

现代 肿瘤术中放射治疗学

主编 翁道闻 陈国雄 王连元

人民军医出版社

现代肿瘤术中放射治疗学

XIANDAI ZHONGLIU
SHUZHONG FANGSHE ZHILIAOXUE

主编 曾逊闻 陈国雄 王连元

编者 (以姓氏笔画为序)

马德美 王连元 王所亭

毛永杰 史玉泉 刘明远

陈国雄 周桂霞 张中柱

张志军 贺伯林 赵路军

常庆森 崔书祥 曾逊闻

绘图 田文珊 白杰 邝彭



A0282704

人民军医出版社

(京)新登字 128 号

图书在版编目(CIP)数据

现代肿瘤术中放射治疗学/曾逊闻主编. —北京:人民
军医出版社, 1996. 4

ISBN 7-80020-607-6

I. 现… II. 曾… III. 肿瘤-放射治疗学 IV. R730.55

中国版本图书馆 CIP 数据核字(95)第 12558 号

人民军医出版社出版

(北京复兴路 22 号甲 3 号)

(邮政编码:100842 电话:8222916)

人民军医出版社激光照排中心排版

北京丰华印刷厂印刷

新华书店总店北京发行所发行

*

开本:787×1092mm 1/16 • 印张:19.25 • 字数:468 千字

1996 年 4 月第 1 版 1996 年 4 月(北京)第 1 次印刷

印数:1~5000 定价:40.00 元

ISBN 7-80020-607-6/R • 543

〔科技新书目:372—171⑤〕

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

ISBN 7-80020-607-6



9 787800 206078 >

内 容 提 要

本书对恶性肿瘤手术中放射治疗的有关基础知识和应用技术进行了系统介绍。分 9 篇 30 章,包括总论,术中放疗放射物理学基础,临床放射生物学,头部、胸部、腹部、泌尿生殖系统、妇科、软组织及骨等各部位恶性肿瘤的术中放疗技术。本书内容新颖、实用,是放射治疗科、外科等从事术中放疗工作各类人员的良好参考书,也可供医学院校师生、有关专业的临床医生和医疗技术人员参考学习。

责任编辑 陈旭光
姚磊

前 言

现代肿瘤术中放疗技术于 60 年代在日本兴起,70 年代在美国得到发展,80 年代扩展至欧洲、亚洲。近 10 年来,先后召开了 5 届国际术中放疗学术会议,进一步推动了此项技术的发展。术中放疗现已广泛在头、颈、胸、腹部以至全身各部位应用,病种增多,适应证扩大,结合术中放疗的多种形式的肿瘤综合治疗正在蓬勃发展。由于国内外学者共同努力积累了很多新鲜经验,《现代肿瘤术中放射治疗学》一书的出版,适应了形势发展的需要。

术中放疗作为肿瘤放射治疗学的一个分支,占有一定的重要学术位置。我们希望通过本书的出版,促进肿瘤放射治疗科、肿瘤外科和从事肿瘤专业人员共同磋商,努力实践,加强总结交流,以推动这一跨学科技术进一步发展。然而,由于我们水平有限,书中有不少不足之处,希望得到读者的批评和建议。

本书的出版得到解放军总医院、无锡市第四人民医院院领导、富尔康国际有限公司、瓦里安公司、GE 公司、北京医疗器械研究所的资助,解放军总医院绘图室协助完成全书绘图,何昌秀、吴殿九等同志协助打字、整理工作,使本书得以顺利出版,在此一并致谢。

编 者

1995 年 1 月

目 录

第一篇 总 论

第一章 术中放疗的历史、现状和未来 (1)	第一节 术中放疗的麻醉特点 (22)
第一节 术中放疗的历史..... (1)	第二节 术前估计和准备 (22)
第二节 现代的术中放疗..... (2)	第三节 麻醉选择 (25)
第三节 术中放疗的未来..... (7)	第四节 病人后送问题 (29)
第二章 术中放疗的一般原则 (8)	第五节 术中放疗的监测 (30)
第一节 一般情况..... (8)	第四章 术中放疗手术室 (31)
第二节 术中照射剂量..... (10)	第一节 术中放疗手术室的建筑
第三节 实施条件..... (13)	与设备..... (31)
第四节 临床应用..... (16)	第二节 手术前后配合工作..... (33)
第五节 并发症及其预防..... (18)	第五章 术中放疗的投照技术和规章制度 ... (38)
第三章 术中放疗的麻醉管理和监测 (22)	

第二篇 术中放疗放射物理学基础

第六章 术中放疗常用放射治疗机 (41)	第八节 电子束中的 X 射线污染与射线泄漏 (73)
第一节 X 线治疗机..... (41)	第九节 X 射线准直器的设置 (74)
第二节 钴-60 γ 射线治疗机..... (43)	第十节 处方剂量的给定 (75)
第三节 医用电子加速器..... (44)	第十一节 体腔内剂量学 (76)
第四节 医用加速器电子束的临床特点 (49)	第十章 术中放疗中有关的辐射防护 (78)
第七章 IORT 中所涉及的辐射剂量学和测量 手段 (50)	第一节 工作人员的剂量限值..... (78)
第一节 辐射量和单位..... (50)	第二节 放射治疗机的防护要求..... (79)
第二节 几种常用测量手段..... (51)	第三节 防护设施..... (80)
第八章 IORT 专用限光筒系统 (55)	第四节 患者的防护..... (80)
第一节 限光筒系统的基本结构..... (55)	第十一章 术中放疗的质量保证和质量控制 (82)
第二节 常见限光筒系统..... (56)	第一节 术中放疗中 QA 和 QC 的主要检 查内容..... (82)
第九章 术中放疗临床剂量学 (60)	第二节 术中放疗的有关规范..... (82)
第一节 电子束能量..... (60)	第三节 术中放疗人机系统的 QA..... (83)
第二节 治疗剂量..... (61)	第十二章 术中放疗放射物理的研究 和发展 (85)
第三节 中心轴深度剂量..... (63)	第一节 术中放疗的计算机治疗 计划设计..... (85)
第四节 表面剂量..... (67)	第二节 一种新的术中放疗定位系统——带
第五节 线束剖面剂量分布..... (68)	
第六节 等剂量曲线..... (69)	
第七节 半影..... (73)	

