

# <sup>125</sup>I粒子近距离植入治疗结直肠癌肝转移的研究进展

陈 亿, 罗开元, 李滢旭

## ■背景资料

放射性粒子组织间植入近距离治疗恶性肿瘤,是指将放射性粒子直接永久植入肿瘤组织内或是插植于手术切除的肿瘤床、残存癌及淋巴转移的途径,利用其释放低能量光子产生的 $\gamma$ 、X射线持续照射肿瘤细胞并将其杀伤的一种新的技术方法。可以减轻手术创伤、缩短手术时间、减少术后并发症;粒子植入与手术和化疗配合,有望提高肿瘤治疗的彻底性,解决在恶性肿瘤治疗中起关键作用的肿瘤局部复发与再生长问题;能够有效延长患者生存期和提高患者的生存质量。

## ■同行评议者

陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

陈亿, 罗开元, 李滢旭, 昆明医学院第四附属医院普外科 云南省昆明市 650021

云南省科技计划项目联合专项基金资助项目, No. 2007C0039R

云南省昆明医学院硕士研究生创新基金资助项目, No. KM2008L04

作者贡献分布: 本文综述由陈亿与李滢旭完成; 罗开元审校。

通讯作者: 罗开元, 教授, 博士生导师, 650021, 云南省昆明市, 昆明医学院第四附属医院普外科. ynluky@yahoo.com.cn  
电话: 0871-5156650-2952

收稿日期: 2009-09-25 修回日期: 2009-11-02

接受日期: 2009-11-02 在线出版日期: 2009-11-18

## Advances in permanent <sup>125</sup>I seed implantation for colorectal liver metastases

Yi Chen, Kai-Yuan Luo, Ying-Xu Li

Yi Chen, Kai-Yuan Luo, Ying-Xu Li, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650021, Yunnan Province, China

Supported by: the Yunnan Provincial Science and Technology Joint Special Projects Fund, No. 2007C0039R; and the Innovation Fund for Graduate Students in Kunming Medical University, No. KM2008L04

Correspondence to: Professor Kai-Yuan Luo, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650021, Yunnan Province, China. ynluky@yahoo.com.cn

Received: 2009-09-25 Revised: 2009-11-02

Accepted: 2009-11-02 Published online: 2009-11-18

## Abstract

Colorectal cancer is one of the most common cancers worldwide and the second most common type of cancer in the Western world. Colorectal cancer is the most common source of metastatic liver cancer, and liver metastasis is an important prognostic factor for colorectal cancer. Hepatic resection is the treatment of choice for colorectal liver metastases. The postoperative 5-year survival rate for patients with colorectal liver metastase now exceeds 50%. However, hepatic resection is indicated for only 10%-25% of patients with colorectal liver metastases. Therefore, non-surgical methods have attracted increasing attention. Permanent <sup>125</sup>I seed implantation is now becoming a hotspot for treatment of colorectal liver metastases. This review will focus on the recent advances in permanent <sup>125</sup>I seed implantation for colorectal

liver metastases.

**Key Words:** Colorectal cancer; Liver metastasis; <sup>125</sup>I seed; Brachytherapy

Chen Y, Luo KY, Li YX. Advances in permanent <sup>125</sup>I seed implantation for colorectal liver metastases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(32): 3324-3327

## 摘要

结直肠癌是世界范围内最常见的癌症之一,在西方社会其发病率排在肿瘤的第2位,其肝转移是影响结直肠癌预后的重要因素,也是最常见的转移性肝癌。手术是目前唯一有效的治愈手段,5年存活率超过50%,但仅有10%-20%结直肠癌肝转移患者确诊时适合于手术切除,因此各种非手术治疗的作用正日益受到关注。随着科学技术的发展,<sup>125</sup>I粒子永久性组织间植入内放射已成为结直肠癌肝转移治疗的新热点,本文拟就其在结直肠癌肝转移方面的治疗进展作一简要综述。

**关键词:** 结直肠癌; 肝转移; <sup>125</sup>I粒子; 组织间内放疗

陈亿, 罗开元, 李滢旭. <sup>125</sup>I粒子近距离植入治疗结直肠癌肝转移的研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(32): 3324-3327  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3324.asp>

