

◁规范指南▷

### 晚期胰腺癌介入治疗临床操作指南(试行)(第五版)

中国癌症研究基金会介入医学委员会  
中国介入医师分会介入医学与生物工程委员会  
国家放射与治疗临床医学研究中心

DOI:10.13437/j.cnki.jcr.2021.05.002

#### 一、晚期胰腺癌的定义

本指南所指晚期胰腺癌为已发生局部和/或远处转移,无法进行外科手术切除<sup>[1]</sup>,在 T4N0M0 III 期以上胰腺导管细胞癌,具体分期见表 1。

表 1 TNM 及病理分期系统(AJCC 第八版)<sup>[1-2]</sup>

TNM 分期	内容	TNM 分期	T 分期	N 分期	M 分期
原发肿瘤(T)	Tx: 原发肿瘤无法评估	0	Tis	N0	M0
	T0: 无原发肿瘤证据	I A	T1	N0	M0
	Tis: 原位癌	I B	T2	N0	M0
	T1: 肿瘤最大径 ≤2.0 cm	II A	T3	N0	M0
	T1a: 肿瘤最大径 ≤0.5 cm	II B	T1~3	N1	M0
	T1b: 肿瘤最大径 >0.5 cm 且 <1.0 cm	III	T4	Any N	M0
	T1c: 肿瘤最大径 ≥1.0 cm 且 ≤2.0 cm	IV	Any T	N2	M0
	T2: 肿瘤最大径 >2.0 cm 且 ≤4.0 cm		Any T	Any N	M1
	T3: 肿瘤最大径 >4.0 cm				
	T4: 肿瘤不论大小,累及腹腔干、肠系膜上动脉和(或)肝总动脉				
区域淋巴结(N)	Nx: 区域淋巴结无法评估				
	N0: 无区域淋巴结转移				
	N1: 1~3 枚区域淋巴结转移				
	N2: 4 枚及以上区域淋巴结转移				
远处转移(M)	M0: 无远处转移				
	M1: 有远处转移				

胰腺癌是常见消化系统恶性肿瘤之一,全国肿瘤登记中心(NCCR)在《CA: A Cancer Journal for Clinicians》杂志上发表了 2015 年中国癌症统计数据,估计中国 2015 年新增 430 万癌症病例,癌症死亡病例超过 280 万<sup>[3]</sup>。肺癌、胃癌、胰腺癌等十种肿瘤在我国是常见的恶性肿瘤,约占全部新发病例的 75%,是目前国内主要的肿瘤死因,约占全部肿瘤死亡病例的 80%。其中,胰腺癌的发病率 2000 年至 2011 年呈上升趋势,男性胰腺癌死亡率占据第 7 位。

胰腺癌分期不同,治疗方案也各不相同。目前胰腺癌最有效的方法仍是根治性切除,依据影像学评估将胰腺癌分为:(1)可切除胰腺癌,(2)交界可切除胰腺癌,(3)局部进展期胰腺癌,(4)合并远处转移的胰腺癌。中晚期胰腺癌,传统治疗方法主要是静脉化疗和放疗<sup>[4-11]</sup>。近年来,中晚期胰腺癌的介入诊断和治疗日趋广泛。手术切除有困难、或者

作者单位: 200072 上海,同济大学介入血管研究所;同济大学附属第十人民医院介入血管外科;执笔者: 李茂全

伴随病变较多不宜手术的患者、不愿意接受手术、或术后复发的患者;出现梗阻性黄疸、肝转移、剧烈腰背部疼痛、不能耐受全身化疗患者,均可采取敏感药物经导管直接灌注、放射性粒子植入、介入性生物治疗,也可以通过经皮肝穿刺胆

管置管引流、胆管内支架置入等解除梗阻性黄疸等并发症。介入性治疗前,建议明确胰腺癌的细胞学或组织病理学诊断,甚至基因检测,以指导进一步临床治疗。

本指南不包括超声聚焦(HAIFU)刀和纳米刀的相关治疗。

#### 二、晚期胰腺癌介入诊疗的几个基本概念

##### (一)、经皮胰腺穿刺活检术

经皮胰腺穿刺活检术是在影像设备(超声、CT 或 MRI 引导),用细针刺入胰腺病变局部,抽取部分细胞或组织,进行病理学检查来确诊。通过经皮

穿刺手段可获得足量、优质的组织学及细胞学小样本,对胰腺癌患者进行准确的组织学分型及分子学检测,从而指导治疗。

1951 年 Kirtland<sup>[12]</sup>首次利用经皮穿刺活检确诊胰腺癌。超声应用于临床后,1974 年 Smith 等<sup>[13]</sup>采用超声引导胰腺穿刺活检。随着 CT 的临床应用,Lüning 等<sup>[14]</sup>于 1985 年采用 CT 引导下经皮胰腺穿刺活检,由此提高了经皮胰腺穿刺活检准确性,至此为胰腺疾病的诊断提供了一项重要的技术手段。后续的一系列临床相关研究进一步明确了经皮胰腺活检的诊断价值及并发症的发生率。

经皮胰腺穿刺活检选择的影像学引导方法有超声、CT<sup>[15,16]</sup>。穿刺方法主要经皮针吸活检(fine-needle aspiration, FNA)和组织切割活检法(core-needle biopsy, CNB)。两种方法在诊断敏感性和并发症发生率方面均无明显差异。但 CNB 能获取更多的组织学标本,便于进一步的分子病理学检测,帮助明确肿瘤亚型及制定有针对性的治疗方案。在

患者可耐受、病灶穿刺无明显风险的情况下,建议选择 CNB。若病灶较小,邻近大血管等,或病灶内存在明显血管等,可考虑 FNA。有条件的单位可考虑现场快速细胞病理学检测,提高活检取材阳性率。经皮胰腺穿刺活检常见并发症是出血、腹膜炎、胰瘘等。共轴系统穿刺针可有效减少并发症,减少种植性转移。

国外指南大多推荐超声内镜下 FNA 作为胰腺穿刺活检首选方法,CT 引导下胰腺活检次之<sup>[17]</sup>。由于中国细胞病理学诊断水平,超声内镜下 FNA 所需一次性耗材等因素,超声和 CT 引导下胰腺活检更具有临床应用价值。有研究证实胰腺癌高表达 ROBO3、PPM1D 基因,可通过靶向抑制上述靶点,能够显著杀伤肿瘤细胞。

## (二)、动脉内灌注化疗栓塞术

### 1. 定义

动脉内灌注化疗术(transarterial infusion chemotherapy, TAI)是指经动脉内将导管或微导管插入到胰腺癌病灶主要供血动脉(如胃十二指肠动脉等)<sup>[18]</sup>。根据临床资料所确定相应化疗药物及其方案,将药物在一定时间内经导管灌注到肿瘤组织内的治疗方法。

### 2. 原理

TAI 通过导管经动脉进入肿瘤的供血动脉内再进行化疗药物的灌注,药物分布不受全身无关的血流影响,肿瘤区域是全身药物分布量最多且浓度最高的地方,即使以少于静脉给药量的剂量进行灌注,肿瘤区域的药物浓度仍远高于全身的药物浓度,其随血液循环流至全身其他地方的药物同样对靶器官外可能存在的其他转移性病灶起作用,增加了血管通透性和肿瘤对药物的摄取效率,PF0B、MicroRNA-26a 等能显著增加血管通透性,辅助化疗药物快速有效地通过血管渗透到肿瘤部位,加强药物杀伤性。同时 Smurf2、MicroRNA-21 等显著改变细胞渗透压,刺激细胞高效胞吞胞吐,提高化疗药物治疗效能<sup>[16,18,19]</sup>。

### 3. 分类

依据注射方式可分为(1)持续性动脉内灌注化疗(cTAI),一般要求留置动脉导管,灌注时间依据肿瘤生物特性以及所选择药物的时间浓度曲线决定;(2)团注式动脉灌注化疗(bTAI),灌注时间一般在 30~45 min,多在肿瘤血供丰富时进行。肿瘤血供不丰富,此方法的疗效有限,依据患者实际状况,可改为 cTAI 或者其他局部物理治疗。

依据注射部位和药物是否加热,还可分为区域性灌注化疗和加热灌注化疗。

### 4. 栓塞术

指 TAI 灌注结束后,以 75~150 μm 可吸收微球、颗粒栓塞至肿瘤染色消失,保留责任动脉。

## (三)、经皮<sup>125</sup>I 粒子植入术

### 1. 定义

经皮<sup>125</sup>I 粒子植入术是指在局麻下,采用 CT 扫描等影像定位技术<sup>[20]</sup>,依据模拟内放射治疗系统(treatment planning system, TPS)确定靶区和粒子植入的数目,采用直接穿刺的

