

替吉奥联合放疗治疗晚期胰腺癌的疗效及安全性Meta分析

李春静¹, 王子方², 贾慧娟², 付文胜^{3*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南

³青岛大学附属青岛市海慈医院(青岛市中医医院)肿瘤科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年4月28日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月31日

摘要

背景与目的: 替吉奥联合放疗治疗晚期胰腺癌的临床疗效及安全性尚不清楚。这项研究的目的是评估替吉奥联合放疗治疗晚期胰腺癌的疗效和安全性。方法: 从建库开始到2024年10月2日, 我们检索了3个中文数据库(中国知网、万方数据库、中国生物医学文献库)和4个英文数据库(PubMed、Embase、Cochrane、Web of Science)。干预组采用替吉奥联合放疗治疗, 对照组采用单纯放疗治疗。主要结果为客观缓解率、1年生存率和2年生存率。次要结果是骨髓抑制、消化道反应、白细胞减少、血小板减少、贫血和肝脏损害的频率。结果: 共纳入了十一项研究, 涉及671名患者。替吉奥联合放疗增加了单纯放疗患者的客观缓解率($Z = 5.20$, $OR = 2.58$, 95% CI: 1.81~3.70, $P < 0.05$)、1年生存率($Z = 3.92$, $OR = 2.16$, 95% CI: 1.47~3.18, $P < 0.05$)和2年生存率($Z = 2.86$, $OR = 3.36$, 95% CI: 1.46~7.70, $P < 0.05$), 也增加了骨髓抑制率($Z = 2.44$, $OR = 2.38$, 95% CI: 1.19~4.78, $P < 0.05$)和白细胞减少率($Z = 4.39$, $OR = 3.30$, 95% CI: 1.94~5.63, $P < 0.001$)。结论: 替吉奥和放射治疗改善了患者的临床疗效, 但也增加了骨髓抑制率和白细胞减少的发生率, 但无严重不良反应, 可以通过综合治疗缓解。

关键词

胰腺癌, 放疗, 替吉奥, S-1

Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Tegafur Combined with Radiotherapy in the Treatment of Advanced Pancreatic Cancer

Chunjing Li¹, Zifang Wang², Huijuan Jia², Wensheng Fu^{3*}

¹Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong

*通讯作者。

文章引用: 李春静, 王子方, 贾慧娟, 付文胜. 替吉奥联合放疗治疗晚期胰腺癌的疗效及安全性 Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2827-2842. DOI: 10.12677/acm.2025.1551684

³Department of Oncology, Qingdao Haici Hospital Affiliated to Qingdao University (Qingdao Hospital of Traditional Chinese Medicine), Qingdao Shandong

Received: Apr. 28th, 2025; accepted: May 21st, 2025; published: May 31st, 2025

Abstract

Background and Purpose: The efficacy and safety of S-1 combined with radiotherapy in the treatment of advanced pancreatic cancer remain unclear. The purpose of this study is to evaluate the efficacy and safety of S-1 combined with radiotherapy for advanced pancreatic cancer. **Methods:** We systematically searched three Chinese databases: CNKI, WANFANG Data, CBM, and four English databases: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, from foundation to 2024 October 2. The intervention was Tegafur plus radiotherapy for the experimental group and radiotherapy alone for the control group. The primary outcomes were objective response rate, 1-year survival rate and 2-year survival rate. Secondary outcomes were the frequency of myelosuppression, gastrointestinal reactions, leukopenia, thrombocytopenia, anemia, and liver damage. **Results:** Eleven studies involving 671 patients were included. Tegafur combined with radiotherapy increased the objective response rate ($Z = 5.20$, $OR = 2.58$, 95% CI: 1.81~3.70, $P < 0.05$), 1-year survival rate ($Z = 3.92$, $OR = 2.16$, 95% CI: 1.47~3.18, $P < 0.05$) and 2-year survival rate ($Z = 2.86$, $OR = 3.36$, 95% CI: 1.46~7.70, $P < 0.05$) of patients treated with radiotherapy alone. It also increased the rate of myelosuppression ($Z = 2.44$, $OR = 2.38$, 95% CI: 1.19~4.78, $P < 0.05$) and the rate of leukopenia ($Z = 4.39$, $OR = 3.30$, 95% CI: 1.94~5.63, $P < 0.001$). **Conclusions:** Tegafur and radiotherapy have improved the clinical efficacy of patients, but they have also increased the rate of bone marrow suppression and the incidence of leukopenia. However, there are no serious adverse reactions, which can be alleviated through comprehensive treatment.

Keywords

Pancreatic Cancer, Radiotherapy, Tegafur, S-1

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胰腺癌因其极高的恶性程度和较低的生存率而被称为“癌症之王”[1]。最新的流行病学数据显示,胰腺癌其预后极差,新发病例数与死亡病例数几乎相等[2]。其主要原因在于胰腺癌起病隐蔽,发展迅速,且大多数患者在确诊时已处于晚期阶段,失去了手术治疗的机会[3]。目前,局部晚期不可切除的胰腺癌治疗主要是以化疗为主导,辅以放疗、介入治疗和姑息性治疗的综合治疗模式[4]。其中,放疗作为治疗晚期胰腺癌的手段之一,仅能作为局部治疗,难以应对肿瘤的复发和转移问题[5]。相比之下,全身化疗能够在一定程度上抑制肿瘤细胞的转移与扩散,减缓肿瘤生长。

有研究表明,多药联合化疗相较于单一药物治疗可能会增加不良反应[6],因此临床医生往往更倾向于使用单一化疗药物而非联合方案。然而,目前缺乏高质量的证据来支持这一观点。在单药治疗中,替吉奥和吉西他滨均被广泛应用于胰腺癌的一线化疗[7]。值得注意的是,研究显示替吉奥的疗效并不亚于吉西他滨[8],并且其具有毒副作用低、血药浓度较高、给药途径方便,因此在胰腺癌治疗中的应用日益受到关注[9][10]。近期的临床研究表明,放化疗联合治疗已成为晚期胰腺癌治疗的一个热点方案[11]。但

是对于替吉奥和放疗联合对比单纯放疗的临床疗效是否获益以及毒副反应是否增加,并没有得出明确的结论。因此,我们对相关研究进行 Meta 分析,系统评价替吉奥联合放疗治疗晚期胰腺癌的临床效果,为临床上的晚期胰腺癌选择治疗方案提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 检索策略

利用计算机系统查询了 7 个数据库,包括中文数据库中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方数据库(Wanfang data)、中国生物医学文献服务系统(Chinese Biomedical Literature Database, CBM),以及英文数据库 Pubmed、Embase、Cochrane、Web of Science 等,检索的时间范围是从数据库建立初期至 2024 年 10 月 2 日。中文检索词则为“胰腺癌”“放疗”“替吉奥”;英文检索词则为“Radiotherapy”“Tegafur”“S-1”“Pancreatic cancer”。

2.2. 纳入与排除标准

2.2.1. 纳入标准

① 经放射学或病理学确诊为不可手术切除的局部或转移性胰腺癌的患者,并且根据多学科讨论的结果,均不适合手术治疗;② 研究设计包括随机对照试验、回顾性病例对照和队列研究;③ 语言限定为中文或英文;④ 对年龄、性别或种族没有限制;⑤ 试验组接受替吉奥联合全身放疗和同步放化疗,对照组仅接受放疗。

2.2.2. 排除标准

① 非晚期胰腺癌患者的文献;② 非同步放化疗的文献;③ 综述文章、会议摘要、动物实验及原创研究的系统评价文献;④ 没有提供主要和次要结局指标或无法获取全文文献。

2.3. 文献筛选与数据提取

使用 EndNote X9 管理研究记录。所有文献首先由两位独立的研究者分别审阅标题和摘要,并进行交叉验证。对于符合初步纳入标准的文献,将进一步阅读全文内容。在筛选过程中,任何意见不一致的地方将会集体讨论解决,必要时可由第三位研究员协助做出最终决定。使用预先制定的数据提取表单,收集的信息包括第一作者姓名、出版年份、实验组和对照组的样本数量、治疗方案、文献类型、客观缓解率、一年生存率、两年生存率以及不良反应的发生率等。

结局指标分为两大类:主要结局的有效性和次要结局的安全性。主要结局的有效性指标包括:① 客观缓解率(Objective response rate, ORR),此指标根据实体瘤疗效评估的标准,分为完全缓解(Complete response, CR)、部分缓解(Partial response, PR)、疾病稳定(Stable disease, SD)和疾病进展(Progressive disease, PD)四个等级,其中 ORR 为 CR 和 PR 的比例之和;② 一年生存率;③ 两年生存率。安全性指标主要关注化疗后出现的 3 级或 4 级不良事件(Adverse events, AEs)的发生频率,如骨髓抑制、消化道反应、血小板减少、细胞减少、贫血以及肝损害情况。

2.4. 文献质量评价

本研究采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)评估文献质量。NOS 使用一种半定量的星级系统来评价偏倚风险,该量表包含三个主要方面:参与者的选择、研究组间的可比性以及结果的评估。整个量表共有 8 个项目,总分最高为 9 分。评分低于 4 分的研究被视为低质量,而得分在 7 分及以上的研究则被认为是高质量的。

