

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.13.016

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20230424.1345.002.html\(2023-04-24\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20230424.1345.002.html(2023-04-24))

碘 125 粒子植入联合 PD-1 单抗加含铂化疗在晚期非小细胞肺癌中的有效性及安全性分析*

王静宜¹,张媛媛²,李小青¹,邱丹¹,张梦瑶¹,田福华²,梁栋¹,孙岚^{1△}

(1.重庆医科大学附属璧山医院肿瘤科 402760;2.重庆市九龙坡区人民医院肿瘤科 400051)

[摘要] **目的** 探讨碘 125 粒子植入联合程序性死亡受体-1(PD-1)单抗加铂类化疗在晚期非小细胞肺癌中的有效性及安全性。**方法** 回顾性收集 2019 年 9 月至 2022 年 6 月重庆医科大学附属璧山医院和重庆市九龙坡区人民医院的 21 例晚期非小细胞肺癌患者资料,所有患者均接受碘 125 粒子植入联合 PD-1 单抗加铂类化疗。根据实体瘤疗效评估标准 1.1 版评估治疗反应,以及美国国家癌症研究所(NCI)不良事件通用术语标准 5.0 版(NCI-CTCAE 5.0V)评估治疗相关毒性,计算并比较中位随访时间、无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。**结果** 21 例患者中位随访时间为 11.2 个月(3.4,23.5);中位 PFS 和 OS 分别为 11.2 个月(95%CI:7.4~14.9)和 14.3 个月(95%CI:11.0~17.5);疗效评估结果为 3 例(14.3%)完全缓解,5 例(23.8%)部分缓解,13 例(61.9%)病情稳定。客观反应率为 38.1%,疾病控制率为 100.0%。最常见的治疗相关不良反应是放射性肺炎(2 级,9.5%)和甲状腺功能减退(1 级,9.5%),未发现 3 级及以上的治疗相关不良反应。**结论** 碘 125 粒子植入联合 PD-1 单抗加含铂化疗可改善晚期非小细胞肺癌患者的生存,且安全性良好。

[关键词] 非小细胞肺癌;免疫治疗;程序性死亡受体-1;碘 125 粒子植入;疗效**[中图法分类号]** R734.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)13-1999-06

Analysis on effectiveness and safety of iodine-125 seeds implantation combined with PD-1 monoclonal antibody plus platinum-containing chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer*

WANG Jingyi¹,ZHANG Yuanyuan²,LI Xiaoqing¹,QIU Dan¹,ZHANG Mengyao¹,
TIAN Fuhua²,LIANG Dong¹,SUN Lan^{1△}

(1. Department of Oncology, Affiliated Bishan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402760, China; 2. Department of Oncology, Jiulongpo District People's Hospital, Chongqing 400051, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effectiveness and safety of iodine-125 seeds implantation combined with programmed death receptor-1 (PD-1) monoclonal antibody plus platinum-containing chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The data of 21 patients with advanced NSCLC in the Affiliated Bishan Hospital of Chongqing Medical University and Jiulongpo District People's Hospital from September 2019 to June 2022 were retrospectively collected and all patients received the iodine-125 seeds implantation combined with PD-1 monoclonal antibody plus platinum-based chemotherapy. The treatment response was evaluated according to the solid tumor efficacy evaluation criteria version 1.1, and the National Cancer Institute (NCI) for Common Terminology Criterion of Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE 5.0V) was used to evaluate the treatment related toxicity. The median follow-up time, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) time were calculated and compared. **Results** The median follow-up time in 21 patients was 11.2 months (3.4–23.5 months). The median PFS and OS were 11.2 months (95% CI: 7.4–14.9 months) and 14.3 months (95% CI: 11.0–17.5 months), respectively. In the evaluation results of the treatment effects, 3 cases (14.3%) were the complete response, 5 cases (23.8%) were the partial response and 13 cases (61.9%) were the stable disease. The objective response rate was 38.1%, and the disease control rate was 100.0%. The most common treatment-related toxicities were radiation pneumonitis (grade 2, 9.5%) and hypothyroidism (grade 1, 9.5%). The grade 3 and above treatment-related toxicities were not found. **Conclusion** Iodine-125 seeds implantation combined with PD-1 monoclonal antibody plus platinum-

* 基金项目:北京科创医学发展基金会课题研究项目(KC2021-JX-0186-28)。 作者简介:王静宜(1997—),在读硕士,主要从事肿瘤内科

疾病研究。△ 通信作者,E-mail:sunlan6203@163.com。

containing chemotherapy could improve the survival of the patients with advanced NSCLC, and its safety is good.

