

·论著·

影像引导下¹²⁵I粒子植入治疗肺癌的疗效分析

胡丽丽 李小东 张雪宁 牛冬梅 杨景奎 时代 王琳 苏倩

【摘要】 目的 探讨CT引导下经皮穿刺¹²⁵I粒子植入治疗晚期肺癌的可行性、疗效及并发症情况。方法 根据治疗方法的不同,将65例晚期肺癌患者分为2组,单纯植入粒子组37例,行单纯CT引导下¹²⁵I粒子植入治疗;联合组28例,行¹²⁵I粒子植入治疗联合泽菲和顺铂化疗,两组患者术后均行剂量学验证,并定期随访复查。结果 65例患者术后总有效率为80.0%,1年生存率为90.8%,单纯植入粒子组与联合组的有效率分别为67.6%和96.4%,两组之间差异有统计学意义($\chi^2=8.298$, $P<0.01$)。所有患者治疗前肿瘤平均直径为5.48 cm,治疗后为3.77 cm,治疗前、后差异有统计学意义($t=7.764$, $P<0.01$)。65例患者术后36例出现气胸,7例出现血痰,4例出现发热,对症处理后均好转;未出现放射性肺炎等。结论 ¹²⁵I粒子植入治疗晚期肺癌的近期疗效肯定,无严重并发症。

【关键词】 肺肿瘤;碘放射性同位素;近距离放射疗法;体层摄影术,X线计算机

Efficacy of CT guided radioactive ¹²⁵I seed implantation in the treatment of lung cancer HU Li-li*, LI Xiao-dong, ZHANG Xue-ning, NIU Dong-mei, YANG Jing-kui, SHI Dai, WANG Lin, SU Qian. *Department of Radiology, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China
Corresponding author: LI Xiao-dong, Email: lixiaodonglx@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the feasibility, efficacy and complications of CT guided radioactive ¹²⁵I seed implantation in the treatment of lung cancer. **Methods** According to the different treatment methods, 65 patients with lung cancer were divided into two groups, 37 cases in the implantation alone group received CT guided ¹²⁵I seeds interstitial implantation, the other 28 cases in the combination treatment group received interstitial ¹²⁵I seeds implantation combined with chemotherapy. All the patients were examined by posologic validation, and were followed up termly. **Results** The total effective rate of 65 patients was 80.0%, 1-year survival rate was 90.8%. The effective rates of implantation alone group and combination treatment group were 67.6% and 96.4% respectively. There was a significant difference between the two groups ($\chi^2=8.298$, $P<0.01$). Before treatment, all the patients' mean diameter of the tumor was 5.48 cm; while it was 3.77 cm after treatment ($t=7.764$, $P<0.01$). Complications included pneumothorax (36 cases), bloody sputum (7 cases), fever (4 cases) which improved after treatment in 65 patients, but without radiation pneumonia. **Conclusion** ¹²⁵I seed implantation is a highly effective treatment without severe complications in the treatment of lung cancer.

【Key words】 Lung neoplasms; Iodine radioisotopes; Brachytherapy; Tomography, X-ray computed

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,其发病率逐年上升,常见的治疗方法有外科手术治疗、化疗及放疗。但多数患者在就诊时已属晚期,已无手术机会。影像引导下¹²⁵I粒子组织间植入治疗相对于放疗的优势是低剂量射线持续杀伤肿瘤细胞,且靶向性极强,尤其是对正常组织的损伤小。本文总结行

CT引导下经皮穿刺¹²⁵I粒子植入治疗的肺癌患者65例,及其进行剂量优化的情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2009年8月至2012年9月由天津医科大学第二医院胸外科收治的晚期肺癌患者65例,所有患者术前经支气管镜及病理活检均证实为肺癌。TNM(其中,T:原发肿瘤;N:淋巴结;M:转移)分期为II~IV期;肿瘤直径约为2~10 cm。65例患者中,中心型肺癌36例、周围型29例;瘤体位于右

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2013.04.004

作者单位:300074,天津市儿童医院放射科(胡丽丽);300211,天津市医科大学第二医院放射科(张雪宁,牛冬梅,时代),放射治疗科(李小东,王琳,苏倩),胸外科(杨景奎)

