

•非血管介入 Non-vascular intervention•

CT 引导下植入 ^{125}I 粒子治疗 19 例晚期胰腺癌的疗效观察

陆 健, 郑云峰, 张 欢, 王忠敏, 陈克敏

【摘要】 目的 探讨 CT 引导下 ^{125}I 放射性粒子植入治疗晚期胰腺癌前后血清肿瘤标志物的动态变化和疗效。方法 对 19 例手术不能切除的晚期胰腺癌施行 CT 引导下经皮植入 ^{125}I 放射性粒子。采用治疗计划系统(TPS)重建胰腺肿瘤的三维立体图像,计算出 ^{125}I 粒子植入的数量和剂量分布率,在 CT 引导下将 ^{125}I 粒子植入胰腺肿瘤内。并用放射免疫方法测定 ^{125}I 放射性粒子植入治疗胰腺癌前后的血清肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA50 的浓度。结果 治疗后平均 2 ~ 5 d 疼痛开始缓解。治疗后 1 个月 CT 随访,总有效 13 例,有效率 68.4%;术后 3 个月 CT 随访,总有效率为 63.2%(12 例)。 ^{125}I 粒子植入 1 个月后,胰腺癌患者血清中 CEA、CA19-9、CA50 等肿瘤标志物水平与植入前比较明显降低($P < 0.05$)。在 CA19-9 检测中,植入前、CR、PR、SD、PD 各组间差别有统计学意义($H = 15.349, P < 0.05$)。结论 CT 引导下植入 ^{125}I 放射性粒子治疗胰腺癌,临床近期疗效确切,具有很好的姑息止痛疗效,是一种安全、有效、并发症少的介入治疗方法;且能有效降低多项肿瘤标志物水平,肿瘤标志物水平对临床疗效有一定的提示作用。

【关键词】 胰腺癌; 计算机体层扫描引导; ^{125}I 粒子; 肿瘤标志物

中图分类号:R735.9 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2010)-07-0550-04

CT-guided radioactive ^{125}I -seed implantation for the treatment of pancreatic carcinoma: a clinical observation of 19 cases LU Jian, ZHENG Yun-feng, ZHANG Huan, WANG Zhong-min, CHENG Ke-min. Department of Interventional Radiology, Ruijin Hospital Luwan Branch, School of Medicine, Jiaotong University, Shanghai 200020, China

Corresponding author: ZHANG Huan, E-mail: yaoweiwuhuan@yahoo.com.cn

【Abstract】 **Objective** To explore the dynamic changes of serum tumor markers after CT-guided radioactive ^{125}I -seed implantation treatment in patients with pancreatic carcinoma and to assess the therapeutic effectiveness of ^{125}I -seed implantation. **Methods** CT-guided radioactive ^{125}I -seed implantation was performed in 19 patients with unresectable advanced pancreatic cancer. Treatment planning system was used to reconstruct 3-dimensional images of the tumor, and the quantity and distribution of ^{125}I -seeds to be implanted were thus determined. Under CT guidance ^{125}I -seeds were embedded into pancreatic cancer. Before and after the ^{125}I -seed implantation the levels of serum tumor markers, including CEA, CA19-9 and CA50, were determined by using radioimmunoassay method. The clinical effects were observed and the therapeutic results were statistically analyzed. **Results** The pain started to be relieved 2 to 5 days after implantation. The total effective rate (CR + PR) at one and three months after treatment was 68.42% (13/19) and 63.16% (12/19) respectively. One month after ^{125}I -seed implantation, the levels of serum CEA, CA19-9 and CA50 were significantly different to that determined before implantation in all cases ($P < 0.05$). For the determination of CA19-9, the difference in CR, PR, SD and PD was statistically significant ($H = 15.349, P < 0.05$). **Conclusion** CT-guided ^{125}I -seed implantation is a safe and effective interventional treatment for advanced pancreatic cancer with reliable short-term result and remarkable pain-relieving effect. Moreover, this therapy can significantly lower the levels of many serum tumor markers, which play some suggestive roles in evaluating the clinical curativeness. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 550-553)

