

局部晚期胰腺癌聚焦大分割适形放疗的临床分析

张 韬,滕以娟,纪少春

(黑龙江省佳木斯市中心医院放疗科,黑龙江 佳木斯 154002)

摘要:目的 探讨大分割放疗在局部晚期胰腺癌的可行性,疗效和毒副作用。方法 收集我院 2010 年 11 月~2015 年 12 月 39 例Ⅲ、Ⅳ期胰腺癌采用聚焦三维适形放疗,单次照射剂量 3 Gy,5 次/周,总剂量 51 Gy/17 F,靶区中心 BED=72 Gy。同期给予吉西他滨 500~750 mg/m²,第 1 天静脉滴注,1 次/周,直至放疗结束后继续两周期。结果 39 例均全部完成放化疗计划,治疗后缓解腹背部疼痛的总有效率 84.26%(27/32),完全缓解率 47.15%(15/32),部分缓解率 39.31%(12/32),肿瘤退缩率 74.72%(29/39)。中位生存期 12.8 个月,1 年生存率 62.45%(24/39),2 年生存率 23.30%(9/39)。主要不良反应为白细胞,血小板减少,恶心、呕吐和肝功能损伤,未发生 4 级不良反应。结论 聚焦大分割适形放疗同步化疗治疗局部晚期胰腺癌有明显的肿瘤杀伤作用,提高患者的生活质量,不良反应可耐受,疗效肯定。

关键词:胰腺肿瘤;聚焦;大分割;适形放疗

中图分类号:R735.9

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.14.029

文章编号:1006-1959(2018)14-0101-04

Clinical Analysis of Focused Large Segmentation Conformal Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer

ZHANG Tao,TENG Yi-juan,JI Shao-chun

(Department of Radiotherapy,Jiamusi Central Hospital,Jiamusi 154002,Heilongjiang,China)

Abstract:Objective To investigate the feasibility, efficacy and side effects of large segmentation radiotherapy in locally advanced pancreatic cancer.Methods From November 2010 to December 2015,39 patients with stage III and IV pancreatic cancer were treated with focused three-dimensional conformal radiotherapy.The single dose was 3 Gy,5 times/week,and the total dose was 51Gy/17 F.Center BED=72 Gy.Gemcitabine was given 500-750 mg/m² in the same period,and the first day of intravenous infusion,1 time/week,continued until two cycles after the end of radiotherapy.Results All the 39 patients completed the radiochemotherapy program.The total effective rate of relief of abdominal pain after treatment was 84.26%(27/32),the complete remission rate was 47.15%(15/32),and the partial remission rate was 39.31%(12/32).The tumor retraction rate was 74.72%(29/39).The median survival time was 12.8 months,The 1-year survival rate was 62.45% (24/39),and the 2-year survival rate was 23.30%(9/39).The main adverse reactions were white blood cells,thrombocytopenia,nausea,vomiting, and liver function damage.No grade 4 adverse reactions occurred.Conclusion Focusing on large segmentation conformal radiotherapy combined with chemotherapy for local advanced pancreatic cancer has obvious tumor killing effect,improve patients' quality of life,and can tolerate adverse reactions.

Key words:Pancreatic cancer;Focused;Large segmentation;Conformal radiotherapy

胰腺癌(pancreatic cancer)恶性程度高,各期胰腺癌总体 5 年生存率仅为 7%^[1],近年来其发病率在世界范围内呈上升趋势,由于胰腺癌发病隐匿,诊断时 80%患者失去手术切除机会^[2]局部晚期胰腺癌占晚期胰腺癌的 40%左右,其容易侵犯腹腔神经丛和胰头神经丛,引起难以忍受的腹背部疼痛。因此放疗对这些患者具有重要的临床意义,对我院以大分割适形放疗同步化疗治疗局部晚期胰腺癌的临床疗效,现回顾性分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取黑龙江省佳木斯市中心医院

作者简介:张韬(1969.10-),男,黑龙江佳木斯人,本科,主治医师,研究方向:肿瘤放疗

通讯作者:滕以娟(1972.10-),女,山东日照人,本科,主任医师,研究方向:肿瘤放疗

2010 年 11 月~2015 年 12 月Ⅲ、Ⅳ期胰腺癌患者 39 例,全部未发现远处转移,卡氏评分≥70 分,其中男性 24 例,女性 15 例;年龄 42~75 岁,中位年龄 60 岁;胰头癌 29 例,胰体尾 10 例,临床表现多为腹背痛、梗阻性黄疸、食欲下降及体重减轻,其中 32 例有腹背部疼痛,12 例表现为黄疸,放疗前进行胆道减压给予经皮肝穿刺胆道引流术(PTCD)或置放胆道内支架。

