

术中放疗联合术后同步放化疗治疗 局部晚期胰腺癌

王乐 王成锋 宣立学

【摘要】 目的 评价术中放疗(IORT)联合术后同步放化疗在局部晚期胰腺癌治疗的价值。方法 回顾性分析北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院 2008 年 5 月至 2011 年 5 月收治的 85 例局部晚期胰腺癌。治疗组 40 例(A 组)行 IORT 加内引流联合术后同步放化疗,对照组 45 例(B 组)仅行 IORT 加内引流的。总结 2 组的临床资料、术式等,并定期随访,评价 2 组的生存期等。结果 随访 6~15 个月,随访率 90% (77/85)。A 组平均生存 10.17 ± 0.58 个月, B 组为 8.05 ± 0.48 个月; A 组中位生存时间 11.40 个月, B 组为 8.30 个月。生存分析显示 A 组较 B 组有明显的生存优势 ($P=0.027$)。A 组死亡 10 例, B 组 12 例, 2 组比较差异无统计学意义 ($P=0.805$)。结论 IORT 联合术后同步放化疗可提高局部晚期胰腺癌患者生存率。

【关键词】 胰腺癌; 局部晚期; 术中放疗; 术后同步放化疗

Intraoperative radiotherapy combined with postoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer WANG Le, WANG Cheng-feng, XUAN Li-xue. Department of Abdominal Surgery, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China.

Corresponding author: WANG Cheng-feng, Email: wangcf369@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To assess the value of intraoperative radiotherapy (IORT) combined with postoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. **Methods** From May 2008 to May 2011, 85 cases of locally advanced pancreatic cancer patients in our hospital were analyzed retrospectively. The treatment group included 40 cases treated by IORT plus drainage combined with postoperative concurrent chemoradiotherapy (group A), and the control group included 45 undergoing IORT plus drainage (group B). The clinical manifestation, operation plan etc. were summed up and all cases were followed up regularly to evaluate the survival time. **Results** The follow-up time was from 6 to 15 months and the follow-up rate is 90% (77/85). For group A and group B, the mean survival time was 10.17 ± 0.58 months VS 8.05 ± 0.48 months and the median survival time was 11.40 months VS 8.30 months. The survival analysis showed that group A had a significant survival advantage than group B ($P=0.027$). 10 patients died in group A and 12 patients died in group B. The difference had no statistical significance ($P=0.805$). **Conclusion** IORT plus postoperative concurrent chemoradiotherapy can improve the survival rate of patients with locally advanced pancreatic cancer.

【Key Words】 Pancreatic cancer; Locally advanced; Intraoperative radiotherapy; Postoperative concurrent chemoradiotherapy

胰腺癌恶性程度高,进展迅速,且发病率在不断上升,尽管其诊治技术已有明显提高,但相对于其他实体肿瘤,其 5 年总生存率低于 5%。由于其起病隐匿,进展迅速,一经诊断往往属于晚期。绝大多数患者失去手术机会^[1]。结合姑息性手术加术中放疗(intraoperative radiotherapy, IORT)、术后放疗化疗对无法根治切除的中晚期胰腺癌患者可起到缓解疼痛,延长中位生存期的作用^[2]。

1 资料和方法

1.1 资料

2008 年 5 月到 2011 年 5 月北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院共收治局部晚期胰腺癌 85 例,接受 IORT,其中治疗组(A 组)为 IORT 联合术后同步放化疗共 40 例,男 32 例,女 8 例;年龄 52~71 岁;胰头癌 30 例,胰体尾部癌 10 例;均经术前或术中病理证实为腺癌;术中探查均不能切除;侵犯肠系膜上动静脉 30 例(75%)。Karnofsky 评分 80~100 分,均无远处转移。仅行 IORT 的患者为对照组(B 组),比较 2 组生存期的差异。2 组的临床资料见表 1。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2012.02.016

