

· 非血管介入 Non-vascular intervention ·

¹²⁵I 粒子植入复发转移鳞癌术后 2 个月动态剂量研究

陈恩立, 王娟, 赵金鑫, 刘泽洲, 徐克, 梁岩松, 张宏涛

【摘要】目的 探讨 ¹²⁵I 粒子植入治疗复发转移鳞癌术后 2 个月动态剂量评价时靶区体积缩小对剂量学参数及疗效、并发症的影响。方法 回顾分析 2016 年 7 月至 2018 年 11 月行 ¹²⁵I 粒子植入治疗复发转移鳞癌患者 31 例, 粒子活度 0.5~0.8 mCi, 处方剂量 100~120 Gy。按术后 2 个月体积缩小百分比分为小于 20%(A 组)、20%~40%(B 组)、大于 40%(C 组)。观察 D_{90} (90% 靶体积接受的剂量)、 V_{90} (90% 处方剂量覆盖的体积占靶体积的百分比)、 V_{100} 、 V_{150} 变化, 及疗效、并发症。结果 A、B 两组各剂量学参数较术后即刻减小, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); C 组 V_{90} 、 V_{100} 、 V_{150} 较术后即刻差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), D_{90} 较术后即刻减小, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); C 组各剂量学参数差值百分比均大于 A、B 组 ($P < 0.05$)。A、B、C 组局部控制率分别为 70%、100%、100%, 有效率为 0、20%、54.5%; 三组均未观察到并发症。结论 术后 2 个月肿瘤缩小速度大于 40%, 疗效更好, 但可能出现局部高剂量区, 若邻近重要组织器官, 存在并发症风险; 当小于 20% 时, 靶区内剂量分布不均匀, 可能剂量不足, 有复发风险。

【关键词】近距离放射治疗; 复发转移癌; 鳞癌; 剂量学

中图分类号: R73.3 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X (2020)-03-0262-05

Dynamic dose study of ¹²⁵I seed implantation in treating recurrent and metastatic squamous cell carcinoma at two months after surgery CHEN Enli, WANG Juan, ZHAO Jinxin, LIU Zezhou, XU Ke, LIANG Yansong, ZHANG Hongtao. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei Province 050017, China

Corresponding author: ZHANG Hongtao, E-mail: 18332311788@163.com

【Abstract】Objective To investigate the dynamic dose of ¹²⁵I seed implantation in treating recurrent and metastatic squamous cell carcinoma at 2 months after surgery, and to assess the effect of target volume reduction on the dosimetric parameters, curative efficacy and complications. Methods The clinical data of 31 patients with recurrent metastatic squamous cell cancer, who received ¹²⁵I seed implantation during the period from July 2016 to November 2018 at authors' hospital, were retrospectively analyzed. Seed activity was 0.5-0.8 mCi and the prescription dose was 100-120 Gy. According to the volume reduction percentage of tumor at 2 months after surgery, the patients were divided into group A (reduction < 20%), group B (reduction 20%-40%) and group C (reduction > 40%). The changes in D_{90} (the dose received by 90% target volume), V_{90} (the percentage of the volume covered by 90% prescription dose in target volume), V_{100} and V_{150} , as well as the curative efficacy and the occurrence of complications were recorded. Results All the dosimetric parameters in group A and group B were obviously decreased when compared with immediate postoperative data, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In group C, the immediate postoperative differences in V_{90} , V_{100} and V_{150} were not statistically significant ($P > 0.05$), although

DOI: 10.3969/j.issn. 1008-794X. 2020.03.009

作者单位: 050017 石家庄 河北医科大学研究生学院(陈恩立、梁岩松); 河北省肿瘤放射性粒子植入诊疗中心、河北省放射性粒子近距离治疗研究所、河北省人民医院肿瘤一科(王娟、赵金鑫、刘泽洲、徐克、张宏涛)

