

## 组织间近距离放射性粒子植入治疗肿瘤的进展

侯朝华 霍彬 宋杨

**【摘要】** 组织间近距离放射性粒子植入从最初的对前列腺肿瘤的治疗到对多器官肿瘤的治疗,在临床实践中,其技术不断成熟完善,取得了良好的治疗效果,成为肿瘤治疗的常规手段。在它不断发展的过程中,影像学的进步对肿瘤生物学行为的评估起到了至关重要的作用。随着手术的规范化、模板技术的进展、穿刺准确性的提高、粒子布源的个性化的发展,治疗计划系统对粒子植入的剂量计算及术后评价意义成为促进粒子植入术发展的新议题。组织间近距离放射性粒子植入治疗肿瘤技术是一项多学科相互协作的边缘学科,任何一个学科的进步都会给治疗带来新的认识。

**【关键词】** 近距离放射疗法; 肿瘤; 放射治疗计划, 计算机辅助

**Organizational close radioactive seed implantation therapy in treating tumor progression** Hou Zhaohua, Huo Bin, Song Yang. Department of Radiology, Tianjin Haibin People Hospital, Tianjin 300280, China  
Corresponding author: Hou Zhaohua, Email: zy\_19778899@sina.com

**【Abstract】** Interstitial radioactive particles implantation from close range from the initial treatment of prostate cancer to the treatment of multiple organ tumors, in clinical practice, perfect in technology continues to mature, has obtained the good curative effect, become a routine method in tumor treatment. In the process of its continuous development, the progress of imaging for assessment of tumor biological behavior played a vital role. With the progress of the operation of standardization and template technology, puncture accuracy improvement, particle source personalized development, treatment planning system implantation dose calculation and postoperative evaluation of the significance of the particles is become a new issue to promote the development of particle implantation. Organizations close radioactive particles implantation tumor treatment technology is a multidisciplinary cooperation edge discipline, the progress of any one discipline will bring new understanding of treatment.

**【Key words】** Brachytherapy; Neoplasms; Radiotherapy planning, computer-assisted

1898年法国 Marie Curie 和 Pierr Curie 发现了镭, 并发现其能够治疗有病的细胞, 因此提出了放射治疗的名词<sup>[1]</sup>。随后放射治疗在医学领域得到了深入的研究。1914年法国 Pasteau 和 Degrais 首次使用镭管经尿道插植粒子治疗前列腺癌, 开启了前列腺癌放射性粒子治疗的先河<sup>[2]</sup>。组织间近距离放射性粒子植入是将具有包壳的放射性核素直接植入到肿瘤组织内, 通过放射性核素持续释放射线达到对肿瘤细胞杀伤的目的<sup>[3-4]</sup>。随着影像学技术的飞速发展, 体外定位越来越精确, 介入术也得到了有力的支持。20世纪80年代, 粒子植入术引入我国后, 在颅内、头颈部、肺部、腹部及盆腔多部位肿瘤中进行了探索性拓展, 并取得了令人鼓舞的肿瘤局部

控制率, 显示出了非常好的应用前景<sup>[5]</sup>。随着认识的不断深入, 临床工作者对这项治疗手段在术前计划、手术规范、适行模板、穿刺针插值、布源、术后放射剂量监测、疗效监测等方面提出了更高的要求。

### 1 组织间近距离放射性粒子植入治疗的概念

组织间近距离放射治疗是将封闭型放射源在影像学技术的介导下植入到肿瘤组织或其附近受癌细胞浸润的组织(包括淋巴扩散的组织)内治疗肿瘤的一种方法, 是肿瘤外科学、肿瘤放射治疗学及影像学相结合的边缘科学<sup>[6-7]</sup>。目前国内能够研制并常用的放射性粒子是 <sup>125</sup>I 和 <sup>103</sup>Pd<sup>[8]</sup>。

### 2 组织间近距离放射性粒子植入治疗与外放疗的比较

外照射治疗肿瘤的历史已久, 但是外照射始终

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.04.016

作者单位: 300280, 天津海滨人民医院放射科

通信作者: 侯朝华 (Email: zy\_19778899@sina.com)

不能很好地解决器官运动造成的误差及对周围正常组织的放射性损伤,且外放疗不良反应多,很多患者难以接受及完成大剂量外照射治疗,常因不能耐受而终止<sup>[9]</sup>,目前外照射对解决器官运动尚无切实可行的办法。组织间近距离放射性粒子植入治疗是通过影像学检查精确定位,将低剂量的微型放射源植入肿瘤组织内或受肿瘤侵犯的组织中,由于能够直接植入肿瘤内,很好地避免了由于器官运动带来的辐射范围的变化<sup>[10-11]</sup>。同时,组织间植入粒子是连续低剂量照射,辐射范围小,对正常组织的损伤小。放射性粒子植入治疗真正实现了肿瘤靶区剂量更高、周围正常组织损伤更小的放射治疗理念<sup>[12]</sup>。

