

•非血管介入 Non-vascular intervention•

经皮肝穿胆道引流术联合 ^{125}I 粒子植入
治疗晚期胰腺癌合并梗阻性黄疸

赵晓阳, 曹会存, 李天晓, 王振豫, 曹广劭, 刘健, 王玉丹, 刘建文

【摘要】目的 评价经皮肝穿胆道引流术(PTCD)联合 ^{125}I 粒子植入治疗晚期胰腺癌合并梗阻性黄疸的近期疗效和安全性。**方法** 23 例晚期胰腺癌合并梗阻性黄疸患者,均经临床、CT、MRI 检查和病理活检后明确诊断。所有患者先在 DSA 下行 PTCD,1 周后在 CT 下行胰腺癌病灶放射性 ^{125}I 粒子植入。统计患者临床症状改善情况,肿瘤大小变化,术后并发症等。**结果** 1 个月后 23 例患者黄疸均现减退,血清胆红素较术前明显下降($P < 0.01$);临床表现明显疼痛的 19 例患者中 8 例患者疼痛完全缓解,8 例患者部分缓解,3 例无效,疼痛缓解有效率为 84.2%。2 个月后 CT 复查,实体肿瘤 2 例完全缓解,12 例部分缓解,4 例无变化,5 例疾病进展。随访过程中未出现与手术相关重症胰腺炎、胰漏、肠道出血等严重并发症。**结论** PTCD 联合 ^{125}I 粒子植入治疗晚期胰腺癌合并梗阻性黄疸患者安全、有效,能够短时间内改善黄疸症状,控制肿瘤生长,并且具有较好的姑息性止痛效果,明显改善患者生活质量,是一种有效、值得推广的方法。

【关键词】 胰腺癌; 梗阻性黄疸; PTCD; ^{125}I 粒子

中图分类号:R735.8 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2013)-08-0650-05

PTCD combined with ^{125}I seed implantation for the treatment of advanced pancreatic cancer associated with obstructive jaundice ZHAO Xiao-yang, CAO Hui-cun, LI Tian-xiao, WANG Zhen-yu, CAO Guang-shao, LIU Jian, WANG Yu-dan, LIU Jian-wen. Interventional Therapy Center, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450003, China

Corresponding author: LI Tian-xiao, E-mail: dr.litianxiao@vip.163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the short-term effect and clinical safety of percutaneous transhepatic cholangiopancreatic drainage (PTCD) combined with ^{125}I seed implantation in treating advanced pancreatic cancer associated with obstructive jaundice. **Methods** A total of 23 patients with advanced pancreatic cancer complicated by obstructive jaundice were enrolled in this study. The patients included 18 males and 5 females, and the age varied from 40 to 82 years with a mean of 66.8 years. The diagnosis was confirmed by CT, MRI and biopsy in all patients. Clinically, obvious jaundice was seen in each patient. The serum bilirubin level was determined before and after the treatment. DSA-guided PTCD was performed first, and one week later CT-guided ^{125}I seed implantation was carried out. After the treatment, the improvement of clinical condition, the change in tumor size and the occurrence of complications were recorded. The results were analyzed. **Results** One month after the treatment, the jaundice significantly faded away in all 23 patients, with serum bilirubin level being significantly decreased when compared with that determined before treatment ($P < 0.001$). Complete relief of pain was obtained in 8 cases and partial relief of pain was obtained in another 8 cases, but in three patients the pain severity remained the same as before. The relief rate of pain was 84%. CT scanning performed two months after ^{125}I seed implantation showed that complete remission of the solid tumor was seen in 2 cases and partial remission in 12 cases, while the tumor was unchanged in 4 cases and deteriorated in 5 cases. During the follow-up period, no serious complications such as procedure-

related severe acute pancreatitis, pancreatic leakage, intestinal bleeding, etc. occurred.

