

•非血管介入 Non-vascular intervention•

¹²⁵I 粒子植入联合长春瑞滨加顺铂方案治疗纵隔肿瘤压迫性中心气道狭窄的疗效观察

胡永进, 杜学明, 许建辉, 吴春娃

【摘要】 目的 探讨 ¹²⁵I 粒子植入联合长春瑞滨联合顺铂 (NP) 化疗治疗纵隔型非小细胞肺癌 (NSCLC) 压迫所致中心性气道狭窄的临床价值。**方法** 天津北辰医院肿瘤介入科前瞻性队列研究, 入组时间为 2004 年 1 月至 2010 年 3 月。80 例患者随机分为治疗组 (42 例) 依据治疗计划, 采用 CT 引导下单针锥形分布、处方剂量 (PD) = 80 ~ 100 GY 植入 ¹²⁵I 粒子, 源强 0.8 mCi, 术后 CT 扫描, 并进行治疗计划系统 (TPS) 评估, 验证治疗计划。3 d 后给予长春瑞滨 (NVB) 联合顺铂 (DDP) 静脉化疗, 对照组 (38 例) 单纯应用 NVB 联合 DDP 静脉化疗, 药物剂量与治疗组参考标准相同, 化疗 2 个周期后观察两组患者气道最狭窄处横截面积及评估呼吸困难指数的变化情况。**结果** 术后 2 个月随访, 随访率 100%。治疗组患者治疗前气道狭窄率为 $47.82\% \pm 17.55\%$, ¹²⁵I 粒子植入术 + 2 个周期化疗后气道狭窄率为 $15.76\% \pm 4.65\%$, 患者气道通畅, 呼吸困难改善明显, 术后气道横截面积改变与呼吸困难指数改善与术前存在明显差异 ($P < 0.05$)。对照组患者治疗前气道狭窄率为 $46.24\% \pm 16.83\%$, 2 个周期化疗后气道狭窄率为 $40.15\% \pm 5.08\%$, 气道横截面积改变与呼吸困难指数改善无明显差异 ($P > 0.05$)。**结论** ¹²⁵I 粒子植入联合化疗治疗纵隔型 NSCLC 压迫所致中心性气道狭窄是一种迅速、有效的治疗方法。

【关键词】 纵隔肿瘤; 气道狭窄; ¹²⁵I 粒子; 术中植入; 队列研究

中图分类号: R734.5 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2012)-03-0228-04

CT-guided ¹²⁵I seeds implantation combined with NP chemotherapy for the treatment of intractable central airway stenosis caused by NSCLC HU Yong-jin, DU Xue-ming, XU Jian-hui, WU Chun-wa. Xijie Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xijie City, Hebei Province 052360, China

Corresponding author: DU Xue-ming, E-mail: duxueming_1973@sohu.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical value of radioactive ¹²⁵I seeds implantation combined with NP in treating intractable central airway stenosis caused by non-small cell cancer (NSCLC). **Methods** A prospective cohort study of 80 patients, who were admitted to Beichen hospital (Tianjin, China) during the period from January 2004 to March 2010, were enrolled in this study. The patients were randomly divided into study group ($n = 42$) and control group ($n = 38$). Percutaneous CT-guided intratumoral implantation of ¹²⁵I seeds was carried out in the patients of the study group. Treatment plan system (TPS) was used to design the distribution and the number of ¹²⁵I seeds with PD = 80 - 100 GY, and the source intensity was 0.8 mCi. Three days after operation the NP chemotherapy started and it was performed for 2 cycles. Only two cycles of NP chemotherapy was used for the patients in the control group. After the treatment, the cross area of the airway at its narrowest level was measured and the dyspnea index was evaluated. **Results** All the patients were followed up for two months. The preoperative and postoperative stenosis rate of the airway in study group was $47.82\% \pm 17.55\%$ and $15.76\% \pm 4.65\%$, respectively. The trachea was unobstructed and the dyspnea was markedly improved. The postoperative cross area of the airway at its narrowest level was significantly bigger than the preoperative one ($P < 0.05$), and the postoperative dyspnea index became much better than the preoperative one ($P < 0.05$). The preoperative and postoperative stenosis rate of the airway in control group was $46.24\% \pm 16.83\%$ and $40.15\% \pm 5.08\%$, respectively. The

cross area of the airway at its narrowest level and the dyspnea index showed no significant improvement after the treatment ($P > 0.05$).

