

· 临床研究 ·

辅助三维适形放疗对恶性肿瘤所致阻塞性黄疸的影响及疗效分析

张晓华, 张战民

(南昌大学第一附属医院肿瘤科, 南昌 330006)

摘要:目的 探讨辅助三维适形放疗对恶性肿瘤所致阻塞性黄疸的影响及临床疗效。方法 选取肝、胆、胰腺恶性肿瘤所致的阻塞性黄疸患者 90 例, 分为观察组与对照组, 每组 45 例。对照组给予相应的综合治疗措施, 括手术切除肿瘤, 术后化疗和术后立体放疗。观察组在手术切除肿瘤, 术后化疗的基础上, 给予术后三维适形放疗。治疗后 2 个月观察两组的临床疗效、血清胆红素水平, 记录期间不良反应、随访 2 年的生存率。结果 观察组总有效率 75.56%、不良反应发生率(37.78%)与对照组(57.78%)比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清总胆红素、直接胆红素均较治疗前降低($P < 0.01$); 观察组血清总胆红素[(26.3±6.5)μmol/L]、直接胆红素[(18.9±3.3)μmol/L]与对照组[(39.3±9.5)、(26.9±6.7)μmol/L]比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者生存率高于对照组($P < 0.05$)。结论 辅助三维适形放疗对恶性肿瘤所致的阻塞性黄疸具有较好的临床疗效, 可延长患者生存时长、降低血清胆红素含量、改善黄疸症状等, 对其治疗具有一定的指导意义。

关键词: 黄疸, 阻塞性; 三维适形放射治疗; 恶性肿瘤; 临床疗效

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.32.025

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)32-3913-03

Influence and clinical effect analysis of assisted three-dimensional conformal radiation therapy on obstructive jaundice caused by malignant tumors

Zhang Xiaohua, Zhang Zhanmin

(Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

Abstract: Objective To investigate the influence and clinical effect of assisted three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) on obstructive jaundice caused by malignant tumors. Methods 90 cases with obstructive jaundice caused by malignant tumors of liver, gallbladder and pancreas were randomly divided into observation group and control group, 45 cases in each group. Patients in control group were given comprehensive measures, including tumors exairesis, assisted chemotherapy and stereotactic radiotherapy, and patients in observation group were given 3D-CRT based on tumors exairesis and assisted chemotherapy. Clinical effect, serum bilirubin were observed 2 months after treatment, adverse reactions were recorded during the treatment, and survival rate in 2-year follow up in two groups were observed. Results Total effective rate in observation group and control group were 75.56% and 57.78% ($P < 0.05$), respectively, and adverse reactions rate were 37.78% and 57.78% ($P < 0.05$), respectively. After treatment, serum total bilirubin and direct bilirubin in two groups were all lower than those before treatment ($P < 0.05$). Serum total bilirubin and direct bilirubin in observation group after treatment were (26.3±6.5)μmol/L and (18.9±3.3)μmol/L, and were (39.3±9.5)μmol/L and (26.9±6.7)μmol/L in control group, and there were statistical difference between two groups ($P < 0.05$). Observation group's survival rate was higher than that of control group ($P < 0.05$). Conclusion It has good clinical effect of treating obstructive jaundice caused by malignant tumors by 3D-CRT, and it prolongs the survival time, decreases serum bilirubin and improves jaundice symptom, so it has some guiding significance to its treatment.

