

increases thyroid radiosensitivity by stimulating nitric oxide synthase expression and the generation of organic peroxides. Horm Metab Res, 2006, 38(1): 12-15.

- [21] Agote M, Viaggi M, Kreimann E, et al. Influence of nicotinamide on the radiosensitivity of normal and goitrous thyroid in the rat. Thyroid, 2001, 11(11): 1003-1007.
- [22] Mojsak MN, Rogowski F. The usefulness of nicotinamide in radioiodine therapy in patients with toxic and nontoxic large goitres. Pol Merkur Lekarski, 2010, 29(169): 54-57.
- [23] Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, et al. Comparison of radioiodine with radioiodine plus lithium in the treatment of Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(2): 499-503.
- [24] Bal CS, Kumar A, Pandey RM. A randomized controlled trial to evaluate the adjuvant effect of lithium on radioiodine treatment of hyperthyroidism. Thyroid, 2002, 12(5): 399-405.

- [25] Dunkelmann S, Künstner H, Nabavi E, et al. Lithium as an adjunct to radioiodine therapy in Graves' disease for prolonging the intrathyroidal effective half-life of radioiodine. Useful or not? Nuklearmedizin, 2006, 45(5):213-218.
- [26] Bogazzi F, Bartalena L, Pinchera A, et al. Adjuvant effect of lithium on radioiodine treatment of hyperthyroidism. Thyroid, 2002, 12(12): 1153-1154.
- [27] Matovic MD, Jankovic SM, Jeremic M, et al. Unexpected effect of furosemide on radioiodine urinary excretion in patients with differentiated thyroid carcinomas treated with iodine 131. Thyroid, 2009, 19(8): 843-848.
- [28] Matovic MD, Jankovic SM, Jeremic M, et al. Effect of furosemide on radioiodine-131 retention in mice thyroid gland. Hell J Nucl Med, 2009, 12(2): 129-131.

(收稿日期: 2010-10-13)

¹²⁵I 粒子在头颈部腺样囊性癌综合治疗中的作用

任凌 戴皓洁

【摘要】 腺样囊性癌(ACC)常发生于头颈部,临床上大多数患者均采用手术结合放疗的综合治疗方法。手术联合放疗可达到较好的局部控制率,尤其是对手术无法切除的晚期恶性肿瘤,而放疗可缓解局部症状、延缓肿瘤发展。¹²⁵I 粒子植入治疗是一种有效的近距离放疗方法,可一次性完成插植,具有周围正常组织损伤轻微、靶区定位准确和操作简单的特点。¹²⁵I 粒子可在 CT、B 超、导航等影像设备的引导下植入肿瘤。应用 ¹²⁵I 粒子植入治疗头颈部 ACC 已经取得了良好的近期疗效,不良反应的发生率较低。术前制定治疗计划、术中或术后进行质量验证,可保证治疗质量可靠,最好地发挥 ¹²⁵I 粒子植入治疗的作用。

【关键词】 癌,腺样囊性;碘放射性同位素;近距离放射疗法

The effect of ¹²⁵I seed in comprehensive therapy of the head and neck adenoid cystic carcinoma REN

Ling, DAI Hao-jie. Department of Nuclear Medicine, Beijing Tong Ren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: DAI Hao-jie, Email: daihj@trhos.com

【Abstract】 Adenoid cystic carcinoma (ACC) often occurs in head and neck, many patients are treated with surgical operation combined radiation treatment method in clinic. Surgery combined radiation therapy can achieve good local control, especially for those late-stage cancer undlgo patients who cannot undergo surgical resection. Radiation therapy can alleviate local symptoms, retards the growth of tumor. ¹²⁵I seed interstitial brachytherapy is an effective treatment method which has the characteristics of minimal damage in normal tissue, accurate positioning in target area and simple operation, and it can be one-time completed. ¹²⁵I seed can be implanted in tumors through the CT, B ultrasonic and image navigation equipment. Application of ¹²⁵I seed interstitial brachytherapy treatment in head and neck ACC has achieved good short-term curative effect. Preoperative establishing treatment plan and intraoperative or postoperative quality verification can guarantee the quality of treatment and make ¹²⁵I seed interstitial brachytherapy work better.

