

术中超声引导放射性¹²⁵I 粒子组织间植入治疗局部晚期胰腺癌

白 静^① 王俊杰 修典荣^② 冉维强^③

(北京大学第三医院肿瘤治疗中心,北京 100083)

【摘要】 目的 探讨超声引导下术中放射性¹²⁵I 粒子组织间种植治疗无法切除胰腺癌的可行性和疗效。方法 2002 年 4 月~2005 年 2 月,我院行开腹¹²⁵I 粒子植入治疗晚期胰腺癌 21 例。术前根据治疗计划,确定粒子活度和种植粒子个数,肿瘤匹配周边剂量为 65~110 Gy,每颗粒子活度为 0.4~0.5 mCi。超声引导下插入粒子种植针,Mick 粒子植入器植入¹²⁵I 粒子,粒子植入数 10~75 颗。8 例粒子植入前或后行胃肠或胆肠吻合术。2 例术后行外放疗联合单药吉西他滨化疗。1 例术前置入支架,1 例术后置入支架。结果 15 例腹痛中,14 例术后 1~3 d 疼痛即开始缓解,其中 7 例疼痛完全缓解,7 例部分缓解,1 例无效,有效率 93.3% (14/15)。除 2 例失访外,CR 5 例,PR 7 例,PD 5 例,NC 2 例。19 例中位生存期 5 个月,1 年生存率 26.3%。1 例出现乳糜漏,3 例粒子移位到肝脏。无胰漏和胰腺炎等并发症。结论 放射性¹²⁵I 粒子组织间种植治疗胰腺癌具有安全、有效、创伤小和并发症发生率低等优点,是一种较好的补救治疗手段。

【关键词】 放射性¹²⁵I 粒子; 组织间种植; 胰腺癌

中图分类号: R735.9; R730.55

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2006)05-0356-02

Ultrasound-guided interstitial ¹²⁵I seed implantation in the treatment of locally advanced pancreatic carcinoma Bai Jing, Wang Junjie*, Xiu Dianrong, et al. * Cancer Center, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China

【Abstract】 Objective To investigate the feasibility and efficacy of ultrasound-guided interstitial implantation of radioactive ¹²⁵I seed for the treatment of unresectable pancreatic carcinoma. **Methods** Twenty-one patients with unresectable primary pancreatic carcinoma were treated with interstitial ¹²⁵I seed implantation under laparotomy. The radioactive activity and the number of implanted seed were determined according to preoperative CT scanning outcomes by using the Treatment Planning System (TPS). The matched peripheral dose (MPD) was 65~110 Gy. The radioactive activity ranged 0.4~0.5 mCi per seed. A total of 10~75 ¹²⁵I seed were implanted with an 18-gauge seed needle and the Mick applicator under direct visualization or ultrasound guidance. Gastroenterostomy or cholangiojejunostomy were performed in 8 patients before or after the implantation. Postoperative external radiation therapy combined with chemotherapy with gemcitabine was carried out in 2 patients. Stent placement was conducted in 2 patients preoperatively and postoperatively, respectively. **Results** Out of 15 patients with abdominal pain, complete and partial pain relief were obtained in 7 patients and 7 patients, respectively, at 1~3 postoperative days, the response rate being 93.3% (14/15). Except for 2 cases of loss of follow-up, there were 5 cases of complete response (CR), 7 cases of partial response (PR), 5 cases of progressive disease (PD), and 2 cases of no change (NC). Of 19 patients, the median survival time was 5 months and the 1-year survival rate was 26.3%. Chylous leakage occurred in 1 patient and seed dislodgement to the liver occurred in 3 patients. No pancreatic fistula or pancreatitis were encountered. **Conclusions** Radioactive ¹²⁵I seed implantation for the treatment of pancreatic carcinoma is safe, effective, and micro-invasive, being a good option of remedy.