2.5. 统计学处理

异质性检验与数据分析通过 STATA 11 软件用 I^2 统计量和 Q 检验进行异质性检测。如果 $P \geq 0.10$ 且 $I^2 \leq 50\%$, 表明研究结果之间没有显著的统计学异质性, 此时将采用固定效应模型进行 Meta 分析; 反之, 如果 $P < 0.10$ 且 $I^2 > 50\%$, 则认为研究间存在统计学异质性, 将采用随机效应模型进行 Meta 分析。设定检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2.6. 敏感性分析

通过逐篇文献排除的方法来进行敏感性分析, 如果移除某篇文献导致汇总结果发生显著变化, 则表明结果可能存在不稳定性。使用 Stata 11 软件进行 Egger's 检验以评估发表偏倚, 如果 $P < 0.05$, 则认为存在发表偏倚。使用 Stata 11 软件进行 Bigger's 检验。

3. 结果

3.1. 检索结果

通过查询相关数据库, 共筛选 1663 篇文献。去除 387 篇重复文献后, 初步审查剩余文献的标题和摘要, 排除了 1259 篇相关的文献。随后详细全文审查评估剩下的 17 篇文献, 最终确定 11 篇文献[12]-[22]符合纳入标准(图 1)。

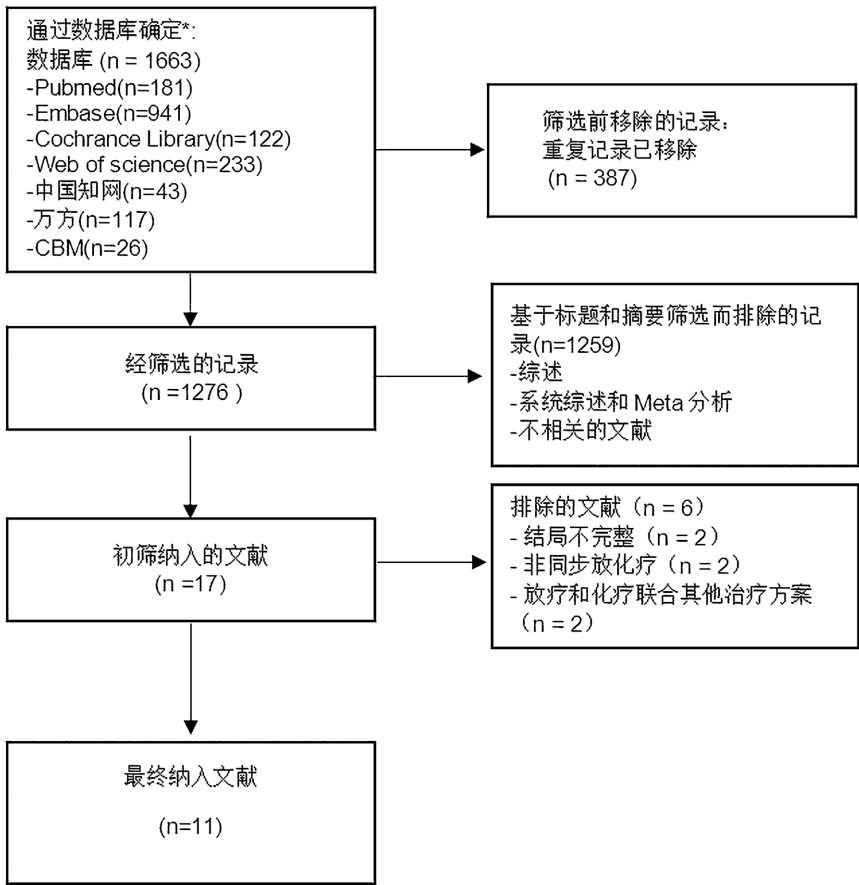


Figure 1. Literature screening flowchart
图 1. 文献筛选流程图

本纳入 11 篇文献均为中文文献，所有研究均在中国进行，共涉及 671 名患者。这些研究对比了替吉奥联合放疗与单独放疗的效果，其中 3 篇为回顾性研究，8 篇为随机对照研究。采用的放疗方式包括 4 篇[12]-[14] [21]三维适形放疗、4 篇立体定向体放疗[15] [18]-[20]、2 篇[17] [22]调强放疗和 1 篇[16]后程超分割放疗。纳入文献的基本信息及质量评估结果详见表 1。

Table 1. The basic characteristics of included literature
表 1. 纳入文献的基本特征

研究者	发表年份(年)	n		文献类型	干预措施		观察指标	NOS
		联合组 A	对照组 B		联合组	对照组		
邵云燕等[12]	2011	32	31	随机	(A)替吉奥(80 mgbid21d) + (B)	(B) RT(3DCRT 50~60 Gy/25-30#/5-6w)	①②③⑥ ⑦⑧⑨	7
李永强等[13]	2012	23	23	随机	(A)替吉奥(80 mgbid21d) + (B)	(B) RT(3DCRT 50~60 Gy/25-30#/5-6w)	②③	9
张松等[14]	2012	24	24	随机	(A)替吉奥(40 mgbid21d) + (B)	(B) RT(3DCRT 54 Gy/18#/3-4w)	①④⑤	5
朱奇等[15]	2014	23	22	回顾	(A)替吉奥(40 mgbid21d) + (B)	(B) RT(GammaKnife 36~49 Gy/9-12#/2-3w)	①②④⑤	6
牛东升等[16]	2015	27	27	随机	(A)替吉奥(60 mgbid21d) + (B)	(B) RT(LCAFS 60~70 Gy/40-50#/4-5w)	①④	6
夏校春等[17]	2015	50	57	回顾	(A)替吉奥(60 mgbid21d) + (B)	(B) RT(IMRT 46~50.4 Gy/25-26#/5-6w)	①②③⑥ ⑦⑧⑨	7
周艳等[18]	2015	41	42	随机	(A)替吉奥 + (B)	(B) RT(SBRT)	①	7
陈坚等[19]	2016	41	42	随机	(A)替吉奥(20 mgbid21d) + (B)	(B) RT(SBRT)	①②⑤⑥ ⑦⑧⑨	6
汪金锋等[20]	2016	31	31	随机	(A)替吉奥(40 mgbid21d) + (B)	(B) RT(SBRT 300~400 Gy/10-12#/2-3w)	①②④	6
王兴丹等[21]	2017	19	19	随机	(A)替吉奥(80 mgbid21d) + (B)	(B) RT(3DCRT 50~60 Gy/25-30#/5-6w)	①②⑤ ⑥⑦⑧	8
程国华[22]	2019	21	21	回顾	(A)替吉奥(40 mgbid21d) + (B)	(B) RT(IMRT 45~55 Gy/22-28#/4-6w)	①⑥⑦ ⑧⑨	6

注：① 客观缓解率；② 1 年生存率；③ 2 年生存率；④ 骨髓抑制率；⑤ 消化道反应率；⑥ 白细胞减少率；⑦ 血小板减少率；⑧ 贫血发生率；⑨ 肝功能损害发生率；⑩ NOS (纽卡斯尔-渥太华量表)：使用半定量星级系统评价偏倚风险，包含参与者的选择、研究组间的可比性以及结果的评估三个主要方面，共 8 个项目，总分最高为 9 分。评分低于 4 分的研究被视为低质量，得分在 7 分及以上的研究则被认为是高质量的；3DCRT：三维适形放疗；LCAFS：后程加速分割立体定向放疗；IMRT：调强放射治疗；SBRT：立体定向体部放疗。

3.2. Meta 分析结果

3.2.1. 客观缓解率

纳入的 10 项[12] [14]-[22]研究报道了胰腺癌患者的客观缓解率。Meta 结果显示，此指标不存在实质异质性($P = 0.856$, $I^2 = 0\%$)，所以采用固定效应模型。对比单纯放疗组方案，替吉奥联合放疗组方案客观缓解率明显升高，其差异有统计学意义($Z = 5.20$, $OR = 2.58$, $95\% CI: 1.81 \sim 3.70$, $P = 0 < 0.05$, 图 2)。

