

# $^{125}\text{I}$ 粒子植入治疗放化疗后进展肺癌患者的临床疗效及影响因素分析

曹国辉 王娟 王泽阳 刘晓丽 徐克 赵金鑫 隋爱霞 张宏涛

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, 石家庄 050051

通信作者: 张宏涛, Email: hongtaozhangmd@163.com

**【摘要】目的** 探讨 $^{125}\text{I}$ 粒子植入治疗放化疗后进展肺癌患者的临床疗效及预后影响因素。**方法** 回顾性分析 2017 年 1 月至 2019 年 12 月间在河北省人民医院接受 $^{125}\text{I}$ 粒子植入治疗的放化疗后进展肺癌患者 44 例(男 39 例,女 5 例,年龄 41~84 岁)。随访 $\geq 12$  个月,观察其疗效。采用 $\chi^2$  检验比较不同组别有效率。通过建立 ROC 曲线,获得最佳术后 90% 大体肿瘤体积所接受的剂量( $D_{90}$ ) 界值。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率, log-rank 检验进行单因素分析;采用 Cox 比例风险模型进行多因素分析,探讨临床疗效影响因素。**结果** 44 例患者治疗后 6 个月的总有效率为 72.73% (32/44)。ROC 曲线示术后  $D_{90}$  的最佳界值为 120 Gy, AUC 为 0.771。术后  $D_{90} \geq 120$  Gy 组的有效率(18/19) 高于 < 120 Gy 组[56.00% (14/25);  $\chi^2 = 8.17$ ,  $P = 0.004$ ]。44 例患者的 1 年生存率为 77.27% (34/44)。单因素分析示, 年龄( $\chi^2 = 3.99$ ,  $P = 0.046$ )、术前 Hb( $\chi^2 = 10.60$ ,  $P = 0.001$ )、肿瘤最大径( $\chi^2 = 11.50$ ,  $P = 0.001$ )、术后  $D_{90}$ ( $\chi^2 = 5.81$ ,  $P = 0.016$ ) 均可影响患者生存。多因素分析示, 术前 Hb [风险比(HR) = 0.023, 95% CI: 0.001~0.882,  $P = 0.043$ ]、肿瘤最大径(HR = 40.889, 95% CI: 1.458~1 146.586,  $P = 0.029$ ) 是预后因素。**结论**  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗放化疗后进展肺癌患者疗效较好, 术后  $D_{90} \geq 120$  Gy 患者的近期疗效优于 < 120 Gy 患者。术前 Hb、肿瘤最大径是肺癌粒子植入术后患者的生存预后因素。

**【关键词】** 肺肿瘤; 近距离放射疗法; 碘放射性同位素; 治疗结果

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210625-00210

## Clinical efficacy and influencing factors of $^{125}\text{I}$ seeds implantation in the treatment of patients with advanced lung cancer after radiotherapy and chemotherapy

Cao Guohui, Wang Juan, Wang Zeyang, Liu Xiaoli, Xu Ke, Zhao Jinxin, Sui Aixia, Zhang Hongtao  
Section I, Department of Oncology, Hebei General Hospital; Hebei Provincial Radioactive Seeds Brachytherapy Institute; Hebei Provincial Tumor Radioactive Seeds Implantation Diagnosis and Treatment Center, Shijiazhuang 050051, China

