

## 参考文献:

- [1] Srivastava S, Dadachova E. Recent advances in radionuclide therapy[J]. *Semin Nucl Med*, 2001, 31(4): 330-341.
- [2] Krasner C, Joyce RM. Zevalin: 90-Yttrium labeled anti-CD20 (Ibritumomabtiuxetan), a new treatment for non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Curr Pharm Biotechol*, 2001, 2(4): 341-349.
- [3] Wagner HN Jr, Wiseman GA, Marcus CS, et al. Administration guidelines for radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with <sup>90</sup>Y labelled anti-CD20 monoclonal antibody [J]. *J Nucl Med*, 2002, 43(2): 267-272.
- [4] Hainsworth JD. Monoclonal antibody therapy in lymphoid malignancies[J]. *Oncologist*, 2000, 5(5): 376-384.
- [5] Wiseman GA, White CA, Sparks RB, et al. Biodistribution and dosimetry results from a phase III prospectively randomized controlled trial Zevalin™ radioimmunotherapy for low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Critical Revi Oncol Hematol*, 2001, 39(2): 181-194.
- [6] Janakiraman N, Gutheil J, Schilder RJ, et al. Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20 (+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(12): 3793-3803.

文章编号: 1001-098X(2002)05-0227-04

## 恶性肿瘤术中组织间永久植入<sup>125</sup>I粒子放疗

查金顺

**摘要:** <sup>125</sup>I粒子组织间永久植入治疗恶性肿瘤,具有病变组织接受内照射剂量大、有效抑制或破坏肿瘤组织、操作简便、无并发症等优点。国外主要通过介导植入法广泛用于前列腺癌的治疗。

**关键词:** 组织间放疗; <sup>125</sup>I; 粒子植入术; 肿瘤治疗

**中图分类号:** R817.5 **文献标识码:** A

## Tumor intra-operative interstitial permanent implantation radiation therapy with <sup>125</sup>I seeds

ZHA Jin-shun

(Department of Nuclear Medicine, Yunnan Province Second People Hospital, Kunming 650021, China)

**Abstract:** The therapy of tumor that permanent implantation with <sup>125</sup>I seeds could supplied bigger radiation doses for fault tissue to suppress or destroy tissue of tumor effectively. It is a simple and safety treatment. The <sup>125</sup>I seeds implantation by guided method mostly is widely used treating prostate cancer abroad today.

**Key words:** radiation therapy; iodine-125; interstitial permanent implantation with seeds; treatment of tumor

组织间照射是以胶体、金属或微球标记上放射性核素或做成相应放射性核素针状结构,直接滞留在病变部位对肿瘤进行有效治疗。其优势是:病变组织接受内照射剂量大,可有效地抑制或破坏肿瘤组织,达到治疗目的;操作简便;无并发症。

组织间照射的实施方式有两种,一种是在超声、CT、NMR等介导下把放射源直接注入肿瘤实体内或周围组织;另一种是直视手术下,把肿瘤切除,然后在手术部位及可能有转移又无法切除或可能发生转移的部位植入放射源至组织间。

组织间放疗常用放射性核素有<sup>137</sup>Cs、<sup>60</sup>Co、<sup>182</sup>Ta、<sup>191</sup>Ir、<sup>198</sup>Au、<sup>131</sup>Cs、<sup>125</sup>I和<sup>103</sup>Pd等,其中,<sup>125</sup>I和<sup>103</sup>Pd是目前组织间放疗最常用的。<sup>103</sup>Pd的生物效应较<sup>125</sup>I高(初始剂量率为7 cGy/h,<sup>125</sup>I为7.5 cGy/h),故其所

收稿日期: 2002-05-08

作者简介: 查金顺(1964-),男,云南昭通人,云南省第二人民医院核医学科(昆明,650021)副主任医师,主要从事核医学、内分泌、肿瘤诊断临床工作研究。

发射的能量足以达到有效杀灭肿瘤细胞而又能保证邻近组织器官不受损伤；但由于 $^{109}\text{Pd}$ 的半衰期较 $^{125}\text{I}$ 短，在永久性植入方式中，仍以 $^{125}\text{I}$ 使用最为广泛。二者相比， $^{125}\text{I}$ 的优势在于能量低，半衰期长，主要用于生长缓慢的肿瘤，而 $^{109}\text{Pd}$ 则反之，单一治疗剂量范围： $^{109}\text{Pd}$ 为110~120 Gy， $^{125}\text{I}$ 为140~160 Gy。

