

辅助放化疗损伤胃癌术后患者胰腺外分泌功能的研究

雍霞, 卢志强, 王彩莲

东南大学附属中大医院肿瘤科, 江苏 南京 210009

[摘要] 目的:评价胃癌辅助放化疗对胰腺外分泌功能的损伤。方法:42例胃癌患者行术后放化疗,放疗25次的总剂量为45 Gy,5-氟尿嘧啶为基础化疗。在放化疗治疗前、中、后分别测定脂肪酶和 α -淀粉酶的含量。结果:放化疗患者中脂肪酶和 α -淀粉酶活性下降的发生率分别为59.5%和21.4%。在单变量分析中,与年轻患者相比,老年患者(≥ 65 岁)脂肪酶和淀粉酶活性下降风险增加。多变量分析表明,脂肪酶和淀粉酶活性相互影响也是促进胰腺外分泌功能下降的原因之一。结论:胃癌患者放化疗后胰腺外分泌功能不全的风险增加。因此,胰腺应被视为胃癌放疗的危及器官,测定脂肪酶活性可作为评估放疗诱导胰腺损伤的标准。

[关键词] 胃肿瘤;放射诱导的胰腺损伤;淀粉酶;脂肪酶

[中图分类号] R735.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)01-0092-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20180121

INT0116研究确立了放化疗在提高局部进展期胃癌患者生存率的优势,氟尿嘧啶基础上的放化疗成为局部进展期胃癌术后患者的标准治疗^[1]。胰腺几乎完全位于胃癌放疗的治疗区域内,其内分泌和外分泌功能是否受放疗损伤的影响仍未可知。一项针对胃癌放化疗患者的研究发现,放疗可能使胰腺内分泌功能降低^[2]。而关于胰腺外分泌功能的放疗损伤,目前仍无明确的结论。因此,本研究旨在探讨胃癌放化疗后胰腺外分泌功能的变化,明确胰腺功能变化与放疗损伤之间的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

2012年1月—2015年6月连续纳入在本院放疗科住院行辅助放化疗的42例胃癌患者作为研究对象。入选标准:①经活检病理证实为局部晚期胃腺癌,无远处转移,施行胃癌R0根治术;②经B超、CT证实有可测量病灶,KPS评分(Kamofsky performance status score)均 > 60 分,预计生存期3个月以上,放化疗前肝、肾功能正常,血常规正常。所有纳入研究的患者均取得知情同意。42例患者中男30例(71.4%),女12例(28.6%),年龄25~75岁,平均 (54 ± 13) 岁。所有患者中,肿瘤部位基底部15例,中部/远端27例;肿瘤分期:T1~T3 39例,T4 3例;淋巴结浸润(N1~N3)19例,未浸润(N0)23例;术前放疗15例,术后放疗27例;29例化疗6个周期,13例少于6

个周期;治疗前 α -淀粉酶活性 (59 ± 23) U/L,正常参考范围为25~120 U/L,与正常值低值相比较, $P=0.32$;脂肪酶活性 (25 ± 16) U/L,正常参考范围为15~85 U/L,与正常值低值相比较, $P=0.09$ 。

1.2 方法

1.2.1 放化疗方案

治疗方案包括放疗和化疗。根据腹部CT及上消化道内镜检查结果确定肿瘤位置。治疗靶区包括残胃、瘤床、吻合口和区域淋巴结(胃、腹腔动脉、胃十二指肠、肝门、脾、胰、十二指肠、食管下端)。当肿瘤累及贲门或胃十二指肠交界处,靶区需包含食道或十二指肠的纵向边缘(5 cm)^[3]。放疗使用高能直线加速器(Clinac 23EX,瓦里安医疗系统公司,美国),能量6~12 MeV,采用IMRT或3D-CRT技术,放疗靶体积剂量为45 Gy(连续5周,每周5次,每次1.8)在这些技术中,几乎整个胰腺均接受照射。同期化疗方案采用5-氟尿嘧啶(5-FU)为基础用药。化疗至少先于放疗照射1 h开始。5-FU(425 mg/m^2 体表面积)一次性快速静脉注射,连续5 d,每28 d重复,共6个疗程。治疗前后监测全血细胞计数(CBC)、肝、肾和胰腺功能。患者接受预防性止吐治疗,如合并其他不良反应,给予相应的对症支持治疗。放化疗期间,每周评估治疗相关的不良反应,如恶心、呕吐、腹泻、白细胞减少、粒细胞减少和淋巴细胞减少等。

1.2.2 实验室检测

在治疗前(术后至放疗前)、治疗期间(每个放疗

疗程前后)和治疗后(放化疗术后随访期间)均检测患者血清酶水平。采集外周静脉血标本,室温下离心30 min 获得血清标本,通过分光光度法分别测定 α -淀粉酶和脂肪酶水平(Abbott Park, IL 60064,美国)。在42例患者中, α -淀粉酶和脂肪酶分别被检测51例次和34例次。淀粉酶和脂肪酶的平均检测时间为424 d(46~730 d)。每例患者在治疗后接受定期评估,至少随访2年或至死亡时。后续评估包括基本体格检查、胃镜、胸片、腹部超声或腹部CT扫描,CBC计数、癌胚抗原(CEA)、CA19-9水平,以及肝、胰、肾功能检查。

