

• 综述 •

放射性 ^{125}I 粒子植入治疗不可切除胰腺癌的研究进展



叶俊, 杨都江, 李振录, 陆慧敏, 胡伟明

四川大学华西医院胰腺外科(成都 610041)

【摘要】 目的 总结放射性 ^{125}I 粒子植入治疗不可切除胰腺癌的运用现状及研究进展。方法 回顾相关文献, 总结分析运用放射性 ^{125}I 粒子治疗胰腺癌的作用机理、适应证和禁忌证、植入方法、临床疗效、并发症及处理措施。结果 放射性 ^{125}I 粒子治疗胰腺癌的杀伤机制研究已深入基因表达和分子信号水平, 该术式适用人群广泛。它的植入手段丰富, CT 和超声引导各有优势, 能有效抑制肿瘤生长及提高总体生存率, 对疼痛缓解更是疗效显著。放射性 ^{125}I 粒子植入的总体并发症发生率低, 并发症经对症治疗多能缓解。结论 放射性 ^{125}I 粒子植入治疗不可切除胰腺癌因其操作简便、创伤小等优势而得到广泛的推广, 它在控制肿瘤生长、延长生存期、缓解疼痛等方面有良好的效果。

【关键词】 胰腺癌; 放射性 ^{125}I 粒子; 植入治疗; 并发症; 综述

Radioactive ^{125}I seed implantation in the treatment of unresectable pancreatic cancer

YE Jun, YANG Dujiang, LI Zhenlu, LU Huimin, HU Weiming

Department of Pancreatic Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

Corresponding author: HU Weiming, Email: huweiming@scu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the current status and research progress of radioactive ^{125}I seed implantation in the treatment of unresectable pancreatic cancer. **Methods** Reviewed the relevant literatures to summarize and analyze the mechanism of action, indications and contraindications, implantation methods, clinical efficacy, complications, and treatment measures of radioactive ^{125}I seed implantation in the treatment of pancreatic cancer. **Results** The mechanism of radioactive ^{125}I seed implantation in the treatment of pancreatic cancer had been deeply studied in terms of gene expression and molecular signal level. The procedure was applicable to a wide range of patients; the implantation methods were abundant, CT and ultrasound guidance had their advantages; it could effectively inhibit tumor growth and improve overall survival rate. It was dramatically for pain relief, as well as low overall complication rate, and the complications could be alleviated by symptomatic treatment. **Conclusion** Radioactive ^{125}I seed implantation in the treatment of unresectable pancreatic cancer has been widely promoted due to its simple operation and small trauma, and it is effective in controlling tumor growth, prolonging survival, and relieving pain.

【Keywords】 pancreatic cancer; radioactive ^{125}I seed; implantation therapy; complication; review

胰腺癌 (pancreatic cancer) 是一种较常见的消化系统恶性肿瘤, 随着饮食结构的改变和检测技术的不断进步, 其发病率呈明显的升高趋势^[1]。2018 年全球癌症统计显示, 胰腺癌是导致人类癌症死亡的第 7 大原因, 2018 年胰腺癌患者的死亡人数达 43.2 万人, 平均 5 年生存率低于 5%^[2]。胰腺因其解剖位置较深, 临床早期诊断率低, 多数患者发现时

已为晚期; 胰腺癌确诊病例中, <20% 的患者有外科切除机会^[3]。目前唯一可能治愈胰腺癌的措施是根治性切除, 但即使在行根治性切除的胰腺癌患者中, 5 年生存率也不到 25%^[4]。对于无法手术切除的患者, 平均生存期则更短。胰腺癌起病隐匿, 绝大多数患者发现时已伴有腹痛、黄疸等症状; 不可切除胰腺癌更是长期伴有持续腹痛、腰背部疼痛、消化系统梗阻等严重症状, 导致患者的生活质量差。因此, 探寻有效的综合治疗手段来延长不可切除胰腺癌患者的生存时间、改善生活质量一直是临床研究

DOI: 10.7507/1007-9424.201904013

通信作者: 胡伟明, Email: huweiming@scu.edu.cn



的重点与难点。放射性 ^{125}I 粒子植入治疗属于局部组织间持续短距离放疗的一种,为不可切除胰腺癌的治疗提供了新选择。1970 年 D'Angio 等^[5]率先报道 ^{125}I 粒子植入治疗不可切除胰腺癌,并获得满意的疗效。自 20 世纪 90 年代以来,随着计算机治疗计划系统(TPS)的完善和影像学技术的发展,放射性 ^{125}I 粒子植入治疗不可切除胰腺癌的临床运用发展迅猛,因其安全有效而得到广泛的运用与报道。笔者现就放射性 ^{125}I 粒子植入治疗不可切除胰腺癌的运用现状及研究进展作一总结。

1 ^{125}I 粒子治疗胰腺癌的机理

^{125}I 是一种人工合成的放射性同位素,拥有良好的组织生物学效应,半衰期长达 59.6 d,其在组织间通过电子捕获而衰变,同时释放出约为 35.5 KeV 的 γ 射线^[6]。 ^{125}I 组织穿透距离为 1.7 cm,有效杀伤半径范围为 1.0 ~ 1.5 cm^[7-8]。它对局限性肿瘤的治疗很有针对性,对周围正常组织的辐射损伤小,减少了 ^{125}I 粒子植入治疗带来的不良反应。 ^{125}I 持续低能辐射肿瘤组织是其最大的治疗优势,对进展快速的胰腺癌比较合适。

