维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2005)04－0621－04

健择静滴配合放疗在局部晚期的胰腺癌的观察

宁四海,黄东宁,李桂生,黄海欣

(广西医科大学第四附属医院肿瘤科,广西 545005)

【摘 要】目的:观察健择 24h 持续静脉滴注配合三维适形放疗治疗局部晚期不能手术切除的晚期胰腺癌的疗效、临床受益反应、生存时间和毒性反应。方法:20 例均有组织病理学或细胞学诊断及可评价客观指标。采用健择 130mg/m^2,持续 24h 静滴,每周 1 次,第 1、8、15 天,为 1 周期,28 天后重复;同时配合三维适形同步放疗,用 6MV－X 线(总剂量 45Gy,1.8Gy/天),设 3～4 个照射野,5 周完成。结果:PR2 例(10%),SD13 例(65%),疾病平均进展时间 6.5 月(范围 2～13 月),虽然所有病人出现了远处转移,但照射野内失控仅 4 例,中位生存时间 9.6 月(范围 3～23.0$^+$月),1 年生存率 14.3%,临床受益反应 14/17(82.4%),主要毒性反应是轻度肝功能受损和白细胞下降、血小板减少、血红蛋白下降。结论:健择 24h 持续静脉滴注配合三维适形放疗治疗,其结果可行、有效,局控率和临床受益反应提高,但客观的疗效被远处转移所抵消。

【关键词】联合治疗;健择;胰腺癌;放疗;临床受益反应

【中国图书分类法分类号】R730－5 【文献标识码】B 【收稿日期】2005－02－18

Radiochemotherapy combined with continuous infusional gemcitabine for locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma

NING Sihai, et al

(*Department of Oncology, the Fourth Affiliated Hospital, Guangxi Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the curative efficacy, clinical benefit response (CBR), survival length and toxicity of radiochemotherapy combined with 24 hours continuous infusional gemcitabine for locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Methods*: 20 patients with histologically or cytologically confirmed locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma were enrolled into this trial, all of whom had bidimensionally measurable disease that could be assessed by radiographic procedures. Gemcitabine was administered as a 24 hours continuous infusion once weekly for 3 of 4 weeks. Radiation therapy was 3 dimensional conformal radiation therapy (3DCRT), using megavolt irradiation (total dose, 45Gy, 1.8/Gy/day) of 6MV photons or greater with a 3 or 4－field technique which was delivered concurrently for 5 weeks. *Results*: Only 2 partial response was observed (10%), and disease was stabilized in 13 additional patients (65%). The median time to progression was 6.5 months (range, 2～13 months). Although all patients developed distant metastases, locoregional failure occurred in only 4. The median survival time was 9.6months (range, 3～23.0$^+$ months), and 1－year survival rate was 14.3%. Positive CBR was 14/17(82.4%). The main side effects included slight liver function damage and neutropenia, thrombocytopenia, hypochromia. *Conclusion*: Gemcitabine when given as prolonged infusion in 130mg/m^2/week combined with 3DCRT is feasible and effective for local control of pancreatic cancer and CBR, but essentially ineffective in counteracting metastatic tumor growth.

【Key words】Combined－treatment; Gemcitabine; Pancreatic carcinoma; Radiation therapy; Clinical benefit response

胰腺癌的发病率在近 10 年来有所上升,在世界范围内,其为引起死亡的四大肿瘤之一[1],尽管诊断、外科手术、化疗有所进步,但胰腺癌患者的愈后仍然不理想,因为胰腺癌患者缺乏早期症状,故而失去手术切除机会。仅有少于 25%的患者可实施完全手术切除,胰头癌的手术切除率仅为 15%左右,胰体尾部癌的切除率则更低,约 5%以下,5 年生存率少于 5%。失败的原因是局部失控,并引起疼痛、黄疸、十二指肠梗阻,营养不良、消化道出血[2,3]。因此,较为有效的治疗是增加手术切除,从而减少局部失控。从 1987 年以来,美国胃肠肿瘤研究组证实对胰腺癌患者,术后放化疗比单纯手术有较高的

作者介绍:宁四海(1966－),男,主治医师,
主要研究方向:肿瘤放、化疗。

维普资讯 http://www.cqvip.com

生存率[4],几个新近的试验引用了术前放化疗治疗模式,结果化疗可增加放疗疗效[5],综合治疗可缩小肿瘤体积,有利于手术切除[6]。2001 年 3 月至 2002 年 12 月,我们将 20 例局部晚期胰腺癌患者入组研究,采用健择配合三维适形放疗进入同期放化疗,现将有关资料及结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 入组病人条件

骨髓功能正常,肝、肾功能正常。有病理和组织细胞学诊断,有影像学上可测量的实体瘤大小数据。所有病人均无远处转移,无严重的不可控制的内科疾病,KPS≥70。无其他肿瘤并存,此前未接受任何放、化疗。

