

• 综述 •

Application progress of ^{125}I radioactive seeds interstitial implantation in brachytherapy of malignant solid tumors

LI Jiakai^{1,2*}, HOU Xiaoming^{1,2}, ZHANG Jinshan²

(1. Department of Radiology, Hainan Hospital of PLA General Hospital, Sanya 572013, China; 2. Department of Radiology, the First Clinical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

[Abstract] ^{125}I radioactive seeds interstitial implantation in brachytherapy of malignant solid tumors develop quickly, which had been used in treatment of various solid malignant tumors and obtained good effects, such as prostate carcinoma, malignant tumors of head and neck, intracranial malignant tumor, lung cancer and hepatoma, etc. However, there exist some problems, including the unclear disciplinary location, practitioner chaos, arbitrary clinical practice, non-uniform operating techniques and so on. The application progresses of ^{125}I radioactive seeds interstitial implantation in brachytherapy of malignant solid tumors were reviewed in this article.

[Keywords] neoplasms; iodine radioisotopes; brachytherapy; imaging guided

DOI:10.13929/j.1672-8475.201906020

^{125}I 粒子植入组织间近距离放射治疗恶性实体瘤的应用进展

李家开^{1,2*}, 侯小明^{1,2}, 张金山²

(1. 中国人民解放军总医院海南医院放射科, 海南 三亚 572013; 2. 中国人民解放军总医院第一临床医学中心放射科, 北京 100853)

[摘要] ^{125}I 粒子植入组织间近距离治疗恶性肿瘤发展迅速, 已逐渐用于治疗前列腺癌、头颈部恶性肿瘤、颅内恶性肿瘤、肺癌、肝癌等多种恶性实体肿瘤, 取得了较好的效果, 但尚存在学科定位不明、从业者资质混杂、临床应用随意性大、操作技术不统一等诸多问题。本文对 ^{125}I 粒子植入组织间近距离治疗恶性实体瘤的应用现状以及存在的问题进行综述。

[关键词] 肿瘤; 碘放射性同位素; 近距离放射疗法; 影像引导

[中图分类号] R730.5; R815 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2019)11-0696-04

自上世纪 80 年代后期, 国外在放射性粒子生产技术上获得重大突破, ^{125}I 和 ^{103}Pd 等低能放射籽源研制成功, 同时超声和 CT 等影像学设备快速更新, 出现了计算机三维治疗计划系统, 使组织间永久植入放射性

粒子治疗恶性实体肿瘤技术得到了快速发展, 并已用于治疗前列腺癌、头颈部恶性肿瘤、颅内恶性肿瘤、肺癌等多种恶性实体肿瘤, 取得较好的效果。本文对 ^{125}I 粒子植入组织间近距离治疗恶性实体瘤的应用现状、

[基金项目] 三亚市医疗卫生科技创新课题(2017YW02)。

[第一作者] 李家开(1965—), 男, 安徽淮南人, 博士, 副主任医师。研究方向: 体部综合影像诊断与介入放射。

[通信作者] 李家开, 中国人民解放军总医院海南医院放射科, 572013; 中国人民解放军总医院第一临床医学中心放射科, 100853。

E-mail: lijiaikai2004@aliyun.com

[收稿日期] 2019-06-20 **[修回日期]** 2019-08-20

存在的问题等进行综述。

1 国内外应用现状

1.1 前列腺癌 1983 年 Holm 提出超声引导下经会阴¹²⁵I 粒子植入治疗前列腺癌。至 20 世纪 90 年代中后期,随着放射性剂量分析计划系统、影像学引导穿刺器械及技术的不断完善,新的核素籽源不断研制成功和改进,粒子植入治疗的适应证更趋标准化,不良反应不断减少、减轻,治疗效果和患者生存率进一步提高。目前放射性粒子植入已经成为治疗早期前列腺癌的标准手段,总体疗效优于单纯放疗,可与手术切除相媲美^[1-2]。

1.2 头颈部恶性肿瘤 目前放射性粒子植入已用于治疗头颈部多数常见恶性肿瘤。对于可手术切除的头颈部恶性肿瘤,于瘤床内常规植入低活度¹²⁵I 可显著减少术后肿瘤复发率;对于手术无法切除或术后复发肿瘤也可起到理想的效果,如延长患者生存期^[3]、抑制区域淋巴结转移等。有研究^[4]显示,经单一放射性¹²⁵I 粒子植入后,头颈部局部复发性淋巴结转移的 5 年局部控制率达 72.7%。

