

中药联合靶中靶放射治疗 42 例局部晚期不可手术的胰腺癌临床观察

康晓黎 王颖杰 夏廷毅 邸玉鹏 李宏奇 范乃斌 吴伟章

(中国人民解放军空军总医院肿瘤放疗科, 北京, 100142)

摘要 目的: 观察评价中药联合靶中靶放射治疗局部晚期不可手术的胰腺癌的疗效和放射治疗副反应。方法: 对我院自 2008 年 10 月至 2011 年 12 月采用中药联合靶中靶放射治疗的 42 例局部晚期不可手术的胰腺癌患者行回顾性分析。三维适形或调强放疗实现靶区剂量层层递增, 单纯放疗 29 例, 同步放化疗加中药乌梅丸加减治疗 13 例, 所有患者均使用中药康艾注射液。结果: 原发灶完全缓解率 CR (12/42) 28.6%、部分缓解率 PR (20/42) 47.6%, 总有效率 (CR + PR) 为 76.2%; 全组中位生存时间和 1 年总生存率 (OS) 分别为 14.8 个月和 51.7%。同步化疗的加入较单放有提高生存的趋势但尚未达统计学意义 ($P = 0.089$)。放疗末总临床获益者 31 例, 主要为腹痛缓解 23 例。不良反应主要表现为急性消化道反应。结论: 康艾注射液联合靶中靶放射治疗局部晚期不可手术的胰腺癌采用靶区剂量层层递增的模式是安全有效的, 毒副反应低, 可提高临床获益。加同步化疗联合中药乌梅丸有提高生存率趋势。

关键词 局部晚期不可手术的胰腺癌; 靶中靶放射治疗; 放化疗; 乌梅丸; 康艾注射液

Clinical Observation on Traditional Chinese Medicine along with Target in Target Radiation Therapy Treating Inoperable Advanced Pancreatic Cancer

Kang Xiaoli, Wang Yingjie, Xia Tingyi, Di Yupeng, Li Hongqi, Fan Naibin, Wu Weizhang

(Department of Radiation Oncology, Air Force General Hospital, Beijing 100142, China)

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and side reactions of Traditional Chinese Medicine along with target in target radiation therapy in patients with inoperable advanced pancreatic cancer. **Methods:** Retrospective analysis was given to 42 patients with inoperable advanced pancreatic cancer admitted to our hospital from October 2000 to December 2012. Patients were treated with Kangai injection and three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) or Intensity-modulated radiation therapy (IMRT). Low-speed computed tomography simulation was conducted. Among these, thirteen patients received concurrent chemotherapy and modified Wu Mei Wan. **Results:** The complete response rate (CR) and the partial response rate (PR) in the primary tumors were 28.6% and 47.6%, and the overall response rate (CR + PR) was 76.2%. The median survival time (MST) and 1-year overall survival rate (OS) was 14.8 months and 51.7%. Concurrent chemoradiotherapy tended to improve overall survival ($P = 0.089$). After treatment, 31 patients had clinical benefit response, mainly abdominal pain relief. **Conclusion:** Kangai injection and target in target radiation therapy is effective in alleviation of disease-related symptoms in patients with inoperable pancreatic cancer, though concurrent chemoradiotherapy with Wu Mei Wan confers a trend of survival improvement over sole radiotherapy.

Key Words Inoperable advanced pancreatic cancer; Target in target radiation therapy; Chemoradiotherapy; Wu Mei Wan; Kangai injection

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.10.024

胰腺癌 (Pancreatic Cancer) 的 5 年生存率为 3%, 中位生存期仅 2~3 月, 且发病率逐年上升^[1]。我国胰腺癌早期诊断率低于 3%, 手术切除率仅约 15%, 平均中位生存时间不足 6 个月, 5 年总体生存率低于 5%^[2]。胰腺癌手术切除率和外科治疗疗效极度低下而且短期内外科治疗尚无有效的解决方案, 使医生和患者将更大的希望寄托于外科以外的其他治疗手段。化疗是临床常用治疗方法之一, 靶中靶放疗是近 10 年来发展起来的一种精确放疗方式, 具有靶区剂量层层