### 3 组织间近距离放射性粒子植入治疗肿瘤的现状

随着影像学技术、计算机三维治疗计划系统(treatment planning system, TPS)和模板定位技术的快速发展,组织间近距离放射性粒子植入治疗术中穿刺技术更加准确,国内外学者用该技术在多部位肿瘤治疗中进行了尝试,并且取得了很好的疗效<sup>[13-14]</sup>。

### 4 放射性粒子植入的导引方式

放射性粒子植入与影像学有着不可分割的关系,它需要影像学准确定位才能够完成。从最初期的X线单平面介导,到B超、CT多角度观察,特别是CT检查,其具有的三维成像系统及反复扫描等优势可对头胸部肿瘤的穿刺提供更准确的定位<sup>[15]</sup>。随着对肿瘤生物行为认识的深入,肿瘤靶区有了更广泛的定义,从影像学靶区引申到生物学靶区,MRI这一多参数成像检查成为新兴的介导技术,与超声、X线和CT等导引方式相比,MRI导引与监控系统能够将介入手术器械的信息(包括位置、方向等)以虚拟针影的形式与病变实时显示在同一张MRI图像上,施术者能够实时了解手术器械与靶区病灶位置,有效地避开神经、血管等重要组织结构<sup>[16]</sup>,从而降低穿刺过程的风险。

有了影像学精确地定位,下一步就需要将穿刺针准确地植入肿瘤。过去采用盲插法,植入的穿刺针会随组织器官的运动而移动,难以固定<sup>[17]</sup>,给粒子的有效植入带来了难度。模板技术的出现解决了此项困扰。模板最初在国外使用在前列腺癌的治疗中,后来逐渐被应用在多组织器官的肿瘤治疗上。模板一般多为正方形,上面带横纵坐标如棋盘样的

针孔,每个针孔在X轴、Y轴的间距均为5mm,能在体外固定,范围覆盖整个肿瘤在体表上的投影,使植入的穿刺针不再随组织器官的运动而运动。它的弊端也在于此,不同的组织器官与人体各轴线存在着不同的角度,各器官本身也存在不同的曲度,肿瘤生长也会存在角度,因此,对于不同部位肿瘤,有学者提出了个性化模板的概念<sup>[18]</sup>,根据不同部位,不同角度及曲度制作不同形状的模板,治疗不同的肿瘤病灶,真正实施治疗的个体化,但是制作成本将会提高,随着3D打印机技术的成熟,个性化模板的制作将会应用的更广泛<sup>[19-20]</sup>。

### 5 放射性粒子的布源问题

有了影像学检查提供的图像资料及外置模板的定位,穿刺针可以准确植入到肿瘤内,接下来的关键就是布源了。从最初没有模板的盲插阶段,粒子无法做到理想分布,到有序的穿刺插植,这说明近距离粒子治疗对放射源的分布有了更高的要求。放射性粒子的活度,是指每个放射性粒子所具有的放射性强度,植入到胸部肿瘤中的放射性粒子活度一般为 $(1.85\sim 2.59)\times 10^7$  Bq。根治剂量(PD)即为处方剂量,是对已确认的肿瘤靶区所设计的剂量,常以吸收剂量体积比为参考,即肿瘤体积的90%能达到的吸收剂量为处方剂量。美国近距离治疗协会特别强调,90%的肿瘤靶区得到90%的根治剂量,才达到肿瘤的根治,双90%定律是放射性粒子治疗的基本要求,在肿瘤靶区内若90%的体积达不到根治剂量,肿瘤的复发率高<sup>[10]</sup>。柴树德等<sup>[8]</sup>认为,实际上在肿瘤靶区内,95%的体积应达到根治剂量,即95%以上的体积得到100%的根治剂量。靶区中最高剂量区一般不超过根治剂量的2倍<sup>[16]</sup>。使用盲插法很难保证放射性粒子植入病灶内的剂量的有效分布,会出现局部剂量过高或过低的情况,不能有效地杀灭肿瘤,甚至会导致正常组织受到不必要的辐射。随着模板技术的介入,现在最常见的布源方式为均匀排布法,使肿瘤靶区受到均匀照射,较之盲插法肿瘤各部位能得到更均匀的照射。但是均匀排布会不会造成局部剂量重叠?随着对肿瘤生物学行为的不断认识,我们发现,肿瘤的生长一般呈外周活跃、中心静止的趋势,若肿瘤中心区域的放射剂量过高而周缘不足,则不能达到很好地控制肿瘤生长的目的,故有学者提出应周缘布源密集

