

·临床放射医学·

CT引导¹²⁵I粒子植入治疗晚期非小细胞肺癌的应用

李小东 郭永涛 赵洪刚 张遵城 董华 冯仲苏 柴树德 郑广钧

【摘要】目的 分析研究¹²⁵I粒子植入治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及不良反应。**方法** 对确诊的晚期 NSCLC 患者由放射治疗计划系统(TPS)制定方案,通过 CT 影像引导植入¹²⁵I粒子,并行剂量学验证和定期复查。**结果** 89例¹²⁵I植入组和25例化疗对照组总有效率分别为97%和20%,两者具有显著性差异($\chi^2=64.92$, $P<0.01$)。**结论** ¹²⁵I植入治疗晚期 NSCLC 具有肯定的疗效和较轻微的副作用。

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

【中图分类号】 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)06-0377-04

The image guided ¹²⁵I seeds implantation treatment terminal non small cell lung carcinoma research of application

LI Xiao-dong¹, GUO Yong-tao², ZHAO Hong-gang², ZHANG Zun-cheng², DONG Hua², FENG Zhong-shu¹, CAI Shu-deng³, ZHENG Guang-jun³

(1.Department of Nuclear Medicine, 2.Department of Radiotherapy, 3.Department of Cardiothoracic Surgery, Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

【Abstract】Objective To analyze, research and process curative effect and damaging effect of terminal non small cell lung carcinoma(NSCLC). **Methods** Under treatment planning system and CT image guided, ¹²⁵I seeds were implanted in 89 case confirmed terminal NSCLC and posologic validation and recheck termly. **Results** The total efficient rate of brachytherapy and chemotherapy group respectively is 97% and 20%. They have the significant difference($\chi^2=64.92$, $P<0.01$). **Conclusion** The therapy of radioactive ¹²⁵I seeds implantation is resultful. But it unavoidably has low-grade damaging effect.

【Key words】 Iodine radioactive isotope; Tomography, X-rays computer; Brachytherapy, carcinoma, non small cell lung; Therapeusis; Contrast research

原发性肺癌的病死亡率在发达国家和我国城市人口中占因恶性肿瘤而死亡患者的第一位,达20%~30%,是严重威胁人类健康和生命的常见恶性肿瘤。手术、放疗和化疗是其主要的治疗手段,许多患者确诊时已属晚期,或者因禁忌证而失去了手术、根治放疗或放化疗综合治疗的机会。影像引导下¹²⁵I粒子植入疗法具有肯定的控制疗效,且副作用很小。本研究总结了自2002年10月至2005年12月以来治疗的89例非小细胞肺癌(non small cell lung carcinoma, NSCLC)患者的应用情况,报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

全部病例术前临床、支气管镜、各种影像学以及病理活检证实为 NSCLC, TNM 分期为Ⅲb~Ⅳ期,肿瘤直径2~8 cm不等,均为手术和放疗禁忌者。CT引导植入¹²⁵I粒子组(以下简称¹²⁵I粒子组)89例,其中男57例、女32例,年龄36~84岁,平均年龄为59岁。患者就诊时无脑转移、恶性胸水、上腔静脉或脊髓压迫征,中心型和周围型 NSCLC 患者分别为24和65例。作为对照的化疗组25例,其中男19例、女6例,年龄44~80岁,平均年龄为68.4岁,其中鳞癌和腺癌患者分别为18例和7例,应用去甲长春花碱和顺铂方案进行同等周期的化疗。

作者单位:300211,天津医科大学第二医院放疗科(李小东,冯仲苏),核医学科(郭永涛,张遵城,赵洪刚,董华),胸心外科(柴树德,郑广钧)

通讯作者:赵洪刚(E-mail: zhaohonggangzhg@sina.com)

1.2 主要仪器

放射性粒子治疗计划系统(treatment planning system, TPS)由科霖众公司提供,植入针等由美国MED-TEC公司生产, ^{125}I 粒子由中国原子能研究院提供, ^{125}I 粒子释放能量为27.4~31.4keV的X射线及35.5keV的 γ 射线,半衰期为59.5d,表观活度为18.5~129.5MBq(0.5~3.5mCi)不等。螺旋CT为PICKER-PQ6000,扫描层厚为5mm。

1.3 方法

1.3.1 计划的设计、实施与质量控制^[1]

