

• 综述 •

Progress of radioactive ^{125}I seed implantation brachytherapy for treatment of advanced non-small cell lung cancer

YAO Linyan, LI Chaojie, WANG Ziyin, SHAN Qungang,
PANG Haopeng, WANG Zhongmin*

(Department of Interventional Radiology, the Affiliated Ruijin Hospital of
Shanghai Jiaotong University Medical College, Shanghai 200025, China)

[Abstract] ^{125}I brachytherapy can generate a high dose within target tumor volumes to continuously destroy tumor cells due to its characters of low radioactivity, high precision, little trauma to surrounding normal tissues and high conformity. It is a more effective treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) without chance of surgery and with weak constitution. Research progress of radioactive ^{125}I particle implantation brachytherapy for treatment of advanced NSCLC were reviewed in this article.

[Keywords] lung neoplasm; iodine radioisotopes; brachytherapy

DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2020.01.014

放射性 ^{125}I 粒子植入治疗中晚期非小细胞肺癌研究进展

姚林艳, 李超杰, 王子寅, 单群刚, 庞浩鹏, 王忠敏*

(上海交通大学医学院附属瑞金医院放射介入科, 上海 200025)

[摘要] ^{125}I 粒子具有放射性低、精确度高、对周围正常组织创伤小及高度适形性等特点, 可通过近距离照射杀伤癌细胞。放射性 ^{125}I 粒子植入是微创治疗恶性肿瘤的方法之一, 对于丧失手术治疗机会、体质较弱的中晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者是较为有效的治疗手段。本文对放射性 ^{125}I 粒子植入治疗中晚期 NSCLC 的研究进展进行综述。

[关键词] 肺肿瘤; 碘放射性同位素; 近距离放射疗法

[中图分类号] R734.2; R817.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2020)01-0047-04

肺癌是癌症死亡的主要原因之一, 其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占比较高^[1-2]。肺癌的首选治疗方法是手术治疗, 但多数患者发现患有肺癌时已是中晚期, 失去了手术治疗的机会。肺癌姑息性治疗方法主要是放射治疗和化学治疗, 但疗效并不令人满意, 生存率提高有限^[3], 且外放射治疗

处于剂量提升的瓶颈期, 通常伴有许多与辐射相关的并发症, 如放射性肺炎、食管炎等。组织间近距离放射治疗是在传统放射治疗基础上发展起来的, ^{125}I 粒子放射性低, 对周围正常组织的创伤小, 具有高度适形性, 适用于丧失手术机会、体质较弱的中晚期 NSCLC 患者。本文对放射性 ^{125}I 粒子植入治疗中晚期

[基金项目] 上海市卫生和计划生育委员会重点项目(201640015)、上海市医学重点专科建设项目(ZK2015A22)。

[第一作者] 姚林艳(1990—), 女, 安徽蚌埠人, 在读硕士。研究方向: 医学影像诊断与介入治疗学。E-mail: yaolinyan213@163.com

[通信作者] 王忠敏, 上海交通大学医学院附属瑞金医院放射介入科, 200025。E-mail: wzm0722@hotmail.com

[收稿日期] 2019-05-16 **[修回日期]** 2019-11-14

NSCLC 的研究进展进行综述。

1 放射性¹²⁵I 粒子性质

¹²⁵I 是一种人工合成的同位素,半衰期为 59.63 天,其衰减时释放出 27.40~31.40 keV 的 X 射线和 35.50 keV 的 γ 射线, γ 射线有效杀伤半径范围是 1.0~1.5 cm。目前临床使用的¹²⁵I 放射性粒子长径为 (4.5 ± 0.3) mm,直径为 (0.80 ± 0.03) mm,每粒粒子放射性活度在 0.5~0.8 mCi^[4]。

