

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.08.033

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190323.1314.010.html(2019-03-25)

肺癌放射性粒子植入精确穿刺方法研究进展*

石树远 综述,关志宇[△] 审核

(天津医科大学第二医院胸外科 300211)

[摘要] ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗前列腺癌成为早期前列腺癌的标准治疗手段之一,模板的应用发挥了至关重要的作用。CT 引导下肺癌放射性粒子植入相比超声引导下前列腺癌放射性粒子植入更加复杂,为了保障肿瘤靶区放射剂量的准确,提高治疗效果,精准穿刺方法的临床研究和应用显得非常重要和迫切。本文对 CT 引导下肺癌放射性粒子植入穿刺方法的研究进展进行总结和分析。

[关键词] 近距离放射疗法;肺肿瘤;模板

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)08-1399-03

近年来,¹²⁵I 放射性粒子植入在恶性肿瘤治疗领域获得快速发展,被广泛应用于前列腺癌、肺癌、肝癌、胰腺癌及各种复发转移恶性肿瘤的治疗中^[1-7]。前列腺癌¹²⁵I 放射性粒子植入因采用超声引导会阴部模板辅助植入的标准手术方式,术中¹²⁵I 放射性粒子植入与术前计划一致,确保了前列腺癌瘤体内获得精准的放射剂量,肿瘤控制理想,并发症发生率低,美国国立综合癌症网络(NCCN)指南已经将其作为早期前列腺癌的标准治疗手段之一。

¹²⁵I 放射性粒子植入属于内放射治疗,规范的操作程序为:确定肿瘤计划靶区(planning target volume,PTV)、计划系统(treatment planning system,TPS)制订术前计划、影像学引导穿刺、术中粒子植入、术后验证。精准的放射剂量学是治疗成败的关键,即肿瘤靶区内的肿瘤组织得到处方剂量(prescribed dose,PD),而靶区外正常组织尽量避免放射性损伤。前列腺癌瘤体固定、穿刺路径无遮挡,术中在超声引导、模板辅助下根据术前计划穿刺布针,能实现粒子在靶区内三维空间合理分布。肺癌因为瘤体不固定(呼吸运动和穿刺肺组织造成的气胸均可导致瘤体位置发生变化)、肋骨遮挡等因素的影响,术中很难准确按照术前计划进行穿刺及放射性粒子植入。为准确穿刺肺癌瘤体这一难题,CT 引导下的精准穿刺方法一直是肺癌放射性粒子植入治疗领域研究的热点。

1 开展¹²⁵I 放射性粒子植入治疗肺癌初期的穿刺方法

¹²⁵I 放射性粒子植入治疗肺癌开展于 1987 年,HEELAN 等^[8]首先开始在 CT 引导下对不能手术的

早期肺癌患者进行¹²⁵I 放射性粒子植入治疗,局部控制率达到 85.7%(6/7)。

2002 年¹²⁵I 放射性粒子植入治疗肺癌在国内逐步开展,肺癌放射性粒子植入工作处于起步阶段,缺乏相关的设备,如 TPS、植入模板、模板固定及导航等装置。针对肺癌瘤体的穿刺植入方法多采用非模板徒手穿刺,如单针放射状反复穿刺或多针交叉穿刺。由于没有建立规范的操作流程,术中穿刺布针和放射性粒子植入完全依靠术者的经验与技术,植入放射性粒子的位置和数量很难满足剂量学要求,导致靶区出现剂量冷区和热区,后果是降低治疗效果同时增加辐射损伤。

为了提高 CT 引导下穿刺的精准度,国内的一些学者开始尝试辅助穿刺的方法。按照术前计划确定的进针部位在皮肤穿刺点作 1 mm 若干小切口,在切口处进穿刺针,到达位置后植入粒子源^[9]。在 CT 扫描前用自制栅格贴于肿瘤在皮肤的投影区,通过 CT 定位、定角度、分步进针对肿瘤进行穿刺及放射性粒子植入^[10]。

由于 TPS 制订的术前计划是基于曼彻斯特原则并采用模拟模板来制订的,如果没有模板的引导是无法按照术前计划进行植入的。上述尝试虽然在一定程度上简化了穿刺难度,提高了穿刺的精度,但无法保证放射性粒子在瘤体内合理排布。

