

放射性粒子治疗肺癌

一、概述

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一，其发病隐匿，进展迅速。肺癌的早期发现和早期诊断工作还很不理想，临床就诊患者中 80% 确诊时已属中晚期，手术完全切除的可能性很小。加之肺癌的病理类型复杂，绝大部分恶性程度高，单一外科治疗的疗效远不能令人满意。目前，肺癌的治疗原则是以外科手术为主的综合治疗。

放射性粒子植入是一种局部治疗方式，由于其具有适形程度高、靶区剂量高、周围正常组织受量低、治疗效果好、毒副作用少、并发症发生率低、局部微创等优势，近年来越来越多地被用于肺癌的治疗。CT 引导下经皮穿刺¹²⁵I 粒子植入治疗肺癌借鉴了放射性粒子治疗前列腺癌的成功经验与治疗原理，自 2000 年以来在我国逐步开展，其短期疗效显著，但也有很多问题需要解决，如治疗程序规范化，植入器械标准化，适应证的选择等。在我国需要进行符合循证医学原则的多中心、大样本的研究和评估，探讨粒子植入治疗肺癌的分期与疗效、不同病理类型与疗效、粒子类型、最佳治疗剂量范围的确认以及生存期和远期生存率的观察等。因此制定和逐步完善我国放射性粒子植入治疗肺癌的标准，加强专家共识，对于粒子植入治疗合理化、规范化、科学化发展具有重大意义。

二、分期（根据 NCCN 指南）

T: 原发肿瘤

TX: 原发肿瘤不能评估, 或痰、支气管冲洗液找到癌细胞, 但影像学或支气管镜没有可见的肿瘤。

T0: 没有原发肿瘤的证据。

Tis: 原位癌。

T1: 肿瘤最大径 $\leq 3\text{cm}$, 周围被肺或脏层胸膜所包绕, 支气管镜下肿瘤侵犯没有超出叶支气管 (即没有累及主支气管)。

(任何大小的、非常见的表浅肿瘤, 只要局限于支气管壁, 即使累及主支气管, 也定义为 T1)

T2: 肿瘤大小或范围符合以下任何一项:

- 肿瘤最大径 $> 3\text{cm}$;
- 累及主支气管, 但距气管隆嵴 $\geq 2\text{cm}$;
- 累及脏层胸膜;
- 扩展到肺门的肺不张或阻塞性肺炎, 但不累及全肺。

T3: 任何大小的肿瘤已直接侵犯了下述结构之一者: 胸壁 (包括肺上沟瘤)、膈肌、纵隔胸膜、心包; 或肿瘤位于距气管隆嵴 $\leq 2\text{cm}$ 以内的主支气管, 但尚未累及气管隆嵴; 或全肺肺不张或阻塞性肺炎。

T4: 任何大小的肿瘤已直接侵犯下述结构之一者: 纵隔、心脏、大血管、食管椎体、气管隆嵴; 或同一叶内出现多个病灶; 或恶性胸腔积液。

N: 区域淋巴结

NX: 区域淋巴结不能评估。

N0: 无区域淋巴结转移。

N1: 转移至同侧支气管旁淋巴结和 (或) 同侧肺门淋巴结和肺内淋巴结, 包括原发肿瘤直接侵犯。

N2: 转移至同侧纵隔和 (或) 气管支气管淋巴结。

N3: 转移至对侧纵隔和 (或) 对侧肺门淋巴结、同侧或对侧

斜角肌或锁骨上淋巴结。

M: 远处转移

MX: 远处转移不能评估。

M0: 无远处转移。

M1: 有远处转移。

肺癌分期见表4-1。

表4-1 肺癌分期

分期	TNM
0	Tis, N0, M0
I A	T1, N0, M0
I B	T2, N0, M0
II A	T1, N1, M0
II B	T2, N1, M0
	T3, N0, M0
III A	T1~2, N2, M0
	T3, N1~2, M0
III B	T1~3, N3, M0
	T4, N0~3, M0
IV	任何 T, 任何 N, M1

三、放射性粒子植入治疗原则

1. 应在胸外科、呼吸科、肿瘤科、放射肿瘤科、核医学科和肿瘤微创治疗科共同研究讨论后决定治疗方案。

2. 外科手术楔形切除肿瘤肉眼断端未净、肿瘤姑息切除术、肿瘤开胸探查术（肿瘤与周围组织及重要器官如心包及大血管浸润成团块无法切除者）可采用术中瘤床粒子植入或术中彩色超声

