

磁感应热疗联合 ^{125}I 籽源近距离放疗研究

蔡东阳¹, 李立², 孔维超³, 赵凌云¹, 唐劲天¹

1. 清华大学粒子技术与辐射成像教育部重点实验室, 北京 100084
2. 中南大学湘雅医院肿瘤科, 长沙 410008
3. 北京中医药大学中药学院微生物与生化药学系, 北京 100102

摘要 磁感应热疗植入合金热籽与放射籽源在尺度上处于同一水平, 当热籽和放射籽源同时植入肿瘤组织, 热场和辐射将共同作用于肿瘤细胞, 提高肿瘤细胞的杀灭作用。本文应用电磁学理论计算射频磁场中热籽和放射籽源的产热功率。并将不同分布的热籽和放射籽源置于磁感应设备射频磁场中, 调节磁场参数, 观察不同条件下的温升曲线。同时研究了放射籽源在磁感应射频磁场下的升温情况以验证放射籽源的安全性, 以及合金热籽与放射籽源混合排布情况下的升温情况以验证联合治疗的有效性。理论计算和实验结果表明, 放射籽源在磁感应治疗射频磁场下(50~500kHz)磁热效应不显著, 其用于热放疗的安全性得到验证。将放射籽源与热籽混合植入琼脂体模和离体肌肉组织, 在介质植入区域内温度均远超过 43°C, 可实现植入区域内热疗对放疗的增敏作用。

关键词 近距离放疗; 磁感应热疗; 热籽; 放射籽源; 琼脂体模

中图分类号 R730.58

文献标志码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2013.01.001

Feasibility of the Magnetic Induction Hyperthermia Combined with ^{125}I Brachytherapy

CAI Dongyang¹, LI Li², KONG Weicha³, ZHAO Lingyun¹, TANG Jintian¹

1. Key Laboratory of Particle and Radiation Imaging, Ministry of Education, Tsinghua University, Beijing 100084, China
2. Department of Oncology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China
3. Department of Biopharmaceuticals, School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Abstract Both alloy thermo-seed and radiation seed implanted by magnetic induction hyperthermia are at the same level with the scale. When the thermo-seed and radiation seed implant into the tumor tissue at the same time, thermal field and radiation will act together on the tumor cells, enhancing the destruction effect of tumor cell. The electromagnetic theory is applied to calculate the heat production power by thermo-seed and radiation seed in the RF magnetic field; and the thermo-seed and radiation seed are placed with different distributions into the RF magnetic field of the magnetic induction equipment in order to examine the temperature rise curve under various conditions by adjusting the magnetic field parameters. The heating effect of radiation seed in the RF magnetic field are studied in order to verify the safety of the radiation seed; with alloy thermo-seed and radiation seed are in a mixed configuration, the heating effect is studied in order to verify the effectiveness of the combined therapy. The theoretical calculations indicate that the magneto-caloric effect of radiation seed source in the RF magnetic field of magnetic induction therapy (50~500kHz) is insignificant, and the safety of hyperthermia and radiotherapy has been verified. When radiation seed mixing with thermo-seed are implanted into the agar model and the muscle tissue in vitro, the temperature in the media implanted area is far above 43°C, realizing the sensibilization that hyperthermia has on radiotherapy in the implanted-area.

Keywords brachytherapy; magnetic induction hyperthermia; thermoseed; radiation seed; agar model

收稿日期: 2012-10-31; 修回日期: 2012-11-19

基金项目: 北京市科技计划项目(Z111100067311053)

作者简介: 蔡东阳, 博士研究生, 研究方向为肿瘤物理治疗, 电子邮箱: caidy08@mails.tsinghua.edu.cn; 唐劲天(通信作者), 研究员, 研究方向为医疗新技术, 电子邮箱: tangjt@mail.tsinghua.edu.cn

