

¹²⁵I 粒子植入术在儿童头颈部横纹肌肉瘤的临床应用

张谊 吕芳 张伟令 黄东生 洪亮 韩涛

(首都医科大学附属北京同仁医院儿科, 北京 100730)

[摘要] **目的** 评价¹²⁵I 粒子植入术对儿童头颈部横纹肌肉瘤(RMS)的疗效及副作用。**方法** 以8例(男4例,女4例)头颈部 RMS 患儿的原发病灶为目标靶区植入¹²⁵I 放射性粒子,其中原发部位为眼睑及眼2例,眼眶4例,鼻腔及鼻翼2例。观察¹²⁵I 粒子植入术对病灶治疗的有效性 & 副作用。**结果** 8例患儿平均随访时间为45 ± 17个月,中位随访时间为43个月,病情达到完全缓解5例,部分缓解2例,死亡1例,总生存率为88%(7/8)。植入术后8例(100%)患儿均出现局部色素沉着,其中1例出现角膜混浊,1例出现眼球胀痛,1例出现视力模糊加重,1例出现视力丧失,1例出现鼻腔黏膜破溃出血。除1例角膜混浊及1例视力丧失外,余6例相关副作用经过治疗均好转。**结论** ¹²⁵I 放射性粒子植入术治疗儿童头颈部 RMS 治疗价值肯定,虽存在局部副作用,但对对症治疗可缓解。

[中国当代儿科杂志,2012,14(6):437-440]

[关键词] 横纹肌肉瘤;粒子植入;儿童

[中图分类号] R738.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)06-0437-04

Clinical application of ¹²⁵I particle implantation in children with rhabdomyosarcoma of the head and neck

ZHANG Yi, GUO Fang, ZHANG Wei-Ling, HUANG Dong-Sheng, HONG Liang, HAN Tao. Department of Pediatrics, Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China (Huang D-S, Email: hds5180@sina.com)

Abstract: Objective To study the efficacy and safety of ¹²⁵I particle implantation in the treatment of rhabdomyosarcoma (RMS) of the head and neck in children. **Methods** Eight children (four males and four females) with RMS of the head and neck received ¹²⁵I particle implantation targeted to the primary lesion area. The primary lesions were noted in eyelids or eyes in two children, in the orbit in four children, and in the nasal cavity or nasal wing in two children. Treatment outcomes and side effects were observed. **Results** The follow-up visits averaged 45 ± 17 months (median 43 months) in the eight children receiving ¹²⁵I particle implantation. Five children achieved a complete remission, 2 children achieved a complete remission and 1 child died. The total survival rate was 88% in the 8 children. Local pigmentation was observed in all eight children (100%). Nubecula (one case), eyeball pain (one case), serious blurred vision (one case), cornea ulcer and blindness (one case) and bleeding of the nasal cavity (one case) were also observed. Except for nubecula and blindness, these side effects were improved by symptomatic treatment. **Conclusions** ¹²⁵I particle implantation appears to be effective in the treatment of RMS of the head and neck in children. Most treatment-related side effects can be improved by symptomatic treatment. [Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(6): 437-440]

Key words: Rhabdomyosarcoma; ¹²⁵I particle implantation; Child

横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma,RMS)是儿童最常见的软组织肉瘤,约占恶性肿瘤的4%~8%,居第七位,仅次于白血病、中枢神经系统肿瘤、淋巴瘤、神经母细胞瘤、肾母细胞瘤及骨肉瘤^[1]。头颈部是RMS最常见的原发部位^[2],由于其解剖结构复杂往往手术不能完全切除或病灶隐蔽,因此,本研究采用¹²⁵I粒子组织间植入术治疗8例RMS并进行临床疗效观察,报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集我科2004年11月至2010年11月8例头

[收稿日期]2011-10-24;[修回日期]2012-03-22
[项目基金]北京科委首都临床特色项目资助(D101100050010052)。
[作者简介]张谊,女,硕士,主治医师。
[通信作者]黄东生,主任医师。

