

网络出版时间: 2020-12-25 14:50 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20201224.1107.027.html>

## 3D 模板技术在老年晚期肺癌患者粒子植入中的临床应用

韩晓燕<sup>1</sup>, 方 曙<sup>2</sup>, 吴惠梅<sup>1</sup>, 金 铭<sup>2</sup>, 邸 劲<sup>2</sup>, 王 奕<sup>2</sup>, 周金华<sup>2,3</sup>, 王 炯<sup>1</sup>

**摘要** 目的 评估 3D 打印放射性粒子植入模板引导<sup>125</sup>I 粒子植入治疗老年肺癌患者的临床疗效及并发症。方法 回顾性分析 2016 年 1 月—2019 年 12 月入住安徽医科大学第一附属医院老年呼吸与危重症学科治疗的 80 例老年晚期肺癌患者, 其中采用自制 3D 打印非共面尼龙模板辅助粒子植入联合化疗的 19 例患者为模板组, 徒手穿刺植入粒子联合化疗的 21 例患者为传统组, 仅实施化疗的 40 例患者为化疗组, 比较三组的局部控制率和有效率、剂量学参数、肿瘤标志物水平及并发症的发生情况。结果 模板组的局部控制率和有效率、剂量学参数在术后显著优于传统组, 植入后 6 个

月和 12 个月模板组与传统组、化疗组的癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而三组的神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平差异无统计学意义。模板组和传统组的手术并发症发生率差异无统计学意义, 三组的化疗并发症发生率差异无统计学意义。结论 自制 3D 打印非共面尼龙模板引导放射性粒子植入在老年肺癌患者局部控制效果较好, 剂量分布满意, 手术相关并发症较少, 是一种临床疗效满意和适合作为老年肺癌患者的辅助治疗手段。

**关键词** 放射性粒子; 肺癌; 尼龙; 3D 打印

**中图分类号** R 734.2

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2021)02-0315-07  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.02.027

2020-09-10 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金(编号: 1608085MH191); 安徽医科大学学校基金资助项目(编号: 2020xkj016); 安徽医科大学省级大学生创业训练项目(编号: S201910366007X)

工作单位: <sup>1</sup> 安徽医科大学第一附属医院老年呼吸与危重症学科, 合肥 230022

安徽医科大学<sup>2</sup> 生物医学工程学院、<sup>3</sup> 生物医学材料研究与工程转化中心, 合肥 230032

作者简介: 韩晓燕, 女, 硕士研究生;

王 炯, 男, 副教授, 主任医师, 责任作者, E-mail: wangjiong7286@163.com;

周金华, 男, 副教授, 责任作者, E-mail: zhoujinhua@ahmu.edu.cn

2018 年最新肿瘤流行病学权威数据发布结果显示, 全球范围内肺癌发病率和死亡率均为第 1 位, 分别为 11.6% 和 18.4%<sup>[1]</sup>。对于手术无法切除的中晚期肺癌, 化疗是改善其生存的非常有效的一线治疗方式, 但是单一治疗手段疗效仍有限。根据 2018 版中华医学会肺癌临床诊疗指南, 对于中晚期或不能耐受手术的早期肺癌患者, 首选具有 1 类推荐证据的同步放化疗, 其中放射性<sup>125</sup>I 粒子近距离治疗以其高局控率使患者获益<sup>[2]</sup>。Meta 分析研究

were halved into the groups of hormone treatment and recombinant human thrombopoietin (rhTPO) treatment, with 49 and 28 cases respectively, and 4 cases from the other groups. Moreover, the patients were divided into effective group and ineffective group based on the clinical effects. **Results** ① Results of flow cytometric immuno-bead array: There were comparatively 30 and 29 patients with positive anti GP I b antibody and anti GP II b/III a antibody, making the positive rates 42.25% and 40.85%. Upon the combined detection of the two antibodies, 42 patients were finally positive, with a total positive rate of 59.15%. ② Results of MAIPA method: there were 19 and 22 cases of patients with the two antibodies, and the positive rates were 26.76% and 30.99% respectively. The combined detection of the two antibodies was 33 cases creating a total positive rate of 46.48%. ③ The comparison between the above two methods showed no significant difference ( $P > 0.05$ ). ④ The results of the 49 patients in hormone therapy whose antibody expression was detected by flow cytometry showed that there were 19 and 30 cases with positive anti GP I b and with negative anti GP I b with the effective rates 42.11% and 73.33%. The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Compared with MAIPA method, flow cytometric immuno-bead array is more speedy in detecting the platelet-specific autoantibody, but the sensitivity is not different. It is of great significance for the clinical diagnosis of ITP patients. In addition, the reason why the effect of glucocorticoid treatment is not obvious may be related to the positive anti GPIB antibody.