2 放射性¹²⁵I 粒子治疗 NSCLC 的生物机制

放射性¹²⁵I 粒子主要通过释放 γ 射线裂解 DNA 分子链而致肿瘤细胞增殖能力丧失; γ 射线还可电离肿瘤细胞内的水分子,其产生的氧自由基与细胞核酸及蛋白等相互作用引起组织细胞损伤。放射性¹²⁵I 粒子治疗肿瘤的主要机制是使肿瘤细胞凋亡。研究^[5]报道,放射性¹²⁵I 粒子照射人肺腺癌细胞会导致 DNA 损伤,信号蛋白磷酸化组蛋白 2A 家族成员 X (phosphorylated H2A histone family member X, γ -H2AX)表达水平显著增高。H2AX 磷酸化是最早识别 DNA 双链断裂损伤的标志之一,且 H2AX 磷酸化水平与 DNA 损伤的严重程度呈线性正相关。CHENG 等^[6]将放射性¹²⁵I 粒子植入肺癌兔 VX2 模型,发现肿瘤组织 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (B-cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)表达下调、B 细胞淋巴瘤/白血病-2 相关蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax)升高,Bcl-2/Bax 降低,Bax 蛋白表达增加促进了半胱天冬蛋白酶 3 (caspase-3)激活,并诱导细胞凋亡。

肿瘤细胞在生长过程中可分泌血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)等,能加速肿瘤新生血管的形成,因此抑制 VEGF 活性能显著抑制肿瘤生长^[7]。研究^[8]发现放射性¹²⁵I 粒子治疗会下调肿瘤细胞缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)和 VEGF 表达,影响血管生成,从而影响肿瘤生长。

肿瘤的生长速度是决定放射性¹²⁵I 粒子近距离放射治疗效果的重要因素,研究^[9]显示放射性¹²⁵I 粒子近距离放射治疗对倍增时间较长的肿瘤更为有效。CHEN 等^[10]对比分析肺癌细胞 A549 和 NCI-H446 对辐射的敏感度,发现 NCI-H446 细胞的倍增时间约为 34 h,A549 细胞倍增时间是 18 h,前者放射敏感度更高,进一步支持放射性¹²⁵I 粒子近距离疗法对缓慢增殖的肿瘤具有更强杀伤作用。

上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)是进化的上皮细胞转化为间充质细

胞的过程。EMT 在胚胎发育、神经巢、原肠胚形成以及心脏和其他组织或器官的发育中起着重要作用。EMT 与各种类型癌症的发生有关^[11]。HE 等^[12]通过建立人 H23 NSCLC 细胞异种移植模型,发现放射性¹²⁵I 粒子植入组 N-钙黏蛋白、波形蛋白和 E-钙黏蛋白的表达模式被逆转,表明 EMT 被抑制,提示放射性¹²⁵I 粒子近距离治疗通过抑制小鼠模型 EMT 而显著抑制 NSCLC 的生长。

3 放射性¹²⁵I 粒子植入方法

3.1 影像学引导植入 CT 空间和密度分辨率较高,可全方位显示病灶及其邻近结构,已广泛用于治疗各部位病灶^[13];3D 模板的应用进一步提高了粒子植入定位的准确性,但对移动度较大的胸腹部肿瘤价值有限^[14]。近年来,精准医学日益受到重视,适应临床需求,定位导航系统和机器人技术发展迅速,其实时引导提高了穿刺的精准度^[15],可提高安全性,避免损伤周围重要结构及重复扫描,有利于降低辐射剂量。