[Key words] non-small-cell lung cancer; immunotherapy; programmed death receptor-1; I-125 seeds implantation; efficacy

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,55%的肺癌患者在诊断时表现为晚期、不可切除的状态^[1-2]。晚期非小细胞肺癌的治疗方式主要为化疗、放疗、免疫及靶向治疗。尽管新兴的免疫、靶向治疗药物不断更新换代,传统化疗模式也在不断优化,但获得性耐药和疾病进展(progression disease, PD)仍不可避免,因此,有必要进一步探索新的联合治疗方案。已有文献报道程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)免疫治疗与放疗在抗肿瘤免疫中有潜在协同作用^[3-4],但碘 125 粒子治疗能否像大剂量外放疗一样引起肺癌患者的原位瘤苗效应以增加 PD-1 单抗疗效,目前临床数据较少^[5]。碘 125 粒子植入作为目前常用的体内放疗模式,具有局部生物有效放射剂量高、核素半衰期长、放射性肺炎发生率较低等特点^[6],理论上具有较好的免疫协同作用。本研究旨在采用碘 125 粒子植入治疗联合 PD-1 单抗加含铂化疗的策略,探讨该组合模式在晚期非小细胞肺癌患者中的有效性和安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2019 年 9 月至 2022 年 6 月重庆医科大学附属璧山医院和重庆市九龙坡区人民医院的 21 例晚期非小细胞肺癌患者资料,所有患者均接受碘 125 粒子植入联合 PD-1 单抗加含铂化疗,收集并统计患者性别、年龄、吸烟史、美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分、远处转移情况、治疗期间的病灶大小变化及治疗相关不良反应等一般资料。

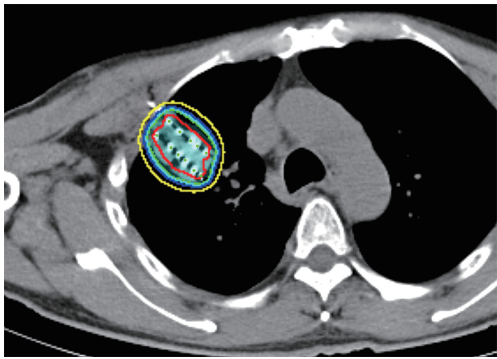
1.2 方法

1.2.1 治疗方法

所有受试者接受针对肺部原发灶或转移灶的碘 125 粒子植入治疗,碘 125 粒子植入术前 1~2 周行血常规、出血时间、凝血功能检查以排除穿刺禁忌证。

受试者首先行增强 CT 扫描,将图像传至治疗计划系统(treatment planning system for radiotherapy, TPS)。在水平切面勾勒出目标靶区(planning target volume, PTV),并确定 90% PTV 所接受的剂量(D₉₀)。PTV 包括总肿瘤体积(gross tumor volume, GTV)及其边缘范围为 0.5~1.0 cm 的区域。PTV 的处方剂量范围为 80~140 Gy(中位数 115 Gy),D₉₀ 范围为 76~138 Gy(中位数 106 Gy)。碘 125 粒子的活度范围为 0.40~0.80 mCi(中位数 0.65 mCi)。每位受试者所需碘 125 粒子用量均需根据其瘤灶大小和 TPS 系统进行计算。

植入过程:在 CT 定位引导下,根据预先设定的进针点、方向、深度等将穿刺针穿刺至肿瘤病灶内约 0.5 cm 处。使用粒子植入枪引入碘 125 粒子,将粒子植入癌灶内,均匀分布。植入完成后生成等剂量曲线(图 1)和靶区的剂量-体积直方图(图 2),对显示粒子分布不均的部位进行再植。受试者在介入治疗后的两周内接受 PD-1 单抗(替雷利珠单抗 200 mg,每 3 周 1 次)联合含铂化疗治疗 4~6 个周期,治疗完成后,采用 PD-1 单抗(替雷利珠单抗 200 mg,每 3 周 1 次)维持治疗至 PD。