Conclusion For the treatment of advanced pancreatic cancer with obstructive jaundice, PTCD combined with ^{125}I seed implantation is

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2013.08.009

作者单位: 450003 郑州 郑州大学第一附属医院在读硕士(赵晓阳);郑州大学河南省人民医院介入治疗中心(曹会存、李天晓、王振豫、曹广劭、刘健、王玉丹、刘建文)

通信作者: 李天晓 E-mail: dr.litianxiao@vip.163.com

safe, simple and effective. This therapy can quickly alleviate the jaundice and control the growing of tumor. Besides, it can effectively relieve pain and markedly improve the life quality of the patient as well. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 650-654)

【Key words】 pancreatic cancer; obstructive jaundice; percutaneous transhepatic cholangiopancreatic drainage; ^{125}I seed

胰腺癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一。全世界每年新发现病例大于 20 万例, 并且近年其发病率呈不断上升趋势^[1]。胰腺癌患者早期大多数缺乏明显症状, 确诊时往往已失去根治性手术机会。胰腺肿瘤对放、化疗均不敏感, 尤其是合并有梗阻性黄疸的晚期患者, 身体条件较差, 病情发展较快, 预后极差^[2]。经皮肝穿胆道引流术(PTCD)是介入治疗恶性梗阻性黄疸的一种常用方法, 已被接受为姑息性治疗恶性梗阻性黄疸的有效方法^[3]。 ^{125}I 粒子能够通过持续的发出低能量短距离 γ 射线对肿瘤组织进行最大程度的杀伤, 已被广泛地应用到各种实体肿瘤的治疗。现我科对 23 例晚期胰腺癌合并梗阻性黄疸的患者采取两种方法联合治疗, 并对其近期疗效和安全性进行评价, 报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 一般临床资料

1.1.1.1 入选标准: 经 CT、MRI 和病理活检证实为胰腺癌且不能手术切除; 皮肤、巩膜黄染或血清总胆红素 $> 60 \mu\text{mol/L}$, 肝内、外胆管扩张; 一般情况可, 无禁忌证, KPS 评分 > 70 分。

1.1.1.2 排除标准: 肝内、外胆管不扩张, 胆红素增高明显; 血清胆红素 $< 60 \mu\text{mol/L}$; 恶液质或 KPS ≤ 20 分; 早期胰腺癌可手术切除; 严重心、肺、肝、肾功能不全者; 远处广泛转移。

1.1.1.3 病例资料: 2011 年 10 月至 2012 年 12 月我科共收治晚期胰腺癌合并梗阻性黄疸患者 23 例, 男 18 例, 女 5 例, 年龄 40 ~ 82 岁, 平均 67 岁。全部病例经 CT、MRI 和病理活检诊断为胰腺癌, 且有明显黄疸症状, 术前黄疸持续 2 ~ 5 d, 血清总胆红素 $(273.92 \pm 145.65) \mu\text{mol/L}$ 。根据 WHO 疼痛程度分级, 0 级 4 例, 1 级 2 例, 2 级 13 例, 3 级 4 例。

1.1.2 仪器设备 使用德国西门子公司生产的大型平板 C 臂机、美国 Cook 公司生产的胆道引流管; 美国 GE 公司生产的双排螺旋 CT、上海欣科公司生产的 18 G 粒子植入针和转盘式植入枪; 放射性粒子治疗计划系统(TPS)为珠海和佳 HGGR-2000; 放

射性 ^{125}I 粒子为上海欣科公司生产 (国药准字 H20041350), 外形为圆柱形钛合金封装体, 长度 4.5 mm, 直径 0.8 mm, 内有 $3.0 \text{ mm} \times 0.5 \text{ mm}$ 的银柱吸附 ^{125}I , 其外是壁厚 0.05 mm 的钛壳。 ^{125}I 粒子平均能量 27 ~ 35 keV, 半衰期 59.6 d。组织穿透力 1.7 cm, 初始剂量率 7 cGy/h。临床使用单个粒子的放射性活度为 0.7 ~ 0.8 mCi。粒子出厂前经过检漏试验、活度测量, 合格者按照放射源运送规定由专人送往医院。

