

放射性¹²⁵I粒子治疗食管鳞癌的安全性及疗效

吕进, 曹秀峰, 朱斌, 纪律, 肖建, 王冬冬, 陶磊, 王山, 安红银

吕进, 曹秀峰, 朱斌, 纪律, 王冬冬, 陶磊, 南京医科大学附属南京第一医院肿瘤外科 江苏省南京市 210006

肖建, 复旦大学附属中山医院青浦分院 上海市 201700

王山, 安红银, 盐城市肿瘤医院胸外科 江苏省盐城市 224002

吕进, 硕士, 主治医师, 主要从事胸腹部肿瘤以手术为主的综合治疗。

作者贡献分布: 此课题由曹秀峰与吕进设计; 研究过程由吕进、朱斌、纪律、肖建、王冬冬、陶磊、王山及安红银操作完成; 研究所用试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由吕进、朱斌及纪律完成; 本论文写作由吕进完成。

通讯作者: 曹秀峰, 教授, 主任医师, 博士生导师, 210006, 江苏省南京市, 南京医科大学附属医院南京第一医院肿瘤外科。

cx551101@sina.com.cn

收稿日期: 2010-06-17 修回日期: 2010-08-24

接受日期: 2010-08-31 在线出版日期: 2010-10-18

¹²⁵I seed implantation brachytherapy for esophageal squamous cell carcinoma

Jin Lv, Xiu-Feng Cao, Bin Zhu, Lv Ji, Jian Xiao, Dong-Dong Wang, Lei Tao, Shan Wang, Hong-Yin An

Jin Lv, Xiu-Feng Cao, Bin Zhu, Lv Ji, Dong-Dong Wang, Lei Tao, Department of Oncological Surgery, Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University; Oncology Center of Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Jian Xiao, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201700, China

Shan Wang, Hong-Yin An, Department of Thoracic Surgery, Yancheng Tumor Hospital, Yancheng 224002, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Professor Xiu-Feng Cao, Department of Oncological Surgery, Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University; Oncology Center of Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. cx551101@sina.com

Received: 2010-06-17 Revised: 2010-08-24

Accepted: 2010-08-31 Published online: 2010-10-18

Abstract

AIM: To evaluate the safety and efficacy of intraoperative ¹²⁵I seed implantation for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC).

METHODS: Eca-109 cells cultured *in vitro* were divided into four groups: cells untreated (control group) and those treated with low- (0.2 mCi), medium- (0.4 mCi) and high-dose ¹²⁵I seeds (0.8 mCi). After ¹²⁵I seed implantation, the cloning efficiency, apoptotic index and cell cycle of Eca-109 cells were detected. For animal experiment, Eca-109 cells were inoculated subcutane-

ously in the right femoribus internus of nude mice. ESCC-bearing mice were then divided into five groups: mice untreated (control group), mice undergoing spurious operation (prick into the tumor without implanting seeds), and those treated with low- (0.2 mCi), medium- (0.4 mCi) and high-dose ¹²⁵I seeds (0.8 mCi). Tumor volume was then evaluated. For clinical trial, 298 patients with phase II to III ESCC were randomized into two groups: patients undergoing both surgery and intraoperative ¹²⁵I seed implantation and those undergoing surgery alone. Postoperative complications were observed. The short- and long-term efficacy of ¹²⁵I seed implantation was followed up.

RESULTS: The cloning efficiency of cells of the three treatment groups was significantly lower than that of control cells (all $P < 0.05$). The cell cloning efficiency was also significantly lower in cells treated with high- and medium-dose ¹²⁵I seeds than in those treated with low-dose ¹²⁵I seeds (both $P < 0.01$) though no significant difference was noted between the high- and medium-dose groups ($P > 0.05$). The apoptotic index (AI) of cells of the three treatment groups was significantly higher than that of control cells (all $P < 0.01$). The apoptotic index (AI) was also significantly higher in cells treated with high- and medium-dose ¹²⁵I seeds than in those treated with low-dose ¹²⁵I seeds (both $P < 0.01$) though no significant difference was noted between the high- and medium-dose groups ($P > 0.05$). The percentage of G₂/M phase cells increased with the enhancement of the ¹²⁵I seed activity ($P < 0.01$). The reduced rates of tumor growth in mice treated with ¹²⁵I seeds were statistically higher than that in control mice. There was no statistical difference in the reduced rate of tumor growth between control mice and mice undergoing spurious operation ($P > 0.05$) as well as between mice treated with high- and medium-dose ¹²⁵I seeds. In patients undergoing ¹²⁵I seed implantation, no displacement or loss of seeds occurred. The local recurrence rate was significantly lower (14.9% vs 38.7%, $P < 0.05$) and the rate of complete response (CR) plus partial response (PR) was significantly higher (78.8% vs 30.3%, $P <$

