

# CT 引导<sup>125</sup>I 粒子植入联合化疗对不可切除非小细胞肺癌的疗效分析

邹佳丽 陆武 陈鹏 宋长祥 刘永 袁小帅 杜鹏

南京医科大学连云港临床医学院核医学科 222002

通信作者:陆武, Email: luwu2565@163.com

**【摘要】目的** 探讨 CT 引导<sup>125</sup>I 粒子植入联合吉西他滨+顺铂(GP)治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效。**方法** 将 2013 年 1 月至 2017 年 1 月间 62 例 II b~ III b 期不可切除的 NSCLC 患者按照随机数字表法分成 2 组,研究组[32 例;男 17 例,女 15 例;年龄(62.7±8.9)岁]行<sup>125</sup>I 粒子植入联合 GP 方案 4 个疗程化疗,对照组[30 例;男 18 例,女 12 例;年龄(61.9±7.0)岁]行同步放疗联合 GP 方案 4 个疗程化疗。对比分析 2 组患者治疗 3 和 6 个月后的近期疗效,并对生存时间进行比较。采用 log-rank 检验分析数据。**结果** 研究组和对照组治疗 3 和 6 个月后有效率分别为 90.62%(29/32)、70.00%(21/30)和 96.88%(31/32)、66.67%(20/30),差异均有统计学意义( $\chi^2$  值:3.00 和 7.22, 均  $P < 0.05$ );2 组患者的中位生存时间分别为 17 和 15 个月( $\chi^2 = 2.194, P > 0.05$ )。研究组与对照组的 1 年生存率未见明显差异[87.50%(28/32)和 76.67%(23/30); $\chi^2 = 1.24, P > 0.05$ ];2 年生存率的差异有统计学意义[40.62%(13/32)和 20.00%(6/30); $\chi^2 = 4.00, P < 0.05$ ]。**结论** <sup>125</sup>I 粒子植入联合 GP 方案化疗治疗不可切除 NSCLC 的近期疗效优于同步放疗联合 GP 方案。

**【关键词】** 癌,非小细胞肺;近距离放射疗法;碘放射性同位素;体层摄影术,X 线计算机;药物治疗法,联合

基金项目:江苏省人力资源与社会保障厅“六大人才高峰”资助项目(2013-WSW-012)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.008

## Efficacy analysis of CT-guided <sup>125</sup>I seeds implantation combined with chemotherapy in the treatment of unresectable non-small cell lung cancer

Zou Jiali, Lu Wu, Chen Peng, Song Changxiang, Liu Yong, Yuan Xiaoshuai, Du Peng

Department of Nuclear Medicine, Lianyungang Clinical Medical College, Nanjing Medical University, Lianyungang 222002, China

Corresponding author: Lu Wu, Email: luwu2565@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the clinical efficacy of CT-guided <sup>125</sup>I seeds implantation combined with gemcitabine + cis-platinum (GP) in the treatment of unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** From January 2013 to January 2017, 62 patients with unresectable II b-III b NSCLC were randomly divided into 2 groups. In the study group, 32 patients (17 males, 15 females, age (62.7±8.9) years) underwent <sup>125</sup>I seeds implantation combined with 4 courses of GP chemotherapy, and 30 patients (18 males, 12 females, age (61.9±7.0) years) in the control group underwent concurrent radiotherapy combined with 4 courses of GP chemotherapy. The short-term effects at 3 and 6 months after treatment were compared between 2 groups, as well as the survival time. Log-rank test was used to analyze the data.

