

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2024.01.013

3D 打印共面模板在局部进展型胰腺癌 ^{125}I 粒子植入治疗中的疗效观察 *

张婧娴^{1△} 慕伟¹ 苏泽文¹ 申景¹ 刘小军¹ 王慧¹ 王海燕¹ 于世平²
(¹ 山西省人民医院介入科, 太原 030012; ² 中国医学科学院肿瘤医院山西医院介入科, 太原 030001)

局部进展型胰腺癌 (locally advanced pancreatic cancer, LAPC) 指肿瘤局部广泛浸润, 伴有严重的血管侵犯而无远处转移的胰腺癌, 占全部胰腺癌的 30%~50%^[1], 病人平均生存期 6~12 个月, 难以手术切除^[2], 需要先采用转化治疗, 当其成为可切除肿瘤时再行手术切除, 但转化成功率一般较低。顽固性腰腹痛常常是 LAPC 病人就诊的首要且最痛苦的症状, 严重影响病人的生活。目前临床主要的治疗方法为药物、神经毁损等, 但只能暂时缓解症状而不针对肿瘤本身。 ^{125}I 粒子植入治疗既可以抑制肿瘤生长, 当联合 CT 引导下的腹腔神经丛毁损术时, 也可以有效缓解晚期胰腺癌病人的疼痛症状^[3]。但由于胰腺位于腹膜后, 毗邻肠管、胆管和腹腔大血管等重要结构, 常规操作很难实现穿刺针等距平行分布并确保植入后粒子剂量分布与病灶一致, 从而限制了该方法在 LAPC 治疗中的应用。有文献报道^[4], CT 引导下 3D 打印共面模板辅助放射性 ^{125}I 粒子植入可以有效安全地治疗盆腔转移瘤, 也可以用于无法进行手术切除胰腺癌的姑息治疗^[5]。然而, 对于治疗 LAPC 伴重度腹痛病人的临床疗效及安全性仍然未知。因此, 本研究针对 LAPC 伴重度腹痛病人, 创新性地利用国产 3D 打印共面模板引导技术辅助进行 ^{125}I 粒子植入治疗, 回顾性分析了粒子植入前后肿瘤大小、疼痛评分、肿瘤标志物三项指标变化及并发症发生情况, 评价该治疗方法能否有效缩小局部肿瘤、缓解顽固性腹痛以及对病人的安全性。

方 法

1. 一般资料

本研究通过山西省人民医院伦理委员会审核 (伦理批号 (2023) 省医科伦审字第 299 号)。回顾性分析 2017 年 2 月至 2021 年 7 月在山西省人民医

院介入科行国产 3D 打印共面模板辅助下 ^{125}I 粒子植入治疗 LAPC 伴重度腹痛病人 51 例, 其中男 36 例, 女 15 例, 年龄 45~80 岁, 平均年龄 (62.5±12.9) 岁。

纳入标准: ①存在胰腺实性肿块, 诊断为 LAPC 且无法进行手术切除; ②疼痛数字分级评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分 ≥ 6 分; ③并发梗阻性黄疸, 先行经皮穿肝胆汁引流术, 胆红素低于 52 $\mu\text{mol/L}$ 。

排除标准: ①体能状态 (eastern cooperative oncology group, ECOG) 评分 3~4 分, 生存期不超过 2 个月; ②严重凝血功能障碍; ③囊性胰腺癌; ④血小板计数低于 $50 \times 10^9/\text{L}$, 经治疗后无法改善者。

初始症状均为进行性加重的顽固性上腹痛、腰背痛。肿瘤位于胰头颈部 4 例, 胰体尾 47 例。术前 NRS 评分 6~9 分, 平均 (7.5±1.0) 分。术前均给予口服氯芬待因每日 3 次, 每次 40~80 mg。肿瘤大小表示方式为瘤体最大长径与最大垂直径的乘积 (cm^2), 术前平均值 (24.97±9.81) cm^2 。术前 ECOG 评分 0~2 分。

2. 方法

(1) 术前准备: 常规血液肿瘤标志物 CA199 检查, 胸片、心电图检查, 排除粒子植入禁忌证。行腹部 CT 平扫+增强检查, 并将 DICOM 图像导入 TPS 系统 (放射治疗计划系统), 制订术前计划, 勾画靶区, 预计照射剂量, 确定植入层数及所需粒子数。

仪器设备: 放射性 ^{125}I 粒子由原子高科提供, 活度 0.6-0.8mCi/颗。美国 SSGI 公司植入针 18G 和植入枪 (美国 SSGI 公司) Mick200。CT: 美国 GE 公司 256 排螺旋 CT。国产 3D 打印共面模板由唐山同仁和公司提供。

