

吉西他滨联合强调放疗治疗晚期胰腺癌的效果观察

陈刚, 许永萍, 孙春华, 邱雨宽

陈刚, 许永萍, 孙春华, 邱雨宽, 武警浙江总队嘉兴医院
肿瘤内科 浙江省嘉兴市 314000

陈刚, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤的基础与临床研究。

作者贡献分布: 课题由陈刚与许永萍设计; 研究过程由陈刚、许永萍、孙春华及邱雨宽操作完成; 数据分析由许永萍、孙春华及邱雨宽完成; 论文写作由陈刚完成。

通讯作者: 许永萍, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市南湖区南湖路16号, 武警浙江总队嘉兴医院肿瘤内科。
1480644393@qq.com
电话: 0573-82852851

收稿日期: 2017-03-02

修回日期: 2017-04-14

接受日期: 2017-05-02

在线出版日期: 2017-06-08

Clinical efficacy of gemcitabine combined with intensity modulated radiotherapy in treatment of pancreatic cancer

Gang Chen, Yong-Ping Xu, Chun-Hua Sun, Yu-Kuan Qiu

Gang Chen, Yong-Ping Xu, Chun-Hua Sun, Yu-Kuan Qiu, Department of Oncology, Armed Police Corps of Jiaying Hospital, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yong-Ping Xu, Attending Physician, Department of Oncology, Armed Police Corps of Jiaying Hospital, 16 Nanhu Road, Nanhu District, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China. 1480644393@qq.com

Received: 2017-03-02

Revised: 2017-04-14

Accepted: 2017-05-02

Published online: 2017-06-08

Abstract

AIM

To assess the efficacy and safety of gemcitabine

combined with intensity modulated radiotherapy (IMRT) in the treatment of pancreatic cancer.

METHODS

Fifty-three patients with locally advanced pancreatic cancer who underwent liver surgery from January 2012 to January 2015 were randomly divided into two groups: an observation group ($n = 27$) and a control group ($n = 26$). The observation group was initially treated with gemcitabine (1000 mg/m^2 , intravenous infusion on days 1, 8, and 15, every 28 d) combined with IMRT, and then 2-4 cycles of gemcitabine alone 1 mo after the end of the combination therapy. The control group was treated with gemcitabine alone. Clinical efficacy and safety were then evaluated for the two groups.

RESULTS

The clinical benefit index was significantly higher in the observation group than in the control group ($70.37\% \text{ vs } 42.31\%$, $\chi^2 = 4.251$, $P = 0.029$). The total effective rate and the local control rate were also significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Four cases in the observation group and one case in the control group are still alive now. Although the 1-year survival rate was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$), there was no significant difference between the two groups in the 2-year survival rate ($P > 0.05$). No grade 4 adverse events occurred in either group.

CONCLUSION

Gemcitabine combined with IMRT is safe and effective in the treatment of pancreatic cancer

背景资料

近年来, 胰腺癌的发病率逐年升高, 但治疗效果一直不能令人满意, 目前临床上将吉西他滨作为治疗胰腺癌的首选, 对于不能耐受吉西他滨的患者改用氟尿嘧啶+甲酰四氢叶酸。在此基础上, 观察吉西他滨联合强调放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)治疗胰腺癌的疗效和安全性。

同行评议者

陈洪, 教授, 主任医师, 医学博士, 硕士生导师, 东南大学附属中大医院消化科; 李成刚, 副教授, 副主任医师, 解放军总医院肿瘤外科; 袁周, 副主任医师, 上海交通大学附属第六人民医院

■ 研究前沿

目前胰腺癌治疗仍是医学界难题, 国外研究表明, 同步放化疗治疗胰腺癌疗效优于单纯化疗或单纯放射治疗。胰腺癌对放射线不敏感, 受周围组织的影响, 剂量无法提高, 故60%以上的患者无法接受放射治疗。随着放射治疗技术的飞速发展, 强调适形放射治疗实现了靶区非均匀性放疗, 吉西他滨联合强调放疗成为胰腺癌治疗的新选择。

and can significantly improve the rate of pain relief and quality of life.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Intensity modulated radiotherapy; Chemotherapy; Efficacy

Chen G, Xu YP, Sun CH, Qiu YK. Clinical efficacy of gemcitabine combined with intensity modulated radiotherapy in treatment of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(16): 1511-1515 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1511.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.2017.25.1511>

