

·临床研究 Clinical research·

¹²⁵I 粒子永久性植入联合化疗加内皮抑素靶向治疗老年非小细胞肺癌

陈世壮, 白艳春, 刘 静, 张艳霞, 王 玲

【摘要】 目的 评价 ¹²⁵I 粒子植入联合(吉西他滨 + 顺铂 GP)方案治疗老年非小细胞肺癌(NSCLC)的可行性、安全性及疗效。**方法** 46 例 NSCLC 中,初治 26 例,复治 20 例。均行 CT 引导下瘤体内 ¹²⁵I 粒子植入后 3 ~ 5 d 予 GP 方案:吉西他滨 1 000 mg/m²,静脉滴注 30 min,第 1、8、15 天;顺铂 30 mg/m²,静脉滴注,第 1 ~ 3 天;重组人血管内皮抑素 7.5 mg/m²,静脉滴注 3 ~ 4 h,第 1 ~ 14 天;28 d 为 1 个疗程。粒子植入后 2 个月(即化疗 2 个疗程后)进行近期疗效及不良反应评价。**结果** ¹²⁵I 粒子植入 2 个月后,46 例患者全部可评价疗效。全组完全缓解(CR)12 例,部分缓解(PR)24 例,稳定(SD)6 例,进展(PD)4 例,总有效率 78.3%。其中初治组 26 例中,CR 7 例,PR 15 例,SD 3 例,PD 1 例,有效率 84.6%;复治组 20 例中,CR 5 例,PR 9 例,SD 3 例,PD 3 例,有效率 70.0%。**结论** ¹²⁵I 粒子植入联合 GP 方案治疗对不能手术的老年 NSCLC 患者是一种安全、可行、有效的治疗方法。

【关键词】 肺肿瘤;碘放射性核素;近距离放疗;重组人血管内皮抑素;抗肿瘤血管形成;靶向治疗;
中图分类号:R730.55 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2009)-09-0699-03

Permanent implantation of ¹²⁵I seeds combined with GP scheme chemotherapy for non-small cell lung carcinoma in aged patients CHEN Shi-zhuang, BAI Yan-chun, LIU Jing, ZHANG Yan-xia, WANG Ling. Department of Oncology and Hematology, No. 404 Hospital of PLA, Weihai, Shangdong Province 264200, China

【Abstract】 Objective To assess the feasibility, safety and curative effect of permanent implantation of ¹²⁵I seeds combined with GP scheme chemotherapy for the treatment of non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in aged patients. **Methods** CT-guided permanent implantation of ¹²⁵I seeds combined with GP scheme chemotherapy was performed in 46 patients with NSCLC, of whom 26 received primary treatment and 20 underwent renewed treatment. During the procedure, ¹²⁵I seeds were embedded into the tumor in all the patients. Three to five days after the implantation, GP scheme chemotherapy started. GEM (1 000 mg/m²) was given (intravenously dripping for 30 min.) on the 1st, 8th and 15th day; DDP (30 mg/m²) was employed on the 1st, 2nd and 3rd day, and recombinant human endostatin (Endostar, 7.5 mg/m²) was administered (intravenously dripping for 3 ~ 4 hours) from the 1st to the 14th day. Every 28 days completed one treatment course. Two months after ¹²⁵I seed implantation, at this time the patient had received two courses of treatment, the short-term effect and the toxic side-effect were evaluated. **Results** Two months after the ¹²⁵I particles were embedded in the tumor, all the 46 cases were able to be evaluate for the curative effect. Of 46 patients, complete relief (CR) was seen in 12, partial relief (PR) in 24, stable (SD) in 6 and progression (PD) in 4, with an effective rate of 78.26%. Of 26 patients in the primary treatment group, CR was obtained in 7, PR in 15, SD in 3 and PD in 1, with an effective rate of 84.6%. Of 20 patients in the renewed treatment group, CR was seen in 5, PR in 9, SD in 3 and PD in 3, with an effective rate of 70.0%. **Conclusion** Permanent implantation of ¹²⁵I seeds combined with GP scheme chemotherapy is an effective, safe and feasible treatment for NSCLC in aged patients. (J Intervent Radiol, 2009, 18: 699-701)

【Key words】 lung neoplasm; iodine radioisotope; brachytherapy; recombinant human endostatin; antiangiogenesis; targeted therapy

