

I^{125} 植入联合替吉奥辅助化疗治疗头颈癌的临床应用

杨洁, 李磊, 孙瑞梅, 赵留芳, 李晓江

(昆明医学院第三附属医院, 云南省肿瘤医院头颈外科, 云南省头颈肿瘤研究中心,
云南昆明 650118)

[摘要] **目的** 探讨 I^{125} 放射性粒子组织间植入联合替吉奥辅助化疗治疗头颈癌的疗效。 **方法** 选择 2008 年 10 月至 2010 年 10 月在昆明医学院第三附属医院头颈外科就诊的头颈癌患者 40 例, 病理类型为: 鳞状细胞癌 26 例, 低分化腺癌 14 例; 按解剖部位分为: 下咽癌 17 例, 上颌窦癌 15 例, 口腔癌 4 例; 颈转移癌 4 例。所有患者均因全身疾病或局部晚期而不能手术治疗, 予 I^{125} 放射性粒子植入, 匹配周缘剂量 (matched peripheral dose, MPD) 为 90 ~ 110 Gy, 随机将患者分为 2 组, 实验组术后联合替吉奥辅助化疗 80 mg/m² 2 个周期。对患者进行随访, 分析急慢性放射性损伤、局部控制率和生存情况。 **结果** 实验组患者中肿瘤完全缓解 13 例 (65%), 部分缓解 5 例 (25%), 无效 2 例 (10%), 有效率为 90%。术后随访 42 个月, 失访 1 例, 1 a 生存率 80.0%, 2 a 生存率 48.75%, 3 a 生存率 13.0%, 中位生存期 16 个月。主要并发症为放射性口腔黏膜炎和局部出血。 **结论** I^{125} 粒子植入联合替吉奥辅助化疗对于有手术禁忌或无法切除的头颈癌近期疗效好, 患者生存率满意, 并发症少。

[关键词] I^{125} 粒子植入; 替吉奥; 头颈鳞癌

[中图分类号] R739.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2012) 02 - 0109 - 05

Clinical Application of I^{125} -seed Implantation Combined with Gimeracil and Oteracil Capsules Adjuvant Chemotherapy in the Treatment of Head and Neck Cancer

YANG Jie, LI Lei, SUN Rui - mei, ZHAO Liu - fang, LI Xiao - jiang

(Dept. of Head and Neck Surgery, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Tumor Hospital, Yunnan Head and Neck Tumor Research Center, Kunming Yunnan 650018, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of combined I^{125} -seed implantation and gimeracil and oteracil capsules adjuvant chemotherapy on head and neck cancer. **Methods** From October 2008 to October 2010, 40 patients with head or neck cancer were selected in our hospital. Pathological types of the head or neck cancer cases were: 26 cases of squamous cell carcinoma and 14 cases of poorly differentiated adenocarcinoma. According to anatomical parts, the head or neck cancer cases were divided into: 7 cases with hypopharyngeal Carcinoma, 5 cases with maxillary sinus Carcinoma, 4 cases with oral cancer; 4 cases with cervical metastatic carcinoma. All patients could not receive surgery due to systemic disease or locally advanced cancer, and they were given a I^{125} -seed implantation, the matched peripheral dose was 90 ~ 110 Gy. All patients were given two - cycle of postoperative adjuvant chemotherapy with 80 mg/m² of gimeracil and oteracil capsules. The patients were followed up, and the acute and chronic radiation injury, local control and survival of patients were analyzed. **Results** In patients with cancer, complete remission was found in 13 cases (65%), partial remission in 5 cases (25%), invalid in 2 cases (10%), and the effective rate was 90%. Postoperative follow-up for 42 months, 1 case was lost in the follow-up,

[基金项目] 云南省卫生厅计划基金资助项目 (2011WS0068)

[作者简介] 杨洁 (1975 ~), 女, 云南昆明市人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事头颈肿瘤的临床及研究工作。

[通讯作者] 李晓江. E-mail: xiaojangle@yahoo.com.cn

the 1-year, 2-year and 3-year survival rate was 80.0%, 48.75% and 13.0%, respectively. The median survival period was 16 months. Primary complications were oral mucositis and local hemorrhage. **Conclusion** I^{125} -seed implantation combined with gimeracil and oteracil capsules adjuvant chemotherapy has good therapeutic effect on head and neck cancer with surgical resection taboo, with satisfying survival rate in patients and fewer complications.