目前研究显示,放射性 ^{125}I 粒子主要通过以下几个方面杀伤肿瘤细胞。① 诱导胰腺癌细胞凋亡及 G₂/M 期细胞周期阻滞。已有研究^[9-11]表明,电离辐射能增加组织中的活性氧,而活性氧通过损伤 DNA、改变细胞微环境等进一步引起细胞凋亡。此外有研究^[12-13]发现,随着照射剂量的增加, ^{125}I 粒子持续照射可使肿瘤细胞的损伤效应叠加,导致 G₂/M 期人胰腺癌细胞(PANC)-1 细胞周期阻滞并诱导细胞凋亡。② 抑制 DNA 合成及改变修饰。有研究^[14-15]证实,长期持续低剂量辐射将导致细胞 DNA 核酸变性和 DNA 合成障碍;细胞分裂周期延长,使更多细胞进入辐射敏感期,最终抑制细胞增殖。还有研究^[16]表明,胰腺癌组织中甲基转移酶异常表达上调,促进了肿瘤的进展。Ma 等^[17]报道,连续低能量 ^{125}I 粒子辐照改变了 DNA 甲基转移酶的表达模式,从而抑制胰腺癌肿瘤的生长。③ 抑制肿瘤细胞的神经浸润及侵袭转移。研究^[18-19]表明,胰腺癌细胞有嗜神经的特性,且与疼痛发生及肿瘤侵袭密切相关。外国学者^[20]报道,胰腺导管腺癌(PDAC)周围神经浸润时神经上皮细胞的蛋白质组学发生改变,并确认了 PDAC 细胞能够诱导神经元的可塑性。 ^{125}I 粒子持续照射胰腺癌可造成神经生长因子和表皮生长因子的 mRNA 的表达水平明显减少^[21]。在 ^{125}I 粒子持续照射时,胰腺癌细胞和

神经细胞的生长均受到抑制,进而抑制神经浸润和转移^[22-24]。④ 辐射旁效应,又称非靶效应,此概念由 Nagasawa 等^[25]在 1992 年第 1 次提出,即非直接吸收电离辐射的细胞可感受到其前代或周围细胞的辐射效应而产生细胞应答,包括辐射诱导的基因组不稳定性、细胞旁效应、适应性反应等^[6,26]。辐射旁效应的机制复杂,近年来相关研究也较多。有研究^[27]发现, ^{125}I 粒子辐照人内皮祖细胞可诱导辐射旁效应,从而杀伤非小细胞肺癌和人胰腺癌细胞,介导这一效应的因子可能是肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 与转化生长因子- β (TGF- β)。

2 ^{125}I 粒子植入的适应证与禁忌证

胰腺癌病例中只有不到 20% 的患者有手术切除机会^[3]。而放射性 ^{125}I 粒子植入的要求相对没有那么严苛,且放射性 ^{125}I 粒子植入可应用于各期胰腺癌^[28]。其适应情况主要包括:① 不可切除胰腺癌^[29],包括肿瘤侵犯大血管(肠系膜上血管、腹腔干或门静脉)且不可切除重建;肿瘤发生远处转移。② 一般情况较差,无法耐受或拒绝行根治性手术。③ 预计生存期较短,但患者有持续性腰部疼痛,生活质量差,或胰腺肿瘤术后有残留病灶。禁忌情况^[30]包括:① 凝血功能未纠正、功能状态评分(Karnofsky Performance Status, KPS) < 70 分、难以耐受植入手术;② 患者家属不配合,未签署相关文书;③ 全身广泛转移,恶病质,预计生存期 < 3 个月;④ 严重糖尿病,肿瘤性溃疡。

3 ^{125}I 粒子植入治疗的方法

3.1 开腹术中放射性 ^{125}I 粒子植入

这是放射性 ^{125}I 粒子最实用、最经典的植入方法,特别是术中超声引导 ^{125}I 粒子植入。因其操作相对简单且安全性高而得到广泛使用^[31-33]。开腹术中超声引导放射性 ^{125}I 粒子植入的主要操作^[34-37]:常规开腹,打开胃结肠韧带和网膜囊,进入胃后间隙,暴露胰腺,经 Kocher 切口适当游离十二指肠,以便准确评估胰头肿瘤的后缘。超声引导下避开较大的血管和胰管,用 18 号中空穿刺针刺入肿块;手指感觉(同时超声观察)穿刺深度超过肿块约 0.5 cm 后,在穿刺针尾部安置 Mick 植入枪,打入第 1 颗粒子,后退穿刺针约 1 cm,打入第 2 颗粒子,直至肿瘤近端边缘;然后更换穿刺针,距上一穿刺点约 1 cm 处以同样方法植入 ^{125}I 。如有出血或胰瘘则用“8”字缝合穿刺点,最后用网膜脂肪覆盖肿瘤以减轻胃肠道辐射。术中 ^{125}I 粒子植入常常

