

· 文献综述 ·

放射性粒子永久植人在保乳治疗中的应用

游震宇 综述 王俊杰 审校

(北京大学第三医院肿瘤治疗中心放疗科, 北京 100083)

中图分类号: R737.9; R730.55

文献标志: A

文章编号: 1009-6604(2008)02-0181-03

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,其发病率逐年上升。世界上每年约有 130 万人诊断为乳腺癌,而有 40 万人死于此病^[1]。在我国,乳腺癌发病率已经上升为女性恶性肿瘤的第一位或第二位,病死率居第四位或第五位^[1]。乳腺癌的早发现、早治疗已成为共识。20 世纪 80 年代以来,微创、保乳治疗技术取得了长足的发展,如射频消融治疗、高强度聚焦超声治疗、冷冻治疗、激光治疗、微波治疗等均是近年来发展较快的治疗乳腺癌的新方法^[2]。放射性粒子近距离治疗乳腺癌也是近年来兴起的一项新技术,在乳腺癌的治疗中有其独特之处,尤其在早期乳腺癌的保乳治疗中有较大的优势。

1 治疗设备及条件

1.1 放射性核素

放射性粒子植入根据植入时间分为短暂植入和永久性植入两种。短暂植入治疗使用的放射源主要为初始剂量率高的核素,如¹⁹²Ir, ⁶⁰Co, ¹³⁷Cs, ¹⁹⁸Au, 高活度¹²⁵I, 剂量率一般为 0.5~0.7 Gy/h。短暂植入治疗使用的核素由于释放高能量,临床应用应注意防护。永久植入治疗使用的放射源为初始剂量率低的核素,如¹²⁵I, ¹⁰³Pd, 剂量率一般为 0.05~0.1 Gy/h。这些核素由于释放的能量低,穿透力弱,临床操作易于防护,对医护人员的损伤很小^[3,4]。

1.2 治疗计划系统

粒子种植治疗乳腺癌有 3 种方式:①模板种植;②B 超和 CT 引导下种植;③术中种植。由于每种放射性粒子的物理特性不同,因此每一种核素对应的治疗计划系统(treatment planning system, TPS)也不相同。操作时,先通过超声或 CT 等设备获取病灶图像,直接传送到计算机进行三维重建,在 TPS 中模拟粒子种植的空间分布,决定粒子种植数目和靶区及周围危险器官的剂量分布,指导临床粒子种植。

1.3 辅助设备

主要有植入器、植入针、固定穿刺系统、超声及探头等。应根据不同的治疗方式、治疗目的选用。值得强调的是:由于乳腺是软组织,活动性大,而粒子植入要达到三维精确植入的要求,固定穿刺系统就显得尤为重要。针对这个问题,许多开展放射性粒子治疗的单位研发了自己的固定穿刺系统,如一体化固定系统、医学连接臂等^[5,6]。

1.4 质量验证系统

粒子植入后质量验证已经成为粒子植入效果评价的金标准,美国近距离治疗协会(American Brachytherapy Society, ABS)亦极力推荐。粒子植入过程技术误差、体位变化和粒

子移位,都可以导致粒子治疗后肿瘤实际接受剂量与术前或术后计划比较发生变化,因此粒子植入后需要明确肿瘤和肿瘤周围危险器官实际所接受的剂量。目前最常用的质量验证是基于 CT 技术的测定方法。质量验证软件需要具备识别各层面粒子功能,不能多计数粒子,也不能丢失粒子^[3]。

2 放射性粒子植入治疗乳腺癌的适应证及禁忌证

放射性粒子植入治疗早期乳腺癌的适应证主要包括^[5,7]:①T₁、T₂ 期肿瘤,直径≤3 cm;②淋巴结转移≤3 个,且无包膜外侵犯;③原发肿瘤切除术后或肿瘤复发切除术后切缘阴性;④非多中心性肿瘤,无乳腺导管内侵犯;⑤术后乳腺摄影无肿瘤残余;⑥肿块切除术中在切缘留置有银夹以描述靶体积。