【Key words】 pancreatic carcinoma;
CT guidance; ^{125}I -seed; tumor marker

作者单位:200025 上海交通大学医学院(陆 健);上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院放射科(郑云峰、王忠敏);瑞金医院放射科(张 欢、陈克敏)

通信作者:张 欢 E-mail: yaoweiwuhuan@yahoo.com.cn

胰腺癌已成为消化系统中常见的恶性肿瘤之一,占全身恶性肿瘤的 1% ~ 2%,胰腺癌因其解剖学特点,临床很难早期发现,绝大多数患者确诊时已属晚期,丧失了手术切除的时机。我科对 19 例晚期胰腺癌行 CT 引导下经皮植入 ^{125}I 放射性粒子治疗,取得了一定的疗效,并测定血清多项肿瘤标志物水平,观察碘粒子植入前后这些标志物水平的动态变化,对肿瘤的转归起到一定的提示作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 选取 2007 年 6 月至 2009 年 6 月收治的 19 例手术无法切除的胰腺癌患者或患者不愿意手术者,其中男 13 例,女 6 例,年龄 49 ~ 86 岁,中位年龄 66 岁。肿瘤直径 1.7 ~ 7.5 cm。所有患者术前均经 CT 和(或)MRI 检查,并经 CT 引导下穿刺活检,病理确诊为胰腺癌。肿瘤位于胰头部 12 例,胰体部 3 例,胰尾部 4 例。13 例伴上腹部及腰背部疼痛。6 例在放置粒子治疗前作了胆道内支架成形术以解除黄疸。3 例发现有肝脏转移,放置粒子治疗前行肝脏转移灶射频消融治疗。

1.1.2 仪器设备 使用德国西门子生产的 6 排螺旋 CT 扫描仪、荷兰飞利浦生产的 C 臂机及 Pinpoint 穿刺引导系统,放射性粒子治疗计划系统(TPS)由中国北京飞天兆业科技发展有限公司提供。粒子植入器和粒子针为美国 Radio-nuclear 公司生产的 Mick 枪。粒子植入防护设备包括铅围裙、铅眼镜、铅围脖、铅手套。 ^{125}I 放射性粒子由上海欣科医药有限公司提供,外形为圆柱形钛合金封装体,长度为 4.5 mm,直径 0.8 mm,半衰期 59.6 d,平均光子能量 27 ~ 35 KeV,组织穿透距离 1.7 cm,初始剂量率 7 cGy/h,临床使用粒子活度 0.50 ~ 0.80 mCi。

1.2 方法

1.2.1 CT 引导下植入 ^{125}I 放射性粒子的方法

1.2.1.1 术前准备:术前 2 d 行半流质饮食,术前 24 h 禁食,术前 12 h 口服导泻药。术前先行胰腺 CT 扫描,将图像传送到放射性粒子计算机 TPS 进行三维立体数字化影像重建,勾画靶区。根据肿瘤靶体积 3 个互相垂直的直径,计算肿瘤匹配周缘剂量(matched peripheral dose, MPD)、粒子放射性活度、所需粒子数、粒子的空间分布,由此确定植入导针的位置、方向及植入粒子的数目。术前检查包括血常规、出凝血时间、血小板、心电图等;向患者和家属说明治疗方案,交待相关注意事项,取得患者的

配合,并签署知情同意书。

1.2.1.2 CT 引导下植入 ^{125}I 粒子的过程:肿瘤区域先行 CT 扫描,以确定穿刺进针点和进针方向,测量皮肤表面到肿瘤的深度,选择穿刺针的长度,充分局麻,将穿刺针刺入肿瘤内,并通过 CT 扫描图像证实针尖在肿瘤病灶内的恰当位置,回吸无血或胰液后,开始植入粒子,并根据 TPS 治疗计划结合 CT 实时图像,调整进针方向和深度,平行进针并植入粒子,粒子植入间距 1.0 ~ 1.5 cm,注意避开胰腺周围大血管、重要器官和胰管。临床使用粒子活度 0.50 ~ 0.80 mCi, MPD 为 80 ~ 130 Gy。

