

•非血管介入 Non-vascular intervention•

3D 打印非共面模板引导 ^{125}I 粒子植入治疗 肝恶性肿瘤剂量学研究

洪凤鸣, 俞炎平, 徐 敏, 罗 君, 郭立文, 宋丹军, 曾 晖, 郝伟远,
曹 非, 郑家平

【摘要】 目的 比较 3D 打印非共面模板(3D-PNCT)引导 ^{125}I 粒子植入治疗肝恶性肿瘤术前与术后剂量学结果,探索 3D-PNCT 辅助放射性粒子植入治疗肝恶性肿瘤的可行性。**方法** 回顾性收集 2019 年 6 月至 2021 年 12 月在浙江省肿瘤医院介入科接受 3D-PNCT 引导 ^{125}I 粒子植入治疗的肝癌患者 20 例,处方剂量 130~150 Gy。搜集并对比术前、术后剂量学参数,包括 D_{90} 、 D_{100} 、 V_{90} 、 V_{100} 、 V_{150} 、 V_{200} 、CTV 体积。按照英国哥伦比亚癌症中心粒子植入质量评价标准对操作评价。**结果** 20 例患者设计打印 20 块模板,技术成功 19 例,实际针数术后与术前一致 8 例,术中优化增加针道 8 例,减少 3 例。术后验证质量评价结果显示为优的患者 10 例,良 5 例,中 3 例,差 2 例,技术失败 1 例。与术前计划相比,术后 D_{90} 、 D_{100} 、 V_{200} 、CTV 平均体积差异无统计学差异($P>0.05$)。 V_{90} 、 V_{100} 、 V_{150} 差异有统计学差异($P<0.05$)。**结论** 使用 3D-PNCT 引导 ^{125}I 粒子植入治疗肝恶性肿瘤主要剂量学指标在手术前、后基本吻合,有良好的治疗精确性,能满足临床需求。

【关键词】 ^{125}I 放射性粒子; 3D 打印非共面模板; 肝恶性肿瘤; 剂量

中图分类号:R730.55 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2023)-08-0760-05

The dosimetric study of three-dimensional printing non-coplanar template-guided ^{125}I seed implantation for hepatic malignancy HONG Fengming, YU Yanping, XU Min, LUO Jun, GUO Liwen, SONG Danjun, ZENG Hui, HAO Weiyuan, CAO Fei, ZHENG Jiaping. Department of Interventional Therapy, Affiliated Cancer Hospital of University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Provincial Cancer Hospital), Hangzhou, Zhejiang Province 310022, China

Corresponding author: ZHENG Jiaping, E-mail: zhengjp@zjcc.org.cn

【Abstract】 Objective To compare the preoperative and postoperative dosimetric values of three-dimensional printing non-coplanar template-guided(3D-PNCT-guided) ^{125}I seed implantation therapy for hepatic malignancy so as to clarify the feasibility of 3D - PNCT - assisted radioactive particle implantation for liver malignancies. **Methods** The clinical data of 20 patients with hepatic malignancy, who were admitted to the Department of Interventional Therapy, Zhejiang Provincial Cancer Hospital of China to receive 3D - PNCT - guided ^{125}I seed implantation therapy with a prescription doses of 130 - 150 Gy between June 2019 and December 2021, were retrospectively analyzed. The preoperative and postoperative dosimetric validation parameters of target region CTV, including D_{90} , D_{100} , V_{90} , V_{100} , V_{150} and V_{200} , were compared. The operation quality of ^{125}I seed implantation was assessed according to the implantation quality evaluation criteria of the British Columbia Cancer Research Centre. **Results** A total of 20 templates were successfully designed and printed for the 20 patients, the technical success was obtained in 19 patients. In 8 patients, the postoperative actual number of stitches was consistent with the preoperative scheduled number of stitches. During operation, the number of needle tracks, for the purpose of optimization, was increased in 8 patients and was reduced in

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2023.08.007

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2020KY483),浙江省卫生健康科技计划临床研究应用项目(2022KY118)