作者单位:100021 北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院腹部外科

通信作者:王成峰,Email:wangcf369@medmail.com.cn

表 1 A 组与 B 组临床资料

临床资料	A 组(40 例)	B 组(45 例)	χ^2	P 值
年龄(岁)	62.1 ± 3.53	61.2 ± 2.57	0.172 _(T检验)	0.933
性别			<0.0001	1.000
男	32	36		
女	8	9		
术前 CA19-9 水平	274.5 ± 10.2	267 ± 12.3	0.284	0.594
升高	34	40		
正常	6	5		
肿瘤位置			0.004	0.953
胰头	30	34		
胰腺体尾部	10	11		
肿瘤分期	Ⅲ期 35 Ⅳ期 5	Ⅲ期 39 Ⅳ期 6	0.013	0.909

1.2 方法

1.2.1 术前多学科综合治疗协作组 (multi-disciplinary team, MDT) 会诊 术前放疗科和影像诊断科医师根据肿瘤大小及浸润深度,结合术前 CT 影像,选择相应的剂量和能量,靶区深度包括在 90% 剂量范围。一般剂量 11 Gy(10-15 Gy);肿瘤厚度 < 3 cm 时照射强度为 6 Mev; > 3 cm 时为 12 Mev。

1.2.2 外科治疗 全麻下剖腹探查术,明确不能行根治性切除后,对术前未能组织细胞学证实的患者行穿刺或切取肿瘤组织活检以明确诊断,并根据不同情况施行姑息性手术:对有肠梗阻或预计可能发生梗阻者行胃空肠吻合;有阻塞性黄疸者行胆肠吻合(表 2)。完成内引流术后,行 IORT。

表 2 内引流术

手术方式	A 组(40 例)	B 组(45 例)
胆肠吻合加胃肠吻合	35	40
仅胆肠吻合	4	3
仅剖腹探查 1	2	

1.2.3 IORT 术中由外科医生与放疗科医生共同确定靶区,选择合适的限光筒和其倾斜角度,务使限光筒全部笼罩靶区。照射位置及角度调整适当后予机械手臂固定在手术床上,将患者连同手术床、麻醉机推至 Mobetron 1 000 移动式电子线加速器下,加速器机头与限光筒对接完毕后,所有人员撤至手术室外,在监视器监视下开始术中放疗。

1.2.4 术后同步放化疗 A 组均补充术后外照射,联合健择化疗(30 例),联合希罗达化疗(7 例)化疗,3 例没有接受化疗。体外放疗用 CT 精确定位,根据计算机治疗计划系统(TPS)设计出的最佳治疗方案布野治疗,每次 180~200 cGy,每周 5 次,剂量 30~60 Gy/3~7 周,平均 46 Gy。根据病情,连续或分段治疗。体外

放射治疗期间,采用健择 300 mg/m²,持续 24 h 静滴,每周 1 次。

1.2.5 随访 所有病例进行随访,随访频率为术后 1 个月及其后每 3 个月 1 次。

1.3 统计学处理

统计方法有生存率的 Kaplan-Meier 法、Log-Rank 检验、CMH 卡方检验等。结果以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2 组生存情况:随访 6~15 个月,随访率 90% (失访 8 例)。随访至 2010 年底,A 组:平均生存 10.17 ± 0.58 个月,中位生存期 11.40 个月;B 组:平均生存 8.05 ± 0.48 个月,中位生存期 8.30 个月。疼痛缓解率及生存期比较见表 3。生存分析显示 A 组较 B 组有明显的生存优势(P = 0.027) (图 1-生存曲线)。死亡:A 组 10 例,B 组 12 例。

表 3 疼痛缓解率及生存期比较

	A 组	B 组	P 值
疼痛评分			
术前	4	4	NS
术后	1	1	
中位生存期	11.40	8.30	0.027
平均生存时间	10.17 ± 0.58	8.05 ± 0.48	0.032