0 引言

近年来, ^{125}I 籽源组织间植入放疗作为一种新兴的放射治疗技术, 被广泛地应用于临床恶性肿瘤的放射治疗^[1-4]。通过手术把放射性核素放入肿瘤中, 使肿瘤组织获得比周围正常组织高得多的剂量, 这是肿瘤近距离放疗最大的优点, 特别适合直径小于 5~6cm 的肿瘤。目前常用的 6711 型 ^{125}I 籽源是一种极为先进的微型密封放射源。它由一根银棒, 吸附着的同位素 ^{125}I 及钛合金外壳组成, 外形总长 4.5mm, 圆柱型, 直径 0.8mm。

在热放疗综合治疗的过程中, 热疗可使肿瘤局部温度升高, 氧含量增加, 敏感期细胞增多, 使放射线杀伤肿瘤细胞效果增强, 同时可抑制放射线损伤的修复。热疗在放疗前、中、后期都起作用, 热放疗同时进行效果最佳。磁感应热疗技术属于组织间植入热疗的一种, 欧美、日本以及国内已有临床试验的报道^[5,6], 由于该项技术可实现自控温、靶向治疗并且临床效果较好, 促进了其快速发展。近距离放疗联合射频、微波热疗已有报道用于肿瘤的实际治疗^[7,8], 但磁感应热疗联合近距离放疗尚未见到报道。本文首先从理论上计算非铁磁性放射籽源的产热功率, 然后通过体模实验和离体肌肉组织实验验证放射籽源和热籽不同分布情况下的升温情况, 为今后开展联合治疗及医学实验提供依据。

1 放射籽源产热功率理论计算

毫米级的导入介质磁感应升温主要机制为涡流损耗产热和磁滞损耗产热, 铁磁性介质产热性能优越, 而非铁磁性的介质产热较少。升温实验所采用放射籽源为 6711 型无辐射籽源, 合金热籽为清华大学研制的 Ni-Cu 合金热籽, 具体参数见表 1^[9]。

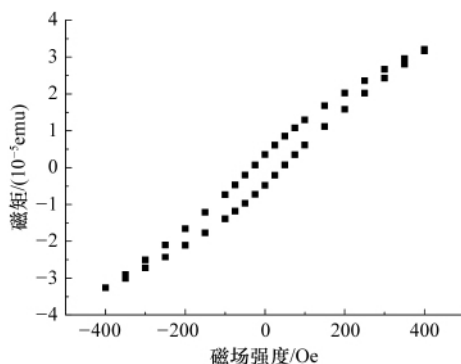
表 1 Ni-Cu 合金热籽参数

Table 1 Parameters of Ni-Cu alloy thermo-seed

直径/mm	长度/mm	单颗质量/mg	电导率/($\text{s}\cdot\text{m}^{-1}$)	居里点/ $^{\circ}\text{C}$
0.8±0.02	6±0.1	25±0.1	(2.3±0.08)×10 ⁶	63

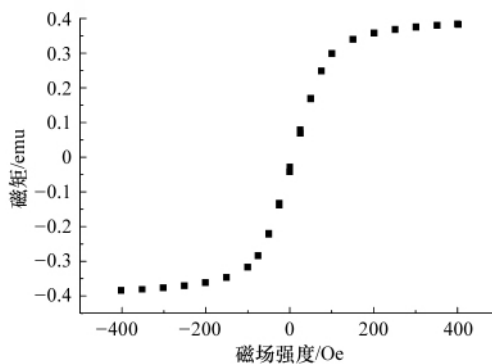
采用美国 QD 公司 MPMS-XL7 测得 300K 温度情况下植入 Ni-Cu 合金热籽和放射籽源的磁滞回线见图 1 (测量设备采用 CGS 单位制), 磁滞回线的斜率即为磁导率, 因此图 1 显示了准静态磁化过程中磁导率的变化。

为得到磁滞回线的在每一点的斜率, 对磁滞回线通过数据拟合得到拟合函数, 该拟合函数的导数将与相对磁导率成正线性关系, 具体表达式为 $\mu_r = M/H + 1$, 其中 H 为磁场强度, M 为磁矩, μ_r 为相对磁导率。放射籽源和 Ni-Cu 合金热籽的拟合函数分别见式 (1)、式 (2), 对函数分别求导可得到静态情况下热籽的最大相对磁导率为 343, 而放射籽源最大相对磁导率为 0.0079。



