

· 临床论著 ·

放射介入、姑息手术以及姑息手术联合¹²⁵I 粒子植入治疗晚期胰腺癌临床疗效比较李欣 修典荣* 王俊杰^① 冉维强^②

(北京大学第三医院普通外科, 北京 100083)

【摘要】 目的 探讨放射介入、姑息手术以及姑息手术联合¹²⁵I 粒子植入 3 种方法治疗晚期胰腺癌的疗效。方法 1994 年 3 月~2005 年 10 月, 我院对 103 例无法切除的胰腺癌分别行放射介入(经肝穿刺置管内引流组, 15 例)、胆肠、胃肠吻合术(姑息手术组, 60 例)及姑息手术同时行超声引导下¹²⁵I 粒子植入治疗(姑息手术联合¹²⁵I 粒子植入组, 28 例)。结果 姑息手术联合¹²⁵I 粒子植入组术前的疼痛的 21 例术后疼痛部分缓解率及完全缓解率分别为 14.3% (3/21) 及 76.2% (16/21), 显著高于其他 2 组($\chi^2 = 6.305, P = 0.012$; $\chi^2 = 4.525, P = 0.033$)。姑息手术联合¹²⁵I 粒子植入组的中位生存时间(8 个月)显著长于姑息手术组(7 个月)及经肝穿刺置管内引流组(2 个月)($P = 0.0005$)。结论 对于不能耐受手术的晚期胰腺癌可行经肝穿刺置管内引流治疗, 姑息手术联合¹²⁵I 粒子植入治疗在延长生存期的同时可明显缓解患者的疼痛。

【关键词】 晚期胰腺癌; 姑息性手术; ¹²⁵I 粒子植入

中图分类号: R735.9

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2006)04-0287-03

Comparisons of curative effects from interventional therapy, palliative operation, and palliative operation combined with ¹²⁵I seed implantation for advanced pancreatic carcinoma Li Xin*, Xiu Dianrong*, Wang Junjie, et al. * Department of General Surgery, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China

【Abstract】 **Objective** To investigate curative effects of interventional therapy, palliative operation, and palliative operation combined with ¹²⁵I seed implantation for the treatment of advanced pancreatic carcinoma. **Methods** A total of 103 patients with unresectable pancreatic cancer were treated with percutaneous transhepatic cholangiography and drainage (Interventional Group, 15 patients), or cholangiojejunostomy and gastroenterostomy (Palliative Group, 60 patients), or palliative operation combined with ultrasound-guided ¹²⁵I seed interstitial implantation (Combination Group, 28 patients), respectively. **Results** Of 21 patients with preoperative pain in the Combination Group, the rate of partial pain relief and complete pain relief were 14.3% (3/21) and 76.2% (16/21), respectively, which were significantly higher than those in the other two groups ($\chi^2 = 6.305, P = 0.012$; $\chi^2 = 4.525, P = 0.033$). The median survival time was significantly longer in the Combination Group (8 months) than in the Palliative Group (7 months) and the Interventional Group (2 months) ($P = 0.0005$). **Conclusions** Percutaneous transhepatic cholangiography and drainage can be applied to patients who cannot tolerate open surgery. Conventional palliative operations combined with ¹²⁵I seed implantation benefits the patients both in survival time and in pain relief.

【Key Words】 Advanced pancreatic carcinoma; Palliative operation; ¹²⁵I seed implantation

胰腺癌早期诊断困难, 胰腺癌浸润性生长的特点和胰腺周围较多的大血管和重要脏器使胰腺癌的手术切除率 < 30%^[1]。失去手术切除机会的胰腺癌病人常常伴随有梗阻性黄疸、消化道梗阻以及顽固性腹痛, 生活质量很差。因此, 对失去手术切除机会的胰腺癌病人如何治疗一直是胰腺癌的研究方向之一。除传统姑息性手术治疗外, 放射介入治疗和术中超声引导下的¹²⁵I 粒子植入也逐步用于晚期胰腺癌的治疗。现将我院 1994 年 3 月~2005 年 10 月 103 例晚期胰腺癌采用经皮肝穿刺置管引流术、姑息手术、姑息手术联合¹²⁵I 粒子植入 3 种治疗方法的

效果回顾分析比较报道如下。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

15 例合并梗阻性黄疸因术前超声、CT 或磁共振成像等影像学检查诊断为无法手术切除而行经皮经肝穿刺置管内引流(经肝穿刺置管内引流组); 60 例行传统开腹探查术, 术中病理诊断为胰腺癌, 因肿瘤侵犯周围重要器官或血管而无法行根治性切除, 根据手术前病人是否存在梗阻性黄疸或十二指肠梗

