

·临床研究 Clinical research·

¹²⁵I 粒子植入治疗非小细胞肺癌近期疗效评估

李任飞, 王月东, 闫 龔, 杨 坡, 沙 菲, 李 威, 任海涛

【摘要】 目的 探讨 ¹²⁵I 粒子植入治疗非小细胞肺癌(NSCLC)介入综合治疗的近期疗效、可行性、安全性。**方法** 2010 年 6 月—2012 年 12 月,治疗符合标准肺癌患者为 56 例,将其分成治疗组 A 组(24 例)和对照组 B 组(32 例)。A 组给以支气管动脉化疗药物灌注术,术后给以 ¹²⁵I 粒子植入术。B 组单纯给以支气管动脉化疗药物灌注术。**结果** A 组中位生存期(22.8 ± 1.9)个月,B 组中位生存期(14.2 ± 1.3)个月。A 组显著长于 B 组($P = 0.006$)。**结论** ¹²⁵I 粒子植入联合动脉化疗治疗中晚期 NSCLC 与单纯动脉化疗相比能够明显的提高患者的生存质量和延长患者的生存期,是治疗中晚期 NSCLC 的一种有效的方法,值得临床广泛应用。

【关键词】 非小细胞肺癌;支气管动脉化疗药物灌注;¹²⁵I 粒子植入;计算机治疗计划系统

中图分类号:R734.2 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2014)-01-0065-04

Implantation of ¹²⁵I seeds for the treatment of non-small cell lung cancer; evaluation of short-term effect LI Ren-fei, WANG Yue-dong, YAN Yan, YANG Po, SHA Fei, LI Wei, REN Hai-tao.

Department of Vascular Intervention, the Affiliated Fourth Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang Province 150010, China

Corresponding author: LI Ren-fei, E-mail: li_rf@163.com

【Abstract】 Objective To assess the short-term effect, feasibility and safety of ¹²⁵I seeds implantation in treating non-small cell lung cancer. **Methods** During the period from June 2010 to December 2012 a total of 353 patients with lung cancer were admitted to authors' hospital, of whom 56 met the study standards. The 56 cases were divided into study group ($n = 24$) and control group ($n = 32$). Bronchial artery chemotherapy with subsequent ¹²⁵I seeds implantation was carried out in the patients of study group, while only bronchial artery chemotherapy was performed in the patients of control group. The median survival time was compared between the two groups. **Results** The median survival time of the study group and the control group was (22.8 ± 1.9) months and (14.2 ± 1.3) months respectively. The median survival time of the study group was significantly higher than that of the control group ($P = 0.006$). **Conclusion** Compared with simple bronchial artery chemotherapy, permanent implantation of ¹²⁵I seeds combined with bronchial artery chemotherapy can significantly improve the quality of life and prolong the survival time as well. Therefore, this technique is an effective therapy for advanced lung cancer and should be recommended in clinical practice. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 65-68)

【Key words】 non-small cell lung cancer; bronchial artery chemotherapy; ¹²⁵I seed; permanent implantation; computed treatment planning system

近年随着介入放射学的不断发展和进步,支气管动脉化疗药物灌注技术和 ¹²⁵I 粒子植入治疗恶性

肿瘤技术得以推广。近年我们开展的放射性 ¹²⁵I 粒子植入联合支气管动脉化疗药物灌注术治疗中晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床研究,为患者寻找更新、更安全有效的方法,改善患者生存质量,提高患者的生存率。统计我科 2010 年 6 月—2012 年 12 月,我科室治疗肺癌患者 353 例,其中符合标准为 56 例,现将相关资料报道如下。

基金项目:黑龙江省教育厅 2010 年度科学技术研究(面上)项目计划(11551290)