作者单位:310022 浙江杭州 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)介入治疗科

通信作者:郑家平 E-mail: zhengjp@zjcc.org.cn

3 patients. Postoperative verification and evaluation of the results showed that excellent result was obtained in 10 patients, good result in 5 patients, moderate result in 3 patients, and poor result in 2 patients, and technical failure was seen in one patient. Compared with the preoperative scheduled plan, the postoperative D_{90} , D_{100} , V_{200} and average volume of CTV showed no statistically significant changes ($P>0.05$), while the postoperative changes in V_{90} , V_{100} and V_{150} were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The use of 3D-PNCT-guided ^{125}I seed implantation therapy for hepatic malignancy, the main preoperative and postoperative dosimetric indexes are basically consistent. This technique carries favorable therapeutic precision, therefore, it can meet the clinical requirements. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 760-764)

【Key words】 ^{125}I radioactive seed; three-dimensional printing non-coplanar template; hepatic malignancy; radiation dose

肝恶性肿瘤为临床常见肿瘤,起病隐匿,发展迅速,预后不佳。目前主要治疗方法有外科切除、消融、导管化疗栓塞(TACE)、放疗、分子靶向等^[1]。放射性 ^{125}I 粒子植入治疗属于近距离放射治疗,具有微创、局部剂量高、周围正常组织损伤小、并发症发生率低等优点^[2-3]。近年来,衍生的 3D 打印模板已广泛应用到放射性粒子植入术中^[4-5],并且通过现代影像学技术、计算机技术的辅助避免了人为操作的误差,大幅提高了粒子植入治疗的精确度。标准化、规范化治疗模式的建立也提高了治疗疗效,减少了不良反应的发生率。3D 打印模板包括 3D 打印共面模板和 3D 打印非共面模板(3D-PNCT)。研究发现,3D-PNCT 的最小周边剂量显著高于 3D 打印共面模板,而其他剂量学参数无显著差异,术中所需的穿刺针数量、手术时间和穿刺损伤情况,非共面模板优于共面模板^[6]。本研究回顾性分析了 20 例 3D-PNCT 辅助 CT 引导 ^{125}I 粒子植入治疗肝脏恶性肿瘤的临床资料,探讨其临床应用价值。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集 2019 年 6 月至 2021 年 12 月在浙江省肿瘤医院介入科接受 3D-PNCT 引导 ^{125}I 粒子植入治疗的肝脏恶性肿瘤患者 20 例。中位处方剂量 140 Gy(130~150 Gy),粒子活度 0.6~0.8 mCi。所有患者均签署知情同意书,评估后能持续保持稳定体位,能配合呼吸和穿刺。一般临床资料见表 1。

1.2 仪器设备

西门子 SOMATOM Perspective 16 排 CT, 粒子植入近距离治疗计划系统(北京飞天兆业科技有限公司), ^{125}I 放射性粒子(宁波君安)。 ^{125}I 放射性粒子的长度为 45 mm,直径为 0.8 mm,半衰期为 59.4 d,活度均采用 0.6~0.8 mCi。粒子植入器械 18 G 粒子

表 1 20 例 3D-PNCT 引导 ^{125}I 粒子治疗肝脏恶性肿瘤患者资料

项目	例数	项目	例数
性别		手术病灶位置	
男	15	右前叶	6
女	5	右后叶	9
年龄		左外叶	3
≥65 岁	11	左内叶	2
<65 岁	9	治疗史	
病理		手术+TACE	3
胆管细胞癌	3	TACE+射频	6
肠癌肝转移	5	TACE+靶向	4
肝细胞癌	12	TACE+射频+靶向	7

植入针和弹夹式植入枪,3D 打印模板定制于北京飞天兆业公司。

1.3 术前计划设计

基于患者术前的 CT 或 MR 图像,结合病灶情况确定定位体位,定位前患者训练呼吸,以轻吸一口气屏住为准,查看腹部应无大幅度起伏变化。定位时真空垫固定后行 CT 平扫(层厚 5 mm),以确定病灶中心位置。根据 CT 激光线体表金属定位肿瘤“十”字线后,增强扫描肝脏 2 期,扫描结束后患者体表及真空垫标记各定位线。扫描后的 CT 图像传输至 TPS 系统进行术前计划的设计(图 1)。术前计划设计包括临床靶区 CTV 和临近危及器官、处方剂量和粒子活度的选择,粒子针道(方向、分布、深度)的确定以避免肋间动脉等血管。计算粒子数目,靶区和危及器官的剂量,通过优化使 CTV D_{90} 尽量达到处方剂量。

