الفصل التاسع عشر

سرطان البنكرياس
Pancreatic Cancer

جوي كولمان و جين ماري كويفري

نقاط هامة

- الخامس من ناحية وفيات السرطان ومع ذلك هو التاسع من ناحية الانتشار.
- وجد أوليا في الدول الشرقية. وعوامل الخطورة المعروفة هي: استخدام الطباق والغذاء المحتوي على كمية مرتفعة من دهون الحيوانات والإشعاع المؤين العلاج الكيماوي والتعرض إلى ٢-نافثيل أمين والبنزين والجازولين. وهناك ارتباطات محتملة مع تعاطي الكحول وتناول القهوة والتهاب البنكرياس المزمن ومرض البول السكري وهي ارتباطات اقل وضوحاً.
- أربعة أجزاء: الرأس (متضمنة الناتئ الشصي) والرقبة والجسم والذيل. و٢/ ٣ من السرطانات تحدث في الرأس.
- الأعراض الأكثر شيوعا = يرقان (بسبب ضيق القناة الصفراوية المشتركة) وفقد الوزن (بسبب سوء الامتصاص نتيجة لفشل الوظيفة الإفرازية للبنكرياس) وبول سكري (متعلق بوظيفة البنكرياس كغدة صماء) وانسداد مخرج المعدة وألم بالبطن. واليرقان أكثر انتشارا عند المرضى ذوو الإصابة في رأس البنكرياس. والمرضى ذوي الإصابات التي تنشأ في جسم أو ذيل البنكرياس يأتون بألم في منطقة المعدة أو ألم بالظهر. وقد يأتي المريض أحيانا بعلامة ترواسوه أو علامة كورفوازير (الحوصلة الصفراوية محسوسة).
- التصريف الليمفاوي الأولي يتضمن العقد الليمفاوية البنكرياسية الاثنى عشرية والتي أعلى البنكرياس والبوابية والبنكرياسية الطحالية مع تضمين باب الكبد والعقد تحت البوابية وأسفل البوابية والبطنية والمساريقية العليا والمناطق التي بجوار الأورطى في حالات الورم المتقدم.

• أكثر الأنواع انتشاراً هو من مصدر قنوي. والسرطانات الكيسية الغدية والسرطانات داخل القنوية والأورام الحليمية الصلبة والكيسية يكون لها مسار كثير الإيلام. وسرطانات الخلايا العنيبية وأورام الخلايا العملاقة تكون عنيفة ولها مقاومة ضعيفة. و ٥٪ تكون أورام في الجزء من البنكرياس المسئول عن وظيفته كغدة صماء وهذه الأورام تكون نادرة وبطيئة النمو ولها تاريخ طبيعي طويل.

• ٧٠٪ – ١٠٠٪ تحتوي على الصبغي k-ras. وطفرة P53 تكون موجودة عند حوالي ٥٠٪.

• الانتشارات إلى الغشاء البريتوني والكبد هي الأكثر انتشاراً. والرئة هي الموقع الأكثر انتشارا خارج البطن.

إجراءات التشخيص

Work up

• الهدف الأساسي من إجراءات التشخيص هو تحديد قابلية الورم للاستئصال ومعرفة التشخيص الهستولوجي وإعادة إقامة مسار القنوات الصفراوية. وتوجد مناهج تشخيص متعددة.

• التاريخ المرضي والفحص الطبي ومنظار القناة الهضمية العليا والأشعة المقطعية وفحص الموجات فوق الصوتية وتصوير القنوات المرارية والبنكرياسية بالمنظار المرتجع ومنظار البطن والعينة تحت إرشاد الأشعة المقطعية.

• الأبحاث المعملية: صورة دم – CEA – CA19-9 – جلوكوز – أميليز – ليبيز – بيليروبين – ألكالين فوسفاتيز – لاكتات ديهيدروجينيز – وظائف كبد.

• منظار القناة الهضمية العليا له قيمة عالية جدا مع تركيب دعامة للقنوات الصفراوية. ويمكن أيضاً عمل فحص موجات فوق صوتية منظاري.

تصنيف المراحل Staging

الورم الأولي Primary tumor

TX: الورم الأولي لا يمكن تقييمه.

TO: لا يوجد دليل على وجود ورم أولي.

Tis: ورم موضعي.

T1: ورم محدود في البنكرياس – ٢ سم أو أقل في بعده الأكبر.

