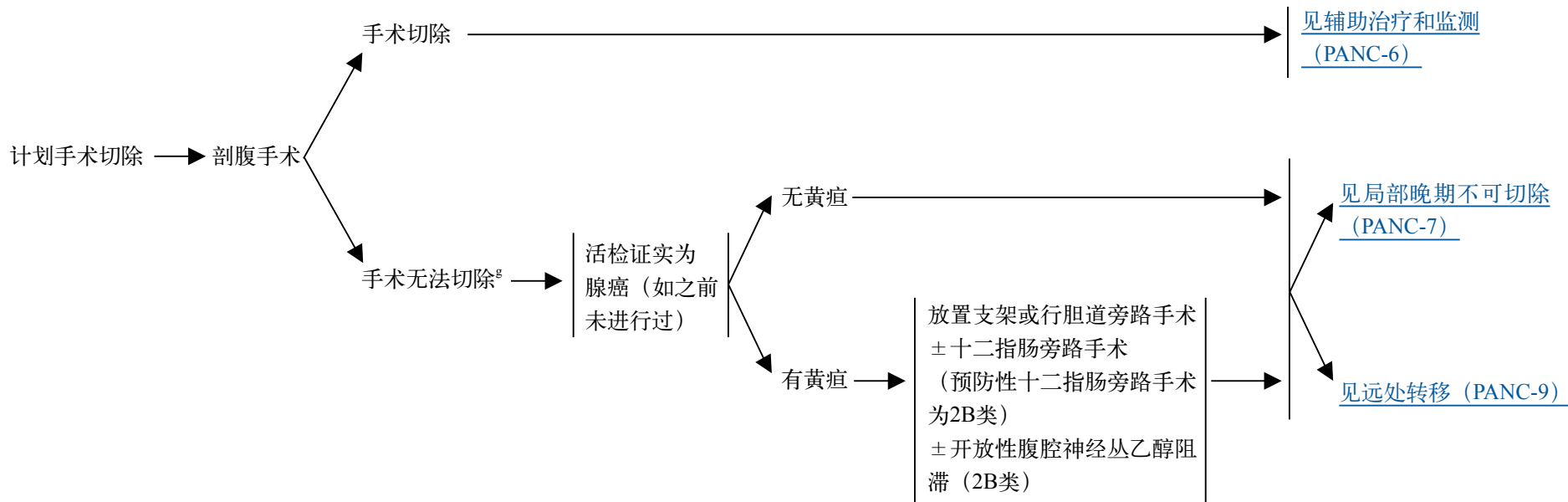
肿瘤有可能切除^{c,d}, 无远处转移, 计划新辅助治疗

检查

治疗

^c 见诊断和分期原则 (PANC-A)。^d 见肿瘤可切除的判定标准 (PANC-B)。^f 见诊断和分期原则第6条 (PANC-A)。^g 见姑息和支持治疗原则 (PANC-C)。^h 在手术量较大的中心内, 大多数NCCN机构倾向于对有可能切除的肿瘤采用新辅助化疗。如果手术切除阳性切缘的可能性很高, 那么不推荐进行手术。ⁱ 见诊断和分期原则第1、5条 (PANC-A)。^j 见放射治疗原则 (PANC-D)。

肿瘤有可能切除^{c,d}, 无远处转移, 计划手术切除



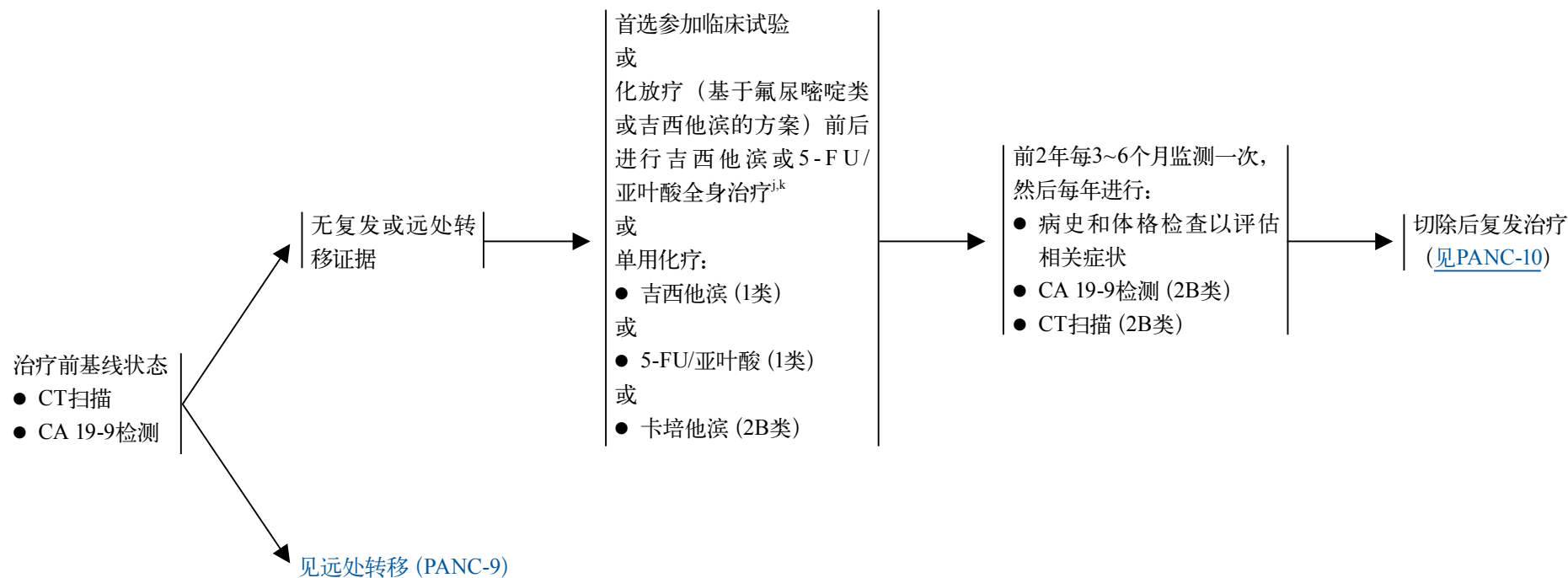
^c 见诊断和分期原则 (PANC-A)。

^d 见肿瘤可切除的判定标准 (PANC-B)。

^e 见姑息和支持治疗原则 (PANC-C)。

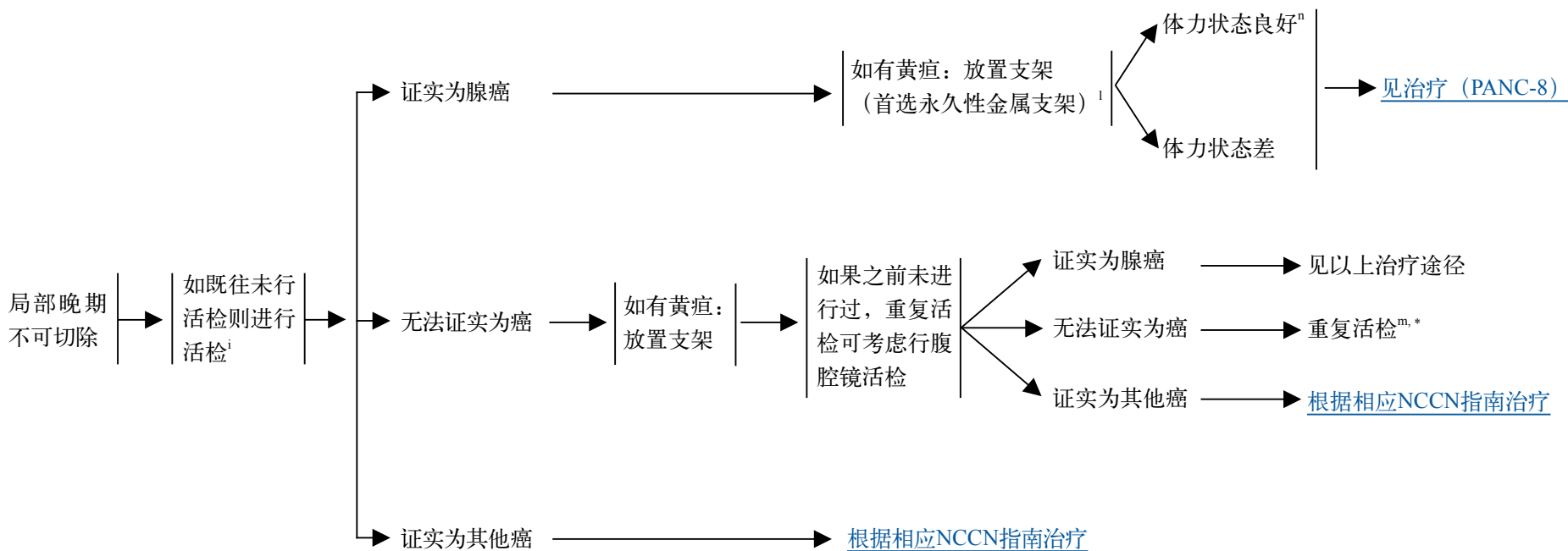
术后辅助治疗^k

监测

^j 见放射治疗原则 (PANC-D)。^k 接受了新辅助化放疗或化疗的患者也可以接受进一步的术后化疗，辅助治疗应被用于未接受新辅助治疗以及已经完全从手术中恢复的患者；治疗应从术后4~8周内开始。如果全身化疗早于化放疗，每种治疗后应该进行CT扫描再分期。

局部晚期不可切除

检查



ⁱ 见诊断与分期原则第1、5条 (PANC-A)。

¹ 除非在剖腹或腹腔镜手术时已行胆道旁路手术。

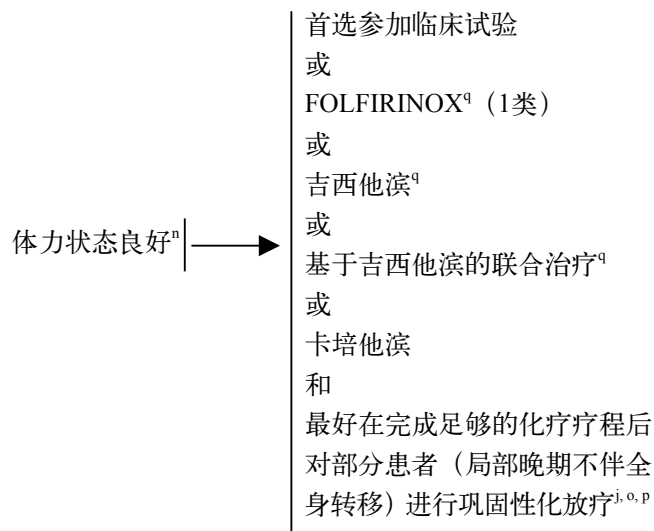
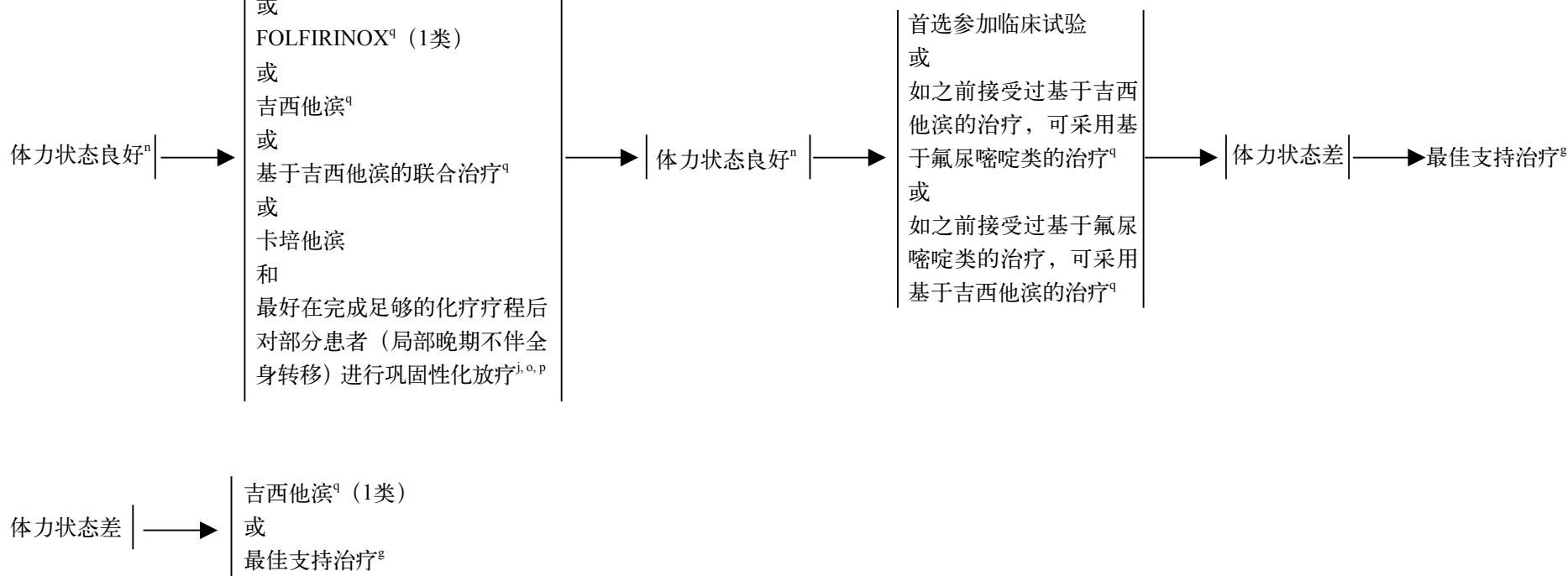
^m 这种情况下腹腔镜活检可能有用。

ⁿ 定义为ECOG PS 0、1且疼痛控制良好、胆道支架引流通畅、营养摄入充足。

* 中国专家认为，根据中国目前的现状，临床诊断胰腺癌或影像学高度可疑者，在经过有资质的专家讨论和多学科会诊后，并取得患者或家属充分知情同意的情况下，可慎重进行下一步治疗。※

局部晚期
不可切除

治疗

挽救性治疗^r

^g 见姑息和支持治疗原则（PANC-C）。

^j 见放射治疗原则（PANC-D）。

ⁿ 定义为ECOG PS 0、1且疼痛控制良好、胆道支架引流通畅、营养摄入充足。

^o 如有指征可行腹腔镜评估远处转移。

^p 在接受全身化疗时未发生远处转移的患者应当为其保留进一步接受化放疗的可能性，接受化放疗后显著缓解的患者可考虑行手术切除肿瘤，尽管该治疗方法目前尚无明确的证据支持。

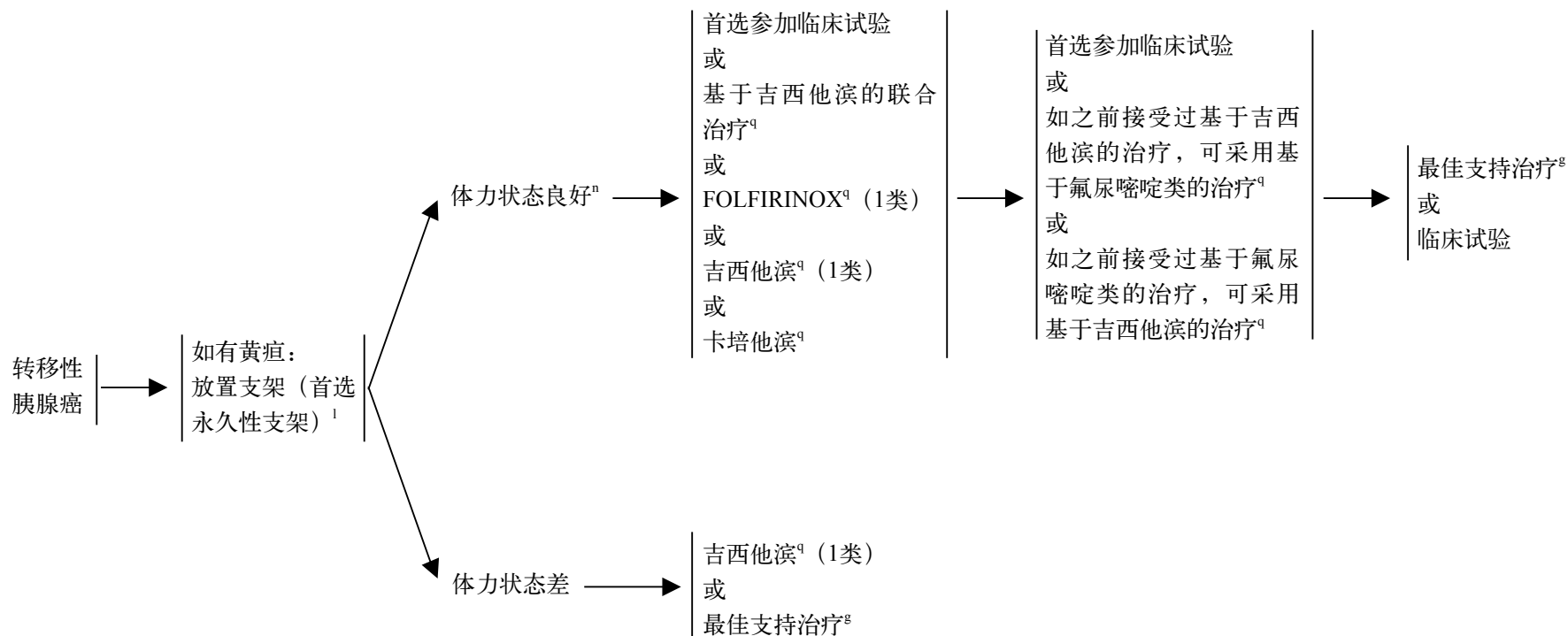
^q 见化疗原则（PANC-E）。

^r 最好针对于体力状态保持良好的患者进行。

转移性胰腺癌

治疗

挽救性治疗^f



⁸ 见姑息和支持治疗原则 (PANC-C)。

¹ 除非在剖腹或腹腔镜手术时已行胆道旁路手术。

ⁿ 定义为ECOG PS 0、1且疼痛控制良好、胆道支架引流通畅、营养摄入充足。

⁹ 见化疗原则 (PANC-E)。

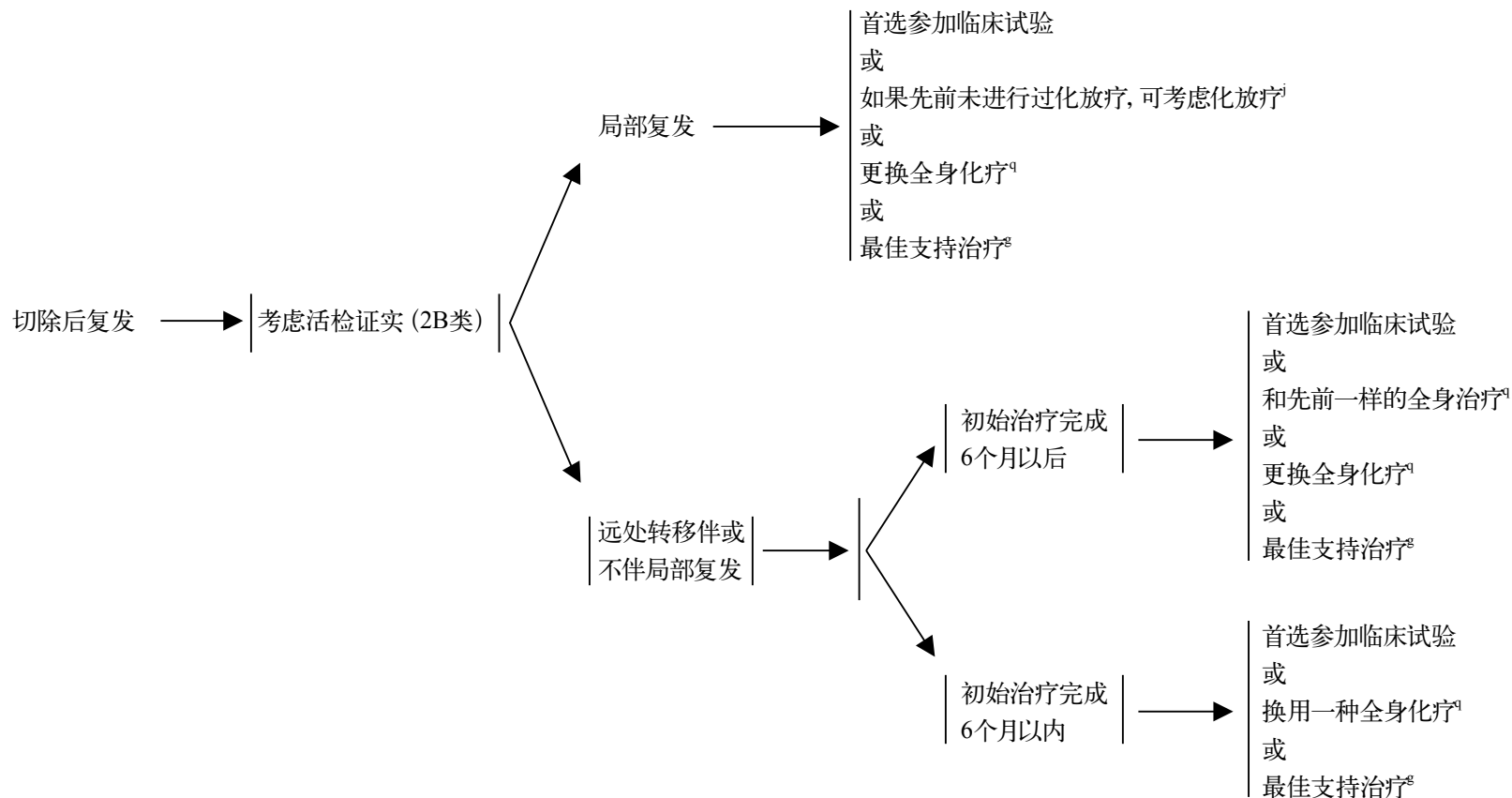
^f 最好针对于体力状态保持良好的患者进行。

胰腺癌

切除后复发

治疗

挽救性治疗^f



^g 见姑息和支持治疗原则 (PANC-C)。

^j 见放射治疗原则 (PANC-D)。

^g 见化疗原则 (PANC-E)。

^f 最好针对于体力状态保持良好的患者进行。

诊断和分期原则

- #1 关于诊断性治疗和肿瘤可切除性的判断应该由多学科医生共同决定,并参照合理的放射影像检查来判断肿瘤的范围。胰腺癌切除术应该由每年至少能进行15~20例胰腺切除术的治疗机构进行。※
- #2 影像学检查应包括专用的胰腺CT扫描。应依据规定的胰腺专用规程进行扫描,比如三期断层成像加薄层扫描。
- #3 PET/CT扫描的作用仍不明确。在“高危”患者中,可在常规胰腺CT检查后考虑使用PET/CT扫描,以便检出胰腺外的转移灶。PET/CT不能代替高分辨率增强CT。
- #4 在分期方面,内镜超声检查(EUS)可作为CT的补充手段。
- #5 对于肿瘤可切除的患者,EUS引导下的细针穿刺(FNA)活检优于CT引导下的FNA,因为EUS-FNA与经皮方式活检相比腹膜播种风险非常低。当临床高度怀疑胰腺癌时,手术前并不一定需要获得恶性的活检结果而且非诊断性的活检也不应该延误手术时机。
- #6 在一些治疗机构中,诊断性分期腹腔镜手术被常规在术前或化疗前用于排除放射学检查无法发现的转移灶(尤其是胰体和胰尾的病灶),或是在一些有更高肿瘤播散风险的患者(肿瘤有可能切除、显著增高的CA 19-9、原发肿瘤较大或大的区域淋巴结)中选择性地使用。
- #7 剖腹手术或腹腔镜手术中腹腔冲洗液的细胞学阳性结果等同于M1。如果患者已经接受了切除手术,应该按照M1肿瘤进行治疗。
- #8 重视胰腺癌高危人群的筛查工作,建立胰腺癌诊治绿色通道,优化诊治流程。※

肿瘤可切除的判定标准

局限性可切除的判定标准：

- 无远处转移
- 无肠系膜上静脉（SMV）和门静脉被肿瘤组织围绕、变形、瘤栓形成或无静脉被肿瘤组织包绕的影像学证据。
- 腹腔干、肝动脉、SMA周围有清晰的脂肪层

有可能切除的判定标准：

- 无远处转移
- SMV/门静脉受累提示肿瘤组织包绕血管，侵及管壁并伴管腔狭窄；肿瘤组织包裹SMV/门静脉但未包裹周围动脉；或者由于肿瘤组织包裹或癌栓导致小段静脉闭塞，但在受累静脉的近侧和远侧有合适的血管可进行安全切除及重建。
- 胃十二指肠动脉至肝动脉有小段动脉被肿瘤组织包裹，或肝动脉直接被包裹，但尚未侵及腹腔干。
- 以血管本身圆周为界，肿瘤围绕SMA未超过180°

改编自：Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment Assessment of Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Expert Consensus Statement. Ann Surg Oncol 2009; 16: 1727-1733.