方法将<sup>125</sup>I 粒子植入到胰腺癌和转移病灶组织中,使肿瘤组织细胞发生坏死的的治疗方法。

### 2. 原理

胰腺癌组织属于乏氧性肿瘤,对常规放疗不敏感。而<sup>125</sup>I 粒子半衰期为 60.14 天,能持续释放 γ 射线。γ 射线是原子核受激辐射的,比 X 射线光子能量高、波长更短,穿透能力更强,可持续破坏肿瘤细胞的 DNA 合成,从而阻止肿瘤细胞增殖;同时<sup>125</sup>I 粒子所释放的 γ 射线为低能量射线,有效照射距离在 5~20 mm,不容易对周围正常组织造成损伤。现有研究已经明确<sup>125</sup>I 粒子通过 γ 射线抑制肿瘤快速增长导致腹腔神经节丛受侵的作用。

## (四)、经皮病灶消融术

### 1. 定义

指在影像学的引导下,通过化学或物理的方法使肿瘤细胞坏死达到原位灭活,其原则是最大程度地灭活肿瘤细胞,最大限度地保护正常组织结构。按照治疗原理消融术,分为化学消融和物理消融两大类:

(1) 化学消融是将高浓度的消融剂(蛋白凝固剂、敏感化疗药物和示踪缓释剂)注入到肿瘤实体内达到消融的目的,优点是方法简单易行,缺点是消融剂分布不易控制,疗效不理想。

(2) 物理消融根据温度分为三类:热消融、冷消融、常温消融(不可逆电穿孔),基于温度的消融方法有热消融(射频、微波、激光、聚焦超声等),冷消融(氩氦刀、液氮刀等)。

### 2. 原理

由于治疗方法不一,其原理相异;以经皮射频/微波消融治疗术进行说明。经皮射频/微波消融治疗术是指在局麻下,采用 CT 扫描或超声等影像定位技术,将不同数量热消融针直接穿刺到胰腺癌和转移病灶组织中,在一定功率和时间内,使肿瘤组织细胞发生凝固坏死的治疗方法。

射频和微波消融都是通过高热使肿瘤组织发生凝固性坏死,以达到治疗肿瘤的目的,其区别主要在于产热的原理不同。射频消融是通过高频交流电振荡产热,而微波消融是通过微波带动身体极性分子运动产热。

人体是由许多有机和无机物质构成的复杂结构,体液中含有大量的电介质,如离子、水、胶体微粒等,人体主要依靠离子移动传导电流,而射频消融治疗是一种频率达到每秒 15 万次的高频振动。在高频交流电的作用下,离子相互摩擦并与其他微粒相碰撞而产生生物热作用,因为肿瘤散热差,使肿瘤组织温度高于其邻近正常组织,且癌细胞对高热敏感,从而有效杀灭肿瘤组织,同时保护正常组织。

在 CT 扫描或超声等影像定位技术引导下,把微波热凝电极置入肿瘤瘤体,组织内的极性分子在微波场的作用下高速运动产生热量,当温度升到 50~90 °C 时,肿瘤细胞的蛋白质变性凝固,导致其不可逆性坏死。灭活的肿瘤组织可生产热休克蛋白,刺激机体的免疫系统,提高机体的免疫功能,达到抑制肿瘤细胞扩散。

### 三、晚期胰腺癌的经皮胰腺穿刺活检术

#### (一)、适应证与禁忌证

##### 1. 适应证

胰腺穿刺活检术适用于胰腺实性肿块、胰腺囊实性肿块、怀疑有弥漫性疾病等,以确定胰腺病变性质,鉴别胰腺原发癌与转移癌等<sup>[20-24]</sup>。

##### 2. 禁忌证

严重出血倾向者,急性胰腺炎、腹膜炎、皮肤感染、心肺功能差、大量腹腔积液等。

#### (二)、准备

##### 1. 患者准备

穿刺前查出凝血时间、血小板计数、凝血酶原时间,其他常规检查。怀疑胰腺炎时测血、尿胰淀粉酶。咳嗽剧烈者,服用可待因片、阿桔片等镇咳剂;精神过于紧张者,服用艾司唑仑等镇静药;术前禁食 6 h,并给予生长抑素等持续静脉滴注或皮下注射抑制胰液分泌。

##### 2. 器械准备

穿刺活检包,包括消毒手术洞巾,可采用穿刺针,也可根据实际情况选用不同长度的 16~18 G 左右切割活检针。注射器,局麻药,止血药等,11 号手术刀片,无菌试管,标本瓶,组织标本固定液。

#### (三)、方法

1. 根据 CT 扫描或超声等影像定位技术显示的病变位置,穿刺路径选择皮肤至胰腺病变中央区最短距离,避开胰腺周围大血管及扩张的胆囊、胆总管。胰头、胰体病变多采用垂直方向进针,胰尾病变多采用水平或斜向进针。条件许可的单位,还可以在 ROBIO 等穿刺机器人协助下选择特殊进针路径,以最大程度减少周边正常脏器损伤,降低并发症发生率。穿刺标本置入甲醛溶液做常规病理检查、免疫组织化学检查;新鲜组织可置入液氮罐或深低温冰箱做基因检测。

2. 细针负压针吸活检时,经 CT 扫描或超声等影像定位技术确认穿刺针尖的准确位置后,进行多点多向负压抽吸活检,并在有经验病理医师协助下,快速将穿刺抽吸物固定在甲醛溶液内,做细胞离心、涂片染色等检查。也可使用同轴套管针反复穿刺抽吸数次。

3. 术后穿刺局部压迫 10 min 后包扎。患者平卧 1~2 h,观察脉搏、血压及有无剧烈腹痛等症状。细针负压吸引活检术后一般观察 2 h,如患者无特殊不适可回家休息。切割针穿刺活检术后,继续禁食,使用生长抑素;患者无明显不适次日复查血尿淀粉酶,正常后方可进食。

#### (四)、注意事项

主要防止术中、术后消化道或腹腔出血、急性胰腺炎、胆汁性腹膜炎、胃肠道穿孔继发腹腔感染、肿瘤针道种植、胰瘘等的发生。

### 四、晚期胰腺癌的超选动脉内化疗栓塞(cTAI+cTAE)治疗

对于不能手术切除的晚期胰腺癌,经动脉灌注化疗的局

部药物浓度显著高于全身静脉化疗,在改善疾病相关症状、延长生存期、减少胰腺癌肝转移及已经出现肝转移的治疗均取得更好的治疗效果<sup>[13,25]</sup>。

#### (一)、适应证和禁忌证

##### 1. 适应证

(1) 不能手术切除的晚期胰腺癌;(2) 已采用其他非手术方法治疗无效的胰腺癌;(3) 胰腺癌伴肝脏转移;(4) 胰腺癌术后复发<sup>[26-33]</sup>。

##### 2. 禁忌证

(1) 对比剂过敏;(2) 大量腹腔积液、全身多处转移;(3) 全身情况衰竭者,明显恶液质,ECOG 评分>2 分,伴多脏器功能衰竭;(4) 有出血或凝血功能障碍性疾病不能纠正,有明显出血倾向者;(5) 肝、肾功能差,超过正常参考值 1.5 倍的患者;(6) 白细胞 $<3.5 \times 10^9/L$ ,血小板 $<50 \times 10^9/L$ ;以上(1)~(3)为绝对禁忌证,(4)~(6)为相对禁忌证。

#### (二)、术前准备

1. 患者准备穿刺部位备皮,术前禁食、禁水 4 h。

2. 实验室检查常规检查肿瘤标志物(CA19-9、CEA、CA724 等)、血常规、肝肾功能、凝血功能、电解质等,以了解患者全身及主要脏器状况,判断有无治疗禁忌证,并用作疗效评价指标。

3. 影像学检查完善心电图、胸部正侧位片检查。初次治疗且无病理诊断者,需胰腺超声和 PET/CT 等两种以上影像学检查,提示具有胰腺癌影像学特点,扫描范围应包括胰腺全部。

4. 术前签署知情同意书,告知风险及可能并发症。

5. 术用药灌注化疗前半小时给予非那根肌注镇静,5-HT<sub>3</sub>受体抑制剂等止吐药,静推止吐。

6. 器械准备包括穿刺针、超滑导丝、导管鞘、导管,化疗药盒(皮下化疗药盒置入术使用)。常用导管包括 4~6 F RH,Cobra 导管等以及微导管。

##### 7. 用药方法

(1) 以肿瘤细胞药物敏感试验结果为指导;(2) 无病理诊断及药物敏感试验结果时,结合 CT、MRI 等影像学表现,参考 UICC 治疗胰腺癌经典方案,如吉西他滨、氟尿嘧啶、白蛋白紫杉醇等。灌注时间浓度依赖性药物 2~4 h,时间依赖性药物 1~2 个细胞周期。吉西他滨、白蛋白紫杉醇等非时间依赖性药物灌注 2 h 左右;如氟尿嘧啶可采用 500~700 mg/m<sup>2</sup> 连续 2 天持续性灌注化疗。

#### (三)、操作方法:

1. 患者体位:患者取仰卧位。

2. 操作步骤:常规腹股沟区消毒铺巾,腹股沟局部麻醉,Seldinger's 法穿刺股动脉,放置动脉鞘,选择性动脉插管。

选择性动脉插管<sup>[34]</sup>:将导管分别选择性置于腹腔动脉、肠系膜上动脉造影(造影持续至静脉期,观察静脉受侵情况),若可见肿瘤供血血管,则超选至供血动脉灌注化疗。改良区域灌注技术:超选至肠系膜上动脉的胰腺供血动脉,用微弹簧圈进行栓塞,使胰腺由腹腔动脉和其分支进行供血,