肺癌患者就诊时多数已属中晚期,病理上 80%

作者单位:264200 山东省威海市 解放军 404 医院肿瘤血液科
通信作者:陈世壮

为非小细胞肺癌(NSCLC)。因老年患者脏器储备功能与修复能力下降,且伴发病多,治疗上受到限制,放化疗等综合治疗已成为不能手术的 NSCLC 患者

治疗的标准模式。我院于 2006 年 10 月—2008 年 9 月采用 ^{125}I 粒子植入联合吉西他滨 + 顺铂 (GP) 方案加血管内皮抑素(恩度, endostar)靶向治疗吉西他滨 + 顺铂, 老年 NSCLC 46 例, 取得了较好的疗效, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 病例资料

①入选病例年龄 60 ~ 77 岁, 平均 61 岁。②Karnofsky 评分 ≥ 60 分。③经病理学或细胞学证实为 NSCLC, 具有可测量、可评价的肿瘤病灶。④复治患者既往未放疗(包括外放疗或内放疗), 末次化疗时间距本次治疗 4 周以上。⑤临床分期采用 1998 年 UICC 分期。46 例患者临床资料见表 1。

表 1 本组患者临床资料

| 治疗 类型 | (n) | 组织学类型 | | | 临床分型 | | |
|----------|------|-------|----|-----|------|-------|-------|
| | | 鳞癌 | 腺癌 | 鳞腺癌 | II 期 | III A | III B |
| 初治 | (26) | 16 | 8 | 2 | 9 | 10 | 7 |
| 复治 | (20) | 12 | 8 | 0 | 6 | 8 | 6 |

1.2 治疗方法

1.2.1 粒子植入 术前查血常规、凝血检查、心电图、肝肾功能, 签手术知情协议书等。

1.2.1.1 治疗计划(TPS): 将 3 mm 薄层平扫肺部 CT 及强化 CT 图像输入 TPS, 计算出粒子数及总剂量, 或利用 Halarism 的 ^{125}I 经验计算公式得出粒子数及总剂量^[1]。通常采用 18.5 ~ 28.75 MBq 活度的 ^{125}I 粒子, 粒子间距一般在 1.0 cm 左右; 采用 28 ~ 37 MBq 活度的 ^{125}I 粒子, 粒子间距一般在 1.0 ~ 1.5 cm。

1.2.1.2 手术方法: CT 引导下根据靶病灶位置结合患者的具体情况及实际操作的需要, 固定体位、定位穿刺点、消毒、局部麻醉, 采用分步法进针直达靶点, 分步植入一定数目的 ^{125}I 粒子。植入粒子结束后, 嘱咐患者屏气后拔出穿刺针, 压迫穿刺点止血, 无菌敷料包扎。

1.2.2 术后处理 粒子植入后即刻扫描定位像及 3 mm 薄层 CT 图像, 观察粒子整体分布情况, 排除气胸、液气胸或肺出血等并发症, 密切监测生命体征, 术后常规肌注或静脉注射巴曲酶、地塞米松, 使用抗生素预防感染; 肺出血、气胸者给予相应的处理; 检查手术环境有无脱落丢失粒子, 做好粒子使用记录。

1.2.3 化疗方法 全组均在粒子植入后 3 ~ 5 d 给予 GP 方案: 吉西他滨 1 000 mg/m², 静脉滴注 30 min, 第 1、8、15 天; 顺铂 30 mg/m², 静脉滴注, 第 1 ~ 3

天; 血管内皮抑素 7.5 mg/m², 250 ml 生理盐水静脉滴注 3 ~ 4 h, 第 1 ~ 14 天。28 d 为 1 个疗程, 化疗 2 个疗程。

1.2.4 观察指标 每个周期化疗前后检查血常规、肝肾功能、心电图等, 治疗期间详细记录 Karnofsky 评分、体重、症状改善情况。粒子植入后 2 个月(即化疗 2 个疗程后) 进行近期疗效及不良反应评价, 根据治疗前后肺部 CT 的改变, 评价肿瘤病灶退缩情况, 必要时行头颅、腹部等部位的影像学检查, 了解有无新病灶出现。

1.2.5 评定标准 按照 WHO 统一评价标准, 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD), 总缓解率 CR + PR。化疗不良反应按 WHO 标准分为 0 ~ IV 度。