无法切除的判断标准：

- 胰头
 - 有远处转移
 - 肿瘤围绕SMA大于180° 或侵犯腹腔干（任何度数）
 - SMV/门静脉闭塞且无法重建
 - 肿瘤侵犯或围绕腹主动脉
- 胰体
 - 有远处转移
 - 肿瘤围绕SMA或腹腔干大于180°
 - SMV/门静脉闭塞且无法重建
 - 肿瘤侵犯腹主动脉
- 胰尾
 - 有远处转移
 - 肿瘤围绕SMA或腹腔干大于180°
- 淋巴结状态
 - 淋巴结转移范围超出手术所能切除范围视作不可切除

姑息和支持治疗原则²

治疗目的: 预防并缓解痛苦, 同时保证获得理想的生活质量

- 胆管梗阻
 - 内镜下胆管支架置入 (首选方法)
 - 经皮胆管引流及随后内引流
 - 开腹胆-肠旁路术
- 胃出口梗阻
 - 体力状态良好
 - ◇ 胃空肠吻合术 (开腹手术或腹腔镜手术) ± J-管
 - ◇ 考虑肠道支架置入¹
 - 体力状态差
 - ◇ 肠道支架置入¹
 - ◇ 经皮内镜胃造口 (PEG) 置管
- 严重的肿瘤相关性腹痛
 - EUS引导下的腹腔神经丛毁损术 (如果条件不具备可使用X线或CT引导)
 - 如在初始治疗时未使用化放疗, 可考虑给予姑息性化放疗。
- 抑郁、疼痛、营养不良
 - 在适当时候进行正规的姑息医学服务评估 ([见NCCN支持治疗指南](#))。
- 胰腺功能不全 (消化酶生成不足)
 - 胰酶替代治疗
 - 胰腺内分泌替代治疗 ※
- 血栓栓塞性疾病
 - 低分子量肝素优于华法林

¹ 置入肠内支架对于体力状态差的患者尤为重要。

² 姑息性手术最好用于预期生存期较长的患者。

放射治疗原则

一般原则：

- 最好组成多学科团队对胰腺癌患者进行诊治^[1]；
- 对胰腺癌患者的放射治疗推荐，通常基于以下5种典型的临床情况：
 - 1)新辅助治疗/可切除，2) 有可能切除，3) 局部晚期/不可切除，4) 辅助治疗/可切除，以及5) 姑息性治疗。这些临床情况的定义见[肿瘤可切除的判定标准 \(PANC-B\)](#)。
- 分期的最佳判定方法：胰腺薄层扫描的腹部增强CT (3-D CT) 和/或MRI检查，结合内镜超声检查 (EUS)。
- 如果患者合并胆道梗阻 (黄疸或结合胆红素升高)，在开始放射治疗前应先置入塑料或金属支架。如果ERCP支架置入失败，也可考虑行经皮导管引流术。
- 对化放疗前行腹腔镜评估的作用仍存在争议，尽管这在一些医疗机构已成为标准操作。
- 理想情况下，患者应加入合适的临床试验以进行治疗。通常放射治疗时同期行化疗，而姑息性放疗、术中放疗 (IORT) 或立体定向体部放疗 (SBRT) 除外。

推荐的标准方案：

**注：目前还无法确定一种治疗方案是否一定优于另一种方案，因此在此仅给出常用方案，而基于相似原则的其他方案也是可接受的。

可切除/有可能切除患者的新辅助治疗：

- 对于可切除/有可能切除的胰腺癌患者的新辅助治疗目前尚无标准的方案。可切除肿瘤患者的新辅助治疗最好在临床试验中进行。总的来说，建议应用局部晚期不可切除胰腺癌类似方案。
 - 初始给予氟尿嘧啶类 (CI 5-FU或卡培他滨) 为基础的化放疗 (CRT)^[2,3]。
 - 初始给予吉西他滨为基础的CRT^[4]。
 - 诱导化疗 (2~4周期) 后给予5-FU或吉西他滨为基础的CRT^[5]。放射治疗剂量分割方案包括：1.8~2.5 Gy/次，总剂量45~54 Gy；或2.4 Gy /次，总剂量36 Gy^[6]。
- 理想情况下，外科手术最好在CRT后6~8周时进行。手术也可以在CRT后>8周进行，但是此时放射诱导的纤维化可能会增加手术操作难度。

[转下页](#)

放射治疗原则

不可切除/局部晚期（无转移）：

- 对特定患者初始给予氟尿嘧啶类（CI 5-FU或卡培他滨）为基础的CRT。
- 对特定患者初始给予吉西他滨为基础的CRT^[7,8]；
- 诱导化疗（2~4周期）后给予5-FU或吉西他滨为基础的CRT^[9,10]。

放射治疗剂量分割方案包括：

- 1.8~2.5 Gy/次，总剂量45~54 Gy；或
 - 2.4 Gy/次，总剂量36 Gy^[11]。
- CRT后有时需维持化疗，特别是肿瘤仍不能切除时。
 - 存在下列情形时：1) 患者的肿瘤转变为可切除的可能性极小（完全包绕肠系膜上动脉/腹腔干）；2) 怀疑存在转移灶；3) 患者不能耐受CRT，则可考虑先行化疗2~6周期，若无远处转移灶的证据，再行根治性CRT。
 - 如果患者存在难以控制的疼痛或局部梗阻症状，则初始给予CRT更合适。
 - SBRT的标准总剂量及分割剂量尚未确定，因此该技术更适合应用于临床研究中^[12]。

辅助治疗：

- 胰十二指肠切除术、胰体尾切除术之后的治疗选择包括：

- 初始氟尿嘧啶类（5-FU推注或卡培他滨）或吉西他滨为基础的CRT，随后给予5-FU或吉西他滨维持化疗^[13]。
- 吉西他滨或CI 5-FU（1周期），然后给予CI 5-FU/RT，再给予吉西他滨或CI 5-FU维持化疗^[14]。
- 吉西他滨或5-FU推注/LV^[15]。
- 吉西他滨或5-FU推注/LV，2~6周期，随后给予氟尿嘧啶类（CI 5-FU或卡培他滨）为基础的CRT^[16]。

放射治疗方案：瘤床、吻合口、邻近淋巴引流区分割剂量1.8~2.0 Gy/次，总剂量45~46 Gy；随后给予瘤床、吻合口加量5~9 Gy^[17]。

姑息治疗：

- [见姑息和支持治疗原则（PANC-C）](#)。

- 对于需要缓解局部梗阻症状或疼痛的转移性胰腺癌患者，可对原发灶+外放边界单纯给予RT（常规2.4~3.0 Gy/次照射，共30~36 Gy）^[18]。
- 可考虑对老年和/或因合并症不能接受根治性治疗的患者行姑息性RT。
- 转移灶引起的疼痛可通过RT予以缓解。

[转下页](#)

放射治疗原则

放射治疗计划原则

- 患者应接受CT模拟（胰腺/瘤床及区域淋巴结区薄层扫描）、静脉用（如果肾功能良好）和口服造影剂。对于术后患者，术前CT扫描和术中放置手术夹以确定瘤床，最好由外科医生协助完成。对于新辅助治疗、有可能切除和局部晚期胰腺癌患者，胰腺病灶的大体肿瘤靶区（GTV）和病理性淋巴结（最短径>1 cm和/或PET示FDG聚集）的勾画可参考解剖学影像（CT/MRI）和功能性影像（PET）进行^[19,20]。
- 参照ICRU-62指南定义计划靶区（PTV）^[21]。GTV定义为完整的胰腺癌原发灶；而对于术后辅助性放疗，临床靶区（CTV）包括高危的胰腺周围淋巴结、吻合口、根据术前影像和手术夹确定的瘤床。为了包括可能存在的微小病灶，CTV需外放。进一步外放以生成PTV应包括考虑靶区移动/呼吸运动的内靶区（ITV）和考虑患者摆位误差（SM）的额外边界^[22-24]。还需勾画危及的器官（OARs）并评价剂量体积直方图（DVH）。
- 选择性淋巴结照射（ENI）常用于术后辅助性放射治疗，而在不可切除、新辅助治疗及有可能切除胰腺癌患者中的应用还存在争议^[11]。不可切除胰腺癌的边界外放标准为大体肿瘤和病理性淋巴结（GTV）外放0.5~1.5 cm边界以包括微小病灶（CTV），再外放0.5~2.0 cm边界以考虑肿瘤运动/呼吸运动及摆位误差（PTV）。通过上述边界外放，胰腺周围淋巴结一般已包括在内。采用呼吸门控技术的三维适形放疗或调强放疗（IMRT）可改善PTV的剂量分布，降低OARs照射剂量^[25,26]。应用SBRT时，外放边界较小（0.2~0.5 cm），PTV不包括选择性局部区域淋巴结^[27]。如果缩小GTV外放边界生成CTV和PTV，应参照AAPM工作组76号指南评价或控制呼吸运动和摆位误差^[28]。
- IORT包括电子束照射（IOERT）或高剂量率近距离放疗（HDR-IORT）。IORT通常采用单次照射并结合辅助或新辅助CRT。IORT在不可切除及可切除胰腺癌治疗中的作用存在争论，但在手术切缘近或切缘受累患者中应用较好^[29]。
- 必须评价PTV及重要器官如肝脏、肾脏、脊髓及肠道的DVH。[\[见表1. 正常组织剂量体积限制 \(PANC-D 6-4\)\]](#)。但这些剂量体积限制是经验性的，且因分割剂量、总照射剂量、肿瘤情况（辅助治疗或不可切除）而不同。研究已显示放射治疗的耐受性较大程度取决于PTV大小/选择性淋巴结照射、同期全身治疗/靶向治疗的方案、采用适形放疗技术（3-D、IMRT、SBRT）还是传统放疗技术。

[转下页](#)

放射治疗原则

- 分割放射治疗标准方案是30~60 Gy/约3~6周（1.8~3.0 Gy/次），同时使用放疗增敏剂5-FU/卡培他滨或吉西他滨。对于可切除患者，照射瘤床、外科吻合口区和区域淋巴结的剂量为45 Gy。瘤床/受累切缘和吻合区可以加量5~15 Gy，注意控制小肠剂量。对于不可手术切除的患者，推荐分割剂量1.8~2.0 Gy，总剂量50~54 Gy。放射治疗同期行多重化疗/靶向治疗时应当谨慎。EBRT首选高能光子束照射。SBRT常用剂量5~25 Gy/次，照射1~5次。IORT：可予单次照射（15~20 Gy），或结合EBRT（10~20 Gy）。
- RTOG正在开展数项临床研究以绘制图谱帮助勾画靶区和制定辅助放疗计划（<http://www.rtog.org/atlas/pancreasAtlas/main.html>）。

表1. 正常组织剂量体积限制

| 结构 | 不可切除/术前治疗患者的限制 | 辅助治疗/已切除患者的限制 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 肾脏（左/右） | 接受 ≥ 18 Gy的体积应 $\leq 30\%$ 。 如果只有一个肾具有功能，接受 ≥ 18 Gy的体积应 $\leq 10\%$ 。 | 如果双侧肾功能均正常，接受 < 18 Gy的右肾体积 $\leq 50\%$ 、左肾 $\leq 65\%$ 。 双肾的IMRT平均剂量应 ≤ 18 Gy。 如果只有一个肾具有功能，接受 ≥ 18 Gy的体积应 $\leq 15\%$ ，接受 ≥ 14 Gy的体积应 $\leq 30\%$ 。 |
| 胃、十二指肠、空肠 | 最大剂量 ≤ 55 Gy；接受45~55 Gy的体积 $\leq 30\%$ 。 | 最大剂量 ≤ 55 Gy；接受50~53.99 Gy的每个器官的体积 $< 10\%$ 。 接受45~49.99 Gy的每个器官的体积 $< 15\%$ 。 |
| 肝脏 | 平均剂量 ≤ 30 Gy。 | 平均肝脏剂量 ≤ 25 Gy。 |
| 脊髓 | 最少体积0.03 cc接受的最大剂量必须 ≤ 45 Gy。 | 最大剂量 ≤ 45 Gy。 |

[转下页](#)

*改编自RTOG 0936试验（3-D适形，1.8~50.5 Gy）和RTOG 1102试验（IMRT，2.2~55 Gy）。

**改编自RTOG 0848试验（3-D或IMRT）。

放射治疗原则

表2. 常用放疗术语缩写

| | |
|--------|-----------------------------|
| 3D-CRT | 三维适形放疗 |
| IMRT | 调强放疗 |
| SBRT | 立体定向体部放疗 |
| SABR | 立体定向消融放疗 |
| EBRT | 外照射放射治疗 |
| ENI | 选择性淋巴结照射 |
| IORT | 术中放疗 |
| DVH | 剂量体积直方图 |
| GTV | 大体肿瘤靶区 |
| CTV | 临床靶区 |
| IM | 内边界：受呼吸运动及邻近器官影响使CTV形状/大小不同 |
| ITV | 内靶区，ITV =CTV+IM |
| PTV | 计划靶区 |
| BED | 生物等效剂量 |
| OAR | 危及的器官 |
| ABC | 主动呼吸控制 |
| IGRT | 图像引导放疗 |
| 4DCT | 四维计算机断层成像 |
| CBCT | 锥形束计算机断层成像 |

[转下页](#)

放射治疗原则

参考文献

- Pawlik TM, Laheru D, Hruban RH, Coleman J, Wolfgang CL, Campbell K, Ali S, Fishman EK, Schulick RD, Herman JM, Johns Hopkins Multidisciplinary Pancreas Clinic Team. Evaluating the impact of a single-day multidisciplinary clinic on the management of pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Aug; 15(8): 2081-2088.
- White RR, Hurwitz HI, Morse MA, Lee C, Anscher MS, Paulson EK, Gottfried MR, Baillie J, Branch MS, Jowell PS, McGrath KM, Clary BM, Pappas TN, Tyler DS. Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol*. 2001 Dec; 8(10): 758-765.
- Le Scodan R, Mornex F, Girard N, Mercier C, Valette PJ, Ychou M, Bibeau F, Roy P, Scoazec JY, Partensky C. Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: Feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review. *Ann Oncol*. 2009 Aug; 20(8): 1387-1396.
- Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Wang H, Cleary KR, Staerckel GA, Charnsangavej C, Lano EA, Ho L, Lenzi R, Abbruzzese JL, Wolff RA. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20; 26(21): 3496-3502.
- Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla E, Wang H, Staerckel GA, Lee JH, Ross WA, Tamm EP, Bhosale PR, Krishnan S, Das P, Ho L, Xiong H, Abbruzzese JL, Evans DB. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20; 26(21): 3487-3495.
- Talamonti MS, Small W, Jr, Mulcahy MF, Wayne JD, Attaluri V, Colletti LM, Zalupski MM, Hoffman JP, Freedman GM, Kinsella TJ, Philip PA, McGinn CJ. A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2006 Feb; 13(2): 150-158.
- Blackstock AW, Tepper JE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Mayer RJ, Tempero MA. Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805: Phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer*. 2003; 34(2-3): 107-116.
- Loehrer PJ, Powell ME, Cardenes HR, Wagner L, Brell JM, Ramanathan RK, Crane CH, Alberts SR, Benson AB. A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201. *Journal of clinical oncology*. 2008; 26(May 20 suppl): abst. 4506.
- Krishnan S, Rana V, Janjan NA, Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Das P, Delclos ME, Gould MS, Evans DB, Wolff RA, Crane CH. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer*. 2007 Jul 1; 110(1): 47-55.
- Huguet F, Girard N, Guerche CS, Hennequin C, Mornex F, Azria D. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: A qualitative systematic review. *J Clin Oncol*. 2009 May 1; 27(13): 2269-2277.
- Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA, Ray ME, Zalupski MM, Lawrence TS, Ben-Josef E. Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jul 1; 68(3): 801-808.
- 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 Feb 1; 115(3): 665-672.
- Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. gastrointestinal tumor study group. *Cancer*. 1987 Jun 15; 59(12): 2006-2010.
- Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A, Benson AB, Macdonald JS, Kudrimoti MR, Fromm ML, Haddock MG, Schaefer P, Willett CG, Rich TA. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Mar 5; 299(9): 1019-1026.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1073-1081.
- Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, Azria D, Van Tienhoven G, Vergauwe P, Peeters M, Polus M, Praet M, Mauer M, Collette L, Budach V, Lutz M, Van Cutsem E, Haustermans K. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: A randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 10; 28(29): 4450-4456. PMID: PMC2988636.
- Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, Winter J, Pawlik TM, Sugar E, Robinson R, Laheru DA, Jaffee E, Hruban RH, Campbell KA, Wolfgang CL, Asrari F, Donehower R, Hidalgo M, Diaz LA, Jr, Yeo C, Cameron JL, Schulick RD, Abrams R. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: Results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20; 26(21): 3503-3510.
- Zimmermann FB, Jeremic B, Lersch C, Geinitz H, Hennig M, Molls M. Dose escalation of concurrent hypofractionated radiotherapy and continuous infusion 5-FU-chemotherapy in advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterology*. 2005 Jan-Feb; 52(61): 246-250.
- Ford EC, Herman J, Yorke E, Wahl RL. 18F-FDG PET/CT for image-guided and intensity-modulated radiotherapy. *J Nucl Med*. 2009 Oct; 50(10): 1655-1665.
- Schellenberg D, Quon A, Minn AY, Graves EE, Kunz P, Ford JM, Fisher GA, Goodman KA, Koong AC, Chang DT. 18Fluorodeoxyglucose PET is prognostic of progression-free and overall survival in locally advanced pancreas cancer treated with stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Aug 1; 77(5): 1420-1425.
- Chavaudra J, Bridier A. Definition of volumes in external radiotherapy: ICRU reports 50 and 62]. *Cancer Radiother*. 2001 Oct; 5(5): 472-478.
- Minn AY, Schellenberg D, Maxim P, Suh Y, McKenna S, Cox B, Dieterich S, Xing L, Graves E, Goodman KA, Chang D, Koong AC. Pancreatic tumor motion on a single planning 4D-CT does not correlate with intrafraction tumor motion during treatment. *Am J Clin Oncol*. 2009 Apr 24.
- Goldstein SD, Ford EC, Duhon M, McNutt T, Wong J, Herman JM. Use of respiratory-correlated four-dimensional computed tomography to determine acceptable treatment margins for locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Feb 1; 76(2): 597-602.
- Feng M, Balter JM, Normolle D, Adusumilli S, Cao Y, Chenevert TL, Ben-Josef E. Characterization of pancreatic tumor motion using cine MRI: Surrogates for tumor position should be used with caution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jul 1; 74(3): 884-891. PMID: PMC2691867.
- Spalding AC, Jee KW, Vineberg K, Jablonowski M, Fraass BA, Pan CC, Lawrence TS, Haken RK, Ben-Josef E. Potential for dose-escalation and reduction of risk in pancreatic cancer using IMRT optimization with lexicographic ordering and gEUD-based cost functions. *Med Phys*. 2007 Feb; 34(2): 521-529.
- Yovino S, Poppe M, Jabbour S, David V, Garofalo M, Pandya N, Alexander R, Hanna N, Regine WF. Intensitymodulated radiation therapy significantly improves acute gastrointestinal toxicity in pancreatic and ampullary cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jan 1; 79(1): 158-162.
- 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 Oct 1; 63(2): 320-323.
- Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, Emery RS, Forster KM, Jiang SB, Kapatoes JM, Low DA, Murphy MJ, Murray BR, Ramsey CR, Van Herk MB, Vedam SS, Wong JW, Yorke E. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM task group 76. *Med Phys*. 2006 Oct; 33(10): 3874-3900.
- Crane CH, Beddar AS, Evans DB. The role of intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003 Oct; 12(4): 965-977.

