doi:10.11659/jjssx.07E020121

·临床研究·

腹膜后转移瘤放射性^{125}I粒子植入治疗的靶区剂量研究

梁百武[1],何 闯[2],梁清华[2],李良山[2],李廷源[2],黄学全[2],刘兴华[3] (1.达州市中西医结合医院肿瘤科,四川 达州 635000;2.陆军军医大学第一附属医院微创介入科,重庆 400038;3.重庆大学附属三峡医院放射科,重庆 404000)

[摘 要] **目的** 探讨放射性^{125}I粒子植入治疗腹膜后转移瘤的临床疗效,并分析其靶区剂量与局部控制的相关性。**方法** 回顾性分析陆军军医大学第一附属医院52例(57个治疗靶区)腹膜后转移瘤患者的临床资料,均进行放射性^{125}I粒子植入治疗。应用视觉模拟量表(VAS)评价患者手术前后疼痛情况,根据实体瘤临床疗效评价标准(RECIST)评价靶区局部控制情况并分为CR+PR+SD组(CPS组)和PD组,通过受试者工作特征(ROC)曲线分析术后靶区D_{90}预测局部控制的临界值,采用K-M曲线分析靶区局部持续控制时间,多因素COX回归分析靶区局部持续控制时间的危险因素。**结果** 术后靶区D_{90}验证剂量大于平均处方剂量。术后靶区D_{90}的ROC曲线下面积为0.762,D_{90}对局部控制率的预测敏感性为67.3%,特异性为80%,临界值为9 229 cGy。局部持续控制中位时间为12个月,局部控制率为92.9%;与PD组相比,CPS组靶区D_{90}剂量更高($P=0.023$),且靶区D_{90}是局部持续控制时间的主要危险因素($P=0.025$)。与术前比较,术后3个月VAS评分显著降低($P=0.005$)。**结论** 放射性^{125}I粒子植入治疗腹膜后转移瘤是一种有效的治疗方式,术后靶区D_{90}剂量不低于9 229 cGy可获得较高的局部控制率。

[关键词] 放射性^{125}I粒子;近距离治疗;腹膜后转移瘤

[中图分类号] R735.4 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-07-27

Dosimetric study on target area of radioactive ^{125}I seeds implantation brachytherapy for retroperitoneal metastasis

LIANG Bai-wu[1], HE Chuang[2], LIANG Qing-hua[2], LI Liang-shan[2], LI Ting-yuan[2], HUANG Xue-quan[2], LIU Xing-hua[3]

(1. Department of Oncology, Dazhou Integrated TCM &Western Medicine Hospital, Dazhou Sichuan 635000, China; 2. Department of Minimally Invasive Intervention, First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China; 3. Department of Radiology, Three Gorges Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 404000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of radioactive ^{125}I seeds implantation brachytherapy for retroperitoneal metastasis and analyze the correlation between radiotherapy target dose and local control rate. **Methods** The clinical data of 52 patients (57 target areas) with retroperitoneal metastasis treated by radioactive ^{125}I seeds implantation brachytherapy from First Affiliated Hospital of Army Medical University were analyzed retrospectively. The pains before and after operation were evaluated by visual analogue scale (VAS), the local control of target areas was evaluated by response evaluation criteria in solid tumors (RECIST), and the patients evaluated as complete response (CR) + partial response(PR) + stable disease (SD) were included into the CR + PR + SD group (CPS group) and those evaluated

[基金项目] 重庆市技术创新与应用发展技扶贫专项(CSTC2019jscx-KJFP0005)

[通信作者] 何 闯,E-mail:longtoo123@qq.com

[14] 曹永磊,周 燕,江从庆,等.经会阴直肠乙状结肠部分切除术治疗直肠脱垂的多中心疗效分析[J].中华胃肠外科杂志,2017,20(12):1370-1374.doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.12.011.

[15] 张正国,杨 光,杨 勇,等.量体裁衣式经肛门吻合器直肠部分切除术治疗直肠脱垂的临床研究[J].中华胃肠外科杂志,2018,21(3):342-344.doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.03.019.

[16] 于 杰,龚治林,周启昌,等.成人直肠脱垂个体化诊治外科手术治疗探讨[J].重庆医学,2017,46(17):2412-2415.doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.17.036.

[17] 宋敬锋,宋太平,张 威,等.经会阴吻合器直肠脱垂切除术治疗完全性直肠脱垂疗效观察[J].中国肛肠病杂志,2019,39(1):23-24.doi:10.3969/j.issn.1000-1174.2019.01.012.

