

# 外放疗联合碘-125 粒子植入治疗头颈癌的临床应用

刘树铭<sup>1</sup>, 孙 艳<sup>2</sup>, 郑 磊<sup>1</sup>, 张 杰<sup>1</sup>, 黄明伟<sup>1</sup>, 朱京丽<sup>3</sup>, 张祖燕<sup>4</sup>, 张建国<sup>1△</sup>

(1. 北京大学口腔医学院·口腔医院口腔颌面外科, 北京 100081; 2. 北京肿瘤医院放疗科, 北京 100142; 3. 卫生部中日友好医院放疗科, 北京 100029; 4. 北京大学口腔医学院·口腔医院放射科, 北京 100081)

**[摘要]** **目的:** 初步评价外放疗联合碘-125 (<sup>125</sup>I) 粒子植入治疗头颈癌患者的局部控制率和放射性损伤的有关结果。**方法:** 选择 2008 年 2 月至 2010 年 7 月在北京大学口腔医院口腔颌面外科就诊的头颈癌患者 10 例, 其中鳞状细胞癌 8 例, 低分化腺癌 2 例, 均因全身疾病或局部晚期而不能手术治疗。所有患者均先接受常规分割外放疗, 然后再行<sup>125</sup>I 粒子植入增量放疗。外放疗总照射剂量(total dose, D<sub>T</sub>)为 50 Gy(鳞癌)或 70 Gy(低分化腺癌);<sup>125</sup>I 粒子植入治疗的匹配周缘剂量(matched peripheral dose, MPD)为 60 Gy(TNM 分期为 I~II)或 80 Gy(TNM 分期为 III~IV)。<sup>125</sup>I 粒子活度为 25.9~29.6 MBq/个。对患者进行随访, 分析急性放射性损伤、晚期放射性损伤、局部控制和生存情况。**结果:** 平均随访 12 个月(2~28 个月), 有 1 例出现软组织坏死, 1 例出现吞咽困难和局部大出血, 余未见其他严重副作用。所有病灶均在 6 个月内完全消退, 1 例出现颈淋巴结转移, 1 例出现远处转移, 余未见复发和转移。10 例患者中有 7 例存活。**结论:** 外放疗联合<sup>125</sup>I 粒子植入是治疗不能根治手术头颈癌患者的一种安全、有效的选择方法。

**[关键词]** 近距离治疗; 外放疗; 碘-125 粒子; 头颈癌

**[中图分类号]** R781.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2011)01-0102-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-167X.2011.01.023

## Combined external radiotherapy and <sup>125</sup>I-particle implantation for treatment of head and neck cancers

LIU Shu-ming<sup>1</sup>, SUN Yan<sup>2</sup>, ZHENG Lei<sup>1</sup>, ZHANG Jie<sup>1</sup>, HUANG Ming-wei<sup>1</sup>, ZHU Jing-li<sup>3</sup>, ZHANG Zu-yan<sup>4</sup>, ZHANG Jian-guo<sup>1△</sup>

(1. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Peking University School and Hospital of Stomatology, Beijing 100081, China; 2. Department of Radiotherapy, Beijing Cancer Hospital, Beijing 100142, China; 3. Department of Radiotherapy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 4. Department of Radiology, Peking University School and Hospital of Stomatology, Beijing 100081, China)

**ABSTRACT Objective:** To evaluate the relative incidence of local control and toxicity in patients with head and neck cancers who underwent external beam radiotherapy (EBRT) plus <sup>125</sup>I seeds implantation.

**Methods:** Ten patients diagnosed as head and neck cancers at the department of oral and maxillofacial surgery of Peking University School of Stomatology during the period of February 2008 to July 2010 were collected. The histologic types included squamous cell carcinoma in 8 patients, poorly differentiated adenocarcinoma of salivary gland in 2 patients. All patients could not receive surgical treatment due to poor medical status or unresectable advanced-stage tumors and underwent EBRT plus <sup>125</sup>I seeds implantation. Eight patients with squamous cell carcinoma had conventional fractionated EBRT with a total dose of 50 Gy; two patients with poorly differentiated adenocarcinoma had conventional fractionated EBRT with a total dose of 70 Gy. They all then had <sup>125</sup>I seeds implantation with matched peripheral dose of 60 Gy (TNM stage I - II) or 80 Gy (TNM stage III - IV). The apparent activity per seed ranged from 25.9 to 29.6 MBq. Follow-up of the patients was done to analyze acute and late toxicity, local control, and survival.

