

·临床放射医学·

放射性籽源薄层片植入治疗肿瘤的研究进展

于雷 陈红红 程文英 邵春林

【摘要】 将放射性籽源固定于一定的载体材料中制成放射性籽源薄层片、在瘤床或肿瘤表面植入进行近距离放射治疗的方法有其独特的优点，它可以优化空间剂量分布、减少籽源移位、扩大临床适应证及方便实施治疗，从而取得更好的疗效，具有良好的临床应用前景。

【关键词】 碘放射性同位素；近距离放射疗法；药物载体；肿瘤；剂型

【中图分类号】 R730.55 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-4114(2006)06-0369-04

Progress of intraoperative brachytherapy using radioactive seeds plaque implants for tumor

YU Lei, CHEN Hong-hong, CHENG Wen-ying, SHAO Chun-lin

(Department of Radiation Biology, Institute of Radiation Medicine, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Brachytherapy using a carrier embedded with radioactive seeds has some unique advantages for the treatment of tumor bed or tumor surface, such as optimized spatial dose distribution, reduced seeds migration, expanded clinical indication and convenient treatment application. All these contribute to its better curative effect. The therapy will have a good prospect of clinical application.

【Key words】 Iodine radioisotopes; Brachytherapy; Drug carriers; Neoplasms; Dosage forms

放射性籽源组织间植入治疗肿瘤是近距离照射的一种，这一独特的内放疗技术在国外已广泛用于治疗早期前列腺癌，临床上取得了满意的效果；作为综合治疗方法之一，对其他肿瘤的治疗亦取得了一定的疗效，但在治疗过程中出现了一些新问题亟待解决：对手术后小于1 cm厚度的残留肿瘤且邻近重要组织脏器，放射性籽源无法直接插入；籽源短期植入眼球后部治疗眼内肿瘤时，如何维持放射性籽源在瘤床或肿瘤表面的分布一直是各国学者努力探索的一个关键问题；同样，放射性籽源植入肿瘤组织后的游离移位甚至发生肺栓塞等并发症问题，都有待进一步解决。有文献报道，将放射籽源固定于一定的载体中制成放射性籽源薄层片应用于瘤床或肿瘤表面，或制成籽源链植入组织中，是解决以上问题的有效手段^[1-4]。本文拟对放射性籽源所用的载体材料、籽源薄层片的剂量分布计算和近期临床应用等方面作一概述。

1 放射性籽源的载体支架材料

放射性籽源载体支架随放射性籽源一起植入体

内，因此载体材料必须具有良好的生物相容性、无毒性或致癌作用。目前籽源载体材料分为可降解材料和非降解材料两大类。

可降解生物材料是指在生物体内逐渐分解最后被完全吸收的材料，目前应用于人体组织的主要有天然可降解材料胶原质、合成可降解材料聚乙醇酸 (polyglycolic acid, PGA)、聚乳酸 (polylactic acid, PLA) 以及聚乙丙交酯 [poly (glycolide-co-lactide), PGLA] 之类。研究证实，辐射能严重影响该类材料的理化性质和降解速率，如 γ 射线灭菌会引起 PGLA、PGA 材料的分子链断裂，分子质量迅速下降；在体内环境下，经 γ 射线照射的 PGA 缝合线比未经照射的缝合线降解速率加快。为此，选择制备放射性籽源薄层片和籽源链所用可降解材料的关键是，载体材料经低能量射线持续照射后的降解速率是否对维持籽源的空间分布产生影响。目前应用最为广泛的是 PGLA，以此原料制成的纤维具有强度高、伸长适中、柔软性好和吸收周期适中 (60~90 d) 等优点，临床研究已证实它具有良好的生物相容性、无毒性、无刺激、对人体无排异反应且副作用很小。近年来美国学者将放射性籽源固定于 Vicryl (PGLA) 网中制成放射性籽源薄层片，用于术

基金项目：上海市科委重点科技攻关项目 (045211026)

作者单位：200032，上海复旦大学放射医学研究所放射生物学部

通讯作者：陈红红 (E-mail: hhchen@shmu.edu.cn)

中植入瘤床表面,已取得了良好的治疗效果^[2,3]。此外,还可将籽源固定于 Vicryl 导管中制成籽源链,组织间植入治疗早期前列腺癌^[5]。目前籽源链已研制成产品,被美国 FDA 批准为 II 类医疗器械。根据人体不同组织器官的愈合情况和功能要求,我们还可考虑选择不同的涂层材料来调控载体支架的降解速率,既保证放射性籽源的空间分布,又不影响组织脏器的功能恢复。