Corresponding author: Zhang Hongtao, Email: hongtaozhangmd@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the clinical efficacy and prognostic factors of  $^{125}\text{I}$  seeds implantation in the treatment of patients with advanced lung cancer after radiotherapy and chemotherapy. **Methods** From January 2017 to December 2019, 44 patients (39 males, 5 females, age 41–84 years) with advanced lung cancer after radiotherapy and chemotherapy who received  $^{125}\text{I}$  seeds implantation in Hebei General Hospital were retrospectively analyzed. All patients were followed up for  $\geq 12$  months, and the clinical efficacies were observed.  $\chi^2$  test was used to analyze the difference of effective rates between groups. The cut-off value of postoperative dose delivered to 90% gross tumor volume ( $D_{90}$ ) was obtained by ROC curve analysis. Kaplan-Meier method was used to calculate the survival rate and log-rank test was used for univariate analysis. Cox proportional hazards model was used for multivariate analysis to find the influencing factors for clinical efficacy. **Results** The total effective rate was 72.73% (32/44) after 6 months treatment. The cut-off value of  $D_{90}$  was 120 Gy with the AUC of 0.771. The short-term effective rate of  $D_{90} \geq 120$  Gy group was better than that of  $D_{90} < 120$  Gy group (18/19 vs 56.00% (14/25);  $\chi^2 = 8.17$ ,  $P = 0.004$ ). The 1-year survival rate was 77.27% (34/44). Univariate analysis showed that age ( $\chi^2 = 3.99$ ,  $P = 0.046$ ), preoperative Hb ( $\chi^2 = 10.60$ ,  $P = 0.001$ ), tumor maximum diameter ( $\chi^2 = 11.50$ ,  $P = 0.001$ ) and postoperative  $D_{90}$  ( $\chi^2 = 5.81$ ,  $P = 0.016$ ) could affect the survival of patients. Multivariate analysis showed that preoperative Hb (hazard ratio (HR) = 0.023, 95% CI: 0.001–0.882,  $P = 0.043$ ) and tumor maximum diameter (HR = 40.889, 95% CI: 1.458–1 146.586,  $P = 0.029$ ) were prognostic factors. **Conclusions**  $^{125}\text{I}$  seeds implantation shows a good effect in the treatment of lung cancer patients after the progress of radiotherapy and chemotherapy. The short-term effect of patients with  $D_{90} \geq 120$  Gy is better than that of patients with  $D_{90} < 120$  Gy. Preoperative Hb and tumor maximum diameter are prognostic factors of survival after implantation.

**【Key words】** Lung neoplasms; Brachytherapy; Iodine radioisotopes; Treatment outcome  
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210625-00210

肺癌是目前全球发病率及死亡率最高的恶性肿瘤,也是我国肿瘤致死的第一大病因<sup>[1]</sup>。外科肿瘤切除被认为是最有效的治疗方法,但很大一部分患者因各种原因失去了手术机会<sup>[2]</sup>。尽管目前放疗、靶向免疫治疗等研究不断深入,但肺癌患者总生存率仍没有明显改善,5 年生存率仅为 19.7%<sup>[3]</sup>。肿瘤放疗后进展仍是肺癌死亡的主要原因。近年来,<sup>125</sup>I 粒子植入已成为临床肿瘤治疗的重要手段。本研究回顾性分析 44 例放疗后进展的中晚期肺癌患者进行<sup>125</sup>I 粒子植入治疗后的疗效。

### 资料与方法

1. 临床资料。回顾性分析 2017 年 1 月至 2019 年 12 月间河北省人民医院收治的 44 例中晚期肺癌放疗后进展患者,其中男 39 例、女 5 例,年龄 41~84 岁,平均年龄 64.5 岁;其中鳞状细胞癌(简称鳞癌)26 例,腺癌 7 例,其他类型 11 例;粒子植入联合全身治疗者(化疗、靶向、免疫治疗等)26 例,没有联合全身治疗者 18 例。纳入标准:(1)治疗前经支气管镜或经皮穿刺活组织检查(简称活检)病理证实,并经过规范的外放疗或化疗;(2)治疗前行增强 CT 或 PET/CT 证实局部有复发进展;(3)经 2 名肿瘤放疗副主任医师级别以上医师评估,不宜或拒绝放疗;(4)卡氏功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分 $\geq 70$ 分;(5)预计生存期 $\geq 3$ 个月;(6)血小板、凝血功能正常。本研究经河北省人民医院医学伦理委员会批准(批件编号:202162),患者均签署<sup>125</sup>I 粒子植入知情同意书。

2. 植入方法。术前 1 周内行胸部增强 CT 扫描,并将扫描数据传送至治疗计划系统(treatment planning system, TPS)行术前计划。根据术前计划,在 CT 引导下行病灶<sup>125</sup>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 进行剂量验证,得出 90% 大体肿瘤体积所接受的剂量(dose delivered to 90% gross tumor volume,  $D_{90}$ )。术后给予对症处理。

3. 随访及疗效评价。术后 1、3、6 个月复查胸部增强 CT,观察肿瘤变化,随访时间 $\geq 12$ 个月,查看患者生存时间及 1 年生存率。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) 1.1<sup>[4]</sup>。疗效分为有效[完全缓解(complete response, CR)+部分缓解(partial

response, PR)]和无效[病情稳定(stable disease, SD)+病情进展(progressive disease, PD)]。有效率=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。