**Key words** immune thrombocytopenia; flow cytometric immuno-bead array; platelet-specific autoantibody

显示,在不可手术的肺癌患者治疗中,放射性<sup>125</sup>I 粒子植入联合同步化疗临床疗效优于单纯化疗。尤其国内专家结合 3D 打印技术,通过 3D 打印手术模板引导放射性<sup>125</sup>I 粒子植入,使得临床疗效有了根本保证<sup>[3]</sup>。该文回顾性分析自制 3D 打印非共面尼龙模板引导放射性粒子植入在老年肺癌患者中的疗效与安全性。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例资料

**1.1.1 临床资料** 收集自 2016 年 1 月—2019 年 12 月期间安徽医科大学第一附属医院老年呼吸与危重症学科收治的 80 例老年肺癌患者,其中采用自制 3D 打印非共面尼龙模板引导辅助粒子植入联合化疗的 19 例患者为模板组,徒手穿刺植入粒子联合化疗的 21 例患者为传统组,仅实施化疗的 40 例患者为化疗组。三组患者年龄、性别和病程等具有可比性,见表 1。所有患者术前均签署知情同意书。

表 1 患者一般资料

项目	模板组 (n = 19)	传统组 (n = 21)	化疗组 (n = 40)	$\chi^2$ 值	P 值
性别				1.657	0.437
男	16	19	31		
女	3	2	9		
临床分期				15.408	0.052
I b	0	3	0		
II b	1	0	3		
III a	2	0	2		
III b	2	6	12		
IV	14	12	23		
临床类型				0.802	0.670
中央型	10	9	23		
周围型	9	12	17		
病理类型				4.497	0.106
鳞癌	14	18	24		
腺癌	5	3	16		
化疗方案				0.053	0.974
GP	11	12	22		
TP	8	9	18		

**1.1.2 纳入与排除标准** 纳入标准: ① 根据世界卫生组织的老龄期标准,年龄  $\geq 60$  岁; ② 患者有病理依据确诊为原发性肺恶性肿瘤,无法耐受手术或拒绝手术; ③ 无肝、肾等重要脏器功能严重障碍,预计生存期超过 3 个月,KPS 评分  $> 60$  分。排除标准: ① 有精神障碍或精神疾病病史; ② 存在其他重要器官转移病灶; ③ 严重合并症、急慢性感染期、免疫功能低下、肝肾功能不全; ④ 严重出血倾向和凝血功能紊乱者(血小板  $\leq 50 \times 10^9/L$ ,凝血酶原时间

$> 18$  s,凝血酶原活动度  $< 40\%$ )。

**1.1.3 主要仪器与试剂** 放射性粒子源购自宁波君安药业科技有限公司(半衰期 59.6 d,粒子活度 0.6 mCi,批准文号: H20041695); 粒子植入枪、同轴穿刺针(规格: 18 G) 购买自宁波君安药业科技有限公司; 近距离治疗计划系统(TPS) 购买自北京航天科霖公司,64 排螺旋 CT 购买自德国西门子公司。FS402P 型激光烧结 3D 打印机购买自湖南华曙高科有限公司,该机型为选择性激光烧结粉末,可无需支撑打印尼龙部件。

### 1.2 方法

**1.2.1 模板组** 自制 3D 打印非共面尼龙模板及粒子植入方案: ① 模拟定位: 患者平躺于 CT 平板上的负压真空垫中以固定体位,顺沿 CT 激光线在体表的投影线勾画标记线,选择 1 mm 层厚进行扫描。② 靶区勾画: 将胸部 CT 影像数据导入 TPS,选取肺窗通过套索工具在冠状面和矢状面上绘制病变部位轮廓,将勾画的病变轮廓外扩 1 cm 得到临床靶区。在完成病变部位的三维勾勒后,生成病变部位的三维轮廓图。此外,稀疏而狭长的毛刺可以不勾画,密集而短小的毛刺需勾画。③ 三维建模: 利用阈值分割工具将胸廓骨骼和胸廓外周分别用不同颜色的蒙版标记出来,然后使用形态学操作工具将胸廓表面进行膨胀编辑(设置厚度为 10 mm),再利用布尔运算,相减得到一个胸廓体表的蒙版。再将胸廓骨骼、体表蒙版和病变部分进行三维重建。④ 导板针道设计: 本研究中放射性粒子植入肺部瘤体内使用的穿刺针规格为 18 G,直径约为 1.2 mm,考虑 3D 打印机的误差,将导板针道内径扩大至 1.5 mm。针道设计成圆柱体,圆柱体的起点为在肿瘤勾画区的最长点,终点在体外,两点之间即为入针路径; 再将圆柱体和胸廓蒙版进行布尔相减运算,胸廓蒙版上即出现空心圆柱,即为实际针道,见图 1。将针道和粒子排布点导入 TPS 中,进行术前计划和剂量学计算使针道设计符合安全性和剂量分布的科学性。在导板的设计中,定位针的设计至关重要。由于呼吸运动使病灶和胸廓产生相对移位,对穿刺的准确性产生了干扰。故我们多选取肿瘤最大横截面,设计 2~3 平行针作为定位针,将病灶相对固定住,减少呼吸运动的影响。然后将在 CT 模拟定位中放置于体表的 3 个圆柱体作为导板复位标记从蒙版中剔除。最后将胸廓蒙版导出为 STL 格式以输入 3D 打印机进行打印。⑤ 打印标记导板: 将 STL 格式的导板数据导入华曙高科打印机软件 Allstar,进行排包和自

