

·非血管介入 Non-vascular intervention·

¹²⁵I 粒子植入治疗宫颈癌放疗后复发腹膜后淋巴结转移 10 例

底学敏, 王泽阳, 任红, 杨圣俊, 赵宪芝, 于慧敏, 张宏涛, 王娟

【摘要】 目的 探讨 CT 引导下放射性 ¹²⁵I 粒子植入治疗宫颈癌放疗后复发腹膜后淋巴结转移初步疗效。**方法** 选取 2011 年 11 月至 2015 年 10 月宫颈癌放疗后复发腹膜后淋巴结转移 10 例患者, 12 个病灶, 垂直径 1.7 cm×1.0 cm~6.5 cm×5.0 cm, 其中直径<5.0 cm、≥5.0 cm 的淋巴结分别为 6 个(50%)、6 个(50%)。应用近距离治疗计划系统(TPS)制定治疗计划, CT 引导下植入 ¹²⁵I 粒子, 活度 0.3~0.7 mCi, 术后验证 D₉₀(90%靶体积所接受的最小剂量): 36~110 Gy(中位 59 Gy)。术后观察病灶大小变化、疼痛缓解情况及并发症。**结果** 10 例患者随访时间 4.3~16.1 个月, 中位随访时间 9.7 个月, 2 个月局部控制率 100%、有效率 58.3%, 2、6、12 个月生存率分别为 100%、66.7%、58.3%, 中位生存时间 12.1 个月。1 例患者术后 5 个月死于消化道出血, 6 例死于肿瘤转移, 3 例患者生存并未见粒子植入部位复发, 未见其他部位大出血、肠道感染、骨髓抑制等粒子相关严重并发症。**结论** CT 引导下 ¹²⁵I 粒子植入治疗宫颈癌放疗后复发腹膜后淋巴结转移取得了较满意的近期疗效, 是一种安全可行的方法。

【关键词】 宫颈癌; 近距离放射治疗; 腹膜后淋巴结转移; 疗效

中图分类号: R737.33 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2017)-02-0137-05

¹²⁵I seed implantation for retroperitoneal lymph node metastasis caused by recurrent cervical cancer after radiotherapy: preliminary results DI Xuemin, WANG Zeyang, REN Hong, YANG Shengjun, ZHAO Xianzhi, YU Huimin, ZHANG Hongtao, WANG Juan. Division I, Department of Oncology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei Province 050051, China

Corresponding author: WANG Juan, E-mail: 1405730758@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of CT-guided radioactive ¹²⁵I seed implantation in treating retroperitoneal lymph node metastasis due to recurrent cervical cancer after radiotherapy. **Methods** A total of 10 patients with retroperitoneal lymph node metastasis (12 lesions in total) due to recurrent cervical cancer after radiotherapy, who were treated with CT-guided ¹²⁵I seed implantation during the period from November 2011 to October 2015, were included in this study. The diameters, that were perpendicular to each other, of the involved lymph nodes ranged from 1.7 cm×1 cm to 6.5 cm×5 cm, the diameter of 6 involved lymph nodes (50%) was <5.0 cm and the diameter of other 6 involved lymph nodes (50%) was ≥5.0 cm. With the help of treatment planning system for brachytherapy, the source distribution was formulated. Under CT guidance, the ¹²⁵I seeds with the activity of 0.3–0.7 mCi were implanted. Postoperative validation showed that D₉₀ (90% minimum prescription dose received by the target volume) was 36–110 Gy (median 59 Gy). After the treatment, the changes in lesion size, pain relief and complications were recorded. **Results** The 10 patients were followed up for 4.3–16.1 months, the median follow-up time was 9.7 months. The 2-month local control rate and the 2-month effective rate were 100% and 58.3%, respectively. The 2-month, 6-month and 12-month survival rates were 100%, 66.7% and 58.3%, respectively. The median survival time was 12.1 months. One patient (10%) died of gastrointestinal bleeding at five months after treatment, six patients (60%)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2017.02.010

基金项目: 河北省医学适用技术跟踪项目(GL201407)

作者单位: 050051 石家庄 河北医科大学研究生学院(底学敏); 河北省人民医院肿瘤一科(王泽阳、任红、杨圣俊、赵宪芝、于慧敏、张宏涛、王娟)