先行CT扫描获得肿瘤情况,勾画出肿瘤轮廓并确定大体靶区(gross tumor volume, GTV),然后将靶区范围外扩5~10mm作为计划靶区,逐层勾画后将相关数据输入TPS进行治疗方案的设计。确定处方剂量为80Gy后,依据根据瘤灶形态、大小、体积和范围按周缘密集而中心稀疏的原则设计植入方式,确定植入肿瘤的导针位置、方向(坐标)及植入粒子的数目,并限定危及器官的受量。然后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、适形分布状态和粒子分布图,并计算出肿瘤靶区的周缘匹配剂量,即模拟实体肿瘤在处方剂量下的近似剂量分布。根据方案植入期间进行实时位置验证,即CT逐层扫描各层面,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%体积受到的照射量、平均匹配周缘剂量、靶区接受的平均照射剂量、表示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。如发现有稀疏或遗漏,立即补植 ^{125}I 粒子,以期与植入前治疗计划相符。

1.3.2 疗效观察指标^[2]

生存情况的观察指标应用总生存率,统计方法采用乘积极限法(Kaplan-Meier法)计算,与化疗对照组1年生存率的对比分析应用Log-rank检验法。对于 ^{125}I 粒子植入的局部控制效果的评价,在治疗前后定期进行螺旋CT、X线胸片或纤维支气管镜等检查,把治疗前后影像学上2个相互垂直的肿瘤最大直径的乘积进行比较。肿瘤局控观察指标为:(1)完全缓解,即肿瘤完全消失并至少维持

1个月,影像学检查未显示肿瘤或仅有条索状影像;(2)部分缓解,即肿瘤缩小,最大直径乘积比治疗前减少 $\geq 50\%$,并至少维持1个月,同时没有任何病灶的进展或新病灶的出现;(3)无变化,即肿瘤病灶缩小不到50%,或增大不到25%;(4)恶化,即病变增大25%以上,或出现新的病灶。

1.3.3 放射损伤的观察指标^[3]

早期或急性放射反应和晚期放射反应均采用美国放射肿瘤学研究中心和欧洲肿瘤放射学会最新公布的“主观症状、客观体征、处理措施和分析”的放射反应评价标准,评价所有照射体积并因此而可能受到损伤的各个组织和器官的反应。

2 结果

2.1 治疗效果

^{125}I 粒子植入治疗中心型和周围型NSCLC前和治疗后完全缓解的CT影像变化分别见图1和图2。

^{125}I 粒子组的1年和2年生存率分别为92.2%和45.5%,局部控制率为97%;化疗组的1年生存率为79.9%,局部控制率为20.0%(见表1);两种疗法的1年生存率无显著性差异($\chi^2=3.151$, $P>0.05$),因化疗组的2年生存率尚在随访中,故两种方法的2年生存率无法分析比较;两种疗法的总有效率有显著性差异($\chi^2=64.92$; $P<0.01$)。

表1 CT引导植入 ^{125}I 粒子和化疗对NSCLC的疗效

组别	例数	局部控制指标(%)					生存率(%)	
		完全缓解	部分缓解	无变化	恶化	总有效率	1年	2年
^{125}I 粒子组	89	26	71	2	1	97	92.2	45.5
化疗组	25	0	20	64	16	20	79.9	-

2.2 粒子植入的质量控制与保证

植入术后剂量验证结果显示,90%体积受到的照射量为92.4Gy、平均匹配周缘剂量为86.6Gy、瘤体受照平均剂量为153.7Gy,接近周缘匹配剂量的2倍;适形系数 r 为0.97~1.04,也在合适范围内;CT引导组瘤体靶区外1和2cm处接近危及器官的平均照射剂量分别为31.0和7.5Gy,明显低于正常组织耐受剂量;植入粒子数与TPS计算的符合程度达94%,说明该疗法的适形性较好,对正常组织的影响很小。但有4例因肋骨阻挡和无法控制呼吸动度而未按计划植入,2例需要立即补