动切片打印。调整激光打印参数,通过激光烧结尼龙粉末制造出带有带有针道信息和复位标记的尼龙粒子植入引导导板。清粉喷砂后送至消毒供应中心环氧乙烷消毒备用。⑥ 粒子植入:利用 CT 机激光光线,将患者和真空垫及 CT 平板床进行体位复位,再通过体表 3 个标记圆圈行导板复位。首先插入部分定位针,行 CT 扫描,观察其针道延长线是否和计划一致:若有偏差,则需重新调整;若情况良好,则完成插植,见图 2。完成余下针道插植,其后根据 TPS 进行术中优化和术后验证,得出等剂量曲线分布图及剂量体积直方图。

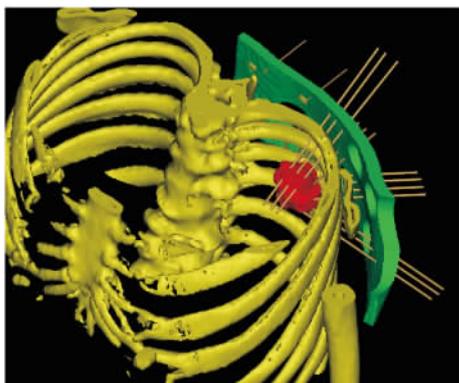


图 1 肿瘤的三维重建和导板针道设计



图 2 粒子植入手术操作

**1.2.2 传统组** 传统组粒子植入方案:处方剂量 110 Gy,粒子活度 0.6 mCi,在 TPS 指导下一次性植入全部粒子;在放射性粒子植入术后 1 周无严重并发症者给予静脉化疗。粒子植入具体方法:① 术前准备:术前 3 d 胸部 CT 检查,确定瘤体的位置、大小及周边危及器官,将 CT 图像输入 TPS 由物理师和临床医师共同制定术前计划,必要时可行增强 CT 或 PET-CT 以确认靶区范围。② 具体过程:患者按预计体位经 CT 机再次扫描确认目标手术体位,使用栅栏标记进针点及记录进针方向,测量各进针点

应进针深度,针道确定后粒子以 0.5 cm 间距在退针过程中依次植入。术中术后及时行 CT 扫描验证计划,根据 TPS 验证结果必要时补种。③ 术后处理:术后立即进行胸部 CT 扫描,确认是否发生气胸、出血等并发症,并给予止血、吸氧等处理措施,24 h 内密切观察患者生命体征变化。

传统组化疗方案同模板组,粒子植入术后 7 d 行化疗。

**1.2.3 化疗方案** 模板组及化疗组患者在粒子植入术后 7 d 行化疗,化疗方案为:紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup> 或吉西他滨 1 250 mg/m<sup>2</sup> + 顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>,周期为 21 d,按期连续化疗至研究结束或肿瘤治疗达完全缓解。化疗组确诊后仅给予上述任一方案化疗。

### 1.3 评价标准

**1.3.1 疗效判定** 所有患者治疗后 1、3 和 6 个月随访复查胸部 CT,根据实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)对肿瘤治疗进行疗效评价,标准分为:① 完全缓解(complete response, CR):所有目标病灶消失;② 部分缓解(partial response, PR):基线病灶长径总和缩小  $\geq 30\%$ ;③ 疾病稳定(stable disease, SD):基线病灶长径总和缩小或增加但未达 PR;④ 疾病进展(progressive disease, PD):基线病灶长径总和增加  $\geq 20\%$  或出现新病灶。其中 CR + PR 为有效,有效率 = (CR + PR) / 总例数  $\times 100\%$ , CR + PR + SD 为局部控制,局控率 = (CR + PR + SD) / 总例数  $\times 100\%$ 。