**Results** The effective rates at 3 and 6 months after treatment in the study group and control group were statistically significant (90.62% (29/32) vs 70.00% (21/30), 96.88% (31/32) vs 66.67% (20/30);  $\chi^2$  values: 3.00 and 7.22, both  $P < 0.05$ ). The median survival time of the study group and control group were 17 and 15 months ( $\chi^2 = 2.194, P > 0.05$ ). The 1-year survival rates of 2 groups were 87.50% (28/32) and 76.67% (23/30), respectively ( $\chi^2 = 1.24, P > 0.05$ ), and the 2-year survival rates were 40.62% (13/32) and 20.00% (6/30), respectively ( $\chi^2 = 4.00, P < 0.05$ ). **Conclusions** <sup>125</sup>I seeds implantation combined with GP chemotherapy is a significant treatment for unresectable NSCLC. The short-term efficacy is better than concurrent radiotherapy combined with GP regimen.

**【Key words】** Carcinoma, non-small-cell lung; Brachytherapy; Iodine radionuclide; Tomography, X-ray computed; Drug therapy, combination

**Fund program:** Six Talent Peaks Project in Jiangsu Province Human Resources and Social Security Department (2013-WSW-012)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.008

肺癌严重危害人类健康,根据病理类型,其可分为非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC),其中 NSCLC 占 80%左右<sup>[1]</sup>,但 30%以上的 NSCLC 患者初诊时已为局部晚期 NSCLC<sup>[2]</sup>,丧失了手术机会,主要采用放化疗为主的综合治疗手段,但放化疗影响其生活质量,如何提高中晚期 NSCLC 的疗效是目前的研究热点。研究表明,经皮穿刺<sup>125</sup>I 粒子植入治疗 NSCLC 对局部病灶有很好的控制率<sup>[3]</sup>。本研究拟探讨<sup>125</sup>I 粒子植入治疗联合化疗治疗无法手术切除的中晚期 NSCLC 的有效性及其临床价值,现报道如下。

## 资料与方法

1.一般资料。本研究为前瞻性随机对照临床试验。纳入 2013 年 1 月至 2017 年 1 月期间于本院接受治疗的 62 例不可手术切除的局部中晚期(Ⅱb~Ⅲb 期)初治 NSCLC 患者,男 35 例,女 27 例。其中鳞状细胞癌(简称鳞癌)26 例,腺癌 31 例,其他 5 例。根据随机数字表法将患者分为研究组 32 例和对照组 30 例。2 组患者的一般临床资料见表 1。

纳入标准:(1)经病理活组织检查确诊为 NSCLC,均为肺内单一病灶,既往未接受手术、放化疗、靶向治疗等的初治患者;(2)根据影像学资料分期为Ⅱb~Ⅲb 期的无法耐受手术或拒绝手术的患者;(3)实体瘤直径 3~6 cm;(4)无粒子植入及放化疗禁忌证;(5)无严重心、肝、肺疾病,肝肾功能、血常规基本正常;(6)预计生存期 $\geq 6$ 个月;(7)卡氏功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分 $\geq 60$ 分,可耐受同步放化疗。排除标准:(1)病灶局部及穿刺部位有不能控制的感染、化脓;(2)肝肾功能不全;(3)KPS 评分 $< 60$ 分;(4)预计生存期 $< 6$ 个月。

2.仪器设备。德国 Siemens 公司 Definition Flash 双源 CT;北京航科霖科技发展有限公司提供的放射治疗计划系统(treatment planning system, TPS);天津赛德生物制药有限公司提供的<sup>125</sup>I 粒子,能量为 27~35 keV、半衰期为 59.4 d,放射性活度为 14.8~29.6 MBq;德国 Siemens 公司直线加速器;美