1.3 颅内恶性肿瘤 放射性粒子植入组织间近距离治疗主要适用于治疗恶性胶质瘤术后复发、放疗后复发和部分转移性肿瘤,但治疗效果总体并不理想;对于胶质瘤而言,患者年龄及肿瘤分级、大小、部位均可影响疗效,肿瘤局部复发仍是治疗失败的主要原因^[5]。

1.4 肺癌 手术切除肿瘤是治疗肺癌的最佳方案,但仅适用于约 1/3 早期患者。放疗是不能手术肺癌的最佳替代治疗方法,但因顾忌正常肺组织放射性损害,靶区剂量提高受到限制。近年来,尽管新型化疗药物不断出现,临床疗效总体并不乐观。放射性粒子植入近距离治疗肺癌创伤小、疗效肯定。推荐 CT 作为经皮穿刺引导设备,定位准确,图像清晰,便于与术前放疗计划比较并实施计划,可确保严格按计划布源。临床研究^[6]发现,CT 引导下粒子植入可明显缩短手术时间,实时、准确植入粒子。对于早期非小细胞肺癌,粒子植入的局部控制率可达 70% 以上,优于外放疗。对于局部晚期非小细胞肺癌,粒子植入联合手术切除加外放疗可提高局部控制率,延长生存期,1 年生存率达 65%,明显高于单纯化疗(48%)^[7]。

1.5 胰腺癌 胰腺癌早期不易被发现,手术切除率不足 20%^[8],术后生存期短。Liu 等^[9]报道,粒子植入治疗不可切除胰腺癌的局部控制率为 88.46%,中位生存时间为 15.3 个月。

1.6 肝癌 原发性肝癌的治疗方法较多,除手术切除

外,TACE 和多种热消融治疗技术均为较好选择,但亦有其不足之处。TACE 适用于富血供病灶,但栓塞常不彻底,需多次治疗。各种热消融治疗效果肯定,但对直径大于 5 cm 病灶一般难以完全灭活。此外,原发性肝癌常伴有不同程度的门静脉瘤栓和区域淋巴结转移,均为 TACE 和各种热消融治疗的盲点。目前放射性粒子植入主要用于治疗少血供病灶、反复栓塞后病灶血管细小或闭塞而难以进行再次 TACE、热消融治疗后复发、门静脉瘤栓以及存在区域转移淋巴结的肝癌。一项纳入 9 个研究共 1 059 例进展期肝癌患者的 Meta 分析^[10]结果显示,TACE 联合¹²⁵I 粒子植入的效果明显优于单纯 TACE。转移性肝癌治疗难度大。Nag 等^[11]报道,对于不可手术切除的结直肠癌肝转移给予¹²⁵I 粒子治疗,术后 1 年和 3 年患者生存率分别为 71% 和 23%,单发转移灶患者 5 年生存率高于多发转移灶。

1.7 结直肠癌 ¹²⁵I 粒子植入治疗结直肠癌主要与外科手术切除联合应用,在临床上根据具体情况分为根治性手术切除加术中放射性粒子植入、姑息性手术切除加放射性粒子植入以及放射性粒子植入治疗肿瘤术后复发 3 种方式。CT 引导下粒子植入具有定位精确、显示清晰及创伤小等优点,尤其适用于直肠癌术后骶骨前复发病灶,疗效确切,局部控制率肯定,并可明显缓解癌性疼痛,改善患者生活质量^[12]。

1.8 宫颈癌和卵巢癌 宫颈癌和卵巢癌是妇科常见恶性肿瘤,术后具有复发倾向,特别是盆壁和大血管旁的复发和转移淋巴结,再次手术困难。永久性放射性粒子组织间植入近距离放疗已经显示出独特的优势,取得了理想的疗效。据报道^[13],复发性卵巢癌采用单纯放射性粒子¹²⁵I 植入治疗后,术后疼痛缓解率达 61.5%,患者生活质量明显改善,1 年生存率 41.2%。

1.9 骨转移癌、软组织和淋巴结转移癌 对于骨转移癌、软组织和淋巴结转移癌采用放射性粒子植入治疗效果显著,尤其是镇痛效果,多数患者术后 1 周左右疼痛消失或明显减轻;对于有明确轮廓的肿瘤,可起到良好的局部控制作用^[14];如为多发肿瘤,可进行分期治疗。

2 存在的问题

2.1 学科定位不明,从业者混杂 放射性粒子植入在国内应用时间不长,但发展迅速,目前很多医院均已相继开展,且同一医院不同科室均有涉及,包括外科各亚专科、内科不同专科、放疗科、超声科以及放射介入科等,但普遍存在医务人员资质认证不完善、放射性防护

