

• 非血管介入 Non-vascular intervention •

外放疗后复发颈部淋巴结转移癌 17 例
 ^{125}I 粒子植入治疗的初步疗效

王 娟, 孙美玲, 张宏涛, 唐富龙, 隋爱霞, 夏海水

【摘要】 目的 初步探讨 ^{125}I 粒子植入治疗外放疗后复发的颈部淋巴结转移癌的安全性及疗效。**方法** 对 2011 年 8 月—2012 年 7 月收治的 17 例颈部淋巴结转移癌既往接受外放疗再次复发患者行回顾性研究。17 例患者 23 处病灶,应用近距离治疗计划系统(TPS)制订治疗计划,确定粒子数目、活度及分布,粒子活度 $0.3 \sim 0.8 \text{ mCi}$,肿瘤处方剂量为 $60 \sim 120 \text{ Gy}$,CT 及 B 超引导下植入,术后 24 h 内 CT 扫描,剂量验证 D_{90} 为 $(81.4 \pm 2.1) \text{ Gy}$ 。术后每 2 个月复查 CT 检测肿瘤大小变化并观察并发症。**结果** 随访 6 个月,局部控制率为 65.2%,其中,小于 4 cm 的淋巴结控制率(CR + PR)为 90%,而大于 4 cm 的为 46%, $P = 0.038$,差异有统计学意义;颈 I、II、III、V 区淋巴结各控制率(CR + PR)与未控制率(SD + PD)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);孤立而边界清楚的 21 个淋巴结控制率为 71%,融合而边界不清的淋巴结局部控制率为 0。急性皮肤放疗反应 II 度 8 例, I 度 7 例,无严重的其他放疗并发症。**结论** ^{125}I 粒子植入治疗外放疗后复发的颈部淋巴结转移癌近期疗效好、创伤小、并发症少。小于 4 cm 且孤立、边界清楚的淋巴结更适合粒子植入治疗。

【关键词】 颈部淋巴结; 转移癌; 肿瘤复发; ^{125}I 粒子植入; 近距离放射治疗

中图分类号:R735 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2014)-09-0784-04

Radioactive ^{125}I seed implantation for the treatment of recurrent cervical lymphatic metastases after radiotherapy: preliminary results in 17 cases WANG Juan, SUN Mei-ling, ZHANG Hong-tao, TANG Fu-long, SUI Ai-xia, XIA Hai-shui. Department of Oncology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei Province 050051, China

Corresponding author: WANG Juan, E-mail: sml1234123@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the safety and effectiveness of radioactive ^{125}I seed implantation in treating recurrent cervical lymphatic metastases after radiotherapy. **Methods** During the period from Aug. 2011 to July 2012, 17 patients with recurrent cervical lymphatic metastases who had received radiotherapy before were admitted to authors' hospital. The clinical data were retrospectively analyzed. A total of 23 metastatic lymph nodes were detected in the 17 patients. Brachytherapy treatment planning system (TPS) was used to formulate the number, activity and distribution of radioactive ^{125}I seeds. The radioactive activity was $0.3 - 0.8 \text{ mCi}$ ($1.30 \times 10^7 - 2.96 \times 10^7 \text{ Bq}$), and the matched peripheral dose (MPD) was $60 - 120 \text{ Gy}$. Guided by ultrasound and CT radioactive ^{125}I seeds were implanted under local anesthesia. CT scanning was performed within 24 hours after the procedure. Postoperative D_{90} was $(81.4 \pm 2.1) \text{ Gy}$. CT examination was employed every two months to determine the tumor size and to record the complications. **Results** All patients were followed up for 6 months. The 6-month local control rate was 65.2%. The control rates (CR + PR) for $< 4 \text{ cm}$ ($n = 10$) and $> 4 \text{ cm}$ ($n = 13$) lymph nodes were 90% and 46% respectively, the difference between the two was statistically significant ($P = 0.038$). No significant difference existed between the control rate (CR + PR) and the un-control rate (SD + PD) for each lymph node group at cervical I, II, III and V regions ($P = 1.000$). The control rate of

21 solitary lymph nodes with clear border was 71%, while for coalesced lymph nodes with unclear border the control rate was 0%. Acute radiation skin reaction

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2014.09.011

基金项目:河北省科学技术厅支撑计划资助项目(11276103D-34)

作者单位:050051 石家庄 河北省人民医院肿瘤一科(王娟、孙美玲、张宏涛、隋爱霞、夏海水);涿鹿县医院内科(唐富龙)

