

·临床放射医学·

CT引导下植入¹²⁵I粒子治疗非小细胞肺癌切除术后局部复发的疗效

梁吉祥 柴树德 郑广钧 杨景魁 霍小东

【摘要】 目的 探讨CT引导下经皮穿刺植入¹²⁵I粒子近距离内照射治疗非小细胞肺癌(NSCLC)切除术后局部复发的近期效果。方法 术前活检证实为NSCLC、术后局部复发的患者32例,处方剂量为90 Gy,通过CT引导经皮穿刺植入¹²⁵I粒子。在治疗前和治疗后6个月,根据CT检查比较肿瘤体积,按国际标准判定疗效。中位随访24个月(6~72个月)。结果 植入粒子后,瘤体接受的平均照射剂量为153.7 Gy, D_{90} 为93.5 Gy。6个月后,完全缓解率+部分缓解率为90.6%,未发生与治疗相关的严重并发症。1年和2年的生存率分别为87%和73%,中位生存期为35个月。结论 在CT引导下,¹²⁵I粒子植入治疗NSCLC术后局部复发安全、微创且有效。

【关键词】 癌,非小细胞肺;碘放射性同位素;近距离放射疗法;体层摄影术,X线计算机;肿瘤复发,局部

CT-guided percutaneous interstitial implantation of ¹²⁵I for recurrent patients of postoperative non-small cell lung carcinoma LIANG Ji-xiang, CHAI Shu-de, ZHENG Guang-jun, YANG Jing-kui, HUO Xiao-dong. Department of Thoracic Surgery, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Corresponding author: CHAI Shu-de, Email: xxwtj@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of percutaneous interstitial implantation with ¹²⁵I seeds for recurrent patients of postoperative non-small cell lung carcinoma (NSCLC) guided by CT. **Methods** Thirty-two NSCLC patients were verified by biopsy pathology. Prescribed dose was 90 Gy. The percutaneous interstitial implantation of ¹²⁵I seeds treatment was guided by CT. The carcinoma were scanned by CT and compared before and 6 months after treatment. Then judge the curative effect according to the curative standard put forward by World Health Organization. All the patients were followed-up for 6 to 72 months, mean 24 months. **Results** The mean radioactive dose of therapy group was 153.7 Gy, D_{90} was 93.5 Gy. Among the 32 follow-up cases, the complete and partial remission rate was 90.6%, and no major complications. One and two year survival rate were 87% and 73%, mean survival was 35 months. **Conclusion** Percutaneous interstitial implantation with ¹²⁵I seeds for recurrent patients of postoperative NSCLC guided by CT is a valid, minimally invasive and efficient method.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; Iodine radioisotopes; Brachytherapy; Tomography, X-ray computed; Neoplasm recurrence, local

肺癌是最常见且病死率最高的恶性肿瘤之一,每年新发肺癌人数超过100万,其中70%~80%是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。在NSCLC患者中,只有1/3左右的患者可行根治性手术,但即使这样,仍有大量患者术后出现局部复发,且只有少数复发患者可接受再次手术切除,绝大多数以放化疗为主。但化疗难以消退肿瘤,传统

外放疗则因严重的不良反应使剂量提升困难而限制了疗效。因此,如何控制局部复发病灶一直是一个难题,需迫切解决。本研究回顾性分析在我院应用治疗计划系统(treatment planning system, TPS),在CT引导下经皮穿刺植入¹²⁵I粒子治疗切除术后局部复发的32例NSCLC患者的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2002年7月至2008年7月术前活检证实

为 NSCLC、切除术后复发的患者 32 例, 其中, 男性 21 例、女性 11 例, 年龄 47~83 岁, 平均 65.6 岁。32 例患者中, 行左上肺叶切除者 7 例, 左下肺叶切除者 5 例, 右上肺叶切除者 10 例, 右上肺楔形切除者 5 例, 右下肺叶切除者 3 例, 右下肺楔形切除者 2 例; 肿瘤复发部位为支气管残端者 23 例, 在残端周围淋巴结者 9 例。所有患者均行肺功能检查, 一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1) ≤ 1 L 或 FEV1 占预计值百分比 $\leq 80\%$, 从肺癌切除术至发现复发的时间间隔在 2 年以内。所有患者体力状态评分为 60~80 分, 无重要器官严重损害, 预期存活 6 个月以上。肿瘤直径为 1~5 cm, 平均 3.2 cm。