化疗原则（3-1）

全身治疗被用于新辅助或辅助治疗，以及局部晚期不可切除和转移性胰腺癌的治疗。

- 在开始全身治疗之前和患者探讨治疗的目的，强烈推荐参加相关临床试验。

有必要在患者接受化疗期间严密随访。

转移性胰腺癌的治疗

- 可接受的单药治疗选择包括：

- 吉西他滨 $1,000\text{ mg/m}^2$ ，30分钟给药，每周1次，持续3周，每28天重复1次（1类）。
- 吉西他滨固定剂量率给药方案 $[10\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{min})]$ 可替代标准吉西他滨30分钟给药方案（2B类）。
- 卡培他滨

- 可接受的联合化疗方案（对于体力状态良好的患者）：

- 吉西他滨+厄洛替尼^[1]（1类）
- FOLFIRINOX^[2]（1类）
- 吉西他滨+卡培他滨^[3]
- 吉西他滨+顺铂（尤其适用于可能为遗传性肿瘤的患者）^[4]（2B类）
- 固定剂量率的吉西他滨、多西他赛、卡培他滨方案（GTX方案）^[5]（2B类）
- 吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇^[6]（2B类）

- 对于既往未接受吉西他滨治疗的患者，二线治疗可包含吉西他滨。其他的选择包括卡培他滨（ $1,000\text{ mg/m}^2$ ，口服，每日2次，d1~14，21天为1个周期），或5-FU/亚叶酸/奥沙利铂^[7]，或CapeOX方案^[8]。CONKO 003试验显示，在5-FU/亚叶酸基础上加奥沙利铂能显著改善总生存期^[7]。

局部晚期胰腺癌的治疗

- 对于合适的局部晚期、不可切除的患者而言，可依据体力状态，考虑单药方案或联合方案的全身治疗作为化放疗之前的初始治疗。患者在开始化放疗之前应评估血液学毒性和非血液学毒性的恢复情况。进展为转移性疾病的患者不适合接受化放疗，除非用于姑息性治疗。

[见辅助、新辅助和挽救性治疗（PANC-E 3-2）](#)

[见参考文献（PANC-E 3-3）](#)

化疗原则（3-2）

辅助治疗

- CONKO 001研究证实，对于可切除的胰腺癌患者，术后接受吉西他滨作为辅助化疗相对于观察组能显著改善无病生存期和总生存期^[9]。
- ESPAC-3研究结果显示，手术后5-FU/亚叶酸与吉西他滨治疗相比，在总生存期方面无显著性差异。接受5-FU/亚叶酸辅助化疗组和接受吉西他滨辅助化疗组的中位生存期分别为23.0个月和23.6个月^[10]。基于吉西他滨的化疗经常与基于5-FU的化放疗联合、序贯使用。
- RTOG 97-04研究比较了在化放疗之前和之后使用5-FU或吉西他滨作为术后辅助治疗的效果，结果未发现显著差异^[11]。

新辅助治疗

- 尽管没有足够的证据推荐特定的新辅助治疗方案，但大多数包含放疗和化放疗的新辅助治疗方案在此情况下可作首选。

挽救性治疗

- 之前接受过基于氟尿嘧啶类治疗的患者，可采用含吉西他滨或基于吉西他滨的联合方案治疗，或之前接受过基于吉西他滨治疗的患者，可采用基于氟尿嘧啶类的治疗（如5-FU/亚叶酸/奥沙利铂^[7]或CapeOx^[8]）。CONKO 003试验显示，在5-FU/亚叶酸基础上加奥沙利铂能显著改善总生存期^[7]。

[见转移性和局部晚期胰腺癌的治疗（PANC-E 3-1）](#)

[见参考文献（PANC-E 3-3）](#)

化疗原则 (3-3)

参考文献

- 1 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 Clin Oncol* 2007;25:1960-1966.
- 2 Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX versus gemcitabine as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma: Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(suppl_7s):Abstract 4010.
- 3 Cunningham D, Chau I, Stocken D D, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27:5513-5518.
- 4 Oliver GR, Sugar E, Laheru D, et al. Family history of cancer and sensitivity to platinum chemotherapy in pancreatic adenocarcinoma [abstract]. Presented at: 2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium; January 22-24, 2010; Orlando, Florida. Abstract 180.
- 5 Fine RL, Fogelman DR, Schreiber SM, et al. The gemcitabine, docetaxel, and capecitabine (GTX) regimen for metastatic pancreatic cancer: a retrospective analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:167-175.
- 6 Van Hoff DD, Ramanathan R, Borad M, et al. SPARC correlation with response to gemcitabine plus nab-paclitaxel in patients with advanced metastatic pancreatic cancer: A phase I/II study [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27(suppl_15s):Abstract 4525.
- 7 Pelzer U, Kubica K, et al. A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl) Abstract 4508.
- 8 Xiong HQ, Varadhachary GR, Blais JC, et al. A phase II trial of oxaliplatin plus capecitabine (xelox) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer* 2008; 113:2046-2052.
- 9 Neuhaus P, Riess H, et al. CONKO-001 Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 26: 2008. (May 20 suppl) Abstract LBA 4504.
- 10 Neoptolemos J, Buchler M, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1073-1081.
- 11 Regine, WF Winter KA, Abrams RA et al. Fluorouracil vs. gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation after resection of pancreatic adenocarcinoma. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299:1019-1026.
- 12 Geissler M, Hofheinz R, Moehler MH, et al. Trastuzumab and capecitabine in patients with HER2-expressing metastatic pancreatic cancer: A multicenter phase II study of the German AIO pancreatic group (AIO PK-0204) *J Clin Oncol* 2010; 28 (suppl15s):Abstract 4070.

分期

表1

美国癌症联合委员会（AJCC）胰腺癌TNM分期（2010）

由于仅有一部分胰腺癌患者接受胰腺（加邻近淋巴结）的切除手术，TNM分期系统应该既用于临床分期，也用于病理分期。

原发肿瘤（T）

| | |
|------------|--------------------------|
| TX | 原发肿瘤无法评估 |
| T0 | 没有原发肿瘤证据 |
| Tis | 原位癌* |
| T1 | 肿瘤局限于胰腺内，最大直径≤2 cm |
| T2 | 肿瘤局限于胰腺内，最大直径>2 cm |
| T3 | 肿瘤侵犯至胰腺外，但未累及腹腔干或肠系膜上动脉 |
| T4 | 肿瘤累及腹腔干或肠系膜上动脉（原发肿瘤不可切除） |

*还包括PanIn III。

区域淋巴结（N）

| | |
|-----------|-----------|
| NX | 区域淋巴结无法评估 |
| N0 | 无区域淋巴结转移 |
| N1 | 有区域淋巴结转移 |

远处转移（M）

| | |
|-----------|-------|
| M0 | 无远处转移 |
| M1 | 有远处转移 |

分期分组

| | | | |
|-------------|-----|-----|----|
| 0期 | Tis | N0 | M0 |
| IA期 | T1 | N0 | M0 |
| IB期 | T2 | N0 | M0 |
| IIA期 | T3 | N0 | M0 |
| IIB期 | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| III期 | T4 | 任何N | M0 |
| IV期 | 任何T | 任何N | M1 |

经美国癌症联合委员会（AJCC）Chicago, Illinois允许后使用。此分期的原始出处为Springer Science and Business Media LLC（SBM）于2010年出版的《AJCC癌症分期手册》第七版。（详细信息请登陆www.springer.com）任何对该资料的引用都应该注明AJCC为原出处。未经代表AJCC的Springer SBM书面允许，不得再次使用或分发包含此信息的材料。

讨论

NCCN对证据和共识的分类

1类：基于高水平证据（如随机对照试验）提出的建议，专家组一致同意。

2A类：基于低水平证据提出的建议，专家组一致同意。

2B类：基于低水平证据提出的建议，专家组基本同意，无明显分歧。

3类：基于任何水平证据提出的建议，专家组意见存在明显的分歧。

除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

概要

美国2010年预计43,140人被诊断为胰腺癌，约36,800人将死于胰腺癌^[1]。胰腺癌排名为美国男性（位居肺、前列腺和结直肠癌之后）及女性（位居肺、乳腺和结直肠癌之后）最常见癌症死亡原因的第4位^[1]。该病发病的高峰为70~90岁^[1]。尽管发病率在两性中基本相等，美国非洲裔似乎比白人有更高的胰腺癌发病率^[2]。此外，在美国，胰腺癌的发病率和死亡率在过去20年间基本保持不变^[3]。在本版NCCN胰腺癌指南中，只讨论了外分泌胰腺癌，并未包括神经内分泌肿瘤（请参见NCCN神经内分泌肿瘤指南）。

严格来讲，NCCN临床实践指南并不能涵盖所有可能的临床情况，也无意取代好的临床判断以及个体化治疗措施。在制定本指南的过程中，全体专家组成员讨论了一般规律之外的情况。最终专家组采用5%规则（忽略发生概率小于5%的临床状况），将少见临床状况从指南中剔除。专家组一致赞同参与临床试验优于标准治疗或认可的治疗。

危险因素和遗传易感性

尽管患病风险的增加比较有限，但胰腺癌和吸烟有确定的相关性^[4-7]。有证据显示过多食用红肉和奶制品与胰腺癌的发病风险增加有关^[8]，尽管其他研究尚未找到胰腺癌的膳食相关风险因子^[6]。体重指数的增加和胰腺癌发病风险增高相关^[9-11]。对化学物质如β-萘胺及对二氨基联苯^[12]的职业暴露以及过量饮酒也和胰腺癌发病风险升高有关^[4]。

糖尿病、饮酒和慢性胰腺炎与胰腺癌的关系一直是颇有争议的话题。大量研究显示新发糖尿病和胰腺癌的发生具有相关性^[13-15]。然而，一些危险因素如肥胖和糖尿病药物的使用可影响胰岛素抵抗和血糖水平，从而混淆了这些分析^[16,17]。慢性胰腺炎长期以来一直被认为是胰腺癌的一个危险因素^[18,19]，新近的一项研究显示有胰腺炎病史的患者胰腺癌的发病风险增高7.2倍^[20]。无论如何，需要进一步开展流行病学研究，在校正潜在混淆因素的情况下仔细评估这些潜在的危险因素，从而阐明这些危险因素对胰腺癌发病风险的影响。

真正的家族性胰腺癌很罕见，然而遗传易感性可能占到胰腺癌患者的5%~10%^[21-23]，家族中过多胰腺癌病例也是一大高危因素^[6,23]。据报道胰腺癌和黑色素瘤家族中存在*CDKN2A* (p16) 基因突变^[24,25]。过多的胰腺癌病

例也见于*BRCA-2*（乳腺癌易感基因-2）突变的家族^[26,27]，特别是最近发现*PALB2*基因突变有可能会增加胰腺癌的易感性^[28]。无症状的胰腺癌高危个体（即一级亲属患有胰腺癌）可通过胰腺癌筛查计划-2（CAPS2）中的超声内镜（EUS）进行评估^[29]。经过该方法能在10%的高危患者中发现浸润前期的胰腺肿瘤，提示EUS可能是筛查高危患者的一种有前景的方式^[29]。采用EUS或MRI对胰腺癌高危家族中的无症状个体进行胰腺癌筛查的诊断价值已在2项以上近期的研究中进行了分析，尽管浸润前胰腺肿块发生恶变的可能性以及筛查对生存的影响目前仍不明确^[30,31]。

诊断和分期

90%以上的胰腺恶性肿瘤为导管腺癌及其变异型。胰腺癌的临床表现可包括体重下降、黄疸、脂肪泻、疼痛、消化不良、恶心、抑郁；然而胰腺癌并无明显的早期警示性症状。如先前所述，50岁或以上患者突成人2型糖尿病可能与新发胰腺癌相关；长期糖尿病患者也可能发生胰腺癌^[32]。因此，糖尿病患者发生少见异常表现如腹部症状和持续性体重下降应考虑胰腺癌可能。胰腺癌专家组中代表各NCCN成员机构的组员赞同这样的观点，即所有临床疑似胰腺癌或具有胰腺导管扩张（狭窄）证据的患者均应该按照胰腺专用规程，通过动态螺旋或螺旋CT进行初步评估^[33,34]。接下来在做出有关诊断和可切除性的决策时需要进行多学科会诊，并参考适当的影像学检查来评估疾病的严重程度。

影像学评估

在胰腺癌的诊断和分期中，CT是使用最为广泛、得到充分验证的影像学检查手段^[35,36]，胰腺专用规程CT包括使用多探头进行三期（动脉期、动

脉晚期和静脉期）薄层断层扫描^[35,37,38]。使用CT三期扫描的依据在于胰腺间质和腺癌之间的对比增强差异在动脉晚期时最明显，因此能清楚显示胰腺组织中低密度病灶和周围区域之间的界限。

除了可用于胰腺癌诊断，CT还可用来区分术前可接受根治性切除和不可切除的患者。不同于其他许多肿瘤，CT是胰腺癌分期判定的首要方式。CT三期扫描可选择性地显示一些重要的动脉[如腹腔干、肠系膜上动脉（SMA）和胰周动脉]、静脉[如肠系膜上静脉（SMV），脾静脉和门静脉]，因此能用于评估肿瘤的血管浸润情况。能对CT数据进行三维重建的计算机软件还能提供关于胰腺肿瘤和周围血管及器官相对解剖关系的有价值信息，尽管将这一技术常规用于临床仍需进一步的发展^[39]。

研究显示，经CT判定为肿瘤可切除的患者中，有70%~85%最终能接受手术切除^[35,37,39-42]。在通过CT判断肿瘤可切除性时，其标准的选择应更注重特异性而非敏感性，这样可以避免使潜在可切除的胰腺癌患者失去手术机会^[35]。而且，CT扫描对于肝脏和腹膜的小转移灶的敏感性是有限的。

对于无法接受CT或有禁忌证的患者（如造影剂过敏），增强核磁共振显像（MRI）也能用于胰腺癌的诊断和分期^[43]，尽管在这种情况下并未显示MRI优于CT。在胰腺癌分期方面，MRI是CT的有益补充，尤其在检测高危患者中胰腺外病灶方面^[43]。

NCCN的各个治疗机构在使用其他的分期技术如内镜下超声（EUS）方面不尽相同。EUS被认为在肿瘤分期方面是CT的补充，可为CT扫描未显示病灶或有可疑血管浸润和淋巴结转移的患者提供更多的信息^[33]。由于

该技术和操作者的关系很大，技术差异和相关知识差异会造成使用方面的不同。对PET/CT用于胰腺癌患者分期评估的价值也进行了评估，在一项回顾性研究中，标准CT序贯PET/CT与单用CT或PET/CT相比增加了对远处转移灶的敏感性^[44]。单用PET/CT、单用标准CT以及联合使用两种技术检测远处转移灶的特异性分别为61%、57%和87%。该研究中，有11%的浸润性胰腺癌患者由于PET/CT的结果而改变了临床治疗。不过，PET/CT在胰腺癌中的作用仍然在演变之中，尚未最终确定。PET/CT并不能替代高质量的对比增强CT，尽管它可以被考虑作为高危患者常规胰腺专用规程CT检查的辅助方法。非对比增强的胸部CT或胸部X线检查被推荐作为无腹腔内转移患者的术前检查，以评估是否存在肺部转移^[45]。

如前所述，EUS可为一些胰腺癌患者提供有用的分期信息，尤其是在评估某些类型的血管浸润方面^[46,47]。EUS也可以用于评估壶腹周围肿块，区分浸润性或非浸润性病灶。另外，EUS还可以更好地描述胰腺囊性病灶的特征。在EUS中，恶性的囊性病变可能表现为低回声的囊性/实性肿块或复杂性囊肿，也常常伴有主胰管扩张。一些治疗的干预措施也可以通过EUS进行（如腹腔阻滞、排放腹腔积液）。专家组的共识是，尽管EUS评估某些静脉受累情况（如门静脉）的准确度较高，但在显示肿瘤浸润SAM方面不够准确^[47,48]。

有胰腺肿块且有远处转移证据的患者在治疗前应该行活检证实，最好是转移灶的活检。

断层扫描未发现胰腺肿块且没有远处转移证据的患者如果有临床指征，应该进一步接受EUS和/或内镜逆行胰胆管造影（ERCP）检查。在区分良性和恶性狭窄或缩窄时会很困难；不过严重的狭窄和明显的近端胰管

扩张常常提示为恶性^[49]。通常首选EUS，ERCP则用于需要胆管减压的患者。在无法手术或手术必须延迟的情况下，行ERCP时放置支架可缓解胆道梗阻。在这种情况下，认为MRI/核磁共振胆胰管成像（MRCP）与EUS/ERCP是等效的。也推荐进行肝功能检查和胸部影像学检查。如果结果符合胰腺癌诊断，推荐进行多学科会诊。

在可切除病灶手术切除之后以及开始辅助治疗之前，推荐采用高质量的腹部、胸部影像学检查再次分期。同样，当采用全身化疗序贯放疗辅助治疗时，在每种治疗之后也应该进行这样的再次分期。另外，对于可能切除的患者，在新辅助治疗之后和手术之前也推荐通过腹部（胰腺专用）、盆腔和胸部影像学检查进行这样的再次分期。

腹腔镜

腹腔镜是另一种有潜在应用价值的分期诊断工具；它可发现腹膜、空腔脏器、浆膜种植，或肝脏表面的颗粒状转移灶，而这些转移灶即使采用胰腺专用CT检查也不能被发现^[50,51]。腹腔镜检查的效果取决于术前影像学检查的质量和发生远处转移的可能性。尽管常规使用腹腔镜进行分期存在争议，但一个重要的目的在于避免不必要的开腹手术。专家组并不赞同将腹腔镜检查作为术前影像检查质量较差情况下的替代方式。

最近的一些研究证据支持选择性地使用腹腔镜进行分期（即如果高质量的影像学检查或某些临床体征提示存在隐匿性的转移灶，可以进行腹腔镜分期）^[52]。例如，术前血清CA19-9水平>100 U/ml（见下文肿瘤相关抗原的讨论部分）与发现晚期肿瘤的可能性增大以及腹腔镜分期阳性结果的可能性增加有关^[53]。在最近一项纳入838例于1999~2005年经影像学检查诊

断为可切除性胰腺癌患者的研究中，14%的患者在之后的腹腔镜检查中被发现肿瘤无法切除（如果仅考虑胰腺癌的话则为21%）^[54]。与腹腔镜对无法切除肿瘤的检出增加相关的特征包括：肿瘤的位置、组织学类型、出现体重下降和黄疸以及便于进行影像学评估的设施。

对于放射影像学检查不能发现的转移灶（尤其是胰体尾部病灶），可通过诊断性分期腹腔镜检查予以排除，这一做法已在一些NCCN治疗机构中被常规在手术或放疗之前使用，或选择性地用于一些扩散性肿瘤高危患者（如有可能切除的肿瘤、CA19-9水平显著升高、原发肿瘤体积较大）。腹腔镜分期在肿瘤可切除或有可能切除患者中的价值在专家组中存在争议，所以对肿瘤播散风险增加的可切除患者而言腹腔镜分期被作为2A类推荐，而用于肿瘤有可能切除的患者新辅助治疗前后，作为2B类推荐，因为NCCN治疗机构的使用情况并不统一。专家组认为腹腔镜或剖腹手术中冲洗液细胞学检查阳性结果等同于M1期肿瘤^[55]。

肿瘤相关抗原

已有许多肿瘤相关抗原被认为和胰腺癌相关，包括癌胚抗原（CEA）、胰腺癌胚抗原、组织多肽抗原、癌抗原（CA）125和糖类抗原（CA）19-9。CA 19-9是一种唾液酸Lewis-a血型抗原，通常在胰腺和肝胆系统疾病以及很多恶性肿瘤中表达并脱落，因此并没有肿瘤特异性。然而，CA 19-9上升的程度有助于鉴别胰腺的炎症和胰腺癌（见下文鉴别诊断）^[56]。在Lewis-a阴性个体中CA 19-9可能检测不到^[57]。而且CA 19-9在良性胆道梗阻^[58,59]时可为假阳性，因此并不能代表恰当的基线水平。因此，胆道减压完成且胆红素水平恢复正常后才进行术前CA 19-9检测。

研究发现，术后血清CA 19-9的水平较低以及手术后CA 19-9水平连

续下降与胰腺癌手术切除者的生存具有相关性^[60-63]。一项纳入接受胰腺癌根治性切除术患者的前瞻性研究表明，切除术后CA 19-9水平<180 U/ml的患者组与术后CA 19-9水平更高的患者组相比，其中位生存期显著延长（HR=3.53； $P<0.0001$ ）^[60]。同样，一项有关晚期胰腺癌患者的前瞻性研究表明，治疗前血清CA 19-9水平的二分法值是生存的独立预后因子^[64]。然而，有关晚期胰腺癌化疗后CA 19-9水平的预测价值，研究数据尚未达成一致^[64-68]。专家组推荐在术后以及辅助化疗之前测定血清CA 19-9的水平。需要提示的是，已有一系列不同的方法可用来对肿瘤相关抗原进行定量。通过一种方法得到的血清CA 19-9水平的测定值不能等同于通过不同测定法得到的测定结果。

鉴别诊断

胰腺癌应当与慢性胰腺炎和其他的良性疾病（如自身免疫性胰腺炎）进行鉴别诊断^[69-73]。

自身免疫性胰腺炎是一种罕见的慢性胰腺炎，亦称淋巴浆细胞硬化性胰腺炎，该病是一种异质性疾病，临床表现和影像学特点与胰腺癌相似，如也可表现为黄疸、体重下降、CA 19-9升高、弥散性胰腺增大、胰腺导管狭窄，或局灶性胰腺肿块^[71,74-76]。自身免疫性胰腺炎是一种可以通过皮质醇类药物有效治疗的良性疾病，因此必须和胰腺癌进行鉴别以避免不必要的手术，避免延误开始适当的治疗。

血浆免疫球蛋白（Ig）G水平升高支持自身免疫性胰腺炎的诊断，尽管血清IgG4的升高是最敏感和特异的实验室指标^[77]。胰腺广泛受累患者腹部CT的典型表现是，胰腺如香肠样增大，周围包绕着一层囊性环形

