

·非血管介入 Non-vascular intervention·

CT 引导下 ^{125}I 粒子植入治疗复发性卵巢癌
17 例

王 莹, 郭 志, 张炜浩, 刘 萍, 倪 虹

【摘要】 目的 探讨 CT 引导下 ^{125}I 粒子植入治疗复发性卵巢癌的可行性、近期疗效及并发症。**方法** 对 17 例复发性卵巢癌患者、19 处病灶进行 ^{125}I 粒子植入治疗, 所有患者均失去外科手术机会, 并接受多周期化疗后肿瘤仍进展。术前应用治疗计划系统(TPS)制定粒子植入计划。在 CT 导向下将 ^{125}I 粒子植入复发灶内, 随访观察临床疗效、生活质量及并发症情况。**结果** 19 处病灶 2 个月后采用盆腔 CT 评价, 完全缓解(CR)2 处, 部分缓解(PR)9 处, 稳定(SD)5 处, 进展(PD)3 处, 总有效率为 57.9%(11/19)。本组患者的疼痛缓解率为 84.6%(11/13), 总体生活质量较治疗前明显提高($P < 0.001$)。中位随访 10.5 个月(3 ~ 23 个月), 死亡 12 例, 存活 5 例, 中位无进展生存时间(mPFS)为 6.4 个月, 中位总生存时间(mOS)为 11.3 个月, 1 年生存率为 29.4%。本组患者的不良反应均较轻微, 未发生肠痿等严重并发症。**结论** CT 引导下 ^{125}I 粒子植入治疗复发性卵巢癌近期疗效好、并发症少, 远期疗效有待进一步评估。

【关键词】 ^{125}I 粒子; 近距离放射治疗; 复发性卵巢癌

中图分类号: R736.8 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2015)-01-0055-04

CT-guided ^{125}I seed implantation for the treatment of recurrent ovarian cancer WANG Ying, GUO Zhi, ZHANG Wei-hao, LIU Ping, NI Hong. Department of Interventional Therapy, Cancer Hospital of Tianjin Medical University, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China

Corresponding author: NI Hong, E-mail: wnihong@aliyun.com

【Abstract】 Objective To discuss the feasibility, short-term efficacy and complications of CT-guided ^{125}I seed implantation in treating recurrent ovarian cancer. **Methods** CT-guided ^{125}I seed implantation was carried out in 17 patients with recurrent ovarian cancer, which was clinically inoperable and failed to respond to conventional chemotherapy. A total of 19 lesions were detected in 17 patients. Before the treatment, a computerized treatment planning system (TPS) was used to work out the three-dimensional treatment scheme. Under CT guidance, ^{125}I seeds were implanted into the recurrent lesions. The therapeutic effects, quality of life and complications were evaluated. **Results** Two months after the treatment, pelvic CT scanning was performed to evaluate the results. Of the 19 lesions, complete remission was obtained in 2, partial remission in 9, stable disease in 5 and progressive disease in 3. The total effective rate was 57.9% (11/19). Thirteen patients suffered from cancer pain, and the pain relief rate was 84.6% (11/13). After the treatment the general quality of live was dramatically improved when compared with the preoperative condition ($P < 0.001$). The median follow-up time was 10.5 months, ranging from 3 to 23 months. At the time of analysis twelve patients died, and the remaining five patients were still alive. The median progression free time was 6.4 months. The median overall survival time was 11.3 months and the one-year survival rate was 29.4%. The main adverse reactions observed in this series were very mild, and no severe complications such as intestinal fistula or treatment-related death occurred. **Conclusion** In treating recurrent ovarian cancer, CT-guided ^{125}I seed implantation has excellent short-term effects with fewer complications although its long-term results need

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2015.01.013

作者单位: 300060 天津医科大学肿瘤医院介入治疗肿瘤科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室

通信作者: 倪 虹 E-mail: wnihong@aliyun.com

to be further studied.(J Intervent Radiol, 2015, 24: 55-58)

