

文章编号:1005-6947(2008)09-0917-03

· 文献综述 ·

胰腺癌术中放疗的现状与进展

曲辉 综述 赵平 审校

(中国医学科学院北京协和医学院 肿瘤医院腹部外科, 北京 100021)

摘要:胰腺癌是恶性程度最高的消化道肿瘤之一,术中放疗作为其局部治疗方法逐渐得到应用,笔者着重介绍术中放疗在胰腺癌中的应用现状和前景。

[中国普通外科杂志,2008,17(9):917-919]

关键词: 胰腺肿瘤/放射疗法;术中;综述文献

中图分类号: R 735.9 **文献标识码:** A

胰腺癌发病率在全球范围内呈明显上升趋势,仅不足25%的胰腺癌患者能够行手术切除,且有50%~90%的患者在手术切除后都出现局部复发,即使行扩大切除术后局部复发率仍较高。无论胰腺癌可否手术切除,局部控制病变是延长生存期和改善生活质量的重要措施,术中放疗(IORT, intraoperative radiotherapy)便是局部控制应考虑的手段之一。

1 IORT 的优势和应用现状

IORT通常是指在术中直视条件下,利用电子线对肿瘤病灶或瘤床进行一次大剂量照射;广义的IORT包括术中放射性粒子瘤体或瘤床内植入。与常规外照射相比,IORT主要有以下优点:(1)术中可精确设定照射野。(2)单次大剂量照射,超过了细胞存活剂量的肩曲线,不利于肿瘤细胞的修复,生物学效应高。文献报道,术中大剂量照射的生物效应是同剂量分次体外照射生物效应的2~3倍。(3)利用高能电子线建成区小、表面剂量高、达到最大剂量点

深度后剂量急剧衰减的特性,使靶区剂量均匀、病灶后正常组织和器官受照射量小、保护性好。(4)与手术同时进行,短时间双疗效。(5)不影响随后进行的体外放疗和化疗。

目前国内已有数家大型医疗机构在局部晚期无法手术切除的胰腺癌患者中开展了术中放疗,如没有单独的放疗手术间,IORT治疗步骤一般如下^[1]:于常规手术间开腹探查,充分暴露胰腺后,经针吸细胞学活检或快速组织病理学确诊后,将手术床位连同患者及麻醉仪器推入加速器治疗室内。根据术前影像学定位和术中所见,确定照射范围,将合适大小的限光筒置于肿瘤或瘤床上方,并包括肿瘤周围1cm左右的正常组织;避开肿瘤周围的其他正常组织和器官,但将左右腹腔神经节包含其中,以收到减轻疼痛的效果。术中使用高能电子线,对肿瘤组织进行一定剂量的照射。此种方法无法保证患者在移动过程中的无菌条件,操作过程烦琐、复杂。2000年国外已将最新的Mobetron放射系统投入实用,其特点是相关仪器可安置于手术间内,术者只需将肿瘤解剖清楚后,将限光筒置于瘤床或肿瘤组织上方,由放射工作者完成术中放疗,整个操作过程避免了上述缺陷。