国 Varian 公司提供的 TPS Eclipse。

3.治疗方法。研究组行 CT 引导下<sup>125</sup>I 粒子植入术后 3 d 联合吉西他滨+顺铂(gemcitabine + cisplatin, GP)方案化疗,对照组行同步放疗联合 GP 方案化疗。本研究经本院医学伦理委员会批准(批准号:YJ-20120701-01),所有患者治疗前签署知情同意书。(1)经皮穿刺<sup>125</sup>I 粒子植入术。术前行胸部 CT 增强扫描,明确肿瘤血液供应情况,了解肿瘤与周边血管的关系,以减少术中及术后出血。将 CT 图像医学数字成像和通信(digital imaging and communications in medicine, DICOM)数据导入 TPS 制定术前计划,设计进针位置、线路、肿瘤处方剂量及周围器官的辐射剂量。CT 所示靶区为肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV),在靶区病灶外 0.5~1.0 cm 作为计划靶区(planning tumor volume, PTV),处方剂量为 110~160 Gy。根据病灶部位,选取合适体位,贴体表定位标记。常规消毒、铺巾、局部麻醉后,按既定路线从肿瘤中心层面开始,每间隔 1.0 cm 布植入针,深度为距瘤体边缘 0.5 cm,再次 CT 扫描确定植入针位置正确后,连接粒子植入枪,依次将粒子以每间隔 0.5~1.0 cm 植入瘤体内。全部植入完成后,即刻行 CT 扫描观察有无气胸、粒子移位、出血等并发症,并将 CT 图像数据导入 TPS 进行质量验证,验证计算覆盖 90%靶体积时的平均剂量(dose delivered to 90% GTV,  $D_{90}$ ),不足区域立即补种,验证结果满意后拔出植入针。

(2)三维适形放疗(three-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)。采用 CT 激光定位,真空体膜,患者双手交叉举过头顶,扫描后将图像传入 Varian 三维 TPS,勾画靶区及危及器官(心脏、血管、主支气管等)。根据 CT 增强图像对比勾画 GTV,临床靶区(clinical tumor volume, CTV)为 GTV 外 6 mm(鳞癌)或 8 mm(腺癌及其他),PTV 为 CTV 加摆位误差 5 mm 加肿瘤运动范围。采用剂量体积直方图进行剂量优化,90%以上的等剂量曲线包绕 PTV,周围危及器官(organs at risk, OAR)的照射剂量均在限定范围内。采用 6 MV-X 射线直线加速器行 3D-CRT,总剂量 50~60 Gy,2.0 Gy/次,5 次/周,共行 5~6 周。

表 1 2 组局部中晚期非小细胞肺癌患者的一般临床资料

组别	例数	男/女 (例)	年龄(岁; $\bar{x}\pm s$ )	TNM 分期(例)			病理类型(例)			肿瘤直径 (cm; $\bar{x}\pm s$ )
				Ⅱb 期	Ⅲa 期	Ⅲb 期	鳞状细胞癌	腺癌	其他	
研究组	32	17/15	62.7 $\pm$ 8.9	2	14	16	14	16	2	4.73 $\pm$ 0.81
对照组	30	18/12	61.9 $\pm$ 7.0	1	16	13	12	15	3	4.45 $\pm$ 0.53

注:2 组患者一般资料比较差异均无统计学意义, $t$  值:0.40 和 0.45, $\chi^2$  值:0.30~0.72,均  $P>0.05$

(3) 化疗。研究组患者行粒子植入术后第 3 天开始行 GP 方案化疗, 即按体表面积给予吉西他滨  $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$ , 第 1 天和第 8 天静脉滴注, 按体表面积给予顺铂  $60\ \text{mg}/\text{m}^2$ , 第 1 天至第 3 天, 21 d 为 1 个疗程, 共化疗 4 个疗程。所有患者给予利尿、水化、护肝等支持治疗。对照组患者放疗中采用同步化疗 2 个周期, 放疗结束后继续行 2 个周期化疗, 化疗方案及疗程同上。

4. 疗效评价及不良反应评估。所有患者于治疗开始第 3 和第 6 个月后进行影像学检查评价疗效。局部有效率疗效评价参考实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1。完全缓解 (complete remission, CR): 所有靶区病灶消失; 部分缓解 (partial remission, PR): 靶区病灶直径之和较基线病灶长径总和缩小至少 30%; 病情稳定 (stable disease, SD): 基线病灶长径总和缩小但未达 PR 或有增加但未达病情进展 (progressive disease, PD); PD: 靶区病灶长径总和增加大于 20% 且原发病灶长径总和绝对值增加大于 5 mm 或出现新病灶。有效率 = (CR + PR) 例数 / 总例数  $\times 100\%$ 。参照文献 [4] 观察治疗引起的毒性及不良反应。

