



江蘇省醫學會

第二十三次放射腫瘤治療學學術會議

論文匯編

— 主辦單位 —

江蘇省醫學會

江蘇省醫學會放射腫瘤治療學分會

— 承辦單位 —

江蘇省腫瘤醫院（南京醫科大學附屬腫瘤醫院）

7月11-13日 江蘇·南京



目次

一、特邀报告

1.人工智能大模型构筑数智医疗新生态	王咏红
2.放射免疫新实践	于金明
3.高度恶性前列腺癌的治疗进展及临床实践	高献书
4.图像引导放疗应用探讨	尹 勇
5.放射联合免疫治疗诱发间质性肺炎的研究	李 光
6.放射防护标准与放疗设备技术的协调发展	戴建荣
7.食管癌放射治疗进展	阎 英
8.鼻咽癌的营养治疗	康 敏
9.驱动基因阴性III期不可切非小细胞肺癌：放疗与免疫	谢聪颖
10.精准放疗联合靶免治疗：肝癌治疗优选方案	王维虎
11.宫颈癌放疗研究探索	路 顺
12.新时代下物理师科研探索	胡伟刚
13.弥漫中线胶质瘤放疗进展	薛晓英
14.肺癌放疗进展与探索	蔡旭伟
15.质子空间分割放疗的新探索	袁双虎
16.前列腺癌立体定向放疗应用进展及临床探索	张火俊
17.恶性肿瘤放化疗中肿瘤营养全病程管理	李险峰
18.肺癌免疫耐药机制和放疗逆转研究进展	张建东
19.理念和技术双重进展改观乳腺癌放射治疗	陈佳艺

二、专题报告

1.呼吸门控技术的的临床经验与标准化探索	孙 丽
2.大模型在放疗临床决策中的应用	倪昕晔
3.放疗流程管理系统的个性化建设	金建华
4.直肠癌放射治疗的QA与QC	李 军
5.双能量CT技术（DECT）在放射治疗中的应用	刘 娟
6.放疗补偿胶材料的选择	杨 波
7.精准放疗下的辐射防护问题与思考	陈列松
8.物理师对AI放疗的初步思考和探索	李金凯

9.使用Portal Dosimetry进行放疗计划验证的研究探讨	时飞跃
10.放疗技师如何参与营养管理	张汝婷
11.放疗治疗诱导的淋巴细胞减少症临床研究进展	田野
12.淋巴瘤放疗进展	秦颂兵
13.靶免时代下的肺癌放射治疗	殷海涛
14.放疗联合免疫治疗现状和问题	周俊东
15.非小细胞肺癌放疗联合免疫治疗	顾文栋
16.食管癌放化免热点问题思考	朱 军
17.肠癌TNT联合免疫治疗新进展	吴小进
18.免疫治疗时代头颈部鳞癌治疗策略的思考	朱雅群
19.免疫时代空间分割放疗原理与实践	戴春华
20.放疗与免疫治疗在恶性肿瘤治疗中的联合应用	骆红蕾
21.免疫时代下的食管癌根治性放疗	王 坚
22.肺癌免疫检查点抑制剂联合放疗中国专家共识（2025版）要点解读	赵洪瑜
23.脑胶质瘤治疗进展	章龙珍
24.肿瘤类器官应用及HDRA临床检测分享	蒋晓东
25.射波刀放射外科治疗200余例患者的疗效分析	王 强
26.布拉格治疗的理念与发展近况	张力元
27.HRR基因时空表征在食管癌放疗疗效预测中的转化研究	于静萍
28.靶向治疗联合替莫唑胺治疗高级别胶质瘤的临床研究	曹远东
29.鼻咽癌免疫治疗	马 骏
30.鼻咽癌降阶治疗	易俊林
31.复发鼻咽癌的治疗进展与探索	陈晓钟
32.鼻咽癌晚期损伤防治-江西经验	龚晓昌
33.早期口服营养补充减轻鼻咽癌放化疗相关口腔黏膜炎的前瞻性随机对照研究	洪金省
34.代谢组学在鼻咽癌精准诊疗的临床探索	官 键
35.头颈部鳞癌放射治疗的现状与进展	杨坤禹
36.头颈部肿瘤的放疗思考	江 浩
37.早期头颈部肿瘤的放射治疗-浙大二院经验	魏启春
38.头颈肿瘤放疗模式与综合策略进展	吴建峰
39.胶质瘤治疗临床研究数据分享	郭文杰
40.鼻咽癌靶区勾画优化策略	黄生富
41.非小细胞肺癌新辅助治疗经验对提升综合治疗效的启示	傅小龙
42.食管癌的靶区勾画	樊锐太
43.小细胞肺癌脑转移的预防与治疗	赵路军
44.肺癌脑转移放疗临床研究探索	马红兵
45.免疫时代不可切除局部晚期食管癌治疗策略优化与进展	王 澜
46.晚期NSCLC放疗的时机及剂量	苏胜发
47.免疫治疗时代下NSCLC的围术期放疗	汪步海
48.从PACIFIC系列研究看非小细胞肺癌适应性放疗	韩高华
49.胸腺瘤的放疗进展	丁 昕

50.放疗在晚期肺癌治疗中的应用	于长华
51.食管鳞癌根治性放疗/放疗及失败后的临床研究	叶劲军
52.前列腺癌盆腔预防照射	徐勇刚
53.原发性肝癌的放射治疗及进展	陈 蓉
54.直肠癌放疗治疗研究进展	沈泽天
55.胃癌放化疗的现状与围术期免疫治疗	宦 坚
56.肠癌肝转移临床研究报告	王丽君
57.宫颈癌在线自适应放疗的研究	胡 克
58.子宫内膜癌放疗进展	张云艳
59.精准治疗时代宫颈癌放疗的进与退	徐晓婷
60.宫颈癌放射治疗进展	孙志华
61.IIIc期宫颈癌放射治疗的利与弊	杨乐伟
62.共同体意识推进肿瘤防治体系建设	吴永忠
63.临床研究推动医院高质量发展	刘林林
64.微弱之光点亮创新之路	韩苏夏
65.基于患者肿瘤类器官放射敏感性的实验与临床研究	王若雨
66.探索意向性自适应整合临床决策	秦继勇
67.电子线FLASH临床试验中的质量保障和质量控制	柏 森
68.如何做好物理师的质控工作	白彦灵
69.寡转移实体瘤患者放疗干预的疗效和影响因素	周菊英
70.基于直线加速器的非小细胞肺癌SBRT实施方案和质量控制	于大海
71.十年耕耘，精准启航：放疗科学学科建设的实践与未来蓝图	陈 诚

三、高质量论文

1.多功能靶向纳米共递释系统诱导铁死亡并抑制胞葬克服胶质母细胞瘤放疗抵抗与免疫逃逸的研究	温 馨 (1)
2.多食物感官刺激对头颈部肿瘤患者唾液、食欲及食物摄入量影响的系统评价及Meta分析	张滢滢 (24)
3.一项斯鲁利单抗联合新辅助放化疗对局部晚期高危直肠癌患者的疗效及安全性评估的回顾性研究	狄晓珂 (32)
4.Predicting radiation-induced hypothyroidism in nasopharyngeal carcinoma patients using a deep learning model	Yichen Mao (38)
5.基于CT影像组学诺莫图模型预测食管鳞癌放疗疗效的研究	施林心 (48)
6.Multi-functional magnetic nanocrystals for tumor mitochondria-targeted magnetic hyperthermia combined with sensitised radiotherapy	Yingnan Zhang (59)
7.ETX线图像引导系统中上腹部肿瘤SBRT中的临床应用研究	李 军 (80)
8.多线内分泌治疗后 CRPC 寡转移患者的个体化放疗的可行性研究	闫 婧 (85)
9.基于时机理论的出院准备计划在老年肺癌放疗患者中的应用	孙 敏 (87)
10.靶向抑制Nrf2促进小鼠肠癌细胞照射后固有免疫的激活及相关机制的初步研究	段菁菁 (92)
11.Influence of diagnostic and treatment delays on survival outcomes in patients with locally advanced rectal cancer: A multi-center retrospective cohort study	Jiahao Zhu (98)

12.Uncertainty-guided multitask semi-supervised network for the multi-organ segmentation of breast cancer CBCT	倪昕晔 (112)
13.The analysis of tumor motion from respiratory gating based on 4D-CT for stereotactic body radiotherapy (SBRT) of lung cancers	Yan Zhang (121)
14.多模态机器学习提升胶质瘤预后预测能力:多中心放射组学研究	姚宁华 (127)
15.HMGB1通过募集T淋巴细胞浸润影响食管鳞癌放疗敏感性	沈小舟 (139)
16.螺旋断层放射治疗在全中枢放射治疗中的应用探讨	刘 娟 (149)
17.短程放疗序贯化疗联合PD-1单抗全程新辅助治疗在局部进展期直肠癌的探索性研究	王逸君 (153)
18.Family Caregiving Experiences of Patients with Esophageal Cancer: A Descriptive Phenomenological Study	吕 杰 (158)
19.替莫唑胺对脑胶质母细胞瘤术后放化疗后维持治疗的疗效和不良反应分析	胡俊霞 (167)
20.容积调强和静态调强治疗局部晚期宫颈癌剂量学、不良反应和近期疗效比较	于 波 (173)
21.肠道微生物群、C反应蛋白水平与结直肠癌的因果关系:一项孟德尔随机化研究	邢中旭 (177)
22.非小细胞肺癌软脑膜转移的预后因素和疗效分析	王 燕 (187)
23.HRD状态和DDR通路基因对中国食管癌患者放化疗疗效的影响	于静萍 (197)
24.SYNCRIP在鼻咽癌发生发展及放疗抵抗中的调控机制与临床价值研究	梁 丁 (206)
25.基于深度学习的乳腺癌保乳术后瘤床靶区自动勾画研究	李金凯 (207)
26.以专科护士为主导的个案管理护理实践模式对鼻咽癌精准放疗患者疾病不确定感和满意度的影响	娄书畅 (213)
27.泛免疫炎症值对宫颈癌根治术后患者的预后价值研究	李梦扬 (218)
28.1.5腹移冷点,3背移肺危:乳腺癌放疗腹背误差的非对称剂量裂变	商在春 (218)
29.治疗前纤维蛋白原/前白蛋白比值和C-反应蛋白/淋巴细胞比值对胸段食管鳞状细胞癌放化疗患者疗效及预后的影响	郭信伟 (219)
30.耦合BKA与神经网络模型的多叶准直器叶片位置预测算法研究	龙鹏程 (220)
31.宫颈癌固定野调强计划Portal Dosimetry剂量验证中复合野与大野的比较分析	时飞跃 (221)
32.直肠癌患者在TOMO放疗中膀胱充盈体积变化对配准参数的影响	徐 楠 (221)
33.中性粒细胞与淋巴细胞比率和血小板与淋巴细胞比率在不可手术切除肝细胞肝癌患者放疗治疗中的预后判断价值	田小强 (222)
34.基于Transformer和信息瓶颈理论的混合U-Net扩散模型用于CBCT到CT合成	周 含 (223)
35.E2F7 通过上调 USP47 抑制 YAP1 泛素化,促进 PDAC 进展和吉西他滨耐药	韩 枫 (224)
36.局部放疗联合IP10修饰的靶向CLDN18.2的CAR-T细胞治疗胰腺癌实体瘤的疗效及机制研究	邱乐然 (224)
37.Kupffer细胞来源的IL-6通过激活肝细胞STAT3促进Ceng1转录加重放射性肝损伤	宋 星 (225)
38.胸腺法新联合布拉格治疗晚期实体瘤的临床研究(布拉格5.0研究)	孔月虹 (226)
39.一线化疗联合免疫治疗后胸部巩固放疗改善广泛期小细胞肺癌患者的预后:一项多中心回顾性分析	姚 楠 (227)
40.基于USP18探讨花旗松素对放射性肺损伤保护作用的实验研究	郭浩淳 (304)

四、书面交流

1.同步放化疗联合免疫及靶向治疗在Ⅲ期非小细胞肺癌的研究进展	程楠楠 (229)

2.食管鳞癌放射治疗敏感性相关影响因素	杨天奇 (229)
3.鼻咽癌后颈部剂量限制区域的勾画标准及剂量学研究	杨俊昌 (230)
4.Dosimetric study of sphenoid sinus subarea in the target area of radiotherapy in T3 nasopharyngeal carcinoma with early skull-base invasion	杨俊昌 (231)
5.半程皮肤填充物在乳腺癌术后调强放疗中的可行性研究	杨俊昌 (232)
6.乳腺癌质子治疗现状与进展	丛雅雯 (232)
7.免疫治疗时代下宫颈癌放疗的角色演变与多模态治疗策略	夏春军 (233)
8.磁共振成像指导的宫颈癌调强放疗骨髓保护技术研究进展	靳光浩 (234)
9.Comprehensive Bioinformatics Analysis of Hoxa1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer and Correlation with Clinicopathologic Features	徐利本 (235)
10.Dynamic changes in imaging biomarkers on dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) are associated with survival outcomes in patients with concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer	Yutao Li (236)
11.不同新辅助治疗策略下的局部晚期食管癌术后淋巴结复发模式分析	刘迎新 (238)
12.ICIs联合新辅助放化疗对pMMR局晚期直肠癌的研究进展	何 洋 (238)
13.RNA去甲基化酶ALKBH5在恶性肿瘤治疗中的作用机制	安睿婕 (239)
14.Study on the diagnostic value of HALP score for radiation induced enteritis	Yusheng Yu (240)
15.白介素-6在肿瘤治疗方面的作用	梁郁敏 (241)
16.基于病理组学、影像组学和免疫评分的列线图模型预测乳腺癌淋巴结转移	冯敬尧 (241)
17.循环标志物预测布拉格治疗不良反应的模型构建及临床应用	陈伟武 (242)
18.放疗在皮肤瘢痕治疗中的作用与疗效	宋佳琿 (243)
19.CBCT结合6D治疗床在多中心体部肿瘤患者放疗摆位中的可靠性研究	许晓燕 (244)
20.Mechanisms of Vitamin C Intervention in Radiation Enteritis via Gut Microbiota-Mediated Inflammatory Responses	Yusheng Yu (245)
21.snoRNA在放射治疗中的新兴作用	余家骥 (246)
22.RNA 结合蛋白 RBMS3 在恶性肿瘤中的功能与机制	辛梓赞 (247)
23.诱导放化疗对比诱导化疗治疗可切除ⅢA(N2)期非小细胞肺癌随机对照试验的系统综述与荟萃分析	全少冬 (248)
24.去伪影技术在头颈部肿瘤精准放疗中应用研究	郭 畅 (248)
25.立体定向放疗与大分割放疗联合替莫唑胺治疗复发性高级别胶质瘤的疗效比较	丁曼华 (249)
26.转移淋巴结空间特征与中晚期鼻咽癌患者预后的相关分析	程光仪 (250)
27.MIF通过调节IL-2影响食管鳞癌放疗敏感性的初步研究	周云云 (251)
28.Ⅲ-ⅣA期鼻咽癌综合治疗后复发转移预测模型的建立	程光仪 (252)
29.Effect of postoperative radiotherapy on prognosis in patients with type B2 thymoma: a multicenter, real-world retrospective study	minhan wang (253)
30.基于多维度特征构建非小细胞肺癌放射性肺损伤预测模型	郭 峰 (253)
31.基于循环免疫特征预测布拉格治疗疗效的标志物探索	孔月虹 (254)
32.基于动态循环免疫特征预测布拉格治疗疗效的模型构建	孔月虹 (255)
33.基于急性放射性肠炎、临床指标及炎症参数的宫颈癌放疗患者预后列线图模型构建	胡 静 (256)
34.低剂量放疗联合FXR激动剂激活结直肠癌免疫微环境的机制研究	杜孟华 (257)

35.下调DNA2促进cGAS-STING激活增强放疗后抗肿瘤免疫反应	吴 云 (257)
36.PD-1抑制剂联合化疗序贯放疗在不可切除局部晚期食管癌的临床疗效及安全性评估	苏雅旭 (258)
37.脑胶质瘤患者放疗照射时间与淋巴细胞减少的相关性研究	周星宇 (259)
38.食管癌干性靶标基因筛选及其与放射抵抗性的相关性研究	张 琨 (260)
39.Spp1对食管鳞癌细胞放射抵抗性影响的初步研究	张 琨 (261)
40.肿瘤放射治疗联合免疫治疗的临床研究进展	刘佳乐 (261)
41.胸腺法新在晚期实体瘤治疗中的作用探索: 基于布拉格治疗模式的回顾性临床研究	陈荣铮 (263)
42.胸腺瘤患者临床特征及预后因素的分析	张 博 (263)
43.晶格放疗治疗皮肤癌腋窝淋巴结转移1例	孙 坚 (264)
44.Correlation Analysis of Spatial Characteristics and Prognosis of Metastatic Lymph Nodes in Patients with Advanced Nasopharyngeal Carcinoma	Yu Shen (265)
45.晚期食管癌放疗后应用替雷利珠单抗对预后及不良反应的影响	闫 宸 (266)
46.NF κ B1-RFWD2-NF κ B1A 信号轴调控 GAMs 功能增强胶质母细胞瘤放疗疗效的实 验研究	张鑫君 (267)
47.综述: 现代敷料在放射性皮炎预防和治疗中的应用	王丹丹 (267)
48.老年非小细胞肺癌脑转移患者立体定向放疗的预后相关因素分析: 一项单中心回顾 性研究	孙 荣 (268)
49.The implications for DNA Damage Response and Immunotherapy in tumor	Wenqing Li (269)
50.质子束治疗在胃肠道肿瘤中的应用现状	张婧雯 (271)
51.基于血液学指标的食管鳞癌免疫治疗相关不良事件预测模型的建立	邱 慧 (272)
52.基于Bulk RNA-seq的直肠癌放疗应答差异基因筛选	徐亚楠 (273)
53. USP44 inhibits NHEJ repair to increases the radiosensitivity by regulating the ubiquitination of RNF8 in cervical cancer.....	Wenqing Li (273)
54.联合Delta影像组学特征与Transformer模型预测食管癌放疗近期疗效	朱正群 (274)
55.基于中性粒细胞计数与淋巴细胞精细分型的免疫炎症谱构建布拉格治疗晚期肿瘤患 者预后预测模型	刘佳乐 (275)
56.粘膜黑色素瘤病例治疗报告及思考	苗 慧 (276)
57.ADC值对细胞增殖的评估及其在宫颈癌放化疗中的研究进展	徐秀娟 (277)
58.放疗介导鼻咽癌细胞释放的富含HMGB-1外泌体在肿瘤免疫逃逸中的作用及机制	高娅楠 (278)
59.卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼及化疗用于三阴性乳腺癌新辅助治疗的II期探索性试验 (NeoPanDa03): 疗效、安全性及生物标志物分析	刘肖肖 (279)
60.1例腮腺交指树突细胞肉瘤术后辅助放化疗的病例报告	张静雅 (280)
61.多学科心理护理干预对鼻咽癌放射性皮肤损伤风险及生活质量的影响	孙双双 (280)
62.Accelerated hyperfractionated radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma with residual tumor after surgery: a single-center retrospective analysis.....	Xinliang Liu (281)
63.一项中国局限期小细胞肺癌真实世界调研	侯 鑫 (282)
64.Quercetin and Epstein-Barr virus-associated gastric cancer hub gene MPG co-expression downregulates AHSG and inhibits CD8+ T cell infiltration	Xin Gu (283)

65.放疗联合全身治疗在局部进展期胆囊癌中疗效分析	沈葛奋强 (284)
66.全病程主动性呼吸功能锻炼在预防肺癌放射治疗中放射性肺炎的效果观察	赵 雪 (285)
67.基于低剂量放疗和免疫治疗联合应用的癌症个体化治疗策略研究	潘 鹏 (286)
68.容积调强弧形放疗与调强放射治疗在乳腺癌术后治疗中的对比研究	张 磊 (286)
69.Identification and validation of a thirteen-gene signature based on ubiquitin related genes in cervical cancer	wenxiu ding (287)
70.影像与剂量组学评估宫颈癌同步放化疗相关血液毒性的研究进展	杨甜甜 (287)
71.甲磺酸阿帕替尼联合放疗对肺癌A549细胞的体外协同增敏作用	童金龙 (288)
72.放疗相关淋巴细胞减少症对不可手术切除原发性肝癌放射治疗的预后判断价值	王海玉 (289)
73.局部晚期宫颈癌同步放化疗联合后装治疗的不良反应和预后因素分析	沙 莎 (289)
74.立体定向放射治疗对比常规外照射治疗脊柱转移伴中重度疼痛患者	曹 磊 (290)
75.奥美拉唑+放射治疗在老年胃癌患者治疗中的应用	王 涛 (291)
76.全身性炎症指标对头颈部癌症患者肌肉减少症的诊断研究	刘申香 (292)
77.苦参汤外洗对宫颈癌患者放射性阴道损伤防治作用的临床观察	刘 婕 (292)
78.Comprehensive Analysis of CANT1 in Hepatocellular Carcinoma Based on Bioinformatics Analysis	毕良文 (293)
79.回顾性探索局部晚期宫颈癌预后影响因素分析	马 璐 (294)
80.Ketogenic Diet Alleviates Radiation-Induced Intestinal Injury through JAK2/STAT3/ ROR γ t/ IL-17a Signaling Pathway via Gut Microbiome	Mingyang Tao (295)
81.自拟养阴解毒汤防治鼻咽癌患者放射性口干的临床研究	马晓强 (296)
82.基于因子分析和聚类分析的急性放射性口腔黏膜炎中医证候分布规律研究	姚邱阳 (297)
83.基于无监督聚类与多模态组学的鼻咽癌局部复发风险预测方法研究	孙 榕 (298)
84.Resistance to BRAF and MEK inhibitors in a glioblastoma patient with multiple extracranial metastases harboring BRAFV600E: a case report	Yi Sun (299)
85.SD大鼠急性重度放射性皮炎模型的建立	李 阳 (301)
86.早放疗在一线化疗免疫治疗的广泛期小细胞肺癌患者中的疗效分析	蒋日月 (302)
87.免疫联合方案在复发转移性食管鳞癌二线及以上治疗中疗效及安全性的系统评价	陈 勇 (302)
88.SYT15B Binds IQGAP1 to Activate the MAPK Pathway and Promote Lung Adenocarcinoma Progression	Yong Chen (304)
89.基于转录组学分析揭示放射性肺损伤诱导的分子改变与衰老相关基因网络的关联	郭浩淳 (304)
90.多模态引导下125碘植入近距离放疗治疗复发脑胶质瘤临床疗效及安全性探讨	祝 贺 (305)
91.放疗联合糖皮质激素治疗对中重度甲状腺相关眼病患者的临床研究	董海北 (306)
92.安罗替尼联合派安普利单抗和常规放化疗用于局部晚期直肠癌新辅助治疗的前瞻性、 单臂、单中心探索性临床研究	狄晓珂 (307)
93.炎症指标预测宫颈癌放疗预后研究进展	林 洋 (307)
94.常规剂量分割放疗出现远隔效应临床意义探讨	王风桐 (308)
95.恩沙替尼与放疗在ALK阳性非小细胞肺癌中具有潜在的协同增效的作用	汪步海 (309)
96.头颈部肿瘤患者急性放射性皮炎风险预测模型的研究进展	娄书畅 (310)
97.脑胶质母细胞瘤术后同步放化疗基础上替莫唑胺维持化疗的疗效分析	胡俊霞 (310)
98.血府逐瘀汤防治食管癌同步放化疗所致急性放射性食管炎的临床研究	陈乐君 (311)
99.豁免新辅助治疗保乳术后pCR患者瘤床加量放疗的回顾性研究	张誉曦 (311)

100.直肠癌新辅助化疗后磁共振肿瘤退缩分级的影响因素及预测价值	王天尧 (312)
101.加味生脉散配合高危乳腺癌术后放疗加内乳照射的前瞻性研究	金钰婷 (313)
102.Precision De-escalation Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: The Paradigm of “Less is More”	Ruocheng Yin (314)
103.Prediction of EGFR mutations in lung adenocarcinoma via CT images: A comparative study of intratumoral and peritumoral radiomics, deep learning, and fusion models	Liyong Huang (317)
104.脂质代谢在恶性肿瘤辐射抵抗中的作用研究进展	赵福臻 (320)
105.SIRT1通过调控SREBP1/NF- κ B信号通路促进食管鳞癌放疗抵抗	王景芝 (321)
106.机器学习模型和深度学习网络在肺癌立体定向放疗呼吸运动管理中的优化选择	马翔 (322)
107.深度学习剂量预测模型在前列腺癌根治性放疗中的多中心外部验证研究	昌志刚 (323)
108.新生小体在放射性皮炎预防与治疗中的药效学研究	罗迪 (323)
109.人工智能在自适应靶区勾画中的研究进展	黄润清 (324)
110.基于身体指数制定宫颈癌放疗前CT定位个体化增强方案的研究	董玉倩 (325)
111.肝寡转移瘤SBRT体部放疗的剂量学比较及生物风险评估: VMAT、IMRT和CK	杨玉荟 (326)
112.Ultrasound-based attention-guided deep learning combined with radiomics to predict axillary lymph node metastasis in breast cancer	Xinye Ni (327)
113.基于免疫和代谢相关基因的结肠腺癌预后模型的构建与验证	严振宇 (328)
114.不同体位固定技术在肝癌立体定向放疗治疗中的摆位误差分析研究	胡俊 (329)
115.放疗联合免疫引起的免疫检查点抑制剂相关心肌炎的预后标志物探索	尹茜 (330)
116.Immunological Biomarkers and Gene Signatures Predictive of Radiotherapy Resistance in Non -Small Cell Lung Cancer	吕杰 (330)
117.比较CBCT与OPS定位技术在食管癌放疗中的临床应用研究	李军 (331)
118.基于音频特征分析的放疗设备安全监测系统	李军 (332)
119.Engineering binding tetracycline with CDs/QDs@MOFs nanoarchitecture for ternary fluorescence -based point-of-care testing	Kun Yu (333)
120.基于相空间文件和曲面细胞模型的质子放疗微剂量学应用	郭迦浩 (333)
121.质子放疗中径迹末端LET变化机制的初步探索	闫凯进 (334)
122.基于深度学习的低剂量锥束计算机断层扫描图像重建研究	张涛涛 (335)
123.基于剂量学评估的CT-电子密度校准误差对鼻咽癌调强治疗计划影响研究	李一秋 (336)
124.明目地黄丸防治早期放射性视网膜病变的作用机制研究	丁云鹤 (336)
125.DIBH技术对左侧乳腺癌保乳术后调强放射治疗患者心脏、左肺及LAD的剂量影响	臧月茹 (337)
126.NTO对脑转移瘤调强放疗(IMRT)靶区外剂量跌落影响的研究	谢德全 (338)
127.个体化固定装置对左乳腺癌根治术后锁骨上野放射治疗临床应用分析	邱腾 (339)
128.菌群源KYNA通过GPR35激活Lgr5+ ISC与菌群重构治疗R113的整合机制研究	谢黎伟 (339)
129.影像增强剂对改良根治术后左侧乳腺癌调强放疗(IMRT)的剂量学影响	王旋 (340)
130.放射治疗过程中的局限与智能化发展	帅嘉乐 (341)
131.加速器治疗床钢带断裂故障分析与改进维修	严维江 (342)
132.Folic Acid Conjugated Chitosan-coated Gd ₂ O ₃ as Contrast Agent in Tumor-Targeted Magnetic Resonance	Zhipeng Suo (343)
133.基于深度相机联合体表标记球的放疗实时监测系统的可行性研究	李春迎 (343)

134.乳腺癌术后调强放射治疗患者急性白细胞损伤影响因素分析	李克新 (344)
135.脂肪酸在放射性皮肤损伤中的作用和机制研究	肖雨霁 (345)
136.基于深度学习的CBCT生成CT图像质量评估	李治斌 (346)
137.基于深度学习的前列腺癌靶区自动勾画研究	卢星辰 (346)
138.中性粒细胞胞外诱捕网介导脂代谢重编程引起放疗耐受的机制研究	赵丹妮 (348)
139.长链非编码RNA LINC00188通过m6A修饰调控LMP-1促进鼻咽癌侵袭转移的机制研究	黄 腾 (349)
140.Screening and Mechanism Exploration of Core Compounds for Radiation-Induced Oral Mucositis Treatment Using Data Mining and Network Pharmacology	王万霞 (350)
141.The Mechanism of miR-450a-5p Regulating Radiosensitivity Through Modulating Stemness in Hepatocellular Carcinoma Cells	Xinyu Bian (351)
142.Development of the BNCT treatment planning functions based on MCX	Wen Shang (352)
143.“金标”引导在肝部肿瘤SBRT放射治疗中的应用	郭 昌 (353)
144.颈椎C7至胸椎T7段区域的放疗摆位误差控制	康 锋 (353)
145.精确放射治疗技术在老年肿瘤患者治疗中的应用	徐 冉 (354)
146.AccuLearning软件分割MRI图像危及器官在海马屏蔽全脑放疗中的可行性	李 亮 (355)
147.不同扫描高度对西门子CT模拟定位机图像质量的影响	庄洁颖 (355)
148.不同放疗技术对乳腺癌保乳术后靶区覆盖与危及器官保护的影响	宋亚颀 (356)
149.基于输入特征和训练技巧提升预测射野通过率性能的研究	宋 威 (357)
150.晶格空间分割放疗技术应用于大肿瘤照射时的几何参数与剂量评估研究	倪 捷 (358)
151.基于分光光度计预测头颈部肿瘤放射治疗期间早期放射性皮炎的前瞻性研究	孙彦泽 (359)
152.Influence of the bolus materials on the dose deposition of electron beam radiotherapy	Dong Kong (360)
153.基于转录组学分析揭示放射性肺损伤诱导的分子改变与衰老相关基因网络的关联	郭浩淳 (360)
154.肝SBRT计划质量参数预测模型研究	陈 龙 (361)
155.放射性脑损伤机制及治疗研究进展	马兆明 (362)
156.基于自适应多分支UNet模型的宫颈癌智能计划方法研究	何 桃 (363)
157.布拉格治疗在三阴性乳腺癌模型中的抗肿瘤作用	张家齐 (363)
158.前臂肿瘤放疗定位技术的优化改进策略	顾 丰 (364)
159.A multimodal point cloud-based method for tumor localization in robotic ultrasound-guided radiotherapy	Xinye Ni (366)
160.光学体表监测技术用于放射治疗的研究现状	倪昕晔 (367)
161.光学体表技术在四肢肿瘤放射治疗中对摆位误差的影响	陈 颖 (368)
162.Multimodal MRI Radiomics Based on Machine Learning Algorithms Predicts Efficacy of Induction Chemotherapy and Prognosis in Non-Endemic Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Patients	Yuyan Wang (368)
163.射波刀肺追踪技术在肺部SBRT中的临床应用经验	冯依依 (369)
164.新型专利—非共面穿刺角度引导器、定位栅栏在肺部结节经皮穿刺活检中的应用	邓斯佳 (370)
165.基于瘤内和瘤周影像组学预测肝细胞放疗近期疗效研究	杜星宇 (371)
166.膀胱测量仪在宫颈癌放疗中的应用研究	许 俊 (372)
167.胃肠道肿瘤患者基于伽玛刀SBRT同步放化疗中骨髓保护的临床研究	刘海涛 (372)

168.塑型垫头颈部放射治疗固定摆位精度差异研究	吕品胜 (373)
169.FLASH放疗的生物学机制和临床研究现状	梅 建 (374)
170.SBRT联合PD-1抑制剂治疗晚期转移性实体瘤的临床研究	王 坚 (375)
171.基于视觉Transformer的HER2表达无创预测: 一项多中心MRI研究	黄筱涵 (376)
172.质子治疗技术	张宇豪 (376)
173.重离子放疗联合免疫治疗对远处转移肿瘤的疗效研究	刘 畅 (377)
174.探讨如何提高肿瘤放疗技师的医患沟通能力	姜 磊 (378)
175.基于剂量重建分析iSCOUT摆位验证频率对腹部肿瘤放射治疗剂量学的影响	孙家敏 (379)
176.Research on the Correction Method for Radiotherapy Verification Plans based on Displaced Electronic Portal Imaging Device	Haibin Zeng (380)
177.高分辨率二维探测矩阵在射波刀质控中的应用研究	李 想 (382)
178.MBST-Driven 4D-CBCT Reconstruction: Leveraging Swin Transformer and Masking for Robust Performance	Xinye Ni (383)
179.锥形束CT在肺癌患者精确放疗中的摆位误差研究	李 军 (384)
180.粒子微束放疗中准直器倾斜误差的理论分析与评估	吴 涛 (385)
181.西门子CT模拟机空间分辨率的长期稳定性分析	时飞跃 (386)
182.不同剂量验证系统在立体定向放射治疗计划验证中的应用研究	夏林云 (386)
183.锥形束CT引导下乳腺癌根治术后调强放疗分次内体位变化	刘德兵 (387)
184.深呼吸屏气在乳腺放射治疗中的应用	戴奇豪 (388)
185.肿瘤放疗患者营养风险筛查与精准营养支持护理实践	鲁林微 (388)
186.多模态护理在宫颈癌放化疗致重度放射性皮炎中的临床实践	杜 艳 (389)
187.宫颈癌患者放化疗期间症状困扰、社会支持及生活质量的相关性研究	梁皖皖 (390)
188.舌癌放疗护理与营养支持的临床实践与策略	陆德婧 (391)
189.Integration of Serum Metabolomics, MRI Radiomics, and Clinical Parameters for Predicting Long-term Post-radiotherapy Trismus in Nasopharyngeal Carcinoma: A Tri-modal Modeling Approach	Lei Ji (392)
190.赋能教育理论结合聚焦心理护理干预对肺癌放疗患者焦虑情绪及自我管理效能的影响	史云平 (394)
191.肿瘤患者放疗护理及营养支持的重要性与实践	邓引娣 (394)
192.青年癌症幸存者职业焦虑的研究进展	高 红 (396)
193.结构化多媒体宣教对优化放疗皮肤护理效果及满意度的研究	朱倩玉 (397)
194.一例高龄宫颈癌共病高血压、脑梗死放疗并发革兰阳性球菌感染患者的护理	陈 燕 (397)
195.冰水含漱联合谷氨酰胺对放射性口腔黏膜炎的作用的临床观察	陈思雨 (398)
196.团体接纳与承诺疗法对宫颈癌放化疗患者心理痛苦程度的影响	孙盼盼 (399)
197.基于二元应对理论的正念-认知干预对宫颈癌放疗患者恐惧疾病进展的影响	李琼琼 (400)
198.中青年宫颈癌放疗病人习得性无助感与恐惧疾病进展、生活质量的相关性分析	孙 菲 (400)
199.多学科协作营养支持护理在食管癌放疗患者中的应用效果分析	张 倩 (401)
200.食管癌放疗患者个体化营养管理与标准化护理流程整合应用的实证研究	蒋 梅 (402)
201.简易营养评估工具在食管癌放疗患者出院后居家营养监测中的应用效能研究	高晶晶 (403)
202.营养不良对成人恶性肿瘤患者放疗毒性反应和治疗完成率的影响: 一项回顾性临床 研究	胡素琴 (404)

203.胸部放疗患者非自愿性体重丢失的护理评估与个体化营养支持研究进展	袁艳秋 (405)
204.基于ADOPT护理模式联合中医理论在降低肺癌放疗患者中度癌因性疲乏发生率中的 应用研究	张喆萍 (405)
205.鼻咽癌放化疗患者家庭关怀度与病耻感的相关性研究	吴丽萍 (406)
206.BALT score as a modified nutrition index to predict prognosis in patients with unresectable esophageal squamous cell carcinoma receiving first-line immunotherapy	Wei Geng (407)
207.规范化癌痛护理对晚期姑息性放疗患者生活质量及生存期的影响研究	薛 倩 (408)
208.细节护理对鼻咽癌患者放疗致口腔黏膜反应的效果研究	盛 薇 (409)
209.双维度四位一体式护理方案对乳腺癌放疗患者依从性、心理状态的影响观察	朱荣艳 (410)
210.“三师共管”模式下的护理干预对乳腺癌放疗患者治疗依从性、自我效能感及生活 质量的影响	张文静 (410)
211.中医适宜技术配合感官艺术疗法在肿瘤放疗患者中的应用	刘丹丹 (411)
212.基于微信平台的护理健康科普教育对肿瘤放疗患者自我管理能力及生活质量的影响	蔡荟萃 (412)
213.基于衰弱及老年综合评估的护理干预在老年胸部肿瘤放疗患者中的应用	蔡荟萃 (412)
214.探讨电动牙刷对银离子漱口水引起的牙齿变黑干预后的改善效果	薛 倩 (413)
215.一例直肠癌术后放疗后终末期患者并发潮湿性皮炎的安宁疗护	徐向梅 (413)
216.医用射线防护喷稀释液对宫颈癌患者放射性阴道炎防治作用的临床观察	王 培 (414)
217.一例食管癌合并宫颈癌放化疗并发重度放射性肠炎的护理	陈 燕 (415)
218.一例十二指肠恶性肿瘤放化疗后患者的安宁疗护	徐向梅 (415)
219.一例食管癌肺转移放化疗后骨转移合并胃瘫患者的护理体会	徐向梅 (416)
220.基于网络化认知行为疗法联合家属赋能对年轻乳腺癌术后放疗患者的应用研究	郭晓莉 (417)
221.乳腺癌放疗患者出院准备度的研究进展	张江静 (418)
222.胸部肿瘤放射治疗患者健康营养元认知轨迹水平的变化及行为促进研究——基于沙 盘游戏疗法的整合干预.....	陈 燕 (419)
223.放射性口腔黏膜炎的预防性护理干预研究进展	黄 琪 (420)
224.MRPRS: 线粒体相关遗传风险特征, 用于预测胰腺癌的预后和免疫学影响	韩 枫 (421)
225.瑞香素通过激活p53增强肺腺癌细胞放疗敏感性的机制研究	孟小双 (421)

多功能靶向纳米共递释系统诱导铁死亡并抑制胞葬 克服胶质母细胞瘤放疗抵抗与免疫逃逸的研究

温馨¹，邱慧¹，李连涛^{1,2}，渠德宝^{1,2}，章龙珍^{1,2}，丁昕^{1,2}

1. 肿瘤放疗科，徐州医科大学附属医院；2. 肿瘤生物治疗实验室，徐州医科大学

研究目的：胶质母细胞瘤（Glioblastoma multiforme, GBM）的放疗抵抗与免疫逃逸机制交织，铁死亡可挽救放疗抵抗，但在免疫正常荷瘤鼠中效果不佳。本研究旨在探索铁死亡在GBM放疗敏感性中的作用及分子机制，解析Runx3的功能，并构建靶向纳米粒子增强放疗-铁死亡联合治疗效果。

研究方法：1、铁死亡与放疗敏感性机制：通过流式细胞术、透射电镜、Western Blot检测放疗后GBM细胞脂质过氧化、Fe²⁺水平及线粒体形态，构建辐射抵抗细胞株并验证其铁死亡变化，通过CCK8检测细胞对铁死亡诱导剂的敏感性；2、铁死亡介导免疫逃逸机制：建立铁死亡GBM细胞与巨噬细胞共培养模型，通过流式免疫荧光共定位检测胞葬作用，利用RNA-seq筛选关键基因Runx3，构建Runx3敲减巨噬细胞株，评估其对胞葬作用、巨噬细胞极化及T细胞增殖的影响；3、靶向纳米粒子构建与验证：构建巨噬细胞膜包裹的siRunx3纳米粒子（MM-NP/siRunx3），检测其粒径、电位及形貌，通过细胞转染实验验证靶向性，并在荷瘤鼠模型中评估联合治疗对肿瘤生长及免疫细胞浸润的影响。

研究结果：1、铁死亡与放疗抵抗关联：放疗诱导GBM细胞脂质过氧化、Fe²⁺蓄积及铁死亡线粒体形态改变；辐射抵抗细胞株铁死亡水平下降，但对铁死亡诱导剂更敏感（IC50更低）；2、Runx3调控免疫逃逸机制：铁死亡GBM细胞诱导巨噬细胞胞葬作用，Runx3敲减可抑制胞葬作用，促进巨噬细胞向M1型极化及T细胞增殖；3、纳米粒子靶向治疗效果：MM-NP/siRunx3粒径约106nm，电位-24mV，呈类圆形，可特异性靶向巨噬细胞。联合治疗显著抑制GBM原位瘤生长（完全缓解率85.7%），延长生存期，增加CD4+/CD8+T细胞浸润，降低调节性T细胞比例，提升效应T细胞活性。

研究结论：1、放疗通过SLC40A1和xCT-GPX4轴诱导GBM铁死亡，辐射抵抗细胞对铁死亡更敏感；2、铁死亡通过Runx3依赖性胞葬作用促进M2型巨噬细胞极化及T细胞耗竭，靶向Runx3可逆转免疫抑制微环境；3、MM-NP/siRunx3联合放疗-铁死亡治疗通过增强效应T细胞浸润，显著抑制GBM生长，为临床治疗提供新策略。

关键词：胶质母细胞瘤，放疗抵抗，免疫逃逸，胞葬作用；铁死亡

【前言】

胶质母细胞瘤（Glioblastoma multiforme, GBM）是成年人中最常见的恶性原发性脑部肿瘤，约占所有胶质瘤的57%，在原发性恶性中枢神经系统（Central Nervous System, CNS）肿瘤中亦占48%之高。GBM以其极高的侵袭性、治疗后高复发率及疗效的极度不佳而著称。在过去十年，尽管多模式治疗方面取得了一定的进展，但总体预后依然惨淡：患者中位生存期不足15个月，5年生存率约为6.9%。放射治疗是GBM重要的治疗方法之一，然而GBM细胞极易对放疗产生原发性或继发性抵抗，进而导致治疗失败。进一步增加放疗剂量虽可短暂提高疗效，但其代价是显著增加弥漫性放射性脑损伤、局部脑组织坏死、认知功能障碍及弥漫性脑水肿等严重不良反应的发生率，极大削弱患者的生存质量。因此，如何在增加放疗相关毒性的情况下有效提升GBM的辐射敏感性，已成为当前GBM研究领域的一大挑战和热点。

传统观点认为，放射治疗主要通过诱导细胞DNA单链（Single strand breakage, SSB）或双链断裂（Double strand break, DSB）损伤诱导细胞凋亡，然而2012年铁死亡（Ferroptosis）的发现颠覆了这一

传统认知。铁死亡是一种铁依赖的死亡形式，其核心机制是通过脂质过氧化物的积累触发的，与传统的凋亡和坏死机制截然不同。铁死亡在形态上表现为线粒体萎缩、膜密度增高及嵴减少，而在生物化学上表现为脂质过氧化水平和ROS水平显著升高，同时伴随特征基因的表达变化。当铁死亡促因子超过防御抗氧化能力的极限时，铁死亡便不可避免的发生。

靶向铁死亡的抗肿瘤治疗被认为具有巨大的潜力，与正常细胞相比，肿瘤细胞对微量元素—铁的依赖性更为强烈，且癌细胞特有的高代谢水平和ROS负荷，使其更易受到铁死亡的影响。除此之外，一些癌细胞特别依赖铁死亡的防御系统，使其在高氧化应激环境中维持生存，破坏铁死亡的防御系统不仅有利于抗肿瘤治疗，而且对正常细胞是无害的。2022年一项研究表明，相比替莫唑胺（Temozolomide, TMZ）敏感GBM细胞株，TMZ抵抗的GBM细胞对铁死亡诱导剂（Ferroptosis-inducing agents, FINs）更敏感，更易被诱导铁死亡。这些发现进一步确立了铁死亡作为癌症治疗潜在靶点的科学依据。由于人神经系统内丰富的多不饱和脂肪酸（Polyunsaturated fatty acid, PUFAs）为铁死亡的发生提供了独特优势，靶向铁死亡以增强GBM放疗效果显然具有强大的理论基础。

然而，虽然诸多体外实验证实放疗联合铁死亡具有显著的肿瘤杀伤效果，但在免疫功能正常的荷瘤鼠时，却并未带来显著的生存获益，这一差异表明免疫系统在放疗联合铁死亡影响荷瘤鼠生存过程中可能扮演着重要角色。肿瘤细胞凋亡后转归途径之一是被巨噬细胞为代表的吞噬细胞“埋葬”，这一过程被生动的形容为“胞葬”。发生铁死亡的GBM细胞，会将氧化磷脂暴露在细胞膜表面，而氧化磷脂是否能作为“Eat me”信号“吸引”巨噬细胞趋化并对其进行胞葬呢？而胞葬作用的发生通过影响肿瘤相关巨噬细胞（tumor associated macrophages, TAMs）的极化、T细胞的增殖以及免疫抑制细胞因子的释放等过程促进免疫抑制微环境的形成，进而介导肿瘤细胞发生免疫逃逸。我们通过研究发现Runx3在铁死亡细胞介导的胞葬作用中发挥重要作用。

GBM的治疗存在许多棘手的问题，如血脑屏障（Blood Brain Barrier, BBB）和细胞外基质（Extracellular matrix, ECM）的存在严重限制了药物在GBM中的渗入，使GBM治疗效果大打折扣。纳米技术的开发促进了各种各样的可透过BBB的纳米粒子（Nanoparticles, NPs）递送平台的发展，为神经系统疾病带来了希望。近年来，细胞膜仿生修饰的NPs逐渐被开发。该类仿生NPs不会破坏NPs原有的理化性质，同时还能利用细胞膜表面蛋白质和多糖的功能使NPs避免被免疫系统攻击，可使药物的靶向性递送增加7倍，细胞内团聚过程加快近两个数量级，使其在肿瘤治疗领域表现出巨大潜力。因此本研究拟利用巨噬细胞膜包裹小干扰以靶向抑制巨噬细胞中Runx3的表达，联合放疗和铁死亡改善GBM的预后。

基于以上研究背景，我们拟证实铁死亡是辐射抵抗的GBM细胞可被靶向的弱点，且创新性的从“治疗—死亡—归宿”中心轴着手，探索铁死亡的GBM细胞能够进一步诱导胞葬作用的发生，Runx3在其中扮演重要角色。通过抑制Runx3，能够抑制胞葬作用的发生，进而抑制巨噬细胞M2型极化、促进T细胞增殖和肿瘤杀伤作用；最后通过构建靶向抑制巨噬细胞胞葬作用的纳米粒子增强了放疗—铁死亡治疗的联合抗肿瘤效应。

【材料与方法】

1、细胞培养

本实验用U251、Ln229、U87MG、GL261、G422、Ana-1、RAW264.7均购买自中国科学院细胞库，GL261-Luciferase购买自富恒生物。Ana-1细胞采用含10%胎牛血清、1%青霉素、链霉素的1640培养基培养，其余细胞均使用含10%胎牛血清、1%青霉素、链霉素的DMEM培养基培养，培养条件为37℃、5%CO₂的培养箱。

2、克隆形成实验

将生长状况良好的GBM细胞消化并计数，调整细胞至合适的细胞密度，接种于无菌培养板内，常规培养24h后，予以条件放疗或加入相应药物，处理结束后继续置于常规培养箱中培养10-14天，待肉眼

可见克隆集落形成后, 弃去旧培养基, 加入PBS轻轻冲洗两遍, 4%多聚甲醛固定, 结晶紫染色液染色, 随后加入PBS轻轻冲洗至孔内无残留的结晶紫染色液。去除板内残留水分, 拍照并计数每个孔内克隆形成数。按照下列公式计算克隆形成率(Plating efficiency, PE): 克隆形成率(%)=(形成的克隆数/接种的细胞数)×100%; 根据克隆形成率计算细胞存活分数(Survival fraction, SF): 细胞存活分数(%)=(处理组的克隆形成率/对照组的克隆形成率)×100%; 根据细胞存活分数、线性二次模型拟合细胞-剂量生存曲线: 线性二次模型(Linear-Quadratic Model, LQM): $SF=e^{-(\alpha D+\beta D^2)}$, SF是细胞存活分数, D是照射剂量, α 是线性系数, 代表单次损伤效应, β 是二次系数, 代表双次损伤效应, 根据 α 、 β 值计算 α/β ; 单击多靶模型(Singleclickmultitargetmodel)拟合细胞存活曲线: $SF=1-(1-e^{-D/D_0})^N$, $D_q=D_0 \times \ln N$, 其中D为辐射剂量, D_0 为平均致死量, N为外推

数, D_q 为准阈剂量, 分别计算 D_0 , D_q , N等相关参数; 根据 D_0 值按照下述公式计算辐射增敏比(Sensitive Enhancement Ratio, SER): $SER D_0 = D_0 \text{ 对照组GBM细胞} / D_0 \text{ 实验组GBM细胞}$ 。

3、GBM辐射抵抗细胞株的构建

根据 α/β 和生物等效剂量模型(Biological Effective Dose Model, BED)计算GBM辐射抵抗细胞株所需的照射次数; 临床上GBM规范治疗模式为 $2Gy/f \times 30f$, 根据每种GBM细胞株的 α/β 分别计算各GBM细胞株单次照射5Gy所需的照射次数: $BED=n \times D \times (1+D/(\alpha/\beta))$, 其中n是治疗的分次次数, D是每次分次的剂量。将生长状态良好的U251和Ln229细胞予以单次5Gy照射, 照射结束后继续常规培养, 传代两次后予以下一次照射, 直至放疗计划完成。

4、流式检测凋亡水平

将生长状况良好的GBM和GBM-R细胞以合适的细胞密度分别铺板, 常规培养24h后予以单次2Gy照射, 照射结束后继续常规培养24h, 随后用不含EDTA的胰酶消化3min, 加入新鲜的完全培养基终止消化, 将细胞悬液转移至上述相应的离心管中, 300g离心5min, 离心结束后小心去除上清。向离心管中加入500 μ L Binding Buffer, 移液枪轻轻吹打成单细胞悬液; 向离心管中加入5 μ L Annexin V-FITC, 移液枪上下抽吸确保溶液混合均匀; 随后加入5 μ L Propidium Iodide (PI), 移液枪上下抽吸确保溶液混合均匀; 室温、避光静置5-10min, 将混合液转移至流式管内, 1h内流式上机检测并保存数据。

5、脂质过氧化水平检测

将生长状况良好的GBM细胞以合适的细胞密度铺板, 常规培养24h后予以相应条件处理, 随后继续常规培养24h, 用无血清DMEM培养基冲洗两遍, 无血清DMEM培养基稀释Liperfluo溶解液至1 μ mol/L, 加入适量Liperfluo工作液至细胞中, 在37℃、5%CO₂的培养箱中避光孵育30min; 随后消化细胞收集细胞悬液, 流式细胞仪检测, 激发波长为488nm, 发射波长为500-550nm, 实验独立重复三次后, 保存并导出数据进行分析。

6、细胞内Fe²⁺水平测定

将生长状况良好的GBM细胞以合适的细胞密度铺板, 常规培养24h后予以相应条件处理, 随后继续常规培养24h, 用无血清DMEM培养基冲洗两遍, 无血清DMEM培养基稀释FerroOrange溶解液至1 μ mol/L, 加入适量FerroOrange工作液至细胞中, 在37℃、5%CO₂的培养箱中避光孵育30min; 随后消化细胞收集细胞悬液, 流式细胞仪检测, 激发波长为543nm, 发射波长为580nm, 实验独立重复三次后, 保存并导出数据进行分析。

7、透射电子显微镜 (Transmission electron microscopy, TEM)

将生长状况良好的GBM细胞以合适的细胞密度铺板, 常规培养24h后予以相应条件处理, 随后继续常规培养24h。消化细胞收集细胞悬液, 1200rpm离心3min, 弃去上清, 加入1mL电镜固定液, 将细胞吹散重悬, 室温避光固定30min, 4℃避光保存; 透射电镜上机观察线粒体形态, 保存图片并导出。

将新鲜配制的MM-NP、NP/siRunx3、MM-NP/siRunx3稀释至0.2mg/mL, 用镊子夹住铜网, 正面朝

上,吸取5 μ L各纳米粒子溶液轻轻滴在铜网上保留1min; 1min后,分别将铜网立在滤纸上,使滤纸充分吸收铜网上的溶液;随后吸取5 μ L铀溶液轻轻滴在铜网正面,室温静置1min; 1min后,以同样的方法用滤纸吸净铜网上的铀溶液,透射电子显微镜进行拍照并保存图片。

8、Cell Counting Kit-8 (CCK-8)实验

将生长状态良好的GBM细胞胰酶消化,并以合适的细胞密度重悬细胞,将细胞铺板于96孔板内,每孔5000个细胞,每个药物浓度设置6个复孔,37℃、5%CO₂的培养箱中培养24h使细胞贴壁;用完全DMEM培养基分别制备0 μ M、10 μ M、20 μ M、40 μ M、60 μ M、80 μ M、100 μ M、120 μ M的erastin工作液,用完全DMEM培养基分别制备0 μ M、1 μ M、2 μ M、4 μ M、8 μ M、16 μ M的RSL3工作液,将上述工作液加入各孔内,重新放回37℃、5%CO₂的培养箱中培养48h或72h;时间点结束时,吸去每孔含药物的培养基,无菌PBS轻柔冲洗两遍,每孔及不含细胞的孔内加入含10 μ L CCK-8工作液的100 μ L新鲜培养基,37℃、5%CO₂的培养箱中孵育2h; 2h后,将细胞培养板置于全波长酶标仪测定各孔在450nm处的OD值,根据下列公式计算各组SF: $SF = [(As - Ab) / (Ac - Ab)] \times 100\%$,其中,As为试验孔,Ac为对照孔,Ab为空白孔(不含细胞的培养孔),GraphPad prism 10.0软件拟合细胞曲线并分别计算48h和72h IC₅₀值。

9、Western Blot

通过RIPA裂解液(含蛋白酶抑制剂)冰上裂解细胞,离心取上清后用BCA法进行蛋白定量,再与Loading Buffer混合煮沸使蛋白变性;接着根据目标蛋白分子量配制合适浓度的SDS-PAGE凝胶,上样后经浓缩胶和分离胶电泳分离蛋白;随后采用湿转法将凝胶上的蛋白转印到PVDF膜上,转膜后5%脱脂奶粉室温封闭1h,加入一抗4℃孵育过夜,次日洗膜后与二抗室温孵育1h,再次洗膜后用化学发光试剂显色,最后通过成像系统检测并分析目标蛋白的表达情况。

10、胞葬模型的构建

将生长状态良好的肿瘤细胞消化铺于低粘附的细胞培养板中,37℃培养箱中静置6h,6h后予以10 μ M的erastin诱导细胞发生铁死亡或对照剂处理细胞,继续置于37℃培养箱中培养48h,随后按照肿瘤细胞:巨噬细胞=2:1的比例将肿瘤细胞与巨噬细胞共培养(根据不同的实验,巨噬细胞共培养前使用1 μ M的Cytochalasin D的新鲜培养基,37℃下孵育1h以抑制巨噬细胞的吞噬功能),置于37℃培养箱中培养4h; 4h后,去除悬浮的肿瘤细胞,PBS清洗两遍,加入新鲜培养基继续置于37℃培养箱中培养2h,2h后予以流式、免疫荧光、RNA-seq测序等下游实验。

11、Bone marrow derived macrophage (BMDM)细胞的提取与培养

取6-8周龄C57BL/6J小鼠,将其安乐死,酒精棉球轻轻擦拭小鼠腹部,腹部做切口;小心分离小鼠后腿部肌肉,暴露股骨头,小心分离小鼠两只后腿;小鼠后腿浸泡于冰PBS中,轻轻在一端剪断,断端置于0.5mL管底部,0.5mL管底部提前用针头戳一小洞,将0.5mL管放入1.5mL管内,离心机顺离10-15s; 1mL培养基分散细胞群,将细胞悬液依次过70 μ m、40 μ m滤网,400g离心10min,弃上清;加入3-5mL红细胞裂解液,室温静置5-10min,200g离心5min;细胞计数并将细胞密度调至 1×10^6 个/mL,将细胞悬液小心转移至培养皿中,加入10ng/mL的G-CSF,置于37℃培养箱培养; Day4、Day6分别更换含有10ng/mL G-CSF的新鲜培养基; Day8收获BMDM细胞,用于后续实验。

12、cell Trace 检测 T 细胞增殖

根据小鼠脾淋巴细胞分离试剂盒说明书分离小鼠脾淋巴细胞,随后用含有CD3/CD28 beads (beads:T细胞=1:1)、10ng/mL IL-2的完全培养基培养刺激淋巴细胞7-10天;使用前一天,T细胞离心去上清,3mL无血清培养基重悬T细胞,加入cellTrace远红外细胞增殖检测试剂,使其最终浓度为1 μ M,37℃静置20-30min,随后离心去上清,加入完全培养基继续培养,多余的cell Trace远红外增殖试剂在血清中自然淬灭;将T细胞与相应的胞葬模型共培养72h,72h后,收集上清用于IFN- γ ELISA检测,收集T细胞流式上机检测分析T细胞增殖情况。

13、BMDM细胞膜的提取

根据上述过程培养BMDM细胞，用细胞刮轻轻刮取细胞，小心将细胞收集至15mL离心管中，用pH=7.0含有蛋白酶抑制剂、0.0759M蔗糖、0.225M甘露醇的30mMTris-HCL重悬细胞，手持超声破碎仪破碎细胞，10000g离心25min，小心将上清转移至新的超速离心管内；精确配平超速离心管，超速离心，150000g离心35min；离心后弃上清，管内沉淀即为提取的细胞膜。

14、MM-NP/siRunx3 的构建

称取适量的DOTAP、DOPC、Cho和DSPE-PEG2000-Mal溶于无水乙醇中，旋涡振荡使其完全溶解，母液浓度为20 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ，按照DOTAP:DOPC:Cho:DSPE-PEG2000-Mal=4:1:4:0.95 的摩尔比比例将母液混合，补充无水乙醇至300 μL ；随后缓慢滴加至含有转子的700 μL water 中，边滴加边搅拌；将混合液转移至透析袋中置于3LDEPC水中透析3h，即制得阳离子脂质体NP。

按照NH₂⁺: PO₄⁻ (N/P, mol:mol) =1:1、2:1、4:1、6:1、8:1和10:1的比例，分别取适量的NP和siRunx3置于EP管中，并用DEPC水将NP管和siRunx3管补至等体积，室温条件下静置5min；将NP加入siRunx3后立即漩涡震荡混匀15秒，室温条件下静置20min即制得NP/siRunx3。

无菌ddH₂O重悬细胞膜碎片，使用BCA法测定细胞膜的浓度，按照细胞膜:NP/siRunx3 (mg:mg) =1:2的比例，取适量的细胞膜碎片；将细胞膜悬液与NP/siRunx3混合，水浴超声中超声3-5min，即制得MM-NP/siRunx3。

15、原位GBM 模型的构建与处理

6-8周龄C57BL/6J小鼠，SPF级，雄性，25 $\pm$ 2g，购于江苏集萃药康生物科技股份有限公司，于徐州医科大学实验动物中心【实验动物使用许可证：东湖SYXK（苏）2023-0011】屏障系统饲养，所有动物试验均遵守《实验动物饲养管理和使用指南》及《关于善待实验动物的指导性意见》，并经徐州医科大学实验动物伦理道德审查委员会（Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC）审查通过，相关伦理号码：202210S005。

将生长状态良好的GL261-Luciferase消化并计数，调整细胞至合适的细胞密度，每只小鼠颅内接种10 μL L细胞悬液（含8 $\times$ 10⁵个细胞）；异氟烷麻醉小鼠并固定于立体定位仪上，剪开小鼠头部皮肤暴露鼓膜，以前囟为原点前后2.5mm、侧方1.8mm，用直径为1.0mm微型骨钻钻孔，待有突破感时立即停止，微量注射针吸取10 μL L细胞悬液，调整微量注射针，使其垂直颅骨表面通过钻孔缓慢进入脑组织，进针3.5mm、退针0.5mm，随后以1 $\mu\text{L}/\text{min}$ 的速度注射细胞悬液，注射完成后继续留针5min；随后小心退出微量注射器，消毒皮肤予以缝合。

种瘤后第7-10天利用小动物活体成像显像，判断小鼠颅内是否成瘤；成瘤后，约第10天对小鼠开始治疗，将成瘤的小鼠随机分组，每组7只，分组如下：常规对照组（Control组）、单纯放疗组（RT组）、放疗联合铁死亡治疗组（RT+erastin组）和放疗、铁死亡联合胞葬抑制组（RT+erastin+MM-NP/siRunx3组）。每两天予以小鼠erastin腹腔内注射，剂量为10mg/kg body weight，control组和RT组予以生理盐水腹腔注射；第11天、第12天、第13天予以小鼠脑部局部放疗，剂量为2Gy/天，小鼠身体部位予以铅保护；第13天予以MM-NP/siRunx3尾静脉注射，剂量为siRunx3 0.2nmol/g body weight，其余每组予以PBS尾静脉注射；每周对小鼠进行小动物活体成像监测颅内肿瘤大小变化情况，每周测两次小鼠体重；小鼠自然死亡、体重下降至初始体重的80%时视为实验终点，记录小鼠生存期，绘制小鼠生存曲线。

16、流式检测小鼠脾内免疫细胞的变化

治疗结束后3天将小鼠安乐死，分别取各组小鼠的脾组织；将脾组织置于70 μm 细胞滤网上，用注射器轻轻研磨获得脾单细胞悬液；300g离心5min，去上清，加入红细胞裂解液5mL重悬脾单细胞悬液，室温静置5-10min；300g离心5min，去上清，细胞计数，调整细胞密度至1 $\times$ 10⁷个/mL；每个样本取100 μL 转移至新的ep管内，每个样品分四组进行流式染色，每个样本的流式染色方案如表1所示，将ep管300g离

心5min, 弃上清; 根据流式配色方案稀释流式抗体至合适的浓度, $0.125 \mu\text{g antibody}/100 \mu\text{L}/106$ 个cells, 加入每管样品内, 4°C 避光孵育30min; 随后加入 $200 \mu\text{L}$ Fixation and permeabilization solution固定和破膜, 4°C 避光静置 30min; Foxp3-PE、Grazyme-B-FITC工作液重悬细胞, 4°C 避光孵育过夜; 第二天300g离心 5min, 弃上清, $600 \mu\text{L}$ PBS 重悬细胞, 300目的滤网过滤, 流式上机检测。

17、统计学方法

本研究中实验均重复3次, 所有定量数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm \text{SD}$)表示, t检验分析两组间比较, 单因素方差分析用于多组间比较, Kaplan-Meier法绘制生存曲线, Log-Rank进行生存曲线间比较。除非特别说明, $p < 0.05$ 认为具有统计学差异, GraphPad prism 10.0进行统计学分析并绘制统计图。

【结果】

1、放疗诱导GBM细胞发生铁死亡

铁死亡的发生在细胞成分特征改变上包括 Fe^{2+} 水平升高和脂质过氧化水平升高, U87MG、Ln299和U251细胞接受常规剂量2Gy放疗后24h, 分别利用Liperfluo荧光探针和 Fe^{2+} 荧光探针检测细胞内脂质过氧化水平和 Fe^{2+} 水平, 结果如图1A-B所示, 放疗后, 细胞内脂质过氧化水平升高, Fe^{2+} 水平升高, 差异具有统计学意义。铁死亡在细胞形态上表现为线粒体变小、膜密度增高和嵴减少, 将放疗前后的U251和U87MG细胞置于透射电镜下观察, 结果表明(图1C), 相比放疗前, 放疗后的U251和U87MG细胞内出现更多的铁死亡形态的线粒体。

2、铁死亡是GBM细胞放疗后主要的死亡形式

通过克隆形成实验, 借助线性二次模型和单击多靶模型分别拟合了U87MG、Ln299、U251和T98G四种GBM细胞系的细胞存活曲线。这四种细胞系中, 以Ln299为参考, U251和U87MG对辐射相对抗拒($\text{U251-SERD0}=0.7054$, $\text{U251-SF2}=78.4213\%$, $\text{U87MG-SERD0}=0.7014$, $\text{U87MG-SF2}=69.1270\%$), 而Ln299和T98G对辐射相对敏感($\text{Ln299-SERD0}=1.000$, $\text{Ln299-SF2}=51.8262\%$, $\text{T98G-SERD0}=0.9974$, $\text{T98G-SF2}=64.8091\%$); 因而选择辐射相对抵抗的U251细胞和辐射相对敏感的Ln299细胞用于后续实验(图2、表2)。

在放疗前24h, 分别用含0.1%DMSO、 $2 \mu\text{M}$ Nec-1 (坏死抑制剂)、 $5 \mu\text{M}$ MZ-VAD-FMK (凋亡抑制剂)、 $5 \mu\text{M}$ Fer-1 (铁死亡抑制剂)或 5mM MNAC (ROS清除剂)的新鲜培养基处理细胞。24h后, 予以Ln299和U251细胞单次6Gy照射。通过计算细胞存活分数, 我们发现, 如图3所示, 相比单纯放疗组, 放疗联合Nec-1、放疗联合Z-VAD-FMK、放疗联合Fer-1和放疗联合NAC组细胞存活分数均明显上升, 表明放疗引发了Ln299和U251细胞的多种死亡形式。而在这些死亡形式中, 放疗联合铁死亡组的细胞存活分数显著高于放疗联合Nec-1组和放疗联合Z-VAD-FMK组, 提示铁死亡在GBM细胞放疗后占据重要地位。

3、放疗引起 GBM 细胞发生铁死亡的调控通路

采用Western Bolt检测放疗后不同时间点铁死亡相关通路蛋白的表达变化。结果如图4所示, 首先分析蛋白在放疗前后的表达情况, TFR1和SLC40A1是调控 Fe^{2+} 进出的膜表面蛋白, 放疗后, U251和Ln299细胞的TFR1表达无明显变化, 而SLC40A1表达在放疗后明显下降, 说明放疗可能主要通过抑制SLC40A1的表达进而抑制 Fe^{2+} 的流出导致 Fe^{2+} 在细胞内蓄积; xCT-GPX4是铁死亡最主要的抗氧化防御通路, 放疗后, xCT和GPX4表达明显下降, ACSL4反应脂质过氧化水平, 在放疗后出现轻微上升。

进而分析不同放疗剂量对铁死亡相关蛋白表达的影响, 在U251细胞中, 常规分割剂量2Gy照射后2-6h, SLC40A1、xCT和GPX4表达变化最为显著, 而大分割剂量8Gy照射后长达24-48h, Ln299和U251细胞中均出现了SLC40A1、xCT和GPX4的表达变化, 说明大剂量分割能够诱导更加明显和持久的铁死亡。

最后分析不同辐射敏感性的细胞株照射后铁死亡相关蛋白表达的变化, 相比辐射抵抗的细胞株U251, 辐射相对敏感的Ln299细胞在2Gy放疗后, SLC40A1的表达几乎无明显变化, 甚至xCT和GPX4在放

疗后出现轻微的升高来抵抗细胞过氧化,这提示我们辐射敏感性不同的GBM细胞可能对铁死亡诱导的敏感性也不同。

4、辐射抵抗的GBM细胞对铁死亡诱导更敏感

上述实验中,我们发现对辐射相对抵抗的U251细胞在常规剂量辐射后,xCT和GPX4表达减低,而辐射相对敏感的Ln229细胞在相同条件下,xCT和GPX4表达反而升高。这表明辐射抵抗的细胞株可能具有更高的恶性程度,因此对能量的需求也更大,导致细胞内需要一个高度活跃的抗氧化防御体系以维持稳态,因此轻微的刺激即达到了细胞的饱和状态。由此推测,铁死亡有可能是辐射抵抗细胞的一个弱点,通过诱导铁死亡可以提高辐射抵抗GBM细胞的辐射敏感性。为了验证上述猜想,分析U251和Ln229对铁死亡的敏感性,借助CCK8实验分析铁死亡诱导剂erastin和RSL3在U251和Ln229细胞中的IC₅₀,结果如图5所示,erastin和RSL3在Ln229细胞中IC₅₀值分别为54.2600 μ M和1.1140 μ M,在U251细胞中IC₅₀值分别为32.2500 μ M和0.9285 μ M,表明相对于辐射敏感的细胞株Ln229,铁死亡诱导剂在U251细胞中半抑制浓度更低,对铁死亡诱导更敏感,与我们之前的猜想不谋而合。

5、成功构建辐射抵抗细胞株

为了进一步验证上述结果,考虑不同的细胞株的差异性,我们进一步构建了U251和Ln229细胞的辐射抵抗细胞株,分别命名为U251R和Ln229R。在之前的克隆形成实验中,我们计算出U251和Ln229细胞株的 α/β 值分别为6.5050和7.9388,根据生物等效剂量模型,U251和Ln229细胞株需要分别照射5Gy $\times$ 9f和5Gy $\times$ 10f来构建相应的辐射抵抗细胞株。

照射计划结束后,我们借助克隆形成实验检测U251R和Ln229R的辐射抗性。结果如图6A-B所示,相同剂量照射条件下,U251R和Ln229R形成的克隆数量明显多于U251和Ln229,随着照射剂量的增加,U251R和Ln229R的细胞存活曲线下降较为缓慢,其辐射增敏比SERD0分别为0.6723和0.6795,表明U251R和Ln229R对辐射的抵抗能力更强。

随后我们又通过流式检测了U251、U251R、Ln229和Ln229R细胞2Gy放疗后的凋亡水平,结果如图6C-D所示,与U251和Ln229细胞相比,U251R和Ln229R细胞放疗后早期凋亡(U251vsU251R:3.73%vs0.18%;Ln229vsLn229R:3.48%vs2.21%)和晚期凋亡(U251vsU251R:7.23%vs0.94%;Ln229vsLn229R:15.9%vs2.80%)水平均明显降低,差异具有统计学意义(U251vsU251R:p=0.006,Ln229vsLn229R:p=0.0025)。以上数据均表明,U251R和Ln229R细胞株构建成功。

6、GBM辐射抵抗细胞对铁死亡诱导更敏感

我们借助CCK8检测了铁死亡诱导剂erastin在U251、U251R、Ln229和Ln229R细胞中的IC₅₀。结果如图7所示,erastin处理后24h,U251和U251R的半抑制浓度分别为44.87 μ M和29.72 μ M,Ln229和Ln229R的半抑制浓度分别为49.5 μ M和39.68 μ M;erastin处理后48h,U251和U251R的半抑制浓度分别为34.06 μ M和17.12 μ M,Ln229和Ln229R的半抑制浓度分别为42.52 μ M和23.81 μ M,相比对照组U251和Ln229细胞,erastin在U251R和Ln229R细胞的IC₅₀更低,即U251R和Ln229R细胞对铁死亡诱导更敏感。

7、铁死亡的GBM细胞进一步诱发胞葬作用

为了探究GBM细胞发生铁死亡后是否能够进一步触发胞葬作用,我们开展了相关实验研究。WB检测发现(图8A),铁死亡U251/Ln229细胞中“别吃我”信号CD47的表达水平较对照组显著下降,为巨噬细胞的定向趋化提供了分子基础。进一步构建了双荧光标记系统(cherry-GL261/GFP-Ana-1和cherry-G422/GFP-RAW264.7)构建共培养模型。流式结果表明(图8B),与对照组相比,铁死亡处理组双阳性细胞的比例显著升高。免疫荧光更直观的观察到了这一现象的发生,GL261细胞发生铁死亡后,巨噬细胞的吞噬率显著增加,表现为红绿色荧光共定位区域比例增大(图8C)。以上实验结果均证实,GBM细胞发生铁死亡后进一步介导了胞葬作用的发生。

8、Runx3是铁死亡诱发胞葬作用的靶点

明确铁死亡的GBM细胞的确能够促进巨噬细胞胞葬作用的发生后,我们拟进一步探究铁死亡诱导胞葬作用的靶点。首先我们构建了BMDM-GL261胞葬模型(图9A),GL261分为对照组(未处理)、2Gy+erastin处理组(常规剂量组)和8Gy+erastin处理组(高剂量组),通过RNA-Seq测序技术,我们找到了一些差异基因。

相比对照组,2Gy+erastin处理组共监测到60个差异表达基因,其中15个基因表达上调,45个基因表达下调;而与对照组相比,8Gy+erastin处理组共监测到230个差异表达基因,其中50个基因表达上调,180个基因表达下调(图9B)。通过维恩分析发现(图9C),常规剂量组和高剂量组存在32个共有差异表达基因,包括3个共同上调基因和29个共同下调基因。通过进一步分析和查阅文献,我们锚定了Runx3。

9、Runx3参与铁死亡诱导的胞葬作用

我们随后构建了Runx3敲减的RAW264.7细胞和Ana-1细胞模型,通过比较三条设计序列的敲减效率,发现第三条序列表现出最优的基因敲减效果,故选定该序列进行后续分析研究(图10A)。WB结果提示,Runx3敲减后,胞葬作用相关蛋白MerTK和Rac1的表达水平显著下调,同时伴随着巨噬细胞极化标记物的改变,M1型标记物CD68表达升高,而M2型表达标记物CD206表达降低,说明Runx3敲减后促进了巨噬细胞向M1型转变(图10B)。这些数据表明,Runx3在调控巨噬细胞表型转换和胞葬功能中发挥重要作用。

为了进一步验证Runx3对巨噬细胞胞葬作用的调控作用,我们建立了荧光标记的细胞共培养体系。借助流式细胞仪,我们发现相比对照组,Ana-1或RAW264.7细胞Runx3敲减后,其分别对G422和GL261细胞的吞噬效率下降,表现为双荧光细胞的比例显著下降(图10C);通过免疫荧光技术观察发现(图10D),与对照组相比,铁死亡诱导的cherry红色荧光标记的GL261与绿色荧光标记的Runx3敲减的Ana-1细胞的共定位信号显著减弱,同样,铁死亡诱导的cherry红色荧光标记的G422与绿色荧光标记的Runx3敲减的RAW264.7细胞的共定位信号显著减弱。这一现象直接证实Runx3敲减后降低了巨噬细胞的胞葬功能。

10、Runx3调控铁死亡诱导的胞葬作用影响巨噬细胞M1/M2极化

为进一步研究胞葬作用在免疫微环境中的调控机制,我们进一步探究了铁死亡诱导的胞葬作用对巨噬细胞极化的影响。通过流式细胞术分析发现(图11A-B),与铁死亡GL261细胞共培养的Ana-1细胞或BMDM细胞表现为显著的M2型极化表型,提示铁死亡进一步诱导的胞葬作用具有促进免疫抑制性微环境形成的倾向。为了进一步证明该过程由胞葬作用引起,我们使用CytochalasinD抑制了Ana-1细胞或BMDM细胞的吞噬功能后,其极化方向发生了逆转,呈现出典型的M1型极化。

进一步通过Runx3敲减实验证实(图11A-B),Runx3在调控巨噬细胞极化方向中发挥重要作用:Runx3敲减的Ana-1细胞和BMDM细胞在基础状态下呈现轻微的M1型极化趋势,对照组Ana-1细胞或BMDM细胞与铁死亡的GL261细胞共培养时,巨噬细胞呈现典型的M2型极化;而抑制Ana-1细胞或BMDM细胞的吞噬功能(CytochalasinD)或敲减Runx3后,与铁死亡的GL261细胞共培养时,Ana-1细胞和BMDM细胞呈现明显的M1型极化趋势。这些发现进一步表明,敲减Runx3抑制了铁死亡介导的胞葬作用,进而促进巨噬细胞向M1型极化,通过敲减Runx3有助于抑制胞葬作用介导的M2型极化,进一步抑制免疫抑制微环境的形成。

11、Runx3调控铁死亡诱导的胞葬作用对T细胞增殖的影响

随后我们探究了胞葬作用对T细胞的免疫抑制活性,通过将不同处理的BMDM与活化的T细胞共培养。结果表明(图12A),单独的BMDM并不影响T细胞的增殖(BMDM+T cells vs T cells: 97.0% vs 98.2%),而与铁死亡诱导的GL261细胞共培养的BMDM对T细胞的增殖具有明显的抑制作用(BMDM+GL261+T cells vs BMDM+T cells: 98.2% vs 67.4%, $p < 0.0001$),抑制BMDM吞噬作用或敲减Runx3后,对T细胞增殖活性

的抑制显著缓解 (BMDM+GL261+T cells vs BMDM-CyD+GL261+T cells vs BMDM-siRunx3+GL261+T cells: 67.4% vs 95.9% vs 93.1%, $p<0.0001$)。

进一步分析不同处理状态下, T细胞的肿瘤杀伤作用, 结果表明 (图12B), 抑制BMDM吞噬活性或敲减Runx3后, T细胞上清中的IFN- γ 分泌水平较高, 而与BMDM+GL261共培养的T细胞上清中的IFN- γ 分泌水平则明显降低 (BMDM+GL261+T cells vs BMDM-CyD+GL261+T cells vs BMDM-siRunx3+GL261+T cells: 445.7pg/mL vs 1198 pg/mL vs 1497 pg/mL)。以上结果均表明, 胞葬作用对 T 细胞增殖和杀伤毒性均有明显的抑制, 敲减巨噬细胞 Runx3后, 胞葬作用被抑制, 对T细胞增殖和 T 细胞毒性的抑制均明显缓解。

12、MM-NP/siRunx3的合成与鉴定

将合成好的三条siRunx3序列转染至RAW264.7细胞, 48h后提取细胞总蛋白借助WB测定三条siRunx3序列对巨噬细胞内Runx3的敲减效率, 结果发现序列3的敲减效果较好 (图13A), 因此后续实验均采用siRunx3序列3。

筛选好合适的siRunx3序列后, 我们首先借助琼脂糖凝胶电泳分析不同N/P比的NP荷载siRunx3的能力。结果显示 (图13B), 当N/P比为10:1时, NP能够完全荷载siRunx3, 因而后续实验均选用N:P=10:1作为荷载比例合成NP/siRunx3。

随后我们通过马尔文粒径仪检测了NP、NP/siRunx3和MM-NP/siRunx3三个纳米粒子的粒径和电位。结果表明 (图13C-D), 当NP荷载siRunx3后, 粒径大小从67.21nm提升至92.51nm, 包裹巨噬细胞膜后, 粒径又进一步增大了约15nm, 变为106.3nm; Zeta电位分析表明, 当NP荷载siRunx3后, 电位大小从39.02mV降至10.01mV, 包裹巨噬细胞膜后, 电位进一步降至-24.09mV, 与细胞膜表面电位大小相似。以上结果初步表明, MM-NP/siRunx3构建成功。

为进一步证实纳米粒子构建成功, 借助TEM直接观察纳米粒子的形貌特征。结果表明 (图13E), 单纯的巨噬细胞膜碎片重新合成, 其粒径较大且不均一, 边缘隐约可见碎片断裂连接, 而包裹NP/siRunx3后, 形态变为类圆形, 大小相对均一, NP/siRunx3周围可见一圈亮环, 以上结果进一步证实MM-NP/siRunx3构建成功。

13、MM-NP/siRunx2具有良好的主动靶向性和同源靶向性

用BMDM细胞合成MM-NP/cy5-siRNA, 分别用NP/cy5-siRNA和MM-NP/cy5-siRNA转染BMDM细胞, 24h后通过荧光显微镜的观察我们发现虽然NP/siRNA有少量进入BMDM细胞, 但大部分NP/cy5-siRNA纳米粒子游离于BMDM细胞外, 相反, MM-NP/cy5-siRNA则大部分均进入BMDM细胞内, 表明MM-NP/siRunx3具有良好的主动靶向性 (图14A)。

随后, 我们进一步研究了MM-NP/cy5-siRNA纳米粒子的同源靶向性, 分别用MM-NP/cy5-siRNA转染GL261、RAW264.7和BMDM细胞, 24h利用荧光显微镜观察, 结果表明 (图14B), 几乎所有的MM-NP/cy5-siRNA均游离于GL261和RAW264.7细胞外, 而大部分的MM-NP/cy5-siRNA均进入了BMDM细胞内, 以上结果表明MM-NP/cy5-siRNA具有良好的同源靶向性。

14、靶向抑制巨噬细胞Runx3的表达联合放疗和铁死亡显著抑制GL261原位移植瘤的生长, 延长荷瘤鼠的生存期

构建GBM原位移植瘤模型, 小动物成像明确颅内肿瘤形成, 此后每周行一次小动物活体成像, 监视颅内GBM生长的变化情况。结果如图15A所示, 随着时间的推移, 对照组小鼠很快死亡, 相比对照组, 单纯放疗组、RT+erastin组和RT+erastin+MM-NP/siRunx3组显著抑制了颅内肿瘤的生长, 其中RT+erastin+MM-NP/siRunx3组肿瘤生长抑制最为明显, 至第四周, RT+erastin+ MM-NP/siRunx3 组内小鼠肿瘤完全缓解。

以同样的方式干预小鼠, 所有治疗结束后一周取小鼠脑组织石蜡切片进行H&E染色, 结果表明 (图

15B), 与对照组相比, RT组和RT+erastin均能够抑制颅内肿瘤的生长, 但RT组和RT+erastin组之间没有显著的差异, 而RT+erastin+MM-NP/siRunx3组则显著抑制了肿瘤的生长, 切片中仅显示极少部分肿瘤残留病灶。

就生存期而言(图15C), 与control组相比, RT组和RT+erastin组均显著延长了荷瘤鼠的生存期, control组中位生存时间为18天, RT组和RT+erastin组中位生存时间均为28天, 差异具有统计学意义(RT vs control: $p=0.0118$; RT+erastin vs control: $p=0.0189$), 而RT组和RT+erastin组之间无生存差异(RT+erastin vs RT: $p=0.8767$); 进一步分析RT+erastin+MM-NP/siRunx3组与其他各组之间的生存差异, 结果表明, RT+erastin+MM-NP/siRunx3组中85.7%的小鼠均被治愈, 与control组、RT组和RT+erastin组之间均有显著的生存获益(RT+erastin+MM-NP/siRunx3 vs control: $p=0.0001$; RT+erastin+MM-NP/siRunx3 vs RT: $p=0.0008$; RT+erastin+MM-NP/siRunx3 vs RT+erastin: $p=0.0013$)。

15、靶向抑制巨噬细胞Runx3联合放疗-铁死亡治疗有效激活荷瘤鼠体内的免疫状态

随后我们进一步通过流式分析了不同干预方案对荷瘤鼠体内免疫微环境的调控作用。结果表明, 与对照组相比, RT组、RT+erastin组、RT+erastin+MM-NP/siRunx3组中CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞亚群比例均呈现显著上升趋势, 其中RT+erastin+MM-NP/siRunx3组增幅最为明显(图16A)。此外, 在CD4⁺T细胞亚群分析中(图16B), 具有免疫抑制功能的调节性T细胞(CD4⁺FoxP3⁺)比例显著降低, 提示治疗干预有效逆转肿瘤微环境的免疫抑制状态。更为重要的是, 在CD8⁺T细胞功能表型分析中观察到三个关键改变: 首先, 效应性T细胞活化标志物CD69和Granzyme B阳性率显著升高, 表明细胞毒性功能得到有效激活(图16C-D); 其次, 耗竭标志Tim3阳性率显著下降, 提示T细胞功能耗竭状态得到明显改善(图16E); 最后, 记忆性T细胞亚群发生特征性转变——中心记忆T细胞(TCM, CD8⁺CD44⁺CD62L⁺)比例降低(而效应记忆T细胞(TEM, CD8⁺CD44⁺CD62L⁻)比例显著升高, 这种表型转换预示着荷瘤鼠体内可能建立了更为持久的抗肿瘤免疫记忆(图16F)。上述发现共同表明, 联合治疗方案通过多靶点调控重塑了脾脏免疫细胞组成, 为增强系统抗肿瘤免疫应答提供了重要的细胞学基础。

【讨论】

GBM作为高度侵袭性的脑肿瘤, 其内部显著的细胞异质性、干细胞特性、高度乏氧的肿瘤微环境以及增强的DNA损伤修复能力, 均导致GBM细胞的辐射敏感性较低。研究表明, 相较于辐射敏感的细胞株, 辐射相对抵抗的细胞株内Fe²⁺水平通常更高, 这不仅增强了其对氧化应激的耐受性, 还促进了辐射引发的DNA损伤修复。然而, 铁作为ROS生成的重要参与者, 同样能够触发细胞死亡。在高铁环境中, 细胞依赖更强大抗氧化防御体系以抵抗氧化损伤, 这为靶向铁死亡提供了潜在的治疗突破口。铁死亡作为一种与铁代谢和脂质过氧化密切相关的新型细胞死亡机制, 若GBM细胞对铁死亡的耐受性较弱, 则有望成为改善治疗效果的切入点。

脂质过氧化水平的升高是目前检测铁死亡发生的关键指标, C11-BODIPY和Liperfluor被广泛应用于反应脂质过氧化状态, 我们在此基础上借助TEM直接观察铁死亡特征变化。实验结果显示, GBM细胞在接受辐射后, 细胞内Liperfluor水平显著升高, 且更多的线粒体呈现出铁死亡的特征性变化, 证实了放疗的确能够促进细胞内脂质过氧化反应, 促进GBM细胞发生铁死亡。进一步分析不同细胞死亡形式在放疗中的相对作用, 我们预先利用细胞死亡抑制剂分别阻断凋亡、坏死和铁死亡, 随后通过克隆形成实验评估细胞存活情况。结果显示, 阻断铁死亡后, 细胞存活分数升高更为明显, 这表明铁死亡是GBM细胞放疗后主要的死亡形式, 这一研究结果与肺癌相关研究的结果相似。

随后我们发现辐射相对抵抗的U251细胞对铁死亡诱导剂(erastin和RSL3)表现出更高的敏感性; 进一步构建了U251和Ln229细胞的辐射抵抗株, 并通过放射敏感性测定(克隆形成实验)和凋亡水平检查(流式细胞术)鉴定辐射抵抗株构建成功。有趣的是, 与对照组细胞相比, 辐射抵抗细胞株U251R和Ln229R对铁死亡诱导剂erastin表现出更高的敏感性。进一步支持了铁死亡作为GBM治疗靶点的科学合理性。

为了探讨铁死亡与免疫微环境之间的联系，通过双荧光标记系统（cherry-GL261/GFP-Ana-1），我们首次证实铁死亡的GBM细胞能够诱导巨噬细胞的胞葬作用：不仅通过流式检测到双荧光细胞群比例显著增加，而且借助荧光显微镜观察到红绿色荧光共定位区域比例增大，进一步佐证铁死亡的GBM细胞能够诱导巨噬细胞的胞葬作用。

进一步探求铁死亡诱导胞葬作用的靶点，我们构建了BMDM-铁死亡细胞共培养模型，结合单细胞RNA测序技术，本研究首次揭示转录因子Runx3在铁死亡诱导的胞葬作用中的核心枢纽作用。Runx3全称为Runt相关转录因子3，是Runx转录因子家族成员之一，该家族包含Runx1、Runx2和Runx3，均通过保守的Runt结构域与DNA结合，在发育、分化及疾病中发挥关键作用。Runx3蛋白包含一个N端的Runt结构域，介导DNA结合，以及C端的转录调控区域。Runx3在肿瘤内的作用具有争议性，一些研究表明其在胃癌、结直肠癌中常因启动子甲基化导致表达缺失，促进肿瘤进展，而近年来越来越多的研究发现了其促癌潜力，例如Runx3被证明与MYC表达相关，因而促进白血病的发生和进展，Runx3还能够促进乳腺癌中CD8+FoxP3+T细胞的浸润，促进免疫抑制微环境的形成，进而促进乳腺癌的进展。Runx3在免疫中的研究主要聚焦于其在T细胞中的作用，其与巨噬细胞浸润的相关研究仍是一片空白，2022年发表于一区TOP期刊Cell Mol Gastroenterol Hepatol 的研究结果表明“Runx3与M2型巨噬细胞群增多相关”。

我们通过敲减巨噬细胞中的Runx3后，双荧光标记系统（cherry-G422/GFP-RAW264.7和cherry-GL261/GFP-Ana-1）提示红绿色荧光共定位区域比例降低，表明敲减Runx3显著抑制了铁死亡细胞诱导的胞葬作用。

随后，我们进一步探究了铁死亡诱导的胞葬作用对免疫微环境的影响。我们首先分析了胞葬作用对巨噬细胞极化的影响，借助流式，我们发现，铁死亡诱导的胞葬作用促进巨噬细胞向M2型极化，通过抑制巨噬细胞的吞噬作用或干扰巨噬细胞中Runx3的表达，均能有效逆转巨噬细胞向M2型极化并促进巨噬细胞向M1型极化；其次，我们分析了铁死亡诱导的胞葬作用对T细胞的影响，通过cell Trace追踪T细胞的增殖，结果发现，铁死亡诱导的胞葬作用明显抑制了T细胞的增殖，且T细胞的IFN- γ 分泌减少，表明T细胞的肿瘤杀伤作用减弱，然而抑制巨噬细胞的吞噬功能或干扰Runx3表达后，对T细胞增殖的抑制作用则明显减弱，同时上清液中IFN- γ 的分泌明显增多，表明T细胞对肿瘤细胞的杀伤作用增强。

在建立GBM原位荷瘤模型的基础上，我们系统评估了靶向抑制巨噬细胞Runx3的表达联合放疗-铁死亡诱导的三联疗法的协同抗肿瘤机制。组织病理学分析显示：三联疗法有效抑制的GBM的生长，最大横径较对照组缩小90%以上，且显著延长了荷瘤鼠的生存期，达到了85%的完全缓解率。为深入探析治疗机制，我们从小鼠整体进行了系统性免疫分析。与对照组相比，RT+erastin+MM-NP/siRunx3组中CD4+和CD8+T淋巴细胞亚群比例增幅最为明显，在CD4+T细胞亚群分析中，具有免疫抑制功能的调节性T细胞（Tregs）比例显著降低，在CD8+T细胞亚群分析中，效应性T细胞活化标志物CD69和GranzymeB阳性率显著升高，耗竭T细胞阳性率显著下降，记忆性T细胞亚群发生特征性转变——TCM细胞比例降低而TEM细胞比例显著升高。

本研究以“治疗-死亡-归宿”为研究中心轴（图17），构建了“治疗诱导铁死亡-调控死亡细胞归宿-重塑免疫微环境”的级联干预体系：通过增强GBM细胞发生铁死亡缓解放疗抵抗，同时改善已发生铁死亡的GBM细胞诱发胞葬作用所造成的免疫抑制微环境，高效逆转GBM放疗抵抗和免疫逃逸。这种多维度干预策略为GBM的综合治疗拓宽新的思路与策略，为临床上开展同时针对放疗抵抗和免疫逃逸的多模式治疗提供新方法。

【结论】

本研究通过构建“治疗诱导铁死亡-调控死亡细胞归宿-重塑免疫微环境”的级联干预体系，证实放疗通过SLC40A1和xCT-GPX4轴诱导GBM铁死亡，辐射抵抗的GBM细胞对铁死亡诱导更敏感；铁死亡通过Runx3依赖性胞葬作用促进M2型巨噬细胞极化及T细胞耗竭，靶向Runx3可逆转免疫抑制微环境；仿生

纳米粒子MM-NP/siRunx3联合放疗-铁死亡诱导显著抑制GBM原位瘤的生长，延长荷瘤鼠的生存期。

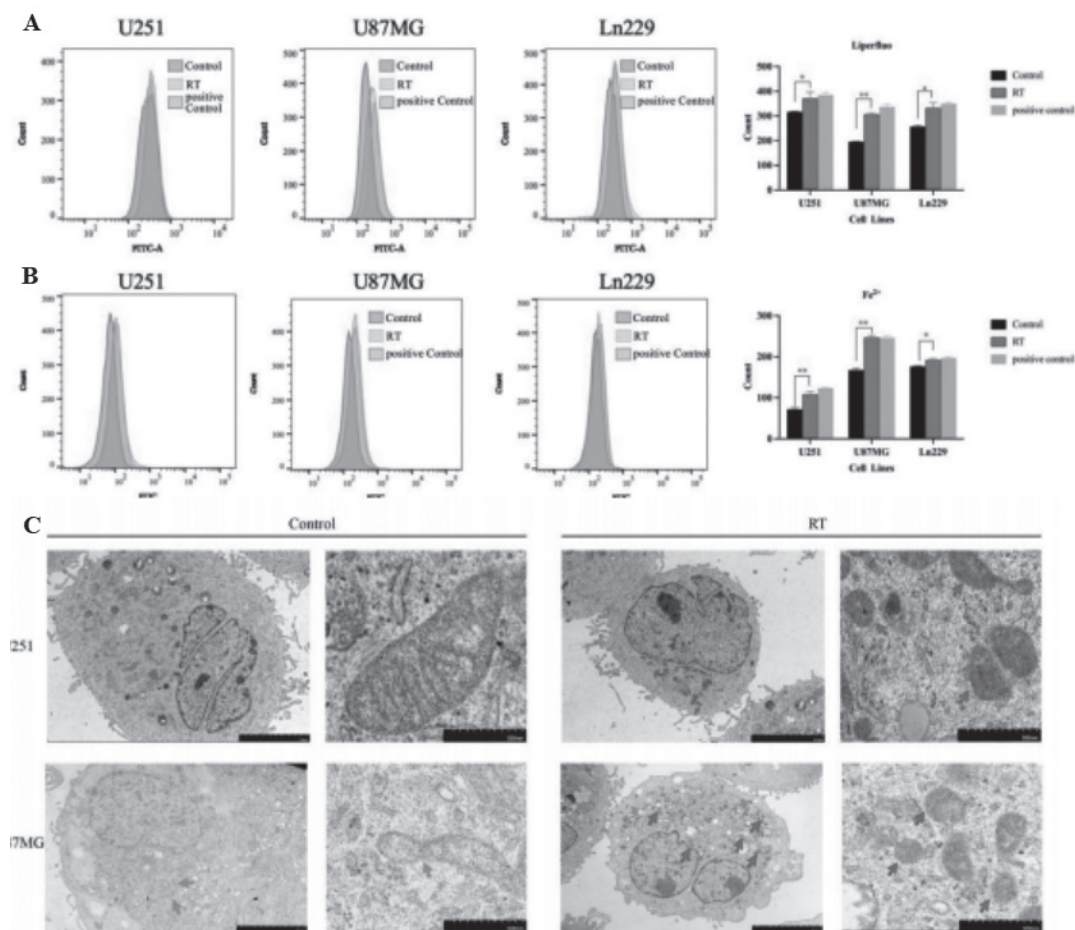


图 1 放疗诱导 GBM 细胞发生铁死亡

A–B.流式检测细胞 2Gy 放疗后 24h 细胞内脂质过氧化水平 (Liperfluor)变化(A) 和 Fe²⁺ 水平变化(B)及统计分析 (n=3)。*p<0.05, **p<0.01。C.透射电镜观察 U251 细胞和 U87MG 细胞放疗后细胞内线粒体形态。黄色箭头：正常线粒体形态；红色箭头：铁死亡线粒体形态。图左为 5.0 μm，图右为 500nm。

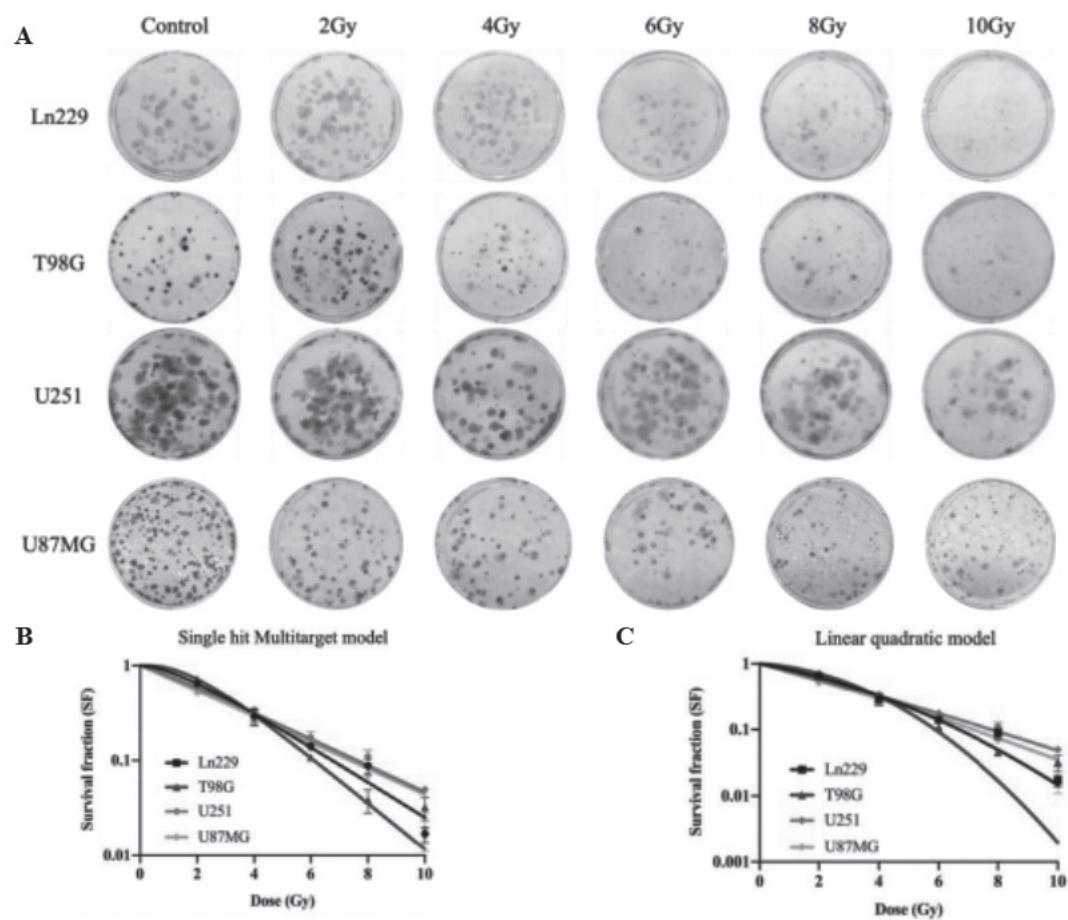


图 2 克隆形成实验比较各 GBM 细胞系的辐射敏感性。

A. 四种 GBM 细胞株(Ln229 、U251 、T98G 、U87MG)的克隆形成图； B. 单击多 靶模型拟合 GBM 细胞株的细胞存活曲线； C. 线性二次模型拟合 GBM 细胞株的 细胞存活曲线。

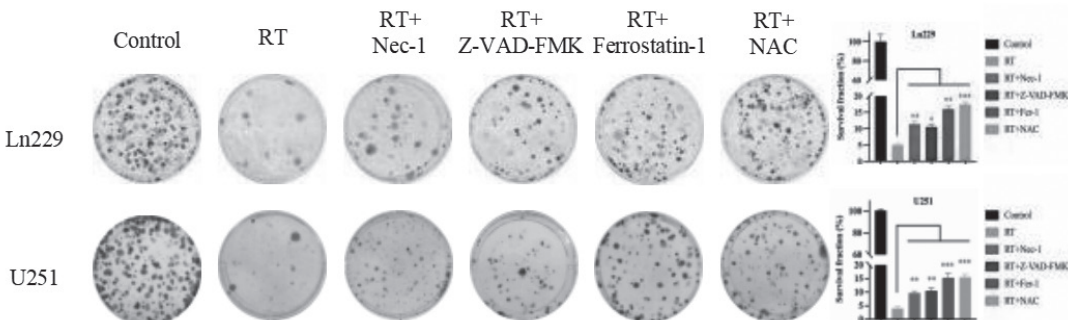


图 3 铁死亡抑制剂、细胞凋亡抑制剂和细胞坏死抑制剂对 GBM 细胞放疗后细胞存活的影响。

克隆形成实验检测 Ln229 和 U251 分别预处理 2 μ M Nec-1 、 5 μ M Z-VAD-FMK、 5 μ M Fer-1 、 5mM NAC 或 0.1% DMSO 24h 后， 单次照射 6Gy 的克隆形成图及 统计分析 (n=3) 。 *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001。 Nec-1: necrostatin-1,坏死抑制 剂； Z-VAD-FMK： 泛凋亡抑制剂； Fer-1: Ferrostatin-1， 铁死亡抑制剂； NAC： N-Acetyl-L-cysteine, ROS 清除剂。

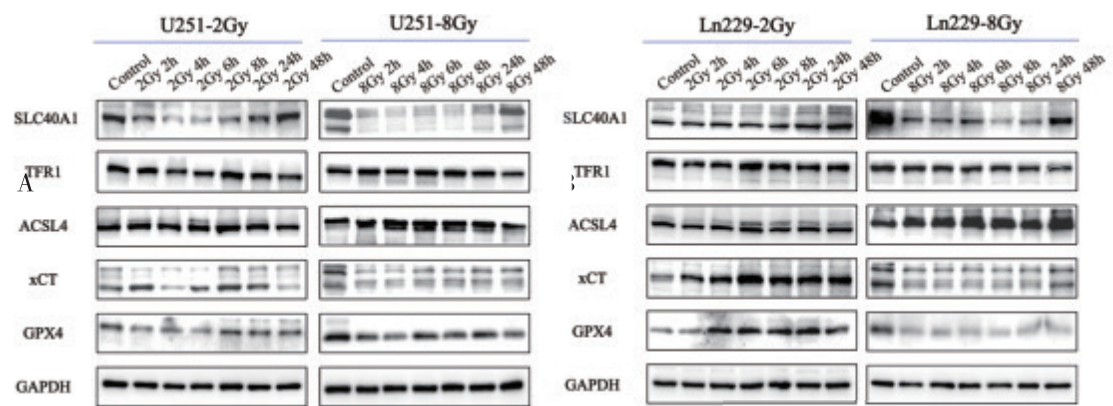


图 4 WB 实验分析放疗对铁死亡相关通路蛋白表达的影响。

U251 细胞 (A) 和 Ln229 细胞 (B) 接受常规分割剂量(2Gy)和大分割剂量(8Gy) 后不同时间点(2h, 4h, 6h, 8h, 24h, 48h), 细胞内 SLC40A 1、TFR1、ACSL4、xCT 和 GPX4 的表达变化。

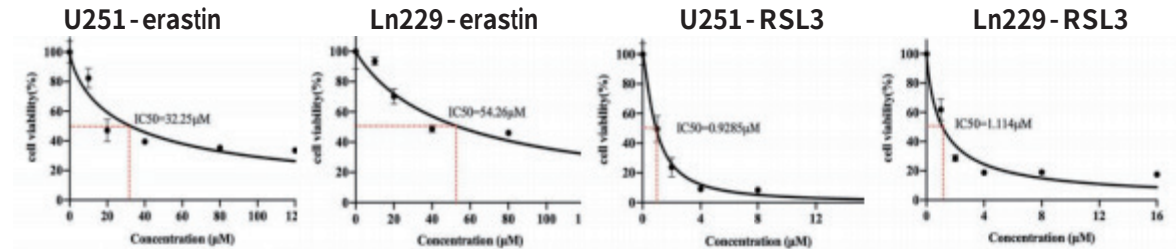


图 5 CCK8 实验分析铁死亡诱导剂在 U251 和 Ln229 中的半抑制浓度。

CCK8 检测铁死亡诱导剂 erastin 和 RSL3 在 U251 和 Ln229 细胞内的半抑制浓度 (IC50) (n=4)。

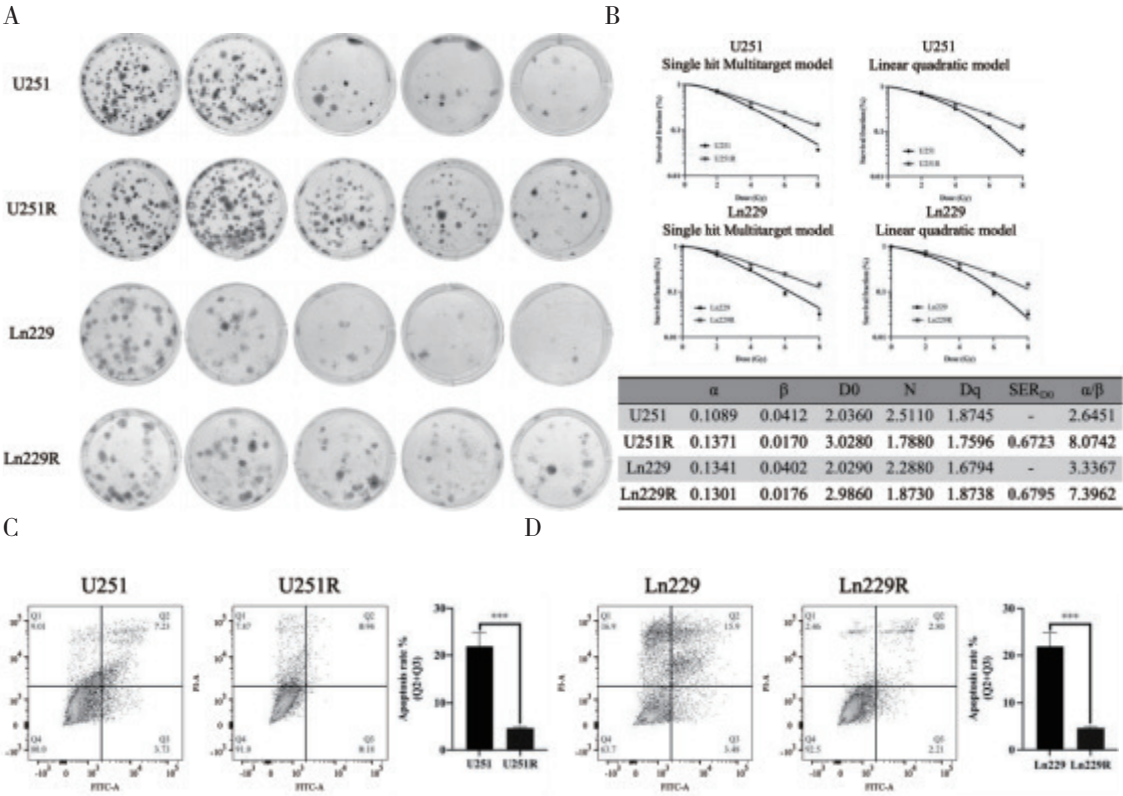


图 6 GBM 辐射抵抗细胞株的构建与鉴定。

A. U251、U251R、Ln229、Ln229R 细胞在不同剂量照射下的克隆形成图；B. 单击多靶模型和线性二次模型拟合细胞存活曲线并计算相关参数， $SERD0 < 1$ 代表辐射抵抗， $SERD0 > 1$ 代表辐射敏感。C-D. 流式检测 U251 和 U251R 细胞(C)、Ln229 和 Ln229R 细胞(D)在 2Gy 放疗后24h，细胞内凋亡水平的变化及统计分析。*** $p < 0.001$ 。

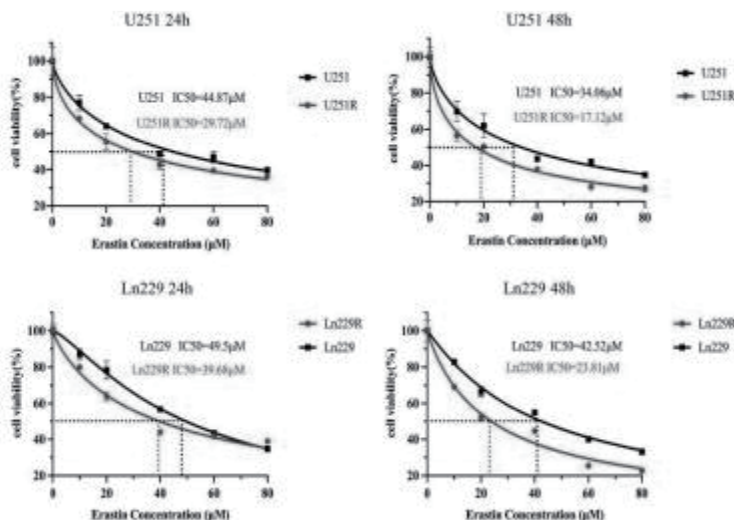
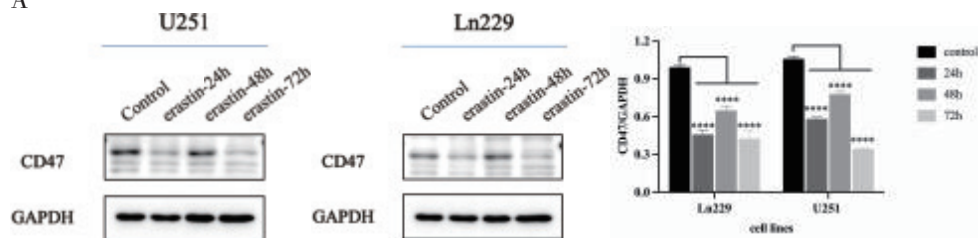


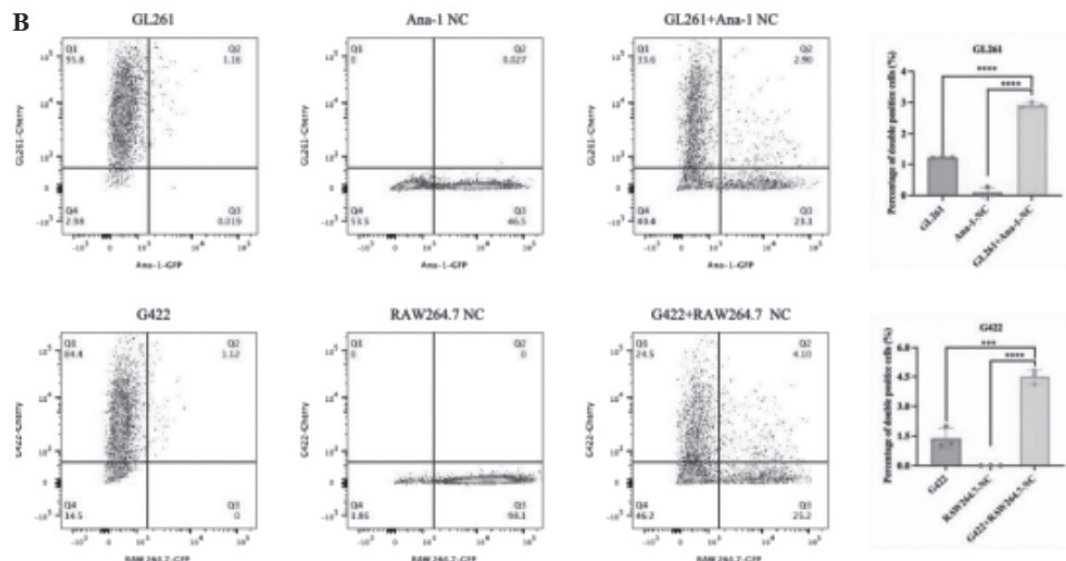
图 7 GBM 辐射抵抗细胞株对铁死亡诱导更敏感。

CCK8实验检测erastin在U251、U251R、Ln229和Ln229R细胞中24h和48h的半抑制浓度。

A



B



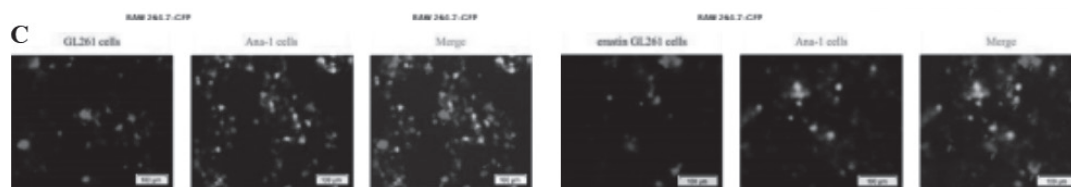


图 8 铁死亡的 GBM 细胞诱导巨噬细胞胞葬的发生。

A. WB检测GBM细胞中CD47的表达情况及灰度值分析。n=3, ***p<0.0001。
B. 流式检测巨噬细胞（Ana-1和RAW264.7细胞）单独培养、GBM细胞（GL261和G422）单独培养或巨噬细胞-GBM细胞共培养（Ana-1-GL261, RAW264.7-G422）后的荧光比例，GBM细胞为红色荧光（cherry）标记，巨噬细胞为绿色荧光（GFP）标记；n=3, ***p<0.001,***p<0.0001；C.双荧光标记系统检测Ana-1细胞对GL261细胞的吞噬情况（scalebar:100 μm）。红色荧光为GL261，绿色荧光为Ana-1细胞，蓝色箭头所指为红绿色荧光共定位区域。

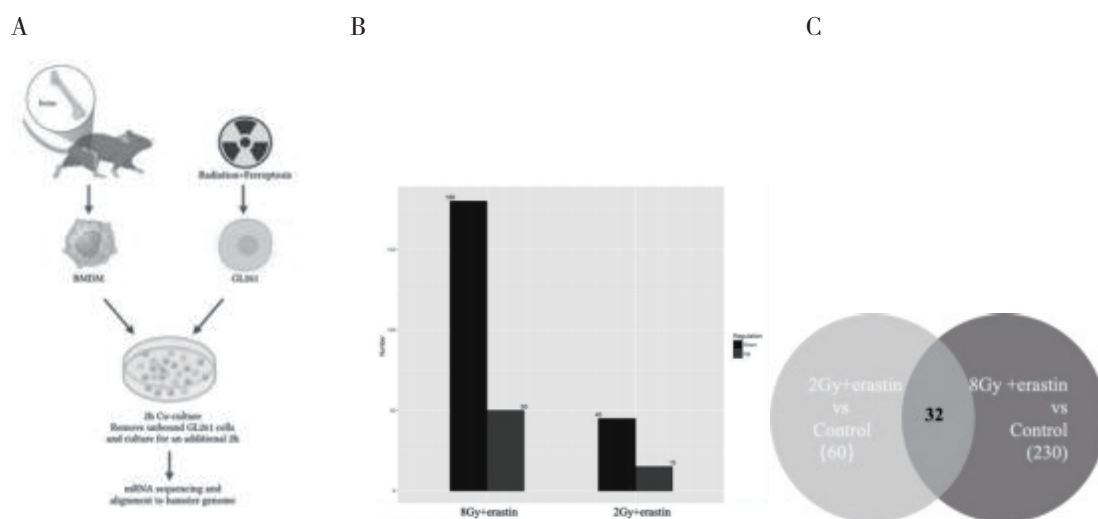
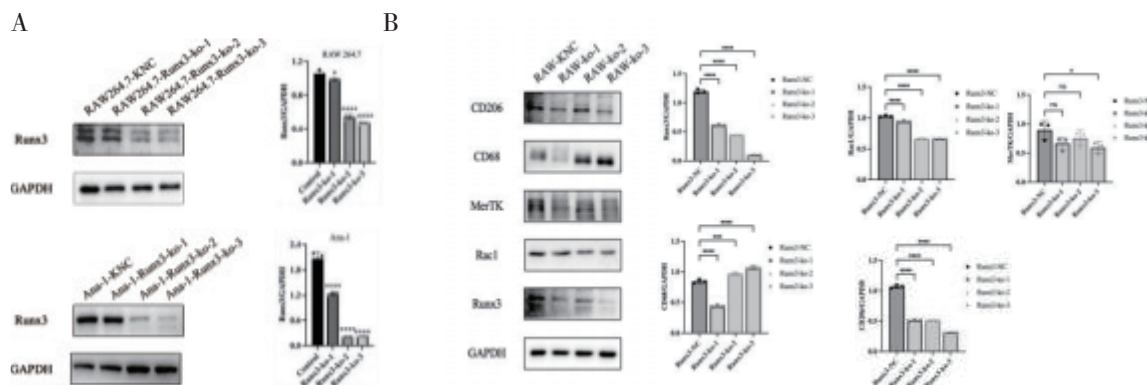


图 9 RNA 测序技术探究铁死亡 GBM 细胞出发胞葬作用的靶点。

A. 构建铁死亡触发胞葬作用体系的示意图；B.RNA测序结果中与对照组相比，常规剂量组和高剂量组的差异表达基因数目，蓝色表示下调基因，红色表示上调基因。C.韦恩分析常规剂量组和高剂量组的共有差异表达基因。



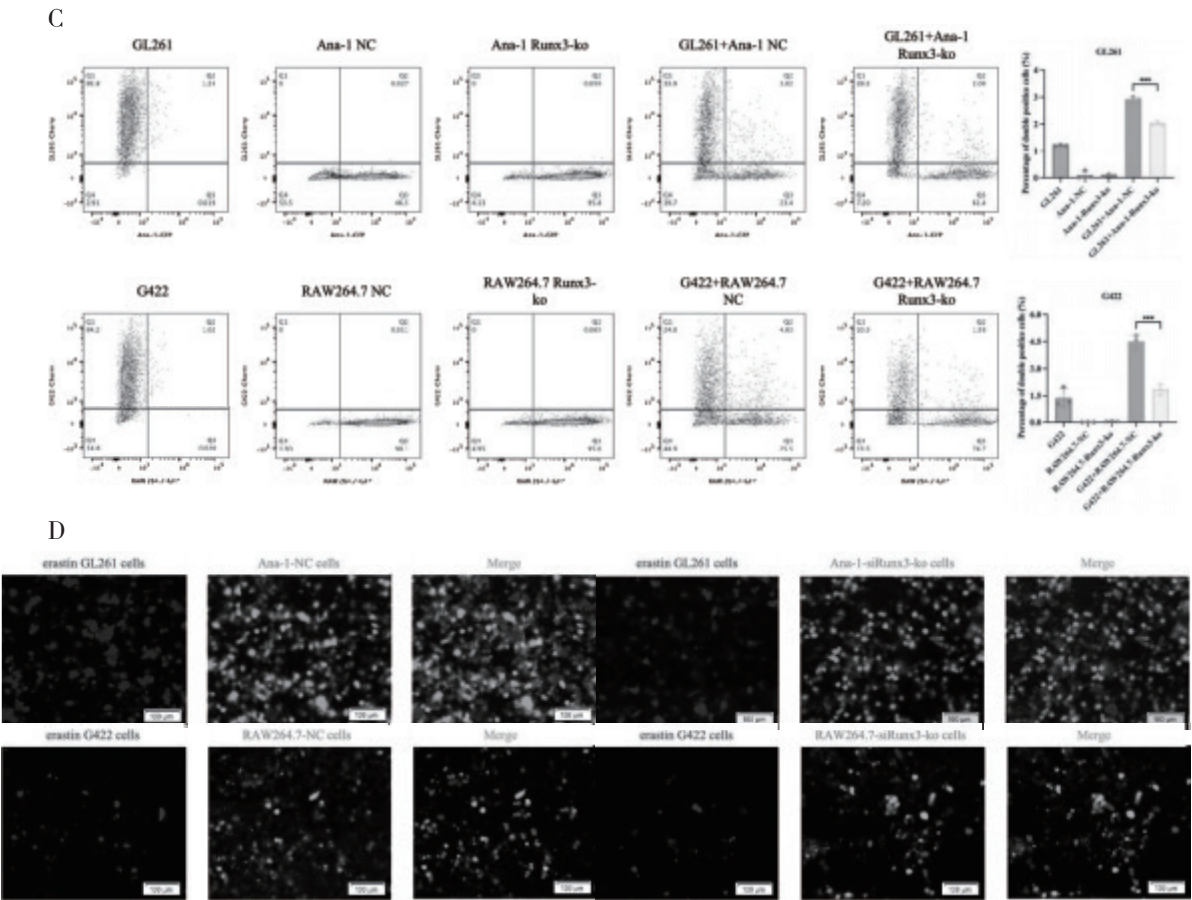
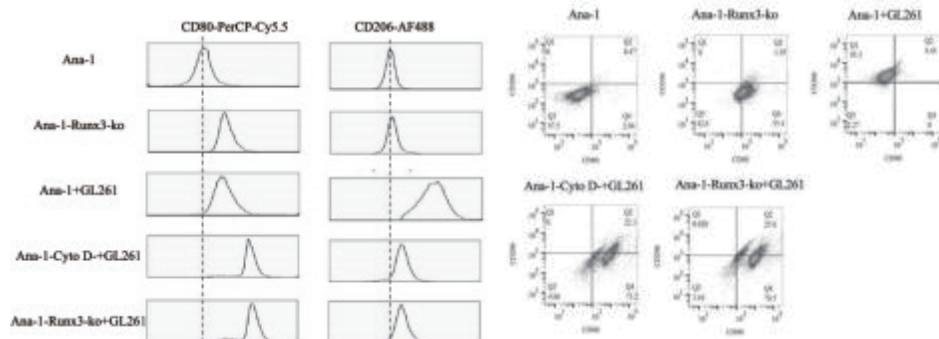


图 10 Runx3 与 巨噬细胞胞葬相关。

A. WB验证Runx3敲减效率与灰度值分析；B.Runx3敲减后，WB检测巨噬细胞胞葬蛋白Rac1和MerTK及巨噬细胞极化标记物CD68和CD206表达的变化及灰度值分析，n=3，ns: none significant; *p<0.05,***p<0.001,****p<0.0001；C：流式检测巨噬细胞（Ana-1和RAW264.7细胞）吞噬GBM细胞（GL261和G422）的双阳性细胞比例，GBM细胞为红色荧光（cherry）标记，巨噬细胞为绿色荧光（GFP）标记，n=3，***p<0.001；D:双荧光标记系统分析Runx3敲减后对铁死亡诱导的胞葬作用的影响（scalebar:100μm）。红色荧光为GL261细胞，绿色荧光标记的为RAW264.7细胞，蓝色箭头所指为红绿色荧光共定位区域。

A



B

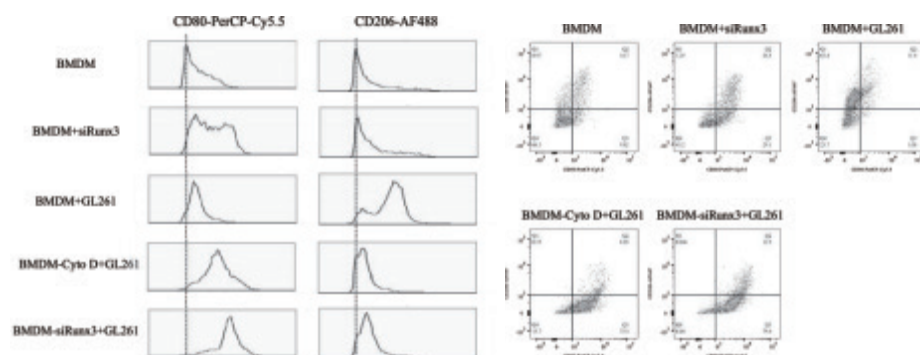


图 11 Runx3 调控铁死亡诱导的胞葬作用影响巨噬细胞表型极化

A. 流式细胞仪检测 Runx3 介导的胞葬作用对 Ana-1 细胞极化的影响 (n=3) ;

B. 流式细胞仪检测 Runx3 介导的胞葬作用对 BMDM 细胞极化的影响 (n=3) 。

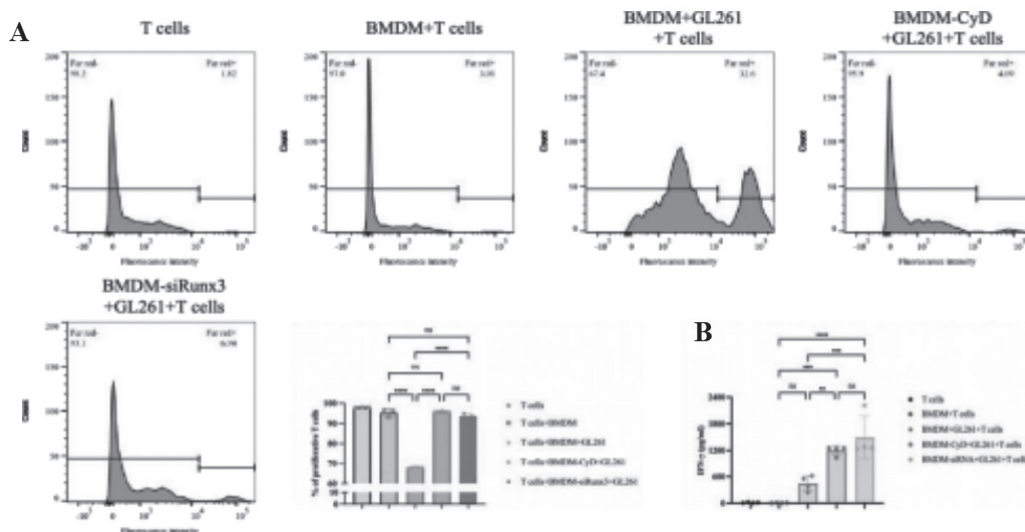


图 12 Runx3 调控铁死亡诱导的胞葬作用对 T 细胞增殖的影响

A. 流式检测不同处理条件对 T 细胞增殖的影响及统计分析, T 细胞通过 cellTraceFarRed 标记 (n=3);

B. ELISA 检测不同处理条件对 T 细胞 IFN- γ 分泌的影响 (n=4)。ns: nonesignificant; **p<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001。

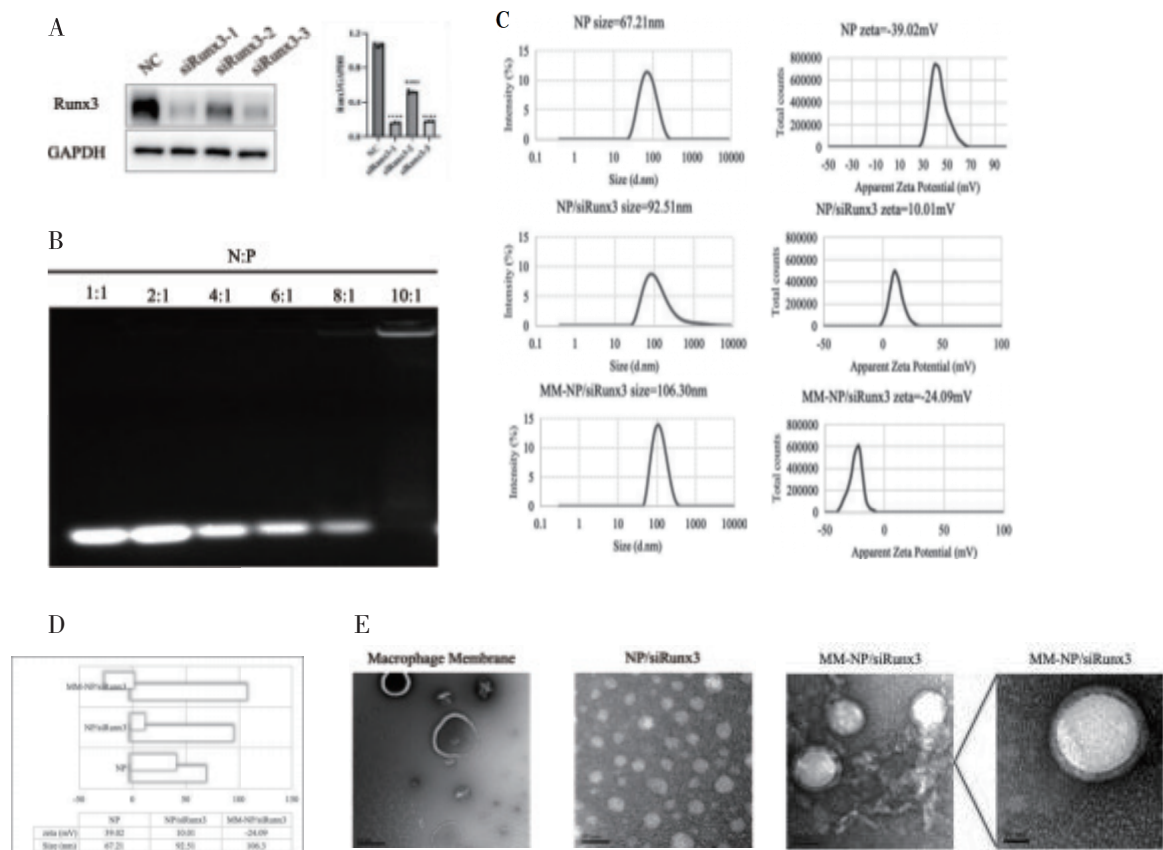


图 13 MM-NP/siRunx3 的合成与表征鉴定

A. WB 筛选 siRunx3 序列的敲减效率及灰度值分析，**** p<0.0001； B. 琼脂糖凝胶电泳分析不同 N/P 的 NP 荷载 siRunx3 的能力； C. 马尔文粒径仪检测 NP、NP/siRunx3、MM-NP/siRunx3 的粒径（nm）及电位（mV）； D. NP、NP/siRunx3、MM-NP/siRunx3 的粒径及电位汇总； E. TEM 观察 MM-NP/siRunx3、MM-NP/siRunx3 的形貌特征(最左 scale bar 为 500nm，中间两个为 50nm，最右为 20nm)。

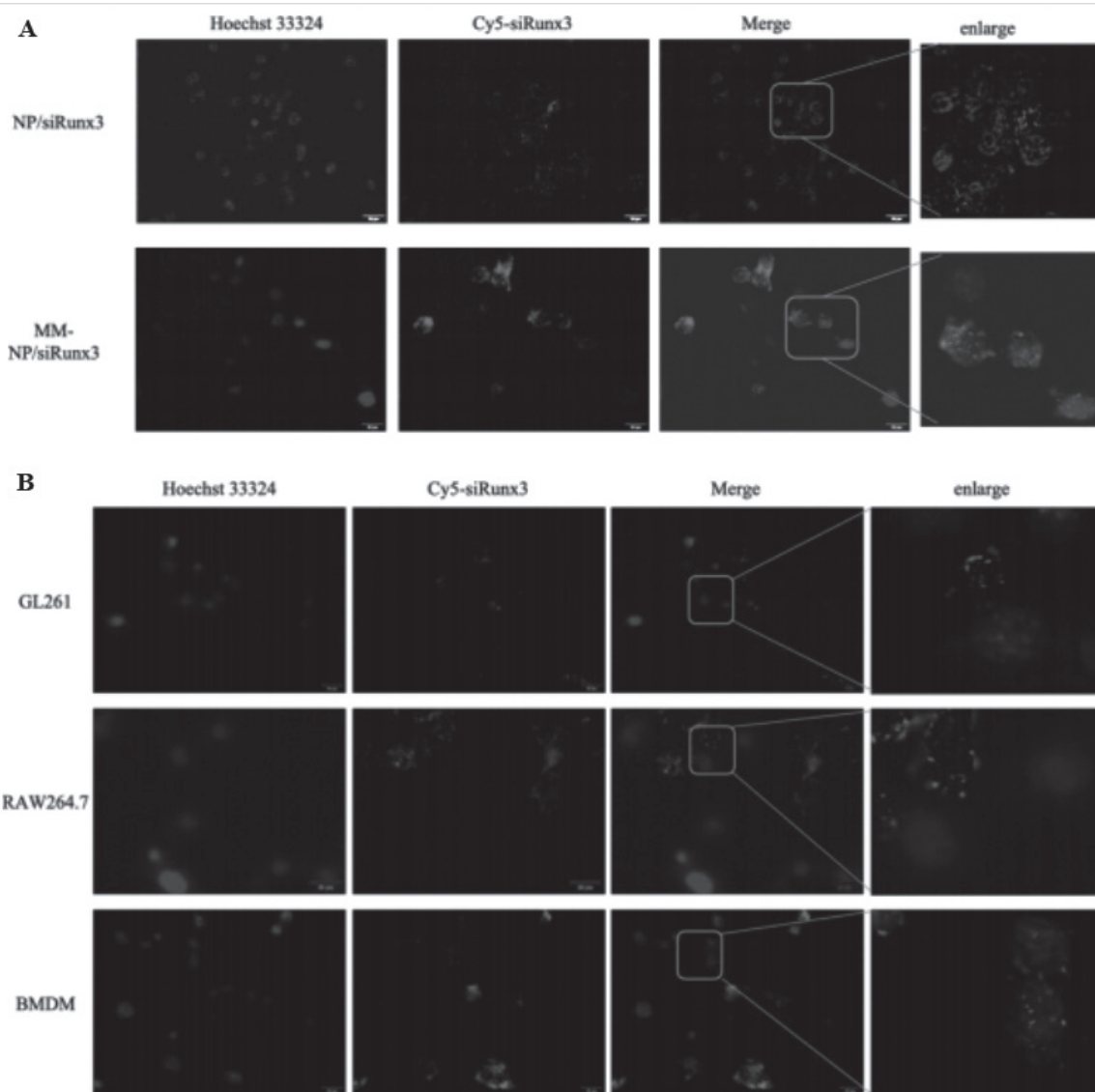
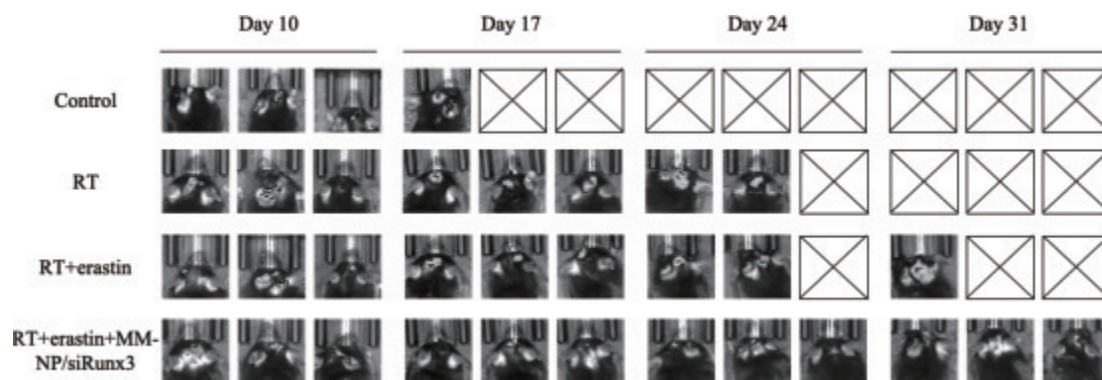


