

立体定向放射治疗胰腺癌

姜炜 郭阳 徐玲 赵卫生

【摘要】 目的 对立体定向放射治疗胰腺癌的临床意义进行评价。**方法** 对 16 例胰腺癌患者行立体定向放射治疗, 病变体积 $26.5\sim 116.5\text{cm}^3$, 肿瘤边缘单次剂量为 $3\sim 5\text{Gy}$, 治疗 $10\sim 20$ 次, 每日 1 次, 每周治疗 5 次, 治疗后临床和影像手段随访。**结果** 治疗有效率 (完全缓解 + 部分缓解) 为 81.2%, 合并疼痛患者均有不同程度缓解, 6/7 患者黄疸消除, 生存质量明显改善, 中位生存期 11 个月, 死亡原因多为远处转移; 治疗副作用根据 RTOG 标准评价, 68.7% 患者有轻度早期反应, 1 例重度晚期反应。**结论** 立体定向放射治疗胰腺癌是有效的局部控制手段, 可明显的缓解症状, 改善患者生存质量, 并且治疗的并发症可以被临床接受, 但肿瘤的远处转移是影响患者生存的主要问题。

【关键词】 胰腺肿瘤; 立体定向放射治疗; 预后

【中图分类号】 R730.55 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)01-0055-03

Stereotactic radiotherapy for pancreatic cancer

JIANG Wei, GUO Yang, XU Ling, ZHAO Wei-sheng

(Department of Radiotherapy, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the therapeutic effects of stereotactic radiotherapy (SRT) on pancreatic cancer. **Methods** Sixteen patients were treated with SRT, tumor volume $26.5\sim 116.5\text{cm}^3$, single tumor dosage ranged from 3Gy to 5Gy in 10 to 20 fractions, five fractions per week. Patients were followed clinically and image. **Results** The overall response rate (CR+PR) was 81.2%; the life quality has been improved in evidence. The median survival time was 11 months; the most reason of death was metastasis: The evaluation for acute and late complications related to the treatment was base on RTOG standard, 68.7% patients developed acute complications, and one patient had developed grievously later responses. **Conclusion** Stereotactic radiotherapy can be used effectively to local control in patients with pancreas cancer, improves life quality, and complications related to the treatment can be accepted by clinically, but tumor metastasis is significantly related with the survival time of patients, combined chemotherapy may be improve survival rate of the patients.

【Key words】 Pancreatic neoplasms; Stereotactic radiotherapy; Prognosis

胰腺肿瘤的主要症状是胆道梗阻、消化道梗阻和疼痛, 预后很差, 5 年总体生存率仅约 3%。切除术是治疗这种疾病较为有效的手段, 最近有报道, 切除术治疗胰腺癌的效果有所提高, 5 年总体生存率可以提高到 26%。但胰腺癌患者在就诊之时 80% 以上失去了手术机会, 多数表现为血管侵犯、淋巴结转移和血行远处转移。在过去的 15 年间, 进展型胰腺癌的治疗效果并没有多少改善。抱着姑息治疗的目的对本组患者进行立体定向放射治疗 (stereotactic radiotherapy, SRT), 以期缓解症状或延长生存期。

1 材料和方法

1.1 患者资料

1999 年 11 月至 2004 年 5 月间, 在我院住院治疗的胰腺占位患者共 16 例, 其中男性 12 例, 女性 4 例, 年龄 $41\sim 79$ 岁, 中位年龄 56 岁。16 例患者中, 胰头癌 11 例, 胰体癌 4 例, 胰尾癌 1 例。全部病例均经 B 超、CT 和 (或) MR 检查证实胰腺占位, 其中 10 例为术后患者或经穿刺活检取得病理学诊断。患者经卡氏评分 (karnofsky performance status, KPS) 为 $60\sim 100$ 分, 平均 (80.13 ± 10.11) 分。11 例患者有腹部或背部疼痛, 7 例合并黄疸, 2 例患者有不完全性上消化道梗阻。

1.2 治疗方法

治疗设备为 Leibinger Virtouso 三维立体定向放射治疗计划系统, 采用真空垫进行体位固定。用 Picker 2000 SV CT 机对上腹部进行层厚为 2 mm 的无间隔增强扫描, 扫描时口服碘剂以增加胃肠组织(消化道梗阻除外)对比。扫描数据通过局域网传输到计算机工作站进行治疗计划设计, 后根据治疗计划利用 Varian Clinic 600 C 电子直线加速器实施治疗。由于本组患者均以姑息治疗为目的, 故治疗区域仅包括影像检查所见到的病灶, 如胰腺病灶、腹腔或肝门肿大的淋巴结, 并未给予腹腔预防照射。病灶的体积为 26.5~116.5 cm³。肿瘤边缘单次剂量为 3~5 Gy, 治疗 10~20 次, 每日 1 次, 每周治疗 5 次, 相当于常规外照射剂量 62.5~65 Gy。治疗同时给予支持治疗, 疼痛患者按三阶梯原则给予镇痛治疗; 完全性胆道梗阻患者施行经皮肝穿胆汁外引流, 治疗过程中视引流情况及造影结果, 逐渐闭管直至拔除导管; 消化道梗阻给予胃肠减压, 合并糖尿病给予适当降糖治疗。全部患者在治疗的同时给予营养、保肝和维持水电解质平衡治疗, 并给予抑酸剂和黏膜保护剂治疗。