【Key Words】 Radioactive ¹²⁵I seed; Interstitial implantation; Pancreatic carcinoma

放射性粒子组织间种植治疗肿瘤是将放射性核素通过术中超声或 CT 引导下直接种植到肿瘤内或肿瘤周围,通过放射性核素持续释放射线达到杀伤肿瘤细胞的目的。20 世纪 80 年代,由于新型放射性核素研制成功,计算机三维治疗计划系统的出现,使这一技术得到迅猛发展,在颅内肿瘤、鼻咽癌、胰腺癌和前列腺癌等治疗中显示较好疗效^[1]。2002 年 4 月~2005 年 2 月,我院采用超声引导放射性¹²⁵I 粒子治疗晚期胰腺癌 21 例,现报道如下。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

本组 21 例,男 13 例,女 8 例。年龄 34~90 岁, (60.2±14.8)岁。9 例伴黄疸,15 例伴上腹痛。术前均进行全身体格检查、全血生化及肿瘤标记物 CA₁₉₋₉ 检查、ECG、腹部超声和(或)CT。根据胰腺癌 TNM 分期(UICC,1989^[2]),Ⅱ期 11 例,Ⅲ期 4 例,Ⅳ期 6 例。病变位于胰头 8 例,钩突 2 例,胰头尾 2

① 北京大学医学部定向培养研究生(包头医学院第二附属医院)

② 普外科

③ 超声科

例, 胰颈 1 例, 胰头颈 3 例, 胰颈体 3 例, 胰体尾 1 例, 全胰腺 1 例。肿瘤大小 2.4 cm × 2.6 cm × 2.4 cm ~ 5.0 cm × 5.0 cm × 8.0 cm。病理类型均为腺癌, 其中高分化腺癌 5 例, 中分化腺癌 9 例, 低分化腺癌 7 例。

病例选择标准: 影像学诊断病变局限, 没有远处转移而无法实施根治性切除术的患者, 术中均有病理学诊断。

1.2 方法

1.2.1 仪器和设备 ①计算机三维治疗计划系统: 美国 SSGI 公司提供放射性粒子内放疗治疗计划系统。②固定器、模板、步进器、粒子植入针和 Mick 枪均为美国 Mick Radio-nuclear 公司生产。③超声诊断仪: 丹麦 B-K 公司产品, 配有术中超声探头。④放射性¹²⁵I 粒子: 中国原子能研究院堆工所生产, 活度 0.4 ~ 0.5 mCi。

1.2.2 肿瘤周边匹配剂量 螺旋 CT 对肿瘤进行扫描, 层厚 3 ~ 5 mm。通过胶片扫描法将图像传送到计算机三维治疗计划系统, 行放射性粒子种植治疗计划, 确定肿瘤靶区剂量, 粒子数量和粒子空间排列。根据治疗计划订购粒子, 约增加 10%。肿瘤周边匹配剂量 (matched peripheral dose, MPD) 为 65 ~ 115 Gy。

1.2.3 手术方法 全麻, 开腹暴露肿瘤。术中行针吸活检, 病理回报证实后, 行超声引导放射性¹²⁵I 粒子植入术。3 例开腹后发现肝脏转移, 2 例合并腹水。首先根据超声探测肿瘤大小和边界, 超声引导下避开血管、胰管和周围重要器官插入 18 G 粒子种植针, 间距 1.5 cm, 直到粒子针全部插满肿瘤为止, 一般外放 1.5 cm。利用 Mick 枪种植粒子, 间距 1 ~ 1.5 cm。植入粒子数 10 ~ 75 颗, 平均 34 颗。粒子种植后即行超声检查, 判定粒子空间分布, 可补充粒子。术中发现肝转移均为多发, 转移灶最大径 < 1 cm, 未实施粒子植入治疗。术后留置腹腔引流管 1 ~ 2 周, 术后 48 h 行腹平片或 CT 检查进行质量验证。

