

· 综述 ·

胰腺癌的血管介入治疗

郑家平 叶强 顾伟中

近年,胰腺癌的发病率有逐年上升的趋势,发病率在实体肿瘤中居第 8 位,死亡率在恶性肿瘤中居第 4 位^[1]。胰腺癌的预后不良。一般认为,手术切除是治愈的惟一机会,但只有 10% ~ 25% 的患者适合手术,即使实行了根治性手术,中位生存时间也仅 18 ~ 20 个月,5 年生存率 18% ~ 35%^[2]。未经积极治疗者,1 年生存率低于 20%,5 年生存率为零^[3]。一般的辅助治疗,联合放化疗虽能减轻患者局部的疼痛,但对提高生存率并无帮助^[4],单纯全身静脉化疗,也几乎无效果可言。

近年来,胰腺癌的介入治疗发展很快,现就胰腺癌介入治疗作一综述,重点探讨血管介入性化疗(经导管动脉化疗)姑息治疗胰腺癌的进展。

一、经导管动脉化疗(TAC)的理论基础

(一)TAC 的解剖基础 胰腺的动脉血供主要来自于腹腔干发出的肝总动脉、脾动脉和肠系膜上动脉,由肝总动脉分出胃十二指肠动脉,后者再进一步分出胰十二指肠前上、后上动脉,并与发自肠系膜上动脉的胰十二指肠前下、后下动脉形成的前后血管弓供应胰头部,胰腺的体尾部大多由来自脾动脉的胰背动脉、胰大动脉、胰横动脉和胰尾动脉供应,另外,胰头和胰体尾之间常有吻合支连接于胃十二指肠动脉、胰背动脉、胰横动脉的分支^[5]。肠系膜上动脉常有变异分支发出胰背动脉和胰横动脉,因此,经腹腔干动脉或肠系膜上动脉灌注的抗癌药物能覆盖整个胰腺,同时,经肝动脉灌注对胰腺癌肝转移同样有治疗作用^[6]。

所以,胰腺癌的血管介入治疗通常同时采用腹腔干动脉灌注化疗(celiac artery infusion, CAI)和肠系膜上动脉灌注化疗(superior mesentery artery infusion, SMAI)。

(二)TAC 治疗胰腺癌的特点 ①TAC 通过局部高浓度药物的细胞毒作用克服肿瘤耐药性,并能抑制 TNF- α 、IL-1、IL-6 的产生和释放,从而抑制肿瘤生长和转移^[7]。②区域性灌注化疗可使肿瘤局部维持

较高的血药浓度,加强化疗药物的作用,促使肿瘤细胞凋亡,抑凋亡基因 bcl-2 表达减少,促凋亡基因 bax 表达增加,使肿瘤有不同程度的缩小^[8]。③局部栓塞剂的使用可产生肿瘤内的低氧环境,增加化疗药物的细胞毒作用,促进肿瘤的坏死^[9]。④术前 TAC 对局部进展期胰腺癌有降期作用,有助于提高手术切除率,可杀灭已存在的微小转移和亚临床病灶,可减少术后的复发和转移;另外,术前 TAC 使肿瘤与周围血管之间产生炎性间隙,便于手术操作。⑤术后的 TAC 可杀灭体内残留的肿瘤细胞,控制肿瘤的局部复发和肝转移。⑥TAC 治疗胰腺癌患者,能有效地抑制肿瘤的生长,改善患者全身症状,从而延长生存期。

二、TAC 治疗胰腺癌临床应用及疗效

(一)技术要点 采用 Seldinger 插管技术经皮股动脉穿刺,将导管选择性插至腹腔干和肠系膜上动脉开口,DSA 造影证实后分别灌注化疗药物,对一些行动脉内持续灌注化疗者则多采用药盒系统进行 TAC 治疗。根据胰腺癌的血供特点,对胰头癌多采用 CAI 和 SMAI 方法,分别注入药物量的 1/2,而胰体尾部癌一般将导管插至腹腔干动脉或超选进入脾动脉进行 TAC 治疗。导管可以 1 次或滞留数天连续治疗,后者需要持续用肝素生理盐水滴注,以防血栓堵塞。为了提高肿瘤局部药物浓度,经导管动脉化疗栓塞(TACE)治疗胰腺癌也是可行的,具体方法有:CAI 前可采用球囊导管阻断腹腔干血流,最后经腹腔动脉干对靶血管进行淀粉微球栓塞,这样可以增加药物滞留,另外,其本身的栓塞作用还能减少肿瘤的血供,增强药物的细胞毒作用,导致肿瘤坏死^[9];有时利用微导管技术对胰周血管进行超选择插管、微丝线栓塞后,再对靶血管进行灌注化疗^[10],甚至可以作脾门处脾动脉栓塞,以增加胰腺靶区的血药浓度,提高疗效^[11]。

