

¹²⁵I 放射性粒子组织间植入在局部进展期胰腺癌治疗中的研究进展

俞炎平 (浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要:胰腺癌是难治恶性肿瘤之一,其发病率及死亡率均较高,缺乏有效治疗手段,近年来我国相继开展 ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗局部进展期胰腺癌。放射性粒子植入治疗肿瘤具有微创、并发症少、安全性高等特点,并可提高肿瘤局部控制率和患者生存质量。全文就 ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗胰腺癌的治疗方法、安全性及临床疗效作一综述。

关键词:胰腺癌; ¹²⁵I 粒子; 组织间植入

中图分类号:R735.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2013)05-0384-04

Progress in Radioactive ¹²⁵I Seeds Interstitial Implantation in the Treatment for Locally Advanced Pancreatic Cancer

YU Yan-ping

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Pancreatic cancer serves as one malignant cancer with complicated treatment. The lack of effective therapy ascribes to the high incidence and mortality rate. In recent years, radioactive ¹²⁵I seeds implantation in the treatment for locally advanced pancreatic cancer have emerged in China. This therapy skill possesses the characteristics of minimal invasion, less complication and good safety, and it can also improve the local control rate and the quality of life of patient. This review summarizes the treatment methods, safety and clinical efficacy of radioactive ¹²⁵I seeds implantation in the treatment for locally advanced pancreatic cancer.

Key words: pancreatic cancer; ¹²⁵I seeds; interstitial implantation

胰腺癌是我国主要恶性肿瘤之一,其发病率居恶性肿瘤第7位,死亡率居恶性肿瘤第6位,且发病率呈上升趋势^[1]。由于胰腺部位隐匿,胰腺癌的早期诊断困难,一旦症状出现,多为不可手术的中、晚期胰腺癌。即便早期确诊,约20%患者可行手术治疗,而80%以上的患者已失去手术机会^[2]。接受根治性手术患者的5年生存率仅为20%~25%^[3-8]。进展期胰腺癌的治疗目的是加强病灶局部控制以及提高患者生存质量^[9-12]。目前进展期胰腺癌的主要治疗手段是综合治疗,即放疗与化疗相结合,其疗效优于单纯放疗或单纯化疗^[13,14]。20世纪80年代,Nori等^[15]开展了术中放射性粒子近距离治疗胰腺癌的研究。国内也有越来越多的放射性¹²⁵I粒子治疗局部进展期胰腺癌的临床试验,在胰腺癌的局部控制以及改善

患者生活质量方面均取得一定疗效。

1 胰腺癌放射治疗进展

由于放射治疗技术的发展,直线加速器和高能X线的出现,以及三维适形治疗计划系统的完善,使得三维适形放疗应用于胰腺癌的治疗,并且成为局部进展期胰腺癌患者的主要治疗方法。胰腺癌是一种对放射线低度敏感的肿瘤,为提高疗效,靶区的放疗累积剂量需达到60Gy以上才能取得较满意的疗效^[11]。但是胰腺癌病灶与周围肠腔紧密相连,为避免呼吸运动的影响需扩大计划靶区,使得周围脏器尤其是小肠受到高剂量照射而限制了放疗剂量,从而影响放疗效果。因此,如何提高胰腺癌靶区的放疗剂量、降低周围重要脏器的放射性损伤、提高患者的生活质量和远期生存率成为临床研究的重点。常规胰

收稿日期:2013-02-18;修回日期:2013-04-06

基金项目:浙江省医药卫生科研基金(2009B021)

通讯作者:俞炎平, E-mail: yuyanping1962@yahoo.com.cn

腺癌外放疗标准剂量 60Gy/10 周^[16]接近正常组织最大耐受剂量,但远非胰腺癌放射治疗肿瘤消退剂量。临床上推荐放射性粒子植入治疗胰腺癌的肿瘤匹配周边剂量(MPD)为 80~145Gy,根治性治疗 MPD 为 145Gy^[17-19]。可见放射性粒子植入组织间放射治疗剂量高于外放疗剂量。

