

文章编号 1006-8147(2021)06-0586-05

论著

^{125}I 粒子植入的靶区勾画对一线治疗后局部进展的非小细胞肺癌治疗效果影响

严一杰, 张军, 王硕, 孟繁杰, 王斌, 关志宇

(天津医科大学第二医院胸外科, 天津 300211)

摘要 目的:探讨一线放化疗后局部进展非小细胞肺癌(NSCLC) ^{125}I 粒子植入术中靶区勾画方式对肿瘤治疗效果的影响。方法:选取2017年10月—2019年12月一线治疗后局部进展NSCLC患者70例,分为两组,每组35例,对照组沿胸部CT肺窗肿瘤边缘直接划定靶区,观察组以胸部CT肺窗肿瘤外边缘7mm为靶区。比较两组植入前和植入后6个月的胸部CT表现,并在1年随访中比较两组术后不良反应发生率、客观缓解率、原位肿瘤复发率和无进展生存期。结果:两组患者均顺利完成植入,不良反应发生率比较差异无统计学意义(20.0% vs. 17.1%, $P=0.759$),客观缓解率比较差异无统计学意义(91.43% vs. 85.71%, $P=0.710$),观察组原位复发率低于对照组(5.71% vs. 25.71%, $P=0.022$)。随访1年,中位无进展生存期高于对照组(12.58个月 vs. 11.36个月, $P=0.037$)。结论:胸部CT肺窗肿瘤外缘7mm勾画靶区,行 ^{125}I 粒子植入可减少肿瘤原位复发,延长生存期。

关键词 非小细胞肺癌; ^{125}I 放射性粒子植入; 靶区勾画; 肿瘤复发

中图分类号 R734.2

文献标志码 A

Effect of target delineation of ^{125}I seed implantation on the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer after first-line therapy

YAN Yi-jie, ZHANG Jun, WANG Shuo, MENG Fan-jie, WANG Bin, GUAN Zhi-yu

(Department of Thoracic Surgery, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

Abstract Objective: To investigate the effect of target delineation during ^{125}I seed implantation on tumor recurrence in patients with locally advanced non-small cell lung cancer after first-line treatment. **Methods:** A total of 70 patients with locally advanced non-small cell lung cancer after first-line treatment in our hospital from October 2017 to December 2019 were divided into two groups: control group ($n=35$) and observation group ($n=35$). The target area was directly delineated along the edge of chest CT lung window tumor in the control group and 7 mm on the outer edge of chest CT lung window tumor in the observation group. The chest CT findings before and 6 months after implantation were compared between the two groups, and the incidence of postoperative adverse reactions, objective remission rate, tumor recurrence rate in situ and progression free survival were compared between the two groups during 1-year follow-up. **Results:** The two groups were successfully implanted, the incidence of adverse reactions had no significant difference (20.0% vs. 17.1%, $P=0.759$), the objective remission rate had no significant difference (91.43% vs. 85.71%, $P=0.710$), the in situ recurrence rate of the observation group was lower than that of the control group (5.71% vs. 25.71%, $P=0.022$). One year follow-up showed that the median progression free survival of the observation group was higher than that of the control group (12.58 months vs. 11.36 months, $P=0.037$). **Conclusion:** The target area is delineated 7 mm from the outer edge of chest CT lung window tumor, and implanted with ^{125}I seeds can reduce tumor recurrence in situ and prolong the survival time.

Key words non-small cell lung cancer; ^{125}I radioactive seed implantation; target delineation; tumor recurrence

目前, ^{125}I 粒子植入已成为治疗晚期恶性肿瘤非常有效的手段,尤其是在治疗难治性恶性肿瘤(包括脑转移瘤、胰腺癌和软组织肿瘤)以及晚期恶性肿瘤手术复发转移^[1]。随着医疗技术的进步,对放射性 ^{125}I 粒子治疗效果的认识越来越多。 ^{125}I 粒子植入的本质是一种精准放疗,植入肿瘤病灶内的粒子能发出持续的低能辐射,直接破坏肿瘤细胞DNA的单链和双链,降低其增殖能力^[2]。靶区划定和合理的

