

术中放疗在术中不可切除 T₄ 期胰腺癌的应用研究

翟医蕊, 冯勤付, 王成锋, 陈辛元, 胡志辉, 李明辉, 张永谦, 马攀, 范诚诚, 单毅, 赵宏, 白晓枫

(北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院, 北京 100021)

摘要: [目的] 对术中不可切除 T₄ 期胰腺癌进行单纯术中电子线放疗研究, 探讨其安全性和疗效。[方法] 2009 年 12 月~2011 年 7 月共入组 16 例术中不可切除的 T₄ 期胰腺癌。术中行电子线放疗, 中位剂量 18Gy, 术后依病情决定是否给予化疗。分析手术时间、住院时间、不良反应、局部控制以及生存情况。[结果] 手术中位时间 180min, 术后住院中位时间 10.5d, 未观察到 3 度以上的不良反应。1 年局部控制率 80.0%, 1 年生存率 12.5%, 中位生存期 9.5 个月。[结论] 对术中不可切除的 T₄ 病变进行单次 16~20Gy 以上的术中放疗有效且耐受性好, 能达到术后同步放化疗相似的生存率及局部控制率。但整体远处转移率高, 建议对能耐受者应给予化疗。
关键词: 胰腺肿瘤; 术中放疗; 不良反应
中图分类号: R735.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)03-0206-05

Application of Intraoperative Radiotherapy for Unresectable Pancreatic Cancer Stage T₄ During the Operation

ZHAI Yi-rui, FENG Qin-fu, WANG Cheng-feng, et al.

(Cancer Institute & Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China)

Abstract: [Purpose] To estimate the safety and effect of the electron intraoperative radiotherapy in unresectable pancreatic cancer stage T₄ during the operation. [Methods] From December 2009 to July 2011, 16 patients with unresectable pancreatic cancer stage T₄ during operation were enrolled. Electron intraoperative radiotherapy were delivered with median radiation dose of 18Gy, as well as postoperative chemotherapy when necessary. The time of the operation, hospitalization, side effect, local control and survival were analyzed. [Results] The median duration of the operation and the hospitalization after surgery were 180 minutes and 10.5 days respectively. There was no severe than grade 3 toxicity. One year local control and survival were 80.0% and 12.5% respectively. The median survival was 9.5 months. [Conclusion] A median dose of 18Gy intraoperative radiotherapy is well tolerable and effective, the local control and survival are equally to those with postoperative concurrent radiochemotherapy. Postoperative chemotherapy are recommended for such patients because of high metastatic rate.

Subject words: pancreatic neoplasms; intraoperative radiotherapy; toxicities

胰腺癌 5 年生存率仅为 3%~5%, 死亡率居消化系统肿瘤第 1 位。手术是胰腺癌的主要根治手段, 但确诊时仅 10% 的病例可完全切除。不可切除的病例一般给予放化疗, 2 年生存率仅 5%~15%, 中位生存期 5.7~14.5 月^[1]。由于胰腺毗邻十二指肠、胃和肝脏等重要脏器, 外照射剂量受限。对术中确认不可切除胰腺癌, NCCN 指南推荐放化疗为主的综合治疗, 并建

议有条件的单位进行新技术与新药物的探索^[2]。术中放疗是指在手术中单次大剂量照射, 其靶区定义精确, 能在最佳时机实施, 尽量避免照射正常组织, 减少不良反应。本研究探索单纯术中放疗对术中确认不可切除胰腺癌的作用。

1 资料与方法

本研究于 2008 年通过伦理审核, 入组标准: KPS 评分 ≥ 70 分; 年龄 ≤ 75 岁; 无严重合并内科疾

通讯作者: 冯勤付, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 硕士; 北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院放疗科, 北京市朝阳区潘家园南里 17 号 (100021); E-mail: qinfufeng@yahoo.com.cn.
收稿日期: 2011-12-28; 修回日期: 2012-02-21