1.2 方法

1.2.1 放疗方法 应用 STAR-2000 计划系统(北京大恒医疗设备公司),PRIMUS E 6MVX 线(德国西门子子公司),外置 AC-MLC200B 电动多叶光栅。仰卧位双手上举于头部在负压真空垫上进行体位固定,16 排 CT 增强扫描定位,于定位前 10 min 饮用水 100 ml 左右,扫描范围在病灶上下 15 cm 起止,FOV 450

mm, 层厚 5 mm。将定位 CT 重建图像传至治疗计划系统, 医生勾画靶区, 并标记出周围的重要器官如: 胃、十二指肠、肝脏、脊髓、肾等, 大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV) 为 CT 影像上显示的肿瘤体积和转移淋巴结, 淋巴引流区不做预防性照射, GTV 外放 1 cm 为计划靶区(plan treatment volume, PTV), GTV 内收 0.7 ~1.2 cm 为 GTV2 靶区, 给予常规 PTV4-5 个适形照射野共面等中心照射靶区, 另加以 GTV2 为靶区设置等中心照射野及挡块, 权重为 0.1。计划优化通过剂量体积直方图(dose volume histogram, DVH) 进行, 95% 等剂量曲线包括 100% PTV, 靶区内剂量不均匀, 最高受量 >120%, 110% 等剂量曲线包括 100% GTV2, 单次剂量 3 Gy/次, 5 次/周, 总剂量 51 Gy/17 次。危及器官受照射剂量限定: 十二指肠最大受照射剂量 ≤54 Gy, 脊髓最大受照射剂量 ≤40 Gy, 50% 肝脏体积受照射剂量 ≤30 Gy, 双侧 30% 的肾体积受照射剂量 ≤20 Gy。

1.2.2 化疗方案 从放疗第 1 天起同步化疗, 吉西他滨 500~750 mg/m², 第 1 天静脉滴注, 每次化疗前给予 5-羟色胺受体拮抗剂预防性止吐处理。1 次/周, 直至放疗结束再行二周期。

1.2.3 对症支持治疗 放疗中给予营养, 护肝, 退黄和维持水盐平衡等对症支持治疗, 腹背部疼痛患者按三阶段原则镇痛治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 近期疗效 按实体瘤疗效评价标准(RECIST)^[3] 对靶病灶(包括原发灶和转移灶)进行评价, 分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病进展(progressive disease, PD)和疾病稳定(stable disease, SD)总有效率(response rate, PR)=(CR+PR)/总例数×100%。放疗结束后 1 个月复查 CT, 评价近期疗效。

1.3.2 疼痛变化生活质量评估 指标测评: 采用目测划线法(visual analogue scale, VAS)评价疼痛程度 0-10 分表示无痛-剧痛, 按照 karnofsky 评分标准评价患者生活质量,

1.3.3 不良反应评价 按 RTOG 急性放射损伤分级标准和常用药物毒性标准 V3.0(CTCAE)进行评价。

1.3.4 随访 截止 2015 年 12 月 31 日随访时间 10.7~40 个月, 中位随访时间 18.5 个月, 无一例患者失访, 随访率 100.00%。

1.4 统计学方法 采用 SPSS17.0 统计软件处理, 自干预起至死亡或研究终止进行乘积极限法(kaplan-

meier)计算有关生存数据

2 结果

2.1 39 例患者均全部完成放化疗, 放疗总剂量 51 Gy, 均在放疗中及治疗结束后 1 个月接受近期疗效评价。

2.1.1 近期疗效 腹背部疼痛缓解情况: 其中有 24 例患者在放疗期间的不同时期疼痛得到缓解, 缓解时间越早, 达到完全缓解的剂量越少, 多数在 20 Gy 左右疼痛开始缓解和完全缓解。3 例患者在治疗过程中疼痛持续无缓解, 放疗结束后 1 个月内疼痛逐渐缓解; 2 例患者放疗中疼痛进行性加重, 需口服止痛剂。腹背部疼痛缓解总的有效率达 84.26%(27/32), 完全缓解率 47.15%(15/32), 部分缓解率 39.31%(12/32)。

2.1.2 梗阻性黄疸缓解情况 12 例合并梗阻性黄疸者治疗后, 10 例黄疸明显缓解(其中 7 例治疗前进行了经皮肝穿刺胆道引流术或置放胆道支架)。

2.1.3 肿瘤局部控制情况 放疗后 1 个月复查腹部 CT 或 MR, 比较治疗前后肿瘤大小的变化。按实体瘤疗效评价标准, 以肿瘤最大径和最大径之和变化来代表体积的变化, CR 为 13.41%(5/39); 肿瘤缩小 30% 为 PR 占 62.12%(24/39); 总肿瘤退缩率为 74.72%(29/39); 肿瘤退缩不明显 <30% 体积占 21.33%(8/39); 2 例患者肿瘤体积无变化。

