

## GEMOX 方案联合调强放疗治疗局部晚期胰腺癌的临床疗效观察

周九鹏<sup>1)</sup>, 秦天洁<sup>2)</sup>, 孙红<sup>2)</sup>, 杨海霞<sup>2)</sup>

(1) 森工医院肿瘤科, 陕西 户县 710300; 2) 西安交通大学第一附属医院肿瘤内科, 陕西 西安 710061)

**[摘要]** **目的** 探讨 GEMOX 方案联合调强放疗治疗局部晚期胰腺癌的疗效和毒性反应。 **方法** 回顾性分析陕西省森工医院院 2006 年 1 月至 2011 年 7 月共收治的 46 例局部晚期胰腺癌患者的临床资料。 46 例患者分为 2 组: 对照组和联合组, 每组 23 例。 对照组患者给予单纯局部调强放疗, 联合组患者采用 GEMOX 方案联合调强适形放疗 (IMRT)。 **结果** 所有患者均完成放化疗。 放疗结束时对照组和联合组总有效率分别为 43.4% 和 78.2%,  $P < 0.05$ 。 骨髓抑制发生率分别为 4.3% 和 100.0%,  $P < 0.05$ 。 疼痛缓解率分别为 69.6% (16/23) 和 82.6% (19/23), 生活质量明显改善, 无治疗相关性死亡。 对照组和联合组 1 a 生存率分别为 34.70%、65.21%。 2 a 生存率分别为 21.73%、39.13%。 消化道反应发生率分别为 26.1% 和 95.6%,  $P < 0.05$ 。 经对症处理后均可缓解。 **结论** GEMOX 方案联合调强放疗治疗局部晚期胰腺癌疗效显著, 优于单纯放疗, 能提高局部控制率, 延长生存期, 缓解疼痛, 提高生活质量, 毒副反应较单纯放疗大, 但能够耐受。

**[关键词]** 胰腺癌; 调强适形放疗; GEMOX

**[中图分类号]** R735.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 03 - 0101 - 04

## Clinical Effect of GEMOX Combined with Intensity Modulated Radiation Therapy on Locally Advanced Pancreatic Cancer

ZHOU Jiu - peng<sup>1)</sup>, QIN Tian - jie<sup>2)</sup>, SUN Hong<sup>2)</sup>, YANG Hai - xia<sup>2)</sup>

(1) Dept. of Oncology, Shaanxi Sengong Hospital, Huxian Shaanxi 710300; 2) Dept. of Oncology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi 710061, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the therapeutic effect and toxic reactions of GEMOX combined with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in treatment of locally advanced pancreatic cancer. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of 46 patients with locally advanced pancreatic cancer who admitted in our hospital from January 2006 to July 2011. The patients were randomly divided into two groups: control group (single radiotherapy group) and combination radiotherapy group, with 23 patients in each group. Patients in the control group were given single IMRT, while patients in the combination radiotherapy group were given GEMOX combined with IMRT. **Results** All patients completed the planned treatment. For the control group and combination therapy group, the total effective rate was 43.4% and 78.2%, the incidence of one marrow depression was 4.3% and 100.0%, the pain alleviating rate was 69.6% and 82.6%, the one-year survival rate was 34.70% and 65.21%, the two-year survival rate was 21.73% and 39.13%, and the incidence of gastric reactions was 26.1% and 95.6%, respectively. There were statistically significant differences in the above indexes between two groups ( $P < 0.05$ ). The life quality of all patients in the two groups was improved and there was no therapy related death. The adverse reactions of patients in two groups were all alleviated after symptomatic treatment. **Conclusion** GEMOX combined with IMRT has better effect than single radiotherapy on locally advanced pancreatic cancer in improving the local

**[基金项目]** 西安市科技计划资助项目 (YF0717)

**[作者简介]** 周九鹏 (1980~), 男, 山西临猗县人, 在读硕士研究生, 主治医师, 主要从事肿瘤放疗临床工作。

**[通讯作者]** 秦天洁. E-mail: qintj70@126.com

control rate, prolonging the survival time, alleviating pain and improving the life quality of patients, but has more tolerant toxic and adverse reactions.

