· 放射治疗 ·

放射性^{125}I 粒子组织间植入治疗不能手术唾液腺癌患者的生存质量分析

刘政文 石妍 刘树铭 汪海波 武阳丰 张建国

100081 北京大学口腔医学院·口腔医院口腔颌面外科,国家口腔疾病临床医学研究中心口腔数字化医疗技术和材料国家工程实验室口腔数字医学北京市重点实验室(刘政文、石妍、刘树铭、张建国);100191 北京大学临床研究所(汪海波、武阳丰)

通信作者:张建国,Email:rszhang@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2018.11.009

【摘要】 目的 初步评价放射性^{125}I 粒子组织间植入近距离治疗不能手术唾液腺癌患者的生存质量(quality of life,QOL)及影响因素。**方法** 选择 2013 年至 2017 年间就诊于北京大学口腔医院颌面外科的不能手术唾液腺癌患者 23 例,行单纯^{125}I 放射性粒子组织间植入近距离治疗,应用 QLQ-C30(V3.0)及 QLQ-H&N35 中文版生存质量量表,评价患者的生存质量情况,并分析疾病及治疗相关因素对生存质量的影响。**结果** 23 例患者治疗后 1 年及 3 年总生存率分别为 100%与 67%,其治疗前及治疗后生存质量评分平均分为 201.48 分和 199.48 分,差异无统计学意义($P>0.05$),患者总体生存质量评分及各项功能评分均处于较高水平。疾病及治疗相关因素中,肿瘤发生部位对患者生存质量的影响具有统计学意义($F=9.127$,$P<0.05$),其余因素的影响规律尚需更大样本量的研究。**结论** ^{125}I 放射性粒子组织间植入近距离治疗能较好的保存不能手术唾液腺癌患者的头颈部功能和生存质量。

【关键词】 生存质量; 放射性粒子; 近距离治疗; 唾液腺癌

Study on the influence of ^{125}I seed implantation brachytherapy on QOL of patients with salivary gland malignant tumor

Liu Zhengwen, Shi Yan, Liu Shuming, Wang Haibo, Wu Yangfeng, Zhang Jianguo

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Peking University School and Hospital of Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & National Engineering Laboratory for Digital and Material Technology of Stomatology & Beijing Key Laboratory of Digital Stomatology, Beijing 100081, China (Liu ZW, Shi Y, Liu SM, Zhang JG)

Peking University Clinical Research Institute, Beijing 100191, China (Wang HB, Wu YF)

Corresponding author: Zhang Jianguo, Email: rszhang@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the influence of ^{125}I seed implantation brachytherapy on QOL of patients with salivary gland malignant tumor which couldn't be treated by conventional surgery and its influence factors. **Methods** 23 patients with malignant salivary gland cancer which couldn't be treated by conventional surgery were selected from Peking University School of Stomatology from 2013 to 2017. The patients were treated by ^{125}I seed implantation brachytherapy. EORTC QLQ-C30 (V3.0) as well as QLQ-H&N35 QOL scale (Chinese version) were used for the assessment of post-treatment QOL. **Results** The survival rate of one year and three years after treatment in 23 patients was 100% and 67%, respectively. The score of the quality of life before and after treatment was 201.48 and 199.48, respectively. The difference was not significant after the test ($P>0.05$). The level of total QOL and function score were relatively high. Among the influence factors, location of tumor significantly influenced QOL ($F=9.127$, $P<0.05$). Other factors still needed research based on larger sample. **Conclusions** ^{125}I seed implantaion brachytherapy can better protect the head and neck function and maintain the quality of life of patients with salivary gland malignant tumor.

