

射频消融联合放射性粒子植入治疗 60 例非小细胞肺癌的近期局部疗效

The Clinical Short-term Local Efficiency of Radiofrequency Ablation Combined with Interstitial ^{125}I Seeds Implantation in the Treatment of 60 Cases with Non-small Cell Lung Cancer

GUAN Li-jun, JIA Guang-zhi, GAO Jun-zhen, et al.

关利君, 贾广志, 高俊珍, 田子英

(内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特 010059)

摘要: [目的] 探讨射频消融联合放射性粒子植入治疗局部非小细胞肺癌(NSCLC)的近期疗效。[方法] 120 例 NSCLC 患者随机分为对照组和观察组各 60 例; 观察组患者给予 CT 引导下射频消融术(RFA)联合 ^{125}I 放射性粒子瘤内植入治疗, 对照组患者给予同步放化疗治疗。比较治疗后 2 组患者的近期(2 个月)疗效、治疗前后 CT 值改善情况、体力状况改善情况及术后并发症情况。[结果] 治疗后观察组患者的 CT 值明显低于对照组, 差异有统计学意义($t=3.72, P<0.001$); 治疗后观察组患者的体力状况改善率明显高于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2=7.19, P=0.02$); 治疗后观察组患者的缓解率明显高于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2=7.50, P=0.02$); 观察组患者术后肺部感染、气胸、胸腔积液、胸痛、发热及胃肠道反应等并发症的发生率均明显低于对照组, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。[结论] 射频消融联合放射性粒子植入治疗能够提高局部 NSCLC 患者的临床疗效, 改善患者生存质量, 安全性高, 创伤小, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 癌, 非小细胞肺; 射频消融; 放射性粒子植入; 近期疗效

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2017)12-01135-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.12.B018

肺癌是常见的恶性肿瘤之一, 其发病率及死亡率在我国均占首位, 具有发病率高、死亡率高的特点, 目前我国的肺癌发病率呈逐年上升趋势, 但确诊后仅有 30% 左右的患者有手术根治机会。非小细胞肺癌(NSCLC)一般包括鳞癌(鳞状细胞癌)、腺癌与大细胞癌; 与小细胞肺癌(SCLC)相比, NSCLC 具有癌细胞生长分裂慢、扩散转移较晚的特点^[1]。研究显示^[2], NSCLC 占有所有肺癌的 80% 左右, 但约有 75% 的患者确诊时已处于中晚期, 5 年生存率较低。外照射联合全身化疗是 NSCLC 治疗的常用手段, 虽能提高疗效, 但患者较难耐受, 并发症较多, 导致患者生活质量及生存率均较低。射频消融(radiofrequency ablation, RFA)是继手术及介入治疗后治疗肺癌的一种新型治疗方法, 具有操作简便、适用人群广、术后恢复快及并发症少等优点^[3]。 ^{125}I 放射性粒子瘤内植入治疗主要依靠立体定向系统将放射性粒子准确植

入瘤体内, 通过微型放射源发出的放射线使肿瘤组织遭受杀伤, 而正常组织不损伤或只有微小损伤, 具有创伤小、患者恢复快、不良反应小及疗效显著等优势^[4]。本研究采用射频消融联合放射性粒子植入治疗 NSCLC, 并与放化疗治疗进行比较, 探讨 NSCLC 安全、有效的治疗方案, 以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 8 月至 2016 年 2 月我院收治的 120 例 NSCLC 患者, 随机将其分成对照组和观察组, 每组 60 例。2 组患者的年龄、病理分型、细胞类型、病灶大小等基线资料差异均无统计学意义(P 均 >0.05), 见 Table 1。

1.2 纳入与排除标准^[5,6]

纳入标准: ①接受治疗前均经纤维支气管镜或 CT 下经皮肺穿刺病理组织学确诊为 NSCLC; ②既往无肿瘤治疗史; ③患者按 UICC (国际抗癌联盟) NSCLC 分期标准属于 II ~ IV 期; ④KPS (卡氏功能状

基金项目: 2014 年吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金 (320.6750.14268)

通讯作者: 田子英, 副主任医师, 本科; 内蒙古医科大学附属医院介入科, 内蒙古呼和浩特回民区通道北街 1 号 (010059); E-mail: tianzhiying1122@126.com

