

· 介入放射学 ·

CT 引导下¹²⁵I 粒子组织间植入治疗疼痛性淋巴结转移性腺癌

林振文, 初虹, 窦永充, 孔健

【摘要】 目的:探讨 CT 导向下¹²⁵I 粒子组织间植入治疗疼痛性淋巴结转移性腺癌的疗效和安全性。**方法:**回顾性分析 2010 年 4 月~2010 年 9 月在本医院接受 CT 导向下¹²⁵I 粒子组织间植入治疗的 12 例淋巴结转移性腺癌患者的病例资料。对比术前与术后患者的疼痛情况、肿瘤大小变化,并观察并发症情况,随访期 2~6 个月。**结果:**1 例疼痛完全缓解,7 例疼痛减轻,4 例疼痛无明显变化;无 1 例疼痛加重,止痛有效率 66.7%(8/12);其中 4 例单发淋巴结肿大者经治疗后疼痛均有缓解(4/4),8 例多发淋巴结肿大者 4 例达到止痛效果。12 例经治疗后肿瘤完全缓解 1 例,部分缓解 8 例,无变化 3 例,肿瘤缓解率 75.0%(9/12)。所有患者无严重并发症发生。**结论:**对于疼痛性淋巴结转移性腺癌,CT 导向下¹²⁵I 粒子组织间植入可减轻疼痛,缩小肿瘤体积,有效控制肿瘤进展,在掌握适应证和选择合适的穿刺路径前提下,此方法是安全的。

【关键词】 ¹²⁵I 粒子;近距离照射治疗;淋巴结转移;放射治疗;放射学,介入性;腺癌

【中图分类号】 R730.55; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2011)07-0762-04

CT-guided interstitial iodine-125 seed implantation for the treatment of painful lymph node metastasis of adenocarcinoma LIN Zhen-wen, CHU Hong, DOU Yong-chong, et al. Shenzhen People's Hospital, Guangdong 518020, P. R. China

【Abstract】 Objective: To evaluate the therapeutic effect and safeness of CT-guided interstitial iodine-125 seed implantation for painful lymph node metastasis of adenocarcinoma. **Methods:** The clinical materials of 12 patients with painful lymph node metastasis of adenocarcinoma underwent CT-guided interstitial iodine-125 seed implantation during April to September 2010 were retrospectively analyzed. The seriousness of cancerous pain and tumor size before and after treatment as well as complication were compared and evaluated. Follow-up period was 2~6 months. **Results:** The cancerous pain was completely relieved in 1 case, partial yet obviously relieved in 7 cases, remained unchanged in 4 cases, and no aggravation was assessed. The total pain-relieved rate was 66.7% (8/12 cases), including pain-relieved rate of 100.0% (4/4 cases) in single lymph node metastasis and 50.0% (4/8 cases) in multiple lymph node metastasis respectively. Of those tumor masses, complete regression (CR), partial regression (PR), stable (SD) and progression (PD) were seen in 1, 8, 3 and 0 cases respectively, the effective rate was 75.0% (9/12 cases), no serious complication was revealed. **Conclusion:** Pain relieving, reduce of tumor size as well as effective control of tumor progression of painful lymph node metastasis of adenocarcinoma could be achieved with CT-guided interstitial iodine-125 seed implantation, which provides a safe approach as proper indication and puncture pathway were used.

【Key words】 Iodine-125 seed; Interstitial brachytherapy; Lymphatic metastasis; Radiotherapy; Radiology, interventional; Adenocarcinoma

晚期恶性肿瘤常常合并淋巴结转移,转移的常见部位有腹膜后、腹股沟区、颈部和锁骨上等。肿大的淋巴结往往造成顽固性、难治性疼痛,以及对毗邻组织、器官的压迫症状等临床表现,导致晚期肿瘤患者生存质量严重下降。碘 125(¹²⁵I)粒子组织间永久性植入可发挥其近距离放射线照射的优势,具有高效、安全的优点,对多种肿瘤均有良好疗效^[1-3]。本院 2010 年 4 月~2010 年 9 月采用 CT 引导下¹²⁵I 粒子组织间植入方法治疗疼痛性淋巴结转移性腺癌共 12 例,现报道如下。