1.2 方法

1.2.1 主要仪器和药物

TPS 由美国 Prowess 公司生产, 粒子植入针、植入枪由美国 MED-TEC 公司生产, 矩阵式模板由天津同仁和医用科技公司生产。PQ6000 螺旋 CT 由美国 Picker 公司生产。

^{125}I 粒子源由中国原子能科学研究院研制, 外壳为 4.5 mm \times 0.8 mm 微粒, 半衰期为 60.2 d, 放射性活度为 2.0×10^7 Bq, γ 射线能量为 27~35 keV, 组织穿透距离为 1.7 cm。

1.2.2 TPS 应用

应用 TPS 先获取肿瘤的 CT 影像, 勾画肿瘤轮廓, 确定处方剂量和匹配周边剂量分别为 90 Gy 后, 设计肿瘤计划靶区, 较 CT 肺窗肿瘤影像区外放 0.5 cm, 确定粒子植入针位置、方向和 ^{125}I 粒子数, 绘制等剂量曲线和粒子分布图, 做出术前计划。 ^{125}I 粒子植入完成后, 即刻行 CT 逐层扫描, 应用 TPS 进行粒子重建, 通过等剂量曲线和剂量体积直方图导出靶区瘤体接受的平均照射剂量、中位剂量和 D_{90} (90%的靶区剂量), 进行剂量验证。

1.2.3 植入方法

在局部麻醉下, ^{125}I 粒子用 CT 引导经皮穿刺植入: 根据进针方向确定患者体位, CT 定位, 在体表标记肋骨走向, 再安放矩阵式模板, 使进针通道与肋间隙平行, 先以肿瘤中心平面开始, 每间隔 1 cm 布植入针, 进针深度为穿过肿瘤中心距远端边缘 0.5 cm。CT 再次扫描确定准确位置后, 根据每根针的深度, 用植入枪后退式种植 ^{125}I 粒子, 粒子间隔 1 cm。穿刺时令患者屏气, 快速进针至预定

深度后再令其呼吸, 如术中出现气胸致使肿瘤位置发生变化, 影响植入, 则需要胸腔穿刺针上安放一单向负压吸引球, 连续抽吸使肺组织快速复张, 肿瘤归位后再行粒子植入。植入术后 2 个月用 X 线胸片复查 ^{125}I 粒子定位情况。

1.2.4 疗效评估

术后 6 个月复查 CT, 与治疗前比较肿瘤变化, 根据世界卫生组织制定的实体瘤疗效评估标准: 完全缓解为肿瘤完全消失, 持续 4 周以上; 部分缓解为肿瘤消退 50% 及以上; 无变化为肿瘤增大不足 25%, 减少不足 50%; 进展为肿瘤增大超过 50% 或有新病灶出现。随访 6~72 个月, 中位随访 24 个月。生存率计算使用 SPSS13.0 软件 Kaplan-Meier 法。

2 结果

2.1 ^{125}I 粒子植入放射剂量验证

32 例患者共植入 ^{125}I 粒子 826 个, 其中有 29 例植入粒子数和 TPS 计算粒子数相同, 相符程度达 90.6%, 应用 TPS 进行粒子重建, 通过剂量体积直方图导出靶区瘤体接受的平均照射剂量为 153.7 Gy, 中位剂量是 140.1 Gy, D_{90} 为 93.5 Gy。

2.2 ^{125}I 粒子治疗的局部疗效

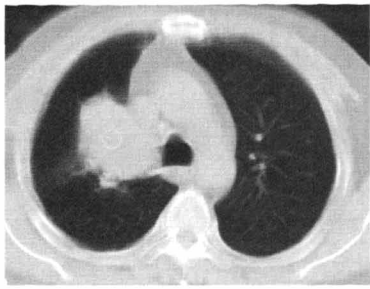
术后 6 个月复查 CT, 完全缓解率为 34.4% (11/32), 部分缓解率为 56.3% (18/32), 1 例无变化, 2 例进展 (6.3%), 局部控制率为 90.6% (29/32)。典型病例见图 1。

