

## $^{125}\text{I}$ 粒子组织间植入近距离治疗恶性肿瘤

胡瑞 林军

【摘要】  $^{125}\text{I}$  的生物物理学特性适合近距离照射治疗, 其作为粒子源植入治疗恶性肿瘤, 已取得了良好的疗效。特别是三维治疗计划系统的出现以及 B 超、CT 等影像技术的发展, 使  $^{125}\text{I}$  粒子或为治疗恶性肿瘤的重要手段之一, 但还有许多问题需要进一步研究, 包括粒子植入治疗的规范化、靶区的最佳剂量及其分布、治疗应用前景的客观评价等。

【关键词】 碘放射性同位素; 近距离放射疗法; 肿瘤

【中图分类号】 R730.55 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-4114(2007)06-0381-04

### Brachytherapy of malignant tumors with interstitial implantation of $^{125}\text{I}$ seed

HU Rui, LIN Jun

(Department of Nuclear Medicine, First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China)

【Abstract】 The  $^{125}\text{I}$  is available for brachytherapy with its special biological and physical characters. At present, it is reported that good therapeutic effect of interstitial implantation of  $^{125}\text{I}$  brachytherapy seeds used for malignant tumors has taken place widely. Interstitial implantation has a good look in the treatment of malignant tumors with the appearance of and the development of ultrasonograph and CT technology. At present, it has become one of many ways in the treatment of malignant tumors, but there are also some problems to be resolved in the treatment of malignant tumors.

【Key words】 Iodine radioisotopes; Brachytherapy; Neoplasms

放射性粒子治疗肿瘤已有 100 多年历史。早在 1901 年, 人们就发明了带外包壳的粒子, 开启了近距离插植治疗的先河<sup>[1]</sup>。由于早期使用的放射性核素为  $^{60}\text{Co}$  和  $^{192}\text{Ir}$  等, 而这些核素释放中至高能射线, 不易防护, 同时由于没有相应辅助设备, 治疗效果不满意, 临床应用受限。自 1965 年人工同位素  $^{125}\text{I}$  的出现, 国外用高新技术将  $^{125}\text{I}$  封焊于微细钛金管内, 制成新型低能射线粒子, 可永久植入组织内而无需取出, 目前已广泛应用于治疗多种实体肿瘤, 有效率达 83%~100%<sup>[1-3]</sup>。特别是新的低能放射性核素如  $^{198}\text{Au}$ 、 $^{125}\text{I}$  和  $^{103}\text{Pd}$  的研制成功, 计算机三维治疗计划系统 (treatment planning system, TPS) 的出现和 CT、超声、MRI 引导下精确定位系统的保证, 使放射性粒子组织间植入可保证肿瘤区照射剂量最高而相邻正常组织创伤小, 疗效肯定, 显示了广阔的临床应用前景。

### 1 $^{125}\text{I}$ 粒子源物理特点及生物学优势

$^{125}\text{I}$  粒子源是一种人工碘同位素, 由  $^{124}\text{Xe}$  吸收一个中子并以电子俘获方式变为  $^{125}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  以电子俘获方式自衰变为  $^{125}\text{Te}$ , 在此过程中, 93% 的能量发生内转换, 7% 以  $\gamma$  射线的方式释放。

$^{125}\text{I}$  的半衰期为 59.6d, 发射能量为 27~35keV 的  $\gamma$  射线<sup>[4]</sup>, 对铅的半值厚度是 0.025 mm, 在组织中有有效半径大约 17 mm, 易于防护, 与组织间的相互作用主要为光电效应。种植在肿瘤组织间的  $^{125}\text{I}$  粒子释放低剂量的  $\gamma$  射线, 可使 DNA 分子单、双链断裂而产生自由基, 引起肿瘤损伤; 同时  $\gamma$  射线可使肿瘤细胞氧增比减少 (即射线杀伤肿瘤细胞对氧的依赖性减少), 进而部分克服了肿瘤乏氧细胞的放射抗拒性, 乏氧细胞比例减少, 不断消耗肿瘤干细胞而使肿瘤细胞死亡。

