

文章编号: 1001-098X(2001)01-0023-04

¹²⁵I 籽源组织间照射在肿瘤治疗中的应用

岳麓

(复旦大学放射医学研究所, 上海 200032)

摘要: ¹²⁵I 的生物物理学特征适用于组织间放疗。在国外,用¹²⁵I 组织间照射治疗恶性肿瘤已有较广泛的应用,尤其是将¹²⁵I 籽源植入作为一种独特的方法用于治疗前列腺癌已经相当成熟,但是在其他肿瘤的治疗方面还处于研究阶段。

关键词: 近距离组织间照射; ¹²⁵I; 肿瘤治疗

中图分类号: R817.8 文献标识码: A

放射线治疗是治疗各种恶性肿瘤的重要方法之一,包括远距离和近距离治疗。远距离治疗即外照射,人们对它的临床应用、治疗效果以及缺陷等已经较为熟悉;近距离放疗指应用放射性同位素技术在距肿瘤组织 5cm 的范围内甚至在肿瘤组织内进行治疗。¹²⁵I 组织间放疗是近距离治疗的一种,作为²²²Ra 和¹⁹⁸Au 替代物的人工同位素¹²⁵I 出现于 1965 年,在国外已将¹²⁵I 封装于钛金属壳内,制成约 0.8 × 5mm 的“籽源”(seed),直接植入到肿瘤组织局部,为临床肿瘤治疗增添了新的技术措施。由于¹²⁵I 籽源具有在组织局部的剂量最高、近籽源处的剂量较高、周围组织剂量陡降等生物物理学特性,更适合于组织间放疗,是肿瘤治疗发展的方向之一。现将其有关特性及在肿瘤治疗方面的应用简介如下。

1 ¹²⁵I 的生物物理学特性

¹²⁵I 是人工同位素,由¹²⁴Xe 吸收一个中子并以电子俘获方式变为¹²⁵I。¹²⁵I 以电子俘获方式自发衰变为一级激发状态的¹²⁵Te,在此过程中,93%的能量发生内转换,其余 7%以 γ 射线的方式释放。¹²⁵I 衰变产生纯 γ 射线,其主要 γ 射线的能量为 36keV,与组织间的相互作用主要为光电效应。

¹²⁵I 的半衰期为 59.4d,因其半衰期较长,保存期相对较长,便于运输,利于临床应用。对于永久性¹²⁵I 植入, Lazarescu GR 等^[1]认为有效治疗时间(从

治疗开始到杀伤肿瘤细胞速率与肿瘤细胞增殖速率相等时为止)主要与肿瘤倍增时间有关,肿瘤倍增时间较小,无效剂量(有效治疗时间以后的剂量)将增大,假若肿瘤倍增时间为 3d,无效剂量可达到最初给予剂量的 41%。而 Ling CC 等^[2]的研究显示,肿瘤倍增时间在 5~30d 时,¹²⁵I 的有效治疗时间由 120d 增至 275d,而无效剂量由给予剂量的 30% 降至 5%。从有效生物剂量和杀伤肿瘤细胞力角度考虑,¹²⁵I 对于细胞倍增时间较长的肿瘤疗效较好,尤其是倍增时间大于 10d 者更佳。

与²²²Ra 和¹⁹⁸Au 相比,¹²⁵I 有较高的治疗比,其机制与以下几个因素有关^[3]:①¹²⁵I 的剂量率低,明显降低了氧增强比;②¹²⁵I 的相对生物效应高,可达 1.0~1.5 或 1.2~2.0;③¹²⁵I 的半衰期长,使低剂量率的 γ 射线持续作用于肿瘤组织,提高了对肿瘤细胞的杀伤力。