摘要

目的

观察吉西他滨联合强调放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)治疗晚期胰腺癌的疗效和安全性。

方法

选取2012-01/2015-01武警浙江总队嘉兴医院肝胆外科收治的局部晚期胰腺癌患者53例, 随机分成2组, 观察组(27例)采用吉西他滨(1000 mg/m², 第1、8、15天静脉滴注, 28 d为1疗程)化疗, 同步联合IMRT治疗, 同步治疗结束后1 mo用吉西他滨巩固化疗2-4个疗程。对照组(26例)直接给予吉西他滨(1000 mg/m², 第1、8、15天静脉滴注, 28 d为1疗程)化疗。

结果

观察组临床受益指数明显高于对照组(70.37% vs 42.31%), 观察组明显高于对照组($\chi^2 = 4.251, P = 0.029$); 观察组总有效率和局部控制率均明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 观察组27例有4例生存至今, 对照组有1例生存至今。1年生存率观察组明显高于对照组($P < 0.05$), 2年生存率2组差异无统计学意义($P > 0.05$); 2组均无1例4级不良反应。

结论

吉西他滨联合IMRT治疗胰腺癌安全有效, 并能显著提高疼痛缓解率, 改善患者生活质量。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰腺癌; 强调放疗; 化学治疗; 疗效

核心提要: 吉西他滨为胰腺癌的治疗首选用药, 联合强调放疗治疗局部晚期胰腺癌, 临床效果较好, 不良反应发生率低, 具有一定的价值。

陈刚, 许永萍, 孙春华, 邱雨宽. 吉西他滨联合强调放疗治疗晚期胰腺癌的效果观察. *世界华人消化杂志* 2017; 25(16): 1511-1515 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1511.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.2017.25.1511>

0 引言

胰腺癌是肝脏外科常见的恶性肿瘤, 其发病机制目前尚不明确, 但随着研究的深入发现, 50岁以上, 有慢性胰腺炎、糖尿病及“三高”饮食习惯的人群是胰腺癌的高危人群。随着人们生活水平的提高, 其发病率逐年升高。我国大城市年发病率为5.1/10万, 每年新增患者约5.6万, 而根治者仅占7.5%^[1]。与多数恶性肿瘤一样, 胰腺癌发病早期无典型临床表现^[2,3], 多数患者有上腹部不适, 偶有消化不良、黄疸等, 临床上极易漏诊、误诊, 大多数的患者确诊时病情已发展至中晚期。虽然疗效无法让人满意, 治疗上仍以吉西他滨为主^[4,5], 强调适形放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT), 简称强调放疗, 是三维适形放疗的一种, 与传统放射治疗比, 具有靶区体积内剂量分布比三维适形治疗更均匀, 同时又可提高靶区肿瘤放射剂量的优势, 在中晚期胰腺癌的治疗中应用广泛^[6]。武警浙江总队嘉兴医院肝胆外科自2012-01/2015-01采用吉西他滨联合IMRT治疗53例胰腺癌患者, 取得较好的治疗效果, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 2012-01/2015-01武警浙江总队嘉兴医院肿瘤内科收治病局部胰腺癌患者53例, 符合纳入标准。其中男性31例, 女性22例, 年龄为40-65岁, 中位年龄54岁, 肿瘤位于胰头颈部36例, 胰体部10例, 胰尾尾部8例。肿瘤直径2.3-6.2 cm, 平均直径为4.2 cm ± 1.4 cm。按照随机数字表法随机分成2组, 观察组27例, 男16例, 女11例, 年龄为40-64岁, 中位年龄为53岁; 对照组26例, 男15例, 女11例, 年龄41-65岁, 中位年龄为55岁, 2组年龄、性别等差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。誉捷(哈尔滨誉衡药业有限公司提供, 国药准字H20040958)。

1.1.2 纳入标准: (1)经病理学或细胞学检查证实为局部中晚期胰腺癌(T₂₋₄N₀₋₁); (2)计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)表现符合

■ 相关报道

一些研究报道, 同步放化疗治疗胰腺癌疗效优于单纯化疗或单纯放射治疗。同时对多种联合方案进行研究, 但吉西他滨均为首先, 吉西他滨联合IMRT治疗局部晚期胰腺癌, 对于无法手术切除的患者提供新的治疗思路。

表 1 临床受益反应评估指标标准

指标	阳性	稳定	阴性
疼痛	镇痛剂用量下降 $\geq 50\%$ 持续4 wk以上	无变化	镇痛剂用量增加, 持续4 wk以上
KPS	上升 ≥ 20 分持续4 wk以上	无变化	减少 ≥ 20 分持续4 wk以上
体质量	体质量增加 $\geq 7\%$ 并持续4 wk以上(除外第三间隙积液)为阳性, 其他为非阳性。		