放射剂量分布是提高疗效和减少不良反应的基础,植入 ^{125}I 粒子的排列与瘤体具有良好的一致性,使处方剂量完全覆盖肿瘤靶区,从而对正常组织的辐射最小化^[3]。

大体肿瘤靶区(GTV)是指肿瘤的临床病灶,即通过影像学手段和临床检查可见的肿瘤。其取决于医生的判断和影像学检查方法。临床肿瘤靶区(CTV)是指潜在的肿瘤浸润组织或亚临床病变。计划肿瘤靶区(PTV)是指在治疗过程中由于定位误差、治疗机误差和靶区变化而增加的外部边界^[4]。Grills等^[5]通

作者简介 严一杰(1990-),男,医师,硕士,研究方向:肺癌的综合治疗;通信作者:关志宇, E-mail: guanzy69@163.com。

过对 35 例 T₁N₀ 肺腺癌切除标本的分析发现,肿瘤微侵袭的平均距离为 7.2 mm。我国的研究表明,在肺腺癌患者中,影像学上 7 mm 的 GTV 扩展可包括 95% 的病理性 GTV,而在肺鳞癌中,该值为 5 mm^[6]。本研究回顾性分析胸部 CT 在肿瘤实体边缘外 7 mm 进行靶区勾画,探讨其对一线治疗后局部进展非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2017 年 10 月—2019 年 12 月胸外科经病理证实的 NSCLC 患者 70 例,均为放化疗后肿瘤进展的患者。所有患者均签署放射性粒子治疗知情同意书。患者分为两组,对照组 35 例,男性 26 例,女性 9 例,平均年龄(57.80±12.7)岁;观察组 35 例,男性 23 例,女性 12 例,平均年龄(62.28±10.9)岁。

1.2 方法 (1)材料与设备:西门子 64 排螺旋 CT,北京航空航天大学治疗计划系统[Treatment-Plan-System, TPS, 型号:KL-SIRPS-3D, 批号:国药管械(准)字 2005 第 05-0699 号]; 国产放射性 ¹²⁵I 粒子(天津赛德生物制药有限公司, 批号:国药准字 H20093298), 半衰期 60.2 d, 粒子活度 0.7 mCi, γ 射线能量 27~35 keV, 组织穿透距离 1.7 cm; 平面引导模板, 一次性粒子专用针。(2)靶区勾画:由具有上岗资质的两位医生将术前胸部 CT 进行系统图像输入,应用 TPS 根据放射源及胸部 CT 输入建模。对照组沿肿瘤实体边缘勾勒靶区(图 1),观察组沿肿瘤实体边缘外 7 mm 勾划靶区(图 2)。(3)治疗计划:处方剂量=120 Gy。(4)术前计划、术中植入及术后验证:将选定的处方剂量、患者基本信息、肿瘤位置、大小等数据输入 TPS,获得植入粒子数和植入通道的排列。所有手术均在螺旋 CT 引导下进行,严格按照术前 TPS 计划进行粒子植入,术后立即验证。

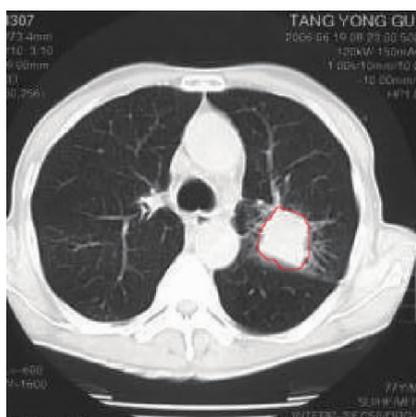


图 1 按照病灶边缘勾划靶区

Fig 1 Delineate the target area according to the edge of the lesion

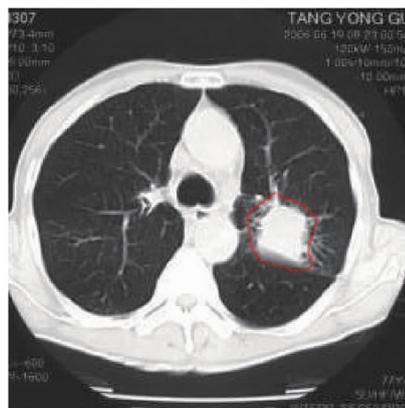


图 2 按照病灶边缘外扩 7 mm 勾划靶区

Fig 2 Delineate the target area according to the extended 7 mm at the edge of the lesion