递增的特点, 可提高肿瘤的局部控制率, 是局部晚期不可手术的胰腺癌的主要治疗手段, 中药^[3]可减轻胰腺癌患者临床症状, 延长生存时间。笔者对 2008 年 10 月至 2011 年 12 月采用中药联合靶中靶放射治疗的 42 例局部晚期不可手术的胰腺癌患者进行了回顾性分析, 报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 男性 30 例, 女性 12 例; 年龄 33~88 岁, 中位年龄 62 岁; 卡氏评分 ≥ 70 分 34 例, < 70 分 8

例;肿瘤位于胰头 28 例,胰体尾 14 例;按 UICC 2002 临床分期标准:T4N0-1M0,III 期;17 例经病理学诊断,全部为腺癌,其余均经临床、影像及肿瘤标志物检测综合诊断。

1.2 治疗方法 共 9 例行减黄手术,单纯放疗 29 例。13 例接受同步放化疗和中药乌梅丸(《伤寒论》)加减治疗(30.9%)。同步化疗方案为希罗达 4 例(1500 mg/m²/d,D1-14,3 周方案),其余 9 例为健择(200~300 mg/m²/周),3 例同时应用尼妥珠单抗(100~200 mg/m²/周),其中 1 例同时应用重组人血管内皮抑制素(15 mg/d,D1-14,3 周方案)。中药基本处方:乌梅、党参、白花蛇舌草、半枝莲各 20 g,桂枝 15 g,附子(先煎)、干姜、黄柏、黄连、当归、花椒各 10 g,细辛 5 g。加減:黄疸重者加茵陈 20 g、虎杖 15 g;腹痛甚者加炒川楝子、延胡索、郁金各 15 g;腹胀甚者去黄连、党参,加枳实、厚朴、大腹皮各 10 g;呕吐重者加姜半夏、陈皮各 10 g;纳差甚者去黄连,加焦山楂、神曲各 15 g;便秘者加生大黄 5 g、火麻仁 15 g;腹泻者加炒白术 20 g、石榴皮 15 g;腹水重者加茯苓 30 g、金钱草 15 g。每日 1 剂,水煎取汁 300 mL,分 3 次温服。所有患者在放疗期间均使用康艾注射液(国药准字 Z20026868,长白山制药股份有限公司)30 mL 加入 5% 葡萄糖溶液或 0.9% 氯化钠溶液 250 mL 中静滴,1 次/d;并根据具体情况给予其他对症支持治疗。

靶中靶放疗设备选用三维适形及调强适形放疗采用直线加速器^[4]。方法:患者仰卧位,采用真空负压袋固定体位,在自主呼吸下行增强 CT 定位扫描,肿瘤靶区(GTV)=原发肿瘤+转移淋巴结;临床靶区(CTV)=GTV+5 mm,边界不清时外扩 8 mm,胰头部病灶计划靶区(PTV)=CTV+0.6 cm。胰体尾部病灶 PTV=CTV+10 mm,胰头部近十二指肠病灶区域在 CTV 外扩 5 mm。中位照射剂量为 50 Gy。危及器官限量:脊髓≤40Gy,50% 肝脏体积受照射剂量≤30 Gy,30% 双侧肾脏体积受照射剂量≤20 Gy。对靶区和危及器官用剂量-体积直方图(DVH)评价计划。PTV 边缘总剂量 40~50 Gy,CTV 边缘总剂量 50~60 Gy,GTV 边缘 60~70 Gy,iGTV 边缘总剂量 70~75 Gy,4~5.5 周完成治疗,治疗次数为 20~28 次,5 次/周,治疗后每 2~3 个月进行随访。

1.3 疗效评价标准 近期有效率参照 WHO 实体瘤通用评价方法^[5],到随访时症状缓解及生活质量改善按 Burris 提出的临床获益进行评价^[6];放射损伤按 RTOG 放射损伤标准分级^[7]。总生存时间指初治日期到患者死亡时间。

1.4 统计学分析 数据分析采用 SPSS 10.0 软件进行统计分析,中位生存期及生存率用 Kaplan-Meier 统计。 $P<0.05$ (双边检验)差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 随访情况 采用门诊复查、电话等方式随访,截止观察日期是 2012 年 12 月 20 日,随访时间 3.2 到 48.6 个月,中位随访 22.7 个月,失随 2 例,随访率为 95.2%。