**1.3.2 剂量验证** 使用 TPS 进行术后剂量验证,记录 D90(90%靶区体积接受的剂量)、V90(90%处方剂量覆盖的体积占靶体积的百分比)、V100(100%处方剂量覆盖的体积占靶体积的百分比)及 V150(150%处方剂量覆盖的体积占靶体积的百分比)等参数。

**1.3.3 肿瘤学指标** 分别取植入粒子前 3 d 及植入后 1、3、6、12 个月患者空腹静脉血,检查肺癌三项水平。阳性诊断标准依次为:癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)  $> 5$  ng/ml,神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)  $> 17$  ng/ml,细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin-19-fragment, CY-FRA21-1)  $> 3.3$  ng/ml。

**1.3.4 并发症** 手术并发症包括气胸、肺内出血、皮下气肿、针道种植转移、放射性肺炎和肺纤维化。化疗并发症包括胃肠道反应、骨髓抑制、脱发、皮疹等。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 22.0 统计软件进行

数据分析,计数资料采用例数或率表示,比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用  $t$  检验。肿瘤标志物采用 ANOVA 方差分析,组间比较采用 Bonferroni 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 临床疗效比较** 模板组和传统组患者均完成了粒子植入手术。三组患者术后 6 个月复查胸部 CT,模板组、传统组和化疗组的局控率分别为 89.47%、71.43%、42.50%,差异有统计学意义( $P = 0.018$ );模板组、传统组和化疗组的有效率分别为 57.89%、38.10%、20.00%,差异有统计学意义( $P = 0.006$ ),见表 2。中位随访时间 9 个月(2~29 个月),中位进展时间 8 个月(2~26 个月)。截止 2020 年 2 月,80 例患者中 2 例死亡,为肿瘤多发转移导致的多器官功能衰竭。典型病例见图 3。

表 2 三组疗效比较(n)

组别	CR	PR	SD	PD	局控率(%)	有效率(%)
模板(n=19)	8	3	6	2	89.47	57.89
传统(n=21)	1	7	7	6	71.43	38.10
化疗(n=40)	1	7	9	23	42.50	20.00
$\chi^2$ 值					11.916	10.139
P 值					0.018	0.006

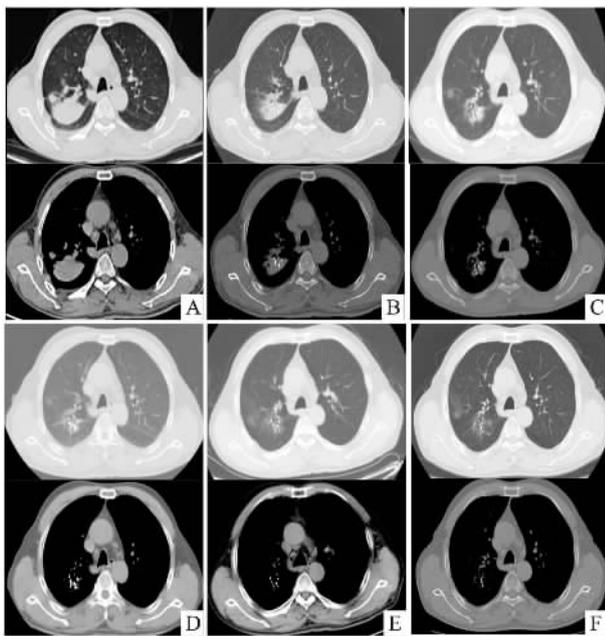


图 3 模板组典型病例

A: 2018 年 5 月 7 日(术前 TPS 计划); B: 2018 年 5 月 29 日(术后 12 d); C: 2018 年 6 月 21 日(术后 1 个月); D: 2018 年 8 月 15 日(术后 3 个月); E: 2018 年 11 月 21 日(术后 6 个月); F: 2019 年 1 月 4 日(术后 8 个月);手术时间为 2018 年 5 月 17 日

**2.2 剂量学参数评价** 处方剂量为 110~140 Gy,粒子活度为 0.6~0.7 mCi。模板组手术前后 D90 差异无统计学意义,传统组手术前后 D90 差异有统计学意义( $P = 0.005$ ),见表 3。术后模板组 V90 为 94.02%~90.99%,平均( $93.14 \pm 1.08$ )%,传统组 V90 为 85.03%~93.29%,平均( $88.91 \pm 1.18$ )%,两组比较差异有统计学意义( $t = 3.153, P = 0.005$ )。术后模板组 V100 为 85.04%~89.86%,平均( $86.29 \pm 0.96$ )%,传统组 V100 为 76.31%~84.02%,平均( $81.49 \pm 2.07$ )%,两组比较差异有统计学意义( $t = 3.827, P = 0.001$ )。术后模板组 V150 为 59.89%~65.18%,平均( $63.60 \pm 1.64$ )%,传统组 V150 为 58.11%~62.07%,平均( $60.97 \pm 1.96$ )%,两组比较差异有统计学意义( $t = 3.321, P = 0.004$ )。

