

复方红豆杉联合体部伽玛刀治疗局部晚期胰腺癌临床研究

朱 奇 康静波 李建国 齐文杰 孙 涛

(海军总医院,北京,100048)

摘要 目的:探讨复方红豆杉胶囊(Fufanghongdoushan capsule)联合体部伽玛刀(γ -ray Stereotactic Body Radiation Therapy, γ -SBRT)对局部晚期胰腺癌的治疗效果及安全性。方法:2013 年 8 月至 2014 年 9 月海军总医院肿瘤诊疗中心收治的 48 例局部晚期胰腺癌患者,随机分为 2 组。研究组 25 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%,单次周边剂量 3.0 ~ 4.5 Gy,治疗 10 ~ 11 次,同时给予复方红豆杉胶囊 0.6 g, 3 次/d, 21 d 为 1 个周期,治疗后继续口服 5 个周期,共 6 个周期。对照组 23 例,单纯行体部伽玛刀治疗。评价治疗效果及不良反应。结果:2 组完全缓解率分别为 28.6% 和 18.5%;研究组有效率为 91.3%,对照组有效率为 63.6%。2 组中位无进展生存期(PFS)分别为 10 个月和 6 个月。2 组不良反应相似,胃肠道反应发生率分别为 82.6% 和 68.2%,骨髓抑制发生率分别为 78.3% 和 63.6%。结论:复方红豆杉胶囊配合体部伽玛刀治疗局部晚期胰腺癌可提高局部控制率和有效率,且不良反应的耐受性良好。

关键词 复方红豆杉胶囊;体部伽玛刀;胰腺癌

Clinical Research of Fufanghongdoushan Capsule Combined with γ -ray Stereotactic Body Radiation Therapy in Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer

Zhu Qi, Kang Jingbo, Li Jianguo, Qi Wenjie, Sun Tao

(Navy General Hospital, Beijing 100048, China)

Abstract Objective: To evaluate the clinical toxicity and efficacy of Fufanghongdoushan capsule combined with γ -ray Body Stereotactic Radiation Therapy in treatment of locally advanced pancreatic cancer. **Methods:** A total of 45 patients with locally advanced pancreatic cancer were randomized into two groups. The combination group received γ -ray Stereotactic Body Radiation Therapy which was given isodose curve of 50% ~ 60%, tumor encircling dose of 3.0 ~ 4.5 Gy per fraction, 10 ~ 11 fractions. Combined with Fufanghongdoushan capsule 0.6 g, three times a day for consecutive 21 days for six courses. And the control group was with γ -ray Stereotactic Body Radiation Therapy only. Toxicities and effects were evaluated according to the criteria of WHO and RTOG. **Results:** The CR in combination group and control group were 28.6% and 18.5% respectively ($P > 0.05$). Response rate of combination group was 82.1% and 74.1% in control group ($P > 0.05$). Two groups of the median progression-free survival (PFS) were 10 months and 6 months respectively; The rate of gastrointestinal tract side reaction in combination group and control group were 82.6% and 68.2%, myelosuppression in combination group and control group were 78.3% and 63.6%, respectively. **Conclusion:** Fufanghongdoushan capsule combined with body gamma system treatment can improve local control rate and effective rate for inoperable patients with local advanced pancreatic carcinoma, and adverse reaction is well tolerated.

Key Words Fufanghongdoushan capsule; γ -ray Stereotactic Body Radiation Therapy; Pancreatic cancer

中图分类号:R287;R576 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.11.034

胰腺癌位居成人肿瘤死亡的第四位^[1],是一种预后极差的消化系统恶性肿瘤,平均生存 3 ~ 6 个月,5 年生存率不到 5%^[2-3]。80% ~ 90% 胰腺癌患者就诊时已经丧失手术机会,50% ~ 60% 为局部晚期,手术切除率低,往往不足 20%^[4]。近年来胰腺癌发病率和死亡率在我国呈上升趋势,死亡率几乎等于发病率。2010 年,死亡人数超过美国^[5]。对于