引导下粒子植入治疗。

3. I 期和 II 期患者由于医学原因不能接受或不愿进行外科治疗, 但 KPS 评分 >60 、预期生存时间 >6 个月者可以接受 CT 引导下经皮穿刺粒子植入治疗。I 期术后根据肿瘤退缩情况决定是否联合外放疗, II 期术后联合外放疗和化疗。

4. III、IV 期肿瘤因局部压迫出现症状的患者可以接受 CT 引导下经皮穿刺粒子植入治疗, 术后联合外放疗和化疗。中心型肺癌慎用。建议开展多中心随机研究。

5. 无法手术切除的肺原发、转移癌患者可以接受 CT 引导下经皮穿刺粒子植入治疗, 术后联合化疗。

6. CT 引导下经皮穿刺粒子植入治疗计划基于 CT 或 MRI 图像。计划靶区为影像学边界外放 $0.5\sim 1\text{cm}$ 。肿瘤与血管关系密切时, 应使用静脉造影剂, 做增强 CT 扫描。肿瘤伴有明显肺不张的情况下, 推荐使用 MRI 或 PET-CT, 便于标出靶区。

7. 肿瘤位于重要器官附近时应用剂量体积直方图 (DVH) 进行剂量评估。

8. CT 引导下, 根据 TPS 计划插植粒子针, 间距一般为 $1\sim 1.5\text{cm}$, 粒子针一次性插植完成或分层插植, 进针至肿瘤远端边缘后, 用粒子植入器以等间距退针方式将粒子植入肿瘤, 要使粒子分布均匀, 符合术前计划。

9. 植入的粒子应距离大血管 1cm , 距离脊髓 1cm 以上。

10. 植入完成后采用 TPS 实施术后质量验证; 层厚 5mm 。

11. 术后定期随访: 术后 1 个月复查胸部 CT, 强化扫描, 之后每 3 个月复查 1 次, 2 年后每 6 个月复查 1 次, 5 年后每年复查 1 次。

四、CT 引导下放射性粒子治疗适应证

1. 非小细胞肺癌: ①非手术适应证患者; ②肿瘤直径 $\leq 7\text{cm}$; ③不能耐受放、化疗的患者; ④拒绝放、化疗的患者; ⑤放、化疗后复发的患者; ⑥无全身广泛转移的患者。

2. 对放、化疗不敏感或放、化疗后复发的小细胞肺癌可试用。

3. 肺转移癌：①单侧肺病灶数目 <3 个；②如为双侧病灶，每侧肺病灶数目 <3 个，应分侧、分次治疗。

五、放射性粒子治疗剂量（活度、剂量参数）

1. 放射性 ^{125}I 粒子活度：每颗 $0.6\sim0.7\text{mCi}$ 。

2. ^{125}I 粒子处方剂量：①单纯粒子治疗靶区剂量D90为 $110\sim160\text{Gy}$ ；②联合外放疗时酌情减量，靶区剂量D90为 $90\sim110\text{Gy}$ 。

六、CT引导下放射性粒子治疗操作

（一）仪器和设备

1. 螺旋CT或非螺旋CT。
2. 植入模板系统：包括模板支撑支架、植入模板。
3. 植入器、植入针、试穿针。
4. TPS。

（二）术前准备

1. 改善患者心肺功能，条件允许可测试肺功能。
2. 术前化验出凝血时间。
3. 术前患者或家属签署粒子植入治疗知情同意书。

（三）术前计划

1. 根据术前胸CT图像制订治疗计划，如肿瘤为中心型、纵隔型或有纵隔淋巴结转移，应先行静脉血管造影强化CT检查，认清肿瘤和血管位置。如肿瘤合并肺不张，可行胸MRI/PET-CT检查，显示肿瘤和肺不张边界，由胸外科医师和放疗物理师共同勾画靶区，制订治疗计划，确定粒子植入个数和活度，订购粒子。

2. 放射性粒子选择： ^{125}I 粒子。

3. 放射性粒子活度：每颗 0.6~0.7mCi。

4. 粒子处方剂量：①单纯粒子治疗靶区剂量 D90 为 110~160Gy；②联合外放疗时酌情减量。

（四）操作方法及程序

1. 体位与支架：根据肿瘤生长部位选择不同体位，并安放模板支撑支架。

2. 面罩吸氧，流量 5L/min，接心电血压监测。

3. CT 定位：常规层厚 0.5cm 扫描确定肿瘤部位并在体表标记范围，选择相应肋间隙作为穿刺植入平面，并确定进针位置、角度和深度。

4. 安放模板：常规消毒、局麻后，将支撑支架调整至肿瘤体表标记区，旋转模板使其与肋骨走向平行且与 CT 扫描平面垂直，锁紧支撑支架和植入模板各旋钮。当安放模板有困难时，如肺尖癌，可以采用单针多角度穿刺。