CT 的模拟定位机	(85)
第三节 斜角限光筒剂量学参数的优化	(86)
第四节 光栏和端管可变换的术中放疗限束器的剂量学特性	(89)

第五节 特殊应用条件对剂量分布的影响	(90)
第六节 术中放疗的组织等效补偿	(92)
第七节 术中放疗手术室和手术床	(93)

第三篇 术中放疗的临床放射生物学

第十三章 单次大剂量照射的放射生物学效应	(96)
第十四章 放射增敏剂的应用	(99)
第十五章 放射损伤与防护	(103)
第十六章 术中放疗的正常组织耐受量和并发症	(107)
第一节 脑组织及神经系统	(107)

第二节 心血管系统	(108)
第三节 呼吸系统	(110)
第四节 消化系统	(111)
第五节 肝、胆、胰系统	(112)
第六节 泌尿系统	(114)
第七节 骨组织	(115)
第八节 软组织	(116)

第四篇 脑与头颈部肿瘤的术中放疗

第十七章 脑肿瘤	(119)
第一节 概述	(119)
第二节 脑的解剖结构	(120)
第三节 脑肿瘤的病理类型及放射敏感性	(125)
第四节 脑瘤的症状与诊断	(127)
第五节 脑肿瘤治疗概况	(128)
第六节 正常脑组织的放射耐受性(量)	(129)
第七节 脑肿瘤的放疗概况	(129)
第八节 脑肿瘤术中放疗方法及适应症	(131)
第九节 转移性脑肿瘤的术中放疗	(135)
第十八章 头颈部肿瘤	(137)
第一节 概况	(137)

第二节 头颈部解剖特点	(138)
第三节 头颈部肿瘤及病理类型	(138)
第四节 头颈部肿瘤临床症状与诊断	(139)
第五节 头颈部肿瘤治疗概况	(140)
第六节 头颈部正常组织和器官放射耐受性(量)	(142)
第七节 头颈部肿瘤术中放疗	(142)
第八节 术中放疗的病例选择与整体治疗方案	(144)
第九节 术中放疗的能量和剂量的选择	(146)
第十节 术中放疗的并发症	(147)
第十一节 术中放疗的效果与展望	(147)

第五篇 胸部肿瘤的术中放疗

第十九章 食管癌	(149)
第一节 食管癌流行病学	(149)
第二节 食管的解剖	(149)
第三节 食管癌病理学	(151)
第四节 放射治疗的原则	(153)
第五节 食管癌的术中放疗	(155)
第二十章 肺癌	(157)
第一节 病因学	(157)
第二节 预防	(159)
第三节 病理分型	(160)

第四节 蔓延、转移和播散	(161)
第五节 临床表现	(163)
第六节 临床分期	(164)
第七节 诊断	(165)
第八节 治疗概要	(169)
第九节 术中放疗	(172)
第二十一章 纵隔肿瘤	(176)
第一节 解剖和分区	(176)
第二节 纵隔肿瘤的分类	(177)
第三节 症状和体征	(177)

第四节 胸腺瘤..... (178)	第五节 其他纵隔肿瘤的术中放疗..... (180)
--------------------	----------------------------

第六篇 腹部肿瘤的术中放疗

第二十二章 胃癌 (182)	第二十三章 胰腺癌 (203)
第一节 致癌因素..... (183)	第一节 解剖..... (203)
第二节 解剖与病理..... (184)	第二节 分期..... (204)
第三节 胃癌的分期..... (186)	第三节 诊断..... (204)
第四节 临床表现..... (189)	第四节 手术治疗..... (206)
第五节 诊断..... (190)	第五节 体外放疗..... (207)
第六节 治疗原则..... (192)	第六节 术中放疗..... (208)
第七节 手术治疗..... (193)	第二十四章 直肠癌 (214)
第八节 药物治疗..... (194)	第一节 病理与分期..... (214)
第九节 体外放疗..... (195)	第二节 临床表现与检查..... (217)
第十节 术中放疗..... (196)	第三节 治疗..... (219)

第七篇 泌尿生殖系统肿瘤的术中放疗

第二十五章 膀胱癌 (225)	第一节 发病率..... (232)
第一节 解剖及淋巴引流..... (225)	第二节 病因..... (232)
第二节 局部浸润和转移途径..... (226)	第三节 解剖、淋巴引流、转移..... (232)
第三节 病因..... (226)	第四节 病理分型..... (234)
第四节 病理..... (226)	第五节 临床症状..... (234)
第五节 分期..... (227)	第六节 分期..... (234)
第六节 症状..... (228)	第七节 发展过程..... (235)
第七节 诊断..... (228)	第八节 诊断..... (236)
第八节 术中放疗..... (229)	第九节 治疗概述..... (236)
第二十六章 前列腺癌 (232)	第十节 术中放疗..... (238)

第八篇 妇科恶性肿瘤的术中放疗

第二十七章 宫颈癌 (242)	第二节 临床应用结果..... (256)
第二十八章 卵巢癌 (255)	第三节 须探讨的几个问题..... (257)
第一节 术中放疗方法..... (255)	

