

放射性¹²⁵I 粒子植入治疗消化道肿瘤的研究进展*

孙文 综述 牛洪欣**^① 审校

(济南大学 山东省医学科学院医学与生命科学学院, 济南 250200)

文献标识:A

文章编号:1009-6604(2018)09-0842-04

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2018.09.019

放射性粒子植入全称为放射性粒子组织间植入近距离治疗,是用一套特殊的器械将封装的放射性核素放置到肿瘤组织或其附近受肿瘤浸润的组织内,粒子发出的 γ 射线可以持续低能量照射肿瘤而发挥作用。目前,该技术在临床上多用于实质性脏器肿瘤的治疗,对于食管、胃肠道、胆道等空腔脏器肿瘤的治疗鲜有报道,主要因为其独特的解剖学特点可能引起管腔的溃疡、穿孔等并发症,临床应用较少。但如果患者因某些原因失去手术机会,或出现梗阻、吻合口复发等,除选择一些传统的治疗方法之外,可考虑放射性粒子植入治疗,具有简便、创伤小、疗效好等特点。¹²⁵I 粒子是放射性粒子中的一种,因半衰期长、能量低、易防护的特性在临床中应用最广泛。本文就放射性¹²⁵I 粒子植入治疗消化道肿瘤的研究进展进行文献总结。

1 ¹²⁵I 粒子植入的特点及方式

1.1 ¹²⁵I 粒子及植入特点

放射性¹²⁵I 粒子有 4 个特点^[1]:一是放射能量低,对周围正常组织没有损害;二是照射距离短,只有 1.7 cm,对医生和家属没有伤害;三是能持续 24 h 不间断杀灭肿瘤细胞;四是粒子作用时间长,可以长达 180 d。¹²⁵I 粒子植入相对于传统的治疗方式具有安全、简便、创伤小、疗效好、恢复快等特点。

1.2 ¹²⁵I 粒子植入的手术方式

空腔脏器肿瘤放射性粒子植入的手术方式分为两类:一是在管壁上直接进行粒子植入;二是依附于管腔内置材料携带粒子(内置材料作为粒子的载体),如粒子支架、粒子导管、粒子膜等。

1.2.1 在管壁上直接进行粒子植入 在管壁上直接植入粒子的手术方式主要有 3 种:①影像引导下

粒子植入,如 CT、MRI、B 超引导(主要是 CT 引导);②内镜引导下粒子植入,如气管镜、胃镜、肠镜等,通过内镜工作通道引入粒子植入器械完成粒子植入;③术中直视下(包括腹腔镜手术)或触摸式粒子植入。后两者优点是简便可行,缺点是布源不均匀,剂量不好掌控。

1.2.2 利用管腔内置材料携带粒子 内置材料作为粒子的载体,主要有粒子支架和粒子导管。粒子支架技术目前已比较成熟,许多产品已进入临床,效果显著。如粒子食管支架、粒子胆道支架、粒子气管支架、粒子门静脉支架等。张西坤等^[2]报道应用移动式¹²⁵I 粒子链共轴引流导管治疗恶性梗阻性黄疸 21 例,手术成功率 100%,术后 2~4 周胆红素均降至正常水平,8~12 周 6 例胆管再通,拔出移动式¹²⁵I 粒子链共轴引流导管,胆管再通率 28.6%。该技术的优点:既可引流胆汁解决梗阻,又可对肿瘤进行治疗。另外,该技术与其他技术相比有 2 个特点:①可移动性,实现高度适形;②治疗后可回收,体内无异物。

2 ¹²⁵I 粒子植入的剂量学研究现状

放射性粒子植入必须考虑剂量学,剂量过小达不到治疗肿瘤的目的,剂量过大会对肿瘤周围正常组织产生严重损伤。因此,如何合理的布源使靶区内剂量分布均匀,既达到放射治疗最佳效果,又最大程度减少周围正常组织损伤,是当前研究的重点。随着治疗计划系统(treatment plan system, TPS)的广泛应用,放射性粒子的剂量学研究有了进一步发展。郭金和等^[3]根据食管癌病变生长的特点和 TPS 提供的信息,将¹²⁵I 粒子呈梅花状排列并固定于照射支架外周,总剂量达到 (370.0 ± 155.4) MBq。于

* 基金项目:山东省科技发展计划项目(2014GSF118182);山东省医学科学院医药卫生科技创新工程

** 通讯作者, E-mail: sdblache@126.com

① (山东省医学科学院附属医院微创外科, 济南 250031)

