

术中 ^{125}I 粒子植入治疗肿瘤的临床应用

孙启和 孙彬 杨永青

【摘要】 目的 探讨在手术中永久性植入 ^{125}I 粒子治疗脑瘤、肝癌、胆管癌、肺癌、直肠癌、前列腺癌及恶性畸胎瘤临床应用的安全性及疗效。**方法** 回顾性分析 38 例经穿刺活检、组织学或细胞学检查确诊的肿瘤患者,采用治疗计划系统(TPS)重建肿瘤的三维图像,计算出粒子植入的数量和剂量分布曲线, ^{125}I 粒子治疗肿瘤处方剂量为 60~120 Gy, 每例植入粒子 6~40 颗, 中位粒子数为 23 颗。**结果** 随访 12 个月, 肿瘤完全缓解 9 例, 部分缓解 24 例, 无变化 5 例。12 个月总有效率为 86.8%。**结论** 术中植入 ^{125}I 粒子治疗肿瘤是一种安全、有效的方法。

【关键词】 碘放射性同位素; 近距离放射疗法; 肿瘤; 放射治疗计划, 计算机辅助

The clinical application of ^{125}I radionuclide implantation in tumor therapy

SUN Qi-he*, SUN Bin, YANG Yong-qing.

(*Department of Nuclear Medicine, Qidu Hospital of Zibo, Zibo 255400, China)

【Abstract】 Objective To investigate the safety and clinical efficacy of permanent implantation of ^{125}I radioactive particle in the surgery of malignancies such as brain tumors, liver cancer, cholangiocarcinoma, lung cancer, prostate cancer and malignant teratoma. **Methods** Thirty eight patients proved by puncture biopsy, histology or cytology were retrospectively analyzed. Three-D images of the tumor were reconstructed using treatment planning system (TPS), the number and the dose rate distribution of ^{125}I seeds were calculated. The matched peripheral dose of ^{125}I seeds implantation was 60~120Gy, the number of ^{125}I seeds implanted ranged from 6~40 per lesion, and the median amount of implanted ^{125}I seeds were 23. **Results** Twelve months follow-up after the therapy showed 9 cases of complete relief, 24 cases of partial relief and 5 cases of no change. The overall effective rate (complete relief+partial relief) of 12 months was 86.8%. **Conclusion** Permanent implantation of ^{125}I radioactive particle in the surgery of malignancies treatment is a safe, effective treatment for tumors.

【Keywords】 Iodine radioisotopes; Brachytherapy; Neoplasms; Radiotherapy planning, computer-assisted

目前临床确诊的恶性肿瘤多为Ⅱ~Ⅲ期, 而手术切除率也不超过 30%^[1], 如肺癌、肝癌和直肠癌; 如伴有淋巴结转移, 单纯手术治疗的一年生存率很低。近 80 年来, 采用手术、放疗、化疗等手段进行综合性治疗肿瘤取得了较大的进展。目前, 多采用术前或术后远距离外照射治疗, 但该法常致患者器官功能明显下降, 正常组织受到不同程度的损伤, 生活质量降低; 术中放疗只能一次大剂量照射, 疗效欠佳, 不良反应大, 且手术配合复杂, 设备昂贵。 ^{125}I 粒子植入疗法是根据计算机三维治疗计划系统(treatment planning system, TPS), 将 ^{125}I 粒子植入到肿瘤部位, 通过 ^{125}I 粒子释放低剂量的