第九篇 软组织肿瘤和骨肿瘤的术中放疗

第二十九章 软组织肿瘤 (260)	第十节 术中放疗..... (279)
第一节 发病情况..... (260)	第三十章 骨肿瘤 (282)
第二节 病理学分类..... (261)	第一节 骨的解剖组织及生理学..... (282)
第三节 致病因素..... (264)	第二节 发病情况..... (283)
第四节 生长和发展..... (266)	第三节 分类及其特征..... (285)
第五节 生物学行为..... (267)	第四节 病因..... (289)
第六节 分期..... (268)	第五节 诊断..... (290)
第七节 临床表现..... (270)	第六节 治疗概要..... (294)
第八节 诊断..... (274)	第七节 骨恶性肿瘤..... (294)
第九节 治疗..... (277)	第八节 术中放疗..... (297)

第一篇 总 论

术中放疗(Intraoperative Radiation Therapy, IORT)已有 80 多年历史。自本世纪 60 年代,由于超高压装置的使用,辅助工具的改进和临床经验积累和探索,发展很快。术中放疗起始于胃肠,现已广泛应用于头、颈、胸、腹,以至全身,适应证扩大,病种增多,呈蓬勃发展的趋势。结合术中放疗多种形式的综合治疗正在兴起,很多学者正进行深入研究。特别是近 10 多年来 5 届国际术中放疗学术会议(第一届 Toledo/U. S. A, 1986 年;第二届 Innsbruck/Austria, 1988 年;第三届 Kyoto/Japan, 1990 年;第四届 Munich/Germany, 1992 年;第五届 Lyon-France, 1994 年)标志着术中放疗的深入开展。第 4、5 届会议指出术中放疗是多种学科协作成功的模式。本篇就术中放疗历史现状和未来、一般原则、各科特点、相互协作配合、规章制度作了概括性介绍。

第一章 术中放疗的历史、现状和未来

第一节 术中放疗的历史

术中放疗已有 80 多年历史。1907 年 Beck 首先开展晚期胃癌的术中放疗,报道了 7 例不能手术切除的胃癌和 1 例肠癌术中放疗的经验。使用的方法是将肿瘤牵拉至腹部切口处进行直接照射,并提出射线不能达到深部组织,则深部组织必须靠近射线。1915 年 Werner 用移动球管的 X 线机直接照射胃和大肠癌,其方法基本上与 Beck 相同。

从广义上讲,在手术的时候完成放疗,这种技术属于术中放疗。当时情况仅仅是利用可能得到的低能软射线照射深部肿瘤。

1930 年重新提倡用接触治疗机 50~100kV,其剂量分布近似镭疗,这种技术安全方便,且价格便宜。但由于射线穿透力不够,限制了广泛使用。

1937 年 Eloesser 在斯坦福(Stanford)大学报告用 200kV X 线机进行 6 例晚期胃、肠癌的术中放疗,正常组织用铅保护,照射 4500cGy,无急性放射性合并症。

1940 年美国 Pack 和 Livingston, 1941 年德国 Goin 和 Hoffman 先后报告膀胱癌术中放疗。他们切开膀胱用电烧灼膀胱壁上肿瘤使之回缩到基底部,然后进行术中照射治疗肿瘤,而对正常组织无影响。

1947 年 Fairchild 和 Shorter 用 250kV 机器直接照射未切除胃癌剂量 500~1300cGy,然后进行术后外照射,32 例患者治疗后无任何合并症。

1959 年 Barth 和 Meme 等介绍他们的经验,用 150kV X 线机进行术中放疗头颈颅内肿瘤、食管癌、肺癌和纵隔肿瘤,取得了明显进展。他们提倡术前放疗加术中放疗的综合治疗。因为是姑息性治疗,未进行长期随诊,所以得不出结论。

1972 年,吴桓兴、曾述闻、王连元用 50kV 接触治疗机开展 IORT 治疗胃癌、肺癌、纵隔恶性纤维瘤、肾癌,因能量低,穿透力差,不能大面积照射而限制应用。

总之由于以前机器能量低,穿透力差,照射野小,治疗效果没有获得提高。

第二节 现代的术中放疗

1964 年阿部光幸和他的同事,用超高压治疗机器先用钴-60 随后于 1973 年使用 20MeV Betatron 所发生的电子束开展术中放疗。超高压治疗机的应用,使身体任何部位的恶性肿瘤均可获得足够的剂量,从而使治疗效果得以提高。假如肿瘤附近有敏感组织或器官,外照射不可能给予肿瘤致死量。另一方面,外科根治手术后,仍有肉眼看不见的残存和亚临床病灶。为了克服放疗外照射和手术的局限性,因此开展术中放疗。此种方法应用时,重要敏感性组织和器官可以移于照射野外,在直视下一次大剂量精确地直接照射外科无法切除的残存病变,从而达到根治。术中放疗是外科和放射自然相结合的结果。从这种观点出发,阿部光幸认为术中放疗是一种治疗模式,即外科手术切除原发病灶,残余病变则用放疗杀死。他们已治疗各种恶性肿瘤,而且认为用电子线进行 IORT 是最佳的射线。利用其能量可调性及在一定深度后剂量迅速下降的物理学特点,使肿瘤下面的正常组织免受过多的照射,从而保护了正常组织。他们已经示教某些手术未能完全切除不能达到根治,而加用术中放疗,照射残余病灶获得治愈。因为 IORT 获得良好的结果,所以在日本迅速开展起来,至 90 年研究机构增至 61 单位,治疗 3500 例患者。

在美国 1975 年 Henschke 和 Goldson 在 Howard 大学领先采用 IORT,并使外科手术和放疗一体化。他们设计一个专为 IORT 手术放疗室,配置一台瓦里安 Varian 18MeV 直线加速器,专为 IORT 之用。在放射治疗室做手术,使 IORT 很容易完成,避免了输送病人的繁琐且可以减少感染危险。于 1976 年 11 月 26 日完成首例 IORT。