通信作者: 王娟 E-mail: 1405730758@qq.com.

died of distant metastases, three patients (30%) survived with no evidence of local recurrence. No major complications such as massive hemorrhage, intestinal infection, bone marrow suppression or other ^{125}I seed-related complications occurred. **Conclusion** For the treatment of retroperitoneal lymph node metastasis due to recurrent cervical cancer after radiotherapy, CT-guided radioactive ^{125}I seed implantation has satisfactory short-term curative effect, and this technique is safe and feasible. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 137-141)

【Key words】 cervical cancer; brachytherapy; retroperitoneal lymph node metastasis; curative effect

宫颈癌腹膜后淋巴结转移较为常见, Creasman 等^[1]报道, 将淋巴结转移作为宫颈癌复发的独立危险因素文献占 91%, 淋巴结阳性的复发率高达 34%^[2], 尤其是腹主动脉旁淋巴结转移的预后更差。有研究报道腹膜后淋巴结转移与无腹膜后淋巴结转移者的 2 年生存率分别为 20.4%、84.1%^[3]。2015 年美国国立综合癌症网络(NCCN)指南指出对于宫颈癌腹膜后淋巴结转移患者, 推荐放疗, 但其中 29%~38% 患者治疗后会再复发^[4], 使得治疗更加困难, 手术、全身化疗以及再放疗的效果均不理想^[5]。

放射性 ^{125}I 粒子植入越来越多的应用于腹膜后淋巴结转移^[6-7], 为放疗后复发或转移的宫颈癌患者提供了一个新的治疗方向。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象 回顾性分析 2011 年 11 月至 2015 年 10 月河北省人民医院收治的 10 例宫颈癌患者, 原发灶为放化疗或者手术等联合治疗后经病理及影像学检查证实腹膜后淋巴结转移患者, 详细资料见表 1。

表 1 10 例宫颈癌腹膜后淋巴结转移患者一般资料

例数	年龄/岁	分期病理类型	腹膜后淋巴结	PS 评分术前/后治疗方法
1	63	Ⅳ期腺鳞癌右腰淋巴结	1	S+RT(不详)+CTx+十二指肠支架/无
		肠系膜上淋巴结	1	S+RT(不详)+CTx+十二指肠支架/无
2	45	Ⅳ期鳞癌髂血管旁淋巴结	1	S+RT(40Gy/20f)+CTx/无
3	52	Ⅳ期鳞癌髂血管旁淋巴结	1	RT(52Gy/26f)+A(42Gy/7f)+CTx/CTx
4	47	ⅢB 期鳞癌腹主动脉旁淋巴结	1	S+RT(50Gy/25f)+A(15Gy/3f)+CTx/无
		髂血管旁淋巴结	1	S+RT(50Gy/25f)+A(15Gy/3f)+CTx/无
5	60	ⅢB 期鳞癌髂血管旁淋巴结	2	RT(50Gy/25f)+A(21Gy/3f)+CIK+CTx/无
6	46	ⅡB 期鳞癌中间腰淋巴结	1	S+RT(50Gy/25f)+A(10Gy/1f)+CTx/无
7	49	ⅢB 期鳞癌中间腰淋巴结	1	RT(52Gy/26f)+A(39Gy/7f)+CTx/无
8	57	ⅡB 期鳞癌腹主动脉旁淋巴结	1	RT(45Gy/25f)+A(30Gy/5f)+CTx/CTx
9	48	ⅡB 期鳞癌髂血管旁淋巴结	1	RT(50.4Gy/28f)+A(21Gy/3f)+CTx/无
10	52	Ⅳ期鳞癌腹主动脉旁淋巴结	1	RT(52Gy/26f)+A(42Gy/6f)+CTx/无

S=手术; RT=外照射治疗; CTx=化疗; CIK=生物治疗; A=后装

1.1.1.1 病例入选标准: ①患者身体一般状况尚可, 无主要器官功能障碍, 全身状况评分(PS)≤3 分; ②原发肿瘤经病理证实为恶性, CT、MRI 或 PET-CT 显示有腹膜后淋巴结转移。且转移病灶为不可切除、患者放疗后同意行粒子植入; ③血常规: 白细胞 $\geq 3 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞绝对值 $> 1.5 \times 10^9$, 血小板 $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$, 血红蛋白 $\geq 90 \text{ g/L}$, 凝血功能正常; ④预计生存期 > 3 个月。