【Key words】 Carcinoma, adenoid cystic; Iodine radioisotopes; Brachytherapy

DOI: 10. 3760 / cma. j. issn.1673-4114. 2011. 01. 004

作者单位 首都医科大学附属北京同仁医院核医学科

通信作者: 戴皓洁 (Email: daihj@trhos.com)

腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, ACC)是一种具有局部侵袭性、复发率高、低潜在远处转

移特点的恶性肿瘤,它好发于涎腺、泪腺、气管等部位,头颈部是其最常发生的部位^[1]。临床上常采用手术结合放疗的综合治疗方法来治疗 ACC。许多学者对其手术联合外放疗、手术联合近距离治疗、手术联合外放疗及近距离治疗等疗效进行了对比研究^[2-7]。本文就 ¹²⁵I 粒子植入治疗头颈部 ACC 的作用作一综述。

1 头颈部 ACC 及其治疗方法

ACC 占涎腺恶性肿瘤的 21.9%,侵犯神经的晚期 ACC 患者的 5 年生存率为 36.9%,转移率为 20%~50%^[8];ACC 占泪腺上皮性肿瘤的 25%~30%,复发率达 77.14%^[4,9],远处转移率达 37%^[4,9-10]。

ACC 大多采用手术结合放疗的治疗方法。多数临床实践表明,术后放疗可以达到较好的局部控制,特别是对晚期的患者。有文献报道,单独手术治疗 ACC 的 5 年和 10 年局部控制率分别是 40%~46%和 21%~25%,但由于头颈部 ACC 的发生部位较深且侵及重要器官而致手术困难、部分患者为术后复发、部分患者就诊时已经是肿瘤晚期等原因,不适宜或丧失了手术机会,而手术加术后放疗的 5 年和 10 年局部控制率分别是 64%~95%和 68%~83%^[6,11]。对于这部分患者用化疗可产生积极的作用,但由于化疗对机体正常组织及其功能的损害,尤其是对骨髓造血细胞和胃肠黏膜所造成的损害,成为提高其疗效的主要障碍。应用直线加速器等对晚期 ACC 患者进行外照射治疗的疗效已被证实,但其不足是外照射放疗范围较大、治疗周期较长、治疗次数多且易于发生严重的放疗并发症,如放射性食管炎、放射性骨髓炎和涎腺功能丧失等,体质不佳的晚期肿瘤患者外照射治疗尤其受到限制。因此,对上述肿瘤患者进行手术或常规放、化疗都可能降低其生活质量^[6]。随着低剂量率放射性核素的生产和放射治疗计划计算机系统的出现,应用 ¹²⁵I 粒子永久性植入治疗这部分恶性肿瘤成为一种选择。

¹²⁵I 粒子植入治疗 ACC 的疗效明显,周围正常组织损伤轻微,可一次性完成插植,具有靶区病灶定位准确的特点,是有效的近距离放疗手段^[12]。

2 ¹²⁵I 粒子植入治疗头颈部 ACC

2.1 ¹²⁵I 粒子植入治疗的概念及原理

放射性粒子近距离治疗肿瘤是指将微型放射源

(即种子源)植入肿瘤内或受肿瘤浸润的组织中,包括肿瘤淋巴扩散途径的组织,通过种子源发出的持续低能量的 γ 射线,致使肿瘤组织遭受最大程度的毁灭性杀伤,而正常组织不受损伤或者仅有微小的损伤。

¹²⁵I 粒子为 4.5 mm×0.8 mm 的圆柱形金属棒,其外壳为封闭的钛合金空心壳,壳内的银丝上附有 ¹²⁵I。¹²⁵I 在衰变的过程中释放 35.5 keV 的 γ 射线和 27.4 keV 及 31.4 keV 的 X 射线,其中 X 射线被其钛合金壳阻挡,有效射线为 γ 射线,且辐射距离只有直径 1.7 cm,而辐射剂量与距离的平方成反比,即随距离的增加,剂量迅速下降,这个特性使得肿瘤靶区能够达到较高的处方剂量,而靶区周围正常组织仅受到较小的损伤。

