

·综述 General review·

胰腺癌综合性介入治疗进展

吴普照, 张跃伟

【摘要】 胰腺癌是消化系常见的恶性肿瘤,早期诊断率低、预后极差,近年发病率趋于增高。目前,手术切除是胰腺癌的唯一根治性方法,但在确诊时仅 20% 患者获得手术治疗的机会,术后 5 年生存率仅 15% ~ 20%。因此,进一步提高胰腺癌患者的生存率,延长生存时间具有迫切现实意义。综合性介入治疗具有安全、微创、近期疗效显著等特点,现已成为胰腺癌治疗研究热点。本文旨在对近年来介入治疗胰腺癌的应用现状及研究进展予以综述。

【关键词】 胰腺癌; 介入治疗; 进展

中图分类号:R735.8 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2014)-05-0452-04

Comprehensive interventional therapy for pancreatic cancer: current progress WU Pu-zhao, ZHANG Yue-wei. Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou Province 563000, China

Corresponding author: ZHANG Yue-wei, E-mail: zhangyuewei1121@sina.com

【Abstract】 Pancreatic cancer is a common malignant neoplasm of digestive system with a fairly poor prognosis, the diagnosis rate in its early stage is low, and in recent years its incidence rate has become more and more high. Surgical remove is the only radical means, whereas only 20% of patients can get the opportunity of surgery when the diagnosis is confirmed. More unfortunately, the five-year overall survival rate after the surgery is as low as 15 - 20%. Therefore, it is of clinical significance to improve the survival rate and to prolong survival time. Comprehensive interventional therapy has many advantages, as the technique is safe and mini-invasive with satisfactory short-term efficacy. Nowadays, interventional therapy has become the hot point in the research of pancreatic cancer. This paper aims to make a review about the current situation and progress of interventional treatment for advanced pancreatic cancer. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 452-455)

【Key words】 pancreatic cancer; interventional therapy; current progress

原于胰腺癌的特殊生物学行为、解剖学位置和生理特点,其对传统的化疗、放疗不敏感,疗效欠佳、预后差。近年来,晚期胰腺癌治疗所取得的进展,除新药研发、放疗设备及技术等方面外,大多与介入治疗方法的临床应用相关,特别是介入介导的生物治疗可能是今后发展的方向^[1]。现就胰腺癌介入治疗最新研究进展总结如下。

1 胰腺癌血管介入治疗

胰腺癌介入治疗最大的特点就在于化疗药物可直接到达肿瘤所在区域并浓聚,由病灶中心向外

周循环,药物浓度分布梯度与肿瘤细胞的分布梯度相吻合,起到杀灭小癌灶及潜在转移灶、降低肿瘤分期、减少胃肠道不良反应、提高疗效等作用。化疗药物的疗效与其和肿瘤直接接触的时间呈正相关^[2]。

经导管动脉灌注化疗(TAI)是晚期胰腺癌主要介入治疗方法。根据胰腺解剖特点,经腹腔干及肠系膜上动脉给药能够覆盖整个胰腺。Avital^[3]报道的 895 例胰腺癌 TAI III ~ IV 期临床研究显示:经腹腔干灌注法应用最多,占 51.1%;超选择动脉灌注法,占 23.8%;低氧断流腹腔灌注占 28.6%。常用灌注化疗药有 5-Fu(51.1%)、丝裂霉素 C(47.6%)、顺铂(38.1%)、吉西他滨(23.8%)、米托蒽醌(19%)、表柔比星、卡铂(14.3%)和甲氨蝶呤(4.8%)等;治疗后随访,平均反应率为 25.9%,1 年平均生存率为 38.9%,

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2014.05.022

作者单位: 563000 贵州 遵义 遵义医学院(吴普照);大连大学附属中山医院介入治疗科(张跃伟)

通信作者: 张跃伟 E-mail: zhangyuewei1121@sina.com

中位总生存期(mOS)为 9 个月。国内常用灌注化疗药有吉西他滨、氟尿嘧啶、奥沙利铂、顺铂、四氢叶酸等;给药方式分持续性灌注化疗和单次冲击灌注化疗 2 种方法,常单药或联合用药^[4]。介入介导的胰腺癌综合治疗疗效显著。Takamori 等^[5]于术前、术后给予 5-FU TAI 及吉西他滨静脉给药,术中联合放疗,入组 44 例患者的 mOS 为 36.5 个月,5 年总生存率为 30.5%。TAI 除了对胰腺癌原发病灶有治疗优势外,对转移灶同样有治疗作用^[6]。