收稿日期: 2016-12-14; **修回日期:** 2017-02-22

Table 1 Comparison of general data between the 2 groups

Index	Observation group	Control group	t/χ^2	P
Age (years)	66.4±12.6	65.5±12.4	0.87	0.56
Tumor diameter (cm)	3.9±2.5	3.8±2.2	0.44	0.79
Gender			1.14	0.92
Male	38	41		
Female	22	19		
Primary or not			0.96	1.03
Primary	36	35		
Metastasis	24	25		
Pathological type			2.01	0.70
Adenocarcinoma	19	22		
Squamous cell carcinoma	20	19		
Bronchioloalveolar carcinoma	4	5		
Adenosquamous carcinoma	4	2		
Large cell lung cancer	2	2		
Undifferentiated cancer	11	10		

态评分)>60分;⑤患者肝肾功能、凝血功能及血常规基本正常;⑥研究方案经医院伦理委员会批准,签署知情同意书,自愿参加本研究。排除标准:①伴有严重的肝、肾、脑等并发症者;②治疗依从性差者;③未签署知情同意书者。

1.3 治疗方法

观察组:CT引导下RFA联合 ^{125}I 放射性粒子瘤内植入治疗。(1)RFA治疗:患者取仰卧位,进行低剂量CT扫描,根据扫描结果确定穿刺点、深度及角度。局部麻醉穿刺点及胸膜,将针穿刺到达病灶外缘部位,确认针尖到达最佳位置,打开锚状子电极呈“伞”状,扫描确认锚状电极完全覆盖病灶;如果病灶较大则进行多点消融,直至病灶消融完全。机器根据病灶大小自动确定功率和时间,为15~30min;消融结束后收回射频针的锚状子电极,拔出穿刺针,包扎穿刺点;CT扫描确认无异常后静卧2h。(2)粒子植入:将3mm薄层平扫肺部CT及强化CT图像输入TPS(放射治疗计划系统),计算出粒子数及总剂量。常采用18.5~28.75MBq活度的 ^{125}I 粒子,粒子间距1.0cm左右;采用28~37MBq活度的 ^{125}I 粒子,粒子间距1.0~1.5cm。CT引导下穿刺,根据靶病灶位置结合患者的具体情况及实际操作需要,固定体位、定位穿刺点、消毒及局部麻醉,采用分步法进针直达靶点,分步植入一定数目的 ^{125}I 粒子。植入结束后,嘱患者屏气后拔出穿刺针,压迫穿刺点止血,创可贴等包扎。

粒子植入后,即刻扫描定位像及3mm薄层CT图像,观察粒子整体分布情况,排除气胸、液气胸、肺出血等并发症,密切监测生命体征。术后30min常规肌注或静注注射用血凝酶(立止血)及地塞米松,使用抗生素预防感染;肺出血、气胸者给予相应的处理;检查手术环境有无脱落丢失粒子,并做好粒子使用记录。

对照组:用15MVX线照射,上肺病灶照射原发灶,同侧肺门、上纵隔及隆突下6cm,中下肺病灶照射原发灶,同侧肺门及全纵隔淋巴引流区,1.8~2.0Gy/次,5次/周。先后对穿照射40Gy后,避开脊髓,缩野加量至65~70Gy每6~7周。采用吉西他滨+顺铂方案化疗(吉西他滨1000mg,第1、8d+顺铂30mg,第1、2、3d),3周为1个周期,化疗2~4个周期。

1.4 疗效观察及评价^[7,8]

治疗期间定期进行常规检查。治疗结束后2个月按WHO实体瘤疗效标准进行近期疗效评价。本研究近期临床疗效分为4个等级:完全缓解、部分缓解、无变化及进展;缓解率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数×100%。比较2组手术前后2个月CT值。采用KPS评分表对患者手术前后2个月的体力状况进行评估,共包括11个等级:治疗后增加2个及以上等级为显著;增加1个等级为改善;无增减为稳定;减少1个及以上等级为减退;改善率=(显著例数+改善例数)/总例数×100%。统计2组患者的术后并发症情况,包括肺部感染、气胸、胸腔积液、胸痛、发热及胃肠道反应等。