非降解材料载体的放射性籽源植入治疗,目前主要应用于眼内肿瘤的短期近距离放疗。碗形薄片载体采用高金合金(77%金、14%银,8%铜和1%钯)或不锈钢薄片制成,以阻挡射线对眼底及脑组织的损伤^[6,7],¹²⁵I 或 ¹⁰³Pd 籽源固定排列于碗内侧硅胶内,形成治疗眼部肿瘤的巩膜贴敷器^[8]。高金合金是指贵金属(金加铂族元素)含量大于75%的合金,由于此种材料金的成分大,它有很好的化学、物理和生物稳定性:生物相容性强、硬度小、延展性好、收缩小、铸出的形状准确贴合,还有优异的耐腐蚀性、抗氧化性,极少发生过敏反应,临床观察金合金还具有不影响细胞增殖的优点^[9]。

另一种非降解材料——钛镍形状记忆合金,它具有良好的生物相容性、柔顺性和独特的温度-形状记忆效应,在正常的人体温度环境中能迅速扩张、复形固定,目前已被制成气管支架、食管支架和血管支架,越来越多地应用于临床治疗恶性肿瘤引起的各种管腔狭窄,起到支撑与扩张的作用。临床研究表明,¹²⁵I 籽源固定于钛镍形状记忆合金支架中治疗恶性肿瘤引起的管腔狭窄,既能改善狭窄所致的呼吸、吞咽困难,又能抑制肿瘤生长;既改善了晚期肿瘤患者的生活质量,还可以延长患者的生存时间,达到标本兼治的作用,值得推广。

2 ¹²⁵I 籽源薄层片的剂量分布计算

¹²⁵I 籽源的半衰期为 59.4 d, γ 射线平均能量为 28 keV,它在组织中急剧衰减,剂量分布形成明显的梯度。肿瘤靶区若 90% 的体积达不到处方剂量,将导致较高的肿瘤复发率,所以剂量的正确计算和比较均匀的分布是决定治疗成败的关键因素。

1995 年美国医学物理师协会(American Association of Physicists in Medicine, AAPM)TG43 报告^[10]提出了放射性籽源组织间近距离放射治疗的剂量率计算公式,解决了计算籽源二维剂量分布中

籽源的形状(线源或点源)、各向异性、径向剂量函数和几何因子等问题:

$$D(r, \theta) = S_k \Lambda [G(r, \theta) / G(r_0, \theta_0)] g(r) F(r, \theta) \quad (1)$$

式中, S_k 为空气比释动能, Λ 为剂量率常数, $g(r)$ 为径向剂量函数, $G(r, \theta)$ 为几何因子, $F(r, \theta)$ 为各向异性函数。

由于 ¹²⁵I、¹⁰³Pd 等籽源的剂量学特性不同,对不同种类和不同型号的籽源,在运用公式(1)计算其剂量分布时,应采用各自的剂量参数。研究发现, AAPM TG43 号报告推荐的公式(1)与传统公式相比,剂量相差 9%~17%^[11]。

目前大多数治疗计划系统(therapeutic plan, TPS)均采用公式(1)为计算籽源近距离放射治疗剂量率基础,各种剂量参数的理想假设是在介质水中。在肿瘤或瘤床表面籽源分布及剂量计算方面,眼部美国协作眼黑色素瘤研究(Collaborative Ocular Melanoma Study, COMS)薄片最成熟,采用装载 ¹²⁵I 籽源的 COMS 薄片治疗眼部肿瘤,通过 TPS 优化剂量分布,既能有效提高肿瘤局部控制率,又能降低辐射诱发视力减退的并发症^[12]。

COMS 薄片眼部肿瘤 TPS 对 AAPM TG43 号报告的剂量率公式 $D(r, \theta)$ 进行了修正。由于 COMS 薄片是硅胶-金合金组合物,对 γ 射线的吸收和衰减与水存在差异,所以引入了校正因子 T ,由公式(1)获得 $\dot{D}(r, \theta)_{TG43} \times T = \dot{D}(r, \theta, T)$,校正因子 $T=0.9$,由 Chiu-Tsao 测量获得,它是特定用于 COMS 薄片金合金-硅胶组合物。Astrahan 又将校正因子 T 修改为函数 $T(r)$ 。硅胶对射线的吸收与水相比 $t(d, u) = e^{-\mu(\text{硅胶}) \cdot d} / e^{-\mu(\text{水}) \cdot d}$ 。由于眼前部空气对射线有吸收,所以又引入了一个新的剂量函数 $A(R) = 0.85 + (0.1 \times R)$, $R \leq 1.5$ cm, R 为籽源中心距空气界面的距离。所以使用 COMS 薄片时,计算肿瘤组织或眼晶体表面任何一点的剂量率公式为:

$$D(r, \theta, d, \mu) = \dot{D}(r, \theta)_{TG43} \times T(r) \times t(d, u) \times A(R) \quad (2)$$

