

•临床研究 Clinical research•

超声引导下 ^{125}I 粒子植入治疗胃癌肝转移 38 例

张 源, 沈加林, 丁 敏, 杜冬伟, 王振宇, 李伟建, 景宏舒, 翟 博

【摘要】 目的 评价超声引导下 ^{125}I 粒子治疗胃癌肝转移的临床疗效。**方法** 38 例胃癌肝转移患者术前利用计算机治疗计划系统(TPS)计算布源,术中行超声引导下 ^{125}I 粒子植入手术,术后进行剂量验证和质量评估。评价指标包括患者术后 1、6 个月肿瘤的 CT、MR 影像变化,术后并发症,肿瘤局部控制率和复发转移率,无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。**结果** 所有手术顺利完成,中位随访时间 13 个月。术后出现 2 例轻微疼痛,1 例高胆红素血症,未见肝肾功能衰竭、放射性肠炎等严重并发症,无围手术期死亡。术后 6 个月肿瘤局部控制率 80%,复发转移率 28.9%;无瘤生存期 5 个月,6 个月无瘤生存率 46.9%;整体生存期 16.4 个月,6 个月整体生存率 81.4%。**结论** 超声引导下 ^{125}I 粒子植入治疗胃癌肝转移,临床近期疗效确切,是一种安全有效的治疗方法。

【关键词】 胃癌肝转移;放射治疗; ^{125}I 粒子;临床疗效

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2018)-08-0770-05

Ultrasound-guided ^{125}I seed brachytherapy for the treatment of gastric cancer with liver metastasis

ZHANG Yuan, SHEN Jialin, DING Min, DU Dongwei, WANG Zhenyu, LI Weijian, JING Hongshu, ZHAI Bo. Department of Interventional Oncology, Affiliated Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: ZHAI Bo, E-mail: zhaiboshi@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the therapeutic efficacy of ultrasound-guided ^{125}I seed brachytherapy in treating gastric cancer with liver metastasis (GCLM). **Methods** Treatment plan system (TPS) was used to design the distribution of ^{125}I seeds for 38 patients with GCLM before operation. Ultrasound-guided ^{125}I seed implantation was performed for all patients. Postoperative dose verification and quality assessment were conducted. The evaluating indicators included the imaging changes of CT/MR performed at one and 6 months after the treatment, the postoperative complications, the local control rate and recurrence rate of tumor, the progress-free survival (PFS), and the overall survival (OS). **Results** Successful implantation of ^{125}I seeds was accomplished in all patients. The median follow-up time was 13 months. After the treatment, slight pain was seen in 2 patients, and hyperbilirubinemia was observed in one patient. Neither serious complications such as liver failure, renal failure or radioactive enteritis, nor perioperative death occurred. Six months after the treatment, the local control rate was 80% and the recurrence and metastasis rate was 28.9%. The DFS was 5 months and the 6-month DFS rate was 46.9%. The OS was 16.4 months and the 6-month OS rate was 81.4%. **Conclusion** For the treatment of GCLM, ultrasound-guided ^{125}I seed brachytherapy is safe and effective with reliable short-term clinical effect. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 770-774)

【Key words】 gastric cancer with liver metastasis; radiotherapy; ^{125}I seed; clinical efficacy

胃癌是我国常见的消化系统恶性肿瘤。据统计,中国胃癌病例占全球胃癌总病例数的 47%,其

发病率和死亡率分别为 22.7/10 万和 17.9/10 万,发病率居恶性肿瘤第 2,死亡率居第 3^[1]。由于发病较隐匿,大约有 35% 胃癌患者在初次确诊时已伴有远处转移,其中肝脏是胃癌发生远处转移最常见的靶器官^[2-3]。肝转移常发生于胃癌晚期,且进展迅速,预后不良,5 年生存率不到 10%^[4],目前仍然无统一的标准有效的治疗方案。 ^{125}I 粒子植入术创伤小,并发

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.08.015

基金项目:上海市科委课题项目(14DZ1941000)