病,未合并其他原发肿瘤;术前考虑病变有手术切除机会或需要行改道减症手术者,术中证实肿瘤不能切除,但未累及十二指肠及胃;组织学或细胞学证实为胰腺癌,分期为 T_4 , N 分期、 M 分期不限;有随诊条件者。排除标准:既往腹部曾行非本次肿瘤相关的放疗;一般状况受限不适宜术中放疗者;不能按研究方案的要求随诊。对术前评估认为有手术适应证者进行手术探查,签署知情同意书。术中活检明确为胰腺恶性肿瘤,并且确认不可切除者给予肿瘤区域术中电子线照射。

2009年12月~2011年7月,共入组16例。其中男性7例,女性9例,年龄48~75岁,中位年龄67.5岁。KPS评分70分5例,80分11例;4例伴黄疸;肿瘤最大径3~7cm,中位5cm; N_0 11例, N_1 5例; M_0 13例, M_1 3例;期13例,期3例。均有组织学(12例)或细胞学(4例)证实为胰腺恶性肿瘤,其中2例于术中探查时发现肝转移。

所有病人均按计划进行了术中放疗,限光筒直径为肿瘤外扩1cm,根据肿瘤形状、位置选择限光筒、挡铅及机架角度。采用手术线缝合,拉钩牵拉,铅皮遮挡的方式使照射野范围内无肠管和减少其他正常组织照射。电子线深度根据肿瘤的厚度计算,处方剂量为90%等剂量线16~20Gy,中位18Gy;等效生物剂量为41.6~60Gy,中位50.4Gy;换算为常规分割,2Gy/次,剂量为34.7~50Gy,中位42Gy。电子线能量为6~12MeV,中位12MeV。具体参照病人的一般情况、病变位置而定。照射完毕后,对胆道梗阻明显的4例病人行改道手术。3例给予术后化疗,化疗药物以健择为主。术后1个月以及以后每3个月进行随访。于手术前后及每次随访行全身体格检查、CT或MRI检查以及血常规、血液生化、肿瘤标志物检测。记录手术时间、住院时间、拆线时间,评估不良反应。急性不良反应定义为患者术中放疗结束后6个月内出现的副反应,评价标准参照NCI-CTC 3.0。随访时间、生存时间以及局部控制时间均自手术即术中放疗实施之日算起。患者照射区域,即瘤床周围出现进展,视为局部进展。统计学采用SPSS15.0软件包,局部控制和生存计算采用Kaplan-Meier法。

2 结果

手术、术后住院时间以及拆线时间的中位值分

别为180min、10.5d和11.0d,以上数值范围依次为60~270min、7~34d和7~37d。出院时创口愈合均达到Ⅰ/甲及以上的标准,其中达到Ⅰ/甲6例。

中位随访10.5个月(3.4~17.4个月),截至到末次随访,2例出现局部进展,中位局部控制时间未达到,1年局部控制率为80%(见图1)。

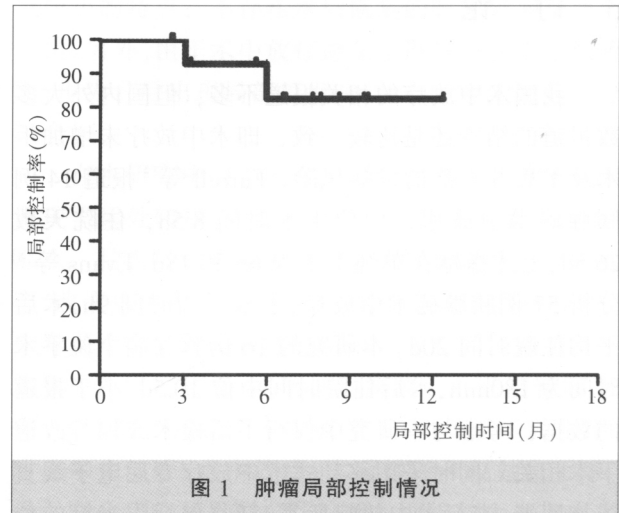


图1 肿瘤局部控制情况

至末次随访,11例出现新发远处转移,其中单纯肝转移7例;肝、肺转移1例;肝、腹膜后淋巴结1例;肺、肾转移1例;行术后化疗的3例中,1例出现了远处转移。

随诊中10例死亡,中位生存期9.5个月(95%CI:5.8~13.0)(见图2)。在6例存活病例中,1例出现局部进展,2例出现肝转移。术后化疗的3例中2例存活,随访时间分别为5.6个月、7.9个月,另外1例因远处转移于术后5.6个月死亡。

