



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.03.020
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.03.020
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(3):408-412.

· 文献综述 ·

胰腺癌放射性核素内照射治疗现状及进展

王颖 综述 李亚明 审校

(中国医科大学附属第一医院 核医学科, 辽宁 沈阳 110001)

摘要

胰腺癌是恶性程度高、进展迅速、预后极差的消化系统肿瘤,早期诊断困难,多数患者发现时已属晚期,失去手术治疗的机会,只能采取放化疗等辅助治疗手段来缓解症状及控制疾病。近年来随着放射性核素内照射治疗的不断发展,治疗策略的不断更新,其在胰腺癌的治疗中的作用越来越受到重视,笔者就其在胰腺癌治疗中的进展进行综述。

关键词

胰腺肿瘤 / 治疗; 放射性同位素; 综述文献
中图分类号: R735.9

Internal radionuclide therapy in pancreatic cancer: current status and progress

WANG Ying, LI Yaming

(Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China)

Abstract

Pancreatic cancer is a digestive system tumor with high degree of malignancy, rapid progress and poor prognosis. The early detection of pancreatic cancer is difficult, so that most patients are diagnosed at an advanced stage, have lost the opportunity for surgical therapy, and can only receive adjuvant chemoradiotherapy to help relieve symptoms and control the disease. In recent years, internal radionuclide therapy, with its constant development along with the continuous renewal of treatment strategy, has been increasingly noted in treatment of pancreatic cancer. In this paper, the authors address the advances of internal radionuclide therapy in pancreatic cancer.

Key words

Pancreatic Neoplasms/therapy; Radioisotopes; Review
CLC number: R735.9

胰腺癌是恶性程度较高,进展极为迅速,预后极差的消化系统恶性肿瘤,发病率呈明显上升趋势,位居常见恶性肿瘤的第10位,但是在世界范围内癌症相关死亡原因中位居第4位^[1]。胰腺癌发病隐匿造成早期诊断困难,多数患者就诊时已属晚期,失去手术治疗的机会,仅12%~15%的患

者可进行根治性手术,因此对于不能手术切除的胰腺癌患者的治疗,目前是一项主要挑战。据世界范围的综合资料显示,胰腺癌确诊后平均生存期不超过6个月,5年生存率仅5%,即使行根治性手术切除5年生存率亦低于20%^[2]。此外中晚期患者多伴有疼痛,部分表现为进行性加重的黄疸和皮肤瘙痒,严重影响患者的生活质量,大部分患者只能采取放化疗等非手术治疗方法缓解症状及控制疾病进展^[3],但多数晚期胰腺癌患者全身情况差,不易耐受化疗,加之胰腺癌耐药性强,化疗效果并不理想,外放射治疗因其可以延长总生存

收稿日期: 2014-09-01; 修订日期: 2015-02-13。

作者简介: 王颖, 中国医科大学附属第一医院主治医师, 主要从事核素分子显像与治疗方面的研究。

通信作者: 李亚明, Email: ymli2001@163.com

期,控制局部病变和症状而被推荐为主要手段^[4],但由于临近脏器对射线的敏感限制了胰腺癌外放射治疗的照射剂量,因此效果也不理想,近年来随着放射性核素内照射治疗方法的不断发展,治疗策略的不断更新,核素内照射治疗作为另一种辅助治疗手段在中晚期胰腺癌治疗中占重要地位,给胰腺癌患者的治疗提供了一种新的选择,本文就胰腺癌放射性核素治疗的现状及进展做一综述。

放射性核素内照射治疗是利用放射性核素或其标记的化合物可特异性聚集在病变组织的特点,将放射性核素引入体内,依靠其靶向分布到达病变组织,利用核素衰变过程中所发出射线对病变进行集中照射,从而在局部产生足够的电离辐射生物效应,抑制或破坏病变组织,导致病变组织细胞繁殖能力丧失、代谢紊乱、细胞衰老或凋亡。 α 、 β 粒子的射程很短,对病变周围正常组织损伤较小,可以在局部最大化的杀死肿瘤细胞^[5]。放射性核素内照射治疗肿瘤的优点在于通过合适的手段将放射性核素集中引入肿瘤部位,只对有效射程内的肿瘤细胞发挥杀伤效力,而对邻近的正常组织和细胞无损伤或损伤极小,这种局部用药的效果可以达到全身用药的4~5倍,疗效可靠,尤其对无法手术切除、外照射治疗或化疗失败、形成了体腔恶性积液以及已发生广泛淋巴结转移的肿瘤患者有其独特的效果。内照射治疗常用的制剂有针剂、粒子和胶体等,现将几种胰腺癌常用内照射治疗核素分述如下。

