

DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2005.06.09

• 临床研究 •

# 微创植入<sup>125</sup>I 粒子联合化疗治疗 III、IV 期肺癌的初步临床应用

付改发 雷光焰 白新宽 赵竹莲 宋养荣 赵学武

**【摘要】** 背景与目的 采用碘 125(<sup>125</sup>I) 粒子近距离治疗肿瘤的靶向优势, 探讨微创植粒在 III、IV 期肺癌综合治疗中的应用价值和临床疗效。方法 对 42 例经常规治疗或其它疗法难以控制和部分初治的中晚期肺癌(其中中央型 15 例) 患者, 应用三维治疗计划系统(TPS) 计算剂量和制定布粒计划, 在 CT 引导下经皮穿刺、单针分次植入<sup>125</sup>I 粒子进行近距离放疗。植粒后 CT 检查布粒情况和有无并发症。3~7 天内同步或分期进行化疗与其它疗法治疗。每 3~4 周采用胸片、CT、MRI 观察肿瘤缩小效果。结果 粒子分布满意率为 83.3%(35/42)。近期总有效率为 85.7%, 其中完全缓解率为 26.2%(11/42), 部分缓解率为 59.5%(25/42), 无变化率为 14.3%(6/42), 止痛有效率为 83.3%(15/18)。并发轻度出血 13 例(31.0%), 其中肺内渗血 8 例(19.0%), 咯血 5 例(11.9%); 少量气胸 3 例(7.1%); 粒子移位 1 例(2.4%); 全组未发生白细胞降低和放射性肺炎。结论 微创植粒创伤小, 并发症轻, 安全有效, 可有选择地应用。

**【关键词】** 肺肿瘤 <sup>125</sup>I 粒子 近距离放疗 微创外科

**【中图分类号】** R734.2

**A preliminary result of radioactivity <sup>125</sup>I seed implants with micropuncture technique combined with chemotherapy in the treatment of stage III and IV lung cancer** FU Gaifa, LEI Guangyan, BAI Xinkuan, ZHAO Zhulian, SONG Yangrong, ZHAO Xuewu. Department of Chest Surgery, Center of Radioactivity Seed Treatment, Tumor Hospital of Shanxi Province, Xi'an, Shanxi 710061, P. R. China

Corresponding author: FU Gaifa, E-mail: fugaifa@163.com

**【Abstract】** **Background and objective** Brachytherapy offers an innovative method of delivering conformal high dose radiation to a defining target tumor. The aim of this study is to investigate the value and effect of using radioactivity <sup>125</sup>I seed permanent implants combined with chemotherapy in the management of stage III or IV lung cancer. **Methods** Forty two lung cancer patients in stage III and IV (15 center lung cancer) who couldn't be relieved by routine methods were treated with <sup>125</sup>I seed permanent micropuncture implant brachytherapy and chemotherapy. The dose and distribution of seeds was decided by treatment planning system, and CT was used during <sup>125</sup>I seed permanent implant treatment. Distribution of seeds and complication was reviewed by CT scan after treatment. Chemotherapy was performed in 3 to 7 days after implanting. The effect was observed by X-ray, CT and MRI every 3 or 4 weeks. **Results** The satisfaction rate of seed distribution was 83.3% (35/42). The response rate of treatment was 85.7% (36/42), including complete response rate 26.2% (11/42), partial response rate 59.5% (25/42), no change rate 14.3% (6/42). Effective rate of pain relief was 83.3% (15/18). Thirteen patients (31.0%) had complication of mild hemothorax, 8 (19.0%) with bleeding in lung and 5 (11.9%) with hemoptysis. Three patients (7.1%) had mild pneumothorax and 1 patient (2.4%) had a malposition seed. Leucopenia and radiation pneumonia didn't occurred. **Conclusion** <sup>125</sup>I seed micropuncture implant has less trauma and complication, and is a safe and effective method. This method might be helpful in the treatment of lung cancer and can be selectively used in clinic.

