

- analysis and the influence of mitotic delay after simulated partial-body exposure with high doses of sparsely and densely ionizing radiation. *Radiat Environ Biophys*, 2006, 45(1): 45-54.
- 3 Hande MP, Azizova TV, Burak LE, et al. Complex chromosome aberrations persist in individuals many years after occupational exposure to densely ionizing radiation: an mFISH study. *Genes Chromosomes Cancer*, 2005, 44(1): 1-9.
 - 4 陈建魁, 彭瑞云, 高亚兵, 等. 2.5~5.5Gy 中子辐射对小鼠白细胞和血小板损伤的实验研究. *解放军检验医学杂志*, 2002, 1(1): 50-53.
 - 5 Riom N, Laugier J, Galle P. In vivo sensitivity of murine haemopoietic progenitor cell populations to mixed gamma-rays-neutron irradiation at different gamma/n ratios. *Cell Mol Biol*, 1997, 43(6): 873-880.
 - 6 Wang Y, Schulte BA, Zhou D. Hematopoietic stem cell senescence and long-term bone marrow injury. *Cell Cycle*, 2006, 5(1): 35-38.
 - 7 Wang Y, Schulte BA, LaRue AC, et al. Total body irradiation selectively induces murine hematopoietic stem cell senescence. *Blood*, 2006, 107(1): 358-366.
 - 8 宫立众, 孙士红, 程天民, 等. 小鼠全身照射后血中造血祖细胞水平变化. *第三军医大学学报*, 2004, 26(4): 363-364.
 - 9 Liu YJ, Lu SH, Xu B, et al. Hemangiopoietin, a novel human growth factor for the primitive cells of both hematopoietic and endothelial cell lineages. *Blood*, 2004, 103(12): 4449-4456.
 - 10 Herodin F, Drouet M. Cytokine-based treatment of accidentally irradiated victims and new approaches. *Exp Hematol*, 2005, 33(10): 1071-1080.
 - 11 Domaratskaya EI, Tsetlin VV, Bueverova EI, et al. Continuous gamma and neutron irradiation at low doses can increase the number of stromal progenitor cell (CFU-F) in mouse bone marrow. *Adv Space Res*, 2005, 36(7): 1334-1339.
 - 12 陈家佩, 毛秉智, 辐射血液学 - 基础与临床. 北京: 军事医学科学出版社, 2002. 204-206.
 - 13 罗庆良, 从玉文, 郝静, 等. 造血因子与急性放射病. *解放军医学杂志*, 2005, 30(3): 186-190.
 - 14 韩瑞刚, 彭瑞云, 高亚兵, 等. 重组人 IL-11 对中子照射小鼠骨髓损伤防治作用及机制研究. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2006, 24(1): 48-52.
 - 15 Drouet M, Mourcin F, Grenier N, et al. Single administration of stem cell factor, FLT-3 ligand, megakaryocyte growth and development factor, and interleukin-3 in combination soon after irradiation prevents nonhuman primates from myelosuppression: long-term follow-up of hematopoiesis. *Blood*, 2004, 103(3): 878-885.
 - 16 Chiba S, Saito A, Ogawa S, et al. Transplantation for accidental acute high-dose total body-neutron- and gamma-radiation exposure. *Bone Marrow Transplant*, 2002, 29(11): 935-939.
 - 17 Sohn SK, Kim JG, Kim DH, et al. Diverse clinical applications using advantages of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Hematol*, 2004, 79(5): 457-461.

(收稿日期: 2007-02-05)

放射性粒子永久植入治疗非小细胞肺癌的研究

田素青

【摘要】 放射治疗是肺癌治疗的重要手段之一, 放射性粒子永久植入内照射疗法对大部分中晚期肺癌患者提供了一种新的、有效的姑息性治疗方法, 并在非小细胞肺癌治疗中显示出可喜的前景, 为此探讨放射性粒子在非小细胞肺癌治疗中的研究进展及应用前景。

【关键词】 近距离放射疗法; 癌, 非小细胞肺; 放射性粒子

【中图分类号】 R730.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)03-0188-04

Progress of placement of radioactive seeds permanent implants in the treatment of non-small cell lung cancer

TIAN Su-qing

(Department of Cancer Center, The Third Hospital of Peking University, Beijing 100083, China)

【Abstract】 Radiotherapy is one of the important means for the treatment of lung cancer, radioactive seeds permanent brachytherapy treatment for advanced lung cancer with a new majority and effective palliative methods in the treatment of non-small cell lung cancer and it has been shown encouraging prospects, this paper discusses the progress of the radioactive seeds in the treatment of non-small cell lung cancer.