Key words: jaundice, obstructive; three-dimensional conformal radiation therapy, malignant tumor; clinical efficacy

三维适形放疗(three dimentional conformal radiotherapy, 3D-CRT)属于目前临床应用比较广泛的一种放疗技术, 相对于传统放疗方法, 它在靶区适形高剂量照射的基础上, 可大大减少放疗对靶区周围组织的照射剂量, 从而减少对正常细胞、组织的损伤, 也为靶区区域内的病变细胞、组织的照射增量提供了条件^[1-2]。恶性肿瘤所致的阻塞性黄疸主要指因各类恶性肿瘤而诱发的患者不同部位的胆管闭塞或狭窄, 一般在确诊时已经发生周围组织浸润和扩散, 行手术治疗主要对胆汁进行暂时性的引流, 缓解症状, 但杀灭肿瘤细胞的效果一般, 这就需要放疗的配合治疗^[3]。基于此, 本文探讨了 3D-CRT 对恶性肿瘤所致阻塞性黄疸的影响及临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 在本院选取 2008~2011 年间符合条件的研究对象。纳入标准: (1) 肝、胆、胰腺恶性肿瘤患者, 分期为

T₁₋₄N₀₋₂M₀; (2) 恶性肿瘤所致阻塞性黄疸, 大便呈陶土色, 且经 CT 或 MRI 确诊; (3) 具备放疗的适应证。排除标准: (1) 合并有其他部位恶性肿瘤者; (2) 肝、胆、胰腺恶性肿瘤已出现远处转移或腹腔积液者; (3) 合并有心脏、肾脏等重要脏器功能不全者; (4) 妊娠及哺乳期妇女; (5) 精神病患者、不合作及资料不全者。共纳入研究对象 90 例, 以随机数字表法将研究对象分为观察组与对照组, 每组 45 例。观察组: 男 28 例, 女 17 例; 年龄 28~78 岁, 平均(54.8±8.2)岁; 原发病包括胰头及壶腹癌 16 例, 肝癌 12 例, 胆管癌 14 例, 胆囊癌 3 例; 病灶直径 4~12 cm, 平均(7.3±1.2)cm; 血清总胆红素(83.2±22.1)μmol/L, 直接胆红素(50.3±25.4)μmol/L。对照组: 男 26 例, 女 19 例; 年龄 27~80 岁, 平均(55.6±8.9)岁; 原发病包括胰头及壶腹癌 13 例, 肝癌 14 例, 胆管癌 13 例, 胆囊癌 5 例; 病灶直径 4~11 cm, 平均(7.0±1.3)cm; 血清总胆红素(80.5±21.0)μmol/

L, 直接胆红素(51.5 ± 23.8) $\mu\text{mol/L}$ 。本研究经医院伦理委员会审批通过, 所有患者均自愿参加本研究, 并签署知情同意书。两组患者的性别构成、年龄分布、原发症及病灶情况、胆红素水平等一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组: 根据病种给予相应的综合治疗措施, 包括手术切除肿瘤、术后化疗和术后立体放疗。观察组: 在手术切除肿瘤、术后化疗的基础上, 给予术后 3D-CRT。患者取仰卧位, 身体固定于带真空垫的立体支架内, 调整至舒适状态, 并于皮肤上设定标记点, 使患者呼吸均匀、心态平静后, 行 64 排螺旋 CT 增强扫描, 层厚设置 3~5 mm。获得图像导入工作站, 行三维重建, 于重建图像上标记肿瘤的具体病变范围, 以临床靶区(CTV)为基准, 肿瘤靶区(GTV)在 CTV 基础上外放 10 mm, 计划靶区(PTV)则在 CTV 基础上外放 20 mm, 设置 5 个照射野, 参照等剂量曲线和剂量体积直方图对每个照射野进行调整, 并制作挡铅块。90% 左右线包绕 PTV, 照射剂量 200~300 cGy, 每日 1 次, 连续照射 18 d, 总照射剂量 3 600~4 800 cGy。放疗过程中同时行肝功能保护、胃肠黏膜保护、抑酸等治疗, 减轻不良反应。

1.3 观察指标 住院期间及出院后随访 24 个月, 死亡患者以截尾数据统计。(1)临床疗效: 出院后 2 个月复查 CT 了解病灶情况, 并进行 Karnofsky 功能状态评分(KPS)^[3]; (2)胆红素水平: 治疗期间每周行肝功能检查 1 次, 记录胆红素水平; (3)不良反应: 观察和记录患者放疗过程中不良反应发生情况; (4)生存率: 术后每隔 3 个月随访患者生存情况。

