

· 短篇论著 ·

放射性¹²⁵I 粒子分次治疗巨大软组织肉瘤的临床疗效及安全性分析

底彦 高贞 裴晓路 张利娟 张宏涛

河北省人民医院肿瘤科, 石家庄 050051

通信作者: 张宏涛, Email: hongtaozhangmd@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240820-00300

Analysis of treatment effect and safety of ¹²⁵I seed fractional implantation in patients with giant soft tissue sarcoma

Di Yan, Gao Zhen, Pei Xiaolu, Zhang Lijuan, Zhang Hongtao

Department of Oncology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China

Corresponding author: Zhang Hongtao, Email: hongtaozhangmd@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240820-00300

软组织肉瘤(soft tissue sarcomas, STS)是起源于结缔组织,包含多种不同病理类型的软组织恶性肿瘤。复发转移的 STS 对标准化疗反应性差,中位总生存期约为 12 个月^[1]。姑息性放疗对晚期转移性 STS 的疗效有限,高剂量可获得更好的局部控制,但并发症更多^[2]。¹²⁵I 在组织内的射程短(仅 1.7 cm),对周围组织损伤小,因此可以使用较外照射治疗更高的靶区剂量杀灭肿瘤,提高肿瘤的局部控制率(local control rate, LCR)^[3]。¹²⁵I 粒子植入具有局部剂量高、邻近正常组织剂量低的优势,对多种复发肿瘤有效^[4-6]。目前¹²⁵I 粒子分次治疗巨大 STS 的研究较少,本文旨在通过分析 CT 引导下分次、多次植入¹²⁵I 粒子治疗复发转移性 STS 的临床疗效以及安全性,为复发转移性 STS 的治疗提供新的选择。

一、资料与方法

1. 一般资料。回顾性分析 2015 年 8 月至 2023 年 10 月就诊于本院肿瘤一科、行 CT 引导下¹²⁵I 放射性粒子植入治疗的复发转移性 STS 患者。纳入标准:(1)经病理证实的各种类型的 STS 患者;(2)既往曾接受抗肿瘤治疗后复发进展,不愿或不能接受手术和(或)放疗;(3)Karnofsky 功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分 ≥ 70 分;(4)签署¹²⁵I 粒子植入治疗知情同意书。排除标准:(1)凝血功能障碍患者;(2)心、肺功能不全患者;(3)严重感染及恶病质患者。最终共纳入 12 例复发转移性 STS 患者,其中男 5 例、女 7 例,年龄(57.8 $\pm$ 12.0)岁(范围:33~77 岁)。本研究经河北省人民医院医学伦理委员会批准(批件编号:2024-LW-0177)。

2. 治疗方法。术前行 CT 定位扫描,将 CT 影像传输到治疗计划系统(treatment planning system, TPS;美国 SSGI 公司提供)制定术前计划。依据 CT 图像及术前计划进针,规避危及器官,每隔 0.5~1 cm 植入¹²⁵I 粒子(6711-99 型,活度 18.5~37.0 MBq;由北京智博高科生物技术有限公司提供)。术后行剂量验证,得出剂量-体积直方图(dose-volume histogram, DVH)。每例患者每个病灶进行 2~5 次放射性粒子植入治疗,每个病灶多次植入时间间隔为 2 周。

3. 疗效评价。在¹²⁵I 粒子植入术后 3、6 和 12 个月行 CT、SPECT/CT 或 MRI 进行疗效评价。疗效评价参照实体瘤疗效评价标准 1.1,将疗效分为完全缓解(complete remission,

CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD),并计算客观缓解率[objective response rate, ORR; $ORR = (CR + PR) / (CR + PR + SD + PD) \times 100\%$]和 LCR[(CR+PR+SD)/(CR+PR+SD+PD) $\times 100\%$]。

4. 安全性及耐受性评估。术后监测患者生命体征,完善血常规及 SPECT/CT 断层融合显像,观察患者有无出血、气胸、腹膜炎等并发症。疼痛评估采用数字疼痛评分法:0 分为无痛,1~3 分为轻度,4~6 分为中度,7~10 分为重度。

