



局部晚期胰腺癌三维适形放射治疗疗效观察

胰腺癌是一种常见的恶性消化系统肿瘤,全世界每年约有18.5万新发病例,并且其发病率呈上升趋势。胰腺部位隐蔽,早期症状不典型,一旦确诊多属于晚期,因此在所有恶性肿瘤中胰腺癌预后最差,5年生存率不足5%,中位生存时间4~6个月。外科切除为最有效的治疗手段,但是大多数患者确诊时已失去根治术机会[1]。目前主要以姑息为目的,采用综合治疗,包括静脉化疗、区域动脉灌注化疗、体外照射、术中照射、后装插植、放射性粒子植入、微波射频等治疗手段,以达到缓解疼痛、提高生活质量、延长生存的目的[2][3]。近年来三维适形放射治疗(three dimension conformal radiotherapy, 3D-CRT)得到广泛应用,与传统放射治疗相比,3D-CRT具有定位精确、聚焦照射靶区剂量高、靶区周围正常组织受照射剂量低等优势。本研究主要评价两种适形放疗方法对局部晚期胰腺癌的疗效。

1 对象和方法

1.1 对象

1998年10月~2001年6月间放疗科收治的局部晚期胰腺癌67例,全部患者Karnofsky \geq 70分,预计生存期超过2个月。治疗前进行全面体检,包括血、尿、便常规,肝、肾功能检验,胸片、骨显像、腹部B超,胸、腹部CT等,除外远处转移。其中男52例、女15例,年龄33~82岁,中位年龄63岁。胰头癌46例、胰体癌19例、胰尾癌2例;39例患者为临床诊断(临床表现及影像检查),19例患者在CT或B超引导下经腹腔胰腺肿瘤穿刺活检取得病理学诊断,9例患者剖腹探查后取得病理诊断。41例患者合并有II型糖尿病(非胰岛素依赖型),49例患者有腹部和/或背部疼痛,22例患者合并有黄疸,4例患者有不完全性上消化道梗阻。

1.2 治疗方法

1.2.1 放疗方法 采用真空垫进行体位固定,增强CT扫描定位。CT扫描时口服碘造影剂以区分胃肠组织(消化道梗阻者除外),三维治疗计划系统(3D-TPS)模拟治疗计划,治疗靶区仅包括可见病灶(胰腺原发病灶和腹膜后肿大的淋巴结),淋巴引流区不做预防性照射。肿瘤区外放0.5 cm为计划靶区,4~6个适形照射野共面等中心聚焦照射靶区,参考剂量体积直方图,至少90%等剂量体积包含100%计划靶区,靶区内剂量均匀度 \pm 5%,靶区外1 cm剂量衰减至50%以下。67例患者前瞻性随机分成A(34人)和B(33人)两个治疗组。A组采用低分割照射,单次放射剂量5~6 Gy,3次/周,总剂量45~54 Gy/8~12F/18~27D;B组采用加速照射,单次放射剂量3 Gy,5次/周,总剂量45~54 Gy/15~18F/20~25D。全部患者均按计划完成治疗计划。

1.2.2 对症、支持治疗 22例黄疸患者中13人为完全性胆管梗阻。放疗前经皮肝穿胆汁引流,初期内外引流并存,内含管(或内支架)连接胆总管和空肠,外管接引流袋,每日1次以灭滴灵冲洗外管。放疗过程中及放疗后视内管引流情况拔除外引流管,内管永久留置体内。合并糖尿病患者给予降糖处理,口服降糖药物或胰岛素皮下注射;腹、背痛患者按三阶梯原则给予镇痛治疗;消化道梗阻者给予禁食或胃肠减压。放射治疗中给予患者营养、护肝和维持水、盐平衡,全部患者预防性应用制酸剂法莫替丁(20 mg, 2次/d)和粘膜保护剂麦滋林颗粒(0.67 g, 3次/d)。