■背景资料

ESCC是世界上常见的恶性肿瘤之一, 居世界癌症死因第7位, 居我国癌症死因第4位。复发转移仍是治疗失败的主要原因。单纯手术治疗晚期ESCC患者, 其5年生存率只有10%-20%。可否在术中联合永久性植入¹²⁵I放射性粒子治疗ESCC, 尚缺乏系统性研究。

■同行评议者

李华, 副教授, 中山大学附属第三医院肝脏外科

■ 研发前沿

¹²⁵I粒子植入组织间近距离放疗具有高度适形放疗的特点,同时拥有微创、损伤轻微、并发症少、使用便易等优势,在治疗一些恶性实体肿瘤方面已取得了满意的疗效。然而,¹²⁵I粒子植入治疗ESCC目前仍少有报道。

0.05) in patients undergoing intraoperative ¹²⁵I seed implantation than in those undergoing surgery alone. There were no statistical differences in the incidence of complications and the 1-year survival rate (both $P > 0.05$) between the two groups of patients. However, the 3-, 5-, and 7-year survival rates were statistically higher in patients undergoing surgery alone than in those undergoing intraoperative ¹²⁵I seed implantation (64% vs 52%, 42.7% vs 34.5% and 25.1% vs 12.6%, all $P < 0.05$).

CONCLUSION: Intraoperative ¹²⁵I seed implantation brachytherapy can reduce local recurrence and improve survival in patients with ESCC and therefore represents a safe, effective and simple approach for ESCC.

Key Words: Esophageal squamous cell carcinoma; Brachytherapy; ¹²⁵I seed; Thoracic surgery

Lv J, Cao XF, Zhu B, Ji L, Xiao J, Wang DD, Tao L, Wang S, An HY. ¹²⁵I seed implantation brachytherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(29): 3065-3071

摘要

目的: 探讨¹²⁵I粒子在体内外对人ESCC的疗效和作用机制以及植入治疗胸段中晚期食管鳞癌(ESCC)的安全性及疗效。

方法: 细胞及动物实验:¹²⁵I粒子植入体外培养的人食管鳞癌Eca-109细胞,分A组不加粒子(对照组);B组0.2 mCi(低剂量组);C组0.4 mCi(中剂量组);D组0.8 mCi(高剂量组)。分析细胞克隆形成率、细胞凋亡指数和细胞周期分布情况;建立裸鼠皮下移植性食管癌模型后,对照组(A组,不做任何处理)、假手术组(B组,穿刺瘤体1次,但不植入粒子)、低剂量组(C组,0.2 mCi)、中剂量组(D组,0.4 mCi)和高剂量组(E组,0.8 mCi),计算各组抑瘤率。临床试验:前瞻性研究,入组时间为2000-2004年。根据ESCC术前CT分期标准,298例Ⅱ-Ⅲ期胸段ESCC患者随机分为术中联合¹²⁵I粒子植入组及单纯手术组。依据TPS所确定的剂量,A组术中直视下植入¹²⁵I粒子。选用0.5 mCi的¹²⁵I粒子20-40粒,总活度在10-30 mCi,肿瘤匹配周边剂量60-70 Gy,术后行粒子验证和质量评估。观察患者术后并发症、监测局部复发情况、评价患者疗效。

结果: 细胞克隆形成率B、C、D组均低于A组($P < 0.05$);C、D组均低于B组($P < 0.01$);C、D组无统计学差别($P > 0.05$)。细胞凋亡指数B、C、D组均高于A组($P < 0.01$);C、D组均高于B

组($P < 0.01$),C、D组无统计学差别($P > 0.05$)。随粒子剂量增加,G₂/M期细胞所占比例增高,各组之间均有统计学意义($P < 0.01$)。动物实验中,瘤体积C、D、E组明显小于A组($P < 0.05$),D、E组均小于C组($P < 0.05$),但D、E组之间无统计学意义($P > 0.05$);B、A组瘤体积相比无统计学意义($P > 0.05$)。临床试验中,术中联合¹²⁵I粒子植入组术后粒子验证无移位、脱落,质量评估满意。术中联合¹²⁵I粒子植入组与单纯手术组局部复发率分别为14.9%、38.7%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术中联合¹²⁵I粒子植入组术后3 mo有效率(CR+PR)高于单纯手术组,差异有统计学意义(78.8% vs 30.3%, $P < 0.05$)。二组并发症比较无统计学意义($P > 0.05$)。术中联合¹²⁵I粒子植入组与单纯手术组1年生存率之间的差异无统计学意义($P > 0.05$),术中联合¹²⁵I粒子植入组3、5、7年生存率均高于单纯手术组,差异有统计学意义(64% vs 52%, 42.7% vs 34.5%, 25.1% vs 12.6%, 均 $P < 0.05$)。

