

# <sup>125</sup>I 粒子植入联合 GP 方案治疗局部晚期非小细胞肺癌 33 例疗效评价

Efficacy Evaluation of <sup>125</sup>I Seed Implantation Combined with GP Regimen for 33 Cases with Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer

YAN Xin-jun, ZHENG Chang-fu, YAN Hou-jun, et al.

晏欣珺, 郑长福, 严厚君, 晏雪花, 肖红梅  
(上高县中医院, 江西 上高 336400)

**摘要:** [目的] 观察放射性 <sup>125</sup>I 粒子组织间植入联合 GP 方案 (吉西他滨+顺铂) 化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的疗效。[方法] 治疗组 33 例患者联合 GP 方案化疗和 <sup>125</sup>I 粒子植入; 对照组 32 例患者只接受单纯 GP 方案化疗, 观察并比较两组患者的一般状况、近期疗效和不良反应。[结果] 两组患者治疗后一般情况为: 治疗组 12 例改善, 12 例稳定, 9 例进展; 对照组 7 例改善, 8 例稳定, 17 例进展。两组比较差异有统计学意义 ( $P=0.046$ )。治疗组 CR 5 例, PR 16 例, SD 9 例, PD 3 例, 有效率达 63.6%; 对照组 CR 2 例, PR 10 例, SD 12 例, PD 8 例, 有效率为 37.5%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P=0.022$ )。治疗组和对照组 1 年生存率分别为 81.8% 和 71.9% ( $P>0.05$ )。两组骨髓抑制和胃肠道反应差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。[结论] <sup>125</sup>I 粒子组织间植入治疗联合化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌有一定疗效, 值得进一步推广。

**关键词:** 癌, 非小细胞肺; 碘放射性同位素; 粒子植入; 综合疗法

**中图分类号:** R734.2 **文献标识码:** B

**文章编号:** 1671-170X (2013) 05-0408-03

肺癌已成为我国城市人口恶性肿瘤第一位死因。其中非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占所有肺癌的 80%, 约 35%~40% 的 NSCLC 初诊时已为局部晚期非小细胞肺癌 (locally advanced NSCLC, LANSCLC)<sup>[1]</sup>。晚期不能手术患者以放射治疗为主, 但总体生存情况仍然较差。国内外多中心随机研究和荟萃分析显示, 联合放化疗对于 LANSCLC 患者的疗效优于单纯化疗或放疗<sup>[2]</sup>。CT 引导下经皮肺穿刺放射性 <sup>125</sup>I 粒子立体植入肿瘤内近距离治疗对局部肿瘤疗效确切, 具有微创、对周围组织损伤小、持续放疗作用的特点。江西省上高县中医院肿瘤治疗中心 2010 年 1 月至 2011 年 10 月对 33 例 LANSCLC 患者在 CT 引导下进行放射性 <sup>125</sup>I 粒子植入并联合化疗, 现将治疗结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

65 例 LANSCLC 患者, 其中男性 41 例, 女性 24 例, 年龄 46~74 岁, 平均年龄 59 岁。全部病例均经纤维支气管镜活检或经皮肺穿刺活检确诊为 NSCLC, 其中鳞癌 45 例, 非鳞癌 20 例。按国际抗癌联盟 (UICC 2002) TNM 分期: IIIa 期 37 例, IIIb 期 28 例。所有病例均为不可手术切除, 既往均无放、化疗或其他抗肿瘤药物应用史, 胸部 CT 或胸部 MRI 均显示可测

收稿日期: 2012-12-06; 修回日期: 2013-03-28

量最大径病灶。KPS 评分  $\geq 70$  分, 预计生存期超过 3 个月。血常规、肝肾功能及心电图均未见异常。将全部患者随机分为 <sup>125</sup>I 粒子植入联合 GP 方案 (吉西他滨+顺铂) 化疗组 (治疗组) 33 例和单纯化疗组 (对照组) 32 例, 两组患者具可比性 (Table 1)。

### 1.2 <sup>125</sup>I 粒子植入术

仪器: 植入系统由珠海和佳医疗设备股份有限公司提供, 包括 HGGR-3000 型放射性粒子治疗计划系统、粒子植入针、转盘式植入枪、探针及 18G 防护设备 (防护衣、防护手套、防护眼镜等) 和 TPS 计划系统。

