

食管鳞状细胞癌颈部转移淋巴结放疗后复发¹²⁵I 粒子植入治疗的近期疗效分析

张玉卫¹ 刘泽洲¹ 梁岩松¹ 陈恩立² 张宏涛¹ 隋爱霞¹ 王娟¹

¹河北省肿瘤放射性粒子植入诊疗中心、河北省放射性粒子近距离治疗研究所、河北省人民医院肿瘤一科, 石家庄 050051; ²河北医科大学研究生学院, 石家庄 050017

通信作者: 王娟, Email: lizizhiru@163.com

【摘要】 目的 探讨¹²⁵I 粒子治疗食管鳞状细胞癌(简称鳞癌)颈部转移淋巴结放疗后复发的近期疗效影响因素。方法 回顾性分析 2013 年 1 月至 2019 年 3 月间于河北省人民医院行¹²⁵I 粒子植入的食管鳞癌颈部转移淋巴结放疗后复发的 47 例患者(男 42 例,女 5 例;年龄:47~77 岁)资料。¹²⁵I 粒子治疗前后进行 CT 检查,术后 3 个月根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)进行近期疗效评价,分为有效组[完全缓解(CR)+部分缓解(PR)]和无效组[病情稳定(SD)+病情进展(PD)]。采用多因素 logistics 回归分析近期疗效的独立影响因素,根据 ROC 曲线确定最佳界值。结果 47 例患者中有效组 26 例(CR 3 例,PR 23 例),无效组 21 例(SD 7 例,PD 14 例)。肿瘤最大径、术后即刻 90% 大体肿瘤体积接受的剂量(D_{90})和复发间隔时间是近期疗效的独立影响因素[比值比(OR)及其 95% CI: 4.240(1.220~14.737)、0.999(0.999~1.000)和 0.989(0.979~1.000), Wald 值:5.163、5.043 和 3.956, 均 $P < 0.05$]。ROC 曲线分析示肿瘤最大径、术后即刻 D_{90} 和复发间隔时间的曲线下面积分别为 0.782、0.786 和 0.838,最佳界值分别为 4.85 cm、115.78 Gy 和 297.5 d。结论 ¹²⁵I 粒子治疗食管鳞癌颈部转移淋巴结放疗后复发的近期疗效主要与肿瘤最大径、术后即刻 D_{90} 和复发间隔时间有关。肿瘤最大径 < 4.85 cm, 术后即刻 $D_{90} > 115.78$ Gy, 复发间隔时间 > 297.5 d 的患者近期疗效较好。

【关键词】 食管肿瘤;癌,鳞状细胞;肿瘤转移;淋巴结;肿瘤复发,局部;近距离放射疗法;碘放射性同位素;治疗结果

基金项目:河北省重点研发项目(19277782D)

DOI:10.3760/ema.j.cn321828-20200825-00324

Analysis of the short-term efficacy of ¹²⁵I seed implantation for recurrent cervical metastatic lymph nodes of esophageal squamous cell carcinoma after external beam radiation therapy

Zhang Yuwei¹, Liu Zezhou¹, Liang Yansong¹, Chen Enli², Zhang Hongtao¹, Sui Aixia¹, Wang Juan¹