2 结果

2.1 临床疗效

^{125}I 粒子植入 2 个月后(化疗 2 个疗程), 46 例患者全部可评价疗效。植入粒子 55 处病灶, 每个病灶植入粒子数为 5 ~ 60 粒。全组 CR 12 例, PR 24 例, SD 6 例, PD 4 例, 总有效率 78.3%。其中初治组 26 例中, CR 7 例, PR 15 例, SD 3 例, PD 1 例, 有效率 84.6%; 复治组 20 例中, CR 5 例, PR 9 例, SD 3 例, PD 3 例, 有效率 70.0%。

2.2 手术并发症

本组 46 例 55 个病灶均顺利完成粒子植入术。术中有 5 例出现气胸, 其中 4 例肺组织压缩在 30% 以下, 未行抽气等特殊处理; 1 例肺组织压缩 50%, 给予术中抽气, 观察病情稳定后继续治疗; 6 例术后出现痰中带血, 未予特殊处理, 24 ~ 48 h 后自行消失。2 个月随访时未出现粒子移位。

2.3 不良反应

全组主要不良反应为骨髓毒性和消化系统反应。骨髓毒性表现为白细胞和血小板减少、血红蛋白降低, 其中 III ~ IV 度血小板减少 30.4% (14/46), III ~ IV 度白细胞下降 28.3% (13/46), 消化系统反应主要表现为恶心、呕吐。未发现严重肝肾毒性, 恩度应用过程中未出现明显的心脏、皮肤等不良反应。(表 2)。

表 2 全组放化疗不良反应(%)

| 毒副反应 | I 度 | II 度 | III 度 | IV 度 |
|--------|---------|---------|---------|---------|
| 白细胞下降 | 3(6.5) | 4(8.7) | 7(15.2) | 6(13.0) |
| 血小板下降 | 3(6.5) | 3(6.5) | 8(17.4) | 6(13.0) |
| 血红蛋白下降 | 4(8.7) | 3(6.5) | 3(6.5) | 3(6.5) |
| 恶心呕吐 | 8(17.4) | 7(15.2) | 2(4.3) | 2(4.3) |

2.4 随访情况

全组随访率 100%。生存时间 3.5 ~ 29 个月,中位生存期 14 个月。其中随访满 1 年者 29 例,1 年生存率 82.8%(24/29)。

3 讨论

肺癌综合治疗中,放化疗同步疗法疗效已肯定,两者结合有相互协同、相互补充、相互加强作用,其不利之处在于不良反应也相应增加^[2],如骨髓抑制、放射性肺炎、放射性食管炎等,尤其对于老年患者更难以实施。而 ¹²⁵I 粒子植入(放射性粒子近距离治疗)具有其独特的优越性。

内放疗是近 20 年发展起来的新技术。¹²⁵I 粒子近距离治疗肿瘤是指将微型放射源植入肿瘤内或受肿瘤浸润的组织中,持续低能量的 γ 射线,使肿瘤组织遭受最大程度的毁灭性杀伤,使肿瘤得到持续照射,由于其低能量及短射程(仅 1.7 cm),穿透力弱,而肿瘤组织之外正常组织所受辐射剂量锐减,辐射损伤更小,加之周围组织细胞的增殖速度较肿瘤细胞明显低,对射线敏感性低。从而提高放射治疗增益比,减少放射损伤的发生。¹²⁵I 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 γ 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^[3]。

吉西他滨是美国 FDA 批准治疗 NSCLC 的一线用药,是目前新一代治疗 NSCLC 的有效药物之一,其单药有效率在 19% ~ 27%。该药的最大特点是患者耐受性较好,延长了疾病进展时间,提高了患者的生存率。吉西他滨与顺铂联合治疗 NSCLC 的有效率能达到 28% ~ 54%^[4]。

由于 ¹²⁵I 粒子这种保护正常组织的特点和 GEM/DDP 方案的高效低毒的优势,使得具有一些基础疾病的老年 NSCLC 患者能够接受放化疗同期治疗方案而达到最佳疗效。但同时应看到放射性粒子由于治疗靶区外剂量的很快下降和设计不严密带来的剂量“冷点”,可能导致肿瘤复发。为了弥补其不足,在此基础上联合靶向治疗。靶向治疗中,抗肿瘤新生血管的形成是治疗恶性肿瘤的靶点之一^[5]。已知血管内皮抑素是最广谱的内源性血管形成抑制因子,可选择性地靶向微血管内皮细胞,发挥抗

增殖、抗迁徙和促进凋亡作用,通过阻断肿瘤新生血管的形成能够抑制多种类型肿瘤的生长。由于血管内皮抑素完全不同于细胞毒性化疗药,以血管内皮细胞为主要靶点,其抑制作用特异而强大,对正常组织毒性小,不引起骨髓抑制和胃肠道反应。同时,肿瘤血管内皮细胞基因型稳定,不易产生耐药性,因此,血管内皮抑素具有广谱、低毒、无耐药性的特点,备受关注。