图 14 免疫荧光检测 MM-NP/siRNA 的主动靶向性 (A) 和同源靶向性 (B) (scalebar: 20 μ m)。

A



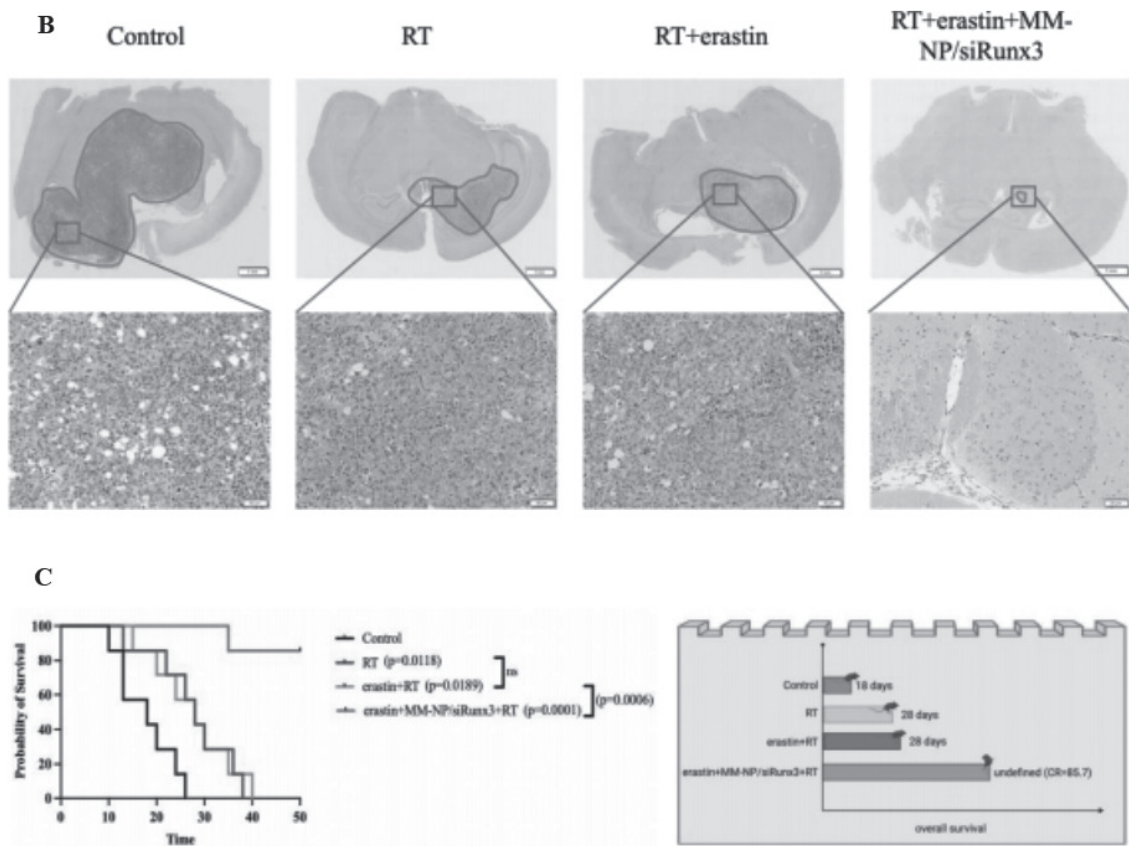
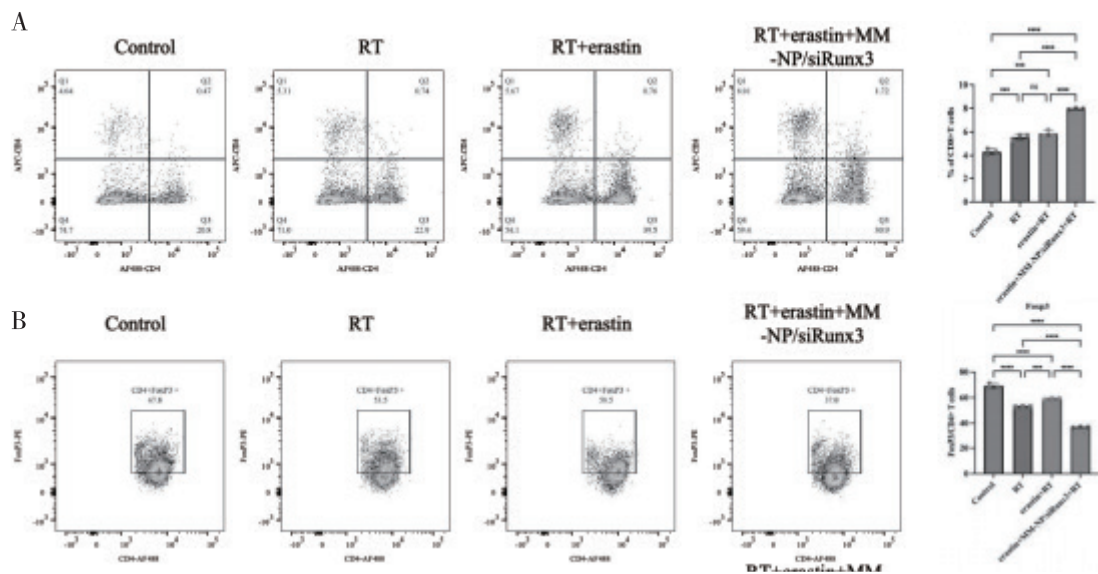


图 15 靶向抑制巨噬细胞 Runx3 的表达联合放疗和铁死亡对 GBM 生长和小鼠生存期的影响

A. 小动物活体成像检测荷瘤鼠颅内肿瘤的生长变化，n=3；B. H&E 检测各组 原位 GBM 荷瘤鼠治疗后一周肿瘤的大小，橙色圈出的部位为 GBM 区域，上 方 scale bar 为 1mm，下方 scale bar 为 50 μ m；C. KM 生存曲线分析靶向抑制巨噬细胞Runx3 的表达联合放疗-铁死亡治疗对 GBM 原位荷瘤鼠生存期的影响，图右为各组荷瘤鼠的中位生存期，n=7。



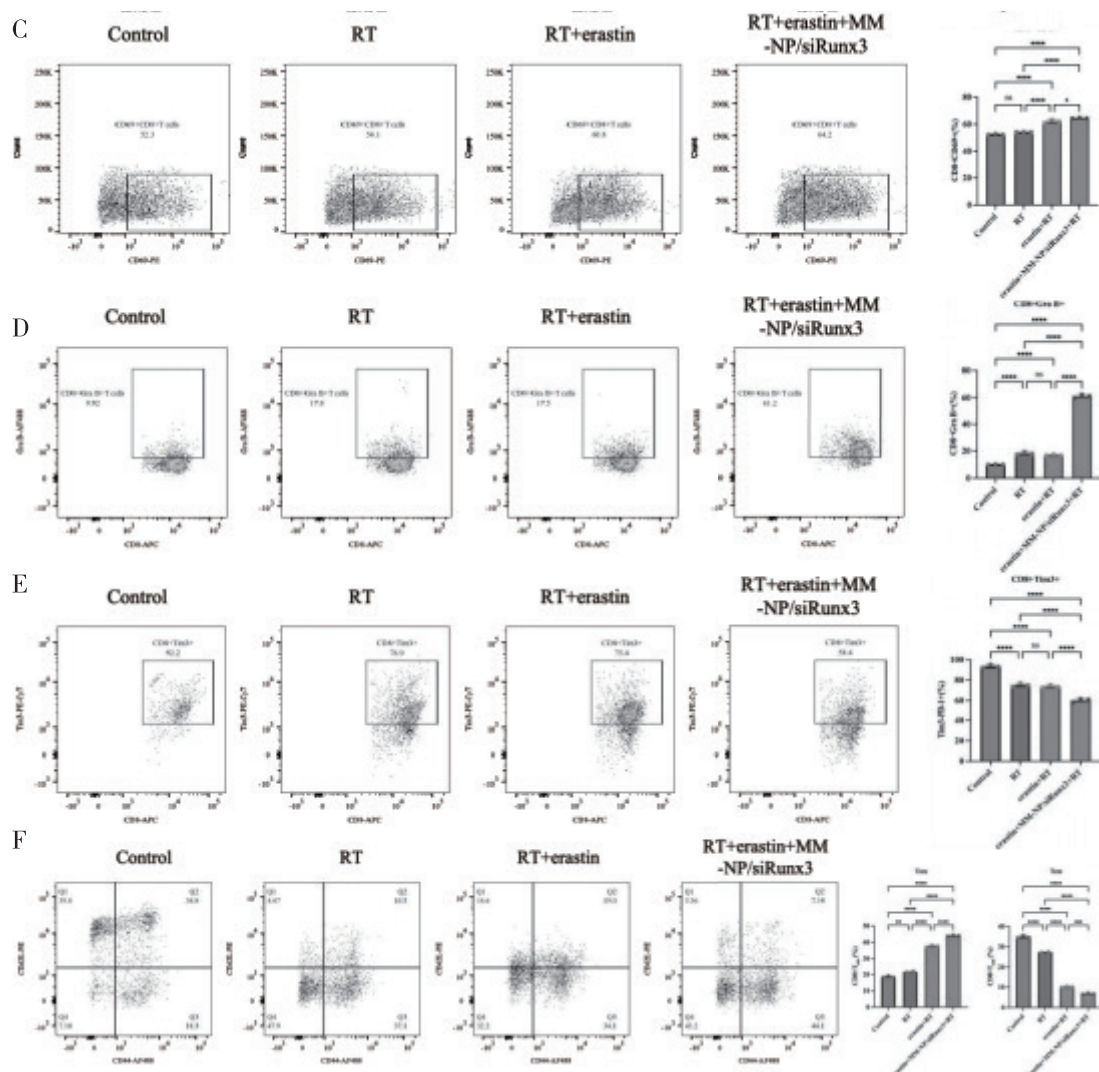


图 16 流式分析靶向抑制巨噬细胞 Runx3 的表达联合放疗-铁死亡治疗对荷瘤鼠体内免疫微环境的调控作用。

A-F 分别为 CD4+和 CD8+ 阳性 T 细胞、CD4+ FoxP3+ 阳性 T 细胞、CD8+ CD69+ 阳性 T 细胞、CD8+ GrB+ 阳性 T 细胞、CD8+ Tim3+ 阳性 T 细胞、效应记忆 T 细胞 (TEM, CD8+CD44+CD62L-) 和中心记忆 T 细胞 (TCM, CD8+CD44+CD62L+) 的比例。n=3, ns: none significance, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001。

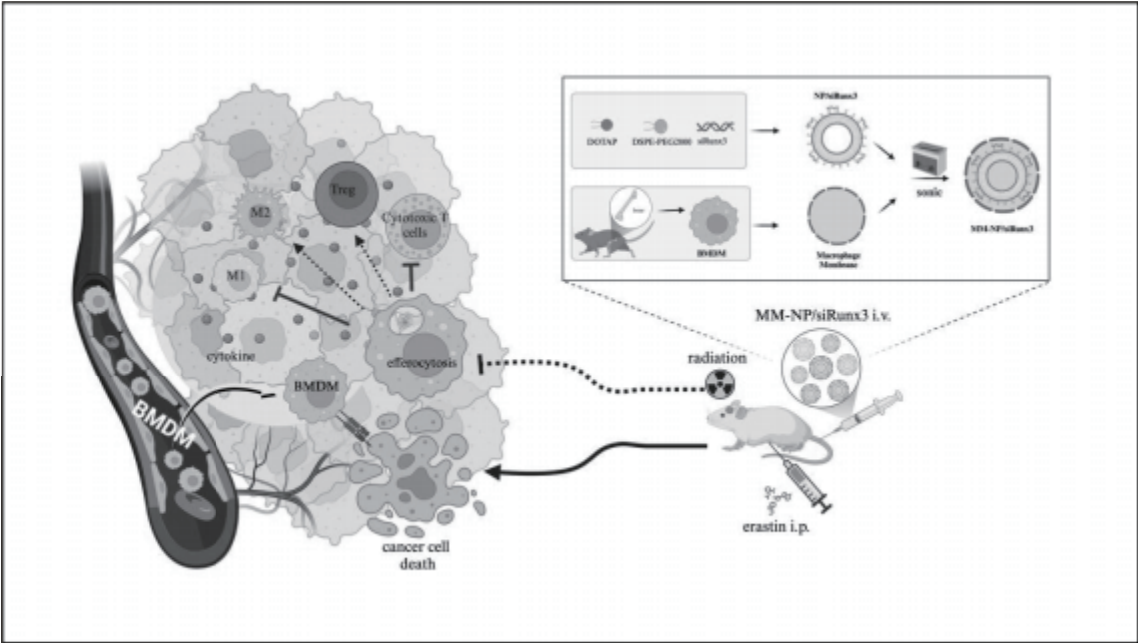


图 17 靶向抑制巨噬细胞 Runx3 的表达联合放疗-铁死亡治疗改善 GBM 放疗抵抗和免疫逃逸的机制示意图。

放疗会引起多种形式的细胞死亡，其中铁死亡是放疗引起 GBM 细胞死亡的主要形式，放疗抵抗的 GBM 细胞对铁死亡诱导更为敏感，然而 GBM 细胞发生铁死亡后进一步诱发胞葬作用促进免疫抑制微环境的形成，导致免疫逃逸、肿瘤复发，通过合成 MM-NP/siRunx3 纳米粒子有效抑制 GBM 组织内巨噬细胞 Runx3 的表达，进而抑制胞葬，促进 M2 型巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞极化及 T 细胞的浸润和肿瘤杀伤作用，提高 GBM 的治疗效果。

表 1 每只小鼠的分组流式染色方案

分组	流式染色方案
A 组	CD45-BV421 CD8 α -APC
	FoxP3-PE
	CD4-FITC
	CD45-BV421
B 组	CD8 α -APC
	PD-1-FITC
	CD45-BV421
	CD8 α -APC
C 组	CD62L-PE
	CD44-FITC
	CD45-BV421
	CD8 α -APC
D 组	CD69-PE
	Grazyme-B-FITC

表 2 GBM 细胞株的放疗相关参数

	α	β	D0	N	Dq	SERD0	α/β	SF2(100%)
Ln229	0.1868	0.0235	2.3230	1.8730	1.4578	1.0000	7.9388	51.8262
T98G	0.1612	0.0280	2.3290	1.9370	1.5398	0.9974	5.7613	64.8091
U251	0.1033	0.0159	3.2930	1.9510	2.2009	0.7054	6.5050	78.4213
U87	0.1656	0.0118	3.3120	1.5000	1.3429	0.7014	14.0102	69.1270

多食物感官刺激对头颈部肿瘤患者唾液、食欲及食物摄入量影响的系统评价及Meta分析

张滢滢

苏州大学附属第一医院

目的：系统评价多食物感官刺激对人体唾液分泌、食欲以及食物摄入量所产生的单一效应与综合效应，为头颈部肿瘤放疗化疗患者制定个体化营养干预方案提供循证医学支持。

方法：系统检索PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、CINAHL、知网、维普、万方等9个数据库，检索时限为建库至2025年5月31日发表的有关食物感官刺激对人体唾液、食欲及食物摄入量的研究，利用ROBINS-I偏倚风险评估工具对最终纳入的文献进行质量评价，R4.3.3软件进行Meta分析。

结果：本研究共纳入21篇文献，涉及857名受试者。Meta分析结果显示：食物嗅觉刺激在促进唾液分泌率方面具有显著效果[SMD=0.07, 95%CI=(0.03, 0.12), P=0.0108]，同时对提高食欲[SMD=4.27, 95%CI=(1.81, 6.72), P=0.0016]和增加食物摄入量[SMD=27.01, 95%CI=(1.80, 52.23), P=0.0387]亦具有统计学意义；食物味觉刺激仅在促进唾液分泌率方面表现出显著作用[SMD=1.09, 95%CI=(0.56, 1.62), P=0.0012]，但在改善食欲[SMD=14.26, 95%CI=(-17.44, 45.96), P=0.1926]及增加食物摄入量[SMD=40.43, 95%CI=(-78.86, 159.72), P=0.1452]方面未见显著效果；食物触觉刺激方面，本研究主要关注食物质地变化（硬食与软食对比）对唾液分泌率及食物摄入量的影响，结果显示，质地改变可显著影响唾液分泌率[SMD=0.65, 95%CI=(0.17, 1.12), P=0.0155]和食物摄入量[SMD=36.19, 95%CI=(3.63, 68.57), P=0.0355]，但对改善食欲[SMD=15.93, 95%CI=(-7.19, 39.04), P=0.1159]无明显作用；此外，食物视觉刺激对唾液分泌率有一定程度的促进作用[SMD=0.38, 95%CI=(0.07, 0.69), P=0.0408]，但对食欲[SMD=9.40, 95%CI=(-10.28, 29.09), P=0.1040]的影响不具统计学意义。

结论：多感官食物刺激能够有效促进患者唾液分泌，同时提升食欲并增加食物摄入量。然而，目前相关研究多集中于单一感官刺激的作用，而多感官协同刺激可能具有更显著的效果。未来的研究应考虑采用多种食物感官刺激的联合干预方式，延长干预时间，并结合客观、标准化的结局测量工具和更大规模的样本量，从而为头颈部肿瘤患者营养管理提供更为可靠的证据支持。

关键词：多感官刺激；唾液分泌；食欲；食物摄入；营养不良；Meta分析

头颈部肿瘤（head and neck cancer, HNC）是常见的恶性肿瘤之一，在全世界的发生率处于第六位，位列肿瘤相关死亡原因的第八位。流行病学数据显示，高达80%的HNC患者在放疗后出现持续性口干症（xerostomia），50%–75%伴有味觉障碍（dysgeusia），约50%因吞咽疼痛（odynophagia）导致每日能量摄入不足基础代谢需求的70%，这些营养相关症状严重损害患者的免疫系统，加重营养不良，导致

患者对治疗的耐受性降低,延长住院时间,生活质量下降甚至缩短生存期。近年来,多食物感官刺激(Multisensory Food Stimulation, MSFS)作为一种非药物营养干预策略,可通过激活孤束核-下丘脑摄食调控网络,同时触发条件反射性唾液分泌,理论上能突破HNC患者感官-消化联动障碍的病理瓶颈,但其实际效果及作用机制仍需系统评估。现有研究显示,单一感官刺激(如食物香气或色彩)可短暂刺激唾液分泌、促进食欲,但多食物感官协同干预可能产生更显著的累积或协同效应。然而,目前相关临床研究结果存在异质性,且缺乏对唾液分泌、食欲评分及食物摄入量的全面整合分析。因此,本研究旨在通过系统评价和Meta分析,综合评估多食物感官刺激对患者唾液分泌量、主观食欲及实际食物摄入量的影响,并探讨刺激类型、干预时长及人群特征对效果的调节作用。结果将为头颈部肿瘤患者临床营养支持提供循证依据,并推动个性化感官干预方案的优化。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:(1)研究对象年龄 ≥ 18 岁;(2)试验组接受食物感官刺激干预;(3)对照组接受常规治疗或其他非食物感官刺激的干预;(4)结局指标含有唾液分泌率、摄入量或食欲评级其中一项;(5)研究类型为随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)或者临床实验。排除标准:(1)数据不完整或无法进行合并、转换;(2)非英文文献;(3)重复发表;(4)综述、会议或讲座等文献。

1.2 检索策略

采用主题词结合自由词的方式检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、CINAHL数据库,并对纳入文献的参考文献进行追溯,检索时限为建库至2025年4月。以Pub Med为例,检索式为#1:“Olfactory Perception”[Title/Abstract] OR “smell”[Title/Abstract] OR “Taste Perceptions”[Title/Abstract] OR “Gustation”[Title/Abstract] OR “texture”[Title/Abstract] OR “Touch Perceptions”[Title/Abstract] OR “Auditory Perception”[Title/Abstract] OR “Vision”[Title/Abstract] OR “Sight”[Title/Abstract] OR “Visual Transduction”[Title/Abstract]。#2:“Appetite”[Title/Abstract] OR “Food intake”[Title/Abstract] OR “Saliva”[Title/Abstract] OR “salivary composition”[Title/Abstract] OR “salivary response”[Title/Abstract]。#3:#1 AND#2。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者根据纳入、排除标准独立筛选文献,并进行交叉核对。若遇分歧则与第3名研究者协商。双人核对并提取文献,包括第一作者、发表年份、实验对象基本信(样本量、年龄、性别、BMI)、干预类型、结局指标(唾液分泌率、食欲视觉评分量表(VOS)、食物摄入总量)等信息。

1.4 文献质量评价

质量评价使用ROBINS-I(Risk Of Bias In Non-randomised Studies-of Interventions)工具评估偏倚风险,2名研究者对纳入的文献独立进行方法学质量评价。ROBINS-I有7个评价维度:干预前有混杂偏倚和研究对象选择偏倚2个维度,干预中有干预措施分类偏倚维度,干预后有实施偏倚(由于偏离了预期干预导致的偏倚)、失访偏倚(由于结局数据缺失导致的偏倚)、结局测量偏倚和报告偏倚4个维度。干预后4个维度与RCT偏倚风险评估工具(RoB)重叠。每个维度都有一系列信号问题,以混杂偏倚为例,有8个问题,对每个问题进行“是”、“可能是”、“可能否”、“否”以及“不清楚”的回答,最后综合判断这一维度的风险等级:低、中、高、极高和不清楚。若对结果存在分歧,通过协商或咨询第3名研究者决定。

1.5 统计学方法

应用R4.3.3软件进行统计分析。本研究采用纳入研究文献的RR或OR及其95%CI作为效应尺度进行合并,统一合并为OR进行分析。检验各研究间的异质性,采用Q检验(Homo-geneity test)进行,综合P值和I²值定量分析。如果 $P \leq 0.1$, $I^2 > 50\%$,表示研究间存在异质性,采用随机效应模型(Randomized Effects

Model); 如果 $P>0.1$, $I^2\leq 50\%$, 采用固定效应模型(Fixed Effects Model) 进行Meta分析。为进一步探究这种异质性的来源, 进行亚组分析, 敏感性分析, 以考察不同因素对Meta分析结果的影响。采用Egger线性回归分析和漏斗图, 评估发表偏倚情况, 并采取适当的措施来纠正或解释这种偏倚对Meta分析分析结果的影响。

2结果

2.1 文献检索结果

初步检索得到文献12509篇, 去除重复文献后剩余7776篇, 阅读题目和摘要初筛文献104篇, 阅读全文复筛文献排除文献64篇, 最终纳入文献21篇, 详见图1。

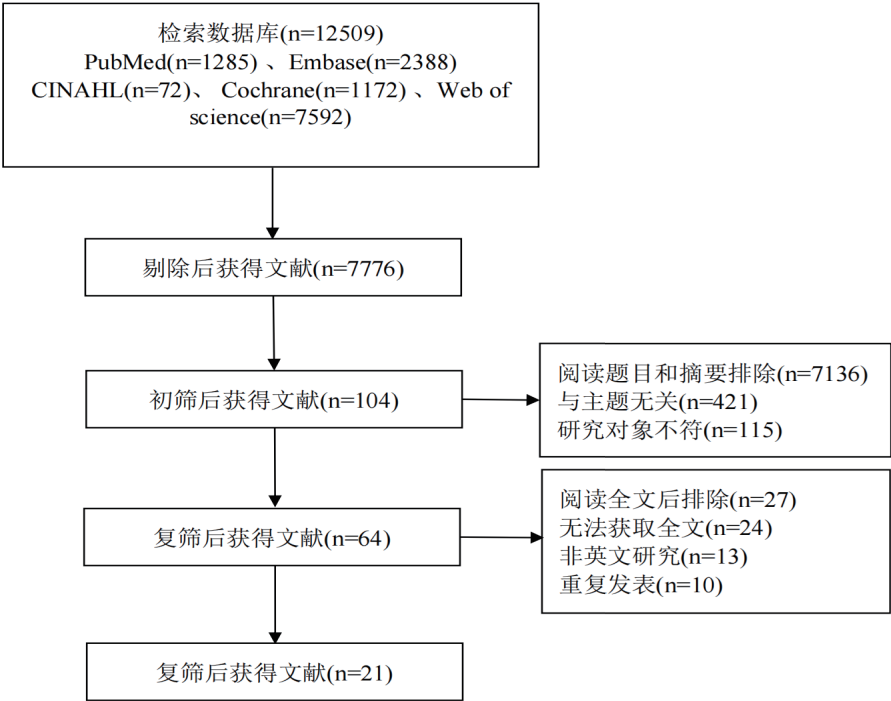


图1 文献筛选流程图

2.2文献基本特征及质量评价

21篇纳入文献均采用自身前后对照研究设计, 采用ROBINS-I工具对21篇文献进行质量评价, 其中11篇文献为中风险, 其余10篇文献为高风险, 纳入文献的基本特征和文献质量评价结果见表1。

表1 纳入研究的基本特征及文献质量评价结果

文献作者及发表年份	样本量	感官刺激措施	结局指标	质量评价
Bianchetti CAB, 2024	33	味觉(甜、酸)、触觉刺激(软、硬)	①	中
Engelen L, 2003	22	味觉(酸)、嗅觉(甜)、触觉(粗糙)刺激	①	中
Kono Y, 2016	18	味觉(甜、苦、咸、鲜、酸)、触觉(辣)刺激	①	中
Morquecho-Campos P, 2020	32	味觉(甜)、嗅觉(甜)、触觉(粗糙)刺激	①、②	中
Proserpio C, 2017	32	嗅觉(甜、咸)刺激	①、③	高
Pushpass RG, 2019	31	触觉(凉、辣)刺激	①	高
P é rez-Jim é nez, M, 2024	15	触觉(块状、颗粒状)刺激	①	中
Proserpio C, 2019	30	嗅觉(甜、咸)刺激	②、③	中

Tomono K, 2020	12	视觉（美食图片）刺激	①	高
Lipsman N, 2013	24	视觉（甜）、味觉（甜）、触觉（粗糙）刺激	③	中
Forde CG, 2012	157	味觉（咸）、触觉（块状、泥状）刺激	②	高
Marie-Françoise A.M., 2001	67	味觉（甜）刺激	②	高
Manning JE, 2020	17	视觉（甜）、味觉（甜）、触觉（粗糙）刺激	③	高
Lasschuijt MP, 2017	58	味觉（甜）、触觉（软、硬）刺激	②、③	中
Zijlstra N, 2010	99	味觉（甜、咸）触觉（软、硬）刺激	②	高
Hogekamp PS, 2014	48	触觉（半固体、液体）刺激	②	中
MG Ramaekers, 2014	21	嗅觉（甜、咸）刺激	③	中
Zoon HF, 2016	29	嗅觉（甜、咸）刺激	③	高
Ramaekers MG, 2013	32	嗅觉（甜、咸）刺激	③	高
Morquecho-Campos P, 2019	46	嗅觉（甜、咸）刺激	①	高
Claire Sulmont-Rosse'a, 2019	34	嗅觉（甜）刺激	②	中

注：①唾液分泌率（ml/min）；②食欲视觉评分量表（VOS）；③食物摄入总量（g）

2.3 Meta分析结果

2.3.1 唾液分泌率

9项研究报告了食物感官刺激对唾液分泌率的改善情况，选择SMD合并效应量，发现研究结果存在异质性（ $I^2=99.2\%$, $P<0.001$ ），采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示，是食物感官刺激可以提高唾液分泌率[SMD=7.03, 95%CI(3.91, 10.16), $P<0.001$]，见图2。

根据食物感官分类进行亚组分析。(1)嗅觉刺激：3项研究进行了食物嗅觉刺激干预（甜、咸），两组间存在异质性（ $I^2=72.4\%$, $P=0.00288$ ），采用随机效应模型，结果显示，[SMD=0.07, 95%CI=(0.03, 0.12), $P=0.0108$]。(2)味觉刺激：3项研究进行了食物味觉刺激干预（甜、苦、咸、鲜、酸），两组间存在异质性（ $I^2=98.1\%$, $P<0.001$ ），采用随机效应模型。结果显示，[SMD=1.09, 95%CI=(0.56, 1.62), $P=0.0012$]。(3)触觉刺激：6项研究进行了食物触觉刺激干预（软、硬、辣、粗糙），两组间存在异质性（ $I^2=97.9\%$, $P<0.001$ ），采用随机效应模型。结果显示，[SMD=0.65, 95%CI=(0.17, 1.12), $P=0.0155$]。(4)视觉刺激：1项研究进行了食物视觉刺激干预（美食图片），两组间存在异质性（ $I^2=0.0\%$, $P=0.6897$ ），采用随机效应模型。结果显示，[SMD=0.38, 95%CI=(0.07, 0.69), $P=0.0408$]。

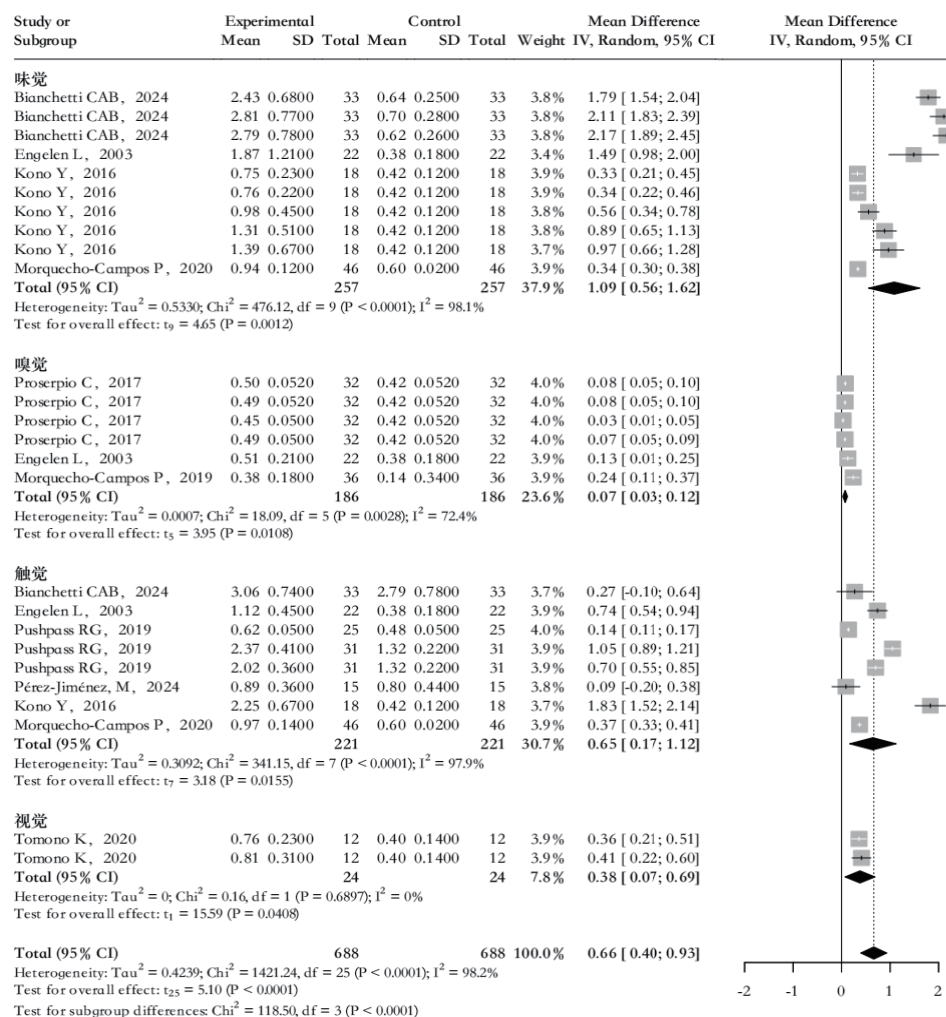


图2 多食物感官对唾液分泌率的影响

2.3.2 食欲

9项研究报告了食物感官刺激对食欲的影响，选择SMD合并效应量，发现研究结果存在异质性（ $I^2=99.2\%$, $P<0.001$ ），采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示，是食物感官刺激可以提高食欲[SMD=7.03, 95%CI(3.91, 10.16), $P<0.001$]，见图3。

根据食物感官分类进行亚组分析。(1)嗅觉刺激：5项研究进行了食物嗅觉刺激干预（甜、咸），两组间存在异质性（ $I^2=98.0\%$, $P<0.001$ ），采用随机效应模型，结果显示，[SMD=4.27, 95%CI=(1.81, 6.72), $P=0.0016$]。(2)味觉刺激：3项研究进行了食物味觉刺激干预（甜、咸），两组间存在异质性（ $I^2=98.6\%$, $P<0.001$ ），采用随机效应模型。结果显示，[SMD=14.26, 95%CI=(-17.44, 45.96), $P=0.1926$]。(3)触觉刺激：3项研究进行了食物触觉刺激干预（软、硬、粗糙），两组间存在异质性（ $I^2=98.2\%$, $P<0.001$ ），采用随机效应模型。结果显示，[SMD=15.93, 95%CI=(-7.19, 39.04), $P=0.1159$]。(4)视觉刺激：2项研究进行了食物视觉刺激干预（甜），两组间存在异质性（ $I^2=99.2\%$, $P=0.000$ ），采用随机效应模型。结果显示，[SMD=9.40, 95%CI=(-10.28, 29.09), $P=0.1040$]。

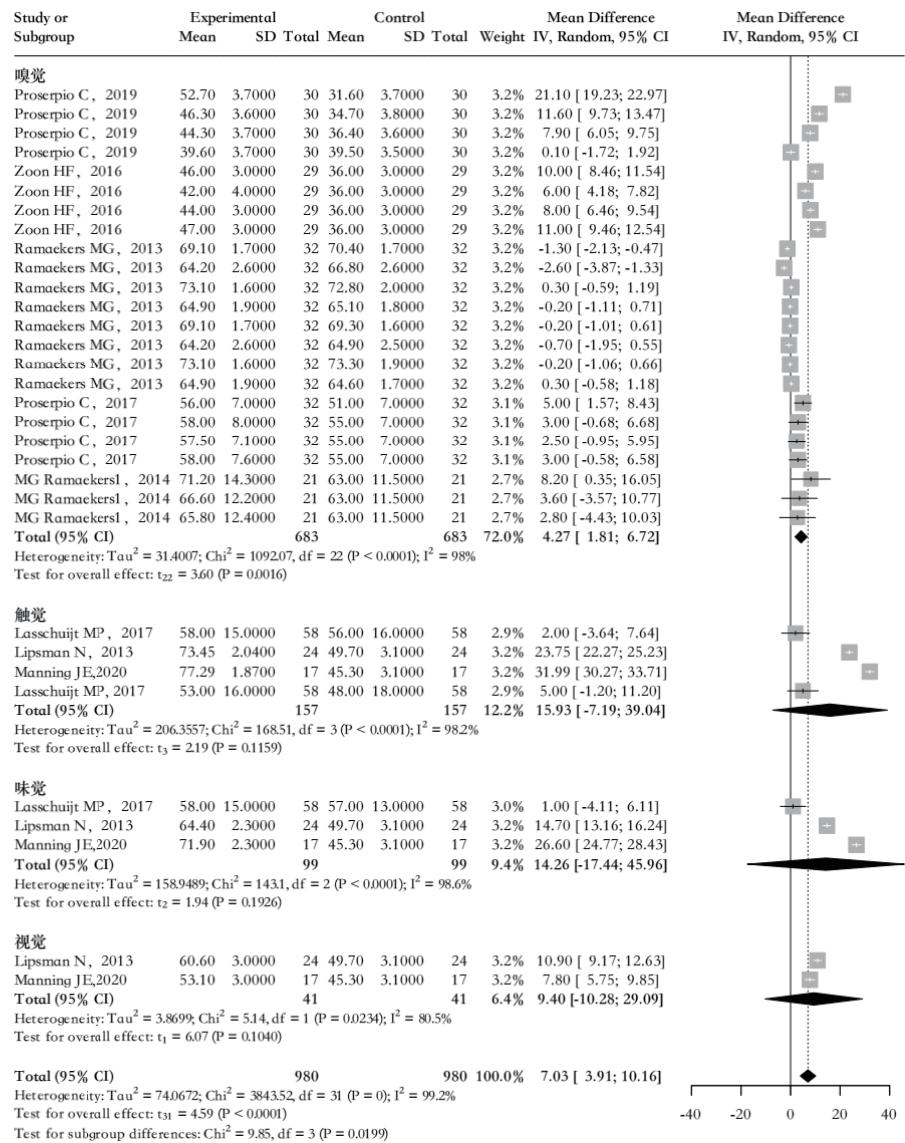


图3 多食物感官对食欲的影响

2.3.3食物摄入量

8项研究报告了食物感官刺激对食物摄入量的影响，选择SMD合并效应量，发现研究结果存在异质性（I²=97.3%,P<0.001），采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示，是食物感官刺激可以提高食物摄入量[SMD=31.80,95%CI(16.57,47.03),P=0.0004]，见图4。

根据食物感官分类进行亚组分析。(1)嗅觉刺激：4项研究进行了食物嗅觉刺激干预（甜、咸），两组间存在异质性（I²=95.1%,P<0.001），采用随机效应模型，结果显示，[SMD=27.01,95%CI=(1.80,52.23),P=0.0387]。(2)味觉刺激：2项研究进行了食物味觉刺激干预（甜、咸），两组间存在异质性（I²=89.4%,P=0.0021），采用随机效应模型。结果显示，[SMD=40.43,95%CI=(-78.86,159.72),P=0.1452]。(3)触觉刺激：4项研究进行了食物触觉刺激干预（块状、泥状、软、硬、半固体、液体），两组间存在异质性（I²=96.4%,P<0.001），采用随机效应模型。结果显示，[SMD=36.19,95%CI=(3.63,68.57),P=0.0355]。

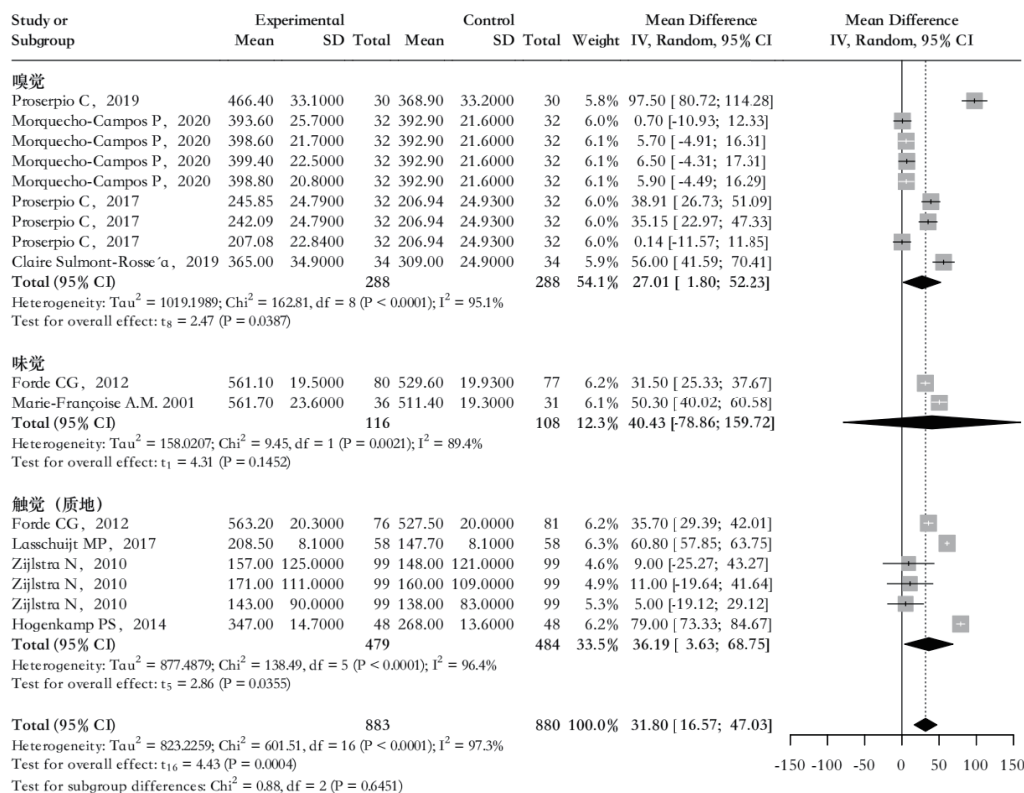


图4 多食物感官对食物摄入量的影响

2.4敏感性分析与发表偏倚

利用R软件采取逐个剔除单项研究的方法探究纳入的每一项研究对结局指标的影响，结果显示逐个剔除所有研究均未对结果产生较大影响，说明本研究结果具有较高的稳定性，详见图5。为评估纳入研究的发表偏倚，采用漏斗图进行定性分析，发现该漏斗图左右两侧不完全对称，提示可能存在发表偏倚性，结果见图6。

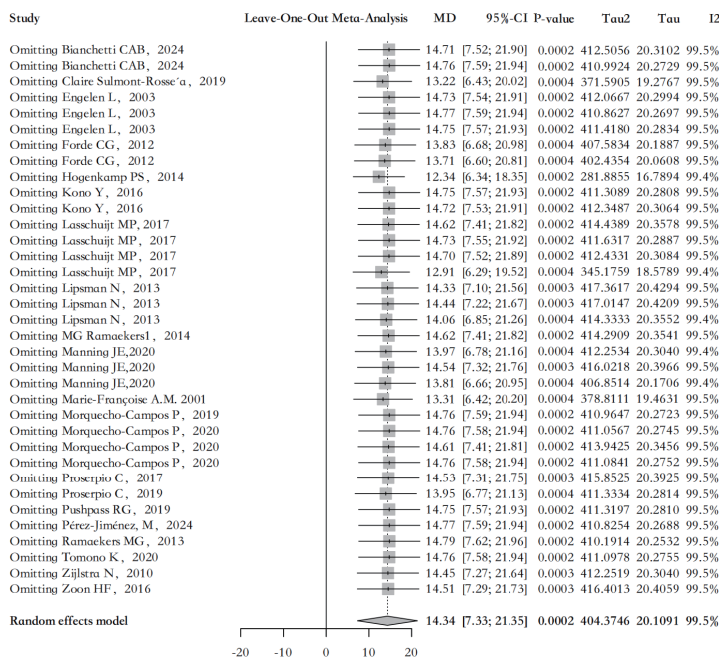


图5 敏感性分析森林图

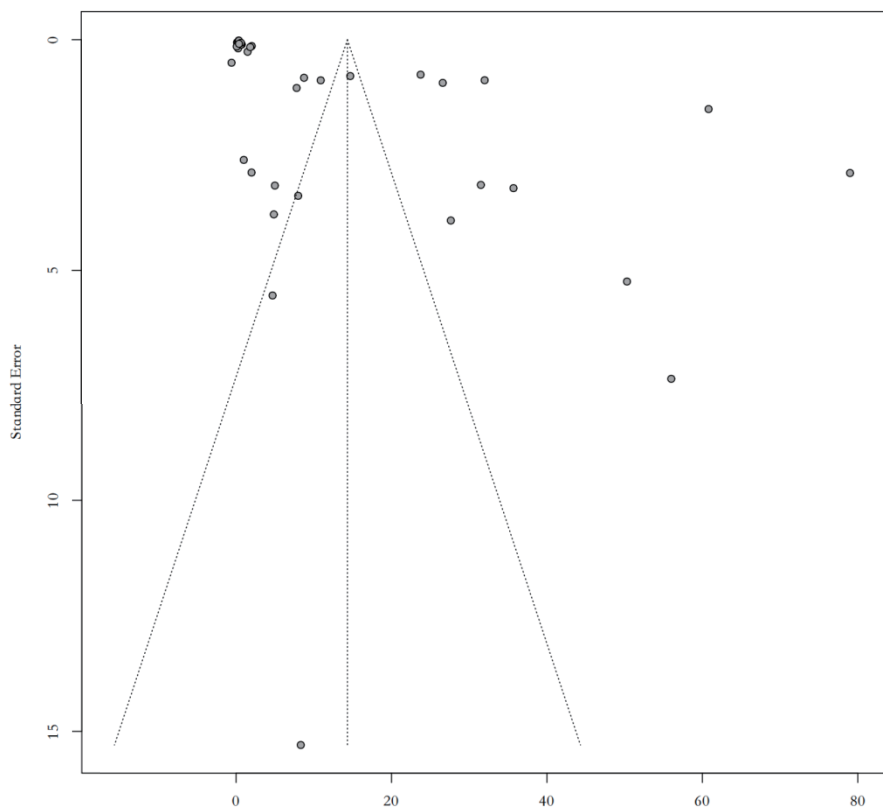


图6 多食物感官刺激对头颈部肿瘤患者唾液、食欲及食物摄入量影响的漏斗图分析

3讨论

3.1多食物感官刺激对唾液分泌的影响

本Meta分析证实多食物感官刺激可显著提高唾液分泌率（ $SMD=7.03$ ， $P<0.001$ ），这一效应量显著高于既往单一干预研究的报道结果，提示多模式联合刺激可能产生协同效应。从神经生理学机制来看，味觉刺激（ $SMD=1.09$ ， $P=0.0012$ ）通过激活舌咽神经和鼓索神经直接刺激唾液腺分泌，其中酸味刺激效果最为显著，与贾雨鑫等的电生理研究结果一致；触觉刺激（ $SMD=0.65$ ， $P=0.0155$ ）通过三叉神经-上涎核通路增强腺体活动，这一发现拓展了赵迪等关于口腔机械感受器作用的研究。值得注意的是，味觉刺激显示出最大的效应量，这与既往研究结果一致，可能与其直接激活唾液分泌的神经反射通路有关。对于头颈部肿瘤患者而言，放疗导致的唾液腺损伤使唾液分泌功能显著下降，而本研究发现的多感官刺激效应提示，即使部分腺体受损，残余腺体仍可通过神经反射产生代偿性分泌。因此，积极探索不同放疗剂量下唾液腺对感官刺激的反应性变化，在此基础上研究最优的多食物感官刺激参数组合，有利于推动头颈部肿瘤患者口干管理从症状缓解向功能重建的转变。

3.2多食物感官刺激对食欲促进的影响

本Meta分析证实，多食物感官刺激可显著改善头颈部肿瘤患者食欲（ $SMD=7.03$ ， $P<0.001$ ），这一效应量较Larsen等报道的单一干预效果显著提高，提示多模式联合刺激可能产生协同增效作用。从神经调控机制来看，嗅觉刺激（ $SMD=4.27$ ， $P=0.0016$ ）通过激活嗅球-杏仁核-下丘脑通路增强食物诱因动机，与Massler等的fMRI研究结果一致；触觉刺激（ $SMD=15.93$ ）通过三叉神经-孤束核通路改善口腔运动功能，这一发现拓展了Rolls等关于食物质地影响的研究。虽然味觉和触觉刺激显示出较大的效应量，但仅嗅觉刺激达到统计学显著性（ $P=0.0016$ ），这可能反映了在食欲调控中嗅觉系统独特的作用机制。与唾液分泌主要依赖周围神经反射不同，食欲调节更强调中枢神经系统对多感官信息的整合处理。对于头颈部肿瘤患者，放疗不仅损伤外周感受器，更可能影响中枢嗅觉和味觉处理区域的功能，这解释了为何

单一感官刺激效果有限。因此，基于中枢神经系统可塑性在食欲恢复中的作用，探索长期多感官干预对营养状况的影响，并开发基于虚拟现实等新技术的综合干预方法，这些研究将推动头颈部肿瘤患者营养支持从单纯补充向综合调控的转变。

3.3多食物感官刺激对食物摄入量的影响

本Meta分析证实，多感官食物刺激可显著提高头颈部肿瘤患者的食物摄入量（ $SMD=31.80$ ， $P=0.0004$ ），这一结果与既往研究相比显示出更强的干预效果，可能源于本分析纳入了更全面的感官刺激模式。从神经生物学机制来看，嗅觉刺激（ $SMD=27.01$ ， $P=0.0387$ ）通过激活前额叶-边缘系统通路增强进食动机，其效应量显著高于Larsen等报道的单一刺激效果（ $SMD=15.6$ ）；触觉刺激（ $SMD=36.19$ ， $P=0.0355$ ）通过改善口腔运动功能提升进食效率，这一发现拓展了Lasschuijt等于食物质地影响的研究。此外，味觉刺激虽显示最大效应量（ $SMD=40.43$ ），但未达统计学显著性，这与Appleton等关于放疗后味觉受体不可逆损伤的发现一致。与单纯营养补充相比，多感官刺激的优势在于其通过激活多巴胺奖赏系统和改善进食体验实现长期效果。因此，若在阐明不同放疗剂量下感官通路损伤与功能代偿的分子机制基础上，探索多感官刺激与神经营养因子的协同作用，这对头颈部肿瘤患者实施多食物感官刺激发挥最大化效能。

综上所述，本Meta分析结果显示，多感官食物刺激能够有效促进患者唾液分泌，同时提升食欲并增加食物摄入量。但本研究存在一定的局限性：首先，纳入标准虽未对语言作出限制，但纳入文献均为英文，未发现相关的中文或其他语言的文献，这可能会导致一定程度的语言偏倚。其次，尽管敏感性分析表明结果具有稳定性，但聚焦头颈部肿瘤的研究数量非常少，且食物感官刺激强度、类持续时间及研究人群的基线特征（如唾液腺功能状态、年龄、用药情况）各不相同，再者，测量方法的差异（如静态与动态唾液收集）也会影响结果，导致结果存在一定发表偏倚。后续还需开展更多高质量、多中心合作的临床随机对照试验，为多食物感官刺激头颈部肿瘤放疗患者唾液分泌、食欲及食物摄入提供有力的依据。

一项斯鲁利单抗联合新辅助放化疗对局部晚期高危直肠癌患者的疗效及安全性评估的回顾性研究

狄晓珂

江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）

背景：局部晚期(T3-4/N+)直肠癌(LARC)患者的标准治疗模式是新辅助放化疗联合全直肠系膜切除术（TME），但病理完全缓解(pCR)率仍较低，远处转移成为主要的治疗失败模式。PD-1/PD-L1单抗治疗在MSI-H直肠癌患者中表现出良好的疗效和安全性，然而具有MSI-H特征的直肠癌患者占比不足5%，其95%以上均为对单纯免疫治疗不敏感的MSS型。近年来，多篇研究报道，放射治疗的加入能够将免疫检查点不敏感的“冷”肿瘤转化为敏感型的“热”肿瘤。因此，对于LARC患者，免疫治疗与放化疗联合有可能进一步提高完全缓解率和预后。

目的：评估斯鲁利单抗联合常规新辅助放化疗（nCRT）对局部晚期直肠癌，尤其是合并高危因素患者的安全性和有效性。

方法：回顾性收集2023年11月至2024年7月江苏省人民医院放疗中心局部晚期直肠癌患者资料，所有入组患者均接受常规放疗同步CAPOX或单药卡培他滨化疗，联合PD-1抑制剂斯鲁利单抗治疗。随后进行TME术（CRT结束后8~12w）或进入观察等待。主要研究终点是病理完全缓解（pCR）率。次要研

究终点为不良反应发生情况。

结果：共有30例患者入组，中位年龄60（28~75）岁，肿瘤下极距离肛缘 ≤ 10 cm者占80%，治疗前分期均为ⅢB或ⅢC，cT4期占53.3%，cN2期占86.7%，肿瘤侵犯直肠系膜筋膜者66.7%，肿瘤侵犯壁外血管浸润者占13.3%。新辅助治疗结束后1例患者达到cCR，采用了等待观察策略。其余29例患者接受根治术，术后病理显示9例pCR，TRG 1分9例，TRG 2-3分11例。pCR率和MPR率分别为31.0%、62.1%。最常见的不良反应是淋巴细胞减少、疲乏、中性粒细胞减少、肛门疼痛；46.7%患者出现3级毒性反应，未观察到4~5级不良反应。

结论：斯鲁利单抗联合新辅助放化疗对高危pMMR型局部晚期直肠癌患者是安全有效的，但仍需要更长时间的随访和大规模的前瞻性研究来进一步验证。

关键词：局部晚期直肠癌；新辅助放化疗；免疫治疗；病理缓解率

Introduction

结直肠癌在全球的发病率排名第三，死亡率排名第二[1]。全球近三分之一的结直肠癌发生在中国，2022年中国结直肠癌发病人数为51.7万例，占全球发病人数的26.8%[2]。由于结直肠癌发病率隐匿，早期临床症状不明显，中国首次确诊的患者中83%已处于中晚期。目前局部晚期(T3-4/N+)直肠癌(LARC)的标准治疗模式是新辅助放化疗后行根治性手术切除，可有效降低局部复发率，但术后病理完全缓解率（pCR）仅有12-22%[3]，而且30%的患者会出现远处转移，在总生存率上并没有发现明显的优势。免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)可以缓解肿瘤细胞对T淋巴细胞的抑制作用，增强抗肿瘤免疫应答。近年来，ICIs在治疗错配修复缺陷（dMMR）或微卫星不稳定性高（MSI-H）的转移性结直肠癌方面取得了重大突破[4]。遗憾的是，在直肠癌中表现为dMMR或MSI-H的患者比例不到5%，单纯的免疫治疗疗效并不理想。因此，迫切需要我们探索更有效的治疗方案，提高pCR率，更好地保留器官功能，改善患者远期生存。

研究发现，放疗可诱导肿瘤细胞的免疫原性死亡，提高细胞毒性细胞的活性，为放疗联合ICIs提供了理论依据。越来越多的新辅助放疗联合免疫治疗LARC的Ⅱ期临床研究正在开展，包括长程放疗、短程放疗；联合免疫治疗方面，包括诱导、同步和序贯3种模式。放化疗序贯联合免疫治疗方面，最早报道的是日本的VOLTAGE - A研究[5]，该研究入组的76.9%患者临床分期为Ⅱ期，采取传统的长程放疗联合卡培他滨化疗序贯联合纳武利尤单抗免疫治疗，结果显示：37例MSS型患者中11例达到pCR（30%），3例达到邻近pCR（8%），相较于传统长程放化疗联合卡培他滨的pCR不到20%，该研究pCR达到30%，提示放化疗联合免疫能够取得更好的近期疗效。2021年欧洲肿瘤学年会上报道的另一项类似研究，在新辅助放疗期间及放疗结束后共加入4个周期阿替利珠单抗免疫治疗研究（R-IMMUNE）的中期分析结果显示，纳入的25例患者接受手术，pCR率为24%[6]。2024年我国发表的前瞻性多中心NECTAR研究[7]，纳入了50例局部晚期中低位直肠癌患者，使用新辅助长程放疗联合卡培他滨化疗，并在第2、5、8周联合替雷利珠单抗治疗，结果显示，接受手术的46例MSS患者，有20例达到pCR（43.5%），与以往发表的相关研究相比，疗效更为显著。

斯鲁利单抗，是一种针对PD-1受体的完全人源化IgG4单克隆抗体，具有独特的PD-1受体识别模式，可有效阻断PD-L1和PD-L2信号传导[8]。ASTRUM-015研究[9]中，在mCRC一线治疗标准方案基础上联合斯鲁利单抗，在影响生存预后的关键研究终点上展现出优异的疗效。在随访时间延长至24.4个月的情况下，持续观察到PFS及OS的获益。因此本研究专注于分析斯鲁利单抗在局部晚期直肠癌患者中的疗效，我们回顾性分析了局部晚期直肠癌患者术前长程放疗、化疗(卡培他滨为基础)联合程序性细胞死亡1(PD-1)抑制剂斯鲁利单抗的有效性和安全性。

Materials and methods

Eligibility of patients

回顾性收集2023年11月至2024年7月在中华人民共和国江苏省人民医院接受常规新辅助放化疗（CRT）联合斯鲁利单抗治疗后行根治性切除术的患者。根据第8版美国癌症分期系统联合委员会(AJCC) TNM分期系统，在CRT前肠镜检查、胸部和腹部增强CT和盆腔增强MRI联合评估肿瘤分期。入选患者标准:(I)病理证实为腺癌;(II) 年龄18–75岁；(III)初诊T3–4或N+;(IV)具有以下一种或多种潜在高危因素: MRI提示直肠系膜筋膜(MRF)阳性或EMVI（+）；肿瘤距肛缘≤5cm; cT4，即肿瘤累及邻近器官期;cN2，即≥4个阳性淋巴结；（ V ）KPS≥70，骨髓、肝脏和肾脏功能正常。主要排除标准为治疗前影像学检查不完善、确诊的转移性疾病、有其他恶性肿瘤病史、有临床意义的心脑血管疾病和确诊的周围神经病变。本研究经江苏省人民医院伦理委员会批准（批件号：*****）。所有患者在初始治疗前均签署书面知情同意书。

Treatment

所有入组患者开始均接受长程放疗，照射范围包括直肠原发肿瘤和高危淋巴引流区，包括直肠系膜区、高危淋巴引流区；照射剂量为5000–5040cGy/25–28F，180–200cGy/F，持续5–6周；放疗期间同步2周期斯鲁利单抗治疗（4.5mg/kg d1，q3w）联合CapeOX化疗（奥沙利铂 130mg/m2 d2+卡培他滨825mg/m2 bid d2–d15,q3w）或单药卡培他滨（825mg/m2 bid，每周5天），放疗结束后再接受2周期上述化疗方案治疗，随后复查胸腹部CT和盆腔MR，评估肿瘤缓解情况，最后行TME术（CRT结束后8~12w）。

Outcomes

主要研究终点是病理完全缓解（pCR）率，即pCR患者数占手术患者数的比例。次要研究终点为新辅助治疗期间不良反应发生情况（依据肿瘤治疗常见不良反应分级CTCAE 5.0版）。

Results

基线特征

2023年11月至2024年7月江苏省人民医院放疗中心共连续诊断治疗局部晚期直肠癌患者52例，其中有30例符合本研究条件，另有22例因不合格而被排除，其中8例未接受斯鲁利单抗治疗，4例年龄大于75岁，4例影像学资料不完整，4例有远处转移，2例既往有其他恶性肿瘤病史。表1所见，入组的30例患者中位年龄60（28~75）岁，治疗前均为ⅢB或ⅢC期、pMMR型；73.3%患者至少有2个以上高危因素；病灶位于中低位的患者占80%（24/30），cT4期者占53.3%（16/30），cN2期者86.7%（26/30），肿瘤侵犯直肠系膜筋膜者66.7%（20/30），肿瘤侵犯壁外血管浸润者占13.3%（4/30）。

疗效评估及毒副作用

表2中1例患者新辅助治疗后达到cCR，采用了观察等待策略；余29例患者治疗后接受根治术，均达到R0切除，术后病理显示9例pCR，TRG 1分8例，TRG 2分10例。pCR率和MPR率分别为31.0%（9/29）、62.1%（18/29）。最常见的不良反应见表3，主要是淋巴细胞减少（90%，27/30）、疲乏（73.3%，22/30）、中性粒细胞减少（60%，18/30）、肛门疼痛（46.7%，14/30）、转氨酶增高（40%，12/30）；14例（46.7%）发生3级毒性反应，未观察到4~5级不良反应。

流程图

表1 患者基线特征 表2 治疗结果；表3 不良反应

Table 1. Patient characteristics	
Characteristics	Patients(n = 30)
Age, years, median (range)	60 (28-75)
Sex, n (%)	
Male	22(73.3)
Female	8 (26.7)
Clinical T category, n (%)	

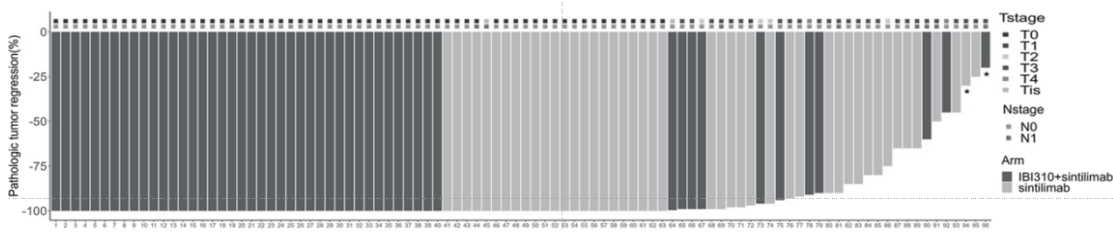
cT3	14 (46.7)
cT4	16 (53.3)
Clinical N category, n (%)	
cN1	4 (13.3)
cN2	26 (86.7)
Clinical disease stage, n (%)	
Stage IIIB	12 (40)
Stage IIIC	18 (60)
MRF, n (%)	
Positive	20 (66.7)
Negative	10(33.3)
EMVI, n (%)	
Positive	4 (13.3)
Negative	26 (86.7)
Number of risk factors	
1	8 (26.7)
2	5 16.7)
3	13(43.3)
4	4 (13.3)
Distance from primary tumor to anal verge, n (%)	
<5 cm	7 (23.3)
≥5, ≤10 cm	17(56.7)
≥ 10 cm	6 (20)
Baseline CEA level, n (%)	
Normal (≤5 ng/mL)	16 (53.3)
Abnormal (≥5 ng/mL)	12(40)
Unknown	2 (6.7)
Baseline CA19-9 level, n (%)	
Normal (<35 U/mL)	20(66.7)
Abnormal (≥35 U/mL)	8 (26.7)
Unknown	2 (6.7)

Table 2. Treatment outcomes and surgical parameters

Description	Patients(n = 29)
Operative procedure	
Miles	4
Dixon with or without preventive colostomy	23
Hartmann	2
Pathological response	
pCR(ypT0N0), n(%)	9(31.0%)
Non-pCR	20(69.0%)
ypT category	
ypT0	9
ypT1	1

ypT2	2
ypT3	14
ypT4	3
ypN category	
ypN0	23
ypN1	5
ypN2	1
ypStage	
yp stage 0	9
yp stage I	2
yp stage II	12
yp stage III	6
Tumor regression grade(AJCC 8th edition)	
TRG0	9
TRG1	9
TRG2	10
TRG3	1

Table 3. Acute Adverse Effects During Neoadjuvant Treatment		
Adverse event	Grades 1-2	Grade 3
Nausea	14	2
Vomiting	7	0
Fatigue	22	0
Lymphopenia	24	3
Neutropenia	18	2
Thrombocytopenia	6	5
Anemia	7	0
Increased aminotransferase level	12	0
cTnT elevation	2	0
Anal pain	14	0
Diarrhea	9	2
Tenesmus	10	0
Erythra	7	0
Increased amylase/lipase	3	0



Discussion

国家综合癌症网络（NCCN）指南首选新辅助放化疗（CRT）加全直肠系膜切除术（TME）作为局部晚期直肠癌的标准治疗，以降低复发率。然而，只有不足20%的患者在新辅助放化疗后达到病

理完全缓解（pCR）。LARC患者可能受益于更高的pCR率，表现在并发症更少，器官保留更好，生活质量更高，这些因素都直接影响患者的预后。因此，迫切需要针对LARC的更有效的新辅助选择。KEYNOTE-177[10]结果显示，免疫治疗显著改善了MSI-H/dMMR晚期结直肠癌（CRC）的预后，FDA已批准Pembrolizumab作为MSI-H晚期结直肠癌的标准一线治疗药物。然而，dMMR/MSI-H分型在转移性CRC患者中所占比例不到5%，在早期CRC患者中所占比例不到10%，绝大多数患者为pMMR/MSS型，属于对免疫治疗不敏感的“冷肿瘤”。这些患者似乎不能从单纯的免疫治疗中获益。直到后来的NICHE研究[11]显示，在30%的pMMR/MSS患者中，新辅助Nivolumab联合Ipilimumab治疗的病理缓解率为30%，pCR率为10%，首次证明了免疫检查点抑制在pMMR/MSS结直肠癌中的潜在益处。

放疗与免疫治疗具有正向协同作用。目前很多临床前研究在关注ICIs和nCRT如何通过克服冷肿瘤的免疫微环境来提高MSS型LARC患者的疗效：首先，电离辐射触发肿瘤坏死，导致原发肿瘤细胞抗原暴露并诱导免疫原性细胞死亡[12]；其次，电离辐射引发肿瘤微环境(TME)内的炎症反应，包括细胞因子和趋化因子的产生、募集、启动和免疫细胞的激活，促进远隔效应的发生[13 14]；再次，放疗可以抑制TME中调节性T细胞聚集，增加CD8⁺T细胞浸润，从而增强免疫应答[15]；还有研究报道，肠道菌群及其代谢产物在放疗后的改变，可促进肿瘤相关抗原的释放并增加干扰素 γ ，以增强免疫微环境抗肿瘤作用[16]。这些均构成了免疫治疗与放射治疗相结合的理论基础。

众多小样本的Ⅱ期临床试验已证实免疫治疗在新辅助治疗中的重要地位。PANDORA试验[17]是意大利开展的一项前瞻性Ⅱ期单臂的多中心研究，在标准新辅助同步放化疗后序贯PD-L1度伐利尤单抗3个周期的免疫治疗，结果显示55例患者中有19例获得了pCR（34.5%，95%CI: 22.2%~48.6%），53例患者（98.1%）达到了R0切除。AVANA研究[18]探索了新辅助放化疗期间及放疗后，引入阿维鲁单抗6个周期的新辅助治疗，接受手术的100例患者pCR率为23%，免疫相关不良反应总体发生率为18%。另一项来自美国的开放标签、Ⅱ期随机对照研究（NRG-GI002）[18]，纳入高危Ⅱ-Ⅲ期直肠癌患者，采用全程新辅助治疗模式，试验组先接受4个月的FOLFOX方案（5-FU、亚叶酸钙、奥沙利铂）诱导化疗，随后接受卡培他滨联合放疗，同步加上最多6个周期帕博利珠单抗免疫治疗，患者pCR率为31.9%，但与安慰剂组差异均未达统计学意义。pMMR型直肠癌免疫新辅助治疗的探索中国研究走在世界的前列，2024年发表在Annals of Oncology期刊上的UNION研究[19]是目前报道的唯一一项Ⅲ期放化免联合的新辅助治疗的研究，对照组为长程放化疗后巩固两周期CAPOX方案化疗，试验组为短程放疗后巩固2周期CAPOX联合卡瑞利珠单抗治疗，并且辅助治疗阶段采用化免联合治疗，结果发现对照组pCR率为15.3%，试验组pCR率达39.8%(95% CI, 30.7%–49.5%)。次要终点提示了联合免疫治疗可有效控制疾病进展，且安全性可控。在手术人群中，联合免疫治疗组和对照组的肛门保留率分别为94.2%（98/104）和89.9%（89/99）。本研究首次证明了斯鲁利单抗作为PD-1抑制剂联合常规新辅助放化疗（nCRT）对局部晚期直肠癌，尤其是合并高危因素患者的有效性和安全性，研究结果pCR率显著高于传统新辅助长程放化疗，但与UNION研究相比，本研究入组的主要为Ⅲ期高危中低位pMMR直肠癌患者，T4期(53.3%)、N2(86.7%)的占比更高，这可能是导致pCR率偏低的主要原因。同时，我们发现LARC接受新辅助放化联合免疫治疗后，多数首发症状为肠梗阻的患者相较于传统长程放化疗能够更早得到缓解，术前影像学评估病灶和淋巴结均有不同程度缩小，N分期降期尤为明显。术后病理提示超过60%患者达到MPR，2例低位直肠癌患者得以保留肛门且达到pCR。2024年发表的一项meta分析，对总共纳入533例局部晚期直肠癌（LARC）患者的14篇研究进行分析，结果显示所有人群pooled pCR、MPR率分别为36%、66%；亚组分析显示pMMR/MSS患者pooled pCR率为38%和MPR率为60%，本研究结果与之相仿。在安全性方面，46.7%患者出现3级毒性反应，与TORCH试验组[21]（43.8%）相似。我们也发现绝大多数患者治疗后出现淋巴细胞减少，相关研究表明直肠系膜区和高危淋巴引流区域的照射，会消耗直肠肿瘤微环境和引流区的重要免疫细胞，从而降低免疫治疗的有效性[22]。因此，未来是否可以豁免淋巴引流区域放疗，仅针对直肠肿瘤病灶±阳性淋巴结放

疗,减少免疫细胞破坏,提高免疫疗效,还需要进一步的研究来解释,这可能为MSS/pMMR直肠癌治疗带来新的突破。

本回顾性研究存在一定局限性。首先,样本量较小。其次,只有前期治疗结果,缺少术后治疗情况及远期疗效评价,需要更长时间的随访和大规模的前瞻性研究来进一步验证。

总之,我们的研究结果证明了在pMMR高危型LARC患者的新辅助长程放疗中联合PD-1抑制剂斯鲁单抗的益处,并且患者的总体耐受性良好。

Predicting radiation-induced hypothyroidism in nasopharyngeal carcinoma patients using a deep learning model

Yichen Mao^a, Mingjun Ding^a, Dan Zong^a, Zhongde Mu^a, Xia He^{a,b},

^a The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University & Jiangsu Cancer Hospital & Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing, China

^b Department of Environmental Genomics, Jiangsu Key Laboratory of Cancer Biomarkers, Prevention and Treatment, Collaborative Innovation Center for Cancer Personalized Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing, China

ABSTRACT: Background: Radiation-induced hypothyroidism (RIHT) is a common complication in nasopharyngeal carcinoma patients. Predicting its onset is crucial for effective management and early intervention. This study aims to develop a model based on deep learning survival analysis to predict RIHT in nasopharyngeal carcinoma patients. Methods: This retrospective study included 535 nasopharyngeal carcinoma patients between January 2015 and October 2020. Cox regression, LASSO-Cox analyses and Spearman correlation test were employed to identify significant predictors. Two deep learning and two machine learning algorithms were trained, tuned, and compared against traditional Cox and NTCP models by C-index, Brier score, and decision curve analysis.

Results: The study observed a 41.7 % incidence of RIHT, with a median time to onset of 15 months. AJCC N stage, thyroid volume and specific dose-volume parameters were identified as potential predictors. DeepSurv model outperformed traditional ones (C-index: DeepSurv 0.75, traditional models ≤ 0.63). While other models were competitive at early post-treatment intervals, deep learning models demonstrated superior performance over time. Calibration and decision curve analysis corroborated the enhanced predictive capability of DeepSurv. Feature importance analysis highlighted thyroid V30 and V50 as the most significant predictors.

Conclusions: DeepSurv demonstrated superior predictive performance for RIHT in nasopharyngeal carcinoma patients compared to traditional models. Deep learning-based predictions offer high accuracy, which may enable personalized patient management and have great potentials in mitigating the risk of RIHT. These findings suggested that incorporating such model into clinical practice could be beneficial for the management of RIHT.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma Radiation-induced hypothyroidism Deep learning

1. Introduction

Radiation-induced hypothyroidism (RIHT) is a common complication following treatment for nasopharyngeal carcinoma, occurring in an estimated 10–50 % of patients treated with radiation in the head and neck area. Despite

the widespread adoption of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) as the preferred treatment for nasopharyngeal carcinoma, the anticipated decline in the incidence of RIHT has not been observed compared to those with three-dimensional conformal radiotherapy. While hypothyroidism could be managed with thyroxine supplementation, the clinical significance of such complication is underappreciated due to its insidious onset.

Personalized treatment planning and dosimetric evaluation via dose-volume histograms (DVHs) is integral to mitigating the risk of radiation-induced late effect. Several dosimetric predictors for hypothyroidism have been identified, including the mean thyroid dose and various volume threshold, specifically V30, V40, V45, V50 (where 'Vx' denotes the percentage of the thyroid volume receiving at least 'x' Grays [Gy]), and VS45, VS50, VS60 (where 'VSx' denotes the volume of the thyroid spared from exceeding doses of 'x' Gy). Besides, it was also reported that clinical factors such as sex, age, AJCC N stage, chemotherapy, and pre-treatment thyroid volume are also implicated in the development of RIHT. The identification of such predictors had enabled the development of normal tissue complication probability (NTCP) models for RIHT. Notably, the Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) report has yet to endorse specific guidelines for thyroid dose constraint. The quest for optimal dosimetric predictors continues to be a subject of debate.

It is crucial to accurately predict hypothyroidism and optimize treatment regimens in patients with nasopharyngeal carcinoma. However, this pursuit faces several challenges in clinical practice. For example, RIHT often manifests as a long-term complication, and surfaces years after treatment. Studies with abbreviated follow-up periods risk prematurely categorizing patients as free from RIHT. A recent systematic review, which found a median follow-up of 32 months in contemporary studies, highlighted the potential bias from such inadequate follow-up durations. Furthermore, NTCP models based on logistic regression, although with the features of simplicity and practicality, might not sufficiently address the intricacies of time-dependent outcomes, or capture complex non-linear relationships between predictors and outcomes.

To address the above issues, our study sought to compile a cohort with an extended follow-up period and to employ survival analysis to investigate the relationship between covariates and the onset of RIHT. Survival analysis could be a complement to traditional algorithms by incorporating the temporal aspects of risk, and thereby provide a more sophisticated approach to understand and manage RIHT. The rapid development of deep learning has demonstrated substantial capabilities for discerning non-linear patterns and facilitating individualized prognostic predictions in medical fields. To the best of our knowledge, the prediction of RIHT using deep learning survival analysis is underreported. The aim of our study was to develop a deep learning survival model that elevates the accuracy of predicting RIHT and offer insights into clinical management strategies.

2. Material and methods

This study received ethical approval (KY-2024-036) from our hospital's Institutional Review Board. Owing to the retrospective character of the study, the necessity for informed consent was waived.

2.1. Study design and patient cohort

Patients subjected to this study were diagnosed with nasopharyngeal carcinoma via biopsy and treated with definitive IMRT at our facility, with and without systemic therapy. Exclusion criteria included patients with pre-existing thyroid disorders, those under the age of 18, those with a history of previous surgical intervention, and those who had previously received irradiation to the head and neck area. Furthermore, individuals with a history of other malignancies were also excluded due to the potential impairment of platinum-based chemotherapy and immunotherapy to the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Additionally, those with a follow-up period shorter than 36 months were omitted to avoid the bias of insufficient follow-up time. The remaining patients were then randomly

allocated to either a training or a test cohort at a ratio of 4:1 (Fig. 1).

2.2. Treatment and follow-up

All participants underwent definitive IMRT, which was delivered in daily fractions for five days per week by a linear accelerator (6 MV). For accurate and reproducible patient positioning, thermoplastic head-and-neck masks extending to the shoulders were used for immobilization. Computed tomography (CT) simulations were conducted for each patient, and the CT images were featuring a slice thickness of 1.5 mm. These images were then transferred to the treatment planning system (TPS) for delineation.

The prescribed radiotherapy doses were as follows: 66 – 72 Gy over 28 – 33 fractions targeted at the primary tumor (GTVnx) and 64 – 70 Gy over 28 – 33 fractions directed at the involved lymph nodes (GTVnd). The high-risk clinical target volume (CTV1) received 60 – 63 Gy, and the low-risk clinical target volume (CTV2) received 54 – 56 Gy, both over 28 – 33 fractions. A margin of 3 – 5 mm was added to the CTV to create the planning target volume (PTV). No stringent dose constraints were applied to the thyroid and pituitary glands in TPS. Each IMRT plan was meticulously crafted using a standard coplanar nine-field technique, with the gantry angles evenly distributed. Patients with stage I disease generally underwent radiotherapy alone, whereas those with stage II–IV disease were treated with platinum-based concurrent chemotherapy, supplemented with induction or adjuvant chemotherapy based on the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline.

Clinical follow-up was scheduled at intervals of every three months for the initial two years post-radiation, biannually from the third to the fifth year, and thereafter once annually. Thyroid function test, including serum thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (fT3), and free thyroxine (fT4) levels, were conducted prior to radiotherapy and at each follow-up. The normal ranges were 0.27 – 4.2 mIU/L for TSH, 12 – 22 pmol/L for fT4, and 3.1 – 6.8 pmol/L for fT3.

Primary hypothyroidism was characterized by an elevated serum TSH level, with or without a reduction in serum fT4 concentration. Central hypothyroidism was diagnosed when a low serum TSH level occurred alongside a fT4 level below the normal range. The onset of RIHT was delineated by the interval from the completion of radiotherapy to the first instance of abnormal thyroid function meeting the aforementioned diagnostic criteria as endpoint. Patients were also censored at the date of re-irradiation, initiation of treatment for recurrence or metastasis, or at the date of the diagnosis of an additional malignancy.

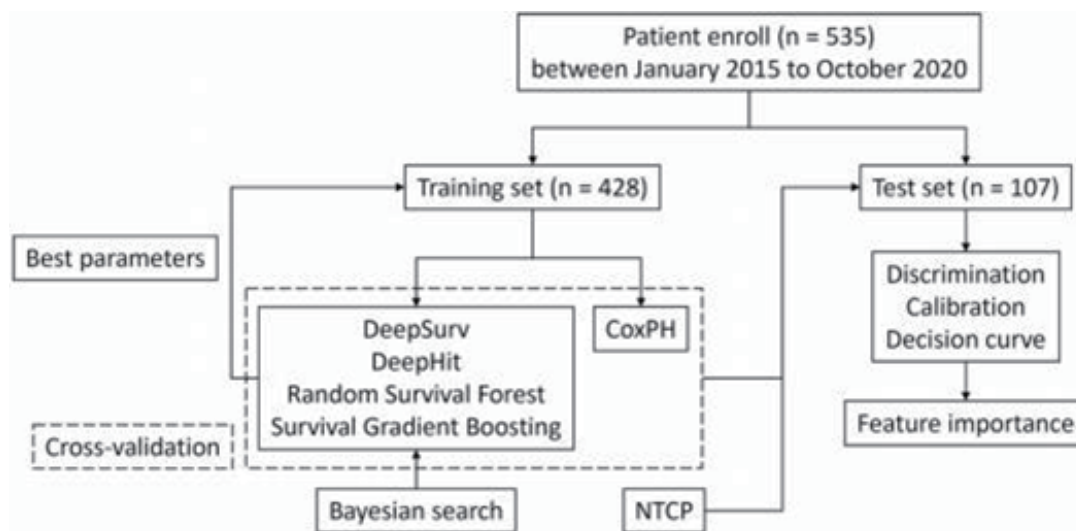


Fig. 1. Workflow diagram of the study.

2.3. Feature collection and model development

Three feature categories were analyzed: clinical, thyroid, and pituitary. Clinical features encompassed sex, age, AJCC T stage, N stage, clinical stage, chemotherapy regimens, thyroid volume and pituitary volume. Dose-volume metrics of thyroid and pituitary glands were extracted from the TPS, included the minimum, maximum, modal, median, and mean doses to the thyroid and pituitary. V_x and VS_x of the thyroid and pituitary were also recorded at 5-Gy intervals (e.g., V_5 , V_{10} , V_{15} up to V_{70} , and VS_5 , VS_{10} , VS_{15} up to VS_{70}).

The feature selection process commenced with the elimination of irrelevant and redundant variables to avoid overfitting. Clinical features underwent univariate and multivariate Cox regression analysis for initial selection. For the dosimetric features, the least absolute shrinkage and selection operator method integrated with Cox regression (LASSO-Cox) was utilized to find the most valuable predictors. The tuning parameter (λ) was optimized using 10-fold cross-validation based on the minimum criteria. Subsequently, Spearman correlation coefficients were then calculated to further evaluate pairwise feature correlations. Features exhibiting a correlation coefficient greater than 0.8 were identified as highly correlated, and the feature with the highest mean absolute correlation with other features was removed to mitigate collinearity.

A total of five survival prediction models were constructed in this study, specifically DeepSurv, DeepHit, random survival forest (RSF), survival gradient boosting machine (GBM), and the classical statistical Cox proportional hazards model (CoxPH), in which DeepSurv and DeepHit were deep learning-based algorithms. DeepSurv is a Cox proportional hazards deep neural network designed for survival analysis. It extends traditional Cox regression by using deep neural networks to learn complex, non-linear relationships between covariates and hazard rates. DeepHit, on the other hand, is a deep neural network for survival analysis that directly predicts the probability of an event occurring within a specific time frame. Both models leverage the power of deep learning to capture complex relationships in survival data, potentially offering improved predictive performance over traditional statistical methods. Each model was selected as a representative of its respective class of survival analysis algorithms. Furthermore, two NTCP models were adapted to our cohort according to literatures. One model was selected for its well-performing characteristics, while the other was specifically developed for nasopharyngeal carcinoma patients.

To optimize the performance of DeepSurv, DeepHit, RSF and GBM, Bayesian optimization coupled with 5-fold cross-validation was utilized to determine the optimal set of hyperparameters. The discriminative capabilities of the models were quantified using the concordance index (C-index) and time-dependent area under the receiver operating characteristic curves (tAUC). Calibration of the models was evaluated by the Brier score and calibration plot. Additionally, decision curve analysis (DCA) was employed to assess the clinical utility of each model in supporting medical decision-making processes. Feature importance was calculated by permutation importance, which is a model-agnostic method. This method could be suitable for any kind of model, especially black-box ones such as deep learning. By randomly shuffling the values of one feature in the test set, such method could reveal the feature's importance to the model's predictive performance. The model with superior performance metrics was then embedded into a user-friendly application in order to elevate accessibility and facilitate clinical application.

2.4. Statistical analysis

All statistical analysis was conducted in R (<https://cran.r-project.org/>) and Python (<https://www.python.org/>). Chi-square test and t-test were used to compare categorical and continuous variables, respectively. A two-sided p value < 0.05 was considered statistically significant. The cumulative hazard curves were compared by log-rank test.

3. Results

3.1. Basic characteristics

Between January 2015 and October 2020, 535 patients were recruited for the study with a median age of 50.5 years. The median follow-up period was 52 months, within which 223 (41.7 %) patients developed RIHT (Fig. 2). Of those affected, 67 (30.0 %) individuals developed clinical hypothyroidism, while 163 (73.1 %) patients experienced subclinical hypothyroidism. No case of central hypothyroidism was observed. Notably, 24 patients who were initially diagnosed with subclinical hypothyroidism progressed to clinical hypothyroidism during subsequent follow-ups. The median time to RIHT onset was 15 months. Cumulative incidences of primary hypothyroidism at 1, 3, and 5 years were observed to be 17.3 %, 34.6 %, and 41.3 %, respectively. Significant statistical differences were found in the AJCC N stage and thyroid volume between patients with hypothyroidism and those without. The division into a training set ($n = 428$) and a test set ($n = 107$) was balanced (Table 1).

3.2. Model development and evaluation

After univariate and multivariate Cox regression analyses of clinical factors, AJCC N stage and thyroid volume showed as potential predictors of hypothyroidism (Table 2). Six dose-volume parameters with non-zero coefficients were selected by LASSO-Cox analysis, which were thyroid V30, V50, VS10, VS40, VS65 and pituitary max dose (Appendix Table A1). Spearman's correlation analysis on these parameters confirmed the absence of significant correlations between any pairs, and thus supported their independence in the model (Fig. 3). Consequently, a total of eight features were ultimately selected for the development of the model. The two NTCP models were composed of thyroid volume, mean thyroid dose, V50, maximum pituitary dose, and chemotherapy status (received = 1, not received = 0), according to the literature.

Firstly, hyperparameters were obtained by pre-tuning from two deep learning and two machine learning survival algorithms using Bayesian optimization with 5-fold cross-validation (Appendix Table A2). Then, the models were retrained on the training set with the optimal hyperparameters and tested on the test set. All deep learning and machine learning models outperformed the traditional statistical Cox model and two NTCP models in terms of the C-index. DeepSurv achieved the highest C-index at 0.75, followed by RSF at 0.72, Deephit at 0.72, and GBM at 0.69, while the Cox model at 0.63, NTCP1 [28] at 0.62, and NTCP2 at 0.60 (Fig. 4a). Although DeepSurv model demonstrated superior discrimination capacity, the performance was not uniformly superior across all time points (Appendix Table A3). Traditional models were on par with DeepSurv at early post-treatment intervals, while the latter excelled with extended follow-up periods, maintaining better predictive performance at most time points. The clinical utility of our models was further appraised using decision curve analysis, demonstrating the superiority of deep learning and machine learning models over Cox and NTCP models in informing decisions. (Fig. 4b).

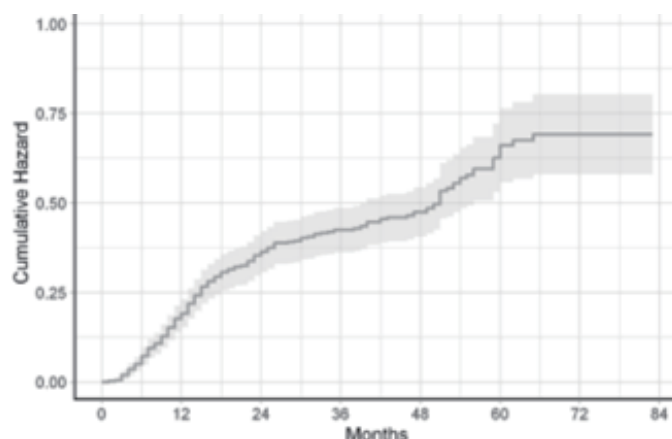


Fig. 2. RIHT cumulative hazard curve for all study participants.

Table 1

Baseline characteristics of study participants.

Variables	Levels	Overall	nHT (N = 312)	HT (N = 223)	p	Training set (N = 428)	Test set (N = 107)	p
Sex	Female	150 (28.0 %)	79 (25.3 %)	71 (31.8 %)	0.119	119 (27.8 %)	31 (29 %)	0.392
	Male	385 (72.0 %)	233 (74.7 %)	152 (68.2 %)		309 (72.2 %)	76 (71 %)	
Age	Mean $\pm$ SD	49.0 $\pm$ 12.6	48.6 $\pm$ 12.6	49.6 $\pm$ 12.6	0.389	49.2 $\pm$ 12.5	48.4 $\pm$ 13.3	0.473
T stage	1	57 (10.7 %)	31 (9.9 %)	26 (11.7 %)	0.15	43 (10 %)	14 (13.1 %)	0.289
	2	126 (23.6 %)	72 (23.1 %)	54 (24.2 %)		106 (24.8 %)	20 (18.7 %)	
	3	192 (35.9 %)	104 (33.3 %)	88 (39.5 %)		151 (35.3 %)	41 (38.3 %)	
	4	160 (29.9 %)	105 (33.7 %)	55 (24.7 %)		128 (29.9 %)	32 (29.9 %)	
N stage	0	21 (3.9 %)	18 (5.8 %)	3 (1.3 %)	0<.001	15 (3.5 %)	6 (5.6 %)	0.918
	1	195 (36.4 %)	129 (41.3 %)	66 (29.6 %)		158 (36.9 %)	37 (34.6 %)	
	2	218 (40.7 %)	117 (37.5 %)	101 (45.3 %)		170 (39.7 %)	48 (44.9 %)	
	3	101 (18.9 %)	48 (15.4 %)	53 (23.8 %)		85 (19.9 %)	16 (15 %)	
Clinical stage	1	4 (0.7 %)	4 (1.3 %)	0 (0 %)	0.316	4 (0.9 %)	0 (0 %)	0.23
	2	75 (14.0 %)	46 (14.7 %)	29 (13 %)		57 (13.3 %)	18 (16.8 %)	
	3	217 (40.6 %)	122 (39.1 %)	95 (42.6 %)		171 (40 %)	46 (43 %)	
	4	239 (44.7 %)	140 (44.9 %)	99 (44.4 %)		196 (45.8 %)	43 (40.2 %)	
Chemotherapy	C	9 (1.7 %)	5 (1.6 %)	4 (1.8 %)	0.246	7 (1.6 %)	2 (1.9 %)	0.507
	I + C	6 (1.1 %)	3 (1 %)	3 (1.3 %)		5 (1.2 %)	1 (0.9 %)	
	C + A	315 (58.9 %)	196 (62.8 %)	119 (53.4 %)		249 (58.2 %)	66 (61.7 %)	
	I + C + A	194 (36.3 %)	101 (32.4 %)	93 (41.7 %)		159 (37.1 %)	35 (32.7 %)	
	RT alone	11 (2.1 %)	7 (2.2 %)	4 (1.8 %)		8 (1.9 %)	3 (2.8 %)	
Thyroid volume	Mean $\pm$ SD	14.6 $\pm$ 6.4	15.2 $\pm$ 6.2	13.8 $\pm$ 6.7	0.012	14.7 $\pm$ 6.2	14.3 $\pm$ 7.3	0.225
Pituitary volume	Mean $\pm$ SD	0.4 $\pm$ 0.2	0.4 $\pm$ 0.2	0.4 $\pm$ 0.3	0.495	0.4 $\pm$ 0.2	0.4 $\pm$ 0.3	0.536

Abbreviation: nHT, no hypothyroidism. HT, hypothyroidism. C, concurrent chemotherapy. I, induction chemotherapy. A, adjuvant chemotherapy. RT, radiotherapy.

Table 2

Univariate and multivariate Cox regression analysis of clinical factors.

Variables	Levels	Overall	Univariable (HR)	p	Multivariable (HR)	p
Sex	Female	119 (27.8 %)	0.79 (0.57–1.08)	p = 0.143	0.83 (0.60–1.15)	p = 0.256
	Male	309 (72.2 %)				
Age	Mean $\pm$ SD $\leq$ 2	49.2 $\pm$ 12.5	1.00 (0.99–1.01)	p = 0.971		
T stage	> 2	149 (34.8 %)	0.95 (0.70–1.30)	p = 0.756		
		279 (65.2 %)				
N stage	$\leq$ 1	173 (40.4 %)	1.48 (1.08–2.04)	p = 0.015	1.51 (1.09–2.07)	p = 0.012
	> 1	255 (59.6 %)				
Clinical stage	$\leq$ II	61 (14.3 %)	1.21 (0.77–1.92)	p = 0.407		
	> III	367 (85.7 %)				

Variables	Levels	Overall	Univariable (HR)	p	Multivariable (HR)	p
Chemotherapy	C	7 (1.6 %)	0.76 (0.13–4.55)	p = 0.763	0.97 (0.95–1.00)	p = 0.046
	I + C	5 (1.2 %)	0.97 (0.31–3.05)	p = 0.953		
	C + A	249 (58.2 %)				
	I + C + A RT	159 (37.1 %)	1.07 (0.34–3.41)	p = 0.906		
Thyroid volume	alone	8 (1.9 %)	0.99 (0.20–4.90)	p = 0.989	0.97 (0.95–1.00)	p = 0.046
Pituitary volume	Mean ± SD	14.7 ± 6.2	0.97 (0.95–1.00)	p = 0.034		
	Mean ± SD	0.4 ± 0.2	1.26 (0.70–2.27)	p = 0.450		

In terms of calibration, traditional NTCP models showed higher Brier score compared to the deep learning survival algorithms at all assessed time points (Fig. 4c). The integrated Brier score of each model was DeepSurv at 0.17, Deephit at 0.19, RSF at 0.18 and GBM at 0.20. Calibration curves at third-year post treatment revealed improved correlation between the predicted probabilities and actual outcomes for the DeepSurv model compared to traditional models (Fig. 4d). DeepSurv could effectively stratify patients into high-risk and low-risk groups of RIHT (Fig. 5).

3.3. Feature importance

Feature importance of DeepSurv, DeepHit, RSF and GBM was assessed by permutation importance, in which features achieving higher permutation scores were more significant. In our dataset, thyroid-related features played dominant roles across all four models, whereas features of the pituitary and clinical N stage had less impact. Notably, thyroid V30 was identified as the most valuable feature in most models, followed by thyroid V50 (Fig. 6).

3.4. Model deployment

We created a user-friendly web application to make the DeepSurv model more accessible for practical use, considering its superior performance, accessible at <https://huggingface.co/spaces/mmyycc/demo>.

4. Discussion

This study reported one of the largest cohorts of patients with nasopharyngeal carcinoma who were treated with definitive IMRT and platinum-based chemotherapy. Besides, this study takes the lead in RIHT prediction using deep learning survival analysis. Our findings suggested that the proposed deep learning model incorporated both clinical and dose-volume features, outperformed traditional models.

AJCC N stage and thyroid volume were underscored as significant clinical predictors for RIHT, and the possible reason might be due to the increased radiation exposure to the thyroid region in patients with advanced nodal involvement. Higher N stages in nasopharyngeal carcinoma often required broader or more intensive irradiation fields to encompass the affected lymph nodes, which increases the likelihood of incidental thyroid irradiation and subsequent hypothyroidism. The association of higher N stages with RIHT may also be compounded using platinum-based chemotherapy in order to enhance the radiosensitivity of the thyroid gland. Patients with larger thyroids may benefit from a greater functional reserve because of more tissue could be intact and functional.

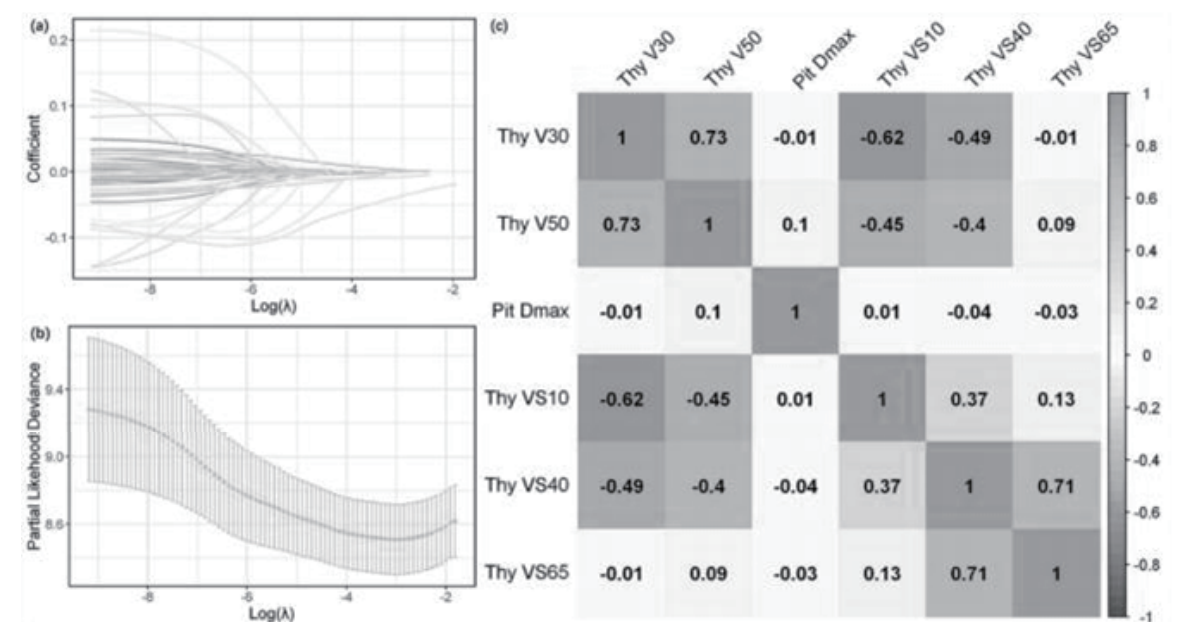


Fig. 3. Feature selection process using LASSO-Cox analysis and spearman correlation test. (a) LASSO-Cox regression for variable selection. (b) Optimization of penalty parameter (λ) in LASSO-Cox. (c) Spearman correlation plot of selected features. Pit: pituitary, Thy: thyroid.

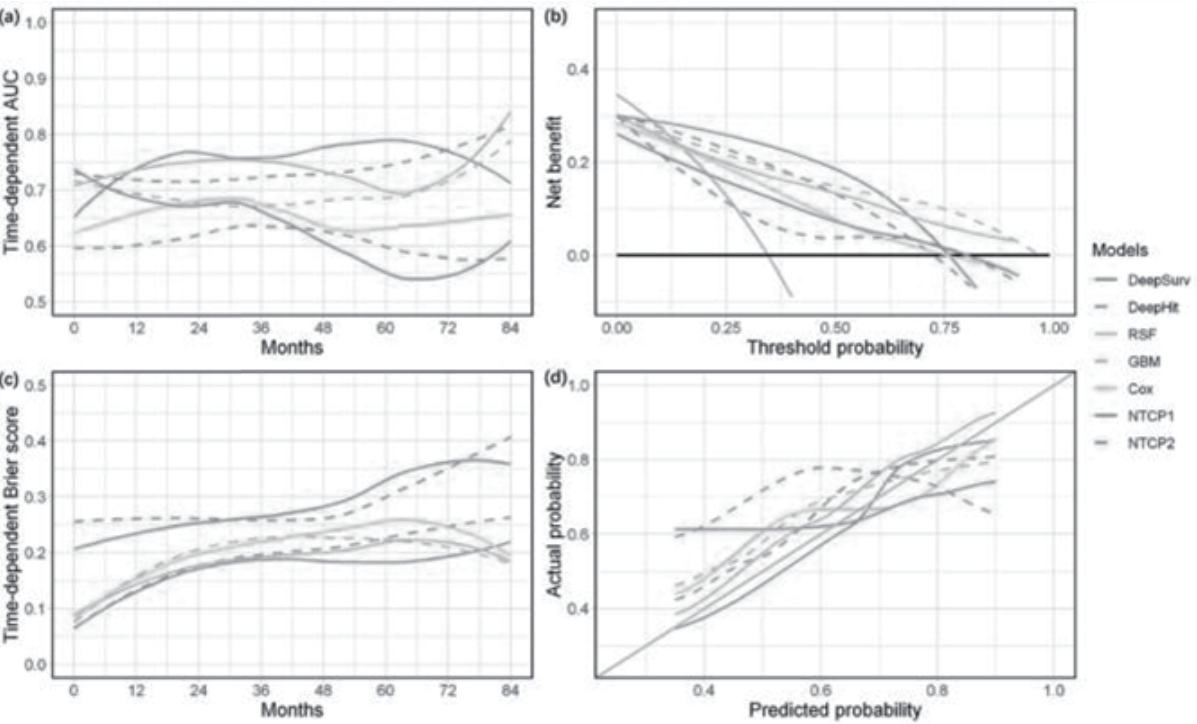


Fig. 4. Performance evaluation of prognostic models over time. (a) Time-dependent AUC of 7 prognostic models. (b) Decision curve analysis of 7 prognostic models. (c) Time-dependent Brier score of 7 prognostic models. (d) Calibration plot of HT-free probability at the third-year post treatment. NTC1: NTC model published by RΦnjom. NTC2: NTC model published by Luo.

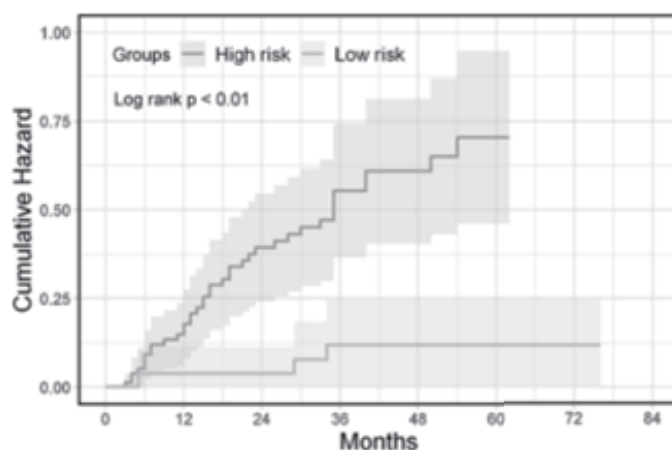


Fig. 5. Cumulative hazard curves of high- and low-risk groups in the test set stratified by DeepSurv.

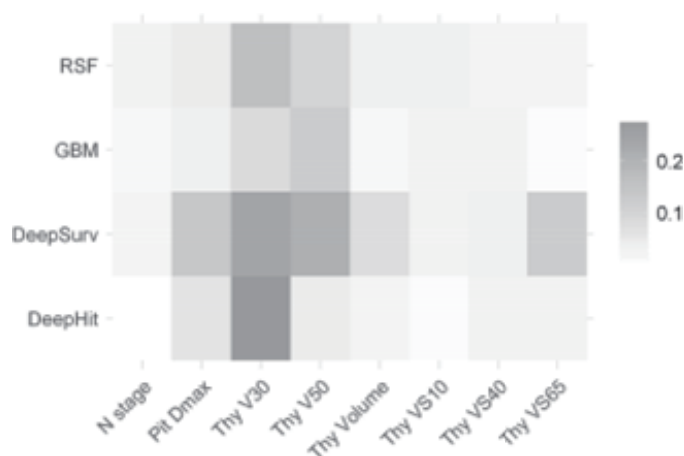


Fig. 6. Permutation feature importance across survival models. Pit: pituitary,Thy: thyroid.

With regards to address the challenge of multicollinearity among thyroid-related dose-volume parameters, this study employed LASSO-Cox regression method due to its capability for variable selection and regularization. LASSO-Cox effectively shrinks less critical predictors to zero, thereby retaining the most significant variables. Spearman's rank correlation was then calculated to validate the LASSO-Cox findings, offered a non-parametric measure of association that is robust to outliers and further elucidated the relationships between selected features. Other dimensionality reduction methods, such as principal component analysis (PCA), were also considered. However, PCA transforms the original variables into a new set of uncorrelated variables, making it challenging to ascertain the individual influence of each original variable on the outcome and limiting its practical value. Therefore, it was not chosen for this study.

In this study, we compared several models for predicting RIHT in nasopharyngeal carcinoma patients, including traditional statistical models, machine learning models, and deep learning models. Each approach has its strengths and limitations. Traditional statistical models offer interpretability and are well-established in medical literature, but they may struggle to capture complex non-linear relationships in the data. Machine learning models and deep learning models excel at learning complex patterns from high-dimensional data. However, they typically require larger datasets, and are less interpretable. The investigation of RIHT has been an active area of research in radiation oncology, with numerous studies employing traditional statistical models to analyze DVH parameters and other clinical factors. Despite these efforts, a consensus on the most reliable predictors have not been firmly

established. Given the limitations of traditional models in reaching a common conclusion, there is a pressing need to explore RIHT prediction using more advanced methodologies. Our study suggested that deep learning survival model such as DeepSurv, may offer incremental improvements in prediction relative to established traditional models like the CoxPH and NTCP models. These advanced algorithms have shown high accuracy in reflecting the complex and nonlinear interactions among variables, a nuanced understanding that traditional models sometimes approximate inadequately. The capacity of deep learning survival algorithms to process the temporal dimension of survival data where both the occurrence and timing of events are essential, highlighted its adaptability in modeling patient risk profiles that evolve over time. This is a subtle yet important distinction from the traditional statistical models. The calibration and decision curve analyses also provided evidence for the enhanced predictive utility of deep learning model. They point towards the possibility that these models could support improved patient management strategies.

The efficacy of the models in predicting patient outcomes within our study exhibited variability at distinct time points. This observation suggests that the utility of these models may be contingent upon the length of follow-up. RIHT progression and the impact of therapeutic interventions are subject to temporal shifts, and thereby alter the prognostic significance of various predictors throughout the disease course. Immediate post-treatment outcomes might frequently be influenced by acute reactions to therapy, and in the meanwhile outcomes over an extended period might be shaped by a confluence of persistent treatment effects, patient-specific attributes, and other enduring health determinants. As such, a model with high classification accuracy in the short term may not necessarily maintain this performance for longer-term prognostications, and vice versa. Despite the existing challenge, deep learning survival algorithms with their inherent flexibility and capacity in learning processing large-scale data, hold promise in addressing this temporal variance. It could be expected that by enlarging the data scales, these models could have better performances in capturing and differentiating the patterns relevant to both short-term and long-term prognoses. Therefore, clinicians can effectively harness the predictive power of deep learning to advance personalized medicine and improve the quality of care.

The permutation importance analysis offered insight into the relative significance of features within the models. The consistent prominence of thyroid V30 and V50 across most of the models strengthens the robustness of our findings. V30 and V50 were frequently reported in previous studies as they might precisely capture the threshold at which radiation exposure leads to significant thyroid damage. Understanding the importance of such features could have profound clinical practices. Moreover, the consistency of these parameters across models suggests that they could be fundamental indicators of RIHT risk, regardless of the specific predictive model employed. Clinicians and medical physicists might aim to minimize these specific dosimetry parameters during the planning stage to preserve thyroid function.

Our study is not without limitations. The single-center, retrospective design may limit the generalizability of our findings, and external validation in multicenter cohorts is necessary to confirm the applicability of our predictive model. Meanwhile, the dosimetrics collected in this study were physical absorbed doses. Converting dosimetrics to equivalent doses in 2 Gy fractions (EQD2) may provide a more comprehensive assessment of radiation damage biologically. At last, multi-omics data, such as radiomics and dosiomics, might offer a deeper understanding of the molecular and biological mechanisms driving treatment responses and toxicities, as well as provide a more comprehensive analysis of dose distribution, potentially to improve prediction accuracy. The inclusion of multi-omics data in our future research is under consideration.

5. Conclusions

In conclusion, our research offered a comprehensive analysis of clinical and dose–volume predictors for RIHT, and highlighted the significance of certain parameters. Deep learning survival algorithm could predict RIHT and facilitate more informed clinical decision–making. Once a patient was predicted at high risk of RIHT in advance, clinicians could deliberately tailor treatment plans to better preserve thyroid function. It is hoped that this study could bring the treatment for nasopharyngeal carcinoma one step closer to the realization of personalized management and mitigate the suffering of RIHT.

CRediT authorship contribution statement

Yichen Mao: Data curation, Formal analysis, Software, Writing – original draft. Mingjun Ding: Methodology, Writing – review & editing. Dan Zong: Conceptualization, Supervision. Zhongde Mu: Conceptualization, Software, Writing – original draft, Project administration. Xia He: Supervision, Project administration, Funding acquisition.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgement

This study was supported by the Key Program of the Jiangsu Commission of Health (K2019028), the Jiangsu Postdoctoral Research Funding Program (2021K422C), the National Natural Science Foundation of China (81801834), and the China Postdoctoral Science Foundation (2018M632263).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2025.100946>.

基于CT影像组学诺莫图模型预测食管鳞癌放疗疗效的研究

施林心, 孙静宇, 王强
徐州市肿瘤医院放疗科

目的: 开发并验证一种基于CT影像组学特征的诺莫图模型预测食管鳞癌的放疗效果。**方法:** 回顾性纳入2019年1月至2024年1月徐州市肿瘤医院、徐州矿务集团总医院201例食管鳞癌患者。将其分为训练集 ($n=79$)、测试集 ($n=34$)、外部验证集 ($n=88$)。从患者放射治疗前的CT图像中提取影像组学特征并筛选降维。对临床特征采用单因素、多因素逻辑回归分析, 筛选构建模型的特征。通过支持向量 (SVM) 机器学习算法构建临床模型、影像组学模型以及诺莫图模型这三种预测模型, 并用列线图将诺莫图模型可视化。通过外部验证评估构建模型的预测性能。**结果:** 共提取了1834个影像组学特征。经过特征的筛选、降维, 最终筛选出11个最佳的影像组学特征用于后续模型的构建。诺莫图模型在训练集中预测食管鳞癌患者放疗效果的曲线下面积 (AUC) 为0.980, 高于临床模型 (AUC=0.859) 和影像组学模型 (AUC=0.926)。在测试集中诺莫图模型的 AUC为0.834, 高于临床模型 (AUC=0.638) 和影像组学模型 (AUC=0.818)。在外部验证集上诺莫图模型的AUC为0.883, 高于临床模型 (AUC=0.652) 和影像组学模型 (AUC=0.765)。决策曲线分析发现, 相较于其他两种模型, 诺莫图模型有最高的临床净收益。**结论:** 建立的基于CT影像组学以及临床特征的诺莫图模型能较好地预测食管鳞癌放疗效果。

关键词: 食管癌; 影像组学; 放射治疗; 预测模型; CT

食管癌是上消化道最常见的恶性肿瘤之一, 世界卫生组织报告显示食管癌在全球癌症死亡原因排名第七位。我国癌症中心报道显示, 在中国食管癌已经成为第五大癌症死亡原因。食管癌最常见的病理类

型是食管鳞癌和食管腺癌,我国食管癌病理类型90%以上为食管鳞癌。在临床实践中,新诊断的病例大多数为中晚期,无法接受手术治疗。对于这部分无法接受手术或存在手术禁忌证的患者,放射治疗是其主要治疗方法之一。由于肿瘤微环境和肿瘤异质性,并非所有患者均能从放射治疗中获益,因此提前对食管癌患者的放疗效果进行预测显得尤为重要。CT作为一种被广泛运用的影像学检查方法,在临床上常被作为食管癌的检查手段,能够反映肿瘤的位置、大小以及与周围组织的关系,但是传统的CT扫描无法对肿瘤治疗效果进行预测。而近年来新兴的影像组学技术可以将肿瘤区域转化为高通量的影像组学特征,对肿瘤影像定量化,在一定程度上反映肿瘤微环境和异质性。已有大量研究表明影像组学可以应用于多种实体肿瘤的诊断以及疗效预测。影像组学在食管癌疗效方面的预测价值也被研究证实,但这些研究大多为单中心,未设置外部验证来进一步验证其建立模型的预测效能。本研究通过提取并分析CT影像组学特征并联合临床特征建立诺莫图模型,并将模型可视化,再通过外部验证来评价模型的预测效能,对食管鳞癌患者的放疗效果进行预测。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2019年1月至2024年1月在徐州市肿瘤医院确诊为食管鳞癌并接受放疗的113例患者的临床资料和CT图像,并将这部分患者以7:3的比例随机分为训练集和测试集,这部分患者用于模型的开发测试;同时回顾性收集2019年1月至2024年1月在徐州矿务集团总医院确诊为食管鳞癌并接受放疗的88例患者的临床资料和CT图像,作为外部验证集用于模型的外部验证。本研究的纳入标准为:①放疗前1~2周内完成CT检查;②病理诊断为食管鳞癌;③患者接受根治性放疗。排除标准为:①检查前曾接受手术等治疗;②临床病理及影像资料不完整;③放疗过程中断;④CT扫描图像质量较差,具有干扰因素;⑤合并远处转移或患有其他恶性肿瘤。

主要研究终点是食管鳞癌患者食管病灶对放射治疗的治疗反应。将患者放疗前的影像学资料与放疗结束后3个月的CT图像进行对比,根据RECIST1.1评价标准,将食管病灶治疗反应评价为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。在此研究中,CR+PR被定义为放疗敏感组,SD+PD被定义为非敏感组。

1.2 检查方法和图像的获取

来自两家医院的患者均接受了类似的CT扫描设置,根据以下参数进行扫描:平扫时,CT管电压为120 kV,管电流为120 mA,矩阵 512×512 ,层厚5 mm,层间距5 mm。增强扫描时,对比剂碘克沙醇以3.0 mL/s的流速用高压注射器注射(剂量:1.5~2.0 mL/kg),延迟30 s后获取动脉期图像,其他参数均与平扫相同。

所有纳入患者的CT图像均经过标准CT重建,并从徐州市肿瘤医院和徐州市矿务集团总医院影像科图像存储与传输系统(picture archiving and communication system, PACS)中获取。

1.3 感兴趣区分割

对于所获取的CT图像均以DICOM格式保存,并导入到3D-slicer软件(5.7.0)。由两名具有5年以上食管癌放射治疗经验的放疗科医生使用3D-slicer软件(5.7.0)分别对CT图像动脉期进行三维感兴趣区域(volume of interest, VOI)勾画,在勾画时注意避开其他正常组织结构以及食管空腔。其中一名医生对所有患者的病灶进行了勾画,另一名医生从所有患者中随机选择20个病例进行了勾画,计算出组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC),对于 $ICC > 0.75$ 的特征继续分析,来评估两位医生所勾画图像特征提取的一致性。

1.4 特征提取及筛选

运用Python(3.7.3)语言中的Pyradiomics工具包从勾画的VOI感兴趣区中提取影像组学特征,在特征提取前先对CT图像进行图像归一化和重采样,以统一参数,从CT图像中共提取出了1834个影像组学特

征。

将所提取出的1834个影像组学特征进行 Z-score 标准化,使其符合标准正态分布(均值为0,方差为1)。首先采用独立样本t检验进行特征筛选,保留 $P<0.05$ 的影像组学特征。然后,使用皮尔逊相关系数评估特征间的相关性,任意两特征间的相关系数大于0.9的特征保留一个。最后,使用最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归算法筛选,去除对目标变量影响较小、冗余或者是不相关的特征,并通过基于最小误差概率准则的十折交叉验证获得具有最小误差的参数lambda,具有非零系数的剩余特征被认为是模型的最佳特征。通过模型系数加权的保留特征的线性组合获得每个患者的影像组学评分(Radscore)。

1.5模型建立

本研究使用Python3.7.3 中的支持向量(SVM)机器学习算法来构建预测模型。收集患者的临床特征,包括年龄、性别、吸烟史、饮酒史、TNM 分期、T分期、N分期、肿瘤位置、放疗剂量以及是否化疗等,经过单因素多因素逻辑回归获得预测放疗效果的临床独立预测因子,并构建临床模型。

根据最终筛选出的影像组学特征联合LASSO回归中加权的系数计算出影像组学评分(Radscore),构建影像组学模型。最后,由临床独立预测因子、Radscore共同构建出联合模型诺莫图模型。并通过外部验证集对模型进行外部验证,比较模型的预测性能。

1.6统计学分析

使用SPSS 26.0软件以及Python 3.7.3软件进行统计学分析。对计量资料进行正态性检验,服从正态分布的采用均数 $\pm$ 标准差表示,两组间通过独立样本t检验比较;非正态分布的采用M(P25、P75)表示,两组间通过Mann-Whitney U检验比较。定性资料用频数(构成比)来描述,两组间采用卡方检验或Fisher确切概率法进行比较。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,通过曲线下面积 AUC来评价模型的诊断效能。应用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)来评估三种预测模型的临床使用价值。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2结果

2.1临床资料分析结果

用于模型开发和测试的113例患者按照7:3比例随机分为训练集79例和测试集34例,训练集和测试集间比较如表1所示,两个数据集间患者的临床特征无统计学差异(P 均 >0.05)。其中敏感组与非敏感组患者临床特征比较见表2,结果显示,N分期、TNM分期以及是否化疗两组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。敏感组中TNM分期I-III期的患者所占比例明显高于非敏感组($P<0.001$),化疗患者占比也明显高于非敏感组($P<0.001$)。

临床特征经单因素和多因素逻辑回归分析后显示,TNM分期、N分期以及是否化疗可以作为预测放疗效果的临床独立预测因子($P<0.001$),见表3、表4。因此选择TNM分期、N分期以及是否化疗用于后续建模分析。

表1 训练集与测试集临床特征的比较

临床特征	训练集(n=79)	测试集(n=34)	t/Z/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	74.09 $\pm$ 7.21	73.85 $\pm$ 7.43	-0.158	0.875
放疗剂量(Gy)	54.00 (50.40, 60.00)	54.00 (50.40, 60.00)	-0.013	0.989
性别			0.119	0.731
女	23(29.11%)	11(32.35%)		
男	56(70.89%)	23(67.65%)		
吸烟史			0.011	0.918

临床特征	训练集（n=79）	测试集（n=34）	t/Z/ χ^2 值	P值
是	24(30.38%)	10(29.41%)		
否	55(69.62%)	24(70.59%)		
饮酒史			1.907	0.167
是	18(22.78%)	12(35.29%)		
否	61(77.22%)	22(64.71%)		
肿瘤位置			5.726	0.115
颈段	5(6.33%)	1(2.94%)		
胸上段	21(26.58%)	3(8.82%)		
胸中段	36(45.57%)	22(64.71%)		
胸下段	17(21.52%)	8(23.53%)		
T分期			0.375	0.540
T1-3	61(77.22%)	28(82.35%)		
T4	18(22.78%)	6(17.65%)		
N分期			0.076	0.963
N0	26(32.91%)	12(35.29%)		
N1	44(55.70%)	18(52.94%)		
N2	9(11.39%)	4(11.77%)		
TNM分期			0.887	0.346
I-III期	64(81.01%)	30(88.24%)		
IV期	15(18.99%)	4(11.76%)		
化疗			0.171	0.679
是	52(65.82%)	21(61.76%)		
否	27(34.18%)	13(38.24%)		

表2 敏感组与非敏感组临床特征的比较

临床特征	敏感组（n=74）	非敏感组（n=39）	t/Z/ χ^2 值	P值
年龄（岁）	73.49 ± 6.88	75.03 ± 7.88	1.074	0.285
放疗剂量（Gy）	54.00 (50.40, 60.00)	54.00 (50.40, 60.00)	-1.470	0.142
性别			0.100	0.751
女	23(31.08%)	11(28.21%)		
男	51(68.92%)	28(71.79%)		
吸烟史			0.013	0.909
是	22(29.73%)	12(30.77%)		
否	52(70.27%)	27(69.23%)		
饮酒史			0.025	0.874
是	20(27.03%)	10(25.64%)		
否	54(72.97%)	29(74.36%)		
肿瘤位置			0.497	0.952

临床特征	敏感组 (n=74)	非敏感组 (n=39)	t/Z/ χ^2 值	P值
颈段	4(5.41%)	2(5.13%)		
胸上段	17(22.97%)	7(17.95%)		
胸中段	37(50.00%)	21(53.85%)		
胸下段	16(21.62%)	9(23.07%)		
T分期			3.234	0.072
T1-3	62(83.78%)	27(69.23%)		
T4	12(16.22%)	12(30.77%)		
N分期			12.057	0.002
N0	33(44.59%)	5(12.82%)		
N1	35(47.30%)	27(69.23%)		
N2	6(8.11%)	7(17.95%)		
TNM分期			11.619	<0.001
I-III期	68(91.89%)	26(66.67%)		
IV期	6(8.11%)	13(33.33%)		
化疗			21.458	<0.001
是	59(79.73%)	14(35.90%)		
否	15(20.27%)	25(64.10%)		

表3 单因素逻辑回归分析结果

临床特征	b值	SE	Wald χ^2	OR值	95%CI	P值
年龄	-0.030	0.028	1.153	0.970	0.919-1.025	0.283
性别 (男)	-0.138	0.436	0.100	0.871	0.371-2.046	0.751
吸烟史 (是)	-0.049	0.430	0.013	0.952	0.410-2.212	0.909
饮酒史 (是)	0.071	0.451	0.025	1.074	0.444-2.597	0.874
肿瘤位置 (胸上段)	0.194	0.976	0.040	1.214	0.179-8.217	0.842
肿瘤位置 (胸中段)	-0.127	0.908	0.019	0.881	0.149-5.223	0.889
肿瘤位置 (胸下段)	-0.118	0.961	0.015	0.889	0.135-5.846	0.902
T分期 (T4)	-0.831	0.469	3.144	0.435	0.174-1.092	0.076
N分期 (N1)	-1.628	0.544	8.952	0.196	0.068-0.570	0.003
N分期 (N2)	-2.041	0.735	7.718	0.130	0.031-0.548	0.005
TNM分期 (IV期)	-1.735	0.545	10.139	0.176	0.061-0.513	0.001
放疗剂量	0.065	0.050	1.732	1.067	0.969-1.176	0.188
是否化疗 (是)	1.949	0.442	19.482	7.024	2.956-16.692	<0.001

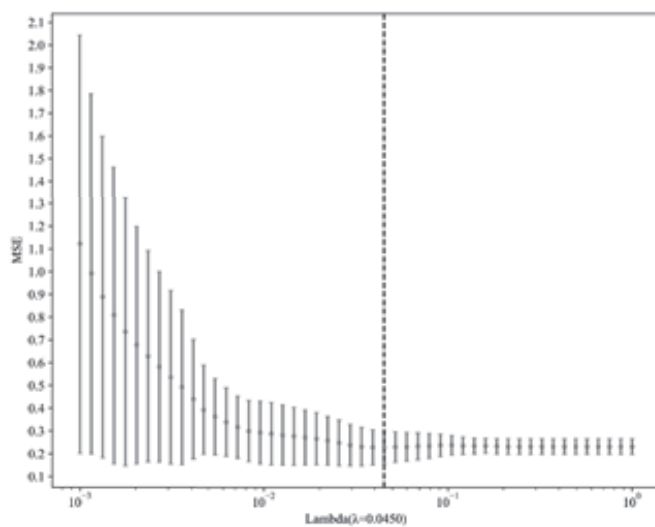
表4 多因素逻辑回归分析结果

临床特征	b值	SE	Wald χ^2	OR值	95%CI	P值
N分期 (N1)	-2.386	0.722	10.934	0.092	0.022-0.378	<0.001
N分期 (N2)	-3.741	1.029	13.209	0.024	0.003-0.178	<0.001
TNM分期 (IV期)	-2.464	0.715	11.859	0.085	0.021-0.346	<0.001
是否化疗 (是)	3.075	0.656	21.982	21.647	5.986-78.277	<0.001

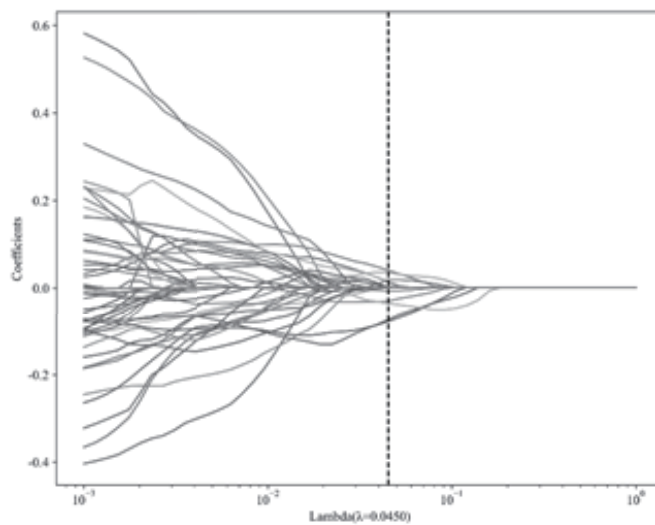
2.2影像组学特征筛选结果

应用Python3.7.3 语言中的 Pyradiomics从患者的CT图像中共提取出1834个影像组学特征，再经过独立样本t检验、皮尔逊相关性检验后剩余58个特征，最后经Lasso回归交叉验证降维后，结果显示在参数 $\lambda = 0.0450$ 时筛选到11个最佳影像组学特征，这些影像组学特征用于最终的建模，如图1所示。

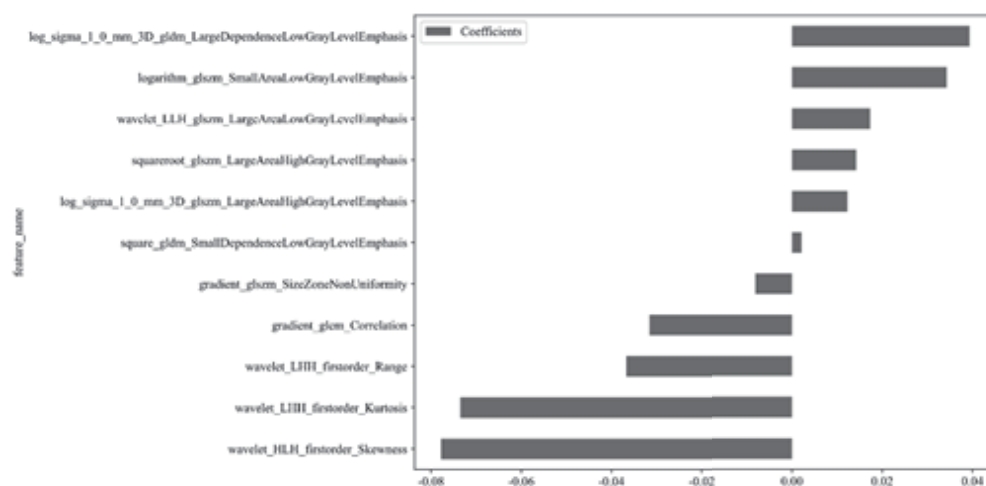
(A)



(B)



(C)



(A) LASSO回归分析交叉验证曲线；(B) LASSO回归系数路径图；(C) 最终筛选的特征权重
图1 采用LASSO回归算法进行影像组学特征选择

根据LASSO回归中加权的系数计算出Radscore，便于后续模型的构建。计算公式如下：

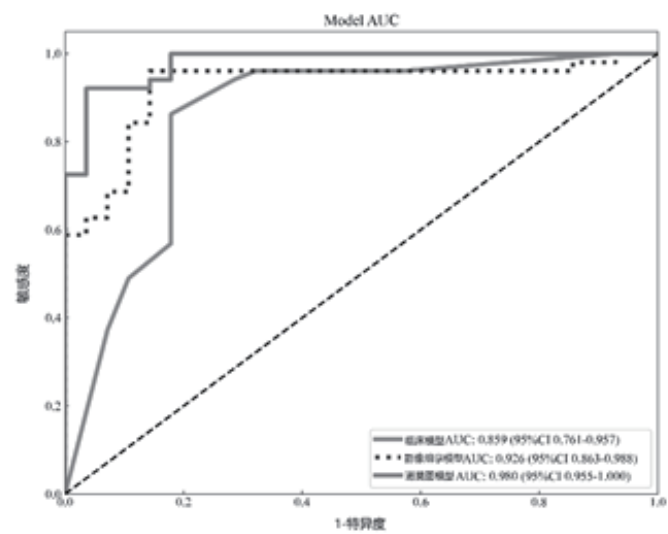
$$\begin{aligned} \text{Radscore} = & 0.6455696202531646 - 0.031559 \times \text{gradient\_gldm\_Correlation} - 0.008109 \times \text{gradient\_glszm\_Si} \\ & \text{zeZoneNonUniformity} + 0.039356 \times \text{log\_sigma\_1\_0\_mm\_3D\_gldm\_LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis} + \\ & 0.012280 \times \text{log\_sigma\_1\_0\_mm\_3D\_glszm\_LargeAreaHighGrayLevelEmphasis} + 0.034290 \times \text{logarithm\_glszm\_} \\ & \text{SmallAreaLowGrayLevelEmphasis} + 0.002133 \times \text{square\_gldm\_SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis} + 0.014 \\ & 214 \times \text{squareroot\_glszm\_LargeAreaHighGrayLevelEmphasis} - 0.077780 \times \text{wavelet\_HLH\_firstorder\_Skewness} - \\ & 0.073510 \times \text{wavelet\_LHH\_firstorder\_Kurtosis} - 0.036761 \times \text{wavelet\_LHH\_firstorder\_Range} + 0.017361 \times \text{wavelet\_} \\ & \text{LLH\_glszm\_LargeAreaLowGrayLevelEmphasis} \end{aligned}$$

2.3 预测模型建立与比较

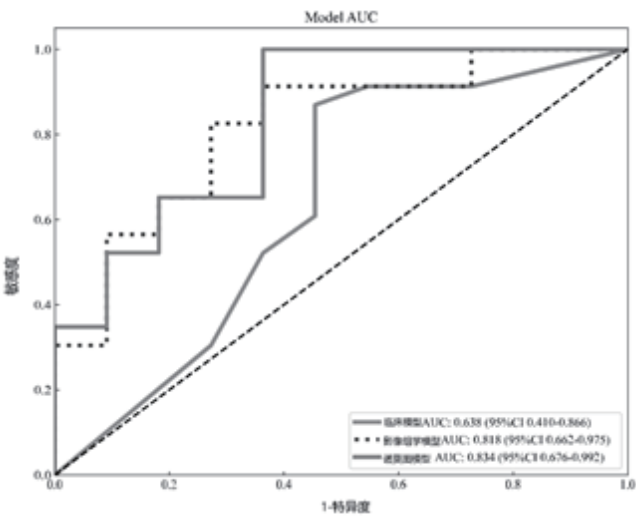
通过支持向量(SVM)机器学习算法分别构建临床模型和影像组学模型后，将影像组学特征与筛选出的临床独立预测因子联合构建出诺莫图模型。根据所构建的临床模型、影像组学模型和诺莫图模型这三种模型绘制出ROC曲线，见图2，这三种模型的预测效能见表5。临床模型在训练集、测试集以及外部验证集中的AUC值分别为0.859、0.638、0.652；影像组学模型在三种数据集中的AUC值分别为0.926、0.818、0.765；诺莫图模型在三种数据集中的AUC值分别为0.980、0.834、0.883。结果显示，诺莫图模型在训练集、测试集以及外部验证集上的AUC值最大，均高于临床模型和影像组学模型。使用列线图将预测性能最好的诺莫图模型可视化，使预测结果简单易读，如图3所示。

根据三种模型构建出决策曲线(DCA)，见图4。结果表明，临床模型、影像组学模型以及诺莫图模型均具有临床应用价值，其中诺莫图模型决策曲线下面积最大，相较于其他两种模型有最高的临床净收益。

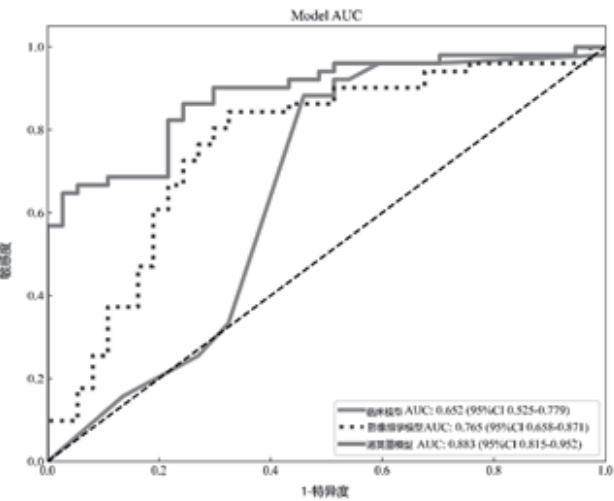
(A)



(B)



(C)



(A) 训练集的 ROC 曲线；(B) 测试集的 ROC 曲线；(C) 外部验证集的ROC曲线
图2 三个数据集中三种模型的受试者工作特征（ROC）曲线

表5 训练集、测试集和外部验证集中三种模型的诊断效能

模型	数据集	AUC	95%CI	准确度	灵敏度	特异度
临床模型	训练集	0.859	0.761–0.957	0.658	0.569	0.821
	测试集	0.638	0.410–0.866	0.588	0.609	0.545
	外部验证集	0.652	0.525–0.779	0.477	0.333	0.676
影像组学模型	训练集	0.926	0.863–0.988	0.911	0.941	0.857
	测试集	0.818	0.662–0.975	0.765	0.783	0.727
	外部验证集	0.765	0.659–0.871	0.761	0.824	0.676
诺莫图模型	训练集	0.980	0.955–1.000	0.924	0.902	0.964
	测试集	0.834	0.676–0.992	0.853	0.957	0.636
	外部验证集	0.883	0.815–0.952	0.773	0.627	0.973

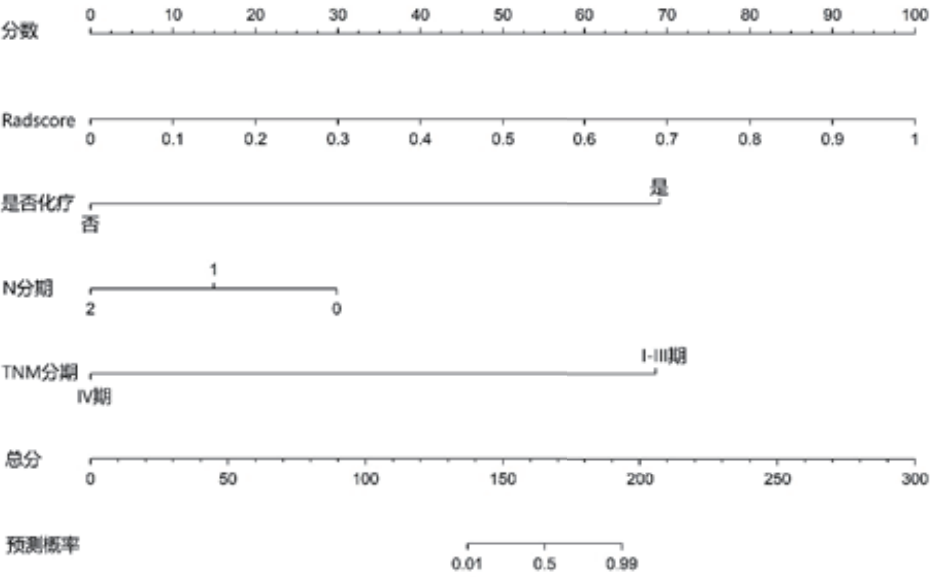
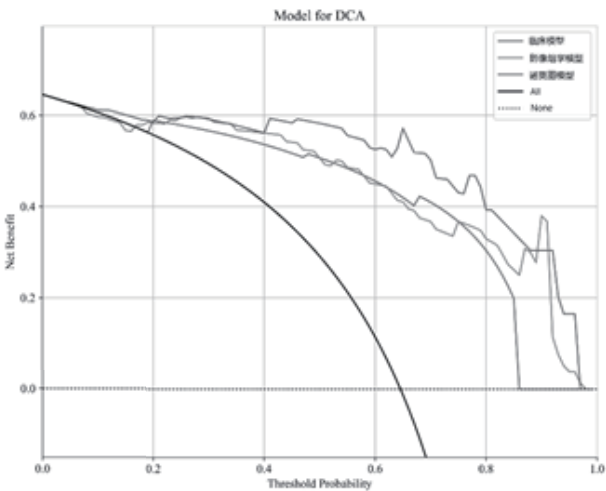
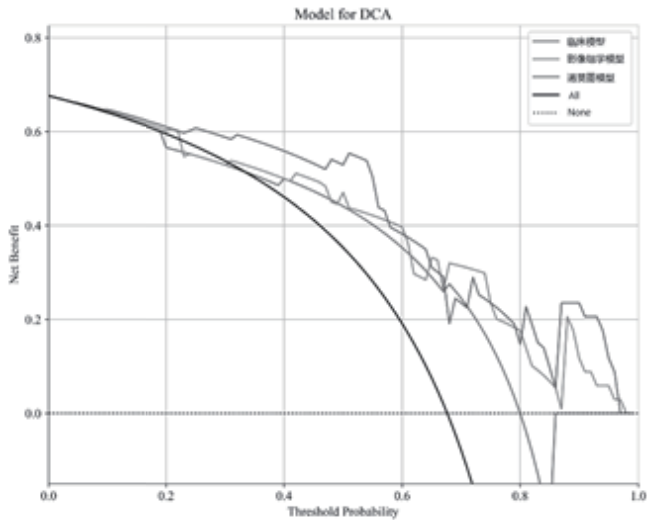


图3 预测食管鳞癌放疗效果的诺莫图模型列线图

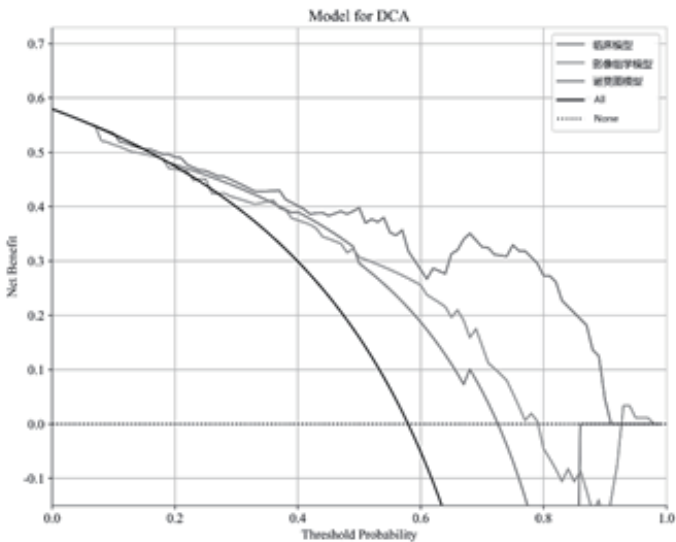
(A)



(B)



(C)



(A) 训练集的 DCA 曲线; (B) 测试集的 DCA 曲线; (C) 外部验证集的 DCA 曲线

图4 三个数据集中三种模型的决策曲线 (DCA)

3 讨论

随着放射治疗在不可手术切除的食管癌患者中的广泛应用,在放疗前预测食管癌患者的疗效显得尤为重要。影像组学是一种图像分析技术,可以从医学图像中提取出定量特征。已有多项研究表明,影像组学能够预测食管癌患者的分期、淋巴结转移以及预后等。也有研究证实影像组学在食管癌患者疗效评估方面有一定的应用价值,LUO等从食管鳞癌患者治疗前的CT图像中提取影像组学特征,联合临床特征,通过训练集开发出预测食管鳞癌患者放化疗后完全缓解的预测模型,并用测试集进行验证,所构建的模型在训练集中的AUC为0.844,验证集中的AUC为0.807,该模型具有较高的预测性能。但这些研究大多为单中心,训练集与测试集均来源于同一中心,无外部验证集来进一步验证建立模型的预测性能。本研究在利用同一中心训练集、测试集构建模型的基础上,再由另一中心的外部验证集进行验证,进一步确定模型的预测性能。

本研究通过支持向量(SVM)机器学习算法来构建模型,基于临床特征和影像组学特征构建了诺莫图模型,用于在放疗前预测食管鳞癌患者的放疗效果。诺莫图模型中包括是否化疗、TNM分期、N分期、Radscore这四个指标,其中Radscore线段最长,说明Radscore对于放疗效果的影响最大。统计学分析显示,诺莫图模型在训练集、测试集和外部验证集上的AUC值分别为0.980、0.834、0.883,表明该模型具有较高的预测能力。研究从患者放疗前CT图像中最终筛选提取出了11个影像组学特征,其中包括一阶特征、二阶特征以及高阶纹理特征,能够反映肿瘤内的异质性信息。既往研究表明,食管癌患者的TNM分期、是否有淋巴结转移等均可影响患者的疗效与预后。在本研究中临床特征经过单因素和多因素逻辑回归统计分析显示肿瘤的TNM分期、N分期以及是否化疗均可作为放疗效果的独立预测因子,与既往研究结果相似。本研究联合TNM分期、N分期、是否化疗以及Radscore构建的诺莫图模型,在训练集、测试集及外部验证集中的AUC值均明显高于临床模型和影像组学模型。决策曲线分析发现,在特定阈值范围内,诺莫图模型预测食管鳞癌的放疗效果具有更大的临床获益。结果显示,本研究构建的诺莫图模型在训练集、测试集和外部验证集上均展现了良好的预测性能,可辅助临床医生为患者制定个体化的治疗方法。

本研究作为回顾性研究,仍存在一些局限性。首先,本研究虽然为两个中心研究,但是样本量较小,研究结果可能存在偏倚,仍需要进一步扩大患者样本量来提高模型的性能;其次,纳入患者来源较为单一,主要来自于某一地区,导致在不同地区的适用性受到限制;此外,本研究纳入的临床特征较为有限,可能会限制模型能力进一步提升。未来应进行前瞻性的研究,来进一步验证本研究的结果。

综上所述,通过回顾性分析食管鳞癌患者放疗前的CT图像,开发了一种无创、个性化的放疗效果预测模型。将影像组学特征与临床特征相结合建立的诺莫图模型,为评价食管鳞癌放疗效果提供了一种经济、简便的方法。

Multi-functional magnetic nanocrystals for tumor mitochondria-targeted magnetic hyperthermia combined with sensitised radiotherapy

Yingnan Zhang, Lingyun Shi, Haibei Dong, Tao Yu, Taifeng Liu, Haitao Yin
Xuzhou No. 1 People's Hospital, 221000

Purpose: In this study, a fluorescent magnetic nanomaterial with mitochondrial targeting property (Fe₃O₄@DPPC@DMPE-PEG2000-LOD@IR780, FDLI) was successfully prepared. We found that FDLI-mediated targeted magnetic hyperthermia (TMH) increases the sensitivity of tumor to radiotherapy (RT). The related underlying mechanisms have also been revealed.

