

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.24.028

## 放射性碘 125 粒子植入联合高频热疗治疗晚期肺癌的近期疗效观察

程 星,李 青,谢启超<sup>△</sup>

(第三军医大学新桥医院全军肿瘤研究所,重庆 400037)

**摘要:**目的 观察 CT 引导下植入碘 125 粒子联合高频热疗治疗晚期肺癌的近期临床疗效。方法 2011 年 11 月至 2013 年 3 月,将 60 例被证实为无法手术的晚期肺癌患者分为治疗组和对照组各 30 例,治疗组采用高频热疗加放射性粒子植入,对照组采用单纯粒子植入。热疗采用吉林迈达公司生产的 NRL-004 型内生场肿瘤热疗机,热疗于粒子植入后 3~5 d 进行,隔日 1 次,每次 60 min,连续 3 次。用三维实体定向放射治疗计划系统(TPS)制定其粒子治疗计划,在 CT 定位引导下,经皮穿刺,按照治疗计划系统(TPS)将放射活度为 0.8 mCi 的放射性碘 125 粒子永久性植入肿瘤内持续照射,处方剂量为 90 Gy。术后 2 个月进行 CT 扫描,参照 WHO 实体肿瘤疗效 RECIST 标准,测量肿瘤大小并进行疗效评估,此外进行疼痛缓解疗效评估和常见不良反应评估。结果 治疗组总有效率为 96.7%,对照组总有效率为 80.0%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),胸壁局部疼痛缓解率治疗组为 75.0%(6/8),对照组为 50.0%(5/10)。两组患者不良反应均不大,常见的不良反应仍为少量气胸、粒子植入后移位脱落等,两组发生比例无明显差异,粒子治疗结合热疗相对于单纯粒子植入可能会发生皮肤灼伤,但比例低,与单纯热疗类似,经过治疗后可以恢复。结论 放射性碘 125 粒子植入治疗中晚期肺癌能取得较好的近期临床疗效,但结合高频热疗可以获得更好的近期临床疗效,对胸壁局部疼痛缓解率治疗组亦明显好于对照组,两组患者不良反应均较轻微,无治疗相关性死亡病例。

**关键词:**晚期肺癌;碘 125 粒子;高频热疗

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)24-3199-02

Study of iodine 125 particles implantation combined with high-frequency hyperthermia  
in the treatment of the advanced lung cancer

Cheng Xing, Li Qing, Xie Qichao<sup>△</sup>

(The Institute of Cancer Research of People's Liberation Army, the Affiliated Xinqiao Hospital of  
Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**Abstract:** Objective To observe the efficacy of CT guided implantation of iodine 125 particles combined with high-frequency hyperthermia in the treatment of the advanced lung cancer. **Methods** From 2011 November to 2013 March, 60 patients with advanced lung cancer were randomly divided into treatment group; high frequency hyperthermia combined with iodine 125 particle implantation (30 cases), the control group; the iodine 125 particle implantation group (30 cases). Thermotherapy was performed 3—5 days after the implantation using NRL-004 type hyperthermia instrument made by Jilin Maida company in China, every other day once time, a total of six times, 60 minutes each time. The iodine 125 particle implantation was performed according to the treatment planning system (TPS) formulation by CT guided and the dosage was 90 Gy. The evaluation of treatment effect was conformed by CT scans after two months of treatment. The side effects was assessed too. **Results** The total effective rate was 96.7% in the treatment group, the control group was 80.0%, there was a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). The local pain in chest wall remission rate was 75.0% (6/8) and 50.0% (5/10) in the treatment group and the control group ( $P > 0.05$ ). The side effects of the treatment was slight including pneumothorax and particle migration and so on. **Conclusion** Iodine 125 particles implantation is an effective treatment in the treatment of advanced lung cancer and can obtained better effects combined with high-frequency hyperthermia. The side effects of the treatment is slight for two groups and no death related treatment.