该方法理论依据为经灌注药物的再分配,可减轻化疗药物对肠道的影响,提高疗效。

若未见肿瘤供血动脉,则根据肿瘤部位、侵犯范围及供血情况确定靶血管,建议胰头、胰颈部肿瘤经胃十二指肠动脉灌注化疗;胰体尾部肿瘤视肿瘤侵犯范围、血管造影情况,经腹腔动脉、肠系膜上动脉或脾动脉灌注化疗;伴肝转移者同时经肝固有动脉灌注化疗。若造影下见肝内转移瘤的血供比较丰富,可给予栓塞治疗,栓塞剂可选用超液化碘油或颗粒栓塞剂。有学者认为动脉供血不丰富,可以栓塞非主要动脉后,再保留主要动脉进行动脉内灌注化疗<sup>[29]</sup>。

3. 药物选择: 可选用吉西他滨、氟尿嘧啶、伊立替康、奥沙利铂、白蛋白紫杉醇等。原则上不超过 3 联用药<sup>[35-37]</sup>。

4. 给药方式: 可以术中一次动脉冲击性灌注化疗,亦可持续性动脉灌注化疗,或采用动脉热灌注化疗<sup>[38]</sup>。(1) 一次冲击性灌注化疗可于术中完成,建议为吉西他滨 800~1000 mg/m<sup>2</sup>, 氟尿嘧啶 500~700 mg/m<sup>2</sup>, 四氢叶酸 200 mg, 单药或联合应用。可 2~3 周重复,或疼痛治疗缓解后再发时重复。(2) 持续性灌注化疗包括留置导管持续性灌注化疗和皮下灌注药盒系统置入术。持续性灌注化疗可选择细胞周期特异性药物和(或)非特异性药物,在用药方法、灌注时间等可计划性和可控性方面均优于单次冲击灌注化疗,灌注时间根据药物的特性决定,如氟尿嘧啶可采用 500~700 mg/m<sup>2</sup> 连续 2 天持续性灌注化疗,重复周期同一次冲击性灌注化疗。(3) 热灌注化疗是指将相应的依据肿瘤生理学特征以及药物敏感性试验所选择的化疗药物,在进行动脉内灌注化疗前将生理盐水加热到一定温度(如 60℃)后,由动脉导管直接灌注,以增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,有选择地杀伤肿瘤细胞而不伤及正常胰腺组织,延长患者生存期。

#### (四)、术后处理

充分补液、保肝、对症治疗(止吐、退热等) 3~5 天。必要时抗生素治疗。术后 1 周内复查肝肾功能、血常规、肿瘤标志物、血清淀粉酶等。

#### (五)、常见并发症

与血管内操作相关的并发症: 血肿、动脉夹层形成、动脉痉挛、闭塞等。与化疗药物相关的并发症: 胰腺炎、恶心、呕吐、疼痛、发热、骨髓抑制、肝功能损害、肾功能损害等。与机体抵抗力下降或/和药物相关并发症: 消化道出血/应激性溃疡等。

#### (六)、疗效评价与随访要求<sup>[39-51]</sup>

建议每月随访 1 次。生活质量评价[QOL 推荐使用 ECOG 评分系统]和血常规、肝肾功能、肿瘤标志物及影像学检查。

#### (七)、护理

##### 1. 术前准备

(1) 患者准备,解释手术目的,以取得合作。(2) 术前 4 h 不进固体或难以消化食物。(3) 术前按医嘱用镇静剂及镇静镇吐药。

##### 2. 术后护理

(1) 动脉留置导管的护理: 插管成功后将导管鞘和导管固定在穿刺部位,只暴露三通接头部分,连接电脑输液泵控制药物剂量持续给药,每日更换输液管道一副,注意严格无菌操作,观察有无出血倾向。为避免导管移位,防弯曲,连接输液管道处要固定妥当,并加强巡视。指导并协助患者家属定时为其按摩该侧下肢,穿刺点敷料隔日更换,严密观察有无渗液、出血及炎症反应,发现异常及时与医师联系。(2) 观察患者给药后的副反应: 患者可有发热,消化道的不适症状,可按医嘱对症处理。(3) 术侧肢体观察: 严密观察术侧足背动脉搏动、肢体温度、色泽,询问患者是否有疼痛、麻木感觉。如果发现足背动脉搏动消失、皮肤苍白、远端肢体发冷等,立即采取相关措施。术侧制动期间指导患者进行踝关节和趾关节的活动。(4) 拔管后的护理: 动脉灌注结束后拔管,术侧下肢应严格制动,重点观察穿刺点周围有无出血、血肿,检查皮肤是否变硬、有无包块、足背动脉搏动及肢体末梢血液循环情况。穿刺处拔管后加压包扎,沙袋加压穿刺部位 6 h,12 h 松绷带,24 h 后可下床活动。

## 五、晚期胰腺癌的经皮<sup>125</sup>I 粒子植入治疗

### (一)、适应证与禁忌证

#### 1. 适应证

- (1) 胰腺癌转移灶及局部转移淋巴结;
- (2) 预计生存期 >3 个月,不能手术切除者;
- (3) 不愿意和(或)因其他伴随疾病不能接受根治性手术者;
- (4) 预计生存期小于 3 个月,为缓解持续性上腹及腰背部疼痛可慎重选择本治疗;
- (5) 胰腺肿瘤切除术中残留病灶和(或)瘤床位置;
- (6) 原发胰腺肿瘤最大直径 >6.0cm 者应慎重选择肿瘤减荷<sup>[52]</sup>。

#### 2. 禁忌证

- (1) 临床有明确证据证明胰腺肿瘤已广泛转移;
- (2) 多器官功能衰竭者;
- (3) 胰腺恶性肿瘤合并急性期胰腺炎者;
- (4) 合并凝血功能障碍,经药物治疗,不能改善者;
- (5) 合并严重糖尿病,经降糖治疗,血糖仍高于 16.7 mmol/L 者;
- (6) 合并菌血症、脓毒血症者,不能接受放射粒子植入治疗。

### (二)、放射治疗处方剂量以及 TPS

#### 1. 放射治疗处方剂量及<sup>125</sup>I 粒子活度、数量

推荐放射治疗处方剂量为 110~160 mGy;<sup>125</sup>I 粒子活度 0.38~0.8 mCi/粒。粒子数量计算: Ceve's 公式: 计算总粒子数=(长+宽+厚)/3×5÷每个粒子活度。建议依据病理恶性程度分型,使用不同活性度的粒子,恶性程度越高,选择粒子活度越高。

#### 2. 治疗计划系统(TPS)

- (1) 设计依据: CT 及超声等影像,了解胰腺病灶大小,形

态与周边组织器官如胰管、十二指肠、胃、门脉等的关系。PET/CT 了解胰腺肿瘤病灶功能范围。

(2) 设计原则: TPS 设计穿刺途径避开重要血管、神经、淋巴引流区。辐射覆盖胰腺肿瘤病灶功能范围。尽量辐射均匀, 粒子分布均匀。

### (三)、围手术期处理

#### 1. 术前准备

(1) 胰腺恶性肿瘤合并梗阻性黄疸者, 建议先行 PTC、ERCP(下行鼻胆引流或胆管支架置入术) 等手术, 解除胆管梗阻。同时予以保肝药物治疗, 短时间内使恢复肝功能至可以承受麻醉、手术水平。术前注意补充维生素 K3。

(2) 术前常规应用生长抑素 2~3 天, 3 mg 肌肉注射, 1 次/天。

(3) 其余术前准备与普通外科手术术前常规准备相同。

(4) <sup>125</sup>I 粒子准备, 术后辐射防护准备。

#### 2. 手术操作

(1) 体表放置标记网格后 CT 平扫, 按照术前 TPS 设计穿刺途径, 体表标记穿刺点。

(2) 常规消毒、铺巾。

(3) 按照治疗计划的角度和深度, 穿刺成功后, CT 复扫明确穿刺针位置, 并适当调整。

(4) 按照治疗计划在各层面和深度, 粒子间距依据肿瘤的恶性程度和基因检测结果进行调整, 植入计划所需 <sup>125</sup>I 粒子, 拔针。

(5) CT 再次复扫, 明确 <sup>125</sup>I 粒子数量及分布。

(6) 行 PET/CT 扫描, 了解 <sup>125</sup>I 粒子辐射分布是否符合 TPS 设计。如仍病灶有辐射冷区, 可两周后, 无并发症情况下行 II 期 <sup>125</sup>I 粒子植入术<sup>[52-54]</sup>。

#### 3. 术后观察及处理

(1) 术后禁食 6 h。

(2) 术后观察患者一般生命体征情况, 有无腹痛、腹胀; 大便颜色。24 h 内复查血尿淀粉酶、血脂肪酶, 便常规及便隐血。如有腹腔引流, 注意观察引流液量是否较术前增多, 可查术后腹腔引流液淀粉酶。

