

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.03.007

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190903.1558.004.html>(2019-09-03)**¹²⁵I 粒子植入联合化疗治疗晚期肺癌疗效观察并预后分析***熊潭有,梅同华[△]

(重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科 400016)

[摘要] 目的 探讨 CT 引导下碘 ¹²⁵I 粒子植入联合化疗对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的远期疗效及影响因素。方法 回顾性分析 2015 年 1 月至 2016 年 2 月于该院行 ¹²⁵I 粒子植入的 35 例 NSCLC 患者的相关资料,对可能影响患者预后的临床特征进行单因素及多因素分析。结果 35 例 NSCLC 患者植入 ¹²⁵I 粒子 20~150 粒,平均植入 77.42 粒,植入完毕后立即复查胸部 CT,显示粒子全部植入到位,成功率为 100%。患者术后 2 个月完全缓解(CR)14 例,部分缓解(PR)15 例,有效率为 82.86%;术后 4 个月 CR 16 例,PR 16 例,有效率为 91.43%;术后 6 个月 CR 16 例,PR 15 例,有效率为 88.57%。术后 1、2、3 年生存率分别为 77.14%、34.29%、22.86%,术后 1、2、3 年局部控制率分别为 91.43%、85.71%、80.00%。中位生存时间 21.62 个月,中位局部控制时间为 32.24 个月。单因素分析显示,TNM 分期、吸烟史、血红蛋白水平、肿瘤直径、病理类型、联合化疗次数为影响患者预后的主要因素($P < 0.05$),进一步多因素分析发现 TNM 分期、血红蛋白水平、肿瘤直径、联合化疗次数是影响患者的独立预后因素。结论 对于晚期肺癌患者,CT 引导下 ¹²⁵I 粒子植入是一种安全有效的治疗方式,联合化疗可改善患者预后。

[关键词] 碘 125; 粒子植入; 化疗; 晚期肺癌; 因素分析**[中图法分类号]** R734.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)03-0375-04**Efficacy observational and prognostic analysis of ¹²⁵I seed implantation combined with chemotherapy for treating advanced lung cancer***XIONG Tanyou, MEI Tonghua[△]

(Department of Respiration and Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To research the long term effect and influential factors of CT-guided iodine-125 (¹²⁵I) seed implantation combined with chemotherapy in treating advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The related data of 35 cases undergoing ¹²⁵I seed implantation in this hospital from January 2015 to February 2016 were retrospectively analyzed. The clinical characteristics possibly affecting the patient's prognosis conducted the univariate and multivariate analysis. **Results** Thirty-five cases were implanted by 20—150 ¹²⁵I particles, with an average of 77.42 particles. After implantation, chest CT was re-examined immediately, showing that all the particles were implanted in right position with the success rate of 100%. The complete response (CR) at postoperative 2 months was in 14 cases, the partial response (PR) in 15 cases, and the effective rate was 82.86%; the CR at postoperative 4 months was in 16 cases, the PR in 16 cases, and the effective rate was 91.43%; the CR at postoperative 6 months was in 16 cases, the PR in 15 cases, and the effective rate was 88.57%. The postoperative 1-, 2-, 3-year survival rates were 77.14%, 34.29% and 22.86% respectively. The postoperative 1-, 2-, 3-year local control rates were 91.43%, 85.71% and 80.00% respectively. The median survival time was 21.62 months, and the median local control time was 32.24 months. The univariate analysis showed that TNM stage, smoking history, hemoglobin level, tumor diameter, pathological type and times of combination chemotherapy were main factors affecting the patient's prognosis($P < 0.05$), the further multivariate analysis found that the TNM stage, hemoglobin level, tumor diameter and times of combination chemotherapy were the independent factor affecting the patient's prognosis. **Conclusion** CT-guided ¹²⁵I

* 基金项目:2018 年重庆市科卫联合医学科研项目(2018MSXM078)。

作者简介:熊潭有(1993—),住院医师,硕士,主要从事肺部肿瘤

诊治的研究。[△] 通信作者,E-mail:meitonghua@163.com。

seed implantation is an effective and safe treatment mode for advanced lung cancer, the combined chemotherapy can improve the prognosis of patients.