1.4 模板的设计和制作

将 TPS 的数据导入三维影像行个体化模板数字建模,加入病灶中心“十”字线的坐标信息和针道信息,利用树脂材料制成模板。模板最终包括患者姓名、定位“十”字标记、针道信息及辅助圆孔。

1.5 粒子植入过程

通过真空垫和激光定位线对患者体位进行固定和复位, 静脉镇痛非镇静麻醉。3D-PNCT 上的“十”字线对准体表的肿瘤中心处“十”字线复位。通过模板固定针道插入局麻针头 2 根, CT 验证针头位置, 若误差小于 5 mm, 可换粒子针插入, 若误差大于 5 mm, 则调整模板或针的位置或呼吸, 尽量达到术前一致。插入粒子针 2 根后再次 CT 扫描确认, 若无误差则将剩余的粒子针插植完毕, 再行 CT 扫描验证所有粒子针的位置和深度。植入结束后行 CT 扫描查看粒子分布情况, 若与术前计划相差较多, 存在冷区的情况, 应根据粒子分布情况 TPS 做术中计划(图 2), 在辅助圆孔处加针种植粒子以补足剂量。

1.6 术后计量学评估

将粒子植入后的 CT 扫描数据传输给 TPS, 行

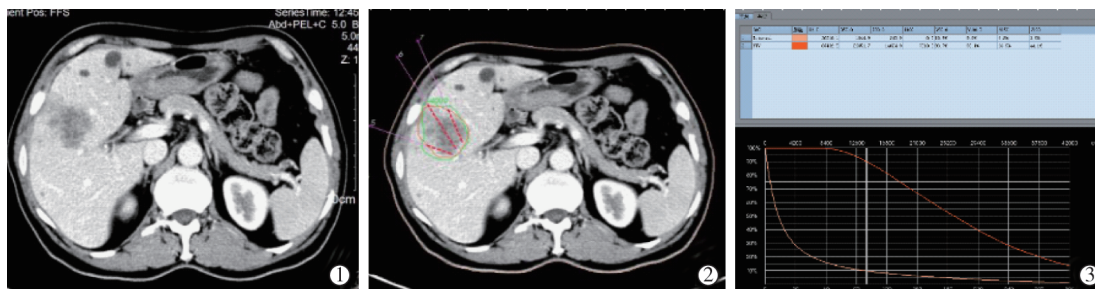
术后计量验证(图 3)。CTV 的剂量学验证参数包括粒子数、 D_{90} 、 D_{100} 、 V_{90} 、 V_{100} 、 V_{150} 、 V_{200} 。采用英国哥伦比亚癌症研究中心粒子植入质量评价标准^[7], 根据验证靶区 D_{90} 、 V_{100} 评价为优、良、中、差 4 组。优: $V_{100} \geq 90\%$, $125\% \geq D_{90} \geq 100\%$; 良: $90\% > V_{100} > 85\%$, $100\% > D_{90} > 90\%$; 中: $85\% \geq V_{100} \geq 75\%$; $90\% \geq D_{90} \geq 80\%$ 或 $D_{90} > 125\%$; 差: $V_{100} < 75\%$, $D_{90} < 80\%$ 。

1.7 围手术期治疗

粒子手术后腹部加压绑带包扎, 平卧 6 h, 心电图监护, 24 h 后胸腹部 CT 扫描检查粒子是否移位, 是否有出血、气胸。

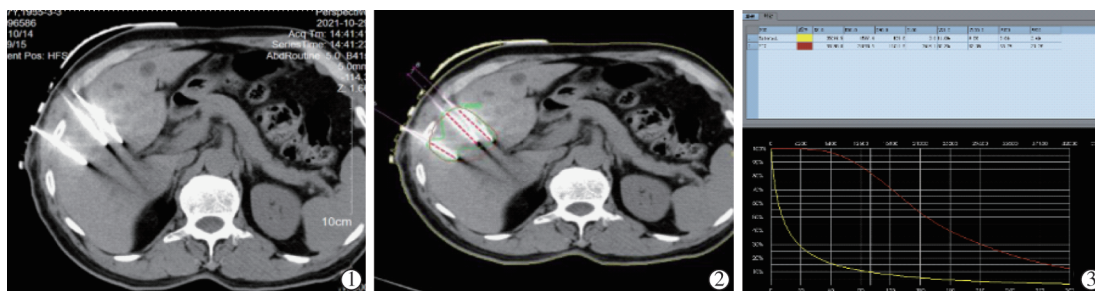
1.8 统计学处理

数据经 SPSS 20.0 统计软件分析。经正态性检验符合正态分布, 采用配对 t 检验比较术前与术后所对应的参数。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。