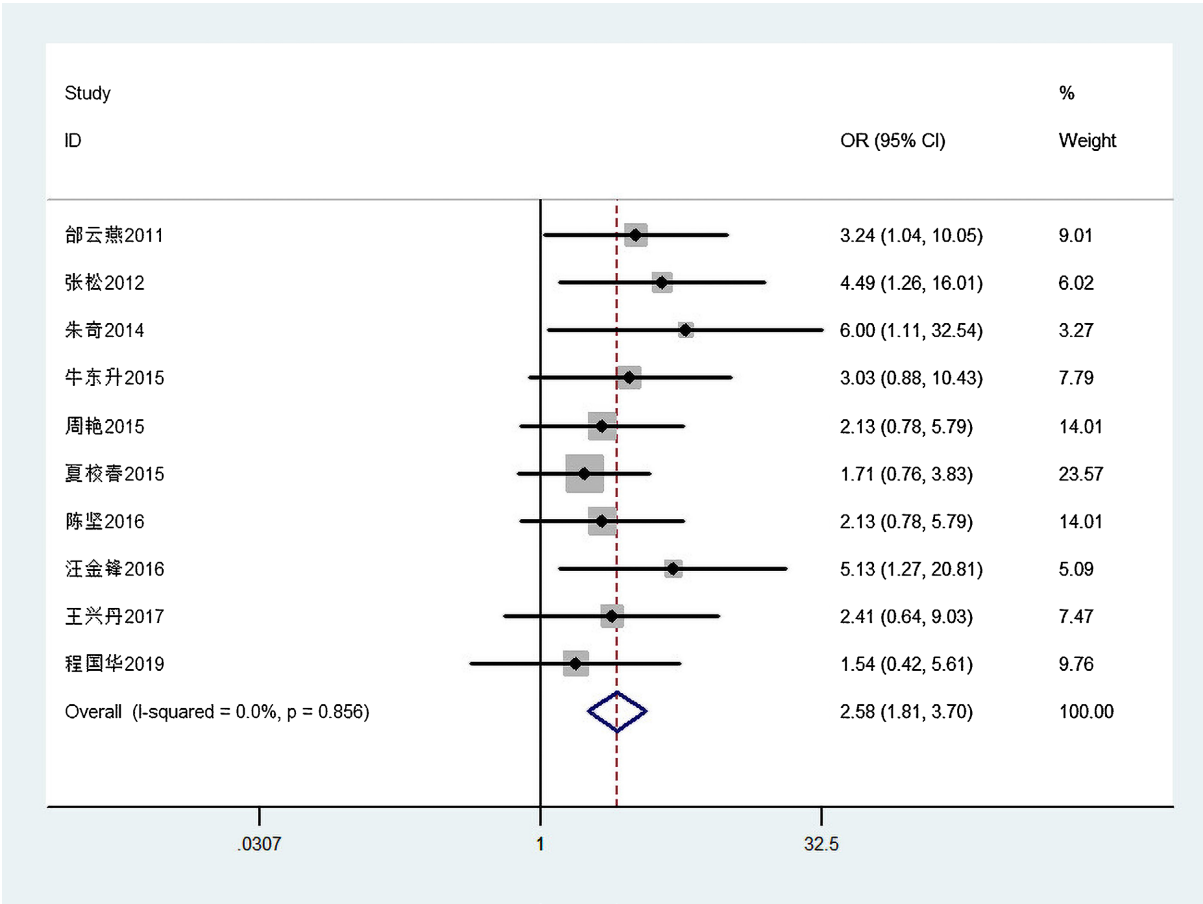


Figure 2. The forest plot of objective response rate
图 2. 客观缓解率森林图

3.2.2.1 年生存率

7 项[12][13][15][17][19]-[21]研究报道了患者的 1 年生存率。Meta 结果显示, 此指标不存在实质异质性($P = 0.775$, $I^2 = 0\%$), 所以采用固定效应模型。对比单纯放疗组方案, 替吉奥联合放疗组方案 1 年生存率明显升高, 其差异有统计学意义($Z = 3.92$, $OR = 2.16$, $95\% CI: 1.47 \sim 3.18$, $P = 0 < 0.05$, 图 3)。

3.2.3.2 年生存率

仅有 3 项[12][13][17]研究报道了患者的 2 年生存率。Meta 结果显示, 此指标不存在实质异质性($P = 0.576$, $I^2 = 0\%$), 所以采用固定效应模型。对比单纯放疗组方案, 替吉奥联合放疗组方案 2 年生存率明显升高, 其差异有统计学意义($Z = 2.86$, $OR = 3.36$, $95\% CI: 1.46 \sim 7.70$, $P = 0.004 < 0.05$, 图 4)。

3.2.4. 不良反应

本研究的不良反应率, 主要包括骨髓抑制率、消化道反应率、白细胞减少率、血小板减少率、贫血及肝功能损害的发生率。

(1) 骨髓抑制率

4 项[14]-[16][20]研究报道直接给出了患者的骨髓抑制率。Meta 结果显示, 此指标存在实质异质性($P = 0.090$, $I^2 = 53.8\%$), 所以采用随机效应模型。对比单纯放疗组方案, 替吉奥联合放疗组方案骨髓抑制率的差异无统计学意义($Z = 0.93$, $OR = 1.59$, $95\% CI: 0.60 \sim 4.20$, $P = 0.352 > 0.05$, 图 5)。对骨髓抑制率的

