

康莱特联合体部伽玛刀治疗局部晚期胰腺癌 28 例

朱 奇,康静波,聂 青,李建国,齐文杰
(第二军医大学海军临床医学院 海军总医院,北京 100048)

摘 要: [目的] 观察康莱特注射液(Kanglaite injection,KLT)联合体部伽玛刀对局部晚期胰腺癌的治疗效果。[方法] 55 例局部晚期胰腺癌患者随机分为两组,研究组 28 例,采用体部伽玛刀治疗,PTV 覆盖 95%以上临床靶体积(clinical target volume,CTV),等剂量曲线为 50%~60%。肿瘤单次周边剂量 3.0~4.5Gy,治疗 9~12 次,同时给予康莱特注射液 200ml/d,21d 为 1 个疗程,共 2 个疗程。对照组:单纯行体部伽玛刀治疗。3 个月后评价疗效,通过 KPS 评分、体重及疼痛变化,观察生存质量改善情况。[结果] 两组完全缓解率分别为 28.6%(8/28) 和 18.5%(5/27);有效率分别为 82.1%(23/28) 和 74.1%(20/27)。研究组Ⅲ级以上胃肠道反应发生率为 3.5%(1/28),对照组为 29.6%(8/27);研究组未发生Ⅲ级以上骨髓抑制(0/28),对照组为 18.5%(5/27);研究组未发生Ⅲ级以上放射性肠炎(0/28),对照组为 14.8%(4/27);研究组治疗前后 KPS 评分、体重增高及疼痛症状缓解明显高于对照组($P<0.05$)。[结论] 体部伽玛刀治疗局部晚期胰腺癌安全有效,可提高局控率和有效率。康莱特配合体部伽玛刀治疗胰腺癌可以减轻治疗过程中胃肠道反应,减少Ⅲ级以上骨髓抑制和Ⅲ级以上放射性肠炎的发生,减轻疼痛症状,改善患者的生存质量。

关键词: 康莱特注射液;体部伽玛刀;胰腺癌

中图分类号:R735.9 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2013)11-0931-04
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2013.11.A020

Kanglaite Injection Combined with γ -ray Stereotactic Body Radiation Therapy for 28 Cases with Locally Advanced Pancreatic Cancer

ZHU Qi,KANG Jing-bo,NIE Qing,et al.
(Navy General Hospital,Beijing 100048,China)

Abstract: [Purpose] To evaluate the clinical efficacy and toxicity of Kanglaite injection combined with γ -ray body stereotactic radiation in the treatment of locally advanced pancreatic cancer. [Methods] Fifty-five patients with locally advanced pancreatic cancer were randomized into two groups. The combination group received γ -ray stereotactic body radiation with isodose curve of 50%~60%, tumor encircling dose of 3.0~4.5 Gy per fraction for 9~12 fractions. Combined with Kanglaite injection 200ml/d for consecutive 21 days for two courses. Control group underwent γ -ray stereotactic body radiation alone. Toxicities and response were evaluated according to the criteria of WHO and RTOG. [Results] The CR in combination group and control group was 28.6% (8/28) and 18.5% (5/27) respectively ($P>0.05$). Response rate of combination group was 82.1% (23/28) and 74.1% (20/27) in control group ($P>0.05$). The rate of grade 3~4 gastrointestinal tract side reaction, grade 3~4 myelosuppression and grade 3~4 radiation enterocolitis in combination group and control group were 3.5% (1/28), 0% (0/28), 0% (0/28) and 29.6% (8/27), 18.5% (5/27), 14.8% (4/27), respectively ($P<0.05$). KPS and body weight score significantly increased and pain relieved in combination group after treatment ($P<0.05$). [Conclusion] Body gamma system treatment for pancreatic carcinoma can improve local control rate and effect for inoperable patients with local advanced pancreatic carcinoma. Kanglaite injection combined with γ -ray stereotactic body radiation Therapy can relieve severe toxicity in the treatment of locally advanced pancreatic cancer and improve quality of life.

