

胰腺癌血管内介入治疗的研究进展

李强 综述 王茂强 审核

【中图分类号】R735; R815.2 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2009)01-0108-03

胰腺癌是一种较常见的消化道恶性肿瘤,占全身肿瘤的 1%~3%,占消化道肿瘤的 8%~10%^[1]。由于胰腺的特殊解剖位置、生理特点及胰腺癌症状的非特异性,尽管近年来实验室检测、影像学技术和内镜技术取得了巨大的进展,胰腺癌的早期诊断仍很困难。据统计,80%的胰腺癌患者诊断时已属于局部进展期,50%的胰腺癌患者诊断时已出现肝或腹膜的转移。大多数患者肿瘤一旦超过 2 cm,其转移淋巴结的范围即有可能超过胰周淋巴结范围^[2]。过去 20 年,胰腺癌的 5 年生存率一直在 1%~4%,只有 10%~15%的患者能行治愈性切除手术。即使这部分患者,其中位生存期也仅为 6~23 个月,平均为 13.5 个月,总体预后改观不显著^[3]。目前,对无手术指征胰腺癌的治疗仍然是当今临床医学界最棘手的问题之一。

对无手术指征的进展期肿瘤患者的治疗包括化疗、放疗及对症治疗等。单纯全身静脉化疗,几乎无效果可言。而联合放化疗虽能减轻患者局部的疼痛,但对提高生存率并无帮助^[3],近年来,胰腺癌的介入治疗发展很快,现就胰腺癌血管介入性治疗作一综述。

经导管动脉灌注化疗(transarterial chemotherapy,TAC)

1. 理论依据

抗癌药物的治疗效果取决于其在癌灶的药物动力学行为,癌灶部位药物浓度越高、滞留时间越长,其药物作用越强。由于胰腺癌组织常被包裹在纤维组织中,血液供应不良,静脉给药时药物很难作用到癌细胞,且多重耐药基因(MDR1)的高表达又使其对化疗药物不敏感,故必须提高局部化疗药物浓度来对抗其耐药性^[4]。经导管动脉灌注化疗(transarterial chemotherapy,TAC)通过导管在肿瘤的供养血管内靶向治疗和首过效应,提高了胰腺癌局部的药物浓度,降低了全身血液中的药物浓度。较全身化疗有提高化疗效果、减少不良反应、提高耐受性、保证足够给药剂量的优势。而且经腹腔干动脉和肠系膜上动脉的灌注,通过门静脉回流的二次灌注,更可以杀灭门脉系统内的游离肿瘤细胞,减少术后肝内肿瘤转移^[5]。陈紫千等^[6]研究动脉及周围静脉注射氟尿嘧啶后胰腺的药代动力学显示:在给药后 10、20 和 30 min 动脉组是静脉组的 57、29 和 6 倍。傅德良等^[7]证实介入治疗可使健择在胰腺的浓度显著高于全身用药。对于不能切除的晚期胰腺癌患者来说,介入治疗能明显控制肿瘤的生长,延长进展期胰腺癌患者的生存期。国内对 310 例中晚期胰腺癌病例介入治疗与股静脉化疗疗效比

较的 Meta 分析提示,前者更能提高患者的 1 年生存率和临床受益率^[8]。

2. 解剖基础

胰腺的动脉血供主要来自于腹腔干发出的肝总动脉、脾动脉和肠系膜上动脉,由肝总动脉分出胃十二指肠动脉,后者再进一步分出胰十二指肠前上、后上动脉,并与发自肠系膜上动脉的胰十二指肠前下、后下动脉形成的前后血管弓供应胰头部;胰腺的体尾部大多由来自脾动脉的胰背动脉、胰大动脉、胰横动脉和胰尾动脉供应,另外,胰头和胰体尾之间常有吻合支连接于胃十二指肠动脉、胰背动脉、胰横动脉的分支。肠系膜上动脉常有变异分支发出胰背动脉和胰横动脉^[9]。因此,经腹腔干动脉或肠系膜上动脉灌注的抗癌药物能覆盖整个胰腺,同时,经肝动脉灌注对胰腺癌肝转移同样有治疗作用。

