

# 外照射加钷-252 中子腔内照射治疗直肠癌 30 例临床报告

赵环宇,王科明,孙 坚,徐 慧

## 30 Cases Clinical Report on External Irradiation Combined with Californium-252 Neutron Intraluminal Brachytherapy for Treatment of Rectal Carcinoma

ZHAO Huan-yu, WANG Ke-ming, SUN Jian, XU Hui

Center of Lin Den Neutron Knife Research & Treatment, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

**Abstract :Objective** To observe the curative effects of external irradiation(EI) combined with californium-252(<sup>252</sup>Cf) neutron intraluminal brachytherapy(IBT) for treatment of rectal carcinoma. **Methods**

From May 2001 to May 2004, 30 cases of rectal carcinoma were treated with <sup>252</sup>Cf neutron IBT, 5 Gy/fraction/week, the total dose of IBT was 20 Gy/4 fractions. From the second day after <sup>252</sup>Cf neutron IBT, <sup>60</sup>Co EI was delivered at 2 Gy per fraction, 4 times per week, the total dose of EI was 45 ~ 50 Gy. **Results**

After irradiation, 87.5% blood stool disappeared completely, 12.5% reduced distinctly; 76.5% abdominal pain complete remission, 12.5% distinct remission, 5.9% remission; The short-term curative effects showed that CR was 26.6%, PR was 36.7%, SD was 30%, PD was 6.6%; The 1~4 year survival rate was 100%, 71.4%, 46.6% and 7.78% respectively; The degree of acute radiation injury showed that, grade 1 and grade 2 of rectum injury were 60% and 20% respectively, grade 1 of bladder injury was 10%; grade 1 of late radiation rectum injury was 20%. **Conclusion** EI combined with <sup>252</sup>Cf neutron IBT for treatment of rectal carcinoma, which has distinct improvement of symptoms and slight radiation complications, maybe has good prospects to use.

**Key words:** Radiotherapy; Californium-252 neutron; Brachytherapy; Rectal carcinoma

**摘 要:**目的 观察外照射加钷-252(<sup>252</sup>Cf)中子腔内照射治疗直肠癌的疗效。方法 2001年5月~2004年5月,30例直肠癌首先用<sup>252</sup>Cf中子腔内照射,5 Gy/次/周,总剂量20 Gy/4次;中子治疗后第二天用<sup>60</sup>Co盆腔外照射,4次/周,总剂量45~50 Gy。结果 症状改善情况:治疗后血便完全消失87.5%,明显减少12.5%;腹痛完全缓解76.5%,明显减轻17.6%,减轻5.9%; 近期疗效:CR 26.7%,PR 36.6%,SD 30%,PD 6.6%; 生存率:1年生存率100%,2年生存率71.4%,3年生存率46.6%,4年生存率7.78%; 并发症:直肠急性放射损伤1级60%,2级20%,膀胱急性放射损伤1级10%;直肠晚期放射损伤1级20%。结论 外照射加<sup>252</sup>Cf中子腔内照射治疗直肠癌症状改善明显,放疗反应不严重,可能具有一定的应用前景。

**关键词:**放射疗法;钷-252中子;近距离放射疗法;直肠肿瘤

中图分类号:R730.55;R735.3<sup>+</sup>7 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2005)07-0427-03

## 0 引言

自2001年5月~2004年5月,笔者采用<sup>60</sup>Co-射线外照射结合<sup>252</sup>Cf中子腔内照射治疗直肠癌30例,结果报告如下。

## 1 资料和方法

1.1 临床资料 30例患者均为不能耐受手术或拒绝手术者,男性22例,女性8例,年龄47~82岁,中位年龄72岁,主要症状为血便、便秘、下腹坠痛。经

盆腔螺旋CT扫描,参照相关文献<sup>[1]</sup>,对病例进行TNM分期,期4例,期12例,期14例。全部病例均经结肠镜活检病理确诊,均为直肠腺癌,均为首次放疗。

