

## • 非血管介入 Non-vascular intervention •

进展期非小细胞肺癌  $^{125}\text{I}$  粒子植入前后 CEA、CYFRA21-1 变化与临床疗效评估

陆 健, 刘 琳, 陈志瑾, 王忠敏, 程英升, 贡 桔, 夏 宁

**【摘要】 目的** 观察 CT 引导下  $^{125}\text{I}$  放射性粒子组织间植入治疗进展期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效及  $^{125}\text{I}$  粒子植入前后血清癌胚抗原(CEA)和细胞角素片段抗原(CYFRA21-1)的动态水平。**方法** 对 28 例不能手术切除的进展期 NSCLC 患者施行 CT 引导下植入  $^{125}\text{I}$  放射性粒子,并用放射免疫方法测定  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入治疗前后的患者血清 CEA 和 CYFRA21-1 水平。**结果** 治疗后随访 1~37 个月,全组中位生存时间为 17 个月,1、2 和 3 年生存率分别为 72.0%、30.8%、6.2%。中位局部控制时间为 15.5 个月,1 年、2 年的年局部控制率分别为 58.0%、20.3%。 $^{125}\text{I}$  粒子植入后 1、3 个月,患者血清中 CEA 和 CYFRA21-1 水平与植入前比较有明显下降( $P<0.05$ )。治疗后 CEA 降低组死亡率 53.9%,升高组死亡率 86.7%( $P=0.055$ );治疗后 CYFRA21-1 降低组死亡率 36.4%,升高组死亡率 94.1%( $P=0.001$ )。**结论** CT 引导下植入  $^{125}\text{I}$  放射性粒子治疗进展期 NSCLC,临床近期疗效确切,是一种安全、有效、并发症少的介入治疗方法;且能有效降低 CEA 和 CYFRA21-1 水平,肿瘤标志物水平的监测有助于预测患者的预后。

**【关键词】** 非小细胞肺癌; CT 引导;  $^{125}\text{I}$  粒子; 肿瘤标志物

中图分类号:R734.2 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-03-0234-05

The changes of CEA and CYFRA21-1 levels after  $^{125}\text{I}$  seed implantation in advanced non-small cell lung cancer and their correlation with clinical effectiveness LU Jian, LIU Lin, CHEN Zhi-jin, WANG Zhong-min, CHENG Ying-sheng, GONG Ju, XIA Ning. Medical College of Soochow University, Suzhou, Jiangsu Province 215123, China

Corresponding author: WANG Zhong-min, E-mail: wzm0722@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy of CT-guided  $^{125}\text{I}$  seed interstitial implantation in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and to observe the dynamic levels of serum tumor markers carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin fragment antigen (CYFRA21-1) before and after the treatment. **Methods** CT-guided  $^{125}\text{I}$  seed interstitial implantation was performed in 28 patients with inoperable advanced NSCLC. Using radioimmunoassay method the serum CEA and CYFRA21-1 levels were determined before and after  $^{125}\text{I}$  seed implantation. **Results** The patients were followed up for 1-37 months. The median survival period of all enrolled patients was 17 months. The 1-, 2- and 3-year cumulative survival rates were 72.0%, 30.8% and 6.2% respectively. The median control time for all patients was 15.5 months. The 1- and 2-year cumulative local control rates were 58.0% and 20.3% respectively. One and 3 months after  $^{125}\text{I}$  seed implantation, the levels of serum CEA and CYFRA21-1 were significantly decreased when compared with the preoperative levels ( $P<0.05$ ). After treatment, the mortality rates of CEA-decreased group and CEA-increased group were 53.9% and 86.7% respectively ( $P=0.055$ ), while the mortality rates of CYFRA21-1-decreased group and CYFRA21-1-increased group were 36.4% and 94.1% respectively ( $P=0.001$ ). **Conclusion** For the treatment of advanced NSCLC, CT-guided  $^{125}\text{I}$  seed implantation is safe and effective with definite short-term curative effect and fewer complications. This treatment can effectively decrease the

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2016.03.012

基金项目:上海市卫生计生委科研项目(20114014)

