

· 临床研究 ·

个性化3D打印导板引导下¹²⁵I粒子植入在腮腺癌辅助治疗中的应用

朱榴宁, 庄海, 卜寿山*, 张继生, 尹林

南京医科大学附属第一医院口腔科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:对个性化3D打印导板引导下¹²⁵I粒子治疗腮腺癌的剂量学参数及临床疗效进行评价,探讨其治疗肿瘤的可行性。方法:选取2016年12月—2019年10月就诊于南京医科大学第一附属医院口腔科的腮腺恶性肿瘤患者13例,所有患者均合并预后高危因素(肿瘤残留、肿瘤破溃等)需要辅助放射治疗。粒子植入术前依据患者CT数据设计并打印个性化手术导板。术中,需要保证导板与体表术区贴合,并按术前治疗计划进针、植入粒子。术后第2天进行CT扫描,勾画靶区进行剂量学验证,按照英国哥伦比亚癌症研究中心粒子植入质量评价标准对植入质量进行评价。术后第3、6、12个月定期对患者进行随访,记录患者放疗相关并发症及肿瘤控制状况。结果:13例患者均成功设计并打印个性化导板并顺利实施了粒子植入手术,术后剂量验证与术前设计参数一致性较好,包容90%靶区体积的剂量值(D₉₀)为[93(90.5, 103.5)]Gy,承受100%处方剂量的体积大小(V₁₀₀)为[93.5%(91%, 95%)]。13例患者随访时间为[24(14, 26)]个月,局部控制率100%。其中,9例出现腮腺区0~3级放射性皮炎。所有患者的面神经功能均在1年内恢复正常。结论:¹²⁵I近距离放射治疗是腮腺恶性肿瘤患者辅助放疗的一种可行选择,具有并发症少、局部控制率高等优势,明显提高患者的生活质量。

[关键词] ¹²⁵I放射性粒子;腮腺癌;3D打印

[中图分类号] R739.81

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)03-397-05

doi:10.7655/NYDXBNS20210315

腮腺癌的病理类型多,常见的包括腺样囊性癌、黏液表皮样癌、腺泡细胞癌等,手术方式通常为对瘤体进行扩大手术切除,术式包括全腮腺切除术或腮腺浅叶切除术,以防止复发。对于深叶浸润和面神经受累的晚期肿瘤患者,则需要牺牲面部神经,往往会严重影响患者的生活质量^[1]。放疗在涎腺恶性肿瘤中的作用存在争议,通常认为腮腺癌,尤其是低度恶性腮腺癌对放射线不敏感,但是近年来大量研究显示手术结合术后放疗,能够明显提高局部及区域控制率,进而明显提高5年生存率,特别是对于合并高危因素者,如肿瘤残留、保留受累及的面神经、切缘阳性以及术中肿瘤破溃等情况^[2-4]。但是传统放射治疗,由于无法避开皮肤、口腔黏膜、骨组织等周边组织结构,不可避免地对其造成损伤,造成不同程度的放疗并发症,包括放射性皮炎、放射性口炎,放射性骨髓炎,甚至造成骨髓抑制等严重并发症^[5]。近20年来,为提高腮腺癌治愈率,同时降低放射治疗相关并发症,采用¹²⁵I粒子近距离放

射治疗腮腺恶性肿瘤,取得了较好的临床效果^[6-8]。另外近年来,为进一步提高¹²⁵I粒子的植入准确度,Huang等^[9-10]设计了个性化的粒子植入3D打印导板,用于术中引导¹²⁵I粒子植入,经证实该方法能够使粒子植入更加精确和简便。

因此,本研究采用3D打印导板引导下的经皮穿刺¹²⁵I放射性粒子植入术治疗13例伴有不同高危因素的腮腺癌患者,随访记录患者的局部控制以及生存情况,并进行预后相关因素分析,评估放疗相关并发症以及恢复情况,现将研究结果汇报如下。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2016年12月—2019年10月就诊于南京医科大学第一附属医院口腔科的腮腺恶性肿瘤患者。纳入标准:已行腮腺切除手术且病理证实为腮腺恶性肿瘤;肿瘤原发于腮腺;临床检查无淋巴结及远处转移;首次接受放疗。排除标准:无法耐受全麻手术;腮腺复发性或转移性肿瘤;已行放疗、化疗或其他治疗患者。本研究已通过医院伦理委员会批

[基金项目] 国家自然科学基金(81670967)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:bushsh@vip.sina.com