### 1.2 治疗方法

体外照射 采用<sup>60</sup>Co-射线全盆腔前后野对穿照射,靶区设定根据病人盆腔CT,照射野上界第5腰椎下缘水平,下界如病变位于直肠上段在闭孔下缘,位于直肠下段在肛门口水平,两侧界真骨盆外1~2cm。以体中心平面计算肿瘤剂量,DT40 Gy/20f/4W后复查盆腔CT缩野,改为两侧野,照射野上、下界不变,前界股骨头1/2,后界骶骨1/2,追加照射

收稿日期:2004-07-28;修回日期:2005-01-11

作者单位:210011 南京医科大学第二附属医院灵顿中子刀研究治疗中心

$D_{T5} \sim 10 \text{ Gy}$ , 全盆腔总剂量 45 ~ 50 Gy。

腔内照射 采用<sup>252</sup>Cf 中子后装治疗机。中子源强度 678.3 μg (2000 年 4 月 26 日测得), 半衰期 2.65 年, 在衰变过程中发射中子及 γ 射线, 中子平均能量 2.13 MeV, 射线平均能量 0.8 MeV。剂量换算为:  $D_{G_{req}} (\text{生物等效剂量}) = N^{0.2} \text{RBEn} \cdot D_n + D_\gamma$ , 中子相对生物效应 (RBEn) 为 2 ~ 3。根据直肠肠腔狭窄程度及肠腔周径, 选用 1 ~ 2.5 cm 不同直径的有机玻璃圆柱体施源器, 根据纤维结肠镜、盆腔 CT 确定病灶长度, 治疗长度为病灶上下端各延长 2 cm, 剂量参考点在直肠黏膜下 0.5 cm, 1 次/周, 5 Gy/次, 总吸收剂量 20 Gy/4 次。

腔内放疗与外照射同时进行, 中子治疗后第 2 天开始外照射, 4 次/周, 2 Gy/次, 全程放疗总剂量 65 ~ 70 Gy/6 ~ 7 周。

放疗结束后 3 个月, 期直肠癌病人中有 7 人接受了 3 周期 ELF(P) 方案的预防性化疗。

1.3 随访 全部病例随访至 2004 年 5 月, 随访期 2 个月 ~ 3 年, 失访 1 例, 随访率 96.7 %。

1.4 统计方法 用寿命表法进行生存率分析。

## 2 结果

2.1 症状改善情况 治疗前血便 24 例, 治疗后血便完全消失 21 例 (21/24, 87.5 %), 明显减少 3 例 (3/24, 12.5 %)。治疗前 17 例有下腹坠痛, 治疗后疼痛完全缓解 13 例 (13/17, 76.5 %), 明显减轻 3 例 (3/17, 17.6 %), 减轻 1 例 (1/17, 5.9 %)。

2.2 近期疗效 按 WHO 对实体肿瘤疗效统一标准分为 CR (完全缓解), PR (部分缓解), SD (稳定), PD (进展)。全组病例放疗结束后 1 个月复查纤维结肠镜、盆腔 CT 与疗前对比, CR 8 例 (8/30, 26.7 %), PR 11 例 (11/30, 36.7 %), SD 9 例 (9/30, 30 %), PD 2 例 (2/30, 6.6 %)。近期有效率 (CR + PR) 63.4 %。

2.3 生存率 1 年生存率 100 %, 2 年生存率 71.4 %, 3 年生存率 46.6 %, 4 年生存率 7.78 %。

2.4 并发症 按照 RTOG/EORTC 放射损伤分级标准划分, 直肠急性放射损伤 1 级 60 % (18/30), 2 级 20 % (6/30), 多发生于治疗后 3 周; 膀胱急性放射损伤 1 级 10 % (3/30), 多发生于治疗后 3 周。直肠晚期放射损伤 1 级 20 % (6/30), 发生于治疗后 1 ~ 3 个月 (平均 2 个月)。