¹Section I, Department of Oncology, Hebei General Hospital; Hebei Provincial Radioactive Brachytherapy Institute, Hebei Provincial Tumor Radioactive Seeds Implantation Diagnosis and Treatment Center, Shijiazhuang 050051, China; ²Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Corresponding author: Wang Juan, Email: lizizhiru@163.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the influencing factors of short-term efficacy of ¹²⁵I seed implantation for recurrent cervical metastatic lymph nodes of esophageal squamous cell carcinoma after external beam radiation therapy (RESCC). **Methods** From January 2013 to March 2019, 47 patients (42 males, 5 females; age: 47-77 years) with RESCC who underwent CT guided ¹²⁵I seed implantation in Hebei General Hospital were retrospectively analyzed. Patients were divided into effective group (complete remission (CR)+partial remission (PR)) and ineffective group (stable disease (SD)+progressive disease (PD)) according to response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) at 3 months after implantation. Multivariate logistic regression was used to analyze the independent influencing factors of short-term efficacy. Cut-off values were determined by ROC curve. **Results** Of 47 patients, 26 were effective (3 were CR and 23 were PR) and 21 were ineffective (7 were SD, 14 were PD). Multivariate regression analysis showed that tumor diameter, immediate postoperative dose delivered to 90% gross tumor volume (D_{90}), recurrence interval time were independent influencing factors of short-term efficacy (odds ratio (OR); 95% CI): 4.240 (1.220-14.737), 0.999 (0.999-1.000), 0.989 (0.979-1.000), Wald values: 5.163, 5.043, 3.956, all $P < 0.05$). ROC curve showed that the AUC of tumor diameter, D_{90} and recurrence interval time were 0.782, 0.786 and 0.838 respectively, with cut-off values of 4.85 cm, 115.78 Gy and 297.5 d respectively. **Conclusions** The short-term efficacy of ¹²⁵I seed implantation for RESCC is mainly related to the tumor diameter, immediate postoperative D_{90} and recurrence interval time. Patients with tumor diameter < 4.85 cm, immediate postoperative

$D_{90} > 115.78$ Gy and recurrence interval time > 297.5 d have better efficacy.

【Key words】 Esophageal neoplasms; Carcinoma, squamous cell; Neoplasm metastasis; Lymph nodes; Neoplasm recurrence, local; Brachytherapy; Iodine radioisotopes; Treatment outcome

Fund program: Key Research and Development Project of Hebei Province (19277782D)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200825-00324

原位复发或区域淋巴结转移是食管鳞状细胞癌(简称鳞癌)首程治疗后最常见的失败模式^[1],再次治疗包括手术、放化疗等。但手术往往因术后组织粘连,极易造成正常组织损伤;再程放疗受周围正常组织耐受剂量限制,难以提升靶区剂量;术后血供破坏及放疗后局部纤维化导致化疗药物达不到有效浓度,疗效不佳。Zhang 等^[2]通过同步放化疗治疗 50 例食管癌术后区域复发患者,20% 患者可达到完全缓解(complete remission, CR)。但临床上存在一些患者因肺部疾病,或既往已经接受较高的剂量照射,或肿瘤复发部位紧邻血管等危及器官而无法进一步耐受外照射治疗。¹²⁵I 粒子治疗食管癌颈部淋巴结转移放疗后复发具有安全、有效和微创的优点,但影响其近期疗效的因素鲜有报道。本研究通过回顾性分析食管鳞癌颈部转移淋巴结放疗后复发¹²⁵I 粒子植入治疗后患者的临床资料,探讨影响近期疗效的因素。

资料与方法

1. 研究对象。回顾性纳入 2013 年 1 月至 2019 年 3 月间于河北省人民医院行 CT 引导下¹²⁵I 粒子植入的食管鳞癌颈部转移淋巴结放疗后复发的 47 例患者,其中男 42 例、女 5 例,年龄 47~77 岁。纳入标准:(1)病理示食管鳞癌放射野内孤立颈部淋巴结转移;(2)肿瘤最大径 ≤ 7 cm;(3)不能耐受或拒绝手术,化疗效果不佳;(4)卡氏功能状态(Kamofsky performance status, KPS)评分 ≥ 60 分、预期生存期 ≥ 3 个月。排除标准:(1)严重器官功能障碍;(2)凝血功能障碍;(3)一般情况差或恶液质;(4)距离上次外放疗结束时间 < 2 个月;(5)无术后 3 个月 CT 及其他影像学资料。本研究经本院伦理委员会批准(批件号:202046),患者及家属均签署知情同意书。