[Key words] Pancreatic cancer; Intensity modulated radiation therapy; IMRT

胰腺癌是一种临床发病率较低的恶性肿瘤,但其早期症状具有隐匿性及非特异性,患者往往失去了早期确诊和治疗的机会,因而预后极差。胰腺癌确诊时既可出现血管、淋巴结、周围脏器等的侵犯,85%已为中晚期,从而失去了手术的机会,多数患者在确诊时已至中晚期可获根治性切除者不足15%<sup>[1]</sup>。对于出现局部侵犯而尚未出现远处转移的胰腺癌,称之为局部晚期胰腺癌 (locally advanced pancreatic cancer, LAPC)<sup>[2]</sup>。临床上对于 LAPC 患者通常以放射治疗联合化疗治疗为主。调强适形放疗 (intensity modulated radiation therapy, IMRT) 技术因其能选择性加强局部肿瘤病灶放射剂量而极大程度上减少周围正常组织放射剂量,因而广泛用于局部晚期胰腺癌的放疗。GEMOX 方案是治疗胰腺癌的常用的标准化疗方案。单用放疗或者化学治疗容易产生耐药性或者放疗敏感性不佳,从而致疗效不明显,放化疗联合使用可提高放疗、化疗的敏感性,从而提高治疗的效果。采用调强放射治疗联合吉西他滨的疗效观察已有报道,但采用调强放射治疗联合 GEMOX 方案治疗胰腺癌的疗效观察目前报道较少。本研究回顾性分析森工医院治疗的 46 例局部晚期胰腺癌患者的临床资料,对其近期疗效,临床获益,毒副反应和长期生存率方面进行了对比观察,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

本组 46 例患者中,男性 31 例,女性 25 例,年龄 38 ~ 73 岁,中位年龄 52 岁。经组织病理学检查证实为胰腺癌 31 例。根据临床症状,影像学检查,实验室检查诊断为 15 例。组织学分型:导管细胞癌 37 例,腺泡细胞癌 9 例。病变位于胰头部 40 例,10 例伴梗阻性黄疸。胰体尾部 6 例,按 2009AJCC 分期 III 期 46 例 (T4 任何 NMO),均为局部晚期胰腺癌。全部病例均有消瘦乏力,食欲不振,以及有明显上腹及腰背部疼痛症状, ECOG 评分  $\leq 2$  分。预计生存期  $> 3$  个月。两组患者性别、年龄、ECOG 评分,临床分期及肿瘤体积大小均无统计学差异 ( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。

表 1 两组胰腺癌患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the general data of patients in two groups

项 目	对照组 (n = 23)	联合组 (n = 23)
性别		
男	15	17
女	8	6
中位年龄 (岁)	53 (36 ~ 71)	54 (36 ~ 75)
ECOG 评分 (分)	$\leq 2$ 分	$\leq 2$ 分
临床分期		
II	11	10
III	12	13
最大径 (cm)		
5	5	3
$< 5$	18	20

### 1.2 方法

**1.2.1 分组** 46 例患者随机分为两组:对照组和联合组,每组 23 例。对照组患者仅行调强适形放疗;联合组患者给予调强适形放疗联合 GEMOX 化疗方案。

**1.2.2 放疗方法** 两组均采用 VarianCadplan 三维计划治疗系统,北京医研所 6-MV-X 直线加速器,叶多叶光栅为 Varian80 进行放疗。患者仰卧位,双手交叉放在头顶上,让患者口服造影剂,30 min 后对患者进行 CT 扫描,扫描间距为 5 mm,根据扫描信息对周围重要器官进行标记及勾画靶区。以强化 CT 上表现为低密度病灶和周围强化边缘以及胰腺周围肿大淋巴结为 GTV; GTV 的基础上,临床靶体积 (clinical target volume, CTV 为 GTV 向四周外扩 0.5 cm; PTV 为在 CTV 的基础上,外放 0.5 ~ 1.0 cm 为。大于等于 90% 的等剂量曲线覆盖 PTV。放射治疗剂量和方法:采用 6MV-X 线照射 2 Gy/次,5 次/周,放疗剂量 50 ~ 56 Gy/28 次/5 ~ 6 周。

**1.2.3 化疗方法** 放疗开始第 1 天吉西他滨 1 000 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注 30 min, d1、d 8; 奥沙利铂 135 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注 2 h, d 1。21 d 为 1 周期。放疗疗程内给 2 ~ 3 周期化疗。同步放化疗结束后 3 周巩固化疗 2 ~ 4 周期。所有患者均预防性应用

5-HT<sub>3</sub> 受体阻断剂止吐. 放疗结束后复查 CT 或 MRI 评价疗效. 当出现病情进展 (progressive disease, PD) 时停止巩固化疗, 对于病情稳定 (stable disease, SD) 及有效的病例继续应用原方案至 4~6 个疗程.