## 0 引言

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,影响结直肠癌预后的因素有很多,癌灶的转移就是其中的重要原因之一。肝脏是结直肠癌转移的最常见器官,约30%-60%,结直肠癌肝转移(colorectal liver metastases, CRLM)是最常见的转移性肝癌。接近25%的结直肠癌患者在确立诊断时即已存在肝转移,另有30%的患者在结直肠癌原发肿瘤切除术后2年内发生肝转移。转移性肝癌患者的预后大多不佳,如果未经治疗,中位生存期约为12-15 mo, 5年生存率不足5%<sup>[1-3]</sup>。尽管治疗方法在不断进步, CRLM患者的预后仍不理想, CRLM IV期的患者即使使用当前最好的化疗药平均生存时间约为25 mo<sup>[4]</sup>。<sup>125</sup>I粒子永久性组织间植入内放射治疗的出现及其技术的不断改进

为此类患者提供了一种新的治疗手段。

## 1 $^{125}\text{I}$ 粒子永久性组织间植入内放射治疗CRLM的基本原理

$^{125}\text{I}$ 是一种人工合成同位素, 由 $^{124}\text{Xe}$ 吸收1个中子并以电子俘获方式变为 $^{125}\text{I}$ , 释放能量为27-31 keV的X线和35 keV的 $\gamma$ 射线。 $^{125}\text{I}$ 粒子是由内含吸附有活性 $^{125}\text{I}$ 的钼丝, 外壳为钛合金管并经激光焊接而成的微小颗粒。与其他放射源相比,  $^{125}\text{I}$ 粒子具有的优势主要有: 剂量率较低, 治疗比增加, 相对生物效应高(约1.0-1.5或1.2-2.0), 半衰期长(60.1 d), 同时衰变产生的 $\gamma$ 射线穿透力弱, 在组织和铅中的半价层分别为20 mm和0.025 mm, 组织穿透能力17 mm, 有效的杀伤半径大约是10-15 mm。 $\gamma$ 射线能够直接损伤大肠癌细胞的DNA, 破坏癌细胞DNA合成, 使双链断裂, 诱导癌细胞凋亡, 使核酸内切酶活化, DNA被打断、裂解, 抑制某些与癌细胞代谢、增殖等相关蛋白分子的合成。同时 $^{125}\text{I}$ 粒子释放的低线性能量传递(linear energy transfer, LET)射线电离癌细胞内的水分子, 产生自由基( $\text{H}^+$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$ 、 $\text{OH}^\cdot$ 、 $\text{O}^{2-}$ ), 与细胞核酸、蛋白等分子相互作用, 引起组织细胞损伤, 而致组织中的肿瘤细胞失去繁殖能力而凋亡<sup>[5-6]</sup>。肝脏肿瘤组织在射线的作用下, 处于照射敏感时相( $\text{G}_2\text{-M}$ 期)和非敏感时相细胞的比例存在再分配, 这样就可能增加后续照射的杀伤机会, 效果优于外照射。参照1995年美国医学物理学会43号工作组对胃肠道肿瘤推荐的近距离治疗剂量140 Gy<sup>[7]</sup>, 据计算, 采用0.7 mCi-0.8 mCi活度的 $^{125}\text{I}$ 粒子作相隔1.0-1.5 cm间距的平面植入经5个半衰期, 可以达到推荐的 $^{125}\text{I}$ 治疗剂量140 Gy。

## 2 $^{125}\text{I}$ 粒子永久性组织间植入内放射治疗CRLM的方式及疗效

对于CRLM的患者, 手术治疗是目前对于结直肠癌肝转移的根治性治疗公认的唯一方法, 是能使结直肠癌肝转移患者获得长期生存的治疗手段, 但结直肠癌肝转移患者中只有10%-20%适合手术治疗, 手术的时机相当的重要<sup>[8-9]</sup>。对于不可切除的原发和转移性肝癌病例的治疗,  $^{125}\text{I}$ 粒子永久性组织间植入内放疗的应用越来越广泛。

### 2.1 单用 $^{125}\text{I}$ 粒子永久性组织间植入内放射治疗

对于不可手术切除的CRLM患者, 放射治疗历来扮演了一个重要的角色<sup>[10]</sup>, 这主要是因为肝脏对射线的低耐受度。由于肝癌必须有超过40 Gy

