

·临床研究 Clinical research·

CT 导向下 ^{125}I 粒子植入联合髂内动脉化疗灌注治疗
难治性复发性盆腔恶性肿瘤疗效评价

孟艳丽, 黎海亮, 赵妍, 郭晨阳, 宗登伟, 余朴

【摘要】 目的 探讨 CT 导向下 ^{125}I 粒子植入联合髂内动脉化疗灌注治疗难治性复发性盆腔恶性肿瘤的临床疗效。方法 选自 2013 年 1 月至 2016 年 1 月采用 CT 导向下 ^{125}I 粒子植入联合髂内动脉化疗灌注治疗难治性复发性盆腔恶性肿瘤 35 例患者为治疗组, 与单纯采用 ^{125}I 粒子植入治疗的该类患者 39 例为对照组, 对两组的近、远期疗效和临床症状改善进行比较。结果 治疗组客观有效率 60.0%(21/35), 获益率 85.7%(30/35); 对照组客观有效率 53.8%(21/39), 获益率 84.6%(33/39), 两组客观有效率及获益率差异均无统计学意义 ($P=0.594, P=0.894$); 治疗组疾病无进展期平均 12.2 个月, 对照组平均 8.6 个月, 治疗组较对照组平均间隔时间延长了 3.6 个月, 两组差异有统计学意义 ($P=0.002$); 治疗组复发率 40.0%(12/30), 对照组 57.6%(19/33), 两组比较差异有显著统计学意义 ($P=0.018$)。治疗组治疗前后 KPS 平均值为 72.4 分和 82.7 分, 对照组为 68.9 分和 79.1 分, 各组治疗前后临床症状改善差异有统计学意义 ($P=0.043, P=0.039$), 两组治疗后临床症状改善差异无统计学意义 ($P=0.745$)。结论 对难治性复发性盆腔恶性肿瘤采用 ^{125}I 粒子植入是一种有效的治疗方案, 但联合髂内动脉化疗灌注可以降低肿瘤复发, 提高疾病无进展期。

【关键词】 ^{125}I 粒子; CT 引导; 化疗灌注; 盆腔恶性肿瘤

中图分类号: R738 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2017)-12-1114-04

CT-guided ^{125}I particle implantation combined with iliac artery infusion chemotherapy for refractory and recurrent pelvic malignant tumors: evaluation of its curative effect MENG Yanli, LI Hailiang, ZHAO Yan, GUO Chenyang, ZONG Dengwei, YU Pu. Department of Interventional Radiology, Henan Provincial Cancer Hospital, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450008, China

Corresponding author: LI Hailiang, E-mail: cjr.lihailiang@vip.163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical value of CT-guided ^{125}I particle implantation combined with iliac artery infusion chemotherapy in treating refractory and recurrent pelvic malignant tumors. **Methods** A total of 35 patients with refractory and recurrent pelvic malignant tumor, who were admitted to authors' hospital during the period from January 2013 to January 2016 to receive CT-guided ^{125}I particle implantation combined with iliac artery infusion chemotherapy, were selected and used as the study group, while other 39 patients with refractory and recurrent pelvic malignant tumor received simple ^{125}I particle implantation and were used as the control group. The short-term and long-term curative effect, as well as the improvement of clinical symptoms, were compared between the two groups. **Results** The objective effective rate and the benefit rate in the study group were 60.0% (21/35) and 85.7% (30/35) respectively, while those in the control group were 53.8% (21/39) and 84.6% (33/39) respectively, the differences between the two groups were not statistically significant ($P=0.594$ and $P=0.894$ respectively). In the study group the mean disease progression-free period was 12.2 months, which was 3.6 months longer than that of 8.6 months in the control group, the difference between the two groups was statistically significant ($P=0.002$). The recurrence rates in the study group and the control group were 40.0%(12/30) and 57.6%(19/33) respectively, the difference between the

two groups was statistically significant ($P=0.018$). The mean preoperative and postoperative KPS values in the study group were 72.4 points and 82.7 points respectively, which in the control group were 68.9 points and 79.1 points respectively; in each group statistically significant difference existed between the preoperative KPS value and the postoperative one ($P=0.043$ and $P=0.039$ respectively), however, no statistically significant difference in postoperative KPS value existed between the study group and the control group ($P=0.745$).