### 1.3 疗效评价标准

**1.3.1 客观有效率** 治疗前后复查 CT 和 / 或 MRI 等, 进行肿瘤病灶的测量和评估, 并评价所有患者的临床疗效. 肿瘤局部情况按 1981 年 WHO 评价标准分为 4 级: 完全缓解 (CR), 部分缓解 (PR), 稳定 (SD), 进展 (PD), 有效率为 CR+PR (RR), 以达到的最大疗效为最终疗效.

**1.3.2 临床受益反应 (CBR) 指标** 对疼痛、体力状况及体重改变的综合评估标准如下: (1) 至少下列一项指标好转且持续时间 ≥4 周, 并且无任何一项指标恶化: (1) 止痛药的用量较治疗前减少超过 50%; (2) 疼痛强度减轻超过 50%; (3) 身体状态评分 (KPS) 改善超过 20 分以上.

(2) 止痛药物剂量、疼痛强度和身体状态评分稳定, 非体液潴留引起的体重增加 ≥7%, 并持续 4 周以上. 有效: 至少其中 1 项超过上述标准, 且其他稳定; 无效: 其中 1 项低于上述指标; 稳定: 上述各项无变化.

**1.3.3 不良反应评价** 化疗中及化疗后每周复查血常规、肝肾功能、心电图等, 按照 NIH CTC 3.0 (common toxicity criteria) 的毒性指标及分级标准进行评价. 奥沙利铂的外周神经毒性按奥沙利铂的专用神经毒性分级法评价.

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS 统计软件对数据进行统计分析, 两组间各项指标比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义.

## 2 结果

### 2.1 近期临床疗效

2 组病例放疗结束后 1 个月复查, 均行 CT 或 MRI 检查, 评价局部肿瘤缓解情况. 联合组 2 例放疗结束后病情进展, 未能行后期巩固化疗, 其余 21 例均按疗程完成放化疗及放疗结束后的 2~4 个周期的巩固化疗. 对照组有效率 (CR+PR) 43.4% (10/23), 联合组有效率 (CR+PR) 78.2% (18/23), 见表 2.

表 2 2 组胰腺癌患者治疗 4 周后疗效评价 (n)

Tab. 2 The therapeutic evaluation of patients in two groups after treatment for 4 weeks (n)

组别	n	CR	PR	SD	PD
对照组	23	3	7	10	3
联合组	23	6*	12*	2	3

与对照组比较, \* $P < 0.05$ .

### 2.2 临床获益反应

46 例患者均能评价临床获益反应. 治疗组: 共 16 例患者达到了临床获益的标准, 其中 13 例患者治疗后镇痛药物用量减少 50% 以上, 疼痛强度 VAS 评分下降了 50% 以上; 5 例患者 PS 状态明显好转; 4 例患者体重增加 ≥7%, 并持续 4 周以上. 总 CBR 为 46.9%.

联合组共 19 例患者达到了临床获益的标准, 其中 15 例患者治疗后镇痛药物用量减少 50% 以上, 疼痛强度 VAS 评分下降了 50% 以上; 9 例患者 PS 状态明显好转; 5 例患者体重增加 ≥7%, 并持续 4 周以上. 总 CBR 为 82.6%,  $P < 0.05$ .

### 2.3 生存率比较

治疗组和联合组 1 a 生存率分别为 34.70% (8/23)、65.21% (15/23), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ). 2 a 生存率分别为 21.73% (4/23)、39.13% (9/23), 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ).

### 2.4 毒副反应

在联合组 23 例可评价的患者中, 共完成化疗周期数 122 个, 平均 4.88 个周期. 毒副反应主要为血液毒性、消化道反应及肝功能损伤等. 治疗组和联合组骨髓抑制发生率分别为 4.3% 和 100.0%,  $P < 0.05$ . 胃肠道反应发生率分别为 26.1% 和 95.6%,  $P < 0.05$ . 联合组肝脏损伤 I 度 6 例, 该部分患者经积极对症治疗后均好转, 未影响治疗. 外周神经毒性的发生率为 48%, 且均为 I 度. 治疗组未见发生肝脏损伤及外周神经毒性, 见表 3.

表 3 2 组胰腺癌患者放化疗的毒副反应

Tab. 3 The toxic and adverse reactions in patients of the two groups

毒副反应	对照组 (23)	联合组 (23)
骨髓抑制	1	23*
消化道反应	6	22*
肝肾功能损伤	0	6*
神经毒性	0	11*

与对照组比较, \* $P < 0.05$ .

