

# 质子碳离子治疗腺样囊性癌的近期疗效及不良反应

高晶 孔琳 管西寅 胡集祎 张晓斐 朱颖超 陆嘉德

201321 上海市质子重离子医院放射治疗科(高晶、管西寅、胡集祎、陆嘉德); 200032 上海市质子重离子医院暨复旦大学附属肿瘤医院质子重离子中心放射治疗科(孔琳、张晓斐、朱颖超)

通信作者: 陆嘉德, Email: jiade.lu@sphic.org.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2016.08.010

**【摘要】 目的** 观察束流调强粒子放射治疗头颈部腺样囊性癌的不良反应和近期疗效。**方法** 2015 年 5 月至 2016 年 3 月, 8 例初治的病理证实的头颈部腺样囊性癌患者, 5 例患者为局部晚期( $T_{3-4}$ 期), 3 例患者为 R1 切除, 5 例患者为活检术后或 R2 切除。7 例患者采用束流调强质子放射治疗(IMPT)联合束流调强碳离子放射治疗(IMCT), IMPT 放射临床靶区体积(CTV) 56 GyE/28 次后, 采用 IMCT 给予局部加量治疗 15 GyE/5 次。1 例患者接受了单纯的 IMPT 治疗。**结果** 根据新版实体瘤疗效评价标准(RECIST)评估标准, 本组 5 例具有明确肿瘤病灶的患者, 在放疗结束时和结束后 1 个月, 3 例肿瘤部分缓解(PR), 2 例疾病稳定(SD); 4 例放疗结束后 3 个月随访时, 有 2 例达到完全缓解(CR), 1 例 PR, 1 例 SD。至 2016 年 3 月所有患者均无肿瘤进展和死亡。放疗期间, 2 例发生了 3 级口腔黏膜反应, 随访 3 个月无重度皮肤反应发生。**结论** 束流调强粒子放射治疗头颈部腺样囊性癌安全、有效, 但后期不良反应和远期疗效尚需更长时间的观察。

**【关键词】** 头颈部腺样囊性癌; 质子; 重离子; 放射治疗

**基金项目:** 上海市科学技术委员会科研项目(15411950102)

**Early response and acute adverse effect after particle radiation therapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck** Gao Jing, Kong Lin, Guan Xiyin, Hu Jiyi, Zhang Xiaofei, Zhu Yingchao, Lu Jiade

Department of Radiation Oncology, Shanghai Proton and Heavy Ion Center, Shanghai 201315, China (Gao J, Guan XY, Hu JY, Lu JD); Department of Radiation Oncology, Shanghai Proton and Heavy Ion Center/Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China (Kong L, Zhang XF, Zhu YC)

Corresponding author: Lu Jiade, Email: jiade.lu@sphic.org.cn

**【Abstract】 Objective** To study the early response and acute/subacute adverse effects after particle radiation therapy for adenoid cystic carcinoma (ACC) of the head and neck. **Methods** Between May 2015 and March 2016, a total of 8 patients with ACC of the head and neck were treated using proton and/or carbon-ion radiation therapy. Three patients had early stage and 5 had locally advanced disease. Five patients had an R2 and three achieved an R1 resection. **Results** Seven patients received intensity-modulated proton therapy (IMPT) followed by intensity-modulated carbon-ion therapy (IMCT) boost. One patient received IMPT only. Among the five patients who had an R2 resection, 2/3 patients had partial response (PR)/stable disease (SD) at the end of radiation, 0/3 achieved PR/complete response (CR) at 1-month follow-up, and 1/2 achieved PR/CR at 3-months' follow-up after the completion of radiation, respectively. Two patients experienced Grade III mucositis during radiation therapy. No patient experienced moderate or severe skin reactions. At the time of this analysis, all patients are alive and no patient had disease progression or recurrence. **Conclusions** The short-term outcomes indicated that particle therapy is safe and potentially efficacious in the management of head and neck ACC. However, longer follow up is needed to assess late toxicities and long-term efficacy.