慧敏等^[4]设定处方剂量 80 Gy,通过 TPS 模拟常见活度不同¹²⁵I 粒子间距放射性食管支架在食管癌这种空腔肿瘤靶区内剂量分布发现,直径 2 cm 放射性食管支架布源推荐粒子纵横垂直间距为 1.0 cm,活度为 0.6 mCi。张宏涛等^[5]认为放射性食管支架直径为 12 mm 时,推荐粒子活度为 0.6 mCi;直径为 14、16 mm 时,推荐粒子活度为 0.7 mCi;直径为 16 mm,推荐每层布源 5 颗。Zhu 等^[6]利用 TPS 对¹²⁵I 粒子胆道支架计算的剂量(距离源轴心处 5 mm)为 40~50 Gy,使用的粒子平均活度为 7.13 mCi(6~8 mCi)。戴真煜等^[7]将术前经放射性粒子植入 TPS 计算好数量的粒子排列呈一直线,连续封装入 4F 无菌医用塑料管内,推送至胆道支架旁,粒子总活度达 $(18.47 \sim 31.42) \times 10^7$ Bq。黄兢姚等^[8]根据胆管梗阻的范围确定放射性¹²⁵I 粒子的个数,将制作好的粒子条放置在病灶所致的狭窄段(跨越狭窄段 1 cm 以上),每个粒子条由 8~16 个¹²⁵I 粒子组成,每个粒子活度为 22~29 MBq。杨敏捷等^[9]在¹²⁵I 粒子条剂量分布研究中指出,连续线状排列的¹²⁵I 粒子条辐射分布等剂量曲线为一柱形体,为其应用于腔内放射治疗提供一定理论依据。但在实际应用中,粒子排布并非都是直线,不同弧度的粒子排布剂量学研究尚未见报道。我们团队^[10]的研究结果显示,不同弧度排布的粒子链与直线排布的粒子链在剂量学上有较大差别。在 0°、30°、60°、90°、120°、150°、180°的模型中,随着弧度改变,粒子链剂量分布也相应变化,30°时 D_{90} 、 V_{100} 最大;弧度近心侧剂量明显高于远心侧。综上可见,当前,放射性¹²⁵I 粒子植入治疗空腔脏器肿瘤的剂量学研究主要集中在粒子支架和粒子条上,粒子活度、排列方式、处方剂量、危及器官靶区勾画尚无统一标准。因此,如何规范化使用¹²⁵I 粒子治疗空腔脏器肿瘤、达到精准剂量是亟待解决的问题。

3 ¹²⁵I 粒子植入治疗消化道肿瘤

3.1 食管癌

食管癌患者大都因为吞咽困难无法进食而导致全身衰竭,最终死亡^[11],因此,提高食管癌预后是研究的热点。许多研究^[12~15]显示放射性粒子植入治疗食管癌疗效确切。郭金和等^[3]报道食管内照射支架治疗 II~IV 期食管癌 15 例,术后所有患者一般状况明显好转,血象和免疫指标亦未见明显变化,未出现如食管穿孔、出血等并发症;13 例术后 1 个月 CT 复查提示病灶的厚度较术前变薄,其中 3 例随访近 8 个月,胃镜检查并活检提示支架捆绑粒子部位肿瘤明显缩小,活检未发现肿瘤细胞生长。郭宝明等^[11]报道 85 例胃镜直视下¹²⁵I 放射性粒子支架治疗中晚期食管、贲门癌,术后患者吞咽困难指数、