**【Key words】** Lung neoplasms <sup>125</sup>I seed Brachytherapy Micro wound surgery

肺癌是威胁人类生命和健康的世界性问题, 临床能够手术治疗者仅占 20%~30%<sup>[1]</sup>, 绝大多数为中晚

期肺癌。尽管目前多学科综合治疗取得一定进展, 但总的治愈率和 5 年生存率仍低于 15%<sup>[1]</sup>。广大肿瘤界学者需要不断努力, 寻求更加有效的治疗方法。笔者于 2003 年 9 月至 2005 年 1 月连续对 42 例 III、IV 期

作者单位: 710061 西安, 陕西省肿瘤医院胸外科、粒子治疗中心(通讯作者: 付改发 E-mail: fugaifa@163.com)

肺癌患者采用非开胸永久植入碘 125(<sup>125</sup>I) 新型粒子(简称粒子)进行治疗,近期效果很好,现报告如下。

## 1 材料和方法

**1.1 临床资料** 全组男性 33 例,女性 9 例。年龄 39~78 岁,平均 67 岁。肿瘤位于左肺 25 例,右肺 17 例;中央型 15 例,周围型 27 例。病理诊断:鳞癌 22 例,腺癌 12 例,小细胞未分化癌 8 例。肿瘤直径:2.6~11.0 cm,平均 5.8 cm,其中 ≤5.0 cm 16 例,≤7.0 cm 12 例,≤9.0 cm 9 例,>9.0 cm 5 例。主要症状:血痰 12 例,胸痛 20 例,生活不能自理 4 例,胸水 6 例。其中锁骨上转移 4 例,肝转移 2 例,胸壁侵犯 3 例。合并高血压病者 5 例,糖尿病 4 例,肺功能不全 18 例,心电图异常 12 例。治疗情况:接受过多程化疗、放疗或放化疗者 26 例,剖胸探查 1 例,病灶均未完全控制。TNM 分期:均为 III IV 期。

**1.2 材料** ①粒子选用宁波君安药业科技有限公司生产的 JA-seed 型<sup>125</sup>I 钛壳密封籽源。粒子长度 4.5 mm,外径 0.8 mm,半衰期 59.6 天。每颗粒子活度 25.9~27.01 MBq(0.7~0.73 mCi);②植入器选用国产含铅合金全封闭式转盘枪,各种型号专用植粒针。

**1.3 植粒方法** 应用三维治疗计划系统(treatment planning system, TPS)计算剂量和制定布粒计划。①术前准备:材料消毒、剂量计算、布粒原则、疗效评价及植粒室准备同文献<sup>[5]</sup>。体位取仰卧或俯卧,常规吸氧、心电监护、CT 定位、标画出肿瘤体表投影和穿刺点,记录各进针深度和角度。植粒医生穿戴防护衣、铅眼镜及手术衣。有三位以上医生在场时,取出消毒粒子并装入植粒枪内备用。②穿刺植粒:消毒皮肤,铺无菌巾,局麻后经皮穿刺进针。首针必须 CT 检查,矫正无误后连接植粒枪。在巴黎系统布粒原则基础上(垂直相互平行、粒距 15~20 mm)采用三种布粒方法<sup>[2-4]</sup>,边退针边植粒。第一针拔除后再穿刺第二针,依次类推。植粒结束后常规 CT 检查布粒效果和有无并发症。③注意事项:穿刺点应避开肋骨,进针要轻、准、快。让患者平稳浅式呼吸,降低肺脏呼吸动度;中央型肺癌穿刺针应距肺门血管 1.0 cm 以上,斜形进针要掌握好角度,每针都应 CT 矫正;高龄体弱患者必要时请麻醉医生监护,术中出血注意体位引流、应用止血剂及防止粒子冲出枪外。合并大量气胸时放置闭式引流。

**1.4 同步治疗** 37 例植粒后 3~7 天内开始继续化疗或初始化疗,方案选用 EP、NP 或 TP;其中 2 例原发灶控制不理想,植粒 3 月后补充外放疗;另 5 例姑息性植粒患者仅行支持对症处理

## 2 结果

**2.1 植粒情况** 全组共植粒 625 颗,每个病灶 6~35 颗,平均 14.9 颗。粒子活度 25.90~27.01 MBq,总活度 155.4~906.5 MBq。中心式布粒 12 例(28.6%),“蛋壳”式 9 例(21.4%),垂直平行加点补式 21 例(50.0%)。全组粒子分布满意率为 83.3%(35/42)。

**2.2 随访与近期疗效** 所有患者全部随访,现生存者 38 例,死亡 4 例,其中 1 例植粒后 2 月死于脑血管意外,2 例分别在植粒后 2~4 个月死于全身衰竭,另一例半年后死于全身转移。伴有胸水、咯血者经植粒+化疗后全部消失,止痛有效率为 83.3%(15/18),仅 3 例仍用少量止痛剂。另有 2 例在植粒 10 个月及 1 年后局部复发而重新植粒。根据实体瘤疗效评定标准:完全缓解 11 例(26.2%),部分缓解 25 例(59.5%),无变化 6 例(14.3%)。全组总有效率为 85.7%,生存期达半年及 1 年者分别占 87.1%(27/31)及 75.0%(9/12)。