表 3 模板组和传统组手术前后 D90 值比较(Gy,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	术前 D90	术后 D90	t 值	P 值
模板	$121.37 \pm 1.13$	$119.28 \pm 2.07$	1.598	0.125
传统	$122.49 \pm 1.36$	$110.28 \pm 1.03$	3.325	0.005

**2.3 肿瘤标志物水平变化** 对于 CEA 指标,植入后 3 个月模板组与化疗组的水平差异有统计学意义,植入后 6、12 个月,模板组与化疗组、模板组与传统组的水平差异均有统计学意义;对于 CYFRA21-1 指标,植入后 6、12 个月,模板组与化疗组、模板组与传统组的水平差异均有统计学意义;对于 NSE 指标,仅在植入后 1 个月,传统组与化疗组的水平差异有统计学意义。见图 4。

2.4 并发症

**2.4.1 手术并发症** 40 例肺癌患者均在 CT 引导下完成  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入治疗。模板组患者发生气胸、肺内出血、皮下气肿和针道种植转移的例数分别为 4、2、2 和 1,发生率分别为 21.05%、10.52%、10.52% 和 5.26%。传统组患者发生气胸、肺内出血、皮下气肿和针道种植转移的例数分别为 3、3、1 和 1,发生率分别为 14.29%、14.29%、4.76% 和 4.76%,两组患者手术并发症发生率的差异无统计学意义( $P = 0.892$ )。模板组、传统组的患者没有观察到放射性肺炎和肺纤维化发生。化疗组患者无上述相关手术并发症发生。

放射性  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗肺癌并发症有: ① 气胸共 7 例次,其中模板组 3 例气胸患者其气胸程度小于 10%,其病灶类型均为中央型,对粒子植入无影响,术后自行吸收;另 1 例气胸患者,其气胸程度

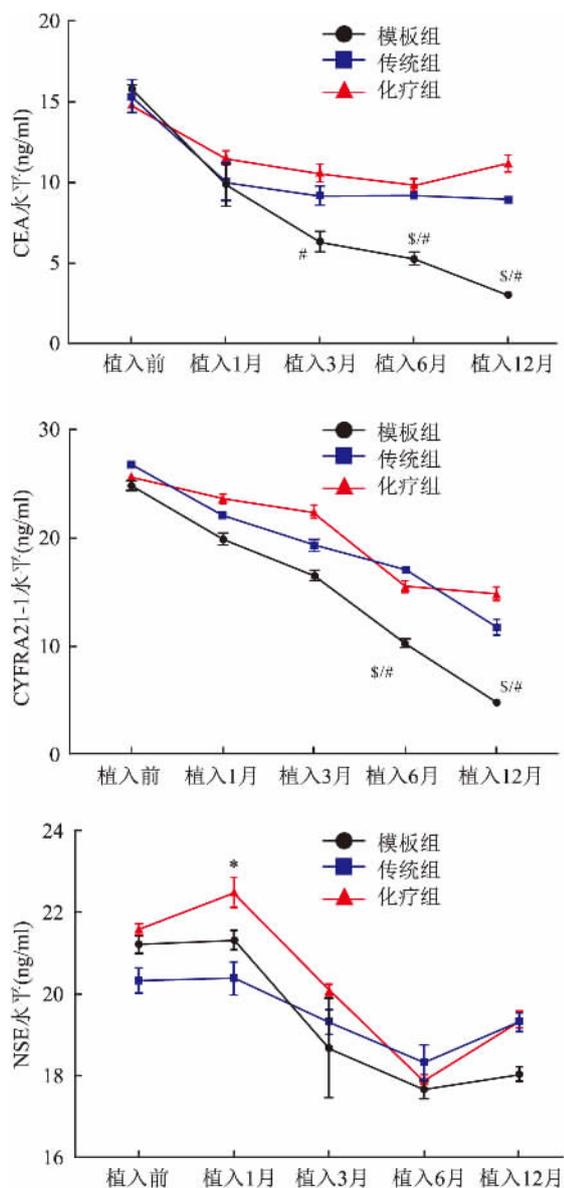


图4 三组肿瘤三项指标比较

CEA水平: 在植入3、6和12个月时, 模板组和化疗组比较:  $^{\#}P < 0.05$ ; 在植入6和12个月时, 模板组和传统组比较:  $^{\$}P < 0.05$ ; CYFRA21-1水平: 在植入6和12个月时, 模板组和化疗组比较:  $^{\#}P < 0.05$ ; 在植入6和12个月时, 模板组和传统组比较:  $^{\$}P < 0.05$ ; NSE水平: 在植入1个月时, 传统组和化疗组比较:  $^*P < 0.05$