Methods: The crystal structure, chemical composition, magnetic properties, optical characteristics and enzyme-like activity of FDLI were systematically elevated. The FDLI-mediated mitochondrial targeting performance, anti-tumor effect and RT sensitisation performance of breast cancer 4T1 cells were verified through in vitro cellular experiments. Furthermore, a mouse model with subcutaneous breast tumor transplantation was established to investigate the tumor therapy efficiency of FDLI, and an optimised in vivo tumor therapeutic strategy was evaluated. Following the intravenous injection of FDLI in mice, the tumor diagnostic and therapeutic effects were assessed using FDLI-mediated multi-modal imaging diagnosis and multi-modal therapeutic approach.

Results: Following the mitochondrial targeting of tumor cells, FDLI induced localised TMH and exhibited peroxidase-like activity to generate $\cdot\text{OH}$, which can selectively disrupt the mitochondria of tumor cells and lead to reduced adenosine triphosphate production and increased lipid peroxidation in tumor cells. Meanwhile, FDLI increased ROS levels and decreased glutathione (GSH) levels in cells, promoting ferroptosis in tumor cells and leading to the enhanced sensitivity of synergistic RT.

Conclusion: FDLI can effectively inhibit tumor growth and metastasis, prolonging the survival of tumor-bearing mice through the combined effects of TMH and RT. Our study provides a clinical basis for the development of FDLI as a high-performance agent for integrated tumor diagnosis and therapy.

Keywords: Magnetic induction hyperthermia, magnetic nanocrystals, mitochondrial targeting, ferroptosis, radiotherapy sensitisation, synergistic therapy

Introduction

Magnetic nanomaterials have recently become vital in the field of advanced nanomaterials.

They possess the typical mesoscopic characteristics of nanomaterials and unique mesoscopic magnetic properties and biocompatibility, which make them suitable for biomedical applications. Over the past three decades, the integrated model of tumor diagnosis and therapy mediated by magnetic nanomaterials has played a crucial role in the early detection and treatment of tumors. This model integrates nanomaterials with drugs and employs multi-modal imaging to monitor the in vivo distribution of nanomaterials and drugs and the real-time localisation of tumors, providing guidance for multi-modal therapies and personalised treatment strategies for clinical practice. Notably, tumor hyperthermia is another important tumor treatment modality after surgery, radiotherapy, chemotherapy and biological immunotherapy. Among various hyperthermia technologies, targeted magnetic

hyperthermia (TMH) based on magnetic nanomaterials has been developed as a novel tumor treatment approach. Its underlying principle is as follows: under the influence of an external alternating current magnetic field (ACMF), nano-magnetofluid is used as a formulation and the thermal effect is generated through magnetic spin relaxation, converting electromagnetic energy into thermal energy. When the magnetic fluid is targeted and transported into the tumor, the induced magnetic thermal effect increases the local temperature, leading to immediate metabolic reactions at the lesion site. Subsequently, the cellular structures are damaged, including the cell membrane, nuclear membrane, mitochondria and lysosomes. This induced cell apoptosis can inhibit tumor growth. As an innovative, safe and effective tumor treatment, TMH has been applied to various tumor models.

Different hyperthermia temperatures play a decisive role in TMH's healing effect on tumors.

Increasing this temperature within the tumor to $41^{\circ}\text{C} - 46^{\circ}\text{C}$ can affect the function and status of tumor cell membranes, activate lysosome activity and suppress the synthesis of DNA, RNA and protein, thereby inducing cell apoptosis. This method is classified as mild hyperthermia. When the temperature exceeds 50°C , tumor cells can be directly killed, causing the necrosis, coagulation and scab shedding of malignant tumor tissues. This phenomenon is known as thermal ablation or resection. A comparison of the above hyperthermia methods reveals that thermal ablation or resection can suppress tumors in a short period but has a risky and strong killing effect on tumor and normal cells. By contrast, mild hyperthermia requires a longer treatment period but is safer and is commonly used to enhance tumor tissue sensitivity to radiotherapy and chemotherapy. In clinical applications, fully considering the potential toxic side effects of hyperthermia and rationally selecting the appropriate dose of hyperthermia are crucial for ensuring the clinical safety of TMH.

Ideally, in TMH, the nanomaterials should remain confined to tumor tissues to avoid accumulation in other organs. Therefore, the surface of magnetic nanoparticles has been modified with targeting molecules (such as PEG, phospholipids, folic acid, transferrin, RGD peptides and other targeting antigens or receptors) to utilise their targeting properties for precise delivery to the target sites. Additionally, the concentration of nanoparticles within the tumor has been remarkably increased to effectively realise hyperthermia within the tumor tissue or cells, leading to the improved efficacy of TMH. Mitochondria are the energy factory of cells and the main site of the cellular oxidative respiratory chain. They are also involved in biological processes such as cell information transmission, cell differentiation and control of cell cycle and growth. In recent years, mitochondria have become an important target in drug development. By regulating intracellular ROS, Ca^{2+} and lipid peroxidation (LPO) levels, mitochondria can interact with the endoplasmic reticulum to induce endoplasmic reticulum stress and promote apoptosis, making them one of the research hotspots in tumor-targeted therapy. As a near-infrared lipophilic molecular probe that targets mitochondria, IR780 possesses acoustic and optical sensitivities. Owing to its advantages of strong mitochondrial targeting performance and stable fluorescence property, IR780 can penetrate deep into tumor tissues and has been extensively employed in recent studies on mitochondria-targeted therapy.

Ferroptosis is a new type of iron-dependent form of programmed cell death, mainly characterised by mitochondrial swelling, mitochondrial membrane thickening, a reduction in mitochondrial cristae and LPO. LPO accumulation (Malondialdehyde) is an important feature of ferroptosis, and GPX4 is a crucial regulatory protein during this process. Iron-based nanomaterials are the primary inducers that promote ferroptosis in tumor cells and accumulate within tumor tissues through the targeting and release of iron ions. The fenton reaction can occur in the tumor microenvironment to produce a large amount of $\cdot\text{OH}$ radicals for ROS formation and consequently damage the tumor cells. Ferroptosis in tumor cells is promoted by the consumption of intracellular glutathione (GSH) and the increase in LPO levels. In this work, a fluorescent magnetic nanomaterial $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{DPPC}@$

DMPE-PEG2000-LOD@IR780 (FDLI) with mitochondrial targeting property was designed. FDLI exhibited tumor mitochondrial targeting and was transported to the mitochondria of tumor cells. Under the action of ACMF, an alternating magnetic thermal effect was generated to increase the local temperature within the tumor tissue, thereby facilitating TMH. During tumor tissue heating, lactate oxidase (LOD) was released, leading to an increase in H₂O₂ levels. The iron ions then locally exerted enzyme-like activity, damaging the mitochondria and inducing ferroptosis in tumor cells, which resulted in enhanced radiotherapy sensitivity. Therefore, the diagnostic performance of FDLI meets the requirements for in vivo multi-modal imaging, enabling precise tumor localisation and targeted drug delivery. Moreover, the mediated magnetic hyperthermia effect, enzyme-like activity and radiotherapy sensitisation effect contribute to achieving multi-modal tumor treatment, integrating both diagnosis and therapy.

Material and methods

Materials

FDLI nanoparticles were synthesized following standard protocols utilizing commercially available reagents. Iron acetylacetonate, oleic acid, and dibenzyl ether were procured from Shanghai Aladdin Reagent Co., Ltd., while iron standard products, hydrochloric acid, sodium hydroxide, sulfuric acid, absolute ethanol, chloroform, and methanol were sourced from Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd. Deionized water was produced using an Aquapro Water Purifier (EDI1-1001-U model from Yiyang). All chemicals were employed as received without any additional purification.

Preparation of FDLI

Take 7 g of Fe(acac)₃ and measure 100 mL of dibenzyl ether and 23 mL of oleic acid, adding them sequentially to a round-bottom flask. The round-bottom flask is subsequently placed in a high-temperature reactor, where it is heated to 220 °C within 1 h and maintained at this temperature for an additional hour. Following this, the temperature is raised to 290 °C over a period of 21 minutes and held constant for 40 minutes. After cooling to room temperature, the mixture is washed three times with anhydrous ethanol before the addition of 10 mL of chloroform for storage at room temperature. Take 40 mg of the prepared Fe₃O₄ nanocrystals (NCs), add 240 mg of DPPC and DMPE-PEG2000-COOH in a 1:1 ratio, and also add 2 mg of IR780 probe, 20 mL of chloroform, and 10 mL of deionized water. Transfer the mixture to a round-bottomed rotary evaporator. Ultrasonicate for 15 minutes, then rotate evaporate at 50–52 °C for 30 minutes, and store at room temperature. Prepared FDI was added to 5 mL of 0.02 mol/L MES buffer solution, the pH was adjusted to 5.5, and incubated at 37 °C in a dark shaking incubator for 30 minutes. Then, 240 units of LOD, 150 mg of EDC, and 170 mg of NSH were added to the activated FDI solution, the pH was adjusted to 8.4, and incubated at 37 °C in a dark shaking incubator for 24 hours.

Characterization

We weighed different quantities of iron standard samples (0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, and 4 mg) using a balance, and determined the iron content of each standard sample using the pyridine diamine method. We measured the absorbance of the solution at 510 nm on a UV-visible spectrophotometer to create a standard curve. We prepared IR780 solutions in methanol at different concentrations and measured the absorbance of IR780 at 780 nm on a UV-visible spectrophotometer to create a corresponding standard curve. The concentrations of IR780 prepared were 0.075 μg/mL, 0.219 μg/mL, 0.35 μg/mL, and 0.5 μg/mL. We determined the Fe₃O₄ concentration in FDLI using the pyridine diamine method and diluted FDLI into solutions of different Fe₃O₄ concentrations to analyze its thermal performance and stability. The Fe₃O₄ concentrations used were 0.1 mg/mL, 0.5 mg/mL, 1 mg/mL, and 2 mg/mL.

After dropping the FDLI nanoparticles onto a copper mesh and drying them, their morphology and size were

observed using a transmission electron microscope. The FDLI nanoparticles were diluted with deionized water and their size was measured using a Malvern particle size analyzer. IR780 and FDLI samples were prepared using potassium bromide pressing method, and the molecular composition structure was analyzed in the range of 500–4000 cm^{-1} using a Fourier Transform Infrared Spectrometer (FT-IR). The optical properties and stability of FDLI were evaluated using a UV–Visible spectrophotometer, a fluorescence imaging system, and a fluorescence spectrometer. Additionally, the crystal structure of FDLI was characterized using an X-ray diffractometer (XRD) after dropping the FDLI nanoparticles onto a silicon wafer and drying them, and the crystal structure of Fe_3O_4 was analyzed using Raman spectroscopy. Finally, the concentration of Fe_3O_4 in FDLI was determined by the pyridine diamine method, and the sample was prepared at a concentration of 2 mg/mL Fe_3O_4 . The ability of Fe_3O_4 to generate $\cdot\text{OH}$ was evaluated under different temperature and pH conditions using the TMB method in a UV–visible spectrophotometer, with temperature control set at 25°C, 37°C, and 45°C, and pH conditions set at 5.5, 6.5, and 7.5.

Cell Culture

Mouse triple-negative breast cancer cells were obtained from the Institute of Cell Science, Chinese Academy of Sciences (Shanghai, China) and cultured in DMEM culture medium containing 10% fetal bovine serum (FBS) and 1% mixture of penicillin–streptomycin antibiotics in a 5% carbon dioxide atmosphere at 37°C.

In vitro CCK-8 Assay

The cell viability was evaluated using the Cell Counting Kit-8 (CCK8) assay to analyze the in vitro cytotoxicity of FD and FDLI. Logarithmic phase 4T1 breast cancer cells were suspended at a concentration of $1 \times 10^5/\text{mL}$ and added to 96-well plates. 100 μL of cell suspension was added to each well. A blank group (without cell suspension or drugs), a control group (without drugs), and experimental groups with different concentrations of FDLI nanoparticles were set up, with three replicate wells in each group. When the 4T1 cells reached a growth density of 70%–80%, fresh culture medium was added and the experimental groups were incubated with different concentrations of sterile FDLI dilution solution for 24 hours. A CCK8 working solution was prepared at a 1:10 ratio and stored, and the culture medium was removed and the wells were washed with PBS three times. Then, 100 μL of CCK8 working solution was added to each well in the dark and incubated in a culture box for 1 hour. The optical density (OD) values of each well in the 96-well plate were detected using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) reader at a wavelength of 450 nm. The cell viability was calculated based on these OD values, and the in vitro cytotoxicity of FDLI was quantitatively evaluated by determining the half-maximal inhibitory concentration (IC_{50}).

In vitro Intracellular Imaging

The targeting ability of FDLI towards 4T1 cells and their mitochondria in vitro was evaluated by confocal laser scanning microscopy (CLSM; Leica, DMi8, Germany), while its antiphagocytosis ability was evaluated in RAW264.7 cells. 4T1 cells and RAW264.7 cells were separately seeded onto sterile coverslips and placed in 12-well plates at a density of 106 cells per well. Then FDLI was added, and the cells were incubated at 37°C for 4 hours (the final concentration of Fe_3O_4 was 1 μg). In the fluorescence targeting and antiphagocytosis experiment groups, the green mitochondrial fluorescent probe was added and incubated for 20 minutes after which the residual drugs and probe were removed by washing with PBS. DAPI was then added for staining, and the red fluorescence signal was immediately observed using CLSM to observe the degree of overlap between the red fluorescence signal and the green fluorescence signal. In the Prussian blue staining experiment group, FDLI was incubated with the cells for 4 hours after which the cells were fixed with 4% formaldehyde for 30 minutes, washed with PBS three times, stained with Prussian blue dye for 30 minutes, washed with PBS three times again, and then stained with 1%

nuclear fast red for 30 minutes before being washed with PBS three times again. The results were observed under a microscope.

In vitro Plate Clone Formation Assay

This study used an in vitro plate colony formation assay to evaluate the clonogenic ability and regenerative potential of 4T1 cells under the action of radiotherapy with FDLI+ACMF. 4T1 cells were seeded at a proportionate number in 6-well plates and cultured for 24 hours (respectively, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, and 3000 cells). Then, FDLI was added to the cells. After 4 hours, the cells were subjected to equivalent magnetic induction hyperthermia, and were treated with different radiation doses (0, 2, 4, 6, and 8 Gy). After radiation, the cells were incubated at 37° C in a 5% CO₂ environment for 10 to 14 days, and then the results were observed using the crystal violet staining method.

Determination of Intracellular GSH Levels in vitro

This study used a GSH quantitative assay kit to determine the GSH content in 4T1 cells. The specific steps were as follows: First, 4T1 cells were seeded in 6 cm culture dishes and cultured overnight at 37° C, approximately 106 cells per dish. Then, the cells were treated with PBS, FDLI, or FDLI + ACMF (final concentration of 1 μg Fe₃O₄). According to the manufacturer's instructions, the GSH level was determined using a UV-visible spectrophotometer (Shimadzu, UV-2501PC, Japan) at a wavelength of 412 nm.

Determination of Intracellular ROS Levels in vitro

This study used the ROS quantitative detection kit to determine the content of active oxygen (ROS) in cells. First, 4T1 cells were seeded in 96-well culture plates at a density of approximately 105 cells per well at 37° C overnight. Then, the cells were incubated with Rousp, PBS, and FDLI, with the drug treatment group incubated for 6 hours. It is worth noting that in the FDLI+ACMF group, after adding the drug for 4 h, the cells were subjected to magnetic thermal treatment for 30 minutes at 20A alternating magnetic field, followed by wiping with 75% alcohol, and then continued to be incubated in the cell culture incubator for 6 hours (the final concentration of Fe₃O₄ was 1 μg). The determination of ROS levels was based on the instructions of the above-mentioned kit and conducted using a fluorescence plate reader (BioTek, cooperating with H4, USA) at excitation wavelength of 488 nm and emission wavelength of 525 nm.

In vitro Cell Apoptosis Assay

This study detected cell apoptosis induced by FDLI+ACMF group, FDLI+RT group, and FDLI+ACMF+RT group using Annexin V-FITC/PI fluorescence detection kit. First, 4T1 cells were seeded in 6-well plates and cultured at 37° C with 5% CO₂ and approximately 105 cells per well. The cells were treated according to the experimental conditions, including the PBS group, the single magnetic heating group (ACMF group), the single drug group (FDLI group), the single radiation group (RT group), the FDLI+ACMF combination group, the FDLI+RT combination group, and the FDLI+ACMF+RT combination group. Selectively, x-ray linear accelerator was used at room temperature to irradiate the cells with a dose of 4 Gy (6MV, 500 cGy/min) using 1 μg Fe₃O₄ as the final concentration. The cells were centrifuged at 1000 rpm and then washed with PBS three times. They were re-suspended in 500 μL of binding buffer. Then, 5 μL of Annexin V-FITC/PI probe was used to label the cells in the dark for 15 minutes. Finally, the fluorescence intensity within the cells was detected using IFC (Amnis, Flow sight, USA) and analyzed using IDEAS 6.2 software.

In vitro Mitochondrial Membrane Potential Assay

This study used the JC-1 staining kit to assess mitochondrial membrane potential (Ψ_m) and analyzed it using the IFC (Amnis, Flow sight, USA). First, 4T1 cells were seeded in 12-well plates and cultured (37° C, 5%

CO₂, approximately 104 cells per well). Then, the cells were treated with PBS, single magnetic heat group (ACMF group), single drug group (FDLI group), single radiation group (RT group), FDLI+ACMF combination, FDLI+RT combination, and FDLI+ACMF+RT combination, with the final concentration of 1 μ g Fe₃O₄. According to the instructions in the reagent kit, the cells were washed with the prepared 1 $\times$ JC-1 staining buffer three times after incubation, and then 2 mL of serum-free DMEM medium was added to each well. The content of JC-1 monomer (excitation wavelength 490 nm, emission wavelength 530 nm) and JC-1 polymer (excitation wavelength 525 nm, emission wavelength 590 nm) was detected on a multi-functional enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) reader.

Mitochondrial TEM results of 4T1 cell

The 4T1 cells in the logarithmic phase were suspended and then seeded into 6 cm diameter dishes. When the cells grew to 70%–80% confluency, FDLI (8 μ g) was added, and ACMF treatment was performed for 30 minutes 4 hours later. After 24 hours, the cells were collected to form a cell suspension, which was centrifuged at 1200 rpm for 5 minutes, and washed with PBS three times. Then, the cells were incubated with electron microscopy fixative. For the cell supernatant, it was centrifuged at 2000 rpm for 5 minutes, washed with PBS three times, and then incubated with electron microscopy fixative. Finally, the cells were observed and images were taken under the electron microscope.

In vitro Cell Cycle Assay

This study evaluated the effects of PBS group, FDLI group, and FDLI + ACMF + RT group on cell cycle using DAPI staining solution. First, 4T1 cells were seeded in 6-well plates (at 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂, approximately 105 cells per well). The cells were treated with PBS, single drug (FDLI group), or FDLI + ACMF combination (final concentration of 1 μ g Fe₃O₄) according to the experimental conditions. After 24 hours, the cells were collected by centrifugation (1000 rpm), washed with PBS three times, and then suspended in 500 μ L DAPI staining solution in the dark for 20 minutes. The fluorescence intensity within the cells was detected using an IFC (Amnis, Flow sight, USA), and the data were analyzed using IDEAS 6.2 software.

In vitro Hemolysis Assay

Blood was collected from the eyes of BALB/c mice into an anticoagulant tube, and PBS was used to rinse the tube repeatedly until the supernatant was clear. Then, the blood was prepared as a 2% red blood cell suspension. A negative control group (saline group), a positive control group (deionized water), and a group of FDLI solutions of different concentrations were set up. 500 μ L of different concentrations of the drug was transferred to 1.5 mL centrifuge tubes. In each group, 500 μ L of red blood cell suspension was added, and the mixture was gently mixed. The mixture was then incubated at 37 $^{\circ}$ C for 12 h. Finally, the red blood cell suspension and the drug mixture were photographed for record.

Animal protocol

6–8 week-old BALB/c female mice were purchased from Changzhou Caveness Co. and were housed in a specific pathogen-free laboratory. 4T1 cells in the logarithmic growth phase were collected, digested, and suspended in PBS. The cells were centrifuged at 1000 rpm for 3 minutes, and then re-suspended in PBS to achieve a cell concentration of 1×10^8 cells/mL. 200 μ L of the cell suspension was injected into the right breast subcutaneously of BALB/c mice using a 1 mL insulin syringe. Once the tumors grew for about a week (volume approximately 50–70 mm³), a successful in vivo mammary in situ subcutaneous tumor model was established. All animal care and experimental procedures were conducted in accordance with the "Rules and Guidelines for Animal Management of the Ministry of Health, People's Republic of China" and approved by the Animal Ethics Committee of Xuzhou

Medical University and Jiangsu Normal University, with ethics approval number JSNU-IACUC-2024040.

BALB/C mice bearing tumors were randomly divided into seven groups: (1) Control Saline group; (2) Single ACMF group; (3) Single FDLI group; (4) Single RT group; (5) FDLI + ACMF combination group; (6) FDLI + RT combination group; (7) FDLI + ACMF + RT combination group. On the first day, each mouse was injected via the tail vein with either saline (Saline, 200 μ L per mouse) or the drug (FDLI, 20 mg/kg dose, 200 μ L per mouse); on the second day, ACMF treatment was given, with a current set at 20A for 30 minutes; on the third day, radiation therapy was administered (using a 6MV X-ray linear accelerator with a dose of 1000 cGy); on the fifth and seventh days, ACMF treatment was given again, with the same setting of 20A for 30 minutes, while no treatment was given on the fourth, sixth, and eighth days, this being the first treatment cycle. The second cycle was repeated from the ninth to the sixteenth day, with the same treatment as the first cycle.

In vivo fluorescence imaging

Select BALB/c mice with established breast cancer models, and inject FDLI via the tail vein.

Set up a small animal fluorescence imaging instrument with an excitation wavelength of 740 nm and an emission wavelength of 820 nm to monitor the fluorescence signals of mice before and after 4 h, 12 h, 24 h, 36 h, 48 h, 60 h, 72 h, 96 h, and 120 h of drug administration. Use Living Image software to process the data and extract the fluorescence signal strength of the tumor local (IT) and adjacent tissue (IM), calculate the CI value (IT/IM) to evaluate the targeting effect of FDLI in live tumors in mice.

In vivo MR imaging

The in vivo MRI experiments of FDLI under selective ACMF were carried out under a 38 mm circular animal coil on a 7.0 T Micro-MRI (PharmaScan, Brukers, Germany). In situ T2-MRI scanning tests of tumor-bearing mice were performed at an appropriate time prior and post tail vein injection of FDLI, and the injection dose was 20 mg Fe per kg body weight. In the first place, tumor-bearing mice are anesthetized by breathing isoflurane (1.5%) through the nasal cavity, and then maintain their body temperature at about 37° C. The cross-sectional scan was utilized to observe the imaging of the tumor site in mice.

In vivo Heat Imaging

Select BALB/c mice with established breast cancer models and inject FDLI via the tail vein.

24 h later, perform ACMF treatment on the mice and monitor the local temperature changes of the tumors using a thermal imaging device, while taking relevant images.

Histological examination

On day 16, mice with 4T1 tumors in different groups were euthanized, the major organs or tissues were excised, and fixed with 4% paraformaldehyde, then embedded in 3–5 mm thick paraffin. In the histological analysis, the tissue sections were dewaxed with xylene, stained with hematoxylin and eosin (H&E) dye and sealed with neutral glue for optical microscope observation. In the immunohistochemistry (IHC) staining process, the tumor paraffin sections were dewaxed and rehydrated before extracting the antigen. Then, the sections were treated with a 3% hydrogen peroxide solution for 10 minutes to block endogenous peroxidase activity, followed by a 1-h incubation with 5% BSA to block non-specific binding. The sections were washed with PBS three times, then incubated with primary antibodies (CD31, Ki-67, and HIF-1 α) at 4° C overnight. After that, the sections were incubated with HRP-conjugated goat anti-rabbit secondary antibody (diluted at a ratio of 1:200) for 20 minutes. After adding the DAB chromogen solution, the sections were incubated with hematoxylin dye solution for 5 minutes, then sealed with neutral glue and observed under an optical microscope.

In the Masson and TUNEL staining process, the tumor paraffin sections were dewaxed and rehydrated, then

stained with hematoxylin for 5 minutes. After three washes with distilled water, the sections were stained with Masson and TUNEL staining reagents according to the instructions for optical microscopy observation. In the Prussian blue staining, the mouse tumor tissue sections were hydrated and immersed in the potassium ferrocyanide-hydrochloric acid solution for 30 minutes, followed by PBS washing. Then the nucleus was stained with nuclear fast red dye for 30 minutes, followed by a 10-minute wash with PBS. Finally, the sections were mounted and observed under the microscope and relevant images were captured.

In vivo Western Blotting Assay

Western blot (WB) was used to detect proteins related to invasion and migration in tumor tissues (Gpr56 and Flotillin-2). Specifically, the tumor tissues were homogenized on ice with RIPA buffer for 30 minutes, and centrifuged at 12,000 rpm for 10 minutes to obtain the supernatant. Then, the extracted protein concentration was quantitatively determined using the BCA reagent kit. The proteins were separated by 10% SDS-PAGE and immediately transferred to a PVDF membrane. Next, the membrane was blocked with 5% BSA for 1 h, followed by overnight incubation with specific monoclonal antibodies (anti-Gpr56, anti-Flotillin-2, and anti- β -actin) at 4° C. After washing the membrane with PBST three times, it was incubated with HRP-conjugated rabbit or mouse IgG secondary antibodies (diluted at a ratio of 1:5000, provided by Cell Signaling Technology, Inc., Beverly, MA, USA) at room temperature for 1 h. The signals were detected using the ECL chemiluminescence substrate kit (Pierce Biotechnology, Rockford, IL, USA) and the automatic chemiluminescence imaging system (Amersham Imager 600, provided by General

Electric Company, Waltham, MA, USA). Finally, the protein expression was quantitatively analyzed using ImageJ software (version 1.52v, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA).

Hematologic Examination

On day 16, the whole blood of 4T1 tumor-bearing mice was collected for liver and kidney function tests and routine blood tests. All hematological tests were provided by the Department of Clinical Laboratory Medicine of Xuzhou Central Hospital.

In vivo Anti-Tumor Efficacy Evaluation

The in vivo anti-tumor efficacy of the compound was assessed by analyzing tumor volume, body weight changes, and survival rate 16 days post-treatment. Mouse body weight was monitored every other day throughout the 16-day observation period. Furthermore, at the conclusion of the treatment regimen, the survival duration and survival rate were evaluated across different experimental groups. Following completion of two treatment cycles, mice were permitted to survive until the end of the designated survival period, after which they were euthanized for histopathological examination. Lung tissue was excised ex vivo for observation and imaging analysis to evaluate potential liver and lung metastasis.

Results and discussion

Evaluation of physicochemical properties

TEM result revealed that FDLI exhibited a core-shell structure after negative staining with phosphotungstic acid. The core was composed of uniform, sphere-like magnetic nanoparticles with a particle size of 18 - 23 nm, while the shell appeared as a single-layer white halo containing a uniform and dense phospholipid monolayer, indicative of good single dispersion (Fig. 1A). Based on the results, the hydrodynamic size of FDLI was approximately 120 nm with a uniform distribution, indicating good colloidal stability (Fig. 1B). FTIR analysis demonstrated the characteristic peaks of IR780, including stretching and bending vibration of C-Cl, within 850 - 600 cm^{-1} . The characteristic peaks of carbon chain, including $\nu(\text{C}-\text{C})$, $\nu(\text{C}=\text{C})$ and $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$ respectively

at 1320, 1450 and 2350 cm^{-1} , and amide bonds, including $\nu(\text{O}-\text{H})$ and $\nu(\text{N}-\text{H})$, appeared at 3500 – 3100 cm^{-1} , demonstrating that LOD is covalently linked to the FDI surface (Fig. 1C). Raman spectra demonstrated that the lattice vibration peaks of multiple iron ions and the bending and stretching vibration peaks of Fe – O were detected around 230, 295, 410, 520 and 665 cm^{-1} , corresponding to the characteristic Raman peaks of Fe_3O_4 . The ligand IR780, primary composed of a benzene ring, showed characteristic peaks between 990 cm^{-1} and 1600 cm^{-1} (Fig. 1D). The crystal structure of FDLI was examined using X-ray diffraction, and the result is shown in Fig. 1E. FDLI showed the characteristic diffraction peaks of Fe_3O_4 at 18.333° , 30.157° , 35.521° , 37.157° , 43.172° , 53.561° , 57.098° and 62.703° corresponding to the (111), (220), (311), (222), (422), (511) and (440) crystal planes, respectively. This finding indicates that the crystal structure and main chemical composition of FDLI can be determined as the inverse spinel cubic structure of Fe_3O_4 .

High magnetic and magnetothermal properties are key indicators for evaluating the high performance of FDLI. VSM results showed that the coercivity and remanence of FDLI are approximately zero, demonstrating its strong superparamagnetic property (Fig. 1F). FDLI also presented excellent heating performance in an alternating magnetic field, and its heating rate rapidly accelerated with its concentration. At 2 mg of Fe/mL, the temperature reached approximately 68° C and the SAR was calculated as 324 W/g Fe (Fig. 1G, H), showing a good magnetothermal effect. After multiple magnetic induction hyperthermia treatments, FDLI exhibited stability at high temperatures, implying excellent heating stability performance (Fig. 1I). The UV absorption and fluorescence spectra of FDLI were measured to evaluate its optical property. The results showed that FDLI has a distinct UV absorption peak within the range of 760 – 820 nm, with the maximum absorption peak around 800 nm, characteristic of IR780. When the excitation wavelength is 745 nm, FDLI exhibits a maximum emission peak at 835 nm (IR780 has fluorescent properties), reaching the near-infrared region, thus meeting the criteria for in vivo diagnosis (Fig. 2A). The fluorescence intensity of FDLI was continuously monitored for 1 month to verify its fluorescence stability, and no significant change in fluorescence intensity was observed during this period, indicating that FDLI possesses an outstanding fluorescence property and photobleaching resistance (Fig. 2B).

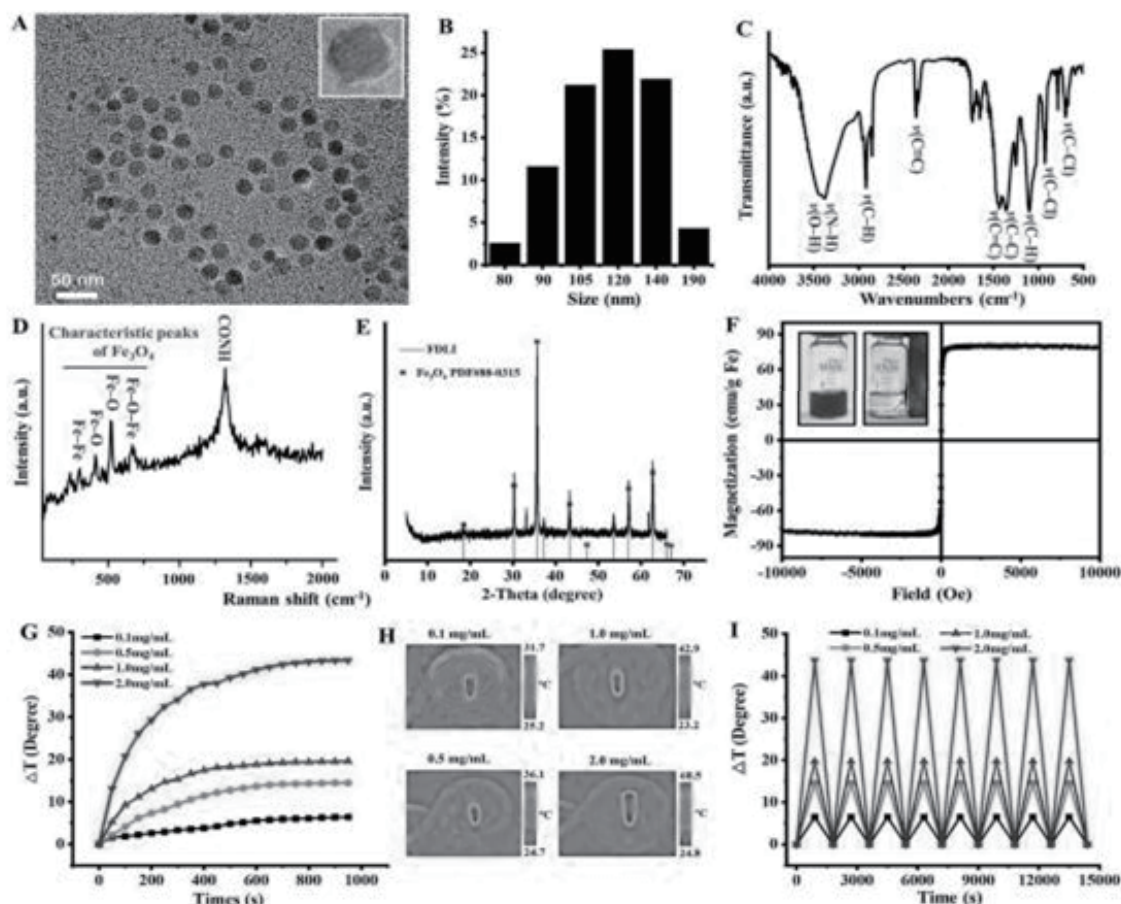


Figure 1. (A) TEM image of FDLI. (B) The hydrodynamic size of FDLI. (C) Infrared spectroscopy of IR780 and FDLI. (D) Raman spectra of FDLI. (E) The crystal structure of FDLI. (F) VSM results of FDLI, the inset showed the digital images of samples. (G) The heating performance and heating rate of FDLI with different concentration (0.1 mg、0.5 mg、1.0 mg、2.0 mg of Fe/mL over 950 s). (H) The thermal image of FDLI with an ACMF action. (I) Heating stability performance of FDLI.

Evaluation of peroxidase-like activity

Magnetic nanoparticles can exhibit peroxidase-like activity in the mildly acidic microenvironment of tumours. Highly toxic $\cdot\text{OH}$ are generated by catalysing endogenous H_2O_2 , which is the basis of their function in the chemokinetic therapy of tumours. In this study, the *in vitro* peroxidase-like activity of FDLI was evaluated under different pH levels (5.5, 6.5 and 7.4) and temperatures (25° C, 35° C and 45° C) and the tetramethylbenzidine (TMB) method was adopted to measure $\cdot\text{OH}$ generation. TMB can be dissolved in water to form a colourless liquid; when $\cdot\text{OH}$ is produced, it can be combined with the TMB probe to form a blue precipitate, showing a characteristic absorption peak at 641 nm. The ability of FDLI to catalyse H_2O_2 for $\cdot\text{OH}$ generation can be indirectly evaluated by detecting the intensity of the absorption peak at this wavelength. The results showed that with the increase in acidity and temperature, the amount of $\cdot\text{OH}$ produced by catalysis gradually increased, indicating that FDLI can effectively exert its peroxidase-like activity in acidic and hyperthermic environments (Fig. 2C~H).

For the *in vivo* administration of FDLI, the haemolysis assay was conducted to evaluate the biocompatibility of FDLI with red blood cells. Different concentrations of FDLI (20, 30, 40, 50, 60 and 80 $\mu\text{g/mL}$) were exposed to a suspension of red blood cells and then compared with the negative (saline) and positive (H_2O) control groups to

verify the biological safety of FDLI (Fig. 2I). The results showed that when the concentration of FDLI was below 70 $\mu\text{g/mL}$, the red blood cells settled at the bottom of the EP tubes, with the supernatant maintaining a clear boundary between the sedimented cells and liquid. This lack of haemolysis indicates that FDLI possesses good biological safety.

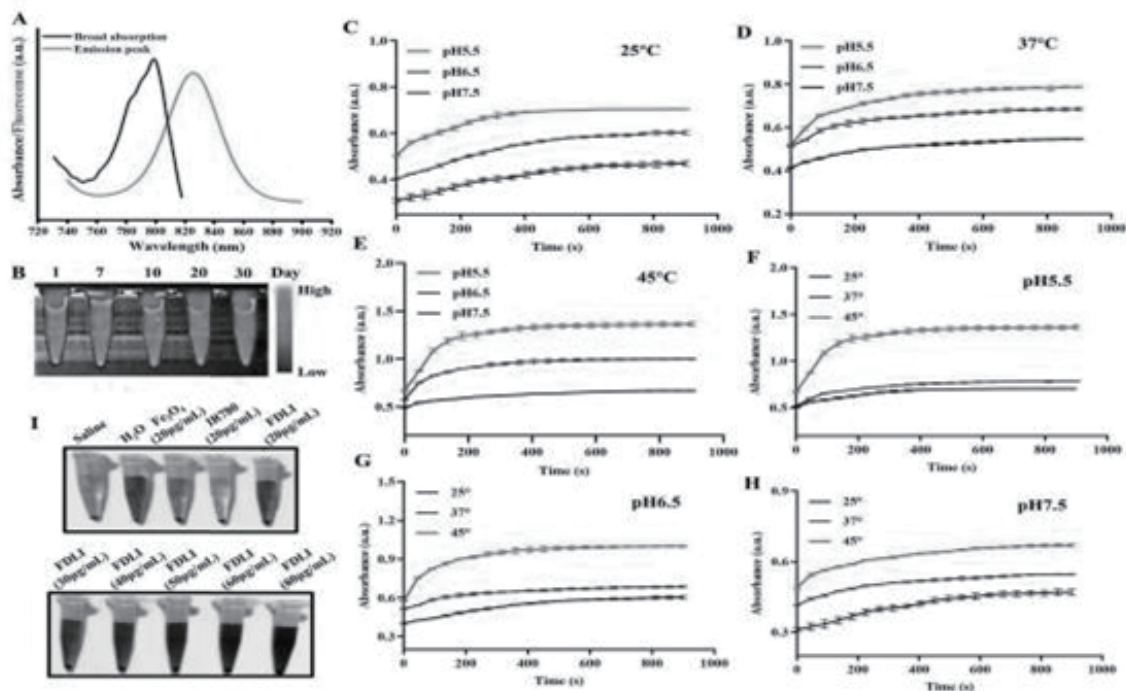


Figure 2. (A–B) The UV absorption and fluorescence spectra of FDLI (Ex: 745 nm; Em: 820 nm). (B) The fluorescence stability of FDLI in 1 month. (C–H) The peroxidase-like activity of FDLI under different pH levels (5.5, 6.5 and 7.4) and temperatures (25°C, 35°C and 45°C). (I) The haemolysis assay of saline, H₂O, Fe₃O₄, IR780 and FDLI (20 μg , 30 μg , 40 μg , 50 μg , 60 μg and 80 μg Fe per mL).

Evaluation of in vitro cytotoxicity

We first examined the effect of FDLI on cell viability in vitro. Specifically, the CCK8 assay was used to investigate the toxicity effects of different FDLI concentrations on breast cancer (4T1) cells (Fig. 3A). When incubated with FDLI at a low concentration (0 – 60 μg Fe/mL), the cell survival rate was maintained above 80%. This could be attributed to the enhanced biocompatibility of FDLI after a phospholipid layer is formed on the nanoparticle surface, which can effectively reduce cytotoxicity. Further increase in its dosage (above 100 μg Fe/mL) revealed the concentration-dependent cytotoxicity of FDLI, with a cell survival rate of only 47%. This finding implies that the iron ions in high-concentration FDLI exert an enzyme-like activity to increase the intracellular ROS levels and enhance cytotoxicity (Fig. 3D).

Evaluation of in vitro cellular targeting ability

IR780 is a fluorescent probe with a strong ability to target cellular mitochondria. Here, the ability of FDLI to target tumor cellular mitochondria was assessed via fluorescent label co-localisation under a confocal fluorescence microscope (Fig. 3B). Only nuclear staining (blue) and mitochondria-targeted probe staining (green) were visible in the control group. By contrast, the FDLI-incubation group exhibited intense red fluorescence in the tumor cytoplasm and the red signal overlapped with the green fluorescence signal area of the mitochondrial targeting probe, indicating FDLI's good mitochondrial targeting ability. Furthermore, the cellular targeting ability of FDLI was evaluated by

Prussian blue staining. After the dual staining of nuclear fast red and Prussian blue, no significant blue spot signal was detected in the cells incubated with Fe₃O₄@DPPC without targeting ligand modification compared with the control group. Meanwhile, the cells incubated with FDLI displayed numerous blue spots, confirming FDLI accumulation (Fig. 3B).

Macrophages are the main component of the immune system in organisms and have various biological functions, including phagocytosis, killing, antigen presentation and immune regulation. The RAW264.7 mouse monocyte macrophage cell line was utilised *in vitro* to simulate the *in vivo* immune response at the cellular level and evaluate the long-circulating ability of FDLI. Specifically, FDLI and RAW264.7 macrophages were incubated for 12 h, and the fluorescence signals were detected under a confocal microscope. The results showed no significant red fluorescence signal in the FDLI-treated RAW264.7 macrophage group, suggesting no evident FDLI phagocytosis. This finding demonstrates that FDLI has good anti-phagocytosis property and long circulation ability (Fig. 3C).

Evaluation of *in vitro* cellular ROS levels

The DCFH-DA fluorescent probe can deeply penetrate cell membranes, where it is deacetylated by esterase into nonfluorescent compounds and then oxidised by ROS to generate DCF. Using this probe, the intracellular ROS production level was measured using flow cytometry and a microplate reader (Fig. 3D). Compared with the control group, the intracellular ROS level slightly increased after the interaction between FDLI and 4T1 cells. The FDLI-incubated cell culture dish was placed in the ACMF coil for the magnetic induction heating experiment to evaluate the influence of ACMF on intracellular ROS production. After subjecting the cells to magnetic induction heating, intracellular ROS levels were further enhanced.

Evaluation of *in vitro* cell cycle

Tumor cells in the G2/M phase are highly sensitive to radiation, and hyperthermia can effectively arrest the cell cycle in the G2/M phase. Flow cytometry was utilised to analyse and quantify the cell cycle distribution of 4T1 cells treated with FDLI before and after ACMF exposure (Fig. 3E and F). The results showed that after different treatments, the cell cycle was affected by FDLI and the mediated magnetothermal effect. In particular, the G2/M phase was remarkably increased after treatment with FDLI plus ACMF, confirming that hyperthermia effectively arrests the tumor cell cycle in the G2/M phase. Furthermore, the characteristic protein cyclin B1 was quantitatively detected using WB (Fig. 4A). Its expression was higher in the control and FDLI-treated groups but significantly decreased after treatment with FDLI plus ACMF. These results further support the conclusion that the combined effect of FDLI and ACMF can effectively arrest the cells in the G2/M phase, providing a theoretical basis for radiotherapy sensitisation.

Evaluation of *in vitro* cell apoptosis

Cell apoptosis is one of the major mechanisms of programmed cell death induced by anti-tumour therapies. Cell membranes and nuclei were labelled by FITC-annexin V/PI dual staining, and the apoptotic cells were assessed using flow cytometry to calculate the proportion of cells in each phase of apoptosis (Fig. 4B). After treatment with FDLI plus ACMF, the cell apoptosis rate reached 66.1%. By contrast, the cell apoptosis rate reached 64.2% after treatment with FDLI plus RT. The apoptosis rates of these two groups were significantly improved and higher than those of the control (apoptosis rate: 2.1%), FDLI-treated (apoptosis rate: 20.22%), RT-treated (apoptosis rate: 22.37%) and ACMF-treated (apoptosis rate: 4.3%) groups. After treatment with FDLI plus ACMF and RT, the apoptosis rate reached 92.45%. This finding suggests that the magnetic induction heating effect of FDLI, in synergy with RT, enhances anti-tumour activity and promotes cell apoptosis.

Evaluation of mitochondrial function

Mitochondria are the main organelles where intracellular tricarboxylic acid cycle and oxidative respiratory chain occur. Their primary functions include oxidative energy supply, metabolic regulation, protein synthesis, cellular function maintenance and energy metabolism. First, we visually evaluated the damage to cellular mitochondria after treatment with FDLI plus ACMF by examining their ultrastructure (Fig. 4C). The results showed that the structure of the normal mitochondria was mainly composed of the outer membrane, inner membrane, matrix and intermembrane space, with the inner membrane folding inwards to form the mitochondrial cristae. After the treatment, the mitochondrial cristae were significantly reduced and the mitochondrial membrane was thickened, indicating that the mitochondrial structure was damaged. Noticeable injury to the endoplasmic reticulum was also observed and associated with the interaction between mitochondria and endoplasmic reticulum, which also affects the Ca^{2+} content in tumour cells. These damages led to tumour cell death.

Adenosine triphosphate (ATP) is the main energy source for the body, and mitochondria are the main site of ATP production. Accordingly, the cellular mitochondrial function was evaluated by measuring the intracellular ATP content (Fig. 4D). Compared with the control and other groups, the ATP was the lowest in the cells treated with FDLI plus ACMF and RT. Moreover, we used the JC-1 mitochondrial membrane potential damage probe to quantitatively analyse mitochondrial damage in 4T1 cells using a microplate reader (Fig. 4E). JC-1 selectively enters the mitochondria, with a colour change from green to orange indicating changes in membrane potential. Under membrane polarisation conditions, the emission wavelength shifted from 530 nm (JC-1 monomer, damaged state) to 590 nm (JC-1 aggregate, normal state). Among the groups, the one treated with FDLI plus ACMF and RT exhibited the highest signal value of the monomeric form of JC-1 probe in the cells. This finding suggests that the synergistic effect of inducing proapoptotic activity is achieved through the intrinsic mitochondrial pathway, which aligns with the above results for intracellular ATP detection.

Evaluation of lipid peroxidation effect

Lipid peroxidation refers to the process in which lipid substances are oxidised by strong oxidising agents, leading to peroxide formation. During this process, the fluidity and permeability of cell membranes can be changed and the DNA and proteins of cells are damaged, thus affecting normal cellular function. We used a lipid peroxidation assay kit to quantitatively measure malondialdehyde (MDA) levels in tumour cells after various treatments, utilising a microplate reader (Fig. 4F). The group treated with FDLI plus ACMF and RT exhibited the highest MDA level, indicating that the combined effect can significantly enhance cellular MDA levels, satisfying the prerequisite for subsequent RT sensitisation. GSH is one of the main antioxidants in the body; it has an integrated detoxification function and can scavenge free radicals in the body. The degree of lipid peroxidation was indirectly evaluated by detecting intracellular GSH levels (Fig. 4G). The results showed that the group treated with FDLI plus ACMF and RT exhibited the lowest GSH level, indicating a reduced free radical scavenging ability of the cells, which leads to increased cell damage. The resistance of 4T1 to ionising radiation was also reduced, which is one of the routes to enhance radiotherapy sensitivity.

Evaluation of radiotherapy sensitisation effect

The colony formation assay is one of the most effective methods for assessing cell proliferation ability. A colony formation experiment was conducted to further verify the radiotherapy sensitisation effect of FDLI and its mediated magnetothermal effect on tumour cells (Fig. 4H). The results demonstrated that as the radiation dose increased, the survival fraction of the cells in each group gradually decreased. Compared with radiotherapy alone, FDLI plus ACMF significantly inhibited cell proliferation. Using the multi-target single-hit mathematical model, the sensitisation enhancement ratio of the combination group was calculated as 1.654, confirming that FDLI and its

mediated magnetic hyperthermia exhibit great potential as radiosensitisers.

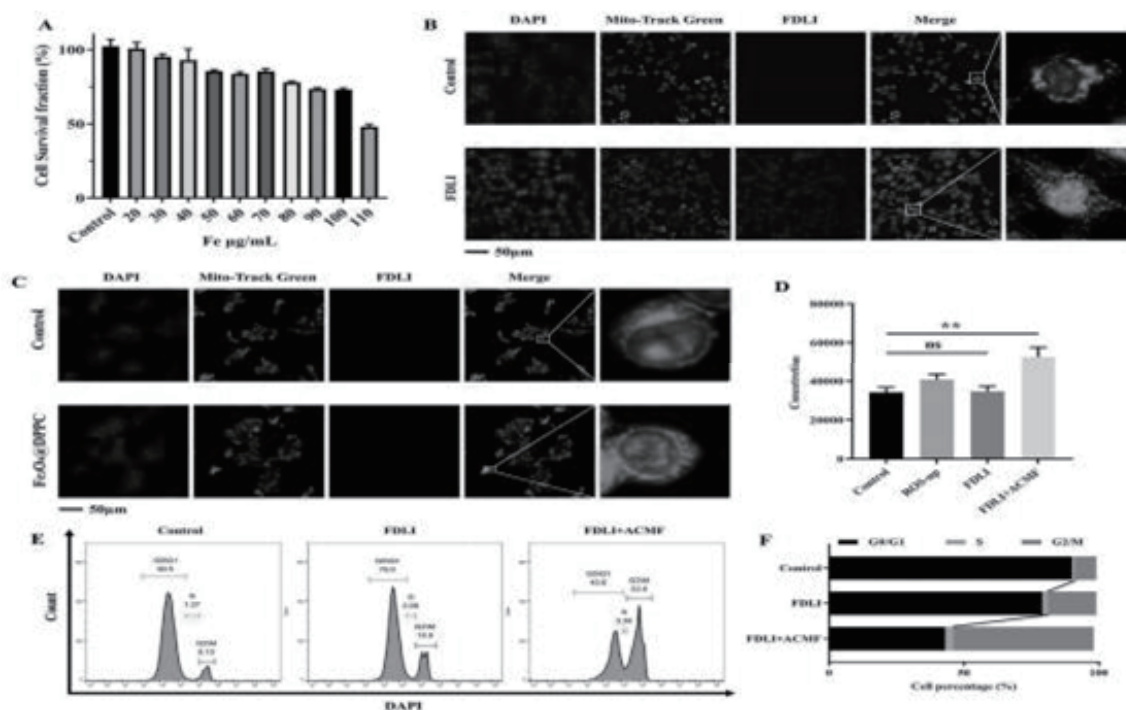


Figure 3. (A) Cytotoxicity of 4T1 cells after treatment with FDLI at different concentrations for 24h. (B–C) Fluorescence imaging of 4T1 cells after 4-hour incubation with FDLI (red-staining) and Fe₃O₄@DPPC. Cell nuclear staining (blue) and mitochondria-targeted probe staining (green) were visible in all the groups. (D) The intracellular ROS production level was measured using microplate reader. (E–F) The analysis of cell cycle distribution of 4T1 cells treated with FDLI before and after ACMF exposure by flow cytometry (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

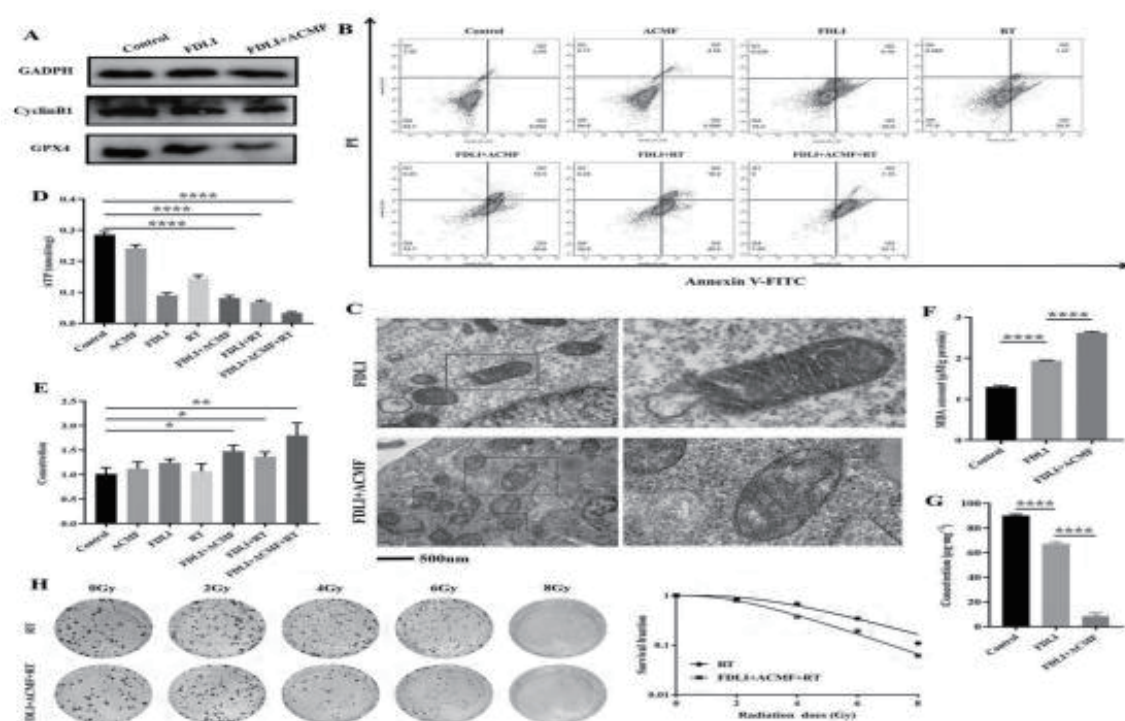


Figure 4. (A) Western blotting of Cyclin B1 and GPX4 in vitro 4T1 cells. (B) Cell apoptosis was assessed using flow cytometry to calculate the proportion of cells in each phase of apoptosis. (C) The damage to cellular mitochondria after treatment with FDLI plus ACMF by examining the ultrastructure of cells. (D) Compared with the control and other groups' ATP content. (E) Mitochondrial damage in 4T1 cells using a microplate reader compared with the control and other groups. (F–G) MDA and GSH levels of control, FDLI and FDLI+ACMF. (H) Colony formation experiment of 4T1 cells treated with Saline and FDLI+ACMF under 2, 4, 6 and 8 Gy radiation (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$).

Evaluation of in vivo enrichment effect

A mouse model of subcutaneous breast cancer tumour was established to verify FDLI enrichment in tumours in vivo. Following tail vein injection (dose: Fe 18 mg/kg), a small-animal in vivo fluorescence imaging system was used to dynamically monitor fluorescence intensity in the whole body and tumour regions of the mice before and 0.5 h after treatment for 5 days (Fig. 5A). The results showed that within 0.5 h after administration, the fluorescence signal was distributed and enriched throughout the mouse body. Over time, the fluorescent signal began to concentrate in the mouse tumour area, reaching the highest concentration in the tumour tissue at 48 h. Meanwhile, the intensity of the fluorescence signal in the target area was higher than that in the surrounding normal tissues, indicating that FDLI has a significant active targeting effect. Statistical analysis of the fluorescence signal ratio between the tumour region and surrounding tissues (i.e. CI value) was conducted to quantitatively evaluate the intensity of fluorescence signals. At 48 h post-administration, the CI was 3.84, indicating a significant fluorescence contrast effect (Fig. 5B). Observation after the staining of isolated tissue sections revealed the presence of numerous FDLI in the tumour tissue and a small amount in the liver and spleen (Fig. 5C). As a potential magnetic resonance (MR) contrast agent, FDLI exhibit significant T2-weighted imaging capabilities. To evaluate their performance, FDLI were administered intravenously in a mouse subcutaneous breast cancer solid tumor model, and the enrichment of FDLI in the tumor region over a 48-hour period was monitored using magnetic resonance imaging (Fig. 5D). The results demonstrated that prior to administration, the tumor regions of the mice exhibited high signal intensity (bright areas) in the MR images. Following intravenous injection, FDLI gradually accumulated in the tumor region, leading to a progressive reduction in T2-weighted signal intensity, which appeared as "dark" hole-like signal spots at 48 hours post-administration. These findings suggest that the PEGylation of the lipid outer layer of FDLI effectively reduces clearance by the immune system and reticuloendothelial system, thereby enhancing their long-circulation properties in vivo. Additionally, the IR780 ligands on the surface of FDLI further improve targeting specificity for tumor tissues, significantly increasing both the accumulation and retention time of FDLI within the tumor. The tumor region in mice was subjected to magnetic hyperthermia using ACMF (frequency of 390 kHz and magnetic field strength of 2.58 kA/m), and an infrared thermal imaging system was employed to monitor real-time temperature changes on the tumour surface, providing timely feedback on the therapeutic effects. After a single administration of magnetic induction hyperthermia to the tumor, the temperature on the tumor surface was increased (the highest temperatures on the tumor surface reached 42.7° C and 41.2° C at the 48h and 96h after hyperthermia treatment, respectively); all these temperatures met the requirements for effective hyperthermia (Fig. 5F). To precisely assess the localisation of FDLI in tumour tissue, we removed the tumor tissues from the mice after intravenous injection, prepared tissue sections and performed dual staining (nuclear fast red for nuclei and Prussian blue for magnetic nanoparticles). These sections were observed under an optical microscope to determine the distribution of magnetic nanocrystals. The results showed that FDLI was enriched in the tumor cells of mice after administration (indicated by the blue signal), and the enrichment level was further increased after magnetic hyperthermia treatment. This finding

suggests that the heat generated during hyperthermia destroyed the structure of the tumor's new blood vessels, causing them to dilate under high temperatures and significantly enhancing their permeability and infiltration. This phenomenon allows FDLI to easily penetrate the tumor tissue through the 'gaps' on the surface of new blood vessels to promote its accumulation in the target area (Fig. 5E).

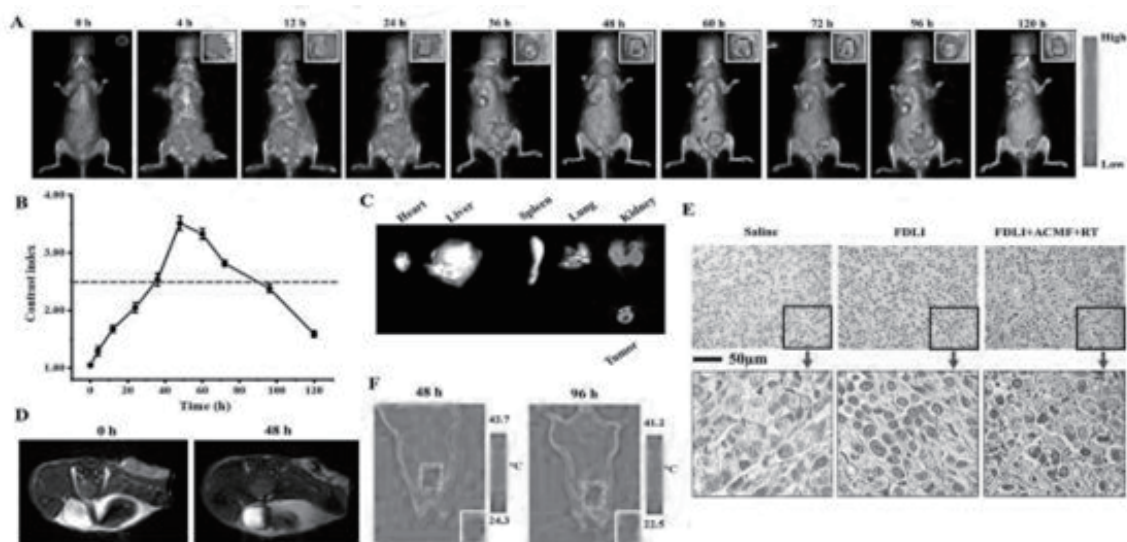


Figure 5. (A) Biodistribution of FDLI monitored and quantified by in vivo fluorescence imaging (0–120 h, injection dose: 20 mg/kg body weight, 200 μ L per mouse). (B) The corresponding fluorescence signal-based CI values changing at tumor sites at different post-injection times (0~120 h). (C) Ex vivo fluorescence images of heart, liver, spleen, lung, kidney and tumor collected at 48 h post-injection point. (D) In vivo T2-weighted real-time MRI of tumor region in mice before and after i.v. injection FDLI at 48 h post-injection point. (E) Tumor tissue sections' dual staining (nuclear fast red for nuclei and prussian blue for magnetic nanoparticles). (F) Thermal images of tumor surface in mice on the 1st and 5th days after TMH treatment, respectively.

Evaluation of in vivo anti-tumor therapeutic effects

Imaging technology was employed for tracking and targeted imaging of FDLI in the tumors for in situ monitoring, providing detailed and accurate diagnostic information for subsequent tumor treatment. In practice, a single dose of FDLI injected into mice is insufficient to achieve effective TMH and RT at the tumor site. To allow FDLI to fully accumulate within the tumor tissue and obtain sufficient therapeutic effects, we designed two diagnosis and treatment cycles (14 days), including two intravenous injections (FDLI with a dose of Fe 18 mg/kg was administered via the tail vein on the 1st and 8th days after tumor establishment). TMH was conducted on the 2nd, 3rd, 4th, 9th, 10th and 11th days, and RT was performed on the 3rd and 10th days. The mice were randomly divided into seven groups: (1) tail vein injection of normal saline (saline) as the control group; (2) ACMF-treated group; (3) tail vein injection of FDLI group;

(4) RT-treated group, (5) tail vein injection of FDLI plus TMH group, (6) tail vein injection of FDLI plus RT group and (7) tail vein injection of FDLI plus TMH and RT group.

According to the experimental results, the treatment intensities of the designed ACMF and RT equipment did not exert evident side effects on the mice and no notable changes in body weight or other abnormal behaviours were observed in the mice within 4 weeks after diagnosis and treatment. We first evaluated the safety of the in vivo treatment in each group. After mice from each group were sacrificed on the 16th day post-treatment, their hearts, livers, spleens, lungs and kidneys were harvested and subjected to H&E staining to evaluate the degree of

damage to various organs (Fig. 6A). The results revealed that no significant damage or morphological changes were detected in the major organs of mice in the control and treatment groups. This indicates that FDLI and its mediated thermotherapy and radiotherapy are slightly toxic to the body, without causing significant damage to normal tissues during treatment. Meanwhile, blood samples were collected from each group for routine serological tests and liver and kidney function assessments (Fig. 6B). The results showed that all the blood counts and the function indicators of liver and kidney were maintained at normal levels, indicating that FDLI has good safety and biocompatibility.

The degrees of tumor growth inhibition in each group were preliminarily evaluated by monitoring the tumor volumes within 16 days (Fig. 7A and B). The mice in the group treated with FDLI plus ACMF and RT had the smallest tumour volume and exerted the most significant inhibitory effect. Additionally, no significant changes in body weight were observed among these groups, demonstrating that FDLI administration with TMH and RT does not noticeably impact the physical condition of the mice (Fig. 7C).

To further evaluate the *in vivo* anti-tumor effect of FDLI-mediated combination therapy, we conducted an *ex vivo* histopathological study of the tumor tissue sections from each group of mice (Fig. 7D). H&E staining results revealed various degrees of tumor cell damage (such as cell membrane rupture, nuclear shrinkage and fragmentation and chromatin condensation) in the group treated with FDLI plus TMH and the group treated with FDLI plus RT. However, in the group

treated with FDLI plus TMH and RT, the symptoms of mouse tumor cell damage and necrosis were significantly aggravated. By contrast, tumor cells in the saline control and other treatment groups were relatively normal. Furthermore, we performed TUNEL, Masson and immunohistochemical staining on the tumor sections. TUNEL staining can assess the morphological characteristics of apoptotic cells through the chromatin state in the nucleus. The results showed that the proportion of apoptotic cells (indicated by brown staining signal) in the tumor tissue induced by FDLI plus TMH and RT was higher than those in the control and other treatment groups. This phenomenon was accompanied by membrane structure damage and apoptotic body formation, confirming that tumor cell apoptosis can be promoted by the combined effects. Masson staining was used to evaluate the quantity and morphology of tumor collagen fibres (blue staining) and muscle fibres (red staining) in each group to assess the tumor microenvironment. Collagen fibres are the main components of the extracellular matrix (ECM), and collagen deposition is associated with poor survival prognosis and can compress and distort tumor blood vessels, acting as a physical barrier to hinder drug delivery. The results showed that in the FDLI-mediated TMH and RT combined-treatment group, the quantity and density of the collagen and muscle fibres were significantly reduced. Different degrees of damage were also observed in the collagen and muscle cell structures, indicating that the minimal ECM-induced compression of tumor blood vessels promotes FDLI infiltration into tumour tissues and enhances therapeutic efficacy. Furthermore, immunohistochemical staining on HIF-1 α , CD31, Ki-67 and HSP70 protein indicators of tumor tissues in each group was conducted to evaluate the influence of the treatment on tumor hypoxic environment, anti-angiogenesis, cell proliferation and migration. Generally, the sensitivity of tumor cells to radiotherapy is reduced by the presence of a hypoxic environment in solid tumors. Our results showed that HIF-1 α protein expression (brown staining) was significantly reduced after FDLI administration and combined treatment. This finding demonstrates that FDLI-mediated combination therapy can improve the tumor hypoxic environment and increase the sensitivity of tumor cells to radiation, thereby enhancing the tumor killing effect. Additionally, CD31 and Ki67 staining results showed that FDLI-mediated combination therapy delayed cell proliferation and migration to the greatest extent and inhibited tumor microvessels. HSP70 staining results revealed that FDLI-mediated combination therapy produced significant thermal stimulation in tumor tissues to induce anti-

tumor immune responses and improve anti-tumor efficacy.

Proteins were extracted from the tumor tissues of mice in each group and subjected to WB experiments to further validate the molecular mechanism of FDLI-mediated combined anti-tumor effects. The following proteins were selected for investigation (Fig. 8A~E): Bax and Bcl-2, related to mitochondrial apoptosis; γ -H2A.X, related to DNA damage sensitivity and repair ability; and GPX4, related to ferroptosis. Compared with the other groups, the FDLI-mediated TMH and RT combined treatment significantly inhibited the expression of the anti-apoptotic protein Bcl-2 and increased the expression of the pro-apoptotic protein Bax in the tumor tissues, indicating its promoting effect on tumor cell apoptosis. The GSH system in tumor cells can eliminate intracellular ROS to prevent oxidative damage to cells by ROS and is crucial in maintaining intracellular redox stability. Additionally, GSH can assist GPX4 in reducing toxic LPO to non-toxic hydroxyl compounds (LOHs) to prevent LPO-induced damage to membrane structure and function, which is significantly associated with the triggering of 'ferroptosis'. The results showed that FDLI-mediated TMH and RT combined treatment reduced GPX4 protein expression to varying degrees, indicating that ferroptosis may also be a route for inducing tumor cell death. Moreover, γ -H2A.X is a key regulatory factor of cellular DNA damage. It can promote DNA damage repair in normal cells but facilitate the accumulation of DNA damage in tumor cells. The main damage caused by RT to tumor cells is DNA damage, and a high γ -H2A.X level can be used to indicate tumor cell sensitivity to RT. The results demonstrated that FDLI administration and its combined treatment with TMH and RT significantly increased γ -H2A.X expression, indicating increased DNA damage in tumor cells and enhanced sensitivity to radiotherapy.

Evaluation of lung metastasis and survival rate

During the treatment, the lifespan of mice was also monitored (Fig. 8F). Compared with the control and other groups, the lifespan of the mice receiving FDLI-mediated combination treatment was extended to more than 43 days. Thus, the survival rate was significantly improved. The maximum lifespan of the mice treated by FDLI combined with ACMF and RT can exceed 70 days. To determine whether the FDLI-mediated combination effect can inhibit the distant metastasis of tumor cells at the histological level, we continued the treatment in mice for a specified period and then dissected them to obtain their lung tissue. We counted the number of nodules and observed tumor cell metastasis (Fig. 8G and H). Compared with the control and other groups, the number of lung nodules in the group treated by the combination therapy was significantly reduced without any evident metastatic tumor lesions, indicating that combination therapy can greatly improve the inhibition of tumor metastasis in the mice.

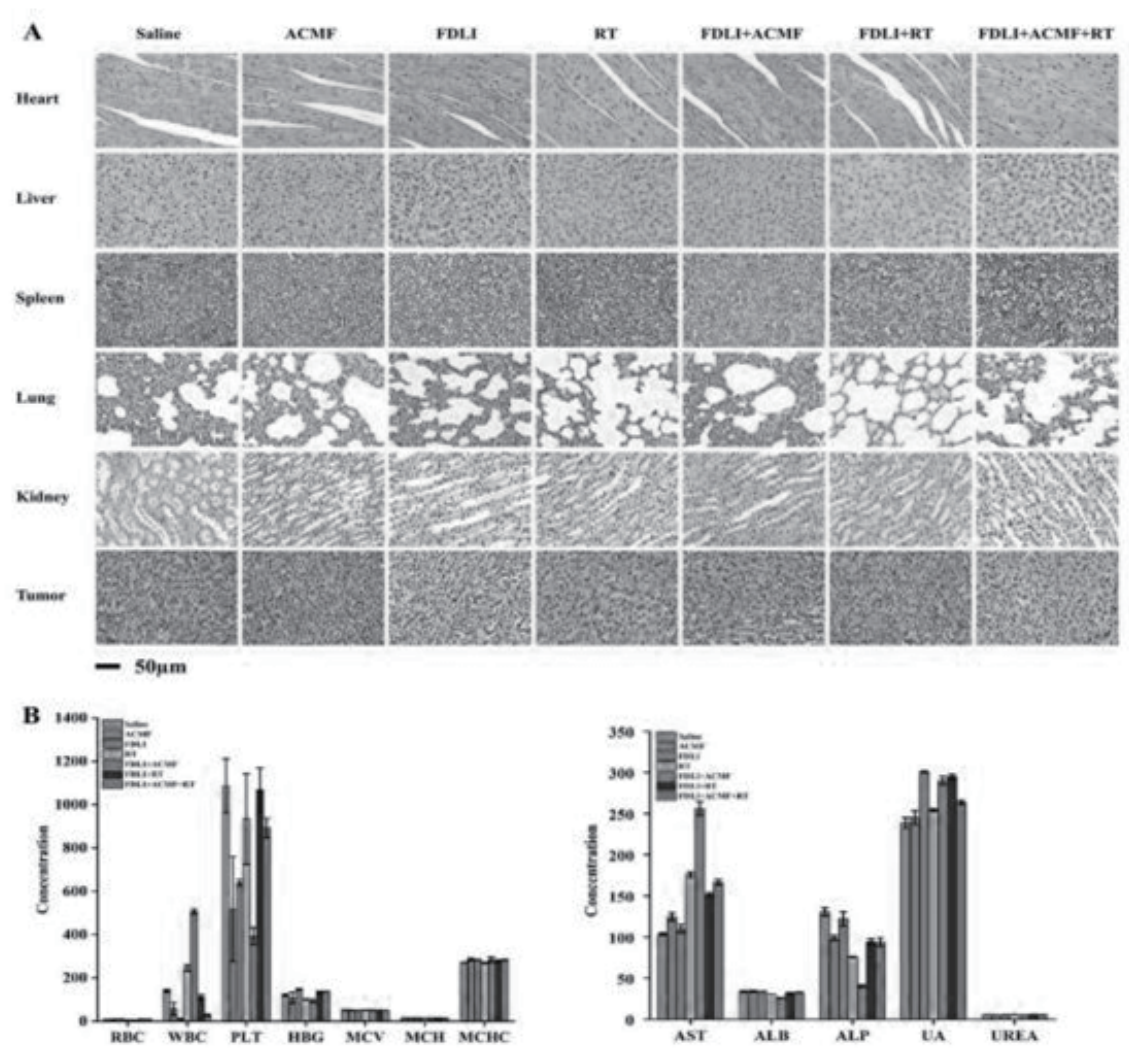


Figure 6. (A) H&E staining images of mice major normal organs (heart, liver, spleen, lung and kidney) and tumor tissues in the treatment of saline, ACMF, FDLI, RT, FDLI+ACMF, FDLI+RT and FDLI+ACMF+RT during a period of 16 days (8 days per stage for a total of 16 days, single dose: 20 mg/kg body weight, 200 μ L per mouse). (B–C) Blood routine and liver/kidney function indicators analysis collected from mice blood at 16 days post-treatment.

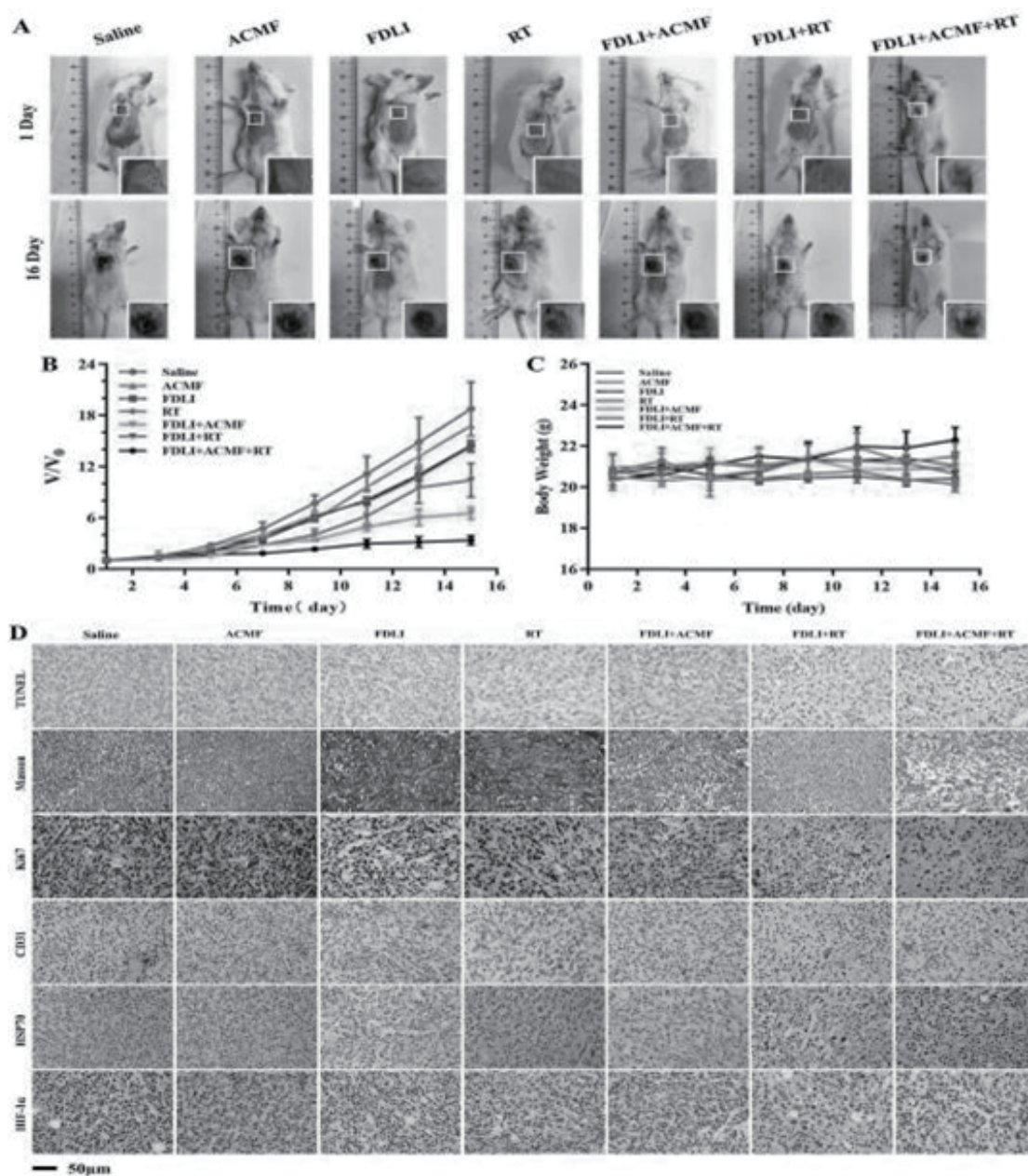


Figure 7. (A–B) Photographs of representative mice and statistical tumor volumes in different groups within 16 days (8 days per stage for a total of 16 days, single dose: 20 mg/kg body weight, 200 μ L per mouse). (C) Body weight changes in the indicated groups during the 16 days' observation period. (D) IHC (TUNEL, Masson, Ki-67, CD31, HSP70 and HIF-1 α) staining images of tumor sections collected from different groups at 16 days post-treatment.

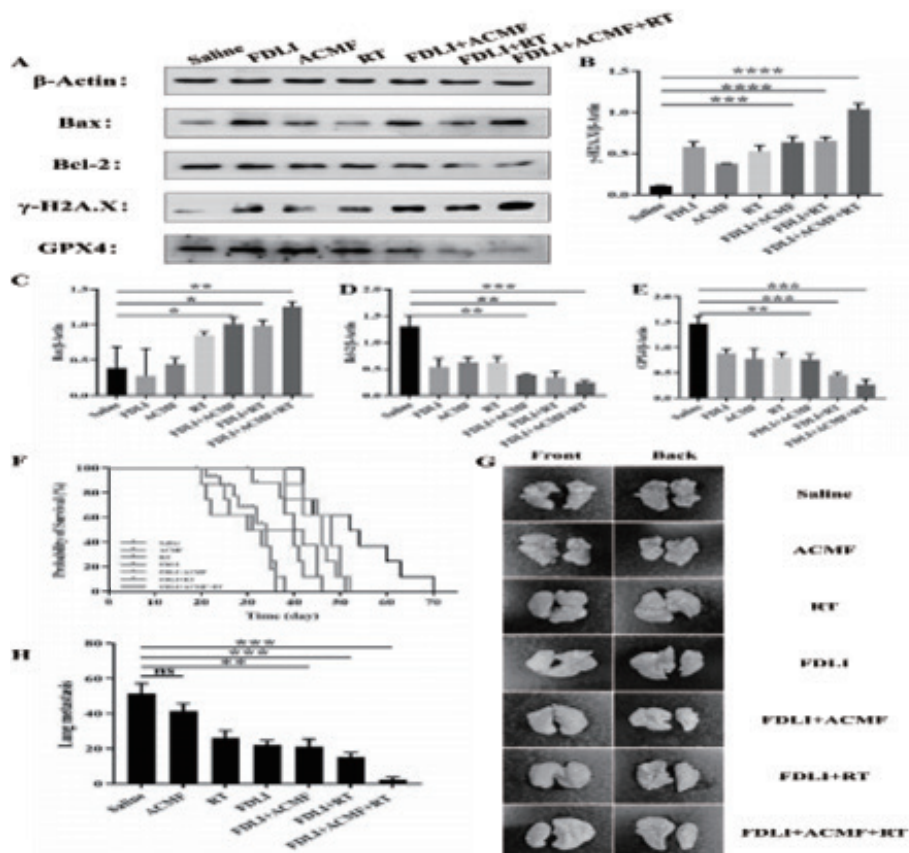


Figure 8. (A–E) Proteins were extracted from the tumor tissues of mice in each group and subjected to WB experiments (Bax, Bcl-2, γ -H2A.X, and GPX4). (F) Survival curves of mice in different treatments. (G–H) Photograph and statistics of lung metastatic nodules in each group (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$).

Conclusion

In this study, a high-performance FDLI probe was developed, which exhibited remarkable fluorescence emission properties and mitochondria-specific active targeting ability. Under tumor cell-mediated endocytosis, TMH can be fully enriched in localised cells and simultaneously exert enzyme-like activity to generate large amounts of toxic $\cdot\text{OH}$, providing a precise and intelligent targeted drug delivery mode for efficient tumor therapy. Meanwhile, FDLI targets and destroys mitochondrial structures, reduces cellular ATP production and increases intracellular ROS levels. The decreased GSH levels lead to increased MDA levels. Accordingly, ferroptosis is induced in the tumor cells, leading to improved RT sensitivity. The FDLI-mediated TMH and RT combined therapy effectively controls tumor cell metastasis and inhibits tumor growth, thereby prolonging the lifespan of mice. This approach demonstrates greater potential for clinical application than therapy with TMH or RT alone and provides a solid foundation for improving the integration of tumor diagnosis and treatment.

Acknowledgments

This research was supported by the National Natural Science Foundation of China (81672973, 81701821), Major Fundamental Research Program of Natural Science Foundation of Jiangsu Higher Education Institution of China (16KJB310003), Jiangsu Provincial Natural Science Foundation General Project (BK20241767), Xuzhou Medical Leading Talent Project (XWRCHT2021002) and Beijing Medical Public Welfare Foundation Project (DY-Tumor 2022-1003).

ETX线图像引导系统在中上腹部肿瘤SBRT中的临床应用研究

李军, 桂龙刚, 侯笑笑, 钱杰伟

江苏省苏北人民医院

摘要 目的:利用ExacTrac X射线图像引导系统(ETX),对中上腹部肿瘤的立体定向放射治疗(Stereotactic Radiation Therapy, SRT)中的摆位误差进行分析研究,探讨ETX中上腹部肿瘤中临床应用价值及注意事项。ExacTrac X-Ray(ETX)图像引导系统在国外的应用相对较少,它由双kV-X射线成像系统、红外光学跟踪系统及六维(6D)治疗床纠正系统构成。其中双kV-X射线成像系统由两个安装在地板上的X射线发生器及两个安装在天花板上的平板非晶硅探测器组成,红外光学定位子系统利用反射标记球来监控患者的实时位置,而6D治疗床主要用于纠正ETX系统所测摆位误差(包括左右、前后及头脚三个方向的平移误差和旋转误差),以实现精确治疗。方法:选择24例接受SBRT治疗的中上腹部肿瘤患者,并将其分A、B两组,其中A组为肝癌、肾癌及胰腺癌患者,B组为椎骨转移瘤患者。首先用ETX获取六维治疗床校正前的预摆位误差和校正后的残余误差,再利用锥形束CT(conebeam CT, CBCT)进行二次验证并获取验证误差,并对获取的上述三组误差值进行数据分析。结果:(1)ETX校正后残余误差比ETX校正前预摆位误差明显减少($P<0.05$);(2)ETX校正后,A组患者误差值大于B组患者;(3)CBCT验证平移误差中,A组患者明显大于B组患者;(4)A组患者的CBCT验证误差与ETX校正后残余误差之间差值较大,而B组患者的CBCT验证误差与ETX校正后残余误差之间差值较小。在本研究中,我们首先对24例中上腹部肿瘤SBRT患者的ETX摆位误差进行了分析,从表1、表2、图3及图4可以看出:(1)经过ETX六维治疗床的误差校正,患者六个方向上的平移误差和旋转误差明显减少($P<0.05$),这说明ETX确实能显著减少患者的摆位误差;(2)校正后,B组患者的平移误差和旋转误差都比A组更小,而这可能是由于A组所受呼吸运动影响比B大。所以,对于中上腹部肿瘤SBRT而言,与骨性标记密切的患者比与骨性标记不密切的患者(例如肝癌、肾癌和胰腺癌等)更适合用ETX进行误差校正。在上述ETX误差校正后,本研究紧接着对每位患者进行CBCT图像扫描并获取CBCT验证误差值(表3),将表3与表1、表2结果对比分析可知:同样条件下,CBCT所获验证误差和ETX校正后的残余误差是有差别的,这一方面可以理解为这两种图像引导技术的原理及算法不同,所以它们之间一定存在差别,结果不可能完全一样。但更重要方面在于图像融合配准方法不同,对于A组患者而言,它们之间的差别较大,其原因是A组患者肿瘤周围的骨性标记不明显,采用灰度配准法的CBCT所获误差值比采用ETX骨性标记配准所获误差值的精确度更高。对于B组患者而言,它们之间的差别较小,这是由于ETX和CBCT使用过程中都采用骨性标记配准,所以这两种图像引导技术的误差验证结果虽存在差别,但差别很小。结论:对于中上腹部肿瘤SBRT而言,与骨性结构位置密切的椎骨转移瘤,ETX误差精确度媲美CBCT,完全可以代替CBCT进行误差纠正。而对于肝癌、肾癌及胰腺癌等与骨性结构距离较远的肿瘤,ETX误差纠正精度不如CBCT。

关键词: 中上腹部肿瘤; SBRT; ETX; CBCT; 六维治疗床; 摆位误差

Clinical Application of ETX Image Guidance System in SBRT of Mid-upper Abdominal Tumor

LI Jun, GUI Long-gang, HOU Xiao-xiao, QIAN Jie-wei

Radiotherapy Center, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, China

Abstract Purpose: Use ExacTrac X-ray Image Guidance System (ETX) to analyze and study the positioning

error in stereotactic radiotherapy (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT) for upper and middle abdominal tumors, and to explore the clinical application value of ETX in Mid-upper abdominal tumors. Precautions. Methods: Twenty-four patients receiving SBRT treatment were selected and divided into two groups A and B. Group A was patients with liver cancer, kidney cancer and pancreatic cancer, and group B was patients with vertebral metastases. First, use ETX to obtain the pre-positioning error and residual error after correction of the six-dimensional treatment bed, and then use cone beam CT (conebeam CT, CBCT) to perform secondary verification and obtain the verification error, and the obtained three groups Data analysis for error values. Results: (1) The residual error after ETX correction was significantly lower than the pre-setting error before ETX correction ($P < 0.05$); (2) After ETX correction, the error value of group A patients was greater than that of group B patients; (3) CBCT verified translation error Among them, the patients in group A were significantly larger than those in group B; (4) the difference between the CBCT verification error of group A and the residual error after ETX correction was large, and the difference between the CBCT verification error of group B and the residual error after ETX correction The difference is small. Conclusion: For SBRT of Mid-upper abdomen tumors, vertebral metastatic tumors closely related to bony structures, ETX error accuracy is comparable to CBCT, which can completely replace CBCT for error correction. For liver cancer, kidney cancer, pancreatic cancer and other tumors that are far away from the bone structure, ETX error correction accuracy is not as good as CBCT.

Keywords: Mid-upper Abdominal Tumor; SBRT; ETX; CBCT; Six Dimensional Treatment Bed; Positioning Error

1 引言

立体定向放射治疗 (Stereotactic Radiation Therapy, SRT) 技术对特征是将高能量放射线聚焦照射在某一局部靶区内, 摧毁该区域内的所有组织或引起所需要的生物学效应, 达到类似外科手术的效果, 靶区外围的放射剂量呈梯度锐减。SRT技术对治疗精确度 (包括定位精度、摆位精确、设备精度) 要求都很高。随着技术进步和设备对不断发展, 体部立体定向放射治疗 (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT) 在临床上的应用也越来越广, 对于具有放疗适应症的肿瘤能够实现良好的局部控制, 降低并发症发生率, 提高患者的生存率, 但治疗中需要设定更小的摆位边界以减少对正常组织的辐射, 因此采用图像引导技术来提高治疗精度至关重要。

目前锥形束CT (conebeam CT, CBCT) 图像引导是被国内广泛使用并被认可的一种精确度高的放射治疗图像引导系统。而Brainlab公司生产的ExacTrac X-Ray (ETX) 图像引导系统在国内的应用相对较少, 它由双kV-X射线成像系统、红外光学跟踪系统及六维(6D)治疗床纠正系统构成。其中双kV-X射线成像系统由两个安装在地板上的X射线发生器及两个安装在天花板上的平板非晶硅探测器组成, 红外光学定位子系统利用反射标记球来监控患者的实时位置, 而6D治疗床主要用于纠正ETX系统所测摆位误差 (包括左右、前后及头脚三个方向的平移误差和旋转误差), 以实现精确治疗。

现有文献中, 对ETX系统的应用研究多集中在头部、胸部、盆腔肿瘤等与骨性标记密切的区域。而本研究针对上腹部肿瘤, 例如肝癌、肾癌、胰腺癌及椎骨转移瘤等, 旨在通过分析ETX在这四类肿瘤SBRT治疗中的误差纠正精度, 探讨ETX在上腹部肿瘤中的临床应用价值和注意事项。

2 材料与方法

2.1 临床资料

选择2020年1月至2020年8月在我院接受SBRT放射治疗的24患者, 其中肝癌7、肾癌3例子, 胰腺癌2例、椎骨转移瘤12例。年龄37~65岁, 中位年龄52岁。患者均具备明确放射治疗适应证且初次接受放疗, 且研究方案经患者或其授权人签署知情同意书。

2.2 体位固定方式的选择

使用ETX系统进行体部SBRT位置验证时,患者的体位固定通常有两种方法:第一种是患者采用固定体架+真空垫+体表标记球的方法,其中体表标志球指的是将标记球插座用自粘垫固定在患者不受呼吸或皮肤移动影响的稳定区域(如锁骨、胸骨、髌骨等),并在皮肤上勾勒身体标志球轮廓,这种方法的优点是可以在治疗过程中随时红外监控患者体位是否移动,但容易受呼吸运动影响,但是其预摆位时间长,体表标记球和标志球轮廓都容易丢失,操作繁琐、工作效率低;第二种是固定体架+热塑体膜+“鱼叉”型定位参考架和定位臂,虽然不能直接监控患者体位是否的变化,但可以通过“鱼叉”型定位参考架和定位臂可以跟踪监测六维治疗床在治疗过程中的变化,且该方法的预摆位时间短,操作简单,重复性良好。经综合考虑,本研究所有24例患者均采用第二种方法进行体位固定。

2.3 CT扫描及iPlan计划设计

CT扫描:使用美国通用电器(GE)64排大孔径CT对患者进行头部扫描,扫描层厚2.5 mm,并将获取的CT图像传至Brainlab的iPlan治疗计划系统。

iPlan计划设计:放疗医生利用iPlan计划系统勾画计划靶区(Planning Target Volume, PTV)和危及器官(Organs At Risk, OARs),对患者全部采用大分割治疗方案,并确定OARs的剂量限定。放疗物理师利用iPlan系统进行SBRT的计划设计,并设计好的iPlan计划通过网络传至Varian IX型电子直线加速器进行执行。此外,放疗物理师还需将患者计划CT图像通过网络传至ETX图像引导系统。

2.4 ETX和CBCT误差值获取

将24例患者分为A、B两组,其中把肝癌、肾癌和胰腺癌等与骨性标记不密切的患者设为A组;把与骨性标记密切的12例椎骨患者设为B组。24例患者总计治疗次数是115次,平均每例患者治疗次数为4.8次,患者每次治疗前都需进行ETX和CBCT验证并记录误差值。

第一步,获取ETX校正前的预摆位误差。如图1所示,患者固定在治疗床上,安装“鱼叉”型定位参考架和定位臂,利用激光灯进行常规摆位。红外线光学定位仪根据“鱼叉”型定位参考架上6个定位球的位置引导治疗床移动到预定位置。用双KV-X射线成像系统拍摄一组正交X射线片。将正交X射线片与计划CT数字重建影像(Digitally Reconstructed Radiograph, DRR)进行以骨性标记的图像配准融合,由于上腹部区域的骨性标记主要为椎骨,所以配准区域VOI (Volume of Interest) 应包含等中心点附近的至少3个椎体。配准结束后,记录六个方向的预摆位误差值,它们分别是X方向(患者左右方向)的平移误差(X_t)、Y方向(患者头脚方向)的平移误差(Y_t)、Z方向(患者前后方向)的平移误差(Z_t)及围绕X、Y及Z个方向的旋转角度 X_r 、 Y_r 和 Z_r 。

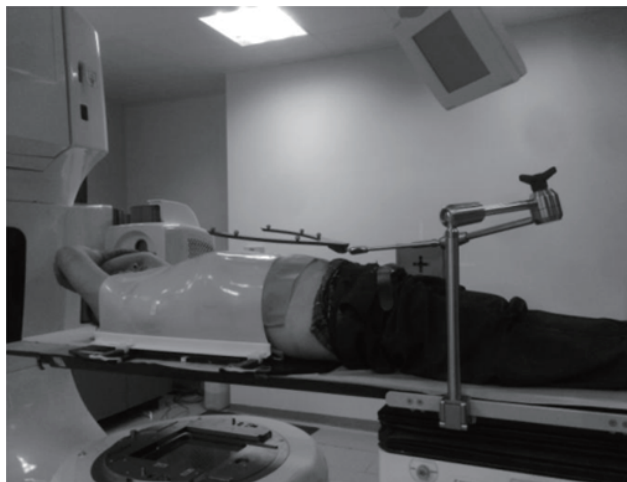


图1 固定体架+热塑体膜+“鱼叉”型定位参考架和定位臂体的体位固定示意图

第二步,获取ETX校正后的残余误差。由于六维治疗床不仅可以实现X、Y及Z三个方向的平移运动

控制，还能对治疗床进行俯仰以及左右方向的旋转校正，至于身体长轴方向的旋转可通过调整治疗床的转角校正。所以通过六维治疗床上述第一步获取的平移误差和旋转误差进行校正，其中A组患者的校正阈值设为1.5 mm/1°，B组患者的校正阈值设为1 mm/0.5°。校正之后，再次拍摄一组正交X射线片，并与DRR射线片再次配准融合，如图2所示，即可得到校正之后六个方向的残留误差值并记录，其中平移误差分别记为X_t、Y_t和Z_t，旋转误差分别记为X_r、Y_r和Z_r。

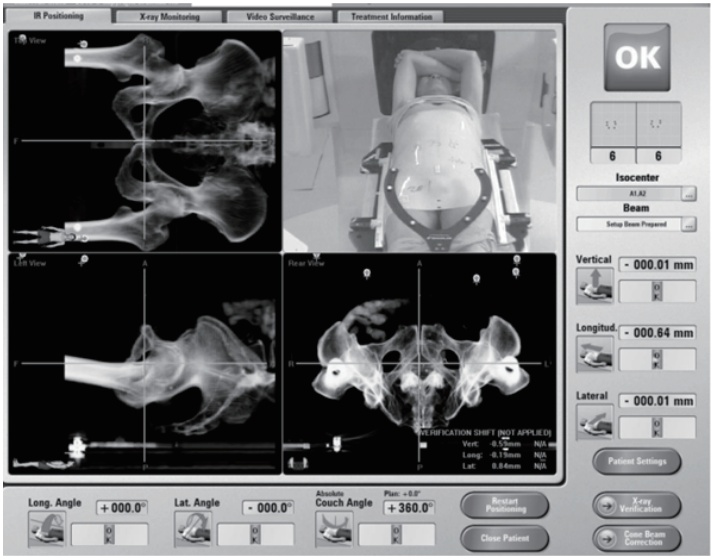


图2 ETX校正后残余误差获取

第三步，获取锥形束CT (conebeam CT, CBCT) 验证误差。在完成上述一、二步骤之后，紧接着用Varian IX型加速器自带的CBCT进行机架旋转扫描，经过三维重建算法生成三维图像，将生成的三维图像与计划CT图像重建的DRR图像进行图像融合匹配。为了保证CBCT所获验证误差的精确性，对于A组患者，由于肿瘤区域为软组织器官，CBCT采用灰度配准；对B组患者，CBCT采用骨性标记配准。上述配准结束后，记录下此刻的X、Y和Z三个方向的验证误差值X_t、Y_t和Z_t。如果X_t、Y_t和Z_t其中某一个值大于2 mm，则需要进行CBCT误差修正，直到X_t、Y_t和Z_t均小于2 mm才能对患者实施治疗；如果X_t、Y_t和Z_t均小于2 mm，则无需进行CBCT误差修正，直接可以实施治疗。

2.5 数据分析

使用SPSS 19.0软件进行统计学数据分析，经Shapiro-Wilk方法检验，符合正态分布的数据，计量资料采用均数 ± 标准差描述，组间差异采用独立样本配对t检验，P<0.05为差异有统计学意义。

3 结果

表1、表2分别为六维治疗床校正前后ETX系统获取的A组和B组在六个方向上的误差统计结果。根据表1、表2：无论是A组还是B组，ETX校正后6个方向的残余误差值（均值 ± 标准差）均比ETX校正前的预摆位误差值明显减少，且具有统计学意义（P<0.05）；（2）ETX校正后，A组所获的残余误差（均值 ± 标准差）比B组偏大。

表1 A组ETX校正前后误差对比

A组误差	X _t (mm)	Y _t (mm)	Z _t (mm)	X _r (°)	Y _r (°)	Z _r (°)
校正前A组	4.54 ± 2.15	4.85 ± 2.62	3.44 ± 1.72	1.26 ± 0.59	1.64 ± 0.87	1.53 ± 0.48
校正后A组	1.18 ± 0.84	1.39 ± 0.81	0.91 ± 0.71	0.66 ± 0.26	0.61 ± 0.21	0.49 ± 0.32
t	6.704	7.325	4.532	6.425	6.263	6.886
P	0.001	0.002	0.000	0.002	0.001	0.000

表2 B组ETX校正前后误差对比

B组误差	X_t (mm)	Y_t (mm)	Z_t (mm)	$X_r(^{\circ})$	$Y_r(^{\circ})$	$Z_r(^{\circ})$
校正前B组	4.31 ± 2.15	4.71 ± 1.32	3.24 ± 1.32	1.88 ± 0.63	1.22 ± 0.55	0.97 ± 0.58
校正后B组	0.62 ± 0.64	0.67 ± 0.41	0.57 ± 0.31	0.11 ± 0.26	0.13 ± 0.31	0.09 ± 0.25
t	5.752	6.531	4.887	5.143	5.361	5.212
P	0.000	0.001	0.000	0.000	0.00	0.000

图3、图4分别为24例患者共115次治疗所获平移误差和旋转误差的误差分布图。从图3、图4中可以明显看出：校正前各方向上的误差值相对较大，其中 X_t 范围为-6.78~6.97 mm， Y_t 范围为-7.97~7.77 mm， Z_t 范围为-7.53~7.63 mm， X_r 范围为-2.58°~2.41°， Y_r 范围为-2.93°~2.32°， Z_r 范围为-2.58°~2.94°；而校正后各方向上的误差值均显著减小。

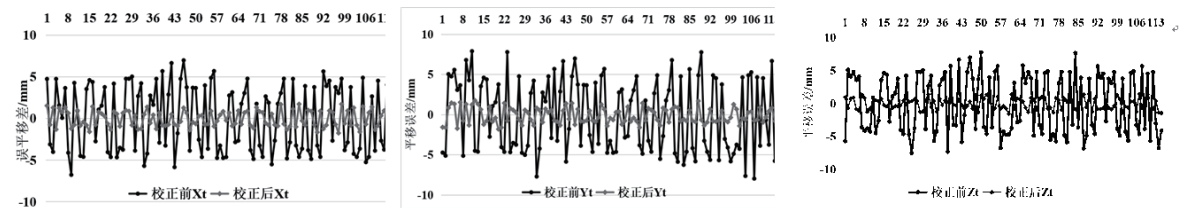


图4 校正前后旋转误差分布图

根据表3可知，CBCT所获验证平移误差与ETX校正后的残余平移误差是有一定差别的，且A组患者平移误差明显较B组患者大。

表3 CBCT所获平移验证误差

平移验证误差(均值 ± 标准差)	X_t (mm)	Y_t (mm)	Z_t (mm)
A组	1.86 ± 1.02	2.64 ± 1.87	1.93 ± 1.23
B组	0.58 ± 0.52	0.72 ± 0.47	0.61 ± 0.36

4 讨论

在肿瘤的放射治疗中，由于SBRT具有单次大剂量、剂量梯度低等特点，其临床效果往往比常规分割治疗更加明显，但SBRT对治疗位置的精确性的要求更高，在实施治疗前，必须对患者进行图像引导以减少由于摆位、器官运动等造成的位置误差。目前CBCT是被国内广泛使用并被认可的一种精确度高的放射治疗图像引导系统，其通过将多序列的KV图像进行三维重建，图像分辨率高并能实现骨性配准和灰度配准，所获误差的精确度高，但也有自身一些缺点，例如操作复杂，患者所受剂量相对较高，只能实现三维纠正（不能进行旋转误差纠正）等缺点。而Brainlab公司生产的ETX图像引导系统在国内的应用相对较少。ETX系统的成像系统包含了两个正交的KV级X-射线球管和两个正交的平板探测器，于CBCT系统相比，图像分辨率较差，但ETX有四个显著优势：一是验证剂量更低，根据Kan等和Jennifer等研究成果，大约28~35次的ETX验证体位所受的剂量才相当于1~2次CBCT验证所受到的剂量；二是验证过程耗时更短，整个过程耗时1~2 min，而CBCT整个过程需要3~4分钟；三是误差精度更高，CBCT精度以0.1 cm为单位，而ETX以0.01 mm为单位；四是可以实现对治疗位置的实时监控。

在本研究中，我们首先对24例中上腹部肿瘤SBRT患者的ETX摆位误差进行了分析，从表1、表2、图3及图4可以看出：(1) 经过ETX六维治疗床的误差校正，患者六个方向上的平移误差和旋转误差明显减少($P<0.05$)，这说明ETX确实能显著减少患者的摆位误差；(2) 校正后，B组患者的平移误差和旋转误差都比A组更小，而这可能是由于A组所受呼吸运动影响比B大。所以，对于中上腹部肿瘤SBRT而言，与骨性标记密切的患者比与骨性标记不密切的患者（例如肝癌、肾癌和胰腺癌等）更适合用ETX进行误差校正。

在上述ETX误差校正后,本研究紧接着对每位患者进行CBCT图像扫描并获取CBCT验证误差值(表3),将表3与表1、表2结果对比分析可知:同样条件下,CBCT所获验证误差和ETX校正后的残余误差是有差别的,这一方面可以理解为这两种图像引导技术的原理及算法不同,所以它们之间一定存在差别,结果不可能完全一样。但更重要方面在于图像融合配准方法不同,对于A组患者而言,它们之间的差别较大,其原因是A组患者肿瘤周围的骨性标记不明显,采用灰度配准法的CBCT所获误差值比采用ETX骨性标记配准所获误差值的精确度更高。对于B组患者而言,它们之间的差别较小,这是由于ETX和CBCT使用过程中都采用骨性标记配准,所以这两种图像引导技术的误差验证结果虽存在差别,但差别很小。

5 结论

综上所述,在中上腹部肿瘤的SBRT治疗中,对于椎骨转移瘤等肿瘤位置与骨性标记密切的患者而言,ETX的误差纠正精度媲美CBCT,完全可以代替CBCT,加之ETX剂量低、耗时短、操作简单及实时监控等优点,ETX更适用治疗;而对于肝癌、肾癌、胰腺癌等肿瘤位置与骨性标记不密切的肿瘤患者而言,ETX误差精度不如CBCT高,故CBCT更适用治疗。

多线内分泌治疗后 CRPC 寡转移患者的 个体化放疗的可行性研究

闫婧 黄腾 孙怡 王逸君 于大海

江苏省中医院放疗科

目的:评估多线内分泌治疗后CRPC(内分泌抵抗的前列腺癌)寡转移患者个体化放疗的疗效和安全性。

方法:回顾性分析在江苏省中医院放疗科接受放射治疗的转移性前列腺癌患者,经过多线内分泌治疗后,复查睾酮 $<50\text{ng/dL}$,PSA持续上升,复查影像学有明确的转移灶,包括骨转移、非区域淋巴结转移等,转移部位 ≤ 3 个、转移灶数量 ≤ 5 个,患者ECOG评分 ≤ 3 分,既往未接受过放射治疗、此次同意放射治疗的患者。给予转移病灶姑息性放疗:GTV——影像学可见的病灶;PTV——GTV+5mm;PGTV——GTV-(1级OAR外扩1cm);1级OAR包括肠管、脊髓、肾脏、股骨头等。在OAR的剂量限制允许的情况下,给予骨转移灶PGTV4~5Gy/次,PTV3Gy/次,共10次;转移淋巴结PGTV60Gy/25f,PTV45Gy/25f。同步给予亮丙瑞林或戈舍瑞林ADT治疗。疗效评估:放疗后1个月,复查PSA及影像学检查,按照RECIST1.1标准评估治疗疗效;6个月PFS率、生化反应率(PSA下降 $\geq 50\%$)。不良反应评估:按照RTOG急性放射治疗不良反应分级标准评估治疗的安全性。

结果:回顾性分析2023年5月-2024年12月在江苏省中医院放疗科接受放疗的前列腺癌患者,符合入组标准的患者共24例,患者年龄55岁~92岁;Gleason评分3+3分1例,3+4分3例,4+3分5例,4+4分8例,4+5分6例;5+5分1例。均为手术后、接受了2线及以上内分泌治疗的患者;其中单纯骨转移患者14例,单纯远处淋巴结转移3例,骨转移+淋巴结转移7例。放射治疗采用动态调强或VMAT方式治疗。中位随访14个月(5~23个月),放疗后1个月疗效评估,PSA下降的患者18例(75%),病灶缩小或症状改善22例(91.7%)。6个月疾病持续缓解的患者20例,6个月PFS率(83.3%),6个月生化缓解率87.5%(21/24)。不良反应评估:包括骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能损伤等。其中骨髓抑制:0级6例,1~2级16例,3级2例;胃肠道反应:0级10例,1~2级14例,3级及以上的不良反应;肝功能异常:0级20例,1级3例,2级1例,无3级及以上的不良反应。

结论：对于多线内分泌治疗失败的寡转移CRPC患者，个体化放疗是一种安全有效的治疗方法，延缓患者疾病进展和后线治疗的时间窗，改善患者的生活质量。

关键词：去势抵抗型前列腺癌；寡转移；放射治疗；个体化

前列腺癌是一种常见的男性恶性肿瘤，骨转移、腹膜后淋巴结转移是其常见的疾病进展原因。目前主要的治疗手段包括内分泌治疗、化疗以及姑息性放射治疗等，但在去势抵抗型患者的治疗疗效欠佳。本研究旨在评估个体化放疗对去势抵抗型前列腺癌（castrate-resistant prostate cancer, CRPC）寡转移患者疗效及安全性。

1.材料与方法：

1.1病例选择及一般资料

回顾性分析在江苏省中医院放疗科接受放射治疗的转移性前列腺癌患者，经过多线内分泌治疗后，复查睾酮 $<50\text{ng/dL}$ ，PSA持续上升，复查影像学有明确的转移灶，包括骨转移、非区域淋巴结转移等，转移部位 ≤ 3 个、转移灶数量 ≤ 5 个，患者ECOG评分 ≤ 3 分，既往未接受过放射治疗、此次同意放射治疗的患者。

1.2寡转移的诊断标准

Hellman S等(Hellman S 1995)于1995年提出了肿瘤寡转移的概念，认为它是介于局限性原发肿瘤和广泛转移之间的中间状态，转移灶数量有限（通常认为 ≤ 5 个、转移器官数量 ≤ 3 个），可能存在局部根治性治疗（如手术或放疗）的机会，从而改善预后。本研究采用此概念定义寡转移。

1.3个体化放疗的方法

1.3.1模拟定位：采取患者舒适的体位，一般为仰卧位，体膜固定，扫描范围包括全部肿瘤累及范围及照射部位周围并联器官OAR的全部体积。对于没有碘过敏史的患者给予平扫+增强扫描，扫描层厚5mm。

1.3.2计划设计及优化：给予转移病灶姑息性放疗：GTV——影像学可见的病灶；PTV——GTV+5mm；PGTV——GTV-（1级OAR外扩1cm）；1级OAR包括肠管、脊髓、肾脏、股骨头等。在OAR的剂量限制允许的情况下，给予骨转移灶PGTV 4~5Gy/次，PTV 3Gy/次，共10次；转移淋巴结PGTV 60Gy/25f，PTV 45Gy/25f。

1.3.3疗效评估：放疗后1个月，复查PSA及影像学检查，按照RECIST 1.1标准评估治疗疗效；6个月PFS率、生化反应率（PSA下降 $\geq 50\%$ ）。

1.3.4不良反应评估：按照RTOG急性放射治疗不良反应分级标准评估治疗的安全性。

1.4同步治疗：同步给予亮丙瑞林或戈舍瑞林ADT治疗。

2结果：

2.1疗效：回顾性分析2023年5月-2024年12月在江苏省中医院放疗科接受放疗的前列腺癌患者，符合入组标准的患者共24例，患者年龄55岁~92岁；Gleason评分3+3分1例，3+4分3例，4+3分5例，4+4分8例，4+5分6例；5+5分1例。均为手术后、接受了2线及以上内分泌治疗的患者；其中单纯骨转移患者14例，单纯远处淋巴结转移3例，骨转移+淋巴结转移7例。放射治疗采用动态调强或VMAT方式治疗。中位随访14个月（5~23个月），放疗后1个月疗效评估，PSA下降的患者18例（75%），病灶缩小或症状改善22例（91.7%）。6个月疾病持续缓解的患者20例，6个月PFS率（83.3%）；6个月生化缓解率87.5%（21/24）。

2.2不良反应评估：包括骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能损伤等。其中骨髓抑制：0级6例，1~2级16例，3级2例；胃肠道反应：0级10例，1~2级14例，3级及以上的不良反应；肝功能异常：0级20例，1级3例，2级1例，无3级及以上的不良反应。

3讨论：

本研究聚焦于转移性前列腺癌（mPCa），这种疾病是男性生殖系统中最常见的恶性肿瘤之一，其转移特征显著降低了患者的生存率，并对患者的生活质量造成了严重影响。根据现有文献，转移性前列腺癌患者的治疗仍面临许多挑战，尤其是在内分泌治疗之后，部分患者在复发后疗效不佳，导致了患者的生存期大大缩短。尽管目前的治疗手段包括内分泌治疗和放疗等，但这些方法在某些患者中的疗效有限，有时还伴随严重的不良反应，因此亟需探索新的治疗策略。

目前的研究显示，转移性前列腺癌的治疗效果因患者个体差异而异，尤其是病理特征如Gleason评分和转移类型对治疗结果有重要影响。已有研究表明，某些患者在接受多线内分泌治疗后，尽管睾酮水平显著降低，但前列腺特异性抗原（PSA）水平仍持续上升，提示疾病可能存在进展。因此，针对这一特定患者群体进行研究有助于更好地理解疾病进展机制，并为临床提供更具针对性的治疗方案。

本研究旨在探讨经过多线内分泌治疗后，mCRPC寡转移的前列腺癌患者在接受个体化调强放疗后的治疗效果。通过对江苏省中医院放疗科数据的回顾性分析，我们评估了个体化放疗结合内分泌治疗对患者PSA水平及症状改善的影响。研究结果显示，75%的患者PSA水平下降，同时83.3%的患者在6个月内无疾病进展，且患者不良反应较小，这为转移性前列腺癌的治疗提供了新的研究视角和临床指导意义。以往的研究大多集中于内分泌治疗的单独效果，缺乏对后续治疗方案的综合评估。我们的结果揭示了个体化调强放疗在改善患者预后方面的重要潜力，与Giulio Francolini等的研究结果类似，但疗效持续时间更长，这一发现为临床实践提供了新的思路，填补了现有治疗中的空白。

本研究也存在一些局限性。首先，样本量较小，可能影响结果的普适性。其次，本研究为回顾性分析，缺乏对照组，无法直接比较不同治疗方案的效果。此外，我们的随访时间仅为14个月，未能充分评估长期疗效。这些局限性可能导致对长期效果的低估，并且在未来研究中，需要扩展样本量并进行多中心研究，以提高研究结果的可靠性和适用性。

4结论

对于多线内分泌治疗失败的寡转移CRPC患者，个体化放疗是一种安全有效的治疗方法，延缓患者疾病进展和后线治疗的时间窗，改善患者的生活质量。

基于时机理论的出院准备计划在老年肺癌放疗患者中的应用

孙敏 刘丹丹 尚玉萍
连云港市第二人民医院

目的：探讨基于时机理论的出院准备计划对老年肺癌放疗患者中的医学应对方式、出院准备度、出院准备质量及家庭功能的影响。方法：目的：探讨基于时机理论的出院准备计划在老年肺癌放疗患者中的应用效果。方法：将我科收治的110例老年肺癌放疗患者随机分为对照组和干预组，对照组采用常规的护理模式。干预组实施基于时机理论的出院准备计划，根据临床实际提炼老年放疗患者放疗准备期（入院当天至定位当天）、放疗治疗期（放疗治疗开始至结束）、出院前期（患者放疗结束后至办理出院）、调整期（出院后1个月）和适应期（出院后2-3个月）5个阶段的主要需求制订基于时机理论的出院准备计划并实施。比较两组患者的医学应对方式、出院准备度、出院指导质量及家庭关怀指数。结果：干预组屈服应对得分、回避应对得分低于对照组，面对应对高于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），出院准备度各维度得分及出院指导质量各维度得分比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），干预组在

出院时和出院一个月后的家庭关怀评分均高于同期对照组($P<0.05$)。结论:基于时机理论的出院准备计划可改善患者的心理韧性,有效提升患者的出院准备情况,改善家庭功能。

关键词:营养管理;分阶段护理;老年肺癌患者;放疗护理

全球癌症统计数据显示,肺癌的发病率及死亡率居首位,其中老年患者占比达75%。该人群因合并基础疾病、手术风险高、化疗反应重,常采用放疗控制癌细胞扩散。但放疗周期长且费用高影响了患者的身心健康,同时增加了家庭照护负担,患者在住院期间接受专业且连续的治疗及护理干预可有效改善患者的生存质量,但老年肺癌患者普遍存在慢病共存、自护能力差、处理应急事件反应慢等问题造成老年肺癌患者出院后健康需求无法满足,院外居家照护风险增加,因此需要做好老年肺癌放疗患者的出院准备服务,保证患者出院后的居家照护质量。时机理论认为患者及照顾者的需求在疾病的不同阶段是动态变化的,通过匹配患者当前阶段的具体需求来提供个性化的医疗照护与心理支持,从而提升治疗效果与患者的生活质量,现已应用于乳腺癌、脑卒中等患者中,并取得较好的效果。鉴于此本文基于时机理论制订并实施出院准备计划,探讨此干预模式对老年肺癌放疗患者的医学应对方式、出院准备度、出院指导质量及家庭功能的影响,以期为提高老年肺癌放疗患者的照护质量提供参考。

1对象与方法

1.1研究对象 采用方便抽样法,选取我院肿瘤科患者110例为研究对象,患者纳入标准:①知情同意,自愿参与本研究;②年龄 ≥ 60 岁;③病理诊断为肺癌且首次行放射治疗;④全程住院放疗且固定照顾者陪同;⑤能正常沟通交流,无认知障碍。患者排除标准:①既往有精神疾病史;②病情不稳定,如合并严重的心衰、肾衰等重症疾病;③转院患者。照顾者纳入标准:①愿意配合,意识清楚,具有良好的阅读理解和沟通表达能力;②年龄 >18 岁或 <80 岁;③照顾者在住院期间承担主要照顾工作;④可熟练应用移动设备;⑤出院后承担大部分居家照护工作;照顾者排除标准:①经过专业的老年患者照护培训者;②有重大疾病或精神病史者。

1.2研究方法

1.2.1对照组采用常规护理:入院后评估患者基本信息,做好晨晚间护理,责任护士口头宣教,放疗前告知患者及照顾者放疗的注意事项,放疗副反应的预防及处理。指导患者作息规律,禁烟酒及辛辣刺激的食物,保证营养丰富。鼓励照顾者多关怀陪伴,疏导患者不良情绪。放疗期间,观察患者病情变化及放疗后反应并予以对症处理,教会照顾者观察放疗后反应,给予生活照护知识及技能指导,放疗结束后给予营养饮食注意事项、日常运动、病情观察、居家护理等出院健康宣教。

1.2.2干预组:

1.2.2.1组建干预团队 团队成员共7名,其中主任医师1名、护士长1名、专科护士3名、营养师1名、放疗物理师1名。主任医师负责把控整个研究进度,护士长负责主导方案的制订及质量把控,专科护士负责患者全程分阶段干预管理,营养师负责制订营养支持方案,放疗物理治疗师负责康复指导。团队成员均具备相应的肺癌相关理论知识和专科实践技能。

1.2.2.2制订并实施基于时机理论的出院准备计划干预方案 在小组讨论、文献研究的基础上,团队成员结合临床实际情况提炼患者在放疗准备期(入院当天至定位当天)、放疗治疗期(放疗治疗开始至结束)、出院前期(患者放疗结束后至办理出院)、调整期(出院后1个月)和适应期(出院后2~3个月)5个阶段的主要需求制订基于时机理论的出院准备计划并实施。

放疗准备期(入院当天至放疗定位当天):①患者相关健康行为评估:入院后责任护士收集患者体重指数、基础疾病、营养风险筛查2002(NRS2002)评估,自理能力、对疾病治疗的认知度及治疗配合度,既往健康、心理状况、家庭状况等资料全面评估患者的营养状况、健康资料及家庭支持情况。②照顾者能力评估:了解照顾者照护时长,照护的态度与能力。分析评估结果选择合适的沟通方式为患者及照顾者实施健康宣教工作。询问照顾者照护体验、在照护过程中存在的困扰、照护工作对个人生活的影

响。③基线评估：医生评估患者肿瘤的分期、位置、放疗对邻近器官的影响如心脏、健侧肺、胃肠道、皮肤等。根据基线评估结果制订宣教方案及护理目标。④放疗相关信息支持：责任护士向患者及照顾者讲解肺癌相关知识、放疗的治疗方式及重要性、告知患者放疗前后注意事项，向患者及照顾者现场演示缩唇呼吸、腹式呼吸、深呼吸咳嗽及翻身扣背的方法。强调放疗不良反应的危害及预防措施，保护皮肤的重要性及皮肤黏膜保护剂的使用方法及必要性。

放疗治疗期（放疗治疗开始至结束）：①营养管理：根据营养风险筛查结果与照顾者沟通共同制订营养食谱和营养支持方式。存在营养风险，通知营养科医生会诊制定个性化饮食计划。针对食欲不佳的患者同时辅以等胃舒贴、耳穴中医疗法健脾合胃，增强胃肠功能。②动态评估：放疗期间每日查看患者放疗副反应，若出现恶心呕吐、皮肤瘙痒、水泡等情况立即汇报医生对症处理；照顾者督促患者做好皮肤及口腔清洁、有氧运动及肺功能锻炼，注意个人防护预防感染，每周监测患者BMI及营养相关指标，评价患者营养护理效果。③多元化信息支持：每周开展健康讲堂活动，医生通过集体授课的形式讲解放疗的特点、常见并发症、肺康复锻炼的重要性及营养食谱等相关内容。责任护士关注患者的放疗效果、副作用及营养状况，及时调整护理计划及措施，组织“病友会”通过同伴分享自我护理经验，相互交流治疗心得加强患者及照顾者放疗相关问题的应对技巧，缓解焦虑情绪。④心理支持：鼓励照顾者情绪消极者宣泄，减轻照顾者心理压力，对于照顾态度积极者给予理解和鼓励，提高照顾积极性。为患者提供沙盘疗法，通过其感兴趣的话题拉近距离，引导其说出内心的担忧，指导正念减压疗法引导患者展开冥想，消除患者恐惧心理。

出院前期（患者放疗结束后至办理出院）：①强化照顾者角色：回顾患者治疗期间的护理计划落实情况并评价护理目标完成情况，肯定照顾者能力，针对患者的放疗后效果及反应对照顾者进行居家照顾指导及放疗后远期反应的预防及处理。②远程居家照顾支持：指导照顾者及患者关注并使用微信公众号，不断补充老年肺癌患者放疗后的照顾技巧、康复锻炼、营养知识等内容。

调整期（出院后1个月）：出院后每周电话随访追踪患者健康状况，强化放疗后营养支持、肺功能锻炼及放疗后副反应预防及护理知识，提高患者及照顾者的重视程度。评价家庭照顾情况，若照顾者有疑问，可通过随时拨打科室电话、病友群咨询、互联网复诊的方式解惑。

适应期（出院后2~3个月）：继续追踪及评价干预成效，通过微信公众号不定时发送肺癌放疗后的注意事项宣教知识，提高照顾者的防范意识。电话随访时关注患者需求及情绪变化，指导患者适应新的生活节奏，可选择打太极拳、八段锦、跳广场舞等多种方式进行全身功能锻炼，运动频率及时间循序渐进，重建自身工作及生活。

1.3观察指标 患者出院时应用医学应对方式量表、出院准备度量表、出院指导质量量表评估患者出院准备情况，患者入院时、出院时、出院后一个月应用家庭关怀指数量表测量患者感受的家庭关怀度。

1.3.1医学应对方式问卷（MCMQ）该问卷由 Feifel H 编制，沈晓红等汉化，中文版MCMQ量表共包含20个条目，3个维度，分别是面对（1.2.5.10.12.15.16.19）、回避（3.7.8.9.11.14.17）、屈服（4.6.13.18.20）。其中面对属于问题应对，而回避和屈服则属于情绪应对。各条目按4级计分。修订后问卷各维度的Cronbach's α 分别为0.69、0.60、0.76，问卷内部一致性和再测稳定性良好，已被广泛应用于恶性肿瘤患者。

1.3.2 患者出院准备度量表（readiness for hospital discharge scale,RHDS）（中文版）该量表包含12个条目，由个人状态（3个条目）、适应能力（5个条目）和预期性支持（4个条目）3个维度。量表采用0-10分评分法，各条目得分之和为量表总分（0-120分），评分越高表明准备度越好，该量表总体内容效度 0.85、Cronbach's 系数 0.93。

1.3.3 出院指导质量量表（Quality of Discharge Teaching Scale,QDTS）该量表由国外学者Weiss等编制，经王冰花等汉化为中文版本。该量表包含3个维度，共计24个条目。包括出院前需获知识维度、出院前

实获知识和健康指导效果维度。评分采用0-10级评分, 总分为0-180分, 得分越高代表出院指导质量越高。该量表的内容效度为0.98, Cronbach's系数为0.92, 具有较好的信效度。

1.3.4 家庭关怀指数量表 (Family APGAR index, APGAR) 该量表由美国学者 Smilkstein设计开发, 包含5个维度, 分别是适应度、合作度、成长度、情感度和亲密度。每个维度均有3个选项, 分别是几乎很少、有时这样和经常这样, 得分为0-2分。总分0-10分, 得分标准: 0-3分为严重障碍; 4-6分为中度障碍; 7-10分为家庭功能良好。该量表的Cronbach's系数为0.813, 折半信度0.703, 具有良好的信效度。

1.4统计学方法 将数据输入excel表格。应用spss21.0进行统计分析, 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差()表示, 组间比较采用t检验, 计数资料采用百分率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义

1.5结果

1.5.1两组患者一般资料比较 (见表1)

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁)	性别(例, %)		文化程度(例, %)		
			男	女	小学	中学	专科及以上
对照组	55	63.36 $\pm$ 7.20	27 (49.1)	28 (50.9)	33 (60.0)	19 (34.5)	3 (5.5)
干预组	55	63.91 $\pm$ 8.50	25 (45.5)	30 (54.5)	28 (65.5)	16 (30.9)	6 (3.6)
t/ χ^2 值		-0.364	0.146		0.442		
p值		0.716	0.702		0.802		

组别	例数	医疗付费方式(例, %)		主要照护者(例, %)		照护者年龄 (岁)
		职工医保	新农合	配偶	子女	
对照组	55	46 (83.6)	9 (16.4)	26 (47.3)	29 (52.7)	42.85 $\pm$ 15.56
干预组	55	48 (87.3)	7 (12.7)	28 (50.9)	27 (49.1)	42.38 $\pm$ 10.83
t/ χ^2 值		0.293		0.146		0.185
p值		0.589		0.703		0.854

1.5.2两组患者医学应对方式评分比较

干预后, 干预组屈服应对得分、回避应对得分低于对照组, 面对应对高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表2

表2 两组患者医学应对方式评分比较

时间	组别	例数	应对	回避	屈服
出院	对照组	55	16.76 $\pm$ 0.82	13.92 $\pm$ 0.90	9.96 $\pm$ 1.63
	干预组	55	19.02 $\pm$ 1.08	12.28 $\pm$ 1.34	7.98 $\pm$ 1.19
	t值		-11.79	7.18	6.950
	P值		0.000	0.000	0.000

1.5.3两组患者出院准备度评分比较

干预后, 两组患者在出院准备度各维度得分比较差异有统计学意义 ($P<0.05$) (见表3)

表3 两组患者出院准备度评分比较

时间	组别	例数	个人状态	适应能力	预期性支持	总分
出院	对照组	55	20.20 ± 1.58	32.44 ± 1.33	31.84 ± 2.10	84.47 ± 2.75
	干预组	55	23.64 ± 1.39	35.65 ± 0.82	33.05 ± 2.37	91.84 ± 2.29
	t值		-12.10	-15.28	-2.861	-15.24
	P值		<0.0001	<0.0001	0.005	<0.0001

1.5.4两组患者出院指导质量比较
干预后，两组患者在出院指导质量各维度得分比较差异有统计学意义 (P<0.05) (见表4)

表4 两组患者出院指导质量比较

时间	组别	例数	出院前需获知识维度	出院前实获知识	健康指导效果
出院	对照组	55	50.55 ± 2.77	42.25 ± 1.35	86.82 ± 1.35
	干预组	55	49.93 ± 2.24	48.28 ± 0.91	93.55 ± 2.14
	t值		1.139	-30.614	- 18.02
	P值		0.258	<0.001	<0.001

1.5.5两组患者家庭关怀指数间的比较
出院时和出院一个月,两组APGAR 评分均较入院时升高；干预组在出院时和出院一个月后的APGAR 评分均高于同期对照组(P<0.05)，（见表5）。

表5两组患者家庭关怀指数间的比较

组别	例数	入院时	出院时	出院一个月
对照组	55	2.64 ± 0.65	4.80 ± 1.09	4.73 ± 1.04
干预组	55	2.55 ± 0.69	5. 84 ± 0.79	6.85 ± 0.826
t值		0.713	-5.696	-11.85
P值		0.478	<0.0001	<0.0001

1.6 讨论

据数据显示我国65岁以上的老年人口在即将突破 2 亿人,肺癌好发于40-70岁,约有 68%的患者于65岁之后发病，老年患者因身体机能下降，多存在多病共存，在肿瘤治疗耐受性差，容易出现急性慢性副反应等困扰，可见老年肺癌患者的健康问题已成为严峻的社会问题。随着社会经济及文化不断繁荣，使得大众对健康照护质量的要求不断提升，老年肺癌患者的治疗不再仅着眼于治疗效果的提升,优质的护理体验也至关重要。目前肺癌患者的照护以院内的专业治疗与护理为主，如何保证老年肺癌放疗患者出院后护理的连续性、专业性，满足患者的健康诉求，提升老年肺癌患者生存质量，为患者家庭减负成为热点话题。