通信作者:李小东(Email: lixiaodonglx@163.com)

肺上、中、下叶分别为 19、8、13 例；瘤体位于左肺上、下叶分别为 13、12 例。根据治疗方法不同，将所有患者分为 2 组：单纯植入粒子组（单纯 CT 引导下 ^{125}I 粒子植入治疗）及联合组（ ^{125}I 粒子植入治疗联合泽菲和顺铂化疗）。其中，单纯植入粒子组 37 例，男性 25 例、女性 12 例，年龄 42~90 岁，平均 69 岁，腺癌 15 例、鳞癌 16 例、腺鳞癌 2 例、小细胞癌 4 例；联合组 28 例，男性 17 例、女性 11 例，年龄 49~79 岁，平均 65 岁，腺癌 12 例、鳞癌 13 例、小细胞癌 3 例。

所有患者及其家属术前均签署了知情同意书。

1.2 仪器和设备

三维治疗计划系统（treatment planning system, TPS）由北京天航科霖科技发展有限公司提供，粒子植入针由美国 MED-TEC 公司生产， ^{125}I 粒子由中国原子能科学研究院提供，粒子释放能量为 27.4~31.4 keV 的 X 射线及 35.5 keV 的 γ 射线，半衰期为 59.5 d，粒子表观活度为 $(1.85\sim 12.95)\times 10^7$ Bq (0.5~3.5 mCi)。螺旋 CT 仪为美国 GE 公司 64 排螺旋 CT 仪，扫描层厚为 5 mm。

1.3 粒子植入方法

1.3.1 靶区的确定与治疗计划

CT 扫描诊断确定并勾画肿瘤的大体靶区，将靶区范围外扩 5~10 mm 作为计划靶区。逐层勾画靶区后将相关数据传输到 TPS。根据瘤灶形态、大小和范围确定处方剂量为 80 Gy；并限定周围重要组织器官的受量。然后用 TPS 自动计算出 ^{125}I 粒子在瘤区及周缘的剂量空间分布，绘制出等剂量曲线、适形分布状态、粒子分布图和设计植入通道。

1.3.2 植入方法及验证^[1]

在植入期间根据 TPS 方案进行实时位置验证，即 CT 逐层扫描各层面，确定植入粒子的分布和粒子数。并根据图像精确确定和调整进针角度、深度、针尖位置、植入粒子分布情况和粒子数，使穿刺针按计划安全而准确地到达预定的靶点。植入后即刻进行放射剂量学验证，即利用等剂量曲线图和剂量-体积直方图等推算出靶区 90% 体积受到的照射剂量、平均匹配周缘剂量（matched peripheral dose, MPD）、靶区接受的平均照射剂量、承受处方剂量的体积与靶区体积的比值即适形系数 r 和危及器官（如心、肺和脊髓等）的受量。如发现稀疏或遗漏立即补种，以期与植入前治疗计划相符。

1.3.3 术后处理

术后即行 CT 检查，了解粒子分布情况，观察有无气胸、出血或粒子游走等并发症。术后行常规止血、抗生素治疗。

1.3.4 疗效评价

评价局部控制效果，在治疗前后定期行 CT 检查，将治疗前后 CT 图像上 2 个相互垂直的肿瘤最大直径的乘积进行比较。根据世界卫生组织肿瘤病灶分类及疗效评价标准：①完全缓解：治疗后肿瘤病灶完全消失，影像学检查不能显示肿瘤或仅有条索影像；②部分缓解：治疗后肿瘤缩小 >50%；③无变化：肿瘤缩小 <50% 或增大 <25%；④恶化：病变增大 >25% 或出现新病灶。根据肺癌近期有效率的评定标准，以完全缓解和部分缓解作为治疗有效。对所有患者随访 1 年，1 年生存率采用直接计算方法。按照世界卫生组织疼痛程度分级标准评价术后疼痛缓解情况：疼痛消失或分级标准下降 2 级为显效，疼痛分级标准下降 1 级为有效，疼痛分级标准无下降或上升为无效。将有效和显效视为疼痛缓解。