5. 随访。从开始治疗之日对患者随访, 至患者死亡或本研究随访截止日期 (2017 年 9 月 30 日), 生存时间从患者开始治疗时计算。

6. 统计学处理。采用 IBM SPSS 22.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量数据用  $\bar{x} \pm s$  表示。2 组计量数据均数比较采用两样本  $t$  检验, 2 组局部控制率的比较采用  $\chi^2$  检验, 以 Kaplan-Meier 方法计算生存率及中位生存时间, 采用 log-rank 检验比较 2 组患者中位生存时间的差异。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 粒子植入评价。研究组 32 例患者均成功植入全部粒子, 5 例即时行 2 次补种。植入粒子活度为  $(24.79 \pm 3.16)$  MBq, 术前计划周边剂量 (matched peripheral dose, MPD) 为  $(132.96 \pm 12.65)$  Gy, 术后  $D_{90}$  为  $(135.71 \pm 14.98)$  Gy,  $D_{90} > \text{MPD}$ , 提示粒子植入良好。术前及术后 100% 的处方剂量所占的靶区体积百分比 ( $V_{100}$ )、150% 的处方剂量所占的靶区体积百分比 ( $V_{150}$ ) 分别为  $(91.15 \pm 3.24)\%$ 、 $(59.79 \pm 9.23)\%$  和  $(90.05 \pm 4.07)\%$ 、 $(57.75 \pm 5.6)\%$ 。OAR 的平均吸收剂量均在限值内。植入后较植入前  $V_{100}$ 、 $V_{150}$  稍低。

2. 近期局部疗效与随访。研究组和对照组均顺利完成治疗, 2 组治疗 3 和 6 个月后的有效率分别为  $90.62\%$  ( $29/32$ )、 $70.00\%$  ( $21/30$ ) 和  $96.88\%$  ( $31/32$ )、 $66.67\%$  ( $20/30$ ), 差异均有统计学意义 ( $\chi^2$  值: 3.00 和 7.72, 均  $P < 0.05$ )。

截至末次随访日期, 无患者失访, 中位随访 15.5 (9~57) 个月。共 60 例患者死亡, 其中研究组死亡 31 例, 对照组死亡 29 例, 主要死亡原因为肿瘤远处转移及合并症。研究组与对照组患者 1 年生存率分别为  $87.50\%$  ( $28/32$ ) 和  $76.67\%$  ( $23/30$ ), 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.24, P > 0.05$ ); 2 年生存率分别为  $40.62\%$  ( $13/32$ ) 和  $20.00\%$  ( $6/30$ ), 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.00, P < 0.05$ ); 2 组患者中位生存时间分别为 17 和 15 个月 ( $\chi^2 = 2.194, P > 0.05$ ; 图 1)。

