

吉西他滨联合调强放疗治疗局部晚期胰腺癌 21 例

Intensity Modulated Radiotherapy Combined with Gemcitabine Chemotherapy for 21 cases with Locally Advanced Pancreatic Cancer // GONG Hong-yun, SONG Qi-bin, LI Xiang-pan, et al.

龚虹云, 宋启斌, 李祥攀, 李 萌

(武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430060)

摘要: [目的] 观察吉西他滨+顺铂联合调强放疗(IMRT)序贯化疗治疗局部晚期胰腺癌的疗效及安全性。[方法] 21 例局部晚期胰腺癌患者采用吉西他滨+顺铂 3 周方案化疗后局部病灶行 IMRT 治疗。GP 方案(吉西他滨 1000mg/m² d_{1,8}+顺铂 80mg/m² d₁ 静脉滴注), 21d 为 1 个周期, 化疗 2~4 个周期后, 给予胰腺局部病灶 IMRT 照射剂量 6MV X 线 D₁60~66 Gy, 2 Gy/次, 1 次/d, 5d/周。[结果] 21 例患者全部完成放化疗计划, 胰腺癌原发灶完全缓解(CR)为 4.8%(1/21), 部分缓解率(PR)为 28.6%(6/21), 疾病稳定(SD)为 42.9%(9/21), 疾病进展(PD)23.8%(5/21)。1 年及 2 年生存率分别为 38.1%和 19.0%。疼痛缓解率为 90.5%(19/21), 生活质量明显改善。白细胞下降发生率为 85.7%(18/21), 对症治疗可恢复, 无治疗相关死亡事件发生。[结论] 吉西他滨+顺铂联合 IMRT 序贯化疗治疗局部晚期胰腺癌能明显提高患者的生活质量和生存期, 不良反应能为大多数患者耐受, 是治疗局部晚期胰腺癌的可选方法。

关键词: 胰腺肿瘤; 调强放疗; 吉西他滨; 药物疗法

中图分类号: R735.9 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2016)01-0076-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.01.B017

胰腺癌早期症状不典型, 80%以上的胰腺癌发现时已不可手术切除。目前局部晚期胰腺癌患者较为标准的治疗方案是以氟尿嘧啶为基础的同步放化疗, 但是在这类患者中使用化放疗仍有争议^[1]。随着放疗技术的改进及多种新的化疗药物的使用, 人们希望可以将新的放疗技术与新一代化疗药物结合取得更好的效果。笔者应用调强放疗(IMRT)联合吉西他滨+顺铂化疗治疗局部晚期胰腺癌取得较好疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

武汉大学人民医院 2010 年 5 月至 2013 年 10 月初治的局部晚期胰腺癌(T₄N₀₋₁M₀)KPS 评分大于 90 分, 经病理或影像学确诊为胰腺癌, 影像学上有可测量病灶, 无严重内科疾病, 血常规、肝肾功能正常。无法取得病理诊断的患者, 同时符合下列 3 项条件可入组: 有胰腺癌的临床表现, 如背痛、黄疸、消化道梗阻等; CA199 升高; CT 或 MRI 影像学表现符合胰腺癌; PET/CT 见胰腺病灶标准化摄取值 (standard uptake

value, SUV)显著升高。

共纳入 21 例患者, 男性 13 例, 女性 8 例, 中位年龄 55 岁(40~62 岁)。影像学检查胰头癌 9 例, 胰体癌 7 例, 胰尾癌 3 例, 全胰癌 2 例。21 例患者均有明显的腰腹痛, 9 例患者有梗阻性黄疸。

1.2 治疗方案

1.2.1 化疗

吉西他滨 1000mg/m² d_{1,8} 静脉滴入 30min+顺铂 80mg/m² d₁ 水化后慢滴, 21d 为 1 个周期, 化疗 2 个周期后复查胰腺 MRI, 疗效评价有效则继续原方案化疗 2 个周期后行残留病灶放疗; 化疗 2 个周期疗效评价无效且未出现其他部位转移则早期介入放疗, 治疗期间密切监测血常规。化疗期间出现 3 度以上不良反应, 则将化疗药物减量, 如还不能缓解, 则停药至患者恢复正常。

