

• 综 述 General review •

^{125}I 粒子组织间近距离放射治疗肝癌的现状与进展

冉 琳, 任伯绪

【摘要】 综述放射性 ^{125}I 粒子植入治疗肝癌的优势及应用现状, 表明 ^{125}I 粒子植入在肝癌的综合治疗中显示出较好的应用前景。同时, 对这种治疗方法中目前存在的问题进行了探讨, 目的在于进一步提高 ^{125}I 粒子组织间近距离放射治疗肝癌的疗效。

【关键词】 肝癌; ^{125}I ; 近距离放疗; 介入治疗

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2012)-10-0876-03

^{125}I radioactive seeds brachytherapy for hepatocellular carcinomas: its present situation and research progress RAN Lin, REN Bo-xu. School of Medicine, Yangtze University, Jingzhou, Hubei Province 434023, China

Corresponding author: REN Bo-xu, E-mail: boxuren@yahoo.com.cn

【Abstract】 The purpose of this paper is to make a comprehensive review about the ^{125}I radioactive seeds brachytherapy for hepatocellular carcinomas, focusing on its advantages and its current situation in clinical practice. Many researches have shown that ^{125}I radioactive seed implantation has promising prospects in the comprehensive treatment of hepatocellular carcinomas. The present issues in relation to this therapy are also discussed in order to further improve the clinical efficacy of ^{125}I radioactive seeds brachytherapy for hepatocellular carcinomas. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 876-878)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; ^{125}I ; brachytherapy; interventional therapy

随着微创治疗的迅速发展, 放射性核素粒子组织间近距离照射治疗恶性肿瘤已逐在临床推广应用。目前 ^{125}I 粒子已广泛应用于前列腺癌、脑胶质瘤、胰腺癌、食管癌及肺癌等肿瘤治疗^[1-2]。近年来有学者将 ^{125}I 放射性粒子用于肝脏肿瘤的治疗, 取得了良好的疗效^[3-4]。

1 ^{125}I 粒子组织间近距离放疗治疗肝癌的临床应用

1.1 植入方法

常用的植入方式主要有术中粒子植入及影像学定位引导下粒子植入。手术中粒子植入可以缩小手术范围, 将 ^{125}I 放射性粒子种植于手术切缘的周边, 扩大治疗范围, 治疗更彻底并可防止癌细胞的扩散。术中粒子植入, 手术视野好, 进针路线不受任何影响, 所以定位准确, 粒子种植也更为均匀。影像学定位下粒子植入, 目前临床主要采用 CT 或彩色

多普勒超声引导。随着影像设备分辨率的提高, 这种微创介入治疗只需在局麻下即可进行。放射性粒子植入治疗的设备已经规范化, 最主要的是计算机立体治疗计划系统(TPS)。术前将 CT 扫描获得的肿瘤图像传送入 TPS 设计, 计算机确定进针点及粒子数目后, 根据布源需要, 在影像设备的引导下, 选择最佳路径植入粒子。CT 的优势在于扫描范围广, 可清晰显示周围重要组织, 可避开肝内重要血管及胆管, 避开肠道, 避免严重并发症的发生。超声定位下粒子植入的突出优势是实时性, 在进针过程中可实时引导, 实时全程监测进针深度及方向, 同时应用彩色多普勒技术对血流进行实时显像, 避开重要的肝内管道系统, 大大提高了操作的安全性。同时, 超声引导无放射性, 对医患双方都给予了很好的保护, 并且操作简便、价格便宜。

1.2 疗效

部分临床研究显示, 原发性或转移性肝癌植入 ^{125}I 粒子均可很好的控制肝脏肿瘤的继续生长, 使肿瘤缩小甚至消失, 疗效肯定。

吕进等^[5]应用手术联合 ^{125}I 放射性粒子永久性植入治疗肝癌 48 例, 与术前的影像学资料进行比较后, 将肿瘤体积变化等级分消失、缩小、无变化和恶化 4 级, 其中, 消失、缩小(明显变化)和无变化认为是治疗有效, 中位随访期 23 个月, 瘤体积 $\leq 20\text{ mm}$ 者治疗有效率 75.6%, 瘤体积 21 ~ 64 mm 者有效率 69.6%, 1、2、3 年生存率分别为 72.9%、47.9%、25%; 治疗后患者临床症状缓解率为 93.2%, ALT、AST 由异常降至正常水平者占 80%, AFP 降低超过原数值 50% 者占 75%。

Nag 等^[6]对确诊为肝癌 64 例患者行 ^{125}I 粒子植入治疗后, 做了中位时间为 13.2 年的随访观察, 结果显示治疗后瘤灶 1、3 和 5 年的控制率分别是 44%、22% 和 22%; 肿瘤病灶复发中位时间为 9 个月; 单个瘤灶 5 年控制率为 38%, 比多个瘤灶的 5 年控制率高(32%); 治疗后患者 1、3 和 5 年的生存率分别是 73%、23% 和 5%, 中位生存时间 20 个月(生存时间最长者 7.5 年, 95% 可信区间为 16 ~ 24 个月)。