曲线: GTV;从内部到外部的等剂量线分别为 100(红)、90(绿)、80(蓝)、70(黄)Gy。

图 1 粒子植入后等剂量曲线

1.2.2 疗效评估

所有患者每 2~3 个治疗周期(免疫联合化疗阶段每 2 个周期、免疫单药维持阶段每 3 个周期)进行 1 次胸部、腹部及盆腔影像学检查(CT 或磁共振成像),根据影像学结果对疗效进行评价。按照实体肿瘤疗效评价标准 1.1 版进行病情评估,分为:(1)完全缓解(complete remission, CR),所有靶病灶消失,病理性肿大淋巴结短径减少至<10 mm,维持 4 周时间;(2)部分缓解(partial response, PR),靶病灶直径总和比基线水平减少 30%,维持 4 周时间;(3)PD,靶病灶直径总和增加>20%,或出现新发病灶;(4)疾病稳定(stable disease, SD),靶病灶直径总和缩小未达 PR 水平,增加未达 PD 水平。

1.2.3 安全性评估

采用美国国家癌症研究所(national cancer institute, NCI)通用不良反应术语标准 5.0 版(NCI-CTCAE 5.0V)评价治疗相关不良反应,分为 1~5 级:1 级为轻度,2 级为中度,3 级为重度或重要医学意义,4 级为危及生命并需紧急治疗,5 级为死亡。

1.3 统计学处理

采用 SPSS27.0 软件进行数据分析,计量资料以 M(Q1, Q3)表示,比较采用秩和检验;计数资料以频

数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验;Kaplan-Meier 绘制生存曲线,log-rank 检验进行组间比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

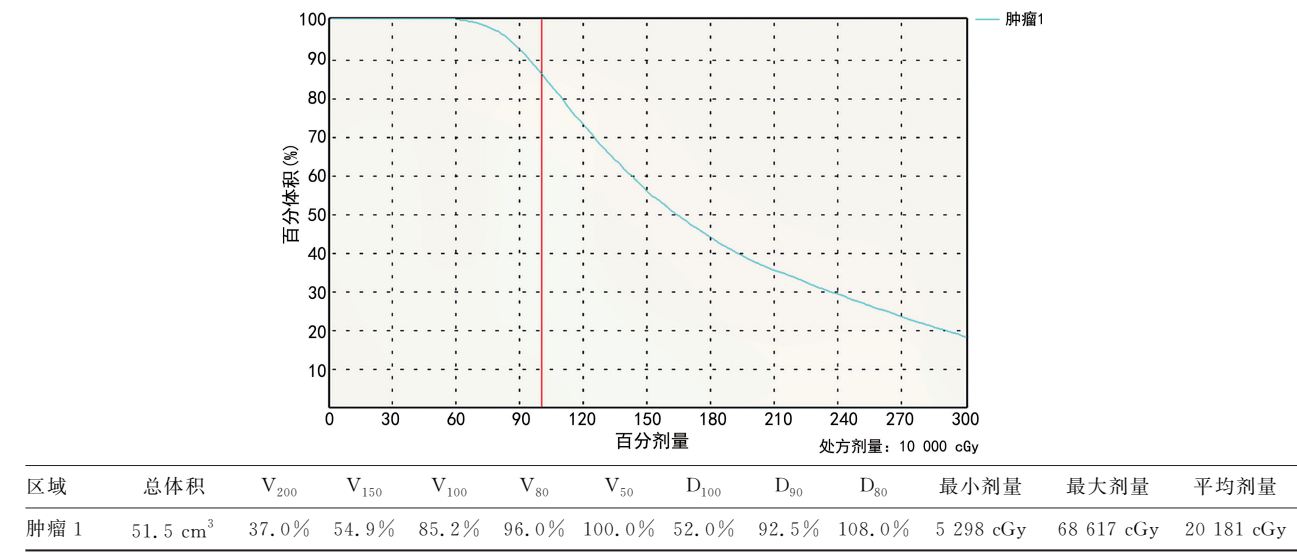


图2 粒子植入后 GTV 的剂量体积直方图

2 结 果

2.1 一般资料分析

21 例患者年龄 49~81 岁,中位 69 岁;8 例有吸烟史的患者均为男性,见表 1。

表 1 21 例晚期非小细胞肺癌患者的临床特征(n=21)