2 胰腺癌 IORT 的效果

IORT最早在20世纪80年代应用于胰腺癌患者。Shibamoto等^[2]对115例难以切除的胰腺癌进行高剂

量IORT和体外放疗,IORT组中位生存期明显优于未行放疗的对照组,且前者90%以上病例腹痛和腰背痛得到良好控制。Kawamura等^[3]为19例未能切除的晚期胰腺癌施行单纯IORT,18例疼痛获得缓解,有效率达94.7%。Yamaguchi等^[4]报道IORT治疗31例不能切除晚期胰腺癌,0.5年和1年的生存率分别为100%和57.1%,明显长于仅行姑息性手术患者(42.9%和0%),同时还能缓解腰背疼痛。Hiraoka等^[5]对37例胰腺癌行广泛根治切除并行IORT。术后5年生存率为15.3%;30例肉眼观察切除完全者,5年生存率为20.2%,认为对于并非非常晚期的患者,术中广泛切除,同时放疗,可以改善胰腺癌治疗效果。Willett等^[6]的研究发现,IORT能延长不能切除胰腺癌的长期生存率。上述学者均认为术中放疗能在明显改善症状的同时,提高生存率。但也有学者提出不同意见。Furuse等^[7]对30例术中探查不能切除胰腺癌,IORT为25Gy,2~4周后开始体外放疗,总剂量为25Gy,同期应用5-氟尿嘧啶治疗,平均中位生存期为7.8个月,其中11例有远处转移者平均中位生存期为5.8个月,19例无远处转移者平均中位生存期为12.9个月,认为IORT合并术后放疗化疗并不能大幅提高总生存率。Ihse等^[8]比较18例IORT联合姑息性手术与37例单行姑息手术的疗效后发现IORT在术后生存期的改善上无明显优势。Nish-

收稿日期:2008-03-06;

修订日期:2008-07-29。

作者简介:曲辉,男,中国医学科学院北京协和医学院博士研究生,主要从事肝胆胰肿瘤外科方面的研究。

通讯作者:赵平 E-mail:doctorquhui@126.com

imura 等^[9]对 87 例胰腺癌 IORT20-25G, 术后放疗 50G, 发现仅行根治性手术切除组中位生存期为 10.4 个月, 手术联合体外放疗为 13 个月, 手术联合 IORT 和体外放疗组为 15.5 个月, 各组生存率差异无显著性。认为 IORT 不能有效延长生存期。由于目前各研究资料均为单中心回顾性分析, 病例数少, 病例选择上可能有偏差, 其对生存期的确切影响尚待进一步研究。

3 术中放疗可能的并发症

虽然 IORT 可以将正常组织隔离于放射野外, 但由于单次照射剂量大, 最大剂量可达 30Gy^[10], 理论上仍有发生放疗并发症的可能性。人类和动物的相同正常组织对放射的敏感性和最大耐受量基本相似, 基于上述原因, 目前关于胰腺癌 IORT 的并发症的数据均来自于动物实验, 尚处于探讨阶段。总结相关实验研究, 认为胰腺癌 IORT 可能会有以下并发症:

(1) 胃肠道出血为最常见的并发症, 且有迟发出血的可能。动物实验发现, IORT 给予 45Gy 的动物与 30Gy 的相比, 术后小肠的张力和弹性明显下降, 并伴有明显的黏膜下纤维化, 且 5 年内出现内瘘、吻合口出血、肠壁萎缩等并发症高于 30Gy 实验组。据此认为 30G 为能够不引起小肠早期晚期反射反应的最大剂量。Willett 等^[6]对 150 例不伴有转移的局部胰腺癌进行 IORT 后发现共有 16 例出现上消化道出血, 因此对于拟行 OIRT 的胰腺癌患者, 为减少胃肠道并发症, 除放疗剂量不应当超过 30G 外, 手术后延长胃黏膜保护剂和抗酸药的使用时间可能会有助于降低消化道出血的发生率。

(2) 胆管纤维化及胆肠吻合口瘘任何剂量的 IORT 都会引起胆肠吻合口的延迟愈合。超过 20Gy 的放疗剂量引起胆道和胆肠吻合口纤维化导致胆道梗阻或吻合口漏的可能性增大。

(3) 外周神经反应主要表现为高位肢体运动功能障碍, 轻者仅表现为肌力减弱, 严重者出现肢体瘫痪。目前研究并未找到出现症状的最低

放射剂量, 但动物实验表明, 超过 20Gy 的放射剂量引起放射性神经炎的可能性增加。IORT 后可适当加用神经营养药物。

(4) 椎体脊髓反应为胰腺癌 IORT 的最大并发症。可表现为椎骨破坏、截瘫、椎管内出血、自主神经功能失调、肢体麻痹和活动不协调等。

(5) 胰腺相关并发症包括胰腺内外分泌功能不足、胰腺纤维化和胰腺炎等; IORT 后都会出现一过性淀粉酶升高。研究发现 25Gy 的 IORT 不会引起明显的胰腺副反应。