【Key words】 QOL (Quality of life); Radioactive seeds; Brachytherapy; Salivary gland malignant tumor

唾液腺癌约占头颈部恶性肿瘤的 4% ~ 5%[1-2]，可发生于大小唾液腺，手术及放射治疗是其最主要的治疗手段。对于肿瘤局部进展，侵犯颅底等危险区域，无法完整切除，或因全身情况及其他疾病影响，不能手术的唾液腺癌患者，其预后普遍不佳，采用单纯常规放射治疗的腮腺恶性肿瘤晚期患者的 2 年肿瘤局部控制率仅为 25%[3-4]，目前临床主要应用调强适形放疗治疗无法手术的头颈部唾液腺恶性肿瘤患者，取得了一定疗效，但受放射损伤影响，患者治疗后往往会出现不同程度的生存质量损伤[5]。

目前，放射性^{125}I 粒子组织间植入近距离治疗头颈部恶性肿瘤已取得了一定疗效。放射性^{125}I 粒子组织间植入近距离治疗具有低剂量率照射，靶区高度适形性的特点[6]，对头颈部正常组织的放射损伤小，较好保存了患者的头颈部功能及生存质量。本研究分析了^{125}I 放射性粒子组织间植入近距离治疗不能手术唾液腺癌患者的治疗前后的生存质量，评价^{125}I 放射性粒子组织间植入近距离治疗对不能手术的唾液腺癌患者生存质量的影响，并对相关影响因素进行分析。

资料与方法

1. 研究对象：根据纳入及排除标准（表 1），选取 2013 年 10 月至 2017 年 10 月就诊于北京大学口腔医院，不能手术治疗的唾液腺癌患者 23 例，其中男性 9 例，女性 14 例，年龄 10 ~ 83 岁，平均年龄 55 岁，患者一般资料见表 2。本研究已获北京大学生物医学伦理委员会批准（审批号：IR1300001052-13045），所有患者均签署知情同意书。

2. 治疗设备及技术：使用近距离治疗计划系统（bachytherapy treating planning system，BTPS，北京天航科霖科技发展有限公司）勾画靶区。参照影像学上的肿瘤边界确定临床靶区（clinical target volume，CTV），包括大体肿瘤及潜在亚临床病灶，并避开危险器官及颈部大血管，同时为了避免严重的皮肤放射损伤，靶区边界距离体表至少5 mm，据此设计勾画计划靶区（planning target volume，PTV）。

本研究植入用^{125}I 放射性粒子为国产密封籽源 6711 型（原子高科股份有限公司，宁波君安药业科技有限公司），活度为 11.1 ~ 37 MBq（0.3 ~ 1.0 mCi）/粒。使用枪式粒子植入器及 18 G 插植针植入放射性粒子，分别采用 3D 打印个体化穿刺引导模板或 Brian Lab 手术导航系统（Brian Lab，德国）引导植入。粒子植入 3 d 后患者行头颈部 CT 扫描，应用近距离治疗计划系统（BTPS）行植入后剂量验证。

表 1 ^{125}I 粒子组织间植入近距离治疗不能手术治疗的唾液腺癌患者纳入及排除标准

Table 1 Inclusion and exclusion criteria of ^{125}I seed implantaion brachytherapy on patients with salivary gland malignant tumor which couldn't be treated by conventional surgery

纳入标准	排除标准
1. 病理诊断为唾液腺恶性肿瘤。	1. 既往有头颈部放射治疗史。
2. 疾病原发部位为口腔颌面-头颈部的唾液腺。	2. 既往有肿瘤化疗史。
3. 临床及影像学检查证实不能手术的患者，包括：局部进展期的原发性肿瘤，不能完整切除；复发性肿瘤，不能完整切除；患者因为全身情况或其他疾病无法耐受手术，且疾病临床分期在 III 期及以上者。	3. 既往五年内患有其他恶性肿瘤史。 4. 已发现有肿瘤远处转移。 5. 存在控制不佳的系统疾病。
4. 患者依从性好，能独立完成生存质量调查。	6. 患者依从性差，或者无法独立接受并能完成生存质量调查。

