

• 实验研究 Experiment research •

CT 引导下热化疗对猪胰腺影响的实验研究

孙高峰, 田建明, 叶风平, 张峰, 张长宝, 汪建华

【摘要】 目的 探讨 CT 引导下热化疗治疗胰腺癌的可行性、安全性及疗效。**方法** 正常家猪 9 头, CT 引导下将 18 G 穿刺针穿入小猪胰腺尾部。5-FU 注射液 750 mg 加热至 80℃, 维持时间不低于 0.5 h, 2 min 内注入, 按不同时间段分组, 定期复查 CT 及 MRI, 并抽血化验血清淀粉酶, 把不同时间段的大体病理与影像资料进行对比。**结果** 经过 CT 引导下 5-FU 热化疗治疗后, 正常小猪胰腺尾部均出现灶性坏死, 第 3、7 和 15 d 的大体病理与影像学表现吻合较好, 实验小猪未出现肠粘连、梗阻等严重并发症。术后 1 h、3、7 和 15 d 复查血清淀粉酶, 以第 3 天最高, 其后为 1 h 和第 7 天, 到第 15 天降至正常。**结论** 对于晚期胰腺癌患者, CT 引导下热化疗可能为一种安全有效的治疗方法。

【关键词】 胰腺; 热化疗; CT

中图分类号: R735.9 文献标识码: A 文章编号: 1008-794X(2007)-12-0844-04

Experimental research of CT-guided thermochemotherapy for pig's healthy pancreas SUN Gao-feng, TIAN Jian-ming, YE Feng-ping, ZHANG Feng, ZHANG Chang-bao, WANG Jian-hua. Imaging Department of Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

【Abstract】 Objective To investigate the influence of CT-guided thermochemotherapy for pig's healthy pancreas and in turn to discuss the feasibility and efficacy on pancreatic tumors. **Methods** 9 healthy pigs were undergone CT-guided 80℃ thermochemotherapy with 18 G fine meedle injecting individually of 5-Fu 750 mg(10 ml) into the pancreatic tail within 2 min. CT, MRI and serum analyses test were carried out as the follow up study at 1 h, 3rd, 7th and 14th day after the procedure; since the 3rd day, 3 pigs were sacrificed right after every follow up and together with comparative study between diagnostic imagings and pathologic changes. **Results** The pig pancreatic tail necrotic lesions appeared to be most conspicuous at the 3rd day after thermochemotherapy and shrank gradually from 7th day to 14th day. Serum amylase level reached the highest at 3rd day after the treatment and lowered down at 7th day; and near approximately normal at 14th day. The outcomings of diagnostic imagings and macroscopic pathology were in accordance. Obvious pancreatitis occurred only in one pig and all others were nearly uneventful without serious complications of pancreatitis, intestinal adhesion and mortality. **Conclusion** CT-guided thermochemotherapy can induce pancreatic, focal necrosis in healthy pig but with no serious complications; and these can further more establish the foundation for clinical practice. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 844-846)

【Key Words】 Pancreas; Therochemotherapy; Computerized tomography

为进一步探讨 CT 引导下介入热化疗治疗胰腺癌的临床安全性和可行性, 2007 年 4 月至 2007 年 7 月, 我们在 CT 引导下对 9 头小猪正常胰腺进行 5-FU 热化疗治疗, 评估介入热化疗的安全性及有效性, 并对术中操作的难点进行了研究探索, 现报道

如下。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 动物 普通健康小猪 9 头, 雌雄不限, 体重 20 ~ 25 kg/头。

1.1.2 仪器 德国 SIEMENS SOMATOM 64 排螺旋 CT, 德国 SIEMENS MAGNETOM AVANTO 1.5 T 磁共振, 18 G 穿刺针, 水浴槽。

1.2 方法

基金项目: 上海市科委基金(054119637); 本课题为上海市领军人才资金(LJ06006)

作者单位: 200433 上海 第二军医大学长海医院放射科

通讯作者: 田建明

1.2.1 分组 按不同时间段随机分为 3 d 组、7 d 组和 14 d 组各 3 头

1.2.2 麻醉 采用地西洋和氯胺酮 1:1 混合制剂,颈部肌注,6 ml/头,注射前先回抽,观察有无血液回流,避免将麻醉剂注入血管中。术中每间隔 12 ~ 15 min 补充注射 3 ml 维持麻醉状态。

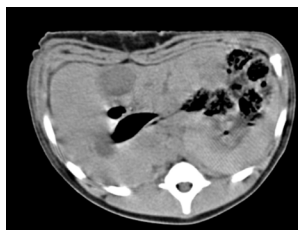
1.2.3 实验方法 术前 12 h 禁食禁水,麻醉动物,固定在特制平板上,CT 定位穿刺点,穿刺部位选择胰尾(猪胰腺尾部最厚),常规消毒铺巾,5-FU 液性制剂采用水浴加热(数控恒温浴槽),温度 80℃,加热时间不少于 0.5 h。CT 引导下 18 G 穿刺针刺入胰尾部中央层面,于 2 min 内注完 5-FU 750 mg,术后 1 h、3、7 和 15 d 行 CT 及 MRI 扫描复查病灶情况并抽血检验血清淀粉酶,CT 扫描参数为 120 kV,110 mA,层厚 3 mm,螺距 3,对比剂为优维显(300 mgI/ml),注射速率 2 ml/s,扫描延迟 15 s。