约30%, 且为周围型病灶, 在术中立即行胸腔闭式引流抽气, 随后完成手术; 传统组3例放置胸腔闭式引流管引流, 其中2例在3d内气胸吸收, 1例在5d内气胸吸收。②肺内出血共5例次, 皆在术后1~5d发生, 给予吸痰和应用止血药物3~4d后消失。③皮下气肿共3例次, 因患者在手术过程中发生气胸置入胸腔引流管, 术后第1天发生胸壁、颈部皮下气肿而出现胸闷和呼吸困难, 患者突感胸闷、咳嗽和活动时症状继续加重, 予以鼻导管吸氧、更换引流

瓶、胸腔闭式引流管并调整其位置进行抽气等措施, 术后第4天症状完全好转并撤除引流管。④针道种植转移共2例患者。1例在粒子植入后6个月复查CT发现粒子植入穿刺针道皮下出现直径约1.0cm的结节, 经CT引导穿刺取病理组织, 结果为鳞癌, 在取得患者理解同意后对针道转移肿瘤行 $^{125}\text{I}$ 放射性粒子植入治疗。1例患者拒绝再次手术。

2.4.2 化疗并发症 模板组发生胃肠道反应4例、骨髓抑制7例、脱发10例、皮疹6例, 传统组发生胃肠道反应4例、骨髓抑制8例、脱发9例、皮疹4例; 化疗组发生胃肠道反应5例、骨髓抑制8例、脱发11例、皮疹3例。三组并发症比较差异无统计学意义( $P = 0.967$ )。

### 3 讨论

目前肺癌已经成为全人类健康的重要威胁之一。老年肺癌患者的5年生存率较其他年龄组偏低, 主要因为高龄、恶体质和基础疾病等原因引起的禁忌证或者拒绝治疗而无法进行放化疗, 导致病程急转直下, 所以急需一种局控率高、易于接受的治疗手段。

自从放射性 $^{125}\text{I}$ 粒子植入治疗首先成功应用于前列腺癌后, 21世纪以来放射性 $^{125}\text{I}$ 粒子植入治疗肺癌也取得了良好疗效, 尤其是国内专家将共面模板技术应用于肺癌, 随之又将3D打印技术与之结合, 创新性地提出了非共面模板技术, 极大地提高了粒子植入的精确性<sup>[4-5]</sup>。但是目前领域内应用的模板材料成本昂贵, 尚未进入医保目录, 不仅造成患者负担重, 而且不利于临床研究。方曙等<sup>[6]</sup>已经验证了基于桌面级3D打印机的放射性粒子植入模板的剂量精确性, 从而降低技术门槛和应用成本。本研究中采用自制3D打印非共面尼龙模板引导老年肺癌患者放射性粒子瘤体内植入, 较传统组取得了更好的局控率, 与张宏涛等<sup>[7]</sup>的研究结果相符。此外, 在行放射性粒子植入手术40例患者中, 其中2例术前合并肺不张, 2例合并术前阻塞性肺炎。这两种常见并发症导致了在CT影像上难以区分瘤体边界, 给TPS的靶区勾画造成了极大的干扰, 造成了实际剂量与计划剂量之间的误差, 导致剂量计算不足或者剂量排布不科学, 使得粒子治疗的局控率不稳定。有研究发现, PET-CT可明确肺不张与瘤体的边界<sup>[8]</sup>, 但是价格昂贵, 增加患者经济负担, 不推荐作为常规检查。所以, 对于伴有肺不张的患者, 肿瘤靶区范围的精确勾画是下一步急需解决的问题。

本研究结果显示,放射性粒子植入联合化疗比单纯化疗具有更高的局控率和有效率,模板组的局控率比传统组更高,这与张颖等<sup>[9]</sup>的研究结果一致。模板组术前术后 D90 的差异无统计学意义,而传统组术前术后 D90 的差异有统计学意义,说明 3D 打印的非共面手术模板能够很好地实现术前计划,术后病灶的剂量分布达到了临床要求。此外,两组 V90、V100 和 V150 的差异均有统计学意义,证明了相较于徒手穿刺,3D 打印模板能够提高粒子排布的适形度。在本课题中,模板组和传统组患者均在术后 7 d 行化疗,并没有进行同步化疗。主要原因有:① 肿瘤细胞放疗敏感性的个体差异导致术后瘤体大小变化程度不一;② Cron et al<sup>[10]</sup> 的动物实验结果表明,放射性粒子植入术后 4 d 左右,肿瘤体内的血流灌注会反应性增加,此时血药浓度可以更高。此外,戴建建等<sup>[11]</sup> 研究发现同步化疗对于局控率的影响差异无统计学意义。因为本课题组纳入例数较少,如何优化粒子植入和化疗的流程搭配将需要更进一步的研究。