从有效生物剂量和杀伤肿瘤细胞力度考虑,  $^{125}\text{I}$  对于细胞倍增时间较长的肿瘤疗效较好, 尤其是倍增时间 > 10d 者更佳。

基金项目: 福建省教育厅教授基金资助项目 (编号 JS 06049)  
作者单位: 350005 福州, 福建医科大学附属第一医院核医学科  
通讯作者: 林军 (E-mail: linjun480311@163.com)

## 2 $^{125}\text{I}$ 粒子植入治疗与外照射和高剂量后装治疗的区别

$^{125}\text{I}$  粒子植入与外照射放疗的放射生物学区别是剂量率不同。 $^{125}\text{I}$  粒子植入后开始的剂量率仅为直线加速器的 1%，加速器为 2Gy/min，1 周达 10Gy/min，而  $^{125}\text{I}$  初始剂量为 0.0013Gy/min，7 周后为 13Gy/min，剂量率的差别直接影响辐射损伤的修复、肿瘤细胞的再氧化和再分布等。其次，外照射放疗的分次短时照射只对肿瘤繁殖周期的部分时相细胞起作用，其他时相肿瘤细胞仍很快恢复繁殖能力，而且细胞的倍增时间缩短，照射间隙肿瘤细胞仍能迅速生长，影响外照射放疗效果。实验研究表明：M 期及  $G_2$  期细胞辐射敏感性最高，射线使肿瘤组织在敏感时相（ $G_2$ 、M 期）和非敏感时相细胞的比例再分配，这样就可能增加后续照射的杀伤机会，连续不断的照射使癌细胞的损伤效应累计叠加，增殖期的细胞被杀伤，静止期的细胞则进入合成和分裂期，细胞周期延长，提高了  $G_2$ 、M 期总照射剂量，从而有助于提高辐射敏感性。肿瘤组织间植入放射性粒子产生的  $\gamma$  射线能持续对肿瘤细胞起作用，经过足够的剂量和半衰期，使肿瘤细胞全部失去繁殖能力，达到治疗目的。

$^{125}\text{I}$  粒子的有效半径为 1.7 cm，能持续释放  $\gamma$  射线，对手术难以完善的亚临床病灶给予最大限度的杀伤，可提高治疗效果，对生活质量 and 延长生存期等有积极意义。其治疗的优势主要有：(1) 剂量率降低，治疗比增加；(2) 放射源距离肿瘤近，局部治疗剂量高；(3) 持续照射，对 DNA 双链断裂的破坏更完全，生物效应提高；(4) 高度适形，降低了晚反应组织损伤的发生率；(5) 与手术配合进行互补，可提高肿瘤治愈的彻底性；(6) 减轻手术创伤、缩短手术时间、减少术后并发症；(7) 保留机体功能及形态，如前列腺癌损伤小，保持正常生理功能；(8) 与化疗配合进行互补。

## 3 三维 TPS 与 $^{125}\text{I}$ 植入的剂量计算

三维 TPS 是放射性粒子植入治疗的核心部分，治疗前将患者的 CT、MRI 或 B 超图像扫描入该系统软件内进行三维立体数字化影像重建，根据病灶大小、位置及与周围正常组织的关系，计算合理的照射剂量及需要植入的粒子数目，绘制出杀灭肿瘤

的等剂量区及放射性粒子立体放置部位，预测出放射性粒子剂量的时间-衰减曲线，最终制定出完整的肿瘤治疗计划表。三维 TPS 应具备：(1) 图像处理功能，包括可与超声、CT 或 MRI 实现信号传送，图像三维重建；(2) 计算肿瘤最小周边剂量或匹配周边剂量；(3) 提供所需粒子个数与活度；(4) 提供粒子在肿瘤内的空间分布；(5) 提供剂量-体积直方图并进行质量验证<sup>[5]</sup>。放射性粒子植入后由于技术误差、人体活动和器官的相对运动，可导致粒子植入后肿瘤实际吸收剂量偏离，需要通过 CT 或 MRI 来验证粒子种植的质量，即质量验证，用于分析种植后的粒子空间分布是否与种植前的治疗计划相吻合、剂量分布是否有变异、种植的粒子是否发生移位。