表 2 23 例唾液腺癌患者一般资料

Table 2 General information of 23 patients with salivary gland malignant tumor

项目	例数	构成比（%）
性别		
男性	9	39.1
女性	14	60.9
年龄（岁）		
≤40	5	21.7
40 ~ 60	10	43.5
60 ~ 80	6	26.1
>80	2	8.7
病理类型		
腺样囊性癌	15	65.2
黏液表皮样癌	3	13.0
非特异性腺癌	3	13.0
恶性多形性腺瘤	1	4.3
多形性腺癌	1	4.3
疾病部位		
腮腺	9	39.1
舌下腺	2	8.7
下颌下腺	4	17.4
小唾液腺	8	34.8
临床分期		
I ~ II 期	0	0
III 期	3	13.0
IV 期	18	78.3
无法分期	2	8.7

3. 患者生存质量评价：本研究采用生存质量量表为欧洲癌症研究与治疗组织（European Organization for Research and Treatment, EORTC）生存质量核心量表 EORTC QLQ-C30（V3.0）及其头颈部癌特异模块 QLQ-H&N35（V1.0）的中文版，专用于头颈癌患者的生存质量评价。分别于治疗前和治疗后 6～12 个月间使用问卷评价患者生存质量。所有患者均为本人填写调查问卷。

4. 不良反应评价：患者放射损伤及不良反应评价方法包括临床检查及患者症状自述，评价标准参照肿瘤放射治疗组织/欧洲癌症研究与治疗组织（RTOG/EORTC）放射损伤分级标准（远期）。

5. 统计学处理：采用 SPSS 23.0 软件进行分析。患者生存情况采用 Kaplan-Meier 法分析，治疗前后的总体生存质量评分及各项头颈部功能评分差异性采用配对样本 t 检验（经检验相关数据分布符合正态分布），生存质量相关影响因素的显著性分析，根据因素类型，非连续变量因素方差齐性检验后采用单因素方差分析检验，连续变量因素参与多元线性回归检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1. 总体生存情况：本研究 23 例患者随访期为 8～46个月，平均23 个月；截至2017 年12 月，共计 2 例患者死亡，其中 1 例于治疗后 14 个月因肿瘤肺部转移的继发症状去世，1 例于治疗后 17 个月因口腔内突发大出血去世，患者自然生存率为 91.3%。治疗后患者 1 年及 3 年总生存率分别为 100% 与 67%，采用 Kaplan-Meier 法分析患者生存曲线（图 1）。

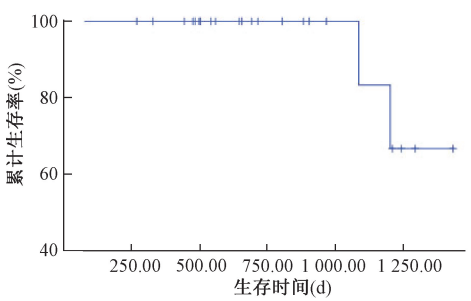


图 1　不能手术治疗的唾液腺癌患者 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 1　Kaplan-Meier survival curve of patients with salivary gland malignant tumor which couldn't be treated by conventional surgery

2. 生存质量情况：23 例患者的 QLQ-C30（V3.0）及 QLQ-H&N35（V1.0）治疗前后的平均分为（201.48 ± 16.06）和（199.48 ± 40.00）分，两者差异无统计学意义（$P>0.05$）。说明患者在接受 ^{125}I 放射性粒子组织间植入近距离治疗后生存质量水平总体良好，无明显下降。

使用 QLQ-H&N35（V1.0）量表评价的 23 例患者头颈部功能相关生存质量评分，分别评价了治疗前与治疗后患者头颈部疼痛、进食功能、唾液分泌功能、言语功能、社交功能，张口度，嗅觉，味觉的评分的差异，为统一评价标准，将各项评分转换为标准分，结果如表 4，除言语功能及嗅觉项目，其余各项头颈部功能评分治疗前后差异均无统计学意义（$P<0.05$），且治疗后患者头颈部功能相关生存质量评分均在 3 分以上（最高分为 4 分）。显示患者在接受 ^{125}I 放射性粒子组织间植入近距离治疗后头颈部功能情况总体较好，且无明显受损。在本研究中，2 例患者治疗前因肿瘤侵犯，出现了严重的开口困难，治疗前后张口度相关的生存质量评分为 1 分和 3.5 分，其开口困难症状随着肿瘤的控制出现了明显缓解。

