

手术中种植放射碘-125 微粒近距离放疗在低位直结肠癌综合治疗中的应用

袁爱华, 曹秀峰, 扬蓓, 王和明, 李义生, 黄水清, 马文泽

Brachytherapy with Interstitial Iodine-125 seeds in plantation on operation for synthetic therapy of low rectal carcinomas

YUAN Ai-hua, CAO Xiu-fen, YANG Bei, et al

The Tumor Center of Nanjing First Hospital affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, 210006, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of interstitial Iodine-125 (^{125}I) brachytherapy in the combined treatment of low rectal carcinomas. **Methods** 82 curable patients with rectal cancer at low height were enrolled in the experiment and were divided into two groups according to tumor location. Tumors at height from 4 to 6 cm were performed anastomosis reconstruction operation (ARO) plus pelvic autonomic nerve preserved operation (PANP) plus interstitial ^{125}I implantation (experimental group, marked A) and Miles' operation (control group, marked B). Tumors at height from 6 to 8 cm were performed anastomosis preserved operation (ASP) and PANP plus ^{125}I implantation (experimental group, marked C) and low anterior resection (control group, marked D). By follow-ups, the rates of local recurrence, difficult urination and defecation, sexual disturbance and 5-year survival rate of experimental groups were compared with control groups. **Results** The recurrence rates of local relapse, difficult urination and defecation, and sexual disturbance in group A and C were lower than those in the control groups respectively ($P < 0.01$), whereas the 5-year survival rates were higher ($P < 0.05$). No significant difference was shown in between each group on the complications related to ^{125}I irradiation. **Conclusion** The results suggest that the curative effect of interstitial ^{125}I irradiation was reliable, it can reduce the proportion of Miles' operation, cut down the 5-year recurrence rate, increase the 5-year survival rate and ameliorate the postoperative life of the patients with low rectal carcinomas.

Keywords: Rectal carcinoma; Radiotherapy; Iodine-125

摘要:目的 探讨组织间种植放射碘-125 (^{125}I) 微粒近距离放疗在低位直结肠癌综合治疗中的应用。方法 可手术低位直结肠癌 82 例, 肿瘤距肛缘在 4~6 cm 者分为盆腔自主神经保留 (PANP) 加肛门重建术 (ARO) 加 ^{125}I 微粒种植组 (实验组:A 组) 和 Miles 手术组 (对照组:B 组); 肿瘤距肛缘 6~8 cm 者分为超低位前切除 (ASP) 加 PANP 加 ^{125}I 微粒种植组 (实验组:C 组) 和 ASP 组 (对照组:D 组)。随访比较各组间局部复发率、5 年生存率、排便功能和性功能障碍等。结果 A 与 B 组及 C 与 D 组间局部复发率、控便功能、排尿和性功能障碍发生率、5 年生存率差异有统计学意义 ($P < 0.05$), A、C 两组术后局部复发率、排尿功能和性功能障碍发生率分别低于对照组 B、D 组 ($P < 0.01$)。而术后吻合口瘘、吻合口狭窄和骨盆感染的发生率差异无统计学意义。结论 组织间永久性种植 ^{125}I 微粒近距离放疗疗效可靠, 可降低 Miles 手术的比例, 有效预防功能保存手术后的局部复发, 提高 5 年生存率和病人的生存质量。

关键词: 直结肠癌; 放射治疗; ^{125}I 微粒

中图分类号: R730.55; R735.3 +7 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2004)01-0046-03

0 引言

直结肠癌根治手术与功能保存呈负相关, 特别是低位直结肠癌。近年来, 国内外开展保留排尿和性功能的根治术, 以降低术后功能障碍发生率, 提高生存质量, 取得较明显成效; 但自主神经保留手术可能