[18] 申 震,刘铜军,姜 洋,等.经会阴切割吻合器治疗直肠脱垂8例[J].中华胃肠外科杂志,2014,17(11):1143.doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.11.020.

[19] 吉 强.经会阴直肠乙状结肠部分切除术治疗直肠脱垂的临床效果[J].中国肛肠病杂志,2019,39(5)28-29.doi:10.3969/j.issn.1000-1174.2019.05.013.

[20] 宗殿亮,何洪芹,王文进,等.改良Altemeier术治疗直肠脱垂后肛门功能恢复观察[J].现代消化及介入诊疗,2019,24(2):193-196.doi:10.3969/j.issn.1672-2159.2019.02.023.

[21] 王永明,江从庆.经会阴吻合器直肠脱垂切除术治疗完全性直肠脱垂的临床分析[J].临床外科杂志,2017,25(3):212-214.doi:10.3969/j.issn.1005-6483.2017.03.016.

(编辑:刘 艺)

as progressive disease (PD) were included into the PD group. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine the cut-off value of dose received by 90% of the target (D_{90}) after operation to predict the local control. The local control duration was analyzed by the K-M curve and the risk factors of the local control duration on target areas were analyzed by multifactor COX regression. **Results** The target validated D_{90} after operation was larger than the average prescription dose. The area under the curve of ROC for the target validated D_{90} after operation was 0.762, the predictive sensitivity and specificity of D_{90} to local control rate were 67.3% and 80% respectively, the cut-off value was 9,229 cGy. The local control duration was 12 months and the local control rate was 92.9%. The dose of target D_{90} in the CPS group was higher than that in the PD group ($P=0.023$), and target D_{90} was the main risk factor of local control duration ($P=0.025$). The VAS scores 3 months after operation were lower than those before operation ($P=0.005$). **Conclusion** Radioactive ^{125}I seed implantation is an effective method for the retroperitoneal metastasis, which can achieve a high control rate when the target dose of D_{90} was 9,229 cGy or more.

Keywords: radioactive ^{125}I seeds; brachytherapy; retroperitoneal metastasis

恶性肿瘤均可出现腹膜后间隙转移,其中以消化系统恶性肿瘤常见,可出现腹痛、腹胀、黄疸、腰背部疼痛等临床表现,早期积极干预可获得较好的临床收益[1]。化疗和放疗仍然是腹膜后转移瘤的主要治疗手段,但是部分转移瘤的原发肿瘤特性常常对化疗不敏感,且放疗效果欠佳,特别是对腹膜后多发性淋巴结转移不能进行有效地剂量照射。放射性^{125}I粒子已广泛应用于实体肿瘤的局部治疗,具有重复性好、并发症少的优点[2-6];已有研究证实其应用于腹膜后转移瘤的治疗中可获得较好的局部控制,但研究大多以穿刺方法、手术前后靶区剂量学匹配为主[7-9],目前尚未见研究对其腹膜后靶区局部控制和靶区剂量的相关性进行详细阐述。本研究探讨CT引导下放射性^{125}I粒子植入治疗腹膜后转移瘤的临床疗效,并探讨靶区剂量与局部控制的相关性,以期做出靶区剂量的初步推荐。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2013年1月至2019年7月陆军军医大学第一附属医院52例(57个治疗靶区)腹膜后转移瘤患者的临床资料,其中男39例,女13例;年龄30~78岁,中位年龄53岁;原发肿瘤肝癌24例,肠癌6例,胆管细胞癌5例,胰腺癌3例,肾癌2例,食管癌2例,胆囊癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤、睾丸癌、宫颈癌、肠间质瘤、卵巢癌、子宫内膜癌、卵巢颗粒细胞瘤、壶腹癌各1例;其中卵巢颗粒细胞瘤患者未实施全身化疗。纳入标准:①已完成腹膜后转移瘤粒子植入术;②具有完整的术前、术后粒子剂量学资料;③随访资料完整;④粒子术后靶区未进行手术及外放射治疗。排除肺癌腹膜后转移瘤患者。本研究经陆军军医大学第一附属医院伦理委员会审批(批号:KY2020292)。

1.2 仪器设备

引导设备为西门子Soma tom plus4 CT扫描仪和联影16排螺旋CT。放射性^{125}I粒子由北京智博提供,活度为0.8 mCi,半衰期为59.5 d,植入器械为18G粒子植入针。三维治疗计划系统(treatment planning system,TPS)由北航设计提供。