术前 3 天禁饮食, 口服庆大霉素注射液每日 3 次, 每次 8 万 U, 杀灭肠道细菌。术前清洁灌肠。

(2) 植入粒子: CT 检查床上放置碳纤维板及

* 基金项目: 国家自然科学基金 (51803148); 山西省重点研发计划 (社会发展领域 201803D31149)

[△] 通信作者 张婧娴 471082495@qq.com

真空负压垫。病人仰卧于其上，用负压垫固定病人。行 CT 扫描、定位，并行手术部位局部麻醉，联合静脉强化麻醉。安装国产 3D 打印共面模板，经模板插入 18G 粒子植入针，在 CT 引导下按照术前计划布针，植入单个粒子活度为 0.6~0.8mCi 的 ¹²⁵I 放射性粒子，植入完毕，行 CT 扫描，术中剂量优化，必要时补种粒子。术后用放射线探测仪探测手术台周围区域，及时发现遗落粒子。

(3) 术后处理：生命体征监测，继续禁饮食 3 天，给予止血药、生长抑素抑制胰酶分泌、抗感染治疗 3 天。上腹部覆盖铅衣，进行辐射防护。

3. 观察指标及疗效判定

(1) 观察指标：术前及术后 1 个月、3 个月、6 个月肿瘤大小变化比较；术前及术后 3 天、7 天、30 天病人 NRS 评分变化比较；术前及术后 7 天、1 个月、3 个月肿瘤标志物 CA199 含量变化比较。

(2) 肿瘤大小：根据 mRECIST 标准判定，完全缓解 (complete remission, CR) 为肿瘤完全消失，持续 4 周以上；部分缓解 (partial remission, PR) 为肿瘤体积缩小 >50%，持续 4 周以上；无变化 (stable disease, SD) 为肿瘤体积增大 < 25%，缩小 < 50%，无新病灶出现；进展 (progressed disease, PD) 为肿瘤增大 > 25%，或出现新病灶。

(3) 疼痛 NRS 评分：0 表示无痛，1~3 表示轻度疼痛，4~6 表示中度疼痛，7~10 表示重度疼痛。疼痛缓解度：根据疼痛减分分为：> 75% 为明显缓解，50%~75% 为中度缓解，25%~50% 为轻度缓解，< 25% 及腹痛加重为无效或进展。依据疼痛缓解度计算疼痛缓解率。

4. 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行实验数据统计分析，计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示，组内比较采用单组重复测量资料的方差分析。计数资料以 *n* (%) 表示，采用卡方检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 肿瘤大小比较

病人术前、术后 1 个月、3 个月、6 个月的肿瘤大小分别为 24.97±9.81、22.11±8.96、18.61±7.54、15.18±6.41 cm²。不同时间点的肿瘤大小比较（见图 1）。术后 1 个月时的肿瘤大小比术前显著降低了 2.86 cm² (95% CI: 2.15-3.58, *P* < 0.05)。术后 3 个月时的肿瘤大小比术前显著降低了 6.36 cm² (95% CI: 4.80-7.92, *P* < 0.001)。术后 6 个月时的肿瘤大小比

术前显著降低了 9.79 cm² (95% CI: 7.66-11.91, *P* < 0.001)。在不同的观察时间点，51 例病人术后肿瘤均没有达到 CR；术后 1 个月，PR 为 11.76%，SD 为 88.24%；术后 3 个月，肿瘤病灶明显缩小，客观缓解率为 86.27%；术后 6 个月，出现肿瘤进展 (25.49%)，见表 1。

2. NRS 评分比较

病人术前、术后 3 天、7 天、30 天疼痛 NRS 评分分别为 7.58±1.09、7.46±1.09、4.20±1.01、2.44±1.03 分。不同时间点 NRS 评分比较见图 2。术前疼痛 NRS 评分与术后 3 天比较差异无统计学意义 (*P* = 0.52)，与术后 7 天、30 天比较差异有统计学意义 (*P* < 0.001)。术后 7 天时的 NRS 评分比术前显著降低了 3.38 分 (95% CI: 3.03-3.73, *P* < 0.001)。术后 30 天时的 NRS 评分比术前显著降低了 5.14 分 (95% CI: 4.76-5.53, *P* < 0.001)。术后 30 天，14 例 (27.45%) 病人疼痛明显缓解，33 例 (64.71%) 病人疼痛中度缓解，4 例 (7.84%) 病人轻度缓解。