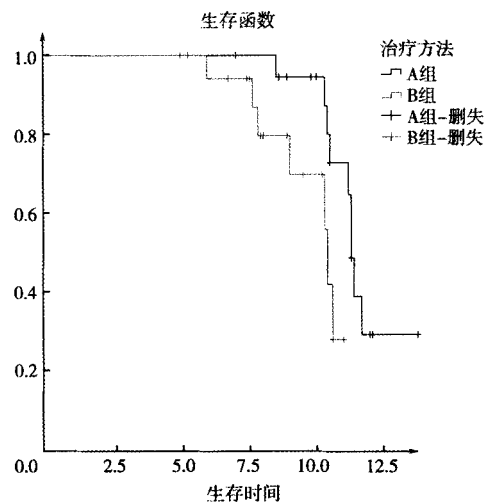


图 1 A 组和 B 组生存曲线

3 讨论

3.1 胰腺癌的危险性

胰腺癌起病隐匿,恶性程度高。尽管仅占有所有肿瘤的 2%,却占了肿瘤死亡的 5%^[3]。约 40% 的胰腺癌患者虽然没有远处转移,但因局部重要血管浸润而失去根治性手术切除机会^[4]。即便能行手术切除,也往往因肿瘤早期侵犯腹膜后结缔组织,并向胰周神经丛

和局域淋巴结播散难以做到根治性、镜下无残癌切除。

3.2 IORT 的优点

放射治疗为胰腺癌姑息治疗的常用手段,可分为外放射治疗(external radiation therapy, ERT)和 IORT。ERT 对不能切除的晚期病例,可以缩小病灶,取得姑息治疗的效果,但胰腺周围有较多对放射线敏感的器官,ERT 剂量受到很大限制,并常引起放射性损伤。

为尽量减少正常器官的照射剂量,应用 IORT 是一个有效可行的方法。与常规 ERT 相比, IORT 有以下优点:①术中直视下精确设定照射野。②限光筒较好地避开敏感、重要的正常组织,有效地保护周围正常组织和器官。③予一次性大剂量的照射,超过细胞存活曲线的“肩剂量”,与同等剂量的 ERT 相比,具有更高的生物效应。④肿瘤区适形照射高剂量,容积量远比 ERT 小,全身反应及骨髓抑制轻。⑤因适形、保护好,一般不影响随后进行的 ERT 和化疗。⑥ IORT 在不能切除胰腺癌患者的局部控制和疼痛缓解方面有重要作用,是局部晚期胰腺癌很好的姑息性治疗手段。Jia 等^[5]对 33 例局部晚期胰腺癌行 IORT,疼痛完全缓解 54%,减轻 40%,平均生存时间 6.5 个月,与对照组(30 例根治性切除)没有统计学差异。Fossati 等^[6]对 54 例胰腺癌行 IORT 治疗,疼痛缓解率 85%。IORT 治疗组与短路手术组中位生存期分别为 8 个月和 6 个月,差异有统计学意义。

3.3 IORT 联合术后放化疗

IORT 作为一种全新的局部晚期胰腺癌姑息治疗手段,能改善生活质量、延长生存期。IORT 可单独应用也可与术后放化疗等联合应用,并可作为根治性切除的辅助治疗手段,对控制局部复发有重要作用。但是 IORT 与常规 ERT 对比,其缺点是失去肿瘤细胞再氧合、再分布、再修复的同步化机会,故补充术后 ERT 才能达到放射生物效应的 4 个 R(放射损伤的修复 repairing of radiation damage、氧和再氧合作用 oxygen and re-oxygenation、细胞周期的再分布 cell cycle redistributing、细胞再增生 cell re-hyperplasia)。高剂量 IORT 联合 ERT 较单独应用 EBRT 更有效,适用于不能切除和不能根治性切除的局部晚期胰腺癌,且能提高局部晚期胰腺癌患者生存率。Okamoto 等^[7]对 29 例 IORT + EBRT 和 16 例 IORT 比较,前者较 IORT 能明显提高生存率($P < 0.01$)。Nishimura 等^[8]对 332 例进行分组,其中手术切除组 157 例:无放疗 62 例;EBRT 40 例;IORT ± EBRT 55 例。不能切除组 175 例:无放疗 58 例;EBRT 46 例;IORT ± EBRT 71 例。结果:根治性切除患者接受或不接受放疗中位生存时间没有明显差异;不能行根治性切除患者, IORT + EBRT 能明显提高生存率($P = 0.028$),且 2 年生存率(16%)高于 EBRT 组(0%)。虽然 Shibamoto 等^[9]对 IORT + EBRT 与 EBRT