另外,一些血管介入改良方法及技术已应用于临床。包括:① 热灌注化疗,将化疗药物溶于 60℃ 生理盐水中经导管灌注。热灌注化疗可增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,有选择的杀伤肿瘤细胞而不伤及正常胰腺组织,延长患者生存期。研究表明介入热化疗治疗中晚期胰腺癌疗效优于常规介入化疗,是治疗中晚期胰腺癌的一种安全有效的方法^[7]。② 经导管持续动脉灌注化疗法(CTAI),Ikeda 等^[8]应用此法治疗胰腺癌,入组 17 例(部分伴有肝转移),随访显示胰腺原发灶和肝转移灶的近期疗效分别为 35%和 55%,生存时间 4~18 个月。③ 改良区域灌注技术,超选择来自肠系膜上动脉的胰腺供血动脉后用微弹簧圈栓塞,由腹腔动脉及其分支专一供血,其理论依据是关注药物再分配、提高疗效、减少肠道不良反应^[9]。在前期研究的基础上,Tanaka 等^[10]又进行了 I~II 期临床研究,评价经动脉灌注药物推荐剂量的疗效及安全性。5-FU 剂量由 700 mg/m² 升至 1 000 mg/m² 后未见明显不良反应,肿瘤治疗有效率为 68.8%,mOS 为 9.8 个月,无疾病进展生存期(progression-free survival time,PFS)为 6 个月。还有经血管超选择后,用微弹簧圈栓塞除胰大动脉和胰尾动脉外的所有胰腺供血动脉,将导管置于脾动脉或肝总动脉(有肝转移者),续以体外注射泵连续灌注化疗药^[11]。

2 胰腺癌非血管介入治疗

目前胰腺癌非血管介入治疗主要是针对肿瘤治疗和症状治疗,尤其是在对症、减症治疗和提高患者的生活质量方面疗效显著。

2.1 生物制剂瘤内注射治疗

除最常见的化疗药物(以 5-FU 为主)和无水乙醇瘤内注射术,近年来,生物制剂瘤内注射治疗胰腺癌已成为新的亮点,并已取得了很好的疗效。

2.1.1 溶瘤病毒治疗 采用单纯疱疹病毒(HSV)进行的溶瘤病毒治疗日益受到关注。目前研究最深入

的溶瘤病毒包括腺病毒和 I 型 HSV 等。Cherubini 等^[12]经胰腺癌动物模型证实 AdDeltaDelta 联合方案较 dl1520(ONYX-015)相同联合方案的疗效高。AdDeltaDelta 能够增敏 DNA 损伤药物从而杀伤胰腺癌细胞,对正常细胞毒性较低,有望成为胰腺癌治疗有效新方案。肖斌等^[13]在 EUS 引导下经皮瘤内注射基因重组人 5 型腺病毒(H101)并联合静脉注射吉西他滨治疗晚期胰腺癌,入组 19 例,治疗后 PR 3 例,SD 10 例,其联合治疗效果优于吉西他滨单药。

2.1.2 同种异体混合淋巴细胞培养(cytoimplant)免疫治疗 其作用机制是混合淋巴细胞培养(MLC)中淋巴细胞接受同种异型抗原的刺激而发生活化、增殖,产生众多的细胞因子,促进 NK、CTL 和 LAK 等杀伤细胞的分化,从而杀伤胰腺癌细胞。Chang 等^[14]在超声内镜引导下瘤内注射 cytoimplant 治疗胰腺癌取得一定疗效,采取剂量递增方式瘤内注射,8 例胰腺癌患者治疗后随访无相关并发症发生,mOS 为 13.2 个月。因病例较少,疗效需进一步验证。

2.1.3 TNFerade 治疗 是携带肿瘤坏死因子(TNF)- α 基因的复制缺陷病毒载体。Hecht 等^[15]对 TNFerade 瘤内注射联合放化疗的疗效进行评价,多中心共入组 50 例,治疗后 CR 1 例,PR 3 例,SD 12 例,3 例生存期超过 2 年,长期随访表明 TNFerade 低剂量组(4×10^9 u、 4×10^{10} u 和 4×10^{11} u)耐受性好,反应轻微。随后 Herman 等^[16]进行的随机 III 期临床研究表明放疗联合氟尿嘧啶及 TNFerade 治疗局部晚期胰腺癌是安全的,但不能够延长生存期。