颈部 RMS 行¹²⁵I 粒子植入术治疗的病例资料,所有病例均经手术切除后病理确诊,并经全身化疗治疗。8 例患儿中男 4 例,女 4 例,平均年龄 5.8 ± 3.9 岁,中位年龄 5 岁(2 ~ 13 岁)。首发部位为眼睑及眼 2 例,眼眶 4 例,鼻腔及鼻翼 2 例。均经手术后病理并结合 CT/MRI 影像学检查确诊。根据美国横纹肌肉瘤研究组(IRS)的临床分期标准^[3],8 例患儿临床分期为:Ⅱ期 4 例,Ⅲ期 4 例,其中 1 例Ⅲ期患儿复发后转为Ⅳ期。病理分型为胚胎型 7 例,腺泡型 1 例。见表 1。

表 1 8 例 RMS 患儿的临床资料

序号	性别	首发部位	年龄(岁)	临床分期	病理	植入前化疗周期	是否行 APBSCT	植入时状态
1	男	右眼眶	13	Ⅲ	腺泡型	6	否	缓解
2	女	右眶深部	3	Ⅱ	胚胎型	9	否	复发
3	女	左眼眶	9.7	Ⅲ	胚胎型	6	否	复发
4	男	鼻腔	2	Ⅲ~Ⅳ	胚胎型	25	是	复发
5	男	右眼眶尖	5	Ⅲ	胚胎型	院外化疗	否	缓解
6	女	左眼	5	Ⅱ	胚胎型	6	否	缓解
7	女	左上眼睑	7	Ⅱ	胚胎型	2	否	缓解
8	男	鼻翼	2	Ⅱ	胚胎型	6	否	缓解

注:APBSCT 指自体外周血干细胞移植。

1.2 治疗方法

1.2.1 常规放、化疗 确诊后行常规化疗 6 个周期,如原发部位难于切除、复发患儿、化疗后未达到缓解患儿可行放疗及自体外周血干细胞治疗。本研究常规化疗根据美国横纹肌肉瘤研究组(IRS)诊疗标准采用 4 种治疗方案交替治疗:AVCP(阿霉素 + 长春新碱 + 环磷酰胺 + 顺铂)、IEV(异环磷酰胺 + 依托泊苷 + 长春新碱)、VCP(长春新碱 + 环磷酰胺 + 顺铂)和 DEV(放射菌素 D + 依托泊苷 + 长春新碱),共化疗 6 个周期。外放疗均于院外进行。

1.2.2 ¹²⁵I 粒子组织间植入术 根据文献^[3],采集目标病灶靶区图像,然后根据靶区图像进行图像处理,确定粒子植入部位及数量,使用软件验证剂量曲线并检验剂量分布,调整粒子部位,最终确定治疗计划。计划完成以 TPS 的检测软件进行检测,所用处方剂量涵盖的范围均包括了 95% 以上的靶面积或体积,达到了靶剂量区与病损区高度适形的要求,同时肿瘤周围的重要器官所受剂量也均在安全范围之内。本研究以眼球、神经、靶区进行粒子植入所计划的放射量大小及放射区域面积,拟设定靶区的放射面积为 1.4 cc,眼球及神经所受放射面积分别为 4.7 cc 及 0.1 cc;设定的平均放射量为靶区 22950.2 cGy,神经 3827.3 cGy 及眼球 6873.3 cGy。本研究中 8 例患儿采用¹²⁵I 粒子组织间植入术治疗,根据体重或体表面积总量为 40 ~ 50 Gy;所有粒子植入患儿采用

的¹²⁵I 放射性粒子类型为 1_125(6711_1985),活度为 0.7 ~ 0.9 mCi,周缘匹配剂量为 120 ~ 160 Gy,手术均在我院全麻下进行,术后进行 CT 验证。术前冠状粒子植入计划量表见表 2、图 1A。

表 2 术前冠状粒子植入计划剂量表

组织名称	面积(cc)	最小剂量(cGy)	最大剂量(cGy)	平均剂量(cGy)	适形指数
眼球	4.7	1999.9	21815.9	6873.3	0.2
神经	0.1	2285.0	6904.9	3827.3	0.0
靶区	1.4	9929.2	41483.4	22950.2	1.0