1 放射性粒子组织间永久性植入治疗

放射性粒子组织间永久性植入治疗是一种近距离治疗技术,自从¹²⁵I粒子植入治疗前列腺癌以来,凭借其植入方法简便,创伤小,操作时间短等优点,已成为恶性肿瘤可供选择的治疗方法之一,在临床发挥越来越重要的作用。自1925年起,胰腺癌的放射性粒子植入治疗尝试使用了多种放射性核素,1938年Peck等利用氦粒子治疗胰腺癌,1943年Handley等利用镭针治疗了7例胰腺癌,均取得了较好的治疗效果^[6]。20世纪90年代李巍伟等^[7]带领其课题组成员首先在国内使用¹²⁵I粒子永久性植入治疗胰腺癌,并取得了良好的疗效。此后,国内一些医院也陆续开展了¹²⁵I粒子植

入治疗胰腺癌的基础和临床研究,为胰腺癌粒子植入治疗提供了可行性依据^[8-15]。修典荣等^[16]使用术中超声引导下¹²⁵I粒子植入治疗了8例晚期胰腺癌,所有患者术后恢复较好,部分癌灶缩小甚至消失,所有患者均未出现胰痿、胰腺炎等并发症,¹²⁵I放射性粒子植入胰腺癌病灶后,通过射线照射引起肿块缩小、内部坏死,从而减轻了对周围组织的压迫,同时射线直接毁损局部神经,从而使顽固性疼痛缓解乃至消失。张长宝等^[17]的研究显示33例中晚期胰腺癌患者植入¹²⁵I粒子后,疼痛缓解率高达60.6%。Ma等^[18]研究显示¹²⁵I粒子持续低剂量照射可有效杀伤胰腺癌细胞,尤其是在4 Gy时,可以抑制胰腺癌生长,改变DNA甲基化状态。Wang等^[10]报道了¹²⁵I粒子放射治疗可以引起胰腺癌PANC-1细胞高凋亡发生率,从而导致细胞程序化死亡。Wang等^[19]研究显示¹²⁵I的低剂量持续放疗作用是通过诱导细胞发生凋亡及G2/M阻滞来实现的。Wang等^[20]选择了无法手术切除的胰腺癌患者28例,其中9例病理分期为II期,19例为病理分期III期,研究显示粒子植入治疗是安全有效的方法,可以减轻疼痛,控制病灶生长,一定程度上延长II期及III期患者的生存期,而且未见明显副作用。任大力等^[21]和Wang等^[22]研究也显示对不可手术切除的晚期胰腺癌患者行¹²⁵I粒子植入治疗可延长患者生存期,并且能缓解疼痛,提高生活质量。Liu等^[23]研究显示对于不适合行胰十二指肠切除术或拒绝手术的胰腺癌患者,¹²⁵I粒子植入治疗是一个最佳的选择,认为可以缩短手术时间,减少出血量,降低并发症,降低医疗费用,并且与手术相比,两者的中位生存期在统计学上无明显差异。Xu等^[24]尝试将经皮冷冻手术与¹²⁵I粒子植入联合应用,结果显示对于进展性、不可切除的胰腺癌患者此种联合治疗是一种潜在的、安全、有前途的治疗方法选择。目前,¹²⁵I粒子治疗胰腺癌可以在术中直视下直接插植,还可以在超声、CT引导下进行可视化植入,许斌等^[25]研究显示B超引导下¹²⁵I粒子植入治疗胰腺癌创伤小、并发症发生率低、近期效果较好,可较好地减轻疼痛,生活质量改善明显,认为其是治疗中晚期胰腺癌简单、安全、有效的方法。国外多采用术中直视下种植粒子治疗胰腺癌,但存在一定弊端,无法用肉眼观察肿瘤的范围及与周围组织的关系,无法

保证植入的粒子在肿瘤组织内均匀分布,很难达到满意的治疗效果。但粒子植入治疗的效果还是令人满意的,有报道^[26]显示胰腺癌粒子植入治疗最长生存期达36个月。

迄今为止,¹²⁵I是应用最多的放射性植入粒子,具有适合植入治疗的生物学特点:组织射程为1.7 cm,对周围组织辐射剂量小,从而保证最大限度地杀伤肿瘤组织的同时对正常组织损害较小或无损害;半衰期长达59.6 d,通过不断发出射线杀伤肿瘤细胞,起到持续性放疗的作用;射线能量低、易于防护。但仍有许多问题亟待解决,如病例的选择,如何与其他多种治疗手段相结合,如何避免植入的粒子可能发生的移位、迁移或丢失而引起的感染、放射热点、栓塞等并发症。