1.2.1.3 术后处理:术后卧床休息且禁食 6 h,并常规给予 2 d 止血剂以作预防性治疗。对于可能出现的并发症进行及时治疗。

1.2.2 肿瘤标志物测定方法 植入 ^{125}I 粒子前 3 d 抽取空腹静脉血,分离血清,于 -20℃ 保存待测。 ^{125}I 粒子植入后 1、3 个月时,抽取空腹静脉血,分离血清,于 -20℃ 保存待测。用放射免疫分析法,测定血清肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA50 的水平。仪器为美国雅培公司的 AXSYM 全自动化学发光仪,配套试剂。

1.2.3 临床疗效评估 ①疼痛缓解采用国际通用的数字分级法(NRS)评估:即将疼痛分为 0 ~ 10,代表不同程度的疼痛,0 为无痛,10 为极度疼痛。并将记录分大致分为 3 级:1 ~ 3 级轻度疼痛,4 ~ 6 级中度疼痛,7 ~ 10 级重度疼痛。②肿瘤疗效评估:根据 1995 年 WHO 实体瘤疗效评估标准,完全缓解(CR):肿瘤完全消失并维持 4 周以上。部分缓解(PR):肿瘤消退 50% 及以上并维持 4 周以上,无新病灶出血。疾病稳定(SD):肿瘤增大不足 25%,减少不足 50%。疾病进展(PD)肿瘤增大超过 25%或有新病灶出现。以 CR + PR 计算有效率。

1.3 统计方法

采用 SPSS13.0 软件包进行统计学分析,两样本比较采用 t 检验,多样本比较采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗肿瘤疗效

本组 19 例患者粒子植入术后 1、3 个月分别行 CT 复查。术后 1 个月 CT 复查:CR 3 例,PR 10 例,SD 3 例,PD 3 例。有效 13 例,有效率 68.4%;术后 3 个月:CR 2 例,PR 10 例,SD 3 例,PD 4 例。有效 12 例,有效率 63.2%(图 1)。

a 术前 CT 扫描见钩突肿块

b CT 引导下 ^{125}I 粒子植入

c 粒子植入 3 个月后 CT 复查,见肿块明显缩小

图 1 胰腺钩突癌治疗前后影像

2.2 疼痛缓解情况

术后患者顽固性疼痛症状缓解明显。平均术后 2 ~ 5 d 疼痛开始缓解(表 1)。

表 1 疼痛缓解情况% (n = 19)

疼痛评分	治疗前例(%)	治疗后例(%)
0	6(31.6)	8(42.1)
1~3	3(15.8)	7(36.8)
4~6	4(21.1)	3(15.8)
7~10	6(31.6)	1(5.3)

2.3 肿瘤标志物的变化

^{125}I 粒子植入后 1 个月肿瘤标志物水平与植入前比较明显降低,有统计学差异($P < 0.05$)。 ^{125}I 粒子植入后 1 个月与 3 个月测定的肿瘤标志物水平比较无统计学差异($P > 0.05$)(表 2)。在 CA19-9 检测中,植入前,CR、PR、SD、PD 各组间差异有统计学意义($H = 15.349$, $P < 0.05$),在 CEA 和 CA50 检测中,各组间差异无统计学意义(H 分别为 2.834、2.299, $P > 0.05$)。

表 2 ^{125}I 粒子植入前后肿瘤标志物平均水平变化

肿瘤标志物	植入前	植入后1个月	植入后3个月
CEA($\mu\text{g/L}$)	24.81	11.56	18.88
CA19-9(u/L)	1 010.75	492.20	530.08
CA50(u/L)	83.29	47.96	63.87