本研究采用 ¹²⁵I 粒子内放疗并同步联合 GP 方案加血管内皮抑素靶向治疗老年 NSCLC,总有效率达 78.3%,其中初治组及复治组的有效率分别为 84.6%和 70.0%。全组随访率 100%,生存时间 3.5 ~ 29 个月,中位生存期 14 个月。其中随访满 1 年者 29 例,1 年生存率 82.8%(24/29)。表明该方案对初治及复治的老年 NSCLC 患者均有较好的疗效。全组主要不良作用为骨髓毒性和消化系统不良反应。骨髓毒性表现为白细胞和血小板减少、血红蛋白降低,消化系统不良反应主要表现为恶心、呕吐,未发现严重的肝脏毒性和肾脏毒性。出现Ⅲ度以上白细胞减少及血小板下降的患者,给予 G-CSF、巨核粒等细胞因子治疗后,都很快恢复正常,无一例延迟给药,无一例出现放射性肺炎及放射性食管炎等,血管内皮抑素应用过程中未出现明显的心脏、皮肤等不良反应。本研究结果表明:¹²⁵I 粒子永久性植入近距离放射治疗联合 GP 方案治疗,对不能手术的老年 NSCLC 患者是一种安全、可行、有效的治疗方法,值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 申文江. 前列腺癌粒子植入近距离治疗[J]. 现代临床医学生物工程杂志, 2002, 8: 327 - 331.
- [2] 张 文, 秦立洪, 孙苏平. Ⅲ期非小细胞肺癌放疗化疗序贯疗法与同时疗法临床研究[J]. 徐州医学院学报, 2006, 26: 556 - 558.
- [3] 陈世壮, 张波绪, 方晓敏, 等. ¹²⁵I 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.
- [4] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. A randomized phase III trial of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. N Engl J Med, 2002, 346: 92 - 98.
- [5] 王革芳, 程永德, 王咏梅, 等. 静脉滴注重组人血管内皮抑素联合动脉灌注化疗治疗晚期恶性肿瘤的临床观察[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 270 - 273.

(收稿日期:2009-04-20)

~(125)I粒子永久性植入联合化疗加内皮抑素靶向治疗老年非小细胞肺癌

作者: [陈世壮](#), [白艳春](#), [刘静](#), [张艳霞](#), [王玲](#), [CHEN Shi-zhuang](#), [BAI Yan-chun](#), [LIU Jing](#), [ZHANG Yan-xia](#), [WANG Ling](#)
作者单位: [山东省威海市解放军404医院肿瘤血液科, 264200](#)
刊名: [介入放射学杂志](#) 
英文刊名: [JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)
年, 卷(期): 2009, 18(9)
被引用次数: 0次

参考文献(5条)

1. [申文江](#) 前列腺癌粒子植入近距离治疗 2002
2. [张文](#), [秦立洪](#), [孙苏平](#) III期非小细胞肺癌放疗化疗序贯疗法与同时疗法临床研究 2006
3. [陈世壮](#), [张波绪](#), [方晓敏](#) ~(125)I粒子植入联合吉西他滨顺铂方案治疗老年非小细胞肺癌 2008
4. [Schiller JH](#), [Harrington D](#), [Belani CP](#) A randomized phase III trial of four chemotherapy regimens for advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC) 2002
5. [王革芳](#), [程永德](#), [王咏梅](#) 静脉滴注重组人血管内皮抑素联合动脉灌注化疗治疗晚期恶性肿瘤的临床观察 2009

相似文献(1条)

1. 期刊论文 [陈世壮](#), [方晓敏](#), [刘静](#), [白艳春](#), [CHEN Shi-zhuang](#), [FANG Xiao-min](#), [LIU Jing](#), [BAI Yan-chun](#) CT引导125I粒子植入治疗肺癌近期疗效观察 -介入放射学杂志2006, 15(12)

本研究总结CT引导下肺癌组织间125I粒子植入治疗的36例肺癌患者,共39处病灶,就其使用方法、操作技术、安全性及近期疗效进行评价.

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200909016.aspx

授权使用: qknfy(qknfy), 授权号: 54caa664-d6db-485d-b672-9df7016c1ee3

下载时间: 2010年9月20日