**【Key words】** Head and neck ACC; Proton; Heavy ion; Radiation therapy

**Fund program:** Science and Technology Commission of Shanghai Municipality Research Project (15411950102)

头颈部腺样囊性癌是一种多发于小涎腺的、进展缓慢的恶性肿瘤,易沿神经向周围广泛侵犯和远处转移到肺,手术联合术后辅助放射治疗是其主要治疗策略,5 年局部控制率和总生存率分别为 94% 和 78%<sup>[1-3]</sup>。由于腺样囊性癌对常规光子放射敏感性较差,一旦肿瘤不能完全切除或不能手术,则疗效明显降低,5 年局部控制率和总生存率仅为 56% 和 57%<sup>[4-5]</sup>。与常规光子不同,粒子(质子和碳离子)放射具有更好的物理剂量学优势,而且碳离子这种高传能线密度(LET)射线,对常规光子不敏感的肿瘤还具有更高的相对生物学效应,因此,粒子放射治疗有可能明显提高头颈部腺样囊性癌的疗效。本研究将首次在国内报道采用束流调强粒子放射治疗头颈部腺样囊性癌的不良反应和近期疗效。

资料与方法

1. 患者一般资料:2015 年 5 月至 2016 年 3 月期间,共收治了 8 例初治的病理证实的头颈部腺样囊性癌患者,男性 2 例,女性 6 例,中位年龄为 44 岁(30~70 岁)。所有患者均无颈部淋巴结转移和远处转移。来源于鼻腔鼻窦、口腔各 3 例、颅底和泪腺各 1 例。根据 AJCC 第 7 版肿瘤分期标准,5 例患者为局部晚期(T<sub>3-4</sub>期),其中,2 例颅神经症状。3 例患者为 R1 切除,5 例患者为活检术后或 R2 切除。11 例患者均安全地完成了既定的放射治疗计划。本组 7 例患者采用束流调强质子放射治疗(IMPT)联合束流调强碳离子放射治疗(IMCT)放射,先 IMPT 放射临床靶区体积(CTV)56 GyE/28 次后,再采用 IMCT 给予局部加量治疗 15 GyE/5 次。1 例患者接受了单纯的 IMPT 治疗。

2. 放疗计划设计:患者采用仰卧位,双组分聚

氨酯泡沫及热塑膜固定,在同一体位下,采集定位 CT 及 MRI 影像并融合。在德国西门子公式生产的 Syngo 粒子治疗计划系统上进行放疗计划的优化,以达到临床治疗要求。根据国际辐射单位与测量委员会(ICRU)50<sup>[6]</sup>及 62 号<sup>[7]</sup>文件报告勾画肿瘤靶区体积(GTV)和临床靶区体积(CTV),计划靶区体积(PTV)为 CTV 外放 1 mm 的摆位误差及粒子放射不确定误差边界。对于活检术或 R2 手术切除的患者,GTV 为活检或部分切除术后的可见病灶;对于 R1 切除的患者,则无 GTV,但根据术前和术后影像勾画瘤床。GTV 或瘤床 + 3~5 mm 为局部加量治疗病灶,CTV 为 GTV 或瘤床 + 3~5 mm,并包括可能沿颅神经隐匿性侵犯的区域。采用序贯加量调强放疗方式,先使用质子射线放射 CTV 至 56 GyE/28 次,再采用碳离子射线针对局部加量治疗病灶给予 15 GyE/5 次。要求 95% 的等剂量线包含 95% 的 CTV,90% 的剂量线包含 90% 的 PTV。同时勾画正常组织及危及器官,如脑干、脊髓、视神经、视交叉及颞叶等,并进行剂量限制。由于本组病例大多采用了质子射线或以质子为主的联合碳离子射线放射,质子射线的放射生物学效应与光子类似,故正常组织限量采用的是光子相同的限量。碳离子的典型剂量学分布如图 1 所示。

使用德国西门子公司生产的 IONTRIS 设备产生的两种粒子射线治疗,即 30~250 MeV 的质子射线和 85~430 MeV 碳离子射线,射线的给与方式是笔形射线扫描技术。实施放疗前,需对每个放射野进行水箱剂量验证。每天放射治疗前、摆位完成后,需拍摄正交 X 射线,根据骨性标志进行体位校正,然后才实施放射治疗。

