

•临床研究 Clinical research•

¹²⁵I 粒子植入治疗肺转移癌的局部疗效分析

曹国辉, 王泽阳, 徐克, 刘晓丽, 赵金鑫, 刘泽洲, 王娟, 张宏涛

【摘要】 目的 探讨 CT 引导下放射性 ¹²⁵I 粒子植入治疗肺转移癌的局部有效率及预后影响因素。**方法** 选择 2017 年 1 月至 2021 年 3 月在河北省人民医院接受 ¹²⁵I 粒子植入治疗的肺转移癌患者 37 例。采用 χ^2 检验对患者临床疗效影响因素进行分析。通过受试者工作特征曲线(ROC)获得最佳术后 90% 大体肿瘤体积所接受的剂量(D_{90})阈值。对各临床病理因素进行 logistic 单因素分析, 采用二元 logistics 进行多因素分析。**结果** 粒子术后 6 个月总有效率为 75.68%(28/37)。 $D_{90} \geq 131.38$ Gy 组与 $D_{90} < 131.38$ Gy 组近期有效率分别为 100.00%(19/19)、50.00%(9/18), 差异有统计学意义($\chi^2=12.55, P=0.0004$)。单因素分析结果显示, 肿瘤大小($\chi^2=14.24, P=0.0002$)、 D_{90} ($\chi^2=12.55, P=0.0004$) 是粒子术后局部疗效的影响因素。二元 logistics 分析未发现有统计学意义的独立影响因素。术中发生气胸 19 例(51.4%), 肺内出血 2 例, 未发现明显疼痛、肿瘤种植转移、空气栓塞、放射性肺炎等并发症。**结论** ¹²⁵I 粒子植入治疗肺转移癌具有安全的局部控制效果, 将 D_{90} 界限控制在 131.38 Gy 以上时能够达到较好的肿瘤局部有效率, 肿瘤大小和 D_{90} 是粒子术后有效性的影响因素。

【关键词】 ¹²⁵I 粒子; 肺转移癌; 局部疗效; 影响因素

中图分类号: R734.2 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2023)-06-0598-04

Analysis of the local efficacy of ¹²⁵I particle implantation for pulmonary metastases CAO Guohui, WANG Zeyang, XU Ke, LIU Xiaoli, ZHAO Jinxin, LIU Zezhou, WANG Juan, ZHANG Hongtao. Hebei Provincial Tumor Radioactive Seeds Implantation Diagnosis and Treatment Center; Hebei Provincial Radioactive Seeds Brachytherapy Institute; Section I, Department of Oncology, Hebei Provincial People's Hospital; Shijiazhuang, Hebei Provincial 050051, China

Corresponding author: ZHANG Hongtao, E-mail: hongtaozhangmd@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the local efficacy of ¹²⁵I particle implantation in treating pulmonary metastases, and to analyze the influencing factors for prognosis. **Methods** A total of 37 patients with lung metastasis, who received ¹²⁵I seed implantation at Hebei Provincial People's Hospital of China between January 2017 and March 2021, were collected. By using group *t*-testing the dose relationship between the efficacy groups was analyzed, and the factors influencing patient's clinical efficacy were analyzed by using χ^2 inspection. Through analysis of receiver operating characteristic (ROC) curve, the optimal cut-off value of postoperative dose delivered to 90% gross tumor volume(D_{90}) was determined. Logistic univariate analysis was performed for each clinicopathological factor, and binary logistics was used to make multivariate analysis. **Results** The postoperative 6-month total effective rate was 75.68% (28/37). The short-term effective rates in the $D_{90} \geq 131.38$ Gy group and $D_{90} < 131.38$ Gy group were 100.00% (19/19) and 50.00% (9/18) respectively, the difference was statistically significant($\chi^2=12.55, P=0.0004$). Univariate analysis showed that tumor size($\chi^2=14.24, P=0.0002$) and postoperative D_{90} ($\chi^2=12.55, P=0.0004$) were the influencing factors for local efficacy after ¹²⁵I seed implantation. Binary logistic analysis revealed that no statistically significant independent influencing factors were found. Intraoperative complications included pneumothorax($n=19, 51.4\%$) and intrapulmonary hemorrhage($n=2$). No obvious pain, tumor implantation and metastasis, air embolism, radiation pneumonia, etc. were observed. **Conclusion** For the treatment of pulmonary metastases, ¹²⁵I seed implantation has a safe