(6) 继发性恶性肿瘤放射线本身有着较强的致癌性, 理论上存在继发肿瘤的可能。由于胰腺癌总体生存期短, 因此其发生的可能性较小。

总之, IORT 的多数并发症多在高剂量照射后出现, 因此对于胰腺癌, 不超过 20Gy 的剂量是安全可行的^[11]。

4 术中放疗的前景

随着放射技术的不断进步和对胰腺癌生物学特性的不断深入, 越来越多的新措施不断提出, 以期提高胰腺癌 IORT 效果。

4.1 克服乏氧细胞的放射抗拒性

乏氧是肿瘤放射抗拒的重要原因之一。但长时间吸入高浓度氧可以引起肺泡萎缩, 术后呼吸系统并发症增加。‘高低氧吸入’的方法可能有助于上述问题的解决。原理为先吸入高浓度氧 5 min, 正常组织氧浓度很快上升, 1 min 后即可达最大值, 而肿瘤组织需要 5 min 才能达到最大值, 此时将吸入氧改为低氧, 1 min 后正常组织氧浓度迅速下降, 而肿瘤组织仍保持高水平, 因而出现一个肿瘤组织中氧浓度高而正常组织氧浓度低的最佳放疗时期。

4.2 放射增敏剂的应用

放射增敏剂是一种化学或药物制剂, 当其与术中放疗同时应用时可提高射线对癌细胞的杀伤效应。其基本目的是通过放射增敏剂将肿瘤的有效杀伤剂量降低, 而对正常组织无太大的影响。最终达到把正常组

织并发症保持在能被接受的特定水平上, 而又能提高肿瘤的局部控制率。目前已有生物还原性药物等多种放射增敏剂在常规外照射时试用, 其在 IORT 中的应用尚待于进一步研究。

4.3 与间质化疗联合应用

由于 IORT 是单次大剂量进行, 不能利用放射治疗的分割照射效应是其不可克服的最大缺陷。间质化疗 (interstitial chemotherapy) 是通过手术、穿刺等途径把缓释化疗药植入肿瘤内部, 使化疗药物持续缓慢释放, 达到器官靶向治疗的目的, 在动物实验中能够有效控制肿瘤进展^[12]。因此, IORT 与间质化疗的联用理论上能够取长补短, 有效改善局部治疗效果。

总之, 作为一种新的局部治疗手段, IORT 在降低胰腺癌术后减轻疼痛、降低局部复发的作用上已经初步得到认可^[13], 其在延长生存期方面的作用尚待于进一步的研究。

参考文献:

- [1] 赵德清, 张志勇 晚期胰腺癌术中放射治疗的疗效评价 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2006, 18 (4): 222-224.
- [2] Shibamoto Y, Nishimura U, Abe M. Intraoperative radiotherapy and hyperthermia for unresectable pancreatic cancer [J]. Hepatogastroenterology, 1996, 43 (8): 326-332.
- [3] Kawamura M, Kataoka M, Takashima S, et al. Intraoperative radiation therapy of carcinoma of the pancreas [J]. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 1991, 51 (12): 1442-1453.
- [4] 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.
- [5] Hiraoka T, Kanemitsu K. Value of extended resection and intraoperative radiotherapy for resectable pancreatic cancer [J]. World J Surg, 1999, 23 (9): 930-936.

文章编号:1005-6947(2008)09-0919-04

· 文献综述 ·

胰腺血管活性肠肽瘤的诊治进展

张好刚 综述 杨维良 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院 普通外科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要: VIP 瘤发病罕见, 临床表现特征为周期性水样腹泻、低血钾、低胃酸。定性诊断依赖于血浆 VIP 浓度的检测和病理学检查; 定位诊断主要依赖于 CT 和超声检查。手术切除是最有效的治疗手段; 对于肝转移者可采用手术切除、射频消融、肝移植等方法。笔者拟对 VIP 瘤的上述诊治现状作一综述。