3. 肿瘤标志物 CA199 含量比较

病人术前、术后 7 天、1 个月、3 个月 CA199 含量分别为 454.55±98.68 U/ml、456.23±97.75 U/ml、452.50±97.00 U/ml、451.88±100.50 U/ml。不同时间点 CA199 含量比较见图 3。未发现病人术前和术后不同时间点的 CA199 含量差异具有统计学意义 (*P* > 0.05)。

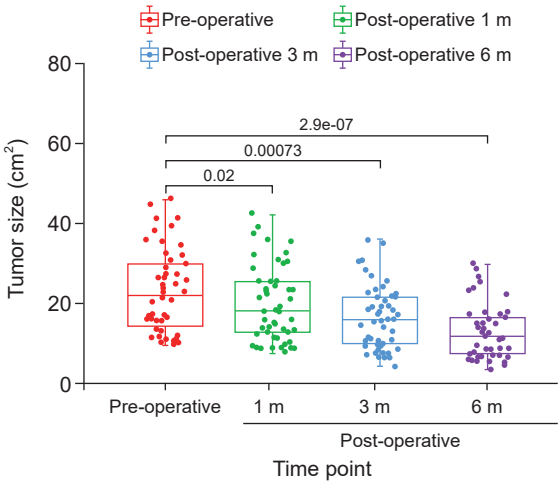


图 1 不同时间点肿瘤大小比较

表 1 51 例病人术后肿瘤体积客观缓解率 (*n*, %)

	1 个月	3 个月	6 个月
完全缓解 (CR)	0	0	0
部分缓解 (PR)	6 (11.76%)	44 (86.27%)	34 (66.67%)
无变化 (SD)	45 (88.24%)	6 (11.76%)	4 (7.84%)
进展 (PD)	0	1 (1.96%)	13 (25.49%)

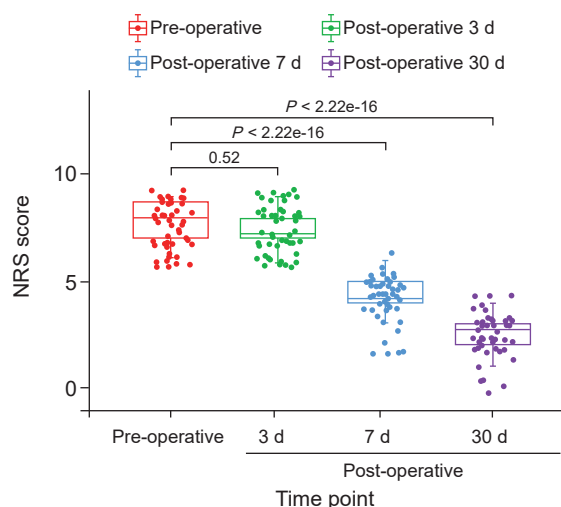


图2 不同时间点 NRS 评分比较

4. 并发症

1例(1.96%)胰体尾巨大肿瘤病人,穿刺时针道通过肝左叶,粒子植入针拔除后,穿刺道少许出血,给与卧床、止血药物对症治疗后出血停止。其他病人未出现胰瘘、肠瘘、粒子移位等并发症。

讨论

胰腺癌因其起病隐匿、早期症状不典型,常表现为上腹部不适、腰背痛、消化不良、腹泻等,易与其他消化系统疾病相混淆,发现时已成为局部晚期胰腺癌。目前,手术治疗仍然是胰腺癌的根治手段,但仅有约20%的病人可行手术治疗,且术后局部复发率和肝转移率高达50%^[6],5年生存率不足20%^[7]。由于胰腺癌肿瘤成分致密伴纤维化明显,导致常规化疗药物难以进入肿瘤内部起效。另外,胰腺癌细胞属于乏氧细胞,放射抵抗性较高,同时相邻的空腔器官不能耐受高剂量放疗,所以传统体外放射治疗效果不理想。同时,胰腺癌常伴随顽固性腰腹痛,严重影响病人的生活质量。因此,治疗胰腺癌最好的策略是既可以缩小肿瘤体积又可以缓解疼痛。

放射性粒子植入治疗属于一种体内组织间短距离微创放射治疗。1982年首次使用¹²⁵I作为放射源进行术中体内近距离照射治疗胰腺癌^[8]。其原理是将放射源直接植入到肿瘤组织内部,持续地发射低能量射线从而杀伤、灭活肿瘤组织。与传统体外放射治疗相比,放射性粒子射线虽然能量较小,但能持续性地照射肿瘤细胞,不受细胞周期的限制,能够不断地损伤肿瘤细胞。同时放射源周围剂量分布是按照与放射源距离的平方成反比的方式下降,因此邻近的周围组织如肠道、肠系膜动、静脉等受到