2.3 ^{125}I 粒子治疗肿瘤疗效的评估

32 例患者均进行了随访, 中位随访时间为 24 月, 随访 1 年的生存率为 87%, 随访 2 年的生存率为 73%, 中位生存期为 35 月 (图 2)。其中, 12 例患者于植入术后 8~40 月死于全身转移, 2 例患者分别于植入术后 14 和 20 月死于晚期恶液质。

2.4 ^{125}I 粒子植入后的并发症

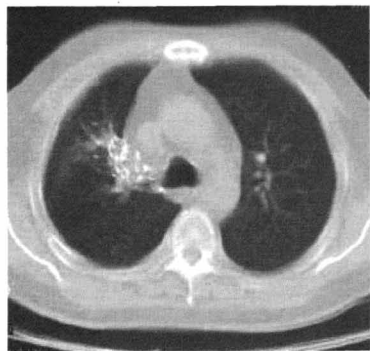
^{125}I 粒子植入后, 出现气胸者 6 例, 其中肺压缩 $>30\%$ 者 2 例, 行胸腔闭式引流, 3 d 后好转; 肺压缩 $<30\%$ 者 1 例, 行胸腔穿刺抽气后好转。肺压缩 $<10\%$ 者 3 例, 非进行性气胸, 未处理, 3 d 后好转。咳血者 8 例, 使用止血及镇咳药后 3 d 内症状消失。植入术后 2 个月的胸片显示, 1 例患者发生 2 例粒子移位, 并游走至对侧肺中, 但未产生栓塞和放射性肺炎。随访期间所有病例均未发生放射性肺炎及临近的心脏、大血管放射性损伤及出血。



a: ¹²⁵I 粒子植入前



b: ¹²⁵I 粒子植入中



c: ¹²⁵I 粒子植入后 6 个月

图 1 非小细胞肺癌切除术后复发患者 ¹²⁵I 粒子植入治疗前后 CT 对比 患者男性, 53 岁, 2005 年 2 月于右上肺鳞癌楔形切除术后 18 个月复发。a: ¹²⁵I 粒子植入前的复发情况; b: 在 CT 引导下行 ¹²⁵I 粒子植入术; c: ¹²⁵I 粒子植入术后 6 个月复查 CT, 肿瘤完全缓解。

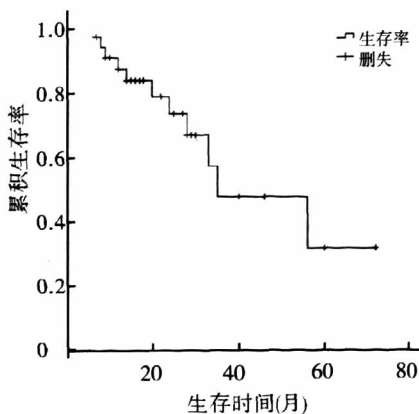


图 2 Kaplan-Meier 法计算生存率图

3 讨论

大量 NSCLC 患者行根治性切除术后出现局部复发, 其中 I 期患者切除术后局部复发率为 6%~10%, II 期和 III A 期患者切除术后局部复发率为 28%~47%^[1-3]。对于局部复发病灶, 少数患者可接受再次手术切除, 大部分患者只能接受外放射等治疗, 而且很多患者由于心肺功能差等原因无法完成全程放疗或发生放射损伤。¹²⁵I 粒子在肿瘤组织间植入为局部复发患者提供了一种有效的治疗方法。