1.5 统计学处理

采用IBM SPSS 22.0软件包进行数据处理与分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间差异比较采用 t 检验;计数资料以例数(n)及率(%)表示,组间差异比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后两组患者的CT值变化比较

治疗前后两组的CT值详见Table 2。结果显示治疗前2组患者的CT值差异无统计学意义($t=1.02$, $P=0.43$);治疗后2组患者的CT值均显著低于治疗

前,差异均有统计学意义(对照组: $t=3.97, P<0.001$;观察组: $t=5.13, P<0.001$);治疗后观察组患者的CT值明显低于对照组患者,差异有统计学意义($t=3.72, P<0.001$)。

2.2 治疗后两组患者的体力状况改善比较

治疗后两组患者体力状况见 Table 3,结果显示观察组患者的体力状况改善率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=3.97, P=0.02$)。

2.3 两组患者近期疗效的比较

两组近期疗效详见 Table 4,观察组患者的缓解率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=7.50, P=0.02$)。

2.4 治疗后两组患者的并发症情况比较

观察组患者术后肺部感染、气胸、胸腔积液、胸痛、发热及胃肠道反应等并发症的发生率均明显低于对照组,2组并发症发生率差异均有统计学意义(P 均 <0.05),见 Table 5。

3 讨论

RFA 能够将传输射频电流的特制穿刺针穿刺进入目的组织,利用高频电流使组织离子跟随电流变化方向产生振动,使电极周围组织离子相互摩擦产生热量,从而利用其“高温效应”使肿瘤组织产生脱水、碳化及凝固性坏死,并能产生后续的瘤苗效应及免疫增强效应,从而达到抑制原发肿瘤及残瘤,达到治疗肿瘤的目的^[9]。粒子植入治疗能够将放射性粒子准确植入瘤灶,通过微型放射源发出持续、短距离的放射线,达到连续低剂量长时治疗,使肿瘤组织遭受最大程度的杀伤,由于其低能量及短射程(仅1.7cm)而使正常组织不损伤或只有微小损伤,因此能够明显提高放疗的准确性及持续性^[10]。RFA 及粒子植入治疗均属微创操作,且均可重复进行,两者联合使用,不仅可以有效控制转移性病灶,而且可用于

Table 2 Comparison of CT value improvement before and after treatment between the 2 groups (HU)

Group	n	Before treatment	After treatment
Observation group	60	46.9±6.1	13.8±4.2
Control group	60	47.2±5.3	30.3±5.2

Table 3 Comparison of physical condition improvement after treatment between the 2 groups

Group	n	Excellent	Improve	Stable	Decrease	Improving rate(%)
Observation group	60	20	19	19	2	65.00
Control group	60	11	17	27	5	46.67

Table 4 Comparison of clinical effects for short-term between the 2 groups

Group	n	CR	PR	SD	PD	Remission rate(%)
Observation group	60	11	41	5	3	86.67
Control group	60	4	28	18	10	53.33

Table 5 Comparison of complication incidence between the 2 groups[n(%)]

Group	n	Lung infection	Pneumothorax	Pleural effusion	Chest pain	Fever	Gastrointestinal reaction
Observation group	60	2(3.33)	0(0)	8(13.33)	37(61.67)	36(60.00)	7(11.67)
Control group	60	7(11.67)	1(1.67)	14(23.33)	42(70.00)	46(76.67)	50(83.33)
χ^2	—	9.13	5.09	12.27	9.66	10.09	18.12
P	—	0.02	0.04	<0.001	0.01	<0.001	<0.001

合并有其他慢性疾病或心、肾脏功能不全的患者,同时增加了不能切除患者的治愈机会,也可配合化疗或其他综合治疗进行,提高肿瘤治疗的效果^[11]。

本研究结果表明,采用CT引导下RFA联合¹²⁵I放射性粒子瘤内植入治疗(观察组)患者的CT值明显低于同步放化疗治疗,体力状况改善率明显高于同步放化疗治疗,患者的缓解率明显高于同步放化疗治疗,且术后肺部感染、气胸、胸腔积液、胸痛、发热及胃肠道反应等并发症的发生率均明显低于同步放化疗治疗,这表明CT引导下RFA联合¹²⁵I放射性粒子瘤内植入治疗能够明显提高局部NSCLC患者的临床疗效,改善患者生存质量,安全性高,创伤小。其作用机制在于,¹²⁵I可以产生低剂量的低能放射线(γ 射线),增加肿瘤细胞的自我增敏,同时低剂量照射可降低氧增强比值,以光电效应、电子对效应等方式与物质发生作用,将能量传给带电粒子或直接产生带电粒子,使大分子链或化学键断裂产生 H^+ 、 OH^- 等自由基,从而引起肿瘤细胞分子结构及功能的改变而达到治疗作用;另一方面,RFA电极针