1.4 统计学方法

用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。单纯植入粒子组与联合组治疗有效率的差异性分析采用 χ^2 检验。所有患者治疗前后肿瘤直径均值的比较采用配对 t 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

^{125}I 粒子植入后复查 CT (图 1~图 4)，完全缓解 15 例、部分缓解 37 例、无变化 7 例、恶化 6 例，总有效率为 80.0% (52/65)，一年生存率为 90.8%。单纯植入粒子组与联合组的有效率分别为 67.6% 和 96.4%，两组间差异有统计学意义 ($\chi^2=8.298$, $P < 0.05$)，所有患者治疗前肿瘤平均直径为 5.48 cm，治疗后为 3.77 cm，治疗前、后差异有统计学意义 ($t=7.764$, $P < 0.01$)。术前 39 例患者胸痛，术后疼痛缓解情况为：显效 30 例、有效 5 例、无效 4 例，疼痛缓解率为 89.7% (35/39)；术前病灶周围有不同程度肺不张 16 例，术后复张 14 例、无变化 2 例，肺不张缓解率为 87.5% (14/16)。所有患者随访 1 年内共死亡 6 例，其中，远处转移 5 例（脑转移 2 例、肝转移 1 例、骨转移 2 例）、直接浸润 1 例（侵及胸壁）。

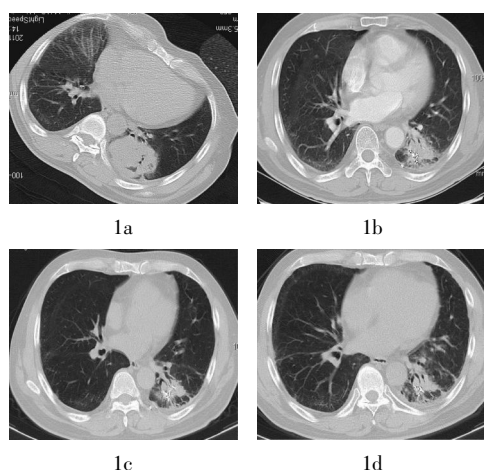


图1 患者男性, 66岁, 左肺鳞癌, ¹²⁵I 粒子植入治疗前后 CT 图像对比。图中, 1a: 治疗前; 1b: 治疗后3个月, 1c: 治疗后6个月, 1d: 治疗后1年, 部分缓解。

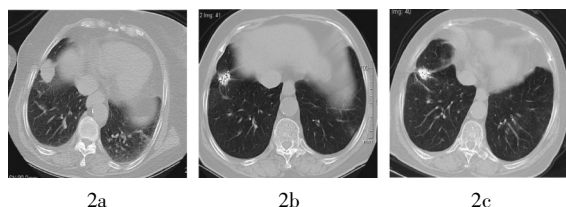


图2 患者女性, 75岁, 右肺腺癌, ¹²⁵I 粒子植入治疗联合泽菲和顺铂化疗右肺周围型肺癌前后 CT 图像对比。图中, 2a: 治疗前; 2b、2c: 治疗后3个月和1年, 完全缓解。

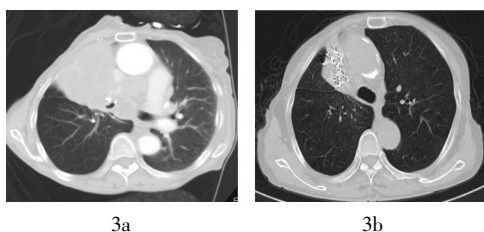


图3 患者女性, 78岁, 右肺鳞癌, ¹²⁵I 粒子植入治疗右肺中心型肺癌前后 CT 图像对比。图中, 3a: 治疗前; 3b: 治疗后6个月, 原病灶明显变小。

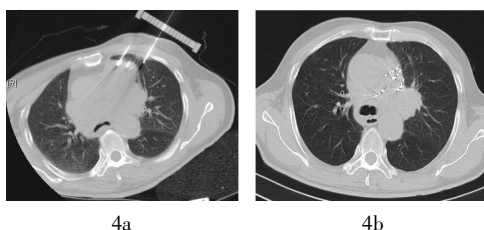


图4 患者男性, 63岁, 左肺小细胞肺癌, ¹²⁵I 粒子植入治疗左肺中心型肺癌前后 CT 图像对比。图中, 4a: 正在植入 ¹²⁵I 粒子; 4b: 治疗后6个月, 原病灶明显减小。