永久植入 ¹²⁵I 粒子治疗的肺癌主要是 NSCLC, 可以通过 CT 引导下经皮穿刺植入、术中植入、气管镜引导下植入等多种方法植入肿瘤或瘤床, 均取得了较满意的疗效^[4-9]。孙启和等^[4]报道, 38 例肺癌等患者 ¹²⁵I 粒子植入术后 1 年的总有效率为 86.8%。Colonias 等^[5]报道, 对 145 例因心肺功能差而无法行肺叶切除的 NSCLC 患者行局部切除周边加 ¹²⁵I 粒子植入治疗的结果显示, 3 年和 5 年生存率分别为 65% 和 35%。Mutyala 等^[6]报道, 59 例术中切缘阳性或切缘邻近肿瘤的肺癌等患者, 行术中粒子植入后 1 年和 2 年局部控制率分别为 80.1% 和 67.4%, 1 年和 2 年生存率分别为 94.1% 和 82.0%。Lee 等^[7]报道, 33 例无法根治切除的 NSCLC 患者, 行局部切除周边加 ¹²⁵I 粒子植入治疗, 结果 I A 期和 I B 期者 5 年生存率分别为 67% 和 39%, 疾病特异生存率分别为 77% 和 53%, 与根治性切除的疗效相同。这些研究说明, 永久性植入 ¹²⁵I 粒子治疗 NSCLC 可以对癌组织和瘤床潜在癌变区有很好的局部控制作用, 能提高患者的生存率。

本组病例均为肺功能较差、FEV1<80%且无法耐受再次手术和全疗程放疗的患者, 粒子植入术后 6 个月局部控制率达到 90.6%, 1 年生存率为 87%, 2 年生存率为 73%, 中位生存期为 35 个月。王锡明等^[8]报道, CT 引导 ¹²⁵I 粒子植入治疗 31 例肺癌患者, 6 个月的总有效率为 90.32%。王俊杰等^[9]采用 CT 引导 ¹²⁵I 粒子组织间植入治疗 16 例复发或转移的肺癌患者, 1 年局部控制率为 93.8%, 疗效突出。这些研究证明, 应用 CT 引导下经皮穿刺植入 ¹²⁵I 治疗 NSCLC 有很好的局部控制作用, 能提高患者的生存率。

肺癌患者手术后局部复发, 再次手术是一种治疗方法, 但复发患者经第一次手术损伤、术后放化疗后, 肺功能会有所下降, 因此, 再次手术前需排除全身脏器血行转移, 并分析纵隔淋巴结情况。余肺切除手术

相对复杂, Massard 等^[10]报道, 余肺切除术患者胸膜粘连率达 84.5%, 足量放疗后, 患者胸膜粘连尤为严重, 再次手术风险增加, 并发症多, 手术适应证相对严格, 如: 全肺切除治疗肺癌术后复发要求胸部 CT 检查纵隔淋巴结干净, 肿块与肺门大血管有一定距离; 国际抗癌联盟肺癌分期为 I 期和 II 期; 手术前心功能检查正常; 肺功能检查 FEV1 占预计值百分比 $\geq 80\%$ ^[11]。大部分术后局部复发的肺癌患者达不到再次手术的要求, 而且肺癌术后复发再次手术切除治疗的 1 年生存率为 71%~80%^[12~14]。本组病例 1 年生存率为 81.3%, 高于再次手术的 1 年生存率。胸膜粘连不会对粒子植入术带来障碍, 反而会减少气胸的发生和其他术后并发症, 降低了手术的风险, 从而提高了患者的生存质量, 对不能再次手术或高风险再次手术的患者而言, ¹²⁵I 粒子植入术是一种有效的治疗方法。

患者手术后局部复发可以选择外放射治疗。美国放射治疗肿瘤协作组研究认为, 常规分割放疗的处方剂量 40~50 Gy 不能完全控制肿瘤, 放射治疗疗效与肿瘤接受的放疗剂量密切相关, 需提高剂量, 但放疗剂量与放射性肺炎发生的关系呈正相关^[3]。外照射放疗后, 放射性肺炎的发生率通常为 6.2%~29.8%^[16~19]。谢伟国等^[20]报道, 放疗剂量大于 65 Gy 的放射性肺炎发生率为 26.09%, 明显高于剂量小于 65 Gy 的肺炎发生率 14.29%。张矛和田琦^[21]报道, 放疗剂量大于 50 Gy 的放射性肺炎发生率为 14.6%, 明显高于剂量小于 50 Gy 的肺炎发生率 6.2%。晚期中心型肺癌的常规外放射治疗总剂量为 60~70 Gy, 适形调强放射治疗或 γ 刀、X 刀可以部分提升剂量, 但也难以超过 100 Gy; 而肺癌切除术后, 患者肺容量减小, 更需要减少放射性肺炎的发生, 但是很多患者都不能耐受高剂量的放射治疗, 所以, 外放射治疗剂量提高到病灶局部完全控制有一定难度。随距离增加而放射剂量迅速减少的特点, 使 ¹²⁵I 粒子植入具有局部高度适形、靶区高剂量而周围正常组织受量较低的优点^[22], 同时避免了随呼吸运动造成的靶区移动, 最大限度的保护了正常肺组织。Johnson 等^[23]使用处方剂量 100~120 Gy, 术中植入 ¹²⁵I 粒子于 NSCLC 内, 随访得知, 没有放射性肺炎及肺功能的损伤。本组病例中处方剂量为 90 Gy, 瘤体接受的平均照射剂量为 153.7 Gy, 靶区瘤体外 1~2 cm 处组织的平均吸收剂量衰减至