2.2 近期疗效 治疗结束后 2~3 个月全部病例行 CT 检查评价肿瘤的消退及缩小情况:原发灶完全缓解率 CR(12/42)28.6%、部分缓解率 PR(20/42)47.6%,总有效率(CR+PR)为 76.2%;按 Burris 对临床获益的定义,放疗结束时临床获益率 73.8%(31/42),主要为腹痛缓解 23 例、体重增加 19 例、Karnofsky 评分改善率 22 例;黄疸减轻 12 例。局部和/或区域进展者 3 例,远地转移者 5 例,局部和/或区域加远地转移者 2 例。

2.3 生存率 全组死亡 32 例,未见治疗相关死亡。中位生存时间 14.8 个月和 1 年总生存率 51.7%。胰头癌的 1 年生存率分别为 57.2%,中位生存期 16.4 个月;胰体尾癌分别为 40.6%,中位生存期 12.7 个月;胰头癌和胰体尾癌生存率差异有统计学意义($P=0.022$)。同步化疗的加入较单纯放疗有延长生存时间的趋势,但尚未达统计学意义。

2.4 不良反应 主要表现为消化系统副反应,如恶心、呕吐、腹泻、腹痛等,多数可耐受,急性胃肠反应 I~II 级为(29/42)69.1%,III 级为 3.1%(3/42),经对症处理后均能按计划完成治疗。根据 NCI-CTC3.0 进行评价,共出现 2 例 III 度血液学毒性,与应用健择相关,无 IV 度血液学毒性。血液系统反应以白细胞下降为主,白细胞下降 I、II 级的 24 例,占 57.1%(24/42),III 级为 2 例,占 4.7%(2/42),给予升血治疗能顺利完成治疗。

2.5 死亡因素分析 在死亡的 32 例患者中,因远地转移和/或多脏器功能衰竭死亡 18 例,占 56.2%(18/32);因肿瘤未控或局部复发导致死亡 3 例,占 9.3%(3/32)。

3 讨论

胰腺癌恶性度高,近几年其发病率呈上升趋势^[6,8-9]。根治性手术因受到胰腺的位置以及胰腺周围重要脏器和血管,如胃、肠、肝、脾和肾以及肠系膜上动静脉等的限制,使手术的彻底性也受到了限制,胰头癌的手术切除率仅在 15% 左右,胰体尾部癌的切除率则更低,约 5% 以下^[10-11],即使可行外科手术治疗的病例 5 年生存率为 4.5%~15% 左右。因此,积极探讨

胰腺癌非手术治疗的有效方法是提高胰腺癌生存率的关键。常规放疗治疗胰腺癌,由于受到技术落后的限制,无法提高控制腺癌的剂量,因此疗效较差。

中医药是胰腺癌综合治疗的重要手段之一,在改善临床症状、提高患者生活质量和延长生存期等方面的作用是肯定且不容忽视的^[12]。中医学以其中和思想和恒动思维的优势^[13],可使患者“带瘤生存”,机体与肿瘤“和平共处”。本病属中医学“积聚”“黄疸”“腹痛”等范畴,脾胃虚损,外邪入侵是总的病因病机^[14],总属虚实夹杂、本虚标实之证,治宜扶正祛邪兼顾。综合患者腹胀、腹痛、纳差等临床表现,以及最容易转移至肝脏,均符合足厥阴肝经病变的特点,故笔者选用乌梅丸加减治疗,寒热并用,攻补兼施,切合本病病机。研究表明,白花蛇舌草和半枝莲具有抗肿瘤活性^[15],乌梅丸有抗炎、抗菌、抗过敏、抗肿瘤、保肝、利胆、止痛、止泻等作用^[16]。康艾注射液由黄芪、人参、苦参提取制成,有益气解毒之功。黄芪“逐五脏间恶血……利阴气”(《名医别录》),人参“疗心腹鼓痛,胸肋逆满”(《名医别录》),苦参“主心腹结气,癥瘕积聚”(《神农本草经》),“治中恶腹痛……心腹积聚”(《药性论》)。研究表明,黄芪^[17]和人参^[18]能促进机体抗体生存,提高机体免疫功能,且可干预肿瘤细胞代谢,抑制肿瘤血管生成,促进肿瘤细胞分化。苦参^[19]能够抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞的分化和凋亡,具有抗肿瘤、升高白细胞和调控免疫的作用,可多层次多靶点综合治疗胰腺癌。