在第 3、7、15 天复查 CT 和 MRI 后,分别处死各组小猪,取大体病理,观察胰腺病灶大体病理情况。

2 结果

2.1 影像学及血清淀粉酶改变

术后 1 h,CT 扫描均显示胰腺尾部肿胀,见小片状性低密度区,边缘模糊,胰周间隙模糊,胰尾部实质密度减低,病灶平均大小约 5.6 cm²,检查血清淀粉酶均值为 1 904 u;术后 3 d 病灶略减小,均值为 5.2 cm²,边缘仍模糊,未见胰管明显扩张,肾前筋膜未见明显增厚,检查血清淀粉酶均值为 2 624 u(图 1);7 d 后,病灶继续缩小,大小均值为 3.4 cm²,胰腺周围界限清楚,复查血清淀粉酶均值为 1 993 u;2 周后,病灶大小为 2.1 cm²(图 2),复查血清淀粉酶为 1 793 u。



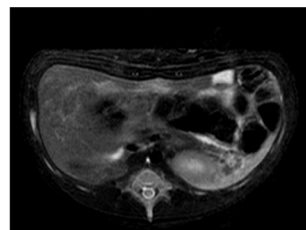
1a 治疗后 1 h CT 平扫示胰尾部肿胀,周围少量渗出



1b 治疗后第 3 天 CT 平扫



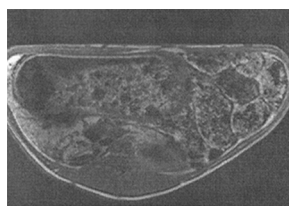
1c 治疗后第 3 天 CT 增强



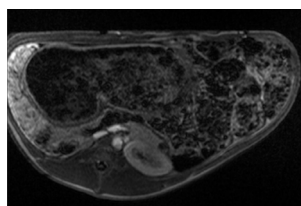
1d 治疗后第 3 天 MRI T2WI

1a-1d 显示病灶稍缩小,胰尾部肿胀减轻

图 1 实验后胰腺 CT 变化



2a 治疗后 2 周 T1WI 平扫



2b 治疗后 2 周 T1WI 增强

图 2 显示病灶明显缩小,胰尾部界限清楚,未见肿胀

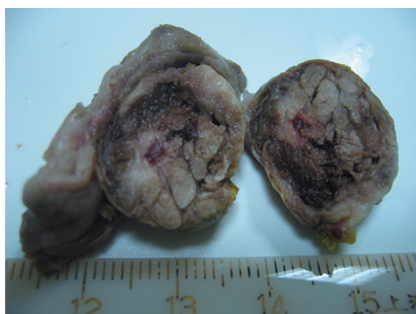
2.2 大体病理表现

3 d 大体病理示胰尾部病灶稍肿胀,病灶与周围胰腺腺体分界模糊,两者之间存在过渡带;7 d 大体病理示胰腺肿胀不明显,坏死区与正常胰腺分界较清楚,病灶区域有收缩趋势;而 15 d 大体病理示病灶更加缩小,与正常胰腺腺体界限清晰(图 3)。

实验中 15 d 组中 1 头小猪术后第 3 天复查血



3a 治疗后 3 d 胰腺尾部病灶(粪黄色)稍肿胀,与正常胰腺组织分界模糊未见肿胀



3b 治疗后 7 d,病灶与正常腺体分界清楚



3c 治疗后 15 d,病灶(浅黄色小块)明显缩小,与正常腺体分界清楚

图 3 实验各期胰腺大体病理

清淀粉酶为 4 586 u,明显高于同期其他 8 只小猪的平均值 2 379 u,CT 平扫示胰腺体尾部明显肿胀,

周围见明显渗出低密度影,T2WI 序列示胰腺体尾部片状高信号,腺体周围亦见渗出高信号,15 d 末

次复查血清淀粉酶正常(1 866 u),胰尾部周围界限欠清楚,当日取大体病理示胰尾部与肠道轻度粘连,可徒手轻易剥离,肠壁未见明显增厚。其他小猪血清淀粉酶虽然也较术前水平稍有升高,但只有 546 u,明显低于 1 号小猪的 2 840 u,且影像学资料提示第 3 天病灶较前均稍有缩小,胰尾部轻度肿胀,腺体周围渗出不明显,因此不能确诊为胰腺炎,余 8 头实验小猪影像学资料及大体病理未提示出现肠道粘连梗阻、胰漏等并发症。