基于时机理论的护理干预根据患者不同期的健康需求制定阶段性的干预方案，为老年肺癌放疗患者提供出院准备计划，更精确得满足患者的个性化需求，使其能够更好地应对治疗。肿瘤患者的营养状况与治疗效果，长期存活率密切相关。医务人员作为患者及照护者最信任的信息来源及时评估患者的信息需求并提供帮助可帮助患者采取科学积极的应对方式，与照护者共同探讨营养方案，确保照护者掌握患者的营养管理，减轻了照护者的照护负担。此外医务人员扮演患者及家庭照顾者的信息提供者，及时评估患者及家庭照顾者的信息需求，并针对性提供帮助；方案的实施过程中患者、家庭照顾者一起学习肺功能锻炼、营养干预、疼痛护理、心理护理、放疗副反应预防、有氧训练方法和等相关知识，保障了患者、家属之间的有效沟通，进一步帮助患者及照护者的出院准备度。研究结果显示干预后两组患者的屈服应对得分、回避应对得分低于对照组，面对应对高于对照组，差异有统计学意义 (P<0.05) ；出院准

备度各维度得分比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 出院指导质量各维度得分比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。表明基于时机理论的出院准备计划可提升老年患者的医学应对方式及出院准备及出院指导质量。

研究结果示出院时和出院一个月,两组家庭关怀指数评分均较入院时升高;干预组在出院时和出院一个月后的家庭关怀指数评分均高于同期对照组($P < 0.05$)。医护人员联合家庭照顾者以患者存在的护理问题和照护问题为基础共同制定照护方案,医务人员为信息提供者,及时评估患者及家庭照顾者的信息需求,照顾者一起学习肺功能锻炼、营养干预、疼痛护理、心理护理、放疗副反应预防、有氧训练方法和等相关知识,最后由家庭照顾者协助和督促患者完成,最大限度的提高了家庭照顾者的照护参与度,同时也保障了患者、照护者之间的有效沟通,增强患者的家庭支持度。此外医护人员关注照护者情感及心理问题,引导照护者运用情感抒发、冥想等积极的方式释放心理压力,在关注老年患者照护工作的同时关爱照护者,激发照护者的积极性,提升了家庭功能。

综上所述,基于时机理论的出院准备计划可帮助患者及照护者提升医学应对方式、出院准备度、出院指导质量、改善家庭功能有积极影响。但本研究的不足之处在于研究样本量较少,未联合社区、采取多学科方式干预。

靶向抑制Nrf2促进小鼠肠癌细胞照射后固有免疫的激活及相关机制的初步研究

朱雅群 段菁菁

苏州大学附属第二医院

背景:结直肠癌现仍是全球第三大癌症,是人类癌症死亡的第二大原因。放射治疗作为多种恶性肿瘤治疗的重要手段之一,在局部晚期直肠癌和伴有局部复发转移的结肠癌中发挥着重要的作用。近几年来,由于免疫治疗的兴起,与放射治疗联合使用进一步提高了肿瘤疗效与患者预后。基于现有的研究发现,肿瘤免疫微环境与放疗之间关系紧密。一方面,肿瘤免疫微环境受放疗的调节。另一方面,肿瘤免疫微环境又会影响放疗疗效。其中,受损的mtDNA在此关系中发挥重要作用,而受损线粒体的清除主要依赖线粒体自噬的经典途径。另外,放疗被公认可以引起ROS的增加,而转录因子Nrf2是细胞抗氧化反应的重要调节因子之一,当受到应激条件的刺激后会转位进入细胞核内,激活其靶基因的转录,然后参与众多生理病理过程。近几年有研究证实Nrf2与肿瘤的进展、转移、放化疗的耐药性有关,但Nrf2能否通过线粒体自噬调控放疗后固有免疫的激活,从而影响肿瘤免疫微环境还未可知。

目的:首先验证肠癌细胞在受到照射后固有免疫激活的变化及线粒体自噬对照射后固有免疫激活产生的影响,然后,在此基础上进一步探讨肠癌细胞中Nrf2能否对线粒体自噬及照射后固有免疫的激活产生影响。

方法:我们选用两种不同MSI表型的小鼠肠癌细胞MC38、CT26作为工具细胞,在直线加速器下采用6MV的X射线单次照射8Gy作为实验基础。首先,我们采用qRT-PCR的方法检测单次照射后I-IFN刺激产生的ISG分子的表达来反应照射后固有免疫的激活,用WB和免疫荧光的方法检测LC3B和P62的表达来反应线粒体自噬。其次,在照射的基础上联合使用线粒体自噬的激动剂FCCP和抑制剂BafA1进行处理,再次使用qRT-PCR检测ISG分子表达的变化,来阐明照射后线粒体自噬对固有免疫激活的影响。然后,我们通过激动剂tBHQ和抑制剂ML385调节Nrf2的表达,使用WB检测HMOX1、LC3B和P62的蛋白表达量来

探索肠癌细胞中Nrf2对线粒体自噬的影响,用qRT-PCR方法检测照射后ISG分子的表达来揭示Nrf2对照射后固有免疫激活产生的影响。

结果:小鼠肠癌细胞MC38和CT26在接受单次照射8Gy后,固有免疫分子IRF5、ISG15和ZBP1的表达增加,LC3B-II的蛋白表达量增加、P62蛋白表达减少。在此基础上联合使用线粒体自噬激动剂处理后,ISG15和ZBP1的表达明显减少,而当线粒体自噬被抑制时,IRF5和ZBP1的表达显著增多。然后,我们单独使用激动剂tBHQ增加Nrf2的表达后,LC3B-II的表达稍有增加但趋势不明显;但使用抑制剂ML385减少Nrf2的表达后HMOX1和LC3B-II的表达会明显减少、P62的表达明显增多。另外,在单独照射8Gy的基础上联合Nrf2抑制剂ML385处理后,HMOX1和LC3B-II的表达会明显减少、P62的表达显著增多,并且,ISG分子ISG15、IFN β 1和RSAD2的增加趋势比单独照射更加显著。

结论:在不同MSI表型的小鼠肠癌细胞中,单次照射8Gy会激活固有免疫并诱发线粒体自噬的增多,而当线粒体自噬被抑制时,照射引起的固有免疫激活会进一步增强。另外结果发现,当靶向抑制Nrf2时,会减少照射诱发的线粒体自噬,并进一步促进固有免疫的激活。总而言之,靶向抑制Nrf2会通过减少线粒体自噬来促进小鼠肠癌细胞照射后引起的固有免疫激活。

关键词:结直肠癌,放疗,固有免疫,转录因子Nrf2,线粒体自噬

引言

结直肠癌是全球第三大癌症,受到全球范围内的广泛关注,是人类癌症死亡的第二大原因。放射治疗作为多种恶性肿瘤治疗的重要手段之一,在局部晚期直肠癌和局部复发转移的结肠癌的治疗中发挥着重要的作用。近几年来,由于免疫治疗的兴起,与放射治疗联合使用进一步提高了肿瘤治疗的疗效。章真教授团队的TORCH研究以及张涛教授团队的一项单臂II期研究证实,短程放疗联合化疗、免疫治疗的全程新辅助治疗方案,可以有效提升局部晚期直肠癌的缩瘤效果,使得肿瘤PCR率大幅度提升。但是,由于不同的结直肠癌患者具有不同的分子生物学特性,免疫治疗在结直肠癌领域的疗效各不相同,仍需进一步的探索和研究。由于淋巴细胞对辐射具有敏感性,在受照射后容易造成放射性损伤,因此放疗在既往被认为是免疫抑制的。但近几年来,越来越多的研究证据表明免疫系统在放疗抗肿瘤机制中发挥着重要的作用,放疗也可以通过多种途径来增强肿瘤免疫治疗的效果。我们课题组前期研究结果也发现:在接受新辅助放疗的患者中其肿瘤免疫细胞浸润明显增多,尤其是CD8⁺ T细胞和M2型巨噬细胞。进一步将免疫细胞浸润程度和新辅助放疗疗效结合进行研究分析,发现不同的免疫细胞浸润其放疗疗效也存在差异。因此,固有免疫系统在放疗抗肿瘤过程中的重要地位毋庸置疑,但是放疗与肿瘤免疫微环境之间的复杂关系需要我们进一步深入探索研究。

射线作用于肿瘤细胞后可以产生不同的生物学效应来发挥抗肿瘤作用,主要包括DNA的直接或间接损伤、信号传导通路的调节和炎症性肿瘤免疫微环境的改变。其中,当机体受到外来侵害时,I型干扰素由一系列病原体相关分子模式所诱导,放射引起的DNA损伤是一个有效且重要的例子。放射导致的DNA损伤包括核DNA和胞质DNA,胞质DNA主要是mtDNA。由于核DNA在损伤后具有一定的自我修复能力,而mtDNA因缺乏修复机制导致损伤几乎不能被修复。因此,放射后固有免疫系统的激活很大程度依靠线粒体损伤后释放DNA/RNA至细胞质中,进而通过多种途径激活固有免疫。有研究学者表明,受到局部高剂量照射的肿瘤细胞,产生的ROS不仅可以激活NLRP3炎症小体,还可以促进Bax/Bak聚集在线粒体外膜形成通道并逐渐增宽,然后受损的mtDNA通过NLRP3炎症小体及Bax/Bak通路从线粒体中被释放至细胞质中。肿瘤细胞来源的mtDNA累积在细胞质中会被cGAS识别,进而激活cGAS-STING-TBK1-IRFs信号通路,触发树突状细胞产生释放促炎细胞因子IFN β ,产生的IFN β 再次以蛋白质的形式被分泌到细胞外,同时IFN β 也是树突状细胞激活所必须的I型干扰素作为一种有效的免疫调节剂,刺激产生数百种干扰素刺激因子的表达释放,如:IRF5、ISG15、ZBP1、IFN β 和RSAD2等,通过直接作用于先天性和适应性免疫细胞来塑造宿主免疫,从而启动一系列对肿瘤细胞的级联先天性及适应性免疫反应攻击,是癌症免疫

编辑过程中的关键成分,对原发性和转移性肿瘤细胞都发挥促进抗肿瘤作用。

自噬是机体在正常生命过程中形成的一种自我保护机制,通过选择性的清除胞质内有毒的蛋白聚集体、功能失调的细胞器以及入侵病原体,保护细胞免受侵害。当定位于受损线粒体时,即称为线粒体自噬。线粒体自噬是线粒体质量控制的重要环节,可以清除受损的线粒体从而阻止线粒体内膜突出以及mtRNA、mtDNA进入细胞质中,从而阻止cGAS通路的激活。线粒体自噬主要包括自噬的起始、自噬体的形成、自噬体与溶酶体的融合以及自噬体的裂解四个步骤。受损的线粒体中的mtDNA会通过Bax/Bak通道释放到细胞质中,另外有研究表明,在释放受损mtDNA的同时,Bax/Bak的激活会触发线粒体自噬清除损伤线粒体减少了IFN β 的分泌,减弱了对I型干扰素反应的诱导,从而抑制了对凋亡细胞的潜在先天性免疫反应。且有研究学者也进一步证明了敲除自噬相关基因会导致受损线粒体的积累。因此,线粒体自噬在固有免疫激活中发挥了重要的调节作用。但是,通过调节线粒体自噬能否影响放疗后固有免疫的激活目前仍然不清楚,值得进一步探索。

Nrf2是一种由七种结构域构成的转录因子,被认为是细胞抗氧化反应的主要调节因子之一。虽然Nrf2在所有细胞中均有表达,但在无应激条件下,其基础蛋白水平通常保持较低。当Nrf2暴露于ROS、亲电试剂或自噬失调,蛋白水平升高时,Nrf2会转位进入细胞核,激活其靶基因的转录。Nrf2的靶基因可调节氧化还原稳态、药物代谢和排泄、能量代谢、铁代谢、氨基酸代谢、存活、增殖、蛋白酶体降解、DNA修复和线粒体生理学等众多过程。但Nrf2能否调控固有免疫、从而调节肿瘤免疫微环境尚未可知。近几年的研究证据确定Nrf2通路是癌症进展、转移、放化疗等治疗耐药性的驱动因素靶向抑制Nrf2也已被提议作为诱导癌症干细胞分化来提高癌症治疗效果的一种策略。

基于以上研究基础,我们提出以下假说:放疗后受损线粒体中的mtDNA通过Bax/Bak通路进入细胞质激活cGAS-STING-TBK1-IRF通路诱发I型干扰素反应,产生释放数百固有免疫分子,进而激活固有免疫及适应性免疫;放疗产生的ROS可以通过激活Nrf2增加线粒体自噬来清除受损线粒体;靶向抑制Nrf2可以减少线粒体自噬,从而增加放疗后的固有免疫的激活。本课题研究结果在将来可能对提高结直肠癌患者的治疗疗效、延长患者总生存期有着积极意义。

实验材料与方法

一、实验材料

1. 细胞系

本课题主要采用了两种小鼠结肠癌细胞系:MC38细胞系和CT26细胞系,两种细胞系在生物学特性和肿瘤发展中具有显著差异。MC38细胞系具有较高的肿瘤突变负荷,因此能够吸引较多的免疫细胞,免疫原性较强;而CT26突变负荷较低,虽然也具有一定的免疫反应,但其免疫原性相对较低。此外,通过基因测序得知,MC38细胞系属于MSI-H型,CT26细胞系属于MSS型。

2. 实验主要试剂

主要用到四种试剂,分别是线粒体自噬的激动剂和抑制剂:FCCP、Bafilomycin 1(Baf-A1),Nrf2的激动剂和抑制剂:Tert-butylhydroquinone(tBHQ)、ML385。

3. 实验主要抗体

根据实验所需,主要用到以下抗体:GAPDH Mouse Monoclonal Antibody、LC3B-Specific Polyclonal antibody、重组Anti-SQSTM1/P62抗体、HMOX1、HRP山羊抗小鼠IgG(H+L)、HRP山羊抗兔IgG(H+L)、FITC标记山羊抗兔IgG(H+L)、Cy3标记山羊抗小鼠IgG(H+L)。

二、试验主要方法

1. 细胞照射

照射机器	医科达直线加速器
照射条件	6MV X射线
照射角度	机架180°
剂量率	600MU/min
实际MU	720MU
补偿	1cm固体水
照射总剂量	8Gy
照射时间	1分20秒左右

2. 蛋白免疫印迹实验（Western blot ,WB）

（1）细胞铺板。（2）处理。（3）细胞蛋白提取。（4）BCA试剂盒测量蛋白浓度。（5）蛋白处理。（6）电泳。（7）转膜。（8）封闭。（9）孵育一抗。（10）孵育二抗。（11）显影。

3. 定量逆转录PCR（Quantitative Reverse Transcription PCR，qRT-PCR）

（1）细胞铺板及处理。（2）提取细胞RNA。（3）反应体系配置。（4）引物准备。（5）混合反应体系和引物。（6）样品准备。（7）加样。（8）开始qRT-PCR。

4. 免疫荧光

（1）细胞铺板。（2）加药、照射处理。（3）细胞固定、封闭。（4）孵育一抗。（5）孵育二抗。（6）封片。（7）荧光显像。

5. 作图及统计方法

得出的实验结果用GraphPad Prism 9、Affinity Designer进行作图，得出的蛋白印记图用Image J进行蛋白定量，所有数据用GraphPad Prism 9进行数据分析。数据采用均值±标准差来定量，两组间差异性比较用t检验，多组间的差异性比较用ANOVA方法进行检验，得出的差异性结果 $P>0.05$ （ns）表示数据差异没有统计学意义， $P\leq 0.05$ 表示数据间差异具有统计学意义，其中： $P\leq 0.05$ （*）， $P<0.01$ （**）， $P<0.001$ （***）， $P<0.0001$ （****）。

实验结果

1.小鼠肠癌细胞在受到照射后其IRF5、ISG15产生增多

我们首先通过PCR的实验方法检测固有免疫分子的表达量，来验证在本课题所选小鼠肠癌细胞中I型干扰素反应通路的激活状态。具体实验分组为NC组、照射后第24h、48h和72h组。我们对细胞行8Gy的单次照射，然后使用qRT-PCR实验检测相关分子的表达量。实验结果所示：两种细胞在照射之后其IRF5、ISG15的表达量对比NC组均明显增多。不同的是，随着照射之后时间的变化，MC38细胞的IRF5和ISG15的表达量是随着时间的延长逐渐增多的，但CT26细胞的IRF5和ISG15表达量都在照射后第三天开始出现下降趋势，但仍较对照组增多。

2. 小鼠肠癌细胞在接受照射后24-28h内线粒体自噬增多

线粒体自噬是损伤线粒体清除的主要过程，因此，我们首先采用WB实验和免疫荧光实验检测了小鼠肠癌细胞MC38和CT26在接受单次8Gy照射之后线粒体自噬的变化。在WB实验中，实验分组为空白对照组和照射后的不同时间组（24h、48h和72h），检测蛋白为LC3B和P62。其中LC3B-II的表达量与线粒体自噬呈正向相关，而P62表达量与线粒体自噬水平相反。结果表明，MC38细胞在照射后的第一天其线粒体自噬较空白对照组增多，但在第48h、72h开始出现减少趋势。而CT26细胞在照射后的第24h和48h，LC3B-II的蛋白量都较空白对照组明显增加，在第72h才开始出现减少。随后我们又选择CT26细胞，使用免疫荧光实验检测了不照射和照射后72h其LC3B表达量的变化。结果表明，照射后LC3B的表达量较不照射组显著增多。

3. 抑制小鼠肠癌细胞线粒体自噬增加照射后固有免疫分子IRF5和ZBP1的表达

我们通过qRT-PCR实验来检测调节小鼠肠癌细胞线粒体自噬及照射后固有免疫分子表达量的变化,进而反应线粒体自噬对固有免疫激活的影响。根据处理条件不同,分组依次为空白对照组、单独使用线粒体自噬激动剂FCCP/抑制剂BafA1组、照射组和照射+激动剂FCCP/抑制剂BafA1组。得出结果显示,MC38细胞在受到单独照射8Gy后其固有免疫分子IRF5、ISG15和ZBP1都明显增多。另外,在线粒体自噬激动剂FCCP处理组中,固有免疫分子ISG15和ZBP1的分子表达量均较对照组明显减少;而抑制剂BafA1处理组的固有免疫分子IRF5和ZBP1的分子表达量较对照组均显著增多,且当联合照射共同处理时,增加趋势更加明显。

4. 单独使用药物抑制小鼠肠癌细胞Nrf2可以减少线粒体自噬

我们进一步检测小鼠肠癌细胞中Nrf2对线粒体自噬的影响。我们采用WB实验,分别对CT26细胞和MC38细胞使用Nrf2激动剂tBHQ(1.25μM、5μM)和Nrf2抑制剂ML385(5μM、10μM)进行处理,然后检测HMOX1、LC3B和P62的蛋白表达,分别与空白对照组进行比较。结果显示,MC38细胞和CT26细胞在使用两种浓度的激动剂tBHQ处理后,蛋白HMOX1、LC3B-II的表达量较空白对照组稍有增多但增多趋势不明显。但是,在使用抑制剂ML385处理后,两种细胞的HMOX1和LC3B-II的蛋白表达量较空白对照组明显减少,P62的蛋白量较空白对照组明显增多,且10μM的ML385处理组其变化趋势更加明显。

5. 靶向抑制小鼠肠癌细胞Nrf2可以减少照射引起的线粒体自噬

我们继续将Nrf2抑制剂ML385联合照射分别对MC38细胞和CT26细胞进行处理,使用WB实验检测HMOX1、LC3B和P62的蛋白表达,来进一步探索Nrf2对接受照射后的小鼠肠癌细胞的线粒体自噬产生的影响。分组依次为空白对照组、抑制剂ML385(5μM、10μM)组和IR+抑制剂ML385(5μM、10μM)组。结果显示,小鼠肠癌细胞在照射后HMOX1和LC3B-II的表达量增多、P62表达减少,但单纯使用Nrf2抑制剂ML385以及照射联合抑制剂ML385处理后,HMOX1和LC3B-II蛋白表达量明显减少,P62蛋白量显著增加。

6. 抑制小鼠肠癌细胞Nrf2可增加照射后IFN β 1、ISG15和RSAD2的产生

我们在单次照射8Gy的基础上联合使用Nrf2激动剂tBHQ和抑制剂ML385一同对两种细胞进行处理,然后通过qRT-PCR实验检测IFN β 1、ISG15和RSAD2的RNA表达量,其中RSAD2也是I-IFN诱导产生的数百个干扰素刺激基因之一。根据不同的处理条件有两种分组方式,分别是:照射组和不照射组;还有根据处理药物不同分为:空白对照组、激动剂tBHQ处理组和抑制剂ML385处理组。然后在处理24小时之后提取RNA进行PCR实验。得到结果发现,IFN β 1、ISG15和RSAD2的表达量在任何一组照射之后均较不照射组明显增多,此结果再次证实了照射后固有免疫的激活。然后我们发现不论是对照组、激动剂处理组还是抑制剂处理组,三种固有免疫分子的表达量变化都不明显;但是在照射组中,当使用Nrf2激动剂tBHQ处理之后,IFN β 1、ISG15和RSAD2的表达量较对照组明显减少,使用抑制剂ML385处理之后以上三种固有免疫分子的表达量较其余两组均明显增多。

讨论

放射治疗在局部进展期的直肠癌和盆腔局部复发转移的结肠癌中占据重要地位。但是,不同的患者其放射治疗的疗效大有不同,引起这种差异的原因包括:患者自身因素、肿瘤的位置、分期及肠壁外血管侵犯的情况,以及肿瘤分子生物学特性,如MSI状态。其中,MSI-H型患者对常规化疗反应较差,但其对免疫治疗具有较高获益,且对放疗相对较敏感。因此,在本课题组中,我们选用了MC38细胞系和CT26细胞系两种小鼠肠癌细胞模型,其MSI状态分别是MSI-H型和MSS型。

放射治疗可以通过多种机制来激活和调节机体的免疫系统,进而产生抗肿瘤作用。本课题重点关注其中STING-TBK1-IRFs信号通路的激活,该信号轴的激活可以诱导I型干扰素信号的释放,释放后的I型干扰素可以通过自分泌和旁分泌的方式与I-IFN受体结合,诱导反应细胞中数百个ISG分子的表达从而有

效激活固有免疫及适应性免疫,诱导肿瘤免疫微环境中的抗肿瘤免疫应答。我们课题组在本部分中通过PCR实验证实了MC38、CT26两种肠癌细胞在接受单次8Gy的照射后固有免疫分子IRF5、ISG15和ZBP1的表达都明显增多。结果表明,不论是MSI-H型还是MSS型小鼠肠癌细胞,照射都可以明显激活固有免疫进而调节抗肿瘤免疫反应。因此,在临床上,对于两种不同分子生物学特性的肠癌细胞来说,放射治疗都是一种重要且有效的治疗方式。

与哺乳动物的其他器官不同,线粒体具有独属于自己的DNA,即称为mtDNA。由于mtDNA结构特殊,缺乏组蛋白结构和有效的修复机制,很容易遭受一些应激条件的影响而导致损伤并累计下来。研究发现,Bax/Bak通道允许mtDNA穿过线粒体内膜释放到细胞质中累计在细胞质中的mtDNA可以识别cGAS然后激活STING-TBK1-IRFs信号通路,分泌I-IFN,进一步诱导释放数百免疫分子,激活固有免疫。实验结果证实了肠癌细胞在照射之后几种固有免疫分子表达量明显增加,是由于在接受照射之后细胞内就会产生大量的ROS而导致DNA损伤,其中更易受损伤的mtDNA无法修复被转移至细胞质中并累计下来,进而激活这部分免疫分子释放通路。因此,mtDNA在肠癌细胞放射后固有免疫系统的激活过程中发挥着主要的作用。

而在大多数类型的细胞中,线粒体自噬是清除受损线粒体的主要方式,是线粒体质量控制的重要环节。在几种经典的自噬过程中,LC3B包括两种分子量大小不同的形式,其中LC3B-II,它既与自噬体的完整性相关,也在囊泡与溶酶体结合形成自噬溶酶体的过程中发挥重要作用,通常被用作为自噬的标志物。HMOX1是一种细胞应激蛋白,受到Nrf2下游基因的调节。HMOX1及其产物不但可以作为炎症信号程序的调节因子发挥作用,还可以通过激活AMPK或抑制mTOR信号通路直接促进自噬。因此,HOMX1的表达量既可以代表Nrf2的激活状态,又能反应线粒体自噬的多少。自噬受体P62,在自噬过程中参与识别特定的物质然后与LC3B相互作用,将所识别到的物质包裹到自噬体中,随后与溶酶体融合,导致溶酶体对该物质的降解,并随着该物质一起被降解。实验结果证实,两种小鼠肠癌细胞在接受照射之后LC3B-II的表达量增多、P62的表达量减少,且MC38细胞在照射后的第一天变化最明显。说明照射之后导致损伤的mtDNA增加,尤其是MSI-H表型的MC38细胞对放疗更加敏感,更易受到损伤,然后启动了大量的线粒体自噬过程来保护细胞免受侵害。

另有研究表明,Bax/Bak通路还能通过激活LC3B的脂质化来激活线粒体自噬经典途径,从而清除受损线粒体,阻止cGAS通路的激活,从而抑制了IFN- β 的产生。但是,并不是所有的细胞因子分泌都受到经典自噬的调节。因此,我们探索了线粒体自噬与其他固有免疫分子之间的关系。实验结果说明,线粒体自噬可以调节小鼠肠癌细胞受照射后固有免疫分子IFN β 1、IRF5、ISG15和ZBP1的表达,当线粒体自噬被抑制时,这些固有免疫分子的表达量会增加。即说明线粒体自噬被抑制时可以促进照射后固有免疫的激活。因此,抑制细胞线粒体自噬过程或许可以在临床上抗肿瘤治疗中为提高免疫治疗疗效提供参考价值。

本课题的另一研究重点Nrf2,是细胞抗氧化应激的重要调节因子之一。我们已经证实,当线粒体自噬被抑制时可以增加照射后部分固有免疫分子的表达,促进固有免疫的激活。但Nrf2对线粒体自噬是否有影响还尚未可知,因此我们进一步探索了小鼠肠癌细胞中Nrf2与线粒体自噬之间的关系。结果说明,当小鼠肠癌细胞接受照射之后,靶向抑制Nrf2可以减少由受损mtDNA启动的线粒体自噬过程。那么,调节因子Nrf2对照射后的固有免疫的激活是否也有影响呢?带着这个问题我们进一步展开了研究。实验结果证实,两种MSI表达不同的小鼠肠癌细胞在受到照射之后其固有免疫分子IFN β 1、ISG15和RSAD2表达量都显著增多,且在照射的条件上联合使用ML385抑制Nrf2之后这种增多趋势更加明显。

总 结

本课题主要以探讨肠癌细胞中Nrf2能否对照射后固有免疫的激活产生影响及其影响机制为切入点,选用两种不同MSI表型的小鼠肠癌细胞MC38和CT26作为工具细胞,进行了线粒体对照射后固有免疫激活

的影响、Nrf2对照射后线粒体自噬的影响,以及Nrf2对照射后固有免疫激活的影响三部分的研究。综合以上实验结果,得出以下结论:

1、两种不同MSI表型的小鼠肠癌细胞在照射后固有免疫分子IFN β 1、IRF5、ISG15、ZBP1和RSAD2的表达都明显增多,反映了固有免疫的激活。当线粒体自噬被抑制时,会促进照射后固有免疫的激活。

2、照射后两种小鼠肠癌细胞的线粒体自噬增多,但当Nrf2被抑制时会减少照射引起的线粒体自噬。

3、在两种小鼠肠癌细胞中,照射的同时联合靶向抑制Nrf2会进一步增强照射的固有免疫激活效应。

综上所述,本课题现有的研究结果体现了,在不同MSI表型的小鼠肠癌细胞中,单次照射8Gy会激活固有免疫并诱发线粒体自噬的增多,而当线粒体自噬被抑制时,照射引起的固有免疫激活会进一步增强。另外本课题实验结果发现发现,当靶向抑制Nrf2时,会减少照射诱发的线粒体自噬,并进一步促进固有免疫的激活。总而言之,靶向抑制Nrf2会通过减少线粒体自噬来促进小鼠肠癌细胞照射后引起的固有免疫激活。

Influence of diagnostic and treatment delays on survival outcomes in patients with locally advanced rectal cancer: A multi-center retrospective cohort study

Jiahao Zhu¹, Yutian Zhao¹, Benjie Xu², Peipei Shen¹, Yu Xu¹, Shuai Li,
Fei Xu³, Shengjun Ji⁴, Gu Ke¹, Leyuan Zhou¹

1Department of Radiotherapy and Oncology, Affiliated Hospital of Jiangnan University

2Department of Outpatient Chemotherapy, Harbin Medical University Cancer Hospital,

3Department of Basic Medicine, Wuxi School of Medicine, Jiangnan University

4Department of Radiotherapy and Oncology, Suzhou Municipal Hospital, The affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Gusu School, Nanjing Medical University

Objective: To investigate the impact of diagnostic and treatment delays on the prognosis of patients with locally advanced rectal cancer (LARC).

Methods: Retrospective analyses were performed in Chinese and American cohorts. The intervals from symptom onset to diagnosis and from diagnosis to initial treatment were defined as diagnostic and treatment delays. A univariate and multivariable Cox regression model was conducted for overall survival (OS), cancer-specific survival (CSS), and disease-free survival (DFS).

Results: A total of 450 Chinese and 5,810 American patients were included in this study. Multivariable analysis revealed that a prolonged diagnostic delay (>5 months) was significantly associated with decreased OS (hazard ratio [HR]: 1.50, $P = 0.041$) and DFS (HR: 1.36, $P = 0.047$). Additionally, an extended treatment delay (>2 months) was closely associated with reduced OS (>1 and ≤ 2 months vs. ≤ 1 month, HR: 1.06, $P = 0.386$; >2 months vs. ≤ 1 month, HR: 1.52, $P < 0.001$) and CSS (>1 and ≤ 2 months vs. ≤ 1 month, HR: 1.03, $P = 0.693$; >2 months vs. ≤ 1 month, HR: 1.58, $P = 0.001$) in patients with LARC.

Conclusion: Diagnostic intervals exceeding 5 months and treatment delays of more than 2 months are

significantly associated with unfavorable survival outcomes in LARC patients.

Keywords: rectal cancer; diagnostic delay; treatment delay; neoadjuvant therapy; prognosis

Introduction

Colorectal cancer (CRC) ranks as the third most commonly diagnosed malignant neoplasm worldwide [1]. Rectal cancer constitutes approximately 30% of all CRC cases, with a majority of patients being diagnosed in the middle to late stages of the disease [2]. Due to the high rates of local recurrence and metastasis, locally advanced rectal cancer (LARC) requires multimodal treatment approaches. The utilization of neoadjuvant chemo-radiotherapy (NCRT) followed by total mesorectal excision has been shown to decrease local pelvic recurrence rates to less than 10%. However, distant metastasis rates remain elevated, and the 5-year overall survival (OS) rate remains unsatisfactory [3]. Early diagnosis, timely initiation of treatment, and the optimization of therapeutic strategies are considered critical determinants of improved prognosis. Recently, delays in the management of CRC have become a significant clinical concern, particularly regarding the interval between symptom onset and initial diagnosis (diagnostic delay), as well as the time between diagnosis and definitive surgery (treatment delay).

Diagnostic and treatment delays are generally considered adverse prognostic factors in cancer. However, several studies have reported counterintuitive findings in colorectal cancer (CRC). For example, Singh et al. found no significant negative clinical effect associated with an increased time to diagnosis [4], a result that was also observed in an earlier report by Stapley [5]. Furthermore, two additional studies found that shorter diagnostic intervals were associated with higher mortality rates in CRC [6, 7]. Regarding treatment delay, two recent studies demonstrated that a prolonged preoperative therapeutic delay did not result in poorer survival among CRC patients undergoing direct curative surgical treatment [8, 9]. Similarly, Yu et al. reported that CRC patients who received immediate treatment after diagnosis (<1 month) experienced the worst prognosis compared to those with longer delays [10]. These unexpected outcomes may be attributed to the combined analysis of colon and rectal cancers, as well as differences in disease stage. Indeed, diagnostic intervals have been shown to be significantly associated with higher mortality in rectal cancer but not in colon cancer [11]. A recent systematic review and another study indicated that disease stage may serve as an important confounding factor when analyzing the association between diagnostic or treatment delays and survival in CRC [12, 13]. Moreover, treatment strategies for CRC vary considerably depending on tumor stage and location, particularly in cases of locally advanced disease.

The contrasting and conflicting results underscore the need for further in-depth investigation into the association between delayed diagnosis or treatment of CRC and survival outcomes. Therefore, the aim of this study is to elucidate the impact of diagnostic and treatment delays on the prognosis of patients with LARC undergoing standard neoadjuvant therapy followed by surgery.

Methods

Patients selection

A retrospective study was conducted using data from the Harbin Medical University Cancer Hospital, the Affiliated Hospital of Jiangnan University, and the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, involving 450 Chinese patients with LARC out of a total of 2173 inpatient cases between January 2010 and October 2019. Patients were selected based on the following criteria: (1) clinical stage II–III (cT2–4 and/or cN1–2) classified with magnetic resonance imaging and/or computed tomography; (2) time of diagnosis from 2010.01 to 2021.01; (3) age 20–85 years; (4) adenocarcinoma or mucinous adenocarcinoma; (5) rectal cancer as the only diagnosed cancer; (6) standard neoadjuvant treatment was conducted. The review of data for this investigation was approved by the institutional review board of the Harbin Medical University Cancer Hospital, the Affiliated Hospital of Jiangnan

University, and the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University. This study was consistent with the Declaration of Helsinki.

We identified 5810 American patients with LARC who received chemoradiotherapy followed by surgery from the 18 population-based Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) registries between 2010 and 2019. Patients with LARC were identified with topographical and histological codes from the International Classification of Diseases (ICD-O-3). C20.9 were the topographical codes, and histological codes were 8140/3 (adenocarcinoma) and 8480/3 (mucinous adenocarcinoma). The inclusion criteria were as follows: (1) time of diagnosis from 2010 to 2019; (2) age 20 – 85 years; (3) histologically confirmed rectal cancer; (4) adenocarcinoma or mucinous adenocarcinoma; (5) rectal cancer as the only diagnosed cancer; (6) stage T3 – 4 and/or N+ without metastasis; (7) chemotherapy and surgery were performed; (8) radiotherapy was administered before surgery. The detailed selection process is described in Figure 1.

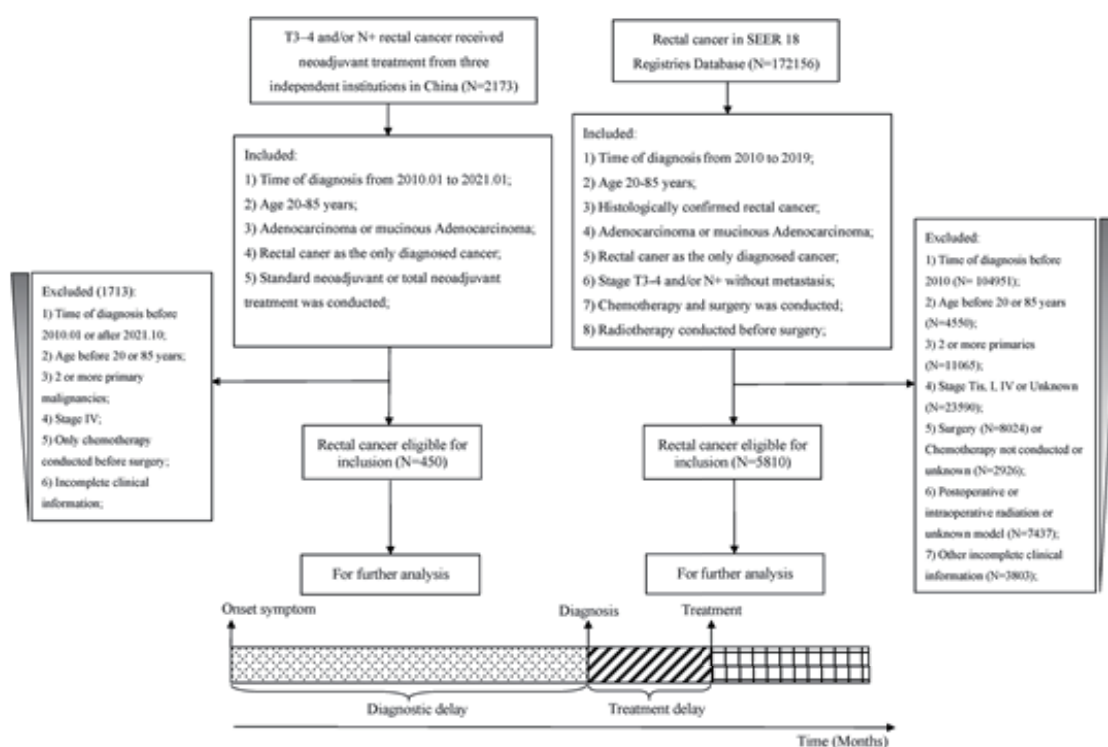


Figure 1. Flow diagram of patient selection and definition of time interval.

Clinical indicator definition

In this study, diagnostic delay was defined as the interval between the date of onset of symptoms (abdominal/rectal pain, blood in stool, weakness/fatigue, weight loss, diarrhea, change in bowel habits, and constipation) and the date of diagnosis (defined as the date of histopathological confirmation through biopsy). Patients with diagnostic delay beyond the threshold were defined as long diagnostic delay group (LDDG); otherwise, they were defined as short diagnostic delay group (SDDG). Treatment delay was defined as the interval between the date of diagnosis and the initiation of treatment (neoadjuvant chemoradiotherapy). According to the National Accreditation Program for Rectal Cancer guidelines, patients with therapeutic delay ≤ 1 month were defined as a short treatment delay group (STDG), > 2 months as a long treatment delay group (LTDG), and the rest as a middle treatment delay group (MTDG) [14].

Follow-up and outcomes

Postoperative follow-up visits were scheduled every 6 months for the first 3 years, followed by annual visits thereafter. Regular examinations included physical examinations, laboratory tests, colonoscopy, and imaging. The primary endpoints were OS, cancer-specific survival (CSS), and disease-free survival (DFS). Pathologic complete response (pCR) was determined as the secondary endpoint. OS was the interval from the time in months from the date of surgery to death or the last visit. CSS was the interval from the surgery to the occurrence of a LARC-specific death. DFS was the interval from the surgery to the disease recurrence. pCR refers to the absence of evidence of residual tumor cells in the surgical specimens from both the primary site and resected lymph nodes.

Statistical analyses

The chi-square test, or Fisher's exact test, was employed to compare the characteristics among different groups. For continuous variables, the Student's t-test and Wilcoxon's rank-sum test were performed. Kaplan-Meier curves were drawn and then the differences were evaluated with the log-rank test. X-tile, a graphical tool designed for assessing the optimal cut-point of a continuous variable, was used to determine the optimal dichotomous cutoffs of diagnostic and treatment delay according to OS [15]. We applied univariate and multivariable Cox regression to assess the relationship between survival outcomes and clinically relevant variables. A two-sided $P < 0.05$ was considered to be statistically significant. R software version 4.2.0 and X-tile were used for all statistical analysis.

Results

Patient characteristics

A total of 450 Chinese and 5810 American patients were recruited for this study. The median time from symptom onset to diagnosis was 5 months, with an interquartile range (IQR) of 3 – 6 months in the Chinese cohort. The median time from diagnosis to treatment was 8 days with an IQR of 5 – 13 days in the Chinese cohort and 1 month with an IQR of 1 – 2 months in the American cohort. The treatment interval of 21 (4.7%) patients who received initial neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy exceeded 1 month, and no cases waited more than 2 months in the Chinese cohort. However, the gap time of 2028 (34.9%) patients exceeded 1 month, and 365 (6.8%) cases waited more than 2 months in the American cohort. Chinese patients with LARC experienced shorter treatment intervals than American individuals ($P < 0.001$). Over the entire follow-up period, a total of 104 patients (23.1%) experienced mortality. 162 patients (36.0%) experienced disease recurrence in the Chinese cohort, and 1107 patients (19.1%) experienced mortality in the American database.

Finally, 5 months was defined as the optimal binary threshold of diagnostic delay with X-tile in the Chinese cohort (Figure S1 – 5). Therefore, LARC patients with therapeutic delay ≤ 5 months were defined as the SDDG and > 5 months as the LDDG. However, no reasonable optimal binary threshold of treatment delay could be obtained in the Chinese cohort. Therefore, Chinese patients were divided into subgroups, as Americans recommend. Additionally, given the lack of information about diagnostic delay in the American database, the Chinese and American cohorts were mainly used to explore the influence of diagnostic and treatment delay on survival outcomes in LARC patients, respectively. No significant differences in clinical characteristics were noted between SDDG and LDDG in the Chinese cohort. Nevertheless, differences in age, year of diagnosis, and tumor differentiation existed among the three treatment delay groups in the American cohort. The main clinical characteristics of the patients are shown in Table 1 and Table S1.

Table 1. Baseline characteristics of Chinese and American patients with locally advanced rectal cancer.

Characteristics	Chinese cohort (n=450)			American cohort (n=5810)			
	SDDG (n=289)	LDDG (n=161)	P	STDG (n=3782)	MTDG (n=1663)	LTDG (n=365)	P
Gender			0.841				0.644
Female	100 (34.6%)	58 (36.0%)		1416 (37.4%)	602 (36.2%)	132 (36.2%)	
Male	189 (65.4%)	103 (64.0%)		2366 (62.6%)	1061 (63.8%)	233 (63.8%)	
Age (Years)			0.789				<0.001
Median (IQR)	58 (53 to 63)	58 (51 to 65)		57 (50 to 66)	59 (52 to 67)	61 (53 to 67)	
Year of diagnosis			0.515				<0.001
2010–2013	14 (4.8%)	13 (8.1%)		1382 (36.5%)	475 (28.6%)	101 (27.7%)	
2014–2016	90 (31.1%)	48 (29.8%)		1254 (33.2%)	540 (32.5%)	105 (28.8%)	
2017–2019	185 (64.0%)	100 (62.1%)		1146 (30.3%)	648 (39%)	159 (43.6%)	
Histology			0.904				0.664
Adenocarcinoma	275 (95.2%)	152 (94.4%)		3657 (96.7%)	1600 (96.2%)	352 (96.4%)	
Mucinous adenocarcinoma	14 (4.8%)	9 (5.6%)		125 (3.3%)	63 (3.8%)	13 (3.6%)	
Differentiation			0.986				0.006
Well	30 (10.4%)	16 (9.9%)		295 (7.8%)	147 (8.8%)	29 (7.9%)	
Moderate	228 (78.9%)	128 (79.5%)		3061 (80.9%)	1376 (82.7%)	309 (84.7%)	
Poor	31 (10.7%)	17 (10.6%)		426 (11.3%)	140 (8.4%)	27 (7.4%)	
Pretreatment CEA			0.336				0.405
Normal	161 (55.7%)	98 (60.9%)		2117 (56%)	920 (55.3%)	216 (59.2%)	
Elevated	128 (44.3%)	63 (39.1%)		1665 (44%)	743 (44.7%)	149 (40.8%)	
cT stage			0.462				0.205
cT2	12 (4.2%)	7 (4.3%)		221 (5.8%)	97 (5.9%)	26 (7.2%)	
cT3	201 (69.6%)	103 (64%)		3115 (82.4%)	1384 (83.2%)	283 (77.5%)	
cT4	76 (26.3%)	51 (31.7%)		446 (11.8%)	182 (10.9%)	56 (15.3%)	
cN stage			0.203				0.051
cN0	98 (33.9%)	49 (30.4%)		1243 (32.9%)	570 (34.3%)	144 (39.5%)	
cN1	132 (45.7%)	87 (54%)		1940 (51.3%)	862 (51.8%)	172 (47.1%)	
cN2	59 (20.4%)	25 (15.5%)		599 (15.8%)	231 (13.9%)	49 (13.4%)	

Characteristics	Chinese cohort (n=450)			American cohort (n=5810)			
	SDDG (n=289)	LDDG (n=161)	P	STDG (n=3782)	MTDG (n=1663)	LTDG (n=365)	P
cTNM	0.464			0.094			
IIA	75 (26%)	33 (20.5%)		1104 (29.2%)	519 (31.2%)	125 (34.2%)	
IIB	17 (5.9%)	14 (8.7%)		107 (2.8%)	39 (2.3%)	12 (3.3%)	
IIC	6 (2.1%)	2 (1.2%)		32 (0.8%)	12 (0.7%)	7 (1.9%)	
IIIA	12 (4.2%)	7 (4.3%)		186 (4.9%)	86 (5.2%)	21 (5.8%)	
IIIB	113 (39.1%)	74 (46%)		1850 (48.9%)	807 (48.5%)	165 (45.2%)	
IIIC	66 (22.8%)	31 (19.3%)		503 (13.3%)	200 (12%)	35 (9.6%)	
pPNI	0.557			0.911			
Negative	268 (92.7%)	146 (90.7%)		3320 (87.8%)	1458 (87.7%)	323 (88.5%)	
Positive	21 (7.3%)	15 (9.3%)		462 (12.2%)	205 (12.3%)	42 (11.5%)	
pTDs	0.881			0.239			
Negative	223 (77.2%)	126 (78.3%)		3314 (87.6%)	1442 (86.7%)	328 (89.9%)	
Positive	66 (22.8%)	35 (21.7%)		468 (12.4%)	221 (13.3%)	37 (10.1%)	

Abbreviations: CEA: carcinoembryonic antigen; cN: clinical lymph node; cT: clinical tumor; cTNM: clinical tumor, lymph node, and metastasis system stage; lymph node, and metastasis; IQR: interquartile range; LDDG: long diagnostic delay group; LTDG: long treatment delay group; MTDG: middle treatment delay group; PNI: perineural invasion; SDDG: short diagnostic delay group; STDG: short treatment delay group; TDs: tumor deposits.

Prognosis

There were significant differences in the Chinese cohort between SDDG and LDDG in OS (Figure 2A, P = 0.029) and DFS (Figure 2B, P = 0.040), while not in CSS (Figure 2C, P = 0.110) or pCR (Figure 2D, P = 0.686). Significant differences in the American database were also observed among STDG, MTDG, and LTDG in OS (Figure 3A, P = 0.002) and CSS (Figure 3B, P = 0.017). Further comparisons of the three groups showed that the main differences between OS and CSS were concentrated between STDG, MTDG, and LTDG, but not between STDG and MTDG. A similar relationship between STDG and MTDG in OS (Figure 3C, P = 0.890) and CSS (Figure 3D, P = 0.511) was also found in the Chinese cohort. No significant difference existed in pCR between STDG and MTDG (Figure S6, P = 0.890).

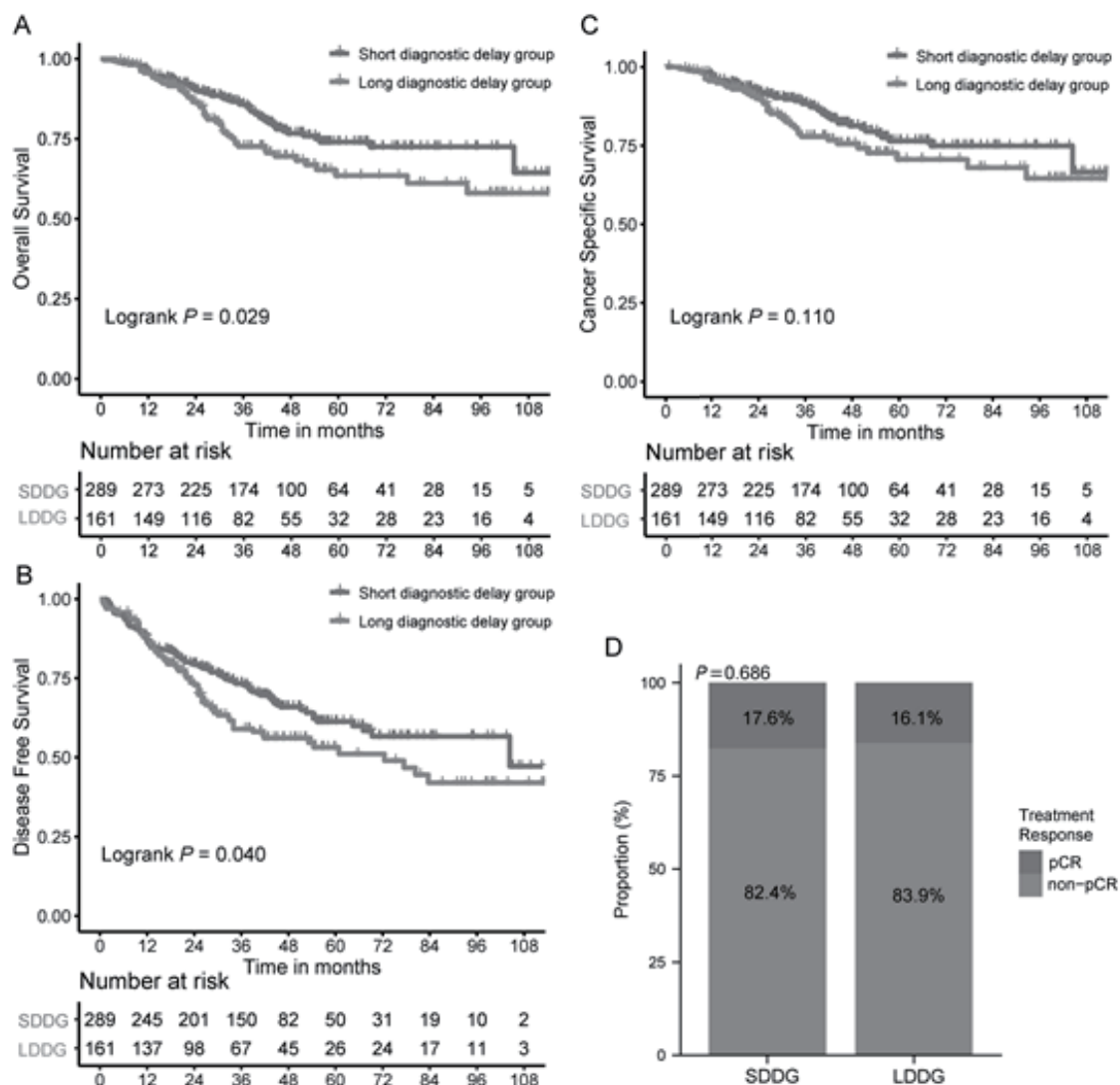


Figure 2. Differences in survival and treatment response between the short diagnostic delay group (SDDG) and the long diagnostic delay group (LDDG) in Chinese locally advanced rectal cancer patients. (A) Overall survival. (B) Disease-free survival. (C) Cancer-specific survival. (D) Pathologic complete response (pCR).

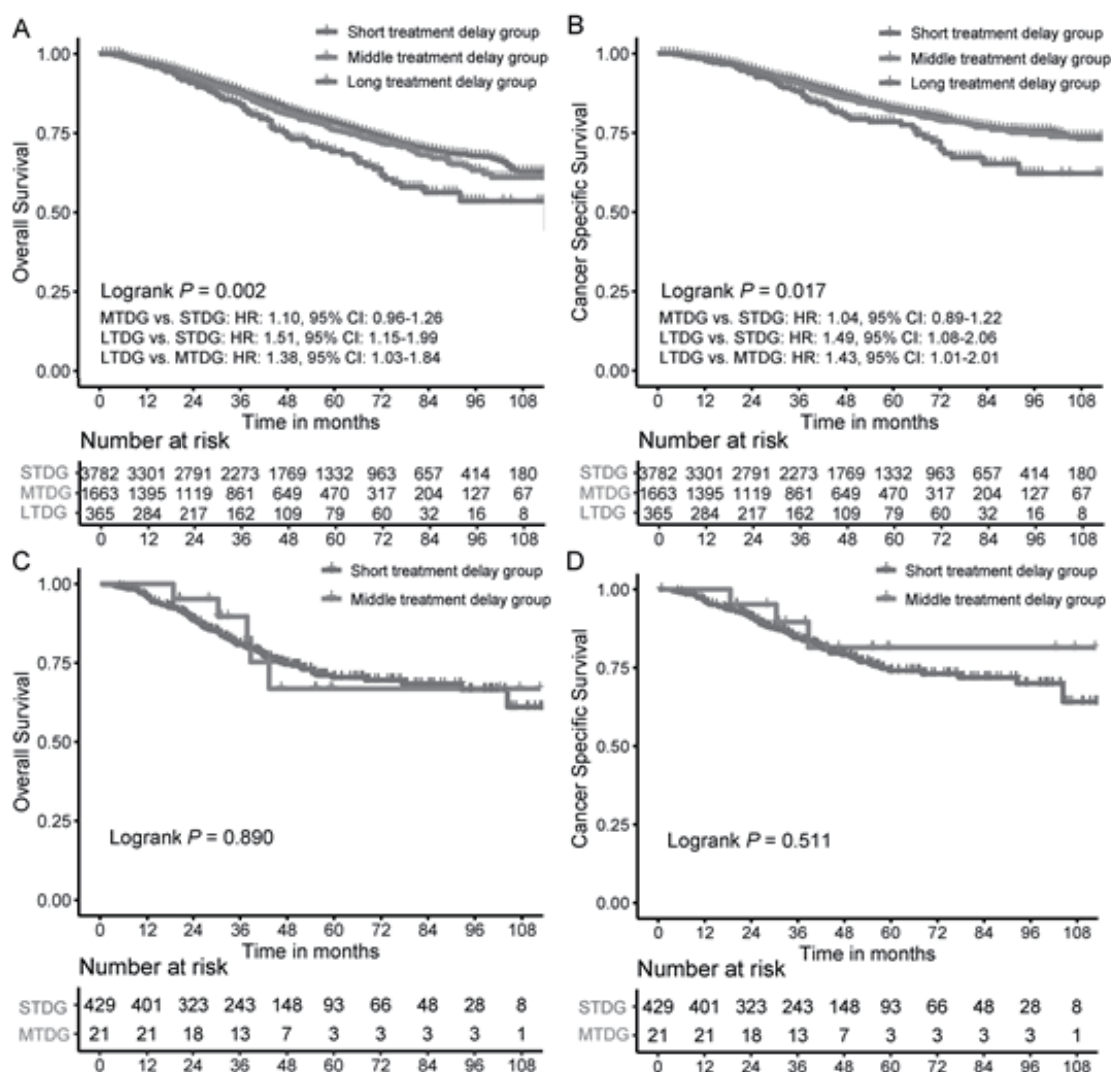


Figure 3. Differences in survival among the short treatment delay group (STDG), middle treatment delay group (MTDG), and long treatment delay group (LTDG) in American and Chinese locally advanced rectal cancer patients. (A, B) Overall survival and cancer-specific survival in the American cohort. (C, D) Overall survival and cancer-specific survival in the Chinese cohort.

Multivariate analysis showed that age (hazard ratio [HR]: 1.33, 95% confidence interval [CI], 1.08–1.44, $P = 0.026$) and diagnostic delay (HR: 1.50, 95% CI, 1.02–2.21, $P = 0.041$) served as the independent prognostic factors for OS, tumor deposits (HR: 1.73, 95% CI, 1.09–2.73, $P = 0.019$) as the only independent prognostic factor for CSS, and tumor deposits (HR: 1.55, 95% CI, 1.11–2.18, $P = 0.011$), N stage (HR: 1.04, 95% CI, 1.00–1.32, $P = 0.049$), and diagnostic delay (HR: 1.36, 95% CI, 1.01–1.85, $P = 0.047$) for DFS (Table 2). In the American database, treatment delay was the independent prognostic factor for OS (MTDG vs. STDG, HR: 1.06, 95% CI, 0.92–1.21, $P = 0.386$; LTDG vs. STDG, HR: 1.52, 95% CI, 1.20–1.92, $P < 0.001$) and CSS (MTDG vs. STDG, HR: 1.03, 95% CI, 0.87–1.21, $P = 0.693$; LTDG vs. STDG, HR: 1.58, 95% CI, 1.20–2.09, $P = 0.001$). Besides treatment delay, gender, age, year of diagnosis, histology, pretreatment carcinoembryonic antigen (CEA), perineural invasion, tumor deposits, T stage, and N stage significantly impacted the OS and CSS ($P < 0.05$). Tumor differentiation also influenced CSS ($P < 0.05$) (Table 3).

Table 2. Univariate and multivariate Cox regression analysis for overall survival (OS), cancer specific survival (CSS), and disease free survival (DFS) in Chinese cohort.

Characteristics	UVA (OS)		MVA (OS)		UVA (CSS)		MVA (CSS)		UVA (DFS)		MVA (DFS)	
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Gender												
Female	Ref						Ref			Ref		
Male	1.08 (0.73–1.62)		0.694				1.20 (0.77–1.86)		0.427	0.99 (0.71–1.37)		0.951
Age (Years)	1.27 (1.14–1.56)		0.016	1.33 (1.08–1.44)		0.026	1.01 (0.99–1.04)		0.268	1.01 (0.99–1.02)		0.542
Year of diagnosis												
2010–2013	Ref						Ref			Ref		
2014–2016	1.16 (0.54–2.52)		0.701				1.09 (0.47–2.52)		0.833	0.95 (0.50–1.78)		0.861
2017–2019	0.82 (0.38–1.80)		0.627				0.81 (0.35–1.88)		0.619	0.91 (0.48–1.70)		0.757
Histology												
Adenocarcinoma	Ref						Ref			Ref		
Mucinous adenocarcinoma	0.48 (0.15–1.52)		0.211				0.57 (0.18–1.81)		0.339	0.63 (0.28–1.44)		0.275
Differentiation												
Well	Ref						Ref			Ref		
Moderate	1.41 (0.68–2.91)		0.357				1.34 (0.62–2.91)		0.462	1.05 (0.63–1.77)		0.845
Poor	2.15 (0.89–5.20)		0.089				1.73 (0.64–4.66)		0.278	1.18 (0.59–2.33)		0.641
Pretreatment CEA												
Normal	Ref						Ref			Ref		
Elevated	1.08 (0.73–1.59)		0.698				1.28 (0.84–1.96)		0.258	1.28 (0.94–1.74)		0.118
Perineural invasion												
Negative	Ref						Ref			Ref		
Positive	1.49 (0.78–2.87)		0.228				1.26 (0.58–2.73)		0.564	1.40 (0.83–2.35)		0.203
Tumor deposits												
Negative	Ref			Ref			Ref			Ref		
Positive	1.57 (1.03–2.39)		0.036	1.48 (0.97–2.25)		0.071	1.73 (1.09–2.73)		0.019	1.73 (1.09–2.73)		0.019
										1.61 (1.15–2.26)		0.006
											1.55 (1.11–2.18)	0.011
T stage												
T1–T2	Ref						Ref			Ref		
T3–T4	1.59 (0.50–5.02)		0.428				1.92 (0.47–7.82)		0.362	1.88 (0.69–5.06)		0.215
N stage												
Negative	Ref						Ref			Ref		
Positive	1.13 (0.75–1.70)		0.553				1.40 (0.88–2.23)		0.161	1.22 (1.09–1.52)		0.036
											1.04 (1.00–1.32)	0.049
Diagnostic delay (Months)												
≤ 5	Ref			Ref			Ref			Ref		

Characteristics	UVA (OS)		MVA (OS)		UVA (CSS)		MVA (CSS)		UVA (DFS)		MVA (DFS)				
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P			
> 5	1.53	(1.04–2.26)	0.031	1.50	(1.02–2.21)	0.041	1.41	(0.92–2.17)	0.116	1.39	(1.01–1.90)	0.041	1.36	(1.01–1.85)	0.047
Treatment delay (Months)															
≤ 1	Ref						Ref			Ref					
> 1	0.94	(0.38–2.31)	0.891				0.68	(0.21–2.15)	0.511				0.69	(0.31–1.56)	0.376

Abbreviations: CEA: Carcinoembryonic antigen; CI: Confidence interval; CSS: Cancer specific survival; DFS: Disease free survival; HR: Hazard ratio; N: Lymph node; MVA: Multivariate analysis; OS: Overall survival; Ref: Reference; T: tumor; TNM: Tumor, lymph node, and metastasis system stage; UVA: Univariate analysis.

Table 3. Univariate and multivariate Cox regression analysis for overall survival (OS) and cancer specific survival (CSS) in American cohort.

Characteristics	UVA (OS)		MVA (OS)		UVA (CSS)		MVA (CSS)					
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P			
Gender												
Female	Ref			Ref			Ref					
Male	1.28	(1.12–1.45)	<0.001	1.26	(1.11–1.43)	<0.001	1.20	(1.03–1.39)	0.015	1.19	(1.03–1.38)	0.019
Age (Years)	1.02	(1.02–1.03)	<0.001	1.03	(1.02–1.03)	<0.001	1.01	(1.01–1.02)	<0.001	1.01	(1.01–1.02)	<0.001
Year of diagnosis												
2010–2013	Ref			Ref			Ref					
2014–2016	0.84	(0.73–0.97)	0.017	0.86	(0.75–0.99)	0.037	0.805	(0.68–0.94)	0.009	0.80	(0.68–0.94)	0.009
2017–2019	0.81	(0.64–1.03)	0.091	0.79	(0.62–1.01)	0.058	0.880	(0.66–1.16)	0.364	0.83	(0.63–1.10)	0.207
Histology												
Adenocarcinoma	Ref						Ref					
Mucinous adenocarcinoma	1.58	(1.23–2.02)	<0.001	1.39	(1.09–1.79)	0.009	1.56	(1.17–2.10)	0.002	1.35	(1.01–1.82)	0.045
Differentiation												
Well	Ref						Ref					
Moderate	1.04	(0.83–1.32)	0.712	1.02	(0.81–1.29)	0.895	1.12	(0.84–1.49)	0.439	1.06	(0.79–1.41)	0.679
Poor	1.47	(1.12–1.93)	0.006	1.31	(0.99–1.72)	0.057	1.82	(1.31–2.53)	<0.001	1.51	(1.08–2.09)	0.015
Pretreatment CEA												
Normal	Ref			Ref			Ref					
Elevated	1.57	(1.39–1.76)	<0.001	1.39	(1.23–1.57)	<0.001	1.67	(1.45–1.92)	<0.001	1.42	(1.23–1.64)	<0.001
Perineural invasion												
Negative	Ref			Ref			Ref					

Characteristics	UVA (OS)		MVA (OS)		UVA (CSS)		MVA (CSS)		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Positive	2.33	(2.01–2.70)	<0.001	1.87	(1.60–2.19)	<0.001	2.89	(2.45–3.40)	<0.001
Tumor deposits									
Negative	Ref			Ref			Ref		
Positive	2.10	(1.82–2.44)	<0.001	1.65	(1.40–1.93)	<0.001	2.55	(2.17–3.01)	<0.001
T stage									
T1–T2	Ref			Ref			Ref		
T3–T4	2.14	(1.52–3.01)	<0.001	1.93	(1.36–2.73)	<0.001	2.26	(1.49–3.43)	<0.001
N stage									
Negative	Ref			Ref			Ref		
Positive	1.27	(1.12–1.44)	<0.001	1.28	(1.12–1.46)	<0.001	1.69	(1.44–1.98)	<0.001
Treatment delay (Months)									
≤ 1	Ref			Ref			Ref		
> 1, ≤ 2	1.10	(0.96–1.26)	0.157	1.06	(0.92–1.21)	0.386	1.04	(0.88–1.22)	0.598
> 2	1.51	(1.20–1.91)	<0.001	1.52	(1.20–1.92)	<0.001	1.49	(1.13–1.96)	0.004

Abbreviations: CEA: carcinoembryonic antigen; CI: confidence interval; CSS: cancer specific survival; HR: hazard ratio; N: lymph node; MVA: multivariate analysis; OS: overall survival; Ref: reference; T: tumor; TNM: tumor, lymph node, and metastasis system stage; UVA: Univariate analysis.

Delay intervals in younger and older patients

Given that age served as an independent factor for OS in both the Chinese and American cohorts, differences in diagnostic and treatment delay in younger (≤ 50 years) and older (> 50 years) LARC patients were further analyzed. There was no significant difference in diagnostic and treatment intervals between younger and older groups in the Chinese cohort. However, patients with more than 50 years experienced a longer treatment interval, with a mean difference of 0.08 months (about 2.4 days) in the American population ($P < 0.001$) (Table 4).

Table 4. Delay Intervals in younger (≤ 50 years) and older (> 50 years) patients with locally advanced rectal cancer.

Population	Variable	Age ≤ 50 years	Age > 50 years	P
Chinese cohort	Diagnostic delay (Months)	N = 87	N = 363	0.122
	Median (IQR)	5 (3–7)	4 (3–6)	
	Mean (SD)	4.89 (2.24)	4.47 (2.26)	
	Range	0–8	0–8	
Chinese cohort	Treatment delay (Days)	N = 87	N = 363	0.847

Population	Variable	Age ≤ 50 years	Age > 50 years	P
	Median (IQR)	8 (5–12)	8 (5–13)	
	Mean (SD)	10.47 (10.65)	10.49 (7.94)	
	Range	2–61	1–59	
American cohort	Treatment delay (Months)	N = 1481	N = 4329	< 0.001
	Median (IQR)	1 (1–2)	1 (1–2)	
	Mean (SD)	1.33 (0.59)	1.46 (0.69)	
	Range	0–10	0–13	

Abbreviations: IQR: Interquartile range; SD: Standard deviation.

Discussion

This retrospective study demonstrated that a prolonged diagnostic delay (> 5 months) led to a worse OS and DFS in LARC patients. Patients with treatment delays exceeding 2 months suffered from poorer OS and CSS. Young patients or those with poor tumor differentiation always had a shorter treatment delay. Moreover, LARC patients in America seemed to have a longer waiting time between diagnosis and initial treatment compared with Chinese patients. No diagnostic or treatment interval difference existed between younger and older LARC patients in the Chinese cohort. Nevertheless, patients with more than 50 years of age had a longer treatment interval in the American cohort.

Recently, several studies focused on the problems concerning diagnostic and treatment delays in survival in CRC patients due to the COVID–19 pandemic, which may provide a reference for those patients who could not obtain a timely diagnosis and treatment. Several previous studies were conducted in the Western world to investigate the impact of diagnostic delay on CRC stage and prognosis. A study from the Netherlands showed a median time of 4.6 months between the onset of symptoms and initial treatment [16]. A similar median time of 4.4 months was observed in another study conducted with the Spain cohort [17]. However, these studies found that longer diagnostic delays had no significant relationship with worse survival or a more advanced CRC stage. On the contrary, an inverse association between diagnostic delay and CRC stage was observed [12, 18]. Additionally, patients with short diagnostic intervals were even found to have a significantly higher mortality rate for rectal cancers [11]. They blamed the stage at the time of symptom onset, tumor location, and aggressiveness as the causes of the "waiting time paradox". Our study recruited only LARC patients who received the standard neoadjuvant treatment model, which might reduce the potential confounding factors. Although a mean time of 5 months of diagnostic delay in the Chinese cohort seemed to be close to the data in Western countries, there were wide differences in practice due to variations in healthcare insurance policies, healthcare systems, and medical ecosystems across developed and developing countries. In this study, a prolonged diagnostic delay (> 5 months) in LARC led to a poor OS and DFS while having no association with CSS, pCR, or tumor–related risk factors.

In terms of treatment delay, institutions in Britain and America recommended initiating treatment for CRC within 2 months of the patient's primary clinical evaluation [19, 20]. From the results of our study with the American database, this suggestion was meaningful in practice. We found that LTDG had lower OS and CSS when compared with STDG and MTDG in LARC patients in the American database. Nevertheless, another study designed similarly to ours did not come to the same conclusion. Edwards et al. investigated whether the therapy within 60 days of diagnosis could influence the prognosis in stage II/III RC. A total of 1,031 cases treated with upfront resection

or a neoadjuvant treatment modality were included in their study. Oncologic outcomes were not correlated with the timely initiation of treatment [15]. We notice that 229 (22.2%) patients received direct surgery, which may obscure a positive result. A recent study demonstrated that waiting time from diagnosis to primary treatment exceeding 2 months could not serve as an independent factor for OS and DFS in RC undergoing upfront operation [8]. Treatment modality may be a potential confounder. Several studies also defined 1 month as the threshold for treatment delay. Lee et al. found a significant increase in the risk of mortality in CRC with longer time intervals (> 1 month) between diagnosis and initiation of therapy. A timely treatment less than 1 month after diagnosis was recommended for CRC, regardless of tumor stage [21]. However, two studies with a similar design did not observe a significant relationship, which was consistent with the results of this present study in the Chinese cohort [8, 9]. Conversely, an Australian study demonstrated that CRC patients had lower survival when treated less than 1 month after diagnosis [22]. This phenomenon can be attributed to the tendency to prioritize early treatment for more complex cases. They attributed this to a preference for early treatment in more complicated cases. Clinical physicians may prioritize patients with more severe and emergency conditions, such as rectal bleeding or obstruction, for faster treatment. These patients may also have poor survival. This type of confounding can weaken or even reverse the estimates from the analysis, erroneously suggesting that longer treatment intervals are protective [23].

Age is recognized as a significant potential factor contributing to clinical delays. Previous studies compared intervals between younger and older CRC patients; they indicated that younger individuals always experienced longer pre-diagnostic intervals and shorter treatment delays when significant differences were reported [24, 25]. A tendency for longer diagnostic intervals in younger LARC patients was observed in our study. Younger adults are more likely to experience delays due to lower awareness of alarm symptoms, reluctance to seek treatment, as well as misdiagnosis and difficulties in accessing healthcare, resulting in longer diagnostic delays and more advanced diseases [26, 27]. Interestingly, older age was found to be a poor prognostic factor for LARC. We consider that timely treatment may compensate for this disadvantage in the Chinese cohort, as almost all Chinese cases received therapy within one month. Additionally, a shorter treatment delay was also observed in younger LARC patients compared with older individuals in the American cohort, which is consistent with previous findings [28, 29]. Therefore, prompt treatment is important for these patients, regardless of their age.

Strengths of our study include a large sample size of LARC patients treated with neoadjuvant therapy strategies. Confounders of stage and therapeutic modality may be avoided. Prediagnostic and treatment intervals were both analyzed in this current study. Additionally, Chinese and American patients were included in this study, and a treatment interval difference between the two countries was observed. Associations between age and clinical delay were further explored. Several limitations also exist in this study. First, this retrospective study is limited by the content and accuracy of electronic health record data, as well as the presence of selection bias. Therefore, we could not analyze potential confounders, including patient education level, lifestyle factors, and economic conditions. Second, information about diagnostic intervals and disease recurrence in SEER is lacking and could not be included in the analysis. Third, the relatively strong subjectivity and weak awareness of symptom onset may influence the real diagnostic intervals. Fourth, the optimal cutoff of the treatment interval could not be obtained in the Chinese cohort, which means that the sample size is limited.

Conclusion

In summary, this retrospective study found that a longer diagnostic delay from symptom onset to diagnosis and a prolonged treatment delay between diagnosis and treatment were associated with poorer survival in LARC. A less than 5-month diagnostic interval and a 2-month therapeutic interval may be safe for LARC patients. This study

provides a reference for LARC patients who could not obtain a timely diagnosis and treatment. Prompt and accurate diagnosis, along with timely and effective therapy, are essential for improving the management of LARC.

Abbreviation:

CEA	carcinoembryonic antigen
CI	confidence interval
CRC	colorectal cancer
CSS	cancer-specific survival
DFS	disease-free survival
HR	hazard ratio
ICD-O-3	International Classification of Diseases
LARC	locally advanced rectal cancer
LDDG	long diagnostic delay group
LTDG	long treatment delay group
MTDG	middle treatment delay group
NCRT	neoadjuvant chemo-radiotherapy
OS	overall survival
pCR	pathologic complete response
SDDG	short diagnostic delay group
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
STDG	short treatment delay group

Author contributions

Yutian Zhao: conceptualization, data curation; Jiahao Zhu: formal analysis, visualization; Benjie Xu: investigation; Peipei Shen: methodology; Fei Xu: resources and funding acquisition; Shengjun Ji: validation; Ke Gu: project administration; and Leyuan Zhou: validation and funding acquisition. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Financial & competing interests disclosure

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (grant no. 82202955) and Gusu Health Talent Program (GSWS2020067).

Competing interests

The authors have declared no competing interests.

Ethical conduct of research

The review of data for this investigation was approved by the institutional review board of the Harbin Medical University Cancer Hospital, the Affiliated Hospital of Jiangnan University, and the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

Availability of data and materials

The data that support the findings of this study are available on reasonable request from the corresponding author.

Uncertainty-guided multitask semi-supervised network for the multi-organ segmentation of breast cancer CBCT

Zi-yi Wang^{a,b,c,d}, Wei Sun^a, Heng Zhang^{a,b,c,d}, Nan-nan Cao^{a,b,c,d}, Jiang-yi Ding^{a,b,c,d}, Jia-wei Sun^{a,b,c,d}, Kai Xie^{a,b,c,d}, Liu-gang Gao^{a,b,c,d}, Xin-ye Ni^{a,b,c,d}

^a Department of Radiotherapy Oncology, Changzhou No.2 People's Hospital, Nanjing Medical University, Changzhou 213003, China

^b Jiangsu Province Engineering Research Center of Medical Physics, Changzhou 213003, China

^c Medical Physics Research Center, Nanjing Medical University, Changzhou 213003, China

^d Key Laboratory of Medical Physics in Changzhou, Changzhou 213003, China

Background: The delineation of organs at risk (OARs) and clinical target volume (CTV) is an important step in adaptive radiotherapy (ART). Cone-beam computed tomography (CBCT) images are easy to obtain in radiotherapy.

Objectives: This study aims to develop an effective CBCT-guided delineation method for breast cancer ART.

Methods: A total of 60 planning CT images and 330 CBCT images from 60 patients with breast cancer who underwent breast-conserving surgery were used to develop uncertainty-guided multitask semi-supervised network (UGMNet), which is guided by model segmentation uncertainty and uses intra-task consistency learning to effectively utilize unlabeled data. Branch networks were added to take advantage of the region-level shape constraints and bounding-level distance information of the data. UGMNet was trained with 20% labeled data and a large amount of unlabeled data to obtain the generalized segmentation model (Ours-G). The planning CT image of each patient was then inputted to the generalized model for fine-tuning to establish a personal segmentation model (Ours-P). We compared Ours-G and Ours-P with three classical semi-supervised methods, uncertainty aware mean teacher (UA-MT), dual-task consistency network (DTC), and mutual consistency network (MC-Net+).

Results: Compared with other semi-supervised segmentation model, our proposed method achieved better or equivalent segmentation performance under the same backbone network (3D VNet) and task setting. For CTV delineation, the mean Dice similarity coefficient (DSC) of UA-MT, DTC, MC-Net+, Ours-G, and Ours-P were 0.84, 0.80, 0.60, 0.84, and 0.87, respectively. For the heart, the mean DSC values were 0.82, 0.85, 0.72, 0.86 and 0.89, respectively. For the left lung, the mean DSC values were 0.92, 0.93, 0.91, 0.94, and 0.92, respectively. For the right lung, the mean DSC values were 0.96, 0.94, 0.93, 0.97, and 0.96, respectively. For the spinal cord, the mean DSC values were 0.73, 0.72, 0.77, 0.80, and 0.80, respectively.

Conclusions: The proposed method realizes effective delineation for CBCT-guided ART using a small amount of labeled data and improves the segmentation accuracy of CTV and OARs on CBCT images using personalized modeling.

Keywords: breast cancer, cone-beam computed tomography, automatic delineation, semi-supervised learning

1. Introduction

Breast cancer is the most prevalent disease among women worldwide,¹ and radiotherapy (RT) is one of the main adjuvant treatments for this illness. RT usually takes several weeks, and interfractional RT may introduce problems such as setup errors and anatomical changes, which may affect the treatment efficacy.² Adaptive radiotherapy (ART)

is proposed to reduce the influence of interfractional RT using the patient's online images for treatment decisions, contour delineation, and assessment. ART can adjust the dose plan delivered during interfractional RT,³ rendering it a hot research direction. Cone-beam computed tomography (CBCT) is easy to integrate on a linear accelerator and widely used as an RT online image. However, CBCT images exhibit many artifacts, poor quality, and low soft tissue contrast, all of which limit the clinical application of this imaging technique. At present, ART segmentation based on CBCT images has been preliminarily explored in the brain,⁴⁻⁵ lung,⁶⁻⁷ pelvic region,⁸⁻¹⁰ and other regions. However, only a few studies focused on the CBCT image segmentation of breast cancer, and the segmentation accuracy and efficiency of clinical target volume (CTV) and organs at risk (OARs) require further improvement.¹¹

For the delineation of CTV and OARs on CBCT images, the common approach in clinical research is to use the registration method to map the contours delineated on planning CT (PCT) to CBCT images and requires oncologists to manually modify the contours.¹²⁻¹³ The registration method relies on labeled CT images as a reference, which will result in poor or invalid results when the anatomical structure changes greatly or the CBCT image quality is poor. In addition, the modification by doctors is time consuming and laborious, which do not meet the requirements of rapid and accurate clinical practice. Waiting too long will increase the discomfort of patients, reduce the compatibility, and produce intrafractional organ deformation, thus negating the benefits of ART.¹⁴ Deep learning methods can improve image quality and achieve fast and accurate segmentation.¹⁵⁻¹⁸ Chen et al.¹⁵ used depth convolution neural network to denoise, reduce fuzziness, and improve the soft tissue contrast and resolution of CBCT images to enhance their quality and the accuracy of registration delineation; the brain OAR average Dice similarity coefficient (DSC) was 0.83. Jia et al.¹⁷ used CycleGAN to generate synthetic CBCT images from CT that could inherit the manual contour and used these images to train the deep segmentation network for the segmentation of the original CBCT images; the result was bladder DSC of 0.84. Fu et al.¹⁸ used CBCT images to train CycleGAN to generate synthetic MRI images. Considering that synthetic MRI is not as good as CBCT in bone structure segmentation, they inputted CBCT images and synthetic MRI images into the segmentation network based on UNet and obtained segmentation results by fusing the features learned by the two networks. The DSC values of bladder, prostate, and rectum were 0.96, 0.91, and 0.93, respectively.¹⁸ However, Yuan et al.¹⁹ also pointed out that when using common deep learning methods to improve image quality, the radiomics features of the synthetic image output are quite different from those of the source image. Some error information may be synthesized, which requires further research prior to clinical application.

Most deep learning methods require the high-quality annotations of all images to obtain good prediction results. However, acquiring large data sets with per-pixel annotations is a time-consuming and laborious process, especially clinical medical image annotations that require medical knowledge. Semi-supervised learning (SSL) methods have recently attracted great interest for reducing the burden of annotated data and exploiting the information of unlabeled images as much as possible. In general, SSL methods can be roughly divided into consistency regularization²⁰⁻²³ and pseudo-labeling²⁴⁻²⁶. Consistency regularization techniques train for the constrained model prediction results, that is, producing the same prediction for the input image under small perturbations. Pseudo-labeling methods use the model to generate pseudo-labels for unlabeled data and participate in model training. However, low-quality pseudo-labels may have high uncertainty, which has a significant negative effect on the model performance.²⁷ In recent years, researchers have attempted to improve model performance by adding auxiliary tasks and combining consistency regularization and pseudo-label. Luo et al., Zhang et al.²⁸⁻²⁹ added a signed distance auxiliary task branch to the backbone network and used image shape constraints and boundary level distance information to build intertask and crosstask consistency regularization. Under 20% labeling

training, the DSC of the left atrium reached 0.89 and 0.90. Su et al.³⁰ compared two branches to select reliable pseudo-labels for the reduction of uncertainty and noise to help model training, and the DSC of the left atrium reached 0.91.

To solve the above limitations and achieve the automatic segmentation of CTVs and OARs in CBCT images of breast cancer, we proposed an uncertainty-guided multitask SSL network (UGMNet) model. First, the CBCT images were directly segmented to avoid potential problems such as registration and image synthesis errors. Second, the SSL method was used to overcome the difficulty of label acquisition in CBCT image segmentation. The labeled CT images and partially labeled CBCT images were simultaneously inputted to learn the high-quality information from the CT images. The network framework comprises three tasks, namely, two segmentation probability map tasks and a signed distance regression task. For the mitigation of noise influence on the pseudo-labels, high-quality pseudo-labels were selected by uncertainty guidance for model training. Signed distance map (SDM) was added to the network to assist in the segmentation task to take advantage of the image shape constraint and boundary level distance information. Finally, the existing PCT and labels are used as prior information for personalized modeling to improve the segmentation accuracy.

2. Materials and methods

2.1. Datasets

A retrospective study was conducted on right breast cancer patients who received RT after breast-conserving surgery in our hospital from February 2017 to December 2023. All patients will be treated with volumetric modulated arc therapy (VMAT), and one CBCT will be collected for each of the first three treatments, followed by weekly CBCT collection during treatment. The VMAT achieves precise illumination of the target area by rotating the frame at a non-uniform speed in a 360-degree space, combined with the dynamic modulation of a multi-blade grating. Compared with traditional three-dimensional conformal radiotherapy, VMAT has higher dose conformance and treatment efficiency. A total of 60 PCT images and 330 CBCT images were collected during the treatment. Considering the limited imaging range of CBCT, the inclusion criteria of this study are only the patients who received whole breast radiotherapy after breast-conserving surgery, excluding patients who received axillary or supraclavicular radiotherapy. The specific data distribution is shown in Table 1. The patient is in a supine position with his hands folded over his head on a vacuum cushion. All patients' PCT images were collected by Siemens CT from Somatom Force, Germany. The size was 512×512 , the spatial resolution was $0.98\text{mm} \times 0.98\text{mm} \times 5\text{mm}$. The CBCT was acquired by the Elekta Infinity (Elekta, Stockholm, Sweden) XVI system 2–4 weeks after the PCT acquisition. The rapid chest M20 technique is adopted for scanning, with gantry speed of $360^\circ/\text{min}$ and projection frame of 360. This technique speeds up the scanning speed and thus reduces the radiation dose received by patients, but also reduces the image quality to a certain extent.³¹ In addition, when breast cancer CBCT is collected, the opposite side of the affected side will be truncated. The size of the CBCT detector panel is $42.5\text{cm} \times 42.5\text{cm}$, the reconstruction matrix is 410×410 , and the spatial resolution was $0.98\text{mm} \times 0.98\text{mm} \times 5\text{mm}$.

In the collected data, CTV and OARs on 50 CBCT images were obtained by registration and mapping the labels on the CT images, followed by a manual refinement by the same senior clinician according to consensus guidelines to reduce individual differences. The manually delineated contours were used as ground truth (GT) for training and testing. We performed the same image preprocessing operations on CT and CBCT images and their labels when input network training. Firstly, the spatial resolution of the three is resampled to $1\text{mm} \times 1\text{mm} \times 5\text{mm}$, and then the gray value range of the image is normalized to [0,1]. Finally, the images of the three are cropped, and only the area of interest is retained as far as possible. The size of the cropped image is $400 \times 400 \times 40\text{mm}$.

Table 1 Summary of patient characteristics.

2.2. Overview of framework

Our proposed UGMNet model framework is shown in Fig.1. It is divided into two parts: training and testing. In the training phase, the model was divided into generalized modeling and personalized modeling. For generalized modeling, the inputs were labeled CT images, CBCT images, and unlabeled CBCT images. The overall network framework consists of a shared encoder and three decoders, two segmentation decoders that output the segmentation probability map, and one regression decoder that outputs the SDM. The SDM task branch utilizes image shape constraints and boundary-level distance information to aid network learning. To take advantage of the unlabeled data, we designed an intertask consistency training strategy that learns from the unlabeled data by minimizing the difference between two predicted pixel-level labels and adds uncertainty estimation to discriminate reliable pseudo-labels to aid segmentation task training.

For ART, the PCT and manually delineated contours of each patient were made available prior to the start of the treatment. Therefore, the labeled CT image of a single patient can be used as prior information to fine-tune the network to improve the accuracy of corresponding patient segmentation and achieve personalized modeling. In the test phase, the CBCT image was inputted into the network fine-tuned by the corresponding patient's CT image and tested to obtain personalized test results.

Figure 1: Overview of our proposed uncertainty-guided multitask semi-supervised learning network (UGMNet) model framework. It is mainly composed of a training stage and a testing stage, with the former divided into generalized and personalized modeling. The backbone network consists of a shared encoder and three slightly different decoders, learning the segmentation task and the signed distance regression task. Output1 seg is the segmentation map output by decoder 1, Output2 seg is the segmentation map output by decoder 2, Output SDM is the signed distance map output by decoder 3, Seg GT is the true value of segmentation map, and SDM GT is the true value of signed distance map, calculated from Seg GT. Lseg1 and Lseg2 are the segmentation loss functions, Lsdm is the signed distance loss function, and Lconsis is the consistency loss function.

2.2.1. Model architecture

The UGMNet backbone network is an encoder-decoder architecture consisting of one shared encoder and three decoders as shown in Fig.2. The 3D medical image was center cropped to preserve only the region of interest as much as possible, and the cropped 3D volume was used as input. The commonly shared features learned throughout the encoder block were input to two segment decoders using the segmentation probability map with different upsampling ways and a regression decoder for SDM.

We used the V-Net32 encoder-decoder architecture as a basis to build a shared feature encoder for our network. To accommodate the 3D volume of the input, we designed V-Net as four stages. The encoder consists of the first three stages containing two 3D convolutional layers, and the first convolutional layer contains $3 \times 3 \times 3$ convolutional filters, batch normalization layers, and ReLU functions. The second convolutional layer, called the lower convolution, is used for downsampling. Only nonoverlapping $2 \times 2 \times 2$ convolutional blocks are used to extract features, followed by batch normalization layer and ReLU function. The fourth stage consists of a convolutional layer and a dropout layer with a 0.5 drop rate. In the decoding phase, we designed different decoders for multiple tasks. Each decoder contains three upsampling processes consisting of $2 \times 2 \times 2$ transposed convolutions that halve the number of feature map channels. Skip connections were used between the encoder and decoder to retain the details of the high-level features. At the last layer of different decoders, the convolution of feature maps to the desired dimensions is required for different tasks. For segmentation, the dimension is equivalent

to the number of semantic classes, and the dimension of SDM will be 1. The segmentation map was generated by 3D convolutional blocks, and the SDM map was created by the 3D convolutional blocks and subsequent hyperbolic tangent activation functions. The corresponding SDM mask GT, which was obtained by transforming the segmentation label GT, was compared with the output SDM prediction results for the branching of the loss calculation. The transformation of the label to SDM is as follows:

$$S(x) = \begin{cases} -\inf_{y \in \partial O} \|x - y\|_2, & x \in O_{in} \\ 0, & x \in \partial O, \\ +\inf_{y \in \partial O} \|x - y\|_2, & x \in O_{out} \end{cases}$$

where $\|x - y\|_2$ is the Euclidean distance between voxels x and y . O_{in} , ∂O , and O_{out} represent the interior, boundary, and exterior of the segmentation target, respectively. In general, the computed SDM takes negative values inside the object and positive values outside the object. The absolute value of each pixel is defined by the distance to the nearest boundary point. Normalization was accomplished by dividing the SDM by the maximum positive value of the point outside the organ or the minimum negative value of the point inside the organ and then normalizing it to $[-1, 1]$.

Figure 2: Detailed structure of UGMNet backbone network. The segmentation task branch outputs the segmentation probability map after 3D convolution, and the signed distance regression task branch outputs signed distance map after the Tanh function.

2.2.2. Mutual consistency and uncertainty estimation

The task of uncertainty-guided consistency calculation is shown in Fig.3. For the same segmentation task, the output segmentation prediction results should be similar. Therefore, we constructed a consensus learning task for two probabilistic segmentation graphs output using different upsampling ways. Decoder 1 uses the nearest interpolation and decoder 2 uses bilinear interpolation. Considering that predictions with high confidence scores are reliable as pseudo-labels, we used uncertainty estimates to guide consistency learning to mitigate noise effects on the pseudo-labels. Thresholds are usually used to distinguish between high- and low-confidence regions. For example, Yu et al.²¹ used thresholds to filter out low-confidence predictions and only applied high-confidence pseudo-labels to train the model. However, setting the threshold between high and low confidence scores is difficult. In the case of unbalanced class distribution, high-confidence pseudo-labels are biased toward classes with dominant distribution, especially in the medical image segmentation task where the number of pixels in the background far exceeds that in the foreground. Most previous studies focused on single-label segmentation, and determining thresholds to distinguish confidence regions for multilabel segmentation tasks is highly challenging. In the present work, we compared the output labels of the two decoders to obtain relatively more reliable pseudo-labels that will guide consistency learning to improve performance without the need for a specific threshold to define the high-confidence region of the pseudo-label. First, the uncertainty map was obtained by using information entropy as the evaluation measure of uncertainty. We then compared the uncertainty maps and calculated the confidence scores of the two decoders, with high confidence scores implying that the pseudo-labels are highly reliable. Regions with high confidence were used to guide mutual consistency learning. The formula is as follows:

$$U = - \sum_C O_c \log(O_c),$$

$$C_{on} = - \sum_i e^{\ln U_i},$$

where C is the segmentation category, O_c is the probability map of the output, U is the information entropy,

i represents each pixel, and c_i represents the confidence score. A large U indicates the high uncertainty of the information and a low confidence score.

Confidence scores were then compared to generate masks:

$$Mask1 = F(C_{on1} > C_{on2}), Mask2 = F(C_{on2} > C_{on1}),$$

where C_{on1} and C_{on2} are the confidence map generated by the segmentation map of decoder 1 and decoder 2, respectively. F is the indicator function, which returns a value of 1 to generate a mask when the confidence score of a certain region of the uncertainty graph is high. The mask was used to filter the regions with low confidence; the other segmentation model was encouraged to learn consistency only from the regions with high confidence to improve its performance.

Figure 3: Flow chart of uncertainty-guided consistency task: reliable regions are selected to guide consistency learning by comparing the confidence scores of the two decoders.

2.2.3. Loss functions

The three decoders are defined as D_1 , D_2 , and D_3 for the output as follows:

$$O_{seg1} = D_1(Encoder(I)), O_{seg2} = D_2(Encoder(I)), O_{sdm} = D_3(Encoder(I)).$$

For the segmentation supervision loss function, we used the Dice loss function combined with the cross-entropy loss function. With the signed distance regression supervised loss function using L2 loss, the whole network supervision loss was obtained by adding the two:

$$\begin{aligned} L_{seg} &= \alpha \left(\frac{1}{2C} \left(\sum_c (L_{dice}(O_{seg1}(I_h)_c, G_c) + L_{dice}(O_{seg2}(I_h)_c, G_c)) \right) + \right. \\ &\quad \left. \beta \left(\frac{1}{2C} \left(\sum_c L_{ce}(O_{seg1}(I_h)_c, G_c) + L_{ce}(O_{seg2}(I_h)_c, G_c) \right) \right) \right) + \\ L_{sdm} &= \frac{1}{C} \sum_c L_2(O_{sdm}(I_h)_c, SDM_c) \\ L_{sup} &= L_{seg} + L_{sdm} \end{aligned}$$

where I_h represents the input labeled, C is the segmentation category, G on behalf of the GT and SDM on behalf of the GT transformation after the figure symbols of the distance of the real value. These two parameters were used to balance the loss function and were set to 0.5 and 0.3 in the experimental analysis.

For unlabeled data, we only calculated the consistency loss function in the region of low uncertainty. $Mask1$ and $Mask2$ acted as filters in mutual learning and were used by the two decoders to learn each other's reliable pseudo-labels to eliminate noise information:

$$\begin{aligned} L_{consis1} &= \frac{\sum_i Mask1 (O_{seg1} - O_{seg2})^2}{\sum_i Mask1} \\ L_{consis2} &= \frac{\sum_i Mask2 (O_{seg2} - O_{seg1})^2}{\sum_i Mask2} \\ L_{unsup} &= L_{consis1} + L_{consis2} \end{aligned}$$

The total loss function is defined as:

$$Loss = L_{sup} + L_{unsup}$$

3. Experiments and results

3.1.Experimental setup

The framework of this experiment is PyTorch, the optimizer is SGD, the initial learning rate is 0.001, the batch size is 2, and one labeled image and one unlabeled image are input at the same time. The epoch is trained to be 100. The entire network based on the PyTorch framework was implemented on a deep-learning server (Inter (R) Xeon (R) Gold 6133 CPU @ 2.50 GHz, NVIDIA A100 80 GB, 256 GB).

We performed a comparative analysis between our model and several advanced SSL segmentation methods including UA-MT21, DTC28, and MC-Net+33. Our model was divided into a generalized model and a personalized model. The parameters of the personalized model were obtained by inputting the CT image of the corresponding patient into the generalized model after fine-tuning for 10 epochs. For a fair comparison, we used the same network backbone (VNet) for training and the same epoch network parameters for testing in these methods. The above network was trained using 20% of labeled data, and the ratio of CT to CBCT labeled data was 5:2.

3.2.Evaluation indicators

In this experiment, Dice Similarity Coefficient (DSC) and 95% Hausdorff Distance(95HD) were used as quantitative evaluation indicators. DSC is used to measure the similarity of two sets. The range is [0,1], and the larger the value, the more overlap between the two sets. Hausdorff Distance(HD) is a parameter that is sensitive to the difference of location information, and the smaller the value, the higher the duplication of the two sets. The formulas for DSC and HD are as follows:

$$DSC = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|}$$

$$d_H(A, B) = \max\{d_{AB}, d_{BA}\} = \max\{\max_{a \in A} \min_{b \in B} d(a, b), \max_{b \in B} \min_{a \in A} d(a, b)\}$$

where A represents the predicted segmentation results, B represents GT, a is the point belonging to the predicted segmentation result, and b is the point belonging to the GT. The 95% HD is similar to the HD in that it is based on the calculation of the 95th percentile of the distance between the boundary points in A and B. The purpose of using this measure is to eliminate the effect of a very small subset of outliers. 95% confidence intervals (CI) for the DSC coefficients were calculated to evaluate the consistency and spread of the methods.

3.3. Results

We compared our method with several classical and advanced semi-supervised segmentation methods using the same backbone network (VNet), network setup, and labeling data. The quantitative results are shown in Table 2. The table shows the mean values of all the patients tested. All five methods achieved good results due to the large target of bilateral lung segmentation. Given that only patients who underwent right breast conserving surgery were included in this study, the left lung of CBCT images may be truncated and consequently affected the learning performance of the model. Hence, the segmentation of the right lung is slightly better than that of the left lung. In the following section, we focused on the quantitative results for CTV, heart, and spinal cord. Compared with the previous semi-supervised model, our generalized model achieved comparable or slightly better DSC values for the CTV, heart, and spinal cord with maximum improvements of 40.00%, 19.44%, and 11.11%, respectively. The 95HD value was significantly reduced in the CTV and heart, with maximum reductions of 69.08% and 88.15%, respectively. In general, the performance of the personalized model was better than that of the semi-supervised model and the generalized model. For the CTV, heart, and spinal cord, the DSC increased up to 45.00%, 23.61%, and 11.11%, respectively. The maximum decrease in 95HD was 69.43%, 88.15%, and 38.54%. 95HD is used to measure the degree of overlap between the boundaries. Given that the left lung of CT images is complete, which is different from CBCT images, the 95HD of the left lung rises when the CBCT images are delineated by the personalized model.

We applied a Wilcoxon signed rank test on all the evaluation indicators of our personalized model and the three comparison models for an objective evaluation. Except for both lungs, all p values were less than 0.05, indicating that the differences between the comparison models and our model were statistically significant.

To investigate the effect of different training strategies on model performance, we conducted comparative experiments with 1) removal of SDM task branches, 2) removal of uncertainty training strategies, and 3) our proposed generalized semi-supervised segmentation method. The performance of these variants is listed in Table 3. The removal of SDM training strategies in small region segmentation, such as the spinal cord, resulted in a poor performance. Meanwhile, the removal of uncertainty training strategy resulted in an even worse 95HD value. We set the generalized model with the overall advantage of these two tasks and found that the results in all organs and basic measures were equivalent or even better.

Figure 4 shows the delineation results of the five methods in the horizontal, sagittal, and coronal planes on CBCT for two patients. Red is the CTV, green is the heart, purple is the left lung, light blue is the right lung, and dark blue is the spinal cord. The first column displayed the GT delineation results (CBCT and CT were registered and mapped and then manually refined by clinicians). The second column showed the UA-MT delineation results, which were inadequate for the CTV, heart, and left lung. The third column illustrated the DTC delineation results, which were too large for the CTV and spinal cord. The fourth column presented the MC-Net+ delineation results, which were inadequate for the CTV, heart and spinal cord. All three semi-supervised methods encountered the problem of contouring to other regions. The fifth and sixth columns listed the delineation results of the generalized and personalized models of our method, respectively. Our method achieved complete delineation and did not delineate other regions, which is similar to GT. Figure 5 shows the 3D delineation results from the inferior, anterior, posterior, and right positions to visualize their differences from the whole delineation results and among the different methods. UA-MT and MC-Net+ showed that the heart label contained the spinal cord label and the left lung label was delineated to the right lung. The CTV, spinal cord, and other delineated areas of DTC were too large. In addition to the personalized model, other methods were inadequate in the number of delineated layers of the spinal cord. The 3D results of the personalized model were similar to those of GT.

For the images in the test dataset, the average personalization network training time was 16 [range 12 – 25] seconds, and the average segmentation time was 76 [range 42 – 100] seconds. In actual clinical deployment, the PCT is already obtained and individual patient fine-tuning can be carried out in advance. Hence, the patient's CBCT can be directly input for testing during the actual treatment, and the personalized fine-tuning has less impact.

Table 2 Quantitative comparison of the proposed model with existing semi-supervised models. Ours-G is our generalized model, and Ours-P is our personalized model. The underlined bolded data are the optimal values for each group in each column of the CBCT image.* represents $p < 0.05$, and ** represents $p < 0.001$.

Table 3 Effects of different training strategies on network performance. Ours w/o sdm represents the removal of sdm task branches, and Ours w/o un represents the removal of uncertainty training strategy.

Figure 4: Comparison of 2D visual results between the proposed model and different semi-supervised segmentation models. Red is the CTV, green is the heart, purple is the left lung, light blue is the right lung, and dark blue is the spinal cord.

Figure 5: Comparison of 3D visual results between the proposed model and different semi-supervised segmentation models. The first act is inferior, the second act is anterior, the third act is posterior, and the fourth act is right.

4. Discussion

ART is a promising method to improve the accuracy of RT, and online image segmentation is a key step in ART. CBCT is a commonly used online image to assist RT positioning. However, its poor quality limits its further clinical application. In recent years, the mainstream method is to use synthetic images for CBCT image segmentation. Owing to the essential characteristics of RT after breast-conserving surgery, some challenges are encountered in the segmentation of breast cancer CBCT images, such as low soft tissue contrast, difficulty in distinguishing CTV from normal tissue in radiology,³⁴ and difficulty in obtaining CBCT annotation data. There are few studies on CBCT image segmentation of breast cancer. Dai et al.³⁵ and others used CycleGAN CBCT for patients with breast cancer to generate synthetic CT, which were then inputted by PCT-trained network segmentation target to realize CBCT images on breast cancer and endanger the organs in the division. The DSC values of CTV, heart, left lung, right lung, and spinal cord were 0.83, 0.90, 0.94, 0.95, and 0.81, respectively, and the 95HD values were 10.81, 9.31, 5.75, 5.62, and 2.30 mm, respectively. Our personalized model outperformed the above method on DSC and 95HD for the CTV and right lung and showed comparable performance for the heart and spinal cord. Given that the left lung was truncated in our images, the quantitative index in our model was slightly lower than that in the above method.

In this work, we proposed a novel semi-supervised medical image segmentation network UGMNet for automatically contouring CTV and OARs in the CBCT images of breast cancer. To avoid morphological changes during image registration or synthesis, we applied a semi-supervised model to realize automatic segmentation directly on CBCT images using a small number of labels. UGMNet inputs high-quality CT images and a large number of CBCT images to assist network learning. We also designed a multitask network with a common encoder and three slightly different decoders. The two segmentation tasks compute the segmentation supervision loss, introducing uncertainty calculation to guide the consistency calculation of unlabeled data. In contrast to general threshold-guided uncertainty, we compared two images to learn certain regions of each of them without seeking a specific threshold. A signed distance auxiliary task was also added to obtain rich shape semantic information. The generalized model trained by all the data was fine-tuned by the PCT of each patient to obtain a patient-specific model and produce accurate segmentation results. The average DSC and 95HD of the CTV segmentation of CBCT images reached 0.87 and 10.62 mm under the training of 20% labeled data. The mean DSC and 95HD values of the heart were 0.90 and 8.24 mm, respectively; those of the left lung were 0.92 and 6.67 mm, respectively; those of the right lung were 0.97 and 1.75 mm, respectively; and those of the spinal cord were 0.82 and 2.44 mm, respectively. Our study has several advantages. First, the direct segmentation of CBCT images can effectively avoid deformation during registration or synthesis and can be matched with the labels of PCT to assist RT setting. If a large change in CTV is observed, then the RT plan can be adjusted in time. This task also realizes an important step of online automatic image segmentation in ART. This study lays a foundation for further research on monitoring the target dose in RT. We also believe that the proposed method will have great potential for future clinical applications.

Our study also has some limitations. First, CBCT image data sets with all labels are difficult to obtain, so a comparison between semi-supervised segmentation and fully supervised segmentation is not performed. In addition, as this study is a single-center study, it is difficult to confirm whether the network is robust. In the next study, we will collect more data from open source or other hospitals, conduct external tests and model generalization studies, and further optimize the model to improve the segmentation performance and generalization ability of the model.

5. Conclusion

Our proposed multitask SSL model UGMNet guided by uncertainty can effectively segment CTV and OARs in the CBCT images of breast cancer. Using a small amount of labeled data, it can reduce the observation burden and

assist patients in positioning, reduce setup errors, and determine whether the treatment plan needs to be adjusted. The effective delineation steps of ART guided by CBCT are realized.

Acknowledgements

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This study was supported in part by the National Natural Science Foundation of China (Project No. 62371243), Social Development Project of Jiangsu Provincial Key Research & Development Plan (Project No. BE2022720), Jiangsu Provincial Medical Key Discipline Construction Unit (Oncology Therapeutics (Radiotherapy)) (Project No. JSDW202237), Natural Science Foundation of Jiangsu Province (Project No. BK20231190), Changzhou Social Development Project (Project No. CE20235063), General Project of Jiangsu Provincial Health Commission (Project No. M2020006).

Conflict of Interest Statement

The authors have no relevant conflicts of interest to disclose.

Data availability

The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

The analysis of tumor motion from respiratory gating based on 4D-CT for stereotactic body radiotherapy (SBRT) of lung cancers

Yan Zhang,¹ Chen chen Hu¹, Qi Wang¹, Ming hua Jiang¹, Li Sun¹, Han Gao¹

1Department of Radiation Oncology Physics and Technology, Jiangsu Cancer Hospital, 10 Jiangsu Institute of Cancer Research and Nanjing Medical University Affiliated Cancer Hospital

Purpose: As a respiration motion management technique, 4DCT has gained widespread recognition for its exceptional precision in beam delivery and its ability to spare normal tissues, particularly in the SBRT treatment. The objective of this study is to analyze tumor motion using respiratory gating at various anatomical sites in lung cancer patients undergoing SBRT, and to explore the risk probability of tumor off-gating during treatment.

Methods: A total of 234 patients with lung cancer who underwent SBRT were enrolled in the study. Various tumor characteristics, including volume, location, proximity to organs, individualized margins, and respiratory phase, were extracted from retrospective respiratory-gated data in the 4DCT dataset. Respiratory waveform data from patients during treatment were captured and exported in text format. These data were then processed at average time intervals for each respiratory cycle using Python, to extract the actual phase value for each patient during each treatment cycle. The discrepancies in phase values between each treatment cycle and the cycles captured during 4D-CT imaging were compared and analyzed to identify potential reasons for tumor off-targeting.

Results: The mean value of tumor motion of upper lobe of right lung were xx (xx to xx cm) cm, xx (xx to xx cm) cm, and xx (xx to xx cm) cm in RL, AP, and SI directions, respectively. //For xx % of cases adhered to chest wall or close to the diaphragm,

TVR was observed during treatment in 41% of patients (28/67), with a mean volume reduction of 41.7% and a median time to TVR of 19 days. Tumor motion was obvious in patients, with a mean value of 0.52 cm (0.22 to 1.34

cm), and in 3 of 6 tumors close to the diaphragm (0.28 to 0.66 cm).

However, when the tumor was located in the lower lobe or near the diaphragm, partial off-targeting occurred in the treatment in xx % of cases. The off-target rate was 19.0% when the tumor motion was ≤ 0.5 cm and xx % when the motion was > 0.5 cm.

Conclusions:

Keywords: Tumor motion; 4D-CT; respiratory gating; off-target; lung cancer

1 INTRODUCTION

Motion-induced uncertainty may lead to significant geometric and dosimetric errors in lung radiotherapy. Especially, there poses the inescapable clinical risk of the probability of tumor off-targeting with delivering higher dose and fewer fractions in SBRT treatment. Typically, respiratory gating based on four-dimensional computed tomography (4DCT) is instrumental in maximizing the efficacy of tumor targeting. With the application of 4DCT, the tumor is exposed to radiation strictly within the selected gated window. Consequently, the tumor motion throughout the respiratory cycle can be more precisely monitored.

4DCT may offer enhanced benefits in minimizing the irradiation volume of surrounding structures, thereby presenting a challenge for more rigorous demands on individualized margin delineation. Also, an unreasonable margin for tumor delineation can, to some extent, increase the likelihood of tumor off-targeting, particularly in cases where the tumor is situated in the lower lung lobes or in proximity to the diaphragm.

What's more, the complete trajectory of the tumor's movement throughout treatment may not correspond with that observed during 4DCT scanning. One challenge arises from the irregularity in breathing amplitude and the unpredictability of period reproducibility. In respiratory-gated radiation therapy, the efficiency of treatment is governed by the gating duty cycle, defined as the ratio between the duration of radiation delivery and the total treatment time. While the accuracy of treatment hinges on the stability and reproducibility of the tumor target within the specified gating window. The fundamental requirement for embarking on respiratory gating strategies is the patient's capacity to maintain a consistent and predictable pattern of target motion throughout the entire treatment duration. Other challenge results from RPM system latencies and lag. Particularly, there exists a risk of missing the target while the breathing signal is on, therefore, leading to less effective treatment.

Multiple investigations have been undertaken globally to explore the time delays, dosimetric consequences, and temporal effects associated with respiratory gating strategies based on 4D-CT. Nevertheless, relatively few studies have focused on the likelihood of tumor off-targeting during the application of respiratory-gated radiotherapy. Previous studies have employed intraoperative megavoltage (MV) imaging technology to monitor target movement in real-time. However, the MV imaging data acquired during radiotherapy is not suitable for retrospective analysis. Additionally, the use of MV imaging technology in radiotherapy is limited to conformal plans and is not applicable for intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and volumetric-modulated arc therapy (VMAT) plans.

Based on the strong correlation observed between the external marker movement and the internal tumor motion, this research delves into analyzing the respiratory curves of lung cancer patients under SBRT during treatment, seeking to uncover whether the tumor's motion surpasses the predefined irradiation margins during the procedure. Examining the respiratory curve during radiotherapy allows for the identification of any deviations from the intended tumor targeting or changes in the patient's breathing rhythm over time, enabling appropriate adjustments to be made in response.

2 MATERIALS AND METHODS

2.1 Patient selection and target delineation

A retrospective study was conducted on 234 lung cancer patients treated with SBRT who underwent prospective respiratory gating radiotherapy using the Varian Respiratory Gating Management System (RPM) (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) at the Jiangsu Institute of Cancer Research and the Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University from 2018 to 2023. All patients' target areas encompass various zones of the left and right lungs.

A Siemens CT scanner (SOMATOM Definition AS 64-slice Configuration, Erlangen, Germany) was utilized to obtain the CT simulation images, and the respiration gating equipment (Varian Real-time Position Management(RPM) system version 1.2.2) was used. The 4DCT images, which correspond to the patient's breathing curve, are captured during CT simulation scanning and are constructed into ten phases of respiration within a single breathing cycle. The range of tumor movement is clearly observable throughout each phase of the cycle, and then the boundaries of gross tumor volume (GTV) motion was precisely delineated across all phases. The phases during which the trajectory of the GTV centroid remains within a motion range of less than 5mm among the ten phases were chosen as the respiratory gating window for gating activation and deactivation. Subsequently, the internal target volume (ITV) was derived by selectively incorporating the relevant phases, and finally, the planning target volume (PTV) was determined by expanding the ITV, as guided by clinical experts, tailored to the specific needs and conditions of each patient.

The plans were meticulously designed using the Eclipse planning system, with the technique—whether 3DCRT, IMRT, or VMAT—determined by the physicist based on the size and anatomical position of the target, as well as the proximity of organs at risk. Each patient successfully completed their treatment regimen on the VitalBeam linear accelerator.

2.2 Respiration waveform data acquisition

The respiratory gating window is established by selecting specific phases of respiration where tumor movement is minimal. These phases are then synchronized with a surface marker that detects the breathing signal during radiotherapy. When the beam is activated, the motion of the marker is tracked, and respiratory gating is enabled to ensure the appropriate treatment period. The respiratory waveform text files from every treatment session for each patient were exported via the offline review module in the Eclipse planning system (version 15.5) (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA). Python was used to distinguish the period of the respiratory cycle and divide it into equal time intervals to extract the corresponding phase values for each patient at the beam-on and beam-off of each respiration cycle during each treatment session.

On the other hand, surface markers placed on the body surface were identified by respiratory gating to monitor respiratory motion in the form of respiratory amplitude. Infrared reectors attached to a marker block placed on the patient's abdomen or chest shows the correlation of synchronization related to the internal motion. While the position of the marker upon the skin during treatment may not always be consistent with that during the CT scanning. To reduce the amplitude errors caused by the position of marker, we collect the corresponding values of beam-on and beam-off of each respiration cycle on the gated curve based on time rather than amplitude. During each treatment session, the overall real-time respiratory cycles of each patient were saved in the Eclipse system. The data from patients including selected phase, margin delineation, range of GTV motion along the X, Y, and Z axes during one respiratory cycle, and the range of GTV motion along the X, Y, and Z axes in the selected phases. , radiation therapy prescription, tumor volume, tumor location and adhesion sites were collected on the offline 4D module of Eclipse system.

phase gating at exhale, and phase gating at inhale

2.3 Evaluation on missing the target

To eliminate the effect of reection block placement on the amplitude of the respiratory curve during treatment and CT scanning, respiratory curve data is consistently collected over time and transformed into phase values.

The specific start and end phases of the respiratory curve during treatment are determined by the range of tumor motion from the respiratory curve of 4D-CT scanning, which are R_{on} and R_{off} respectively, with the trough value being R_p . During treatment, the phase values corresponding to the start and end states of respiratory gating are R_{en} and R_{dis} , respectively. The phase value at the trough of the respiratory waveform within each fraction is R_{pf} , the relative displacement difference at the start of respiratory gating during treatment is Δ_{en} , and the relative displacement difference at the end of respiratory gating during treatment is Δ_{dis} . They are described as follows:

$$\Delta_{en} = (R_{en} - R_{pf}) - (R_{on} - R_p) \quad 1-1$$

$$\Delta_{dis} = (R_{dis} - R_{pf}) - (R_{off} - R_p) \quad 1-2$$

After performing CBCT positioning calibration prior to each treatment, the patient's surface respiratory waveform trough value A_{pf} is calibrated to the trough value R_p of the CT scanning, resulting in $R_{pf} = R_p$.

When the phase value R_{en} on the curve in Figure 1B is to the right of the phase value R_{on} on the curve in Figure 1A, Δ_{en} is less than 0. When the phase value R_{dis} on the curve in Figure 1B is to the left of the phase value R_{off} on the curve in Figure 1A, Δ_{dis} is less than 0. In this case, the actual motion range of the target is within the ITV range shown in Figure 1C, meaning that the target is always within the ITV range during irradiation.

The planned target volume (PTV) is derived by expanding the margin of the internal target volume (ITV) selected at the respiratory gating phase. When the actual gross tumor volume (GTV) is situated within the PTV margin during treatment, it is considered on-target. R_{m-on} denotes the phase value when the actual GTV is deemed to have fully entered the PTV following expansion, whereas R_{m-off} signifies the phase value when the actual GTV is considered to have fully exited the PTV after expansion. The relative displacement difference at the initiation of gating during treatment, taking into account the expansion of the target area, is defined as the phase threshold for the commencement of gating, denoted by Δ_{m-en} . Conversely, the relative displacement difference at the conclusion of gating during treatment, factoring in the expansion of the target area, is defined as the phase value for the termination of gating, denoted by Δ_{m-dis} . At this juncture, the following is observed:

$$\Delta_{m-en} = (A_{en} - A_{pf}) - (A_{m-on} - A_p) \quad 1-3$$

$$\Delta_{m-dis} = (A_{dis} - A_{pf}) - (A_{m-off} - A_p) \quad 1-4$$

After CBCT positioning calibration, R_{pf} equals R_p . When the phase value R_{en} corresponding to the opening of the gating on the curve in Figure 1B is to the right of the phase value R_{m-on} on the curve in Figure 1A, Δ_{m-en} is less than 0. When the phase value A_{dis} corresponding to the closing of the gating on the curve in Figure 1B is to the left of the phase value A_{m-off} on the curve in Figure 1A, Δ_{m-dis} is less than 0. In this case, the actual motion range of the target volume is within the PTV range shown in Figure 200 1C, indicating that the actual GTV is within the irradiation area during beam-on.

3 RESULTS

3.1 General clinical data of the patient

234 individuals who were diagnosed with lung cancer were enrolled. All of them had received SBRT treatment

with 4DCT gating during the treatment. In total, 264,439 respiratory cycles datasets were collected. The general clinical characteristics of the enrolled patients are displayed in Table 1. Of these, 8 people had lesions in the apical segment of the right upper lobe, accounting for 3.42%; 17 people had lesions in the posterior segment of the right upper lobe, accounting for 7.26%; 17 people had lesions in the anterior segment of the right upper lobe, also accounting for 7.26%; 17 people had lesions in the lateral segment of the right middle lobe, accounting for 7.26%; 7 people had lesions in the medial segment of the right middle lobe, accounting for 2.99%; 1 person had a lesion in the medial basal segment of the right lower lobe, accounting for 0.43%; 3 people had lesions in the anterior basal segment of the right lower lobe, accounting for 1.28%; 19 people had lesions in the lateral basal segment of the right lower lobe, accounting for 8.12%; 23 people had lesions in the posterior basal segment of the right lower lobe, accounting for 9.83%; 32 people had lesions in the dorsal segment of the right lower lobe, accounting for 13.68%; 14 people had lesions in the apical-posterior segment of the left upper lobe, accounting for 5.98%; 12 people had lesions in the anterior segment of the left upper lobe, accounting for 5.13%; 15 people had lesions in the superior lingular segment of the left upper lobe, accounting for 6.41%; 5 people had lesions in the inferior lingular segment of the left upper lobe, accounting for 2.14%; 11 people had lesions in the dorsal segment of the left lower lobe, accounting for 4.70%; 9 people had lesions in the anterior-medial basal segment of the left lower lobe, accounting for 3.85%; 11 people had lesions in the lateral basal segment of the left lower lobe, also accounting for 4.70%; 227 and 21 people had lesions in the posterior basal segment of the left lower lobe, accounting for 8.97%.

Table 1 Clinical characteristics of study patients (N=234)

Table 1 Clinical characteristics of study patients (N=67)					
	Group	Number (%)	Mean	Median	Range
Gender	Male	50 (74.6)	-	-	-
	Female	17 (25.4)	-	-	-
Age	36-60	27 (40.3)	-	-	-
	61-70	24 (35.8)	-	-	-
	≥ 71	16 (23.9)	63	63	36-82
	-	-	24.79	24.49	15.85-32.53
BMI (kg/m ²)	-	-	-	-	-
Tumor volume	0-50	45 (67.2)	42.31	13.81	0.44-285.78
	50-300	22 (32.8)	-	-	-
Tumor site	Upper lobe of the right lung	19 (28.4)	-	-	-
	Middle lobe of the right lung	5 (7)	-	-	-
	Lower lobe of the right lung	17 (25.4)	-	-	-
	Upper lobe of the left lung	8 (13.4)	-	-	-
	Lower lobe of the left lung	18 (26.8)	-	-	-
	Mediastinum	19 (28.4)	-	-	-
Adjacent to surrounding structures	Chest wall	15 (22.4)	-	-	-
	Diaphragm	8 (11.9)	-	-	-
Pulmonary atelectasis or obstructive pneumonia	Yes	5 (7.5)	-	-	-
	No	62 (92.5)	-	-	-
Image datasets	4D CBCT	260	-	-	-
	3D CBCT	228	-	-	-

3.2 Tumor motion analysis

左肺上叶尖后段有 14 例，粘连 x 例，其中粘连心包膜 x 例，粘连支气管 x 例。在治疗纳入时相中肿瘤在 Z 轴上移动 ±xx mm (xx~xx mm)，在 X 轴上移动 ±xx mm (xx~xx mm)，在 Y 轴上移动 ±xx mm (xx~xx mm)。在全呼吸周期内肿瘤在 Z 轴上移动 ±xx mm (xx~xx mm)，在 X 轴上移动 ±xx mm (xx~xx mm)，在 Y 轴上移动 ±xx mm (xx~xx mm)。

3.3 Patient waveform analysis

左肺上叶尖后段有 14 例，一共 14788 个治疗呼吸周期，其中 2 例病人的 6 个呼吸 249 周期 Δm-en 大于 0，占其总呼吸周期的 0.26%，有 1 个治疗呼吸周期的 Δm-dis 大于 0，占其总呼吸周期的 0.17%。

左肺上叶前段有 12 例，一共 14122 个治疗呼吸周期，没有脱靶的情况。

左肺上叶上舌段有 15 例, 一共 15431 个治疗呼吸周期, 没有脱靶的情况。

左肺上叶下舌段有 5 例, 共 5406 个治疗呼吸周期, 其中 5 个呼吸周期 $\Delta m-en$ 大于 0, 占有所有周期的 0.62%。

左肺下叶背段有 11 例, 一共有 12852 个治疗呼吸周期, 其中 1 个呼吸周期 $\Delta m-en$ 大于 0, 占有所有周期的 0.06%。

左肺下叶前内基底段有 9 例, 一共有 8846 个治疗呼吸周期, 其中 41 个呼吸周期 $\Delta m-en$ 大于 0, 占有所有周期的 0.06%; 有 569 个治疗呼吸周期的 $\Delta m-dis$ 大于 0, 占有 259 周期的 0.17%。

3.4 Off-target correlation analysis

$m-en$ 大于 0 的患者呼吸周期个数分布范围为 1-33 个, 占有所有呼吸周期比例为 0.087%-4.336%, $\Delta m-dis$ 大于 0 的患者呼吸周期个数分布范围为 6-450 个, 占有所有呼吸周期比例为 0.244%-45.466%。见图 2、图 3。

表 2 中 M 为 ITV 外放到 PTV 的距离, RG 为靶区运动范围, RT 为计划靶区运动范围, 对 $RG-M-RT$ 的值分别于 $Ten\%$ 、 $Ten\%$ 做 $correl$ 相关性分析, 结果分别为 0.41、0.57。 $RG-M-RT$ 的值与 $Ten\%$ 具有中低度相关性, $RG-M-RT$ 的值与 $Tdis\%$ 具有中度相关性。

各部位脱靶情况分析: 在右肺上叶尖段的几位患者中, 所选时相内肿瘤运动范围很小, 脱靶的情况没有。

整体分析: 脱靶原因按重要性排序。

4. DISCUSSION

Our current study concentrates on the high degree of repeatability observed between the patient's respiratory waveform and the respiratory wave from CT scanning throughout the treatment process, and a high correlation of superficial breathing curve and internal tumor motion, aiming to exploring the possibility of missing the target in the fractionated therapy. Furthermore, it enables the comparison and analysis of the surface breathing curves for each fraction during treatment and the breathing curves derived from respiratory gating with the acquisition of 4D-CT, to investigate the potential range of actual target motion within the patient's internal lung volume.

(结果讨论) Our study compiled data from patients with almost all stages of lung cancer treated with SBRT, obtaining motion data for tumors located at various positions within the lung and conducting systematic induction and analysis. First, the results showed that tumors in the lower lobe of the right lung, especially those close to the diaphragm, have a larger amplitude of motion, which increases the uncertainty of treatment... Secondly, by analyzing the breathing curves derived from actual treatments, 294 we determined the probability of tumor off-targeting in different parts of the lung... Finally, we conducted detailed comparisons and analyses based on these results. Our present study depicts/shows.....

(重要性) The dataset selected for this study is quite comprehensive, providing detailed analysis of the potential range of tumor movement in different lung areas, and offering strong reference for the delineation of clinical tumor expansion range.

(创新) This study integrates the respiratory curve from CT scanning with that during actual treatment to investigate the potential for tumor off-targeting. It further examines factors that could contribute to tumor off-targeting during treatment and suggests corresponding strategies to ensure that the prescribed dose for the target area is fully covered, thus minimizing the risk of recurrence due to inadequate dose coverage from tumor off-targeting.

When addressing changes in tumor volume due to respiratory motion, it is essential to account for the effects of respiratory motion and employ retrospective RPM (Respiratory Gating 4D-CT) technology to determine

the PTV (Planning Target Volume) margin. In radiotherapy, all factors that could lead to deviations in the target location during treatment should be thoroughly considered when delineating the PTV margin. The aim of this study is to offer data as a reference for clinicians to establish the appropriate PTV expansion margin.

While this study has yielded certain results, it is not without its limitations. Specifically, the methods employed did not allow for direct and accurate monitoring of the target area's movement within the respiratory gating window during treatment. Moreover, patients may exhibit distinct respiratory patterns during treatment, and the relationship between the surface respiratory curve and the actual internal target motion curve cannot be accurately established by relying solely on the target movement and surface respiratory curve derived from 4D-CT images. In future studies, we plan to implement real-time monitoring technology during treatment to more accurately capture the internal movement of the target and establish the correlation between actual tumor motion during radiotherapy and surface respiratory motion. This will enable us to further predict tumor movement by monitoring surface respiratory motion and enhance the study of tumor off-targeting under respiratory gating (RPM) during radiation therapy.

5. Conclusion

This study investigates the correlation between tumor motion and surface respiratory motion, analyzing the multidimensional motion range of tumors in various lung areas to explore factors that influence the likelihood of tumor off-targeting and their probabilities. The findings are beneficial for clinicians to establish standardized criteria for the expansion of PTV margins when employing retrospective RPM (4D-CT) technology in radiotherapy. They provide data support that helps reduce the risk of insufficient dose coverage due to tumor off-targeting, thereby decreasing the risk of recurrence and enhancing the clinical efficacy of large-segment lung cancer patients undergoing 4DCT treatment. Furthermore, this study offers a new research direction for the potential of predicting tumor motion by monitoring surface respiratory motion.

Data availability statement

Data is available as supplemental files associated with the online journal article.

