

- [7] Luciani A, Bertuzzi C, Ascione G, et al. Dose intensity correlate with survival in elderly patients treated with chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2009, 66(1):94-96.
- [8] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2004, 22(9):1589-1597.
- [9] Weiss GJ, Langer C, Rosell R, et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy; a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2006, 24(27):4405-4411.
- [10] Gridelli C, Shepherd FA. Chemotherapy for elderly patients with non-small cell lung cancer: a review of the evidence. *Chest*, 2005, 128(2):947-957.
- [11] Daga H, Takeda K, Kiyota H, et al. Is the platinum-based chemotherapy necessary for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 26:2008 (May 20 suppl; abstr 19088)
- [12] Stahel R, Rossi A, Petruzelka L, et al. Lessons from the ("Iressa" Expanded Access Programme: gefitinib in special non-small-cell lung cancer patient populations. *Br J Cancer*, 2003, 89(2):19-23.
- [13] Crinó L, Cappuzzo F, Zatloukal P, et al. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study. *J Clin Oncol*, 2008, 26(26):4233-4235.
- [14] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005, 353(2):123-132.
- [15] Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, et al. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly; an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR. 21. *J Clin Oncol*, 2008, 26(14):2350-2357.
- [16] Tiseo M, Gridelli C, Cascinu S, et al. An expanded access program of erlotinib (Tarceva) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): data report from Italy. *Lung Cancer*, 2009, 64(2):199-206.
- [17] Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, et al. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: a analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol*, 2008, 26(1):60-65.
- (收稿日期:2009-09-14 修回日期:2009-12-09)

· 综述 ·

放射性粒子植入治疗消化系统肿瘤常见并发症

王建华 张建波综述 王娟审核

【摘要】 放射性粒子植入已广泛应用于治疗多种恶性肿瘤,尤其在食管、胃肠、肝胆、胰腺等晚期消化系统肿瘤的治疗中,是一种可行、有效的补充治疗手段,并取得了较好的疗效,但治疗中不可避免会有消化道反应、感染、出血、溃疡、瘘、粒子游走、肺栓塞等并发症的发生。

【关键词】 放射性; 肿瘤; 辐射损伤

Common complications induced by radioactive iodine-125 seed implantation in digestive system carcinoma WANG Jian-hua, ZHANG Jian-bo. Department of Oncology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China

【Abstract】 Radioactive seeds have been widely used in the treatment of malignant tumor especially the terminal digestive system tumors such as esophageal, gastric, colon and rectum, liver, biliary duct, pancreas, ect. As a effective and feasible complementary therapy, seeds implantation achieves good curative effects, but is accompanied with some complications such as response of digestive system, infection, hemorrhage, ulcer, fistula, seeds shifting and lung embolism.

【Key words】 Radioactivity; Neoplasms; Radiation injuries

放射性粒子植入治疗肿瘤是近距离放疗的一种,

主要用于前列腺、头颈部、肺等实体肿瘤,因其肿瘤局部剂量高,而对周围正常组织损伤小等优点显示了其独特的优势。对食管、胃肠道、肝脏、胰腺等消化系统肿瘤的治疗国内外也有了相关尝试,并取得了一定疗

