

•非血管介入 Non-vascular intervention•

3D 打印模板引导 ^{125}I 放射性粒子组织间植入恶性肿瘤的临床应用

潘天帆, 陆建, 王勇, 朱光宇, 陈荔, 郭金和

【摘要】目的 探讨 3D 打印模板联合 CT 引导 ^{125}I 放射性粒子组织间植入治疗恶性肿瘤的准确性和安全性。**方法** 回顾分析 2016 年 3 月—2017 年 6 月行 3D 打印模板联合 CT 引导 ^{125}I 粒子植入恶性肿瘤患者 30 例, 术后即刻对植入质量进行评价, 评价标准采用英国哥伦比亚癌症研究中心 (British Columbia Cancer Agency, BCCA) 标准, 根据术后验证靶区 D_{90} 和 V_{100} 评价为优、良、中、差 4 组, 对比手术前后靶区体积和 D_{90} 、 D_{100} 、 V_{100} 、 V_{150} 等剂量学参数, 观察术中及术后近期并发症情况。统计学采用配对 t 检验。**结果** 术后验证评价结果: 优: 24 例 (83.3%, 24/30); 良: 5 例 (16.7%, 5/30); 中: 1 例 (3.3%, 1/30); 差: 0 例 (0)。术前计划靶体积 (planning target volume, PTV) 的范围是 15.9~265.5 cc, 平均为 (64.4±58.4) cc; 术后验证 PTV 范围是 18.5~267.8 cc, 平均 (64.4±58.4) cc, 两者比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。术前 D_{90} 、 D_{100} 、 V_{150} 分别为 (11 945.6±1 157.0) cGy、(6 972.7±1 250.5) cGy、(58.0±4.4)%, 术后分别为 (11 839.0±1 117.0) cGy、(7 352.1±1 361.2) cGy、(57.6±4.1)%。上述指标手术前后比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。术前 V_{100} 为 (91.1±1.8)%, 术后 V_{100} 为 (90.5±1.6)%, 两者比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。术中及术后 24 h 内可观察到 3 例气胸, 1 例少量咯血, 经保守治疗后好转。25 例于拔针后局部少量出血, 经局部压迫后止血。余未见其他手术相关并发症。**结论** 3D 打印模板联合 CT 引导 ^{125}I 粒子植入治疗实体恶性肿瘤可较好完成术前计划, 植入质量较满意, 治疗相关近期不良反应较少, 可作为不可手术的恶性肿瘤治疗的一种选择。

【关键词】 3D 打印模板; ^{125}I 粒子; 近距离放射治疗; 恶性肿瘤

中图分类号: R735 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2018)-08-0740-05

Clinical application of 3D printing template-assisted ^{125}I radioactive seed interstitial brachytherapy in treating malignant tumors PAN Tianfan, LU Jian, WANG Yong, ZHU Guangyu, CHEN Li, GUO Jinhe. Department of Interventional Radiology and Vascular Surgery, Affiliated Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing, Jiangsu Province 210009, China

Corresponding author: GUO Jinhe, E-mail: jinheguo@sina.com

【Abstract】Objective To evaluate the accuracy and safety of 3D printing template-assisted CT-guided ^{125}I radioactive seed interstitial brachytherapy in treating malignant tumors. **Methods** The clinical data of 30 patients with malignant tumor, who received 3D printing template-assisted CT-guided ^{125}I radioactive seed interstitial brachytherapy during the period from March 2016 to June 2017, were retrospectively analyzed. Immediately after the operation, the quality of ^{125}I seed implantation was evaluated using BCCA (British Columbia Cancer Agency) criterion. Based on the postoperative D_{90} and V_{100} of the verification target regions, the patients were divided into four groups: excellent group, good group, moderate group, and poor group. The volume of target area and the dosimetry parameters, including D_{90} , D_{100} , V_{100} and V_{150} , were measured before and after the treatment, and the results were compared between preoperative data and postoperative ones. The intraoperative and postoperative complications were recorded. Paired t -test was used to make statistical analysis. **Results** Postoperative evaluation indicated that 24 patients (80.0%, 24/

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.08.009

基金项目: 国家自然科学基金(81471762)、江苏省省级重点研发专项资金(BE2016783)