2 共面模板在¹²⁵I 放射性粒子植入治疗肺癌中的应用

¹²⁵I 放射性粒子植入治疗前列腺癌是在超声引导下经会阴模板辅助穿刺完成的。使用的模板呈正方形,内有许多小孔,小孔间隔 5 mm。模板上的每个小

* 基金项目:天津市卫生局科技基金(2013KZ109)。 作者简介:石树远(1977-),副主任医师,硕士,主要从事肺癌的临床诊断与治疗工作。 △ 通信作者,E-mail:guanzy69@163.com。

孔都有一个相对应的数字化坐标与 TPS 术前计划中模拟模板上的数字化坐标相对应。实体模板固定在步进器上,按照 TPS 模拟模板指示信息在实体模板上相应的位置进针排布^[125] I 放射性粒子,以实施术前计划,保证¹²⁵I 放射性粒子植入具有高度精确性^[11]。

受到¹²⁵I 放射性粒子植入治疗前列腺癌术中应用模板的启发,柴树德等^[12]开始在 CT 引导下¹²⁵I 放射性粒子植入治疗肺癌中使用方形矩阵式模板,模板上小孔同样间隔 5 mm。通过使用模板可以使针道接近平行排布,提高了穿刺插植的精确性^[13]。方形矩阵式模板没有支撑固定装置,只能依靠手术膜贴敷于胸壁,一经贴牢便不能移动,而且进针角度固定不可调,经肋间穿刺,不能避开肋骨的遮挡,无法完全满足放射性粒子合理排布的要求。

2009 年体部固定支架+矩形矩阵内圆形模板研制成功和使用,进一步提高了穿刺插植的精确性^[14]。模板内圆形部分可 360° 旋转,穿刺进针角度灵活可变,可以根据需要随时调整,能在一定程度上避开肋骨的遮挡,基本能保证靶区内粒子合理分布,很大程度上解决了放射性粒子植入术中质量控制这一难题。矩形矩阵内圆形模板的应用在提高了穿刺插植的精确性的同时,还大大缩短了手术时间,减少了患者和术者的术中辐射剂量^[15-16]。

由于矩形矩阵内圆形模板上没有相应的数字化坐标以对应 TPS 术前计划中模板的数字化坐标,使用这种模板引导放射性粒子植入并不能做到术中植入与 TPS 术前计划相一致。由于模板厚度有限,长距离穿刺穿针道会有一定程度的偏移,此外模板内部旋转不能完全避开肋骨的遮挡。

3 3D 打印模板在 CT 引导下¹²⁵I 放射性粒子植入治疗肺癌中的应用

3D 打印模板是指通过影像学数字化信息系统,把肺癌患者肿瘤扫描信息输入到计算机治疗计划系统,打印出指导放射性粒子植入的模板。3D 打印模板(3D-printing template, 3D-PT)分为 3D 打印共面模板(3D-printing coplanar template, 3D-PCT)和 3D 打印非共面模板(3D-printing non-coplanar template, 3D-PNCT)。两种模板各有适用范围。

3D-PCT 形状传承于方形矩阵式内圆形模板,是通过 3D 打印技术打印出的具有坐标系和标示系统的平面模板。模板上的每个小孔都有一个相对应的数字化坐标与 TPS 的模拟模板相对应,适用于全部针道可进行平行插植肿瘤的治疗。肺癌放射性粒子植入中应用 3D-PCT 时如遇到肋骨遮挡,可先使用肋骨钻对肋骨打孔,再进行穿刺布针^[17]。3D-PCT 上的孔位坐标为植入针提供了精确的引导,放射性粒子排布

精准到位,术前计划可得以实施^[18]。

3D-PNCT 是将肿瘤信息通过数字化处理后传输到 TPS,医生和物理师勾画靶区、定义处方剂量和设计针道信息,然后使用 3D 打印机打印出个体化模板。3D-PNCT 在设计上打破了 3D-PNCT 平行针道的原则,模板与人体表面能完美贴合,具有很好的适形性,适用于不同平面针道无法保持平行插植肿瘤的治疗,模板上标记有坐标系、标示系统和象限分隔,用于术中复位和指导穿刺。3D-PNCT 能降低植入操作的难度和风险,能减少或避免对骨骼的打孔,减少患者痛苦^[19-20]。根据针道上的数字化信息进行穿刺布针,减少术中扫描次数,缩短手术时间,提高手术效率,降低手术难度。使用 3D-PNCT 引导穿刺具有定位、定向准确的特点,可明显提高治疗的精确性,避免插植操作的盲目性,目前 3D-PNCT 不仅应用于肺癌的放射性粒子植入,还应用于其他复杂解剖结构区域的恶性肿瘤,如肝癌、头颈部恶性肿瘤及椎旁/腹膜后肿瘤的治疗,均获得术前、术后治疗计划匹配和植入精确的效果^[21-24]。