3. 疗效及不良反应评价标准:根据新版实体瘤疗效评价标准(RESIST 1.1)评估活检术后及 R<sup>2</sup> 切

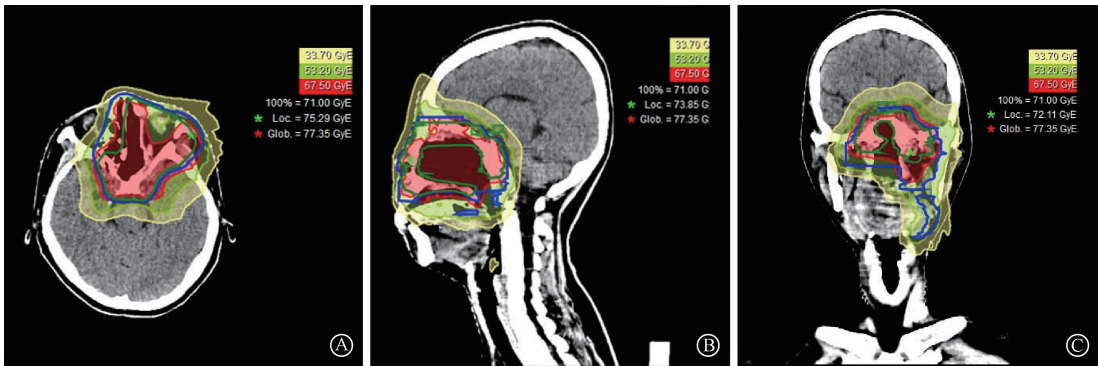


图 1 1 例 T<sub>4b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>腺样囊性癌患者的典型剂量学分布图 A. 横断位;B. 矢状位;C. 冠状位  
Figure 1 T<sub>4b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> patient dose distribution A. Transvers view;B. Sagittal view;C. Coronal view

除患者的近期疗效,急性不良反应采用常见不良反应事件评价标准(CTCAE 4.03)标准进行评估。因随访期短,对后期不良反应不做评估。

4. 随访及评估标准:根据本院放疗后的标准流程进行随访,治疗完成后 1 个月进行首次随访,3 个月时进行近期疗效评估,2 年内每 3 个月进行随访 1 次,3~5 年内每半年随访 1 次,5 年后每年随访 1 次。随访内容包括肿瘤情况和不良反应评估,每半年至少进行 1 次头颈部 MRI、胸部 CT、腹部 B 超检查。

## 结 果

1. 疗效评价:8 例患者均按计划完成了治疗,其中,1 例刚完成治疗,1 例进行了 1 个月的随访,6 例进行了 3 个月的随访。根据 RECIST 评估标准,本组 5 例活检或 R2 切除具有明确肿瘤病灶的患者,在放疗结束时和放疗结束后 1 个月,3 例部分缓解(PR),2 例稳定(SD);4 例患者放疗结束后 3 个月随访时,2 例完全缓解(CR),1 例 PR,1 例 SD。2016 年 3 月前所有患者均无肿瘤进展和死亡。

2. 不良反应:放疗期间,分别有 1、3 和 2 例发生了 1、2 和 3 级口腔黏膜反应,1 和 2 级皮肤反应各有 3 例,无重度皮肤反应发生,2 例患者出现 1 级口干。急性皮肤、黏膜反应均在放疗结束后很快缓解。

## 讨 论

位于头颈部的腺样囊性癌周围邻近多种重要器官,且对常规光子放疗和化疗敏感性均较差,因而治疗具有较大的难度,手术是其主要的治疗手段。尽管腺样囊性癌对放射敏感性较差,但因其向周围浸润性生长的特性,即使肿瘤被完全切除,也往往需辅助术后放射治疗。无论对全切术后还是术后残留的患者,术后辅助放疗均提高了疗效<sup>[8]</sup>。尽管尚无前瞻性Ⅲ期临床研究的证实,手术联合术后辅助放疗是头颈部腺样囊性癌的标准治疗。

对于手术完全切除并辅以放射治疗的患者,可以获得令人满意的局部控制率。然而,对无法手术或者术后残留的患者,即使给予高剂量的术后辅助放疗,疗效仍差强人意,5 年局部控制率不超过 50%<sup>[4-5,9]</sup>。这主要是由于腺样囊性癌对光子抵抗所致。近年来,采用质子重离子治疗头颈部腺样囊性癌取得了令人鼓舞的疗效。