1.3 评价标准及随访 术后定期行胸部 CT 检查,观察病灶有无局部复发,并随访 1 年。参照实体瘤疗效评价标准 1.1 版(RECIST1.1)^[7],将术后 6 个月的胸部 CT 与植入前的 CT 比较,以确定疗效。包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、进行性疾病(PD,病变直径的总长度增加>20%或出现新的病变)、疾病稳定(SD:病变减少不足以评价 PR 或病变增加不足以评价 PD)。客观缓解率=(CR+PR)例数/总例数×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行分析。正态性分布定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;定性资料以例数(百分比)表示,无序分类资料两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法^[8]。使用 Graph Pad Prism 8.0 生成存活曲线, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 两组患者的性别、年龄、病理类型、TNM 分期、病灶直径和肿瘤位置比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

2.2 术后并发症 两组均顺利完成粒子植入,术中及术后均未发生严重血管和器官损伤。观察组有 5 例发生气胸,其中 3 例经胸膜腔闭式引流后痊愈,其余 2 例未经有创治疗自行恢复;2 例出现咯血,对症治疗后好转。对照组气胸 4 例,2 例经胸膜腔闭式引流后痊愈,其余 2 例自行好转;2 例患者出现咯血,对症止血治疗后好转,其余未出现其他严重并发症。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义(20.0% vs. 17.1%, $P = 0.759$)。

2.3 术后剂量验证 两组植入粒子数以及处方剂量、D₉₀、平均放射剂量和 V₁₀₀ 等剂量参数比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 2。对照组和观察组术后 CT 输入 TPS 进行术后质量验证,剂量-体积直方图(DVH)显示两组患者 90% 的靶体积达到处

方剂量,即为术后验证满意(图3、4)。

2.4 术后随访 术后6个月复查胸部CT判定疗效,观察组CR和PR例数略高于对照组,SD和PD例数略低于对照组,客观缓解率高于对照组,但差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表3。对照组术后原位复发患者9例(25.71%),观察组术后原位复发

患者2例(5.71%),差异有统计学意义($P=0.022$)。

全部患者完成1年随访,观察组存活27例,死亡8例;对照组存活25例,死亡10例。观察组中位无进展生存期为12.58个月,对照组中位无进展生存期为11.36个月,两组生存曲线检验结果 $P=0.037$ (图5)。

表1 两组基本情况比较($\bar{x}\pm s$)

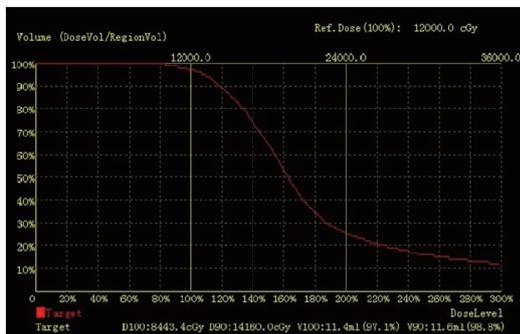
Tab 1 Comparison of general clinical data between the two groups($\bar{x}\pm s$)

指标		观察组(n=35)	对照组(n=35)	$t\chi^2$	P
性别	男	23	26	0.612	0.434
	女	12	9		
年龄(岁)		62.28±10.90	57.80±12.70	1.584	0.118
病理类型	鳞状细胞癌	22	21	0.060	0.806
	腺癌	13	14		
TNM分期	Ⅲ期	29	27	0.357	0.550
	Ⅳ期	6	8		
病灶直径(cm)		3.20±0.60	2.90±0.80	1.775	0.080
肿瘤位置	中央型	15	19	0.915	0.339
	外周型	20	16		