**2.3 并发症** 少量气胸 3 例(7.1%);轻度出血 13 例(31.0%),其中肺内渗血 8 例(19.0%),咯血 5 例(11.9%),无胸腔内出血;粒子移位 1 例(2.4%)和低热 10 例(23.8%)。少量气胸与肺内渗血未处理自愈。咯血和低热经消炎、止血治疗 3~5 日后全愈。1 例粒子移位的患者经追踪观察 120 天后无任何症状。全组未发生白细胞降低(除化疗所致外)和放射性肺炎。

## 3 讨论

粒子治疗属于近距离放疗范畴,国外应用广泛,国内仅少数医院开展,尤其微创植粒治疗肺癌报告很少<sup>[2,5-7]</sup>。这是继 γ 刀、X 刀(外照射)之后又一靶区高剂量射线杀伤肿瘤细胞的“粒子刀”(内照射)。所谓近距离放疗是指放射源距离肿瘤组织 ≤5.0 cm 或插入瘤体内进行照射,如腔内、管内、组织间、术中和预置模型等<sup>[3,4]</sup>。肺癌组织间植粒放疗的特点在于:①靶区高剂量,而靶周组织几乎无损伤;②利用先进影像设备和粒子放射特性,很容易实现靶区高度适形,但不容易达到剂量均匀分布<sup>[8]</sup>;③粒子为低剂量率放射源(0.05~0.10 Gy/h),初始剂量仅为直线加速器的 1%<sup>[8]</sup>,因而能减轻正常组织损伤和延长照射时间;④粒子能昼夜不停连续放疗,有足够时间(4~5 个半衰期)使初始量达到处方剂量(140~160 Gy),又能等到静止期细胞进入增殖敏感期(G<sub>2</sub>~M 期)<sup>[4]</sup>,增加了后续放疗杀伤机会。

肺癌植粒多采用开胸方法<sup>[11]</sup>,非开胸微创植粒应用很少。笔者在 CT 引导下经皮穿刺植粒,安全有效,体会非浅。微创植粒适应于绝大多数中晚期肺癌如

老年体弱、合并症多、肺功能差、生活不能自理者等。本组均为 III、IV 期肺癌, 平均年龄 67 岁, 最大 78 岁, 3 例患者生活不能自理, 但均顺利完成植粒治疗。另一方面, 肺癌植粒受肺脏生理功能和胸部解剖因素影响。临床上不容易达到前列腺癌那样完全按照三维治疗计划系统多针同步布粒, 很大程度上取决于医生经验和穿刺技术。单针分次植粒能缩短植粒时间, 延长穿刺间的缓冲休息, 便于避开胸廓骨性结构和调整进针角度。本组植粒满意度为 83.3% (35/42)。第三, 微创植粒可与外放疗、化疗同步或分期进行, 不影响患者系统治疗计划, 比手术和胸腔镜植粒节省费用和缩短住院时间。本组植粒 3~7 天内开始继续化疗或初始化疗者 37 例, 未发生相互干扰或延迟原治疗计划情况, 而且疗效有了提高。

本组近期总有效率为 85.7%, 其中完全缓解率为 26.2%, 部分缓解率为 59.5%; 止痛有效率为 83.3%; 半年与 1 年生存率分别为 87.1% 和 75.0%, 初步显示良好效果。

文献报道, 胸部植粒常见的并发症为穿刺损伤和粒子迁移。肺癌穿刺有一定的危险性, 尤其中央型肺癌仍是许多医生的禁忌。粒子植入需要多次进针, 更易引起出血、气胸、发热和粒子脱靶异位等并发症。本组发生轻度出血 13 例 (31.0%), 其中肺内渗血 8 例 (19.1%)、咯血 5 例 (11.9%)。少量气胸 3 例 (7.1%) 及低热 10 例 (23.8%), 仅对症处理全愈。因为操作规范, 全组未发生粒子误植、胸内大出血及大量气胸等严重并发症。粒子迁移多发生于植粒后数周内, 迁移数目无规律性, 发生原因和机理仍不清楚。本组 1 例在植粒后 120 天左右发现 1 颗粒子脱落至膈面, 可能与肿瘤缩小时产生的外推力有关, 患者无不适感觉。虽然目前国内外未见报道粒子迁移引起严重后果<sup>[1~13]</sup>, 但我们认为随着此项技术的扩大应用, 难免发生粒子栓塞重要脏器的可能, 开展预防研究实属必要。迄今未见植粒致放射性损伤的文献报告<sup>[1~13]</sup>, 主要是粒子的照射方式、物理学及生物学特性有别于外放疗。本组无一例发生放射性肺炎和白细胞降低, 对 1 颗脱落粒子追踪影像观察亦未见周围组织异常改变。有一例肺癌肝转移患者, 两处病灶共植入 0.7 mCi 粒子 55 颗 (1424.5 MBq), 仍未发现放射性损伤。