## 1 $^{125}\text{I}$ 粒子组织间植入术

### 1.1 植入前准备工作

首先根据具体病情(如肿瘤大小、部位、病理类型等)确定植入剂量和粒子数量。

$^{125}\text{I}$ 粒子为一个约0.8 mm × 4.5 mm大小的圆柱体，外壳为钛金属，完全密封，内为上面吸附有 $^{125}\text{I}$ 的阴离子交换树脂或钽丝、银柱。 $^{125}\text{I}$ 粒子的钛壳在正常使用情况下，具有良好的抗腐蚀能力，但仍需注意，粒子不能暴露于酸碱液中。普通溶剂(如丙酮、酒精和温和的去污剂)对其无影响。贮存于30℃以下环境，避免潮湿，不直接加热。

为确保粒子钛壳的完整性(未受损)，避免放射源的泄漏，使用粒子前必须做泄漏试验：

① 擦拭法：用一块干净的滤纸彻底擦净源的整个外表，然后测量滤纸的活度。

② 水测试法：粒子浸泡于蒸馏水中一段时间，然后取出，测量水的放射性活度。

③ 判定：活度 < 185 Bq(0.005 μCi)表明源无泄漏，可用。

$^{125}\text{I}$ 粒子出厂时未行消毒，使用前需消毒。消毒法如下：

高压干蒸灭菌法：121℃，15 Pa，时间15~30 min。温度不得>135℃(环境温度超过250℃可导致粒子周围的剂量分布发生变化)，高压灭菌器应配备气阀或其他通气孔，以防粒子沿引流洞丢失。消毒时要将铅盖和瓶盖打开，以利蒸气与粒子接触。

消毒液浸泡法：用2%戊二醛浸泡20~30 min。

### 1.2 植入术

#### 1.2.1 介导植入

用于不实施切除术的肿瘤，它主要是借助介入工具(腔镜、超声、NMR)将粒子直接植入肿瘤实体，如前列腺癌粒子植入是在CT或经直肠超声介导下，经会阴皮肤穿刺植入；肝癌、肺癌等胸腹腔肿瘤粒子植入是在腔镜介导下植入；神经系统肿瘤是通过立体系统确定粒子的空间位置而植入。植入

粒子的剂量、数量和排布间距根据TPS(治疗计划系统)确定，目前已经实现了计算机化，且方法各异，不同的TPS其剂量的计算方法亦不同，如用于胸腹腔肿瘤的nomogram法和用于神经系统肿瘤的立体定位系统。TPS提供了剂量确定的技术，它主要解决的问题是确定解剖位置和瘤体大小、定向、剂量计算和植入过程评估<sup>[2]</sup>。

$^{125}\text{I}$ 粒子介导植入术的优点是简便、易行、手术创伤小，但是肿瘤依然存在，如何完全精确地确定植入粒子的数量和排布间距，如何完全切断肿瘤的转移途径等问题是今后研究的方向。

#### 1.2.2 肿瘤切除术中直接植入

切除瘤体后，术中通过植入器(或缝合)直接将粒子植入到细胞易播散部位(如淋巴通道等)的组织中。植入粒子的数量和排布间距主要是根据肿瘤及其邻近部位的手术范围和粒子的平均活度而定，原则是能完全封杀残留细胞的扩散。排布间距一般为0.5~1 cm。

该法的优点在于定位准确，尤其是在肿瘤周围癌细胞易扩散通道处植入，这一点是介导植入无可比拟的，加之切除和清扫术，故治疗彻底，且基本切断了癌细胞的扩散路径。

#### 1.3 植入术安全性

$^{125}\text{I}$ 的γ射线能量低、穿透力较弱，对于植入术操作的医务人员和接受治疗的患者及家属安全性均很高，植入术后不会给周围环境和人员带来放射性污染，故不需要采取特殊的防护措施。尽管如此，作为放射性工作者，仍应严格按放射防护工作的要求进行操作，防止粒子脱落的放射性事件发生。

① 严格检查、严格操作、防止粒子破损和 $^{125}\text{I}$ 的泄漏。

植入术中动作应轻缓，不能过度压迫粒子，否则可能损坏粒子壁或密封端而导致 $^{125}\text{I}$ 泄漏到环境和体液中。如已被损坏，应立即封入容器中作放射性污物处理，并检查污染区域。尽量避免将粒子植入到大血管、肠壁等部位。

② 所有植入程序应预先计划，以便最大限度减少工作人员受照剂量；规范操作，提高操作技术以缩短受照时间；与患者必需接近的话，尽量保持在1 m以外；操作时穿戴薄铅衣、铅眼镜；工作人员应佩戴个人剂量监测仪。

③ 向病人介绍有关 $^{125}\text{I}$ 粒子植入的特点和植入

后应该注意的放射性预防措施,同时应告知病人术后可能会发生<sup>125</sup>I粒子脱落事件,如有发生应仔细检查并及时找到粒子,用工具捡起,放入容器中保管好并立即报告医务人员。