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2014.01.018

作者单位:150001 哈尔滨 哈尔滨医科大学附属第四医院介入血管科

通信作者:李任飞 E-mail: li_rf@163.com

1 材料与方法

1.1 入组条件

2010 年 6 月—2012 年 12 月,经病理学和(或)细胞学检查确诊为 NSCLC 患者 353 例。按照国际肺癌分期,入组患者均为Ⅲ、Ⅳ期病例。入选患者预计生存期 > 3 个月,所有患者均为手术不能切除者,我科给予 KPS 评分 > 60 分。A、B 两组患者入组条件为:年龄 ± 3 年,肿瘤直径大小 ± 2 cm,病理类型相同,KPS 评分 ± 10 分,有无吸烟史相同,排除心肺功能衰竭等严重的基础疾病。根据患者的病情、患者本身意愿及社会经济条件,将 56 例患者,分为两组,A 组:动脉化疗联合 ^{125}I 粒子治疗(联合组,24 例)。B 组:动脉化疗组(32 例)。患者的基本情况和肿瘤特征见表 1。

表 1 两组患者基本情况和肿瘤特征

| 参数 | A 组(n = 24) | B 组(n = 32) | P 值 |
|-------------|----------------|----------------|--------|
| 年龄/岁(均值,范围) | 62(40 ~ 75) | 62(39 ~ 75) | > 0.05 |
| 病理分型/例 | | | |
| 腺癌 | 15 | 15 | > 0.05 |
| 鳞癌 | 7 | 9 | > 0.05 |
| 腺鳞癌 | 2 | 8 | > 0.05 |
| 临床 TNM 分期/例 | | | |
| Ⅲ | 15 | 16 | > 0.05 |
| Ⅳ | 9 | 12 | > 0.05 |
| 病灶部位/例 | | | |
| 中心性 | 14 | 18 | > 0.05 |
| 周围型 | 10 | 14 | > 0.05 |
| 肿瘤直径/cm | 4.7 \pm 0.2 | 4.9 \pm 0.1 | > 0.05 |
| KPS 评分/分 | 75.3 \pm 1.4 | 76.8 \pm 1.2 | > 0.05 |

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者术前完善相关检查,签署相关同意书。A 组患者先行支气管动脉灌注术,确定肿瘤供血动脉后缓慢推注卡铂和吉西他滨(根据患者体表面积确定药物用量)。术后给予保肝、扶正、止吐及对症治疗。术后第 8 天复查血常规及生化。病情允许情况下行 ^{125}I 粒子植入。根据术前治疗计划系统(TPS)^[1-2],明确 ^{125}I 粒子植入部位数量及放射剂量分布。患者常规 CT 扫描下明确穿刺点、穿刺部位、穿刺路径、穿刺深度,根据 TPS 作出的植入计划将放射性粒子用粒子枪按计划放置在肿瘤及切除肿瘤可疑侵犯部位和转移途径^[3]。术毕,常规 CT 薄扫确认并评估粒子植入的覆盖范围及分布是否满意,保存好影像资料作为复查时的对照。B 组患者给予支气管动脉化疗药物灌注术,具体术前、术后过程和用药与 A 组相同。

1.2.2 随访及疗效评定 术后每月复查胸部 CT,与

前片比较,观察肿瘤的大小、边缘及是否有转移,必要时行 PET/CT 及全身骨 ECT 检查明确是否转移。复查血常规、生化,肿瘤标记物。根据国际实体肿瘤疗效评价标准:治疗前与治疗后 CT 上两个相互垂直的肿瘤最大直径的乘积进行比较。① 完全缓解(CR):肿瘤完全消失,影像学检查不能显示肿瘤或仅有条索状影像;② 部分缓解(PR):肿瘤缩小,乘积比治疗前减少 $\geq 50\%$;③ 无变化(SD):乘积比治疗前减少 < 50%或增大 < 25%;④ 进展(PD):乘积比治疗前增大 $\geq 25\%$,CR + PR 为有效。

2 结果

2.1 疗效

患者平均随访时间 18.3 个月。与治疗前相比,患者的 KPS 评分明显提高(平均增加分数 22.37)。使用 SPSS12.0 软件进行统计学分析,得出 A 组中位生存期(22.8 \pm 1.9)个月,B 组中位生存期(14.2 \pm 1.3)个月。A 组显著高于 B 组($P = 0.006$)。(见图 1 ~ 3)。

