

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.01.010

¹²⁵I 粒子植入联合动脉灌注化疗治疗晚期胸腺癌的近期疗效评价*王宇鹏^{1,2}, 宁莉莉³, 屈波², 韩玲¹, 胡永进¹, 许建辉¹, 杜学明^{1△}

(1. 天津市北辰医院肿瘤科, 天津 300400; 2. 中国人民武装警察部队后勤学院附属医院肿瘤科, 天津 300162; 3. 中国人民武装警察部队后勤学院附属医院科研科, 天津 300162)

[摘要] **目的** 探讨¹²⁵I 粒子植入联合动脉灌注化疗药物治疗晚期胸腺癌的近期评价。**方法** 分析 35 例经病理细胞学证实Ⅲ~Ⅳ胸腺癌患者, 根据治疗手段不同, 分为两组: A 组 18 例, 采用¹²⁵I 粒子植入联合动脉灌注化疗(NP 方案); B 组 17 例, 采用动脉灌注化疗治疗。**结果** 两组肿瘤局部控制率(RR)分别为 66.7%和 47.1%, 疾病控制率(DCR)分别为 83.3%和 64.7%, 两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。A、B 组治疗后肿瘤患者的生活质量评分(QOL)升高值分别为(12.22±4.67)、(6.12±1.17)分; 差异有统计学意义($P < 0.05$)。A、B 组治疗后 Karnofsky 功能状态评分(Karnofsky, KPS)提高率分别为 66.7%、41.2%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 采用¹²⁵I 粒子植入联合动脉灌注化疗治疗晚期胸腺癌的近期疗效显著, 能够显著提高患者的生活质量。

[关键词] 碘放射性同位素; 输注, 动脉内; 胸腺肿瘤; 手术后期间; ¹²⁵I 粒子植入; 动脉灌注化疗**[中图分类号]** R736.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)01-0051-03Short-term assessment of ¹²⁵I seed implantation combined with arterial infusion chemotherapy in treatment of advanced thymic carcinoma*Wang Yupeng^{1,2}, Ning Lili³, Qu Bo², Han Ling¹, Hu Yongjin¹, Xu Jianhui¹, Du Xueming^{1△}

(1Department of Oncology, Beichen Hospital, Tianjin 300400, China; 2. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Logistics University of People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China; 3. Research Service Office, Affiliated Hospital of Logistics University of People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the short term effect of ¹²⁵I seed implantation combined with arterial infusion chemotherapy in the treatment of advanced thymic carcinoma. **Methods** Thirty-five cases of stage III-IV thymic carcinoma confirmed by cytopathology were selected and divided into two groups according to different treatment means. The group A(18 cases) adopted ¹²⁵I seed implantation combined with arterial infusion chemotherapy (NP regimen). The group B(17 cases) were treated by arterial infusion chemotherapy (NP regimen). **Results** The remission rates(RR) in two groups were 66.7% and 47.1% respectively, and the disease control rates(DCR) were 83.3% and 64.7% respectively, the differences between the two groups were statistically significant($P < 0.05$). The increment values of quality of life(QOL) scores after treatment in the group A and B were 12.22±4.67 and 6.12±1.17 respectively, the difference between them was statistically significant ($P < 0.05$). The increasing rates of the Karnofsky functional status score (KPS) after treatment in the group A and B were 66.7% and 41.2% respectively, the difference between them was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** ¹²⁵I seed implantation combined with arterial infusion chemotherapy in the treatment of advanced thymic carcinoma has a remarkable short term effect and can significantly increases the patients' life quality.