(3) 如穿刺途径经过肝、胃、十二指肠等, 术后预防性用抗生素 1~3 天。用胃肠道黏膜保护剂、抑制胃酸分泌药物一周。

(4) 术后预防性应用生长抑素 3 天, 3 mg 肌肉注射, 1 次/天。

### (四)、常见并发症

1. 胰瘘: 穿刺损伤胰管所致。按照急性胰腺炎 NCCN 治疗原则进行治疗。术中穿刺应避免损伤主胰管。常规处理原则: 禁食、胃肠减压、运用抑制胰酶分泌药物、营养支持等。一般可治愈。

2. 胃肠道症状: 常见症状腹胀、恶心、呕吐、食欲减退等, 持续时间长, 并因为 <sup>125</sup>I 粒子辐射区域距离胃、十二指肠较近从而引起放射性炎症。以预防为主, 在制定 TPS 时应注意控制辐射范围及处方剂量。应用胃肠动力药及胃肠道黏膜保

护剂, 以及胃酸抑制剂治疗, 症状可在短时间内缓解。

3. 术后腹腔积液: 常见病因: 营养状况差, 低蛋白血症; 粒子造成肿瘤及周围组织放射性炎症产生腹腔积液; 肿瘤组织放射性水肿压迫门静脉引起回流不畅, 引起门静脉压力增高产生腹腔积液。处理: 予以充分营养支持及生长抑素治疗, 腹腔积液可缓慢吸收。

4. 粒子移位: 粒子可能迁移至肝、肺等部位, 系在穿刺后释放过程中, 粒子误入门静脉、下腔静脉所致, 大多无需特殊处理。

5. 感染、大出血、乳糜瘘: 临床少见, 对症处理后一般可以治愈。对于大出血, 建议进行出血靶动脉栓塞。

### (五)、护理

#### 1. 术前护理

(1) 协助做好各种术前检查: 血、尿、便常规; 出凝血时间; 血肝、肾功能、血糖等生化指标; 心电图。准备好患者的影像资料、B 超、胸片、CT 等;

(2) 做好患者的心理护理(介绍治疗目的、方法、手术进程、疗效等);

(3) 备好局麻药物;

(4) 术前肌肉注射非那根, 根据医嘱, 术前 30 min 给予非那根 25 mg 肌注, 带好病历。

#### 2. 术后护理

(1) 注意观察穿刺点出血情况, 保持伤口敷料的清洁、干燥, 若被渗血、渗液污染, 敷料要及时更换;

(2) 注意观察穿刺局部有无感染发生;

(3) 注意异位栓塞症状及周围组织有无损害;

(4) 观察生命体征;

(5) 做好放射性防护:

① 环境管理: 术后患者应住单间或用铅衣防护, 缩小其活动范围, 减少与其他患者的接触, 保持室内空气流动, 室温应控制在 22~25 °C, 减少热气与散在射线结合污染环境。

② 人员管理: 对护理人员进行护理操作及放射防护知识培训, 医护人员需近距离治疗护理时, 戴铅制防护围裙、防护颈脖、防护眼镜, 或采用自制铅防护小中单, 遮盖住患者的粒子植入部位, 在保证工作质量的前提下, 固定护理人员, 尽可能集中完成各类护理操作, 以减少与患者的接触时间。限制患者家属的探视时间及人员。

③ 家庭护理: 粒子植入 4 个月内与患者接触采取一定的防护措施, 儿童孕妇不能与患者同住一个房间。

### 六、晚期胰腺癌的经皮射频与微波治疗

#### (一)、适应证与禁忌证

##### 1. 适应证

(1) 晚期胰腺癌介入治疗术后;

(2) 不能手术切除的, 预计生存期大于 3 个月的胰腺癌患者;

(3) 不愿意接受胰腺癌切除手术患者;

(4) 预计生存期小于 3 个月, 为缓解持续性上腹部疼痛

可慎重选择;

(5) 原发胰腺肿瘤最大直径 >7 cm 者应慎重选择减瘤治疗。

2. 禁忌证

- (1) 临床有明确证据证明胰腺肿瘤已广泛转移;
- (2) 恶病质患者;
- (3) 合并急性期胰腺炎患者;
- (4) 合并凝血功能障碍, 药物治疗不能改善者;
- (5) 合并严重糖尿病, 降糖治疗, 血糖不能控制在 15.6 mmol/L 以下者;
- (6) 合并菌血症、脓毒血症者。

(二)、射频与微波的选择

1. 射频与微波的功率确定

根据肿瘤大小、位置和内部结构(病理恶性程度、药物/基因检测报告)以及 CT/MR 病灶强化及坏死程度, 可以选择 T20 ~ T40 的不同电极。有关电极的种类、数量、间距等见表 2。

表 2 射频与微波治疗胰腺癌的参量及相关参数

电极种类	数量	间距 (mm)	目标能量 (kJ)	功率设定 (W)	治疗长度 (mm)	治疗直径 (mm)	治疗体积 (cm <sup>3</sup> )
T20	1		9	20	22	20	5
T20	2	7	14	40	25	27、20	7
T20	3	15	24	60	25	30、30	12
T30	1		15	30	32	22	5.5
T30	2	13	25	60	35	25	8
T30	3	15	15 ~ 35	90	35	20 ~ 30	14
T40	1		29	40	44	25	14
T40	2	13、3	39	80	45	33、25	19
T40	3	20	35 ~ 70	120	50	30 ~ 40	22
T40	3	25	70 ~ 130	120	55	40 ~ 50	47
T40	3	30	130 ~ 225	120	60	50 ~ 60	87

2. 针数及手术途径的选择

(1) 胰腺癌的射频消融术: 推荐 CT 定位下治疗(穿刺前可服用 2% 碘水 100 ml, 以显示胃肠道情况与肿瘤关系)或开腹直视手术。由于胰腺嵌于十二指肠及胃组织形成的“C”形凹陷内, 周围较多空腔脏器, 故 B 超定位欠佳, CT 由于其较好的分辨率在经皮穿刺路径中成为首选。开腹手术对患者创伤较大, 并存在麻醉风险, 但其优点在于术中可同时活检明确病理, 对易出现转移的腹腔脏器如肝脏等行探查术, 对合并有胆管及十二指肠梗阻的患者可行旁路手术, 改善梗阻症状, 并可及时处理术中血管损伤、胆道损伤等并发症。

(2) 穿刺方案: 应尽可能避开重要脏器、血管, 如胰管、胆管。

(3) 根据肿瘤大小确定消融电极数量, 一般选择 1 ~ 3 针、间隔 2.0 cm 成等边三角形排列。

(4) 微波消融因其消融形态可控性差, 须慎重选择。原发灶及转移灶直径大于 5.0 cm 以上, 可优先选用肿瘤减瘤

治疗, 推荐参考微波功率剂量范围为 50 ~ 70 W, 消融时间为 5 ~ 10 min, 建议每消融 5 min 左右进行病灶的定位扫描, 以观察被消融病灶的改变, 确定再次消融的时间长短。

(三)、围手术期处理

1. 术前准备

(1) 胰腺恶性肿瘤合并梗阻性黄疸者, 建议先行 PTCD、ERCP 等手术, 解除胆管梗阻。同时予以保肝药物治疗, 短时间内恢复肝功能至可以承受麻醉、手术水平。术前注意补充维生素 K1;

(2) 术前常规应用生长抑素 2 ~ 3 天, 3 mg 肌肉注射, 1 次/天;

(3) 其余术前准备与普通外科手术术前常规准备相同。

2. 手术操作

(1) 体表放置标记网格后 CT 平扫, 按照术前设计穿刺途径, 体表标记穿刺点, 有条件的单位可使用穿刺机器人配合;

(2) 消毒、铺巾;

(3) 按照计划穿刺后, CT 复扫以确定穿刺针位置, 并适当调整;

(4) 按照设定功率及时间进行消融;

(5) CT 再次复扫, 明确活性病灶及有无出血等并发症;

(6) 有条件科室可行 PET/CT 扫描, 了解消融病灶是否达到完全消融。由于胰腺癌在射频消融过程中, 消融部位疼痛较明显, 如患者条件允许的情况下术中给予全身及静脉麻醉。如是经皮穿刺消融, 需要患者呼吸配合, 可于射频针穿刺到位后, 消融病灶前给予麻醉。

3. 术后观察及处理

(1) 术后禁食 6 h;

(2) 术后观察患者一般生命体征情况, 有无腹痛、腹胀; 大便颜色。24 h 内复查血尿淀粉酶、血脂脂肪酶, 便常规及便隐血。如有腹腔引流, 注意观察引流液量是否较术前增多, 可查术后腹腔引流液淀粉酶;

(3) 如穿刺途径经过肝、胃、十二指肠等, 术后预防性用抗生素 1 ~ 3 天。用胃肠动力药及胃肠道黏膜保护剂、抑制胃酸分泌药物一周;