作者单位:215123 苏州大学医学部(陆 健);上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院放射科(陆 健、刘琳、陈志瑾、贡 桔、夏 宁);上海交通大学医学院附属瑞金医院(王忠敏);上海市第六人民医院(程英升)

通信作者:王忠敏 E-mail: wzm0722@hotmail.com

serum levels of tumor markers, and the monitoring of tumor marker levels is helpful in predicting the patient's prognosis. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 234-238)

【Key words】 non-small cell lung cancer; CT guidance;  $^{125}\text{I}$  seed; tumor marker

尽管随着现代医疗水平的提高,肺癌仍是肿瘤相关死亡的主要原因,在美国 2015 年因肺癌死亡的病例预期达 158 000 人<sup>[1]</sup>。近年来,肺癌的 5 年总体生存率低于 20%<sup>[2]</sup>。在病理类型上,85%肺癌为非小细胞肺癌(NSCLC),包括腺癌、鳞癌和大细胞癌。只有 30%的肺癌患者在确诊时适合根治性的手术切除<sup>[1]</sup>。另有约 60%患者在确诊时已有远处转移,化疗的 5 年生存率也较低<sup>[1,3]</sup>。放射性粒子组织间植入治疗恶性肿瘤是近年来发展迅速的一项新技术,临床疗效确切<sup>[4-6]</sup>。近年来上海瑞金医院卢湾分院放射科对 28 例进展期 NSCLC 患者行 CT 导引下植入  $^{125}\text{I}$  放射性粒子治疗,取得了一定的疗效。在治疗中监测肿瘤标志物 CEA 和 CYFRA21-1 水平,动态观察  $^{125}\text{I}$  粒子植入前后这些标志物水平的动态变化,对肿瘤的转归起到一定的提示作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 临床资料 选取 2009 年 3 月至 2014 年 10 月收治的 28 例手术无法切除的进展期 NSCLC 患者,其中男 18 例,女 10 例,年龄 45~84 岁,中位年龄 66 岁。所有患者术前均经 CT 检查,并经 CT 引导下行穿刺活检,病理均确诊为 NSCLC,其中腺癌 18 例,鳞癌 10 例。28 例患者中,19 例患者接受单纯  $^{125}\text{I}$  粒子植入,4 例患者接受粒子植入合并化疗,化疗方案为吉西他滨加顺铂,5 例患者接受粒子植入合并靶向药物吉非替尼治疗。

1.1.2 入组及排除标准 本研究的具体入组标准包括:①有确切的病理及影像学证据表明为进展期 NSCLC,且无法手术切除者或患者不愿意手术;②治疗前均未接受相关的手术、放疗、化疗和靶向治疗等;③预期生存期>2 个月;④体能评分(Karnofsky 评分) $\geq 60$  分;⑤无严重的心肺、肝肾功能障碍及血液系统和神经系统病变;⑥无急性感染;⑦白细胞、血小板、血红蛋白水平分别不低于  $3\times 10^9/\text{L}$ 、 $10\times 10^9/\text{L}$ 、90 g/L。排除标准包括:①病变已有远处的广泛转移;②伴有严重的心血管或精神疾病;③伴有急性感染;④体能评分(Karnofsky 评分)<60 分或预期生存期<2 个月者。

1.1.3 仪器设备 使用荷兰飞利浦公司的 16 排螺旋

CT 及 Pinpoint 穿刺引导系统,并使用上海复旦大学放射性粒子计算机治疗计划系统(TPS 2.0)。临床所使用的  $^{125}\text{I}$  放射性粒子购于上海欣科医药有限公司,长度为 4.5 mm,直径为 0.8 mm,半衰期为 59.6 d,平均光子能量为 27~35 KeV,初始剂量率为 7 cGy/h,组织的穿透距离为 1.7 cm,粒子活度 0.50~0.80 mCi。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 术前先行层厚及层距 5 mm 的胸部 CT 扫描(当肿块与邻近血管分界不清时需行增强扫描),将图像传输到 TPS 系统,进行三维数字化影像重建,并勾画靶区。根据肿瘤靶体积的 3 个互相垂直的直径,确定粒子的空间分布和数量。根据计划靶区(planning target volume,PTV)的肿瘤匹配周缘剂量(matched peripheral dose,MPD)确定等剂量曲线及剂量-体积直方图(dose-volume histogram, DVH)。术前其他检查包括血常规、凝血功能检查及心电图等。

