doi:10.11659/jjssx.04E017066

·临床研究·

手术联合 I^{125} 粒子术中植入在颅内肿瘤治疗中的应用

孙靖驰[1,2],许在华[1],王 振[1],刘 强[1],黄 欣[3],于海洲[1] (1.沈阳军区总医院神经外科,辽宁 沈阳 110016;2.大连医科大学研究生院,辽宁 大连 110044;3.辽宁省营口经济技术开发区民康医院外科,辽宁 营口 115007)

[摘 要] **目的** 探讨手术联合 I^{125} 粒子术中植入对颅内肿瘤治疗的效果。**方法** 回顾性分析沈阳军区总医院 2015 年 1 月至 2016 年 11 月确诊为颅内肿瘤并采用手术联合 I^{125} 粒子术中植入治疗的 25 例患者的临床资料,观察该方法治疗的效果,并作出评价。**结果** 所有患者术后随访 6~18 个月,肿瘤在短期内均无复发倾向,无明显不良反应。**结论** 手术联合 I^{125} 粒子术中植入将内放射治疗与手术治疗相结合,使患者术后免于接受外放射治疗的痛苦,对多种颅内肿瘤的短期复发有较好的抑制作用。

[关键词] I^{125} 粒子;颅内肿瘤;粒子植入;微侵袭;放射治疗
[中图分类号] R739.41 [文献标识码] A [收稿日期] 2017-04-11

Application of surgery combined with intra-operative I^{125} particles implantation in treatment of intracranial tumor

SUN Jing-chi[1,2], XU Zai-hua[1], WANG Zhen[1], LIU Qiang[1], HUANG Xin[3], YU Hai-zhou[1] (1. Department of Neurosurgery, General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang Liaoning 110016, China; 2. Graduate School, Dalian Medical University, Dalian Liaoning 110044, China; 3. Department of Surgery, Minkang Hospital of Liaoning Yingkou Economic and Technological Development District, Yingkou Liaoning 115007, China)

Abstract: Objective To discuss the efficacy of surgery combined with intra-operative I^{125} particles implantation in treatment of intracranial tumor. **Methods** The data of 25 cases diagnosed with intracranial tumors in general hospital of Shenyang Military Region from January 2015 to November 2016 were retrospectively analyzed. All patients received the combination of surgery and I^{125} particles intra-operative implantation. The therapeutic effect was observed and evaluated. **Results** All the patients were followed up for 6 to 18 months and there was no signs of recurrence or adverse reactions in the short term. **Conclusion** The combination of surgery and I^{125} particles intra-operative implantation could avoid the pain of postoperative radiotherapy and inhibit the short-term recurrence of multiple intracranial tumors.

Keywords: I^{125} particle; intracranial tumor; particle implantation; minimally invasion; radiotherapy

近年来,随着微侵袭的理念在治疗中的深入,完整切除肿瘤并避免对健康脑组织造成损伤一直是神经外科医生不懈的追求。但由于肿瘤性质、分型、位置的复杂性,特别是有些肿瘤在生长过程中贴近、包绕甚至分割了邻近的神经、血管,使手术完整切除的难度大大增加。强行剥离瘤组织将极大增加手术风险,此时临床医生多采用尽可能切除瘤体,术后辅助外放射治疗的方法,以尽可能减少肿瘤复发的机会。术后的外放射治疗不仅增加了整体治疗的费用,更加重了患者因放射性损伤所造成的痛苦,呕吐、脱发、发热、口干、吞咽困难等相关副作用在术后放疗治疗中十分常见[1],这使得很多患者对术后放疗产生恐惧感,甚至放弃进一步治疗,延误了病情。