### 3 讨论

局部晚期胰腺癌由于失去了手术的机会,中位生存期仅为 8 ~ 10 个月<sup>[1]</sup>,因此放化疗是其常用治疗方法。由于胰腺周围重要脏器的限制,传统放疗方法一般很难达到胰腺癌治疗所需的放疗剂量。调强适形放疗(IMRT)是 21 世纪出现的一种新型放疗技术,能将照射剂量最大限度的集中到病变(靶区)内,使周围正常组织和器官少受或免受不必要的照射,即在不增加正常组织损伤的前提下,提高靶区的照射剂量<sup>[4]</sup>。

胰腺癌对化疗不敏感,因此化疗对于胰腺癌疗效并不理想。但仍有一部分患者从化疗中得到临床获益。单药有效的药物为氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)、吉西他滨、紫杉醇和奥沙利铂、卡培他滨、顺铂等。但近年来研究发现, GEMOX 联合方案的疗效优于单药化疗,半年生存率提高 4%,1 年生存率提高 3%,客观缓解率提高 6%,半年 PFS 提高 10%, CBR 提高 7%,但同时毒副反应也相应增加,主要是血液系统毒性和胃肠道毒性<sup>[5]</sup>。

本研究回顾性分析了部分局部晚期胰腺癌采用调强放射治疗联合 GEMOX 方案的疗效及毒副作用,结果发现,联合组的近期疗效,临床获益,1 a 生存率均优于治疗组且差异有统计学意义,2 a 生存率均优于治疗组,但差异无统计学意义。临床获益主要为应用镇痛药物减少及疼痛减轻。在毒副作用方面,胃肠道反应,骨髓抑制,在两组有明显统计学差异,但均在可控制范围内。提示 GEMOX 方案联合调强放疗可明显提高近期疗效,改善患者生活质量,延长生存率。联合组 1 a、2 a 生存率分别为 69.18% 和 36.25%,高于陈浙涓等<sup>[6]</sup>研究的吉西他滨联合放疗治疗局部晚期胰癌的疗效,1 a、2 a 生存率分别为 66.67% 和 23.85%。与 Joensuu 等<sup>[7]</sup>研究的吉西他滨联合放疗治疗局部晚期胰癌的疗效,2 a 生存率为 55% 相比,均较低。可能与病例样本数量较少有关。GEMOX 方案联合调强

放疗的不良反应主要表现为血液系统毒性和胃肠道反应,能为大多数患者所耐受。神经毒性并不明显,主要表现为 I 度的外周感觉神经毒性,但并无因神经毒性而需要减量。有 8 例出现肝脏毒性,但对症处理后,对治疗并无影响。

综上所述,本研究提示 GEMOX 方案联合调强适形放疗治疗局部晚期胰腺癌,可在提高局部控制率的同时,提高患者生活质量,改善远期生存,毒副作用可以耐受,可达到姑息治疗的目的,因此值得在临床上加大病例数进一步证实其可靠性和安全性,从而为其推广应用提供最佳的循证医学证据。

#### [参考文献]

- [1] 陆嘉德,张俊,彭承宏. 放化疗对局部进展期胰腺癌治疗价值的再评估 [J]. 内科理论与实践,2009,4(1): 28-31.
- [2] MAHESHWARI V, MOSER A J. Current management of locally advanced pancreatic cancer [J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol,2005,2(8):356-364.
- [3] PHILIP PA, MOONEY M, JAFFE D, et al. Consensus report of the national cancer institute clinical trials planning meeting on pancreas Cancer treatment [J]. J Clin Oncol, 2009,27(33):5660-5669.
- [4] 卢周光. 殷蔚伯. 二十一世纪的放疗:调强适形放疗 [J]. 癌症进展,2003,1(1):14-19
- [5] 张善露. 吉西他滨小剂量单药化疗联合胸腔闭式引流及 IL-2 注入治疗恶性胸腔积液临床疗效 [J]. 海南医学院学报,2013,19(7):924-926.
- [6] 陈浙涓,张景伟. 调强适形放疗联合吉西他滨化疗治疗局部晚期胰腺癌 [J]. 河南医学研究,2012,21(2): 186-188.
- [7] JOENSUU T K, KIVILUOTO T, KARKKAINEN P, et al. Phase I-II trial of twice-weekly gemcitabine and concomitant irradiation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy with extended lymphadenectomy for locally advanced pancreatic cancer [J]. Int J radiat Oncol Biophys, 2004,60(2):444-452.

(2014-01-24 收稿)