(二)化疗方案 在吉西他滨(gemcitabine, GEM)应用临床以前,一般认为除 5-FU 外,其他化疗药物对胰腺癌的作用不大^[12]。近年大宗临床随机对照研究结果表明,单独使用 GEM 较 5-FU 组生存质量有明显提高^[13]。GEM 是一种新的核苷类似物,

其抗肿瘤机制为进入细胞后代谢成为有活性的二磷酸盐和三磷酸盐,并在细胞内聚集,竞争性掺入 DNA 双键,从而抑制肿瘤细胞的 DNA 生成;此外, GEM 的代谢产物还可抑制核糖核酸还原酶活性,减少 1-磷酸脱氧尿嘧啶核苷的产生,后者可减少与 5-FU 在体内的活性代谢产物 1-磷酸氟脱氧尿嘧啶核苷的竞争作用,由此增加 5-FU 的细胞毒效应^[13]。GEM 与 5-FU 二联静脉化疗治疗中晚期胰腺癌,临床不良反应小,且表现出较好的疗效^[13,14]。采用 TAC 二联灌注 GEM 与 5-FU 治疗胰腺癌已见报道^[15]。另外还有采用 TAC 5-FU 与 CDDP 二联经动脉持续灌注化疗^[9]和 EADM、MMC、5-FU 三联治疗胰腺癌的报道^[16]。

综上所述,对胰腺癌主张联合化疗(二联或三联方案),一般可选用的化疗药有:GEM、5-FU、CDDP、EADM 和 MMC 等。GEM 是目前公认治疗胰腺癌主要的一线化疗药。

(三)疗效 同全身静脉化疗相比,TAC 治疗胰腺癌可能具有更好的临床缓解率及提高患者的生存率。实验研究证实,血管介入治疗胰腺癌是一种疗效好、不良反应小的微创治疗方法^[17]。

近年来,TAC 治疗胰腺癌的临床应用研究也取得了良好的疗效^[15-19]。

诸多临床研究均表明:TAC 治疗中晚期胰腺癌,均表现出良好的临床缓解率;但 TAC 与静脉化疗的随机对照研究发现,前者对患者生存率作用不大^[19,20]。鉴于单纯 TAC 治疗胰腺癌的疗效有限,故人们尝试大剂量动脉灌注化疗或 TACE 治疗胰腺癌,旨在进一步提高血管介入治疗中晚期胰腺癌的疗效。临床初步研究表明,其结果令人鼓舞。如: Muchmore 等^[7]在 TAC 治疗不能手术的胰腺癌之前,采用血液透析技术,先将 16F 的 PFM 血液透析导管插至下腔静脉内,并使导管头位于膈面水平,然后连接血透机,在 TAC 同时进行透析,滤过解毒,中间使用大剂量、高浓度的 MMC 和 5-FU 进行动脉灌注化疗,收到了一定的疗效,PR 45.5% (5/11),S 45.5% (5/11),P 9% (1/11),1 例患者获得二期手术根治,平均生存期 13 个月,无明显的不良反应。因该技术操作复杂,未能被临床所推广。Aigner^[9]报道采用球囊导管阻断腹腔干血流,CAI 结合淀粉微球栓塞治疗 24 例Ⅲ、Ⅳ期胰腺癌,缓解率达 96%,中位生存期 10 个月。Homma 等^[10]通过微导管技术超选择插管,采用微丝线栓塞胰周动脉,进而提高靶区灌注化疗的血药浓度、延长药物作用时间,随后留置动

脉导管,采用 5-FU 与 CDDP 二联经动脉持续灌注化疗,近期疗效 73.9%,1、2 和 3 年生存率分别为 90.9%、42.8% 和 18.3%,中位生存期 19 个月。提示动脉栓塞化疗治疗胰腺癌可行,疗效似乎比单纯 TAC 更好些。