进入肿瘤组织后发射高频射波引起组织温度升高,导致肿瘤细胞凝固性坏死,肿瘤组织的周围血管凝固,阻断了肿瘤组织的血液供应,而肺肿瘤周围含气的肺组织能起到隔热及绝缘的效果,使得热量在肿瘤组织中更加聚集,从而使消融效果更加确切^[12,13]。

综上所述,CT引导下RFA联合¹²⁵I放射性粒子瘤内植入治疗NSCLC的近期局部疗效确切,不仅能够改善患者的生存质量,而且安全性高、创伤小,值得在临床推广使用。

参考文献:

- [1] Luo L, Wang H, Ma H, et al. Radioactive seed implantation for the treatment of mediastinal malignant tumors and lymph node metastases in 43 cases [J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2011, 14(2): 933-937.
- [2] Spence T, De Souza R, Dou Y, et al. Integration of imaging into clinical practice to assess the delivery and performance of macromolecular and nanotechnology-based oncology therapies[J]. J Control Release, 2015, 219(5): 295-312.
- [3] Zhao N, Zheng SY, Yang JJ, et al. Lung adenocarcinoma harboring concomitant EGFR mutation and EML4-ALK fusion that benefits from three kinds of tyrosine kinase inhibitors: a case report and literature review [J]. Clin Lung Cancer, 2015, 16(2): E5-E9.
- [4] Ma JX, Jin ZD, Si PR, et al. Continuous and low-energy ¹²⁵I seed irradiation changes DNA methyltransferases expression patterns and inhibits pancreatic cancer tumor growth [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2011, 30(1): 35.
- [5] Damian ED. Treatment of medically inoperable non-small-cell lung cancer with stereotactic body radiation therapy versus image-guided tumor ablation: can interventional radiology compete? [J]. J Vasc Interv Radiol, 2013, 24(8): 1139-1145.
- [6] Cao XF, Lu J. Current status and future perspectives of interstitial ¹²⁵I seed implantation treatment for malignant tumors[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2012, 34(2): 81-83.
- [7] Pou UJL, Nogueiras A, Alvarez P, et al. Diagnostic yield of baseline and follow-up PET/CT studies in ablative therapy for non-small cell lung cancer Original [J]. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol, 2012, 31(6): 301-307.
- [8] Matthew DT, Damien JL, James MI, et al. Marginal pulmonary function should not preclude lobectomy in selected patients with non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 147(2): 738-746.
- [9] Zhang S, Zheng Y, Yu P, et al. The combined treatment of CT-guided percutaneous ¹²⁵I seed implantation and chemotherapy for non-small-cell lung Cancer [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137(5): 1813-1822.
- [10] Modesto A, Giron J, Massabeau NS, et al. Radiofrequency ablation for non-small-cell lung cancer in a single-lung patient: Case report and review of the literature [J]. Lung Cancer, 2013, 80(3): 341-343.
- [11] Saleem J, Patrick F, Declan S, et al. Review of current thermal ablation treatment for lung cancer and the potential of electrochemotherapy as a means for treatment of lung tumours[J]. Cancer Treat Rev, 2013, 39(8): 862-871.
- [12] Peng YH, Zhang JM, Zhou NK, et al. Therapeutic effect of ¹²⁵I-¹⁰³Pd hybrid radioactive seeds on pulmonary carcinomas in BALB/c-nu mice [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2011, 91(10): 1422-1426.
- [13] Traves C, Varun P, Robert T, et al. Treatment of stage I lung cancer in high-risk and inoperable patients: Comparison of prospective clinical trials using stereotactic body radiotherapy (RTOG 0236), sublobar resection (ACOSOG Z4032), and radiofrequency ablation (ACOSOG Z4033)[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 145(3): 692-699.