所以,胰腺癌的血管介入治疗通常同时采用腹腔干动脉灌注化疗(celiac artery infusion,CAI)、肠系膜上动脉灌注化疗(superior mesentery artery infusion,SMAI)和脾动脉灌注化疗(splenic artery infusion,SAI)。

3. 技术方法

采用 Seldinger 插管技术经股动脉穿刺,首先行选择性腹腔动脉和肠系膜上动脉造影,根据需要加做超选择性动脉造影,分别灌注化疗药物。根据胰腺癌的血供特点,对胰头癌多采用 CAI 和 SMAI 方法,分别注入药物量的 1/2。而胰体尾部癌多采用 CAI 和 SAI 方法,分别注入药物量的 1/2。导管可以 1 次或滞留数天连续治疗,后者需要持续用肝素生理盐水滴注,以防血栓堵塞。不能手术切除但不伴肝转移者行单纯化疗灌注,对于肝内转移灶则使用碘油乳剂(内含化疗药物)栓塞。如果病灶局部造影显示肿瘤血管明确者,可应用微导管做超选择管灌注化疗药物,灌注后酌情给予数粒明胶海绵颗粒栓塞,以进一步提高肿瘤局部药物浓度并延长药物在局部的滞留时间。

4. 化疗方案

常用的动脉灌注介入化疗药物有:吉西他滨(gemcitabine,GEM)、氟尿嘧啶、四氢叶酸(CF)、顺铂(CDDP)、表阿霉素(EADM)和丝裂霉素(MMC)等。一般以吉西他滨为主,单药或另选 1~2 种的药物配合。

GEM 是目前公认治疗胰腺癌最有效的化疗药物,多数研究致力于吉西他滨与其他化疗药物的联合应用。虽然有些研究提示联合应用其他药物能在一定程度上改善预后,但尚无肯定的研究结果。Klapdor 等^[10]发现吉西他滨加丝裂霉素作为区域性腹腔动脉灌注化疗的一线治疗方案明显延长不能切除胰腺癌患者的生存期,影像学标准的有效率为 40%,肿瘤标志物标准的有效率为 81%。Takamori 等^[11]采用氟尿嘧啶介入化疗联合吉西他滨全身化疗治疗不能切除的胰腺癌,结果该类患者

作者单位:100091 北京,解放军总医院第二附属医院放射科

作者简介:李强(1971—),男,山东聊城人,博士,主治医师,主要从事肿瘤血管疾病介入微创治疗。

通讯作者:王茂强,Email:wangmq@vip.sina.com

的中位生存期为 14 个月, 1 年生存率为 50.9%。近期有研究报道^[12]采用 Folfox-6 方案(奥沙利铂、氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸)对进展期胰腺癌患者进行二期临床试验, 结果认为该方案可作为胰腺癌转移后不用吉西他滨的一线化疗方案。

经导管动脉栓塞化疗

通过胰腺癌供血动脉内插管输注栓塞剂, 可以增加药物滞留, 另外, 其本身的栓塞作用还能减少肿瘤的血供, 增强药物的细胞毒作用, 导致肿瘤坏死。实验证明区域性缺血能抑制癌细胞 DNA 及蛋白质的合成, 有效抑制裸鼠胰腺移植癌的生长^[13]。正常胰腺组织对缺血高度敏感, 缺血可导致急性胰腺炎的发生, 并促使胰腺炎由水肿向坏死型发展。而且胰腺癌多为少血供、由多支细小血管供血, 血管破坏闭塞, 所以栓塞剂常不能抵达病灶, 而且栓塞治疗后易在栓塞血管周围形成侧支循环难以达到肿瘤原位彻底灭活的目的。若用末梢栓塞剂则易通过交通支进入正常胰腺组织, 引起灾难性的后果。故胰腺癌不能采用肝癌的 TACE 方式治疗。