(4) 术后预防性应用生长抑素 3 天, 3 mg 肌肉注射, 1 次/天。

(四)、常见并发症

1. 胰瘘: 穿刺损伤胰管所致。按照急性胰腺炎 NCCN 治疗原则进行治疗。术中穿刺应避免损伤主胰管。常规处理原则: 禁食, 胃肠减压, 抑制胰酶分泌药物, 营养支持等。一般可治愈。

2. 胃肠道症状: 常见症状腹胀、恶心、呕吐、食欲减退等, 持续时间长, 应用胃肠动力药、黏膜保护剂及胃酸抑制剂治疗, 症状可在短时间内缓解。

3. 术后腹腔积液: 予以充分营养支持及生长抑素治疗, 腹腔积液可缓慢吸收。

4. 感染、大出血、乳糜漏: 临床少见, 对症处理后一般可治愈。对于大出血, 建议进行出血靶动脉栓塞。

(五)、护理

1. 术前护理

(1) 协助做好各种术前检查: 血、尿、便常规; 出凝血时间; 血肝、肾功能、血糖等生化指标; 心电图。准备好患者的影像资料、B 超、胸片、CT 等;

(2) 按肿瘤不同部位做好相应术中准备;

(3) 做好患者的心理护理( 介绍治疗目的、方法、手术进程、疗效等);

(4) 经腹全麻的患者术前禁食 12 h;

(5) 根据医嘱打术前针, 带好病历, 护送患者进手术室。

2. 术后护理

(1) 根据病情监测生命体征及伤口出血情况: 根据医嘱给予吸氧、止血剂、抗生素等。穿刺处伤口敷料要保持清洁、干燥, 如被渗血、渗液污染要及时更换, 防止伤口感染的发生;

(2) 根据术中麻醉方式选择卧位及饮食, 全麻患者按全麻术后护理常规。经腹穿刺时因穿刺针经过胃肠道, 故术后需禁食 24 h;

(3) 测体温连续 8 次, 注意有无感染的发生;

(4) 观察局部有无疼痛, 经腹穿刺者观察其腹部体征, 如有异常及时向医师汇报处理;

(5) 注意患者皮肤有无烫伤表现。

七、晚期胰腺癌常见并发症的临床处置

(一)、梗阻性黄疸

1. 原因: 胰头部肿瘤, 肝门部淋巴结转移。

2. 处置策略

(1) PTCD, 一般情况下可行内外引流, 若肝门部梗阻严重者, 可先行外引流 3~7 天, 等梗阻部位炎症水肿消失后, 再行内外引流。其优点是技术要求较简单, 路径短, 操作简便, 容易推广。缺点是有创伤。

(2) ERCP, 一般情况下可行内外引流, 若肝门部梗阻严重者, 可先行外引流 3~7 天, 等梗阻部位炎症水肿消失后, 再行内外引流。其优点是微创。其缺点是技术要求高, 路径长, 操作相对困难。

(3) 胆管支架置入, 根据梗阻的原因不同, 选择不同规格的支架, 在肝功能基本恢复正常后置入支架。

(4) 有关 PTCD、ERCP 及胆管支架, 具体要求和技术标准, 参见其他专业委员会相关指南<sup>[55, 56]</sup>。

(二)、淋巴结转移

1. 定义: 腹腔内淋巴结转移, 单个或融合淋巴结累计直径 >1.0 cm 以上。

2. 处置策略: 同本指南中胰腺癌及肝内转移病灶处理方法。

(三)、胃肠道梗阻

1. 原因

(1) 腹腔内淋巴结转移压迫胃肠道; (2) 胰腺癌病灶压迫; (3) 胰腺癌术后吻合口狭窄; (4) 肿瘤播散致肠管和系膜纠结皱缩肠管狭窄。

2. 处置策略

(1) 胃肠减压, 置入胃肠营养管至胃肠道梗阻段远端 3~7 天, 等梗阻部位炎症水肿消失后, 再行支架置入; (2) 胃肠道支架置入, 根据梗阻的原因、部位不同, 选择不同规格的支架; (3) 有关胃肠道支架, 具体要求和技术标准, 参见其他专业委员会相关指南。

(四)、顽固性疼痛

1. 原因

(1) 腹腔内淋巴结转移压迫; (2) 胰腺癌病灶压迫; (3) 腹腔神经节受侵犯。

2. 处置策略

(1) 射频消融; (2) 腹腔神经节阻滞术; (3) 疼痛三阶梯治疗原则; (4) 有关射频消融, 具体要求和技术标准, 参见其他专业委员会相关指南。

八、晚期胰腺癌经皮穿刺肿瘤内化学诱导免疫疗法治疗<sup>[51-57]</sup>

(一)、适应证

1. 晚期胰腺癌介入治疗术后;

2. 不能手术切除的, 预计生存期 > 3 个月的胰腺癌患者;

3. 不愿意接受胰腺癌切除手术患者。

(二)、禁忌证

1. 临床有明确证据证明胰腺肿瘤已广泛转移;

2. 恶病质患者;

3. 合并急性期胰腺炎患者;

4. 合并凝血功能障碍, 药物治疗不能改善者;

5. 合并严重糖尿病, 降糖治疗血糖不能控制在 15.6 mmol/L 以下者;

6. 合并菌血症、脓毒血症者, 不能接受射频与微波治疗。

(三)、器材和药物

23 G × 150 mm 和 25 G × 90 mm 穿刺针; 高压注射器; 超声/CT 药物组合为化疗药物阿糖胞苷 (Ara - C)、阿霉素 (ADM) + 水溶性缓释剂 + 免疫佐剂 (DNP)。

(四) 治疗方法

1. 治疗前应做相关的检查。治疗前 15 min 患者肌内注射布桂嗪 0.1 g、立止血 1 KU 或酚磺乙胺 1.0 g, 昂丹司琼 4~8 mg 以预防治疗后疼痛、出血和呕吐。如在 CT 引导下治疗, 治疗前口服 1%~2% 泛影葡胺溶液 500 ml。

2. 治疗时首先超声和(或) CT 引导定位穿刺点, 测定皮肤穿刺点至肿瘤中心的距离, 2% 利多卡因溶液局麻, 持穿刺针沿超声和(或) CT 定位方向刺入肿瘤中心, 并经 B 超和(或) CT 证实肿瘤中心部位后, 抽出针芯, 接高压注射器, 注射

缓释液,使药物在肿瘤内呈饱和状态。注射药物剂量(ml) = 肿瘤直径(<5 cm) × 2.0 或肿瘤直径(>5 cm) × 1.5。

3. 注射完毕后稍停片刻,拔出穿刺针,无菌纱布覆盖穿刺部位,胶布固定。治疗后 1~3 天内进食流质或半流质食物,以免发生十二指肠梗阻,有伴随症状者给予对症处理。

(五)、治疗中注意事项

穿刺必须要精确定位,争取一次穿刺成功,减少对胃肠的损伤。注射过程中,如患者出现疼痛,可注射利多卡因后再注射药物。治疗后如产生胰腺肿瘤的急性炎症反应,应按急性胰腺炎进行常规处理。

九、晚期胰腺癌的介入治疗方法的优化选择

晚期胰腺癌患者应尽早对原发灶及转移灶,同时进行 cTAI 联合物理治疗的综合治疗方法。cTAI 能有效地控制胰腺癌的原发灶及转移灶,化疗方案应依据肿瘤细胞对化疗药物的敏感性确定,物理治疗包括原发及转移病灶的粒子、射频和微波治疗,具体方法选择应依据肿瘤的部位、血供及内部结构确定(表 3) [54-57]。

表 3 晚期胰腺癌介入方法选择方案

cTAI 治疗	低/未分化腺癌、血供丰富、基因敏感 ROBO3 ↑ / miR-250b ↓ 等 胰头部: 胃十二指肠动脉、肠系膜上动脉 胰体尾部: 脾短动脉、胃网膜右动脉 优势动脉: 化疗栓塞; 非优势动脉: 栓塞
物理治疗	中/高分化腺癌、血供不丰富、基因不敏感 ROBO3 ↓ / miR-250b ↑ 等 胰头部: <sup>125</sup> I 粒子植入 胰尾部: 射频/微波消融

胰头部肿瘤应在影像学引导下,经皮<sup>125</sup>I 粒子植入治疗为主,胰尾部肿瘤以经皮射频、微波为主;肿瘤血供不丰富者,以物理治疗为主(图 1)。

在提高患者临床免疫力的前提下,cTAI 应作为首选方法,物理治疗是其有效补充,二者可以交互、重复应用 [49-58]。

(一)、持续性动脉内灌注化疗 [59-61]

cTAI 导管留置位置,依据肿瘤的发病部位不同而异,胰头肿瘤,留置于十二指肠上、下动脉;胰体部肿瘤,留置于胰背动脉、胰横动脉;胰尾部肿瘤,留置于胰大动脉、交界动脉。

化疗方案遵照以下原则:以肿瘤药敏实验报告为依据;其次,缺乏或无病理学诊断时,结合 CT、MRI 等影像学表现,参考 UICC 治疗经典方案进行。药物持续灌注时间:非时间依赖性药物(如吉西他滨等) 2 h 左右;时间依赖性药物(如 5-FU 等) 20 h 左右。