2 ¹²⁵I放射性粒子植入治疗进展期胰腺癌

¹²⁵I 的生物学特性包括:①肿瘤内植入放射性粒子,有效辐射时间长达 200d,由于其低剂量率且连续照射,可被看作无数个极小间隔的分割照射,延长照射时间、减少剂量率在杀伤肿瘤细胞的同时减少正常组织损伤^[20];②¹²⁵I 放射粒子的主要治疗射线能量为 35.5keV γ 射线及 27.4~31.4keV X 射线,具有增加生物效应的作用,使肿瘤细胞 DNA 双链断裂和不可修复性 DNA 损伤;③靶区内高剂量,而周围正常组织由于射线迅速衰减呈低剂量;④射线持续照射使肿瘤再增殖减少;⑤靶区不随照射器官的移动而变化。由于胰腺部位隐蔽,胰腺粒子植入与理想粒子植入布点有较大难度,会出现肿瘤区粒子分布不到位而导致局部剂量不足“冷点”。¹²⁵I 粒子植入内放疗与三维适形外放疗可以互相补充,二者联合应用减少三维适形放疗剂量的同时又弥补 ¹²⁵I 粒子植入内放疗出现的剂量“冷点”,既保证了总放疗剂量率和放疗剂量分布均匀,又减少周围正常组织的照射量,从而提高疗效的同时减少并发症的发生,提高患者的生活质量以及近、远期疗效。

2.1 手术直视下 ¹²⁵I粒子植入

1982 年,Nori 等^[15]首次使用 ¹²⁵I 放射源行术中近距离照射,术后补充外照射治疗胰腺癌。近年来,由于影像技术的发展,该技术逐步完善。患者经常规胰腺癌外科手术程序暴露肿瘤区域后,根据术前 CT 或 MR 等影像学资料行粒子植入准备,在肿瘤内布针并植入粒子,为使植入粒子准确移至病灶内,一般采用术中超声引导下布针^[18],如确定术中肿瘤不能切除,需做活检^[21]。最后按外科手术程序结束手术。术后 1 周内行胰腺 CT 扫描将肿瘤靶区图像输入 TPS 系统进行粒子植入后剂量验证评估,根据结果行下一步治疗。临床上该技术应用于不能手术切除的胸部肿瘤、脑肿瘤和胰腺肿瘤等。

2.2 CT 引导下 ¹²⁵I粒子植入

CT 引导下经皮植入放射性粒子治疗肿瘤的优点为操作方便、迅速,易被患者接受;CT 图像质量和密度分辨率高,解剖关系明确;增强扫描可准确判断病灶与周围血管的关系;CT 引导下精确度高,可靠性、安全性较好;穿刺并发症全程暴露于 CT 监视下,可及时处理。常用穿刺径路为前径路、侧径路及后径路进针。根据穿刺径路不同选用仰卧位、侧卧位、左前斜位和右前斜位,斜位角度根据需要调整。粒子植入完毕后,行 CT 扫描,根据 CT 图像数据行剂量验证,如与原计划不符或出现靶区“冷点”,1 个月内再进行补植。该技术应用于胸部肿瘤、头颈部肿瘤、肝脏肿瘤、胰腺肿瘤、盆腔内肿瘤和脑肿瘤等。

2.3 超声引导下 ¹²⁵I粒子植入

超声引导下粒子植入的优点包括超声显像具有实时性、灵敏度高、精确导航、对人体无 X 线辐射损伤、操作简便、费用低廉等。也可采用超声内镜(endoscopic ultrasound,EUS)引导下粒子植入,可明确瘤体与周围血管及脏器的关系,避开大血管及重要脏器,选择紧贴胃、十二指肠的路径,经活检钳道插入内镜专用穿刺针进入胰腺低回声灶,进行布针植入^[22]。该技术应用于前列腺癌、肝癌、浅表部位软组织肿瘤等。

2.4 其他植入方法

随着胸腔镜和腹腔镜技术的发展,粒子推送器应用于胸、腹腔内肿瘤的治疗。纤维支气管镜应用于放射性粒子治疗胸部肿瘤。开放式磁共振成像系统与光学系统引导下粒子植入技术也应用于胸、腹部肿瘤治疗^[23]。