Conclusion Radioactive ¹²⁵I seeds implant-

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2012.03.014

作者单位: 052360 河北省辛集市中医院 (胡永进); 天津北辰医院介入治疗中心 (杜学明、许建辉、吴春娃)

通信作者: 杜学明 E-mail: duxueming-1973@sohu.com

ation combined with NP chemotherapy is a safe and effective treatment for NSCLC. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 228-231)

【Key words】 mediastinal tumor; airway stenosis; ^{125}I seed; operating implantation; cohort study

纵隔型非小细胞肺癌(NSCLC)压迫所致中心性气道狭窄治疗方法较多。目前较常用放化疗往往不能取得满意的疗效,气管支架和球囊扩张术等也未从根本上杀灭肿瘤。 ^{125}I 植入为纵隔肿瘤多学科技术联合并优化治疗模式提供新的途径,本研究探索应用 ^{125}I 不同植入方式治疗纵隔肿瘤压迫性中心气道狭窄,观察其是否有利于迅速、持久的改善气道阻塞。现将我科采用CT引导下植入 ^{125}I 粒子方法治疗42例纵隔肿瘤压迫致中心性气道狭窄患者的治疗结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象 病例来源于天津北辰医院肿瘤治疗中心,在2004年1月-2010年3月收治的80例经增强CT、MRI、气管镜、CT引导下穿刺活检、PET-CT检查,诊断为NSCLC的患者,其中纵隔原发26例、转移54例,均有不同程度中心性气道狭窄。80例中男41例,女39例,年龄38~86岁,平均57岁;腺癌32例,鳞癌36例,肺泡细胞癌及未分类NSCLC 12例。病理分期ⅢA期21例、ⅢB期26例、Ⅳ期33例;初治35例,复治45例。临床症状均表现为不同程度呼吸困难;其他有咳嗽、痰中带血17例;伴上腔静脉压迫综合征3例;间歇发热12例。全部患者均经CT扫描证实有可测量肿瘤病灶。患者不能或不愿接受手术治疗,化疗前功能状态KPS评分均>60分,血常规、肝功能正常。80例患者入组,通过计算机产生随机数的方法随机分为 ^{125}I 粒子植入联合化疗组(手术组)42例和单纯化疗组(对照组)38例。 ^{125}I 粒子植入和化疗均征得患者同意,所有复治患者既往未行放疗(包括内放疗和外放疗),末次化疗时间距本次治疗时间大于4周。

1.1.2 主要仪器和设备 美国GE BrightSpeed 8排螺旋CT、 ^{125}I 粒子:由上海欣科医疗设备有限公司提供, γ 射线的加权平均能量为28.37 KeV^[3],剂量率8~10 cGy/h,粒子活度选择0.8 mCi (1 mCi = 37 MBq),治疗计划系统(TPS)及植入系统由珠海和佳医疗设备有限公司提供。

1.2 方法

1.2.1 ^{125}I 粒子植入的剂量和方法 术前通过计算

机将CT图片采集,完成靶区三维重建,应用TPS定位系统计划,确定植入粒子在肿瘤内的空间分布及数目,达到足够灭活肿瘤处方剂量,以中心平面各放射源之间的中点剂量率的平均值做基础剂量,肿瘤及其边界应由处方剂量(PD)的等剂量曲线100%覆盖。CT引导下经皮穿刺植入。

1.2.2 ^{125}I 粒子植入术具体治疗方法 患者术前12 h禁食,4~6 h禁水,常规取仰卧位,100 ml碘海醇,3 ml/s高压注射器静脉注射,延时35 s螺旋CT 5 mm薄层扫描,选择穿刺点,避开心脏及大血管,粒子植入遵循巴黎系统原则,粒子源呈直线形排列,相互平行或呈锥形分布,穿刺角度释放充分,保证瘤体边缘充足剂量,穿刺针远端距瘤体边缘1.0 cm开始种植,退针间隔在1.0~1.5 cm种植,植入的粒子位置和数量尽量与计划相一致。