培训不规范、管理层专项要求低,以及工作中存在疏忽和盲点、技术准入制度不健全等诸多问题。

2.2 临床应用随意性明显 目前放射性粒子植入尚无统一的适应证和禁忌证,对诸如肿瘤类型、细胞分化程度、部位、大小、边缘、数量、邻近结构侵犯、有无远隔转移等直接影响疗效的因素缺乏标准共识,且在某种程度上忽视或漠视放射剂量学的重要性,对放射性粒子的种类、活度、剂量分布等认识不全面,术前放疗计划不严格,甚至不做放疗计划,即使做了计划,也很难保证按计划施行手术,操作很难与计划完全一致,且缺乏术后计划验证,病例随访制度不完善。

2.3 操作技术不统一 由于操作者来自不同科室,技术流程很难统一。外科医师多将此种技术作为手术切除的补充,或作为无法手术切除肿瘤的姑息治疗手段,一般术前不做放疗计划,多在术中直视下置针布源,术后缺乏即刻影像学评估及术后计划验证。内科医师施行粒子植入手术时,一般在内镜引导下经人体自然管腔内穿刺植入,而内镜不能显示管腔外情况,属于半盲状态下进行,很难实现术前放疗计划。影像学引导下经皮穿刺施行粒子植入是介入放射科的基本技术,目前引导设备主要包括 DSA、超声、CT 和 MRI,各有其优缺点。DSA 和超声的优势是可实时引导,前者的不足包括适用部位有限、影像二维重叠、图像清晰度和精确度不高、医患双方不可避免受到射线辐射等;后者虽然在很大程度上克服了 DSA 引导的不足,但其图像仍为二维扇形图,清晰度和空间分辨率不及 CT 和 MRI,对于等回声病灶显示更困难,且受界面噪声影响,显示穿刺针和粒子的清晰度有限。MRI 引导的优势主要在于可任意角度成像、软组织分辨率高、无射线辐射等,但成像速度相对较慢、仪器设备需特殊要求、成本高等制约了其临床应用。CT 是目前介入放射科施行粒子植入手术的主要设备,其主要优势包括图像清晰度和空间分辨率高;可连续任意层厚行轴位扫描,连续二维图像易于观察病灶的三维空间关系,多排螺旋 CT 薄层扫描可快速进行多平面和三维重建,定位准确;放射粒子植入前主要基于 CT 扫描图像制定放疗计划,依从性和可控性均较好;便于术中和术后即时计划,判断粒子植入与术前计划的一致程度并适时补种。CT 的不足主要在于射线辐射和实时性差。目前带有 CT 透视功能的仪器基本可达到实时引导的目的,但尚未普及。

3 规范化建议

2008 年中国抗癌协会肿瘤微创专业治疗委员会

有关专家在厦门提出了人体常见恶性肿瘤的放射性粒子植入治疗指导意见^[15],对规范我国粒子植入治疗技术具有积极的作用。2017 年中国抗癌协会肿瘤微创治疗专委会粒子治疗分会提出了放射性¹²⁵I 粒子治疗胰腺癌的专家共识^[16],促进了该技术的发展。然而,一项技术的成熟需要经过不断探索、百家争鸣的过程。就目前而言,应组织全国范围内的多中心联合临床研究,通过大量研究总结经验,明确影响疗效的关键因素,从而根据循证医学要求提出合理的规范化临床指导意见,经过进一步验证形成医疗规范。另外,应严格实施从业者资格认证,非放射有关专业医务人员不建议从事此项工作。对从业者应加强放射防护培训,提高职业道德修养,弘扬敬业精神,杜绝浮躁现象。

4 展望

随着¹²⁵I 粒子植入组织间近距离治疗恶性实体瘤不断用于临床,不同肿瘤细胞对近距离持续照射的生物学行为将被阐明,并明确有效致死剂量和安全有效的边缘剂量,逐渐形成不同于传统外放疗的局部组织间放疗的理论体系,并在近距离放疗理论的指导下研制出快速高效的治疗计划系统,与影像工作站兼容对接,实现在手术过程中实时进行计划调整,精准放入粒子。随着放射性粒子研制的不断进步,包括选择安全高效的针对不同肿瘤细胞的同位素源、人体相容性高的载体材料,研发可吸收材料载体及几何形态的丰富多样的粒子等,植入系统也将日趋完善,个体化的经皮穿刺粒子植入系统将能够满足临床需要,放射性粒子植入技术的优势将会得到更多展现。

