

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201604004

· 论著 ·

术中瘤床植入放射性¹²⁵I粒子治疗颈部转移性鳞癌

陈杰¹, 石峰², 黄文孝¹, 李赞¹, 喻建军¹, 包荣华¹, 魏威¹, 凌航¹, 曾理²

(湖南省肿瘤医院暨中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 1. 头颈外科; 2. 核医学科, 湖南长沙 410013)

摘要: **目的** 探讨术中瘤床内植入¹²⁵I粒子治疗晚期颈部转移性鳞癌的疗效。**方法** 2006年10月~2012年12月共用¹²⁵I放射性粒子治疗颈部转移性鳞癌67例,男49例,女18例;年龄42~79岁,中位年龄47岁。其中口腔癌术后颈部转移癌26例,喉癌及下咽癌术后颈部转移癌16例,鼻咽癌放疗后3个月颈部残留转移癌11例,放疗后复发的颈部转移癌14例。以术前治疗计划系统(treatment planning system, TPS)计划的粒子数及进针方向做术中置放粒子位置参考,在瘤床中¹²⁵I植入放射性粒子,术后CT复查,了解粒子分布状况。置放的粒子活度为 1.85×10^7 Bq~ 2.96×10^7 Bq,植入粒子数16~34粒不等,其中术后补充外放射治疗21例,外放射剂量25~45 Gy。**结果** 对瘤床植入¹²⁵I粒子治疗的患者无瘤生存21例,复发并死亡25例。3年生存率54.4%,5年生存率44.6%,无瘤生存率31.3%。**结论** ¹²⁵I放射性粒子对颈部转移癌的瘤床残留或亚临床病灶起到明显的杀灭作用;患者体内携¹²⁵I粒子持续长时间低剂量近距离组织间放疗,可以居家治疗,无需住院。

关键词: 颈部转移癌;手术;¹²⁵I粒子;组织间放疗;外放射

中图分类号:R739.91 文献标识码:A 文章编号:1007-1520(2016)04-0269-05

Interstitial radiotherapy with intraoperative iodine-125 seed(¹²⁵I seed) planting in tumor bed for metastatic cervical squamous cell carcinoma

CHEN Jie, SHI Feng, HUANG Wen-xiao, LI Zan, YU Jian-jun, BAO Rong-hua, WEI Wei, LING Hang, ZENG Li
(Department of Head and Neck Surgery, Hunan Cancer Hospital & Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the effectiveness of brachytherapy with intraoperative iodine-125 seed(¹²⁵I seed) planting in tumor bed for metastatic cervical squamous cell carcinoma. **Methods** During Oct. 2006 to Dec. 2012, 67 patients suffering from metastatic cervical squamous cell carcinoma were treated with iodine-125 seed of amount ranged from 16 to 34 grains as part of the protocol for cervical squamous cell carcinoma. Among them, 49 were male and 18 were female with age ranged from 42 to 79 years old (median age = 47). Their initial tumors included oral carcinoma (n = 26), laryngeal and hypopharyngeal carcinoma (n = 16), nasopharyngeal carcinoma (n = 11) and cervical squamous cell carcinoma (n = 14). According to the preoperative treatment planning system (TPS), the way and numbers of iodine-125 seed to plant in tumor bed was designed. Postoperative CT was then performed to all cases to detect the distribution of iodine-125 seeds. The activity of iodine-125 seeds ranged from 1.85×10^7 Bq to 2.96×10^7 Bq. After iodine-125 seed implantation, 21 cases underwent radiotherapy of 25 to 45 Gy. **Results** Of all the 67 cases, 21 cases survived with tumor free, while 25 cases were recrudescence and deceased. Their 3-year survival rate, 5-year survival rate and tumor-free survival rate was 54.4%, 44.6%, and 31.3% respectively. **Conclusion** The intraoperative ¹²⁵I seed brachytherapy is effective in exterminating residual and subclinical lesions. Relative long-time and low-dose of ¹²⁵I brachytherapy will allow patients to have home treatment without hospitalization.