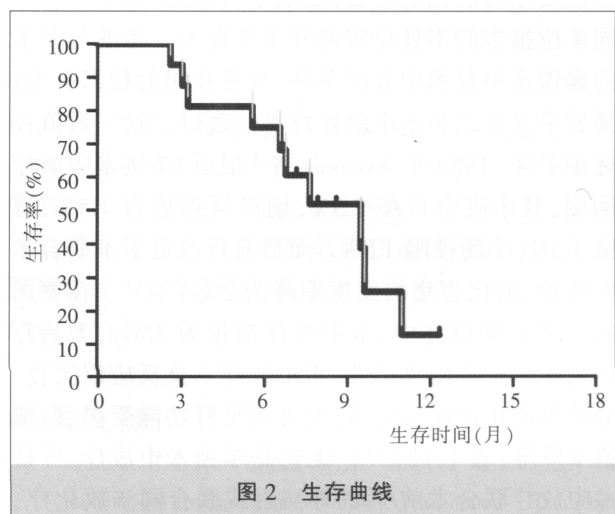


图2 生存曲线

不良反应: 1例术中出血 300ml, 1例出血 100ml, 经对症处理后均好转。术后住院期间有 1度肝损伤 2例, 1度肾功能减退 1例, 胃瘫 2例, 吻合口瘘 1例, 贫血 1度 3例, 2度 3例, 无 3度以上不良反应。

3 讨论

我国术中放疗的相关报道不多, 但国内外大多数报道的结论还是比较一致, 即术中放疗未增加手术及术后并发症的发病风险。Farrell 等^[3]报道 14例胰腺癌术中放疗, 中位手术时间 8.5h, 住院天数 26.5d, 上述指标在单纯手术为 6h 和 18d。Evans 等^[4]分析 51例胰腺癌术中放疗, 手术平均时间 9h, 术后平均住院时间 20d。本研究的 16例胰腺癌中位手术时间为 180min, 术后住院时间中位 10.5d, 小于报道的数据, 考虑与本研究中仅行了活检术或加行改道手术相关。同时采用移动式术中放疗专用电子线直线加速器, 进行术中放疗所需时间(包括限光筒的位置摆放固定、射野确定、机器对准等过程)仅为 20min 左右, 节省了搬运病人和操作的时间。《外科学》教材^[5]提示胸部、上腹部手术愈合一般 7~9d, 但外科学的数据是来自良恶性病变的共同结果。肿瘤病人因一般状况相对差, 拆线时间要略为延迟。总体来看, 对于肿瘤病人单纯术中放疗没有明显延长住院时间。

在早期术中放疗结果报道中, 术中放疗的不良反应发生率比较高, 约为 20%~53%。其中最常见不良反应为消化道出血, 发生率为 20%~40%^[6,7]。不同单位报告的不良反应的异质性较大, 考虑与手术的操作水平及术中放疗条件、剂量和照射技术有关。随着手术方式和术中放疗技术的改进, 这一数值在逐步下降。1989年 Avizonis 等^[8]报道 67例术中放疗病例, 其中吻合口瘘 7.5%, 创口延迟愈合 1.5%, 胃瘫 1.5%, 小肠梗阻 1.5%。而目前行改道手术联合术中放疗, 消化道瘘的发生率降为 2%左右^[9]。在德国的一项早期研究中, 术中放疗剂量为 25Gy, 无治疗相关的严重毒副作用^[10]。术中放疗不良反应以厌食、呕吐等消化道反应居多, 另外可见肝功能受损、白细胞下降等(表 1)^[9,11~14]。无论是单独术中放疗, 还是术中放疗联合术前/后的外照射或联合同步放疗,