1.2.2 IMRT

患者取仰卧位, 体膜固定, 根据腹部薄层胰腺增强 CT 或 PET/CT 勾画照射野, 采用三维治疗计划系统设计放射治疗计划。以 CT 扫描显示大体肿瘤体积作为 GTV, CTV 的照射范围上界在 T₁₁ 椎体中上部, 下界限定在 L₂₋₃ 水平, 内测接包括十二指肠降段 (因为胰头癌与十二指肠内侧壁关系极为紧密, 所以十二指肠内侧壁应包括在胰头癌照射的照射野内), 外侧界在肿瘤外扩 2cm, 前界为肿瘤外扩 2cm, 后界在椎体后 1/3。PTV 由 CTV 外放 1cm。要勾画的危及器官包括脊髓、肝脏、双肾、胃及小肠, 其限量为: 脊髓<40Gy, 肝脏 V₃₀<30Gy, 肾脏 V₃₀<20Gy, 小肠 V₃₀<30Gy。所有靶区影像诊断科医师、放射治疗科医师及物理师共同确认。采用 5~7 共面适形野进行适形放疗, 通过剂量体积直方图(DVH)进行治疗计划的优化, 确保 90%~95%的剂量曲线覆盖 PTV, 而且周围重要脏器照射剂量在安全范围内。通过调强治疗计划系统计算结果, 在模拟机下定出摆位参考点并验证各照射野的正确性, 通过多叶光栅技术实施调强放射治疗, 用多叶光栅设备遮挡不必照射的小肠等正常组织器官。计划照射剂量 6MV X 线, 1.8~2.0Gy/d, 5 次/周, 在 CTV 照射 D₁45~50Gy 后缩野对原发病灶及阳性淋

通讯作者: 宋启斌, 教授, 博士; 武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北省武汉市武昌区解放路 238 号(430060); E-mail: qibinsong@163.com
收稿日期: 2015-07-21; **修回日期:** 2015-08-07

巴结局部加量至 60~66Gy。

1.3 疗效和不良反应评价

放疗结束后 4 周进行胸部 X 线、腹部增强 CT 和 (或) MRI 检查,固定 1 名高年资影像科医师进行读片及测定肿瘤大小。根据实体瘤疗效反应的评价标准(RECIST)分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)^[2]。疼痛程度评估采用疼痛数字评分法,0 到 10 分表示从不痛到剧痛,由患者自己记录^[3]。根据国立癌症研究所的常用抗癌药不良反应判定标准 V3.0(CTCAE) 评价不良反应^[4]。

1.4 随访

截止至 2013 年 10 月,随访 4.5~36 个月,中位随访时间 10 个月;总生存期(OS)指首次用药治疗到任何原因死亡时间,在随访截至时间尚生存的患者或研究中失访的患者将以最后一次联络的日期作为截尾值进行分析。应用 SPSS18.0 软件,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析。

2 结果

2.1 近期疗效

21 例患者全部完成放疗计划,有 8 例患者化疗 4 个周期。所有患者均在化疗和放疗结束后当日及治疗后 3 个月复查评估疗效。其中,CR 1 例(4.8%),PR 6 例(28.6%),SD 9 例(42.9%),PD 5 例(23.8%),其中 3 例出现肝转移,1 例腹膜转移,1 例肺转移。有效率(CR+PR)33.4%,疾病控制率(CR+PR+SD)76.2%。

2.2 疼痛缓解率

本组 21 例腹痛患者中,19 例(90.5%)疼痛缓解,其中 8 例患者疼痛消失无需继续服用止痛药物,10 例患者疼痛程度降低超过 50%,有 18 例患者服用止痛药物较治疗前减少 50% 以上。