1.3 疗效评定

根据 WHO 的实体瘤疗效标准进行评定, 即完全缓解 (complete remission, CR): 肿瘤完全消失, 持续 4 周以上; 部分缓解 (partial remission, PR): 肿瘤病灶的最大直径与最大的垂直横径的乘积缩小 50% 以上, 无新病灶出现, 持续 4 周以上; 无变化 (no change, NC): 肿瘤病灶两径乘积缩小不足 50% 或增大不超过 25%, 无新病灶出现, 持续 4 周以上; 进展 (progressive disease, PD): 肿瘤两径乘积增大 25% 以上或有新病灶出现。

2 结果

2.1 生存质量

所有患者治疗后, KPS 与术前比较有明显改善, 平均为 (90.36±11.23) 分和 (80.13±10.11) 分 ($t=3.574$, $P<0.01$)。11 例合并疼痛患者均有不同程度缓解, 其中 9 例患者在治疗后的 1 个月内逐渐停止使用止痛药物, 其余 2 例患者维持使用小剂量止痛药物可使症状完全缓解; 7 例合并梗阻性黄疸患者中有 6 例治疗后逐渐拔除引流管, 1 例患者未缓解而行短路手术; 2 例合并消化道梗阻患者均未明显

缓解, 其中 1 例患者行短路手术。

2.2 生存期

本组患者无一例失访, 随访时间 1~23 个月, 至随访结束时死亡 12 例, 其中 8 例 (占 66.7%) 死于远处转移灶恶化和恶液质, 4 例 (占 33.3%) 死于原发病灶的进展。生存期为 1~18 个月, 中位生存时间为 11 个月。

2.3 疗效分析

通过 CT 或 MR 影像学检查随访, CR 2 例 (占 12.5%), PR 11 例 (占 68.7%), NC 2 例 (占 12.5%), PD 1 例 (占 6.3%), 有效率 (CR+PR) 为 81.2%。

2.4 放疗反应

本组全部患者对治疗大多能较好的耐受。

2.4.1 早期反应

根据 RTOG (radiation therapy oncology group) 早反应标准进行评价, 其中 1、2 级反应 11 例占 68.7%, 主要表现为恶心呕吐、腹部不适或疼痛; 3 级反应 2 例占 12.5%, 均表现为上消化道出血, 但内窥镜检查在胃和十二指肠并未发现出血灶; 4 级反应未见。

2.4.2 晚期反应

根据 RTOG 晚反应标准进行评价, 其中 2 级反应 2 例 (占 12.5%), 均表现为偶发上消化道出血, 并经内窥镜证实为溃疡所致, 经药物治疗缓解; 4 级反应 1 例 (占 6.3%), 为十二指肠梗阻, 表现为重度溃疡, 肠黏膜充血水肿, 经手术治疗缓解, 术中和影像均未发现局部病变进展。

3 讨论

对于不能行切除术的胰腺癌, 患者的生存期非常短, 仅约 6 个月, 而且至今尚无有效的方法进行治疗^[1]。此类患者至晚期多以胆道阻塞、腹部疼痛等症状为主, 并多伴有腹腔淋巴结或种植转移, 目前多行内镜下胆道引流以缓解胆汁引流不畅, 或行腹腔神经丛阻滞以缓解疼痛。但这些方法副作用较多, 患者生存质量低。

胰腺位于腹膜后部, 其周围有胃肠, 肝脏及肾脏等重要器官, 甚至还有数条重要血管与其临近或在其穿行, 这些组织对射线较为敏感, 损伤后果较为严重, 以往常规放疗较少涉及这个区域, 其剂量很难超过 60 Gy^[2], 而且大部分患者难以坚持到疗程结束, 原因是放疗野内包含了过多的正常组