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2023.06.016

作者单位: 050051 河北石家庄 河北省肿瘤放射性粒子植入诊疗中心, 河北省放射性粒子近距离治疗研究所, 河北省人民医院肿瘤一科

通信作者: 张宏涛 E-mail: hongtaozhangmd@163.com

and local control effect. When the D_{90} is controlled above 131.38 Gy, a better tumor local response rate can be obtained. Tumor size and D_{90} are the influencing factors for the effectiveness of ^{125}I seed implantation. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 598-601)

【Key words】 ^{125}I seed; pulmonary metastasis; local efficacy; influencing factor

研究显示,转移占肿瘤相关死亡原因的 90%以上,有 30%~40%的恶性肿瘤患者会发生肺转移^[1-2]。肺转移瘤的常规治疗方法主要有手术切除、放射治疗、化疗等,而这些传统治疗方式对患者身体状况要求高且并发症较多^[3-4]。目前肿瘤微创介入治疗发展迅猛,粒子植入、介入栓塞、消融等微创手段已广泛应用于肝脏、肺脏、胰腺等肿瘤,并取得良好疗效^[5-10]。 ^{125}I 粒子植入属于近距离放射治疗,其治疗的原理是用微创方式将 ^{125}I 粒子植入肿瘤内部,明显提高肿瘤局部剂量,最大程度的杀伤肿瘤细胞,同时不易损伤周围的器官。目前 ^{125}I 粒子植入治疗肺转移瘤的研究较多,其治疗安全性及疗效已得到广泛认可^[10-13],但大多研究集中于单一病种的肺转移,且并未对粒子植入的处方剂量进行深入探讨。本研究对放射性 ^{125}I 粒子植入治疗 37 例肺部转移瘤患者的局部有效率及影响预后因素进行分析。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选择 2017 年 1 月至 2021 年 3 月河北省人民医院收治的肺转移瘤患者 37 例,男性 23 例,女性 14 例,年龄 45~84 岁。粒子植入病灶共 37 例,每例患者只有 1 处病变行粒子植入治疗。原发病情况见表 1。37 例患者中,粒子植入联合全身治疗 14 例,全身治疗包括:化疗、靶向治疗、免疫治疗等。病例特点:①所有患者治疗前均经手术或经皮穿刺活检病理证实,并经过规范的手术或放化疗等综合治疗;②治疗前行增强 CT 或 PET-CT 证实有肺部转移瘤;③经两名外科或肿瘤放化疗科副主任以上医师评估,不宜或拒绝手术及放疗等局部治疗;④KPS 评分 ≥ 70 分;⑤预计生存期 ≥ 3 个月;⑥血小板计数、凝血功能正常。

1.2 方法

粒子植入手术前 1 周内行胸部增强 CT 检查,将 CT 扫描数据传送至治疗计划系统(TPS),根据治疗计划,在 CT 引导下进行 ^{125}I 粒子植入,植入完成后,即刻行 CT 观察有无气胸、出血等并发症,并将 CT 图像导入 TPS 系统进行剂量验证,得出 90%大体肿瘤体积所接受的剂量(D_{90})。

表 1 肺转移瘤原发病情况

原发病类型	例数	原发病类型	例数
肉瘤	8	食管鳞癌	5
神经内分泌癌	1	贲门腺癌	1
甲状腺乳头状癌	4	结肠腺癌	2
颌下腺癌	2	肾透明细胞癌	1
乳腺癌	2	膀胱尿路上皮癌	1
肺鳞癌	1	前列腺癌	2
恶性胸膜间皮瘤	1	宫颈鳞癌	3
肝癌	2	外阴鳞癌	1

1.3 随访及疗效评价

术后 1、3、6 个月复查胸部增强 CT,观察肿瘤大小变化,随访时间 ≥ 6 个月。肿瘤局部疗效评价参考实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)v1.1^[14]。有效率/客观缓解率(ORR)=(CR+PR)患者数/总例数。局部控制率(DCR)=(CR+PR+SD)患者数/总例数。不良事件评价标准(CTCAE 4.0)用于评估相关的不良反应。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。成组 t 检验分析疗效组间剂量关系, χ^2 检验分析各因素与疗效的相关性。通过受试者工作特征曲线(ROC)获得最佳 D_{90} 界值。采用二元 logistics 多因素分析评估独立预后因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 操作成功率及并发症