## 4 $^{125}\text{I}$ 粒子近距离治疗在临床中的应用

### 4.1 $^{125}\text{I}$ 粒子植入治疗前列腺癌

Raged 等<sup>[6]</sup> 报道，441 例前列腺癌患者  $^{125}\text{I}$  植入后 3、5、10、13 年无瘤生存率分别为 84%、79%、76%、76%。Sharkey 等<sup>[7]</sup> 总结 1305 例前列腺癌患者疗效： $^{125}\text{I}$  植入法与根治性手术对局部肿瘤控制率相差无几，但对 T1~T2、Gleason 评分低中级、病变局限于包膜内、无淋巴结转移的前列腺癌患者采用  $^{125}\text{I}$  植入法疗效优于手术治疗。Merrick 等<sup>[8]</sup> 对 175 例接受  $^{125}\text{I}$  植入的前列腺癌患者随访 9 个月，结果无 1 例发生粒子脱落或肺栓塞放射性事件或并发症。Zelevsky 等<sup>[9]</sup> 报道，248 例前列腺癌患者经  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗后 5 年生存率为 71%。而 Livsey 等<sup>[10]</sup> 报道，705 例前列腺癌行大分割三维适形放疗，22 d 剂量为 50Gy/16 次，结果前列腺特异性抗原  $\leq 10$ 、11~20 和  $>20$  等三组的 5 年无病生存率分别为 73%、52% 和 35%。前列腺癌经放射性粒子治疗后主要是尿道阻塞和尿道刺激症状加重，恶心、尿频、尿急和排尿困难较多见，但持续时间短暂，大多数症状为轻到中度，可通过药物治疗缓解；其严重并发症（包括直肠溃疡、尿瘘、尿道坏死和尿失禁等）的发病率低于外科手术。

### 4.2 $^{125}\text{I}$ 粒子植入治疗脑胶质瘤

除前列腺癌应用  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗最多外，其次大概要算脑肿瘤了，估计与脑肿瘤解剖位置、某些脑肿瘤外科手术较棘手和介入手段的应用及其技术的完善有关。Larson 等<sup>[11]</sup> 于 1997~1998 年对 38

例进展性或复发的多型性胶质细胞瘤进行  $^{125}\text{I}$  粒子治疗, 处方剂量为 150~500Gy, 结果全组中位生存期为 52 周, 明显高于对照组; 低分化和年轻患者粒子治疗可以明显延长生存期。说明  $^{125}\text{I}$  粒子植入作为辅助疗法可提高胶质瘤复发患者的存活率。

#### 4.3 $^{125}\text{I}$ 粒子治疗胰腺癌

胰腺癌是一种较常见的消化道恶性肿瘤, 根治性切除可以提供治愈机会<sup>[2]</sup>, 但胰腺癌早期症状不典型, 大部分患者就诊时已为疾病晚期, 失去手术机会, 手术切除率仅在 10%~15%。由于常规外照射放疗无法避开胰腺周围的小肠组织, 因此胰腺局部照射剂量无法提升。胰腺癌对化学治疗相对不敏感。放射性粒子组织间种植治疗胰腺癌则有较好疗效。Peretz 等<sup>[3]</sup> 对 98 例胰腺癌患者进行  $^{125}\text{I}$  粒子种植治疗: 27 例术后辅助化疗, 27 例术后辅助外照射, 结果 65% 患者疼痛明显减轻, 患者中位生存期为 7 个月, 其中 18 例生存期超过 18 个月, 中位生存期 21 个月; 主要影响生存率的因素有: 肿瘤的分期及分化、化疗药物的剂量及给药方案, 以及粒子植入后肿瘤体积减小的程度; 对于 T1N0M0 患者  $^{125}\text{I}$  粒子种植后合理配合化学治疗, 短期内肿瘤体积减小 30% 以上者, 中位生存期明显提高 (18 个月)。由于  $^{125}\text{I}$  的半衰期较长、剂量率较低, 因此难以控制倍增时间较短的肿瘤。