项目	n (%)	项目	n (%)
性别		病理类型	
男	16(76.2)	鳞癌	7(33.3)
女	5(23.8)	腺癌	14(66.7)
年龄		PD-L1 表达	
<65 岁	6(28.6)	<1%	2(9.5)
≥65 岁	15(71.4)	1%~<50%	5(23.8)
ECOG 评分		≥50%	3(14.3)
0~1 分	18(85.7)	未查	11(52.4)
2 分	3(14.3)	肺癌驱动基因突变	
吸烟史		有	3(14.3)
有	8(38.1)	无	18(85.7)
无	13(61.9)	D ₉₀	
TNM 分期		<100 Gy	6(28.6)
Ⅲ期	5(23.8)	≥100 Gy	15(71.4)
Ⅳ期	16(76.2)		

2.2 临床疗效

所以患者完成碘 125 粒子植入联合 PD-1 单抗加含铂化疗,随访时间截至 2022 年 8 月,中位随访时间为 11.2(3.4,23.5)个月。21 例患者中 CR 3 例(14.30%)、PR 5 例(23.80%)、SD 13 例(61.90%),客观缓解率(objective response rate, ORR)为

38.1%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 100%,见图 3。21 例患者的中位无病进展生存期(progression free survival, PFS)为 11.2(95%CI:7.4~14.9)个月,中位总生存期(overall survival, OS)为 14.3(95%CI:11.0~17.5)个月,12、18 个月生存率分别为 71.5%和 32.7%,见图 4。

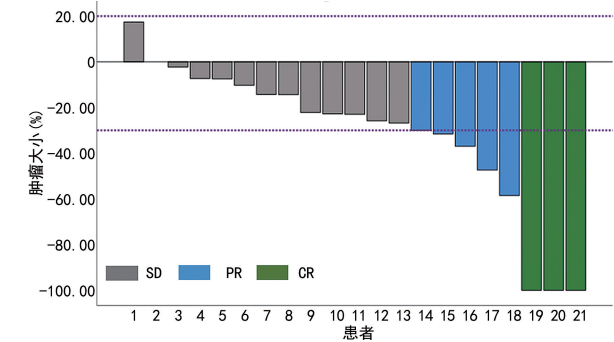
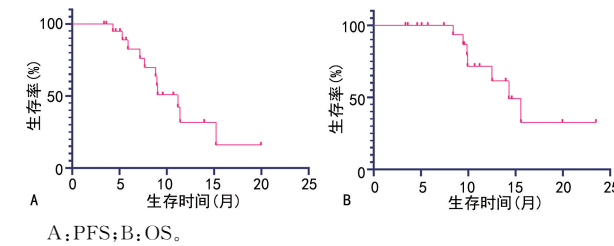


图3 21 例患者肿瘤体积缓解图



A: PFS; B: OS。

图4 Kaplan-Meier 生存曲线

2.3 单因素亚组分析

性别、年龄、ECOG 评分、吸烟史、TNM 分期、病理类型、PD-L1 表达、肿瘤驱动基因突变、D₉₀ 均与 PFS、OS 无关($P > 0.05$),见表 2。

2.4 不良反应

所有患者均耐受治疗,未发生治疗中断、终止或

剂量调整现象。2 例(9.5%)患者发生 2 级放射性肺炎,1 例(4.7%)发生放射性骨髓抑制(2 级),2 例(9.5%)出现甲状腺功能减退(1 级)。未见 3 级及以上的严重治疗相关不良反应。