**Key words:** advanced lung cancer; iodine 125 particles; high-frequency hyperthermia

肺癌是中国常见的恶性肿瘤之一,约 85% 肺癌患者确诊时已进展到中晚期,已失去了最佳的手术机会<sup>[1]</sup>。当前临床上治疗晚期肺癌的方式主要包括化疗、放射治疗、生物靶向治疗等,但由于部分患者高龄体弱,或者有多种伴发病,不适于进行常规化疗,或者部分患者经过反复的放化疗后已经不再适合行放化疗,这些患者需要更加有效的方式进行治疗<sup>[2]</sup>。碘 125 粒子植入是将具有放射性核素的颗粒直接种植到肿瘤内,对肿瘤组织持续不断地释放射线,达到杀伤肿瘤细胞的目的。其具有创伤小、定位精确、并发症少等优点。内生场热疗机能产生高频电磁场作用于肿瘤组织,通过热量堆积原理,最终使肿瘤细胞死亡或凋亡<sup>[3-5]</sup>。粒子植入联合高频热疗,可以增加二者杀伤肿瘤细胞的疗效。为了观察此联合治疗对中晚期肺癌的疗效,本院自 2011 年 11 月到 2013 年 3 月以放射性碘 125 粒

子植入联合高频热疗治疗中晚期肺癌患者 60 例,报道如下。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 共 60 例,其中,男 36 例,女 24 例,年龄 40~75 岁;其中,鳞形细胞癌 28 例,腺癌 26 例,腺鳞癌 6 例。所有患者均经穿刺活检后病理检查证实,肿瘤直径 2~9 cm。分为治疗组和对照组,每组各 30 例。治疗组为碘 125 粒子植入联合高频热疗,对照组为单纯的粒子植入组。

**1.2 方法**

**1.2.1 仪器与设备** 穿刺定位应用飞利浦 16 排螺旋 CT 机,北京君卓提供的粒子植入治疗计划系统 (treatment planning systems, TPS),粒子 JACO 枪式植入器和 18 G 粒子植入针,北京原子高科公司提供的碘 125 粒子,铅半厚度为 0.025 mm,平均能量 27~35 KeV,粒子活度为 0.8 mCi,组织穿透力 1.7

cm,半衰期 59.6 d,粒子源出厂前经过检漏实验、活度测量并标定后寄到医院。内生场高频热疗机为吉林迈达医疗设备有限公司生产的 NRL-004 型内生场肿瘤热疗系统。

**1.2.2 治疗方法** 术前常规应用镇咳、止痛、止血药物。置患者于舒适的体位,常规穿刺点消毒、铺巾、利多卡因局部麻醉,所有患者在 CT 引导下精确扫描定位。将影像学资料输入 TPS,进行肿瘤形态三维重建,处方剂量为 90 Gy。选择合适体位,先行肿瘤靶区 5.0 mm 层厚容积扫描。根据 TPS 计划确定肿瘤穿刺部位,测量进针深度和角度,按针距 1.0 cm 排列,进针至肿瘤远端 0.5 cm 处,并再次行 CT 扫描进行确认,以 1.0 cm 间隔退针并植入碘 125 粒子,层距 1 cm 逐层植入。全部完成后再行 CT 扫描,根据 TPS 计划进行肿瘤剂量验证,如有缺失则补种直至符合计划要求。术后观察有无气胸等症状,常规抗感染、止血治疗,预防并发症。治疗组植入后 3~5 d 行高频热疗,每次 60 min,隔天 1 次,温度调节在 41~42 °C,连续 3 次。

**1.2.3 疗效判定** 术后 2 个月复查胸部 CT 与治疗前比较肿瘤变化,参照 WHO 实体肿瘤疗效 RECIST 评价标准,测量肿瘤组织 2 个垂直直径之乘积进行疗效评价。标准:完全缓解(CR),肿瘤完全消失,影像学上不能显示肿瘤或仅有索状影;部分缓解(PR),肿瘤缩小,垂直直径之积比治疗前减少大于或等于 50%;无变化(NC),垂直直径之积比治疗前减少小于 50%,或增大小于 25%;进展(PD),垂直直径之积比治疗前增大大于或等于 25%或出现新病灶。有效率=(CR+PR)/随访例数×100%。疼痛缓解采用国际通用的数字分级法(NRS)评估。生活质量评价:按 KPS 评分标准在治疗前后 4 周评定。好转:KPS 评分增加大于或等于 10 分并维持 4 周以上;稳定:KPS 评分无明显变化;恶化:KPS 评分减少大于或等于 10 分。术后随访 12 个月。