## 3 讨论

目前直肠癌的治疗仍以外科治疗为主, 放射治疗为辅<sup>[2]</sup>。但对于局部晚期直肠癌、全身情况差不

宜手术或拒绝手术以及术后复发的病人, 采用腔内照射结合外照射放疗起到了较好的姑息治疗效果, 提高了患者的生存质量并延长了复发病例的生存期<sup>[3]</sup>。直肠癌的病理类型 98 % 是腺癌, 对放疗欠敏感, 局部肿瘤剂量需达到 60 Gy 以上, 才能得到满意的治疗效果; 而盆腔肠道的耐受剂量在 40 Gy 左右, 并且照射剂量愈大反应愈明显, 因此体外照射难以达到根治目的。后装腔内放疗利用自然的器官腔道对肿瘤进行照射, 病灶局部剂量高, 随深度增加剂量迅速递减, 周围正常组织的受量明显减少。因此, 腔内照射结合体外放疗可使外照射剂量控制在肠道的耐受量以内, 减少了严重放疗反应的发生, 同时提高了肿瘤局部控制率。

<sup>252</sup>Cf 中子具有显著的放射生物学特点: 相对生物效应 (RBE) 高; 氧增强比 (OER) 低; 没有或很少有亚致死性损伤修复 (SLDR) 及潜在致死性损伤修复 (PLDR); 不同细胞周期的癌细胞对中子的放射敏感性差别较小。从七十年代开始, 临床上试用钷-252 中子腔内放疗和组织间插植治疗妇科肿瘤 (子宫颈癌、子宫内膜癌)、脑瘤、恶性黑色素瘤、头颈部肿瘤及软组织肿瘤等, 初步显示出其高线性能量传递的特性及优势。笔者自 2001 年 5 月应用<sup>252</sup>Cf 中子腔内照射治疗直肠癌, 探讨其临床疗效。

研究发现, 合用中子治疗和光子治疗安排的时间顺序非常重要<sup>[4,5]</sup>。先安排中子治疗一次, 然后开始外照射, 可以使巨块型或放疗抗拒的肿瘤迅速消退, 促进再氧合, 肿瘤血供增加, 对光子治疗更敏感, 局部控制率提高, 而且正常组织耐受良好。文中 30 例患者均采用先进行中子治疗后外照射的治疗方案。

<sup>252</sup>Cf 中子治疗采用不同的分割剂量和分割次数与肿瘤愈后也有关系<sup>[4,6]</sup>, 采用较大的分次量、较少的分割次数疗效更好<sup>[4,5]</sup>。一方面, 在较短的时间内给足治疗量可杀灭乏氧和放射抗拒细胞, 减少肿瘤增殖, 提高局部控制率; 另一方面, 单次治疗与多次治疗相比, 正常组织的 RBE 减少 81 %。所以, 中子更适合大分割、短疗程治疗。我们使用单次剂量 5 Gy, 累计照射 4 次的钷中子治疗方案, 患者均可耐受, 未出现明显的不良反应, 说明这一分割方式是可行的。

吉林等<sup>[7]</sup>报道, 外照射结合<sup>192</sup>Ir 腔内放疗治疗直肠癌, 血便控制率 95 %, 腹痛缓解率 85 %, 近期有效率 55 %。本组病例的症状改善情况与文献报道一致, 说明外照射加<sup>252</sup>Cf 中子治疗直肠癌能取得较好的缓解症状、减轻疼痛的作用; 近期有效率 63.4 %



表 1 2001 年 5 月~2004 年 5 月外照射加钷-252 中子腔内照射治疗直肠癌 30 例寿命表分析

| 放疗后年数<br>$x \sim$ | 最终报告<br>生存人数<br>${}_1W_x$ | 最终报告死于<br>其他病人人数<br>${}_1D_x$ | 年初观<br>察人数<br>$L_x$ | 校正人数<br>${}_1N_x$ | 最终报告直肠<br>癌死亡人数<br>${}_1D_x$ | 死亡概率<br>${}_1q_x$ | 生存概率<br>${}_1P_x$ | ( $x+1$ ) 年<br>生存率<br>${}_n P_0$ |
|-------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| 0~                | 6                         | 0                             | 30                  | 27                | 0                            | 0                 | 1                 | 1                                |
| 1~                | 6                         | 0                             | 24                  | 21                | 6                            | 0.286             | 0.714             | 0.714                            |
| 2~                | 0                         | 1                             | 12                  | 11.5              | 4                            | 0.348             | 0.652             | 0.466                            |
| 3~                | 2                         | 0                             | 7                   | 6                 | 5                            | 0.833             | 0.167             | 0.0778                           |