基于日本京都大学和美国哈佛大学的经验,1978 年美国麻省医院(Massachusetts General Hospital)成立了第二个研究中心;1979 年美国国立癌症研究所(National Cancer Institute),1981 年梅欧医院(Mayo Clinic)和放射治疗中心(The Joint Center for Radiation Therapy)随后相继开展了 IORT;1982 年新英格兰基督教医院(New England Deacones Hospital),1983 年美国俄亥俄州的医科大学(Medical College of Ohio)亦相继开展了 IORT。

至 1990 年开展 IORT 的研究机构共约 23 个,治疗 1200 多患者。

由于日本美国两国学者的努力,IORT 取得良好的开端,1983 年后欧洲亦进行了 IORT。首先德国 Sabitzer 等进行胰腺癌的 IORT;法国 Gerard 进行了胃、胰腺、肠癌的 IORT。1984 年奥地利 Frommhold 在因斯布鲁克(Innsbruck)进行胰腺癌的 IORT。同年西班牙 Calvo 在那瓦尔(Navarre)开展腹部肿瘤的 IORT。

中国于 1979 年在北京医院和解放军总医院开展了胃癌、胆管癌的 IORT;中日友好医院于 1987 年开展胰腺癌、脑瘤的 IORT。至 1994 年我国开展 IORT 的研究机构约 15 个,治疗患者约 500 多例。

(一)术中放疗在日本

阿部光幸对194例胃癌随机分组,用IORT和不用IORT两组进行比较研究作了示范。用不用IORT随患者入院的当天是单数还是复数来决定的。术中放疗组在胃切除后照射未切除部分和围绕腹腔中线淋巴结和外科手术者不易估计到的脾动脉、肝动脉转移的淋巴结,胃后壁与胰腺粘连的部分,应包括在术中照射野内。根据残存肿瘤体积,单次量在2000~4000cGy。随诊5年单手术组Ⅰ期93.0%,Ⅱ期54.5%,Ⅲ期36.8%,Ⅳ期0%;IORT组Ⅰ期88.1%,Ⅱ期77%,Ⅲ期44.6%,Ⅳ期19.5%。除Ⅰ期外,IORTⅡ、Ⅲ、Ⅳ期均优于单手术组。

东京国际癌症中心,Mastsumoto报告116例膀胱癌IORT结果。他们打开膀胱后暴露了肿瘤,用4~6MeV照射,剂量2500~3000cGy,照射野超过肿瘤边缘1.5cm,随后外照射全膀胱3000~4000cGy,以阻止其复发。5年生存率Ⅰ期96.3%,Ⅱ期61.6%,Ⅲ期和Ⅳ期7.4%。每个患者保留了膀胱功能,5年内复发率仅为19.3%,低于其他的治疗方法(如经尿道切除,单手术和普通X线照射)。术中放疗的优点是控制了肿瘤而功能损失轻。由于以上两种肿瘤获得明显的效果,促进了对各种部位恶性肿瘤IORT的开展。

日本Kochi医科大学Ogata开展消化系统恶性肿瘤的IORT,从食管、胃、胰腺、胆管、结肠、直肠,共治疗272例。其中食管癌23例,用15MeV 2000~3000cGy照射中纵隔、肺门和上纵隔,根治术加IORT,3年生存率达100%,5年生存率25%。胃癌5年生存率为75%,胆管癌为33%,结肠癌为100%,直肠癌为87%。

日本京都大学高桥正治等报告术中放疗治疗局部晚期前列腺癌18例,分为2组,一组为单纯IORT;另一组IORT+外照射。治疗体腔筒从切开的会阴部插入,使其与病灶紧密接触。用电子线10~14MeV照射,剂量2000~3500cGy,外照射5000cGy。 A_2-D_2 期5年存活率为80%,膀胱输尿管和直肠无严重的合并症。

日本东京Metropolitan Komagome医院报告123例恶性胶质瘤的IORT。他们将患者分成3组,第1组,手术全切+IORT(8MeV 1000~2500cGy)+外照射3500~8000cGy共20例;第2组,手术次全切除加IORT+外照射(6450cGy)共19例;第3组,手术局部切除+活检+外照射(6000cGy)共52例。第1、2、3组中位生存和2年生存率,分别为29.9月,61.3%;10.6月,47.4%;6.7月,10.7%。作者认为手术根治切除加IORT为最佳治疗方案。

京都大学高桥正治等术中放疗51例软组织肉瘤,分为两组,第1组,单独IORT,照射剂量2000~4500cGy;第2组,IORT2000~2500cGy合并外照射5000cGy。其中38例进入病例分析,全体患者,5年和10年生存率均为44%。IORT合并外照射优于单独IORT,前者为67%,后者为37%。手术根治切除5年生存率达65%,非根治性切除,仅为8%。局部控制率前者为82%,后者为18%,作者认为手术能否根治,肿瘤能否完全切除是影响预后的重要因素。

(二)术中放疗在美国

在美国首先由哈佛大学医院Goldson等开展术中放疗,开始时应用IORT治疗和预防宫颈癌、主动脉旁淋巴结转移22例,患者IORT后存活1~52个月中位数为12个月。随后应用IORT治疗腹部肿瘤和颅内恶性肿瘤,1978年至1981年治疗19例晚期胰腺癌,一次1500~3000cGy。因为在初期选择患者不严格,19例中10例已有肝转移,中位数仅5.5个月。经过实验室研究,单次量1500~3000cGy,杀灭所有癌细胞是不可能的,因此他们提出IORT应合并术后外照射以求得彻底根治是非常重要的。

美国第2个研究IORT的中心是MGH。他们认为IORT应作为外照射的追加照射,其理

由是外照射加 IORT 其作用超过单纯 IORT,一是降低边缘复发,提高局部控制,二是可以减轻组织损伤。

1978 年率先开展外照射加 IORT 的研究,对 12 例不能切除的胰腺癌进行治疗,其剂量是 1500~1800cGy。术前放疗平均剂量是 19.24cGy,术后放疗为 2643cGy,外照射总量 4567cGy。12 例中的 6 例还进行化疗,中位生存为 15 个月,而 1961 和 1971 年间在该院手术切除的胰腺癌是 10.5 个月,综合治疗优于单纯手术。