¹²⁵I 衰变产生的 γ 射线穿透力较弱,在组织和铅中的半值层分别为 20mm 和 0.025mm;¹⁹⁸Au 衰变产生的射线在组织和铅中的半值层分别为 60mm 和 2.5mm;而²²²Ra 则分别为 100mm 和 60mm,因此 1mm 厚的铅防护即可阻挡 99% 以上的¹²⁵I 所产生的 γ 射线。再者,由于其 γ 射线的能量仅 36keV,故在植入过程中医务工作者的安全性大大提高;对于接受治疗的患者,在植入后无需采取特殊的防护措施也不会给周围环境和人员带来放射性污染,如前列腺癌患者接受¹²⁵I 植入治疗后,只须避免与他人较长时间的身体接触(如较长时间让儿童坐于其怀中),而不必采取其他的防护措施即可正常生活,甚至包括正常的性生活,因此前列腺癌患者容易接受¹²⁵I 植入治疗。

收稿日期: 2000-08-05

作者简介: 岳麓(1971-),男,山东济南人,复旦大学放射医学研究所(原上海医科大学放射医学研究所)第三研究室硕士研究生,主要从事实验肿瘤及放射敏感性的研究。

审校者: 复旦大学放射医学研究所 程文英 刘伟填

2 ^{125}I 植入的临床剂量计算

Memorial Sloan-Kettering 癌症中心最早将 ^{125}I 籽源替代 ^{222}Ra 用于“永久性肿瘤组织间放射源 ^{125}I 植入”治疗(以下简称“ ^{125}I 植入”),其临床剂量与肿瘤之间的计算公式进行过多次修改

最初, Anderson LL 等^[4]认为, ^{125}I 植入剂量约等于肿瘤体积的负六分之一次方($V^{-1/6}$),因此他们采用 Dimension-averaging 法来计算应给予的剂量,即 ^{125}I 的总活度(A),其公式为:

$$A(\text{mCi}, 1\text{mCi} = 37\text{MBq}) = d_a(\text{肿瘤平均径长, cm}) \times K$$

对于 ^{125}I 来说, K 值为 5, $d_a = (\text{长} + \text{宽} + \text{高}) / 3$ 根据公式计算得到总活度后,再除以单粒籽源的平均活度,即可得到相应肿瘤体积所需植入的 ^{125}I 籽源的数量。但是,随后的研究发现,由于 ^{125}I 发出的 γ 射线能量较低,植入后周边剂量迅速下降,远远低于 $V^{-1/6}$,因此于 1977 年对上述计算公式进行了修改,并据此制作了 nomogram 图^[5]。Nomogram 图可分为左右两个半区,有两方面的作用:在左半区,肿瘤平均径长可在最左侧标尺上直接转换为籽源总活度,根据肿瘤平均径长和单粒籽源平均活度在各自标尺上对应的点做连线,连线与中间的标尺相交即得到籽源的数量;在右半区,可根据肿瘤平均径长和单粒籽源平均活度等来确定籽源的植入间距

随着专门的剂量率因子在剂量分布及测定中的应用,临床剂量计算公式又有了改动:实际测得肿瘤

平均径长(d_a, cm)后,以 $[(d_a + 1), \text{cm}]$ 的值根据公式(见表 1)或在 nomogram 图的左半区计算临床剂量,但仍以 d_a 值在 nomogram 图的右半区计算籽源的植入间距

表 1 修改后的临床剂量计算公式

肿瘤平均径长 $d_a(\text{cm})$	籽源总活度 $A(\text{mCi})$
$d_a \leq 2.4$	$A = 5(d_a + 1)$
$2.4 < d_a \leq 3.24$	$A = 3.87(d_a + 1)^{1.293}$
$d_a > 3.24$	$A = 2.76(d_a + 1)^{1.581}$