KPS 评分和病变长度均较术前显著改善($P < 0.01$)。田红岸等^[16]回顾性分析 68 例接受支架治疗的中晚期食管癌,普通支架组 30 例,¹²⁵I 粒子支架组 38 例,2 组支架置入成功率 100%,均未发生严重并发症,吞咽困难均缓解,粒子支架组平均生存时间(321.55 d)和中位生存时间(342.00 d)明显长于普通支架组(平均生存时间 204.71 d,中位生存时间 158.00 d, $P < 0.05$)。马鹏等^[17]报道¹²⁵I 放射性粒子支架治疗中晚期食管癌具有良好的疗效,观察组 56 例术前、术后 3 个月吞咽困难指数分别为 (3.52 ± 0.69) 、 (0.37 ± 0.09) ($P < 0.05$);对照组存活 (5.27 ± 1.03) 月,存活率 12.07%,观察组存活 (12.23 ± 3.15) 月,存活率 35.71%。孙琼等^[18]的研究也得出相同结论。¹²⁵I 粒子食管支架治疗食管癌合并梗阻,既能解决梗阻,又可同时治疗肿瘤。缺点是支架及粒子位置固定,不能随肿瘤形态及位置变化而移动,且不可回收,狭窄食管受支架的长期硬性支撑易发生穿孔、出血等严重并发症。我们将¹²⁵I 粒子和胃管联合,制作出粒子胃管,已取得发明专利(专利号:ZL201410343856.9)。孙文等^[19]报道放射性¹²⁵I 粒子胃管治疗晚期食管癌 10 例,术后 1 个月所有患者吞咽困难程度较前好转,Stooler 分级均为 2~3 级,术后 2 个月 4 例食管再通,拔出粒子胃管后未再次置管,随访 2~5 个月,影像学评估 6 例瘤体明显缩小,有效率 60%。粒子胃管的优点:既能经胃管鼻饲解决营养问题,又能内照射腔内肿瘤。如果治疗后肿瘤形态、位置变化可以调整粒子胃管位置,使粒子贴近肿瘤,实现高度适形;也可根据粒子作用时限更换粒子;肿瘤消退、管腔再通后可以拔出粒子胃管,实现可回收目的。缺点:患者早期无法经口进食,鼻饲管留置时间较长影响生活质量,粒子胃管的精准剂量学有待进一步研究完善。

3.2 胃癌

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,虽然传统的治疗方案已有改进,但术后复发、转移率仍较高。巨月梅等^[20]对 24 例贲门-胃底癌、胃癌采用内镜下植入¹²⁵I 粒子,植入 2 个月根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)评价疗效,完全缓解 9 例,部分缓解 14 例,无效 1 例。郭宝明等^[21,22]报道胃镜下植入放射性¹²⁵I 粒子治疗 61 例晚期胃癌和 14 例胃癌幽门癌性梗阻,61 例晚期胃癌中完全缓解 6 例,部分缓解 48 例,总有效率 89%,生存最长时间 58 个月;14 例癌性幽门梗阻显著有效 2 例(14.3%),明显有效 8 例(57.2%),有效 3 例(21.4%),总有效率 92.9%,生存期最长超过 48 个月。由于目前应用放射性粒子植入治疗胃癌的报道不多,远期效果尚需进一步验证。

3.3 胆管癌

胆管癌起源于胆管上皮细胞,恶性程度高、预后差。放射性粒子植入治疗胆管癌是一项新技术。崔新江等^[23]将 78 例晚期肝门胆管癌随机分 3 组,分别行经皮经肝胆管引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)(A 组)、¹²⁵I 粒子放射性治疗(B 组)和 PTCD 联合¹²⁵I 粒子治疗(C 组),C 组术后 6、12 个月生存率(91.7%、83.3%)明显高于 A 组和 B 组(59.3%、33.3%和 89.7%、82.1%)。Zhu 等^[6]将放射性¹²⁵I 粒子与胆道支架重建形成粒子胆道支架治疗恶性胆道梗阻 23 例,术后所有患者黄疸症状明显减轻,粒子胆道支架组中位生存期(7.40 月)和平均生存期(8.03 月)明显长于对照组(2.50 月、3.36 月, $P=0.006$)。戴真煜等^[7]报道经皮胆道支架联合¹²⁵I 粒子条植入治疗恶性胆道梗阻 28 例,手术均获得成功,术后梗阻性黄疸症状逐步改善,术后 1 个月血清胆红素水平较术前明显下降($P<0.01$),中位生存期 4.7 月,平均生存期 5.7 月。黄毓姚等^[8]报道经皮胆道支架联合支架内外¹²⁵I 粒子植入治疗肝门部胆管癌 23 例,总有效率 74%。上述治疗方式和传统治疗相比,优点在于解除梗阻、引流胆汁的同时可治疗肿瘤。缺点:①目前,¹²⁵I 粒子胆道支架剂量无法合理掌控;②胆道支架或粒子条对胆管的外压易导致管腔穿孔;③粒子胆道支架在体内位置固定,无法高度适形且不便更换;④治疗后不可回收。牛洪欣等^[24]将 PTCD 与¹²⁵I 粒子联合应用,发明了腔内放射性粒子植入器(粒子胆管),成功克服上述缺点。移动式¹²⁵I 粒子链可根据肿瘤治疗情况调整位置,既达到高度适形的目的,粒子失效后也可更换粒子,在治疗后可回收,体内无异物。