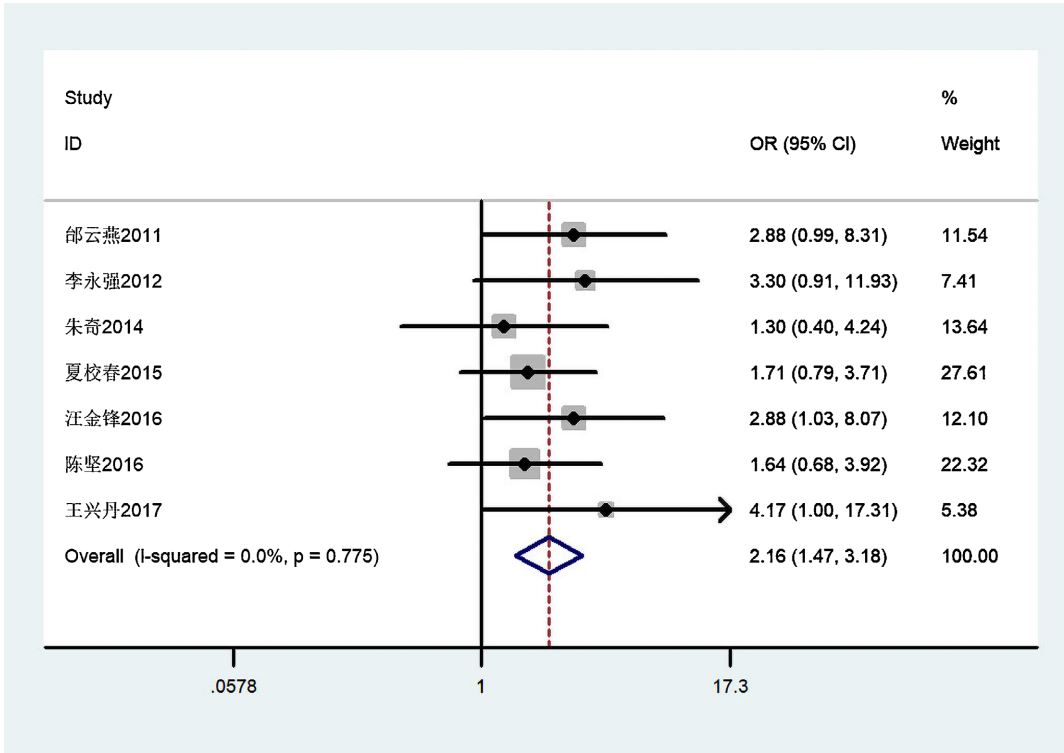


Figure 3. The forest plot of 1-year survival rate
图 3. 1 年生存率森林图

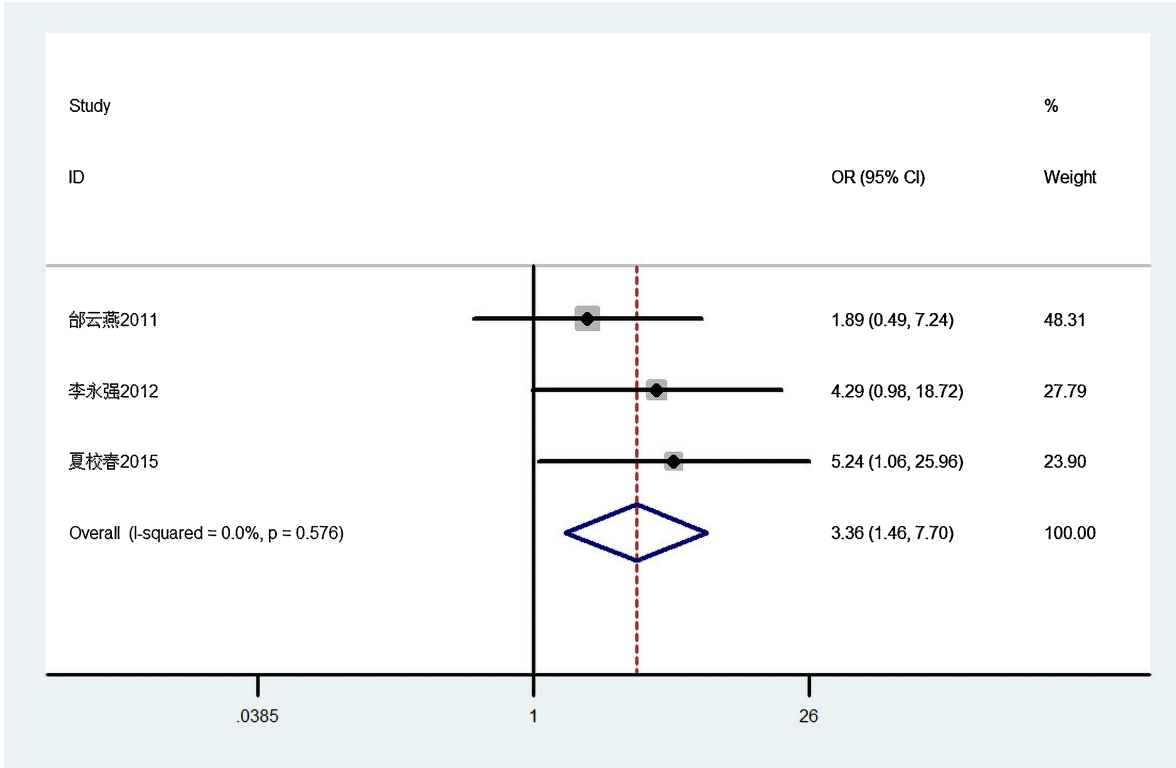


Figure 4. The forest plot of 2-year survival rate
图 4. 2 年生存率

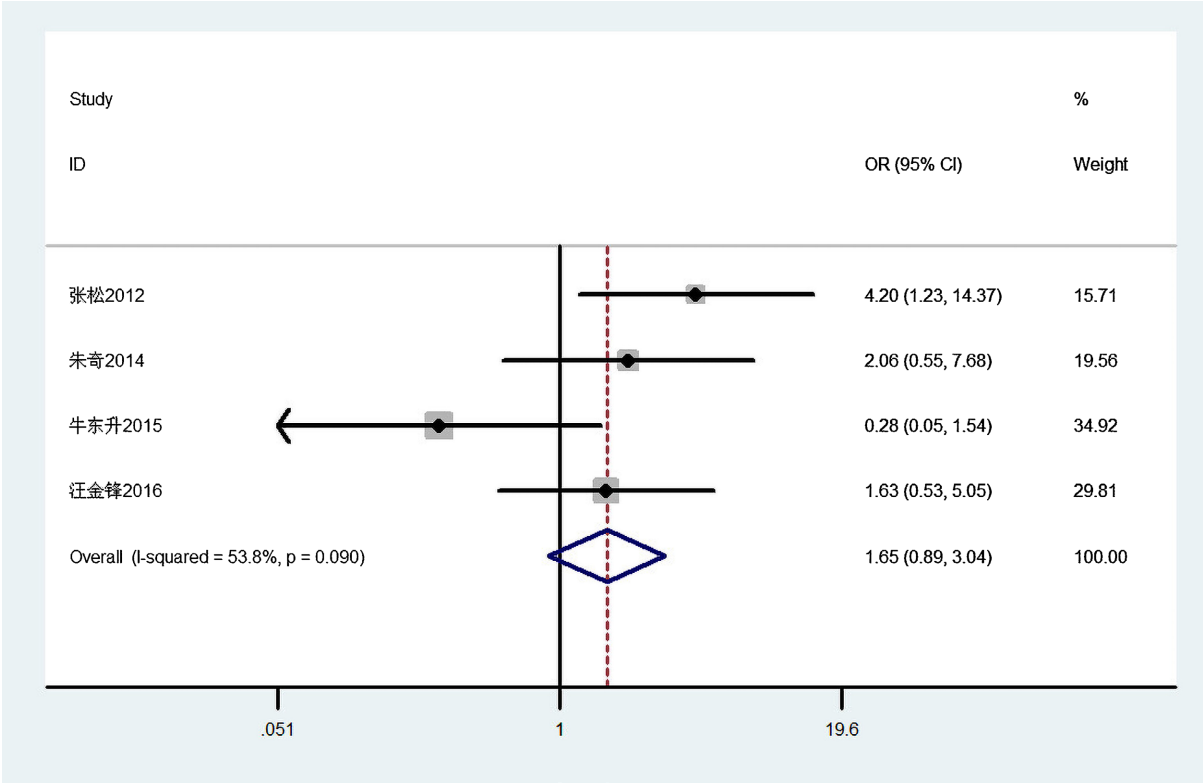


Figure 5. The forest plot of bone marrow suppression rate
图 5. 骨髓抑制率森林图

结果进行对骨髓抑制率的结果进行研究时发现其存在高度异质性,所以剔除采用后期超割放疗后,进行 Meta 分析,结果显示,此指标不再存在异质性($P=0.524$, $I^2=0\%$),所以采用固定效应模型,其差异也具有统计学意义($Z=2.44$, $OR=2.38$, 95% CI: 1.19~4.78, $P=0.015 < 0.05$)。分析其异质性来源于放射治疗方式不同。

(2) 消化道反应率

4 项[14][15][19][21]研究报道了患者的消化道反应率。Meta 结果显示,此指标不存在实质异质性($P=0.428$, $I^2=0\%$),所以采用固定效应模型。对比单纯放疗组方案,替吉奥联合放疗组方案的消化道反应率无统计学意义($Z=0.25$, $OR=1.08$, 95% CI: 0.60~1.93, $P=0.801 > 0.05$, 图 6)。

(3) 白细胞减少率

5 项[12][17][19][21][22]研究报道了患者的白细胞减少率。Meta 结果显示,此指标不存在实质异质性($P=0.132$, $I^2=43.4\%$),所以采用固定效应模型。对比单纯组方案,替吉奥联合放疗组方案白细胞减少率升高,其差异有统计学意义($Z=4.39$, $OR=3.30$, 95% CI: 1.94~5.63, $P=0 < 0.001$, 图 7)。

(4) 血小板减少率

5 项[12][17][19][21][22]研究报道了患者的血小板减少率。Meta 结果显示,此指标不存在实质异质性($P=0.808$, $I^2=0\%$),所以采用固定效应模型。对比单纯组方案,替吉奥联合放疗组方案的血小板反应率无统计学意义($Z=1.91$, $OR=1.64$, 95% CI: 0.99~2.71, $P=0.056 > 0.05$, 图 8)。

(5) 贫血发生率

4 项[12][17][19][22]研究报道了患者的血小板减少率。Meta 结果显示,此指标不存在实质异质性($P=0.198$, $I^2=35.8\%$),所以采用固定效应模型。对比单纯组方案,替吉奥联合放疗组方案的贫血发生率无统计学意义($Z=1.10$, $OR=1.32$, 95% CI: 0.81~2.16, $P=0.271 > 0.05$, 图 9)。