2. ¹²⁵I 粒子植入方法。患者术前行 CT 扫描,图像传送到治疗计划系统(treatment planning system, TPS;美国 SSGI 公司)制定术前计划。¹²⁵I 粒子剂量 45~140 Gy,粒子活度 11.1~29.6 MBq(由北京智博高科生物技术有限公司提供)。术中取合适体位,利用粒子植入枪后退式植入粒子,外周密集,中间稀疏,粒子间距 0.5~1.0 cm。术后行 CT 扫描,图像传入 TPS 行剂量验证。

3. 疗效评价。术后 3 个月复查 CT,采用实体瘤

疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 进行近期疗效评价^[3]。疗效分为有效[CR+部分缓解(partial remission, PR)]和无效[病情稳定(stable disease, SD)+病情进展(progressive disease, PD)]。根据美国肿瘤放射治疗协作组织和(或)欧洲肿瘤研究和治疗委员会晚期放射损伤分级标准评估不良事件。

4. 统计学处理。采用 IBM SPSS 25.0 软件分析数据,符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的定量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,定性资料以频数(百分比)表示。采用两独立样本 t 检验、Mann-Whitney U 检验和 χ^2 检验比较 2 组患者的临床资料;采用多因素 logistic 回归分析影响近期疗效的独立因素;采用 ROC 曲线评估各因素对近期疗效的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

47 例患者经病理证实均为局部复发,其中低分化 27 例(57.4%),中高分化 20 例(42.6%);术后即刻 90% 大体肿瘤体积接受的剂量(dose delivered to 90% gross tumor volume, D_{90})为 46.5~151.5 Gy;治疗后出现 I、IV 级皮肤毒性反应分别为 2 例(2/47, 4.3%)、1 例(1/47, 2.1%), I 级黏膜溃疡和 I 级口干干燥症均 3 例(3/47, 6.4%),未观察到与粒子植入相关的血液毒性反应。47 例患者中,有效组 26 例(CR 3 例, PR 23 例),无效组 21 例(SD 7 例, PD 14 例)。2 组患者的肿瘤最大径、术后即刻 D_{90} 和复发间隔时间差异均有统计学意义(z 值: -3.95~-3.33, 均 $P < 0.05$; 表 1)。患者¹²⁵I 粒子植入前后典型图像见图 1。

多因素 logistic 回归分析结果示,肿瘤最大径、术后即刻 D_{90} 和复发间隔时间是近期疗效的独立影响因素[比值比(odds ratio, OR)及其 95% CI: 4.240 (1.220~14.737)、0.999 (0.999~1.000) 和 0.989 (0.979~1.000), Wald 值: 5.163、5.043 和 3.956, 均 $P < 0.05$]。ROC 曲线分析(图 2)示,肿瘤最大径、术后即刻 D_{90} 和复发间隔时间的 AUC 分别为 0.782、0.786 和 0.838,最佳界值分别为 4.85 cm、115.78 Gy 和 297.5 d,灵敏度分别为 66.70%、50.0% 和 65.4%,特异性分别为 92.3%、100% 和 100%。

表 1 2 组食管鳞状细胞癌颈部转移淋巴结放疗后复发患者一般临床资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁; $\bar{x} \pm s$)	病理分级(例)		肿瘤最大径 [cm; $M(Q_1, Q_3)$]
		男	女		低分化	中高分化	
有效	26	23	3	61.3 \pm 8.1	13	13	4.15(3.37, 4.50)
无效	21	19	2	64.1 \pm 6.0	14	7	5.00(4.00, 5.50)
检验值		<0.01 ^a		-1.40 ^b	1.32 ^a		-3.33
P 值		1.000		0.170	0.251		0.001

组别	例数	复发间隔时间 [d; $M(Q_1, Q_3)$]	粒子活度 [MBq; $M(Q_1, Q_3)$]	术后即刻 D_{90} [Gy; $M(Q_1, Q_3)$]	术后化疗(例)		KPS 评分 [分; $M(Q_1, Q_3)$]
					是	否	
有效	26	409.5(242.8, 634.5)	16.7(14.8, 22.9)	112.11(98.76, 123.37)	21	5	80(70, 90)
无效	21	162.0(145.0, 228.5)	18.5(14.8, 22.2)	95.83(63.63, 109.42)	20	1	80(70, 90)
检验值		-3.95	-0.59	-3.34	1.08 ^a		-1.13
P 值		<0.001	0.552	0.001	0.299		0.258

