

125I 放射性粒子治疗肝门部胆管癌的临床研究

[摘要] 目的 观察 125I 放射性粒子对肝门部胆管癌的临床治疗效果。方法 对 78 例肝门部胆管癌随机分成三组, A 组 27 例(PTCD)、B 组 39 例(125I 粒子)及 C 组 12 例(PTCD+125I 粒子), 通过观察术前术后总胆红素的改变、肿瘤大小的变化及患者的生存率, 分析 125I 放射性粒子永久性植入治疗胆管癌的疗效。结果 术后半月 A,B,C 三组总胆红素下降率分别为 81.5%(22/27),66.7% (26/39), 83.3%(10/12), A,B 两组及 B,C 两组均有显著性差异($P<0.05$); 术后一年三组(CR+PR)分别为 29.6% (8/27), 74.4% (29/39), 75.0%(9/12), A,B 两组及 A,C 两组均有显著性差异($P<0.05$); 术后 6 个月和 12 个月生存率 B 组为 89.7%, 82.1%, C 组为 91.7%, 83.3%,明显高于 A 组的 59.3%, 33.3% ($P<0.05$)。结论 对肝门部胆管癌, 125I 放射性粒子有治疗作用, PTCD 术为姑息性治疗, 125I 放射性粒子联合 PTCD 术可取得更佳效果。

Clinical Study of 125I Radioactive Particles Implanted to Treat Hilar Cholangiocarcinoma

[Abstract] Objective To observe the cure results of 125I radioactive particles implanted to treat hilar cholangiocarcinoma. Method 78 patients treated for hilar cholangiocarcinoma were collected and randomized into three groups: group A-PTCD 27 patients, group B- 125I radioactive particles 39 patients and group C-PTCD+ 125I radioactive particles 12 patients. TBIL, the tumor volume and survival rate of 78 cases hilar cholangiocarcinoma were analyzed prospectively to investigate the cure results of 125I radioactive particles implanted to treat hilar cholangiocarcinoma. Result half a month after operation, the percentage of TBIL decrease, the difference between group A (81.5%) and group B (66.7%) or group B and group C (83.3%) were statistically significant ($P<0.05$); one year after operation, (CR+PR) of group A was 29.6%(8/27), and the difference between group A and group B (74.4%) or group A and group C (75.0%) were statistically significant ($P<0.05$); Survival rate of 6 and 12 months in group B (89.7%, 82.1%) and group C (91.7%, 83.3%) were higher than that in group A (59.3%, 33.3%) ($P<0.05$). Conclusion Implanted 125I radioactive particles into hilar cholangiocarcinoma is a safe and effective method, PTCD is a symptomatic treatment, Implanted 125I radioactive particles into tumor combined with PTCD to treat hilar cholangiocarcinoma can get the better effect.

[Key words] 125I; PTCD; Hilar cholangiocarcinoma

肝门部胆管癌是指肝总管、左右肝管及其汇合部发生的恶性肿瘤, 又称之为高位胆管癌。其发病率约占肝外胆管癌发病率的 58%~75%[1], 其发病率有逐年增高的趋势[2]。常伴有严重梗阻性黄疸、恶病质及肝性脑病等, 由于解剖位置特殊, 早期诊断较为困难, 手术切除率低(10%~20%)[3], 外科医生认为是无法手术切除的疑难癌症。近几年开展的 PTCD 内外引流或 ERCP 放置内支架管引流术, 短暂性解除了梗阻的症状, 但随着疾病发展, 近

期可再发梗阻性黄疸。近几年来我科开展的 ^{125}I 放射性粒子植入术在治疗肝门部胆管癌方面取得了良好的临床效果。

1 材料与方法

1.1 临床资料

随访我院 1999 年 6 月至 2008 年 5 月间, 就诊我科临床表现与生化检查提示梗阻性黄疸, 经 CT、MRI 检查证实为肝门部胆管癌且能耐受介入治疗的患者 78 例, 其中男 46 例, 女 32 例, 年龄 42-76 岁, 中位年龄为 58 岁。A 组: PTCD 治疗 27 例; B 组: 单纯行 ^{125}I 放射性粒子植入治疗 39 例; C 组: PTCD 联合 ^{125}I 放射性粒子植入治疗 12 例。肿瘤平均直径为 3.7cm。应用的 ^{125}I 放射性粒子源活度 0.8mCi, ^{125}I 放射性粒子由上海欣科和北京原博公司提供, 平均每例患者使用 22 粒。