效,成为一种有效的补充治疗手段,但在注重疗效的同时,其并发症仍不容忽视。现就放射性粒子植入治疗消化系统肿瘤的常见并发症作一综述。

1 食管癌粒子植入后的常见并发症

食管癌是原发于食管的恶性肿瘤,早期诊断困难,80%的患者确诊时已是晚期,能手术治疗的不到20%。国外文献报道5年生存率只有10%~15%^[1]。放射性粒子植入既可单独使用以缓解症状,也可作为常规放化疗后的进一步治疗,尤其对预计生存期较长的患者,将从中获益更多^[2]。植入方法有术中直视下植入、超声或CT导引下经皮穿刺植入、内镜直视下植入、粒子覆膜支架置入。可直接植入肿瘤组织,或对切除后的肿瘤残余组织和淋巴引流区域行粒子植入。粒子植入术后根据粒子植入部位不同,可有局部感染、水泡、出血、溃疡、食管瘘、粒子浮出、肺栓塞等并发症,国外文献有治疗相关性食管瘘并死亡的报道^[3]。其中粒子脱落可因粒子直接植入肿瘤组织因进食时食物摩擦所致。消化道出血的发生,可因手术扩张食管致瘤体内小血管破裂;也可因粒子照射造成瘤体坏死或支架压迫损伤大血管所致。当患者突然出现呼吸困难、胸痛、咳嗽、咯血并伴心率加快、发绀等症状时,应考虑到肺栓塞的可能。另外,食管再狭窄是远期少见并发症,值得关注。耶鲁大学医学院放射治疗中心观察了21例粒子植入患者,5例出现食管瘘,4例出现面部水肿,2例出现迁延性面部疼痛,1例出现颈部肿胀,1例出现黏膜出血。

2 胃癌粒子植入后的常见并发症

胃癌为高发恶性肿瘤,手术切除是胃癌的首选治疗方法。由于地域不同,根治术水平不同,术后仍有70%的复发率。胃癌术后局部及区域淋巴结复发是治疗失败的原因之一,临床治疗棘手。而粒子植入可作为一种补充治疗手段,取得良好的疗效。术后常并发腹胀、食欲下降、恶心、呕吐、腹泻、便秘等消化道反应,亦可发生放射性炎症、感染、消化道出血、梗阻、粒子脱落、移位等。其中消化道反应给予胃黏膜保护剂、抑酸剂、增强胃动力药物等对症处理多能缓解,且随着放射剂量的逐渐衰减,不良反应也逐渐减轻。王娟等^[4]应用¹²⁵I粒子植入治疗不能手术切除的Ⅳ期胃癌患者9例,术后4例出现急性上消化道放疗反应,即轻度恶心,但无腹痛、呕吐、肠梗阻等症状。毛文源等用¹²⁵I粒子植入治疗Ⅱ~Ⅳ胃癌12例,患者术后1周免疫功能均有不同程度降低,1例患者出现残胃排空延迟。

3 肝胆管癌粒子植入后的常见并发症

肝癌是原发于肝细胞或肝内胆管的恶性肿瘤,肝

移植是最好的治疗方法,有报道3年生存率可达70%^[5]。但因早期症状无特异性,多数患者发现时多已是中晚期,失去移植机会。肝脏也是胃癌、肠癌等多种恶性肿瘤的好发转移部位。放射性粒子植入作为综合治疗的一种手段已在原发性及转移性肝癌的治疗中得到应用,并取得了较好的疗效。粒子植入的常见并发症有白细胞下降、免疫功能降低、感染、放射性肝损伤、肝脏及胆道出血、粒子脱落、栓塞等。粒子植入会引起一过性转氨酶升高,考虑为粒子照射或手术直接损伤周围正常肝细胞所致,未见远期并发症的报道。肺栓塞是术后严重的并发症,早期栓塞可能是植入针直接刺入大血管,使粒子随血流进入肺内所致,因此手术操作过程中植入每一根针后都要确认是否刺入血管内,如针刺入血管则应改变针的方向及进针深度,以避免此种情况的发生。晚期肺栓塞则可能由于持续照射损伤了周围血管粒子脱入血管内所致。此外肝衰竭亦是粒子植入后少见并发症。Zhang等^[6]报道¹²⁵I粒子植入治疗肝移植后复发及转移的肝细胞癌患者10例,其中1例死于肝衰竭。李勇等^[7]用¹²⁵I粒子治疗肝癌患者15例,术后并发症的发生率为27%(4/15),其中胃肠出血1例,粒子移位1例,放射性损伤2例。刘健等^[8]在CT导向下¹²⁵I粒子植入治疗肝门区肝癌及转移淋巴结32例,术后1例白细胞轻度下降,1例出现气胸,肺压缩在30%以下,7例粒子在肝脏内游走,3例粒子迁徙至肺内。