进行比较,结果表明 IORT + EBRT 组中位生存时间(8.5 个月)对比 EBRT 组(8 个月)没有明显差别;但 1 年生存率分别为 38% 和 10% ($P = 0.018$),1.5 年生存率分别为 19% 和 0% ($P = 0.023$)。

作为治疗胰腺癌的一线新药健择化疗,具有放疗增敏作用。本组中位生存期 11.40 ± 2.51 个月,提示 IORT + 术后放疗 + 健择优于 IORT 生存期。Mohiuddin 等^[10]对 40 例胰腺癌的研究表明:术前化疗 + IORT + 术后同步放化疗,中位生存期 16 个月,2 年生存率 22%,4 年生存率 7%。

对不能行根治性切除的局部晚期胰腺癌患者, IORT + 术后放疗,并应用健择作为术后放疗增敏剂能提高中位生存期。

参考文献

- [1] Neoptolemos JP, Russell RCG, Bramhall S, et al. Low mortality following resection for pancreatic and periampullary tumours in 1026 patients; UK survey of pancreatic specialist units UK Pancreatic Cancer Group[J]. Br J Surg, 1997, 84(10):1370-1376.
- [2] 康维明. 胰腺癌术中放射治疗进展[J]. 国外医学外科学分册, 2000, 27(2):80-83.
- [3] 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.
- [4] Willett CG, Czito BG, Bendell JC, et al. Locally advanced pancreatic cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(20):4538-4544.
- [5] Jia ZG, Pan RA, Pei DP, et al. Intraoperative radiotherapy of unresectable pancreatic carcinoma[J]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 1994, 32(3):163-165.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Nishimura Y, Hosotani R, Shibamoto Y, et al. External and intraoperative radiotherapy for resectable and unresectable pancreatic cancer: analysis of survival rates and complications[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 39(1):39-49.
- [9] 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.
- [10] 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.

(收稿日期:2012-03-09)

(本文编辑:苏琦霞)

术中放疗联合术后同步放化疗治疗局部晚期胰腺癌

作者: [王乐](#), [王成锋](#), [宣立学](#), [WANG Le](#), [WANG Cheng-feng](#), [XUAN Li-xue](#)
作者单位: [100021, 北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院腹部外科](#)
刊名: [中华内分泌外科杂志](#)
英文刊名: [Journal of Endocrine Surgery](#)
年, 卷(期): [2012, 06\(2\)](#)

参考文献(10条)

1. [Neoptolemos JP;Russell RCG;Bramhall S Low mortality following resection for pancreatic and periampullary tumours in 1026 patients:UK survey of pancreatic specialist units UK Pancreatic Cancer Group 1997\(10\)](#)
2. [康维明 胰腺癌术中放射治疗进展 2000\(02\)](#)
3. [O'Connor JK;Sause WT;Hazard LJ Survival after attempted surgical resection and intraoperative radiation therapy for pancreatic and periampullary adenocarcinoma 2005\(04\)](#)
4. [Willett CG;Czito BG;Bendell JC Locally advanced pancreatic cancer 2005\(20\)](#)
5. [Jia ZG;Pan RA;Pei DP Intraoperative radiotherapy of unresectable pancreatic carcinoma 1994\(03\)](#)
6. [Fossati V;Cattaneo GM;Zerbi A The role of intraoperative therapy by electron beam and combination of adjuvant chemotherapy and external radiotherapy in carcinoma of the pancreas 1995\(01\)](#)
7. [Okamoto A;Tsuruta K;Isawa T Intraoperative radiation therapy for pancreatic carcinoma.The choice of treatment modality 1994\(2-3\)](#)
8. [Nishimura Y;Hosotani R;Shibanoto Y External and intraoperative radiotherapy for resectable and unresectable pancreatic cancer:analysis of survival rates and complications 1997\(01\)](#)
9. [Shibamoto Y;Manabe T;Ohshio G High-dose intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer 1996\(01\)](#)
10. [Mohiuddin M;Regine WF;Stevens J Combined intraoperative radiation and perioperative chemotherapy for unresectable cancers of the pancreas 1995\(11\)](#)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_nfmwk201202016.aspx