(a) ^{125}I 放射籽源磁滞回线

(a) Hysteresis loop of ^{125}I radiation seed



(b) Ni-Cu 合金热籽磁滞回线

(b) Hysteresis loop of Ni-Cu alloy thermo-seed

图 1 ^{125}I 放射籽源和 Ni-Cu 合金热籽磁滞回线测量结果
Fig. 1 Measurement result of hysteresis loop for ^{125}I radiation seed and Ni-Cu alloy thermo-seed

$$M = 4.542 \times 10^{-5} \frac{9.063 \times 10^{-5}}{1 + e^{-(H-7.015)/228.73}} \quad (1)$$

$$M = 0.375 \frac{0.749}{1 + e^{-(H-7.96)/43.14}} \quad (2)$$

磁场与热籽轴向平行情况下, 介质内部轴向磁场满足标量条件下 Helmholtz 方程。基于以上假设可得到单位长度产热功率 P_u 与热籽半径 a 、电导率 σ 、介电常数 ϵ 、磁导率 μ 、频率 ω 及介质表面的磁场强度 H_0 的计算公式, 推导过程见参考文献[10]:

$$P_u = \frac{\pi}{\sigma} |H_0|^2 g(x) x \quad (3)$$

其中,

$$x = (\omega \mu \sigma)^{1/2} a \quad \gamma = j \omega \mu (\sigma + j \omega \epsilon)$$

$$g(x) = \text{Re} \left\{ \frac{\gamma I_1(\gamma a)}{(\sigma + j \omega \epsilon) I_0(\gamma a)} \right\} \quad (4)$$

由式 (3) 可得产热功率与介质表面的磁场强度平方成正比, 由于 $g(x)x$ 表达式非常复杂, 借助 Matlab 研究了产热功率随相对介电常数、频率、介质半径、电导率变化的曲线, 发现产热功率与介质半径成正比关系; 与相对介电常数、磁场频率成单调递增关系。实际使用中, 为简化计算, 采用简单函数

近似 $g(x)x$, 拟合结果如下:

$$\begin{cases} g(x)x=1.94-\frac{1.96}{1+e^{-(x-2.25)/0.5}} & x \leq 3 \\ g(x)x=-0.5+0.7x & x > 3 \end{cases} \quad (5)$$

依据式(3), 选取交变磁场频率为 500kHz, 得到不同磁场强度下单位长度热籽和放射籽源的产热功率见表 2。理论计算结果表明, 强磁场下, 放射籽源产热功率较低, 治疗过程中不会引起显著的温度变化, 铁磁性合金热籽产热功率较高, 可有效实现肿瘤的热疗。同时由于铁磁性热籽具有居里点, 在居里点以下, 呈现铁磁性, 磁导率大, 产热功率较大; 温度继续升高至居里点, 材料由铁磁性转变为顺磁性, 产热功率迅速降低, 最终温度稳定在居里点附近, 因此热籽具有自控温特性^[10], 保证了热籽作为植入介质的磁感应热疗的安全。

表 2 产热功率计算结果

Table 2 Calculation results of heat production power

磁场强度 $I/(\text{kA} \cdot \text{m}^{-1})$	热籽产热功率 $I/(\text{W} \cdot \text{m}^{-1})$	放射籽源产热功率 $I/(\text{W} \cdot \text{m}^{-1})$
1.6	53.4	8.2
2.4	120.2	18.4
3.2	213.7	32.7
4.0	334.0	51.1
4.8	480.9	73.6

2 实验过程

所用交变磁场设备为清华大学 MIH500 型磁感应实验系统, 频率 530kHz, 磁场范围 1.6~4.8kA/m (对应磁感应强度为 20~60Gs); 测温设备为三通道光纤测温仪 (西安和其光电科技有限公司)。