材料与方 法

1. 临床资料

作者单位:518020 广东,深圳市人民医院介入科(林振文、窦永充、孔健);518000 广东,深圳市第二人民医院妇产科(初虹)
作者简介:林振文(1978-),男,广东潮阳人,硕士,主治医师,主要从事肿瘤介入治疗工作。
基金项目:深圳市重点学科项目资助(2001B07)

12 例疼痛性淋巴结转移性腺癌(包括转移性肝或胆管细胞癌)患者,男 8 例,女 4 例,年龄 22~65 岁,平均 41 岁。原发病灶为肝癌者 5 例,按巴塞罗那临床分期标准分期为 A~C 期;大肠癌者 6 例, Duke's C~D 期;胃癌者 1 例, T₃N₂M₀。所有病例淋巴结均经病理证实(CT 下穿刺活检或外科手术时切取活检)为转移性腺癌。主要为腹膜后(包括肝门区)淋巴结肿大 8 例,颈部(包括锁骨上)淋巴结肿大 2 例,腹股沟区淋巴结肿大 2 例。单发淋巴结肿大 4 例,多发淋巴结肿大 8 例。单发淋巴结测量最大直径,多发淋巴结测量各淋巴结最大直径之和,所有病例淋巴结直径 2.1~15.8 cm,平均(5.5±2.27) cm。肿大淋巴结融合并压迫大血管、邻近脏器致梗阻者 2 例。

2. 设备

德国 Siemens Somatom AR. T 单螺旋 CT 机,日

医有限公司产 18G(200 mm)Dr. J 穿刺针。放射性粒子治疗计划系统(treatment plan system, TPS)由北京天航科霖科技发展有限公司生产(型号 KL-SIRPS-3D)。 ^{125}I 粒子由原子高科股份有限公司生产(国药准字 H20045969),主要射线能量 35.5 KeV,外形为圆柱钛合金封装体,长 4.5 mm,直径 0.8 mm,内有 3.0mm $\times$ 0.5 mm 的银柱吸附 ^{125}I ,其外是壁厚 0.05 mm 的钛壳。 ^{125}I 粒子平均能量 27~35 KeV,半衰期 59.4 d,半价层 0.025 mm 铅,组织穿透能力 2.0 cm,初始量率 7 cGy/h。单个粒子的活性 0.3~1.0 mCi。

3. 适应证及穿刺路径的选择

选择的病例均为淋巴结肿大且临床考虑此病灶导致顽固性疼痛,伴或不伴压迫毗邻脏器(如血管、神经根、输尿管等)的相应临床表现。疼痛均为中度~重度(按 WHO 0~10 数字疼痛强度分级法)。由于广泛淋巴结转移者受到手术难度、经济费用及患者接受程度等因素的限制,故在病例选择上,按腹膜后、颈部、腹股沟区这 3 个常见淋巴结转移部位进行划分,多发淋巴结转移者限定肿大淋巴结分布不超过 2 个部位,总数不超过 6 个。术前均行 CT 和/或 MRI 检查确定肿大淋巴结的部位、大小及范围,并确定经皮穿刺路径。穿刺路径应避免穿透大血管、神经及空腔脏器,在拟植入放射源的靶区内不允许有 CT 和/或 MRI 上可见的上述器官或组织。在术中每一次调整穿刺针位置后拟植入 ^{125}I 粒子之前,均先用注射器回抽观察有无明显回血或回气,若有上述情况,则不选择此位点行 ^{125}I 粒子植入,待调整穿刺针至安全位置后再行植入。