1.2 方法

1.2.1 PTCD 完善血常规、肝功能、肾功能、电解质、凝血四项、常规心电图等检查, 行 MRCP 了解胆道情况, 行 16 排 CT 了解病变位置、形态、大小及与周围组织关系。术前 1 d 流质饮食, 术前 6 h 禁食、禁水, 术中嘱患者仰卧位, 右臂外展, 透视确定肋膈角最低位, 一般选 8、9 肋间作穿刺点, 嘱患者屏气, 穿刺针尖略向上倾斜进针, 在距离椎体 2 ~ 3 cm 处停止进针, 拔出针芯, 尾部接含有对比剂的注射器。透视下边退针边注射, 直至胆管显影。确认后, 撤注射器, 待胆汁顺利流出后送入微导丝, 调整导丝进入远端胆管, 固定微导丝拔出穿刺针, 沿导丝将穿刺套管引入, 将导管鞘和扩张器同时进入胆管内, 然后将扩张器和导丝退出, 引入泥鳅导丝, 使导丝通过梗阻端或狭窄段进入十二指肠, 交换入 4 F 管, 再次造影证实在十二指肠内后, 交换加强导丝在空肠内, 沿加强导丝送入 8 F 内外引流管至十二指肠, 使其侧孔分别在梗阻段两端, 可有效地起到内外引流作用。若导丝无法通过梗阻段, 则仅放置外引流管。

1.2.2 ^{125}I 粒子植入 患者行 PTCD 后 1 周复查肝肾功能、电解质、血常规、凝血四项等常规检查, 行增强 CT 扫描以明确肿瘤周围血管与肿瘤关系, 然后行粒子植入治疗。术前 1 d 流质饮食, 术前 6 h 禁食水, 穿刺路径经肠道者需灌肠 2 次清洁肠道。手术时首先根据 CT 等影像学资料采用 TPS 制定合适的植入计划, 确定植入靶区的导针位置、方向和植入粒子的数目。即刻行 CT 扫描测量皮肤表面至肿瘤的深度, 选择合适的穿刺点, 局麻后将穿刺针刺

入靶区肿瘤,实时扫描 CT 确定针尖在靶区肿瘤的位置,确定最佳位置,回抽无血性液体或胰液后开始植入粒子,结合实时 CT 图像调整进针的深度和方向,平行进针同时植入粒子,注意避开胰管和周围大血管等重要脏器,植入粒子间距 1 ~ 1.5 cm,平均每例患者植入 35 粒,应用放射性¹²⁵I 粒子源强度为 $(2.2 \sim 2.3) \times 10^7$ Mp,肿瘤匹配周缘剂量(MPD)为 80 ~ 120 Gy。

1.2.3 术后随访 术后定期复查患者肝功能、肾功能、血常规、血清淀粉酶、肿瘤标志 CA19-9 等,并行 CT 等影像检查,随访患者临床症状改善情况,治疗后并发症及生存期等。

1.2.4 疗效评价

1.2.4.1 黄疸消退效果:参考田伏洲等^[4]的降黄标准,术后 1 周复查总胆红素较术前下降 $\geq 30\%$,且观察皮肤黏膜、巩膜黄染逐渐较前减轻者为效果显著,否则为效果欠佳。

1.2.4.2 肿瘤评价标准^[5]:基于病灶最大直径总和的改变,完全缓解(CR)为可测病灶消失,维持至少 4 周以上;部分缓解(PR)为病灶总和减少 $\geq 30\%$,维持至少 4 周以上;稳定(SD)为总和介于 PR 和 PD 之间;疾病进展(PD)为总和增加 $\geq 20\%$,或出现新病灶。

1.2.4.3 疼痛缓解标准:WHO 疼痛程度分级标准,0 级为无疼痛;1 级为虽有疼痛但可以耐受,能正常生活,睡眠不受干扰;2 级为疼痛明显,不能忍受,要求服用镇痛药物,睡眠受干扰;3 级为疼痛剧烈,不能忍受,需要镇痛药物,睡眠严重受干扰,可伴有植物神经功能紊乱表现或者被动体位。止痛疗效参考:显效,疼痛消失或分级标准下降 2 级者;有效,疼痛分级标准下降 1 级者;无效,疼痛分级标准无下降或上升者。

1.3 统计学分析

采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,先进行方差分析,若方差齐采用 *t* 检验,方差不齐采用秩和检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术结果

所有 23 例患者均成功地依次行 PTCD 术和放射性¹²⁵I 粒子植入术,胆道引流均通畅,其中置入内外引流管 18 例,仅置外引流管 5 例。未出现急性胰腺炎、胰漏、肝肾功能急性衰竭、胆汁瘤等严重并发