3D-PCT 上有多个针道可以选择,应用时不需要复位。3D-PNCT 对患者术中复位要求较高。王俊杰^[25]利用 4D-CT 扫描技术、坐标系理念和固定针技术、激光定位系统及真空负压固定垫使患者术中能做到精确体位复位,实现术中复位与术前治疗计划高度融合。通过术前、术后剂量学比对,证明 3D-PT 辅助技术完全可以精准实现术前计划。

3D-PT 技术可实现不同部位、运动器官和不规则形状肿瘤放射性粒子植入剂量最佳适形度,进而全面提高了放射性粒子植入治疗的精度和效率,操作更简便、更安全,真正实现了肿瘤局部剂量更高、周围组织损伤更小的目的,是放射性粒子植入治疗恶性肿瘤领域的一场革命。虽然 3D-PT 技术有许多优点,但是如果肿瘤自身体积发生变化(3D-PT 定制需 1 周左右时间,肿瘤体积因生长增大或因化疗缩小)或因穿刺形成气胸造成肿瘤位置改变等情况会影响模板与靶区的复位,进而影响术前计划的实施。

4 机器人在 CT 引导下¹²⁵I 放射性粒子植入治疗肺癌中的应用

CT 是¹²⁵I 放射性粒子植入治疗肺癌理想的影像引导方式,但是常规 CT 不能做到实时引导穿刺,术者往往需要根据多次 CT 扫描来调整穿刺的角度和深度。如果肿瘤临近心脏、大血管等危险器官,这种非实时影像引导穿刺会增加发生严重并发症的概率。CT 透视技术是指运用螺旋 CT 快速连续扫描实现在监视器中实时显示被检组织的断层图像。利用 CT 透视导技术引导穿刺进行¹²⁵I 放射性粒子植入,可以实

时观察穿刺进针的方向和深度,使¹²⁵I 放射性粒子植入过程接近实时可视化。利用 CT 透视引导¹²⁵I 放射性粒子植入,手术时间与传统 CT 引导相比明显缩短,而且手术相关并发症的发生率也明显降低^[26]。利用 CT 透视可接近实时引导穿刺,大大提高穿刺精度,但是术者接受放射剂量也将增大,这也限制了 CT 透视技术在¹²⁵I 放射性粒子植入中的应用。

近年来机器人技术在医疗领域发展迅速,达芬奇机器人系统获得了巨大的成功。国内学者对机器人辅助¹²⁵I 放射性粒子植入进行积极的探索和尝试。朱衍菲等^[27]使用机器人导航辅助 CT 透视技术引导穿刺肺癌¹²⁵I 放射性粒子植入,与常规 CT 引导肺癌¹²⁵I 放射性粒子植入术相比 CT 扫描次数少,辐射剂量小、穿刺精度高,具有较高的临床应用价值,但目前开展例术还不多,机器人的应用也仅仅限于植入针的穿刺,放射性粒子植入还需手动完成,而其安全性和手术时间还需进一步观察。理想的肺癌放射性粒子植入机器人要不仅能实现自动穿刺而且能实现放射性粒子自动植入,在能提高手术安全性的前提下降低患者和术者接受的辐射剂量。目前用于前列腺癌放射性粒子植入的机器人及颅颌面部诊断穿刺机器人正在积极地研发中。相信不久的将来,会有较好的可操作性,提高植入手术安全性,满足穿刺和植入自动化的肺癌放射性粒子植入机器人应用于临床。

5 结 语

肺癌放射性粒子植入的穿刺方法经历了早期徒手穿刺、共面模板辅助穿刺、3D-PT 辅助穿刺等发展阶段。共面模板的使用在一定程度上提高了穿刺插植的精确性,基本能保证靶区内粒子合理分布。3D-PT 的应用进一步提高粒子植入治疗精度,值得推广。但是 3D-PT 也有自身的局限性,需要注意适应证的选择。CT 透视引导下穿刺精确高、安全性好,是理想的穿刺方式,但术者接受的辐射限制了其应用。期待不久的将来,能有保证安全精确,穿刺和植入自动化的肺癌放射性粒子植入机器人应用于临床。

参考文献

[1] ITO K, SAITO S, YOROZU A, et al. Nationwide Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS): first analysis on survival[J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(2): 375-385.