3.2 电子纤维支气管镜 通过电子纤维支气管镜植入放射性¹²⁵I 粒子主要用于治疗早期中央型肺癌和无法通过手术或其他根治方法治疗的气管内肿瘤。

3.3 术中植入 术中植入放射性¹²⁵I 粒子主要用于不能通过根治性切除术治疗的位于肺门、大血管或心脏附近的肺肿瘤。

4 放射性¹²⁵I 粒子植入治疗剂量学研究

放射性¹²⁵I 粒子植入治疗过程必须满足肿瘤靶区的剂量均匀分布。三维治疗计划系统 (treatment plan system, TPS)提供了计算剂量的模型。王俊杰等^[16]利用计算机 TPS 计算距离中心点不同部位的植入剂量,对指导临床应用放射性粒子治疗恶性肿瘤具有重要意义。国际辐射单位和测量委员会第 83 号报告^[17]指出,处方剂量是根据循证医学或临床试验获得的有效辐射剂量,以控制局部肿瘤的目标体积。除了前列腺肿瘤,目前其他肿瘤尚无预期的剂量梯度研究。美国近距离放射治疗学会对于放射性¹²⁵I 粒子植入治疗前列腺癌的推荐处方剂量为 140~160 Gy^[18];国际前列腺癌标准和国内外文献提及的其他肿瘤的推荐处方剂量为 110~160 Gy。

5 放射性¹²⁵I 粒子治疗 NSCLC 适应证与禁忌证

根据研究^[19-20],放射性¹²⁵I 粒子治疗 NSCLC 的适应证如下:①心肺功能低下或高龄无法手术;②术后或外放射治疗后肿瘤复发,或患者拒绝手术和外放射治疗;③手术、放射治疗或化学治疗后观察到肿瘤残留或进展;④热消融或手术治疗无法区分肿瘤边界;⑤患者

身体一般情况可(KPS>60分),预计生存时间>6个月,肿瘤直径≤7cm。禁忌证如下^[21]:①恶病质;②病变周围难治性感染或放射性炎症;③穿刺部位周围皮肤感染或溃疡;④严重凝血功能紊乱或贫血;⑤大量同侧恶性胸腔积液;⑥患者身体状况差(KPS<60分),预计生存时间≤6个月。

6 放射性¹²⁵I 粒子治疗 NSCLC 的优势

常规体外放射治疗常伴辐射相关并发症,如放射性肺炎、食管炎和骨髓抑制等。TIMMERMAN 等^[22]发现采用 80~100 Gy 或更高剂量放射治疗具有较好临床疗效,但会引起严重放射性肺炎;考虑到正常肺组织耐受剂量,以 70 Gy 为治疗 NSCLC 的最大辐射剂量。相比外照射,近距离放射治疗能向肿瘤组织提供 100~160 Gy 辐射剂量,在不损伤周围正常组织的同时有效控制肿瘤生长。放射性¹²⁵I 粒子治疗相较于外放射疗法更具优势^[23-24]:①放射性¹²⁵I 粒子植入具有 3D 治疗计划设计,靶区定位精确,增加了目标区域辐射剂量,而对正常组织辐射损伤小,能预测疗效和不良反应;②可对进入不同分裂周期的肿瘤细胞进行不间断低剂量照射,提高生物效应;③¹²⁵I 粒子半衰期短、活性低、能量低、易防护;④克服了因呼吸运动及体位改变导致肿瘤在体表位置上的误差。其缺点是近辐射源处剂量较高,而在一定距离之外会出现剂量陡降,导致靶区内剂量分布不均匀。

7 放射性¹²⁵I 粒子治疗 NSCLC 的应用现状及疗效

治疗 NSCLC 多联合应用放射性¹²⁵I 粒子与其他手段。HUO 等^[25]回顾性分析 182 例应用放射性¹²⁵I 粒子联合常规化疗治疗无法手术且不伴肺转移的 NSCLC Ⅲ期患者,发现肿瘤 1 年、3 年和 5 年的局部控制率分别为 92.01%、86.51%和 76.45%,总生存率分别为 83.35%、25.57%和 11.34%。有学者^[26]观察放射性¹²⁵I 粒子组织间植入联合静脉化疗治疗晚期 NSCLC 的疗效,发现该方法可明显提高治疗晚期 NSCLC 的总有效率及患者 1 年及 2 年生存率。翁志成等^[27]采用 BACE(经支气管动脉 GP 方案局部化学治疗+微球栓塞)联合放射性¹²⁵I 粒子植入治疗局部晚期 NSCLC,发现其治疗总有效率和患者 1 年生存率均高于采用静脉 GP 方案化学治疗联合三维适形放射治疗,且不良反应发生率更低。SONG 等^[19]分析 32 例经过 1 个周期一线化学治疗后仍处于进展期 NSCLC 患者,其中接受放射性¹²⁵I 粒子植入治疗和支持治疗各 16 例,前者肿瘤缓解率(75.0%)明显高于后者(0),放射性¹²⁵I 粒子植入过程未出现大咯血、沿针