(二)、<sup>125</sup>I 粒子植入

明确肿瘤大小、形态、部位、邻近脏器解剖关系,确定穿刺路径;其次,TPS 确定具体粒子数目及<sup>125</sup>I 植入部位。治疗遵循以下原则:距病灶中心最近、邻近器官损伤最小、操作简便。粒子的层距和间距依据肿瘤的活性程度及基因检测结果可以在 5~10 mm 调整,详见图 1。

除常规介入术前准备外,术前 1 天禁食,生长抑素 24 h 持续静滴抑制和降低术后继发胰腺炎的发生率。CT 引导下,完成活检和植入<sup>125</sup>I 粒子,术后 CT 确认粒子分布是否符合设计方案,有无缺失或移位,同时明确有无局部血肿及其他器官损害。术后继续禁食、生长抑素 24 h 持续静滴,予以静脉营养支持及止血治疗 1~3 天;观察血压、腹痛、淀粉酶等变化。

(三)、射频/微波治疗

明确肿瘤大小、形态、部位、邻近脏器解剖关系;其次,确定用针数量、穿刺路径;依据影像学肿瘤大小和内部结构,确定射频/微波治疗的功率和时间。治疗遵循以下原则:距病灶中心最近、邻近器官损伤最小、操作简便。退针的过程中,要适当灼烧封闭针道,以减少针道出血、防止肿瘤种植转移。其他围手术期处理同粒子植入。

(四)、介入治疗策略

APC 患者,cTAI 是首选治疗手段;其次,cTAI 治疗后存在以下表现:肿瘤病灶继续增大,瘤体不能持续缩小,患者体质不能耐受,应考虑运用<sup>125</sup>I 粒子植入、射频或微波消融治疗。

(五)、粒子、射频和微波的选择原则

为了避免损伤胰管、胆管及邻近十二指肠降段,胰头部肿瘤多选用<sup>125</sup>I 粒子植入;提出病灶数目同一部位不超过 3 个、直径小于 5.0 cm 或者 3 个部位、病灶小于 3.0 cm,基因 ROBO3 ↑ / miR-250b ↓ 等以经皮物理治疗为主,消融功率增加 5%~10% 与时间延长 10%~15%,粒子植入间距缩小为 5~8 mm;

胰尾部肿瘤,可选用 cTAI-<sup>125</sup>I 粒子植入-cTAI 模式,或 cTAI-射频/微波消融-cTAI 模式;也可选用 cTAI-射频/微波消融后,部分残余病灶再加用<sup>125</sup>I 粒子植入模式。

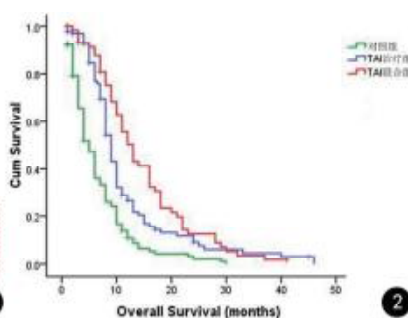
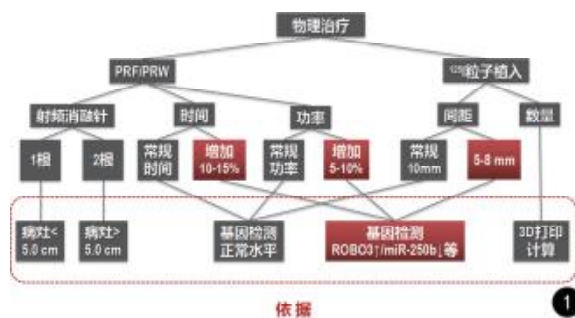


图 1 物理治疗个体化选择方案 图 2 OS 曲线 log-rank 检验 P=0.000

十、晚期胰腺癌的介入治疗的随访与疗效监测方法 (一)、临床疗效



1. 一般资料比较: 本资料总结 6 家三级甲等医院(包括哈尔滨医科大学附属肿瘤医院、山东大学第二医院、兰州大学第一附属医院、贵州医科大学附属医院、丽水市中心医院和同济大学附属第十人民医院)在 2009 年 1 月至 2014 年 12 月的相关资料,符合入组标准 610 例患者,其中失访 19 例,失访率为 3.11%。在入组的患者中男 370 例,女 240 例,年龄 28~90 岁,平均(67.24±12.46)岁,随机分为对照组:常规静脉化疗;cTAI 组:动脉内持续性灌注化疗;cTAI 联合组:动脉内持续性灌注化疗联合物理治疗(包括原发灶及转移病灶的粒子、射频、微波治疗)三组。患者治疗前一般资料见表 4。治疗前组间在肿瘤体积、肾功能状态等方面均衡性良好,其中梗阻性黄疸和腹腔积液存在差异,原因是常规静脉化疗组与动脉内持续性灌注化疗治疗必须要求肝功能恢复正常或基本正常。

表 4 三组患者治疗前一般资料比较

参数	对照组 (n=215)	cTAI 组 (n=210)	cTAI 联合组 (n=185)	合计 (n=610)	P 值
年龄(岁)	66.31±11.76	68.11±13.08	66.84±13.17	67.24±12.46	0.167
性别(%)					
男	115(53.5)	150(71.4)	105(56.8)	370(60.7)	0.068
女	100(46.5)	60(28.6)	80(43.2)	240(39.3)	
TNM 分期(%)					
T3N1M0	28(13.0)	21(10.0)	17(9.1)	66(10.8)	0.651
T3N1M1	187(87.0)	189(90.0)	168(90.9)	544(89.2)	
肿瘤大小(%)					
<3.0 cm	3(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.5)	0.252
3.0~5.0 cm	2(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)	
>5.0 cm	210(98.8)	210(100.0)	185(100.0)	605(99.2)	
有无转移(%)					
有	190(88.4)	182(86.7)	148(80.0)	520(86.2)	0.651
无	25(11.6)	28(13.3)	37(20.0)	90(13.8)	
腹腔积液(%)					
有	17(7.9)	5(2.4)	7(3.8)	29(4.8)	0.014
无	198(92.1)	205(97.6)	178(96.2)	581(95.2)	
黄疸(%)					
有	45(20.9)	110(52.4)	20(10.8)	175(28.7)	0.000
无	170(79.1)	100(47.6)	165(89.2)	435(71.3)	
Child-Pugh 分级(%)					
A	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0.003
B	48(22.3)	62(29.5)	94(50.8)	204(33.4)	
C	121(77.7)	148(70.5)	91(49.2)	406(66.6)	
CA19-9(%)					
正常	43(20.0)	51(24.3)	40(21.6)	134(22.0)	0.774
异常	172(80.0)	159(75.7)	145(78.4)	476(78.0)	

表 5 三组间临床缓解率比较

mRECIST	对照组 (n=215)	cTAI (n=210)	cTAI 联合组 (n=185)	总计 (n=610)	P 值
CR + PR(%)	38(17.7)	88(41.9)	88(47.5)	214(35.1)	0.000
SD(%)	103(47.9)	70(33.3)	51(27.6)	224(36.7)	
PD(%)	74(34.4)	52(24.8)	46(24.9)	172(28.2)	

2. 三组患者总体生存期分析: 统计结果显示三组患者治疗后的总体生存时间(OS)分别为(6.13±5.40)个月、(10.52±8.17)个月和(13.80±8.86)个月,三组间存在明显的统计学差异( $P=0.000$ ,统计学方法  $log-rank$  检验)(图 2)。

3. mRECIST 分析: 三组间临床缓解率比较分析,对照组临床缓解率为 17.7%,cTAI 组为 41.9%,cTAI 联合组为 47.5%。进一步组间两两对照的分析显示,三组间的总体临床缓解率差异显著( $\chi^2$  检验  $P=0.000$ )。进一步组间两两对照分析显示,cTAI 组及 cTAI 联合组缓解率明显高于对照组(表 5)。

4. 三组间生存率比较: 三组间 6、12、18 个月的生存率比较,cTAI 组、cTAI 联合组比对照组表现出显著优势( $\chi^2$  检验  $P=0.000,0.000,0.001$ )(表 6~8)。

(二)、与国内外同类研究的比较<sup>[62-68]</sup>

1. 动脉化疗与常规化疗比较: 本研究对照组的 OS 时间为(6.13±5.40)个月,其临床疗效与文献报导基本一致,无统计学差异( $\chi^2$  检验  $P>0.05$ )。本研究中的动脉化疗组(cTAI 组)的 OS 时间为(10.52±8.17)个月,其临床疗效优于常规化疗组,且具有统计学差异( $\chi^2$  检验  $P<0.05$ )。

2. 动脉化疗联合物理治疗与单纯物理治疗的比较: 美国东部合作肿瘤小组近期的一项回顾性临床试验研究提示<sup>[37]</sup>晚期胰腺癌单纯物理治疗的 OS 时间为 7.1 个月,本研究 cTAI 联合组的 OS 时间为 13.80 个月,其临床疗效明显优于文献报导的单纯物理治疗的临床疗效( $\chi^2$  检验  $P<0.05$ )。

