

文章编号: 1001-098X(2002)03-0105-04

局部注射放射性核素治疗实体瘤的探讨

张旭光

摘要: 局部注射放射性核素治疗实体瘤是新型的内放疗手段, 已得到广泛重视。它能够可靠地选择性局部杀伤肿瘤, 减少对机体的损伤。但是, 其载体选择、辐射剂量监测、实用治疗方案确定等方面, 均有待深化研究。

关键词: 多巴胺; D₂受体; 配体; 四氢氨基萘满

中图分类号: R817.5 **文献标识码:** A

Probe into intratumoral injection of radionuclide treating solid tumor

ZHANG Xu-guang

(Institution of Oncology for Prevention and Treatment, Xuzhou Medical College, Jiangsu Xuzhou 221006, China)

Abstract: DIntratumoral injection of radionuclide is a new method of internal radiotherapy that has been stressed in the fields of basic research and clinical practice. It can selectively kill regional tumor while decrease radiation injury of human body. But in the sides of how to select a suitable carrier, to monitor radiation dose and to determine treatment plan, we have not established a dependable system.

Key words: intratumoral injection; internal radiotherapy; carrier; dose monitor

在临床上, 不能手术的实体瘤治疗主要依赖于化学治疗、放射治疗及综合治疗。而一些对化、放疗不敏感的肿瘤, 如复发性脑胶质瘤、肺腺癌、肝癌、肾癌、胃癌、前列腺癌等, 对局部高剂量放射线照射可有一定的敏感性。除外放疗技术外, 局部注射放射性核素, 也可取得良好效果。

1 放射性核素及其载体的选择

用作局部注射的理想放射性核素应满足以下条件: 有合适的半衰期, 便于使用, 减少在体内、外的辐射时间; 射程长度与靶区半径一致; 在体内迅速经尿和粪便排出体外; 不需要很大剂量即可将各类肿瘤、各个周期的肿瘤细胞杀灭; 易于辐射防护, 使医务人员少受职业性辐射损伤。目前, 常用的同位素有³²P、⁹⁰Y、¹²⁵I、¹³¹I、¹⁵³Sm、¹⁶⁶Ho、¹⁸⁸Re、¹⁹²Ir等。这些核素的物理性状见表1。

表1 实体瘤治疗常用的放射性核素

放射性核素	物理半衰期	β粒子		γ射线	常用载体
		能量(keV)	射程(mm)		
³² P	14.28d	1710.4	3.2	无	微球、胶体
⁹⁰ Y	64.1h	97.7~2283.9	2.5	有	微球
¹²⁵ I	60.12d	177.2	2	有	碘油、单抗、无机物
¹³¹ I	8.04d	247.9~806.9	2	有	碘油、单抗、无机物
¹⁵³ Sm	46.7h	98.6~805.2	3	有	羟基磷灰石
¹⁶⁶ Ho	26.8h	23.8~1854.7	2.5	有	聚乳酸
¹⁸⁸ Re	16.98h	96.7~2119.7	2.4	有	微球
¹⁹² Ir	74.2d	50.9~672.3	2	有	后装机

内照射治疗肿瘤, 选择放射性核素载体是一个关键问题。理想的载体本身应该物理化学性能稳定, 颗粒均匀, 不碎裂, 不溶解, 并易于被放射性核素标记。放射性核素的载体很多: 小分子有碘化钾等, 胶体有硫胶体、磷胶体、金胶体等, 蛋白质有聚乳酸微球、单克隆抗体等, 脂类有碘化油等。包被材料有陶瓷、树脂、塑料、玻璃微球等。总之, 载体选择应考虑核素半衰期的长短, 载体在局部存留时间、在体内代谢途径和时间。理想的载体应符合下列条件: 在靶区内完整存留6个以上半衰期而不泄露核素; 在肿瘤内均匀分布; 六个半衰期后迅

收稿日期: 2001-07-18

基金项目: 江苏省科技厅社会发展基金资助项目(BS2001051)

作者简介: 张旭光(1964-), 男, 徐州医学院肿瘤防治研究所副主任医师, 副教授, 苏州大学核医学院(苏州, 215007)博士研究生, 主要从事肿瘤的放射治疗研究。

