

# 碘-125粒子植入治疗肝细胞癌的剂量学

吕进, 曹秀峰

吕进, 曹秀峰, 南京医科大学附属南京第一医院肿瘤中心 江苏省南京市 210006

作者贡献分布: 本论文综述由吕进完成; 审校由曹秀峰完成。  
通讯作者: 曹秀峰, 210006, 江苏省南京市, 南京医科大学附属南京第一医院肿瘤中心. cxf551101@sina.com

收稿日期: 2008-08-22 修回日期: 2008-09-18

接受日期: 2008-09-22 在线出版日期: 2008-10-18

## Dosimetry of $^{125}\text{I}$ radioactive seed implantation in therapy for hepatocellular carcinoma

Jin Lv, Xiu-Feng Cao

Jin Lv, Xiu-Feng Cao, Oncology Center of Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xiu-Feng Cao, Oncology Center of Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. cxf551101@sina.com

Received: 2008-08-22 Revised: 2008-09-18

Accepted: 2008-09-22 Published online: 2008-10-18

### Abstract

Radioactive seed implantation, especially  $^{125}\text{I}$  seeds implantation, which has provided an effective method for treatment of hepatocellular carcinoma (HCC), is attracting more and more attention all over the world, but its dosimetry need standardizing. Therefore, it is necessary to perform the prospective study on the dosimetry of  $^{125}\text{I}$  radioactive seed implantation and seek for the best dosage and seed activity in order to enhance the therapeutic efficacy of  $^{125}\text{I}$  seeds implantation in HCC treatment and protect the normal tissues surrounding the tumors.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Radiotherapy; Brachytherapy; Radioactive seeds;  $^{125}\text{I}$

Lv J, Cao XF. Dosimetry of  $^{125}\text{I}$  radioactive seed implantation in therapy for hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(29): 3295-3298

### 摘要

放射性粒子植入为肝癌的治疗提供了一条新的有效的途径, 尤其是碘-125粒子的应用, 在世界范围内引起了越来越多的学者的兴趣;

然而其剂量学上却没有一个统一的标准. 为提高碘-125粒子治疗肝癌的疗效、保护肿瘤周围正常组织器官, 有必要对碘-125粒子植入治疗肝细胞癌的剂量学进行前瞻性研究, 寻找其最佳处方剂量和粒子的最佳活度.

关键词: 肝细胞癌; 放射疗法; 近距离放射疗法; 放射性粒子; 碘-125

吕进, 曹秀峰. 碘-125粒子植入治疗肝细胞癌的剂量学. 世界华人消化杂志 2008; 16(29): 3295-3298

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3295.asp>

### 0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上恶性肿瘤的第3大主要死因, 每年有59万余人死于HCC<sup>[1]</sup>. 虽然早期HCC通过肝切除、肝移植能取得满意疗效<sup>[2]</sup>, 但大多数HCC患者确诊时已是中晚期, 只有10%-20%的患者有根治性手术的机会. 由于正常肝脏组织对射线的耐受量限制了放射治疗的剂量, 所以HCC外放射疗法疗效不佳. 化疗对HCC的疗效也较差<sup>[3]</sup>. 近20年来, 人们逐步证实HCC在放射生物学上属于放射敏感性肿瘤, 加之新型放疗技术和设备的不断出现, 特别是碘-125粒子植入治疗的应用, 在世界范围内引起了越来越多的学者的兴趣, 然而其剂量学上却没有一个统一的标准. 本篇综述将重点阐述碘-125粒子植入治疗HCC的相关剂量学研究.

### 1 放射性粒子的植入治疗

放射性粒子植入治疗属于组织间近距离放疗范畴, 由于其拥有局部适形放疗的特点, 从而具有将最大量的放射线强度发射到肿瘤部位, 而周围正常组织接受的剂量迅速衰减的潜在优势, 这样就减少了副反应, 并且在照射过程中, 由于没有体位和呼吸运动的影响, 肿瘤治疗体积的丢失几率大为减少. 如果将放射源固定在体内某位置而又要求给身体的正常组织器官和系统带来最小的影响, 那么就要求靶区能够得到高

### ■背景资料

肝细胞癌的首选治疗是手术切除, 但只有一少部分肝癌能得以手术切除、肝移植. 外放疗和化疗的疗效甚微. 目前放射性粒子植入为肝癌的治疗提供了一条新的有效的途径.