3 讨论

胰腺癌恶性程度高,发病凶险,病程短、进展快、病死率高,中位生存期仅 4~6 个月,约 80% 患者在临床确诊时已经失去手术机会^[1]。虽然单药物化疗或多药物联合化疗有一定的效果,但是胰腺为乏血供肿瘤,经导管灌注化疗或栓塞化疗疗效较差,至今尚无资料证明能延长患者的生存期。而且患者难以耐受大剂量放化疗且并发症问题难以解决,因此,如何以较小的创伤达到最好的治疗效果是医学界急需解决的问题^[2]。

热疗(hyperthermia)是指通过加热使肿瘤组织的温度达到 40~44℃,引起肿瘤细胞生长受阻与死亡的一种治疗方式,常与放疗、化疗联合应用,能够发挥协同效应。研究发现,60℃可致肝细胞即刻死亡,同时化疗药物又有细胞毒作用^[3],本实验热化疗温度为 80℃,有热凝固作用,可直接杀死肿瘤细胞。另外体内外实验研究表明,热疗与化疗同时进行,效果最佳^[4]。

Kouloulis 等^[5]研究热疗在胰腺癌治疗中的作用,他们对 27 例Ⅳ期胰腺癌患者进行了化疗-改道-放化疗模式进行治疗,而在另外 10 例患者相同模式治疗中,在术中增加了对病灶区域进行热疗(43~45℃),结果显示加用热疗患者的平均生存期显著延长,生活质量评分、疼痛评分显著改善,肿瘤标志物 CA199 明显降低。另外何文等^[6]超声引导下介入热化疗治疗 48 例肝癌患者,将 80℃的 5-FU 在超声引导下经 20 G 穿刺针注入肿瘤内部,结果治疗后肿瘤均有不同程度的缩小,缩小率为(48.6±7.16)%,单纯注射化疗药物的对照组肿瘤缩小率(29.0±9.21)%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

介入治疗作为一种微创技术已被广泛的应用于肝癌、肺癌、肾癌及肾上腺肿瘤等肿瘤的治疗,具有安全性高,疗效确切等优势,已被公认为是非手

术治疗这些肿瘤的首选方法^[8]。胰腺是人的重要器官,位置深在,毗邻结构复杂,即使采用了经皮穿刺肿瘤消融术,但关键技术处理不当,也可能会引起胰漏等严重并发症,因此胰腺癌被认为是介入治疗的禁区。CT 分辨率高,定位精确度优于普通 X 线和超声,本实验中,9 头小猪中只有 1 头发生了胰腺炎,胰尾部与周围肠道有轻度粘连,并未造成肠梗阻,其余 8 头未出现严重并发症,体现了 CT 定位的优势所在,也证明了 CT 介入热化疗具有较高的安全性和可行性。

对于出现胰腺炎及轻度肠粘连的意外情况,事后考虑可能是由于操作中注射热化疗药物速度过快,引起局部压力升高过快,导致化疗药顺穿刺道逆流,或者是胰腺包膜破裂出现热化疗药物外溢的缘故。由于本实验治疗点定在胰尾(小猪胰腺尾部最厚),所以穿刺难度不是太大,但是临床上胰腺癌病变会发生在胰腺不同部位,因此对施术者的穿刺水平和自信心有更高的要求。另外,关于病灶大小的测量方面,由于虽然注射剂量是相同的,但是随机偶然因素会导致病灶形态的多样性,因此病灶的测量难免有些误差,但是整体趋势应该是正确的。

[参考文献]

- [1] Neoptolemos JP, Russell RCG, Bramhall S, et al. Low mortality following resection for pancreatic and periampullary tumours in 1026 patients: UK survey of pancreatic specialist units[J]. Br J Surg, 1997, 84: 1370 - 1376.
- [2] 钟守先. 努力提高胰头癌外科治疗的效果[J]. 中华普通外科杂志, 2000, 15: 85 - 86
- [3] Stone HB, Dewey WC. Biologic basis and clinical potential of local/regional hyperthermia [M]. In: Phillips TL. Radiation Oncology, New York: Raven Press, 1987, 2: 1.
- [4] Matsuda K, Baba K. Hyperthermo-chemo-radiotherapy for patients with early carcinoma of the esophagus[J]. Hepatogastroenterology, 1993, 40: 217 - 221.
- [5] Kouloulis VE, Kouvaris JR, Nikita KS, et al. Intraoperative hyperthermia in conjunction with multi-schedule chemotherapy (pre-, intra-and post-operative), by-pass surgery, and post-operative radiotherapy for the management of unresectable pancreatic adenocarcinoma[J]. Int J Hyperthermia, 2002, 30: 233 - 252.
- [6] 何文, 谭杰琳. 超声引导热化疗介入治疗肝癌的临床研究[J]. 中国医学影像技术, 2001, 17, 10: 929 - 930

(收稿日期:2007-09-18)