[Key words] iodine 125; seed implantation; chemotherapy; advanced lung cancer; factor analysis

肺癌是指起源于支气管黏膜或腺体的恶性肿瘤^[1],吸烟、空气污染、职业暴露是肺癌发生的三大高危因素。在美国等发达国家,由于控烟政策的施行、环境质量的改善等措施,近年来,肺癌的发病率及病死率趋于下降^[2]。在我国,由于吸烟人数众多,空气污染严重,肺癌发病人数却逐年增加,位居我国成年人癌症发病率和病死率首位^[3]。大部分肺癌一经发现,已进展至中晚期,目前针对中晚期肺癌的介入治疗发展迅速。碘 125(¹²⁵I)粒子作为肺癌局部介入治疗的重要手段之一,其临床应用逐渐增多,但其远期疗效及影响因素尚不明确。作者通过回顾性分析本院 35 例非小细胞肺癌(NSCLC)患者的相关资料,探讨¹²⁵I 粒子治疗晚期 NSCLC 的近、远期疗效及预后因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 1 月至 2016 年 2 月于本院住院期间经病理学明确诊断为 NSCLC 的患者 35 例,其中男 20 例,女 15 例,年龄 44~81 岁,平均(67.52±9.46)岁。腺癌 22 例,鳞癌 13 例,病灶直径 2.80~7.00 cm,中位数 4.64 cm。按照 TNM 分期,Ⅲa 期 7 例,Ⅲb 期 16 例,Ⅳ 期 12 例。纳入标准:(1)经细胞学或组织学明确诊断为 NSCLC 患者。(2)按照国际 TNM 分期为Ⅲ、Ⅳ 期,或一般情况差无法耐受手术的患者。(3)肿块直径大于 2.50 cm,并小于 8.00 cm。(4)卡氏功能状态评分(KPS)≥70 分,预期生存期大于 3 个月的患者。(5)患者及家属同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)TNM 分期为 I ~ Ⅱ 期。(2)肿块直径大于 8.00 cm。(3)患者一般情况差,无法耐受介入治疗。

1.2 方法

1.2.1 仪器与设备

德国西门子公司生产 16 排螺旋 CT 机,北京科霖众生物技术有限公司生产治疗计划系统(TPS),上海巴德医疗科技有限公司生产的粒子针及粒子植入器,北京智博高科生物有限公司生产¹²⁵I 粒子,长度 4.50 mm,外径 0.80 mm,活度 0.50~0.80 mCi,半衰期 59.60 d,组织穿透距离 1.70 cm,处方剂量 110~140 Gy。

1.2.2 操作流程

术前 7 d 完善胸部增强 CT,并将 CT 影像导入

TPS,勾画临床靶体积(CTV),计算达到处方剂量所需粒子数量。在 CT 引导下,采用激光十字定位法,确定穿刺点、进针角度及深度。穿刺针到达肿块内,连接粒子植入枪,以 1.00 cm 间距后退式植入¹²⁵I 粒子。植入完成后再次进行 CT 扫描,查看粒子分布位置,若分布不均,则根据具体情形增补¹²⁵I 粒子,并观察有无气胸、出血等并发症发生。术后 7 d 行化疗,根据患者不同细胞病理类型联合不同化疗方案 2~6 次。若为鳞癌,则使用吉西他滨联合铂类。若为腺癌,则使用培美曲塞或多西他赛联合铂类。

1.2.3 疗效评价标准

在¹²⁵I 粒子植入后 2、4、6 个月复查胸部 CT,观察肿瘤大小变化情况,按照杨学宁等^[4]的实体瘤治疗疗效评价标准 RECIST 评价近期疗效。完全缓解(CR):目标病灶消失,或遗留纤维条索,维持 4 周及以上;部分缓解(PR):肿块直径比基线水平减少大于或等于 30%,维持 4 周及以上;稳定(SD):肿块直径减少未达到 PR,或增加未达到 PD;进展(PD):肿块直径增加大于或等于 20%。有效率(RR)=(CR+PR)/总例数×100%。

1.3 统计学处理

应用 SPSS18.0 统计软件进行统计学分析,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。单因素分析中具有统计学意义的因素进一步纳入 COX 回归模型进行多因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 粒子植入情况

35 例患者植入¹²⁵I 粒子 20~150 粒,平均植入 77.42 粒,植入完毕后立即复查胸部 CT,显示粒子全部植入到位,成功率为 100%。

2.2 近期疗效

35 例患者在术后 2、4、6 个月复查胸部 CT 对比术前肺内病灶变化情况,患者术后 2 个月 CR 14 例,PR 15 例,有效率为 82.86%(29/35)。术后 4 个月 CR 16 例,PR 16 例,有效率为 91.43%(32/35)。术后 6 个月 CR 16 例,PR 15 例,有效率为 88.57%(31/35)。

2.3 远期疗效

术后 1 年生存率为 77.14%(27/35),2 年生存率为 34.29%(12/35),3 年生存率 22.86%(8/35),术后

表 1 35 例患者临床特征单因素分析

临床特征	n	MST(个月)	χ^2	P	临床特征	n	MST(个月)	χ^2	P
年龄(岁)			1.467	0.224	吸烟史			4.108	0.046
<60	13	22			有	21	17		
≥60	22	21			无	14	22		
性别			2.041	0.132	血红蛋白(g/L)			14.545	0.000
男	20	21			<110	20	16		
女	15	22			≥110	15	24		
TNM 分期			11.216	0.002	病理类型			5.644	0.031
Ⅲ期	23	26			鳞癌	13	23		
Ⅳ期	12	17			腺癌	22	17		
肿瘤直径(cm)			17.389	0.000	联合化疗次数(次)			8.765	0.011
<3.0	4	25			<4	11	16		
3.0~<5.0	22	22			4~6	24	24		
5.0~7.0	9	14							