### ■同行评议者

肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

## ■研发前沿

放射性粒子植入治疗属于组织间近距离放疗范畴,其拥有局部适形放疗的特点和微创、便利、高效、副反应少等优点。

剂量射线,导致肿瘤组织的显著性杀伤,同时对周围组织的损害最小,引起的相关急性放射损伤和远期影响最小。放射性粒子用于组织间植入治疗恶性肿瘤已经有近百年历史,最早应用于上世纪90年代初。早期运用的放射性粒子是高能性核素,如钴-60、镭-226等,发射高能 $\gamma$ 射线,临床上难以防护,对患者和医护人员都会造成严重损害,使其应用受到了限制,近20年来,新型低能放射性核素像碘-125、钷-103等的研制成功大大拓宽了其治疗范围和适应证。碘-125粒子已经应用于多种恶性肿瘤的植入治疗,如前列腺癌、胰腺癌、肺癌、口腔颌面部恶性肿瘤、头颈部恶性肿瘤等<sup>[4-9]</sup>。特别是在前列腺癌的研究领域,他的临床效果已经被证实是相当成功的<sup>[10-14]</sup>。国内外关于碘-125粒子植入治疗原发性肝癌的文献报道相对较少,而关于治疗结肠癌肝转移的报道并不少见。

## 2 碘-125粒子与HCC

**2.1 碘-125粒子的相关特性** 碘-125粒子是密封型治疗性放射性核素。其单个粒子活度为0.3-1.0 mCi, 半衰期60.2 d, 能量为27.4-31.4 keV的X射线和35.5 keV的 $\gamma$ 射线, 在组织中的最大辐射半径1.7 cm, 既便于保存又易防护, 对患者和医护人员的伤害也相对轻微, 因而在临床应用于放射性粒子永久性植入放疗中, 其渐受欢迎。

**2.2 碘-125粒子的相关剂量学** 目前, 相关剂量学问题可以根据其对大群体或个体患者的影响相对分为“系统性的”和“随机性的”。影响大多数患者的系统性变动很少发生, 他包括剂量测定参数、处方剂量的实施、剂量计算公式的变动和剂量计算算法的改进。随机性的变动问题牵涉到每个具体患者的实施<sup>[15]</sup>。迄今为止, 碘-125粒子植入治疗HCC还没有统一的剂量标准, 更没有形成系统性规范。

碘-125是低剂量率放射性核素, 一般为0.05-0.10 Gy/h, 初始剂量率只有0.0013 Gy/min, 而组织间植入近距离放疗属于极低剂量率放疗, 加上 $\gamma$ 射线的能量低且衰变非常快, 因此其剂量分布变化很复杂。如果需要测定实际剂量分布, 探测器必须满足以下几个条件: 足够的精确度和灵敏度以及足够小的体积, 但根据当前条件来说这很难达到, 所以碘-125粒子源的剂量分布主要依赖计算而不是测量。根据公式:  $D_{(T)} = D_{(0)} \times T_{1/2} \times 1.443 \times [1 - e^{-T \times 0.693/T_{1/2}}]$ ,  $D_{(T)}$ 指组织间某点在植入籽源T小时后的吸收剂量, 单位为Gy;

$D_{(0)}$ 是指该点在植入籽源时的初始剂量率单位是Gy/h;  $T_{1/2}$ 是所用放射源的半衰期, 单位h;  $e$ 是自然常数)和 $D_{(r)} = S_k \wedge 1/r^2 g_{(r)} \Phi_{an}$ ,  $D_{(r)}$ 和 $g_{(r)}$ 分别指所计算点的剂量和径向剂量函数,  $S_k$ 、 $\wedge$ 、 $\Phi_{an}$ 代表空气比释动能强度、各向异性常数和剂量率常数,  $r$ 代表所计算的点到籽源的距离, 单位cm), T小时后某点的吸收剂量与距离籽源1-9 cm范围内的剂量率可以计算出来<sup>[16]</sup>。通常碘-125粒子永久性植入的临床总活度通过下列方法计算: (1)平均体积法, 是最经典的手工计算方法, 也称巴黎公式: 籽源总活度( $A$ , mCi) = 肿瘤平均径长( $d$ , cm)  $\times K$ ,  $K$ 为常数, 一般取5,  $d = (长 + 宽 + 高)/3$ , 上式又可改写为 $n = (a + b + c) \times 5 / 粒子活度 \times 3$ , 式中 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 分别为肿瘤的长、宽、高, 粒子活度为mCi,  $n$ 为粒子的个数; (2)Power Law平方法,  $A = 2.15 \times d^2$ ,  $A$ 为总活度(mCi),  $d$ 为平均径长(cm); (3)治疗计划系统(TPS): TPS是已上市的计算机软件, 把患者的肿瘤大小和部位的信息输入该系统, 能计算出该肿瘤所需插植的导针数、单个粒子活度和粒子总活度, 然后操作者根据治疗计划把粒子植入到肿瘤内, 并可通过TPS进行剂量验证, 必要时进行补种以保证瘤体90%的体积得到90%以上的处方剂量。值得注意的是上述方法都是根据前列腺癌设计的, 而HCC的生物学行为和放射敏感性与前列腺癌并不完全一致。当前已有一些治疗计划系统和器械工具(包括碘-125粒子)开发出来, 适用于多种实体肿瘤的永久性植入放疗。

