

¹⁹²Ir 近距离放疗结合外照射治疗未手术切除壶腹癌疗效分析

孙云川 王俊杰 谢昱伟 毕建强 袁香坤 胡志伟 尹晓明

061001 河北省沧州中西医结合医院放疗科(孙云川、谢昱伟、毕建强、袁香坤、胡志伟、尹晓明);100191 北京大学第三医院放疗科(王俊杰)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.01.021

壶腹癌虽然仅占胆道恶性肿瘤 5%,但其 5 年生存率 < 10%^[1],多数患者在确诊时已失去了手术机会。有研究显示采用单纯外照射或近距离放疗治疗胆管癌疗效显著^[2-4]。因此我院采用 ¹⁹²Ir 近距离照射结合外照射的方式治疗未手术切除的壶腹癌患者,取得了较好的治疗效果。

一、材料与方法

1. 一般临床资料:2010 年 1 月至 2015 年 12 月入住我科的壶腹癌患者 11 例。所有患者均有明确病理诊断,均为不能耐受或不愿接受手术治疗患者(见表 1),所有患者均于放疗后序贯给予吉西他滨+奥沙利铂化疗 4~6 周期。

表 1 11 例壶腹癌患者一般临床资料

内容	例数	内容	例数
性别		肿瘤位置	
男	7	Vater 壶腹	6
女	4	十二指肠乳头	5
年龄		临床分期	
<60 岁	2	II _a 期	4
≥60 岁	9	II _b 期	3
首发症状		III期	4
黄疸	11	淋巴转移情况	
上腹部疼痛	7	肝门区	2
消瘦	11	胰十二指肠周围	4
食欲减退	6		

2. 治疗设备:PTCD 套管针,COOK 经皮导入系统,COOK 6F 血管鞘,NITI 记忆合金自扩张式胆道支架(规格:8 mm×80 mm 和 8 mm×60 mm,北京有研),腔内近距离治疗采用高剂量率国产新华后装治疗机、医科达三维后装机及其计划系统。外照射采用 Elekta synergy。调强计划系统采用 Monaco5.0 TPS。

3. 治疗过程:(1)术前准备:所有患者术前均完善常规检查了解一般情况,评估介入手术风险并给予保肝、退黄等对症支持治疗,同时查增强 CT、增强 MR 了解肿瘤部位、大小及形态。(2)PTCD 术:所有 11 例患者均顺利行 PTCD 术,并置留 6F 血管长鞘为近距离照射做准备。治疗过程中全程给予吸氧及心电监护。(3)腔内放疗:①确定照射范围:通过胆管造影、增强 CT,上腹部 MR 及 MRCP 确定照射范围,根据 PTCD 术中胆管造影确定肿瘤 GTV,病灶上下各扩 1 cm

构成 CTV,剂量参考点为距源中心 1.0 cm 处;②假源置入方法:通过 6F 血管长鞘于透视下送入假源导丝,使假源部分位于肿瘤区域,预定照射范围上下各超出肿瘤边界 1 cm,拍摄 DR 片验证放射源位置;③处方剂量及分割方式:24~28 Gy 分 3~4 次,6~7 Gy/次;④照射方式及时间:所有患者均首先予腔内放疗 3~4 次(其中 2 例患者因个人体质原因仅给予 3 次腔内放疗),两次腔内放疗之间间隔 3 d,腔内放疗结束后第 2 天开始以常规分割方式行 IMRT。

4. 外照射:均采用 CT 模拟机精确定位,然后在 CT 下行增强扫描定位,扫描层厚 5 mm。扫描范围:上界至肺门水平,下界至双肾下极水平,扫描后将图像输入 Monaco5.0 TPS 制定放疗计划。靶区勾画及处方剂量:①GTV:参考上腹部 MR 及 MRCP 勾画肿瘤 GTV(与内照射 GTV 一致);②CTV:原发灶在 GTV 基础上 y 方向外放 1.0 cm,x、z 方向各外放 0.5 cm,并包括相应淋巴引流区(转移淋巴引流区,并对下一站行预防照射);③PTV:在 CTV 基础上外放 1.0 cm;④处方剂量 46~54 Gy 分 23~27 次,1.8~2.0 Gy/次。95%等剂量线包绕 PTV,肝脏 D_{mean}<20 Gy,胃受量 V₅₀<10%,双肾 D_{mean}<17.5 Gy,小肠 V₄₅<195 cm³,D_{max}<52 Gy。靶区勾画和计划制定均由高年资放疗医师、物理师共同制定。放疗期间定期监测血常规,生化等指标。