37 例肺转移瘤患者均成功完成粒子植入治疗。粒子植入出现气胸的患者有 19 例(51.4%),其中少量气胸 7 例,未处理自行好转,12 例经胸腔闭式引流 3 d 后自愈拔管。肺内出血 2 例,其中咳血 1 例,对症止血后 2 d 内缓解;皮下血肿 1 例,2 d 后自行吸收,无术后大量出血患者。未发现明显疼痛、肿瘤种植转移、空气栓塞、放射性肺炎等并发症。

2.2 临床疗效

随访截至 2021 年 9 月 30 日,随访时间 ≥ 6 个月。37 例患者粒子术后 6 个月局部控制情况:其中 CR 患者 12 例(32.43%),PR 患者 16 例(43.24%),SD 患者 4 例(10.81%),PD 患者 5 例(13.51%)。总有效率为 75.68%(28/37),DCR 为 86.49%(32/37)。

患者 6 个月的疗效:有效组(PR+CR)与无效组

(PD+SD) D_{90} 比较, 差异有统计学意义 ($t=3.54, P=0.001$)。对 D_{90} 和术后有效性通过绘制 ROC 获得最佳界值, 曲线下面积为 0.877, 约登指数最大值时的 D_{90} 为 131.38 Gy。以 $D_{90}=131.38$ Gy 为界值分组比较, $D_{90} \geq 131.38$ Gy 组与 $D_{90} < 131.38$ Gy 组近期有效率分别为 100.00% (19/19)、50.00% (9/18), 差异有统计学意义 ($\chi^2=12.55, P=0.0004$)。

2.3 粒子术后局部控制情况与临床特征相关性

从患者一般情况、肿瘤病理分型、肿瘤微环境、治疗情况等 4 个大项目细分成 7 个临床病理因素, 并将其与粒子术后半年有效性进行了单因素分析, 结果显示: 肿瘤大小 (肿瘤的最长径) ($\chi^2=14.24, P=0.0002$)、 D_{90} ($\chi^2=12.55, P=0.0004$) 是粒子术后有效性的影响因素, 见表 2。而年龄、性别、病理类型、术前血红蛋白、是否联合治疗等差异无统计学意义 ($P>0.05$)。将上述差异有统计学意义的因素纳入二元 logistics 分析, 结果显示 D_{90} 、肿瘤大小也为 $P>0.05$, 未发现有统计学意义的独立影响因素。

2.4 肿瘤长径线与 D_{90} 的相关性分析

结果显示, 肿瘤长径线与 D_{90} 具有显著相关性 ($P<0.01$), 二者呈负性相关关系, 即肿瘤越大, D_{90} 越小 (图 1)。

3 讨论

肺脏是仅次于肝脏的恶性肿瘤易转移部位^[15]。目前肺部转移癌的治疗除了全身系统化疗、靶向治疗、免疫治疗外, 还包括放疗、粒子植入、消融治疗等局部治疗手段。研究表明, 放射性 ^{125}I 粒子植入治疗肺部原发和继发肿瘤具有创伤小、操作简便、疗效肯定等优势^[10-13]。

本研究结果显示, 37 例患者肺转移癌粒子术后 6 个月局部控制总有效率为 75.68%, 局部控制率为 86.49%, 与文献报道的 78.46% 和 82.4% 基本一致^[16-17]。任杰等^[18]在三维适形调强放射治疗肺转移瘤的研究中显示, 患者近期治疗总有效率为 82.6%,

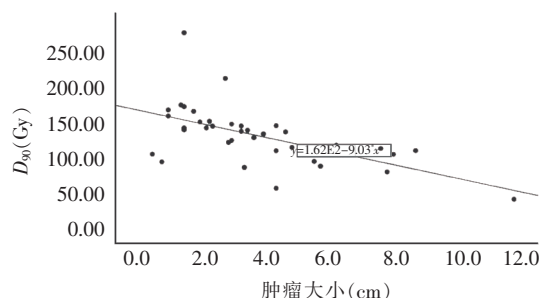


图 1 肿瘤大小与 D_{90} 相关性分析散点图

其结果略高于 ^{125}I 粒子植入治疗, 但放疗后患者会发生放射性肺炎、胸部疼痛、放射性皮炎、骨髓抑制等不良反应, 而 ^{125}I 粒子植入治疗则无这些不良反应, 对一般状况较差、存在基础疾病的肺转移瘤患者来说是一种安全有效的治疗方式。