5. 统计学分析。应用 IBM SPSS Statistics 23.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 t 检验比较治疗前后差异;定性资料以频数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 一般资料。12 例患者中,平滑肌肉瘤 5 例、未分化肉瘤 1 例、横纹肌肉瘤 2 例、尤文肉瘤 1 例、癌肉瘤 3 例;7 例合并慢性基础疾病;KPS 评分为 70、80、90 分的分别为 4、7、1 例。肿瘤长径(98.4 $\pm$ 34.6) mm(范围:52.0~153.0 mm)。总病灶数 15 个,其中腹盆腔转移灶 7 个、肢体转移灶 4 个、胸膜转移灶 2 个、锁骨下转移灶 1 个、肺转移灶 1 个。12 例患者中位随访时间 13(范围:3~61)个月。

2. 疗效。共行 38 次¹²⁵I 放射性粒子植入治疗,植入粒子中位数为 166(范围:68~397)枚,中位 90% 大体肿瘤体积所接受的剂量(dose delivered to 90% gross tumor volume, D_{90})为 107.4(范围:55.0~144.7) Gy。患者粒子植入术后末次随访肿瘤长径为(73.9 $\pm$ 46.9) mm,较术前明显减小[(98.4 $\pm$ 34.7) mm; $t = 2.32$, $P = 0.036$]。术后 6 个月 ORR 为 9/15, LCR 为 13/15;6 个月和 12 个月生存率分别为 10/12 和 10/12,中位生存时间 26 个月。15 个病灶的粒子植入治疗 ORR 及 LCR 见表 1。典型病例见图 1。

3. 安全性及耐受性。12 例患者中,1 例气胸、1 例出现术后疼痛加重,其余术后均未发生严重出血、血肿、血管栓塞、肠穿孔、肠瘘、腹膜炎等并发症;植入部位疼痛缓解 11 例,疼痛评分由术前的(5.07 $\pm$ 1.62)分降至术后的(2.53 $\pm$ 1.59)分,差异有统计学意义($t = 4.83$, $P < 0.001$)。

表 1 15 个软组织肉瘤病灶的¹²⁵I 粒子植入治疗效果

病灶部位	病灶个数(个)	CR(个)	PR(个)	SD(个)	PD(个)	客观缓解率	局部控制率
腹盆腔转移灶	7	0	4	2	1	4/7	6/7
肢体转移灶	4	0	3	1	0	3/4	4/4
胸膜转移灶	2	0	0	1	1	0/2	1/2
锁骨下转移灶	1	0	1	0	0	1/1	1/1
肺转移灶	1	0	1	0	0	1/1	1/1
总计	15	0	9	4	2	9/15	13/15

注:CR 为完全缓解,PR 为部分缓解,SD 为疾病稳定,PD 为疾病进展

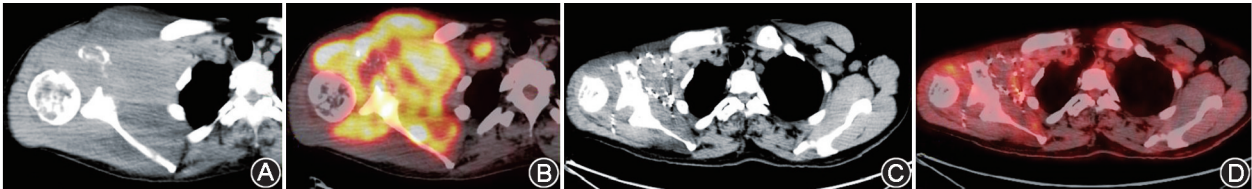


图 1 右肩部癌肉瘤术后复发患者(男,50 岁)¹²⁵I 粒子植入前后 PET/CT 图像。A,B.术前 PET/CT 评估患者右肩部肿块包绕右侧锁骨、肩胛骨及右肱骨头,相应骨质破坏,相邻肌肉受累,无法手术切除,局部进行 2 次放射性¹²⁵I 粒子植入术,共植入 230 枚(29.6~37.0 MBq)¹²⁵I 粒子,术后 90%大体肿瘤体积所接受的剂量(D_{90})达 89.2 Gy,粒子植入术后联合全身化疗;C,D.¹²⁵I 粒子植入术后 6 个月,肿瘤长径由 15.3 cm 减小至 8.6 cm,术后疼痛评分由 7 分降至 2 分;PET/CT 提示右肩部大片高代谢区域较前代谢范围明显减低,呈零星稍高代谢区域,疗效评价近完全缓解(CR)

三、讨论

对于晚期、不可手术切除的或转移性 STS 患者,蒽环类药物为基础的方案仍然是一线治疗的基石,有效率仅 10%~25%^[7]。对于复发转移 STS 患者,联合局部治疗可以有效改善患者症状并改善预后。