表 2 35 例患者临床特征多因素分析

变量	回归系数	标准误	Wald	P	OR	95%CI
TNM 分期	0.354	0.093	13.44	0.000	1.346	1.092~1.632
血红蛋白	-0.549	0.164	10.29	0.001	0.675	0.413~0.822
肿瘤直径	-3.743	0.463	10.61	0.001	0.768	0.052~0.886
联合化疗	-2.289	0.069	7.68	0.002	0.532	0.033~0.378

1 年局部控制率(CR+PR+SD)为 91.43%(32/35),术后 2 年局部控制率为 85.71%(30/35),术后 3 年局部控制率 80.00%(28/35)。中位生存时间 21.62 个月,中位局部控制时间为 32.24 个月。

2.4 35 例患者临床特征单因素分析

单因素分析显示,TNM 分期、吸烟史、血红蛋白、肿瘤直径、病理类型、联合化疗次数为影响患者远期生存的主要因素($P<0.05$),而年龄、性别与中位生存时间(MST)无关($P>0.05$),见表 1。

2.5 35 例患者临床特征多因素分析

将单因素分析中具有统计学意义的 6 个因素(TNM 分期、吸烟史、血红蛋白、肿瘤直径、病理类型、联合化疗次数)进一步纳入多因素回归分析,结果发现 TNM 分期、血红蛋白、肿瘤直径、联合化疗次数是影响肺癌患者远期预后的独立因素($P<0.01$),见表 2。

2.6 并发症发生情况

5 例患者术后发生气胸,其中 2 例患者肺压缩面积大于 30%,予以胸腔闭式引流,3 d 后复查胸片提示肺复张良好。3 例患者肺压缩面积小于或等于 30%,无明显症状,予以吸氧观察处理后好转。4 例患者术后出现咯血,主要表现为痰中带血,予以卡络磺、巴曲亭等药物止血后,出血逐渐停止。

3 讨 论

目前我国大部分肺癌患者初次诊断时已进展至

中晚期,无法行手术切除。对于中晚期肺癌多主张局部加全身的综合治疗。局部治疗在肺癌的综合治疗中占重要地位,主要包括粒子植入、射频消融、支气管动脉灌注等手段^[5]。¹²⁵I 粒子作为局部治疗手段之一,通过释放 γ 射线,给予肿瘤组织持续低剂量照射,使肿瘤细胞 DNA 分子链断裂,杀灭和抑制肿瘤细胞生长,从而达到局部控制肿瘤的目的,具有微创、高效等特点^[6]。对比体外放疗,¹²⁵I 粒子作用于肿瘤局部,对周围正常组织影响小,明显降低了放射性肺炎、放射性食管炎等并发症的发生率。

目前大部分研究均报道了粒子植入治疗肺癌的近期疗效明显^[7-8],何枫等^[7]报道粒子植入联合化疗治疗 NSCLC 术后 1、2、6 个月有效率分别为 52.2%、65.2%、69.6%,但对于粒子植入治疗肺癌的远期疗效报道较少。对此本研究对 35 例患者进行了为期 3 年的随访,观察发现粒子植入术后 1、2、3 年生存率分别为 77.14%、34.29%、22.86%,低于 HUO 等^[8]报道的 1 年生存率 83.35%,3 年生存率 25.57%,分析可能与本研究中包含部分Ⅳ期患者有关。本研究通过对 35 例患者的临床特征进行因素分析,结果发现:TNM 分期、血红蛋白水平、肿瘤直径、联合化疗次数是影响患者远期生存的独立因素。本研究中,初诊时血红蛋白大于或等于 110 g/L 的患者,比治疗前血红蛋白小于 110 g/L 的患者有着更长的远期生存时间,分别为 24 个月和 16 个月,二者比较差异有统计学意义($P<0.01$)。根据 LANGENDIJK 等^[9]报道,对于接受放疗的晚期肺癌患者,治疗前的血红蛋白水平是