[**Key words**] I^{125} -seeds implantation; Gimeracil and oteracil capsules; Head and neck cancer

手术和放射治疗是目前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,以放化疗为主的综合治疗是根治肿瘤或延长生存期的主要手段。放射性粒子植入治疗属组织间近距离治疗范畴,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,是一种对外科手术及放射治疗缺陷进行互补的新型治疗方法。昆明医学院第三附属医院从2008年10月至2010年10月开展 I^{125} 粒子联合术后替吉奥(主要成分是替加氟、奥替拉西钾以及吉美拉西)辅助化疗治疗20例头颈癌,取得了良好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

病例选择昆明医学院第三附属医院头颈外科2008年10月至2010年10月收治的40例头颈癌患者,其中男24例,女16例,年龄42~70岁,平均58岁。每例均经病理学证实,B超、PET-CT等检查证实无远处转移,其中鳞状细胞癌26例,低分化腺癌14例;按照部位统计:下咽癌17例,上颌窦癌15例,口腔癌4例;颈转移癌4例。

患者原发肿瘤22例,复发肿瘤18例,其中6例曾接受了50~70 Gy放射治疗。

本组患者,因为局部晚期(20例)、严重心脑血管疾病(7例)和高龄(13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。Karnofsky评分 ≥ 80 分,血常规、心、肝、肾功能基本正常。随机分为2组,实验组行 I^{125} 粒子联合替吉奥化疗,对照组仅行 I^{125} 粒子治疗。

1.2 治疗方法

籽源及置入针采用干热高压灭菌法。籽源总剂量测算由核医学医师根据肿瘤病灶的大小及籽源活度,用nomogram坐标图测算并确定每籽的间距和行距。根据CT评估,籽源置入范围包括瘤体内、水肿区及周边2~3 cm。手术采用神安加局部麻醉,患者采用仰卧位经皮穿刺,CT扫描确定病变范围、进针深度,深度超出肿瘤1~1.5 cm,粒子针布满后种植粒子,粒子间隔1~1.5 cm,植入粒

子15~70颗,中位数35颗。术毕再次行CT扫描观察 I^{125} 粒子在病灶中的分布,及有无粒子移位或局部出血等并发症的发生。术后12 h观察患者血压、脉搏等生命体征并抗炎、止血等对症处理。

I^{125} 粒子植入术后3 d,联合替吉奥胶囊80 mg/m²口服化疗,2次/d,2周为1个疗程,至少2个疗程评价疗效。

1.3 疗效评价

对于放射性粒子植入的效果评价主要依靠影像学检查。参考WHO实体肿瘤评价标准进行影像学评价^[1],比较治疗前后影像学上2个相互垂直的肿瘤最大直径的乘积。疗效评价标准:完全缓解(CR):肿瘤病变完全消失,持续4周以上;部分缓解(PR):肿瘤最大直径及最大垂直横径乘积缩小50%以上;无变化(NC):二者乘积缩小 $< 25\%$;局部控制:粒子植入治疗后到随访时肿瘤消失或没有增大;进展(PD):乘积比治疗前增大 $\geq 25\%$ 或出现新病灶。副反应判定标准按RTOG推荐急性放射损伤分级标准^[2]:I级:红斑;II级:湿性脱屑;III级:湿性脱屑,凹陷性水肿;IV级:溃疡,坏死。

1.4 随访

随访起始时间为患者接受 I^{125} 粒子植入术时间,截止时间2011年9月1日。术后每2个月随访1次,随访42个月。复查内容:记录相关症状、体格检查、及影像检查(胸部X线、颈部腹部超声、头颈部CT),可疑复发者行组织活检。复查以患者死亡为终止事件。

1.5 统计学处理

Kaplan-Meier法计算生存率。将失访时间定为截至时间,采用SPSS软件包进行, χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 粒子植入情况