4. 治疗方法

术前应用治疗计划系统(TPS)确定植入 ^{125}I 粒子剂量以及植入的部位,计划靶体积(planning target volume, PTV)定义为大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV)外扩 1.5 cm。PTV 边缘由 80%~90% 等剂量曲线覆盖。术中先行 CT 扫描,选择合适体位后局麻下采用 18G Dr. J 穿刺针多点经皮穿刺病灶,由于穿刺入路等限制,允许在参考术前 TPS 计划基础上根据实际情况适当调整穿刺路径,以避免重要血管或脏器。布针到位后,进行粒子植入。植入方法可根据实际情况采取每 0.5 cm 逐个释放或单点连续密集

释放的方式,粒子植入完毕后行 CT 扫描进行放疗质量评估,必要时针对粒子缺失区域进行补充植入,以保证整个靶区放疗剂量充足和周围正常组织得到保护(图 1)。术后常规应用止血、预防感染等治疗。

5. 近期疗效、并发症观察及评价

术前及术后 2 个月均行 CT 或 MRI 检查。分别记录及随访术前、术后 1 周、术后 2 个月患者疼痛程度、影像学上淋巴结大小变化以及并发症发生情况。疼痛评价按 WHO 0~10 数字疼痛强度分级法:0 为无痛,10 为剧烈疼痛,1~3 为轻度疼痛,4~6 为中度疼痛,7~9 为重度疼痛。为利于统计分析,将疼痛程度划分为 3 级,无痛及轻度疼痛为 1 级,中度疼痛为 2 级,重度及剧烈疼痛为 3 级。术后疼痛级别下降则定义为止痛有效,进行止痛有效率统计。淋巴结影像学评价参考 WHO 实体肿瘤疗效评价标准进行。①完全缓解:肿瘤完全消失,影像学检查不能显示肿瘤或仅残留粒子影像;②部分缓解:肿瘤缩小,垂直双径乘积比治疗前减少 $\geq 50\%$;③无变化:垂直双径乘积比治疗前减少 $< 50\%$ 或增大 $< 25\%$;④进展:垂直双径乘积比治疗前增大 $\geq 25\%$ 或粒子照射范围内出现新病灶。定义部分及完全缓解为肿瘤缓解,从而计算出肿瘤缓解率。