1.3 粒子植入

患者手术准备包括术前肠道准备、止痛、止吐等[7],根据术前CT扫描图像,应用TPS系统进行肿瘤靶区勾画,制定粒子空间分布。设计计划处方剂量为9 000~12 000 cGy,平均处方剂量为(9 947.36±894.85)cGy,粒子活度为0.8 mCi。术中参照术前计划的粒子针间距和粒子间距进行插针和粒子植入。术后即刻将图像导入TPS系统进行剂量验证,评价本次手术是否达到计划要求,未达到要求者即刻补种。术前、术后评价参数包括粒子数(number of seeds,NOS)、靶体积(gross target volume,GTV)、覆盖90%靶区所受剂量(D_{90})、90%剂量覆盖的体积(V_{90})、适形指数(conformity index,CI)、平均剂量(mean dose,Mean)、最大剂量(maximum dose,Max)、靶区外体积指数(external volume index,EI)、均匀性指数(homogeneity index,HI)。遵循美国近距离治疗协会和肿瘤放射性粒子治疗规范要求:覆盖90%靶区所受剂量(D_{90})达到或超过处方剂量即定义为手术成功[9-10]。

1.4 疗效评价

采用实体瘤临床疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors,RECIST)评价靶区局部控制情况[11],包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。局部控制率=(CR+PR+SD)/(CR+PR+SD+PD)×100%。局部持续控制时间指肿瘤放射性^{125}I粒子术后至肿瘤局部进展或任何原因死亡的时间。术前、术后3个月根据视觉模拟量表(visual analogue scale,VAS)进行疼痛评分。

1.5 统计学方法

应用SPSS 24.0统计软件处理数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态的数据采用中位数(25%分位数,75%分位数)进行统计描述,非正态分

布的数据采用 *Wilcoxon* 检验,手术前后剂量学对比采用配对 *t* 检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析术后靶区 D_{90} 预测局部控制的临界值,采用 K-M 曲线计算术后局部持续控制时间,采用多因素 COX 回归(Forward:LR 法)分析靶区局部持续控制时间的危险因素。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者疼痛情况

本组 40 例患者无临床症状,12 例患者出现不同程度的疼痛,术前 VAS 评分为 2.5(2,4)分,术后 3 个月为 0(0,1)分,手术前后的 VAS 评分比较,差异有统计学意义($Z=-2.812$,$P=0.005$)。

2.2 局部控制情况及剂量情况

57 个治疗靶区中,CR 45 个,PR 4 个,SD 4 个,PD 4 个。局部持续控制中位时间为 12(7,26)个月,局部控制率为 92.9%(53/57),见图 1。术后验证 GTV 较术前显著增大($P=0.000$);与术前计划 NOS 比较,术后粒子使用量显著增加($P=0.000$);术后 D_{90} 显著低于术前计划($P=0.000$),同时 CI、Max 和 V_{90} 未达到计划要求($P<0.005$),术后 Mean、EI、HI 与术前计划差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。术后靶区 D_{90} 验证剂量大于平均处方剂量,与近距离治疗协会标准和肿瘤放射性粒子治疗规范要求相符,但是仅 30% 的靶区达到了推荐处方剂量要求。术后靶区 D_{90} 的 ROC 曲线下面积为 0.762,对疾病控制预测敏感性为 67.3%,特异性为 80%,D_{90} 临界值为 9 229 cGy,具有一定的预测价值(图 2)。根据靶区局部控制情况分为 CR + PR + SD 组(CPS 组)和 PD 组,术后 CPS 组的靶区 D_{90} 为(10 210.37 ± 1 868.18) cGy,PD 组的靶区 D_{90} 为(8 095.44 ± 2 542.00) cGy,CPS 组的剂量显著高于 PD 组($t=2.346$,$P=0.023$)。多因素分析发现,靶区 D_{90} 是局部持续控制时间的主要危险因素($P=0.025$)。

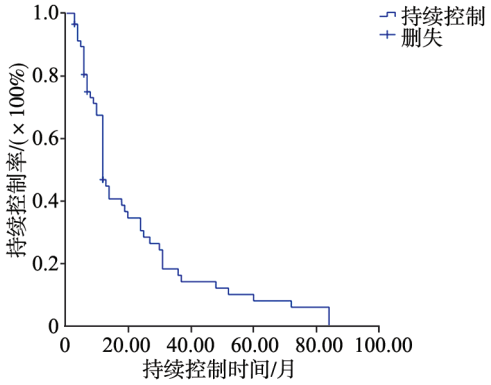


图 1 局部持续控制时间和局部控制率 K-M 曲线

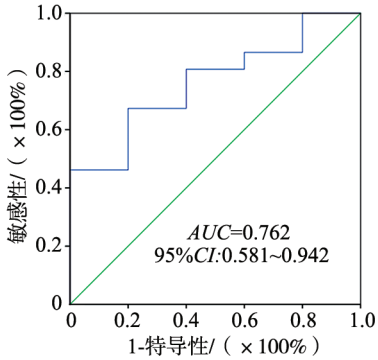


图 2 D_{90} 的 ROC 曲线

表 1 靶区手术前后剂量学参数比较($n=57$)