本研究结果显示, 肿瘤有效性与 D_{90} 具有相关性, 其中粒子植入后剂量 $D_{90} \geq 131.38$ Gy 组较 $D_{90} < 131.38$ Gy 组患者有更好的局部有效率, 说明肿瘤局部控制情况与局部放疗剂量相关。但是位于纵隔的病灶行粒子植入有食管瘘、气管瘘的风险, 因此并不能一味地增加剂量来达到控制肿瘤的目的, 而应该找到一个合理的剂量界值来实现肿瘤的有效控制^[19-20]。目前, 肺癌 ^{125}I 粒子植入的处方剂量大多采用 120 Gy^[21]。既往观点认为, 肺转移癌粒子植入剂量参照原发灶粒子植入的剂量^[22], 以肺部周围组织器官耐受剂量来确定肺转移癌处方剂量, 如王俊杰等^[23]将 140 Gy 作为直肠癌肺转移灶的粒子植入处方剂量等。而柴树德等^[24]尝试使用 80 Gy 的处方剂量达到杀灭肿瘤和减少正常组织损伤的目的。阎卫亮等^[25]对涎腺癌肺转移的研究显示, 给予 (117 ± 26.2) Gy 的粒子植入时, 即达到了病灶总有效率为 85.7% 的效果。吕金爽等^[26]在肺转移瘤的粒子植入中给予 $D_{90}(127.5 \pm 16.1)$ Gy 剂量, 粒子植入术后 6 个月随访, 有效率为 80.0%; 该剂量与本研究中的剂量接近。本研究结果证实, 肺转移癌行粒子植入时给

表 2 37 例肺癌患者粒子术后 6 个月单因素有效率 (%)

因素	例数	有效例数	有效率	χ^2 值	P 值	因素	例数	有效例数	有效率	χ^2 值	P 值
性别				1.59	0.21	病灶直径				14.24	0.0002
男	28	19	67.86			<5 cm	29	26	89.66		
女	9	4	44.44			≥ 5 cm	8	2	25		
年龄				0.08	0.78	术后 D_{90}				12.55	0.0004
<65 岁	15	11	73.33			<131.38 Gy	18	9	50		
≥ 65 岁	22	17	77.27			≥ 131.38 Gy	19	19	100		
术前血红蛋白				0.1	0.75	联合治疗				0.08	0.78
<120 g/L	23	17	73.91			有	15	11	73.33		
≥ 120 g/L	14	11	78.57			无	22	17	77.27		
病理类型				3.66	0.06						
癌	29	24	76.9								
肉瘤	8	4	57.7								

予 131.38 Gy 以上的处方剂量可达到较好的局部有效率。

本研究结果显示,肿瘤大小、术后剂量 D_{90} 为粒子植入术后 6 个月疗效控制的影响因素,但不是独立预后因素。通过两者的相关性分析发现,两者存在显著相关性,且呈负性相关。得出这一结论的原因可能是以下两点:①患者耐受性,病灶越大手术时间越长,穿刺针道越多,出现出血、气胸等并发症的可能增大^[27],影响处方剂量的实现;②经济原因,更大的肿瘤需要更多的粒子,但患者经济状况不能承受更多数量的粒子费用;因此病灶越大术后 D_{90} 相对越低,而病灶越小术后 D_{90} 相对越高。对于粒子植入治疗难以实现局部有效控制的肺转移瘤患者,有学者通过局部治疗手段联合的方式取得较好的局部控制结果^[28-29]。

总之,¹²⁵I 粒子植入治疗肺转移瘤具有安全的局部控制效果,将剂量控制在 131.38 Gy 以上时效果更佳。本研究存在病例数偏少、原发病类型不够单一、分析因素相对较少等不足之处,今后应扩大样本量、增加临床病理因素等进一步探讨。