2.2 生存期统计 生存期为确诊时开始计算, 39 例患者中位生存时间为 12.8 个月, 1 年生存率为 62.45%(24/39), 2 年生存率为 23.30%(9/39)。

2.3 急性不良反应 主要为 I、II 级血液系统和胃肠反应, 表现为白细胞减少 28.11%(11/39), 血小板减少 39.21%(10/39), 恶心、呕吐 82.32%(32/39) 和肝功能损害 18.03%(7/39)。

3 讨论

局部晚期胰腺癌是指原发肿瘤侵犯局部脏器, 外科不能实行切缘阴性的完整切除。局部侵犯脏器包括肝脏、十二指肠、区域淋巴结以及血管、如肠系膜上动脉或腹腔干。如单纯分流术后中位生存期则为 4~6 个月, 此期治疗原则为姑息治疗, 放疗伴随化疗是局部晚期胰腺癌的主要方案和标准方法, 较单独化疗有更好的局部控制效果。胰腺位于腹膜后, 周围存在胃、小肠、肾、肝脏、脊髓等辐射敏感器官, 射线耐受量较低, 因此提高肿瘤局部控制率, 保护周围器官是胰腺癌患者放疗期间非常重要的问题^[4]。常规体外放射治疗副反应大效果不理想, 提高病变照射剂量对肿瘤局部控制是有利的, 三维适形放射

治疗定位精确,聚焦照射靶区剂量高,使高剂量的剂量分布与靶区实际形状相适形,周围正常组织受照射剂量低,较常规放疗副反应低,提高了治疗增益比。化疗药物吉西他滨是一种脱氧胞苷酸核苷类似物,能整合进 DNA,具有放射增敏作用,两者联合具有协同作用。

由于胰腺特殊的解剖位置,常伴有胆管或十二指肠指受侵梗阻,而这些组织对射线敏感,高剂量少分次放疗模式的采用较肺癌和肝癌难度大,直接提高剂量难免增加消化道反应,采取靶区内加量有助于肿瘤区高剂量照射^[9]。空军总医院任刚等行剂量学研究,在外靶区 50 Gy,内靶区 70 Gy 的基础上效仿伽玛刀剂量分布,靶区内部逐渐加量至 100 Gy,周围胃肠,肝肾等危及器官的受照量并未显著增加^[9]。虽然最佳的剂量分割模式选择存在的争议,目前仍采用 LQ 模型计算生物等效剂量 (biologically effective dose BED),评价不同分割方式放疗的量效关系。Brunner 等^[10]等研究认为当 $BED_{\alpha/\beta}=10$ 达 75 Gy 时肿瘤局部控制率为 75%,继续增大 BED 并未延长患者生存时间,反而增加了正常组织的副作用。国外局部晚期胰腺癌的治疗经历了常规分割到单次大剂量再到低分割、高分次剂量的演变,Gurka^[9]等 10 例患者接受 5 Gy/5 次的立体定向放疗,肿瘤 1 年局控率 40%,患者中位生存时间为 12.2 个月,无 ≥ 3 级不良反应。约翰·霍普金斯大学和纪念斯隆-凯特琳癌症中心的多中心前瞻性研究中^[9],49 例局部晚期胰腺癌患者接受立体定向体部放疗采用 6.6 Gy 5 次的方案,患者中位生存时间为 13.9 个月,1 年无进展生存率为 83%,1、2 年生存率分别为 59%、18%,2%出现 ≥ 2 级急性不良反应。国内也从常规剂量分割演变到低分割、高分次模式。目前国内大部分研究采用的单次剂量小于国外研究,治疗周期也相应较长,但 1 年生存率基本在 55%左右^[10]。我科采用聚焦大分割适形放疗照射,靶区单次剂量 3 Gy,靶区中心剂量提升 120%,BED=72 Gy,大于常规 2 Gy 剂量有更大的生物学效应,对肿瘤杀伤作用强疗效更确切;靶区周边单次剂量小于 5 Gy,周围正常组织受到更小的照射剂量,治疗的不良反应更轻;靶区照射范围内淋巴引流区不做预防性照射,减少照射体积,因此有更好的治疗耐受性。治疗后缓解腹背部疼痛的总有效率 84.26%,完全缓解率 47.15%,肿瘤退缩率 74.72%。中位生存期 12.8 个月,1 年生存率 62.45%(24/39),2 年生存率 23.30%(9/39)。