根据肿瘤区域 CT 扫描的图像,确定穿刺点和进针方向,测量体表至肿瘤的深度,选择合适长度的穿刺针,局麻后穿刺入肿瘤内,并通过 CT 扫描证实针尖在肿瘤病灶内的预期位置,回抽无血后行粒子植入。并根据 TPS 治疗计划结合 CT 实时扫描图像,调整进针的方向和深度,尽可能保持平行进针,粒子植入间距 1.0~1.5 cm,操作中注意避开心脏、气管、肿瘤周围及肺门大血管等重要组织器官。

1.2.2 肿瘤标志物测定方法 植入  $^{125}\text{I}$  粒子前 3 d,粒子植入后 1、3 和 6 个月时分别抽取患者空腹静脉血,分离血清,并于 -20℃ 保存待测。用放射免疫分析法,测定血清肿瘤标志物 CEA 和 CYFRA21-1 的水平。仪器为美国雅培公司的 AXSYM 全自动化学发光仪,配套试剂。正常值范围分别为 CEA 0~5 ng/ml, CYFRA21-1 0~3.3 ng/ml。

1.2.3 肿瘤疗效评估 根据 WHO 实体瘤疗效评估标准,完全缓解(CR)定义为病灶完全消失,并维持大于 4 周;部分缓解(PR)定义为病灶缩小 50%,并维持 4 周;疾病稳定(SD)为病灶增大不足 25%或缩小不足 50%;疾病进展(PD)为肿瘤增大超过 25%,或有新病灶出现;CR+PR+SD 为疾病局部控制。

1.2.4 随访 自首次介入治疗后开始随访,随访时间为 1~37 个月,所有入组患者均获得随访,并记录患者的死亡时间作为最后随访日。

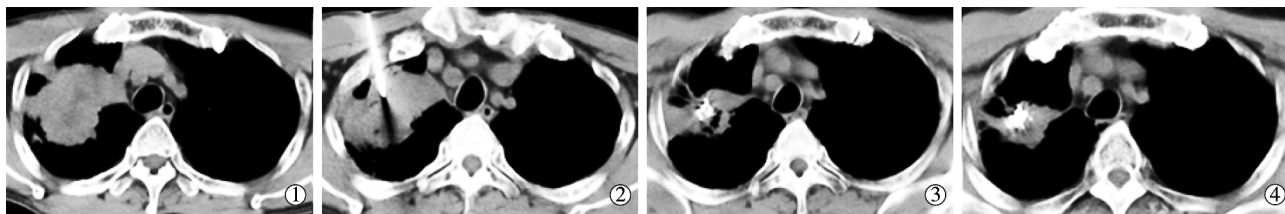
### 1.3 统计方法

所有数据的统计分析采用 STATA 13.0 (Stata-Corp, College Station, Texas, USA) 统计软件进行统计学处理,采用配对 t 检验、卡方检验,以  $P < 0.05$

为差异有统计学意义,局部控制和生存数据绘制 Kaplan-Meier 曲线。

## 2 结果

28 例患者的 28 个病灶均顺利完成粒子植入(见图 1)。中位粒子植入 24.5 粒(8~45 粒), $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入肿瘤匹配周缘剂量(MPD)为 80~130 Gy。



①治疗前,肿块较大,邻近血管受侵;②CT 引导下穿刺针精确位于肿块内,行  $^{125}\text{I}$  粒子植入;③④  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗后 3、6 个月 CT 随访,肿块明显缩小

图 1 右肺上叶腺癌治疗前后图像

### 2.1 肿瘤局部控制率

本组 28 例患者粒子植入术后 3、6 个月及其后的每 6 个月分别进行 CT 复查。中位局部控制时间为 15.5 个月(95%CI:8.5%~21.5%),1 年、2 年的局部控制率分别为 58.0%(95%CI:35.8%~74.9%)、20.3%(95%CI:5.8%~41.0%)。(见图 2)。