γ 射线, 达到持续放射治疗的目的。此方法简单, 对正常组织损伤小、疗效好。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2005 年 4 月至 2006 年 6 月在我院外科住院的肿瘤患者 38 例, 其中男性 25 例、女性 13 例, 年龄 9~78 岁, 行 ^{125}I 粒子植入治疗, 所有患者中, 肺癌 11 例、肝癌 8 例、脑瘤 3 例、前列腺癌 3 例、直肠癌 4 例、胰腺癌 3 例、胆管癌 3 例、乳腺癌 2 例和恶性畸胎瘤 1 例。纳入标准: 所有病例均经为临床穿刺活检、组织学或细胞学检查确诊的恶性肿瘤的Ⅱ~Ⅲ期患者; 肺癌患者入选标准是: 肺功能储备较差、病变在肺门并侵犯周围大血管、病变侵犯胸壁或脊柱^[2]; CT 或 MRI 显示肿块最大直径为 2.5~8 cm; 白细胞计数不低于 $3.5 \times 10^9/\text{L}$, 血小板计

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2010.02.011

作者单位: 255400 淄博, 山东淄博市齐都医院核医学科(孙启和)、胸外科(孙彬); 215001 苏州, 南京医科大学附属苏州医院核医学科(杨永青)

通信作者: 孙启和 (E-mail: sunqihe007@126.com)

数不低于 $80 \times 10^9/L$; 患者预期生存期至少大于 3 月。

1.2 药物来源

^{125}I 粒子由上海欣科公司和中国原子能科学院提供, 外壳为 $0.8 \text{ mm} \times 4.5 \text{ mm}$ 微粒, 由钛合金全密封, 放射性活度为 $11 \sim 37 \text{ MBq}$ 。

1.3 剂量选择

根据病变的分期、年龄、部位及肿瘤组织的不同, 确定 ^{125}I 粒子植入的不同剂量。本研究认为, 肺癌、肝癌、直肠癌、胆管癌、恶性畸胎瘤和原发灶不能切除者给予 $60 \sim 120 \text{ Gy}$ 的处方剂量, 原发灶部分切除或有残留者给予 $60 \sim 90 \text{ Gy}$ 的剂量, 完全切除为预防复发者给予 60 Gy 的剂量; 对脑癌患者给予 60 Gy 的剂量; 前列腺癌患者给予 $110 \sim 145 \text{ Gy}$ 的剂量; 胰腺癌患者给予 $60 \sim 110 \text{ Gy}$ 的剂量。 ^{125}I 粒子的放射性活度一般选择在 $11 \sim 37 \text{ MBq}$ 。

1.4 植入方法

植入前对所有病例先行 5 mm 薄层 CT, 测定瘤体的体积, 将获得图像传送到 TPS 进行三维重建, 勾画靶区。根据肿瘤靶体积、 ^{125}I 粒子活度计算初始剂量, 由此确定植入的位置、方向及粒子的数目。

全组 38 例患者, 共 35 例在术中作粒子植入, 3 例前列腺癌患者行 B 超引导下经体外皮穿刺植入, 38 例患者共植入 ^{125}I 粒子 1226 粒, 最多 1 例植入了 40 粒 ($26.64 \times 40 \text{ MBq}$), 最少的植入了 6 粒 ($25.16 \times 6 \text{ MBq}$), 中位粒子数为 23 颗。粒子最大放射性活度为 37 MBq , 最小放射性活度为 11 MBq 。术后常规给予止血、抗炎治疗, 对于肺癌治疗的患者按照开胸术后处理。

1.5 疗效评估

术后 3、6、12 月行 CT, 采用 WHO 制定的实体瘤疗效评估标准: 完全缓解为肿瘤完全消失, 持续 4 周以上; 部分缓解为肿瘤消退 50% 及以上; 无变化为肿瘤增大不足 25%, 减少不足 50%; 进展为肿瘤增大超过 50% 或有新病灶出现。全组患者随访 12 月。

2 结果

2.1 ^{125}I 粒子植入后疗效评估

本组 38 例患者术后 3、12 月随访, 总有效率(完全缓解+部分缓解)为 86.8%。其中, 术后 3 月: 肿瘤完全缓解 11 例, 部分缓解 25 例, 无变化 2 例, 总有效率: 94.7%; 术后 12 月: 肿瘤完全缓解