1.2 临床资料

2001 年 3 月至 2002 年 12 月,20 例局部晚期不能手术切除的胰腺癌病人入组。年龄在 22～75 岁,中位年龄 61 岁,男性 12 例,女性 8 例,预计存活时间至少 3 个月。8 例病人肿瘤在胰头,7 例病人在胰头并延伸到胰体,3 例在胰体,2 例在胰尾。肿瘤体积大小范围在 3～8cm^3 之间,平均体积 4cm^3。预先手术治疗包括姑息的胆总管—空肠吻合术(n = 9)或经内镜放置胆道内支架技术(n = 7),病人叙述的主要症状有:16 例有疼痛(80%),有 3 例必须使用哌嗪定止痛超过 200mg/日,13 例体重下降(65%),比发病前的体重减少 5%～10%,最后有 6 例病人需营养支持治疗。

预选病人检查包括完整的病史,外周血细胞计数,血生化检查,心电图,胸部 X 线片及腹部 CT 或 MRI 检查。

1.3 治疗方案

20 例局部晚期不能手术切除的胰腺癌病人均采取同步放、化疗。

化疗 全身化疗方案依据 Kornek 等[7]的研究分析结果,认为健择联合丝裂霉素 C 配合放疗时,每周给药的最大耐受剂量是 130mg/(m^2·d),但是 Kreil 等[8]的研究分析结果认为健择联合丝裂霉素 C 化疗可增加细胞的毒性反应,考虑黄种人和白种人在抗癌药物代谢动力学上的差异,故化疗方案制定为:健择持续 24h 静滴,剂量为 130mg/(m^2·w),第 1、8、15 天,为 1 个周期。28 天后重复。

放疗 用北京医研所生产的 BJ－6B6MV 高能 X 线照射,设 3～4 个照射野,每天分次剂量 1.8Gy,每周照射 5 次,总处方剂量 45Gy,临床靶区在原发肿瘤灶和局部可能受浸淋巴结基础上至少外放 1.5～3cm,包括范围为十二指肠、肝门区和下一站淋巴结区。常规用 CT 模拟定位,治疗方案依据肿瘤大小和所处部位做个体化处理,为避免肾损害和神经系统的并发症,照射野必须保留部分肾实质在野外,脊髓剂量限制≤40Gy。

1.4 疗效评定

1.4.1 临床受益反应(Clinical Benefit Response, CBR) 在患者疼痛稳定期间建立基线标准,以后每天疼痛强度根据患者填写 MPAC 卡和使用止痛剂的量,每周有 2 位医生分别评价 KPS,以上两种指标每 3 周评估 1 次。

1.4.1.1 疼痛 阳性:疼痛强度降低超过 50%,止痛剂用量减少 50%;阴性:疼痛程度加强止痛剂用量增加;稳定:疼痛程度及止痛剂用量无变化。

1.4.1.2 KPS 评分 阳性:较治疗前提高 20 分以上;阴性:较治疗前降低 20 分以上;稳定:治疗前后无明显变化。

1.4.1.3 评价 以上任一项阳性超过 4 周,其他指标没有持续恶化即归为临床受益者。若 CBR 主要评估指标即疼痛和 KPS 均处于稳定状态,但体重增加超过 7%,且持续 4 周,也视为阳性。

1.4.2 疗效评估 按 WHO (1981) 标准分完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD),进展(PD),每 4 周做 1 次腹部的 CT 或 MRI 及胸部 X 线片检查。毒性反应的评估依据 UICC 毒性标准[9],分Ⅰ～Ⅳ级,外周血象计数每周评估 1 次,所有的不利反应在下 1 周治疗前被评估。

1.5 统计方法

疗效计算从起效到疾病进展,总生存率从入组观察到死亡。疾病的进展时间从入组研究到明显进展,生存时间评估采用 kaplan 和 Meier 的方法[10]。所有进入研究的病人均被分析。

2 结 果

2.1 客观疗效的评价

2001 年 3 月至 2002 年 12 月间,有 20 例局部晚期胰腺癌病人进入这项研究。从诊断到开始治疗平均时间为 3 周(范围 2～6 周),17 例病人按计划完成综合治疗模式,3 例在第一周期化疗后拒绝进一步治疗。坚持治疗的 17 例病人每人平均做化疗 4 周期,仅 1 例病人坚持化疗 6 周期,健择剂量为 130mg/(m^2·w),共计化疗 71 周期。放疗有 17 例病人完成,有 3 例病人在放疗 3～4 周后拒绝继续放疗,平均剂量 45Gy,范围在 27～45Gy。所有病人的疗效都进行了评估,疾病平均进展时间为 6.5 月(范围 2～13 月),最终有 7 例发生肝转移,3 例肺转移,肝和腹膜表面转移 2 例,20 例病人中仅有 4 例局部复发 4/20(20%),包括 3 例未能完成综合治疗模式的病人。1 例因血小板Ⅳ级反应而不得不减少健择剂量。在 17 例按计划完成放疗的病人中仅有 1 例野内复发。中位生存时间 9.6 月(范围 3～23$^+$ 月),1 年生存率为 14.3%。治疗效果见表 1。