审校者: 苏州大学核医学院放射毒理教研室 朱寿彭

速降解,并被排出体外,不对人体产生毒副作用;与核素均匀混合,不要造成各个注射点的不均匀分布。目前尚无一种载体符合上述全部条件。

2 核素的分布和测量

注射核素的方法包括直视下注射,实时B超、CT引导下注射,通过胃肠镜注射,引流管内注射。所有局部注射均期待在肿瘤内部达到核素的均匀弥散效果。有的试图通过载体的弥散作用,有的试图通过使用高压注射器突破组织阻力,有的试图通过使用多点注射技术,但均未能获得理想的结果。尽管部分影像资料提供了平面均匀分布的证据,但其精确度(尤其在肿瘤边缘)是令人可疑的^[1,2]。总之,绝大部分是点状或多点不规则分布的点状放射源对肿瘤进行不均匀照射。死亡灶多呈灶性分布,常存在整块的活组织区域,而不是均匀的随机的死亡或存活的立体分布。

就整体而言,载体的不同代谢决定着核素在肿瘤与正常组织内的比值及时间变化。由玻璃微球做载体时,正常组织及其他器官几乎没有核素存在,在所观察的几周、几个月内也未见核素明显的大量移动。在碘油、单抗等为载体时,在注药过程中易渗入正常组织,在注药后几周可被网状内皮系统带到免疫器官聚集。以树脂为载体时,在树脂微球破损后更易于随血流进入肺、骨髓,引起严重损伤。

对肿瘤所需要核素的量,其推算方法包括³²P胶体以18.5 MBq/cm³计算,⁹⁰Y以1.4×37 MBq/cm³计算,¹⁸⁸Re微球以74 MBq/cm³计算,倘若核素均匀分布于靶体积中,仅计算电子线的辐射剂量,可用如下公式: $D_{(0-t)} = 1.602 \times 10^{-13} \times A_0 \sum_i Y_i E_i (1 - e^{-\lambda t}) / \lambda \rho v$,其中 $D_{(0-t)}$ 为开始到 t 时的组织吸收剂量, t 为计算时间, A_0 为初始活度, Y_i 为一次衰变的某能量的份额, i 为能量值, λ 为核素的物理衰变常数, ρ 为组织密度, v 为核素占有的组织空间体积。在此基础上,可以给定组织吸收剂量推算所需要核素的量。事实上,组织间注射很难达到核素均匀分布。但大肿瘤的多个注射点如何排列是影响核素用量的主要因素,临床很难根据 $1 \times 37 \text{ MBq/cm}^3$ 来推算剂量。也可以在给药后用 γ 计数器测量局部区域的放射性强度,并与周围组织相比较,推算出各组织吸收剂

量。对发射 γ 射线的核素,此办法尚好,而对³²P、⁹⁰Y则存在困难。另外,以 γ 射线推算 β 粒子的数学运算过程中,也可能将测量误差放大,造成不准确。Roberson PL等^[3]对兔VX₂模型用⁹⁰Y-微球经肝动脉灌注后对实验标本进行组织学切片检测,检测微球在组织内的分布情况以推算组织吸收剂量。这已在平面水平上很接近真实情况。Siegel JA等^[4]将核素受体分为正常器官和肿瘤两部分,在瘤内注射⁹⁹Tc^mO₄⁻,在140keV、364keV条件下分别采集全身、局部图像,以140keV图像代表正常的器官,364keV图像代表肿瘤,并连续测量多个时间点,计算出正常组织与肿瘤组织的前后位几何平均数,获得时间-放射性曲线,求出有效半衰期和累积治疗量,再计算出各组织受量。就两个模室而言,计算相当精确,但对病灶内不均匀分布未能反映。