作者单位:200127 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤介入科

通信作者:翟 博 E-mail: zhaiboshi@sina.com

症少,是近年来又一种新兴的介入性微创治疗方式之一^[5]。¹²⁵I 放射性粒子组织间永久植入是通过影像学引导技术将 ¹²⁵I 直接植入肿瘤内部,通过放射性 ¹²⁵I 持续释放短距放射线对肿瘤细胞进行高效杀伤,有效减轻肿瘤负荷^[6]。近年来我科采用 ¹²⁵I 放射性粒子植入术治疗了 38 例胃癌肝转移患者,获得了一定经验。本研究总结了本科胃癌肝转移粒子植入患者的临床资料,以探讨粒子植入的安全性和有效性。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 2015 年 4 月至 2017 年 2 月,38 例胃癌肝转移患者接受粒子治疗。患者中男 25 例,女 13 例,年龄 35~80 岁(中位年龄 61 岁)。8 例单发,30 例肝内病灶多发。共计 70 个转移灶,均位于邻近肝门部胆管及空腔脏器的高危部位。病灶直径 1~3 cm(中位直径 2.1 cm)。本研究已通过我院伦理委员会审批。所有患者均已签署书面知情同意书。

表 1 38 例胃癌肝转移患者临床资料

参数	数值
性别/例(%)	
男/女	25(65.8)/13(34.2)
年龄(岁)/例	
中位数	61(35~80)
Child-pugh 评分 A/B/例(%)	24(63.2)/14(36.8)
肝内肿瘤数量/例(%)	
单发/多发	8(21.1)/30(78.9)
肿瘤直径/cm	2.1(1~3)
粒子数量/颗	
总数/平均数	1330/19
肿瘤标志物/AFP(ng/mL)	
中位数	3.805(1.02~7153)
≤20/20~400/>400/例(%)	27(71.1)/5(13.2%)/6(15.7)
CA19-9/(U/mL)	
中位数	23.0(0.71~7637)
≤40/>40/例(%)	26(68.4)/12(31.6)
CEA(ng/mL)	
中位数	4.62(1.35~48970)
≤5/>5/例(%)	21(55.3)/17(44.7)

1.1.1.1 患者纳入标准:①肿瘤不适合手术切除或患者拒绝切除术或热消融术;②肿瘤位于膈顶、肝门部胆管等高危部位,紧邻空腔脏器或直接浸润性生长 5 mm 内;③转移灶数量小于 3 个,肿瘤最大直径小于 3 cm;④Child-Pugh 评分 A 或 B 级。

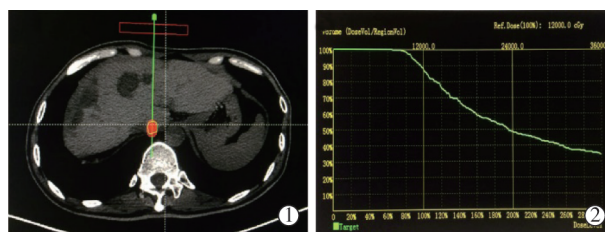
1.1.1.2 排除标准:①患者拒绝 ¹²⁵I 粒子植入治疗;②肝癌合并门静脉癌栓;③Child-Pugh 评分 C 级;④患者处于特殊时期,如孕期、生理期。本研究已通过我院伦理委员会的审批。所有患者均已签署书面

知情同意书。

1.1.2 仪器设备 ①Mylab Twice 超声诊断系统(意大利百胜公司)。②北航放射性粒子植入治疗计划系统(北京天航科霖科技发展有限公司)。③¹²⁵I 粒子(上海欣科医药有限公司):外壳为圆柱形钛合金封装体,外径 0.8 mm,长度 4.5 mm,壁厚 0.05 mm,内有 3 mm×0.5 mm 的银丝,银丝表面吸附 ¹²⁵I 放射性核素。粒子活度为 0.6~0.8 mCi,平均能量 27~31 keV,半衰期 59.6 d,半价层 0.025 mm 铅,组织穿透能力 1.7 cm。④粒子植入器和粒子针(上海欣科医药有限公司):采用 18 G 粒子植入针和弹夹式植入枪。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 术前完善常规检查,并行上腹部 CT 扫描,影像数据输入北航放射性粒子计算机治疗计划系统(TPS)进行三维立体数字化影像重建,并依据肿瘤大小勾画靶区,计算所需粒子数,确定穿刺路径及放射剂量(图 1)。术中 B 超引导下经皮穿刺,选用均匀分布或周缘密集、中心稀疏布源方法调整进针方向和深度,从靶区后缘起始按计划要求间隔 1.0~1.5 cm 后退式植入粒子,穿刺时注意避开肝脏内血管、胆管及邻近空腔器官。术后 1 个月嘱患者行上腹部 CT 复查,进行术后验证,包括粒子位置和剂量重建,根据质量评估结果,必要时补充其他治疗。