症,其中 1 例术后第 1 天引流管内少量出血,2 例患者术后初 3 d 有恶心、呕吐等反应,均给予对症处理后好转。

2.2 黄疸消退效果

术后 23 例患者的黄疸症状均有不同程度改善,皮肤瘙痒症状消失,至术后 1 个月平均总胆红素下降至 $(70.34 \pm 69.47) \mu\text{mol/L}$,直接胆红素下降至 $(51.27 \pm 45.23) \mu\text{mol/L}$,见表 1,总胆红素和直接胆红素均在术后 1 个月后仍保持显著下降水平,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 23 例患者术后 1 个月血清胆红素下降情况

($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)				
检测指标	术前	术后 1 个月	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
总胆红素	273.92 ± 145.65	70.34 ± 69.47	10.731	0.000
直接胆红素	203.25 ± 110.91	51.27 ± 45.23	9.972	0.000

2.3 肿瘤治疗情况

23 例患者分别自粒子植入当天和 2 个月后复查 CT 示,CR 2 例,PR 12 例,SD 4 例,PD 5 例,总体有效率为 60.9%。20 例 CA19-9 升高的患者,1 个月后复查均有不同程度降低,3 个月后复查 11 例患者 CA19-9 回升,对应影像学检查发现有转移灶出现或局部复发。

PTCD 和¹²⁵I 植入前后影像表现见图 1、2。

2.4 疼痛改善情况

23 例患者中,疼痛 0 级 4 例,1 ~ 3 级 19 例,疼痛患者平均在 3 ~ 7 d 内疼痛程度逐渐得到缓解(表 2)。

表 2 19 例患者疼痛缓解情况 (例)

疼痛分级	例数	显效	有效	无效	有效率(%)
1 级	2	1	1	0	100
2 级	13	6	5	2	85
3 级	4	1	2	1	75
合计	19	8	8	3	84

3 讨论

晚期胰腺癌患者大多合并有黄疸症状,往往首先需要解除黄疸,然后治疗肿瘤病灶。胰腺癌患者由于起病隐匿,往往确诊时已经失去手术根治机会,并且姑息性切除的疗效也并不理想。三维适形照射的发展虽然扩大了放疗的适应范围^[6],但由于胰腺结构的独特性,其位置较深,常规外照射的剂量受到很大的限制,局部控制效果差,难以取得较好的疗效。许多晚期胰腺癌特别是伴有阻塞性黄疸的患者,体质往往很差,肝功能受限,难以进行化疗^[7]。因此,对于此类患者如何寻求一种既有效又安

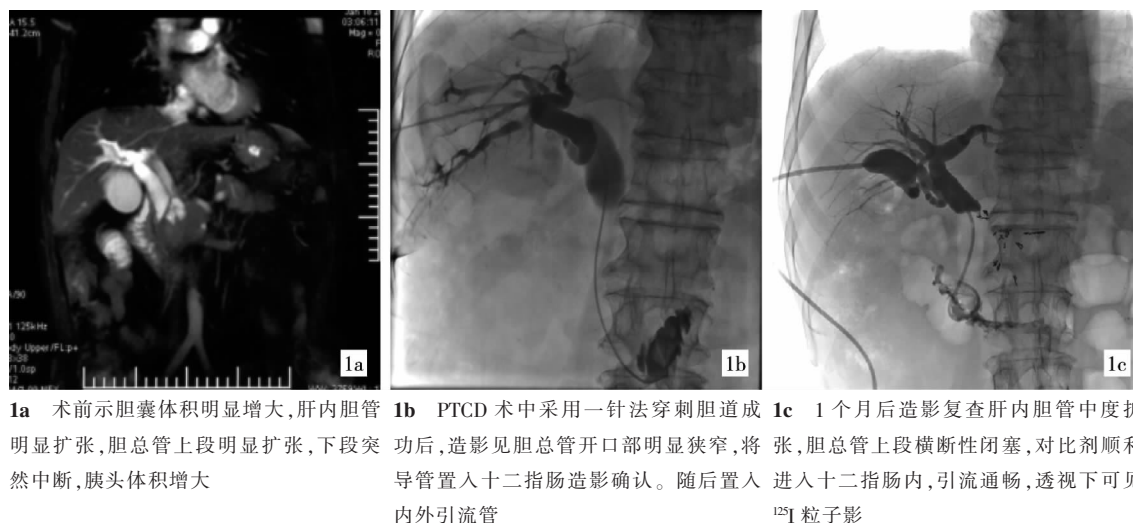
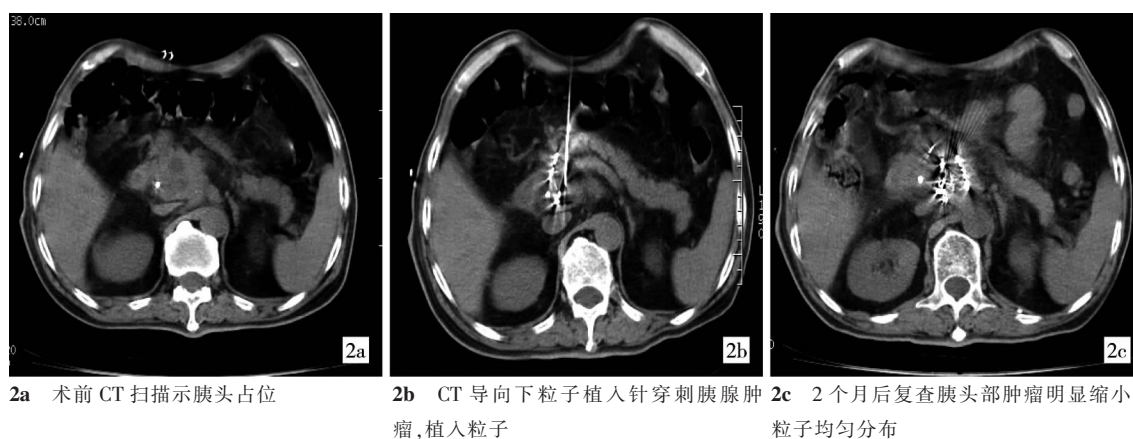