作者单位: 210009 南京 东南大学附属中大医院介入与血管外科

通信作者: 郭金和 E-mail: jinheguo@sina.com

30) belonged to the excellent group, 5 patients (16.7%, 5/30) to the good group, one patient (3.3%, 1/30) to the moderate group, and no patient to the poor group. The range of preoperative planning target volume (PTV) was (15.9–265.5) cc, with a mean of (64.4±58.4) cc; the postoperative verification range of PTV was (18.5–267.8) cc, with a mean of (64.4±58.4) cc; the difference between the two was statistically significant ($P<0.05$). The preoperative D_{90} , D_{100} , and V_{150} were (11 945.6±1 157.0) cGy, (6 972.7±1 250.5) cGy and (58.0±4.4)% respectively, and the postoperative D_{90} , D_{100} , and V_{150} were (11 839.0±1 117.0) cGy, (7 352.1±1 361.2) cGy and (57.6±4.1)% respectively, the differences in the above indexes between the two were not statistically significant (all $P>0.05$). The preoperative V_{100} was (91.1±1.8)% and the postoperative V_{100} was (90.5±1.6)%; the difference between the two was statistically significant ($P<0.05$). Intraoperative and postoperative complications included pneumothorax ($n=3$) and small amount of hemoptysis ($n=1$), both of which were relieved after conservative treatment. Local small amount of bleeding at puncture site after needle removed was observed in 25 patients, and the bleeding stopped after local compression. No other procedure-related complications occurred. **Conclusion** In treating solid malignant tumors, the use of 3D printing template-assisted CT-guided ^{125}I radioactive seed interstitial brachytherapy can reliably complete the preoperative therapeutic plan, thereby obtaining satisfactory quality of implantation. This technique carries less procedure-related short-term untoward effects and it can be regarded as an alternative choice for the treatment of inoperable malignant solid tumors. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 740-744)

【Key words】 3D printing template; ^{125}I seed; brachytherapy; malignant tumor

^{125}I 放射性粒子组织间植入是继手术、化疗和放疗之后的一种肿瘤治疗新手段。与外放疗相比,其肿瘤靶区剂量高、周围正常组织剂量低、手术并发症少,能有效控制局部病灶^[1]。 ^{125}I 粒子在多种实体恶性肿瘤的治疗中,疗效得到了肯定,近年来在我国发展较快^[2-5]。但目前粒子植入操作缺乏国际认可的规范化规程,主要依靠术者经验进行操作,术后粒子位置、剂量与术前计划难以统一,影响疗效^[6]。国内有学者将 3D 打印技术应用到肿瘤 ^{125}I 粒子植入的引导,治疗方案通过 3D 打印制成个体化导向模板,在模板基础上结合 CT 引导行 ^{125}I 粒子植入手术^[7]。我科于 2016 年 3 月—2017 年 6 月应用 3D 打印模板联合 CT 引导 ^{125}I 粒子组织间植入治疗不可切除恶性肿瘤 30 例,取得较好效果,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 选取 2016 年 3 月至 2017 年 6 月我科收治的 3D 打印模板引导粒子植入治疗肿瘤患者 30 例,其中男 16 例,女 14 例,年龄 53~81 岁,中位年龄 68 岁。入组标准:体力状况评分(KPS) >60 分;预期生存期 ≥ 3 个月;无法行手术治疗或患者放弃对病灶行手术切除治疗;获得患者及家属的同意。排除标准:精神异常或有精神病史者;穿刺处皮肤感染、破溃;凝血功能异常;凝血酶原时间 >20 s,活化部分凝血酶原时间 >55 s,凝血酶凝固时

间 >21 s,凝血酶原时间国际标准化比值(INR) >2.5 ;肝肾功能不全;肝功能 Child-Pugh 分级为 C 级;肾小球滤过率 $\leq 29 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$,血清肌酐 $>451 \mu\text{mol/L}$,内生肌酐清除率 $\leq 19 \text{ mL/min}$ 。所有病例均经病理学证实为恶性肿瘤,原发性肿瘤 8 例,转移性肿瘤 22 例;手术部位:头颈部 10 例,椎旁 2 例,肺 7 例,胸壁 2 例,腹膜后 2 例,背部 2 例,肝脏 5 例。