3. 生存质量影响因素分析：分别分析了疾病相关因素（肿瘤发生部位、病理类型、临床分期）和治疗相关因素（粒子植入数目、粒子活度，照射剂量，引导方式）对患者生存质量的影响。肿瘤发生部位，病理类型等非连续变量因素采用单因素方差分析检验，粒子活度，照射剂量等连续变量因素参与多元线性回归检验。其中，肿瘤发生部位对患者生存质量的影响具有统计学意义（$F=9.127$，$P<0.05$），见表 3。舌及腭部小唾液腺肿瘤患者的总体生存质量评分明显低于其他类型；其他疾病及治疗因素对患者生存质量的影响无统计学意义（$P>0.05$），可能与本研究样本量较少有关。

表 3　23 例唾液腺癌患者肿瘤发生部位与生存质量评分

Table 3　QOL of 23 patients with salivary gland malignant tumor in different locations

肿瘤发生部位	例数	治疗前评分	治疗后评分[a]
腮腺	9	205.3	204.2
舌下腺	2	201.4	199.3
下颌下腺	4	204.5	197.7
舌及腭部小唾液腺	8	198.6	189.4

注：治疗后生存质量评分比较，[a]$F=9.127$，$P<0.05$

4. 放射治疗不良反应：根据 RTOG/EORTC 放射损伤分级标准（远期），本组患者治疗后放射治疗不良反应发生率为 56.5%（13/23），主要为“放射性皮肤炎”34.8%（8/23）和“口干”13.0%（3/23），除 1 例患者死于舌根大出血，其余患者均未出现Ⅲ级

及以上的严重放射治疗不良反应。

讨　论

近年来,应用^{125}I 放射性粒子组织间植入近距离治疗头颈部恶性肿瘤取得了较好的临床疗效。张杰等[7]应用^{125}I 粒子植入近距离治疗唾液腺癌,局部控制率达 79%。^{125}I 粒子组织间植入治疗具有超低剂量率持续照射和靶区高度适形的特点[5],能够减轻对靶区周围正常组织的放射损伤及对患者生存质量的不利影响。Yoshimura 等[8]对 20 例单纯放射性粒子植入治疗的头颈癌患者的生存质量调查也证明了患者在粒子植入治疗后能够维持较高的生存质量水平。

本研究采用了生存质量核心量表 EORTC QLQ-C30 及其头颈部癌特异模块 QLQ-H&N35 的中文版作为评价患者生存质量水平的工具。该量表由欧洲癌症研究与治疗组织于 1993 年推出,是目前国际上应用最广泛的生存质量量表之一[9],主要用于头颈癌恶性肿瘤患者放射治疗后生存质量的测量。该量表满分为 240 分,本组患者粒子治疗后生存质量量表评分平均为 199.48 分,整体生存质量水平较高,且与治疗前相比,无明显的生存质量水平下降,说明^{125}I 放射性粒子组织间植入近距离治疗对唾液腺癌患者生存质量影响较小。

使用 QLQ-H&N35 量表评价患者头颈部功能相关生存质量评分,各功能评分标准分均在 3 分以上(满分 4 分),与治疗前相比未出现下降。同样以唾液分泌功能为例,本组患者治疗后唾液分泌功能相关生存质量平均分为 3.32,口干症状的发生率仅为 13.0%,远低于外放疗,且未出现Ⅲ级以上的严重口干患者[10]。根据既往文献显示,当腮腺接受的放射剂量大于 26 Gy,将会出现无法恢复的分泌功能损伤[11]。而^{125}I 放射性粒子组织间植入近距离治疗在保护头颈部正常组织器官功能上显示了优势。