3 讨论

胰腺癌是一种较常见的消化道恶性肿瘤。诊断明确时只有 12% ~ 15% 患者可进行根治手术^[1],外科治疗效果并不理想。目前已经有大量关于放射性粒子植入治疗各种实体肿瘤如肺癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌以及肝脏门脉癌栓等恶性肿瘤有效性的文献报道^[2-9]。

目前较常用的近距离放射疗法的放射源多采用 ^{125}I 粒子,其物理特性:①半衰期较长,59.6 d,持续对肿瘤细胞起杀伤作用。②释放的 γ 射线为低能

光子,能量为 27.4 ~ 35.5 keV,平均 28 keV(半价层 0.025 ~ 0.03 mm),操作人员易于防护;植入后患者无需单独隔离,周围人员不必特殊防护。③组织穿透力约为 1.7 cm,靶体积治疗外剂量迅速衰减,有利于病变邻近的正常组织的防护。 ^{125}I 粒子作为一种放射性核素,杀灭癌细胞的主要机制在于:①引起细胞坏死。射线能够直接损伤癌细胞的 DNA,破坏癌细胞 DNA 合成,处于细胞周期的 G2 及 M 期的细胞对射线敏感。②诱导癌细胞凋亡。核酸内切酶活化,DNA 被打断、裂解。③间接作用。抑制某些与癌细胞代谢、增殖等相关蛋白分子的合成。

^{125}I 粒子内放疗的优点:放射源活度小,治疗距离短,易防护;放射源直接植入瘤内,对靶区肿瘤杀伤作用强,对周围正常组织损伤小;通过持续性照射,无照射间隙,生物效应明显提高,治疗较彻底。随着超声、CT 及 MRI 影像学技术进展、计算机三维 TPS 的开发,能保证粒子植入针空间排列位置、角度和深度更加精确,靶区定位好,粒子植入手术创伤微小。王俊杰等^[10]对 13 例无法切除的胰腺癌患者进行 ^{125}I 粒子植入治疗,术后患者生存质量改善,近期效果明显。其中 1 例患者生存期长达 18 个月,没有任何复发转移征象,2 个月 CT 检查肿瘤全部消失。通过观察我们发现, ^{125}I 粒子植入胰腺癌后 1 个月 CT 随访,有效率达 68.4%,3 个月有效率 63.2%,这与放射性粒子产生的射线对肿瘤持续作用,经过足够的剂量和足够的半衰期,使肿瘤细胞失去再生能力有关。胰腺肿块的缩小,肿瘤内部的坏死,可以减轻肿块对周围组织的压迫,而且 ^{125}I 粒子通过腹腔神经丛的照射灭活,起到缓解疼痛的作用。张长宝等^[11]对 33 例疼痛 II ~ III 级的胰腺癌患者植入 ^{125}I 粒子后发现疼痛缓解有效率达 60.6%。

肿瘤标志物是指肿瘤细胞分泌或脱落到体液或组织中的物质,或是宿主对体内新生物反应产生并进入到体液或组织中的物质。本研究中,我们检

测并随访了患者 CEA、CA19-9、CA50 等肿瘤标志物水平。CA19-9 属胰腺癌相关抗原,是一种能被 116NS199 单抗所识别的相对分子质量为 5×10^3 ku 的低聚糖类肿瘤相关抗原,国外研究显示 80% 以上的晚期胰腺癌患者可伴有血清 CA19-9 水平的升高^[12]。肿瘤标志物 CEA 是最具有特异性的癌胚蛋白之一,也是目前应用最广泛的肿瘤标记物之一,是免疫球蛋白遗传因子中的一员,也是一类细胞黏附分子,过多的 CEA 可能在向恶性细胞的转变中起一定作用^[13]。CA50 是非特异性的广谱肿瘤标志物,是唾液酸酯和唾液酸糖蛋白,正常组织中一般不存在,当细胞恶变时,糖基化酶被激活,造成细胞表面糖基结构改变而成为 CA50 标志物。多项肿瘤标志物联合测定能提高胰腺癌的诊断,连续随访有助于观察疗效^[14]、有助于预测肿瘤的复发和转移^[15]。我们通过检测胰腺癌患者 ^{125}I 粒子植入后多项肿瘤标志物的浓度,可以正确反映 ^{125}I 粒子植入治疗胰腺癌的疗效。