References

Acknowledgments

Funding was provided in part by the (grant numbers 81671785, 81530060 and 81874224)

Conflict of Interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Supplement

多模态机器学习提升胶质瘤预后预测能力： 多中心放射组学研究

姚宁华¹, 施雨萌^{1,2}, 孙家敏¹, 施怡¹, 赵洪瑜¹

1.南通大学附属医院; 2.南通大学医学院; 3.南通大学附属肿瘤医院

目的：胶质瘤的预后与复发风险评估，单纯依赖常规WHO分级及分子标志物，准确性存在局限。本研究旨在探讨基于CT影像放射组学特征联合临床资料的多模态机器学习模型，能否提升胶质瘤风险分

层及治疗反应预测的能力。

方法：本研究回顾性纳入两家中心共232例胶质瘤患者，收集术后CT影像及临床病理信息。采用PyRadiomics和SERA平台提取225项放射组学特征，z-score标准化后通过ICC筛选、相关性检验、单因素Cox回归及LASSO-Cox回归逐步遴选稳定特征，同时纳入患者的WHO分级、年龄、性别等临床参数。分别构建三种Cox生存预测模型：临床模型、放射组学模型以及多模态（临床+放射组学）模型，并在训练集、内部及外部验证集评估各模型的C-index、时间相关AUC和风险分层能力（Kaplan-Meier生存曲线及log-rank检验）。

结果：经LASSO筛选得到7项关键放射组学特征，构建的放射组学特征模型在训练集24、36个月生存预测AUC分别为0.810、0.835（Log-rank $p < 0.0001$ ），内部验证组表现一致（Log-rank $p = 0.01$ ）。放射组学特征模型为独立预后因子（HR=2.53，95%CI: 1.64 - 3.91， $p < 0.001$ ），并能有效提升同步放化疗疗效预测（AUC提升至0.83，传统方法为0.67， $p = 0.008$ ）；亚组分析显示模型在不同年龄、性别、WHO分级中均具有稳健的预测价值。多模态模型表现最优：C-index为0.79（95%CI: 0.74 - 0.83），放射组学模型和临床模型分别为0.75（95%CI: 0.70 - 0.80）和0.68（95%CI: 0.61 - 0.73）。多模态模型可明显区分高风险与低风险患者的3年总生存率（23% vs. 68%，log-rank $p < 0.001$ ），风险分层能力突出。

结论：深度学习能够提取反映胶质瘤术后预后的关键影像特征。多模态机器学习模型融合放射组学特征与临床信息，显著提高了患者预后分层的准确性，为术后临床决策提供了有力支持。

关键词：胶质瘤，放射组学，多模态，生存预测，机器学习，放射治疗

胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤，占所有脑肿瘤的22.9%。全球发病率约为5-6/10万人年，男女比例为1.5-1.6:1。尽管手术切除后辅以放疗和替莫唑胺化疗已成为标准治疗方案，但患者预后仍存在显著差异。WHO II级胶质瘤的中位生存期可达70个月，而WHO IV级胶质瘤仅为15个月左右。

目前，胶质瘤的风险分层主要依赖WHO分级系统。2016年和2021年版WHO分类虽然已经整合了IDH突变状态、MGMT甲基化等分子标志物，但在预后评估的准确性上仍存在局限。特别是未能充分考虑手术切除程度、术后残留病灶特征等关键因素对预后的影响。研究表明，82.14%的胶质瘤患者无法达到全切除，术后残留病灶的影像学特征可能蕴含重要的预后信息。

放射治疗是胶质瘤综合治疗的重要组成部分。高级别胶质瘤标准方案为60Gy/30次，而低级别胶质瘤通常采用50.4-54Gy的中等剂量。然而，如何根据个体化风险制定精准的放疗方案仍是临床难题。传统的预后评估方法难以满足精准医疗的需求，亟需开发更准确的预后预测工具。放射组学作为一种新兴的医学影像分析技术，通过高通量提取影像特征，能够量化肿瘤的异质性和微环境特征。机器学习算法的应用使得从海量特征中筛选关键预后标志物成为可能。近年来，多项研究证实了放射组学在胶质瘤诊断、分级和预后评估中的价值。然而，大多数研究基于术前影像，未能反映术后残留病灶的特征；且多为单中心研究，缺乏外部验证。

本研究旨在基于术后放疗计划CT影像，提取大体肿瘤靶区（GTV）的放射组学特征，结合临床病理信息，构建多模态机器学习预后预测模型，并通过多中心验证评估其临床应用价值。

2 材料与方法

2.1 研究对象

本研究为回顾性多中心研究，纳入2015年1月至2020年12月在南通大学附属医院（NTUA）和南通大学附属肿瘤医院（NTH）接受手术治疗的胶质瘤患者。纳入标准：（1）经病理确诊为胶质瘤（WHO II-IV级）；（2）接受手术切除后行放射治疗；（3）具有完整的术后放疗定位CT影像；（4）临床病理资料完整；（5）随访时间 ≥ 6 个月或随访期间死亡。排除标准：（1）既往有其他恶性肿瘤病史；（2）术前接受过放疗或化疗；（3）影像质量不佳无法进行特征提取；（4）临床资料缺失 $> 20\%$ 。最终纳入

232例患者，其中NTUA 112例，NTH 120例。本研究获得南通大学附属医院伦理委员会批准（批准号：2024-L215）。

2.2 临床资料收集

收集患者的临床病理资料包括：年龄、性别、WHO分级、手术切除程度、IDH突变状态、MGMT甲基化状态、肿瘤位置、是否接受同步放化疗等。生存资料通过病历系统和电话随访获得，记录总生存期（OS）。

2.3 影像采集与处理

所有患者均在术后4–8周内行放疗定位CT扫描。扫描参数：层厚1–3mm，矩阵 512×512 ，管电压120kV，管电流自动调节。影像以DICOM格式存储。

影像预处理步骤：（1）将所有影像重采样至 $1 \times 1 \times 1\text{mm}^3$ 体素大小；（2）采用窗宽窗位调整（窗宽80HU，窗位40HU）；（3）应用 $3 \times 3 \times 3$ 中值滤波降噪；（4）N4偏置场校正。

2.4 感兴趣区域勾画

由两名具有5年以上经验的放疗科医师独立勾画感兴趣区域，定义为术后强化病灶和/或术腔周围异常信号区域。当勾画结果不一致时，由第三名高级医师裁定。采用Dice相似系数评估勾画一致性，要求Dice系数 >0.8 。

2.5 放射组学特征提取

采用PyRadiomics（版本3.0.1）和SERA平台提取放射组学特征。特征类别包括：几何特征：形状、体积、表面积、紧密度等，强度特征：均值、中位数、偏度、峰度等，纹理特征：灰度共生矩阵（GLCM）、灰度游程矩阵（GLRLM）、灰度大小区域矩阵（GLSZM）等，共提取225项特征。采用z-score标准化处理，公式为： $z = (x - \mu) / \sigma$ ，其中x为原始特征值， μ 为均值， σ 为标准差。

2.6 特征筛选

特征筛选采用四步法：1. 稳定性筛选：计算组内相关系数（ICC），保留ICC >0.8 的特征；2. 相关性筛选：计算特征间Pearson相关系数，对于相关系数 >0.9 的特征对，保留与预后相关性更强的特征；3. 单因素分析：采用单因素Cox回归，保留p <0.05 的特征；4. LASSO回归：通过10折交叉验证确定最优 λ 值，筛选最终特征。

2.7 模型构建

构建三种预后预测模型：临床模型：纳入年龄、性别、WHO分级等临床参数，放射组学模型：仅包含筛选后的放射组学特征，多模态模型：整合临床参数和放射组学特征。采用Cox比例风险回归构建生存预测模型。同时评估10种机器学习算法（LASSO、SVM、随机森林、XGBoost等）的性能，选择最优算法。

2.8 模型验证与评估

NTUA队列按7:3比例随机分为训练集（n=80）和内部验证集（n=32），NTH队列（n=120）作为外部验证集。模型性能评估指标：C-index：评估模型的区分度，时间依赖ROC曲线：计算12、24、36个月的AUC值，校准曲线：评估预测概率与实际生存率的一致性，决策曲线分析（DCA）：评估临床净获益。

2.9 统计分析

连续变量采用均值 $\pm$ 标准差或中位数（四分位间距）表示，分类变量采用频数（百分比）表示。组间比较采用t检验、Mann-Whitney U检验或卡方检验。生存分析采用Kaplan-Meier法和log-rank检验。多因素分析采用Cox回归模型。所有统计分析采用R软件（版本4.2.0）完成，双侧p <0.05 认为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 患者基本特征

本研究共纳入232例胶质瘤患者，中位年龄55岁（范围18–82岁），男性占58.6%。WHO分级分布：II级18.5%（43例），III级17.2%（40例），IV级64.2%（149例）。80.6%的患者接受了同步放化疗。两中心患者基线特征比较显示，除性别分布存在差异（NTUA男性67.86% vs NTH男性49.18%， $p=0.009$ ）外，其余特征包括年龄、WHO分级、治疗方式等均无统计学差异（表1）。NTUA队列按7:3比例随机分为训练集（ $n=80$ ）和内部验证集（ $n=32$ ）。如表2所示，两组患者的基线特征分布均衡，无显著统计学差异（所有 p 值 >0.05 ）。患者中位年龄54.86岁，男性占67.86%。WHO IV级胶质瘤占61.61%，肿瘤主要位于单侧（右侧56.25%，左侧41.07%）。77.68%的患者接受了同步放化疗，17.86%达到全切除。IDH突变率为41.96%，MGMT甲基化率为48.21%。手术至放疗开始的中位间隔时间为39.50天。训练集和验证集在年龄（ $p=0.74$ ）、性别（ $p>0.99$ ）、WHO分级（ $p=0.72$ ）、肿瘤位置（ $p=0.25$ ）、治疗方式（ $p=0.50$ ）、切除程度（ $p>0.99$ ）、IDH状态（ $p=0.63$ ）、MGMT状态（ $p=0.60$ ）及手术至放疗间隔（ $p=0.66$ ）等所有变量上均保持良好平衡，确保了模型训练和验证的可靠性。

表1. NTUA和NTH队列患者的比较人口统计学数据

Variable	Overall, N = 234 [‡]	Cohort		statistics	p-value ²
		NTH N = 122 (52%) [‡]	NTUA N = 112 (48%) [‡]		
Age, years	55.00 [47.25, 64.00]	55.00 [48.00, 62.00]	55.00 [46.75, 65.25]	6616.00	0.68
Sex				7.62	0.006
Female	98 (41.88%)	62 (50.82%)	36 (32.14%)		
Male	136 (58.12%)	60 (49.18%)	76 (67.86%)		
WHO_grade				3.48	0.18
II	43 (18.38%)	17 (13.93%)	26 (23.21%)		
III	40 (17.09%)	23 (18.85%)	17 (15.18%)		
IV	151 (64.53%)	82 (67.21%)	69 (61.61%)		
Concurrent_chemoradiotherapy_				0.67	0.41
No	46 (19.66%)	21 (17.21%)	25 (22.32%)		
Yes	188 (80.34%)	101 (82.79%)	87 (77.68%)		

[‡] Median [IQR]; n (%)

² Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test

表2. NTUA队列训练集与内部验证集的基线特征比较

Variable	Overall, N = 112 ¹	NTUA Cohort		statistics	p-value ²
		Train N = 80 (71%) ¹	Ttest N = 32 (29%) ¹		
Age,years	54.86 (12.69)	55.11 (12.10)	54.22 (14.24)	0.34	0.74
Sex				0.00	>0.99
Female	36 (32.14%)	26 (32.50%)	10 (31.25%)		
Male	76 (67.86%)	54 (67.50%)	22 (68.75%)		
WHO_grade				0.65	0.72
II	26 (23.21%)	18 (22.50%)	8 (25.00%)		
III	17 (15.18%)	11 (13.75%)	6 (18.75%)		
IV	69 (61.61%)	51 (63.75%)	18 (56.25%)		
Local					0.25
Bilateral	3 (2.68%)	1 (1.25%)	2 (6.25%)		
Left	46 (41.07%)	35 (43.75%)	11 (34.38%)		
Right	63 (56.25%)	44 (55.00%)	19 (59.38%)		
Concurrent_chemoradiotherapy_				0.46	0.50
No	25 (22.32%)	16 (20.00%)	9 (28.13%)		
Yes	87 (77.68%)	64 (80.00%)	23 (71.88%)		
Gross_total_resection				0.00	>0.99
No	92 (82.14%)	66 (82.50%)	26 (81.25%)		
Yes	20 (17.86%)	14 (17.50%)	6 (18.75%)		
IDH_status					0.63
Not available	9 (8.04%)	6 (7.50%)	3 (9.38%)		
Wt	56 (50.00%)	38 (47.50%)	18 (56.25%)		
mut	47 (41.96%)	36 (45.00%)	11 (34.38%)		
MGMT					0.60
Methylated	16 (14.29%)	12 (15.00%)	4 (12.50%)		
Not available	42 (37.50%)	32 (40.00%)	10 (31.25%)		
Unmethylated	54 (48.21%)	36 (45.00%)	18 (56.25%)		
Surgery-to-RT_interval(days)	39.50 [30.75, 48.25]	39.00 [30.75, 46.25]	40.00 [30.75, 50.25]	1212.00	0.66
¹ Mean (SD); n (%); Median [IQR]					
² Two Sample t-test; Pearson 卡方 Chi-squared test; Fisher 确切 Exact Test for Count Data with simulated p-value (based on 2000 replicates); Wilcoxon rank sum test					

3.2 机器学习算法性能比较

在10种机器学习算法中，LASSO表现最优，综合评分为1.11，显著高于其他算法。LASSO在交叉验证（AUC=0.72）和外部验证（AUC=0.66）中均保持稳定性能，过拟合风险最小。SVM虽然训练集AUC达到1.00，但外部验证AUC仅0.49，存在严重过拟合。随机森林、XGBoost等集成学习方法的综合评分介于0.67-0.73之间（图1）。

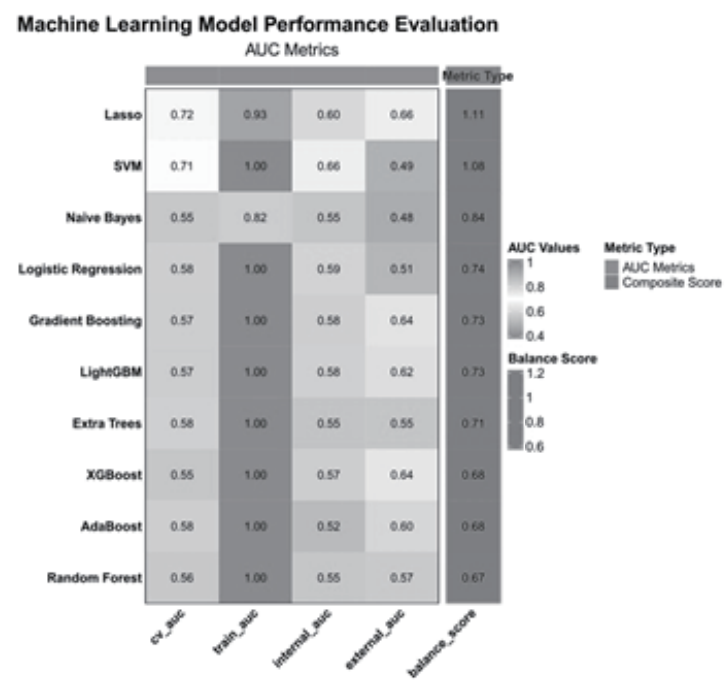


图1.机器学习性能评估热图

图中展示了10种机器学习算法在不同数据集上的AUC（曲线下面积）值表现。横轴代表5个评估数据集：cv_auc（交叉验证AUC）、train_auc（训练集AUC）、internal_auc（内部验证集AUC）、external_auc（外部验证集AUC）和balance_score（平衡分数）。纵轴列出了评估的算法，包括Lasso、SVM（支持向量机）、Naive Bayes（朴素贝叶斯）、Logistic Regression（逻辑回归）、Gradient Boosting（梯度提升）、LightGBM、Extra Trees（极端随机树）、XGBoost、AdaBoost和Random Forest（随机森林）。

3.3 放射组学特征筛选结果

初始提取的225项放射组学特征中，166项特征ICC>0.8，显示良好的可重复性。经相关性筛选后保留89项特征。单因素Cox回归分析识别出32项与预后显著相关的特征（图2 左侧）。最终通过LASSO-Cox回归筛选出7项关键放射组学特征：1. 区域熵；2.小依赖高灰度强调；3.指数变换后的中位数，4. 小波变换HLL的逆差矩归一化，5.灰度非均一性归一化，6.偏度，7.峰度。其中，区域熵、小依赖高灰度强调、指数中位数和逆差矩归一化与较好的预后相关（系数<0），而灰度非均一性、偏度和峰度与较差的预后相关（系数>0）（图2右侧）。

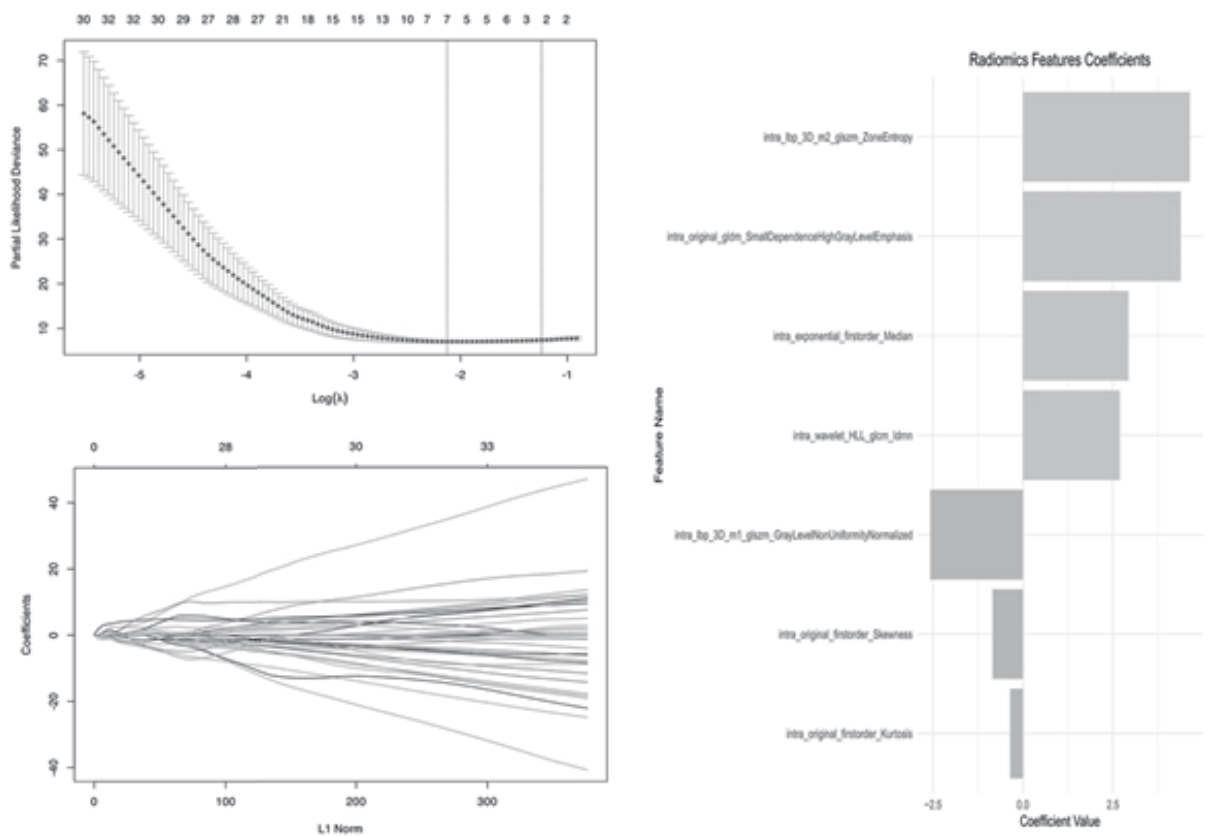


图2. LASSO回归分析用于影像组学特征筛选

(左上) 交叉验证曲线图：展示了不同 λ 值（正则化参数）下的部分似然偏差。横轴为 $\log(\lambda)$ 值，纵轴为部分似然偏差（Partial Likelihood Deviance）。(左下) LASSO系数路径图：展示了随着L1范数增加，各个影像组学特征系数的变化轨迹。横轴为L1范数，纵轴为特征系数值。(右侧) 筛选后的影像组学特征及其系数：展示了LASSO回归最终筛选出的7个关键影像组学特征及其对应的回归系数。蓝色条形表示正系数（与良好预后相关），橙色条形表示负系数（与不良预后相关）。条形长度代表系数绝对值大小，反映了各特征对预后预测的贡献程度。

3.4 生存分析结果

基于LASSO筛选的7项放射组学特征构建风险评分，以中位数为界将患者分为高风险组和低风险组。在训练集中（ $n=80$ ），高风险组（ $n=36$ ）和低风险组（ $n=44$ ）的生存曲线显示显著分离（ $\log\text{-rank } p<0.0001$ ）。高风险组的中位生存期为24个月，而低风险组未达到中位生存期。5年生存率分别为15%和65%。内部验证集（ $n=32$ ）保持了良好的风险分层能力，高风险组（ $n=16$ ）和低风险组（ $n=16$ ）的生存曲线仍有显著差异（ $\log\text{-rank } p=0.01$ ）。

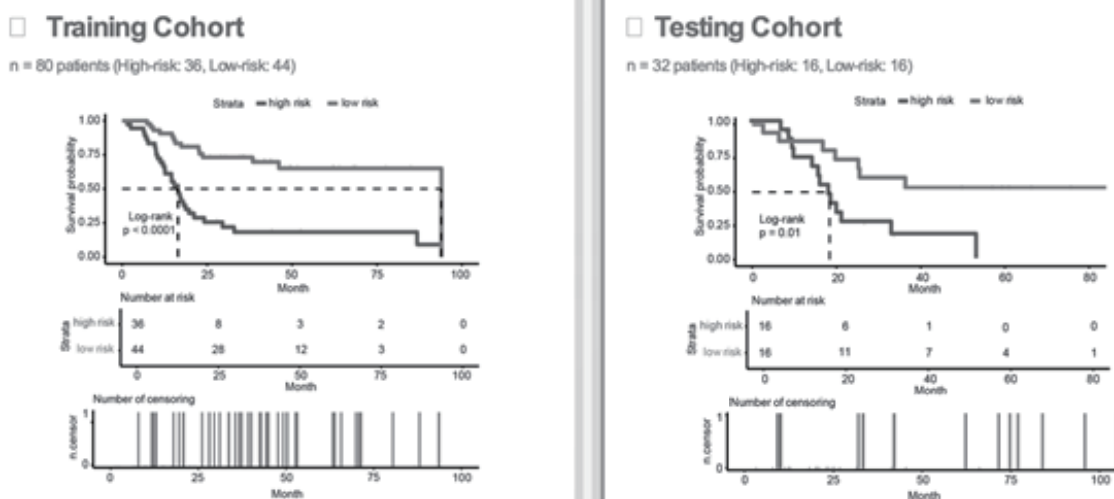


图3. 影像组学评分在训练集和测试集中的生存预测效能

(左) 训练集 (n=80)：Kaplan-Meier生存曲线显示高风险组（蓝色，n=36）和低风险组（黄色，n=44）的生存差异显著（log-rank $p < 0.001$ ）。下方风险表显示各时间点的风险人数，底部散点图展示了各患者的生存状态分布。

(右) 测试集 (n=32)：验证了影像组学评分的预测效能，高风险组（蓝色，n=16）和低风险组（黄色，n=16）同样表现出显著的生存差异（log-rank $p = 0.01$ ），证实了模型的稳定性和可重复性。

3.5 时间依赖预测性能

放射组学模型在不同时间点的预测性能表现稳定。训练集中，12、24、36个月的AUC分别为0.806、0.810和0.835，显示出随时间延长预测准确性略有提高的趋势。在测试集中，相应时间点的AUC为0.700、0.760和0.739，虽有所下降但仍保持在可接受范围内。这种时间依赖的预测性能对临床决策具有重要意义，特别是对于低级别胶质瘤患者的长期管理。

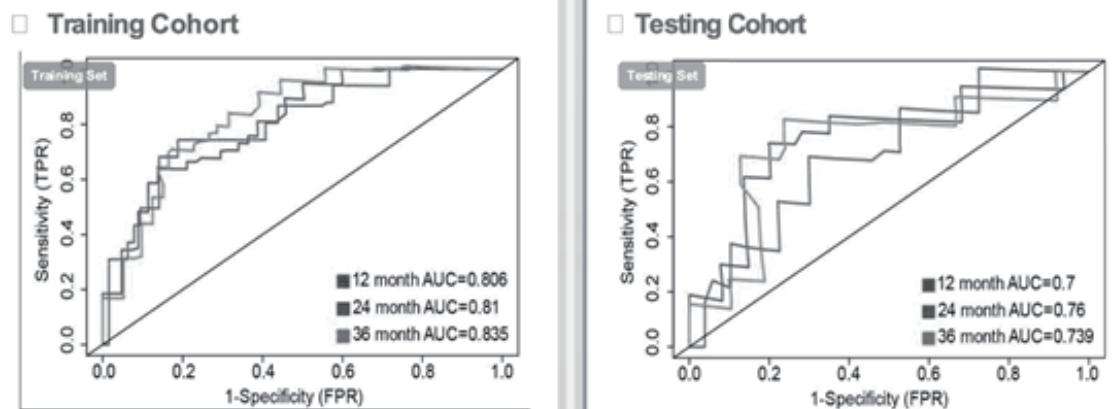


图4. 影像组学评分的时间依赖性ROC曲线分析

(A) 训练集：时间依赖性ROC曲线显示影像组学评分在不同时间点的预测性能。12个月、24个月和36个月的AUC值分别为0.806、0.81和0.835，表明模型在各个时间点均具有良好的预测准确性。

(B) 测试集：独立验证集中，12个月、24个月和36个月的AUC值分别为0.7、0.76和0.739，证实了模型在外部数据集中的稳定预测能力。整体而言，影像组学评分在短期和长期生存预测中均表现出较高的诊断效能。

3.6 亚组分析

为评估模型的普适性，我们进行了亚组分析：年龄亚组：年龄 ≥ 60 岁：模型仍能区分高低风险组

（ $p=0.070$ ），年龄 <60 岁：风险分层效果显著（ $p<0.0001$ ）。性别亚组：男性：高低风险组生存差异显著（ $p=0.008$ ），女性：风险分层同样有效（ $p<0.0001$ ）。WHO分级亚组：WHO III/IV级：风险分层效果极为显著（ $p<0.0001$ ）。这些结果表明，放射组学风险模型在不同临床亚组中均具有预后价值，尤其在高级别胶质瘤中表现突出。

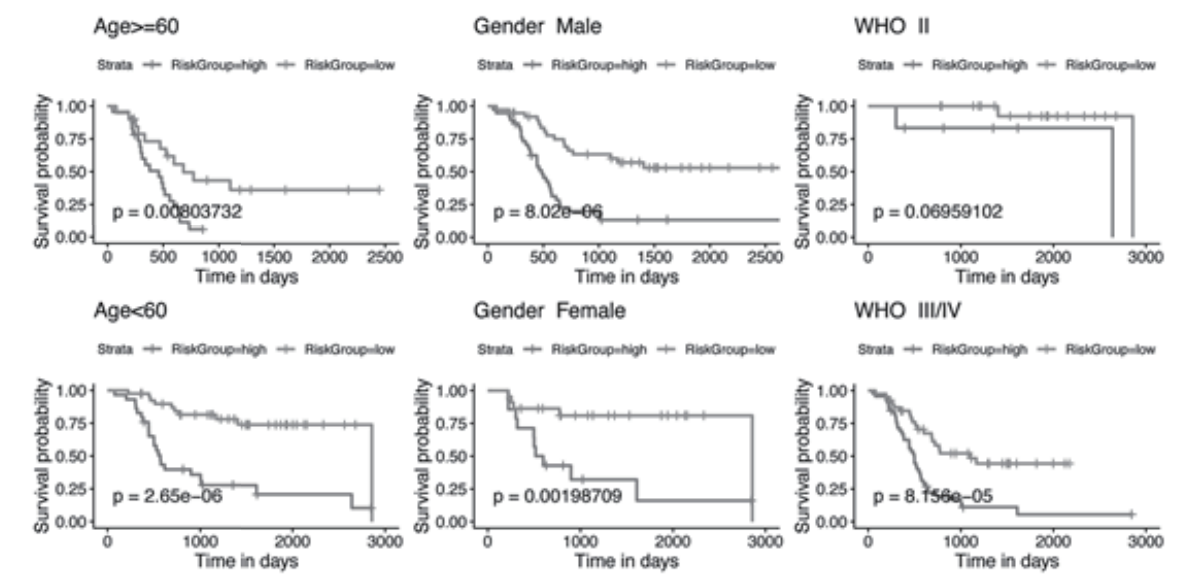


图5. 影像组学评分在不同临床亚组中的预后分层效能

上排： ≥ 60 岁患者（ $p=0.00803$ ）、男性患者（ $p=8.02e-06$ ）和WHO II级患者（ $p=0.0695$ ）的生存曲线。
下排： <60 岁患者（ $p=2.65e-06$ ）、女性患者（ $p=0.00199$ ）和WHO III/IV级患者（ $p=8.15e-05$ ）的生存曲线。

3.7 独立预后因素分析

多因素Cox回归分析显示，放射组学风险评分是独立的预后因素（ $HR=2.53$ ， $95\%CI: 1.64-3.91$ ， $p<0.001$ ）。其他独立预后因素包括：年龄（ $HR=1.03$ ， $95\%CI: 1.01-1.05$ ， $p=0.002$ ）、WHO分级（ $HR=2.15$ ， $95\%CI: 1.58-2.92$ ， $p<0.001$ ）和手术切除程度（ $HR=1.82$ ， $95\%CI: 1.21-2.74$ ， $p=0.004$ ）。

Characteristics	Total(N)	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		Hazard ratio (95% CI)	P value	Hazard ratio (95% CI)	P value
Age	112				
<60	69	Reference		Reference	
≥60	43	2.847 (1.707 - 4.749)	< 0.001	1.619 (0.952 - 2.754)	0.075
Gender	112				
Female	36	Reference		Reference	
Male	76	1.924 (1.060 - 3.494)	0.032	1.707 (0.922 - 3.163)	0.089
WHO	112				
III	17	Reference		Reference	
II	26	0.205 (0.053 - 0.797)	0.022	0.245 (0.062 - 0.963)	0.044
IV	69	3.202 (1.440 - 7.122)	0.004	2.500 (1.101 - 5.677)	0.029
Local	112				
Right	63	Reference			
Left	46	0.916 (0.544 - 1.541)	0.741		
Bilateral	3	1.720 (0.413 - 7.169)	0.457		
Ki67	112				
<15	30	Reference			
≥15	69	0.984 (0.534 - 1.813)	0.959		
Unknown	13	0.643 (0.258 - 1.604)	0.344		
Riskgroup	112				
low	60	Reference		Reference	
high	52	4.115 (2.386 - 7.096)	< 0.001	3.195 (1.821 - 5.607)	< 0.001
Surgery-to-RT interval: ≥5 to <6 weeks	112				
No	82	Reference			
Yes	30	0.912 (0.502 - 1.657)	0.762		

3.9 多模态模型比较

比较四种预后预测模型的性能：WHO分级模型、临床模型、放射组学模型和多模态模型。在NTUA训练集30个月预测中：WHO分级模型：AUC=0.72，临床模型：AUC=0.79，放射组学模型：AUC=0.74，多模态模型：AUC=0.85；在NTUA测试集中，多模态模型和临床模型表现相当（AUC均为0.87），优于放射组学模型（AUC=0.74）和WHO分级模型（AUC=0.82）。外部验证（NTH队列）结果更能反映模

型的泛化能力：WHO分级模型：AUC=0.55，临床模型：AUC=0.59，放射组学模型：AUC=0.73，多模态模型：AUC=0.77。多模态模型的C-index为0.79（95%CI: 0.74–0.83），显著高于放射组学模型的0.75（95%CI: 0.70–0.80）和临床模型的0.68（95%CI: 0.61–0.73）。

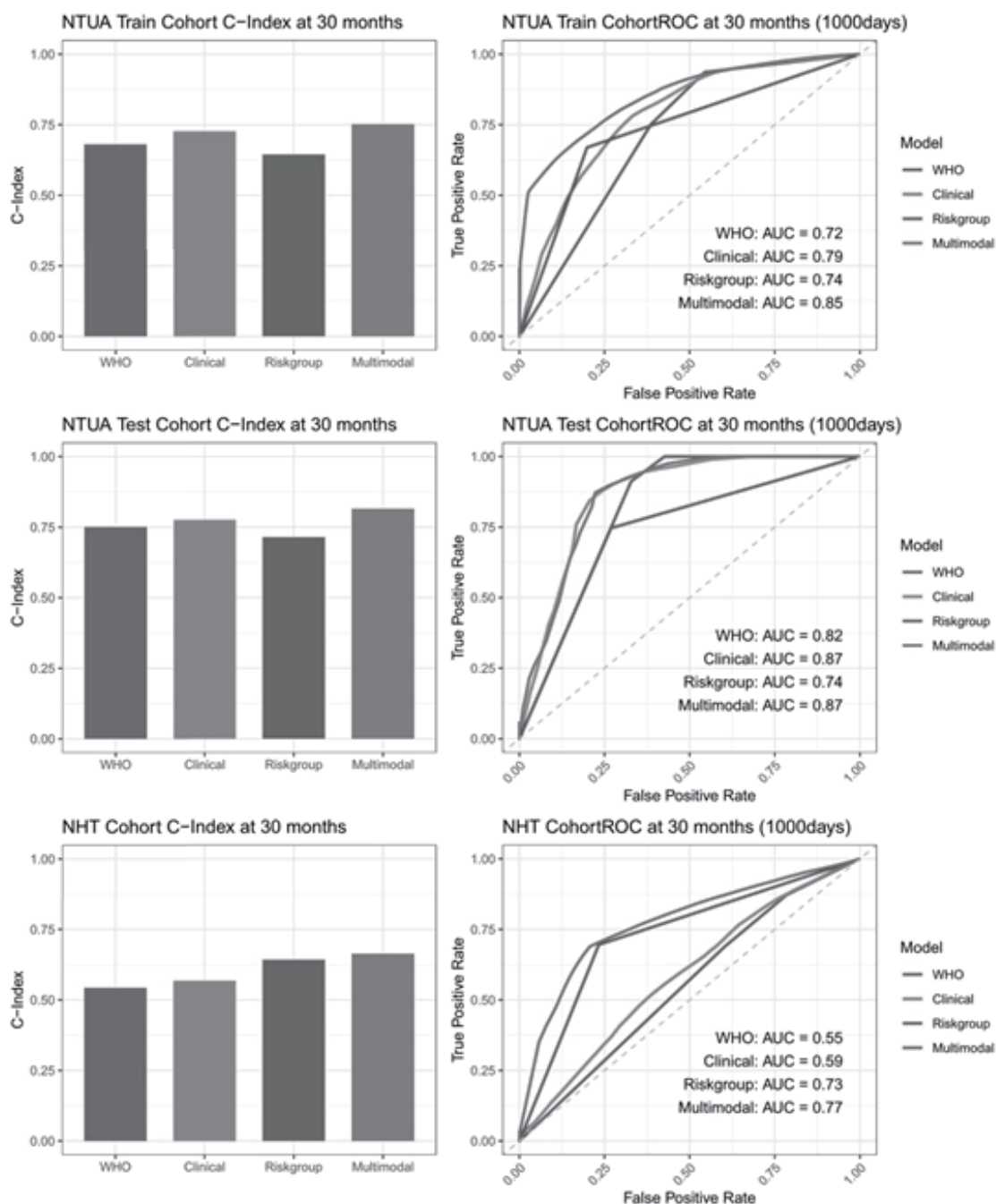


图6. 不同预测模型在多中心队列中的性能比较

本图展示了四种预测模型（WHO分级、临床模型、影像组学风险评分和多模态模型）在30个月时的预测性能。上排 – C-index比较：NTUA训练集：多模态模型表现最佳（C-index最高），其次是影像组学风险评分、临床模型和WHO分级；NTUA测试集：各模型性能排序与训练集一致，验证了模型的稳定性；NHT队列：外部验证集中，多模态模型依然保持最优性能。下排 – ROC曲线分析：NTUA训练集：多模态模型AUC=0.85，影像组学风险评分AUC=0.74，临床模型AUC=0.79，WHO分级AUC=0.72；

NTUA测试集：多模态模型AUC=0.87，影像组学风险评分AUC=0.74，临床模型AUC=0.87，WHO分级AUC=0.82；NHT队列：多模态模型AUC=0.77，影像组学风险评分AUC=0.73，临床模型AUC=0.59，WHO分级AUC=0.55。

讨论

本研究通过多中心队列验证了基于术后CT影像的放射组学特征在胶质瘤预后预测中的价值。我们的主要发现包括：（1）从术后CT影像提取的放射组学特征能够有效预测患者预后；（2）LASSO算法筛选的7项关键特征构建的风险模型具有稳定的预后预测能力；（3）多模态整合模型的性能优于单一模态模型，且在不同临床亚组中均表现出良好的适用性。

本研究筛选出的7项关键放射组学特征反映了肿瘤的不同生物学特性。区域熵（ZoneEntropy）量化了肿瘤内部灰度分布的复杂性，较高的熵值提示肿瘤异质性增加，这与既往研究发现的肿瘤异质性与预后的关系一致。灰度非均匀性（GrayLevelNonUniformity）反映了肿瘤内部密度分布的不均匀程度，可能与肿瘤内部的坏死、出血等病理改变相关。偏度和峰度等一阶统计特征描述了像素强度分布的形态，已被证实与肿瘤的增殖活性和侵袭性相关。小波变换和局部二值模式（LBP）等高阶特征能够捕捉肿瘤的精微纹理信息，这些微观结构特征可能反映了肿瘤血管生成、细胞密度等生物学特性。

与既往基于术前影像的研究不同，本研究聚焦于术后CT影像。这一创新具有重要临床意义：首先，术后残留病灶的影像特征直接反映了需要放疗的靶区特性；其次，手术切除程度是公认的预后因素，而术后影像能够准确评估残留肿瘤负荷；第三，术后影像特征可能包含了肿瘤对手术创伤的反应信息，这可能与后续治疗敏感性相关。我们的结果显示，基于术后CT影像的放射组学模型在外部验证中仍保持良好性能（AUC=0.73），优于传统WHO分级（AUC=0.55），证实了这一方法的可行性和优越性。

在评估的10种机器学习算法中，LASSO表现最优。这可能与以下因素有关：（1）LASSO的L1正则化特性使其在高维特征空间中具有良好的特征选择能力；（2）相比于SVM、随机森林等“黑箱”算法，LASSO保留了模型的可解释性；（3）LASSO对多重共线性具有鲁棒性，这在放射组学研究中尤为重要。值得注意的是，虽然一些集成学习方法（如XGBoost、随机森林）在训练集上达到完美分类（AUC=1.00），但在外部验证中性能大幅下降，提示存在过拟合。这强调了在医学预测模型开发中，追求模型泛化能力比追求训练集性能更为重要。

多模态模型整合了放射组学特征和临床参数，在所有验证集中均表现最优。这一发现与精准医疗的理念一致，即综合多维度信息能够更全面地评估患者预后。临床参数（如年龄、WHO分级）提供了宏观的疾病信息，而放射组学特征则补充了微观的肿瘤异质性信息，两者结合产生了协同效应。特别值得关注的是，在外部验证中，单纯临床模型的性能明显下降（AUC=0.59），而加入放射组学特征后，多模态模型仍保持较好性能（AUC=0.77），说明放射组学特征增强了模型的稳定性和泛化能力。

本研究开发的风险分层模型具有重要临床应用价值。首先，对于高风险患者，可考虑强化治疗策略，如剂量递增、扩大照射野或联合新型靶向药物。其次，对于低风险患者，可能采用相对保守的治疗方案，减少治疗相关毒性。第三，模型能够预测同步放化疗的获益程度，有助于个体化治疗决策。亚组分析显示，模型在不同年龄、性别和WHO分级中均有应用价值，特别是在高级别胶质瘤中表现突出。这对于临床实践具有重要意义，因为高级别胶质瘤患者预后差异大，精准风险分层的需求更为迫切。

本研究存在以下局限性：（1）回顾性设计可能存在选择偏倚；（2）部分患者缺少IDH、MGMT等分子标志物信息，限制了分子亚型分析；（3）两个中心均位于同一地区，患者人群的地理多样性有限；（4）未纳入MRI影像特征，可能遗漏了重要的软组织对比信息；（5）缺乏前瞻性验证，模型的临床实用性需要进一步证实。基于本研究结果，未来可从以下方向深入探索：（1）整合多模态影像（CT、MRI、PET）构建更全面的预测模型；（2）纳入基因组学、转录组学等分子信息，构建影像基因组学模型；（3）进行前瞻性临床试验，验证基于风险分层的个体化治疗策略。

本研究成功构建并验证了基于术后CT影像的放射组学预后预测模型。通过LASSO算法筛选的7项关键放射组学特征能够有效反映胶质瘤的生物学行为和预后风险。多模态机器学习模型整合放射组学特征和临床参数，显著提高了预后预测的准确性，C-index达到0.79，优于传统方法。模型在多中心验证中表现稳定，并在不同临床亚组中均显示良好的适用性。该模型有望为胶质瘤患者的个体化治疗决策提供重要参考，推动精准放疗的临床实践。

HMGB1通过募集T淋巴细胞浸润影响食管鳞癌放疗敏感性

沈小舟¹，孙光志²，奚宏煊³，卢翠英⁴，戴春雷⁵

1.南京医科大学附属泰州人民医院；2.南京医科大学附属泰州人民医院；
3.武汉市第六医院；4.信阳市人民医院；5.南京医科大学附属泰州人民医院

目的：观察食管鳞癌(ESCC)中HMGB1表达与肿瘤浸润T淋巴细胞的关系，评估HMGB1表达、CD8+T淋巴细胞浸润对放疗敏感性的影响并探讨其可能的机制。

方法：通过免疫组化实验检测ESCC患者的癌组织及癌旁组织中HMGB1表达和CD8+T细胞浸润情况，比较两者的相关性；收集接受根治性放疗的ESCC患者癌组织样本并检测 HMGB1的表达，观察基线HMGB1表达与放疗疗效的相关性；离体实验中，在Transwell的上下室中分别培养同一ESCC患者的淋巴细胞和癌组织，通过下室中添加HMGB1蛋白观察HMGB1对T淋巴细胞的募集作用；在体实验中，小鼠ESCC移植瘤单纯放疗或瘤体内注射HMGB1联合放疗，观察放疗敏感性的差异，检测癌组织中CD8+T细胞浸润和癌细胞凋亡情况，探讨HMGB1影响ESCC放疗敏感性的作用机制。

结果：ESCC患者癌组织中HMGB1表达高于癌旁组织，其中胞浆表达者与CD8+T细胞浸润呈正相关($r=0.705$, $p=0.01$)；HMGB1高表达的ESCC患者放疗疗效（客观有效率，ORR）优于低表达患者($p=0.031$)；细胞实验显示：Transwell下室中添加HMGB1可促进上室CD8+T细胞浸润到下室；动物实验显示，HMGB1联合放疗组移植瘤体积显著小于对照组 ($p<0.0001$)，也小于单纯放疗组($p=0.0047$)。HMGB1联合放疗组移植瘤中的CD8+T细胞浸润及癌细胞凋亡率显著高于单纯放疗组(p 值均 <0.0001)。

结论：ESCC患者癌组织中HMGB1表达上调且出现核浆易位；胞浆内及胞外HMGB1通过增强CD8+T淋巴细胞浸润，促进癌细胞凋亡，提高了ESCC患者的放疗敏感性。

关键词：食管鳞癌；HMGB1；T淋巴细胞；放疗敏感性

Role of HMGB1 in regulating radiosensitivity of esophageal squamous cell carcinoma through T lymphocyte recruitment and infiltration

Xiaozhou Shen¹, Guangzhi Sun, Honghuan Xi, Cuiying Lu, Chunlei Dai

1. Department of Oncology, Taizhou People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Province Taizhou 225300

Abstract: Objective To investigate the relationship between HMGB1 expression and tumor-infiltrating T lymphocytes in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC), and assess the impact of HMGB1 expression and CD8+ T cell infiltration on radiosensitivity and underlying mechanisms. Methods Immunohistochemistry was performed to detect HMGB1 expression and CD8+ T cell infiltration in tumor tissues and adjacent normal tissues from ESCC patients. Correlations between HMGB1 and CD8+ T cells were analyzed. Cancer tissues from ESCC patients receiving definitive radiotherapy were collected, and baseline HMGB1 expression was correlated with treatment outcomes (objective response rate, ORR). In vitro experiment, Lymphocytes and cancer cells from the

same ESCC patient were co-cultured in Transwell chambers. HMGB1 protein was added to the lower chamber to assess its role in T cell recruitment. In vivo experiment, Mouse ESCC xenograft models were treated with radiotherapy alone or combined with intratumoral HMGB1 injection. Tumor growth, CD8+ T cell infiltration, and apoptosis were compared among groups. Results HMGB1 expression was significantly higher in tumor tissues than adjacent tissues ($p<0.001$), and cytoplasmic HMGB1 positively correlated with CD8+ T cell infiltration ($r=0.705$, $p=0.01$). ESCC patients with high HMGB1 expression exhibited superior radiotherapy efficacy (ORR) compared to those with low expression ($p=0.031$). In vitro, HMGB1 supplementation enhanced CD8+ T cell migration across Transwell membranes ($p<0.001$). In vivo, the HMGB1+radiotherapy group showed significantly smaller tumor volumes than the control group ($p<0.0001$) and radiotherapy alone group ($p=0.0047$), along with increased CD8+ T cell infiltration and apoptosis rates (both $p<0.0001$). Conclusion Upregulated HMGB1 expression and nuclear-cytoplasmic translocation in ESCC enhance radiosensitivity by promoting CD8+ T cell infiltration and cancer cell apoptosis, suggesting HMGB1 as a promising target to improve radiotherapy strategies.

Keywords: Esophageal squamous cell carcinoma; HMGB1; T-lymphocytes; Radiosensitivity

食管癌是全球范围内高发的消化道恶性肿瘤之一，全球癌症流行病学数据显示食管癌发病率在全球范围内居第十一位，而其死亡率则高居第七位。按照组织病理学特征，食管癌主要分为食管鳞状细胞癌（esophageal squamous cell carcinoma, ESCC）和食管腺癌（esophageal adenocarcinoma, EAC）两种亚型，其中ESCC是我国主要的食管癌亚型。ESCC主要的治疗方法包括手术、化疗和放疗，近年来免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗也在ESCC治疗中取得进展。手术切除是早期ESCC最常见的治疗方法，但食管癌早期症状隐匿，多数患者确诊时已到局晚期或晚期，即使是局部晚期ESCC患者的R0切除率也只有50%左右。化疗可延长患者无病生存期，但对总生存期改善不明显，因此放疗治疗是ESCC的重要治疗手段之一。然而，由于个体间的生物学差异，ESCC对放疗的敏感性并不相同，这种放疗敏感性的差异直接影响患者的治疗效果和预后，因此探讨影响ESCC放疗敏感性的因素及其作用机制具有重要的科研意义和临床应用价值。

放疗治疗（Radiation Therapy, RT）通过高能射线诱导靶细胞DNA单/双链断裂、引起无法修复的DNA损伤直接杀死癌细胞，还可以通过电离水分子产生氧自由基，间接杀伤癌细胞。除此之外，免疫细胞在放疗过程中也发挥重要作用。辐射导致癌细胞免疫原性死亡（Immunogenic cell death, ICD），释放肿瘤新抗原，招募宿主免疫细胞、尤其是细胞毒性T淋巴细胞浸润到癌组织中杀死癌细胞，从而发挥抗肿瘤作用。高迁移率族蛋白1（high-mobility group box 1, HMGB1）是一种非组蛋白染色体结合蛋白，通过多条信号通路参与基因转录和DNA修复，发挥重要的生理功能。有文献报道HMGB1可在放疗中通过诱导肿瘤免疫原性细胞死亡、与TLR4等促炎受体结合促进抗肿瘤免疫应答从而提高放疗敏感性；但是也有文献指出，在放疗过程中HMGB1可通过自噬促进受损肿瘤细胞的修复进而引起对放化疗的抵抗。在ESCC中HMGB1的表达情况及其对放疗敏感性的影响尚不清楚，因此，本研究通过观察ESCC患者癌组织中HMGB1的表达与放疗疗效的相关性，并进行离体和在体实验探讨HMGB1影响ESCC放疗敏感性的机制，为临床上提高ESCC患者放疗敏感性、改善预后提供理论和实验基础，并寻找潜在的治疗靶点。

本研究已经获得泰州市人民医院医学伦理委员会审查并批准，伦理批件号: KY201803501。

1 材料与方法

1.1 实验小鼠及细胞：BALB/c裸鼠5只、小鼠24只（雌性，4w， $20 \pm 2g$ ），均购自上海斯莱克实验动物中心。小鼠饲养在SPF无菌环境，25℃恒温，提供充足食物和饮水，12h交替光照。人源性ESCC细胞株TE11细胞，批号MXC378，购自上海美轩生物科技有限公司。

1.2 其他实验材料：HMGB1抗体（克隆号AF7020-50，Affinity Biosciences公司），CD8抗体（克隆号Ab217344，Abcam公司），HMGB1重组蛋白（货号HM1-M52H6，北京百普赛斯生物科技有限公司）

司), CD8-PE (货号70-AH008A0204-100, MultiSciences公司), Hank's溶液 (货号HA2004Y-4) 和 人外周血淋巴细胞分离液 (LTS1077) 均购自天津灏洋华科生物有限公司, Transwell小室 (货号3422, corning公司), 流式细胞仪 (型号FACSCalibur, 美国BD公司), 蛋白酶K (货号E00492, Fermentas公司), TUNEL凋亡检测试剂盒 (内含TdT, dUTP, DAB和链霉亲和素的HRP, 货号HY-K1091-20 T, Biotin)。

1.3 免疫组化实验: 收集在泰州市人民医院手术切除的ESCC患者癌组织和癌旁组织, 利用免疫组化实验检测HMGB1表达。步骤概述如下: 切片脱蜡、梯度水化, 柠檬酸盐缓冲液进行抗原修复。使用3%的H₂O₂去除内源性过氧化物酶, 5%牛血清白蛋白封闭。滴加1:150浓度的抗HMGB1抗体 (一抗) 后, 室温孵育过夜。PBS清洗, 加二抗, 孵育30min后PBS冲洗, 滴加DAB显色液, 在显微镜下监测显色进度, 及时流水冲洗终止显色, 苏木素复染、封片。染色结果由三位病理科医师独立评估, 依据细胞染色强度和阳性细胞比例进行复合评分, 三个评分的平均值为最终结果。

同样通过免疫组化实验检测CD8+细胞浸润情况, 方法同上, 结果判读为每高倍视野内CD8+细胞占所有细胞的百分比。每个标本随机取3个高倍视野, 取平均值为最终值。

1.4 ESCC患者的放疗: 收集2020年1月-2022年12月间在泰州市人民医院接受根治性放疗的ESCC患者, 获取其治疗前胃镜活检标本, 利用免疫组化方法检测HMGB1的表达, 方法同1.3。所有患者按照同一标准进行放疗, 靶区勾画遵循RTOG原则, 常规分割, 总剂量 60Gy/30F, 在放疗后一月根据患者CT、食管造影指标, 参照RECIST1.1标准评估放疗近期疗效。

1.5 Transwell实验:

1.5.1 人ESCC组织获取: 收集1名在泰州市人民医院接受食管癌根治术的患者手术标本, 术前三已确诊为ESCC, 符合手术指征, 且术前未行放化疗、免疫治疗及靶向治疗。癌组织离体后立即在无菌条件下切取1×1cm的癌组织, 用Hank's溶液清洗掉血液, 然后置入含Hank's溶液的无菌培养皿中, 并用无菌眼科手术剪将肿瘤组织剪碎制成约1*1*1mm的癌组织块。加入1ml细胞冻存液重悬癌组织, 置于冻存管中, 梯度降温冻存备用。

1.5.2 人外周血淋巴细胞获取: 该患者在术后抽取10ml静脉血 (抗凝), 用等体积PBS稀释, 离心管中加入10ml淋巴细胞分离液, 在分离液上方加入血样, 室温下以2000rpm离心20min, 吸取血浆与分离液之间的白膜层细胞到15ml洁净的离心管中, 10ml的PBS洗涤白膜层细胞, 1000rpm离心5min; PBS洗涤后离心收集细胞, 进行后续共培养实验。

1.5.3 ESCC癌组织和淋巴细胞共培养: 将该患者的食管癌组织块置于Transwell小室的下室、淋巴细胞置于上室中共同培养, 分为4个组: 对照组, 上下室内均添加完全培养基; 实验1-3组, 下室中添加HMGB1重组蛋白, 使得终浓度分别为100、200、400ng/ml, 每个组重复3个培养板。

1.6 流式细胞术检测下室中CD8+T细胞数量: 共培养48h后收集下室的培养液, 同时用PBS冲洗上室的下表面, 收集冲洗液, 和下室培养液一起离心, 1500rpm, 10min, 收集透过膜的单核细胞, PBS洗涤后加入荧光标记抗体 (PE-CD8), 常温下孵育30min, PBS洗涤后重悬, 上机检测。

1.7 TE11细胞的培养: TE11细胞在5%CO₂、37℃的温箱中, 置于含10%胎牛血清的DMEM完全培养基中培养, 每24小时半量换液, 至80%丰度时消化传代, 部分冻存备用, 其余继续培养至80%丰度时收集细胞进行后续实验。

1.8 小鼠移植瘤辐射实验:

1.8.1 构建小鼠移植瘤模型: TE11细胞消化后, 用PBS重悬并离心去除PBS, 调整细胞密度至 5×10^2 /ml。取100μl细胞悬液注射入裸鼠右前肢腋下以建立皮下转移瘤 (作为母瘤), 待肿瘤直径约10mm时取出母瘤并切成1×1mm的小块, 以微块法接种于小鼠右前肢腋下。每日观察记录移植瘤大小。

1.8.2 移植瘤的放疗: 待移植瘤长径达5-10mm时, 将荷瘤小鼠随机分为四组: A组移植瘤中注射生

理盐水100 μ l (对照组), B组注射HMGB1重组蛋白溶液100 μ l (浓度200ng/ml), C组注射同样生理盐水并接受放疗, D组注射同样HMGB1蛋白溶液并接受放疗。C和D组小鼠利用水合氯醛麻醉后仰卧于瓦里安直线加速器放射治疗床上, 胶带固定体位, 充分暴露移植瘤, 接受8Gy电子线的单次照射。放疗后继续饲养, 每日观察、记录移植瘤长、短径并计算体积, 公式为: $V=(a \times b^2)/2$ (其中a 为长径, b 为短径)。在放疗后第16天处死小鼠, 取出移植瘤组织进行后续实验。

1.9 移植瘤免疫荧光试验: 组织切片、脱蜡, 梯度水化, PBS冲洗。在5% BSA/PBS中封闭30分钟, 再滴加1:50的抗CD8抗体溶液, 放置于4℃冰箱过夜。第二天复温后用PBS冲洗5次, 滴加荧光标记的二抗, 37℃避光孵育30分钟。PBS冲洗, 滴加DAPI进行核染色, 最后用含甘油的封片。荧光显微镜下观察CD8染色情况, 统计阳性细胞比例。随机选取5个高倍视野, 计算阳性率, 并取平均值作为每例标本的最终结果。

1.10 移植瘤TUNEL实验: 组织切片后加入20 μ g/ml的蛋白酶 K 溶液, 室温孵育20分钟。PBS洗涤3次并吸干。3% H₂O₂溶液去活内源过氧化物酶, 再次用PBS洗涤。将TdT添加到生物素标记的dUTP液中制备TUNEL反应液, 在37℃下反应1小时并洗涤。接着加入converter-POD反应30分钟, 再次PBS洗涤。每个样本中加入DAB显色液孵育15分钟后漂洗。细胞核复染, 封片。随机计数5个高倍视野中的凋亡细胞, 计算平均凋亡率。

1.11 统计学分析 本实验采用 SPSS 23.0 统计软件分析, 均数用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组均数比较采用 t 检验, 计数资料或率的比较采用卡方检验, 取 $P \leq 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 ESCC患者组织中HMGB1表达情况: 食管癌旁鳞状上皮中HMGB1低表达, 且仅在细胞核中表达; 而ESCC中HMGB1表达明显高于癌旁组织 (阳性评分8.45 vs 2.4, $p < 0.001$), 且出现胞浆表达, 癌细胞中HMGB1表达呈现三种模式: 核表达 (38/50, 76%)、浆表达 (1/50, 2%) 及核浆共表达 (11/50, 22%) (图1)。

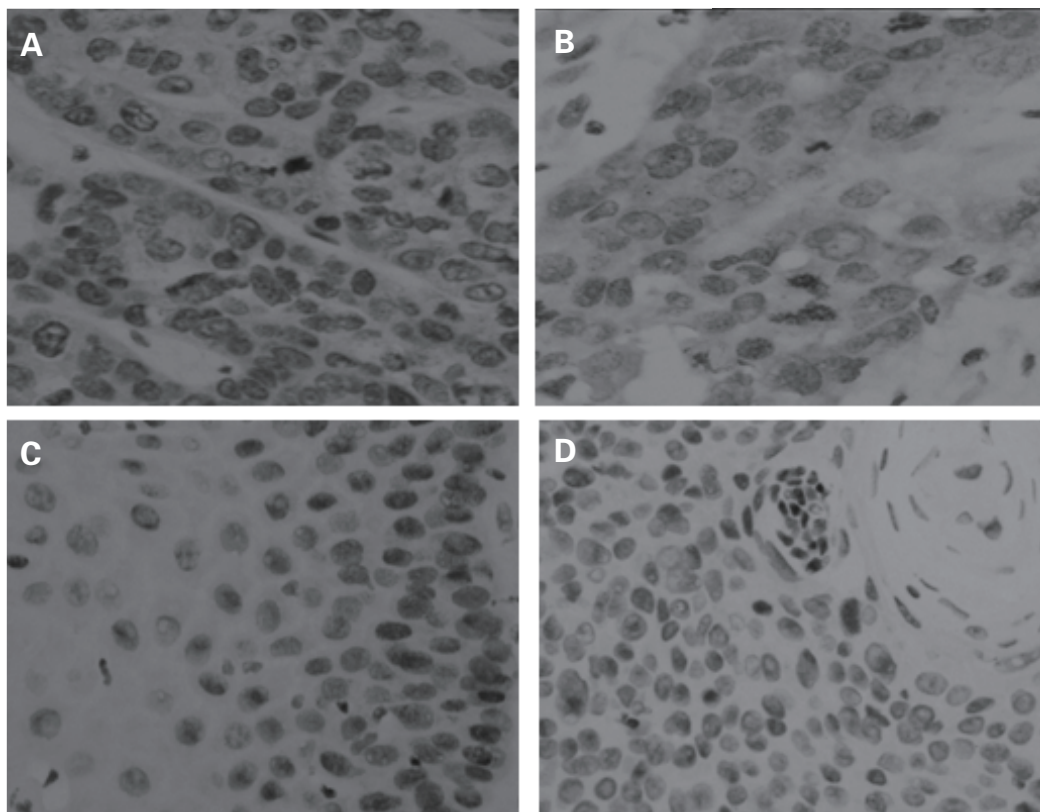


图1.HMGB1的表达 (×400) : A: HMGB1在ESCC细胞浆和细胞核中共表达; B:仅在ESCC细胞浆中表达; C: HMGB1在癌旁食管鳞状上皮细胞核中部分表达; D: HMGB1在ESCC细胞核中强表达;

2.2 HMGB1表达与 CD8+ T细胞浸润的关系 利用 Spearman 相关分析癌细胞中HMGB1的核表达和浆表达(核浆共表达者定义为浆表达)与CD8+ T 细胞浸润之间的关系。结果显示细胞浆中 HMGB1 的表达水平与癌巢中 CD8+T 细胞呈正相关($r=0.705$, $P=0.01$) (图 2)。而肿瘤细胞中 HMGB1 的核表达与癌巢中 CD8+T 细胞的浸润数量无显著相关($r=0.127$, $p>0.05$)。

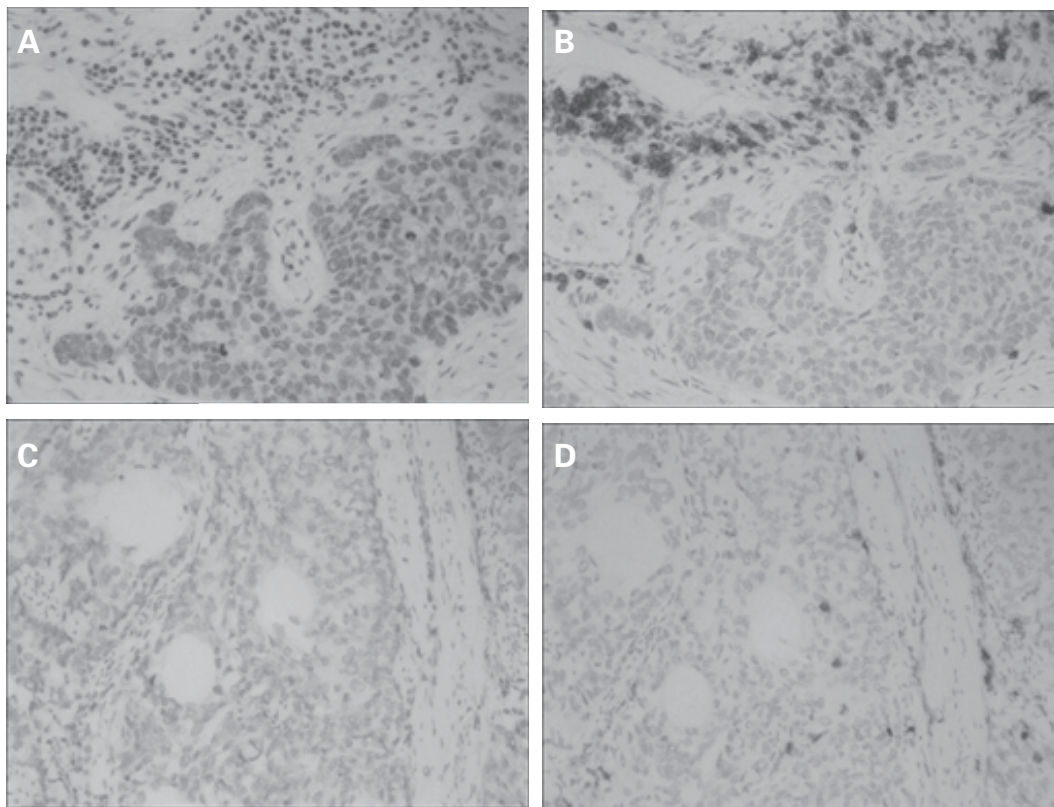


图2.ESCC癌组织中HMGB1表达与CD8+T细胞浸润 (×200) , A: HMGB1在ESCC细胞浆呈高表达; B: 与A同一切片中见明显CD8+ T细胞浸润; C: HMGB1在ESCC细胞浆中低表达; D: 与C同一切片中CD8+ T细胞浸润数量很少。

2.3 HMGB1表达对ESCC患者放疗近期疗效的影响 本研究最终入组45例完成放疗并有完整随访资料的患者,其中HMGB1低表达者13例,高表达者32例,均接受相同方案的放疗,放疗后一个月进行近期疗效评估,结果显示: HMGB1低表达者的客观有效率(ORR,包括PR和CR)为53.85% (7/13),高表达者的ORR为84.37% (27/32), HMGB1高表达者的放疗疗效显著好于低表达者($p=0.031$)。

2.4 HMGB1对 CD8+ T细胞迁移的影响 流式细胞学结果显示: 没有添加外源性 HMGB1 的NC组下室的培养液中可检测到少量 CD8+T 细胞 ($2.57 \pm 0.21\%$), 提示癌组织和淋巴细胞共培养时,有少量 T 淋巴细胞向着癌细胞处迁移,即使长时间培养也维持在较低水平(图 4A)。在下室培养液中加入 HMGB1 后,下室中的 CD8+T 细胞随时间和浓度逐渐增多,在 100、200、400ng/mL的浓度下培养24h,下室培养液中的 CD8+ T细胞数量分别为 2.77%、3.31%、4.43%; 培养48h后各个处理组下室中的 CD8+ T细胞数量分别为 3.22%、3.72%、5.16% (图 4B、C、D)。

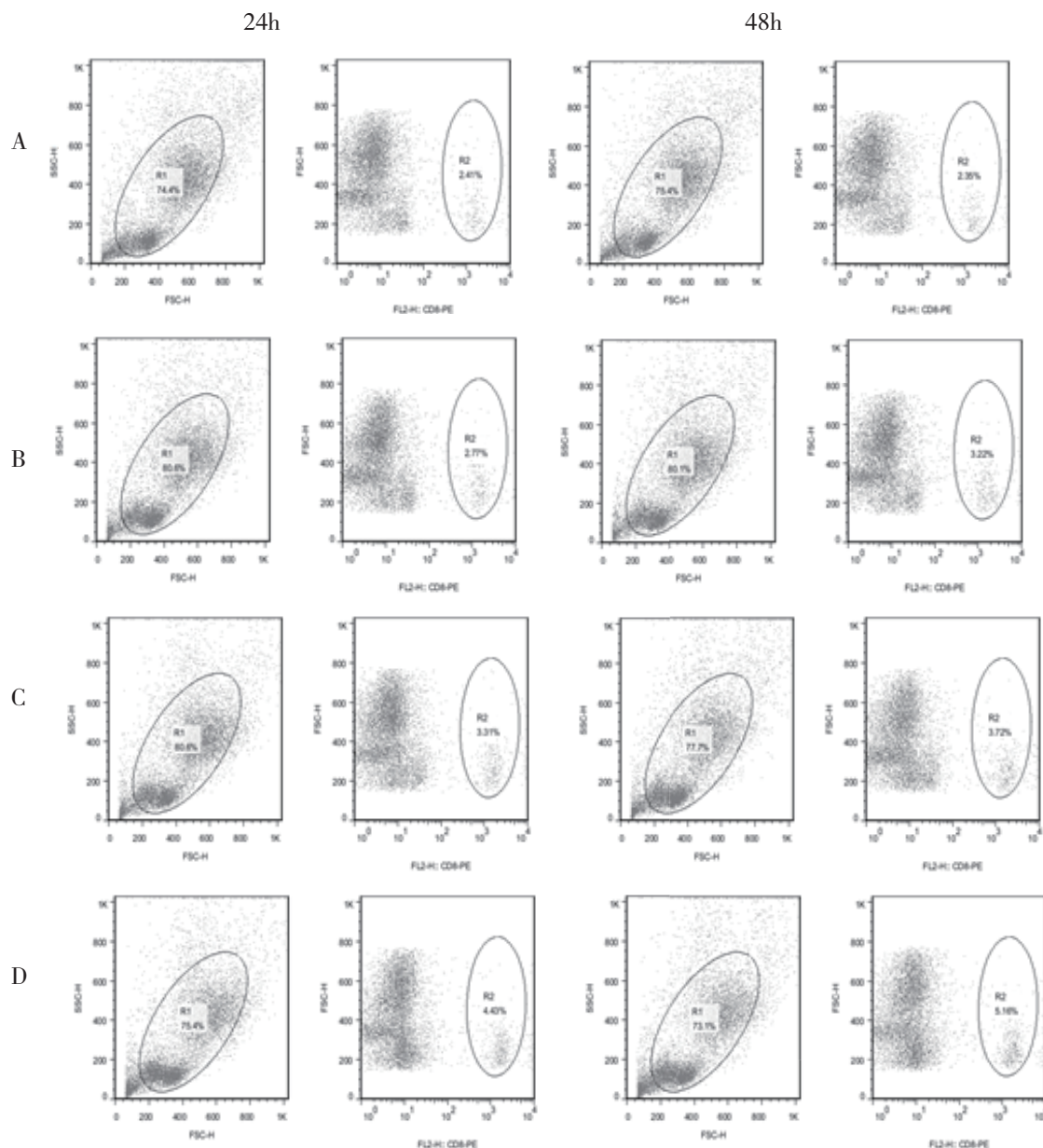


图3.一例ESCC患者的癌组织和淋巴细胞共培养，癌组织块置于下室中，淋巴细胞置于上室中，在DMEM培养基中培养，下室中加入不同浓度HMGB1继续培养24h和48h后取下室培养液进行流式细胞术，检测其中CD8⁺T细胞的数量。图A：下室中加入生理盐水作为对照组；图B：下室中加入HMGB1，使终浓度为100ng/mL；图C：下室中HMGB1浓度为200ng/mL；图D：下室中HMGB1浓度为400ng/mL。

2.5 HMGB1对小鼠移植瘤生长的影响 本研究采用先裸鼠后普通小鼠的梯次建模法，可成功在普通小鼠皮下构建人源性ESCC移植瘤。HMGB1组与对照组移植瘤的生长曲线近似，放疗后第10天起，HMGB1组的移植瘤体积明显小于对照组；放疗组与对照组移植瘤生长曲线在放疗后第3天出现差异，放疗组明显小于对照组；联合治疗组移植瘤生长曲线与放疗组近似，且同一时间节点联合组比放疗组移植瘤体积更小（图4）。在放疗后第16天处死小鼠、完整剥离移植瘤，可见HMGB1组移植瘤略小于对照组，联合治疗组移植瘤明显小于对照组（ 185.2 ± 56.6 vs 1425.7 ± 135.2 , $p < 0.0001$ ），也小于单纯放疗组（ 185.2 ± 56.6 vs 356.4 ± 78.3 , $p = 0.0047$ ）（图5）。

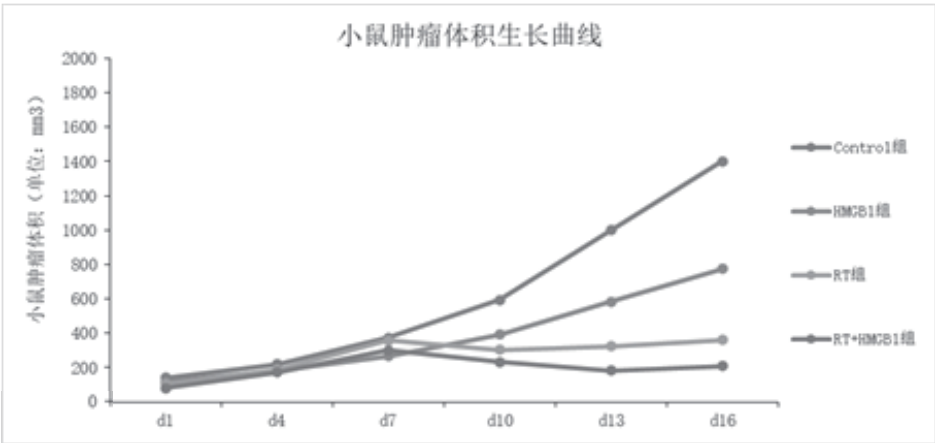


图4：小鼠移植瘤生长曲线。瘤内注射HMGB1可抑制移植瘤的生长；放疗组在第10天明显小于对照组；联合治疗组移植瘤生长曲线与放疗组近似，移植瘤体积更小。

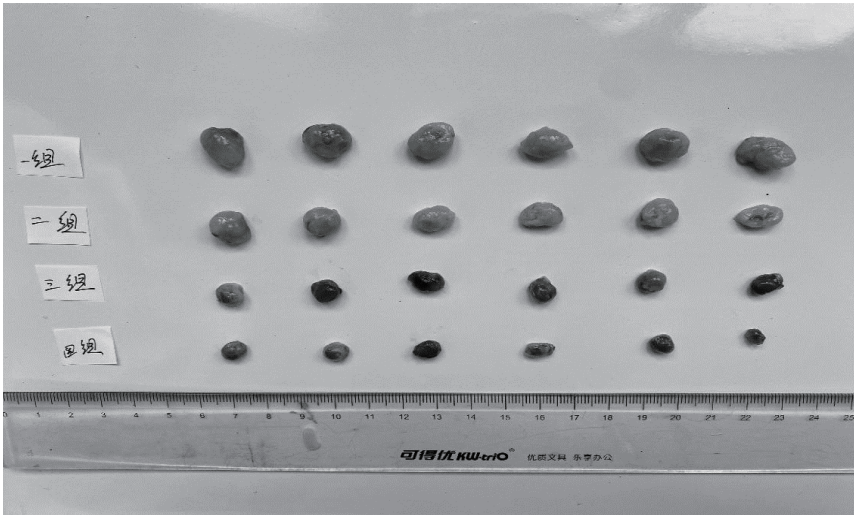


图5：放疗后第16天，完整剥离的小鼠移植瘤。图示对照组瘤体最大，瘤内注射HMGB1组与对照组相比体积略小；RT组、RT+HMGB1联合组瘤体明显小于对照组，且联合治疗组缩小程度最明显。

2.6 移植瘤中CD8+ T淋巴细胞浸润情况 本组结果显示对照组可见少量CD8+ T淋巴细胞浸润在癌周；HMGB1组可见癌巢及癌周均有CD8+T淋巴细胞浸润，浸润数量多于对照组（ 9.87 ± 1.94 vs 5.25 ± 1.53 , $p < 0.01$ ）；放疗组癌巢及癌周CD8+T淋巴细胞浸润（ 7.05 ± 1.63 ）较对照组增多（ $p < 0.05$ ）；HMGB1+放疗联合组有大量CD8+T淋巴细胞浸润（ 11.52 ± 2.62 ），主要位于癌巢，明显多于对照组（ $p < 0.001$ ），也比单纯放疗组要多（ $p < 0.01$ ）（图6）。

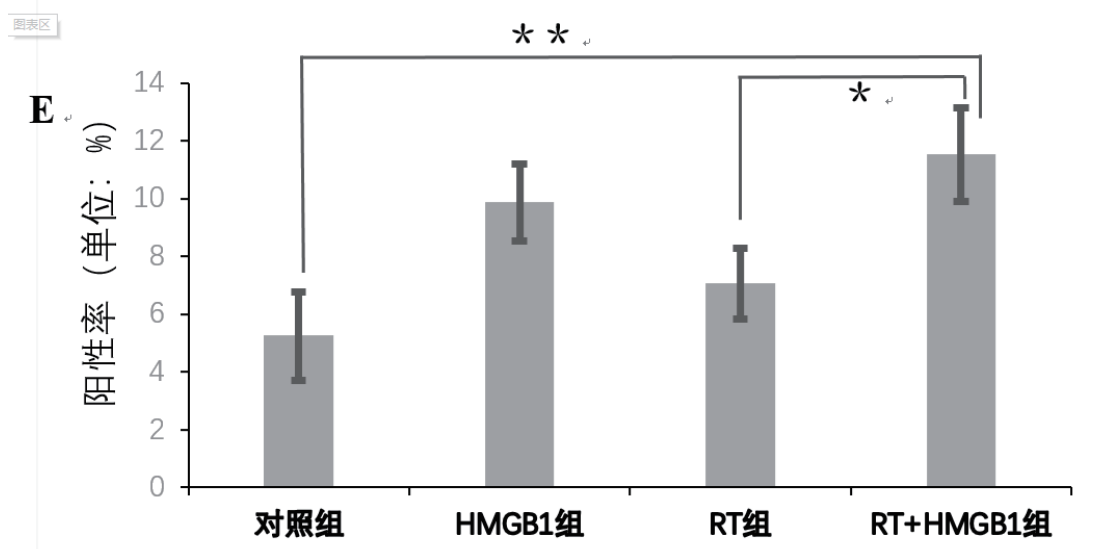
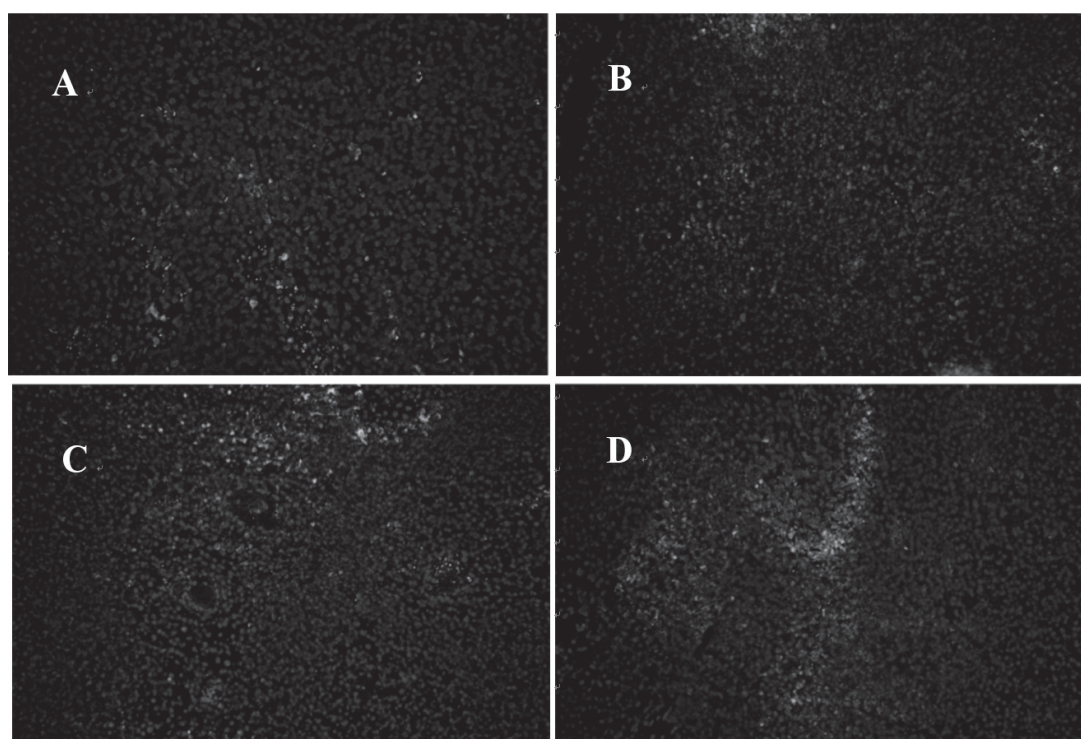


图6: 小鼠移植瘤中CD8+ T淋巴细胞浸润情况。图A: 对照组少量CD8+T淋巴细胞浸润在癌周; 图B: HMGB1组可见癌巢及癌周均有CD8+T淋巴细胞浸润; 图C: 单纯放疗组CD8+ T淋巴细胞主要浸润在癌周, 较对照组增多; 图D: HMGB1联合放疗组有大量CD8+T淋巴细胞浸润, 主要位于癌巢(200倍, 荧光显微镜)。图E: 联合治疗组的CD8+T淋巴细胞浸润数量明显多于对照组 (**, $p<0.001$), 也高于单纯放疗组 (*, $p<0.01$)。

2.7 移植瘤中癌细胞凋亡情况 结果显示对照组仅有少量细胞凋亡; HMGB1组也仅有少量细胞凋亡; 放疗组有较多细胞凋亡; HMGB1联合放疗组大量细胞凋亡(见图7)。HMGB1组相对对照组的细胞凋亡率更高(对照组为 $3.22 \pm 1.35\%$, HMGB1组凋亡率为 $3.5 \pm 0.86\%$), 两者差异无统计学意义($P=0.47$), HMGB1联合放疗组移植瘤中细胞凋亡不但明显多于对照组($P<0.0001$), 而且较单纯放

疗组的凋亡率也明显提高（ 80.33 ± 3.67 vs $58.11 \pm 4.95\%$ ），差异有统计学意义（ $P<0.001$ ）（图8）。

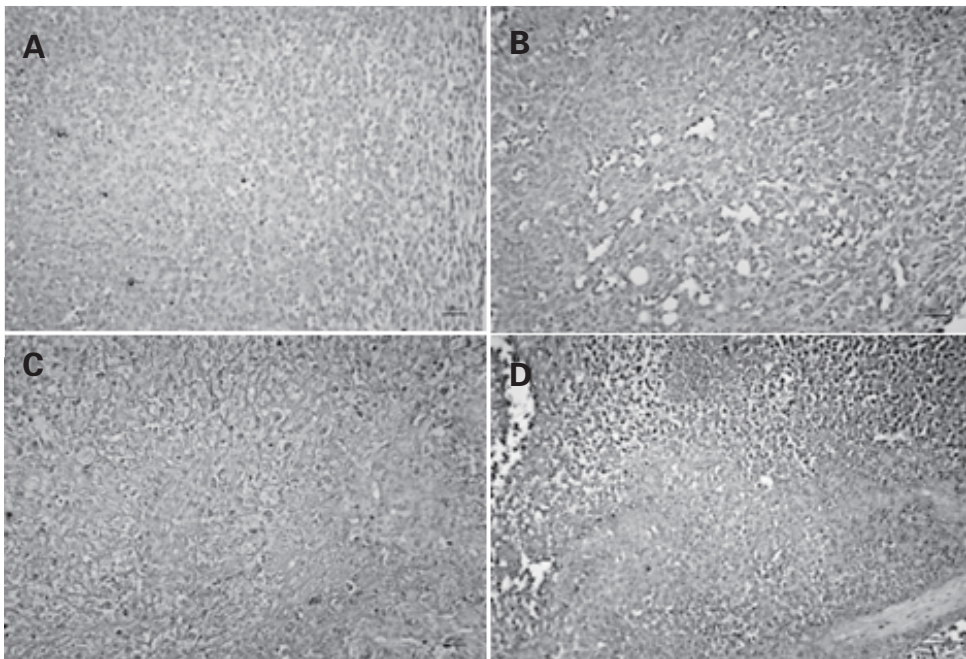


图7：各组小鼠TUNEL实验结果（200X显微镜视野） A组（对照组）仅有少量细胞凋亡，主要位于癌周；B组（HMGB1组）也仅有少量细胞凋亡，位于癌周及癌巢内；C组（放疗组）有大量细胞凋亡；D组（HMGB1+放疗组）大量细胞凋亡，且较放疗组凋亡有明显的增多

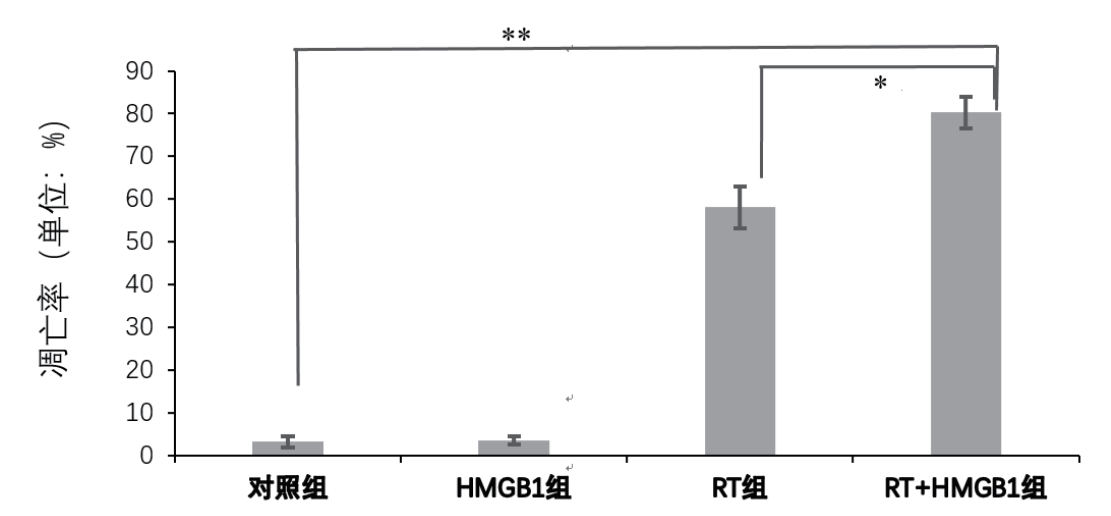


图8：各组移植瘤中细胞凋亡率情况：HMGB1组略高于对照组，无统计学差异（ 3.5 ± 0.86 vs $3.22 \pm 1.35\%$, $P=0.47$ ）；HMGB1+放疗联合组的凋亡率显著高于对照组（**， $p<0.0001$ ）；联合治疗组的凋亡率也显著高于单纯放疗组（* 80.33 ± 3.67 vs $58.11 \pm 4.95\%$, $P<0.001$ ）。

3 讨论

放疗是ESCC重要的治疗手段之一，相关研究表明约有40%至60%的ESCC患者在治疗过程中需要接受放疗。尽管放疗可以有效消除癌细胞，但仍有相当比例的ESCC患者会出现放疗抵抗，成为治疗失败和肿瘤复发的主要原因。研究表明，缺氧、DNA损伤修复、癌基因或抑癌基因突变、信号转导通路和肿瘤微环境（TME）改变与放疗抵抗密切相关。近年来TME与肿瘤的恶性生物学行为以及肿瘤对治疗的响应之间的关系受到越来越多的关注。

HMGB1作为一种损伤相关模式分子,最早于1973年首次在牛胸腺中发现,因其具有高电泳迁移率而得名。进一步研究发现, HMGB1根据其细胞定位不同具有不同的生物学功能:在细胞核内HMGB1是一种高度保守的染色体蛋白,充当DNA分子伴侣以帮助维持核稳态和促进基因组转录;在细胞浆中影响自噬和凋亡;在细胞外HMGB1与其受体结合,如晚期糖基化终产物受体(RAGE)、Toll样受体(TLRs)家族部分成员、CXCL12等,激活下游信号通路,参与肿瘤细胞增殖、转移、侵袭等过程,细胞外的HMGB1还可通过与TLR4结合、经肿瘤坏死因子(TNF)刺激巨噬细胞,进而活化树突状细胞(DCs),促进T细胞的活化和增殖,从而有助于杀灭癌细胞。因此我们提出假设:ESCC中HMGB1有可能通过促进T细胞浸润和活化进而提高放疗敏感性。

本研究显示HMGB1在食管鳞状上皮仅有细胞核表达,而ESCC癌细胞中以细胞核内表达为主,出现核浆易位,部分呈现胞核、胞浆共表达,且表达强度高于癌旁鳞状上皮。这一现象符合HMGB1在肿瘤发生发展过程中逐步由细胞核转移至细胞浆的过程。胞浆内的HMGB1可被动释放或主动分泌到细胞外微环境中,从而促进T细胞活化和增殖。本研究的结果也证实了这一点:高表达HMGB1的ESCC组织中,CD8+T细胞的浸润也多,两者呈现明显的正相关。H.Yang等报道HMGB1通过与TLRs结合促进细胞因子分泌,具有趋化因子的作用,我们的Transwell小室实验也发现在ESCC癌组织的培养液中添加HMGB1可募集CD8+T淋巴细胞浸润,这一结果再次证实细胞外HMGB1可以促进T淋巴细胞增殖并募集其向癌组织浸润。Guerriero JL等报道某些HMGB1表达缺陷的肿瘤招募免疫细胞进入肿瘤组织的能力受损,也与我们的结果相吻合。

我们观察了ESCC患者癌组织中HMGB1表达与放疗敏感性的关系,结果显示高表达HMGB1的ESCC患者的近期疗效显著好于低表达者,由于ESCC组织中HMGB1表达与CD8+T细胞浸润数量正相关,提示HMGB1高表达患者由于CD8+T细胞浸润数量多而起到放疗增敏作用。有研究发现,放疗的临床疗效与肿瘤组织中浸润的CD8+ T细胞数量密切相关,T细胞的耗尽会导致肿瘤对放疗的抵抗,我们的临床样本研究与此报道相一致。进一步地,我们在小鼠ESCC移植瘤模型中观察向移植瘤注射重组HMGB1蛋白对CD8+T细胞浸润数量以及放疗敏感性的影响,结果显示提高微环境中HMGB1水平可以显著增加癌巢中CD8+T细胞的浸润,并且导致移植瘤体积缩小、提高放疗敏感性。除此之外,Gao等研究发现胞浆内高HMGB1浓度或者给予外源性HMGB1均可促进免疫细胞浸润。

我们的在体实验发现,放疗联合外源性HMGB1可以比单纯带来更好的疗效,免疫荧光实验证实放疗联合HMGB1组有更多的CD8+T淋巴细胞浸润,并且TUNEL实验显示联合治疗组具有更多的癌细胞凋亡。有文献报道,在癌组织经受放疗等应激情况下, HMGB1在胞浆中的表达升高,而胞浆内的HMGB1会影响细胞自噬与凋亡,本实验的结果也证实了这一点。关于HMGB1促进细胞凋亡的机制,Zhang等报道HMGB1可以通过JAK/STAT 信号通路使细胞生存能力减低,凋亡增加。本组研究结果提示:放疗联合HMGB1可促进癌细胞凋亡,这可能是HMGB1提高放疗敏感性的另一作用机制。基于HMGB1的促进免疫细胞浸润和增加癌细胞凋亡的作用,靶向HMGB1可用于治疗炎症性疾病和肿瘤,已经在多种疾病中进行探索。

综上所述,本研究发现HMGB1在ESCC患者癌组织中高表达,其胞浆表达与肿瘤间质内CD8+ T细胞浸润正相关,并可提高ESCC的放疗敏感性,其机制与HMGB1活化、募集CD8+T淋巴细胞浸润和促进癌细胞凋亡有关。由于HMGB1只能单向从细胞核转移至细胞浆中,给予外源性HMGB1并不会返回到细胞核中,并无促进癌细胞增殖的风险,因此放疗联合HMGB1是安全的,可以进一步提高ESCC患者的放疗疗效,尤其对于放疗抗拒的患者可以成为潜在的应对策略,展现出一定的应用前景。

螺旋断层放射治疗在全中枢放射治疗中的应用探讨

刘娟, 高山宝, 李双双, 侯震, 周霞, 王孔成, 李茹恬

南京大学医学院附属鼓楼医院

目的: 评估螺旋断层放疗(TomoTherapy)在全中枢放射治疗中的剂量学特点, 为TomoTherapy技术进一步深入运用于临床工作提供参考数据。

方法: 回顾性分析2017年3月~2023年3月南京大学附属鼓楼医院肿瘤中心收治的22例全中枢放疗患者, 在Pinnacle3 8.0m系统上勾画靶区及危及器官(organ at risk, OAR)后, 传输至TomoTherapy治疗计划系统(Planning Station Version 5.1.9), 给予全中枢靶区(PTV CSI)DT 24~30Gy, 1.6~2.0Gy/次, 每日1次, 共治疗15次。根据RTOG02-25标准对OAR剂量的限制, 进行计划优化, 要求96%的靶体积达到处方剂量, 计划完成后, 对靶区的均匀性指数、适形指数、等剂量曲线覆盖程度、剂量体积直方图分布和危及器官平均剂量、最大剂量及体积分数进行分析。

结果: PTV受照的最大剂量(Dmax)、98%的PTV体积受照剂量(D98)、平均剂量(Dmean)分别是 26.32 ± 7.07 Gy、 25.88 ± 4.95 Gy、 25.31 ± 6.31 Gy, 靶区剂量均匀性指数(homogeneity index, HI)和靶区适形度指数(conformity index, CI)分别是 0.055 ± 0.027 和 0.826 ± 0.099 。在OARs方面, 左右侧晶状体的Dmax分别是 3.2 ± 4.07 Gy和 2.8 ± 5.12 Gy; 左右侧腮腺的Dmean分别是 5.12 ± 3.29 Gy和 4.84 ± 3.38 Gy; 全肺的V5、V10和Dmean分别是 $35.78 \pm 2.48\%$ 、 $10.28 \pm 15.35\%$ 和 4.76 ± 1.85 Gy; 心脏的V50和Dmean分别是 $4.43 \pm 10.59\%$ 和 4.22 ± 5.01 Gy; 肝脏的V5、V10和Dmean分别是 35.76% 、 2.08% 和 4.88 Gy; 左侧肾脏的V5和Dmean分别是 $25.65 \pm 38.99\%$ 和 4.09 ± 7.52 Gy; 胃的最大剂量Dmax和平均剂量Dmean分别是 13.82 ± 4.56 Gy、 3.59 ± 6.41 Gy; 右侧肾脏的D30和Dmean分别是 $7.43 \pm 10.59\%$ 和 6.09 ± 7.52 Gy; 左侧肾脏的D30和Dmean分别是 $7.06 \pm 8.56\%$ 和 6.33 ± 8.50 Gy; 小肠、直肠的最大剂量Dmax分别是 20.70 ± 2.35 Gy、 9.97 ± 5.21 Gy; 右、左侧股骨头Dmean分别是 1.29 ± 3.50 Gy和 1.33 ± 4.12 Gy。

结论: TomoTherapy在全中枢放射治疗中, 可以在较好保护周围正常组织的同时, 具有优越的剂量分布及适形性; 可以在最大截面直径和长度的靶区范围内照射, 不受加速器射野大小的限制, 无多中心射野之间的衔接问题, 且其作为图像引导放射治疗, 保证了每次治疗的精准度, 值得推广使用。

【关键词】螺旋断层放射治疗; 全中枢放射治疗; 危及器官; 剂量学

Abstract

Objective: To evaluate the dosimetric characteristics of TomoTherapy in whole central nervous system radiotherapy, and provide reference data for the further clinical application of TomoTherapy.

Methods: A retrospective analysis was conducted on 22 patients who received whole central nervous system radiotherapy at the Tumor Center of Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University from March 2017 to March 2023. After delineating the target volumes and organs at risk (OAR) on the Pinnacle3 8.0m system, the data were transferred to the TomoTherapy treatment planning system (Planning Station Version 5.1.9). The whole central nervous system planning target volume (PTV CSI) was prescribed a total dose (DT) of 24 – 30 Gy, with a fraction dose of 1.6 – 2.0 Gy per session, administered once a day for 15 sessions in total. According to the dose limits for OAR specified in RTOG02-25 criteria, the treatment plans were optimized, requiring that 96% of the target volume receive the prescribed dose. After the plans were completed, the homogeneity index, conformity index, isodose curve coverage, dose – volume histogram distribution of the target volumes, as well as the mean dose,

maximum dose, and volume fraction of OARs were analyzed.

Results: The maximum dose (Dmax), dose received by 98% of the PTV volume (D98), and mean dose (Dmean) of the PTV were 26.32 ± 7.07 Gy, 25.88 ± 4.95 Gy, and 25.31 ± 6.31 Gy, respectively. The homogeneity index (HI) and conformity index (CI) of the target volume were 0.055 ± 0.027 and 0.826 ± 0.099 , respectively. Regarding OARs, the Dmax of the left and right lenses were 3.2 ± 4.07 Gy and 2.8 ± 5.12 Gy, respectively; the Dmean of the left and right parotid glands were 5.12 ± 3.29 Gy and 4.84 ± 3.38 Gy, respectively; the V5, V10, and Dmean of the whole lung were $35.78 \pm 2.48\%$, $10.28 \pm 15.35\%$, and 4.76 ± 1.85 Gy, respectively; the V50 and Dmean of the heart were $4.43 \pm 10.59\%$ and 4.22 ± 5.01 Gy, respectively; the V5, V10, and Dmean of the liver were 35.76% , 2.08% , and 4.88 Gy, respectively; the V5 and Dmean of the left kidney were $25.65 \pm 38.99\%$ and 4.09 ± 7.52 Gy, respectively; the Dmax and Dmean of the stomach were 13.82 ± 4.56 Gy and 3.59 ± 6.41 Gy, respectively; the D30 and Dmean of the right kidney were $7.43 \pm 10.59\%$ and 6.09 ± 7.52 Gy, respectively; the D30 and Dmean of the left kidney were $7.06 \pm 8.56\%$ and 6.33 ± 8.50 Gy, respectively; the Dmax of the small intestine and rectum were 20.70 ± 2.35 Gy and 9.97 ± 5.21 Gy, respectively; the Dmean of the right and left femoral heads were 1.29 ± 3.50 Gy and 1.33 ± 4.12 Gy, respectively.

Conclusion: In whole central nervous system radiotherapy, TomoTherapy can provide excellent dose distribution and conformality while effectively protecting surrounding normal tissues. It can irradiate within the target volume defined by the maximum cross-sectional diameter and length, without being limited by the field size of the accelerator, and there is no issue of field junction between multiple centers. Moreover, as an image-guided radiotherapy technique, it ensures the accuracy of each treatment session, thus it is worthy of being widely used.

Keywords: TomoTherapy; Whole central nervous system radiotherapy; Organs at risk; Dosimetry

全中枢放射治疗主要用于治疗有脑脊液播散的中枢神经肿瘤，如髓母细胞瘤、部分室管膜瘤、部分生殖细胞瘤和中枢神经系统淋巴瘤等。照射范围包括全脑和全脊髓，剂量范围根据病种和分级的不同在26Gy~36Gy左右。全中枢放射治疗的复杂性在于需要精确控制靶区剂量，同时避免对正常组织的过度照射。螺旋断层放射治疗（Helical Tomotherapy，简称HT）在全中枢放射治疗（Central Nervous System Irradiation，简称CSI）中的剂量学研究是一个复杂而精细的领域，涉及多个方面的考量。本研究通过对22例全中枢治疗的患者基于螺旋断层放疗计划剂量学参数的评估，结合患者的急性毒副作用和疗效观察，为螺旋断层放疗技术进一步深入运用于全胸膜放疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2015年12月至2023年12月南京鼓楼医院肿瘤中心行HT的全中枢照射的患者22例，男性14例，女性8例，中位年龄22岁（3~46岁）。患者一般情况较好，KPS评分 ≥ 75 分，心肺功能良好。

1.2 方法

1.2.1 体位固定与影像获取 患者采用仰卧位，双手交叉上举置于头顶，用热塑膜体膜固定，并做好标记，记录数据，行CT模拟定位。扫描范围根据肿瘤位置确定，一般从下颌角下缘至肝下缘区域，扫描层厚5mm，间距5mm，均行增强扫描。扫描后CT图像由网络传输至计划工作站。

1.2.2 靶区勾画与计划制定 在Pinnacle3计划系统上多模态图像融合，由专业放疗医师勾画肿瘤区(gross tumor volume, GTV)、临床靶区(clinical target volume, CTV)，外扩5~8mm形成计划靶区(planning target volume, PTV)和危及器官(organs at risk, OAR)，物理师勾画不同剂量梯度的限制环带及正常组织限量区域，并勾画block挡块，禁止射线束从侧射入。处方剂量：给予全中枢靶区(PTV CSI)DT 27~30Gy，1.6~2.0Gy/次，每日1次，共治疗15次。计划要求不低于96%的PTV达到处方剂量，最大剂量(Dmax)不超过处方剂量的110%。将图像和勾画轮廓传输至HT计划系统(Version 5.1.2)上进行计划设计，根据OAR限量进行初步参数设定，在优先满足靶区的前提下调整参数及优先级，尽量降低危及器官的受量，得到最

佳的剂量分布用于治疗。

1.2.3物理参数和剂量学评估（1）靶区剂量参数：PTV的最大剂量(Dmax)、D98 (98%体积的PTV受到的最小剂量)、平均剂量(Dmean)。（2）靶区适形度指数 (Conformity index, CI) ， $CI = (TVRI / TV) \times (TVRI / VRI)$ ，其中TVRI为处方剂量线包绕的靶体积，TV为靶体积，VRI为处方剂量包绕的体积。靶区均匀性指数 (Homogeneity index, HI) ， $HI = D2 - D98 / D50$ ，D2、D98和D50分别为2%、98%和50%的靶区体积受到的照射剂量，其值越接近0均匀性就越好，数值越大表示剂量分布越不均匀。（3）OARs：左右侧晶状体的最大剂量(Dmax)；左右侧腮腺的平均剂量(Dmean)；全肺接受5Gy、10Gy受照射的体积(V5、V10)、全肺的平均受量（MLD）；心脏50%体积受照剂量(D50)、心脏平均剂量(Dmean)；肝脏接受5Gy照射的体积(V5)、全肝平均受量(Dmean)；左、右肾脏30%体积受照剂量(D30)、平均受量（Dmean)、小肠、直肠的最大剂量（Dmax）；胃的最大剂量（Dmax）、平均剂量(Dmean)；双侧股骨头Dmean。

1.2.4统计学方法

应用SPSS 22.0统计软件，数据用均数 ± 标准差表示，采用配对t检验对两种治疗计划的剂量学进行差异分析，P<0.05为差异有统计学意义。

2结果

靶区剂量分布与DVH图 图1为一例生殖细胞瘤患者中心截面的三维剂量分布及剂量体积直方图 (Dose volume histogram, DVH)。等剂量线对靶区包绕好，剂量分布较理想。PTV和OARs各参数的相关结果详见表1、表2。

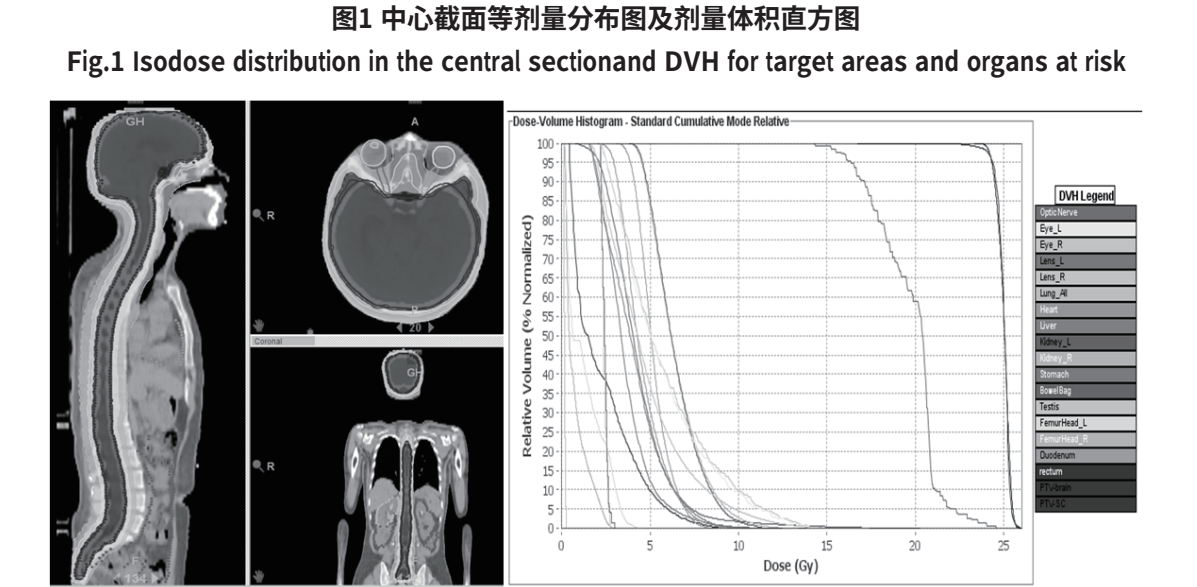


表1 PTV剂量参数

Tab.2 Dose parameters in PTV target

Parameter	Average($\bar{X} \pm S$)
Volume	2029.5 cc
CI	0.826 ± 0.099
HI	0.055 ± 0.027
D_{max}	$26.32 \pm 7.07Gy$
D_{mean}	$25.31 \pm 6.31Gy$
D_{98}	$25.88 \pm 4.95Gy$

表2 OARs剂量参数
Tab.3Dose parameters in organs at risk

OARs	Parameter	Average(X ± S)
R-Lens	D _{max}	3.2 ± 4.07Gy
L-Lens	D _{max}	2.8 ± 5.12Gy
R-Parotid	D _{mean}	5.12 ± 3.29Gy
L-Parotid	D _{mean}	4.84 ± 3.38Gy
Total lung	V ₅	35.78 ± 2.48 %
	V ₁₀	10.28 ± 15.35 %
	D _{mean}	4.76 ± 1.85Gy
Heart	D ₅₀	4.43 ± 10.59 %
	D _{mean}	4.22 ± 5.01Gy
Stomach	D _{max}	13.82 ± 4.56Gy
	D _{mean}	3.59 ± 6.41Gy
Liver	V ₅	25.65 ± 38.99 %
	D _{mean}	4.09 ± 7.52Gy
R-kidney	D ₃₀	7.43 ± 10.59 %
	D _{mean}	6.09 ± 7.52Gy
L-kidney	D ₃₀	7.06 ± 8.56 %
	D _{mean}	6.33 ± 8.50Gy
BowelBag	D _{max}	20.70 ± 2.35Gy
Rectum	D _{max}	9.97 ± 5.21Gy
R-FemurHead	D _{mean}	1.29 ± 3.50Gy
L-FemurHead	D _{mean}	1.33 ± 4.12Gy

3 讨论

近几年，HT、容积旋转调强 (Volumetric modulated arc therapy, VMAT)及质子治疗等技术的出现与发展，有效改善了放射治疗的效能。HT结合了加速器与CT螺旋断层扫描，是一种较新的调强模式；其独创性的设计结合计算机断层影像导航调校，通过360度旋转，51个弧度照射，从而实现40 cm × 160 cm范围内的任何剂量分布要求，对于这一范围内的各种分布、各种位置和各种形状的肿瘤都能达到更高适形度，肿瘤剂量强度调节更准，肿瘤周围正常组织剂量调节更细。尤其对全胸膜照射这种高难度治疗，更能突显出“雕刻式”的剂量优势。既往研究结果显示，HT在肿瘤治疗中显示出更优的靶区适形度、均匀性及对危及器官保护等优势，在肿瘤放疗中赢得更好的治疗效果，并且放疗相关副反应耐受良好。

Tomo 独特的螺旋断层扫描方式，使其在全中枢放疗中可依据患者个体的解剖结构，精细调节射线强度和分布。这一特性对于全中枢放疗意义重大，中枢神经系统结构复杂，不同部位对射线耐受性差异显著，Tomo 能够针对这些差异，量身定制放疗方案，实现对肿瘤的有效控制，同时最大程度降低放射性脑损伤、脊髓炎等严重副作用的发生风险。从患者的治疗反馈和后续健康状况跟踪来看，采用 Tomo 进行全中枢放疗的患者，在治疗后的生活质量维持方面表现更优，如患者在放疗后某时段内神经系统功能评分较传统放疗组更高，生活自理能力更强等。

与过往同类研究相比，本研究结果进一步证实了 Tomo 在全中枢放疗中的价值。既往研究已指出 Tomo 在治疗范围、剂量调节精准度等方面的优势，本研究通过 [详细阐述本研究的独特方法或样本，如采用特定的剂量计算模型、纳入不同年龄层次和病情阶段的患者样本等]，不仅验证了这些观点，还发现

Tomo 在应对复杂中枢神经系统肿瘤,如伴有多处转移灶或不规则形状肿瘤时,具有更好的适应性,能够更有效地覆盖全部肿瘤区域,减少遗漏风险。然而,本研究结论也与部分前人研究存在细微差异。部分研究认为传统放疗在某些特定情况下(如简单形状肿瘤、对放疗精度要求相对不高的病例)也能取得与 Tomo 相近的治疗效果,这种差异可能源于研究方法的不同。本研究采用了更先进的图像引导技术和剂量评估体系,对放疗效果的监测更为精准;样本选择上,本研究纳入了更多病情复杂、对放疗精度要求极高的全中枢放疗患者,而部分前人研究样本相对单一,未能充分展现 Tomo 在复杂病例中的独特优势。

本研究也表明螺旋断层放射治疗在全中枢的放射治疗中,可以在较好保护周围正常组织基础上,具有优越的剂量分布及较好的适形度和均匀性,提高了放疗疗效。该技术具有精确的剂量分布、良好的靶区覆盖和优异的危及器官保护能力。随着技术的不断发展和完善,HT技术有望在全中枢放射治疗领域发挥更大的作用,为更多患者带来福音。基于本研究的发现与局限,未来在 Tomo 应用于全中枢放疗的研究可从多个方向深入拓展。首先,进一步扩大样本量并优化样本结构,通过多中心合作等方式,广泛收集不同地域、年龄、基础疾病状况患者的数据,增强研究结果的普适性。其次,结合多种前沿技术,如引入实时运动追踪系统,与 Tomo 的图像引导技术相结合,更有效地克服患者生理运动对放疗精度的影响;同时,探索将人工智能技术应用于放疗计划的制定和剂量优化,进一步提升 Tomo 放疗的精准性和效率。最后,建立完善的长期随访机制,延长随访时间,全面收集患者放疗后的远期副作用、肿瘤复发等数据,为 Tomo 在全中枢放疗中的长期疗效和安全性评估提供坚实的数据基础,从而为临床实践提供更具前瞻性和可靠性的指导。

短程放疗序贯化疗联合PD-1单抗全程新辅助治疗 在局部进展期直肠癌的探索性研究

王逸君, 闫婧, 宋威, 黄腾, 秦亮, 于大海

江苏省中医院

目的: 前瞻性探索对局部进展期直肠癌(LARC)患者实施短程放疗序贯化疗联合程序性死亡蛋白-1(PD-1)抗体全程新辅助治疗(TNT)模式的安全性和有效性。

方法: 前瞻性入组我院收治的pMMR/MSS型LARC患者。所有患者均行调强放疗,予计划靶体积(planning target volume, PTV)25Gy/5次短程放疗后,序贯行6周期CapeOX方案化疗(奥沙利铂 130mg/m²静脉输注 d1, 卡培他滨 1000mg/m²口服 bid d1-14, q3w)联合卡瑞利珠单抗(200mg d1, q3w)免疫治疗。TNT治疗期间,每2个周期治疗进行1次疗效评价。TNT治疗完成后根据患者肿瘤退缩程度、治疗意愿和耐受性,选择全直肠系膜切除术(TME)或者等待-观察策略。主要研究终点为TNT治疗期间3级及以上治疗相关不良事件(Treatment-Related Adverse Events, TRAEs)发生率,次要研究终点为肿瘤客观缓解率。

结果: 依据纳排标准已前瞻性入组21例患者,中位年龄61岁(范围:38-74岁),男性13例(61.90%),女性8例(38.10%),原发肿瘤临床分期cT3期、cT4期分别为11例(52.38%)、10例(47.62%);术前淋巴结转移cN(-)、cN(+)分别为3例(14.29%)、18例(85.71%);术前患者临床分期Ⅱ期、Ⅲ期分别为3例(14.29%)、18例(85.71%)。依据术前MRI评估环周切缘阳性15例(71.43%),直肠壁外血管侵犯9例(42.86%)。肿瘤下缘距肛缘距离为4.8(3-9)cm,肿瘤长径为5.2

(2.5–8) cm。所有患者均完成了新辅助短程放疗并接受序贯化疗联合免疫治疗。完成4、5、6周期化疗联合免疫治疗的患者分别为2例(9.52%)、2例(9.52%)、17例(80.95%)。19例患者接受TME手术,2例患者选择等待-观察。最常见的1–2级治疗相关的不良事件为白细胞/中性粒细胞/血红蛋白/血小板下降(16/21, 76.19%),转氨酶升高(11/21, 52.38%),免疫治疗相关的甲状腺功能减退(3/21, 14.29%)。5例(23.81%)患者发生3–4级TRAEs,最常见的为中性粒细胞减少(5/21, 23.81%)、血小板减少(3/21, 14.29%)、转氨酶升高(2/21, 9.52%)。未观察到5级不良反应。9例(42.86%)患者达到cCR,7例(33.33%)患者达到pCR。15例(71.43%)患者达到主要病理缓解(TRG0–1),降期率为90.48%,R0切除率100%。

结论:对LARC患者实施短程放疗序贯化疗联合PD-1单抗的全程新辅助治疗模式安全有效,值得进一步研究。

结直肠癌是我国常见的消化系统恶性肿瘤,其发病率和死亡率均居恶性肿瘤第三位。其中直肠癌患者约占结直肠癌患者总数的50%–60%,由于解剖结构特殊,直肠癌的临床诊治挑战性非常大,特别是局部进展期直肠癌(locally advanced rectal cancer, LARC),其手术难度大、并发症发生率高,且局部复发率高,临床治疗效果欠佳。近10余年来,随着多学科综合治疗理念在直肠癌治疗中的应用,新辅助放疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT)序贯直肠全系膜切除术(total mesorectal excision, TME)及辅助化疗成为LARC患者的首选治疗方案。然而新辅助治疗后肿瘤整体退缩程度尚未达到预期,病理完全缓解率(pathologic Complete Response, pCR)仅约15%左右,且辅助化疗完成率低,远处转移风险较高,治疗获益有限。

全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)策略的提出为LARC治疗提供了新的方向。TNT指将术后辅助化疗移到术前,而将TME手术作为治疗模式的最后环节。TNT模式包括长/短程放疗联合巩固化疗、三药联合新辅助化疗联合nCRT、诱导化疗联合nCRT等。相较于传统治疗模式,TNT可获得更好的肿瘤退缩,pCR率显著提高。免疫检查点抑制剂的出现给恶性肿瘤的治疗发生了革命性的转变。程序性死亡受体-1(programmed death protein-1, PD-1)/程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)单抗显著改善了微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)/错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)转移性直肠癌患者的预后,成为一线标准治疗。但我国MSI-H/dMMR直肠癌患者仅比5%–10%,绝大多数患者属于对单一免疫治疗相对不敏感的微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)/错配修复正常(mismatch repair proficient, pMMR)表型,如何提高这部分直肠癌患者疗效是当前的研究热点。

随着放射免疫治疗相关研究的不断深入,放疗协同免疫治疗抗肿瘤作用也逐渐受到重视。现有研究证据证实,放疗可以通过多种途径促进先天性及适应性免疫应答从而发挥机体抗肿瘤作用,有望增加pMMR/MSS型直肠癌患者对免疫治疗的敏感性。因此,本研究对LARC患者探索性实施短程放疗序贯化疗联合PD-1抗体的TNT治疗模式,旨在评价其安全性和有效性,以期为临床工作提供新的治疗策略。

1 资料与方法

1.1 研究对象

自2024-07-01开始前瞻性入组江苏省中医院收治的LARC。纳入标准:(1)年龄18–75岁,性别不限;(2)病理证实直肠腺癌,pMMR/MSS表型(MMR通过免疫组化方法检测MLH1、MSH2、MSH6和PMS2蛋白表达情况,MSS状态通过聚合酶链反应技术或者二代测序技术检测5个微卫星位点);(3)参照美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版标准,结合盆腔MRI基线临床分期为T3–4和(或)N+;(4)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力评分0–1分,经多学科会诊后建议行新辅助治疗;(5)既往无化疗、免疫治疗或盆腔放疗史;(6)签署知情同意书。排除标准:(1)合并急慢性感染、风湿免疫系统疾病、造血功能障碍等血液系统疾

病、活动性肺结核、活动性肝炎、器官移植需要免疫抑制治疗者和长期使用激素治疗、自身免疫性疾病、其他恶性肿瘤、活动性心脏病（如症状性冠心病、严重充血性心力衰竭或心律失常，最近12个月内心肌梗死史）病史。（2）基线血常规和生化指标不符合下列标准之一：白细胞计数 $\geq 2 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞绝对计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ，血小板计数 $\geq 75 \times 10^9/L$ ；胆红素 ≤ 1.5 倍正常值上限（upper limit of normal, ULN）；谷丙转氨酶、谷草转氨酶 $\leq 2 \times ULN$ ；肌酐 $\leq 1.5 \times ULN$ ，血清白蛋白 $\geq 30 g/L$ ；（3）孕期或哺乳期的女性；（4）严重神经系统或精神疾病病史。剔除标准：（1）入组后发现不符合纳入和排除标准者；（2）入组后未经治疗时自愿退出者；（3）依从性较低，无法遵从治疗方案者。本研究已通过本院伦理委员会批准。

1.2 治疗方案

本研究采用短程放疗序贯化疗联合PD-1单抗的TNT治疗模式，最后个体化选择手术治疗或者“等待观察”（watch and wait, W&W）策略。

1.2.1 短程放疗

由同一位经验丰富的主任医师在Varian Eclipse 8.6治疗计划系统为所有入组患者进行靶区和危及器官勾画。肿瘤靶体积（gross tumor volume, GTV）包括直肠肿瘤、盆腔转移淋巴结及癌结节；临床靶体积（clinical target volume, CTV）包括GTV外扩1-2cm和相应淋巴引流区（直肠系膜区、骶前区、髂内及部分闭孔淋巴引流区）；计划靶体积（planning target volume, PTV）为CTV左右、腹背方向外扩6-8mm，头脚方向外扩10mm。依据正常器官结构并参考美国放射治疗协作组（Radiation Therapy Oncology Group, RTOG）勾画共识标准勾画各危及器官，包括小肠、结肠、膀胱及双侧股骨头。处方剂量：PTV 25Gy/5f, 5Gy/f, 5f/w；小肠Dmax $< 25 Gy$ ，结肠Dmax $< 25 Gy$ ；膀胱V25 $< 50\%$ ；股骨头V25 $< 5\%$ 。

1.2.2 化疗及免疫治疗方案

患者短程放疗结束序贯TNT治疗，方案为6周期CapeOX方案化疗（奥沙利铂 130mg/m² 静脉输注 d1，卡培他滨 1000mg/m² 口服 bid d1-14, q3w）联合卡瑞利珠单抗（200mg 静脉输注 d1, q3w）免疫治疗。TNT治疗期间，每2个周期治疗进行1次疗效评价。

1.2.3 手术治疗/W&W策略

TNT治疗结束后，全面复查评估疗效。若肿瘤退缩达到临床完全缓解率（clinical Complete Response, cCR），且患者保肛意愿强烈或不能耐受手术，可选择W&W策略；若肿瘤退缩未达到cCR，建议患者行手术治疗（具体术式由外科医生决定，包括直肠癌前切除术、经腹会阴直肠联合切除术或Hartmann术）。

1.3 观察指标及疗效评估标准

主要研究终点：参考常见不良反应事件评价标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE）5.0，定义为TNT治疗期间3级及以上治疗相关不良事件（Treatment-Related Adverse Events, TRAEs）发生率。

次要研究终点：肿瘤客观缓解率。基于肿瘤消退分级(Tumor regression grading, TRG) 标准，TRG0级定义为pCR，即肿瘤完全消退，镜下无可见肿瘤细胞；TRG 1级定义为中度反应，即镜下仅残存单个或小灶癌细胞；TRG 2级定义为轻度反应，即肿瘤有明显退缩但残存癌细胞多于单个或小灶癌细胞；广泛癌细胞残存定义为TRG3，提示反应不良。新辅助治疗后病理反应状态为TRG 0~1级示肿瘤治疗反应较好，即病理反应患者；TRG2~3级提示肿瘤对新辅助治疗反应较差，即非病理反应患者。参考中国直肠癌新辅助治疗后等待观察数据库研究协作组（Chinese Watch and Wait Database Research Group, CWWD）标准判断cCR。

1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0软件行数据分析。定量数据将根据数据正态性分别进行描述，连续性正态分布数据以

均数 ± 标准差表示，非正态分布数据用中位数和范围表示。分类变量以例（%）描述。

2 结果

2.1 基线临床病理特征

截止 2025-05-31，共招募了26例患者，5例患者不符合入组标准（2例同时性肝转移、3例未按方案进行免疫治疗），其余21名患者入组成功。患者基线临床特征详见表1。

表1 患者基线临床特征

临床资料	例数（%）
性别	
女	8（38.10%）
男	13（61.90%）
年龄（岁）	61（38-74）
基线CEA（ug/L）	
>5	9（42.86%）
≤5	12（57.14%）
T分期	
cT3	11（52.38%）
cT4	10（47.62%）
N分期	
cN（-）	3（14.29%）
cN（+）	18（85.71%）
临床分期	
Ⅱ期	3（14.29%）
Ⅲ期	18（85.71%）
环周切缘	
阳性	15（71.43%）
阴性	6（28.57%）
壁外血管侵犯	
是	9（42.86%）
否	12（57.14%）
肿瘤下缘距肛缘距离（cm）	4.8（3-9）
肿瘤长径(cm)	5.2（2.5-8）

2.2 疗效评估

2.2.1 治疗完成度

所有患者均完成了新辅助短程放疗，并接受序贯化疗联合免疫治疗。完成4、5、6周期化疗联合免疫治疗的患者分别为2例（9.52%）、2例（9.52%）、17例（80.95%）。19例患者接受TME手术，2例患者选择W&W。

2.2.2 3级及以上TRAEs

最常见的1-2级治疗相关的不良事件为白细胞/中性粒细胞/血红蛋白/血小板下降（16例，76.19%），肝功能异常（11例，52.38%），免疫治疗相关的甲状腺功能减退（3例，14.29%）。5例（23.81%）患者发生

3–4级TRAEs，最常见的为中性粒细胞减少（5例，23.81%）、白细胞减少（4例，19.05%）、血小板减少（3例，14.29%）、肝功能异常（2例，9.52%）。未观察到5级不良反应，详见表2。

表2 TNT治疗期间治疗相关不良事件

TRAEs	分级				
	0	1	2	3	4
骨髓抑制	0	3	13	4	1
白细胞	1	3	13	3	1
中性粒细	1	2	13	4	1
胞					
血红蛋白	3	12	5	1	0
血小板	4	7	7	2	1
肝功能异常	8	8	3	2	0
甲状腺功能减	18	2	1	0	0
退					

2.2.3 肿瘤客观缓解率

9例（42.86%）患者达到cCR，2例患者选择W&W，经手术后证实7例（33.33%）患者达到pCR。15例（71.43%）患者达到主要病理缓解（TRG0–1），降期率为90.48%，R0切除率100%。

3 讨论

近年来，基于免疫检查点抑制剂的免疫疗法进展显著，然而免疫治疗在临床实际应用时仍存在治疗响应率不高、原发性或继发性耐药等局限性，因此，如何有效克服免疫治疗瓶颈，探索增强免疫治疗敏感性的协同策略，进一步提高实体瘤患者疗效是当前临床的热点和难点问题。pMMR/MSS型患者肿瘤突变负荷较低，不能有效招募免疫细胞,属于对免疫治疗不敏感的“冷肿瘤”人群，免疫治疗效果欠佳。Keynote–016研究和Keynote–028 研究结果显示，pMMR/MSS型转移性结直肠癌患者对于免疫治疗几乎没有应答。基础研究显示放疗可以通过多种途径促进先天性及适应性免疫应答，协同免疫治疗发挥抗肿瘤作用。相关临床实践亦证实，放疗诱导的免疫应答在很大程度上受照射剂量和分割模式影响，中高剂量分割模式放疗可有效暴露肿瘤抗原并产生新抗原、发挥原位疫苗作用，同时促进多种免疫调节蛋白、黏附分子、细胞因子以及促氧化剂等增加，正向激活肿瘤微环境与抗肿瘤免疫应答，使其从免疫抑制的“冷”肿瘤状态转变为免疫激活的“热”肿瘤状态，提高机体抗肿瘤效应。目前多项前瞻性临床研究已证实中高剂量放疗联合免疫治疗模式的安全性及有效性。

在本前瞻性、单臂临床研究中，我们评价了短程中高剂量放疗序贯化疗及PD–1单抗的TNT治疗对pMMR/MSS型LARC患者的安全性和有效性，初步研究结果证实了该治疗模式安全有效，未观察到严重致命不良事件，3级及以上TRAEs 发生率为23.81%，主要表现为血液学不良反应。其中值得关注的是血小板下降问题。本研究结果显示2级及以上血小板降低发生率为47.62%，明显高于既往基于放化疗的TNT临床试验结果报道及临床日常诊疗经验，有部分临床试验数据显示，铂类化疗药物联合免疫治疗将显著增加血小板下降频率，其机制可能与奥沙利铂的血液学毒性协同免疫治疗导致免疫性血小板下降有关，因此在此治疗模式中需密切监测血常规，及时处理血液学不良反应，必要时可考虑进行预防性升血小板治疗。

目前已有多项Ⅱ期临床试验评估放化疗联合免疫治疗在pMMR/MSS型LARC的临床疗效，总体pCR率可达到 40%左右。本研究亦取得良好的肿瘤退缩率，全组21例患者中，有42.86%（9例）患者达到cCR，2例患者选择W&W，经手术后证实33.33%（7例）患者达到pCR，15例（71.43%）患者达到主要病理缓解（TRG0–1），降期率为90.48%，R0切除率100%。Union Ⅱ期研究显示LARC 患者术后总体 pCR

率达到 48.1%。全国多中心Ⅱ期单臂临床试验NECTAR 研究证实了 nCRT 联合PD-1单抗替雷利珠治疗MSS/pMMR型LARC患者的安全性和有效性,其pCR 率较传统“三明治”治疗策略提升2倍,达到40%左右,器官保留率接近 90%,中位随访35.5周未见肿瘤复发迹象。随机多中心开放标签的前瞻性Ⅲ期临床试验UNION研究比较了短程放疗序贯化免与长程放化疗序贯化疗在LARC患者的疗效和安全性,结果显示短程放疗序贯化免的治疗模式保肛率和pCR率更高,初步提示该治疗模式可能更具优势。究其原因,可能在于长程放疗和化疗周期延长会破坏三级淋巴结构,杀伤自身肿瘤浸润性 CD3+和CD8+T淋巴细胞,影响免疫治疗疗效。

本研究为小样本单臂单中心的探索性临床研究,研究结果具有局限性,但短程放疗序贯化疗联合PD-1单抗的TNT治疗模式在pMMR/MSS型LARC患者的安全性和疗效值得肯定,值得开展大型、多中心、随机对照临床试验进一步验证。并且,虽然直肠癌新辅助治疗后肿瘤病理反应状态可早期判断治疗效果,初步预测患者预后,常做为初级观察终点,而评价疗效的最终观察指标依然是患者预后生存时间,目前各相关研究随访时间仍都较短,免疫治疗能否通过促进免疫应答使机体产生长期免疫记忆、发挥“拖尾效应”,实现肿瘤持续缓解、延长患者生存期,实现LARC患者疗效破局,仍需后续在真实世界进一步探索以明确其在临床实践中的应用价值。

总之,本研究显示对pMMR/MSS型LARC患者实施短程放疗序贯化疗联合PD-1单抗的TNT治疗模式安全有效,值得进一步研究。

Family Caregiving Experiences of Patients with Esophageal Cancer: A Descriptive Phenomenological Study

吕杰

淮安市第一人民医院

Objectives:The objective of this study was to explore the family caregiving experiences of esophageal cancer patients undergoing immunotherapy, radiotherapy, and chemotherapy. This research aimed to understand the challenges faced by both patients and their caregivers, as well as to identify potential support needs and coping mechanisms.

Methods:This study employed a descriptive phenomenological approach, using observations and semi-structured interviews, to explore the family caregiving experiences of these patients.

Results:The results revealed challenges in self-care, family adaptation, and economic burden, with patients reporting difficulties in diet and daily life, and caregivers under immense psychological and financial strain. The study also found various psychological coping mechanisms among patients and the importance of role transitions and responsibility redistribution within families. Participants desired professional guidance for adapting to new caregiving roles and structures, and highlighted the need for economic support and continuity of care services.

Conclusions:The findings suggest healthcare providers should establish a comprehensive care support system to address patients' and families' multiple needs, promoting patient recovery and alleviating caregiver burden. Future research should explore cultural differences in family caregiving and the impact of policy interventions and social support on caregivers' work environment and psychological state.

Highlights:

1.This study explores family caregiving experiences of esophageal cancer patients undergoing multi-modal treatment, highlighting challenges and support needs.

2.Results reveal significant psychological and financial strain on caregivers, with coping mechanisms identified.

3.Recommendations for comprehensive care support systems to improve patient and caregiver outcomes, including professional guidance and economic support, are provided, offering practical insights for healthcare providers and policymakers.

Word count:4000

Authorship Confirmation: All authors certify that they meet the ICMJE criteria for authorship.

Funding/Support: This study was funded.

Role of Funder/Sponsor:Authors of funding conducted the research and publication.

Introduction

Esophageal cancer, medically termed esophageal carcinoma, is a malignant tumor that arises in the epithelial tissue of the esophagus. It poses a global health challenge, with the World Health Organization (WHO) reporting approximately 445,000 deaths annually from this disease worldwide(1).In China, both the incidence and mortality rates of esophageal cancer are relatively high, with males experiencing higher prevalence and mortality than females, and a trend towards younger age groups(2, 3).Typical symptoms of esophageal cancer include progressive dysphagia, where patients may experience difficulty swallowing from solids to liquids as the disease progresses, ultimately leading to severe malnutrition and weight loss. Additionally, patients may experience pain or discomfort behind the sternum, along with potential vomiting and cachexia(4, 5). Treatment for esophageal cancer often requires a combination of surgery, radiotherapy, and chemotherapy. While these treatments can improve survival rates, they may also lead to a range of adverse effects, such as decreased immune function and increased infection risk. The combination of disease symptoms and treatment-induced adverse effects significantly impacts patients' quality of life and mental health.

The caregiving experiences within the family setting during medical treatment pertain to the care and support patients receive at home, which serves as a complement to hospital-based therapy and aids in their recovery process.This typically includes comprehensive care in daily nursing, medication management, nutritional support, psychological counseling, and rehabilitation training(6).In recent years, various disease fields, including cancer(7), chronic illnesses(8), and chronic diseases(9, 10), have begun to focus on patients' home care experiences and coping strategies during treatment. In the treatment of esophageal cancer, family caregiving is particularly important due to the complexity of esophageal cancer surgery, the long postoperative recovery period,and the patients' need for long-term nutritional support and psychological care(11).Current research trends indicate that the nursing models for esophageal cancer surgery patients are gradually shifting towards multidisciplinary collaborative care,family-involved care,and continuous care models(12).These models emphasize the active participation of family members in disease management and the continuity of care between the hospital and home environments. However, the family care-giving experiences of esophageal cancer patients during immunotherapy combined with radiotherapy and chemotherapy are unknown, and the complex roles of psychological, social, and cultural factors in this process lack systematic research and data support. This results in esophageal cancer patients facing health risks during immunotherapy combined with radiotherapy and chemotherapy without timely guidance and assistance, several impacting their physical and mental health and quality of life(13, 14).

Short-term surveys can provide useful insights into factors that may influence patient' health behaviors.

However, coping with illness is a dynamic process, and this decision-making process is complex and difficult to fully capture through brief questionnaires(15). Qualitative research is a research method that provides deep insights into social phenomena, human behaviors, and individual experiences, focusing on obtaining rich textual and descriptive data to reveal complex situations and subjective feelings(16). Therefore, we adopted a descriptive phenomenological approach within qualitative research to explore the family caregiving experiences of esophageal cancer patients during immunotherapy combined with radiotherapy and chemotherapy. The aim was to understand the difficulties, obstacles, and unmet needs encountered by patients during their home care, identify treatment gaps and opportunities for improvement, and provide a reference for healthcare professionals in formulating coping strategies.

Methods

Study Design

Descriptive phenomenology, which traces its origins back to Husserl, emerged from the field of psychology and emphasizes “epistemology” by centering on and delineating the experiences that are perceivable by human consciousness(17). The descriptive phenomenological research method necessitates that researchers adopt a fresh and unbiased perspective, unconstrained by preexisting knowledge and experience, to uncover the fundamental nature of phenomena throughout the course of their investigation(18). We adopted the descriptive phenomenological research method to describe the family caregiving experiences of esophageal cancer patients during immunotherapy combined with radiotherapy and chemotherapy. Data was collected using observation and semi-structured interviews, and Colaizzi’s seven-step analysis method was used for data analysis(19). The design and reporting of this study followed the Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research (COREQ) checklist.

Participants and Setting

This qualitative study was conducted between August and December 2024 in Huaian City, Jiangsu Province. Purposeful sampling was employed, following the principle of maximum variation. All participants were recruited from the inpatient department of The Affiliated Huaian No.1 People’s Hospital of Nanjing Medical University. The inclusion: 1. Age ≥ 18 years; 2. Histologically or cytologically confirmed diagnosis of esophageal cancer; 3. Currently undergoing treatment with immunotherapy in combination with chemotherapy and/or radiotherapy; 4. Fully aware of their disease condition; The exclusion criteria: 1. Patients with severe diseases affecting other organs; 2. Patients with cognitive impairments or psychotic symptoms; 3. Patients who are unconscious or unable to communicate adequately. The sample size was determined based on the principle of data saturation, with data collection ceasing when there was the repetition of information or insights from interviewees and no new information emerged during data analysis(20).

Data Collection

Interviews were scheduled according to the convenience of the participants, and the chosen interview location was an independent, quiet, and private environment to ensure that participants could freely and fully express their experiences and thoughts in a focused manner. Before the interview, participants were introduced to the research content and purpose, as well as the principles of confidentiality of personal information by the researcher. If they agreed to participate, they would sign an informed consent form and allow recording. The interview duration was 40–60 minutes. The interview was conducted in Chinese by a researcher with the title of senior nurse in charge and also serving as the head nurse of the Radiotherapy Division. This researcher had received training in qualitative research methods before the interview, mastered basic interview skills and implementation details and possessed rich work experience with over 20 years of service. The interview outline was developed based on the theoretical framework

and results of previous studies and finalized after expert consultation and group discussion.

The interview outline is shown in Table 1. Interviews were terminated when data saturation was achieved and no new data emerged. After all interviews, the recordings were transcribed and translated into English, followed by back-translation into Chinese to ensure that the translated citations did not distort the participants' original meanings.

Data Analysis

Data collection and analysis were conducted concurrently. Interview contents were transcribed verbatim into text by one researcher and double-checked by another to minimize information loss due to transcription and ensure accuracy. The text data was initially organized using Nvivo 11.0. Colaizzi's seven-step analysis method [19] was used for data analysis, including: (1) repeatedly reading and immersing in the interview data; (2) extracting all statements related to the experience of fertility concerns; (3) refining valuable snippets from the above statements; (4) identifying commonalities to form resultant themes; (5) linking and narrating the themes to fertility concerns; (6) integrating the results to describe the patients' fertility concern experiences in detail and present the basic structure; and (7) verifying the research findings with the participants. Data analysis was independently conducted by two researchers to determine the logicity and reliability of each theme. In cases of disagreement, the final results were formed after group discussion.

Ethical Considerations

This study was reviewed by the Ethics Review Committee of "Ethics approval was obtained from the Ethics Review Committee of 'The Affiliated Huaian No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University' (KY-2024-292-01) and adhered to the ethical guidelines of the Helsinki Declaration. All participants were informed of the research purpose and the necessity of audio recording before the interview and signed an informed consent form before participating in the study. Additionally, participants names were replaced with numerical codes, and their personal information and interview data were fully anonymized.

Results

A total of 18 patients participated in this study (Table 2).

Practices and Challenges of Self-Care

Complexity of Disease Management

Many participants in this study mentioned that during their home rehabilitation, they often experienced appetite suppression, dysphagia, and dyspepsia due to their condition or treatment.

N1: My illness affects that I have trouble swallowing food.

N7: I don't feel like eating, I feel weak, and I occasionally experience nausea, vomiting, and constipation. Flexibly adjusting one's diet according to their condition, adopting low-irritant, high-nutrient foods, and overcoming obstacles in implementation (such as misunderstandings among family members and the availability of ingredients) have become major challenges for some individuals in a home setting.

N8: In a nursing home, meals are served in a communal style, making it impossible to flexibly adjust diets.

N13: Because I have no one to take care of me, my daily life is irregular. I want to eat but can't get the food I want.

Apart from dietary management, patients undergoing home rehabilitation need to formulate and execute their own daily care plans, such as regularly monitoring drug side effects, recording symptoms, and conducting self-assessments. Some patients expressed concerns about the strategies, tools, and practical operations involved in this process.

N1: Previously, I was able to cook and do chores at home, but later, due to my illness, I couldn't do anything anymore.

N9: My wife administers the liquid food through injection; I can't do it myself.

Distress Caused by Treatment Side Effects

During immunotherapy and/or radiotherapy and chemotherapy, patients often experience various side effects such as nausea, fatigue, weight loss, oral ulcers, and immune suppression. Almost all participants stated that these side effects negatively impacted their physical condition, exacerbated psychological pressure and emotional distress, and even restricted their daily lives.

N4: I continued to get thinner at home.

N7: When I'm not feeling well, I try to endure it as much as I can. I don't want to cause any trouble for others.

Furthermore, when family members care for patients experiencing discomfort due to side effects, the entire family bears the pressure together, and some participants expressed their guilt and helplessness.

N6: My husband can't cook or wash clothes. We always rely on our daughter. My youngest daughter will be too busy to take care of us.

N7: During the period with the gastric tube, it was inconvenient to chat with people, so I didn't go out and reduced my social interactions.

Heavy Economic and Care Burden

Most participants pointed out that the high cost of treating esophageal cancer imposed a significant economic burden on them and their families, including medical expenses and drug costs. Additionally, they had to reduce their working hours or even quit their jobs altogether, directly leading to a decrease in household income and increased economic pressure.

N5: The out-of-pocket expenses are high, costing 100,000 yuan, and I need to pay tens of thousands of yuan upfront. So, there's financial pressure.

N7: Our family's financial situation is struggling, and my spouse's health is also not in good condition. There are numerous places where money is needed.

The energy, time, and other "hidden sacrifices" invested by family members in providing care increase the burden of care and economic pressure, which may affect the overall well-being and functioning of the family.

N6: My husband takes care of me, but he doesn't know how to cook or wash clothes, which has increased his burden.

N5: Sometimes my family members look worried; it's mostly due to financial issues.

Psychological Coping Mechanisms and Family Adaptation

Fluctuations and Adaptation in Psychological State

In the early stages of home rehabilitation, patients typically face drastic fluctuations in their psychological state, including anxiety, depression, and fear.

N13: I'm afraid the disease is contagious, which often brings me a lot of pressure in life; I'm never happy, I feel very lonely especially when I sleep alone at night.

N11: I often feel very anxious, worrying that my condition will worsen.

Facing changes in their physical condition and future uncertainty, some participants stated that through active self-regulation, they could maintain a relatively stable psychological state, while others needed constant adaptation or sought professional psychological counseling or medication to better cope with these psychological distresses.

N11: I went to see a psychologist, and I feel better now.

N13: At first,I was psychologically resistant.But the director, the doctors,the nurse all showed great care and consideration for me,I have dispelled the psychological shadow.

Role Transition and Responsibility Redistribution

During the interviews, some participants mentioned that after falling ill, they often transitioned from being independent family members to roles that depend on others for care. This transition not only affects their self-perception but also has a profound impact on family members.

N7: Repeated hospitalizations have made me a bit irritable and moody. I can't help, and I feel like a burden.

N9: Since I fell ill, my wife has stopped doing everything else and only serves me at home. My child's work has also been affected.

Furthermore, family members, especially spouses and children, need to take on more care responsibilities and decision-making power.During this process, the acceptability and adaptability of patients and family members to this role transition are particularly important.Many participants mentioned that they hope to receive professional guidance to help them more effectively understand and cope with the requirements of these new roles.

N14: Definitely, some guidance is necessary, particularly in terms of various aspects such as education and lectures.

N11: I hope to receive some guidance to help us adapt to this new situation.

This role transition can even cause friction within the family. Therefore, early effective communication and role redefinition are particularly important. This not only promotes understanding among family members but also helps ensure the smooth progress of care work and the stability of family relationships.

N5: Sometimes I secretly eat something, my children will remind and remonstrate. me.Sometimes we even argue (get angry).

Multiple Needs and Expectations

Continuous Economic Assistance

Participants generally believed that economic assistance from society and medical institutions could provide them with more options, security, and reimbursement, alleviating their psychological state during home care, including medical expenses, drug costs, and daily living costs.

N2:Medications produced domestically are reimbursable, while imported medications are not.

N6: If a referral certificate can be obtained, the medical expenses will be less.

Furthermore, by reducing the economic burden borne by patients and their families, it can, to a certain extent, enhance patients' confidence in treatment, allowing them to focus more on their own health management rather than financial worries.

N18: Could the hospital consider broadening the reimbursement policy?

N1:My family members believe that, any health issues ,be addressed promptly in time,when I feel uncomfortable.

During the interviews,almost all participants expressed their expectations for symptom relief and long-term health. They hoped that with the help of the nursing and medical team, they could effectively manage.

N3: I want to receive proper treatment so that I can live another ten to eight years.

N9: I sincerely hope to recover at a faster pace in addition,be able to return to work, reducing some psychological and financial pressure.

N11: I hope professionals can help me manage these side effects.

Participants in this study mentioned that in pursuit of long-term health, they prefer an integrated approach that combines psychological support, nutritional guidance, and exercise promotion, and they expect the healthcare system to provide regular health assessments and personalized disease management plans to ensure more comprehensive care during the rehabilitation process.

N2: Through nutritional guidance, I can learn what to eat that's beneficial for my health, and obtain a personalized diet plan.

N3: When I have a cold or other minor illnesses at home, being able to directly call the hospital to inquire about a suitable advice would be of great help to me.

Multidimensional Continuity of Care Services

Some individual participants mentioned during the interviews that they hope to continue receiving related nursing services after discharge, including regular follow-up visits, home health guidance, and psychological counseling services.

N4: Providing reminders and guidance for punctual infusions, medication intake, and so forth would be very helpful. Hoping for home-based services.

In addition, they hope that this continuity of care can cover multiple aspects such as condition monitoring, health education, and symptom management to ensure good health during home rehabilitation.

N3: I hope I can call the hospital for consultation on whether it is safe to use certain medication.

N5: During this rehabilitation period, it would be beneficial to be able to promptly contact the attending physician.

Discussion

This study delves into the practices and challenges faced by esophageal cancer patients during immunotherapy, radiotherapy, and chemotherapy at home, and comprehensively reveals the complex needs and expectations of patients during home rehabilitation, combining psychological coping mechanisms and family adaptation. The interviews revealed that patients encountered many difficulties in diet adjustment and daily disease management during home care. On the one hand, patients need to adapt to dietary changes caused by the disease and treatment, which aligns with the views stated in existing research(21), namely that diet management is challenging for cancer patients, and the impact of treatment side effects significantly increases the pressure on patients' health management. On the other hand, adverse events caused by disease symptoms and treatment side effects, such as nausea and dysphagia, not only interfere with patients' daily lives but also make them fear treatment, further increasing the difficulty of home care(22). This echoes the research results of Alilu L et al.(23), emphasizing the importance of patient education and side effect management. Therefore, it is necessary to establish a multidisciplinary team centered on esophageal cancer patients and their families. Besides establishing nutrition counseling services to help patients develop personalized diet plans suitable for their specific needs(24), it is also necessary to ensure that patients receive comprehensive information support during home care, especially information on the possibility and management strategies of side effects, to effectively improve patients' cognition and coping abilities(25). Additionally, it is noteworthy that most patients have mentioned that high medical costs and increased care needs can cause significant psychological burdens. This finding aligns with the research of Newton JC et al(26). Patients in this study have a strong need for ongoing financial assistance, which requires policymakers and healthcare service providers to establish corresponding financial support assessment mechanisms to understand patients' economic backgrounds and actual needs and provide personalized financial assistance programs to alleviate the financial pressure on patients and their families, ensuring the continuity and enthusiasm of

treatment(27).