表 2 单因素亚组分析

项目	<i>n</i>	PFS[<i>M</i> (<i>Q</i> 1, <i>Q</i> 3),月]	95% <i>CI</i>	<i>P</i>	OS[<i>M</i> (<i>Q</i> 1, <i>Q</i> 3),月]	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
性别				0.508			0.668
男	16	9.0(7.2,15.2)	5.660~12.280		15.6(9.3,NA)	10.297~20.843	
女	5	11.4(9.0,NA)	7.686~15.174		NA(14.3,NA)	NA	
年龄				0.637			0.178
<65 岁	6	9.0(7.7,15.2)	1.740~16.200		NA(9.9,NA)	NA	
≥65 岁	15	11.2(7.2,11.4)	7.915~14.425		14.3(9.9,15.6)	10.765~17.835	
ECOG 评分				0.712			0.171
1 分	18	9.0(7.7,15.2)	6.446~11.614		15.6(9.9,NA)	13.065~18.075	
2 分	3	11.2(5.2,11.2)	NA		12.5(8.4,12.5)	NA	
吸烟史				0.984			0.802
有	8	9.0(7.7,15.2)	8.611~9.329		NA(9.9,NA)	NA	
无	13	11.2(5.9,11.4)	7.015~15.325		15.6(12.5,NA)	12.685~18.455	
TNM 分期				0.310			0.277
Ⅲ期	5	9.0(7.2,NA)	NA		NA(9.9,NA)	NA	
Ⅳ期	16	11.2(7.7,11.4)	7.844~14.496		14.3(9.9,15.6)	9.656~18.944	
病理类型				0.416			0.380
鳞癌	7	8.8(5.9,15.2)	5.562~12.098		9.9(9.5,15.6)	4.013~15.727	
腺癌	14	11.2(9.0,11.4)	9.010~13.330		14.3(9.9,NA)	10.669~17.931	
PD-L1 表达				0.988			0.199
1%~<50%	5	5.9(4.3,NA)	3.339~8.461		15.6(15.6,NA)	NA	
≥50%	3	9.0(9.0,11.4)	8.934~9.126		14.3(9.9,NA)	7.325~21.215	
肺癌驱动基因突变				0.345			0.130
有	3	11.2(7.2,15.2)	7.483~14.857		NA	NA	
无	18	9.0(9.0,NA)	NA		14.3(9.9,15.6)	NA	
D ₉₀				0.570			0.533
<100 Gy	12	9.0(5.9,NA)	7.010~10.930		14.3(9.9,15.6)	6.053~22.547	
≥100 Gy	9	11.2(9.0,15.2)	6.976~15.364		NA(9.9,NA)	NA	

NA:数据不可得。

3 讨 论

细胞毒性化疗曾是唯一可以延长晚期 NSCLC 患者生存期的治疗方法^[7],近年来随着肿瘤细胞生物学的进展和医疗技术的进步,不断涌现出新型肿瘤治疗策略,如 PD-1 免疫检查点抑制剂治疗。但单纯 PD-1 免疫治疗的有效率只有 20%左右,而放疗联合免疫治疗的有效率则高达 41.7%^[8-9]。放疗联合免疫治疗可释放肿瘤抗原,形成原位瘤苗效应,加大免疫远隔效应,提高治疗有效率并明显延长转移性肺癌的 OS^[10],这在临床上也得到了验证。THEELEN 等^[11]对两项针对 PD-1 单药或联合外放射治疗转移性非小细胞肺癌的对照试验(MDACC 和 pembrolizumab-rt)进行了汇总分析,结果表明 PD-1 联合放疗组的中位 PFS

明显优于 PD-1 单药组(9.0 个月 *vs.* 4.4 个月,*P*=0.045)。此外,目前包括 Impower-130、KEYNOTE-189 及 RETIONALE-304 等大型随机临床对照试验结果表明,PD-1 单抗联合化疗一线治疗非小细胞肺癌的 PFS 为 7.2~9.7 个月,OS 为 18.6~22.0 个月,ORR 为 48.0%~88.0%^[12-14]。而 PD-1 作为二线及以上用药的数据尚且不多,有两项 PD-1 联合化疗作为晚期非小细胞肺癌患者二线及以上治疗方案的研究,其中位 PFS 分别为 4.6 个月^[15]和 7.5 个月^[16]。与上述提到的研究横向对比,本研究的中位 PFS 达到 11.2 个月,似乎要优于单纯 PD-1 免疫联合化疗或者联合抗血管治疗,但本研究中位 OS 并不及预期,考虑是由于纳入经治晚期患者的占比较高(76.2%)。从