Hess 等^[16]报道,胰腺癌患者经 2 个疗程化疗后随访 CA19-9 浓度,CA19-9 浓度下降是否大于 50% 与患者的预后并无直接相关。而经 ^{125}I 粒子植入治疗胰腺癌后血清 CA19-9 浓度的变化是否与患者预后相关尚无相关报道。我们观察发现, ^{125}I 粒子植入 1 个月后,血清 CA19-9 浓度下降,但 3 个月后,血清 CA19-9 浓度重新又有升高的患者,临床或影像学上有新发转移或肿块增大。我们认为,检测血清 CA19-9 的浓度,对 ^{125}I 粒子植入后的胰腺癌患者的预后有一定的提示作用。这有待于在今后的研究中继续观察。

[参考文献]

- [1] Barkin JS, Goldstein JA. Diagnostic and therapeutic approach to pancreatic cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2000, 54: 400 - 409.
- [2] Lee W, Daly BD, DiPetrillo TA, et al. Limited resection for non-small cell lung cancer: observed local control with implantation of I^{125} brachytherapy seeds[J]. Ann Thoracic Surg, 2003, 75: 237 - 243.
- [3] Zhang FJ, Li CX, Jiao DC, et al. CT guided ^{125}I iodine seed implantation for portal vein tumor thrombus in primary hepatocellular carcinoma[J]. Chin Med J(Engl), 2008, 121: 2410 - 2414.
- [4] Heysek RV. Modern brachytherapy for treatment of prostate cancer[J]. Cancer Control, 2007, 14: 238 - 243.
- [5] Mittal BB, Nemcek AA, Sider L. Malignant tumors invading chest wall: treatment with CT-directed implantation of radioactive seeds[J]. Radiology, 1993, 186: 901 - 903.
- [6] 邵成伟, 田建明, 左长京, 等. CT 引导下 ^{125}I 放射性粒子植入治疗胰腺癌的疗效评价[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 825 - 827.
- [7] 王忠敏, 黄纲, 陈克敏, 等. CT 引导下 ^{125}I 放射性粒子治疗胰腺癌的疗效观察[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 668 - 672.
- [8] 张峰, 张长宝, 田建明, 等. CT 引导下 ^{125}I 放射性粒子植入和单纯化疗治疗胰腺癌的疗效评价[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 675 - 676.
- [9] 张峰, 张长宝, 田建明, 等. CT 引导下经皮 ^{125}I 粒子猪胰腺内植入的实验研究[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 688 - 690.
- [10] 王俊杰, 黄毅, 冉维强. 放射性粒子组织间种植治疗肿瘤临床应用的可行性[J]. 中国微创外科杂志, 2003, 3: 148-149.
- [11] 张长宝, 田建明, 吕桃珍, 等. 放射性 ^{125}I 粒子组织间植入治疗胰腺癌的疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 281 - 284.
- [12] Endlicher E, Troppmann M, Kullmann A, et al. Irinotecan plus gemcitabine and 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer: a phase II study[J]. Oncology, 2007, 72: 279 - 284.
- [13] Lamerz R. Role of tumour markers cytogenetics [J]. An Oncol, 1999, 10(Suppl4): 145.
- [14] 杨国亮. 癌抗原 50 和癌抗原 199 联合检测胰腺癌的临床应用价值[J]. 中国实用医药, 2009, 4: 116.
- [15] Jiang XT, Tao HQ, Zou SC. Detection of serum tumor markers in the diagnosis and treatment of patients with pancreatic cancer [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2004, 3: 464 - 468.
- [16] Hess V, Glimelius B, Grawe P, et al. CA19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2008, 9: 132 - 138.

(收稿日期:2010-01-21)