Aigner 等^[14]报道采用球囊导管阻断腹腔干血流, CAI 结合淀粉微球栓塞靶血管, 治疗 24 例Ⅲ、Ⅳ期胰腺癌, 缓解率达 96%, 中位生存期 10 个月。Homma 等^[15]通过微导管技术超选择插管, 以微钢圈将大部分供血胰腺的动脉分支栓塞, 仅保留胰大动脉和胰尾动脉, 阻断部分胰腺血流, 使血流动力学发生变化, 再对靶血管进行输注化疗进而提高靶区输注化疗的血药浓度、延长药物作用时间, 并作脾门处脾动脉栓塞, 以增加胰腺靶区的血药浓度, 疗效似乎比单纯 TAC 更好些。俄罗斯学者 Tarazov 等^[16]试用碘油-化疗药乳化剂对 8 例胰腺癌患者肿瘤血管进行超选择性栓塞化疗, 同时用奥曲肽预防胰腺炎发生, 取得良好疗效, 没有严重并发症产生。其中 1 例患者行 11 次治疗(1 次输注化疗, 10 次用碘油进行化疗栓塞)。

虽然 TACE 治疗中晚期胰腺癌疗效较为肯定, 但对大多数胰腺癌患者而言, 不适宜常规行 TACE 治疗, 从而影响胰腺癌血管介入的总体疗效, 故胰腺癌的血管介入治疗仍以 TAC 为主导。

介入导向的基因治疗

胰腺癌是多基因突变的结果, 目前研究发现越来越多的分子事件参与了胰腺癌的发生与发展。随着分子生物学的不断进展, 胰腺癌基因模式的不断完善, 介入导向基因治疗和分子靶向治疗必将会引起胰腺癌治疗上的飞跃。

基因治疗方法是基因组件转移至组织细胞中, 基因转移成功后通过基因产物的表达可以改变肿瘤的生物特征而达到治疗目的。其目的在于抑制癌基因的表达、恢复抑癌基因的功能、改变肿瘤细胞对特定药物的敏感性, 加强机体对肿瘤细胞的免疫反应能力, 抑制肿瘤内血管生成的基因, 增加肿瘤细胞表面某些膜受体表达。由于介入方法具有较好的定位效果, 因此将两者结合已成为一种具有广阔应用前景的胰腺癌治疗手段。官泳松等^[17]在肝癌的治疗中直接经肝动脉注入重组腺病毒携带的 p53 基因, 治疗组 68 例总有效率为 58.3%, 而对照

组 82 例有效率仅为 26.5%, 两组疗效对照有显著性差异。Schmid 等^[18]应用包被有 LacZ 标志基因的阳离子脂质体经动脉或胰腺导管途径注入大鼠正常胰腺, 结果显示经胰腺导管导入的基因多在导管上皮细胞中表达, 而动脉注射的基因则多在胰腺内的动脉内皮细胞中表达。现在研究较多的基因还包括 p16、DPC4、K-ras 及药敏基因等。

分子靶向治疗

EGFR 信号转导途径在肿瘤细胞的增殖、损伤修复、侵袭和新生血管形成等方面起着重要作用, 其过度表达常与胰腺癌预后不良相关^[19]。靶向 EGFR 药物主要有西妥昔单抗(cetuximab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)和埃罗替尼(erlotinib)。研究表明, 西妥昔单抗联合吉西他滨治疗进展期胰腺癌有协同作用^[20], 曲妥珠单抗对 HER-2/neu 原癌基因产物高表达的胰腺癌具有明显的抗肿瘤效应^[21], 埃罗替尼已被 FDA 批准用于治疗局部进展期、不可切除或转移性胰腺癌^[19]。