参考文献

- [1] Wu G, Woodruff HC, Shen J, et al. Diagnosis of invasive lung adenocarcinoma based on chest CT radiomic features of part-solid pulmonary nodules: a multicenter study[J]. Radiology, 2020, 297: E282.
- [2] Daskalaki A, Xenaki S, Athanasakis E, et al. Advanced mesodermal (müllerian) adenosarcoma of the ovary: metastases to the lungs, mouth, and brain[J]. Case Rep Surg, 2015: 403-431.
- [3] 雷俊琴, 刘文扬, 金 晶. 立体定向放疗用于结直肠癌肝与肺寡转移的研究进展 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2021, 30: 1316-1320.
- [4] 巨少龙, 高禹舜. 肺转移瘤手术治疗的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26: 522-527.
- [5] Zhang F, Zheng L, Li D, et al. To explore the curative effect of CT-guided iodine-125 radioactive seed implantation in the treatment of stage IV primary hepatocellular carcinoma[J]. J Interv Med, 2021, 4: 82-86.
- [6] Li LS. Further recognition of interventional medicine[J]. J Interv Med, 2018, 1: 121-123.
- [7] Li MQ. Clinical practice guidelines for the interventional treatment of advanced pancreatic cancer(5(th) edition)[J]. J Interv Med, 2021, 4: 159-171.
- [8] 孙文吉, 陶 冀. 微波消融治疗肺转移瘤的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29: 3673-3676.
- [9] 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤消融治疗专家委员会, 中国医师协会肿瘤消融治疗技术专家组, 中国抗癌协会肿瘤消融治疗专业委员会, 等. 影像引导下热消融治疗原发性和转移性肺部肿瘤临床实践指南 (2021 年版)[J]. 中华内科杂志, 2021, 60: 1088-1105.
- [10] 王一青, 朱林海, 林 旭, 等. CT 引导下 ¹²⁵I 粒子植入术对晚期肺癌及肺转移瘤的治疗作用[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23: 424-428.
- [11] 陆国秀, 张文文, 王治国, 等. 多模态影像引导下放射性 ¹²⁵I 粒子植入治疗甲状腺癌肺转移瘤的研究 [J]. 中国临床实用医学, 2022, 13: 8-12.
- [12] 张 骊, 贺 健, 谢 炎, 等. 综合抗癌治疗在肝癌肝移植术后肺转移瘤中的疗效观察[J]. 中华器官移植杂志, 2021, 42: 652-656.
- [13] 陈 超, 范卫君. 骨与软组织肉瘤肺转移的治疗进展[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28: 499-503.
- [14] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).[J]. Eur J Cancer, 2009, 45: 228-247.
- [15] Bartlett EK, Simmons KD, Wachtel H, et al. The rise in metastasectomy across cancer types over the past decade[J]. Cancer, 2015, 121: 747-757.
- [16] Li J, Zhang L, Xu W, et al. Computed tomography - guided implantation of ¹²⁵I seeds brachytherapy for recurrent multiple pulmonary oligometastases: initial experience and results[J]. J Contemp Brachytherapy, 2017, 9: 132-138.
- [17] Li C, Zhang F, Zhang W, et al. Feasibility of ¹²⁵I brachytherapy combined with sorafenib treatment in patients with multiple lung metastases after liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136: 1633-1640.
- [18] 任 杰, 袁 志, 张欣平, 等. 三维适形调强放疗治疗肺转移瘤的疗效及影响因素[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25: 23-26.
- [19] Stewart AJ, O'Farrell DA, Mutyal S, et al. Severe toxicity after permanent radioactive seed implantation for mediastinal carcinoid tumors[J]. Brachytherapy, 2007, 6: 58-61.
- [20] 吉 喆, 霍 彬, 邢 超, 等. ¹²⁵I 粒子植入治疗早期非小细胞肺癌的临床效果和预后分析[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2021, 41: 31-36.
- [21] 王俊杰. 中国放射性粒子治疗肿瘤临床应用指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011.
- [22] 郑广钧, 柴树德, 毛玉权, 等. CT 引导下放射性粒子植入治疗肺转移瘤[J]. 中国微创外科杂志, 2008, 8: 125-127.
- [23] 王俊杰, 庄永志. 放射性粒子近距离治疗肿瘤[J]. 中国微创外科杂志, 2001, 1: 187-191.
- [24] 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: 291-293.
- [25] 阎卫亮, 霍小东, 霍 彬, 等. CT 引导 ¹²⁵I 粒子植入治疗涎腺癌肺转移疗效分析[J]. 中华内分泌外科杂志, 2017, 11: 414-416.
- [26] 吕金爽, 杨景魁, 郑广钧, 等. CT 引导下放射性粒子植入治疗恶性纤维组织细胞瘤肺转移瘤临床疗效研究[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40: 407-409.
- [27] 中国抗癌协会肿瘤介入专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤介入专业委员会胸部肿瘤诊疗专家委员会. 胸部肿瘤经皮穿刺活检中国专家共识(2020 版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101: 185-198.
- [28] 杨 乐, 李鸿丽, 崔国金. 射频消融联合 ¹²⁵I 粒子植入治疗非小细胞肺癌骨转移的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29: 783-787.
- [29] 李虎子, 赵 成, 方文岩, 等. 多靶动脉减量灌注化疗联合 ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗 III B 期非小细胞肺癌的临床意义[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30: 893-898.

(收稿日期: 2022-04-25)

(本文编辑: 新 宇)