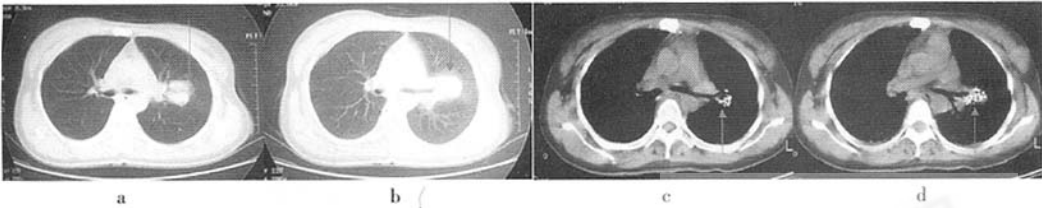


图1 ^{125}I 粒子植入治疗中心型 NSCLC 前、后 CT 影像对比(箭头)
(a 和 b 为治疗前; c 和 d 为治疗 1 年后完全缓解)



图2 ^{125}I 粒子植入治疗周围型 NSCLC 前后 CT 影像对比(箭头)
(a 为治疗前; b 和 c 为治疗 1 年后完全缓解)

植粒子。

2.3 不良反应

两组治疗的不良反应见表 2。 ^{125}I 粒子植入治疗中心型和周围型 NSCLC 导致的气胸发生率为分别为 66.7% (16/24) 和 20% (13/65)，且中心型 NSCLC 的“气胸”发生率高于周围型；4 例出现粒子坠入胸腔游走至肺组织，动态观察 X 线胸片及 CT 等未出现肺栓塞、迁移至其他器官。 ^{125}I 粒子早期放射反应发生率仅为 14.6%，有 1 例部分缓解的患者术后 11 个月行肺肿物楔形切除术，病理报告示肿瘤细胞变性坏死、肿瘤边缘肺组织纤维化，邻近的细支气管和肺泡未见损伤，其余患者未发现放射性肺炎或肺纤维化，也未见胸腔内出血和心律失常；晚期放射反应发生率仅为 1.1%。化疗组出现的消化道反应较多，但骨髓抑制作用不显著。

表 2 ^{125}I 和化疗 NSCLC 后不良反应的发生率

	^{125}I 粒子组 (%)	化疗组 (%)
恶心	0	68.0
呕吐	0	48.0
腹泻	0	8.0
脱发	0	16.0
口腔溃疡	0	4.0
白细胞数 $< 3 \times 10^9$	0	12.0
早期放射反应	14.6	0
晚期放射反应	1.1	0
气胸	32.6	0

3 讨论

可以肯定的是，手术不符合晚期 NSCLC 的治疗。Turrisi^[3] 对近年多中心临床研究复习后评述认为：“在目前的分期条件下，即使手术对ⅢA 以上病例有益处，其益处也是很小的，并且很大程度上被手术本身的危险所抵消，手术的危险性不低于 5%”。外放疗对该病具有肯定的疗效，特别是近年来适形调强放疗以及 X-刀等精确放疗及分割、超分割放疗技术的应用进一步提高了疗效^[4]。放化疗的联合应用临床意义很大，例如：有研究者认为同步化放疗后巩固化疗研究的远期随访结果显示，第 3、4、5 年存活率分别达到 40%、29% 和 29%，显示了较好的治疗结果^[5]。但本组患者因手术或放疗的禁忌，而实施 ^{125}I 粒子植入治疗。该疗法具有靶区高剂量、周围低剂量的特点，粒子植入后长期持续释放低剂量率的 γ 射线对肿瘤细胞杀伤时对氧的依赖性减小，进而部分克服了肿瘤乏氧细胞的放射抗拒性。再加之肿瘤局部获得的足够高的剂量，致使肿瘤细胞因辐射效应遭到最大程度的毁灭性杀伤，取得较好的治愈的目的^[6]。另外， ^{125}I 粒子诱发新恶性肿瘤的可能性极小^[7]，这也保证了治疗效果。本组的结果明确证实了上述的论点。经过我们的临床实践，可以认为处方剂量 80Gy ^{125}I 既能达到