放射性粒子治疗乳腺癌的禁忌证^[8,9]:①浸润性小叶癌;②肿瘤有扩散,乳腺摄影微钙化病灶>3 cm,或肿块超过乳腺的一个象限;③小叶原位癌或单纯导管原位癌;④肿瘤侵犯皮肤。由于粒子植入治疗创伤小、靶向性强、副反应少,且乳腺为胸壁软组织,所以粒子植入后对身体重要器官(如心脏、肺)损伤小。所以,以上只是相对禁忌证,在选择病例时还应根据患者具体病情确定。

3 放射性粒子近距离治疗的临床应用

3.1 治疗早期乳腺癌

保乳治疗的基本策略是通过手术将主要病灶切除,再运用放射治疗杀灭残留的癌细胞^[1]。由于早期乳腺癌术后肿瘤复发主要见于肿块所在象限,而其他象限复发很少见,所以还可以选择放射性粒子植入作为早期乳腺癌保乳术后的辅助放疗。其优势在于^[5]:对靶体积进行精确放疗的同时,避免了 5~6 周的外照射,且皮肤反应轻,心脏和肺的接受剂量小。通过严格的病例选择和质量控制,7 年局部控制率和美观效果不逊于常规保乳治疗,在很多单位局部肿块切除术加粒子植入放疗已成为保乳治疗的常规方法。国内外已有多篇¹²⁵I 或¹⁰³Pd 单独用于早期乳腺癌保乳治疗的研究报道。Frank 等^[8]对 60 例 I、II 期乳腺癌保乳术后瘤床施行¹²⁵I 粒子植入术,耐受良好。年龄 40~84 岁(平均 64 岁),肿瘤直径 2~29 mm(平均 12 mm),保乳手术切缘距肿瘤边缘≥2 mm,植入¹²⁵I 粒子 48~395 颗(平均 112 颗),每例接受总剂量为 50 Gy,初始剂量率为 0.52 Gy/h,随访 4~33 个月(平均 20 个月),结果仅 3 例出现术后局部疼痛,所有患者均无局部复发及远处转移。周军等^[10]对 26 例乳腺癌改良根治术或标准根治术后施行瘤床¹²⁵I 粒子植入,年龄 35~68 岁(平均 48.3 岁),其中 I 期 5 例,II 期 18 例,III 期 3 例。随访 3~

20 个月(平均 10 个月),26 例均存活,23 例 I、II 期均无复发,1 例 III 期左肺转移,肺叶切除术后恢复较好。1 例 III 期患者脊柱转移,局部外放疗后症状缓解。Vratislav 等^[11]报道 176 例早期乳腺癌保乳术后瘤床植入放射性粒子治疗,随访时间 12~39 个月,均无局部复发及远处转移。

放射性粒子植入不仅可以单独用于保乳术后的辅助治疗,还可以与外放疗联合以进一步提高疗效。Nicolas 等^[5]报道 15 例早期乳腺癌保乳术后接受 46~50 Gy/23~25 次外放疗,结束后瘤床植入¹²⁵I 粒子辅助治疗。植入粒子数为 29~80 颗(平均 52 颗),处方剂量(prescription dose, PD)为 50 Gy,平均临床靶体积(clinical target volume, CTV)为 58 ml,处方剂量 90% 的体积(D₉₀)平均为 66 Gy。随访 7.5~12.5 个月(平均 10 个月),15 例均无复发及转移,仅 1 例术后局部水肿,1 例可逆性的 III 级双上肢神经病变。Frank 等^[12]对 390 例保乳术后患者分组进行粒子植入和外照射的长期疗效研究,结果粒子植入组和外照射组的 5 年和 8 年局部复发率、乳腺美容效果均无显著差异。目前尚无粒子植入和外照射治疗乳腺癌的多中心随机对照研究报道,其远期疗效有待研究。

可见,放射性粒子植入作为早期乳腺癌保乳术后的辅助治疗手段,其疗效确切,不逊于其他辅助治疗措施。但应掌握好适应证,对于 III、IV 期病例,还应联合外放疗或化疗等其他方法来提高疗效。