[Key words] iodine radioisotopes; infusions, intra-arterial; thymus neoplasms; postoperative period; ¹²⁵I seed implantation; arterial infusion chemotherapy

胸腺癌来源于胸腺上皮细胞, 是一种少见的纵隔恶性肿瘤(占其 8%~10%), 其最常见的组织类型是鳞状细胞癌和未分化癌^[1-2]。胸腺癌早期多无特异性的临床表现, 一经确诊, 肿瘤分期多处中晚期, 并常伴纵隔、心包等多处转移, 大多数患者已丧失手术时机, 单纯化疗疗效偏低且不良反应较大, 患者生存质量低下^[3]。¹²⁵I 粒子植入系近年来发展较快的肿瘤治疗手段, 其具有微创、安全可靠、操作简便等优点, 且疗效显著。本研究拟通过¹²⁵I 粒子植入联合动脉灌注化疗的治疗方案, 探讨晚期胸腺癌的近期疗效评价。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集天津市北辰医院自 2007 年 12 月至 2014 年 1 月收治的Ⅲ~Ⅳ期胸腺癌患者共 35 例, 均经病理确

诊, 具备较完整临床和随访资料。患者中, 男 21 例, 女 14 例; 年龄 18~73 岁, 中位年龄 53 岁。其中, 鳞状细胞癌 18 例(51.4%), 腺癌 12 例(34.3%), 低分化癌 4 例(11.4%), 类癌 1 例(2.9%)。分为¹²⁵I 粒子植入组(A 组)和单纯动脉灌注化疗组(B 组), 两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。纳入标准: (1) 由细胞或病理学确诊; (2) 术前未行放疗; (3) 患者及家属签署知情同意书。排除标准: (1) 临床预计生存时间小于 3 个月; (2) 未完成治疗。所有患者均为初治患者, 具有可测量及评价的监测指标。本研究符合医学伦理学标准, 经医院伦理委员会批准, 患者家属已签署知情同意书。

1.2 方法

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81272547); 武警后勤学院附属医院种子基金项目(FYM201609)。 作者简介: 王宇鹏(1985-), 住院医师, 硕士, 主要从事肿瘤微创治疗方面研究。 △ 通信作者, E-mail: rwzg216216@163.com。

1.2.1 分期方法 所有胸腺癌患者均采用新型 TNM 分期法^[4]。Ⅲ期:肿瘤侵犯邻近组织或器官(包括肺、大血管或心包);Ⅳa期:肿瘤广泛侵犯胸膜和(或)心包;Ⅳb期:肿瘤经血管或淋巴道转移至远处器官。

1.2.2 治疗方法 ¹²⁵I 粒子植入:术前采集 CT 图像并进行靶区三维重建,依据治疗计划系统(treatment planning system, TPS)^[5],确定靶区肿瘤内¹²⁵I 粒子数目和空间分布,以中心平面各放射源之间的中点剂量率的平均值做基础剂量,肿瘤及边界应由处方剂量(PD)的等剂量曲线 100%覆盖,确保实现足够灭活肿瘤的 PD。手术过程遵循巴黎系统原则,粒子源呈直线型排列,相互平行或呈锥形分布,以 1.0 cm 间隔退针及层距 1.0 cm 逐层植入粒子。手术完成后依据 TPS 验证,若存在缺失及时补种^[6-7]。动脉灌注化疗:通过胸廓内动脉介入造影,确定肿瘤供血动脉后缓推化疗药物(NP 方案),术后根据化疗药物标准用药方案^[8],通过深静脉途径补足化疗药物剂量(顺铂 30 mg 术后第 2~4 天,长春瑞滨 40 mg 术后第 8 天),具体依据患者体表面积、体质及耐受情况综合判断);28 d 为 1 个周期,共化疗 6 个周期。符合入组条件患者分成两组。A 组:CT 引导下¹²⁵I 粒子植入,术后 3~5 d 复查相关检验检查,若无化疗禁忌序贯动脉灌注化疗(NP 方案)。B 组:单纯动脉灌注化疗,手术过程及化疗方案同 A 组。

表 1 两组患者基本情况

项目	A 组(n=18)	B 组(n=17)
性别(男/女)	11/7	10/7
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	51±13	49±10
病理分型		
鳞状细胞癌	9	9
腺癌	5	7
低分化癌	3	1
类癌	1	0
肿瘤分期(n)		
Ⅲ	10	11
Ⅳa	6	5
Ⅳb	2	1
肿瘤最大直径($\bar{x}\pm s$,cm)	6.19±2.07	6.10±1.72