5. 植入粒子：根据 CT 定位，以肿瘤中心为试穿进针点，试穿，经 CT 扫描满意后，以此点为基准，在此平面间隔 1cm 进植入针，深度为肿瘤远端边缘，CT 再次扫描确定准确位置后，用植入枪按计划植入粒子，治疗胸椎转移癌时粒子应距脊髓 1cm。

6. 植入完成后，完整重复 CT 扫描，确定各层面植入的粒子数及粒子分布，如有粒子稀疏遗漏立即补种，以期与术前治疗计划相符。

7. 将植入粒子后图像输入 TPS 进行质量验证。

8. γ 射线监测仪检测患者、CT 床、器械台、地面、植入器械及术者身体有无粒子残留。

9. 术中如出现剧烈咳嗽，可能伤及支气管，应及时移动植入针。

10. 术中如出现针内出血，可移动植入针，观察，一般不需特殊处理，也可在旁 0.5cm 处作为植入通道进针。

（五）术后处理

1. 术后根据剂量验证情况决定是否联合放疗或化疗。

2. 患者转运回病房过程中使用氧气袋鼻导管吸氧，由专门

医护人员护送。

3. 患者先送至监护病房监护 4 小时，待平稳后转至普通病房。

4. 术后 24 小时拍胸片，观察有无继发气胸、血胸或粒子移位。

5. 安放胸腔闭式引流者常规进行胸腔引流瓶护理。

6. 术后给予短期抗生素。

7. 术后病人可做适当防护。

七、临床疗效

1999 年日本 Imamura 率先报道了经皮穿刺高剂量率插植治疗肺癌的技术可行性，结果证明该技术安全有效，没有出现严重并发症。Kelly 等报道了利用高剂量率后装插植治疗肺癌，结果发现并发症发生率非常低。Lee 等报道 33 例无法根治切除患者进行局部切除周边加粒子植入治疗，结果 T1N0 和 T2N0 期 5 年生存率分别为 67% 和 39%，全组生存期为 47%。疾病特异生存率分别为 77% 和 53%，达到与根治性切除同样的疗效。近年国内有一些 CT 引导下经皮穿刺种植放射性¹²⁵I 粒子治疗晚期肺癌的临床近期有效率的报道：柴树德报道为 99%，王俊杰报道为 93.8%，付改发报道为 85.7%，柳立军报道为 83.92%，郑广钧报道为 96.6%，胡效坤报道为 80%。放射性¹²⁵I 粒子治疗肺转移癌的近期有效率，张福君报道为 77.9%，郑广钧报道为 89.7%。

八、并发症

1. 咯血：穿刺时注意避开血管和气管，出现咯血时及时给予止血药物治疗。

2. 气胸或血气胸：术中出现气胸应及时处理，少量气胸时可观察，中等量可胸腔穿刺抽气，大量则置入闭式引流。

3. 肺或胸膜腔感染及发热：及时采用抗感染和对症治疗。

4. 粒子移位或迁移：无需特殊治疗。

九、注意事项

1. 术前全面检查，选择正确的治疗适应证，制订治疗计划。
2. 粒子植入需有影像学引导。
3. 及时处理术中、术后并发症。
4. 根据肿瘤病理学类型、分期和患者情况决定是否适当联合外照射或化疗。

(柴树德 柳立钧 付改发 雷光焰 王振豫 洛小林
郑广钧 杨景魁)

参考文献

- [1] 郑广钧, 邢刚, 柴树德, 等. 磁共振成像在放射性粒子植入治疗肺癌中的价值. 中华现代影像学杂志, 2007, 24 (12): 59-60.
- [2] 李小东, 郭永涛, 张遵成, 等. ^{125}I 粒子植入治疗晚期肺癌的损伤效应与临床处置. 中华放射医学与防护杂志, 2007, 27 (6): 565-568.
- [3] 柴树德, 郑广钧, 毛玉权, 等. CT 引导下经皮穿刺种植放射性 ^{125}I 粒子治疗晚期肺癌. 中华放射肿瘤杂志, 2004, 13 (4): 291-293.
- [4] 王俊杰, 袁慧书, 王皓, 等. CT 引导下放射性 ^{125}I 粒子组织间植入治疗肺癌. 中国微创外科杂志, 2008, 8 (2): 119-121.
- [5] 胡效坤, 王朋友, 杨志国, 等. CT 引导下经皮穿刺组织间植入 ^{125}I 放射性微粒子治疗中心型肺癌的应用研究. 中华放射学志, 2004, 38 (9): 910-915.
- [6] 付改发, 雷光焰, 白新宽, 等. 微创植入 ^{125}I 粒子联合化疗治疗Ⅲ、Ⅳ期肺癌近期疗效观察. 中国医学影像学杂志, 2006, 15 (5): 389-390.
- [7] 柳立军, 宋永彬, 刘淑贞, 等. CT 引导下经皮穿刺植入 ^{125}I 粒子组织间近距离治疗非小细胞肺癌的探讨. 北京医学, 2005, 27 (8): 462-464.
- [8] 郑广钧, 柴树德, 毛玉权, 等. 种植放射性 ^{125}I 粒子近距离放疗联合化疗治疗晚期肺癌的近期疗效. 中国微创外科杂志, 2008, 8 (2):