Key words: Cervical metastatic carcinoma; Surgery; Iodine-125 seed; Interstitial radiotherapy; External radiotherapy

复发的颈部转移癌是头颈部恶性肿瘤患者死亡的主要原因。挽救性手术和放疗仍是治疗复发肿瘤患者的主要手段。但是还有很多颈部转移癌无法通过手术予以清除,因受到颈部解剖和重要组织器官

基金项目:湖南省卫生厅基金资助项目(B2010-075)。
作者简介:陈杰,男,博士,主任医师。
通信作者:陈杰,Email:chenjie1963@126.com

的限制,单纯手术不能完全清除瘤床内重要血管表面的肿块和亚临床病灶;脊髓等组织对放射的低耐受,外放射治疗剂量受限,且无法短期内重复治疗。寻找其他有效的方法挽救性治疗颈部转移癌,是头颈肿瘤医师应尽的职责。本文总结我科2006年10月~2012年12月术中瘤床内植入放射性 ^{125}I 粒子治疗复发的颈部转移性鳞癌67例,取得一定的疗效。现总结报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

本组复发的颈部转移性鳞癌患者67例,其中男49例,女18例;年龄42~79岁,中位年龄47岁。其中口腔癌术后颈部转移癌26例,喉癌及下咽癌术后颈部转移癌16例,鼻咽癌放疗后3个月残留的颈部转移癌14例,鼻咽癌放疗后颈部复发转移癌11例。

1.2 手术方法

所有患者均经术前B超、CT或MRI检查后,头颈外科和核医学科医生讨论评估术中可能切除肿瘤的状况,推测术中亚临床病灶区域的大小、形态,通过计算机三维治疗系统(TPS)进行术前计划,设定植入的 ^{125}I 粒子活度、数量以及控制肿瘤所需剂量,了解肿瘤周围相邻器官所受剂量,评价手术可行性并指导手术,计划最小周边剂量(minimum peripheral dose, MPD)范围拟定为90~160 Gy。术中瘤床内种植 ^{125}I 粒子方法:对67例患者先行颈清扫或颈部肿块扩大切除,其中5例术中肉眼见颈动脉壁残留小片肿瘤。术中彻底止血后,在直视下按照术前计划,用粒子植入枪后退式植入粒子,粒子针插植边缘达到肿瘤亚临床病灶边缘,每排针间距0.5~1 cm,遇血管壁残留者,粒子置放需离开血管边缘0.5 cm。粒子活度为 $1.85 \times 10^7 \text{ Bq} \sim 2.96 \times 10^7 \text{ Bq}$,布放粒子16~34颗不等。布放粒子结束后,常规术腔负压引流和缝合伤口。术后抗炎治疗。

1.3 术后随访

由于粒子植入后可能移位、手术操作偏移等会引起粒子分布与术前TPS计划误差,术后1周行头颈部CT扫描,层厚5 mm,了解粒子实际分布情况,同时进行TPS术后验证,根据计量一体积直方图得到肿瘤实际照射剂量。术后验证实际最小周边剂量(minimum peripheral dose, MPD)为90~160 Gy,中位剂量130 Gy。

因为受到血管和骨质无法植入粒子的限制,为避免这些部位的肿块复发,待伤口愈合后,根据术后验证及粒子布放的位置定位再辅以外放射治疗21例,本组外放射剂量25~45 Gy。随访到2015年12月,进行电话随访及每3~6个月复查一次,随访率97%,2例失访者按死亡病例处理。

2 结果

2.1 并发症

皮肤灼热感18例,针刺样疼痛20例,持续时间20~45 d。术后1周可以用地塞米松静脉注射减轻放疗反应,持续1周,30 d左右刺痛逐步减轻。术腔持续负压引流1周内拔管者37例,10 d内拔出引流管10例,10~15 d拔管者5例。无放射性皮肤溃疡,无伤口感染,无血象下降。

2.2 效果

无瘤生存患者21例。颈部复发溃烂11例,其中5例为肉眼残留肿瘤患者。复发时间在术后6个月~38个月,中位复发时间18个月。肝转移5例,肺转移6例,骨转移3例。复发并死亡25例,1年死亡4例,2年死亡11例,3年死亡10例。3年生存率54.4%(36/67),5年生存率44.6%(30/67),无瘤生存率31.3%(21/67)。见图1。