注: ^a为 χ^2 值, ^b为 t 值, 其余为 z 值; 有效组包括完全缓解(CR)和部分缓解(PR), 无效组包括病情稳定(SD)和病情进展(PD); D_{90} 为 90% 大体肿瘤体积接受的剂量, KPS 为卡氏功能状态

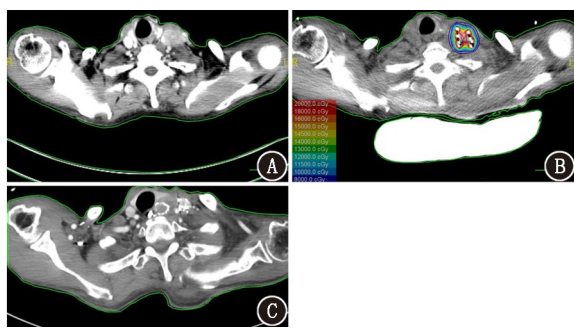


图 1 食管鳞状细胞癌颈部转移淋巴结放疗后复发患者(男, 70 岁)¹²⁵I 粒子植入术前及术后 CT 图。A. 术前病灶体积 27.6 cm³, 最大径 3.2 cm; B. 术后等剂量曲线分布图示 90% 大体肿瘤体积接受的剂量(D_{90})为 125 Gy; C. 术后 3 个月, 肿瘤体积缩小, 疗效评价为完全缓解(CR)

讨 论

¹²⁵I 粒子植入治疗头颈部复发转移肿瘤疗效显著, 但不同研究结果间有所差异^[4-5], 可能与各研究中处方剂量、粒子活度选择及肿瘤大小、肿瘤病理类型、粒子植入引导方式等因素有关。肿瘤病理类型多样, 复发患者多已经多种模式治疗, 存在混杂因素较多, 影响疗效的因素目前仍然不详。本研究纳入食管鳞癌颈部淋巴结转移患者, 均为外照射后复发, 具有病种单一、混杂因素少的优点, 结论可为¹²⁵I 粒子植入治疗食管鳞癌颈部转移淋巴结放疗后复发疗效的提高及人群选择提供参考依据。

肿瘤最大径越大, 往往浸润生长, 导致临床无法精确定肿瘤靶区; 且肿瘤中心血供差, 乏氧细胞多, 射线抗性大; 此外, 大肿瘤易发生液化坏死, 导致粒子移位, 剂量分布改变, 影响疗效。张文文等^[6]利用¹²⁵I 粒子治疗甲状腺癌淋巴结转移灶, 肿瘤最大径 < 2 cm 更易局部控制。王娟等^[7]采用¹²⁵I 粒子

治疗外放疗后复发颈部淋巴结转移癌, 淋巴结最大径 < 4 cm 的患者术后 6 个月有效率为 90%。陈恩立等^[8]分析¹²⁵I 粒子植入治疗头颈部复发转移肿瘤患者资料发现, 肿瘤最大径 < 5.25 cm 疗效更佳。本研究中肿瘤最大径 < 4.85 cm 者能获得更好疗效, 这为拟行¹²⁵I 粒子治疗的人群选择提供了参考依据。