遗留癌转移的淋巴结, 造成术后局部复发, 直肠侧方淋巴结清扫遂成为争论不休的问题^[1-3]。开展以保存功能和降低复发与转移为目的的前瞻性随机治疗研究, 有利于解决这一难题。我们以组织间种植放射碘-125 (^{125}I) 为手段, 进行前瞻性对照性治疗研究, 探讨组织间植入 ^{125}I 微粒近距离放疗保驾下的, 以盆腔自主神经保留 (PANP) 和肛门括约肌保留 (ASP) 或/及肛门重建 (ASO) 手术为主的综合治疗

收稿日期: 2003-09-28; 修回日期: 2003-10-15

作者单位: 210006 南京医科大学附属南京第一医院肿瘤中心

模式对低位直肠癌的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1997 年 1 月 ~ 1998 年 7 月间可手术治疗的低位直肠癌 82 例, 年龄 36 ~ 75 岁, 平均 52.5 岁, 男女之比 4 : 1, 肿瘤距肛缘 4 ~ 8cm, 平均高度 6.0 ± 1cm, 其中 DukeA 期 10 例, B 期 25 例, C 期 34 例, D 期 13 例。所有病例术前未行任何治疗。

1.2 治疗方案

病人根据术前诊断和肿瘤高度大致分为四类四组。肿瘤距肛缘 4 ~ 6cm 者分为实验组 A 组: PANP 加 ARO 加 ¹²⁵I 治疗组 A 组和对照组 B 组: Miles 手术组。肿瘤距肛缘在 6 ~ 8cm 者分为实验组 C 组: PANP 加 ASP 加 ¹²⁵I 治疗组和对照组 D 组: 低位前切除组。各组病人手术后根据临床病理诊断行进一步综合治疗。辅助化疗方案: 5-氟脲嘧啶 750 ~ 1000mg 加化学反应修饰剂亚叶酸钙 300mg, ivd, d₁₋₅; 顺铂 80mg 加等渗盐水 2000 ~ 3000ml 腹腔灌注, 每月一次, 共 6 次。对照组 DukeB 期及以上病人于化疗后予 45 ~ 50Gy 放疗。于手术后第 1 天起随访各组手术并发症、排便功能、排尿和性功能障碍发生率、局部复发率、远处转移率及术后 5 年生存率。

1.3 手术中 ¹²⁵I 微粒种植的方法

在仔细探查的基础上根据肿瘤分期在手术结束和关腹之前于骨盆侧壁侧韧带附着处、膀胱侧间隙、闭孔血管周围、髂血管周围、直肠血管周围、肠系膜下血管周围与根部和腹主动脉周围组织间插植 ¹²⁵I 微粒

20 ~ 60 枚, 平均 45 枚 (¹²⁵I 微粒购自上海亚医科技开发有限公司), 深度约 1cm, 必要时以缝线固定。

1.4 结果观察和统计学方法

有以下之一者为排便功能不满意: (1) 手术后出现吻合口瘘; (2) 吻合口狭窄; (3) 平均排便次数 > 5 次/日持续三月以上; (4) 经常性衣物污染必须使用护垫; (5) 经常性排便疼痛或伴有脓血便持续三月以上。排尿障碍为包括以下情况之一, 经常性出现并持续三月以上: (1) 尿潴留; (2) 无排尿感; (3) 排尿等待、费力、尿射程变短; (4) 出现尿流动力学改变: 膀胱无反应、膀胱容量增加等。性功能障碍: 指按国际勃起功能评分方法 (IIEF-5) 根据连续半年情况积分 < 12 分者。统计学方法采用 ² 检验, 四格表确切概率法, 按 Kaplan-Meier 方法绘制生存曲线, 以 Log-Rank 法检验显著性。

2 结果

所有病人随访至 2003 年 6 月, 随访率 100%, 结果显示, 各组间吻合口瘘、吻合口狭窄、重复性腹腔感染等并发症的发生率差异无显著性意义 (P > 0.05); A、C 两组手术后局部复发率 (10.53%、4.76%) 均低于对照组 B、D 组 (40.91%、30%) (P < 0.05), 而 A、C 两组排尿功能障碍 (15.78%、0)、排便功能障碍 (47.37%、4.76%) 和性功能障碍发生率 (26.32%、4.76%), 明显低于对照组 B、D 组 (P < 0.01)。A、C 两组的手术后 5 年生存率分别为 68.42%、80.95%, 高于对照组 B、D 的 36.36%、50% (P < 0.05), 结果见表 1 ~ 2、图 1 ~ 4。