[中国普通外科杂志, 2008, 17(9): 919-922]

关键词: 血管活性肠肽瘤/诊断; 血管活性肠肽瘤/治疗; 综述文献

中图分类号: R 735.9

文献标识码: A

血管活性肠肽瘤主要发生在胰腺, 部分发生在交感神经系统。本病以血管活性肠肽 (vasoactive intestinal polypeptide, VIP) 分泌过多和相应的临床症状为主要表现。肿瘤直径多为 1.5 ~ 10.0 cm, 40% ~ 55% 为恶性^[1]。其临床特征主要为周期性发作的水样腹泻 (water diarrhea)、低钾血症 (hypokalemia)、无胃酸或低胃酸分泌 (achlorhydria), 简称 WDHA 综合征。

本病临床罕见, 占胰腺内分泌肿瘤的 5%, 仅次于胰岛素瘤和胃泌素瘤。国外报道患病率约为 1/1 000 万, 近 25 年英文文献共报道 35 例^[2], 1977 年至今中文文献报道 17 例。发病年龄 27 ~ 73 岁, 男女患病率大致相等^[3]。

1957 年 Priest 和 Alexander 首次报道腹泻、低血钾与胰岛细胞瘤有关。1958 年 Vermer 和 Morrison 报道因腹泻、低血钾中毒而死亡, 经尸解及病理证实为胰岛非 β 恶性细胞瘤的病例, 称为 Vermer-Morrison 综合征。1967 年 Marks 概括了水样腹泻、低血钾、低胃酸或无胃酸, 称 WDHA 和 WDHH 综合征。1973 年 Bloom 等发现肿瘤中存在大量产生 VIP 的内分泌细胞, 测定患者血浆中有高浓度的

VIP, 故又称为 VIP 瘤。1977 年国际胃肠激素讨论会提出 VIP 瘤系由胰岛 D1 细胞形成。本病还曾被称为胰性霍乱、水样腹泻综合征等。

1 发病机制

VIP 瘤的临床表现是由于胰岛 D1 细胞产生或分泌大量 VIP 而引起^[4]。VIP 可促进肠黏膜上皮细胞内腺苷酸环化酶, 导致小肠、结肠向肠腔大量分泌水和 Na^+ , Cl^- , HCO_3^- 等电解质, K^+ 的被动吸收明显减少。粪便中电解质排量很高 (K^+ 可高达 90 mmol/L, Na^+ 270 mmol/L, Cl^- 100 mmol/L, HCO_3^- 80 mmol/L), 粪便 pH 8 ~ 8.7, 而出现严重的水样腹泻, 可导致脱水、低钾血症和酸中毒。VIP 可刺激肾上腺激

收稿日期: 2008-03-12;

修订日期: 2008-07-28。

作者简介: 张好刚, 男, 哈尔滨医科大学附属二院住院医师, 主要从事普通外科临床方面的研究。

通讯作者: 张好刚 E-mail: zhanghg@126.com

[6] Willett CG, Del Castillo CF, Shih HA, et al. Long-term results of intraoperative electron beam irradiation (IOERT) for patients with unresectable pancreatic cancer [J]. *Ann Surg*, 2005, 241 (2): 295 - 299.

[7] 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.

[8] 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.

[9] 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.

[10] Wong AA, Delclos ME, Wolff RA, et al. Radiation dose considerations in the palliative treatment of locally advanced adenocarcinoma of the pancreas [J]. *Am J Clin Oncol*, 2005, 28 (3): 227 - 233.

[11] 马红兵, 王西京, 康华峰, 等. 术

中放疗联合外照射治疗晚期胰腺腺癌的临床疗效分析 [J]. *中华外科杂志*, 2005, 43 (3): 157 - 158.

[12] 杜卫东, 袁祖荣, 倪泉兴, 等. 5-氟尿嘧啶缓释剂瘤内注射治疗胰腺癌的实验研究和临床研究 [J]. *中国普通外科杂志*, 2005, 14 (5): 355 - 360.

[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.