通信作者:王娟 E-mail: sml1234123@163.com

grade II was seen in 8 cases and grade I in 7 cases. No severe complications occurred. **Conclusion** For the treatment of recurrent cervical lymphatic metastases after radiotherapy, radioactive ^{125}I seed implantation is effective and mini-invasive with fewer complications. This technique is more suitable for < 4 cm solitary metastatic lymph node with clear border. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 784-787)

【Key words】 cervical lymph node; metastatic carcinoma; tumor recurrence; ^{125}I seed implantation; brachytherapy

颈部淋巴结为全身恶性肿瘤淋巴转移的高发部位,为肿瘤临床治疗失败的重要原因之一,手术联合术后放疗 2 年复发率达 30%^[1]。局部复发的患者由于首次手术及放疗引起的组织纤维化、血管闭塞等创伤,其生活质量极差,再次治疗无论采用姑息性手术还是放化疗,疗效均不理想^[2-5]。 ^{125}I 粒子植入治疗作为近距离放射治疗手段之一,在头颈部肿瘤特别是复发难治肿瘤中充分发挥其微创、显效、并发症少等优势^[6]。我科从 2011 年 8 月—2012 年 7 月应用 ^{125}I 粒子植入治疗 17 例既往接受外照射再次复发的颈部淋巴结转移癌患者,获得较好的肿瘤局部控制率及生活质量。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象 2011 年 8 月—2012 年 7 月我科应用 ^{125}I 粒子植入治疗既往接受外照射再次复发的颈部淋巴结转移癌患者 17 例,共计 23 处病灶(其中有 2 处病灶为多个融合的肿大淋巴结),所有患者均为经头颈外科及放射科医师会诊不能行颈清扫术及外照射,均同意接受粒子植入治疗,对其行回顾性研究。其中男 10 例,女 7 例,年龄(62 ± 1)岁,原发灶为食管癌 6 例,乳腺癌 1 例,甲状腺癌 3 例,头部肿瘤 7 例。原发肿瘤临床分期均为 IV 期,颈部转移淋巴结经穿刺病理活检证实均为原发肿瘤转移,病理类型为鳞癌 13 例,乳头状腺癌 3 例和浸润性导管癌 1 例。PS(Performance Status)评分 ≤ 3 分。按国际抗癌联盟(UICC)急性放射反应评分标准评定患者就诊时存在的放射性皮肤损伤程度:II 度 7 例, I 度 4 例, 0 度 6 例。

1.1.2 既往治疗 所有患者既往皆接受过外照射治疗,其中 15 例为外放疗序贯化疗后局部复发,2 例为 2 疗程外放后复发。既往外照射处方剂量为 50 ~ 60 Gy (其中:1 例 2 程放疗为 50 Gy, 1 例 2 程放疗为 50 Gy + 10 Gy 电子线),末次外照射治疗至粒子植入治疗的时间间隔为(8.7 ± 2.4)个月。

1.1.3 仪器设备 18 G 植入针和 Mick200-TPV 枪

等设备由美国 Mick Radio-Nuclear 公司提供。放射性 ^{125}I 粒子 由上海欣科医药公司提供, ^{125}I -6711-99 型, 粒子长 4.5 mm, 直径 0.8 mm, 活度 ($1.31 \sim 2.96$) $\times 10^7$ Bq(0.3 ~ 0.8 mCi), 半衰期 59.6 d。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 治疗前行 CT 扫描,将 CT 影像数据传送到近距离治疗计划系统(TPS),勾画靶区,载入粒子,90%等剂量曲线包括 90%肿瘤靶体积,肿瘤处方剂量设定为 60 ~ 120 Gy, 选用粒子活度为 0.3 ~ 0.8 mCi, 计算植入粒子数目及位置。术前 2 h 患者禁食水,精神紧张的患者给予镇静剂。术中采用局麻,超声及 CT 双引导,避开重要血管及神经,按治疗计划布针,植入粒子,外周密集,中心稀疏,粒子间距在 0.5 ~ 0.8 cm。术后 2 d 内 CT 扫描,三维治疗计划系统进行剂量验证, D_{90} (90%靶区内体积接受的照射剂量)为(81.4 ± 2.1)Gy, 中位剂量为 80 Gy。术后 3 d 内常规给予抗感染及止血治疗。

1.2.2 疗效评价 术后当天即开始进行随访,术后每 2 个月复查 CT 检测肿瘤大小变化。6 个月局部控制率判定:术后 6 个月 CT 检测肿瘤大小变化。根据 2000 年实体肿瘤的疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST Version)判定疗效,完全缓解(CR):目标病灶消失维持 4 周;部分缓解(PR):靶病灶长径比基线水平减少至少 30%维持 4 周;稳定(SD):靶病灶减小的程度没达到 PR,增加的程度也没达到 PD 水平,介于两者之间。进展(PD):靶病灶长径比基线水平增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。