2.2 临床受益反应的评价

维普资讯 http://www.cqvip.com

20 例中有 17 例患者评价临床受益反应，无法评价临床受益 3 例，参照 CBR 指标，临床受益反应评价有效者 14 例，临床受益反应有效率为 14/17 (82.4%)，主要表现为患者疼痛评分改善≥50% 以上，所需时间 7～61 天，中位时间 38 天，疼痛评分改善持续时间 21～98 天，中位时间 49 天，疼痛阳性 14/17(82.4%)，KPS 阳性 6/17(35.3%)体重阳性 5/17(29.4%)。

2.3 副作用

毒性反应主要表现为血液学毒性和Ⅰ－Ⅱ级肝功能受损，其中Ⅱ－Ⅲ级血红蛋白下降 4 例(20%)，Ⅱ－Ⅲ级白细胞减少 5 例(25%)，Ⅱ－Ⅲ级血小板下降 10 例(50%)，Ⅳ级血小板下降 1 例(5%)。结果见表 2。

表 1 治疗疗效

观察项目	病例数(%)
CR	0(0%)
PR	2(10%)
SD	13(65%)
PD	5(25%)
疾病平均进展时间(月)	6.5
范围(月)	2～13
中位生存率(月)	9.6
范围(月)	3～23^{+}
1 年生存率	14.3%

表 2 毒副反应

不良反应	分级(例数)			
	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
WBC 减少	0	3	2	0
Hb 下降	3	3	1	0
PLT 下降	2	4	6	1
恶心、呕吐	5	10	3	0
SGPT 上升	4	2	0	0
BUN 上升	2	0	0	0
静脉炎	2	0	0	0
神经炎	2	0	0	0
口腔炎	2	1	0	0

3 讨 论

对于Ⅱ－Ⅲ期的胰腺癌病人，单纯采用手术、化疗、放疗的疗效不理想，近年来许多临床研究资料表明联合治疗疗效有所提高。化疗和放疗综合治疗可提高肿瘤局控率、降低远处转移并有放疗增敏的作用。最初治疗局部晚期胰腺癌病人的同步放化疗研究是用 5－Fu 静滴或持续静滴[11]，高剂量静滴 5－Fu 加甲酰四氢叶酸、丝裂霉素 C 或加顺铂也显示出较好的疗效[6]。然而，几个长期的研究试验结果表明，仍有必要改进。

新的放疗增敏剂和三维适形放疗的出现有望进一步提高疗效。健择作为治疗胰腺癌的新药，在治疗胰腺癌病人的几个临床试验中已显现出很好疗效[12]，健择较小的浓度就有放疗增敏作用[13]，Ⅰ/Ⅱ期临床实验显现健择联合放疗是可行的[14]，尽管健择联合放疗的方法有许多有效的方法，但许多临床前和临床研究结果表明持续低剂量比较快速静滴更能体现其抗癌活性[14]。

本研究采用每周 1 次 24h 持续静滴健择联合三维适形放疗的同步放化疗方案，取得较好疗效，在 20 例病人中 2 例 PR，10 例 SD，尽管仅使用了 1 个中等的放疗剂量 TD45Gy，仍表明局部控制有效。在 20 例病人中 4 例照射野内复发，包括 17 例按计划完成放疗的病人中的 1 例，总的局部失控率 20%。本研究结果显示中位生存时间 9.6 月，1 年生存率 14.3%，失败的原因是在较短的时间内这些病人就发生了远处转移。一般发生在治疗后平均 6.5 月，可能是因为(1)未能达到有效的抗癌浓度，有效的联合放疗时健择化疗的浓度必需是 180mg/(m^2·周)[15]，而本研究中仅用 130mg/(m^2·周)。(2)研究组病人一般情况差，多数病人营养不良，故而耐受性差，(3)不能手术切除，也影响了疗效。虽然提高生存率的结果是令人失望，但是改善肿瘤相关症状和提高生活质量上有明显进步。Culinan 等 1985 年提出的 CBR 概念，对晚期胰腺癌的疗效具有评估价值。研究结果表明，20 例中有 17 例患者可评价临床受益反应，临床受益反应评价有效者 14 例，临床受益反应有效率为 82.4%，多数患者因生活质量得到提高而从中受益。

本研究资料表明，每周 1 次 24h 持续静滴健择联合三维适形放疗的同步放化疗方案，增加了放疗敏感性，使局控率和临床受益反应有所提高。同时，也表明健择的化疗浓度还有必要提高，至于联合放疗的最大耐受剂量多少？联合放化疗模式能否提高手术切除率？还有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Parker SL, Tong T, Bolden S, et al. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 1996;(1)46:5－27.