9 例, 部分缓解 24 例, 无变化 5 例, 总有效率: 86.8%。术后 6、9、12 月累计生存率分别为 100%、86.8% 和 36.8%。半年后 5 例病死(肺癌 2 例、肝癌 2 例、恶性畸胎瘤 1 例), 随访 12 月后仍有 14 例患者存活。

2.2 CT 评估

术后 3~12 月行 CT 复查, 33 例患者肿瘤组织有不同程度的缩小, 术后 12 月行 CT 显示 9 例患者病灶基本完全消失。

2.3 并发症

38 例患者术后未见并发症发生。

3 讨论

3.1 ^{125}I 粒子植入治疗肿瘤的生物学优势及治疗机理

^{125}I 是低能量的放射性核素, 体内植入后穿透力极弱, 约 17 mm , 易于防护, 不易产生热点而损伤周围脏器, 但对一些重要器官, 如心脏、肾脏、输尿管等, 间距最好不小于 10 mm , 以免引起不良反应。 ^{125}I 的物理半衰期为 59.6 d , 其能量为 $27.4 \sim 31.5 \text{ keV}$ 的 X 射线及 35.5 keV 的 γ 射线, 当 ^{125}I 粒子植入病灶组织内时微型粒子发散出持续低能量的 X 射线和 γ 射线, 由于射线连续不断地作用于肿瘤, 对肿瘤细胞的损伤效应就会累计叠加, 处于增殖细胞周期的细胞就会被杀死, 而处于细胞周期静止期的细胞则进入敏感的 G₂M 期, 同时随着连续不间断照射, 一部分细胞死亡, 使得乏氧细胞获得氧合的机会大大增加, 提高了其对射线的敏感性。如果细胞死亡的速度超过细胞增殖的速度, 那么细胞的再增殖将不再发生, 从而达到治愈的目的^[3]。粒子治疗属于近距离放射治疗的范畴, 20 世纪初已有人应用镭针插入治疗舌癌和子宫颈癌取得了明显的效果。近 20 年来国内外已利用模板在前列腺癌、头颈部肿瘤的治疗中应用^[4], 尤其是新型、低能、易防护的 ^{125}I 放射性粒子研制成功, 超声和 CT 影像技术的进展及计算机三维 TPS 出现, 使放射性粒子近距离治疗肿瘤的方法显示出新的生命力。

3.2 ^{125}I 粒子植入结合外放射治疗提高治疗效果

外放射治疗是最常用的肿瘤治疗方法之一, 对于局限的病灶可以提供很好的姑息治疗, 但该技术仅对照射部位有效, 对位于重要脏器和淋巴结转移的病灶以及放射量因重要脏器的耐受量而不能达到治疗量时, 应选用 ^{125}I 粒子植入治疗, 该方法的优

势在于:①粒子治疗是在直视下进行的,所以肿瘤治疗体积的丢失概率大大减少;②肿瘤治疗体积周围的器官接受射线照射剂量最小,肿瘤接受剂量最大;③粒子治疗没有明显的神经损伤,是对放疗的有效辅助治疗^[9],可以延缓疾病的进展,减少新的复发灶。

3.3 ^{125}I 粒子植入治疗与化疗的关系

区域性 ^{125}I 粒子植入针对肿瘤局部,即使较大肿瘤也有一定效果,但对远处多处转移,含潜在的转移则束手无策。而化疗可随血液循环遍及全身,可同时治疗转移灶,尤其可以根除那些转移灶的后患,同时还有互相增效作用。化疗可增加细胞敏感性及乏氧细胞的辐射敏感性^[6],而对正常有氧细胞没有或很少影响,增加了肿瘤的局部控制率或治愈率,因此,两种治疗方法可以互补缺陷。

随着新的放射性核素的研制成功,如 ^{103}Pb 和 B 超、CT、三维 TPS 的应用,保证了粒子植入治疗剂量分布更均匀、更合理。为那些术后复发的肿瘤,尤其是外科和放疗后复发的肿瘤,提供了更合理,更有效的治疗途径。但临床上仍有许多问题需要解决,如针对不同增殖速率的肿瘤如何选择不同放射性核素,以获得最大的杀伤效应;粒子种植治