KPS: 卡氏评分。

■创新亮点

本研究采用吉西他滨联合IMRT治疗局部晚期胰腺癌, 充分发挥化疗与放疗的优势, 二者起协同作用, 安全有效, 并能显著提高疼痛缓解率, 改善患者生活质量。

表 2 2组临床受益指数比较 $n(\%)$

指标	观察组($n = 27$)			对照组($n = 26$)		
	阳性	稳定	阴性	阳性	稳定	阴性
疼痛	14(51.85)	8(29.63)	5(18.52)	10(38.46)	7(26.92)	9(34.62)
KPS	18(66.67)	6(22.22)	3(11.11)	11(42.31)	7(26.92)	8(30.77)
体质量	9(33.33)	11(40.74)	7(25.93)	9(34.62)	8(30.77)	9(34.62)
受益指数	19/27(70.37) ^a			11/26(42.31) ^a		

^a $P < 0.05$ vs 对照组。KPS: 卡氏评分。

胰腺癌, 且CA199升高、CT片上有可测量病灶; (3)肝肾功能正常并排除远处转移者; (4)卡氏评分(Karnofsky performance status, KPS) ≥ 70 分; (5)预计生存期3 mo以上。本研究经伦理委员会批准通过, 所有患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 化疗: 誉捷1000 mg/m², 第1、8、15天静脉滴注, 28 d为1疗程, 同步治疗结束后1 mo, 用吉西他滨巩固化疗2-4个疗程。化疗期间密切监视患者血常规、血生化和CA199指标, 一旦出现3度以上不良反应, 则将药物减量或停止用药, 至患者恢复正常。观察组在化疗基础上同步联合IMRT治疗, 对照组只采用相同化疗方案治疗。

1.2.2 IMRT: 患者仰卧位, 采用Philips Briliance 16排大孔径CT扫描定位, 扫描层厚5 mm, 扫描范围为从右侧隔顶至第四腰椎体下缘, 参照国际放射单位计量委员会规定定义计划靶区, 病灶的大体肿瘤靶区的勾画参考CT或MRI进行, 大体肿瘤靶区基础上向外周扩0.5 cm为临床靶体积。化疗开始同步IMRT放疗治疗, 采用6MV X线照射, 2 Gy/次, 5次/wk, 周一到周五放疗, 周末休息, 放射剂量60 Gy/30次, 6 wk。

1.3 评价标准

1.3.1 临床受益反应: 主要根据同步放化疗后2 mo患者一般状况、体质量和镇痛剂用量改

变来判断患者的临床受益情况(表1)。在镇痛剂用量、KPS和体质量变化3项中无任何1项阴性, 且至少有1项阳性, 则评价为临床受益。临床受益指数 = (临床受益人数/总数) $\times 100\%$ 。

1.3.2 肿瘤退缩情况: 同步放化疗后2 mo行上腹部CT, 并与治疗前CT对比, 观察肿瘤退缩情况。疗效评定按世界卫生组织实体肿瘤疗效评定标准: 完全缓解(complete response, CR): 肿瘤完全消失至少维持4 wk以上, 无新病灶出现; 部分缓解(partial response, PR): 肿瘤退缩 $\geq 50\%$ 维持4 wk以上, 同时无新病灶出现; 无变化(stable disease, SD): 肿瘤退缩50%以下或增大 $<25\%$, 时间至少维持4 wk以上, 同时没有新病灶出现; 病变进展(progress disease, PD): 肿瘤增大25%以上或出现新的病灶。有效为CR+PR, 局部控制为CR+PR+SD。

1.3.3 不良反应: 主要从胃肠道反应、血液系统毒性、肝肾功能损伤等方面, 采用美国癌症研究所通用不良反应标准NCI-CTC3.0版, 3、4级为严重不良反应。

1.3.4 生存时间: 从治疗开始之日起计算患者生存时间。

2 结果

2.1 2组患者临床受益指数比较 观察组临床受益指数为70.37%, 对照组为42.31, 观察组明显高于对照组($\chi^2 = 4.251, P = 0.029$, 表2)。

■应用要点

吉西他滨联合IMRT治疗胰腺癌总有效率60.4%, 局部控制率94.4%; 1年生存率62.3%, 2年生存率22.6%, 无1例4级不良反应, 严重不良反应发生率9.4%。