3 穿刺植入治疗胰腺癌的安全性评价

胰腺穿刺常见并发症有出血、疼痛、胃肠道穿孔、气腹、急性胰腺炎和胰瘘等。Perez 等^[24]用 ¹²⁵I 粒子植入治疗 98 例胰腺癌患者,其中 8 例出现胰瘘,3 例发生胃溃疡出血,6 例出现胃肠道梗阻,2 例出现腹腔脓肿,仅 1 例死于胰瘘伴感染。王成峰等^[18]对 33 例不可手术切除胰腺癌患者进行放射性粒子植入,术后 1 例患者出现胃肠道出血和胰瘘。Zhongmin 等^[25]报道 31 例不可手术切除的胰腺癌患者经 CT 引导植入粒子治疗,其中 2 例出现粒子移位入肝,但患

者未出现严重异常反应。出血是最常见,也是操作者最担心的并发症。Akan 等^[26]分别用 14、16 和 18G 针行经皮穿胃动物实验,结果表明 18G 切割针穿胃安全性较好。也有学者报道 16~18G 经皮胰腺穿刺是安全的^[27-31]。本人对 35 例胰腺癌患者行经皮胰腺穿刺活检及穿刺植入治疗,使用 16~18G(粗针)穿刺的 86 针次中,胃出血和腹腔出血共 4 针次,出血发生率为 4.65%(4/86)。其中 1 例穿过胃壁,术后第 3d 胃大出血,出血量约 600ml,行急诊手术止血,术中发现瘤体侵犯胃体后壁,其黏膜面形成溃疡,穿刺针通过溃疡面;其余 3 例腹腔内少量出血,均少于 50ml,经压迫止血后均无大碍。35 例患者中无出现胃肠道穿孔、气腹、急性胰腺炎、胰瘘等并发症。由此可见出血与肿瘤性胃溃疡有关。

4 ¹²⁵I 粒子植入治疗胰腺癌临床疗效评估

胰腺肿瘤位置隐蔽,周围有肝脏、胃肠道、脾脏、肾脏及脊柱等脏器包围,植入技术难度较大,加上粒子的放射剂量也需进行摸索,因此临床疗效经历了一个逐步提高的过程。对于不能手术切除进展期胰腺癌,局部病变未控或治疗失败是影响患者生存时间和生存质量的主要因素^[10]。因此加强病灶局部控制是治疗中、晚期胰腺癌的重点^[11,12]。周正等^[32]对 28 例不能手术切除的胰腺癌患者实施 ¹²⁵I 放射粒子永久植入术,按实体瘤客观疗效评价标准,肿瘤局部控制率为 43%,全组患者疼痛缓解率为 92.6%。王成锋等^[18]对 31 例局部进展期胰腺癌患者行术中 I 粒子植入,结果实验组部分缓解率+无变化率为 80.6%,临床受益率为 54.8%,无明显不良反应。患者 6 个月和 12 个月累积生存率及中位生存期均优于对照组。赵铁军等^[33]对 21 例胰腺癌患者行 CT 引导下 I 粒子植入治疗,其中完全缓解 2 例(9.5%),部分缓解 6 例(28.6%),稳定 12 例(57.1%),进展 1 例(4.8%),总有效率为 38.1%。全组患者疼痛缓解率为 90.4%,中位生存期为 13.5 个月。腹腔出血 1 例,胰瘘 2 例,发热 3 例,胰腺假性囊肿 1 例,穿刺部位疼痛 5 例。2 例患者 24 h 复查血、尿淀粉酶均有不同程度的升高。15 例患者术后 1 周出现胃肠道症状,如恶心、呕吐、食欲减退、腹泻等。Zhongmin 等^[25]对 31 例进展期胰腺癌患者行 ¹²⁵I 粒子植入,其中 10 例患者行吉西他

滨+5-FU 常规化疗 1 周后再行粒子植入,随访 2~25 个月,2 例患者出现 ¹²⁵I 粒子游走至肝脏,其余患者均无严重并发症发生,结果总有效率为 61.3%(19/31),中位生存期为 10.31 月,治疗后患者疼痛缓解、生活质量改善。Wang 等^[17]对 14 例不可切除胰腺癌患者行术中超声引导下放射性 ¹²⁵I 粒子植入术,剂量 D₉₀ 为 60~140Gy,其中 5 例加外放疗 35~50Gy,6 例加 2~6 个周期化疗,结果 87.5% 患者疼痛缓解,局部控制率为 78.6%,患者 1、2、3 年生存率分别为 33.9%、16.9% 和 7.8%,中位生存期为 10 个月。综合文献报道,¹²⁵I 放射性粒子治疗局部进展期胰腺癌患者肿瘤局部控制率为 38.1%~81.5%,疼痛缓解率为 54.8%~90.4%,中位生存时间为 8~15 个月^[17,18,25,33,34]。