<sup>125</sup>I 粒子应用已有 20 多年<sup>[4]</sup>, 被公认安全有效、无污染、无损害。由于粒子射程短 (17~20 mm), 肺内植粒一般不会辐射到体外, 对周围人群的辐射剂量远低于国家防护标准 (每年 50 msv), 有专家认为根本不需要防护<sup>[12,13]</sup>。我们开展粒子植入至今, 未发现陪护人、医务人员和周围人群有任何放射性损害。但是粒子必定是放射源, 半衰期长, 一次性植入较大活度或较

多数量时, 仍应采取防护措施 (时间、距离、屏蔽), 同时警惕粒子不慎丢失和随痰咯出。

## 参 考 文 献

- Zhang CZ, Chen MQ, Qin SK. The educative expent publication of chinese clinical oncology. Kunming: Yunan Provincial Publisher, 2004. 51-101. [张灿珍, 陈明清, 秦叔逵. 中国临床肿瘤学教育专刊 (2004). 昆明: 云南出版社, 2004. 51-101.]
- Fu GF, Lei GY, Zhao ZL, et al. The clinical effect of new type iodine 125 seeds interstitial brachytherapy for malignant tumors. *Modern Oncol*, 2004, 12(2): 108-109. [付广发, 雷光焰, 赵竹莲, 等. <sup>125</sup>I 新型粒子永久植入治疗恶性肿瘤的应用与观察. *现代肿瘤医学*, 2004, 12(2): 108-109.]
- Yin BY. *Clinical nuclein therapeutics*. Beijing: The People's Military Medical Publisher, 2003. 169-180. [尹佰元. *临床核素治疗学*. 北京: 人民军医出版社, 2003. 169-180.]
- Li LT, Ma L, Lu DP, et al. Using modern high techniques to treat malignancy tumor. Beijing: The People's Military Medical Publisher, 2003. 133-153. [李力军, 马林, 吕大鹏, 等. *现代高新技术治疗恶性肿瘤*. 北京: 人民军医出版社, 2003. 133-153.]
- Ling CC. Permanent implants using Au 198, Pt 103 and I 125: radiobiological considerations based on the linear quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 23(1): 81-87.
- Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, et al. 10 year biochemical (prostate specific antigen) control of prostate cancer with (125) I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(1): 31-40.
- Beyer DC, Puente F, Rogers KL, et al. Prostate brachytherapy: comparison of dose distribution with different 125I source designs. *Radiology*, 2001, 221(3): 623-627.
- Lu DP, Li LJ. The research of seed implants at surgery in progressive pancreas cancer. *Chin J Pract Surg*, 2004, 24(5): 269-270. [吕大鹏, 李力军. 术中粒子植入在进展期胰腺癌治疗中的应用. *中国实用外科杂志*, 2004, 24(5): 269-270.]
- Raben A, Mychalczak B. Brachytherapy for non-small cell lung cancer and selected neoplasms of the chest. *Chest*, 1997, 112(4 Suppl): 276S-286S.
- Chen Y, Stanton RE, Holst RJ, et al. Treatment planning for prostate implant with loose seeds. *Med Phys*, 1997, 24(7): 1141-1145.
- Chen A, Galloway M, Landreneau R, et al. Intraoperative 125I brachytherapy for high risk stage I non-small cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 44(5): 1057-1063.
- Liu WQ, Li LG, Pei YF, et al. Dosimetry of 125I seed interstitial brachytherapy. *Chin J Radiat Oncol*, 2002, 11(1): 51-53. [刘伟琪, 李龙根, 裴永法, 等. <sup>125</sup>I 籽源组织间放射治疗剂量测定. *中华放射肿瘤学杂志*, 2002, 11(1): 51-53.]
- Liu WQ, Pei YF, Ren LH, et al. Estimation and measurement of exposure doses to the circumstance and patients after iodine 125 seeds permanent interstitial implanting. *Chin J Radiol Health*, 2001, 10(4): 196-197. [刘伟琪, 裴永法, 任礼华, 等. 碘 125 籽源组织间照射患者和周围人员受照剂量的测量和估算. *中国辐射卫生*, 2001, 10(4): 196-197.]

(收稿: 2004-11-03 修回: 2005-04-26)

(本文编辑 张世雯)