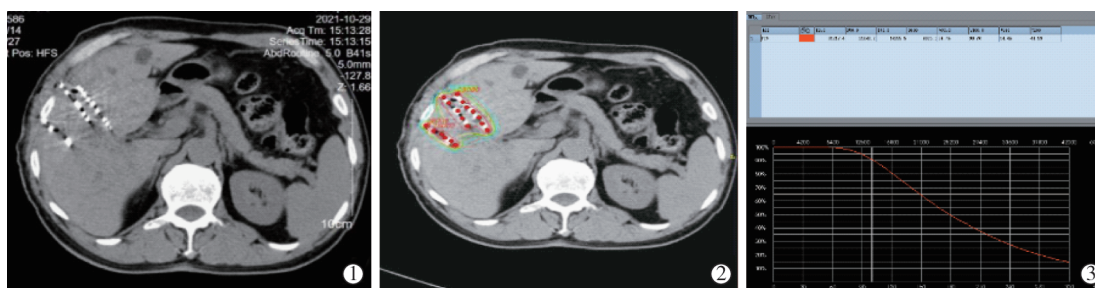
患者男, 55 岁, ①肝细胞肝癌; ②术前计划针道方向、粒子排布; ③术前计划 DVH 图

图 1 术前计划



①同一患者术中在模板辅助下的植入针排布, 与术前计划肿瘤同一层面基本一致; ②术中实时计划; ③术中 DVH 图

图 2 术中计划



①同一患者同一肿瘤层面手术结束粒子分布图; ②术后计划; ③术后 DVH 图

图 3 术后计量验证

2 结果

2.1 手术情况

共 20 例患者纳入研究(表 2),中位年龄为 64 岁。其中 19 例 3D-PNCT 应用与操作成功,1 例失败,后改为徒手。手术时间为(52.70±13.51) min,范围 27~90 min,粒子数为(68.40±20.21)粒,针数为(7.85±2.01)针,术前计划粒子数为(64.45±19.49)粒,针数为(7.50±1.76)针,术前计划与术后植入针数、粒子数对比无统计学差异(粒子数 $P=0.533$,针数 $P=0.561$)。粒子植入过程中,对 8 例患者行术中备用孔增加针道(1~2 针),8 例患者按术前针道实施,3 例患者穿刺针出现针道将过血管或并针等问题,遂分别减少 1~2 针道。12 例患者的粒子数量通过术中优化后补植 2~14 颗粒子。失败的患者为首例行 3D-PNCT 辅助的肝癌患者,病灶位于膈顶,呼吸幅度变化大,模板调整始终无法到位,后改为徒手 CT 引导穿刺粒子植入。

表 2 3D-PNCT 引导 ^{125}I 粒子植入治疗(手术情况)

编号	操作时间(min)	肿瘤最大直径(cm)	术前计划粒子数	术前计划针数	术后验证粒子数	术后验证针数	术中并发症
1	90	5.8*5.5	90	8	100	10	少量出血,20%气胸(失败改徒手)
2	60	5.6*3.6	78	8	80	6	无
3	49	5.0*4.5	66	9	70	8	无
4	32	5.0*4.5	48	5	50	5	无
5	33	4.7*4.4	50	5	50	5	无
6	62	5.5*4.5	80	9	80	10	无
7	60	3.6*2.3	37	5	37	5	无
8	60	5.0*4.0	45	7	50	8	无
9	58	4.5*4.6	53	7	60	8	无
10	48	2.5*1.7	35	7	40	7	少量出血
11	53	4.8*4.0	70	10	70	8	无
12	43	5.0*3.6	66	8	80	8	无
13	49	4.2*3.4	60	5	60	6	无
14	55	5.9*3.5	75	10	80	10	无
15	45	3.8*3.1	53	8	60	9	无
16	27	4.0*3.2	40	5	40	5	无
17	60	6.0*4.0	70	7	80	9	少量出血
18	55	6.2*3.2	100	8	95	9	无
19	60	4.3*3.0	73	10	80	12	无
20	55	7.7*4.5	100	9	106	9	无