T2: ورم محدود في البنكرياس – أكبر من ٢ سم في بعده الأكبر.

T3: ورم يمتد خارج البنكرياس ولكن بدون تضمين للمحور البطني أو الشريان المساريقي العلوي.

T4: ورم يتضمن المحور البطني أو الشريان المساريقي العلوي (ورم أولي غير قابل للاستئصال).

العقد الليمفاوية في المنطقة Regional lymph nodes

NX: لا يوجد انتشار إلى العقد الليمفاوية في المنطقة يمكن تقييمه.

NO: لا يوجد انتشار إلى العقد الليمفاوية في المنطقة.

N1: الانتشار إلى عقدة ليمفاوية واحدة.

الانتشار البعيد

MX: الانتشار البعيد لا يمكن تقييمه.

MO: لا يوجد انتشار بعيد.

M1: وجود انتشار بعيد.

مجموعات المراحل Stage grouping	المقاومة
0: TisNOMO	١١ شهر بدون علاج كيماوي مع إشعاعي بعد الجراحة و٢١ شهرًا مع العلاج الإشعاعي مع العلاج الكيماوي بعد الجراحة.
IA: T1NOMO	
IB: T2NOMO	
IIA: T3NOMO	
IIB: T1-2N1MO	
III: T4 و أي N و MO	٤- ٦ شهور مع عمل توسيع فقط و ١٠ شهور مع العلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي.
IV: أي T وأي N وأي M1.	أقل من ٦ شهور

هذه التقسيمات مستخدمة بإذن من اللجنة الأمريكية للسرطان (AJCC) – شيكاغو. والمصدر الأصلي لهذه المادة هو دليل تصنيف مراحل السرطان للجنة الأمريكية للسرطان – الطبعة السادسة المنشورة بواسطة سبرنجر فيرياج بنيويورك www.springeronline.com.

- من أجل أغراض عملية تقسم الأورام عامة إلى: قابلة للاستئصال (المرحلة الأولى والثانية) وغير قابلة للاستئصال (المرحلة الثالثة) ومنتشرة (المرحلة الرابعة).
- تعريف القابلية للاستئصال يختلف حسب المؤسسة ولكنه عامة يتضمن عدم الانتشار إلى الشريان البطني أو الشريان المساريقي العلوي وبقاء الوريد البابي والوريد المساريقي العلوي مفتوحين. وتضمين الوريد الطحالي لا يعني بالضرورة أن الورم غير قابل للاستئصال.

توصيات العلاج Treatment recommendations

المرحلة	العلاج الموصى به
ورم قابل للاستئصال (٥ – ٣٠٪ من المرضى)	استئصال البنكرياس والاثنى عشر. الوفيات أقل من ٥٪ عندما يتم إجراء الجراحة بواسطة جراحين خبراء. والاستئصال المحافظ على بوابة المعدة يحسن وظيفة القناة الهضمية ويبدو أنه لا يقلل الكفاءة. وسرطانات جسم وذيل البنكرياس (عندما تكون قابلة للاستئصال) يجب أن يكون لها استئصال بعيد للبنكرياس مع استئصال تام للطحال. التوصيات عن العلاج المساعد عليها اختلاف في الرأي. معظم الآراء توصي بالعلاج الإشعاعي مع العلاج الكيماوي المصاحب بعد الجراحة (المعتمد على ٥-فلورويوراسيل) +/ - علاج كيماوي إضافي عندما يكون ذلك ممكنا (معتمد على جيمسيتابين) ومع ذلك يوصي البعض بالعلاج الكيماوي وحده بعد الجراحة والبعض يوصي بعدم استخدام علاج بعد الجراحة (انظر الدراسات). ضع في الاعتبار التجارب الإكلينيكية. بسبب المضاعفات بعد الجراحة لا يستقبل ٢٥٪ من المرضى العلاج المراد بعد الجراحة. وأكثر العوامل الكيماوية استخداما من حيث التاريخ ٥-فلورويوراسيل (٢٥٠ مجم / متر مربع / يوم) ولكن العوامل الأخرى هي تحت البحث متضمنة: جيمسيتابين وكابيسيتابين وتارسيفا وتاكسول وسيسبلاتين مفردة أو متحدة. وجيمسيتابين وحده أو بالاتحاد مع عامل آخر قد يعتبر كبديل للعلاج الكيماوي مع الإشعاعي ولكن جيمسيتابين يجب أن يعطى عن طريق

