

# 移动式直线加速器术中放射治疗 进展期胰腺癌

程东峰 李鸿哲 赵胜光 陈皓 邓侠兴 方圆  
沈柏用 彭承宏 李宏为 陈佳艺

**【摘要】目的** 总结分析移动式直线加速器(Mobetron)术中放疗(IORT)对进展期胰腺癌的疗效。**方法** 回顾性总结本中心 2012 年 3 月至 2015 年 5 月接受术中放射治疗的 54 例进展期胰腺癌患者的临床资料。其中可切除胰腺癌 23 例,不可切除胰腺癌 31 例(术中放疗组),并与同期未行术中放疗的不可切除胰腺癌 63 例进行对比分析(对照组)。**结果** 54 例 IORT 术后有 7 例发生 B 级胰漏,无放射性肠炎、出血等严重并发症。术中放疗组术后引流量较对照组明显增多( $P < 0.05$ ),两组术后胰漏发生率无统计学意义( $P > 0.05$ )。术中放疗组的疼痛缓解率明显好于对照组( $P < 0.05$ )。对照组术后 CA19-9 血清值持续性增高,而术中放疗组的 CA19-9 血清值在术后 3~4 个月呈下降趋势,4~5 个月后又缓慢升高。23 例可切除胰腺癌中健在 22 例,不可切除胰腺癌的中位生存期为 8.8 个月,明显长于对照组的 4.8 个月( $P < 0.05$ )。**结论** 移动式 Mobetron 对进展期胰腺癌开展术中放疗是安全、可行和便利的。该法近期疗效明显,有助于缓解腰背部疼痛、改善生活质量,并能延长胰腺癌患者的生存期,可推荐作为进展期胰腺癌综合治疗的重要方法之一。

**【关键词】** 胰腺癌; 术中放疗; 并发症; 预后

**Intraoperative radiotherapy using a mobile linear accelerator for locally advanced pancreatic cancer**  
Cheng Dongfeng\*, Li Hongzhe, Zhao Shengguang, Chen Hao, Deng Xiaxing, Fang Yuan, Shen Bai yong,  
Peng Chenghong, Li Hongwei, Chen Jiayi. \*Center of Pancreas, Ruijin Hospital, Shanghai JiaoTong Uni-  
versity Medical College, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Shen Baiyong, Email: shenby@shsmu.edu.cn; Zhao Shengguang, Department of  
Radiotherapy, Ruijin Hospital, Shanghai JiaoTong University Medical College, Shanghai 200025, China,  
Email: zhaoshengguang@163.com

**【Abstract】Objective** To summarize and analyze the therapeutic efficacy of intraoperative radiotherapy (IORT) using a mobile linear accelerator (Mobetron) in treating locally advanced pancreatic cancer. **Methods** The clinical data on 117 patients with locally advanced pancreatic cancer seen in our pancreatic center from March 2012 to May 2015 were collected. 54 patients accepted IORT, including 23 patients with resectable pancreatic cancer and 31 patients with unresectable pancreatic cancer. The remaining 63 patients with unresectable pancreatic cancer did not undergo any surgery or radiotherapy. **Results** There were 7 patients with postoperative Class B pancreatic leakage, but no serious complications such as radioactivity enteritis and bleeding were observed. The postoperative drainage volume in the IORT group was significantly increased when compared with the control group ( $P < 0.01$ ), but the incidences of postoperative pancreatic leakage and other complications between the two groups showed no significant difference ( $P > 0.05$ ). The rate of pain relief in the IORT group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.01$ ). The serum CA199 level in the control group showed a sustained increase, which in the IORT group it initially decreased in the first 3~4 months after surgery but then increased slowly after 4~5 months. 22 patients with of 23 resectable pancreatic cancers in the IORT group were still alive. The median survival for unresectable pancreatic cancer in the IORT group was 8.8 months, which was significantly longer than the 4.8 months in the control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** IORT with mobile Mobetron for advanced pancreatic cancer was safe, feasible and convenient. This approach significantly relieved back pain, improved quality of life and prolonged survival. IORT can be recommended to be an important part of comprehensive treatment for advanced pancreatic cancer.