4. 统计学处理。采用 IBM SPSS 25.0 软件进行数据分析,符合正态分布的定量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,定性资料以频数(百分比)表示。治疗疗效组间剂量比较采用两独立样本  $t$  检验,定性资料间的差异比较采用 $\chi^2$  检验。通过建立 ROC 曲线获得最佳术后剂量  $D_{90}$  界值。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,log-rank 进行单因素生存分析;采用 Cox 比例风险模型进行多因素生存分析,评估独立预后因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结果

1. 一般资料。随访截止到 2020 年 12 月 31 日,44 例患者中有 10 例(22.73%)死亡,总生存期超过 1 年患者 34 例,1 年生存率为 77.27%(34/44)。

2. 临床疗效及分析。44 例患者治疗后 6 个月,总有效率为 72.73%(32/44),其中 CR 有 11 例(25.00%),术后  $D_{90}$  为(132.54 $\pm$ 24.91) Gy;PR 有 21 例(47.73%),术后  $D_{90}$  为(110.60 $\pm$ 26.86) Gy;SD 有 6 例(13.64%),术后  $D_{90}$  为(88.34 $\pm$ 27.21) Gy;PD 有 6 例(13.64%),术后  $D_{90}$  为(94.81 $\pm$ 27.35) Gy。有效组术后剂量与无效组术后剂量差异有统计学意义[(118.14 $\pm$ 23.55)和(91.57 $\pm$ 28.92) Gy; $t=3.13$ ,  $P=0.003$ ]。ROC 曲线(图 1)分析示,AUC 为 0.771,术后  $D_{90}$  的最佳界值为 120 Gy;以该界值分组, $\geq 120$  Gy 组与 $< 120$  Gy 组的有效率分别为 18/19 和 56.00%(14/25),差异有统计学意义( $\chi^2=8.17$ ,  $P=0.004$ )。

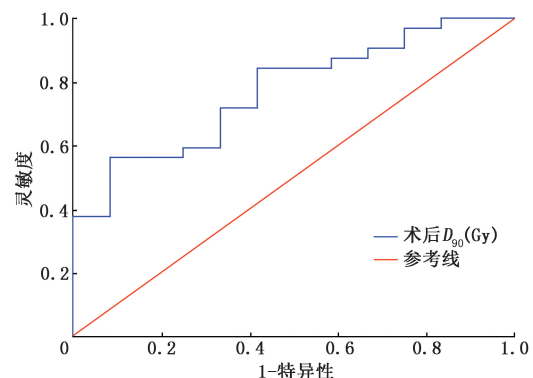


图 1 术后 90% 大体肿瘤体积所接受的剂量( $D_{90}$ )预测 44 例中晚期肺癌放疗后进展患者<sup>125</sup>I 粒子植入治疗近期有效性的 ROC 曲线

病灶最大径 $\geq 5$  cm 的患者 19 例,近期有效率为 10/19; $< 5$  cm 的患者 25 例,近期有效率为 88.00% (22/25),差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.81, P = 0.009$ )。进一步分析,病理类型( $\chi^2 = 4.07, P = 0.131$ )、术前 Hb( $\chi^2 = 3.44, P = 0.064$ )、性别( $\chi^2 = 0.15, P = 0.698$ )、年龄( $\chi^2 = 3.42, P = 0.065$ )、术后是否联合治疗( $\chi^2 = 0.16, P = 0.685$ )对患者近期疗效未见明显影响。

3.生存率及预后因素分析(表 1)。单因素分析示年龄( $\chi^2 = 3.99, P = 0.046$ )、术前 Hb( $\chi^2 = 10.60, P = 0.001$ )、肿瘤最大径( $\chi^2 = 11.50, P = 0.001$ )、术后  $D_{90}$ ( $\chi^2 = 5.81, P = 0.016$ )均可影响患者生存。将上述特征纳入多因素分析,结果显示术前 Hb[风险比(hazard ratio, HR) = 0.023, 95% CI: 0.001 ~ 0.882,  $P = 0.043$ ]、肿瘤最大径(HR = 40.889, 95% CI: 1.458 ~ 1 146.586,  $P = 0.029$ )是肺癌粒子植入的预后因素。

