



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.014

· 论著 ·

放射性¹²⁵I 粒子植入配合放化疗治疗非小细胞肺癌的疗效及对肿瘤标志物的影响

袁鹏 李文会 岳天华 袁琳 陈斌 戴真煜

【摘要】 目的 研究放射性¹²⁵I 粒子植入配合放化疗治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及对肿瘤标志物的影响。**方法** 选择 2014 年 5 月~2016 年 8 月南通大学附属建湖医院收治的 NSCLC 患者 100 例,随机分为对照组(50 例)和研究组(50 例)。收集两组患者一般资料、病理分期、术后分期、疗效、术后 1 年、2 年、3 年的生存患者例数、中位疾病进展时间、中位生存期、不良反应发生情况、治疗毒性情况及治疗前后肿瘤特异性生长因子(TSGF)、鳞状细胞癌抗原(SCC)和细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)水平并进行比较。**结果** 研究组治疗总有效率、1 年、2 年和 3 年的生存率、中位疾病进展时间及中位生存期均高于对照组($P < 0.05$)。两组患者总不良反应发生率及重度毒性发生率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血清 TSGF、CYFRA21-1 和 SCC 水平均较同组治疗前降低,且研究组低于同期对照组($P < 0.05$)。**结论** 放射性¹²⁵I 粒子植入配合放化疗治疗 NSCLC 可提高疗效,延长患者生存期,安全性高,且能降低患者血清肿瘤标志物水平。

【关键词】 ¹²⁵I 粒子; 调强放疗; 非小细胞肺癌; 肿瘤标志物

【中图分类号】 R45 **【文献标识码】** A

肺癌是发病率最高的肿瘤^[1],约 75% 的非小细胞肺癌(NSCLC)患者被诊断时已处于疾病进展期,不适用于手术切除^[2]。对患者给予单纯的化疗,往往会产生耐受性,从而影响疗效^[3]。调强放疗技术(IMRT)是治疗进展期 NSCLC 常用的放疗技术,放化疗综合治疗是治疗局部进展期 NSCLC 患者的主要手段,但会增加治疗相关不良反应^[4-5]。放射性¹²⁵I 粒子植入术能使肿瘤细胞的 DNA 损伤,并促使肿瘤细胞凋亡^[6]。近年来,¹²⁵I 粒子植入在临床治疗肺癌中已得到广泛应用^[3]。目前¹²⁵I 粒子植入的应用主要集中于不能接受手术根治性切除的早期肺癌及治疗后复发或晚期肺癌患者的对症治疗^[7]。本研究将放射性¹²⁵I 粒子植入配合放化疗治疗 NSCLC,观察其疗效及对肿瘤标志物表达的影响,现报道如下。

对象与方法

1. 对象:2014 年 5 月~2016 年 8 月南通大学附属建湖医院收治的 NSCLC 患者 100 例,其中男 51 例,女 49 例,年龄 44~58 岁,平均年龄(53.5 ± 3.5)岁,平均

BMI(22.76 ± 3.36)kg/m²。所有患者均符合 NSCLC 诊断及治疗指南^[8]。按病理类型分为大细胞癌(33 例)、中央型肺癌(33 例)及周围型肺癌(34 例);按术后分期分为ⅢA 期(36 例)及ⅢB 期(64 例)。纳入标准:无法通过手术治疗的局部进展期 NSCLC 患者。排除标准:(1)心脏、肾脏功能不全及肝脏功能障碍的患者;(2)伴呼吸功能代偿不全或肺气肿的患者;(3)入组前进行过放化疗治疗的患者。将 100 例患者随机分为研究组和对照组,每组各 50 例。研究组中男 26 例,女 24 例,平均年龄(53.0 ± 3.9)岁,平均 BMI(22.53 ± 3.13)kg/m²;其中大细胞癌 23 例,中央型肺癌 20 例,周围型肺癌 7 例;病理分期ⅢA 期 16 例,ⅢB 期 34 例。对照组中男 25 例,女 25 例,平均年龄(53.8 ± 2.7)岁,平均 BMI(23.03 ± 2.95)kg/m²;其中大细胞癌 20 例,中央型肺癌 22 例,周围型肺癌 8 例;病理分期ⅢA 期 20 例,ⅢB 期 30 例。两组患者性别、年龄、BMI、病理分期及术后分期比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会审核通过,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)治疗方法:对照组患者给予同步放化疗,具体化疗方案如下:第 1 d 静脉滴注紫杉醇;第 1~3 d 静脉滴