2.1 单颗粒子在琼脂体模中的升温实验

琼脂等效肌肉模型的制备见文献[11], 模型尺寸为 6cm×6cm×6cm, 利用穿刺模板在琼脂体模中心植入单颗放射籽源和热籽, 测温点与粒子中心在同一平面, 与粒子中心的距离分别为 0.5、0.707、1cm。为得到最大的温升, 粒子长轴方向与磁场方向平行。为消除环境温度的影响, 琼脂模型放于 37℃ 恒温循环水夹套中。

2.2 空白琼脂体模在磁感应设备中的升温实验

在磁感应升温的生物医学实验中, 为了防止高频强磁场对组织的热效应, 磁场强度与频率的乘积应当不超过 $4 \times 10^8 \text{A} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ^[12]。实验中为得到准确的温升数据, 需要考虑中频交变磁场下琼脂体模的温升情况, 设置空白琼脂体模对照组放于 37℃ 恒温循环水夹套中, 在相同位置放置测温点, 记录温升数据。

2.3 热籽与放射籽源交叉植入情况下的升温实验

研究 4 颗放射籽源和单颗热籽、8 颗放射籽源与单颗热籽两种基本结构的升温情况, 其他复杂的分布均可由这两种基本结构组成。放射籽源间隔 1cm 排布, 4 颗放射籽源构成正

方形, 在正方形形心放置单颗热籽, 在正方形 3 个边的中心放 3 个测温点, 其平均值为最终结果; 8 颗放射籽源构成正方形, 在体心处放置单颗热籽, 在正方体的 3 个侧面中心放置测温点, 其平均值为最终结果。最后分别将粒子植入琼脂体模和离体肌肉组织两种不同介质中, 在相同测温条件下测得不同磁场参数下的升温数据。

3 结果与分析

3.1 植入放射籽源的琼脂体模升温研究

放置植入单颗放射籽源的琼脂于不同磁场中, 磁场范围为 1.6~4.8kA/m (对应磁感应强度为 20~60Gs), 得到升温结果见图 2。在所选择的磁场强度范围内, 测温点升温幅度较小, 升温速率随着磁场强度的增加而增加。在同样条件下得到热籽的升温曲线, 见图 3, 热籽采用铁磁性材料, 升温效果非常明显, 由于热籽存在居里点, 在接近居里点的情况下产热功率下降, 因此升温曲线在高温时趋向于稳定。放射籽源产热能力显著小于热籽, 在交变磁场下, 并不会导致明显温升。

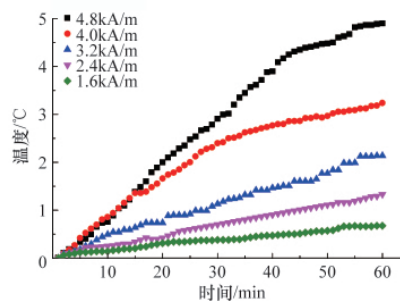


图 2 不同磁场强度下 ^{125}I 籽源温度变化曲线

Fig. 2 Temperature curves of ^{125}I seed with different magnetic field strengths

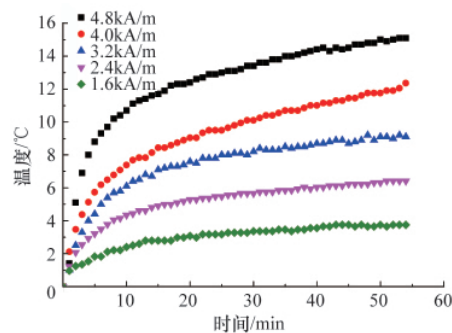


图 3 不同磁场强度下热籽温度变化曲线

Fig. 3 Temperature curves of thermo-seed with different magnetic field strengths

3.2 空白琼脂体模对照组升温研究

在实验样机射频磁场作用下, 空白琼脂体模升温结果见图 4。在较大磁场强度下 ($>4.0\text{kA/m}$), 琼脂体模有 1~1.6℃ 的温升, 在实验条件下, 琼脂体模升温不明显, 在实际应用中可以忽略琼脂的升温。