1.2.4 术后处理

术后每月行胰腺超声和 (或) CT 检查, 观察病灶情况。2 例术后 4 周行 30 ~ 40 Gy 外放疗联合吉西他滨单药化疗 2 ~ 3 周期。1 例术后 1 个月左右给予顺铂 80 mg, 吉西他滨 1.4 g 经胰动脉灌注化疗。

1.3 疗效判定

1.3.1 疼痛疗效 根据镇痛疗效分级^[2], 采用 VRS 法: 完全缓解 (CR), 无痛, 部分缓解 (PR), 疼痛较给药前明显减轻, 睡眠不受干扰; 轻微缓解 (MR), 疼痛较给药前减轻, 但感有明显疼痛, 睡眠受干扰; 无效 (NR), 与疗前比较疼痛无减轻。

1.3.2 原发灶疗效 根据 WHO 疗效测量指标^[4]: 完全缓解 (complete response, CR), 所有可测病灶完全消失, 而且病灶完全消失至少维持 4 周复测证实者; 部分缓解 (partial response, PR), 肿瘤消退 50% 以上, 至少维持 4 周复测证实; 无变化 (no change, NC), 肿瘤增大 ≤ 25%, 减少 < 50%, 至少维持 4 周

后复测证实, 进展 (progressive disease, PD), 至少有 1 个病灶增大 > 25%, 或出现新病灶。

1.4 统计学方法

应用 SPSS10.0 软件进行单因素 Kaplan-Meier 分析其生存, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 止痛效果

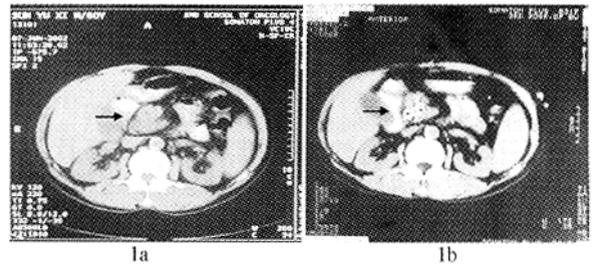
15 例伴有腹部疼痛中, 7 例疼痛完全缓解, 7 例部分缓解, 有效率 93.3% (14/15), 显效时间 1 ~ 3 d, 无效 1 例。

2.2 原发灶的疗效

除 2 例失访外, 余 19 例定期复查腹部 CT 或超声或腹部 ECT, 5 例肿瘤完全缓解 (CR), 其中 2 例为术后 1 个月完全缓解, 3 例为术后 2 个月完全缓解 (1 例完全缓解的 CT, 见图 1); 7 例肿瘤部分缓解 (PR), 2 例病灶无明显变化 (NC); 5 例进展 (PD)。总有效率 (CR + PR + NC) 73.7% (14/19)。7 例肝转移合并腹水死亡 (3 例为术中发现肝转移)。完全缓解的 1 例术后 14 个月复查, 胰尾部出现肿瘤。

2.3 并发症和粒子迁移

1 例术后出现乳糜漏, 3 个月后自行愈合。上消化道出血 2 例, 均发生在粒子植入术后 5 ~ 6 个月, 无其他并发症, 如胰漏、放射性肠炎、骨髓功能抑制等。术后 CT 扫描发现 3 例粒子迁移到肝脏, 迁移的粒子数分别为 1、1、2 枚, 肝功能检查未发现异常。