5. 统计方法:采用 SPSS 18.0 对计量资料进行独立样本 t 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

二、结果

1. PTCD 和支架置入:本组患者均顺利完成上述治疗,其中 4 例患者行支架置入术,均无大出血、穿孔等严重并发症。

2. 治疗后并发症:治疗过程中及治疗后采用 RTOG 放射损伤分级标准对患者的并发症进行评价。治疗过程中 3 例患者出现 2 级上消化道损伤。5 例患者出现 2 级血液学损伤。4 例行支架植入的患者中 2 例患者治疗结束后出现胆管积气及胆汁返流,1 例患者出现支架移位,突入肠腔。经对症处理后上述患者症状均明显缓解。

3. LC 率及梗黄缓解率:本组患者梗黄缓解时间为 7~14 d,中位缓解时间为 9 d。放疗结束后患者胆红素水平明显降低,降幅为(240.0±20.3) μmol/L,其中 8 例降至正常水平。采用 RECIST 评价标准对治疗效果进行评价:治疗结束后 1 个月复查 MR、CT 示 6 例患者照射部位肿瘤完全消失达 CR,

5 例达 PR。3 个月后复查 MR、CT 示全部 11 例患者均未出现肿瘤复发和进展。LC 率达 100% (11/11), 仅 2 例肝转移患者治疗后因肝内胆管梗阻再发黄疸, 梗黄缓解率 100%。

4. 生存情况: 11 例患者均接受随访, 平均随访时间为 14.09 个月, 3 例于术后 4~10 个月内死于 DM, 8 例目前仍存活, 1、2 年 OS 分别为 54%、36%, 中位生存期为 17 个月。4 例 II 期患者截止到目前为止均未出 LR 及 DM。

三、讨论

胰十二指肠切除术是目前治疗壶腹癌的标准术式, 有文献报道早期壶腹癌患者经胰十二指肠切除术后其 5 年生存率可达到 35% 左右^[5-6]。但对于不能手术切除的晚期患者尚无十分有效的治疗手段, 文献报道多为减黄、护肝等对症支持治疗, 但并不能提高其生存期。放疗是治疗肿瘤的重要手段之一, 有学者采取三维适形放疗技术治疗胆管癌患者, 1、2 年 OS 率分别为 42.85%、28.57%, LC 率为 52.38%^[7], 为降低放射线对肿瘤周围正常组织的损伤, 亦有学者通过 PTCD 或 ERCP 技术行近距离治疗恶性梗阻性黄疸, 提高了肿瘤的 LC 率^[8-9]。本研究采用 ¹⁹²Ir 近距离照射结合外照射的方式对无法手术的壶腹癌患者进行治疗, 通过 PTCD 方式引入照射源, 术后 OS 率与文献报道中行单纯外照射或近距离放疗的患者相比生存期延长 1.7 个月^[6], 11 例患者放射性损伤发生率及其严重程度并未因局部剂量提高而增加, 与文献报道一致^[10]。4 例支架置入患者中 2 例出现胆道积气、胆汁返流, 考虑与十二指肠乳头正常收缩功能受支架影响有关, 因此后续患者未行支架置入, 仅单纯保留 6F 血管鞘作为施源器载体, 未再出现上述反应。本组患者治疗后胆道梗阻症状均明显缓解, 胆红素降低速度及程度明显优于单纯减黄、保肝治疗的患者^[11-12], 为后续化疗的实施创造有利条件。3 例 III 期患者分别于治疗后 2、3、4 个月死于 DM, 但截至随访结束 3 例死亡患者未再出现梗阻症状, 提示该治疗方式对晚期患者仍有较好 LC 率。

上述结果表明 ¹⁹²Ir 近距离放疗结合外照射治疗不可手术切除壶腹癌患者取得了较好 LC 率, 明显缓解了胆道梗阻症状, 降低了胆道梗阻概率, 改善了无法手术患者的生存质量。其疗效明显优于姑息治疗, 多数失败患者由于出现 DM 而死亡, 联合化疗是否疗效更好是进一步研究方向。由于多数患者就诊时已局部进展或 DM, 因此是否能提高早期患者生存期仍有待于进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Daines WP, Rajagopalan V, Grossbard M L, et al. Gallbladder and biliary tract carcinoma: a comprehensive update, part 2 [J]. *Oncology*, 2004, 18(8): 1049-1060.
- [2] Moureau-Zabotto L, Turrini O, Resbeut M, et al. Impact of radiotherapy in the management of locally advanced extrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 568. DOI: 10.