较前者略高,说明中子治疗对于腺癌等对放射线敏感性不高的肿瘤可取得较好的效果。贡海等<sup>[8]</sup>报道,外照射结合<sup>192</sup>Ir 腔内放疗治疗直肠癌,1、3 年生存率分别为 60%、25%。本组病例 1、3 年生存率偏高,原因可能与病例选择有关,一部分病期较早的老年患者拒绝手术而选用放射治疗;另外,部分患者放疗后接受了预防性化疗。

直肠癌治疗失败的主要原因是局部复发,本组死亡的 15 人中,9 人死于局部复发,5 人死于远处转移,1 人死于其他疾病。从肿瘤生长类型分析,6 例为外生型,6 例为内生型,3 例为溃疡型。外生型肿瘤比内生型放疗疗效好,而溃疡型对射线相对不敏感。直肠癌腔内放疗适用于表浅、较小的肿瘤,对直径 < 4cm、厚度在 0.5cm 之内的肿瘤疗效较好<sup>[9]</sup>。因此,对中晚期直肠癌病人,应根据肿瘤生长类型、根据 CT、MRI 等影像学了解病灶浸润范围,综合考虑<sup>252</sup>Cf 中子后装与外照射的配合方式、剂量配比,以提高局部剂量、改善局部控制率;对远处转移倾向明显的病人放疗结束后应进行化疗。

中子的相对生物效应不是一个恒定值,影响因素主要有中子能量、剂量率、每次剂量及受照射组织类型。中子的 RBE 值随每次使用剂量的减少而增加,为减少并发症,可增加治疗的分次剂量、减少分割次数;另外,使用带有气囊的施源器,增加施源器直径,可降低直肠黏膜表面的剂量。本组病例放疗后,直肠急性放射损伤 1 级 60%、2 级 20%,膀胱

急性放射损伤 1 级 10%,直肠晚期放射损伤 1 级 20%。直肠癌放疗远期并发症正在密切观察中。

参考文献:

- [1] Thoeni RF. Colorectal cancer: cross-sectional imaging for staging of primary tumor and detection of local recurrence [J]. A J R, 1991, 156(5): 909-915.
- [2] M Adloff, J P Arnaud, M Schloegel, et al. Factors influencing local recurrence after abdominoperi neal resection for cancer of the rectum[J]. Dis Colon Rectum, 1985, 28(6): 413-415.
- [3] 于顺江,陈春岳,周觉初,等. 复发晚期直肠癌的姑息性放疗 [J]. 中国肿瘤临床,1995,22(9):651-653.
- [4] Maruyama Y, Feola JM, Wierzbicki J. Study of biological effects of varying mixtures of cf-252 and P radiation on the acute radiation syndromes: relevance to clinical radiotherapy of radioresistant cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993, 27(4): 907-914.
- [5] Maruyama Y, Nagell V, Yoneda J. A review of californium-252 neutron brachytherapy for cervical cancer [J]. Cancer, 1991, 68(6): 1189-1197.
- [6] Maruyama Y, Nagell V, Yoneda J. Schedule in cf-252 neutron brachytherapy: complications after delayed trial[J]. Am J Clin Oncol (CTT), 1993, 16(2): 168-174.
- [7] 吉林,王健,文浩,等. 腔内近距离放射治疗直肠癌疗效初探 [J]. 肿瘤防治研究,1994,21(3):168-169.
- [8] 贡海,张厚才,解相礼,等. 高剂量率<sup>192</sup>Ir 后装近距离放疗中晚期直肠癌(附 38 例分析) [J]. 肿瘤研究与临床,2000,12(1):26-27.
- [9] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 第 2 版. 上海:上海医科大学出版社,2000. 803.

[编辑:贺文;校对:周永红]