表 1 四组直肠癌病人术后并发症及生存情况比较

组别	病例数	并 发 症 (例)								5 年生存数
		吻合口瘘	吻合口狭窄	盆腔感染	局部复发	远处转移	排尿障碍	性功能障碍	排便功能障碍	
A	19	0	0	0	2	4	3	5	9	13
B	22	0	0	0	9	8	16	19	22	8
C	21	1	1	1	1	4	0	1	1	17
D	20	1	0	1	6	5	12	13	6	10
合计	82	2	1	2	18	21	31	38	38	48

表 2 各组病例手术后死亡原因分析

组别	死亡例数	局部复发	远处转移	局发 + 转移	其他
A	6	0(0)	4(66.7)	1(16.7)	1(16.7)
B	14	5(35.7)	6(42.9)	2(14.3)	1(7.1)
C	4	0(0)	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)
D	10	4(40.0)	4(40.0)	1(10.0)	1(10.0)

注: () 内为 %

3 讨论

组织间种植放射碘 -125 (¹²⁵I) 微粒近距离放疗

是近几年开展的一项微创治疗技术。¹²⁵I 微粒是以钛合金包装的微小颗粒, 产生低能 射线, 辐射半径 17mm, 半衰期约为 60 天, 手术中插植于组织间, 不参与代谢, 放射性损伤小。可以根据手术中肿瘤分期, 有针对性地种植于一定的部位, 不受细胞氧含量的影响, 近距离直接杀伤肿瘤细胞。与传统放疗比较, 不仅作用于 M 期细胞, 对处于不同时相的肿瘤细胞均有杀伤作用, 并且持续发挥作用。在对头颈部、乳腺、肺、前列腺及体表软组织恶性肿瘤的治疗

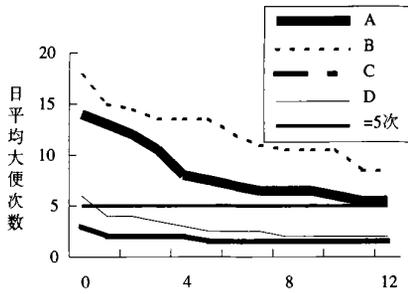


图 1 各组术后大便次数 时间(月)

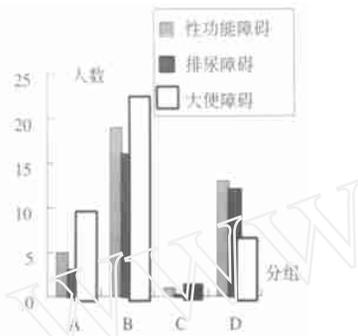


图 2 各组手术后排便与性功能障碍

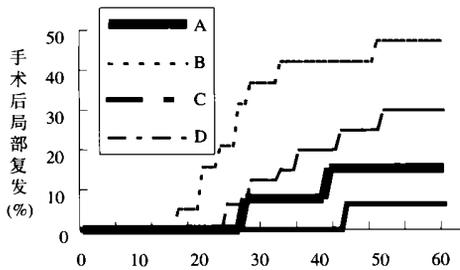


图 3 手术后局部复发情况 时间(月)

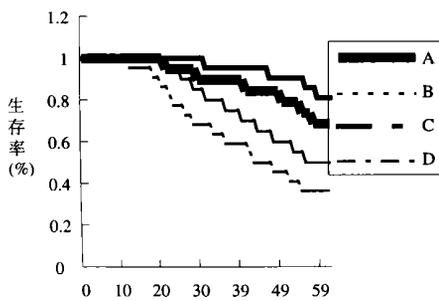


图 4 各组术后 5 年生存率 时间(月)