5 小 结

近 10 年来,临床上把放射性粒子组织间植入应用于头颈部肿瘤、肺癌、肝癌和胰腺癌的治疗中,其疗效得到肯定。¹²⁵I 放射性粒子植入作为胰腺癌常规治疗手段(手术、外放疗、化疗)外的一种补充手段,具有微创、并发症少等特点,在肿瘤局部控制、缓解患者疼痛以及改善患者生活质量等方面均有一定作用。但考虑到该技术缺乏规范性,临床医师对肿瘤放射剂量认识不足等问题,尚需进一步完善和发展。

参考文献:

- [1] He J, Chen WQ. Chinese cancer registry annual report (2012) [M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2012. [赫捷, 陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012.]
- [2] Li D, Xie K, Wolff R, et al. Pancreatic cancer [J]. Lancet, 2004, 363(9414): 1049-1057.
- [3] Guo XZ, Cui ZM, Liu X. Current developments, problems and solutions in the non-surgical treatment of pancreatic cancer [J]. World J Gastrointest Oncol, 2013, 5(2): 20-28.
- [4] Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, et al. Long term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? [J]. Ann Surg, 1995, 221(1): 59-66.
- [5] Allema JH, Reinders ME, van Gulik TM, et al. Prognostic factors for survival after pancreaticoduodenectomy for patients with carcinoma of the pancreatic head region [J]. Cancer, 1995, 75(8): 2069-2076.
- [6] Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single institution experience [J]. Ann Surg, 1997, 225(5): 621-633.