1.2.3 仪器与设备 美国 GE BrightSpeed 8 排螺旋 CT;¹²⁵I 粒子由北京放射性粒子有限公司提供;γ射线的加权平均能量为 28.37 KeV,剂量率 8~10 cGy/h,粒子活度选择 0.8 mCi(1 mCi=37 MBp),半衰期为 60.1 d,有效杀伤距离为 1.7 cm;TPS 系珠海和佳医疗设备有限公司提供。

1.2.4 近期疗效评价标准 采用 WHO 实体瘤疗效评价标准^[9],CT 图像提供评定标准(可测量病灶最大垂直直径乘积变化)。完全缓解(CR):病灶完全消失超过 1 个月;部分缓解(PR):肿瘤缩小 50%以上,多个病灶两个最大垂直直径乘积之和减少 50%以上;疾病稳定(SD):肿瘤缩小不及 50%或增大未超过 25%;病灶进展(PD):单个或多个病变增大 25%以上或出现新病灶。(CR+PR)/总病例数×100%=客观缓解率(ORR);(CR+PR+SD)/总病例数×100%=疾病控制率(DCR)。采用生活质量评分(QOL)及 Karnofsky 功能状态评分(KPS)标准在治疗前、后 1 个月进行评定。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。

1.2.5 不良反应 术后观察患者有无出血、感染、气胸、粒子移位等近期及远期并发症,以及血常规及肝、肾功能是否异常。

1.3 统计学处理 根据 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析,

计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用率表示,组间采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

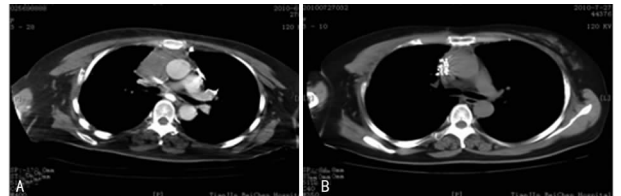
2.1 近期疗效比较 A、B 组 RR 分别为 66.7%和 47.1%,DCR 分别为 83.3%和 64.7%,A 组 RR 及 DCR 均高于 B 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组晚期胸腺癌患者近期疗效比较[n(%)]

组别	n	疗效				RR	DCR
		CR	PR	SD	PD		
A 组	18	3(16.7)	9(50.0)	3(16.7)	3(16.7)	12(66.7) ^a	15(83.3) ^a
B 组	17	0(0)	8(47.1)	3(17.6)	6(35.3)	8(47.1)	11(64.7)

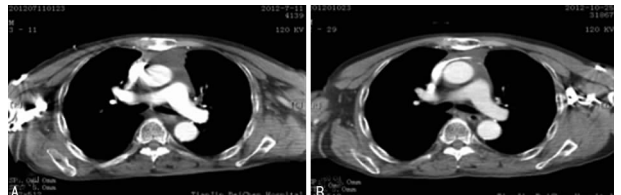
^a: $P<0.05$,与 B 组比较。

2.2 近期影像学比较 患者 A: Masaoka 分期为Ⅳa 期,治疗前肿瘤最大直径约为 6 cm,经¹²⁵I 粒子植入联合动脉灌注化疗治疗后 1 个月复查,为 CR(图 1),患者胸闷、憋气等临床症状缓解;患者 B: Masaoka 分期为Ⅳa 期,单纯给予动脉灌注化疗治疗后 3 个月复查,病灶缩小小于 50%,为 PR(图 2),患者临床症状较前略有缓解。



A: 患者 A 治疗前;B: 患者 A 治疗后 1 个月。

图 1 晚期胸腺癌¹²⁵I 粒子植入联合动脉灌注化疗治疗前后对比



A: 患者 B 治疗前;B 患者 B 治疗后 3 个月。

图 2 晚期胸腺癌单纯动脉灌注化疗治疗前后对比

2.3 生活质量比较 QOL 评分结果,A 组治疗前后 QOL 评分升高为(12.22±4.67)分,B 组治疗前后 QOL 评分升高为(6.12±1.17)分,差异有统计学意义($P<0.05$)。KPS 评分结果,A 组治疗后生活质量提高率为 66.7%,B 组提高率为 41.2%,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 不良反应