1.3 统计学方法

利用SPSS 17.0软件进行统计分析,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前脂肪酶和淀粉酶含量与正常值比较采用单样本 *t* 检验,脂肪酶和淀粉酶含量变化采用Kaplan-Merier法,两组间比较采用log-rank 检验进行统计分析,Logistic 回归分析用于比较多个因素对胰腺外分泌功能的影响, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

42例放疗患者无1例出现术后消化道穿孔、出血、感染及伤口不愈等并发症,外周血象无特殊改变。在放疗期间和治疗后, α -淀粉酶下降至25 U/L以下的发生率为21.4%(9/42),脂肪酶下降至15 U/L以下的发生率为59.5%(25/42)。图1显示胰腺外分泌功能不全的生存曲线。由结果可见,淀粉酶活性降低发生在放疗开始后400 d内,约50%的患者在300 d内出现脂肪酶活性减低。生存分析显示年龄对 α -淀粉酶和脂肪酶含量的影响有统计学意义,结果提示年龄 ≥ 65 岁患者 α -淀粉酶和脂肪酶活性降低发生率明显升高(图2,3)。此外运用多因素回归分析,评价年龄、性别、脂肪酶和 α -淀粉酶活性相互作用的关系(表1)。Logistic 回归分析表明,年龄和性别的相互作用对 α -淀粉酶和脂肪酶活性下降的影响没有统计学意义,因此认为年龄和性别对胰腺外分泌不足的风险影响没有统计学意义;而 α -淀粉酶活性和脂肪酶活性的相互作用影响有统计学意义($P < 0.05$)。化疗或放疗引起的恶心、呕吐或腹泻的严重程度与胰腺外分泌功能不全之间没有明显相关性。

3 讨 论

放疗诱导的胰腺外分泌功能损伤目前研究较少,究其原因可能是这种不良事件在临床表现上较

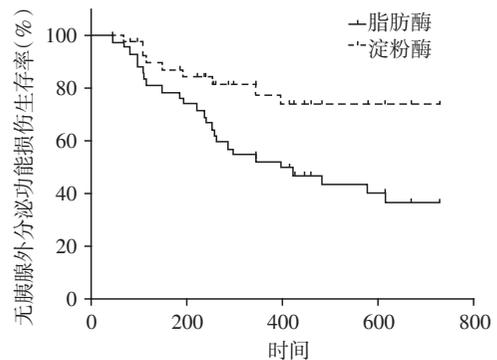


图1 胃癌放化疗后患者胰腺外分泌功能降低的生存分析

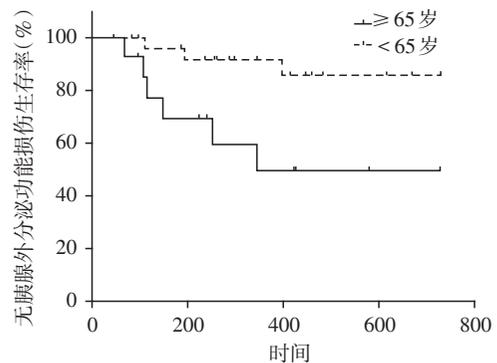


图2 年龄对胃癌放化疗术后患者 α -淀粉酶活性的影响

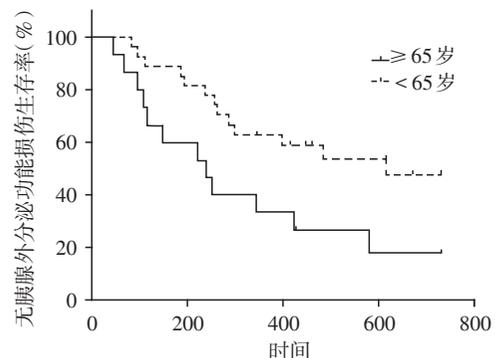


图3 年龄对胃癌放化疗术后患者脂肪酶活性的影响

表1 Logistic 回归分析评价各因素对胰腺外分泌功能影响

回归系数	脂肪酶活性		α -淀粉酶活性	
	B	P值	B	P值
年龄	0.187	0.237	-0.030	0.828
性别	-0.091	0.563	-0.200	0.884
脂肪酶活性	-	-	0.363	0.006
淀粉酶活性	0.496	0.006	-	-

为少见。有研究发现霍奇金淋巴瘤患者行腹部放疗后有5例患者出现慢性胰腺炎,他们的总放疗剂量为3 600~4 050 rads^[4],其他大多数患者在放疗后有胰腺疼痛、腹泻和糖尿病,但这些研究未评估这些不良事件的发生率及可能原因^[5-6],因此他们认为腹部放疗可能是慢性胰腺炎发生的危险因素。本