【Key words】 Brachytherapy; Carcinoma, non-small cell lung; Radioactive seeds

放射治疗是肿瘤治疗的重要手段之一, 根据国际抗癌联盟统计, 约 70% 肿瘤患者需要借助放疗达到根治或姑息治疗的目的^[1]。放射性粒子植入治

作者单位: 100083, 北京大学第三医院肿瘤治疗中心

疗是肿瘤微创外科与放疗相结合的一项新兴肿瘤治疗方法。肺癌是一种严重威胁人类健康和生命的恶性肿瘤, 其中非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占肺癌总数的 75%~80%^[2], 由

于缺乏早期诊断方法,确诊时75%患者属于中晚期,失去手术机会。放射性粒子植入疗法将会对大部分无法手术切除的NSCLC提供一种新的姑息性治疗方法。

1 放射性粒子植入治疗 NSCLC 的机制

放射性粒子植入治疗肿瘤的机制是利用释出的 γ 射线破坏肿瘤细胞的DNA双链,使细胞失去增殖能力。放射性粒子植入到瘤体内,使肿瘤得到有效的射线量,而周围邻近正常组织受量较小,且粒子释放射线缓慢,正常组织所受剂量只能造成亚致死损伤或潜伏致死损伤,并可短时间内进行修复,故放射性粒子在有效杀伤肿瘤细胞的同时,对周围正常组织无明显损伤作用。

目前,使用最多的是 ^{125}I 粒子或 ^{103}Pd 粒子, ^{125}I 粒子释放低能 γ 射线,半衰期为60.2 d,能量为28 keV,铅半价层为0.025 mm; ^{103}Pd 半衰期为17 d,能量为21 keV,铅半价层0.008 mm。 ^{125}I 或 ^{103}Pd 粒子具有在靶区的剂量最高、周围组织剂量陡降等生物学特性,其相对外照射的优势:放射性粒子立体植入可以提高靶区局部与正常组织剂量分配比;肿瘤的再增殖由于受到射线持续的照射而明显减少;由于剂量率下降而肿瘤的氧增强比减少^[3]。肿瘤病灶的大小是影响疗效的重要因素之一, ≤ 5 cm的肿瘤对辐射较敏感, > 5 cm的肿瘤,因肿瘤内部乏氧细胞多,辐射敏感性较有氧细胞低,使用单次大剂量的照射不能将含有1%~2%乏氧细胞的肿瘤细胞全部杀灭,而植入的放射性粒子所持续产生的射线在杀伤肿瘤细胞时对氧的依赖性减小,部分克服了肿瘤乏氧细胞的辐射抗拒性,相对于外放疗能取得较好的有效率和局部控制率^[4]。 ^{125}I 或 ^{103}Pd 粒子在组织中的有效穿透距离较小,能量较低,无论对周围正常组织还是对所接触的工作人员来说,粒子植入都是相对安全的。

2 放射性粒子植入治疗 NSCLC 技术

放射性粒子植入需要严格的剂量学保证,所有患者均应在植入术前采用植入计划系统(treatment planning system, TPS)计算布源,在植入术后验证实际植入粒子数量、位置,植入的粒子发出重叠的 γ 射线能量是否有效覆盖肿瘤全部以及与肿瘤边缘

接壤的亚肿瘤区域。依据TPS决定如何布置放射源和施源器,包括靶体积内的剂量均匀性、正常组织受照情况、靶区周边受照体积范围以及是否有靶区外高剂量。基于最新的计算机三维立体医疗影像处理平台,采用国际上先进的辐射剂量场蒙特卡罗(Monte Carlo)方法完成立体定向粒子TPS,保证剂量准确性。治疗计划的制定实现了计算机化,只要输入定位图像,TPS将自动完成设计。