2.2 粒子植入后的质量控制

¹²⁵I 粒子植入后的剂量验证显示, 靶区 90% 体积

受到的照射剂量为 94.4 Gy, MPD 为 87.4 Gy, 瘤体受照平均剂量为 151.3 Gy, 约为 MPD 的 2 倍; 适形系数 r 也在合适范围内; 瘤体靶区外 1 cm 和 2 cm 处接近危及器官的平均照射剂量分别为 32.2 Gy 和 7.3 Gy, 明显低于正常组织耐受剂量。65 例患者中有 63 例的粒子植入数与 TPS 计算的粒子数相同, 符合程度达 96.9%。2 例因肋骨阻挡而未按计划植入。

为提高粒子植入质量, 术中应检验并调整治疗计划, 包括靶区、导针、粒子位置及数目; 调整处方剂量及 MPD; 提高覆盖率及适形度。术后行治疗计划的质量评估, 计算粒子植入数量; 避免中心剂量过高, 避免靶区以外组织接受较多剂量; 保证最小外周剂量应为处方剂量, 植入粒子剂量的不均匀度小于处方剂量的 20%。

2.3 不良反应

¹²⁵I 粒子植入术后, 36 例出现气胸, 且中心型肺癌气胸的发生率高于周围型, 其中 20 例自行吸收, 16 例行胸腔闭式引流术后好转; 7 例出现血痰, 经对症处理后症状缓解; 4 例出现发热, 对症处理后好转。本组未出现粒子游走、迁移, 也未发现肺纤维化、放射性肺炎或术后急性呼吸衰竭。

3 讨论

近距离治疗使肿瘤受到高剂量辐射的同时, 对周围正常组织产生很小的辐射^[2-3]。因此, 影像引导下放射性粒子植入治疗肿瘤由于其对肿瘤产生的辐射较大, 而对周围正常组织损伤较小的优势近年来被越来越广泛地应用于临床。在肺癌治疗中, ¹²⁵I 粒子最为常用。¹²⁵I 粒子能持续产生能量为 27.4~31.4 keV 的 X 射线及 35.5 keV 的 γ 射线, 破坏增殖期的癌细胞 DNA, 从而阻止癌细胞增殖。¹²⁵I 的半衰期为 59.5 d, 对肿瘤细胞可产生 4~5 个半衰期的杀伤能力, 长达 280 d。目前, 手术仍然是早期非小细胞肺癌标准的治疗方法^[4], 然而这种治疗方法也切除了较多的正常肺组织^[5]。梁吉祥等^[6]对 32 例术后局部复发的非小细胞肺癌患者行 CT 引导下 ¹²⁵I 粒子植入, 随访 6 个月, 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。在国外, 肺癌粒子植入的应用方法主要为肺小叶切除并于切缘放置粒子^[7-8]。Colonias 等^[7]对 145 例高危 I 期非小细胞肺癌患者行肺小叶切除术并且在切缘放置 ¹²⁵I 粒子, 随访 3 年和 5 年的总生存率

分别是 65%和 35%，局部复发 6 例(4.1%)、区域复发 9 例(6.2%)、远处复发 25 例(17.2%)，减少了局部复发率，提高了患者的生存质量。本研究中，患者总有效率为 80.0%，1 年生存率为 90.8%，疼痛缓解率为 89.7%，肺不张缓解率为 87.5%，表明放射性粒子植入治疗肺癌的近期疗效令人满意，尤其是对于不适宜进行手术治疗的中晚期或老年肺癌患者，放射性粒子植入治疗也提供了一种新颖而有效的姑息性治疗方法。

放射性粒子植入治疗中应用等剂量线、剂量-体积直方图直观显示治疗靶区和敏感器官承受放射剂量的水平及粒子植入的数量，并对放疗治疗计划进行质量评估，检验其合理性。通过调整粒子的分布和(或)数量等进行剂量优化。粒子植入后进行治疗计划验证，决定是否补植或照射补量。本研究严格执行了上述规范要求，并对验证不太理想者进行了补植粒子等措施加以纠正，使粒子的剂量分布尽可能合理，最大限度地符合治疗方案。因此各项指标达到了较高的水平。