食管鳞癌颈部转移淋巴结放疗后复发¹²⁵I 粒子植入的近期疗效与靶区剂量相关。 D_{90} 越大, 靶区接受的剂量越高, 且放射线使肿瘤细胞的单链或双链 DNA 彻底断裂, 导致肿瘤细胞凋亡, 从而实现肿瘤的局部控制, 更有效地提高患者的生存率。Ji 等^[9]应用¹²⁵I 粒子治疗 101 例头颈部肿瘤放疗后复发患者, 中位 D_{90} 为 117 Gy, 术后 3 个月有效率为 60.4%。Huang 等^[10]报道了 31 例¹²⁵I 粒子治疗的颈部淋巴结转移患者, 术后 D_{90} 为 90~125 Gy, 术后 3 个月 CR 3 例、PR 25 例, 有效率为 90.3%。陈恩立等^[8]回顾性分析¹²⁵I 粒子植入治疗的 73 例头颈部复发转移肿瘤患者的临床资料, 结果显示术后即刻 D_{90} > 110.5 Gy 的患者可获得更好的疗效。本研究示术后即刻 D_{90} > 115.78 Gy 者能获得更好疗效, 与既往研究相符, 为食管鳞癌颈部转移淋巴结放疗后复发¹²⁵I 粒子植入治疗处方剂量的制定及剂量爬升试验提供了参考。

既往多项研究表明, 头颈部肿瘤再次放射治疗的疗效与放疗后复发间隔时间相关^[11-12]。复发间隔时间越短, 肿瘤增殖越快, 而由于¹²⁵I 粒子的半衰期较长(59.6 d), 其适合于增殖周期较长的肿瘤细胞。Bhalavat 等^[11]分析 25 例接受¹⁹²Ir 近距离治疗的复发性头颈癌患者, 发现复发间隔时间超过 15 个月的患者, 越容易达到局部控制。Choi 等^[12]纳入 73 例接受放射治疗的头颈癌患者, 发现复发间隔 > 2 年与

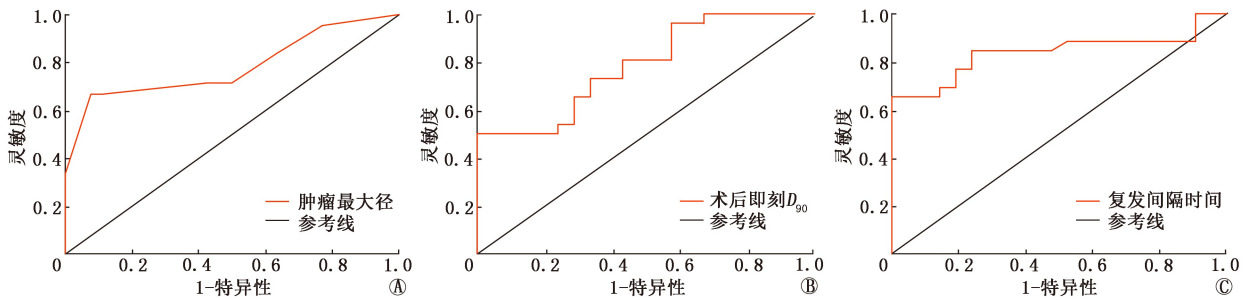


图 2 肿瘤最大径(A)、术后即刻 90% 大体肿瘤体积接受的剂量(D_{90} ;B)和复发间隔时间(C)预测 47 例食管鳞状细胞癌颈部转移淋巴结放疗后复发患者 ^{125}I 粒子植入术治疗近期疗效的 ROC 曲线

无进展生存期和总生存期相关。本研究结果表明,复发间隔时间 >297.5 d 者能获得更好疗效,提示针对复发间隔时间 ≤ 297.5 d 的患者, ^{125}I 粒子植入治疗可能效果不佳,宜选用其他(如 ^{103}Pd)高剂量率的核素治疗。