通信作者: 张宏涛 E-mail: 18332311788@163.com

the immediate postoperative difference in D_{90} was decreased, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The percentages of differences in all dosimetric parameters of group C were remarkably larger than those of group A as well as of group B ($P<0.05$). In group A, group B and group C, the local control rates were 70%, 100% and 100% respectively, the effective rates were 0.0%, 20.0% and 54.5% respectively. No complications were observed in all three groups. **Conclusion** At 2 months after surgery, if the reduction rate of tumor is more than 40%, the patient can get a better curative effect, although local high dose area may occur. At this situation, if there are important tissues and organs near the high dose area, there may be a risk of complications. When the volume reduction percentage of tumor is less than 20% and the dose distribution in the target area is uneven, the dose may be not sufficient and there is a risk of recurrence. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 262-266)

【Key words】 brachytherapy; recurrent metastatic carcinoma; squamous cell cancer; dosimetry

近年来 ^{125}I 粒子植入以其持续低剂量率照射为无法耐受手术、放化疗的肿瘤复发转移患者提供了新的局部治疗手段^[1-4]。但粒子植入术后,肿瘤缩小,粒子移位,导致靶区与周围危及器官实际接受剂量不断变化^[5-6],单纯术后即刻验证计划不足以准确评价靶区及危及器官实际剂量学参数变化^[7]。虽前列腺癌粒子植入已有相关报道^[8],但其术后靶区与粒子位置基本变化不大,与其他部位肿瘤存在一定差异。本文通过对复发转移鳞癌患者术后即刻及术后 2 个月进行计划验证,探讨靶区体积缩小对剂量学参数及疗效、并发症的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象 选择 2016 年 7 月至 2018 年 11 月我科收治的 31 例复发转移鳞癌患者,男 13 例,女 18 例,平均年龄 57 岁(34~77 岁)。宫颈癌 17 例,肺癌 8 例,食管癌 4 例,腮腺癌 2 例;肿瘤最大径 3.2~8.0 cm。纳入标准:①一般情况可,无主要器官功能障碍;②复发转移灶病理学证实为鳞癌;③原发灶术后或放化疗后复发、出现转移灶;④不能耐受或拒绝手术,放化疗,同意行粒子植入;⑤预期生存期 ≥ 3 个月;⑥白细胞 $\geq 3.0 \times 10^9/\text{L}$,血小板 $\geq 100 \times 10^{12}/\text{L}$,血红蛋白 $\geq 90 \text{ g/L}$ 。排除标准:①严重脏器功能障碍;②凝血功能障碍;③一般情况差或恶液质。

1.1.2 材料和设备 Prowess 公司提供的治疗计划系统(TPS)及 Mick Radio-Nuclear 提供的粒子植入针及植入枪;GE 公司 PET-CT, DiscoveryCT750HD; ^{125}I 粒子:北京智博高科公司,直径 0.8 mm,长 4.5 mm,活度 0.5~0.8 mCi,半衰期 59.4 d。

1.2 方法

1.2.1 植入方法 ①患者术前行肿瘤部位 CT 扫描,

图像传入 TPS,设计粒子分布,根据肿瘤大小、位置、与周边危及器官距离,选择粒子活度 0.5~0.8 mCi,处方剂量 100~120 Gy。②术中患者采取合适体位,术中监测生命体征,神经阻滞联合局麻,于选定的进针点穿刺达靶区后利用粒子植入枪后退式植入粒子,外周密集,中间稀疏,粒子间距在 0.5~1.0 cm。

1.2.2 剂量验证及观察指标 ①术后即刻、术后 2 个月将 CT 图像传入 TPS 行剂量验证,得出靶区体积、 D_{90} 、 V_{90} 、 V_{100} 、 V_{150} 。②剂量学参数变化及其差值百分比,差值百分比=(术后 2 个月参数-术后即刻参数)/术后即刻参数。③术后 2 个月复查 CT,疗效评价采用 RECIST 标准 1.1 版^[9],局部控制率=(CR+PR+SD)/总例数,有效率=(CR+PR)/总例数。④术后 2 个月依据 RTOG 急性放射损伤分级标准评价有无放射性损伤。