¹²⁵I 粒子植入治疗 STS 疗效确切。Mo 等^[4]报道一线化疗失败后转移性 STS 粒子植入联合治疗组 6 个月的 LCR 为 62.2%。Chen 等^[8]报道的手术和外放疗后局部复发的头颈部 STS 的回顾性研究表明,放射性粒子植入后 ORR 为 76.0%,治疗后 6 个月的 ORR 高于治疗后 2 个月的 ORR,粒子植入术后对肿瘤的累积剂量可持续攀升,使患者在治疗后 6 个月可实现从 SD 到 PR 的转化。本研究中,15 个病灶经分次、多次¹²⁵I 粒子植入,9 个病灶在分次植入后实现 SD 到 PR 的转化。本研究病灶总 ORR 为 9/15,较上述研究略低,可能是因为样本量较少且涉及肿瘤均为大于 5 cm 的大肿瘤;LCR 为 13/15,较 Mo 等^[4]研究中的 LCR 高,可能是因为病变均进行分次植入,导致肿瘤累积剂量较高。

放射性粒子植入属永久性近距离放疗。粒子术后靶区体积等因素引起的剂量动态变化及预后仍存在许多未知^[9],如何在提高 LCR 基础上避免正常组织的放射性损伤仍是关键问题。粒子植入后靶区及粒子位置不断变化会导致靶区与周围危及器官实际照射剂量不断变化^[10],若短时间内肿瘤因高剂量照射出现体积缩小,可能造成粒子尤其是肿瘤外侧部分的粒子移位伤及周围器官组织^[11]。杨智杰等^[11]报道,大肿瘤(长径>6 cm)粒子植入术后更易产生高剂量区。故当靶区较大时,可将较高活度粒子分次植入靶区^[9],能防止巨大肿瘤一次性植入粒子引起术后肿瘤迅速缩小致使粒子聚集导致危及器官出现剂量热点的并发症。本研究中肿瘤长径均较大(均大于 5 cm),故选择分次植入更为安全。

STS 是具有高度异质性的间叶组织来源的罕见肿瘤,因不同组织来源的肉瘤放射敏感性差别较大,分次植入可及时

观察肿瘤及靶区剂量的动态变化^[10],特别是在肿瘤危及器官为肠管、胃壁、脊髓时,更应个体化选择活度和剂量。在粒子活度选择上,危及器官为肠管,可选择 11.1~14.8 MBq 粒子^[9]。指南共识对于长径≤7 cm 的复发软组织肿瘤,给予 22.2~29.6 MBq 粒子,处方剂量 140~160 Gy^[12]。在临床中,当肿瘤长径>7 cm 时,肿瘤靠近皮肤等危及器官或预计肿瘤缩小过快时,应适当降低处方剂量^[13]。本研究中 1 例长径 12.9 cm 的腹膜后平滑肌肉瘤患者共进行 3 次粒子植入术,第 1 次粒子植入 30 枚 18.5 MBq 粒子后肿瘤缩小明显,考虑此患者对粒子照射非常敏感,故降低总剂量至 55 Gy;该患者术后 6 个月病灶长径减小至 2 cm,术后出现粒子聚集,因已经过 3 个半衰期,故未出现肠穿孔、肠瘘等不良反应,提示巨大肿瘤分次植入的必要性。对于分次植入次数、分次剂量及活度的选择需根据肿瘤大小、对粒子照射敏感性、周围危及器官等综合决定,第 1 次植入后肿瘤退缩情况也为后续剂量活度选择提供依据。

本研究的局限性在于病例数较少、属于单中心单臂研究,且分次、多次植入对于总体剂量学评估准确性欠佳,今后仍进行需扩大规模的随机对照临床研究进行验证。但分次、多次进行¹²⁵I 粒子植入治疗复发转移 STS 具有创伤小、安全性高、疗效确切的优点,对转移复发病灶的控制效果良好,且可以改善患者局部症状,为复发转移 STS 的治疗提供了新的选择。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 底彦:研究实施、论文撰写;高贞、裴晓路、张利娟:数据整理、统计学分析;张宏涛:研究指导、论文修改

参 考 文 献

[1] Grilley-Olson JE, Webber NP, Demos DS, et al. Multidisciplinary management of oligometastatic soft tissue sarcoma[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2018, 38: 939-948. DOI: 10.1200/EDBK_