肿瘤局部控制及其远期生存的独立预后因素,其原因可能在于:更高的血红蛋白可以为肿瘤组织提供更充足的氧气,增加肿瘤组织对局部放射线的敏感性。这提示粒子植入术前纠正患者贫血状态或可进一步增加¹²⁵I 粒子治疗效果。本研究中,根据 35 例患者肿瘤直径大小分为 3 组,直径小于 3 cm 组、直径在 3~<5 cm 组、直径在 5~7 cm 组其 MST 分别为 25、22、14 个月,经多因素回归分析表明肿瘤直径为影响患者预后的独立因素,肿瘤直径越小的患者,其预后越好。ETIZ 等^[10] 报道,在接受放疗的晚期 NSCLC 患者中,肿瘤的体积大小和患者的远期预后有着紧密联系。其原因在于肿瘤体积与肿瘤干细胞的数量相关,肿瘤体积越大,肿瘤干细胞数量越多,放疗效果越差。本研究发现,在接受¹²⁵I 粒子植入治疗的肺癌患者中,临床 TNM 分期为影响患者预后的独立因素。Ⅳ 期患者其生存时间明显低于Ⅲ 期患者,分别为 17、26 个月。相关文献报道,TNM 分期越晚,则代表患者有更多的淋巴结转移及远处脏器转移,营养状况及 KPS 评分越低,患者预后越差^[11-13]。故提示若肺癌患者不能接受外科手术治疗,应尽可能早期接受粒子植入局部介入治疗,可改善患者预后。本研究中,35 例患者¹²⁵I 粒子植入术后均联合 2~6 次含铂双药化疗,随访发现,化疗周期小于 4 次的患者其生存时间较化疗周期为 4~6 次患者明显缩短,分别为 16、24 个月,单因素及多因素分析均提示化疗周期数为影响患者远期预后的独立因素。相关临床研究报道,粒子植入联合化疗较单纯化疗或单纯粒子植入能提高肿瘤局部控制率及生存时间^[14]。李晓玉^[15] 在 1 114 例肺癌患者的流行病学调查中发现,化疗周期大于或等于 4 次的患者与化疗周期为 2~3 次的患者其 5 年生存率分别为 29.1% 和 25.3%,并且患者生存时间随化疗周期数的增加而延长。故提示晚期 NSCLC 患者在接受¹²⁵I 粒子植入局部治疗后,仍需积极配合全身化疗以进一步延长患者生存时间。

综上所述,¹²⁵I 粒子植入作为一种微创治疗手段,具有明显的近、远期疗效。血红蛋白水平、肿瘤直径、TNM 分期、联合化疗次数为影响患者的独立预后因素,对于接受粒子植入治疗的患者,纠正术前贫血状态及在体力状况能耐受情况下积极联合化疗能进一步改善其远期预后。

参考文献

- [1] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:75-86.
- [2] BARTA J A, POWELL C A, WISNIVESKY J P. Global epidemiology of lung cancer[J]. Ann Glob Health, 2019, 85(1):2-8.
- [3] CAO M, CHEN W. Epidemiology of lung cancer in China[J]. Thorac Cancer, 2019, 10(1):3-7.
- [4] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准——RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4(2):85-90.
- [5] 赵强德,丁剑午. 介入治疗在肺癌中的应用[J]. 实用肿瘤杂志, 2013, 28(5):558-562.
- [6] 贺克武,高斌,秦汉林,等. CT 导引下¹²⁵I 粒子组织间植入联合支气管动脉灌注化疗治疗肺癌[J]. 临床放射学杂志, 2012, 31(7):1018-1022.
- [7] 何枫,郎伟思,吴小明,等. CT 引导下¹²⁵I 粒子植入联合化疗治疗非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(33):4644-4646.
- [8] HUO X, HUO B, WANG H, et al. Implantation of computed tomography-guided Iodine-125 seeds in combination with chemotherapy for the treatment of stage Ⅲ non-small cell lung cancer [J]. J Contemp Brachytherapy, 2017, 9(6):527-534.
- [9] 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.
- [10] ETIZ D, MARKS L B, ZHOU S M, et al. Influence of tumor volume on survival in patients irradiated for non-small-cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 53(4):835-846.
- [11] KATSUMATA S, AOKAGE K, ISHII G, et al. Prognostic impact of the number of metastatic lymph nodes on the eighth edition of the TNM classification of NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(8):1408-1418.
- [12] 高月霞,黄彬鋆,吴桂云,等. 610 例Ⅲ、Ⅳ 期非小细胞肺癌患者预后生存分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2015, 19(1):74-77.
- [13] 杨为贵,马华玲. 肺腺癌的临床特点及预后分析[J/CD]. 中华胸部外科电子杂志, 2015, 2(2):114-118.
- [14] ZHANG W, LI J, LI R, et al. Efficacy and safety of iodine-125 radioactive seeds brachytherapy for advanced non-small cell lung cancer-A meta-analysis[J]. Brachytherapy, 2018, 17(2):439-448.
- [15] 李晓玉. 肺癌生存影响因素、DNA 双链断裂修复基因多态性与肺癌患者预后关系的流行病学研究[D]. 福州:福建医科大学, 2014.