1.2.3 ¹²⁵I 粒子组织间植入术疗效判定 术后进行 CT 验证测定肿块缩小程度。根据国际 WHO 实体瘤的疗效评价标准(RECIST)^[4]及缓解标准,对于目标病灶的评价分为:(1)完全缓解:所有目标病灶消失;(2)部分缓解:基线病灶长径总和缩小 ≥ 30%;(3)进展:基线病灶长径总和增加 ≥ 20% 或出现新病灶;(4)稳定:基线病灶长径总和与有缩小但未达部分缓解或有增加但未达进展标准。

1.2.4 副作用评价 依据急性放射反应评分标准(RTOG/EORTC)^[5]及后期放射损伤评分标准(RTOG/EORTC1987)^[6]进行评价。

2 结果

2.1 ¹²⁵I 粒子植入术后验证

8 例患儿粒子植入术后经 CT 验证及图像分析,验证粒子植入后的活度为 0.9 mCi,周缘匹配剂量为 120 ~ 160 Gy,最大剂量为 50225.6 cGy。植入部位不同放射性粒子活性及剂量亦不同,见表 3。根据术后 CT 验证,靶区平均放射面积为 4.3 cc,视神经区的放射面积 0.4 cc,眼球放射面积为 6.9 cc;靶区的平均放射量为 17488.6 cGy,眼球的平均放射量为 5991.7 cGy,视神经的平均放射量为 5221.8 cGy(表 3)。经 CT 验证粒子植入后粒子的活性及靶区的放射面积均与计划基本相符(图 1B),植入粒子有效。

表 3 粒子植入后剂量验证

组织名称	面积(cc)	最小剂量(cGy)	最大剂量(cGy)	平均剂量(cGy)	适形指数
靶区	4.3	4148.2	50225.6	17488.6	0.9
视神经	0.4	1922.2	13395.9	5221.8	0.0
眼球	6.9	1369.9	48578.8	5991.7	0.2

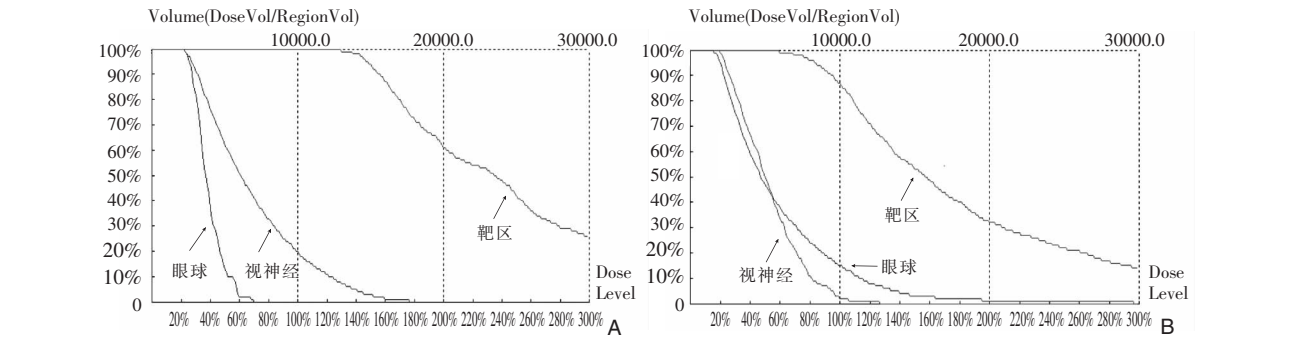


图1 冠状粒子植入计划及植入后图像验证 A: 冠状粒子植入计划放射区域示意图,左侧曲线、中间曲线及右侧曲线分别表示眼球、神经、靶区的植入计划处于95%的粒子处方剂量的涵盖范围。B: 冠状粒子植入后图像验证,显示粒子植入后粒子的活性及靶区的放射面积均与植入计划基本相符。

2.2 粒子植入术的副作用

经¹²⁵I放射性粒子植入术治疗,8例患儿均出现局部色素沉着(100%),其中1例出现角膜混浊(13%),1例出现眼球胀痛(13%),1例视力模糊加重(13%),1例视力丧失(13%),1例鼻腔黏膜破溃出血(13%),3例除色素沉着外无其他副作用。除眼部出现角膜混浊及视力丧失患儿恢复不良外,余副作用均自行好转。