VEGF 与其受体 VEGFR 结合后通过酪氨酸磷酸化激活酪氨酸酶活性, 启动信号转导和肿瘤新生血管形成, 其阳性表达可作为胰腺癌生长、转移及预后的判定指标。贝伐单抗(bevacizumab)是一种重组人源化抗 VEGF 单克隆抗体, 业已证明其可以单药或与其他化疗药物联合使用治疗胰腺癌^[22]。

基质金属蛋白酶(matrix metal proteinase, MMPs)的过表达与肿瘤的生长、侵袭和转移密切相关。研究表明, 胰腺癌细胞过表达 MMPs^[23], MMP-2 的活化与胰腺癌恶性程度高及手术切除后的早期复发有关^[24]。marimastat 是一种广谱、低分子量、可溶性强的 MMPs 抑制剂, 已用于不能切除胰腺癌的二、三期临床试验^[25]。

介入技术如何与分子靶向治疗相结合以增强抗肿瘤的效果, 未见有关报道, 须做进一步临床观察。

参考文献:

- [1] 王彬, 李槐. 胰腺癌的综合治疗[J]. 中国介入影像与治疗学, 2007, 4(2): 154-157.
- [2] Hirai, Kimura I, Ozawa W, et al. Perineural Invasion in Pancreatic Cancer[J]. Pancreas, 2002, 24(1): 15-25.
- [3] 赵玉沛. 中国胰腺癌治疗 20 年的成绩和需研究的问题[J]. 外科理论与实践, 2007, 12(3): 193-195.
- [4] Lu Z, Kleeff J, Shrikhande S, et al. Expression of the Multidrug-resistance 1 (MDR1) Gene and Prognosis in Human Pancreatic Cancer[J]. Pancreas, 2000, 21(3): 240-247.
- [5] Milandri C, Calzolari F, Passardi A, et al. Intra-arterial Chemotherapy of Advanced Pancreatic Cancer: a Single Center Experience [J]. Hepatogastroenterology, 2007, 54(80): 2373-2377.
- [6] 陈紫千, 刘承恩, 郭克建. 氟尿嘧啶腹腔动脉与周围静脉给药胰腺和肝脏药代动力学实验研究[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2000, 17(5): 257-259.
- [7] 傅德良, 倪泉兴, 虞先俊, 等. 胰腺区域性动脉灌注治疗胰腺癌的实验研究[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(6): 371-375.
- [8] 洪国斌, 周经兴, 许林峰, 等. 中晚期胰腺癌介入治疗与股静脉化疗疗效比较的 META 分析[J]. 实用放射学杂志, 2004, 20(4): 350-