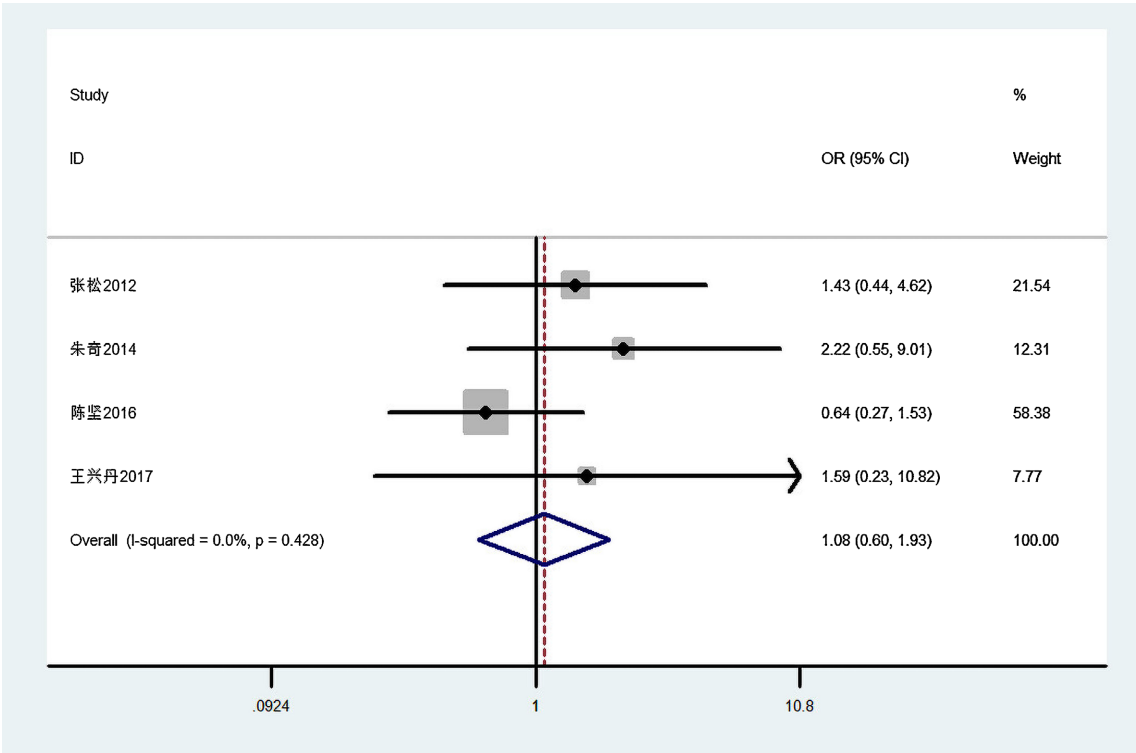


Figure 6. The forest plot of response rate of digestive tract
图 6. 消化道反应率森林图

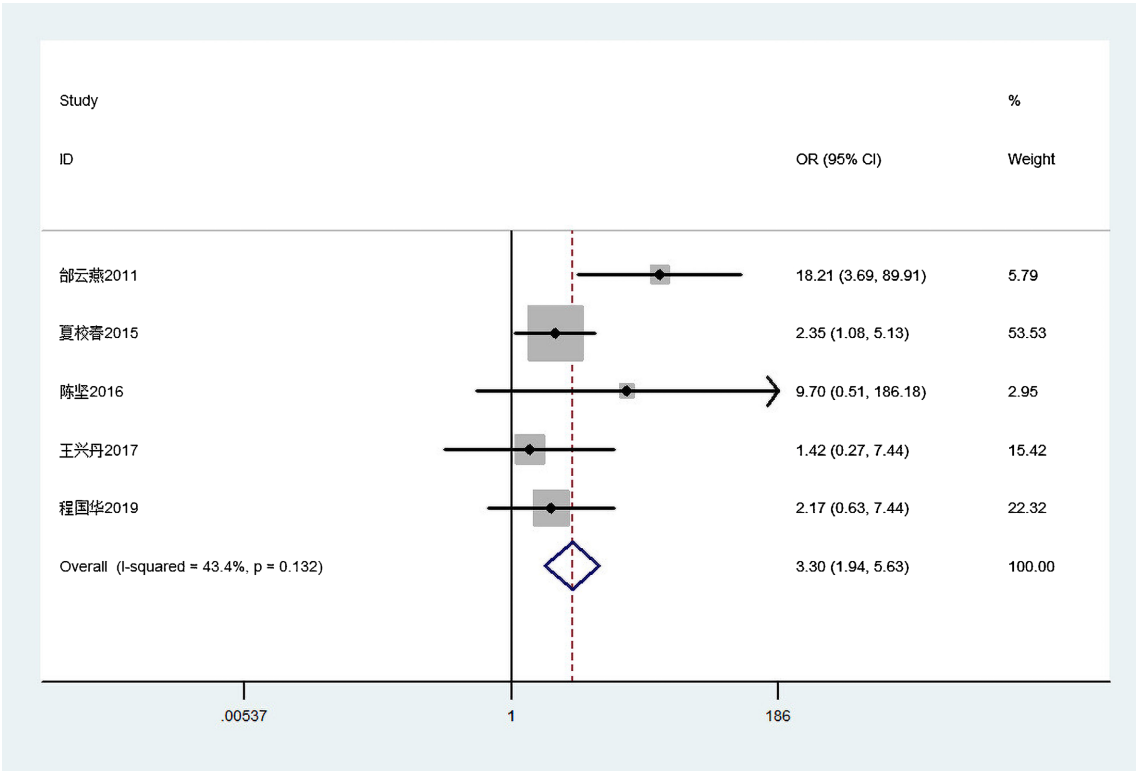


Figure 7. Forest plot of rate of leukopenia
图 7. 白细胞减少率森林图

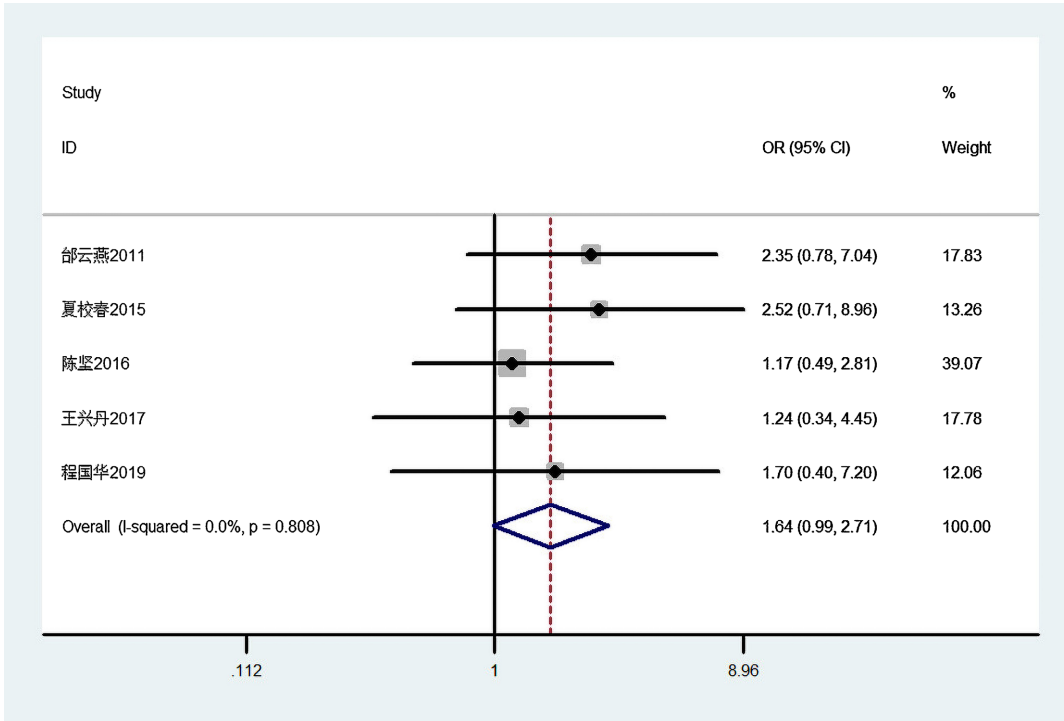


Figure 8. Forest plot of the thrombocytopenia rate
图 8. 血小板减少率森林图

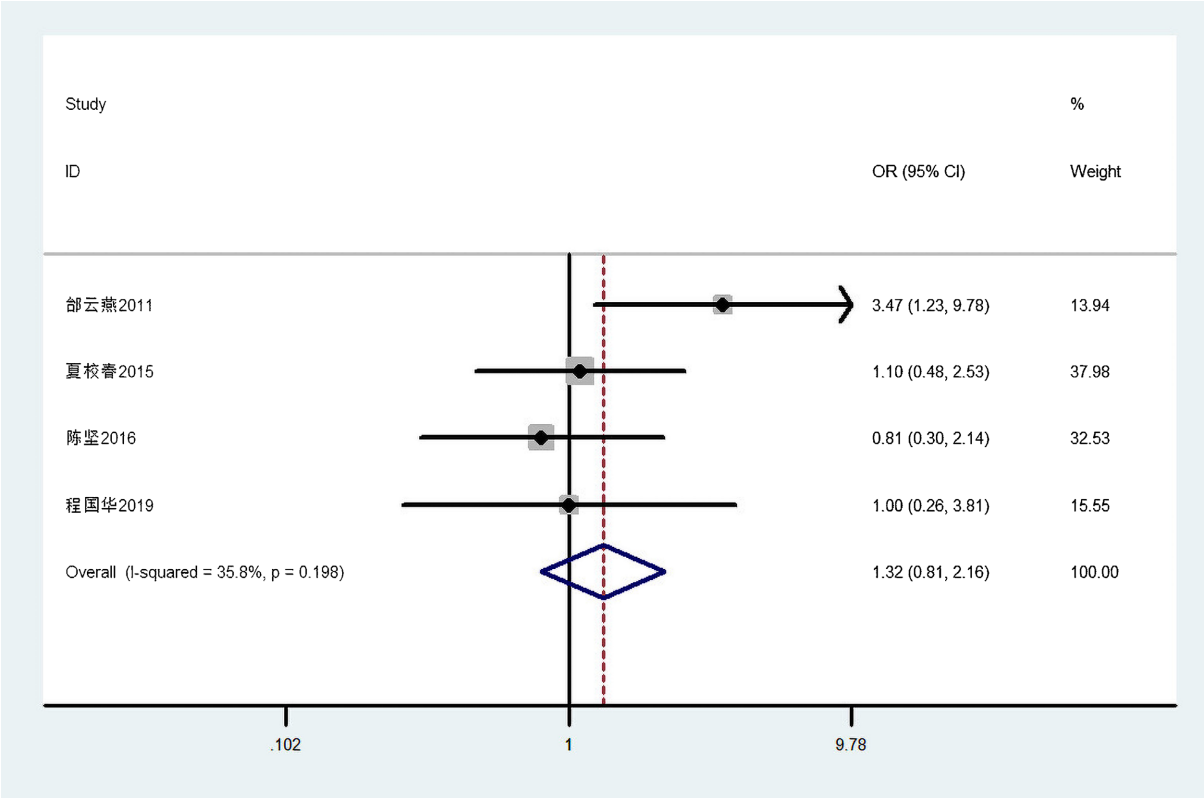


Figure 9. Forest plot of incidence of anemia
图 9. 贫血发生率森林图

(6) 肝功能损害发生率

4 项[12][17][19][22]研究报道了患者的血小板减少率。Meta 结果显示, 此指标不存在实质异质性($P = 0.433$, $I^2 = 0\%$), 所以采用固定效应模型。对比单纯组方案, 替吉奥联合放疗组方案的肝功能损害发生率差异无统计学意义($Z = 1.61$, $OR = 1.68$, $95\% \text{ CI}: 0.89 \sim 3.14$, $P = 1.08 > 0.05$, 图 10)。