放射性粒子植入的数量和准确性是影响疗效的主要因素。在实际操作中，因有肋骨、脊柱等的阻挡及呼吸所致肺组织的上下移动，导致实际植入情况往往不能与 TPS 完全吻合，因此术前训练患者配合呼吸很有必要。术者的操作技巧及熟练程度也是影响疗效的因素之一，因此要求术者具有熟练的穿刺技术和丰富的影像学专业知识，插植粒子时动作要轻柔，退针时要轻轻旋转粒子针，避免退针过快形成的负压吸引造成粒子的位置移动，确保粒子的空间分布均匀^[9]。

放射性粒子植入常见的并发症为气胸、出血、感染或发热、粒子迁移或游走及放射性损伤等。本组患者中气胸的发生率较高，为 36 例(55.4%)，其中 20 例自行吸收，16 例行胸腔闭式引流术后好转；血痰 7 例(10.8%)和发热 4 例(6.2%)，对症治疗后均好转。有文献报道术后出现粒子游走至邻近肺组织或迁移至胸腔^[10]，本组患者未见粒子迁移或游走及放射性损伤。本组患者未出现严重并发症，表明放射性粒子植入治疗肺癌较安全，并发症少。气胸主要为植入针穿破正常的胸膜导致。为防止气胸的发生，首先要避免患者术中咳嗽，因而术前要充分麻醉胸膜，术中应避免反复穿刺及突然用力。

为避免术中出血，应尽量避免较大的血管和气管。术中咳血一般出血量少，常可自行停止，术后必要时可用一般止血药物静脉滴注，无需特殊处理。

总之，¹²⁵I 粒子植入治疗肺癌的近期疗效良好，通过粒子放疗计划的质量评估、计划验证和放射剂量的优化能够提高疗效、显著降低不良反应对靶区周围正常组织的损害。为对手术和根治性外放疗有禁忌的患者带来了希望。本研究的不足之处在于随访时间较短，长期疗效有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 李小东, 郭永涛, 张遵城, 等. ¹²⁵I 粒子植入治疗晚期肺癌的损伤效应与临床处置. 中华放射医学与防护杂志, 2007, 27(6): 565-567.
- [2] Zhongmin W, Yu L, Fenju L, et al. Clinical efficacy of CT-guided iodine-125 seed implantation therapy in patients with advanced pancreatic cancer. Eur Radiol, 2010, 20(7): 1786-1791.
- [3] Hilaris BS, Martini N. Interstitial brachytherapy in cancer of the lung: a 20 year experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1979, 5(11-12): 1951-1956.
- [4] Parashar B, Patel P, Monni S, et al. Limited resection followed by intraoperative seed implantation is comparable to stereotactic body radiotherapy for solitary lung cancer. Cancer, 2010, 116(21): 5047-5053.
- [5] Nakamura H, Kawasaki N, Hagiwara M, et al. Early hilar lung cancer—risk for multiple lung cancers and clinical outcome. Lung Cancer, 2001, 33(1): 51-57.
- [6] 梁吉祥, 柴树德, 郑广钧, 等. 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. 国际放射医学核医学杂志, 2011, 35(3): 181-185.
- [7] 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.
- [8] Fernando HC, Landreneau RJ, Mandrekar SJ, et al. Thirty-and ninety-day outcomes after sublobar resection with and without brachytherapy for non-small cell lung cancer: results from a multicenter phase III study. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 142(5): 1143-1151.
- [9] Ye SJ, Brezovich IA, Shen S, et al. Dose errors due to inhomogeneities in balloon catheter brachytherapy for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 60(2): 672-677.
- [10] 孙民峰, 郝长城, 梁昌胜, 等. CT 引导下 ¹²⁵I 粒子植入治疗 48 例肺癌分析. 肿瘤学杂志, 2011, 12(17): 951-952.

(收稿日期: 2013-04-24)