不能手术切除的局部晚期胰腺癌患者,放射治疗是主要的治疗手段之一。复方红豆杉胶囊是由红豆杉、红参、甘草等中药组成的一种口服型抗肿瘤中成药,研究证实其与放疗联合具有增效作用^[6]。海军总医院肿瘤诊疗中心自 2013 年 8 月至 2014 年 9 月,采用复方红豆杉胶囊联合体部伽玛刀(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 48 例,并进行临床疗效对比研究,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 将 48 例经病理学或 PET/CT、肿瘤标志物(CA-199 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(25 例)与对照组(23 例)。年龄 58~85 岁,中位年龄 70 岁;卡氏评分(KPS)60~80 分;26 例患者病理来自剖腹探查,其中导管细胞癌 19 例,腺泡细胞癌 3 例,粘液癌 4 例。胰头癌 28 例,胰体尾癌 17 例。血清 CA-199 水平为(416±0.8)U/mL,对胰腺癌的敏感性为 87.2%。2 组患者的临床指标具有可比性。见表 1。

表 1 48 例胰腺癌局部晚期胰腺癌患者的临床资料比较				
组别	研究组 (n=23)	对照组 (n=22)	χ^2	P
年龄(岁)	58~80	60~85		
性别(例)	0.014	0.906		
男	14	13		
女	11	10		
KPS 评分(分)	60~80	60~80		
病理	0.176	0.916		
导管细胞癌	10	9		
腺泡细胞癌	2	1		
粘液癌	2	2		
肿瘤部位(例)	0.150	0.698		
胰头癌	15	13		
胰体、尾癌	7	10		
CA-199 增高	21	19	0.004	0.949

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(3~5 mm)扫描并增强,获得定位图像;在 γ knife-TPS 治疗规划系统上进行三维图像重建,在增强 CT 上勾画靶区:临床靶体积(Clinical Target Volume,CTV)及危及器官。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,通常胰体尾病灶 PTV 在 CTV 外扩 10 mm,胰头部近十二指肠病灶区 PTV 在 CTV 外扩 5 mm。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%。单次周边剂量 3.0~4.5 Gy。PTV 边缘治疗总剂量为 38~50 Gy,治疗 10~11 次,多数患者为先隔日后连续治疗。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 2 mm。危及器官限

量:脊髓 $\leq$ 40Gy,十二指肠、结肠 $\leq$ 45Gy,胃 $\leq$ 45Gy,50% 肝脏体积受照射剂量 $\leq$ 30Gy,30% 双肾体积受照射剂量 $\leq$ 20Gy。研究组同时给予复方红豆杉胶囊 0.6 g,3 次/d,21 d 为 1 个周期,治疗后继续口服 5 个周期,共 6 个周期。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

1.3.1 近期疗效 体部伽玛刀治疗后 3 个月按照 RECIST 肿瘤评价标准^[7]评估近期疗效。完全缓解(CR):所有治疗病灶全部消失;部分缓解(PR):指治疗病灶的最大长径总和减少 $\geq$ 30%;进展(PD):治疗病灶最大长径的总和增加 $\geq$ 20%或出现新病灶;稳定(SD):治疗病灶长径总和有所缩小但未达到 PR 或又增加但未达到 PD。有效率=CR+PR。

评定指标包括临床症状、体征以及 CT、PET/CT、MRI、超声等检查结果。

1.3.2 不良反应 正常组织的急性毒副反应按 RTOG 标准评价分为 1~4 级,0 级为未出现不良作用。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件行统计学处理,计数资料以百分数表示,比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 研究组和对照组完全缓解率分别 28.6% 和 18.5% ($\chi^2=1.017,P>0.05$);研究组有效率为 82.1%,对照组有效率为 74.1% ($\chi^2=0.525,P>0.05$)。见表 2。

表 2 45 例胰腺癌患者近期疗效比较 (%)						
组别	例数	CR	PR	SD	PD	CR + PR
研究组	25	7(28.0)	15(60.0)	2(8.0)	1(4.0)	22(88.8)
对照组	23	5(21.7)	13(56.5)	3(13.0)	2(8.7)	18(78.3)

表 3 48 例胰腺癌患者急性不良反应比较(%)				
毒性反应	研究组	对照组	χ^2	P 值
胃肠道反应			6.820	0.009
I~II 级	19	17		
III~IV 级	6	6		
骨髓抑制			9.708	0.002
I~II 级	18	16		
III~IV 级	7	7		
放射性肠炎			4.473	0.034
I~II 级	19	17		
III~IV 级	4	5		

2.2 不良反应 2 组主要的不良反应包括食欲减退、恶心、呕吐等胃肠道反应,骨髓抑制及放射性肠

炎。研究组 3~4 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 ($P < 0.05$)。详见表 3。