• 通讯作者

① 肿瘤放疗科

② 超声诊断科

阻行胆肠和(或)胃肠吻合手术(姑息手术组);28 例在行姑息手术的同时,在超声引导下行¹²⁵I 粒子植入术(姑息手术联合¹²⁵I 粒子植入组)。¹²⁵I 粒子植入的肿瘤体积 6~88 cm³[肿瘤体积 V=πab²/6(a 为肿瘤长径,b 为短径)]。3 组一般资料比较除肿瘤部位外其余指标差异无显著性,见表 1。但姑息手术组与姑息手术联合¹²⁵I 粒子植入组肿瘤分布两

组差异无显著性($\chi^2=0.625, P=0.429$)。
¹²⁵I 粒子植入治疗病例选择标准:①经病理证实手术不能切除的胰腺癌;②CT、MRI 显示胰腺肿块,术中证实;③无远处转移或即使有远处转移,但转移灶尚不危及生命者;④WBC≥3×10⁹/L,血小板≥10×10⁹/L,血红蛋白≥90 g/L。

表 1 3 组晚期胰腺癌一般资料比较

组别	年龄(岁)	性别		肿瘤部位		TNM 分期	
		男	女	胰头	胰体尾	Ⅲ	Ⅳ
经肝穿刺置管内引流组(n=15)	77.4±11.9	9	6	15	0	7	8
姑息手术组(n=60)	61.4±12.0	38	22	39	21	36	24
姑息手术联合 ¹²⁵ I 粒子植入组(n=28)	59.2±12.7	16	12	15	13	16	12
F(χ ²)值	F=12.36	χ ² =0.318		χ ² =9.779		χ ² =0.872	
P 值	0.000	0.852		0.008		0.647	

1.2 方法

1.2.1 经肝穿刺置管内引流术(percutaneous transhepatic cholangio-drainage, PTCD) 常规 DSA 透视下确定穿刺点。PTCD 套管针刺入皮下,水平刺入肝组织。待胆管显影,诊断明确,放置引流管。于梗阻部位放置胆道支架,尖端进入十二指肠,分别行胆汁外、内引流,术后黄疸改善拔出 PTCD 套管。
1.2.2 姑息手术 主要通过胆总管或胆囊空肠 Roux-en-Y 吻合,以及胃空肠吻合,以解除无法切除的胰头癌引起的胆道梗阻与消化道梗阻。
1.2.3 姑息手术联合¹²⁵I 粒子植入术 在行传统姑息手术的同时采用术中超声引导确定植入针进针方向和范围。利用 Mick 枪植入¹²⁵I 粒子,粒子间距 1 cm,确保每种植一颗粒子均能检测到,保证粒子不出靶区且分布均匀。粒子之间剂量分布要有重叠,以达到最佳的三维立体治疗剂量分布^[2]。粒子针平行排列,间距为 1~1.5 cm。根据术前治疗计划计算¹²⁵I 粒子治疗肿瘤匹配周边剂量(matched peripheral doses, MPD)65~145 Gy,粒子放射活度 0.40~0.60 mCi。¹²⁵I 粒子 11~75 颗,平均 36 颗,术后 3~4 周辅助外放疗。

1.3 观察指标

以术后疼痛缓解程度及生存时间来评估疗效。

术后疼痛的缓解程度我们定义为 3 级:0 级为术后疼痛没有任何缓解;1 级为术后疼痛有所缓解但没有完全消失;2 级为术后疼痛完全消失。术后生存时间计算为从手术日开始到死亡或随访之日截止。
姑息手术联合¹²⁵I 粒子植入组术后 1 个月复查胰腺 CT 或 MRI 观察肿瘤大小的变化,根据国际标准判定疗效:完全缓解(CR),可见病变全部消失,超过 1 个月;部分缓解(PR),肿瘤缩小 50% 以上,时间不短于 1 个月;无变化(NC),肿瘤增大不超过 25%或减少不足 50%;进展(PD),1 个或多个病变增大超过 25%或出现新的病变。