①术前 TPS 计划勾画靶区,计算所需粒子数,确定穿刺路径;②粒子植入质量验证剂量直方图,保证 100%处方剂量覆盖靶区 90%以上区域,200%处方剂量覆盖靶区 50%左右区域

图 1 粒子植入 TPS 计划及质量验证剂量

1.2.2 疗效评估 通过对比术前术后 1、6 个月 CT/MR 复查肿瘤大小和活性变化、粒子位置和剂量重建等判断粒子植入疗效。随访并记录患者术后并发症、肿瘤局部控制率及复发转移情况,统计分析疾病无进展生存期(PFS),总生存期(OS)。其中病灶的控制评价标准为:①完全缓解(CR),指病灶完全消失,维持 4 周;②部分缓解(PR),指病灶长径总和缩小 30%并维持 4 周;③稳定(SD),指病灶长径总和缩小但未达 PR 或有增加;④进展(PD),指病灶长径总和增加 20%或出现新病灶。局部控制率

(response rate, RR): $(CR+PR)/\text{总例数} \times 100\%$ 。

1.3 统计学方法

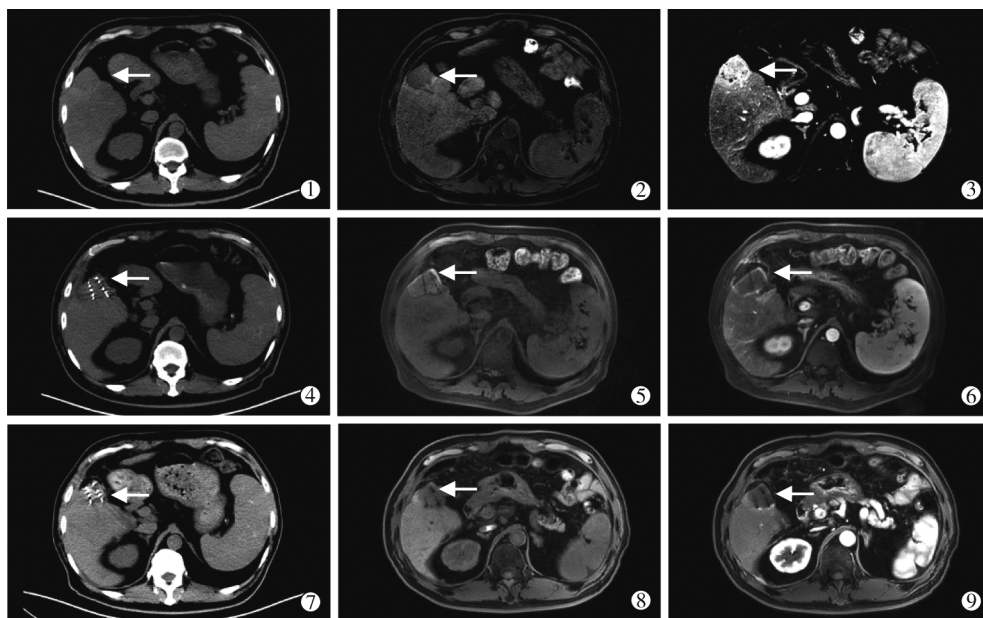
使用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。连续变量由中位数和或均值表示,离散变量由数字和百分比表示。采用 Kaplan-Meier 法进行计算生存曲线。

2 结果

2.1 临床疗效和随访情况

手术操作成功率 100%,无围手术期死亡。共植入粒子 1 330 枚(平均每处肿瘤植入 19 枚)(图 2)。

患者住院 1~5 d,平均 2 d。中位随访时间 13 个月,随访截止 2017 年 7 月 31 日。术后 1 个月复查提示 3 例(7.9%)患者需要补种粒子。术后 6 个月复查提示 70 个病灶中有 19 个达到 CR,37 个达到 PR,局部控制率为 80%。随访过程中 11 例(28.9%)患者发生复发转移(8 例肝内转移,2 例肝外转移,1 例肝内、外同时转移),但原位复发率为 0。14 例因病情进展死亡。中位 PFS 5 个月(95% CI 2.678~7.322 个月),6 个月生存率 46.9%。总生存期(OS)16.4 个月(95% CI 13.3~19.4),6 个月整体生存率 81.4%(图 3)。