3. 动脉化疗联合物理治疗与常规化疗联合物理治疗的比较: 本研究动脉化疗联合物理治疗组 OS 时间为 13.80 个月,美国东部合作肿瘤小组

得出的 OS 时间为 9.2 个月<sup>[37]</sup>,动脉化疗联合物理治疗组的临床疗效明显优于文献报导的常规化疗联合物理治疗的临床疗效( $\chi^2$  检验  $P<0.05$ )。

十一、总结

综上所述,对于不能手术切除的晚期胰

腺癌患者来说,  $^{125}\text{I}$  粒子植入、射频和微波消融等介入治疗是很好的选择<sup>[69-70]</sup>。根据肿瘤大小、形态、部位、邻近脏器解剖关系等, 选择一种或多种介入治疗方法, 可有效地提高晚期胰腺癌患者的总体生存期和生存质量。随着纳米技术、基因技术、分子影像学技术及分子介入治疗学技术的不断发展, 晚期胰腺癌的疗效将进一步提高。

## 十二、致谢

首先感谢国家放射与治疗临床医学研究中心、中国癌症研究基金会介入医学委员会和中国介入医学与生物技术工程委员会对本次制定指南的大力支持与关怀; 其次感谢中国医学科学院肿瘤医院等 35 家国内三级甲等医院单位大力协助; 最后感谢 61 位国内从事胰腺癌介入治疗相关方向著名专家的共同撰写与反复修改, 使本指南得到日臻完善; 以期规范晚期胰腺癌介入治疗的临床操作与标准, 从整体上提高治疗水平, 改善患者的生活质量、延长生存时间。

## 十三、编写委员会单位及专家:

珠海市人民医院(陆骊工、李勇); 合肥市第二人民医院(殷世武、龙海灯); 中国科技大学附属第一医院(吕维富、鲁东); 中国医学科学院肿瘤医院(李肖、李槐); 中国人民解放军总医院(魏颖怡、肖越勇); 北京市肿瘤医院(朱旭); 天津市肿瘤医院(郭志、于海鹏); 武汉协和医院(郑传胜); 浙江省肿瘤医院(邵国良); 江苏省肿瘤医院(陈世晞); 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院(刘瑞宝); 中山大学附属肿瘤医院(张福君); 四川省肿瘤医院(许国辉); 云南省肿瘤医院(黄明); 昆明医科大学第一附属医院(赵卫、胡继红); 昆明医科大学第二附属医院(王家平); 贵州医科大学附属医院(周石); 湖南省人民医院(向华); 兰州大学第一医院(王文辉); 甘肃省人民医院(车明); 东南大学附属中大医院(滕皋军、郭金和); 中国医科大学附属第一医院(徐克、钟红珊、苏洪英); 山东大学第二医院(李玉亮); 济宁医学院附属医院(乔元岗); 浙江省丽水市中心医院(纪建松); 苏州大学附属第一医院(倪才方、朱晓黎); 新疆医科大学第一附属医院(任伟新); 中国人民解放军 960 医院(孙钢); 第二军医大学附属长征医院(董伟华、肖湘生); 复旦大学附属中山医院(王建华、颜志平); 复旦大学公共卫生中心(袁敏); 上海交通大学附属第六人民医院(程英升); 上海交通大学医学院附属瑞金医院(王忠敏); 上海交通大学附属同仁医院(茅爱武); 第二军医大学附属长海医院(杨继金); 同济大学附属第十人民医院(李茂全、曹传武、吕中伟、徐辉雄、韩世龙、潘龙、刘占举、宋振顺、王实、陈骏、倪叶斌、康黎); 学术秘书: 曹传武、李雪。

## 参考文献

1 Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC

表 6 6 个月三组间生存率比较

结局	对照组 (n = 215)	cTAI 组 (n = 210)	cTAI 联合组 (n = 185)	合计 (n = 610)	P 值
存活(%)	76(35.3)	160(76.2)	162(87.6)	398(65.2)	0.000
死亡(%)	139(64.5)	50(23.8)	23(12.4)	212(34.8)	

表 7 12 个月三组间生存率比较

结局	对照组 (n = 215)	cTAI 组 (n = 210)	cTAI 联合组 (n = 185)	合计 (n = 610)	P 值
存活(%)	21(9.7)	51(24.3)	92(49.7)	164(26.9)	0.000
死亡(%)	194(90.3)	159(75.7)	93(50.3)	446(73.1)	

表 8 18 个月三组间生存率比较

结局	对照组 (n = 215)	cTAI 组 (n = 210)	cTAI 联合组 (n = 185)	合计 (n = 610)	P 值
存活(%)	8(3.7)	23(11.0)	43(23.2)	74(12.1)	0.001
死亡(%)	207(96.3)	187(89.0)	142(76.8)	536(87.9)	

Cancer Staging Manual: Continuing to build a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging[J]. CA Cancer J Clin 2017 67: 93-99.

2 Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, et al. TNM classification of malignant tumours [M]. 7th ed. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell 2010.

3 Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer Statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin 2016 66: 115-132.

4 Kruger S, Schirle K, Haas M, et al. Prolonged time to treatment initiation in advanced pancreatic cancer patients has no major effect on treatment outcome: a retrospective cohort study controlled for lead time bias and waiting time paradox [J]. J cancer research and clinical oncology 2020 146: 391-399.

5 Hidagom M. Pancreatic cancer [J]. N Engl J Med 2010 362: 1605-1617.

6 Heinrich S, Kraft D, Vogl T, et al. Phase II study on combined intravenous and intra-arterial chemotherapy with gemcitabine and mitomycin C in patients with advanced pancreatic cancer [J]. Hepatogastroenterology 2013 60: 1492-1496.

7 中国抗癌协会胰腺癌专业委员会. 胰腺癌综合诊治指南(2018 版) [J]. 临床肝胆病杂志 2018 34: 2109-2120

8 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 胰腺术后外科常见并发症预防及治疗的专家共识(2010) [J]. 中华外科杂志 2010 48: 1365-1368.

9 倪泉兴, 虞先濬, 刘亮. 中国胰腺癌临床诊断标准的探讨 [J]. 中国癌症杂志 2012 22: 81-87.

10 Arcelli A, Guido A, Buwenge M, et al. Higher Biologically Effective Dose Predicts Survival in SBRT of Pancreatic Cancer: A Multicentric Analysis (PAULA-I) [J]. Anticancer Res 2020 40: 465-472.

11 Suker M, Nuytens JJ, Eskens F, et al. Efficacy and feasibility of stereotactic radiotherapy after folfoxirinox in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC-I trial) [J]. E Clinical Medicine 2019, 17: 100200