2.3 生存情况

21 例患者中位生存时间为 10.6 个月,1 年生存率为 38.1%,2 年生存率为 19.0%(Figure 1)。

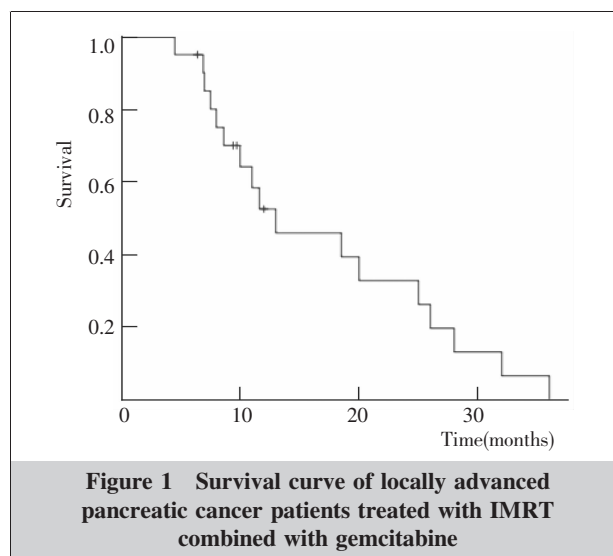


Figure 1 Survival curve of locally advanced pancreatic cancer patients treated with IMRT combined with gemcitabine

2.4 急性不良反应

主要不良反应为白细胞减少 85.7%(18/21)、血小板减少 59.4%(13/21)、恶心和呕吐 81.2%(17/21),未发生 4 级不良反应。部分患者因消化系统反应及骨髓抑制未按时完成化疗。

3 讨论

胰腺癌是一种易复发的恶性肿瘤,早期切除术后局部复发率高达 50%~86%^[5],近年来 IMRT 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,从而有效控制局部复发。然而对于胰腺癌这种容易转移的恶性肿瘤,即使应用这些技术,是否能在生存上获益尚不清楚。而且我们在临床实践中发现,大多患者由于饮食差,腹痛症状明显,不能坚持完成同步放化疗。因此本中心对于梗阻症状不明显患者选择先诱导化疗后序贯巩固性放疗,这种治疗开始时使用了化疗,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。Huguet 等^[6]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治疗获益的局部晚期患者^[6]。Spalding 等^[7]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,发现 IMRT 能显著增加靶区的照射量并减少局部器官的损伤^[7],但 IMRT 的最大放射剂量仍未达成共识。本研究的胰腺癌患者化疗后局部巩固放疗,应用多野调强技术,放疗后期缩野推量等方法,在 CTV 照射 D₄₅~50Gy 后缩野对原发病灶及阳性淋巴结局部加量至 60~66Gy,全部患者均能完成放疗计划,未观察到明显腹泻等特异性放疗相关反应。

对于胰腺癌的化疗选择,氟尿嘧啶曾是传统经典药物,近年来随着吉西他滨的应用,化疗疗效有所提高。Burris 等^[8]对 126 例晚期胰腺癌患者进行了氟尿嘧啶和吉西他滨的对比临床研究,发现在患者生存期方面后者明显优于前者。因此,吉西他滨已成为晚期胰腺癌治疗的标准方案化疗药物。最近两项研究证实,联合化疗方案较吉西他滨单药能明显延长患者生存,MPACT 研究显示吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇较吉西他滨单药延长中位生存期(8.5 个月 vs 6.7 个月),可作为治疗新选择^[9],但是白蛋白结合型紫杉醇费用较高,大多患者不能承受,医疗效费比低。Prodige4/ACCORD11 研究显示 5-Fu/LV 联合奥沙利铂和伊立替康方案(FOLFIRINOX)较吉西他滨单药延长中位生存期(11.1 个月 vs 6.8 个月),但不良反应发生率较高,患者乏力较重,不能坚持完成化疗^[10]。而一项关于伴有乳腺癌、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,吉西他滨联合顺铂的敏感性更好,并显示出巨大的生存获益^[11]。而且吉西他滨联合顺铂可能也是部分伴有遗传风险因子(如 BRCA 或 PALB2 突变)胰腺癌患者的良好选择^[12]。因此本中心在此基础上探讨胰腺癌患者应用吉西他滨联合顺铂化疗方案的疗效观察。本文纳入