**Results:** After a median follow-up of 12 months (range 2 - 28 months), soft tissue necrosis was seen in one patient, dysphagia and hemorrhage in another. No other serious side effects were observed. All the tumor mass of 10 cases disappeared within 6 months, regional metastases was observed in one patient, and distant metastases was observed in another. Seven of 10 patients survived till the date of investigation. **Conclusion:** External beam radiotherapy plus <sup>125</sup>I seeds implantation is a safe and effective therapy regimen for patients with unrectable head and neck cancers.

**KEY WORDS** Brachytherapy; External beam radiotherapy; Iodine-125 seed; Head and neck cancer

提高局部控制率、减少并发症和提高患者生存质量是头颈癌治疗的主要目标, 迄今为止, 手术

和放射治疗(放疗)仍是治疗头颈癌最有效的手段。对于因某些原因不能手术治疗的头颈癌患

者,放疗是根治肿瘤或延长生存期的主要手段<sup>[1-2]</sup>,提高外放疗(external beam radiotherapy, EBRT)的照射剂量可以提高局部控制率,但会加重正常组织的放射性损伤,增加放疗并发症。联合运用外放疗和近距离治疗是提高肿瘤照射剂量的有效模式之一。碘-125(<sup>125</sup>I)粒子植入治疗属组织间近距离治疗(interstitial brachytherapy, IBT)范畴,具有肿瘤内部照射剂量高和周围正常组织照射剂量低的剂量学优势<sup>[3]</sup>。研究表明,<sup>125</sup>I放射性粒子植入治疗唾液腺癌取得了良好的疗效<sup>[4-5]</sup>。本文采用常规分割外放疗联合<sup>125</sup>I粒子植入治疗因某些原因不能行根治手术的头颈癌患者,评估

该治疗模式有关局部控制率和放疗并发症的初步结果。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

选择2008年2月至2010年7月在北京大学口腔医院就诊的头颈癌患者10例,其中男性9例,女性1例,年龄60~83岁(平均74岁)。所有患者均经活组织检查明确诊断,其中鳞状细胞癌8例,低分化腺癌2例。患者因严重心脑血管疾病(6例)、高龄(1例)和局部晚期(3例)等原因不能接受根治手术治疗。所有入选患者治疗前均签署知情同意书。患者基本资料详见表1。

表1 10例患者的一般资料  
Table 1 Patient characteristics of 10 cases

Case	Sex/Age(year)	Site	Histologic types	TNM stage	Follow-up (month)
1	M/62	Floor of mouth	Squamous cell carcinoma	T2N0M0, II	31
2	M/75	Gingiva	Squamous cell carcinoma	T2N0M0, II	17
3	M/82	Base of tongue	Squamous cell carcinoma	T1N0M0, I	18
4	M/83	Lateral wall of pharynx	Squamous cell carcinoma	T3N2bM0, IV A	14
5	M/78	Oral tongue	Squamous cell carcinoma	T2N0M0, II	9
6	M/70	Lateral wall of pharynx	Squamous cell carcinoma (recurrent)	rT3N2bM0, IV	7
7	M/75	Buccal mucosa	Squamous cell carcinoma	T3N0M0, III	2
8	F/81	Buccal mucosa	Squamous cell carcinoma	T3N0M0, III	6
9	M/78	Submandibular gland	Poorly differentiated adenocarcinoma	T4aN0M0, IV A	10
10	M/60	Parotid gland	Poorly differentiated adenocarcinoma	T4aN2M0, IV A	9

M, male; F, female.

### 1.2 外放疗

**1.2.1 照射方式** 在模拟机下定位,专用头枕及面膜固定,使用个体化铅挡板。用直线加速器6 MV X线照射,固定源皮距技术,常规分割2 Gy/次,5次/周。

**1.2.2 靶区勾画和照射总剂量** 所有患者进行核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、计算机断层摄影(computed tomography, CT)或正电子发射计算机断层显像/计算机断层摄影(positron emission computed tomography/computed tomography, PET/CT)检查,明确肿瘤部位、范围、边界及与重要解剖结构的关系。将原发灶的临床靶区(clinical target volume, CTV)定义为肿瘤区(gross tumor volume, GTV)外扩1~2 cm。颈部淋巴结阳性者靶区覆盖患侧全颈。颈淋巴结转移阴性患者的颈部预防性照射靶区勾画参照国际标准<sup>[6]</sup>。鳞癌患者的总照射剂量 $D_T$ 均为50 Gy;低分化腺癌患者的总照