1.3 统计学处理

应用 SPSS21.0 统计软件。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差,偏态分布采用中位数(四分位数间距)描述。术后即刻与术后 2 个月各剂量学参数比较采用配对 t 检验,各组间 D_{90} 、 V_{90} 差值百分比比较采用单因素方差分析, V_{100} 、 V_{150} 采用 Kruskal-Wallis 检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分组情况

按体积缩小百分比分为 A 组小于 20%(10 例)、B 组 20%~40%(10 例)、C 组大于 40%(11 例);3 组基线资料,见表 1。

2.2 A、B 组各剂量学参数比较

A、B 组各剂量学参数较术后即刻均减小,差异具有统计学意义($P<0.05$),C 组 D_{90} 较术后即刻减小,差异具有统计学意义($P<0.05$), V_{90} 、 V_{100} 、 V_{150} 较术后即刻差异均无统计学意义($P>0.05$);

表 1 3 组患者基本资料

项目	A 组(<i>n</i> =10)	B 组(<i>n</i> =10)	C 组(<i>n</i> =11)	卡方值/ <i>F/Z</i> 值	$\bar{x} \pm s, M(Q)$ <i>P</i> 值
年龄 / 例					
≤50 岁	0	1	3	3.023	0.297
>50 岁	10	9	8		
性别 / 例					
男	4	3	6	1.329	0.6
女	6	7	5		
植入部位 / 例					
复发灶	0	1	3	3.023	0.288
转移灶	10	9	8		
靶区最大径 /cm	5.39±1.30	5.06±1.86	5.45±1.57	0.180	0.836
靶区体积 /cm ³	47.03±18.45	44.29±38.36	47.18±38.75	0.902	0.637
粒子活度 /mCi	0.60 (0.1)	0.55 (0.2)	0.6 (0.2)	0.391	0.822
处方剂量 /Gy	120 (12.5)	120 (0)	120 (20)	1.219	0.544

C 组各剂量学参数差值百分比均大于 A、B 组 ($P<0.05$), 见表 2、3。

2.3 疗效与并发症

A、B、C 组局部控制率: 70%、100%、100%; 有效率: 0、20%、54.5%, 见表 4; 三组均未观察到放射性损伤。

2.4 典型病例 1、2。(见图 1、2)

3 讨论

近年来,¹²⁵I 粒子植入因其有效性而应用到全身肿瘤治疗中。但靶区变化、粒子位移, 会导致剂量分布变化, 引起剂量学参数的动态变化。目前关于此方面研究多基于 TPS 模拟试验^[9], 其结果可能与实际存在一定差异。本研究以实际病例就靶区体积变化对剂量学参数的影响展开研究, 探讨术后 2 个月剂量学参数与疗效、并发症的关系。

我国粒子植入大多参照美国前列腺癌粒子植入标准, 其多项研究提示前列腺体积缩小, 会导致靶区剂量、周边尿道及直肠剂量增加^[10-12]。Pinkawa 等^[13]发现前列腺体积由初始(49±12)cm³降低至术后 1 个月(40±9)cm³, D_{90} 从(138±21)Gy 升高至(151±30)Gy, V_{100} 从(87±7)% 增加至(90±7)%。本研究结果提示靶区缩小后, D_{90} 、 $V_{90/100}$ 减小, 且随靶区缩小速度加快, 减小程度越小, 甚至增大, 取得的疗效也更好, 和吴娟^[14]等 TPS 模拟试验相一致。分析原因: Pinkawa 等^[13]研究初始粒子活度选择及术后验证时间与本研究不同, 导致验证时粒子活度可能高于本研究, 且在前列腺以外其他部位肿瘤行粒子植入术, 靶区体积和粒子位置变化明显。各个