3.4 结直肠癌

目前,¹²⁵I 粒子在结肠癌中的应用还处于动物实验阶段,临床报道极少。袁卫红等^[25]报道 1 例¹²⁵I 粒子支架植入治疗结肠癌复发,术后 1 个月复查肠镜:肠镜通过顺利,支架处黏膜无出血现象;术后 3 个月肠镜:环状支架下端扩张良好,支架上端通畅,无出血现象,肠壁未见增生情况。

国内外一些文献显示放射性粒子植入治疗直肠癌及其术后复发、转移有较好疗效。Luo 等^[26]报道¹²⁵I 粒子植入在低位直肠癌保肛术中的应用,将 76 例低位直肠癌随机分为对照组与治疗组,治疗组在术中行¹²⁵I 粒子植入,对照组术后 6、12、24、36 个月局部复发率分别为 0、11.1%、14.3%、23.3%,生存率分别 100%、100%、85.7%、76.7%;治疗组术后 6、12、24、36 个月局部复发率均 0%,生存率分别 100%、100%、97.1%、93.0%,2 组局部复发率及生存率有显著性差异($P<0.05$)。王俊杰等^[27]采用 CT 引导下¹²⁵I 粒子植入治疗复发性直肠癌 23 例,肿

瘤局部控制率为 87%,中位生存时间 14 个月,1、2 年生存率分别为 93% 和 50%。王忠敏等^[28]报道 CT 引导下¹²⁵I 粒子植入治疗复发性直肠癌 20 例,随访 2~28 个月,术后 3~7 d 疼痛明显缓解,术后 2 个月 CT 随访评价,有效率为 75%,中位生存期 18.8 月。Wang 等^[29]的研究也得出相同结论。郑丹等^[30]对 21 例直肠癌根治性术后复发转移行¹²⁵I 粒子植入治疗,术后 2 个月患者疼痛程度较治疗前明显减轻($P<0.01$),术后 6 个月肿瘤缓解率 57.2%,中位生存期为 23 个月。这些研究的优点在于采用影像引导¹²⁵I 粒子植入,布源较均匀,但样本量不多,远期疗效仍待进一步研究和探讨。

4 小结

目前,放射性¹²⁵I 粒子植入在临床中多用于治疗实质脏器肿瘤,能够改善患者生活质量,延长生存期,对空腔脏器肿瘤的粒子植入治疗存在较多争议。我们认为对于失去手术机会或出现梗阻、吻合口复发等情况的消化道肿瘤也可以应用。该技术具有安全、简便、创伤小、疗效好等特点,值得进一步推广。但在实际应用中,应根据患者实际情况选择,最好是在多学科诊疗模式讨论下制定个体化的治疗方案。与此同时,应进一步加强放射性粒子的剂量、术式、植入器械等各方面的探索和研究,使¹²⁵I 粒子植入治疗更加规范、合理,造福更多的肿瘤患者。

参考文献

- 1 刘玉龙,李永茂.¹²⁵I 粒子靶向种植治疗在直肠癌治疗中的应用.包头医学院学报,2010,26(1):115-117.
- 2 张西坤,徐忠法,牛洪欣,等.移动式¹²⁵I 粒子链共轴引流导管在恶性梗阻性黄疸治疗中的应用.山东医药,2017,57(38):97-98.
- 3 郭金和,滕皋军,何仕诚,等.食管内照射支架的研制及临床应用的初步结果.中华放射学杂志,2004,38(9):916-920.
- 4 于慧敏,张宏涛,丁柏英,等.不同间距¹²⁵I 粒子放射性食管支架的剂量学对比.介入放射学杂志,2015,24(4):338-341.
- 5 张宏涛,于慧敏,隋爱霞,等.不同直径¹²⁵I 粒子食管支架的剂量学对比.介入放射学杂志,2015,24(9):797-800.
- 6 Zhu HD, Guo JH, Zhu GY, et al. A novel biliary stent loaded with (¹²⁵) I seeds in patients with malignant biliary obstruction: preliminary results versus a conventional biliary stent. J Hepatol, 2012,56(5):1104-1111.
- 7 戴真煜,姚立正,李文会,等.经皮胆道支架联合支架旁¹²⁵I 粒子条植入治疗恶性胆道梗阻.介入放射学杂志,2011,20(9):706-708.
- 8 黄毓姚,杨维竹,江娜,等.经皮胆道支架联合支架内外¹²⁵I 粒子植入治疗肝门部胆管癌研究.临床放射学杂志,2016,35(3):448-452.
- 9 杨敏捷,罗剑钧,刘清欣,等.¹²⁵I 粒子条剂量分布研究.介入放射学杂志,2015,24(1):59-63.
- 10 郝亮,汪建,王斌,等.模拟胆管内不同弧度¹²⁵I 粒子链的剂量学研究.中华放射医学与防护杂志,2017,37(10):758-