结论: 术中联合¹²⁵I粒子植入治疗中晚期ESCC是简单、安全、有效的方法,可降低局部复发率,延长患者生存期。

关键词: 食管鳞癌;近距离放射疗法;¹²⁵I粒子;胸外科

吕进,曹秀峰,朱斌,纪律,肖建,王冬冬,陶磊,王山,安红银。放射性¹²⁵I粒子治疗食管鳞癌的安全性及疗效。世界华人消化杂志 2010; 18(29): 3065-3071

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3065.asp>

0 引言

食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是世界上常见的恶性肿瘤之一,居世界癌症死因第7位^[1],居我国癌症死因第4位,复发转移仍是治疗失败的主要原因。单纯手术治疗晚期ESCC患者,其5年生存率只有10%-20%^[2,3]。可否在术中联合永久性植入¹²⁵I放射性粒子治疗ESCC,尚缺乏系统性研究。本研究将通过¹²⁵I粒子照射体外培养的人ESCC细胞和体内植入治疗裸鼠移植食管癌,探讨放射性¹²⁵I粒子组织间植入近距离放疗在体内外对人ESCC的疗效及作用机制,同时在此基础上对术中联合¹²⁵I粒子植入治疗中晚期ESCC进行前瞻性研究。

1 材料和方法

1.1 材料 人ESCC Eca-109细胞购于中国科学院上海分院细胞研究所,¹²⁵I放射性粒子中国同位素公司上海欣科医药有限公司提供,δBABL/C裸鼠购于中国科学院上海分院实验动物中心。

2000-08/2004-08, 共958例患者均经内镜活检、病理组织学诊断为ESCC. 根据术前CT分期标准^[3], 298例II-III期患者相继入组, 随机分为术中联合¹²⁵I粒子植入组及单纯手术组. 入组前均与患者签署治疗知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 细胞及动物实验: (1)细胞培养: 人ESCC Eca-109细胞培养于高糖型DMEM培养液中, CO₂恒温培养箱培养. 当细胞生长至覆盖瓶壁80%左右时进行传代, 传至4-5代后用于实验. (2)细胞克隆形成率及细胞凋亡和细胞周期分析: 实验细胞0.25%胰酶消化液消化, 吹打, 接种于培养皿, CO₂恒温培养箱培养, 将不同剂量¹²⁵I粒子植入后继续培养, 第1-7天观察形成的细胞团, 计克隆形成数、绝对克隆形成率(absolute colony forming efficiency, CFE)和相对克隆形成率(relative colony forming efficiency, RFE). 粒子照射1 wk后将各组细胞以0.25%胰酶消化液消化, 离心, PBS漂洗, 孵育缓冲液混匀, 室温、避光下孵育15 min, 流式细胞仪定量检测, 计算细胞凋亡指数(apoptotic index, AI). 终浓度悬浮细胞70%乙醇固定, 过夜, 离心, 0.1%的PI染液室温下避光染色30 min, 流式细胞仪进行细胞周期检测. 应用Cell Quest软件分析. (3)体内植入¹²⁵I抑瘤分析: 健康♂ SPF级BABL/C裸鼠30只, 实验裸鼠右侧大腿根部外侧注射 1×10^7 /mL Eca-109细胞悬液1 mL, 分笼饲养, 观察肿瘤体积长至1 cm × 1 cm × 1 cm左右后, 取20只随机分为不同剂量¹²⁵I粒子植入组, 分为对照组(A组, 不做任何处理)、假手术组(B组, 植入针穿刺瘤体1次, 不植入粒子)、低剂量组(C组, 瘤体中心植入 7.4×10^6 Bq ¹²⁵I粒子1枚)、中剂量组(D组, 植入 14.8×10^6 Bq ¹²⁵I粒子1枚)和高剂量组(E组, 植入 29.6×10^6 Bq ¹²⁵I粒子1枚). 30 d后处死裸鼠, 计算瘤体大小和肿瘤抑制率.