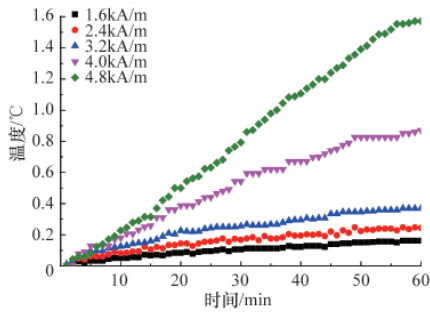


图 4 不同磁场强度下琼脂体模温度变化曲线
Fig. 4 Temperature curves of agar with different magnetic field strengthes

3.3 琼脂升温情况下的最大温升研究

选取磁场强度为 4.8kA/m 情况下两种粒子升温曲线,并结合空白琼脂体模的温升,得到两种粒子升温的绝对值,结果见图 5。60min 内,放射籽源在射频磁场中,最大温升小于 5°C,热籽最大温升为 10.5°C。以上结果与分析再次验证了放射籽源在磁感应交变磁场中产热能力较弱,不会导致籽源的安全隐患。

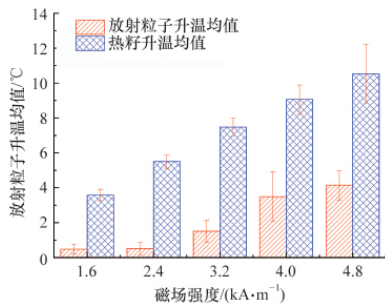


图 5 ¹²⁵I 籽源和热籽升温绝对值结果
Fig. 5 Absolute values of temperature rise for ¹²⁵I seed and thermo-seed

3.4 琼脂体模中放射籽源与热籽混合排布温升研究

4 颗放射籽源和单颗热籽混合植入情况的结果见图 6,当磁场强度达到 4.8kA/m 时,5min 内温度升高 10°C,表明采用混合植入情况下在距离热籽中心 0.5cm 的正方体内,温度升高的绝对值均大于 10°C,这使得放射籽源植入的局部空间温度

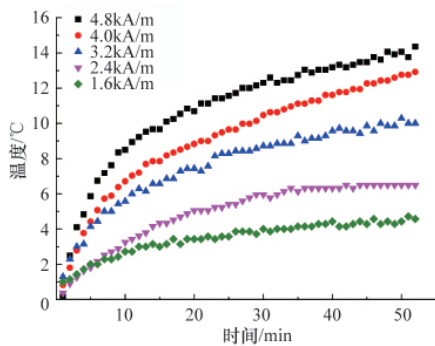


图 6 4 颗放射籽源和单颗热籽混合植入下的温升曲线
Fig. 6 Temperature rise curves of implantation mixed four radiation seeds with one thermo-seed

超过 43°C,进而会产生肿瘤的热损伤及对放疗的增敏效果^[13]。8 颗放射籽源与单颗热籽的结果见图 7,其结果证明了 8 颗放射籽源和单颗热籽混合植入情况下的热疗温度也可以达到增敏的作用温度。

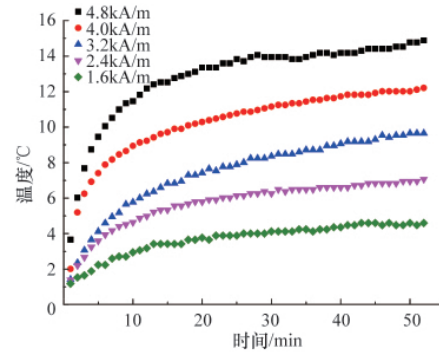


图 7 8 颗放射籽源和单颗热籽混合植入下的温升曲线
Fig. 7 Temperature rise curves of implantation mixed eight radiation seeds with one thermo-seed