射剂量 $D_T$ 为70 Gy。颈部预防性照射总剂量 $D_T$ 为50 Gy。危险器官的总照射剂量 $D_T < 30$  Gy。

### 1.3 <sup>125</sup>I放射性粒子永久性植入

**1.3.1 植入前治疗计划设计** <sup>125</sup>I放射性粒子(6711型,宁波君安药业责任有限公司提供)活度为25.9~29.6 MBq/个,半衰期为59.6 d。植入前常规行螺旋CT扫描,重建轴位图像,层距为2 mm,将CT图像导入治疗计划系统(treatment plan system, TPS)。在TPS中勾画靶区和危险器官并进行剂量优化<sup>[7]</sup>。靶区参考点位于肿瘤边缘1~2 cm,MPD为60~80 Gy(TNM分期I~II的MPD为60 Gy, TNM分期III~IV的MPD为80 Gy),剂量分布满足以下要求:(1)肿瘤靶区完全处于100%等剂量曲线内,无剂量学冷区存在;(2)百分之百靶体积的剂量(D100)≥处方剂量;(3)计划适形度≥0.9。危险器官的平均照射剂量<30 Gy。

**1.3.2 粒子植入** 在局麻或全麻下进行,粒子植入

治疗只对 CTV 进行增量放疗,未行颈部预防性治疗。根据治疗计划,在患者体表定位穿刺点,经 CT 或 B 超引导插植 18 G(1.2 mm) 穿刺针,直到满足设计的位置要求。穿刺针平行排列,针道间距为 1.0 ~ 1.5 cm。待穿刺针就位后,按照植入前 TPS,经针道将 <sup>125</sup>I 粒子均匀植入瘤床,粒子间距为 1.0 ~ 1.5 cm。

**1.3.3 植入后质量验证** 粒子植入后 1 ~ 2 d 内再次行螺旋 CT 扫描,并将 CT 图像导入 TPS,对植入粒子的位置、数量和分布情况、靶区平均剂量、90% 的靶体积所接受的剂量 (D90) 和 100% 的等剂量曲线所包含的靶体积 (V100) 等进行验证。

**1.4 随访**

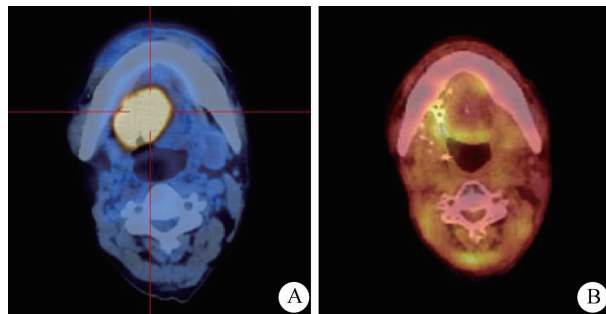
患者每 2 个月复查 1 次,定期进行 CT、胸片和血常规等检查,必要时进行 PET/CT 检查以准确评估肿瘤控制情况。详细记录以下内容:(1) 肿瘤的局部控制情况;(2) 急性放射性损伤,按美国肿瘤放射治疗组 (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) 和欧洲癌症治疗研究组织 (European Organization for Research on Treatment of Cancer, EORTC) 分级标准进行评判;(3) 晚期放射性损伤,包括软组织坏死、张口受限、吞咽困难和颌骨坏死等;(4) 其他副作用。

**2 结果**

10 例患者均顺利完成外放疗和安全完成了粒子植入治疗。有 6 例患者在局麻下,4 例患者在全麻下完成粒子植入治疗。外放疗平均剂量为 54 Gy。植入粒子 25 ~ 86 个,平均 48 个,粒子植入后剂量验证显示,D90 平均值为 87 Gy,剂量体积直方图显示周围重要组织器官,如颌骨、脊髓均在耐受剂量以内。外放疗与粒子植入时间间隔为 17 ~ 28 d,平均 20 d。

随访 2 ~ 28 个月,平均 12 个月。急性放射性损伤主要表现为放射性黏膜炎和放射性皮炎。放射性黏膜炎以 II 级为主 (I 级 3 例,II 级 5 例,III 级 2 例),放射性皮炎以 I 级为主 (I 级 7 例,II 级 2 例,III 级 1 例)。晚期放射性损伤中有 1 例软组织坏死,为翼颌韧带处的病损消退后遗留下软组织破溃面,导致颌骨部分外露,患者既往有恶性淋巴瘤外放疗史;有 1 例口咽癌手术后复发患者在治疗后 14 个月时出现吞咽困难和局部大出血,除此之外无其他严重并发症。所有的病灶均在治疗后 6 个月内完全消退 (图 1,2),1 例口底癌在治疗后 14 个月时出现颈淋巴结转移,经再次粒子植入治疗后转移灶消退,未再出现复发和转移。2 例患者死于疾病无关原因,1 例患者死于局部大出血,1 例腮腺低分化腺癌患者治疗后 6 个月时出现远