1.1.1.2 病例排除标准: ①严重器官功能障碍, 如严重心、肺、肝、肾功能不全等; ②严重凝血功能障碍者; ③一般情况差或恶液质伴急慢性感染患者; ④大量的腹水者。

1.1.2 仪器设备 Prowess 3D Version 3.02 近距离治疗计划系统(treatment planning system, TPS, 美国 SSGI 公司); 1820-C 型植入针(直径 1.22 mm)、植入

枪(Mick200-TPV20 cm)由美国 Mick Radio-Nuclear 公司提供; 放射性 ^{125}I 粒子由上海欣科医药公司生产, ^{125}I -6711-99 型, 活度 0.3~0.8 mCi, 半衰期 59.4 d 粒子长 4.5 mm, 直径 0.8 mm; 32 排容量 CT(GE Hang Wei Medical System), 美国; 袖珍辐射检测仪 FD-3007K-A 型, 上海电子仪器厂; RM-905a 放射性活度计, 中国计量科学研究院; 放射性防护设备: 铅衣、铅围脖、铅眼镜、铅手套等。

1.2 方法

1.2.1 植入方法 患者术前 1 周行 CT 增强扫描定位, 将 CT 影像数据传送到近距离 TPS, 勾画靶区, 制定计划, 设定处方剂量, 选用粒子活度为 0.3~0.7 mCi, 计算植入粒子数目及位置。术前 12 h 禁食, 术前 6 h 口服 100%碘佛醇 20 ml, 术前 2 h、1 h 口服 10%碘伏醇 100 ml, 精神紧张的患者给予镇静剂。

术中患者取合适体位,消毒铺巾,1%利多卡因局部麻醉,CT扫描定位选取穿刺点,确定穿刺路径的角度及深度,粒子间距在 0.5~1.0 cm,针道之间的间距大约为 1 cm,按治疗计划布针,植入粒子,植入完成后按压穿刺点 10~20 min。

术后常规给予抗感染及止血治疗,术后出现剧烈疼痛者给予曲马多针剂止痛。术后 7 d 内扫描 CT,三维计划系统进行剂量验证 D_{90} 。

1.2.2 疗效评价 术后当天即开始随访,术后 2 个月复查 CT 检测肿瘤大小变化,评估疼痛情况。

1.2.2.1 疗效评价采用 WHO 评价标准:完全缓解(CR):肿瘤完全消失,影像学检查不能显示肿瘤或仅有索条状影像;部分缓解(PR):肿瘤缩小,乘积比治疗前减少 $\geq 50\%$;无变化(NC):乘积比治疗前减少 $< 50\%$ 或增大 $< 25\%$;进展(PD):乘积比治疗前增大 $\geq 25\%$ 或出现新病灶。

1.2.2.2 疼痛评价标准采用疼痛程度数字评估量表(NRS):将疼痛程度用 0~10 个数字依次表示,其中 0 代表无疼痛,10 代表最剧烈的疼痛,交由患者自己选择一个最能代表自身疼痛的数字。

1.2.3 不良反应观察 患者粒子植入后有无发热、出血、骨髓抑制、肝肾功能不全、放射性皮肤黏膜反应、放射性肠炎、放射性膀胱炎、痿、粒子移位等症状。依据 1995 年 RTOG(Radiation Therapy Oncology Group)的急性放射性损伤评级标准,评估皮肤黏膜反应。

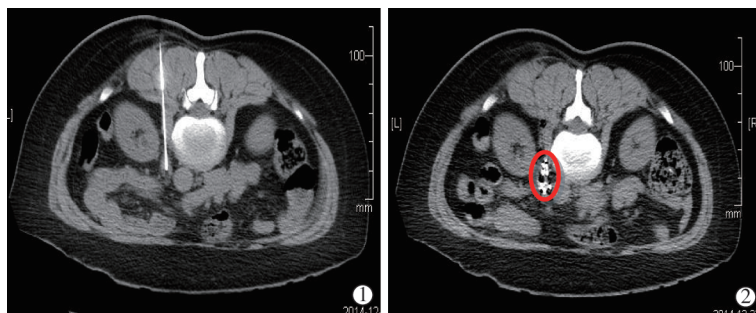
1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件,生存分析采用累积生存函数(Kaplan-Meier 生存分析), $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果