另外傅德良等^[21]在胰腺癌患者术前、术后联合应用 CAI 和 SMAI 的研究表明,通过 TAC 新辅助和(或)术后辅助治疗后,明显抑制肿瘤生长,血清肿瘤标志物的水平不同程度的降低,提高了局部进展期胰腺癌的切除率(45.5%),减少术后肝转移的发生(16.0%),并能明显改善不能切除胰腺癌患者的生活质量,提高生存率。Ozaki 等^[22]报道,胰腺癌根治术前、术后 CAI 合并术中放射治疗(IORT)的方案可使中位生存期达 31.1 个月,5 年生存率为 31%。因此,Link 等^[23]推测 TAC 联合放疗有可能成为新的辅助治疗方案。

温热联合其他手段治疗中晚期胰腺癌也见个案报道。Kouloulis 等^[24]在姑息性手术中应用温热 43~45℃ 治疗,术后结合放、化疗等临床综合治疗不能手术根治的胰腺癌,临床初步研究表明该综合治疗是可行有效的,但中远期疗效尚待进一步随访证实。

上述研究结果表明,采用综合治疗,而非单一的 TAC 方案姑息治疗不能手术切除的胰腺癌,或将 TAC 作为手术根治的一种新辅助疗法,可使多数胰腺癌患者受益,可延长生存期、降低肝转移发生率,但仍需临床进一步的证实。

三、需要深入探讨的问题

①虽然 TACE 治疗中晚期胰腺癌可行,且疗效较为肯定,但胰腺癌供血复杂,加上大多瘤体为乏血供特点,对大多数胰腺癌患者而言,不适宜常规行 TACE 治疗,从而影响胰腺癌血管介入的总体疗效。故胰腺癌的血管介入治疗仍以 TAC 为主导。②以往对 TAC 治疗胰腺癌的研究不够重视,既缺乏大宗随机对照研究,又缺乏前瞻性的设计,因而 TAC 治疗胰腺癌的实验和临床报道也就缺乏足够的说明力。③TAC 治疗胰腺癌的研究深度和广度均欠缺,有待于进一步发展。④TAC 联合其他非手术综合治疗(如放疗和热疗)胰腺癌的机制有待进一步阐明。

迄今为止,对中晚期胰腺癌的综合治疗尚无突破性的进展。以往的研究已经表明,单纯 TAC 虽能提高患者的临床缓解率,但对生存率的贡献不大,故通过血管介入途径联合其他多种非手术治疗,以期进一步提高胰腺癌血管介入治疗的疗效,应是今后

继续研究的方向。例如:已知温热 41 ~ 45 ℃ ,直接诱导肿瘤细胞凋亡,以及大多数胰腺癌细胞所处低氧和低 pH 内环境对热损更加敏感,故从理论上推测,经导管介入性热化疗(transcatheter interventional thermochemotherapy, TIT)治疗胰腺癌能加大对肿瘤细胞的杀伤力,降低临床分期,提高手术切除率,降低手术复发和转移的发生率,最终提高患者生存质量和生存期,将有待于实验和临床进一步研究和证实。