籽源在瘤体内空间分布的计算和设计^[6],传统的手工算法采用 nomogram 图,根据肿瘤平均径长和单粒籽源平均活度,在 nomogram 图的右半区确定籽源的纵向间距(沿籽源长轴方向的籽源间距)和横向间距 Wu A 等^[7]研究认为,肿瘤体积的形状决定了总活度,若固定纵向间距而横向间距在 0.8~1.2cm 或固定横向间距而纵向间距在 0.5~1.0cm,对总活度影响非常小;并强调,对于一定体积的肿瘤应给予一定的每单位剂量的活度(见表 2),由此籽源的强度和数量随横向间距(0.8~1.2cm)的变化而变化,而在植入时只要保证每粒可用籽源的实际活度在计算值的 $\pm 38\%$ 范围内即可。Nomogram 图其实也是以肿瘤形状呈椭圆形的基础上设计的。目前,治疗计划的制定实现了计算机化,只要输入定位图像,TPS(treatment planning system,治疗计划系统)将自动完成设计。

表 2 肿瘤体积、活度、单位剂量和籽源强度的关系

肿瘤体积 (cm^3)	籽源纵向间距	活度 (MBq) 单位剂量 (1Gy)		(达 10Gy 剂量)籽源强度 (MBq)	
		0.5cm	1.0cm	0.5cm	1.0cm
10		1.628	1.406	0.763	1.406
20		2.85	2.55	0.668	1.275
30		3.85	3.59	0.601	1.197
40		4.81	4.51	0.563	1.128
50		5.74	5.37	0.538	1.074
60		6.59	6.14	0.515	1.023
80		8.21	7.59	0.481	0.949
100		9.73	8.99	0.456	0.899
150		13.10	12.17	0.409	0.811
200		16.43	15.24	0.385	0.762
250		19.80	18.39	0.371	0.736
300		23.16	21.46	0.362	0.715

最近, Chen Y等^[8]采用了一种与传统 nomogram图法不同的计算机设计方法,其大致过程是:首先在肿瘤体内随机植入第一粒籽源,由计算机分析靶区内的剂量分布情况,得到最冷点(剂量最低的点),在此点植入第二粒粒源,再由计算机分析靶区内的剂量分布情况,得到剂量最冷点,植入第三粒籽源,如此反复完成植入过程。结果显示,籽源多数分布于近肿瘤表面处,类似于曼彻斯特系统分布。此法对籽源活度值的范围要求不是很高,可适用的籽源数量较多,但对于计算机及软件有一定要求。

组织间放疗剂量率分布测算公式也经过多次修改,1995年前,计算某点的剂量率 $D(r)$ 的公式为:

$$D(r) = A_{app} F_{med} (\Gamma W) x (1/r^2) T(r) H_{un}$$

式中, A_{app} 代表源的显活性, F_{med} 代表暴射剂量转换因子, $(\Gamma W)x$ 为暴射率常数, $T(r)$ 为组织衰减因子, H_{un} 为发散常数, r 为所测点距放射源的距离。1995年, AAPM (the American Association of Physicists in Medicine)的 TG43 (Task Group NO. 43)报告^[9]提出了新的计量协议,对于圆柱形放射源,其周围某点的二维剂量 $\dot{D}(r, \theta)$ 分布计算公式为:

$$\dot{D}(r, \theta) = S_k \Delta [G(r, \theta) / G(r_0, \theta_0)] g(r) F(r, \theta)$$

式中, S_k 为空气比释动能强度, Δ 为剂量率常数, $G(r, \theta)$ 为几何因子, $g(r)$ 为放射剂量函数, $F(r, \theta)$ 为发散函数, (r_0, θ_0) 为参照点。剂量率常数 Δ (单位 $cGy h^{-1} \cdot U^{-1}$)从60年代至1999年经反复计算测量,多次变动,对于¹²⁵I,其数值变动见表3^[10]。

表3 剂量率常数 (Δ , 单位 $cGy h^{-1} U^{-1}$)

籽源型号	Δ (TG43之前)	Δ (TG43)	Δ (TG43, 1999年标准)
6711	1.039	0.88	0.98
6702	1.039	0.93	1.04
MED363I-A/S		0.93	1.04
MED3631-A/M		待定	待定