综上,在采用 ^{125}I 粒子治疗食管鳞癌颈部转移淋巴结外照射后复发患者时,肿瘤最大径 <4.85 cm、 $D_{90}>115.78$ Gy、复发间隔时间 >297.5 d 的患者可获得更好疗效。本研究不足之处:疗效评价依据术后 3 个月 CT 复查结果来界定,未研究远期疗效(如 1 年生存率、总生存率及不良反应发生率等);单中心研究,纳入患者亦有限。下一步会继续随访以收集远期疗效相关数据,并进行多中心、大样本进一步验证。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 张玉卫:研究实施、论文撰写;刘泽洲、梁岩松、陈恩立:统计分析;张宏涛、隋爱霞、王娟:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, et al. Head and neck cancer[J]. N Engl J Med, 1993, 328(3): 184-194. DOI: 10.1056/NEJM199301213280306.
 - [2] Zhang J, Peng F, Li N, et al. Salvage concurrent radio-chemotherapy for post-operative local recurrence of squamous-cell esophageal cancer[J]. Radiat Oncol, 2012, 7: 93. DOI: 10.1186/1748-717X-7-93.
 - [3] Bogaerts J, Ford R, Sargent D, et al. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 248-260. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.027.
 - [4] Jiang Y, Ji Z, Guo F, et al. Side effects of CT-guided implantation of ^{125}I seeds for recurrent malignant tumors of the head and neck assisted by 3D printing non co-planar template[J]. Radiat Oncol, 2018, 13(1): 18. DOI: 10.1186/s13014-018-0959-4.
 - [5] 张道琴,吕中伟. CT 引导下 ^{125}I 粒子植入治疗颈、纵隔淋巴结转移瘤的研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(11): 738-742. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.11.017.
- Zhang DQ, Lyu ZW. Advances in CT-guided ^{125}I seed implantation on residual or relapsing metastatic cervical and mediastinal lymph nodes[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(11): 738-742. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.11.017.

- [6] 张文文,郝珊瑚,王治国,等. ^{125}I 粒子植入治疗 ^{131}I 难治性分化型甲状腺癌淋巴结转移的临床价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(1): 9-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.01.003.

Zhang WW, Hao SH, Wang ZG, et al. Clinical value of ^{125}I seeds implantation in treatment of lymph nodes metastases from ^{131}I refractory differentiated thyroid carcinoma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(1): 9-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.01.003.

- [7] 王娟,孙美玲,张宏涛,等. 外放疗后复发颈部淋巴结转移癌 17 例 ^{125}I 粒子植入治疗的初步疗效[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23(9): 784-787. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2014.09.011.

Wang J, Sun ML, Zhang HT, et al. Radioactive ^{125}I seed implantation for the treatment of recurrent cervical lymphatic metastases after radiotherapy: preliminary results in 17 cases[J]. J Intervent Radiol, 2014, 23(9): 784-787. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2014.09.011.

- [8] 陈恩立,张宏涛,刘泽洲,等. CT 引导下 ^{125}I 粒子植入治疗头颈部复发转移肿瘤近期疗效的影响因素分析[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(2): 93-97. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.02.006.

Chen EL, Zhang HT, Liu ZZ, et al. Factors influencing the short-term efficacy of CT-guided ^{125}I seeds implantation in the treatment of recurrent and metastatic tumors of head and neck[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(2): 93-97. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.02.006.

- [9] Ji Z, Jiang Y, Tian S, et al. The effectiveness and prognostic factors of CT-guided radioactive I-125 seed implantation for the treatment of recurrent head and neck cancer after external beam radiation therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019, 103(3): 638-645. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.10.034.

- [10] Huang H, Xu S, Li F, et al. Clinical application of computed tomography-guided ^{125}I seed interstitial implantation for head and neck cancer patients with unmanageable cervical lymph node metastases[J]. Eur J Med Res, 2016, 21: 18. DOI: 10.1186/s40001-016-0213-1.

- [11] Bhalavat R, Pareek V, Chandra M, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy in recurrent head and neck cancer: an effective salvage option[J]. J Contemp Brachytherapy, 2018, 10(5): 425-430. DOI: 10.5114/jcb.2018.78995.

- [12] Choi SH, Chang JS, Choi J, et al. Re-irradiation using intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head and neck cancer[J]. Anticancer Res, 2018, 38(5): 3165-3173. DOI: 10.21873/anticancer.12580.

(收稿日期:2020-08-25)