对于肺癌患者的随访,肺癌三项是最为常用的病情观察和预后评价指标。CEA 是一种非器官特异性肿瘤相关抗原,目前作为肺癌的第二标志物<sup>[12]</sup>。CYFRA21-1 是存在于上皮细胞中的角蛋白,正常情况下是不溶性的,只有当细胞出现癌变时,大量细胞坏死溶解后,其角蛋白碎片被降解变成可溶性物质,随后进入血液循环,使其在血清中的含量升高。从肺癌组织学上看,它对肺鳞状细胞癌的敏感度最高,可达 60%<sup>[13]</sup>。NSE 在小细胞肺癌的表达水平明显高于其他类型的肺癌<sup>[14]</sup>。本研究通过测定肺癌三项的水平来观察和评价 CT 引导放射性粒子<sup>125</sup>I 植入术联合化疗治疗晚期肺鳞癌的疗效。结果发现模板组的 CEA、CYFRA21-1 的降低程度高于传统组和化疗组,这与杨景魁等<sup>[15]</sup>、杜学明等<sup>[16]</sup>的结果一致。本研究中三组的 NSE 水平仅在植入后 1 个月,传统组与化疗组的水平有差异,其余差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。NSE 更适合于小细胞肺癌的预防及检测。所以在肺鳞癌患者的随访中,将肺癌三项作为肺鳞癌患者检测的常规指标是不适合的,应当另加检测血清鳞状细胞癌抗原<sup>[17-18]</sup>。

本组放射性粒子植入手术气胸发生率约 17.5%,与文献报道基本相符,远低于李霄等<sup>[19]</sup>的研究。但是考虑到纳入病例数较少,数据代表性有待检验。气胸是肺穿刺操作常见的并发症,在本组中主要考虑如下原因:① 本组患者均为老年肺癌患

者,年龄中位数为 79 岁,有文献报道<sup>[20]</sup>,年龄与穿刺气胸发生率呈正相关,尤其病灶远离胸壁(深度  $> 3$  cm)和(或) COPD 的患者,气胸发生率明显增加;② 3D 打印模板引导放射性<sup>125</sup>I 粒子植入能够有效减少手术时间及穿刺次数,降低气胸发生率。有文献报道缩短穿刺距离及手术时间、减少穿刺次数可以降低气胸发生率<sup>[21]</sup>。此外,在临床中观察到当插植针仅进入肺边缘时,即针尖恰巧扎破壁层胸膜,气胸发生率明显上升,因此在植入过程中切忌将针仅进入肺边缘。我们也发现自制非共面尼龙模板也有部分不足之处。尼龙模板硬度比目前主流的树脂模板相对较大,与皮肤贴合度稍差,复位时需仔细调整,主要考虑以下原因:① 打印过程中无法避免的机械误差,只能等待 3D 打印机精度的提升;② TPS 软件算法的系统误差,三维重建过程无法做到百分之百的保真度。

综上所述,3D 打印放射性粒子植入手术模板在老年肺癌患者中的局部控制效果较好,剂量分布满意,手术相关并发症较少,是一种临床疗效满意、适合作为老年肺癌患者的辅助治疗手段。

#### 参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(12): 935-64.
- [3] 曹德东,尹竺晟,戈伟. <sup>125</sup>I 粒子植入放射治疗联合含铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. *中国医药导报*, 2017, 14(2): 97-101.
- [4] 潘天帆,陆建,王勇,等. 3D 打印导板引导<sup>125</sup>I 放射性粒子组织间植入恶性肿瘤的临床应用 [J]. *介入放射学杂志*, 2018, 27(8): 740-4.
- [5] 高贞,张宏涛,王娟,等. 3D 打印模板与徒手穿刺<sup>125</sup>I 粒子植入治疗浅表转移瘤剂量学对比分析 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(47): 3694-8.
- [6] 方曙,周金华,杨涵,等. 基于桌面级 3D 打印机的放射性粒子肺癌植入导板的剂量学验证 [J]. *介入放射学杂志*, 2020, 29(4): 397-402.
- [7] 张宏涛,底学敏,于慧敏,等. 3D 打印导板引导<sup>125</sup>I 粒子植入术前术后剂量对比 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(9): 712-5.
- [8] Fleckenstein J, Jelden M, Kremp S, et al. The impact of diffusion-weighted MRI on the definition of gross tumor volume in radiotherapy of non-small-cell lung cancer [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162816.
- [9] 张颖,林琦,袁苑,等. 3D 打印个性化模板联合 CT 引导<sup>125</sup>I 粒子植入治疗恶性肿瘤质量评价 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2016, 54(11): 44-50.