与常规光子相比,质子重离子具有优良的放射物理学和生物学特性。常规光子射线进入人体后的深度剂量呈指数型衰减分布,而质子重离子射线在入射路径中能量释放相对较弱,在末端却可以释放大量的能量形成布拉格峰,布拉格峰之后的出射路径则几乎没有有效剂量。在放射生物学方面,质子与常规光子类似,碳离子则具更高的 LET,可直接导致肿瘤细胞的 DNA 双链断裂,对各周期的细胞均有效<sup>[10]</sup>。质子<sup>[11-12]</sup>和碳离子<sup>[13]</sup>放射的安全性及疗效在各类头颈部恶性肿瘤的临床实践中获得了证实,其中包括腺样囊性癌<sup>[13-18]</sup>。

日本的兵库县立粒子线治疗中心(HIBMC)回顾性分析了 2002 年 2 月至 2012 年 3 月期间治疗的 80 例腺样囊性癌患者<sup>[14]</sup>,质子和碳离子治疗均为 40 例,大部分的患者(47 例,59%)的放射剂量为 65 GyE/26 次,其余的患者接受了 70.2 GyE/26 次或 57.6 GyE/6 次的照射。中位随访期为 38 个月(6~115 个月),5 年的总生存率、无进展生存率和局部控制率分别为 63%、39%、75%,采用质子和碳离子治疗的疗效相当。值得注意的是,质子和重离子对局部晚期腺样囊性癌也有很好的局部控制率,T<sub>4</sub> 期和不能手术患者的 5 年局部控制率分别达到 66% 和 68%。仅 26% 的患者出现了重度(3 级及以上)的晚期不良反应。本研究认为减少单次分割剂量及使用多野照射或改用笔形束治疗,能提高局部控制率、降低晚期不良反应。

德国海德堡大学质子重离子中心(HIT)开展了一项Ⅱ期临床研究<sup>[17]</sup>,在 2010 年 7 月至 2011 年 8 月对 54 例术后残留的恶性涎腺肿瘤的患者给予 IMRT(50 Gy)联合碳离子(24 GyE/8 次)放疗,其中 89% 的患者为腺样囊性癌,在治疗结束 6 至 8 周第 1 次随访时的客观缓解率为 54%(PR+CR),3 年局部控制率、无进展生存率和总生存率分别为 81.9%、57.9% 和 78.4%,这一结果优于单纯光子治疗<sup>[4-5]</sup>。放射治疗期间,26% 的患者出现了 3 级口腔黏膜反应,未观察到重度后期不良反应。

HIT 的另一项回顾性研究分析了 1998—2013 年来使用笔形束扫描技术治疗的 309 例腺样囊性癌患者<sup>[15]</sup>,其中 60% 为 T<sub>4a/b</sub> 期,R1 残留占 70%,使用 IMRT 技术治疗 50.4~56.0 Gy 治疗后,继予碳离子放射 24 GyE/8 次,中位总剂量为 74 GyE。中位随访期为 33.9 个月,3 年局部控制率、无进展生存率和总生存率分别为 83.7%、58.5%、67.8%,5 年分



别为 56.1%、88.9%、74.6%。治疗过程中,碳离子联合光子治疗的不良反应小于该中心单独使用光子治疗者,主要为 3 级以下的黏膜反应及由此引起吞咽困难造成的体重下降,严重的晚期不良反应非常少见,仅有 2 例患者出现视力损伤,1 位泪腺腺样囊性癌患者因为视网膜剥离出现了失明。

上海质子重离子医院迄今已对 8 例术后残留的腺样囊性癌患者采用了 IMPT 单独或联合 IMCT 的治疗,治疗中仅 2 例患者出现重度不良反应,随访至今,未观察到严重的晚期不良反应及肿瘤的进展,但因随访时间仅为 3~6 个月,质子重离子治疗腺样囊性癌的晚期不良反应和疗效尚需更长时间的随访,而且由于病例数尚少,此文仅为近期疗效的报道,本研究将继续累积病例和随访,希望将来有很可信的临床结果呈现。目前看来,质子及重离子的物理学特性和碳离子独特的生物学特性,对头颈部腺样囊性癌这种放射抵抗的肿瘤,尤其对无法手术或术后残留的患者,具有独特的优势。

