

¹²⁵I 放射性粒子植入联合化疗治疗复发鼻咽癌的临床观察

张启周, 栗国梁, 黄海福

(广东省中西医结合医院, 广东 佛山 528200)

摘要: [目的] 观察 ¹²⁵I 粒子植入联合化疗治疗复发鼻咽癌的临床疗效。[方法] 对 60 例患者分别行 ¹²⁵I 粒子植入联合化疗和单纯化疗, 观察其治疗前后复发病灶和 EB 病毒抗体滴度、血沉 (ESR)、不良反应变化情况。[结果] ¹²⁵I 粒子植入联合化疗后的复发病灶 CR 15 例, PR 12 例, SD 3 例; 对照组复发病灶 CR 3 例, PR 9 例, SD 15 例, PD 3 例。¹²⁵I 粒子植入联合化疗组 EB 病毒抗体滴度下降 27 例, 稳定 3 例; 对照组下降 12 例, 稳定 15 例, 上升 3 例。¹²⁵I 粒子植入联合化疗组治疗前后 ESR 比较有显著性差异 ($P=0.029$)。两组患者治疗前后不良反应无显著性差异。[结论] ¹²⁵I 粒子植入联合化疗对复发鼻咽癌的局部控制率高, 不良反应小, 值得临床进一步推广。

主题词: 鼻咽肿瘤; 复发; ¹²⁵I 放射性粒子; 药物疗法

中图分类号: R739.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)08-0636-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.08.B011

Clinical Application of Implantation of Radioactive Iodine 125 Combined with Chemotherapy in the Treatment for Recurrent Nasopharyngeal Cancer

ZHANG Qi-zhou, LI Guo-liang, HUANG Hai-fu

(Integrative Medicine Hospital of Guangdong Province, Foshan 528200, China)

Abstract: [Purpose] To evaluate the clinical efficacy of permanent implantation of radioactive iodine 125 combined with chemotherapy in the recurrent nasopharyngeal cancer patients. [Methods] Sixty cases accepted the permanent implantation of iodine 125 combined with chemotherapeutics or only chemotherapeutics respectively. [Results] Recrudescence focus had 15 cases, CR; 12 cases, PR; 3 cases, SD of the group of permanent implantation of iodine 125 seeds combined with chemotherapy group and the control group had 3 cases, CR; 9 cases, PR; 15 cases, SD; 3 cases, PD. There was 27 cases descend, 3 cases stabilization of EB virus antibody titer in the group of permanent implantation of iodine 125 seeds associated with chemotherapeutics, 12 cases descend, 15 cases stabilization, 3 cases ascend in the control group. The ESR cross-reference of the group of permanent implantation of iodine 125 seeds combined with chemotherapeutics was prominent ($P=0.029$), and the descender range (2.84 ± 0.67) was prominent ($P=0.0009$) compared with control group (1.46 ± 0.63). Adverse events cross-reference of two groups was not prominent. [Conclusion] There are high control rate and slight adverse events for recurrent nasopharyngeal cancer patients treated with the implantation of iodine 125 combined with chemotherapy. It is worthy of popularization in clinic.

Subject words: nasopharyngeal neoplasms; recurrence; iodine-125; drug therapy

鼻咽癌是中国南部地区常见的恶性肿瘤, 尤其在广东珠江三角洲及广西西江流域发病率最高, 放射治疗仍然是其首选及最有效的治疗方法。然而, 鼻咽癌即使经过合理的放射治疗和规范的综合治疗

后, 仍难以避免部分患者出现鼻咽局部和(或)颈淋巴结引流区域的肿瘤复发^[1]。再程治疗方法的选择、首程放疗后至复发间隔时间长短以及复发范围部位等对于局部控制率及生存率影响较大^[2]。我们通过 ¹²⁵I 放射性粒子植入术联合化疗治疗复发鼻咽癌 60 例, 取得了满意的效果, 现报道如下。

基金项目: 广东省中医药局建设中医药强省科研项目 (2010257)

收稿日期: 2013-02-25; **修回日期:** 2013-07-09

1 资料与方法

1.1 临床资料

所有 60 例复发鼻咽癌患者均来自广东省中西医结合医院肿瘤科 2009 年 1 月至 2012 年 12 月收治的患者。

纳入标准:所有纳入试验的患者均需符合下列条件:①经病理或细胞学证实为鼻咽癌复发;②CT 或 MR 有可评价病灶且病灶直径 $\geq 3\text{cm}$;③3 个月内未接受放、化疗;④KPS 评分 ≥ 60 分;⑤预计生存期 >3 个月。