作者单位:224700 江苏南通,南通大学附属建湖医院介入科(袁鹏、岳天华),放疗科(袁琳);东南大学附属盐城医院介入科(李文会、戴真煜),放疗科(陈斌)

注顺铂,21 d 为 1 个疗程,治疗 2 个疗程。IMRT 方法:放疗靶区设定为大体肿瘤体积(GTVnx)和临床靶体积(CTV),处方剂量分别为 60 Gy/30 fx/6 周和 55 Gy/30 fx/6 周。放疗结束后,根据定位时 CT 参数进行两次 CT 扫描,并对靶区进行勾画,比较两次检测参数,并观察两次靶区定位是否相同。调整剂量至获得最佳计划,治疗 42 d。研究组患者采用 CT 引导下¹²⁵I 粒子植入,粒子活度为 0.5~0.8 mCi,处方剂量为 110~160 Gy,应用等剂量分布图及剂量体积直方图(DVH)估评剂量。植入术结束 1 周后,无并发症(咯血、气胸、放射性肺炎、粒子脱落等)患者开始放化疗,放化疗方案与对照组相同,治疗 42 d。

(2)实验室检查结果:治疗前后采集患者清晨空腹静脉血,离心取上清,采用酶联免疫吸附试验测定肿瘤特异性生长因子(TSGF)、鳞状细胞癌抗原(SCC)和细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)水平。

(3)评估内容:疗效标准^[9]:治疗后采用 CT 扫描检查患者病灶,根据病灶情况分为疾病完全缓解(CR)、疾病部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。总有效率(%)=(CR 例数+PR 例数)/总例数×100%。毒性标准:按通用毒性标准 3.0 版,将毒性分为 0 级、I 级、II 级、III 级和 IV 级,III 级及以上表明为重度毒性^[10]。不良反应:患者不良反应主要有恶心呕吐、放射性食管炎、放射性肺炎、PLT 减少、Hb 降低及 WBC 减少等。

(4)随访计划:出院后,术后两年内随访,频率为 3 个月 1 次,随后的 3 年每半年回访 1 次,5 年后每 1 年回访 1 次。生存期指患者自确诊 NSCLC 之日起至死亡或末次随访时间。分别记录两组患者术后 1 年、2 年、3 年的生存患者例数、中位疾病进展时间和中位生存期。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两独立样本组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。两组生存率比较用 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者疗效比较:研究组治疗总有效率高于对照组($\chi^2 = 5.473, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者疗效比较(例)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效率 [例,(%)]
对照组	50	6	22	14	8	28(56.0)
研究组	50	11	28	7	4	39(78.0)

2. 两组患者生存率比较:研究组患者 1 年、2 年和 3 年的生存率均高于对照组($P < 0.05$),见表 2。研究组的中位疾病进展时间明显高于对照组(8.9 个月比 6.3 个月, $P = 0.028$);研究组的中位生存期明显高于对照组(14.3 个月比 11.0 个月, $P = 0.016$)。

表 2 两组患者生存率比较[例,(%)]

组别	例数	1 年	2 年	3 年
对照组	50	26(52.0)	18(36.0)	10(20.0)
研究组	50	36(72.0)	28(56.0)	20(40.0)
χ^2 值		4.244	4.026	4.762
<i>P</i> 值		0.039	0.026	0.029

3. 两组患者不良反应发生情况及治疗毒性情况比较:两组患者总不良反应发生率($\chi^2 = 3.557, P = 0.059$)及重度毒性发生率($\chi^2 = 0.832, P = 0.362$)比较差异均无统计学意义。见表 3、4。

表 4 两组患者治疗治疗毒性情况比较(例)