准,所有患者在纳入研究前均已签署知情同意书。

本研究使用的¹²⁵I放射性粒子活度为0.6~0.7mCi(1mCi=3.7×10⁷Bq),半衰期59.6 d,由天津赛德生物制药有限公司及宁波君安药业科技有限公司提供。放射性粒子源植入治疗计划系统(BTPS系统)购自北京天航科霖科技发展有限公司。

1.2 方法

1.2.1 手术治疗

患者行术前常规检查,术前临床及影像学检查均未见淋巴结转移,排除手术禁忌后行保留面神经的腮腺肿物区域切除术,术中未行颈部淋巴结清除术。术后经病理证实为腮腺恶性肿瘤后,于术后5周内接受了¹²⁵I粒子近距离放射疗法。

1.2.2 ¹²⁵I放射性粒子植入前增强CT检查

粒子植入前1周内由研究者陪同下进行CT(GE Revolution公司,美国)检查。CT检查过程中,患者平卧,头部偏向患侧约30°(模拟粒子植入术中体位),进行薄层增强CT扫描,扫描范围从头顶至颈根部水平,层厚1.25 mm,CT数据以DICOM格式保存。

1.2.3 个性化3D打印导板制作

将所获得CT数据导入BTPS系统中,结合手术前腮腺MR所见肿瘤的位置、大小、术中所见及手术后病理学分型确定靶区。靶区范围需涵盖原肿物外1.0~1.5 cm,肿物破溃则要涵盖整个术区外1.0~1.5 cm,如病理学类型为腺样囊性癌,其靶区范围需包括腮腺浅叶、深叶及面神经走行区域。参考点选择在靶区周界外0.5 cm处,定义90%等剂量线为参考点剂量,种植粒子间距为1.0~1.5 cm,处方剂量为100~120 Gy,粒子活度为0.6~0.7 mCi。将BTPS系统中所设计的针道位置、方向、间距信息及相关体表标记信息数据导出,在mimics及geomagic软件中进行粒子植入模拟,获得的表面数据(包括植入方向及位置)以.stl格式导入3D打印机,打印出个

性化导板。

1.2.4 ¹²⁵I放射性粒子组织间植入近距离放射治疗

腮腺手术后5周内行¹²⁵I放射性组织间植入。术前试戴导板,将鼻尖与耳垂就位后保证靶区软组织与导板贴合(图1A、B)。在全麻下,对位鼻尖及耳垂位置,穿刺针的位置及方向信息由该3D个性化导板引导,深度数据参照术前计划将¹²⁵I粒子依次植入靶区(图1C、D),植入后1 d行CT检查,并验证包容90%靶区体积的剂量值(D₉₀)、承受100%处方剂量的体积大小(V₁₀₀)及危险器官剂量。

1.2.5 随访及疗效评估

术后3、6、12个月定期进行随访。随访内容包括:腮腺区CT检查,明确是否存在肿瘤复发、区域转移、同时记录皮肤放射性损伤、面神经功能,有无口干、张口受限、放射性颌骨骨髓炎等并发症表现。面神经功能参照House-Brackman系统^[11];放射损伤根据RTOG/EORTC1995放射损伤分级标准进行评价^[12]。手术后每6个月进行1次胸部正位片检查,以监测肺转移情况。局部控制定义为在物理和X线检查中,在植入体积之内或附近缺乏肿瘤进展。