2 ³²P 胶体介入治疗

³²P-磷酸铬(³²P-CrPO₄)是一种腔内治疗用放射性胶体,近年来有研究^[27-29]尝试通过间质注射来治疗实体肿瘤,利用直接电离辐射杀伤肿瘤细胞,对乳腺癌、前列腺癌、胶质瘤等取得了较好的治疗效果。³²P胶体是一种优良的纳米级核素放射源,粒径20~60 nm,游离度<0.1%,放射性核素由胶体携带,利用核素发挥治疗作用。当携带放射性核素的胶体进入机体后被当作异物由网状内皮细胞或巨噬细胞吞噬,从而转运入淋巴循环,治疗原发灶的同时,可治疗淋巴转移灶。³²P是纯β⁻射线发射体,相对生物效应高,利用β⁻射线的直接和间接作用,射线能量被肿瘤细胞吸收后直接作用于蛋白质、核酸等生物大分子,使之发生电离、激发或化学键断裂,损伤染色体,使其断裂成不规则的碎片,破坏细胞膜的完整性从而使其不能维持细胞内外的离子梯度,破坏基因转录,从而减少肿瘤细胞的转化、生长进而杀灭肿瘤细胞;也可使水分子发生电离和激发,产生多种化学性质活泼、具有细胞毒性和强氧化性的自由基和过氧化物,进一步损伤、破坏细胞膜、细胞器及细胞核的主要构成成分生物大分子,达到杀灭肿瘤细胞的目的。当受到大剂量照射后,一部分肿瘤细胞立即终止代谢活动、崩溃、溶解乃至死亡;另外一部分癌细胞进行完有限的几次有丝分裂后丧失了继续增殖的能力而引起增殖

期死亡。

早在20世纪70年代人们就已尝试利用³²P胶体预防、治疗肿瘤转移。Zhang等^[30]研究结果显示裸鼠肝细胞癌及胰腺癌裸鼠移植瘤内给与³²P后可抑制移植瘤的生长,而其治疗反应在高剂量组更为明显。Liu等^[31]研究显示³²P胶体内注射具有抗肿瘤效应可能是由于其可以促进肿瘤细胞分化,低剂量的³²P胶体可能引起胰腺癌移植瘤细胞发生凋亡,caspase-3、Bcl-2和Bax参与了射线诱导细胞凋亡的过程。Gao等^[32]观察了³²P胶体人胰腺癌移植瘤内注射后的生物学分布及抗肿瘤效应,结果显示³²P胶体主要聚集在肿瘤组织内,并且在肿瘤组织内长期存在,认为³²P胶体间质给药治疗胰腺癌是安全、有效的,在治疗胰腺癌原发癌灶的同时,进入淋巴管的³²P胶体在淋巴道中被转运到达肿瘤邻近的区域淋巴结,进而对淋巴结产生电离辐射生物学效应,从而对淋巴结内转移灶的起到一定程度的杀伤作用,即起到预防和治疗胰腺癌淋巴转移的作用。

³²P胶体瘤体注射后有一定程度的不良反应,如近期存在一定的骨髓抑制作用,程度与给药剂量正相关,但呈一过性,对骨髓毒性和全身副作用较小,部分患者可出现肝脏Kuffer细胞增生、脾淤血、肺组织间隔纤维增生等,只要掌握了适当的给药剂量,这些不良反应及副作用是可以避免的。

3 放射性核素 ¹⁸⁸Re 标记物治疗

¹⁸⁸Re由¹⁸⁸W/¹⁸⁸Re发生器获得,半衰期16.9 h,β⁻射线能量为2.12 MeV,组织内最大射程为12 mm,同时发射适合诊断的γ射线(155 keV),放射性核素¹⁸⁸Re标记的药物既可进行内照射治疗,又可同时进行显像^[33],具有集诊断和治疗于一身的双重作用,发射的β⁻射线可直接引起生物大分子的损伤从而导致细胞凋亡,同时使水分子发生电离产生过氧化氢等氧自由基,间接加速细胞凋亡。

¹⁸⁸Re标记的多肽:铃蟾肽是一种胃泌素肽类似物,其含有14氨基酸,可特异性的与胃泌素受体结合,而胃泌素受体在胰腺癌等多种肿瘤细胞内具有高表达,从而达到治疗这些肿瘤的目的,Chang等^[34]研究使用一种新合成的¹⁸⁸Re-