参 考 文 献

- 1 Gunzburg WH, Salmolns B. Novel clinical strategies for the treatment of pancreatic carcinoma. *Trends Mol Med*, 2001, 7: 30-37.
- 2 中华医学杂志编辑委员会. 2001 国际暨第二届全国胰腺癌早期诊断和综合治疗研究会会议纪要. *中华医学杂志*, 2002, 82: 365-367.
- 3 Tibor FT, Istvan P, Tamas W, et al. Pancreatic head mass: How can we treat it? Tumor: Surgical treatment. *JOP J Pancreas*, 2000, 1: 171-177.
- 4 李金高, 金和坤, Touboul E. 放射治疗和化疗治疗局部晚期胰腺癌的临床分析. *中华放射肿瘤杂志*, 2001, 10: 232-235.
- 5 Thomford NR, Chandnani PC, Taha AM, et al. Anatomic characteristics of the pancreatic arteries: radiologic observation and their clinical significance. *Am J Surg*, 1986, 151: 690-693.
- 6 Bertelli E, Di Gregorio F, Mosca S, et al. The arterial blood supply of the pancreas: a review. V. The dorsal pancreatic artery. An anatomic review and a radiologic study. *Stag Radiol Anat*, 1998, 20: 445-452.
- 7 Muchmore, Carter RD, Pleslan JE, et al. Regional chemotherapy for inoperable pancreatic carcinoma. *Cancer*, 1996, 78: 664-673.
- 8 傅德良, 虞先浚, 倪泉兴, 等. 区域性动脉灌注化疗对胰腺癌 bcl-2、bax 基因的影响. *中华肝胆外科杂志*, 2001, 7: 147-149.
- 9 Aigner KR. Intra-arterial infusion: overview and novel approaches. *Semin Surg Oncol*, 1998, 14: 248-253.
- 10 Homma H, Doi T, Mezawa S, et al. A novel arterial infusion chemotherapy for patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization. *Cancer*, 2000, 89: 303-313.
- 11 Yoshida H, Dei T, Mezawa S, et al. New techniques: splenic artery embolization followed by intraarterial infusion chemotherapy for the treatment of pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*, 1999, 46: 2024-2027.
- 12 Magee CJ, Ghaneh P, Neoptiemos JP. Surgical and medical therapy for pancreatic carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2002, 16: 435-455.
- 13 Cascinu S, Silva RR, Barni S, et al. A combination of gemcitabine and 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer: a report from the Italian group for the study of digestive tract cancer. *Br J Cancer*, 1999, 80: 1595-1598.
- 14 Hidalgo M, Castellano D, Paz-Ares L, et al. Phase I-II study of gemcitabine and fluorouracil as a continuous infusion in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol*, 1999, 17: 585-592.
- 15 石海峰, 金征宇, 周智强, 等. 经动脉灌注盐酸 GEM 和 5-氟尿嘧啶治疗中晚期胰腺癌的疗效分析. *中华放射学杂志*, 2002, 36: 1072-1074.
- 16 Griffin JF, Smalley SR, Jewell W, et al. Patterns failure after curative resection of pancreatic carcinoma. *Cancer*, 1990, 66: 56-61.
- 17 傅德良, 倪良兴, 虞先浚, 等. 胰腺区域性动脉灌注治疗胰腺癌的实验研究. *中华医学杂志*, 2002, 82: 371-375.
- 18 Klapdor R, Muller C, Seutter R, et al. Improvement of survival by efficacy orientated sequential polychemotherapy of exocrine pancreatic cancer. *Anticancer Res*, 2000, 60: 5201-5207.
- 19 林钧华, 宋明志, 张源远, 等. 晚期胰腺癌介入治疗的疗效评价. *介入放射学杂志*, 2001, 10: 95-96.
- 20 Falcom M, Sartori N, Cantore M, et al. Does locoregional chemotherapy improve survival in patients with non-resectable pancreatic carcinoma? Results of an open controlled study. *Chir Ital*, 2001, 53: 23-32.
- 21 傅德良, 虞先浚, 倪泉兴, 等. 进展期胰腺癌的区域性动脉灌注介入治疗. *美国中华现代医学杂志*, 2001, 2: 42-45.
- 22 Ozaki H, Kinoshita T, Kosuge T, et al. Long-term survival after multimodality treatment for respectable pancreatic cancer. *Int J Pancreatol*, 2000, 27: 217-224.
- 23 Link KH, Gansauge F, Pilasch J, et al. Multimodal therapies in ductal pancreatic cancer. The future(Review). *Int J Pancreatol*, 1997, 21: 71-83.
- 24 Kouloulas VE, Nikita KS, Kouvaris JR, et al. Intraoperative hyperthermia and chemoradiotherapy for inoperable pancreatic carcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2002, 11: 100-107

(收稿日期 2003-05-21)

胰腺癌的血管介入治疗

作者: 郑家平, 叶强, 顾伟中

作者单位: 郑家平(浙江省肿瘤医院放射科, 310002, 杭州), 叶强, 顾伟中(200072, 上海, 同济大学附属铁路医院介入科)

刊名: 介入放射学杂志 ISTIC PKU

英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY

年, 卷(期): 2004, 13(4)

被引用次数: 8次

参考文献(24条)