应用 IORT 于结肠直肠癌取得令人兴奋的结果,32 例患者接受外照射 4500~5000cGy,32 例患者单纯手术,32 例手术+IORT 1000~1500cGy 照射残余的肿瘤,对 16 例未切除的原发性也给与 IORT 随诊 20 个月,进行 IORT 组未见复发,其生存率比单纯外照射和单纯手术为好。

对软组织肉瘤同样获得类似的结果,外照射很难给与该肉瘤足够的放射剂量。在 MGH 腹膜后和四肢肉瘤,术前放疗 4500~5000cGy 随后 IORT 1500~2000cGy 照射瘤床,15 例中 13 例患者获得局部控制。

1978 年在美国国际癌症研究所开始术中放疗作为腹部手术切除晚期恶性肿瘤的辅助手段,对认为用一般方法不能治疗的晚期恶性肿瘤 20 例进行了治疗,包括胃、胰腺、腹膜后和盆腔的成骨肉瘤经过手术切除大的肿块,随后 IORT 2000cGy 照射,随诊 18 个月,16 例中的 11 例患者局部得到完全控制。

在梅欧临床中心开展 IORT 的方针和方法与 MGH 一样,将 IORT 视为辅助的追加照射,并在其后给以外照射。从 1981~1983 年,47 例切除后残留复发或无法根治的腹部各种不同的肉瘤进行 IORT,1000~2000cGy 加术后 4500~5000cGy 外照射。在照射野内局部失败仅有 2/47。另外他们还应用于儿童肿瘤。据 Kaufman 报告,IORT 治疗 2 例腹部恶性肿瘤,并指出,IORT 也可以在儿科肿瘤领域中开展。

在新英格兰基督教医院(N. E. D. H)300kV 的 X 线治疗机放在手术室,此种安排有以下好处:①因为安装普通 X 线机仅需要中等防护条件,放在手术区是可能的;②免除已麻醉好的患者从手术室输送至机器房;③避免对常规放疗的干扰。但与电子线相比,用普通 X 线做术中放疗的不利点,一是剂量分布不均匀,特别是对较大肿瘤更是如此;二是在肿瘤后面正常组织受量高。1982~1983 年,83 例各种腹部肿瘤作 IORT 合并外照射或无外照射,小的肿瘤术中剂量为 1250cGy,大的肿瘤为 1750cGy,外照射 4500~5040cGy。29 例未切除肿瘤,9 例切除,随诊 4~18 月,17 例(45%)患者存活,6 例无瘤存活。IORT 加外照射局部失败 27 例占 56%,而其中切除肿瘤的患者为 11%(1/9),未切除的则为 78%(14/18)。Rich 等着重指出,用普通 X 线机作 IORT 特别是合并手术切除和外照射治疗肿瘤是有效的。

1983 年 Dobelbower 等在俄亥俄州的医科大学开展了术中放疗,他们认为 IORT 用在常规放疗后复发的患者特别有效,因为 IORT 不影响以前放疗过的正常组织。

1984 年美国放射治疗肿瘤组开始进行 IORT 的规划,其目的是组成多个研究组指导临床Ⅱ期向Ⅲ期过渡,发展和试验新的治疗方法,并保证研究工作的高质量。

开始有 6 个Ⅱ期方案,包括胰腺、直肠、胆管、胃、宫颈和腹膜后肉瘤。1985~1986 年被 NCI 审定。1986 年春季开始,6 个研究计划在 1988 年和 1989 年分别完成。积累 290 病例,其中 150 例接受 IORT,35 个研究单位作了贡献。

6 个Ⅱ期研究试验中,晚期直肠癌已开始作前瞻性Ⅲ期研究,有 25 个研究单位参加承担。

I 期和 II 期试验治疗,产生了两个新的方案,各种腹膜后肿瘤,可以开展单次剂量合并 SR-2508 的综合治疗,在 I ~ II 期试验治疗中,除了获得毒性数据外,且得到血液和组织中浓度,其浓度与组织中血液的分布相关联。

在胃癌新的 II 期试验是综合治疗,其顺序是化疗手术 IORT,外照射和再化疗。

1991 年他们制订胰腺癌 III 期研究,将包括肝的预防照射,大面积的外照射和化疗。

数据的质量是放射治疗肿瘤组关心的重点,复查 IORT 研究资料,质量是极好的,没有不合格的,并超过放射治疗肿瘤组的标准。

外科资料质量也经过详细的复查,也符合放射治疗肿瘤组的标准。

总之,经过 4 年工作后,RTOG 的 IORT 研究已有所发展,晚期直肠癌 III 期研究以及附加的 3 个胰腺癌、胃癌及腹膜后肿瘤 SR-2508 增敏的 III 期研究均在其中。目前 25 个研究联合机构继续对 IORT 综合治疗进行研究。

(三)术中放疗在法国

1983 年首先由 Centre Francois Bacleuse 的 Roussel 开展术中放疗,至 1990 年发展到 17 个单位,共治疗 796 例患者,至 1991 年估计增加到 20 个,其中 9 个单位是放射外科联合体,手术室靠近放疗,但未在放疗室内,使用机器是 GE(CGR)公司生产的 Saturne 或 Sagittaire,55%的患者用 10~13MeV 电子线能量,剂量为 1100~2000cGy。

治疗患者一半是胃肠系统肿瘤(胃、直肠、结肠和胰腺),28%是妇科肿瘤,对一组舌根部局部扩展的肿瘤 30 例进行 IORT,取得了一定的经验。

30%患者是复发或已有转移的,其原发肿瘤,主要是宫颈、直肠和结肠。很有兴趣的是提供有效的姑息治疗后,病变局限化,使这些患者可获得长期存活的可能。这些患者中进行术中放疗,仅有 20%病人合并外照射。