对 10 例患者共 12 个病灶进行放射性 ^{125}I 粒子植入治疗,术后 2 个月复查 CT 并于术前 CT 相比较,淋巴结两最大垂直径乘积由术前(4.3×3.27) cm^2 降为术后(3.12×2.41) cm^2 ;术后 2 个月按照疗效评价标准 CR 1 例(见图 1),PR 6 例,SD 5 例,2 个月局部控制率 100%、有效率 58.3%,中位局部控制时间 9.1 个月。



①宫颈癌放疗后腹主动脉旁淋巴结转移,大小 1.5 cm×2 cm,植入 0.3 mCi 粒子 25 颗,验证计划周边剂量 60 Gy;②术后 2 个月后肿瘤明显缩小

图 1 宫颈癌放疗后腹主动脉旁淋巴结转移 ^{125}I 粒子植入前后图

2.2 疼痛及缓解情况

术前疼痛症状患者 7 例,需要药物控制 6 例,术后 2 周 7 例患者均明显缓解,2 例患者需要药物控制。疼痛评分由术前的(6.3 ± 2.9)分,降为平均 1.3 分, $P < 0.001$,差异有统计学意义。

2.3 生存及随访情况

随访期间 1 例患者死于消化道出血,6 例死于肿瘤转移,3 例患者生存,均未见粒子植入部位复发,随访时间(16.1 ± 4.3)个月,中位时间 9.7 个月,2、6、12 个月生存率分别为 100%、66.7%、58.3%,中位生存时间 12.1 个月。肿瘤直径 < 5 cm 的 6 例患者中 3 例生存,另外 3 例患者平均生存时间 11.1 个月,1 年 5 例生存、肿瘤直径 ≥ 5 cm 的 6 例患者无

一生存,平均生存时间为 7.7 个月,1 年 2 例患者生存,生存分析见图 2、表 2。

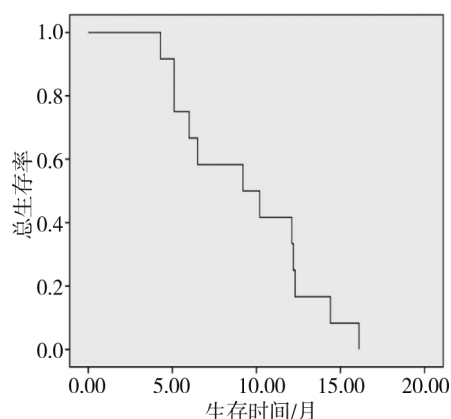


图 2 图解患者生存率

表 2 10 例宫颈癌患者腹膜后淋巴结粒子植入及随访资料

例数	粒子活度/ mCi	粒子数目	D ₉₀ /Gy	术前/后2个月最 长(垂直)径/cm	随访时间/月	术前/后 疼痛评分	生存时间/月	疗效	死亡原因
1	0.3	50	58	4×3/4×2.5	5.1	6/0	5.1	SD	消化道出血
	0.3	35	57	5×4.5/4.5×4	4.3	6/0	4.3	SD	消化道出血
2	0.6/0.8	79/21	80	6.5×5/4×4	6	10/5	6.0	PR	MM
3	0.6	18	60	4.5×1.5/2.8×1	16.1	6/1	16.1	PR	MM
4	0.4	30	93	2.5×2.3/1.7×1.3	12.3	2/0	12.3	PR	MM
	0.4	30	46	5.3×3/3.2×2	12.2	2/0	12.2	PR	MM
5	0.45	70	36	6.0×5.7/4.1×4	5.1	10/4	5.1	PR	MM
6	0.3	44	68	3×2/0×0	9.2	8/0	9.2 ⁺	CR	—
7	0.3	30	58	2.0×1.3/2.0×1	10.2	0/0	10.2 ⁺	SD	—
8	0.3	25	56	1.7×1/1.5×1	14.4	0/0	14.4 ⁺	SD	—
9	0.5	100	93	5.8×5/5.6×5	6.5	0/0	6.5	SD	MM
10	0.6	80	110	6.0×5.0/4.1×3.2	12.1	7/2	12.1	PR	MM