维普资讯 http://www.cqvip.com

[2] Warshaw AL, Fernandez Del Castillo CF. Pancreatic carcinoma[J]. N Engl J med, 1992; 326: 455 - 456.

[3] Gudjonsson B. Critical analysis of costs, results of resection, and the need for standardized reporting[J]. AM Coll Surg, 1995; 181(6): 483 - 503.

[4] Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer[J]. Cancer, 1987; 59 (12): 2006 - 2010.

[5] Rich TA. Chemoradiation or accelerated fractionation: basic considerations[J]. Infusional Chemother, 1992; 1: 2 - 8.

[6] Rich TA. Chemoradiation for pancreatic and biliary cancer: Current status of RTOG studies[J]. Ann Oncol, 1999; 10 (Suppl. 4): 231 - 233.

[7] Kornek. Gabriela V, et al. Combined radiochemotherapy in locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma with mitomycin plus 24 - hour continuous infusional gemcitabine[J]. Int. J. Radiation Oncology Biol Phys, 2001; 3(49): 665 - 671.

[8] Kreil A, Bauer J, Scheithauer W. In vitro Evaluierung potentiell effektiver Gemcitabine - Kombinationstherapien beim exokinen Pankreaskarzinom[J]. Acta Med Austriaca, 1999; 26 (3): 93 - 100.

[9] 孙 燕, 周际昌. 肿瘤内科手册[M]. 第 3 版, 北京: 人民卫生出版社, 1996; 30 - 34.

[10] Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations[J]. J Am Stat Assoc, 1958; 53: 457 - 481.

[11] Prott FJ, schonekaes K, Preusser P, et al. Combined modality treatment with accelerated radiotherapy and chemotherapy in patients with locally advanced inoperable carcinoma of the pancreas: Results of a feasibility study[J]. Br J Cancer, 1997; 75(4): 597 - 601.

[12] Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first - line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial[J]. J Clin Oncol, 1997; 15(6): 2403 - 2413.

[13] Lawrence T. Gemcitabine as a radiation sensitizer[J]. Semin Oncol, 1995; 22: 68 - 71.

[14] Blackstock AW, Bernard SA, Richards F, et al. phaseItrial of twice weekly gemcitabine, and concurrent radiation in patients with advanced pancreatic cancer[J]. J Clin Oncol, 1999; 17(7): 2208 - 2212.

[15] Andenson H, Thatcher N, Walling J, et al. A phase I study of a 24 - hour infusion of gemcitabine in previously untreated patients with inoperable non small cell lung cancer [J]. Br J Cancer, 1996; 74(3): 460 - 462.

(上接第 577 页)

[2] Dewanjee MK, Ghafouripour AK, Kapadvanjwala M, et al. Noninvasive imaging of c - myc oncogene messenger RNA with indium - 111 - antisense probes in a mammary tumor - bearing mouse model[J]. J Nucl Med, 1994; 35(6): 1054 - 1063.

[3] Fujibayashi Y, Nakagawa K, Waki A, et al. Basic studies on the ^{111}In labeled antisense oligonucleotide for tumor imaging [J]. Kaku - Igaku, 1996; 33(2): 115 - 122.

[4] Hnatowich DJ, Winnard PJr, Virzi F, et al. Technetium - 99m Labeling of DNA Oligonucleotides[J]. J Nucl Med, 1995; 36(12): 2306 - 2314.

[5] Winnard P Jr, Chang F, Rusckowski M, et al. Preparation and use of NHS - MAG_3 for technetium - 99m labeling of DNA [J]. Nucl Med Biol, 1997; 24(5): 425 - 432.

[6] Blumberg S, Tauber Z. Inhibitron of metalloendopeptidases by 2 - mercaptoacetyl - dipeptides[J]. Eur J Biochem, 1983; 136(1): 151 - 154.

[7] 杨金巧, 王 琳, 龙启明, 等. ^{125}I 标记抗 C - erbB - 2 单抗对荷人乳腺癌裸鼠的定位诊断及生物学分布[J]. 中华实验外科杂志, 1999; 16(3): 246 - 247.

[8] Maguire H C & Greene M I. The neu (c - erbB2) oncogene[J]. Semin Oncol., 1989; 16, 148 - 155.

[9] Press M F, Cordon - Cardo C, Slamon D. Expression of the HER - 2/neu proto - oncogene in normal human adult and fetal tissues[J]. Oncogene, 1990; 5, 953 - 962.