**1.2.4 不良反应** 术后观察患者是否出现感染、出血、气胸,肝肾功、血常规是否正常等,治疗组还包括有无烫伤、脂肪硬结、发热等。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件对所有数据进行分析处理,采用  $\chi^2$  检验和秩和检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 近期疗效** 复查 CT,两组患者疗效比较见表 1。治疗组总有效率为 96.7%,对照组总有效率为 80%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 两组患者近期疗效比较

组别	n	CR(n)	PR(n)	NC(n)	PD(n)	有效率(%)
治疗组	30	4	16	9	1	96.7*
对照组	30	3	11	10	6	80.0

\*:  $P < 0.05$ ,与对照组比较。

**2.2 疼痛缓解率** 2 个月后评价两组患者胸壁局部疼痛缓解情况,治疗组疼痛控制率为 75.0%(6/8),对照组疼痛控制率为 50.0%(5/10),两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.3 生活质量比较** 随访 12 个月,两组患者生活质量比较见表 2。治疗组治疗后提高率为 75%,对照组提高率为 40%。治疗组联合治疗后 KPS 评分提高率比对照组明显提高( $P < 0.05$ )。

**2.4 不良反应** 所有患者均顺利完成治疗,治疗组和对照组手术过程中共有 8 例出现气胸,肺压缩 30%以上共 2 例,行胸腔闭式引流后气胸消失,两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。部分患者术后 1~3 d 咳嗽带血,给予抗炎、止血等治疗后大多 3 d 内消失。与对照组比较,治疗组部分患者出现热

疗常见的不良反应,如热疗后皮肤轻度烧伤、皮下硬结等,但均经对症治疗后恢复,没有出现严重不良反应,无治疗相关性死亡病例。

表 2 两组患者生活质量变化比较

组别	n	KPS 评分升高 $\geq 10$ 分	KPS 评分升高 $< 10$ 分
治疗组	30	16	14*
对照组	30	14	16

\*:  $P < 0.05$ ,与对照组比较。

## 3 讨论

在临床工作中,大量的晚期肺癌患者常因体力活动状态(performance status,PS)评分较低、或者经过反复放化疗后无法继续承受放化疗等治疗方式。面对这种情况,需要一种疗效明显且全身不良反应小、患者容易接受的治疗方法。放射性碘 125 粒子近距离照射是治疗肿瘤的一种非常重要的治疗手段,也是有效治疗晚期肺癌的一种方法。碘 125 粒子持续释放能量为 27.4~31.4 的 X 射线和 35.5 KeV 的  $\gamma$  射线,不断地影响肿瘤细胞的繁殖,持续时间能达到 4~5 个半衰期,约 200 d,其释放出的射线使肿瘤细胞核 DNA 双链断裂、单链断裂,造成肿瘤细胞不可修复损伤,使肿瘤细胞失去繁殖能力,从而达到较彻底的治疗效果<sup>[6-10]</sup>。CT 引导下穿刺植入粒子,定位准确,分辨率高,进针路径选择准确,成功率高,进行组织间永久植入近距离治疗,其剂量随距离的增加迅速衰减,可使治疗靶点附近肿瘤组织获得较高吸收剂量,而周围正常组织的受照剂量较低,减少对周围正常组织的损伤。

高频热疗主要是用两组不同的频率的高频微波,交叉作用于人体,使人体内电解质离子和偶极子相互摩擦而产生热,通过热量堆积,使肿瘤细胞内温度升高,蛋白质变性,PH 降低,抑制肿瘤细胞合成,破坏其细胞骨架,最终使肿瘤细胞凋亡<sup>[11]</sup>。热疗与碘 125 粒子植入相结合,可以明显增强二者单独使用的杀伤效果,其生物学作用主要有 4 个方面<sup>[12-13]</sup>:(1)放疗与热疗的细胞毒作用互补,S 期细胞对放射敏感性低,但对热疗敏感性高,乏氧细胞对放射敏感性差,但对热疗的敏感性不变。(2)细胞存活曲线表明,在低热时(40.0~41.5 °C),肿瘤血流量增加,肿瘤氧分压增加,改善乏氧,增加放射敏感性,放疗后氧分压可以维持在 24 h 以上。(3)热疗可阻止受放射损伤的细胞修复,主要阻止 DNA 单链断裂的修复,协同作用的机制主要是热疗降低了 DNA 聚合酶的作用。(4)植入的粒子为钛金属外壳,在高频微波作用下,可以通过物理分子运动形成一个局部超高温的热源,从而对肿瘤细胞造成更彻底的杀伤效应。此外,部分患者进行粒子植入后 1 个月左右,肿瘤内部的肿瘤血管分布明显减少,而未行粒子植入的肿瘤血供非常丰富,对肿瘤血管增生的抑制可能也是二者联合治疗肿瘤疗效增加的一个重要因素。