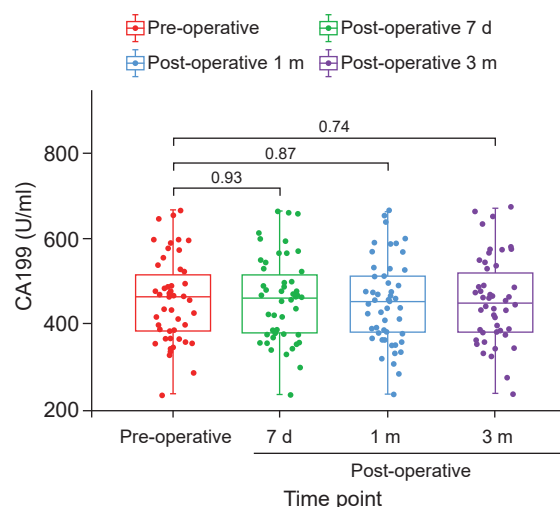


图3 不同时间点 CA199 含量比较

的影响较小,从而减少了并发症的发生率。另外,放射性粒子可以通过对肿瘤细胞的杀伤减轻肿瘤细胞张力及对腹腔神经丛的压迫,从而缓解胰腺癌病人的顽固性腹痛。

大量文献显示,¹²⁵I粒子组织间植入治疗不仅能缩小肿瘤体积,提高总生存率,还能快速缓解疼痛。Cui等^[9]对13例不能手术的壶腹癌病人在超声内镜引导下进行¹²⁵I粒子植入,在3个月内,观察到2例病人达到部分缓解;6个月内,1例病人完全缓解,7例病人部分缓解。总中位生存期为35个月。1年、2年和5年总生存率分别为100%、67.5%和11.3%。没有与手术相关的死亡或严重不良事件,观察到短暂性腹痛(5例,17.2%),腹胀及食欲不振(3例,10.3%)和粒子迁移(1例,3.4%)。Wang等^[10]采用CT引导的¹²⁵I粒子植入法,治疗15例局部复发性乳腺癌病人,¹²⁵I粒子植入的中位数为33(范围:20-130),中位数剂量90为108 Gy(范围:60-120 Gy)。6个月和12个月生存率分别为100%和41.6%,中位生存时间为12.5个月。疼痛评分由术前的(2.87±1.67)分降至术后的(1.07±1.18)分($P < 0.05$)。Dong等^[11]观察CT引导下¹²⁵I粒子植入术治疗伴有局部淋巴结复发食管癌病人,改善了病人局部肿瘤无进展生存率,疼痛缓解率为96.4%。吴颖等^[12]尝试探索放射性¹²⁵I粒子组织间植入治疗胰腺癌的疗效及机制。

然而,传统徒手穿刺放射性¹²⁵I粒子植入治疗方法的质量受病人体位、肿瘤位置、肿瘤与周围器官关系等因素的影响,难以达到术前计划设计的处方剂量要求,容易出现剂量“冷热”点,整个操作过程依赖手术者的穿刺技术及经验,难以保证疗效的稳定性。平面穿刺模板的应用,提高了穿刺的精



确度。黄蔚等^[13]认为,借助模板可精准定位穿刺针,使粒子分布能够符合计量学要求,也使该治疗手段更为规范、重复性更高,且更易推广。3D 打印非共面模板引导¹²⁵I 粒子植入被用来治疗肝癌^[14]。但是,借助 3D 打印平面穿刺模板治疗 LAPC 伴重度腹痛病人的临床疗效及安全性仍然未知。

本研究采用 CT 引导下国产 3D 打印共面模板辅助技术,在局部麻醉+强化麻醉下,经皮穿刺入胰腺肿瘤组织内,植入放射性¹²⁵I 粒子。病人术前、术后 1 个月、3 个月、6 个月肿瘤大小比较结果显示,随着治疗后时间的延长,瘤体逐渐缩小,肿瘤在前 3 个月缩小了接近 25%,6 个月后肿瘤缩小近 40%。不同时间点的肿瘤大小差异具有统计学意义。病人疼痛 NRS 评分显示,有 7 例(13.7%)病人术后 3 天 NRS 评分较术前下降 1~2 分,而大多数病人起效时间在术后 7 天,疼痛明显减轻,30 天后,全部病人 NRS 评分降为 2~3 分。统计结果分析表明,NRS 评分在术后 3 天与术前比较差异无统计学意义($P=0.52$),术后 7 天、30 天与术前比较差异具有统计学意义。肿瘤标志物 CA199 含量术前、术后 7 天、1 个月、3 个月无明显变化,可能的原因是¹²⁵I 粒子植入治疗持续性地损伤肿瘤细胞,3 个月内并没有完全根治 LAPC。另外,LAPC 肿瘤体积持续缩小,而 CA199 含量没有发生显著性变化,进一步说明 CA199 高低与胰腺癌瘤体大小无明显相关性。