实践中显示出很好的疗效^[4,5]。SekimotoM 等人将其应用于晚期及复发性直肠癌的治疗,获得较高的局部控制率^[6,7]。我们设计以保留盆腔自主神经(PANP)和肛门外括约肌(ASP)或肛门重建(ARO)手术为主,结合组织间种植¹²⁵I 微粒近距离放疗的综合治疗方案治疗低位直肠癌,结果显示,4 组病例中,PANP 加 ARO 加¹²⁵I 组(A 组)和 PANP 加 ASP 加¹²⁵I 组(C 组)不仅保存了良好的排尿、排便

和性功能,而且,术后局部复发率明显低于 Miles 手术组和经典的前切除组,5 年生存率高于 Miles 手术组和前切除组。手术后肿瘤复发多发生于 2~3 年之间,与肿瘤细胞增殖至可觉察肿块所需的时间一致,表明术后复发和转移可能是由于遗留了手术时已有的亚临床转移灶。虽然扩大根治手术可以使术后的生存率有所提高,但其作用有限,手术并不能清除亚临床转移灶,而且,术后生存质量显著下降。结合¹²⁵I 放疗手术组,手术界面在盆腔神经界面之内,遵循全直肠系膜切除原则,避免损伤下腹神经和盆丛,除非发现肿大淋巴结摘除的,不行侧方淋巴结清扫,术毕前根据肿瘤分期,于骨盆侧壁侧韧带附着处、膀胱侧间隙、闭孔血管周围、髂血管周围、直肠血管周围、肠系膜下血管周围与根部和腹主动脉周围组织间永久性植入¹²⁵I 微粒放疗,则不仅保存了良好的排尿、排便和性功能,还使局部复发率明显降低。各组病人手术后死亡原因分析表明,¹²⁵I 虽能降低局部复发率,从而提高 5 年生存率,并不能降低由于远处转移的死亡数,提示有必要改进术前和术后的全身性治疗。

综合评价,组织间种植¹²⁵I 微粒近距离放疗疗效肯定,可以降低直肠癌手术后的局部复发率,提高盆腔植物神经功能保留手术和保肛手术的比例,结合¹²⁵I 治疗的综合治疗方案使病人术后获得较为满意的生存质量和较高的 5 年生存率。

参考文献:

[1] Mori T, Takahashi K, Yasuno M. Radical resection with autonomic nerve preservation and lymph node dissection technique in low rectal cancer. *Surge and its Results: The Impact of Lateral Lymph Node Dissection* [J]. *Lancet*, 1998, 352 (6): 409-415.

[2] Haven G, Maas CP, Deruiter MC, et al. Avoiding dysfunction in pelvic surgery, particularly with rectal cancer [J]. *Semin Surg Oncol*, 2000, 18 (3): 235-243.

[3] Bonadeo FA, Vaccaro CA, Benati ML, et al. Rectal cancer: local recurrence after surgery without radiotherapy [J]. *Dis Colon Rectum*, 2001, 44 (3): 374-379.

[4] Critz FA, Levinson AK, Williams WH, et al. Simultaneous radiotherapy for prostate cancer: 125I prostate implant followed by external beam radiation [J]. *Cancer J Sci Am*, 1998, 4 (6): 347-348.

[5] Myrberg MT, Crocker L, Butker EK, et al. Results of interstitial brachytherapy for malignant brain tumors [J]. *InterJ Oncol*, 2002, 21 (4): 817-823.

[6] Sekimoto M, Monden T, Tomita, et al. A case of local recurrence of rectal cancer that achieved complete response with high-dose interstitial brachytherapy [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1997, 24 (12): 1848-1850.

[7] Alektiar KM, Zelefsky MJ, Pat y PB, et al. High-dose-rate intraoperative brachytherapy for recurrent colorectal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48 (1): 219-226.

(刘红武校对)