我们期望有一种剂量测量方法能够无损伤地反映机体、器官内各点的动态剂量值。首先需要满足的条件是了解核素及其载体在体内的代谢过程。其次能够监测其在体内的行径。对于游离核素,在实验研究中可以用液闪的方法动态检测各部位标本的放射性活度,进而推导出体内代谢方程;对于已被包被核素,要充分考虑核素与载体脱离的时间关系,并考虑核素与载体在体内的运动轨迹;对于玻璃微球,除误入血管者外,只要考虑微球被网状内皮系统转运的情况即可。第三是瘤体内核素分布和运动,这是目前的难点。我们不知道瘤体内核素的准确空间位置,核素对各个方位的肿瘤贡献了多少剂量;也不知道在注射过程中、后核素在瘤内如何移动和定位。Tian JH等^[5]用中能准直器的 γ 照相机大野观测⁹⁰Y分布,但这仅仅是平面分布,立体分布尚有一段距离。如果进一步改进,用SPECT进行体层扫描,将图像与放射性活度相结合,并考虑时间因素,有可能为剂量、分布实时测量提供一个可行的途径。

3 基础研究

核素的抗瘤谱颇广,除常见的脑胶质瘤、肝癌外,前列腺癌、胃癌亦见应用。从理论而言,任何部位的实体瘤都有可能是适应证。但目前显得薄弱的是基础研究,尤其在杀瘤机制、杀瘤不均匀性及

分子水平上的生物学效应等方面。我们当然可以借鉴混合培养、血管内用药等手段的资料,如正常全肝组织的耐受量为80Gy以下等^[5]。本文主要限于局部注射的资料。

3.1 核素在瘤内的定位及存留时间

从治疗的角度出发,希望核素在肿瘤内永久停留,即使有少量泄漏,也能够迅速由尿、粪排除。从注射方式看,局部注射后核素泄漏远较腹腔内注射、动脉内注射、静脉内注射为少。核素的载体形式是核素泄漏多少和在体内代谢的主要决定因素。玻璃微球是泄漏最少的载体,其次是聚乙烯、陶瓷微球,再次为乳酸微球、胶体、碘油、蛋白(包括单克隆抗体)、脂肪、络合剂、单纯的无机小分子。包被于玻璃微球内者理论上可在局部永久存留,其他材料微球均有不同程度和速度的泄漏。碘油、蛋白、脂肪、络合剂、胶体多由网状内皮系统吞噬而转运,进入骨、肾脏、肝脏蓄积,由尿液、胆汁、大便排除。无机小分子多直接进入选择性蓄积器官,如碘进入甲状腺,再由尿液排除。当然,在注射过程中会有针道残留,注射压力过高会引起核素渗入周边正常组织,或者渗入血管由血流转运。对大鼠肝癌模型注射¹⁸⁸Re-微球^[6],观察到肿瘤与正常肝脏、肺等器官组织放射性活度有几十到几百倍的差距,估计肿瘤与正常组织吸收剂量相比在200倍以上。 γ 照相机没有观测到¹⁸⁸Re-微球中核素的泄漏。将颗粒直径为1~10 μ m的¹⁸⁸Re-硫化铼混悬液注射到小鼠肉瘤中心^[9],注射后1h、24h、48h、72h瘤内滞留放射性百分数为95.5、92.2、88.3、91.5(直径5 μ m)和83.1、83.9、80.2、78.8(直径10 μ m),其他组织内硫化铼含量都在1%以下,瘤内肿瘤细胞完全坏死。将¹²⁵I标记的硼化上皮生长因子注入Ficsh鼠脑内胶质瘤^[7],作用于上皮生长因子受体,中子俘获24h、48h后,受体表达阳性者瘤内核素含量在21.8%、16.3%,阴性者含量在5%、1.3%。肿瘤大小、核素活度和瘤内分布方式影响疗效,对2.0cm大小的肝癌,瘤内注射37MBq的¹⁸⁸Re-微球,2个月后可见肿瘤为纤维组织代替^[8];对1.0cm大小的AC33乳腺,癌局部注射37MBq的⁹⁰Y-微球可见肿瘤明显缩小,动物存活6个月后可见局部为胶原组织替代^[9]。¹⁸⁸Re、⁹⁰Y、³²P作用范围局限于电子线的射程内,对较大肿瘤,局

部注射往往不能使核素在瘤内均匀分布,病理上表现为死亡细胞、变性细胞、存活增殖细胞并存。如何使核素在瘤内均匀分布也是临床的一大难点。曾有人试图使用隔室模型对肝癌病人肝脏内外的核素分布、代谢进行研究^[9],这在脏器水平上已有一定的实用价值,但在肿瘤内外、肿瘤内部及周边尚有欠缺。对某一具体核素,在某一部位注射后的瘤内外转运、代谢的系统研究尚未见诸报道。