放射性粒子植入方法的选择取决于肿瘤的生长部位及术后残余肿瘤组织的体积,早期放射性粒子植入与外科手术联合使用治疗胸部肿瘤,粒子种植的方法不尽相同,可以手术切除的,在瘤床种植可达到预防局部复发的目的;只能部分手术切除的,在残存瘤体上种植,肿瘤切缘面每1 cm或0.5 cm植入1颗粒子,粒子数量取决于切缘长度,粒子活度平均为 $(2.59 \times 10^7)\text{Bq}$,肿瘤处方剂量125~140 Gy^[5]。根据患者肿瘤生长部位,可以采取影像引导或者术中植入放射性粒子^[6,7],CT引导植入最为常见。CT扫描层厚1 cm,选择肿瘤处于肋间隙平面作为穿刺植入平面,同时测量进针位置和进针深度,距肿瘤中心最近的皮肤表面之处放置植入模板,以肿瘤中心为基准,在此平面每间隔1 cm进植入针,深度为穿过肿瘤中心距边缘1 cm。根据术前TPS,用植入枪每1 cm植入1颗粒子。术后常规扫描植入层面,观察粒子排布有无遗漏及有无气血胸等并发症^[8]。对于周围型肺癌侵犯胸壁或锁骨上淋巴结转移患者可用超声引导下经皮穿刺植入术,方便简单:常规消毒、局部麻醉后,应用带导航架的超声探头先固定于肿瘤边缘,粒子间隔1 cm植入,可用实时TPS操作。

3 放射性粒子植入治疗 NSCLC 的优势

放射性粒子植入治疗NSCLC的主要适应证^[9-11]:肺功能储备较差,所需切除的肺组织超过了患者的耐受;病变扩展至纵隔、气管、食管、主动脉、上腔静脉或心包;肿瘤侵犯胸壁或脊椎,无法彻底手术切除;肿瘤在中央气道腔内,且肿瘤占据隆突及主气管腔1/2以下的一侧主支气管腔内、中间段气管腔内和叶支气管腔内。

外照射放疗虽可以减少局部复发率,但射线到达靶区经过正常肺组织,可致肺功能降低,而组

织间插植放射性粒子近距离治疗可以提高局部控制率^[12]。常规开胸术中植入粒子适用于心肺功能较差等原因不能耐受肺叶或全肺切除的肺癌患者、病变侵犯重要器官无法手术切除者、术中癌残留及N2淋巴结转移的病例,其操作方法:开胸探查,如果病灶能切除,先作姑息性切除,切除后在肿瘤内置入单排¹²⁵I粒子;如果肿瘤不能切除,则根据肿瘤病灶的大小植入放射性粒子。多中心研究发现,对于T1N0期NSCLC,肺叶切除和部分切除局部复发率分别为17.2%和6.4%,但远处转移率没有明显差别;对于Ib期的NSCLC,肺叶部分切除加放射性粒子植入法与肺大叶切除的局部复发率和生存率相当,因此对Ib期患者不能耐受肺大叶切除者,推荐使用肺叶部分切除术中加放射性粒子植入治疗,创伤相对小,并发症少^[13]。切除术联合放射性粒子植入可延长生存期, Lee等^[14]报道,33例NSCLC患者行局部切除术,5年生存率平均为47%,T1N0期者、T2N0期者分别为67%、39%;35例患者行切缘加植入¹²⁵I粒子,T1N0、T2N0期者5年生存率分别为77%、53%。结果表明,对局限性切除的肺癌患者进行¹²⁵I植入辅助治疗可减少复发,延长生存率。早期NSCLC局部切除加粒子植入,对于身体状况较差或高龄患者也是不错的选择^[15]。