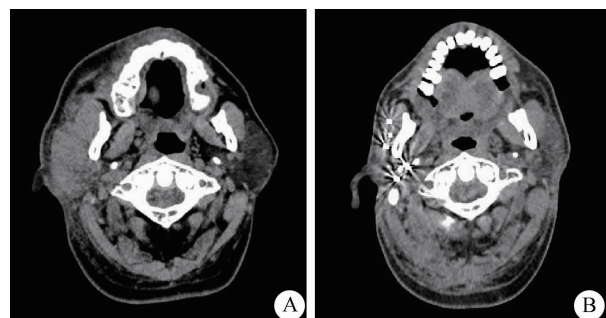
处转移,患者仍带瘤生存,其余患者无瘤生存。3 例死亡患者平均生存期为 10 个月。



A, before treatment; B, 6 months after treatment.

图 1 右舌根鳞癌 PET/CT 轴位图像

Figure 1 The axial PET/CT images of squamous cell carcinoma of the right side of base of tongue



A, before treatment; B, 6 months after treatment.

图 2 右腮腺低分化腺癌 CT 轴位图像

Figure 2 The axial CT images of poorly differentiated adenocarcinoma of right parotid gland

**3 讨论**

导致头颈癌治疗失败的主要原因是局部复发<sup>[8]</sup>,因此,提高肿瘤局部控制率是头颈癌治疗的关键。以手术为主的综合治疗是头颈癌治疗的标准模式,是提高肿瘤局部控制率的重要保障,对于不能手术治疗的患者放疗是主要治疗手段,如何提高放疗的肿瘤局部控制率是值得探讨的课题。就放疗而言,提高照射剂量是提高肿瘤局部控制率的主要途径,但存在正常组织耐受剂量限制。IBT 的最大优势在于高度“适形”(即肿瘤内部照射剂量高而周围正常组织照射剂量低)<sup>[3]</sup>。<sup>125</sup>I 粒子植入治疗是 IBT 的主要技术类型之一,具有微创、简便和易防护等优点,有研究表明<sup>125</sup>I 植入治疗唾液腺癌能以很轻的正常组织损伤为代价,显著提高肿瘤局部控制率<sup>[4]</sup>。文献报道 EBRT + IBT 治疗头颈癌的局部控制率随疾病部位、临床分期和研究方法不同而不同。舌癌是 EBRT + IBT 治疗的主要病种之一,文献报道的 5 年局部控制率为 64% ~ 92%<sup>[9]</sup>。本组 10 例患者发病部位各不相同,8 例为鳞癌,2 例为腺癌,4

例为早期(Ⅰ~Ⅱ),6例为晚期(Ⅲ~Ⅳ)。所有病灶在治疗后6个月内均完全消退,有1例出现同侧颈部淋巴结转移,经再次粒子植入治疗后转移灶消退,表明EBRT+<sup>125</sup>I植入治疗头颈癌疗效确切,可以获得很高的肿瘤局部控制率。从对正常组织的保护角度而言,单纯<sup>125</sup>I粒子植入比EBRT和EBRT+<sup>125</sup>I粒子植入治疗更有优势,但<sup>125</sup>I粒子植入对淋巴结转移的控制效果不如EBRT<sup>[5]</sup>。因此,从理论上讲EBRT+<sup>125</sup>I粒子植入有更高的治疗增益比。但学者们对EBRT+IBT与EBRT或IBT相比较是否具有真正优势的研究结论却存在分歧<sup>[10-12]</sup>,究其原因,与研究对象的不同质和研究方法存在明显差异有很大关系。

<sup>125</sup>I具有剂量率低、光子能量低(平均28 keV)、在组织内的有效穿透距离短(软组织内1.7 cm)的物理学特点,有利于保护正常组织。有报道单纯<sup>125</sup>I粒子治疗腮腺癌仅有很轻的皮肤急性放射性损伤,几乎没有严重晚期并发症,但如果患者存在外放疗史时,可发生皮肤溃疡坏死<sup>[4]</sup>。本研究尽管联合使用了EBRT,但放射性损伤并未明显加重。急性放射性损伤主要为放射性黏膜炎和放射性皮炎,放射性黏膜炎以Ⅱ级为主,放射性皮炎以Ⅰ级为主,无需特殊处理,在2~3周内可逐渐恢复。但急性放射性损伤的存在会延长等待粒子植入的时间间隔,延长治疗总疗程,影响治疗效果。Hoffstetter等<sup>[13]</sup>认为治疗总疗程是影响局部控制率和生存率的一个预后因素,近距离治疗的时间间隔不应大于20 d。本研究的粒子植入时间间隔平均为20 d,尚不能分析其对远期局部控制率和生存率的影响。一些学者担心IBT增量放疗会增加晚期并发症发生率,特别是会增加放射性颌骨坏死的发生率<sup>[10]</sup>。本研究未观察到更高的晚期并发症发生率,也未观察到放射性颌骨坏死发生,这可能与<sup>125</sup>I粒子为超低剂量率照射有关。本组患者出现1例软组织坏死,可能与患者既往有外放疗史有关。有1例口咽癌术后复发患者在治疗后14个月时出现了吞咽困难和局部大出血(可能为颈外动脉的分支血管破裂所致)等晚期并发症,并导致患者死亡,其原因除与疾病自然转归有关外,还可能与疾病部位和剂量设计有关,提示需对根治性EBRT+<sup>125</sup>I植入治疗头颈癌的病损部位选择和剂量设计进行更深入的研究。