表2 两组术后剂量参数($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Postoperative dose parameters of two groups($\bar{x}\pm s$)

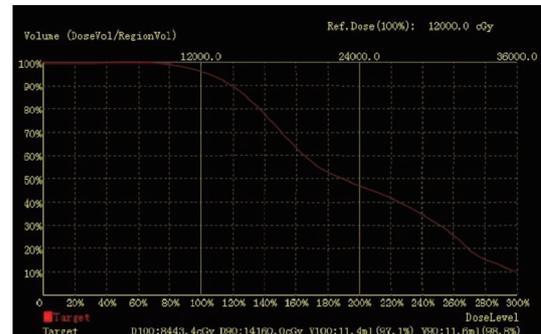
指标		观察组(n=35)	对照组(n=35)	$t\chi^2$	P
植入粒子数		22.66±7.60	23.74±8.60	0.557	0.579
剂量参数	处方剂量(Gy)	120.00	120.00		
	D_{90} (Gy)	139.11±10.25	143.62±13.23	1.594	0.116
	平均剂量(Gy)	251.23±19.36	243.34±17.42	1.792	0.078
	V_{100} (%)	95.45±5.54	93.57±6.25	1.332	0.187



注:DVH:剂量-体积直方图

图3 按照病灶边缘勾划靶区粒子术后DVH剂量验证

Fig 3 Dose verification of postoperative DVH map of target area delineated according to the edge of focus



注:DVH:剂量-体积直方图

图4 按照病灶边缘外扩7mm勾划靶区粒子术后DVH剂量验证

Fig 4 Dose verification of DVH map after the target area delineated according to the edge expansion 7 mm of the lesion

表3 两组术后治疗效果评价[n(%)]

Tab 3 Evaluation of postoperative therapeutic effect of two groups[n(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	客观缓解率
观察组	35	9(25.71)	18(51.43)	5(14.29)	3(8.57)	32(91.43)
对照组	35	8(22.85)	16(45.71)	6(17.14)	5(14.28)	30(85.71)
χ^2		0.078	0.229	0.108	-	-
P		0.780	0.632	0.743	0.710*	0.710*

注:CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:疾病稳定;PD:进行性疾病;*:Fisher精确概率法

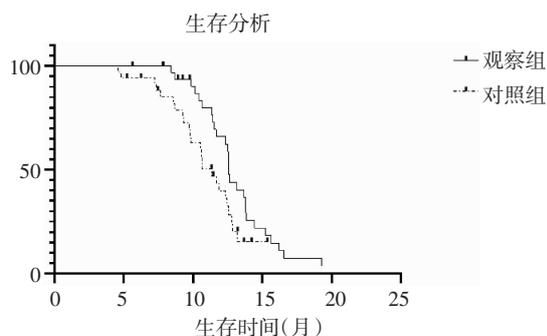


图5 两组生存函数曲线

Fig 5 Survival function curve of two groups

3 讨论

肺癌是世界上最常见的肿瘤之一,也是肿瘤死亡的主要原因。近10年来,NSCLC的治疗取得了前所未有的发展。精确医学的概念已被证明具有巨大的价值,并为肿瘤学家带来了更多的希望和选择。然而,目前尚无法在基因水平上对恶性肿瘤进行精确的根治。尽管放化疗可以被认为是后续治疗的一种选择,但是传统放疗可以产生一系列严重并发症,包括慢性阻塞性肺疾病(COPD)、放疗性肺炎、放疗性食管炎等^[9]。