组别	例数	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级	重度毒性 [例,(%)]
对照组	50	3	16	20	8	3	11(22.0)
研究组	50	2	15	18	10	5	15(30.0)

4. 两组患者治疗前后血清 TSGF、CYFRA21-1 和 SCC 水平比较:治疗前,两组患者血清 TSGF、CYFRA21-1 和 SCC 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血清中上述参数水平均较同组治疗前降低,且研究组低于同期对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后血清 TSGF、CYFRA21-1 和 SCC 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TSGF ($\times 10^3$ U/L)	CYFRA21-1 (μ g/L)	SCC (μ g/L)
对照组	治疗前	50 245.39 \pm 20.23	317.46 \pm 18.93	43.28 \pm 5.23
	治疗后	50 122.01 \pm 18.99 ^a	158.01 \pm 17.74 ^a	25.77 \pm 2.01 ^a
研究组	治疗前	50 247.33 \pm 20.87	319.23 \pm 19.22	44.03 \pm 6.11
	治疗后	50 78.52 \pm 15.92 ^{ab}	102.00 \pm 420.54 ^{ab}	15.64 \pm 8.47 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

表 3 两组患者不良反应发生情况比较(例)

组别	例数	放射性食管炎	放射性肺炎	恶心呕吐	PLT 减少	Hb 减少	WBC 减少	总不良反应发生率[例,(%)]
对照组	50	1	1	3	2	2	2	11(22.0)
研究组	50	2	2	2	3	2	2	13(26.0)

讨 论

对于局部进展期及晚期 NSCLC 患者,放化疗可以延长其生存期,但 NSCLC 患者多为中老年群体,因此其放化疗的耐受性较差,且放疗后容易发生各种不良反应,如骨髓抑制、放射性肺炎等,对患者的预后效果干扰较大^[11-12]。RTOG0617 研究结果显示,同步调强适形放疗不仅没有带来生存受益,反而增加了治疗相关毒性^[4]。

放射性¹²⁵I 粒子植入在 NSCLC 治疗中具有较好的临床效果,该技术能够使粒子到达管壁的肿瘤组织及壁外病灶,可持续、高剂量杀伤肿瘤细胞^[13-14]。放射性¹²⁵I 粒子植入由于创伤小、剂量低、可持续放疗且并发症较少,目前已成为中晚期 NSCLC 治疗的常用手段。有研究报道,放射性¹²⁵I 粒子植入治疗中晚期肺癌 6 个月的总有效率高达 81.5%^[15-16]。另有研究表明放射性¹²⁵I 粒子植入联合化疗方案可有效延长晚期 NSCLC 患者的生存期^[17]。本研究中,研究组具有较高的治疗总有效率,且患者中位疾病进展时间及中位生存期均高于对照组;研究组不良反应及重度毒性的发生率与对照组比较差异无统计学意义,说明放射性¹²⁵I 粒子植入配合放化疗治疗 NSCLC 相对安全。

血清肿瘤标志物可有效评价肺癌发生发展过程中病灶的恶性程度,CYFRA21-1 是凋亡肺泡细胞骨架成分角蛋白的碎片,是常见的评价 NSCLC 疗效及预后的血清学指标^[18-19]。TSFG 是糖类物质的总称,可参与调解病灶细胞的生物学行为;SCC 是与鳞状上皮细胞具有显著相关性的蛋白^[11]。本研究中,患者治疗后血清中 TSGF、CYFRA21-1 和 SCC 水平均较治疗前下降,这可能与放射性¹²⁵I 粒子植入的作用机制有关。¹²⁵I 粒子可产生 γ 射线,对肿瘤有持久照射作用,对肿瘤细胞 DNA 合成有阻碍作用,从而抑制增殖,最终消灭肿瘤细胞,从而使标志物水平降低,肿瘤标志物水平的降低说明治疗有一定的效果^[14]。

综上所述,放射性¹²⁵I 粒子植入配合化疗及 IMRT 法放疗治疗 NSCLC 可提高治疗效果,延长患者生存期,安全性高,且能有效控制患者血清中肿瘤标志物水平。

参 考 文 献

[1] Niccolò GL, Paolo B, Alessio B, et al. Current radiotherapy techniques

in NSCLC: challenges and potential solutions [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2020, 21 (20) :387-402.