的吸收剂量才能得到较好的局部控制, 而肝脏的耐受剂量仅30 Gy, 超过30 Gy会产生严重的放射性肝损伤, 因此, 常规的放射治疗在肝癌的应用受到限制<sup>[11]</sup>。1999年Martinez-Monge *et al*<sup>[12]</sup>报道了56例 $^{125}\text{I}$ 粒子治疗不可切除CRLM的结果, 1年生存率和3年生存率分别是71%和25%, 中位生存期为20 mo。单发转移灶的5年控制率(39%)高于多发转移灶的5年控制率(9%)。2006年, Nag *et al*<sup>[13]</sup>报道 $^{125}\text{I}$ 粒子内放疗治疗不可手术切除的CRLM患者1年生存率和3年生存率分别是73%, 23%, 中位生存期20 mo, 最长生存时间7.5年。单发的转移灶的5年肝内控制率(38%)高于多发的转移灶的5年肝内控制率(6%)。多因素分析表明, 转移灶的数目、大小与患者预后显著相关, 单发病灶者生存期明显长于病灶数多于4处者。虽然缺乏长期的随访资料, 但本研究显示出 $^{125}\text{I}$ 粒子植入内放射具有较高的安全性, 为其在临床的进一步应用提供了基础。

### 2.2 $^{125}\text{I}$ 粒子永久性组织间植入内放射治疗联合手术

手术切除肝脏转移灶仍然是治疗结直肠癌并肝脏转移的最佳方法<sup>[14]</sup>。其主要方式为手术切除主要转移灶, 而后植入 $^{125}\text{I}$ 粒子内放射治疗潜在的残余病灶、切除困难者以及可能发生的转移灶。1994年, Armstrong *et al*<sup>[15]</sup>首先报道了从1979年到1990年的一组手术切除同时植入 $^{125}\text{I}$ 粒子治疗转移性肝癌病例的治疗结果。作者在术中对于不能切除或者部分切除的, 采用 $^{125}\text{I}$ 粒子永久性组织间植入内放射治疗CRLM, 结果显示本组患者手术死亡率为0, 无严重的术后并发症, 随访的中位生存期为18 mo, 42%的患者存活了2年以上。这与国外学者<sup>[16-18]</sup>相关的CRLM研究报道一致。研究显示 $^{125}\text{I}$ 粒子永久植入内放疗可有效降低局部复发率并显著提高生存率, 具有较高的安全性及可行性, 能在手术切除病灶后有效的控制残余病灶。切缘阳性是局部复发的主要原因, 手术的原则是要求切缘距肿瘤大于1 cm。但也有学者<sup>[19]</sup>认为手术中切缘距肿瘤的距离不会影响术后肿瘤复发率。

### 2.3 $^{125}\text{I}$ 粒子永久性组织间植入内放射治疗联合化疗

CRLM的化疗方式包括: 口服化疗、周围静脉化疗、门静脉化疗以及肝动脉化疗。新的化疗药物的应用增加了疗效, 化疗已不仅仅作为姑息治疗, 化疗更有价值在于部分不能根治切除的病例经化疗肿瘤缩小后从而可根治手术切除, 使更多的患者可能获得长期生存。现在普遍主张在手术后采用辅助化疗措施, 术中先行

■**研发前沿**  
肿瘤术后或放疗后局部复发和再生成为临床外科医生面临的相当棘手的问题, 癌复发的外科治疗也已成为当今研究的重要课题。

## ■应用要点

手术切除肝脏转移灶仍然是治疗结肠直肠癌并肝脏转移的最佳方法. 临床实践证明<sup>125</sup>I粒子联合手术或化疗治疗中晚期实体肿瘤能够延长患者的生存时间. 随着这一技术的不断完善, 对治疗恶性肿瘤具有良好的应用前景.

<sup>125</sup>I粒子内放疗优于先行化疗, 以化疗来巩固手术治疗的效果. 2005年, 国内罗开元 *et al*<sup>[20]</sup>通过对84例肝癌患者随机分组分别给予术后化疗和术中永久插植<sup>125</sup>I粒子组织间放射治疗, 研究结果显示: 前组3年局部复发率为59.5%, 3年生存率47.6%; 后组3年局部复发率为11.9%, 3年生存率为68.7%, 明显优于前组的疗效. 虽然CRLM的化疗结果仍不让人满意, 但最近20年, 以奥沙利铂为代表的第3代铂类及以伊立替康为代表的拓扑异构酶抑制剂的出现, 已将CRLM的化疗反应率提高至一个较高的水平(约50%)<sup>[21]</sup>. Wieners *et al*<sup>[22]</sup>报道, 对不可切除的只有肝转移的CRLM患者同时行内放疗和肝动脉灌注化疗, 平均随访28 mo, 第1次治疗后的中位生存期为12.3 mo, 所有的患者均未发现肝功能衰竭. 这2种最小侵入性治疗方法的联用是可行的, 而且并发症少, 为治疗不可切除的CRLM患者带来希望.