	التسريب البطيء أثناء العلاج الإشعاعي فيما عدا في البروتوكول بسبب زيادة التسمم. مناطق مفتوحة من أجل الرؤية تتضمن: ١- IORT والجراحة الإشعاعية والمعالجة الكثبية من أجل تجزئ الجرعة. ٢- العلاج الإشعاعي مع العلاج الكيماوي قبل الجراحة من أجل تقليل تسمم العلاج وزيادة احتمالية الهوامش السلبية وتقليل خطورة تكوين بذور داخل الورم والتأكد من أن المضاعفات الجراحية لا تحتاج إلى علاج. ٣- دور ٥-فلورويوراسيل أو جيمسيتابين ثم جرعة من العلاج الإشعاعي مع العلاج الكيماوي. ٤- يفضل عمل إشعاع وقائي للكبد بسبب المعدل العالي لفشل الكبد. وهذا تمت دراسته واختباره بواسطة المنظمة الأوربية لأبحاث وعلاج السرطان عند المرضى ذوي الإصابات غير القابلة للاستئصال الذين أظهروا ١٣٪ كمعدل لفشل الكبد (أقل من المعدلات التاريخية). التجارب الأخرى للمنظمة الأوربية لأبحاث وعلاج السرطان هي في الانتظار. ٥- المحسسات الإشعاعية والواقيات الإشعاعية ويوتريوم ٩٠ تمت دراستها أيضاً.
ورم غير قابل للاستئصال	التجارب الإكلينيكية مفضلة. والخيارات الأخرى تتضمن العلاج الإشعاعي والعلاج الكيماوي الصاحب + / - العلاج الكيماوي المساعد كما بالأعلى أو استخدام جيمسيتابين وحده أو بالاتحاد مع عامل آخر بدون العلاج الإشعاعي. التلطيف باستخدام دعامات أو الممرات الجراحية. العلاج الإشعاعي مع العلاج الكيماوي قبل الجراحة يستخدم بشكل غير متكرر في محاولة لجعل الورم قابل للاستئصال. وهو موضوع تعاون مؤسسات متعددة.
ورم منتشر	العلاج التلطيفي باستخدام دعامات والتوسيع الجراحي والعلاج الكيماوي والعلاج الإشعاعي والرعاية الدعمية أو اتحاد نوعين من العلاجات السابقة. ومعظم الدراسات العشوائية فضلت استخدام جيمسيتابين عن استخدام ٥-فلورويوراسيل

	في العلاج الكيماوي. واحصار العصب الفؤادي هو الطريقة الفعالة من أجل علاج الألم الموضعي.
الجزء الذي يعمل كغدة صماء	العلاج جراحي. والعلاج الكيماوي بالنسبة للورم غير القابل للاستئصال والورم المنتشر. وتأثيرات العلاج الإشعاعي غير معروفة بالرغم من وجود استجابة لحالات فردية.

الدراسات
Studies

ورم قابل للاستئصال

- **GITSG 91-73 (Arch Surg, 1985)**: ٤٣ مريضًا يعانون من سرطان في البنكرياس قابل للاستئصال تم علاجهم عشوائياً باستخدام الجراحة ثم العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة (٤٠ جراي مقسمة) مع العلاج الكيماوي ٥-فلورويوراسيل المصاحب مقابل الجراحة وحدها. استخدام العلاج المتعدد زاد من المقاومة الكلية (٤٣ مقابل ١٨٪ عند عامين و ١٤٪ مقابل ٥٪ عند ٥ سنوات).
  - التحديث (١٩٨٧): ٣٠ مريضًا إضافيين تم علاجهم عشوائياً في مجموعة العلاج المساعد. كانت المقاومة الكلية لمدة عامين ٤٦٪.
  - بالرغم من أنه يعلم بواسطة الكثيرين على أنه العلاج التقليدي الذهبي إلا أن قليلا من أطباء علاج الأورام يستخدمون المنهج المقسم.
- **EORTC 40891 (Ann Surg, 1999)**: ٢١٨ مريضًا يعانون من ورم في البنكرياس قابل للاستئصال أو ورم حول فتحة القناة المرارية تم علاجهم باستئصال الورم ثم عشوائياً باستخدام العلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي (٤٠ جراي مقسمة) مقابل الملاحظة. لم يكن هناك اختلاف في المقاومة الخالية من المرض أو المقاومة الكلية لمدة عامين.
  - الكثيرون يعتبرون هذه الدراسة غير دقيقة حيث إنه فقط ١١٩ مريضًا كان عندهم سرطان في البنكرياس ولم يتم إعطاء علاج مستمر والدراسة تضمنت مرضى ذوي هوامش إيجابية بدون التخطيط. وهناك نقطة أخرى ذات أهمية وهي نقص جودة العلاج الإشعاعي في هذه التجربة.