#### 4.4 $^{125}\text{I}$ 粒子治疗肝癌

肝癌是严重危害人们身体健康的恶性肿瘤之一, 如能早期发现并进行手术, 则有可能根治。然而大部分肝癌患者就诊时已是中晚期, 真正能做手术切除的原发性肝癌患者为 10%~15%, 转移性肝癌患者仅 5%~10%, 大部分只能接受肝血管栓塞、肝动脉插管化疗、外照射放疗等非手术辅助治疗。国内外已有多篇临床研究报告  $^{125}\text{I}$  粒子组织间植入治疗原发性肝癌或转移性肝癌的近期疗效。Martinze-Monge 等<sup>[4]</sup> 对 56 例结肠直肠癌肝转移病例进行了  $^{125}\text{I}$  粒子植入的临床研究, 5 年的随访结果显示: 1、3 和 5 年肝脏转移病灶的控制率分别为 41%、23% 和 23%; 1、3 和 5 年的生存率分别为 71%、25% 和 8%, 中位生存时间为 20 个月。徐静等<sup>[5]</sup> 采用术中  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗 15 例肝恶性肿瘤患者, 所有患者术后恢复良好, 无严重并发症发生, 随访 2~12 个月全部存活, 无肿瘤局部复发; 9 例患者术前甲胎蛋白水平升高, 术后均有不同程度

降低; 癌性疼痛也有不同程度减轻, 甚至完全缓解。

$^{125}\text{I}$  粒子植入治疗肝癌的动物研究不多见。邵文博等<sup>[16]</sup> 利用原发性肝癌 Bel-7402 细胞株在 BALB/C-nu 裸鼠皮下建立肝癌细胞模型, 并将  $^{125}\text{I}$  粒子植入肿瘤内部, 持续治疗 21 d, 结果显示  $^{125}\text{I}$  粒子植入对肝癌移植瘤有显著抑制效果; 用免疫组织化学检测  $^{125}\text{I}$  粒子对移植瘤的细胞增殖、凋亡相关蛋白及血管生成的影响, 结果表明  $^{125}\text{I}$  粒子低剂量率持续照射可以直接杀死荷瘤鼠肝癌细胞, 并抑制其细胞增殖, 诱导肿瘤细胞凋亡及减少血管生成, 从而抑制肿瘤的生长。

除上述临床应用,  $^{125}\text{I}$  粒子在眼部肿瘤如脉络膜黑色素瘤、视网膜母细胞瘤及头颈部肿瘤等中的治疗也正在积极开展中。

### 5 有待解决的问题及展望

目前, 放射性粒子组织间植入治疗肿瘤在国内发展迅速, 但由于植入技术的不完善、术前计划不精确、术后验证不及时、植入器械不够完善以及人体活动和器官的相对运动等原因, 导致该项治疗技术存在一定的问题, 影响了临床广泛应用。 $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗需要解决的问题主要是粒子植入治疗的规范化、靶区达到最佳的剂量、靶区剂量分布均匀和临床应用前景的客观评价。解决这些问题需要积累大量临床资料和追踪随访研究, 积累经验, 开展多中心的合作。

#### 参 考 文 献

- 1 李力军, 马林, 吕大鹏, 等. 现代高新技术治疗恶性肿瘤. 北京: 人民军医出版社, 2003. 133~153.
- 2 尹伯元. 临床核素治疗学. 北京: 人民军医出版社, 2003. 169~180.
- 3 王俊杰, 唐劲天, 黎功. 放射性粒子近距离治疗肿瘤. 北京: 北京医科大学出版社, 2001. 112~124.
- 4 Pommer P, Delannes M, Lefloch O, et al. The French preliminary experience of the use of a seed-projector for exclusive iodine-125 prostate brachytherapy: feasibility and acute toxicity. Cancer Radiother, 2006, 9(1): 5.
- 5 潘中允. 放射性核素治疗学. 北京: 人民军医出版. 2006. 451.
- 6 Ragde H, Grado GL, Nadir BS. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer thirteen-year disease-free survival of 769 consecutive prostate cancer patients treated with permanent implants alone. Arch Esp Urol, 2001, 54(3): 739~747.
- 7 Sharkey, Cantor A, Sole Z, et al. Brachytherapy versus radical prostatectomy in patient with clinically localized prostate cancer.