1.1.2 仪器设备 使用美国 GE 公司生产的 high-speed dual 螺旋 CT 扫描仪;治疗计划系统(TPS): Prowess Panther Brachy v5.0 近距离治疗计划系统,由美国 Prowess 公司提供。3D 打印模板由北京启麟科技有限公司提供,模板厚度 5 mm,预设针道孔处厚 10 mm,材料为 somos III 22 型树脂,使用 sla600 型 3D 打印机打印。18 G 粒子植入针为日本 Hakko 株式会社生产。 ^{125}I 放射性粒子由上海欣科医药有限公司和北京原子高科股份有限公司提供,外形为圆柱形钛合金封装体,长度为 4.5 mm,直径 0.8 mm,半衰期分别为 60.1 d 和 59.4 d,内有 3.0 mm×0.5 mm 的银柱吸附 ^{125}I ,其外是壁厚 0.05 mm 的钛壳,平均光子能量 27~35 KeV,组织穿透距离 1.7 cm,初始剂量率 7 cGy/h,粒子活度 14.8~29.6 MBq(0.4~0.8 mCi)。

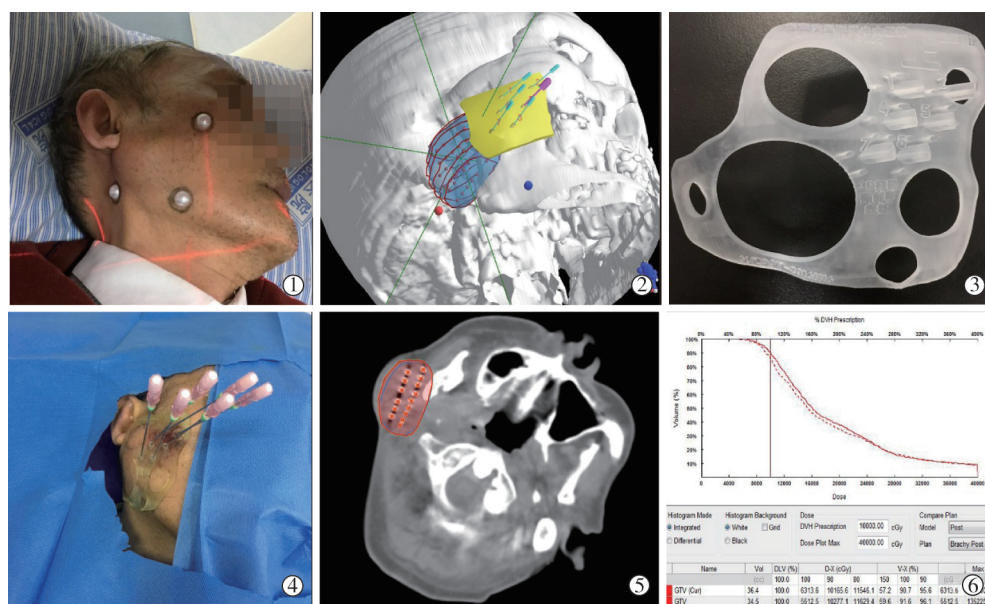
1.2 方法

1.2.1 术前计划制定 术前病灶部位 CT 平扫和增强扫描,图像层厚为 5.0 mm,根据手术需要选择合

适扫描体位,并使用真空负压垫固定患者体位。通过 CT 扫描仪激光定位线,于患者目标病灶体表投影处附近粘贴 3 个标记点,3 个标记点通常呈直角三角形排列,2 条短边分别平行和垂直于激光定位线(见图 1①)。此标记点需保留至手术时,用于 3D 打印模板的复位固定。另可通过激光定位线,于患者体表勾画定位线,辅助真空负压垫及标记点,使患者术中和术前体位基本一致。将 CT 图像资料(格式为 dicom)导入 Prowess Panther Brachy v5.0 系统,进行靶区和危及器官(organ at risk,OAR)勾画,靶区包括大体肿瘤区(gross tumor volume,GTV)和计划靶体积(planning target volume,PTV),PTV 应大于

GTV 边缘约 5 mm。选取合适的粒子活度(0.4~0.8 mCi),处方剂量(prescribed dose,PD)设定为 100~140 Gy,根据靶区与危及器官、骨骼的关系设计进针路径,在针道上载入粒子,粒子间距 5~20 mm,排布原则为“中央稀疏,周围密集”。靶区达到 PD 后即完成计划,记录 D_{90} (覆盖 90%靶体积的剂量), D_{100} (覆盖 100%靶体积的剂量), V_{100} (100% PD 覆盖的体积占靶体积的百分比), V_{150} (150%PD 覆盖的体积占靶体积的百分比)等剂量学参数,生成剂量体积直方图(dose volume histogram,DVH)。将计划传输到 3D 打印工厂制作成品。