本研究的中位 PFS、ORR、DCR 结果来看,该治疗方案仍表现出了较乐观的抗肿瘤疗效和应用前景。但本研究的单因素亚组分析中并未发现与患者预后密切相关的临床特征,考虑与样本量较少有关。

在剂量亚组中,根据外放疗的经验选择以 100 Gy 作为截断值^[10],为了尽可能减少截断值的选择所带来的误差,本课题组还将 D₉₀ 与 PFS 和 OS 做了分析,但结果提示无关($P>0.05$)。目前美国近距离治疗学会最新指南推荐的处方剂量为 ≥ 80 Gy^[17],而有一项关于碘 125 植入治疗肺癌的研究结果表明 D₉₀ >140 Gy 的疗效更好^[18],还有一项研究则表明 D₉₀ ≥ 150 Gy 的患者预后更佳^[19]。而在本研究中,D₉₀ 的范围为 76~138 Gy,这是由病灶的大小和部位决定的。与外放疗不同,目前国内碘 125 植入的最佳治疗剂量尚无权威参考^[20-21],临床治疗也十分依赖个人经验,因此,该治疗方案的优势人群及最佳粒子剂量、联合治疗时机等问题亟须大型前瞻性临床研究进一步解决。此外,本研究中的所有患者均无 3 级及以上治疗相关不良反应的发生,也无治疗中断、终止及剂量调整等现象发生,提示 PD-1 联合碘 125 治疗的安全性良好,患者耐受佳,这与碘 125 粒子半衰期长、能精准定位于肿瘤病灶内等优点密切相关^[22-23]。对于肿瘤直径 >5 cm 的患者而言,传统的外放疗手段很难在保证周围组织安全的前提下提供有效剂量杀死肿瘤细胞^[24],而碘 125 粒子作为一种嵌入肿瘤内部的非血管介入放疗技术,在直接作用于肿瘤部位的同时,其放射剂量也由病灶中心向外迅速下降^[25-26],这使得周围正常组织暴露在较小的放射剂量下,从而显示出较低的放疗相关毒性效应^[18]。结合 THEELEN 等^[11]免疫联合外放疗研究、本研究和碘 125 的作用特性,本课题组认为碘 125 治疗能有效、安全地提高免疫治疗疗效,但碘 125 治疗与免疫治疗间的互相增敏及刺激作用仍需基础实验进一步验证。

本研究作为回顾性研究也存在一定的局限性,首先样本量较少,其次部分患者由于经济原因未完成 PD-L1 表达的检测,这使得无法确定 PD-1 单抗联合碘 125 治疗在不同 PD-L1 表达水平受试者中的疗效是否有明显差异性,但目前已有较多研究证明低 PD-L1 表达和高 PD-L1 表达患者均能从 PD-1 单抗中获益^[12-13]。目前关于碘 125 粒子植入的最佳剂量选择尚无定论,而肿瘤病理类型、肿瘤大小、肿瘤部位、转移情况及放射敏感性等因素都可能影响最佳放疗剂量范围。

综上所述,本研究探索了一种有效、可靠、安全的碘 125 粒子植入联合 PD-1 单抗加含铂化疗的治疗策略,治疗相关不良反应轻,有望提高晚期非小细胞肺癌患者的生存获益。