Conclusion For the treatment of refractory and recurrent pelvic malignant tumors, CT-guided ^{125}I particle implantation is an effective therapy, however, combination use of iliac artery infusion chemotherapy can reduce the incidence of tumor recurrence and prolong the disease progression-free period. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 1114-1117)

【Key words】 ^{125}I particle; CT guidance; infusion chemotherapy; pelvic malignant tumor

对于盆腔原发肿瘤已接受同步放化疗联合或不联合手术治疗或手术后序贯放化疗后出现照射野内及边缘复发患者的处理一直以来是临床治疗的难点,由于再次手术或再次进行放疗的受限及多次化疗后的耐药性,生存期得不到延长,因此学者仍不断在探索一种新的治疗方法。对于这种复发性难治性盆腔肿瘤,放射性粒子植入是一种较好的治疗方法^[1],本研究对该类患者采用了放射性 ^{125}I 粒子植入联合髂内动脉化疗灌注治疗,观察其疗效,总结如下。

1 材料与方法

1.1 材料

选自 2013 年 1 月至 2016 年 1 月我院介入科行 CT 导向下 ^{125}I 粒子植入联合髂内动脉化疗灌注治疗盆腔原发肿瘤患者 35 例为治疗组,其中 21 例患者为手术加放疗及多周期化疗后复发;余 14 例患者为放疗及多周期化疗后复发;行 CT 导向下 ^{125}I 粒子植入治疗患者 39 例为对照组(患者均经本院病理诊断,见表 1),其中 25 例患者为手术加放疗及多周期化疗后复发;余 14 例患者为放疗及多周期化疗后复发。两组盆腔肿块最大直径 15.3 cm,最小 2.5 cm。治疗组肿块平均直径 6.7 cm,对照组 6.0 cm,两组比较差异无统计学意义($P=0.879$);两组患者的临床症状主要是不同程度的肢体麻木 31 例、疼痛 54 例、里急后重感 16 例。

1.2 方法

1.2.1 粒子植入方法 依据化疗灌注治疗前的影像资料确定靶区,将图像输入计算机粒子植入计划系统(treatment planning system, TPS,北京科霖众医学技术研究所)。由核医学科医师操作,通过 TPS 确定 ^{125}I 粒子剂量分布情况、导针及 ^{125}I 粒子位置,得到最佳的剂量分布图。 ^{125}I 粒子平均能量 27~35 keV,

表 1 两组患者基线可比性分析

参数	治疗组	对照组	<i>n</i> (%) <i>P</i> 值
性别			
男	4(11.4)	6(15.4)	1.0
女	31(88.6)	33(84.6)	
平均年龄	50.1±8.02	54.2±7.34	0.553
原发灶			
宫颈癌	20(57.1)	22(56.4)	0.935
阴道残端癌	7(20.0)	6(15.4)	
卵巢癌	3(8.6)	5(12.8)	
直肠癌	5(14.2)	6(15.4)	
既往治疗方法			
手术加放化疗	21(60.0)	25(64.1)	0.716
放化疗	14(40.0)	14(35.9)	

半衰期 59.6 d,活度 29.6 MBq。依据 TPS,应用 18 G 粒子植入针穿刺病灶,依次在肿瘤不同层面及位置植入 ^{125}I 粒子,使粒子分布均匀。 ^{125}I 粒子按照 5 mm 的间距植入,植入后常规 CT 扫描,观察有无内出血等并发症及验证粒子数。术后常规观察 48 h,给予预防性止血治疗。术后经 TPS 行剂量评估、质量验证,1 个月后复查 CT 评估疗效,如果剂量分布不佳则重新补种。

1.2.2 髂内动脉灌注方法 采用 Seldinger 技术插管行双侧髂内动脉造影,了解肿瘤的供血情况,选择单侧或者双侧肿瘤供血动脉进行化疗灌注。化疗方案的选择:①直肠癌患者奥沙利铂 150 mg,氟脲苷 2.0 g;②卵巢癌患者为紫杉醇 210 mg,卡铂 200 mg;③宫颈癌及阴道残端癌患者为顺铂 90 mg,氟脲苷 2.0 g。给药间隔: ^{125}I 粒子植入前 1 个月内给药 1 次,粒子植入后每 4~8 周重复 1 次或根据病情适当调整化疗灌注间隔,化疗方案根据原发肿瘤的病理类型和患者用药后的耐受程度适当调整。