(DXR)-liposome-BBN静脉注射治疗裸鼠胰腺癌移植瘤模型结果显示 ^{188}Re -(DXR)-liposome-BBN可以抑制抑制瘤生长,延长裸鼠生存期。血管活性肠肽(VIP)是一种小分子肽,多种肿瘤细胞高表达VIP受体,如乳腺癌、胰腺癌, ^{188}Re 标记的VIP能特异性地与肿瘤部位的VIP受体相结合,因此可同时对肿瘤部位进行治疗和显像^[35]。

^{188}Re 标记生长因子:胰岛素样生长因子1(IGF-1)与胰腺癌等多种肿瘤的发生、发展、浸润和转移密切相关。IGF-1类似物能与胰腺癌细胞膜表面高表达IGF-1受体结合,并与自然配体IGF-1存在竞争性抑制作用从而抑制肿瘤细胞的生长。目前已成功合成了IGF-1类似物并成功利用 ^{188}Re 进行了标记^[36],结果显示具有较高的标记率及良好的体内体外稳定性。邓胜明等^[37]的研究显示单独应用 $^{188}\text{ReO}_4^-$ 、IGF-1A及 ^{188}Re -IGF-1A均可抑制胰腺癌细胞的生长,而且抑制作用在一定范围内随剂量的增加而增大;在相同剂量下,使用 ^{188}Re -IGF-1A比单独用 $^{188}\text{ReO}_4^-$ 或IGF-1A效果更为明显;动物实验结果表明 ^{188}Re -IGF-1A瘤体内注射后,可较长时间聚集在肿瘤内,瘤外器官放射性排泄较快,能通过显像观察药物在荷瘤鼠体内的分布,在体内的稳定性较好,综上均提示 ^{188}Re -IGF-1A可望成为胰腺癌治疗的放射性受体介导的靶向治疗药物。

综上所述,随着胰腺癌放射性核素内照射治疗手段不断发展,临床应用中可根据病情制定相应的治疗方案,同时联合其他治疗手段,互相补充从而最大程度的使患者获得益处,改善预后,减轻症状,提高生活质量,延长患者的生存期。

参考文献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(1):10-29.
- [2] Cooperman AM. Pancreatic cancer: the bigger picture[J]. *Surg Clin North Am*, 2001, 81(3):557-574.
- [3] Guo XZ, Cui ZM, Liu X. Current developments, problems and solutions in the non-surgical treatment of pancreatic cancer[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2013, 5(2):20-28.
- [4] Gutt R, Liauw SL, Weichselbaum RR. The role of radiotherapy in locally advanced pancreatic carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7(8):437-447.
- [5] Caridad V, Arsenak M, Abad MJ, et al. Effective radiotherapy of primary tumors and metastasis with 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose in C57BL/6 mice[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2008, 23(3):371-375.
- [6] 王绍奎, 张爱云, 张维浩, 等. 放射性粒子植入治疗肿瘤的进展[J]. *滨州医学院学报*, 2007, 30(2):124-126.
- [7] 李巍伟, 罗开元. 125I粒子组织间永久性植入内放射治疗胰腺癌研究进展[J]. *医学综述*, 2012, 18(5):693-696.
- [8] 王绍奎, 董红梅, 李英, 等. 术中植入125I放射性粒子治疗胆总管下段癌六例近期疗效观察[J]. *肿瘤防治杂志*, 2005, 12(17):1358-1359.
- [9] 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(7):1786-1791.
- [10] Wang J, Wang J, Liao A, et al. The direct biologic effects of radioactive 125I seeds on pancreatic cancer cells PANC-1, at continuous low-dose rates[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2009, 24(4):409-416.
- [11] 俞炎平. 125I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[J]. *中国肿瘤*, 2013, 22(5):384-387.
- [12] Zou YP, Li WM, Zheng F, et al. Intraoperative radiofrequency ablation combined with 125 iodine seed implantation for unresectable pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(40):5104-5110.
- [13] 王成锋, 赵平, 李晔雄, 等. 125I粒子植入治疗局部进展期胰腺癌[J]. *中华医学杂志*, 2010, 90(2):92-95.
- [14] 周正, 杜云峰, 李涛, 等. 125I放射粒子植入治疗晚期胰腺癌和放射粒子对正常胰腺组织损伤的实验研究[J]. *中国医药生物技术*, 2009, 4(2):123-127.
- [15] 吕忠文, 盖保东, 杨冬艳. 放射性粒子治疗IV期胰腺癌[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2009, 3(2):95-96.
- [16] 修典荣, 王玫生, 冉维强, 等. 术中超声波125I粒子植入治疗晚期胰腺癌初步报告[J]. *中国现代普外科进展*, 2003, 6(4):238-240.
- [17] 张长宝, 田建明, 吕桃珍, 等. 放射性125I粒子组织间植入治疗胰腺癌的疗效分析[J]. *介入放射学杂志*, 2009, 18(4):281-284.
- [18] Ma JX, Jin ZD, Si PR, et al. Continuous and low-energy 125I seed irradiation changes DNA methyltransferases expression patterns and inhibits pancreatic cancer tumor growth[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30:35.
- [19] Wang ZM, Lu J, Zhang LY, et al. Biological effects of low-dose-rate irradiation of pancreatic carcinoma cells in vitro using 125I seeds[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(8):2336-2342.
- [20] Wang H, Wang J, Jiang Y, et al. The investigation of 125I seed implantation as a salvage modality for unresectable pancreatic carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32:106.