1.2.2 临床研究: (1)入组治疗资料: CT等所有检查结果的采集和评估均由肿瘤学专家执行. 应用计算机三维治疗计划系统(treatment planning system, TPS)术前或术中制定治疗计划. 依据TPS所制定的剂量, 术中直视下¹²⁵I粒子(北京原子高科提供)组织间植入. 选用0.5 mCi的¹²⁵I粒子20-40粒, 总活度在10-30 mCi, 匹配周边剂量(matched peripheral dose, MPD)60-70 Gy, 粒子间距10 mm, 距大血管、支气管、吻合口等重要部位 ≥ 5 mm. 对胸中下段食管癌于胃左动脉旁、腹腔动脉旁、隆突前后及瘤床处布源; 对胸中上段食管癌于隆突前后、后纵隔、沿奇静

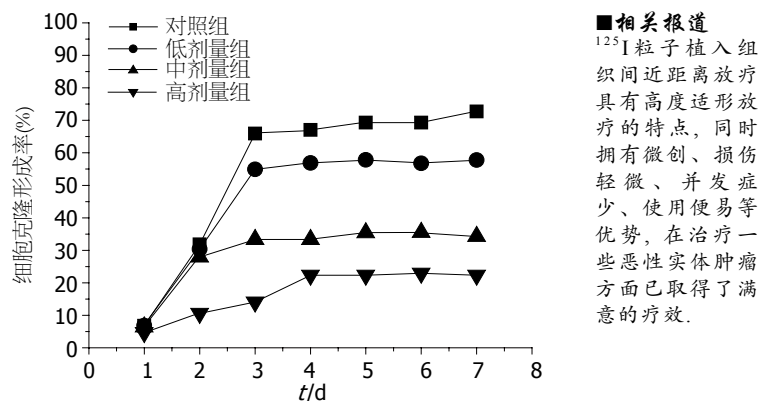


图1 植入¹²⁵I放射性粒子3 d后各组细胞克隆形成率. 各组细胞克隆形成率逐渐趋于平稳, 差距渐趋明显.

脉以及瘤床处布源. 植入后即刻超声探查, 粒子分布不均时在“冷点”区补种粒子, 术后通过影像学手段(CT、X片)行粒子验证和质量评估. 两组均根据术中情况行食管癌根治术、姑息性减瘤手术或食管胃转流术. 术后患者均采用PF方案, 即顺铂(DDP)20-30 mg, iv, d₁₋₅; 氟尿嘧啶(5-FU)1 000-1 250 mg, iv, d₁₋₅. (2)入组疗效评估: 观察患者术后并发症; 通过CT监测肿瘤影像学、局部复发情况; 近期疗效评定按WHO相关肿瘤评定标准: 肿瘤消失维持1 mo为完全缓解(complete response, CR), 体积缩小50%以上维持1 mo为部分缓解(partial response, PR), 缩小不足50%为无变化(no change, NC)或稳定(stable disease, SD), 肿瘤体积增大 $>25\%$ 或有新病灶出现为进展(progress of disease, PD), 有效为CR+PR. 随访所有患者术后1、3、5、7年生存率.

统计学处理 细胞及动物实验采用STATA 10.0分析统计学数据, 各组数据表示采用mean ± SD, 各组间细胞克隆形成率、细胞凋亡率与细胞周期变化率用Chi-square Test法分析, 粒子近距离照射后裸鼠移植瘤体积等各组数据行t检验, 对不同粒子剂量照射的各组裸鼠移植瘤生长抑制率进行 χ^2 检验; 临床研究采用STATA 10.0分析统计学数据, 一般资料组间差异运用 χ^2 检验比较, 绘制Kaplan-Meier生存曲线, 生存分析采用Log-rank检验. $P < 0.05$ 差异有统计学意义.

2 结果

2.1 细胞及动物实验

2.1.1 细胞克隆形成率: 对照组中克隆形成较为均匀, 各实验组中粒子周围细胞克隆形成相对较少, 远离粒子1 cm以上, 细胞克隆形成明显增多. 7 d后各实验组细胞克隆形成率均低于对照组($P < 0.05$), 中(0.4 mCi)、高(0.8 mCi)剂

■ 相关报道

¹²⁵I粒子植入组织间近距离放疗具有高度适形放疗的特点, 同时拥有微创、损伤轻微、并发症少、使用便易等优势, 在治疗一些恶性实体肿瘤方面已取得了满意的疗效.

■创新盘点

^{125}I 粒子植入治疗 ESCC 目前仍少有报道。本研究通过 ^{125}I 粒子照射体外培养的人 ESCC 细胞和体内植入治疗裸鼠移植食管癌, 探讨 ^{125}I 粒子组织间植入近距离放疗在体内外对人 ESCC 的疗效及作用机制, 同时在此基础上对术中联合 ^{125}I 粒子植入治疗中晚期 ESCC 进行前瞻性研究。