1.2.3 观察指标 ①近期疗效的观察 患者在行 ^{125}I 粒子植入 2 个月后进行 CT 检查,参照 WHO 实体肿瘤近期客观疗效评价标准^[2],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(NC)和疾病进展(PD),客观有效

率为 CR+PR, 获益率为 CR+PR+NC。②远期疗效, 即观察肿瘤无进展生存期及肿瘤复发情况。③临床症状改善: 根据 Karnofsky^[2] 计分评定, 治疗后增加 ≥ 10 分为改善, 较治疗前减少 ≥ 10 分为降低, 较治疗前增加/减少 < 10 分为稳定。

1.3 统计学分析

采用 SPSS13.0 软件对数据进行 fisher 确切概率、Log-Rank 检验、秩和检验、kaplan-Meier 法等进行统计学分析, $P < 0.05$ 判定差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

在治疗组 35 例患者中 CR 1 例, PR 20 例, NC 9 例, PD 5 例, 客观有效率 60.0% (21/35), 获益率 85.7% (30/35)。对照组 CR 1 例, PR 20 例, NC 12 例, PD 6 例, 客观有效率 53.8% (21/39), 获益率 84.6% (33/39)。两组客观有效率及临床获益率无统计学意义, $P = 0.594$, $P = 0.894$ 。

2.2 远期疗效

两组患者治疗结束至复发时的疾病无进展时间最长 28 个月, 最短 3 个月, 治疗组平均 12.23 个月 (中位疾病无进展时间 10 个月), 对照组平均 8.67 个月 (中位疾病无进展时间 8 个月), 治疗组较对照组平均延长了 3.6 个月 (见图 1)。两组差别有统计学意义, $P = 0.002$ 。至 2016 年 1 月, 随访 8 ~ 30 个月, 两组治疗有效的病例中治疗组复发率 40.0% (12/30), 对照组 57.6% (19/33), 两组差别有统计学意义, $P = 0.018$ 。

2.3 临床症状改善

两组患者治疗后疼痛缓解率 74.1% (40/54), 肢

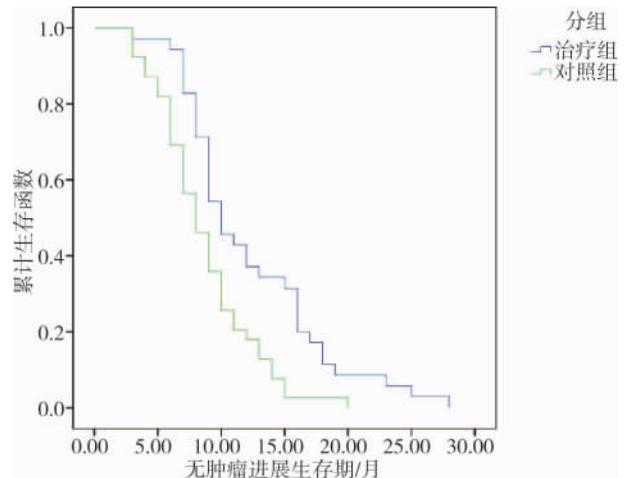
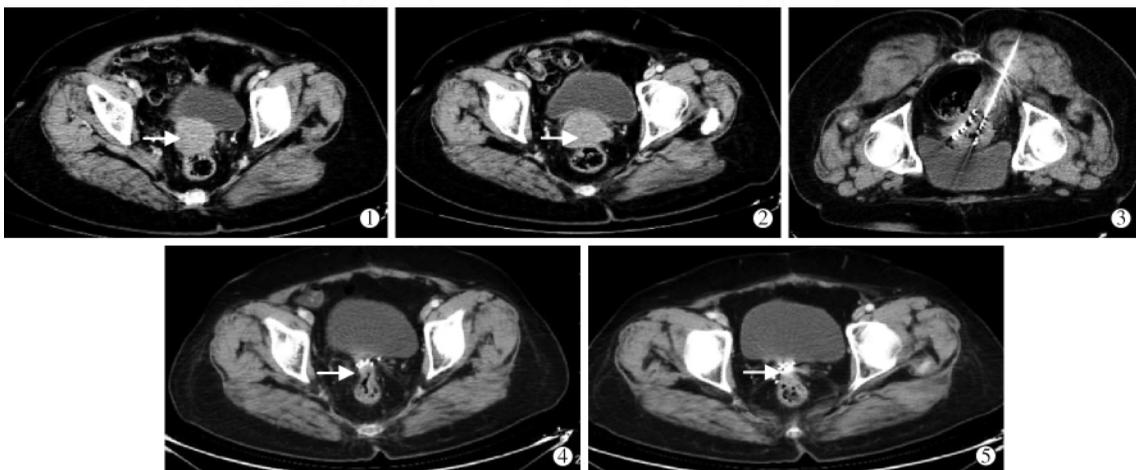