This study further reveals the emotional fluctuations and adaptation challenges experienced by esophageal cancer patients during home care. The study found that in the early stages of home care, patients generally faced mental health issues such as anxiety and depression, which directly affect their daily lives and treatment adherence. Our results aligned with the research of Shahsavar Y et al.(28), emphasizing the crucial role of mental health support in cancer self-care. Furthermore, patients often face significant challenges in role transitions and redistribution of family responsibilities during treatment(29). Changes in patients' physical conditions during treatment altered their roles and responsibilities within the family, often requiring family members to provide more support and care. Our study found that some patients felt uncertain about their functions and status within the family. This role transition not only affected their self-identity but also brought additional care burdens to family members(30, 31). Healthcare institutions can regularly hold role adaptation training to help patients and family members understand the possible role transitions that may occur during the disease treatment process(32, 33). At the same time, patients and family members can be guided to jointly develop a list of responsibilities, assigning care tasks to suitable family members and flexibly adjusting the responsibility allocation based on each family member's capabilities. Through this training, patients can learn how to effectively seek support, while family members can better understand patients' needs, reducing misunderstandings and friction between them(34, 35).

The interview results showed that patients had multiple needs and expectations during home self-care. Firstly, more forms of financial support were needed to help offset high medical costs and daily living expenses, aligning with the findings of Itani Y et al.(36). Secondly, the pursuit of symptom relief and long-term health had also been verified in this study. This may be because effective symptom management can directly improve patients' quality of life(37, 38), especially in esophageal cancer patients where common treatment side effects such as dysphagia and nausea severely affect their daily lives. When patients can obtain personalized symptom control plans, they are able to cope with these side effects, thereby enhancing their confidence and adherence to treatments(39). In addition, psychological support in long-term disease management cannot be ignored. The chronic nature of the disease and the fluctuations in treatment outcomes often exert a significant impact on patients' psychological wellbeing. Continuous psychological support can effectively reduce patients' anxiety and depression, enhancing their ability to cope with the disease and treatments(40). Thirdly, it is necessary to establish a comprehensive continuity of care service platform to address patients' multifaceted needs during home care, enhancing disease management capabilities and adherence to treatment, and significantly improving prognosis(41-43). The reason is that when patients can actively participate in their own care decisions, they usually develop a sense of control(44), the positive psychological state will benefit patients' recovery and improve the quality of life(45). Furthermore, implementing multidimensional continuity of care services requires promoting interdisciplinary collaboration, including doctors, nurses, dietitians, and psychological counselors, to ensure that patients' physical, psychological, and social needs are met, thereby forming a comprehensive support system.

One limitation is that our samples were all from Huaian, Jiangsu Province, China. Influenced by government policies and economic levels, other regions may differ from Huaian. Future multicenter studies can be conducted in different provinces to obtain a more representative national sample. Another limitation was that this study did not include quantitative data affecting home care for esophageal cancer patients. Future research can include quantitative studies and mixed-methods studies to provide a broader perspective and more findings on this research question.

Conclusions

Esophageal cancer patients experience significant difficulties in self-care, role transitions, economic burdens, and long-term health management during home care. Ongoing financial assistance, effective multidimensional continuity of care services, symptom relief, and psychological support are crucial. Healthcare service providers need to take targeted measures, such as establishing comprehensive care platforms, implementing personalized care plans, conducting patient education and training, promoting interdisciplinary collaboration, and setting up support groups, to provide ongoing care and supports for patients recovering at home, thereby helping patients enhance their sense of control over their health and comprehensively improve their self-care abilities.

Author contributions

- Conceptualisation,J.F.G,Q.Z. and Y.S.;
- Methodology,Q.Z. and Y.S.;
- Formal analysis,J.F.G,Q.Z. and Y.S.;
- Investigation,J.F.G,Q.Z. and Y.S.;
- Resources,J.F.G,Q.Z..and Y.S.;
- Data curation,J.F.G,Q.Z,Y.S. and W.T.T;
- Writing—original draft preparation, J.F.G,Q.Z.. and Y.S.;
- Writing—review and editing, C.Y.Y,W.T.T,C.H.Y.;
- Supervision,C.Y.Y. and J.L;
- Project administration, C.Y.Y,W.T.T.and C.H.Y.;
- Funding acquisition, C.H.Y. and J.L

All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Acknowledgement

The authors would like to sincerely thank the caregivers who participated in the project.

Conflict of interest statement

The authors have no conflict of interest.

Data availability statement

All raw data are available upon request

Funding information

This study was funded by grant number JSDW202233.

Ethics statement

Ethical approval was granted by the Ethics Committee of “The Affiliated The Affiliated Huaian No.1 People’ s Hospital of Nanjing Medical University” (KY-2024-292-01)

Table1. Interview Outline

1.What impact has the disease treatment had on your daily life and work?
2.How did you feel during your home-based rehabilitation? What concerns did you experience?
3.During your home-based rehabilitation, what uncomfortable symptoms or manifestations did you encounter? What were the causes? How did this affect your emotions or psychology?
4.What obstacles or difficulties did you face during your home-based rehabilitation? What impact did they have on you? What kind of support or assistance do you hope healthcare professionals can provide?
5.What aspects do you believe have helped you better self-care at home? Why?
6.Is there anything else you would like to add or clarify regarding this interview?

Table2. Sociodemographic of Participants(N=18)

Characteristics	Participants
Age range (years old)	65.5
Gender	
Man	14
Woman	4
Educational level	
Primary School	11
Lower intermediate	4
Upper intermediate	3
Family monthly income (¥)	
<5k	8
5k-10k	9
≥10k	1
Marital status	
Married	15
Unmarried	3
Duration(years)	
<1	8
1-3	9
>3	1
TNM	
II	4
III	3
IV	11

TNM:Tumor, Node, Metastasis

替莫唑胺对脑胶质母细胞瘤术后放化疗后维持治疗的疗效和不良反应分析

胡俊霞¹, 孟庆林¹, 刘益民¹, 朱林¹, 张慧敏²

1.江苏省人民医院宿迁医院; 2 .江苏省人民医院宿迁医院

目的：分析原发性脑胶质母细胞瘤(PGBM)术后患者同步放化疗后口服替莫唑胺(TMZ)维持治疗的疗效及不良反应。

方法：回顾分析我院2016年1月-2022年12月期间入院新诊治的PGBM术后同步放化疗32例患者的临床资料，根据放化疗后是否TMZ维持治疗，分为维持治疗组（Maintenance treatment group）和对照组（Control group），对维持治疗组（18例）和对照组（14例）进行生存分析，并对比两种治疗方法的安全性。

结果：截止到2023年12月，患者最短随访时间为20.6月，两组的生存情况和不良反应如下：1. 维持治疗组6月无进展生存率为83.3%，对照组为71.4%， $P=0.706$ （OR=0.500，95%CI：0.092–2.730），差异无统计学意义；维持治疗组的12月无进展生存率为44.4%，对照组为14.3%， $P=0.017$ （OR=0.133，95%CI：0.023–0.777），差异有统计学意义；维持治疗组和对照组的中位PFS分别为11.0月（95%CI:7.88–14.12）和8.0月（95%CI:4.33–11.67），差异具有统计学意义（ $P=0.019$ ）。2. 维持治疗组的12月OS率为77.8%，对照组为49.0%， $P=0.016$ （OR=0.159，95%CI：0.033–0.754）；维持治疗组的24月OS率为37.0%，对照组为9.8%， $P=0.027$ （OR=0.077，95%CI：0.008–0.718），差异均有统计学意义；维持治疗组和对照组的中位OS分别22.0月(95%CI：15.69–28.31)和11.0月（95%CI:3.57–18.44），差异具有统计学意义（ $P=0.013$ ）。3.维持治疗组和对照组的毒副反应比较，在头痛和癫痫发生率方面，差异无统计学意义；维持治疗组的呕吐发生率（61.11%vs21.43%， $P=0.036$ ）高于对照组，白细胞减少的发生率亦高于对照组（72.22%vs28.57%， $P=0.031$ ），通过调整剂量后反应均可耐受。

结论：PGMB术后同步放化疗后TMZ维持治疗显示出有临床意义的改善和持久的肿瘤反应优势，不良反应可控，TMZ的维持治疗可能为PGMB提供潜在的治疗方案的选择。

【关键词】：脑胶质母细胞瘤；替莫唑胺；维持治疗；同步放化疗。

Clinical efficacy analysis of temozolomide maintenance therapy after concurrent chemoradiotherapy in primary glioblastoma patients after surgery.

HU Junxial, MENG Qinglin1, LIU Yimin1, ZHU Lin1, ZHANG Huimin2

1 The Cancer Treatment Center of Jiangsu Province (Suqian) Hospital, Suqian 223800;

2 Department of Geriatrics of Jiangsu Province (Suqian) Hospital, Suqian 223800;

Corresponding author: ZHANG Huimin, Email: 1048498600@qq.com. Tel: 0527–80522073.

[Abstract] Objective: To analyze clinical efficacy of temozolomide(TMZ) maintenance therapy after concurrent chemoradiotherapy in primary glioblastoma(PGBM) patients after surgery.

Methods: From January 2016 to December 2022, 32 PGBM patients after surgery with concurrent chemoradiotherapy were retrospectively analyzed. Patients without TMZ maintenance therapy (control group, 14 patients) and patients with TMZ maintenance therapy (maintenance therapy group, 18 patients) were retrospectively analyzed. Survival indexes and adverse reactions were compared between the two groups. Kaplan–Meier methods were used to analyze overall survival and progression–free survival.

Results: As of December 31, 2023, the shortest follow–up period for patients was 20.6 months. The survival and adverse effects of the two groups were as follows: 1. The 6–month progression–free survival rate was 83.3% in the maintenance group and 71.4% in the control group, $P=0.706$ (OR=0.500, 95% CI: 0.092–2.730), with no significant difference. The 12–month progression–free survival rate was 44.4% in the maintenance group and 14.3% in the control group, $P=0.017$ (OR=0.133, 95% CI: 0.023–0.777), with significant differences; and the median PFS was 11.0 months (95% CI: 7.88–14.12) and 8.0 months (95% CI: 4.33–11.67), with significant differences ($P=0.019$). 2. The 12–month OS rate was 77.8% in the maintenance group and 49.0% in the control group, $P=0.016$ (OR=0.159, 95% CI: 0.033–0.754). The 24–month OS rate was 37.0% in the maintenance group and 9.8% in the control group, $P=0.027$ (OR=0.077, 95% CI: 0.008–0.718), with statistical significance. The median OS was 22.0 months (95% CI: 15.69–28.31) and 11.0 months (95% CI: 3.57–18.44) in the maintenance group and control group, with statistical significance ($P=0.013$). 3. There was no significant difference between the maintenance group and the control group in the incidence of headache and epilepsy, the incidence of vomiting was higher in the maintenance group than in the control group (61.11% vs 21.43%, $P=0.036$), and the incidence of leukopenia was higher in the maintenance group than in the control group (72.22% vs 28.57%, $P=0.031$).

Conclusion: Maintenance therapy with TMZ after concurrent chemoradiotherapy after PGBM surgery shows clinically significant improvement and lasting tumor response advantage, it may provide a potential therapeutic option for PGMB.

[Key Words] primary glioblastoma(PGBM), temozolomide(TMZ), maintenance therapy, concurrent chemoradiotherapy (CCRT) .

原发性脑胶质母细胞瘤(primary glioblastoma, PGBM)是一种最常见、最具侵袭性的原发性脑肿瘤，约占原发恶性脑肿瘤的45.6%，预后极差，治疗以手术最大限度切除病灶和术后放化疗为主的综合治疗模式。因PGBM呈浸润性生长的特点，单纯的手术或者放疗难以完全清除颅内的残余病灶，手术后尽早同步放化疗（ concurrent chemoradiotherapy ， CCRT）成为最重要的诊疗策略。关于PGBM术后CCRT的研究，替莫唑胺(temozolomide, TMZ)因其口服后能够较快穿过血脑屏障，疗效稳定且不良反应可控，成为PGBM术后同步放疗的首选药物。本研究回顾分析我院收治的一线PGBM术后的患者，分别给予经典化疗方案Stupp 方案和TMZ维持治疗，比较两种治疗策略的差异，初步评价PGBM术后的患者TMZ维持治疗的安全性及有效性，为临床PGBM的治疗提供参考。

1. 资料与方法

1.1 一般资料

1.1 收集江苏省人民医院宿迁医院2016年1月~2022年12月期间新诊断的PGBM患者的临床资料。所有患者均经CT、MR和病理确诊为PGBM，并经过手术切除，并行O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶（O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT）启动子甲基化检测。根据CCRT后是否TMZ维持治疗，分为维持治疗组（Maintenance treatment group, 18例）和对照组（Control group, 14例），本研究符合《赫尔辛基宣言》的相关要求，患者均知情同意，并通过医院伦理委员会批准。两组患者一般临床资料比较，无显著统计学差异(P>0.05)，具有可比性。见表 1。

表1 患者临床资料

临床参数	对照组（14例）	维持治疗组（18例）	P值
年龄(岁)			
<60	5	8	0.725
≥60	9	10	
性别			
男	10	12	0.999
女	4	6	
发病部位			
额叶	4	3	0.363
顶叶	3	6	
颞叶	5	3	
枕叶	2	6	
MGMT启动子			
甲基化	8	7	0.476
非甲基化	6	11	
手术情况			
完全切除	7	11	0.721
次全切除	7	7	

临床参数	对照组（14例）	维持治疗组（18例）	P值
放疗剂量			
≥60Gy	10	16	0.669
<60Gy	4	2	

1.2 研究方法

通过收集经我院收治并随访的PGBM术后患者，分析总结自CCRT开始至治疗结束，并随访患者详细资料及影像资料。分析患者的临床资料、影像学资料、病理分型，手术治疗方式和放疗方式，分析其生存情况，进而找到与该类患者预后相关的治疗因素。

1.3 治疗方案

对照组：采用经典化疗方案Stupp 方案，对手术切除病灶的PGBM患者，术后3-4周行同步放化疗，放疗计划：采用调强放射治疗，常规分次照射，2Gy/5d/w，共5-6w，总剂量56-60Gy，期间联合TMZ胶囊（江苏天士力帝益药业有限公司，国药准字：H20040637，商品名：蒂清，规格：50mg/粒）口服75mg/（m2·d），同步放化疗d1-42，CCRT后4w进入辅助化疗阶段，口服TMZ 150~200 mg/（m2·d），连用5 d，每28 d重复1次，共6个周期，之后定期随访。维持治疗组：对手术切除病灶的PGBM患者，行同步放化疗和6周期辅助化疗，方案同对照组，与对照组不同的是，继续行TMZ维持治疗，药物剂量可根据出现骨髓抑制的毒性进行剂量调整。若出现3级白细胞和中性粒细胞减少症，TMZ降低到100~150 mg/（m2·d）。若再次出现上述反应，TMZ的剂量再次减少到75~100 mg/（m2·d）。如果患者接受超过两次剂量减少或治疗延迟由于治疗相关毒性，TMZ将被终止。维持治疗直至肿瘤进展或不能耐受。化疗过程中给予预防性止吐，根据患者有无不良反应予以抑酸、止吐等对症处理；化疗过程中出现Ⅲ-Ⅳ度骨髓抑制时，给予重组人粒细胞刺激因子对症处理。

1.4疗效和副反应的评估

患者放疗前后行颅脑增强核磁检查，化疗期间每2-3周期复查一次。患者随访期间为：2年内每3个月复查一次，2-5年内每3-6个月复查一次，5年以上每6-12个月复查一次。肿瘤进展或复发参照神经肿瘤反应评价标准（Response Assessment in Neuro-Oncology, RANO）评价，满足以下一项为疾病进展：当激素剂量保持不变或增加时，与基线或最佳时间的最小增强病变相比，增强病变的两个垂直直径的乘积之和增加了25%以上；T2或FLAIR图像上的非增强病变显著增加，但应排除其他合并症；出现任何新的病灶；不可测量病灶的显著进展；临床症状明显加重，但需排除非肿瘤因素或激素剂量变化导致；由于临床死亡或病情恶化，无法完成随访评估。药物毒副反应参照药物毒性反应标准NCI CTCAE 5.0版评价，每次化疗前均全面进行不良反应评估，化疗期间监测心电图、血常规、肝肾功能、心肌酶谱和电解质情况。

1.5 随访

所有符合入组条件的患者均通过医院电子病历系统查询，住院、门诊或电话进行随访，随访时间至2023年12月31日或患者死亡时间，时间以月为单位。患者随访主要截止点为总生存期（Overall survival, OS），次要截止点为疾病无进展生存期（Progression-free survival, PFS）。OS是指患者从手术开始到因各种原因去世、或失访的时间；PFS是指患者从手术开始到肿瘤进展或因其他原因患者去世或失访的时间。以OS率、PFS率作为观察指标。

1.6 统计学方法

采用描述性统计方法统计一般临床资料，分类变量采用频率及百分比表达。SPSS 22.0 软件对数据进行统计学分析，Kaplan-Meier法及Log-rank检验进行生存分析，单因素Logis-tic回归计算95% CI。计数资料用Pearson χ^2 检验（ $T < 5$ 采用Fisher 确切概率法）。以 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 两组患者无进展生存期的比较

维持治疗组6月无进展生存率为83.3%，对照组为71.4%， $P=0.706$ （ $OR=0.500$ ，95%CI: 0.092–2.730），差异无统计学意义；维持治疗组的12月无进展生存率为44.4%，对照组为14.3%， $P=0.017$ （ $OR=0.133$ ，95%CI: 0.023–0.777），差异有统计学意义；维持治疗组和对照组的中位PFS分别为11.0月（95%CI:7.88–14.12）和8.0月（95%CI:4.33–11.67），差异具有统计学意义（ $P=0.019$ ）。见图1

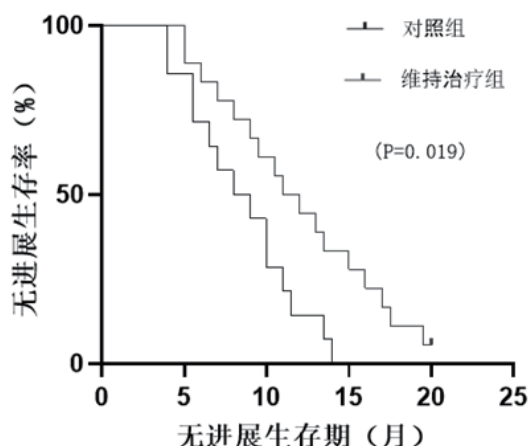


图1 32例胶质母细胞瘤患者无进展生存期（PFS）的生存曲线

2.2 两组患者总生存期的比较

所有病例随访至2023年12月31日，患者最短随访时间为20.6月，维持治疗组的12月OS率为77.8%，对照组为49.0%， $P=0.016$ （ $OR=0.159$ ，95%CI: 0.033–0.754）；维持治疗组的24月OS率为37.0%，对照组为9.8%， $P=0.027$ （ $OR=0.077$ ，95%CI: 0.008–0.718），差异均有统计学意义；维持治疗组和对照组的中位OS分别22.0月（95%CI: 15.69–28.31）和11.0月（95%CI:3.57–18.44），差异具有统计学意义（ $P=0.013$ ）。见图2。

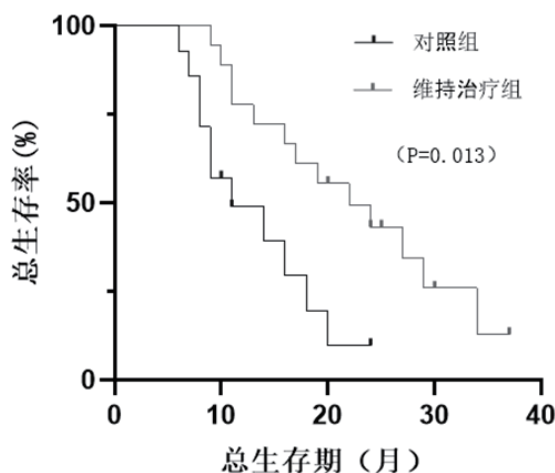


图2 32例胶质母细胞瘤患者总生存期（OS）的生存曲线

2.2 不良反应的比较

维持治疗组和对照组的毒副反应比较，头痛发生率分别为33.33%（6/18）和35.71%（5/14），差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；癫痫发生率分别为5.56%（1/18）和7.14%（1/14），差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；呕吐发生率分别为61.11%（11/18）和21.43%（3/14），维持治疗组的呕吐发生率高于对照组，差异有统计学意义（ $P=0.036$ ）；白细胞减少的发生率分别为72.22%（13/18）和28.57%（4/14），维持治疗组白

细胞减少的发生率高于对照组,差异有统计学意义($P=0.031$)。所有不良反应通过调整剂量后反应均可耐受。

四、讨论

PGBM被认为是由影响神经胶质干细胞或祖细胞的基因改变引起的,可发生在任何年龄段,其恶性程度高,患者诊断后5年生存率不到5%。如何改善PGBM的预后成为临床研究的重要任务。由于PGBM术后易于复发,而复发性胶质母细胞瘤(recurrent glioblastoma, rGBM)尚无有效的标准治疗方案。虽然PGBM术后CCRT后TMZ治疗6个周期的辅助治疗成为标准方案,但标准方案后TMZ的维持治疗能反否为患者带来生存获益尚不明确。有3期临床研究证实PGBM患者(未区分是否经历了减瘤术)放疗过程中和放疗后使用TMZ获益明显,对应的中位生存期为14.6月,而单纯放疗组的中位生存期为12.1月。另有全球多中心3期研究证实PGBM患者在经历CCRT治疗后,行电场疗法和TMZ维持治疗6~12周期,延长了患者的生存期。虽然电场疗法提供了PGBM高级别的循证医学依据,由于治疗费用较为昂贵,较多限制了在PGBM患者临床上的广泛使用,TMZ长时间的维持治疗成为潜在的治疗选择。

TMZ是20世纪80年代合成的一种将甲基引入DNA的二代烷基化剂咪唑四嗪类衍生物,它是达卡巴嗪的类似物,具有抗肿瘤活性。由于TMZ是一种亲脂性小分子,可以穿透血脑屏障,是少数具有中枢神经系统活性的药物之一。TMZ在所有组织中都有很高的渗透能力,其生物利用度几乎为100%。与其他传统烷基化剂(卡莫司汀、洛莫司汀等)相比,TMZ具有一定的优势:1.不通过细胞色素P450氧化酶和肾脏代谢,从而避免了传统烷基化剂的高度的化疗毒性(主要导致骨髓抑制和消化道反应),临床上它的血液学毒性较小,通常是可逆的;2.通过标准止吐药物容易控制化疗后呕吐,耐受性良好。随着研究的深入,有证据表明,TMZ对多种难治性癌症具有抗肿瘤活性,包括恶性胶质瘤、转移性黑色素瘤和其他实体瘤。多项临床研究证实,MGMT启动子甲基化的PGNM患者较多从TMZ治疗中获益。

PGBM患者在经历TMZ口服及放疗后,可以出现MGMT启动子甲基化,并出现假性进展,使近期疗效指标评估增加了难度。为此,课题组在评估PGBM患者TMZ维持治疗的疗效时选用了PFS和OS作为观察指标。本研究均纳入PGMB术后的患者,CCRT后行TMZ辅助化疗,维持治疗组的中位PFS和中位OS分别为11.0月 and 22.0月,而对照组的中位PFS和中位OS为8.0月 and 11.0月,维持治疗组均优于对照组,且差异有统计学意义($P<0.05$)。维持治疗组12月生存率为77.8%,24月生存率为37.0%,较优于对照组的49.0%和9.8%($P<0.05$),这些数据提示辅助治疗结束后TMZ的维持治疗可能为患者带来生存获益。既往TMZ未纳入医保支付范围,价格较为昂贵,每周治疗费用在万元以上,常出现患者因经济因素导致的TMZ治疗的中断。现在TMZ已纳入医保支付范畴,且价格下调明显,TMZ治疗的费用为家庭普遍可承受范围以内,治疗费用的大幅度降低使TMZ维持治疗并不会过多增加家庭的经济压力。

在不良反应方面,TMZ维持治疗的主要副反应是骨髓抑制和胃肠道反应。骨髓抑制主要表现为白细胞和中粒细胞的减少,对照组的发生率28.57%,维持治疗组的生率为72.22%,差异有统计学意义,常为一过性,通过粒细胞集落刺激因子处理和剂量调整后缓解,这也和以前的报道相一致。呕吐作为化疗常见的消化道不良反应,其中也不排除合并颅高压的原因,因目前止吐药物品种较多,经对症治疗后症状均明显好转,患者耐受性良好。

综上所述,本回顾性研究发现对PGBM术后患者,在CCRT后口服TMZ维持治疗,显示出有临床意义的改善,TMZ作为口服药物,安全性较好,不良反应可以通过剂量调整后普遍耐受,TMZ的维持治疗可能为PGMB患者提供潜在的治疗选择,尤其是对体能状态较好的患者,提供个体化治疗的参考。因本研究数据样本量偏少,这种维持性治疗的疗效仍需要在前瞻性随机试验中进一步验证。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

容积调强和静态调强治疗局部晚期宫颈癌剂量学、不良反应和近期疗效比较

于波 沙莎 戴龙飞 高菲 王坚

江阴市人民医院

目的：探讨容积调强（VMAT）和静态调强（S-IMRT）治疗局部晚期宫颈癌（LACC）剂量学、不良反应和近期疗效。方法：2023年1月至2024年12月期间江阴市人民医院收治的LACC患者152例，其中，S-IMRT计划72例，VMAT计划80例，所有患者均接受根治性同步放化疗联合后装治疗，用Dmin（最小剂量）、Dmean（平均剂量）、Dmax（最大剂量）、V_x（靶区接受处方剂量的体积百分比）、适形性指数（CI）和均匀性指数（HI）评估靶区剂量分布和危机器官受量情况。采用美国肿瘤放射治疗协作组织（）急性放射性损伤分级标准评价不良反应，依据WHO实体瘤疗效评价标准（RECIST 1.1版）评估患者近期疗效。结果：容积调强（VMAT）和静态调强（S-IMRT）计划的靶区最小剂量（Dmin）、平均剂量（Dmean）、95%处方剂量体积占靶区体积的百分比（V₉₅）和V₁₀₅比较，差异均无统计学意义（ $t=0.336\sim1.503$ ， P 值均 >0.05 ）。VMAT计划的靶区最大剂量（Dmax）、均匀性指数（HI）和适形性指数（CI）均小于S-IMRT计划，差异均有统计学意义（ $t=2.605\sim3.729$ ， P 值均 <0.05 ）。VMAT计划的小肠Dmax和V₄₅、直肠Dmean和V₄₅、膀胱Dmean和V₄₅、股骨头V₄₅和V₃₀均低于S-IMRT计划，差异均有统计学意义（ $t=3.043\sim6.460$ ， P 值均 <0.05 ）。S-IMRT组患者3级以上严重骨髓抑制和放射性直肠炎发生率均高于VMAT组，差异均有统计学意义（ $\chi^2=3.456\sim6.954$ ， P 值均 <0.05 ）。VMAT组患者ORR显著高于S-IMRT组，差异具有统计学意义（ $\chi^2=17.099$ ， P 值 <0.001 ）。结论：与S-IMRT相比，VMAT有助于提高靶区剂量的均匀性和适形性，有助于降低小肠、膀胱和股骨头等正常组织剂量，有助于降低严重急性骨髓抑制和放射性直肠炎的发生率，有助于提高近期有效率。

关键词：宫颈癌；放射治疗；静态调强；容积调强

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，位列女性恶性肿瘤发病率及死亡率第四位。近年来，宫颈癌新发病例和死亡病例均呈现逐年上升趋势。约70%宫颈癌患者确诊时已经发展为局部晚期宫颈癌（FIGO分期：ⅠB₃、ⅡA₂、ⅡB-ⅣA期）。目前，根治性同步放化疗（CCRT）（盆腔外照射+以铂类为基础的同步化疗）联合后装治疗为主的治疗模式已成为LACC患者标准治疗方案。对于因各种原因无法耐受手术或拒绝手术的早期宫颈癌患者，同步放化疗+后装治疗也是这部分患者的首选治疗模式。但由于肿瘤的异质性，仍有约30%的患者病灶未得到控制或者出现复发，5年生存率为60%~80%。在放射物理、医学影像与计算机技术多学科协同发展的推动下，现代放疗技术实现了跨越式升级。以三维适形放疗、静态调强放疗（S-IMRT）及容积旋转调强放疗（VMAT）为代表的精准放疗技术，通过剂量雕刻实现了靶区剂量优化与危及器官保护的双重提升。VMAT是在S-IMRT基础上发展起来的一种新型盆腔外照射技术，治疗时长较S-IMRT明显减少，而较短的治疗时长可以显著减少患者体位移动导致的位置误差。文献报道，与S-IMRT相比较，VMAT在正常组织保护等方面有明显提高。

本研究采用回顾性研究方法，对2023年1月至2024年12月期间江阴市人民医院收治的接受根治性同步放化疗联合后装治疗的初治局部晚期宫颈癌病例进行临床数据分析。比较容积调强（VMAT）和静态调强（S-IMRT）治疗局部晚期宫颈癌（LACC）剂量学、不良反应和近期疗效，以期优化局部晚期宫颈癌综合治疗策略提供循证医学依据，为临床实践中的个体化治疗决策提供参考。

材料与方法

1. 研究对象

1.1 入组标准：（1）所有入组患者年龄均大于18岁，小于80岁；（2）所有患者均经组织病理学确诊的原发性宫颈癌病例；（3）体能状态良好，东部肿瘤协作组（ECOG）评分 ≤ 2 分；（4）存在影像学可评估病灶（RECIST 1.1标准）；（5）本次治疗为首接受肿瘤根治性治疗；（6）所有患者均规范完成根治性同步放化疗方案（盆腔外照射+近距离放射治疗+化学治疗）。

1.2 排除标准：（1）存在宫颈癌治疗史（包括手术、放疗或化疗）；（2）有远处转移（M1）征象者；（3）合并其他恶性肿瘤者；（4）存在放化疗绝对禁忌证（如肝肾功能不全、活动性感染、严重心脑血管疾病等）；（5）合并血液系统疾病或治疗前使用粒细胞集落刺激因子；（6）无法按计划完成全程放疗；（7）治疗期间接受靶向或免疫治疗者；（8）临床资料大量缺失或不全者。

1.3 分期标准：按照FIGO 2018分期标准定义为ⅠB₃、ⅡA₂、ⅡB-ⅣA期的患者。

2. 方法

2.1 外照射放疗

CTV包括宫体、宫颈肿块、宫旁、部分阴道（肿瘤未侵犯阴道时，靶区包括上1/2阴道；肿瘤侵犯上段阴道时，靶区包括上2/3阴道；肿瘤广泛侵犯阴道时，靶区包括全阴道），淋巴结引流区包括髂总、髂内、闭孔、髂外、骶前等区域，侵犯阴道下1/3的患者，靶区包括双侧腹股沟淋巴引流区。腹主动脉旁淋巴结（PALN）引流区预防性放疗靶区：上界为左肾静脉下缘，下界与盆腔野相连。CTV外放0.5cm为PTV。盆腔和腹主动脉旁淋巴结转移灶为淋巴结大体肿瘤体积GTVnd，GTVnd外放0.5cm（避开肠道0.5cm）为PGTVnd。PTV处方剂量：45Gy/25次或50Gy/25次或50.4Gy/28次，PGTV处方剂量：59.4Gy/33次或60Gy/30次。用放射治疗正常组织勾画软件自动勾画胃、肝脏、十二指肠、小肠、膀胱、脊髓、肾脏等正常组织。危及器官剂量限值：直肠：V45 $< 50\%$ ，D2CC < 53 Gy；膀胱：V45 $< 50\%$ ，D2CC < 53 Gy；小肠 D2% < 50 Gy，D2CC < 53 Gy；股骨头 V50 $< 10\%$ ，D2CC < 52 Gy；骨盆V20 $< 75\%$ 、V30 $< 60\%$ ，D2CC < 55 Gy；D2CC表示某一器官最高剂量2毫升体积接受照射的剂量，其近似表示最高点剂量。如进行PALN引流区预防性照射，肾脏V25 $< 20\%$ ，肝脏V45 $< 20\%$ ，脊髓最大剂量 < 45 Gy。采用TPS计划系统制定治疗计划，静态调强通常采用5野或7野放疗，子野数小于50；容积调强采取单弧计划。用Dmin（最小剂量）、Dmean、Dmax、Vx、适形性指数（CI）和均匀性指数（HI）评估靶区剂量分布和危机器官受量情况。

2.2 后装治疗

后装均采用高剂量率¹⁹²Ir 后装治疗机，常规于外照射15次后进行（如中期复查肿瘤仍 > 4 cm，则推迟1~2周进行），以A点为剂量参考点，后装D90处方剂量20~35Gy，5~7Gy/次 $\times$ （4~6）次，1~2次/周，治疗当日不进行外照射。联合外照射A点D90等效生物剂量（EDQ2）为80~85Gy，肿瘤退缩不明显的患者A点D90等效生物剂量（EDQ2） ≥ 87 Gy。正常组织剂量限值：直肠D2cc（2毫升体积接受的最高剂量） ≤ 65 ~75Gy，乙状结肠D2cc ≤ 70 ~75Gy，膀胱 D2cc ≤ 80 ~90Gy。

2.3 化疗

所有患者均进行化疗，同步化疗采用顺铂每周方案（顺铂40mg/m²），共5周，化疗期间常规应用5-羟色胺阻滞剂、质子泵抑制剂预防消化道反应。

3. 不良反应评判和疗效评估标准

采用美国肿瘤放射治疗协作组织（RTOG）急性放射性损伤分级标准评价不良反应，采用美国肿瘤放射治疗协作组织（RTOG）晚期放射性损伤分级标准评价不良反应，采用世界卫生组织（WHO）抗肿瘤药物副作用分级评价标准评判患者化疗不良反应。依据WHO实体瘤疗效评价标准（RECIST 1.1版）评估患者近期疗效。

4. 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料 (false) 表示,

两组间计量资料比较: 符合正态分布且方差齐用t检验, 符合正态分布但方差不齐用校正t检验, 不符合正态分布采用秩和检验; 多组间计量资料比较采用方差分析。不符合正态分布的定量资料以M (P25, P75) 表示, 两组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以频数 (百分比) 表示, 组间计数资料率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。等级资料采用非参数统计分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

研究结果

1. 本研究共入组LACC患者152例, 其中, S-IMRT计划72例, VMAT计划80例。两组患者临床基线资料差异无统计学意义 (P值>0.05)。

2. 剂量学比较

2.1 S-IMRT和VMAT计划靶区剂量学比较

两种计划的Dmin、Dmean、V95和V105比较, 差异均无统计学意义 (P值均>0.05)。VMAT计划的靶区Dmax、HI和CI均小于S-IMRT计划, 差异均有统计学意义 (P值均<0.05)。见表1。

表1 VMAT和S-IMRT计划靶区剂量、剂量体积百分比、CI、HI的比较 (false)

项目	S-IMRT (n=72)	VMAT (n=80)	t值	P值
D _{min} (cGy)	4513.22 ± 26.38	4561.20 ± 17.97	1.503	0.135
D _{max} (cGy)	5521.83 ± 64.71	5477.06 ± 81.31	3.729	<0.001
D _{mean} (cGy)	5240.78 ± 60.45	5235.89 ± 65.30	0.477	0.634
V ₁₀₅ (%)	1.62 ± 1.17	1.47 ± 0.83	0.921	0.358
V ₉₅ (%)	97.19 ± 1.26	97.26 ± 1.27	0.366	0.715
HI	0.14 ± 0.02	0.13 ± 0.01	2.605	0.010
CI	0.92 ± 0.03	0.90 ± 0.03	3.268	0.001

2.2 S-IMRT和VMAT计划危及器官剂量学比较

VMAT计划的小肠Dmax和V45、直肠Dmean和V45、膀胱Dmean和V45、股骨头V45和V30均低于S-IMRT, 差异均有统计学意义 (P值均<0.05)。见表2。

表2 VMAT和S-IMRT计划危及器官剂量学比较 (false)

项目	S-IMRT (n=72)	VMAT (n=80)	t值	P值
小肠				
D _{max} (cGy)	5298.00 ± 112.99	5225.42 ± 131.90	3.623	<0.001
V ₄₅ (%)	26.27 ± 3.37	28.58 ± 2.86	4.522	<0.001
直肠				
D _{mean} (cGy)	3191.31 ± 269.77	3005.60 ± 382.49	3.424	0.001
V ₄₅ (%)	25.01 ± 2.79	23.67 ± 2.64	3.043	0.003
膀胱				
D _{mean} (cGy)	3364.18 ± 164.28	3224.19 ± 164.58	5.241	<0.001
V ₄₅ (%)	26.92 ± 1.70	25.20 ± 1.58	6.460	<0.001
股骨头				
V ₄₅ (%)	26.92 ± 1.72	25.12 ± 1.60	4.194	<0.001
V ₃₀ (%)	53.64 ± 4.12	50.87 ± 4.01	13.232	<0.001

3. 不良反应

比较S-IMRT和VMAT患者急性不良反应,两组急性血红蛋白抑制、白细胞抑制、放射性膀胱炎发生率相似,差异均无统计学意义(P 值均 >0.05);S-IMRT组患者急性血小板抑制、恶心呕吐、放射性直肠炎等急性不良反应较VMAT组严重,差异均具有统计学意义(P 值均 <0.05)。见表3。

表3 VMAT和S-IMRT患者急性不良反应比较(%)

评价指标	分组	不良反应分级					Z值	P值
		0	1	2	3	4		
血红蛋白(g)	S-IMRT	62.6	32.5	4.9	0.0	0.0	-0.796	0.426
	VAMT	67.7	25.2	7.1	0.0	0.0		
白细胞($\times 10^9/L$)	S-IMRT	34.0	22.7	26.6	16.7	0.0	-0.343	0.732
	VAMT	31.0	31.6	22.6	14.8	0.0		
血小板($\times 10^9/L$)	S-IMRT	45.8	31.5	16.8	5.9	0.0	-5.191	<0.001
	VAMT	73.5	15.5	11.0	0.0	0.0		
恶性呕吐	S-IMRT	33.5	37.4	29.1	0.0	0.0	-4.813	<0.001
	VAMT	54.8	34.9	10.3	0.0	0.0		
放射性肠炎	S-IMRT	53.2	14.3	15.3	12.3	4.9	-3.226	0.001
	VAMT	68.4	12.9	11.0	6.4	1.3		
放射性膀胱炎	S-IMRT	74.4	12.3	8.9	4.4	0.0	-1.452	0.146
	VAMT	80.7	10.3	6.4	2.6	0.0		

两组3级以上放射性膀胱炎发生率类似,差异无统计学意义(P 值 >0.05);S-IMRT组患者3级以上严重骨髓抑制和放射性直肠炎发生率均高于VMAT组,差异均具有统计学意义(P 值均 <0.05)。见表4。

表4 S-IMRT和VMAT患者 ≥ 3 级急性不良反应比较(%)

组别	例数	急性不良反应(≥ 3 级)		
		骨髓抑制	放射性膀胱炎	放射性肠炎
S-IMRT组	72	22.7	4.4	17.2
VMAT组	80	14.8	2.5	7.7
χ^2 值		3.456	0.502	6.954
P值		0.041	0.564	0.011

4不同外照射方式的近期疗效比较

根据不同外照射方式,对S-IMRT组与VMAT组治疗后近期疗效进行比较,VMAT组患者ORR显著高于S-IMRT组,差异具有统计学意义(P 值 <0.001);两组DCR比较,差异无统计学意义(P 值=0.106)。见表5。

表5 S-IMRT组与VMAT组患者近期疗效比较(%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
S-IMRT组	72	36.5	33.5	24.6	5.4	70.0	94.6
VMAT组	80	48.4	38.7	11.0	1.9	87.1	98.1
Z/ χ^2 值			-3.355			17.099	-
P值			0.001			<0.001	0.106

讨论

放疗在各期宫颈癌治疗中均发挥着重要的作用,因年龄较大、有手术禁忌症或拒绝手术的早期患

者,可以通过放疗根治。本研究采用的是静态调强放疗(S-IMRT)和容积调强放疗(VMAT)两种外照射技术,比较两种技术治疗局部晚期宫颈癌(LACC)剂量学、不良反应和近期疗效。

调强放疗是一种先进的精确放疗技术,要求照射靶区所需的剂量曲线和靶区相适应且靶区内剂量均匀。S-IMRT通过多个不同方向上设野、每个野设置不同的照射形状和剂量以达到临床需求的剂量分布。每个照射方向设置多个子野,子野照射时,多叶光栅(MLC)不能运动,子野照射结束后MLC才能运动,MLC运动到下一个子野形状时再进行照射,一个方向设野照射结束后机架运动到下一个设野方向开始下一个设野治疗。也就是说,射线出束时机架和MLC均处于静止状态。S-IMRT是通过多个固定的射束角度来适应肿瘤形状,因此在某些区域可能会出现剂量的不均匀分布。VMAT通过机架旋转扫描以及MLC连续运动以寻找最佳的剂量分布,可以更好地适应肿瘤形状。也就是说,VMAT治疗射线出束时机架和MLC均处于运动状态,治疗时间明显缩短从而提高了治疗效率。另外,VMAT治疗时MLC可以实现连续的弧形运动,使得剂量分布更加均匀和平滑。Thakur等比较了宫颈癌患者的VMAT和S-IMRT计划,结果显示,VMAT提供了与S-IMRT相同的靶区覆盖率。本研究显示,VMAT计划的靶区D_{max}、HI和CI等评价指标均优于S-IMRT计划,提示VMAT治疗可降低靶区内剂量热点,且适形性和均匀性更好;研究结果与Thakur等报道类似。常娟娟等报道,VMAT计划的直肠V₃₀、V₄₀、V₅₀和骨盆、膀胱的V₂₀、V₃₀、V₄₀低于IMRT。孙小梅等^[1]也有VMAT可以较S-IMRT降低危及器官受量。本研究结果显示,VMAT计划的直肠D_{mean}和V₄₅、膀胱D_{mean}和V₄₅、股骨头V₄₅和V₃₀均低于S-IMRT,提示VMAT治疗可更好地保护正常组织;研究结果与既往报道类似。Hallqvist等研究显示,骨髓抑制程度与关键骨髓接受的辐射剂量相关。本研究中,VMAT计划的骨髓V₄₅低于S-IMRT,VMAT计划的3级以上骨髓抑制发生率也低于S-IMRT。Lin等报道,相较于S-IMRT技术,VMAT技术能够有效减少患者放射性肠炎和放射性膀胱炎的发生率。本研究中,VMAT组3级以上放射性肠炎发生率低于S-IMRT组,而两组放射性膀胱炎发生率比较,差异无统计学意义;两组3级以上晚期放射性肠损伤和放射性泌尿系统损伤发病率类似。VMAT组患者ORR显著高于S-IMRT组,差异具有统计学意义。总之,VMAT技术的靶区覆盖性、适形性和均匀性均好于S-IMRT技术,且VMAT技术更好地降低了直肠、膀胱、小肠等危及器官的照射剂量,从而降低了正常组织的放疗并发症,可能是调强时代宫颈癌患者放疗的优选技术。

本研究入组LACC病例治疗失败原因主要是盆腔局部失败和远处转移(包括腹主动脉旁淋巴结转移),盆腔局部失败包括宫颈原发灶复发和/或盆腔淋巴结转移、远处转移以腹主动脉旁淋巴结和/或区域外淋巴结转移、肺转移、肝转移、骨转移较为常见。VMAT较S-IMRT提高了局部控制率。

综上所述,同步放化疗+后装治疗局部晚期宫颈癌疗效确切、预后良好,治疗不良反应可耐受。与S-IMRT相比,VMAT有助于提高靶区剂量的均匀性和适形性,有助于降低小肠、膀胱和股骨头等正常组织剂量,有助于降低3级以上急性骨髓抑制和放射性直肠炎的发生率,且提高了局部控制率。

肠道微生物群、C反应蛋白水平与结直肠癌的因果关系： 一项孟德尔随机化研究

邢中旭¹, 龚唯¹, 徐逸君¹, 许筱炎¹, 秦颂兵¹, 焦旸², 王利利¹

1苏州大学附属第一医院; 2苏州大学苏州医学院放

Objective: The characteristics of gut microbiota demonstrate associations with C-reactive protein (CRP) levels and colorectal cancer (CRC) in preclinical models and observational studies. The potential causal relationships

among these three factors in humans remain unclear.

Methods: We performed Mendelian randomization (MR) to investigate the causal relationships between gut microbiota, CRP levels, and CRC using genome-wide association studies (GWAS) summary data. Our primary analytical approach was the Inverse Variance Weighted (IVW) method. Additionally, we investigated whether CRP levels mediate the relationship between gut microbiota and CRC. Sensitivity analyses were also performed to assess the robustness of the MR results.

Results: Our investigation identified five gut microbiota causally associated with CRC: two conferring increased risk (genus *Eubacterium* id.11296 and genus *Ruminococcaceae* UCG004 id.11362) and three exhibiting protective effects (family *Enterobacteriaceae* id.3469, genus *Oscillibacter* id.2063, and order *Enterobacteriales* id.3468). In contrast, no direct causal effect was observed between CRP levels and CRC. Furthermore, mediation analysis indicated that CRP levels do not mediate the relationship between gut microbiota and CRC.

Conclusions: These findings highlight specific gut microbiota as potential causal factors in CRC, independent of CRP-mediated mechanisms.

Keywords: Mendelian randomization study; Gut microbiota; C-reactive protein levels; Colorectal cancer

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is a major global health challenge, maintaining its position as the second leading cause of cancer mortality worldwide. Notably, epidemiological trends reveal a concerning rise in early-onset CRC cases (<50 years), underscoring the critical importance of developing targeted prevention strategies. With approximately 50% of CRC cases estimated to be preventable through modifiable risk factors, identifying novel biomarkers and therapeutic targets emerges as a crucial public health priority. Hence, there is a pressing need for further research to identify biomarkers for early diagnosis and develop novel therapeutic targets for effective management of CRC.

The gut microbiota, residing in intimate proximity to the colorectal mucosa, comprises a complex ecosystem of microorganisms that maintain dynamic bidirectional communication with host cells. This intricate cross-talk regulates essential physiological processes, including immune modulation, metabolic homeostasis, and the integrity of the epithelial barrier. Advanced sequencing technologies have identified distinct microbial dysbiosis patterns in CRC patients, while experimental models have mechanistically linked specific bacterial species to carcinogenic processes. These findings underscore the dual potential of the gut microbiota as both a diagnostic biomarker and a therapeutic target, presenting opportunities for microbiome-based screening tools, prognostic indicators, and novel interventions ranging from cancer prevention to treatment optimization. Particularly relevant is the microbiota's ability to modulate systemic inflammation through metabolic and immune pathways, potentially influencing circulating C-reactive protein (CRP) levels. Interestingly, serum concentrations of CRP have been associated with CRC risk and progression. Nevertheless, the relationship between the gut microbiota, CRP levels, and CRC development in humans remains predominantly unexplored, highlighting the imperative for a comprehensive investigation to elucidate potential clinical applications.

Genome-wide association studies (GWAS) have revolutionized our understanding of complex diseases by elucidating disease mechanisms and genetic risk factors. Mendelian randomization (MR) builds upon this foundation, employing genetic variants as instrumental variables (IVs) to establish causal relationships while minimizing confounding biases inherent in observational studies. In one-sample MR, both exposure and outcome data originate from the same individuals, whereas two-sample MR combines data from different sources to bolster statistical power. In our study, we conducted an extensive MR analysis utilizing comprehensive summary statistics

to investigate the causal relationships between gut microbiota, CRP levels, and CRC. Additionally, we explored the potential of CRP levels to serve as an intermediary variable in the association between gut microbiota and CRC. Furthermore, we examined reverse causation by investigating whether genetic predisposition to CRC impacts gut microbiota and CRP levels. This multidimensional approach provides novel insights into the complex interplay between gut ecology, systemic inflammation, and colorectal carcinogenesis.

Materials and methods

Research design

We performed a comprehensive MR study using European population GWAS data to investigate the causal relationships between gut microbiomes, CRP levels, and CRC. The research comprises three sections, illustrated in Figure 1: (1) causal assessment between 209 gut microbial taxa and CRC (Step 1A); (2) evaluation of CRP's causal effects on CRC (Step 2A); and (3) mediation analysis examining CRP's potential intermediary role in gut microbiota–CRC pathways (Step 3). SNPs were used as instrumental variables (IVs) to explore the causal relationship between exposure and outcome. Mendelian randomization relies on three fundamental assumptions: (1) strong associations between IVs and exposure variables; (2) IVs are entirely independent of confounding variables; and (3) IVs do not have a direct effect on the outcome but only influence it through exposure .

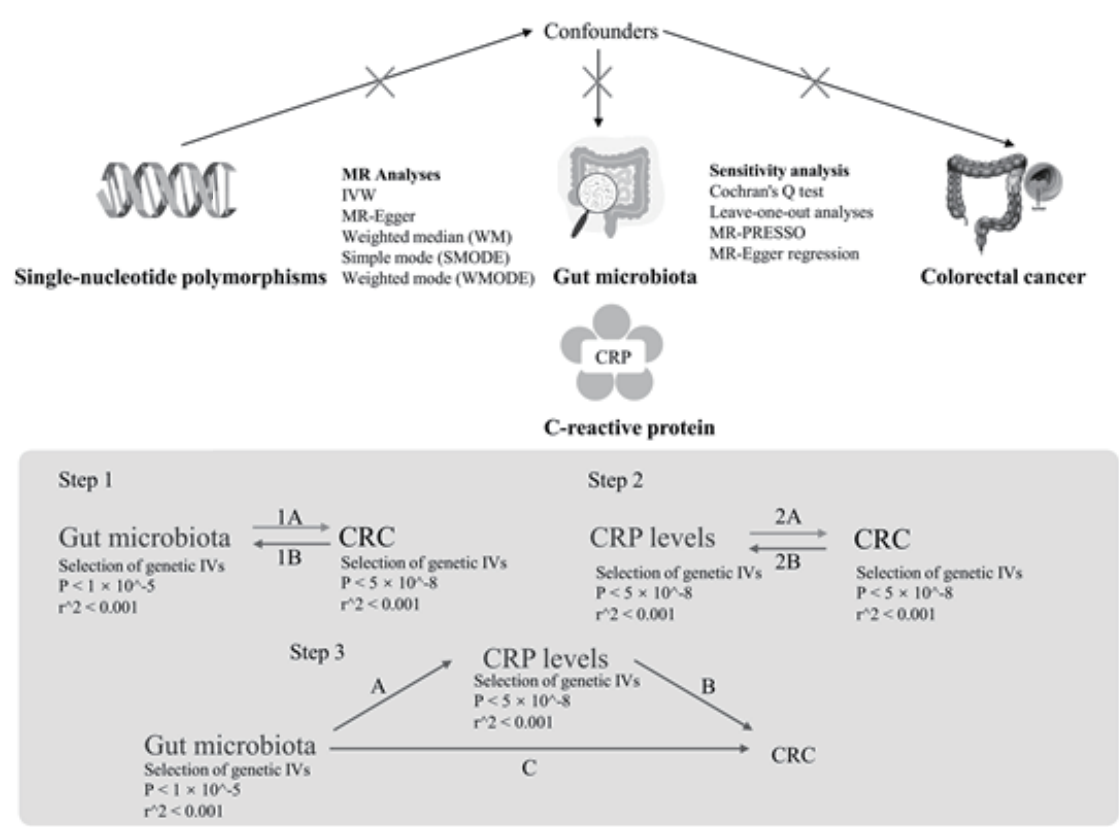


Fig. 1. Schematic representation of Mendelian randomization analysis framework. In Step 1, causal dynamics between gut microbiota and CRC were investigated. Step 1A assessed the unidirectional effects of gut microbial communities on CRC risk, while Step 1B examined reciprocal causal relationships through bidirectional MR analysis. In Step 2, the association between CRP levels and CRC was studied. Step 2A investigated CRP's causal effects on CRC development and Step 2B analyzed potential reverse causation. Step 3 comprehensively analyzed

CRP's mediating role in microbiota–CRC interactions. The schematic integrates three key pathways: Pathway A demonstrates gut microbial influence on CRC; Pathway B clarifies CRP's independent effects on CRC; and Pathway C reveals the integrated mechanism where gut microbiota affects CRC through CRP-mediated pathways.

Data source

Microbiome genetic IVs were derived from the MiBioGen consortium's GWAS meta-analysis (N = 18,340) comprising 211 microbial features across 9 phyla, 35 families, and 131 genera . CRP genetic data originated from a GWAS of 575,531 individuals . The GWAS summary data of CRC were extracted from a study by Sakaue, accessible through the IEU Open GWAS database . Complete dataset specifications are provided in Supplementary Table 1. As this secondary analysis utilized publicly available summary statistics, no additional ethical approval was required beyond original study clearances.

The selection of instrumental variables

SNPs significantly associated with gut microbiota ($P < 1 \times 10^{-5}$) were initially identified, while SNPs linked to CRP levels were selected based on a P-value threshold of 5×10^{-8} . Following this, we implemented linkage disequilibrium (LD) clumping to ensure the independence of each IV associated with gut microbiota. The LD criteria used were $r^2 < 0.001$ and distance $> 10,000$ kb.

M. J. Integrative Tumor Epidemiology Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, NCI, Rockville, Maryland. Integrative Tumor Epidemiology Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, NCI, Rockville, Maryland. mitchell.machiela@nih.gov.

LDtrait: An Online Tool for Identifying Published Phenotype Associations in Linkage Disequilibrium

Cancer Res

Cancer research

Cancer Res

Cancer research

3443–3446

80

16

2020/07/02

Genetic Predisposition to Disease/*genetics

Genetic Variation

Genome-Wide Association Study

Humans

Linkage Disequilibrium/*genetics

Neoplasms/*genetics

Phenotype

2020

Aug 15

0008–5472 (Print. Aligning the effects of SNPs on exposure and outcome alleles was crucial to ensure that the selected SNPs were suitable for conducting the MR analysis effectively. Any palindromic SNPs, such as those with A/T or G/C alleles, were eliminated after matching with the outcome. Moreover, parameters like the explained variance (R^2) and the F-statistic were computed to evaluate the association strength between identified IVs and exposure. IVs with F-statistic values below 10 were considered weak instruments in the study. Weak instruments can lead to biased or imprecise estimates in MR analyses, compromising the validity and robustness of causal inference. In this study, R^2 was calculated using the formula $R^2 = 2 \times \text{EAF} \times (1 - \text{EAF}) \times \beta^2 / (2 \times \text{EAF} \times (1 - \text{EAF}) \times \beta^2 + 2 \times \text{EAF} \times (1 - \text{EAF}) \times N \times \text{SE}^2)$, Here, EAF represents the effect allele frequency, β is the effect size, N is the sample size of the GWAS for the exposure of interest, and SE is the standard error. The F-statistic was computed as $F = R^2 \times (N - 2) / (1 - R^2)$. These calculations were performed to assess the strength of the association between the IVs and the exposure of interest in MR analysis.

Mendelian randomization analysis

Primary analysis

We employed the inverse variance weighted (IVW) method as the primary method for both gut microbiota–CRC

and CRP–CRC analyses (Step 1A and Step 2A in Fig. 1). For individuals with only one IV, the Wald ratio test was used for further examination. Results are reported as odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals, considering $P < 0.05$ statistically significant. Directional consistency between IVW and MR–Egger methods was required for robust interpretation.

Mediation analysis

Through the two–sample analysis, we identified gut microbiotas and CRP levels with significant causal effects on CRC for inclusion in the subsequent mediation analysis. We first established causal gut microbiota–CRP relationships (Step 3, pathway A, in Fig. 1). Subsequently, if such a causal link was established, multiple Mendelian randomization analyses would be performed to ascertain whether CRP levels function as a mediating factor in the relationship between gut microbiota and CRC.

Bi–directional causality analysis

Reverse causation was assessed by designating CRC as exposure and significant gut microbiota/CRP features as outcomes (Fig. 1). IVs were chosen based on their significant associations with CRC ($P < 5 \times 10^{-8}$) to facilitate this analysis.

Sensitivity analysis

We conducted thorough sensitivity analyses to ensure the robustness of our findings. First, we employed Cochran's Q test to assess heterogeneity for each SNP. Second, scatter plots were generated to visually represent the associations between SNPs and exposure, as well as SNPs and outcomes, thereby illustrating the MR results. Third, leave–one–out analyses were performed to evaluate the impact of individual SNPs on the overall results; in this process, each SNP was systematically excluded, and an IVW method was applied to the remaining SNPs for assessment. Finally, we utilized MR–PRESSO and MR–Egger regression techniques to identify and manage horizontal pleiotropy effects, further ensuring the robustness of our study. Noteworthy outliers identified by MR–PRESSO were addressed by removing them to correct for horizontal pleiotropy.

External validation

To strengthen causal inference regarding gut microbiota–CRC associations, we performed external validation using MR analysis on a large–scale CRC dataset ($N = 5,657$) from the UK Biobank, treating CRC status as the outcome variable. Comprehensive sensitivity analyses were implemented, including MR–Egger regression and leave–one–out validation, to assess potential horizontal pleiotropy and ensure result robustness.

All statistical analyses were conducted using R software (version 4.2.1) and utilized the R–based package "TwoSampleMR" for MR analysis. The "MR_PRESSO" package was used for multiple testing corrections.

Results

Instrumental variable selection

Genome–wide association analysis initially identified 190, 410, 1416, 230, and 108 SNPs associated with 209 gut microbiota taxa at class, family, genus, order, and phylum taxonomic levels, respectively, at a genome–wide suggestive significance threshold P –value below 1×10^{-5} . Two gut microbial features were excluded from subsequent analysis due to the unavailability of qualified SNPs. Following rigorous screening procedures, 2,354 independent SNPs meeting all quality control criteria were retained as IVs for MR analysis of 209 gut microbiota exposures (refer to Supplementary Files: Table 2). Additionally, 264 genome–wide significant SNPs ($P < 5 \times 10^{-8}$) associated with CRP levels were identified as IVs for MR analysis (refer to Supplementary Files: Table 3).

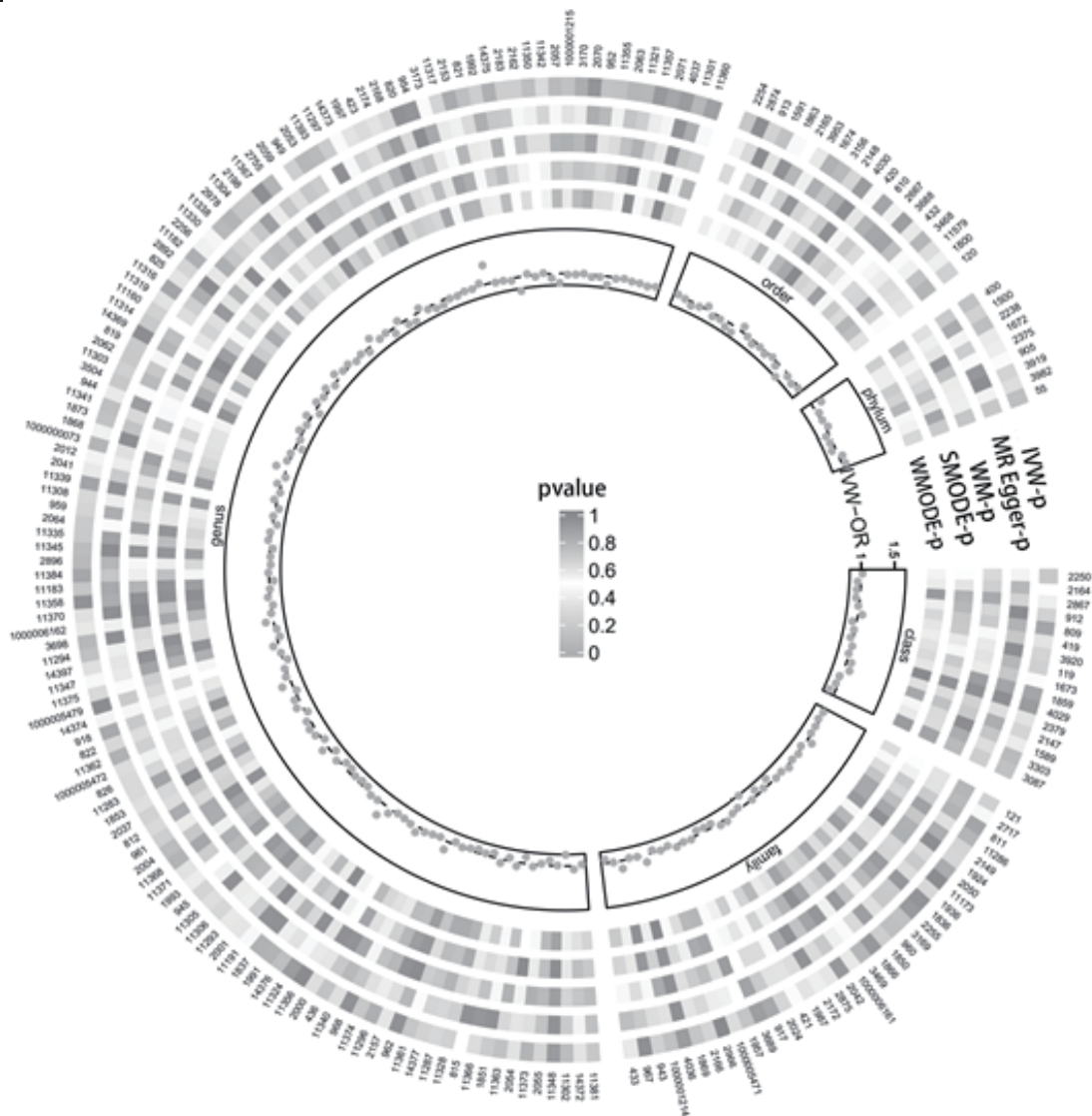


Fig. 2. Mendelian randomization analysis of gut microbiota's causal effects on CRC. The radial plot demonstrates results from five MR methods, with red dots representing SNP-specific effect estimates on CRC risk calculated through the IVW method. Different sections of the graph correspond to various levels of gut microbiota such as order, phylum, genus, class, and family. The dashed reference line indicates a null effect (OR = 1). Peripheral concentric circles display P-values from IVW, MR-Egger, WM, SMODE, and WMODE methods. The outermost ring lists microbial IDs cross-referenced with full taxonomic nomenclature in Supplementary Table 8.

Causal effects of gut microbiota and CRP levels on CRC

Our study revealed significant associations between five gut microbial taxa (1 family, 3 genera, and 1 order) and CRC. Initial visualizations of these relationships are presented in Figure 2. Utilizing the IVW method with strict significance thresholds ($P < 0.05$) and directional consistency across all five analytical methods, we identified distinct gut microbial influences on CRC (refer to Fig. 3). Specifically, two microbial genera exhibited positive associations with CRC risk: genus *Eubacteriumbrachygroup* id.11296 (OR = 1.13, 95% CI = 1.04 – 1.22, $P = 0.002$) and genus *Ruminococcaceae*UCG004 id.11362 (OR = 1.15, 95% CI = 1.03 – 1.29, $P = 0.016$). Conversely, three taxa demonstrated protective effects against CRC: family *Enterobacteriaceae* id.3469 (OR = 0.83, 95% CI = 0.69 – 1.00, $P = 0.048$), genus *Oscillibacter* id.2063 (OR = 0.88, 95% CI = 0.77 – 1.00, $P = 0.045$), and order

Enterobacteriales id.3468 (OR = 0.83, 95% CI = 0.69 – 1.00, P = 0.048). Additionally, our analysis depicted in Figure 3 revealed a substantial inverse relation between CRP levels and the risk of CRC (Weighted median OR = 0.88, 95% CI = 0.80 – 0.97, P < 0.05), suggesting systemic inflammation may play a counterintuitive role in CRC.

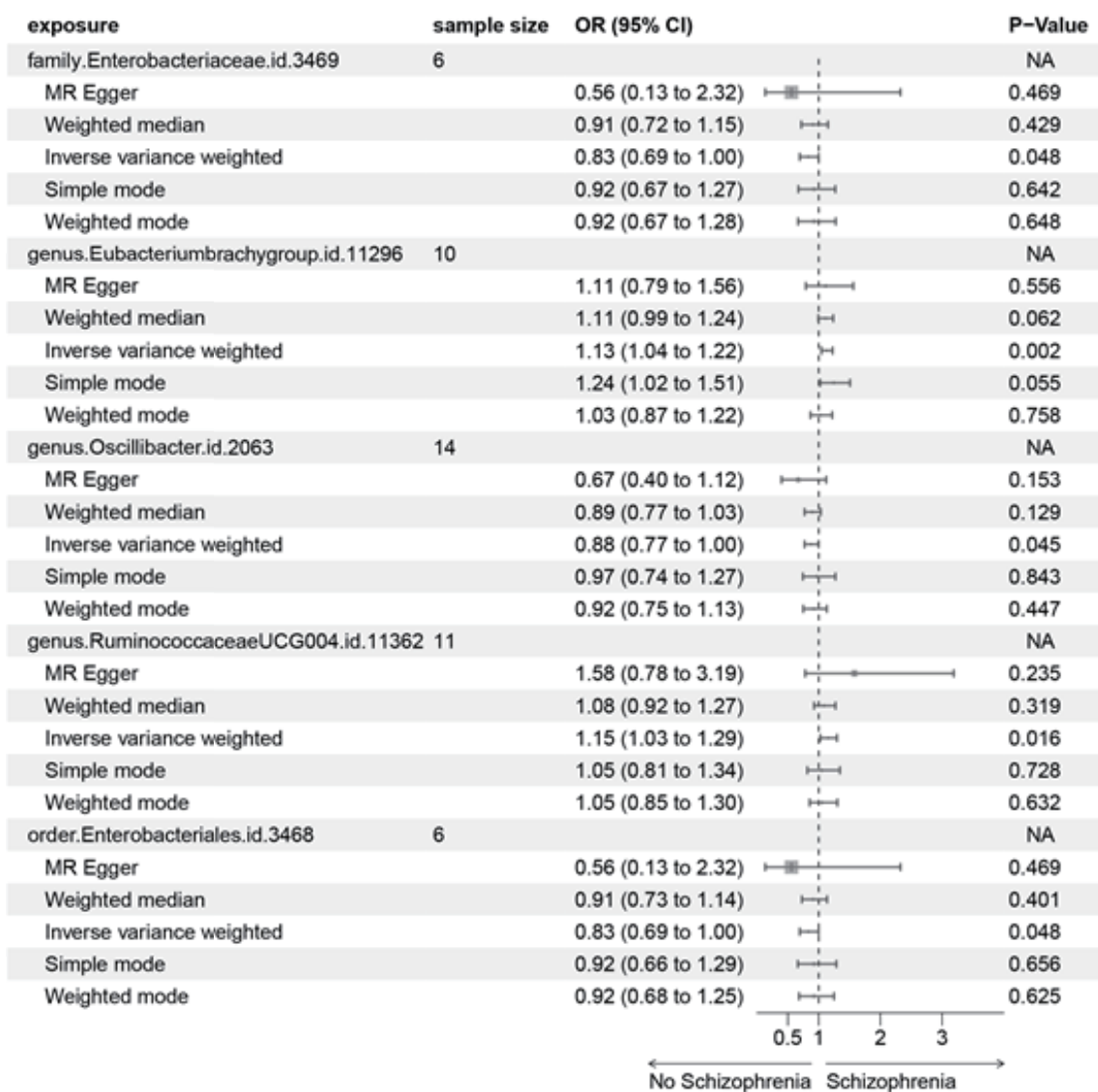


Fig. 3. Forest plot of Mendelian Randomization analysis evaluating gut microbiota–CRC associations. Horizontal bars represent 95% confidence intervals and will be cut off if they fall outside the displayed range (as shown by the arrowheads).

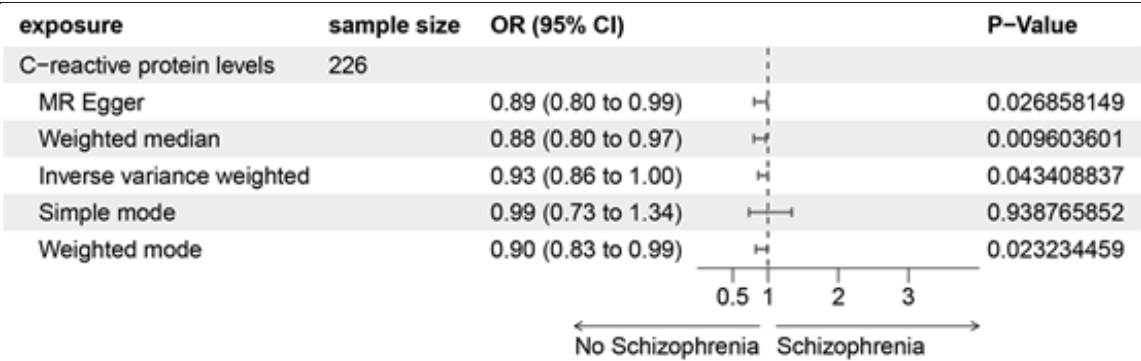


Fig. 4. Forest plot of Mendelian Randomization analysis examining CRP levels–CRC. Horizontal bars show 95% confidence intervals and will be cut off if they exceed the range shown (as indicated by arrows).

Sensitivity analyses

Gut microbiota and CRC associations demonstrated methodological robustness through multiple validation approaches. The MR Egger test confirmed the absence of horizontal pleiotropy in the gut microbiota and CRC MR analysis ($P > 0.05$, Supplementary Files: Table 4). Additionally, to assess individual SNP effects on causal associations, a leave-one-out sensitivity test was conducted, ensuring the MR analysis's reliability (Supplementary Files: Fig. 1–5). Scatter plots illustrating the collective effect of five gut microbiotas on CRC did not reveal any potential outliers in the IVs (Fig. 5). Cochran’ s Q tests indicated no significant heterogeneity of IVs (all $P > 0.05$), collectively validating the stability of identified microbiota–CRC relationships.

In the MR analysis of CRP levels and CRC, Cochran’ s Q test results suggested some heterogeneity among the IVs (Supplementary Files: Table 5). To address this, the weighted median method was used to minimize the heterogeneity effects in the MR study. Despite this heterogeneity, MR–Egger detected no evidence of pleiotropic bias ($P > 0.05$, Supplementary Files: Table 6). Furthermore, the leave-one-out method demonstrated that individual SNPs did not impact the overall conclusion (Supplementary Files: Fig. 6). Overall, the sensitivity analysis confirmed the reliability of the findings from the MR study.

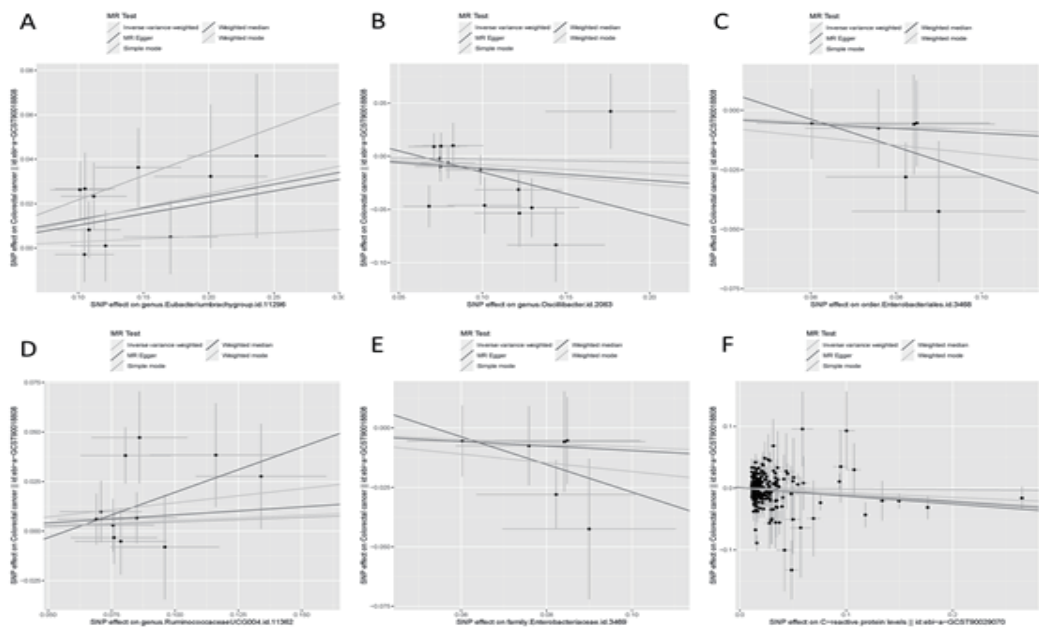


Fig. 5. Scatter plot visualization of Mendelian Randomization analyses. (A–E) Genetic association patterns for

five gut microbiota taxa were analyzed through five complementary MR methods. (F) Corresponding analysis for CRP levels associations. The slope of the line corresponded to the causal estimation.

Bi-directional causal effects of CRC on gut microbiota and CRP levels

Our bidirectional MR analysis revealed no significant reverse causality between CRC and either gut microbiota composition or CRP levels (Supplementary Files: Table 7). When harmonizing CRC-associated gut microbiota data, no SNPs met the stringent criteria for valid IVs. Similarly, MR analyses demonstrated no evidence of reverse causation between CRP levels and CRC risk.

Mediation analysis

While both gut microbiota and elevated CRP levels showed independent causal effects on CRC risk, mediation analysis revealed no intermediary role for CRP. Initial observations suggested that CRP levels might mediate the relationship between gut microbiota and CRC. A prerequisite for conducting mediation analysis is the existence of a significant correlation between gut microbiota associated with CRC and CRP levels. Contrary to this expectation, our results revealed no causal relationships between CRC-associated gut microbiota and CRP levels. Consequently, these findings indicate that CRP levels do not act as a mediator in the association between gut microbiota and CRC.

External validation

Independent validation in the UK Biobank cohort (N = 5,657) confirmed the primary MR study's findings: the genus *Oscillibacter* id.2063 was found to be a protective factor (Supplementary Files: Table 9). Sensitivity analysis further supported the absence of horizontal pleiotropy and heterogeneity in the MR study, reinforcing the reliability of the validation results (Supplementary Files: Table 10).

Discussion

The intestinal microbiota constitutes a complex and dynamic assembly of microbial communities thriving within the human gut. These microbiotas play a pivotal role in maintaining digestive system homeostasis and host health by fulfilling various metabolic, immunological, and protective functions. This intricate network of microorganisms engages in bidirectional communication with intestinal epithelial cells, significantly influencing local immune responses and metabolic processes. Emerging evidence suggests that chronic inflammation, as indicated by biomarkers like CRP levels, may serve as a critical interface between microbial dysbiosis and carcinogenesis, with recent large-scale cohort studies demonstrating associations between elevated CRP levels and cancer risk.

In this investigation, we utilized MR analysis to examine possible causal relationships between 209 gut microbial taxa and CRC risk. Our findings revealed distinct microbial signatures, with specific genera exhibiting either protective or pathogenic associations. Specifically, elevated abundances of *Eubacteriumbrachygroup* and *Ruminococcaceae*UCG004 emerged as significant risk factors for CRC development. The genus *Eubacterium* constitutes a diverse group of microbes, exhibiting significant associations with gut health. Notably, *Eubacterium* species play a pivotal role in various physiological processes, such as modulation of inflammation, regulation of immune responses, maintenance of gut barrier integrity, moderation of glycemic response, and cholesterol homeostasis. Furthermore, *Eubacterium* species have been implicated in cancer initiation through inflammation promotion. The family *Ruminococcaceae* has been significantly associated with inflammatory bowel disease (IBD). Previous research has demonstrated a distinct elevation in the abundance of *Ruminococcaceae* in the mucosa of CRC patients compared to normal controls. In conclusion, we hypothesize that *Eubacterium* and *Ruminococcaceae* are closely linked to CRC progression, with increased abundance potentially contributing to the development and advancement of CRC. Conversely, we identified protective associations for *Enterobacteriaceae*, *Oscillibacter*, and *Enterobacteriales*. *Oscillibacter* has been linked to tumor growth suppression in preclinical studies when mice were

fed a probiotic mixture. Analysis of gut microbiota profiles revealed significant enrichment of *Oscillibacter* and other species in treated mice, suggesting a potential role in tumor suppression. An increase in *Oscillibacter* was associated with a reduction in tumor-infiltrating Th17 cells. In contrast, patients with gastric cancer and gastrointestinal stromal tumors observed lower *Oscillibacter* abundance compared to healthy controls. *Oscillibacter* is known to produce anti-inflammatory metabolites and contribute to maintaining gut barrier integrity in mice. The role of Enterobacteriaceae in malignancies has garnered increased attention, with Enterobacteria observed to decrease in patients with CRC. On the contrary, Enterobacteria may serve as significant cofactors in dysplasia formation through various mechanisms, such as triggering or amplifying inflammatory responses or releasing harmful agents that cause DNA damage or genetic instability. Future investigations in this domain are warranted to elucidate their precise impact on CRC development.

This study elucidated the impact of gut microbiota on CRC by assessing their relative abundance expression, categorizing them as either “helpful” or “harmful”. However, the precise mechanism through which gut microbiota contribute to CRC development remains elusive. We hypothesized that CRP levels might act as a mediating factor between gut microbiota and CRC. Our MR analysis indicated a negative correlation between CRP levels and CRC risk. Inconsistencies in associations between CRP and cancer risk have been documented in previous prospective cohort studies. However, our findings contradicted those of the EPIC-Heidelberg Study, which reported a notable association between elevated CRP levels and CRC risk. Additionally, another study indicates a significant link between elevated CRP levels and CRC risk (RR: 1.259; 95% CI: 1.060–1.457). Nevertheless, dose-response analysis fails to reveal a significant correlation (RR: 1.002 per natural log unit change in CRP). The observational analysis, with comprehensive adjustment for potential confounding factors in both main and sensitivity analyses, demonstrated similar associations even when removing individuals diagnosed within 2 years of follow-up. This indicates that the detected difference is improbable to be influenced by confounding or reverse causation. Consequently, we propose that CRP levels might not directly lead to cancer but instead act as an indicator reacting to environmental hazards that trigger persistent low-level inflammation. However, our results indicated that CRP levels did not appear to function as an intermediary in the connection between gut microbiota and CRC.

Moreover, CRC itself could potentially induce alterations in gut microbiotas and CRP levels. Thus, we investigated the impacts of CRC on both gut microbiota and CRP levels. Notably, reverse causation analyses excluded significant effects of CRC status on microbial composition or CRP levels, strengthening the validity of our primary findings.

Our study is a comprehensive large-scale MR study to systematically evaluate the tripartite relationship between gut microbiota composition, systemic inflammation (as measured by CRP levels), and CRC. We thoroughly investigate the impact of various gut microbiota on CRC by assessing their relative abundance. Nonetheless, our study has several limitations. First, the relatively limited sample size of CRC cases in existing GWAS repositories may restrict the statistical power to detect subtle associations. Second, the exclusive focus on populations of European ancestry necessitates caution when extrapolating findings to other ethnic groups with distinct genetic backgrounds and microbiome profiles. Finally, although we studied the mediating effects of CRP levels on the various abundances of gut microbiota and CRC, the precise mechanisms through which gut microbiota influence the development of CRC remain clear, particularly since CRP levels did not appear as a mediating variable. More investigation is needed to address these limitations and provide a more comprehensive understanding of the relationship between gut microbiota, CRP levels, and CRC.

Conclusion

In this study, we conducted a comprehensive to explore the causal relationships between gut microbiota, CRP levels, and CRC. Our analysis identified five gut microbial taxa with putative causal effects on CRC risk: two positively associated taxa (genus *Eubacteriumbrachygroup* id.11296 and genus *Ruminococcaceae* UCG004 id.11362) and three risk-associated taxa (family *Enterobacteriaceae* id.3469, genus *Oscillibacter* id.2063, and order *Enterobacteriales* id.3468). Notably, these gut microbial signatures demonstrated independence from systemic CRP levels, as evidenced by the absence of both direct CRP-CRC associations and significant mediation effects. The absence of reverse causality between CRC development and alterations in gut microbial abundance suggests that the identified gut microbiota may represent upstream modulators of carcinogenesis rather than secondary consequences of tumorigenesis. Collectively, these findings enhance our understanding of gut microbiome-mediated carcinogenic pathways while highlighting the necessity for future multi-omics studies to validate these associations across diverse ethnic populations and to elucidate the precise molecular mechanisms underlying these observed relationships.

非小细胞肺癌软脑膜转移的预后因素和疗效分析

王燕 朱奕遥 吴朝阳

镇江市第一人民医院

目的：通过回顾性分析非小细胞肺癌软脑膜转移（NSCLC-LM）患者的疗效，并探讨可能影响其预后的相关因素，为临床优化患者分层管理和制定个体化干预策略提供一定的参考。

方法：本研究回顾性收集了2016年9月1日至2025年5月31日期间在镇江市第一人民医院确诊为非小细胞肺癌软脑膜转移（NSCLC-LM）的43例患者的临床资料。根据是否合并脑实质转移（Parenchymal Metastasis, PM），将患者分为两组：软脑膜转移合并脑实质转移组（LM-PM组）与软脑膜转移无脑实质转移组（LM-noPM组）。43例NSCLC-LM患者病例组(LM-PM)30人（69.8%），死亡10人（33.3%）；对照组LM-noPM13人（30.2%），死亡4人（30.8%）。主要研究终点为中位无脑膜转移生存期（median Leptomeningeal Metastasis-Free Survival, mLFS）和中位总生存期（median Overall Survival, mOS）。同时通过分析影响患者疗效及预后的相关因素，包括ECOG评分、原发肿瘤生物学特征（驱动基因突变状态、组织学亚型）、是否合并脑积水以及确诊LM前后的治疗模式（手术、化学治疗、靶向治疗、免疫检查点抑制剂治疗、全脑放射治疗、立体定向放射治疗）等。采用SPSS 27.0.1软件进行统计分析。生存分析应用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，Log-rank检验进行组间比较；采用单因素及多因素Cox比例风险回归模型分析筛选预后影响因素。统计学显著性定义为双侧P值<0.05。

结果：研究结果显示LM-PM组的mOS为11.0个月（95% CI: 8.8-13.853），LM-noPM组的中位生存时间未达。LM-noPM组的mLFS39.0个月、LM-PM组的mLFS23.5个月。LM-noPM组1年、2年生存率为100%和88.9%，LM-PM组1年、2年生存率为81.5%和68.0%，LM-noPM组mLFS及短期生存率均优于LM-PM组，且有统计学意义（P<0.05）。单因素及多因素COX回归分析显示脑膜转移确诊后接受靶向治疗(HR:0.064,95%CI:0.006-0.687,p=0.023)是改善NSCLC-LM患者预后的独立影响因素;而中性粒细胞与淋巴细胞的比值NLR（HR:1.234,95%CI:1.061-1.435,p=0.006）是NSCLC-LM患者预后不良的独立影响因素。

结论：脑实质转移（parenchymal metastasis, PM）的似乎影响了NSCLC-LM患者的mOS；LM-noPM组无论是mLFS、还是1、2年生存率与LM-PM组相比更优，提示中枢神经受累负荷增加与较差的预后相关。高NLR提示预后较差，而LM确诊后接受靶向治疗则可能成为潜在保护性治疗手段。

关键词：非小细胞肺癌 软脑膜转移 靶向治疗 立体定向放射治疗 全脑放射治疗 NLR

引言

软脑膜转移 (Leptomeningeal Metastasis, LM) 是转移性肿瘤的一种严重并发症, 当肿瘤细胞侵入脑膜间隙时就会发生。约5%的恶性肿瘤患者存在LM, 最常见于肺癌、乳腺癌和黑色素瘤患者。LM典型的神经系统表现包括头痛或背痛、颅神经麻痹、精神状态改变、行走困难、癫痫发作、局灶性神经功能损伤、恶心和呕吐等。晚期非小细胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) 患者LM发病率约为3%–5%, LM一旦发生显著降低患者生活质量并缩短总生存期 (Overall Survival, OS), 其中伴有表皮生长因子受体 (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) 突变的患者发病率更高, 可达9%–16%。NSCLC-LM患者病情恶化迅速, 预后不良, 生存期大多为1–3个月, 随着治疗手段的越来越丰富, 临床上常采用化学治疗、免疫治疗、靶向治疗、鞘内注射等全身治疗和全脑放疗 (Whole Brain Radiotherapy, WBRT)、立体定向放射治疗 (Stereotactic Radiosurgery, SRS) 等局部治疗的联合策略, 使这部分患者的生存期从1–3个月延长至3–11个月。NSCLC治疗手段的丰富带来了患者生存期的延长, 加之影像检查技术的进步, LM发病率及确诊率也有所增加。既往研究大多着眼于脑实质转移 (parenchymal metastasis, PM) 患者, LM患者往往被排除在外, 因此缺乏NSCLC-LM患者的研究数据。我们希望通过这项回顾性研究分析NSCLC-LM患者的高危因素和疗效, 并探讨可能影响其预后的相关因素, 为临床优化高危患者分层管理和制定个体化干预策略提供一定的参考。

材料和方法

2016年9月1日至2025年5月31日在镇江市第一人民医院确诊为NSCLC-LM并治疗的43例患者。纳入标准: (1) 原发肿瘤或转移灶病理证实为NSCLC; (2) 根据欧洲神经肿瘤协会和欧洲肿瘤医学学会临床实践指南, LM为对比增强磁共振成像 (MRI) 的典型影像学表现。排除标准: (1) 临床资料及影像学检查结果不完整; (2) 无法评估疗效及缺乏随访信息; (3) 存在MRI检查禁忌症。主要研究终点包括: 中位无脑膜转移生存期 (median LM-Free Survival, mLFS) 以及中位总生存期 (median Overall Survival, mOS)。OS定义为LM诊断日期与死亡日期或末次随访日期之间的间隔, 同时系统分析LM高危因素及预后疗效。LFS定义为从NSCLC确诊至LM的时间。

每位患者需要接受基线评估, 包括病史、体格检查、神经学检查、影像学检查等。收集的数据包括年龄、性别、Karnofsky评分、ECOG评分、TNM分期、基础疾病、原发肿瘤生物学特征 (如驱动基因突变、组织学亚型)、脑转移病灶特点 (体积、数量、分布、是否累及脑脊液循环关键区域); 确诊LM前后的治疗模式 (手术治疗、化学治疗、免疫检查点抑制剂治疗、靶向治疗、全脑放射治疗、立体定向放射治疗) 等, 探讨降低软脑膜转移风险的有效手段及可能影响其预后的相关因素。所有患者均接受MRI增强扫描, 并由经验丰富的影像科医生进行审查。LM的影像学诊断被定义为符合既定标准的MRI上新的异常软脑膜增强。所有数据采用SPSS 27.0.1软件行统计分析。使用描述性统计来描述患者群体的特征。生存分析采用Kaplan-Meier法及Log-rank检验, 并使用单因素及多因素COX回归分析筛选出可能影响预后疗效的相关因素, 以双侧 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

结果

纳入的43名NSCLC-LM患者, 一般特征见表1, 患者中位年龄为65岁; 最常见的组织学类型为腺癌 (97.7%); 截至末次随访日期, 共有14名患者死亡, 约占32.6%。62.8%的肿瘤标本中存在EGFR突变, 其中EGFR 19缺失突变患者占16.3%, 而32.6%的患者有EGFR 21 L858R突变, 13.9%EGFR未知。病例组共30人 (69.8%), 死亡10人 (33.3%); 对照组共13人 (30.2%), 死亡4人 (30.8%)。

表1：NSCLC-LM患者一般临床特征

		LM-PM组	LM-noPM组	P值
性别	男	15 (78.9%)	4 (21.1%)	0.244
	女	15 (62.5%)	9 (37.5%)	
年龄				0.817
	<65岁	15 (71.4%)	6 (28.6%)	
	≥65岁	15 (68.2%)	7 (31.8%)	
吸烟史	无	16 (61.5%)	10 (38.5%)	0.146
	有	14 (82.4%)	3 (17.6%)	
高血压	无	20 (74.1%)	7 (25.9%)	0.424
	有	10 (62.5%)	6 (37.5%)	
ECOG评分				0.858
	≤1分	4 (66.7%)	2 (33.3%)	
	>1分	26 (70.3%)	11 (29.7%)	
EGFR突变分型				0.861
	19del	5 (71.4%)	2 (28.6%)	
	21L858R	9 (64.3%)	5 (35.7%)	
	其他	16 (72.7%)	6 (27.3%)	
病理类型	非腺癌	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0.124
	腺癌	30 (71.4%)	12 (28.6%)	
肿瘤分期				0.21
	IA期	3 (75.0%)	1 (25.0%)	
	IB-IIIIB期	6 (66.7%)	3 (33.3%)	
	IVA期	1 (25.0%)	3 (75.0%)	
	IVB期	20 (76.9%)	6 (23.1%)	
原发肿瘤手术史	无	20 (71.4%)	8 (28.6%)	0.746
	有	10 (66.7%)	5 (33.3%)	
脑转移瘤手术史	无	27 (67.5%)	13 (32.5%)	0.237
	有	3 (100.0%)	0 (0.0%)	
脑积水	无	15 (65.2%)	8 (34.8%)	0.486
	有	15 (75.0%)	5 (25.0%)	

		LM-PM组	LM-noPM组	P值
脑实质受累和脑膜刺激征表现				0.09
	无	3 (42.9%)	4 (57.1%)	
	有	27 (75.0%)	9 (25.0%)	
颅神经受累表现				0.443
	无	24 (72.7%)	9 (27.3%)	
	有	6 (60.0%)	4 (40.0%)	
颅内压增高表现				0.177
	无	4 (50.0%)	4 (50.0%)	
	有	26 (74.3%)	9 (25.7%)	
脊髓和脊神经根刺激表现				0.244
	无	15 (62.5%)	9 (37.5%)	
	有	15 (78.9%)	4 (21.1%)	
转移部位数量				0.869
	<3	10 (71.4%)	4 (28.6%)	
	≥3	20 (69.0%)	9 (31.0%)	
肝转移				0.505
	无	29 (69.0%)	13 (31.0%)	
	有	1 (100.0%)	0 (0.0%)	
肾上腺转移				0.237
	无	27 (67.5%)	13 (32.5%)	
	有	3 (100.0%)	0 (0.0%)	
骨转移				0.052
	无	9 (52.9%)	8 (47.1%)	
	有	21 (80.8%)	5 (19.2%)	
放射治疗				<0.001
	无	3 (27.3%)	8 (72.7%)	
	有	27 (84.4%)	5 (15.6%)	
LM确诊前全身化疗				0.285
	无	12 (80.0%)	3 (20.0%)	
	有	18 (64.3%)	10 (35.7%)	
LM确诊前免疫治疗				0.556
	无	23 (67.6%)	11 (32.4%)	
	有	7 (77.8%)	2 (22.2%)	
LM确诊前靶向治疗				0.587
	无	9 (64.3%)	5 (35.7%)	
	有	21 (72.4%)	8 (27.6%)	
LM确诊前抗血管生成治疗				0.332

		LM-PM组	LM-noPM组	P值
LM确诊前WBRT治疗	无	14 (77.8%)	4 (22.2%)	0.082
	有	16 (64.0)	9 (36.0%)	
LM确诊后全身化疗	无	24 (64.9%)	13 (35.1%)	0.313
	有	6 (100.0%)	0 (0.0%)	
LM确诊后免疫治疗	无	21 (65.6%)	11 (34.4%)	0.16
	有	9(81.8%)	2(18.2%)	
LM确诊后靶向治疗	无	22 (64.7%)	12 (35.3%)	0.864
	有	8 (88.9%)	1 (11.1%)	
LM确诊后抗血管生成治疗	无	13 (68.4%)	6 (31.6%)	0.526
	有	17 (70.8%)	7 (29.2%)	
LM确诊后WBRT治疗	无	13 (65.0%)	7 (35.0%)	0.37
	有	17 (73.9%)	6 (26.1%)	
	无	14 (63.6%)	8 (36.4%)	
	有	16 (76.2%)	5 (23.8%)	

本研究显示1) LM-PM组的mOS为11.0个月(95% CI: 88.147-13.853)，LM-noPM组的中位生存时间未达(见图1)。2) LM-noPM组的mLFS(39.0个月) 优于LM-PM组的(23.5个月)；LM-noPM组的1年、2年生存率为100%和88.9%，高于LM-PM组的81.5%和68.0%(见图2)，两者均有统计学差异($P<0.05$)，提示中枢神经受累负荷增加与较差的预后相关。

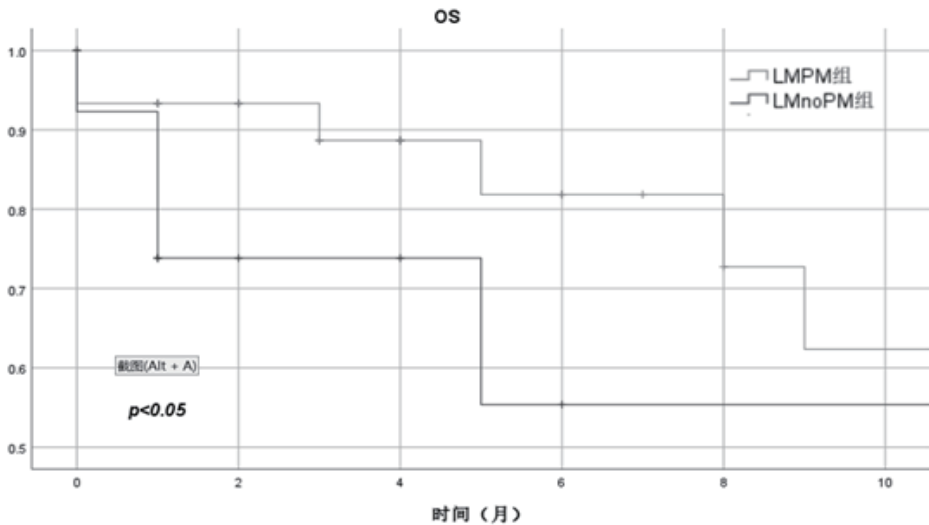


图1：NSCLC-LM的OS生存曲线图

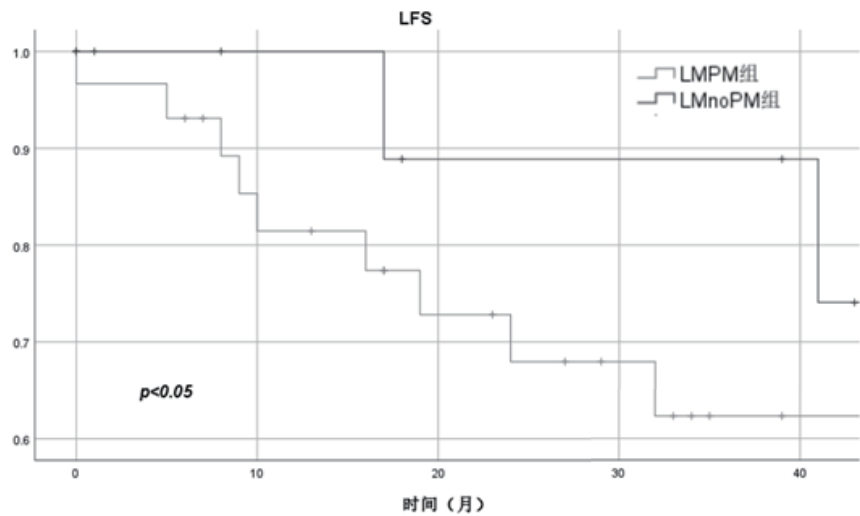


图2：NSCLC-LM的LFS生存曲线图

在治疗方面，LM前:初诊IA期4例（9.3%），行单纯肺癌根治术；IB-IIIIB期9例（20.9%），8例（18.6%）行肺癌根治术联合术后辅助化疗、1例（2.3%）肺癌根治术联合辅助靶向治疗；IVA期4例（9.3%）IVB期26例（60.5%），该分期患者全身治疗方式：根据分子病理进行治疗，存在敏感基因突变的患者行靶向治疗，敏感基因突变阴性的患者行免疫、化疗、抗血管生存治疗。LM前发生脑实质转移28例（65.1%），其中初诊时同时有脑实质转移9例（20.9%）；治疗后发生19例（44.2%），包括IA期2例（4.7%）、IB-IIIIB期6例（13.9%）、IVA期1例（2.3%）、IVB期10例（23.3%）；脑实质转移的患者局部治疗方式：1例（2.3%）IVb期患者初诊时颅内转移为寡转移，肺部病变及颅内转移灶先后行手术治疗,后因新发脑实质转移，给予WBRT+局部推量治疗；11例（25.6%）SRS；14例（32.6%）单纯WBRT；2例（4.7%）WBRT+局部推量治疗，其中1例放疗后颅内转移病灶进展给予行姑息性手术治疗。LM后全身治疗方式：25.6%患者接受化疗、55.8%靶向治疗、25.6%抗血管生成治疗。局部治疗方式：WBRT和（或）WBRT+局部推量治疗的患者约占48.8%，1例患者（2.3%）行Ommaya囊置入培美曲塞鞘内化疗。4例患者（9.3%）仅接受了支持性治疗。含培美曲塞方案是LM后最常用的化疗方案，三代EGFR-TKI是最常用的靶向治疗方案。单因素及多因素 COX 回归分析显示中性粒细胞与淋巴细胞的比值NLR（HR:1.234,95%CI:1.061-1.435,p=0.006）是NSCLC-LM患者预后不良的独立影响因素，而LM确诊后接受靶向治疗(HR:0.064,95%CI:0.006-0.687,p=0.023)是改善NSCLC-LM患者预后的独立影响因素（见表2、表3）。脑积水与NSCLC-LM患者预后无关。在LM诊断前，有30.2%患者接受原发肿瘤手术、4.6%脑转移灶手术，生存分析结果并未发现相关手术史是NSCLC-LM预后影响因素。LM前后的放射治疗的模式和EGFR突变状态也不影响LM后的生存结果。

表2：NSCLC-LM预后的单因素分析

因素	单因素分析	
	人数	P值
性别	男	0.414
	女	
年龄	<65岁	0.974

因素	单因素分析	
	人数	P值
吸烟史	≥65岁	22
	无	26
	有	17
高血压	无	27
	有	16
ECOG评分		
	≤1分	6
	>1分	37
EGFR突变分型		
	19del	7
	21L858R	14
	其他	22
病理类型		
	非腺癌	1
	腺癌	42
肿瘤分期		
	IA期	4
	IB-IIIIB期	9
	IVA期	4
	IVB期	26
脑实质转移		
	无	13
	有	30
原发肿瘤手术史		
	无	28
	有	15
脑转移瘤手术史		
	无	40
	有	3
脑积水		
	无	23
	有	20
脑实质受累和脑膜刺激征表现		
	无	7

因素	单因素分析	
	人数	P值
颅神经受累表现	有	36
	无	33
颅内压增高表现	有	10
	无	8
脊髓和脊神经根刺激表现	有	35
	无	24
转移部位数量	有	19
	无	24
肝转移	<3	14
	≥ 3	29
肾上腺转移	有	1
	无	42
骨转移	有	3
	无	40
放射治疗	有	24
	无	17
LM确诊前全身化疗	有	32
	无	11
LM确诊前免疫治疗	有	28
	无	15
LM确诊前靶向治疗	有	9
	无	34
LM确诊前抗血管生成治疗	有	29
	无	14
		18

因素	单因素分析	
	人数	P值
LM确诊前WBRT治疗	有 25	0.659
	无 37	
LM确诊后全身化疗	有 6	0.768
	无 32	
LM确诊后免疫治疗	有 11	0.780
	无 34	
LM确诊后靶向治疗	有 9	0.182
	无 19	
LM确诊后抗血管生成治疗	有 24	0.082
	无 20	
LM确诊后WBRT治疗	有 23	0.240
	无 22	
中性粒/淋巴NLR	有 21	<0.001
	无 21	
血小板/淋巴PLR		<0.001

表3：NSCLC-LM预后的多因素分析

因素	β	SE	Wald	P	EXP (β)	95%CI
原发肿瘤手术史	-1.561	1.091	2.046	0.153	0.21	0.025-1.782
脑积水	0.945	0.867	1.187	0.276	2.573	0.47-14.078
脊髓和脊神经根刺激表现	1.627	1.052	2.395	0.122	5.09	0.648-39.972
肝转移	1.146	1.747	0.431	0.512	3.147	0.103-96.551
LMD确诊前全身化疗	0.369	1.073	0.118	0.731	1.446	0.177-11.842
LMD确诊前免疫治疗	-0.285	1.175	0.059	0.808	0.752	0.075-7.517
LMD确诊后靶向治疗	-2.751	1.212	5.15	0.023	0.064	0.006-0.687
LMD确诊后抗血管生成治疗	1.258	1.067	1.39	0.238	3.52	0.435-28.514
中性粒/淋巴NLR	0.21	0.077	7.415	0.006	1.234	1.0611.435
血小板/淋巴PLR	0.007	0.005	2.032	0.154	1.007	0.9981.016

讨论

LM是晚期恶性肿瘤的严重并发症，治疗目的为姑息性，包括改善神经系统症状、提高生活质量和延长生存期。本研究是一项NSCLC-LM患者的疗效与预后因素的回顾性分析。我们观察LM确诊后接受靶

向治疗可以显著改善预后；另外中性粒细胞与淋巴细胞的高比值NLR是NSCLC-LM预后不良的独立影响因素。已有大量针对NSCLC-LM预后因素的回顾性研究提示，例如肿瘤类型、Karnofsky功能评分(KPS)、LM分型、LM诊断前靶向治疗等可能与预后相关，但这些在本研究中并不是预后相关独立影响因素。

根据现有文献报道，靶向治疗显著改善了LM患者的生存结局。Li等人分析了109例EGFR突变的LM肺癌患者和88例接受EGFR-TKI治疗的患者的生存期明显长于未接受EGFR-TKI治疗的患者（10.0个月 vs 3.3个月）。在另一项研究中，接受奥希替尼治疗的患者的mOS为15个月，而未接受奥希替尼治疗的患者为6个月，Yan等人的研究也有类似结论。同样Chiang等人发现接受EGFR-TKI治疗的患者死亡风险较低。我们的研究结果LM后接受靶向治疗的患者预后显著改善（HR:0.064, $p=0.023$ ），尤其是EGFR突变患者使用三代EGFR-TKI（如奥希替尼）的生存获益更为明显。这与现有证据相符，即EGFR-TKI可有效穿透血脑屏障，控制CNS病灶，然而，约13.9%的患者EGFR状态未知，可能影响治疗策略的优化，未来需加强分子检测，以指导精准治疗。值得注意的是治疗疗效与EGFR突变状态无关，这有别于颅外病变的疗效（EGFR19del优于EGFR21突变），需进一步扩大样本量验证。另外，我们的研究显示全身炎症状态显著影响NSCLC-LM患者的预后。中性粒细胞和淋巴细胞是系统免疫的组成部分，与许多肿瘤的发生、进展和预后相关。在软脑膜转移中，炎症反应可能进一步加剧血脑屏障破坏和神经损伤，从而影响生存。既往研究已表明较低的NLR与较好的OS显著相关，这也与我们的结论相符合。

本研究结果表明NSCLC-LM合并脑实质转移有更差的预后，这与有文献报道颅内实质转移史似乎影响LM患者的OS，强调了CNS疾病状态在LM患者预后中的重要性，与越来越多的证据表明CNS受累决定了更具侵袭性的临床病程和较差的预后一致。本研究提示LM后放射治疗的模式不影响预后，考虑SRS是目前治疗PM和局限性脑膜转移的有效放疗方式，SRS加靶向治疗可提供长期颅内肿瘤控制，相较于全脑放疗治疗（WBRT），可以最大限度地降低神经认知毒性，为患者提供了更高的生活质量。

尽管本研究发现脑积水及颅外转移脏器数目与预后无关，这与Wasilewski D等的研究不符，考虑与病例数少且病例多为多线治疗后LM有关；值得注意的是，48.8%的LM患者接受了全脑放疗（WBRT）±局部推量，未显示生存优势。这可能与软脑膜转移的弥漫性生物学特性有关，局部治疗难以全面控制疾病进展。此外，方申存等研究表明Ommaya囊置入培美曲塞鞘内化疗联合靶向治疗能提高NSCLC-LM患者的生存，提示多模式治疗的必要性。

我们的研究存在几个局限性。首先回顾性设计和单中心设置可能会限制结果的普遍性。其次，由于许多患者的生存期较短，缺乏全面的随访数据，我们无法评估后续治疗反应或疾病状态随时间变化的影响。此外，我们在本研究中没有使用分级预后评估（GPA）或神经肿瘤学软脑膜评估（LANO）神经系统评估。最后，由于临床资料限制，我们并未纳入CSF细胞学数据，而是用影像学资料作为诊断LM的标准。未来的研究应旨在通过涉及更大的多中心队列并纳入前瞻性数据收集来克服这些局限性，以更好地了解NSCLC-LM患者治疗和疾病进展的纵向影响。

结论

综上所述，NSCLC-LM患者的预后与CNS受累负荷、全身炎症状态（NLR）及靶向治疗密切相关。EGFR-TKI可显著改善生存，而NLR可能作为预后评估的辅助指标。临床应重视分子检测及系统性治疗，同时探索联合治疗模式以进一步提高疗效。

HRD状态和DDR通路基因对中国食管癌患者放化疗疗效的影响

于静萍¹, 丁玉琼¹, 卢绪菁¹, 郜倩倩², 汪建林³, 王坚⁴

1常州市肿瘤医院放疗科; 2常州市肿瘤医院病理科

3南京医科大学附属第三医院, 常州市第二人民医院放疗科; 4江阴市人民医院放疗科

摘要: DNA损伤应答 (DDR) 通路在维持基因组稳定性方面起着至关重要的作用, 放化疗可通过诱导DNA损伤和随后的细胞凋亡发挥治疗效果。然而, 在中国食管癌患者中, 同源重组缺陷 (HRD) 状态、DDR相关基因组特征及其与临床因素的相互作用对临床预后的影响仍未明确, 本研究旨在探讨这些研究问题。本课题组对390名中国食管癌患者的肿瘤组织样本 (EC-HRD队列) 进行了基因组测序, 其中覆盖了215个DDR相关基因; 通过与TCGA-ESCA队列进行比对, 分析高频突变的DDR相关基因对中国食管癌患者生存的影响。同时, 本课题组分析10例接受过放化疗的食管癌患者基因组测序结果, 评估HRD状态与DDR通路相关基因组特征与患者放化疗治疗应答的生存相关性。通过全面分析中国食管癌患者的HRD状态和DDR相关基因组特征, 本课题组发现在接受放化疗的食管癌患者中, 22分可作为HRD阳性 (评分 ≥ 22) 与阴性 (评分 < 22) 的界定阈值, HRD阳性 (评分 ≥ 22) 可能成为潜在的有利预后指标。此外, TMB-H状态、TP53和SETMAR基因突变状态则与预后不良密切相关。

关键词: 中国食管癌; 放化疗治疗; 同源重组缺陷状态; DNA损伤应答

Impact of HRD status and DDR pathway genes on chemoradiotherapy effectiveness in Chinese esophageal cancer patients

Jingping Yu¹, Yuqiong Ding¹, Qianqian Gao², Er Li³, Ning Gao³

1Radiotherapy Department, Changzhou Cancer Hospital, 2Pathology Department, Changzhou Cancer Hospital, 3D Biomedicine Science & Technology Co., Limited

Abstract: The DNA damage response (DDR) pathway plays a crucial role in maintaining genomic stability, and chemoradiotherapy can exert its therapeutic effects by inducing DNA damage and subsequent apoptosis. However, the prognostic implications of homologous recombination deficiency (HRD) status, DDR-related genomic features, and their interplay with clinical factors remain underexplored in Chinese esophageal cancer (EC) patients. This study aimed to investigate these research questions. Tumor tissue samples from 390 Chinese esophageal cancer patients (EC-HRD cohort) were genetically sequenced, covering 215 DDR-related genes. Survival analysis of high-frequency mutated DDR-related genes was conducted using the TCGA-ESCA cohort. Additionally, a prospective exploratory analysis included 10 Chinese esophageal cancer patients receiving definitive chemoradiotherapy to assess the survival correlations of HRD status and DDR-related genomic features. Our data provides a comprehensive analysis of HRD status and DDR-associated genomic features in Chinese patients with esophageal cancer. Notably, among those undergoing chemoradiotherapy, HRD positivity emerged as a potential favorable prognostic indicator. Besides, TMB-H, TP53 and SETMAR mutations were associated with prognosis.

Keywords: radiotherapy, radiochemotherapy, homologous recombination defects, DNA damage response

1.背景

DNA损伤修复通路 (DNA Damage Repair Pathway, DDR) 是生物体维持基因组稳定性的重要途径,

DDR通路基因是指该途径中参与DNA损伤的检测和修复以及维持基因组稳定性的基因。不同的DNA损伤类型可以通过不同的方式进行修复,而DNA同源重组修复(Homologous Recombination Repair, HRR)是修复双链断裂的重要机制,它可以高保真的修复双链断裂维持基因组稳定,当HRR通路受损时,细胞就会启动非同源末端接合修复(NHEJ),这种修复方式是一种非常容易出错的修复方式,导致基因组上出现很多错误,染色体片段上出现一些不平衡。同源重组修复缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)状态就是对这种染色体片段的不平衡表现的一个定性和定量的描述[1]。

肿瘤HR修复中明确的缺陷是BRCA1和BRCA2的基因突变, BRCA1或BRCA2致病性突变的癌症约占家族性乳腺癌/卵巢癌的1/4 [2]。除了BRCA1/2基因突变外,同源重组缺陷(HRD)也可以由其他机制引起,例如,同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)相关基因的胚系突变、体细胞突变、基因组总体突变情况、基因组稳定性及HRR途径中涉及基因的表观遗传修饰等[3]。

放疗可诱导DNA损伤并触发细胞凋亡,有报道称DDR通路基因变异与III期NSCLC放疗敏感相关[4]。最近的研究报告了中国食管癌和胃癌患者 HRR 通路基因的遗传景观:体细胞 HRR 通路基因突变患者的TMB 水平显著升高[5];还有研究表明HRD状态与食管癌患者的预后相关,接受辅助治疗的 HRD 阳性患者表现出延长总生存期(OS)的趋势,且多变量分析将 HRD 确定为独立的预后因素[6]。然而,在中国食管癌(EC)患者中,HRD状态、DDR通路相关基因组特征及其与其他临床因素对预后的影响仍未得到充分研究,本研究旨在探讨这些研究问题。此外,本研究还纳入了进行同步放化疗的不可手术中国食管癌患者,以探索HRD状态和DDR通路基因对中国食管癌患者放化疗效果的影响。

2. 资料与方法

2.1 一般资料

本研究选取390例来自思路迪公司长久以来进行过733肿瘤相关基因二代测序基因检测的中国食管癌患者(EC-HRD队列)的肿瘤组织样本,其中包括215个DDR通路相关基因。选择了ESCA患者的数据库,该数据库来源于癌症基因组图谱(TCGA)数据库(见portal.gdc.cancer.gov/repository中的链接),TCGA数据库是公开可访问的存储库,包含已提供知情同意的患者的数据。因此,研究人员可以自由下载并利用这些数据进行研究,并允许发表从这些数据中得出的研究成果,还纳入了10例在常州市肿瘤医院进行同步放化疗的中国食管癌患者通过生存分析研究DDR相关基因突变、HRD状态、TMB状态等临床因素对患者进行同步放化疗后治疗效果的影响。

2.2 分析方法

按照统一标准处理了临床数据[7],对不同队列和亚组的215个DDR相关基因计算了突变频率。用TCGA-ESCA队列对筛选出的高频突变DDR相关基因进行生存分析,使用“survminer”R包进行KM生存分析,以评价患者生存率的差异。为了确定不同的突变基因和临床特征的预后作用,进行了多因素Cox回归分析,旨在筛选出与总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)有显著关联的候选基因和临床特征。

2.3 统计学处理

数据和临床信息处理、分析及图像处理使用R软件(v4.1.0)进行分析。生存分析中采用了KM方法和对数秩Mantel-Cox检验。为了评估独立预后价值,使用了多变量Cox回归模型。通过Cox风险比例回归模型确定了具有风险比和95%置信区间(CI)的预后因素。

3 结果

3.1 EC-HRD队列及其亚组的DDR相关基因突变频率和预后价值

在EC-HRD队列中,中位年龄为64(35-89)岁,大多数患者为男性(83.08%);鳞癌患者有158例,占比40.51%;腺癌患者有7例,占比1.79%,剩余57.69%为未知;本研究定义食管癌患者的HRD分值 ≥ 22 (中位值)为HRD阳性,HRD阳性的患者为209例(53.59%)。

在EC-HRD队列全部人群中,(体细胞+胚系)突变频率最高的前15个DDR相关基因(图1)为TP53

（98%）、MSH2（86%）、MSH3（85%）、BLM（84%）、POLD1（83%）、PRKDC(83%)、ERCC2（83%）、BRIP1（81%）、ERCC1（80%）、XRCC1（78%）、MNAT1（73%）、OGG1（73%）、XPC（73%）、MGMT（72%）、ERCC5（66%）。亚组分析显示：在食管鳞癌患者亚组中，（体细胞+胚系）突变频率最高的前15个DDR相关基因依次为：TP53（98%）、MSH3（90%）、MSH2（89%）、BLM（88%）、POLD1（86%）、PRKDC（86%）、ERCC1（84%）、ERCC2（84%）、BRIP1（83%）、MNAT1（78%）、XRCC1（78%）、OGG1（77%）、XPC（76%）、MGMT（73%）、XRCC3（70%）。在HRD阳性的患者亚组中，（体细胞+胚系）突变频率最高的前15个DDR相关基因为：TP53 (53.6%)、MSH2 (45.9%)、MSH3 (45.9%)、BLM (44.6%)、POLD1 (44.6%)、PRKDC (44.4%)、ERCC2(44.1%)、BRIP1（43.1%）、ERCC1（42.1%）、XRCC1（42.1%）、MNAT1（39.2%）、MGMT（38.7%）、OGG1(38.7%)、XPC（38.5%）。

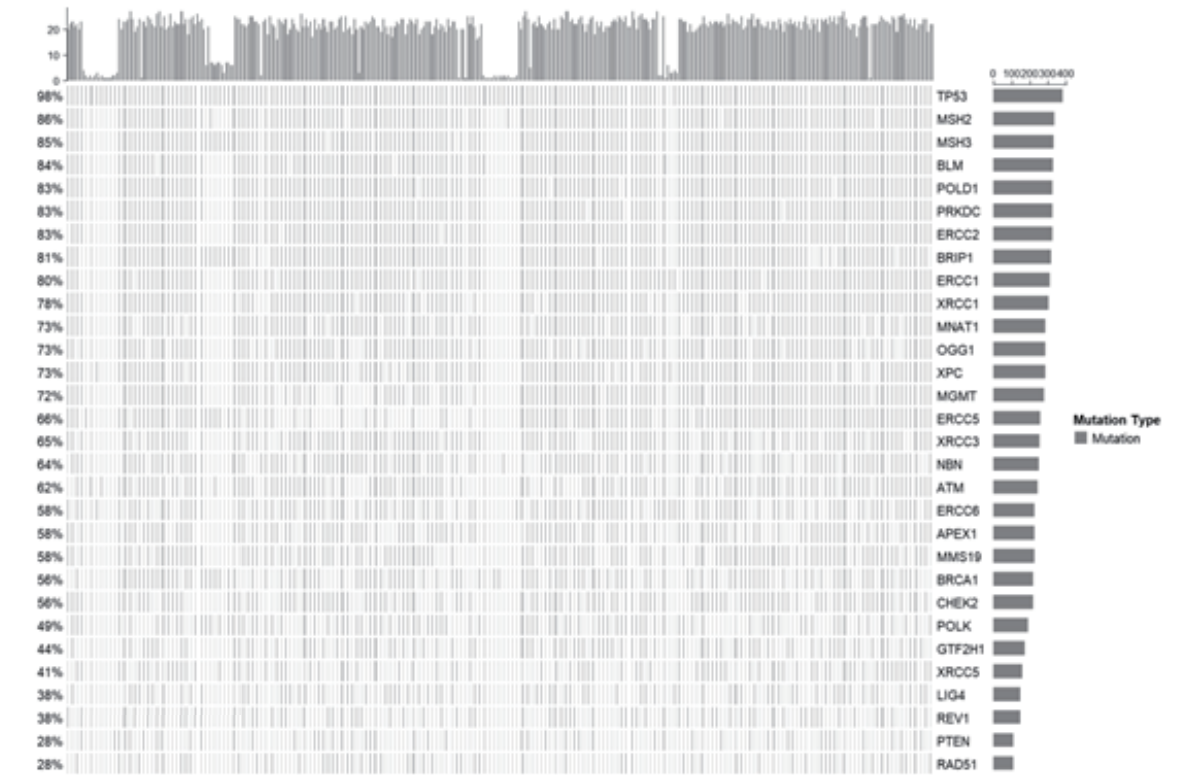


图1（EC-HRD队列中（体细胞+胚系）突变频率最高的DDR相关基因突变图谱）

利用TCGA-ESCA队列进行KM生存曲线分析发现携带BRIP1、MSH2基因突变的患者OS显著缩短（ $p=0.0329$ ； $P<0.001$ ）（图2、图3），进行多因素COX回归分析发现BRIP1与MSH2基因突变是食管癌患者的独立危险预后因素（ $HR=3.166$ ， $p=0.0335$ ； $HR=12.182$ ， $p=0.016$ ）（图4）。

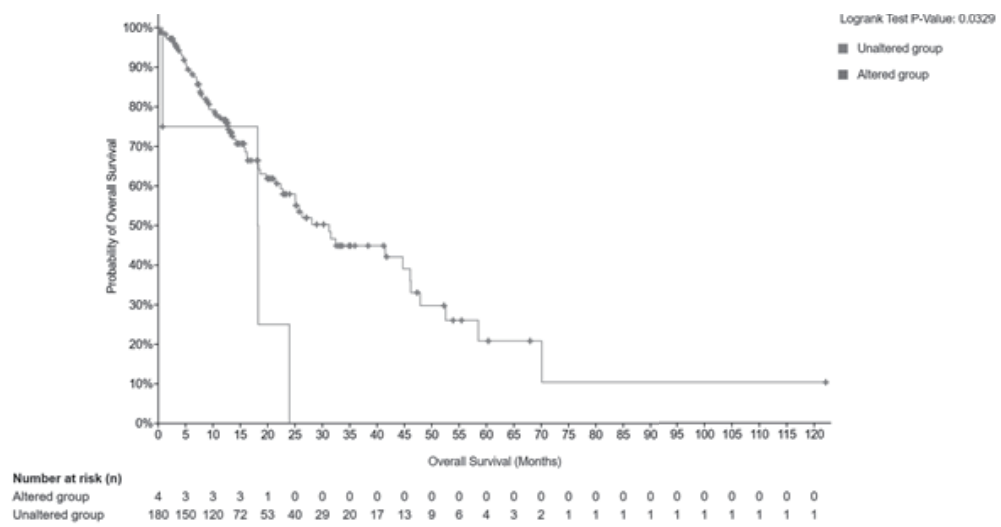


图2（BRIP1突变患者和未突变患者总生存期的KM曲线）

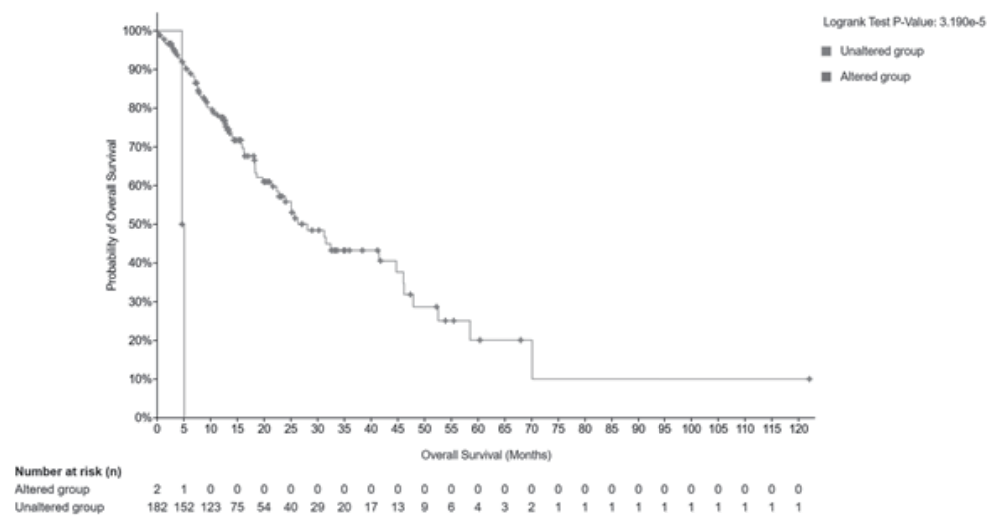


图3（MSH2突变患者和未突变患者总生存期的KM曲线）

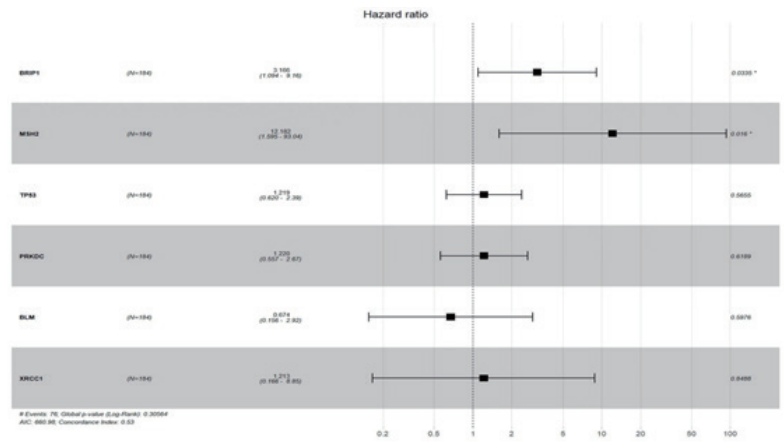


图4（多因素COX回归确定BRIP1、MSH2基因突变是独立预后因素）

在体细胞突变方面，突变频率最高的前15个DDR相关基因为TP53（94%）、PARP4（7%）、

ATR（6%）、REV3L（5%）、POLQ（5%）、SLX4（5%）、TELO2（5%）、MSH3（5%）、BRCA2（5%）、FAAP20（5%）、POLI（5%）、TP53BP1（5%）、ATM（5%）、ATRX（4%）、FANCM（3%）（图5）。



图5（EC-HRD队列中体细胞突变频率最高的DDR相关基因突变图谱）

利用TCGA-ESCA队列进行KM生存曲线分析发现携带TP53BP1、BRCA2基因体细胞突变的患者OS显著缩短（ $P<0.001$ ， $p=0.0199$ ）（图6、图7），进行多因素COX回归分析发现TP53BP1与BRCA2基因突变是食管癌患者的独立危险预后因素（ $HR=3.166$ ， $p=0.0335$ ； $HR=12.182$ ， $p=0.016$ ）（图8）。

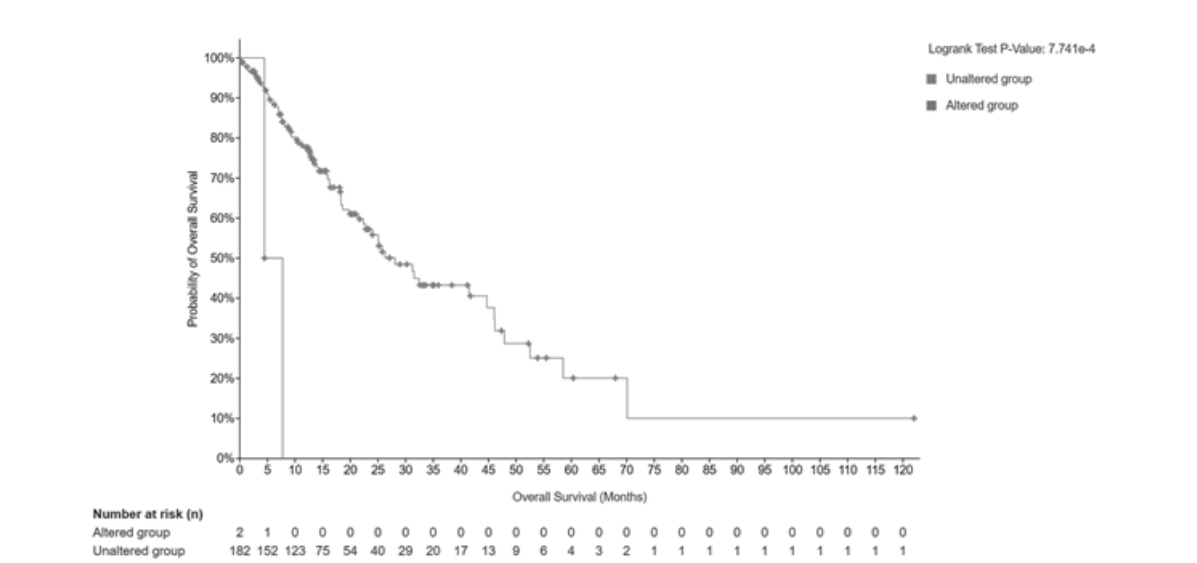


图6（TP53BP1突变患者和未突变患者总生存期的KM曲线）

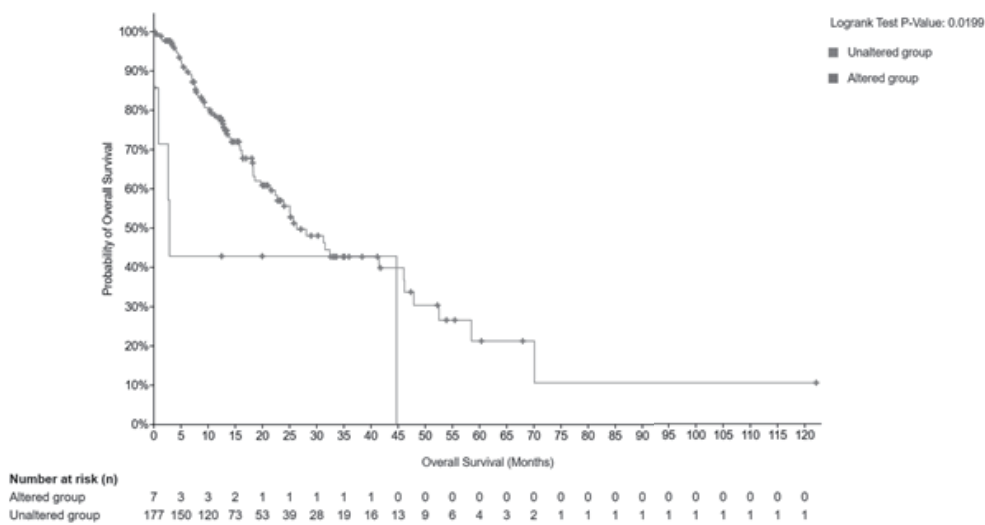


图7 (BRCA2突变患者和未突变患者总生存期的KM曲线)

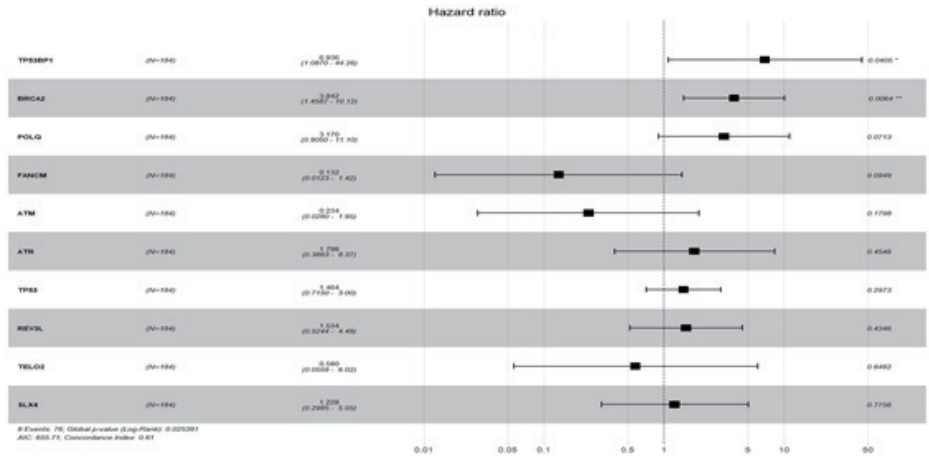


图8 (多因素COX回归确定TP53BP1、BRCA2基因突变是独立预后因素)

3.2 10例进行同步放化疗的中国食管癌患者的DDR相关基因突变频率和临床特征的预后价值

在10例进行同步放化疗的中国食管癌患者中，中位年龄为77.5（63-85）岁，大多数患者为男性（70%），HRD阳性的患者为5例（50%），TMB-H（TMB≥10 Muts/mb）的患者为2例（20%）。突变频率最高的前15个DDR相关基因（图9）依次为TP53（80%）、CHEK2（30%）、FANCM（30%）、SETMAR（30%）、FANCD2（20%）、FANCG（20%）、MDC1（20%）、MLH3（20%）、PALB2（20%）、POLK（20%）、APLF（20%）、MSH4（20%）、ATRX（10%）、BRCA2（10%）、DCLRE1C（10%）。

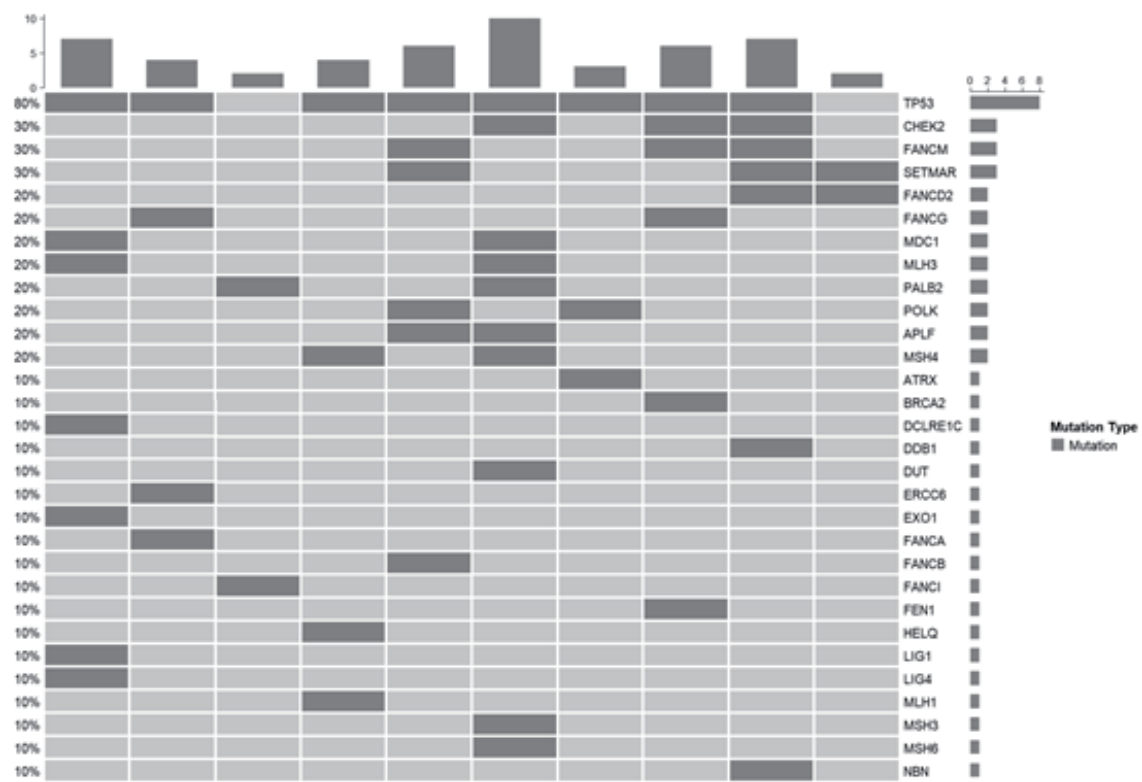


图9（同步放化疗的中国食管癌患者突变频率最高的前15个DDR相关基因瀑布图）

根据10位患者的生存信息进行KM生存曲线分析发现HRD阳性患者PFS（19个月vs11个月， $p=0.26$ ）有比HRD阴性患者延长的趋势（图10），TMB-H患者的OS（12.5个月vs28.5个月， $p=0.029$ ）（图11）和PFS（4.5个月vs13个月， $p=0.031$ ）（图12）显著短于TMB-L的患者。提示HRD阳性的中国食管癌患者可能对同步放化疗敏感，TMB-L的中国食管癌患者对同步放化疗敏感，治疗效果好，TMB-H的中国食管癌患者对同步放化疗不敏感。