刘健等^[7]对 32 例肝门区肝癌及淋巴结转移患者进行了 ^{125}I 放射性粒子的植入治疗, 2 个月后 CT 复查, 完全缓解(CR)2 例; 部分缓解(PR)20 例; 无变化(NC)5 例; 进展(PD)5 例。总有效率(CR + PR)68.8%。

同步放化疗是近年来发展起来的一种新的综合治疗形式, 射线和化疗药物在分子水平诱导肿瘤细胞凋亡的效果具有相辅相成作用。张辉等^[8]对 27 例接受过碘油栓塞治疗的患者进行了 CT 引导下经皮穿刺植入 ^{125}I 粒子治疗, 术后 2 个月行增强 CT 复查, CR 2 例; PR 16 例; NC 6 例; PD 3 例。总有效率 66.7%。宋进华等^[9]对观察组 28 例患者行肝动脉栓塞化疗, 2 周后在 CT 或 B 超导向下经皮穿刺, 将 ^{125}I 粒子植入肝脏瘤体内; 对照组 32 例患者行单纯经肝动脉栓塞化疗。结果显示 4 个月观察组有效率为 75%, 对照组为 37.5%; 1 年生存率观察组为 72%, 对照组为 43.3%。目前, 临床上将 TACE 与 ^{125}I 粒子联合应用治疗肝癌取得了短期局部控制的较好疗效。放射性粒子植入治疗作为手术及化疗、放疗等手段的补充, 在肝脏恶性肿瘤治疗中的应用正逐渐受到重视。

Glynn-Jones 等^[10]研究表明, 氟尿嘧啶对放疗具有增敏作用, 其对有氧和厌氧细胞有同样的细胞毒作用, 对于抗放射的乏氧细胞可能有效。赵铁军等^[11]对 16 例因各种原因不能或不愿手术的肺癌、

肝癌和直肠癌复发患者, 利用氟尿嘧啶缓释颗粒和 ^{125}I 粒子联合治疗, 在 CT 或 B 超引导下根据治疗计划进行肿瘤穿刺, 将 ^{125}I 放射性粒子和化疗粒子植入到预定位置, 结果显示术后 1、3 和 6 个月肿瘤体积较术前均有明显变化; 6 个月时有效率 81.2%, 6 个月生存率 100%, 12 个月生存率 87.5%。

目前, 重组人 p53 腺病毒瘤内注射联合放射治疗是一个研究热点, 已经应用于包括肝癌在内的多种恶性肿瘤的治疗^[12]。谭志斌等^[13]将重组人 p53 基因腺病毒注射液瘤内注射联合 ^{125}I 放射性粒子组织间植入治疗 49 例经过 TACE 及物理消融治疗后的肝癌患者, 1 个月后的短期疗效显示, 有效率 CR + PR 为 90.9%。

1.3 并发症

放射性粒子近距离治疗本质上就是一种精确放疗, 拥有局部适形放疗、不良反应少的特点, 术后可出现发热、出血、感染、疼痛等一般症状。范义等^[14]在 ^{125}I 放射性粒子对正常肝组织与肝癌组织损害差异性的实验研究表明: 放射粒子对正常肝组织损害程度较小。术中将粒子植入管道系统, 可能引起栓塞和梗阻, 一般无严重后果。粒子于肝脏外游走可引起相应器官症状。

2 ^{125}I 粒子组织间近距离放疗治疗肝癌的问题及展望

2.1 存在的问题

放射性粒子组织间近距离治疗肿瘤是近 20 年发展起来的新技术, 在这一新兴的专业领域中, 仍然存在着许多亟待解决的问题: 如何进一步提高疗效和建立起科学的介入治疗规范。目前, 放射性粒子近距离治疗恶性肿瘤面临的问题是适应证和病例选择。在对肝癌治疗的适应证上仍然缺乏规范化; 在使用方法、技术操作上仍缺乏统一标准, 在疗效判断上仍然存在不同的看法。当前, 放射性粒子治疗在我国发展十分迅速, 初步估计国内每年 ^{125}I 放射性粒子使用量在 240 000 ~ 360 000 粒。如此大规模的使用, 使得统一规章制度的建立迫在眉睫, 临床治疗也急需一个全面专业的组合: 放疗医师、外科医师、影像介入科医师、放疗物理师、放疗防护师等, 需要他们各尽其职, 避免发生意外, 减少并发症及放射性辐射损伤的发生。

^{125}I 放射性粒子植入治疗肝癌术后的远期疗效观察及报道不多, 前瞻性研究仍缺乏, 仍需要做大量的基础及临床研究工作。目前, 国际上也还没有

确定放射性粒子的精确剂量标准,已有部分学者进行了这方面的动物实验研究,用以评价不同放射活度的 ^{125}I 放射性粒子对肝脏肿瘤细胞的杀伤效应及对周围正常肝组织的放射性损伤程度。这些都将成为以后工作的重点。