3.2 保乳治疗乳腺美容效果

乳腺癌保乳治疗后美容评定标准分优、良、差三级^[13,14]:优,双乳对称,双乳头水平差距≤2 cm,外形与对侧无明显差异,外观正常,无瘢痕所致乳腺上提或变形,手感与对侧无差别,皮肤正常;良,双乳对称,双乳头水平差距≤3 cm,外形基本正常或略小于对侧,手感略差,皮肤颜色变浅或发亮;差,双乳明显不对称,双乳头水平差距>3 cm,外观变形,较对侧明显缩小,手感差,皮肤厚,呈橡皮样、粗糙。由于放射性粒子植入治疗为微创、局部治疗,副反应少,故治疗后乳腺美容效果较好,且随着时间的延长美容效果逐渐改善。Pamela 等^[15]报道 199 例 I、II 期乳腺癌保乳术后施行粒子植入放疗,乳腺美容效果优、良率 6 个月后分别为 10% (17/165) 和 85% (140/165),2 年后分别为 29% (37/128) 和 68% (87/128),5 年后分别为 33% (26/79) 和 66% (52/79),5 年局部复发率仅 1% (2/199)。Vratislav 等^[11]报道 176 例早期乳腺癌保乳手术后粒子植入放疗,医生和患者分别对乳腺美容效果进行评价,优良率分别为 98% (131/134) 和 94% (135/144)。国内韩伟等^[16]报道 17 例早期乳腺癌施行保乳术后¹²⁵I 粒子植入放疗,随访 3 年,结果仅 1 例局部复发伴腋下淋巴结、肺转移,其余病例无复发及转移,乳腺美容效果优、良率分别为 76.5% (13/17)、17.6% (3/17),无一例效果差者。

4 并发症

早期并发症主要包括局部感染和脂肪坏死、局部皮肤水肿。晚期并发症主要包括末梢血管扩张、乳腺纤维化、乳腺疼痛、局部红斑和色素沉着^[12,17]。症状大多轻微,治疗过程中应注意保持局部皮肤清洁、干燥,发现局部有红肿等感染表现可以口服抗生素治疗,能迅速控制感染。其他并发症会随着时间的推移而改善,一般不需处理。Vratislav 等^[11]对 176 例早期乳腺癌肿块切除术后施行放射性粒子植入治疗,结果副反应发生率为 1%~12%,包括皮肤过敏、色素沉着、

放射性皮炎、乳腺纤维化、皮肤末梢血管扩张。其中 I 级放射性皮炎 1.7%,II 级放射性皮炎 1.2%;I 级乳腺纤维化 7.6%,II 级乳腺纤维化 7.0%;I 级皮肤末梢血管扩张 4.7%,II 级和 III 级皮肤末梢血管扩张 0.6%。无肺和心脏副反应。Jean 等^[6]对 16 例早期乳腺癌肿块切除后施行¹⁰³Pd 粒子植入术,结果患者副反应轻微,3 例(19%)无急性反应,6 例(37.5%)出现 I 级皮肤红斑,10 例发生无症状性乳腺硬化。此外, Frank 等^[8]对¹²⁵I 粒子植入治疗早期乳腺癌进行了临床研究,60 例早期乳腺癌患者(肿瘤直径≤3 cm,手术切缘阴性)术后或局部复发后均接受¹²⁵I 植入治疗,总剂量为 50 Gy,植入后 96 小时内剂量率 0.52 Gy/h。中位随访时间 20 个月。结果所有患者无严重皮肤反应,术后愈合良好,仅穿刺点有轻度色素沉着,瘤床部位轻度纤维化,4 例术后感染,口服抗生素后治愈。

5 放射性粒子植入治疗的生物学优势

放射性粒子永久种植治疗肿瘤是一种非常有效的局部治疗手段,它的放射生物学优势在于^[4]:①放射性粒子种植可以提高靶区局部与正常组织剂量分配比;②肿瘤的再增殖由于受到射线持续的照射而明显减少;③连续低剂量率照射抑制肿瘤细胞的有丝分裂,引起肿瘤细胞集聚在 G₂ 期;④近距离治疗时,乏氧细胞放射抗性降低,同时在持续低剂量照射条件下乏氧细胞再氧合。基于这些特点,放射性粒子永久植入近距离治疗在早期乳腺癌保乳治疗中的应用越来越普遍,已成为乳腺癌治疗的一种不可忽视的新方法。