6. 统计学分析

使用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,采用配对

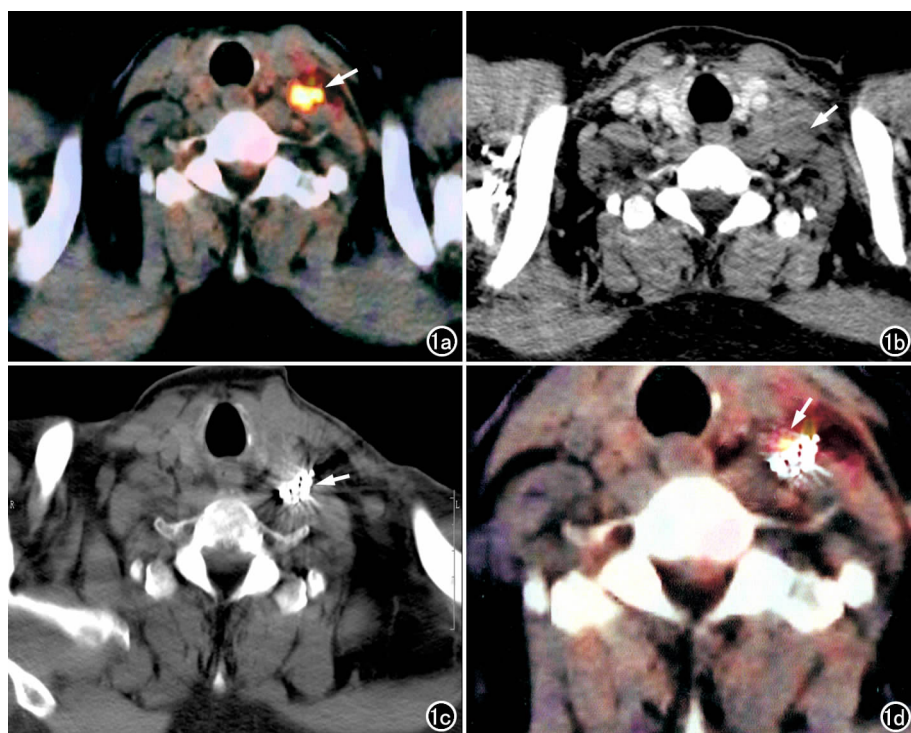


图 1 左锁骨上淋巴结转移性肺癌。a) PET-CT 示左锁骨上淋巴结肿大(箭); b) 左锁骨上淋巴结病灶(箭),术前 CT 增强,了解病灶与周围血管毗邻关系; c) CT 示 ^{125}I 粒子置入至左锁骨上淋巴结内(箭); d) 术后 6 个月, PET-CT 示肿瘤部分缓解,边缘仅见少量肿瘤存活(箭)。

设计两样本秩和检验比较术前与术后的疼痛变化,采用配对设计两样本均数 t 检验比较术前与术后淋巴结病灶大小。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. ^{125}I 粒子植入情况

12 例中 6 例仅行 1 次粒子植入术,6 例于 1~2 个月后复查,针对冷区进行 2 次粒子补充植入术,先后共 32 个淋巴结进行 ^{125}I 粒子植入,共植入 ^{125}I 粒子 576 颗,平均每个肿大淋巴结病灶植入 18 颗。在手术穿刺过程中,针尖触碰肿瘤病灶时,均伴有明显疼痛症状,且与术前症状性质一致。

2. 疼痛变化

术前中度疼痛 3 例,重度疼痛 9 例,术后 1 周内疼痛减轻者 5 例,其中 3 例由重度减轻为中度疼痛,1 例由重度减轻为轻度疼痛,1 例由中度减轻为轻度疼痛;无 1 例出现疼痛加重或完全缓解(表 1)。术后 1 周止痛有效率 41.7% (5/12)。术前与术后 1 周的疼痛变化差异具有显著性意义($P<0.05$)。术后 2 个月随访,疼痛减轻者增加 3 例,其中 1 例由重度减轻为中度疼痛,1 例由中度减轻为轻度疼痛,1 例中度疼痛完全缓解。术后 2 个月止痛有效率为 66.7% (8/12)。术前与术后 2 个月的疼痛变化差异具有显著性意义($P<0.05$)。

表 1 术前与术后疼痛变化

时间	疼痛等级(例)		
	轻度或完全缓解	中度	重度
术前	0	3	9
术后 1 周	2	5	5
术后 2 个月	4	4	4

术后 2 个月止痛有效率虽较术后 1 周有所提高,但其变化无显著性差异($P>0.05$)。此外,4 例单发淋巴结肿大者术后 2 个月止痛有效率 100.0% (4/4),8 例多发淋巴结肿大者术后 2 个月止痛有效(4 例)。在止痛有效的病例中,疼痛的改善均在术后 1~5 d 即开始显现,止痛效果均可保持 2 个月。

此外,术前 1 例合并压迫大血管、1 例合并左输尿管明显梗阻影像学表现者,术后 2 个月复查 CT 均示压迫表现显著减轻。

3. 淋巴结大小变化

术前淋巴结直径 2.1~15.8 cm,平均 (5.50 ± 2.27) cm。术后 2 个月淋巴结直径 1.3~9.8 cm,平均 (2.40 ± 1.62) cm。术后淋巴结较术前缩小,其差异有显著性意义($P<0.05$)。其中,术后淋巴结缩小者 10 例,无明显变化者 1 例,1 例肝门区淋巴结出现肿瘤边缘稍增大。术后 2 个月淋巴结缩小率 83.3% (10/