图 1 两组患者无肿瘤进展生存期比较

体麻木缓解率 54.8% (17/31), 里急后重缓解率 75% (12/16), 无一例患者临床症状加重; 治疗组治疗前后 KPS 平均值为 72.4 分和 82.7 分, 对照组为 68.9 分和 79.1 分, 各组治疗前后临床症状改善有统计学意义, $P = 0.043$; $P = 0.039$, 两组治疗后临床症状改善差异无统计学意义, $P = 0.745$ 。

2.4 并发症

两组患者均无严重并发症发生, 常见的并发症有: ①术中疼痛, 两组患者在 ¹²⁵I 植入过程中共有 5 例由于不能耐受疼痛改为全麻下进行, 余给予止痛药物后都可以耐受; ②出血, 两组患者在 ¹²⁵I 植入过程中共有 8 例出现针道少量出血, 均未造成血红蛋白的明显改变, 仅给予常规止血处理; ③消化道反应, 主要出现在治疗组进行髂内动脉化疗灌注后 1 ~ 2 d, 均为轻中度, 给予常规促进肠道蠕动药物及止吐药物应用后缓解; ④骨髓抑制, 5 例出现轻度的骨髓抑制, 无中、重度骨髓抑制发生。(见图 2)。



①②放疗后肿瘤复发(箭头所示); ③行 ¹²⁵I 粒子植入加动脉化疗灌注术; ④⑤11 个月后复查提示肿瘤明显缩小, 病情稳定

图 2 患者女, 61 岁, 卵巢癌术后放化疗后复发(4 疗程静脉化疗)

3 讨论

盆腔肿瘤治疗后容易复发,宫颈癌经手术或放疗后 3 年内复发率达 70% 以上,以盆腔复发为主,占 60% 以上^[3];直肠癌手术后复发率超过 40%^[4],尤其是大肿块患者(肿块直>4 cm)预后差,即使给予积极放化疗,仍有约 50% 患者在首次治疗后 2 年内出现区域复发、远处转移^[5-6],复发后患者 5 年生存率低于 10%^[7]。对于原发肿瘤已接受同步放化疗加手术治疗或手术后+放化疗后出现照射野内及边缘复发的患者,由于:①再次手术困难且并发症多;②受组织剂量限制再次放疗机会小,且不良反应较严重^[8];③既往化疗对药物产生的耐药性,传统的治疗在该类棘手患者中均受到了限制。

放射性 ¹²⁵I 治疗恶性肿瘤的历史悠久,由于其“适形、微创、有效”的特点,深受临床的欢迎。范卫君等^[9]报道 18 例复发性盆腔恶性肿瘤患者,治疗后 2 个月采用 PET-CT 评价,客观有效率 77.7%,获益率 94.4%;18 例随访 7~16 个月,全部存活,近期平均生存期 9.5 个月。本研究中,治疗组客观有效率 60.0% (21/35),获益率 85.7% (30/35);对照组客观有效率 53.8% (21/39),获益率 84.6% (33/39)。两组客观有效率及临床获益率差异无统计学意义 ($P=0.594$, $P=0.894$)。两组患者治疗后疼痛缓解率 74.1% (40/54),肢体麻木缓解率 54.8% (17/31),里急后重缓解率 75% (12/16);治疗组治疗前后 KPS 平均值为 72.4 分和 82.7 分,对照组为 68.9 分和 79.1 分,两组治疗前后临床症状改善有明显差异 ($P=0.043$; $P=0.039$)。以上结果表明,¹²⁵I 粒子植入是治疗难治性复发性盆腔恶性肿瘤的有效方法。其治疗原理总结为:①肿瘤局部高剂量及高度适形;②持续射线的照射减少肿瘤的再增殖;③提高靶区局部与正常组织剂量分配比;④连续低剂量照射抑制肿瘤细胞的有丝分裂;⑤放射抗拒的乏氧细胞减少,同时在低剂量持续照射下可使乏氧细胞再氧合。