¹²⁵I 属于低能核素,射线能量较低,易于防护。但其半衰期较长,为 59.6 d,能持续地使靶区肿瘤受到处方剂量的照射,当细胞周期再分布后,处于各个细胞周期的肿瘤细胞均能受到射线照射, γ 射线不断使肿瘤细胞核的 DNA 双链或单链断裂,产生不可修复的损伤,从而使肿瘤细胞全部失去繁殖能力,达到较彻底的治疗效果。另外, γ 射线可电离水分子,产生的自由基与生物大分子相互作用,再作用于 DNA 链,引起 DNA 的损伤。

¹²⁵I 粒子植入治疗的最突出特点是使接近放射源的位置受照剂量很高,而随着距离的增加受照剂量陡然下降。利用这种特点将放射源置于肿瘤附近或植入病灶内,可使放射线“由内向外”发出,先对病灶造成最大剂量的照射,在周围正常组织处剂量陡降,从而能达到较好控制肿瘤并很好地保护正常组织的目的。

2.2 ¹²⁵I 粒子植入方式

¹²⁵I 粒子可以通过 CT、B 超、导航等影像设备的引导而植入肿瘤,也可通过鼻内镜、气管镜等腔镜下植入肿瘤^[12]。对于与重要脏器及组织粘连无法切除的肿瘤或转移灶、术中肿瘤切除后的瘤床及残存的肿瘤、手术无法切除的肿瘤、临床医师评估后认为需要进行预防性照射的瘤床,在手术中植入 ¹²⁵I 粒子较为合适。

2.3 ¹²⁵I 粒子植入治疗的术前计划及术后质量验证

张建国等^[13]认为,制定完善的放射治疗计划十分重要,应使肿瘤靶区达到高剂量,而周围正常组织剂量较低,且靶区内剂量分布均匀,不能存在

低于处方剂量的放射区。彭诚等^[6]认为,要发挥¹²⁵I粒子杀伤恶性肿瘤的作用,制定三维立体放射治疗计划尤为重要。应用治疗计划系统的目的是使重叠的 γ 射线剂量可以有效覆盖肿瘤的全部区域以及与肿瘤边缘接壤的亚临床区域,并且对插植过程中的粒子插植位置适时进行验证和粒子插植完成后的剂量学验证。只有给每位患者制定科学的个性化插植治疗方案和剂量学要求,患者的治疗才可以取得较好效果。当放射性粒子的剂量和空间分布验证不理想时,应该即刻进行补种等纠正措施,使其尽可能合理,以期最大限度地符合治疗方案。只有使¹²⁵I粒子插植的质量可靠,才能既确保杀灭肿瘤细胞的剂量学要求,又保证对正常组织尽可能小的损伤。

3 ¹²⁵I粒子植入治疗的临床应用

近年来,国内外学者应用¹²⁵I粒子植入治疗头颈部ACC已经取得了良好的近期疗效。赵科等^[2]认为,由于面部解剖结构及组织构成复杂,单纯手术要完整切除肿瘤,需以牺牲面神经或大范围切除面部组织为代价,这会造成患者术后的生活质量明显下降,而¹²⁵I粒子植入治疗不仅能取得良好的近期疗效,同时能大大降低外照射不良反应的发生率,提高患者的生存质量。吕淑珍等^[3]对13例行手术联合¹²⁵I粒子植入治疗的ACC患者随访6~72月的结果显示,肿瘤局部均无复发,其中2例保留面神经的患者分别随访了44月和66月,无面神经麻痹和远处转移,因此,作者认为,手术联合¹²⁵I粒子植入治疗可明显提高ACC患者的生存率和无瘤生存率。刘琳等^[4]认为,作为ACC治疗的一种有效手段,¹²⁵I粒子植入治疗不仅适用于临床T1期、T2期(T1期:肿瘤最大径<2.5 cm,未超出泪腺;T2期:肿瘤最大径>2.5 cm,侵犯泪腺窝的骨膜)肿瘤的治疗,而且适用于难以耐受手术的患者以及肿瘤累及颅底、颈动脉等重要结构而手术难以根治的患者,对于复发性肿瘤,尤其是外科和放疗后复发的肿瘤,¹²⁵I粒子植入治疗提供了更为合理、有效的治疗途径。

张杰等^[5]认为,经CT引导¹²⁵I粒子植入头颈部恶性肿瘤可以精确地实施治疗计划,同时可对术后剂量进行即刻验证,从而保证了治疗效果。彭诚等^[6]认为,在影像学设备(如CT和B超等)引导下