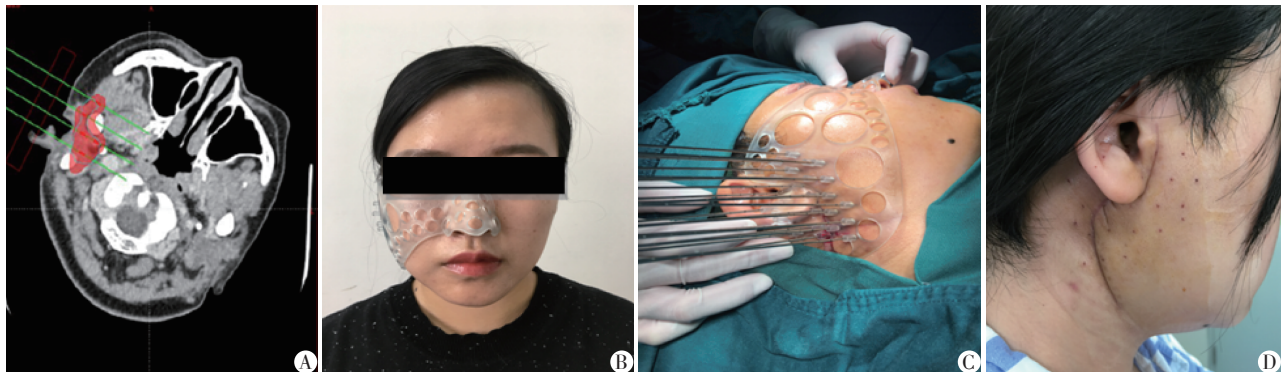
1.3 统计学方法

采用SPSS24.0软件进行相关统计学分析,对于分类变量采用频数及率进行统计描述,对于连续变量采用中位数(四分位数)[M(P₂₅,P₇₅)]进行统计描述。寿命表法用于评估总生存期(overall survival, OS)、无病生存期(disease-free survival, DFS)、局部控制率(local control rate, LCR)和有无远处转移(free from metastasis, FFM)。

2 结果

2.1 基本情况

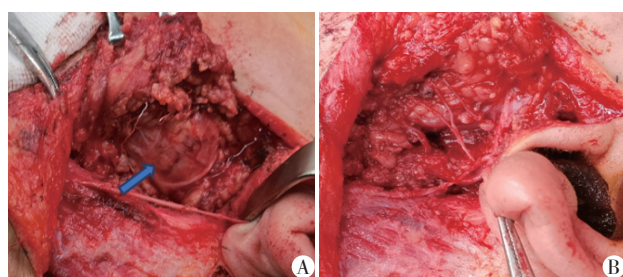
本研究共纳入13例患者,其中,男5例,女8例。年龄[35(32,38)]岁。术中2例患者保留了肿瘤累及



A: BTPS系统下靶区勾画及粒子模拟植入;B:术前3D打印导板试戴;C:术中3D导板引导下粒子植入;D:粒子植入术后第1天。

图1 1例患者¹²⁵I放射性粒子组织间植入近距离放射治疗过程

的面部神经(图2),6例患者肿瘤切缘阳性,5例患者术中发生了肿瘤破溃。术后病理结果回报腺泡细胞癌3例,腺样囊性癌2例,黏液表皮样癌2例,类乳腺分泌性癌1例,癌在多形性腺瘤中2例,淋巴上皮瘤样癌1例,淋巴上皮癌1例,肌上皮癌1例(表1)。植入¹²⁵I放射性粒子[33(31,40.5)]颗,处方剂量为100~120 Gy,术前设计D₉₀为[98.0(90.0,115.0)]Gy,V₁₀₀为[95%(93.5%,96.5%)],术后验证D₉₀为[93.0(90.5,103.5)]Gy,V₁₀₀为[93.5%(91%,95%)],均满足治疗需要,周围重要器官如颌骨、脊髓均在耐受剂量以内。



A:箭头示面神经与肿瘤紧贴;B:肿瘤切除后,保留受累的面神经。

图2 术中保留了受肿瘤累及的面部神经

表1 患者及肿瘤分布信息

特征	数目	百分比(%)
性别		
男	5	38.5
女	8	61.5
肿瘤临床分期		
T1	1	7.7
T2	7	53.8
T3	3	23.1
T4	2	15.4
肿瘤病理类型		
腺泡细胞癌	3	23.1
腺样囊性癌	2	15.4
癌在多形性腺瘤中	2	15.4
黏液表皮样癌	2	15.4
淋巴上皮癌	1	7.7
淋巴上皮瘤样癌	1	7.7
肌上皮癌	1	7.7
类乳腺分泌性癌	1	7.7
高危因素		
术中边缘阳性	6	46.2
术中肿瘤破溃	5	38.5
面神经侵犯	2	15.4

2.2 临床疗效

13例患者均无失访,随访时间10~34个月,中位

随访时间为24(14,26)个月,随访期间,所有病例均未出现局部复发或远处转移,寿命表法分析显示,OS为[24(14,26)]个月,DFS为[24(14,26)]个月,LCR为100%,FFM为0例。

2.3 并发症

根据RTOG/EORTC1995分级系统,84.6%的患者发生了急性皮肤毒性反应,69.2%的患者发生了晚期皮肤毒性反应。其中急性不良反应中,0级占15.4%,1级占23.0%,2级占30.8%,3级占30.8%,4级占0%。晚期皮肤毒性反应中,0级占30.8%,1级占38.4%,2级占30.8%,无3级与4级患者。主要表现为皮肤红斑、色素沉着、干性脱屑,未有患者出现溃疡性表现,局部损伤均予以保守观察治疗。2例患者在粒子植入前出现面神经瘫痪症状,面神经HB评分分别为4、3级,粒子植入后半年患者面瘫症状均恢复正常,面神经HB评分均为0(图3)。未发生口腔黏膜溃疡、中耳炎、放射性骨髓炎、耳聋等严重并发症。