2004-03医用物理学报道了美国医学物理学家协会(AAPM)关于应用碘-125和钷-103粒子组织间近距离放疗剂量学的相关建议<sup>[16]</sup>。这份更新的追踪报告主要是为了满足近10年来低能电子发射近距离放疗源永久性植入治疗显著增长的需要和在贯彻组织间近距离放疗中精确剂量学临床理论的需要。此外, 在近距离放疗剂量学测定形式和相关参数的准确性以及决定这些参数的方法上有了实质性改良<sup>[17]</sup>。这些建议包括了剂量计算形式的一些微小改动和在近距离放疗中广泛应用的8个剂量学测定参数的主要更新。对于碘-125植入使用6711型粒子(在公布的永久性近距离放疗临床实践中应用最广泛的型号)来说, 没有显著的变化(少于2%)<sup>[18-19]</sup>。

当今的碘-125粒子组织间近距离放射治疗HCC的相关剂量数据绝大多数是从临床实践经验中得来, 而缺乏前瞻性研究的验证。和上述的原因一样, 碘-125粒子组织间植入治疗HCC的

## ■相关报道

有报道称, 碘-125粒子组织间植入治疗肝细胞癌既能提高靶区的照射剂量又能降低周围正常组织的照射范围, 还可以提高肿瘤的局部控制率和患者的生存率。

最佳处方剂量和粒子的最佳活度仍需进一步研究. Ricke *et al*<sup>[20-22]</sup>认为在肝癌体内的平均最小剂量应达17-18 Gy; Zhang *et al*<sup>[23]</sup>陈述了植入活度为30兆贝克勒尔(MBq, 1 mCi = 37 MBq)的碘-125粒子, 周边匹配剂量(MPD)大约为100-150 Gy(1 mCi = 182 Gy), 每个患者植入粒子数在10-100粒不等. 综合文献, 笔者认为碘-125的单个粒子剂量一般0.6 mCi较安全, 控制体积剂量在20-25 mCi是比较安全的, 其间碘-125粒子植入治疗HCC的关键是设置合理的周边匹配剂量, 设置在80-100 Gy是合理的, 不仅能够显现出其微创、高效、副反应少等优点, 而且能尽可能降低对正常肝细胞的损伤.