所有40例患者均顺利完成粒子治疗,植入粒子15~70颗,中位数35颗。术后验证均符合术前计划设计,术后患者无特殊不适主诉。

2.2 治疗效果

对治疗组 20 例患者进行放射性粒子植入联合替吉奥治疗, 经 1~3 个月复查 CT 或 PET-CT, 并与术前 CT 比较, 原发病灶和转移性颈淋巴结治疗前后变化情况, 完全缓解 13 例 (65%), 部分缓解 5 例 (25%), 无效 2 例 (10%), 有效率为 90%。

2.3 随访结果及生存分析

随访 42 个月, 随访期内实验组 18 例复发转移, 部分出现多处复发及转移; 16 例死亡. 远处转移是治疗失败的主要原因, 复发转移的病例中颅内转移 66.6% (12 例), 原位复发 8 例 (44.4%). 目前生存时间最长患者已有 36 个月, 病理类型为鳞癌, 接受了 3 次粒子植入. 1 a 总体生存率为 80.0%, 2 a 为 48.75%, 3 a 为 13.0%, 对照组 1 a 总体生存率为 71.0%, 2 a 为 36.0%, 3 a 为 7.0% (见图 1、表 1 和图 2).

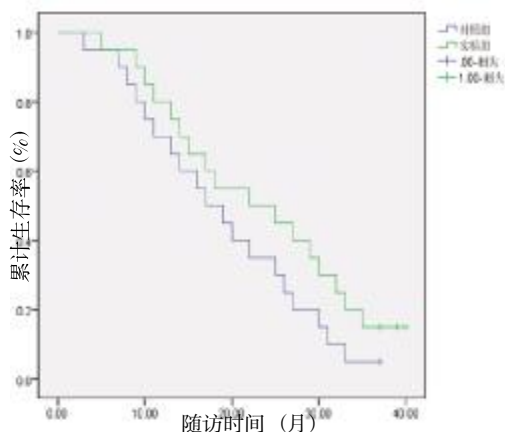


图 1 20 例头颈恶性肿瘤患者联合治疗后生存率分析

Fig. 1 The survival rate analysis in 20 patients with head and neck cancer after combination treatment

表 1 20 例头颈恶性肿瘤患者联合治疗后生存率 (%)

Tab. 1 The survival rate analysis in 20 patients with head and neck cancer after combination treatment

组 别	生存率		
	1 a	2 a	3 a
对照组	71.00	36.00	7.00
实验组	80.00*	48.75*	13.00*

与对照组比较, *P<0.05.

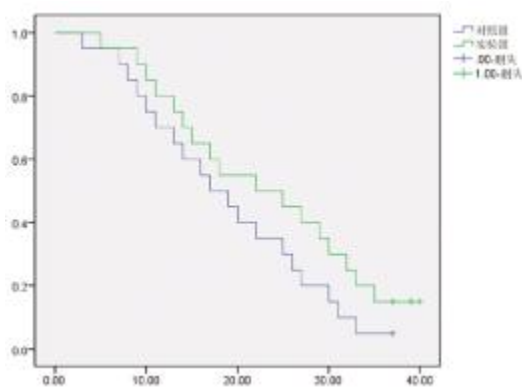


图 2 头颈恶性肿瘤患者生存率分析

Fig. 2 Survival rate analysis in patients with head and neck cancer

2.4 毒副反应

对治疗组 20 例进行毒副反应, 根据 RTOG/E-ORTC 放射损伤分级标准进行不良反应评价, 均未见影响患者生活质量较大的 3 级及以上的急性和晚期放射性损伤发生. 2 例下咽癌术后咽部疼痛, 进食加重, 下咽黏膜见小片状溃疡, 对症处理后好转. 无血胸、大咯血、放射性肺炎、放射性食管炎, 粒子移位等并发症. 6 例在术中发现局部少量出血, 术后用氨甲环酸静滴, 其后观察, 无继续出血症状. 替吉奥主要不良反应为骨髓抑制和消化道毒性, 8 例出现白细胞轻度降低, 15 例出现恶心, 食欲下降症状, 4 例出现肝功能轻度异常.