2.2 术前、术后主要剂量学参数比较

术前、术后主要剂量学参数比较(表 3):术前、术后 D_{90} 、 D_{100} 、 V_{200} 、CTV 体积差异无统计学意义($P>0.05$), V_{90} 、 V_{100} 、 V_{150} 差异有统计学意义($P<0.05$)。术后验证 D_{90} 为 11 048~15 940 cGy, V_{100} 为 86.5%~99.9%。植入质量评估结果显示优的患者为 10 例(52.6%),良为 5 例(26.3%),中为 3 例(15.7%),差为 1 例(5.2%)。19 例病例术后 D_{90} 、 D_{100} 、 V_{90} 、 V_{100} 、 V_{150} 、

V_{200} 均值较术前低,表明 CTV 术后实际接受的处方剂量较术前计划低。

表 3 患者术前、术后验证参数比较

参数	术前平均值	术后平均值	P 值
D_{90} (cGy)	14 552.13±3 722.07	13 539.14±2 183.53	0.371
D_{100} (cGy)	6 645.71±1 847.13	6 177.06±2 710.69	0.584
V_{90} (%)	96.01±1.46	92.06±7.12	0.044
V_{100} (%)	93.44±1.93	88.63±7.99	0.031
V_{150} (%)	73.44±5.32	67.43±9.69	0.044
V_{200} (%)	54.98±4.81	49.06±7.19	0.074
CTV 体积/ cm^3	54.00±23.74	57.62±23.96	0.681

2.3 并发症发生情况

术中有 3 例少量出血,给予局部压迫止血,其余未见出血。1 例少量气胸,术中抽吸引流,术后复查 CT 气胸未见增加。3 例患者术后出现穿刺部位疼痛,术后逐渐缓解。

3 讨论

放射性粒子植入已广泛应用于临床各种实体恶性肿瘤的治疗^[8-9],具有局部微创、持续放疗等优点。目前,肝脏的粒子植入以徒手穿刺为主,虽然有 CT 或 B 超引导,但受呼吸、肋骨影响难以实现术前计划的布针方式,随意性大,术后剂量无法保证。霍彬等^[10]采用平面模板治疗肺癌取得了较好效果。但平面模板更适用于无遮挡、形态规整的病灶。肝脏肿瘤未大力推广模板辅助主要有一些更为特殊与复杂的因素:①呼吸运动性器官,穿刺难度大;②肋骨遮挡,肋间动脉的分布;③肝内血管较多及肿瘤深度的问题;④肝脏的位置结构相对复杂,穿刺有时要经过肺,易导致气胸,肝脏质地易出血。上述问题增加了肝脏肿瘤放射性粒子植入的难度,而疗效的关键因素是剂量,如何实现剂量的精准是目前亟需解决的问题。如何在术中达到术前计划的目标,成为粒子植入手术研究的主要方向。吉喆等^[11]和姜玉良等^[12]报道 3D-PNCT 辅助 CT 引导 ^{125}I 粒子植入治疗复发肿瘤术前、术后剂量学研究,结果显示术后 D_{90} 、 V_{90} 、 V_{100} 、 V_{150} 与术前比较差异无统计学意义,提示 3D-PNCT 辅助 CT 引导技术可以较好实现术前计划目的。3D-PNCT 的设计理念即可解决上述部分问题,本研究中 1 例患者技术失败,主要原因为病灶位于膈顶,呼吸幅度大,穿刺针扎入肺,导致气胸,气胸引流后患者仍无法配合呼吸,多次调整见肝包膜出血,模板与病灶的匹配度无法达到预期,遂徒手穿刺。8 例患者术中添加备用针道,12 例患者术中添加粒子,进行术中优化,最终术后验证

D_{90} 、 D_{100} 、 V_{90} 、 V_{100} 、 V_{150} 、 V_{200} 均值较术前低,表明 CTV 术后实际接受的处方剂量较术前计划低。