1.2.3 皮肤损伤分级标准 按国际抗癌联盟(UICC)急性放射反应评分标准评定放射性皮肤损伤程度,0 度:无变化; I 度:滤泡、轻度红斑、干性脱皮、出汗减少; II 度:明显红斑、斑状湿性皮炎、中度水肿; III 度:融合性湿性皮炎、凹陷性水肿; IV 度:坏死、溃疡、出血。

1.3 统计学分析

利用 SPSS17.0 统计软件处理数据,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,率的比较用 χ^2 检验或

Fisher 精确概率, Kaplan - Meier 法计算局部控制率。

2 结果

随访:随访时间 6 个月,随访截止时间 2013 年 4 月 1 日,无失访患者;术后每 2 个月复查 CT 评价疗效,6 个月局控率为 65.2%。其中,小于 4 cm 的淋巴结控制率(CR + PR)为 90%,而大于 4 cm 的为 46%,差异有统计学意义($P = 0.038$);颈 I、II、III、V 区淋巴结各控制率(CR + PR)与未控制率(SD + PD)差异无统计学意义($P = 1.000$),孤立而边界清楚的 21 个淋巴结 15 个获控制,控制率为 71%,融合而边界不清的淋巴结局控率为 0%。(见表 1)。

表 1 淋巴结颈部分区与疗效关系 (个)

颈部分区	病变个数	CR + PR	SD + PD
I	7	5	2
II	6	4	2
III	3	2	1
IV	0	0	0
V	7	4	3

并发症:粒子植入后急性皮肤放疗反应重新评价:II 度 8 例, I 度 7 例, 0 度 2 例(见表 2)。

表 2 患者治疗结果

参数	例数
疗效评价	
CR	2
PR	9
SD	4
PD	2
粒子植入后放疗并发症	
Grade I	7
Grade II	8
Grade III、IV	0
死因	
局部复发	2
远处转移	4
非肿瘤引起	1

3 讨论

由于颈部分布着脊髓、大血管、气管、食管等重要组织器官,肿瘤复发后的挽救措施一直是治疗较为棘手的问题。Temam 等^[3]指出由于首次手术及外放引起局部结构紊乱,复发的患者中仅有 20%可再行姑息性手术。Lee 等^[7]报道 21 例颈淋巴结复发患者行再程放疗后发生 3 ~ 4 级放疗不良反应者达 38%。放疗常导致组织纤维化、局部炎症反应、血管闭塞等不良反应,化疗药物很难通过,加上肿瘤晚期患者身体条件差,很难耐受化疗引起的全身不良反应, Wong 等^[2]研究证实化疗效果甚微。Park 等^[8]

率先采用手术联合 ^{125}I 粒子植入的方法治疗晚期复发的头颈部肿瘤,使 5 年无病生存率延长至 41%,并发症降至 36%,为头颈部肿瘤的治疗开辟了一条新路。Jiang 等^[9]临床实验证实粒子植入治疗外放疗后复发的头颈部肿瘤疗效好。但是既往的研究仅仅是统计了某段时间的局部控制率,并未对其进行细节分析,本次试验从淋巴结大小、与周边关系及位置等方面分析其不同的疗效。

本组 23 处病灶中直径 ≥ 4 cm 的疗效较 < 4 cm 的差,与 Ashamalla 等^[10]报道的利用放射性粒子治疗头颈部恶性肿瘤其直径 < 2.5 cm 的局部控制率可达到 64%,而直径 > 2.5 cm 的局部控制率为 33%相符。考虑主要原因为随着肿瘤体积的增大,肿瘤中心的血供越来越差,乏氧细胞比例越来越高,导致射线抵抗性增加,因此直径 > 4 cm 的病灶疗效差。目前临床上大多认为小于 3 cm 的肿瘤植入粒子效果好,本试验中直径 3 ~ 4 cm 范围内的淋巴结治疗效果较好,充分说明淋巴结较胃肝等组织致密,发生液化坏死导致粒子移位的可能性小。