研究结果显示,胃癌术后患者放疗后其血清 α -淀粉酶和脂肪酶活性下降发生率增加,且脂肪酶活性下降较为显著,在2年随访中约有半数患者出现脂肪酶活性降低,此外,年龄越大的患者放疗术后胰酶活性下降几率相对更高。

胰腺外分泌部可分泌含有多种消化酶的胰液,包括 α -淀粉酶、脂肪酶和蛋白酶等,这些酶辅助消化、分解碳水化合物、脂肪和蛋白质类物质^[7]。通过量化胰腺分泌的脂肪酶和 α -淀粉酶,可评估胰腺外分泌功能^[8]。在我们研究中发现,随着随访时间延长,脂肪酶降低的发生率明显高于 α -淀粉酶的发生率。可能的原因是,血清 α -淀粉酶可来自胰腺和唾液腺的分泌,而我们只监测了血清总 α -淀粉酶的水平,异淀粉酶唾液腺和胰腺分泌水平未单独评估,唾液腺分泌的 α -淀粉酶可能在一定程度上补充了胰腺分泌的不足^[9],因此 α -淀粉酶活性下降较脂肪酶下降不明显。因此,我们认为血清总 α -淀粉酶活性分析不能准确评价胰腺外分泌功能,而对脂肪酶的评估应优于总 α -淀粉酶的评估。此外,我们发现老年患者(≥ 65 岁)脂肪酶和 α -淀粉酶活性降低风险比年轻患者高,由此可以推断老年患者放疗后胰酶活性下降明显,提示胃癌术后患者在选择放疗时需根据患者年龄,适当调整放疗剂量和放疗方式,尽量减少对患者胰腺外分泌功能的影响。胰腺外分泌功能不足主要在治疗后400 d内发生,而随着 α -淀粉酶活性下降,脂肪酶活性也逐渐下降。因此我们认为,脂肪酶和 α -淀粉酶活性相互作用也在放疗患者胰腺外分泌功能不足中起重要作用。

在本研究中观察到的其他治疗不良反应包括轻度恶心、呕吐和腹泻。在随访期间,胰腺功能不全与临床症状没有明显相关。严重的胰腺外分泌功能不全会导致营养吸收不良,临床表现为胰腺功能不全,包括营养不良、维生素缺乏、体重下降以及脂肪泻等^[10],而本研究中未发现明显的胰腺功能不全表现,这可能由于放疗仍保留了胰腺分泌的大部分功能,能够弥补由放疗引起的胰酶活性降低,且放疗的总剂量为45 Gy,尚不会造成这种严重的胰腺功能损害。

此外,本研究也存在一些不足:①样本量较小,不足以对放疗的时间和种类等进行具体分层分析;②由于客观限制,我们仅取得了患者血清 α -淀粉酶和脂肪酶的结果,而其他指标如胰腺直接分泌功能检测等数据未测量;③辅助化疗期间只随访了治

疗完成情况,未同步收集不良反应发生情况,故对辅助化疗依从性的影响因素不能做出充分评估。在后续研究中,我们已经开展进一步的资料收集,期待更多的数据完善,为胃癌放疗患者的胰腺外分泌功能评估提供临床支持。

[参考文献]

- [1] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(10): 725-730
- [2] Gemici C, Sargin M, Uygur-Bayramicli O, et al. Risk of endocrine pancreatic insufficiency in patients receiving adjuvant chemoradiation for resected gastric cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2013, 107(2): 195-199
- [3] Yuan DD, Zhu ZX, Zhang X, et al. Targeted therapy for gastric cancer: Current status and future directions (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(3): 1245-1254
- [4] Habrand JL, Stefan D, M'vondo CM, et al. Chronic pancreatitis following abdominal radiotherapy: an exceptional case of delayed complication in childhood [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(12): 2243
- [5] Wei C, Thyagarajan M, Hunt L, et al. Reduced beta-cell reserve and pancreatic volume in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated with bone marrow transplantation and total body irradiation [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 82(1): 59-67
- [6] Gemici C, Sargin M, Uygur-Bayramicli O, et al. Risk of endocrine pancreatic insufficiency in patients receiving adjuvant chemoradiation for resected gastric cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2013, 107(2): 195-199
- [7] Ma L, Liu Y, Lu Z, et al. Pancreatic exocrine insufficiency in critically ill adult patients [J]. *Panminerva Med*, 2016, 58(1): 78-85
- [8] Jin Y, Bai Y, Li Q, et al. Reduced pancreatic exocrine function and organellar disarray in a canine model of acute pancreatitis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148458
- [9] Nolte T, Brander-Weber P, Dangler C, et al. Nonproliferative and proliferative lesions of the gastrointestinal tract, pancreas and salivary glands of the rat and mouse [J]. *J Toxicol Pathol*, 2016, 29(1 Suppl): 1S-125S
- [10] Wydmanski J, Polanowski P, Tukiendorf A, et al. Radiation-induced injury of the exocrine pancreas after chemoradiotherapy for gastric cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2016, 118(3): 535-539

[收稿日期] 2016-03-19