**【Key words】** Pancreatic cancer; Intraoperative radiotherapy; Complication; Prognosis

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2016.03.003

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院胰腺中心(程东峰、李鸿哲、陈皓、邓侠兴、方圆、沈柏用、彭承宏、李宏为),放疗科(赵胜光、陈佳艺)

通信作者:沈柏用,电子信箱:shenby@shsmu.edu.cn;赵胜光,电子信箱:zhaoshengguang@163.com

新一代移动式直线加速器(Mobetron)用于胰腺癌的术中放射治疗(intraoperative radiation therapy, IORT),是国内新近开展的重要治疗方法之一。它利用电子线在行进一定深度后剂量骤减的特点,对胰腺癌及其垂直于胰腺癌深部的后腹膜神经组织进行高剂量电子线照射,达到杀伤肿瘤细胞的目的。该法有助于完善胰腺癌的综合治疗,延缓癌肿复发、提高胰腺癌整体的预后水平。本文回顾性总结分析了本院接受术中放疗的进展期胰腺癌患者的临床资料。

### 资料与方法

1. 临床资料:2012年3月至2015年5月,54例进展期胰腺癌患者接受了术中放射治疗。23例患者切除肿瘤后行术中放疗。23例中男性18例,女性5例,年龄34~75岁,平均59岁。其中胰头癌根治术联合术中放疗5例(2例R1切除,3例R2切除),胰体癌切除加术中放疗17例(3例R0切除,8例R1切除,6例R2切除),胰尾癌切除加术中放疗1例(R0切除)。其余31例为不可切除胰腺癌(IORT组),术中均经局部取部分胰腺肿瘤组织冰冻检查证实为胰腺腺癌。其中男性12例,女性19例,年龄42~74岁,平均年龄61岁。病程1~7个月,主要表现为上腹部不适、纳差等。其中28例患者存在上腹部及腰背部胀痛。肿瘤位于胰头部7例,胰体部18例,胰尾部6例。所有患者术前均签署了IORT知情同意书。本研究经上海交通大学医学院附属瑞金医院伦理委员会讨论批准。

本研究以同期63例不可切除的、未行IORT治疗的胰腺癌患者作为对照组。这些患者均经术前超声内镜引导下细针穿刺或术中肿瘤活检明确为胰腺腺癌。其中23例行ERCP置胆道支架,17例术中行胃肠/胆肠转流术,23例仅行剖腹探查术。63例中男性38例,女性25例,年龄38~74岁,平均63.2岁。病程1~24个月,主要表现为上腹部不适、纳差、黄疸和体重减轻等。其中55例患者存在上腹部及腰背部胀痛。肿瘤位于胰头部31例,胰体部18例,胰尾部14例。两组未能切除肿瘤的患者,由于自身耐受性和医从性等原因,术后均未接受正规、足量的化疗和放疗。

2. 术中放疗:手术在装备有可移动式Mobetron电子束放射系统的手术室中进行。将Mobetron治疗单元安置于限光筒附近并通过激光软到位进行精确对位。术中放疗专用限光筒采用0.5 cm厚不锈

钢筒,有圆形、椭圆形、斜面筒等不同形态。在同一形状下分不同大小规格,根据肿瘤区的大小选择合适面积的限光筒。

术中放疗组23例切除肿瘤患者,在切除肿瘤后暴露肠系膜上血管及其周围瘤床,术中放疗后再进行消化道重建。不能切除的31例患者则于暴露胰腺肿瘤后,将临近正常的射线敏感组织(如邻近小肠及其它正常器官)置于限光筒外。照射范围包括肿瘤外正常组织1~2 cm。对准胰腺原发病灶,选择合适的射线能量和照射剂量,一般为9 MeV和12 MeV。核对无误后操作控制单元产生高能电子线完成照射,照射12~20 Gy。照射结束后关腹。

3. 随访:所有患者均获定期随访。每月复查常规生化及CA-199等肿瘤指标。

4. 统计学处理:两组计量资料比较采用 $t$ 检验,计数资料行 $\chi^2$ 检验/ $H$ 检验。采用SPSS 13软件Kaplan-Meier方法统计生存率。

### 结果

1. 术后并发症:术中放疗组23例切除肿瘤胰腺癌患者有4例术后出现B级胰漏,经积极治疗后痊愈出院。31例不可切除胰腺癌(术中放疗组)患者中,1例发生切口愈合不良,3例发生B级胰漏,经对症处理后均痊愈出院,无放射性肠炎等并发症。对照组63例中有40例进行了剖腹探查或者转流性手术,术后恢复均无出血、感染、胰漏等严重并发症。