[2] LI R, ZHANG Y, YUAN Y, et al. Dosimetric comparison of CT-guided iodine-125 seed stereotactic brachytherapy and stereotactic body radiation therapy in the treatment of NSCLC[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0187390.

[3] HE C, LIU Y, LI Y, et al. Efficacy and safety of computed tomography-guided(¹²⁵I) brachy therapy for lymphnode

metastatic from hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(4): 754-759.

- [4] LIU B, ZHOU T, GENG J, et al. Percutaneous computed tomography-guided iodine-125 seeds implantation for unresectable pancreatic cancer[J]. *Indian J Cancer*, 2015, 52: E69-74.
- [5] HUO X D, HUO B, WANG H X, et al. Percutaneous computed tomography-guided permanent I-125 implantation as therapy for pulmonary metastasis[J]. *J Contemp Brachytherapy*, 2018, 10(2): 132-141.
- [6] LIANG Y S, WANG Z Y, ZHANG H T, et al. Three-dimensional-printed individual template-guided I-125 seed implantation for the cervical lymph node metastasis: A dosimetric and security study[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(1): 30-35.
- [7] HAN L, LI C L, WANG J Y, et al. Iodine-125 radioactive seed tissue implantation as a remedy treatment for recurrent cervical cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2016, 12(Supplement): C176-180.
- [8] HEELAN R T, HILARIS B S, ANDERSON L L, et al. Lung tumors: percutaneous implantation of I-125 sources with CT treatment planning[J]. *Radiology*, 1987, 164(3): 735-740.
- [9] 张福君, 吴沛宏, 顾仰葵, 等. CT 导向下¹²⁵I 粒子植入治疗肺转移[J]. *中华放射学杂志*, 2004, 38(9): 906-909.
- [10] YAO L, CAO Q, WANG J, et al. CT-Guided ¹²⁵I Seed Interstitial Brachytherapy as a Salvage Treatment for Recurrent Spinal Metastases after External Beam Radiotherapy[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 8265907.
- [11] EBARA S, KATAYAMA Y, TANIMOTO R, et al. Iodine-125 seed implantation (permanent brachytherapy) for clinically localized prostate cancer [J]. *Acta Med Okayama*, 2008, 62(1): 9-13.
- [12] 柴树德, 郑广钧, 毛玉权, 等. CT 引导下经皮穿刺种植放射性¹²⁵I 粒子治疗晚期肺癌[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2004, 13(4): 291-293.
- [13] HUO X, HUO B, WANG H, et al. Implantation of computed tomography-guided Iodine-125 seeds in combination with chemotherapy for the treatment of stage III non-small cell lung cancer [J]. *J Contemp Brachytherapy*, 2017, 9(6): 527-534.
- [14] 吕金爽, 郑广钧, 张圣杰, 等. 共面模板辅助放射性粒子植入治疗纵隔 4R 组淋巴结转移瘤的剂量学分析[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2017, 37(7): 533-538.
- [15] 霍彬, 霍小东, 王磊, 等. CT 联合模板引导放射性粒子植入治疗不可手术早期非小细胞肺癌[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2017, 37(7): 500-504.
- [16] 石树远, 郑广钧, 张圣杰, 等. CT 引导共面模板辅助¹²⁵I 粒子植入治疗转移或复发胸壁恶性肿瘤[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2017, 37(7): 539-542.
- [17] 霍彬, 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(下转第 1406 页)*