综上所述,大多数 TPS 的剂量分布评价,均是以 AAPM TG43 号报告推荐的公式(1)为基础的。

3 可降解材料 ¹²⁵I 籽源薄层片和籽源链的临床应用

放射性籽源薄层片植入技术的选择取决于术后

残余肿瘤的体积及部位,当残余肿瘤厚度小于1.0 cm及临近重要组织脏器时,采用籽源薄片固定于残基表面进行照射,既可保证籽源的精确定位又可避免对正常组织的损伤。

Rogers等^[14]探讨了手术联合术中瘤床表面植入¹²⁵I籽源 Vicryl网对恶性肿瘤转移致脊髓压迫的疗效:30例患者进行了椎体或椎关节切除术,术中将¹²⁵I籽源薄片植入脊髓旁瘤床表面,平均剂量为33.0 Gy,22例患者还接受了平均37.9 Gy的外放疗,平均随访期为19.8个月,结果2年和3年局部控制率分别为87.4%和72.9%,总体生存率分别为24.0%和16.0%,平均生存期为19.2个月,84%的患者行动功能保持正常或改善,无脊髓病理变化及其他放射并发症发生。研究者认为,该种治疗方法能使脊髓转移瘤患者获得较长时间、较好的局部控制率和明显的行动功能改善,对以前已接受外放疗的患者仍有效,且不会对再联合外放疗产生危险。

除了将可降解生物材料作为籽源载体制成薄片进行瘤床表面植入,还可用于制备籽源链。Merrick等^[15]研究结果显示,使用包埋在Vicryl缝合线中的籽源链可使籽源在前列腺床中的固定率明显提高,肺部迁移率大大降低。他们在175例前列腺癌患者中随机选择95例使用¹²⁵I籽源(64%的籽源固定在籽源链中植入前列腺外周),80例患者使用“游离”的¹⁰³Pd籽源,植入后60 d内,¹²⁵I籽源链和“游离”¹⁰³Pd籽源在前列腺中的固定率几乎相同;180 d后,使用¹²⁵I籽源链的患者平均每人有1粒籽源迁移到肺,而使用¹⁰³Pd的患者平均每人有3粒籽源迁移到肺;无¹²⁵I籽源迁移的患者从28 d的40%下降到180 d的20%,而无¹⁰³Pd籽源迁移的患者从28 d的24%下降到180 d的7%。最近报道,靶区内全部使用籽源链(RAPID Strand)植入治疗的238例前列腺癌患者中无一发生籽源迁移到肺的情况^[16]。以上研究表明,籽源链的使用克服了籽源植入后产生位移和出现肺栓塞等问题,确保了剂量分布的均匀性,值得推广应用。

4 非降解材料放射性籽源薄片植入肿瘤表面的临床应用

COMS薄片是在20世纪80年代中期开始用于近距离放射治疗眼内肿瘤,目的是比较常规眼球摘除术和放射性籽源近距离放射治疗对眼脉络膜黑色

素瘤的治疗效果。放射性籽源COMS薄片由碗形的金质或不锈钢薄板和固定排列于碗内侧的¹²⁵I或¹⁰³Pd籽源组成,治疗过程包括:术前根据CT确定肿瘤大小和厚度,采用TPS制定治疗计划;处方剂量以视网膜为基准,肿瘤顶端的最低剂量为85 Gy,常用剂量为100 Gy,邻近视神经盘和视黄斑的肿瘤剂量不高于100 Gy;确定薄片的大小形状及籽源的数量、分布,手术游离眼球后部,通过巩膜透光试验确定肿瘤位置,将准备好的籽源薄片缝合在巩膜上,术后患者的眼球可以自由活动而不会影响剂量分布;治疗过程一般5~7 d,然后手术取出籽源薄片。Finger等^[16]报道了采用¹⁰³Pd籽源薄片治疗100例脉络膜黑色素瘤患者随访11年的结果:在平均4.6年的随访期内,局部控制率为96%,73%患者的视力在0.1或以上。Puusaari等^[17]采用单一¹²⁵I籽源薄片治疗121例葡萄膜黑色素瘤患者,5年疾病相关的生存率为65%,作者认为从生存率和保存视力方面,单一¹²⁵I籽源薄片治疗葡萄膜黑色素瘤相对于眼球摘除术是一种安全有效的选择。COMS最近报告显示,通过对2290例患者10年的随访,¹²⁵I籽源放射治疗和单纯眼球摘除术两组患者间,对侧眼视力丧失和肿瘤发生率无明显区别,并且单纯眼球摘除术在生存率方面不存在优势^[14]。以上临床研究表明,放射性籽源近距离放疗不仅生存率与手术相当、肿瘤局部控制率与外照射相当,并发症少,而且还具有保护视力和完整外观的优势。