1.2.3 药物和剂量 手术组采用CT引导下单针锥形分布、PD = 80~100 GY 植入 ^{125}I 粒子,3 d后长春瑞滨(NVB) + 顺铂(DDP)静脉化疗;对照组用NVB + DDP静脉化疗,药物剂量与治疗组参考标准相同,均为DDP 30 mg d 1~4, NVB 40 mg d1,8。28 d为1周期,共化疗2个周期。化疗期间同时给予保肝,护心,止吐等支持治疗。

1.2.4 观察指标及疗效标准 所有患者分别于术前、2个周期化疗后观察下列项目:①利用CT分析软件分别测量A点(术前、术后2个月肿瘤压迫中心气道最狭窄处)气道横截面积;B点(术后2个月狭窄处远端无受压气道1 cm处)气道横截面积;C点(术后2个月狭窄处近端无受压气道1 cm处)气道横截面积,我们用 $(B+C)/2$ 气道面积反映狭窄处正常气道面积的平均值,并利用 $1-2A/(B+C)$ 计算气道狭窄率,评估气道狭窄程度;②临床症状评估呼吸困难指数。根据美国医疗研究委员会修订的呼吸困难指数分级^[1],分级标准为:0级,剧烈活动时呼吸困难;Ⅰ级,爬坡时有呼吸困难;Ⅱ级,平地行走时需要停下呼吸;Ⅲ级,每走100码或数分钟需要停下来呼吸;Ⅳ级,仅能在室内活动,或穿衣时气促;Ⅴ级,休息时有呼吸困难。本组患者呼吸困难指数:Ⅳ级18例,Ⅴ级20例。

1.3 统计学处理

采用SPSS 15.0统计软件进行统计学处理,计

量资料比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 气道面积的变化

手术组患者治疗前气道面积为 $(69.37 \pm 15.48) \text{ mm}^2$, ^{125}I 粒子植入术 + 2 个周期化疗后气道面积为 $(138.56 \pm 18.71) \text{ mm}^2$, 治疗前后气道面积变化差异有统计学意义 ($P = 0.00$, 图 1)。对照组患者治疗前气道面积为 $(65.89 \pm 12.36) \text{ mm}^2$, 2 个周期化疗后气道面积为 $(78.32 \pm 15.04) \text{ mm}^2$, 治疗前后气道面积的变化差异无统计意义 ($P = 0.06$)。计算狭窄率 = $1 - \text{最狭窄处气道面积} / \text{狭窄处正常气道面积平均值}$, 手术组患者治疗前后气道狭窄率分别为

$47.82\% \pm 17.55\%$ 和 $15.76\% \pm 4.65\%$, 其治疗前后气道狭窄率的变化差异有统计学意义; 对照组患者治疗前后气道狭窄率分别为 $(46.24 \pm 16.83)\%$ 和 $(40.15 \pm 5.08)\%$, 治疗前后气道狭窄率改变无统计学意义。

2.2 两组治疗前后呼吸困难改善情况(见表 1、2)

表 1 手术组治疗前后呼吸困难指数比较 (例)

| 时间 | 例数 | 0级 | I级 | II级 | III级 | IV级 | V级 |
|-----|----|----|----|-----|------|-----|----|
| 治疗前 | 42 | 0 | 0 | 5 | 11 | 17 | 9 |
| 治疗后 | 42 | 0 | 20 | 16 | 4 | 2 | 0 |

表 2 对照组治疗前后呼吸困难指数比较 (例)

| 时间 | 例数 | 0级 | I级 | II级 | III级 | IV级 | V级 |
|-----|----|----|----|-----|------|-----|----|
| 治疗前 | 38 | 0 | 0 | 6 | 9 | 15 | 8 |
| 治疗后 | 38 | 0 | 0 | 7 | 12 | 14 | 5 |