MM=肿瘤转移;SS=生存;+=生存

2.4 不良反应及并发症

1 例患者术后第 2 天出现粪便潜血阳性,给予止血药物处理后症状好转,1 例患者术后出现粒子脱落,共脱落 8 颗,均脱出体外,此例患者粒子植入靶区靠近膀胱,部分粒子植入到膀胱壁上,术后当天随尿排出 3 颗,术后 1 d 随尿排除 5 颗,每日收集患者尿液,使用探测器进行探测,如有粒子脱出,使用铅罐进行回收,连续探测 10 d,后未再见粒子脱出,未对人体造成损伤。因此在靠近膀胱壁周围植入粒子术前要要进行膀胱造影,清楚地显示膀胱壁的轮廓,留出安全边界。其余均未见大出血、肠道感染、骨髓抑制、肝肾功能不全、放射性皮肤黏膜反应等症状。

3 讨论

宫颈癌腹膜后淋巴结转移比较常见,据报道 16.4%Ⅱ期、28.6%Ⅲ期宫颈癌患者发生腹主动脉旁淋巴结转移^[8]。对于腹膜后淋巴结转移通常不采用手术治疗,因转移淋巴结包绕、压迫腹膜后血管、神经,并且毗邻脊髓、肾脏、肠管、膀胱及输尿管等重要器官,组织损伤大,往往造成严重的功能障碍,给手术带来较大难度。放化疗对于宫颈癌治疗后复发及转移的患者效果亦不理想,1 年生存率为 15%~27%,5 年生存率 3.2%~13%^[9],放疗后复发的患者中位生存期只有 8 个月^[10]。同时不良反应发生率也高,急性不良反应的发生率为 89.5%,其中 12.5%患者发展为晚期反应^[11]。

放射性 ¹²⁵I 粒子对放疗后复发宫颈癌腹膜后淋巴结转移的治疗,不仅可提高肿瘤组织的放射剂量,而且大大减少了周围组织的放射性损伤,为放疗后复发宫颈癌患者提供了一种新的治疗手段。据

Yao 等^[6]多中心研究报道,其治疗放疗后复发的腹膜后淋巴结转移安全可行,其 6、12、24 个月局控率分别为 88%、63.2%、42.1%,中位生存时间 15 个月^[6]。本研究的中位生存时间 12.1 个月,较其他研究低,考虑:①本研究分期较晚,Ⅲ、Ⅳ期患者 7 例,Yao 等^[5]Ⅲ、Ⅳ期患者为 45%。而分期为宫颈癌预后的独立危险因素之一;②本研究淋巴结≥5 cm 为 5 例,Yao 等^[6]≥5 cm 为 23.5%,本组研究显示肿瘤直径<5 cm 的 6 例患者中 3 例存活,另外 3 例患者平均生存时间 11.1 个月;1 年生存率为 83.3%、肿瘤直径≥5 cm 的 6 例患者无一生存,平均生存时间为 7.7 个月 1 年生存率为 33.3%。王娟等^[12]报道肿瘤大小影响疾病的局部控制率和生存时间。Huang 等^[13]认为肿瘤直径是影响腹主动脉旁淋巴结转移的危险因素。韩志红等^[14]研究将肿瘤直径以 5 cm 为界,患者 3 年的生存率分别为 13%、18%,可见肿瘤直径的大小是影响宫颈癌生存期的因素。本研究中患者的中位生存时间(12.1 个月)大于文献报道的平均生存时间(≤8 个月),可能表明 ¹²⁵I 粒子可提高该部分患者的生存时间,但结果仍需大样本、随机对照研究进一步证实。