综上所述,随着放射性籽源载体的应用迅速发展,无论是采用可降解材料作为籽源载体用于术中植入治疗,还是采用非降解材料短暂植入治疗眼部肿瘤,都能达到优化空间剂量分布、扩大临床适应证、减少籽源移位及方便实施治疗的目的,显著提高了治疗效果。

参 考 文 献

- 1 Pisch J, Belsley SJ, Ashton R, et al. Placement of ¹²⁵I implants with the da vinci robotic system after video-assisted thoracoscopic wedge resection: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004, 60(3): 928-932.
- 2 Voynov GH, Heron DE, Lin CJ, et al. Intraoperative I-125 vicryl mesh brachytherapy after sublobar resection for high-risk stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004, 60 (1Suppl): S240-S241.

- 3 Rogers CL, Theodore DN, Dickman CA, et al. Surgery and permanent ¹²⁵I seed paraspinal brachytherapy for malignant tumors with spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54(2): 505-513.
- 4 Nanda SK, Reynolds SM, Kaiser PK, et al. Ten-year follow-up of fellow eyes of patients enrolled in Collaborative Ocular Melanoma Study randomized trials: COMS report No.22. *Ophthalmology*, 2004, 111(5): 966-976.
- 5 Bashar AQ, Brendan C, Dan A, et al. The use of linked seeds eliminates lung embolization following permanent seed implantation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59(2): 397-399.
- 6 Finger PT, Berson A, Ng T, et al. Palladium-103 plaque radiotherapy for choroidal melanoma: an 11-year study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54(5): 1438-1445.
- 7 Puusaari I, Heikkonen J, Summanen P, et al. Iodine brachytherapy as an alternative to enucleation for large uveal melanomas. *Ophthalmology*, 2003, 110(11): 2223-2234.
- 8 Astrahan MA. Improved treatment planning for COMS eye plaques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(4): 1227-1242.
- 9 孙平, 盛祖立, 张正仪, 等. 4种临床用烤瓷合金材料细胞毒性研究. *口腔医学*, 2004, 24(6): 344-346.
- 10 Nath R, Anderson LL, Luxton G, et al. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group NO.43. *Med Phys*, 1995, 22(2): 209-234.
- 11 Ray SK, Bhatnagar R, Hartsell WF, et al. Review of eye plaque dosimetry based on AAPM task group 43 recommendations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 41(3): 701-706.
- 12 Astrahan MA. Improved treatment planning for COMS eye plaques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(4): 1227-1242.
- 13 Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT, et al. Seed fixity in the prostate/periprostatic region following brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46(1): 215-220.

(收稿日期: 2005-12-24)

·临床放射医学·

放射治疗相关肝损伤的 CT 影像及其影响因素

赵水喜 郑静晨

【摘要】放射治疗致肝损伤的病理表现为典型的肝静脉闭塞性疾病。正常肝脏、肝硬化肝脏放射性肝损伤 CT 平扫显示为照射区低密度改变, 而脂肪肝放射性肝损伤显示为照射区高密度改变。正常肝脏、肝硬化肝脏动态 CT 增强扫描表现不同。放射性肝损伤的不同表现与肝脏基础相关。放射性肝损伤的发生与照射剂量、肝脏基础、放射性肝炎的关系需进一步研究。

【关键词】肝脏; 肝硬化; 脂肪肝; 辐射损伤; 体层摄影术, X 线计算机

【中图分类号】R814.42 【文献标识码】A 【文章编号】1673-4114(2006)06-0372-03

CT appearance and risk factors of hepatic injury related to radiotherapy

ZHAO Shui-xi, ZHENG Jing-chen

(Department of Oncology, The General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China)

【Abstract】Radiation-induced liver disease is characterized structurally by veno-occlusive disease. Low attenuation areas of liver on noncontrast CT were observed in the patients with normal or cirrhosis liver after delivered conformal radiotherapy. In the patients with fatty infiltration of the liver, CT showed relative increased density in the treatment portal. Enhanced pattern of irradiation-induced hepatic disease are different between normal liver and cirrhosis liver. CT appearance of irradiation-induced hepatic injury is related to primary liver disease.

【Key words】Liver; Fatty liver; Hepatic cirrhosis; Radiation injuries; Tomography, X-ray computed

放射诱导肝脏疾病 (radiation-induced liver

disease)也称放射性肝炎, 定义为肝脏受照后出现至少两倍碱性磷酸酶升高伴随体检发现非肿瘤性腹水、无疾病进展的肝脏肿大或转氨酶升高为正常值

作者单位: 100039 北京, 武警总医院肿瘤科

通讯作者: 赵水喜 (E-mail: zhaoshuixi@sian.com)