1.2.2 手术操作和术后验证 模板术前环氧乙烷



①术前定位;②三维治疗计划;③3D 打印模板;④术中穿刺;⑤术后验证;⑥手术前后 DVH 对比

图 1 治疗过程示意

55℃蒸汽消毒 6~8 h。通过真空垫及体表定位线,调整患者体位与术前扫描时一致。常规消毒铺巾后,将模板放置于手术指定区域,模板上 3 个定位孔与 3 个标记点相对应。2%利多卡因局部浸润麻醉后,选择定位针道穿刺,穿刺深度 20~40 mm,CT 扫描,通过对比术前计划,确保定位穿刺针准确,如不准确,则需适当调整模板,重新穿刺,直至所有定位穿刺针位置与术前计划一致。将所有针穿刺至计划深度后,再行 CT 扫描,确保穿刺针已达肿瘤边缘远端。按术前计划依次植入粒子。术后立即获取 CT 图像,输入 Prowess Panther Brachy 5.0 系统,进行术后验证,记录剂量学参数,对植入质量进行评价,生成术后剂量体积直方图。

1.2.3 术后处理和防护 术后 24 h 内观察出血、穿刺部位疼痛、声音嘶哑、饮水呛咳、皮肤麻木、气胸、

局部感染等近期并发症。术后防护遵循距离、时间和屏蔽防护三原则,即距离越远越好、时间越短越好、实施屏蔽措施。注意医护人员、患者家属、孕妇和幼儿的防护,距离 100 cm 以上。患者相对隔离或植入部位穿防护衣 6 个月以上。

1.2.4 评价指标 粒子植入质量评价标准采用 BCCA 标准,根据术后验证靶区 D_{90} 、 V_{100} 评价为优、良、中、差 4 组。优: $V_{100} \geq 90\%$, $125\% \geq D_{90} \geq 100\%$;良: $90\% > V_{100} > 85\%$, $100\% > D_{90} > 90\%$;中: $85\% \geq V_{100} \geq 75\%$, $90\% \geq D_{90} \geq 80\%$ 或 $D_{90} > 125\%$;差: $V_{100} < 75\%$, $D_{90} < 80\%$ 。

1.3 随访及统计学方法

使用 SPSS Statistics version 21 软件(IBM,美国)进行统计学分析,服从或近似服从正态分布的计量资料如手术前后的靶区体积以及 D_{90} 、 D_{100} 、 V_{100} 、 V_{150}

等剂量学参数用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用配对 t 检验比较上述参数的差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 模板设计及过程

30 例患者均成功打印出 3D 个体化模板,在模板基础上结合 CT 引导行 ^{125}I 放射性粒子植入手术,模板设计及手术具体过程见图 1。

2.2 术后质量验证及评估

优:24 例(80.0%,24/30);良:5 例(16.7%,5/30);中:1 例(3.3%,1/30);差:0 例(0,0/30);术前 PTV 的范围是 15.9~265.5 cc,平均(64.4 \pm 58.4) cc;术后验证 PTV 范围是 18.5~267.8cc,平均(64.4 \pm 58.4) cc,两者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。术后验证 PTV 存在差异病例均为术后较术前增大。术前 D_{90} 、 D_{100} 、 V_{150} 分别为(11 945.6 \pm 1 157.0) cGy、(6 972.7 \pm 1 250.5) cGy、(58.0 \pm 4.4)%, 术后 D_{90} 、 D_{100} 、 V_{150} 分别为(11 839.0 \pm 1 117.0) cGy、(7 352.1 \pm 1 361.2) cGy、(57.6 \pm 4.1)%, 上述指标手术前后比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。术前 V_{100} 为(91.1 \pm 1.8)%, 术后 V_{100} 为(90.5 \pm 1.6)%, 两者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 1。