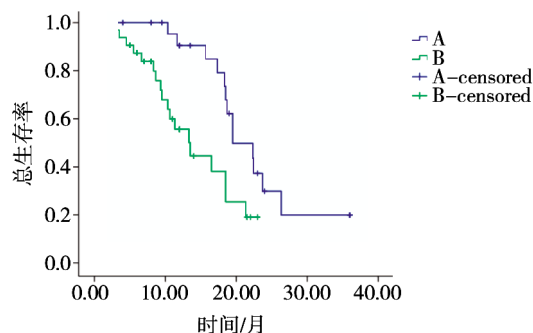
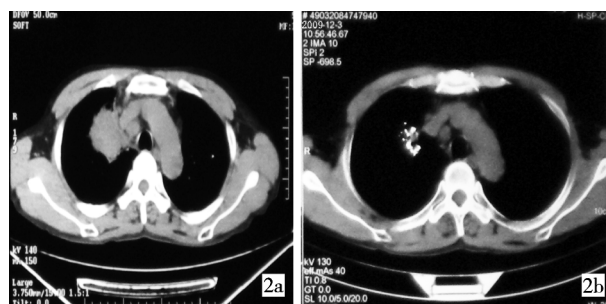


图 1 两组患者的生存曲线

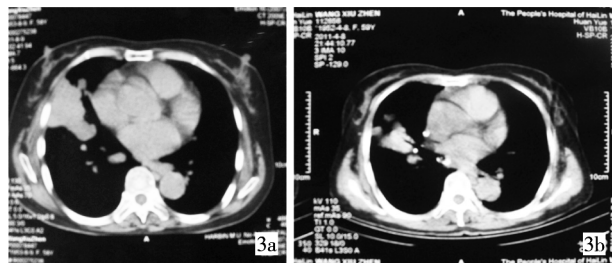


2a 右肺低分化鳞癌,中心型的 2b 粒子植入术后 1 个月,可见病灶,大小约为 4.7 cm \times 5.2 cm 灶完全消失,只有少许瘢痕条缩影,为 CR

图 2 右肺低分化鳞癌 ^{125}I 粒子联合支气管动脉灌注化疗前后

2.2 术后处理和不良反应

^{125}I 粒子植入后酌情预防性应用抗生素。术中以组织损伤、咯血的程度给予止血药,术后给予止血药 1 ~ 3 d。24 例患者中 3 例出现少量气胸,肺压缩



3a 病理右肺腺癌, 大小约为 4.4 cm × 3.2 cm
3b 行支气管动脉化疗药物灌注术, 术后第 8 天行粒子植入。粒子植入术后 1 个月, 可见病灶缩小, 大小约为 0.8 cm × 0.9 cm, 为 PR

图 3 右肺腺癌 ^{125}I 粒子植入联合支气管动脉灌注化疗后图像

为 30%, 予卧床休息, 未予以特殊处理, 1 周后复查 X 线胸片, 胸腔内气体均自行吸收。部分患者术后第 2、3 天咳出少量黑色血块。6 例患者术后出现体温一过性升高, 体温均低于 38.5°C 。术后所有病例均无放射性肺炎, 1 例粒子移位, 右肺下叶移位到胸膜腔, 未予需特殊处理。支气管动脉灌注术后, 两组患者中 3 例出现咳嗽, 对症治疗后好转。1 例患者出现白细胞降低, 给以升白细胞治疗后好转。A、B 两组治疗后不良反应比较均无统计学差异。