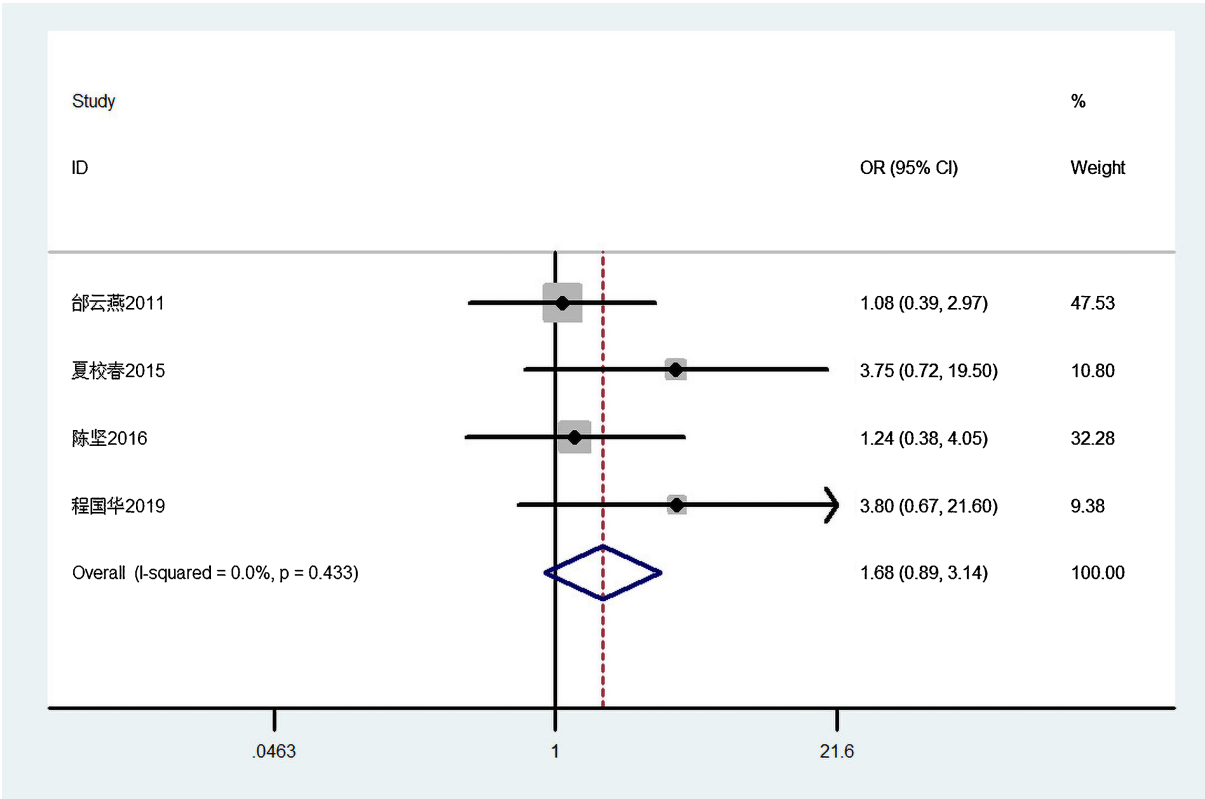


Figure 10. Forest plot of liver function damage
图 10. 肝损害发生率森林图

3.3. 文章发表偏倚评价

针对客观缓解率指标, 共纳入了 10 项研究, 并据此绘制了漏斗图。漏斗图显示图形对称, 提示不存在发表偏倚, 具体见图 11。此外, 经 Egger's 检验, $P = 0.307 > 0.05$ 。

3.4. 敏感性分析

我们通过逐一剔除法进行了敏感性分析, 将临床疗效结果指标(客观缓解率)与总体效应量进行合并。分析结果显示, 总体效应量没有发生显著变化, 表明临床疗效结果指标具有较高的稳定性, 具体见图 12。

4. 讨论

胰腺癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤, 其特征包括早期症状不明显、高度恶性以及患者预后不佳[23]。据 2018 年的统计数据, 其死亡率占有癌症死亡的 4.5% [24]。有研究表明, 预测到 2030 年, 胰腺癌将可能是死亡率排名第二的恶性肿瘤[25]。目前不清楚胰腺癌准确的病因, 但研究表明它可能与饮酒、吸烟、高脂肪和高蛋白饮食、等因素有关[26]。由于胰腺癌的早期确诊较为困难, 目前手术切除是治疗胰腺癌最为有效的治疗方案, 但是大多数患者在确诊时已经处于局部进展或远处转移阶段, 也仅有约 15%