(通过剂量计算在不损伤正常组织的情况下)、中心稀疏,才能得到更好的疗效<sup>[21-22]</sup>。

## 6 放射性粒子的植入计划

组织间近距离放射性粒子植入属于永久性种植,因此必须优化放射性粒子在肿瘤内部的分布情况,使肿瘤组织承受高剂量照射的同时将周围正常组织器官的辐射损伤降至最低。那么就需要三维TPS。该系统是将影像设备扫描得到的图像传入TPS<sup>[23-24]</sup>,根据影像扫描得到的肿瘤位置、大小与周围敏感器官、组织之间的相互关系,设置模板位置及角度,勾勒肿瘤大小,模拟穿刺针植入,设计布源方式,计算剂量分布曲线图,选择粒子种类及粒子使用量,根据模拟数值结果来确定粒子数量。临床医师可以根据术前计划来订制粒子。术后通过植入的粒子重建验证治疗计划,进行评估和剂量测定分析。

## 7 组织间近距离放射性粒子植入治疗肿瘤的发展与临床意义

放射性粒子植入治疗肿瘤进入我国已经有40余年的时间,疗效肯定却进展缓慢。一个重要的原因就是术前TPS无法与术中真实情况匹配,治疗无法规范化。在手术过程中,往往因为术前扫描的体位与手术时的体位有差别,特别是体外植入有时会因为避开骨骼、大血管或重要的组织器官而导致穿刺针植入的角度及位置不能跟术前计划完全吻合(例如胸部,粒子随呼吸运动变化,穿刺针的进针路径会有很大变化),术前计划往往不能准确计算,严重影响放射治疗辐射场的剂量分布,容易造成放射剂量冷点<sup>[25]</sup>。随着CT影像设备和TPS的不断升级,尤其是在医学数字影像和通讯传输标准制定后,TPS可以直接通过网络获取患者术中CT影像数据进行实时计划,此时CT影像为患者真实术中体位,肿瘤靶区与模板位置关系明确,已将可入路的穿刺针经肋间隙一次性插值完成,在此基础上做的TPS将多种术前不确定因素变为既定条件,较术前计划更具实际指导价值和可操作性。近两年的多组研究表明,术中应用TPS组术后剂量验证满意率显著优于未使用组<sup>[26]</sup>。通过术中TPS,医师以剂量学为指导,区分哪些位置必须植入粒子,哪些位置的植入只会产生多余剂量,为保证周缘匹配剂

量,部分位置需在模板以外额外进针并植入粒子。术中TPS实时计划的应用,是以剂量学为依据指导术中粒子植入,是做到肿瘤粒子治疗精确性和规范化的前提和保障<sup>[27-29]</sup>。笔者认为,术中实时治疗计划将是今后近距离放射性粒子植入技术的研究热点和重点领域。

在粒子植入TPS设备的研究方面,多模态影像的应用,引入了MRI,提高了对组织的分辨能力,注重穿刺器械定位定向装置与计划系统的融合,通过穿刺器械定位定向装置的反馈信息,在手术过程中修正治疗计划,大大提高了放射性粒子植入的精度,确保放射剂量适形率的要求,提升了治疗效果。目前研发的电磁定位系统能够实现术中植入针的实时位置监测,与术前图像的二维、三维叠加显示,借助于穿刺器械辅助摆位机器人实现植入针的快速定位和自动定向,这些都充分表明,TPS不仅创新地拓展了临床应用领域,而且在治疗的质量保证方面也取得了进一步的发展。

近距离放射性粒子植入技术属于永久性植入治疗范畴,是用小剂量的射线准确作用在靶区,使之发挥更大的杀灭肿瘤的效果,在执行过程中,准确植入固然重要,但粒子的有效排布更加重要,特别是根据不同肿瘤的不同生物学行为进行个体化排布,可能会发挥更大的作用。在CT引导下术中实时治疗计划能够显著提高肿瘤靶区剂量满意率,具有可操作性。组织间近距离放射性粒子植入治疗肿瘤技术是一项多学科相互协作的边缘学科,笔者认为,在不远的将来,能够实现观察肿瘤生物学行为的影像学检查、规范化的治疗流程、个性化模板、个性化的穿刺方式、个性化的粒子布源和准确的计量计算,这些将会给该项技术带来更广阔的应用前景。

## 参 考 文 献

- [1] Trombetta MG, Colonias A, Makishi D, et al. Tolerance of the aorta using intraoperative iodine-125 interstitial brachytherapy in cancer of the lung[J]. Brachytherapy, 2008, 7(1): 50-54.
- [2] Chassagne D, Court B, Gerbaulet A, et al. Cancer of the prostate: technics of curietherapy. Review of the literature and experience at the Institut Gustave-Roussy[J]. Bull Cancer, 1985, 72(6): 578-584.
- [3] 于香红,李振家,窦卫涛,等. CT引导下<sup>125</sup>I放射性粒子植入治疗膈顶部原发性肝癌价值的探讨[J]. 医学影像学杂志, 2013, 23