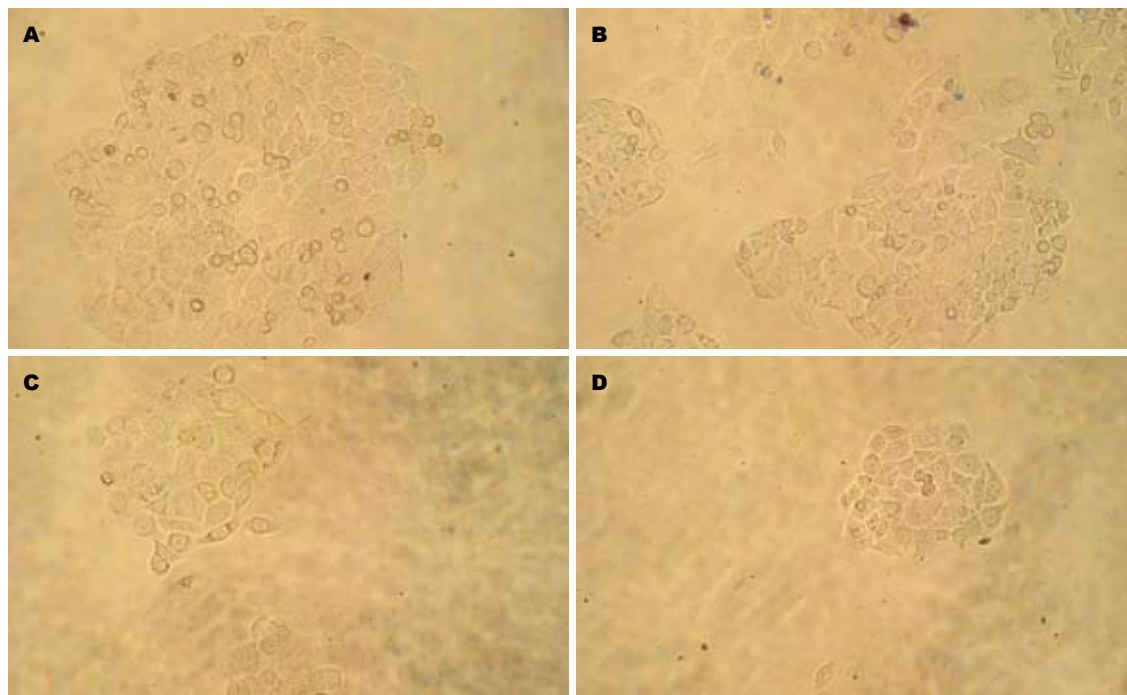


图 2 Eca-109 细胞克隆形成($\times 200$)。A: 未经粒子照射, 细胞呈典型鳞状细胞癌表现, 癌细胞异形明显, 细胞团较紧密; B: 经 0.2 mCi 粒子照射后, 可见被照射细胞有坏死表现, 出现少量核碎裂; C: 经 0.4 mCi 粒子照射后, 可见明显细胞坏死, 核碎裂、核溶解、细胞模糊无结构, 细胞克隆形成较松散; D: 经 0.8 mCi 粒子照射后, 细胞坏死、核碎裂、核溶解、细胞模糊无结构, 细胞克隆形成更加松散。

量组与低剂量组(0.2 mCi)比较均有统计学意义($P < 0.01$), 中高剂量比较差别无统计学意义($P > 0.05$, 图1, 2)。

2.1.2 细胞凋亡: 各实验组与对照组的 AI 值差异均有统计学意义($P < 0.01$), 中高剂量组与低剂量组比较均有统计学意义($P = 0.000$), 中高剂量组比较无统计学意义($P = 0.209$)。

2.1.3 细胞周期变化: 随粒子剂量的增加, G_2/M 期比例增高, S 期细胞逐渐减少, 各组之间均有统计学意义($P < 0.01$); 各实验组细胞 G_0 和 G_1 期百分比与对照组比较无统计学意义($P > 0.05$)。

2.1.4 抑瘤率分析: 实验组瘤体 1 wk 左右生长趋停止, 约 10 d 后体积开始缩小, 对照组肿瘤继续生长。30 d 后各实验组抑瘤率均高于对照组($P < 0.05$), 中高剂量组与低剂量组相比均有统计学意义($P < 0.05$), 中高剂量组之间相比无统计学意义($P = 0.150$)。空白剂量组和对照组相比无统计学意义($P = 0.255$)。

2.2 临床研究结果 术前患者资料见表1。观察时间从术后截止2008-08-31(中位随访时间42 mo, 95%CI: 37-55), 298例患者中290例获随访, 8例失访(统计列为截尾数据), 目前仍继续随访中。 ^{125}I 粒子植入组术后粒子验证无移位、脱落; MPD 60-70 Gy, 100%剂量的靶体积(V_{100}) $>90\%$,