目前,虽然临床计划的制定已经实现了计算机化,但其基本原理仍然是根据 Averaging Dimension 法进行。

3 ¹²⁵I 植入治疗前列腺癌

随着理论认识的提高和各项技术的发展完善,¹²⁵I 植入治疗前列腺癌的技术也日趋成熟。目前,植入术计划制订已经实现计算机化,在CT或经直肠超声介导下,经会阴皮肤穿刺方植入籽源,操作更为简单,组织损伤及并发症也更轻微。Kleinberg L

等^[11]对植入术后12个月内可能出现的并发症进行了研究,他们分析了31例临床分期为T₁~T₃接受CT介导经会阴植入治疗的前列腺癌病人,研究表明,夜尿是最常出现的并发症,80%的病人手术后2个月出现,45%可持续到12个月;48%的病人可出现轻度排尿困难和尿痛;25%的病人术后1~2个月可有便急、便稀和肠激惹;隐性便血和隐性溃疡见于47%的病人,但经治疗后均痊愈;16%的病人出现自限性直肠粘膜溃疡,仅有一人发生前列腺-直肠瘘;18例术前有性功能的病人中,5例出现勃起和射精不适,多发生在术后几周内,其中3例在6个月内消失,另2例分别持续了18和24个月。另外,感染的发生率也极低。Wallner K等^[12]观察了131例前列腺癌病人,这些病人接受了CT介导经会阴植入¹²⁵I治疗,植入前后没有给予预防性抗生素治疗,仅有2例出现发热,其中1例在门诊给予抗生素即愈,另1例因有慢性淋巴细胞性白血病和免疫抑制而发生了大肠杆菌性脓肿。Wallner K等认为,除非病人有风湿性心脏病、前列腺炎、免疫性疾病或有假体等,否则不必给予抗生素预防感染。

与手术治疗相比,¹²⁵I 植入法不仅操作技术较简单,并发症较少,而且其疗效也很明显。Beyer DC和Priestley JB^[13]采用超声介导经会阴植入的方法治疗499例前列腺癌病人:所有病人术前测定PSA(前列腺特异性抗原)值,做CT、超声和MR等影像学检查以及病理活检,据此确诊并分期为T₁~T₂N₀M₀,无包膜及周围淋巴结转移,植入术后平均随访35个月,根据局部病变和生化指标PSA值判断疗效,结果显示,局部肿瘤控制率可达85%;根据PSA值,T₁期肿瘤5年控制率达94%,单侧T₂期为74%,T_{2c}期为30%;术前PSA值正常者植入术后5年控制率可达93%,而术前PSA值大于10者5年控制率为40%。Beyer DC和Priestly JB将结果与Stein等采用根治性手术治疗的230例病人结果作比较;Stein手术后平均随访34个月,5年临床控制率为82%,而根据PSA值测定其5年控制率为62%。Ohorio M等^[14]采用根治性手术治疗400例病人,术后根据PSA值测定其控制率对T₁期肿瘤为90%,而T₂期为70%。因此,如果选择适当的病例,如临床分期为T₁~T₃ Gleason评分低中级病变局限于包膜内无淋巴结转移,采用¹²⁵I 植入法治疗的疗效优于手术治疗。

与外照射相比,一方面,植入治疗的疗效同样明

显;另一方面,植入治疗属于组织间适型治疗,肿瘤组织接受的治疗剂量很高而周围正常组织接受的剂量较低,由照射而引起的正常组织的损伤和其他放射反应较少,这也是不言而喻的。