• **ESPAC-1 (Lancet, 2001)**: ٥٤١ مريضًا يعانون من سرطان البنكرياس أو سرطان فتحة القناة المرارية تم علاجهم بالجراحة ولم يتم علاج جميع المرضى عشوائياً. وأذرع العلاج كانت: العلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي (٤٠ جراي مقسمة و ٥-فلورويوراسيل) +/- العلاج الكيماوي مساعد والعلاج الكيماوي مساعد وحده والملاحظة فقط. وتم النظر إلى المرضى المعالجين عشوائياً مقابل المرضى غير المعالجين عشوائياً. وبالنسبة لجميع المرضى: الذين استقبلوا العلاج الكيماوي تحسنت عندهم المقاومة المتوسطة بشكل ملحوظ (١٩,٧ مقابل ١٤ شهرًا). وبالنسبة للمرضى المعالجين عشوائياً فقط: العلاج الكيماوي لم يكن له تأثير على المقاومة المتوسطة (١٧,٤ مقابل ١٥,٩). وبالنسبة لجميع المرضى والمرضى المعالجين عشوائياً فقط لم يكن للعلاج الإشعاعي مع العلاج الكيماوي تأثير على المقاومة المتوسطة (١٥ شهرًا بالنسبة للعلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي مقابل ١٧ شهرًا بالنسبة لعدم استخدام العلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي).

• **Final results (NEll'IV 2004)**: ٢٨٩ مريضًا من الذين تم علاجهم عشوائياً في الدراسة السابقة. متوسط المتابعة ٤٧ شهرًا. المؤلفون استنتجوا أن العلاج الكيماوي كان ذا فائدة عن العلاج الإشعاعي مع العلاج الكيماوي. والمقاومة لمدة ٥ سنوات كانت ٢٠٪ بالنسبة لأذرع العلاج الكيماوي ١٠٪ في ذراعي العلاج الإشعاعي. وبيانات ١٢٨ مريضًا بالنسبة العلاج الإشعاعي كانت متاحة فقط منهم فقط ٩٠ مريضًا استقبلوا ٤٠ جراي. لا يوجد ضمان للجودة بالنسبة للعلاج الإشعاعي.

• **RTOG 9704**: مرضى يعانون من سرطان في البنكرياس قابل للاستئصال تم علاجهم عشوائياً باستخدام جيمسيتابين ثم العلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي المصاحب (٥-فلورويوراسيل) ثم جيمسيتابين المساعد مقابل ٥-فلورويوراسيل ثم العلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي مع ٥-فلورويوراسيل ثم ٥-فلورويوراسيل. النتائج في الانتظار.

غير قابل للاستئصال

• **GITSG (Cal1cel; 1981)**: ١٩٤ مريضًا يعانون من سرطان في البنكرياس غير قابل للاستئصال تم علاجهم عشوائياً بالعلاج الإشعاعي خارجي الحزمة مقسم الجرعة (٤٠ جراي) مع جرعة كبيرة مصاحبة من ٥-فلورويوراسيل مقابل العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة مقسم الجرعة (٦٠ جراي) مع جرعة كبيرة مصاحبة من ٥-فلورويوراسيل مقابل العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة (٦٠ جراي) وحده. كلا ذراعي العلاج الكيماوي

المصاحب أديا إلى إطالة المقاومة المتوسطة مقابل العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة وحده (٤٢,٢ أسبوعًا و٤٠,٣ أسبوعًا و ٢٢,٩ أسبوعًا حسب الترتيب).