- [21] 任大力, 林海, 陈启龙, 等. 125I粒子植入治疗胰腺癌的近期临床疗效观察[J]. 中国普通外科杂志, 2010, 19(5):543-546.
- [22] Wang J, Jiang Y, Li J, et al. Intraoperative ultrasound-guided iodine-125 seed implantation for unresectable pancreatic carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2009, 28:88.
- [23] Liu K, Ji B, Zhang W, et al. Comparison of iodine-125 seed implantation and pancreaticoduodenectomy in the treatment of pancreatic cancer[J]. Int J Med Sci, 2014, 11(9):893-896.
- [24] Xu K, Niu L, Mu F, et al. Cryosurgery in combination with brachytherapy of iodine-125 seeds for pancreatic cancer[J]. Gland Surg, 2013, 2(2):91-99.
- [25] 许斌, 李敏朋, 赫军, 等. B超引导下125I 粒子植入治疗胰腺癌的临床研究[J]. 微创医学, 2014, 9(6):705-708.
- [26] Parikh S, Nori D. Unresectable pancreatic adenocarcinoma treated with Palladium-103 implant and chemoradiation[J]. J Clin Gastroenterol, 1998, 26(2):158-160.
- [27] DeNittis AS, Stambaugh MD, Lang P, et al. Complete remission of nonresectable pancreatic cancer after infusional colloidal phosphorus-32 brachytherapy, external beam radiation therapy, and 5-fluorouracil:preliminary report[J]. Am J Clin Oncol, 1999, 22(4):355-360.
- [28] Sun L, Zhu X, Xu L, et al. Antitumor effects of 32P-chromic-poly (L-lactide) brachytherapy in nude mice with human prostate cancer[J]. Oncol Lett, 2013, 6(3):687-692.
- [29] Denis-Bacelar AM, Romanchikova M, Chittenden S, et al. Patient-specific dosimetry for intracavitary 32P-chromic phosphate colloid therapy of cystic brain tumours[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 40(10):1532-1541.
- [30] Zhang K, Loong SL, Connor S, et al. Complete tumor response following intratumoral 32P BioSilicon on human hepatocellular and pancreatic carcinoma xenografts in nude mice[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(20):7532-7537.
- [31] Liu L, Feng GS, Gao H, et al. Chromic-P32 phosphate treatment of implanted pancreatic carcinoma:mechanism involved[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(14):2101-2108.
- [32] Gao W, Liu L, Liu ZY, et al. Intratumoral injection of 32P-chromic phosphate in the treatment of implanted pancreatic carcinoma[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2010, 25(2):215-224.
- [33] Bunjes D. 188Re-labeled anti-CD66 monoclonal antibody in stem cell transplantation for patients with high-risk acute myeloid leukemia[J]. Leuk Lym phoma, 2002, 43(11):2125-2131.
- [34] Chang YJ, Yu CY, Hsu CW, et al. Molecular imaging and therapeutic efficacy of 188Re-(DXR)-liposome-BBN in AR42J pancreatic tumor-bearing mice[J]. Oncol Rep, 2012, 28(5):1736-1742.
- [35] 张秀丽, 张春富, 李俊玲, 等. 188Re标记多肽的研究进展[J]. 核技术, 2002, 25(7):587-592.
- [36] 章斌, 吴翼伟, 范我. 用188Re标记IGF-1类似物的方法[J]. 苏州大学学报: 医学版, 2007, 27(5):722-725.
- [37] 邓胜明, 张玮, 章斌, 等. 188Re-胰岛素样生长因子1类似物在荷人胰腺癌裸鼠体内分布及其显像研究[J]. 国际放射医学核医学分册, 2008, 3(32):129-133.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 王颖, 李亚明. 胰腺癌放射性核素内照射治疗现状及进展[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(3):408-412. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.03.020

Cite this article as: WANG Y, LI YM. Internal radionuclide therapy in pancreatic cancer: current status and progress[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(3):408-412. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.03.020