时间	NOS/粒	CI	GTV/cc	Max/Gy	Mean/Gy	D_{90}/cGy	EI/%	HI/%	V_{90}/%
术前	31(15,55)	0.60 ± 0.08	64.61 ± 71.05	1 948.99 ± 117.08	238.17 ± 212.96	11 056.93 ± 1 423.20	0.57 ± 0.22	0.43 ± 1.32	97.36 ± 1.94
术后	35(18,63)	0.54 ± 0.11	68.64 ± 73.15	2 109.52 ± 357.36	208.39 ± 33.75	10 024.85 ± 2 001.09	0.60 ± 0.31	0.40 ± 0.11	93.22 ± 6.94
Z/*t*	−5.868	3.796	−5.507	−3.325	1.024	6.338	−0.835	1.415	4.872
P	0.000	0.000	0.000	0.002	0.310	0.000	0.397	0.162	0.000

3 讨论

腹膜后转移瘤主要为腹膜后淋巴结转移,其次为腹膜后肿瘤术后局部复发,由于腹膜后间隙结构复杂,临床症状不明显,早期出现转移大多依靠影像学检查发现,其中腹膜后淋巴结转移可呈单发、多发及多发融合改变,有症状者常表现为腰胀、腰痛以及侵袭腹膜后器官组织产生的相应临床症状[1,12-13]。腹膜后转移瘤分为同时性转移和异时性转移,主要治疗目标是控制病情、减轻症状、延长生存期,目前除手术、化疗、抗血管生存治疗、免疫治疗和放疗之外,其他临床治疗方案也在不断探索中,包括介入灌注化疗栓塞、射频消融、微波、冷冻、高强度聚焦超声、化学消融等治疗以及以上方案之间的联合治疗[12]。本研究中约 23% 的患者出现了转移瘤相关临床症状,表现为轻度疼痛,术后 3 个月疼痛得到显著缓解,同时,在局部持续控制时间 12 个月内,靶病灶也获得了较好的局部控制,与既往研究结果类似[8-9,14],且本研究患者获得的局部持续控制时间更长,可能与原发疾病的类型或术后靶区接受剂量有关。

既往对肝癌淋巴结转移的剂量初步探讨发现,术后 D_{90}为(87.6±20.4)Gy 可获得 91.8% 的局部控制率[14]。根据肿瘤放射性粒子治疗规范要求,腹膜后淋巴结转移瘤处方剂量推荐为 110~140 Gy[10],本研究仅 30% 的患者术后 D_{90}达到推荐处方剂量要求,因此不同病理类型腹膜后转移瘤的靶区剂量需进一步研究。由于腹膜后转移瘤周围解剖结构复杂,位置较深,在模板辅助下进行粒子针插植存在一定困难,特别是靶区内多个淋巴结转移且未融合的病灶粒子针插植更是困难。目前较常用的方式为徒手粒子针插植,通过拓宽路径法、经脏器法、同轴针法等一些特殊的穿刺方法使穿刺针达到预设的空间位置[7]。本研究采用这些穿刺方法进行粒子植入术后 D_{90}与术前计划仍存在差异,但是术后 D_{90}超过了本研究设计的平均处方剂量,达到了植入规范要求。针对腹膜后解剖结构的特殊性,采用实时针道计划可减少手术前后 D_{90}的差异,对腹膜后淋巴结转移瘤的规范化粒子植入治疗具有重要临床价值[9]。本研究中手术前后 EI 无统计学差异,间接反映靶区外体积接受剂量得到了较好的控制;CI 越大说明肿瘤靶区内接受处方剂量的体积越大,而肿瘤靶区外接受处方剂量的体积则越小,本研究手术后 CI 未达到术前计划要求。因此,需要更进一步提高粒子植入的精准性。本研究通过 ROC 曲线分析发现,术后靶区 D_{90}不低于 9 229 cGy 可获得较好的局部控制率,此临界值可为腹膜后转移瘤粒子剂量学研究提供数据参考。鉴于目前应用情况,本研究建议处方剂量为 11 000~14 000 cGy,以避免因穿刺技术、粒子输送不均匀等导致的术后靶区剂量跌落;同时实施实时针道计划,以保证手术前后的剂量匹配,使靶区剂量达到处方剂量要求,再根据不同疾病联合全身治疗方案,使患者生存获益。