参考文献

- [1] WANG M, HERBST R S, BOSHOFF C. Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer[J]. Nat Med, 2021, 27(8):1345-1356.
- [2] MILLER K D, NOGUEIRA L, DEVASIA T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(5):409-436.
- [3] REYNDERS K, ILLIDGE T, SIVA S, et al. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant[J]. Cancer Treat Rev, 2015, 41(6):503-510.
- [4] SOTELO M J, CABEZAS-CAMARERO S, RIQUELME A, et al. Long-term survival of a patient with programmed death ligand 1-negative lung adenocarcinoma and oligoprogressive disease treated with nivolumab and stereotactic body radiation therapy[J]. J Cancer Res Ther, 2020, 164(5):941-945.
- [5] YANG N, ZHANG P L, LIU Z J. Iodine-125 radioactive particles antagonize hyperprogressive disease following immunotherapy: a case report[J]. Medicine, 2020, 99(44):e22933.
- [6] YANG L, WANG C, ZHANG W, et al. Iodine-125 brachytherapy treatment for newly diagnosed brain metastasis in non-small cell lung cancer: a biocentric analysis[J]. Front Oncol, 2022, 12:1005876.
- [7] LEUNG C S K, VAN DEN EYNDE B J. Combining personalized neoantigen vaccination with chemotherapy and anti-PD-1 to treat NSCLC[J]. Cancer Cell, 2022, 40(9):903-905.
- [8] TOPALIAN S L, HODI F S, BRAHMER J R, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(26):2443-2454.
- [9] DOVEDI S J, CHEADLE E J, POPPLE A L, et al. Fractionated radiation therapy stimulates antitumor immunity mediated by both resident and infiltrating polyclonal T-cell populations when combined with PD-1 blockade[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(18):5514-5526.
- [10] CHEN Y, GAO M, HUANG Z, et al. SBRT combined with PD-1/PD-L1 inhibitors in NSCLC treatment: a focus on the mechanisms, advances,

- and future challenges[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 131:105.
- [11] THEELEN W, CHEN D, VERMA V, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 95:467-475.
- [12] WEST H, MCCLEOD M, HUSSEIN M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 207:924-937.
- [13] GARASSINO M C, GADGEEL S, ESTEBAN E, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 213:387-397.
- [14] LU S, WANG J, YU Y, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): a randomized phase 3 trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 169:1512-1522.
- [15] ZHAI X, JING X, LI J, et al. Clinical outcomes for PD-1 inhibitor plus chemotherapy as second-line or later therapy compared to PD-1/PD-L1 inhibitor alone in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 556275.
- [16] ZHANG F, HUANG D, LI T, et al. Anti-PD-1 therapy plus chemotherapy and/or Bevacizumab as second line or later treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Cancer*, 2020, 113:741-749.
- [17] STEWART A, PARASHAR B, PATEL M, et al. American brachytherapy society consensus guidelines for thoracic brachytherapy for lung cancer[J]. *Brachytherapy*, 2016, 151:1-11.
- [18] JI Z, JIANG Y, GUO F, et al. Safety and efficacy of CT-guided radioactive iodine-125 seed implantation assisted by a 3D printing template for the treatment of thoracic malignancies[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 1461:229-236.
- [19] JI Z, HUO B, LIU S, et al. Clinical outcome of CT-guided stereotactic ablative brachytherapy for unresectable early non-small cell lung cancer: a retrospective, multicenter study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:706242.
- [20] FERENTINOS K, KARAGIANNIS E, STROUT HOS I, et al. Computed tomography guided interstitial percutaneous high-dose-rate brachytherapy in the management of lung malignancies. A review of the literature[J]. *Brachytherapy*, 2021, 204:892-899.
- [21] JI Z, SUN H, JIANG Y, et al. Analysis on the accuracy of CT-guided radioactive I-125 seed implantation with 3D printing template assistance in the treatment of thoracic malignant tumors[J]. *J Radiat Res*, 2021, 625:910-917.
- [22] WEI S, LI C, LI M, et al. Radioactive iodine-125 in tumor therapy: advances and future directions[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:717180.
- [23] CHEN C, WANG W, YU Z, et al. Combination of computed tomography-guided iodine-125 brachytherapy and bronchial arterial chemoembolization for locally advanced stage III non-small cell lung cancer after failure of concurrent chemoradiotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2020, 146:290-296.
- [24] LI W, GUAN J, YANG L, et al. Iodine-125 brachytherapy improved overall survival of patients with inoperable stage III/IV non-small cell lung cancer versus the conventional radiotherapy[J]. *Med Oncol*, 2015, 321:395.
- [25] REVEIZ L, RUEDA J R, CARDONA A F. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12: Cd004284.
- [26] TIAN L J, LIU H Z, ZHANG Q, et al. Efficacy and safety aiming at the combined-modality therapy of external beam radiotherapy (40 Gy) and iodine-125 seed implantation for locally advanced NSCLC in the elderly[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13:5457-5466.