胆管癌近年来发病率呈上升趋势,其主要临床表现为进行性加重的梗阻性黄疸,如未加治疗生存期极短。近年来腔内放射治疗不能手术切除的肝门部胆管癌已成为一种较有效而不良反应小的治疗手段,明显改善患者的生活质量。胆管癌粒子植入后的常见并发症有恶心、呕吐、食欲降低等消化道症状,同时出血、胆瘘、胰瘘、周围正常脏器的放射性损伤、粒子脱落、粒子游走等也是常见并发症,但临床相关报道较少。刘素丽等^[9]用¹²⁵I粒子术中瘤体内植入和内镜下植入治疗胆总管癌各1例,术后均发生不同程度的胃放射性损伤,出现腹痛、恶心、呕吐、不能进食等消化道症状。

4 胰腺癌粒子植入后的常见并发症

胰腺癌是一种病情凶险、治愈率低、预后极差的恶性肿瘤。手术切除是治疗胰腺癌的首选治疗手段,但患者就诊时近80%病例是局灶性进展,不可切除和(或)伴发转移常使治疗处于困境。因此大多数患者需要姑息性治疗^[10-11],而放射性¹²⁵I粒子肿瘤内植入治疗不能切除的晚期胰腺癌可作为一种较有效的姑息治疗方法^[12-13],在缓解疼痛、减轻黄疸、改善生

活质量、延长生存时间等方面取得了良好疗效。胰腺癌粒子植入最常见并发症是胰瘘,可导致化学性腹膜炎、腹腔脓肿。胰腺组织可因局部照射而功能下降,出现高血糖等内、外分泌功能不全的表现。因胰腺位置较深,粒子植入过程中可损伤胆管发生胆瘘,也可损伤淋巴管发生乳糜瘘。粒子对周围肝脏及胃、十二指肠的放射性损伤可引起肝功能异常、腹胀、恶心、呕吐、食欲差甚至胃瘫等消化道症状,如造成胃十二指肠应激性溃疡,则可出现消化道出血。此外粒子脱落、移位也是常见并发症,粒子浮出进入周围较大血管,随血液流动进入肺部,引起肺栓塞,这是粒子植入后较严重的并发症,直接威胁患者生命。Peretz 等用¹²⁵I 粒子植入治疗不能切除胰腺癌 98 例,死亡 1 例,胆道瘘 4 例,腹腔囊肿 4 例,胃肠道出血 3 例,胃和小肠梗阻 6 例,脓血症 5 例,深静脉血栓 4 例。盖宝东等^[14]在彩色多普勒引导下¹²⁵I 放射性粒子永久植入加胆肠 Roux-en-Y 吻合手术治疗不能手术切除的胰腺癌 10 例,7 例出现较大量腹腔积液,5 例患者出现腹胀、恶心、呕吐、食欲减退等胃肠道症状,1 例患者出现胃瘫,1 例患者术后 1 颗粒子迁徙至肝脏。

5 大肠癌粒子植入后的常见并发症

大肠癌是世界多发肿瘤,应对其采取综合的治疗方法,放射性粒子植入在原发及复发癌的治疗中都显示了独特优势。放射性粒子植入治疗大肠癌的主要并发症有:白细胞的一过性下降;部分患者可发生免疫功能低下;术中粒子植入早期肠壁水肿可发生不完全性肠梗阻,远期可因肠壁的持续放射性炎症,与周围组织黏连,发生黏连性肠梗阻;可因持续不断的射线影响局部组织的生长而导致腹部、会阴切口的延迟愈合或不愈合,亦影响肠道吻合口的愈合发生肠瘘或吻合口狭窄等。粒子植入对周围正常组织如肠道、膀胱等的持续照射可引起肠道膀胱黏膜的损伤、溃疡形成、消化道出血、穿孔等。可尝试术中应用大网膜及周围组织包裹肿瘤及粒子,可预防瘘的发生,即使发生肠瘘也因大网膜或周围组织的包裹使肠内容物局限,避免发生弥漫性腹膜炎,同时此方法也可减轻粒子对周围正常肠管及组织的放射性损伤。术后复发癌单纯粒子植入可能并发盆腔脓肿、肠瘘、疼痛等。粒子植入后还可出现食欲下降、恶心、呕吐、腹泻、便秘等消化系统症状。粒子脱落和移位也是较常见的并发症。脱落粒子可随排泄物排出,因此患者排泄物倒入下水道前要测量放射性,如有粒子存在应滤出粒子妥善保存及处理,并复查病灶粒子脱落情况,必要时再次植入粒子或补充外放疗。颜登国等^[15]用¹²⁵I