- Curr Urol Rep, 2002, 3(2): 250-257.
- 8 Merrick GS, Butter WM, Dorsey AT, et al. Seed fixity in the prostate/Periprostic region following brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 46(1): 215-240.
- 9 Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, et al. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 47(2): 1261-1266.
- 10 Livsey J, Cowan RA, Wylie JP, et al. Hypofractionated conformal radiotherapy in carcinoma of the prostate: five-year outcome analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57(1): 1254-1259.
- 11 Larson DA, Suplica JM, Chang SM, et al. Permanent iodine-125 brachytherapy in patients with progressive or recurrent glioblastoma multiforme. Neuro-Oncol. 2004, 6(2): 119-126.
- 12 Wilkowski R, Thoma M, Duhmke E, et al. Concurrent chemoradiotherapy with gemcitabine and cisplatin after incomplete (R1) resection of locally advanced pancreatic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(3): 768-772.
- 13 Peretz T, Nol D, Hilaris B, et al. Treatment of primary unresectable carcinoma of the pancreas with I implantation. Int J Radiation Oncology Biology Physics, 1989, 17(5): 931-935.
- 14 Martinez-Monge R, Nag S, Nieroda CA, et al. Iodine-125 brachytherapy in the treatment of colorectal adenocarcinoma metastasis to the liver. Cancer, 1999, 85(6): 1218-1225.
- 15 徐静, 梅铭惠, 陈谦, 等. 术中组织间植入  $^{125}\text{I}$  粒子治疗肝恶性肿瘤. 中华实验外科杂志, 2004, 16(1): 29-31.
- 16 邵文博, 宋金龙.  $^{125}\text{I}$  粒子近距离照射对 BEL-7402 肝癌细胞增殖和细胞周期的影响. 中国医学物理学杂志, 2005, 22(4): 567.
- (收稿日期: 2007-06-22)

## 全中枢系统合并局部后颅窝加量照射髓母细胞瘤疗效分析

张文学 姜炜 只达石

【摘要】目的 回顾分析 29 例髓母细胞瘤患者术后行全脑、全脊髓放疗的效果。方法 对 1996 年至 2005 年我科治疗的已有明确病理的髓母细胞瘤患者, 放疗后长期随访, 分析其预后。结果 29 例小脑髓母细胞瘤患者放疗后 3 年、5 年生存率分别为 66.2% 和 62.1%。结论 髓母细胞瘤患者术后放疗效果满意, 无明显副反应。手术情况和全脊髓照射剂量为其预后的影响因素。

【关键词】髓母细胞瘤; 放射疗法; 预后

【中国分类号】R815.2 【文献标识码】A 【文章编号】1673-4114(2007)06-0384-03

### The Prognostic Analysis of Whole Nervous System and Posterior Fossa Irradiation for Patients with Cerebellar Medulloblastoma

ZHANG Wen-xue<sup>1,2</sup>, JIANG Wei<sup>2</sup>, ZHI Da-shi<sup>1</sup>

(1. Department of Neurosurgery, General Hospital of Tianjin Medical University, 300052; 2. Department of Stereotactic Radiation Neurosurgery, Huanhu Hospital of Tianjin, 300060, China)

【Abstract】Objective To analyze the results of whole nervous system and posterior fossa irradiation for 29 post-operative patients with cerebellar medulloblastoma. Methods Long term follow-up is exerted for the pathology-confirmation cerebellar medulloblastoma patients between 1996 and 2005. The results is analyzed. Results 3 year and 5 year survival rate is 66.2% and 62.1% respectively. Conclusions The treatment results for the patients is satisfactory with little side-effect. The result of surgery and the dose for the spinal could be prognostic factors.

【Key words】Cerebellar medulloblastoma; Raditherapy

髓母细胞瘤为儿童好发神经上皮肿瘤之一, 发

病年龄多在 3~15 岁, 治疗一般先经手术缓解症状、明确病理, 术后放疗是其必不可少的治疗方法。自 1996 年 2 月至 2005 年 10 月, 我科共收治该病患者 29 例, 现总结如下。

作者单位: 1. 300060, 天津市环湖医院立体定向放射神经外科(张文学, 姜炜); 2. 300052, 天津医科大学总医院神经外科(张文学, 只达石)

通讯作者: 张文学 (E-mail: fortunator5658@eyou.com)