表 2 靶区体积和各剂量学参数 $\bar{x} \pm s, M(P25, P75)$

参数	术后即刻	术后 2 个月
靶区体积 /cm ³		
A 组	47.03±18.45	40.53±16.88
B 组	44.29±38.36	32.39±30.01
C 组	47.18±39.75	17.41±9.39
D_{90} /Gy		
A 组	119.66±8.16	65.50±20.01
B 组	116.20±16.03	74.00±22.24
C 组	105.07±29.62	83.55±31.42
$V_{90}/\%$		
A 组	96.15 (94.90, 96.63)	57.80 (49.70, 72.73)
B 组	95.50 (93.95, 96.23)	66.90 (46.98, 81.78)
C 组	94.00 (83.90, 95.10)	79.20 (64.50, 93.80)
$V_{100}/\%$		
A 组	91.95 (89.58, 93.18)	50.10 (38.83, 67.35)
B 组	92.50 (87.18, 93.20)	62.10 (43.10, 73.63)
C 组	89.10 (87.50, 91.90)	72.90 (61.90, 92.90)
$V_{150}/\%$		
A 组	60.16±5.68	27.51±12.96
B 组	61.51±12.23	29.27±14.26
C 组	57.61±17.78	45.98±19.90

剂量学参数中, D_{90} 体现靶区剂量, 与疗效直接相关, 其值越高, 靶区吸收剂量相对更高; $V_{90/100}$ 体现靶区剂量分布是否均匀, 其值越高, 靶区内剂量分布相对均匀, 冷区越少, 因此术后 2 个月 D_{90} 、 $V_{90/100}$ 较高的, 疗效越好。本研究术后 2 个月体积缩小>40% 组,

表 3 各组体积、剂量学参数差值百分比

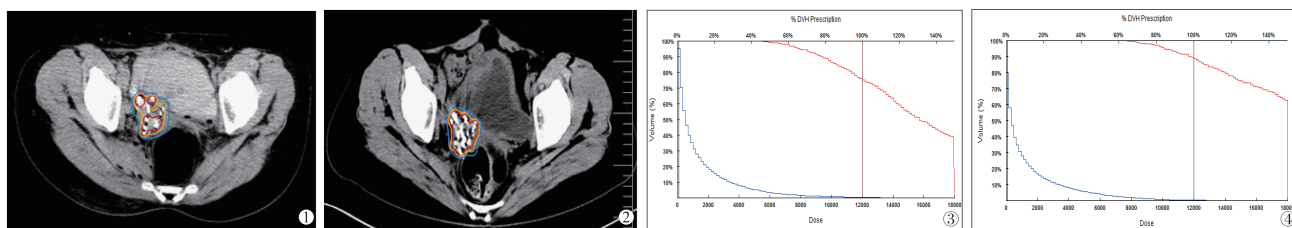
 $\bar{x} \pm s, M(P25, P75)$

组别	体积差值百分比 /%	D_{90} 差值百分比 /%	V_{90} 差值百分比 /%	V_{100} 差值百分比 /%	V_{150} 差值百分比 /%
A	14.45 ± 4.73	-45.57 ± 14.50	-39.41 ± 15.94	$-42.15 (-57.78, -27.74)$	-54.13 ± 21.95
B	30.04 ± 5.49	-36.54 ± 15.49	-34.00 ± 22.17	$-32.28 (-48.70, -20.25)$	-53.64 ± 20.94
C	56.40 ± 14.56	-18.85 ± 23.91	-5.87 ± 31.35	$-4.21 (-31.15, -4.93)$	-17.62 ± 29.54

3 组间 D_{90} 、 V_{90} 、 V_{100} 、 V_{150} 差值百分比差异具有统计学意义, $P=0.009, 0.008, 0.007, 0.002$; C 组 D_{90} 差值百分比大于 A、B 组, $P=0.003, 0.039$; V_{90} 大于 A、B 组, $P=0.004, 0.013$; V_{100} 大于 A 组, $P=0.007$; V_{150} 大于 A、B 组, $P=0.002$ 。