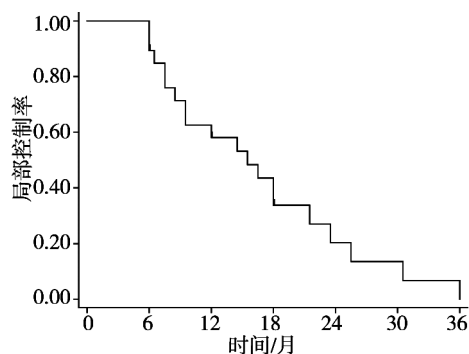


图 2  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入术后局部控制率曲线

### 2.2 患者生存率

本组 28 例接受 CT 引导下植入  $^{125}\text{I}$  粒子治疗的 NSCLC 患者,粒子植入术后随访 1~37 个月,全组中位生存时间为 17 个月(95%CI:10%~26%),1 年、2 年、3 年的生存率分别为 72.0%(95%CI:49.7%~85.6%)、30.8%(95%CI:12.5%~51.4%)、6.2%(95%CI:0.4%~24.2%)(见图 3)。目前有 8 例患者存活,在随访中。

### 2.3 肿瘤标志物的变化

$^{125}\text{I}$  粒子植入前后的肿瘤标志物水平详见表 1。 $^{125}\text{I}$  粒子植入后 1、3 个月肿瘤标志物水平与植入前比较明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。 $^{125}\text{I}$  粒

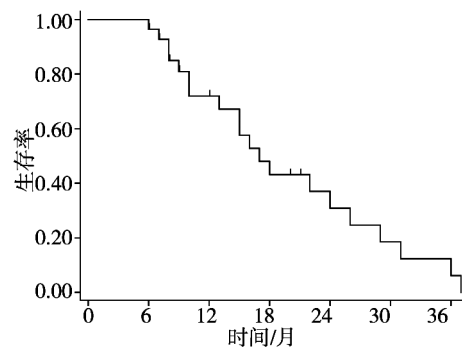


图 3  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入术后 K-M 生存曲线

表 1  $^{125}\text{I}$  粒子植入前后的肿瘤标志物水平 n=28

时间	CEA/(ng/ml)	CYFRA21-1/(ng/ml)
治疗前	20.69±30.80 <sup>▲●</sup>	4.15±3.15 <sup>▲●</sup>
治疗后 1 个月	11.03±17.66 <sup>▲*</sup>	2.62±1.32 <sup>▲*</sup>
治疗后 3 个月	11.94±18.60 <sup>●*</sup>	2.71±1.71 <sup>●*</sup>

注:▲治疗后 1 个月肿瘤标志物水平与治疗前相比 CEA、CYFRA21-1 P 值分别为 0.0018、0.0003;●治疗后 3 个月肿瘤标志物水平与治疗前相比 CEA、CYFRA21-1 P 值分别为 0.0046、0.0006;\*治疗后 3 个月肿瘤标志物水平与治疗后 1 个月相比 CEA、CYFRA21-1 P 值分别为 0.7643、0.8222

子植入后 1 个月与 3 个月测定的 CEA、CYFRA21-1 水平比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。按治疗后肿瘤标志物是否增高将人群分为 2 组:增高组、降低组。治疗后 CEA 测定中,降低组病死率 53.9%,升高组病死率 86.7%( $P = 0.055$ );治疗后 CYFRA21-1 测定中,降低组病死率 36.4%,升高组病死率 94.1%( $P = 0.001$ )。

### 2.4 手术并发症

术中患者均出现穿刺部位的肺组织少量出血,11 例(39.3%)患者出现气胸,肺组织压缩 5%~20%,

患者均无明显自觉不适症状,经保守治疗后术后 1 周影像学复查好转。5 例(17.9%)患者术后 1 周内痰中少量血丝,未行特殊处理自行缓解。术后影像学随访未发现植入部位粒子游走。未见其他严重并发症。