1.2 方法

入选病例术前均行常规检查, 了解肝脏功能状况, 全身主要脏器的功能, CT 检查确定梗阻部位及进针部位。A 组行 PTCD 治疗时根据 CT 片, 选取右中线或剑突下进针, 局部麻醉后, 在 DSA 监视下行 PTCD 穿刺术, 入选病例均一次性穿刺成功, 放置内外引流管及内支架管; B 组行 ^{125}I 放射性粒子植入治疗时, 术前根据放射性粒子植入计划系统(three dimensional treatment planning system, TPS)确定进针路径及布源情况, 确定粒子植入的多少, 术中在 CT 定位下, 准确将种源植入靶组织内; C 组行 PTCD 联合 ^{125}I 粒子植入, 其 PTCD 与粒子植入方法分别与 A、B 两组相同。术后三组密切观察生命体征改变及腹部体征改变。

1.3 统计学处理

所有数据以 \bar{x} 表示, 以 $P < 0.05$ 认为差异有显著性。组间率的比较采用 χ^2 检验, 其余统计分析采用组间 t 检验, 用 SPSS12.0 统计软件处理完成。

2 结果

2.1 观察指标

PTCD 术后及 ^{125}I 放射性粒子植入后第 1、3、6、12 个月复查 CT 及生化检查, 观察患者总胆红素水平, 测量瘤体的双径, 并统计患者的生存时间, 进行疗效评价。瘤体双径的测量, 即将治疗前后影像学上 2 个相互垂直的肿瘤最大直径的乘积进行比较, 评价标准[4]为: ①完全缓解(CR): 肿瘤完全消失, 影像学检查不能显示肿瘤或仅有条索状影像或粒子的金属影; ②部分缓解(PR): 肿瘤缩小, 乘积比治疗前减少 $\geq 50\%$; ③无变化(NC): 乘积比治疗前减少 $< 50\%$ 或增大 $< 25\%$; ④进展(PD): 乘积比治疗前增大 $\geq 25\%$ 或出现新病灶。

2.2 总胆红素的变化

植入 125I 放射性粒子及进行 PTCD 术后第 1、3、6、12 个月复查总胆红素变化情况。由表 1 可看出 A 组总胆红素在术后半月基本恢复正常，但在术后 3 月或 6 月时，总胆红素水平再度升高，提示再发梗阻性黄疸。B 组总胆红素在术后 1 月左右开始下降，较 A 组下降速度略慢，且其后未见总胆红素水平再度升高。C 组总胆红素水平术后半月即恢复正常，其后未发现回升。术后半月 A,B,C 三组总胆红素下降分别为 81.5%(22/27)，

66.7% (26/39)，83.3%(10/12)，A,B 两组及 B,C 两组均有显著性差异(P<0.05)。

2.3 肿瘤大小的变化

术后 1 月、3 月、6 月、12 月复查 CT 测量肿瘤体积大小，其中 12 月后 A 组 CR1 例，PR 7 例，NC 13 例，PD 6 例，总有效率(CR+PR)为 29.6% (8/27)；B 组 CR 5 例，PR 24 例，NC 8 例，PD 2 例，总有效率(CR+PR)为 74.4% (29/39)；C 组 CR 2 例，PR 7 例，NC 3 例，PD 0 例，总有效率(CR+PR)为 75.0%(9/12)。由表 1 可看出，A 组术前与术后比较未见明显显著性差异(P>0.05)，但总体上肿瘤体积有增长趋势。B 组与 C 组术前与术后比较有显著性差异(P<0.05)，提示肿瘤生长受到抑制且体积逐渐减小。组间比较示：A,B 两组及 A,C 两组均有显著性差异(P<0.05)。