组织，不过一些病例中也可观察到胰腺的局部性增大^[75]。自身免疫性胰腺炎主要的组织学特征包括胰腺间质中大量淋巴细胞浸润并发生纤维化。局部晚期的黄疸患者应该就自身免疫性胰腺炎进行检查，测定IgG4水平。

自身免疫性胰腺炎也可能为IgG4阴性，表现为胰腺的巨大肿块，因此和胰腺癌十分相似。对于那些肿瘤有可能切除的患者在2~3次活检结果均为阴性时应该考虑这一可能。应该考虑其他可能的诊断，尤其是自身免疫性胰腺炎，进行短期的类固醇类药物可能是一种合适的初步选择。如果未见缓解，患者应该接受剖腹手术切除肿块。

病理

活检

尽管手术前不要求必须获得组织学诊断，但在新辅助治疗前以及对于局部晚期胰腺癌和不可切除胰腺癌或发生远处转移的患者都有必要进行。胰腺癌的组织学诊断通常在EUS引导（首选）或CT引导下进行细针穿刺（FNA）活检而获得。对于肿瘤可切除的患者，EUS引导下的细针穿刺（FNA）活检优于CT引导下的FNA，因为EUS-FNA相对于经皮方式活检的腹膜播种风险更低^[78]。在少数情况下当EUS引导活检不能用于肿瘤有可能切除的患者时，还有其他可以接受的活检方法。例如，胆管内窥镜引导的导管内活检^[79]；经皮穿刺^[78]或腹腔镜活检^[80]均可供选择。

活检结果为阴性者应该经过至少1次的EUS活检证实。然而，在部分病例中（即肿瘤有可能切除病例），2次活检结果为阴性时仍然推荐进行

治疗（即剖腹手术），尤其是当临床表现和影像学证据强烈提示为胰腺癌时^[35]，尽管也应当考虑为其他的诊断（参见上述鉴别诊断）。当临床表现和影像学检查结果提示为局部晚期疾病时，如果FNA再次活检为阴性时应该考虑进行腹腔镜活检。在首发症状无梗阻性黄疸的患者中，EUS-FNA在排除恶性肿瘤方面具有高度的准确性和可靠性；但在有梗阻性黄疸和胆道狭窄的患者中，EUS-FNA的准确性欠佳^[33]。非肿瘤性或肿瘤性胰腺囊性病变通过放射影像学可能很难鉴别，但EUS引导下的FNA在鉴别这些病变时很有用^[81]。ERCP时也能进行胰腺导管擦拭或活检，且常常能获得与胰腺癌吻合的恶性细胞学结果。

需要重申的是，对于明确可切除的患者，手术前不需要获得恶性的活检结果，并且当临床高度怀疑胰腺癌时，非诊断性的活检也不应该延误手术时机。NCCN胰腺癌专家组强烈推荐所有的胰腺癌诊断或外科治疗决策都应该经过多学科会诊。

标本定位、病理分析和报告

由病理科医生和外科医生共同对手术切除标本进行病理评估^[82,83]。例如，对切缘情况进行评估时，手术切缘需要被适当标记，外科医生必须说明是否进行了完整的切除，以便病理科医生区分R1和R2切除^[84]。病理简要报告（规程）对于报告手术切除标本的评估结果十分重要，这能协助病理医生提供临床有用的相关信息。NCCN胰腺癌专家组推荐使用美国病理医师协会（CAP）建立的病理简要报告^[85]。

2004年1月1日，美国外科医师学院（ACS）的肿瘤委员会（COC）下令将规程中的特定列表类目作为许可癌症项目中的癌症项目标准（Cancer Program Standards for Approved Cancer Programs）的一部分。CAP规程符

合COC的要求，CAP胰腺（外分泌）规程最近的修改版于2005年1月发布。因此，病理医生应该熟悉这些文件^[85]。

美国癌症联合委员会（AJCC）发布了胰腺肿瘤的分期标准^[86]。通过对美国国家癌症数据库（NCDB）内的121,713例胰腺癌患者进行评估，最近AJCC分期和总生存期之间的一致性已经得到了验证^[87]。尽管第7版AJCC癌症分期手册中的TNM胰腺癌分期标准考虑到胰腺肿瘤往往通过CT进行术前评估来判断肿瘤的可切除性，这些分期标准也包括了仅通过术后评估所切除肿瘤获得的信息^[86,87]。但是出于临床目的，大多数NCCN中心还是使用主要基于术前影像学检查的临床分期系统。依据CT分期（和一些情况下使用的EUS/ERCP）、术前CA 19-9检测，以及评估是否伴有黄疸，胰腺癌可被分为以下几类：（1）可切除；（2）有可能切除（即肿瘤累及周围结构，无法明确是否可以切除）；（3）局部晚期不可切除（即尽管无远处转移的证据，但肿瘤累及周围结构导致无法切除）；（4）肿瘤播散（见下文肿瘤可切除的判定标准部分）。以上分类在整本指南中贯彻始终。

尽管并非TNM分期系统标准的一部分，AJCC推荐外科医生应该对切除的完整性进行评分：1) R0，肿瘤完整切除，所有切缘阴性；2) R1，肿瘤不完整切除，切缘微转移；3) R2，肿瘤不完整切除，有未切除的大体残留病灶^[86]。胰十二指肠切除术的肿瘤标本报道的R1切除率有很大的差异^[83]，原因在于没有关于镜下切缘受累的统一定义。这种差异在血管/钩突/后腹膜/后侧切缘更加明显，病理科医生在这些方面也有不同的认识。尽管已经有一些关于几种样本定位和病理分析方法的描述，现在关于这些标本（即横切切缘和纵切切缘）大体病理检查的标准操作规程仍没有统一的共识^[82,83,88]。

外科治疗

肿瘤可切除的判定标准

很显然手术切除是唯一有望根治胰腺癌的治疗方式。但是80%以上的患者在诊断时已经无法通过手术切除治愈^[89]。先前关于各种胰腺切除手术导致的高死亡率的顾虑^[90]有所缓解，因为研究显示，在有经验的治疗中心手术相关死亡率已经降到可接受的范围（<5%）（见下文临床手术量的影响部分）^[91]。但是即使在最佳条件下，接受切除术的患者中位生存期为15~19个月，5年生存率约为20%^[92]。切缘阴性（R0切除）、肿瘤DNA含量低、肿瘤体积小，以及没有淋巴结转移是最强的长期生存预后因素^[93-95]。就切缘问题而言，还有相反的证据——R1切除术的生存获益可能和不手术仅行根治性化疗相当^[96]。

NCCN专家组推荐在制定诊断性计划和判定可切除性时均应该进行多学科会诊。尽管明确的是伴有腹腔脏器、腹膜、胸膜转移或是淋巴结转移超出可切除范围的患者接受切除术并无获益，但各治疗机构在治疗发生局部区域转移（胰腺及胰腺周围淋巴结）的患者时似乎仍有不同。基于在胰腺癌初治方面的临床经验，一个专家共识小组已制定了肿瘤可切除的判定标准，以便提高对可手术患者的选择性以及R0切除的可能性^[35]。该标准将胰腺癌分为：可切除；有可能切除；或不可切除（如局部晚期或远处转移）。

仔细的影像学检查未发现腹膜和肝脏转移的证据，这是肿瘤可切除和有可能切除的一个判定标准。影像学检查发现肿瘤邻近门静脉或肠系膜上静脉（SMV）且伴有静脉扭曲，且局限性包裹肠系膜静脉和门静脉（即

小段静脉闭塞，适合进行远端近端吻合），这种程度的静脉受累可被归为肿瘤有可能切除。影像学检查提示动脉有可能受累的情况包括：肿瘤包绕小段肝动脉，尚无证据提示肿瘤侵及腹腔干和/或肿瘤包绕肠系膜上动脉（SMA） $\leq 180^\circ$ 。肿瘤可切除患者在腹腔干、肝动脉以及SMA周围可见清晰的脂肪层，且影像学检查未发现SMV和门静脉受累、扭曲、瘤栓或静脉闭塞的证据^[35]。

对9,559例于1995~2004年诊断为早期胰腺癌的患者所进行的分析发现，在肿瘤有可能切除的患者中，很高比例的患者（71.4%）没有接受手术治疗，而且在手术量较少的中心患者接受手术治疗的可能性更低^[97]。当评估患者是否适合手术切除时，获得阴性切缘（即R0切除）的可能性是需要考虑的一项关键标准^[98,99]。在这种情况下，有可能切除的定义应为不完整切除（R1或R2）的可能性较高的肿瘤。肿瘤不可切除包括如下情况：远处转移和淋巴结转移均超出可切除范围，SMA或腹腔干包绕 $>180^\circ$ ，SMV/门静脉闭塞且不可重建，或动脉受累或包绕。

专家组达成的共识是要通过获得R0切除的可能性来判断手术能否达到根治性治疗，在可以达到根治性治疗的基础上来选择接受手术治疗的患者。手术阳性切缘可能性很高的患者不适合首先接受手术治疗。此外，专家组推荐当确定患者是否适合接受手术治疗时，患者因素也应该考虑。在多学科评估中，患者年龄、合并症、体力状态以及虚弱均应该被列入讨论。有关老年患者治疗的进一步讨论请参考NCCN老年肿瘤学指南。

胰腺癌的初次手术

对于可切除肿瘤，手术的性质以及范围取决于肿瘤的位置和大小。

如果手术期间发现肿瘤不可切除，专家组推荐如果之前未行活检，应该即刻通过活检证实为胰腺癌。

由于胰体和胰尾的肿瘤往往在晚期才产生症状，这类肿瘤诊断时往往已处于晚期，很少可以切除。胰头肿瘤患者常常因黄疸而就诊，并接受剖腹或腹腔镜胰十二指肠切除^[100]。一篇对生物医学文献的综述提示，对于胰十二指肠切除术尚无统一认可的手术方法。有关这一复杂手术的一些争议性问题将在后文中详细讨论。只有能够处理肿瘤血管浸润问题的外科医生才能进行这一手术。

术前胆道引流

术前胆道引流的主要目的在于改善瘙痒和胆管炎症状，以及通过术前改善肝功能而降低手术并发症。尽管尚存争议，一些研究提示在高胆红素血症的情况下进行胰十二指肠切除术与更高的围术期死亡率相关^[101-103]。在胆管中置入支架能改善症状和肝功能，但这些改变是否能降低Whipple术的死亡率并不清楚。一些前瞻性或回顾性研究并未显示术前胆道引流患者的死亡率有所降低^[104-110]。1999年，一项Sloan-Kettering纪念癌症中心的回顾性研究分析了240例连续接受胰十二指肠切除术患者的资料，其中53%接受了术前胆道减压^[111]。该研究发现与直接接受手术的患者相比，术前引流（无论使用何种方法）和术后并发症（包括死亡）的增高存在具有统计学意义的相关性。

相反，德克萨斯大学M. D. Anderson癌症中心报道了300多例胰腺癌患者的治疗经验，其中57%的患者进行了术前胆道引流作为新辅助化疗的一部分^[112]。结果发现切口的并发症在引流组显著升高；然而在其他如败血

症、胰瘘或死亡方面却无相关性。此外，最近一项多中心、随机试验比较了术前胆道引流和手术治疗在202例伴有梗阻性黄疸的胰头癌患者中的疗效，结果显示，支架组并发症的发生率几乎增加了2倍（74% vs 39%；单独手术组的相对危险度为0.54；95% CI, 0.41~0.71； $P < 0.001$ ），尽管在手术相关并发症、住院时间或死亡率方面未观察到有显著的差异^[113]。基于这些结果，大多手术团队首先支持仅仅在那些有症状或发生败血症、或是手术明显延后的患者中选择性地使用胆道减压术。

对于有黄疸且肿瘤有望切除的患者，如果出现胆管炎或发热则可能需要置入临时支架且使用一定作用范围的抗生素。对于以胆管炎或发热为表现的梗阻性黄疸患者，当没有远处转移的证据时，推荐在其初始检查中于CA 19-9检测前进行内镜下置入临时支架，使胆红素恢复正常水平。大多数专家组成员赞成在这种情况下使用塑料支架，因为这类患者不久后就可能接受手术治疗，不需要可长时间放置的金属支架。如果需要使用金属支架，那么专家组成员优先考虑短支架，因为这样的支架不太可能影响到后续的手术切除。

对于在胰腺切除术前接受新辅助诱导治疗的患者，胆道减压对于开始着手治疗是有必要的，耐受性也似乎较好，围术期并发症发生率的增加也极少。因此对于伴有黄疸且肿瘤活检阳性的有可能切除的患者，在接受新辅助治疗前需要先放置支架^[114-116]。

专家组指出置入支架是一项不断发展完善的技术。支架的选择包括塑料和金属支架；完全涂层、部分涂层和无涂层支架；固定或自膨式支架（参见后述关于胆管梗阻支架治疗的讨论部分）。尽管任何一种支架都可能阻塞，一些研究组报道金属支架更耐用^[114-116]。金属支架一般被认为比塑料支架更耐用。涂层的金属支架使用寿命更长，因为涂层能抑制肿瘤向

内生长^[117]，但报道的关于涂层和非涂层支架的差异并不显著^[117-118]。

另外，移位也是涂层支架的一个重要问题^[118]。这一问题使部分涂层支架被引入临床^[119]，尽管这些支架在相当一部分患者中仍然会发生移位^[120,121]。当今使用的大多金属支架都是自膨式的。这些支架的初始直径较小，易于放置，且放置时也很少需要扩张^[119]。一些专家组成员指出他们的治疗机构会在预期寿命较短的患者（ < 3 个月）中使用塑料支架^[119]。专家组就术前使用哪种支架效果最好并未达成共识，原因在于缺乏I类证据。一项临床研究正在招募患者中，旨在比较金属和塑料支架用于胰腺癌患者术前胆道减压的效果（ClinicalTrials.gov NCT01191814）。

保留幽门

胰十二指肠切除术后胃重建的方式主要集中在幽门的保留方面。Traverso和Longmire^[122]在1978年报道了幽门保留手术的现代使用方法。其假说认为保留幽门能改善胃排空和营养获益，但直到现在对这种获益仍有争议。Yeo等^[123]报道幽门保留手术并无副反应；然而van Berge Henegouwen等^[124]报道该方法会增加鼻胃引流时间。在数项随机及非随机研究^[125-129]中，保留幽门手术似乎和更短的手术时间相关。尚无一致的数据提示保留幽门能使患者在术后获得更好的生活质量或营养状态。因此保留幽门的胰十二指肠切除术仍然是一种虽未经证实、但不失为经典胰十二指肠切除术联合胃窦切除术的可接受的替代手术方式。

胰腺吻合

该方面工作的主要关注点为胰漏或胰瘘的预防，这些是胰十二指肠切

除术后的并发症，有时甚至是致命的。胰空肠吻合术是传统的标准重建方式，也是胰十二指肠切除术后因吻合口漏、脓肿形成、胰瘘等并发症导致死亡的重要关注点。一项Johns Hopkins医院进行的随机研究发现，胰空肠吻合和胰胃吻合的胰瘘发生率并无差异^[130]。而且，外科医生已经检验了其他各种胰空肠吻合的方式，包括端-端、端-侧、胰管-黏膜、套状吻合，结果均被证实安全、有效^[131,132]。一项前瞻性试验的结果显示，在放大镜下对缝合组织进行放置/打结并仔细保留血供几乎可以完全避免胰瘘^[133]。20世纪30、40年代使用的支架方式现在仍在使用，但数据提示这种做法并不能降低胰漏的发生率^[134]。尽管从引流量和引流时间方面界定胰漏的确切方法尚存争议^[136]，胰瘘的发生率相近（大多数研究为6%~16%）^[123,132,135]。

除了技术上的改进，奥曲肽也被用来评估是否能降低胰腺切除术后患者的胰空肠漏。然而两项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照的研究（德克萨斯大学M.D. Anderson癌症中心、Johns Hopkins医院）发现，奥曲肽并不能降低胰瘘的发生率^[137,138]。最后，使用纤维胶体封闭剂似乎也无法降低胰瘘的发生率^[139]。

门静脉切除

血管浸润是胰腺切除术的传统禁忌证。20世纪70年代，早期在一些施行“区域性”胰腺切除术的患者中尝试SMA和SMV切除与重建的疗效较差^[140]。自体及合成类移植物均被用于动静脉的重建。随着胰十二指肠切除术并发症发生率的降低，一部分患者被发现需要切除肠系膜下静脉壁以获得阴性切缘。因此，在20世纪90年代，为了达到完整切除而进行静脉切除的热情再次兴起。德克萨斯（德克萨斯大学M. D. Anderson癌症中心）的治疗团队支持该手术，认为由于胰十二指肠切除术的总体死亡率已经下

降，静脉切除与重建可使完全切除成为可能，且与那些不需要静脉切除的患者比较，并不会使并发症的发生率或死亡率增加^[141]。而且，在胰十二指肠切除术中接受静脉切除的患者与接受标准胰十二指肠切除术的患者相比，其长期预后也并没有显著变差^[142]。尽管很有说服力，但该方法仍未被广泛接受。在20世纪90年代，几项研究报道接受静脉切除患者的手术死亡率为0~16.5%，3年Kaplan-Meier生存率为12%~23%，中位生存期为5~14个月^[143-146]。一项最近的研究发现，选择合适的需要静脉切除的胰头癌患者（n=141）进行手术的中位生存期约2年，这一结果与接受标准胰十二指肠切除术患者的数据没有区别，且优于那些以前未接受手术治疗的局部晚期患者^[147]。因此，一些治疗团队已经推荐仅在经选择的患者中谨慎地使用静脉切除。

扩大淋巴结切除

对淋巴结清扫作为胰十二指肠切除术的一部分所发挥的作用已进行过探讨。在20世纪70、80年代，病理及尸检结果发现淋巴结转移率很高（有时高达80%），这使得一些治疗团队提出进行更激进的淋巴结切除^[148,149]，以期区域性地控制肿瘤。在接受胰十二指肠切除术的患者中，标准的淋巴结切除术包括数个部位淋巴结的清除：十二指肠和胰腺，肝十二指肠韧带的右侧，肠系膜上动脉的右侧，以及胰十二指肠前方和后方的淋巴结^[150]。在美国广泛使用的扩大淋巴结切除术不仅切除标准手术中所切除的淋巴结，还包括右侧的从右肾门至腹主动脉左侧的后腹膜软组织，以及左侧的从门静脉至肠系膜下动脉起始部位之间的软组织^[151]。

数项前瞻性、随机研究已经评估了胰十二指肠切除术中扩大淋巴结切除术的作用。意大利多中心淋巴结切除研究组报道了一组81例连续入组患

者随机接受胰十二指肠切除加或不加扩大淋巴结切除的情况。尽管统计学效力较低，该研究并未支持扩大淋巴结切除是预后良好因素的理念^[152]。Johns Hopkins医院于1996~2001年进行了一项更大规模的研究来评估扩大淋巴结清扫的作用^[153]。接受胰十二指肠切除加区域淋巴结清扫组的患者的手术时间更长，但两组的1、3、5年总的中位生存并无差异^[153-155]。此外，一项比较胰十二指肠切除术联合标准或扩大淋巴结切除术疗效的随机对照试验的荟萃分析支持这样的结论，即扩大切除术对生存没有任何影响^[156]。另外，接受扩大切除术的患者与接受标准切除术的患者相比，术后腹泻的发生率增加^[157]。

总之，到目前为止，有关数据并不支持在标准的胰十二指肠切除术之外加做区域淋巴结清扫能够带来生存获益^[158]。对此，已有数据提示淋巴结转移标志着肿瘤为全身性疾病，切除这些淋巴结不太可能改变总生存期。一个例外就是本可达到R0切除，而临床肿大淋巴结位于标准切除范围之外。总之，在临床试验以外，区域淋巴结切除不应作为Whipple术的常规操作，尽管在主动脉、下腔静脉和肝总动脉淋巴结取样时可考虑使用，因为这些部位淋巴结阳性预示着预后较差^[159,160]。

临床手术量的影响

一些研究评估了治疗机构手术量对于患者预后的影响。大型单个治疗中心经验积累所产生的直接结果是20世纪80、90年代手术并发症和死亡率的下降，这是根本前提。而且，令人担忧的是，如果外科医生不经常进行胰十二指肠切除术的话，患者可能会有更高的并发症和死亡率。1993年，Edge及其同事^[161]评估了美国26家医院进行的223例胰十二指肠切除术，发现手术量和死亡率并不相关。但2年内手术量少于4台的医生其手术并发症

更多。Sloan-Kettering纪念癌症中心的小组在1995年也对这一问题进行了研究，研究发现在包含1,972例患者的队列中，纽约州高手术量治疗中心的死亡率显著低于低手术量中心（4% vs 12.3%）^[162]。高手术量的定义为手术患者每年大于50例，且这一相关性在回归分析中证实。值得一提的是，纽约州75%的患者是在低手术量中心进行手术的。另外，其他几项研究也评估了美国医院胰十二指肠切除术的区域性结果^[163-167]。这些研究结果显示，高手术量中心（或者医院的外科医生经常做此类手术）与低手术量中心相比，死亡率降低，住院时间缩短以及总体治疗费用降低。有趣的是，加拿大和荷兰的研究也发现了这一相关性^[168-170]。

所有这些研究中手术量高低的定义不尽相同，然而极低手术量（0~1台/年）和低手术量（1~2台/年）的医院与高手术量的医院（>5台/年）相比，胰十二指肠手术死亡率有显著差异^[171]。极低手术量和低手术量医院的住院死亡率显著高于高手术量医院（分别为16%、12% vs 4%， $P<0.001$ ）。医院手术量在改善生存期方面的重要性在胰十二指肠切除术中比其他大手术更为明显。在一项对来自美国国家医疗保险申报数据库和全国住院患者样本的数据的回顾性分析中，年手术量6~16台的医院被归为“高手术量”中心，>16台被归为“很高手术量”中心^[172]。在这项研究中，仅有6.3%的医院进行了6例或以上的胰腺癌切除术。与在其他任何地点施行的大手术相比，极低手术量和高手术量医院之间的手术死亡率的最大差异见于胰十二指肠切除术（16.3% vs 3.8%），进一步强调了高手术量对胰腺癌预后的影响尤为显著。