12)。术后 2 个月淋巴结肿瘤病灶完全缓解 1 例,部分缓解 8 例,无变化 3 例,进展 0 例,肿瘤缓解率 75.0% (9/12)。

4. 术后并发症情况

术中出现腹膜后血肿 1 例,血肿范围小,经止血处理,复查 CT 示血肿范围无扩大,术后 1 个月复查示血肿吸收。术中出现误穿门静脉及肝总管各 1 例,因及时发现,未在此部位植入粒子,拔针后重新选择穿刺路径后植入 ^{125}I 粒子,复查未见不良后果。无其它重大并发症发生。此外,3 例出现粒子与血管壁距离仅 0.3 cm,但均未出现血栓、动脉瘤等并发症。

讨 论

1. ^{125}I 粒子近距离放射治疗的原理及优势

^{125}I 粒子是低能量的放射性核素,半衰期约为 59.6 天,主要通过发射能量 35.5 KeV 的 γ 射线,对细胞 DNA 分子链产生直接破坏作用,以及对水分子的电离作用产生自由基,从而对肿瘤产生杀伤作用。 ^{125}I 粒子在组织中具有近粒源处的组织剂量较高、周围组织剂量陡降、照射范围小的生物学特性,因而提高靶区局部与正常组织剂量分配比,在最大限度地提高肿瘤区剂量的同时,降低了治疗的剂量率。同时,其半衰期长,近距离对肿瘤细胞进行持续性照射,在一定程度上克服了乏氧细胞放射保护抗性的问题,因此, ^{125}I 粒子组织间植入在多种恶性肿瘤的临床治疗上均取得了良好的效果^[1-3]。

肿瘤引起疼痛的机制比较复杂,特别是恶性肿瘤淋巴结转移所导致的疼痛机制目前仍未完全阐明,但淋巴结转移导致的顽固性疼痛却严重降低了晚期肿瘤患者的生存质量。放射治疗应用于肿瘤的癌痛治疗已有确切的疗效,目前认为其止痛的机制主要与减少肿瘤负荷有关^[4]。本研究的介入治疗对象为引起顽固性疼痛的转移淋巴结,这一类淋巴结引起疼痛的原因,从临床症状及影像学资料看,往往与其侵犯或者压迫周围神经、血管有关。本研究中观察到,在手术穿刺过程中,针尖触碰肿瘤病灶时,均伴有明显疼痛症状,且该症状与术前症状性质一致,这亦提示疼痛的原因可能与肿瘤对神经的侵犯有关。同时,本研究结果表明, ^{125}I 粒子组织间植入可明显减轻转移淋巴结所致的疼痛,1 例的疼痛症状甚至完全消失,且止痛作用起效快,在术后数天内即显现,持续至术后 2 个月达高峰,因此,推测其止痛机制可能与痛觉神经毁损及减少肿瘤负荷有关,但仍有待于进一步深入研究。另外,注意到术后 2 个月止痛有效率虽较术后 1 周的有所提高,但其差异无显著性,这可能与本研究中病例数尚少有关,今后将增加病例数量、延长随访时间。

2. 合理穿刺路径及放射源布源的重要性

本研究中的转移淋巴结病灶多数毗邻重要脏器和脉管结构,如腹膜后淋巴结毗邻十二指肠、胰腺、胆总管、肾门及大血管等,肝门区淋巴结毗邻肝门区脉管结构等,部分病灶甚至侵犯或包绕大血管,因而术前需要制定合理、安全的穿刺路径。术前 TPS 计划对 CT 引导下粒子植入具有指导意义,然而在实际工作中,为避免重要脏器或脉管结构,往往无法按照 TPS 计划理想化布针,这种情况下应通过多方位灵活布针,尽可能使粒子在肿瘤内分布均匀,术后及时进行 TPS 质量评估,根据情况再对植入“冷区”进行粒子补种^[5]。对于部分与重要脉管或脏器关系过于密切、或靶区较大的病灶,为保证手术安全,亦可主动性分次分批进行粒子植入,但二次手术间隔时间原则上应尽可能短,在 2 个月内为宜。本研究中有 6 例进行了 2 次补种粒子,部分病例 2 次术中 CT 扫描发现,肿瘤经首次粒子植入治疗后,病灶明显缩小,致“冷区”位置随之发生改变,因而需要注意术中灵活调整布针路径及布源数量。