治疗与疾病相关因素中,肿瘤发生部位对生存质量的影响最为明显,其中舌及腭部小唾液腺肿瘤患者的生存质量明显低于其他患者,而腮腺区肿瘤患者的治疗后生存治疗普遍要高,与既往研究结果一致[12],头颈部不同部位组织结构及功能不同,对肿瘤及放射损伤的敏感性也不同,如舌腭部组织,其完整性对进食,言语等功能极为重要,治疗后患者生存质量受损明显[13],在治疗中如涉及此类部位的,治疗计划中应更加重视对正常组织的保护。

如前所述,放射性粒子组织间植入治疗具有靶区高度适形的特点,根据既往研究,在靶区内剂量分布一致时,放射性粒子组织间植入近距离治疗比调强外放疗对周围正常组织的照射剂量更低[14],本研究中,当颌下腺肿瘤靶区放射剂量达到 120 ~ 140 Gy 水平时,同侧腮腺内的放射剂量仅为 10 ~ 15 Gy,低于文献中调强放疗的放射剂量,显示了^{125}I 放射性粒子组织间植入治疗的优势。而另一方面,^{125}I 放射性粒子组织间植入治疗的靶区适形性也依赖于治疗靶区设计及精确的植入技术。本研究中,在治疗设计阶段,靶区勾画时避开了重要的组织器官与头颈部大血管[15],根据肿瘤发生部位选择不同的处方剂量与粒子活度。在治疗实施阶段,3D 打印个体化穿刺引导模板与数字化手术导航系统的应用,可以提高粒子植入的精确性,照射靶区更接近治疗计划,是减少靶区外组织的放射损伤、患者头颈部功能与生存质量得到保护的重要技术保障[16]。

综上所述,^{125}I 放射性粒子组织间植入治疗应用于不能手术唾液腺癌,能较好的保护患者的头颈部功能和生存质量。肿瘤发生部位是患者生存质量的独立影响因素。

利益冲突　无

作者贡献声明　刘政文负责资料收集、数据分析及论文撰写;石研、刘树铭、汪海波、武阳丰负责病例资料收集、整理,患者治疗随访与研究计划设计;张建国负责研究设计及论文的修改

参　考　文　献

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018,68(1):7-30. DOI:10.3322/caac.21442.

[2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132. DOI:10.3322/caac.21338.

[3] Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients[J]. Head Neck Surg, 1986,8(3):177-184.

[4] 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.

[5] Karvonen-Gutierrez CA, Ronis DL, Fowler KE, et al. Quality of life scores predict survival among patients with head and neck cancer[J]. J Clin Oncol NLM, 2008,26(16):2754-2760. DOI:10.1200/JCO.2007.12.9510.

[6] 申文江. 放射性粒子植入治疗肿瘤临床应用[J]. 医学研究通讯, 2003, 32(10): 46-49.
Shen WJ. Clinical application of radioactive particle implantation in the treatment of tumor[J]. J Med Res, 2003, 32(10): 46-49.

[7] 张杰, 孟箭, 李志萍. 放射性^{125}I 粒子植入治疗口腔颌面部腺源性恶性肿瘤 15 例[J]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2013, (4): 315-318. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2013.04.011.
Zhang J, Meng J, Li ZP. The efficacy analysis of the treatment with implanting radioactive ^{125}I particle for 15 cases glandderived oral maxillofacial malignancies. [J]. Chin J Stomatol Res, 2013, (4): 315-318. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2013.04.011.

[8] Yoshimura R, Shibuya H, Miura M, et al. Quality of life of oral cancer patients after low-dose-rate interstitial brachytherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 73(3): 772-778. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.05.001.

[9] Silveira AP, Gonçalves J, Sequeira T, et al. Patient reported outcomes in head and neck cancer: selecting instruments for quality of life integration in clinical protocols[J]. Head Neck Oncol, 2010, 2(1): 32. DOI: 10.1186/1758-3284-2-32.