表 1 298例ESCC患者术前一般资料

	术中联合 ^{125}I 粒子 植入组($n = 150$)	单纯手术 组($n = 148$)	χ^2 值	P 值
男:女	81:69	82:66	0.0594	0.807
年龄(岁)			0.1100	0.991
40-	23	21		
50-	45	44		
60-	59	59		
70-	23	24		
肿瘤分段			0.9863	0.610
上胸段	27	29		
中胸段	78	69		
下胸段	45	50		
CT分期			0.0072	0.932
II	31	30		
III	119	118		

术前CT分期按照以下标准: I: 肿瘤局限于食管腔内或管壁厚度在3-5 mm; II: 管壁厚度 >5 mm, 但未侵犯纵隔, 无远处转移; III: 肿瘤侵犯邻近纵隔结构; IV: 出现远处转移。

90%的靶区剂量(D_{90}) $>$ MPD, 提示应用剂量合理可行, 质量评估满意, 无需补种粒子。随访中无患者死于手术及粒子治疗, 69.4%死于局部复发和远处转移, 术中联合 ^{125}I 粒子植入组及单纯手术组局部复发率分别为14.9%和38.7%, 比较差

表 2 食管癌术后病理分期及并发症、死因 $n(\%)$

	术中联合 ¹²⁵ I粒子 植入组($n=150$)	单纯手术组 ($n=148$)	$n=298$	χ^2 值	P 值
手术切除				0.0901	0.956
根治性	117(78.0)	115(77.7)	232(77.9)		
姑息性	25(16.7)	26(17.6)	51(17.1)		
无法切除(转流手术)	8(5.3)	7(4.7)	15(5.0)		
病理分期				0.5139	0.773
II a	9(6.0)	10(6.7)	19(6.4)		
II b	19(12.7)	15(10.1)	34(11.4)		
III	122(81.3)	123(83.1)	245(82.2)		
并发症				1.8068	0.613
反流性食管炎	26(17.3)	28(18.9)	54(18.1)		
死因				18.5837	0.000
局部复发	20(14.9)	55(38.7)	75(27.2)		
远处转移	65(48.5)	67(47.2)	132(47.8)		
后续治疗(化疗)	26(19.4)	10(7.0)	36(13.0)		
不相关原因	23(17.2)	10(7.0)	33(12.0)		

■应用要点

本研究通过体内
外及临床研究显
示,选择合适的患
者于术中联合¹²⁵I
粒子植入治疗中
晚期ESCC可降低
局部复发率,延长
患者生存期。

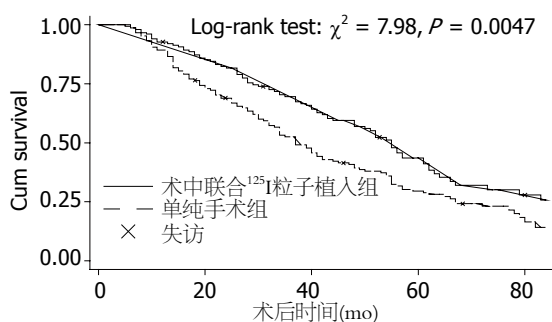


图 3 术后食管癌患者总体生存曲线。

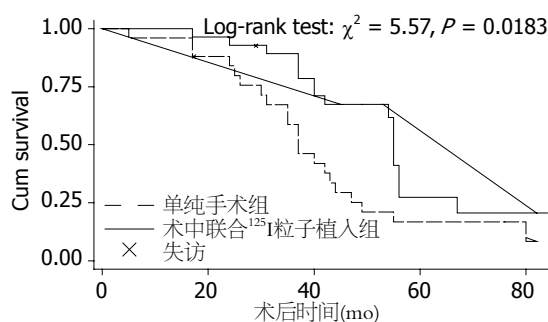


图 4 术后食管癌患者pTNM分期为II a+II b生存曲线。

异有统计学意义($\chi^2 = 10.0719$, $P = 0.002$)。术中联合¹²⁵I粒子植入组手术切除率94.7%, 25例行减瘤手术, 8例行转流手术; 单纯手术组手术切除率95.3%, 26例行减瘤手术, 7例行转流手术。两组根治性切除率(78.0% vs 77.7%)、姑息性切除率(16.7% vs 17.6%)、转流手术率(5.3% vs 4.7%)比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.0901$, $P = 0.956$)。对于食管癌无法切除者(转流手术), 术中联合¹²⁵I粒子植入组有效率(CR+PR)78.8%(26/33), 与单纯手术组有效率30.3%(10/33)比较差异有统计学意义($\chi^2 = 15.6444$, $P = 0.000$); 术中联合¹²⁵I粒子植入组发生反流性食管炎26例(17.3%), 肺部感染1例(0.6%), 单纯手术组发生反流性食管炎28例(18.9%), 吻合口漏、吻合口狭窄、肺部感染各1例(0.7%), 并发症比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.8068$, $P = 0.613$)。两组间1年生存率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.72$, $P = 0.3970$), 但3、5、7年生存率比较差异有统计学意义($\chi^2 =$