• **RTOG 9812**: مرضى يعانون سرطان في البنكرياس غير قابل للاستئصال. دراسة للمرحلة الثانية على العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة ٥٠,٤ جراي وباكليتاكسيل الأسبوعي. وتمت إعادة تصنيف جميع المرضى بعد ٦ أسابيع من استكمال العلاج الكيماوي والإشعاعي. إذا كان هناك انكماش ملحوظ تمت محاولة للاستئصال. والمقاومة المتوسطة كانت ١١,٢ شهرًا والمقاومة الكلية لمدة سنة كانت ٤٣٪ والمقاومة الكلية لمدة سنتين كانت ١٣٪. ودرجة التسمم الثالثة كانت ٤٠٪ والرابعة ٥٪ وحالة وفاة واحدة بسبب العلاج.

• **Tempero (JCO, 2003)**: ٩٢ مريضًا يعانون من سرطانة غدية في البنكرياس متقدمة موضعيا تم علاجهم عشوائياً باستخدام ٢٢٠٠ مجم / متر مربع جيمسيتابين في فترة ٣٠ دقيقة أو ١٥٠٠ مجم/ متر مربع في فترة ١٥٠ دقيقة في الأيام ١ و ٨ و ١٥. والتسريب البطيء أدى إلى زيادة المقاومة المتوسطة (٥ مقابل ٨ شهور) وقلل التسمم.

تقنيات العلاج الإشعاعي
RT Techniques

التمثيل وتصميم المجال Simulation and field design

• عالج الورم ومجموعات العقد الليمفاوية التي في خطر نتيجة للأشعة قبل وبعد الجراحة وأيضاً التي يتم اكتشافها أثناء الجراحة. والتخطيط ثلاثي الأبعاد يكون ضروريا من أجل الوصول إلى توزيع مثالي للجرعة وتقليل الجرعة إلى الكبد والكليتين والأمعاء الدقيقة والحبل الشوكي.

• ضع المريض في الوضع راقداً على الظهر مع الذراعين لأعلى مع استخدام صبغة عن طريق الفم. واستخدم صبغة جاستروجرافين وليس الباريوم إذا كان هناك تخطيط لعمل أشعة مقطعية خلال يومين. وقم بإعطاء صبغة بالفم أو استخدم الأشعة المقطعية من أجل توضيح الكليتين.

• خطوط البنكرياس عند الفقرة القطنية الأولى والثانية. ومحور البطن عند الفقرة الصدرية رقم ١٢.

• الإصابات التي عند رأس البنكرياس: عالج العقد الليمفاوية التي بين البنكرياس والاثنى عشر والتي أعلى البنكرياس والعقد البطنية وبوابة الكبد وفص الاثنى عشر كله والورم مع هامش ٢- ٣ سم.

• بالنسبة لأورام جسم وذيل البنكرياس: عالج العقد الليمفاوية التي بين البنكرياس والاثنى عشر وبوابة الكبد والعقد التي أعلى البنكرياس من ناحية الخارج والعقد التي عند بوابة البنكرياس والورم الكلي مع هامش ٢ – ٣ سم. وبوابة الكبد ومكان الاثنى عشر لا تحتاج إلى تغطية بالعلاج.

• عموما: يتم علاج المرضى باستخدام تصميم ٣ أو ٤ مجالات- أمامي خلفي (٥٠ – ٨٠٪ من الجرعة) ومجالين جانبيين أو بعيداً قليلاً عن المحور مجال مائل علوي / سفلي (٢٠٪ من الجرعة) +/- مجال خلفي. ومجالات البروتونات عالية الطاقة (١٨ م.ف مثلا) تكون مفيدة وخاصة بالنسبة للمجالات الجانبية والمائلة.

• عموما: بالنسبة لأورام رأس البنكرياس المعالج بالمجالات الأمامية الخلفية / الخلفية الأمامية: الحافة العليا = الفقرة الصدرية رقم ١٠ / رقم ١١ – الحافة السفلى = الفقرة القطنية الثالثة / الرابعة – الحافة اليسرى = ٢ سم إلى اليسار من حافة جسم الفقرات أو ٢ سم من الورم – الحافة اليمنى = موقع الاثنى عشر قبل الجراحة. وفي المجالات الجانبية: الهامش الأمامي = ١,٥ – ٢ سم بعد الورم المرئي (تأكد من تضمين الاثنى عشر) – الهامش الخلفي = حصر الحبل الشوكي وتغطية ١,٥ - ٢ سم من جسم الفقرات.

• التنظير التألقي يكون مفيدا في وقت التمثيل أو التأكيد لتقييم حركة الأعضاء أثناء التنفس والتي قد يكون لها تأثير على موقع الحجم المستهدف والكليتين.