1.4 统计学方法

术后疼痛缓解程度比较应用 χ^2 检验。生存时间比较应用 Kaplan-Meier 生存分析。

2 结果

2.1 3 组患者疼痛缓解情况。

姑息手术联合¹²⁵I 粒子植入组术后患者腹痛缓解有明显改善,术前有腹痛的患者中,疼痛缓解程度 1 级占 14.3%(3/21),2 级占 76.2%(16/21),显著高于经肝穿刺置管内引流组及姑息手术组($P<0.05$),见表 2。

表 2 3 组疼痛患者术后疼痛缓解情况比较

组别	疼痛缓解程度		
	0 级(没有缓解)	1 级(部分缓解)	2 级(完全缓解)
经肝穿刺置管内引流组(n=7)①	4(57.1%)	3(42.9%)	0
姑息手术组(n=34)②	14(41.1%)	18(53%)	2(5.9%)
姑息手术联合 ¹²⁵ I 粒子植入组(n=21)③	2(9.5%)	3(14.3%)	16(76.2%)

注:经肝穿刺置管内引流组术前无疼痛 8 例,姑息手术组术前无疼痛 26 例,姑息手术联合¹²⁵I 粒子植入组术前无疼痛 7 例; $\chi^2_{2-3}=6.305, P=0.012, \chi^2_{1-3}=4.525, P=0.033$

2.2 姑息手术联合¹²⁵I 粒子植入组疗效和并发症

CR 6 例,PR 9 例,NC 4 例,PD 5 例,失访 4 例。3 例分别于术后第 4、5、8 天出现乳糜性腹水,经保守治疗 1~2 周后自行好转。1 例于术后 3 个月出现大片浅表胃溃疡。

2.3 生存时间

经肝穿刺置管内引流组、姑息手术组以及姑息手术联合¹²⁵I 粒子植入组的中位生存时间分别为 2、7.8 个月,95% 可信区间分别为(0~4.9)、(5.9~8.1)、(4.9~11.1)月,见图 1。姑息手术联合¹²⁵I 粒

子植入组中位生存时间较经肝穿刺置管内引流组和姑息手术组长, 差异有显著性 ($P=0.0005$)。

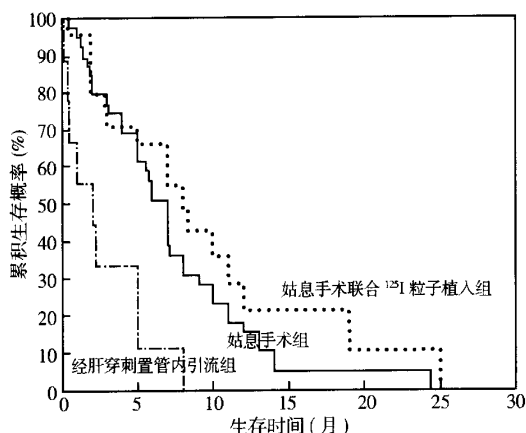


图 1 103 例晚期胰腺癌患者不同治疗方式生存时间比较, 粒子植入组术后生存时间长于经肝穿刺置管内引流组及姑息手术组 ($P=0.0005$)

3 讨论

PTCD 为 20 世纪 90 年代初期所应用的方法, 可解除梗阻性黄疸, 但不能解决消化道梗阻, 不能治疗肿瘤本身, 长期丢失胆汁引起水电解质紊乱并发症。本组行 PTCD 的同时放置胆道内支架, 尖端通过梗阻部位, 进入十二指肠, 将外引流变成内引流, 减少并发症发生。PTCD 适用于不能耐受手术的老年晚期胰腺癌患者。目前内镜下置入胆道内支架已有很多报道。

传统姑息性胆肠和 (或) 胃肠吻合的方法相对简单, 但是由于胃肠道的改道, 术后恢复较慢, 而且无法缓解疼痛, 从生存曲线上可见姑息性手术较 PTCD 能延长患者的生存时间, 这可能与手术解除消化道的梗阻, 恢复进食, 避免长期静脉营养, 利于术后恢复有关。但是传统姑息性手术同样没有达到减瘤的目的。随着微创外科的发展, 目前已应用胆道内支架和胆道内支架双介入解决消化道梗阻与胆道梗阻^[3,4]。