表1 患者术中放射治疗后的并发症

分组	术后引流液淀粉酶 (U/L)	术后引流量 (ml)	胰漏 (例)
IORT组( $n=31$ )	3 185.3 ± 7605.4	165.5 ± 47.5	3
对照组( $n=40$ )	1 045.5 ± 675.21	57.4 ± 19.8	0
$t$ 值	1.77	13.03	$\chi^2 = 2.004$
$P$ 值	>0.05	<0.05	>0.05

注:IORT:患者术中放射治疗

2. 疼痛缓解率:IORT组28例、对照组55例有不同程度的上腹部和腰背部疼痛。根据NRS数字癌痛分级法<sup>[1]</sup>,对患者的疼痛状况进行评估。术后疼痛判断标准:完全缓解指治疗后疼痛消失并持续1个月以上;部分缓解指治疗后疼痛明显减轻,虽有痛感,但不影响正常生活,服用非阿片类止痛药可控制并持续1个月以上。IORT组术后完全缓解10例,部分缓解13例,5例无缓解。对照组术后14例部分缓解,41例无缓解。两组差异有统计学意义( $H_c = 29.9832, P < 0.05$ )。

3. CA199 的变化:术中放疗组 39 例和对照组 52 例患者术后血清 CA199 变化见图 1。

4. 随访结果:所有患者均获访,随访时间 2~38 个月不等。近 13 个月开展的 23 例可切除胰腺癌目前仍健在 22 例,其中 1 例胰体尾癌合并肝部分转移者生存时间已 9 个月。不可切除胰腺癌患者目前健在 14 例,继续随访中。其中 17 例不可切除胰腺癌(术中放疗组)患者中位生存期为 8.8 个月,对照组(43 例)为 4.8 个月,两组间差异有显著性意义( $P < 0.01$ ,图 2)。两组患者多数在 1 年内死亡,两组均有 1 例病例生存时间超过 12 个月。

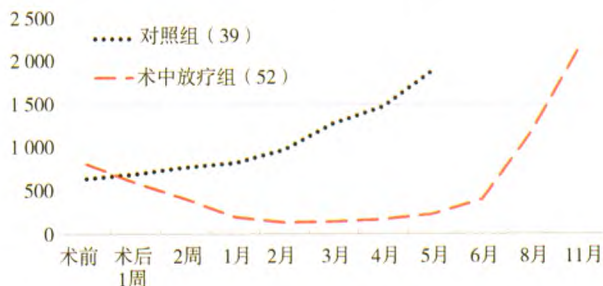


图 1 患者 CA199 血清值的变化

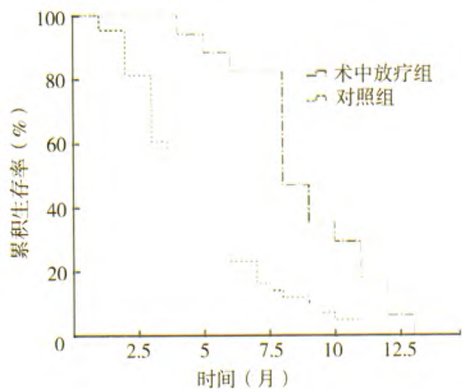


图 2 不可切除胰腺癌患者术中放疗组和对照组的生存曲线 ( $\chi^2 = 16.164, P < 0.05$ )

## 讨 论

胰腺癌是目前治疗效果较差的恶性肿瘤。患者 1 年存活率约 60%, 5 年存活率 2%~5%, 其总体死亡率已升至所有癌症所致死亡的第四位<sup>[2,4]</sup>。胰腺癌预后不良主要源于其早期诊断困难, 诊断时多数已属晚期。据报道有 40% 局部进展期胰腺癌肿瘤浸润肠系膜血管或邻近脏器<sup>[5]</sup>。这些患者即便能行手术切除, 也往往因肿瘤侵犯腹膜后结缔组织, 并向胰周神经丛和局域淋巴结播散, 难以达到根治, 亦即真正意义上的 R0 切除。患者术后复发和转移率较高, 总体预后水平仍低。因此, 对于胰腺癌患者接受合适的化疗、放疗等综合治疗手段仍是临床医生