**2.3 疗效与副反应** 根据Zhang *et al*<sup>[23]</sup>碘-125粒子植入治疗肝癌的报道, 在45例病变中有17例获得完全缓解(CR), 20例部分缓解(PR), 7例无变化(NC), 1例进展(PD), 有效率达82.2%; 过程中出现的副反应包括1例气胸(肺压缩小于30%)、3例穿刺点出血、5例痰中带血和发热, 植入2 mo后发生粒子移位的2例, 2 wk后白细胞轻度减少2例(白细胞计数 $\geq 3 \times 10^9/L$ ), 没有发生大量出血、胆瘘、胰瘘等严重并发症. Luo *et al*<sup>[24]</sup>报道的碘-125粒子植入治疗肝癌也取得了令人鼓舞的结果. 相应12、24、36 mo生存率分别为91.7%, 86.7%, 75.0%, 未发生严重副反应. 虽然碘-125粒子植入治疗HCC的实践经验不多, 但其效果与其他的传统放疗方法之间仍可简要地做一些比较, 如三维适形放疗(3DCRT)、立体定向放疗(SBRT). 无论是3DCRT还是SBRT, 肿瘤的固定化(由于呼吸运动导致相关器官的移动<sup>[25]</sup>)必须被充分考虑, 而对于碘-125粒子植入治疗HCC而言不存在呼吸运动的影响. 在过去15年内, 美国密西根州大学群体已经进行了大批三维适形放射治疗肝癌的实验研究. 1996-04/2003-04, 128名患者接受了适形超分割放疗联合肝动脉灌注5-氟尿嘧啶. 38例(30%)出现3-4级毒性, 5例(4%)出现放射诱导性肝病(RILD), 35例肝细胞癌患者中位生存期为15.2 mo<sup>[26-27]</sup>. Méndez Romero *et al*治疗了11例Child分级为A或B中的8例, 对肝细胞癌患者而言, 初始局部控制率为82%, 精确的1年和2年总生存(OS)率分别75%和40%. 在HCC组中, 1例(Child B级)由于肝功能衰竭和感染发展为5级毒性, 提示对Child B级肝硬变患者的治疗必须谨慎<sup>[28]</sup>. 无论结果如何, 碘-125粒子植入与3DCRT和SBRT治

疗HCC疗效的相关数据仍需要在随机对照试验(RTC)中才能进一步验证.

### 3 结论

现代近距离放射疗法通过设定广泛适用的相关剂量学阈值来获得最大化的生存率和最小化的死亡率, 已成为恶性肿瘤的有效治疗手段, 要保证既定的安全性和有效性, 必须恰当的履行近来的相关剂量学一致性报告和质量保证程序.

碘-125粒子组织间植入治疗HCC既能提高靶区的照射剂量又能降低周围正常组织的照射范围, 还可以提高肿瘤的局部控制率和患者的生存率, 为HCC的治疗提供了一条新的思路和有效的治疗途径, 然而其剂量学仍未形成国际一致性意见. 现在的碘-125粒子植入治疗HCC相关数据仍就基于临床经验, 而没有通过前瞻性大样本多中心随机实验研究的验证, 最佳处方剂量和粒子的最佳活度仍需进一步探讨. 如何去研究上述问题, 如何制定出适用于碘-125粒子植入治疗HCC的精确的科学的剂量学标准将是我们将来的工作中的重点. 随着研究的进一步深入, 其前景将更加光明, 治疗方法将更加标准化, 更加系统化, 其适应证也将更将进一步扩大.

### 4 参考文献

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108
- 2 Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-1917
- 3 Nowak AK, Chow PK, Findlay M. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1474-1484
- 4 Zhang FJ, Wu PH, Zhao M, Huang JH, Fan WJ, Gu YK, Liu J, Zhang L, Lu MJ. [CT guided radioactive seed 125I implantation in treatment of pancreatic cancer] *Zhonghua Yixue Zazhi* 2006; 86: 223-227
- 5 Zhang FJ, Li CX, Wu PH, Wu YX, Jiao DC, Liu J, Li YL. [CT guided radioactive 125I seed implantation in treating localized advanced pulmonary carcinoma] *Zhonghua Yixue Zazhi* 2007; 87: 3272-3275
- 6 Zhang JG, Zhang J, Song TL, Cai ZG, Sheng WJ, Yu GY. [Radioactive seed implantation in treatment of oral and maxillofacial malignancy] *Zhonghua Kouqiang Yixue Zazhi* 2006; 41: 464-466
- 7 Zhang J, Zhang JG, Song TL, Zheng L, Huang MW. [CT guided interstitial 125I seed implantation treatment for head and neck malignant tumor] *Huaxi Kouqiang Yixue Zazhi* 2008; 26: 8-9, 14
- 8 Xu KC, Niu LZ, Hu YZ, He WB, He YS, Li YF, Zuo JS. A pilot study on combination of cryosurgery and (125)iodine seed implantation for treatment of locally advanced pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1603-1611
- 9 徐克成, 牛立志. 肝癌的冷冻治疗. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 229-235
- 10 Heysek RV. Modern brachytherapy for treatment of

### ■应用要点

制定出适用于碘-125粒子植入治疗肝细胞癌的精确的科学的剂量学标准将使治疗方法更加标准化, 更加系统化, 其适应证也将进一步扩大.