进行组织间永久性植入¹²⁵I粒子治疗晚期ACC,能够使病灶明显缩小,对减轻症状、维持语言及吞咽功能意义较大,能够较好地提高晚期ACC患者的生活质量。袁航等^[7]经CT引导对26例头颈部肿瘤患者(其中颌下腺ACC 1例)行¹²⁵I粒子植入治疗,其中21例与治疗计划相符,因此,作者认为影像引导可确保放射性粒子的精确植入,既能达到控制肿瘤的目的,又能避免并发症的发生。王俊杰等^[13]采用CT或超声引导方式行¹²⁵I粒子植入治疗40例头颈部癌和转移癌患者(其中颌下腺ACC 1例),随访3~33月,结果发现:14例头颈部癌患者经¹²⁵I粒子治疗后,局部控制率为76.47%,中位生存期为9个月,1年和2年的生存率分别为66.08%和24.00%;16例头颈部转移癌患者经¹²⁵I粒子治疗后,局部控制率为95.23%,中位生存期为9个月,1年和2年生存率分别为54.55%和32.73%。张建国等^[14]对36例口腔颌面部恶性肿瘤患者(其中腺源性恶性肿瘤11例)行¹²⁵I粒子植入治疗,随访6~36月,平均14月,结果:1例肿瘤完全消退,2例明显缩小,其余33例均无复发及转移。Zhang等^[15]应用手术及¹²⁵I粒子植入联合治疗12例恶性腮腺肿瘤患者,随访50~74月,平均66月,结果:无一例患者肿瘤局部复发。彭诚等^[6]应用¹²⁵I粒子植入术治疗31例晚期ACC患者,其中腮腺12例、颌下腺2例、舌下腺5例、小唾液腺11例、上颌窦1例,治疗后2个月复查,结果:完全缓解者7例、部分缓解者17例,有效率为77.4%(明显优于化疗),1年和2年的生存率分别为92.9%和89.3%。张涛等^[16]对29例头颈部癌术后或放化疗后复发或转移的患者(其中上颌窦ACC局部复发和颅底转移1例)经CT、B超或腔内镜引导行¹²⁵I粒子植入术,随访3~24月,平均16月,结果:植入术后3、6、12个月和2年的局部控制率分别为55%(16/29)、71%(20/28)、45%(10/22)和36%(5/14)。

有学者认为,通过分析眼眶影像学资料,泪腺ACC的确诊率较高,当患者视力良好且肿瘤尚小时,局部扩大切除术、眶内容剜除术及外照射治疗都不足以确定远期疗效,而放射性粒子近距离治疗是较佳的选择^[17]。唐东润等^[9]回顾性分析了21例手术联合放疗眼眶ACC患者的随访资料,平均随访3年,结果显示:10例3年无复发,6例5年无

复发, 1 例 10 年以上无复发。Shields 等^[17] 报道, 4 例手术联合 ¹²⁵I 粒子治疗的 ACC 患者, 其中 3 例随访肿瘤控制时间分别为 1、3、6 个月, 另 1 例为行眶内容剜除术的复发性 ACC 患者, 术中放置 ¹²⁵I 粒子进行近距离放射治疗, 结果: 术后随访 10 个月肿瘤未复发, 4 例患者均生存且肿瘤得到了很好的控制。

4 ¹²⁵I 粒子植入治疗的不良反应

¹²⁵I 粒子植入治疗的不良反应率较低, 未见明显皮肤溃烂、放射性骨坏死等^[2-5], 有利于提高晚期肿瘤患者的生存率^[18]。吕淑珍等^[3] 的研究中有 1 例出现皮肤色素沉着, 2 例出现创口轻度水肿, 未特殊处理。彭诚等^[6] 通过对 31 例 ACC 患者术前和术后的小唾液腺活检资料分析及对患者不良反应的随访观察证实, ¹²⁵I 粒子植入治疗对唾液腺的影响较小, 患者的不良反应发生率及肿瘤附近黏膜小唾液腺腺泡萎缩率均远低于常规放疗。张建国等^[13] 在用 ¹²⁵I 粒子植入治疗 36 例口腔颌面部肿瘤患者时发现, 除 8 例局部皮肤有充血反应外, 其余患者无特殊不适主诉及外照射不良反应。