外科手术虽为头颈癌的主要治疗手段,但对患者的健康状况要求较高。本组患者多为高龄或伴有严重心脑血管等全身疾病,耐受力较差,其手术治疗的适

应证选择受到限制。<sup>125</sup>I粒子植入治疗操作简便,具有微创特点,大部分病例可以在局麻下完成。所有患者均安全地完成了治疗,未发生任何治疗相关的严重并发症。此外,<sup>125</sup>I粒子为微型籽源,与国外常用的线状铱-192源后装治疗相比,操作更简便,能适应于头颈各个部位的治疗,本组患者的病变发生部位不同,但均顺利完成了<sup>125</sup>I粒子植入治疗。

综上所述,外放疗联合<sup>125</sup>I粒子植入是治疗不能接受根治手术头颈癌患者的一种有效的方法,具有安全、简便、肿瘤局部控制率高和并发症发生率低等特点。本研究由于样本量较小和随访时间较短,所以尚需进一步的临床研究和结果分析。

#### 参考文献

- [1] Marcus RB Jr, Million RR, Ceaaiui NJ. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of head and neck: Analysis of time-dose factors related to control above the clavicles [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1979, 5(11-12): 1943-1949.
- [2] Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, et al. Randomized study of preoperative versus post-operative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: Long-term follow-up of RTOG study 73-03 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 20(1): 21-28.
- [3] Brenner DJ. Radiation biology in brachytherapy [J]. *J Surg Oncol*, 1997, 65(1): 66-70.
- [4] Zhang J, Zhang JG, Song TL, et al. <sup>125</sup>I seed implant brachytherapy-assisted surgery with preservation of the facial nerve for treatment of malignant parotid gland tumors [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2008, 37(6): 515-520.
- [5] Glaser MG, Leslie MD, Coles I, et al. Iodine seeds in the treatment of slowly proliferating tumors in the head and neck region [J]. *Clin Oncol*, 1995, 7(2): 106-109.
- [6] Gregoire V, Levendag P, Ang KK, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines [J]. *Radiother Oncol*, 2003, 69(3): 227-236.
- [7] 宋铁砾, 张建国, 于世平. 放射性粒子定向植入治疗计划系统在口腔颌面部肿瘤中的初步应用 [J]. *现代口腔医学杂志*, 2005, 19(2): 126-129.
- [8] Hope-Stone HF. *Radiotherapy in clinical practice* [M]. London: Butterworths, 1986: 93-123.
- [9] Karakoyun-Celik O, Norris CM Jr, Tishler R, et al. Definitive radiotherapy with interstitial implant boost for squamous cell carcinoma of the tongue base [J]. *Head Neck*, 2005, 27(5): 353-361.
- [10] Bouchaud JM, Delanes M, Allouache N, et al. Radiotherapy of stage I and II carcinoma of the mobile tongue and/or floor of mouth [J]. *Radiother Oncol*, 1994, 31(3): 199-206.
- [11] Wendt CD, Peters LJ, Delclos L, et al. Primary radiotherapy in the treatment of stage I and II oral tongue cancers: Importance of the proportion of therapy delivered with interstitial therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990, 18(6): 1287-1292.
- [12] Benk V, Mazon JJ, Grimard L, et al. Comparison of curietherapy versus external irradiation combined with curietherapy in stage II squamous cell carcinoma of the mobile tongue [J]. *Radiother Oncol*, 1990, 18(4): 339-347.
- [13] Hoffstetter S, Marchal C, Peiffer D, et al. Treatment duration as a prognostic factor for local control and survival in epidermoid carcinomas of the tonsillar region treated by combined external beam irradiation and brachytherapy [J]. *Radiother Oncol*, 1997, 45(2): 141-148.