- 353.
- [9] Bertelli E, Di Gregorio F, Mosca S, et al. The Arterial Blood Supply of the Pancreas: a Review. V. The Dorsal Pancreatic Artery. an Anatomic Review and a Radiologic Study[J]. Surg Radiol Anat, 1998, 20(): 445-452.
- [10] Klapdor R, Muller C, Seutter R, et al. Improvement of Survival by Efficacy Orientated Sequential Polychemotherapy of Exocrine Pancreaticcancer[J]. Anticancer Res, 2000, 20(6D): 5201-5207.
- [11] Takamori H, Kanemitsu K, Tsuji T, et al. 5-fluorouracil Intra-arterial Infusion Combined with Systemic Gemcitabine for Unresectable Pancreatic Cancer[J]. Pancreas, 2005, 30(3): 223-226.
- [12] Ghosn M, Farhat F, Kattan J, et al. FOLFOX-6 Combination as the First-line Treatment of Locally Advanced and/or Metastatic Pancreatic cancer[J]. Am J Clin Oncol, 2007, 30(1): 15-20.
- [13] 郑树国, 何振平, 段恒春. 区域性缺血对裸小鼠胰腺移植瘤抑制作用的研究[J]. 第三军医大学学报, 1999, 21(7): 507-509.
- [14] Aigner KR, Muller H, Bassermann R. Intra-arterial Chemotherapy with MMC, CDDP and 5-FU for Nonresectable Pancreatic Cancer-a Phase II Study[J]. Reg Cancer Treat, 1990, 3(1): 1-6.
- [15] 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(2): 303-313.
- [16] Tarazov, Pavlovskij, Granov, et al. Oily Chemoembolization of Pancreatic Head Adenocarcinoma [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2001, 24(6): 424-426.
- [17] 官泳松, 孙龙, 周翔平, 等. 重组人 p53 腺病毒基因局部注射联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(1): 125-127.
- [18] Schmid RM, Weidenbach H, Yamagushi H, et al. Direct Gene Transfer into the Rat Pancreas Using DNA-liposomes[J]. Eur J Clin Invest, 1998, 28(3): 220-226.
- [19] Cohenuram M, Saif MW. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition Strategies in Pancreatic Cancer: Past, Present and the Future[J]. JOP, 2007, 8(1): 4-15.
- [20] Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, et al. Cetuximab, a Monoclonal Antibody Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor, in Combination with Gemcitabine for Advanced Pancreatic Cancer: a Multicenter Phase II Trial[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(13): 2610-2616.
- [21] Kimura K, Sawada T, Komatsu M, et al. Antitumor Effect of Trastuzumab for Pancreatic Cancer with High HER-2 Expression and Enhancement of Effect by Combined Therapy with Gemcitabine[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(16): 4925-4932.
- [22] Shih T, Lindley C. Bevacizumab: an Angiogenesis Inhibitor for the Treatment of Solid Malignancies [J]. Clin Ther, 2006, 28(11): 1779-1802.
- [23] Bloomston M, Zervos EE, Rosemurgy AS 2nd. Matrix Metalloproteinases and Their Role in Pancreatic Cancer: a Review of Pre-clinical Studies and Clinical Trials[J]. Ann Surg Oncol, 2002, 9(7): 668-674.
- [24] Juuti A, Lundin J, Nordling S, et al. Epithelial MMP-2 Expression Correlates with Worse Prognosis in Pancreatic Cancer[J]. Oncology, 2007, 71(1-2): 61-68.
- [25] Saif MW. Anti-angiogenesis Therapy in Pancreatic Carcinoma [J]. JOP, 2006, 7(2): 163-173.

(收稿日期: 2008-06-27 修回日期: 2008-09-01)

• 外刊摘要 •

经肱动脉放置颈动脉支架

Tietke MW, Ulmer S, Riedel C, et al

目的:经肱动脉放置颈动脉支架主要见于个案报道, 本篇文章的目的是回顾性分析近 5 年来我们医院经肱动脉放置颈动脉支架的情况及其并发症、结果。**方法:**从 2003 年~2008 年, 我们放置的 299 例颈动脉支架中有 12 例(占 4%, 男 11 例, 女 1 例)是经肱动脉放置的, 其患者的平均年龄是(67.4±9.75)岁。用多普勒和 DSA 评估颈动脉平均狭窄程度, 其中多普勒显示狭窄程度为 81.5%±10.66, DSA 为 75.9%±9.75 (NASCET 标准)。其中 9 例(占 75%)因为症状性狭窄而治疗。**结果:**12 例经肱动脉放置支架的患者中, 其中 8 例为股动脉或髂动脉高度狭窄, 4 例是为主动脉弓的严重迂曲。其中 11 例患

者成功放置支架, 占 92%。在肱动脉穿刺部未见任何并发症, 仅 3 例颈动脉支架术后仍显示狭窄, 狭窄程度为 24%±7.78。**结论:**经肱动脉放置颈动脉支架很少与经股动脉放置颈动脉支架比较。对于股动脉或髂动脉狭窄, 主动脉弓的严重迂曲或者钙化的颈动脉狭窄患者, 经肱动脉放置支架是一个很好的途径。

华中科技大学同济医学院附属同济医院 裴贻刚 译 胡道予 校

摘自 Fortschr Röntgenstr, 2008, 180(11): 988-993.