3 讨论

胰腺癌在我国恶性肿瘤位发病率中位居第 7 位,死亡率几乎等于发病率,其死亡发病比接近于 100%^[8]。胰腺癌早期缺乏典型临床表现,诊断困难,待明确诊断时通常已属晚期,仅 15%~20% 的胰腺癌可以早期诊断并接受根治性手术治疗^[9]。其特点为病程短、进展快、死亡率高,中位生存时间 6 个月左右^[10]。对于失去外科手术切除机会的中晚期胰腺癌,治疗原则是以改善症状、提高生存质量及延长生存时间为目的的高姑息性治疗。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^[11],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,由于胰腺癌细胞具有放射敏感性低的生物学特点,而且解剖学特点是被胃肠道包绕,这些都限制了胰腺癌的放疗剂量。在临床实践过程中,很多中老年患者发现胰腺癌时常伴有消瘦、体弱、进食困难等症状,不能耐受或拒绝进行全身化疗。如何在放疗的同时结合中药治疗以增加治疗效果,值得我们进行临床探索。

复方红豆杉胶囊由红豆杉、红参和甘草等中药组成,具有活血化瘀,消肿散结的功效,其主要活性成分为紫杉醇^[12]。从红豆杉中分离提取出来的抗肿瘤药物紫杉醇是恶性肿瘤治疗中所发十余年来发现的最重要的天然抗肿瘤药物,具有独特的抗癌机制,治疗靶点是细胞内微管系统,通过促进微管聚合抑制微管解聚,使细胞阻滞于 G2/M 期,诱导肿瘤细胞凋亡^[13]。美国国立综合癌症网络 (NCCN) 将白蛋白结合紫杉醇作为胰腺癌推荐化疗药物之一^[14]。

体部伽玛刀治疗胰腺癌的优势在于治疗的高度精确性,既保证胰腺病灶获得高剂量照射,使其边缘剂量达 40~50Gy,且使周围危险器官如十二指肠受照射剂量控制在 40Gy 以下,从而有效避免十二指肠放射性损伤^[11]。本文 48 例局部晚期胰腺癌的处方剂量以 50%~60% 剂量线为参考点,采用 3.0~4.5Gy/次,治疗 10~11 次的时间剂量分割模式,肿瘤边缘剂量 33~50Gy,中心最大剂量 66~100Gy,肿瘤内平均剂量 60~75Gy,联合组和对照组完全缓解率分别 30.4% 和 13.6% ($P > 0.05$);联合组有效率为 91.3%,对照组有效率为 63.6% ($P < 0.05$)。说

明复方红豆杉胶囊联合体部伽玛刀治疗局部晚期胰腺癌有效率高于单纯伽玛刀治疗,提示复方红豆杉胶囊诱导肿瘤细胞凋亡的作用可以提高伽玛刀治疗局部晚期胰腺癌的疗效。

由于胰腺解剖位置深在,前方有胃、横结肠覆盖,胰头被十二指肠包绕,在针对胰腺病灶进行伽玛刀治疗时,上述胰腺周围脏器会受到伽玛射线的穿透,引起以消化道不良反应为主的急性放射反应。联合治疗组在增加胰腺癌伽玛刀治疗效果的同时,是否会增加不良反应,值得我们进一步观察。

本研究联合组和对照组所出现的不良反应主要包括食欲减退、恶心、呕吐等胃肠道反应和骨髓抑制。联合组和对照组胃肠道反应发生率分别为 82.6% 和 68.2% ($P > 0.05$),差异无统计学意义。骨髓抑制发生率分别为 78.3% 和 63.6%, ($P > 0.05$),2 组 III~IV 级骨髓抑制的发生率分别为 82.6% 和 68.2% ($P > 0.05$),差异无统计学意义。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],联合复方红豆杉治疗组与单纯伽玛刀治疗组胃肠道反应;2 组无统计学意义,说明联合复方红豆杉治疗组并没有增加胃肠道反应的发生率。与此同时,联合复方红豆杉治疗组与单纯伽玛刀治疗组 2 组 III~IV 级骨髓抑制有统计学意义 ($P < 0.05$),说明联合复方红豆杉治疗组并没有增加 III~IV 级骨髓抑制的发生率。

本研究结果表明:复方红豆杉胶囊联合体部伽玛刀治疗局部晚期胰腺癌的治疗模式是安全有效的,可提高局部控制率和有效率,且不良反应的耐受性良好,值得我们在胰腺癌的治疗中加以应用。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1):5-29.
- [2] Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma [J]. N Engl J Med, 2014, 371:1039-1049.
- [3] Quaresma M, Coleman MP, Rachet B. 40-year trends in an index of survival for all cancers combined and survival adjusted for age and sex for each cancer in England and Wales, 1971-2011: a population-based study [J]. Lancet, 2015, 385:1206-1218.
- [4] 朱奇,康静波,晔青.替吉奥联合体部伽玛刀治疗局部晚期胰腺癌临床观察 [J]. 肿瘤临床与研究, 2014, 26(9):617-619.
- [5] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [C]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.

