

# 放射性粒子植入治疗肿瘤的临床应用

北京大学第一医院申文江

摘要：放射性粒子<sup>125</sup>I、<sup>103</sup>Pd 植入恶性肿瘤的临床研究，近期在国外迅速发展。放射性粒子植入虽有较悠久的历史，但只有近 10 年来才对其物理、生物学特性，特别是临床剂量学与疗效、并发症的关系进行了深入探讨。放射性粒子植入有严格的适应症和禁忌症，可用于局部恶性肿瘤的治疗，因其能在肿瘤内部产生高剂量区，可以提高肿瘤局部控制率。粒子植入要求有严格的植入计划，使肿瘤内部剂量分布均匀，并使周缘剂量准确足量，减少周围正常组织损伤。粒子植入后必须进行植入质量评估，植入后的计划（postplan）检查，利用 CT 和 X 线平片融合技术，找出在 CT 扫描图上的粒子，得到真正的肿瘤内剂量分布，评价疗效及发生并发症的可能。

关键词 放射性粒子 近距离治疗 放射治疗

最近十年来，放射性粒子植入肿瘤的近距离放射治疗在临床上应用迅速发展，对放射性粒子的物理学、生物学的认识提高，使粒子植入治疗得到广泛应用，充实了放射治疗学近距离治疗的内容。

## 一、放射性粒子的位置和历史

放射治疗包括外照射与内照射两种。放射性粒子永久性植入治疗属于内照射中近距离治疗的内容之一。

放射性粒子植入治疗始于 1901 年，Pirre Curie 为 Danlos 特制了植入肿瘤的镭管；1909 年 Pasleau 和 Degrais 在巴黎镭生物学实验室给前列腺癌患者经尿道导管植入镭囊；1917 年 JAMA 报道纽约纪念医院 Barringer 用手指肛诊指引，经会阴刺入导针，行前列腺放射性核素治疗，虽疗效很好，但有晚期排尿困难。20 世纪中期，IOWA 大学用胶体金注入治疗前列腺癌，Whitmore 切开耻骨，用直肠内手指指引，前列腺植入<sup>125</sup>I 粒子。1965 年纪念医院首创用<sup>125</sup>I 治疗 B、C 期前列腺癌；1983 年 Holm 用直肠超声引导下会阴模板植入<sup>125</sup>I 粒子治疗前列腺癌；1986 年研制<sup>103</sup>Pd 粒子治疗肿瘤。近十年来，粒子治疗在临床上广泛应用。

## 二、粒子植入的放射物理学

放射性粒子植入需要有精确的剂量计算及治疗计划，特别要求植入后进行再次治疗计划（postplan）验证，确保植入的剂量准确无误。粒子植入要求放射治疗、外科或相关科室、放射物理、放射技术等专业人员密切合作，并需经过专业培训，熟练操作。

1、放射性粒子的种类：常用于植入治疗的粒子及物理特性列于表 1

表 1 临床使用的放射性粒子特性

	$^{125}\text{I}$	$^{103}\text{Pd}$	$^{192}\text{Ir}$
半衰期	60.1 天	17 天	74 天
平均能量	27.4 KeV	21KeV	380KeV
源长	4.5mm	4.5mm	
直径	0.8mm	0.8mm	
标记物及长度	Ag, 3mm	Pd, 1mm	
初始剂量率	7.7cGy/hr	18cGy/hr40cGy/hr	
剂量率	8-10cGy/hr	20-24cGy/hr	
半价层	0.025mmPd	0.008mmPd	6.3Cm 组织
释放 94%剂量时间	240 天	68 天	
引入年	1965 年	1986 年	
RBE(相对生物效应)	1.4	1.9	

## 2、放射性粒子活度：

放射性粒子活度是放射性粒子所具有的放射性强度，肿瘤植入的全部粒子的总活度，应当根据治疗计划满足处方剂量的要求。肿瘤植入的粒子数量由肿瘤的处方剂量决定，并且满足于周缘剂量(mPD)，而 mPD 与处方剂量 PD 相同。粒子植入时应从最低剂量点 (mPD) 开始，顺序植入。

一般植入到肿瘤中的粒子活度为 0.4- 0.7mCi，活度单位为 MBq，1mCi = 37MBq。1mCi 能产生 182Gy(戈瑞)，1MBq = 4.92Gy

计算肿瘤所需总活度(mci)=期望组织吸收的剂量(Gy) x 肿瘤重量(g)/182。肿瘤靶区体积可在 CT 上计算。这个公式也可改为总活度(MBq)=期望肿瘤剂量(Gy) x 肿瘤重量(g) /4.92