疗与外放疗如何合理结合;新的放射性核素如 ^{241}Am 和 ^{152}Cf 的临床应用前景如何等,仍需进一步明确。

综上所述,本研究 TPS 立体定向 ^{125}I 粒子植入治疗肿瘤由于其创伤小,靶区剂量分布均匀和对周围正常组织损伤小等特点,临床应用显示了广阔的前景。

参 考 文 献

- [1] Pang LJ. Radiation oncology update. *Hawaii Med J*, 2003, 62(5): 109-110.
- [2] 王洪武. 现代肿瘤靶向治疗技术. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 342-357.
- [3] 王俊杰, 修典荣, 冉维强. 放射性粒子组织间近距离治疗肿瘤. 2版, 北京: 北京大学医学出版社, 2004: 49-62.
- [4] Hakenberg OW, Wirth MP, Hermann T, et al. Recommendations for the treatment of localized prostate cancer by permanent interstitial brachytherapy. *Urol Int*, 2003, 70(1): 15-20.
- [5] Cumberlin RL, Coleman CN. New directions in brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53(1): 6-11.
- [6] 匡安仁, 谭天秩. 放射性核素治疗的发展与思考. *中华核医学杂志*, 2003, 23(6): 325-326.

(收稿日期: 2009-12-12)

(上接第 96 页)

致胃黏膜腺体萎缩和肠上皮化生等癌前病变, 增加胃癌发病的风险^[9]。Joh 等^[10]研究表明, HP 可以促进白细胞介素 8 生成, 诱导表皮生长因子受体的磷酸化, 从而激活其信号途径, 引起胃上皮细胞发生癌变。

参 考 文 献

- [1] Szabó I, Rumi G, Bódis B, et al. Gastrin and pentagastrin enhance the tumor proliferation of human stable cultured gastric adenocarcinoma cells. *J Physiol Paris*, 2000, 94(1): 71-74.
- [2] Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factor for neuroendocrine tumor in 35, 825 cases in the United States. *J Clin Oncol*, 2008, 26(18): 3063-3072.
- [3] Olekiewicz L, Dutcher JP, Deleon-Fernandez M, et al. Human breast carcinoma cells synthesize a protein immunorelated to platelet glycoprotein-Ib alpha with different functional properties. *J Lab Clin Med*, 1997, 129(3): 337-346.
- [4] Gaspar MJ, Arribas I, Coca MC, et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and CA 72-4 in gastric carcinoma. *Tumour Biol*, 2001, 22(5): 318-322.

- [5] Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, et al. Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. *Oncology*, 1999, 57(1): 55-62.
- [6] Ohtsuka T, Nakafusa Y, Sato S, et al. Different roles of tumor marker monitoring after curative resection of gastric and colorectal cancer. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(6): 1537-1543.
- [7] Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 2007, 133(2): 659-672.
- [8] Miehke S, Yu J, Schuppler M, et al. *Helicobacter pylori* vacA, iceA and cagA status and pattern of gastritis in patients with malignant and benign gastroduodenal disease. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(4): 1008-1013.
- [9] Kouturek PC, Kania J, Kouturek JW, et al. H. pylori infection, atrophic gastritis, cytokines, gastrin, COX-2, PPAR gamma and impaired apoptosis in gastric carcinogenesis. *Med Sci Monit*, 2003, 9(7): SR53-SR66.
- [10] Joh T, Kataoka H, Tanida S, et al. *Helicobacter pylori*-stimulated interleukin-8 (IL-8) promotes cell proliferation through transactivation of epidermal growth factor receptor (EGFR) by disintegrin and metalloproteinase (ADAM) activation. *Dig Dis Sci*, 2005, 50(11): 2081-2089.

(收稿日期: 2010-01-28)