织,碍于正常组织的放射耐受剂量而不能给肿瘤以有效的治疗剂量,即使在正常组织耐受剂量之内,患者对放射所造成的反应也难以承受。近年来 SRT 的应用逐渐广泛,并且已经成为头颈部肿瘤治疗的重要手段。SRT 在治疗区域之外的剂量下降迅速,可以使肿瘤周围的正常组织免受过多的照射,使放射并发症减少,从而提高肿瘤的治疗剂量,提高治疗增益,在某种程度上为胰腺癌的放射治疗提供了可能。根据 Brenner 等^[9]的观点,对肿瘤的放疗,如何选择分割方式应遵循下列原则:①需长的总治疗时间以减少早反应正常组织并发症;②需短的总治疗时间以限制肿瘤的再增殖;③需多的分割次数以使再氧合充分发生并最大限度地保护晚反应正常组织。由此可以看出,正常组织和肿瘤组织在治疗的方式上同样存在着矛盾。国外多采用常规分割的方式(2 Gy/次)进行治疗^[45],这种方式过度重视了正常组织的保护,总治疗时间过长,使治疗的效益下降。而国内的研究多采用高剂量(>5 Gy/次)、低分割的方式进行治疗^[6],这种方式虽然短期内肿瘤控制较为理想,肿瘤相关症状缓解迅速,但为此付出的正常组织损伤代价相对严重许多。为此,我们选择单次剂量为 3~5 Gy,治疗 10~20 次,每日 1 次,每周治疗 5 次的治疗方式,通过本组病例获得较好的肿瘤局部控制率,有效改善了患者的生存质量,并且正常组织的放射反应相对较低。

疼痛是胰腺癌的主要症状之一,在发病初期有 30%~40% 的患者合并疼痛,到晚期这个比例提高至 90%。药物治疗是治疗胰腺肿瘤疼痛的主要手段,但其副作用较多,非甾体抗炎药有消化道毒性,阿片类药物治疗常导致顽固性便秘、恶心呕吐、嗜睡和焦虑。腹腔神经丛阻滞是目前较为有效的止痛方法,但其依赖手术且包括腹泻和直立性低血压等并发症。放疗可以缓解肿瘤所致的疼痛,而且可以对肿瘤进行局部控制,以往局限于照射技术,上腹部的放疗未得以实施,适形放疗则可取得良好的效果。van Geenen 等^[17]对旁路手术、腹腔神经丛麻醉和 SRT 进行比较,SRT 组的非止痛药物治疗生存期、非住院治疗生存期和整体生存期均长于其他两组。本组患者疼痛均有不同程度缓解,而且生存期较长,与其结果类似。

胆道梗阻是胰腺癌的常见症状,其原因是肿瘤侵犯或压迫胆管或壶腹部所致。STR 可以使肿瘤消

退,从而缓解症状。但笔者认为,肿瘤侵犯胆管或壶腹部的单次处方剂量不应过高,过高的剂量可能会损伤正常胆道内膜结构,造成胆道狭窄而加重症状,还可能使肿瘤过快消退,正常胆道壁来不及补充造成胆萎,严重者可致死亡。本组所给剂量范围使大部分患者黄疸缓解,且未出现并发症。

本组 SRT 的有效率为 81.2%,而大部分病例(66.7%)死于远处转移,说明在本组所给的剂量水平可以有效地局部控制肿瘤。在局部控制的条件下,胰腺癌转移的机会比以往增加,腹腔淋巴结转移的机会最多,本组远处转移病例全部发生在腹腔淋巴结。如果以常规外照射或 STR 对腹腔淋巴结进行治疗,势必会增加小肠等正常结构的负担,使患者生存质量下降,同时也影响了原发病灶放疗剂量的给予,肿瘤的局部控制率可能会因之而降低。

对于胰腺癌,SRT 是有效的局部控制手段,可明显的缓解症状,改善患者生存质量,并且其放射的并发症可以被临床接受,但肿瘤的远处转移是影响患者生存的主要问题,将本方法和化疗有效结合有望进一步提高患者生存率。

参 考 文 献

- 1 Milano MT, Chmura SJ, Garofalo MC, et al. Intensity-modulated radiotherapy in treatment of pancreatic and bile duct malignancies: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59(2): 445-453.
- 2 Willett CG, Safran H, Abrams RA, et al. Clinical research in pancreatic cancer: the radiation therapy oncology group trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(4 Suppl): 31-37.
- 3 Brenner DJ, Hall EJ. Stereotactic radiotherapy of intracranial tumor: An ideal candidate for accelerated treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 28(3): 1039-1041.
- 4 Tokuye K, Sumi M, Kagami Y, et al. Small-field radiotherapy in combination with concomitant chemotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol*, 2003, 67(2): 327-330.
- 5 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55(4): 1305-1310.
- 6 吴荣,贾明轩,郭启勇.三维适形放射治疗对局部中晚期胰腺癌的临床意义. *中国医科大学学报*, 2004, 33(1): 142-146.
- 7 van Geenen RC, Keyzer-Dekker CM, van Tienhoven G, et al. Pain management of patients with unresectable peripancreatic carcinoma. *World J Surg*, 2002, 26(6):715-720.