本研究结果表明,采用康艾注射液联合靶区剂量层层递增的放疗技术治疗胰腺癌,局部总有效率达76.2%,表明靶中靶放射较常规分割放疗有明显的剂量学优势,在减少或不增加肿瘤周围正常组织损伤的情况下提高了肿瘤组织的照射剂量,毒副反应低^[20]。死亡的32例患者中,因肿瘤未控或局部复发导致死亡3例,占9.3%,表明采用本治疗方法获得了较高的局控率,通过对最佳照射剂量、分割方式等方面更加深入的临床研究,有望局控率的进一步提高。加用同步放化疗联合中药乌梅丸加减,较单纯放疗有延长患者生存时间的趋势。总之,中药乌梅丸和康艾注射液加减联合靶中靶放射治疗胰腺癌采用靶区剂量层层递增的模式安全可靠,对不能手术的局部晚期胰腺癌可提高局控率,改善生活质量,缓解症状,延长患者生存时间,但尚缺乏多中心、大样本的随机双盲对照临床试验,仍需进一步研究。

参考文献

[1]殷蔚伯,谷铎之.肿瘤放射治疗学[M].3版.北京:中国协和医科大

学出版社,2002:776-781.

- [2]Ghaneh P,Kawesha A,Howes N,et al. Adjuvant therapy for pancreatic cancer[J]. World J Surg,1999,23(9):937-945.
- [3]黄金昶,徐林.加味乌梅丸治疗胰腺癌21例疗效观察[J].中国临床医生,2012,40(11):52-55.
- [4]孙燕,周际昌,主编.临床肿瘤内科手册[M].4版.北京:人民卫生出版社,2003:106-113.
- [5]Burris H,Storniolo AM. Assessing clinical benefit in the treatment of pancreatic cancer:gemcitabine compared to 5-fluorouracil[J]. Eur J Cancer,1997,33(1):18-22.
- [6]Gong DY,Fu FX,et al. Diagnostic value of serum CEACAM1 in patients with pancreatic cancer[J]. J South Med Univ,2011,31(1):164-166.
- [7]Sudo K,Yamaguchi T,Ishihara T,Nakamura K,et al. Phase II study of oral S-1 and concurrent radiotherapy in patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2011,80(1):119-125.
- [8]Small W,Mulcahy MF,Rademaker A,Bentrem DJ,et al. Phase II trial of full-dose gemcitabine and bevacizumab combination with attenuated three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized pancreatic cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2011,80(2):476-482.
- [9]Huang PI,Chao Y,Chung PL,Lee RH,et al. Efficacy and factors affecting outcome of gemcitabine concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2009,73(1):159-165.
- [10]de Lange SM,van Groeningen CJ,Meijer OWM,Cuesta MA. et al. Gemcitabine-radiation therapy in patients with locally advanced pancreatic cancer[J]. Eur J Cancer,2002,38(9):1212-1217.
- [11]Rocha Lima CM,Green MR,Rotche R,Miller WH. et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate[J]. J Clin Oncol,2004,22(18):3776-3783.
- [12]朱秋媛,何裕民,倪红梅,等. 中医药治疗胰腺癌研究述评[J]. 中医学报,2012,27(171):925-927.
- [13]邱隆树,彭波. 浅谈中医学的运动观[J]. 河南中医,2009,29(3):246-247.
- [14]金莉. 中医药治疗胰腺癌研究述评[J]. 浙江中医杂志,2012,47(11):855-857.
- [15]陈玉,冯大刚,胡荣,等. 半枝莲和白花蛇舌草总多糖对 S180 荷瘤小鼠的抗肿瘤作用研究[J]. 新中医,2013,45(5):171-174.
- [16]沈红梅,乔传卓,苏中武. 乌梅的化学、药理及临床研究进展[J]. 中成药,1993,15(7):35-36.
- [17]丁繁,王小虎. 中药黄芪抗肿瘤研究进展[J]. 肿瘤学杂志,2013,19(1):64-67.
- [18]程汝滨,葛宇清,黄真. 人参皂苷 Rh2 抗肿瘤转移的功能研究进展[J]. 中南药学,2013,11(3):211-213.
- [19]张廷模. 临床中医学[M]. 北京:中国中医药出版社,2004:181-182,510,519.
- [20]Small W,Berlin J,Freedman Gm,Lawrence T,et al. Full-dose gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with nonmetastatic pancreatic cancer: A multicenter phase II trial[J]. J Clin Oncol,2008,26(6):942-947.

(2013-06-24 收稿)