3.2 核素局部注射后的毒副作用

毒副作用取决于注药方式、剂量、载体及靶区的辐射敏感性。正常组织的内放射损伤已得到广泛、充分的研究。GrayBN等^[10]报道,临床使用⁹⁰Y-微球经动脉治疗肝癌,正常肝组织最大可耐受80Gy的电子线内照射。对肿瘤模型的研究资料较少。大鼠肝癌模型注射¹⁸⁸Re标记的阴离子交换树脂微球^[11],可见注药组生存时间大于对照组,治疗组(12/15)大于60d;高剂量组有表现为昏睡、大便失禁、小便不正常、低体温、腹部膨胀、脱水,推测实验鼠的急性30%致死量(LD₃₀值)为1000mg/kg微球。将颗粒直径为1~10 μ m的¹⁸⁸Re-硫化铼混悬液注射到小鼠肉瘤中心^[6],没有观察到血白细胞计数、骨髓细胞总数的下降。用微球、胶体为载体的研究均未发现注射后肝肾功能、外周血白细胞及骨髓象的严重损害。因此认为,核素局部注射后的毒副作用是靶组织坏死及炎症反应致使肿瘤坏死因子- α 等介质引起的全身毒副反应。全身直接放射性损伤并不占主要地位,只要给予适当的预防处理措施即可减缓毒副反应,比如控制注药过程,减少误操作如药液外溢、针道残留,术前术后给予激素或/和足够量水分等。

4 临床研究

由于局部注射放射性核素对周围组织影响较小,因而对周围组织的耐受性考虑较少,但是由于病人条件不一致,核素用量不同,临床效果亦各有差别。

肝癌内注药最受瞩目。对原发性肝癌病人27例、转移性肝癌6例在B超引导下局部注射⁹⁰Y-玻璃微球^[1],治疗剂量74~92.5MBq,直径大于3cm的肿瘤给予2~3点注射,吸收剂量282.15~757.20Gy,

治疗后用中能 γ 照相机观察 ^{90}Y 的韧致辐射,结果核素聚集于肿瘤区域,未泄漏到邻近肝、肺或其他组织;病人临床症状减轻,营养改善;合并注射酒精、化疗药物者术后2~3 d有短暂的肝区疼痛和发热(38.5~39.4 $^{\circ}\text{C}$);13例术前甲胎球蛋白升高者,10例降到正常,3例较前降低;没有检测到肝肾功进一步损害;90.6%病人肿瘤体积缩小,其中超过50%者12例,25%~50%者12例,0~25%者5例,无变化3例;9例进行了术后活检观察,有8例未见到存活肿瘤细胞而被纤维组织替代;27例存活12~32个月^[1]。尽管有些学者对具体操作细节和并发症预防处理方法有些疑义^[10],但这样的成果还是令人兴奋的,与肝动脉注射核素相比,无论是病理结果还是生存质量、生存时间,都具有一定的优势。

胃癌的解剖位置、病理性质决定其对外放疗、静脉内放疗的敏感性差。有人^[11]利用 ^{125}I 标记单克隆抗体的示踪技术,将 ^{125}I -MG7鼠抗人单抗通过胃镜多点注入瘤内,显示了良好治疗效果:9例胃癌病人各注射 ^{125}I 481~555 MBq,用SPECT进行示踪观察,5例放射性浓聚满意,癌灶/非癌灶达2.36~11.16,维持8~17d以上;术后随访3~7个月,病人症状改善;病理检查见癌组织片状或大片状坏死,腺体结构解离,纤维组织增生,坏死区癌细胞减少或消失,多数癌细胞器质性改变,如胞浆空泡变、嗜伊红变、核膜解裂、核碎裂、核固缩等;复查血常规、肝肾功能,均未见异常反应。假若能使用 ^{125}I 标记的单抗在局部存留更长时间,或许可收到更好疗效。