粒子植入治疗 121 例原发及复发性结直肠癌患者,术后 17 例出现腹部并发症,吻合口瘘 7 例,切口延迟愈合 4 例,吻合口狭窄、便血、切口裂开、局部感染、机械性肠梗阻和胰瘘各 1 例。Grimard 等^[16]对 32 例实施局部切除后的直肠癌患者行近距离放疗,其中 4 例发生 2~3 级直肠放射性损伤,1 例发生尿失禁。李勇等^[7]对 23 例结直肠癌患者采用¹²⁵I 粒子植入术,术后并发症的发生率为 39%,其中肠穿孔 3 例,肠出血 1 例,肠梗阻 2 例,感染 1 例,放射性损伤 2 例。

6 结语

粒子植入本质上是一种精确放疗,只要能做到严格选择适应证,优化选择术前术中计划,精确定位肿瘤靶区、设计剂量分布、实施计划方案,竭力加强术后质量评估,就有可能最大限度地提高治疗效果及预防并发症的发生。

参 考 文 献

- [1] Bergquist H, Wenger U, Johnsson E, et al. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Dis Esophagus*, 2005, 18(3):131-139.
- [2] Steyerberg EW, Homs MY, Stokvis A, et al. Stent placement or brachytherapy for palliation of dysphagia from esophageal cancer: a prognostic model to guide treatment selection. *Gastrointest Endosc*, 2005, 62(3):333-340.
- [3] Hama Y, Uematsu M, Shioda A, et al. Severe complications after hypofractionated high dose rate intracavitary brachytherapy following external beam irradiation for oesophageal carcinoma. *Br J Radiol*, 2002, 75(891):238-242.
- [4] 王娟,隋爱霞,贾漪涛,等. 单纯放射性¹²⁵I 粒子植入治疗不能切除的Ⅳ期胃癌 9 例报告. *中国实用外科杂志*, 2006, 26(7):530-532.
- [5] Marin HL, Furth EE, Olthoff K, et al. Histopathologic outcome of neoadjuvant image-guided therapy of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis*, 2009, 18(2):169-176.
- [6] Zhang FJ, Li CX, Zhang L, et al. Short-to mid-term evaluation of CT-guided ¹²⁵I brachytherapy on intra-hepatic recurrent tumors and/or extra-hepatic metastases after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(7):585-590.
- [7] 李勇,冯贤松. ¹²⁵I 粒子术中植入治疗腹腔恶性肿瘤. *胸部外科*, 2005, 18(2):96-97.
- [8] 刘健,张福君,吴沛宏,等. CT 导向下¹²⁵I 粒子植入治疗肝门区肝癌. *介入放射学杂志*, 2005, 14(6):606-609.
- [9] 刘素丽,邢国璋,张月寒. 胆管癌¹²⁵I 粒子内照射致胃损伤 2 例. *临床医学*, 2008, 28(1):123.
- [10] Saif MW. Pancreatic cancer: highlights from the 42nd annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2006. *JOP*, 2006, 7(4):337-348.
- [11] Saif MW. Controversies in the adjuvant treatment of pancreatic ade-