## 3 适应证和禁忌证

3.1 适应证 目前认为, 对于各种肝脏恶性肿瘤, 手术切除仍是唯一的根治方法. 因此, 文献推荐不适于手术切除的CRLM是<sup>125</sup>I粒子永久性组织间植入内放射治疗唯一适应证<sup>[23]</sup>. 对于原发性肝癌手术治术中残留或切缘距肿瘤太近者、增强根治效果的预防性植入、不能手术治疗的中晚期原发性肝癌患者、术后复发、其他方法治疗后复发、外照射不佳或剂量不足的原发性肝癌患者以及肝转移癌患者均是一种理想的治疗方法. 对于手术残留病灶, 外放疗后癌灶局部残留, 尤其是手术不能切除或切除后仍有残留病灶的患者也同样适用.

3.2 禁忌证 (1)身体情况差, 不能接受手术的; (2)病变性质不明确或侵犯大血管; (3)合并严重的内科疾病不能耐受放疗的<sup>[24]</sup>. 在临床实际工作中, 可对适应证和禁忌证做相应的扩展.

## 4 并发症

文献报道, <sup>125</sup>I粒子永久性组织间植入内放疗CRLM后的并发症较少见, 国内外对放射性粒子植入治疗的并发症均有报道. 常见的并发症是: (1)穿刺误入血管引起栓塞, 穿破空腔脏器肠管; (2)皮肤溃疡, 粒子迁移引起血管栓塞甚至急性心肌梗塞<sup>[25]</sup>; (3)少数患者(0.5%)可造成放射性肠炎, 肝脓肿等<sup>[11]</sup>. 合适的粒子剂量、及时有效地预测粒子的迁移<sup>[26]</sup>, 可以明显减少并发症, 降低死亡率.

## 5 结论

手术切除仍是可切除CRLM的首选治疗手段, 对于不适合切除的患者可考虑行<sup>125</sup>I粒子永久性组织间植入内放射治疗. CRLM的<sup>125</sup>I粒子植入治疗尚有待于进一步完善, 通过合理设计植入计划、熟练操作流程等有望将<sup>125</sup>I粒子的治疗效果提高. <sup>125</sup>I粒子联合手术或化疗能够延长患者的生存时间, 而新辅助化疗在CRLM的治疗中具有重要意义, 通过减小肿瘤体积, 增加了手术切除的机会<sup>[27]</sup>. 放射性粒子植入的理论指导和实验依据也尚待进一步完善, 如: 不同类型肝脏肿瘤的耐受剂量是多少? 化疗和外放疗如何同<sup>125</sup>I粒子更好的结合, 多病灶的CRLM的耐受剂量以及粒子的放置等等. 为解决上述问题而进行的各种研究, 如内、外放疗相结合以减少放射剂量, 减轻放射毒性<sup>[28]</sup>等, 尚需进一步研究探索.

## 6 参考文献

- 1 Grundmann RT, Hermanek P, Merkel S, Germer CT, Grundmann RT, Hauss J, Henne-Bruns D, Herfarth K, Hermanek P, Hopt UT, Junginger T, Klar E, Klempnauer J, Knapp WH, Kraus M, Lang H, Link KH, Löhe F, Merkel S, Oldhafer KJ, Raab HR, Rau HG, Reinacher-Schick A, Rieke J, Roder J, Schäfer AO, Schlitt HJ, Schön MR, Stippel D, Tannapfel A, Tatsch K, Vogl TJ. [Diagnosis and treatment of colorectal liver metastases - workflow] *Zentralbl Chir* 2008; 133: 267-284
- 2 Donadon M, Torzilli G. [Surgical treatment of liver metastases from colorectal carcinoma] *Minerva Chir* 2007; 62: 257-267
- 3 Donadon M, Ribero D, Morris-Stiff G, Abdalla EK, Vauthey JN. New paradigm in the management of liver-only metastases from colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2007; 1: 20-27
- 4 Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2005; 10: 250-261
- 5 罗开元. 实用组织间植入内放射治疗恶性肿瘤学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 39-45
- 6 Jakobs TF, Hoffmann RT, Tatsch K, Trumm C, Reiser MF. [Therapy response of liver tumors after selective internal radiation therapy] *Radiologe* 2008; 48: 839-849
- 7 Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys* 1995; 22: 209-234
- 8 Moldovan B, Copotioiu C, Bud V, Nemes I, Serac G, Molnar C, Florea S, Cornăteanu S, Milutin D, Coșovanu A, Pocreață D. [The importance of the I-colic time in colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. Specifics of surgical strategy] *Chirurgia (Bucur)* 2008; 103: 539-546
- 9 Curley SA. Outcomes after surgical treatment of colorectal cancer liver metastases. *Semin Oncol* 2005;