■名词解释

强调放疗(IMRT): 是在各处辐射野与靶区外形一致的情况下, 针对靶区三维形状和要害器官与靶区的具体解剖关系对束强度进行调节, 单个辐射野内剂量分布是不均匀的但是整个靶区体积内剂量分布比三维适形治疗更均匀。

表 3 2组肿瘤退缩情况比较 *n*(%)

分组	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	总有效率	局部控制率
观察组	27	10(37.04)	7(25.93)	8(29.63)	2(7.41)	17(62.96)	25(92.59)
对照组	26	6(23.08)	4(15.38)	5(19.23)	11(42.31)	10(38.46)	15(57.69)
χ^2 值						4.105	8.717
<i>P</i> 值						0.041	0.005

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 无变化; PD: 病变进展。

表 4 2组生存率比较

分组	<i>n</i>	中位生存期	1年生存率(%)	2年生存率(%)
观察组	27	14.0(CI: 12.5–16.1)	62.96	25.93
对照组	26	8.0(CI: 6.5–11.4)	34.62	7.41
χ^2 值			4.258	2.067
<i>P</i> 值			0.029	0.075

2.2 2组肿瘤退缩情况比较 治疗结束2 mo后, 53例患者全部行上腹部增强CT检查, 观察组总有效率和局部控制率均明显对照组(均 $P<0.05$), 差异有统计学意义(表3)。

2.3 2组生存率比较 观察组27例有4例生存至今, 对照组有1例生存至今。观察组1年生存率明显高于对照组($P<0.05$), 两年生存率观察组高于对照组, 但差异无统计学意义($P>0.05$, 表4)。

2.4 不良反应 主要不良反应为消化系统症状、骨髓抑制、血液系统不良反应、口腔黏膜炎及肝功能损伤, 2组均无1例4级不良反应。

3 讨论

胰腺癌是肝脏外科常见的恶性肿瘤之一。随着人们物质生活水平的提高, 胰腺癌的发病率和死亡率也随之逐年升高, 2015年美国肿瘤发病率排行榜中胰腺癌排第10位, 而在肿瘤相关死亡率排行中高居第4位^[7]。近几十年来, 胰腺癌的治疗效果一直不能令人满意, 5年生存率仅为2%-5%^[8,9], 所以胰腺癌又有“癌中之王”的称号。目前, 胰腺癌唯一有望根治的治疗方式是手术切除^[10], 但由于胰腺所处位置较深, 发病早期又缺乏典型的临床表现, 至发现确诊85%以上的患者已经无法手术切除。不能手术切除患者5年生存率不足1%^[11]。局部晚期胰腺癌失败的重要原因是局部控制无效, 往往导致胃十二指肠阻塞、溃疡、出血及弹道阻塞等, 这也是重要致死因素之一^[12]。国外的研究^[13]结

果表明, 同步放化疗治疗胰腺癌疗效优于单纯化疗或单纯放疗治疗。吉西他滨是二氟核苷类抗代谢物抗癌药, 主要用于不能手术的晚期胰腺癌、肺癌、膀胱癌及乳腺癌的治疗。既往研究^[14,15]提示吉西他滨不良反应较轻、在延长生存率方面具有一定的优势, 目前临床上常将吉西他滨作为首选^[10], 对于不能耐受吉西他滨的患者改用氟尿嘧啶+甲酰四氢叶酸。

虽然胰腺癌对放射线不是特别敏感, 但其周围组织器官如肝脏、脊髓对放射线十分敏感, 耐受量较低, 所以常规放疗时受周围组织的影响, 剂量无法提高, 并且放疗的不良反应较大, 故临床约有60%以上的患者无法接受放疗。随着放射治疗技术的飞速发展, 强调适行放射治疗实现了靶区非均匀性放疗, 最大程度地降低了肿瘤周围组织器官的剂量, 同时又可提高靶区肿瘤放射剂量, 从而提高放疗治疗的疗效, 并可提高患者生存率和肿瘤局部控制率。本研究采用吉西他滨联合IMRT的治疗方式, 结果显示, 观察组临床受益指数为70.37%, 对照组为42.31, 观察组明显高于对照组, 提示这种治疗方式可改善患者生活质量, 缓解疼痛症状。疗效方面, 吉西他滨联合IMRT的治疗方案, 总有效率62.96%, 局部控制率92.59%, 而对照组总有效率为38.46%, 局部控制率57.69%; 1年生存率62.3%, 2年生存率25.93%, 对照组1年生存率34.62%, 2年生存率7.41%。表明吉西他滨联合IMRT的治疗方案可