一项最近的研究包含301,033例纳入NCDB的胰腺癌患者，该研究评估了1,667所医院19年来的胰腺癌治疗模式^[173]。在此期间，胰腺切除率以及多学科辅助治疗（即手术加化放疗）的使用在I期和II期患者中有显著增加

(胰腺切除率从39.6%提高至49.3%， $P<0.001$ ，多学科治疗使用率从26.8%提高至38.7%， $P<0.001$)。而且，患者更可能在学术性治疗机构接受以上治疗，尤其是那些被归为“高手术量”的医院^[173]。

NCCN专家组推荐胰腺切除术应该在年手术量较多(>15~20例)的治疗中心施行。

辅助治疗

术后治疗

1985年，胃肠肿瘤研究组(GITSG)最初报道了接受胰十二指肠切除术患者的中位生存期可通过术后化放疗延长至近2倍^[174,175]。在该研究中，患者被随机分组接受术后单纯观察或切除术后放疗(RT)联合间断5-FU推注治疗。采用标准的4,000 cGy分段放疗方案。化疗为5-FU每天500 mg/m²，持续3天，与2,000 cGy的子野RT同步使用。然后，5-FU方案采用每周给药并持续用满2年。结果显示，化放疗不仅延长了中位生存期，还获得了42%的2年精确生存率，而对照组仅为15%^[174]。

欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)进行了一项III期试验(40891)，在壶腹部癌和胰腺癌患者中评估了术后辅助放疗加5-FU相对于单纯观察的疗效，然而，他们发现辅助治疗仅在一小部分胰腺癌患者中获得了很小的获益，且没有统计学意义^[176]。在中位随访了11.7个月后，不同研究组之间胰腺癌亚组患者在无进展生存期或总生存期方面均无显著差异^[177]。

Neoptolemos及其同事报道了欧洲胰腺癌研究组(ESPAC)-1试

验的结果，该结果既令人兴奋又充满争议^[178]。研究结果提示5-FU/亚叶酸钙方案优于观察组，但化放疗是没有必要的，甚至可能有害。不过，ESPAC-1研究因缺乏对RT质控的关注而受到质疑^[179-181]。因此，这些最新的结果并不能否认包含5-FU的化放疗作为辅助治疗的合理选择。

最近，大型III期研究CONKO-001试验公布了其研究结果，该研究中368例既往未接受放疗或化疗的患者被随机分组，分别在肉眼肿瘤完全切除后接受吉西他滨辅助治疗或观察，意向性分析(ITT)的结果显示达到了主要的研究终点，即吉西他滨组的无病生存期延长(13.4个月 vs 6.9个月；对数秩检验 $P<0.001$)^[182]，该研究的最终结果显示吉西他滨组患者的总生存期有显著优势(22.8个月 vs 20.2个月； $P=0.005$)^[183]。在随访5年时，两组间生存率的绝对差异为12%(21% vs 9%)^[183]。

肿瘤放射治疗组(RTOG)97-04试验是一项III期试验，评估了肿瘤可切除患者在包含5-FU的化放疗之前采用吉西他滨或氟尿嘧啶进行共3周及之后共12周的胰腺癌切除术后辅助治疗的效果^[184]。该研究采用了每日分割放疗，对所有患者进行了前瞻性的质量保证，包括对术前CT影像和放疗野进行中心回顾^[185]。研究结果显示，对于胰头部肿瘤患者(即451例入组患者中的388例)，与5-FU组相比，吉西他滨组患者的总生存获得了无统计学意义的显著改善(中位生存期20.5个月 vs 16.9个月；3年生存率31% vs 22%； $P=0.09$)。这种获益在多变量分析中更为明显(HR=0.80, 95% CI: 0.63~1.00, $P=0.05$)。

尽管RTOG试验提示使用吉西他滨辅助治疗相对于静脉输注5-FU可能存在较小的优势，一项比较5-FU推注/亚叶酸钙相对吉西他滨术后辅助方

案的前瞻性随机临床试验（ESPAC-3）却显示两组的总生存期无显著差异（中位生存期23.0个月 vs 23.6个月）^[186]。

RTOG 97-04研究的结果不能直接与CONKO-001或ESPAC-1或ESPAC-3试验的结果相比较，因为他们的治疗设计、影像学检查时间和患者特征（比如CONKO-001研究中的患者与RTOG 97-04的患者相比更多的为淋巴结阴性，且阳性切缘也较多，而CONKO-001试验排除了术后CA 19-9或CEA水平较高的患者^[182]）不同。然而有趣的是，中位总生存期在CONKO-001中的吉西他滨组（22.8个月），RTOG 9704中包含吉西他滨组（20.5个月），以及ESPAC-1中5-FU推注/亚叶酸钙组（20.1个月），ESPAC-3中的吉西他滨组和5-FU/亚叶酸钙组（23.6和23.0个月）中非常相似。

因此，目前，在胰腺癌辅助治疗领域尚无确定的标准方案。基于吉西他滨的化疗经常与基于5-FU的化放疗联合或序贯使用。最近一项随机II期临床试验结果提示包含吉西他滨的化放疗方案或许是R0切除患者有效的辅助化疗方案^[187]。因此与吉西他滨（1类）或5-FU/亚叶酸钙（1类）单独化疗一样，包含吉西他滨或氟尿嘧啶类的化放疗联合吉西他滨或5-FU/亚叶酸钙^[186]化疗也作为辅助治疗备选方案被列入指南。然而专家组达成了共识：当单独化疗作为辅助治疗时，对于大多数患者而言吉西他滨由于毒性较低而优于5-FU/亚叶酸钙。卡培他滨也被列入指南的辅助治疗部分（2B类）。卡培他滨仅在其他治疗方案不可选或不可接受的情况下作为最后的治疗选择。专家组认为在这种情况下，卡培他滨可作为5-FU/亚叶酸钙的合理备选用药。

尽管与放疗的最佳联合方式和进行顺序尚未确定，NCCN专家组推荐

当给予术后RT时，应该以45~54 Gy（1.8~2.0 Gy/d）的剂量联合高能质子束（>4 MV）对瘤床、手术吻合处以及邻近淋巴结区域进行照射，并序贯5~15 Gy对瘤床进行照射，同时需要特别注意对小肠的剂量^[188,189]。专家组强烈推荐使用CT模拟和三维放疗计划（胰腺/床和局部区域的薄层扫描），采用静脉（假设肾功能良好）和口服造影剂。治疗体积应基于术前CT扫描结果和手术中所置入的夹子（如果放置的话）确定。放疗常常和5-FU持续静脉输注或卡培他滨、吉西他滨联合使用，在辅助治疗中可在全身化疗之前或之后使用。然而尚无研究显示化疗之前对比化疗之后给予化放疗更具优越性，当患者获得阳性切缘时，先给予化放疗再序贯全身化疗是一个合适的选择^[184,188,190]。

已经接受新辅助化放疗或化疗的患者适合接受进一步的化疗序贯手术治疗。辅助化疗或辅助化放疗仅仅考虑用于术后充分恢复的患者；理想情况下治疗应在术后4~8周内开始。应推荐患者在术后且在辅助化放疗开始前进行基线状态评估，包括CT扫描和CA 19-9水平检测，明确是否存在疾病远处转移。而且，专家组推荐如果化疗在化放疗之前进行，应该考虑在全身化疗后通过CT进行再次分期。

调强放疗（IMRT）正被越来越多地用于胰腺癌的辅助治疗，以期增加肿瘤/肿瘤床的放射剂量而减少周围组织的毒性反应^[191]。最近的一项研究显示，与RTOG97-04试验中同样接受基于5-FU方案联合3-D适形放疗的患者相比，IMRT可减少3/4级毒性反应的发生^[184,192]。比较这两项试验，3/4级恶心和呕吐的发生率分别为0% vs 11%（ $P=0.024$ ），3/4级腹泻分别为3% vs 18%（ $P=0.017$ ）^[192]，这提示IMRT可能具有更好的耐受性从而可增加对肿瘤的放疗剂量^[192]。目前还没有关于IMRT的最佳最大放射剂量的共识。

术中放疗 (IORT) 有时也会用于可切除的患者, 尤其适用于手术切缘与肿瘤边缘距离较近或相连的情况^[193]。IORT通过电子束放疗 (IOERT) 或高剂量率近距离放疗 (HDR-IORT) 给予。通常使用单次剂量15~20 Gy联合辅助或新辅助化放疗。IORT也可以和外照射放疗 (EBRT, 10~20 Gy) 联合使用。

术前 (新辅助) 治疗

目前, 辅助治疗的新方法主要集中在肿瘤有可能切除患者的术前 (新辅助) 治疗, 以期改善总生存期^[194,195]。新辅助治疗的潜在获益包括: 增加了肿瘤可切除患者接受化疗和/或放疗的比例, 有望缩小肿瘤以增加阴性切缘切除的可能性 (即逆转肿瘤有可能切除的患者), 有望筛选出疾病更加稳定或对治疗更敏感的患者进行手术, 在更早的阶段治疗微转移灶^[99,196-198]。

肿瘤可切除患者的新辅助治疗

一些研究已经评估了肿瘤可切除的患者接受新辅助化放疗的情况^[195,196,199-206]。一项关于M. D. Anderson癌症中心的治疗经验汇总的回顾性分析提示, 肿瘤可切除患者接受术前化放疗是有益的^[199]。该作者提示术前治疗具有选择患者的优势, 原因在于治疗后重新分期的患者中约25%发现有疾病进展, 手术治疗不能给他们带来获益, 从而可以避免手术带来的并发症^[199]。M. D. Anderson癌症中心研究组的这项关于132例连续入组患者的分析报道显示, 术前化放疗联合胰十二指肠切除术的方法能获得21个月的中位生存期, 中位随访14个月时32%的患者无病生存^[199]。

尽管大多评估新辅助化疗用于胰腺癌患者的研究都是回顾性的, 还是有一些小规模II期试验数据发表。在一项评估基于吉西他滨化疗

方案用于可切除胰腺癌患者新辅助治疗的疗效和安全性的随机II期试验中, 更多接受吉西他滨联合方案的患者比单用吉西他滨方案者接受了切除术^[203]。

在一项前瞻性研究中, 86例可切除患者接受了术前放疗同步吉西他滨治疗, 在完成新辅助治疗4~6周内, 患者进行了再分期^[207]。尽管所有患者均完成了新辅助治疗, 但再分期时, 73例 (85%) 患者可以接受手术治疗; 剩下的患者中绝大多数由于发现更晚期的疾病而不能接受胰十二指肠切除术。另一项关于术前吉西他滨/顺铂序贯基于吉西他滨化放疗的II期试验也获得了相同结果^[115]。该研究纳入90例患者, 79例完成了所有的新辅助治疗, 52例接受了手术治疗。同样患者无法手术的主要原因是新辅助治疗完成后进行再分期时发现了更加晚期的疾病。一项就这些数据进行的跨研究对比提示, 在开始基于吉西他滨化放疗之前进行术前化疗并未改善生存^[197]。这些结果也支持在患者完成新辅助治疗之后准备剖腹手术之前, 应该通过腹部 (胰腺专用)、盆腔、胸部影像检查和诊断性腹腔镜对患者再次分期。

尽管一些证据提示术前治疗可能会提高切缘阴性的可能性^[208], 但相关随机试验的数据尚未见报道。一项比较可切除胰腺癌患者接受术前化放疗或术后化疗的随机II期试验目前正在入组患者 (NCT 00335543)。到目前, 专家组并不推荐可切除患者接受新辅助治疗, 除非是进行临床试验。

有可能切除患者的新辅助治疗

有关新辅助治疗在有可能切除患者中的使用存在热烈的争论。尽管尚无高级别的证据支持新辅助治疗, 对于有可能切除的患者, 许多NCCN治疗中心都优选首先进行新辅助治疗, 而非直接手术。专家组推

荐对于临床分期为肿瘤有可能切除（参见上述可切除判定标准部分的肿瘤有可能切除的定义）的患者，在手术切除之前可进行新辅助治疗（2B类）。几项试验显示术前治疗对于有可能切除胰腺癌患者是有效的且耐受性良好。一项关于有可能切除患者接受新辅助治疗的I/II期试验中，26例患者中有4例（15%）获得了切除机会^[209]。一项比较两种不同新辅助治疗方案治疗有可能切除患者的II期随机试验因为入组患者过少而终止，但在21例患者中有5例（24%）获得了切除^[210]。在两项最近发表的回顾性综述中，31%~35%完成新辅助治疗的有可能切除患者最终获得了R0切除^[211,212]。

需要强调的是，目前尚无比较有可能切除患者接受新辅助治疗或未经初始治疗直接手术的III期临床试验，而且对于有可能切除患者新辅助治疗的方案也不得而知。目前正在进行一项II期试验（clinicaltrials.gov NCT01268384），旨在评估使用固定剂量率（FDR）吉西他滨联合卡培他滨新辅助治疗有可能切除或无法切除的局部晚期胰腺癌患者的R0切除率。还需要更多的随机临床试验数据。

EUS引导下的活检是这些患者获得组织学确定结果的首选方法，而这种确认在开始新辅助治疗前是必需的。初始活检结果为阴性时需要进行重复活检。另外，推荐在新辅助治疗前后进行腹腔镜分期来评估是否存在远处转移（2B类）。此外，计划接受新辅助治疗的患者应该评估是否存在黄疸，黄疸患者应在新辅助治疗之前置入支架^[114-116]。

尽管尚无充分证据支持某种特定的新辅助治疗方案，但大多数包含放疗、化放疗的新辅助治疗方案是首选的。新辅助治疗方案往往和治疗局部晚期胰腺癌的方案类似（见下文局部晚期肿瘤的化放疗部分），也包

括基于初始5-FU持续输注或基于卡培他滨的化放疗^[198,213]、初始基于吉西他滨的化放疗^[207]、或2~4个周期的诱导化疗序贯基于5-FU或吉西他滨的化放疗^[115]。放疗的选择包括45~54 Gy、每次1.8~2.5 Gy，或36 Gy、每次2.4 Gy^[205]。新辅助治疗后应复查腹部（胰腺专用）、盆腔和胸部影像学检查。只有R0切除的可能性很高时才应该进行手术。手术应在治疗后6~8周内进行。手术也可以在治疗后的8周以上进行，但放疗引起的纤维化会使手术更加困难。

局部晚期肿瘤的化放疗

化放疗是局部晚期不可切除胰腺癌的传统治疗选择，尽管在这类患者中使用化放疗仍有争议^[214]。化放疗对该类患者的作用最初是由GITSG进行的一项研究阐述的^[175]。在该项研究中，5-FU推注联合分段放疗（总剂量4,000 cGy）与单独放疗或6,000 cGy联合5-FU进行比较。最近观察到，与单独放疗相比，5-FU推注联合4,000 cGy放疗方案使中位生存期（42.2周 vs 22.9周）延长了约2倍。之后的几代研究开始致力于优化5-FU的使用，而且现代的研究不再使用分段放疗。

吉西他滨被用作放疗增敏剂^[115,207,215-217]。有证据提示吉西他滨同步放疗能获得和基于5-FU的化放疗相同的结果^[216,218]，尽管还没有随机试验直接评估这些改良方案是否优于先前GITSG研究报道的结果。一项中北部癌症治疗研究组（NCCTG）对局部晚期胰腺癌患者的II期试验评估了放疗联合吉西他滨和顺铂的疗效和安全性。尽管这一方案的毒性可接受，但并未观察到优于其他方案的生存优势^[219]。

一些研究探讨了化放疗联合或不联合化疗将部分局部晚期患者转变为

可切除患者的情况^[194-196,198,220]。在部分患者中，治疗完成后从影像学特征分析似乎转为了可切除患者。这些患者切除术后的生存率和那些开始即为可切除患者的相同^[221]。

在活检证实为胰腺癌、且如果有黄疸并接受了相应治疗（在这种情况下首选永久性的金属支架）后，专家组推荐肿瘤局部晚期无法切除、体力状态良好、无远处转移的患者接受化放疗。对于初始的根治性化放疗，NCCN推荐二者之一：1）基于5-FU的化放疗为45~54 Gy、每次1.8~2.5 Gy；或2）基于吉西他滨的化放疗为36 Gy、每次2.4 Gy^[216]。强烈推荐使用CT模拟和三维放疗计划。治疗体积应该基于术前CT扫描结果和手术中所置入的夹子/标记（如果放置的话）确定。放疗通常与吉西他滨^[216,222,223]、卡培他滨或持续输注5-FU^[218]同步进行。目前，初始化放疗^[222,223]或优选的全身化疗序贯巩固性化放疗^[224-226]被推荐用于肿瘤无法切除且体力状态良好的患者。当使用诱导化疗时，在化放疗开始前有时可通过腹腔镜评估是否存在远处转移。如果患者在全身化疗期间发生远处转移，不应进行化放疗，因为远处转移患者不适合进行化放疗，除非是姑息性治疗。而且，在开始化放疗前应对患者的血液学和非血液学毒性恢复情况进行评估。如果全身化疗先于化放疗，专家组推荐在放疗前通过CT扫描重新分期。化放疗后显著缓解的患者可能可以考虑手术切除，尽管目前还没有确切的证据支持这一点。在化放疗之后，有时需要进行维持化疗，尤其是当肿瘤仍然无法切除时。

选择直接化放疗还是诱导化疗后序贯巩固性化放疗取决于肿瘤的特征。如果患者疼痛控制不佳或伴有局部梗阻症状，直接开始化放疗可能是最佳的选择。3项II期试验已经评估了局部晚期胰腺癌患者接受直接化放疗的疗效，中位生存期为8.2~9个月^[222,227-229]。

另一种选择是开始使用2~6个周期的化疗，使用条件是：1）患者不太可能转为可切除患者（即肿瘤完全包裹肠系膜上动脉或腹腔干动脉），2）存在可疑的远处转移灶，或3）患者可能无法耐受化放疗。如果没有远处转移灶进展的证据，之后可考虑根治性化放疗。这种治疗方式开始时使用了化疗，可能有助于全身疾病的控制，同时有助于发现肿瘤是否快速进展。比如，一项对GERCOR研究数据的回顾性分析显示，一线使用化疗可能有效地筛选出那些更可能从后续化放疗获益的局部晚期患者^[224]。一项正在进行的III期试验（GERCOR-LAP-07-D07-1;ClinicalTrials.gov NCT00634725）正在评估该方法，研究比较了吉西他滨联合或不联合厄洛替尼序贯相同化疗方案或基于卡培他滨的化放疗联合或不联合厄洛替尼的疗效。

调强放疗（IMRT）也正日益用于局部晚期胰腺癌患者的治疗，以期增加大体肿瘤的照射剂量并减少对周围正常组织的毒性作用^[230-232]。一项回顾性治疗计划研究评估了15例接受IMRT而非三维适形放疗计划的局部晚期不可切除胰腺癌患者能耐受的放疗剂量^[232]。而该作者总结认为IMRT能显著增加靶区的照射量并减少局部器官的损伤^[232]，但IMRT的最大放射剂量仍未达成共识。

体部立体定向放射治疗（SBRT）是另一种旨在增加大体肿瘤放射剂量而减少邻近健康组织放射剂量的技术。一项纳入77例无法切除患者的回顾性分析提示，尽管SBRT能达到有效的局部控制，但其并未改善总生存期，且和显著的毒性反应相关^[233]。SBRT也还没有确立标准的总剂量和分割剂量，专家组目前对SBRT的推荐仅仅作为临床试验的一部分进行^[233]。

对于局部晚期胰腺癌患者，不联合放疗的化疗也是一种治疗选择，尤

其是对于体力状态较差的患者（见下述局部晚期或转移性胰腺癌的化疗部分，其中有不同的化疗选择）。2项早先的随机试验比较了化放疗和化疗治疗局部晚期胰腺癌的情况，得出了相反的结果^[234,235]。一项III期随机试验（ECOG-4201）评估了吉西他滨单药相对于吉西他滨联合放疗序贯吉西他滨单药治疗局部晚期无法切除患者的效果，结果由于入组困难而提前结束。但对于入组的74例患者的ITT分析显示化放疗组的中位总生存期显著延长（11.0个月 vs 9.2个月， $P=0.044$ ）^[223]。法国进行的一项III期试验FFCD-SFRO也评估了化疗相对于化放疗的获益，研究中局部晚期胰腺癌患者被随机分组，分别接受吉西他滨单药治疗或5-FU加顺铂强化诱导化疗序贯吉西他滨维持治疗^[236]。研究中吉西他滨单药组的1年总生存率显著优于化放疗组（53% vs 32%；HR=0.54；0.31~0.96； $P=0.006$ ）。该研究由于中期分析结果显示化放疗组的生存率明显降低而在计划关闭前被提前终止。而且化放疗组患者发生了更为严重的毒性反应，接受吉西他滨单药维持治疗的时间也更短，提示该组患者生存率降低的主要原因在于该化放疗方案的毒性过大。

需要再次强调的是在治疗之前一定要获得胰腺癌的活检证实。在考虑其他诊断之前应至少获得2~3次的活检阴性结果（见前述的鉴别诊断）。对于这种情况，应考虑其他诊断的可能。在少数情况下，最终会得出其他类型癌症的诊断，应该根据相应的NCCN指南对患者进行治疗。

局部晚期和远处转移患者的化疗

基本原则

全身治疗可用于辅助治疗，也可用于局部晚期不可切除及有远处转移

的患者。晚期胰腺癌治疗的首要目的在于对症姑息治疗并延长生存期。尽管可获得一些生存获益，但这些获益往往仅限于那些体力状态较好的患者（ECOG评分为0~1，疼痛控制良好，胆道支架通畅以及充足的营养摄入）。体力状态很差的患者也许能从吉西他滨治疗中获益（1类推荐），但与舒适度相关的评估指标是最为重要的（见NCCN支持治疗指南）。在开始细胞毒药物治疗之前，应该进行开诚布公的谈话来讨论治疗的目的，并且讨论辅助性治疗策略包括非手术性引流、腹腔神经阻滞止痛（见下文局部晚期和远处转移患者的姑息治疗，以及姑息和支持治疗的原则）。值得一提的是，十分虚弱的晚期患者可能会发生临床状态的突然恶化。因此，如果开始治疗，应密切随访。患者可能会突发出血或血栓栓塞事件、迅速加重的疼痛、胆道支架堵塞、胆管炎或其他感染。而且，有临床意义的肿瘤进展可能会迅速发生，一些肿瘤相关的症状也可能被错误地归因于化疗或其他原因。例如，有些患者主诉有无法控制的恶心、呕吐，这可能是由胃出口梗阻造成而非化疗引起。腹膜癌性播种可能表现为腹腔积液或以更隐蔽的形式表现，比如腹胀、进食减少和便秘。