排除标准:①依从性差;②KPS 评分 <60 分;③计划粒子植入穿刺部位皮肤损伤严重,不能进行针刺操作;④有颅底侵犯;⑤有耳咽管隆突及鼻中隔侵犯;⑥有咽旁间隙侵犯。

剔除标准:试验记录不全;有沾染或干扰因素者;未能按计划用药,或不能完成疗程者。

将 60 例合格病例随机分为两组,分别接受 ^{125}I 放射性粒子组织间植入联合化疗和单纯化疗。两组患者在年龄、性别、KPS 评分及复发后 TNM 分期等一般情况方面均无差异。

1.2 治疗方法

单纯化疗组(对照组):患者在接受一般常规治疗的基础上,予以 PF 方案(顺铂注射液 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 静滴, d_{1-3} ; 5-Fu $500\sim 750\text{mg}/\text{m}^2$ 静滴, d_{1-5})。3 周为 1 个疗程。

^{125}I 放射性粒子组织间植入联合化疗组(治疗组):患者在接受单纯化疗基础上联合 ^{125}I 放射性粒子组织间植入(与第一次化疗同时)。 ^{125}I 放射性粒子植入方法:患者仰卧于 CT 平板床上,将患者按放射性粒子植入时的要求摆好体位并固定。按计划要求对颈部病灶进行增强扫描,扫描中心置于颈部肿大淋巴结或残留处。扫描病灶 $<6.0\text{cm}$ 时采用扫描层间距 5mm ,病灶 $\geq 6.0\text{cm}$ 采用扫描层间距 10mm ,扫描结束后将图像输入治疗计划系统(treatment plan system, TPS),对输入的 CT 图像重排,勾勒出靶区及周围重要脏器及敏感组织,然后对病灶及周围重要组织进行三维重建。计算出 ^{125}I 放射性粒子的最佳植入路径、粒子布源及位置与第三组织的安全距离。采用 18 号针及防辐射可视性植入器。根据三维计划系统的定位,在 CT 引导下将穿刺针刺入病灶均匀地布源。植入粒子活度 $(1.47\sim 4.33)\times 10^8\text{Bq}$ 。以上

治疗连续 2 个周期,2 个周期结束后 2 周评价各组疗效。

1.3 观察指标

复发病灶:治疗前对复发病灶行 CT 或 MR 检查,治疗结束后 1 周再行相应 CT 或 MR 检查,根据 1999 年 6 月 WHO 修订的实体瘤疗效评价标准进行评价。CR:所有靶病灶消失;PR:所有靶病灶最大直径总和至少减少 30%;PD:靶病灶的最大直径总和至少增大 20%,或治疗过程中出现新的病灶;SD:既没有缩小到 PR 水平,也没有增大到 PD 水平。

实验室检查:每个疗程前后 1 周抽血查 EB 病毒抗体滴度和血沉(ESR),同时于治疗过程中每周查血常规、肝肾功能,以监测治疗期间可能出现的不良反应。

1.4 统计学处理

采用 SPSS11.0 统计软件建立数据库并统计分析。计量资料组间比较采用方差分析,方差不齐用秩和检验,方差的齐性检验用 Levene 检验(test of homogeneity of variance),等级计数资料的比较采用 Ridit 分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗后复发病灶变化情况

确诊为复发的鼻咽癌病例,在 CT 引导下行粒子植入治疗,疗程结束后治疗组复发病灶达 CR 者 15 例,PR 12 例,SD 3 例;对照组复发病灶达 CR 者 3 例,PR 9 例,SD 15 例,PD 3 例,两组差异有统计学意义($P=0.014$)。

2.2 两组治疗前后 EB 病毒抗体滴度变化情况

治疗后,治疗组 EB 病毒抗体(IgA/VCA)滴度 27 例下降,3 例稳定;对照组 12 例下降,15 例稳定,3 例上升,两组差异有统计学意义($P=0.021$)。

2.3 两组治疗前后血沉变化情况

治疗前两组患者血沉(ESR)无差异。治疗组治疗前后 ESR 有统计学差异($P=0.029$)(Table 1)。

2.4 两组不良反应比较

治疗前后通过监测两组患者血常规、肝肾功能,其中治疗组出现 I 度白细胞下降 18 例,II 度白细胞下降 6 例,对照组出现 I 度白细胞下降 15 例,II 度白细胞下降 3 例,差异无统计学意义。两组均

Table 1 Erythrocyte sedimentation rate (mm/h) changes in the two groups before and after treatment

Groups	n	Before treatment	After treatment
Treatment group	30	76.41±7.68	73.57±7.09
Control group	30	75.32±8.24	73.96±7.97