图 1 PTCD 治疗前后图像

图 2 ¹²⁵I 粒子植入前后图像

全的方法,能在迅速解除黄疸症状的同时又对原发病灶有一定的治疗。

PTCD 已是当前公认姑息性治疗恶性梗阻性黄疸的有效方法,能够在短时间降低血清胆红素水平,改善黄疸症状^[8]。PTCD 技术的成功实施使胆汁重新回到肠道或被引流到体外;胆汁的充分引流,淤积胆汁对肝细胞的损伤作用逐渐减轻,肝功能得到改善,伴随的瘙痒等不适症状亦逐渐缓解;为下一步原发肿瘤病灶的治疗提供机会。本组 23 例患者 PTCD 术后 1 个月总胆红素下降幅度达 74.6%,直接胆红素下降幅度达 77.7%,与文献报道基本类似^[9]。

然而 PTCD 本身对引起黄疸的肿瘤本身并无治疗作用,对于未经后续治疗的胰腺癌合并梗阻性黄疸患者,随着肿瘤的继续生长,压迫引流管甚至堵塞引流管侧孔,很容易造成引流不畅,再次引起黄疸。因此对肿瘤本身采取何种有效的治疗方式也显得十分重要。

¹²⁵I 属于放射性核素内照射粒子的一种,具有粒

子靶向治疗的特性,近年来随着 B 超、CT、MRI 等影像学技术的发展,以及计算机立体定位系统的开发,保证了病灶靶区更准确的定位及粒子植入针的角度和深度的更加精确,因此被广泛应用到各种实体肿瘤的治疗中^[10]。王俊杰^[11]认为采用 ¹²⁵I 粒子植入治疗恶性肿瘤已经取得了较好的临床效果。陆建等^[12]对 19 例晚期胰腺癌进行 CT 引导下 ¹²⁵I 粒子植入治疗,术后患者生存质量明显改善,1 个月随访有效率 68.4%,疼痛缓解有效率 60.6%。本组 23 例病例在 CT 引导下植入 ¹²⁵I 粒子也取得了很好的局部疗效,2 个月后复查显示总体有效率为 60.9%,疼痛缓解有效率达到 84.2%,并且无与手术有关的严重并发症。这些疗效的取得可能与下列 ¹²⁵I 粒子的特性有关^[13]:¹²⁵I 粒子辐射有效距短,仅 1.7 cm,能量绝大部分被这范围内组织吸收;¹²⁵I 粒子植入后对肿瘤组织直接照射,辐射范围内照射剂量远远比正常组织多,最大限度杀伤肿瘤细胞;能够持续不间断的低剂量反复照射,对肿瘤细胞 DNA 破坏完全,生物