A:粒子植入术前面相;B:粒子植入术后1年面相。

图3 1例患者粒子植入术前、后的面相

3 讨论

腮腺癌是头颈部少见的恶性肿瘤,手术切除仍是腮腺癌治疗的首选,但是单纯手术局部复发率仍然很高,尤其是在T3或T4癌或不可切除的肿瘤中。远处转移和局部复发与淋巴结分期、手术切缘、组织学类型、年龄和神经周浸润有关^[13]。同时,手术中外科医生通常面临着保存面神经的艰巨挑战,尤其是在神经被肿瘤侵犯的情况下,牺牲面部神经会导致面部功能障碍和审美缺陷,严重影响患者生活质量。但是保留神经会留下阳性手术切缘并增加复发风险。因此,为提高患者生活质量,腮腺癌的综合治疗中,放射治疗成为越来越重要的辅

助手段^[14-15]。

近30年来,大量研究显示放射治疗能够明显提高腮腺癌的LCR。Bhide等^[2]回顾分析了80例腮腺癌患者,认为手术结合术后放疗对于肿瘤的LCR明显高于未行放疗者(82% vs. 21%);Zbären等^[3]回顾分析了58例T1及T2期腮腺癌,其中34例辅助术后放疗,24例未行术后放疗,5年随访结果显示手术结合术后放疗的肿瘤LCR明显高于仅行手术患者(93% vs. 70%)。Terhaard等^[4]也认为手术结合放疗能够明显提高10年生存率。近些年来放射治疗技术的不断提升,包括适形放疗(3-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)、调强适形放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)等,术后辅助放疗治疗腮腺癌的疗效也不断提高,但是放疗所造成的并发症仍不可忽视,包括放射性皮炎、放射性口炎、口干症、张口受限、肌肉纤维化、放射性骨髓炎、骨髓抑制等,会严重影响患者的生活质量。

组织间¹²⁵I放射性粒子内放疗在临床应用已经有很长时间,目前主要应用于治疗前列腺癌、肺癌以及头颈部腺癌^[16-17]。该放射治疗方式的最大优点就是病灶局部的放射剂量大,而周围正常组织接受的放射剂量较小,减少对周围组织不必要的放射损伤。使用基于BTPS数据的3D打印个性化导板的出现进一步提高了放射性粒子的植入精度,控制局部并发症的发生^[9-10]。

通常认为¹²⁵I放射性粒子能提高腮腺低度恶性肿瘤的LCR^[6-8]。本研究入选了13例腮腺癌术后患者,其中低度恶性肿瘤患者占8例(腺泡细胞癌3例、中分化黏液表皮样癌2例、癌在多形性腺瘤中2例、类乳腺内分泌癌1例),高度恶性肿瘤5例(腺样囊性癌2例、淋巴上皮癌1例、淋巴上皮瘤样癌1例、肌上皮癌1例),随访期间总生存率为100%,LCR为100%,且未见远处转移。提示¹²⁵I粒子植入术对于低度恶性肿瘤具有较高的LCR;对于部分高度恶性肿瘤,如腺样囊性癌,同样具有较好的控制效果;针对淋巴上皮癌这类高度恶性肿瘤,当患者担心外放疗带来的并发症或者因身体原因无法耐受外放疗时,也不失为一种治疗选择。

目前组织间¹²⁵I放射性粒子内放疗的不良反应主要是放射性皮炎(急性,占84.6%;晚期,占69.2%)。大多数患者发展为轻度至中度(1~2级)皮炎(急性不良反应中占81.8%,晚期不良反应中占100%)。放射性皮炎的严重程度与¹²⁵I粒子数和放射剂量有关。大量粒子或高剂量会导致严重不良

反应,需要密切监测。脱皮和红斑是最常见的急性不良反应,色素沉着和萎缩是最常见的晚期不良反应^[12]。不过与外部束放射疗法相比,¹²⁵I近距离放射疗法产生的皮肤不良反应少,产生的不良反应更轻微,更容易接受。除了轻微的放射性皮炎外,并未造成放射性口炎、口腔溃疡、张口受限、骨髓抑制、放射性骨髓炎等严重并发症

2例腮腺术后面神经损伤患者6个月时均从面神经功能障碍中康复。这些结果与Tung等^[18]的结果相似,其中81%的患者在6个月时康复,83%的患者在1年时康复。侧面反映出放射性粒子的植入并不会损伤面神经,也不会影响面神经功能的恢复进程^[19-20]。