I^{125} 粒子应用于临床已有多年,内放射治疗已应用于治疗多种消化、呼吸、泌尿系统肿瘤且收到较好效果[2-9]。在中枢神经系统肿瘤的诊治中,近几年定向植入放射性粒子的治疗方法也为神经外科医生所重视,本次研究将手术切除与粒子植入联合起来应用于多种颅内复杂肿瘤的治疗,以期积累病例资料,探讨联合应用的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取沈阳军区总医院本医疗组 2015 年 1 月至 2016 年 11 月收治的颅内复杂肿瘤患者 25 例,其中颅咽管瘤 8 例,脑膜瘤 6 例,胶质瘤 6 例,三叉神经鞘瘤 3 例,神经纤维瘤 2 例。男 13 例,女 12 例,年龄 21~55 岁,平均 47.60 岁。肿瘤直径 2.1~5.9 cm,平均 3.80 cm。其中复发患者 13 例,距前次手术 8~252 个月,平均 85.27 个月,其余均为初发患者。选取的患者从影像学上均可观察到肿瘤生长位置,与毗邻重要神经、血管或脑功能区较近,常规手术完整切除较为困难,肿瘤残留可能性大。术前手术方案均获得患者同意,所有患者有完整的手术及随访资料。

1.2 植入粒子

本研究所用单个粒子外部长度 4.5 mm,内部长度 3.0 mm;外部直径 0.8 mm,内部直径 0.5 mm。源芯为

[通信作者] 许在华,E-mail:xuzaihua@hotmail.com

含放射性核素 I^{125} 的银丝,包壳为高纯度钛管。密封籽源的放射性活度为 25.9 MBq,表观活度为 11.1 ~ 37 MBq(0.3 ~ 1.0 mCi),半衰期 59.43 d,I^{125} 通过电子捕获而衰减并放射出特征性的光子和电子。电子由钛管壁所吸收,光子主要发射 27.4 kev 和 31.4 kev 的 X 射线和 35.5 kev 的 γ 射线。同时激活的银棒也可发射荧光 X 射线。铅对 I^{125} 射线的屏蔽半厚层为 0.025 mm,组织为 20 mm。因此,0.25 mm 厚的铅层能够降低 99% 以上的辐射,安全性较好。

1.3 手术与植入

术前完善相关影像学检查,包括增强 MRI、CTA、MRV 等,根据肿瘤形态位置个体化制定手术方案,选择植入粒子数量、位置及靶标。根据粒子放射半径,以瘤体表面以下 0.5 cm 为植入平面,吸收剂量设定为 60 ~ 80 Gy,术前估算所需要的放射总活度(mCi) = 组织所需吸收剂量(Gy) × 预估肿瘤组织重量(g)/182。术中以尽可能完整切除肿瘤组织为首要目标,对功能区或包绕重要血管神经的肿瘤组织谨慎处理,烧灼周围供血血管及表面瘤体。充分止血后,以止血纱包绕放射性粒子以减少术后移位,使用 18 号植入器植入粒子。粒子间隔 1.0 cm,最外侧植入的粒子距离肿瘤预估边缘 0.5 cm,同一层面的粒子呈等边三角形排列。不同层面的粒子植入间距 1.0 cm。

1.4 术后与随访

患者术后 2 h 常规复查头部 CT,明确肿瘤切除程度、出血情况、粒子位置等,并进行对症治疗。若患者出现脑水肿等情况,应及时复查以排除粒子移位的可能。术后 3 个月复查头部增强 MRI,观察短期效果。术后随访 6 ~ 18 个月,采用门诊随访的方式观察,并以增强 MRI 结果作为是否复发的评判标准。

1.5 统计方法

采集患者术后当日及术后 3 个月影像资料中肿瘤残余最大直径情况,组内数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。使用 SPSS 22.0 软件行统计学分析,采用单因素方差分析的方法对前后数据进行对比,$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 围术期及术后 3 个月影像学结果

所有患者在围术期无明显不良反应发生,均顺利出院。由于术中对于功能区以及包绕颈内动脉等重要解剖结构的肿瘤组织采取了谨慎的处理态度,术后可能有部分肿瘤组织有所残余。为减少肿瘤复发,我们手术中均稳妥地处理了肿瘤组织的供血血管,且烧灼了残余瘤体的表面。粒子的排布密度也进行了适当的调整。术后当日,由影像学复查结果记录了可能残余的肿瘤组织的最大横径。其中有 17 例被记录到最大残余横径为 0.1 ~ 1.5 cm,平均(0.771 ± 0.46)cm。术后 3 个月复查头部增强 MRI,结果显示 17 例患者中有 12 例患者残余的肿瘤组织最大横径较术后当日影像结果的测量值缩小,5 例患者无明显变化,减小的区间为 0.1 ~ 0.8 cm,平均减小 0.3 cm。术后 3 个月该 17 例患者复查的肿瘤最大残余横径平均为(0.471 ± 0.33)cm,其余 8 例术前未能记录到肿瘤残留的患者术后影像学均无明显变化。