放射性粒子植入治疗是近年来发展起来的肿瘤治疗新方法,以其精度高、疗效好、创伤小、并发症少的独特优势引起了肿瘤治疗工作者的极大关注。尽管如此,目前粒子植入治疗乳腺癌仍存在以下问题:①病例选择较局限,以早期乳腺癌患者为主;②难以针对不同病理学类型的乳腺癌,选用不同的放射性核素;③放射性粒子与其他治疗手段的有机结合仍不到位。

参考文献

- 1 徐滨河. 乳腺癌. 北京:北京大学医学出版社,2005. 151-156.
- 2 左文述,陈 鹏. 乳腺癌微创治疗研究的现状与展望. 中国微创外科杂志,2006,6(5):343-345.
- 3 庄洪卿,王俊杰. 放射性粒子组织间近距离治疗肝癌. 中国肿瘤临床与康复,2007,14(2):164-166.
- 4 王俊杰,修典荣,冉维强. 放射性粒子组织间近距离治疗肿瘤. 北京:北京大学医学出版社,2004. 7-20.
- 5 Nicolas J, Jean M, Philippe N, et al. Adjuvant stereotactic permanent seed breast implant: a boost series in view of partial breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 67(4): 1052-1058.
- 6 Jean P, Brian K, Eileen R, et al. First report of a permanent breast 103Pd seed implant as adjuvant radiation treatment for early-stage breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(1): 176-181.
- 7 Giselle J, Moore H. Radiation options for early stage breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(3): 691-698.
- 8 Frank A, Peter Y, Marta F, et al. Low-dose-rate brachytherapy as the sole radiation modality in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy: preliminary results of a pilot trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 38(2): 301-310.

- 9 Laurie W, Cuttino D, Douglas W, et al. CT-guided multi-catheter insertion technique for partial breast brachytherapy: Reliable target coverage and dose homogeneity. *Brachytherapy*, 2005, 4 (1) : 10 - 17.
- 10 周 军, 魏海梁, 辛 旭, 等. 乳腺癌根治术后¹²⁵I 粒子组织内照射近期疗效观察. *现代肿瘤医学*, 2004, 12 (5) : 468 - 469.
- 11 Vratislav S, Oliver O, Richard P, et al. Interstitial brachytherapy alone after breast conserving surgery: Interim results of a German-Austrian multicenter phase II trial. *Brachytherapy*, 2004, 3 (3) : 115 - 119.
- 12 Frank A, Eric M, Mario D, et al. Long-term outcome with interstitial brachytherapy in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37 (4) : 845 - 852.
- 13 Hammer J, Lotter M, Resch A, et al. Accelerated partial breast irradiation with multi-catheter brachytherapy: Local control, side effects and cosmetic outcome for 274 patients. Results of the German-Austrian multi-centre trial. *Radiother Oncol*, 2007, 82 (3) : 281 - 286.
- 14 Neumanova R, Petera J, Frgala T, et al. Long-term outcome with interstitial brachytherapy boost in the treatment of women with early-stage breast cancer. *Neoplasma*, 2007, 54 (5) : 413 - 423.
- 15 Pamela R, Peter Y, Frank A, et al. Partial breast irradiation in breast-conserving therapy by way of interstitial brachytherapy. *Am J Surg*, 2004, 188 (6) : 355 - 364.
- 16 韩 伟, 刘锦新, 汤 力, 等. 组织间插植放疗在早期乳腺癌保留乳房手术中的疗效观察. *中华肿瘤防治杂志*, 2007, 14 (3) : 237 - 238.
- 17 Pignol B, Keller E, Rakovitch R, et al. Permanent breast seed implant using ¹⁰³Pd as the sole adjuvant radiation treatment for early stage breast cancer: Interim analysis of an ongoing phase I/II trial. *Radiother Oncol*, 2005, 76 suppl1 : S23.

(收稿日期: 2007 - 09 - 11)

(修回日期: 2007 - 10 - 29)

(责任编辑: 王惠群)