本研究结果表明,碘 125 粒子植入联合热疗是晚期肺癌患者一种有效的姑息性治疗手段,和单纯使用粒子植入治疗相比,其不良反应无明显差异,但疗效得到明显增强,并发症少,常见不良反应主要为粒子移位、轻度的血气胸,但均程度较轻,未发生治疗相关性死亡病例。总之,碘 125 粒子植入联合热疗技术方法简单,安全可靠,易于实施,值得临床推广。

## 参考文献:

- [1] 宋爱国,刘增良,杨秀贞,等.放射性碘 125 粒子植入治疗局部晚期肺癌的近期疗效[J].河北医学,2012,34(6):844-845. (下转第 3203 页)

逾越严重, 吞咽困难的发生率越高。但是患者吞咽情况都随着时间的推移逐渐改善, 症状持续 1 年以上的慢性吞咽功能障碍患者较少。由于在术中需撑开椎体间隙, 融合后椎体间高度和颈椎生理曲度常常不好控制和维持, 存在植骨吸收后下沉<sup>[6,13-14]</sup>和术后出现轴性症状的风险。术后随访见植骨吸收后钛网下沉 ACCF 组 3 例, ACDF 组 1 例。

无论是颈前路椎间盘切除融合术, 还是颈前路椎体次全切钛网植骨钛板内固定术, 其神经功能和颈椎病脊髓功能恢复效果相似。如何选择手术方式, 作者认为对于脊髓型颈椎病, 如有脊髓受压迫需要减压的部位较广泛、椎体后缘骨赘及椎体后方游离的椎间盘组织等综合因素考虑行 ACCF。反之行 ACDF。因本次回顾性分析有一定缺陷, 作为回顾性研究, 样本量有限, 不能做到随机分布, 且患者样本量偏小, 因此, 大样本的、前瞻性的、随机的、更长时间随访的收集更多的资料, 为临床治疗得出更可靠的结论。

#### 参考文献:

[1] Chang SW, Kakarla UK, Maughan PH, et al. Four-level anterior cervical discectomy and fusion with plate fixation; radiographic and clinical results[J]. Neurosurgery, 2010, 66(4): 639-647.

[2] Lin Q, Zhou X, Wang X, et al. A comparison of anterior cervical discectomy and corpectomy in patients with multilevel cervical spondylotic myelopathy[J]. Eur Spine J, 2012, 21(3): 474-481.

[3] Oh MC, Zhang HY, Park JY, et al. Two-level anterior cervical discectomy versus one-level corpectomy in cervical spondylotic myelopathy[J]. Spine, 2009, 34(7): 692-696.

[4] Bazaz R, Lee MJ, Yoo JU. Incidence of dysphagia after anterior cervical spine surgery; a prospective study [J]. Spine, 2002, 27(22): 2453-2458.

[5] Park Y, Maeda T, Cho W, et al. Comparison of anterior cervical fusion after two-level discectomy or single-level corpectomy; sagittal alignment, cervical lordosis, graft collapse, and adjacent-level ossification[J]. Spine J, 2010, 10(3): 193-199.

[6] Riley LH 3rd, Skolasky RL, Albert TJ, et al. Dysphagia after anterior cervical decompression and fusion: prevalence and risk factors from a longitudinal cohort study [J]. Spine, 2005, 30(22): 2564-2569.