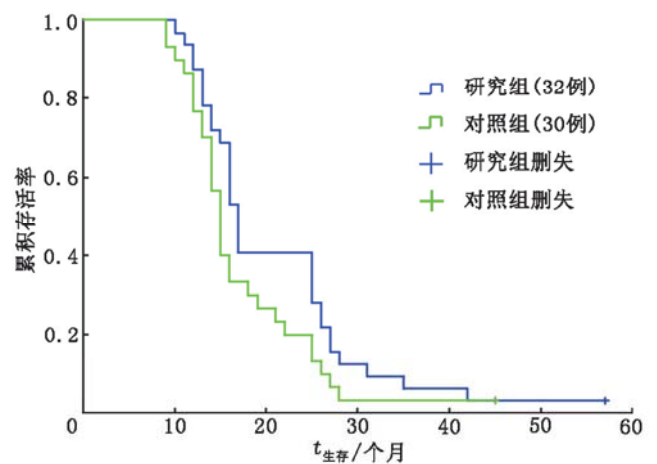


图 1 2 组局部中晚期非小细胞肺癌患者的生存曲线

3. 不良反应。研究组  $^{125}\text{I}$  粒子植入主要不良反应为气胸, 有  $6.25\%$  ( $2/32$ ) 的患者出现少量气胸, 经保守治疗后缓解;  $31.25\%$  ( $10/32$ ) 的患者出现少量痰中带血, 1 例患者出现咯血 (咯血量约为 40 ml), 未发现大量咯血、粒子移位等并发症。研究组及对照组发生放射性肺炎发生率为  $6.25\%$  ( $2/32$ )、 $43.33\%$  ( $13/30$ ), 其中对照组  $10.00\%$  ( $3/30$ ) 出现 III 级放射性肺炎, 研究组未出现 III 级以上放射性肺炎。研究组无放射性食管炎的发生, 对照组  $23.33\%$  ( $7/30$ ) 的患者出现放射性食管炎, 均无致死性并发症; 2 组消化道反应及骨髓抑制发生率分别为  $43.75\%$  ( $14/32$ )、 $53.33\%$  ( $16/30$ ) 及  $21.88\%$  ( $7/32$ )、 $26.67\%$  ( $8/30$ ), 对症处理后患者均顺利完成既定方案的治疗。

## 讨 论

放化疗为主的综合治疗是中晚期 NSCLC 的主要治疗手段。近年来, 3D-CRT 已广泛用于 NSCLC 的外照射治疗。尽管 3D-CRT 提高了放疗的精准

性,但仍无法避免对周围正常组织的损害。如何进一步提高放疗的精准性同时减低正常组织的损伤,是目前临床研究的热点。有研究表明<sup>125</sup>I 粒子组织间永久性植入可以有效控制肿瘤原发病灶,且能改善患者的生存质量<sup>[5]</sup>。

本研究纳入 62 例无法手术切除的局部中晚期 NSCLC 患者,<sup>125</sup>I 粒子植入的研究组治疗 3 和 6 个月后的有效率分别为 90.62% 和 96.88%,均高于 3D-CRT 组的 70.00% 和 66.67%,这主要是因为<sup>125</sup>I 粒子的半衰期为 59.6 d,可长时程地诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖。赵真真等<sup>[6]</sup>报道,<sup>125</sup>I 粒子持续低剂量率照射比<sup>60</sup>Co  $\gamma$  射线高剂量率照射更易引起 NSCLC 细胞株 H1299 的凋亡,且剂量越高,对肿瘤细胞增殖效应的抑制越明显。因此,<sup>125</sup>I 粒子植入相对于外照射能更有效地控制肿瘤局部病灶。

<sup>125</sup>I 粒子植入治疗及 3D-CRT 属于局部治疗,能够增加肿瘤的局部控制率,化疗属全身治疗,三者联合具有协同作用,可抑制肺癌细胞的增殖,延长患者生存期。尽管研究组与对照组 1 年生存率(87.50% 与 76.67%)及中位生存时间(17 与 15 个月)差异无统计学意义,但研究组 2 年生存率为 40.62%,高于对照组(20.00%)。考虑由于<sup>125</sup>I 粒子长时程低能量辐射的抗肿瘤效应较 3D-CRT 高,且放疗不良反应的发生较 3D-CRT 少,因此在一定程度上延长了患者生存时间。

研究组术后 2 例气胸,均为慢性阻塞性肺部疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者,吸氧后缓解。霍小东等<sup>[7]</sup>认为,合并 COPD 的患者术后发生气胸的风险较大,且术后气胸的发生主要与进针平均深度、植入针道数目及手术时间长短有关。除气胸外,10 例患者术后伴少量痰中带血,仅 1 例出现咯血(咯血量约为 40 ml),但无明显呼吸道阻塞。研究组中有 2 例在植入粒子术后随访中出现轻度放射性肺炎,对症处理后好转;对照组出现 13 例放射性肺炎,其中 3 例出现Ⅲ级放射性肺炎;7 例出现放射性食管炎。2 组患者化疗产生的血液毒性及消化道反应相当。<sup>125</sup>I 粒子组织穿透力为 17 mm,杀伤半径 1.0~1.5 cm,在肿瘤组织内高剂量、高度适形,对正常组织的辐射较低,因此研究组患者粒子植入的不良反映较轻且均在可控范围,说明粒子植入安全、有效。