1.4 疗效评价标准 参照 WHO 对实体瘤的评价标准^[4]。完全缓解(CR): 患者肿瘤完全消退且维持 4 周以上, 未发现新病灶, KPS ≥ 90 分; 部分缓解(PR): 患者肿瘤消退范围超过 50% 以上, 且消退部分维持 4 周以上, 未发现新病灶, KPS 为 80~<90 分; 无变化(NC): 患者肿瘤消退范围不足 50%, 或肿瘤范围增大不超过 25%, KPS 为 60~<80 分; 进展(PD): 肿瘤范围增大超出 25%, 或发现新病灶, KPS<60 分。治疗总有效率=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学处理 使用 SPSS15.0 统计软件进行分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效 两组患者均行手术切除肿瘤, 并行术后化疗, 且手术方式、化疗方案基本相似。两组患者治疗后观察组患者临床总有效率高于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.06, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗后临床疗效比较

组别	n	CR	PR	NC	PD	总有效率 (%)
		[n(%)]	[n(%)]	[n(%)]	[n(%)]	
观察组	45	3(6.67)	31(68.89)	8(17.78)	3(6.67)	75.56
对照组	45	1(2.22)	25(55.55)	11(24.44)	8(17.78)	57.78

2.2 胆红素变化 治疗前, 两组患者血清总胆红素、直接胆红素比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者血清总胆红素、直接胆红素均较治疗前降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 且治疗后观察组血清总胆红素、直接胆红素均低于对照组相应水平, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不良反应 观察组术后出现急性胃肠道反应者 14 例, 包括腹痛、恶心、呕吐、纳差等, 对症治疗后好转; 肝功能损伤者 2 例, 小肠不完全性梗阻者 1 例, 均经抗炎和激素治疗好转; 不良反应发生率为 37.78%。对照组术后出现急性胃肠道反应者 22 例, 肝功能损伤者 4 例, 不良反应发生率 57.78%。观察组不良反应发生率低于对照组($\chi^2 = 3.57, P < 0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后血清胆红素变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	总胆红素($\mu\text{mol/L}$)		直接胆红素($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	83.2 \pm 22.1	26.3 \pm 6.5	50.3 \pm 25.4	18.9 \pm 3.3
对照组	45	85.1 \pm 21.6	39.3 \pm 9.5	49.0 \pm 23.6	26.9 \pm 6.7

2.4 生存分析 随着时间的延长, 两组患者的生存率呈现逐渐下降的趋势, 死亡原因为肿瘤复发和癌细胞远端转移, 经 Kaplan-Meier 法行生存分析, 观察组患者生存率高于对照组($P < 0.05$)。

3 讨 论

由于胆道周围的特殊生理解剖结构, 包含了多种重要的器官组织如门静脉、肝动脉等, 恶性肿瘤所致的阻塞性黄疸扩散至肝实质或胆管外浸润等, 无法通过手术来进行切除, 但不进行癌细胞的抑制, 则会加速病变, 威胁患者生命。放疗是阻塞性黄疸的临床有效治疗手段, 可通过放射性射线的作用杀灭恶性肿瘤细胞, 从而延长患者生命, 提高生活质量^[5-6]。然而, 放射性射线对正常人体细胞同样有着危害作用, 从而导致临床放疗过程中对正常细胞的损伤, 降低患者机体免疫力, 同时带来各类放疗并发症。