〔参考文献〕

- [1] Emara AM, Chadwick E, Nobes JP, et al. Long-term toxicity and quality of life up to 10 years after low-dose rate brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int*, 2012, 109(7):994-1000.
- [2] Henderson A, Laing RW, Langley SE, et al. Quality of life following treatment for early prostate cancer: Does low dose rate (LDR) brachytherapy offer a better outcome? A review. *Eur Urol*, 2004, 45(2):134-141.
- [3] Zhu L, Jiang Y, Wang J, et al. An investigation of ¹²⁵I seed permanent implantation for recurrent carcinoma in the head and neck after surgery and external beam radiotherapy. *World J Surg Oncol*, 2013(11):60.
- [4] Jiang P, Wang J, Ran WQ, et al. Five-year outcome of ultrasound-guided interstitial permanent ¹²⁵I seeds implantation for local head and neck recurrent tumors: A single center retrospective study. *J Contemp Brachytherapy*, 2019, 11(1):

- 28-34.
- [5] Li WCH, Zhang RM, Yang JH, et al. Efficacy and prognosis of surgery combined with ^{125}I seed implantation in treatment of recurrent glioma. *Oncol Lett*, 2017, 14(6):7210-7206.
- [6] Li JK, Yu M, Xiao YY, et al. Computed tomography fluoroscopy-guided percutaneous ^{125}I seed implantation for safe, effective and real-time monitoring radiotherapy of inoperable stage T1-3N0M0 non-small-cell lung cancer. *Mole Clin Oncol*, 2013, 1(6):1019-1024.
- [7] 张福君, 李传行, 吴沛宏, 等. CT 引导放射性 ^{125}I 粒子植入治疗局部进展期肺癌. *中华医学杂志*, 2007, 87(46):3272-3275.
- [8] Kamisawa T, Wood LD, Ifoi T, et al. Pancreatic cancer. *Lancet*, 2016, 388(10039):73-85.
- [9] Liu B, Zhou T, Geng J, et al. Percutaneous computed tomography-guided iodine-125 seeds implantation for unresectable pancreatic cancer. *Indian J Cancer*, 2015, 52(Supply 2):e69-e74.
- [10] Liu Q, Dai X, Zhou X, et al. Comparison of TACE combined with and without iodine-125 seeds implantation therapy for advanced stage hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J BUON*, 2019, 24(2):642-649.
- [11] Nag S, DeHaan M, Scruggs G, et al. Long-term follow-up of patients of intrahepatic malignancies treated with iodine-125 brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(3):736-744.
- [12] 刘艳, 李清春, 侯睿智. 放射性粒子 ^{125}I 植入治疗晚期结直肠癌 9 例分析. *中国普通外科基础与临床杂志*, 2015, 22(10):1222-1225.
- [13] Wang Y, Zhang W, Liu P, et al. Computed tomography-guided ^{125}I seed interstitial implantation in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(8):1414-1419.
- [14] 李家开, 于森, 肖越勇, 等. CT 引导下 ^{125}I 粒子植入治疗恶性肿瘤的初步应用. *中国介入影像与治疗学*, 2008, 5(5):367-370.
- [15] 中国抗癌协会肿瘤微创治疗专业委员会粒子治疗分会. 08 中国放射性粒子组织间近距离治疗肿瘤专家共识(讨论稿). 厦门, 2008:79-83.
- [16] 中国医师协会放射性粒子植入技术专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤微创治疗专业委员会粒子治疗分会. 放射性 ^{125}I 粒子植入治疗胰腺癌中国专家共识(2017 年版). *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(4):716-723.

《CT 结肠成像:临床实用指南》已出版

由维也纳医科大学托马斯·芒, 格特里希海兰特医院沃尔夫冈·斯奇玛主编, 中山大学附属第六医院周智洋教授、郑州大学第一附属医院高剑波教授主译, 天津科技翻译出版有限公司出版的《CT 结肠成像:临床实用指南》一书已出版, 并在全国发行。近年来, CT 结肠成像已成为一种广泛应用的方法, 而不再是一项仅在学术中心实行的特殊诊断技术。本书就实用检查技术细节和如何有条不紊地正确解释所发现病变进行了概述。重点阐述能快速而简便地应用于门诊和住院患者的不同技术。对于不太了解这项令人兴奋的技术的读者来说, 本书提供了一个关于 CT 结肠成像简单而有重点的介绍。而对于有经验的检查者来说, 他们将会从本书找到如何改善检查技术和如何避免评估时常见误区的提示。

《CT 结肠成像:临床实用指南》, 16 开, 精装, 铜版纸四色印刷, 共 192 页, 定价 138 元。

邮购地址:天津市南开区白堤路 244 号科贸大厦 B 座 6 楼

联系人:姜晓婷

电 话:022-87892596

也可关注公众号“科翻图书出版”购买!