2 结果

2.1 近期疗效和对比观察

2.1.1 腹、背痛缓解情况 (1) A组和B组分别有腹、背痛患者23例和26例, 放射治疗中疼痛缓解有效率分别为78.3%(18/23)和69.2%(18/26) ($\chi^2=0.991$, $P>0.05$), 低分割照射组和加速照射组无显著性差别。(2) 放疗后1个月A、B组疼痛完全缓解率分别为95.7%(22/23)和69.2%(18/26) ($\chi^2=4.06$, $P<0.05$); A、B组完全缓解疼痛所需要的平均时间分别为(22.54±7.45)d和(28.73±9.64)d ($t=2.490$, $P<0.02$), 低分割照射组在缓解腹、背痛方面要好于加速照射组, 可以较快地缓解疼痛, 完全缓解率高。两组缓解疼痛的总有效率达95.9%(47/49)。

2.1.2 局部肿瘤消退情况 放射治疗后1个月复查腹部CT, 把患者复查CT的图像输入3D-TPS, 勾画大体肿瘤体积, 3D-TPS可准确测算出肿瘤体积, 比较同一患者治疗前后肿瘤大小的变化。67例患者中64人有复查记录, 其中A组33人、B组31人。A、B两组肿瘤完全消退率分别为24.2%(8/33)和12.9%(4/31) ($\chi^2=1.349$, $P>0.1$)。A、B组肿瘤体积小于治疗前1/2者分别为81.8%(27/33)和51.6%(16/31) ($\chi^2=6.615$, $P<0.05$), 低分割照射组使肿瘤消退的效果好于加速照射组。两组整体肿瘤消退率为67.2%(43/64)。

2.1.3 黄疸缓解情况 13例胆道完全梗阻的患者放疗前行胆汁引流术, 血清总胆红素水平迅速下降, 其中9人内管引流通畅, 放疗后期拔除外引流管; 1人于放疗后1个月去除外管; 1人内管始终引流不畅, 夹闭外管后血清胆红素再度逐渐升高, 黄疸再发, 须长期留置外管; 2人内引流置管失败, 放疗后胆管梗阻均有不同程度缓解, 其中1人于放疗后1个月去除外管, 1人的外管留置终生。9例胆道不完全性梗阻患者中, 2例患者放疗初期即出现血清胆红素下降, 黄疸减轻; 其余7例患者于治疗初期血清胆红素仍呈上升趋势, 黄疸继续加重, 7例患者中5人于治疗后期黄疸逐渐减轻, 治疗后1个月黄疸消退, 另外2人出现完全性胆道梗阻, 表现为大便变白、血清胆红素和尿胆原升高迅速, 放射治疗中给予胆管引流。一般胆汁引流后, 血清胆红素和尿胆原迅速下降, 器官黄染消退需要20~40 d。

2.2 生存情况观察

全部患者随访超过2年, 失随访按死亡记。有26人(38.8%)出现靶区外的淋巴结转移, 其中21人接受转移淋巴结的第2次放疗; 30人(44.8%)发生靶区内复发或未控。全部患者中位生存12.5个月, A、B组超过中位生存期的患者分别为18和15人。16人(23.9%)生存时间超过2年, A、B组患者2年生存率分别为35.3%(12/34)和12.1%(4/33) ($\chi^2=4.947$, $P<0.05$)。上消化道梗阻的全部4例患者生存期不超过6个月; 合并糖尿病的患者平均生存时间短, 41人中仅有16人超过中位生存期($P<0.01$)。全部患者中有26人死于肿瘤局部进展, 18例死于其他脏器转移(主要为肝脏和腹膜后淋巴结转移), 9人死于其他合并症, 3人死于恶性腹水, 6人死因不祥, 5人存活至今。

2.3 治疗反应和并发症及其处理

2.3.1 腹、背痛 有16人(32.7%, 16/49)在放疗初期阶段于每次照射后3~6 h出现腹、背痛加剧(放疗间歇日无此现象), 为急性期靶区水肿所致。给予小剂量地塞米松和双氢克尿塞, 多数患者可缓解加剧的疼痛, 5人需要镇痛药物加量或升级, 放疗剂量达到15~24 Gy后该疼痛加剧现象逐渐消失, 疼痛减轻, 此时不再需要小剂量激素和脱水处理, 止痛药物开始减量或降级。