(下接第 2339 页)

- (12):1780-1783,1816.
- [5] 冀沛峰,王展海,左益华,等.疏肝理气组方治疗乳腺癌术后化疗所致恶心呕吐 48 例[J].国际中医中药杂志,2013,35(1):67-68.
- [6] 刘新文.香砂六君子汤治疗消化道恶性肿瘤化疗后不良反应临床探讨[J].中外医疗,2015,34(18):170-172.
- [7] 纪太芳,刘德华.中医扶正培本治疗对乳腺癌新辅助化疗患者细胞免疫功能的影响[J].中外医学研究,2016,14(5):48-50.
- [8] 孙建娜,骆瑞珍,夏亚茹,等.参苓胃消胶囊治疗乳腺癌化疗后所致恶心呕吐疗效观察[J].中国药业,2013,22(A02):326-326.
- [9] 黄琳,胡作为,郭培中,等.耳穴压豆预防乳腺癌患者化疗引起的消化道反应的疗效观察[J].中西医结合研究,2012,4(4):197-198.
- [10] 裴桂花,马延红,王洁.中医护理干预对乳腺癌化疗消化道反应的影响[J].临床医药文献杂志:电子版,2015,2(24):5095-5096.
- [11] 董艳芳,马忠金.参苓胃消胶囊对于放化疗乳腺癌患者生活质量的影响[J].北方药学,2015,12(11):64-64.
- [12] 罗奕.中医护理干预对乳腺癌化疗消化道反应的影响分析[J].中外医疗,2012,31(11):127-128.
- [13] 许馨月,周斐昊.中药治疗恶性肿瘤化疗后消化道反应的研究进展[J].中国伤残医学,2015,23(14):215-216.
- [14] 季亚婕,唐菁,陈玮黎,等.辅助化疗对乳腺癌患者中医体质的影响及“乳癌术后方”的调节作用[J].上海中医药大学学报,2016,30(1):11-14.
- [15] 马继恒,王国方,戎云霞,等.足三里穴位超声治疗联合阿扎司琼防治化疗相关性恶心呕吐 80 例的临床研究[J].内蒙古中医药,2015,34(11):78-79.
- [16] 冯子南,徐湘江,许迪,等.参苓胃消胶囊联合多潘立酮治疗功能性消化不良 108 例[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(2):224-226.
- [17] 许秀东.益血汤治疗乳腺癌术后化疗白细胞减少 54 例的临床效果观察[J].安徽卫生职业技术学院学报,2016,15(1):132-133.
- [18] Sun Ping, Zhang Yang, Zhang Jing. Expression and clinical significance of IL-6 and CCL-18 in serum of breast cancer patients[J]. Journal of Modern Oncology, 2015, 23(8):1072-1074.

(2016-04-28 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 2335 页)

- [6] 杨远游,程海明,宁健,等.伽马刀联合复方红豆杉胶囊治疗高龄晚期非小细胞肺癌疗效分析[J].现代肿瘤医学,2015,23(17):2433-2435.
- [7] EA Eisenhauer, P Therasse, J Bogaerts, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. European Journal of Cancer, 2009, 45(2):228-247.
- [8] 李兆申.胰腺癌早期诊断研究现状及展望[J].临床肝胆病杂志, 2010, 26(5):451-453.
- [9] 朱奇,康静波,聂青.替吉奥联合体部伽玛刀治疗局部晚期胰腺癌临床观察[J].肿瘤研究与临床,2014,26(9):617-619.
- [10] 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分析[J].中国癌症杂志,2012,22(8):589-594.
- [11] 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.
- [12] 陆斌.中药复发制剂复方红豆杉胶囊联合替吉奥治疗老年晚期胃癌 30 例临床观察[J].环球中医药,2014,7(S1):22-23.
- [13] 徐佳茗,夏学军,刘玉玲.紫杉醇新型制剂及临床研究进展[J].实用药物与临床,2016,19(4):510-515.
- [14] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gencitabine[J]. N Engl J Med, 2013, 369:1691-1703.

(2016-07-08 收稿 责任编辑:洪志强)