- 12 Kirtland HB. A safe method of pancreatic biopsy; a preliminary report [J]. *Am J Surg* ,1951 ,82: 451-457
- 13 Smith EH ,Bartrum RJ ,Chang YC. Ultrasonically guided percutaneous aspiration biopsy of the pancreas [J]. *Radiology* ,1974 ,112: 737-738.
- 14 Lüning M ,Kursawe R ,Schöpke W ,et al. CT guided percutaneous fine-needle biopsy of the pancreas [J]. *Eur J Radiol* ,1985 ,5: 104-108.
- 15 D'Onofrio M1 ,Malagò R ,Zamboni G ,et al. Ultrasonography of the pancreas Interventional procedures [J]. *Abdom Imaging* ,2007 ,32: 182-190.
- 16 Raymond SLT ,Yugawa D ,Chang KHF ,et al. Metastatic neoplasms to the pancreas diagnosed by fine-needle aspiration/biopsy cytology: A 15-year retrospective analysis [J]. *Diagn Cytopathol* ,2017 ,45: 771-783.
- 17 NCCN Guidelines for Pancreatic Adenocarcinoma [EB/OL].
- 18 施惠斌 杨敏捷 王小林 等. 晚期胰腺癌患者的肿瘤血供来源: 218 例患者的 DSA 评价 [J]. *中国临床医学* 2014 ,21: 61-62.
- 19 Daoud AZ ,Mulholland EJ ,Cole G ,et al. MicroRNAs in Pancreatic Cancer: biomarkers ,prognostic ,and therapeutic modulators [J]. *BMC cancer* 2019 ,19: 1130
- 20 Ruarus A ,Vroomen L ,Puijk R ,et al. Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Review of Local Ablative Therapies [J]. *Cancers* ,2018 ,10: 1-18.
- 21 Hess V ,Glimeus B ,Grawe P ,et al. CA 19-9 tumourmarker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol* ,2008 ,9: 132-138.
- 22 Maithels K ,Maloney S ,Winston C ,et al. Preoperative CA 19-9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol* ,2008 ,15: 3512-3520.
- 23 Takahashi H ,Ohiashi H ,Ishikawa O ,et al. Serum CA19-9 alterations during preoperative gemcitabinebased chemoradiation therapy for resectable invasive ductal carcinoma of the pancreas as an indicator for therapeutic selection and survival [J]. *Ann Surg* ,2010 ,251: 461-469.
- 24 Goonnetilleke KS ,Sirwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen ( CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer [J]. *Eur J Surg Oncol* 2007 ,33: 266-270.
- 25 Tempero MA ,Malafa MP ,Al-Hawary M ,et al. NCCN Guidelines Version 2. 2016 Pancreatic Adenocarcinoma Version 2. 2016 [EB/OL].
- 26 Nimura Y ,Nagino M ,Takao S ,et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. Long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic* [J]. *Sciences* 2012 ,19: 230-241.
- 27 Jang JY ,Kang MJ ,Heo JS ,et al. A prospective randomized controlled study comparing outcomes of standard resection and extended resection ,including dissection of the nerve plexus and various lymph nodes ,in patients with pancreatic head cancer [J]. *Ann Surg* 2014 ,259: 656-664.
- 28 Siegel R ,Ma J ,Zou Z ,et al. Cancer statistics 2014 [J]. *CA Cancer J Clin* 2014 ,64: 9-29.
- 29 National Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 2. 2014 [EB/OL].
- 30 Tol JAM ,Gouma DJ ,Bassi C ,et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery ( ISGPS) [J]. *Surgery* 2014 ,156: 591-600.
- 31 Bockhorn M ,Uzunoglu FG ,Adham M ,et al. Borderline resectable pancreatic cancer: A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery ( ISGPS) [J]. *Surgery* 2014 ,155: 977-988.
- 32 Hartwig W ,Vollmer CM ,Fingerhut A ,et al. Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: Definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery ( ISGPS) [J]. *Surgery* 2014 ,156: 1-14.
- 33 Asbun HJ ,Conlon K ,Fernandez-Cruz L ,et al. When to performance pancreatoduodenectomy in the absence of positive histology? A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery [J]. *Surgery* 2014 ,155: 887-892.
- 34 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.
- 35 Japan Pancreas Society. Classification of Pancreatic Carcinoma [M]. Second English ed. Tokyo: Kanehara & Co. ,Ltd. 2003.
- 36 Philip PA ,Benedetti J ,Corless CL ,et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group directed intergroup trial S0205 [J]. *J Clin Oncol* ,2010 ,28: 3605-3610.
- 37 Kindler HL ,Niedzwiecki D ,Hollis D ,et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B ( CALGB 80303) [J]. *J Clin Oncol* 2010 ,28: 3617-3622.
- 38 Moore MJ ,Goldstein D ,Hamm J ,et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [J]. *J Clin Oncol* 2007 ,25: 1960-1966.
- 39 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.
- 40 Conroy T ,Desseigne F ,Ychou M ,et al. Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer [J]. *N Engl J Med* ,2011 ,364: 1817-1825.
- 41 Kulke MH ,Tempero MA ,Niedzwiecki D ,et al. Randomized phase II study of gemcitabine administered at a fixed dose rate or in combination with cisplatin ,docetaxel ,or irinotecan in patients with metastatic pancreatic cancer: CALGB 89904 [J]. *J Clin Oncol* 2009 ,27: 5506-5512.
- 42 Cunningham D ,Chau I ,Stocken DD ,et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in

- patients with advanced pancreatic cancer [J]. *J Clin Oncol* 2009 , 27: 5513-5518.
- 43 Louvet C ,Labianca R ,Hammel P ,et al. GERCOR; GISCAD. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial [J]. *J Clin Oncol* 2005 , 23: 3509-3516.
- 44 Oettle H ,Richards D ,Ramanathan RK ,et al. A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer [J]. *Ann Oncol* 2005 , 16: 1639-1645.
- 45 Abou-Alfa GK ,Letourneau R ,Harker G ,et al. Randomized phase III study of exatecan and gemcitabine compared with gemcitabine alone in untreated advanced pancreatic cancer [J]. *J Clin Oncol* 2006 , 24: 4441-4447.
- 46 Tempero M ,Plunkett W ,Ruiz Van Haperen V ,et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma [J]. *J Clin Oncol* 2003 , 21: 3402-3408.
- 47 Menon KV ,Gomez D ,Smith AM ,et al. Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol ( LEEP) [J]. *HPB ( Oxford)* 2009 , 11: 18-24.
- 48 徐元昌 ,赵铁军 ,乔占峰 ,等. CT 引导经皮穿刺<sup>125</sup>I 粒子植入治疗胰头癌 [J]. *中国微创外科杂志* 2013; 13: 865-868.
- 49 Fujii T ,Satoi S ,Yamada S ,et al. Clinical benefits of neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreatic head: an observational study using inverse probability of treatment weighting [J]. *J Gastroenterol* 2017 , 52: 81-93.
- 50 Lundin J ,Roberts PJ ,Kusela P ,et al. Prognostic significance of serum CA242 in pancreatic cancer. A comparison with CA19-9 [J]. *Anticancer Res* 1995 , 15: 2181-2186.
- 51 于保法. 抗癌药物酒精饱和液肿瘤内注射疗法及其药物动力学研究 [J]. *当代肿瘤学杂志* ,1994 , 1: 97-100.
- 52 中国医师协会放射性粒子植入技术专家委员会 ,中国抗癌协会肿瘤微创治疗专业委员会粒子治疗分会. 放射性粒子植入治疗胰腺癌中国专家共识( 2017 年版) [J]. *中华内分泌外科杂志* , 2017 , 11: 444-450.
- 53 卜洁琼 ,于保法. 瘤内缓释治疗对 B16 黑色素瘤小鼠影响的实验研究 [J]. *山东大学学报( 医学版)* 2007 , 45: 988-991.
- 54 于保法. 肿瘤介入化学免疫治疗学 [M]. 北京: 军事医学出版社 , 2014: 92429.
- 55 蔡鹏 ,陈桂明 ,杨先国 ,等. 局部热恋联合化疗治疗晚期胰腺癌的疗效观察 [J]. *现代肿瘤医学* 2015 , 23: 655-657.
- 56 宗煜 ,倪绍祥 ,张宪庆. 奥沙利铂经区域性动脉灌注化疗治疗晚期胰腺癌临床分析 [J]. *实用药物与临床* 2013 , 16: 284-285.
- 57 任秀红 ,刘莉 ,刘平平 ,等. 恶性肿瘤患者 T 细胞亚群变化及其与肿瘤分期的关系 [J]. *第三军医大学学报* 2006 , 28: 1906-1908.
- 58 Balzano G ,Di Carlo V. Is CA 19-9 useful in the management of pancreatic cancer? [J]. *Lancet Oncol* 2008 , 9: 89-91.
- 59 刘凌晓 ,王建华 ,王小林 ,等. 中晚期胰腺癌动脉灌注吉西他滨化疗的疗效分析 [J]. *中国医学计算机成像杂志* ,2007 , 13: 202-207.
- 60 石海峰 ,金征宇 ,周智强 ,等. 经动脉灌注盐酸吉西他滨和 5-氟尿嘧啶治疗中晚期胰腺癌的疗效分析 [J]. *中华放射学杂志* , 2002 , 36: 1072-1074.
- 61 黄洁 ,田大广 ,张捷 ,等. 吉西他滨区域性动脉灌注联合全身化疗治疗晚期胰腺癌 [J]. *中国普通外科杂志* 2007 , 16: 471-473.
- 62 Han S ,Cao C ,Tang T ,et al. ROBO3 Promotes Growth and Metastasis of Pancreatic Carcinoma [J]. *Cancer Letters* 2015 , 366: 61-70.
- 63 Liu T ,Wu GY ,Cheng J ,et al. Multifunctional lymph-targeted platform based on Mn@ mSiO<sub>2</sub> nanocomposites: Combining PFOB for dual-mode imaging and DOX for cancer diagnose and treatment [J]. *Nano Research* 2016 , 9: 473-489.
- 64 刘凌晓 ,王建华 ,王小林 ,等. 介入治疗联合三维适形放疗治疗不能手术切除的胰腺癌患者疗效分析 [J]. *中国癌症杂志* ,2011 , 21: 46-51.
- 65 Vincent A ,Herman J ,Schulick R ,et al. Pancreatic cancer [J]. *Lancet* 2011 , 378: 607-620.
- 66 Khorana A ,Mangu P ,Berlin J ,et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update [J]. *J Clin Oncol* 2017 , 35: 2324-2328.
- 67 Berger AC ,Garcia M ,Hoffman JP ,et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704 [J]. *J Clin Oncol* 2008 , 26: 5918-5922.
- 68 Chen Y ,Wang XL ,Wang JH ,et al. Transarterial infusion with gemcitabine and oxaliplatin for the treatment of unresectable pancreatic cancer [J]. *Anticancer Drugs* 2014 , 25: 958-963.
- 69 Greco SH ,August DA ,Shah MM ,et al. Neoadjuvant therapy is associated with lower margin positivity rates after Pancreatoduodenectomy in T1 and T2 pancreatic head cancers: An analysis of the National Cancer Database [J]. *Surgery Open Science* 2021 , 3: 22-28.
- 70 Blomstrand H ,Green H ,Fredrikson M ,et al. Clinical characteristics and blood/serum bound prognostic biomarkers in advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine and nab-paclitaxel [J]. *BMC Cancer* 2020 , 20: 950-961.

( 收稿: 2021 - 02 - 08)