2.3.2 胃肠反应 放射治疗早期有33例患者(49.3%)有放射性胃肠反应, 表现为食欲下降、恶心、呕吐; 放疗后期胃肠反应人数增加至62人(92.5%)。给予胃复安或恩丹西酮, 胃肠反应可减轻或缓解。放疗后期有13人(19.4%)出现轻度腹泻。全部患者于治疗后7~14 d内胃肠反应消失。

2.3.3 胆道梗阻和黄疸 3例治疗前无黄疸的患者治疗过程中出现一过性黄疸; 9例治疗前胆道不完全梗阻患者中2人在治疗过程中曾出现完全性胆管梗阻。

2.3.4 经皮肝穿胆汁引流反应 经皮肝穿胆汁引流患者15例, 其中有4人于置管后出现胆汁沿穿刺口外渗, 表现为局限性胆汁性腹膜炎, 保持胆汁引流通畅, 胆管内压力下降后胆汁外渗逐渐停止, 抗炎治疗使炎症局限化并纤维包裹和吸收; 2例患者有胆道感染和发热, 胆管冲洗和抗炎治疗后缓解。

2.3.5 全身放射反应 21例患者(31.3%)表现为乏力、头晕、卧床及睡眠时间增加。15人白细胞总数较治疗前下降,其中仅有2人白细胞低于正常值下限,且不需要应用粒细胞集落刺激因子。

2.3.6 上消化道溃疡 一般发生在放疗结束的3个月以后。超过中位生存期的患者中,发生率为21.2%(7/33)。1人出现上消化道大出血,治疗上以制酸和粘膜保护为原则,同自然发生的消化性溃疡相比愈合较慢。A、B组患者发生上消化道溃疡者分别为6和1人。

2.3.7 糖尿病 41例患者合并糖尿病,放疗治疗中及放疗后初期病情无特殊变化,继续原降糖方案,血糖维持稳定。超过中位生存期的33例患者,放疗前合并糖尿病者16人;放疗结束12个月后,持续降糖治疗中有9人(64.3%)血糖升高。对比治疗前后糖耐量试验和C反应蛋白及胰岛素测定,结果显示胰岛功能进一步减退,降糖治疗需要调整。17例放疗前无糖尿病患者,有4例出现糖尿,需要降糖治疗。

2.3.8 经腹腔胰腺肿瘤穿刺活检 有19例患者经腹腔胰腺肿瘤穿刺活检,其中6人(31.6%)出现恶性腹水,腹腔播散率高于其余患者14.6%(7/48),但无统计学意义。