胸腔镜辅助小切口术中植入放射性粒子适用范围与直视下植入相同^[16]。Chen等^[11]报道,23例I期NSCLC患者行胸腔镜¹²⁵I粒子植入治疗,肿瘤处方总剂量100~120 Gy,靶区体积平均48cm²,平均总活度8.14×10⁸Bq,结果表明,胸腔镜植入¹²⁵I粒子对心肺功能差、不能耐受肺叶切除术者,早期观察局部控制率与外放疗相当,而且肺功能无明显降低。但是,常规胸腔镜行放射性粒子治疗的缺点是粒子植入位置与计划存在偏差,而新研制的自动导航系统可以三维可视化操作,胸腔镜可360°旋转,可精确定位行粒子植入^[17]。

综上所述,对于各种原因不能或不愿手术的NSCLC,植入放射性粒子可使肿瘤缩小或消失,大大减少了手术创伤,提高了肿瘤治疗效果,弥补了化疗和常规外放疗的不足之处,且以其微创的方式为难以治疗的恶性肿瘤和晚期肿瘤患者提供了生存机会,提高了生活质量。随着粒子植入技术的完

善,计算机控制放疗剂量更加优化,使靶区剂量分布更加满意,放射性粒子植入疗法将出现更加广阔的发展前景。

参 考 文 献

- 1 Tyldesley S, Boyd C, Schicze K, et al. Estimating the need for radiotherapy for lung cancer: an evidence-based epidemiologic approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49 (4): 973-985.
- 2 Rivera MP. Multimodality therapy in the treatment of lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med*, 2004, 25(Suppl 1): 3-10.
- 3 Santos R, Colonias A, Parda D, et al. Comparison between sublobar resection and I-125-iodine brachytherapy after sublobar resection in high-risk patients with stage I non-small-cell lung cancer. *Surgery*, 2003, 134(4): 691-697.
- 4 Timmerman R, Papiez L, McGarry R, et al. Extracranial stereotactic radioablation: Results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest*, 2003, 124(5): 1946-1955.
- 5 Williamson JF, Coursey BM, Dewerd LA, et al. On the use of apparent activity (Aapp) for treatment planning of ¹²⁵I and ¹⁰³Pd interstitial brachytherapy sources: recommendations of the American Association of Physicists in Medicine radiation therapy subcommittee on low-energy brachytherapy source dosimetry. *Med Phys*, 1999, 26 (12): 2529-2530.
- 6 Voynov G, Heron DE, Lin CJ, et al. Intraoperative ¹²⁵I vicryl mesh brachytherapy after sublobar resection for high-risk stage I non-small cell lung cancer. *Brachytherapy*, 2005, 4(4): 278-285.
- 7 Uematsu M, Shioda A, Suda A, et al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non small cell lung cancer: A 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51 (3): 666-670.
- 8 Martinez-Monge R, Garrán C, Vivas I, et al. Percutaneous CT-guided ¹⁰³Pd implantation for the medically inoperable patient with T1N0M0 non-small cell lung cancer: A case report. *Brachytherapy*, 2004, 3 (3): 179-181.
- 9 Fernando HC, Santos RS, Benfield JR. Lobar and sublobar resection with and without brachytherapy for small stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 129(2): 261-267.
- 10 Birdas TJ, Koehler RP, Colonias A. Sublobar resection with brachytherapy versus lobectomy for stage Ib non small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(2): 434-439.
- 11 Chen A, Galloway M, Landreneau R, et al. Intraoperative ¹²⁵I brachytherapy for high-risk stage I non-small cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 44(5): 1057-1063.
- 12 Nori D, Li X, Pughem T. Intraoperative brachytherapy using Gelfoam radioactive plaque implants for resected stage III non-small cell lung cancer with positive margin: A pilot study. *J Surg Oncol*, 1995, 60(4): 257-261.
- 13 Birdas TJ, Koehler RP, Colonia SA, et al. Sublobar resection with brachytherapy versus lobectomy for stage Ib non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(2): 434-438.
- 14 Lee W, Daly BD, Dipetrillo TA, et al. Limited resection for non-small cell lung cancer: observed local control with implantation of I-125 brachytherapy seeds. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75(1): 237-242.
- 15 Nag S, Kelly JF, Nori D. Brachytherapy for carcinoma of the lung.