研究组 32 例患者植入术后均行 TPS 验证,5 例术后剂量未达  $D_{90}$  要求,均即时补种。患者中有 1 例

在随访第 6 个月时仍表现为 SD,考虑是由于肿瘤靠近心脏,受照射剂量不足导致。

本研究也存在一些不足,如病例数相对较少,随访时间较短,且随访中的后续治疗方案不尽相同,这在一定程度上影响了生存时间结果的准确性。

综上,CT 引导经皮穿刺<sup>125</sup>I 粒子植入联合化疗对局部中晚期 NSCLC 的局部疗效好,不良反应轻,操作相对安全,患者可耐受,能进一步提高患者的生存质量,是局部晚期不能手术切除的初诊 NSCLC 患者的一种较好的微创综合治疗手段。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29. DOI:10.3322/caac.21254.
- [2] 陈为,于森,房星宇. CT 引导<sup>125</sup>I 粒子植入术治疗非小细胞肺癌[J]. 中国介入影像与治疗学, 2012, 9(5): 319-321. DOI: 10.13929/j.1672-8475.2012.05.018.  
Chen W, Yu M, Fang XY. CT-guided <sup>125</sup>I seed implantation for the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Chin J Interv Imaging Ther, 2012, 9(5): 319-321. DOI: 10.13929/j.1672-8475.2012.05.018.
- [3] Huo X, Wang H, Yang J, et al. Effectiveness and safety of CT-guided <sup>125</sup>I seed brachytherapy for postoperative locoregional recurrence in patients with non-small cell lung cancer [J]. Brachytherapy, 2016, 15(3): 370-380. DOI:10.1016/j.brachy.2016.02.001.
- [4] 张贺龙. 实体瘤疗效评价标准及演变 [J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(5): 839-841. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2010.05.01.  
Zhang HL. Evaluation criteria and evolution of curative effect of solid tumor [J]. J Mod Oncol, 2010, 18(5): 839-841. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2010.05.01.
- [5] Xiang Z, Li G, Liu Z, et al. <sup>125</sup>I brachytherapy in locally advanced nonsmall cell lung cancer after progression of concurrent radiochemotherapy [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(49): e2249. DOI:10.1097/MD.0000000000002249.
- [6] 赵真真,王忠敏,陆健,等. <sup>125</sup>I 粒子持续低剂量率照射和<sup>60</sup>Co  $\gamma$  射线高剂量率照射对 H1299 细胞生物学效应的比较研究 [J]. 介入放射学杂志, 2015, 24(8): 702-706. DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.06.027.  
Zhao ZZ, Wang ZM, Lu J, et al. The biological effect of <sup>125</sup>I seeds continuous low dose rate irradiation on H1299 cell line: comparison with <sup>60</sup>Co  $\gamma$ -ray high dose rate irradiation [J]. J Intervent Radiol, 2015, 24(8): 702-706. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2015.06.027.
- [7] 霍小东,杨景魁,闫卫亮,等. CT 引导下<sup>125</sup>I 粒子植入治疗肺癌术后气胸发生率的相关因素分析 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2014, 34(12): 912-915. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2014.12.008.  
Huo XD, Yang JK, Yan WL, et al. The factor analysis of the incidence of pneumothorax after CT-guided <sup>125</sup>I radioactive seed implantation for lung cancer [J]. Chin J Radiol Med Prot, 2014, 34(12): 912-915. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2014.12.008.

(收稿日期:2018-09-04)