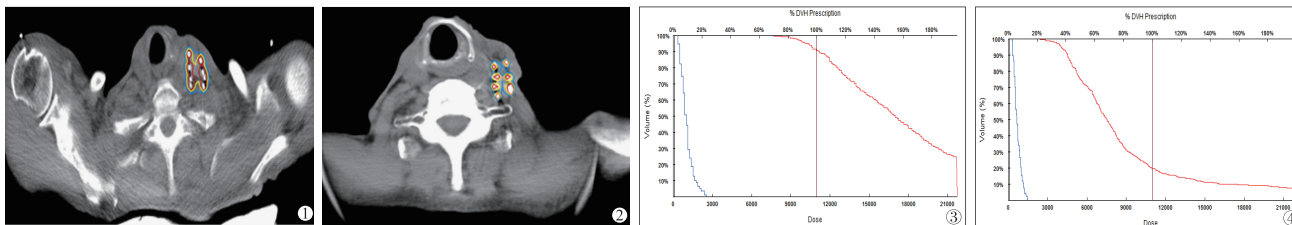
表 4 疗效评价

组别	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展
A ($n=10$)	0	0	7	3
B ($n=10$)	0	2	8	0
C ($n=11$)	0	6	5	0



典型病例 1: 宫颈癌右髂内淋巴结转移患者(女 41 岁), CT 检查图(红箭头示病灶;红、黄、蓝圈分别示 200%、150%、100% 等剂量曲线)。①术后即刻, 粒子活度 0.5 mCi, 病灶大小 38.3 cm^3 ; ②粒子植入 2 个月, 病灶大小 22 cm^3 , 体积差值百分比 42.6%; ③粒子植入即刻靶区及膀胱 DVH 图, $D_{90}=94.6 \text{ Gy}$ 、 $V_{90}=87.7\%$ 、 $V_{100}=83.9\%$ 、 $V_{150}=56.2\%$; ④2 个月, $D_{90}=118.4 \text{ Gy}$ 、 $V_{90}=98.2\%$ 、 $V_{100}=93.8\%$ 、 $V_{150}=75.3\%$ 。疗效评价: PR

图 1 病例 1 图例



典型病例 2: 食管癌左锁骨上淋巴结转移患者(男 70 岁), CT 检查图(红箭头示病灶;红、黄、蓝圈分别示 200%、150%、100% 等剂量曲线)。①粒子植入即刻, 粒子活度 0.5 mCi, 病灶大小 27.6 cm^3 ; ②粒子植入 2 个月, 病灶大小 25.2 cm^3 , 体积差值百分比 8.7%; ③粒子植入即刻靶区及食管 DVH 图, D_{90} 为 113.4 Gy 、 $V_{90}=96.9\%$ 、 $V_{100}=91.7\%$ 、 V_{150} 为 55.0% ; ④2 个月, D_{90} 为 46.0 Gy 、 $V_{90}=26.8\%$ 、 $V_{100}=20.4\%$ 、 $V_{150}=9.9\%$ 。疗效评价: PD

图 2 病例 2 图例

其术后 2 个月 D_{90} 平均值 83.6 Gy , $V_{90/100}$ 中位数分别为 79.2% 、 72.9% , 典型病例 1 中, 由于靶区缩小明显, 术后 2 个月 D_{90} 增加 118.4 Gy , $V_{90/100}$ 分别增加至 98.2% 、 93.8% , 靶区周边剂量增加, 且靶区内剂量分布均匀, 无低剂量区出现, 疗效评价为 PR, 提示术后 2 个月肿瘤缩小速度大于 40% , 有更好的疗效。术后 2 个月肿瘤缩小 $<20\%$ 组, 其术后 2 个月 D_{90} 平均值 65.5 Gy , $V_{90/100}$ 中位数分别为 57.8% 、 50.1% 。典型病例 2, 术后 2 个月 D_{90} 减小至 46 Gy 、 $V_{90/100}$ 分别下降至 26.8% 、 20.4% , 靶区周边剂量减小, 且靶区内