3 讨论

随着 TPS、B 超及 CT 的应用, I¹²⁵ 粒子植入技术得以快速发展, 在鼻咽癌、颅内肿瘤、胰腺癌和前列腺癌等治疗上显示明显优势^[3], 欧洲每年接受组织间近距离治疗的患者数量以 10% 的速度在增长^[4]. 头颈癌治疗失败的主要原因是局部复发, 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证, 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. (interstitial brachy therapy, 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). I¹²⁵ 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 I^{125} 粒子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^[5]. 欧美国广泛应用粒子治疗多种实体肿瘤. 恶性肿瘤综合治疗后残留淋巴结或新发转移淋巴结, 治疗较为困难, 在这方面 I^{125} 粒子植入治疗转移淋巴结有其独特的优势. 在美国, I^{125} 粒子组织间植入治疗前列腺癌已成为标准的治疗方案^[6]. I^{125} 放射性粒子近距离治疗头颈部恶性肿瘤取得了明显的疗效, 可以作为术后的辅助治疗, 也可以单独应用于晚期癌的挽救治疗.

本观察组中各种病理类型的样本量较小, 随访时间较短, 难以进行生存率危险因素分析. 本组 20 例患者病理类型和发病部位不尽相同, 鳞状细胞癌 16 例, 低分化腺癌 4 例; 下咽癌 7 例, 上颌窦癌 5 例, 口腔癌 4 例; 颈转移癌 4 例. 术后 3 个月内复查 CT, 粒子植入组肿瘤直径有缩小趋势, 肿瘤体积抑制率为 90%, 患者压迫症状也明显减轻. 表明 I^{125} 粒子治疗晚期头颈癌疗效确切, 可以获得很高的肿瘤局部控制率. 放射粒子植入组中位生存期为 24 个月, 1 a 生存率 80.0%, 2 a 生存率 48.75%, 3 a 生存率 13.0%. 笔者采用 I^{125} 放射粒子植入术, 进行了回顾性比较研究发现: 患者心、肝、肾及血液学指标检查术后 4 周时均接近正常, 无显著性差异. 病人术后无 1 例出现血胸、大咯血、放射性肺炎、放射性食管炎, 粒子移位等并发症. 说明这种方法是安全的. 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^[7].

对于这些晚期或者不愿意接受手术的患者经过 I^{125} 粒子植入治疗后, 没有严重手术并发症, 不影响患者生活质量, 手术结束平均观察 3 d 左右可以出院, 护理简单, 极大减轻了患者的痛苦. 对晚期复发和转移的头颈癌的治疗目的在于缓解疼痛症状, 提高生存质量的同时延长生存时间. 多数学者认为晚期头颈恶性肿瘤患者单一手术、放疗或化疗都无法改变其极差的预后, 结合不同病理类型肿瘤采取相应联合治疗策略能改善预后. 本组晚期患者接受后期综合治疗者生存率优于未采用综合治疗组, 充分说明后期综合治疗的重要性. 替吉奥 (S-1) 是由日本大鹏药品株式会社研制的一种复方抗癌药, 于 2001 年首先在日本被批准用于治疗头颈部癌症. 其主要成分为以替加氟 (Tegafur, FT)、吉美嘧啶 (Gimeracil, CDHP)、奥替拉西钾

(potassium oxonate, Oxo) 按摩尔比 1:0.4:1 组成的口服复方制剂. 国外临床研究表明, 替吉奥 (S-1) 单药治疗晚期胃癌总有效率达到 44.6%, 目前在日本替吉奥已成为治疗晚期胃肠道恶性肿瘤的一线用药. Furusaka 等^[8]学者在向患者告知并获同意的情况下, 进行一项维持 2 a 的研究. 试验选取 52 例在接受放疗后无原位残余癌、淋巴结转移及远处转移的进展期头颈鳞癌患者, 让每位患者以每天 S-1 常规剂量的一半进行服药. 3 a 无病生存率和 3 a 存活率分别为 82.6%, 94.0%. 予放疗后患者 S-1 持续每天低剂量给药, 其疗效并不亚于常规的用药方案, 低剂量给药方案使用于那些不良反应严重而难以维持常规用药的患者. I^{125} 粒子植入联合替吉奥治疗晚期头颈恶性肿瘤患者, 作为一种新型治疗手段, 给晚期头颈恶性肿瘤患者带来了希望. I^{125} 放射粒子植入可能增加术后并发症. 笔者认为, 手术中的具体操作过程是防止并发症发生的关键, 术中应注意穿刺点, 避开血管, 如穿刺点有出血时, 即刻停止放射粒子的植入, 同时另选其他穿刺点.