3.5 离体肌肉组织中放射籽源与热籽混合排布温升研究

采用类似办法得到离体肌肉组织中的升温结果,4 颗放射籽源和单颗热籽混合植入升温结果如图 8 所示,8 颗放射籽源与单颗热籽结果见图 9。两种分布情况下,当磁场强度大于 4.8kA/m,距离热籽中心 0.5cm 以内的区域温度均能够达到增敏温度。

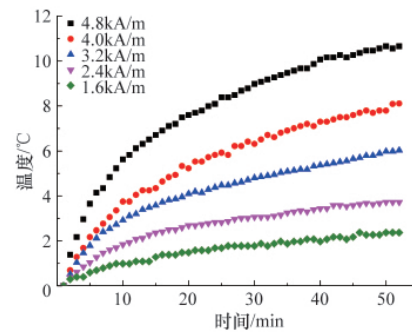


图 8 4 颗放射籽源和单颗热籽混合植入下的温升曲线
Fig. 8 Temperature rise curves of implantation mixed four radiation seeds with one thermo-seed

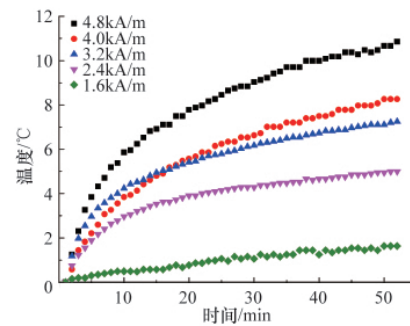


图 9 8 颗放射籽源和单颗热籽混合植入下的温升曲线
Fig. 9 Temperature rise curves of implantation mixed eight radiation seeds with one thermo-seed

4 讨论

本文通过理论分析和升温实验探讨了磁感应热疗联合近距离放疗的可行性,通过多次重复实验发现:由于籽源结构的材料特性,放射籽源的相对磁导率非常小,在射频磁场中升温特性相对较弱。因此,一方面籽源不会因为自身温度剧烈升高影响籽源结构的安全性,另一方面,籽源的产热远小于热籽,籽源的升温不会导致现有的热疗计划系统温度场仿真出现较大误差。在混合分布情况下,处于较大磁场($\geq 4.8\text{kA/m}$)时,以热籽为中心的 1cm^3 区域内有效升温可达到热增敏温度。由于高强度交变磁场会引起琼脂温度升高,在临床应用中同样可引起电磁场作用范围内的人体组织升温,由于升温能力较弱,同时考虑到磁感应治疗设备磁场有效区域较小,并且组织温度升高在耐受温度范围内,因此在实验中可将琼脂的升温作为实验结果的修正,而在实际应用中则忽略生物组织的升温。

在动物实验和临床实验中,肿瘤组织内的血流会带走部分热量,因此需要进一步验证体内情况下的升温数据。仅从定性角度分析,由于临床应用磁场强度大于 10kA/m ,结合产热功率计算公式,在此磁场情况下,两种粒子产热功率将提高4倍以上。并且在实际应用中,肿瘤内部会植入多颗热籽,由于温度场的叠加效应,会进一步提高靶区的温度。同时,采用高居里点合金热籽也会显著地提高产热功率。

5 结论

本研究从理论计算、材料特性分析以及升温实验等方面研究了磁感应热疗联合 ^{125}I 放射籽源近距离放疗的可行性,得到以下结论。

(1) 由于 ^{125}I 放射籽源采用钛合金为主要材料,相对磁导率很小,理论计算表明即使在强交变磁场下,产热功率也比较小,不会引起放射籽源本身温度的剧烈升高而影响籽源的安全性。

(2) Ni-Cu合金热籽相对磁导率较高,产热功率高,由于合金热籽存在居里点,可在较高的温度实现自控温,因此肿瘤区域通过适形植入热籽阵列可实现肿瘤的热疗。

(3) 磁感应加热可有效地控制加热的集中靶向性,降低了对周边非加热区组织的损伤。近距离放疗通过手术植入放射籽源,使得肿瘤区域的辐射剂量远大于周围组织。二者均实现了在周围组织损伤最小化的同时杀灭肿瘤细胞的目的。