其并发症均在可接受的范围内。而在本结果中, 1例出现(6.3%)吻合口瘘, 考虑为肿瘤与十二指肠关系较密切。术中放疗时, 尽管未发现肠管, 但有少许肠系膜位于照射野内, 照射剂量 20Gy, 可能导致照射累及到肠管所致。由于术中放疗时的肝、肾、胃均于射野之外, 故考虑肝、肾功能减退及胃瘫非术中放疗相关。贫血 1度 3例, 2度 3例, 未观察到 3度以上毒副作用。现有报道结果中, 所使用剂量为 11~25Gy 不等。结合本文结果和中国人群的耐受性, 术中放疗 20Gy 在确保设野内无十二指肠及胃的情况下是安全的, 可以进一步探索研究。

表 1 术中放疗联合外照射的并发症报道

文献	例数	联合外照射	并发症(%)
Tepper ^[9]	51	是	12
Ihse ^[11]	37	部分	14(均非术中放疗相关)
O'Connor ^[12]	101	无	5度 3.7(部分可全切除)
Furuse ^[13]	30	是	≥3度 53.6(均非治疗相关) 5度 3.3
Mohiuddin ^[14]	49	是	3~4度 14

对于局部晚期不可切除的胰腺癌, 单独术中放疗的有效率在 52%左右, 疼痛缓解率 85%~95%^[15,16]。局部控制率 66%~93%, 但部分报道显示中位控制时间较短, 仅 3个月^[17,18]。由于胰腺癌本身的远处转移率高, 局部控制的获益并未转化为生存改善, 研究显示局部控制率与生存并无明显的相关性^[15], 其中位生存期在 7~11个月左右^[11,12,15,19]。Schuricht 等^[20]报道 105例不可切除的 ~ 期胰腺癌治疗结果, 第 1组 33例接受了术中放疗, 第 2组 43例接受了术中粒子植入, 第 3组 29例仅行姑息手术。围手术期并发症分别为 18.1%、39.5%和 31%, 并发症第 2组比第 1组高, 而第 1、2组的中位生存分别为 18个月和 15个月, 2年局部控制率 60%和 17%。显示术中放疗在疗效和并发症方面均优于粒子植入, 也显示术中放疗在胰腺癌中的治疗优势。本研究的 1年局部控制率为 80%, 中位生存时间为 9.5个月。中位生存时间比以上报道低, 考虑可能与病变分期差异有关。由于胰腺癌本身预后差, 患者家属对于疾病的预期较低, 故多数病人拒绝行术中放疗后的复查, 有效率未能统计。另外, 因患者病期晚一般情况差, 术后化疗完成或进行的比率低, 使结果仍不十分理想。

目前, 多数胰腺癌术中放疗相关的研究联合了

术后放疗,但联合术后治疗后,其局部控制率并没有进一步的提高,报道为 65.5%~83%,中位生存期为 7~16.5 个月不等^[9,14,18,21](表 2)。Okamoto 等^[22]总结了 90 例不可切除的病例,对比了术中联合术后放疗和单纯术中放疗的结果,显示术中放疗联合或不联合术后外照射都有很好的缓解疼痛的作用,但是对于不可切除的胰腺癌,两组的生存无差别。另外有作者进行了外照射的基础上是否应联合术中放疗的研究,Shipley^[18]对比术后 45~55Gy+术中和术后 40~60Gy 治疗结果,发现 1 年局控率分别为 82% 和 48%,2 年局控率分别为 66%和 20% ($P<0.0005$),但两组的腹腔内转移率一致,腹腔内复发 54%和 56%,中位生存期 13.4 个月和 12.6 个月,差别不明显。Shibamoto 等^[23]入组 115 例不可切除胰腺癌,其中 期 62 例。分为术中放疗+外照射组和单独外照射组,另外有 101 例接受单纯姑息术者为观察组。结果显示,无论是术中放疗组还是外照射组,两组的生存均优于观察组。而在非 期病例中,术中+术后对比术后放疗组,中位生存分别为 8.5 个月和 8 个月。术中放疗联合术后放疗改善疗效不明显的原因之一,可能是胰腺癌病人一般情况差,诊断时病期晚,一些在术后或术中放疗后身体状况不能耐受术后放疗或不能按计划进行或完成术后放疗。在我们的一个术中术后放疗结合的研究中,依从性仅约 50%。我们的研究采用了单独的术中放疗,其局部控制率与既往报道中的联合模式基本一致,中位生存期较多数联合模式的报道低,考虑与胰腺癌的死亡原因以远处转移为主有关。因此,术中放疗后结合用外照射是否有提高疗效,联合的时机、方式等等仍有待商榷。考虑到胰腺癌整体预后较差,推荐对于一般状况较好者进行较积极的尝试性治疗。对于年龄偏大、身体状况较差者,如果未累及胃肠道,单纯的较高剂量术中放疗可有更好的耐受性。