• التركيز على الورم المرئي + ٢ سم هامش بمقدار ٤٥ جراي.

وصفات الجرعة Dose prescriptions

• عالج بمقدار ٤,٥٠ جراي بـ ١,٨ جراي / جزء مع التركيز عند ٤٥ جراي.

• التجارب تتم مع التجزئ العالي والمعالجة الكثبية والعلاج الإشعاعي IORT والجراحة الإشعاعية والطرق الأخرى لتنظيم الجرعة.

حدود الجرعة Dose limitations

• الجرعات التي تصل إلى ٥٠ جراي يتم تحملها في أحجام صغيرة للمعدة والأمعاء. والآثار الجانبية المتأخرة الأكثر انتشارا هي تقرح الغشاء المخاطي والنزيف. الاختراق يكون نادراً.

• حدود مكافئ كلية واحدة على الأقل يكون أقل من ٢٠ جراي.

• حدود الكبد كله تكون أقل من ٢٠ جراي و٧٠٪ من الكبد إلى أقل من ٣٠ جراي من أجل الوقاية من الالتهاب الكبدي الناتج عن الإشعاع. والأحجام الصغيرة من الكبد يمكن علاجها بجرعات عالية.

المضاعفات

Complications

- الأنسجة الطبيعية المهمة تتضمن الكبد والأمعاء الدقيقة والمعدة والحبل الشوكي والكلية.
- لأن البنكرياس هو غدة صماء وغدة قنوية في نفس الوقت فإن إفرازه يمكن أن ينخفض بشكل حاد أو بشكل مزمن بعد العلاج. والمتابعة الكافية لمرض البول السكري تكون مهمة في العلاج وأيضاً الإمداد بالإنزيمات البنكرياسية إذا كان الإفراز غير كافٍ.
- حادة: غثيان وتقيؤ (استخدم مضادات التقيؤ ومثبطات مضخة البروتونات ومحصرات H2) – إسهال وهو أقل شيوعا – إذا حدث يرقان خلال العلاج الإشعاعي أو بعد العلاج يجب وضع التهاب القنوات المرارية في الاعتبار كسبب محتمل.
- متأخرة: الآثار الجانبية الممكنة تتضمن: تكوين ضيق أو انسداد أو خرق للقناة الهضمية. والآثار الجانبية في الحبل الشوكي والكلية والكبد يجب أن لا تحدث إذا تم اتباع تعليمات تحمل الأنسجة الطبيعية.

المتابعة

Follow up

- التاريخ المرضي والفحص الطبي والأبحاث المعملية والأشعة المقطعية على البطن كل شهرين من أجل تقييم احتمالية انتكاس المرض أو تطوره.

المراجع

Abrams R (2001). Primary Malignancies of the Pancreas, Periampullary Region and Hepatobiliary Tract – Considerations for the Radiation Oncologist (#310). Presented at the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology Annual Meeting, San Francisco, CA.

American Society of Therapeutic Radiology and Oncology. Active Protocols. http://www.rtog.org/members/protocols/97-04/97-04.pdf and http://www.rtog.org/members/protocols/98-12/98-12.pdf. Accessed February, 2005.

Crane CH, Evans DB, Wolff RA, Abbruzzese JL, Pisters PWT, Janjan NA. The Pancreas. In: Cox JD, Ang KK, editors. Radiation oncology: rationale, technique, results. 8th ed. St. Louis: Mosby; 2003. pp. 465–480.

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.

Kalser M, Ellenberg S. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg. 1985 Aug;120(8):899–903. Erratum in: Arch Surg 1986 Sep;121(9):1045.

Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud 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 Dec;230(6):776–782; discussion 782–784.

Lillis-Hearne P. Cancer of the Pancreas. In: Leibel SA, Phillips TL, editors. Textbook of radiation oncology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2004. pp. 837–856.

Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer. 1981 Oct 15;48(8): 1705–1710.

NCCN Physician Guidelines. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pancreatic.pdf and http://nccn.org/about/news/newsinfo.asp?NewsID=70. Accessed May 7, 2006.

Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. Lancet. 2001 Nov 10;358(9293):1576–1585.

Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. MW; European Study Group for Pancreatic CancerA randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med. 2004 Mar 18;350(12):1200–1210. Erratum in: N Engl J Med. 2004 Aug 12;351(7):726.

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 Sep 15;21(18):3402–3408. Epub 2003 Jul 28.