## 3、放射性粒子的剂量率：

放射性粒子的剂量率于活度有关，随活度下降，剂量率呈指数下降。任何时间的总剂量，必须结合剂量率，因此总剂量=初始活度 x1.44x 半衰期。

不同的粒子，处方剂量可用剂量率描述： $^{125}\text{I}$ 160Gy 为 7.72cGy/hr， $^{125}\text{I}$ 144Gy 为 7.00cGy/hr， $^{103}\text{Pd}$ 115Gy 为 19.70cGy/hr。

## 4. 放射性粒子的半衰期：

不同种类的粒子，半衰期不同，临床应用适应证有区别， $^{125}\text{I}$  的半衰期是  $^{103}\text{Pd}$  半衰期的 3.5 倍，因此  $^{103}\text{Pd}$  沉积的总剂量时间是  $^{125}\text{I}$  的 1/4。

$^{125}\text{I}$  的半衰期较长，正常组织耐受较好，防护要求较低，用于治疗分化较好的肿瘤。 $^{103}\text{Pd}$  的半衰期较短，使受损伤的癌细胞修复减少，肿瘤的再分布减少，用于治疗分化差、恶性程度高的肿瘤。

#### 5、放射性粒子的剂量分布：

放射性粒子植入后的剂量分布，取决于①选择的放射性核素种类；②粒子的活度；③粒子数；④粒子植入的位置。以上四个变量均可在不同的治疗计划中体现与调整。

植入放射性粒子的原则是外周密集，中心稀疏，使剂量分布更均匀。粒子植入发生位置误差的原因①间隔不准确；②导针偏斜；③允许粒子移动的误差为 0.5Cm。一般在设计的总活度基础上增加 15%~20% 的剂量，可增加疗效。粒子源的分布不影响平均外周剂量，但影响最小外周剂量。靶区内粒子均匀一致时，剂量分布并非均匀一致，一般中心部分剂量较高。中心稀疏植入，使中心剂量保持在规定范围之内，减少中心高量区，减少并发症。

植入粒子后的剂量分布，按放射源的距离平方呈反比方式下降，源表面的剂量最高，随距离的增加剂量迅速下降，但落差梯度逐渐减缓。距源 1 - 2Cm 之间剂量变化为 4 倍，距源 3 - 4Cm 之间只差 1.8 倍，距源 2 - 4Cm 之间的剂量减小为 80%~93%。

#### 6、放射性粒子植入的基本原则：

放射性粒子植入应按照巴黎系统原则，放射源应呈直线排列，相互平行；各放射源(粒子)之间应等距离(15 - 20mm)。放射源应与过中心点的平面垂直。所有放射源的线比释动能率必须相等。放射源断面排列为等边三角形或正方形。在中心平面上，各放射源之间的中点剂量率之和的平均值为基础剂量(参考剂量的 85% 范围内)。

#### 7、放射性粒子植入的剂量概念：

匹配周缘剂量 (matched peripheral dose, mPD) 粒子植入的剂量肯定不均匀，为统一处方剂量，将其定为 mPD。mPD 为肿瘤靶区长、宽、高得出的近似体积，用以计算植入的导针数及粒子数。肿瘤靶区的周边剂量应为 mPD。

处方剂量 (prescription dose, PD) 肿瘤靶区设计剂量。肿瘤靶区 95% 的体积应达到 PD，即  $V_{100} > 95\%$ ，即 95% 以上体积得到 100% 的 PD。PD 即 mPD。靶区一般不超过 2PD。肿瘤靶区若 90% 的体积达不到 PD，复发率高。

8、植入放射性粒子的计算公式(肿瘤长×宽×高)/3x5/每个粒子的活度=植入粒子数。上述公式是粗略计算，仅供参考，实际仍需用 TPS 证实。

### 三、放射性粒子植入的放射生物学

放射性粒子植入与外照射放射治疗最大的放射生物区别是剂量率不同。子植入后开始的剂量率仅为直线加速器的 1%，加速器为 2Gy/min，每周 10Gy；而  $^{125}\text{I}$  为 0.0013 Gy/min，一周后为 13Gy/周。剂量率的差别直接影响放射损伤的修复、肿瘤细胞的再氧化、再分布等。延长照射时间，使乏氧细胞有充分时间发生再氧化，使放射效果提高延长照射时间也有相反作用，会使亚致死损伤得以修复。再氧化与亚致死损伤修复是对立的统一。在相当宽的剂量率范围内，没有剂量率效应，也不会降低肿瘤的放射效应。