未见对血红蛋白及血小板产生抑制作用。治疗前后两组肝肾功能均未见明显变化。

3 讨 论

据报道鼻咽癌放疗后颈部淋巴结残留及复发率达 10%~20%，是鼻咽癌治疗失败的主要原因之一^[3]。手术治疗对早期复发病例有一定的选择性，使其被广泛应用受到一定限制。第二次常规放疗对正常组织的远期损伤让患者难以接受，化疗虽对提高肿瘤控制有积极作用，但对提高生存率和降低远处转移效果仍不确切。因此，可以说复发鼻咽癌的再治疗是一项艰巨但富有挑战性的工作，局控率低，不良反应重^[4]。

¹²⁵I 放射性粒子植入术是近年来迅速发展起来的肿瘤微创治疗新技术。它是在立体定向治疗系统指导下，根据肿瘤的大小及形状将放射性粒子按计划植入肿瘤组织内，最大限度地控制肿瘤的生长和发展，同时对周围组织损害较少，患者容易接受。其治疗肿瘤的原理是 ¹²⁵I 放射性粒子在组织间衰变后释放 γ 射线和软 X 射线。首先，γ 射线通过直接电离作用使肿瘤的 DNA 单链或双链断裂，而软 X 射线可以通过间接电离作用产生氧自由基杀灭肿瘤细胞，且可以抑制肿瘤细胞的增殖，补充 γ 射线的作用。持续照射使肿瘤再增殖明显减少。其次，¹²⁵I 粒子仅有 1.7cm 的有效辐射半径，因而只在肿瘤局部照射，对周围正常的组织几乎不受影响，达到了调强的目的。另一方面，放射性粒子在肿瘤内均匀的分布，又达到了适形的目的。同时粒子在肿瘤内可随时与肿瘤同步活动，达到了跟靶的目的，较之外放疗并发症减少到最低程度。再次，放射性粒子的前半衰期为 59.6d，在此期间可将肿瘤完全杀灭，后半衰期约 180d，¹²⁵I 放射性粒子还可释放出射线，起到预防肿瘤复发的作用。

我们应用 ¹²⁵I 放射性粒子植入术治疗复发鼻咽癌的较大的病灶(病灶直径≥3cm)，局部疗效显著，无 1 例发生放射性溃疡或穿刺口瘘，目前尚未发现粒子迁移病例。而且 ¹²⁵I 粒子能量低，穿透力弱，植入体内后易于防护。化疗作为一种全身治疗手段，可杀灭潜在的微小转移灶或亚临床灶，减少了远处转移的发生^[5]。同时联合化疗进一步巩固和强化了疗效，且未加重化疗不良反应，患者容易接受，这与文献研究结果基本相同^[6]，值得临床进一步推广。

参考文献：

[1] Lu TX,Han F,Li JX. Clinical research progress of recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. Chinese Journal of Cancer, 2008,18(9):661-666.[卢泰祥,韩非,李嘉欣.复发鼻咽癌临床研究进展[J]. 中国癌症杂志,2008,18(9):661-666.]

[2] Liang CQ. Nasopharyngeal carcinoma recurrence after definitive radiotherapy and (or) to treat metastatic[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2006,13(19):1-2.[梁超前. 鼻咽癌根治性放疗后复发和(或)转移的再治疗[J]. 中华肿瘤防治杂志,2006,13(19):1-2.]

[3] Yin WB,Gu XZ. Tumor radiation therapy[M]. Beijing: Peking Union Medical College Press,2002.7-11.[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,2002.7-11.]

[4] Li ZQ,Xia YF. Progress in the treatment of nasopharyngeal carcinoma to improve the local control rate [J]. Guangdong Medical,2005,26 (12):1622-1624.[李志强,夏云飞. 提高鼻咽癌局部控制率的治疗进展[J].广东医学,2005,26(12):1622-1624.]

[5] Sun CP,Huang LM,Wang JF,et al. Efficacy of chemotherapy combined with radiotherapy versus radiotherapy alone for 65 cases with locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J].Journal of Chinese Oncology,2009,15(4):290-292.[孙彩萍,黄黎明,王建芳,等. 联合放化疗与单纯放疗治疗 65 例局部中晚期鼻咽癌比较研究[J].肿瘤学杂志,2009,15(4):290-292.]

[6] Sun ZH,Li ZY,Chen YS,et al. Locally advanced nasopharyngeal carcinoma radiotherapy plan PF or cisplatin alone[J]. Journal of Clinical Oncology,2012,17(3):229-232.[孙志华,李振宇,陈叶珊,等.局部晚期鼻咽癌放疗同步 PF 方案或顺铂单药的临床对照研究[J]. 临床肿瘤学杂志,2012,17(3):229-232.]