【Key words】 ^{125}I seed; brachytherapy; recurrent ovarian cancer

卵巢癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,死亡率居妇科肿瘤之首^[1]。虽然手术辅以铂类为主的联合化疗可使 70% ~ 80% 患者达到临床缓解,但大多数患者最终会复发^[2]。目前对于复发性卵巢癌,尤其是对化疗药物耐药的患者尚缺乏有效的治疗手段。如何延长患者生存期、改善生活质量仍是临床面临的难题。天津医科大学肿瘤医院自 2011 年 1 月—2013 年 12 月采用 CT 引导下经皮穿刺 ^{125}I 粒子植入治疗复发性卵巢癌,取得了良好的临床效果,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料 收集我院 2011 年 1 月—2013 年 12 月失去外科手术机会,并经过多种方案化疗失败后接受 ^{125}I 粒子植入治疗的复发性卵巢癌患者。本研究纳入 17 例患者,共 22 处可评价病灶,均由盆腔 CT、MRI、PET/CT 等影像学或病理学证实。病灶 $1.7\text{ cm} \times 2.3\text{ cm} \sim 5.1\text{ cm} \times 6.9\text{ cm}$ 。本组 19 处适合 ^{125}I 粒子植入治疗。本组患者年龄 34 ~ 72 岁,中位年龄 57 岁,PS 评分 0 ~ 2 分。本组 13 例(76.5%)患者伴有肿瘤引起的顽固性疼痛。治疗前患者血常规、凝血常规、心、肝、肾功能无明显异常,经患者及家属同意并签署手术知情同意书。患者的临床资料见表 1。

表 1 17 例患者一般资料

临床病理特征	例数
PS 评分	
0	13
1	3
2	1
病理结果	
腺癌	15
其他	2
FIGO 分期	
I ~ II	2
III ~ IV	15
复发时间/月	
≤ 6	3
> 6	14
粒子植入术前治疗方案	
化疗	17

1.1.2 仪器设备 使用东芝 Aquilion 16 排螺旋 CT 扫描定位;放射性粒子治疗计划系统(treatment planning system,TPS)由珠海和佳有限公司提供;转

盘式粒子植入枪及 18 G 粒子植入针购自北京原子高科股份有限公司; ^{125}I 放射性粒子由北京原子高科股份有限公司生产,平均能量 27 ~ 35 keV,半衰期 59.6 d,单个粒子的放射性活度为 0.63 ~ 0.81 mCi,组织穿透能力 1.7 cm。

1.2 方法

1.2.1 手术方法

1.2.1.1 术前准备:术前 3 ~ 5 d 行盆腔 CT 扫描,将图像传送至 TPS,勾画肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)和危险器官,并进行三维重建,计算所需要的 ^{125}I 粒子数目及空间分布。计划靶体积(planning target volume, PTV)定义为肿瘤靶区外扩 5 ~ 10 mm,匹配周边剂量(matched peripheral dose, MPD)为 110 ~ 160 Gy。

1.2.1.2 术中操作:患者取俯卧或仰卧位,行盆腔 CT 扫描定位,根据病变所在部位与周围骨骼、血管、神经等解剖结构的关系,避开肿瘤邻近器官(如膀胱、直肠和血管等),选择穿刺方向和穿刺点。穿刺部位消毒、铺巾、麻醉,在 CT 引导下经皮穿刺植入 ^{125}I 粒子,间距 0.5 ~ 1.0 cm。

1.2.1.3 术后验证:术后 1 周内行 CT 扫描,将图像传送至 TPS 进行剂量验证,发现“冷区”则及时补种 ^{125}I 粒子。术后 24 h 行 X 线检查,了解有无粒子移位。