20%和 5%, 仅为 31.0 Gy 和 7.7 Gy, 所以本组患者放射性损伤的发生率很低, 没有发生放射性肺炎以及心脏、大血管和脊髓损伤。研究证明, 粒子植入在高处方剂量的同时, 没有对正常肺组织造成损伤, 避免了外照射局部剂量提升困难和对正常肺组织损伤大的缺点。

放射性粒子植入需要严格的剂量学保证, 应用 TPS 的目的首先是使重叠的 γ 射线能量可以有效覆盖全部肿瘤以及与肿瘤边缘接壤的亚肿瘤区域; 其次是术后验证实际植入的粒子数量、位置及产生的治疗作用。本组植入粒子数和 TPS 计算粒子数相符程度达 90.6%, 表明植入的粒子分布适宜。术后验证 D_{90} 匹配周边剂量, 从而保证了杀灭肿瘤细胞的剂量学要求。

本研究表明, ¹²⁵I 粒子植入的并发症主要有气胸、咯血, 为可控、易恢复的轻度并发症。

综上所述, 在 CT 引导下永久性植入 ¹²⁵I 粒子治疗 NSCLC 切除术后的局部复发, 避免了再次切除术的创伤大、操作困难、不易彻底切除等缺点, 同时也避免了外照射局部剂量提升困难和对正常肺组织损伤大的缺点; 影像引导确保了粒子的高度适形和正常组织最小化损伤; 粒子植入后有较高的局部控制率和生存率。该治疗方法具有微创、定位准确、局部高度适形、靶区高剂量而周围正常组织受量较低的优点, 为 NSCLC 切除术后复发, 特别是为无法再次手术切除的患者提供了一种有效的治疗途径。

参 考 文 献

- [1] Paulson DL, Reisch JS. Long-term survival after resection for bronchogenic carcinoma. *Ann Surg*, 1976, 184(3): 324-332.
- [2] Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AB, et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completed resected nonsmall cell lung carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques. Cancer*, 1999, 86(2): 265-273.
- [3] Nesbitt JC, Putnam JB Jr, Walsh GL, et al. Survival in early-stage non-small lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 1995, 60(2): 466-472.
- [4] 孙启和, 孙彬, 杨永青. 术中 ¹²⁵I 粒子植入治疗肺癌的临床应用. *国际放射医学核医学杂志*, 2010, 34(2): 102-104.
- [5] Colonias A, Betler J, Trombetta M, et al. Mature follow-up for high-risk stage I non-small-cell lung carcinoma treated with sublobar resection and intraoperative iodine-125 brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(1): 105-109.
- [6] Mutyala S, Stewart A, Khan AJ, et al. Permanent iodine-125 inter-