4.并发症。44 例患者中,粒子植入出现气胸的患者有 22 例(50%),其中少量气胸 4 例,可自行好转,18 例给予胸腔闭式引流,3 d 后可自愈拔管;出现咳血者 4 例(9.09%),对症止血后可缓解;未发现肿瘤种植转移。

### 讨 论

肺癌是全世界发病率及死亡率最高的恶性肿瘤,粒子植入作为复发中晚期肺癌的局部治疗手段广泛应用于临床,其安全性和有效性也得到了广泛证实<sup>[5-6]</sup>。本研究通过对中晚期肺癌放化疗后进展患者的<sup>125</sup>I 粒子植入研究,发现肺癌粒子植入的有效剂量界值。本文有效组(PR+CR)与无效组(PD+SD)术后  $D_{90}$  比较差异有统计学意义,得到最佳界值

为 120 Gy,表明肺癌粒子植入剂量 120 Gy 时疗效更佳,这与以往的研究结果一致<sup>[7-8]</sup>。因此,剂量大于 120 Gy 可作为预测肺癌粒子植入近期局部疗效的重要指标。

本研究显示,肿瘤最大径 $< 5$  cm 的近期有效率优于 $\geq 5$  cm 组,且肿瘤最大径为粒子植入术后 1 年生存率的预后因素。该结果与李小东等<sup>[9]</sup>研究结果基本一致,分析原因:(1)肿瘤大时,粒子位置难以与术前计划一致,不易达到剂量要求;(2)大肿瘤乏氧细胞含量增多,对放射敏感性降低;(3)较大肿瘤含肿瘤干细胞多,肿瘤负荷大,局部治疗后易复发,从而降低了粒子植入治疗后 1 年生存率。

本研究中多因素分析发现术前 Hb 是肺癌粒子植入的预后因素。这与李小东等<sup>[9]</sup>、Langendijk 等<sup>[10]</sup>研究结果一致,分析原因:(1) Hb 直接影响组织氧供,术前 Hb 较高时,充足的氧供增加了肿瘤细胞对放射的敏感性,从而更容易抑制肿瘤,而在贫血时则放疗敏感性差;(2)术前 Hb 低意味着较差的营养状况及较大的肿瘤负荷,因此术前 Hb 较低患者生存期较短。

本研究术后  $D_{90}$  为 1 年生存率影响因素,但多因素分析发现术后  $D_{90}$  不是预后因素。分析可能原因:(1)肿瘤最大径与术后  $D_{90}$  存在相关性,因而多因素分析中 2 种因素可能相互影响;(2)粒子植入为局部治疗手段,有效的全身治疗联合有效的局部治疗才能延长患者生存期,因此粒子植入治疗后 1 年生存率可能还与更多因素相关,需要更多分组分析来证实。此外,本研究中气胸发生比例为 50%(22/44),与其他肺部粒子植入并发症的研究结果(18.1%、

表 1 44 例中晚期肺癌放化疗后进展患者<sup>125</sup>I 粒子植入术后 1 年的单因素生存分析

因素	例数	1 年生存 例数	1 年生存 率	$\chi^2$ 值	P 值	因素	例数	1 年生存 例数	1 年生存 率	$\chi^2$ 值	P 值
性别				0.96	0.328	肿瘤最大径				11.50	0.001
男	39	31	79.5%			<5 cm	25	24	96.0%		
女	5	3	3/5			$\geq 5$ cm	19	10	10/19		
年龄				3.99	0.046	术后 $D_{90}$				5.81	0.016
<65 岁	21	19	90.5%			<120 Gy	25	16	64.0%		
$\geq 65$ 岁	23	15	65.2%			$\geq 120$ Gy	19	18	18/19		
联合治疗				0.44	0.506	术前 Hb				10.60	0.001
有	26	21	80.8%			<120 g/L	16	8	8/16		
无	18	13	13/18			$\geq 120$ g/L	28	26	92.9%		
分期				0.01	0.919	病理类型				2.23	0.328
III	27	21	77.8%			腺癌	7	7	7/7		
IV	17	13	13/17			鳞癌	26	19	73.1%		
						其他	11	8	8/11		

注:鳞癌为鳞状细胞癌简称; $D_{90}$ 为 90%大体肿瘤体积所接受的剂量

37.9%)有所差异<sup>[9,11]</sup>,分析原因:本研究对象为放化疗后进展患者,患者可能存在放疗后肺组织易损伤、肺气肿占比高、俯卧位例数多等原因,从而引起气胸发生率增加。