Key words: Kanglaite injection; γ -ray stereotactic body radiation therapy; pancreatic cancer

近年来胰腺癌发病率在世界及国内大中城市呈

明显增高趋势。由于其解剖位置深且隐蔽,发病早期缺少特异性症状,极易侵犯周围脏器和发生转移,大多数患者确诊时已属中晚期,手术切除率往往不足

收稿日期:2013-03-11;修回日期:2013-10-16
通讯作者:康静波,E-mail:kjbnet@vip.sohu.com

20%^[1]。放化疗等非手术治疗在局部晚期胰腺癌治疗中起到重要的作用^[2,3]。康莱特注射液是从传统中药薏苡仁中经现代科学方法提取制成,大量研究证实与放化疗联合应用具有减毒增效作用^[4]。我科自2011年6月至2012年9月采用康莱特注射液联合体部伽玛刀(γ -ray stereotactic body radiation therapy, γ -SBRT)与单纯体部伽玛刀治疗局部晚期胰腺癌55例,并进行临床疗效对比,观察结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

55例经病理学或PET/CT、肿瘤标志物(CA199等)检查明确诊断的局部晚期胰腺癌患者(依据AJCC胰腺癌分期,2002),分为研究组28例与对照组27例。年龄37~72岁,中位年龄62岁;卡氏评分(KPS)60~90分;25例患者病理来自剖腹探查,其中导管细胞癌20例,黏液癌3例,腺泡细胞癌2例。胰头癌32例,胰体尾癌23例;腹部及腰背部疼痛35例,明显消瘦41例。血清CA199水平平均为353±0.7U/ml。两组患者的临床指标具有可比性(Table 1)。

1.2 治疗方法

体部伽玛刀采用设备OUR-QCD型立体定向体部伽玛射线放射治疗系统。患者平卧于三维坐标的立体定向体架中,体架内置负压袋,抽真空成型固定躯体。全组均经螺旋CT薄层(3~5mm)扫描并增强,获得定位图像;在 γ 刀-TPS治疗规划系统上进

行三维图像重建、显示。计划靶体积(planning target volume, PTV)根据肿瘤所在位置、临床靶体积、患者身体状况与治疗目的制定。放射治疗计划及剂量分布调整:PTV覆盖95%以上CTV,等剂量曲线为50%~60%。肿瘤单次周边剂量3.0~4.5Gy。重复摆位时X轴及Z轴方向不允许与定位值有误差,Y轴方向定位值误差小于2mm。PTV边缘治疗总剂量为36~49Gy,治疗9~12次,多数患者为先隔日后连续治疗。危及器官限量:脊髓≤40Gy,十二指肠、结肠≤45Gy,50%肝脏体积受照射剂量≤30Gy,30%双肾体积受照射剂量≤20Gy。研究组同时给予康莱特注射液(浙江康莱特药业有限公司)200ml,静脉滴注,每d1次,21d为1个疗程,共2个疗程。对照组体部伽玛刀方案同研究组。

1.3 疗效判定及观察指标

近期疗效:体部伽玛刀治疗后3个月按照WHO1981年制定的实体瘤疗效评价标准评定近期疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。有效率CR+PR。评定指标包括临床症状、体征以及X线、PET/CT、MRI、B超等检查结果。

毒性反应:急性毒副反应按RTOG标准评价分为I~IV级,0级为未出现毒副作用。

生存质量:以患者的临床受益反应(clinical benefit response, CBR)值体现,主要表现为食欲改善、体力恢复、患者生存状态KPS评分升高(≥20分)、体重增加(≥7%)、CA199值降低、疼痛评分降低(强阿片类镇痛药剂量减少≥50%)。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0软件进行统计学处理,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

研究组和对照组完全缓解率分别为28.6%(8/28)和18.5%(5/27)($\chi^2=1.017, P>0.05$);研究组有效率为82.1%(23/28),对照组有效

Table 1 Clinical data of locally advanced pancreatic cancer patients in combination group and γ -SBRT group

Variable	Combination group	γ -SBRT group	χ^2	P
Age(years)	37~70	39~72		
Gender			0.014	0.906
Male	16	15		
Female	12	12		
Karnofsky	60~90	70~90		
Pathology			0.176	0.916
Duct cell carcinoma	11	9		
Acinic cell carcinoma	1	1		
Mucinous carcinoma	2	1		
Tumor spot			0.150	0.698
Head of pancreas	17	15		
Body and tail of pancreas	11	12		
CA-199 abnormality(cases)	23	22	0.004	0.949