放射性粒子具非常低的剂量率，达到需要的处方剂量必须有足够长的照射时间。延长照射时间和低剂量率放疗都使正常组织损伤明显减少，但对肿瘤细胞的杀伤没有任何影响。

放射性粒子植入最主要的特点是局部“适形”治疗，肿瘤靶区高剂量，而周围正常组织受量较低，这就有效的提高治疗增益系数（TGF），减少并发症，增加疗效。粒子的半衰期与临床应用有一定关系，Ling 根据实验数据提出数学模型，认为  $^{125}\text{I}$  适用于  $T_{pot} > 10$  天分化较好的肿瘤，而  $^{103}\text{Pd}$  适用于  $T_{pot} < 10$  天，分化较差的肿瘤。用  $^{125}\text{I}$  或  $^{103}\text{Pd}$  时，处方剂量也因剂量率不同而不同，二者折合的相对生物效应(RBE)相等。如前列腺癌的处方剂量  $RBE = 120\text{Gy}$  时， $^{125}\text{I}$  的处方剂量为 145Gy，而  $^{103}\text{Pd}$  则为 115Gy。

#### 四、放射性粒子的临床植入

##### 1、粒子植入治疗的适应症

放射性粒子植入适用于局部(局限性)肿瘤，无远位转移。肿瘤最大径应小于或等于 7cm，生长缓慢，分化较好。患者 KPS60 以上，无重要脏器衰竭表现。

适宜粒子植入治疗的病种十分广泛，包括脑胶质瘤，脑转移瘤，脑膜瘤；鼻咽、眶内肿瘤，口咽癌，舌癌，口底癌，颊颌膜癌，颈部转移癌；肺癌，胸膜间皮瘤，乳腺癌；胰腺癌，胆管癌，肝癌；前列腺癌，妇科肿瘤；软组织和骨肿瘤。目前美国粒子植入的患者 80%是前列腺癌；早期前列腺癌患者 2001 年有 5%行粒子植入治疗，估计到 2005 年，会上升到 35%，而外科手术治疗将从 35%下降到 5%。

##### 2、粒子植入的治疗计划系统(TPS)

美国近距离治疗协会规定，所有粒子植入治疗的患者必须有术前治疗计划，给出预期的剂量分布。标准做法是用 CT、MR、超声图象等影像学确定靶区，根据肿瘤轮廓、横断面制定植入导针数、粒子数量及粒子活度、总活度。通过 TPS 观察剂量分布情况，调整导针及粒子位置，得到最佳的剂量分布。

对 TPS 的剂量学有明确的要求。首先应当对肿瘤靶区进行认真确定，画出 GTV 或 PTV 轮廓。要求靶体积(TVR) = 给予处方剂量的总体积/肿瘤的总体积，TVR 应在 1.5 – 2.0 之间。TVR'  $\geq$  2.0

- 3.0, 降低了适形性, 正常组织受量增加。粒子植入后应当位置正确, 如果粒子植入到肿瘤周围的软组织中很容易发生迁移。肿瘤+边界的剂量应是 100%的 PD, 重要器官的剂量应在 V150 以下, 否则易引起并发症。前列腺癌粒子植入治疗时, 150%的等剂量体积, 如用 125I, 不超过前列腺的 60%的体积; 如用 103Pd, 不超过 65%的体积。禁止用 1 根导针作粒子植入, 否则位置难以准确。

### 3、TPS 的评估

与 TPS 相关的 3 个数据: ①PD 的靶体积 V, PD 用百分数表示, 标在右下角, 如 V80=93%, 即 93%的靶区接受 80 % PD。②靶区达到 PD 的百分数, 标在右下角, 例 D90=128Gy, 即靶区 90%的体积得到 128Gy。TVR(靶 - 体积比), 理想的 TVR= 1.0。

评估 TPS 有 3 个常用方法: ①等剂量曲线, 用以表达空间信息、剂量信息, 进行剂量分析, 最主要的时 150%PD 曲线。② DVH(剂量-体积直方图), 表示靶区及周围正常组织某剂量区所含体积的百分比。DVH 可分为积分、微分两种。Z- DVH 是表示 Z 平面上的 DVH, 属微分 DVH。组织表面的剂量, 用剂量表面直方图表示(DSH)。显示某一器官、管腔、神经血管束的剂量, 用剂性剂量直方图(DLH)表示。③粒子植入的数量, 避免局部和靶以外的组织高剂量。