2.3 疗效观察

加强CT验证显示,除病例4外,其余患儿病灶均有缩小,2例复发患儿病情达到部分缓解,有效率达到了88%(7/8)。8例RMS患儿平均随访时间为45±17个月,中位随访时间为43个月,病情达到完全缓解5例,部分缓解2例,死亡1例,总生存率为88%(7/8)。其中1例死亡患儿是经化疗、手术治疗及自体外周血干细胞移植等综合治疗后复发患儿,复发后行¹²⁵I放射性粒子植入术后2周因颅内占位引起抽搐后死亡。

3 讨论

RMS是一种高度恶性的软组织肉瘤,有早期侵犯局部组织的趋势,晚期通过血源性和淋巴管发生远处转移,儿童RMS可起源于任何部位,占儿童所有肿瘤的6%^[7]。文献报道头颈部是RMS最常见的发病部位,多发生在眼睑、眼眶、鼻咽部及耳、面颊部等部位^[8]。由于头颈部解剖结构复杂,病灶隐匿,为手术治疗增加了困难,甚至部分高危患儿无法做到手术切除。传统的治疗方法是化疗减容、外放疗结合手术治疗^[9],但上述治疗方法尤其是外放疗对于小儿的副作用较大,如骨髓抑制、骨骼发育障碍、局部黏膜损伤等。近年来,粒子植入术由于放射量较小、对病灶具有持续作用受到越来越广泛的接

受。但由于其头颈部复杂的解剖结构,精确地进行粒子植入有一定的难度,且对于粒子植入的数目和量对于儿童来说具有一定的争议。

本研究采用CT定位、鼻窦内窥镜等结合粒子植入术使有效地进行粒子植入成为了可能。国外文献报道,与外放疗相比,粒子植入对体内病灶进行近距离放疗,从而提高放疗的准确性和持续性,且低剂量持续放疗能增加肿瘤组织对放疗的敏感性^[10]。放射性粒子植入放疗的优点在于连续低剂量直接植入靶肿瘤。本研究行¹²⁵I放射性粒子植入术主要方法为:(1)采集靶区图象:平面种植者,采集术中确定的靶区图象或术后皮肤标记靶区后的图象并记存;单纯种植者依据病变区CT图象作为靶区参考。(2)图象处理及制定治疗计划:对平面种植者将采集图象输入计算机,应用治疗计划系统软件,在靶区二维平面图上模拟粒子种植部位与数量,绘制出等剂量曲线并检测剂量分布,使粒子分布合理,最后确定治疗计划。对单纯种植者,将CT图象输入计算机,进行靶区三维立体重建后,在三维立体图象上模拟粒子种植部位与数量,使用软件绘制出等剂量曲线并检测剂量分布,调整粒子部位,最后确定治疗计划。治疗计划完成后,以TPS检测软件进行检测,所用处方剂量涵盖的范围均包括了95%以上的靶面积或体积,达到了靶剂量区与病损区高度适形的要求,同时肿瘤周围的重要器官所受剂量也均在安全范围之内^[11]。本研究中8例患儿根据上述原理进行粒子植入术后有效率达到88%,且8例患儿中4例为高危患儿(均为Ⅲ期),因此说明¹²⁵I放射性粒子植入术对于治疗头颈部RMS具有一定诊疗价值。

粒子植入的副作用多由粒子植入的病灶及病灶周围引起的黏膜损伤所致。本研究病例出现的副作用为局部色素沉着、角膜混浊及眼球胀痛、视力模糊、视力丧失,经过治疗,除1例角膜混浊和1例视

力丧失外,余6例相关副作用均好转。说明粒子植入病灶进行小剂量的持续放疗,大部分患儿可耐受。

因此,¹²⁵I粒子植入结合CT定位对于治疗头颈部RMS具有一定临床应用价值,可应用于低危组的根治性治疗、RMS术后参与组织的预防性治疗以及无法手术的原发肿瘤姑息性治疗等。

[参 考 文 献]

[1] 赵敏,冯晨,王建国,刘英,唐锁勤. 儿童横纹肌肉瘤23例临床分析[J]. 中国当代儿科杂志,2011,13(8):657-660.