3. 手术并发症的避免

穿刺入路经过重要脉管结构及粒子位移是造成较严重手术并发症的主要原因,术前合理的穿刺入路设计以及术中密切的 CT 监视可大大减少并发症的发生。本研究中总结的经验是使用多根 22G CIBA 针进行定位引导,可使布源针的穿刺更加准确及安全;要保证布源针的针尖与重要脉管壁的合理距离,充分考虑到粒子推送出针尖时的前移量,避免粒子误入重要脉管内;对于穿刺道不可避免地经过血管或空腔脏器时,在术中每一次调整穿刺针位置后拟植入¹²⁵I 粒子之前,必须以注射器回抽有无明显回血或回气,以防止粒子误植入。此外,尽管有文献表明,粒子对肠壁、血管壁的照射不会造成肠壁或血管壁的溃疡、坏死或穿孔^[6,7],但在粒子分布设计上,还是应尽量保证¹²⁵I 粒子与靶区周围重要器官(如肠管、胃、胆管、胰腺等)有 0.8 cm 的距离,以避免非靶区的副损伤。本研究中观察到,有 3 例出现粒子与血管壁距离仅 0.3 cm,但均未出现血栓、动脉瘤等并发症,亦说明¹²⁵I 粒子具有较

高的安全性。

4. 影响治疗效果的因素

本研究中,单发淋巴结的止痛有效率明显高于多发淋巴结的止痛有效率,这可能与多发淋巴结的布源难度、布源效果往往不如单发淋巴结有关。本研究中总体止痛有效率较高,与在适应证的选择上把握较严有关;同时,本研究结果也提示,对于临床上已发生广泛多处淋巴结转移的患者,局部¹²⁵I 粒子治疗效果恐难满意。由于转移淋巴结往往毗邻重要脏器和脉管结构,故这类手术技术难度相对较高,要求术者具备扎实的影像学知识,并且有丰富的介入穿刺经验,从而保证手术的安全进行。

本研究显示,¹²⁵I 粒子植入无论在减轻疼痛症状,还是在控制肿瘤进展方面,都显示出其组织间植入近距离放疗的理论优势,取得了较好的临床疗效,在掌握适应证和选择合适的穿刺路径前提下,本方法是安全的。

参考文献:

- [1] Munro NP, Al-Qaisieh B, Bownes P, et al. Outcomes from Gleason 7, intermediate risk, localized prostate cancer treated with Iodine-125 monotherapy over 10 years[J]. *Radiother Oncol*, 2010, 96(1): 34-37.
- [2] Mutyal S, Stewart A, Khan AJ, et al. Permanent iodine-125 interstitial planar seed brachytherapy for close or positive margins for thoracic malignancies[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(4): 1114-1120.
- [3] Zhongmin W, Yu L, Fenju L, et al. Clinical efficacy of CT-guided iodine-125 seed implantation therapy in patients with advanced pancreatic cancer[J]. *Eur Radiol*, 2010, 20(7): 1786-1791.
- [4] 文之斐, 刘庆深, 蔡瞬吼, 等. 骨转移癌疼痛的放射治疗[J]. *实用癌症杂志*, 2006, 21(3): 302-303.
- [5] 谢小西, 吕银祥, 张胜初, 等. CT 引导下¹²⁵I 粒子植入治疗恶性肿瘤的临床应用[J]. *放射学实践*, 2009, 24(12): 1351-1355.
- [6] 吴月霞, 张福君, 卢鸣剑, 等. ¹²⁵I 放射性粒子对兔股动脉放射性损伤的实验研究[J]. *癌症*, 2008, 27(3): 249-252.
- [7] 宁厚法, 张凤莲, 申安, 等. ¹²⁵I 放射性粒子植入对犬肠壁影响的病理学观察[J]. *介入放射学杂志*, 2010, 19(6): 475-477.

(收稿日期: 2011-02-03 修回日期: 2011-05-27)