**利益冲突** 本人与本人家属、其他研究者,未因进行该研究而接受任何不正当的职务或财务利益,在此对研究的独立性和科学性予以保证

**作者贡献声明** 高晶负责临床观察和医学处理患者,并收集检查结果并起草论文;孔琳、陆嘉德负责制定患者治疗方案并指导论文写作;管西寅、胡集祎、张晓斐、朱颖超负责患者的临床观察和查体

## 参 考 文 献

- [1] Terhaard CH, Lubsen H, Rasch CR, et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(1): 103-111. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.03.018.
- [2] Ciccolallo L, Licitra L, Cantú G, et al. Survival from salivary glands adenoid cystic carcinoma in European populations[J]. *Oral Oncol*, 2009, 45(8): 669-674. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.10.010.
- [3] Gomez DR, Hoppe BS, Wolden SL, et al. Outcomes and prognostic variables in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a recent experience[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(5): 1365-1372. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.08.008.
- [4] Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, et al. Radiotherapy alone or combined with surgery for adenoid cystic carcinoma of the head and neck[J]. *Head Neck*, 2004, 26(2): 154-162. DOI: 10.1002/hed.10380.
- [5] Umeda M, Nishimatsu N, Yokoo S, et al. The role of radiotherapy for patients with adenoid cystic carcinoma of the salivary gland [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2000, 89(6): 724-729.
- [6] International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU report 50: prescribing, recording, and reporting photon beam therapy[R]. Bethesda, MD: ICRU, 1993.
- [7] International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU report 62: prescribing, recording and reporting photon beam therapy[R]. Bethesda, MD: ICRU, 1999.
- [8] Shen C, Xu T, Huang C, et al. Treatment outcomes and prognostic features in adenoid cystic carcinoma originated from the head and neck[J]. *Oral Oncol*, 2012, 48(5): 445-449. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.12.002.
- [9] Kim GE, Park HC, Keum KC, et al. Adenoid cystic carcinoma of the maxillary antrum[J]. *Am J Otolaryngol*, 1999, 20(2): 77-84.
- [10] Huang YW, Pan CY, Hsiao YY, et al. Monte Carlo simulations of the relative biological effectiveness for DNA double strand breaks from 300 MeV u<sup>-1</sup> carbon-ion beams [J]. *Phys Med Biol*, 2015, 60(15): 5995-6012. DOI: 10.1088/0031-9155/60/15/5995.
- [11] Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base[J]. *Strahlenther Onkol*, 1999, 175(Suppl 2): 57-63.
- [12] Resto VA, Chan AW, Deschler DG, et al. Extent of surgery in the management of locally advanced sinonasal malignancies [J]. *Head Neck*, 2008, 30(2): 222-229. DOI: 10.1002/hed.20681.
- [13] Mizoe JE, Hasegawa A, Jingu K, et al. Results of carbon ion radiotherapy for head and neck cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 103(1): 32-37. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.12.013.
- [14] Takagi M, Demizu Y, Hashimoto N, et al. Treatment outcomes of particle radiotherapy using protons or carbon ions as a single-modality therapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 113(3): 364-370. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.11.031.
- [15] Jensen AD, Poulakis M, Nikoghosyan AV, et al. High-LET radiotherapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck: 15 years' experience with raster-scanned carbon ion therapy [J]. *Radiother Oncol*, 2016, 118(2): 272-280. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.05.010.
- [16] Jensen AD, Nikoghosyan AV, Poulakis M, et al. Combined intensity-modulated radiotherapy plus raster-scanned carbon ion boost for advanced adenoid cystic carcinoma of the head and neck results in superior locoregional control and overall survival[J]. *Cancer*, 2015, 121(17): 3001-3009. DOI: 10.1002/cncr.29443.
- [17] Jensen AD, Nikoghosyan AV, Lossner K, et al. COSMIC: a regimen of intensity modulated radiation therapy plus dose-escalated, raster-scanned carbon ion boost for malignant salivary gland tumors: results of the prospective phase 2 trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 93(1): 37-46. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.013.
- [18] Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Jäkel O, et al. Feasibility and toxicity of combined photon and carbon ion radiotherapy for locally advanced adenoid cystic carcinomas [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(2): 391-398.