效应明显。

综上所述,我们对晚期胰腺癌合并梗阻性黄疸的患者采用 PTCD 联合 ^{125}I 粒子植入的治疗取得了较好的效果,2 种方法既迅速改善患者黄疸等不适症状,又有效控制局部肿瘤生长,减轻肿瘤负荷,缓解疼痛,安全有效并且微创。但在实际应用中仍有以下问题需要解决:胰腺的特殊解剖结构位置较深,操作中仍会有部分粒子盲区出现;尚缺乏远期大宗病例报道及多中心前瞻性随机对照研究支持;有待于进一步结合新化疗药物同时治疗时取得更好的治疗效果。

[参 考 文 献]

- [1] National Cancer Institute N, U.S. <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/pancreatic> (2009) Pancreatic Cancer(Online).
- [2] Tosolini C, Michalski CW, Kleeff J. Response evaluation following neoadjuvant treatment of pancreatic Cancer patients[J]. World J Gastrointest Surg, 2013, 5: 12 - 15.
- [3] van Delden OM, Lameis JS. Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. Eur Radiol, 2008, 18: 448 - 456.
- [4] 田伏洲, 石 力, 汤礼军, 等. 恶性梗阻性黄疸 181 例术前减黄 I 临床分析[J]. 外科理论与实践, 2007, 12: 335 - 337.
- [5] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45: 228 - 247.
- [6] Chargari C, Magné N, Dumas I, et al. Physics contributions and clinical outcome with 3D - MRI - based pulsed - dose - rate intracavitary brachytherapy in cervical Cancer patients [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 74: 133 - 139.
- [7] Chen Y, Wang XL, Yan ZP, et al. The use of ^{125}I seed strands for intraluminal brachytherapy of malignant obstructive jaundice [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2012, 27: 317 - 323.
- [8] 曹广劼, 曹会存, 刘 健, 等. 阻塞性黄疸介入治疗的并发症分析[J]. 当代医学, 2010, 16: 186 - 188.
- [9] Covey AM, Brown KT. Percutaneous transhepatic biliary drainage [J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2008, 11: 14 - 20.
- [10] 王忠敏, 黄 钢, 陈克敏, 等. 放射性粒子组织间植入治疗技术指南的建议[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 641 - 644.
- [11] 王俊杰. 放射性粒子组织间近距离治疗肿瘤[M]. 北京: 北京医科大学出版社, 2005.
- [12] 陆 建, 郑云峰, 张 欢. CT 引导下植入 ^{125}I 粒子治疗 19 例晚期胰腺癌的疗效观察[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 550 - 553.
- [13] 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: 1786 - 1791.

(收稿日期:2013-03-29)

(本文编辑:俞瑞纲)

·消 息·

2013 年骨与关节影像进展学习班通知

为提高骨与关节病变的影像诊断水平,由上海交通大学附属第六人民医院放射科举办的骨与关节影像进展学习班拟于 2013 年 11 月 11 日至 15 日在上海交通大学附属第六人民医院举行。

上海交通大学附属第六人民医院骨科是国家重点专科、上海市重点临床医学中心,具有“断肢再植”的光荣传统,目前骨科住院床位数为 402 张。市六医院放射科为上海市重点学科,骨关节疾病的影像诊断在全市和全国有很高的知名度,为国家级继续教育项目基地。骨与关节影像进展学习班为国家级继续医学教育项目,已连续举办 16 年。教学对象为从事影像诊断特别是骨关节影像诊断的放射科医师。授课内容:骨肿瘤的影像学诊断分析、骨肿瘤病理、骨肿瘤的 MRI、肩膝关节病变影像诊断、MR 新技术在脊柱压缩病变的应用、骨关节的介入治疗、关节镜与磁共振的比较、软组织病变的影像诊断、脊柱肿瘤和肿瘤样病变的诊断等。

此次学习班将邀请著名放射科、病理以及骨科专家杨世坝教授、许建荣教授、蒋智铭教授和赵金忠教授等授课。学习总教学 45 学时,10 学分(国家一类学分)。培训费 1 000 元/人;食宿由学习班统一安排,费用另计并自理。

报到时间:2013 年 11 月 11 日 8 时至 11:30,13:00 时至 16:30。报到地点:上海交通大学附属第六人民医院教学楼一楼。联系人:汤佩文。地址:上海市宜山路 600 号,邮编:200233。电话:021-64369181-58247(汤佩文);18930173242(瞿楠)。