#### 1.4 <sup>125</sup>I粒子植入剂量的确定

植入剂量的确定具有两方面的意义:①准确提供有效杀灭癌细胞的辐射量;②实施最佳的治疗剂量计划,尽可能减少对正常组织的辐射损伤。不难看出,剂量的确定是<sup>125</sup>I粒子植入术的一个核心问题。

植入剂量的确定,实际上就是确定植入粒子的平均活度和数量,因此需综合肿瘤大小、部位、病理类型和手术面积等因素而定。就<sup>125</sup>I粒子植入术而言,针对不行切除术的肿瘤,计算植入剂的原始经验公式为: $A = 5 \times \text{肿瘤平均径长}$ [ $A$ 为<sup>125</sup>I粒子植入的总活度, mCi(1 mCi = 37 MBq);平均径长 = 长/3 + 宽/3 + 高/3, cm]; $A \div \text{单粒粒子平均活度}$ ,即为所需植入的粒子数量<sup>[9]</sup>。在此经验公式基础上的不断改进和完善,形成了现有计算机化的自动完成<sup>125</sup>I粒子植入剂量、数量和排布间距的设计。

1990年前后,美国旧金山大学<sup>[9]</sup>建立了一个用于计划和评估脑肿瘤定向植入的计算机程序,该程序用CT显示粒子和植入导管在靶中的位置图像,得到等剂量分布结果,导管可任意弯曲改变方向直到达到一个最适宜的植入角度,程序可计算出导管逼近角度,根据CT的图像显示而作出真实的等剂量线。为了使正常脑组织受损程度降至最低,也有人<sup>[9]</sup>使用1~3支导管,同样用CT定向介导技术进行脑肿瘤的<sup>125</sup>I粒子植入术,据称可精确地确定导管的位置。考虑到放射区域的高剂量梯度特性,采用了两个准确、适用的治疗计划方法:一个是传统源构造交互式最优化计划,一个是自动最优化程序,其最优化的目的就是确定源的参数(导管位置和粒子活度),这些参数尽可能地使靶表面的剂量分布达到规定的剂量。

对于切除肿瘤后再植入<sup>125</sup>I粒子的方法,其植入剂量的计算大体可依据上述经验公式算出。实际应用中,确定植入剂量、数量和排布间距时,经验性思维居多。尽管如此,由于其手术的特性:手术野完全暴露、及时得到冰冻病理切片报告、手术实施者有充裕的时间等,依据实际的植入范围、肿瘤病理类型等通用的原则,精确计算出所需植入粒子

的总活度和数量,按0.5~1cm的间距准确地把粒子植入到目标位置中,这一点是介导植入无可比拟的。

#### 1.5 适应证、禁忌症和并发症

适应证:

①不可切除、局灶性、低生长率、低中等辐射敏感性肿瘤;

②手术切除肿瘤;

③表浅肿瘤:头、颈部、乳腺等;

④腹腔内肿瘤:胃、肺、胰腺和前列腺(早期)等;

⑤低生长率肿瘤。

禁忌症:

与其他近距离放疗一样,一般不主张用于情况太差(严重贫血)的肿瘤治疗。

并发症:

目前文献报道较多的是前列腺癌。Stock RG等人<sup>[6]</sup>对<sup>125</sup>I粒子植入的前列腺癌患者进行了性功能的评估:植入前有一定勃起功能的患者在植入后1年和2年,性无能发生率是2.5%和6%;性功能降低发生率是29%和39%,大多数患者仍保持勃起功能。总的来说,前列腺癌粒子植入可能发生的并发症有:尿潴留、放射性尿道炎、前列腺炎、年龄偏大的患者发生性功能减退的概率较大,但随着射线的衰减,这些并发症逐渐减弱。除此而外,其他肿瘤行<sup>125</sup>I粒子植入的并发症较少,从<sup>125</sup>I的生物学特性来说,只要严格掌握适应证和禁忌症,严格操作,则其并发症是极少发生的。

## 2 肿瘤<sup>125</sup>I粒子植入术评价

### 2.1 前列腺癌

<sup>125</sup>I粒子组织间永久植入治疗前列腺癌的应用最为广泛,主要用于T1和早期T2型。由于其技术的可操作性,因此组织损伤和并发症都较小,其病例选择标准类似于前列腺手术切除标准。Merrick GS等人<sup>[7]</sup>对175例接受<sup>125</sup>I粒子植入的前列腺癌患者随访9个月,无1例发生粒子脱落或肺栓塞放射性事件或并发症。Lee WR等人<sup>[8]</sup>通过IPSS(尿道症状问卷调查),对31例接受治疗的患者进行了前列腺治疗的功能评估,结果表明:<sup>125</sup>I粒子植入后至少3~6个月,患者存在中重度的尿道症状,1年后功能评估和尿道症状问卷调查评分回到基线水平。在过去的十多年里,前列腺癌的死亡率降低,除与早