粒子: 上海欣科医疗有限公司生产, 长 4.5mm, 直径 0.8mm, 外壳为钛合金, 半衰期 60.1d, 活度 0.5~0.86mCi, C 射线能量 28~35keV, 组织穿透距离 1.7cm。

TPS 应用: 用 TPS 将 CT 或 MR 图像进行三维重建, 确定靶区, 将粒子植入的处方剂量 80Gy、<sup>125</sup>I 粒子活度输入 TPS, 计算靶区内粒子分布图, 列出所需粒子总数以及各 CT 层面上的粒子数及位置。TPS 术前计划, 植入完成后行 CT 逐层扫描, 输入 TPS 行粒子重建, 剂量验证。

CT 引导下经皮穿刺种植: 依据病灶位置选择适宜的穿刺体位, 在病灶对应的体表贴定位标记, 从肿瘤中心平面开始行 CT 扫描定位, 每间隔 1cm 布植入针, 深度为穿过肿瘤中心距边缘 0.5cm, CT 扫描核实植入针位置是否正确, 用植入枪按每 0.8cm 间距, 一边退针一边植入 1 颗粒子, 逐层完成后行 CT 扫描, 有疏漏者即刻补种。

### 1.3 化疗方案

吉西他滨 1 000mg/m<sup>2</sup>, d<sub>1-8</sub>; 顺铂 75mg/m<sup>2</sup>, d<sub>1-3</sub>。每 21d 为 1 个周期。对照组行 GP 方案化疗 4 个周期。治疗组在化疗开始前 5d 进行放射性 <sup>125</sup>I 粒子植入治疗。

### 1.4 疗效评价

患者体力状况评价采用 KPS 评分标准, 总分 0~100 分, 治疗后 KPS 评分较治疗前增加  $\geq 10$  分者为改善,  $< 10$  分者为稳定, 下降者为进展, 改善+稳定为有效; 治疗结束 2 周后复查 CT 或 MR, 按照 WHO 实体瘤疗效判定标准<sup>[3]</sup>; CR 为完全缓解, PR 为部分缓解, SD 为稳定, PD 为进展, 以 (CR+PR) 计

**Table 1 General information of patients between the two groups**

| Features          |                    | Treatment group<br>(n=33) | Contrast group<br>(n=32) | $\chi^2$ | P     |
|-------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------|----------|-------|
| Gender            | Male               | 19                        | 21                       | 0.246    | >0.05 |
|                   | Female             | 14                        | 11                       |          |       |
| Smoking history   | Yes                | 20                        | 19                       | 0.201    | >0.05 |
|                   | No                 | 13                        | 13                       |          |       |
| Age(years)        | <59                | 15                        | 13                       | 0.018    | >0.05 |
|                   | ≥59                | 18                        | 19                       |          |       |
| Pathological type | Squamous carcinoma | 24                        | 21                       | 0.016    | >0.05 |
|                   | Adenocarcinoma     | 9                         | 11                       |          |       |
| Clinical stage    | Ⅲa                 | 18                        | 19                       | 0.018    | >0.05 |
|                   | Ⅲb                 | 15                        | 13                       |          |       |
| Karnofsky(KPS)    | 70~80              | 17                        | 14                       | 0.001    | >0.05 |
|                   | >80                | 16                        | 18                       |          |       |

算有效率;对所有患者随访1年,计算1年生存率。

### 1.5 不良反应

参照 WHO 有关抗癌药物毒副反应的分级标准<sup>[4]</sup>评价化疗相关不良反应,按 RTOG 标准评价放疗相关不良反应。

### 1.6 统计学处理

数据分析采用 SPSS13.0 统计软件处理,计数资料采用  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般状况及1年生存率评价

两组患者均完成治疗。治疗组病情改善和稳定的例数均高于对照组(12 vs 7;12 vs 8);而病情进展为9例,少于对照组的17例,差异均有统计学意义( $P=0.046$ )。治疗组和对照组1年生存率分别为81.8%(27/33)和71.9%(23/32),差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 2.2 近期疗效及不良反应评价

治疗期间未出现剔除病例,治疗组有效率达63.6%,而对照组有效率为37.5%。治疗组SD和PD分别为9例和3例,少于对照组的12例和8例,差异均有统计学意义( $P=0.022$ )。