2.2 统计学结果

采用 SPSS 22.0 软件行单因素方差分析得到 $F = 4.698$,$P = 0.038$,可以认为粒子的植入对于残余肿瘤起到了有效的抑制和杀伤作用,放射性粒子的植入可以部分减小残余肿瘤的最大横径。

为了排除相关因素干扰,所有记录到肿瘤残余的患者术后当日与术后 3 个月的残余肿瘤最大横径与肿瘤类别、年龄、性别、肿瘤直径、位置、初发与复发之间互相均无统计学差异($P > 0.05$)。肿瘤组织减少的最大横径与上述因素之间亦无差异($P > 0.05$)。

2.3 随访结果

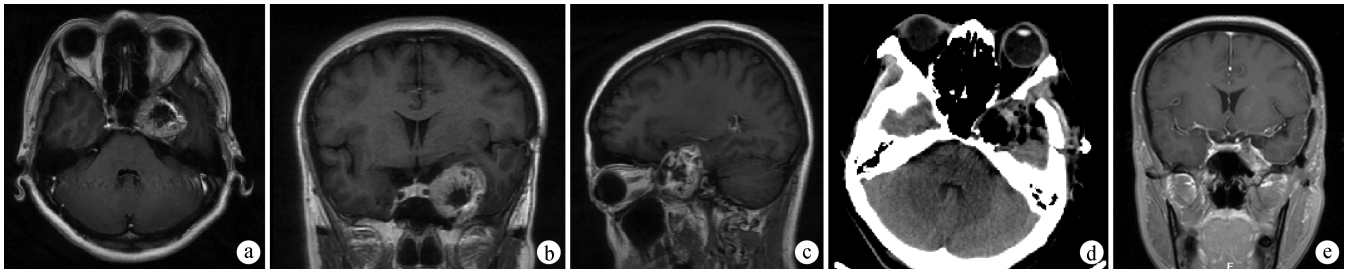
至 2017 年 4 月止所有患者均无肿瘤复发表现。研究中我们发现有 3 例患者诉术后 1 个月出现植入侧头皮毛发脱落情况,2 个月后均好转,恢复正常。手术联合 I^{125} 粒子植入的治疗方法对颅内肿瘤患者的短期抑制复发效果较好,因观察时间和病例数所限,长期效果有待进一步观察,目前所有患者仍在进一步随访中。

2.4 典型病例

图 1 是 1 例三叉神经鞘瘤的患者的术前、术后当日、术后 3 个月的影像学资料。由图 1 可见肿瘤体积较大,且术中发现肿瘤瘤体质韧,与邻近的颈内动脉等重要神经血管结果关联紧密,完整切除肿瘤而无附带损伤难度极大。术中我们尽可能对肿瘤进行了次全切除,并植入了 I^{125} 粒子。术后 3 个月影像学资料显示,残余肿瘤无复发迹象。术后患者定期随访,肿瘤均未复发,患者对治疗效果满意。

3 讨论

I^{125} 粒子现已应用于临床多年,在多系统的肿瘤治疗上均取得了辉煌的成果。结合国内外临床研究,有学者对肝癌、胰腺癌、肺癌、前列腺癌等均进行了 I^{125} 粒子的植入治疗,该治疗方案在控制肿瘤组织的生长,提高患者生存质量及生存率方面均取得了较好的疗