综上所述,<sup>125</sup>I 粒子植入术在放化疗后进展的肺癌患者中疗效确切,术后  $D_{90} \geq 120$  Gy 的患者疗效更优。术前 Hb、肿瘤最大径是肺癌粒子植入治疗后的预后因素。本研究病例数偏少,下一步需要增加病例数、延长随访时间、进行更多分组分析。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 曹国辉:研究实施、论文撰写;王娟、王泽阳、隋爱霞、张宏涛:研究指导、论文修改;刘晓丽、徐克:数据采集和分析;赵金鑫:技术和材料支持

### 参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] Cheng I, Le GM, Noone AM, et al. Lung cancer incidence trends by histology type among Asian American, Native Hawaiian, and Pacific Islander populations in the United States, 1990-2010[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(11): 2250-2265. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-14-0493.
- [3] 中国肺癌防治联盟,中华医学会呼吸病学分会肺癌学组,中国医师协会呼吸医师分会肺癌工作委员会.肺癌筛查与管理中国专家共识[J].国际呼吸杂志, 2019, 39(21): 1604-1615. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.21.002.  
Chinese Alliance Against Lung Cancer, Chinese Medical Association of Respiratory Disease Branch Lung Cancer Study Group, Chinese Medical Doctor Association of Respiratory Doctor Branch Lung Cancer Working Committee. Chinese expert consensus on screening and management of lung cancer[J]. Int J Respir, 2019, 39(21): 1604-1615. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.21.002.
- [4] 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(2): 228-247. DOI:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [5] Zhao Z, Yao W, Zhang T, et al. Computed tomography-guided implantation of <sup>125</sup>I radioactive seeds in patients with malignant airway compression induced by advanced lung cancer: effectiveness and safety in 40 patients[J]. J Contemp Brachytherapy, 2020, 12(4): 343-350. DOI:10.5114/jcb.2020.98113.
- [6] 中国核学会近距离治疗与智慧放疗分会,中国北方放射性粒子治疗协作组. CT 联合共面模板引导放射性粒子植入治疗肺癌专家共识(2021 年版)[J].中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(5): 294-298. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201116-00414.  
Brachytherapy and Intelligent Radiotherapy Division of Chinese Nuclear Society, China North Radioactive Brachytherapy Group. 2021 Expert consensus for CT combined with coplanar template guided radioactive seeds implantation for lung cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(5): 294-298. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201116-00414.
- [7] 杜随.不同剂量<sup>125</sup>I 粒子治疗非小细胞肺癌的临床观察[D].石家庄:河北医科大学, 2018.  
Du S. Clinical observation of different doses of <sup>125</sup>I seeds in the treatment of non-small cell lung cancer[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2018.
- [8] 王俊杰.放射性粒子治疗肿瘤临床应用规范[M].北京:北京大学医学出版社, 2011: 33-34.  
Wang JJ. Guidelines for clinical application of radioactive particle therapy in cancer[M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2011: 33-34.
- [9] 李小东,郭永涛,张遵城,等.<sup>125</sup>I 粒子植入治疗晚期肺癌的损伤效应与临床处置[J].中华放射医学与防护杂志, 2007, 27(6): 565-568. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2007.06.018.  
Li XD, Guo YT, Zhang ZC, et al. Noxious damaging effect and clinic management of the <sup>125</sup>iodine seeds implantation treatment on non-small cell lung carcinoma[J]. Chin J Radiol Med Prot, 2007, 27(6): 565-568. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2007.06.018.
- [10] Langendijk H, de Jong J, Wanders R, et al. The importance of pre-treatment haemoglobin level in inoperable non-small cell lung carcinoma treated with radical radiotherapy[J]. Radiother Oncol, 2003, 67(3): 321-325. DOI:10.1016/s0167-8140(03)00057-4.
- [11] Xiang Z, Zhong Z, Mu L, et al. The clinical value of computed tomography (CT)-guided <sup>125</sup>I brachytherapy for locally advanced non-small cell lung cancer after progression of concurrent radiochemotherapy[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 5297-5307. DOI: 10.2147/CMAR.S313438.

(收稿日期:2021-06-25)