1a 术前 CT 示胰头肿瘤 3 cm × 5 cm; 1b 术后 1 个月 CT 示肿瘤全部消失

图 1 胰腺癌放射粒子组织间植入前后比较

2.4 生存期

除 2 例失访外, 余 19 例在 23 个月随访期内全部死亡。2 例死于上消化道出血, 9 例死于肝转移, 6 例因局部进展而死亡, 2 例死于其他疾患。生存时间 ≥ 6 个月 9 例, 其中生存 10、11 个月各 1 例, 5 例生存时间 ≥ 1 年, 2 例生存时间 > 20 个月, 6 个月生存率为 47.4% (9/19), 1 年生存率为 26.3% (5/19)。余 10 例生存时间均 < 6 个月, 其中生存 5 个月 4 例, 4 个月 2 例, 3 个月 1 例, 2 个月 3 例。单因素 Kaplan-Meier 分析影响入组患者生存期的可能因素, 包括性别、年龄、分期、病变部位, 结果显示分期 ($P = 0.029$) 是影响生存的显著因素。19 例中位生存时间 5 个月, II、III、IV 期中位生存期分别为 11、2.5 个月, 3 组之间比较 Log rank 值为 5.00, $P = 0.025$, 差异有显著性。3 组之间两两比较, III 期和 II 期 Log rank 值为 12.23, P 值为 0.001, IV 期和 II

Log rank 值为 4.23, P 值为 0.035, 差异均有显著性, 但 III 期和 IV 期 Log rank 值为 2.16, P = 0.140, 差异无显著性, 生存曲线见图 2。

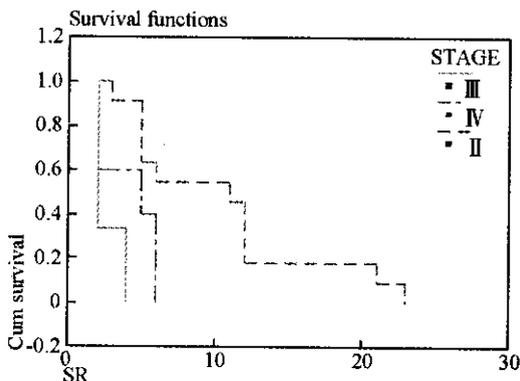


图 2 不同分期 Kaplan - Meier 生存曲线

3 讨论

腹痛是胰腺癌患者的常见症状,严重影响患者生活质量,放射性粒子组织间植入治疗可以明显减轻疼痛症状,提高患者的生活质量。本组 21 例中腹痛 15 例,占 71.4% (15/21),采用术中超声引导放射性¹²⁵I 粒子治疗,疼痛缓解率 93.3% (14/15);而且起效快,起效时间 1~3 d。王俊杰等^[4]报道 13 例局部进展无法手术切除的胰腺癌,疼痛缓解率 100%,有效率 69.2%。由此可见,术中超声引导放射性¹²⁵I 粒子植入治疗胰腺癌有很好的姑息止痛疗效。

对原发灶的疗效:1988 年 Mohiuddin 等^[5]报道 86 例无法手术切除的局部进展期胰腺癌行放射性¹²⁵I 粒子植入治疗,肿瘤局部控制率达到 84%。1992 年 Mohiuddin 等^[6]再次对 81 例局部进展无法手术切除的胰腺癌行放射性¹²⁵I 粒子治疗(MPD 120 Gy),肿瘤局部控制率 71%。丁昂等^[8]报道 38 例局部进展期胰腺癌采用放射性¹²⁵I 粒子治疗,单纯粒子治疗组 18 例,粒子联合吉西他滨治疗组 20 例,有效率分别为 37.6%、44.5%,但差异无统计学意义;缓解期分别为 6.7、4.8 月;12、24 个月生存率单粒子组分别为 29.8%、14.4%,粒子联合吉西他滨治疗组分别为 67.1%、38.7% 2 组有统计学差异。本研究 21 例,除 2 例失访外,6 例因局部未控制死亡,局部控制率 68.9% (13/19),总有效率 73.7% (14/19)。

国外报道胰腺癌中位生存期 7~18.5 月^[6,7]。本组中位生存期为 5 个月,这可能与本组 III、IV 期所占比例大,尤其是 IV 期比例高(29% 6/21)有关;另外,可能与本研究患者大部分未联合外放疗和(或)化疗有关。本组 2 例 II 期在放射性粒子组织间植入治疗的同时联合外放疗和全身化疗,生存期分别为 10、11 个月;1 例 III 期在术后 1 个月左右经胰动脉顺铂 80 mg、吉西他滨 1.4 g 灌注化疗,生存期也仅为 4 个月。从生存曲线可以看出,II 期生存期明显长于 III、IV 期,差异有显著性;III 期生存期短于 IV 期,但差