目前 3D-PNCT 在肝脏肿瘤 ^{125}I 粒子植入治疗中的应用仍存在一些局限性,原因有以下几点:①呼吸变化,个别肿瘤位置与体表发生相对位移;②肋骨遮挡或肿瘤靶区受到挤压,导致穿刺针位置变化或未能按照术前计划针道方向或深度插植;③靶区因出血、水肿、误差等原因导致术前与术后勾画的变化。因此,本研究中有部分病例术前术后针数、粒子数、剂量值有差异,质量评估结果有 4 例处于中、差水平。

根据 3D-PNCT 引导肝脏肿瘤粒子植入存在的一些局限性,我们建议后续临床应用研究中改进的方案:①开展术前规范化训练呼吸,必要时定位针导航引导,模板设计时建议略大,尽量保留一些组织变形小、曲度变化大的区域(肋弓、剑突下),避免呼吸和穿刺骨骼阻挡;②采用静脉麻醉,防止皮肤厚度的变化或血肿形成;③对于组织变形导致误差,通过 2 针肿瘤中心层面针道先固定,和使用斜面针长距离穿刺时旋转进针等方法进行优化^[13-15]。

综上所述,3D-NPCT 在 CT 引导下肝脏肿瘤粒子植入术的应用尚处于早期探索阶段,初步的临床经验证实这种方法是可行有效的。但目前积累的病例术仍太少,还需进一步收集临床病例资料和经验的总结。

[参 考 文 献]

- [1] 杨腾蛟. 3D 打印模板辅助 ^{125}I 粒子植入治疗肝脏恶性肿瘤的临床研究[D]. 河北:承德医学院, 2021.
- [2] Wang JJ, Yuan HS, Li JN, et al. CT-guided radioactive seed implantation for recurrent rectal carcinoma after multiple therapy[J]. Med Oncol, 2010, 27: 421-429.
- [3] 张国正,郑家平,邵国良,等. 肝细胞肝癌 ^{125}I 粒子植入影响肿瘤局部控制临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28:656-660.
- [4] 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国医师学会放射治疗专业委员会, 中国研究型医院放射治疗专业委员会, 等. 3D 打印共面模板辅助 CT 引导放射性 ^{125}I 粒子植入治疗专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98:2815-2818.
- [5] Zhou G, Liu W, Zhang Y, et al. Application of three-dimensional printing in interventional medicine[J]. J Interv Med, 2020, 3: 1-16.
- [6] Ji Z, Sun H, Jiang Y, et al. Comparative study for CT-guided ^{125}I seed implantation assisted by 3D printing coplanar and non-coplanar template in peripheral lung cancer[J]. J Contemp Brachytherapy, 2019, 11: 169-173.
- [7] 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.
- [8] Hongtao Z, Xuemin D, Huimin Y, et al. Dosimetry study of three-dimensional print template-guided precision ^{125}I seed implantation[J]. J Cancer Res Ther, 2016, 12: C159-C165.
- [9] Westendorp H, Surmann K, Van De Pol SMG, et al. Dosimetric impact of contouring and image registration variability on dynamic ^{125}I prostate brachytherapy[J]. Brachytherapy, 2017, 16: 572-578.
- [10] 霍彬,侯朝华,叶剑飞,等. CT 引导下术中实时计划对胸部肿瘤 ^{125}I 粒子植入治疗的价值[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2013, 22:400-403.
- [11] 吉喆,姜玉良,郭福新,等. 3D 打印个体化非共面模板辅助放射性粒子植入治疗恶性肿瘤的剂量学验证[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2016, 36:662-666.
- [12] 姜玉良,王皓,吉喆,等. CT 引导辅助 3D 打印个体化非共面模板指导 ^{125}I 粒子治疗盆腔复发肿瘤剂量学研究题录[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25:959-964.
- [13] 霍斌,王磊,王海涛,等. 模板联合肋骨钻孔技术辅助放射性粒子植入治疗肺癌的可行性[J]. 山东大学学报(医学版), 2017, 55:26-31.
- [14] 何庄超,何玉成,朱柏霖,等. 非共面 3D 打印导板在 CT 引导下肺癌 ^{125}I 粒子植入术中的穿刺误差分析[J]. 影像诊断与介入放射学, 2019, 28:335-339.
- [15] 朱柏霖,何玉成,何庄超,等. 3D 打印非共面导板复位对 ^{125}I 粒子植入术中穿刺准确性的影响[J]. 中国介入影像与治疗学, 2020, 17:153-156.

(收稿日期:2022-08-10)

(本文编辑:茹实)