①术前平扫 CT,肿瘤低密度;②术前平扫 MR,肿瘤低信号;③术前增强 MR,肿瘤高信号;④~⑥术后 1 个月平扫 CT/MR/增强 MR 提示粒子分布均匀,肿瘤区域大部失活;⑦~⑨术后 6 个月平扫 CT/MR/增强 MR 提示肿瘤区域控制良好。(白色箭头指向肿瘤区域)

图 2 患者男,62 岁,胃癌肝转移,肿瘤位于肝右后叶下段,最大直径 4.8 cm

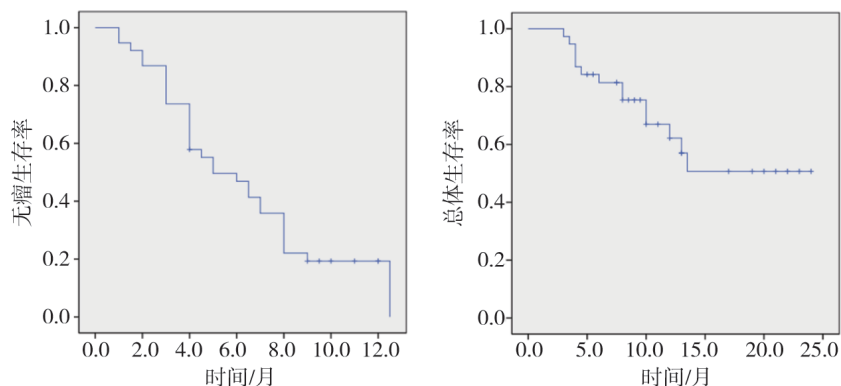


图 3 获得随访肝癌患者的术后生存曲线

2.2 并发症

术后 2 例(5.3%)患者出现轻微疼痛,1 例(2.6%)出现高胆红素血症,对症处理后症状均得到缓解。余无肝肾功能衰竭、放射性肠炎等严重并发症。

3 讨论

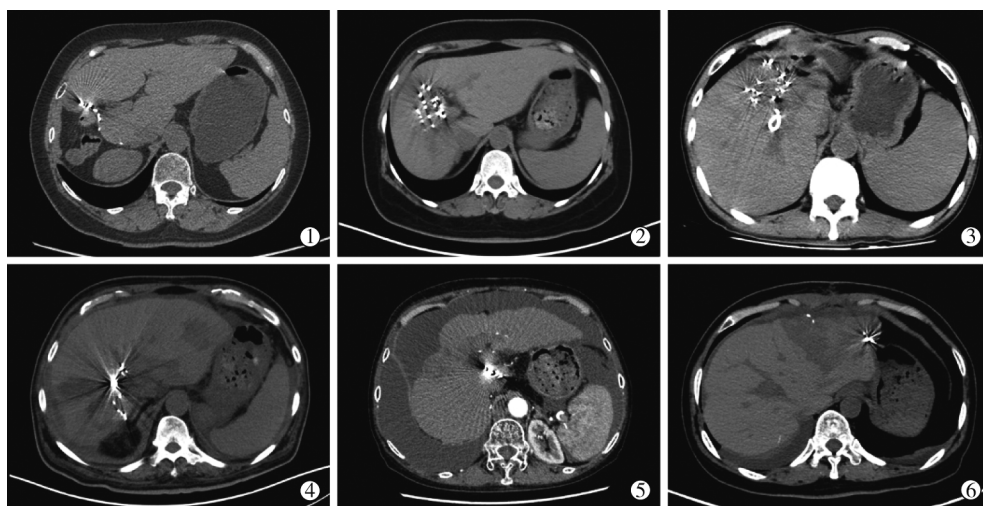
胃癌发展到晚期,多伴远处转移,尤其容易转移到肝脏。对于发生肝转移的晚期胃癌患者,目前常见的治疗手段主要包括手术切除、局部消融、肝

动脉化疗栓塞以及外放射疗法。由于胃癌肝转移实际可切除的病例数很少,只有 9.6%~25.4%患者可作肝癌切除,且只有 0.47%~2.35%患者有望达到手术根治^[7]。对于大部分失去外科切除机会的肝转移患者,可采取的有效治疗方法较少,实施全身化疗或肝动脉栓塞化疗者居多。但由于转移瘤多乏血供,血管栓塞往往不能有效控制肿瘤发展^[8-9]。近十余年来,局部热消融术被寄予厚望并更多地应用于早期肝癌治疗,且疗效显著^[8],但由于相当数量的肝转移瘤位于肝脏“高危部位”,热消融风险极高,有效性和安全性难以保证,会出现肝胆损伤、出血,肠道穿孔等诸多并发症^[10-11]。传统的外照射疗法操作复杂,常常由于难以精准定位病灶,呼吸屏气等动作要求协调欠佳,辐射剂量选择不当,造成外照射治疗效果严重受限^[12]。此外,由于外照射疗法放射野大,器官和组织对放射线耐受性低,极易引起诸如恶心呕吐、乏力、疼痛等各种急性毒性反应,以及慢性肠梗阻、胃溃疡等一系列慢性不应反应和并发症^[13-14]。