作为微创学科的产物,放射性¹²⁵I粒子植入技术在临床实践中是一种近距离相对准确的治疗方法。放射性粒子植入已成功应用于治疗无法手术的孤立性肺癌,基于CT成像技术和计算机3D技术,近距离组织间植入放射粒子表现出更好的治疗价值,从而改善患者生存质量。Dai等^[14]分析了¹²⁵I粒子植入疗法的不同临床病理特征与疗效之间的相关性,发现¹²⁵I粒子植入疗法可以在任何临床状态下抑制晚期NSCLC患者的局部生长。随着3D打印技术的临床发展和应用,CT引导的3D模板辅助¹²⁵I粒子植入技术进一步提高了在肿瘤靶区的放射效力,同时又保护了周围脆弱的组织和器官。王喆和王若雨^[15]建议NSCLC粒子治疗靶区勾画中,GTV需要外扩6~8 mm形成CTV,以确保临床疗效。基于此,本研究回顾性分析胸部CT在肿瘤实体边缘外7 mm进行靶区勾画,探讨其对一线治疗后局部进展NSCLC的疗效。

本文选取的两组病例术后采用DVH验证剂量,对照组平均放射剂量为(243.34±17.42)Gy,观察组平均放射剂量为(251.23±19.36)Gy,是处方剂量的近2倍,改善了因剂量不足导致的外照射不足;两组D90均高于处方剂量,说明90%的肿瘤体积接受了高于处方剂量的辐射剂量,这也说明放射剂量的分布是合理的。结果显示对照组复发率高于观察

组($P<0.05$),差异有统计学意义。肿瘤外缘7 mm靶区勾画患者的中位无进展生存期比病灶边缘直接勾画治疗的患者稍有提高,说明在肿瘤边缘7 mm勾画靶区的治疗方案保证了治疗的有效率,降低了肿瘤原位复发率达到CR。究其原因可能是不论从肺窗或纵隔窗测量肿瘤,肿瘤真正的局部侵犯范围并不仅仅是肉眼所见的肿瘤边界,还包括一些微小的瘤栓,其并不能从CT图像上肉眼发现。如果以实体瘤的边界为靶区勾画边缘,微小的瘤栓难免会被排除在勾画的靶区以外,因此以这样的术前计划进行放射性粒子植入不能有效地杀死微小的肿瘤病灶,从而导致肺癌原位复发。

近年来,我国学者在肿瘤粒子治疗的实践中做了大量的工作,已成为肿瘤综合治疗的重要手段,并逐渐得到国际同行的认可^[16]。粒子植入具有靶区剂量高的优势,累计剂量是外放疗的数倍。其对周围组织损伤小,植入后多无身体不适,生活质量好,重复性好,应用范围广,可以应用于身体较差或无法耐受手术的患者。此外,粒子植入兼容性好,可与化疗、靶向、生物及免疫多种治疗联合应用。本研究结合术后相关剂量参数的验证及1年的临床随访观察,进一步证实CT引导靶区勾画的¹²⁵I粒子植入对于一线治疗后复发的NSCLC的疗效和安全性,为今后NSCLC粒子治疗提供了指导。但放射性粒子治疗中仍存在一些问題,如靶区勾画误差、处方剂量确定等。同时考虑到本研究纳入病例较少,可能导致研究结果出现偏倚,故还需开展更多大样本临床研究证实。

参考文献:

- [1] WANG J, CHAI S, ZHENG G, et al. Chinese expert consensus on radioactive ¹²⁵I seeds interstitial implantation brachytherapy for pancreatic cancer[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(1):12
- [2] LI H, DUAN Z, ZHAO C, et al. Combination of brachytherapy with iodine-125 seeds and systemic chemotherapy versus systemic chemotherapy alone for synchronous extracranial oligometastatic non-small cell lung cancer[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 8209
- [3] NESTLE U, SCHIMEK-JASCH T, KREMP S, et al. Imaging-based target volume reduction in Chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21: 581
- [4] THEELEN WSME, CHEN D, VERMA V, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9:467
- [5] GRILLS I S, FITCH D L, GOLDSTEIN N S, et al. Clinicopathologic analysis of microscopic extension in lung adenocarcinoma: defining clinical target volume for radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 69(2):334