3 讨论

对于无法手术切除的晚期胰腺癌,以局部姑息治疗为主。近年来虽然有化疗新药物如健择、诺维本等,但静脉化疗的有效率仍然较低。有人报道区域动脉灌注化疗获得了较高的中位生存期和较好的止痛效果[4][5]。胰腺位于腹膜后,周围包绕辐射敏感的胃肠组织,以及辐射限制性器官脊髓、肾脏。传统外照射副反应大,给予肿瘤较高辐射剂量非常困难。20世纪80年代3D-CRT开始应用于临床,与传统放疗相比其明显的技术优势在于:定位精确、聚焦照射使靶区剂量高、靶区周围正常组织受照射剂量低,从而可以实现在减少或不增加肿瘤周围正常组织损伤的情况下给予肿瘤组织相对较高的照射剂量,实现了治疗增益的提高(从技术上而不是从放射生物上)。3D-CRT用于各种肿瘤的研究已有较多报道,我单位也进行过相关研究和探讨[6][7][8]。目前国外多采用常规分割适形放疗与区域动脉灌注化疗或静脉化疗相结合来治疗局部晚期胰腺癌,化疗与放疗同时进行具有协同作用,疗效肯定[9][10]。采用低分割单次大剂量照射局部晚期胰腺癌,靶区单次剂量大(5~6 Gy/1F),单次大剂量照射缩短了细胞存活曲线的肩区,不利于致死性损伤的修复,与同等剂量的分次照射相比具有更大的生物学效应,对肿瘤杀伤作用强,而靶区周围正常组织剂量相对低;另外淋巴引流区不做预防性照射,减少照射体积。所以治疗反应相对小,肿瘤累积剂量可以提高,从放射生物学效应上提高了治疗增益。因此低分割放疗和加速照射相比,无论是肿瘤退缩速度还是退缩率均好于加速照射。放疗后1个月肿瘤退缩率达到81.8%,两年生存率也明显高于加速照射。两组患者胆管不完全梗阻共9人,放疗过程中肿瘤退缩速度慢,无法快速缓解黄疸,甚至急性放射反应使其中部分患者胆管梗阻加重,放疗后3例患者胆管梗阻无法缓解。尽管复查中发现原发肿瘤均退缩50%以上,其原因是肿瘤侵犯并破坏胆总管,放疗后肿瘤组织被纤维瘢痕组织替代,局部梗阻仍无法解除。放疗前经皮肝穿刺胆汁引流简便、快捷,并发症和治疗副反应少,优于传统的胆道空肠吻合术。胰腺为腹膜后器官,其前方覆盖胃肠组织,急性期胃肠反应发生率较高,两组患者整体发生率为92.5%。由于支持和对症治疗的干预,两种放疗方法的胃肠反应程度无法准确区分和比较。十二指肠包绕胰头,胰头癌的治疗靶区无法避免的要包括部分十二指肠。器官损伤同照射剂量和器官受照射体积正相关,因此应尽量减少靶区内的胃肠组织,放疗中和放疗后一定时期应用制酸剂和粘膜保护剂有助于减少放射性上消化道溃疡。生存时间超过中位生存期的患者中,放射性上消化溃疡的发生率为21.2%,低分割组发生率明显高于加速分割照射,但由于病例数少而无统计学意义。全部胰腺癌患者中有62%合并有糖尿病,放射治疗可加快胰岛细胞衰退;另外肿瘤局部进展可进一步破坏胰岛细胞,所以有加重糖尿的趋势。

参考文献:

[1]Gudjonsson B. Carcinoma of the pancreas: critical analysis of costs, results of resections, and the need for standardized reporting[J]. J Am Coll Surg, 1995, 181: 483-503.

[2]王继英,周伟,李玉华,等.胰腺癌术中放射治疗的价值[J].中华放射肿瘤学杂志,2003,12(1):33-5.

- Wang JY, Zhou W, Li YH, et al. Intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma [J]. Chin J Radiat Oncol, 2003, 12(1): 33-5.
- [3] 傅德良. 胰腺癌的区域性辅助治疗[J]. 国外医学·外科学分册(Foreign Med·Surg Section), 2002, 29(4): 216-20.
- [4] 石海峰, 金征宇, 周智强, 等. 经动脉灌注盐酸吉西他滨和5-氟尿嘧啶治疗中晚期胰腺癌的疗效分析[J]. 中华放射学杂志, 2002, 36(12): 1072-4.
- Shi HF, Jin ZY, Zhou ZQ, et al. Transarterial infusion chemotherapy with a combination of gemcitabine and 5 fluorouracil in advanced pancreatic carcinoma[J]. Chin J Radiol, 2002, 36(12): 1072-4.
- [5] 邓伟. 胰腺癌介入治疗进展[J]. 中国医学影像技术(Chin J MIT), 2002, 18(10): 1079-80.
- [6] 徐素俊, 石玉生, 宋海春, 等. 大分割适形放疗和常规分割放疗对非小细胞肺癌原发灶的疗效分析[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(10): 937-9.
- Xu SJ, Shi YS, Song HC, et al. Therapeutic effect of high-dose three-dimensional conformal radiotherapy and conventional radiotherapy for non-small-cell lung cancer[J]. J First Mil Med Univ / Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 22(10): 937-9.
- [7] 陈龙华, 官键. 原发性小肝癌三维适形放疗的疗效评价[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(3): 260-2.
- Chen LH, Guan J. Evaluation of three-dimensional conformal radiation therapy for small primary hepatocellular carcinoma[J]. J First Mil Med Univ / Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2003, 23(3): 260-2.
- [8] 吴德华, 陈龙华. 胆管癌三维适形放射治疗疗效观察[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(11): 1217-8.
- Wu DH, Chen LH. Therapeutic effect of three-dimensional conformal radiotherapy on hilar cholangiocarcinoma[J]. J First Mil Med Univ / Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2003, 23(11): 1217-8.
- [9] Tokuyue K, Sumi M, Kagami Y, et al. Small-field radiotherapy in combination with concomitant chemotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma[J]. Radiother Oncol, 2003, 67(3): 327-30.
- [10] Martenson JA, Vigliotti AP, Pitot HC, et al. A phase I study of radiation therapy and twice-weekly gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced pancreatic cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 55(5): 1305-10.