- stitial planar seed brachytherapy for close or positive margins for thoracic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(4): 1114-1120.
- [7] Lee W, Daly BD, DiPetrillo TA, et al. Limited resection for non-small cell lung cancer: observed local control with implantation of I-125 brachytherapy seeds. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75(1): 237-243.
- [8] 王锡明, 李振家, 武乐斌, 等. CT引导下组织间置入¹²⁵I粒子治疗肺癌的临床应用. *中华放射学杂志*, 2005, 39(5): 490-492.
- [9] 王俊杰, 袁慧书, 王皓, 等. CT引导下放射性¹²⁵I粒子组织间植入治疗肺癌. *中国微创外科杂志*, 2008, 8(2): 119-121.
- [10] Massard G, Lyons G, Wihlm JM, et al. Early and long-term results after completion pneumonectomy. *Ann Thorac Surg*, 1995, 59(1): 196-200.
- [11] 张灿斌, 曹凤云. 全肺切除治疗肺癌术后复发7例分析. *中国误诊学杂志*, 2004, 4(1): 132-133.
- [12] 赵辉, 赵福元, 卢喜科, 等. 余肺切除治疗肺癌术后支气管残端复发癌14例报告. *中国肿瘤临床*, 2000, 27(12): 944.
- [13] 杜开齐, 张锦贤, 胡瑞行, 等. 肺癌术后复发的再手术治疗18例报告. *武警医学*, 2000, 13(2): 93-94.
- [14] 何枝生, 匡裕康, 曾来铎, 等. 肺癌术后余肺切除15例临床分析. *实用癌症杂志*, 2007, 22(6): 662-663.
- [15] Bradley JD, Hope A, El Naqa I, et al. A nomogram to predict radiation pneumonitis, derived from a combined analysis of RTOG 9311 and institutional data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(4): 985-992.
- [16] 李拥军, 尹宜发, 熊刚, 等. 肺癌放疗致放射性肺炎的多因素分析. *实用肿瘤杂志*, 2006, 21(4): 302-305.
- [17] 罗晓东, 张新根, 习永生, 等. 放射性肺损伤103例分析. *江西医药*, 1998, 33(4): 205-207.
- [18] 邓涤, 周云峰, 戈伟. 肺癌放疗致放射性肺炎的临床分析. *中国肿瘤临床*, 2002, 29(12): 866-868.
- [19] 李而周, 夏丽天, 刘雅洁, 等. 引起放射性肺炎的相关因素及HRCT表现与预后的关系. *中国医学影像学杂志*, 2003, 11(5): 327-329.
- [20] 谢伟国, 江莲, 侯昕珩. 急性放射性肺炎30例临床分析. *临床肺科杂志*, 2009, 14(11): 1468-1469.
- [21] 张矛, 田琦. 106例放射性肺炎相关因素分析. *实用肿瘤学杂志*, 2005, 19(4): 290-291.
- [22] 王俊杰, 修典荣, 冉维强. 放射性粒子组织间近距离治疗肿瘤. 2版. 北京: 北京医科大学出版社, 2004: 66-97.
- [23] Johnson M, Colonias A, Parda D, et al. Dosimetric and technical aspects of intraoperative I-125 brachytherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Phys Med Biol*, 2007, 52(5): 1237-1245.

(收稿日期: 2011-02-29)

MRI在颅内恶性胶质瘤放疗中的应用进展

刁焕荣 刘晓岚

【摘要】 随着放疗技术的发展, MRI在颅内恶性胶质瘤放射治疗中的应用越来越广泛, 尤其是在颅内恶性胶质瘤的预后判断、放疗定位与靶区勾画、肿瘤复发与坏死鉴别等方面。在放疗计划方面, 由于MRI具有优越的软组织分辨能力, 因此已广泛用于靶区勾画中, 目前多采用与CT融合进行靶区勾画, 而完全采用MRI进行定位及靶区勾画的研究方兴未艾。在肿瘤复发与坏死鉴别方面, 随着功能性成像的发展, MRI正发挥着越来越大的作用, 已成为必不可少的一种检查手段。

【关键词】 神经胶质瘤; 放射疗法; 磁共振成像

The use of MRI in radiotherapy of brain malignant gliomas DIAO Huan-rong, LIU Xiao-lan. Department of Radiation Oncology, the Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110032, China

Corresponding author: DIAO Huan-rong, Email: diaohrong@163.com

【Abstract】 MRI was used in radiotherapy of brain tumor more and more comprehensively, especially in the prognosis, radiotherapy planning and differentiation between recurrence and necrosis of brain tumor. Due to the excellent ability in the differentiation of soft tissue, MRI extensively fusing with CT was used in drawing the outline of the tumor. Maybe in the future, it is possible to use MRI absolutely in radiotherapy

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2011.03.013

作者单位: 110032 辽宁沈阳, 中国医科大学附属第四医院放疗科

通信作者: 刁焕荣 (Email: diaohrong@163.com)