70%患者是第一次治疗,45%患者切除后照射瘤床,14%患者未切除肿瘤,11%患者有淋巴结转移。手术切除原发灶方法不一样,病种主要是胃和妇科肿瘤,3%患者结合外照射,胰腺癌患者 80%未能完全切除,治疗方法是 IORT 合并外照射。IORT 患者随诊是很活跃的,对制止患者的疼痛是很迅速的。

关于合并症方面,他们观察到与 IORT 有关致死的仅有 1 例。这个患者原有心血管疾病,由于用聚光筒照射时直接压迫心血管而出现心律紊乱所致。手术后无任何感染。另一方面某些晚期合并症,有神经疾患(如坐骨神经炎、股神经炎、多发性神经炎);消化系统(出血和瘘形成);骨骼系统疾患(如骨坏死);泌尿系统疾患(如输尿管-肾盂积水)。

总之,放射外科统一体制在地区方面合作是很好的,大多数肿瘤患者,术中放疗是可行的技术能耐受,对止痛有很好效果,应该予以肯定。IORT 可以避免长期分次治疗,并能获得完全缓解,可以对局部控制加强和提高存活率,后者还有待于积累更多的病例,才能得出结果。开展 IORT 必需注意晚期损伤,改进医疗技术,提高治疗质量。

(四)术中放疗在德国

德国开展 IORT 有悠久的历史,1940 年他们一些学者用 150kV 进行头颈、颅内肿瘤、食管癌、肺癌和纵隔肿瘤的 IORT,并取得一定的经验,因为是姑息性治疗,未能获得长期随诊的结果。由于能量低穿透力低,照射野小没有获得很好的治疗结果。直至 1986 年他们吸取日本和美国的经验,在慕尼黑、埃森、海得堡、汉堡、柏林等地成立 10 个研究中心,至 1992 年他们已治疗 300 多例,包括脑、胃、软组织肉瘤、肝、胰、胆管、结肠、直肠、儿科等肿瘤。

Willich 等在慕尼黑医科大学于 1986 年~1990 年共治疗 44 例未切除胰腺癌无淋巴结转移的患者 30 例,他们将患者分为 3 组,第 1 组为 IORT2000cGy 加外照射 5000cGy,共 11 例;第 2 组为 IORT2000cGy 加外照射 3400cGy 共 11 例(其中 9 例加用 5-Fu);第 3 组为单纯 IORT 共 8 例。3 组相比,存活率无区别。第 1 组与第 2、第 3 组相比,有统计学意义,因此术后高剂量外照射应避免,所有患者止痛效果均较好。

Grab 报告慕尼黑大学医院 24 例能切除的胰腺癌进行 IORT2000cGy 照射瘤床和淋巴引流区,随诊 18 个月存活率为 43%,与过去 56 例单纯手术存活率 13%相比,显示 IORT 优于单纯手术,他们将进行随机分组研究。

Krull 1989 年在汉堡大学医院对未切除的胰腺癌先术前照射 5000cGy 和注射 5-Fu,待肿瘤回缩后进行 IORT,分两次照射每次 1200~1600cGy,间隔 7h,第 1 次 IORT 后,切口暂时缝合送入监护室,7h 后行第 2 次 IORT,两次照射后缝合伤口。伤口愈合后,再行 2 周化疗。

(五)术中放疗在西班牙

从 1984 年 9 月至 1990 年 9 月 611 例患者在西班牙 Navarra 医科大学进行了术中放疗。从技术和临床经验来看,在一体化癌症综合治疗中,术中放疗是需要的也是可行的。在现代肿瘤学中,术中放疗认为是增强局部或局限性区域内治疗的一种手段。

611 例术中放疗已完成,488 例单野照射靶区,123 例需多野照射,术中放疗剂量大多数患者是 1000~1500cGy 作为追加治疗。照射野 215 患者直径 5~6cm,275 例患者 7~8cm,201 例为 9~10cm,69 例为 12~15cm。能量 6MeV 132 例,9MeV 236 例,12MeV 192 例,15MeV 70 例,18MeV 20 例,20MeV 110 例。

术中放疗病种,包括脑 13 例(2%),头颈部 14 例(2%),肺 98 例(16%),胃 52 例(9%),胰 54 例(9%),结肠、直肠 69 例(11%),膀胱 39 例(6%),妇科 196 例(28%),肾 24 例(4%),前列腺 8 例(1%),骨肉瘤 79 例(13%),软组织肉瘤 83(13%),其他 50 例(8%)。

在欧洲统一研究 6 年经验,认为术中放疗是可行临床研究工作,必将获得结果。进行外科手术治疗肿瘤,术中放疗作为辅助治疗是可行的,第 I~II 期临床研究已进行,注意肿瘤的局部控制率和毒性反应。研究结果,证实术中放疗是可行的而且是安全的。

(六)术中放疗在中国

1972 年吴恒兴、曾述闻、王连元等用 50kV 接触治疗机率先开展 IORT,治疗肺癌和胃癌,因能量低穿透力差,不能大面积照射而限制了发展。1979 年北京医院刘明远、潘瑞芹,解放军总医院温赞铭、曾述闻、蒋彦永、陈国雄等,先后开展腹部术中放疗,使用岛津 BTR-25 电子感应加速器,治疗胃癌、胆管癌。1987 年解放军总医院黄孝迈、曾述闻、孙玉鹗等开展肺癌术中放疗,认为 I、II 期患者最适合。同年,中日友好医院鍾毓斌、潘瑞芹等开展胰腺癌术中,1988 年解放军总医院陈国雄宋少柏等开展直肠结肠癌术中照射,1989 年中日友好医院对脑部恶性胶质瘤开展 IORT。由于国内同道兴趣增加,1990 年开办了全国 IORT 学习班,到会有浙江、江西、安徽省肿瘤医院 10 个单位,观摩术中放疗。1991 年,军事医学科学院、三〇七医院、无锡市人民医院、空军总医院相继开展了 IORT。1992 年在解放军总医院召开了国际性以 IORT 为主的综合治疗会议,到会有 30 个单位,获得进一步推广。现在全国有 30 个放疗单位对 IORT 非常有兴趣,20 所医院准备进行 IORT,10 所医院已取得 IORT 经验,5 所医院发表了论文。至 1993 年,他们已治疗脑瘤,头、颈、食管、肺、胃、胰腺、胆管、结肠、直肠、腹膜后肉瘤,骨肿瘤,膀胱癌等共约 500 例。