本组26例口腔癌术后复发,再次行挽救性颈部手术,由于肿瘤广泛侵犯周围和重要的血管神经等结构,用游离股前外侧皮瓣修复者5例。术后颈总动脉血管壁区有残留3例, ^{125}I 粒子植入治疗加外照射放疗7例,达到局部控制肿瘤生长的目的。然而口腔癌的恶性程度较高,淋巴结转移的区域广,尽管 ^{125}I 粒子能起到一定的放射治疗作用,但3年生存率仅为21.4%(图2),是本组中疗效最差的病例组,其主要原因是口腔癌术后复发发生率最高的是下颌角淋巴结、咽后淋巴结,极易侵犯下颌骨、颈内动脉及颅底,严重限制了手术的彻底性和放射治疗靶区的设计,所以手术加内外放射都无法达到满意的疗效。同时也说明口腔癌的首次规范化治疗十分重要,也是成功的关键。

3 讨论

颈部转移癌是头颈部最常见的恶性肿瘤,也是极易误诊和漏诊的颈部疾病^[1]颈部恶性肿瘤的根治性治疗主要是手术和放射线治疗。为了彻底根治

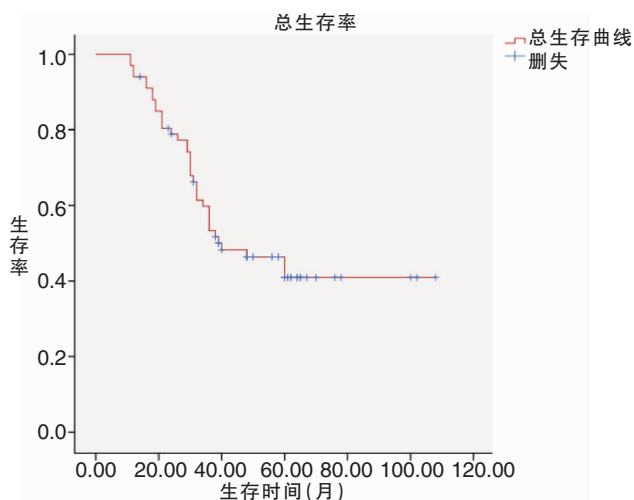


图1 全组 Kaplan-Meier 生存曲线

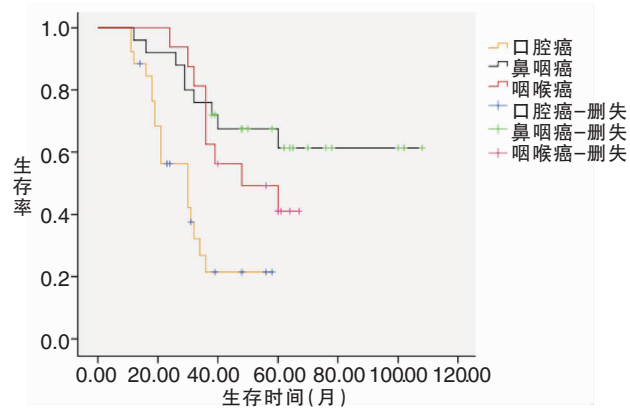


图2 口腔癌、鼻咽癌及咽喉癌的 Kaplan-Meier 生存曲线

肿瘤,除完整切除肿瘤外,还必须对一些患者使用各种皮瓣行头颈部组织缺损的修复^[2-3],且需要内外放射治疗消灭残留或亚临床病灶。术中置放¹²⁵I放射性粒子就是在组织间放疗消灭残留或亚临床病灶。

国内外利用放射性粒子立体种植主要治疗前列腺癌、直肠癌、胰腺癌、肝癌、肺癌、颅内肿瘤及头颈部肿瘤^[4-7]。Stannard^[8]认为¹²⁵I粒子治疗具有灵活性好、局部控制率较高、并发症可接受、治疗时间短等优点。1997年蔡德江等^[9]报道用放射性金粒子在软腭种植治疗残留及复发鼻咽癌,获得较好的疗效。

虽然 Stannard^[8]用¹²⁵I粒子治疗早期口腔原发癌,5年局部控制率达80.7%,但是由于口腔黏膜较薄,114例患者中出现放射性溃疡21例(占18.4%)。口腔癌的主要治疗手段仍是手术切除原发灶和行颈部淋巴清扫术。然而口腔癌术后复发的颈部转移癌失去了原有的组织阻隔,使其浸润性更强,并侵犯重