两组患者按 0 ~ II 级与 III ~ V 级再各分为 2



1a 术前 A 点气道受压如箭头所示

1b 经主动脉窗植入

1c 2 个月 A 点气道受压减轻, 如箭头所示

图 1 纵隔肿物致气道狭窄的粒子植入效果图

组, 在治疗前与治疗后分别进行例数统计。

手术组, 0 ~ II 级组治疗前病例数为 5 例, 治疗后为 36 例; III ~ V 级组治疗前病例数为 37 例, 治疗后为 6 例。2 组患者治疗前与治疗后例数的差异有统计学意义 ($P = 0.01$), 可以认为 ^{125}I 粒子植入联合 2 个周期 NP 方案化疗降低了患者的呼吸困难指数。

对照组, 0 ~ II 级组治疗前病例数为 6 例, 治疗后为 7 例; III ~ V 级组治疗前病例数为 32 例, 治疗后为 31 例。2 组患者治疗前与治疗后例数的差异无统计学意义, 故认为单纯 2 个周期的 NP 方案化疗对患者的呼吸困难指数无改善。

2.3 不良反应

2.3.1 术后并发症 粒子植入术后有 5 例咳少量血痰, 2 例出现轻度气胸, 均未经特殊处理自然缓解。所有患者未发现粒子移位和丢失, 未出现其他严重并发症。

2.3.2 化疗不良反应 本研究中所有患者均完成 2 个周期 NP 方案化疗。出现的主要不良反应为血液

学毒性和消化道症状, 经对症处理后缓解。未发生严重的肝肾功能损害, 无过敏反应。手术组和对照组的不良反应发生率无明显差异, 联合粒子植入不增加治疗不良反应的发生率。

3 讨论

纵隔型肺癌、肺癌纵隔转移压迫气管致中心气道狭窄是造成患者呼吸困难的主要原因^[2]。

^{125}I 粒子近距离照射破坏肿瘤细胞核的 DNA 双链, 使肿瘤细胞失去繁殖能力。在繁殖周期内细胞 DNA 合成后期及有丝分裂期阶段, 少量的射线就能破坏肿瘤细胞^[3]。 ^{125}I 粒子近距离持续低能量的射线, 使肿瘤组织得到高剂量的持续照射, 由于其低能量及射程仅 1.7 cm, 穿透力弱, 使肿瘤组织得到杀伤同时又能保护周围正常组织和器官, 并且全身的不良反应该轻微, 肿瘤在最短时间内迅速减轻负荷, 缓解气道受压, 改善生活质量^[4,5]。相反放疗一般在肿瘤局部位置作用时间短、剂量小, 全身不良反应大, 往往加重患者症状, 病情危重者应用受

到限制。粒子植入和气管支架在改善气道梗阻上有着本质的区别^[6]。

^{125}I 粒子半衰期 59.6 d, 可提供约 200 d 左右的持续照射(3 个半衰期), 有类似于超分割放疗的生物学特性, 通过连续释放低能量射线, 能够对进入不同分裂周期的肿瘤细胞进行不间断的照射, 增加了肿瘤细胞的自我增敏, 同时低剂量照射可降低氧增强比值, 增加肿瘤内乏氧细胞的敏感性, 从而增强对肿瘤细胞的杀灭作用^[7]。 I 粒放射性核素, 发出的能量线为 27.4 ~ 31.5 keV 的 X 线和 γ 射线, γ 射线对 DNA 分子链具有直接作用: 单键断裂、双键断裂。还具有间接作用: 对机体水分子电离, 产生自由基, 自由基与生物大分子相互作用, 引起组织细胞损伤^[8]。同时可以保证周围组织形态学上不受损, 这也是其优势所在。粒子可以消除纵隔肿瘤从而解决气道梗阻, 但是纵隔肿瘤的粒子植入是比较困难的, 因为肿瘤往往和纵隔内的血管和气管包绕在一起, 经过大量临床经验实践总结采取单针锥形植入是一种安全、有效的方法, 单针锥形植入就是选择一个穿刺点, 然后在增强 CT 扫描的引导下, 通过一个针道在肿瘤内通过改变针的方向避开纵隔内重要器官, 使每个针道在瘤体内散开, 形成锥形分布, 使粒子越到瘤体内越散开的分布, 既保证患者的安全, 又能最均匀的植入粒子, 术后的评估得到满意的结果。