a:术前增强 MRI 水平位;b:术前增强 MRI 冠状位;c:术前增强 MRI 矢状位;d:术后当日头部 CT;e:术后 3 个月增强 MRI

图 1 三叉神经鞘瘤典型患者影像资料

效[2-9],尤其适用于晚期恶性肿瘤,是手术切除治疗的辅助疗法,同时也是外放射治疗很好的代替品。

随着神经外科近几年的发展,微侵袭取代了微创成为神经外科医生关注的焦点。如何杀伤肿瘤组织又尽可能减少正常组织的损伤成为研究的热点,特别是当 I^{125} 粒子得以国产化,其使用更为广泛。I^{125} 粒子较常规的外放射治疗有以下优点[10-11]:①组织间合适的杀伤距离使粒子周边 1 cm 的区域受到了 80% 的能量,远处组织受到的放射性损伤较小;②相比于外放射短时间大剂量的杀伤作用,粒子的放射性有着低剂量长时程的特点,更利于杀灭肿瘤组织;③射线作为无形的"手术刀"减少了手术所需的组织剥露,用更小的解剖范围,达到了相同的治疗效果,减少了肿瘤细胞远处转移的可能;④更利于放射性物质的防护。本研究发现,在 I^{125} 粒子有效的作用时间内,多种颅内肿瘤的生长均可以被有效抑制,且可以部分减少残余肿瘤的最大横径,这与它的多机制杀伤作用是分不开的。

在基础医学方面,早有对 I^{125} 粒子杀伤机制的研究。以胶质瘤为例:有学者对体外培养胶质瘤细胞进行 I^{125} 粒子照射观察,发现在 I^{125} 粒子所释放的射线下处理 3 d 后,胶质瘤细胞的 C-myc 蛋白表达明显减弱,相应的细胞 P53 蛋白表达显著增强,且二者呈强烈负相关性[11]。从中推断 I^{125} 粒子可以通过调控上述基因的表达水平而对胶质瘤的生长产生抑制作用。同时,它所释放的 γ 射线能对所有细胞的细胞核的 DNA 双链产生破坏作用。其他的可能机制还有,射线使水分子电离,产生的自由基与生物大分子产生相关杀伤作用促进细胞死亡等。另有文献报道,持续的低剂量照射可以使得乏氧细胞再氧化,抑制了肿瘤细胞由静止期向增殖周期的转化[12-13]。本研究从临床上证实了 I^{125} 粒子对多种肿瘤组织的杀伤性和短期抑制性作用,印证了上述观点。

由于 I^{125} 粒子在对细胞杀伤的非选择性,植入的剂量选择和位置固定就起到了关键性作用。历史上有着多种计算公式对粒子植入的数量和剂量加以规定,特别是在治疗计划系统(treatment planning system, TPS)的辅助下可实现快速精准的定位定量植入。在该系统的辅助下还可对术后粒子植入效果进行短期评价以判断预后,一旦粒子植入失败,可以早期采取补救措施,这对于恶性肿瘤的浸润性生长尤其有提示意义。有文献提示,胶质瘤术后进行 TPS 系统检测放射性分布,肿瘤切除后所留残腔表面深部 1 cm 以内的范围应至少有 95% 的放射性分布,否则肿瘤可能短期复发[14]。

植入位置和分布的选择普遍采取"巴黎系统原则"。它要求植入的各个靶点之间形成正方形或等边三角形,各个层面的空间排布也是如此,以达到放射剂量的均匀分布。有报道显示,恶性脑肿瘤的复发发生在原来位置 2 cm 以内的占 78%,发生在浸润深度 2 ~ 3 cm 的仅有 6%[15]。还有研究显示,I^{125} 粒子所释放的射线在距离粒子 1 cm 的范围内能量被吸收了 80%,2 ~ 4 cm内组织吸收了全部能量的 80% ~ 93%[16]。在 1 ~ 2 cm,放射剂量的衰减达到了 1.4 倍,在 3 ~ 4 cm,放射剂量的衰减更是达到了 1.8 倍[17-18]。笔者认为,上述数据对手术中的植入有着重要的指导意义。我们在本次研究中对所有的手术患者均遵循了上述原则,但适当予以了个体化粒子放置以达到最佳疗效,且在临床经验中,我们发现术前制作好简易的粒子植入模板可方便术中快速定位操作。最外侧粒子的植入的深度在肿瘤预估边缘深面 0.5 cm 的位置较为合适。