对局部晚期的胰腺癌,目前推荐的方法是外照射为主的治疗,卢宁宁等^[24]分析了 41 例 期胰腺癌

表 2 术中放疗联合外照射的生存情况报道结果

文献	例数	局部控制率 (%)	中位生存期 (月)	生存率 (%)
Tepper ^[9]	51	-	9.0	1.5 年(9)
Mohiuddin ^[14]	49	2 年(71.0)	16.5	2 年(22)
Shipley ^[18]	23	1 年(65.5)	16.5	-
Bachireddy ^[21]	23	2 年(83.0)	-	2 年(27)

采用三维适形或调强放疗,单纯放疗 11 例,同步放化疗 30 例,中位生存时间和 1 年总生存率分别为 9.2 个月和 23%。在本结果中,单纯术中放疗也获得了类似的疗效。也就是说,对于术中发现的不能切除的胰腺癌,单独的术中放疗能取得与术后外照射类似的结果。而术中放疗比外照射有治疗时间短,不良反应小的特点,不存在术后恢复的时间延搁外照射时机。另外,由于术中放疗避免了肝胃肠正常组织照射,也为日后出现局部复发时,留有一定的挽救放疗机会。

在本研究中,1 年生存率为 12.5%,其中 68.6% 出现了远处转移,死亡 10 例中,9 例死于远处转移。那么,是否可以通过联合术后化疗来降低远处转移率,改变这种现状呢?近期一项研究报道了 198 例术中发现不可切除的胰腺癌结果,伴有肝转移 70 例,腹膜后淋巴结转移 44 例,肝+腹膜后淋巴结转移 23 例。对 120 例进行了术中放疗,80 例给予术后化疗。对比术中放疗、术中放疗+术后健择和仅姑息手术,显示联合化疗和不联合化疗组,两组的生存期有明显差异,分别为 8.4 个月和 4.7 个月^[25]。本研究中 3 例接受了术后辅助化疗者,除 1 例出现肝转移并死亡外,另外 2 例于术后 5.6 个月、7.9 个月仍存活。因此,对能耐受化疗的病人,应给予术后化疗。联合术后同步放化疗起步晚,证据不多,如果能耐受,可以考虑外照射时,同步结合化疗以期降低远处转移,从而获得生存获益。

综上所述,在术中发现的不可切除的 T₄ 期胰腺癌患者中实施术中放疗安全性及耐受性好,能取得与术后治疗的类似的局部控制率和中位生存期。联合外照射的疗效是否优于单独的术中放疗,仍未达成一致意见。由于术中放疗的治疗时间短,不影响手术进程,不良反应小,术后恢复快,可以对术中发现不可切除的病例,且不累及胃肠道者,可行大剂量术中放疗(18~20Gy)。对于部分病人一般情况好,预计术后恢复快者,术中放疗后可在最佳时机行术后外照射放疗。远处转移是失败的主要原因,应选取适当的病人给予化疗。

参考文献:

- [1] Brunner TB, Scott-Brown M. The role of radiotherapy in multimodal treatment of pancreatic carcinoma [J]. Radiat Oncol, 2010, 5:64.