### 3 讨论

体部立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)以其分次剂量高和治疗次数少为特点,近年来成为无法手术治疗的 NSCLC 患者的治疗方法之一。Kimura 等<sup>[7]</sup>报道,45 例患者的 52 个肺癌病灶经 SBRT 治疗,导致治疗后 6 个月内的急性放射性肺炎(包括弥漫性肺实变 38.5%、点片状肺实变和磨玻璃影 15.4%、弥漫性磨玻璃影 11.5%、点片状磨玻璃影 2.0%)和治疗 6 个月后的放射性肺纤维化(常规表现的占 61.5%、团片状的占 17.3%、瘢痕样的占 21.2%)。早在 1940 年,就有学者在术中对无法手术切除的 NSCLC 患者行永久性组织间近距离放射治疗,并取得了成功<sup>[8]</sup>。Wang 等<sup>[9]</sup>对 21 例 NSCLC 患者行 CT 引导下组织间近距离放射治疗发现,CT 引导下 <sup>125</sup>I 放射性粒子植入治疗 NSCLC 安全、有效、并发症少,疼痛缓解率达 83.3%,总体有效率达 71.4%。胡丽丽等<sup>[10]</sup>对 65 例晚期肺癌患者行 <sup>125</sup>I 粒子植入治疗,术后总有效率为 80.0%,1 年生存率为 90.8%。Martinez-Monge 等<sup>[11]</sup>对 7 例有手术禁忌证的 NSCLC 患者行 CT 引导下放射性粒子植入,2 例患者术后出现气胸,1 例患者出现局灶性肺炎,其余患者皆未出现即发和迟发的并发症。本组患者在粒子植入术中,患者均出现穿刺部位肺组织少量出血,但由于穿刺技术的日趋熟练,尽量避免了病灶的反复穿刺,因此,对于这些肺组织的少量出血皆未进行特殊处理,出血自行吸收。另有 11 例患者出现气胸,5 例患者术后 1 周内痰中少量血丝,均未行特殊处理自行缓解。

CEA 是最早用于肺癌诊断的血清肿瘤标志物,它是结构复杂的酸性糖蛋白,为正常胚胎组织所产生的成分,于出生后逐渐消失,或仅存极微量。在消化道肿瘤、乳腺癌、肺癌等患者中 CEA 均可有升高。众多的文献报道术前 CEA 可作为 NSCLC 患者预后的一个评估因素<sup>[12-14]</sup>。Matsuguma 等<sup>[15]</sup>对 I 期 NSCLC 患者研究中发现,术前和术后 CEA 水平均高者生存期较短,而且是独立于病理预后因素之外的一项独立的预后预测因素。Ishiguro 等<sup>[16]</sup>对晚期 NSCLC 患者化疗后评估发现 CEA 明显下降者疗效较好。

CYFRA21-1 是一种酸性蛋白质,在多种正常上皮细胞及癌上皮细胞内均有表达,主要存在于肺癌、食管癌等上皮起源的肿瘤细胞的胞质中,当肿瘤细胞出现溶解或者坏死时,以溶解片段的形式释放至血清中,是肺癌的重要的肿瘤标志物之一。Hanagiri 等<sup>[17]</sup>对 341 例 I 期 NSCLC 手术切除的患者研究中发现,术前 CYFRA21-1 水平是一项独立的预后预测因素,术前高水平的 CYFRA21-1 患者术后更应紧密随访除外转移。

联合监测肿瘤标志物 CEA 和 CYFRA21-1 的水平对患者的预后是一项重要的独立预后预测因素<sup>[18-19]</sup>,肿瘤标志物水平高的患者,生存期往往较短。我们的研究中有同样的发现,治疗后检测 CEA 和 CYFRA21-1 的水平有升高的,患者的病死率分别为 86.7% 和 94.1%,明显高于肿瘤标志物下降者。

本组 28 例患者的生存率并不高,究其原因考虑为:①大部分患者(19 例)由于身体原因不能耐受化疗或不适合做靶向药物治疗,仅接受单纯 <sup>125</sup>I 粒子植入治疗,虽局部肿块控制较好,但病程中出现肺内或远处转移,影响了患者的生存时间。②病程中有 2 例患者死于急性心肌梗死,2 例死于大面积脑梗死,1 例死于急性脑出血,死亡原因均与肿瘤的进程无关。③本组病例数较少,结果难免产生偏差。