放射性粒子游走问题尽管文献上鲜有报道,但在学术会议讨论交流中,其他学者确实遇到过。术中应注意粒子的固定,使用止血纱布等材料将粒子包绕后植入可相应的增大与组织间的阻力,起到固定作用。植入后残余瘤腔适当加用明胶海绵予以填补处理。一旦发生粒子位置较大移动,只要条件允许,应及时取出,避免放射性损伤。有研究表明,距离刚植入了放射性粒子的患者 50 cm 时,放射剂量为 10 ~ 15 μSv/hr,仍高于天然本体剂量,此为相对安全距离,100 cm 为绝对安全距离[19]。上述效果在 1 年以后复测,因粒子基本已无放射性,两个距离上放射剂量均为天然本体

剂量。有文献中提及粒子植入后周围陪护人员无需特殊防护,但无具体实验及统计学数据支持[20]。笔者认为尽管由于伦理学等原因尚未有 I^{125} 粒子对孕妇和儿童的安全距离试验,仍应建议上述及近期有生育要求的人员在患者术后 1 年内,保持 1 m 以上绝对安全距离较为妥当。该结论因尚无相关文献报道,仍有待其他学者进一步证实。

我们在临床观察中发现:无论内外放射治疗,其对放射性物质的不良反应是相同的,包括头痛、发热、脱发等表现,且认为内放射治疗的不良反应发生率远低于外放射治疗。这一点,由于患者的主观性因素,我们未能在数据和统计上予以证实,有待进一步研究。查阅相关文献,国内部分学者已对此开展工作并得出肯定结论[21]。笔者认为这与外放射治疗时颅骨和外围脑组织收到射线的剂量较内放射治疗更大相关,这也是内放射治疗的优点之一。

综上所述,内放射治疗不失为可以替代外放射治疗的一种更好放疗方式,可以在颅内肿瘤的治疗中广泛应用。特别是将它与外科手术的联合使用可使得患者从中受益。但对于肿瘤的治疗上,完整的手术切除肿瘤组织的大原则不应改变,I^{125} 粒子的植入治疗不能替代传统的手术切除,只是后者很好的补充。随着临床资料的积累,更大的样本和统计学分析将能够进一步体现粒子植入治疗方法的价值。

[参考文献]

[1] Janssens GO, Langendijk JA, Terhaard CH, et al. Quality-of-life after radiotherapy for advanced laryngeal cancer: results of a phase III trial of the dutch head and neck society[J]. Radiother Oncol, 2016, 119(2): 213 - 220. doi: 10.1016/j.radonc.2016.02.023.

[2] Li W, Dan G, Jiang JQ, et al. Repeated iodine-125 seed implantations combined with external beam radiotherapy for the treatment of locally recurrent or metastatic stage III/IV non-small cell lung cancer: a retrospective study[J]. Radiat Oncol, 2016, 11(1): 119. doi: 10.1186/s13014 - 016 - 0688 - 5.

[3] 郑家平,邵国良,罗 君,等. CT 引导下 I^{125} 粒子组织间植入治疗难治性肝癌[J]. 介入放射学杂志,2015,24(3):260 - 264. doi:10.3969/j.issn.1008 - 794X.2015.03.019.

[4] Jiang G, Li Z, Ding A, et al. Computed tomographyguided iodine-125 interstitial implantation as an alternative treatment option for lung cancer[J]. Indian J Cancer, 2015, 51(Suppl 2): e9 - 12. doi: 10.4103/0019 - 509X.151999.

[5] Marcu LG, Lawson JM. Technical and dosimetric aspects of iodine-125 seed reimplantation in suboptimal prostate implants[J]. Br J Radiol, 2013, 86(1026): 20130058. doi: 10.1259/bjr.20130058.

[6] 保 东,李清春,杨冬艳,等. 放射性粒子组织间植入治疗直肠癌术后局部复发和盆腔转移病灶[J]. 中华内分泌外科杂志,2016,10(1):30 - 32. doi:10.3760/cmaj.issn.1674 - 6090.2016.01.008.