表 1 30 例患者靶区及剂量各参数比较结果

参数	术前	术后	t 值	$\bar{x}\pm s$ P 值
PTV/(cc)	64.4 \pm 58.4	66.8 \pm 58.3	-7.830	0.000
D_{100} /(cGy)	6 972.7 \pm 1 250.5	7 352.1 \pm 1 361.2	-1.753	0.090
D_{90} /(cGy)	11 945.6 \pm 1 157.0	11 839.0 \pm 1 117.0	1.838	0.076
V_{150} /%	58.0 \pm 4.4	57.6 \pm 4.1	1.747	0.091
V_{100} /%	91.1 \pm 1.8	90.5 \pm 1.6	3.016	0.005

注: PTV: 计划靶体积; D_{100} : 覆盖 100%靶体积的剂量; D_{90} : 覆盖 90%靶体积的剂量; V_{150} : 150%处方剂量覆盖的体积占靶体积的百分比; V_{100} : 100%处方剂量覆盖的体积占靶体积的百分比

2.3 术中及术后 24 h 内并发症

术中可观察到 3 例气胸,发生率为 3/7,2 例 $<15\%$,1 例约 30%,经保守治疗后,术后复查气胸自行消失;1 例 1/7 术后可见少量咯血,予以白眉蛇毒凝血酶 1 U 肌肉注射后,未再咯血。25 例(83.3%,25/30)于拔针后可见局部少量出血,经局部压迫后止血,均未应用止血剂。余未见其他手术相关并发症。

3 讨论

^{125}I 放射性粒子组织间植入是目前国内一项广泛开展的微创局部治疗方式,在多种实体肿瘤的治

疗上取得了较好的疗效。但是目前存在以下问题:①缺乏国际认可的规范化操作规程,主要依靠术者经验进行操作,术后粒子位置、剂量难以完成术前计划,易出现剂量“冷点”或“热点”,导致疗效欠佳或产生并发症^[6-8]。②对于邻近解剖结构复杂的病灶,通过 CT 或超声引导难以选择合适的穿刺路径,手术过程中易造成危及器官损伤,导致出血、气胸等严重并发症^[9-11]。近年来,有学者将 3D 打印技术与 ^{125}I 粒子植入技术相结合^[7],制作 3D 打印导向模板,以期解决以上问题。

3D 打印技术,是一种以数字模型文件为基础,应用粉末状金属或塑料等粘合材料,通过逐层堆叠累积的方式制造三维实体的先进技术。目前已经广泛应用于整形外科、骨科等临床科室,如骨折复位模板、内固定接骨板等^[12-14]。3D 打印导向模板联合 CT 引导 ^{125}I 粒子组织间植入技术,即在 Prowess 粒子植入系统上,根据靶区具体位置设计合理进针路线,制定粒子植入方案,术前计划将以 3D 打印的方式定制成个体化导向模板,在模板基础上联合 CT 引导行 ^{125}I 粒子植入手术。

本组患者均成功地在 3D 个体化模板基础上结合 CT 引导行 ^{125}I 放射性粒子植入手术,术后质量验证及评估示:①采用 BCCA 粒子植入质量评价标准,植入质量:优:24 例(80.0%,24/30);良:5 例(16.7%,5/30);中:1 例(3.3%,1/30);差:0 例(0)。BCCA 标准为英国哥伦比亚癌症研究中心^[15]针对前列腺癌近距离治疗设立的标准,因其他实体肿瘤未有国际公认的粒子质量评价标准,故本研究用此标准进行评价。本组结果较张颖等^[16]结果为好,考虑与病例选择、模板差异、技术经验等因素有关,实际植入质量均较为满意。其中植入质量未达“优”者 6 例,肺部 4 例,肝脏 2 例,病灶所在脏器活动度均较大,穿刺定位针时首次进针未到位,通过反复调整和控制患者呼吸运动后仍与计划位置有偏离,甚至部分病例出现气胸等并发症,导致粒子分布欠佳,植入质量较差。②手术前后 PTV 差异存在统计学意义,且术后 PTV 存在差异病例均为术后较术前增大,分析其原因:粒子植入过程导致的局部出血、水肿等因素;或有因技术原因,目前 3D 打印模板自术前扫描至手术需 3~5 d,存在靶区短期内增大的可能。③ D_{90} 、 D_{100} 、 V_{150} 等剂量学参数手术前后比较差异无统计学意义,表明 3D 打印模板可较好完成术前粒子植入计划,满足剂量学要求,且靶区内高剂量区控制较好,剂量分布均匀。④ V_{100} 术前术后差异有