放射性粒子植入对于疼痛缓解有一定的疗效,马洪明等^[15]报道,术后 90 d 疼痛缓解有效率可达 90.6%,治疗后 68.8%患者有明显睡眠改善,Wang 等^[6]报道 CT 引导下 ¹²⁵I 粒子治疗腹膜后淋巴结转移,2~5 d 的疼痛缓解率为 80%,本研究疼痛缓解率为 100%,需要药物控制由 85%降为 28%,同时与吗啡等镇痛药物相比,明显降低了恶心、便秘、嗜睡、呕吐甚至呼吸抑制等并发症。本研究 1 例患者术后第 2 天出现大便潜血阳性,血红蛋白较前降低,考虑可能为术中穿刺导致十二指肠的损伤,造

成肠道积血,给予止血药物处理后症状好转,为减少此类并发症的发生,可使患者术前、术中口服对比剂,勾画出肠道的形态,避免造成穿刺损伤。1 例因消化道出血死亡,分析原因:患者肿瘤侵犯十二指肠,为十二指肠支架术后,出血的原因不排除因十二指肠支架造成破裂出血,其余均未见大出血、肠道感染、骨髓抑制、肝肾功能不全、放射性皮肤黏膜反应等并发症。

放射性 ^{125}I 粒子放疗后复发宫颈癌腹膜后淋巴结转移的研究目前比较少,尤其缺少大宗病例的多中心研究,本组初步研究显示有一定的疗效,但仍有待于大量样本进一步研究证实其临床价值。

[参考文献]

- [1] Creasman WT, Kohler MF. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? [J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92: 525-529.
- [2] 魏光緒, 彭太華, 史 傳, 等. 宫颈癌根治术联合腹主动脉旁淋巴结切除在 I B2-II A2 期宫颈癌中的应用[J]. *山东医药*, 2015, 55: 33-34.
- [3] 袁利梅, 赵德英, 邱 惠, 等. 影响宫颈癌患者预后的临床病理因素分析[J]. *山东医药*, 2014, 54: 21-23.
- [4] Yessaian A, Magistris A, Burger RA, et al. Radical hysterectomy followed by tailored postoperative therapy in the treatment of stage IB2 cervical cancer: feasibility and indications for adjuvant therapy[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 94: 61-66.
- [5] Yao L, Jiang Y, Jiang P, et al. CT-guided permanent ^{125}I seed interstitial brachytherapy for recurrent retroperitoneal lymph node metastases after external beam radiotherapy[J]. *Brachytherapy*, 2015, 14: 662-669.
- [6] 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: 125-131.
- [7] 王 娟, 吴 娟, 魏 东, 等. CT 引导下 ^{125}I 粒子植入治疗腹膜后淋巴结转移癌 18 例的初步疗效[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24: 219-222.
- [8] 张丹丹, 吴小华. 妇科恶性肿瘤腹主动脉旁淋巴结转移与临床处理[J]. *妇产与遗传·电子版*, 2012, 2: 16-19.
- [9] Lai HC. Management of recurrent cervical cancer[J]. *Chang Gung Med J*, 2004, 27: 711-717.
- [10] Karchevsky M, Babb JS, Schweitzer ME. Can diffusion-weighted imaging be used to differentiate benign from pathologic fractures? A meta-analysis[J]. *Skeletal Radiol*, 2008, 37: 791-795.
- [11] Ng BH, Rozita A, Adlinda A, et al. Extended field radiotherapy with or without chemotherapy in patients with cervical cancer and positive para-aortic lymph nodes: a single institution retrospective review[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16: 3827-3833.
- [12] 王 娟, 孙美玲, 张宏涛, 等. 外放疗后复发颈部淋巴结转移癌 17 例 ^{125}I 粒子植入治疗的初步疗效[J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23: 784-787.
- [13] Huang H, Liu J, Li Y, et al. Metastasis to deep obturator and para-aortic lymph nodes in 649 patients with cervical carcinoma [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37: 978-983.
- [14] 韩志红, 田小飞, 韩星梅, 等. 中晚期宫颈癌腹主动脉旁淋巴结转移治疗的临床研究[J]. *现代肿瘤学*, 2015, 23: 692-694.
- [15] 马洪明, 邹 珩, 李 红, 等. ^{125}I 粒子植入治疗癌性疼痛临床观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23: 62-64.

(收稿日期:2016-03-24)

(本文编辑:俞瑞纲)