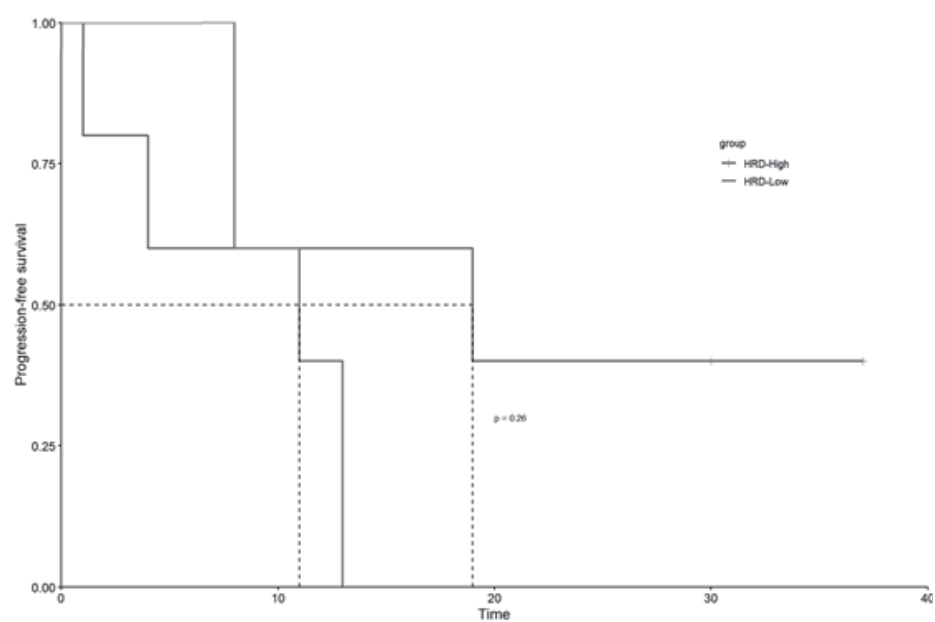


图10（HRD-HIGH患者和HRD-LOW患者无进展生存期的KM曲线）

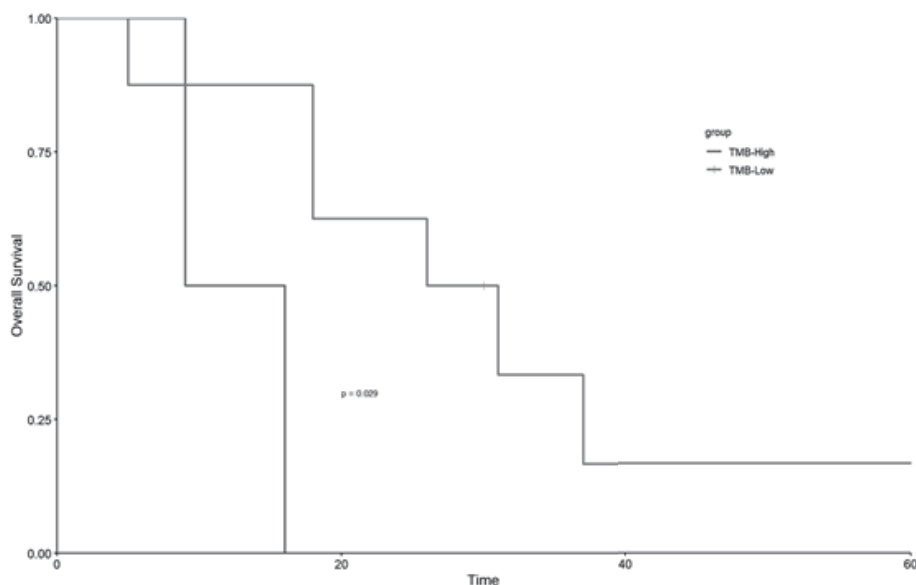


图11 (TMB-H患者和TMB-L患者总生存期的KM曲线)

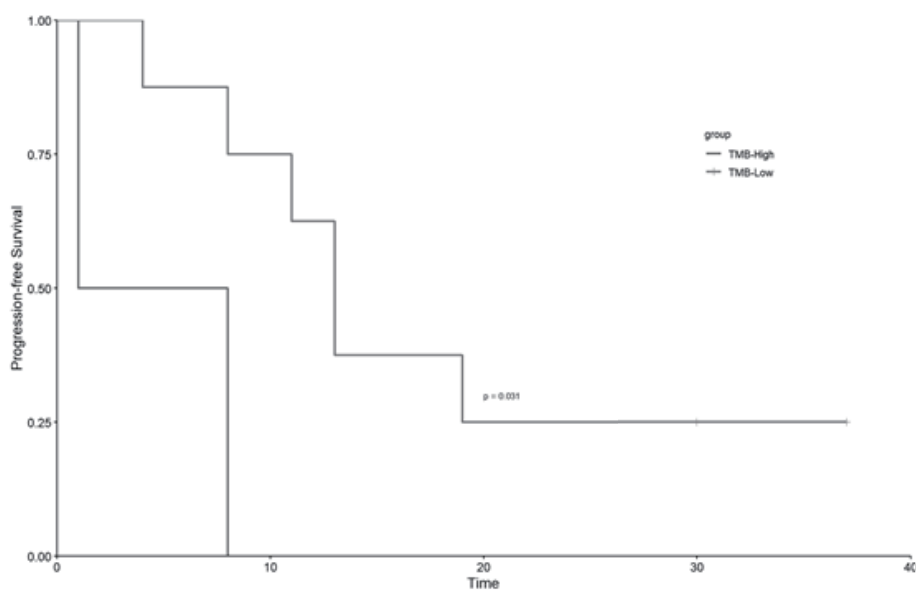


图12 (TMB-H患者和TMB-L患者无进展生存期的KM曲线)

此外，TP53突变患者的OS（18个月VS 37个月， $p=0.045$ ）明显短于无TP53突变患者（图13），SETMAR突变患者的PFS（8个月VS 13个月， $p=0.049$ ）明显短于无SETMAR突变患者（图14）。提示携带TP53基因突变的食管癌患者对同步放化疗不敏感，治疗效果差；携带SETMAR基因突变的食管癌患者对同步放化疗不敏感，治疗效果差。

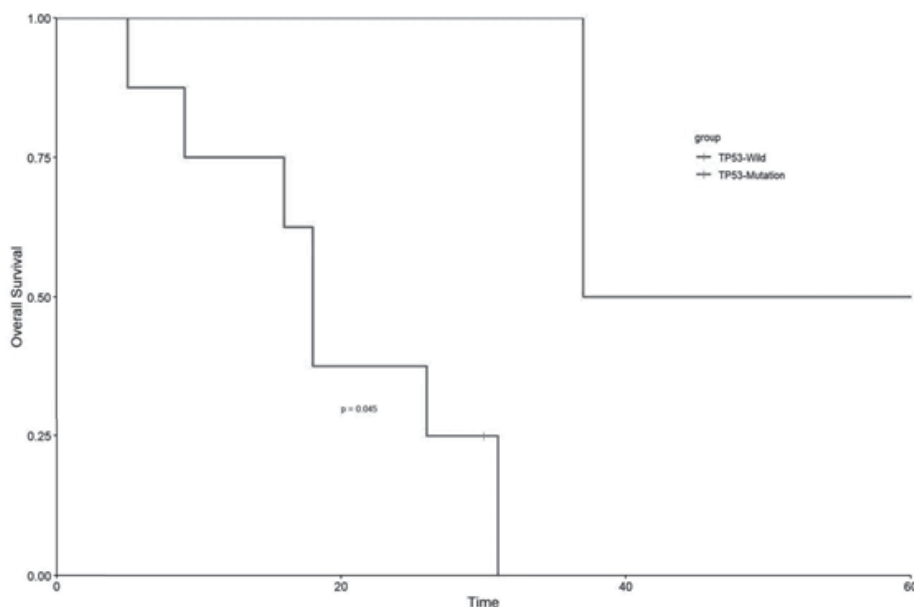


图13 (TP53突变患者和未突变患者总生存期的KM曲线)

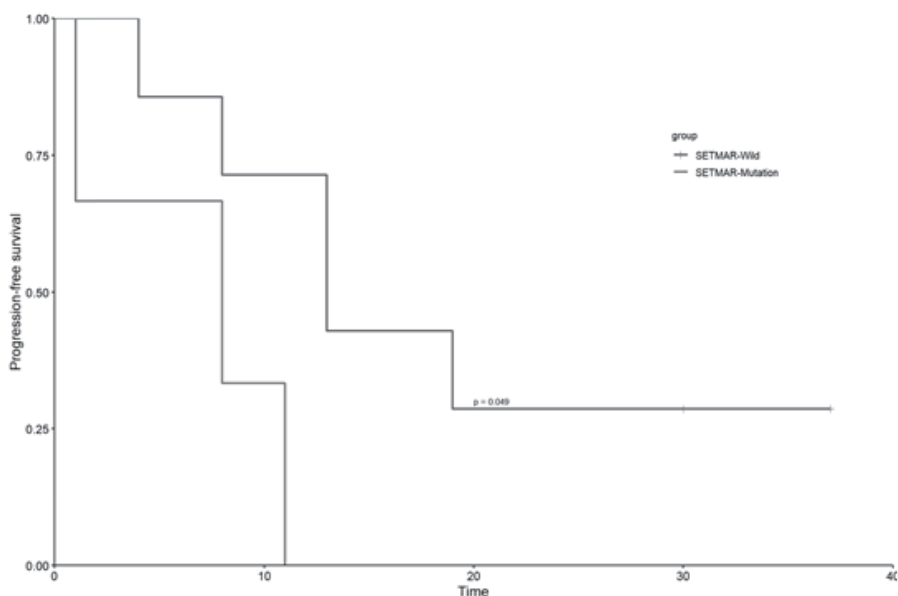


图14 (SETMAR突变患者和未突变患者无进展生存期的KM曲线)

4.讨论

本研究数据报告了中国食管癌患者HRD状态和DDR相关基因组特征，发现BRIP1、MSH2、TP53BP1、gBRCA2是食管癌患者的独立危险预后因素。在进行同步放化疗的不可手术的中国食管癌患者中，TMB-H、TP53基因突变和SETMAR基因突变与患者进行同步放化疗后治疗效果更差有关，HRD阳性的中国食管癌患者可能对同步放化疗敏感。有研究表明，携带体细胞DNA同源重组修复（Homologous Recombination Repair, HRR）相关基因突变的患者的中位TMB要高于无突变的患者[8]。此外，目前还有研究表明，较高的HRD评分和TP53突变相关，且HRD评分与食管癌患者的预后相关，且是独立预后因素[9]。这与我们的研究结果较为一致，但本研究额外纳入的10例进行同步放化疗的中国食管癌患者，可能因为样本量较少的原因未能统计出HRD状态与生存相关的显著性差异，我们在未来的后续研究会补充样本量继续进行统计与生存分析。

本研究及未来的后续研究希望能够通过充分探究中国食管癌患者的HRD状态和DDR相关基因组特

征,尤其是在接受放化疗的患者中的HRD状态和DDR相关基因组特征,开发出一套用于检测中国食管癌患者尤其是接受放化疗患者的HRD状态和DDR相关基因突变的试剂盒,并在未来指导食管癌患者进行靶向治疗。

SYNCRIP在鼻咽癌发生发展及放疗抵抗中的 调控机制与临床价值研究

梁丁、黄鹤清、朱明婧、张惠思、曹祚婷、康敏
广西医科大学

背景:鼻咽癌(NPC)是一种具有区域性高发特征的头颈部恶性肿瘤,尤其在中国南方地区发病率显著升高。突触结合蛋白结合胞质RNA相互作用蛋白(SYCRIP)属于RNA结合蛋白,已被证实多种肿瘤中通过表观遗传学机制调控关键致癌基因的表达,发挥促瘤或抑瘤双重作用。本研究旨在系统评估SYNCRIP在鼻咽癌组织中的表达水平、生物学功能及其对放射治疗敏感性的临床意义。

方法:整合来自公共数据库及高通量芯片与测序数据,对308例NPC及66例配对非肿瘤鼻咽粘膜样本中SYNCRIP mRNA表达进行标准化均数差(SMD)汇总分析,并评估异质性(I^2 统计量)。通过免疫组化检测NPC组织与炎症对照组织中SYNCRIP蛋白表达差异,并在两株NPC细胞系中分别构建SYNCRIP过表达及敲低模型,利用CCK-8法与克隆形成实验评估细胞增殖能力;Transwell迁移和侵袭实验评估其迁移及侵袭潜能。结合多种靶基因预测算法与ChIP-seq、ATAC-seq等表观遗传学数据,筛选SYNCRIP下游调控基因并进行KEGG/GO通路富集分析,重点关注mTOR信号通路及肿瘤微环境相关因子。基于内部CRISPR放疗敏感性筛选数据以及公开临床队列,分析SYNCRIP表达水平与NPC患者放射治疗反应及无病生存期(DFS)之间的关联。

结果:Meta分析显示NPC组织中SYNCRIP mRNA显著上调($SMD=1.00$; 95% CI 0.55-1.44; $I^2=38.6\%$, $P<0.05$)。免疫组化结果表明,NPC组SYNCRIP染色强度及阳性细胞比例均显著高于炎症对照组。SYNCRIP过表达显著促进NPC细胞增殖(CCK8吸光度及克隆数均增加; $P<0.05$),增强迁移和侵袭能力(跨膜细胞数较对照组提高1.8倍及2.1倍, $P<0.05$);相反,SYNCRIP敲低则抑制上述功能($P<0.05$)。表观遗传学分析及通路富集显示,SYNCRIP通过结合mTOR通路关键基因的增强子区,调节下游细胞生长及代谢基因表达,进而重塑肿瘤微环境。高表达SYNCRIP的NPC患者对放射治疗抵抗显著增强,其DFS中位数较低表达组缩短约6个月($HR=1.87$, 95% CI 1.25-2.80; $P=0.003$)。

结论:SYNCRIP在鼻咽癌中高表达并通过表观遗传机制激活mTOR信号通路,促进肿瘤增殖、迁移、侵袭及放疗抵抗。SYNCRIP或可作为NPC预后评估及放疗反应预测的潜在生物标志物,并为精准治疗提供新靶点。

基于深度学习的乳腺癌保乳术后瘤床靶区自动勾画研究

张昊轩¹ 李金凯²

1南京医科大学生物医学工程与信息学院；2南京医科大学第一附属医院放射治疗科

乳腺癌保乳术后瘤床靶区（CTVtb）的精准勾画是放疗的关键挑战，传统人工方法存在耗时且主观差异大的问题。本研究提出基于深度学习的自动勾画模型DynSegGAN和DynSegUnet，旨在解决术后CT图像中CTVtb边界模糊、解剖结构改变及标记物识别等难题。研究纳入77例左侧乳腺癌患者术后CT数据，通过图像处理技术自动识别瘤床标记物（识别准确率97.4%），并构建耦合残差块的Unet生成器与分层三维卷积判别器的对抗网络模型。实验采用五折交叉验证，结果显示：DynSegGAN在自动标记物输入时的DSC为 0.8137 ± 0.0106 ，HD95为 $5.9097 \pm 0.2388\text{mm}$ ，CD为 $2.9634 \pm 0.2643\text{mm}$ ，DynSegUnet在自动标记物输入时的DSC为 0.8200 ± 0.0080 ，HD95为 $5.6973 \pm 0.1933\text{mm}$ ，CD为 $2.8480 \pm 0.2105\text{mm}$ ，显著优于Basic Unet（DSC = 0.7018 ± 0.0134 ）及非深度学习方法（DSC = 0.7068 ± 0.0539 ）。研究表明，DynSegGAN通过融合标记物先验信息与对抗学习，使用了通道注意力有效提升了CTVtb勾画的精度与一致性，为临床放疗计划提供了高效可靠的解决方案。未来可进一步优化标记物识别算法及模型泛化能力。

介绍

乳腺癌已发展成为全球女性健康的重要威胁。据2022年全球癌症统计数据显示，乳腺癌新发病例达229.7万例，其发病率仅次于肺癌位居恶性肿瘤第二位；全年相关死亡病例66.6万例，在癌症致死病种中位列第四。在乳腺癌放射治疗领域，保乳术后瘤床（CTVtb）的精确定位始终是临床实践中的重大挑战。由于CTVtb与周围正常临床靶区组织缺乏显著密度差异，传统人工勾画方式不仅耗时费力，且存在较为显著的主观差异性。研究表明，CTVtb轮廓的细微偏差即可导致剂量学参数发生显著性改变，直接影响治疗效果。尽管国际放疗协会已制定相关勾画指南以规范操作流程，但临床实践中仍难以实现精准的标准化勾画。

随着人工智能技术的突破性发展，深度学习模型在医学影像分割领域展现出巨大潜力。目前研究主要聚焦于多模态信息融合与模型架构创新两方面：Xue等学者创新性地构建双编码器校准网络模型，通过多源特征校准机制实现了多类临床靶区体积的快速精准分割；Akino Watanabe团队将热力图生成模块整合至Unet架构，不仅提升了临床靶区癌分类准确率，还增强了模型的可解释性。然而在术后放疗场景下，由于术区解剖结构改变、金属标记物伪影等复杂因素，针对CTVtb的智能分割研究相对滞后。现有突破性成果包括Mahdih Kazemimoghadam团队开发的算法，其将梯度加权类激活映射融入网络中，在立体定向部分临床靶区照射中取得0.94（ ± 0.02 ）的Dice相似系数，但其病患样本数目过少，重复较高；Xie等研究者引入术前CT影像作为先验知识，构建跨期相特征融合网络，显著提升了术后靶区勾画精度，勾画的精度可达到0.808，但临床工作中少见术前CT影像判据，常用的判断方法为术前US和术前MR。

我们注意到Mahdih Kazemimoghadam等利用显著性图来引导深度学习模型，其文中提到后续研究要开发一种准确的瘤床标记物勾画方法，该方法可以获得标记类型（例如，标记材料、大小）及其数量的先验信息可能有助于标记定位。此类先验信息有助于减少手动验证CT图像中的标记时的人为错误，尤其是对于小尺寸标记。瘤床标记物通常为钛夹或者铅点。但随着医疗技术的发展，瘤床标记物的生物相容性越来越受到重视，现在医疗中心通常会采用生物相容性较高的材料。但是，生物相容性材料也会带来一定的问题。因为CT是断层成像，通过自动勾画获得的掩膜来获得的临床靶区中会含有少量离散肋骨，

该部分肋骨中的小体积肋骨与这些生物相容性好的瘤床标记物的形态学以及HU值都极为相似，很难进行区分。MahdihKazemimoghadam文中识别标记点的方法主要用于HU值大于3000的金属标记物，对于低密度瘤床标记物可能难以生效，现有部分标记物的HU值甚至与部分乳腺体素的HU值相近。同时其文种的方法需要临床靶区掩膜，目前的自动勾画方法中无法完全去除临床靶区中的离散肋骨，临床靶区掩膜框选的区域中可能会存在一定的干扰体素，因此需要利用一定的图像处理知识开发全新的瘤床靶区标记物识别方法，可以自动识别标记物以及去除离散肋骨的干扰。

综上所述，开发一种准确、高效的CTV_{tb}勾画方法具有重要的临床意义和现实需求。其主要分为两个部分，第一部分是开发CTV_{tb}自动识别方法，第二部分是开发自动勾画深度学习模型，将二者结合即可形成一种准确高效的CTV_{tb}自动勾画方法。

2方法与材料

2.1实验数据与预处理

本研究纳入了77例接受了保乳手术（BCS）并符合放疗条件的左侧乳腺癌患者，并排除具有钙化灶的患者，使用大于等于4个手术夹来标记肿块切除术腔的边界。患者数据集包括77张术后CT的nii.gz格式文件，这些CT是在仰卧位获得的，尺寸为 512×512 ，切片层厚均为5.0mm。原始的术后CT尺寸被统一重采样为 $1\text{mm} \times 1\text{mm} \times 1\text{mm}^3$ 的各向同性分辨率。

2.2瘤床标记物勾画

本研究使用掩膜技术，利用自动勾画软件获得的临床靶区(CTV)掩膜从患者的术后CT当中获取任意尺寸大小的CTV，能使后期模型能够集中在CTV上进行训练处理。

本研究中首先运用阈值分割去除瘤床标记物产生的金属伪影，然后应用顶帽变换突出CTV中的“较亮”的区域（离散肋骨和瘤床标记物），利用阈值分割将其提取出来获得“样本1”。接下来将“样本1”从原CTV中去除，获取低密度CTV区域（不含肋骨和标记物，其HU值均被置为0），寻找低密度CTV内被HU值非0区域包裹的空腔，将其置为高HU值（HU值 >1000 ），并用体积阈值进行筛选，去除CTV原本体素中可能产生的影响，将获得的高HU值样本与“样本1”取交集即可得到标记物掩膜。获得的识别图像如图1所示。研究人员对每个样本进行检查，发现通过该方法获得的瘤床标记物掩膜和临床专家手动勾画的掩膜位置信息高度重合，388个标记点识别出378个，识别准确率可以达到97.4%；同时，自动勾画经过体积阈值的筛选后基本不会受到钙化灶的影响，且自动勾画的标记物的形状与真实临床情况更为契合，解决了CTV自动勾画而产生的干扰因素，实现了自动的瘤床标记物勾画流程。

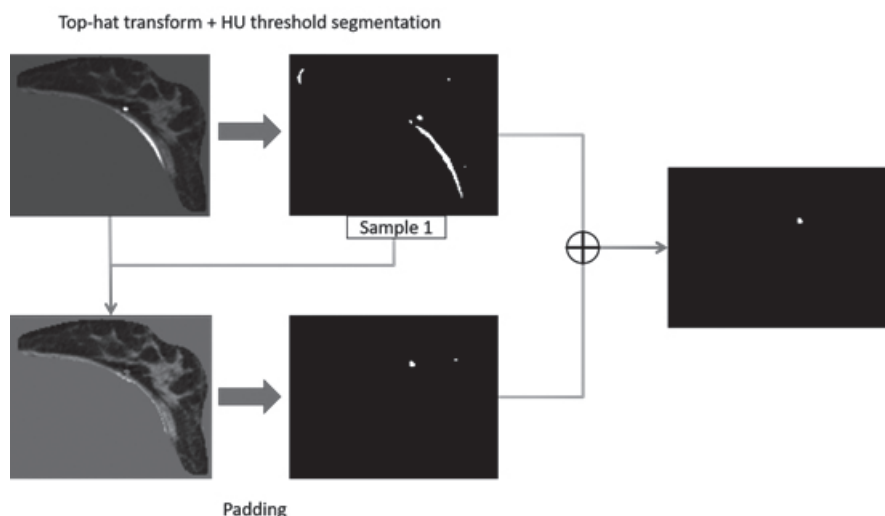


图1：瘤床标记物自动识别流程

2.3 自动勾画模型

图2中说明了所提出的深度学习模型DynSegGAN，生成器是由瘤床标记物掩膜引导的耦合了残差块与通道注意力机制的Unet，编码器通过层级化的集成三维卷积与残差块的卷积模块与下采样操作三维最大池化，实现从浅层到深层的语义特征分层提取。中间层由连续残差块构成，对编码器输出的高维特征进行深度语义建模，进一步增强特征表达能力，为解码器提供更具判别性的特征表示。解码器利用上采样操作恢复空间维度，通过自适应拼接融合编码器对应层级的跳跃连接特征，弥补下采样过程中的细节信息损失。随后，经卷积模块处理与最终三维卷积层映射，输出单通道的三维结果。

判别器采用分层三维卷积架构。其处理流程如下：首先，输入数据进入判别器，经三维卷积与LeakyReLU激活函数提取初步特征；随后通过三维卷积进一步特征变换。引入残差模块，通过跳跃连接机制增强特征传播效率并缓解梯度消失问题。继而，三维卷积后接入SetAttention模块，后续经LeakyReLU激活后，利用残差模块进一步优化特征表达。最后，通过全局自适应平均池化完成特征维度规整，经全连接层将特征映射至单通道输出，实现输入数据的真伪判别。

为保证深度学习模型训练的准确性，将含有未识别到的标记点患者样本剔除，剩余67例样本输入深度学习模型进行训练，训练前使用了随机翻转和随机旋转来进行数据增强，提高模型的泛化性。同时还需要将CTV掩膜输入网络用来约束CTVtb的生成区域，多名临床专家手动勾画的CTVtb区域掩膜作为标签来监督模型训练。

模型采用五折交叉验证策略，每折包含20%的样本（13例样本）作为测试集，其余80%的样本用于训练。



图2：本研究提出模型的网络架构

网络权重通过正态分布初始化，生成器训练采用混合损失函数，由对抗损失、改进Dice系数及边缘约束混合。其公式为

$$L_{total} = \lambda_{adv} \cdot L_{adv} + \lambda_{recon} \cdot L_{recon} + \lambda_{edge} \cdot L_{edge}$$

其中 $L_{adv} = MSE(D(G(x)), 1)$ ， $L_{recon} = BCEWithLogits(G(x), y)$

$$L_{edge} = 1 - \frac{2 \cdot \sum (G(x) \odot y) + \varepsilon}{\sum (G(x)) + \sum (y) + \varepsilon}$$

超参数的优化过程使用AdamW优化器，初始学习率 $1e-4$ ，权重衰减为 $1e-5$ ，由于输入的尺寸是任意大小，批量大小为1，共进行400轮迭代训练，配合余弦退火、学习率调度和早停机制，早停机制的耐心周期20轮，以此防止过拟合。模型基于PyTorch2.6框架开发，在NVIDIA3060TiGPU平台上利用CUDA加速技术实现，训练过程中采用混合精度策略降低显存占用以提升计算效率。

同时，本研究还去除了判别器以及基线Unet作为对照。因为本研究使用了深度学习模型进行CTVtb自动勾画，所以本研究也同时加入了非深度学习方法进行对照。非深度学习方法是根据ESTRO共识，识别到瘤床标记物后，外放1.5cm进行简单临床模拟操作，使用Qhull算法计算凸包，包裹外放区域作为CTVtb，以此作为对照。

2.4深度学习模型评估

图像分割模型的分割指标通常分为三种：区域重叠指标、边界距离指标和体积差异指标。本次模型评估在三种类型的分割指标中各选取一个指标以进行多维度的评价，因此本研究使用Dice相似系数（DSC）、95百分位Hausdorff距离（HD95）、质心距离（CD）用于评估术后CT上预测和临床批准的CTVtb的相似性。

$$\text{DSC 的定义为 } DSC = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|}$$

其中A是手动勾画的临床批准的CTVtb掩膜，B是模型预测经后处理的CTVtb掩膜。是共有的区域。DSC用来衡量预测分割结果与真实标签之间的重叠程度，取值范围为[0,1]，值越大表示分割效果越好。

$$\text{HD95 定义为 } HD95 = \max(95\% - \text{percentile}(d(x, B)), 95\% - \text{percentile}(d(y, A)))$$

其中 $d(x, B) = \min_{y \in B} \|x - y\|, \forall x \in A$, $d(y, A) = \min_{x \in A} \|y - x\|, \forall y \in B$ 。HD95用来衡量两个点集之间的最大边界距离，取95%分位数以减少异常值的影响，值越小表示分割边界越接近。

$$\text{CD 定义为 } CD = \|\bar{x} - \bar{y}\|, \text{ 其中 } \bar{x} = \frac{1}{|A|} \sum_{x_i \in A} x_i, \bar{y} = \frac{1}{|B|} \sum_{y_i \in B} y_i, \bar{x} \text{ 和 } \bar{y} \text{ 分别为预测区域}$$

和真实区域的质心坐标。CD用来预测区域质心与真实区域质心之间的欧氏距离，衡量整体位置偏差，CD的值越小越好。

本研究中将DynSegUnet等自动勾画方法以及模拟简单外扩方法进行比较，比较深度学习方法和非深度学习方法以及深度学习的网络结构对分割的影响。对于统计分析，先对数据进行正态性检验，如果数据呈正态分布，则执行配对t检验。否则，执行配对样本的Wilcoxon符号秩检验（非参数检验）。P值<0.05被认为具有统计学意义。所有统计分析均在Pycharm中进行。

3结果

3.1定性评价

模型输出的二值分割结果中，每个体素都标记CTVtb区域（HU值为1）为或非CTVtb区域（HU值为0）。这些图片是每个折的测试集输入到每折获得的性能指标最优的模型中输出的结果。与DynSegGAN、DynSegUnet预测的掩码相比，Basic Unet与非深度学习方法的分割输出较差。所提出的受益于突出地图中的信息，该地图指导网络了解目标位置和形状先验的更多详细信息，并帮助网络对具有高显著性的区域进行编码。

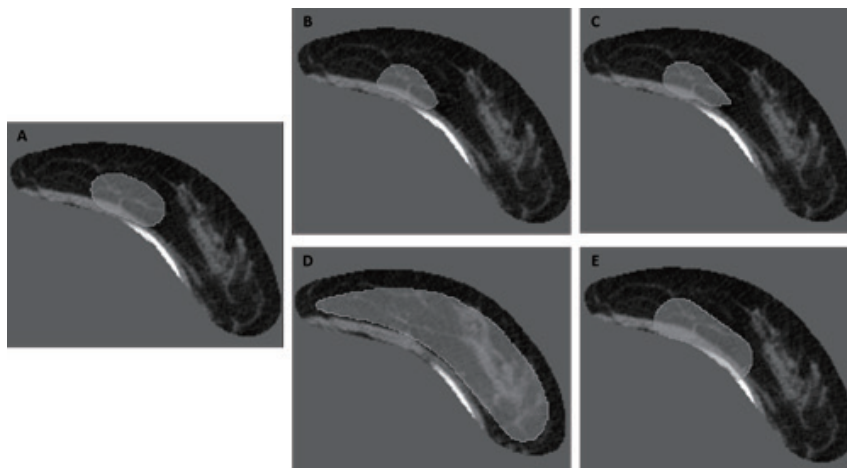


图3：深度学习与非深度学习方法的勾画结果

图3A中显示的是医生手动勾画的CTVtb的情况, B中显示的是自动识别标记物输入到DynSegGAN的勾画结果, C中显示的是自动识别标记物输入到DynSegUnet的勾画结果,D中显示的是自动识别标记物输入到Basic Unet的勾画结果,E中显示的是自动识别标记物使用非深度学习方法模拟外扩的勾画结果。

3.2定量比较

表1、2总结了医生手动勾画和自动勾画5折中DynSegGAN、DynSegUnet和Basic Unet之间的DSC、HD95和CD比较, 以及不同案例之间的平均值和标准差。

指标	方法	第一折	第二折	第三折	第四折	第五折	平均值 ± 标准差
DSC	DynSegGAN	0.8234	0.8276	0.8108	0.7982	0.8086	0.8137 ± 0.0106
	DynSegUnet	0.8220	0.8345	0.8168	0.8143	0.8120	0.8200 ± 0.0080
	Basic Unet	0.7012	0.6850	0.7200	0.6985	0.7043	0.7018 ± 0.0134
HD95(mm)	DynSegGAN	5.5636	5.7253	6.2375	6.0521	6.1268	5.9097 ± 0.2388
	DynSegUnet	5.5598	5.5867	5.9536	5.4809	5.9054	5.6973 ± 0.1933
	Basic Unet	15.423	16.712	14.356	17.089	14.295	15.575 ± 1.2973
CD(mm)	DynSegGAN	2.5619	2.7450	3.2609	3.1225	2.4066	2.9634 ± 0.2643
	DynSegUnet	2.6841	2.5421	3.1399	2.9262	2.9477	2.8480 ± 0.2105
	Basic Unet	9.7651	8.9228	10.456	9.2870	9.8441	9.6550 ± 0.5833

表1：使用自动勾画的瘤床标记物作为输入，针对五个测试折的DynSegUnet、DynSegGAN和Basic Unet的分割结果与各个案例之间的平均值之间的定量比较。

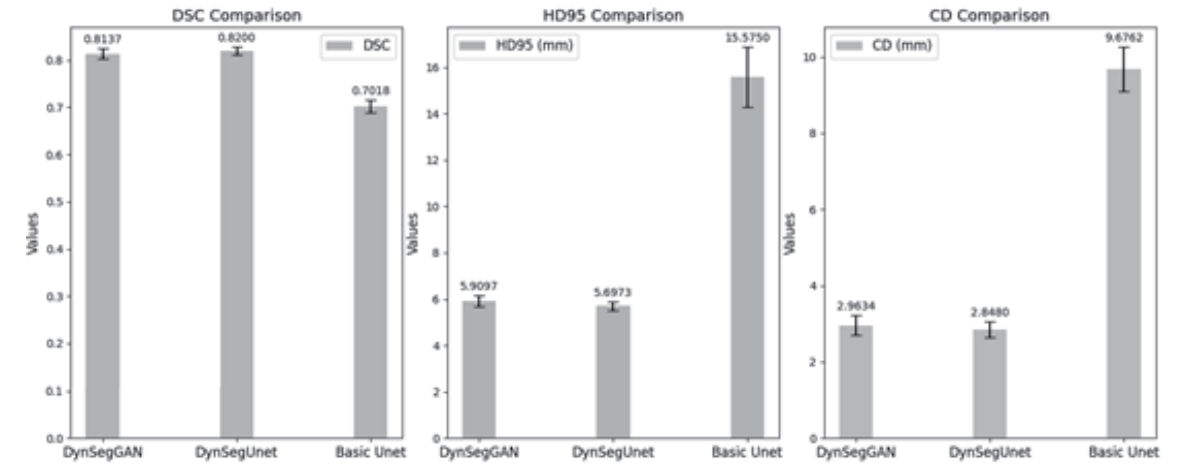


图4：使用自动勾画的瘤床标记物作为输入，针对五个测试折的DynSegUnet、DynSegGAN和Basic Unet的分割结果与各个案例之间的平均值之间的定量比较。

指标	方法	第一折	第二折	第三折	第四折	第五折	平均值 ± 标准差
DSC	DynSegGAN	0.8307	0.8548	0.8308	0.8329	0.8227	0.8344 ± 0.0108
	DynSegUnet	0.8348	0.8525	0.8325	0.8344	0.8167	0.8342 ± 0.0113
	Basic Unet	0.7487	0.7499	0.7267	0.7294	0.7422	0.7394 ± 0.0097
HD95(mm)	DynSegGAN	5.2565	4.9086	5.4788	5.2124	6.1268	5.3966 ± 0.4078
	DynSegUnet	5.2238	5.0508	5.4664	5.1720	6.0289	5.3884 ± 0.3476
	Basic Unet	6.6467	7.6192	8.0921	7.9729	6.8957	7.4453 ± 0.5773
CD(mm)	DynSegGAN	2.2897	2.3030	2.4610	2.4001	2.4066	2.3722 ± 0.0655
	DynSegUnet	2.4118	2.5215	2.3213	2.5033	2.5516	2.4618 ± 0.0844
	Basic Unet	3.1913	3.3251	3.5127	3.0544	3.3072	3.2781 ± 0.1521

表2：使用医生手动勾画的瘤床标记物作为输入，针对五个测试折的DynSegUnet、DynSegGAN和

Basic Unet的分割结果与各个案例之间的平均值之间的定量比较。

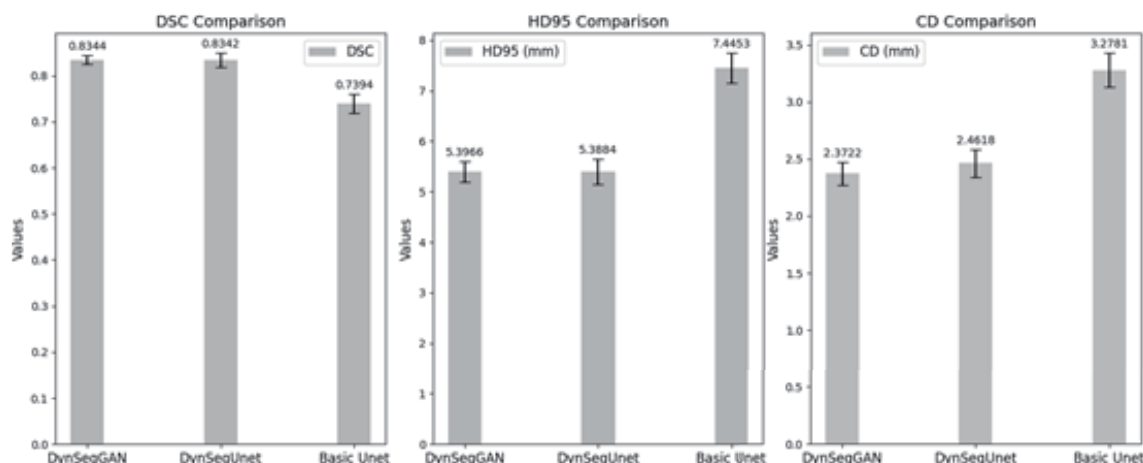


图5：使用医生手动勾画的瘤床标记物作为输入，针对五个测试折的DynSegUnet、DynSegGAN和Basic Unet的分割结果与各个案例之间的平均值之间的定量比较。

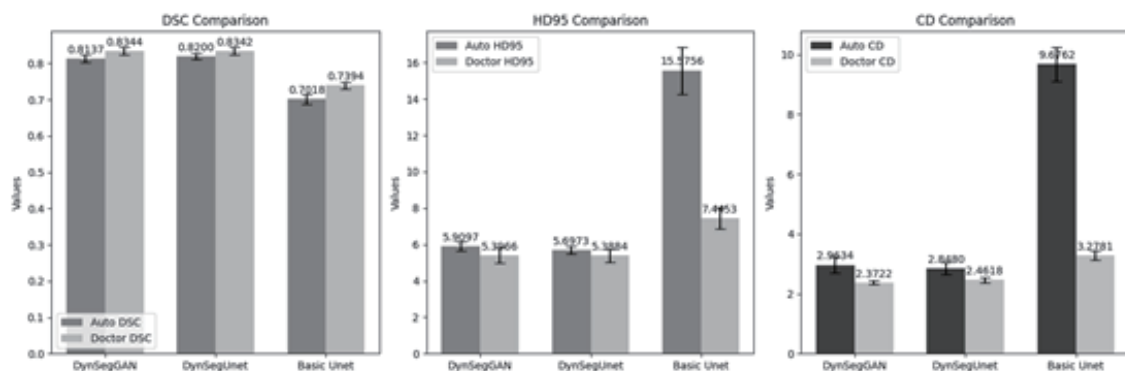


图6：使用自动勾画以及医生手动勾画的瘤床标记物作为输入，针对五个测试折的DynSegUnet、DynSegGAN和Basic Unet的分割结果与各个案例之间的平均值之间的定量比较。

在DSC指标中，DynSegGAN的自动勾画的DSC与手动勾画的DSC较Basic Unet的自动勾画的DSC与手动勾画的DSC分别提升约0.1119与0.095，DynSegUnet的自动勾画的DSC与手动勾画的DSC亦较Basic Unet对应值提升约0.1182与0.0948，显著优化了分割区域的重叠一致性。HD95指标上，DynSegGAN的自动勾画的HD95值与DynSegUnet的自动勾画的HD95值均显著低于BasicUnet的自动勾画的HD95值，降幅达9.6659mm与9.8783mm，分割边界与真实边界偏差更小。CD指标中，DynSegGAN的自动勾画的CD值和DynSegUnet的自动勾画的CD值较Basic Unet的自动勾画的CD值分别下降7.304mm与6.8282mm，突显其在目标中心定位上的优势，空间位置偏差显著降低。可见，DynSegGAN与DynSegUnet通过DSC的显著提升、HD95与CD的大幅下降，全面展现了相较Basic Unet更优的分割性能。此外关于DynSegGAN,本研究中发现，提高对抗网络的对抗权重会导致训练的不稳定性，以及获得更差的分割结果。

在非深度学习方法的结果中，平均DSC为 0.7068 ± 0.0539 ，HD95的均值为 $4.3917 \pm 2.4693\text{mm}$ ，CD的均值为 $2.4829 \pm 2.3242\text{mm}$ ，由此可见，模拟临床情况的外扩情况的非深度学习方法获得的平均HD95数值和平均CD值较小，但其标准差较大，浮动较为明显，勾画的一致性受到严峻的考验。

4讨论和结论

4.1 讨论

在这项研究中，开发了一种瘤床标记物自动识别算法以及一种深度学习模型，用于从术后CT中自动分割CTV-TB。结果表明，自动识别算法成功地在术后CT上从周围正常组织中识别出97.4%的瘤床标

记物。瘤床标记物带来了CTV_{tb}轮廓的定位信息，并为深度学习模型设定了良好的起点。

Unet以前用于在 CBCT 生成的合成CT上分割肿瘤床，DSC的数值较低。后来，Kazemimoghadam 将标记物提供的显著性图整合到Unet模型中，用于TB分割。DSC有所改善，但受到限制。在本研究中，我们自动识别到标记物后也生成了相应的显著性图输入到DynSegGAN以及其他的深度学习模型中，得到的DSC与本研究得到的数值基本一致在本研究中，DSC 得到了进一步改善。改进的 DSC 将归因于自动识别瘤床标记物的算法较为准确、CTV的约束以及生成器中通道注意力引导CTV_{tb}的生成。

本研究存在一定的局限性。首先，训练集数目较少，需要大量的交叉验证来保证学习模型的稳定性。将来将收集更多数据，以使模型更加稳健。后续可以加入多模态图像进行辅助定位，如术前US以及MR。有了这些输入，深度学习模型的分割精度可能将进一步提高。

4.2结论

总之，我们开发了深度学习模型DynSegGAN以及DynSegUnet，将瘤床标记物的位置信息输入到模型中。结果表明，两个模型的性能均显著优于Basic Unet，同时保持较低的计算成本。这是提高临床靶区放疗计划程序的效率和准确性的很有前途的方法。

以专科护士为主导的个案管理护理实践模式
对鼻咽癌精准放疗患者疾病不确定感和满意度的影响

娄书畅 李军 贾如 邰燕 李小冬
江苏省肿瘤医院

摘要 目的：探讨以专科护士为主导的个案管理护理实践模式对鼻咽癌精准放疗患者疾病不确定感和满意度的影响 方法：选取2022年01月– 2024年01月在本院确诊的100例初治鼻咽癌患者随机分为两组，实验组由经过培训的专科护士对鼻咽癌患者实施个案管理护理实践模式；对照组按鼻咽癌患者的一般护理常规进行护理。结果：实验组患者放疗后两周疾病不确定感得分低于对照组；放疗后四周疾病不确定感得分也明显低于对照组；低于放疗前；实验组患者出院时满意度明显高于对照组，差异均具有统计学意义(P<0.05)。结论：个案管理护理实践模式是一种适合肿瘤患者和慢性疾病管理的护理工作模式，该模式可为患者提供连续性、高品质的护理，可明显降低患者疾病不确定感，提高患者满意度和生活质量等，值得临床推广应用。

关键词：鼻咽癌, 个案管理, 疾病不确定感, 满意度

鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma)是一种好发于鼻咽侧壁（尤其是咽隐窝）和顶后壁的头颈部恶性肿瘤，起源于鼻咽黏膜上皮,是我国高发肿瘤之一[1-2]。随着整合医疗的快速发展，患者生存率不断提高,经规范化治疗后5 年总体生存率为80%左右（中国92分期），但其治疗周期较长，治疗引起的各种急性慢性副反应如皮肤、口腔黏膜反应、张口受限、永久性口干等也不断增加，面对放疗不良反应及对预后的不确定性，患者容易产生疾病不确定感，严重影响其生活质量[2-3]。个案管理（Case Management）是结合医院各专业领域为患者提供系统性照护服务的工作模式，以个案为中心强调连续性和全面性的照护模式，它针对患者的疾病特性及个性化的需求，通过沟通，协调与资源的连结分配，以团队方式为患者提供整合性的照护，以达到预期的照护品质以及符合经济效益的照护结果[4-5]。个案管理在肿瘤患者生理、心理、社会问题应用方面均有应用[4-7],其中国内关于乳腺癌的研究比较多，且已形成专家共识[8]。目前有关鼻咽癌个案管理的系统研究较少，因此本研究选择符合入组标准的鼻咽癌初治患者采取个

案管理护理实践模式进行全面管理，探讨其对患者疾病不确定感和住院满意度的影响，现将方法和结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年01月至2024年01月在放疗科住院的符合纳入标准的鼻咽癌患者100例随机分为对照组和实验组。纳入标准：①经鼻咽镜下病理活检确诊的鼻咽癌患者，符合中国抗癌协会鼻咽癌诊治指南与规范修订的诊断标准；②日常生活能自理，无四肢残障；③年龄在 18～65 岁之间；熟知诊断和病情；精神、记忆力正常；有完整的语言表达能力；④研究之前获得知情同意，愿意接受研究人员个案管理模式。两组患者一般资料比较，差异均无统计学差异，具有可比性，结果见表1 (P> 0.05)。

表一 鼻咽癌患者一般资料两组间的比较（ $\bar{x} \pm s$ ；n/%）

项目	对照组（n=50）	实验组（n=50）	t/x ²	P值
年龄(岁)	53.34 ± 10.2	54.45 ± 9.8	0.422 ^a	0.564
性别				
男		27(54.00)	0.040 ^b	0.742
女	25(50.00) 25(50.00)	23(46.00)		
文化程度			0.213 ^b	0.893
小学及以下	7(14.00)	5(10.00)		
初中	21(42.00)	22(44.00)		
高中	13(26.00)	15(30.00)		
大专及以上	9(18.00)	8(16.00)	0.541 ^b	0.909
医疗付费方式				
公费	6(12.00)	4(8.00)		
医保/农合	41(82.00)	37(74.00)		
商业保险	3(6.00)	7(14.00)	0.214 ^b	0.899
自费	0(0.00)	2(4.00)		
职业				
退休	10(20.00)	7(14.00)		
职员	20(40.00)	23(46.00)		
自由职业	13(26.00)	14(28.00)		
农民	7(14.00)	6(12.00)		

注：a为t值；b为x²值

1.1 方法

1.2.1对照组：采取常规护理干预方式。入院时由管床护士进行入院评估、常规检查、健康宣教等；住院期间，由责任护士按照病区工作流程进行护理，包括放疗并发症评估、放疗相关知识宣教、饮食护理、心理护理等；及时解决患者住院期间遇到的问题等。出院前进行出院健康宣教。出院后，指导患者遵医嘱复查；病区护士定期进行电话随访。

1.2.2 实验组

1.2.2.1 参研人员组成

主治医生 3人、放疗中心医技人员2名、肿瘤专科护士2人、老年专科护士1人、营养专科护士1人、心理专科护士1人，共 12人组成个案管理专科小组。由1名肿瘤专科护士担任个案管理师的角色，以个案管理师为主导开展工作。以上人员均具有5年以上鼻咽癌放疗工作经验；本科以上学历；具有良好的沟通、协调及表达能力，医疗、护理骨干优先。

1.2.2.2 培训内容及考核

个案管理的概念及目的、运行模式、实施关键环节、应用等；鼻咽癌放化疗患者常见的护理问题及干预方法；鼻咽癌随访内容及方法等。培训结束后由研究组对参研人员进行理论知识考核与模拟病例考

核,考核通过方可通过参与研究。

1.2.2.3 研究方法

全程个案管理工作分为确诊期、放疗前、放疗期间、放疗结束出院后四个时期,由参研护士按照个案管理五个步骤(评估、计划、评价、反馈及实施)开展从患者入院至出院后1年内全程个案管理工作。全程个案管理内容和方法见表二

表二 全程个案管理内容和方法

项目	评估	计划	实施	评价和反馈	干预方式与时间
确诊期	1.评估患者一般信息等 2.评估患者及家属对治疗方案的接受和配合程度	1.患者入院当天访视1次 2.介绍个案管理情况,建立档案 3.初步制定全程管理方案	1.签署项目知情同意书,实时建立信息交流平台如微信群。 2.建立患者个案管理档案,内容包括患者个人资料以及个案追踪情况等,全程关注患者放疗、营养、疼痛等状况,及时给予护理干预。 4.建立疼痛档案和营养管理档案。	1.评价患者接受个案管理的程度 2.评价患者对治疗的认知及依从性情况、身心状况等 3.及时向医生和管床护士反馈患者情况	访视: 30-40分钟/次 心理咨询: 50-60分钟/次
放疗前	1.评估患者对放疗的认知程度、身心状况等 2.评估患者个人准备程度如皮肤、口腔等 3.评估健康教育掌握程度	1.治疗前1天访视,关注患者准备情况 2.跟进患者检查安排及治疗进程 3.提高患者对治疗的依从性	1.结合患者情况,制订个体化个案管理护理计划,并鼓励参与治疗、护理决策。 3.心理专科护士加强沟通,解答患者疑惑,缓解不良情绪。 4.记录个案管理内容和结果	1.评价患者对治疗认知程度 2.评价患者治疗依从性 3.评价护士工作完成情况	访视: 30-40分钟/次 心理咨询: 50-60分钟/次
放疗期间	1.评估患者放疗期间全身及局部症状等 2.评估患者饮食、休息等情况 3.评估家庭支持系统等	1.定期访视患者 2.提高患者对放疗的依从性和治疗信心	1.参加医生查房及病例讨论,每日指导并协助责任护士进行基础及专科护理、健康教育等。 2.及时发现患者心理、营养、疼痛等问题,予个体化支持。 3.安排每周1-2次专家讲堂、每周1-2次鼻咽癌功能锻炼操视频宣教,根据实际情况随时调整。 3.放疗结束时做好健康宣教和复查时间安排。	1.评价患者各项治疗措施和护理措施的执行情况 2.评价患者放疗不良反应的发生情况 3.评价护士护理工作完成情况	访视: 30-40分钟/次 心理咨询: 50-60分钟/次
放疗结束出院后	1.评估患者放疗并发症的发生情况 2.评估患者对放疗相关知识掌握程度 3.评估患者家庭和社会支持情况	1.根据评估结果安排出院后个案管理计划 2.安排随访方式	1.遵医嘱常规门诊复查。 2.出院后3个月内,每周电话随访,了解患者皮肤、口腔、饮食、心理等情况,每月上门随访指导1次。 3.出院后3-6个月内,每月电话或微信回访患者康复情况,做好患者居家照护及复查指导,并上门随访1次。 4.出院后6个月-1年内继续每月电话或微信回访患者1次,至少上门随访2次。 5.根据追踪结果,给予指导和帮助,必要时调整计划。	1.评价患者放疗不良反应的恢复情况 2.评价患者出院后照顾计划实施情况	电话访视: 10-15分钟/次 上门随访: 50-60分钟/次

1.3 评价指标

1.3.1 疾病不确定感量表[10] (Michel's uncertainty in illness scales, MUIS-A)

疾病不确定感量表是一个自评式量表,主要用于检测住院患者。它对癌症患者的内容效度为0.9,信度系数Cronbach's α 为0.9。量表包括33个项目,4个方面的内容:(1)不明确:13个项目。(2)复杂性:8个项目。(3)不连贯:7个项目。(4)不可预测5个项目。应答者的反应从“完全不同意”到“完全同意”顺次给予1~5分的分值,总分最小为33分,最大为165分。分值越高,疾病的的不确定感越高[9]。

1.3.2 患者满意度调查评价表

采用Lopss量表修订版[11],并经Susan等[12]译的版本,Cronbach's α 系数为0.81。包括2个维度,24个条目,即护理人际关系(14个条目)、患者不满意度(10个条目),各条目采用Likert's 5级评分方法,即很不满意、不满意、一般、满意、很满意,分别赋予1、2、3、4、5分,分数越高,表明患者满意度越好。

1.2.6 统计学方法

采用SPSS19.0统计软件进行统计分析。计数资料以例数、百分比描述,组间和组内比较采用 χ^2 检验。计量资料以均数 $\pm$ 标准差描述,组间比较采用两独立样本t检验。 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 入院当天实验组和对照组患者疾病不确定感得分无统计学差异,放疗后两周实验组患者得分低于对照组,放疗后四周实验组患者得分明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$) (表一)

表一 两组患者疾病不确定感得分 ($X \pm S$)

项目	例数	入院当天	放疗后两周	放疗后四周
对照组	50	124.65 $\pm$ 10.82	108.43 $\pm$ 6.67	77.97 $\pm$ 11.86
实验组	50	124.79 $\pm$ 11.12	99.64 $\pm$ 6.42	50.10 $\pm$ 8.13
T	0.0644	-2.0875	-3.7917	
P	0.9488	0.0396	0.0003	

2.2 出院后实验组护理人际关系分数高于对照组,不满意度得分低于对照组,均有统计学差异。($P<0.01$) (表二)

表二 干预后两组患者满意度比较 ($X \pm S$)

	例数	护理人际关系	不满意度
对照组	50	56.74 $\pm$ 1.85	24.48 $\pm$ 3.06
实验组	50	63.24 $\pm$ 2.12	18.84 $\pm$ 3.01
t	-16.1516	9.8459	
P	0.0011	0.0023	

3 讨论

3.1 以专科护士为主导的个案管理护理实践模式可有效提高鼻咽癌患者的疾病不确定感

疾病不确定感是指患者因缺乏足够的关于疾病的线索和信息,导致判定疾病有关事物的能力不足,从而产生的一种认知感受[9]。有研究表明,疾病不确定感可使患者产生焦虑、抑郁等情绪,干扰患者的医疗决策,造成自我护理依从性下降,最终影响患者的生活质量及康复进程[9-10]。因此,识别患者疾病不确定感对指导临床个性化护理实践具有重要意义。研究发现NPC患者的疾病不确定感水平为中等及以上者的占比超70%[3]。

鼻咽癌对患者是一个严重的应激事件,陌生的就医环境、复杂的检查项目和长期治疗过程、周围人对鼻咽癌预后的不同看法等,使得绝大部分患者在面对就医流程、病程进展、治疗效果和预后等问题时

处于一种茫然、不确定的状态。另外，鼻咽癌患者在放疗过程中，鼻咽、口咽、口腔、鼻腔和颈部淋巴引流区等解剖部位均会受到照射，在杀灭肿瘤细胞的同时对正常组织或器官造成损伤。在早期可有回吸性涕血、鼻塞等症状，晚期可有皮肤黏膜问题、张口困难、颈部活动受限、营养相关症状群；在放化疗后期及康复期患者也面临着复杂的症状管理及功能恢复的过程[12-13]，疾病不确定感增强；另有研究表明，疾病不确定感与抑郁、焦虑和失落等心理因素相关，显著影响患者的心理调节能力、应对能力，影响患者治疗的依从性、疗效和预后，严重影响了患者的生活质量[9-10]。因此有必要在治疗过程采取干预措施来降低患者疾病不确定感。

本研究的基线调查结果显示，对照组鼻咽癌患者的整体疾病不确定感得分平均为（ 124.65 ± 10.82 ），实验组鼻咽癌患者的整体疾病不确定感得分平均为（ 124.79 ± 11.12 ），两组无统计学差异（ $P > 0.05$ ），所有的患者总得分均处于中高水平，这与黄惠明等人研究一致[17]。研究结果显示，对照组患者入院当天疾病不确定感得分为 124.65 ± 10.82 ；放疗两周得分为 108.43 ± 6.67 ；放疗四周时得分为 77.97 ± 11.86 ；实验组患者入院当天疾病不确定感得分为 124.79 ± 11.12 ；放疗两周得分为 99.64 ± 6.42 ；放疗四周时得分为 50.10 ± 8.13 ；差异均具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），说明个案管理护理实践模式通过全程管理可明显降低疾病不确定感，有效增强患者的自我护理能力和应对能力，保证治疗的顺利进行，促进患者康复。

3.3 以专科护士为主导的个案管理护理实践模式可有效提高鼻咽癌患者的住院满意度

护理满意度是衡量护理质量的有效指标。鼻咽癌患者治疗持续时间长且治疗涉及的专科较多，且治疗期间存在很多生理症状上的不适如咽痛、恶心、口干等，现有的医疗照护程序无法满足患者全程、连续的照护需求，严重影响患者治疗依从性和生命质量，影响患者对治疗的满意度[14]。有研究显示，个案管理模式是一种新型医疗管理模式，能为患者提供规范化、个体化、精准化、全方位的服务，通过简便的流程、高质量的诊疗护理服务，保障医疗安全性，有效提高患者满意度，提高其就医体验[14-15]。

本研究结果显示，出院时实验组护理人际关系得分为 63.24 ± 2.12 ，不满意度得分分别为 18.84 ± 3.01 ；对照组护理人际关系得分为 56.74 ± 1.85 ，不满意度得分为 24.84 ± 3.06 。实验组护理人际关系分数明显高于对照组，不满意度得分低于对照组，均有统计学差异（ $P < 0.01$ ）。研究表明，个案管理模式可明显提高患者满意度，提高患者就医体验，促进患者康复，可能与个案管理模式从患者入住病房前开始管理到患者出院准备服务及出院后护理整个过程都能很好地解决患者需求、为患者提供整体护理，加强了护患关系，减少了患者对护士及服务方面的负面情绪等有关。

4 结论

个案管理是国内外在慢性病及肿瘤领域的临床护理工作中最受关注、应用最广的一种新型管理性照护模式[5]。目前欧美和台湾地区的个案管理成效评价全面，成果能得到及时推广，国外大量实践证明个案管理模式具有显著成效[16-18]。近年来国内个案管理在肿瘤领域也取得了较好的效果，但由于该模式起步较晚，缺乏系统、具体的管理模式，尚处于探索起步阶段[19-20]。鼻咽癌初治患者均存在较高水平的疾病不确定感，本研究通过探索个案管理护理实践模式在鼻咽癌患者中应用和效果评价，结果显示其明显降低了患者疾病不确定感，提高患者的住院满意度，提高了患者生活质量。但本研究仅在住院期间进行干预，干预时间较短，且在个案管理具体流程以及在调查分析仍欠全面，在以后的工作中，我们会基于目前的研究结果进一步完善鼻咽癌个案管理流程，对出院后患者进行长期追踪随访，以分析该模式远期效果，更好地指导专科护理工作，并为探索适合我国的肿瘤患者个案管理模式提供借鉴。

泛免疫炎症值对宫颈癌根治术后患者的预后价值研究

陈勇、李梦扬、李添翼、任粤、王昇、王洁、殷旭东
扬州大学附属医院（扬州市第一人民医院）

目的：探讨宫颈癌术后患者术前泛免疫炎症值（PIV）与临床病理特征的关系及预测价值。

方法：回顾性分析扬州大学附属医院2013年01月–2023年12月接受根治性手术治疗的宫颈癌患者228例，收集患者的临床病理资料并计算PIV。ROC曲线确定PIV最佳截断值并将患者分为高低PIV两组，分析PIV与临床病理特征及预后之间的相关性，Cox回归分析影响患者无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）的独立危险因素。

结果：全组患者平均年龄为56岁；I期144例，II期28例，III期56例；鳞癌204例，非鳞癌24例；低分化48例，中高分化180例；淋巴结转移54例；脉管侵犯85例，辅助放/化疗176例。PIV与年龄、FIGO分期、淋巴结转移、肿瘤大小、疾病进展、生存状态显著相关（ $P<0.05$ ）。低PIV组患者中位PFS未到达，1、3、5及7年PFS率分别为96.8%，91.8%，90.1%，88.8%。高PIV组患者中位PFS为78.0个月，1、3、5及7年PFS率分别为100.0%，83.9%，68.5%，49.7%。低PIV组患者中位OS未到达，1、3、5及7年OS率分别为：100.0%，97.2%，94.4%，90.9%；高PIV组患者中位OS为98.0个月，1、3、5及7年OS率分别为：100.0%，94.9%，80.4%，65.6%，低PIV组患者的PFS和OS均显著优于高PIV组患者（ $P<0.05$ ）。多因素Cox回归分析显示淋巴结转移（HR=2.046，95%CI：1.049–3.993， $P=0.036$ ）、放化疗（HR=3.582，95%CI：1.098–11.688， $P=0.034$ ）、PIV（HR=2.550，95%CI：1.286–5.060， $P=0.007$ ）是PFS的独立影响因素；PIV（HR=2.838，95%CI：1.164–6.917， $P=0.022$ ）是OS的独立影响因素。

结论：术前泛免疫炎症值能够预测宫颈癌根治性手术患者的预后，PIV值越高，患者的生存预后越差。

1.5腹移冷点，3背移肺危：乳腺癌放疗腹背误差的非对称剂量裂变

商在春、葛彬彬(通讯)、金建华、李明、吴建亭
南通市肿瘤医院

目的：本研究通过治疗计划系统（Treatment Planning System，TPS），揭示腹背方向摆位误差对计划靶区（Planning Target Volume，PTV）和患侧肺剂量分布的影响，找出腹背方向误差临界阈值与非对称效应，为精准放疗提供循证依据。

方法：本研究回顾性收集2024年1月至2024年10月期间在南通市肿瘤医院接受根治术后乳腺癌放射治疗（Breast Cancer Radiotherapy，BC-RT）患者39例（左侧20例，右侧19例），通过TPS将等中心每隔1.5mm沿腹背方向移动，直至误差到9mm。模拟腹背方向摆位误差对剂量分布的影响，共进行468次模拟计算。采集剂量指标包括PTV：V50、V48、V45（接受 $\geq 50/48/45\text{Gy}$ 的体积百分比）；患侧肺：Dmean、V30、V20（接受 $\geq 30/20\text{Gy}$ 的体积百分比）；心脏Dmean、V30、V20、V10；采用配对样本t检验对数据

进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果: PTV剂量: 无论是向背还是向腹方向的摆位误差, 靶区内的剂量随着摆位误差的增大呈下降趋势, 尤其以V50的下降最为明显。与原计划相比, 当向背误差达到3 mm时, 左侧和右侧BC的V50分别下降了0.90%和1.44%; 而向腹误差为1.5 mm时, 左侧V50、V48和V45分别下降2.07%、0.59%和0.14%, 右侧V50和V48分别下降了2.29%和0.84%, P 值均小于0.05, 差异具有统计学意义。OAR剂量: OAR的剂量随着向背方向摆位误差的增加而逐渐升高, 而向腹方向摆位误差的增加则导致剂量下降。当向背摆位误差为1.5 mm时, 右侧BC患者右肺的V30和V20分别为 $(19.18 \pm 2.44)\%$ 和 $(27.46 \pm 1.74)\%$, 与原计划相比, 尽管存在显著变化, 但均在剂量限值范围内。当向背误差达到3 mm时, 左侧BC-RT患者左肺的Dmean、V30、V20分别增加了8.33%、16.35%和10.60%; 右侧BC-RT患者右肺的Dmean、V30、V20分别增加了8.03%、13.74%和10.60%, 与原计划相比, P 值均小于0.05。当误差达到7.5 mm时, 左/右侧PTV V50分别下降9.42%和8.77% ($P < 0.05$)。

结论: 本研究通过TPS量化了BC-RT患者腹背方向摆位误差的临界阈值与非对称剂量效应。向腹误差对PTV高剂量区V50影响更敏感, 仅1.5mm误差即导致显著变化, 提示靶区深部冷点风险。向背误差对患侧肺危害更突出: 3mm误差引发肺剂量全面超标, 揭示肺卷入高剂量区风险。建议向腹误差控制在1.5mm内, 向背误差控制在3mm内。

治疗前纤维蛋白原/前白蛋白比值 和 C-反应蛋白/淋巴细胞比值对胸段食管鳞状细胞癌 放化疗患者疗效及预后的影响

郭信伟、刘阳晨、周绍兵、叶宏勋、高飞、丁文秀、赵伟伟
泰兴市人民医院

目的: 探讨治疗前纤维蛋白原/前白蛋白比值 (fibrinogen to prealbumin ratio, FPR) 和 C-反应蛋白/淋巴细胞比值 (C-Reactive Protein to lymphocyte ratio, CLR) 对胸段食管鳞癌接受放(化)疗患者治疗效果及生存预后的影响。

方法: 对2014年1月至2018年12月在泰兴市人民医院行根治性放疗或放化疗的150例胸段食管鳞癌患者进行回顾性分析, 基于治疗前的FPR和CLR的中位值, 将患者分为 $FPR \geq 0.195$ 组76例和 $FPR < 0.195$ 组74例, $CLR \geq 4.294$ 组75例和 $CLR < 4.294$ 组75例。治疗效果采用logistic回归分析; 生存预后采用Kaplan-Meier法计算无疾病进展生存率和总生存率, 并Log-rank法检验Cox模型多因素分析。

结果: 整个队列中的总体有效率为69.3%, 其中在 $CLR \geq 4.294$ 组和 $CLR < 4.294$ 组中, 有效率分别为49.3%和89.3%; 而在 $FPR \geq 0.195$ 组和 $FPR < 0.195$ 组中, 有效率分别为52.6%和86.5%。单因素logistic回归分析显示食管鳞癌的治疗效果与肿瘤部位 ($HR=4.103$, 95%CI 1.782-9.452, $P=0.001$)、T分期 ($HR=1.270$, 95%CI 1.117-2.615, $P=0.039$)、N分期 ($HR=1.380$, 95%CI 1.148-2.940, $P=0.034$)、TNM分期 ($HR=1.389$, 95%CI 1.092-2.787, $P=0.035$)、治疗方法 ($HR=0.376$, 95%CI 0.166-0.849, $P=0.019$)、FPR ($HR=0.174$, 95%CI 0.078-0.388, $P < 0.001$) 和CLR ($HR=0.116$, 95%CI 0.049-0.275, $P < 0.001$)。多因素logistic回归分析进一步显示仅治疗方法($HR=0.488$, 95%CI 0.181-0.929, $P=0.038$)、TNM分期($HR=1.173$, 95%CI 1.009-2.227, $P=0.041$)、FPR ($HR=0.327$, 95%CI 0.133-0.807, $P=0.015$) 和CLR ($HR=0.197$, 95%CI 0.077-0.501, $P=0.001$) 是疗效的独立危险因素。此外, 单因素生存分析显示, 肿

瘤部位、T 期、N 期、TNM 分期、治疗方法、淋巴细胞、纤维蛋白原、前白蛋白、CRP、FPR 和 CLR 均与胸段食管鳞癌患者的无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 显著相关 (HR=2.025、1.530、1.408、1.649、0.564、0.662、1.994、0.620、3.140、3.646、2.165, $P<0.05$; HR=2.087、1.206、1.91、1.472、0.439、0.610、2.375、0.580、4.525、4.581、2.595, $P<0.05$)。多因素 Cox 比例风险回归模型分析显示, 仅 TNM 期、治疗方法、FPR 和 CLR 是 PFS 的独立预后因素 (HR=1.338、0.591、1.518、2.955, 95%CI: 1.106 ~ 1.975、0.377 ~ 0.927、1.114 ~ 2.649、1.853 ~ 4.713, $P<0.05$) , 也是 OS 的独立预后因素 (HR=1.183、0.429、1.316、3.929, 95%CI: 1.008 ~ 2.115、0.268 ~ 0.687、1.015 ~ 2.126、2.325 ~ 6.638, $P<0.05$)。

结论: FPR 和 CLR 在预测胸段食管鳞癌接受放(化)疗患者近期疗效及生存预后方面具有重要价值。

耦合BKA与神经网络模型的多叶准直器叶片位置 预测算法研究

龙鹏程

中科超精(南京)科技有限公司

目的: 多叶准直器 (Multi-Leaf Collimator, MLC) 在现代放射治疗中发挥关键作用, 通过精确控制叶片位置以确保射线精准照射肿瘤, 适用于多种放射治疗技术。在放射治疗中, MLC 叶片的实际位置与计划位置之间的偏差可能导致剂量分布偏离, 影响放疗的精准性。为提高放疗治疗效果和安全性, 本文提出了一种结合黑翅鸢算法 (Black-winged Kite Algorithm, BKA) 与反向传播神经网络 (Backpropagation Neural Network, BPNN) 的预测模型 (BKA-BPNN), 用于精确预测 MLC 叶片位置。

方法: 本研究基于中科超精自主研发的 KylinRay-MELAC 医用直线加速器的治疗日志数据。该加速器配备有 120 片 MLC 叶片系统。从加速器日志文件中提取剂量分数、计划叶片位置、实际叶片位置、速度、加速度、相邻叶片位置、叶片间隙等其他相关参数作为输入变量, 以叶片实际位置作为预测目标。将输入参数与输出进行映射, 以预测治疗计划执行过程中 MLC 叶片位置。70% 的数据用于模型训练, 30% 的数据用于验证和测试模型性能, 使用均方误差 (Mean Squared Error, MSE)、误差直方图以及相关系数 R 评估预测模型的性能, 展示预测叶片位置与实际交付位置之间的关系。

结果: 与传统反向传播神经网络 (BPNN) 及径向基函数神经网络 (RBFNN) 模型相比, BKA-BPNN 模型在预测 MLC 叶片位置方面表现更优, 平均绝对误差 (Mean Absolute Error, MAE) 为 0.0026 mm, 均方误差 (MSE) 为 $1.5 \times 10^{-5} \text{ mm}^2$ 。相比之下, BPNN 模型的 MAE 为 0.079 mm, MSE 为 0.01 mm^2 ; RBFNN 模型的 MAE 为 0.112 mm, MSE 为 0.03 mm^2 。此外, BKA-BPNN 模型在不同叶片序列上的表现稳定, 适用于预测不同编号叶片的位置, 具有通用性好的优点, 且预测时间短, 效率高。

结论: BKA-BPNN 模型能够实现所有 MLC 叶片位置的高精度预测, 预测精度显著优于传统神经网络预测模型, 能够有效识别计划与实际叶片到达位置之间的偏差, 为剂量验证与 MLC 质量控制提供了精确可靠的工具, 从而提升放疗治疗的精度。

宫颈癌固定野调强计划Portal Dosimetry剂量验证中复合野与大野的比较分析

时飞跃、吕懂霞、霍新颖、王敏、秦伟、赵环宇、魏晓为
南京市第一医院

目的：由于宫颈癌靶区较大，使用Eclipse治疗计划系统设计固定野调强放疗计划时，其射野通常为大野（LF），一个大野通常由一对分野（SF）组成。使用基于电子射野影像装置（EPID）的Portal Dosimetry（PD）系统进行放疗计划剂量验证的应用越来越多。本研究使用PD软件模块提供的菜单工具，对宫颈癌固定野调强计划PD剂量验证中复合野（CF）与大野的结果进行比较分析，为物理师进行相应的剂量验证工作提供有益的数据参考。

方法：选取21例宫颈癌患者的固定野调强计划进行研究，每例计划包含7个大野，每个大野由一对分野组成。使用Eclipse分别制作仅含分野和仅含大野的两种PD剂量验证计划，并使用Clinac iX直线加速器执行上述验证计划。使用PD软件模块直接得到大野的Gamma通过率；使用复合野菜单工具，由一对分野得到相应复合野的Gamma通过率。使用G值表示Gamma通过率。对复合野、大野和分野的G值进行统计分析和比较研究。

结果：由21例宫颈癌患者的PD验证计划，共计得到147个复合野和147个大野的G值，中位值分别为99.2%和98.3%。使用秩和检验对复合野和大野两种射野的G值进行比较，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。计算得到复合野和大野的G值差异 $\Delta G=G(\text{CF})-G(\text{LF})$ ， ΔG 的中位值为0.9%。147个分野1、147个分野2和全部294个分野的G值的中位值分别为99.7%、99.9%和99.8%。比较分析可见，两种分野和所有分野的G值总体上大于复合野和大野的相应值。

结论：宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤之一，调强放疗是宫颈癌治疗的重要手段。由本研究结果可见，在宫颈癌固定野调强计划的PD剂量验证中，复合野和大野的Gamma通过率有统计学差异；从Gamma通过率数值上看，总体上分野大于复合野，复合野大于大野。本研究的数据和分析结果提示，在实际的放疗计划剂量验证工作中，若大野的PD剂量验证结果不理想，可考虑使用分野验证进而得到复合野的剂量验证结果。

直肠癌患者在TOMO放疗中膀胱充盈体积变化对配准参数的影响

徐楠、孙向东
中国人民解放军东部战区总医院

目的：借助TOMO自带的兆伏级CT成像和配准系统，研究放疗中同体位下，患者实际膀胱体积与计划体积变化对配准参数的影响。

方法：选取放射治疗中心直肠癌患者共22例，患者仰卧位，双手抱头至于额前，用热塑体膜固定，

定位时嘱患者尽可能排空膀胱,随后饮500~1000ml水,患者主诉尿胀后使用便携式膀胱容量测量仪为其测量膀胱,若患者无明显尿感,则饮水40~60分钟后为其测量膀胱,膀胱容量达200~350ml时为患者进行体位固定,并进行放疗定位工作。在后续治疗时体位固定、CT扫描和治疗配准3个环节中重复此指示。患者每次治疗摆位前,测量实际膀胱充盈体积,并与初次定位时膀胱体积比较并记录。每次治疗前使用TOMO机载的MV级CT机进行计算机断层扫描,将获取到的图像与原定位CT图像配准,记录六维方向摆位误差数据并完成三维校正。其中分别记录病人每次膀胱充盈程度,用百分比量化,分别为膀胱充盈程度 $\leq 85\%$ (充盈度欠缺),膀胱充盈程度 $\geq 90\%$ (充盈度良好)状态下计算机自动(初始)配准数据以及手动修正配准参数。两种状态下22例患者449组数据进行比较,分析膀胱体积变化配准参数改变的相关性。

结果:22例患者在放疗过程中膀胱充盈程度与原计划膀胱体积均有不同程度的变化。患者膀胱体积的变化和对配准参数的相关性,在六维方向上较大的摆位误差。膀胱充盈状态与摆位LAT、LNG方向误差相关,即膀胱充盈状态显著影响LAT、LNG方向的摆位误差。

通过 Pearson 相关分析发现,在平移参数方面,膀胱充盈体积与 LAT、LNG方向位相关,相关系数分别为 LAT方向 $r = -0.089$, $P = 0.008$, $P < 0.05$; LNG方向 $r = 0.095$, $P = 0.005$, $P < 0.05$ 。表明患者身体在左右,前后方向上的偏移程度与膀胱充盈体积密切相关。

自动校准状态下,膀胱充盈状态与摆位LNG、ROLL方向误差相关,即膀胱充盈状态显著影响LNG、ROLL方向的摆位误差。

相关系数分别为LNG方向 $r = 0.116$, $P = 0.015$, $P < 0.05$; ROLL方向 $r = 0.118$, $P = 0.013$, $P < 0.05$ 。表明患者身体在前后、矢状面旋转方向上的偏移程度与膀胱充盈体积密切相关。

手动校准状态下,膀胱充盈状态与摆位ROLL方向误差相关,即膀胱充盈状态显著影响ROLL方向的摆位误差。

结论:直肠癌放疗患者膀胱充盈程度与摆位配准参数之间有一定相关性。直肠癌患者放疗中,膀胱充盈的不一致影响摆位误差的精度,进而影响治疗的精准和疗效。

中性粒细胞与淋巴细胞比率和血小板与淋巴细胞比率 在不可手术切除肝细胞肝癌患者放射治疗中的预后判断价值

田小强、李英、王礼学、王海玉、张启佳、童金龙
南京市第二医院

目的:在免疫治疗兴起的背景下,血液学指标中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)和血小板与淋巴细胞比率(PLR)在肿瘤预后评估中的作用日益受到关注。本研究旨在探讨不可手术切除肝细胞肝癌(α HCC)患者在放射治疗前后NLR和PLR的变化情况,及其在临床预后判断中的价值。

方法:收集2015年1月至2020年12月在南京市第二医院接受姑息性放疗的 α HCC患者,其符合肝细胞肝癌诊疗规范(2019年版)的诊断标准,并且满足首次放疗、预期寿命大于3个月、肝功能Child评级为A或B等纳入标准,排除肝脏转移性肿瘤、中途未完成放疗计划等情况。回顾性分析患者的临床基线资料及剂量学参数,包括年龄、性别、肿瘤大小、巴塞罗那(BCLC)分期等,并计算放疗前1周及放疗后1周、4周、8周的NLR和PLR值。放射治疗采用3D-CRT技术、常规分割照射。随访截止至2023年12月,依据RECIST 1.1标准进行疗效评估,计算总体生存率(OS)和无进展生存率(PFS)。借助SPSS 23.0统计软件进行分析,绘制ROC曲线确定最佳截断值,采用Kaplan-Meier检验

进行生存分析, Cox 比例风险回归模型用于单因素和多因素预后分析。

结果: 本研究共纳入 84 例 uHCC 患者, 其中男性 59 人 (70.2%), 女性 25 人 (29.8%), 中位年龄 44 岁。放疗后 1 周患者的 NLR 和 PLR 值均较放疗前显著升高 ($F=2.93, P<0.05$), 且在后续观察中出现升高趋势。通过 ROC 曲线确定放疗后 1 周 NLR 和 PLR 的最佳截断值分别为 2.52 和 157.4。近期疗效分析显示, NLRlow 组和 PLRlow 组的疾病控制率 (DCR) 显著高于 NLRhigh 组和 PLRhigh 组 ($P<0.05$)。生存分析表明, NLRlow 组和 PLRlow 组患者的 OS 和 PFS 明显长于 NLRhigh 组和 PLRhigh 组 ($P<0.05$)。单因素和多因素 Cox 比例风险回归分析结果显示, NLR ($HR=3.01, 95\% CI 1.12-8.95$) 和 PLR ($HR=3.45, 95\% CI 1.40-8.55$) 是患者死亡风险的独立危险因素。

结论: 综上所述, NLR 和 PLR 可作为 uHCC 患者放疗后的独立预后预测因子, 放疗后 1 周的 NLR 和 PLR 值对患者的预后判断具有重要价值。但本研究存在回顾性设计、随访时间不均匀、外周血细胞计数可能存在测量偏差等局限性, 后续需开展更全面的前瞻性研究以完善相关影响因素。

基于Transformer和信息瓶颈理论的 混合U-Net扩散模型用于CBCT到CT合成

周含、胡灿、沈泽天
南京医科大学第四附属医院

目的: 锥形束计算机断层(CBCT)扫描在图像引导放射治疗(IGRT)过程中进行实时监控及患者治疗位置校正, 提高了放射治疗的精准度。然而, 相较于计算机断层(CT)高质量图像而言, CBCT图像存在较为严重的伪影和噪声, 这极大阻碍了CBCT在IGRT中的应用。因此, 通过CBCT到CT的合成来提升CBCT图像质量势在必行。

方法: 在本研究中, 我们提出了一种基于Vision Transformer(ViT)和信息瓶颈理论的混合Unet扩散模型(HUDiff), 首先针对扩散模型原始Unet只能保留和传递局部特征信息等缺陷, 提出了基于ViT的Unet框架, 利用自注意力机制特性, 在生成图像时自动关注图像不同位置的信息, 旨在更好地理解图像全局特征。其次, 在Unet底部引入变分信息瓶颈模块, 通过过滤冗余和无关信息并压缩关键的输入数据, 旨在有效地总结输入, 更好地捕捉关键特征。最后, 引入动态调制因子, 平衡主干网络和跳跃连接的特征贡献, 旨在配合扩散模型进行更好的反向去噪。

结果: 在Brain数据集上, 我们的方法在MAE、PSNR、SSIM和NCC四个评估指标分别为23.3114、31.3410、0.9862和0.9831, 均优于其他算法。同时, 我们在不改变任何参数的情况下将其应用于H&N数据集, 其MAE、PSNR、SSIM和NCC四个评估指标分别为26.1114、30.8847、0.9802和0.9798, 相较于其他算法也展现出了卓越的优势。同时我们也从多个角度可视化结果来分析不同模型之间的细节差异, 我们所设计的网络能够在生成图像时自动关注图像不同位置的信息, 更好地理解全局特征, 并能够有效的保留关键信息。

结论: 本研究提出了一种新颖的混合Unet条件扩散模型框架HUDiff, 旨在从CBCT合成高质量sCT, 用于未来的临床实践。我们在Brain和H&N数据集上进行了充分实验, 定量指标评估和视觉展示表明, HUDiff相较于最新的算法而言, 生成出的sCT具有更大的优势, 验证了模型的临床适用性和鲁棒性, 在未来的临床实践中, 该方法可帮助临床医生用于制定放疗计划。

E2F7 通过上调 USP47 抑制 YAP1 泛素化，促进 PDAC 进展和吉西他滨耐药

韩枫¹, 湛婉迪², 叶青³, 张浩⁴, 马建新¹

1 连云港市立东方医院; 2 滨州医学院附属烟台医院

2 上海交通大学医学院附属仁济医院; 3 上海交通大学医学院附属仁济医院

胰腺导管腺癌(PDAC)是消化系统中最致命的肿瘤之一。E2F7是一种属于E2F家族的转录因子,已被确认为在多种癌症的侵袭和转移中起关键作用。在这项研究中,我们发现 E2F7 在 PDAC 中的表达明显升高,这与不利的临床结果相关。体外研究发现,沉默 E2F7 可阻止 PDAC 细胞的增殖和运动,动物实验进一步验证了 E2F7 有助于 PDAC 的进展。机制上,E2F7作为一种转录因子,能与USP47启动子结合。而USP47作为一种去泛素化酶,能抑制YAP1的泛素化和降解过程,提高YAP1蛋白的稳定性,进而促进胰腺癌进展和耐药。综上所述,这些研究结果突显了E2F7在PDAC细胞中的促肿瘤功能和分子基础,靶向E2F7在治疗PDAC中显示出巨大的潜力。

关键词: E2F7, 去泛素化, USP47, PDAC, Hippo信号通路

局部放疗联合IP10修饰的靶向CLDN18.2的CAR-T细胞治疗胰腺癌实体瘤的疗效及机制研究

邱乐然、薛姣、秦颂兵

苏州大学附属第一医院

目的:胰腺癌的死亡率高,预后差,并且其对放疗均不甚敏感。嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法在血液系统恶性肿瘤中取得了显著疗效,而在实体肿瘤中的应用却面临诸多挑战。放疗治疗,因其特殊的免疫调节效应,可为CAR-T细胞对抗实体瘤扫清部分阻碍。本研究制备了分泌趋化因子10(IP10)的靶向CLDN18.2的小鼠四代CAR-T细胞,旨在研究局部放疗联合IP10修饰的靶向CLDN18.2的CAR-T细胞治疗胰腺癌的疗效、作用机制以及未来发展潜力,为胰腺癌治疗提供新思路,为改善CAR-T细胞治疗实体瘤疗效提供新方案。

方法:1、小鼠CAR-T细胞的构建与制备:通过逆转录病毒转导小鼠T细胞,构建靶向CLDN18.2的CAR-T及IP10分泌型CAR-T(IP10-CAR-T)。流式检测CAR表达率,及T细胞表型,ELISA验证IP10的分泌。

2、体外功能实验:上述CAR-T细胞与未转导T细胞体外培养检测CAR的表达率、表型、IP10释放情况等。

3、体外放疗杀伤实验:利用不同放疗剂量照射表达CLDN18.1或18.2的Panc02(经慢病毒转染的小鼠胰腺癌细胞)或KPC(小鼠自发表达CLDN18.2的胰腺癌细胞)肿瘤细胞,选择合适的体外放疗剂量。将上述各肿瘤细胞按上述剂量进行放疗后与CAR-T细胞按不同效靶比(E:T)共培养48h后检测放疗联合

CAR-T细胞的体外杀伤作用。

4、小鼠CAR-T细胞联合放疗体内抗肿瘤效应及机制研究：在CD45.2+ C57BL/6小鼠背部构建Panc02-CLDN18.2细胞皮下瘤模型。当肿瘤达到200 mm³后分6组（n=6）：PBS、8Gy放疗组、CAR-T组、IP10-CAR-T组、8Gy+CAR-T组，8Gy+IP10-CAR-T组。CAR-T在放疗后24h输注，输注前用环磷酰胺进行清淋处理，每三天检测小鼠肿瘤体积以及生存情况。构建KPC模型重复上述实验。

5、肿瘤二次攻击实验：对经过联合治疗后肿瘤完全消退的小鼠重新构建皮下瘤，分别在小鼠左/右侧背部种植Panc02-CLDN18.1和Panc02-CLDN18.2肿瘤，观察肿瘤生长情况，评估联合治疗产生的记忆性免疫效应。

6、远隔效应研究：在CD45.2+ C57BL/6小鼠的左右两侧背部分别构建皮下瘤模型，对原位端肿瘤进行放射治疗后观察肿瘤生长情况。

7、机制分析：联合治疗后定期采集小鼠脾脏及肿瘤组织，利用流式细胞术检测肿瘤浸润CAR-T（CD45.1+CAR+）及其他免疫细胞，并将采集的小鼠肿瘤组织行转录组测序及免疫荧光染色检测。

结果与结论：1、CAR-T细胞构建成果：成功制备较高CAR阳性率且稳定分泌IP10的CAR-T细胞，且T细胞表型无明显差异。

2、体外协同杀伤效应：放疗联合IP10-CAR-T在体外杀伤效果优于单独治疗。

3、体内抗肿瘤效果显著：在Panc02-CLDN18.2和KPC皮下瘤模型中，局部放疗联合IP10-CAR-T显著抑制肿瘤生长并延长小鼠生存期。

机制：IP10的修饰增强了CAR-T细胞的趋化，体现为CAR-T细胞在肿瘤部位浸润增多。放疗重塑了肿瘤免疫抑制微环境，增强CAR-T细胞浸润，并协同激活外源性与内源性抗肿瘤免疫应答。

4、诱导长效免疫记忆：联合治疗激活了外源性及内源性抗肿瘤免疫记忆效应。

5、远隔效应增强：放疗不仅抑制原位瘤，还可通过系统性免疫激活抑制未照射的远端肿瘤。

Kupffer细胞来源的IL-6通过激活肝细胞STAT3 促进Ccn1转录加重放射性肝损伤

宋星、顾文栋

常州市第一人民医院

目的：放射性肝损伤（Radiation-induced liver disease, RILD）是上腹部肿瘤（如肝癌、胰腺癌）放疗后常见的严重并发症，其临床发生率约为5%–15%，可导致肝功能衰竭甚至死亡。尽管RILD对患者预后影响显著，但其发生发展的细胞分子机制仍存在诸多未解之谜。现有研究表明，肝脏内多种细胞类型（如肝细胞、Kupffer细胞、肝星状细胞）及细胞因子网络在RILD中可能发挥协同作用，但细胞间信号传递的具体路径与关键调控节点尚未明确。深入解析RILD的分子基础，对开发针对性预防和治疗策略具有重要意义。

方法：本研究以SD大鼠为动物模型，通过单次肝区30 Gy电子线辐射（Irradiation, IR）构建RILD模型。采用10× Genomics平台对IR后的大鼠以及对照大鼠的肝组织进行单细胞RNA测序（Single-cell RNA sequencing, scRNA-seq），使用Seurat软件进行细胞分群与差异基因分析，重点筛选辐射后高表达的细胞因子基因。通过染色质免疫沉淀（Chromatin immunoprecipitation, ChIP）实验结合qPCR，验证关键转录因子与靶基因启动子的结合活性。体外实验选用大鼠肝细胞系BRL-3A，通过电子线照射联合白细胞介

素-6 (Interleukin-6, IL-6) 组蛋白处理模拟体内微环境, 利用流式细胞术检测细胞凋亡与细胞周期分布, 采用Western blot检测STAT3磷酸化水平、细胞周期蛋白G1 (Cyclin G1, CCNG1)、TP53及H2AX蛋白表达, 通过慢病毒感染构建Ccng1敲低细胞株。

结果: IR后2周大鼠肝组织出现典型病理改变, 包括中央静脉周围肝细胞空泡变性、肝血窦扩张充血, 炎症细胞 (中性粒细胞、巨噬细胞) 浸润程度显著高于3天、1周及4周组, 提示IR后2周为肝损伤急性期。ScRNA-seq分析显示, IR后2周肝组织中Kupffer细胞占免疫细胞比例达42.4%, 较正常肝组织 (18.7%) 显著升高, 且特征性高表达IL6基因。细胞互作分析表明, Kupffer细胞与肝细胞间IL-6/IL-6R信号通路富集。体内实验证实, IR前腹腔注射抗IL-6中和抗体可显著降低血清ALT/AST水平 ($p<0.01$), 减少TUNEL阳性肝细胞数量 ($p<0.05$), 而注射IL-6信号拮抗剂sgp130Fc (阻断非经典信号通路) 未观察到保护效应, 提示IL-6通过经典信号通路 (IL-6/IL-6R/gp130) 发挥作用。KEGG分析显示, IR后肝细胞中JAK-STAT信号通路显著激活。ChIP实验证实, p-STAT3特异性结合于Ccng1基因启动子区。体外实验表明, 外源性IL-6可加剧IR诱导的BRL-3A细胞G2/M期阻滞 (G2/M期细胞比例从28.3%升至45.7%) 和凋亡率 (早期凋亡率从15.6%升至32.1%), 而Ccng1 shRNA敲低可逆转上述效应 (G2/M期比例降至31.2%, 凋亡率降至18.9%)。机制上, Ccng1敲低加速IR后H2AX的降解, 并通过抑制CCNG1-TP53结合上调TP53蛋白水平。

结论: 本研究揭示了RILD发生中的关键信号轴: 辐射诱导Kupffer细胞分泌IL-6, 通过旁分泌作用激活肝细胞JAK-STAT3通路, 磷酸化的STAT3结合于Ccng1启动子促进其转录。CCNG1蛋白通过促进TP53泛素化降解, 削弱肝细胞DNA损伤修复能力, 最终加剧细胞凋亡与肝组织损伤。该发现不仅阐明了RILD中免疫-实质细胞交互作用的新机制, 也为临床开发IL-6抗体或STAT3抑制剂预防RILD提供了理论依据。未来研究可进一步探索CCNG1下游泛素连接酶的具体靶点, 及该通路在人类RILD中的临床相关性。

胸腺法新联合布拉格治疗晚期实体瘤的临床研究 (布拉格5.0研究)

孔月虹、李仕成、徐美玲、张军军、赵向荣、邢鹏飞、张力元
苏州大学附属第二医院

研究背景: 淋巴细胞减少是影响免疫治疗疗效的关键阻碍之一。尤其在放疗联合免疫治疗中, 放疗治疗引发的淋巴细胞减少会进一步抑制患者的免疫反应, 显著降低治疗效果。胸腺法新(T α -1)作为一种经典的免疫调节剂, 有保护T细胞功能、提高淋巴细胞计数、缓解T细胞耗竭等多方面作用。布拉格1.0研究已初步验证了其在晚期实体瘤治疗中的安全性和有效性, 仍有部分患者未能获益, 因此, 本研究提出根据循环T细胞进行胸腺法新剂量调控的布拉格治疗模式, 通过开展前瞻性多中心临床试验, 探索该治疗模式的有效性和安全性, 同时探索此治疗模式对循环免疫特征改变的潜在的机制。

研究方法: 本研究为前瞻性多中心临床研究, 已纳入21例复发或转移的晚期实体瘤患者。治疗方案包括: 根据患者T淋巴细胞水平精准调控T α -1负荷剂量, 随后联合大分割放疗(24Gy/8Gy/3f)、PD-1抑制剂和GM-CSF(200 μ g/d, 连续7天), 至少治疗2周期后行维持治疗。本研究通过RECIST1.1标准评估疗效, 主要终点为客观缓解率(objective response rate, ORR), 次要终点包括疾病控制率(disease control rate, DCR)、无疾病进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)及治疗相关毒性反应。采用流式细胞术分析治疗前后淋巴细胞亚群的数据, 并进行治疗前后外周血单细胞和TCR测序, 探

索其潜在的免疫治疗作用机制。

研究结果：截至2024年10月，21名患者中17例完成疗效评估。ORR为23.8%，DCR为47.6%。中位PFS为3.97个月(95% CI:2.67–6.97个月)，中位OS尚未达到。单因素分析提示，转移灶数目、中性粒细胞与淋巴细胞比率和血小板与淋巴细胞比率与PFS显著相关($p<0.05$)。安全性分析中，未出现 ≥ 3 级治疗相关不良反应，常见不良反应包括乏力、食欲减退和轻度皮疹。循环免疫细胞分析表明，胸腺法新负荷剂量后CD8+T细胞和NK细胞数量升高，CD4+TEM比例上升，而Treg细胞显著减少。治疗前后外周血单细胞和TCR测序结果显示，GZMK+CD8+T细胞群在疾病控制组患者中治疗前后细胞比例比疾病进展患者明显升高，同时TCR扩增增加，而疾病进展患者中TRDV2+CD8+T细胞群比例在治疗后升高明显，TCR扩增增加。

研究结论：布拉格5.0治疗在晚期实体瘤中展现出良好的疗效和安全性，负荷剂量胸腺法新治疗能够显著改变循环免疫特征。两个T细亚群，GZMK+CD8+T细胞群和TRDV2+CD8+T细胞群与治疗疗效密切相关，本研究首次在布拉格1.0治疗基础上引入基于循环T细胞数量确定胸腺法新剂量的调控模式，优化了布拉格治疗策略，为晚期实体瘤的个性化治疗提供了潜在新方向，疗效和机制仍需进一步扩大样本量研究。

一线化疗联合免疫治疗后胸部巩固放疗改善广泛期小细胞肺癌患者的预后：一项多中心回顾性分析

姚楠¹、李帅²、裴逸贤¹、李娜³、全少东⁴、姚元虎¹

1. 无锡市人民医院；2. 江南大学附属医院；3. 徐州市中心医院；4. 徐州市肿瘤医院

目的：小细胞肺癌约占原发性支气管肺癌的13%~17%，因其生长速度快、恶性程度高、转移早及预后差等特点，约70%的患者在确诊时已发展为广泛期。对于一线化疗后有胸内残留的广泛期小细胞肺癌(extensive stage small cell lung cancer, ES-SCLC)患者，具有里程碑意义的CREST试验证明了胸部巩固放疗(consolidative thoracic radiotherapy, cTRT)可提高局部控制率并改善总生存期(overall survival, OS)。然而，ES-SCLC一线化疗联合免疫治疗后cTRT的疗效和安全性在很大程度上仍是未知数。本研究旨在评估四个癌症中心的ES-SCLC患者一线化疗联合免疫治疗后cTRT的真实世界结果。

方法：2019年3月至2021年11月期间，对一线化疗联合免疫治疗后无疾病进展的ES-SCLC患者进行回顾性分析。所有患者均接受免疫治疗加铂类-依托泊苷双药方案的化疗，每3周1次，共6个周期。免疫维持治疗每三周进行一次，直到疾病进展或观察到不可接受的毒性发生。cTRT采用调强放疗技术。根据cTRT与否，患者被分配到cTRT组或非cTRT组。我们通过中位总生存期(median overall survival, mOS)和中位无进展生存期(progression-free survival, mPFS)来评估疗效，并通过计算不良事件的发生率来评估其安全性。

结果与结论：这项研究共纳入了72名ES-SCLC患者，中位随访时间为34.66个月。其中29名患者接受了cTRT，43名患者未接受cTRT。在cTRT组和非cTRT组中，mPFS分别为11.50个月和8.02个月，HR为0.60(95% CI 0.36–0.99, $P=0.043$)。cTRT组的mOS也明显长于非cTRT组(28.68个月vs. 16.30个月，HR=0.56, 95% CI 0.32–0.96, $p=0.033$)。根据多因素分析，存在胸外转移和免疫治疗周期 ≥ 6 是影响生存期的独立预后因素。探索性亚组分析显示，年龄 <65 岁、美国东部肿瘤协作组体力状态评分为0–1、无胸外转移、初始远处转移病灶数 <3 、免疫治疗周期 <6 、无预防性脑照射组的OS明显延长。该研究中没有治

疗相关的死亡病例出现,大多数不良反应为1-2级且两组间不良事件发生率无显著差异。3级及以上不良事件主要为中性粒细胞计数减少、白细胞计数减少、贫血。cTRT组的3-4级肺炎、食管炎仅发生1例,且经对症治疗后好转。

结论:一线化疗联合免疫治疗后cTRT具有良好的安全性,且可显著提高ES-SCLC患者的生存率。该研究为大型前瞻性随机临床研究的开展奠定了基础。

基于USP18探讨花旗松素对放射性肺损伤保护作用的实验研究

郭浩淳¹、王万鹏²、陈佳佳²、董磊¹、李庆菊²、张海军¹

1. 东南大学附属中大医院; 2. 南京医科大学康达学院附属涟水人民医院

目的: 探讨花旗松素(Taxifolin, TAX)对X射线致放射性肺损伤的保护作用及机制。

方法: 将20只C57BL/6小鼠按随机数表法分为对照组、模型组、给药组、治疗组, 每组5只。给药组、治疗组辐照前3天给予花旗松素腹腔注射(30 mg/kg), 模型组、治疗组给予6 MV X射线, 15 Gy单次全胸腔照射, 构建放射性肺损伤小鼠模型, 辐照后治疗组采取每隔1天给药, 连续给药至6周, 24周后处死小鼠并取材。HE染色检测肺组织病理形态; 马松染色检测肺组织纤维化; 细胞衰老 β -半乳糖苷酶(SA- β -Gal)染色检测肺组织细胞衰老情况; 免疫组化检测肺组织去泛素化酶(USP18)、Yes相关蛋白(YAP)表达; Western blot检测核因子p21、p16、USP18蛋白表达。

结果: 对照组小鼠肺系数最低(4.93 ± 0.211), 模型组小鼠肺系数最高(7.00 ± 0.358), 而治疗组(6.11 ± 0.315)低于模型组, 两组比较差异具有统计学意义($t=4.184$, $P<0.01$); 与模型组相比, 治疗组的HE评分($t=3.883$, $P<0.01$)、马松染色评分($t=5.143$, $P<0.01$)均降低; 与对照组相比, 模型组C57BL/6小鼠肺组织上皮细胞SA- β -gal活性明显增强, 细胞衰老明显, 细胞周期依赖性激酶抑制剂p21及p16的蛋白表达增强($t=16.40$ 、 10.39 , $P<0.01$); 而治疗组SA- β -gal活性降低, p21及p16的蛋白表达减少($t=6.036$ 、 3.356 , $P<0.01$ 、 0.05); 小鼠肺泡上皮细胞MLE-12在12 Gy辐照后1天、2天、7天, western blot检测发现USP18在辐照7天后表达上调; 免疫组化结果显示, 与对照组相比, 辐照组USP18的表达增强($t=5.816$, $P<0.01$), 同时YAP的表达也增强($t=6.070$, $P<0.01$); 而与模型组相比, 治疗组的USP18($t=3.179$, $P<0.05$)及YAP($t=3.466$, $P<0.05$)表达都减弱, 给药组的USP18($t=2.402$, $P>0.05$)及YAP($t=1.265$, $P>0.05$)表达与对照组无显著性差异。

结论: 花旗松素可能通过减少USP18抑制细胞衰老发挥对X射线致放射性肺损伤的保护作用, 其保护机制可能与调控Hippo通路关键分子YAP, 逆转辐照所致的细胞衰老有关。

同步放化疗联合免疫及靶向治疗 在Ⅲ期非小细胞肺癌的研究进展

程楠楠¹、葛琴²

1. 南通大学; 2. 南通大学附属肿瘤医院

非小细胞肺癌 (Non-small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌中最常见的类型, 因为其发病隐匿, 所以约70%的患者确诊时已是晚期。局部晚期非小细胞肺癌因其极强的异质性和复杂性, 在确诊、分期、治疗等方面还有许多未达共识之处。对局部晚期不可切除的非小细胞肺癌患者, 以根治性放化疗为标准治疗。目前随着免疫治疗和靶向治疗的发展, 不可切除局部晚期NSCLC的治疗迎来了变革。在同步放化疗 (Concurrent Chemoradiotherapy, CCRT) 的基础上联合免疫治疗或靶向治疗可以增强治疗效果、改善无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS)、提高生存率以及改善患者的预后, 这表明联合治疗策略可能在未来成为标准治疗的一部分。现就局部晚期不可手术的NSCLC治疗的最新研究进展进行综述。

同步放化疗作为不可手术的局部晚期NSCLC的标准治疗方法, 其疗效较好。PacifiC方案即同步放化疗后度伐利尤单抗免疫巩固治疗, 其无进展生存期 (PFS) 具有统计学意义和临床意义的改善。目前, LAG-3、TIM-3和OX40等新型免疫检查点抑制剂正在临床试验中, 有望为晚期实体瘤患者提供更多的治疗选择。在一些特定突变的NSCLC患者中, 如STK11和KEAP1突变肿瘤, CTLA-4抑制剂的加入显示出良好的治疗效果。对于有EGFR基因突变的患者, 目前, 《NCCN非小细胞肺癌临床实践指南 (2024.v11)》已将根治性放化疗后奥希替尼巩固治疗作为EGFR突变Ⅲ期不可切除NSCLC患者的1类推荐, 期待未来随着研究数据的进一步公布, LAURA模式能够在中国临床实践落地, 为更多中国Ⅲ期不可切除NSCLC患者提供靶向治疗选择。未来同步放化疗进一步需解决的问题包括如何利用多组学技术, 如同步放化疗中, 放疗处方剂量近几十年没有改变, 需要进一步研究以确定最佳的放疗剂量和分割方式、单细胞转录组测序和空间转录组学, 进一步揭示NSCLC患者治疗反应的差异, 为个体化治疗提供更有力的依据。进一步研究确定PACIFIC模式免疫治疗的最佳维持时间、探索围术期免疫治疗的新方案, 如双特异性抗体、抗体偶联药物 (ADC) 治疗等, 以进一步优化治疗策略。未来应更加注重放疗技术的优化以及新药和新疗法的开发, 这些进展有望进一步提高治疗效果, 延长患者生存期, 并改善患者生活质量。

食管鳞癌放射治疗敏感性相关影响因素

杨天奇、周嘉梁

江南大学附属医院

目的: 本文基于最新临床研究证据, 系统梳理食管鳞癌放射治疗敏感性相关影响因素, 如细胞周期、DNA损伤修复等, 旨在为食管鳞癌放疗增敏提供参考。

方法: 使用PubMed及中国知网数据库检索系统, 以“食管鳞癌; 放射治疗; 放射敏感性; 放疗抵抗;”为中文关键词, “Esophageal squamous cell carcinoma; Radiotherapy; Radiosensitivity; Radiation

resistance; ”为英文关键词,检索2022年至2025年发表的相关文献。最终共纳入30篇文献。

结果:食管癌是起源于食管上皮的恶性肿瘤。放射治疗因其能够较好的缓解症状、提高肿瘤局部控制率,在新辅助和辅助治疗中的地位日益突出。因此如何提高食管癌细胞敏感性从而提高放疗疗效至关重要。

细胞周期相关影响因素

相关研究发现肿瘤分期较晚的患者TOPK/PBK阳性表达率较高,放疗抵抗患者TOPK/PBK阳性率较放疗敏感患者高,TOPK/PBK在食管癌中的研究较少,相关肺癌的研究中发现PI3K/AKT通路对于TOPK诱导的细胞迁移至关重要,因此TOPK可作为食管癌放疗增敏的潜在研究方向。

P16是一个多肿瘤抑制基因,可对细胞周期进行调控。肽酰基精氨酸脱亚胺酶(PADI4)属于表观遗传调控因子,研究发现PADI4是p53介导的肿瘤抑制的调节因子,并且本身具有抑癌作用。相关研究统计p16和PADI4表达水平发现,p16与PADI4表达呈负相关,在食管癌分期越晚,放疗敏感性越差患者中,p16表达水平越低,PADI4则越高。但对于两者之前具体调控机制仍不明确。

DNA损伤修复相关影响因素

聚腺苷酸二磷酸核糖基聚合酶-1(Poly(ADP-ribose)polymerase-1,PARP-1)在DNA单链断裂时,通过DNA结合结构域识别并结合损伤部位,经过活化后的PARP-1还可生成ADP核糖,与组蛋白结合生成聚ADP核糖(PAR),PAR本身可促进DNA损伤修复,还可以募集X-射线损伤修复基因-1(Xray cross complementing gene,XRCC1)生成复合体参与碱基切除修复。相关研究统计发现,XRCC1、PARP-1表达情况与ESCC患者放疗疗效差呈负相关。进一步通过PARP抑制剂AZD2281(PARPi-AZD2281)的细胞对照实验发现,PARPi-AZD2281明显增强了辐射对于癌细胞的损伤。该结果提示临床上使用PARPi-AZD2281作为一种放疗增敏剂的可能,但尚缺乏临床实验的进一步研究。

近三年食管鳞癌放疗增敏相关研究仍处于初步进展阶段。提高食管鳞癌放疗敏感性,减低放疗抵抗,不只是局限于细胞周期、DNA损伤修复层面的研究,还在EMT、RNA等细胞基因层面有许多成果,在此不作过多阐述。

结论:随着临床研究的进展,在食管癌放疗增敏领域仍存在许多潜在研究空间。对此,提高食管癌放疗敏感性的重要性日益趋增,其具有巨大的研究价值以及潜力。

鼻咽癌后颈部剂量限制区域的勾画标准及剂量学研究

杨俊昌、夏春军、赵明宏、孙晓奕、唐从森、唐玮
盐城市建湖县人民医院

目的:该研究旨在探讨后颈部剂量限制区域(dose limited area,DLA)在鼻咽癌调强放疗(intensity modulated radiotherapy,IMRT)中的剂量学研究,以优化放疗计划并提高患者的生活质量。

方法:选取40例鼻咽癌患者入组,每例患者勾画三组计划,计划I的DLA未限制剂量,计划II的DLA的勾画要求:从颅底至环状软骨下缘,在颈后正中皮肤及皮下组织处勾画2*2cm大小限量区域,限制剂量为25Gy。计划III的DLA1的勾画要求:从颅底至环状软骨下缘,在后颈部棘突后方至皮缘,体中线旁开约3cm,限制剂量为25Gy。每例患者按相同处方剂量和目标条件设计三组IMRT计划,并在计划I和II中计算出DLA1的剂量。比较三种不同的放疗计划的靶区剂量分布及危及器官的受量。20例患者入组计划II(对照组),20例患者入组计划III(观察组),比较二组患者治疗前后的T淋巴细胞变化。

结果:计划I、II、III的计划靶区1(planning target volume 1,PTV1)的均匀性指数(homogeneity

index, HI) $P=0.263$, 3组HI差异无统计学意义。3组计划PTV1的适形度指数 (conformal index, CI) $P<0.001$, 3组CI存在显著性差异, 计划Ⅱ、Ⅲ的PTV1的CI优于计划I, 且计划Ⅲ优于计划Ⅱ。3组计划后颈部V20-60的P值均 <0.001 , 3组后颈部的V20-60存在显著性差异, 计划Ⅱ、Ⅲ较计划I明显减少了后颈部中高剂量照射体积, 且计划Ⅲ较计划Ⅱ能够进一步减少后颈部低剂量照射体积。3组计划的晶体、视神经、脊髓、脑干、口腔、腮腺及气管等危及器官的P值均 >0.05 , 差异无统计学意义。对照组和观察组治疗前后的CD4+、CD8+占比和CD4+/CD8+水平的差异有统计学意义 ($P<0.001$); 二组间比较, 观察组治疗前CD4+占比和CD4+/CD8+水平均低于对照组, 治疗后反而高于对照组, 但二组差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

结论: 鼻咽癌IMRT在后颈部勾画大范围的剂量限制区域, 可以提高靶区的适形度指数, 显著减少了后颈部V20~60受照射剂量体积, 有可能更好地保护鼻咽癌患者放疗后的T淋巴细胞数目。

Dosimetric study of sphenoid sinus subarea in the target area of radiotherapy in T3 nasopharyngeal carcinoma with early skull-base invasion

杨俊昌、孙晓奕、夏春军、赵明宏、唐从森、唐玮
盐城市建湖县人民医院

Background and purpose To investigate the effect of intensity modulated radiation therapy (IMRT) on the high dose irradiation volume of the eye and visual organs and the survival of patients in T3 nasopharyngeal carcinoma with early skull-base invasion(ESBI) by reducing the irradiation of the superior sphenoid sinus. **Methods** 30 patients of T3 nasopharyngeal carcinoma with ESBI who had undergone IMRT from January 1, 2017 to December 30, 2019 were analyzed retrospectively. The sphenoid sinus was divided into three regions, namely lower (1), middle (2) and upper (3) zones, Plan I: zone 1 and 2 are 50Gy, Plan II: zone 1 is 60Gy, zone 2 is 50Gy, Plan III: zone 1, 2 and 3 are 50Gy, Plan IV: zone 1 is 60Gy, zone 2 and 3 are 50Gy. Four groups of IMRT were designed with the same objective optimization conditions on the same planning system. Compare the difference of homogeneity index (HI), conformal index (CI) and the dose of lens, eyeball, optic nerve, optic chiasma and other dangerous organs in the four groups. **Results** HI and CI of PTV1 in the four groups were no significant difference ($P=0.454$ and 0.686). The maximum dose of lens, chiasma and optic nerve of Plan I and II were significantly lower than plan III and IV, with statistically significant difference ($P<0.001$). the 5-year LRFFS, DMFS and OS of the patients in this group are 90%, 82.9% and 80% respectively. **Conclusion** IMRT for patients in T3 nasopharyngeal carcinoma with ESBI by reducing the irradiation of the superior sphenoid sinus can significantly decrease the exposure dose to the eyes and visual organs and have no significant impact on long-term survival.

半程皮肤填充物在乳腺癌术后调强放疗中的可行性研究

杨俊昌、孙晓奕、夏春军、赵明宏、唐从森、唐玮
盐城市建湖县人民医院

目的：乳腺癌改良根治术后整体调强放疗（Intensity-modulated radiotherapy IMRT）是乳腺癌术后重要治疗方式，胸壁皮肤表面易产生低剂量区，多采用皮肤填充物进行剂量补偿，然而全程皮肤填充物补偿剂量明显增加了放射性皮炎发生率，本研究旨在探讨半程皮肤填充物在乳腺癌术后IMRT中的剂量学研究，并观察放疗急性毒副反应，为乳腺癌术后IMRT胸壁填充物设置提供参考。

方法：选取2016-10-01至2019-09-30在建湖县人民医院行IMRT的80例乳腺癌根治术后的患者，每例患者分别设计3组IMRT计划。计划I全程加5mm厚皮肤填充物，计划II不加皮肤填充物，计划III半程加5mm厚皮肤填充物，3组计划按相同处方剂量和目标条件设计IMRT。比较3组靶区剂量分布、危及器官剂量和胸壁皮下组织剂量的差异。40例患者入组计划I，40例患者入组计划III，观察比较2组急性放射性皮炎及肺炎发生情况，Kaplan-Meier法计算1年、3年的总生存期（overall survival OS）、无局部复发生存期（Locoregional relapse-free survival LRFS）和无远处转移生存期(distant metastasis free survival DMFS)。

结果：计划I、III的V47.5、V50优于计划II，计划I略优于计划III。计划I、III的均匀性指数（homogeneity index, HI）优于计划II，计划I略优于计划III。计划I的适形度指数（conformal index, CI）优于计划II。计划I、II、III的患侧肺V5、V10、V20、V30及健侧肺V5、健侧乳腺V5等危及器官剂量差异均无统计学意义，计划I的胸壁皮下组织V50、V40、V30剂量明显高于计划II、III，计划I中40例患者（100%）出现急性放射性皮炎，其中有14例患者（35%）出现2~4级急性放射性皮炎，而计划III中28例患者（70%）仅出现1级急性放射性皮炎，明显低于计划I（ $\chi^2=6.170$, $P=0.013$ ）。计划I中18例患者（45%）出现1级急性放射性肺炎，计划III中16例患者（40%）出现1级急性放射性肺炎，无2级以上放射性肺炎发生，差异无统计学意义（ $\chi^2=0.102$, $P=0.749$ ）。全组患者5年LRFS、DMFS和OS分别为95%、77.5%、87.5%。计划I的5年LRFS、DMFS和OS分别为92.5%、75%和85%，而计划III分别为97.5%、80%和90%，差异均无统计学意义，二组患者生存相似。

结论：乳腺癌改良根治术后整体调强放疗，皮肤填充物可以提高靶区剂量、HI及CI，不影响其他危及器官剂量，但是全程皮肤填充物补偿剂量明显增加急性放射性皮炎毒性，而半程皮肤填充物能够满足胸壁照射的剂量学要求，并减轻急性放射性皮炎，不影响5年生存率，是一个比较合理的治疗模式。

乳腺癌质子治疗现状与进展

丛雅雯^{1,2}、顾科^{1,2}

1. 江南大学附属医院；2. 江南大学

目的：综述质子治疗在乳腺癌放疗中的治疗现状与进展，旨在介绍乳腺癌质子治疗的疗效与副反应。

方法：使用PubMed及中国知网数据库检索系统，以“乳腺癌，质子治疗，治疗现状”为中文关键词，“breast cancer, proton therapy, future directions”为英文关键词，检索2019年至2025年发表的相关文

献。最终共纳入12篇文献。

结果：目前，放射治疗是乳腺癌综合治疗的重要手段之一，近年来，质子治疗逐渐被应用于乳腺癌的治疗，质子治疗独特的Bragg峰，实现了对肿瘤的高剂量辐射，对肿瘤前后和周围的组织的辐射则大大降低，减少了对正常组织的损伤，这就意味着在增加放疗效果的同时降低了毒性，这是质子治疗的一大优势。多项临床研究为质子治疗在乳腺癌中的应用提供了循证数据。Stick等人对41例单侧保乳术后患者通过Darby模型预测心脏毒性发现，与光子治疗相比，质子治疗后中位心脏剂量大大降低（0.49vs.7Gy），可降低2.9%心脏毒性预测风险；同时发现质子治疗内乳区平均剂量50Gy，靶区剂量优于光子治疗，较光子治疗降低0.9%乳腺癌预测复发风险。因此，乳腺癌质子治疗具有心毒性低、靶区剂量优、复发风险低的优点。基于此，对存在冠心病、心力衰竭等心脏基础疾病的乳腺癌患者来说，质子治疗具有其独特且显著的优势。另外，质子治疗结合呼吸门控技术能够进一步减低乳腺癌患者周围危及器官的照射受量，从而能够进一步降低对周围正常组织和器官的损害。

一项乳腺癌根治术后进行质子治疗的前瞻性研究，纳入了42例患者，中位随访35个月，结果显示3年无病生存率为96.3%，无转移生存率为84.1%，总生存率为97.2%，只出现了1级或2级急性皮肤毒性反应。因此乳腺癌质子治疗具有较好的局部控制率和耐受性，但仍需长期随访心脏器官的远期不良反应。

2023年，一项纳入82例乳腺癌术后患者的II期临床研究，对比了笔形束扫描质子治疗的两种剂量方案。对照组为常规方案：50Gy/25次；实验组为常规的大分割方案：40.05Gy/15次。结果显示两种治疗方案能够有效控制肿瘤局部复发并有效保护周围正常组织，两组间的放疗并发症发生率接近。值得注意的是，其中69.5%的患者接受了乳房重建手术，提示此类患者可以很好耐受大分割治疗。这一发现为假体植入乳房重建患者提供更优的放射治疗选择。

然而，尽管有这种优势，但它并不一定是每个患者和/或临床情况的最佳选择，许多乳腺癌质子治疗结果仍基于小型研究，考虑到质子治疗的高昂成本，其成本效益也被质疑，因此，适当的临床应用仍然是主要挑战。

结论：质子治疗在乳腺癌治疗中展现出多方面的临床价值：在确保靶区剂量覆盖的同时，显著降低心脏、肺脏等危及器官的受照剂量，从而减少治疗相关不良反应。随着技术的不断进步和长期随访数据的积累，质子治疗有望进一步改善乳腺癌患者的预后和生活质量，然而，其成本效益仍存在争议，乳腺癌质子治疗依然具有巨大的价值和创新能力。

关键词：乳腺癌，质子治疗，治疗现状；综述文献

免疫治疗时代下宫颈癌放疗的角色演变与多模态治疗策略

夏春军、金翔月、黄茜

江苏省建湖县人民医院 224700

宫颈癌是全球女性高发恶性肿瘤，HPV持续感染为主要致病因素。尽管早期筛查与疫苗接种推广，但晚期及复发性病例治疗选择有限。传统治疗以手术、放疗、化疗为主，而免疫治疗的兴起正推动宫颈癌向多模态治疗模式转型。

一、免疫治疗的临床应用与机制突破

免疫治疗通过激活宿主免疫系统发挥抗肿瘤作用，主要包括单克隆抗体、细胞疗法、疫苗及免疫检查点抑制剂。PD-1/PD-L1抑制剂如帕博利珠单抗已获FDA批准用于复发/转移性宫颈癌，临床研究显示，其单药或联合化疗可使26.7%患者实现部分缓解，疾病控制率达46.7%。细胞疗法中，肿瘤浸润淋巴细胞

(TIL)和CAR-T疗法通过重编程T细胞增强抗肿瘤活性,而HPV疫苗疗法则通过靶向病毒抗原引发特异性免疫反应。此外,BMI1靶向治疗与免疫治疗的联合应用展现出协同潜力,为耐药患者提供新选择。

二、放疗在免疫治疗时代的角色重塑

放疗不仅是局部控制手段,更能通过调节免疫微环境增强系统性抗肿瘤效应。研究表明,放疗可诱导肿瘤细胞“免疫原性死亡”,释放抗原并促进CD8⁺ T细胞活化与浸润。其与免疫治疗的协同机制包括:提高肿瘤细胞对免疫检查点抑制剂的敏感性、重塑肿瘤微环境以增强免疫细胞功能。但放疗剂量与分次方式显著影响免疫效应——高剂量可能导致免疫抑制,而低剂量分割放疗更易激发免疫应答。临床需探索最佳放疗方案以平衡肿瘤杀伤与免疫激活。

三、多模态治疗策略的临床证据与优势

放疗联合免疫治疗在宫颈癌中展现显著协同效应。转移性病例研究显示,联合治疗组疾病控制率较单药治疗提升20%,且未增加显著毒性。机制上,放疗通过局部抗原释放启动免疫级联,免疫治疗则通过系统性激活T细胞强化抗肿瘤效应。晚期患者数据表明,免疫检查点抑制剂联合放疗可延长无进展生存期(PFS)和总生存期(OS),降低复发率。例如,低剂量放疗联合PD-L1抑制剂可通过上调肿瘤细胞MHC分子表达,增强免疫细胞识别能力。

四、临床挑战与未来研究方向

联合治疗的毒性管理是当前难点。免疫相关不良反应(irAEs)如皮疹、肠炎,与放疗相关毒性(如放射性肠炎、膀胱炎)可能叠加,需通过个体化剂量调整和多学科监测优化安全性。未来研究应聚焦:生物标志物开发:如PD-L1表达、肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)比例等,用于预测治疗反应;治疗时序优化:探索放疗与免疫治疗的最佳联合时机(如同步、序贯)及剂量分割模式;肿瘤微环境调节:通过低剂量放疗或靶向血管生成药物改善免疫细胞浸润。

五、临床实践中的个体化策略与多学科协作

个体化治疗需整合患者肿瘤分子特征(如基因组学、生物标志物)与临床状态。例如,高PD-L1表达患者可优先选择免疫检查点抑制剂联合放疗,而低表达患者可能需联合化疗增敏。多学科团队(MDT)协作至关重要,通过肿瘤内科、放疗科、外科等多学科联合决策,可提升治疗规范性与患者生存率。例如,MDT模式在晚期病例中可精准制定放疗与免疫治疗的时序安排,平衡局部控制与系统性免疫激活。

六、结论

免疫治疗与放疗的多模态策略正重塑宫颈癌治疗格局,二者通过协同增强免疫应答与肿瘤杀伤效应,显著改善患者预后。当前需深入探索作用机制,优化联合方案的剂量与时机,以平衡疗效与毒性。未来研究应聚焦个体化治疗、新型免疫疗法及长期安全性评估,推动宫颈癌治疗向精准化、低毒化发展。

磁共振成像指导的宫颈癌调强放疗骨髓保护技术研究进展

靳光浩^{1,2}、顾科^{1,2}

1. 江南大学附属医院; 2. 江南大学无锡医学院

目的:探讨磁共振成像(MRI)引导下调强放疗(IMRT)在宫颈癌治疗中保护骨髓功能的可行性及临床价值,为优化骨髓保护策略提供理论依据。

方法:以宫颈癌、调强放疗、MRI、骨髓保护为关键词进行全面文献检索。通过系统分析放射性骨髓损伤机制、IMRT剂量学特性及MRI精准定位技术,综合评估骨髓保护调强放疗(BMS-IMRT)的临床

效果。重点整合剂量-体积效应关系、影像引导优化策略及多中心临床数据。

结果：宫颈癌放疗过程中，骨盆活性骨髓组织难以完全避开放射野，常导致不同程度的骨髓受损，进而诱发骨髓抑制及血液毒性，严重时或需暂停治疗。其核心机理涉及电离辐射诱导DNA损伤应答，促使造血干细胞（HSC）衰老、分化及凋亡，具体途径包括ATM激酶激活、G-CSF/Stat3/BATF通路、p53-PUMA通路等。某些药物如噻替酯、恩格列净、阿米福汀等在临床前研究中被证实可通过下调这些凋亡途径中关键基因的表达，对HSC表现出一定保护效应，但其临床有效性尚需进一步验证。放射性骨髓抑制呈现明确的剂量-体积依赖性：盆腔骨髓V20 $\geq$ 76%或平均剂量每增加1 Gy可分别显著增加3级以上血液毒性风险及中性粒细胞周降幅达9.6/ μ L。BMS-IMRT通过约束髌骨（OC）与腰椎椎（LS）关键区域，使骨髓平均剂量降低8.2 Gy（ $P<0.05$ ），V20下降11.5%（OC）与11.2%（LS），治疗中断率从40%锐减至5%。MRI技术凭借T1加权序列与IDEAL-IQ定量功能，精准区分红/黄骨髓空间分布，其勾画的活性骨髓体积（ $219.38 \pm 9.73 \text{ cm}^2$ ）较CT（ $600.32 \pm 6.88 \text{ cm}^2$ ）缩减63.4%，从根源规避非造血区过度照射；多模态CT/MRI融合进一步使高危临床靶区（HR CTV）体积缩小22.6%，膀胱D1cc等正常组织高剂量参数显著优化。MRI实时引导技术（如MRI-Linac系统）通过动态调整照射野，将计划靶区（PTV）外放范围缩减38%；而融合MRI的自适应放疗（ART）更使客观缓解率提升至85%，白细胞减少率从15%降至2.5%，且实现零血小板减少，证实其对造血功能的保护优势。

结论：MRI引导的IMRT技术通过两方面革新骨髓保护策略：剂量学层面优化空间分布、影像层面实现活性骨髓动态追踪。该技术显著降低2级以上骨髓抑制发生率，提高同步放化疗完成率。然而，其临床转化仍面临核心挑战：红骨髓MRI信号量化缺乏国际共识（导致勾画主观差异）、靶区与骨髓解剖重叠增加剂量平衡难度、MLC舌槽效应（Tongue-groove effect）引发的剂量不均匀性（ $>5\%$ 波动）、基层医院多模态设备配置不足。未来需通过四大路径突破瓶颈：① 建立基于U-net的自动勾画系统统一骨髓信号标准；② 制定OC/LS区域特异性剂量约束共识；③ 推进NRG-GY006等多中心试验验证长期生存获益；④ 开发物联网智能算法（如MLC机械误差补偿模型）提升精准性。

Comprehensive Bioinformatics Analysis of Hoxa1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer and Correlation with Clinicopathologic Features

徐利本、陈志富、吴朝阳
镇江市第一人民医院

Homeobox A1 (HOXA1) belongs to the homeobox gene family, which plays a crucial role in biological development. The overexpression of HOXA1 is closely associated with the induction of cancer. Research has demonstrated that elevated HOXA1 methylation levels may serve as a potential marker for the early detection of lung cancer. The clinical value and biological function of HOXA1 in non-small cell lung cancer (NSCLC) remain unelucidated. Therefore, this study aimed to evaluate the prognostic value of HOXA1 in NSCLC by bioinformatics analysis. We retrieved data from the TCGA database, which included 1,149 lung cancer and normal tissue samples, and performed bioinformatic analysis using R software. The study showed that HOXA1 expression was significantly upregulated in NSCLC tissues compared to normal lung tissues. Univariate and multivariate analyses identified tumor pathological stage and complete response (CR) as independent prognostic factors for NSCLC. Overexpression

of HOXA1 was associated with a shorter overall survival (OS) in lung adenocarcinoma. Moreover, HOXA1 expression was significantly correlated with multiple immune infiltrating cells in NSCLC. Further studies of the HOXA1 gene may provide new ideas for the diagnosis, prognosis, and immunotherapeutic approaches in NSCLC.

Dynamic changes in imaging biomarkers on dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) are associated with survival outcomes in patients with concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer

Yutao Li,Zheng Guo,Pudong Qian,Yatian Liu
Jiangsu cancer hospital

Background: Esophageal cancer (EC) represents a significant global health challenge, with patients demonstrating highly variable responses to standard (chemo)radiotherapy treatments. This heterogeneity in treatment response underscores the critical need for reliable methods to predict outcomes early in the therapeutic process. The ability to accurately forecast treatment efficacy at an early stage would enable clinicians to optimize therapeutic strategies, potentially improving both survival rates and quality of life for patients. Additionally, such predictive capability would greatly enhance the precision of follow-up monitoring protocols, allowing for more tailored patient management approaches. Among emerging imaging techniques, dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) has shown particular promise in oncological applications. This advanced imaging modality provides unique insights into tumor characteristics by quantifying parameters related to tissue perfusion and vascular permeability. The technique's ability to non-invasively assess these physiological properties has already demonstrated significant prognostic value across various tumor types, suggesting its potential utility in esophageal cancer management. The primary objective of our investigation was to systematically evaluate the clinical applicability of DCE-MRI-derived parameters as predictive biomarkers for two key oncological outcomes: progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in esophageal cancer patients undergoing concurrent chemoradiation (CRT). Specifically, we focused on assessing whether quantitative measurements obtained from DCE-MRI could serve as reliable early indicators of treatment response and long-term prognosis in this patient population.

Methods: This prospective study enrolled a cohort of fifty-two consecutive patients with histologically confirmed esophageal cancer who were scheduled to undergo definitive CRT as their primary treatment. All participants underwent comprehensive DCE-MRI examinations at two strategically selected time points: first, prior to initiating CRT (designated as pre-CRT), and second, at three weeks following the commencement of treatment (designated as post-CRT). This carefully planned imaging schedule allowed for both baseline assessment and early treatment response evaluation. The DCE-MRI protocol was standardized across all patients, with particular attention paid to the acquisition and analysis of the volume transfer constant (K_{trans}), a key parameter reflecting vascular permeability and tissue perfusion. In addition to absolute pre- and post-treatment K_{trans} values (pre-K_{trans} and post-K_{trans}), we calculated two derivative parameters: the absolute change in K_{trans} (Δ iK_{trans}) and the relative

ratio of post- to pre-treatment values (riKtrans). These dynamic measures were designed to capture the temporal evolution of tumor vascular characteristics during treatment. For analytical purposes, patients were stratified into distinct prognostic groups based on optimal cutoff values for OS and PFS, which were determined through rigorous receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. This stratification yielded high-risk and low-risk categories for each survival endpoint. Statistical comparisons between these groups were performed to evaluate the predictive value of the various DCE-MRI parameters. Survival analysis was conducted using the Kaplan-Meier (K-M) method, which provided visual and quantitative assessment of survival probabilities over time. The log-rank test was employed to determine the statistical significance of observed differences between survival curves, with a p-value threshold of <0.05 considered indicative of significant findings. All statistical analyses were performed using specialized software to ensure accuracy and reproducibility.

Results: The comprehensive analysis of DCE-MRI parameters revealed several significant associations with patient outcomes. The pre-treatment Ktrans level demonstrated a notable positive correlation with both OS and PFS when using the optimized cutoff value of 70.53/min. While the association with OS showed a trend toward significance ($p=0.113$), the relationship with PFS reached statistical significance ($p=0.026$), suggesting that baseline tumor perfusion characteristics may influence disease progression patterns. In contrast, the post-CRT Ktrans measurements showed an inverse relationship with clinical outcomes at the determined cutoff of 45.60/min. Lower post-treatment values were strongly associated with poorer OS ($p=0.001$) and PFS ($p=0.003$), indicating that limited vascular changes following CRT initiation may predict unfavorable prognosis. The derived parameter riKtrans, representing the relative change in vascular permeability, also showed significant prognostic value at its optimal cutoff of 0.374. Reduced ratios were consistently associated with worse outcomes for both OS ($p=0.024$) and PFS ($p=0.040$), highlighting the importance of monitoring treatment-induced vascular modifications. Similarly, the absolute change parameter Δ iKtrans demonstrated meaningful associations with patient survival. Using cutoff values of 4.5/min for OS and 0.595/min for PFS, diminished changes in Ktrans were linked to poorer outcomes, with the OS association reaching statistical significance ($p=0.048$) and the PFS relationship approaching significance ($p=0.056$).

Conclusion: The findings of this study provide compelling evidence supporting the clinical utility of DCE-MRI, particularly the Ktrans parameter, as a valuable prognostic tool in the management of esophageal cancer patients undergoing CRT. The observed associations between various Ktrans measurements and critical survival outcomes suggest that this imaging biomarker may serve as an early indicator of treatment response and long-term prognosis. The differential predictive value of pre-treatment versus post-treatment Ktrans measurements offers intriguing insights into tumor biology and treatment dynamics. Baseline perfusion characteristics appear to influence disease progression, while early treatment-induced vascular changes seem particularly informative for overall survival predictions. These temporal patterns underscore the potential benefits of serial DCE-MRI assessments during CRT. While these results are promising, they should be interpreted in the context of the study's sample size and single-center design. Further validation through larger, multicenter prospective studies would help establish the robustness and generalizability of these findings. Additionally, future research could explore the integration of DCE-MRI parameters with other clinical and molecular biomarkers to develop comprehensive predictive models. In conclusion, this investigation contributes to the growing body of evidence supporting the role of advanced imaging biomarkers in personalized cancer care. The demonstrated prognostic value of DCE-MRI-derived Ktrans measurements suggests their potential to enhance clinical decision-making and improve outcomes for esophageal cancer patients undergoing chemoradiation therapy.