- [6] 付亮,王宏亮,赵钰. 周围型肺癌在多层螺旋 CT 诊断中的影像学表现与术后病理学诊断的一致性分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2020,18(4):43
- [7] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):228
- [8] 李长平,胡良平. 定性资料的数据结构与分析方法概述[J]. 四川精神卫生, 2019, 32(4):289
- [9] COUÑAGO F, DE LA PINTA C, GONZALO S, et al. GOECP/SEOR radiotherapy guidelines for small-cell lung cancer[J]. World J Clin Oncol, 2021, 12(3):115
- [10] 王一青,朱林海,林旭,等. CT 引导下 ^{125}I 粒子植入术对晚期肺转移癌的治疗作用[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(6):424
- [11] CHEN Y, JIANG Y, JI Z, et al. Dosimetry, efficacy, and safety of three-dimensional printing noncoplanar template-assisted and CT-guided ^{125}I seed implantation for recurrent retroperitoneal lymphatic metastasis after external beam radiotherapy [J]. Brachytherapy, 2020, 19(3):380
- [12] O'DONNELL J S, TENG MWL, SMYTH M J. Cancer immunoeediting and resistance to T cell-based immunotherapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2019, 16(3):151
- [13] NORONHA V, PATIL V M, JOSHI A, et al. Gefitinib versus gefitinib plus pemetrexed and carboplatin chemotherapy in -mutated lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2020, 38, 124
- [14] DAI F, WANG J, AN H, et al. Therapy of ^{125}I particles implantation inhibited the local growth of advanced non-small cell lung cancer: a retrospective clinical study[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(6):3737
- [15] 王喆,王若雨. 放射性粒子治疗实体恶性肿瘤的进展[J]. 大连医科大学学报, 2020, 42(2):97
- [16] WARD Z J, SCOTT A M, HRICAK H, et al. Global costs, health benefits, and economic benefits of scaling up treatment and imaging modalities for survival of 11 cancers: a simulation-based analysis[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(3):341

(2021-03-09 收稿)

·读者·作者·编者·

《天津医科大学学报》关于“ppm、ppb、ppt”英文缩写的换算说明

在医学论文中,“ppm、ppb、ppt”这类英文缩写常常被作者作为单位符号使用,但“ppm、ppb、ppt”既不是数学符号,更不是单位符号,只是表示数量份额的英文名词缩写(英文全称分别为 parts per million、parts per billion、parts per trillion)。在实际研究中,仪器测量的数值可能会以“ppm、ppb、ppt”形式给出结果,作者在撰写文章进行数据描述时则需对“ppm、ppb、ppt”进行换算。

对溶液而言,换算前需了解体积比还是质量比。 $1\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 是质量-体积比,如果溶液的密度是 $1\ \text{g}/\text{mL}$,则 $1\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 相当于 $1\ \text{ppm}$;如果溶液密度不是 $1\ \text{g}/\text{mL}$,则需要进行换算。

对大气中的污染物而言,常用体积浓度和质量-体积浓度来表示其在大气中的含量。体积浓度是用每立方米大气中含有污染物的体积数来表示(如 cm^3/m^3 、 mL/m^3),换算关系是: $1\ \text{ppm}=1\ \text{cm}^3/\text{m}^3=10^{-6}$, $1\ \text{ppb}=10^{-9}$, $1\ \text{ppt}=10^{-12}$;质量-体积浓度是用每立方米大气中污染物的质量数来表示(如 mg/m^3 、 g/m^3),换算关系是: $C=22.4\ X/M$,式中: X 为污染物以 mg/m^3 表示的浓度值, C 为污染物以 ppm 表示的浓度值, M 为污染物的分子质量。

在土壤、动植物、固体废弃物中“ppm、ppb、ppt”与质量含量的换算关系为: $1\ \text{ppm}=1\ \text{mg}/\text{kg}=1\ 000\ \mu\text{g}/\text{kg}$, $1\ \text{ppb}=1\ \mu\text{g}/\text{kg}=10^{-3}\ \text{mg}/\text{kg}$, $1\ \text{ppt}=1\ \text{ng}/\text{kg}=10^{-6}\ \text{mg}/\text{kg}$ 。

本刊编辑部