3D-CRT 近些年被逐渐应用于临床, 其疗效受到认同。相对于传统的二维放疗方法, 它可以通过多照射野的设定来一方面增大肿瘤灶范围内的照射剂量、另一方面减少病灶周围正常组织的照射剂量, 进而达到既有效杀灭肿瘤细胞、又减少对正常细胞危害的治疗目的, 提高治疗效果^[7-8]。王万伟等^[9]的报道指出, 胆管肿瘤、壶腹癌、胰头癌等对于常规性二维化疗敏感性较弱, 因而立体定位的 3D-CRT 就显得更加重要。在本组研究中, 采用 3D-CRT 的阻塞性黄疸患者治疗总有效率为 75.56%, 与相关报道结果相近, 疗效也优于常规性的放疗^[10-11]。

黄疸属于临床的常见病症之一, 是指人体血清中胆红素的升高而导致皮肤、巩膜以及黏膜等发黄的一种体征和症状表现, 多发生于血液病、肝脏疾病和胆囊疾病患者。因而临床检测患者血清胆红素含量对评价患者阻塞性黄疸病情变化具有重要意义^[12-13]。在本组研究中, 患者治疗后血清总胆红素和直接胆红素明显低于治疗前, 且降低后平均值已经接近正常值范围, 提示 3D-CRT 对于有效改善患者黄疸症状具有良好效果。胃肠道的不适是 3D-CRT 阻塞性黄疸的主要不良反应, 包括恶心、呕吐、腹胀、腹痛、纳差、出血、穿孔、小肠溃疡等^[14-15]。本组研究中未发现出血、穿孔和小肠溃疡患者, 其他并发症均经对症治疗后获得好转。

总之, 3D-CRT 对恶性肿瘤所致的阻塞性黄疸具有较好的临床疗效, 可延长患者生存时长, 降低血清胆红素含量、改善黄疸症状等, 希望有更多的临床研究深入探讨其用法与剂量, 从而进一步提升治疗效果。

参考文献:

[1] 董云, 任俊丽, 韩晓栋, 等. 宫颈癌术后三维适形放射治疗

- 膀胱受照射剂量的分析研究[J]. 中国现代医生, 2012, 50(1): 40-42.
- [2] 刁先民, 康真, 卜亚军, 等. 肺癌三维适形放射治疗疗效的临床研究[J]. 中国医药指南, 2012, 10(2): 166-168.
- [3] 董加纯, 国同歌, 赵淑清. 腹腔镜下胆囊空肠内引流术治疗胰腺及壶腹周围晚期恶性肿瘤所致阻塞性黄疸[J]. 中国实用医药, 2007, 2(1): 21-23.
- [4] 王宝军. 三维适形放疗联合希罗达同步治疗局部晚期直肠癌近期疗效观察[J]. 中国社区医师, 2011, 13(1): 48-49.
- [5] Cengiz M, Gurdalli S, Selek U, et al. Effect of bladder distension on dose distribution of intracavitary brachytherapy for cervical cancer; three-dimensional computer tomography plan evaluation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(2): 464-468.
- [6] Gayou O, Day E, Mohammadi S, et al. A method for registration of single photon emission computed tomography (SPECT) and computed tomography (CT) images for liver stereotactic radiotherapy (SRT) [J]. *Med Phys*, 2012, 39(12): 7398-7401.
- [7] Ursino S, Greco C, Cartei F, et al. Radiotherapy and hepatocellular carcinoma: update and review of the literature [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012, 16(11): 1599-1604.
- [8] Gong G, Yin Y, Guo Y, et al. Dosimetric differences among volumetric modulated arc radiotherapy (Rapid Arc) plans based on different target volumes in radiotherapy of hepatocellular carcinoma [J]. *J Radiat Res*, 2013, 54(1): 182-189.
- [9] 王万伟, 于长华, 周传文. 恶性梗阻性黄疸道支架置入术后三维适形放疗临床研究[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(21): 3734-3736.
- [10] 顾涛, 付占昭, 曹晓艳, 等. 周剂量顺铂同步三维适形放射治疗局部晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 河北医药, 2012, 34(2): 213-214.
- [11] 胡松柳, 徐向英. 非小细胞肺癌三维适形放疗的研究现状[J]. 实用肿瘤学杂志, 2006, 20(5): 448-450.
- [12] Jangjoo A, Mohammadipoor F, Fazel A, et al. The role of nasogastric intubation on postoperative gastrointestinal function in patients with obstructive jaundice [J]. *Indian J Surg*, 2012, 74(5): 376-380.
- [13] Bestari MB, Agustanti N. Obstructive jaundice due to pancreatic metastasis from non-small cell lung cancer [J]. *Acta Med Indones*, 2013, 45(3): 216-219.
- [14] Park S, Park JY, Bang S, et al. Radiotherapy prolongs biliary metal stent patency in malignant pancreatobiliary obstructions [J]. *Gut Liver*, 2013, 7(4): 480-485.
- [15] Eriguchi T, Takeda A, Sanuki N, et al. Acceptable toxicity after stereotactic body radiation therapy for liver tumors adjacent to the central biliary system [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(4): 1006-1011.