目前,¹²⁵I 粒子植入术已被逐步推广应用于前列腺癌^[15]、肺癌^[16]、胰腺癌^[17]和肾上腺癌^[18]等实体原位肿瘤的治疗,疗效显著。近年来我科在超声引导下成功开展高危部位胃癌肝转移的粒子治疗(图 4)。38 例患者共计 70 处转移灶均位于靠近膈肌、肝门部胆管、胃肠空腔脏器旁(表 1),此类患者大多已失去外科切除机会。术后我们发现,除 2 例轻微疼痛

和 1 例高胆红素血症,未出现任何诸如腹腔内出血、不可逆性肝肾功能衰竭以及放射性肠炎等严重并发症。对患者给予对症治疗后,疼痛显著缓解,肝功指标恢复正常,可见 ¹²⁵I 粒子治疗安全可靠。本研究中患者的平均住院时间为 2 d,为了取得最佳疗效,均匀的粒子分布是手术关键^[19-20]。本研究借助 TPS 术前精确制定手术计划,术中按照预设计划平行多点布针,术后严密评估辐射剂量,确保 ¹²⁵I 粒子植入科学安全有效。本组 38 例患者中只有 3 例需要补放粒子,术后 6 个月肿瘤局部控制率达 80%,效果令人满意。李奎等^[21]对 31 例肝癌患者共计 65 处病灶行 CT 引导下 ¹²⁵I 粒子植入术,术后 6 个月的局部控制率达 84.5%。Lin 等^[22]对 23 例肝癌患者共计 65 处病灶行 MR 引导下 ¹²⁵I 粒子植入术,术后 6 个月的局部控制率达 70.7%。虽然 CT/MR 引导下的粒子植入疗效与 B 超引导相近,但由于肿瘤位置高危隐匿,CT/MR 引导操作更为复杂烦琐。此外 CT 对人体具有辐射损伤,而 MR 引导的治疗成本十分高昂。相比之下,B 超引导下的粒子植入不仅可以达到同等治疗效果,且操作简便、治疗成本低廉。为了保证 B 超引导下粒子植入的准确定位,可结合术前 TPS 计划进行手术。由于本研究纳入的患者中肿瘤多发者居多,病情较重,患者术后复发转移率为 28.9%,死亡率为 36.8%,但无原位复发,可见粒子植入对目标肿瘤具有精准显著的杀伤效果。

当然,粒子植入也有一定局限性:①粒子植入



①肿瘤位于肝右叶切缘附近,紧贴肠管;②肿瘤贴近胆囊;③肿瘤侵犯胆管,压迫门静脉;④肿瘤包绕压迫下腔静脉;⑤肿瘤侵犯至尾状叶;⑥肿瘤位于肝左叶,贴近胃壁

图 4 多个高危部位胃癌肝转移灶的粒子植入情况

需要平行进针,并将粒子均匀植于肿瘤内部,穿刺过程中有损伤肝内胆管及邻近空腔脏器的风险。手

术过程中,对于高危部位病灶的粒子植入需术者丰富的操作经验,及时的术后剂量验证可以保证粒子

剂量的安全性,剂量重建可以保证病灶达到放射全覆盖,并可以根据术后评估结果采用其他治疗手段灵活补救。②由于部分肿瘤形状不规则,导致布针难度进一步加大,粒子分布的不均甚至会造成肿瘤的残留。③肿瘤的异质性决定了不同患者对 ^{125}I 的放射敏感性不同,不仅为手术计划的制定增添了障碍,还为术后疗效的评估分析增加了难度。④虽然 ^{125}I 射线强度低,作用半径有限,但在半衰期内仍然有可能对自身造成慢性放射性炎症,如放射性肠炎,或对外界环境造成辐射伤害,所以术后放射防护至关重要。一般要求患者穿戴具有确切防护效果的“粒子防护服”,可能给患者带来生活上的不便。