1.2.2 临床疗效及不良反应评估 ^{125}I 粒子植入术后每 2 个月复查盆腔 CT 及肿瘤标记物(CA125、HE4),并随访患者疼痛缓解、生活质量及并发症情况。根据 RECIST 标准^[3]进行疗效评价,即:完全缓解(CR):所有靶病灶完全消失;部分缓解(PR):靶病灶最大径之和减少 $\geq 30\%$;疾病稳定(SD):靶病灶最大径之和减少未达 PR 或增大未达 PD;疾病进展(PD):靶病灶最大径之和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。按照数字评估法(numerical rating scales, NRS)描述患者疼痛分级,疼痛减轻程度分为:0 度:未缓解(疼痛未减轻);1 度:轻度缓解(疼痛减轻 1/4 以上);2 度:中度缓解(疼痛减轻 1/2 以上);3 度:明显缓解(疼痛减轻 3/4 以上);4 度:完全缓解(疼痛消失)。生活质量评估采用卵巢癌治疗功能评价系统(Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary, FACT-O)评分。FACT-O 由面向所有癌症患者的核心量表(Functional Assessment of Cancer Therapy-General, FACT-G)和专门针对卵巢癌的 12 个条目

的附加关注模块 2 部分构成,分为 5 个领域共 39 个条目,即生理状况(7 条)、社会/家庭状况(7 条)、情感状况(6 条)、功能状况(7 条)和附加关注(12 条)。放射毒性反应参照肿瘤放射协作组/欧洲肿瘤研究及治疗(RTOG/EORTC)毒性分级标准评价。

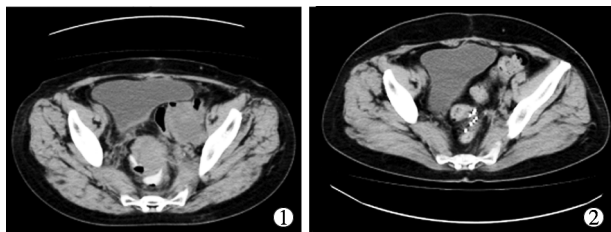
1.3 数据统计及处理

采用 SPSS17.0 软件进行统计学处理,生存时间采用 Kaplan-Meier 法计算,局部控制率及疼痛缓解率用百分比描述,计量资料采用均数 \pm 标准差表示,并采用 t 检验比较治疗前后差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

2.1.1 近期疗效 术后 2 个月进行疗效评价,在进行 ^{125}I 粒子植入治疗的 19 处病灶中,完全缓解(CR) 2/19,部分缓解(PR)9/19,病灶稳定(SD)5/19,病灶进展(PD)3/19,总有效率(CR + PR)为 57.9%。治疗前后肿瘤变化见图 1。



①卵巢子宫内膜样癌术后复发;② ^{125}I 粒子植入后 2 个月 CT 复查,复发灶明显缩小

图 1 ^{125}I 粒子植入治疗前后肿瘤变化情况

2.1.2 疼痛缓解及生活质量评估 在术后 2 个月随访时,治疗前伴有中重度癌痛的 13 例患者,2 例完全缓解,3 例明显缓解,4 例中度缓解,2 例轻度缓解,2 例未缓解,疼痛缓解率为 84.6%。根据 FACT-O 生活质量评分标准,患者的生理状况、功能状况以及卵巢癌特异性方面均较治疗前明显改善,心理状况变化无统计学意义,但社会/家庭状况较治疗前下降。治疗前后生活质量变化见表 2。

表 2 ^{125}I 粒子植入治疗前后生活质量评分比较

生活质量参数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
生理状况	17.18 \pm 2.83	20.47 \pm 2.43	3.64	< 0.001
社会家庭状况	19.77 \pm 2.73	18.06 \pm 2.01	2.07	0.046
情感状况	16.42 \pm 1.70	17.47 \pm 1.42	1.97	0.057
功能状况	12.71 \pm 1.79	15.18 \pm 2.35	3.44	0.002
附加关注	26.41 \pm 1.87	28.59 \pm 2.29	3.03	0.005
量表总分	92.59 \pm 5.17	98.71 \pm 4.75	3.59	< 0.001

2.1.3 生存分析 中位随访 10.5 个月 (3 ~ 23 个

月),5 例患者因局部病灶进展、6 例患者因全身广泛转移、1 例患者因肾功能衰竭死亡,其余 5 例患者仍存活。中位无进展生存时间为 6.4 个月,中位生存时间为 11.3 个月,1 年生存率为 29.4%。