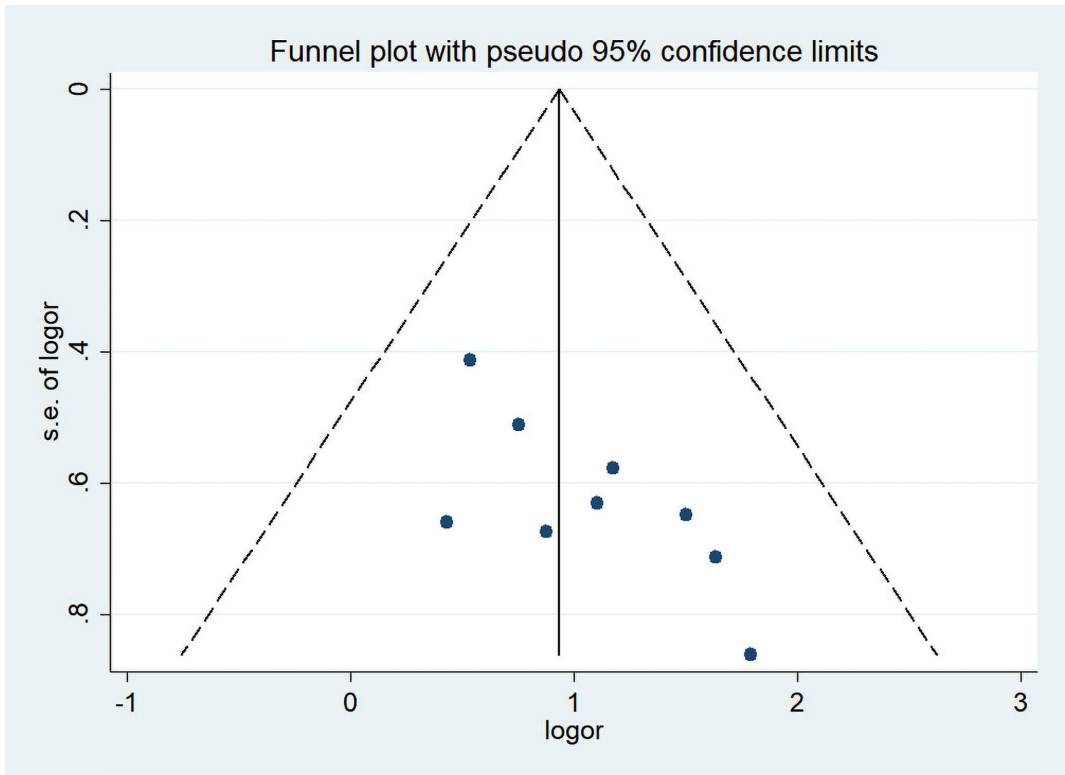


Figure 11. Funnel plot of objective response rate

图 11. 客观缓解率漏斗图

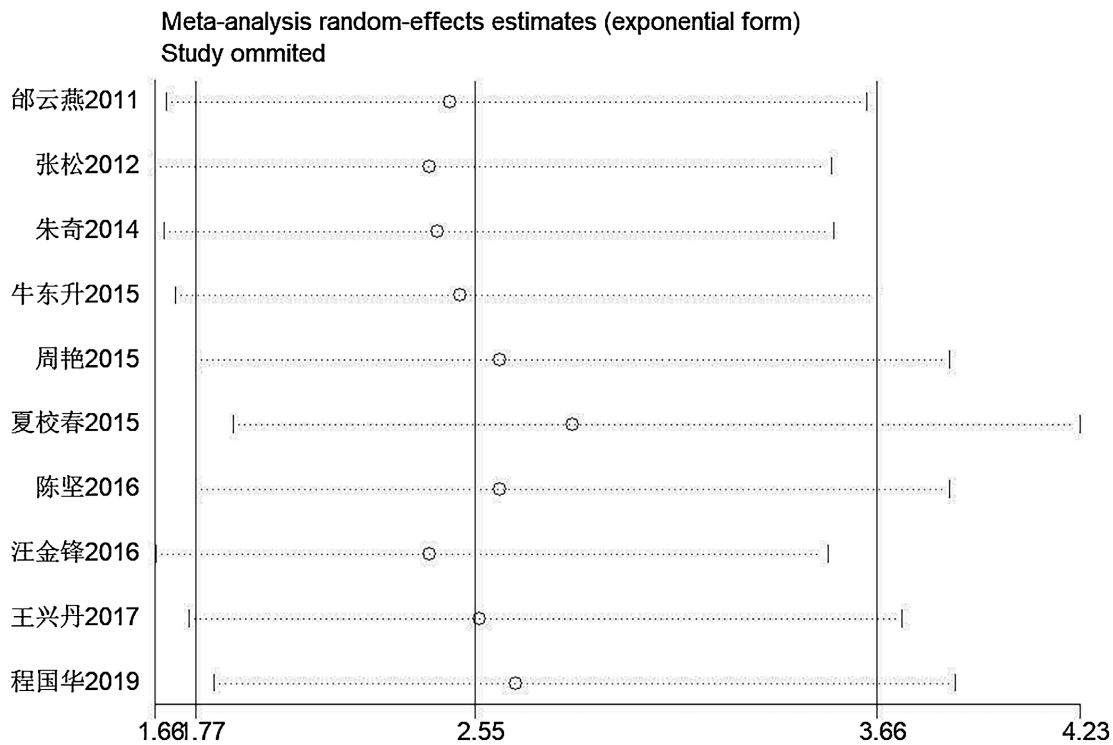


Figure 12. Sensitivity analysis of objective response rate

图 12. 客观缓解率敏感性分析

至 20% 的患者在确诊时尚有机会接受手术治疗[27][28]。对于不适合手术的患者,放疗和化疗成为不可手术局部晚期胰腺癌的主要治疗手段[29]。在选择化疗方案时,虽然双药化疗方案理论上可能提高疗效,但由于即便经过调整后毒性依然较高,临床医生通常更倾向于使用单药化疗方案[30][31]。作为新一代的 5-FU 衍生物,替吉奥在包括胰腺癌在内的多种恶性肿瘤治疗中显示出优于 5-FU 的效果,并逐渐受到关注[32]。因此,探索优化放化疗结合治疗模式对于提升不可手术局部晚期胰腺癌患者的治疗效果至关重要。替加氟是替吉奥的主要成分之一,其作为 5-氟尿嘧啶(5-FU)的前体药物,在体内通过细胞色素 P450 2A6 的催化转化为 5-FU[33]。作为嘧啶类似物抗代谢药物,它能够抑制肿瘤细胞内 RNA 和 DNA 的合成,进而阻止肿瘤细胞增殖,是临床广泛应用的抗肿瘤药物[34]。放射治疗则利用高能射线直接损伤肿瘤细胞的 DNA 双链结构,以达到抑制其生长的目的[35]。然而,研究表明放射治疗可引起肿瘤缺氧现象,包括由于肿瘤血管异常导致的氧气扩散受限(慢性缺氧)及血流动力学变化(急性缺氧),这些因素促使肿瘤细胞适应低氧环境并激活生存路径,从而减弱了放疗的效果[36]。相比之下,替吉奥具有穿透至缺氧区域的能力,可以弥补放射治疗在应对缺氧肿瘤方面的不足[37]。

值得注意的是,胃肠道肿瘤研究组(GITSG)的研究结果[38]显示,在胰腺癌的治疗中,氟尿嘧啶与放疗的联合治疗也优于单独使用放疗或化疗。在本文研究中,与单纯放疗相比,替吉奥联合放疗在客观缓解率、1 年生存率和 2 年生存率均有较好的临床效益。综合它同时也增加了不良反应的风险。本研究的 Meta 分析结果显示,尽管替吉奥联合放疗在提高晚期胰腺癌患者的临床疗效方面显示出潜力,但在进行同步放化疗的治疗方案时,白细胞减少率显著增加。此外,在排除了一篇文献后,我们发现骨髓抑制率的增加这一结果没有异质性,即骨髓抑制率同样呈现上升趋势。本研究得出结论,放化疗联合治疗会导致白细胞减少率增加。通常情况下,患者在接受放疗或化疗后白细胞计数下降,但在临床实践中可以控制不良反应[39][40]。研究表明[41][42],在放化疗期间采用中医药治疗可以减轻胰腺癌患者的消化道反应、白细胞减少及肝毒性等副作用。一项 Meta 分析[43]显示,针灸能够增加因化疗导致的白细胞减少患者的白细胞计数。这意味着,中医药和针灸治疗在未来可能成为减少患者放化疗后不良反应的新选择。

本研究中纳入了立体定向放疗、三维适形放疗、调强放疗以及后程超分割放疗等多种方案。美国 NCCN 指南推荐立体定向放疗作为局部晚期胰腺癌的首选放疗方案。随着放疗技术的进步和多样化,晚期胰腺癌患者拥有了更多的治疗选择。这也为未来进一步探索替吉奥与何种放疗方案结合以提高临床效益提供了新的研究方向。除了放射治疗的不同,放疗剂量和替吉奥用药周期也可能是骨髓抑制率异质性的来源。不同研究中放疗剂量存在差异,较高的放疗剂量可能会对骨髓产生更大的抑制作用。并且替吉奥用药周期的不同,如用药时长、间歇期等,也会影响骨髓抑制的程度。纳入的研究中替吉奥用药剂量和周期并不统一,这可能导致了结果的异质性。未来研究中我们根据患者的具体情况(如年龄、体重、肝肾功能等),对替吉奥联合放射治疗的剂量进行个性化调整。通过临床试验确定替吉奥最佳剂量和放射范围,既能最大化治疗效果,又能最小化副作用,以更准确地评估替吉奥联合放疗的安全性。由于本实验缺乏长期随访数据,可能与高度恶性的胰腺癌有关。未来我们可以根据患者的疾病分期、病理类型等因素进行分层随机分配。同时选择多个具备相应资质和经验的医疗机构参与研究,以扩大样本量并提高研究的外部效度。为准确评估生存率和复发率等关键结局指标,建议设定至少为期五年的随访周期。同时,定期收集患者的生活质量信息,了解治疗对其日常生活的影响。

本研究存在以下局限性:(1) 研究设计未采用双盲法,并且局限于国内单中心,缺乏国际文献支持;(2) 多数纳入的研究样本量较小,可能导致结果被高估;(3) 不同研究中的放疗方案、剂量和周期存在差异;(4) 替吉奥的化疗剂量不一致,可能引入结果偏倚;(5) 替吉奥与放疗的顺序不同,可能影响结果。

综上所述,替吉奥联合放疗与单纯放疗对不可切除胰腺癌的治疗安全有效。对比单纯放疗,替吉奥联合放疗提高了患者的客观缓解率、1 年生存率、2 年生存率,但同时提高了骨髓抑制率和白细胞减少率,

但其不严重可通过综合治疗缓解。未来需要更多的高质量、大样本研究来生成更具说服力的证据，以促进放化疗在胰腺癌治疗中的应用和实施。

利益冲突声明

所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明

李春静负责研究设计，数据整理，统计学分析和论文撰写；王子方、贾慧娟负责数据整理和统计学分析；付文胜负责研究设计，论文指导和论文修改。

基金项目

2022 年青岛市中医药科技项目(2022-zyyz03)。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Giaquinto, A.N. and Jemal, A. (2024) Cancer Statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 12-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>
- [2] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [3] Christenson, E.S., Jaffee, E. and Azad, N.S. (2020) Current and Emerging Therapies for Patients with Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Bright Future. *The Lancet Oncology*, **21**, e135-e145. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30795-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30795-8)
- [4] Balaban, E.P., Mangu, P.B., Khorana, A.A., Shah, M.A., Mukherjee, S., Crane, C.H., *et al.* (2016) Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 2654-2668. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.67.5561>
- [5] Heinemann, V., Haas, M. and Boeck, S. (2013) Neoadjuvant Treatment of Borderline Resectable and Non-Resectable Pancreatic Cancer. *Annals of Oncology*, **24**, 2484-2492. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt239>
- [6] Li, Y., Sun, J., Jiang, Z., Zhang, L. and Liu, G. (2015) Gemcitabine and S-1 Combination Chemotherapy versus Gemcitabine Alone for Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials in Asia. *Journal of Chemotherapy*, **27**, 227-234. <https://doi.org/10.1179/1973947815y.0000000013>
- [7] Cui, J., Jiao, F., Li, Q., Wang, Z., Fu, D., Liang, J., *et al.* (2022) Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pancreatic Cancer. *Journal of the National Cancer Center*, **2**, 205-215. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.08.006>
- [8] Ueno, H., Ioka, T., Ikeda, M., Ohkawa, S., Yanagimoto, H., Boku, N., *et al.* (2013) Randomized Phase III Study of Gemcitabine plus S-1, S-1 Alone, or Gemcitabine Alone in Patients with Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer in Japan and Taiwan: GEST Study. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 1640-1648. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.43.3680>
- [9] Uesaka, K., Boku, N., Fukutomi, A., Okamura, Y., Konishi, M., Matsumoto, I., *et al.* (2016) Adjuvant Chemotherapy of S-1 versus Gemcitabine for Resected Pancreatic Cancer: A Phase 3, Open-Label, Randomised, Non-Inferiority Trial (JASPAC 01). *The Lancet*, **388**, 248-257. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30583-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30583-9)
- [10] Sudo, K., Nakamura, K. and Yamaguchi, T. (2014) S-1 in the Treatment of Pancreatic Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 15110-15118. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15110>
- [11] Hernando-Requejo, O., Torres Olombrada, M.V., Alda Bravo, I., Arbea Moreno, L., Lopez Campos, F., Lopez Gonzalez, M., *et al.* (2024) Current Landscape of Gastrointestinal Radiation Oncology in Spain: A Multicenter Real-Life Survey and Comparison with Key Clinical Guidelines. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, **29**, 340-347. <https://doi.org/10.5603/rpor.101096>
- [12] Tai, Y.Y., Chen, P., Xu, T., *et al.* (2011) Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3DCRT) Combined with S-1 for Treatment Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation*, **18**, 444-447.
- [13] Li, Y.Q. (2012) Three-Dimensional Conformal Radiotherapy Combined with Tegafur in the Treatment of Locally