明显提高有效率、局部控制率及生存率, 安全方面, 2组均无1例严重不良反应发生。

总之, 吉西他滨联合IMRT治疗胰腺癌安全有效, 并能显著提高疼痛缓解率, 改善患者生活质量。

4 参考文献

- Kim HW, Lee JC, Paik KH, Kang J, Kim J, Hwang JH. Serum interleukin-6 is associated with pancreatic ductal adenocarcinoma progression pattern. *Medicine* (Baltimore) 2017; 96: e5926 [PMID: 28151872 DOI: 10.1097/MD.00000000000005926]
- Frank C, Sundquist J, Yu H, Hemminki A, Hemminki K. Concordant and discordant familial cancer: Familial risks, proportions and population impact. *Int J Cancer* 2017; 140: 1510-1516 [PMID: 28006863 DOI: 10.1002/ijc.30583]
- Huguet F, Mukherjee S, Javle M. Locally advanced pancreatic cancer: the role of definitive chemoradiotherapy. *Clin Oncol* (R Coll Radiol) 2014; 26: 560-568 [PMID: 25001636 DOI: 10.1016/j.clon.2014.06.002]
- Shapiro JP, Komar HM, Hancioglu B, Yu L, Jin M, Ogata Y, Hart PA, Cruz-Monserrate Z, Lesinski GB, Conwell DL. Laser Capture Microdissection of Pancreatic Acinar Cells to Identify Proteomic Alterations in a Murine Model of Caerulein-Induced Pancreatitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2017; 8: e89 [PMID: 28406494 DOI: 10.1038/ctg.2017.15]
- 郑伟, 聂青, 康静波, 张丽萍. 立体定向放疗联合吉西他滨治疗胰腺癌的临床观察. *临床肿瘤学杂志* 2011; 16: 995-1000
- 潘德健, 王标, 周锡建, 李相勇, 范晓强, 周仁贵, 唐新宇. 盐酸吉西他滨联合伽玛射线立体定向体部放疗治疗局部晚期胰腺癌的临床研究. *现代肿瘤医学* 2015; 23: 363-366
- Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1727-1733 [PMID: 19396496 DOI: 10.1245/s10434-009-0408-6]
- Ceha HM, van Tienhoven G, Gouma DJ, Veenhof CH, Schneider CJ, Rauws EA, Phoa SS, González González D. Feasibility and efficacy of high dose conformal radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2222-2229 [PMID: 11147592 DOI: 10.1002/1097-0142(20001201)89:11<2222::AID-CNCR10>3.0.CO;2-V]
- Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 163-172 [PMID: 20101258 DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.236]
- Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, DiMaggio EP, Burgart LJ, Dahl TR, Foster N, Sargent DJ. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 2005; 138: 618-628; discussion 628-630 [PMID: 16269290 DOI: 10.1016/j.surg.2005.06.044]
- Minsky BD, Hilaris B, Fuks Z. The role of radiation therapy in the control of pain from pancreatic carcinoma. *J Pain Symptom Manage* 1988; 3: 199-205 [PMID: 2461422 DOI: 10.1016/0885-3924(88)90031-0]
- Montemaggi P, Dobelbower R, Crucitti F, Caracciolo F, Morganti AG, Smaniotto D, Luzi S, Cellini N. Interstitial brachytherapy for pancreatic cancer: report of seven cases treated with 125I and a review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 451-457 [PMID: 2061121 DOI: 10.1016/0360-3016(91)90795-6]
- Wang J, Jiang Y, Li J, Tian S, Ran W, Xiu D. Intraoperative ultrasound-guided iodine-125 seed implantation for unresectable pancreatic carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28: 88 [PMID: 19545454 DOI: 10.1186/1756-9966-28-88]
- Zhongmin W, Yu L, Fenju L, Kemin C, Gang H. Clinical efficacy of CT-guided iodine-125 seed implantation therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur Radiol* 2010; 20: 1786-1791 [PMID: 20069424 DOI: 10.1007/s00330-009-1703-0]
- Grahm AL, Andrén-Sandberg A. Prospective evaluation of pain in exocrine pancreatic cancer. *Digestion* 1997; 58: 542-549 [PMID: 9438600 DOI: 10.1159/000201499]

同行评价

本文选题紧贴临床, 具有一定的临床应用意义。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