随着计算机、影像技术的发展,放疗技术得到了提高。利用呼吸门控、图像引导放疗(image-guided radiotherapy,IGRT)、Tomo 等技术,采用更高剂量少分次的治疗模式提高胰腺癌的总剂量,从而提高局控率是临床研究的焦点。近期 Herman^[9]等报道了一项多中心前瞻性 II 期研究,采用 33 Gy/5 次模式之后吉西他滨维持治疗,1 年局部无进展率 78%;中位生存期为 13.9 个月;1 年总生存率 59%;2 年 18%。 ≥ 2 级早期和晚期毒副作用分别为 2%和 11%。康晓黎^[11]等采用体部立体定向放射治疗了 65 例胰腺癌患者,PTV 边缘剂量 3~5 Gy/次,5 次/周,总剂量 45~51 Gy;结果 CR+PR 率为 71%,1 年生存率为 52.4%,中位生存期为 13 个月,也本研究大致相同;69%患者发生了 ≤ 2 级急性反应,但未见 ≥ 3 级不良反应。郑伟^[12]等采用体部立体定向放射治疗胰腺癌,胰头肿瘤 3~4 Gy/次,胰体尾部肿瘤 4~5 Gy/次,共 8~12 次,计划靶区边缘总剂量 32~50 Gy,结果 CR+PR 率为 71.9%。以上研究结果^[9]显示,采用大分割剂量模式治疗对肿瘤组织杀伤作用强,有更好的疗效。但如果放疗精度不够、治疗病期晚、肿瘤体积大、胃肠有粘连,采用过高分次剂量,不但不能提高局控率和生存率,反而因严重胃肠反应或影响患者生存^[9]。治疗的选择受到一定的限制。

综上所述,聚焦大分割适形放疗同步化疗治疗局部晚期胰腺癌,打破了以往胰腺癌对放疗敏感性差的认知,肿瘤局部单次剂量加大,对肿瘤组织的杀伤作用增强,放射反应小,疗效肯定,减少照射次数,治疗时间缩短,提高机器的使用率,节约了社会资源,不受更多治疗技术、精度、肿瘤体积大小等的影响,适应范围广,特别适合基层医院放疗设备更新速度慢使用。

参考文献:

- [1]Jemal A,Murray T,Ward E,et al.Cancer statistics,2005 [J].Ca Cancer J Clin,2005,55(1):10-30.
- [2]Siegel.R,Naishadham D,Jemal A.Cancer statistecs,2013 [J].CA Cancer J Clin,2013(1):11-30.
- [3]SASAKI T.NeW guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST Guidelines) [J].Gan To kagaku Ryoho,2000,27(14):2179-2184.
- [4]李建军,顾菲,李光,等.后程加量三维适形放疗同步化疗治疗局部晚期胰腺癌的疗效观察[J].中国医科大学学报,2013,42(12):1113-1116,1121.

(下转第 106 页)

(上接第 103 页)

[5]任刚,夏廷毅.胰腺癌放疗剂量模式改变的研究进展[J].中华结直肠疾病电子杂志,2016,5(2):121-126.

[6]Ren G,Zhu F,Xia T,et al.Dosimetric Study on Dose Escalation in Internal Target of Pancreatic Cancer With Helical Tomotherapy[J].International Journal of Radiation Oncology Biology Physics,2014,90(1):S357-S357.

[7]Brunner TB,Nestle U,Grosu AL,et al.SBRT in pancreatic cancer:what is the therapeutic window [J].Radiother Oncol, 2015,114(1):109-116.

[8]Gurka MK,Collins SP,Slack R,et al.Stereotactic body radiation therapy with concurrent full-dose gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer:a pilot trial demonstrating safety[J]. Radiation Oncology,2013,8(1):44.

[9]Herman JM,Chang DT,Goodman KA,et al.Phase 2 Multi-

institutional Trial Evaluating Gemcitabine and Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Locally Advanced Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma[J].Cancer,2015,121(7):1128-1137.

[10]张旭阳,王皓,杨瑞杰,等.局部晚期胰腺癌 SBRT 剂量分割模式研究进展 [J]. 中华放射肿瘤学杂志,2016,25 (10):1130-1133.

[11]康晓黎,王颖杰,邵银剑,等.r 射线立体定向体部放射治疗局限性胰腺癌 65 例[J].世界华人消化志,2013,21(13):1266-1272.

[12]郑伟,聂青,康静波,等.立体定向放疗联合吉西他滨治疗胰腺癌的临床观察[J].临床肿瘤学杂志,2011,16(11):995-1000.

收稿日期:2018-4-13;修回日期:2018-5-14

编辑/李桦