管的肿瘤播种、放射性肺炎或死亡等严重并发症。总之,放射性¹²⁵I 粒子植入联合化学治疗是微创治疗无法切除晚期 NSCLC 的安全有效的方法,可为控制局部肿瘤生长和改善患者生活质量提供长期益处。

8 不足与展望

放射性¹²⁵I 粒子植入治疗 NSCLC 具有高度适形、操作简便、并发症少、疗效好等优势,但临床应用中仍存在以下问题:①增加慢性阻塞性肺疾病、肺气肿及肺大疱患者气胸并发症;②受肋骨阻挡和呼吸运动影响,植入粒子过程中穿刺针方向会发生改变,反复穿刺增加肺部损伤风险;③肿瘤包绕大血管和神经增加植入难度;④肿瘤破溃可能会引起粒子移位及脱落等。目前放射性¹²⁵I 粒子植入治疗晚期 NSCLC 尚无规范化标准,但随着介入诊疗技术和规范化综合治疗的发展,以及放射剂量、植入器械等方面研究的进一步深入,放射性¹²⁵I 粒子植入将在治疗晚期 NSCLC 中发挥更重要的作用。

[参考文献]

- [1] MILLER K D, SIEGEL R L, LIN C C, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(4):271-289.
- [2] TORREL A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.
- [3] MUDAD R, PATEL M B, MARGUNATO-DEBAY S, et al. Comparative effectiveness and safety of nab-paclitaxel plus carboplatin vs gemcitabine plus carboplatin in first-line treatment of advanced squamous cell non-small cell lung cancer in a US community oncology setting[J]. Lung Cancer (Auckl), 2017(8):179-190.
- [4] LUO Y J, LIU Z L, YE P C, et al. Safety and efficacy of intraoperative iodine-125 seed implantation brachytherapy for rectal cancer patients: A retrospective clinical research[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(6):1076-1084.
- [5] QU A, WANG H, LI J, et al. Biological effects of ¹²⁵I seeds radiation on A549 lung cancer cells: G₂/M arrest and enhanced cell death[J]. Cancer Investigation, 2014, 32(6):209-217.
- [6] CHENG J, MA S, YANG G, et al. The mechanism of computed tomography-guided ¹²⁵I particle in treating lung cancer[J]. Med Sci Monit, 2017(23):292-299.
- [7] NAKADE J, TAKEUCHI S, NAKAGAWA T, et al. Triple inhibition of EGFR, Met, and VEGF suppresses regrowth of HGF-triggered, erlotinib-resistant lung cancer harboring an EGFR mutation[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(6):775-783.
- [8] XIANG G L, ZHU X H, LIN C Z, et al. ¹²⁵I seed irradiation induces apoptosis and inhibits angiogenesis by decreasing HIF-