要血管和神经,增加了手术的难度,甚至无法施行有效的治疗,很多患者因为无法控制局部肿瘤而溃烂大出血而死亡。

由于咽喉部位于颈中部,其淋巴结转移癌也主要流向颈II、III、VI区淋巴结,其中又以III区最多^[10],相对口腔癌向颅底侵犯而言,手术难度也减小,且也有部分复发的咽喉癌的淋巴结转移侵犯颈总动脉。李磊等^[11]报告用¹²⁵I粒子治疗22例下咽癌,1年生存率为68.2%,2年生存率为36.3%,中位生存期13.2个月。用¹²⁵I粒子植入治疗原发的喉癌和下咽癌,很难掌控粒子的均匀分布,我们主要用于治疗其复发的颈部转移癌。因为颈中部术腔较宽而平整,直视下¹²⁵I粒子植入颈部术腔,粒子分布比较均匀,可以基本达到TPS计划所要求的等剂量曲线,主要治疗那些基底部和安全切缘不够的患者,通过组织间放射治疗降低再次复发几率。本组手术治疗复发的喉癌及下咽癌术后颈部转移癌16例,颈总动脉血管壁区有残留2例,瘤床内均植入¹²⁵I粒子内照射治疗,另加外放射治疗7例,3年生存率62.5%,5年生存率41.0%(图2)。

鼻咽癌常以颈部肿块首诊,根治性放疗是主要的治疗方法且疗效较好,其5年生存率可达62.69%^[12]。可部分患者经过根治性放疗后,鼻咽病灶消失,而颈部肿块缩小到一定程度后不再消退而残留颈部,甚至中心坏死。这些低活力的颈部癌灶,一旦机体抵抗力下降,肿块就会迅速增大,如不及时处理就难以控制病情,局部溃烂、疼痛将伴随患者生命终结。蔡德江等^[9]指出:鼻咽癌治疗后肿瘤残存或复发的挽救性再放疗的根治剂量需达到60 Gy以上的高剂量,可高剂量的二程外放射治疗的靶区和剂量设计常常受到患者前次治疗的剂量、间隔时间、患者体质、残留肿块的部位等因素的影响,而且产生严重的并发症及后遗症。手术清除鼻咽癌放疗后残留的颈部肿块是公认的有效方法。但是手术难以清除所有残留的亚临床癌细胞。陈杰等^[13]总结了对48例鼻咽癌放疗后残留颈部转移灶行手术治疗的患者中,仍需要对其中13例显微镜下基底见癌细胞和2例颈动脉壁肉眼残留肿块者,行术后外放射治疗45~50 Gy。颈部瘤床内植入¹²⁵I粒子就能杀灭亚临床病灶,而且其 γ 射线的放射距离较短,对周围组织特别是颈部脊髓的损伤相对较小,避免外照射治疗的一些并发症。本组28例鼻咽癌放疗后残留或复发的颈部转移癌,为了减少复发,切除了肿块侵犯或受侵粘连的皮肤,在瘤床植入¹²⁵I

粒子,同时用胸大肌皮瓣修复颈部软组织缺损7例,保护了术野血管神经,¹²⁵I粒子也没有对皮瓣造成影响。鼻咽癌放疗后残留的颈部转移癌若没有突破肿块包膜,其活力相对较低,只要手术肉眼见切除干净,再加以局部¹²⁵I粒子的近距离放疗等方法的积极治疗,疗效较好。所以本组术后生存率最高,3年生存率为76.0%,5年生存率61.4%(图2),而且再次复发和转移的几率也较低,分析认为鼻咽癌放疗后的颈部转移癌的活力比较口腔癌和咽喉癌复发的颈部转移癌活力低,可能是3组中疗效最好的原因。本组资料说明手术切除鼻咽癌放疗后残留或复发颈部肿块切除加¹²⁵I粒子的内放射治疗,能明显提高鼻咽癌患者的生存率。