率为 74.1% (20/27) ($\chi^2=0.525, P>0.05$) (Table 2)。

2.2 毒性反应

两组主要的毒性反应包括食欲减退、恶心、呕吐等胃肠道反应,骨髓抑制及放射性肠炎。研究组Ⅲ~Ⅳ级骨髓抑制、胃肠道反应及放射性肠炎的发生率明显低于对照组($P<0.05$) (Table 3)。

2.3 生存质量变化

研究组患者治疗后 KPS 评分提高者 15 例,体重增加者 13 例,疼痛减轻者 22 例,而对照组分别为 7 例、5 例和 13 例,两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$) (Table 4)。

3 讨 论

胰腺癌早期缺乏典型临床表现,待明确诊断时往往已属晚期,手术切除率仅 10%~20%^[5],其中 50%~60%为局部晚期胰腺癌。发病特点为病程短、进展快、死亡率高,中位生存期 6 个月左右^[6,7]。对于无手术切除机会的中晚期胰腺癌,其治疗原则是以改善症状、提高生存质量及延长生存期为主的姑息性治疗。体部伽玛刀是利用立体定向等中心技术把放射线聚焦在病灶,实施高剂量照射^[8],通过高分次剂量、短疗程的时间剂量分割模式达到杀灭肿瘤细胞的精确放射治疗。本研究 55 例胰腺癌的处方剂量以 50%~60%剂量线为参考点,单次周边剂量为采用 3.0~4.5Gy/次,治疗 9~12 次的时间剂量分割模式,分别获得了研究组 82.1%和对照组 74.1%的总有效率。

伽玛刀治疗胰腺癌的优势在于高度精确性,既能保证胰腺获得高剂量照射,边缘剂量达 40Gy~50Gy,且十二指肠受量控制在 40Gy 以下,有效避免十二指肠放射性损伤^[9]。由于胰腺所处位置深、隐蔽,前方有胃、横结肠覆盖,且胰头被十二指肠包绕,在进行伽玛刀治疗时这些脏器无法避免地会受到伽玛射线的穿射,导致以消化系统毒副反应为主的急性放射反应。在胰腺癌伽玛刀治疗过程中保证照射剂

Table 2 Short-term outcomes of 55 pancreatic cancer patients[cases (%)]

Group	n	CR	PR	SD	PD	CR+PR
Combination group	28	8(28.6)	15(53.6)	3(10.7)	2(7.1)	23(82.1)
γ -SBRT group	27	5(18.5)	15(55.6)	4(14.8)	3(11.1)	20(74.1)

Table 3 Acute adverse reactions in 55 pancreatic cancer patients

Adverse reaction	Combination group	γ -SBRT group	χ^2	P
Gastrointestinal reaction			6.820	0.009
0~Ⅱ	27	19		
Ⅲ~Ⅳ	1	8		
Myelosuppression			9.708	0.002
0~Ⅱ	28	22		
Ⅲ~Ⅳ	0	5		
Radiation enterocolitis			4.473	0.034
0~Ⅱ	28	23		
Ⅲ~Ⅳ	0	4		

Table 4 Clinical benefit responses in 55 cases with pancreatic cancer

Group	n	KPS ↑	Weight ↑	CA199 ↓	Pain ↓
Combination group	28	15	13	18	22
γ -SBRT group	27	7	5	11	13
χ^2		4.377	4.863	3.057	5.498
P		0.036	0.027	0.080	0.019

量及治疗效果的同时,最大程度地减轻伽玛射线导致的毒副反应,是肿瘤放射治疗科医生关注的焦点。康莱特注射液提取物薏苡酯可使肿瘤细胞停滞于 G₂/M 期,同时通过调节细胞因子水平,提高肿瘤患者免疫功能和生存质量,减轻放、化疗的毒副反应^[4]。

体部伽玛刀治疗胰腺癌的Ⅰ~Ⅱ级胃肠反应表现为恶心、呕吐^[10],本研究显示联合康莱特研究组可以明显减轻胃肠道反应的发生。研究组仅有 1 例出现Ⅲ级胃肠反应,表现为严重的恶心、呕吐症状,需要肠外营养支持,占研究组 3.6%,而单纯伽玛刀治疗组有 7 例患者出现Ⅲ级胃肠道反应,占对照组 25.9%,1 例患者出现Ⅳ级胃肠道反应,表现为胃肠道出血,占对照组 3.7%;联合康莱特研究组未出现Ⅲ~Ⅳ级骨髓抑制及放射性肠炎,而单纯伽玛刀治疗组有 5 例患者出现以白细胞及血小板下降为主的Ⅲ级骨髓抑制,占对照组的 18.5%,4 例患者出现Ⅲ级放射性肠炎,表现为腹痛、腹泻,需肠外营养支持,占对照组的 14.8%,两组出现Ⅲ~Ⅳ级胃肠道反应、骨髓抑制及放射性肠炎的发生率有统计学差异。研究组治疗前后 KPS 评分、体重、CA199 及疼痛变化等生活质量评分也明显高于对照组。