- (10): 1575-1578.
- [4] Older RA, Synder B, Krupski TL, et al. Radioactive implant migration in patients treated for localized prostate cancer with interstitial brachytherapy[J]. J Urol, 2001, 165(5): 1590-1592.
- [5] Darakchiev BJ, Albright RE, Breneman JC, et al. Safety and efficacy of permanent iodine-125 seed implants and carmustine wafers in patients with recurrent glioblastoma multiforme[J]. J Neurosurg, 2008, 108(2): 236-242.
- [6] 杨景魁, 吕金爽, 阎卫亮, 等. 放射性粒子植入治疗不能手术的早期非小细胞肺癌疗效分析[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(17): 1111-1114.
- [7] Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 67(2): 327-333.
- [8] 柴树德, 王俊杰, 申文江, 等. 放射性粒子植入治疗胸部肿瘤[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2007: 37-39.
- [9] 王娟, 王绍其, 徐建彬, 等.  $^{125}\text{I}$  粒子不同分布组织间植入对荷人胃癌裸鼠移植瘤疗效的影响[J]. 中华核医学杂志, 2008, 28(5): 313-316.
- [10] Liao A, Wang J, Wang J, et al. Relative biological effectiveness and cell-killing efficacy of continuous low-dose-rate  $^{125}\text{I}$  seeds on prostate carcinoma cells in vitro[J]. Integr Cancer Ther, 2010, 9(1): 59-65.
- [11] 谈瑞生, 朱永强, 施富强, 等. CT 引导下  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入治疗恶性肿瘤 19 例分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(1): 106-109.
- [12] 李振家, 王锡明, 武乐斌, 等. CT 导向下组织间植入  $^{125}\text{I}$  粒子治疗胰腺癌[J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(3): 187.
- [13] No authors listed. Cancer statistics[J]. JAMA, 2013, 310(9): 982.
- [14] Yoshioka Y. Current status and perspectives of brachytherapy for prostate cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2009, 14(1): 31-36.
- [15] 吕金爽, 杨景魁, 郑广钧, 等. CT 引导下放射性粒子植入治疗恶性纤维组织细胞瘤肺转移瘤临床疗效研究[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(7): 407-409.
- [16] 王俊杰, 田素青, 李金娜, 等. 放射性  $^{125}\text{I}$  粒子平面永久插植布源剂量分布研究[J]. 中国微创外科杂志, 2005(12): 1061-1062.
- [17] Pickett B, Pouliot J. The effect of the radial function on  $^{125}\text{I}$  seeds used for permanent prostate implantation[J]. Med Dosim, 2004, 29(3): 204-209.
- [18] 杨文彬, 王磊, 刘娜, 等. 局部碘-125 放射性粒子植入治疗胰腺癌的疗效评价[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2011, 32(4): 481-486.
- [19] 林征宇, 武乐斌, 李成利, 等. 光学导航介入性 MR 的临床应用[J]. 中华放射学杂志, 2005, 39(7): 740-742.
- [20] Yen TL, Driscoll CL, Lalwani AK. Significance of House-Brackmann facial nerve grading global score in the setting of differential facial nerve function[J]. Otol Neurotol, 2003, 24(1): 118-122.
- [21] Ling CC. Permanent implants using I-125 radiobiological considerations based on the linear quadratic model[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992, 23(1): 81-87.
- [22] 田素青. 放射性粒子永久植入治疗非小细胞肺癌的研究[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2007, 31(3): 188-191.
- [23] 张建国, 张杰, 宋铁砾, 等.  $^{125}\text{I}$  放射性粒子组织间植入治疗面神经受侵的腮腺恶性肿瘤初步临床观察[J]. 中华口腔医学杂志, 2008, 43(3): 132-135.
- [24] Park RL, Liberman FZ, Lee DL, et al. Iodine-125 seed implantation as an adjunct to surgery in advanced recurrent squamous cell cancer of the head and neck[J]. Laryngoscope, 1991, 101(4 Pt1): 405-410.
- [25] 王娟, 张宏涛, 赵文清, 等.  $^{125}\text{I}$  粒子平面布源剂量学研究[J]. 中华核医学杂志, 2010, 30(5): 339-342.
- [26] 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(6): 1218-1225.
- [27] Lee W, Daly BD, DiPetrillo TA, et al. Limited resection for non-small cell lung cancer: observed local control with implantation of I-125 brachytherapy seeds[J]. Ann Thorac Surg, 2003, 75(1): 237-242.
- [28] Lee EK, Zaider M. Intraoperative dynamic dose optimization in permanent prostate implant[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 56(3): 854-861.
- [29] 翁志成, 杨维竹, 江娜, 等. CT 引导下  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入治疗肝癌门静脉癌栓的疗效评价[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19(7): 535-539.

(收稿日期: 2015-02-28)