联合胃-肠吻合、胆-肠吻合、术中化疗等,以综合治疗不可切除胰腺癌^[33-34,38]。

3.2 影像学引导经皮穿刺放射性¹²⁵I粒子植入

术前确诊胰腺癌但经评估无法手术切除的患者,或不愿意及不能承受全身麻醉开腹手术的患者,可优先考虑该手术方式,但该手术对影像设备,以及操作者的解剖知识、临床经验等的要求较高^[37]。CT引导是目前经皮穿刺植入放射性¹²⁵I粒子较常用的引导方式,因其安全可靠而取得了良好的临床效果^[35,39-40]。近年,国内学者形成了CT引导¹²⁵I粒子永久性间质近距离放射治疗的专家共识,解答了近距离放射治疗的相关问题^[30]。CT引导¹²⁵I粒子植入治疗胰腺癌的主要步骤为^[40-41]:根据术前影像学检查,评估肿瘤的形态及部位,穿刺路径可选择前入路、侧入路或后入路。患者根据拟定入路固定体位,CT引导下再次确认穿刺入路后,在局部麻醉下开始穿刺,穿刺时注意引导患者的呼吸运动以避免胃肠道、大血管及其他脏器。将带芯穿刺针插入靶区,根据CT图像判断进针位置及深度,取出针柄,将粒子置入针内;然后向前推进针柄,将碘粒子从针中植入肿瘤中;后退穿刺针约1cm,以同法植入第2颗粒子。CT引导还可以实时进行计量学验证,避免出现“冷区”。

近年来,3D打印模板因其精准和安全的特点,在医学上的运用越来越广泛^[42-44]。3D打印模板联合CT引导植入放射性粒子治疗胰腺癌也成为研究热点。有学者^[36,45]认为,3D打印共面模板是一种安全有效的¹²⁵I粒子植入引导工具,可提高植入精度,优化剂量分布。它的主要优势在于术前根据CT扫描及治疗计划系统,设计并打印3D共面模板;然后以模板为导向在CT引导下经皮穿刺植入¹²⁵I粒子^[46]。然而在另一方面,因胰腺解剖位置深、周围脉管系统复杂、胰腺癌生长迅速、模板制作时间长、价格昂贵等因素,限制了3D打印模板在放射性¹²⁵I粒子植入治疗不可切除胰腺癌中的运用,有待进一步研究以攻克以上问题^[47]。

超声引导经皮植入放射性¹²⁵I粒子治疗胰腺癌运用较早^[48],但国内外相关的报道较少。其拥有穿刺路径选择多样、时效便捷、无放射性等优点,但同时也存在因患者体型肥胖、胃肠胀气而干扰经皮探查胰腺的缺点^[37]。国内学者^[49]回顾性分析了超声引导经皮穿刺植入放射性¹²⁵I粒子治疗不可切除胰腺癌的92例病例的临床资料,结果发现,所有患者术中及术后均未出现大出血、胃肠道穿孔、胰瘘等严重并发症,故认为该方式治疗不可切除胰腺癌安

全可靠。磁共振引导经皮穿刺的优势明显,软组织分辨率高,不需要对比剂即可清晰显示病灶的范围和结构,以及周围毗邻的血管和重要器官;联合呼吸门控技术则大大提高了图像清晰度,从而提高了穿刺的准确性,减少了并发症的发生。该项运用的临床前景较好。国内已有报道^[50],磁共振引导经皮穿刺植入¹²⁵I粒子治疗不可切除胰腺癌可行且安全有效。

3.3 超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)引导放射性¹²⁵I粒子植入

经过长时间的研究,EUS引导植入放射性¹²⁵I粒子治疗晚期胰腺癌已被证实安全有效^[51-52]。通过EUS可以清楚地辨别胰腺周围脏器及血管,并且安全无创。在内镜下穿刺胰腺肿瘤,穿刺距离短,操纵性强,相对经皮穿刺更加安全^[53]。Sun等^[54]报道了超声引导下植入放射性¹²⁵I粒子以治疗15例不可切除胰腺癌患者,所有患者均1次植入成功,平均手术时间为28min,术中均未出现出血、穿孔等严重并发症。有国内学者^[55]设计了基于EUS成像的特殊治疗计划系统(EUS-TPS),该系统可以模拟碘粒子植入过程,实时计算EUS切片的剂量分布,此外,还可以计算三维空间中的剂量分布。它在近距离放射治疗胰腺恶性肿瘤中能发挥重要作用。总之,内镜辅助近距离放射性¹²⁵I粒子植入治疗胰腺癌及腹膜后转移性腺癌,可以安全有效地杀伤肿瘤,控制疼痛,甚至排胆引流^[7,56]。但是,目前大部分相关研究都来自中国,该技术还需要进一步的全球验证,以及更大范围和更全面的临床研究。