根据化疗药物的浓度依赖性及时间依赖性的特点,动脉化疗灌注则提高了肿瘤局部的药物浓度,在单位时间可以达到全身化疗药物浓度的 9~23 倍,局部组织药物浓度增加 1 倍,杀伤肿瘤的能力增加 10 倍^[10],不仅可以对肿瘤直接杀伤,并有利于防止肿瘤的扩散和转移。本研究中,治疗组的疾病无进展时间平均 12.23 个月(中位疾病无进展时间 10 个月),对照组平均 8.67 个月(中位疾病无进展时间 8 个月),两组差异有统计学意义, $P=0.002$ 。两组治疗有效的病例中治疗组复发率 40.0% (12/

30),对照组 57.6% (19/33),两组差异有统计学意义 ($P=0.018$)。以上结果证实了 ¹²⁵I 粒子联合化疗灌注可以降低肿瘤的扩散和转移,延长肿瘤无进展时间。

本研究中,两组患者均无一例发生严重并发症。放射性 ¹²⁵I 粒子植入补救治疗盆腔恶性肿瘤安全有效、创伤小、近期临床受益率高,可作为改善患者生活质量、降低肿瘤负荷的高效局部治疗手段^[11]。因此,不论 ¹²⁵I 粒子植入技术还是 ¹²⁵I 粒子植入技术联合动脉化疗灌注技术,均为该类难治性复发性盆腔恶性肿瘤患者提供了比较理想的效果,为其带来了希望。对于能接受化疗的患者,亦是一种安全有效的选择。

[参考文献]

- [1] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2011: 1123.
- [2] 孙燕. 肿瘤内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 994-995.
- [3] 李孟达. 宫颈复发癌的诊断和治疗[J]. 实用妇产科杂志, 1994, 10: 242.
- [4] Temple WJ, Saettler EB. Locally recurrent rectal cancer: role of composite resection of extensive pelvic tumors with strategies for minimizing risk of recurrence[J]. J Surg Oncol, 2000, 73: 47-58.
- [5] Mountzios G, Soulati A, Pectasides D, et al. Developments in the systemic treatment of metastatic cervical cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2013, 39: 430-443.
- [6] Lee WM, Park SI, Kim BJ, et al. Clinicopathologic factors for central recurrence in patients with locally advanced bulky cervical cancer[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012, 161: 219-223.
- [7] Qiu JT, Abdullah NA, Chou HH, et al. Outcomes and prognosis of patients with recurrent cervical cancer after radical hysterectomy[J]. Gynecol Oncol, 2012, 127: 472-477.
- [8] Zaarur N, Meriin AB, Gabai VL, et al. Triggering aggresome formation. Dissecting aggresome-targeting and aggregation signals in synphilin 1[J]. J Biol Chem, 2008, 283: 27575-27584.
- [9] 范卫君, 张亮, 张福君, 等. CT 导向下 ¹²⁵I 粒子植入治疗复发性盆腔恶性肿瘤[J]. 中华微创外科杂志, 2007, 7: 127.
- [10] Aoki Y, Sato T, Watanabe M, et al. Neoadjuvant chemotherapy using low-dose consecutive intraarterial infusions of cisplatin combined with 5-fluorouracil for locally advanced cervical adenocarcinoma[J]. Gynecol Oncol, 2001, 81: 496-499.
- [11] 张炜浩, 郭志, 李保国, 等. CT 导向下 ¹²⁵I 粒子植入补救治疗盆腔恶性肿瘤近期疗效评价[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 308-311.

(收稿日期:2016-09-02)

(本文编辑:俞瑞纲)