2.4.1 术后并发症 A 组患者¹²⁵I 粒子植入术后出现气胸 5 例,其中肺压缩 30%以上 2 例,经积极对症处理(胸腔闭式引流)气胸基本消失;部分患者术后出现痰中带血,对症处理后症状消失,无粒子移位发生,无严重并发症出现。

2.4.2 化疗不良反应 本研究所有患者均完成 6 周期 NP 方案化疗。主要不良反应系血液学毒性和消化道症状,经对症处理后缓解。无严重肝肾功能损害发生。两组化疗后不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

胸腺上皮肿瘤(thymic epithelial tumors, TETs)属于比较罕见的肿瘤,其年发病率约为 0.17/100 000。WHO 根据

TETs 的侵犯程度,将其分型为:胸腺瘤(TMs; A 型、AB 型、B1 型、B2 型和 B3 型)和胸腺癌(TCs; C 型)。胸腺癌早期多无特异性的临床表现,患者就诊时肿瘤常伴纵隔、心包等多处转移,因此大多数已丧失手术根治的时机。由于胸腺癌亚型的罕见性和异质性,很难建立一种标准的化疗方案,而且肿瘤常产生耐药性,单纯化疗所取得疗效亦偏低。近年来,胸腺肿瘤的免疫治疗成为研究的热点之一,如抗程序性死亡抗体 1 (anti-programmed death 1, PD-1) 及其配体 PD-L1 的相关研究,表明化疗后能够增加 PD-L1 和 PD-1 表达水平,其认为抗 PD-1/L1 联合化疗可作为胸腺癌治疗的一种新策略^[10],亦需要深入的研究和探讨。

目前,¹²⁵I 粒子植入在临床中的应用得到快速发展。¹²⁵I 粒子可以持续释放低能量的 γ 射线,并主要通过康普顿效应、光电效应方式和物质发生作用,将能量传给带电粒子或直接产生带电粒子,通过所产生的电离辐射,使大分子链或化学键断裂,特别是尤其对射线敏感的大分子物质(包括 DNA、RNA、蛋白质和一些催化酶的合成代谢均受到破坏),从而导致肿瘤细胞凋亡,其对进入不同分裂周期的肿瘤细胞进行不间断的照射,损伤效应累计叠加,进而增加对肿瘤细胞的杀伤作用^[11-13];而且,¹²⁵I 粒子作用的有效半径仅为 1.7 cm,随粒子源的距离延长, γ 射线能量衰减显著,明显减少对周围正常组织的作用^[9,14]。因此,¹²⁵I 粒子植入治疗具备安全性高、高度适形、外小、并发症少且疗效显著等优点,突显肿瘤局部剂量高的优势,提高肿瘤的局部控制率。

本研究显示,¹²⁵I 粒子植入联合动脉灌注化疗治疗晚期胸腺癌的局部控制率及疾病控制率均较好,能够较快速缓解患者憋气等症状,近期疗效显著,且安全性较好,患者容易耐受。通过研究本课题组总结:(1) ¹²⁵I 粒子植入治疗晚期胸腺癌能够持续低剂量的释放 γ 射线,可使敏感的肿瘤细胞迅速死亡,不敏感的静止期细胞一旦进入分裂期,在 γ 射线的持续作用下迅速凋亡,使肿瘤细胞无法繁殖,从而达到治疗的目的;而动脉灌注化疗能够使肿瘤细胞处在细胞分裂期,抑制肿瘤细胞的增殖,从而发挥协同作用^[15]。(2) 针对晚期胸腺癌患者,经动脉灌注化疗药物,能够让药物直接作用于肿瘤内部,实现病灶局部化疗药物浓度较高,进而提高对肿瘤细胞杀伤作用,同时,化疗药物总剂量相对减少,因此也降低化疗药物不良反应及对正常组织器官的损伤^[16]。