综上所述, ¹²⁵I 粒子植入治疗头颈部 ACC 是一种有效的方法, 其治疗的不良反应少。¹²⁵I 植入前制定治疗计划、植入中或植入后进行质量验证, 用以保证治疗质量的可靠, 才能最好地发挥 ¹²⁵I 粒子植入治疗的作用。

参 考 文 献

[1] 赵锦, 许素玲. 头颈部腺样囊性癌放射治疗 30 例分析及文献复习. 肿瘤防治杂志, 2000, 7(2): 154-155.
[2] 赵科, 罗洪, 吴亚东, 等. 放射性 ¹²⁵I 粒子组织间植入近距离治疗唾液腺恶性肿瘤的初步报告. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(14): 189-191.
[3] 吕淑珍, 张杰, 赵京华. 联合术后放射性粒子 ¹²⁵I 组织间植入治疗涎腺腺样囊性癌的初步观察. 现代口腔医学杂志, 2009, 23(5): 550-551.
[4] 刘琳, 何彦津. 泪腺腺样囊性癌的放射治疗. 国际眼科杂志,

2004, 4(5): 900-904.
[5] 张杰, 张建国, 宋铁砾, 等. 经 CT 引导头颈部恶性肿瘤 ¹²⁵I 放射性粒子的植入. 华西口腔医学杂志, 2008, 26(1): 8-14.
[6] 彭诚, 邓嘉胤, 王东, 等. 放射性核素 ¹²⁵I 粒子植入治疗晚期腺样囊性癌[J/CD]. 中华口腔医学研究杂志 (电子版) 2008, 2 (3): 270-276.
[7] 袁航, 任统伟, 胡元合, 等. CT 导向下 ¹²⁵I 粒子组织间种植治疗头颈部肿瘤的临床研究. 医学研究杂志, 2009, 38 (10): 111-112.
[8] 李树玲. 新编头颈肿瘤学. 北京: 科学技术文献出版社, 2002: 455-457.
[9] 唐东润, 宋国祥, 孙丰源, 等. 眼眶泪腺腺样囊性癌手术联合放疗的疗效观察. 眼科研究, 2002, 20(1): 69-71.
[10] Prokopakis EP, Snyderman CH, Hanna EY, et al . Risk factors for local recurrence of adenoid cystic carcinoma; the role of postoperative radiation therapy. Am J Otolaryngol, 1999, 20 (5): 281- 286.
[11] Kim KH, Sung MW, Chung PS, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1994, 120 (7) : 721-726.
[12] 王俊杰, 修典荣, 冉维强. 放射性粒子组织间近距离治疗肿瘤. 2 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2004: 18-51.
[13] 王俊杰, 冉维强, 袁惠书, 等. 放射性 ¹²⁵I 粒子植入治疗头颈部肿瘤. 中华放射医学与防护杂志, 2006, 26(1): 23-26.
[14] 张建国, 张杰, 宋铁砾, 等. 放射性粒子组织间植入治疗口腔颌面部恶性肿瘤初探. 中华口腔医学杂志, 2006, 41(8): 464-466.
[15] Zhang J, Zhang JG, Song TL, et al. ¹²⁵I seed implant brachytherapy-assisted surgery with preservation of the facial nerve for treatment of malignant parotid gland tumors. Int J Oral Maxillofac Surg. 2008, 37(6):515-520.
[16] 张涛, 张福君, 焦德超, 等. ¹²⁵I 粒子组织间植入治疗头颈部复发和转移恶性肿瘤. 中国微创外科杂志, 2008, 8 (5) : 445-447.
[17] Shields JA, Shields CL, Freire JE, et al. Plaque radiotherapy for selected orbital malignancies: preliminary observations: the 2002 Montgomery Lecture, part 2. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2003, 19(2) : 91-95.
[18] Storey MR, Landgren RC, Cottone JL, et al. Transperineal ¹²⁵ iodine implantation for treatment of clinically localized prostate cancer: 5-year tumor control and morbidity. Int J Radait Oncol Biol Phys, 1999, 43(3): 565-570.

(收稿日期: 2010-11-17)