# ■同行评价

碘-125粒子植入治疗肝细胞癌, 临床尚在探索中, 本综述从剂量学角度进行相关论述, 有一定新意.

- 11 prostate cancer. *Cancer Control* 2007; 14: 238-243
- 12 Hughes L, Waterman FM, Dicker AP. Salvage of suboptimal prostate seed implantation: Reimplantation of underdosed region of prostate base. *Brachytherapy* 2005; 4: 163-170
- 13 Yoroazu A, Toya K, Ohashi T, Ohsuga K, Ito R, Kasamatsu T, Saito S, Momma T. [Brachytherapy for prostate cancer] *Gan To Kagaku Ryoho* 2006; 33: 424-427
- 14 Machtens S, Baumann R, Hagemann J, Warszawski A, Meyer A, Karstens JH, Jonas U. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol* 2006; 24: 289-295
- 15 Frank SJ, Pisters LL, Davis J, Lee AK, Bassett R, Kuban DA. An assessment of quality of life following radical prostatectomy, high dose external beam radiation therapy and brachytherapy iodine implantation as monotherapies for localized prostate cancer. *J Urol* 2007; 177: 2151-2156; discussion 2156
- 16 Butler WM, Merrick GS. Clinical practice and quality assurance challenges in modern brachytherapy sources and dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: S142-S146
- 17 Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA, Hanson WF, Huq MS, Ibbott GS, Mitch MG, Nath R, Williamson JF. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med Phys* 2004; 31: 633-674
- 18 Rivard MJ, Nath R. Interstitial brachytherapy dosimetry update. *Radiat Prot Dosimetry* 2006; 120: 64-69
- 19 Williamson JF, Butler W, Dewerd LA, Huq MS, Ibbott GS, Mitch MG, Nath R, Rivard MJ, Todor D. Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine regarding the impact of implementing the 2004 task group 43 report on dose specification for 103Pd and 125I interstitial brachytherapy. *Med Phys* 2005; 32: 1424-1439
- 20 Rivard MJ, Butler WM, DeWerd LA, Huq MS, Ibbott GS, Meigooni AS, Melhus CS, Mitch MG, Nath R, Williamson JF. Supplement to the 2004 update of the AAPM Task Group No. 43 Report. *Med Phys* 2007; 34: 2187-2205
- 21 Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Pech M, Wieners G, Spors B, Werk M, Rosner C, Lopez Hänninen E, Felix R. [CT-Guided brachytherapy. A novel percutaneous technique for interstitial ablation of liver metastases] *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 274-280
- 22 Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Pech M, Wieners G, Spors B, Werk M, Rosner C, Hänninen EL, Felix R. CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I-II results of a novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1496-1505
- 23 Ricke J, Wust P, Wieners G, Beck A, Cho CH, Seidensticker M, Pech M, Werk M, Rosner C, Hänninen EL, Freund T, Felix R. Liver malignancies: CT-guided interstitial brachytherapy in patients with unfavorable lesions for thermal ablation. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 1279-1286
- 24 Zhang FJ, Li CX, Wu PH, Li K, Huang JH, Fan WJ, Zhang L, Gu YK, Lu MJ, Wu YX, Wang JJ. [Radioactive seed 125I implantation in treating recurrence and metastasis after liver transplantation in hepatoma] *Zhonghua Yixue Zazhi* 2007; 87: 956-959
- 25 Luo KY, Mao WY, Li B, Shao QH, Yang Y, Zhao Q, Yang R, Yang GK. [Iodine-125 interstitial brachytherapy for malignant tumor] *Zhonghua Waikao Zazhi* 2003; 41: 122-124
- 26 Eccles C, Brock KK, Bissonnette JP, Hawkins M, Dawson LA. Reproducibility of liver position using active breathing coordinator for liver cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 751-759
- 27 Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, Walker S, Tatro D, Ten Haken RK, Knol J, Dawson LA, Pan C, Lawrence TS. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8739-8747
- 28 Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D, Ten Haken RK, Walker S, Ensminger W, Lawrence TS. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2210-2218
- 29 Méndez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, De Pooter JA, Heijmen BJ, Nowak PC, Nuytens JJ, Brandwijk RP, Verhoef C, Ijzermans JN, Levendag PC. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta Oncol* 2006; 45: 831-837

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 世界华人消化杂志网络版的发表前链接

**本刊讯** 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程. (常务副总编辑: 张海宁 2008-10-18)