第三节 术中放疗的未来

20年来术中放疗治疗各种肿瘤,很多研究单位已积累了重要的经验。单独 IORT 或 IORT 加外照射,已显示出一次大剂量照射,可以改进治疗比,而且局部控制较常规好。京都大学 IORT 治疗胃癌,东京国立癌症中心治疗膀胱癌,麻省医院治疗结肠癌,取得明显进步,提高了生存率。因而在西德慕尼黑召开的第四届国际术中放疗会议上指出,术中放疗是多种学科协作成功的模式。术中放疗起始于胃肠系统,现已广泛应用于头颈胸腹至全身,病种增多,适应证扩大,呈蓬勃发展趋势。1993 年国际放射肿瘤会议 Abe 教授指出,提高局部控制率,术中放疗是重要手段之一。结合术中放疗多种形式的综合治疗正在兴起,很多学者正进行深入研究,预示在不久的将来,会结出更多的丰硕成果。

术中放疗的缺点,合适的剂量必需一次照射,要选择这种独特的剂量是困难的,一次剂量消灭肿瘤是相对少,换句话说,IORT 的适应证是受限制的。从分析积累的 IORT 临床资料来看,如何增加 IORT 的作用,提高 IORT 的治疗效果,应考虑以下几个方面。

(一)放射增敏

在 IORT 时,由于直接暴露了肿瘤及其血供动脉,因此在 IORT 前,用动脉灌注增敏剂能在肿瘤浸润区获得增敏的效益。有些作者以 C_3H/He 小鼠自发乳癌皮下移植的动物模型进行实验,电子束一次照射前 20min 给予 Misonidazole 0.3mg/g 腹腔内注射,较对照组可获 1.8 倍的增敏效益。但 Misonidazole 有神经毒性,当使用临床安全的 0.1mg/g 实验剂量时仍可获 1.5 倍的增敏效益。临床试用于肺癌患者,Misonidazole 的增敏效果用于低剂量时较弱,剂量 $>2000cGy$,一次时增敏作用即加强。IORT 合并应用 Ro-07-0582 可获得 1.8 倍的增敏效果。

(二)合并加温

高温与放射二者有协同作用,实验证实,乏氧细胞对高温敏感甚或更为敏感。高温对放射抗拒的 S 期细胞作用强,高温能阻碍放射损伤的修复。俄国 Berdov 报告术中放疗和超声加热综合治疗作用,将带有 Lewis 肺癌的 60 只小鼠分成 3 组,第 1 组,单术中照射;第 2 组,单加温;第 3 组,超声加热合并术中放疗。观察结果,第三组抑制肿瘤生长降低肺部转移率为 75.3%,而第二组和第一组,分别为 45.5%和 25.4%。另一些作者观察到 IORT 后 2450MHz 微波加温 $43.5^{\circ}C$,20min 可获得 1.28 倍的增敏效益,如果同时应用低浓度的 misonidazole 则可使增敏率提高到 1.84 倍。在手术暴露肿瘤,可以用热疗选择性加温相对的更容易。

(三)合并低氧

有些作者使用被正常组织动脉内注射血管收缩剂的方法造成缺氧,取得放射防护效应。IORT 时提供了直接术中钳闭动脉以造成正常组织缺氧的机会如照射前 5min 开始钳闭小肠动脉加 IORT 约 10min,一次照射 $2000cGy$,可获得小肠粘膜接近于完全被防护的效应。

(四)合并近距离治疗

近距离治疗近年来迅速发展,组织间照射使用很广泛,对脑、头颈、肺、胸膜、腹内脏器、肢体等部位恶性肿瘤进行了治疗,特别是近年来使用于手术中,使组织间照射发展很快。另外在手术时可以置管,进行术后照射。如 IORT 后,有选择地进行插植或术中置管,来弥补术中照射的不足,也是一种新的综合治疗方法,有待于深入探索。

(曾逸闻 刘明远)

第二章 术中放疗的一般原则

近 20~30 年来,术中放疗所以再度兴起可以归纳以下 3 个原因。

一是肿瘤学的发展:各个学科愈来愈认识到肿瘤的治疗是多学科的共同任务,单独一个科室是难以担负的。由此,提出了肿瘤的综合治疗,通过有计划有效的综合方案以改善疗效。提出了功能性治疗,即要争取治愈又要尽可能保护功能,甚至美容及外形。出现了边缘学科,如导管栓塞治疗。术中放射治疗就是在医学学科、肿瘤诊断学、肿瘤治疗学等迅速发展的背景下复兴的。它需要放射肿瘤、放射物理、放射技术、外科、麻醉等多学科人员合作才能实施,此项技术就是边缘技术,是多科合作综合技术的体现。

二是放射肿瘤学的发展:放射治疗疗效在一定条件下是与剂量呈正相关的,如腹腔腺癌或脑部恶性胶质瘤,治疗剂量超过 7000~8000cGy 可能增加肿瘤杀灭能力,改善生存率降低局部复发。但提高剂量受到正常肠管、脑组织耐受性的限制,7000cGy 以上剂量往往造成肠坏死和脑放射性损伤。术中放疗的应用恰好能增加肿瘤剂量,而减少正常组织器官受量的要求。