脑胶质瘤间质内放疗已得到广泛应用。其导入核素的方式包括CT引导下瘤内注射、术后引流管内给药等,临床上已取得良好疗效。Rivo P等^[12]将 ^{125}I 标记的鼠单抗(抗神经胶质基质内独特表达的粘胶丝),通过插入导管或术中留置管注入24例复发性脑胶质瘤病人瘤内,注射量从 15×37 MBq到 57×37 MBq,8例重复注射2次,3例重复注射3次,4例重复注射4次,结果发现24 h肿瘤与背景组织放射强度比为16.6:1,每克瘤组织内含2.4%的注射药物,瘤内单抗有效半衰期为74.5h,平均每1 MBq ^{125}I 对肿瘤贡献剂量36.48 cGy,没有观察到全身和脑局部的毒副作用,仅5/17病人血中检测出人抗鼠抗体;17例可评价的病人中有5例肿瘤稳定,3例部分缓解,5例

完全恢复。他们认为局部注射 ^{125}I 标记的鼠单抗可作为在局部集中最大放射剂量的最佳代表,尤其对颅内胶质瘤而言,能减少对相邻组织的损伤,希望将来能够使用纯 β 射线核素,如 ^{90}Y 、 ^{186}Re ,对早期病灶进行治疗,并与手术、化疗、外放疗相联合。瘤内注射 ^{90}Y 标记的单抗ERIC-1,剂量为399~921 MBq,药物动力学显示血液中有少量核素,颅内核素长时间的滞留;病人早期有颅内水肿,使用地塞米松后好转,无骨髓抑制。根据国际医用辐射剂量公式计算,肿瘤接受了很高的辐射剂量^[13]。

对胰腺癌瘤内注入 ^{32}P 标记的单抗的胶体,吸收剂量在7 500~18 000 cGy间,与600 Gy外放疗及静脉注射5-氟脲嘧啶联合,5例病人肿瘤缩小,症状改善,生存期延长^[14]。

5 困难和前景

总之,局部注射放射性核素目前面临的最大困难在于未能有效地、立体地将核素均匀分布于瘤体内,也缺乏有效的控制、监测和修正手段,对瘤体内的剂量分布难以进行研究。其次,核素辐射剂量与杀瘤效应之间的关系不同于外放疗,其间的差别究竟有多大,需要做量化研究。第三,瘤内核素分布不均匀、辐射随机化造成瘤灶内细胞损伤不均匀。这种不均匀损伤、肿瘤细胞的生物化学改变、细胞周期改变、对机体的影响等研究有待深化。

就肝癌而言,由于经肝动脉导管内给药放疗已经历了广泛深入的研究和应用,其在临床应用前景已很明确。有些基础性资料,如正常肝细胞的耐量、正常肝细胞肿瘤细胞辐射后的损伤变化,可以为局部注射研究提供参考。

如果我们能够更好地解决这些问题,将有助于制定出更科学、合理的实体瘤的核素局部注射治疗方案。

参考文献:

- [1] Tian JH, Xu BX, Zhang JM, et al. Ultrasound-guided internal radiotherapy using yttrium-90-glass microspheres for liver malignancies[J]. J Nucl Med, 1996; 37(6): 958-963.
- [2] Wang Shyh-Jen, Lin Wan-Yu, Chen Min-nan, et al. Intratumoral injection of rhenium-188 microspheres into an animal

non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy[J]. *Am J Clin Oncol*, 1996, 19:416-421.

[14] Patz EF Jr, Lowe VJ, Hoffman JM, et al. Persistent or recurrent bronchogenic carcinoma: detection with PET and 2-[18]-2-deoxy-D-glucose [J]. *Radiology*, 1994, 191: 379-382.

[15] Ahuja V, Coleman RE, Herndon J. Prognostic significance of FDG-PET Imaging in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Cancer*, 1998, 83: 918-924.

[16] Coloman RE, Laymon CE, Turkington TG. FDG imaging of lung nodules: a phantom study comparing SPECT, camera-based PET and dedicated PET [J]. *Radiology*, 1999, 210: 823-828.

[17] Higashi K, Ueda Y, Seki H, et al. Fluorine-18-FDG PET Imaging Is Negative in Bronchioloalveolar Lung Carcinoma [J]. *J Nucl Med*, 1998, 39(6): 1016-1020.