杀灭肿瘤的作用,又避免周围正常组织受到损伤。

根据放射物理学的要求,放射性粒子植入时需要严格的剂量学保证,要使近放射源处剂量最高,即肿瘤局部受到的放射剂量最高,而周围正常组织剂量很低,如果无严格的剂量学保证下随意或盲目的植入会造成肿瘤周围正常肺组织、心脏、脊髓的放射性损伤,将无法取得满意的治疗效果。因此我们采取下列措施:(1)靶区的精确定位及实时影像引导下的 ^{125}I 粒子植入:CT具有良好的空间分辨率和密度分辨率,可准确显示病灶的大小、外形、位置、灶内坏死空腔区以及与血管等周围结构的解剖关系,可以保证定位精确,明显控制误差;(2)应用TPS设计出合理的剂量学分布的植入方案^[8],使射线有效剂量能够覆盖肿瘤全部、边缘及亚临床区域;(3)实时进行粒子植入的位置验证和术后即刻进行的放射剂量学验证^[1],从而为补种等措施的实施提供依据和可能^[9-10]。由于本研究严格执行了上述规范要求,并对验证不太理想者即刻进行补植 ^{125}I 粒子等措施加以纠正,使 ^{125}I 粒子剂量和空间分布尽可能合理,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。

^{125}I 粒子植入治疗是近距离放疗的方法,有文献认为有可能导致放射性肺纤维化和放射性肺炎的发生^[10],本组1例患者(1.1%)的病理报告证明了这一点。但由于本组病例的病灶受照剂量相当于处方剂量的2倍左右,适形系数的范围适宜,正常组织(如心脏和脊髓)所受的影响明显趋减,均显著低于亚致死剂量,因此 ^{125}I 粒子植入的放射损伤效应发生率远远低于外放疗后的急性放射性肺损伤的33%和后期的肺纤维化的82%^[11]。这再次表明 ^{125}I 粒子植入质量好,既可保证杀灭肿瘤细胞的剂量学要求,又保证了对正常组织损伤很小^[9]。

去甲长春花碱属长春碱类抗肿瘤药,它通过阻止微管蛋白聚合形成微管和诱导微管解聚,使细胞分裂停止于有丝分裂中期,从而阻止癌细胞分裂繁殖。它的抗癌谱比其他长春碱类药物广,对非小细胞肺癌疗效好。去甲长春花碱与顺铂联合应用在耐受性和疗效方面均较与其他药物联合为优。尽管去甲长春花碱的剂量性毒性为骨髓抑制,但本组患者

的骨髓抑制不明显,可能与用药后药物在骨髓积累时间较短长有关。由于单纯化疗本身的局限,导致其局部控制有效率明显低于 ^{125}I 粒子植入组,使患者的生存质量受到影响。

总之,CT引导 ^{125}I 粒子植入疗法对NSCLC具有微创、定位准确和高度适形的优势,且控制疗效明显肯定;如果规范操作和处置得当,也同时具有较高的安全性^[12]。

参 考 文 献

- 1 中华医学会.临床技术操作规范放射肿瘤分册.北京:人民军医出版社,2005.117-118.
- 2 陈名,蒋国梁,朱国培.放射肿瘤学临床前瞻性随机试验的设计和和实施.见:蒋国梁.现代肿瘤放射治疗学.上海:上海科技出版社,2003.673.
- 3 Turrisi AT. A case against surgery for most III a non small cell lung cancer. *Semin Oncol*, 2005, 32(2 Suppl 3): S6-8.
- 4 朱广迎,祝淑钗,吕长兴,等.肺癌.见:朱广迎.放射肿瘤学(第二版).北京:科学技术文献出版社,2007.325-326.
- 5 Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Long-term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clin Lung Cancer*, 2006, 8(2): 116-121.
- 6 Heelan RT, Hilaris BS, Anderson LL, et al. Lung tumors: percutaneous implantation of I-125 sources with CT treatment planning. *J Radiology*. 1987, 164(3): 735-740.
- 7 Valentin J. Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk. *Ann ICRP*, 2005, 35(4): 1-140.
- 8 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.
- 9 Siebert FA, Kohr P, Kovacs G. Comparison of CT- and radiograph-based post-implant dosimetry for transperineal ^{125}I prostate brachytherapy using single seeds and a commercial treatment-planning software. *Strahlenther Onkol*, 2006, 182(2): 96-101.
- 10 Tausky D, Yeung I, Williams T, et al. Rectal-wall dose dependence on postplan timing after permanent-seed prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(2): 358-363.
- 11 中华医学会.临床诊疗指南肿瘤分册.北京:人民卫生出版社,2005.117-118.
- 12 Li DF, Cui Q, Wang Q, et al. Application of I(125) brachytherapy combined artificial joint prosthesis in malignant osteo- and soft-tissue sarcoma. *Cancer Biother Radiopharm*. 2006, 21(2): 167-172.

(收稿日期:2007-08-01)