- 122 - 124.
- [9] 张福君, 吴沛宏, 殷仰葵, 等. CT 导向下¹²⁵I 粒子植入治疗肺转移癌. 中华放射学杂志, 2004, 38 (9): 906 - 909.
- [10] 郑广钧, 柴树德, 毛玉权, 等. CT 引导下放射性粒子植入治疗肺转移癌. 中国微创外科杂志, 2008, 8 (2): 125 - 127.
- [11] Imamura F, Chatani M, Nakayama T, et al. Percutaneous brachytherapy for small - sized non - small cell lung cancer. Lung Cancer, 1999, 24: 169 - 174.
- [12] Lee W, Daly B, Dipetrillo T, et al. Limited resection for non - small cell lung cancer: observed local control with implantation of I - 125 brachytherapy seeds. Ann Thorac Surg, 2003, 75: 237 - 243.
- [13] Mart R. Percutaneous CT - guided ¹⁰³Pd implantation for the medically inoperable patient with T1N0M0 non - small cell lung cancer: A case report. Brachytherapy, 2004, 3 (3): 179 - 181.
- [14] Santos R, Colonias A, Parda D, et al. Comparison between sublobar resection and ¹²⁵Iodine brachytherapy after sublobar resection in high - risk patients with stage I non - small - cell lung cancer. Surgery, 2003, 134: 691 - 697.
- [15] Martinez - Mongea R. CT - guided permanent brachytherapy for patients with medically inoperable early - stage non - small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer, 2008, 61 (2): 209 - 213.
- [16] Chen A. Intraoperative ¹²⁵I brachytherapy for high - risk stage I non - small cell lung carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 44: 1057 - 1063.
- [17] Voynovl G, Heronl DE, Lin CJ. Intraoperative ¹²⁵I Vicryl mesh brachytherapy after sublobar resection for high - risk stage I non - small cell lung cancer. Brachytherapy, 2005, 4: 278 - 285.
- [18] Uematsu M, Shioda A, Suda A, et al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non - small cell lung cancer: A 5 - year experience. Int J Radiat Oncol Bio Phys, 2001, 51: 666 - 670.
- [19] Nori D, Li X, Pughkem T. Intraoperative brachytherapy using Gel-foam radioactive plaque implants for resected stage III non - small cell lung cancer with positive margin: A pilot study. J Surg Oncol, 1995, 60: 257 - 261.

- [20] Birdas TJ, Koehler RP, Colonias A, et al. Sublobar resection with brachytherapy versus lobectomy for stage I b non - small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81: 434 - 439.
- [21] Lee W, Daly BD, DiPetrillo TA, et al. Limited resection for non - small cell lung cancer: observed local control with implantation of I - 125 brachytherapy seeds. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75: 237 - 243.
- [22] Nag S, Kelly JF, Nori D. Brachytherapy for carcinoma of the lung. *Oncology (Huntington)*, 2001, 15: 371 - 381.
- [23] D' Amato TA, Galloway M, Szydlowski G, et al. Intraoperative brachytherapy following thoroscopic wedge resection of stage I lung cancer. *Chest*, 1998, 114: 1112 - 1115.
- [24] Pisch J, Belsley SJ, Ashton J, et al. Placement of ¹²⁵I implants with the da vinci robotic system after video - assisted thoroscopic wedge resection: a feasibility study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2004, 60: 928 - 932.
- [25] Trejos AL, Lin AW, Pytel MP, et al. Robot - assisted minimally invasive lung brachytherapy. *Int J Med Robot*, 2007, 3: 41 - 51.
- [26] Johnson M, Colonias A, Parda D, et al. Dosimetric and technical aspects of intraoperative I - 125 brachytherapy for stage I non - small cell lung cancer. *Phys Med Biol*, 2007, 52: 1237 - 1245.
- [27] Mark G, Trombetta, Athanasios C, et al. Tolerance of the aorta using intraoperative iodine - 125 interstitial brachytherapy in cancer of the lung. *Brachytherapy*, 2008, 7: 50 - 54.