由于晚期颈部转移癌的缺损手术,常使神经和颈总动脉骨骼化直接暴露术腔,若将¹²⁵I粒子植入神经及血管壁上,因为这些放射性粒子的局部累积剂量可能达到160 Gy,造成神经损伤出现功能障碍,造成动脉破裂出血或者钛合金粒子进入血管内游走引起小血管栓塞而出现生命危险。本组将¹²⁵I粒子分布于血管神经的两侧而且离开他们的边缘在0.5 cm以上,避免出现严重的并发症,故本组没有出现动脉破裂病例。有些骨质也无法植入¹²⁵I粒子。为了彻底杀死血管神经区域和骨质上的癌细胞,我们对21例患者待其伤口愈合后又补充了外放射治疗,剂量25~45 Gy不等。内外放射的结合,一方面减少了组织的外放射剂量,另一方面又弥补了内反射不能覆盖的区域,以求取得更好的局部控制率。本组有5例残留肿瘤虽经¹²⁵I粒子植入治疗,其中2例没有补充外放射治疗,12个月和15个月死亡。而接受内、外放射的患者,平均生存时间达到32.5个月。刘树铭等^[14]认为外放疗联合¹²⁵I粒子植入是手术治疗不能根治的头颈恶性肿瘤的一种安全有效的治疗方法。

组织间¹²⁵I粒子治疗同样有放射治疗的并发症,主要表现为粒子布放区域皮肤灼热感18例,轻度针刺样疼痛20例,持续的时间20~45 d。出现这些症状的原因可能是内放射治疗对周围神经末梢刺激引起无菌性炎症和水肿所致。术后1周可以用地塞米松10 mg/d静脉注射减轻放疗反应,持续1周,后期刺痛会逐步减轻。另外内放射可能增加组织的渗出,术腔持续负压引流1周内拔管者52例,7~10 d以内拔出引流管10例,10~15 d拔管者5例,但是1周后的引流量每天大约10~20 ml。由于颈部术腔是一个封闭的区域,而且¹²⁵I粒子的植

入只在颈深部的组织布置一层,不直接植入皮肤故没有出现放射性皮肤溃疡,也无伤口感染等并发症。由于碘125粒子的放射距离较短,加上外放射的剂量也不大,故对骨髓的抑制作用较小,本组患者未出现明显血小板和血白细胞下降。

手术加放疗是提高头颈部恶性肿瘤患者局部控制率的主要手段,但外放射治疗需要患者住院或每天来医院治疗,给患者及其家属增加困难。而术中瘤床内植入的¹²⁵I粒子进行组织间放疗是利用了¹²⁵I粒子的半衰期长达60.2 d,组织穿透距离仅为1.73 cm、易于防护(因儿童对放射线的敏感性,需嘱咐患者避免和儿童长时间接触)、不需要特殊护理且副作用小等优点,经过4个半衰期,局部累计剂量可达90~160 Gy。这种长半衰期的核素治疗,可以居家疗养,既减少了住院费用,又给患者提供了生活的方便,并得到家人较好的精神和生活照顾,有利于患者的早日康复。

总之,经过67例的¹²⁵I粒子颈部转移癌植入治疗后,我们认为该治疗方法简便、局部控制率较高、能方便患者居家治疗和减少治疗费用,延长生命。然而¹²⁵I粒子毕竟是姑息性或补充性内放射治疗,还是有很多患者未能控制病情,总体生存率不高,需进一步探究它的可适用性及安全性。

参考文献:

- [1] 陈杰,魏威,黄文孝,等. 119例颈部转移癌误诊原因分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2011, 17(3): 216-217.
- [2] 陈杰,黄文孝,周晓,等. 晚期喉癌下咽癌术后缺损的修复[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2016, 22(2): 120-124.
- [3] 田晔,喻建军,李赞,等. 常见组织瓣在头颈外科缺损修复中的应用[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2015, 21(6): 489-492.
- [4] 王俊杰,庄永志. 放射性粒子近距离治疗肿瘤[J]. 中国微创外科杂志, 2001, 1(3): 187-191.
- [5] Schwartz C, Romagna A, Thon N, et al. stereotactic brachytherapy in recurrent high-grade gliomas[J]. Acta Neurochir (Wien), 2015, 157(10): 1757-1764.
- [6] Mao MH, Zhang JG, Zhang J, et al. Postoperative [¹²⁵I] seed brachytherapy in the treatment of acinic cell carcinoma of the parotid gland[J]. Strahlenther Onkol, 2014, 190(11): 1008-1014.
- [7] 韩冰,王飞,李志民,等. 碘125放射性粒子植入治疗口腔颌面部恶性肿瘤的疗效观察[J]. 吉林医学, 2010, 31(31): 5592-5593.
- [8] Stannard C, Maree G, Tovey S, et al. Iodine-125 brachytherapy in

(下转第278页)