总之,针对难治性胃癌肝转移患者, ^{125}I 粒子植入是一种安全有效的治疗方法。尤其对于邻近膈顶、肝内胆管、空腔脏器等高危部位的肝转移瘤,粒子治疗更能凸显其优越性。然而由于本研究病例数较少,随访时间较短,故其临床疗效还有待于大样本前瞻性队列研究的证实。在结合其他方法治疗时,粒子的疗效有望得到进一步提升。

[参 考 文 献]

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136: E359-E386.
- [2] Tao F, Lü J, Wang W, et al. Clinical modalities for management of gastric cancer hepatic metastasis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8: 19850-19858.
- [3] Marek V, Zahorec R, Palaj J, et al. Gastric cancer with liver metastasis[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2016, 117: 59-61.
- [4] Kakeji Y, Morita M, Maehara Y. Strategies for treating liver metastasis from gastric cancer[J]. *Surg Today*, 2010, 40: 287-294.
- [5] 刘清欣, 颜志平, 李 说, 等. ^{125}I 粒子条联合门静脉支架及化疗栓塞治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓[J]. *介入放射学杂志*, 2009, 18: 593-595.
- [6] Logghe P, Verlinde R, Bouttens F, et al. Long term outcome and side effects in patients receiving low-dose ^{125}I brachytherapy: a retrospective analysis[J]. *Int Braz J Urol*, 2016, 42: 906-917.
- [7] Grimes N, Devlin J, Dunne DF, et al. The role of hepatectomy in the management of metastatic gastric adenocarcinoma: a systematic review[J]. *Surg Oncol*, 2014, 23: 177-185.
- [8] Shi Y, Zhai B. A recent advance in image-guided iocoregional therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Gastrointest Tumors*, 2016, 3: 90-102.
- [9] Zhong JH, You XM, Lu SD, et al. Historical comparison of overall survival after hepatic resection for patients with large and/or multinodular hepatocellular carcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94: e1426.
- [10] Toshimori J, Nouse K, Nakamura S, et al. Local recurrence and complications after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study focused on tumor location[J]. *Acta Med Okayama*, 2015, 69: 219-226.
- [11] de Baere T, Risse O, Kuoch V, et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2003, 181: 695-700.
- [12] Lock MI, Klein J, Chung HT, et al. Strategies to tackle the challenges of external beam radiotherapy for liver tumors[J]. *World J Hepatol*, 2017, 9: 645-656.
- [13] 张福君, 吴沛宏, 顾仰葵, 等. CT 导向下 ^{125}I 粒子植入治疗肝转移瘤[J]. *中华放射学杂志*, 2004, 38: 906-909.
- [14] Sandler KA, Veruttipong D, Agopian VG, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for locally advanced extrahepatic and intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Adv Radiat Oncol*, 2016, 1: 237-243.
- [15] Furutani S, Saze T, Ikushima H, et al. Quality assurance of I-125 seeds for prostate brachytherapy using an imaging plate[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66: 603-609.
- [16] Li W, Dan G, Jiang J, et al. Repeated iodine-125 seed implantations combined with external beam radiotherapy for the treatment of locally recurrent or metastatic stage III/IV non-small cell lung cancer: a retrospective study[J]. *Radiat Oncol*, 2016, 11: 119.
- [17] 张长宝, 田建明, 吕桃珍, 等. 放射性 ^{125}I 粒子组织间植入治疗胰腺癌的疗效分析[J]. *介入放射学杂志*, 2009, 18: 281-284.
- [18] 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.
- [19] He F, Lin X, Xie F, et al. The effect of enhanced recovery program for patients undergoing partial laparoscopic hepatectomy of liver cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2015, 17: 694-701.
- [20] D'Souza WD, Meyer RR. Dose homogeneity as a function of source activity in optimized I-125 prostate implant treatment plans[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51: 1120-1130.
- [21] 李 奎, 张福君, 吴沛宏, 等. 原发性肝癌及肝外转移瘤的 ^{125}I 粒子植入治疗[J]. *中国肿瘤临床*, 2007, 34: 1351-1353.
- [22] Lin ZY, Lin J, Lin C, et al. 1.5T conventional MR-guided iodine-125 interstitial implants for hepatocellular carcinoma: feasibility and preliminary clinical experience[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81: 1420-1425.

(收稿日期:2017-08-31)

(本文编辑:俞瑞纲)