[7] Jiao DC, Wu G, Ren JZ, et al. Radiofrequency ablation versus ^{125}I-seed brachytherapy for painful metastases involving the bone[J]. Oncotarget, 2016, 7(52): 87523 - 87531. doi: 10.18632/oncotarget.11983.

[8] Yang ZZ, Tan J, Zhao R, et al. Clinical investigations on the spinal osteoblastic metastasis treated by combination of percutaneous vertebroplasty and ^{125}I seeds implantation versus radiotherapy[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2013, 28(1): 58 - 64. doi: 10.1089/cbr.2012.1204.

[9] 张彦舫. CT 导向下 I^{125} 粒子植入治疗恶性肿瘤的临床研究进展[J]. 肿瘤防治研究,2012,39(12):1514 - 1517. doi:10.3971/j.issn.1000 - 8578.2012.12.025.

[10] Yao L, Jiang Y, Jiang P, et al. CT-guided permanent ^{125}I seed interstitial brachytherapy for recurrent retroperitoneal lymph node metastases after external beam radiotherapy[J]. Brachytherapy, 2015, 14(5): 662 - 669. doi: 10.1016/j.brachy.2015.05.008.

[11] 戚 彩. 超声引导下 ^{125}I 粒子植入在腹部恶性肿瘤中的应用[D]. 中国人民解放军医学院,2012.

[12] 鞠 砚,黄海燕,吴焕成,等. I^{125} 对体外培养的胶质瘤细胞 C-myc、p53 基因表达及细胞增殖的影响[J]. 中风与神经疾病,2006,23(6):672 - 674. doi:1003 - 2754(2006)06 - 0672 - 03.

[13] Ahmed M. Radioactive seed localization for non-palpable reast cancer[J]. Br J Surg, 2013, 10(5): 582 - 588. doi: 10.1002/bjs.9068.

[14] Gobardhan PD, de Wall LL, van der Laan L, et al. The role of radioactive iodine-125 seed localization in breast-conserving therapy following neoadjuvant chemotherapy[J]. Ann Oncol, 2013, 24(3): 668 - 673. doi: 10.1093/annonc/msd475.

[15] Yue L. Implantation with I^{125} seeds for the treatment of tumor[J]. Guo Wai Yi Xue(Fang She Yi Xue He Yi Xue Fen Ce), 2001, 25(1): 23 - 26. doi: 1001 - 098X(2001)01 - 0023 - 04.

[16] Okamoto Y, Di patre PL, Burkhard C, et al. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas[J]. Acta Neuropathol, 2004, 108(1): 49 - 56. doi: 10.1007/s00401 - 004 - 0861 - z.

[17] Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA, et al. Update of AAPM task group NO.43 report: a revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations[J]. Medical Physics, 2004, 31(3): 633 - 674. doi: 10.1118/1.1646040.

[18] Murtha AD. Radiobiology of low dose rate radiation relevant to radioimmumotherapy[J]. Cancer Bioter Radiopharm, 2000, 15: 7 - 14. doi: 10.1089/cbr.2000.15.7.

[19] Houston SC, Crocker IR, Brat DJ, et al. Exstraneural metastatic glioblastoma after interstitial brachytherapy[J]. Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 48(3): 931 - 836. doi: 10.1016/s0360 - 3016(00)00662 - 3.

[20] Wang YL. Study on the application of I^{125} particles in the treatment of recrudescent brain glioma[D]. Yan Bian University, 2011.

[21] 张开贤,胡效坤. CT 引导 ^{125}I 放射粒子植入治疗复发性脑胶质瘤的研究[C]//中国(第七届)肿瘤微创治疗学术大会会议论文集. 广州:中国抗癌协会/广州省抗癌协会,2011,9:681 - 687.

[22] 刘立恒, 赵 宏,靳二虎,等. I^{125} 粒子立体定向近距离放射治疗颅内肿瘤应用进展[J]. 中国医学影像技术,2015,31(11):1769 - 1770doi:1003 - 33289(2015)11 - 1768 - 04.

(编辑:杨 颖)