本研究结果表明:体部伽玛刀治疗局部晚期胰腺癌以周边剂量 3.0~4.5Gy/次,治疗 9~12 次,边缘总剂量 36Gy~49Gy 的治疗模式是安全有效的,可提高局部控制率和总有效率。在采用体部伽玛刀治疗胰腺癌的同时配合使用康莱特注射液可以降低放射治疗的毒副作用,提高患者治疗依从性,改善患者的生存质量,是减毒增效的有效手段,值得我们在胰腺癌的治疗中加以应用。

参考文献:

- [1] Evans DB, Wolff RA, Crane CH, et al. Cancer of the Pancreas. UICC Manual of Clinical Oncology[M]. John Wiley & Sons Ltd, 2004. 465-485.
- [2] Jiang GX, Liu HD. Advances in treatment of pancreatic cancer[J]. J Int Oncol, 2007, 34(4): 285-289.
- [3] Zhang Song, Shan GY, Liu XA, et al. Clinical study on the efficacy of S-1 combined with three-dimensional conformal radiotherapy in treatment of patients with advanced pancreatic cancer[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2012, 19(12): 931-933. [张松, 单国用, 刘兴安, 等. 局部晚期胰腺癌替吉奥联合三维适形放疗的临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(12): 931-933.]
- [4] Liu JQ, Shang LQ, Li XC, et al. Effect of Kanglaite combined with chemical therapy advanced non-small cell lung cancer[J]. Modern Oncology, 2011, 19(10): 1974-1976. [刘军强, 尚立群, 李学昌, 等. 康莱特联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(10): 1974-1976.]
- [5] Cress RD, Yin D, Clarke L, et al. Survival among patients with adenocarcinoma of the pancreas: a population-based study (United States)[J]. Cancer Causes Control, 2006, 17(4): 403-409.
- [6] Wang Fei, Long YY, Dai GH, et al. An analysis of the clinical parameters and correlative prognostic factors for the 123 cases with pancreatic Cancer[J]. China Cancer, 2011, 20(6): 462-465. [王飞, 隆艳艳, 戴广海, 等. 123 例胰腺癌临床资料及预后相关因素分析[J]. 中国肿瘤, 2011, 20(6): 462-465.]
- [7] Shen JS, Gao SP, Zhu XX, et al. Clinical outcomes of cyber knife radiosurgery treatment in locally advanced pancreatic cancer[J]. China Oncology, 2012, 22(8): 589-594. [沈泽天, 武新虎, 李兵, 等. 射波刀治疗局部晚期胰腺癌的临床疗效[J]. 中国癌症杂志, 2012, 22(8): 589-594.]
- [8] Xia TY, Kang JB. Stereotactic body radiation therapy with body gamma knife [M]. Beijing: People Medical Publishing House, 2010. 171-182. [夏廷毅, 康静波. 体部肿瘤伽玛刀治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010. 171-182.]
- [9] Pan DJ, Wang Biao, Zhou XJ, et al. Efficacy of gemcitabine combined with gamma rays radiotherapy for 18 cases with advanced pancreatic cancer[J]. China Cancer, 2007, 16(9): 741-743. [潘德键, 王标, 周锡建, 等. 健择单药联合伽玛刀治疗 18 例晚期胰腺癌疗效观察 [J]. 中国肿瘤, 2007, 16(9): 741-743.]
- [10] Xia TY, Yu Yong, Sun QX, et al. An analysis of clinical outcome of whole body gamma system therapy in 75 cases with pancreatic carcinoma [J]. China Cancer, 2006, 15(8): 518-520. [夏廷毅, 于勇, 孙庆选, 等. 全身 γ 刀治疗胰腺癌 75 例临床结果分析[J]. 中国肿瘤, 2006, 15(8): 518-520.]