4.67, $P_1 = 0.0307$; $\chi^2 = 5.85$, $P_2 = 0.0156$; $\chi^2 = 10.76$, $P_3 = 0.0010$), 中位生存期比较差异有统计学意义(55 mo 95%CI: 48-62 vs 37 mo 95%CI: 32-45, $\chi^2 = 7.98$, $P = 0.004$, 图3)。亚组中pTNM分期为II期患者术中联合¹²⁵I粒子植入组和单纯手术组中位生存期比较差异有统计学意义(51 mo 95%CI: 40.6-54.7 vs 47 mo 95%CI: 37.3-54.9, $\chi^2 = 5.57$, $P = 0.0183$, 图4)。食管癌术后病理分期及并发症、死因见表2, 食管癌术后近期疗效评价见表3, 影像学检查(CT)见图5。

3 讨论

¹²⁵I粒子植入组织间近距离放疗具有高度适形放疗的特点, 同时拥有微创、损伤轻微、并发症少、使用便易等优势, 在治疗一些恶性实体肿瘤方面已取得满意疗效^[4-9]。然而,¹²⁵I粒子植入治疗ESCC目前仍少有报道。本研究显示,¹²⁵I粒子可明显抑制人ESCC Eca-109细胞克隆形成, 随

同行评价

本文选题新颖, 数据可靠, 对治疗中晚期食管鳞癌有一定的借鉴意义。

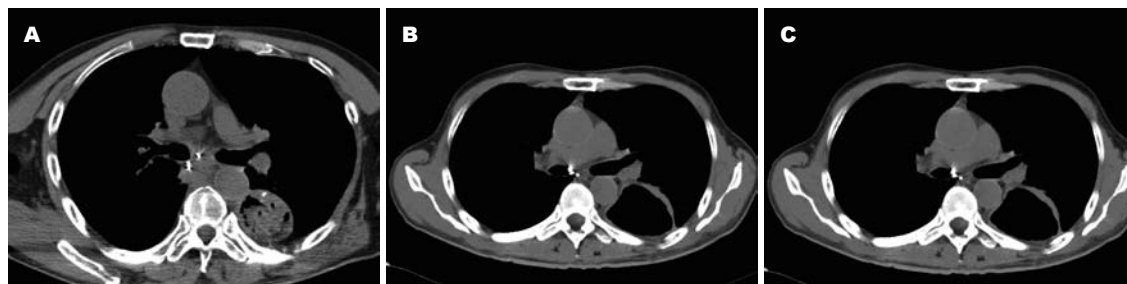


图 5 CT示某患者食管癌术后病灶的变化. A: 姑息性切除术后中植入粒子1 wk; B: 3 mo后病灶渐消失; C: 1年后病灶与前片比较基本无变化。

表 3 未行根治术的食管癌患者近期疗效评价 $n(\%)$

	术中联合 ^{125}I 粒子 植入组($n = 33$)	单纯手术组 ($n = 33$)	$n = 66$	χ^2 值	P 值
近期疗效				15.6444	0.000
CR	6(18.2)	0(0.0)	6(9.0)		
PR	20(60.6)	10(30.3)	30(45.5)		
SD	5(15.2)	1(3.0)	6(9.0)		
PD	2(6.1)	22(66.7)	24(36.4)		

CR: 全缓解; PR: 部分缓解; SD: 无变化; PD: 进展。

放射剂量的增加对细胞凋亡的诱导越明显, 随距离增加渐降低, 可使 G_2 -M期比例增高, 并与粒子剂量成正比。体内植入可使移植瘤体积明显缩小, 抑瘤率随剂量的增加而增大。说明 ^{125}I 粒子可有效抑制人ESCC Eca-109细胞克隆形成率, 诱导细胞凋亡, 并通过把细胞阻滞在 G_2 /M期而延迟细胞分裂, 抑制其增殖能力, 且裸鼠瘤体内植入可有效缩小肿瘤体积, 杀伤ESCC细胞。虽中高剂量组疗效无差异, 但考虑到高剂量副作用较大, 应以中剂量为宜。单枚 ^{125}I 粒子的推荐剂量为0.4-0.8 mCi。