- nocarcinoma. JOP, 2007, 8(5):545-552.
- [12] Ducreux M, Boige V, Malka D. Treatment of advanced pancreatic cancer. Semin Oncol, 2007, 34(2 Suppl 1):S25-30.
- [13] Wilkowski R, Thoma M, Bruns C, et al. Chemoradiotherapy with gemcitabine and continuous 5-FU in patients with primary inoperable pancreatic cancer. JOP, 2006, 7(4):349-360.
- [14] 盖宝东, 金仲田, 舒振波, 等. ^{125}I 放射性粒子治疗胰腺癌术后并发症分析. 中华普通外科杂志, 2007, 22(11):873-874
- [15] 颜登国, 张汝一, 姬清华, 等. 结直肠癌患者放射性粒子 ^{125}I 植入后近期不良反应观察. 实用肿瘤杂志, 2006, 21(2):140-142.
- [16] Grimard L, Stern H, Spaans JN. Brachytherapy and local excision for sphincter preservation in T1 and T2 rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 74(3):803-809.

(收稿日期:2009-09-11 修回日期:2009-11-15)

· 综述 ·

肝胆管囊腺瘤诊治要点

曲兆伟综述 陈大志审校

【摘要】 肝胆管囊腺瘤无特异性临床表现和实验室检查,检测肿瘤标志物的意义还需进一步研究。影像学检查可发现囊性病变。重视影像学表现有助于提高术前诊断率。病理研究表明,其具有恶变倾向,病灶未完全切除者复发率高。因此,手术切除是最根本的治疗方法。

【关键词】 囊腺瘤;胆管;胆管肿瘤;诊断;治疗

Diagnosis and treatment of hepatobiliary cystadenoma QU Zhao-wei. Department of Hepatobiliary and Pancreaticosplenic Surgery, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China

【Abstract】 Clinical manifestations and laboratory examinations of hepatobiliary cystadenoma are non-specific, and value of tumor markers for clinical application needs to be further studied. Imaging examination plays an important role in recognizing and characterizing the disease. It is the major preoperative diagnostic method. Because of its malignant potential and high recurrence after partial excision, total excision of the cyst with a wide margin of normal liver tissue is the best treatment.

【Key words】 Cystadenoma; Bile ducts; Bile duct neoplasms; Diagnosis; Therapy

肝胆管囊腺瘤在肝脏胆管源性囊性肿瘤中所占比例不超过 5%,临床较为罕见,其与肝脏的某些其他囊性疾病相似^[1]。临床上对其认识不足,经常会导致误诊和采取不适当的治疗方法。有因术前误诊对囊腺瘤进行开窗引流,导致肿瘤复发、恶变,失去手术机会的病例报道^[2],也有因误诊导致再次手术的报道^[3]。

1 流行病学表现

肝胆管囊腺瘤发病率低,国内外文献报道较少,除 Devaney 等报道一组 52 例外,其余多为个例报道。近年来,随着影像学检查技术的发展和广泛应用,关于该病的报道逐渐增多。该病多见于女性,超过 80% 的患者年龄 > 30 岁,偶可发生于儿童。至 2005

年为止,文献报道的男性病例少于 10 例^[4]。

目前关于该肿瘤的起源和组织发生尚不清楚,综合文献有几种可能。有文献认为起源是先天性的,来源于胚胎期发育异常所形成的肝内迷走性胆管,胚胎时期原始前肠在肝内退化后残余异常增生而形成^[5],或者来源于异位卵巢组织;亦有文献报道称其与后天性病因有关,如对某些肝脏灶性损伤的反应,或胆管炎性增生及液体滞留囊性扩张所致,而且女性多发提示其可能与激素影响相关^[6]。

2 临床表现与实验室检查

该病无特异性临床表现,早期肿瘤较小,且生长缓慢,大多数患者可长期无症状。当瘤体逐渐增大,患者可能有腹痛、腹胀、触及腹部肿物等不适,当肿物压迫肝门或肝外胆道时可引起梗阻性黄疸^[7],压迫腔静脉时可出现腹腔积液。无症状的病变可在体检或其他相关疾病的影像学检查中偶然发现^[8]。