FOLFIRINOX方案

2003年，法国的一个研究组报道了一项开放性I期研究的结果，该研究评估了由5-FU/亚叶酸钙加奥沙利铂和伊立替康组成的联合方案（FOLFIRINOX）治疗转移性实体肿瘤的可行性^[237]。研究纳入了2例胰腺癌患者并显示出了一定的抗肿瘤活性。后来的一项仅纳入晚期胰腺癌患者的多中心II期试验获得了鼓舞人心的缓解率^[238]。之后的一项随机II期试验显示转移性胰腺癌患者接受FOLFIRINOX的缓解率 $>30%$ ^[239]。

最近，随机、III期PRODIGE 4/ACCORD 11试验公布了原先计划的中

期分析结果。该研究评估了FOLFIRINOX相对于吉西他滨单药治疗远处转移且体力状态良好胰腺癌患者的情况，结果显示FOLFIRINOX方案在中位无进展生存期（6.4个月 vs 3.4个月； $P<0.0001$ ）和中位总生存期方面（10.5个月 vs 6.9个月； $P<0.001$ ）均显著优于吉西他滨单药^[240]。鉴于这些强有力的证据，专家组将FOLFIRINOX列为了体力状态良好、伴有远处转移或局部晚期无法切除胰腺癌患者的一线治疗（1类推荐）。

然而对于FOLFIRINOX的毒性反应也存在一定的顾虑。3/4级毒性反应情况如下：腹泻12.3%、恶心15.6%、呕吐17.2%、乏力24%、中性粒细胞减少47.9%、中性粒细胞减少伴发热5.7%^[240]。尽管毒性反应很高，尚无毒性反应死亡报道^[238-240]。

吉西他滨的作用

对于局部晚期或远处转移肿瘤，吉西他滨被证明相对5-FU推注方案可提供更多的临床获益和一定的生存获益^[241]。NCCN专家组推荐吉西他滨单药方案（1,000 mg/m²，30 min输注，每周1次，共3周，每28天为1个周期）为肿瘤转移患者的治疗选择（1类）^[241]。NCCN专家组推荐吉西他滨单药方案可用于肿瘤局灶性无法切除且体力状态良好的患者（2A类）。对于从初始吉西他滨治疗获得临床获益的局部晚期患者，如无远处转移，后续的化疗或许可加强局部控制。如果疾病进展，基于氟尿嘧啶类的方案可用于部分患者（参见下文的二线治疗）。

由于吉西他滨的批准适应证中包括症状的缓解，专家组推荐吉西他滨可作为远处转移或局部晚期不可切除且体力状态较差的有症状患者的合理治疗选择（1类）。对这部分患者其他的治疗选择为最佳支持治疗。

吉西他滨固定剂量率给药

最近的研究提示吉西他滨的输注率可能对其疗效十分重要。吉西他滨是一种前体药物，必须被磷酸化后才能发挥抗肿瘤活性。临床试验已显示，吉西他滨固定剂量率给药[（FDR）350 mg/（m²·min）]可将磷酸化吉西他滨的细胞内浓度最大化^[242]。在一项随机II期试验中，与更高剂量吉西他滨30 min给药比较，吉西他滨FDR可获得更好的生存期^[243]。在一项针对晚期胰腺癌患者的III期、随机ECOG-6201试验中，接受吉西他滨FDR给药组与吉西他滨标准给药组相比中位生存期有了提高（6.2个月 vs 4.9个月， $P=0.04$ ），尽管该结果未达到试验规定的优效性标准^[244]。当晚期患者使用吉西他滨时，NCCN专家组将吉西他滨FDR给药[10 mg/（m²·min）]视为标准的吉西他滨30 min输注方案的合理替代用法（2B类）。

吉西他滨FDR给药已被融入一些常用的基于吉西他滨的给药方案[例如GEMOX（吉西他滨、奥沙利铂）和GTX（吉西他滨、多西他赛和卡培他滨），参见下文吉西他滨联合用药方案]^[245,246]。

吉西他滨联合方案

NCCN专家组亦指出，过去在基于5-FU化疗的时代，联合化疗似乎并不优于单药化疗。然而，吉西他滨在生存期和症状改善等疗效终点方面优于5-FU推注方案，因此吉西他滨常被用来和其他化疗药物联合用于体力状态良好患者的治疗。吉西他滨联合其他可能有协同效应药物（例如顺铂、奥沙利铂、卡培他滨，以及5-FU和伊立替康）的方案或是多药联合方案（例如顺铂、表柔比星、吉西他滨和5-FU）也在研究中进行评估^[244-257]。

推荐的联合方案将在下文讨论。然而，专家组认为吉西他滨联合多西他赛^[258]或吉西他滨联合伊立替康^[257-259]方案并不满足指南的纳入标准。

吉西他滨联合顺铂

吉西他滨联合一种铂类药物对生存期影响的数据存在矛盾，来自随机对照试验的结果并不支持吉西他滨联合顺铂用于治疗晚期胰腺癌患者。3项评估吉西他滨联合顺铂相对于吉西他滨单药治疗晚期胰腺癌患者的III期试验未能显示联合方案相对于单药方案有显著的生存获益^[248,249,252]。同样一项评估吉西他滨联合奥沙利铂相对于吉西他滨单药治疗该类患者的III期试验也未观察到生存获益，尽管联合方案在缓解率、无进展生存期和临床获益方面优于单药方案^[255]。此外，在ECOG-6201研究中，吉西他滨FDR给药联合奥沙利铂与吉西他滨FDR给药相比也并未带来显著的生存期改善^[244]。

不过，正如部分携带*BRCA*突变的乳腺癌或卵巢癌患者能从铂类药物获益一样^[260,261]，携带这种遗传突变类型的胰腺癌患者^[26]或许也会对铂类药物尤其敏感。一项来自Johns Hopkins医学院的关于伴有乳腺癌、卵巢癌或胰腺癌家族史的转移性胰腺癌患者的回顾性研究显示，甚至对有一位患病家属的患者而言，吉西他滨联合顺铂的敏感性更好^[262]。仅有胰腺癌家族史的患者接受基于铂类的化疗显示出巨大的生存获益（6.3个月 vs 22.9个月，HR=0.34；95% CI 0.15~0.74； $P<0.01$ ）^[262]。而且，吉西他滨联合顺铂可能也是部分伴有遗传风险因子胰腺癌患者（如*BRCA*或*PALB2*突变）的良好治疗选择。专家组推荐吉西他滨联合顺铂方案可用于转移性胰腺癌尤其是肿瘤可能为遗传性的患者，推荐级别为2A类。

吉西他滨联合氟尿嘧啶

一些随机试验已经评估了吉西他滨联合一种氟尿嘧啶类治疗晚期胰腺癌患者的疗效。ECOG E2297试验比较了吉西他滨单药方案相对于吉西他滨联合5-FU推注/LV治疗晚期胰腺癌患者的疗效，结果显示接受联合方案的患者并未显示具有统计学显著意义的生存优势^[247]。一项纳入533例晚期癌症患者的随机研究显示吉西他滨联合卡培他滨与吉西他滨单药治疗相比，在无进展生存期和客观缓解率方面有显著改善，而总生存期方面的优势并未达到统计学意义^[250]。同样，另一项规模较小的III期试验也评估了该联合方案的疗效，结果显示在研究总人群中并未观察到总生存期的显著获益，但事后分析显示，体力状态良好亚组患者的总生存期显著增加^[254]。尽管对于卡培他滨在美国人群中的剂量和毒性反应仍存顾虑，最近的一项I期研究提示，每周2次固定剂量吉西他滨联合卡培他滨方案对晚期胰腺癌患者是有效的且具有良好的耐受性^[263]。值得一提的是，来自几项研究的结果提示吉西他滨联合化疗的获益主要见于体力状态良好的患者^[251,252,254]。

NCCN专家组认为，对于体力状态良好的局部晚期或转移性胰腺癌患者，如果愿意在临床试验之外接受更激进的治疗，那么吉西他滨联合卡培他滨是一种合理选择（2A类）。

吉西他滨联合厄洛替尼

尽管吉西他滨联合新型靶向药物（如贝伐珠单抗、西妥昔单抗）的II期试验结果令人鼓舞^[264,265]，但有关吉西他滨联合一种生物制剂的III期试验结果显示，与吉西他滨单药治疗相比，仅仅吉西他滨联合厄洛替尼可带来生存方面有统计学意义的显著改善^[266-270]。癌症和白血病研究组B（CALGB）的一项III期试验评估了吉西他滨联合贝伐珠单抗[一种

抗-VEGF（血管内皮生长因子）抗体]相对于吉西他滨联合安慰剂治疗局部晚期或转移性胰腺癌的疗效，而西南肿瘤研究组（SWOG）的一项III期试验评估了西妥昔单抗[靶向表皮生长因子受体（EGFR）]联合吉西他滨相对于吉西他滨单药治疗的疗效，结果均显示加用这些生物制剂并未带来生存方面的改善^[267,268,270]。最近的一项III期试验比较了吉西他滨和厄洛替尼联合或不联合贝伐珠单抗治疗转移性胰腺癌的疗效，结果显示贝伐珠单抗并未改善生存期，不过将贝伐珠单抗加入吉西他滨/厄洛替尼联合方案可带来无进展生存期方面的显著获益^[269]。

然而，一项关于晚期或转移性胰腺癌患者的双盲、安慰剂对照的III期试验将569例患者随机分组接受厄洛替尼（一种EGFR酪氨酸激酶抑制剂）联合吉西他滨或吉西他滨单药治疗，结果显示，与吉西他滨单药治疗组相比，厄洛替尼组在总生存期（HR=0.82； $P=0.038$ ）和无进展生存期（HR=0.77； $P=0.004$ ）方面显示出有统计学意义的改善^[266]。中位生存期为6.24个月，1年生存率为23%，相对单药组分别为5.91个月和17%。厄洛替尼组的不良反应如皮疹和腹泻有所增多，但大多为1级或2级^[266]。

厄洛替尼联合吉西他滨已经被FDA批准用于局部晚期无法切除或转移性胰腺癌的一线治疗。NCCN专家组推荐吉西他滨联合厄洛替尼作为体力状态良好的局部晚期或转移性胰腺癌的治疗选择之一（1类）。

吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇

专家组将吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇用于体力状态良好的晚期患者的治疗作为2B类推荐。白蛋白结合型紫杉醇是紫杉醇的一种白蛋白结合纳米微粒形式。在一项最近报道的关于63例患者接受吉西他滨联合白蛋

白结合型紫杉醇治疗的I/II期试验中，23%的患者获得了完全缓解，55%获得部分缓解，8%获得了疾病稳定^[271]。在数据发表时中位生存期尚未达到。

GTX方案

专家组将吉西他滨、多西他赛和卡培他滨（GTX）方案用于体力状态良好的晚期患者的治疗作为2B类推荐。在一项关于35例转移性胰腺癌患者接受GTX方案的研究中，总体缓解率为29%（所有的均为部分缓解），另外有31%患者的肿瘤表现为轻度缓解或疾病稳定状态^[246]。所有患者的中位生存期为11.2个月，而获得部分缓解的患者其中位生存期为13.5个月。该方案的毒性反应显著，3/4级白细胞减少的发生率为14%，3/4级血小板减少发生率为14%，3/4级贫血为9%。

卡培他滨

专家组将卡培他滨单药方案列为局部晚期无法切除或转移性胰腺癌的一线治疗推荐之一（2B类）。该推荐的依据来自Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie（AIO）研究组的一项随机、III期试验，该研究结果显示晚期胰腺癌患者接受卡培他滨联合厄洛替尼序贯吉西他滨单药治疗或吉西他滨联合厄洛替尼序贯卡培他滨单药方案治疗的总生存期是相似的^[272]。

二线治疗

随着断层人体成像技术的改进，在保持良好体力状态的胰腺癌患者中较小的转移灶也能被发现。这些患者在治疗初期可以从基于吉西他滨的方案或其他研究性治疗中获益。但这些患者，以及那些没有发现转移灶的肿

瘤不可切除的患者，最终仍将发生疾病进展。这部分患者中约50%将继续保持足够良好的体力状态从而可考虑接受二线治疗^[273]。对这部分患者而言，加入临床试验是首选方案。对于既往接受过基于氟尿嘧啶类治疗的患者而言，吉西他滨二线治疗或许可以带来姑息性获益^[274]。对于之前接受过基于吉西他滨治疗的患者而言，基于氟尿嘧啶类的化疗方案也是一种可以接受的治疗选择^[275-277]。专家组将卡培他滨、5-FU/LV/奥沙利铂^[278]和CapeOx^[277]也纳入治疗选择。需要注意的是指南中卡培他滨的推荐剂量（1,000 mg/m²，口服，每日2次）低于Cartwright及其同事所使用的剂量，原因为更高的剂量和毒性反应增加相关（如腹泻和手足综合征）^[279]。值得一提的是来自III期试验CONKO 003的结果显示，在5-FU/亚叶酸钙中加入奥沙利铂能显著改善中位无进展生存期（13周 vs 9周， $P=0.012$ ）和中位总生存期（20周 vs 13周； $P=0.014$ ）^[278, 280]。这也使得该方案成为了既往未接受基于氟尿嘧啶类治疗患者的标准二线治疗。

肿瘤复发

对于在切除术后肿瘤复发的患者，专家组推荐考虑进行活检证实（2B类）。如果既往未接受过化放疗且仅为局部肿瘤复发的患者可考虑化疗。对于有远处转移证据的患者（伴或不伴局部复发），治疗决策应考虑从辅助治疗结束到发现远处转移的时间间隔。如果从辅助治疗结束至发现远处转移灶的时间少于6个月，专家组推荐可以换用一种化疗方案。当这段时间长于6个月，推荐使用既往使用过的全身治疗或换用另一种全身治疗。推荐使用的药物和转移性患者的二线治疗一样（参见化疗原则部分）。对于所有的复发患者，临床试验是最佳的选择；不进行挽救性治疗的最佳支持治疗也是一种选择，尤其是对于那些体力状态较差的患者。

未来的临床试验：试验设计的推荐

在2007年，美国国家癌症研究所胃肠道癌症指导委员会召集了一次会议，指出了近期一些III期试验未能显示胰腺癌患者临床获益的失败之处，并强调了将基础和临床知识融入胰腺癌临床试验设计的重要性。参会者包括来自制药企业、政府、社团代表，以及学术研究者和患者拥护者。会议中产生的一些重要主题总结如下，NCCN胰腺癌专家组也赞同委员会提出的推荐建议^[281]。

- 随着治疗胰腺癌的新型药物尤其是生物制剂的出现，将分子生物学和新型影像学检查技术以及临床前研究的结果融入临床试验策略具有十分重要的意义。
- 对于入组临床试验的患者，肿瘤样本连同匹配的血液和血清样本应该一起采集。
- 应该寻找能用于预测所研究药物抗癌效果的替代生物标志物，并对检测这些生物标志物的方法进行充分的验证。
- 临床试验应该纳入在肿瘤分期（即将局部晚期和转移性患者的试验分开）和体力状态方面同质的人群；入组患者的选择标准应考虑到试验药物可能的疗效差异（即用于早期肿瘤患者的疫苗等。）
- 如果II期试验未显示出有价值的疗效和安全性，就不应该继续进入III期试验。

- II期和III期试验应该设定总生存期为主要研究终点。
- 当评估辅助治疗方案时，术前影像学检查解读的质控标准、肿瘤样本的病理学评估和手术患者的选择标准至关重要。

局部晚期和远处转移患者的姑息治疗

相当一部分胰腺癌患者需要接受姑息性治疗，且这种疗法在很多方面是胰腺癌所特有的。对于局部晚期不可切除以及远处转移的患者，针对胆道梗阻、胃出口梗阻以及癌症相关疼痛的多学科治疗是相当重要的。姑息治疗的主要宗旨是在确保最佳生活质量的同时消除和缓解痛苦。外科姑息治疗措施最好用于那些预期寿命更长的患者。

胆道梗阻

65%~75%的胰腺癌患者会发生有症状的胆道梗阻^[282]。对于初次评估时诊断为肿瘤不可切除且有胆道梗阻的患者，最佳姑息治疗为内镜下置入胆道支架，尤其当预期生存期较短时。在多数情况下，推荐置入永久支架，除非有胆道旁路（亦见于上述术前胆道引流中的支架讨论部分）。支架堵塞引起胆管炎复发是塑料支架的常见并发症，往往发生在置入后的3个月内。金属支架比临时支架的直径更大（即堵塞的可能性更低），会埋入胆管，而塑料支架虽然更容易阻塞却可以更换。一项随机、对照的单中心临床试验入组了100例患者，试验中随机分配患者接受内镜下塑料支架置入或涂层自膨式金属内支架置入，结果提示中位有效期分别为1.8个月 vs 3.6个月（ $P=0.002$ ）^[283]。这一结论得到了一项荟萃分析结果的支持^[284]。该荟萃分析在比较了胆道梗阻的胰腺癌患者经内镜置入金

属或塑料胆道支架的情况，结果提示金属支架的胆道梗阻复发风险更低（RR=0.52，95% CI 0.39~0.69），尽管在技术/治疗成功率、并发症，或30天内死亡率方面并未发现有显著差异。

当无法置入胆道支架时（通常因为内镜无法通过梗阻的胃出口处），可能需要经皮胆道引流继以內引流。还有一种替代方法是内镜下依次撑开十二指肠，置入金属支架，再置入肠道支架^[285]。使用可扩张金属胆道内支撑（如Wallstent, Boston Scientific）常常能获得胆道梗阻的持久缓解^[285]。

对于有黄疸、肿瘤有可能切除的患者，如果剖腹手术中发现肿瘤无法切除，可进行开放式胆-肠旁路手术，这样可以获得胆道梗阻的持久缓解，也可和缓解胃出口梗阻和癌性疼痛的操作同时进行。专家组推荐置入支架或进行开放式胆-肠旁路手术联合或不联合十二指肠旁路（预防性十二指肠旁路术为2B类），联合或不联合开放性腹腔神经丛无水乙醇阻滞（2B类）。首选进行胆总管（胆管空肠吻合）或肝总管（肝管空肠吻合）和空肠的旁路手术，这些术式优于胆囊空肠旁路（胆囊空肠吻合），原因在于胆管空肠吻合/肝管空肠吻合能提供更持久的胆道梗阻缓解^[282]。而且，专家组推荐当在手术过程中发现肿瘤不可切除时，如果既往未行活检，应通过活检证实为腺癌。

胆道减压对于疾病进展（接受或不接受新辅助治疗）而丧失手术机会的黄疸患者也是必要的。在这种情况下，推荐置入支架或胆道旁路手术联合或不联合十二指肠旁路手术（预防性十二指肠旁路手术的推荐为2B类），联合或不联合开放性腹腔神经丛无水乙醇阻滞（2B类推荐）。最后一种需要胆道引流的情况是伴有黄疸的局部晚期或远处转移患者。在这种情况下，首选置入永久性的金属支架，除非在剖腹或腹腔镜手术中进行了

胆道旁路手术。然而，几位专家组成员报道他们所在的治疗机构对预期生存期较短的患者置入塑料支架，原因是不用考虑长期效果。

胃出口梗阻

10%~25%的胰腺癌患者发生有症状的胃出口处梗阻^[282]。局部晚期或远处转移且预期生存期较短或体力状态较差的患者发生胃出口处梗阻可通过内镜下置入肠道支架获得姑息性缓解^[285]。该类体力状态较差患者的另一种替代方法为经皮内镜胃造口（PEG）导管置入。对于发生胃出口梗阻的预期生存期大于3~6个月的合适患者（即局部晚期），可以考虑剖腹或腹腔镜下胃空肠吻合加或不加空肠（J）管，因为这种方法相对肠支架能提供更持久有效的胃出口梗阻的姑息性缓解^[286-288]。不过置入肠道支架也是这类患者的选择之一。

对于肿瘤可能切除但在剖腹术中发现无法切除的患者，如认为有发生有症状性胃出口梗阻的风险，应该进行姑息性胃空肠吻合术。对于剖腹术中发现肿瘤无法切除然而没有症状的患者，评估了预防性胃空肠吻合术的作用。两项随机对照试验评估了无法切除的壶腹周围肿瘤——绝大部分起源于胰头——接受预防性胃空肠吻合术的情况^[289,290]。两项研究中均有约20%的未接受预防性胃空肠吻合术的患者在之后发生了需要治疗的胃出口梗阻。两项研究中预防性结肠后胃空肠吻合术均显著降低了迟发的胃出口梗阻的发生率，但并未延长住院时间或增加并发症的发生率，如胃排空延迟。

如果在腹腔镜分期中发现肿瘤无法切除，可根据预期生存期及手术技能酌情进行腹腔镜下胃空肠吻合，联合或不联合腹腔镜胆道旁路术，从而姑息性缓解症状。

严重的肿瘤相关腹痛

多数局部晚期或远处转移胰腺癌患者会发生癌症相关疼痛^[291]。处理癌症相关疼痛的基本原则见NCCN成人癌症疼痛指南。由于晚期胰腺癌常常浸润至上腹部的腹膜后神经，可考虑采用腹腔神经丛毁损术治疗。在2项随机对照研究中，腹腔神经丛毁损术治疗显著改善了晚期胰腺癌患者的疼痛^[291,292]。微创技术包括EUS引导下（如果条件允许应该首选）或经皮X-线或CT引导下腹腔神经丛毁损术，但腹腔镜、胸腔镜和剖腹方法也可使用。如果腹腔镜分期发现肿瘤无法切除，可根据预计生存期及手术技能酌情进行腹腔镜下腹腔神经丛毁损术以缓解肿瘤相关腹痛。对部分严重局部背痛的患者，可考虑给予姑息性放疗，即使存在转移灶也可以使用，如果放疗并未被作为初始治疗的话。对于这部分患者，可对原发肿瘤灶加部分正常组织边缘给予放疗（一般为30~36 Gy，2.4~3.0 Gy/次）联合或不联合同步化疗，或者对转移灶给予单独放疗。