2.1.4 树突状细胞(DC)治疗 DC 是有效的抗原呈递细胞,能刺激幼稚 T 淋巴细胞发育成肿瘤特异性的杀伤细胞。2003 年,Akiyama 等^[17]于胰腺癌的动物模型实验中发现 82%小鼠肿瘤生长受抑制。后来,Irisawa 等^[18]对前期化疗(吉西他滨)失败的 7 例胰腺癌患者,改换治疗方案,在超声内镜引导下瘤内注射未成熟 DC,治疗后无临床不良反应及并发症发生,mOS 为 9.9 个月。Hirooka 等^[19]用成熟 DC 联合吉西他滨作为初始方案治疗 5 例胰腺癌患者,成果可喜,mOS 达到 15.9 个月,作者认为二者联合治疗方案具有协同作用,并诱导产生肿瘤抗原特异性 CTLs,达到治疗胰腺癌的目的。

2.1.5 rAd-p53 基因治疗 研究表明 rAd-p53 预防性治疗胰腺癌安全可行,具有较好的临床耐受性和有效性。夏敏等^[20]在超声内镜引导下瘤内注射 rAd-p53 治疗胰腺癌,并辅以吉西他滨静脉化疗,随访入

组的 14 例患者, PR 9 例, SD 2 例, 注药后肿瘤进展的 mOS 为 6 周; 不良反应仅轻微间断低热、寒战、肌痛, 术后监测血清淀粉酶正常。肿瘤基因治疗潜力巨大。此方法治疗胰腺癌还需大量 III ~ IV 期临床研究支持。

2.2 物理治疗

2.2.1 光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)

是一项新的疗法, 首先将光敏剂(如卟吩姆钠)瘤内直接穿刺或经静脉给药, 然后于 CT 和 B 超的双重引导下 19G 针定位穿刺肿瘤, 成功后经光纤引入激光激活瘤内的光敏剂, 其可造成肿瘤微循环功能障碍、刺激机体的免疫系统杀死肿瘤细胞, 延长生存期、改善患者的生活质量。Sun 等^[21]研究认为, HPPH-光动力疗法联合吉西他滨在诱导胰腺癌细胞凋亡试验中具有协同作用。Pereira 等^[22]对光动力治疗胰腺癌和胆管癌方面的疗效给予肯定, 认为局部晚期胰腺癌应尽早行光动力治疗。

2.2.2 热疗技术

2.2.2.1 射频消融(RFA):

最初应用于肝癌治疗, 现逐渐延伸到胰腺癌治疗中。Feghachi 等^[23]一项回顾性分析认为控制温度, 与周围重要组织结构保持适当距离, RFA 治疗局部晚期胰腺癌安全、有效, 生存期也有所延长, 尤其对于胰腺小肿瘤或是无法切除的病灶行 RFA 治疗具有一定优势, 但还需要大型、随机临床试验研究验证。

2.2.2.2 微波消融(MWA):

是通过物理加温杀灭肿瘤细胞的一种治疗方法。据报道, 肿瘤细胞在 42.5 ~ 43.5℃ 的温度下就会萎缩以至死亡。MWA 治疗胰腺癌前期研究大多是在开腹方式下进行。Carrafiello 等^[24]于 2012 年报道了首例经皮 MWA 治疗胰腺癌病例, 术后仅并发轻度胰腺炎。此疗法安全性待商榷。

2.2.2.3 激光治疗:

由于担心 Nd:YAG 激光治疗胰腺癌会有严重并发症, 一直以来很少使用。而 Di Matteo 等^[25]在超声内镜引导下动物模型研究表明并无相关并发症, 该技术具备可行性, 为临床治疗胰腺癌提供了一种新的治疗思路。

2.2.2.4 高强聚焦超声(HIFU):