3.4 引导方式的多样性

随着科学技术的发展,放射性¹²⁵I粒子植入的引导方式呈现出多样性。有学者^[57]报道,采用腹腔镜下植入放射性¹²⁵I粒子、术后联合吉西他滨化疗治疗了40例不可切除胰腺癌,所有患者均1次植入成功,术中无严重并发症发生。该学者^[57]认为,腹腔镜下引导I粒子植入有视野清晰、活检便捷及能更好处理植入时出血等并发症的优势。笔者认为,术前必须根据肿瘤特征、医院条件、操作者水平等综合考虑,遵循个体化原则为患者制定最优的治疗方案。需充分完善术前准备,主要包括以下几个方面。①一般准备:术前3d进流质饮食,术前24h禁食并用洗肠液清洁肠道;术前1d给予生长抑素;术前心理引导,特别是局部麻醉穿刺患者,需帮助患者消除术中恐惧,指导练习屏气以配合穿刺操作。②完善血液学及心肺功能检查,调节肝肾功能,排除白细胞过低、凝血功能严重异常等操

作禁忌。③ 术前 3~5 d 进行间隔厚度 <5 mm 的薄层 CT 扫描；然后放射肿瘤学家根据 CT 扫描结果，逐层描绘目标体积（肿瘤总体积加上 0.5 cm 的延伸边缘）。最后将描绘后的 CT 图像导入 TPS，定位目标体积，计算处方剂量，并预制针道（深度、方向和角度）^[8, 30, 32]。但是近距离放射治疗肿瘤的处方剂量目前只有前列腺癌有前瞻性剂量梯度研究，因而近距离放射治疗胰腺癌的处方剂量主要参照国际前列腺癌标准，推荐剂量为 110~160 Gy^[30]。

4 放射性 ¹²⁵I 粒子植入治疗胰腺癌的疗效

常用于评价恶性肿瘤疗效的指标主要包括：肿瘤进展控制情况、疼痛缓解率、远期并发症发生率、远期生存率等^[58]。最早国外报道，放射性 ¹²⁵I 粒子植入治疗胰腺癌能有效缓解疼痛，延长生存期^[5]。后来众多学者相继研究报道，I 粒子植入治疗不可切除胰腺癌方便、安全且有效^[48, 59-60]。¹²⁵I 粒子植入与常规胰十二指肠切除术相比，其创伤及风险更小、恢复更快且医疗成本更低^[35]。在国内外的研究中，不同的治疗方案导致了不同的疗效。例如 Wang 等^[32]报道，对无法手术切除的 28 例胰腺癌患者行术中超声引导下 ¹²⁵I 粒子植入治疗，术后 7 例行外照射放疗，10 例行化疗（吉西他滨或紫杉醇联合化疗，2~10 个疗程）。随访结果显示：肿瘤局部控制率为 85.7%，1 年、2 年及 3 年生存率分别是 30%、11% 和 4%，中位生存时间为 10.1 个月；17 例癌性疼痛患者中 16 例得到明显缓解。而在 Xu 等^[38]的研究中，采用超声或 CT 引导下经皮冷冻消融联合 ¹²⁵I 粒子植入治疗胰腺癌，共纳入了 49 例患者，结果术后 3 个月的肿瘤反应率为 59.2%，中位生存期为 16.2 个月。该研究结果表明，联合介入治疗胰腺癌能增加临床效益。

胰腺癌的治疗效果在不同的分期中有较大差异。盖宝东等^[28]回顾性分析了行 ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗的 52 例不同临床分期的胰腺癌患者的临床资料，其中 34 例同时行胆肠吻合术。结果显示：II B 期患者 5 例，平均生存期为 16.2 个月，其中 2 例疼痛患者平均 2.5 d 开始缓解；III 期患者 28 例，平均生存期为 13.8 个月，其中 14 例疼痛患者平均 3.5 d 开始缓解；IV 期患者 18 例，术后平均生存期为 5.2 个月，其中 12 例疼痛患者平均 2.9 d 开始缓解；所有患者的总体生存期为 11.3 个月。有学者^[61]纳入了 26 例无法行手术切除的胰腺癌病例，在 CT 引导下植入 ¹²⁵I 粒子，术后 6 例接受吉西他滨和奥沙利铂动脉化疗（1~4 个疗程），2 例行经皮肝

穿刺胆道引流术（PTCD）胆管支架置入联合化疗。该组患者治疗后的整体反应率为 65.38%，局部控制率为 88.46%，疼痛缓解率为 69.24%，整体中位生存期为 15.3 个月，其中 III 期和 IV 期患者的中位生存期分别为 17.6 个月和 9.1 个月。该研究结果表明，胰腺癌术前分期与其预后密切相关。