3 讨论

肺癌的恶性程度高, 发病率逐年升高, 目前是全球病死率最高的恶性肿瘤, 其中 75% ~ 90% 为 NSCLC^[4-5]。NSCLC 缺乏有效的治疗手段, 尽管目前出现的酪氨酸激酶抑制剂能够控制疾病的进展^[6], 但是仅对表皮生长因子受体高表达的肺癌患者有效(仅占全部肺癌患者的 5% ~ 10%), 而且长期使用还会有耐药性的突变^[7]。因此目前治疗肺癌的金标准仍是手术切除及常规的放疗和化疗^[8], 但是大多数患者就诊时往往已经是疾病晚期, 丧失手术的机会。化疗、放疗是中、晚期肺癌的主要治疗手段^[9]。传统放疗、化疗本身都有一定的局限性, 联合治疗患者无法耐受, 从而导致病灶控制不良、患者生存质量不佳、生存时间不长和临床疗效不高, 因此迫切的需要一种有效的治疗方法来控制疾病, 提高患者生存质量和延长患者生存期。近期随着核医学的发展和 TPS 的问世^[10], 粒子植入也被接受^[11]。 ^{125}I 粒子植入开始用于治疗肺癌, 并取得一定的疗效^[12]。介入放射学中的支气管动脉化疗药物灌注术为肺癌的化学药物治疗带来了新的方法^[13]。但是一些争议也随之而来, 部分学者认为支气管动脉灌注术是一种冲击疗法, 对病灶的长期疗效甚微; 静脉化疗

长期维持恒定的血药浓度对机体的损伤太大, 对于部分中晚期 NSCLC 患者, 静脉化疗的利弊值得推敲^[14]。因此, 国际及国内主要医疗机构均主张: 联合应用, 综合治疗^[15-16]。

支气管动脉化疗和 ^{125}I 粒子植入两者都是临床治疗恶性肿瘤的重要手段。化疗的作用机制与其抑制肿瘤细胞的分裂和核酸代谢有关^[17]。将 ^{125}I 粒子植入及支气管动脉化疗这两种微创治疗方法均能减少放、化疗的缺点, 更具有其自身显著的优点^[18]。联合治疗的优点: ① ^{125}I 粒子植入治疗肺癌能够提供持续的、相对高剂量的放射线, 能够持续杀伤肿瘤细胞, 能够明显使肿瘤缩小, 达到降期的目的, 而且可增强肺癌化疗药物的敏感性^[19], 抵抗化疗药物的免疫抑制作用^[20], 提高化疗的疗效^[21]。② 肿瘤局部治疗的持续时间长, 连续低剂量照射能抑制肿瘤细胞的有丝分裂^[22], 肿瘤的再增殖也由于受到射线的持续照射而明显减少, 同时近距离治疗时, 乏氧细胞放射保护抗性降低, 在持续低剂量照射条件下乏氧细胞再氧合。而动脉化疗能够使肿瘤细胞处在细胞分裂期, 但是大剂量的化疗药物会抑制肿瘤细胞的增殖。③ 支气管动脉灌注化疗在一定程度上克服了全身静脉化疗的不足, 与全身静脉化疗相比, 经支气管动脉灌注化疗药物, 药物浓度高、剂量小^[23]。首先直接作用于肿瘤, 肿瘤内的化疗药物浓度可以达到静脉化疗的数十倍, 显著提高了对肿瘤细胞的杀伤能力, 在提高疗效的同时化疗药物的总剂量明显减少, 减轻了对正常组织器官的损伤, 因此减轻了恶心、呕吐、骨髓抑制等不良反应。④ 支气管动脉化疗药物灌注术可有效控制肿块生长及清除微小病灶, 预防肺癌的复发和转移, 同时增强 ^{125}I 粒子植入的治疗效果, 减少化疗的不良反应。

[参考文献]

- [1] 彭晶晶, 谭勇, 谭艳, 等. ^{125}I 粒子植入治疗结肠直肠癌肝转移[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 773 - 776.
- [2] Ma JX, Jin ZD, Si PR, et al. Continuous and low-energy ^{125}I seed irradiation changes DNA methyltransferases expression patterns and inhibits pancreatic cancer tumor growth [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2011, 30: 35.
- [3] 田桂源, 张蕾. CT 导向下 ^{125}I 粒子组织间植入治疗非小细胞肺癌[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 704 - 707.
- [4] 刘瑞宝, 杨光, 崔亚利, 等. ^{125}I 粒子植入联合动脉灌注化疗治疗不可切除性肺癌 [J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 453 - 456.
- [5] 贡桔, 王忠敏, 陈克敏, 等. CT 引导下经皮穿刺 ^{125}I 粒子植