该技术发展迅速, 其无创消融技术广泛应用于肿瘤治疗^[26]。Yan 等^[27]新研制的 HIFU 换能器的应用, 扩大了 EUS 使用范围, 成功定点消融掉猪胰腺及肝脏内病灶。张一平等^[28]研究认为, 经动脉灌注化疗联合 HIFU 较单纯动脉灌注化疗治疗胰腺癌可明显提高近期有效率, mOS 分别为 13 个月和 9 个月。

2.2.3 氩氦刀治疗(cryoablation)

是一种微创超低温冷冻消融肿瘤的医疗设备。它是氩气的冷隔绝技术应用到医疗领域的尝试。Niu 等^[29]在 CT 及超声引导下利用氩氦刀治疗 II ~ IV 期胰腺癌患者 32 例, 平均生存期和 mOS 分别为 15.9 个月、12.6 个月, PR 9 例和 SD 21 例。临床研究证实, 氩氦刀与化疗、放疗、生物治疗联合治疗疗效好。

2.2.4 ¹²⁵I 粒子植入

近距离照射最早应用于前列腺癌、乳腺癌、脑部恶性肿瘤的治疗, 后来证实该技术在治疗胰腺癌及淋巴结转移方面也有潜在优势。¹²⁵I 粒子可在 CT、彩超引导下经皮经胃植入或在超声内镜引导下及术中植入。Zhong 等^[30]报道了超声内镜引导下 ¹²⁵I 粒子植入治疗晚期胰腺癌患者, 入组 31 例, 10 例术后联合吉西他滨及 5-Fu 静脉化疗 1 周, 随访 2 ~ 25 个月, 顽固性疼痛的症状显著缓解($P < 0.05$); 2 个月后 CR 3 例, PR 16 例, SD 9 例, PD 3 例, mOS 为 10.31 个月。国内学者认为 CT 引导下植入 ¹²⁵I 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^[31]。

综上所述, 介入治疗胰腺癌的各种单一方法均有缺点, 综合治疗才是目前取得理想疗效的唯一途径。

[参考文献]

- [1] 程永德, 程英升, 颜志平, 等. 常见恶性肿瘤介入治疗指南[M]. 北京: 科学出版社, 2013.
- [2] 李金明, 傅德良, 倪泉兴, 等. 应用吉西他滨白蛋白纳米粒进行胰腺癌区域动脉灌注化疗的可行性[J]. 外科理论与实践, 2009, 14: 556 - 559.
- [3] Avital I. Regional chemotherapy for pancreatic cancer[J]. J Surg Oncol, 2011, 104: 453.
- [4] 中华医学会放射学分会介入学组. 胰腺癌经动脉灌注化疗指南(草案)[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 353 - 355.
- [5] Takamori H, Kanemitsu K, Hirota M, et al. Perioperative intra-arterial and systemic chemotherapy for pancreatic cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18: 1110 - 1115.
- [6] Doh J, Sho M, Tanaka T, et al. A case of postoperative multiple liver metastases of pancreatic cancer successfully treated by combination chemotherapy with weekly high-dose 5-FU hepatic arterial infusion plus systemic infusion of gemcitabine[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2009, 36: 2087 - 2089.
- [7] 刘琳, 李任飞, 申宝忠. 动脉置管热灌注化疗治疗胰腺癌的疗效观察[J]. 肿瘤防治研究, 2009, 36: 611 - 614.
- [8] Ikeda O, Kusunoki S, Kudoh K, et al. Evaluation of the efficacy