NP(NVB + DDP) 方案是近年来治疗晚期肺癌的有效方案之一, 但是肿瘤压迫纵隔所致的中心性气道狭窄患者往往病情重, 肿瘤负荷大, 所以此方案的缓解状况并不理想, 病死率仍较高。本研究显示仅接受了 NP 方案化疗的对照组患者, 治疗前后其气道面积和呼吸困难指数的改变均无统计学意义。而联合 ^{125}I 粒子植入的手术组患者气道面积和呼吸困难指数均有显著改善, 且治疗后手术组和对照组患者的气道面积及呼吸困难指数的比较差异有统计学意义。由此我们认为 ^{125}I 粒子植入联合 NP 方案化疗对肿瘤压迫纵隔所致的中心性气道狭窄患者的疗效优于单纯化疗, 原因除以上所述 ^{125}I 粒子植入的优点外, 其与化疗联合作用也应引起我们注意: 首先 ^{125}I 粒子的低剂量持续照射增加了肿瘤细胞的敏感性, 使肿瘤对化疗药物的敏感性增

加, 从而使化疗药物的作用得以充分发挥。其次, 顺铂作为一种周期非特异性的药物有细胞毒作用及放射增敏作用, 作用机制为阻止放射线杀伤后的肿瘤细胞的 DNA 修复过程, 从而促进肿瘤细胞死亡。化疗药物对放疗的增敏作用和 ^{125}I 粒子抑制肿瘤耐药细胞两者的协同作用使疗效有了显著提高^[9]。

综上所述, ^{125}I 粒子植入联合化疗治疗纵隔型 NSCLC 压迫所致中心性气道狭窄是一种安全、有效的治疗方法。而治疗过程中植入粒子和化疗药物两者之间在应用计量及治疗时间上的最佳配比方法尚需进一步研究, 以求能够最大程度地减少不良反应, 增加疗效。

[参考文献]

- [1] Jin FG, Fu EQ, Xie YH, et al. The application of combined interventional procedures for the management of intractable central airway stenosis[J]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2010, 33: 21 - 24.
- [2] Zhang FJ, Li CX, Wu PH, et al. CT guided radioactive ^{125}I seed implantation in treating localized advanced pulmonary carcinoma[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei), 2007, 87: 3272 - 3275.
- [3] 黄振国, 张雪哲, 王 武, 等. CT 引导下 ^{125}I 粒子植入在治疗恶性肿瘤的应用[J]. 中华放射学杂志, 2004, 3: 921 - 925.
- [4] Parashar B, Patel P, Monni S, et al. Limited resection followed by intraoperative seed implantation is comparable to stereotactic body radiotherapy for solitary lung Cancer[J]. Cancer, 2010, 7: 5047 - 5053.
- [5] 韦国顺, 殷小伟. CT 引导下组织间植入 ^{125}I 粒子治疗肺癌的临床研究[J]. 中国微创外科杂志, 2008, 8: 243 - 245.
- [6] 胡 宁, 柯明耀. CT 引导下植入 ^{125}I 粒子治疗肺部肿瘤[J]. 中国医学影像学杂志, 2008, 16: 459 - 461.
- [7] 李 卫, 但 刚, 姜建清, 等. 多发肺转移结节 ^{125}I 粒子植入技巧及临床应用[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13: 230 - 233.
- [8] Liu L, Wang XW, Li L, et al. A randomized comparative trial of three combined regimens containing cisplatin for treatment of advanced non-small cell lung Cancer[J]. Ai Zheng, 2006, 25: 990 - 994.
- [9] 张福君, 吴沛宏, 顾仰葵, 等. CT 引导下组织间植入 ^{125}I 治疗肺转移瘤[J]. 中华放射学杂志, 2004, 38: 906 - 909.
- [10] 张福君, 焦德超, 李传行, 等. CT 导向下 ^{125}I 粒子植入治疗复发/转移性盆腔恶性肿瘤的近中期疗效评价[J]. 中华医学杂志, 2008, 88: 3063 - 3067.

(收稿日期: 2011-07-30)

(本文编辑: 俞瑞纲)