异无显著性,这可能与 III 期病例数对 IV 期,而且 III 期中预计生存期较长的 1 例失访有关。总之,使用放射性¹²⁵I 粒子治疗局部进展期胰腺癌在生存期方面未超过目前普遍推崇的同期放化疗方案,因此,需要进行长期的多中心的临床研究以探索在延长生存期方面放射性粒子治疗与放化疗综合治疗的最佳模式。

超声实时引导下可以避免胰腺周围重要器官,避开血管、胰管,准确对胰腺肿瘤部位进行粒子植入,从而降低手术并发症。本组 1 例胰腺癌晚期,胰腺 5 cm × 5 cm × 8 cm,术中植入粒子 75 颗,随访未出现骨髓抑制,生存期达 12 个月。仅 1 例出现乳糜漏 3 个月后自行愈合。2 例上消化道出血而死亡,但消化道出血分别是在粒子植入术后 5、6 个月出现,因此,该并发症是否由于手术所致不能确定。由于穿刺活检和粒子针植入均是在超声引导下进行,可以避免胰管,所以未出现胰漏,明确的手术相关死亡率为 0。梁莉等^[9]总结 25 例粒子治疗,也未发现明显的骨髓抑制和对其他脏器功能的影响。

目前,国外胰腺癌粒子治疗尚没有发现转移到肝脏的报道,本组术后 1 个月 3 例粒子移位到肝脏,分析可能是术中粒子植入到胰管或静脉血管后引流到肝脏所致,但肝功能检查未发现异常。粒子移位会降低肿瘤靶区剂量,是否会影响肿瘤局部控制率需要进一步观察。

术中超声引导放射性¹²⁵I 粒子组织间种植治疗胰腺癌具有微创、操作简便、疗效肯定、易恢复等优点,克服以往术中直视下粒子种植治疗的盲目性,确保肿瘤靶区局部剂量更高,正常组织损伤更小,临床应用显示广阔的前景,给胰腺癌治疗带来新的手段和希望^[5]。

参考文献

- 1 王俊杰,唐劲天,黎功,主编.放射性粒子近距离治疗肿瘤.北京:北京医科大学出版社,2001.66-97.
- 2 孙燕,周际昌,主编.临床肿瘤内科手册.北京:人民卫生出版社,2003.184-185,350-351.
- 3 周际昌,主编.实用肿瘤内科学.北京:人民卫生出版社,2003.45-46.
- 4 王俊杰,修典容,冉维强,等.术中超声引导放射性¹²⁵I 粒子植入治疗胰腺癌.消化外科杂志,2003,10:962-964.
- 5 Mohiuddin M, Cantor RJ, Biermann W, et al. Combined modality treatment of localized unresectable adenocarcinoma of the pancreas. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 1992, 23:79-84.
- 6 Mohiuddin M, Rosato F, Barbot D, et al. Long-term results of combined modality treatment with I-125 implantation for carcinoma of the pancreas. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 1992, 23:305-311.
- 7 丁昂,童赛雄,靳大勇,等.¹²⁵I 粒子和¹²⁵I 粒子+吉西他滨在治疗局部进展期胰腺癌中的比较.肝胆胰外科杂志,2004,16(1):19-22.
- 8 Paolo M, Ralph D, Francesco C, et al. Interstitial brachytherapy for pancreatic cancer: report of seven cases treated with ¹²⁵I and a review of the literature. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 1991, 21:451-457.
- 9 梁莉,马力文,王俊杰.放射性粒子组织间植入治疗对人体的影响.中国微创外科杂志,2003,3(3):219-221.

(收稿日期 2005-12-22)

(修回日期 2006-03-07)