- [7] Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5 year survivors[J]. *Ann Surg*, 1996, 223(3):273-279.
- [8] Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes[J]. *Ann Surg*, 1997, 226(3):248-257.
- [9] Chang DT, Schellenberg D, Shen J, et al. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas[J]. *Cancer*, 2009, 115(3):665-672.
- [10] Willett CG, Czito BG, Bendell JC, et al. Locally advanced pancreatic cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(20):4538-4544.
- [11] Ceha HM, van Tienhoven G, Gouma DJ, et al. Feasibility and efficacy of high dose conformal radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic carcinoma[J]. *Cancer*, 2000, 89(11):2222-2229.
- [12] Chang ST, Goodman KA, Yang GP, et al. Stereotactic body radiotherapy for unresectable pancreatic cancer[J]. *Front Radiat Ther Oncol*, 2007, 40:386-394.
- [13] Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas: 201 patients[J]. *Ann Surg*, 1995, 221(6):721-731.
- [14] Qu PS, Wang Z, Huang LX, et al. Comparison of splanchnic nerves block and celiac plexus block for pain relief in patients with advanced pancreatic cancer[J]. *Journal of Oncology*, 2009, 15(3):239-241. [曲丕盛, 王振, 黄丽霞, 等. 内脏与腹腔神经丛阻滞治疗胰腺癌晚期癌性疼痛的比较[J]. *肿瘤学杂志*, 2009, 15(3):239-241.]
- [15] Nori D, Hilaris BS. Intraoperative brachytherapy in pancreatic cancer[J]. *Cancer Invest*, 1988, 6(6):695-704.
- [16] Yin WB, Gu XZ. Radiotherapy of tumor[M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2008. 776-782. [殷蔚伯, 谷铣之. *肿瘤放射治疗学*[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008. 776-782.]
- [17] Wang J, Jing Y, Li J, et al. Intraoperative ultrasound-guided iodine-125 seed implantation for unresectable pancreatic carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2009, 28:88.
- [18] Wang CF, Zhao P, Li YX, et al. Role of ¹²⁵I seed implantation in treatment of unresectable pancreatic cancer[J]. *National Medical Journal of China*, 2012, 90(2):92-95. [王成锋, 赵平, 李晔雄, 等. ¹²⁵I 粒子植入治疗局部进展期胰腺癌[J]. *中华医学杂志*, 2012, 90(2):92-95.]
- [19] Wang J, Wang J, Liao A, et al. The direct biologic effects of radioactive ¹²⁵I seeds on pancreatic cancer cells PANC-1, at continuous low-dose rates[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2009, 24(4):409-416.
- [20] Huang MW, Liu SM, Zheng L, et al. A digital model individual template and CT-guided ¹²⁵I seed implants for malignant tumors of the head and neck[J]. *J Radiat Res*, 2012, 53(6):973-977.
- [21] Zou YP, Li WM, Zheng F, et al. Intraoperative radiofrequency ablation combined with ¹²⁵I iodine seed implantation for unresectable pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(40):5104-5110.
- [22] Wu YM, Jin ZD. Therapeutic effect of endoscopic ultrasonography(EUS) implanted ¹²⁵I seeds for advanced stage of pancreatic carcinoma[J]. *Acta Academiae Medicinae CPAF*, 2010, 19(2):138-140. [吴有明, 金震东. 超声内镜引导下 ¹²⁵I 粒子植入组织治疗晚期胰腺癌疗效观察[J]. *武警医学院学报*, 2010, 19(2):138-140.]
- [23] Cai SD, Zheng CJ. Radioactive particle therapy of thoracic tumor[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012. 93. [柴树德, 郑广均. *胸部肿瘤放射性粒子治疗学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012. 93.]
- [24] Perez T, Nori D, Hilaris B, et al. Treatment of primary unresectable carcinoma of the pancreas with I-125 implantation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 17(5):931-935.
- [25] Zhongmin W, Yu L, Fenju L, et al. Clinical efficacy of CT-guided iodine-125 seed implantation therapy in patients with advanced pancreatic cancer[J]. *Eur Radiol*, 2010, 20(7):1786-1791.
- [26] Akan H, Ozen N, Incesu L, et al. Are percutaneous transgastric biopsies using 14-, 16- and 18-G Tru-Cut needles safe? An experimental study in the rabbit[J]. *Australas Radiol*, 1998, 42(2):99-101.
- [27] Zech CJ, Helmberger T, Wichmann MW, et al. Large core biopsy of the pancreas under CT fluoroscopy control: results and complications[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2002, 26(5):743-749.
- [28] Jennings PE, Donald JJ, Coral A, et al. Ultrasound-guided core biopsy[J]. *Lancet*, 1989, 1(8651):1369-1371.
- [29] Schoellnast H, Komatz G, Bisail H, et al. CT-guided biopsy of lesions of the lung, liver, pancreas or of enlarged lymph nodes: value of additional fine needle aspiration (FNA) to core needle biopsy (CNB) in an offsite pathologist setting[J]. *Acad Radiol*, 2010, 17(10):1275-1281.
- [30] Stewart CJ, Coldewey J, Stewart IS. Comparison of fine needle aspiration cytology and needle core biopsy in the diagnosis of radiologically detected abdominal lesions[J]. *J Clin Pathol*, 2002, 55(2):93-97.
- [31] Xu K, Zhou L, Liang B, et al. Safety and accuracy of percutaneous core needle biopsy in examining pancreatic neoplasms[J]. *Pancreas*, 2012, 41(4):649-651.
- [32] Zhou Z, Du YF, Li T, et al. ¹²⁵I implantation for unresectable pancreatic carcinoma and empirical study of normal pancreatic tissue radiation damage[J]. *Chinese Medicinal Biotechnology*, 2009, 4(2):123-127. [周正, 杜云峰, 李涛, 等. ¹²⁵I 放射粒子植入治疗晚期胰腺癌和放射粒子对正常胰腺组织损伤的实验研究[J]. *中国医药生物技术*, 2009, 4(2):123-127.]
- [33] Zhao TJ, Huang Z, Du JW, et al. Efficacy observation of ¹²⁵I implantation for pancreatic carcinoma[J]. *Chinese Medicine*, 2011, 6(1):58-60. [赵铁军, 黄竹, 杜军武, 等. ¹²⁵I 粒子植入治疗胰腺癌的疗效观察[J]. *中国医药*, 2011, 6(1):58-60.]
- [34] Wang J, Li ZJ, Ming DG, et al. Brachytherapy by CT-guided percutaneous Paracentesis implantation of Iodine-125 seed for lung cancer in old patients[J]. *Journal of Practical Radiology*, 2006, 22(8):924-926. [王静, 李振家, 明德国, 等. CT 导向下经皮肺穿刺瘤体内植入 ¹²⁵I 粒子治疗老年肺癌的可行性研究[J]. *实用放射学杂志*, 2006, 22(8):924-926.]