参考文献:

- [1] Gudjonsson B. Carcinoma of the pancreas: critical analysis of costs, results of resections, and the need for standardized reporting[J]. J Am Coll Surg, 1995, 181: 483-503.
- [2] 王继英, 周伟, 李玉华, 等. 胰腺癌术中放射治疗的价值[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2003, 12(1): 33-5.
- Wang JY, Zhou W, Li YH, et al. Intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma [J]. Chin J Radiat Oncol, 2003, 12(1): 33-5.
- [3] 傅德良. 胰腺癌的区域性辅助治疗[J]. 国外医学·外科学分册(Foreign Med·Surg Section), 2002, 29(4): 216-20.
- [4] 石海峰, 金征宇, 周智强, 等. 经动脉灌注盐酸吉西他滨和5-氟尿嘧啶治疗中晚期胰腺癌的疗效分析[J]. 中华放射学杂志, 2002, 36(12): 1072-4.

Shi HF, Jin ZY, Zhou ZQ, et al. Transarterial infusion chemotherapy with a combination of gemcitabine and 5 fluorouracil in advanced pancreatic carcinoma[J]. Chin J Radiol, 2002, 36(12): 1072-4.

[5]邓 伟. 胰腺癌介入治疗进展[J]. 中国医学影像技术(Chin J MIT), 2002, 18(10): 1079-80.

[6]徐素俊, 石玉生, 宋海春, 等. 大分割适形放疗和常规分割放疗对非小细胞肺癌原发灶的疗效分析[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(10): 937-9.

Xu SJ, Shi YS, Song HC, et al. Therapeutic effect of high-dose three-dimensional conformal radiotherapy and conventional radiotherapy for non-small-cell lung cancer[J]. J First Mil Med Univ / Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 22(10): 937-9.

[7]陈龙华, 官 键. 原发性小肝癌三维适形放疗的疗效评价[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(3): 260-2.

Chen LH, Guan J. Evaluation of three-dimensional conformal radiation therapy for small primary hepatocellular carcinoma[J]. J First Mil Med Univ/ Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2003, 23(3): 260-2.

[8]吴德华, 陈龙华. 胆管癌三维适形放射治疗疗效观察[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(11): 1217-8.

Wu DH, Chen LH. Therapeutic effect of three-dimensional conformal radiotherapy on hilar cholangiocarcinoma[J]. J First Mil Med Univ /Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2003, 23(11): 1217-8.

[9]Tokuyue K, Sumi M, Kagami Y, et al. Small-field radiotherapy in combination with concomitant chemotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma[J]. Radiother Oncol, 2003, 67(3): 327-30.

[10]Martenson JA, Vigliotti AP, Pitot HC, et al. A phase I study of radiation therapy and twice-weekly gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced pancreatic cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 55(5): 1305-10.