- [2] NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology, pancreatic adenocarcinoma (version 2) [EB/OL]. <http://www.NCCN.org>, 2011.
- [3] Farrell TJ, Barbot DJ, Rosato FE. Pancreatic resection combined with intraoperative radiation therapy for pancreatic cancer [J]. *Ann Surg*, 1997, 226(1):66–69.
- [4] Evans DB, Termuhlen PM, Byrd DR, et al. Intraoperative radiation therapy following pancreaticoduodenectomy [J]. *Ann Surg*, 1993, 218(1):54–60.
- [5] 吴再德, 吴肇汉. 外科学[M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004. 143.
- [6] Heijmans HJ, Hoekstra HJ, Mehta DM. Is adjuvant intraoperative radiotherapy (IORT) for resectable and unresectable pancreatic carcinoma worthwhile? [J]. *Hepatogastroenterology*, 1989, 36(6):474–477.
- [7] Willich N, Teichmann R, Krimmel K, et al. Intraoperative electron irradiation of malignant pancreatic tumors—initial experiences at Grosshadern [J]. *Strahlenther Onkol*, 1988, 164(4):187–194.
- [8] Avizonis VN, Sause WT, Noyes RD. Morbidity and mortality associated with intraoperative radiotherapy [J]. *J Surg Oncol*, 1989, 41(4):240–245.
- [9] Tepper JE, Noyes D, Krall JM, et al. Intraoperative radiation therapy of pancreatic carcinoma: a report of RTOG-8505 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 21(5):1145–1149.
- [10] Bodner E, Glaser K, Aufschneider M, et al. Intraoperative radiation treatment of carcinoma of the pancreas. Initial clinical results [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 1986, 111(23):892–896.
- [11] Ihse I, Andersson R, Ask A, et al. Intraoperative radiotherapy for patients with carcinoma of the pancreas [J]. *Pancreatol*, 2005, 5(4–5):438–442.
- [12] O'Connor JK, Sause WT, Hazard LJ, et al. Survival after attempted surgical resection and intraoperative radiation therapy for pancreatic and periampullary adenocarcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(4):1060–1066.
- [13] Furuse J, Kinoshita T, Kawashima M, et al. Intraoperative and conformal external-beam radiation therapy with protracted 5-fluorouracil infusion in patients with locally advanced pancreatic carcinoma [J]. *Cancer*, 2003, 97(5):1346–1352.
- [14] Mohiuddin M, Regine WF, Stevens J, et al. Combined intraoperative radiation and perioperative chemotherapy for unresectable cancers of the pancreas [J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(11):2764–2768.
- [15] Fossati V, Cattaneo GM, Zerbi A, et al. The role of intraoperative therapy by electron beam and combination of adjuvant chemotherapy and external radiotherapy in carcinoma of the pancreas [J]. *Tumori*, 1995, 81(1):23–31.
- [16] Nakao A, Harada A, Nonami T, et al. Intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma with hepatic or peritoneal metastases [J]. *Hepatogastroenterology*, 1997, 44(17):1469–1471.
- [17] Kanamori S, Nishimura Y, Kokubo M, et al. Tumor response and patterns of failure following intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer—evaluation by computed tomography [J]. *Acta Oncol*, 1999, 38(2):215–220.
- [18] Shipley WU, Wood WC, Tepper JE, et al. Intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic carcinoma [J]. *Ann Surg*, 1984, 200(3):289–296.
- [19] Okamoto A, Matsumoto G, Tsuruta K, et al. Intraoperative radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: the Komagome hospital experience [J]. *Pancreas*, 2004, 28(3):296–300.
- [20] Schuricht AL, Spitz F, Barbot D, et al. Intraoperative radiotherapy in the combined-modality management of pancreatic cancer [J]. *Am Surg*, 1998, 64(11):1043–1049.
- [21] Bachireddy P, Tseng D, Horoschak M, et al. Orthovoltage intraoperative radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma [J]. *Radiat Oncol*, 2010, 5:105.
- [22] Okamoto A, Tsuruta K, Isawa T, et al. Intraoperative radiation therapy for pancreatic carcinoma. The choice of treatment modality [J]. *Int J Pancreatol*, 1994, 16(2–3):157–164.
- [23] Shibamoto Y, Manabe T, Ohshio G, et al. High-dose intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 34(1):57–63.
- [24] 卢宁宁, 金晶, 李晔雄, 等. 41例局部晚期不可手术胰腺癌三维适形或调强放疗的临床分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2009, 18(2):120–123.
- [25] Nagai S, Fujii T, Kodera Y, et al. Prognostic implications of intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer [J]. *Pancreatol*, 2011, 11(1):68–75.