- 1186/1471-2407-13-568.
- [3] 金晶, 翟仁友, 高黎, 等. 金属内支架胆管引流与放射治疗结合治疗肝外胆管癌 [J]. *介入放射学杂志*, 2007, 19(10): 699-702. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2007.10.014.
Jin J, Zhai RY, Gao L, et al. Treatment of extrahepatic bile duct carcinoma with biliary drainage and radiotherapy combined with metal stent [J]. *J Intervent Radiol*, 2007, 19(10): 699-702. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2007.10.014.
- [4] Válek V, Kysela P, Kala Z, et al. Brachytherapy and percutaneous stenting in the treatment of cholangiocarcinoma: a prospective randomised study [J]. *Eur J Radiol*, 2007, 62(2): 175-179. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.01.037.
- [5] Di Giorgio A, Alfieri S, Rotondi F, et al. Pancreatoduodenectomy for tumors of Vater's ampulla: report on 94 consecutive patients [J]. *World J Surg*, 2005, 29(4): 513-518. DOI: 10.1007/s00268-004-7498-x.
- [6] Hsu HP, Yang TM, Hsieh YH, et al. Predictors for patterns of failure after pancreaticoduodenectomy in ampullary cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(1): 50-60. DOI: 10.1245/s10434-006-9136-3.
- [7] 吴德华, 陈龙华. 胆管癌三维适形放射治疗疗效观察 [J]. *第一军医大学学报*, 2003, 23(11): 1217-1218. DOI: 10.3321/j.issn:1673-4254.2003.11.030.
Wu DH, Chen LH. Efficacy of three dimensional conformal radiation therapy for cholangiocarcinoma [J]. *J Fir Mili Med Univ*, 2003, 23(11): 1217-1218. DOI: 10.3321/j.issn:1673-4254.2003.11.030.
- [8] 李立恒, 肖承江, 韦佩莹, 等. 胆道支架置入联合适形放疗治疗恶性胆道梗阻的疗效观察 [J]. *当代医学*, 2010, 16(17): 309-312. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2010.17.017.
Li LH, Xiao CJ, Wei PY, et al. Efficacy of biliary stent implantation combined with conformal radiotherapy in the treatment of malignant biliary obstruction [J]. *Contemp Med*, 2010, 16(17): 309-312. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2010.17.017.
- [9] 陈颀, 王小林, 程洁敏, 等. 胆道腔内放射治疗恶性梗阻性黄疸 [J]. *介入放射学杂志*, 2002, 11(4): 272-274. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2002.04.012.
Chen Y, Wang XL, Cheng JM, et al. Biliary tract radiotherapy for malignant obstructive jaundice [J]. *J Intervent Radiol*, 2002, 11(4): 272-274. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2002.04.012.
- [10] Misra SP, Dwivedi M. Reflux of duodenal contents and cholangitis in patients undergoing self-expanding metal stent placement [J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 70(2): 317-321. DOI: 10.1016/j.gie.2008.12.054.
- [11] 王高仁, 鞠永健, 丁文彬, 等. PTCD 加胆道腔内放射治疗恶性阻塞性黄疸 20 例效果分析 [J]. *南通大学学报 (医学版)*, 2007, 27(5): 412-413. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7887.2007.05.038.
Wang GR, Ju YJ, Ding WB, et al. Effect analysis of PTCD combined with biliary tract radiotherapy for 20 cases of malignant obstructive jaundice [J]. *J Nant Univ (Med Sci)*, 2007, 27(5): 412-413. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7887.2007.05.038.
- [12] 刘宁, 梁寒, 李强, 等. Vater 壶腹癌局部切除术后长期存活相关因素的分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27(10): 629-631. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3766.2005.10.015.
Liu N, Liang H, Li Q, et al. Determinants of long-term survival after local resection of ampullary carcinoma [J]. *Chin J Oncol*, 2005, 27(10): 629-631. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3766.2005.10.015.

(收稿日期: 2016-05-20)