(收稿日期: 2013-07-17 修回日期: 2013-08-21)

(上接第 3912 页)

参考文献:

- [1] Chiew YW, Yang CS. Disabling frequent urination in a young adult; ketamine-associated ulcerative cystitis [J]. *Kidney Int*, 2009, 76(1): 123-124.
- [2] Hijazi Y, Bolon M, Bouliou R. Stability of ketamine and its metabolites norketamine and dehydronor ketamine in human biological samples [J]. *Clin Chem*, 2001, 47(9): 1713-1715.
- [3] Chen LY, Chen KP, Huang MC, et al. Cystitis associated with chronic ketamine abuse [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2009, 63(4): 591-592.
- [4] Lai Y, Wu S, Ni L. Ketamine-associated urinary tract dysfunction; an underrecognized clinical entity [J]. *Urol Int*, 2012, 89(1): 93-96.
- [5] Nomiya A, Nishimatsu H, Homma Y. Interstitial cystitis symptoms associated with ketamine abuse; the first Japanese case [J]. *Int J Urol*, 2011, 18(10): 735-736.
- [6] Oxley JD, Cottrell AM, Adams S, et al. Ketamine cystitis as a mimic of carcinoma in situ [J]. *Histopathology*, 2009, 55(6): 705-708.
- [7] Bell RF. Ketamine for chronic non-cancer pain [J]. *Pain*, 2009, 141(3): 210-214.
- [8] Noppers I, Niesters M, Aarts L, et al. Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(14): 2417-2429.
- [9] Shahani R, Streutker C, Dickson B, et al. Ketamine-associated ulcerative cystitis; a new clinical entity [J]. *Urology*, 2007, 69(5): 810-812.
- [10] Storr TM, Quibell R. Can ketamine prescribed for pain cause damage to the urinary tract [J]. *Palliat Med*, 2009, 23(7): 670-672.
- [11] 吴芃, 朱秀群, 姚铭广, 等. 氯胺酮相关性泌尿系统损害 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2008, 29(7): 489-492.
- [12] Mohee A, Khan A, Harris N, et al. Long-term outcome of the use of intravesical botulinum toxin for the treatment of overactive bladder (OAB) [J]. *BJU Int*, 2013, 111(1): 106-113.
- [13] Keay S, Kleinberg M, Zhang CO, et al. Bladder epithelial cells from patients with interstitial cystitis produce all inhibitor of heparin binding epidermal growth factor-like growth factor production [J]. *J Urol*, 2000, 164(6): 2112-2118.
- [14] 魏辉, 黄英. 碱化利多卡因膀胱灌注治疗氯胺酮相关性膀胱炎 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2010, 31(9): 621-623.
- [15] Parsons CL. Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis [J]. *Urology*, 2005, 65(1): 45-48.

(收稿日期: 2013-06-24 修回日期: 2013-08-16)