查阅国内外相关文献,少见关于¹²⁵I 粒子植入联合动脉灌注化疗治疗晚期胸腺癌的研究报道,本研究结果表明,针对晚期胸腺癌,上述联合治疗手段所展示的近期疗效较为显著,肿瘤局部控制率较好,安全性较高,患者生存质量显著提高,可为制订针对晚期胸腺癌患者个体化优选治疗方案提供临床参考。但本研究样本量相对较少,其对患者生存期的益处有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] Konecna J, Willemse E, Lefebvre Y, et al. Recurrent invasive thymoma with pleural dissemination; disease management and treatment possibilities[J]. Acta Chir Belg, 2015, 114(4): 284-288.
- [2] Lim YJ, Kim HJ, Wu HG. Role of postoperative radiotherapy in nonlocalized thymoma; propensity-matched analysis of surveillance, epidemiology, and end results database[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(9): 1357-1363.
- [3] 谈瑞生, 朱永强, 施富强, 等. CT 引导下¹²⁵I 放射性粒子植入治疗恶性肿瘤 19 例分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(1): 106-109.
- [4] Fukui T, Yokoi K. New TNM Staging System for Thymic Malignancies[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2016, 43(5): 518-522.
- [5] Xiang Z, Mo Z, Li G, et al. ¹²⁵I brachytherapy in the palliation of painful bone metastases from lung cancer after failure or rejection of conventional treatments[J]. Oncotarget. 2016, 7(14): 18384-18393.
- [6] 杜学明, 许建辉, 郎建华, 等. 多学科技术联合¹²⁵I 治疗癌梗阻性黄疸[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17(5): 346-348.
- [7] Xu JB, Yang XC, Guo JH, et al. Serum nerve growth factor level indicates therapeutic efficacy of ¹²⁵I seed implantation in advanced pancreatic adenocarcinoma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(18): 3385-3390.
- [8] Song Z, Yu X, Zhang Y. Chemotherapy and prognosis in advanced thymic carcinoma patients[J]. Clinics (Sao Paulo), 2015, 70(12): 775-780.
- [9] Lu M, Pu D, Zhang W, et al. Trans-bronchoscopy with implantation of ¹²⁵I radioactive seeds in patients with pulmonary atelectasis induced by lung cancer [J]. Oncol Lett, 2015, 10(1): 216-222.
- [10] Katsuya Y, Horinouchi H, Asao T, et al. Expression of programmed death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in thymic epithelial tumors; impact on treatment efficacy and alteration in expression after chemotherapy [J]. Lung Cancer, 2016(99): 4-10.
- [11] Yang H, Liu YH, Xu L, et al. Efficacy of permanent iodine-125 seed implants and gemcitabine chemotherapy in patients with platinum-resistant recurrent ovarian carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(20): 9009-9013.
- [12] Yang Q, Peng S, Wu J, et al. Spectral CT with monochromatic imaging and metal artifacts reduction software for artifacts reduction of ¹²⁵I radioactive seeds in liver brachytherapy[J]. Jpn J Radiol, 2015, 33(11): 694-705.
- [13] Caudle AS, Yang WT, Mittendorf EA, et al. Selective surgical localization of axillary lymph nodes containing metastases in patients with breast cancer: a prospective feasibility trial[J]. JAMA Surg, 2015, 150(2): 137-143.
- [14] 杜学明, 许建辉, 王宇鹏. CT 引导下肺癌的放射性¹²⁵I 粒子治疗[M]. 河北: 河北科学技术出版社, 2012: 12-25.
- [15] Thomas A, Rajan A, Berman A, et al. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma; an open-label phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(2): 177-186.
- [16] Yoshioka H, Shimbo T, Yoshida K, et al. Treatment results of radiotherapy combined with balloon-occluded arterial infusion chemotherapy for invasive bladder cancer [J]. Anticancer Res, 2016, 36(2): 731-736.