关注并积极探索的热点和难点。

体外放疗胰腺癌的益处仍有争议。虽然胰腺癌对放疗有一定的敏感性, 但胰腺周围有胃、十二指肠、空肠、胆道和脊髓等较多对放射线耐受性较差的器官。放疗射线在杀死肿瘤细胞、抑制新生血管形成的同时, 也会对正常的组织和细胞造成损伤。与胰腺毗邻的十二指肠最高耐受量不超过 54 Gy<sup>[6]</sup>。而且容易带来较多的 3、4 级毒性反应。上述因素使得胰腺癌的体外放疗剂量受到很大限制。可见, 胰腺癌体外放疗治疗精度不高、治疗范围过大、治疗剂量不足, 对于局部晚期胰腺癌的控制作用是有限的。因此如何改进放疗技术, 提高放疗剂量成为近年的研究热点。术中放疗 (IORT, Intraoperative radiotherapy) 将放疗和外科手术结合, 在术中直视条件下对肿瘤、瘤床及淋巴引流区进行一次性直接、精确、大剂量照射, 具有靶区小、表面剂量高, 生物学效应高的特点。Mobetron 的剂量率高达 1 000 cGy/min, 其出束时间大约 2~3 min。一般术中一次 18~20 Gy 的术中放疗同 50 Gy 的外照射效果相当<sup>[7]</sup>。与常规体外照射 (ERBT) 相比, IORT 可使重要器官避开照射野, 从而可以避免和减少放疗并发症, 精确、直接地破坏无法切除和术后残留的肿瘤组织。其生物学效应是同剂量分次体外照射生物效应的 1.5~2.5 倍<sup>[8]</sup>。据报道, 对于在剖腹探查发现肿瘤无法切除或术中肿瘤切缘较小或切缘阳性时应采用术中放疗 (IORT), 其 2 年肿瘤局部控制率和总生存率分别是 71% 和 17%<sup>[9]</sup>。术中放疗可作为加强手段与其他治疗方案联合使用, 也可以单独使用, 目前已成为乳腺癌、胰腺癌、直肠癌、妇科肿瘤、后腹膜肿瘤等多种恶性肿瘤的重要辅助治疗手段<sup>[10]</sup>。健康组织可通过限光筒屏蔽加以保护。6~20 MeV 的电子线能适用于厚 2~6 cm 癌灶的放疗。根据靶区的深度选择不同的电子线, 通过直视下区域治疗有效控制放疗剂量及分布, 可使整个肿瘤病灶得以均匀接受照射。本组患者术中放疗时根据瘤床大小、部位不同, 选择直径 5~10 cm, 倾角 0、15 或 30 度等不同规格的限光筒, 确保敏感组织器官排除在照射野之外, 避免了对肠道、胰腺及输尿管等组织器官的放射性损伤。本组患者术后均未出现放射性肠炎、出血、消化道穿孔等并发症, 随访亦未发生肠坏死及局部纤维化引起的输尿管狭窄等远期并发症。本中心对不可切除胰腺癌的对照研究表明, 两组患者术后引流液淀粉酶平均值无明显差别 ( $P > 0.05$ )。术中放疗组术后引流量虽较对照组明显增多 ( $P < 0.05$ ), 但两组患

者术后胰漏并发症无明显差异( $P > 0.05$ )。术中放疗组的疼痛缓解率明显好于对照组( $P < 0.05$ )。对照组术后 CA19-9 血清值持续性增高,而术中放疗组 CA19-9 血清值则在术后 3~4 个月呈下降趋势,术后 4~5 个月后又缓慢升高。术中放疗组的中位生存期为 8.8 个月,明显长于对照组的 4.8 个月( $P < 0.05$ )。也有研究表明,不可切除的局部晚期胰腺癌患者接受术中放疗后疼痛明显缓解,其 6 个月和 1 年生存率分别为 100% 和 57.1%,明显长于姑息性治疗患者(分别为 42.9% 和 0)<sup>[11]</sup>。由于周围神经组织对放疗的敏感性较其他脏器更高,所以能耐受的照射剂量亦较小。以往的研究表明接受过术中放疗照射的神经会在 6~9 个月内失去功能,联合术中放疗可以明显缓解患者腰背部疼痛的症状<sup>[12]</sup>,有助于控制和降低局部肿瘤复发的机会<sup>[13-14]</sup>。