本研究不足之处:①回顾性分析,病例数较少,未按不同疾病种类进行分类,且转移瘤均无病理诊断;②靶区的最佳剂量范围仍需剂量爬坡试验进一步研究;③手术前后的靶区剂量差异较明显,需进一步完善粒子植入技术,使其更规范;④未对危及器官的接受剂量进行分析,由于样本内病例均未出现放射性不良反应,且大部分病灶远离肠道,故本研究未将肠道危及器官纳入分析。

综上,腹膜后转移瘤较隐蔽,大多数患者无临床症状,放射性 ^{125}I 粒子近距离治疗腹膜后转移瘤具有较好的临床疗效,靶区 D_{90}验证剂量是靶病灶局部持续控制时间的主要危险因素,靶区 D_{90}剂量不低于 9 229 cGy 可获得较高的局部控制率及较长的局部持续控制时间,但仍需进一步研究最佳剂量范围。

[参考文献]

[1] Strauss DC, Hayes AJ, Thomas JM. Retroperitoneal tumours: review of management[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2011, 93(4): 275-280. doi: 10.1308/003588411X571944.

[2] Zheng Z, Xu Y, Zhang S, et al. Surgical bypass and permanent iodine-125 seed implantation *vs.* surgical bypass for the treatment of pancreatic head cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 14(3): 2838-2844. doi: 10.3892/ol.2017.6495.

[3] Gai B, Zhang F. Chinese expert consensus on radioactive ^{125}I seeds interstitial implantation brachytherapy for pancreatic cancer[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(7): 1455-1462. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_96_18.

[4] Huo X, Wang H, Yang J, et al. Effectiveness and safety of CT-guided ^{125}I seed brachytherapy for postoperative locoregional recurrence in patients with non-small cell lung cancer[J]. Brachytherapy, 2016, 15(3): 370-380. doi: 10.1016/j.brachy.2016.02.001.

[5] Liang Y, Di X, Liu Z, et al. ^{125}I seeds implantation for an elderly patient of skin squamous cell carcinomas with ulcer guided by ultrasound[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(7): 1660-1664. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_1032_17.

[6] 孙靖驰,许在华,王 振,等. 手术联合^{125}I粒子术中植入在颅内肿瘤治疗中的应用[J]. 局解手术学杂志,2017,26(10):742-745. doi:10.11659/jjssx.04E017066.

[7] 何 闯,刘 云,杨 丽,等. CT 引导下^{125}I粒子治疗腹膜后淋巴结转移瘤植入技巧[J]. 介入放射学杂志,2015,24(6):534-536. doi:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.06.017.

[8] 王 娟,隋爱霞,赵 静,等. CT 引导下经胃入路^{125}I粒子治疗腹膜后转移癌 10 例[J]. 介入放射学杂志,2015,24(8):698-701. doi:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.08.012.

[9] 张利娟,张宏涛,王泽阳,等. 术中实时计划对腹膜后转移癌^{125}I粒子治疗的剂量学优势[J]. 介入放射学杂志,2017,26(11):1011-1014. doi:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.11.011.

[10] Nag S, Bice W, De Wyngaert K, et al. The American brachytherapy society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 46(1): 221-230. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00351-x.

[10] 王俊杰,张福君,张建国,等. 肿瘤放射性粒子治疗规范[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:6.

[11] Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, et al. Cancer response criteria and bone metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST[J]. J Cancer, 2010, 1: 80-92. doi: 10.7150/jca.1.80.

[12] Wang Z, Lu J, Gong J, et al. CT-guided radioactive ^{125}I seed implantation therapy of symptomatic retroperitoneal lymph node metastases[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2014, 37(1): 125-131. doi: 10.1007/s00270-013-0613-3.

[13] 田小溪,赵晓晏,李宜辉,等. 超声内镜引导下腹腔神经节阻滞术治疗顽固性腹痛 26 例临床分析[J]. 局解手术学杂志,2010,19(3):206-207. doi:10.3969/j.issn.1672-5042.

[14] He C, Liu Y, Li Y, et al. Efficacy and safety of computed tomography-guided ^{125}I brachytherapy for lymph node metastatic from hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(4): 754-759. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_245_17.

(编辑:龙小芬)