两组患者不良反应主要为骨髓抑制和胃肠道反应,并无明显肝、肾功能损害。上述反应经对症处理后均可缓解。两组患者骨髓抑制和胃肠道反应差异无统计学意义( $P>0.05$ )(Table 2)。

## 3 讨论

局部晚期 NSCLC 的治疗是恶性肿瘤治疗中的难题。其治疗失败的主要原因为局部控制率低以及远处转移<sup>[5]</sup>。因此,

其治疗的关键在于提高局部控制率、控制亚临床病灶和远处转移。临床试验证明以放、化疗为主的综合治疗是局部晚期 NSCLC 的主要治疗手段<sup>[6]</sup>。2009 年 NCCN 指南,推荐采用同步放、化疗作为 LANSCLC 标准治疗方法。有研究表明同步放、化疗疗效较好,可以提高局部控制率和生存率<sup>[7]</sup>。但接受同期放、化疗的患者,不良反应较重,有时难以耐受。而且受正常肺组织和周围重要器官的放射耐受剂量的限制以及肿瘤照射体积等因素的影响,外放疗给予 70Gy 以上的剂量是不可能的,

这是导致其局控率低的重要原因之一。

在局部晚期肺癌治疗上,放射治疗的基本目标是最大限度地释放剂量给肿瘤,最小限度损伤正常组织。而放射性粒子植入是达到这一目标的理想方法<sup>[8]</sup>,其作为一种近距离的放疗技术,永久植入的放射性粒子可以使肿瘤局部接受高辐射剂量,种植体积外的剂量迅速衰减,对周围正常组织的损伤降到最低。具有创伤小,靶区剂量分布均匀,适形好,提高肺癌的局部放疗剂量的特点,其初始剂量可达到推荐的处方剂量(90~160Gy),而且对周围正常组织损伤小。若联合化疗则可消灭亚临床病灶和潜在的远处转移病灶,使化疗药物起到放疗增敏作用,其疗效优于单纯放疗。Yang 等<sup>[9]</sup>研究中纳入 76 例Ⅲa/Ⅲb 期 NSCLC 患者,其中 37 例患者采用 <sup>125</sup>I 粒子植入+NP/GP 方案同期静脉化疗(研究组),另 39 例患者仅采用 NP/GP 方案静脉化疗(对照组),研究组和对照组的有效率分别为 56.8%和 30.8%,局部控制率分别为 78.4%和 56.4%,1 年生存率分别为 66.7%和 45.3%,而中位生存时间分别为 15.4 个月和 11.5 个月,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );两组化疗不良反应差异无统计学意义( $P>0.05$ )。蒲德利等<sup>[10]</sup>采用 CT 引导下 <sup>125</sup>I 放射性粒子组织间植入联合 GP 方案化疗治疗 26 例Ⅲa~Ⅳ期 NSCLC 患者,近期疗效显著,其中 CR 21 例,PR 4 例,SD 1 例,PD 0 例,CR+PR 为 96.15%(25/26)。中位生存期 14 个月,1 年生存率 76.92%(20/26)。所有患者均未出现放射损伤症状以及粒子迁移。由此可见,<sup>125</sup>I 放射性粒子联合全身化疗是治疗Ⅲa~Ⅳ期 NSCLC 的较佳治疗方案。

**Table 2 Comparison of adverse reaction between the two groups**

| Groups          | n  | Leucocytopenia <sup>△</sup> |    |    |     |    | Thrombocytopenia <sup>*</sup> |   |    |     |    | Gastrointestinal reaction <sup>*</sup> |    |    |     |    |
|-----------------|----|-----------------------------|----|----|-----|----|-------------------------------|---|----|-----|----|----------------------------------------|----|----|-----|----|
|                 |    | 0                           | I  | II | III | IV | 0                             | I | II | III | IV | 0                                      | I  | II | III | IV |
| Treatment group | 33 | 6                           | 13 | 10 | 3   | 1  | 30                            | 2 | 0  | 1   | 0  | 7                                      | 12 | 11 | 1   | 2  |
| Contrast group  | 32 | 5                           | 14 | 9  | 2   | 2  | 31                            | 0 | 1  | 0   | 0  | 6                                      | 13 | 9  | 3   | 1  |