本研究中颈部不同分区与疗效虽无统计学差异,但颈部 II、III 区邻近乳突、脊髓、咽喉等危及器官限制剂量,颈部大血管及食管、气管的分布增加了粒子植入布针的难度。

在本研究中有 2 例患者为颈部多个融合的肿大淋巴结,局部有破溃,周边有新生的肉芽组织,CT 示多个肿大融合淋巴结,边界不清,中间分布着低密度的液化坏死影。这 2 例患者融合淋巴结短径均 > 5 cm,考虑肿瘤体积大,植入粒子数不宜过多,预防中心剂量过高而导致皮肤严重溃疡,计划给予周边剂量为 60 Gy。术中 CT 及 B 型超声引导植入 ^{125}I 粒子数均为 60 颗,手术顺利,术后验证 D_{90} 分别为 65、67 Gy。术后定期随访,患者局部疼痛症状明显减轻,声音嘶哑及呼吸、吞咽困难症状改善不明显。术后 2 个月 CT 显示肿瘤进展,分别于术后 5、7 个月死于呼吸衰竭。影像学检查显示边界不清的肿瘤,在术前制订计划时很难确定 CTV 边界,即实际的 V_{90} 远达不到 100%,靶体积(TVR) < 1.0 ,此为复发的重要原因;融合肿大淋巴结因血氧供应不足,乏氧细胞增多,增强了肿瘤细胞的射线抵抗力; ^{125}I 粒子植入法虽可显著提高肿瘤局部剂量,但是对于体积大的肿块,达到预定的周边剂量时需要植入的粒子数则多,肿瘤发生液化坏死后极易引起粒子聚集而产生巨高剂量,最终导致皮肤瘰等并发症,因此植入粒子数目相对较少,肿瘤周边剂量较低;体

积大的肿瘤大多位置较深,粘连周围的大血管、气管等,增加了术中布针的难度。所以粒子植入术前一定要慎重考虑,做好术前计划,对于此类患者多采用分次植入,定期复查的方法。

本研究随访 6 个月局部控制率为 65.2%,治疗前皮肤损伤定为 II 度的患者粒子植入后随访发现症状并未加重,有 1 例原 I 度粒子植入后局部出现触痛性红肿,后来红肿消退,皮肤色素沉着而评定为粒子植入 II 度,有 7 例患者局部轻微色素沉着定为 I 度,未发现明显的脊髓受损、咽喉水肿、口干等并发症。蒲德利等^[11]报道粒子组织间植入治疗口腔癌是安全、有效的,转移颈部淋巴结近期疗效有效率为 90.0%,无组织放射性损伤。

综上所述,¹²⁵I 粒子植入治疗外放后复发的颈部淋巴结转移癌具有安全、有效、并发症少等特点,为此类患者提供了一种有效的挽救手段。但由于受病例数及随访时间的限制,并不能有力的证实粒子植入治疗外放后复发肿瘤的确切疗效,其肿瘤局控率及并发症需进一步验证。

[参 考 文 献]

- [1] Sanguineti G, Richetti A, Bignardi M, et al. Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck Cancer; results of a multicenter Phase III study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61: 762 - 771.
- [2] Wong SJ, Machtay M, Li Y. Locally recurrent, previously irradiated head and neck Cancer; Concurrent reirradiation and chemotherapy, or chemotherapy alone? [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 2653 - 2658.
- [3] Temam S, Pape E, Janot F, et al. Salvage surgery after failure of very accelerated radiotherapy in advanced head - and - neck squamous cell carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62: 1078 - 1083.
- [4] Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers; a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (22931) and RTOG (9501)[J]. *Head Neck*, 2005, 27: 843 - 850.
- [5] Johannes A. Langendi JK, and Jean bourhis. reirradiation in squamous cell head and neck Cancer; recent developments and future directions[J]. *Curr Opin Oncol*, 2007, 19: 202 - 209.
- [6] 江 萍, 马 月, 王俊杰, 等. 超声引导放射性 ¹²⁵I 粒子植入治疗头颈部复发肿瘤[J]. *北京大学学报: 医学版*, 2012, 02: 291 - 294.
- [7] Lee N, Chan K, Bekelman JE, et al. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck Cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68: 731 - 740.
- [8] Park RI, Liberman FZ, Lee DJ, et al. Iodine - 125 seed implantation as an adjunct to surgery in advanced recurrent squamous cell Cancer of the head and neck [J]. *Laryngoscope*, 1991, 101: 405 - 410.
- [9] Jiang YL, Meng N, Wang JJ, et al. CT-guided iodine-125 seed permanent implantation for recurrent head and neck cancers[J]. *Radiat Oncol*, 2010, 5: 68.
- [10] Ashamalla H, Rafla S, Zaki B, et al. Radioactive Gold grain implants in recurrent and locally advanced head - and - neck cancers[J]. *Brachytherapy*, 2002, 1: 161 - 166.
- [11] 蒲德利, 廖江荣, 彭 刚. 放射性 ¹²⁵I 粒子植入近距离放射治疗 18 例口腔癌的疗效观察 [J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22: 851 - 853.

(收稿日期:2013-12-25)

(本文编辑:俞瑞纲)