出现剂量冷区, 肿瘤进展。提示术后 2 个月肿瘤缩小速度过慢, 小于 20% 时, D_{90} 、 $V_{90/100}$ 下降速度越快, 靶区周边剂量跌落迅速, 内部剂量分布不均匀, 可能引起局部复发, 应及时补植粒子。

术后 2 个月, 靶区体积缩小, V_{150} 减小, 且随靶区缩小速度加快, 减小程度越小, 甚至高剂量区相互融合, 导致 V_{150} 增大。C 组典型病例 1, 粒子活度 0.5 mCi , 术后即刻 V_{150} 为 56.2% , 术后 2 个月, 体积缩小 43% , V_{150} 为 75.3% 。提示肿瘤缩小速度大于 40% , V_{150} 可能升高, 形成局部高剂量区, 对周边正

常组织造成损伤。

本研究粗略得出了剂量学参数与疗效关系,由于纳入病例少,随访时间短,且并未观察到相关并发症,有待进一步量化剂量学参数与疗效,并发症的关系。且术后不同时间的动态剂量验证,需进一步深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] 杨智杰, 梁岩松, 苑德月, 等. ^{125}I 粒子植入治疗复发性骨肉瘤 8 例[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28: 73-76.
- [2] 张 源, 沈加林, 丁 敏, 等. 超声引导下 ^{125}I 粒子植入治疗胃癌肝转移 38 例[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 770-774.
- [3] 底学敏, 王泽阳, 任 红, 等. ^{125}I 粒子植入治疗宫颈癌放疗后复发腹膜后淋巴结转移 10 例[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 137-141.
- [4] 杨智杰, 高 贞, 苑德月, 等. 放射性 ^{125}I 粒子植入治疗不可手术切除软组织肉瘤 9 例[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 1072-1075.
- [5] 吴 娟, 张宏涛, 隋爱霞, 等. ^{125}I 粒子治疗肺恶性肿瘤术后靶区变化对剂量的影响[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2015, 35: 280-281.
- [6] 王 娟, 张宏涛, 于慧敏, 等. 放射性粒子植入治疗技术动态剂量验证的意义[J]. 中华医学杂志, 2018, 98: 1810-1812.
- [7] Knaup C, Mavroidis P, Stathakis SA, et al. Evaluation of the effect of prostate volume change on tumor control probability in LDR brachytherapy[J]. J Contemp Brachytherapy, 2011, 3: 125-130.
- [8] Sohaib A. RECIST rules[J]. Cancer Imaging, 2012, 12: 345-346.
- [9] 杨智杰, 张宏涛, 于慧敏, 等. ^{125}I 粒子植入不同体积肿瘤后相同缩小速度对剂量的影响[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 949-952.
- [10] Al-Qaisieh B, Ash D, Bottomley DM, et al. Impact of prostate volume evaluation by different observers on CT-based post-implant dosimetry[J]. Radiother Oncol, 2002, 62: 267-273.
- [11] Taussky D, Yeung I, Williams T, et al. Rectal-wall dose dependence on postplan timing after permanent-seed prostate brachytherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65: 358-363.
- [12] Zuber S, Weib S, Baaske D, et al. Iodine-125 seed brachytherapy for early stage prostate cancer: a single-institution review[J]. Radiat Oncol, 2015, 10: 49.
- [13] Pinkawa M, Gagel B, Piroth MD, et al. Changes of dose delivery distribution within the first month after permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer[J]. Strahlenther Onkol, 2006, 182: 525-530.
- [14] 吴 娟, 王 娟, 隋爱霞, 等. ^{125}I 粒子植入术后肿瘤靶体积缩小对剂量的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32: 309.

(收稿日期: 2019-04-25)

(本文编辑: 俞瑞纲)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告