表 1 三组治疗前后总胆红素 (μmol/L) 及瘤体大小(最长径×最宽径 mm²)变化

	A 组		B 组		C 组	
TBIL	肿瘤大小	TBIL	肿瘤大小	TBIL	肿瘤大小	
术前	352±106	1438±36	314±118	1354±38	325±128	1538±29
术后半月	21±7 ^①	1443±31	221±104 ^②	1316±21	23±6	
	^① 1541±34					
术后 1 月	24±9	1493±32	68±12	1242±26	21±5	1429±31
术后 3 月	286±112	1523±26	27±10	1163±31	19±7	1232±27
术后 6 月	364±108	1538±21	21±14	1058±26	20±8	1050±25
术后 12 月	382±114 ^②	1619±24 ^②	17±5 ^①	926±29 ^①	17±7	
	^① 984±26 ^①					

注：与术前比较，^①P<0.05，^②P>0.05

2.4 患者的生存时间

三组病人全部进行随访，随访时间 2—24 个月。A 组 6 个月，12 个月生存率分 59.3%，33.3%；B 组 6 个月，12 个月生存率分别为 89.7%，82.1%；C 组 6 个月，12 个月生存率分别为 91.7%，83.3%。A,C 两组及 A,B 两组均有显著性差异($P<0.05$)，B,C 两组未见明显显著性差异($P>0.05$)。

表 2 三组患者生存时间比较

N	生存期>6 月	生存期>12 月	生存期>24 月	P
A 组	27	16	9	2
				$P<0.05$
B 组	39	35	32	28
				$P>0.05$
C 组	12	11	10	8

3 讨论

3.1 ^{125}I 放射性粒子植入治疗的原理

^{125}I 是属于低能量放射源,能量为 27.4keV~35.4keV(平均 31.4keV),它的放射活度范围 0.1mCi~1.0mCi,组织穿透力为 1.7cm,半衰期为 60.2d。 ^{125}I 放射性粒子植入技术的原理是根据患者肿瘤的性质、大小、所在位置,选择合适的放射性粒子,计算出恰当的射线能量,利用粒子枪或粒子针将放射性粒子植入到肿瘤所在部位,精确地将 ^{125}I 种植在肿瘤组织内,通过 ^{125}I 不断释放出的 γ 射线,直接杀死肿瘤细胞,而不损伤或轻微损伤正常组织,从而实现对恶性肿瘤的近距离治疗。肿瘤组织间植入放射性粒子所产生的 γ 射线能量虽然不大,但能持续的对肿瘤起作用,因此能不断的杀伤肿瘤细胞,经过足够的剂量和足够的半衰期,能使肿瘤细胞全部失去繁殖能力,从而达到较彻底的治疗效果。细胞受照射后产生各种生物效应,主要归纳如下:①亚细胞损伤,特别是染色体畸变。②细胞周期延长或有丝分裂延迟。③加速某些失去分裂能力细胞的细胞分化过程。④功能的改变,首要的是细胞死亡或增殖能力的丧失。这种效应是正常组织早期和晚期反应以及肿瘤杀灭的主要原因。

3. 2 ^{125}I 放射性粒子植入过程中及以后防护

医护人员应注意提高操作的技术水平和熟练程度,各种治疗和护理工作应相对集中进行。人体离放射源越远,受照射的剂量越少。对点状源而言,在周围空间所产生的剂量与距离的平方成反比,即离放射源越远,其照射量就越少。经临床检测发现[5],距离放射性粒子 10cm 以外对人体无明显影响,30cm 以外完全无影响,无需特别防护,但孕妇和儿童不宜与病人接触。