- 762.
- 11 郭宝明,张治民.¹²⁵I 放射性粒子支架治疗中晚期食管、贲门癌疗效观察. 现代中西医结合杂志,2014,23(30):3341-3343.
- 12 Tian D, Wen H, Fu M. Comparative study of self-expanding metal stent and intraluminal radioactive stent for inoperable esophageal squamous cell carcinoma. World J Surg Oncol,2016,14(1):18-25.
- 13 Liu N, Liu S, Xiang C, et al. Radioactive self-expanding stents give superior palliation in patients with unresectable cancer of the esophagus but should be used with caution if they have had prior radiotherapy. Ann Thorac Surg,2014,98(2):521-526.
- 14 Zhu HD, Guo JH, Mao AW, et al. Conventional stents versus stents loaded with (125) iodine seeds for the treatment of unresectable oesophageal cancer: a multicentre, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2014,15(6):612-619.
- 15 Zhongmin W, Xunbo H, Jun C, et al. Intraluminal radioactive stent compared with covered stent alone for the treatment of malignant esophageal stricture. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012, 35(2):351-358.
- 16 田红岸,余开湖,郑小宁,等.放射性¹²⁵I 粒子支架适形治疗中晚期食管癌.中国介入影像与治疗学,2016,13(12):715-719.
- 17 马 鹏,孟存英,马 莹,等.¹²⁵I 放射性粒子支架治疗中晚期食管癌疗效观察. 陕西医学杂志,2015,44(11):1481-1483.
- 18 孙 琼,徐 斌,马艳艳,等.放射性¹²⁵I 粒子支架联合介入化疗与普通支架治疗中、晚期食管癌的比较研究. 中国继续医学教育,2016,8(32):145-149.
- 19 孙 文,牛洪欣,张西坤,等.放射性¹²⁵I 粒子胃管治疗晚期食管癌 10 例临床分析. 中华放射医学与防护杂志,2017,37(10):752-757.
- 20 巨月梅,张治民,郭宝明.进展期贲门、胃癌组织中植入¹²⁵I 粒子的疗效观察. 标记免疫分析与临床,2016,23(11):1317-1320.
- 21 郭宝明,张治民.胃镜下植入放射性碘-125 粒子治疗晚期胃癌的疗效及安全性. 现代中西医结合杂志,2014,23(27):3004-3006.
- 22 郭宝明,张治民.内镜下植入¹²⁵I 粒子治疗胃癌幽门梗阻的疗效观察. 标记免疫分析与临床,2014,21(3):342-343.
- 23 崔新江,曹贵文,宁厚发,等.¹²⁵I 放射性粒子治疗肝门部胆管癌的临床研究. 潍坊医学院学报,2008,30(4):289-292.
- 24 牛洪欣,张西坤,徐忠法,等.腔内放射性粒子植入器. 中国专利:CN10387767 5A,2014-06-25.
- 25 袁卫红,李 进,杨 雷,等.¹²⁵I 粒子支架植入治疗结肠癌复发患者一例. 国际放射医学核医学杂志,2007,31(4):255-256.
- 26 Luo KY, Shao QH, Yang GK, et al. ¹²⁵I seed implantation in sphincter preservation for treatment of low rectal cancer. Zhonghua Yi Xue Za Zhi,2005,85(19):1355-1357.
- 27 王俊杰,袁惠书,刘江平,等. CT 引导放射性¹²⁵I 粒子组织间植入治疗复发直肠癌的疗效观察. 中华放射肿瘤学杂志,2006,15(4):319-322.
- 28 王忠敏,黄 钢,陈克敏,等. CT 引导下¹²⁵I 粒子植入治疗复发性直肠癌的临床应用. 介入放射学杂志,2009,18(9):681-684.
- 29 Wang Z, Lu J, Liu L, et al. Clinical application of CT-guided ¹²⁵I seed interstitial implantation for local recurrent rectal carcinoma. Radiat Oncol,2011,6(10):138-144.
- 30 郑 丹,袁志平,林 川,等.¹²⁵I 粒子植入治疗手术和放化疗后复发转移直肠癌的疗效探析. 深圳中西医结合杂志,2015,25(22):6-7.

(收稿日期:2018-01-04)

(修回日期:2018-03-28)

(责任编辑:李贺琼)