[7] Uchida K, Nakajima H, Sato R, et al. Cervical spondylotic myelopathy associated with kyphosis or sagittal sigmoid alignment: outcome after anterior or posterior decompression[J]. J Neurosurg Spine, 2009, 11(5): 521-528.

[8] Houten JK, Noce LA. Clinical correlations of cervical myelopathy and the Hoffmann sign[J]. J Neurosurg Spine, 2008, 9(3): 237-242.

[9] Liu B, Ma W, Zhu F, et al. Comparison between anterior and posterior decompression for cervical spondylotic myelopathy: subjective evaluation and cost analysis [J]. Orthop Surg, 2012, 4(1): 47-54.

[10] Rihn JA, Kane J, Albert TJ, et al. What is the incidence and severity of dysphagia after anterior cervical surgery [J]. Clin Orthop Relat Res, 2011, 469(3): 658-665.

[11] Fountas KN, Kapsalaki EZ, Nikolakakos LG, et al. Anterior cervical discectomy and fusion associated complications[J]. Spine, 2007, 32(21): 2310-2317.

[12] Lee MJ, Bazaz R, Furey CG, et al. Influence of anterior cervical plate design on Dysphagia; a 2-year prospective longitudinal follow-up study [J]. J Spinal Disord Tech, 2005, 18(5): 406-409.

[13] Hashimoto M, Mochizuki M, Aiba A, et al. C5 palsy following anterior decompression and spinal fusion for cervical degenerative diseases[J]. Eur Spine J, 2010, 19(10): 1702-1710.

[14] Park Y, Maeda T, Cho W, et al. Comparison of anterior cervical fusion after two-level discectomy or single-level corpectomy; sagittal alignment, cervical lordosis, graft collapse, and adjacent-level ossification[J]. Spine J, 2010, 11(3): 193-199.

(收稿日期: 2014-02-17 修回日期: 2014-04-22)

(上接第 3200 页)

[2] 董小方, 杜方民, 杜海军, 等. 放射性碘 125 粒子植入联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 温州医学院学报, 2011, 41(1): 71-73.

[3] 胡建林, 杨和平, 李前伟, 等. 经皮穿刺瘤体内植入 125I 粒子治疗肺癌的初步评价[J]. 重庆医学, 2002, 31(9): 774-776.

[4] 宋金龙, 邵文博, 唐宪民. 125I 粒子近距离照射治疗原发性肝癌的实验研究[J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12(10): 750-752.

[5] 叶有生, 孙永安, 曹培, 等. 125I 粒子组织间永久植入治疗恶性肿瘤(附 113 例分析) [J]. 第二军医大学学报, 2003, 24(3): 347-348.

[6] 彭春, 孙贵银, 邹洪元, 等. 放射性 125I 粒子组织间植入治疗 89 例晚期恶性肿瘤临床分析[J]. 重庆医学, 2010, 39(24): 3378-3379.

[7] 罗开元, 毛文源, 李波, 等. 125I 粒子组织间永久植入治疗恶性肿瘤的疗效观察[J]. 中华外科杂志, 2003, 41(2): 122-124.

[8] 柳立军, 宋永彬, 刘淑贞, 等. CT 引导下经皮穿刺植入 125I 粒子组织间近距离治疗非小细胞肺癌的探讨[J]. 北京医学, 2005, 27(8): 462-464.

[9] 贾斌, 李麟赫, 施晓兰, 等. 经皮穿刺植入 125I 粒子治疗恶性肿瘤的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14(4): 398-400.

[10] 王敏, 王玉婷, 崔亚利. 超声引导放射性碘 125I 粒子植入治疗复发性宫颈癌的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(14): 3022-3023.

[11] 吕斌, 孙贵银, 苏立, 等. 超声引导下 125I 放射性粒子植入治疗体表恶性肿瘤的研究[J]. 重庆医学, 2008, 37(18): 2067-2068.

[12] 王东, 刘鸿, 梅治家. 高频热疗配合腔内化疗治疗恶性胸腔积液疗效观察[J]. 西部医学, 2009, 21(6): 928-929.

[13] 荆义强. 放疗加热疗治疗晚期胸部肿瘤的疗效观察[J]. 河北医学, 2010, 32(7): 833-834.

(收稿日期: 2014-02-21 修回日期: 2014-03-22)