本研究介绍了经个性化3D打印导板引导下的¹²⁵I近距离放射治疗13例腮腺恶性肿瘤的效果。¹²⁵I近距离放射治疗不仅对腮腺低度恶性肿瘤有理想疗效,具有良好的LCR和轻微的不良反应,而且对于某些高度恶性腮腺肿瘤,也能达到良好效果。但由于该研究招募的病例数较少,随访期较短,本研究的结论仍需要进一步验证。

[参考文献]

- [1] NISHIKADO A, KAWATA R, HAGINOMORI S I, et al. A clinicopathological study of parotid carcinoma: 18-year review of 171 patients at a single institution[J]. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23(4): 615-624
- [2] BHIDE S, MIAH A, BARBACHANO Y, et al. Radical radiotherapy for treatment of malignant parotid tumours: a single centre experience 1995-2005[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2009, 47(4): 284-289
- [3] ZBÄREN P, NUYENS M, CAVERSACCIO M, et al. Post-operative radiation therapy for T1 and T2 primary parotid carcinoma: is it useful?[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 135(1): 140-143
- [4] TERHAARD C H, LUBSEN H, RASCH C R, 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
- [5] 游小慧, 薛敏, 卢颖, 等. ARFI在头颈部肿瘤放疗后腮腺损伤评估中的应用[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(12): 1816-1818
- [6] HUANG M W, WU W J, LV X M, et al. The role of (125)I interstitial brachytherapy for inoperable parotid gland carcinoma[J]. *Brachytherapy*, 2018, 17(1): 244-249
- [7] WU Z Y, WU W J, ZHENG L, et al. Efficacy of combined surgery and (125)I seed brachytherapy for treatment of primary mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland

- [J]. *Head Neck*, 2019, 41(9):3219-3225
- [8] 张杰,郑磊,黄明伟,等. 放射性粒子组织间植入治疗口腔颌面-头颈部腺源性恶性肿瘤近期疗效分析[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2011, 43(2):272-275
- [9] HUANG M W, LIU S M, ZHENG L, et al. A digital model individual template and CT-guided ¹²⁵I seed implants for malignant tumors of the head and neck[J]. *J Radiat Res*, 2012, 53(6):973-977
- [10] HUANG M W, ZHANG J G, ZHENG L, et al. Accuracy evaluation of a 3D-printed individual template for needle guidance in head and neck brachytherapy[J]. *J Radiat Res*, 2016, 57(6):662-667
- [11] HOUSE J W, BRACKMANN D E. Facial nerve grading system[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1985, 93(2):146-147
- [12] MAO M H, ZHANG J G, ZHENG L, et al. The incidence of radioepidermitis and the dose-responserelationship in parotid gland cancer patients treated with ¹²⁵I seed brachytherapy[J]. *Strahlenther Onkol*, 2015, 191:26-33.
- [13] 宝莎娜,张杰,张建国,等. 放射性¹²⁵I粒子治疗唾液腺腺源性癌局部区域失败因素分析[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2017, 37(2):114-118
- [14] KOPEĆ T, MIKASZEWSKI B, JACKOWSKA J, et al. Treatment of parotid malignancies—10 years of experience[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2015, 73(7):1397-1402
- [15] SAFDIEH J, GIVI B, OSBORN V, et al. Impact of adjuvant radiotherapy for malignant salivary gland tumors[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 157(6):988-994
- [16] CHARGARI C, DEUTSCH E, BLANCHARD P, et al. Brachytherapy: an overview for clinicians[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(5):386-401
- [17] JIANG Y L, MENG N, WANG J J, et al. CT-guided iodine-125 seed permanent implantation for recurrent head and neck cancers[J]. *Radiat Oncol*, 2010, 5(68):1-7
- [18] TUNG B K, CHU P Y, TAI S K, et al. Predictors and timing of recovery in patients with immediate facial nerve dysfunction after parotidectomy[J]. *Head Neck*, 2014, 36(2):247-251
- [19] 宋铁砾,俞光岩,张建国,等. ¹²⁵I粒子腮腺区组织间近距离治疗对面神经功能恢复的影响[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2010, 30(4):436-438
- [20] 左健,蔡志刚,张建国,等. ¹²⁵I粒子植入对面神经超微结构影响的动物实验[J]. *中华口腔医学杂志*, 2011, 46(8):498-501
- [收稿日期] 2020-09-15



欢迎关注本刊微博、微信公众号!