其他的姑息性治疗

胰腺功能不足

胰腺癌发生胰腺外分泌酶不足是由于肿瘤引起的胰腺实质和/或胰管堵塞，以及手术切除胰腺组织所导致的，从而导致消化酶不足^[293,294]。这些胰腺酶的缺乏会导致脂肪、碳水化合物和蛋白质的吸收不充分，从而引起脂肪泻、腹部痉挛、体重下降和营养不良^[295]。对于有胰腺外分泌酶缺乏症状的胰腺癌患者，推荐给予口服胰腺外分泌酶替代治疗。由于胰腺功能不足发生于94%的接受胰腺手术的患者^[296,297]，因此在未进行诊断性检查之前也可以开始相应治疗。可以口服含有胰酶的肠溶微球（依据脂肪

含量的不同，在主食时摄入25,000~75,000单位的脂肪酶，吃点心时摄入10,000~25,000单位的脂肪酶），在进食开始时摄入总剂量的一半，在进食一半时服用剩下的一半^[295]。该治疗方法失败的患者可以增加剂量，并可考虑使用质子泵抑制剂抑制胃的分泌^[295,296]。尽管使用了适当的替代治疗，临床仍怀疑有胰腺功能不足的患者可能需要更加完善的营养状况评估。

血栓栓塞疾病的治疗

胰腺癌患者发生静脉血栓栓塞疾病的风险显著升高^[298]。对于发生静脉血栓栓塞（VTE）的胰腺癌患者，专家组推荐低分子量肝素（LMWH）优于华法林。该推荐的依据来自于2项大的前瞻性随机临床试验的结果：CLOT和CONKO 004试验。CLOT试验的结果显示，发生VTE的晚期或转移性胰腺癌患者接受LMWH（达肝素钠）相对于其他口服抗凝药物能使6个月时的VTE复发风险降低至1/2^[299]。在CONKO 004试验中，VTE和初次化疗的晚期胰腺癌患者被随机分组接受姑息性化疗联合或不联合LMWH（依诺肝素）治疗^[300]。该研究结果显示，与未接受依诺肝素治疗的患者相比，接受LMWH治疗的患者组其症状性VTE的发生风险显著降低，且出血事件并未显著增加。

抑郁、疼痛、营养不良

如果可以的话，专家组推荐局部晚期或转移性胰腺癌患者应接受姑息医学服务的正规评估。其他资料详见NCCN姑息治疗指南；NCCN成人癌症疼痛指南；以及NCCN焦虑治疗指南。

监测

尽管关于监测在胰腺癌术后患者中地位的数据十分有限，指南中的相关推荐的依据主要是专家共识，即认为尽早发现肿瘤可能有助于患者参加研究性治疗或接受其他形式的治疗。专家组推荐每3~6个月1次、持续2年，之后每年1次的病史和体格检查。专家组将术后持续2年、每3~6个月1次的CA 19-9监测和CT扫描随访列为2B类推荐，原因在于尚无数据显示在发现肿瘤标志物升高或CT异常后尽早治疗复发疾病能改善患者的转归。

总结

手术切除仍然是胰腺癌患者获得治愈的唯一方法，可切除患者应该及时接受手术，之后进行辅助治疗。有可能切除的患者能接受新辅助治疗（2B类）以期转为可切除患者。局部晚期无法切除、体力状态良好的患者可以接受化疗和化放疗，如果疾病进展时体力状态仍然良好，还可进行挽救性治疗。体力状态良好的转移性患者可以接受姑息性化疗，如果疾病进展时体力状态仍然良好，也可进行挽救性治疗。

总而言之，鉴于各分期胰腺癌的预后均较差，NCCN专家组推荐各阶段的患者均可考虑接受研究性治疗。出现胆管或胃梗阻、严重腹痛或其他肿瘤相关临床症状的晚期胰腺癌患者可考虑接受相应的姑息性治疗。

参考文献

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610543>.
2. Arnold LD, Patel AV, Yan Y, et al. Are racial disparities in pancreatic cancer explained by smoking and overweight/obesity? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2397-2405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19723915>.
3. StatBite. U.S. pancreatic cancer rates. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1822. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21139097>.
4. Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2696-2707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17764494>.
5. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol* 2009;170:403-413. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561064>.
6. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:699-708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19806144>.
7. Vrieling A, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010;126:2394-2403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19790196>.
8. Thiebaut AC, Jiao L, Silverman DT, et al. Dietary fatty acids and pancreatic cancer in the NIH-AARP diet and health study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1001-1011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561318>.
9. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2007;120:1993-1998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17266034>.
10. Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009;301:2553-2562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19549972>.
11. Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L, et al. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:459-466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734973>.
12. Mancuso TF, el-Attar AA. Cohort study of workers exposed to betanaphthylamine and benzidine. *J Occup Med* 1967;9:277-285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6026374>.
13. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129:504-511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16083707>.
14. Gupta S, Vittinghoff E, Bertenthal D, et al. New-onset diabetes and pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1366-1372; quiz 1301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945591>.
15. Rosa JA, Van Linda BM, Abourizk NN. New-onset diabetes mellitus as a harbinger of pancreatic carcinoma. A case report and literature review. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:211-215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2661661>.
16. Li D, Yeung S-CJ, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137:482-488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375425>.
17. Pezzilli R, Casadei R, Morselli-Labate AM. Is type 2 diabetes a risk factor for pancreatic cancer? *JOP* 2009;10:705-706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19890202>.
18. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:1433-1437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479461>.
19. Malka D, Hammel P, Maire F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002;51:849-852. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12427788>.
20. Bracci PM, Wang F, Hassan MM, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer in two large pooled case-control studies. *Cancer Causes Control* 2009;20:1723-1731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19760029>.
21. Hruban RH, Canto MI, Goggins M, et al. Update on familial pancreatic cancer. *Adv Surg* 2010;44:293-311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20919528>.

22. Lynch HT, Smyrk T, Kern SE, et al. Familial pancreatic cancer: a review. *Semin Oncol* 1996;23:251-275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8623061>.
23. Wang W, Chen S, Brune KA, et al. PancPRO: risk assessment for individuals with a family history of pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1417-1422. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416862>.
24. Ghiorzo P, Gargiulo S, Nasti S, et al. Predicting the risk of pancreatic cancer: on CDKN2A mutations in the melanoma-pancreatic cancer syndrome in Italy. *J Clin Oncol* 2007;25:5336-5337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024887>.
25. Whelan AJ, Bartsch D, Goodfellow PJ. Brief report: a familial syndrome of pancreatic cancer and melanoma with a mutation in the CDKN2 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med* 1995;333:975-977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7666917>.
26. Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:433-438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064968>.
27. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:214-221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569143>.
28. Slater EP, Langer P, Niemczyk E, et al. PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clin Genet* 2010;78:490-494. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20412113>.
29. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:766-781; quiz 665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682259>.
30. Langer P, Kann PH, Fendrich V, et al. Five years of prospective screening of high-risk individuals from families with familial pancreatic cancer. *Gut* 2009;58:1410-1418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470496>.
31. Poley JW, Kluijft I, Gouma DJ, et al. The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2175-2181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19491823>.
32. Girelli CM, Reguzzoni G, Limido E, et al. Pancreatic carcinoma: differences between patients with or without diabetes mellitus. *Recenti Prog Med* 1995;86:143-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7617956>.
33. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2004;99:844-850. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15128348>.
34. Johnson CD. Pancreatic carcinoma: developing a protocol for multidetector row CT. *Radiology* 2001;220:3-4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11425965>.
35. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1727-1733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19396496>.
36. Wong JC, Lu DSK. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1301-1308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18948228>.
37. House MG, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Predicting resectability of periampullary cancer with three-dimensional computed tomography. *J Gastrointest Surg* 2004;8:280-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15019924>.
38. Olivie D, Lepanto L, Billiard JS, et al. Predicting resectability of pancreatic head cancer with multi-detector CT. Surgical and pathologic correlation. *JOP* 2007;8:753-758. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17993727>.
39. Klauss M, Schobinger M, Wolf I, et al. Value of three-dimensional reconstructions in pancreatic carcinoma using multidetector CT: initial results. *World J Gastroenterol* 2009;15:5827-5832. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19998504>.
40. Fuhrman GM, Charnsangavej C, Abbruzzese JL, et al. Thin-section contrast-enhanced computed tomography accurately predicts the resectability of malignant pancreatic neoplasms. *Am J Surg* 1994;167:104-111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7906097>.
41. Horton KM, Fishman EK. Adenocarcinoma of the pancreas: CT imaging. *Radiol Clin North Am* 2002;40:1263-1272. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12479710>.
42. McNulty NJ, Francis IR, Platt JF, et al. Multi-detector row helical CT of the pancreas: effect of contrast-enhanced multiphase imaging on enhancement of the pancreas, peripancreatic vasculature, and pancreatic adenocarcinoma. *Radiology* 2001;220:97-102. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11425979>.

43. Schima W, Ba-Ssalamah A, Goetzinger P, et al. State-of-the-art magnetic resonance imaging of pancreatic cancer. *Top Magn Reson Imaging* 2007;18:421-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18303400>.

44. Farma JM, Santillan AA, Melis M, et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2465-2471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18551347>.

45. Panwalkar A, Grem J, Hauke R, et al. Imaging in pancreatic cancer [abstract]. *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium* 2007:125. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=45&abstractID=10673.

46. Rosch T, Braig C, Gain T, et al. Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. Comparison with conventional sonography, computed tomography, and angiography. *Gastroenterology* 1992;102:188-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1727753>.

47. Varadarajulu S, Wallace MB. Applications of endoscopic ultrasonography in pancreatic cancer. *Cancer Control* 2004;11:15-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14749619>.

48. Santo E. Pancreatic cancer imaging: which method? *Jop* 2004;5:253-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15254359>.

49. Inoue K, Ohuchida J, Ohtsuka T, et al. Severe localized stenosis and marked dilatation of the main pancreatic duct are indicators of pancreatic cancer instead of chronic pancreatitis on endoscopic retrograde balloon pancreatography. *Gastrointest Endosc* 2003;58:510-515. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14520282>.

50. Ahmed SI, Bochkarev V, Oleynikov D, Sasson AR. Patients with pancreatic adenocarcinoma benefit from staging laparoscopy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2006;16:458-463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17004868>.

51. Warshaw AL, Gu ZY, Wittenberg J, Waltman AC. Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg* 1990;125:230-233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2154172>.

52. Andersson R, Vagianos CE, Williamson RCN. Preoperative staging and evaluation of resectability in pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2004;6:5-12. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18333037>.

53. Karachristos A, Scarmeas N, Hoffman JP. CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1286-1292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16332484>.

54. White R, Winston C, Gonen M, et al. Current utility of staging laparoscopy for pancreatic and peripancreatic neoplasms. *J Am Coll Surg* 2008;206:445-450. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308214>.

55. Ferrone CR, Haas B, Tang L, et al. The influence of positive peritoneal cytology on survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1347-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17175453>.

56. Safi F, Roscher R, Bittner R, et al. High sensitivity and specificity of CA 19-9 for pancreatic carcinoma in comparison to chronic pancreatitis. Serological and immunohistochemical findings. *Pancreas* 1987;2:398-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3306667>.

57. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, et al. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res* 1987;47:5501-5503. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3308077>.

58. Mann DV, Edwards R, Ho S, et al. Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:474-479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11016469>.

59. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg* 2009;198:333-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375064>.

60. Berger AC, Garcia M, Hoffman JP, et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol* 2008;26:5918-5922. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029412>.

61. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, et al. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2897-2902. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782929>.

62. Kondo N, Murakami Y, Uemura K, et al. Prognostic impact of perioperative serum CA 19-9

levels in patients with resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2321-2329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20336387>.

63. Montgomery RC, Hoffman JP, Riley LB, et al. Prediction of recurrence and survival by post-resection CA 19-9 values in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 1997;4:551-556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9367020>.

64. Hess V, Glimelius B, Grawe P, et al. CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008;9:132-138. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18249033>.

65. Halm U, Schumann T, Schiefke I, et al. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2000;82:1013-1016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737382>.

66. Ishii H, Okada S, Sato T, et al. CA 19-9 in evaluating the response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1997;44:279-283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9058159>.

67. Ko AH, Hwang J, Venook AP, et al. Serum CA19-9 response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving fixed-dose rate gemcitabine for advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005;93:195-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15999098>.

68. Wong D, Ko AH, Hwang J, et al. Serum CA19-9 decline compared to radiographic response as a surrogate for clinical outcomes in patients with metastatic pancreatic cancer receiving chemotherapy. *Pancreas* 2008;37:269-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815548>.

69. NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19:1-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14768653>.

70. Campisi A, Brancatelli G, Vullierme MP, et al. Are pancreatic calcifications specific for the diagnosis of chronic pancreatitis? A multidetector-row CT analysis. *Clin Radiol* 2009;64:903-911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19664481>.

71. Kajiwara M, Kojima M, Konishi M, et al. Autoimmune pancreatitis with multifocal lesions. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15:449-452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18670850>.

72. Kalady MF, Peterson B, Baillie J, et al. Pancreatic duct strictures: identifying risk of malignancy. *Ann Surg Oncol* 2004;11:581-588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15150064>.

73. Menges M, Lerch MM, Zeitz M. The double duct sign in patients with malignant and benign pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2000;52:74-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10882966>.

74. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2670-2676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17182992>.

75. Law R, Bronner M, Vogt D, Stevens T. Autoimmune pancreatitis: a mimic of pancreatic cancer. *Cleve Clin J Med* 2009;76:607-615. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19797461>.

76. Salla C, Chatzipantelis P, Konstantinou P, et al. EUS-FNA contribution in the identification of autoimmune pancreatitis: a case report. *JOP* 2007;8:598-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873466>.

77. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-738. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11236777>.

78. Micames C, Jowell PS, White R, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 2003;58:690-695. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14595302>.

79. Chen YK, Pleskow DK. SpyGlass single-operator peroral cholangiopancreatography system for the diagnosis and therapy of bile duct disorders: a clinical feasibility study (with video). *Gastrointest Endosc* 2007;65:832-841. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466202>.

80. Strasberg SM, Middleton WD, Teefey SA, et al. Management of diagnostic dilemmas of the pancreas by ultrasonographically guided laparoscopic biopsy. *Surgery* 1999;126:736-741; discussion 741-733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10520923>.

81. Bhutani MS. Role of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and treatment of cystic tumors of the pancreas. *JOP* 2004;5:266-272. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15254361>.

82. Luttges J, Zamboni G, Kloppel G. Recommendation for the examination of pancreaticoduodenectomy specimens removed from patients with carcinoma of the exocrine

pancreas. A proposal for a standardized pathological staging of pancreaticoduodenectomy specimens including a checklist. *Dig Surg* 1999;16:291-296. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10449973>.

83. Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer--are we there yet? *Histopathology* 2008;52:787-796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18081813>.

84. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007;246:52-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17592291>.

85. Pancreas (Exocrine). College of American Pathologists; 2005. Available at: http://www.cap.org/apps/docs/cancer_protocols/2005/pancreasexo05_c_kw.doc. Accessed January 2011.

86. Edge SBB, D.R.; Compton, C.C.; Fritz, A.G.; Greene, F.L.; Trotti, A., ed *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7th Edition). New York: Springer; 2010.

87. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. *Cancer* 2007;110:738-744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17580363>.

88. Staley CA, Cleary KR, Abbruzzese JL, et al. The need for standardized pathologic staging of pancreaticoduodenectomy specimens. *Pancreas* 1996;12:373-380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8740405>.

89. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004;363:1049-1057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051286>.

90. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer* 1987;60:2284-2303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3326653>.

91. Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg* 1987;206:358-365. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3632096>.

92. Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg* 1997;225:621-633. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9193189>.

93. Allison DC, Piantadosi S, Hruban RH, et al. DNA content and other factors associated with

ten-year survival after resection of pancreatic carcinoma. *J Surg Oncol* 1998;67:151-159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9530884>.

94. Howard TJ, Krug JE, Yu J, et al. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1338-1345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17175452>.

95. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000;4:567-579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11307091>.

96. Zervos EE, Rosemurgy AS, Al-Saif O, Durkin AJ. Surgical management of early-stage pancreatic cancer. *Cancer Control* 2004;11:23-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14749620>.

97. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Ann Surg* 2007;246:173-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17667493>.

98. Talamonti M. Borderline resectable pancreatic cancer: a new classification for an old challenge. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1019-1020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16865593>.

99. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1035-1046. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16865597>.

100. Gumbs AA, Rodriguez Rivera AM, Milone L, Hoffman JP. Laparoscopic Pancreatoduodenectomy: A Review of 285 Published Cases. *Ann Surg Oncol* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21207166>.

101. Bottger TC, Junginger T. Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: critical analysis of 221 resections. *World J Surg* 1999;23:164-171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9880426>.

102. Braasch JW, Gray BN. Considerations that lower pancreatoduodenectomy mortality. *Am J Surg* 1977;133:480-484. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/848682>.

103. Lerut JP, Gianello PR, Otte JB, Kestens PJ. Pancreaticoduodenal resection. Surgical experience and evaluation of risk factors in 103 patients. *Ann Surg* 1984;199:432-437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6712319>.

104. Gundry SR, Strodel WE, Knol JA, et al. Efficacy of preoperative biliary tract decompression in patients with obstructive jaundice. *Arch Surg* 1984;119:703-708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6428380>.
105. Hatfield AR, Tobias R, Terblanche J, et al. Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice. A prospective controlled clinical trial. *Lancet* 1982;2:896-899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6126752>.
106. Heslin MJ, Brooks AD, Hochwald SN, et al. A preoperative biliary stent is associated with increased complications after pancreatoduodenectomy. *Arch Surg* 1998;133:149-154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9484726>.
107. Lai EC, Mok FP, Fan ST, et al. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. *Br J Surg* 1994;81:1195-1198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7741850>.
108. McPherson GA, Benjamin IS, Hodgson HJ, et al. Pre-operative percutaneous transhepatic biliary drainage: the results of a controlled trial. *Br J Surg* 1984;71:371-375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6372935>.
109. Pitt HA, Gomes AS, Lois JF, et al. Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? *Ann Surg* 1985;201:545-553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2986562>.
110. Thomas JH, Connor CS, Pierce GE, et al. Effect of biliary decompression on morbidity and mortality of pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 1984;148:727-731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6439064>.
111. Pivoski SP, Karpel MS, Jr., Conlon KC, et al. Association of preoperative biliary drainage with postoperative outcome following pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1999;230:131-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10450725>.
112. Pisters PW, Hudec WA, Hess KR, et al. Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients. *Ann Surg* 2001;234:47-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420482>.
113. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010;362:129-137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071702>.
114. Mullen JT, Lee JH, Gomez HF, et al. Pancreaticoduodenectomy after placement of endobiliary metal stents. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1094-1104; discussion 1104-1095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16269380>.
115. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008;26:3487-3495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640929>.
116. Varadhachary GR, Wolff RA. The War on Pancreatic Cancer: Are We Gaining Ground? *Oncology* 2011;24. Available at: <http://www.cancernetwork.com/pancreaticcancer/content/article/10165/1771371?GUID=86987554-CEFC-4BED-833F-6D33D7CE52E6&rememberme=1>.
117. Krokidis M, Fanelli F, Orgera G, et al. Percutaneous Palliation of Pancreatic Head Cancer: Randomized Comparison of ePTFE/FEP Covered Versus Uncovered Nitinol Biliary Stents. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20467870>.
118. Kullman E, Frozanpor F, Soderlund C, et al. Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2010;72:915-923. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034892>.
119. Chun HJ, Kim ES, Hyun JJ, et al. Gastrointestinal and biliary stents. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:234-243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20136988>.
120. Ho H, Mahajan A, Gosain S, et al. Management of complications associated with partially covered biliary metal stents. *Dig Dis Sci* 2010;55:516-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19267200>.
121. Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, et al. A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2010;72:907-914. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034891>.
122. Traverso LW, Longmire WP, Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978;146:959-962. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/653575>.
123. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997;226:248-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9339931>.
124. van Berge Henegouwen MI, van Gulik TM, DeWit LT, et al. Delayed gastric emptying

after standard pancreaticoduodenectomy versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: an analysis of 200 consecutive patients. *J Am Coll Surg* 1997;185:373-379. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9328386>.

125. Kozuschek W, Reith HB, Waleczek H, et al. A comparison of long term results of the standard Whipple procedure and the pylorus preserving pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 1994;178:443-453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7909485>.

126. Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1999;86:603-607. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10361177>.

127. Morel P, Mathey P, Corboud H, et al. Pylorus-preserving duodenopancreatectomy: long-term complications and comparison with the Whipple procedure. *World J Surg* 1990;14:642-646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2238666>.

128. Roder JD, Stein HJ, Huttel W, Siewert JR. Pylorus-preserving versus standard pancreaticoduodenectomy: an analysis of 110 pancreatic and periampullary carcinomas. *Br J Surg* 1992;79:152-155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1348201>.

129. Seiler CA, Wagner M, Sadowski C, et al. Randomized prospective trial of pylorus-preserving vs. Classic duodenopancreatectomy (Whipple procedure): initial clinical results. *J Gastrointest Surg* 2000;4:443-452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11077317>.

130. Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1995;222:580-588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7574936>.

131. Bassi C, Falconi M, Molinari E, et al. Duct-to-mucosa versus endto-side pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized trial. *Surgery* 2003;134:766-771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14639354>.

132. Sikora SS, Posner MC. Management of the pancreatic stump following pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1995;82:1590-1597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8548218>.

133. Strasberg SM, Drebin JA, Mokadam NA, et al. Prospective trial of a blood supply-based technique of pancreaticojejunostomy: effect on anastomotic failure in the Whipple procedure. *J*

Am Coll Surg 2002;194:746-758. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081065>.

134. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1280-1290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114014>.

135. Balcom JH, Rattner DW, Warshaw AL, et al. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg* 2001;136:391-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11296108>.

136. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005;138:8-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16003309>.

137. Lowy AM, Lee JE, Pisters PW, et al. Prospective, randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. *Ann Surg* 1997;226:632-641. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9389397>.

138. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2000;232:419-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10973392>.

139. Lillemoe KD, Cameron JL, Kim MP, et al. Does fibrin glue sealant decrease the rate of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2004;8:766-772. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531229>.

140. Fortner JG. Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla, and other related sites. Tumor staging and results. *Ann Surg* 1984;199:418-425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6712317>.

141. Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, et al. Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. Pancreatic Tumor Study Group. *Ann Surg* 1996;223:154-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8597509>.

142. Leach SD, Lee JE, Charnsangavej C, et al. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesentericportal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic

head. Br J Surg 1998;85:611-617. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635805>.

143. Clavien PA, Rudiger HA. A simple technique of portal vein resection and reconstruction during pancreaticoduodenectomy. J Am Coll Surg 1999;189:629-634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589601>.

144. Launois B, Stasik C, Bardaxoglou E, et al. Who benefits from portal vein resection during pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer? World J Surg 1999;23:926-929. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10449822>.

145. Taschieri AM, Elli M, Rovati M, et al. Surgical treatment of pancreatic tumors invading the spleno-mesenteric-portal vessels. An Italian Multicenter Survey. Hepatogastroenterology 1999;46:492-497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10228849>.

146. van Geenen RC, ten Kate FJ, de Wit LT, et al. Segmental resection and wedge excision of the portal or superior mesenteric vein during pancreatoduodenectomy. Surgery 2001;129:158-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11174708>.

147. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. J Gastrointest Surg 2004;8:935-949. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585381>.

148. Cubilla AL, Fortner J, Fitzgerald PJ. Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area. Cancer 1978;41:880-887. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/638975>.

149. Nagai H, Kuroda A, Morioka Y. Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreatic cancer. A study of autopsy material. Ann Surg 1986;204:65-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3015059>.

150. Glanemann M, Shi B, Liang F, et al. Surgical strategies for treatment of malignant pancreatic tumors: extended, standard or local surgery? World J Surg Oncol 2008;6:123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19014474>.

151. Pisters P, Brennan M. Regional lymph node dissection for pancreatic adenocarcinoma. In: Evans D, Pisters P, Abbruzzese J, eds., eds. Pancreatic Cancer. New York: Springer-Verlag; 2002:139-151.

152. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. Ann

Surg 1998;228:508-517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9790340>.

153. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. Ann Surg 1999;229:613-622; discussion 622-614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235519>.

154. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma-part 3: update on 5-year survival. J Gastrointest Surg 2005;9:1191-1204; discussion 1204-1196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16332474>.

155. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. Ann Surg 2002;236:355-366; discussion 366-358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12192322>.

156. Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, et al. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. Br J Surg 2007;94:265-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17318801>.

157. Farnell MB, Aranha GV, Nimura Y, Michelassi F. The role of extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas: strength of the evidence. J Gastrointest Surg 2008;12:651-656. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18085343>.

158. Shrikhande SV, Barreto SG. Extended pancreatic resections and lymphadenectomy: An appraisal of the current evidence. World J Gastrointest Surg 2010;2:39-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160848>.

159. Cordera F, Arciero CA, Li T, et al. Significance of common hepatic artery lymph node metastases during pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2007;14:2330-2336. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17492334>.

160. Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T. The role of paraaortic lymph node involvement on early recurrence and survival after macroscopic curative resection with extended lymphadenectomy for pancreatic carcinoma. J Am Coll Surg 2006;203:345-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931307>.

161. Edge SB, Schmiege RE, Rosenlof LK, Wilhelm MC. Pancreas cancer resection outcome in American University centers in 1989-1990. *Cancer* 1993;71:3502-3508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8098265>.
162. Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1995;222:638-645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7487211>.
163. Gordon TA, Burleyson GP, Tielsch JM, Cameron JL. The effects of regionalization on cost and outcome for one general high-risk surgical procedure. *Ann Surg* 1995;221:43-49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7826160>.
164. Ho V, Heslin MJ. Effect of hospital volume and experience on in-hospital mortality for pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2003;237:509-514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12677147>.
165. Imperato PJ, Nenner RP, Starr HA, et al. The effects of regionalization on clinical outcomes for a high risk surgical procedure: a study of the Whipple procedure in New York State. *Am J Med Qual* 1996;11:193-197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8972936>.
166. Rosemurgy AS, Bloomston M, Serafini FM, et al. Frequency with which surgeons undertake pancreaticoduodenectomy determines length of stay, hospital charges, and in-hospital mortality. *J Gastrointest Surg* 2001;5:21-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11309644>.
167. Sosa JA, Bowman HM, Gordon TA, et al. Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. *Ann Surg* 1998;228:429-438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742926>.
168. Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, et al. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg* 2000;232:786-795. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11088073>.
169. Simunovic M, To T, Theriault M, Langer B. Relation between hospital surgical volume and outcome for pancreatic resection for neoplasm in a publicly funded health care system. *CMAJ* 1999;160:643-648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10101998>.
170. van Heek NT, Kuhlmann KF, Scholten RJ, et al. Hospital volume and mortality after pancreatic resection: a systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands. *Ann Surg* 2005;242:781-788, discussion 788-790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16327488>.
171. Birkmeyer JD, Finlayson SR, Tosteson AN, et al. Effect of hospital volume on in-hospital mortality with pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 1999;125:250-256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10076608>.
172. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128-1137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948273>.
173. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Multimodality therapy for pancreatic cancer in the U.S. : utilization, outcomes, and the effect of hospital volume. *Cancer* 2007;110:1227-1234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17654662>.
174. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4015380>.
175. Moertel CG, Frytak S, Hahn 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: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981;48:1705-1710. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7284971>.
176. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahnoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230:776-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10615932>.
177. 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. *Ann Surg* 2007;246:734-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968163>.
178. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-1210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028824>.
179. Crane CH, Ben-Josef E, Small W. Chemotherapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2713-2715. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15218575>.

180. Koshy MC, Landry JC, Cavanaugh SX, et al. A challenge to the therapeutic nihilism of ESPAC-1. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:965-966. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15752874>.
181. Morris SL, Beasley M, Leslie M. Chemotherapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2713-2715; author reply 2713-2715. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15215490>.
182. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:267-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17227978>.
183. Neuhaus P, Riess H, Post S, et al. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 suppl):LBA4504. Available at: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abstract_view&confID=55&abstractID=34749.
184. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1019-1026. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18319412>.
185. Garofalo MC, Abrams RA, Regine WF. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: no 'definite' standard. *Oncology* 2007;21:726-730. Available at: <http://www.cancerjournal.com/display/article/10165/61708>.
186. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1073-1081. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823433>.
187. Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, et al. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28:4450-4456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20837948>.
188. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol* 2008;26:3503-3510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640931>.
189. Mehta VK, Poen JC, Ford JM, et al. Protracted venous infusion 5-fluorouracil with concomitant radiotherapy compared with bolus 5-fluorouracil for unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:155-159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11319291>.
190. Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). *J Clin Oncol* 2008;26:3511-3516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640932>.
191. Milano MT, Chmura SJ, Garofalo MC, et al. Intensity-modulated radiotherapy in treatment of pancreatic and bile duct malignancies: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:445-453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15145161>.
192. Yovino S, Poppe M, Jabbour S, et al. Intensity-modulated radiation therapy significantly improves acute gastrointestinal toxicity in pancreatic and ampullary cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:158-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399035>.
193. Crane CH, Beddar AS, Evans DB. The role of intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:965-977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14989127>.
194. Massucco P, Capussotti L, Magnino A, et al. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1201-1208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955382>.
195. Quiros RM, Brown KM, Hoffman JP. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer. *Cancer Invest* 2007;25:267-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17612937>.
196. Mornex F, Girard N, Delperro J-R, Partensky C. Radiochemotherapy in the management of pancreatic cancer--part I: neoadjuvant treatment. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:226-234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16183476>.
197. Reni M. Neoadjuvant treatment for resectable pancreatic cancer: time for phase III testing? *World J Gastroenterol* 2010;16:4883-4887. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20954273>.
198. White RR, Hurwitz HI, Morse MA, et al. Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2001;8:758-765. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11776488>.

199. Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol* 2001;8:123-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11258776>.

200. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1992;127:1335-1339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1359851>.

201. Hoffman JP, Weese JL, Solin LJ, et al. A pilot study of preoperative chemoradiation for patients with localized adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 1995;169:71-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7818001>.

202. 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 Clin Oncol* 1998;16:317-323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440759>.

203. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2088-2096. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17453298>.

204. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1997;15:928-937. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060530>.

205. Talamonti MS, Small W, 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. *Ann Surg Oncol* 2006;13:150-158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418882>.

206. Wolff RA, Evans DB, Crane CH, et al. Initial results of preoperative gemcitabine (GEM)-based chemoradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21:516. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=16&abstractID=516.

207. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine-based

chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008;26:3496-3502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640930>.

208. Pingpank JF, Hoffman JP, Ross EA, et al. Effect of preoperative chemoradiotherapy on surgical margin status of resected adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2001;5:121-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331473>.

209. Marti JL, Hochster HS, Hiotis SP, et al. Phase I/II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy and surgery for locoregionally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3521-3531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18830756>.

210. Landry J, Catalano PJ, Staley C, et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus radiotherapy versus gemcitabine, 5-fluorouracil, and cisplatin followed by radiotherapy and 5-fluorouracil for patients with locally advanced, potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2010;101:587-592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20461765>.

211. McClaine RJ, Lowy AM, Sussman JJ, et al. Neoadjuvant therapy may lead to successful surgical resection and improved survival in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2010;12:73-79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20495649>.

212. Stokes JB, Nolan NJ, Stelow EB, et al. Preoperative Capecitabine and Concurrent Radiation for Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol* 2011. Available at:

213. Le Scodan R, Mornex F, Girard N, et al. Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review. *Ann Oncol* 2009;20:1387-1396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19502533>.

214. Kim R, Saif MW. Is there an optimal neoadjuvant therapy for locally advanced pancreatic cancer? *JOP* 2007;8:279-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495356>.

215. Girard N, Mornex F, Bossard N, et al. Estimating optimal dose of twice-weekly gemcitabine for concurrent chemoradiotherapy in unresectable pancreatic carcinoma: mature results of GEMRT-01 Phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1426-1432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20056351>.

216. Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA, et al. Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:801-808. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379445>.

217. Shibuya K, Oya N, Fujii T, et al. Phase II Study of Radiation Therapy Combined With Weekly Low-Dose Gemcitabine for Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer. *Am J Clin Oncol* 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065850>.
218. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1293-1302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11955742>.
219. Haddock MG, Swaminathan R, Foster NR, et al. Gemcitabine, cisplatin, and radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of the North Central Cancer Treatment Group Phase II Study N9942. *J Clin Oncol* 2007;25:2567-2572. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17577035>.
220. Ammori JB, Colletti LM, Zalupski MM, et al. Surgical resection following radiation therapy with concurrent gemcitabine in patients with previously unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2003;7:766-772. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13129554>.
221. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 2010;7:e1000267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20422030>.
222. Blackstock AW, Tepper JE, Niedwiecki D, et al. Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805: phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer* 2003;34:107-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15361643>.
223. Loehrer PJ, Powell ME, Cardenes 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 [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 suppl):4506. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=55&abstractID=30957.
224. 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 Clin Oncol* 2007;25:326-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235048>.
225. Huguet F, Girard N, Guerche CS-E, et al. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol* 2009;27:2269-2277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19307501>.
226. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007;110:47-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538975>.
227. Brunner TB, Grabenbauer GG, Kastl S, et al. Preoperative Chemoradiation in Locally Advanced Pancreatic Carcinoma: A Phase II Study. *Onkologie* 2000;23:436-442. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11441238>.
228. Macchia G, Valentini V, Mattiucci GC, et al. Preoperative chemoradiation and intra-operative radiotherapy for pancreatic carcinoma. *Tumori* 2007;93:53-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17455872>.
229. Thomas CR, Jr., Weiden PL, Traverso LW, Thompson T. Concomitant intraarterial cisplatin, intravenous 5-fluorouracil, and splitcourse radiation therapy for locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma: a phase II study of the Puget Sound Oncology Consortium (PSOC-703). *Am J Clin Oncol* 1997;20:161-165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9124192>.
230. Bai YR, Wu GH, Guo WJ, et al. Intensity modulated radiation therapy and chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: results of feasibility study. *World J Gastroenterol* 2003;9:2561-2564. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14606097>.
231. Crane CH, Antolak JA, Rosen, II, et al. Phase I study of concomitant gemcitabine and IMRT for patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *Int J Gastrointest Cancer* 2001;30:123-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12540024>.
232. Spalding AC, Jee K-W, Vineberg K, et al. Potential for doseescalation and reduction of risk in pancreatic cancer using IMRT optimization with lexicographic ordering and gEUD-based cost functions. *Med Phys* 2007;34:521-529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17388169>.
233. Chang DT, Schellenberg D, Shen J, et al. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 2009;115:665-672. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117351>.
234. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *Gastrointestinal Tumor*

Study Group. J Natl Cancer Inst 1988;80:751-755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2898536>.

235. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil--an Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol 1985;3:373-378. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3973648>.

236. 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. Ann Oncol 2008;19:1592-1599. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467316>.

237. Ychou M, Conroy T, Seitz JF, et al. An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/ 5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. Ann Oncol 2003;14:481-489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12598357>.

238. Conroy T, Paillet B, Francois E, et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer--a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. J Clin Oncol 2005;23:1228-1236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718320>.

239. Ychou M, Desseigne F, Guimbaud R, et al. Randomized phase II trial comparing folfirinox (5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I] and oxaliplatin [O]) vs gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA). First results of the ACCORD II trial [abstract]. J Clin Oncol 2007;25 (June 20 Suppl):4516. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=33280.

240. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial [abstract]. J Clin Oncol 2010;28 (15s suppl):4010. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=41562.

241. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9196156>.

242. Grunewald R, Abbruzzese JL, Tarassoff P, Plunkett W. Saturation of 2',2'-difluorodeoxycytidine 5'-triphosphate accumulation by mononuclear cells during a phase I trial of gemcitabine. Cancer Chemother Pharmacol 1991;27:258-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1998982>.

243. Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 2003;21:3402-3408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885837>.

244. Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2009;27:3778-3785. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19581537>.

245. Demols A, Peeters M, Polus M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II study. Br J Cancer 2006;94:481-485. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434988>.

246. Fine RL, Fogelman DR, Schreiber SM, et al. The gemcitabine, docetaxel, and capecitabine (GTX) regimen for metastatic pancreatic cancer: a retrospective analysis. Cancer Chemother Pharmacol 2008;61:167-175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17440727>.

247. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12149301>.

248. Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. Cancer 2002;94:902-910. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920457>.

249. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, et al. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194854>.

250. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5513-5518. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858379>.

251. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008;8:82-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18373843>.

252. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3946-3952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921047>.

253. Heinemann V, Labianca R, Hinke A, Louvet C. Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to single-agent gemcitabine in advanced pancreatic cancer: pooled analysis of two randomized trials, the GERCOR/GISCAD intergroup study and a German multicenter study. *Ann Oncol* 2007;18:1652-1659. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17660491>.

254. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:2212-2217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538165>.

255. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3509-3516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908661>.

256. Reni M, Cordio S, Milandri C, et al. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2005;6:369-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925814>.

257. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no

survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 2004;22:3776-3783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15365074>.

258. Kulke MH, Tempero MA, Niedzwiecki D, et al. Randomized phase II study of gemcitabine administered at a fixed dose rate or in combination with cisplatin, docetaxel, or irinotecan in patients with metastatic pancreatic cancer: CALGB 89904. *J Clin Oncol* 2009;27:5506-5512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858396>.

259. Stathopoulos GP, Syrigos K, Aravantinos G, et al. A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2006;95:587-592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16909140>.

260. Majdak EJ, Debnjak J, Milczek T, et al. Prognostic impact of BRCA1 pathogenic and BRCA1/BRCA2 unclassified variant mutations in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2005;104:1004-1012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16047333>.

261. Stefansson OA, Jonasson JG, Johannsson OT, et al. Genomic profiling of breast tumours in relation to BRCA abnormalities and phenotypes. *Breast Cancer Res* 2009;11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589159>.

262. Oliver GR, Sugar E, Laheru D, Diaz LA. Family history of cancer and sensitivity to platinum chemotherapy in pancreatic adenocarcinoma [abstract]. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2010:180. Available at: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=72&abstractID=2395.

263. Espinoza AM, Ko AH, Venook AP, et al. A phase I study, with expanded cohort, of biweekly fixed-dose rate gemcitabine (FDR GEM) plus capecitabine (CAP) in patients with advanced pancreatic (APC) and biliary carcinomas (ABC) [abstract]. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2010:202. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=72&abstractID=1235.

264. Kindler HL, Friberg G, Singh DA, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8033-8040. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258101>.

265. Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting

the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2610-2616. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15226328>.

266. 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 Clin Oncol* 2007;25:1960-1966. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452677>.

267. Philip PA, Benedetti J, Fenoglio-Preiser C, et al. Phase III study of gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: SWOG S0205 study [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (June 20 suppl):LBA4509. Available at: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=32920.

268. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 2010;28:3617-3622. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20606091>.

269. Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2231-2237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19307500>.

270. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol* 2010;28:3605-3610. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20606093>.

271. Von Hoff DD, Ramanathan R, Borad M, et al. SPARC correlation with response to gemcitabine (G) plus nab-paclitaxel (nab-P) in patients with advanced metastatic pancreatic cancer: A phase I/II study [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27 (suppl):4525. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=35160.

272. Boeck SH, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt D, et al. Gemcitabine plus erlotinib (GE) followed by capecitabine (C) versus capecitabine plus erlotinib (CE) followed by gemcitabine (G) in advanced pancreatic cancer (APC): A randomized, cross-over phase III trial of the

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28 (18s suppl):LBA4011. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=41201.

273. Tempero MA, Berlin J, Ducreux M, et al. Pancreatic cancer treatment and research: an international expert panel discussion. *Ann Oncol* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21199884>.

274. Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996;7:347-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8805925>.

275. Maisey N, Chau I, Cunningham D, et al. Multicenter randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3130-3136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118027>.

276. Pelzer U, Stieler J, Roll L, et al. Second-line therapy in refractory pancreatic cancer. results of a phase II study. *Onkologie* 2009;32:99-9102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19295247>.

277. Xiong HQ, Varadhachary GR, Blais JC, et al. Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer* 2008;113:2046-2052. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18756532>.

278. Pelzer U, Kubica K, Stieler J, et al. A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20suppl):4508. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=55&abstractID=34567.

279. Cartwright TH, Cohn A, Varkey JA, et al. Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:160-164. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773165>.

280. Saif MW. New developments in the treatment of pancreatic cancer. Highlights from the "44th ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA. May 30 - June 3, 2008. *JOP* 2008;9:391-397. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18648128>.

281. Philip PA, Mooney M, Jaffe D, et al. Consensus report of the national cancer institute clinical

trials planning meeting on pancreas cancer treatment. *J Clin Oncol* 2009;27:5660-5669. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858397>.

282. House MG, Choti MA. Palliative therapy for pancreatic/biliary cancer. *Surg Clin North Am* 2005;85:359-371. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15833477>.

283. Soderlund C, Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2006;63:986-995. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16733114>.

284. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625598>.

285. Maire F, Hammel P, Ponsot P, et al. Long-term outcome of biliary and duodenal stents in palliative treatment of patients with unresectable adenocarcinoma of the head of pancreas. *Am J Gastroenterol* 2006;101:735-742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635221>.

286. Jeurnink SM, Polinder S, Steyerberg EW, et al. Cost comparison of gastrojejunostomy versus duodenal stent placement for malignant gastric outlet obstruction. *J Gastroenterol* 2010;45:537-543. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20033227>.

287. Jeurnink SM, Steyerberg EW, Hof G, et al. Gastrojejunostomy versus stent placement in patients with malignant gastric outlet obstruction: a comparison in 95 patients. *J Surg Oncol* 2007;96:389-396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17474082>.

288. Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2007;7:18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17559659>.

289. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999;230:322-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10493479>.

290. Van Heek NT, De Castro SM, van Eijck CH, et al. The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. *Ann Surg* 2003;238:894-902; discussion 902-895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14631226>.

291. Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain

relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1092-1099. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14996778>.

292. Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, et al. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1993;217:447-455; discussion 456-447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683868>.

293. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:116-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418056>.

294. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005;54 Suppl 6:vi1-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951527>.

295. Sikkens EC, Cahen DL, Kuipers EJ, Bruno MJ. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:337-347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20510833>.

296. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26 Suppl 2:12-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323992>.

297. Lemaire E, O'Toole D, Sauvanet A, et al. Functional and morphological changes in the pancreatic remnant following pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastric anastomosis. *Br J Surg* 2000;87:434-438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10759738>.

298. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:484-490. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421425>.

299. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853587>.

300. Riess H, Pelzer U, Deuschinoff G, et al. A prospective, randomized trial of chemotherapy with or without the low molecular weight heparin (LMWH) enoxaparin in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (APC): Results of the CONKO 004 trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27(suppl):LBA4506. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=32978.

**NCCN Asia liaison:
EMD Scientific Communication Group**



Beijing:
16th Floor, Tong Guang Building, 12 Nong Zhan Nan Li, Chaoyang District,
Beijing 100125, China
Tel: 86-10-65389428/29/38 Fax: 86-10-65389047

Hong Kong:
Unit 4002B, 40th Floor, Metroplaza Tower 2, 223 Hing Fong Road, Kwai Fong, NT,
Hong Kong
Tel: 852-36901213 Fax: 852-36901219

Shanghai Office:
Room 2901~2903, Junling Plaza, 500 Chengdu Road (N), Huangpu District, Shanghai 200003
Tel: 86-21-63279901/02/03/05/06 Fax: 86-21-63279968

Taipei:
3F.-2, No.25, Sec. 4, Xinyi Rd., Da-an District,
Taipei City 106, TaiWan
Tel: 886-2-27050579 FAX: 886-2-27050879

北京:
北京市朝阳区农展南里12号通广大厦16层
电话: 86-10-65389428/29/38
传真: 86-10-65389047
邮编: 100125

香港:
香港新界葵芳兴芳路223号新都会广场第二座40楼4002B室
电话: 852-36901213
传真: 852-36901219

上海:
上海市黄浦区成都北路500号峻岭广场29楼2901~03室
电话: 86-21-63279901/02/03/05/06
传真: 86-21-63279968
邮编: 200003

台北:
台北市大安区106信义路4段25号3F.-2
电话: 886-2-27050579
传真: 886-2-27050879

Supported by unrestricted educational fund of Eli Lilly Trading (Shanghai) Co.,Ltd
This version for distribution in China only.