术中放疗当然也可用于治疗可切除的胰腺癌患者。Hiraoka 等的研究结果显示,肿瘤切除后进行术中放疗者的 5 年生存率为 15.3%,其中 R0 切除者可达 20.2%<sup>[15]</sup>。本中心对 23 例可切除胰腺癌患者进行了术中放疗。其中胰头癌根治术联合术中放疗 5 例(2 例 R1 切除,3 例 R2 切除),胰体癌切除加术中放疗 17 例(3 例 R0 切除,8 例 R1 切除,6 例 R2 切除),胰尾癌切除加术中放疗 1 例(R0 切除),术后无出血、感染、胃瘫等严重并发症,目前 22 例健在,初步临床观察结果满意。复发性、可接受再次手术的胰腺癌患者,多数情况下是无法达到 R0 切除的。此类患者配合术中辅助放疗可提高局部控制率和生存期。由此可见,术中放疗可作为进展期胰腺癌综合治疗的一部分。术中放疗主要敏感部位为外周神经、输尿管、胆道、食管和十二指肠。胰腺癌术中放疗的并发症主要包括胰漏、胃瘫、感染、出血和胆漏等<sup>[16]</sup>,而且大多在高剂量照射后出现。因此,对于胰腺癌,不超过 20 Gy 的剂量是安全可行的,而且多可采取相应措施进行预防。例如在选择放疗野时应尽量避免涉及十二指肠和胃壁,以免引起胃瘫;在因肿瘤位置无法保护时,应在术中留置空肠营养管,为术后治疗提供条件。

总之,我们的初步研究结果表明,进展期胰腺癌患者术中接受 IORT 治疗反应轻,无明显术后并发症,是一种经济、安全、有效的治疗手段。术中放疗有助于缓解不可切除胰腺癌患者的局部癌痛和改善

其近期生活质量,延长不可切除胰腺癌患者的生存期。对于可切除胰腺癌患者联合术中放疗的临床研究也已在进行中,其长期临床疗效,仍需大规模的临床对照研究进一步明确。随着放疗器械的发展和放疗理念的更新,相信科学、合理地开展术中放疗能造福更多的患者,有助于提高胰腺癌患者的整体预后水平。

## 参 考 文 献

- [1] Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. Ann Oncol, 2012, 23(Suppl 7):139-154.
- [2] Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1):9-29. DOI: 10.3322/caac.21208.
- [3] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 胰腺癌诊治指南[J]. 中华肝胆外科杂志, 2014, 20(11):769-775. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2014.11.001.
- [4] Hidalgo M. Pancreatic cancer[J]. N Engl J Med, 2010, 362:1605-1617. DOI: 10.1056/NEJMra0901557.
- [5] Willett CG, Czito BG, Bendell JC, et al. Locally advanced pancreatic cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(20):4538-4544.
- [6] Singh AK, Tiemey RM, Low DA, et al. A prospective study of differences in duodenum to compare to remaining small bowel motion between radiation treatments: implications for radiation dose escalation in carcinoma of the pancreas[J]. Radiat Oncol, 2006, 1(4):33.
- [7] Willett CG, Czito BG, Tyler DS. Intraoperative radiation therapy[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(8):971-977.
- [8] Felipe AC, Rosa MM, Orechia R. Intraoperative radiation therapy first part: Rationale and techniques[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2006, 59(2):106-115.
- [9] Jingu K, Tanabe T, Nemoto K, et al. Intraoperative radiotherapy for pancreatic cancer: 30-year experience in a single institution in Japan[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(4):1507-1511. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.024.
- [10] 汪勇琦, 马金利, 胡伟刚, 等. 电子束术中放疗系统日常质量保证程序的建立及剂量参数稳定性分析[J]. 中国癌症杂志, 2014(1):52-56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.01.009.
- [11] Yamaguchi K, Kobayashi K, Ogura Y, et al. Radiation therapy, bypass operation and celiac plexus block in patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer [J]. Hepatogastroenterology, 2005, 52(65):1605-1612.
- [12] Abdel-Rahman O. Intraoperative radiotherapy: principles and prospects[J]. Chinese-German J Clin Oncol, 2014, 13(3):123-128.
- [13] Ma HB, Di ZL, Wang XJ, et al. Effect of intraoperative radiotherapy combined with external beam radiotherapy following internal drainage for advanced pancreatic carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(11):1669-1771.
- [14] Liles JS, Tzeng CW, Short JJ, et al. Retroperitoneal and intra-abdominal sarcoma[J]. Current Problems in Surgery, 2009, 46(6):449-451. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2009.01.004.
- [15] Hiraoka T, Kanemitsu K. Value of extended resection and intraoperative radiotherapy for resectable pancreatic cancer[J]. World J Surg, 1999, 23(9):930-936.
- [16] Valentini V, Calvo F, Remi M, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer: joint analysis of the ISORT-Europe experience[J]. Radiother Oncol, 2009, 91(1):54-59. DOI: 10.1016/j.radonc.2008.07.020.

(收稿日期:2015-10-21)