[18] Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr, et al. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using positron emission tomography with ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose [J]. *Am J Roentgenol*, 1998, 170 (5): 1369-1373.

[19] Zhang HM, Pourdehnan M, Lambright ES, et al. Dual Time Point ¹⁸F-FDG PET Imaging for Differentiating Malignant from Inflammatory Processes[J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(9): 1412-1417.

[20] Higashi K, Yoshimichi Ueda, Aya Sakurai. Correlation of Glut-1 glucose transporter expression with [¹⁸F] FDG uptake in non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Nucl Med*, 2000, 27: 1778-1785.

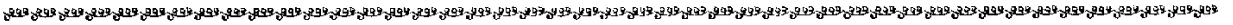
[21] Marom EM, Aloia TA, Moore MB. Correlation of FDG-PET imaging with Glut-1 and Glut-3 expression in early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2001, 33(2-3): 99-107.

[22] Yutani K, Kutsuoka H, Fukuchi K. Applicability of Tc-99m HL91, a putative hypoxic tracer, to detection of tumor hypoxia[J]. *J Nucl Med*, 1999, 40: 854-861.

[23] Aloj L, Caraco C, Jagoda E. Glut-1 and hexokinase expression: relation with 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake in A431 and T47D cells in culture[J]. *Cancer Res*, 1999, 59 (18): 4709-4714.

[24] Kotaro Higashi, Yoshimichi Ueda, Masami Yagishita, et al. FDG-PET measurement of the proliferative of non-small Cell Lung cancer [J]. *J Nucl Med*, 2000, 41(1): 85-92.

[25] Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, et al. Lung cancer proliferation correlation with [F-18] fluorodeoxy-glucose uptake by positron emission tomography [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(10): 3837-3844.



(上接第 108 页)

of hepatoma[J]. *J Nucl Med*, 1998, 39(10): 1752-1757.

[3] Roberson PL, Ten Haken RK, McShan DL, et al. Three-dimensional tumor dosimetry for hepatic yttrium-90-microsphere therapy[J]. *J Nucl Med*, 1992, 33(5): 735-738.

[4] Siegel JA, Pawlyk DA, Lee RE, et al. Tumor red marrow and organ dosimetry for ¹³¹I-labelled anti-cayconomaembryonic antigen monocloned antibody[J]. *Cancer Res*, 1990, 50: 1039-1042.

[5] Gray BN, Burtor MA, KelleherD, et al. Tolerance of the liver to the effects of yttrium-90 radiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990, 18(3): 619-623.

[6] YU Jun-feng, YIN Duan-zhi, MIN Xiao-feng, et al. (¹⁸⁸Re) Rhenium sulfide suspension: a potential radiopharmaceutical for treatment following intratumor injection[J]. *Nucl Med Biol*, 1999, 26: 573-579.

[7] Yang W, Barth RF, Adams DM, et al. Intratumoral delivery of boronated epidermal growth factor for neutron capture therapy of brain tumors[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(19): 4333-4339.

[8] Karim B, Nakhgevary, MobiniJ, et al. Nonabsorbabl radioactive material in the treatment of carcinomas by local injection[J]. *Cancer*, 1988, 61(3): 931-940.

[9] WT Leung, et al. Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 glass microspheres in the treatment of hepatic cancer[J]. *Eur J Nucl Med*, 1997, 24(3):293-298.

[10] Ultrasound-guided internal radiotherapy using yttrium-90-glass microspheres for liver malignancies[J]. *J Nucl Med* 1997; 38(7):1169-1170.

[11] Agamemnon A, Epeneto S, Deborah Snook, et al. Limitation of radiolabled monoclonal antibodies for localization of human neoplasmas[J]. *Cancer Res*, 1986, 46:3183-3191.

[12] Rivo P, Agostino A, Vittorio T, et al. Intralesional radioimmunotherapy of malignant gliomas [J]. *Cancer (supple)*, 1994, 73(3): 1076-1081.

[13] Hopkins K, Chandler C, Bullimore J, et al. A pilot study of the treatment of patients with recurrent malignant gliomas with intratumoral yttrium-90 radioimmunoconjugates [J]. *Radiother Oncol*, 1995, 34(2): 121-131.

[14] 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.