- Oncology (Huntington), 2001, 15(3): 371-381.
- 16 d'Amato TA, Galloway M, Szydlowaki G, et al. Intraoperative brachytherapy following thoracoscopic wedge resection of stage I lung cancer. Chest, 1998, 114(4): 1112-1115.
- 17 Pisch J, Belsley SJ, Ashton R, et al. Placement of ^{125}I implants with

the da vinci robotic system after video-assisted thoracoscopic wedge resection: a feasibility study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 60 (3): 928-932.

(收稿日期: 2007-01-11)

高剂量率近距离放射治疗前列腺癌

马蕊 张良安

【摘要】高剂量率近距离放射治疗是根治前列腺癌的重要治疗手段之一,是近年来前列腺癌治疗领域的研究热点。着重介绍了高剂量率近距离放射治疗前列腺癌的原理,目前所采用的治疗技术、临床应用研究及其未来发展方向。

【关键词】前列腺肿瘤; 近距离放射疗法; 放射治疗剂量

【中图分类号】R144.1 【文献标识码】A 【文章编号】1673-4114(2007)03-0191-03

High-dose rate brachytherapy used to prostate cancer

MA Rui, ZHANG Liang-an

(Department of Healthy Physica, Institute of Radiation Medicine, Academy of Medical Sciences and Peking Union College, Tianjin 300192, China)

【Abstract】High-dose rate brachytherapy is one of the important methods for the treatment of prostate cancer. In recent years, there is increasing interest to cure the prostate cancer. A review is presented here, it covered with the principle of high-dose rate brachytherapy for prostate cancer, the treatment technology up to the present, the expectation and current situation of the clinical research.

【Key words】Prostateic neoplasms; Brachytherapy; Radiotherapy dosage

前列腺癌是一种较常见的癌症。治疗前列腺癌的有效方法主要有两种可以选择,一种是前列腺癌切除术,依靠传统的外科手术来完全切除肿瘤,此法虽能彻底根除肿瘤灶,但患者器官的功能性也全部丧失;另一种是放射治疗^[1],其中近距离放射治疗是一种重要的治疗手段,根据治疗的剂量率不同,主要分成两种类型:低剂量率和高剂量率。

低剂量率近距离放射治疗是一种有效的放射治疗,如放射性种子源的植入治疗。但由于射线形成肿瘤适形能力的局限性而被限制^[2,3]。在植入永久种子源的病案中,放射性种子一旦被植入组织内,就不能主动改变它的位置和辐射发射量;而且低剂量率治疗前列腺癌时常需数周时间,由于治疗时间太长,前列腺癌有可能发生转移;还有由于受照部位很难准确定位,从而可能损伤肿瘤周围的正常组织。正是由于低剂量率近距离放射治疗的这些

局限性,所以高剂量率近距离放射治疗也就越来越受到重视和广泛应用。

1 高剂量率近距离放射治疗的原理

高剂量率近距离放射治疗能对靶区进行很好的适形放射治疗。治疗时,需要使用一个步进放射源。通常是使用 ^{192}Ir ,它可以自动沿着导管的推进被放入到靶区,经过不同的时间,步进放射源每次停留多个位置,由此可使剂量分布发挥最佳功效。从放射生物学和放射剂量学^[4,5]上来讲,低剂量率永久性种子植入治疗和高剂量率近距离放射治疗是不同的,永久性种子植入,放射性核素的衰变使整个过程需要经过数个月的时间来产生累积剂量,如 ^{125}I 的半衰期60d,产生的最大剂量率约为10cGy/h。相反,高剂量率可以在很短时间内产生的最大剂量率为 ^{125}I 的1000倍,约为100Gy/h,相当于一个直线加速器的剂量率。可以想象到的是,如此大剂量的多次治疗,对敏感组织会有选择性的损伤(如正常组织的晚期反应)。对大多数肿瘤,从理论上讲,

作者单位: 300192 天津, 中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所保健物理室

通讯作者: 张良安 (E-mail: zhangla43@yahoo.com.cn)