因此,行放射性粒子植入手术前护士应向病人进行防护知识宣教,以减轻病人的焦虑,并做好心理准备。手术后在不影响工作的前提下,应尽可能远离放射源。

3.3 125I 放射性粒子对肝门部胆管癌的治疗作用

目前对肝门部胆管癌有效的治疗手段有手术切除、原位肝移植术(OLT)、血管内介入治疗、胆道内引流术、ERCP 术及 PTCD 术等。其中,手术切除中因其生长部位的特殊性及胆管癌本身的生物学特性等原因,导致临床上难以达到根治目的,尤其是对硬化型和浸润型的肝门部胆管癌,并且有梗阻性黄疸加重了肝肾功能的损害,大范围的肝切除或扩大根治术必然引起术后并发症发生率和病死率的增高;原位肝移植术目前临床应用上还未成熟;因肝门部胆管癌为乏血供肿瘤,行血管内介入治疗,化疗药物及碘油很难沉积入肿瘤组织内,疗效较差;胆道内引流术、ERCP 术及 PTCD 术虽然可暂时起到胆道减压、缓解黄疸、改善肝功能的作用,改善肿瘤晚期患者的生活质量,但术后短时间内,可再发梗阻性黄疸。可见肝门部胆管癌的预后极差,未经治疗的患者往往于确诊后 3 个月内死亡;相对于其他消化道肿瘤,胆管癌对手术、化疗以及各种姑息治疗等效果差。放射性治疗恶性肿瘤目前分为外照射和内照射,外照射对于胆管癌的治疗敏感性较差;内照射最常见的便是 125I 放射性粒子植入治疗。125I 放射性粒子植入是一种永久性插植性治疗,在国外已经应用于许多种恶性肿瘤的临床治疗[6, 7],国内也逐渐开始应用于临床。125I 放射性粒子治疗肿瘤有如下特点:①其半衰期(60.2days)较长,故对肿瘤的杀伤程度理论上应较普通外照射更为可靠,缓解肿瘤所引起的疼痛也更为彻底。②治疗靶点局部剂量高,而周围正常组织的受照剂量低,增加肿瘤组织与正常组织的剂量分配比。③在肿瘤组织内均匀分布,可明显提高对肿瘤细胞的杀伤力,同时又最大限度地保护了正常组织[8]。④连续不断的照射可以使癌细胞的损伤效应累计叠加,并且在持续低剂量近距离治疗时,可以使乏氧细胞再氧化从而增加肿瘤细胞对射线的敏感性。这些特点可以最大程度的杀伤肿瘤细胞,从而达到治疗甚至治愈的目的。近几年来,随着 CT 和 B 超等精确定位系统以及计算机三维治疗计划系统的出现,125I 放射性粒子永久植入肿瘤内部治疗肿瘤方法的应用日益广泛。对于肝门部胆管癌的治疗是一种新的选择,125I 放射性粒子联合手术、ERCP、PTCD 以及化疗等的治疗可以极大程度的提高患者的生存质量,又因其对周围正常组织、血管及胆管的损伤性小,减少了并发症的发生率。

通过本组临床研究发现,本组病例的近期有效率为 75%左右,肝门部胆管癌因其位置的特异性,很难手术切除,以往认为手术治疗是最佳的选择,但是研究发现患者肿瘤复发的几率非常大。近几年,对于晚期不能行手术治疗的肿瘤患者多采用 TACE 联合 PTCD 以及 ERCP 来姑息性治疗,近期疗效较好,可暂时解除患者梗阻的症状。研究发现,植入 125I 放射性粒子后,患者的梗阻症状近期缓解较慢,个别患者甚至有胆红素增高的征象。但植入的粒子可在植入范围内大量杀伤肿瘤细胞,并对未杀灭的细胞产生损伤作用,随着肿瘤体积的缩小,患者的梗阻症状可逐渐解除。同时由于肿瘤负荷减少,将可能增加这些细胞对化疗药物的敏感性,使内放疗与化疗药物有效结合,能更好地改善患者的生存质量,提高生存率,并且粒子在肿瘤内长期持续起作用,对于肿瘤的远期疗效显著[9] (图 1-图 4)。