- [25] ONG E S, FELIX E R, LEVITT R C, et al. Epidemiology of discordance between symptoms and signs of dry eye [J]. 2018, 102(5):674-679.
- [26] BELMONTE C, NICHOLS J J, COX S M, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report[J]. Ocul Surf, 2017, 15(3):404-437.
- [27] ROSENTHAL P, BARAN I, JACOBS D S. Corneal pain without stain; is it real? [J]. Ocul Surf, 2009, 7(1):28-40.
- [28] SPIERER O, FELIX E R, MCCLELLAN A L, et al. Corneal mechanical thresholds negatively associate with dry eye and ocular pain symptoms[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(2):617-625.
- [29] 沈永锋, 俞文华, 杜权, 等. 神经性疼痛的诊断和评估[J]. 中国现代医生, 2016, 54(18):164-168.
- [30] GALOR A, LEVITT R C, FELIX E R, et al. Neuropathic ocular pain: an important yet underevaluated feature of dry eye[J]. Eye, 2015, 29(3):301-312.
- [31] 倪书钦. 干眼症的治疗[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(3):332-334.
- [32] KIM J Y, RYU J S, PARK S Y, et al. Comparison of topical application of TSG-6, cyclosporine, and prednisolone for treating dry eye[J]. Cornea, 2016, 35(4):536-542.
- [33] LAMBIASE A, MICERA A, SACCHETTI M, et al. Alterations of tear neuromodulators in dry eye disease[J]. Arch Ophthalmol, 2011, 129(9):981-986.
- [34] KOJIMA T, HIGUCHI A, GOTO E, et al. Autologous serum eye drops for the treatment of dry eye diseases [J]. Cornea, 2008, 27 Suppl 1;S25-30.
- [35] 赵小静. 中西医结合治疗干眼症的现状与展望[J]. 国际眼科杂志, 2013, 13(2):299-301.
- [36] 石晶琳, 缪晚虹. 针刺对干眼症患者泪液中乳铁蛋白及泪液分泌影响的随机对照试验[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(9):1003-1008.
- [37] HAANPAA M L, BACKONJA M M, BENNETT M I, et al. Assessment of neuropathic pain in primary care[J]. Am J Med, 2009, 122;S13-21.
- [38] WEINER D K. Office management of chronic pain in the elderly[J]. Am J Med, 2007, 120(4):306-315.
- [39] HIRATA H, OKAMOTO K, BEREITER D A. GABA (A) receptor activation modulates corneal unit activity in rostral and caudal portions of trigeminal subnucleus caudalis[J]. Neurophysiol, 2003, 90(5):2837-2849.
- [40] ATTAL N, CRUCCU G, BARON R, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(9):e1113-1188.
- [41] JENSEN T S, MADSEN C S, FINNERUP N B. Pharmacology and treatment of neuropathic pains[J]. Curr Opin Neurol, 2009, 22(5):467-474.

(收稿日期:2018-12-25 修回日期:2018-02-19)

(上接第 1401 页)

大学学报(医学版), 2017, 55(2):26-31.

- [18] ZHANG H T, DI X M, YU H M, et al. Dosimetry study of three-dimensional print template-guided precision I-125 seed implantation[J]. J Cancer Res Ther, 2016, 12(7S):C159-165.
- [19] 张颖, 林琦, 袁苑, 等. 3D 打印个性化模板联合 CT 引导¹²⁵I 粒子植入治疗胸壁转移瘤 1 例[J]. 山东大学学报(医学版), 2016, 54(4):94-96.
- [20] JIANG Y, JI Z, GUO F, et al. Side effects of CT-guided implantation of I-125 seeds for recurrent malignant tumors of the head and neck assisted by 3D printing non co-planar template[J]. Radiat Oncol, 2018, 13(1):18.
- [21] 王俊杰, 范京红, 王俊杰, 等. 3D 打印模板联合 CT 引导¹²⁵I 粒子治疗盆腔复发直肠癌的剂量学分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(47):3782-3786.
- [22] HAN T, YANG X D, XU Y, et al. Therapeutic value of 3-D printing template-assisted I-125-seed implantation in the treatment of malignant liver tumors[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10:3277-3283.
- [23] HUANG M W, ZHANG J G, ZHENG L, et al. Accuracy evaluation of a 3D-printed individual template for needle guidance in head and neck brachytherapy [J]. J Radiat Res, 2016, 57(6):662-667.
- [24] JI Z, JIANG Y L, SU L, et al. Dosimetry verification of I-125 seeds implantation with Three-Dimensional printing non-coplanar templates and CT guidance for paravertebral/retroperitoneal malignant tumors[J]. Technol Cancer Res Treat, 2017, 16(6):1044-1050.
- [25] 王俊杰. 3D 打印技术与精准粒子植入治疗学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2016.
- [26] LI J, YU M, XIAO Y, et al. Computed tomography fluoroscopy-guided percutaneous(¹²⁵I) seed implantation for safe, effective and real-time monitoring radiotherapy of inoperable stage T1-3N0M0 non-small-cell lung cancer[J]. Mol Clin Oncol, 2013, 1(6):1019-1024.
- [27] 朱衍菲, 张宇, 朱凌琳, 等. 机器人导航辅助 CT 引导下肺恶性肿瘤放射性粒子植入术的临床应用[J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23(8):681-685.

(收稿日期:2018-12-26 修回日期:2019-01-16)