期诊断有关外,还应归功于近距离疗法,肿瘤较小的老年患者和格拉斯评分6或以下者是 $^{125}\text{I}$ 粒子植入治疗的最佳人选,且总体效果非常好,其生存率在5~10年,与根治性手术切除法相近,因此目前美国有100多个癌症治疗中心在使用该疗法。

## 2.2 其他肿瘤

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。相比较而言,根据近3年国内 $^{125}\text{I}$ 粒子植入疗法应用的经验,从粒子植入的一些特性来说,某些肿瘤(如腹部肿瘤)采用肿瘤切除术中植入 $^{125}\text{I}$ 粒子,其疗效更佳。

考虑到外科手术的复杂性,Kumar PP<sup>[9]</sup>等人对15例复发和初发的颅底脑膜瘤患者进行了 $^{125}\text{I}$ 粒子植入治疗。他们按最小肿瘤剂量给予100~500 Gy的 $^{125}\text{I}$ ,平均随访29个月,结果15例患者全部存活,2例形成钙化灶,其余的获得完全好转,且未观察到早期和后期并发症。据此,作者认为 $^{125}\text{I}$ 粒子植入治疗在颅底脑膜瘤治疗中是一个有效、安全和简便的方法。

通常恶性脑肿瘤,特别是恶性胶质瘤,用传统的治疗方法(外科手术、放疗)是很难控制的,采用高剂量的外放疗可以较好地控制局灶性病变,但由此造成的正常组织坏死降低了生存质量。Meli JA等人<sup>[10]</sup>所报道的美国多个医疗中心进行的 $^{125}\text{I}$ 粒子植入疗法避免了正常脑组织的受损,同时又确保了局部病灶受照剂量的最优化。

Bentel GC等人<sup>[11]</sup>在一个反复发作的眼癌患者的人工眼球植入了一粒 $^{125}\text{I}$ 粒子以对眼眶组织进行局灶性的照射,在2 mm深处组织吸收剂量为2 630 cGy,结果健侧视网膜未受不良照射,也未产生复视。

$^{125}\text{I}$ 粒子PIB的临床应用在国内还处于一个起步阶段,但肿瘤切除术中行 $^{125}\text{I}$ 粒子植入疗法通过3年多的应用,已初步积累了一些经验,下一步要解决的主要问题是植入剂量和剂量分布的精确评估和计算机化,尚需对疗效和并发症作进一步的观

察研究,甚至可考虑做一些全方位的动物模型 $^{125}\text{I}$ 粒子植入试验,使之更加科学化,最终建立一个完善的评价标准或体系。

## 参考文献:

- [1] 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: 1218-1224.
- [2] Cormack RA, Kooy H, Ternpany CM, et al. A clinical method for real-time dosimetric guidance of transperineal  $^{125}\text{I}$  prostate implants using interventional magnetic resonance imaging[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46(1): 207-214.
- [3] 岳麓.  $^{125}\text{I}$ 籽源组织间照射在肿瘤治疗中的应用[J]. *国外医学·放射医学核医学分册*, 2001, 25(1): 23-26.
- [4] Weaver K, Smith V, Lewis JD, et al. A CT-based computerized treatment planning system for I-125 stereotactic brain implants[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990, 18(2): 445-454.
- [5] Bauer-Kirpes B, Sturm V, Schlegel W, et al. Computerized optimization of  $^{125}\text{I}$  implants in brain tumors[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988, 14(5): 1013-1023.
- [6] Stock RG, Stone NN, Iannuzzi C. Sexual potency following interactive ultrasound-guided brachytherapy for prostate cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 35(2): 267-272.
- [7] Merrick GS, Butter WM, Dorsey AT, et al. Seed fixity in the prostate/Retriprostatic region following brachytherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46(1): 215-240.
- [8] Lee WR, McQuellon RP, Harris-Henderson K, et al. A preliminary analysis of health-related quality of life in the first year after permanent source interstitial brachytherapy (PIB) for clinically localized prostate cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46(1): 77-81.
- [9] Kumar PP, Patil AA, Syh HW, et al. Role of brachytherapy in the management of the skull base meningioma. Treatment of skull base meningiomas[J]. *Cancer*, 1993, 71(11): 3726-3731.
- [10] Meli JA, Dicker CS, Schulz RJ. Computer applications to radioactive-seed: brain-tumor implants[J]. *Comput Med Imaging Graph*, 1989, 13(3): 269-274.
- [11] Bentel GC, Halperin EC, Buckley EG.  $^{125}\text{I}$  embedded in an orbital prosthesis for retreatment of recurrent retinoblastoma[J]. *Med Dosim*, 1993, 18(1):1-5.