^{125}I 粒子植入治疗晚期胰腺癌主要有 2 个优点: ^{125}I 粒子植入治疗晚期胰腺癌起到很好的止痛和延长生存时间的作用。首先, 对于大多数伴有疼痛的晚期胰腺癌患者, ^{125}I 粒子植入治疗有明显的缓解疼痛的作用, 显著提高患者的生活质量。罗开元等^[5]报道 ^{125}I 粒子组织间植入治疗胰腺癌对晚期肿瘤疼痛的缓解有显著的效果。 ^{125}I 粒子与疼痛缓解的具体原因尚有待于进一步探讨, ^{125}I 粒子通过组织间近距离照射治疗胰腺癌, 通过杀死肿瘤细胞, 以达到减瘤的目的, 随着肿瘤的缩小, 减轻肿瘤对周围神经、胰管、血管的压迫以及对胰腺被膜的刺激, 以达到缓解疼痛的目的。同时, 胰腺的后方为腹腔神经丛, ^{125}I 粒子通过内放射治疗, 达到对腹腔

神经丛的灭活, 缓解疼痛。其次, 本研究中姑息手术联合 ^{125}I 粒子植入组术后生存时间较经肝穿刺置管内引流组以及姑息手术组长, 这可能与 ^{125}I 粒子的近距离持续照射发挥放射线的辐射作用, 可以控制肿瘤局部生长有关。 ^{125}I 粒子植入治疗的生存率主要决定于是否伴有远处转移, 因为放射性粒子对远处转移的肿瘤无治疗作用。

本组 3 例在 ^{125}I 粒子植入术后出现乳糜性腹水, 通过静脉高营养, 控制饮食, 利尿以及控制感染的保守治疗的方法得以治愈。乳糜漏为较为罕见亦较难处理的并发症, 主要原因为淋巴管破裂、压迫或阻塞引起的乳糜性腹水, 国内外对于术后乳糜漏的治疗多采用非手术治疗^[6,7]。此 3 例术后出现乳糜漏的主要原因考虑为 Mick 枪插入过深扎破淋巴管, 或放射性粒子距离胰腺后乳糜池过近, 放射性损伤引起。总结经验, 术中 Mick 枪在超声引导下不能插入过深, 应远离深方的淋巴管以及乳糜池。另有 1 例术后 3 个月左右出现严重的上腹部不适, 胃镜检查证实为大片浅表胃溃疡, 不能除外为 ^{125}I 粒子放射损伤所致。目前, 均在手术结束前将大网膜填塞在胃和胰腺之间, 以起到阻挡作用, 由于 ^{125}I 粒子的组织间穿透距离仅为 1.7 cm, 所以可避免此类并发症的发生。粒子植入治疗后, 胰腺炎以及胰漏的发生率约占 20%^[8], 但本组资料中没有胰漏发生, 可能是所有 ^{125}I 粒子的植入均在术中超声引导下进行, 避开了扩张的胰管。

根据本研究结果, 我们认为对于可以耐受手术的晚期胰腺癌患者, 进行传统姑息性手术的同时, 联合 ^{125}I 粒子植入治疗可以提高患者术后的生活质量, 延长生存时间。

参考文献

- 倪泉兴, 张群华, 傅德良, 等. 胰头癌治愈性切除水平 30 年的变化. 中华肝胆外科杂志, 2000, 6(2): 92-94.
- 葛辉玉, 冉维强, 苗立英, 等. 术中超声引导下 ^{125}I 粒子植入放射治疗胰腺癌 17 例临床观察. 中国微创外科杂志, 2005, 5(7): 542-544.
- 王雪峰, 顾韵, 沈定丰, 等. 金属内支架置入治疗胃十二指肠恶性肿瘤. 中国微创外科杂志, 2005, 5(7): 532-533.
- 党 彤, 钱 峰, 陈言东, 等. 经内镜内外引流治疗不同部位胆道梗阻方法探讨 (附 104 例报告). 中国微创外科杂志, 2004, 4(3): 201-203.
- 罗开元, 毛文源, 李 波, 等. ^{125}I 粒子组织间永久植入治疗恶性肿瘤的疗效观察. 中华外科杂志, 2003, 41(2): 122-124.
- Shapiro AM, Bain UG, Sigalet DL, et al. Rapid resolution of chylous ascites after liver transplantation using somatostatin analog and parenteral nutrition. Transplantation, 1996, 61: 1410-1411.
- Senyuz OF, Senturk H, Tasci H, et al. Chylous ascites after liver transplantation with mesentero-portal jump graft. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2001, 8: 571-572.
- Peretz T, Nori D, Hilaris B, et al. Treatment of primary carcinoma of the pancreas with I-125 implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989, 17(5): 931-935.

(收稿日期: 2005-12-22)

(修回日期: 2006-03-27)