同时在此基础上, 本中心对术中联合 ^{125}I 粒子植入治疗胸段中晚期ESCC患者进行了长期随访研究。由于很少有一种积极的手术方法适用于颈段食管癌, 故并未将其纳入。研究显示A组及B组术后并发症比较无统计学意义($P > 0.05$)。对于近期疗效的评价, 食管癌无法切除者A组及B组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时二组死亡率比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 且A组死于局部复发的患者显著降低($P < 0.05$)。本研究排除了不同手术方法对中晚期ESCC患者生存率的影响, 并排除不适合手术的IV期食管癌患者。3、5、7年生存率分析显示A组可显著提高长期生存率, 并具统计学意义($P < 0.05$), 两组1年生存率之间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。同时

亚组分析发现pTNM II期患者A组中位生存期高于B组, 并具统计学意义($P < 0.05$), 这也提示生存期的延长可能获益于粒子植入后局部复发率的降低, 显示术中联合 ^{125}I 粒子植入也适用于IIa或IIb患者, 扩大了相应适应证。本研究采用 ^{125}I 粒子单粒活度0.5 mCi, MPD 60-70 Gy是合理的, 疗效及预后较佳。相对于外放疗, 术中 ^{125}I 粒子植入治疗有以下优点: (1) ^{125}I 粒子植入与手术结合, 有望缩小手术的解剖范围, 扩大治疗范围。术后残留部位即时得到放射治疗, 尽可能减少癌细胞的再增殖; (2)在瘤床及淋巴结转移途径布源, 可提高治疗效果, 抑制肿瘤细胞的转移, 同时可减轻手术创伤和对正常组织的干扰, 有助术后恢复。术中行粒子植入时, 靶区完全显露在视野中, 几何丢失几率明显减少, 具有高度适形性、局部控制和持续低剂量等优点, 并减少了外放疗常见并发症的出现; (3)对患者术后恢复无影响, 可明显改善患者生活质量; (4)操作简单易行、安全、有效, 患者易接受。因此, 手术联合 ^{125}I 粒子植入治疗中晚期ESCC简单、安全、有效。

然而, 影响其疗效的因素有多方面。结果显示术中联合 ^{125}I 粒子植入治疗中晚期ESCC虽局部复发率降低, 但仍有大部分患者死于远处转移, 占48.5%。因此, 合理后续综合治疗是必须的。关键在于如何区分哪些患者能得益于

¹²⁵I粒子植入疗法, 这仍需进一步研究。

总之, 本研究通过体内外及临床研究显示, 选择合适的患者于术中联合¹²⁵I粒子植入治疗中晚期ESCC可降低局部复发率, 延长患者生存期。

4 参考文献

- 1 Fisichella PM, Patti MG. Esophageal cancer. eMedicine: Oncology, 2009-03-04; cited 2010-10-18. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/277930-overview>
- 2 Brenner B, Ilson DH, Minsky BD. Treatment of localized esophageal cancer. *Semin Oncol* 2004; 31: 554-565
- 3 Cao XF, He XT, Ji L, Xiao J, Lv J. Effects of neoadjuvant radiochemotherapy on pathological staging and prognosis for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2009; 22: 477-481
- 4 Ebara S, Katayama N, Tanimoto R, Edamura K, Nose H, Manabe D, Kobayashi T, Kobayashi Y, Kobuke M, Takemoto M, Saika T, Nasu Y, Kanazawa S, Kumon H. Iodine-125 seed implantation (permanent brachytherapy) for clinically localized prostate cancer. *Acta Med Okayama* 2008; 62: 9-13
- 5 Darakchiev BJ, Albright RE, Breneman JC, Warnick RE. Safety and efficacy of permanent iodine-125 seed implants and carmustine wafers in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 2008; 108: 236-242
- 6 Zhang J, Zhang JG, Song TL, Zhen L, Zhang Y, Zhang KH, Yang ZH, Yu GY. 125I seed implant brachytherapy-assisted surgery with preservation of the facial nerve for treatment of malignant parotid gland tumors. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008; 37: 515-520
- 7 Martínez-Monge R, Pagola M, Vivas I, López-Picazo JM. CT-guided permanent brachytherapy for patients with medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2008; 61: 209-213
- 8 Jin Z, Du Y, Li Z, Jiang Y, Chen J, Liu Y. Endoscopic ultrasonography-guided interstitial implantation of iodine 125-seeds combined with chemotherapy in the treatment of unresectable pancreatic carcinoma: a prospective pilot study. *Endoscopy* 2008; 40: 314-320
- 9 Zhang FJ, Li CX, Wu PH, Li K, Huang JH, Fan WJ, Zhang L, Gu YK, Lu MJ, Wu YX, Wang JJ. [Radioactive seed 125I implantation in treating recurrence and metastasis after liver transplantation in hepatoma] *Zhonghua Yixue Zazhi* 2007; 87: 956-959

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……, 潘伯荣等^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。