2.2 不良反应和并发症

本组患者的常见的并发症包括:① 10 例患者诉下腹部或穿刺部位疼痛,其中 4 例需使用镇痛药控制,6 例患者可耐受。② 6 例患者术后出现发热,体温均在 38.5℃ 以下,经观察或对症治疗后恢复。③ 4 例患者穿刺路径少量出血、血肿,经止血、对症支持治疗后出血停止、血肿消失。④ 3 例患者出现恶心、呕吐,经止吐、抑制胃酸分泌等对症治疗后逐渐减轻。⑤ 2 例患者诉臀部及下肢麻木感,给予营养神经、减轻水肿等治疗后缓解。⑥ 1 例患者在术后 2 个月时发现粒子移位至腹腔,随访 14 个月,未引起严重后果。所有患者未出现膀胱瘘、肠瘘、大出血等严重并发症。

3 讨论

复发性卵巢癌治愈的可能性小,治疗原则是以减少不良反应,延长生存期,提高生活质量为目的的姑息性治疗^[4]。手术及化疗仍是治疗复发性卵巢癌的主要手段,但部分复发患者已失去手术机会,并且经过多次化疗产生耐药性。对于铂耐药性患者,紫杉醇、脂质体阿霉素等非铂类单药化疗的有效率仅为 15% ~ 20%^[5]。因此,探索新的有效的方法治疗耐药性、复发性卵巢癌是亟待解决的难题。

^{125}I 粒子植入近距离内放射治疗实体肿瘤临床疗效确切、创伤小、并发症少,已广泛应用于前列腺癌、头颈部恶性肿瘤等的治疗^[6-9]。Sharma 等^[10]采用 ^{125}I 粒子植入治疗包括卵巢癌在内的 21 例复发性妇科肿瘤患者,在可评价疗效的 20 例患者中,15 例完全缓解,3 例部分缓解,2 例无效,局部控制率为 90%。李常仑等^[11]对 12 例复发性卵巢癌患者进行 ^{125}I 粒子组织间植入治疗,有效率为 76.2%。本研究在术后 2 个月时的临床缓解率为 57.9%,低于上述研究的结果。我们认为可能是由于:① Sharma 等^[10]研究的入组病例大多数为宫颈癌,其对放疗的敏感性较卵巢癌更高。② 李常仑等^[11]研究中的 9 例患者在粒子植入术后进行了 2 ~ 6 周期化疗,并且有 8 例为对铂敏感。铂敏感性复发性卵巢癌对化疗的仍有较高的反应率,并且化疗与 ^{125}I 粒子治疗具有互补、协同甚至增敏作用。此外,肿瘤的复发时间、复发病灶的大小及病理类型等因素也可能会影响治

疗效果。

盆腔复发肿瘤常累及神经、肠道、膀胱、输尿管等周围组织器官,引起顽固性疼痛、肠梗阻、肾盂积水,甚至肠痿等并发症,严重影响患者生活质量。 ^{125}I 粒子不但可以通过其内照射作用使肿瘤周围传导神经髓鞘变性,阻断疼痛传导通路,还可以通过缩小肿瘤体积,减轻肿瘤引起的压迫症状,进而改善患者生活质量^[12]。本研究采用 ^{125}I 粒子植入治疗复发性卵巢癌,疼痛缓解率为 84.6%(11/13),与既往研究结果相仿^[13]。在生活质量方面,患者的功能状态、生理状态及卵巢癌特异性方面均显著提高,可能因为治疗后肿瘤负荷降低,疼痛、压迫症状等缓解,体力状态及功能状态改善。然而,患者的心理状态无明显变化,可能与患者进行反复治疗,已经习惯了治疗前后的一系列变化有关。虽然患者的总体生活质量明显改善,但社会/家庭状况在治疗后有所下降,可能是由于在治疗初期来自各方面的支持较多,随着治疗时间的延长而逐渐减少,但患者对支持的需求并未减少甚至增加,两者的不平衡,导致其对社交方面的满意度下降。除此之外,治疗费用的不断增加,也会进一步加重患者的家庭经济负担。