放射性 ¹²⁵I 粒子植入联合化疗能提高临床效益。Peretz 等^[62]对 54 例不可切除胰腺癌患者均行放射性 ¹²⁵I 粒子植入，其中 27 例术后接受静脉 5-氟尿嘧啶单药化疗，27 例接受体外放疗（45 Gy）；结果化疗组患者的中位生存期为 10.3 个月，非化疗组患者的中位生存期 6.2 个月。该研究结果提示，胰腺癌在 ¹²⁵I 粒子植入的基础上进行系统化疗可提高临床效益。有学者^[63]通过荟萃分析比较了单纯化疗与放射性 ¹²⁵I 粒子植入联合化疗对中晚期胰腺癌的疗效，结果表明，¹²⁵I 粒子植入联合化疗更能提高胰腺癌治疗的有效率和生存率。由此可见，局部持续放射治疗联合化疗可以提高晚期胰腺癌患者的临床受益率^[39, 64]。其可能机制为辐射效应增加了肿瘤局部药物的渗透性，改变了局部代谢，增强了化疗药物的敏感性，增强肿瘤杀伤机制及神经阻滞的作用^[65]。尽管最佳的化疗药物、方案及胰腺癌靶向治疗仍是临床的一大难题，但是目前国内外对以手术为主、联合放化疗等综合治疗胰腺癌已达成共识。

以上研究^[35, 61-62]证实，¹²⁵I 粒子植入治疗不可切除胰腺癌有适应范围广、操作简便、手术创伤小等优势。此外，它能有效缓解疼痛、黄疸等临床症状，提高患者的生存质量；能杀伤肿瘤细胞，控制肿瘤进展，延长患者的生存期；联合系统化疗更能提高患者的临床受益率。

5 ¹²⁵I 粒子治疗胰腺癌的并发症及处理

放射性 ¹²⁵I 粒子植入治疗胰腺癌的并发症发生率较低，并发症发生率与粒子植入的方式及肿瘤的部位密切相关。最常见的并发症为胃肠道不良反应，症状一般较轻，经积极对症处理后能在短期内好转。放射性 ¹²⁵I 粒子植入治疗的常见并发症及其处理如下。① 胃肠道症状。如胃排空障碍、恶心呕吐、腹胀腹痛、腹水等。此类症状通常较轻，常常因为术前清洁消化道、术中手术激惹或行旁路手术引起，也可能因胃肠道放射性炎症引起^[32]。笔者认为，轻微胃肠道症状可通过胃肠道蠕动自行改善或胃肠道黏膜保护剂来缓解，早期不宜考虑侵入性操作。¹²⁵I 粒子对肿瘤及周边组织的放射性损伤、患者营养状况差等可引起腹水，应给予适当的营养支

持,人血白蛋白和利尿剂治疗即可缓解^[66]。②发热。术后短期内发热主要考虑与手术应激、放射性炎症、小血肿吸收等有关,通常体温 $<38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ^[8,32],3~5 d后出现的发热主要考虑胰瘘或术区感染。文献报道中,¹²⁵I粒子植入后大多发热患者属于前者^[32,61,67]。临床上应结合发热时间、症状等详细分析患者的发热原因;非感染性发热可予物理降温、柴胡注射液等对症处理,如怀疑感染性发热或有血培养、分泌物培养等感染证据时应及时使用有效抗生素。③出血、胰瘘及乳糜漏。该类并发症是粒子植入最常见的严重并发症,通常因植入过程中损伤血管、胰管或淋巴管所致,严重者可引起大出血、腹腔感染、急性胰腺炎甚至胃肠道穿孔^[67]。所以术中对穿刺点的选择尤为重要,推荐超声引导下避开大血管和主胰管进行穿刺。术中穿刺点出血或胰瘘可予“8”字缝合穿刺点或网膜覆盖缝合穿刺点。术后根据引流情况判断有无出血及胰瘘,且保证充足营养支持及控制感染是首位;给予腹腔反复负压冲洗以保证通畅引流,也可考虑介入治疗;保守治疗失败或出血严重时果断行剖腹探查手术^[68]。术后出血也可能因胰瘘及辐射损伤血管引起,故胰腺手术推荐常规行抑酸抑酶治疗。笔者认为,以下处理能有效减少出血和胰瘘的发生:术前完善影像学检查、制定安全的植入计划;术前清洁肠道,以及围手术期预防性使用抗菌药物;给予生长抑素抑制胰腺功能;术中运用止血药物、操作轻柔等。④粒子移位。此类并发症在临床中并不少见,粒子可随血流移位至肝脾,也可从穿刺口脱落于腹腔。众多研究^[32,34,39]表明,此类患者随访期间大多无明显症状,不需特殊处理。但也有报道^[67],粒子移位进入血管造成局灶性脾梗塞等后果。笔者认为,术后复查X线平片有助于早期发现粒子移位,并严密随访此类患者。

虽然¹²⁵I粒子植入手术相对安全,但也可造成严重并发症。有学者^[67]回顾性分析了¹²⁵I粒子植入治疗78例不可切除胰腺癌患者的临床资料,结果术后发热29例;消化道症状:腹痛26例,恶心呕吐9例,腹泻5例;并发胰腺炎9例,感染5例,¹²⁵I粒子移位2例,肠穿孔1例,肠梗阻1例。围手术期1例因为肠穿孔并发脓毒症而死亡。该研究者认为,¹²⁵I粒子植入手术应高度注意并发症的发生,若术后短期出现腹痛、持续发热等应积极寻找原因并早期处理。总之,放射性¹²⁵I粒子植入治疗不可切除胰腺癌相对安全简便,但因胰腺的解剖位置靠后、自身及其周围脉管丰富且邻近脏器较多,