评估 TPS 的指标有 5 项: ①靶区的剂量适形; D90> mPD, 即有 90%的靶区所受照射剂量超过处方剂量 PD, 意味着植入质量很好。评价靶区剂量常用 90 - 90 律, 即 90%以上靶区收到 90%PD 照射, 90>90%②平均外周剂量(mean peripheral dose, MPD), 表示靶体积表面的平均剂量, 应为 PD。③适形度( conformation number), PD 的靶体积与全部靶体积之比。④剂量不均匀度最好不超过 20%PD; 若有超高量区, 用减少植入粒子数来解决。⑤正常组织受量。

TPS 的计算数据有 3 个, 可作为 TPS 的客观评估方法: ①剂量均匀指数(dose homogeneity indexDHI), 在靶区内, DHI 大于 PD, 但小于 150%PD。因此靶区内接受 100%~150%PD 区域是剂量均匀区。例如, 肿瘤 20cc 体积剂量, >PD, 5cc 体积剂量>150%PD, 因此  $DHI = (20 - 5)cc / 20cc = 75\%$ 。②剂量不均匀率(dose nonuniformity ratio, DNR), 与 DHI 相应, DNR 是接受 150%PD 以上的体积与接受 100% - 150%PD 的 DHI 体积之比,  $DNR = 1 - DHI$ 。DHI >0.5 为宜。③扇形分析(sector analysis), 用于前列腺癌粒子植入, 将前列腺分成 12 个部分, 每个部分独立进行 DVH 分析, 扇形分析提供独立植入粒子剂量的信息。

### 4、粒子植入后的并发症

根据粒子植入部位不同, 可产生不同的并发症。如出血、穿孔、痿、感染、粒子移位、肺栓塞等。

## 五、粒子植入后的剂量测定分析

粒子植入后剂量分布有很大变化，疗效与并发症都与之有密切关系，为改进疗效必须对植入粒子的质量进行评估，最重要的是进行植入后的剂量测定分析。植入粒子后首先应行影像学检查，利用融合技术，使粒子植入后的影像进行重建，常用的是CT与X线平片图象融合，使粒子位置的准确率达90%以上。大部分患者在术后24小时内行CT检查，尽早的反馈植入的信息，可用再植入或外照射对剂量不足进行补充。术后计划(post plan)才是植入治疗的质量检查方法。

评估治疗质量的时间至今仍有争议。以前列腺癌粒子植入为例，植入创伤使CT检查前列腺体积增大0 - 96%，平均增大20~50%。水肿消退半衰期为10天，消退率及时间与剂量—体积相关。植入后CT比1个月后CT的剂量平均降低10%。125I和103Pd最佳评估时间是植入后4周和2周。

评估剂量要求出具下列数据：D100，D90，D80值，即覆盖靶区100%、90%及80%的剂量。V200、V150、V100、V90、V80，即接受200%、150%、100%、90%及80%处方剂量的靶体积。植入后靶区总体积(cc)。重要脏器的剂量可用DVH, DSH及TVR表达。

剂量是否均匀可用微分剂量体积直方图(differential dose - volume hitogram, DDH)评估，最大的DD-VH之半的宽度作一条水平连线，从水平线向下的下降线减去上升线的剂量，得数较小表示剂量分布非常均匀；得数较大，说明剂量分布不均匀。上述评估方法称为半峰全宽值，FWHM (full width at halfmaximum of the DDVH)，表示剂量分布的均匀性。

## 参考文献

- 1、Nag S, Bice WS, DeWyngaert K, et al. The American Brachytherapy Society recommendation for per-manent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis . Int J Radiation Oncology Biol Phys.2000 , 46: 221- 230
- 2、Bice WS, Prestidge BR, Prete JJ et al . Clinical impact of implementing the recommendation of AAPMTask Group 43 permanent prostate brachytherapy using 125I, Int J Radiation Oncology Biol Phys, 1998,40: 1237- 1241
- 3、Amdar R, Gladstone D, Leopold k, et al. Prostate seed implant quality assessment using MR and CT ti-mage fusion. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 1999, 43: 67- 72
- 4、Lee WR, Prestidge B. Prostate brachytherapy — Part I: results, dosimetric considerations, Morbidity and Quality of life. 43rd Annual Meeting ‘The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2001 . 11, Sun Francisco, CA. (disc)

5、Nag S, Beyer D, Friedland J, et al. American Brachytherapy Society  
(ABS) recommendations for trans-perineal permanent brachytherapy of prostate cancer. Int  
J Radiation Oncology Biol phys. 1999, 44: 789– 799