总之, 患者预后和术前准确的评估, 详细手术计划的制定及术者的技术密切相关. 通过术前影像检查准确地评估, 选择合适病例, 才能充分发挥 I^{125} 粒子植入精确治疗肿瘤创伤小、恢复快的优势. I^{125} 粒子植入术辅以衔接紧密的术后替吉奥综合治疗, 患者生存质量满意, 并发症少, 是晚期头颈恶性肿瘤治疗的良好选择之一. 继续积累样本数量, 不断总结经验, 加强长期随访工作, 可以更全面准确地评价 I^{125} 粒子植入术的疗效和临床意义.

[参考文献]

- [1] 孙燕主编. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001:225-239.
- [2] 殷蔚伯,谷铎之. 肿瘤放射治疗学[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2002:1108-1111.
- [3] 王俊杰,唐劲天,黎功主编. 放射性粒子近距离治疗肿瘤[M]. 北京:北京医科大学出版社,2001:66-97.
- [4] GUEDEA F, ELLISON T, VENSELAAR J. Overview of brachytherapy resources in Europe: a survey of patterns of care study for brachytherapy in Europe[J]. *Radiation Oncology*, 2007, 82(1): 50-54.
- [5] ZHANG J, ZHANG J G, SONG T L, et al. ^{125}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.
- [6] RIVARD M J, BUTLER W M, DEVLIN P M, et al. Amer-

- ican brachytherapy society recommends no change for prostate permanent implant dose prescriptions using iodine-125 or palladium-103 [J]. *Brachytherapy*, 2007, 6(1):34-37.
- [7] 刘树铭,孙艳,郑磊. 外放疗联合碘-125粒子植入治疗头颈癌的临床应用 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2011, 43(1):102-105.
- [8] FURUSAKA T, TANAKA A, MATSUDA H, et al. Consecutive daily low-dose S-1 adjuvant chemotherapy after radical treatment for squamous cell carcinoma in head and neck cancer [J]. *Acta Otolaryngol*, 2011, 6(8):33-36. (2011-12-12 收稿)

(上接第 108 页)

及简便确认减压后达峰时间的问题。尽管高频超声检测血管内皮功能尚存在一定局限性,但多数学者认为该方法在比较不同人群的内皮功能差异和治疗前后效果评估方面仍然具有肯定的价值,本研究结果也与上述结论相符。

综上所述,高频彩色超声作为一种无创、简便、较准确的检测方法,在糖尿病的血管内皮功能诊断和评估领域有着广阔的临床应用前景和实用价值。

[参考文献]

- [1] FOX C S, SULLIVAN L, DAGOSTINO R B, et al. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(3):704-708.
- [2] CELEMAJER P S, SORENSEN K E, GOOCH V M, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [J]. *Lancet*, 1992, 340:1111-1115.
- [3] VERMA S, ANDERSON T J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist [J]. *Circulation*, 2002, 105:546-549.
- [4] FURCHGOTT R F. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide [J]. *Bioscience Reports*, 1999, 19(4):235-251.
- [5] PARK C S, YOUNG H J, KIM J H, et al. Relation between peripheral vascular endothelial function and coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary angiogram [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 113(1):118-120.
- [6] 龚兰生,许玉韵,张维忠,等. 中国血管病变早期检测技术应用指南(第一次报告) [J]. *中国民康医学杂志*, 2006, 18(5):323-331.
- [7] BRESSLER B, CHAN S, MANCINI G B. Temporal response of brachial artery dilation after occlusion and nitroglycerin [J]. *AM J Cardiol*, 2000, 85(3):396-400. (2011-12-03 收稿)