新型的磁感应热疗联合放疗结合了二者的优势,同时使用热场和辐射场作用于肿瘤,最大限度的实现了热放疗的协同作用,为肿瘤治疗开辟了新的思路。

参考文献 (References)

- [1] Pinkawa M, Asadpour B, Piroth M D, et al. Health-related quality of life after permanent I-125 brachytherapy and conformal external beam radiotherapy for prostate cancer—a matched-pair comparison [J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2009, 91(2): 225–231.
- [2] Hinnen K A, Battermann J J, Roermund J P H, et al. Long-Term Bio-

chemical and Survival Outcome of 921 Patients Treated With I-125 Permanent Prostate Brachytherapy[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2010, 76(5): 1433–1438.

- [3] Pinkawa M, Piroth M D, Holy R, et al. Prostate-specific antigen kinetics following external-beam radiotherapy and temporary (Ir-192) or permanent (I-125) brachytherapy for prostate cancer[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2010, 96(1): 25–29.
- [4] Hawkins B. Collaborative Ocular Melanoma Study randomized trial of I-125 brachytherapy[J]. *Clinical Trials*, 2011, 8(5): 661–673.
- [5] Thiesen B, Jordan A. Clinical applications of magnetic nanoparticles for hyperthermia [J]. *International Journal of Hyperthermia*, 2008, 24(6): 467–474.
- [6] 王旭飞, 王晓文, 赵凌云, 等. 磁感应治疗研究和临床试验 [J]. *科技导报*, 2010, 28(16): 97–105.
Wang Xufei, Wang Xiaowen, Zhao Lingyun, et al. *Science and Technology Review*, 2010, 28(16): 97–105.
- [7] Zhao D, Huang W H, Rahaman M N. Preparation and characterization of composite microspheres for brachytherapy and hyperthermia treatment of cancer[J]. *Materials Science and Engineering*, 2012, 32(1): 276–281.
- [8] Wootton J H, Prakash P, Hsu I J, et al. Implant strategies for endocervical and interstitial ultrasound hyperthermia adjunct to HDR brachytherapy for the treatment of cervical cancer[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2011, 56(13): 3967–3984.
- [9] 张晓冬, 朱丽艳, 郭振东, 等. 磁感应治疗用 Ni-Cu 合金铁磁性热籽的磁热效应及 Au 镀层对发热效率的影响 [J]. *磁性材料及器件*, 2009, 5(1): 15–20.
Zhang Xiaodong, Zhu Liyan, Guo Zhendong, et al. *Journal of Magnetic Materials and Devices*, 2009, 5(1): 15–20.
- [10] Haider S A, Wait J R, Cetas T C, et al. Power absorption in ferromagnetic implants from radio frequency magnetic fields and the problem of optimization [J]. *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*, 1991, 39(11): 1817–1827.
- [11] 李晓, 高晓娜, 郭静, 等. 热籽磁感应加热在肌肉体模中的升温效果 [J]. *科技导报*, 2010, 28(19): 77–80.
Li Xiao, Gao Xiaona, Guo Jing, et al. *Science and Technology Review*, 2010, 28(19): 77–80.
- [12] Wieringen N V, Van J D P, Nieuwenhuys G J, et al. Power absorption and temperature control of multi-filament palladium-nickel thermoseeds for interstitial hyperthermia [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 1996, 41(11): 2367–2380.
- [13] Maier-Hauff K H, Niehoff F U, Jordan P V A, et al. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme [J]. *Journal of Neuro-Oncology*, 2011, 103(1): 317–324.

(责任编辑 吴晓丽)

《科技导报》“卷首语”栏目征稿

“卷首语”栏目每期邀请一位中国科学院院士和中国工程院院士就重大科技现象、事件,以及学科发展趋势、科学研究热点和前沿问题等,撰文发表个人的见解、意见和评论。本栏目欢迎院士投稿,每篇文章约 2000 字,同时请提供作者学术简历、工作照和签名电子文档。投稿邮箱:kjdbbjb@cast.org.cn。