- of combined continuous arterial infusion and systemic chemotherapy for the treatment of advanced pancreatic carcinoma [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2006, 29: 362 - 370.
- [9] Tanaka T, Sakaguchi H, Sho M, et al. A novel interventional radiology technique for arterial infusion chemotherapy against advanced pancreatic Cancer[J]. AJR, 2009, 192: 168 - 177.
- [10] Tanaka T, Sho M, Nishiofuku H, et al. Unresectable pancreatic cancer: arterial embolization to achieve a single blood supply for intraarterial infusion of 5 - fluorouracil and full - dose IV gemcitabine[J]. AJR, 2012, 198: 1445 - 1452.
- [11] Homma H, Doi T, Mezawa S, et al. A novel arterial infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization[J]. Cancer, 2000, 89: 303 - 313.
- [12] Cherubini G, Kallin C, Mozetic A, et al. The oncolytic adenovirus AdDeltaDelta enhances selective cancer cell killing in combination with DNA - damaging drugs in pancreatic Cancer models[J]. Gene Ther, 2011, 18: 1157 - 1165.
- [13] 肖 斌, 金震东, 李兆申, 等. 瘤内注射重组溶瘤病毒联合吉西他滨化疗治疗中晚期胰腺癌 19 例疗效观察 [J]. 中华胰腺病杂志, 2011, 11: 163 - 166.
- [14] Chang KJ, Nguyen PT, Thompson JA, et al. Phase I clinical trial of allogeneic mixed lymphocyte culture (cytoimplant) delivered by endoscopic ultrasound-guided fine-needle injection in patients with advanced pancreatic carcinoma [J]. Cancer, 2000, 88: 1325 - 1335.
- [15] Hecht JR, Farrell JJ, Senzer N, et al. EUS or percutaneously guided intratumoral TNFerade biologic with 5 - fluorouracil and radiotherapy for first - line treatment of locally advanced pancreatic Cancer: a phase I/II study [J]. Gastrointest Endosc, 2012, 75: 332 - 338.
- [16] Herman JM, Wild AT, Wang H, et al. Randomized phase III multi - institutional study of TNFerade biologic with fluorouracil and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: final results[J]. J Clin Oncol, 2013, 31: 886 - 894.
- [17] Akiyama Y, Maruyama K, Nara N, et al. Antitumor effects induced by dendritic cell - based immunotherapy against established pancreatic cancer in hamsters [J]. Cancer Lett, 2002, 184: 37 - 47.
- [18] Irisawa A, Takagi T, Kanazawa M, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine - needle injection of immature dendritic cells into advanced pancreatic cancer refractory to gemcitabine: a pilot study[J]. Pancreas, 2007, 35: 189 - 190.
- [19] Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H, et al. A combination therapy of gemcitabine with immunotherapy for patients with inoperable locally advanced pancreatic Cancer [J]. Pancreas, 2009, 38: e69 - e74.
- [20] 夏 敏, 占 强, 郭继中, 等. 内镜超声引导下瘤内注射 rAd-p53 联合吉西他滨治疗胰腺癌 14 例 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27: 2998 - 3000.
- [21] Sun G, Anderson MA, Gorospe EC, et al. Synergistic effects of photodynamic therapy with HPPH and gemcitabine in pancreatic Cancer cell lines[J]. Lasers Surg Med, 2012, 44: 755 - 761.
- [22] Pereira S. Photodynamic therapy for pancreatic and biliary tract Cancer: the United Kingdom experience [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2012, 10 Suppl 2: S48 - S51.
- [23] Feghachi S, Besselink MG, van Santvoort HC, et al. Radiofrequency ablation for unresectable locally advanced pancreatic cancer: a systematic review[J]. HPB (Oxford), 2013, 18: 1 - 5.
- [24] Carrafiello G, Ierardi AM, Piacentino F, et al. Microwave ablation with percutaneous approach for the treatment of pancreatic adenocarcinoma [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012, 35: 439 - 442.
- [25] Di Matteo F, Martino M, Rea R, et al. EUS-guided Nd: YAG laser ablation of normal pancreatic tissue: a pilot study in a pig model[J]. Gastrointest Endosc, 2010, 72: 358 - 363.
- [26] Leslie T, Ritchie R, Illing R, et al. High - intensity focused ultrasound treatment of liver tumours: post - treatment MRI correlates well with intra-operative estimates of treatment volume [J]. Br J Radiol, 2012, 85: 1363 - 1370.
- [27] Yan SL, Lai MT, Lee YT. Esophageal squamous cell carcinoma with intramural metastasis presenting as a pediculated polyp[J]. Gastrointest Endosc, 2011, 73: 155.
- [28] 张一平, 赵景志, 乔新荣, 等. 动脉灌注化疗联合高强度聚焦超声治疗胰腺癌的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20: 964 - 967.
- [29] Niu L, He L, Zhou L, et al. Percutaneous ultrasonography and computed tomography guided pancreatic cryoablation: feasibility and safety assessment[J]. Cryobiology, 2012, 65: 301 - 307.
- [30] Zhong MW, 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.
- [31] 陆 健, 郑云峰, 张 欢, 等. CT 导引下植入 125I 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.

(收稿日期:2013-08-22)

(本文编辑:俞瑞纲)