4 ^{125}I 植入治疗其他肿瘤

肝脏是许多恶性肿瘤转移的好发部位,包括结肠直肠癌,全部切除转移性病变是其最佳的治疗选择,但许多病人由于病变不能被完全切除(如位于大血管附近)而复发,死亡率较高。Armstrong JG等^[15]对12例肝转移病人采取了转移灶“ ^{125}I 永久性植入”治疗,作为一种辅助的治疗方法,植入后未出现明显的局部并发症,1、2、3和5年的生存率分别为73%、42%、17%和8%。根据这些情况,Marinze-Monge R等^[16]进行了 ^{125}I 植入结肠直肠癌肝转移瘤的实验性研究,他们选择56例结肠直肠癌肝转移、外科不能或不能完全切除的病人,对其进行 ^{125}I 永久性植入治疗,治疗计划根据 nomogram 制定,经过5年的随访结果显示:1、3和5年肝脏病变的控制率分别为41%、23%和23%,而且单发转移的5年控制率(39%)要高于多发转移(9%)($P=0.04$);1、3和5年的生存率分别为71%、23%和8%,平均存活20个月(17~23个月);并发症较少,因为 ^{125}I 的剂量衰减很快,植入区以外的正常肝脏组织吸收的剂量很小,不会引起肝组织的损伤,研究中仅有3例病人有一过性的肝酶升高;在56例病人中,有19例病人为单发肝转移瘤,3例为局限于一叶的多发(≤ 3 个)转移瘤,在手术中发现由于病变部位的限制,不能完全切除,根据以往的经验,此类肿瘤若能完全切除,其5年生存率可达23%~43%,但若不能完全切除则为0%。经植入治疗后,此22例病人的5年生存率达10%,其中单发转移的19例达13%,局部肿瘤的控制率达39%;另外的34例病人中,有27人次病变累及肝的两叶,10人次有肝外转移病灶,1人次在一叶肝上有3个以上转移病灶。对此类病人若不给予治疗,据估计仅能存活6~9个月,而根据俄亥俄州立大学的研究,若手术未完全切除,其中位存活时间为14.8个月,本次经植入治疗后,平均存活20个月,5年存活率为10%,而5年的局部肿瘤控制率为9%。

Chen A等^[17]对用 ^{125}I 植入作为肺癌手术后的辅助治疗效果也进行了研究。他们选择的病人为1A-1B期外周型非小细胞性肺癌,手术采用可视化

胸腔镜肺段或楔形切除,瘤体完全被切除,冰冻切片无淋巴结转移;在手术切除过程中,确定 ^{125}I 种植的靶面积(瘤床面积加缝线外1cm),从而确定了植入用的网状维克合(vicryl)缝片面积,手术前将 ^{125}I 籽源间隔1cm装入中空的维克合缝线中,术中将其固定到网状维克合缝片上,缝线的间距根据籽源的平均活度、缝片的面积以及处方剂量(100或120cGy)由标准查询表提供,然后把缝片固定于靶区上。经随访,治疗效果较好,病人较易耐受,对肺功能影响较小。

Mittal BB等^[18]采用CT介导的 ^{125}I 植入法,对3例胸壁肿瘤(2例是无法切除的肺癌侵犯胸壁,1例是复发的乳腺癌侵犯胸壁)治疗计划仍采用 nomogram 法。植入后,病人明显感到局部疼痛减轻,3个月时CT图像显示胸壁肿瘤体积明显减小;而植入过程中,疼痛较轻,出血较少,也未见其他明显的并发症。

此外, ^{125}I 永久性植入术在胰腺癌^[19]及其他肿瘤的治疗上也有一定的研究。对于神经系统肿瘤,主要使用活度较高的 ^{125}I 籽源,采用不同的剂量计算方法,通过立体定位系统确定籽源的空间位置,进行永久性植入治疗。在国内,永久性植入 ^{125}I 技术的临床应用尚处于起始阶段,但由于其较好的疗效,必将得到广泛的推广利用。

参考文献:

- [1] Lazarescu GR, Battista JJ. Analysis of the radiobiology of Ytterbium-169 and Iodine-125 permanent brachytherapy implants [J]. *Phys Med Biol*, 1997, 42: 1727-1736.
- [2] Ling CC. Permanent implants using Au-198, Pd-103 and I-125. Radiobiological considerations based on the linear quadratic model [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 23: 81-87.
- [3] Kim JH, Hilaris BS. Iodine-125 source in interstitial tumor therapy [J]. *Radiology*, 1975, 123: 163-169.
- [4] Anderson LL, Kuan HM, Ding IY. Clinical dosimetry with I-125 [A]. In Gorge [ed]. *Modern interstitial and intracavitary radiation cancer management* [C]. New York: Masson Publishing, 1981.
- [5] Williamson JF. *Physics of brachytherapy* [A]. Perez CA, Brady LW [ed]. *Principles and practice of radiation oncology* [C]. Third Edition, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.

apies for the reduction of restenosis, the endovascular radiation with radioisotopes is a promising new avenue. At present, the relative device, dose and the attendant complications have been gradually recognized. Anyway, it is still a practicable way.