- 32: S109-S111
- 10 Dawson LA, Lawrence TS. The role of radiotherapy in the treatment of liver metastases. *Cancer J* 2004; 10: 139-144
- 11 Gasent Blesa JM, Dawson LA. Options for radiotherapy in the treatment of liver metastases. *Clin Transl Oncol* 2008; 10: 638-645
- 12 Martinez-Monge R, Nag S, Nieroda CA, Martin EW. Iodine-125 brachytherapy in the treatment of colorectal adenocarcinoma metastatic to the liver. *Cancer* 1999; 85: 1218-1225
- 13 Nag S, DeHaan M, Scruggs G, Mayr N, Martin EW. Long-term follow-up of patients of intrahepatic malignancies treated with iodine-125 brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 736-744
- 14 Treska V, Kober J, Hasman D, Racek J, Trefil L, Reischig T, Hes O, Kuntscher V, Moláček J, Tresková I. [Ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation from non-heart beating donor--do antioxidants or antiinflammatory drugs play any role?] *Rozhl Chir* 2009; 88: 65-68
- 15 Armstrong JG, Anderson LL, Harrison LB. Treatment of liver metastases from colorectal cancer with radioactive implants. *Cancer* 1994; 73: 1800-1804
- 16 Brachet D, Lermite E, Rouquette A, Lorimier G, Hamy A, Arnaud JP. Prognostic factors of survival in repeat liver resection for recurrent colorectal metastases: review of sixty-two cases treated at a single institution. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 475-483
- 17 Pessaux P, Lermite E, Brehant O, Tuech JJ, Lorimier G, Arnaud JP. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2006; 93: 1-7
- 18 Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciacio O, Lévi F, Paule B, Ducreux M, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009; 27: 1829-1835
- 19 Hamady ZZ, Cameron IC, Wyatt J, Prasad RK, Toogood GJ, Lodge JP. Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: a critical appraisal of the 1cm rule. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 557-563
- 20 罗开元, 郑江华, 李波, 邵庆华, 杨国凯, 赵泉, 杨嵘.  $^{125}\text{I}$ 粒子永久性植入组织间放射治疗肝癌. 肝胆胰外科杂志 2004; 16: 29-31
- 21 Masi G, Loupakis F, Pollina L, Vasile E, Cupini S, Ricci S, Brunetti IM, Ferraldeschi R, Naso G, Filipponi F, Pietrabissa A, Goletti O, Baldi G, Fornaro L, Andreuccetti M, Falcone A. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009; 249: 420-425
- 22 Wieners G, Pech M, Hildebrandt B, Peters N, Nicolaou A, Mohnike K, Seidensticker M, Sawicki M, Wust P, Rieke J. Phase II feasibility study on the combination of two different regional treatment approaches in patients with colorectal "liver-only" metastases: hepatic interstitial brachytherapy plus regional chemotherapy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32: 937-945
- 23 Ducreux M, Lartigau E, Eschwege F, Etienne JP. [Radiotherapy of malignant tumors of the liver] *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19: 350-360
- 24 Casaril A, Abu Hilal M, Harb A, Campagnaro T, Mansueto G, Nicoli N. The safety of radiofrequency thermal ablation in the treatment of liver malignancies. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 668-672
- 25 Zhu AX, Wallner KE, Frivold GP, Ferry D, Jutzy KR, Foster GP. Prostate brachytherapy seed migration to the right coronary artery associated with an acute myocardial infarction. *Brachytherapy* 2006; 5: 262-265
- 26 Sugawara A, Nakashima J, Shigematsu N, Kunieda E, Kubo A. Prediction of seed migration after transperineal interstitial prostate brachytherapy with I-125 free seeds. *Brachytherapy* 2009; 8: 52-56
- 27 Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crinò L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670-1676
- 28 Hurwitz MD. Technology Insight: Combined external-beam radiation therapy and brachytherapy in the management of prostate cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 668-676

## ■同行评价

本文选题实用, 内容全面, 参考文献引用合理, 具有较好的可读性。

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

## ●消息●

## 《世界华人消化杂志》入选《中国学术期刊评价研究报告—RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》

本刊讯 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发, 采用定量评价和定性分析相结合的方法, 对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究, 得出了65个学术期刊排行榜, 其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位。(科学编辑: 李军亮 2009-11-18)