操作者应引起高度重视,充分完善术前准备等以减少不必要的副损伤。

6 小结

放射性¹²⁵I粒子用于短距离持续放射治疗恶性肿瘤已有很长的历史。胰腺癌起病隐匿、发展迅速且手术切除率低;放射性¹²⁵I粒子植入治疗胰腺癌因其安全性和有效性而拥有良好的临床前景,并得到广泛地推广及研究。其肿瘤杀伤机制研究已深入基因表达和分子信号水平;植入手段丰富,CT和超声检查引导各有优势,3D打印模板精准可靠,虽有待突破但前景十分可观;放射性¹²⁵I粒子对抑制肿瘤生长及提高总体生存率的效果明显,对疼痛缓解更是疗效显著。同时,放射性¹²⁵I粒子植入也存在有效时间短(约半年)、可能诱发胰腺炎等缺点。目前迫切需要全球范围内专家学者们的共同努力,尽早制定全球公认的放射性粒子永久植入规范指南,以保证该技术更安全、更广泛地服务于患者。

重要声明

利益冲突声明:本文全体作者阅读并理解了《中国普外基础与临床杂志》的政策声明,我们没有相互竞争的利益。

作者贡献声明:叶俊查阅文献及写作;杨都江和李振录查阅文献;陆慧敏和胡伟明审校。

参考文献

- Zheng J, Guintier MA, Merchant AT, *et al*. Dietary patterns and risk of pancreatic cancer: a systematic review. *Nutr Rev*, 2017, 75(11): 883-908.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al*. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, *et al*. Locally advanced, unresectable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2016, 34(22): 2654-2668.
- Cameron JL, He J. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *J Am Coll Surg*, 2015, 220(4): 530-536.
- D'Angio G, Hilaris BS, Arthur K, *et al*. Iodine 125 implantation for unresectable cancer of the pancreas. *Postgrad Med*, 1970, 47(3): 226-230.
- 苑陆杰, 于华. (125) I 粒子持续低剂量率照射杀伤恶性肿瘤作用机制研究进展. *齐鲁医学杂志*, 2016, 31(2): 242-245.
- Du YQ, Li ZS, Jin ZD. Endoscope-assisted brachytherapy for pancreatic cancer: from tumor killing to pain relief and drainage. *J Interv Gastroenterol*, 2011, 1(1): 23-27.
- Hu Y, Qi E, Liu F, *et al*. The application of a three-dimensional visualized seed planning and navigation system in ¹²⁵I seed implantation for pancreatic cancer. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 619-627.