21 例体力状况好的胰腺癌患者,应用吉西他滨联合顺铂方案的疾病控制率达 76.2%,与国内报道临床试验吉西他滨联合化疗结果相似^[13,14]。

由于胰腺癌的死亡率很高,且易侵犯腹腔神经丛和胰头神经丛,从而引起难以忍受的腰腹痛,因此生活质量必须是临床研究的重点观察项目之一。大量临床研究显示,使用放疗对于肿瘤患者的疼痛治疗能取得良好的疗效,且对疼痛的缓解率可达到 50%~80%,并改善消瘦和梗阻症状^[15,16]。胃肠肿瘤研究资料显示,放疗可使患者的镇痛药物使用量减少 32%^[17]。本组 21 例患者的照射野仅包括胰腺肿瘤区,如有转移淋巴结则包括相应的淋巴引流区,因此放疗靶区较小,未发生严重胃肠道系统急性不良反应,疼痛缓解率达 90.5%,镇痛药物使用量减少一半者占有 85.7%。另外在严重不良事件总发生率方面,主要不良反应为骨髓抑制、恶心和呕吐,但经对症处理均在可控制范围内,且能为大多数患者所耐受。

总之,本研究结果显示,吉西他滨联合顺铂诱导化疗后局部应用 IMRT 巩固放疗是安全有效的,能使局部控制率有所提高,缓解疼痛症状从而提高生活质量,并显示出一定的延长生存的趋势,可作为局部晚期胰腺癌的可选治疗手段。

参考文献:

- [1] Kim R1, Saif MW. Is there an optimal neoadjuvant therapy for locally advanced pancreatic cancer[J]. JOP, 2007, 8(3): 279-288.
- [2] New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [3] Oxberry S, Middleton V, Bennett M. What does a good quality of life for cancer patients mean on a numerical rating scale?[J]. J Clin Oncol, 2005, 17(2): 129.
- [4] Trotti A, Colevas AD, Setser A. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects [J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 3: 176-181.
- [5] Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators [J]. J Gastrointest Surg, 2000, 4(6): 567-579.
- [6] Huguet F1, André 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]. J Clin Oncol, 2007, 25(3): 326-331.
- [7] Spalding AC, Jee KW, Vineberg K, et al. Potential for dose-escalation and reduction of risk in pancreatic cancer using IMRT optimization with lexicographic ordering and gEUD-based cost functions[J]. Med Phys, 2007, 34(2): 521-529.
- [8] Burris HA, Moore MJ, Andersen J. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(6): 2403-2413.
- [9] Muhammad WS. U.S. Food and Drug Administration approves paclitaxel protein-bound particles in combination with gemcitabine as first-line treatment of patients with metastatic pancreatic cancer [J]. J Pancreas (Online), 2013, 14(6): 686-688.
- [10] Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(1): 23-29.
- [11] Fogelman D, Sugar EA, Oliver G, et al. Family history of cancer and sensitivity to platinum chemotherapy in pancreatic adenocarcinoma [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2015. [Epub ahead of print]
- [12] Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma[J]. J Clin Oncol, 2009, 27: 433-438.
- [13] Qi Y, Chen DJ, Ma YG, et al. Induction chemotherapy with gemcitabine followed by concurrent chemoradiotherapy with capecitabine in patients with locally advanced pancreatic cancer [J]. Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection, 2014, 34(5): 355-357. [祁英, 陈东基, 马有国, 等. 吉西他滨诱导化疗后放疗同步联合卡培他滨治疗局部进展期胰腺癌的临床疗效[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2014, 34(5): 355-357.]
- [14] Gong JF, Zhang XD, Li J, et al. Efficacy of gemcitabine-based chemotherapy on advanced pancreatic cancer [J]. Chinese Journal of Cancer, 2007, 26(8): 890-894. [龚继芳, 张晓东, 李洁, 等. 吉西他滨为基础的化疗方案治疗进展期胰腺癌的临床研究[J]. 癌症, 2007, 26(8): 890-894.]
- [15] Termuhlen PM, Evans DB, Willett CG. IORT in pancreatic cancer [M]. Totowa, NJ: Humana Press, 1999.
- [16] Dobelbower RR Jr, Borgelt BB, Strubler KA, et al. Precision radiotherapy for cancer of the pancreas: technique and results [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1980, 6(9): 1127-1133.
- [17] Temple University Cancer Center. Palliative and supportive care of patients with pancreatic cancer [J]. Semin Oncol, 1996, 23(2): 229-240.