- 入治疗肺癌的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 677 - 680.
- [6] Chen A, Galloway M, Landreneau R, et al. Intraoperative ^{125}I brachytherapy for high - risk stage I non - small cell lung carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 44: 1057 - 1063.
- [7] 陈世壮, 张波绪, 方晓敏, 等. ^{125}I 放射性粒子植入联合吉西他滨顺铂方案治疗老年非小细胞肺癌 [J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 197 - 199.
- [8] 赵斗贵, 杨素君, 郭志远, 等. CT 引导下 ^{125}I 放射性粒子组织间植入联合化疗治疗非小细胞肺癌的评价[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 481 - 484.
- [9] Lee W, Daly BD, DiPetrillo TA, et al. Limited resection for non - small cell lung Cancer: observed local control with implantation of I-125 brachytherapy seeds[J]. Ann Thorac Surg, 2003, 75: 237 - 242.
- [10] Pisch J, Belsley SJ, Ashton R, et al. Placement of ^{125}I implants with the da Vinci robotic system after video - assisted thoroscopic wedge resection: a feasibility study [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 60: 928 - 932.
- [11] Fanta J, Lang O, Vlachova A, et al. Lung resection for a non-small cell carcinoma (stage IV) with a permanent intracavitary brachytherapy ^{125}I [J]. Rozhl Chir, 2006, 85: 67 - 70.
- [12] 贾 斌, 李麟荪, 施晓兰, 等. 经皮穿刺植入 ^{125}I 粒子治疗恶性肿瘤的临床应用 [J]. 介入放射学杂志, 2005, 14: 398 - 400.
- [13] Smith RP, Schuchert M, Komanduri K, et al. Dosimetric evaluation of radiation exposure during I - 125 vicryl mesh implants: implications for ACOSOG z4032[J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14: 3610 - 3613.
- [14] 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, 2007, 87: 3272 - 3275.
- [15] Zhuo SQ, Chen L, Zhang FJ, et al. Environmental radiation dose monitor after ^{125}I radioactive seed implantation [J]. Ai Zheng, 2007, 26: 666 - 668.
- [16] Chen HH, Jia RF, Yu L, et al. Bystander effects induced by continuous low-dose-rate ^{125}I seeds potentiate the killing action of irradiation on human lung Cancer cells in vitro [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 72: 1560 - 1566.
- [17] Zhang FJ, Li CX, Jiao DC, et al. CT guided ^{125}I iodine seed implantation for portal vein tumor thrombus in primary hepatocellular carcinoma[J]. Chin Med J (Engl), 2008, 121: 2410 - 2414.
- [18] Lv J, Chai S, Zheng G, et al. Treatment of large cell neuroendocrine lung cancer by implantation of radioactive ^{125}I seeds: a case report [J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2010, 13: 920 - 922.
- [19] Wang J, Yuan H, Ma Q, et al. Interstitial ^{125}I seeds implantation to treat spinal metastatic and primary paraspinal malignancies [J]. Med Oncol, 2010, 27: 319 - 326.
- [20] Peng YH, Zhang JM, Zhou NK, et al. Therapeutic effect of ^{125}I - ^{103}Pd hybrid radioactive seeds on pulmonary carcinomas in BALB/c-nu mice[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2011, 91: 1422 - 1426.
- [21] Zhang S, Zheng Y, Yu P, et al. The combined treatment of CT-guided percutaneous ^{125}I seed implantation and chemotherapy for non-small-cell lung Cancer [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137: 1813 - 1822.
- [22] Luo L, Wang H, Ma H, et al. Radioactive seed implantation for the treatment of mediastinal malignant tumors and lymph node metastases in 43 cases [J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2011, 14: 933 - 937.
- [23] Cao XF, Lu J. Current status and future perspectives of interstitial ^{125}I seed implantation treatment for malignant tumors [J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2012, 34: 81 - 83.

(收稿日期:2013-05-02)

(本文编辑:俞瑞纲)