- 9 Kim SY, Yang ES, Lee YS, *et al.* Sensitive to apoptosis gene protein regulates ionizing radiation-induced apoptosis. *Biochimie*, 2011, 93(2): 269-276.
- 10 Colmenares R, Krupa K, Muñoz A, *et al.* A process to describe radiation damage at the molecular level. Application to the ^{125}I seeds in water. *Appl Radiat Isot*, 2018, 140: 163-170.
- 11 Yang Y, Xie Q, Zhao Z, *et al.* Functionalized selenium nanosystem as radiation sensitizer of ^{125}I seeds for precise cancer therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(31): 25857-25869.
- 12 Wang J, Wang J, Liao A, *et al.* The direct biologic effects of radioactive ^{125}I seeds on pancreatic cancer cells PANC-1, at continuous low-dose rates. *Cancer Biother Radiopharm*, 2009, 24(4): 409-416.
- 13 Li D, Jia YM, Cao PK, *et al.* Combined effect of (125)I and gemcitabine on PANC-1 cells: cellular apoptosis and cell cycle arrest. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(7): 1476-1481.
- 14 Wang ZM, Lu J, Zhang LY, *et al.* Biological effects of low-dose-rate irradiation of pancreatic carcinoma cells *in vitro* using ^{125}I seeds. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(8): 2336-2342.
- 15 Liu C, Wang L, Qiu H, *et al.* Combined strategy of radioactive ^{125}I seeds and salinomycin for enhanced glioma chemo-radiotherapy: evidences for ROS-mediated apoptosis and signaling crosstalk. *Neurochem Res*, 2018, 43(7): 1317-1327.
- 16 Gao J, Wang L, Xu J, *et al.* Aberrant DNA methyltransferase expression in pancreatic ductal adenocarcinoma development and progression. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32: 86.
- 17 Ma JX, Jin ZD, Si PR, *et al.* Continuous and low-energy ^{125}I seed irradiation changes DNA methyltransferases expression patterns and inhibits pancreatic cancer tumor growth. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30: 35.
- 18 Bapat AA, Hostetter G, Von Hoff DD, *et al.* Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(10): 695-707.
- 19 Xu Q, Wang Z, Chen X, *et al.* Stromal-derived factor-1 α /CXCL12-CXCR4 chemotactic pathway promotes perineural invasion in pancreatic cancer. *Oncotarget*, 2015, 6(7): 4717-4732.
- 20 Alrawashdeh W, Jones R, Dumartin L, *et al.* Perineural invasion in pancreatic cancer: proteomic analysis and *in vitro* modelling. *Mol Oncol*, 2019, 13(5): 1075-1091.
- 21 Lu Z, Dong TH, Si PR, *et al.* Continuous low-dose-rate irradiation of Iodine-125 seeds inhibiting perineural invasion in pancreatic cancer. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(20): 2460-2468.
- 22 Morganti AG, Trodella L, Valentini V, *et al.* Pain relief with short-term irradiation in locally advanced carcinoma of the pancreas. *J Palliat Care*, 2003, 19(4): 258-262.
- 23 Yang Y, Ma ZH, Li XG, *et al.* Iodine-125 irradiation inhibits invasion of gastric cancer cells by reactivating microRNA-181c expression. *Oncol Lett*, 2016, 12(4): 2789-2795.
- 24 Bapat AA, Munoz RM, Von Hoff DD, *et al.* Blocking nerve growth factor signaling reduces the neural invasion potential of pancreatic cancer cells. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0165586.
- 25 Nagasawa H, Little JB. Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles. *Cancer Res*, 1992, 52(22): 6394-6396.
- 26 Widel M. Radionuclides in radiation-induced bystander effect; may it share in radionuclide therapy? *Neoplasma*, 2017, 64(4): 641-654.
- 27 Turchan WT, Shapiro RH, Sevigny GV, *et al.* Irradiated human endothelial progenitor cells induce bystander killing in human non-small cell lung and pancreatic cancer cells. *Int J Radiat Biol*, 2016, 92(8): 427-433.
- 28 盖保东, 肖中迪, 刘晶, 等. ^{125}I 放射性粒子治疗不同分期胰腺癌. *内分泌外科杂志*, 2008, 2(4): 246-248.
- 29 中国抗癌协会胰腺癌专业委员会. 胰腺癌综合诊治指南 (2018 版). *中华外科杂志*, 2018, 56(7): 481-494.
- 30 Wang J, Chai S, Zheng G, *et al.* Expert consensus statement on computed tomography-guided (125)I radioactive seeds permanent interstitial brachytherapy. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(1): 12-17.
- 31 Wang J, Jiang Y, Li J, *et al.* Intraoperative ultrasound-guided iodine-125 seed implantation for unresectable pancreatic carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 2009, 28: 88.
- 32 Wang H, Wang J, Jiang Y, *et al.* The investigation of ^{125}I seed implantation as a salvage modality for unresectable pancreatic carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32: 106.
- 33 Li YF, Liu ZQ, Zhang YS, *et al.* Implantation of radioactive (125)I seeds improves the prognosis of locally advanced pancreatic cancer patients: a retrospective study. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2016, 36(2): 205-210.
- 34 Zheng Z, Xu Y, Zhang S, *et al.* Surgical bypass and permanent iodine-125 seed implantation vs. surgical bypass for the treatment of pancreatic head cancer. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 2838-2844.
- 35 Liu K, Ji B, Zhang W, *et al.* Comparison of iodine-125 seed implantation and pancreaticoduodenectomy in the treatment of pancreatic cancer. *Int J Med Sci*, 2014, 11(9): 893-896.
- 36 Liu Y, Lyu SC, Wang XQ, *et al.* Application of preoperative three-dimensional model design in radioactive particle implantation for advanced pancreatic cancer. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 8685-8693.
- 37 李清春, 杨文涛, 盖保东, 等. 放射性碘-125 粒子植入治疗腹腔肿瘤的徒手穿刺技巧. *中国普外基础与临床杂志*, 2018, 25(12): 1507-1510.
- 38 Xu K, Niu L, Mu F, *et al.* Cryosurgery in combination with brachytherapy of iodine-125 seeds for pancreatic cancer. *Gland Surg*, 2013, 2(2): 91-99.
- 39 Zhongmin W, Yu L, Fenju L, *et al.* Clinical efficacy of CT-guided iodine-125 seed implantation therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur Radiol*, 2010, 20(7): 1786-1791.
- 40 俞炎平, 江海涛, 姚征, 等. CT 引导下经皮胰腺穿刺活检和组织间植入治疗的径路及安全性. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(8): 608-612.
- 41 Yu YP, Yu Q, Guo JM, *et al.* Effectiveness and security of CT-guided percutaneous implantation of (125)I seeds in pancreatic carcinoma. *Br J Radiol*, 2014, 87(1039): 20130642.
- 42 Wang B, Hao Y, Pu F, *et al.* Computer-aided designed, three dimensional-printed hemipelvic prosthesis for peri-acetabular malignant bone tumour. *Int Orthop*, 2018, 42(3): 687-694.
- 43 Zeng H, Yuan-Liang S, Xie G, *et al.* Three-dimensional printing of facial contour based on preoperative computer simulation and its clinical application. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(2): e12919.
- 44 Rynio P, Kazimierczak A, Jędrzejczak T, *et al.* A 3D printed aortic arch template to facilitate decision-making regarding the use of an externalized transapical wire during thoracic endovascular aneurysm repair. *Ann Vasc Surg*, 2019, 54: 336.e5-336.e8.
- 45 吉喆, 姜玉良, 郭福新, 等. 3D 打印模板联合 CT 引导下放射性粒子植入治疗椎旁/腹膜后恶性肿瘤的剂量学验证观察. *中华医学杂志*, 2017, 97(13): 996-1000.
- 46 Huang W, Lu J, Chen KM, *et al.* Preliminary application of 3D-