3.4 125I 放射性粒子植入常见并发症及注意事项探讨

通常在 CT 引导下对肿瘤实质进行穿刺，并且在术前先行肠道准备，并口服稀碘水以有利于肠道的显示，CT 下对于肿瘤周围的血管及其他器官显示较清楚，这样就有效地避免了术中并发症的发生率，尤其是一些严重并发症（大出血、胆汁瘘、肠道出血等）的发生。在我们对 51 例 ¹²⁵I 放射性粒子植入病例的研究中，治疗后 3 月复查 CT 发现 6 例患者总共 9 颗粒子发生肝脏内游走，2 例患者 2 颗粒子发生肺迁移，1 例患者发生放射性肠炎。植入过程中，穿刺针有可能穿破血管，引起出血，我们要在 CT 引导下边穿刺边扫描，尽量不要伤及血管，尤其是动脉血管。术前患者应禁饮食，同时口服稀释的含碘造影剂以充分显示肠管，但在穿刺过程中，有时不可避免要穿透肠道才能到达病灶，术后患者会有腹痛、发烧、恶心、肠易激等并发症，要嘱患者禁饮食，并给予抗感染、止血等对症治疗。植入粒子时，个别粒子有可能被放置在肝门静脉、肝静脉或胆管内，粒子有随血管或胆管迁移到周边肝组织或肺组织内。同时在保证肿瘤内部粒子均匀分布时，应尽量避免粒子与周围正常器官的近距离接触，与肠管密切接触有可能引发放射性肠炎，严重者会有肠穿孔等严重并发症的发生；与胰腺接触有可能引发胰腺炎。不同文献对 ¹²⁵I 放射性粒子对肝功能的影响各持己见，多认为粒子直接植入肝脏会引起一过性转氨酶升高，可能是粒子照射或手术直接损伤局部肝细胞所致，未见远期并发症的报道。药物保肝后恢复正常。有时针刺部位发生短期麻木感、肿胀、血肿或轻度出血，可能是术中植入针刺伤神经、血管或破坏局部微循环所致，一般应用冰袋和抗炎止痛治疗，症状会缓解。术后创伤热也是常见现象，大多患者感觉粒子植入部位发热，全身发热可因创伤大小或有或无，一般不超过 38℃，多 2-3d 内恢复正常，无须特殊处理 [10]。

通过研究，对于未引起黄疸的患者，应行 ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗；对于存在黄疸的患者，应先行 PTCD 或 ERCP 以解决患者的症状，而后再行 ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗，效果会更好。在植入粒子时，应尽量注意粒子与重要脏器、血管、胆管的距离，尽量避免并发症的发生。总之，¹²⁵I 放射性粒子植入治疗肝门部胆管癌是有显著疗效的，可明显延长患者的生存期，是现阶段治疗肝门部胆管癌的新选择。

参考文献

- [1] Launois B, Terblanhe J, Lakehal M, et al, Promixal bileduct cancer; high respectability rate and 5-year survival[J], Ann Surg, 1999,230(2);266-275.
- [2] Lille mor KD, Lamern JL, Surgery for hilar cholangiolar cinoma the Johns Hopkins 2000,7(2);115-121.
- [3] 李晓鸥, 崔彦, 等. 肝门部胆管癌的诊治进展.实用医学杂志, 2007, 23 (4) : 445-447.
- [4] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M], 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 45-46.
- [5] 曾自力. 放射性粒子源植入治疗的防护与安全.中国辐射卫生,2006, 9 (15-3) : 331.

[6] BESSMANJD, WILLAMS LJ, GILMER PR JR. Platelet size in health and hematologic disease[J]. Am J Clin Pathol, 1982, 78: 150.

[7] SHINOLAKI K, KAWASAKI T, KAMBAYASHI J, et al. A new method of purification and sensitive bioassay of platelet activating factor(PAF) in human whole blood[J]. Life sci, 1994, 549(6): 429-437.

[8] 王清坚, 赫军,等.125I 粒子组织间照射治疗转移性肝癌的临床研究. 广西中医学院学报.2006, 9 (3) : 45-47.

[9] 刘 健,张福君, 等.CT 导向下 125I 粒子植入治疗肝门区肝癌.介入放射学杂志.2005, 12 (14-6) : 606-609.

[10] 公维宏, 赵娜,等.放射性粒子植入治疗肿瘤后常见并发症及其防治.国际肿瘤学杂志 2007, 1 (34-1) : 68-71.