[10] Ship JA, Eisbruch A, D'Hondt E, et al. Parotid sparing study in head and neck cancer patients receiving bilateral radiation therapy: one-year results[J]. J Dent Res, 1997, 76(3): 807-813. DOI: 10.1177/00220345970760031401.

[11] Catterall M, Errington RD. The implications of improved treatment of malignant salivary gland tumors by fast neutron radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987, 13(9): 1313-1318. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.9510.

[12] Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35[J]. J Clinc Oncol, 1999, 17(3): 1008-1019. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.3.1008.

[13] 郭华秋, 刘树铭, 张杰, 等. 老年头颈癌患者^{125}I 粒子植入治疗后的生存质量研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2013, 33(5): 501-504. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2013.05.011.
Guo HQ, Liu SM, Zhang J, et al. Quality of life in elderly patients with head and neck cancer treated with iodine-125 seed implantation[J]. Chin J Radiol Med Prot, 2013, 33(5): 501-504. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2013.05.011.

[14] Sresty NV, Ramanjappa T, Raju AK, et al. Acquisition of equal or better planning results with interstitial brachytherapy when compared with intensity-modulated radiotherapy in tongue cancers.[J]. Brachytherapy, 2010, 9(3): 235-238. DOI: 10.1016/j.brachy.2009.05.006.

[15] 宋铁砾, 张建国, 于世平, 等. 放射性粒子定向植入治疗计划系统在口腔颌面部肿瘤中的初步应用[J]. 现代口腔医学杂志, 2005, 19(2): 126-129. DOI: 10.3969/j.issn.1003-7632.2005.02.005.
Song TL, Zhang JG, Yu SP, et al. Treatment planning system (TPS) of radioactive seed orient implantation in cure of oral and maxillofacial tumor[J]. J Modern Stomatol, 2005, 19(2): 126-129. DOI: 10.3969/j.issn.1003-7632.2005.02.005.

[16] 赵一姣, 王勇, 黄明伟, 等. 近距离放射治疗用个性化导板的数字化设计方法[J]. 中华口腔医学杂志, 2014, 49(2): 115-118. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2014.02.011.
Zhao YJ, Wang Y, Huang MW, et al. Digital design method of personalized guide forachytherapy[J]. Chin J Stomatol, 2014, 49(2): 115-118. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2014.02.011.

(收稿日期: 2018-05-07)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于量和单位的规范

1. 各种量和单位除在无数值的叙述性文字和科普期刊中可使用中文符号外, 均应使用量和单位的国际符号。非物理量的单位(例如个、次、件、人等)用汉字表示。

2. SI 词头符号用正体, 并与紧接其后的单个单位符号构成一个新的单位符号, 且两者间不留空隙。10^6 以上的词头符号(例如 M、G、T 等)大写, 其余为小写。词头不能单独使用(例如“μm”不能写作“μ”), 也不能重叠使用(例如“nm”不应写作“mμm”)。

3. 表示量值时, 单位符号应置于数值之后, 数值与单位符号之间留 1/4 汉字空。但平面角的单位度(°)、分(′)和秒(″), 数值和单位符号之间不留空隙。

4. 单位符号可以与非物理量的单位(例如件、台、人等)的汉字构成组合形式的单位。例如: 件/d。

5. 在一个组合单位符号中, 斜线不应多于 1 条。例如: mg/kg/d 应写为 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$。

6. 时间的表示方法: 作为单位修饰词仅为数字时, 天(日)用“d”, 小时用“h”, 分钟用“min”, 秒用“s”。非单位时可用天、小时、分钟、秒。如: 在描述第 × 天、第 × 小时、第 × 分钟, 或每天、每小时、每分钟等时, 均用汉字。

7. 表示离心加速作用时, 应以重力加速度(g)的倍数形式表达。例如: $6000 \times g$ 离心 10 min。或者在给出离心机转速的同时给出离心半径。例如: 离心半径 8 cm, 12 000 r/min 离心 10 min。

(本刊编辑部)