- printed coplanar template for iodine-125 seed implantation therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(46): 5280-5287.
- 47 中国医师协会放射性粒子植入技术专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤微创治疗专业委员会粒子治疗分会. 放射性 ^{125}I 粒子植入治疗胰腺癌中国专家共识 (2017 年版). *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(4): 716-723.
- 48 Holm HH, Strøyer I, Hansen H, *et al.* Ultrasonically guided percutaneous interstitial implantation of iodine 125 seeds in cancer therapy. *Br J Radiol*, 1981, 54(644): 665-670.
- 49 盖保东, 李清春, 杨冬艳. 超声引导经皮穿刺 ^{125}I 放射性粒子组织间植入治疗胰腺癌安全性分析. *中华内分泌外科杂志*, 2016, 10(3): 180-181, 188.
- 50 许玉军, 柳明, 何祥萌, 等. 1.0T 开放型磁共振引导经皮穿刺 ^{125}I 放射性粒子植入治疗晚期胰腺癌. *山东大学学报: 医学版*, 2017, 55(2): 21-25, 31.
- 51 Sun S, Qingjie L, Qiyong G, *et al.* EUS-guided interstitial brachytherapy of the pancreas: a feasibility study. *Gastrointest Endosc*, 2005, 62(5): 775-779.
- 52 Wang K, Jin Z, Du Y, *et al.* Evaluation of endoscopic-ultrasound-guided celiac ganglion irradiation with iodine-125 seeds: a pilot study in a porcine model. *Endoscopy*, 2009, 41(4): 346-351.
- 53 张文颖, 金震东. 超声内镜在胰腺肿瘤治疗中的应用进展. *临床肝胆病杂志*, 2012, 28(8): 573-575, 578.
- 54 Sun S, Xu H, Xin J, *et al.* Endoscopic ultrasound-guided interstitial brachytherapy of unresectable pancreatic cancer: results of a pilot trial. *Endoscopy*, 2006, 38(4): 399-403.
- 55 Sun X, Lu Z, Wu Y, *et al.* An endoscopic ultrasonography-guided interstitial brachytherapy based special treatment-planning system for unresectable pancreatic cancer. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 79099-79110.
- 56 Guo Y, Liu Y, Li Z, *et al.* EUS-guided implantation of radioactive iodine-125 seeds in retroperitoneal metastatic adenocarcinoma. *Endoscopy*, 2009, 41 Suppl 2: E301.
- 57 钟贞武, 钟慧, 刘玲, 等. 腹腔镜下植入 ^{125}I 放射性粒子及术后联合吉西他滨化疗治疗晚期胰腺癌的效果观察. *中国当代医药*, 2018, 25(17): 69-71.
- 58 俞炎平. ^{125}I 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. *中国肿瘤*, 2013, 22(5): 384-387.
- 59 Morrow M, Hilaris B, Brennan MF. Comparison of conventional surgical resection, radioactive implantation, and bypass procedures for exocrine carcinoma of the pancreas 1975-1980. *Ann Surg*, 1984, 199(1): 1-5.
- 60 Mohiuddin M, Cantor RJ, Biermann W, *et al.* Combined modality treatment of localized unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988, 14(1): 79-84.
- 61 Liu B, Zhou T, Geng J, *et al.* Percutaneous computed tomography-guided iodine-125 seeds implantation for unresectable pancreatic cancer. *Indian J Cancer*, 2015, 52 Suppl 2: e69-e74.
- 62 Peretz T, Nori D, Hilaris B, *et al.* Treatment of primary unresectable carcinoma of the pancreas with I-125 implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 17(5): 931-935.
- 63 宁峥, 李宏宇, 郭晓钟, 等. I-125 粒子植入联合化疗和单纯化疗对胰腺癌疗效的荟萃分析. *胃肠病学和肝病杂志*, 2016, 25(3): 320-325.
- 64 Han Q, Deng M, Lv Y, *et al.* Survival of patients with advanced pancreatic cancer after iodine125 seeds implantation brachytherapy: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(5): e5719.
- 65 Cron GO, Beghein N, Crockart N, *et al.* Changes in the tumor microenvironment during low-dose-rate permanent seed implantation iodine-125 brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(4): 1245-1251.
- 66 Niu H, Zhang X, Wang B, *et al.* The clinical utility of image-guided iodine-125 seed in patients with unresectable pancreatic cancer. *Tumour Biol*, 2016, 37(2): 2219-2223.
- 67 Lv WF, Lu D, Xiao JK, *et al.* The side effects and complications of percutaneous iodine-125 seeds implantation under CT-guide for patients with advanced pancreatic cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(52): e9535.
- 68 李加廷, 李铁龙, 陈宏泽, 等. 胰腺手术后胰痿治疗的研究进展. *中华外科杂志*, 2018, 56(11): 873-876.

收稿日期: 2019-04-04 修回日期: 2019-07-04

本文编辑: 罗云梅

• 广告目次 •

马应龙药业集团股份有限公司..... (F4)