Key words angioplasty; restenosis; intravascular brachytherapy; radiation

(上接第 26页)

- [6] Nath R, Anderson LL, Meli JA, et al. Code of practice for brachytherapy physics Report of the AAPM radiation therapy committee task group NO. 56[J]. *Med Phys*, 1997, 24: 1557-1579.
- [7] Wu A, Zwicker D, Sternick ES. Tumor dose specification of I-125 seed implants [J]. *Med Phys*, 1985, 12: 27-31.
- [8] Chen Y, Stanton RE, Holst RJ, et al. Treatment planning for prostate implant with loose seeds [J]. *Med Phys*, 1997, 24: 1141-1145.
- [9] Nath R, Anderson LL, Luxton G, et al. Dosimetry of interstitial brachtherapy sources: Recommendations of the AAPM radiation therapy committee task group NO. 43 [J]. *Med Phys*, 1995, 22: 209-233.
- [10] Williamson JF, Coursey BM, DeWerd LA, et al. Guidance to users of Nycomed Amersham and North American Scientific, Inc, I-125 interstitial sources: Dosimetry and calibration changes: Recommendations of the American Association of physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Ad Hoc Subcommittee on low-energy [J]. *Med Phys*, 1999, 26: 570-573.
- [11] Kleinberg L, Wallner K, Roy J, et al. Treatment-related symptoms during the first year following transperineal I-125 prostate implantation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 28: 985-990.
- [12] Wallner K, Roy J, Harrison L. Low risk of perioperative infection without prophylactic for transperineal prostate brachytherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36: 681-683.
- [13] Beyer DC, Priestley JB. Biochemical disease-free survival following I-125 prostate implantation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37: 559-563.
- [14] Ohono M, Wheeler TM, Scardino PT. The new American Joint Committee on Cancer and International Union Against Cancer TNM classification of prostate cancer [J]. *Cancer*, 1994, 73: 104-114.
- [15] Armstrong JG, Anderson LL, Harrison LB. Treatment of liver metastases from colorectal cancer with radioactive implants [J]. *Cancer*, 1994, 73: 1800-1804.
- [16] Martinez-Monge R, Nag S, Nieroda CA, et al. Iodine-125 brachytherapy in the treatment of colorectal adenocarcinoma metastatic to the liver [J]. *Cancer*, 1999, 85: 1218-1225.
- [17] Chen A, Galloway M, Landreneau R, et al. Intraoperative I-125 brachytherapy for high-risk stage I non-small cell lung carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 44: 1057-1063.
- [18] Mittal BB, Nemcek AA, Sider L. Malignant tumors invading chest wall: Treatment with CT-directed implantation of radioactive seeds [J]. *Radiology*, 1993, 186: 901-903.
- [19] Schuricht AL, Spitz F, Barbet D, et al. Intraoperative radiotherapy in the combined modality management of pancreatic cancer [J]. *Am Surg*, 1998, 1043-1049.

Implantation with ^{125}I seeds for the treatment of tumor

YUE Lu

(Institute of Radiation Medicine, FuDan University Shanghai, 200032, China)

Abstract The ^{125}I with special biological and physical characters is available to interstitial brachytherapy. The ^{125}I seeds implantation is widely used in treating malignant tumor abroad. Implantation with ^{125}I seeds is an important and effective method in the treatment of prostate cancer, but it is performed as pilot study in the treatment of other tumors.

Key words interstitial brachytherapy; iodine-125; treatment of tumor