另外, ^{125}I 放射性粒子虽然半衰期较长,可以持续对肿瘤细胞进行杀伤,但其初始放射剂量率低,使得倍增时间短的肝脏肿瘤细胞存活率增加。为了克服单种核素粒子植入的缺点,目前,国际上有关放射性粒子的最新研究中,复合型放射性粒子显示出更好的应用前景,已尝试应用于前列腺癌、乳腺癌的治疗。复合型放射性粒子是指在同一粒子中含有 2 种或 2 种以上核素的放射性粒子,比如 ^{103}Pd - ^{125}I 复合粒子。这种复合粒子中的两种核素在物理学特性正好具有互补性: ^{103}Pd 的半衰期为 16.96 d,释放 50% 的能量只需要 8.5 d,能很好的成为攻击肿瘤细胞的“一线部队”;而 ^{125}I 的半衰期则为 59.43 d,释放 50% 的剂量长达 30 d,正好成为 ^{103}Pd 之后的“第二部队”。2 种粒子混合应用,可以发挥不同放射性核素的生物学特性,“取长补短”,获得最大的杀伤效应。在复合粒子中 ^{125}I 放射性活度为 22.2 ~ 29.6 MBq, ^{103}Pd 放射性活度为 37.0 ~ 51.8 MBq,而 ^{103}Pd - ^{125}I 复合型粒子的活度配比选择 $^{125}\text{I} : ^{103}\text{Pd} = 18.5 \text{ MBq} : 25.9 \text{ MBq}$,可以看出复合粒子降低了单粒子各自的放射活度,减少了放射性损伤的发生,使不良反应减少到最小,而其治疗剂量与单粒子相当。

目前,还没有 ^{103}Pd - ^{125}I 复合粒子应用于肝癌治疗的报道,我们认为,这一技术理论上是具有可行性的。

2.2 展望

放射性粒子组织间近距离放射治疗肝癌作为手术及化疗等手段的有力补充,在肝癌治疗中的作用已经受到重视,随着核素粒子研究的深入与发展,其治疗的规范化,TPS 及 CT、MRI、超声等影像定位技术的进步,治疗肝癌的临床疗效会更加引人注目。相对于手术治疗而言,由于其操作简便、并发症少、可重复进行,有可能在某些方面取代手术治疗。

[参考文献]

- [1] Monajemi TT, Clements CM, Sloboda RS. Dose calculation for permanent prostate implants incorporating spatially anisotropic linearly time-resolving edema[J]. Med Phys, 2011, 38: 2289 - 2298.
- [2] Landry G, Reniers B, Murrer L, et al. Sensitivity of low energy brachytherapy Monte Carlo dose calculations to uncertainties in human tissue composition[J]. Med Phys, 2010, 37: 5188 - 5198.
- [3] 王冬冬, 曹秀峰, 王学浩. 放射性粒子 ^{125}I 和 ^{103}Pd 植入治疗肝癌的计量学研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18: 229 - 232.
- [4] Chuan-Xing L, Xu H, Bao-Shan H, et al. Efficacy of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: Chemoembolization and stent combined with iodine-125 seed [J]. Cancer Biol Ther, 2011, 12: 865 - 871.
- [5] 吕进, 曹秀峰. 手术联合 ^{125}I 粒子永久性植入治疗肝癌的临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18: 107 - 110.
- [6] Nag S, Dehaan M, Scruggs G, et al. Long-term follow-up of patients of intrahepatic malignancies treated with iodine-125 brachytherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64: 736 - 744.
- [7] 刘健, 张福君, 吴沛宏, 等. CT 导向下 ^{125}I 粒子植入治疗肝门区肝癌及淋巴结[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14: 607 - 609.
- [8] 张辉, 莫日根. TACE 联合 CT 导向下 ^{125}I 放射性粒子植入治疗肝癌[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 702 - 704.
- [9] 宋进华, 顾建平, 楼文胜, 等. ^{125}I 粒子植入联合肝动脉栓塞化疗治疗肝癌[J]. 中华放射学杂志, 2008, 42: 802 - 806.
- [10] Glynn-Jones R, Falk S, Maughan TS, et al. A phase I/II study of irinotecan when added to 5-fluorouracil and leucovorin and pelvic radiation in locally advanced rectal Cancer: a Colorectal Clinical Oncology Group Study[J]. Br J Cancer, 2007, 96: 551 - 558.
- [11] 赵铁军, 徐元昌, 杜军武, 等. 缓释化疗粒子和 ^{125}I 粒子联合间质插置治疗实体肿瘤 [J]. 西南国防医药, 2010, 20: 24 - 26.
- [12] 王承红. p53 基因在肿瘤放疗中的研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16: 205 - 207.
- [13] 谭志斌, 郭友, 陈墨, 等. 重组人 p53 腺病毒瘤内注射联合 ^{125}I 粒子植入治疗肝癌不良反应分析 [J]. 影像诊断与介入放射学, 2011, 20: 293 - 296.
- [14] 范义, 梁冰, 胡卫东, 等. ^{125}I 放射性粒子对正常肝组织与肝癌组织损害差异性的实验研究 [J]. 中华临床医师杂志, 2010, 6: 728 - 733.

(收稿日期: 2012-03-28)

(本文编辑: 俞瑞纲)