1. Gunzburg WH, Salmolns B Novel clinical strategies for the treatment of pancreatic carcinoma 2001
2. 《中华医学杂志》编辑委员会 2001 国际暨第二届全国胰腺癌早期诊断和综合治疗研究会会议纪要[期刊论文]-中华医学杂志 2002
3. Tibor FT, Istvan P, Tamas W Pancreatic head mass:How can we treat it? Tumor:Surgical treatment 2000
4. 李金高, 金和坤, Touboul E 放射治疗和化疗治疗局部晚期胰腺癌的临床分析[期刊论文]-中华放射肿瘤杂志 2001
5. Thomford NR, Chandnani PC, Taha AM Anatomic characteristics of the pancreatic arteries:radiologic observation and their clinical significance 1986
6. Bertelli E, Di Gregorio F, Mosca S The arterial blood supply of the pancreas:a review.V. The dorsal pancreatic artery. An anatomic review and a radiologic study 1998
7. Muchmore, Carter RD, Pleslan JE Regional chemotherapy for inoperable pancreatic carcinoma 1996
8. 傅德良, 虞先浚, 倪泉兴 区域性动脉灌注化疗对胰腺癌 bcl-2、bax基因的影响[期刊论文]-中华肝胆外科杂志 2001
9. Aigner KR Intra-arterial infusion:overview and novel approaches 1998
10. HOMMA H, Doi T, Mezawa S A novel arterial infusion chemotherapy for patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization 2000
11. Yoshida H, Dci T, Mezawa S New techniques:splenic artery embolization followed by intraarterial infusion chemotherapy for the treatment of pancreatic cancer 1999
12. Magee CJ, Ghaneh P, Neoptiemos JP Surgical and medical therapy for pancreatic carcinoma 2002
13. Cascinu S, Silva RR, Barni S A combination of gemcitabme and 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer:a report from the Italian group for the study of digestive tract cancer 1999
14. Hidalgo M, Castellano D, Paz-Ares L Phase I-II study of gemcitabin and fluorouracil as acontinuous infusion in patients with pancreatic cancer 1999
15. 石海峰, 金征宇, 周智强 经动脉灌注盐酸GEM和5-氟尿嘧啶治疗中晚期胰腺癌的疗效分析[期刊论文]-中华放射学杂志 2002
16. Griffin JF, Smalley SR, Jewell W Patterns failure after curative resection of pancreatic carcinoma 1990
17. 傅德良, 倪良兴, 虞先浚 胰腺区域性动脉灌注治疗胰腺癌的实验研究[期刊论文]-中华医学杂志 2002
18. Klapdor R, Muller C, Seutter R Improvement of survival by efficacy orientated sequential poiychemotherapy of exocrine pancreatic cancer 2000
19. 林钧华, 宋明志, 张源远 晚期胰腺癌介入治疗的疗效评价[期刊论文]-介入放射学杂志 2001
20. Falcom M, Sartori N, Cantore M Does locoregional chemotherapy improve survival in patients with

[non-resectable pancreatic carcinoma? Results of an open controlled study](#) 2001

21. [傅德良. 虞先淩. 倪泉兴](#) [进展期胰腺癌的区域性动脉灌注介入治疗](#) 2001

22. [Ozaki H. Kinoshita T. Kosuge T](#) [Long-term survival after multimodality treatment for respectable pancreatic cancer](#) 2000

23. [Link KH. Gansauge F. Pilasch J](#) [Multimodel therapies in ductal pancreatic cancer. The future \(Review\)](#) 1997

24. [Kouloulis VE. Nikita KS. Kouvaris JR](#) [Intraoperative hyperthermia and chemoradiotherapy for inoperable pancreatic carcinoma](#) 2002

引证文献(8条)

1. [李强. 王茂强. 段留新. 宋鹏. 敖国昆](#) [不同浓度脂肪乳对血流速度影响的实验研究](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2009(7)

2. [蔡福合](#) [胰腺癌血管内介入治疗13例分析](#)[期刊论文]-[中国误诊学杂志](#) 2009(6)

3. [郑家平. 邵国良. 俞炎平. 张家兴. 顾伟中](#) [介入化疗治疗晚期恶性胰岛细胞瘤:附4例报道](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2008(6)

4. [郭兴来. 胡勇. 张杰. 王松. 卢成成](#) [晚期胰腺癌介入治疗的近期疗效分析](#)[期刊论文]-[安徽医学](#) 2008(1)

5. [尹华. 贾广志. 王学静](#) [介入治疗与介入加放疗结合治疗胰腺癌的临床疗效评价](#)[期刊论文]-[实用医学杂志](#) 2007(22)

6. [尹华. 曹全明. 贾广志. 王学静](#) [介入治疗胰腺癌的临床疗效评价](#)[期刊论文]-[内蒙古医学院学报](#) 2006(4)

7. [杨伟振. 刘丽国](#) [胰腺肿瘤的影像学检查与介入诊疗](#)[期刊论文]-[牡丹江医学院学报](#) 2006(1)

8. [周泽健. 邵培坚. 李伟科. 许荣德. 庄文行. 罗鹏飞](#) [药盒埋置持续性动脉灌注化疗治疗中晚期胰腺癌的临床研究](#)[期刊论文]-[肿瘤防治研究](#) 2004(12)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200404032.aspx

授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: 2e422560-3d5b-43f5-9c91-9e2b00b6123e

下载时间: 2010年11月11日