- 1alpha and VEGF expression in lung carcinoma xenografts [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(5):3075-3083.
- [9] DICKER A P, LIN C C, LEEPER D B, et al. Isotope selection for permanent prostate implants? An evaluation of ^{103}Pd versus ^{125}I based on radiobiological effectiveness and dosimetry [J]. *Semin Urol Oncol*, 2000, 18(2):152-159.
- [10] CHEN H, BAO Y, YU L, et al. Comparison of cellular damage response to low-dose-rate ^{125}I seed irradiation and high-dose-rate gamma irradiation in human lung cancer cells [J]. *Brachytherapy*, 2012, 11(2):149-156.
- [11] LEGRAS A, PECUCHET N, IMBEAUD S, et al. Epithelial-to-Mesenchymal transition and microRNAs in lung cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(8):Pii:E101.
- [12] HE Y, LI L, LIU J, et al. Iodine-125 seed brachytherapy inhibits non-small cell lung cancer by suppressing epithelial-mesenchymal transition [J]. *Brachytherapy*, 2018, 17(4):696-701.
- [13] YAN H, MO Z, XIANG Z, et al. CT-guided ^{125}I brachytherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Cancer*, 2017, 8(11):2104-2113.
- [14] 张宏涛,王娟,王军,等. 3D打印模板引导 ^{125}I 放射性粒子植入治疗食管癌颈部转移淋巴结的建议[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(39):3129-3133.
- [15] ABDULLAH B J, YEONG C H, GOH K L, et al. Robotic-assisted thermal ablation of liver tumours [J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(1):246-257.
- [16] 王俊杰,田素青,李金娜,等. 放射性 ^{125}I 粒子平面永久插植布源剂量分布研究[J]. *中国微创外科杂志*, 2005, 5(12):1061-1062.
- [17] HODAPP N. The ICRU report 83: Prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT) [J]. *Strahlenther Onkol*, 2012, 188(1):97-99.
- [18] DAVIS B J, HORWITZ E M, LEE W R, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy [J]. *Brachytherapy*, 2012, 11(1):6-19.
- [19] SONG J, FAN X, ZHAO Z, et al. ^{125}I brachytherapy of locally advanced non-small-cell lung cancer after one cycle of first-line chemotherapy: A comparison with best supportive care [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, (10):1345-1352.
- [20] YAN W L, LV J S, GUAN Z Y, et al. Impact of target area selection in ^{125}I seed brachytherapy on locoregional recurrence in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2017, 8(3):147-152.
- [21] ZHANG F, WANG J, GUO J, et al. Chinese expert consensus workshop report: Guideline for permanent iodine-125 seed implantation of primary and metastatic lung tumors [J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(2):388-394.
- [22] TIMMERMAN R, MCGARRY R, YIANNOUTSOS C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(30):4833-4839.
- [23] 刘健,赵晓阳,刘玉岩,等. ^{125}I 粒子植入联合射消融治疗中晚期非小细胞肺癌的近期疗效及安全性[J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(8):945-947.
- [24] 杨嘉文,崔哲,谢春芳,等. CT引导下经皮穿刺 ^{125}I 放射性粒子治疗浅表转移性鳞癌的临床观察[J]. *中国当代医药*, 2018, 25(20):54-56.
- [25] HUO X, HUO B, WANG H, et al. Implantation of computed tomography-guided Iodine-125 seeds in combination with chemotherapy for the treatment of stage III non-small cell lung cancer [J]. *J Contemp Brachytherapy*, 2017, 9(6):527-534.
- [26] 储森林,吕维富,周春泽,等. ^{125}I 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学*, 2017, 14(10):592-596.
- [27] 翁志成,林群英,彭建扬,等. 支气管动脉灌注化疗栓塞联合 ^{125}I 粒子植入治疗局部晚期非小细胞肺癌[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2016, 13(1):11-15.

三线表的规范格式

▲表序和表题:表序即表格的序号,一篇论文中如只有 1 个表格,则表序编为表 1,表题即表格的名称,应准确得体并能确切反映表格的特定内容且简短精练。

▲项目栏:指表格顶线与栏目线之间的部分,栏目是该栏的名称,反映了表身中该栏信息的特征或属性。

▲表身:三线表内底线以上,栏目线以下的部分叫做表身,是表格的主体表身内的数字一般不带单位,百分数也不带百分号,均归并在栏目中表身中不应有空项,如确系无数值的栏,应区别情况对待,在表注中简要说明,不能轻易写“0”或画“—”线等填空,因“—”可代表阴性反应,“0”代表实测结果为零。

▲表注:必要时,应将表中的符号标记代码,以及需要说明的事项,以最简练的文字,横排于表题下作为表注也可附注于表下。