统计学意义,一方面可能与手术前后 PTV 变化有关,另一方面,粒子植入过程中,退针控制不佳或肿瘤内部组织结构多样等原因导致粒子分布欠均匀。⑤本组病例气胸发生率为 43.9%,高于 Zhang 等^[17]所报道的 20.8%(5/24),考虑与术中反复调整定位针有关。而咯血发生率则与 Zhang 等^[17]所报道一致。其余病例未观察到如大出血、感染、声音嘶哑等严重近期并发症,表明此技术较为安全。

综上所述,3D 打印模板联合 CT 引导 ¹²⁵I 放射性粒子组织间植入治疗恶性肿瘤,操作简便,可较好地完成术前计划,达到剂量学要求,具有一定的准确性和安全性,为标准化、规范化粒子植入治疗提供了有效工具,有很好的应用前景。

[参 考 文 献]

- [1] Potters L, Cao Y, Calugaru E, et al. A comprehensive review of CT-based dosimetry parameters and biochemical control in patients treated with permanent prostate brachytherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 50: 605-614.
- [2] Jarusevicius L, Inciura A, Juozaityte E, et al. Comparison of implant quality between loose and intra-operatively linked iodine-125 seeds in prostate cancer brachytherapy[J]. J Radiat Res, 2012, 53: 439-446.
- [3] Zhu HD, Guo JH, Mao AW, et al. Conventional stents versus stents loaded with 125 iodine seeds for the treatment of unresectable oesophageal cancer: a multicentre, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15: 612-619.
- [4] Wang ZM, Lu J, Zhang LY, et al. Biological effects of low-dose-rate irradiation of pancreatic carcinoma cells in vitro using ¹²⁵I seeds[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21: 2336-2342.
- [5] Wang JJ, Yuan HS, Li JN, et al. Interstitial permanent implantation of ¹²⁵I seeds as salvage therapy for re-recurrent rectal carcinoma[J]. Int J Colorectal Dis, 2009, 24: 391-399.
- [6] 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.
- [7] 张宏涛, 底学敏, 于慧敏, 等. 3D 打印模板引导 ¹²⁵I 粒子植入术前术后剂量对比[J]. 中华医学杂志, 2016, 96: 712-715.
- [8] 周 琨, 吴沛宏, 张福君, 等. 经皮穿刺 ¹²⁵I 粒子植入治疗胃肠道来源肺转移瘤的短期疗效观察[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 235-237.
- [9] Huang MW, Liu SM, Zheng L, et al. A digital model individual template and CT-guided ¹²⁵I seed implants for malignant tumors of the head and neck[J]. J Radiat Res, 2012, 53: 973-977.
- [10] 焦德超, 张福君, 陆郅工, 等. ¹²⁵I 粒子组织间植入治疗肺恶性肿瘤[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 190-193.
- [11] 朱先海, 王伟昱, 秦汉林, 等. CT 引导放射性 ¹²⁵I 粒子植入治疗纵隔转移瘤 11 例[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 632-635.
- [12] Brown GA, Firoozbakhsh K, Decoster TA, et al. Rapid prototyping: the future of trauma surgery?[J]. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85: 49-55.
- [13] Hurson C, Tansey A, O'donnchadha B, et al. Rapid prototyping in the assessment, classification and preoperative planning of acetabular fractures[J]. Injury, 2007, 38: 1158-1162.
- [14] Bagaria V, Deshpande S, Rasalkar DD, et al. Use of rapid prototyping and three-dimensional reconstruction modeling in the management of complex fractures[J]. Eur J Radiol, 2011, 80: 814-820.
- [15] Keyes M, Morris WJ, Spadinger I, et al. Radiation oncology and medical physicists quality assurance in British Columbia Cancer Agency Provincial Prostate Brachytherapy Program[J]. Brachytherapy, 2013, 12: 343-355.
- [16] 张 颖, 林 琦, 袁 苑, 等. 3D 打印个体化模板联合 CT 引导 ¹²⁵I 粒子植入治疗恶性肿瘤质量评价[J]. 山东大学学报·医学版, 2016, 54: 44-50.
- [17] Zhang SC, Zheng YH, Yu PP, et al. The combined treatment of CT-guided percutaneous I-125 seed implantation and chemotherapy for non-small-cell lung cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137: 1813-1822.

(收稿日期:2017-10-30)

(本文编辑:俞瑞纲)