<sup>△</sup>: $P=0.956$ ;\*: $P=0.329$ ;\*: $P=0.934$

GP 方案(含铂类药物的两药联合方案)仍是晚期 NSCLC 的标准一线治疗方案,以铂类为基础的化疗方案能明显延长患者的生存期和提高 1 年生存率。而吉西他滨是美国 FDA 批准治疗 NSCLC 的一线用药,是新一代治疗 NSCLC 有效药物之一,其单药有效率为 19%~27%<sup>[11]</sup>,特点是患者耐受性较好,延长了疾病进展时间,提高了患者生存率;吉西他滨与顺铂联合治疗 NSCLC 的有效率能达到 28%~54%<sup>[12]</sup>。本研究通过放射性 <sup>125</sup>I 粒子植入联合 GP 方案,局部控制率达到 63.6%,较单纯化疗组提高,患者的一般状况也得到改善,且未增加不良反应,不失为局部晚期 NSCLC 值得推荐的一种综合治疗方案。虽然两组的 1 年生存率无明显差异,但放射性粒子联合全身化疗的远期疗效需更进一步的研究加以观察。

## 参考文献:

- [1] Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 2000[J]. CA Cancer J Clin, 2000, 50(1): 7-33.
- [2] Zhu GY, Shen G. Standardization of concurrent radiochemotherapy in locally advanced NSCLC[J]. Oncology Progress, 2009, 7(4): 370-378. [朱广迎, 申戈. 局部晚期非小细胞肺癌同步放化疗规范[J]. 癌症进展, 2009, 7(4): 370-378.]
- [3] Duffaud F, Therasse P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. Bull Cancer, 2000, 87(12): 881-886.
- [4] Gu CY, Han SL. Criterion of novel drugs' toxicity: NCI-CTC 20 version[J]. Progress In Japanese Medicine, 2001, 12(11): 483-484. [谷昌彦, 韩少良. 新的药物毒副反应判定标准: NCI-CTC20 版本[J]. 日本医学介绍, 2001, 12(11): 483-484.]
- [5] Li LJ, Ma L, Lv DP, et al. Modern high-tech treatment of malignant tumors[M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2003. 133-155. [李力军, 马林, 吕大鹏, 等. 现代高新技术治疗恶性肿瘤[M]. 北京: 人民军医出版社, 2003. 133-155.]
- [6] Professional Members Specialized in Lung Cancer in Chinese Anti-cancer Association. 2007 Chinese clinical guideline for lung cancer [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007. 110-116. [中国抗癌协会肺癌专业委员会. 2007 中国肺癌临床指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007. 110-116.]
- [7] Jeremic B, Machtay M. Concurrent radiochemotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2004, 18(1): 91-100.
- [8] Peng YH. Application of radioactive particles in the brachytherapy with lung cancer[J]. Practical Journal of Medicine, 2011, 28(5): 465-467. [彭阳红. 放射性粒子在支气管肺癌近距离治疗中的应用现状[J]. 实用医药杂志, 2011, 28(5): 465-467.]
- [9] Yang SF, Fan XW, Zhang GQ, et al. Efficacy and safety of chemotherapy combined with interstitial <sup>125</sup>I seed implantation brachytherapy in unresectable stage III a/III b non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Oncology, 2010, 32(8): 626-629. [杨树法, 樊喜文, 张国庆, 等. 放射性 <sup>125</sup>I 粒子植入联合化疗治疗不可手术的局部晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(8): 626-629.]
- [10] Pu DL, Zhang FJ, Liao JR, et al. Clinical value of CT-guided radioactive seeds <sup>125</sup>I implantation combined with GP regimen chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. Contemporary Medicine, 2010, 16(23): 450-452. [蒲德利, 张福君, 廖江荣, 等. 放射性 <sup>125</sup>I 粒子联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 当代医学. 2010, 16(23): 450-452.]
- [11] Shepherd FA. Chemotherapy for non-small cell lung cancer: have we reached a new plateau? [J]. Semin Oncol, 1999, 26(1 Suppl 4): 3-11.
- [12] Zhou JC. Internal medicine: practical oncology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003. 281. [周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 281.]