本组患者的常见不良反应和并发症大多数较轻微,包括发热、疼痛、穿刺路径少量出血等,均经保守或对症治疗恢复,只有 1 例患者出现粒子移位,但没有引起周围组织器官损伤等后果。本研究未出现 Monk 等^[14]报道的肠痿、大出血、膀胱痿等严重并发症,可能是因为 CT、超声等引导技术及 TPS 的不断完善,使经皮穿刺 ^{125}I 粒子植入治疗肿瘤具有创伤更小、定位更精确、粒子分布更合理等优点,有效地避免了盆腔血管、神经、肠管等的损伤。但是由于卵巢癌复发患者往往经过多次手术及腹腔化疗,盆腔器官的解剖位置发生明显改变和组织广泛粘连,可能导致术中难于明确肿瘤的具体位置以及无法使粒子及其放射剂量达到满意的分布。因此,术者必须充分了解患者的盆腔结构,在取得良好治疗效果的同时最大限度地降低不良反应的发生。

综上所述,放射性 ^{125}I 粒子植入内放射治疗是复发性卵巢癌可行的治疗方法,近期疗效好、并发症少、不良反应轻微。采用 CT 引导下经皮穿刺 ^{125}I 粒子植入治疗复发性卵巢癌,不仅能够提高肿瘤局部控制率,改善患者生活质量,并且并发症少、耐受性好,远期疗效有待进一步评估。

[参考文献]

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63: 11 - 30.
- [2] Vergote IB, Garcia A, Michal J, et al. Randomized multicenter phase II trial comparing two schedules of etirinotecan pegol (NKTR - 102) in women with recurrent platinum - resistant/refractory epithelial ovarian cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31: 4060 - 4066.
- [3] Therasse P, Arbutk SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92: 205 - 216.
- [4] Sjoquist KM, Friedlander ML, O'connell RL, et al. Hope, quality of Life, and benefit from treatment in women having chemotherapy for platinum - resistant/refractory recurrent ovarian cancer: the gynecologic cancer intergroup symptom benefit study [J]. Oncologist, 2013, 18: 1221 - 1228.
- [5] Harries M, Gore M. Part II: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment of recurrent disease [J]. Lancet Oncol, 2002, 3: 537 - 545.
- [6] Aaltomaa SH, Kataja VV, Lahtinen T, et al. Eight years experience of local prostate cancer treatment with permanent I125 seed brachytherapy—morbidity and outcome results [J]. Radiother Oncol, 2009, 91: 213 - 216.
- [7] Jiang YL, Meng N, Wang JJ, et al. CT-guided iodine-125 seed permanent implantation for recurrent head and neck cancers[J]. Radiat Oncol, 2010, 5: 68.
- [8] Gao F, Li C, Gu Y, et al. CT-guided ^{125}I brachytherapy for mediastinal metastatic lymph nodes recurrence from esophageal carcinoma: effectiveness and safety in 16 patients [J]. Eur J Radiol, 2013, 82: e70 - e75.
- [9] 彭晶晶, 谭 勇, 谭 艳, 等. ^{125}I 粒子植入治疗结肠直肠癌肝转移[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 773 - 776.
- [10] Sharma SK, Forgione H, Isaacs JH. Iodine - 125 interstitial implants as salvage therapy for recurrent gynecologic malignancies[J]. Cancer, 1991, 67: 2467 - 2471.
- [11] 李常仑, 刘继红, 黄金华, 等. CT 引导下 ^{125}I 放射性粒子组织间植入治疗复发性卵巢癌 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92: 2760 - 2763.
- [12] 张炜浩, 郭 志, 李保国, 等. CT 导向下 ^{125}I 粒子植入补救治疗盆腔恶性肿瘤近期疗效评价 [J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 308 - 311.
- [13] Wang Z, Lu J, Liu L, et al. Clinical application of CT-guided (125)I seed interstitial implantation for local recurrent rectal carcinoma[J]. Radiat Oncol, 2011, 6: 138.
- [14] Monk BJ, Tewari KS, Puthawala AA, et al. Treatment of recurrent gynecologic malignancies with iodine - 125 permanent interstitial irradiation [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 52: 806 - 815.

(收稿日期:2014-04-04)

(本文编辑:俞瑞纲)