- 200573.
- [2] Emory CL, Montgomery CO, Potter BK, et al. Early complications of high-dose-rate brachytherapy in soft tissue sarcoma: a comparison with traditional external-beam radiotherapy[J]. Clin Orthop Relat Res, 2012, 470(3): 751-758. DOI:10.1007/s11999-011-2106-5.
- [3] 何施逸,康保国,黄娟. ^{125}I 粒子植入技术在恶性肿瘤治疗中的进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(1): 48-51. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210625-00207.
- He SY, Kang BG, Huang J. Progress of ^{125}I seeds implantation technology in the treatment of malignant tumors[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(1): 48-51. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210625-00207.
- [4] Mo Z, Zhang T, Zhang Y, et al. Feasibility and clinical value of CT-guided ^{125}I brachytherapy for metastatic soft tissue sarcoma after first-line chemotherapy failure[J]. Eur Radiol, 2018, 28(3): 1194-1203. DOI:10.1007/s00330-017-5036-0.
- [5] He J, Mai Q, Yang F, et al. Feasibility and clinical value of CT-guided ^{125}I brachytherapy for pain palliation in patients with breast cancer and bone metastases after external beam radiotherapy failure[J]. Front Oncol, 2021, 11: 627158. DOI:10.3389/fonc.2021.627158.
- [6] 曲昂,王俊杰,姜伟娟,等. ^{125}I 粒子植入挽救性治疗放疗后盆腔复发宫颈癌的疗效分析[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(1): 17-21. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.01.005.
- Qu A, Wang JJ, Jiang WJ, et al. Efficacy of ^{125}I seeds implantation for pelvic recurrence of cervical cancer after radiotherapy[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(1): 17-21. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.01.005.
- [7] Lorigan P, Verweij J, Papai Z, et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(21): 3144-3150. DOI:10.1200/JCO.2006.09.7717.
- [8] Chen Y, Jiang Y, Ji Z, et al. Efficacy and safety of CT-guided ^{125}I seed implantation as a salvage treatment for locally recurrent head and neck soft tissue sarcoma after surgery and external beam radiotherapy: a 12-year study at a single institution[J]. Brachytherapy, 2020, 19(1): 81-89. DOI:10.1016/j.brachy.2019.09.006.
- [9] 王娟,梁岩松,张宏涛. 活度对腹盆腔肿瘤 ^{125}I 粒子局部治疗剂量学影响探讨[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(41): 3204-3206. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200301-00522.
- Wang J, Liang YS, Zhang HT. Deliberations on the ^{125}I seed activity influence on dosimetry significance for abdominal and pelvic tumors brachytherapy[J]. Natl Med J China, 2020, 100(41): 3204-3206. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200301-00522.
- [10] 王娟,张宏涛,于慧敏. 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(23): 1810-1812. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.23.002.
- Wang J, Zhang HT, Yu HM. The significance of dynamic dose verification in radioactive ^{125}I seeds implantation treatment technology[J]. Natl Med J China, 2018, 98(23): 1810-1812. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.23.002.
- [11] 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(10): 949-952. DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.10.010.
- Yang ZJ, Zhang HT, Yu HM, et al. The effect of same reduction speed of different volume tumor after ^{125}I seed implantation on radiation dose[J]. J Intervent Radiol, 2018, 27(10): 949-952. DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.10.010.
- [12] 王俊杰,柴树德,郑广钧,等. 3D 打印模板辅助 CT 引导放射性 ^{125}I 粒子植入治疗肿瘤专家共识[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2017, 37(3): 161-170. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2017.03.001.
- Wang JJ, Chai SD, Zheng GJ, et al. Expert consensus on 3D-printing template assisted CT-guided radioactive ^{125}I seed implantation brachytherapy[J]. Chin J Radiol Med Prot, 2017, 37(3): 161-170. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2017.03.001.
- [13] 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(11): 1072-1075. DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.11.014.
- Yang ZJ, Gao Z, Yuan DY, et al. Radioactive ^{125}I seed implantation for the treatment of unresectable soft tissue sarcomas: initial experience in nine cases[J]. J Intervent Radiol, 2018, 27(11): 1072-1075. DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.11.014.

(收稿日期:2024-08-20)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于投稿提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通告

根据中华医学会杂志社的相关规定,当论文的主体是以人为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合伦理审核委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准,并提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书。当论文主体以动物为研究对象时,需说明是否遵循了单位和国家有关实验动物管理和使用的规定。如获得实验动物福利伦理审查批准,应注明批准文号,并提交审批文件;如未进行实验动物福利伦理审查,应说明研究是否遵循了“3R”原则,即减少(Reduction)、替代(Replacement)、优化(Refinement)原则,对实验动物给予人道的保护。

本刊编辑部