- [10] Cron G O, Beghein N, Crockart N, et al. Changes in the tumor microenvironment during low-dose-rate permanent seed implantation iodine-125 brachytherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(4): 1245 - 51.
- [11] 戴建建, 袁冰, 张颖, 等. CT引导下<sup>125</sup>I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 - 7.
- [12] 钦伦秀. 肿瘤的分子诊断与预测[M]. 上海: 上海科学教育出版社, 2004: 4 - 9.
- [13] 王慧敏, 钟华, 金波, 等. 血清肿瘤标志物预测晚期非小细胞肺癌靶向治疗疗效的临床价值[J]. *肿瘤*, 2012, 32(12): 1021 - 4.
- [14] Koga H, Eguchi K, Shinkai T, et al. Preliminary evaluation of the new tumor markers, CYFRA21-1, in lung cancer patients [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 1994, 24(5): 263 - 8.
- [15] 杨景魁, 吕金爽, 郑广钧, 等. 非小细胞肺癌患者放射性<sup>125</sup>I粒子植入治疗后近期血清肿瘤标志物变化[J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(1): 64 - 7.
- [16] 杜学明, 许建辉, 郎建华, 等. <sup>125</sup>I粒子联合化疗治疗非小细胞肺癌[J]. *肿瘤*, 2007, 27(5): 406 - 8.
- [17] 陈燕, 邓安梅. 非小细胞肺癌患者循环肿瘤细胞与 SCC-Ag 的相关性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(7): 900 - 1.
- [18] 林永, 孟庆华, 胡效坤, 等. CT引导<sup>125</sup>I放射粒子联合间质化疗治疗晚期非小细胞肺癌[J]. *医学影像学杂志*, 2014, 24(8): 1321 - 3.
- [19] 李霄, 刘元水, 宋春慧, 等. 碘125粒子植入联合化疗18例小细胞肺癌的临床观察[J]. *肿瘤学杂志*, 2019, 25(3): 268 - 70.
- [20] 别志欣, 李元明, 李彬, 等. CT引导下经皮穿刺微波消融治疗老年早期非小细胞肺癌的疗效和安全性[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(7): 722 - 6.
- [21] Zhang S, Zheng Y, Yu P, et al. The combined treatment of CT-guided percutaneous <sup>125</sup>I seed implantation and chemotherapy for non-small-cell lung cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137: 1813 - 22.

## Clinical application of 3D template technology in particle implantation of elderly patients with advanced lung cancer

Han Xiaoyan<sup>1</sup>, Fang Shu<sup>2</sup>, Wu Huimei<sup>1</sup>, et al

(<sup>1</sup>Dept of Geriatric Respiratory and Critical Diseases, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022; <sup>2</sup>Dept of Biomedical Engineering, Anhui Medical University, Hefei 230032)

**Abstract Objective** To assess the clinical effect and complications of non-coplanar nylon templates guided radioactive <sup>125</sup>I particles implantation, and these templates made by 3D printer were applied to assist operation in the treatment of elderly lung cancer patients. **Methods** From January 2016 to December 2019, 80 elderly patients with advanced lung cancer admitted to our department were randomly divided into three groups. Nylon templates guided particle implantation was used in 19 cases as the template group. As traditional group (21 cases), particles were implanted by manual puncture. In these two groups, all patients were treated with chemotherapy after implantation. The third group, only underwent chemotherapy, was chemotherapy group (40 cases). Local control rate, effectiveness, dosimetric parameters, tumor marker levels and complications were compared among three groups. **Results** The local control rate, efficiency, and dosimetric parameters of the template group were significantly better than those of the traditional group after operation. The levels of carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19 fragments (CYFRA21-1) among the template group, the traditional group and chemotherapy group were statistically significant at 6 and 12 months after implantation, while the levels of Neuron Specific Enolase in the three groups were not statistically significant. The difference in the incidence of surgical complications between the template group and the traditional group was not statistically significant, and the difference in the incidence of chemotherapy complications among the three groups was not statistically significant. **Conclusion** The self-made 3D printed non-coplanar nylon template guided radioactive particle implantation has good local control effect in elderly patients with lung cancer, satisfactory dose distribution, and few surgery-related complications. It is clinically satisfactory and suitable as an adjuvant treatment method for elderly lung cancer patients.

**Key words** radioactive particles; lung cancer; nylon template; 3D printing