- Advanced Carcinoma of the Head of the Pancreas. *Journal of Zhejiang Chinese Medical University*, **36**, 643-645.
- [14] Zhang, S., Dan, G.Y., Liu, X.A., *et al.* (2012) Clinical Observation of Tegafur Combined with Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, **19**, 931-933.
 - [15] Zhu, Q., Kang, J.B., Nie, Q., *et al.* (2014) Clinical Observation of Tegafur Combined with Body Gamma Knife Radio-surgery in the Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Cancer Research and Clinic*, **26**, 617-619, 623.
 - [16] Niu, D.S. and Jia, Y.L. (2015) Late-Course Hyperfractionation Radiotherapy Combined with Oral Tegafur in the Treat-ment of Pancreatic Cancer. *Administration of Health Standards in China*, **6**, 91-92.
 - [17] Xia, X.C., Yan, S.X. and Lu, Z.J. (2015) Evaluation of Efficacy and Survival of Concurrent Intensity Modulated Radia-tion Therapy with Tegafur for Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer. *Clinical Medicine of Zhejiang Prov-ince*, **17**, 1731-1732.
 - [18] Zhou, Y. (2015) Observation of the Efficacy of Tegafur Combined with Stereotactic Radiotherapy in the Treatment of Advanced Pancreatic Cancer. *Electronic Journal of Clinical Medical Literature*, **2**, 7045-7048.
 - [19] Chen, J., Xu, C.L., Zhang, J., *et al.* (2016) Clinical Observation of Stereotactic Radiotherapy Combined with Tegafur in the Treatment of Advanced Pancreatic Cancer. *Cancer Research and Clinic*, **28**, 269-272.
 - [20] Wang, J.F., Song, C.L. and Zhang, J. (2016) Clinical Observation on the Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer with Tegafur and Gamma Knife. *Clinical Medical Engineering*, **23**, 421-422.
 - [21] Wang, X.D. and Liu, X.Y. (2017) Clinical Analysis of Three-Dimensional Conformal Radiotherapy Combined with Tegafur in the Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Systems Medicine*, **2**, 118-120.
 - [22] Cheng, G.H. (2019) Clinical Observation of Intensity Modulated Radiation Therapy Combined with Tegafur Chemo-therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Electronic Journal of Clinical Medical Literature*, **6**, 30-31.
 - [23] Sano, D., Tanabe, T., Kubota, A., Miyamoto, S., Tanigaki, Y., Okami, K., *et al.* (2019) Addition of S-1 to Radiotherapy for Treatment of T2N0 Glottic Cancer: Results of the Multiple-Center Retrospective Cohort Study in Japan with a Pro-pensity Score Analysis. *Oral Oncology*, **99**, Article ID: 104454. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104454>
 - [24] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
 - [25] Rahib, L., Smith, B.D., Aizenberg, R., Rosenzweig, A.B., Fleshman, J.M. and Matrisian, L.M. (2014) Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Research*, **74**, 2913-2921. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-14-0155>
 - [26] Ilic, M. and Ilic, I. (2016) Epidemiology of Pancreatic Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 9694-9705. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i44.9694>
 - [27] Martin, R.C.G. (2017) Multi-Disciplinary Management of Locally Advanced Pancreatic Cancer with Irreversible Elec-troporation. *Journal of Surgical Oncology*, **116**, 35-45. <https://doi.org/10.1002/jso.24640>
 - [28] Sant, M., Allemani, C., Santaquilani, M., Knijn, A., Marchesi, F. and Capocaccia, R. (2009) EURO-CARE-4. Survival of Cancer Patients Diagnosed in 1995-1999. Results and Commentary. *European Journal of Cancer*, **45**, 931-991. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.018>
 - [29] Yoshitomi, H., Takano, S., Furukawa, K., Takayashiki, T., Kuboki, S. and Ohtsuka, M. (2019) Conversion Surgery for Initially Unresectable Pancreatic Cancer: Current Status and Unresolved Issues. *Surgery Today*, **49**, 894-906. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01804-x>
 - [30] Tougeron, D., Di Fiore, F., Thureau, S., Berbera, N., Iwanicki-Caron, I., Hamidou, H., *et al.* (2008) Safety and Outcome of Definitive Chemoradiotherapy in Elderly Patients with Oesophageal Cancer. *British Journal of Cancer*, **99**, 1586-1592. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604749>
 - [31] Wang, H., Li, G., Chen, L., Duan, Y., Zou, C. and Hu, C. (2017) Definitive Concurrent Chemoradiotherapy with S-1 and Cisplatin in Elderly Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients. *Journal of Thoracic Disease*, **9**, 646-654. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.105>
 - [32] Fukushima, M., Sakamoto, K., Sakata, M., *et al.* (2010) Gimeracil, a Component of S-1, May Enhance the Antitumor Activity of X-Ray Irradiation in Human Cancer Xenograft Models in Vivo. *Oncology Reports*, **24**, 1307-1313. <https://doi.org/10.3892/or.00000987>
 - [33] Wang, H., Bian, T., Liu, D., Jin, T., Chen, Y., Lin, A., *et al.* (2011) Association Analysis of CYP2A6 Genotypes and Haplotypes with 5-Fluorouracil Formation from Tegafur in Human Liver Microsomes. *Pharmacogenomics*, **12**, 481-492. <https://doi.org/10.2217/pgs.10.202>
 - [34] Sun, Y., Ma, X., Jing, X. and Hu, H. (2021) PAMAM-functionalized Cellulose Nanocrystals with Needle-Like Morphol-ogy for Effective Cancer Treatment. *Nanomaterials*, **11**, Article No. 1640.

- <https://doi.org/10.3390/nano11071640>
- [35] Khanna, K.K. and Jackson, S.P. (2001) DNA Double-Strand Breaks: Signaling, Repair and the Cancer Connection. *Nature Genetics*, **27**, 247-254. <https://doi.org/10.1038/85798>
- [36] Kabakov, A.E. and Yakimova, A.O. (2021) Hypoxia-induced Cancer Cell Responses Driving Radioresistance of Hypoxic Tumors: Approaches to Targeting and Radiosensitizing. *Cancers*, **13**, Article No. 1102. <https://doi.org/10.3390/cancers13051102>
- [37] Zeng, L., Ou, G., Itasaka, S., Harada, H., Xie, X., Shibuya, K., *et al.* (2008) TS-1 Enhances the Effect of Radiotherapy by Suppressing Radiation-induced Hypoxia-Inducible Factor-1 Activation and Inducing Endothelial Cell Apoptosis. *Cancer Science*, **99**, 2327-2335. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2008.00943.x>
- [38] Gastrointestinal Tumor Study Group (1988) Treatment of Locally Unresectable Carcinoma of the Pancreas: Comparison of Combined-Modality Therapy (Chemotherapy plus Radiotherapy) to Chemotherapy Alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, **80**, 751-755. <https://doi.org/10.1093/jnci/80.10.751>
- [39] Trask, C.W.L., Llewellyn, I. and Souhami, R.L. (1980) The Effect of Radiotherapy on Blood Mononuclear Cell Numbers and Phagocyte Migration. *Clinical Radiology*, **31**, 733-738. [https://doi.org/10.1016/s0009-9260\(80\)80032-8](https://doi.org/10.1016/s0009-9260(80)80032-8)
- [40] Kasi, P.M. and Grothey, A. (2018) Chemotherapy-Induced Neutropenia as a Prognostic and Predictive Marker of Outcomes in Solid-Tumor Patients. *Drugs*, **78**, 737-745. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0909-3>
- [41] Liu, J., Yu, L. and Ding, W. (2019) Efficacy and Safety of Kanglaite Injection Combined with Radiochemotherapy in the Treatment of Advanced Pancreatic Cancer. A PRISMA-Compliant Meta-Analysis. *Medicine*, **98**, e16656. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000016656>
- [42] Hu, J., Jiang, J., Liu, R., Cheng, M., Zhu, G., He, S., *et al.* (2022) Clinical Efficacy and Safety of Traditional Medicine Preparations Combined with Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 828450. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.828450>
- [43] Shih, Y.W., Su, J.Y., Kung, Y.S., Lin, Y.H., To Anh, D.T., Ridwan, E.S., *et al.* (2021) Effectiveness of Acupuncture in Relieving Chemotherapy-Induced Leukopenia in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review with a Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Integrative Cancer Therapies*, **20**. <https://doi.org/10.1177/15347354211063884>