[2] 袁梦,韩铮波,马洁韬,等.不可手术局部晚期非小细胞肺癌放化疗安全性及疗效分析[J].中国医科大学学报,2017,46(12):1124-1128.

[3] 刘亚,吕维富,成德雷,等.静脉化疗联合¹²⁵I放射性粒子植入治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效评价[J].介入放射学杂志,2018,27(10):966-971.

[4] 尤静,杨丹,李东明,等.同步推量调强放疗在局部晚期非小细胞肺癌中的应用[J].中国肺癌杂志,2019,22(11):696-701.

[5] Zhang J, Zhu Y, Dong M, et al. Iodine-125 interstitial brachytherapy reduces tumor growth via Warburg effect inhibition in non-small cell lung cancer A549 × enografts [J]. Oncology Letters, 2018, 16 (5) :5969-5977.

[6] 戴建建,袁冰,张颖,等.CT引导下¹²⁵I粒子植入治疗Ⅲ期非小细胞肺癌疗效与并发症的临床观察[J].山东大学学报(医学版),2017,55(2):32-37.

[7] 石荟,白冲.晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国呼吸领域专家共识解读[J].中国实用内科杂志,2017,2(37):127-131.

[8] Eisenhauer EA, 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) :228-247.

[9] 艾超,冀召师,唐蕾,等.抗肿瘤药物毒性分级及防护标准的建立与实施[J].医药导报,2019,38(9):1238-1240.

[10] 王峥,周琼芳,张红梅,等.三维适形放疗与调强放疗对晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物及剂量学参数比较研究[J].现代生物医学进展,2019,19(2):300-303,320.

[11] 徐升,张军宁,甘广辉.化疗联合调强放射治疗局部进展期非小细胞肺癌患者的疗效分析[J].医学研究生学报,2018,31(8):835-839.

[12] 郭国华,宋彬,朱传奇,等.经超声支气管镜¹²⁵I粒子植入联合全身化疗治疗晚期非小细胞肺癌大气道狭窄临床效果分析[J].介入放射学杂志,2019,28(6):542-546.

[13] 何枫,郎伟思,吴小明,等.CT引导下¹²⁵I粒子植入联合化疗治疗非小细胞肺癌的疗效分析[J].重庆医学,2017,46(33):4644-4646.

[14] Jiang A, Lu H, Ding Z. Implantation of ¹²⁵I radioactive seeds via e-TBNA combined with chemotherapy in an advanced non-small-cell lung carcinoma patient [J]. BMC Pulm Med, 2019, 1 (19) :205.

[15] 宋彬,肖建宏,林辉,等.CT引导下经肋骨行放射性¹²⁵I粒子植入治疗中晚期 NSCLC 临床疗效观察[J].山东医药,2017,57(12):96-97.

[16] 储森林,吕维富,周春泽,等.¹²⁵I粒子植入联合静脉化疗治疗Ⅲb期、Ⅳ期非小细胞肺癌的疗效[J].中国介入影像与治疗杂志,2017,14(10):592-596.

[17] Muley T, Rolny V, He Y, et al. The combination of the blood based tumor biomarkers cytokeratin 19 fragments (CYFRA 21-1) and carcinoembryonic antigen (CEA) as a potential predictor of benefit from adjuvant chemotherapy in early stage squamous cell carcinoma of the lung (SCC) [J]. Lung Cancer, 2018, 120:46-53.

[18] 谭兴平,刘娜娜,付愚,等.吉西他滨联合顺铂对晚期非小细胞肺癌患者生存质量、预后及血清 CYFRA21-1、IGF-1 水平的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(8):1835-1837.

[19] 徐淑媛,纪全江,国丽.血清 sEGFR、CEA 及 Cyfra21-1 水平对非小细胞肺癌患者预后的影响[J].山东大学学报(医学版),2019,57(10):107-111.

(收稿日期:2020-06-04)

(本文编辑:余晓曼)