综上所述,CT 引导下植入 <sup>125</sup>I 放射性粒子治疗进展期 NSCLC 是一种安全、有效且并发症较少的介入治疗方法,临床近期疗效确切。且能有效降低血清肿瘤标志物 CEA 和 CYFRA21-1 的浓度,血清肿瘤标志物水平的动态监测对患者的转归有一定的提示作用。但是由于本组病例数相对较少,对于 <sup>125</sup>I 粒子植入联合化疗和靶向药物治疗进展期 NSCLC 疗效的比较未作进一步讨论,有待于在今后的工作中积累更多病例数再加以分析。

### [参考文献]

- [1] Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER stat fact sheets: lung and bronchus cancer[OL]. <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>.
- [2] Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)[J]. Lancet, 2015, 385: 977–1010.
- [3] Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973–1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking[J]. J Natl Cancer Inst, 1999, 91: 675–690.

- [4] 陆 健, 张丽云, 王忠敏, 等.  $^{125}\text{I}$  放射性粒子组织间近距离放射治疗转移瘤硬膜外脊髓压迫症 16 例[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 693-697.
- [5] 陆 健, 王忠敏, 陈克敏, 等. 微正电子发射断层扫描/CT 扫描对荷人胰腺癌裸鼠组织间近距离放射治疗的早期疗效评估[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 574-577.
- [6] 胡永进, 杜学明, 许建辉, 等.  $^{125}\text{I}$  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[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 228-231.
- [7] Kimura T, Matsuura K, Murakami Y, et al. CT appearance of radiation injury of the lung and clinical symptoms after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancers: are patients with pulmonary emphysema also candidates for SBRT for lung cancers? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66: 483-491.
- [8] Hilaris BS, Mastoras DA. Contemporary brachytherapy approaches in non-small-cell lung cancer [J]. *J Surg Oncol*, 1998, 69: 258-264.
- [9] Wang ZM, Lu J, Liu T, et al. CT-guided interstitial brachytherapy of inoperable non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2011, 74: 253-257.
- [10] 胡丽丽, 李小东, 张雪宁, 等. 影像引导下  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗肺癌的疗效分析[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2011, 59: 699-704.
- [11] Martinez-Monge R, Pagola M, Vivas I, et al. CT-guided permanent brachytherapy for patients with medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Lung Cancer*, 2008, 61: 209-213.
- [12] Qiu Y, Yang H, Chen H, et al. Detection of CEA mRNA, p53 and AE1/AE3 in haematoxylin-eosin-negative lymph nodes of early-stage non-small cell lung cancer may improve veracity of N staging and indicate prognosis [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40: 146-152.
- [13] Takahashi N, Suzuki K, Takamochi K, et al. Prognosis of surgically resected lung cancer with extremely high preoperative serum carcinoembryonic antigen level [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 59: 699-704.
- [14] Tomita M, Shimizu T, Hara M, et al. Serum carcinoembryonic antigen level in non-small-cell lung cancer patients with preoperative normal serum level [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 57: 303-306.
- [15] Matsuguma H, Nakahara R, Igarashi S, et al. Pathologic stage I non-small cell lung cancer with high levels of preoperative serum carcinoembryonic antigen: clinicopathologic characteristics and prognosis [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 135: 44-49.
- [16] Ishiguro F, Fukui T, Mori S, et al. Serum carcinoembryonic antigen level as a surrogate marker for the evaluation of tumor response to chemotherapy in nonsmall cell lung cancer [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 16: 242-247.
- [17] Hanagiri T, Sugaya M, Takenaka M, et al. Preoperative CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2011, 74: 112-117.
- [18] Barlesi F, Gimenez C, Torre JP, et al. Prognostic value of combination of Cyfra 21-1, CEA and NSE in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Respir Med*, 2004, 98: 357-362.
- [19] Cedres S, Nunez I, Longo M, et al. Serum tumor markers CEA, CYFRA21-1, and CA-125 are associated with worse prognosis in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Clin Lung Cancer*, 2011, 12: 172-179.

(收稿日期: 2015-10-19)

(本文编辑: 俞瑞纲)