三是放射治疗设备的进步:近 30 年来电子直线加速器、后装近距离治疗机不断更新完善,能满足术中放疗的发展。临床使用电子线术中放疗,或近距离治疗机术中放疗,使治疗剂量分布更加理想。核工业以及核医学的发展,在术中可采用短半衰期放射性同位素如碘-125 永久植入病变区域,为术中放疗又增加一个新途径。

第一节 一般情况

(一)定义

经手术切除肿瘤病灶之后,或借助手术暴露不能切除的瘤灶,对术后瘤床、残存灶、淋巴引流区,或原发瘤灶,在直视下大剂量照射,称之为术中放疗。

电子线外照射术中放疗,是直接把限光筒置入紧贴靶区,避开四周正常组织进行一次大剂量照射。因一次给予较大安全治疗量,又保护正常组织器官,从而提高治疗比改善局部控制率。

近距离照射术中放疗。放射源直接置入或插植肿瘤区域之内,或永久性植入进行照射治疗。若暂时性埋置放射性同位素如铱-192,钴-60,照射次数可在术中及术后几日分 2~4 次完成。由于近距离治疗机放射源是近距离照射,源所在的病灶受量大而近邻一些正常结构剂量很少,加之治疗计划通过计算机优化保证剂量分配合理。

在国际上,开展电子线术中放射治疗的同时,已有较多病例在术中采取近距离照射,使用近距离术中放疗。前者,加速器昂贵治疗收费高。病人从手术室搬运至加速器路途中存在消毒、安全问题。用后装治疗机开展术中照射成本较低,而最大优点是可以分成数次治疗,更符合放射生物学的原理。国内术中放疗技术有了一定的发展,应根据实力以及设备情况,正确应用电子线照射,或后装机近距离术中放疗。根据病情,病灶所在部位以及病变外形,合理去选用。在一定条件下,电子线术中放疗与近距离放射源术中照射可考虑结合使用。

(二)名称

1. 预防性术中照射:肿瘤行根治手术无肉眼残留病变,考虑为高危复发或近邻淋巴转移的病例,为降低局部复发率,杀灭亚临床灶或潜在病变对手术区域和(或)淋巴引流照射谓之预防性术中照射。如中期胃部淋巴瘤根治术后,对后腹膜术中照射;睾丸肿瘤原发瘤及腹膜后淋巴结手术后,行术中放疗腹膜后中轴大血管两旁分布的淋巴引流区;病期尚不算晚,手术已切净,肿瘤病理类型又属放射敏感,尤其肿瘤临床特点易近邻区域播散的病例可考虑预防性术中放疗。此种情况下,不必结合术后体外放疗。严格选择病例,根治术配合预防性术中放疗,既提高疗效又缩短整个疗程。

2. 治疗性术中照射:是指未能切除或手术残存肿瘤的术中放疗,如脑瘤、胰腺癌手术切除后的术中照射。根据病期、手术切除肿瘤的程度又可分为根治性照射和姑息性照射。开腹或开胸手术暴露肿瘤,对不能切除的原发灶进行照射,以达到缓解梗塞、止痛的效果属于姑息性术中放疗。治疗性术中放疗分为根治与姑息,主要从病情考虑。因为术中治疗性照射常需与体外放疗联合,而姑息性照射单纯为减症延长一些生存时间,术后往往不用再行放疗。

总之,术中放射治疗要总体设想、综合计划。

(三)特点与不足

术中照射在手术同时进行一次完成,是一种有效又大大缩短疗程的综合手段。手术中能直视肿瘤直接放置放射源于肿瘤区,既直接治疗病灶使肿瘤接受最大剂量又保护周围正常组织,改善了治疗比率。一次大剂量打击不利肿瘤细胞修复,超过细胞存活曲线“肩剂量”显示明显生物效应。此外,术中放疗具有急性反应轻不影响术后的续贯治疗。国内术中放疗胃癌200余例,手术后约30%病例有一过性血糖、血清淀粉酶升高,3~6d自行恢复正常。个别患者术后肠蠕动恢复稍慢,但无腹痛腹泻血便等不适。对血相、肝肾功能、脊髓无影响。术后康复时间无后延,按期出院不增加住院天数。有部分患者出院后需化疗或术后放疗,均能按计划如期开始。

超高压X线体外放疗能给予各部位肿瘤足够的治疗剂量,在近40余年时间改善了一些深在肿瘤的治疗预后。若瘤灶彼邻放射敏感器官组织,必然使剂量受到限制难以根治。肿瘤体积较大含乏氧细胞比例高,或遇敏感性差的癌瘤,用单纯外照射治疗只有姑息之效。不难看出,胃肠道腺癌、胰腺癌或腹部其他实体肿瘤放射治疗一直没占有显著地位。外科技术进步虽然提供扩大切除范围的条件,但中晚期病例居多的现状,只顾扩大根治切除并不一定能提高治愈率。而且当癌瘤侵及血管或固定的组织器官时,手术难以清除。至今,胰腺癌扩大根治手术,Ⅲ期胃癌开展根治性切除的尝试,在同行中仍持不同意见。事情都一分为二,要指出术中放疗也有自身的缺陷,一次或少分次高量照射,因为没有常规放疗的再次连续照射而失去肿瘤再氧合、细胞同步化的机会,降低术中照射对肿瘤的敏感性。而且术中照射范围的局限,容易发生术中照射野外复发。术中放疗的另一个缺点,对于选的剂量往往较难确定。

鉴于外科治疗及高能X线外放疗的现状,把具有特点的术中放疗与手术切除、体外放疗紧密结合,使各种治疗本身存在的缺陷得到一定程度克服,各种手段综合应用将更有利肿瘤的治疗。