[2] 张梅,赵文川. 头颈部横纹肌肉瘤的治疗[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2007,14(11):647-649.

[3] Rodeberg D, Pai das C. Childhood rhabdomyosarcoma[J]. Semin Pediatr Surg, 2006, 15(1): 57-62.

[4] Trahair T, Andrews L, Cohn RJ. Recognition of Li Fraumeni syndrome at diagnosis of a locally advanced extremity rhabdomyosarcoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(3): 345-348.

[5] Schuck A, Mattke AC, Schmidt B, Kun DS, Harms D, Knietig R, et al. Group II rhabdomyosarcoma and rhabdomyosarcomalike tumours: is radiotherapy necessary[J] J Clin Oncol, 2004, 22

(1): 143-149.

[6] Vinswanathan AN, Grier HE, Litman HJ, Perez-Atayde A, Tarbell NJ, Neuberg D, et al. Outcome for children with group III rhabdomyosarcoma treated with or without radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(4): 1208-1214.

[7] Walterhouse DO, Meza JL, Breneman JC, Donaldson SS, Hayes-Jordan A, Pappo AS, et al. Local control and outcome in children with localized vaginal rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma committee of the Children's Oncology Group[J]. Pediatr Blood Cancer, 2011, 57(1): 76-83.

[8] 董倩,金先庆,高解春. 小儿肿瘤外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:328

[9] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2241-2244.

[10] Jacobs S, Fox E, Krailo M, Hartley G, Navid F, Wexler L, et al. Phase II trial of ixabepilone administered daily for five days in children and young adults with refractory solid tumors: a report from the children's oncology group[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(2): 750-754

[11] 王俊杰,冉维强,袁惠书,江玉良,刘江平,李金娜,等. 放射性¹²⁵I粒子植入治疗头颈部肿瘤[J]. 中华放射医学与防护杂志,2006,26(1):23-26.

(本文编辑:王庆红)

· 消息 ·

第22届北京国际小儿肾脏病学术研讨会通知

第22届北京国际小儿肾脏病学术研讨会定于2012年6月28日~7月1日在金台饭店举行。本次大会为国家继续医学教育项目,由中华医学会儿科学分会肾脏病学组组长单位主办。北京大学第一医院儿科,作为国家继续医学教育基地,长期以来一贯致力于专业知识与进展的宣传、普及与提高,以及国内专业人才的培养。本届研讨会将采用讲座与临床-病理讨论(CPC)相结合的授课形式,同时邀请国际知名专家、学者同台授课交流,以提高儿肾临床诊断技术为目的,重点讲授近年来小儿肾小球疾病、肾小管间质性肾炎、遗传性肾脏病等肾脏疾病在基础研究、临床诊治及发病机制方面的新进展。欢迎广大学员自带病例参与交流。

1. 本届研讨会为期4天,结业授予国家继续教育I类学分。
 2. 报到时间:2012年6月27日上午8:00-12:00,下午13:00-17:00
 3. 报到地点:北京市西城区西什库大街8号,北京大学第一医院门诊(厂桥)行政南楼东侧铁梯二楼(第二间)进修医师报到办公室。
 4. 相关费用:会务费1000元/人(含注册费、讲义费等)。学员食、宿、交通费用自理。组委会将为学员在医院周边联系会议价格的酒店供学员住宿(标房:200元左右/床位/天)。
- 凡有相关事宜咨询或参加意愿者,可同大会负责人和联系人联系,我们热忱欢迎来自全国各地的儿科以及儿肾专业医师朋友们自带病例参加,共同研讨,共同发展。
- 本次大会学术负责人:姚勇医师(yongyao2003@yahoo.com.cn),联系人:苏白鸽医师(subaige520@163.com);组委会负责人:钟金龙老师(longyuan02@hotmail.com;13426074245)
- 联系电话:010-84874100 传真:010-84855358
- 通讯地址:北京市西城区西安门大街1号北京大学第一医院儿科,邮编100034,苏白鸽收

北京大学第一医院儿科(肾脏组)