¹²⁵I 粒子植入治疗术后可能发生发热、恶心、呕吐、腹痛、胰腺炎、粒子移位等并发症^[15],其中,最可能危及生命的严重并发症为出血,包括穿刺道、瘤内出血,多为穿刺针刺入较大血管所致。为了降低严重出血发生,本研究在术中行增强 CT 检查,确定大血管位置,穿刺时避开大血管。在随访的 6 个月内,51 例病人,只有 1 例发生在胰体尾肿瘤,因体积较大,穿刺时经过肝左叶,术后 CT 见肝包膜下出现少量积液,拔针后穿刺道少许渗血,经减少活动、应用止血药后,出血停止。其余病人未发生其他并发症,说明利用国产 3D 打印共面模板辅助¹²⁵I 粒子植入治疗 LAPC 病人是可靠安全的。

综上所述,本研究初步验证了国产 3D 打印共面模板可应用于放射性¹²⁵I 粒子植入治疗 LAPC 伴重度腹痛,不仅可以缩小肿瘤大小、减轻疼痛、并发症少,而且该方法安全性强。但本研究也存在一定的局限性:入组病例数量较少;单中心研究;随访时间短,因此仍需要后续更深入的研究以证明其临床价值。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Barcellini A, Peloso A, Pugliese L, *et al*. Locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: challenges and progress[J]. *OncoTargets and Therapy*, 2020, 13:12705-12720.
- [2] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国胰腺癌诊治指南(2021)[J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(7):725-738.
- [3] 徐元昌, 赵铁军, 乔赞峰, 等. CT 引导腹腔神经丛毁损术联合¹²⁵I 粒子植入治疗晚期胰腺癌疼痛[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(8):602-604.
- [4] 尹立楠, 侯英文, 侯训博, 等. 3D 打印共面模板辅助放射性¹²⁵I 粒子植入在盆腔转移瘤治疗中的初步应用[J]. *介入放射学杂志*, 2021, 30(6):572-575.
- [5] Wang B, Qiu B, Wu L, *et al*. Efficacy and safety of 3D printing coplanar template-assisted iodine-125 seed implantation as palliative treatment for inoperable pancreatic cancer[J]. *J Contemp Brachyther*, 2022, 14(2):140-147.
- [6] 杜波, 周泉宇, 王志旭, 等. 根治性顺行模块化胰脾切除术治疗胰腺体尾部腺癌患者临床分析[J]. *中国医药导刊*, 2019, 21(7):400-404.
- [7] He J, Ahuja N, Makary MA, *et al*. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades[J]. *HPB (Oxford)*, 2014, 16(1):83-90.
- [8] Peretz T, Nori D, Hilaris B, *et al*. Treatment of primary unresectable carcinoma of the pancreas with I-125 implantation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 17(5):931-935.
- [9] Cui T, Han L, Xiao N, *et al*. Feasibility and efficacy of endoscopic ultrasound-guided iodine-125 seed implantation in inoperable ampullary carcinoma: initial clinical experience[J]. *J Contemp Brachy*, 2022, 14(3):233-240.
- [10] Wang J, Chang X, Xu K, *et al*. CT-guided iodine-125 brachytherapy as salvage therapy for local-regional recurrent breast cancer[J]. *Frontiers in Oncology*, 2023, 13: 1171813.
- [11] Dong R, Lu J, Zeng CH, *et al*. Safety and efficacy of computed tomography-guided iodine-125 brachytherapy as a salvage treatment for locoregional lymph node recurrence of esophageal cancer[J]. *J VascInterv Radiol*, 2022, 33(11):1399-1407.
- [12] 吴颖, 郑凯, 杨冬艳, 等. 基于 Wnt5a 信号通路探讨放射性¹²⁵I 粒子组织间植入治疗胰腺癌的疗效及机制[J]. *国际老年医学杂志*, 2023, 44(4):390-395.
- [13] 黄蔚, 陆健, 陈克敏, 等. 3D 打印共面模板在胰腺癌¹²⁵I 粒子植入治疗中的初步应用[J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26(11):999-1003.
- [14] 洪凤鸣, 俞炎平, 徐敏, 等. 3D 打印非共面模板引导¹²⁵I 粒子植入治疗肝恶性肿瘤剂量学研究[J]. *介入放射学杂志*, 2023, 32(08):760-764.
- [15] 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[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(52):e9535.