不同新辅助治疗策略下的局部晚期食管癌术后 淋巴结复发模式分析

刘迎新、钱普东、刘雅恬

南京医科大学附属肿瘤医院/江苏省肿瘤医院

背景：目前新辅助治疗是局部晚期可切除食管癌的标准治疗方案，但在长期生存中仍有半数患者出现进展。本研究通过描述新辅助治疗后食管癌患者淋巴结复发（LNR）的准确位置，指导进一步临床治疗策略。

方法：收集2018年1月至2023年12月期间新辅助治疗后接受手术的食管癌患者病历和影像资料，新辅助治疗方式包括：新辅助化疗（NCT）、新辅助化疗免疫治疗（NICT）、新辅助放化疗（NCRT）。根据日本食管癌疾病学会的命名法，确定区域淋巴结的位置和范围，同时探讨临床病理因素与淋巴结复发的风险关系。

结果：本研究共纳入658名患者，所有EC中最常见复发部位是No.101、104和106tb，转移率分别为3.2%、4.8%和4.1%。No.104（10% vs 8.2%）、106tb（7.9% vs 4.7%）和109（5.3% vs 5.7%）是NCT和NICT组最常见复发部位；NCRT组中腹腔干和腹主动脉淋巴结复发较为常见。在胸上段EC中，No.101、104和105是常见复发部位，其转移率超过5%；胸中段EC中，No.104和106tb复发最常见；胸下段及胃食管交界部EC中胃左动脉、腹腔干、腹主动脉淋巴结是常见复发部位，值得注意的是，No.104（5.5%）在胸下段及胃食管交界EC中同样是一个重要的转移区域。辅助放疗在气管食管沟及上纵隔LNR方面，淋巴结转移率较低，但需要重视No.104和109号区域淋巴结转移率。淋巴结数目清扫更彻底能降低不同治疗模式的复发风险，新辅助治疗后肿瘤退缩程度与NCT和NCRT/NICT的复发有关，晚T和N期增加不同新辅助治疗的复发风险。

结论：气管食管沟、锁骨上及上纵隔淋巴结是新辅助治疗后EC患者的常见复发部位，胸下段和食管胃交界EC患者常见腹部淋巴结复发，但需注意锁骨上淋巴结转移风险。淋巴结清扫数目、肿瘤退缩反应评分、T和N期与不同新辅助治疗模式后淋巴结的复发风险有关。

ICIs联合新辅助放化疗对pMMR局晚期直肠癌的研究进展

何洋

常州市第一人民医院

根据全球癌症统计数据，直肠癌（RC）仍是全球范围内发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一。随着早期筛查和诊断方法的不断进步，直肠癌的早期发现率有所提高，但局晚期直肠癌的治疗仍然面临着诸多挑战。LARC指肿瘤侵犯直肠周围组织（T3-T4）或伴区域淋巴结转移（N+），但无远处转移（M0）的直肠癌。传统标准治疗方案为新辅助放化疗（nCRT）联合全直肠系膜切除术（TME），可以有效的降低肿瘤分期，降低切缘阳性率，提高低位直肠癌R0切除率和保肛率，但其病理完全缓解率仅为10%~20%，同时约30%的患者仍面临远处转移风险。微卫星高度不稳定性（MSI-H）是由DNA错配修复

功能缺陷（dMMR）引起的表型，约15%的直肠癌中存在MSI-H，其中3%与林奇综合征相关，12%则由MLH1基因启动子的高甲基化引起，而直肠癌中绝大多数的表型仍是DNA错配修复功能正常（pMMR）/微卫星稳定型（MSS）。免疫检查点抑制剂（ICIs）作为癌症免疫治疗的重要组成部分，已经在多种恶性肿瘤的治疗中取得了显著进展。目前常用的ICIs主要包括PD-1/PD-L1抑制剂和CTLA-4抑制剂。PD-1是一种存在于T细胞上的免疫检查点，PD-L1是肿瘤细胞表面的一种配体。两者之间的相互作用诱导T细胞耗竭，抑制T细胞活化和细胞毒性，并将T效应细胞转化为调节性T细胞（Treg）。抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体（如atezolizumab、durvalumab）可以解除这一抑制作用，增强T细胞的免疫反应。CTLA-4是一种抑制T细胞活化的免疫检查点。CTLA-4通过与B7分子（CD80/CD86）结合，抑制T细胞的初始激活。抗CTLA-4抗体（如ipilimumab）通过阻断这一途径，促进T细胞的激活，增强免疫反应。PD-1/PD-L1和CTLA-4抑制剂等ICIs的出现，为直肠癌等实体瘤的治疗提供了新的选择。尤其在dMMR/MSI-H直肠癌中，Jemperi治疗的患者中显示出的100%临床完全缓解率（cCR），免疫治疗成为dMMR/MSI-H型LARC患者的推荐治疗方式。免疫细胞浸润是直肠癌的有利预后指标，与疾病的分期或错配修复状态无关。pMMR/MSS型RC通常表现为较低免疫细胞浸润和抗原突变。因此，针对这些患者的单一ICI治疗的试验结果未能令人满意。将抗PD-1或抗PD-L1抗体与抗CTLA-4抗体、酪氨酸激酶抑制剂或小分子药物联合使用的疗法，也同样未能取得预期效果。近年来，ICIs与nCRT联合的治疗模式，尤其是在pMMR/MSS型LARC患者中的应用，逐渐成为一个研究热点。本综述旨在回顾和总结ICIs与nCRT联合在pMMR/MSS型LARC中的研究进展，探讨这一联合治疗方案的机制、疗效及相关生物标志物的探索。

RNA去甲基化酶ALKBH5在恶性肿瘤治疗中的作用机制

安睿婕

常州市第一人民医院

目的：ALKBH5是一种m6A去甲基化酶，通过去除RNA上甲基化修饰，进而调节RNA代谢和基因调控，影响着人类各种恶性肿瘤的治疗，其在各种肿瘤中经常表达异常，从而调节癌蛋白表达，增强肿瘤起始，增强癌细胞的增殖、进展和转移。但其在癌症治疗的敏感性及耐药性发展中的潜在作用尚不清楚。在这篇综述中，我们重点关注ALKBH5相关调节、机制和功能在恶性肿瘤化疗、放疗和免疫治疗中的作用。

方法：通过查阅国内外相关文献资料对ALKBH5的已有研究成果、理论基础、发展历程进行梳理与分析，总结研究现状。

结果：ALKBH5在多种癌症中具有双重作用：既可以抑制促癌信号通路增强治疗敏感性，也可通过免疫逃逸机制促进耐药。目前，癌症治疗面临许多的障碍，耐药性就是其中之一。化疗和放疗是肿瘤治疗中两种常用的方法。ALKBH5也被证明会影响肿瘤对放化疗的敏感性，尤其是顺铂。近年来，癌症的治疗耐药性是由多种因素导致的，例如对药物敏感性的个体差异、肿瘤的位置和侵袭性、表观遗传学改变等，最终导致癌细胞仍可在不利条件下存在和进展。而关于m6A修饰对放射敏感性的影响，尤其是ALKBH5介导的去甲基化修饰，仍然很少报道，未来需要进一步探索ALKBH5对放疗耐药性的调节作用。研究去甲基化酶ALKBH5对癌症治疗的影响，可以了解治疗耐药性的分子机制，从而使我们能够优化现有药物的联合治疗或设计特定的药物来克服耐药特性。近年来，免疫疗法受到了广泛关注和进展。免疫疗法可以激活人体的免疫系统来杀死癌细胞，从而发挥作用。其主要分为两类，一类是直接作用于免疫细胞，另一类是抑制免疫检查点。另外，精准免疫疗法的出现可以很好的克服耐药性，并在一定程

度上彻底改变了癌症治疗策略，但其也有一定的个体特异性，需要进一步研究。另外，大量研究表明，ALKBH5与各种肿瘤的诊断和预后密切相关，可以作为预测因子和预后标志物，有效帮助肿瘤诊断和预测肿瘤预后。随着未来研究的不断深入，其预测能力将变得更加准确和精细。

结论：总之，我们总结了最近报道的ALKBH5结构及其在癌症中的作用的最新发现，重点讨论了ALKBH5相关调节、机制和功能在恶性肿瘤化疗、放疗和免疫治疗中的作用。未来需进一步探索在癌症治疗中其细胞类型和肿瘤异质性的特异性机制。

关键词：ALKBH5；m6A甲基化；顺铂；放疗敏感性；PD-L1

Study on the diagnostic value of HALP score for radiation induced enteritis

Yusheng Yu^{1,2}, Yilin Yin^{1,2}, Tianhao Liu^{1,3}, Yuzheng Xue¹, Ke Gu¹

1. Affiliated Hospital of Jiangnan University; 2. Wuxi Medical College of Jiangnan University

3. First Affiliated Hospital of Army Medical University

Objective: To investigate the correlation between the hemoglobin, albumin, lymphocytes, and platelets (HALP) scores and the clinical and pathological features of radiation enteritis patients. To assess the diagnostic utility of HALP scores for radiation enteritis through animal experimentation.

Method: Firstly, a retrospective analysis was conducted on the clinical data of 122 cervical cancer patients who received radiotherapy at Jiangnan University Affiliated Hospital from January 2021 to December 2023. The relationship between HALP score and the clinical and pathological characteristics of radiation induced enteritis was analyzed. In addition, 12 male SPF grade 6–8 week old C57BL/6J mice were randomly divided into two groups: the control group (Control group) and the radiation enteritis model group (RE group). RE group mice were subjected to 10 Gy of full abdominal radiation to establish a radiation-induced colitis model. At the end of the experiment, blood and colon tissues were collected for HE staining, ELISA detection, blood routine and biochemical analysis, respectively, to verify the diagnostic value of HALP score for radiation-induced enteritis.

Result: The HALP score was found to be an effective indicator for predicting the risk of radiation-induced enteritis in cervical cancer patients undergoing radiation therapy. The resulting HALP score was found to be 0.879, with a sensitivity of 80.65% and specificity of 85%. Furthermore, studies conducted on animals reveal that the HALP score has a positive correlation with IL-10, a negative correlation with inflammatory markers such as IL-6, TNF- α , and TGF- β , and a negative correlation with alterations in VEGF and Ang I.

Conclusion: When radiation causes enteritis in individuals, a low HALP score is strongly associated with an inflammatory response. Radiation-induced enteritis in cervical cancer patients following radiation therapy is independently influenced by the HALP score, with higher scores suggesting a larger chance of an inflammatory reaction. It could be useful in the diagnosis of radiation enteritis.

白介素-6在肿瘤治疗方面的作用

梁郁敏

常州市第一人民医院

肿瘤治疗耐药是肿瘤治疗面临的重大挑战。尽管当代医学在癌症的早期诊断和治疗干预方面取得了长足的进步，但仍有相当一部分患者不可避免地出现治疗抵抗现象，最终导致治疗无效和不利的临床结果。治疗抵抗表现为肿瘤细胞对放疗、化疗药物、靶向药物和免疫治疗等手段产生耐受性。近年来越来越多的数据表明，白细胞介素-6（IL-6）作为炎症反应的关键介质，不仅参与肿瘤的发生、进展、转移和免疫逃逸，还促进肿瘤细胞对各种治疗方式的耐药。本文就目前有关IL-6在肿瘤相关治疗应用的研究结果进行综述，重点介绍了其对预后、治疗耐药性和潜在治疗途径的影响，旨在促进IL-6在优化癌症治疗策略中的战略整合。

IL-6几乎在所有的癌细胞中都高表达，并且与肿瘤晚期、淋巴受累、远处转移和预后不良密切相关。近来的研究发现，IL-6在多种癌症治疗策略（包括放疗、化疗、靶向和免疫治疗）的治疗抵抗中起核心作用。通过JAK/STAT3信号通路，IL-6使得肿瘤细胞能够更好地应对损伤，维持自身存活，降低治疗对肿瘤细胞的杀伤作用。例如，IL-6通过上调DNA修复相关分子，如ATM、ATR、BRCA1和BRCA2，促进前列腺癌细胞的放射抗性。此外，IL-6与免疫相关不良事件(irAEs)有关，靶向IL-6的药物可能有助于在提高免疫检查点阻断(ICB)的疗效的同时降低ICB相关的irAEs。

IL-6既参与调节治疗疗效，又可作为治疗靶点帮助克服耐药性，具有广阔的应用前景。靶向IL-6治疗联合免疫检查点抑制剂或其他治疗方式是一个非常有价值的研究领域。然而，IL-6的具体分子机制及其在不同肿瘤类型中的作用仍需要大量的研究来揭示和阐明。此外，长期使用IL-6靶向治疗可能诱导免疫系统抑制，增加感染风险。一些肿瘤可能通过其他机制激活替代信号通路，从而产生耐药性。因此，如何克服耐药、减少副作用、提高靶向治疗的精准度和疗效仍然是靶向IL-6治疗面临的关键挑战。

基于病理组学、影像组学和免疫评分的列线图模型 预测乳腺癌淋巴结转移

冯敬尧、汪建林、许恬

常州市第二人民医院

目的：本研究旨在开发一种非侵入性多模态列线图模型，整合深度学习病理组学、影像组学特征、免疫评分（Immunoscore）及临床因素，用于预测乳腺癌患者淋巴结转移风险，以减少对侵入性活检的依赖并优化临床决策。

方法：病理组学分析：从TCGA-BRCA队列获取1,133例福尔马林固定石蜡包埋（FFPE）全切片图像（.svs格式），采用CLAM框架进行预处理，包括组织区域分割与空洞填充。将切片分割为512×512像素区块（tiles），基于ImageNet预训练的ResNet50卷积神经网络提取深度特征（每个区块输出1,024维张量）。通过层级特征整合，生成每位患者的1,024维病理特征向量，并利用LASSO算法筛选14个关键特

征, 计算病理深度评分 (Pathomics Score)。

影像组学分析: 从TCIA数据库下载104例乳腺癌患者的137例MRI影像 (DICOM格式), 经扫描仪型号与临床数据筛选后保留96例。使用SimpleITK将2D DICOM转换为3D NIFTI格式, 进行N4偏置场校正与图像标准化, 消除磁场不均匀性与分辨率差异。由资深影像专家手动勾画肿瘤感兴趣区域 (ROI), 通过PyRadiomics提取100个影像特征 (一阶统计、形态学、灰度共生矩阵等), 经LASSO筛选出4个核心特征, 计算影像组学评分 (RAD Score)。

免疫微环境评估: 基于UCSC数据库的TCGA-BRCA基因表达谱 ($\log_2(\text{FPKM})$ 标准化数据), 应用ESTIMATE算法量化肿瘤微环境中的基质细胞与免疫细胞浸润程度, 生成免疫评分 (Immunoscore), 包括基质评分 (Stromal Score)、免疫评分 (Immune Score) 及综合评分 (ESTIMATE Score)。

多模态模型构建与验证: 整合97例患者的三组学评分 (病理、影像、免疫) 及临床变量 (年龄、病理分期、生存状态), 经Z-score标准化后构建复合列线图模型。通过10倍交叉验证评估模型性能, 以ROC曲线下面积 (AUC)、校准曲线为评价指标。

结果: 单组学模型效能: 病理组学模型预测淋巴转移的AUC为0.65 (95% CI: 0.61 - 0.68), 影像组学模型AUC为0.61 (95% CI: 0.50 - 0.72)。免疫评分在淋巴转移组与非转移组间无显著差异 ($P>0.05$)。

多模态列线图效能: 综合模型AUC提升至0.69 (95% CI: 0.59 - 0.79), 显著优于单组学模型 (Delong检验 $P<0.05$)。影像组学评分是淋巴转移的最强预测因子 (列线图权重占比100分), 其次为病理评分 (75分) 与免疫评分 (50分)。校准曲线显示模型预测概率与实际观测值高度一致, 表明临床适用性良好。

结论: 本研究成功构建首个融合病理组学、影像组学及免疫微环境的多模态列线图模型, 可非侵入性预测乳腺癌淋巴转移风险 (AUC=0.69)。影像组学特征是该模型的核心驱动因子, 其应用有望减少30%不必要的哨淋巴结活检 (SLNB) 及相关并发症。未来需通过前瞻性多中心研究进一步验证模型的泛化能力, 并探索多算法整合策略以优化免疫评分效能。

循环标志物预测布拉格治疗不良反应的模型构建及临床应用

陈伟武、孔月虹、李仕成、张力元

苏州大学附属第二医院

研究目的: 放疗联合免疫治疗带来了较好的生存获益, 但二者联合一定程度上增加了不良反应 (AE) 的发生率。目前缺乏放疗联合免疫治疗AE的预测标志物, 动态及多模态预测AE发生的探索也比较匮乏。新兴的布拉格治疗方法 (放疗联合免疫治疗及粒细胞巨噬细胞集落刺激因子) 在晚期实体肿瘤患者中取得了较好的疗效。布拉格治疗前瞻性临床研究积累了一定的不良反应数据, 通过对这些数据分析, 有望为放疗联合免疫治疗AE的预测提供参考。为此, 本研究拟探索循环标志物对布拉格治疗AE的预测价值, 并通过机器学习构建布拉格治疗AE发生的预测模型并进行可视性临床转化。

研究方法: 本研究共纳入三项布拉格治疗前瞻性研究患者160例, 通过分成两组 ($\text{AE} \leq 1$ 级和 $\text{AE} \geq 2$ 级) 分析了基线和AE前一周期外周血指标的差异, 并通过单因素/多因素分析来确定预测标志物, 最后采用机器学习构建循环标志物的预测模型。

研究结果：本研究纳入了160例患者，共有68例（42.5%）发生了2级及以上AE。AE前一周期外周血指标在两组间的差异较基线显著。布拉格治疗患者中发生2级及以上AE与较好的生存获益相关（中位PFS， $P=0.0069$ ；中位OS， $P=0.010$ ）。AE前一周期的IL-2（ $P=0.004$ ）、CD4+效应记忆T细胞（ $P=0.001$ ）、CD8+效应记忆T细胞（ $P=0.004$ ）是布拉格治疗2级及以上AE发生的独立预测因素。在模型训练中淋巴细胞精细分型的加入，使模型预测效能从AUC=0.770提升至AUC=0.903。将预测最佳的Gradient Boosting模型（AUC=0.903）通过特征系数评分进行了临床可视化转化，通过对各项特征重要性评分获取最佳评分阈值为0.881，即综合评分 >0.881 可视为发生2级及以上AE的风险显著增加；本研究还提供了基于评分的风险概率计算公式，以概率大于0.5为高风险。此外，本研究还计算了各评分阈值与敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值等评价指标的对应关系，即可以通过特征系数评分计算总得分来寻找对应的评价指标数值。

研究结论：AE前一周期的IL-2、CD4+效应记忆T细胞、CD8+效应记忆T细胞是布拉格治疗2级及以上AE的独立预测因素；淋巴细胞精细分型在提高预测模型效能上具有重要价值；Gradient Boosting模型计算的特征系数评分对预测布拉格治疗患者2级及以上AE发生具有重要临床实践意义。

放疗在皮肤瘢痕治疗中的作用与疗效

宋佳琿

南通大学附属医院

目的：皮肤瘢痕，尤其是增生性瘢痕和瘢痕疙瘩，是皮肤损伤后常见的纤维增生性疾病，不仅影响美观，还可能伴随瘙痒、疼痛和功能障碍。尽管治疗方法多样，但高复发率仍是临床面临的重大挑战。本文旨在综述放射治疗在皮肤瘢痕治疗中的作用机制、临床疗效、安全性及优化策略，为临床实践提供参考。

方法：通过回顾国内外相关文献，结合临床研究数据，分析不同放疗技术（如电子束外照射EBRT和高剂量率近距离治疗HDR-IRT）在瘢痕治疗中的应用。重点探讨放疗的作用机制，包括抑制成纤维细胞增殖、胶原合成及调控TGF- β 1/Smad通路等生物学效应。同时，比较不同放疗方案的疗效差异，评估剂量分割、生物效应剂量（BED）及解剖部位对治疗效果的影响。此外，对放疗的安全性及不良反应进行系统总结，并提出优化治疗策略。

结果：作用机制：放疗通过电离辐射损伤DNA，下调TGF- β 1/Smad通路，减少炎症和血管生成，从而有效抑制瘢痕形成。

疗效比较：HDR-IRT（12Gy/4次）的中位随访64个月复发率为26.7%，而电子束放疗（20Gy/5次）的总控制率达84.8%，头颈部瘢痕疗效最佳（92.6%）。

剂量与部位：BED $>30\text{Gy}$ （ $\alpha/\beta=10\text{Gy}$ ）时疗效更佳；耳部瘢痕控制率 $>90\%$ ，胸骨和四肢复发风险较高。

安全性：放疗总体安全性良好，常见急性毒性为1-2级红斑（17.8%）和瘙痒（5.9%），晚期毒性包括纤维化（13.2%）和色素改变（5.3%）。

优化策略：手术联合术后24小时内放疗可将复发率从45-80%降至10-30%；个体化治疗适用于中大型瘢痕疙瘩（ $>5\text{cm}$ ）及高复发风险部位。

结论：放射治疗作为手术辅助手段，可显著降低皮肤瘢痕的复发率，且安全性良好。现代放疗技术（如HDR-IRT和电子束放疗）的精准性进一步提高了治疗效果。未来研究应聚焦于最佳剂量方案的确定

及多模式联合治疗的探索。多学科协作和个体化决策是优化瘢痕治疗的关键。

关键词：放射治疗；瘢痕疙瘩；增生性瘢痕；术后放疗；近距离治疗

CBCT结合6D治疗床在多中心体部肿瘤患者 放疗摆位中的可靠性研究

许晓燕

江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）

目的：探讨CBCT图像引导系统结合6D治疗床修正多中心体部肿瘤放疗摆位偏差的可靠性。

方法：选取多中心体部肿瘤患者的影像资料为研究对象，所有患者行模拟定位后，在定位CT图像上完成靶区和正常组织勾画，遵医嘱处方剂量要求完成多中心（PTVAA和PTVBA）计划设计。所有患者首次摆位完成后，根据移床参数对多部位治疗中心进行标记，并采用图像引导技术完成放疗。CBCT验证频次为：采用SBRT治疗患者每日或隔日验证；应用IMRT技术治疗患者前3次加每周1次治疗前位置配准。配准参数：根据PTV范围选择Bone（T+R）或Grey Value（T+R）完成位置配准，结合6D治疗床进行位置纠正后再行放疗。若任一方向平移误差 $>2\text{cm}$ 或旋转误差 $>3^\circ$ 则需要重新摆位后再次CBCT验证，若平移误差 $>5\text{mm}$ 或旋转误差 $>2^\circ$ ，次日治疗前需增加一次位置验证。收集多中心患者在六维方向上的摆位误差，对比分析各分次间摆位误差、不同治疗部位之间摆位误差的相关性，以及多中心在三维方向上的距离对摆位误差的影响。

结果：在x和z轴方向上，同一单中心摆位不同分次间平移误差差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。多中心同一分次治疗的平移误差在x轴（ $z=-3.724$ ， $P<0.001$ ）和z轴（ $t=5.562$ ， $P=0.000$ ）上差异有统计学意义。此外，在x轴方向上，平移误差xB与xA（ $r=0.260$ ， $P=0.021$ ）和zA（ $r=0.235$ ， $P=0.039$ ）呈正相关；在y轴方向上，平移误差yB与yA（ $r=0.628$ ， $P<0.001$ ）呈正相关；在z轴方向上，平移误差zB与xA（ $r=-0.262$ ， $P=0.02$ ）呈负相关。旋转误差RxB与RzA（ $r=0.353$ ， $P=0.002$ ）、RyB与RxA（ $r=-0.230$ ， $P=0.043$ ）、RzB与RzA（ $r=0.459$ ， $P<0.001$ ）均有相关性。除此以外，当控制A部位摆位误差变量时，多中心在3维方向上的距离distance_x与zB的平均误差呈正相关（ $r=0.542$ ， $P=0.037$ ）；distance_y与zB的平均误差呈负相关（ $r=-0.58$ ， $P=0.023$ ）；distance_z与xB的平均误差（ $r=0.596$ ， $P=0.019$ ）、RzB的平均误差（ $r=0.562$ ， $P=0.029$ ）均呈正相关。其余无统计学意义。

结论：多部位患者在不同治疗分次间摆位误差有一定的随机性，不同治疗部位在同一治疗分次间六维方向上摆位误差有相关性。多部位治疗中心间距离对摆位误差有一定影响，应用CBCT结合6D治疗床可以提高放疗精准度。

Mechanisms of Vitamin C Intervention in Radiation Enteritis via Gut Microbiota-Mediated Inflammatory Responses

Yusheng Yu^{1,2}, Yuzheng Xue¹, Tianhao Liu^{1,3}, Yilin Yin^{1,2}, Shengyi Zhu^{1,2}, Yuhao Niu^{1,2}, Ke Gu¹

1. Affiliated Hospital of Jiangnan University; 2. Wuxi Medical College of Jiangnan University

3. First Affiliated Hospital of Army Medical University

Object: To investigate the therapeutic efficacy of vitamin C (Vit C) in a mouse model of radiation enteritis and preliminarily elucidate its potential mechanisms.

Methods: Twenty-four male SPF-grade C57BL/6J mice were randomly divided into four groups: healthy control (CON group), radiation enteritis model (MODEL group), Vit C 150 mg/kg treatment group (Vc 150 group), and Vit C 250 mg/kg treatment group (Vc 250 group). RE was induced by whole-body X-ray irradiation at 6.5 Gy (dose rate: 198 cGy/min). At designated time points, mice were administered different concentrations of Vit C solution via oral gavage, while CON and MODEL groups received equal volumes of saline. At the experimental endpoint, serum, colon tissue, and colonic contents were collected for H&E staining, ELISA, 16S rRNA amplicon sequencing, and untargeted metabolomics to assess the effects of Vit C on blood phenotypes, inflammatory status, histopathological damage, gut microbiota, and intestinal metabolism.

Results: Vit C effectively alleviated systemic inflammation in RE mice. Both Vit C treatment groups showed significantly reduced serum levels of TNF- α , TGF- β , IL-6, and IL-22 compared to the MODEL group, while IL-10 levels were markedly increased. Vit C also reversed irradiation-induced leukopenia and accelerated post-irradiation weight recovery. H&E staining revealed improved colonic tissue damage in Vit C-treated mice. Furthermore, low-dose Vit C intervention mitigated gut microbiota dysbiosis in RE mice, as evidenced by the restoration of key bacterial genera (e.g., Enterocloster, Hydrogenoanaerobacterium, Roseburia, Oscillibacter), which correlated with reduced inflammation. PICRUSt2 functional prediction indicated that Vit C-modulated microbiota influenced glycerophospholipid metabolism to aid RE recovery. Untargeted metabolomics identified 29 significantly altered metabolites post-Vit C treatment, with key pathways—glycerophospholipid metabolism and arachidonic acid metabolism—being regulated to suppress inflammation and promote intestinal barrier repair.

Conclusion: Vit C demonstrated significant therapeutic effects in RE mice, attenuating radiation-induced intestinal inflammation and promoting recovery through modulation of gut microbiota and associated metabolic pathways. Glycerophospholipid metabolism may serve as a shared pathway for Vit C's direct and microbiota-mediated amelioration of RE.

snoRNA在放射治疗中的新兴作用

余家骥

江苏省常州市第一人民医院

目的：放射治疗是恶性肿瘤的核心治疗手段之一，然而肿瘤细胞的放射抗性是导致治疗失败和肿瘤复发的主要障碍。近年来，小核仁RNA（snoRNA）作为一类非编码RNA，其在肿瘤生物学中的作用日益受到关注。传统观点认为snoRNA主要负责指导核糖体RNA的化学修饰，但越来越多的证据表明，它们通过调控基因表达、维持基因组稳定和影响关键信号通路，在肿瘤发生发展中扮演着远超出此的重要角色。此综述阐述snoRNA在调节肿瘤放射敏感性中的作用，深入探讨其潜在分子机制，评估其作为预测性生物标志物和新型放射增敏剂靶点的潜力，并明确当前研究的局限与未来方向，为克服放射抗性提供新的理论依据与研究思路。

方法：本研究通过在PubMed、Google Scholar及Nature、Science、Cell等顶级期刊数据库中，使用“snoRNA function”、“snoRNA in cancer”等通用关键词构建了snoRNA的基础知识框架。随后，采用更具针对性的关键词组合（如“snoRNA AND radiotherapy”、“snoRNA AND radioresistance”）进行深度搜索。研究还针对胶质母细胞瘤、结直肠癌、肺癌等特定癌种进行了专项检索。对检索到的文献进行严格筛选、分析与整合，以最终形成一个全面的知识图谱。

结果与结论：1.snoRNA与放射抗性的直接关联与核心机制：研究证实，snoRNA的表达失调与肿瘤的放射抗性密切相关。其中，来自结直肠癌的研究提供了最有力且机制最明确的证据。研究发现，snoRNA成员SNORA28在结直肠癌中高表达，它能通过一种新的表观遗传机制，直接招募染色质阅读蛋白BRD4至白血病抑制因子受体（LIFR）的启动子区域，增强该区域的组蛋白H3K9ac乙酰化修饰，从而上调LIFR的转录，并持续激活下游的JAK1/STAT3信号通路，最终促进肿瘤细胞在放射处理后的存活与增殖。这一发为靶向snoRNA作为一种放射增敏策略提供了强有力的临床前“概念验证”。

2.潜在的分子机制网络：除了已明确的STAT3通路，研究表明snoRNA可能通过多种途径影响细胞对放射线的反应。这些潜在机制包括：(1)调控DNA损伤修复：snoRNA被认为可能参与调节细胞的DNA损伤修复能力，但目前缺乏其直接调控ATM、ATR等DDR核心蛋白的明确证据。(2)影响细胞凋亡与细胞周期：部分snoRNA（如SNORA42）被发现与p53等凋亡相关通路有关联，提示其可能通过调节细胞的凋亡阈值来影响放疗效果。(3)作为竞争性内源RNA（ceRNA）：snoRNA也可能通过“海绵吸附”miRNA来间接调控靶基因的表达，进而影响放射敏感性。

3.作用的癌种特异性：snoRNA在不同肿瘤中的作用存在显著差异。在结直肠癌中的证据最为确凿和深入。在胶质母细胞瘤中，研究更多地指向snoRNA的宿主基因（SNHG）而非snoRNA分子本身在放射抗性中的作用，且已发现的SNORD47主要与化疗（替莫唑胺）敏感性相关。在肺癌中，多为间接关联性证据，其与放疗的直接联系尚待证实。

4.临床转化潜力与挑战：(1)生物标志物潜力：由于snoRNA在组织和体液（如外泌体）中稳定存在，使其具备成为诊断和预后生物标志物的巨大潜力。(2)治疗靶点潜力：以SNORA28为代表的研究表明，利用反义寡核苷酸（ASO）等技术靶向抑制致癌性snoRNA，有望成为一种有效的放射增敏策略。

总结论：本综述阐明，snoRNA是放射生物学中一个新兴且关键的调控因子，其在介导肿瘤放射抗性中的作用及机制正逐渐被揭示。以SNORA28为代表的研究为靶向snoRNA以克服放射抗性提供了“概念验证”。然而，该领域的研究在不同癌种中发展极不均衡，从基础研究到临床应用的转化仍面临诸多

挑战。未来的研究需致力于发掘更多调控放射敏感性的关键snoRNA分子及其作用网络,深入探索其在特定癌种中的功能,并开发高效、安全的靶向技术,以期最终将snoRNA的研究成果转化为提升放射治疗效果的临床新策略。

RNA 结合蛋白 RBMS3 在恶性肿瘤中的功能与机制

辛梓赞

常州市第一人民医院

目的:近年来,癌症发病率和死亡率持续攀升,据世界卫生组织数据,全球每年因癌症死亡人数超千万。深入探究肿瘤发生机制,寻找有效的诊断和治疗靶点迫在眉睫。RNA 结合基序单链相互作用蛋白 3 (RBMS3) 作为肿瘤研究领域的重要对象,其与肿瘤发生的关联备受关注。本综述旨在系统剖析 RBMS3 在肿瘤发生发展中的作用,从分子机制到临床应用,全面梳理相关研究成果,为癌症基础研究提供新思路,为临床诊断与治疗策略的创新提供理论支撑。

方法:通过 PubMed、Web of Science、CNKI 等权威数据库,以“RBMS3”“cancer”等为关键词,系统检索 2000 年 RBMS3 发现至今的中英文文献。筛选出与 RBMS3 在肿瘤领域研究紧密相关的文献,涵盖基础实验研究、临床样本分析等类型。从 RBMS3 的分子定位、家族特性出发,深入分析其参与的 Wnt/ β -连环蛋白、LKB1/AMPK 等信号通路,以及对上皮-间充质转化(EMT)的调控机制,同时总结其在多种恶性肿瘤中的作用及临床应用潜力,进行全面综述。

结果与结论:研究发现, RBMS3 定位于肿瘤相关染色体区域,属于 MSSP 家族,自 2000 年被鉴定后成为肿瘤学研究热点。在信号通路调控上, RBMS3 通过调节 Wnt/ β -连环蛋白通路,抑制 β -连环蛋白降解,使其入核激活下游促癌基因,进而影响肿瘤细胞增殖与迁移;在 LKB1/AMPK 通路中, RBMS3 能增强 AMPK 磷酸化,调节细胞能量代谢,抑制肿瘤细胞异常侵袭。在上皮-间充质转化(EMT)过程中, RBMS3 从转录和转录后水平调控相关基因,抑制肿瘤细胞获得间质特性,阻碍癌症转移。

在多种恶性肿瘤中, RBMS3 展现出显著抑癌特性。临床数据表明,乳腺癌患者中 RBMS3 低表达者五年生存率较正常表达者低 30%;肺癌细胞实验显示,上调 RBMS3 表达可使癌细胞增殖速率降低 40%。这表明 RBMS3 在乳腺癌、肺癌、卵巢癌等肿瘤的发生发展中,可影响肿瘤细胞表型,抑制肿瘤进展。

临床应用方面, RBMS3 作为肿瘤抑制基因,有望通过调节其表达水平实现癌症治疗;同时,其表达量可作为潜在诊断生物标志物,用于癌症早期筛查与预后评估。但目前 RBMS3 在不同癌症中的作用机制尚未完全明确,作为诊断标志物的特异性和敏感性仍需验证,检测技术也有待优化。

综上所述, RBMS3 与肿瘤发生密切相关,虽已取得一定研究成果,但整体研究仍处于初级阶段。未来需开展更多深入研究,明确其分子机制与临床价值,为癌症精准诊疗提供新方向,助力改善癌症患者生存状况。

诱导放化疗对比诱导化疗治疗可切除ⅢA（N2）期非小细胞肺癌随机对照试验的系统综述与荟萃分析

全少冬、王敏、耿冲
徐州市肿瘤医院

目的：对于可切除ⅢA（N2）期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）患者的诱导治疗，目前治疗方法仍存在争议。因此，我们搜索相关随机对照试验进行了meta分析，以评估诱导放化疗对比诱导化疗治疗可切除ⅢA（N2）期NSCLC的疗效和安全性。

方法：计算机检索Pubmed, Ovid, Web of Science, Cochrane library等数据库，日期截止到2016年11月，查找诱导放化疗对比诱导化疗治疗可切除ⅢA（N2）期NSCLC的随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）。使用Engauge Digitizer v.4.1软件从生存曲线中提取生存资料。使用Review Manager V5.3软件对研究数据进行meta分析。

结果：本meta分析共纳入4个研究文献，共计461例患者。从接受诱导放化疗对比诱导化疗治疗可切除ⅢA（N2）期NSCLC的4项RCT中发现，诱导放化疗对比诱导化疗在完全缓解（complete remission, CR），3-4级的恶心呕吐、白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血等不良反应方面差异无统计学意义。两组之间的总生存（overall survival, OS）及无进展生存期（progression-free survival, PFS）差异同样没有统计学意义。但是，诱导放化疗组与诱导化疗组比有更好的部分缓解（partial remission, PR）（OR: 1.77, 95% CI: 1.13-2.78, $p=0.01$ ）。同时，诱导放化疗降低了感染不良反应发生的风险（RR: 0.38, 95% CI: 0.16-0.94, $p=0.04$ ）。

结论：对于可切除ⅢA（N2）期NSCLC患者，诱导放化疗对比诱导化疗有更好部分缓解，同时降低了3-4级感染不良反应的发生。但是诱导放化疗治疗可切除ⅢA（N2）期NSCLC并没有提高生存获益。因此，我们需要更多的临床试验来评估诱导放化疗在可切除ⅢA（N2）期NSCLC治疗中的疗效及安全性。

去伪影技术在头颈部肿瘤精准放疗中应用研究

郭畅
南京医科大学第四附属医院

目的：探讨DiscoveryRT（GEInc）模拟定位设备去伪影技术对于器官勾画及放疗计划的影响。

方法：选择2021年9月~2024年2月在南京医科大学第四附属医院接受放疗的12名携带金属假牙的头颈部肿瘤患者。使用自动勾画软件AccuContour分别对经过MAR算法处理过的CT图像和常规CT图像进行危及器官（OAR）勾画。然后比较有无金属伪影OAR轮廓的三维Dice相似性系数（DSC）、豪斯多夫距离（HD）及OARs的平均CT值。把处理过的CT图像以及原始图像传输至Monaco计划系统，对带有金属伪影的图像进行剂量计算，然后将计算好的计划映射到去除伪影后的图像上，比较OAR的剂量学差异。

结果：去伪影前后喉、口腔、下颌骨的勾画HD稍高。去伪影前后的CT图像各组织平均CT值除了气管外，其他组织均无统计学差异（ $P>0.05$ ），而伪影区域的口腔平均CT值两组有统计学差异

($P < 0.05$)。去伪影前后放疗计划中各组织间的照射剂量仅有咽上缩肌具有统计学差异。各组织间的照射剂量相对差值为0~6.45%，其中差异范围浮动最大的组织为左晶状体($-2.92\% \pm 3.95\%$)和右晶状体($1.29\% \pm 3.35\%$)。

结论：金属伪影对于距离伪影较近组织的OAR勾画CT值以及计划剂量影响较大，需要人工勾画的介入，其他组织几乎没有差异。

立体定向放疗与大分割放疗联合替莫唑胺治疗复发性高级别胶质瘤的疗效比较

丁曼华、王强、张涛、徐海亭、许晶
徐州市肿瘤医院

目的：高级别胶质瘤（high-grade Glioma, HGG）是一种复发率高的致死性疾病。新诊断的HGG患者的标准治疗是一种多模式方法，最大限度地安全切除，然后同步放化疗（替莫唑胺，TMZ），然后进行6~12个周期的TMZ。复发性的HGG有许多方案可以选择，如再手术、电场治疗、全身治疗和再照射等，但目前尚无统一的标准治疗。在本研究中，我们旨在比较分析两种HGG再照射方案的疗效和安全性。

方法：回顾性分析2020年1月至2023年1月期间收治的30例复发性HGG患者，年龄18~75岁，这些患者既往接受过完整的放疗（RT）疗程，同时接受TMZ治疗，随后接受辅助TMZ治疗。立体定向放疗组（SBRT，15例）30Gy/5 f/1 w，大分割放疗组（15例）30Gy/10 f/2 w，两组均同时给予替莫唑胺（TMZ，每日剂量为75 mg/m²，从RT的第一天开始至整个治疗结束）。治疗结束后3个月以及之后每3个月回访，包括完整的病史和体格检查、头颅MRI、以及神经系统状态评估、KPS和毒性评估。根据完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、疾病稳定（SD）或疾病进展（PD）进行评估。计算中位无进展生存期（PFS）和总生存期（OS），使用不良事件通用术语评价标准第5版（CTCAE）记录毒性。

结果：30例复发性HGG患者再次放疗后的中位随访时间为11个月（范围8~15个月）。在所有回顾性分析的患者中，复发后的中位PFS为6.4个月（95% CI 5.3~7.4），复发后的中位OS为8.6个月（95% CI 7.5~8.7），自诊断之日起的中位总OS为18.5个月（95% CI 17.3~19.8）。PFS存在统计学差异，立体定向放疗组更优，中位PFS为7.3个月，而大分割放疗组为6.2个月。中位OS无统计学显著性差异（立体定向放疗组9.3个月vs 大分割放疗组8.4个月）。所有患者对治疗的耐受性良好，在再照射过程中和结束后不久记录了急性和亚急性G1-G2毒性，包括头痛、不适和恶心。

结论：本研究进一步揭示了再放疗同步替莫唑胺治疗复发性高级别胶质瘤的作用。它探讨了两种不同的放疗方案：SBRT和大分割放疗方案，我们的结果表明，两种方案都是安全有效的，SBRT组的PFS显著改善，但OS无显著改善。为复发HGG的临床治疗策略提供一定的思路。

转移淋巴结空间特征与中晚期鼻咽癌患者预后的相关分析

程光仪、沈雨、王将、李连涛
徐州医科大学附属医院

目的：鼻咽癌（Nasopharyngeal carcinoma, NPC）患者转移淋巴结的特征对其预后有着明显影响，本研究旨在探讨颈部转移淋巴结空间特征与中晚期鼻咽癌患者预后的相关性，并据此建立与验证预测NPC患者无进展生存期（progression-free survival, PFS）的预后模型。

方法 收集自2008年1月至2019年5月就诊于徐州医科大学附属医院，病理确诊为NPC，并于我院接受系统性治疗的患者。将纳入研究的患者进行随机分组。收集患者的临床资料及生存结果，并通过磁共振成像（Magnetic Resonance Imaging, MRI）判读和记录转移淋巴结的空间特征。计算NPC颈部阳性淋巴结密度：单位距离淋巴结密度（Lymph node density per distance, LNDD）=阳性淋巴结个数（Number of positive lymph nodes, LN）/淋巴结转移距离（Prognostic significance of nodal spread distances, SD）和区域淋巴结密度（Regional lymph node density, RLND）=LN /存在阳性淋巴结区域个数（Number of areas containing positive lymph nodes, LAN）。采用受试者特征曲线（Receiver Operating Characteristic Curve, ROC）确定各定量资料最佳临界值，根据相应截断值进行分组，并采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线。通过COX单、多因素分析以确定预后相关因素，并根据COX多因素分析结果构建列线图。采用一致性指数（Concordance index, C-index）和校准曲线来评价列线图模型的预测准确度，利用决策曲线分析（Decision Curve Analysis, DCA）和C-index与美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer, AJCC）制定的第9版TNM分期的预测效能进行比较。根据列线图计算所有患者的风险评分，将所有患者分为低风险、高风险组，并绘制生存曲线比较两组患者的生存差异。

结果：本研究根据纳排标准，共筛选符合要求的NPC患者168例，并按照7:3的比例随机分配至训练组（117例）和验证组（51例）。通过ROC曲线计算训练组中定量资料的截断值，并将这些截断值用于定性分组。绘制Kaplan-Meier生存曲线，证明了T分期、N分期、LNDD、RLND、三维方向淋巴结最大径（Maximum diameter of lymph nodes in three dimensions, 3DMD）、有无淋巴结坏死（Lymph node necrosis, LNN）、有无包膜外受侵（Extranodal extension, ENE）、有无淋巴结聚集（Lymph node aggregation, LA）对中晚期NPC患者预后有明显影响。将训练组患者的临床资料与颈部淋巴结特征纳入COX回归分析，得出T分期、RLND、LNDD、3DMD以及是否发生ENE是NPC患者PFS的独立危险因素（ $P < 0.05$ ），证明了NPC患者颈部转移淋巴结的空间特征与患者预后之间存在联系，并据此建立列线图预后模型。计算模型C-index为：0.84（训练组）和0.75（验证组）。校准曲线显示1年、3年、5年PFS的预测值和实际值具有良好的一致性。与依据第9版AJCC TNM分期所构建的预测模型进行比较，DCA曲线和C-index显示依据转移淋巴结空间特征构建的列线图要优于依据TNM分期构建的列线图（C-index: 0.84 VS 0.71）。依据该模型的预后评分，通过ROC曲线确定截断值，可将患者分为低风险和高风险，Kaplan-Meier曲线显示两组患者的PFS具有显著统计学差异（ $P < 0.001$ ）。

结论：本研究成功证明了NPC患者颈部转移淋巴结空间特征是NPC的重要预后因素，并利用其开发和验证了预测中晚期NPC患者1年、3年、5年PFS的预后模型，其与第9版AJCC TNM分期的预后模型比较显现出较出色的可靠性，利用本研究所构建预测模型进行患者的风险分层可能有助于制定个性化治疗策略。

关键词 鼻咽癌；淋巴结；空间特征；预后

MIF通过调节IL-2影响食管鳞癌放疗敏感性的初步研究

周云云、韩高华

南京医科大学附属泰州市人民医院

目的：巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)是一种多功能细胞因子，可影响某些肿瘤的放疗敏感性，但MIF对ESCC的放疗敏感性的影响尚不清楚。本研究通过检测ESCC中MIF和IL-2的表达，观察两者的相关性，通过干预MIF的表达，探讨两者的关系以及对ESCC放疗敏感性的影响。

方法：1.利用UALCAN数据库分析ESCC与癌旁组织中MIF mRNA表达差异。利用TIMER数据库分析MIF与IL-2表达、CD8+T细胞浸润的相关性。

2.收集术后辅助放疗的局部晚期ESCC患者标本，免疫组化检测MIF和IL-2的表达，观察两者的相关性。以3年总生存(Overall survival, OS)率和无局部复发生存期(Local Recurrence-Free Survival, LRFS)为指标进行随访。

3.构建MIF-shRNA敲低TE1细胞MIF表达，质粒过表达KYSE150细胞MIF表达，CCK-8和流式细胞术检测辐射后细胞增殖和凋亡。

4.构建对照组、OE组、Sh组ESCC小鼠移植瘤模型，观察放疗后肿瘤体积、重量变化，免疫组化和荧光检测移植瘤中MIF、IL-2表达及CD8+T细胞浸润情况。

结果：1. UALCAN数据库结果显示，ESCC组织中MIF mRNA表达高于癌旁组织(95 vs 11, $P < 0.001$)。TIMER数据库结果显示MIF与IL-2表达($r = -0.152$, $P = 0.0387$)、CD8+T细胞浸润($r = -0.197$, $P = 0.00802$)呈负相关。

2. 免疫组化结果示，ESCC组织中MIF(42 vs 25, $P = 0.003$)和IL-2(36 vs 5, $P < 0.001$)的表达高于癌旁组织，两者表达无显著相关性($r = 0.208$, $P = 0.111$)。随访结果显示，MIF高表达患者3年OS率(16.67% vs 55.56%, $P = 0.047$)和LRFS率(19.05% vs 55.56%, $P = 0.036$)显著低于低表达组。IL-2高表达患者3年OS率(47.22% vs 20.83%, $P = 0.041$)和LRFS率(55.56% vs 20.83%, $P = 0.036$)明显高于低表达患者。

3. CCK8和流式细胞术结果示，在TE1细胞中shMIF组较shNC组细胞增殖抑制明显，凋亡率升高($P < 0.001$)。在KYSE150细胞中oeNC相比oeMIF组细胞增殖抑制更显著，凋亡率降低($P < 0.001$)。

4. 在TE1荷瘤小鼠中，放疗后shMIF组移植瘤体积($P < 0.001$)和重量($0.28 \pm 0.028\text{g}$ vs $0.60 \pm 0.041\text{g}$, $P < 0.001$)明显小于shNC组。在KYSE150荷瘤小鼠中，放疗后oeNC组比oeMIF组移植瘤体积($P < 0.001$)和重量($0.32 \pm 0.030\text{g}$ vs $0.67 \pm 0.033\text{g}$, $P < 0.001$)更小。移植瘤免疫组化和荧光

结果：TE1细胞移植瘤中，放疗后shMIF组较shNC组细胞内MIF表达降低，IL-2表达和CD8+T细胞浸润(阳性率 $6.11 \pm 1.16\%$ vs $2.89 \pm 0.74\%$, $P < 0.01$)明显增多。KYSE150细胞移植瘤中，放疗后oeMIF组较oeNC组细胞内MIF表达升高，IL-2表达和CD8+T细胞浸润(阳性率 $2.16 \pm 0.54\%$ vs $6.39 \pm 0.99\%$, $P < 0.01$)显著减少。

结论：1. MIF在ESCC组织表达高于癌旁组织，MIF表达与IL-2表达、CD8+T细胞浸润情况呈负相关。

2. ESCC组织中MIF和IL-2的表达水平显著高于癌旁组织，且MIF低表达和IL-2高表达的患者放疗疗效更好。

3. MIF可促进ESCC细胞增殖, 并抑制ESCC细胞对放疗的敏感性
4. 敲低MIF导致癌细胞IL-2表达增加, 招募更多CD8⁺T细胞浸润至ESCC癌巢中, 增加ESCC放疗敏感性。

III-IV A期鼻咽癌综合治疗后复发转移预测模型的建立

程光仪、袁仕旺、王将、李连涛

徐州医科大学附属医院

目的: 探讨III-IV A期鼻咽癌(Nasopharyngeal carcinoma, NPC)患者接受综合治疗后复发转移的预后因素, 建立并验证预测患者3年无进展生存期(Progression free survival, PFS)的预测模型。

方法: 回顾性选取2011年1月至2022年12月就诊于徐州医科大学附属医院的III-IV A期NPC患者(均行局部调强放射治疗(Intensity modulated radiation therapy, IMRT)为主的综合治疗), 收集其一般临床资料及治疗前/中血液学指标并计算治疗前/中相关指标的变化量Delta(白蛋白(Albumin, Alb)、血红蛋白(Hemoglobin, Hb)、中性粒细胞/淋巴细胞(Neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞(Platelet to lymphocyte ratio, PLR)、全身炎症指数(Systemic immune-inflammation index, SII)、全身炎症反应指数(Systemic inflammation response index, SIRI)、淋巴细胞/单核细胞(Lymphocyte to monocyte ratio, LMR)、中性粒细胞变化量(Delta Neutrophil, Delta(NE))、淋巴细胞变化量(Delta Lymphocyte, Delta(LYM))、单核细胞变化量(Delta Monocyte, Delta(MONO))、Delta(Alb)、Delta(Hb)、Delta(NLR)、Delta(PLR)、Delta(SII)、Delta(SIRI)、Delta(LMR))。使用X-tile软件获取炎症营养指标的最佳截断值, 并根据最佳截断值将患者分为>最佳截断值组和≤最佳截断值组。主要结局指标为PFS, 以所有患者为训练集, 使用COX回归、Lasso法、Boruta法筛选自变量。计算风险比HR(Hazard ratio, HR)及95%置信区间(Confidence interval, CI)并构建患者3年PFS的预测模型, 并使用1000次重采样的Bootstrap内部验证法确定模型的准确性, 使用一致性指数(C-index)、校准图和Kaplan-Meier曲线来评价预测模型。

结果: 将符合入排标准的279例NPC患者纳入训练集, 其中位随访时间为55个月。将患者一般临床资料及IMRT治疗期间的炎症指标, 通过单因素、多因素COX回归法确定了Alb、PLR及临床分期(HR, 95%CI, P值分别为: 0.444, 0.241~0.815, 0.009; 2.535, 1.458~4.408, 0.001; 2.513, 1.485~4.251, 0.001)3个自变量, 并将其纳入预后模型建立第1个列线图。为了进一步提高预测模型的准确性及稳定性, 根据临床一般信息及IMRT治疗前及治疗期间炎症营养指标的变化量, 使用Lasso法、Boruta法筛选出的临床分期、Delta(LYM)、Delta(MONO)、Delta(Alb)、Delta(PLR)、Delta(SII)建立第二个列线图。2个模型的C-index分别为0.64, 0.712, 校准曲线表明预测模型具有较好的一致性。TNM(Tumor node metastasis)分期系统的C-index为0.597, 与预测模型2相比明显较低(P=0.015)。根据列线图预后评分将患者分为高风险组和低风险组, 生存分析表明两个模型的高风险组患者的PFS均明显低于低风险组(P值分别为0.00013, <0.0001)。

结论: 成功开发并验证了预测III-IV A期NPC患者综合治疗后3年PFS的预后模型, 证明了炎症营养指标动态变化对NPC预后的预测价值。目前的列线图在预测PFS、促进风险分层和指导个体化治疗计划方面具有一定的指导意义。

关键词 III-IV A期鼻咽癌; 复发转移; 炎症营养指标; 动态变化; 预后

Effect of postoperative radiotherapy on prognosis in patients with type B2 thymoma: a multicenter, real-world retrospective study

minhan wang¹, Wen Xin¹, qiu hui¹, yun zhou², qiang wang³, longzhen zhang¹, xin ding¹

1. Department of Radiation Oncology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

2. Department of Radiation Oncology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu, 221009, China

3. Department of Radiation Oncology, Xuzhou Cancer Hospital, Xuzhou, Jiangsu

Background: Thymic epithelial tumor is rare neoplasm originating from thymic epithelial cells, due to the rarity of thymoma and the lack of reliable evidence-based medicine data, there are differences in the treatment guidelines for thymoma, especially whether postoperative radiotherapy is necessary for type B2 thymoma. This multi-center retrospective study aimed to evaluate the survival benefits of postoperative radiotherapy for postoperative patients with surgically resected type B2 thymoma.

Methods: The clinical and pathological data of 177 patients with type B2 thymoma, admitted to three hospitals from September 2008 to January 2024, were retrospectively collected and staged individually based on the Masaoka-Koga (MK) staging and TNM (9th edition) staging. Propensity score matching was used to adjust for baseline differences between the PORT and non-PORT groups.

Results: Among the 177 postoperative patients with type B2 thymoma, 98 patients were successfully matched between the PORT and non-PORT groups. Significant differences were observed in DFS and OS both before and after propensity score matching. Among the patients with MK stage III and IV, PORT group showed better DFS and OS compared to non-PORT group. However, for patients with stage I and II, PORT group did not provide a significant benefit on OS but positively impacted DFS. Multivariate Cox regression analysis identified PORT as an independent prognostic factor for both DFS and OS. Additionally, MK staging and capsular integrity were also independent predictors for DFS and OS. The -2 Log likelihood value and AIC value of MK staging system were lower than those of TNM staging system.

Conclusion: Postoperative adjuvant radiotherapy improves DFS and OS in type B2 thymoma patients, especially those with MK stag and TNM stage III/IV. The study supports routine postoperative radiotherapy for advanced cases, while early-stage patients should weigh DFS benefits against treatment risks.

基于多维度特征构建非小细胞肺癌放射性肺损伤预测模型

郭峰

徐州市肿瘤医院

目的：放射治疗在局部晚期NSCLC治疗中占据重要地位，可通过精准的剂量分布有效控制肿瘤进

展,提高局部控制率和患者生存率。然而,放射治疗也伴随着不可忽视的并发症,其中最常见且严重的并发症之一为放射性肺损伤,早期预测RILI的发生有助于优化治疗方案,改善患者预后。本研究旨在构建并验证一种预测RILI风险的模型,评估其在临床实践中的应用价值。

方法:本研究回顾性分析了2022年6月至2024年6月期间在徐州市肿瘤医院放疗科收治的非小细胞肺癌(NSCLC)患的临床数据。纳入标准包括:(1)病理确诊为NSCLC;(2)接受根治性放射治疗;(3)有完整的临床和影像随访数据;(4)年龄 ≥ 18 岁,预期生存时间 ≥ 6 个月。排除标准为:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)放疗前有明显肺部疾病或急性炎症;(3)随访数据不完整。纳入共计125名NSCLC患者的临床数据,将其分为训练组(88例)和验证组(38例)。通过单因素和多因素逻辑回归分析结合最小收缩与选择算子(Lasso)回归筛选关键预测因子,建立预测模型,并通过列线图、受试者工作特征曲线(ROC)、校准曲线及决策曲线分析模型的性能。所有统计分析均通过R软件(4.2.2版)和MSTATA软件(www.mstata.com)完成, $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

结果:模型筛选出的关键变量包括肿瘤体积、东部肿瘤协作组体力状态评分(ECOG-PS)、靶区最低剂量的95%(D95%)、双肺接受20 Gy辐射剂量的体积百分比(V20)和中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)。ROC曲线显示模型在训练组和验证组的曲线下面积(AUC)分别为0.987和0.992,具有良好的预测能力。校准曲线和决策曲线进一步验证了模型的准确性和临床实用性。

结论:本研究成功构建了一个基于多维度特征的RILI风险预测模型,表现出优异的区分能力和校准性能。未来研究应结合分子标志物和动态放疗剂量数据,进一步优化模型性能,并推动其在临床中的广泛应用。

基于循环免疫特征预测布拉格治疗疗效的标志物探索

孔月虹、李仕成、陈伟武、张力元

苏州大学附属第二医院

研究背景:免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)作为实体瘤的主要免疫治疗手段之一,目前已在临床中广泛应用。然而,目前ICIs的疗效预测标志物,如肿瘤突变负荷、程序性细胞死亡配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)表达等指标存在重复性差、时间异质性、不便于动态监测等局限性。肿瘤患者循环T细胞亚群比例和数量能够部分反映机体的免疫状态,可作为评估免疫状态、预测ICIs疗效的重要指标。前期我们开展了基于程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂、放疗治疗和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)三联治疗为基础,治疗标准治疗失败的晚期实体瘤的临床研究,后续简称“布拉格治疗”。尽管布拉格治疗取得了一定疗效,但仍有部分患者不能获益,因此,筛选布拉格治疗相关循环标志物对优化其临床治疗有重要意义。本研究一方面通过健康人群的循环T细胞亚群精细分型,建立外周血T淋巴细胞亚群的正常参考区间,构建基于循环T细胞的评估体系。另一方面,通过综合分析布拉格治疗三个临床研究中患者的基线外周血免疫特征,筛选出与预后相关的循环T细胞亚群生物标志物。

研究方法:招募124名健康成年人,通过流式细胞术对其T淋巴细胞亚群进行精细分型,测定各项T淋巴细胞亚群的百分比及绝对值,建立其参考区间,分析不同性别、年龄对有关免疫指标影响。收集来自临床试验注册号为ChiCTR900026175、NCT04892498、NCT05115500的三个布拉格临床研究的相关数据,对133例入组布拉格治疗的晚期实体瘤患者的基线外周血淋巴细胞亚群进行回顾性分析,与健康人群对比,分析其免疫功能特征,并进一步探索T细胞亚群精细分型与治疗疗效间的关系。

研究结果：成功测定并建立了循环T细胞亚群的参考区间。结果显示，部分指标存在显著的性别和年龄差异。男性和女性的部分T淋巴细胞亚群(如CD8+CX3CR1-CD27+)差异有统计学意义，初始CD4+、CD8+T细胞比例随着年龄增加而下降，激活表型(HLA-DR+)比例显著增加。与健康人群相比，布拉格治疗患者的T细胞、B细胞、NK细胞绝对值显著下降，同时，患者外周血中DR+TCM、DR+TEM比例和绝对值显著高于健康人群，CD4+TCM/TEM、CD8+TCM/TEM比例较健康人群下降，呈现免疫功能受损状态。对患者的PFS和OS行单因素和多因素Cox回归风险模型发现，CD8+PD-1+T/CD8+T%和CD4+TCM%是PFS和OS的独立预后因素。

研究结论：本研究建立了健康人群循环T细胞亚群的正常参考区间。对比健康人群，布拉格治疗患者基线的循环T细胞免疫功能处于受损状态。通过分析布拉格患者的基线T细胞亚群与临床疗效的相关性，发现CD8+PD-1+T/CD8+T%和CD4+TCM%是潜在在布拉格治疗疗效的外周血循环生物标志物，可为预测疗效、优化临床治疗决策提供较为可行的参考价值。

基于动态循环免疫特征预测布拉格治疗疗效的模型构建

孔月虹、李仕成、张力元
苏州大学附属第二医院

研究背景：布拉格治疗作为一种治疗晚期转移性实体瘤的创新方案，展现了一定的有效性，但仍有部分患者无法获益。第一部分研究我们发现，基线循环T细胞亚群能够用于评估患者的免疫状态，初步预测布拉格治疗疗效，但基线的循环生物标志物无法反映治疗过程中患者免疫状态的动态变化。如何通过循环T细胞亚群和细胞因子的动态变化来实时监测布拉格治疗患者的免疫状态，预测布拉格治疗的疗效，对及时调整布拉格治疗策略有重要参考意义。本研究提出了一种新的疗效预测模型——PHyLiC模型，该模型通过探索患者治疗过程中动态循环外周血T细胞亚群和细胞因子的变化，整合异构图神经网络与长短期记忆网络，来预测布拉格治疗疗效。

研究方法：本研究分析来自ChiCTR900026175、NCT04892498、NCT05115500三个布拉格治疗注册临床研究的数据，使用RECIST 1.1标准评估治疗的客观反应率。收集的数据包括患者的基线特征、外周血T细胞亚群精细分型和细胞因子的动态变化数据，预测结局为肿瘤的进展情况。通过构建特征矩阵，应用异构图神经网络进行数据建模。此外，为了提高模型的准确性，我们使用来自124名健康志愿者的数据，与布拉格患者的每个治疗周期监测的动态数据一同构建和配对稳定淋巴细胞对，并进行排序。利用长短期记忆网络构建淋巴细胞排序的动态监测数据模型，最后将异构图神经网络嵌入长短期记忆网络构建PHyLiC模型，并进一步评估PHyLiC模型的预测效能。将PHyLiC模型与传统机器学习模型(如逻辑回归、随机森林等)、时序模型(如长短期记忆网络、双向长短期记忆网络等)和时序图结合模型(长短期记忆网络-图神经网络、长短期记忆网络-图卷积网络)进行预测效能比较。

研究结果：使用来自三项临床研究中入组患者的四个治疗周期的动态数据，构建PHyLiC模型，模型效能评估指标-受试者工作特征曲线下面积为0.821、F1分数为0.750、准确率为0.706，召回率为0.800，优于基于两到三个治疗周期数据构建的PHyLiC模型。通过对比发现，PHyLiC模型在传统机器学习模型(如逻辑回归、随机森林等)、时序模型(如长短期记忆网络、双向长短期记忆网络等)、时序图结合模型(长短期记忆网络-图神经网络、长短期记忆网络-图卷积网络)进行比较时，表现出更好的预测效能。特别是在多周期治疗的数据输入下，PHyLiC模型能够捕捉到患者免疫状态的长期变化，可充分利用图神经网络处理复杂的患者特征和治疗过程的交互信息。

研究结论：PHyLiC模型成功地将动态免疫监测数据与异构图神经网络结合，克服了基线生物标志物难以全面反映免疫反应变化的局限性，对比其他模型有更好的预测效能，且纳入治疗四周期数据的PHyLiC模型预测效能更好。该模型的成功构建，不仅为个体化布拉克治疗提供了依据，也为未来放免联合治疗模式的预测方法提供了新的思路。

基于急性放射性肠炎、临床指标及炎症参数的 宫颈癌放疗患者预后列线图模型构建

胡静、陈飞、龚筱钦、游涛、戴春华

江苏大学附属医院

目的：急性放射性肠炎是宫颈癌放疗患者最常见的并发症之一，可严重降低患者的生活质量，导致治疗中断，甚至影响临床疗效。本研究旨在探讨急性放射性肠炎对宫颈癌放疗患者预后的影响，并构建预测患者总生存期（OS）的列线图模型。

方法：回顾性分析2014至2020年我科收治的288例宫颈癌患者临床资料并进行生存随访，并根据CTCAE 5.0对急性放射性肠炎严重程度进行分级。采用Kaplan-Meier法计算生存率并行单因素分析，Cox回归模型行多因素预后分析。基于独立危险因素建立列线图生存预测模型，通过一致性指数（C-index）、受试者工作特征（ROC）曲线和校准曲线评估模型的预测准确性，决策曲线评价模型的临床适用性。另选取2020至2021年我院收治的74例患者进行外部验证。

结果：训练集288例患者中共有208例（72.2%）在放疗期间或放疗后3个月内发生急性放射性肠炎，其中60例（20.8%）患者发生2级及以上急性放射性肠炎。截止随访终点，72例患者死亡，2例患者失访，随访率99.3%。1年、3年和5年OS率分别为94.4%、80.9%和77.4%。多因素Cox回归分析显示：年龄 ≥ 60 岁、合并糖尿病/高血压、贫血、FIGO III-IV期、低分化、盆腔淋巴结转移、 $NLR \geq 2.54$ 、2级及以上急性放射性肠炎是宫颈癌放疗患者OS的独立危险因素（ $P < 0.05$ ）。急性放射性肠炎严重程度分层的OS曲线显示， ≥ 2 级急性放射性肠炎患者的总生存率明显短于 < 2 级急性放射性肠炎患者。OS列线图模型的C-index为0.815（95%CI：0.766-0.864），3年和5年OS的AUC分别为0.849（95%CI：0.789-0.909）和0.840（95%CI：0.782-0.899），外部验证集3年OS的AUC值为0.779（95%CI：0.635-0.922）。训练集和验证集的校准曲线显示模型拟合良好，决策曲线验证了所构建列线图的临床适用性。

结论：本研究建立的列线图预测模型可有效预测宫颈癌放疗患者的预后。 ≥ 2 级急性放射性肠炎是影响宫颈癌放疗患者OS的重要预后因素。临床上应重视急性放射性肠炎的预防和干预，以改善患者的生活质量和预后。

低剂量放疗联合FXR激动剂 激活结直肠癌免疫微环境的机制研究

杜孟华¹、王利利²、焦旸³

1. 苏州市第九人民医院; 2. 苏州大学附属第一人民医院; 3. 苏州大学医学部放射医学与防护学院

目的: 近年来结直肠癌患病率稳步上升, 且逐渐年轻化, 结肠癌后线无药可用以及局部晚期直肠癌新辅助放疗局部反应大, 术后肛瘘率居高不下都是临床常见问题。因此, 寻找结直肠癌新的用药靶点及更优的新辅助放疗剂量对临床治疗意义重大。

方法: 在本研究中, 前期通过TCGA数据库中结直肠癌标本和癌旁正常组织分析, 发现FXR在肿瘤组织中表达量明显下降, 遂选用FXR KO及WT型C57BL/6J小鼠进行AOM-DSS诱导结直肠原位癌模型的构建, 造模周期结束后完善PET-CT评估FXR的敲除对成瘤率的影响, 随机分组进行0Gy, 0.5Gy, 1Gy, 2Gy, 5Gy剂量全结直肠照射, 通过流式检测筛选免疫激活最佳剂量点, 后续加入FXR激动剂奥贝胆酸及PD-1抑制剂联用, 验证低剂量放疗联合FXR激动剂对免疫激活的作用。

结果: 本研究为了深入挖掘有无肝肠循环相关基因靶点可提高结直肠癌疗效以及降低肝转移率, 通过TCGA数据库对结直肠癌(288例)和癌旁组织(41例)的胆汁酸代谢相关通路进行GSVA分析, 发现胆汁酸代谢在结直肠癌中活性明显降低, 随后在胆汁酸代谢相关基因(95个)中筛选结直肠癌相关差异基因, 发现下调基因FXR的差异倍数和显著性最强。遂进行FXR KO及WT鼠的结直肠原位癌模型的构建, 造模过程中发现FXR KO鼠的成瘤率远高于WT鼠, 且病理学提示FXR KO组肿瘤分化程度低于WT组, 提示FXR的缺失可加速肿瘤的发生发展, 对影像学确认成瘤鼠进行0Gy, 0.5Gy, 1Gy, 2Gy, 5Gy剂量全腹照射后流式检测脾脏及肠道肿瘤组织中免疫浸润情况, 发现1Gy照射后免疫激活效应较其他剂量组增高, 加用PD-1抑制剂后免疫细胞浸润情况明显增加。

结论: 我们证实, FXR的缺失可促进结直肠癌的发生发展, FXR激动剂的应用有望延长临床结直肠癌的PFS及OS。本研究表明, 1Gy的低剂量放疗可明显促进全身免疫激活及肿瘤组织的免疫浸润, 通过激活FXR联合低剂量放疗可能增强免疫抑制剂在结直肠癌中的疗效, 优化临床中对结直肠癌的治疗及副反应的控制。

下调DNA2促进cGAS-STING激活增强放疗后 抗肿瘤免疫反应

吴云^{1,2,3}、谭克^{1,2,3}、张家齐^{1,2,3}、张力元^{1,2,3}

1. 苏州大学附属第二医院布拉格治疗中心; 2. 江苏省布拉格治疗工程研究中心
3. 苏州市放射免疫治疗重点实验室

背景: DNA2(DNA复制解旋酶/核酸酶2)是一种在真核生物中广泛存在的多功能酶, 具有核酸酶和解旋酶双重活性, 主要参与DNA复制与修复过程。DNA2在多种肿瘤中普遍增加, 且与免疫抑制微环

境相关, 针对DNA2使用放射治疗, 可改变肿瘤免疫微环境, 为癌症治疗提供策略。

方法: 1. 探索DNA2在泛癌中与肿瘤免疫微环境的关系

使用R语言工具基于TCGA数据库在基因组和转录组层面研究DNA2泛癌中的基因改变、mRNA表达差异以及其对患者生存预后的影响。使用单细胞RNA测序数据, 分析DNA2高表达肿瘤细胞中通路改变情况。

2. 探索敲低/敲除DNA2状态下肿瘤接受放射治疗后的DNA损伤情况

在肿瘤细胞中制作DNA2敲低/敲除细胞株, 使用彗星电泳实验、细胞中期铺展实验检测DNA2敲低/敲除肿瘤细胞放射治疗后DNA损伤情况。

3. 探索DNA2敲低/敲除肿瘤在放射治疗后的变化情况

采用qRT-PCR、Western blot检测DNA2敲低/敲除肿瘤在放射治疗后 cGAS/STING/TBK1/IRF3信号通路以及I型干扰素在转录和翻译水平的变化; ELISA 检测趋化因子 CXCL9、CXCL10分泌水平变化。

4. 在MC38/B16F10细胞中敲除DNA2, 构建小鼠双侧皮下瘤模型, 辐照8Gy后定期测量肿瘤大小变化, 对肿瘤、淋巴结中的免疫细胞进行流式细胞检测。

结果: 1. DNA2在泛癌中普遍升高, 与预后不良相关, 与抑制性免疫微环境正相关。

2. DNA2敲低/敲除肿瘤细胞相较对照组辐照后彗星电泳拖尾显著增长 ($p<0.05$), 染色质畸变数量显著增加 ($p<0.05$), 细胞增殖、克隆形成显著减少 ($p<0.05$)。

3. DNA2敲低/敲除肿瘤相较对照组辐照后细胞质双链DNA明显增加 ($p<0.05$), STING/TBK1/IRF3磷酸化水平明显增加。IFN- β 、CCL5、CXCL9、CXCL10明显增加 ($p<0.05$)。

4. DNA2敲低/敲除小鼠肿瘤相较对照组辐照后肿瘤明显减小 ($p<0.05$), 肿瘤和淋巴结中免疫细胞流式分析结果提示: DNA2敲低/敲除小鼠相较对照组在辐照后肿瘤、淋巴结中 CD8 $^{+}$ T 细胞浸润明显增多 ($p<0.05$)。

结论: DNA2在泛癌中普遍升高, 与抑制性免疫微环境及患者预后不良相关。DNA2敲低/敲除肿瘤在放射治疗后, cGAS-STING激活增加, 促进I型干扰素及趋化因子释放, 激活CD8 $^{+}$ T细胞, 促进杀伤肿瘤的免疫微环境形成。

PD-1抑制剂联合化疗序贯放疗在不可切除局部晚期食管癌的临床疗效及安全性评估

苏雅旭、辛勇

徐州医科大学附属医院

目的: 探讨对不可切除局部晚期食管癌 (LAEC) 患者采用PD-1抑制剂联合化疗序贯放疗模式治疗的有效性和安全性。

方法: 回顾性收集2020年7月至2024年7月期间在徐州医科大学附属医院确诊并治疗的167例不可切除的II期至IVA期食管鳞癌 (ESCC) 患者, 并根据治疗方式不同分为: 观察组 (联合免疫组=85例): PD-1抑制剂联合化疗后行调强适形放射治疗 (IMRT); 对照组 (化疗序贯放疗组=82例): 采用诱导化疗后行调强适形放射治疗。所有患者在一阶段均先进行2至4周期的化学治疗, 随后在二阶段序贯调强适形放射治疗。比较两组患者的近期影像学疗效、血清肿瘤标志物 (包括SCCA、CEA、CA-125及CA-199) 水平的动态变化、治疗相关不良事件的发生情况、无进展生存期 (PFS) 及总生存期 (OS), 并进

一步探讨影响不可切除局部晚期食管癌（LAEC）患者PFS和OS的独立预后因素。

结果：1.观察组患者的部分缓解率（PR）和客观缓解率（ORR）显著高于对照组，说明观察组在肿瘤缓解率方面具有显著优势（ $P<0.05$ ）；2.除观察组患者的CA-125在治疗后无显著变化外，两组在治疗后血清SCCA、CEA、CA-125和CA-199水平普遍较治疗前有所下降。特别是血清SCCA水平的变化在两组患者中均具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。虽然观察组在治疗后血清SCCA和CEA水平较对照组低，但差异未达到统计学显著性（均 $P>0.05$ ）；3.观察组3级及以上的严重不良反应发生率高于对照组，特别是在肺部感染和白细胞减少方面。治疗后，观察组患者出现消化道不适、贫血和毛细血管增生的数量较对照组高，且差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。其余不良事件在两组间未见显著差异（ $P>0.05$ ）；4.观察组患者的2年无进展生存率（PFS）和总生存率（OS）均显著优于对照组，分别为（56.47% vs 25.60%，58.82% vs 39.02%），统计检验结果显著（均 $P<0.05$ ），但由于随访周期不足，目前尚未统计出观察组的中位PFS和中位OS；5.饮酒史、ECOG评分、N分期、治疗方案与PFS、OS显著相关（ $P<0.05$ ），且饮酒史、ECOG评分、N分期、治疗方案是II期至IVA期ESCC患者PFS及OS的独立预后因素（ $P<0.05$ ）；6.亚组分析结果显示，既往有饮酒史、ECOG评分高和N分期高的LAEC患者，其PFS和OS显著缩短，且差异达到统计学显著性（均 $P<0.05$ ）。相比之下，吸烟史及T分期的高低对患者的PFS和OS影响较小，且差异无统计学意义（均 $P>0.05$ ）。

结论：PD-1抑制剂联合化疗序贯放疗模式在不可切除的II期至IVA期ESCC患者中具有显著的临床获益与良好的安全性特征。

脑胶质瘤患者放疗照射时间与淋巴细胞减少的相关性研究

周星宇、陈龙、赵奇

苏州大学附属第一医院

目的：放射治疗是脑胶质瘤综合治疗的重要手段，但治疗引起的淋巴细胞减少可能削弱患者免疫状态，甚至影响预后。既往研究多聚焦于放疗剂量、分割与靶区体积，而照射时间作为放疗实施的关键物理参数，其与淋巴细胞动态变化的关联尚未被系统探讨。本研究旨在探讨脑胶质瘤患者单次放疗照射时间长短与淋巴细胞计数下降程度之间的相关性，为优化放疗计划设计、减轻放疗相关的免疫抑制提供理论依据。

方法：回顾性纳入本院2024年1月至2025年4月接受调强放射治疗（IMRT）的脑胶质瘤患者74例。男性47例，女性27例，所有患者均为胶质瘤III-IV级，采用标准STUPP方案治疗。采集患者放疗开始前及放疗结束后外周血，检测淋巴细胞绝对计数（ALC）。照射时间定义为单次治疗从首次出束至束流终止的累计时长（单位：秒），由治疗记录系统自动提取。采用配对t检验分析放疗前后ALC的变化差异。根据实际单次放疗照射时间的中位数（128.33秒）将患者分为两组：短时间组（ ≤ 128.33 秒， $n=37$ ）和长时间组（ >128.33 秒， $n=37$ ）。以淋巴细胞下降绝对值（ $\Delta ALC = \text{放疗前ALC} - \text{放疗后ALC}$ ）为主要观察指标，利用独立样本t检验比较组间 ΔALC 的差异，显著性阈值设为 $P<0.05$ 。

结果：1.整体淋巴细胞变化：所有患者放疗后ALC较放疗前显著下降（均值下降 $0.625 \times 10^9/L$ ），差异具有高度统计学意义（ $P<0.001$ ）。2.组间比较：短时间组与长时间组的 ΔALC 存在显著差异（ $P=0.0187$ ，95%CI: 0.0444 - 0.474）。短时间组 ΔALC 下降均值为 $0.594 \times 10^9/L$ ，长时间组 ΔALC 下降均值为 $0.854 \times 10^9/L$ ，表明较长照射时间与更严重的淋巴细胞减少相关。

结论：本研究表明，脑胶质瘤放化疗可导致显著的淋巴细胞减少，且单次照射时间是影响淋巴细胞

损伤程度的关键因素。本研究显示照射时间超过128.33秒的患者淋巴细胞下降幅度显著更大,提示缩短单次照射时间可能有助于减轻放疗相关淋巴细胞减少。因此,优化放疗计划设计、分次内束流管理策略及实时剂量率调控,可能成为减轻放疗相关淋巴细胞耗竭、改善患者免疫状态。优化放疗技术以缩短照射时长,或可作为保护患者免疫功能、改善预后的潜在策略。

食管癌干性靶标基因筛选及其与放射抵抗性的相关性研究

张琨、汪建林
常州市第二人民医院

目的:本研究旨在基于评估食管鳞癌样本的干性指数,识别出干性相关的基因,进而结合微环境进行三者相关的标志基因的筛选,并基于相关基因构建生存预后风险模型的构建。选择差异度最大的基因ANTXR1构建稳转株,在细胞层面和动物层面分别作出实验验证,探讨其对ESCC和放射抵抗性的影响。

方法:从Xena及NCBI GEO数据库中分别下载数据集作为建立模型过程中的训练分析数据集及验证数据集。以mRNAsi为基础筛选出与预后存在相关性的干性基因。结合免疫微环境,进一步筛选出免疫-干性相关基因,并根据此类基因与生存预后的相关性建立生存预后风险模型。针对上一步结果中差异度最大的基因ANTXR1对食管鳞癌细胞进行敲低和过表达处理,通过WB、qPCR、EDU、彗星实验、CCK8、IF等多种实验,验证食管鳞癌细胞ANTXR1的表达情况,并分析食管鳞癌细胞的增殖、凋亡、迁移及侵袭等方面的改变;联合放疗,研究放疗前后食管癌细胞的放射敏感性差异;并建立裸鼠皮下移植瘤模型,综合探索ANTXR1在食管鳞癌的应用。

结果:(1)结果显示,Low mRNAsi组样本比High mRNAsi组样本具有更好的生存预后信息;(2)筛选得出300个干性DEGs,进行生物学过程和KEGG信号通路分析,共筛选得到了34个生物学过程和12个KEGG信号通路;(3)筛选得出186个候选免疫-干性DEGs;(4)结合预后,得到最优化的6个免疫-干性DEGs;(5)基于此模型,分析结果显示Gender、Pathologic N、Pathologic Stage和RS model作为独立预后因素与预后显著相关;(6)共筛选得到了11条显著相关的KEGG信号通路。(7)根据克隆实验、PCR实验、EDU实验和裸鼠体内荷瘤等实验结果,我们发现上调ANTXR1基因对食管癌细胞有促进增殖的作用。(8)根据划痕实验、PCR实验和transwell等实验结果,我们发现上调ANTXR1基因对食管癌细胞有促进迁移与侵袭的作用。(9)根据WB结果和裸鼠体内荷瘤等实验显示,上调ANTXR1基因对食管癌的放射抵抗性起到促进作用。

结论:(1)low mRNAsi指数提示患者可能具有更好的生存预后。(2)本研究中的生存预后风险模型将Gender、Pathologic N、Pathologic Stage和RS model作为独立预后因素,对临床上食管鳞癌患者的生存预后评估具有重大意义。(3)本研究初步筛选出11条显著相关的KEGG信号通路,其潜在机制仍在进一步研究。(4)本研究在细胞和动物层面验证了ANTXR1基因对食管癌的发生发展与食管癌的放射抵抗性起到促进作用。

Spp1对食管鳞癌细胞放射抵抗性影响的初步研究

张琨、汪建林
常州市第二人民医院

目的：本研究旨在评估spp1对食管鳞癌细胞放射抵抗性的影响及作用机制，并联合代谢组学分析研究影响食管鳞癌患者生存预后的影响因素。针对Spp1构建上下调稳转株，在细胞层面和动物层面分别作出实验验证，探讨其对ESCC和放射抵抗性的影响。根据转录组学联合代谢组学分析结果，在初级胆汁酸代谢的信号通路上研究Spp1与食管癌放射抵抗性的相关性。

方法：从GEO数据库获取mRNA表达水平数据资料；从TCGA数据库检索分析临床患者的特征信息。对食管鳞癌细胞进行敲低和过表达处理，通过WB、qPCR、EDU、彗星实验、CCK8、IF等多种实验，验证食管鳞癌细胞spp1的表达情况，并分析食管鳞癌细胞的增殖、凋亡、迁移及侵袭等方面的改变；联合放疗，研究放疗前后食管癌细胞的放射敏感性差异；并建立裸鼠皮下移植瘤模型，综合探索spp1在食管鳞癌的应用。将敲低和过表达的食管鳞癌细胞进行代谢组分析，研究各种代谢物质对食管鳞癌细胞的性质影响，并讨论代谢物上下游通路参与，研究相关通路机制。

结果：数据库分析结果显示，spp1在食管癌组织中整体呈现出高表达；且高spp1的表达量与患者较差的生存预后呈显著正相关。在实验结果中显示，spp1上调后的食管鳞癌细胞呈现出较高的增殖、迁移及侵袭状态；在联合放疗后，过表达spp1的食管鳞癌细胞呈现出较高的放射抵抗性。在裸鼠移植瘤模型中，spp1也呈现出对食管鳞癌生长的促进作用。联合代谢组分析结果表明，百余种代谢物在过表达与敲减spp1的食管鳞癌细胞中存在显著差异，十余种代谢通路在两种细胞间存在统计学意义。在代谢组联合转录组分析中显示，在初级胆汁酸代谢的信号通路上spp1起到关键作用，其信号通路食管癌的放射抵抗性存在较大关联。

结论：本研究表明，spp1与食管鳞癌患者的较差生存预后成正相关；增强了食管鳞癌细胞的增殖、迁移能力；促进了食管鳞癌细胞的放射抵抗性。Spp1通过初级胆汁酸信号通路影响食管癌的放射抵抗性。其相关代谢通路仍在进一步研究中，对食管鳞癌患者的治疗存在重要意义。

肿瘤放射治疗联合免疫治疗的临床研究进展

刘佳乐^{1,2,3}、张力元^{1,2,3}

1. 苏州大学附属第二医院；2. 苏州大学附属第二医院布拉格治疗中心
3. 江苏省布拉格治疗工程研究中心

1. 背景和研究现状

恶性肿瘤发病率逐年上升，严重威胁人类健康。传统治疗手段包括手术、化疗和放疗，但这些方法存在局限性，如手术难以清除微小转移灶，化疗毒副作用大且易引发耐药性，放疗对周围正常组织有一定损伤。此外，肿瘤异质性、耐药性和复发转移等问题增加了治疗难度。

放疗的基本原理是利用高能射线破坏肿瘤细胞DNA，达到杀灭或抑制肿瘤细胞的目的。近年来研

究发现,放疗还具有免疫调节作用,可诱导免疫原性细胞死亡,促进肿瘤抗原释放,激活抗肿瘤免疫反应,并改变肿瘤微环境,增强免疫细胞浸润和功能。

免疫治疗通过激活或增强机体免疫系统来识别和攻击肿瘤细胞。常见的免疫治疗方法包括免疫检查点抑制剂(如PD-1/PD-L1单抗、CTLA-4抑制剂)、过继细胞疗法(如CAR-T细胞疗法)、肿瘤疫苗以及溶瘤病毒疗法等。免疫治疗具有副作用相对较小且治疗效果显著的优势,正逐渐成为继手术、放疗和化疗之后的第四大肿瘤治疗技术。

联合机制:放疗通过诱导免疫原性细胞死亡促进肿瘤抗原释放,激活特异性免疫反应。同时,放疗能改变肿瘤微环境,增加肿瘤细胞表面MHC I类分子表达,促进肿瘤特异性T细胞识别和杀伤。免疫治疗则通过解除免疫抑制,如PD-1/PD-L1抑制剂阻断肿瘤细胞对T细胞的抑制作用,使T细胞更有效地识别和攻击肿瘤。两者协同作用,可提高局部治疗效果,产生全身性抗肿瘤免疫反应。

临床进展:近年来,放疗与免疫治疗联合的临床试验显示出显著协同增效趋势。在非小细胞肺癌(NSCLC)患者中,联合应用提高了生存率和生活质量。低剂量放疗促进免疫细胞浸润,高剂量放疗可将“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤,使其更易受免疫治疗攻击。免疫检查点抑制剂与放疗的联合应用在多种癌症中展现出令人鼓舞的协同效应。

2. 联合治疗主要问题和研究要点

联合治疗的主要问题:优化放疗与免疫治疗联合方案以实现最佳协同效应涉及多个关键因素。放疗剂量和分割方式至关重要,低剂量或低分割放疗可诱导免疫原性细胞死亡和增强抗原呈递,过高剂量则可能引发免疫抑制。免疫治疗药物选择及其与放疗的协同机制也是关键,不同药物组合可能产生不同效果。此外,联合治疗可能出现免疫抑制和毒性反应,需调整治疗顺序、剂量及使用辅助药物来减轻不良反应,如纳米技术可提高药物靶向性、减少副作用。

当前研究要点:探索不同放疗技术与免疫治疗的联合效果是研究重点。立体定向放疗(SBRT)和低剂量放疗等技术因其精准性和对肿瘤微环境的调节作用,显示出巨大潜力。SBRT可通过高剂量局部照射迅速缩小肿瘤体积,诱导强烈免疫原性细胞死亡,释放大肿瘤抗原激活免疫反应;低剂量放疗则调节肿瘤微环境,增加免疫细胞浸润和功能。研究肿瘤微环境在联合治疗中的作用及其调控机制至关重要,开发新的生物标志物可精准预测患者对联合治疗的反应和预后,实现个体化医疗。

3. 总结与展望

总结:联合治疗在提高肿瘤患者生存率和生活质量方面展现出巨大潜力。放疗与免疫治疗结合通过多种机制增强抗肿瘤效果,但目前面临一些挑战,如疗效不一致,不同患者对联合治疗的反应差异较大,可能与肿瘤异质性和患者个体差异有关;联合治疗机制复杂,涉及多种细胞类型和信号通路相互作用,增加了治疗策略优化难度。未来研究方向应加强基础研究,深入揭示放疗与免疫治疗的协同机制;开展多中心、大样本临床试验,验证联合治疗的疗效和安全性;探索个体化治疗策略,根据患者具体情况制定个性化联合治疗方案。随着研究深入,肿瘤放射治疗联合免疫治疗有望成为肿瘤精准医疗中的重要手段,为患者带来新的希望和更好的治疗前景。

胸腺法新在晚期实体瘤治疗中的作用探索： 基于布拉格治疗模式的回顾性临床研究

陈荣铮、孔月虹、徐美玲、张力元
苏州大学附属第二医院布拉格治疗中心

目的：“布拉格治疗”是联合应用程序性细胞死亡受体1（PD-1）及其配体（PD-L1）抑制剂、放射治疗（Radiotherapy）和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）的肿瘤综合治疗模式，其命名源于方案中三个要素的首字母组合“PRaG”。在已发表的布拉格1.0研究中发现，入组患者的T淋巴细胞计数与临床疗效之间密切相关。鉴于负荷剂量胸腺法新（3.2mg每日）在改善感染所致淋巴细胞减少方面的积极作用，本研究旨在探讨负荷剂量胸腺法新对晚期实体瘤患者外周血淋巴细胞的影响，并评估联合布拉格治疗的疗效与安全性。

方法：据伦理审查文件的标准，筛选2020年6月1日至2023年8月1日期间，具有完备临床资料且于我院接受负荷剂量（每日1.6mg或3.2mg，共7日）胸腺法新联合布拉格治疗模式的晚期实体瘤患者，回顾性分析负荷剂量胸腺法新治疗前后患者的外周血淋巴细胞亚群计数的变化情况。采用实体瘤疗效评价标准（RECIST）v1.1标准评估疗效，使用Kaplan-Meier法计算无进展生存期（PFS）和总生存期（OS），使用Cox回归模型分析预后相关因素。根据不良事件评价标准（CTCAE）5.0对治疗相关不良事件（TRAEs）进行分级。

结果：共纳入48名负荷剂量胸腺法新联合布拉格模式治疗的患者，胸腺法新治疗后患者的外周血CD3+T细胞、CD3+CD4+T细胞、CD3+CD8+T细胞和NK细胞计数均显著升高。在36名经过疗效评估的患者中，2名患者获得完全缓解（CR），5名患者获得部分缓解（PR），18名患者保持稳定（SD），客观缓解率（ORR）为19.4%，疾病控制率（DCR）为69.4%。中位随访时间为13.7个月，PFS为5.1个月，OS为9.6个月。多因素Cox回归分析显示，基线NLR和布拉格治疗周期数是影响OS的独立因素，而肿瘤应答和布拉格治疗周期数则是影响PFS的独立因素。治疗期间共有18例患者发生任意级别的TRAEs，2例患者发生了3级不良反应，分别为心肌炎和脑炎，未记录到3级以上TRAEs的发生。

结论：负荷剂量胸腺法新的使用，可提高晚期实体瘤患者外周血淋巴细胞亚群计数。负荷剂量胸腺法新联合布拉格治疗的总体疗效和安全性良好。

胸腺瘤患者临床特征及预后因素的分析

张博、苗慧、王强
徐州市肿瘤医院放疗科

目的：胸腺肿瘤发病率较低，国内外相关报道较少，其临床特征及预后相关因素未能得到充分的认识。通过回顾性分析119例胸腺瘤患者临床资料，探究胸腺瘤临床特征及影响预后的相关因素，进而更好地指导治疗。

方法 1、回顾性收集2012年3月~2021年1月徐州医科大学附属医院诊治的119例胸腺瘤患者的临

床资料,包括综合治疗方式、肿瘤大小、发病年龄、性别、Ki-67阳性率、重症肌无力(myasthenia gravis, MG)情况及术前2周内血液学相关指标:乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、细胞角蛋白19片段(Cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)、中性粒细胞计数、嗜酸性粒细胞计数、单核细胞计数、淋巴细胞计数、血小板(Platelet, PLT)计数、红细胞分布宽度、血小板分布宽度、平均血小板体积、中性粒细胞与淋巴细胞计数比值(Neutrophil to Lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞计数比值(Platelet to Lymphocyte ratio, PLR)、淋巴细胞与单核细胞计数比值(Lymphocyte to Monocyte ratio, LMR)。分析上述纳入指标在WHO分型(低、高危组)、Masaoka分期(早、晚期)、胸腺瘤及胸腺癌之间的表达情况。2、对患者进行随访,记录患者总生存期(overall survival, OS)及生存状态,使用Kaplan-Meier法计算患者的生存率,Log-rank检验用于单因素预后分析,Cox比例风险回归模型用于多因素预后分析,明确影响胸腺瘤患者预后的危险因素。

结果: 1、男性与女性在胸腺瘤临床特征及预后上比较无差异($P < 0.05$)。2、在119例胸腺瘤患者中WHO分型(低、高危组)在Masaoka分期(早、晚期)中分布无差异($P = 0.702$);肿瘤大小在低、高危组胸腺瘤中比较有差异,低危组胸腺瘤肿瘤直径较大($P = 0.013$);肿瘤大小及CYFRA21-1在Masaoka早、晚期胸腺瘤中比较有差异,晚期胸腺瘤肿瘤直径较大($P = 0.032$)以及CYFRA21-1表达较高($P = 0.031$)。3、单因素分析结果显示胸腺瘤患者预后与Masaoka分期(早、晚期)、是否手术(手术、未手术)有关($P < 0.05$),同时是否手术是影响胸腺瘤患者预后的独立因素,手术患者预后较好($P = 0.017$)。

结论: 1、胸腺瘤临床特征及预后与性别无关。2、胸腺瘤患者预后与Masaoka分期及是否手术有关,是否手术是影响胸腺瘤患者预后的独立因素,行手术治疗的胸腺瘤患者预后较好。

关键词 胸腺肿瘤;临床特征;WHO分型;Masaoka分期;预后

晶格放疗治疗皮肤癌腋窝淋巴结转移1例

孙坚

南京医科大学第四附属医院

皮肤鳞状细胞癌是发病率仅次于基底细胞癌的非黑色素瘤皮肤癌,全球每年有100万以上的新发病例。皮肤鳞癌常发生在阳光照射的部位,主要是头部、面部、颈部、手背等,紫外线照射是皮肤鳞癌最主要的危险因素,长期日晒、晒伤与皮肤鳞癌的发生密切相关,其他因素诸如暴露于电离辐射、烧伤瘢痕、慢性溃疡等也是引发皮肤鳞癌的重要危险因素。

近日,我院放疗科接诊了一例右手背皮肤鳞癌伴腋窝淋巴结转移的患者,患者有糖尿病史10余年,2023年3月于外院行右手背丘疹切除术,术后切口迁延不愈,2024年9月发现右腋窝包块,经活检确诊为皮肤鳞癌伴右腋窝淋巴结转移,其后患者辗转多院治疗,效果不佳,腋窝肿瘤越长越大,并出现溃烂、渗液,因在家护理不当,引发局部感染,导致疼痛和恶臭,患者的生活质量严重下降,对抗肿瘤治疗失去信心。

患者辗转至我院就诊,经全面评估患者病情后,放疗科为患者制定了个体化治疗方案,为了快速缓解患者症状、提高疗效,采用空间分割放疗模式:晶格放疗(Lattice Radiotherapy, LRT)对腋窝病灶进行重点打击,同时联合免疫治疗控制全身病灶,达到标本兼顾、重点突出的治疗效果。

放疗结束1月后,患者腋窝已基本不再有液体流出,生活质量得到明显提高。完善CT复查也显示,右侧腋窝病灶较前明显缩小,疗效显著。

晶格放疗是基于空间分割放疗模式所提出的针对巨大或转移性肿瘤的一种新的放疗技术, 通过将高剂量辐射以三维网格状不均匀地分布在肿瘤内部, 将肿瘤划分为多个小体积单元, 间隔给予高剂量和低剂量/零剂量区域, 形成类似“棋盘”或“蜂窝”的剂量分布。高剂量区直接杀死肿瘤细胞, 释放肿瘤抗原; 低剂量区保留的细胞可能被辐射诱导的炎症反应激活的免疫系统清除。

晶格放疗通过其独特的“峰谷交错”三维剂量分布, 巧妙地利用了放射生物学中正常组织和肿瘤组织修复能力的差异, 在显著提升肿瘤内部局部剂量的同时, 有效保护了周围正常组织, 为治疗具有挑战性的大体积或位置复杂的肿瘤提供了新的、有前景的技术手段。

Correlation Analysis of Spatial Characteristics and Prognosis of Metastatic Lymph Nodes in Patients with Advanced Nasopharyngeal Carcinoma

Yu Shen, Guangyi Cheng, Ke xu, Jiang Wang, Sijia Deng, Yuyan Wang, Jiayi Chen, Liantao li
Xuzhou Medical University

Objective: The aim of this study was to investigate the correlation between the spatial characteristics of neck metastatic lymph nodes and the prognosis of patients with moderately advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC), and to construct and validate a prognostic model of progression-free survival (PFS).

Methods: One hundred and sixty-eight patients with moderately advanced NPC admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2008 to May 2019 were retrospectively included and randomly divided into a training group (117 patients) and a validation group (51 patients). Lymph node spatial characteristics were assessed based on pre-treatment MRI, Lymph node density per distance (LNDD) and Regional lymph node density (RLND) were calculated, and quantitative index cut-off values were determined by ROC curves. Independent prognostic factors were screened by COX single/multifactorial analysis, and a column-line diagram model was constructed to evaluate the model performance using the concordance index (C-index), calibration curve, and decision curve analysis (DCA), and to compare with the 9th edition of AJCC TNM staging. Risk scores were calculated for all patients based on column-line plots to compare survival differences.

Results: COX multifactorial analysis showed that T stage (HR=2.50), RLND, LNDD, maximum lymph node diameter at three-dimensional level (3DMD) and extranodal extension (ENE) were independent risk factors for PFS (all $P < 0.05$). The C-index of the column-line diagram model was 0.84 and 0.75 in the training and validation groups, respectively, and the calibration curves showed that the 1/3/5-year PFS prediction was highly consistent with the actual values. The DCA curves and the C-index indicated that the predictive efficacy of the model was better than that of the AJCC-TNM staging (C-index: 0.75 vs 0.66). After stratification according to risk score, PFS was significantly lower in the high-risk group than in the low-risk group ($P < 0.001$).

Conclusions: The spatial characteristics of cervical metastatic lymph nodes are important prognostic indicators for middle- and late-stage NPC, and the column-line diagram model constructed based on this is more predictive than TNM staging, which can provide a basis for individualized treatment.

晚期食管癌放疗后应用替雷利珠单抗对预后及不良反应的影响

闫宸

江苏省淮安市洪泽区人民医院

目的：探讨晚期食管癌患者放疗后应用替雷利珠单抗对临床预后及不良反应的影响。

方法：回顾性分析53例晚期食管癌患者的临床资料，根据替雷利珠单抗治疗前是否接受放疗分为未放疗组(n=19)和放疗组(n=34)。收集患者入院时的临床资料、放疗及免疫放疗后效果、不良反应。

结果：放疗组的疾病控制率(disease control rate, DCR)55.88%(19/34),高于未放疗组的26.32%(5/19),差异有统计学意义($P<0.05$),但2组总有效率差异无统计学意义($P>0.05$)。未放疗组和放疗组间的不良反应发生率各个级别相近(1级78.9%vs73.5%, 2级26.3%vs29.4%,3级5.3%vs8.8%),差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论：晚期食管癌患者中替雷利珠单抗治疗前接受放疗的患者疾病控制率较未放疗组患者有明显获益，未增加不良反应。

近年来，免疫治疗成为癌症研究领域的热点，其中免疫检查点抑制剂是肿瘤免疫治疗中应用最广泛的方法之一[6],PD-L1/PD-1抗体即为免疫检查点阻断药物。PD-1是T细胞抑制性分子，肿瘤细胞借助其和PD-L1之间的相互结合来抑制T淋巴细胞增殖，通过上调肿瘤细胞PD-L1的表达来逃避免疫监视和自身免疫反应[7]。PD-L1/PD-1抗体药物通过阻断PD-1和PD-L1的相互作用，打破肿瘤免疫耐受，致使特异性T细胞对肿瘤细胞杀伤作用被重新激活，肿瘤细胞的清除增加[8]。

放疗是恶性肿瘤的三大主要治疗方法之一，对于无法进行手术的食管癌患者，现今的标准治疗手段为同步进行放化疗[9],但老年患者耐受性较差，无法接受同步放化疗。放疗在食管癌治疗中发挥重要作用，尽管目前放疗技术有了较大改进，但也无法大幅度地提高患者生存率，总体疗效不够满意[10]。目前研究主要集中在化疗药物、靶向药物、免疫药物与放疗联合的综合治疗领域。ZHAO 等[11]研究显示，放疗能促使食管癌患者免疫系统杀死肿瘤，更好地控制肿瘤，并且这种反应可以通过使用PD-1抑制剂被加强。放疗具有免疫调节作用，通过诱导特异性T细胞的激活、增加淋巴细胞介导的细胞毒性的敏感性及调节免疫检查点的表达，发挥抗肿瘤免疫反应[12]。本研究表示食管癌患者放疗后应用替雷利珠单抗能够有效提高患者的疾病控制率。

进一步比较2组治疗的不良反应显示，接受放疗后进行替雷利珠单抗治疗的患者与未接受放疗的患者相比，其不良反应发生率相近，且级别多为1~2级，表明放疗和替雷利珠单抗联合使用具有临床可接受的安全性。

本研究结果表明，接受过放疗后应用替雷利珠单抗的晚期食管癌患者较未接受放疗而单纯接受替雷利珠单抗的患者具有更好的DCR,且未增加不良反应发生率。但本研究为回顾性设计，且受到样本量的限制，可能存在一定的偏倚。未来需要通过多中心联合前瞻性研究验证这些初步结果。

NF κ B1-RFWD2-NF κ BIA 信号轴调控 GAMs 功能 增强胶质母细胞瘤放疗疗效的实验研究

张鑫君、章龙珍、丁昕
徐州医科大学附属医院

目的：免疫检查点疗法可以促进T细胞对肿瘤细胞的杀伤，但T细胞的作用容易被免疫抑制髓系细胞抑制。RFWD2在巨噬细胞浸润和分化的调节中起着重要作用。在此，我们旨在揭示放疗背景下 RFWD2 基因在胶质母细胞瘤肿瘤免疫微环境中对小胶质细胞和巨噬细胞（GAM）表型的重塑作用及可能机制，并开发针对GAMs的新治疗策略，结合放疗与 PD-1 抑制剂，以提高免疫检查点抑制剂在GBM放疗疗效中的有效性，为胶质瘤的免疫检查点阻断治疗提供新的靶向策略和研究方向。

方法：通过生物信息学分析 RFWD2 在多种肿瘤包括胶质母细胞瘤中的表达及与预后的关系。单细胞转录组分析 RFWD2 在肿瘤相关小胶质细胞和巨噬细胞中的表达，并在原位 GBM 模型和体外细胞水平中进一步验证放疗后RFWD2在GAMs中表达情况。体外细胞水平，通过流式细胞术和Western blot 评估RFWD2敲低对放疗诱导的GAM极化、吞噬和T细胞增殖抑制等功能的影响。通过克隆形成实验计算生存分数和放射增敏比、Western blot检测DNA损失修复蛋白验证GAM中RFWD2敲低对肿瘤细胞的放射增敏作用。然后，利用体外细胞和原位GBM小鼠模型探索RFWD2敲低联合放疗及PD-1抑制剂治疗对肿瘤生长的抑制作用。通过流式细胞术评估RFWD2敲低对肿瘤免疫微环境的影响。最后，通过Western blot、免疫共沉淀、泛素化实验和Chip实验进一步探索放疗诱导RFWD2表达及促进巨噬细胞M2极化的分子机制。

结果：RFWD2在多种类型的肿瘤中均高表达并与肿瘤患者的预后呈负相关。在体外小胶质细胞和巨噬细胞放疗后及GBM原位瘤小鼠放疗后流式分选的GAMs中RFWD2表达均明显升高。体外水平，小鼠GAMs中RFWD2功能的缺失增加了辐射诱导的促炎极化、吞噬功能、T细胞增值活化和杀瘤能力。在体内原位GBM小鼠中，RFWD2敲低重塑了肿瘤免疫微环境，重编程TME中的髓系表型，并增加了CD8+T细胞和CD4+T细胞，改善了脾和外周血中T细胞分布。RFWD2敲低联合放疗明显抑制肿瘤生长和延长了荷瘤小鼠的生存期，进一步与PD-1抑制剂联合使用时，可以诱导肿瘤完全消退。此外，GAMs中的RFWD2敲除会增加肿瘤细胞对RT的敏感性。在机制水平上，放疗通过NF κ B1诱导RFWD2表达；RFWD2通过促进NF κ BIA的降解，从而抑制NF κ B信号通路，促进GAM的M2极化，这在肿瘤免疫逃逸中起着关键作用。RFWD2缺乏增强了抗PD-1和放射治疗的有效性，这可能是增强GBM患者治疗疗效的新策略。

结论：RFWD2有可能成为提高放射治疗和抗肿瘤免疫治疗疗效的新靶点。

综述：现代敷料在放射性皮炎预防和治疗中的应用

王丹丹
江苏大学附属医院

放射治疗是肿瘤治疗的重要手段之一，超过一半的肿瘤患者在治疗过程中接受了单独放疗或者与手

术/化疗等的联合治疗。尽管随着放疗技术的不断创新,放疗的精度也随之提高,但放疗过程依然不可避免地对周围健康组织造成损伤。其中,放射性皮肤改变最常见,其主要表现为红斑、脱屑、溃疡,甚至坏死。严重的皮肤反应可能会限制放射治疗的进行或阻碍后续治疗。为了预防或治疗放射性皮炎,目前有多种全身性和外用药物(如外用维生素、金属软膏和敷料等),其中,薄膜敷料因其能够提供完整、潮湿的环境,促进放射治疗导致的受损皮肤细胞的再上皮化而颇具竞争力。但是目前放射性皮炎的治疗规范尚未建立。本综述系统梳理了急性放射性皮炎的分类和病理过程、临床可用的敷料类型以及用于防治放射性皮炎的现代化敷料。

皮肤红斑是放射性皮肤损伤的首表现,约90%的患者会出现。红斑通常表现为皮肤发红,可伴有水肿和皮肤温度升高。这是由于基底角质形成细胞破坏后释放组胺样物质,导致毛细血管扩张、血管通透性增加和红细胞外渗。干性脱屑是指皮肤增厚,部分呈鳞屑状、片状,皮肤干燥且伴有瘙痒。射线照射后,皮肤试图通过增加基底细胞的有丝分裂活动来补偿放疗引起的细胞损失,导致了此现象的发生。此外,由于皮脂腺和毛囊的破坏,皮肤出现干燥和脱毛。当照射剂量超过表皮的修复能力时,易发生摩擦的区域会发生湿性脱屑。细胞浆液渗出导致皮肤出现水疱,变得潮湿和水肿,并可能有渗出物。此阶段,由于皮肤屏障受损,感染,尤其是细菌感染的几率增加。同时,神经末梢的暴露加重了患者的疼痛。随着照射剂量的增加,会出现溃疡、坏死等严重反应。值得注意的是,大多数急性放射性皮炎具有自限性,在治疗方案结束后2~4周内即可恢复。

目前临床上广泛用于预防或治疗放射性皮肤损伤的敷料包括聚氨酯敷料、外用成膜凝胶、泡沫敷料、含银敷料、草药提取物敷料等。这些敷料可以缓解放射性皮炎的症状,提高放疗耐受性。其中,MASCC指南推荐Mepitel film和Hydrofilm等聚氨酯敷料用于预防急性放射性皮炎,Mepilex® Lite敷料用于治疗急性放射性皮炎。但不可忽视的是,绝大多数敷料因临床证据不足或缺乏专家共识而未得到指南支持,其临床价值有待进一步研究。

水凝胶因其良好的生化性能和机械支撑性能,正迅速发展成为治疗感染性创面、烧伤创面、糖尿病性溃疡及其他创面的伤口敷料中最具竞争力的材料之一。水凝胶在放射性皮炎中的应用亦不容小觑。根据我们的综述结果,水凝胶通过与具有特定功能的药物或生物活性物质相结合,表现出抗菌、抗炎、抗氧化以及药物递送等性能。这为放射性皮炎的预防和治疗提供了新的视角。然而,这些研究局限于体外或体内实验(主要是小鼠或大鼠)。与人类皮肤不同,小鼠或大鼠皮肤在愈合过程中会收缩,这可能会使结果产生偏倚。另一方面,此类研究主要集中于水凝胶在促进创面愈合、减少细胞污染等表象上的作用,对相关机制的深入探讨较少。

老年非小细胞肺癌脑转移患者立体定向放疗的预后 相关因素分析:一项单中心回顾性研究

孙荣、孙向东

中国人民解放军东部战区总医院

目的:分析老年非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移患者接受立体定向放疗(SBRT)的预后相关因素,为优化治疗策略提供依据。

方法:回顾性纳入2012年1月至2020年12月于南京大学附属金陵医院接受SBRT的老年(≥ 65 岁)NSCLC脑转移患者125例,收集性别、年龄、KPS评分、病灶个数、生物学剂量(BED)、联合靶向治疗

及病理类型等临床数据。采用Kaplan-Meier法计算总生存期（OS），Log-rank检验进行单因素分析，Cox比例风险模型筛选独立预后因素。

结果：125例中男性患者71例，女性患者54例，年龄范围65-85岁，中位年龄为74岁， ≤ 70 岁患者有40例，占比32%， > 70 岁患者有85例，占比68%。其中有6例出现放射性脑水肿，其生物有效剂量均大于60Gy。本研究放射性脑损伤发生率为4.8%；其中5例患者脑转移灶BED > 60 Gy，5例单次剂量 > 10 Gy；故放射性脑损伤的发生与总剂量及单剂剂量呈正相关。6例患者在出现放射性脑损伤后均予以行贝伐珠单抗、脱水、激素等治疗后好转。全组中位OS为10.7个月，5年生存率7%。单因素分析显示，KPS ≥ 80 （ $P < 0.01$ ）、病灶个数 < 3 （ $P < 0.01$ ）、BED ≥ 60 Gy（ $P < 0.01$ ）、联合靶向治疗（ $P = 0.041$ ）及腺癌病理类型（ $P = 0.02$ ）与较长OS相关。多因素分析证实，KPS < 80 （HR=4.541，95%CI:0.129-0.375， $P < 0.01$ ）、病灶个数 ≥ 3 （HR=9.012，95%CI:4.938-16.448， $P < 0.01$ ）、BED < 60 Gy（HR=2.353，95%CI:0.285-0.634， $P < 0.01$ ）为独立危险因素。联合靶向治疗及病理类型未显示独立预后意义（ $P > 0.05$ ）。

结论：老年NSCLC脑转移患者SBRT治疗预后与KPS评分、病灶个数及放疗剂量密切相关。KPS ≥ 80 、病灶 < 3 个及BED ≥ 60 Gy患者生存获益显著，建议优先联合靶向治疗并个体化调整放疗剂量以改善预后。本研究存在一定局限性。首先，回顾性单中心设计可能导致选择偏倚，且未完全控制混杂因素；其次，样本量有限（ $n=125$ ），尤其在亚组分析（如EGFR突变组仅32例）中统计效力不足，可能限制结论的普适性。此外，年龄分组以70岁为阈值，与多数文献采用的65岁标准不一致，可能削弱年龄对预后的独立影响。随访时间跨度较大（1-82个月），部分患者生存结局未达长期观察终点，需谨慎解读远期生存数据。同时，研究未系统评估其他治疗方案（如免疫治疗）的协同作用，且联合靶向治疗未细化药物类型与疗程，可能遗漏潜在影响因素。最后，生物有效剂量（BED）计算基于固定 α/β 比值，未纳入个体化放疗计划的剂量分布差异，可能影响剂量-效应关系的准确性。未来需通过多中心、前瞻性研究进一步验证上述结论。

The implications for DNA Damage Response and Immunotherapy in tumor

Wenqing Li, Binghang Li, Chang Cai, Jie Chen, Jing Zhao
The First Affiliated Hospital of Soochow University

One of the main hallmarks of cancer is genomic instability, which may be caused by defects or malfunctions in the DNA damage response (DDR) mechanism due to external and internal damage. As genes are exposed to various endogenous (such as reactive oxygen species, ROS) and exogenous (such as ionizing radiation, ultraviolet rays, cigarettes, etc.) damage factors, cells can produce DNA damage such as double-strand breaks, single-strand breaks, and DNA cross-links. Our body constantly monitors the integrity of the genome to ensure that genetic information can be stably and accurately passed on to daughter cells. The DNA damage response (DDR) plays a crucial role in maintaining genomic integrity. It includes DNA damage recognition, activation of cell cycle checkpoint pathways, and DNA damage repair. The occurrence of tumors is closely related to defects in the DDR mechanism. Both exogenous and endogenous damage can cause DNA damage to proto-oncogenes or tumor suppressor genes. If the DDR pathway is defective and cannot accurately and timely repair the damaged DNA, it will eventually lead to the occurrence and development of tumors. However, when one DNA repair pathway is inactivated, tumor cells may

survive by enhancing their dependence on other repair pathways, thereby forming unique therapeutic targets. Tumor cells with DDR defects have increased genomic instability and rely on other DNA repair pathways to survive. By using the concept of synthetic lethality, that is, the absence of one cellular pathway leads to dependence on another, small molecule inhibitors targeting other DNA repair pathways can be used to treat certain tumors with DDR mechanism defects. DDR inhibitors (DDRi) inactivate key DNA repair pathways, leading to the accumulation of double-strand DNA breaks and an increased dependence on mismatch repair mechanisms, exceeding the cell's damage tolerance and ultimately causing cancer cell death. Currently, various small molecule inhibitors targeting DNA repair pathways are being explored in clinical trials, such as PARP inhibitors. In addition, S-phase checkpoint kinase CHK1, G2 checkpoint kinase WEE1, as well as ATM, ATR, and DNA-PK have become the most promising therapeutic targets for small molecule inhibitors in tumor treatment.

Another promising type of cancer therapy is immune checkpoint inhibitors (ICIs). Immune checkpoint proteins such as PD-1 and CTLA4 regulate the immune system by binding to partner proteins on antigen-presenting cells, ensuring that healthy host cells are not targeted by the host immune response. ICIs work by blocking the binding of immune checkpoint proteins to their ligands, allowing T cells to target tumor cells and achieve anti-tumor effects. However, clinical practice has shown that only a small proportion of patients receiving immunotherapy respond effectively to ICIs. Therefore, there is an urgent need to identify reliable ICIs biomarkers and methods to enhance the effectiveness of ICIs treatment for patients. Interestingly, recent studies have continuously shown a close connection between the DDR signaling pathway and the immune system.

On the one hand, DDRi can promote anti-tumor immune responses. Tumors with DDR defects have a significantly better response to ICIs. The combination of immune checkpoint inhibition and DDR inhibition has a synergistic effect. Compared with the respective single therapies, the combination of DDR inhibitors and immune checkpoint inhibitors has better effects and can further increase the anti-tumor effect. In various mouse models of cancer, researchers have found that the combination of targeted DDR inhibition and immunotherapy has a significant synergistic effect. ① DDRi-induced cancer cell death can activate dendritic cells and promote T cell-mediated anti-tumor responses. DDRi-induced cancer cell death can occur through “programmed” or “immunogenic” death mechanisms. Programmed cell death is a way for cells to maintain membrane integrity during the death process, while immunogenic cell death is accompanied by membrane rupture, leading to the leakage of intracellular contents into the tumor microenvironment and the release of damage-associated molecular patterns (DAMPs) and neoantigens. These substances, once in the tumor microenvironment, can activate resident dendritic cells, which then take up and present neoantigens to CD4⁺ and CD8⁺ T cells, generating tumor-specific adaptive immune responses. DDRi mainly induces DNA double-strand breaks, thereby activating the cGAS-STING signaling pathway to enhance anti-tumor immune responses. DDRi causes nuclear DNA to be released into the cytoplasm. When cGAS-STING detects cytoplasmic DNA, cGAS, as a cytoplasmic nucleotide transferase, binds to cytoplasmic DNA and synthesizes cGAMP. As a second messenger, cGAMP activates STING protein located in the endoplasmic reticulum, which then migrates to the ER-Golgi intermediate region and activates the transcription of cytokines such as TNF- α , IL-6, IL-1 β , and type I interferons (IFNs), ultimately promoting CD4⁺ and CD8⁺ T cell-mediated immune responses and enhancing anti-tumor immune responses.

On the other hand, the DDR signaling pathway itself plays a crucial role in immune responses, such as regulating the development of T cells and B cells and influencing T cell differentiation; DDR components maintain B cell genomic stability to regulate B cell maturation, ensuring genomic integrity during B cell proliferation and differentiation. It also regulates B cell maturation and increases the ability of antigen-presenting cells to take up

antigens. The activation of the DDR signaling pathway can enhance the ability of APCs to take up antigens and regulate the expression of surface molecules such as MHC molecules and co-stimulatory molecules on antigen-presenting cells. Moreover, the DDR signaling pathway is intertwined with other signaling pathways within antigen-presenting cells to jointly regulate the activation state of cells, such as the activation of NF- κ B and MAPK pathways during DDR, which participate in regulating the inflammatory response and immune response of cells. Therefore, the dual regulatory role of the DDR signaling pathway in immunity may provide new ideas and application prospects for the development of DNA damage-related tumor treatment and immunotherapy.

质子束治疗在胃肠道肿瘤中的应用现状

张婧雯、周含、赵本欣、刘田、郭畅、费文静、沈泽天
南京医科大学第四附属医院

质子束治疗（PBT）作为一种高精度放疗技术，因其独特的Bragg峰剂量分布特性，可显著减少邻近健康组织的辐射损伤，逐渐成为胃肠道恶性肿瘤治疗的重要手段。本文综述了PBT在食管癌、肝癌、胰腺癌及直肠癌等多种胃肠道肿瘤中的应用进展，并探讨其疗效优势与局限性。

一、PBT的物理和生物学特征

PBT能将辐射剂量集中释放于肿瘤区域，几乎无“出口剂量”，相比传统X线放疗显著降低对心肺、消化道等重要器官的伤害，减少毒副作用。此外，PBT可与化疗、免疫治疗联合，提升治疗效果和生活质量。

二、食管癌中的应用

食管癌治疗中，PBT可在不降低疗效的情况下减少心肺并发症。多项研究显示，与传统调强放疗（IMRT）相比，PBT能显著降低术后并发症及淋巴细胞减少的风险，有助于保护免疫系统。Meta分析表明PBT不劣于传统放疗，且毒性更低。其未来发展方向包括与免疫检查点抑制剂联合治疗。

三、肝癌中的应用

肝细胞癌（HCC）是高发病率、高死亡率的恶性肿瘤。传统治疗方法受限于肝功能和肿瘤位置，PBT凭借其高度聚焦特性在局部控制方面表现出色。研究表明，PBT在各分期肝癌患者中均显示较高的生存率和较低的毒性发生率，尤其适用于合并门静脉癌栓或肝硬化的患者。PBT还可用于术前降期治疗，拓展肝移植适应证。此外，PBT诱发的放射性肝损伤（RILD）显著低于传统放疗，ULV/SLV比值可预测RILD风险。

四、胰腺癌中的应用

胰腺癌预后极差，传统放疗受限于周围敏感器官。研究发现，质子治疗在保证肿瘤照射剂量的同时显著减少胃、十二指肠的照射量。联合FOLFIRINOX、卡培他滨等化疗方案的临床试验显示良好的耐受性和较高的R0切除率，2年总生存率达57%以上。质子治疗也适用于寡转移病灶，展示出良好控制率和可接受毒性。

五、结直肠癌中的应用

结直肠癌是全球第三大常见癌种，放疗为其重要治疗手段。PBT可减少直肠、膀胱等低剂量照射，降低急性胃肠道毒性。研究显示，PBT在骨盆区肿瘤复发后的再照射中同样具有优势。与化疗联合治疗肛管癌可取得较高的完全缓解率（CR高达92.3%），长期生存率良好，但仍需更多证据明确其毒性与疗效。

六、现存问题与发展挑战

尽管PBT临床应用不断扩大，但仍面临多重限制。其在DNA损伤修复、细胞死亡模式及免疫反应上与光子放疗存在差异，可能影响治疗结局。大部分研究为回顾性或样本量小，缺乏大规模随机对照试验。此外，PBT设备昂贵，全球分布不均，仅约1%的癌症患者能接受此治疗。部分国家将其视为“实验性治疗”，保险覆盖率低，进一步限制其普及。

七、展望

PBT在胃肠道肿瘤治疗中展现出降低毒性、提高局控率的潜力。未来研究应集中于治疗剂量优化、剂量-效应关系建立、生物标志物预测治疗反应，以及与系统治疗手段的联合应用。同时应加强政策支持，推动设施建设与临床研究，以实现PBT的广泛临床应用。

基于血液学指标的食管鳞癌免疫治疗相关不良事件预测模型的建立

邱慧、刘婉明、丁昕、章龙珍

徐州医科大学附属医院

目的：研究食管鳞癌患者外周血中炎症相关指标与免疫治疗相关不良事件（irAEs）发生之间的关系，建立并验证食管鳞癌irAEs的临床预测模型。

方法：回顾性纳入165例2021年4月至2024年4月就诊于徐州医科大学附属医院的III-IV期食管鳞癌患者，所有患者均接受至少一个周期的PD-1或PD-L1抑制剂治疗。收集患者的基线特征、具体治疗方案、外周血炎症相关指标和不良事件的临床资料。采用Logistic回归分析外周血炎症相关指标与免疫检查点抑制剂相关不良事件发生的相关性，利用R语言建立免疫检查点抑制剂相关不良事件发生的列线图预测模型并进行验证。

结果：165例食管鳞癌患者中，89例（53.94%）未发生irAEs，76例（46.06%）发生了irAEs，其中 ≥ 3 级irAEs的发生率为13.46%。经单因素分析、多因素分析后发现身体质量指数（Body mass index, BMI） ≥ 24.0 、全身免疫炎症指数（Systemic immune-inflammation index, SII） ≥ 680.4 （OR=0.083, $P<0.001$ ）、纤维蛋白原/白蛋白比值（Fibrinogen to albumin ratio, FAR） ≥ 0.1135 （OR=0.159, $P=0.006$ ）与irAEs发生风险呈显著负相关，预后营养指数（Prognostic nutritional index, PNI） ≥ 45.80 （OR=3.219, $P=0.030$ ）与irAEs发生风险呈显著正相关。基于上述4个因素建立irAEs发生的列线图预测模型，该预测模型的C指数值为0.867，训练集和测试集的ROC曲线下面积分别为0.867和0.894，训练集和测试集的校准曲线的一致性较好，提示所建立的食管鳞癌irAEs临床预测模型具有优异的预测效能。

结论：基于真实世界的临床证据，本研究确定性别、BMI、SII、PNI和FAR是接受免疫检查点抑制剂治疗的食管鳞癌患者发生irAEs的独立危险因素，并构建了具有优异预测效能的irAEs临床预测模型。

基于Bulk RNA-seq的直肠癌放疗应答差异基因筛选

徐亚楠、陈蓉
东南大学附属中大医院

目的：放疗是局部晚期直肠癌术前治疗的标准方法,虽然手术切除联合新辅助放疗可以降低直肠癌的局部复发率,但并非所有患者都能从新辅助放疗中受益。因此,寻找放疗敏感性相关的生物标志物及有效的临床治疗靶点,提高放疗疗效具有重要的临床意义。

方法：本研究从基因表达综合数据库 (GEO)中获取40例局部晚期直肠癌患者 (GSE94104) 放疗前后样本的mRNA表达谱和基因表达数据集。根据术后肿瘤退缩分级 (TRG) 将数据集中样本分为放疗有效组和放疗无效组, 将TRG=1和TRG=2纳入放疗有效组, 共计29例患者。将TRG=3纳入放疗无效组, 共计11例患者。对两组样本放疗前后进行差异表达基因 (DEGs) 筛选。再将放疗前后的差异表达基因进行双向交叉筛选, 即将有效组放疗后上调基因与无效组放疗后下调基因取交集, 有效组放疗后下调与无效组放疗后上调基因取交集, 筛选得到放疗疗效预测相关的关键基因, 进一步比较关键基因在不同组别放疗前后的表达水平。构建logistic回归曲线量化关键基因表达水平对放疗疗效的影响方向及效应强度。构建受试者工作特征曲线 (ROC), 评估关键基因表达水平在放疗后样本中的预后预测能力。在STRING数据库、GeneMANIA数据库构建蛋白互作网络, 挖掘分子互作网络及功能模块, 对显著相关基因集进行基因本体 (GO) 分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析。

结果：通过双向交叉筛选策略, 在放疗有效组放疗后下调基因和放疗无效组放疗后上调基因取交集, 获得放疗调控网络中起到放疗抵抗作用的基因: CLEC4M。本研究中, 该基因放疗前样本的表达水平在放疗有效组和放疗无效组无统计学差异 ($p>0.05$); 而在放疗后样本中, 放疗无效组表达水平显著高于放疗有效组 ($p<0.001$)。进一步构建单变量logistic回归曲线, 表达式为 $\text{logit}(P(\text{Response}=1))=18.760-3.075 * \text{CLEC4M}$ (定义: 0=无效, 1=有效; 回归系数 $\beta=-3.075, p<0.05$)。构建ROC曲线, CLEC4M表达水平在放疗后样本中展现出卓越的预后预测能力 ($\text{AUC}>0.9$)。对CLEC4M显著相关基因集进行富集分析, GO分析揭示了目标基因集在免疫识别、信号转导及代谢调控中的核心作用, 提示基因集通过免疫信号调控与细胞动力学重塑参与放疗抵抗。KEGG通路分析显示免疫相关通路的显著富集, 支持CLEC4M可能通过抑制抗肿瘤免疫导致放疗抵抗。

结论：CLEC4M可作为预测局部晚期直肠癌新辅助放疗抵抗性的生物标志物, 为放射治疗提供潜在治疗靶点。有益于筛选放疗获益人群, 实现对局部晚期直肠癌患者的精准分层和个性化管理。

USP44 inhibits NHEJ repair to increases the radiosensitivity by regulating the ubiquitination of RNF8 in cervical cancer

Wenqing Li, Binghang Li, Chang Cai, Jie Chen, Jing Zhao
First Affiliated Hospital of Soochow University

Purpose: Radiotherapy is the main treatment method for patients with cervical cancer. Approximately 20% of

patients experience treatment failure due to tumor radiotherapy resistance. We found that cervical cancer patients with low expression of USP44 in clinical practice have a poor prognosis and are more prone to tumor recurrence. However, its specific regulatory mechanism is still unclear. Therefore, we verified the effect of USP44 on the radiosensitivity of cervical cancer in vivo and in vitro through a series of molecular biology experiments and nude mice xenograft orthotopic model, and further explored its molecular mechanism.

Methods and Materials: By using experimental techniques such as Western blotting, co-immunoprecipitation, immunofluorescence, gene overexpression and/or knockout, it is intended to detect the expression of USP44 in cervical cancer tissues and cells through in vivo and in vitro experiments, and verify that it may be downregulated by hypermethylation. It was further confirmed that USP44 inhibits the ubiquitination and degradation of RNF8, thereby promoting the degradation of Ku80 and inhibiting its recruitment to double-strand breaks, increasing DNA damage, and ultimately inhibiting NHEJ-mediated DNA repair.

Results: In this study, we found that the deubiquitinating enzyme USP44 was down-regulated in cervical cancer tissues and Hela, HUCEC, and C33A cervical cancer cells. USP44 can enhance the sensitivity of cervical cancer cells to radiotherapy in both in vivo and in vitro experiments. USP44 further promotes the degradation of Ku8 and inhibits its recruitment into DNA double-strand breaks (DSBs) by further regulating the ubiquitination degradation of RNF8, thereby enhancing DNA damage and inhibiting DNA repair through non-homologous end junctions (NHEJ). Meanwhile, knockout of RNF8 can reverse the radiosensitizing effect of USP44 in cervical cancer.

Conclusion: USP44 may increase the radiosensitivity of cervical cancer by inhibiting the ubiquitination and degradation of RNF8, thereby down-regulating the expression level of Ku80 protein and inhibiting the repair of NHEJ. This study suggests the USP44-RNF8-Ku80 axis provides potential therapeutic targets for the cervical cancer patients.

联合Delta影像组学特征与Transformer模型 预测食管癌放疗近期疗效

朱正群¹、巩萍²、章龙珍³

1. 阜宁县人民医院; 2. 徐州医科大学; 3. 徐州医科大学附属医院

目的: 探讨基于Transformer模型的Delta影像组学特征对食管鳞癌放疗近期疗效的预测价值。

方法: 回顾性分析徐州医科大学附属医院163例接受放疗的食管鳞癌患者的CT影像和临床病理资料。其中有效组患者82例, 无效组患者81例。按照8: 2的比例将患者随机划分成训练集和验证集。分别绘制基线病灶长度、治疗中病灶长度和病灶长度相对退缩量预测食管鳞癌放疗近期疗效的ROC曲线并计算比较AUC, 比较3种病灶长度指标的诊断效能。再利用PyRadiomics从基线CT图像和治疗中CT图像提取基线影像组学特征和治疗中影像组学特征, 并通过2组特征进行差值计算得到Delta影像组学特征。通过最小绝对收缩和选择算子方法对3组影像组学特征进行降维并分别计算得到基线影像组学得分 (Baseline Radscore)、治疗中影像组学得分 (Treatment Radscore) 和Delta影像组学得分 (Delta Radscore)。联合Delta Radscore和食管病灶相对退缩量建立Delta联合模型 (Delta Combined)。采用Transformer模型对2个时间节点的影像组学特征和食管病灶长度进行训练并建立Transformer联合模型, 并绘制列线图。分别绘制每种模型的ROC曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 比较不同模型间的诊断效能

差异。

结果：在训练集和验证集上，食管病灶长度相对退缩量的AUC分数分别为0.713、0.688，均高于基线食管病灶长度和治疗中食管病灶长度。在训练集和验证集上Delta Radscore的AUC分别为0.860、0.790。Delta Radscore在2组数据上的AUC均高于Baseline Radscore、Treatment Radscore。联合食管病灶长度的相对退缩量和Delta Radscore的Delta Combined模型在训练集和验证集上的AUC分数分别为0.866、0.809。Delta Combined模型在2个数据集上的表现与Delta Radscore相近。将基线影像组学特征和治疗中影像组学特征作为训练数据的Transformer Radiomics模型在训练集和验证集上的AUC分别为0.996、0.901，高于Delta Radscore、Delta Combined模型。Transformer Radiomics模型在2组数据集上的F1分数分别为0.977和0.812，同样高于Delta Radscore、Delta Combined模型。研究在影像组学特征基础上纳入食管病灶长度进行训练得到Transformer Combined模型。Transformer Combined模型在训练集和验证集上的AUC分别为1和0.919，高于Delta Combined模型。

结论：Delta影像组学特征能够较好的预测食管癌放疗近期疗效，Transformer模型可以提升Delta影像组学特征的预测性能。

基于中性粒细胞计数与淋巴细胞精细分型的免疫炎症谱构建布拉格治疗晚期肿瘤患者预后预测模型

刘佳乐^{1,2,3}、张军军^{1,2,3}、张力元^{1,2,3}

1. 苏州大学附属第二医院；2. 苏州大学附属第二医院布拉格治疗中心

3. 江苏省布拉格治疗工程研究中心

目的：大量研究表明，肿瘤患者中性粒细胞-淋巴细胞比值（NLR）水平降低与较好的预后相关，一种可能的解释是NLR水平与炎症有关。肿瘤微环境引起的炎症会促进肿瘤细胞的起始、增殖等生物学行为。中性粒细胞作为肿瘤微环境的一部分在肿瘤进展中发挥重要作用。在癌症相关的炎症反应中，中性粒细胞提供血管生成和生长因子的主要来源，这有助于肿瘤恶化；淋巴细胞通过细胞毒性T淋巴细胞控制宿主的免疫反应细胞死亡和细胞因子的产生，从而抑制肿瘤细胞的扩散。以中性粒细胞和淋巴细胞计数的形式测量的免疫-炎症外周血指数更有可能成为预测肿瘤患者预后的标志。本研究基于此收集在苏州大学附属第二医院布拉格治疗中心接受布拉格治疗的肿瘤患者的中性粒细胞与淋巴细胞精细分型绝对值计数并进一步分析其与晚期肿瘤患者预后的相关性。

方法：收集2021年12月-2022年11月在苏州大学附属第二医院布拉格治疗中心接受布拉格治疗的肿瘤患者的中性粒细胞与淋巴细胞精细分型绝对值计数（包括CD8+纯真T细胞、CD8+效应记忆T细胞、CD8+中央记忆T细胞、活化CD8+效应记忆T细胞与活化CD8+中央记忆T细胞）等进行数据分析。

结果：在目前有可分析数据的肿瘤患者中，通过SPSS软件分析ROC曲线（Receiver operating characteristic curve，受试者工作特征曲线）以及AUC（Area Under the Curve，曲线下面积），发现该模型的AUC值较为理想，有较好的预测价值。

结论：本研究深入探讨了肿瘤患者中性粒细胞与淋巴细胞精细分型绝对值计数（涵盖CD8+纯真T细胞、CD8+效应记忆T细胞、CD8+中央记忆T细胞、活化CD8+效应记忆T细胞与活化CD8+中央记忆T细胞）与晚期肿瘤患者预后的关联，为临床治疗决策提供了有价值的参考。研究发现基于中性粒细胞与淋巴细胞计数的免疫-炎症外周血指标与肿瘤患者对治疗的反应密切相关，能够有效预测患者的治

疗效果。通过收集并分析接受布拉格治疗的肿瘤患者的相关数据，进一步支持了这一观点。同时展现了布拉格治疗背景下的模型预测能力，研究表明在布拉格治疗的背景下，基于中性粒细胞与淋巴细胞精细分型计数的预测模型具有良好的区分能力，AUC 值较为理想，表明该模型在临床实践中具有潜在的应用价值从而帮助制定个性化的治疗策略。

粘膜黑色素瘤病例治疗报告及思考

苗慧、袁成、王强

徐州市肿瘤医院

目的：报告本单位治疗的一例晚期黑色素瘤，分享本病例成功的经验及临床思考。

方法：回顾性分析一例55岁复发转移宫颈黑色素瘤患者的诊疗过程，结合病理、病史、影像学及动态随访，评估治疗疗效，分享诊疗经验。

结果：患者经确诊至今，一程PFS近2年，2程PFS近8月，OS超过3年。

结论：规范化诊疗基础上给予个体化治疗，有效提高了该患者生存获益。

病例描述：

女性，55岁，2022年4月因“接触性阴道出血20余天”就诊我院妇科门诊，妇检发现宫颈管见1.5*1cm息肉样组织脱出，活检常规病理示：宫颈管低分化癌，建议免疫组化。收入院完善检查，排除远转后2022年4月25日行广泛子宫+双附件+盆腔淋巴结清扫术。术后组织标本常规病理阴性，淋巴结阴性。门诊活检病理进一步免疫组化检查结果支持小圆细胞恶性肿瘤，倾向尤文氏肉瘤。诊断宫颈尤文氏肉瘤pT1bN0M0，术后转入我科进一步辅助治疗。肿瘤MDT会诊：宫颈尤文氏肉瘤罕见，恶性度高，建议强化术后辅助放化疗。

术后辅助治疗方案：

多柔比星脂质体+异环磷酰胺 辅助化疗4周期

化疗结束给与术后辅助放疗一程（靶区、剂量参照宫颈癌）。治疗结束，临床随诊（每三月一次）。

术后三月首次复诊，胸部CT示右上肺微小结节（<5mm），与术前相比为新增病灶。告知患者，考虑肺转移可能（影像科未报转移）。进一步省级医院就诊后认为结节较小，性质难以确定，建议随诊。2月后再次复查，病灶显著增大伴纵膈多发淋巴结转移，再次活检，病理考虑尤文氏肉瘤。进一步医科院肿瘤医院2次病理结果会诊后考虑黑色素瘤。明确诊断：宫颈黑色素瘤肺转移（粘膜型）

予帕博利珠单抗+替莫唑胺+安罗替尼治疗6周期，肿瘤退缩良好，后续免疫+安罗维持。维持期间肺内孤立病灶进展，予局部射频消融后肿瘤消退，继续免疫+安罗维持近2年。

2024年10月复查示阴道壁孤立转移灶。考虑再程放疗阴道穿孔、溃疡可能大，妇科会诊考虑手术风险大，建议全身治疗。给与胶束紫杉醇+阿昔替尼治疗4周期后，再次基因检测示NRAS突变，给与妥拉美替尼靶向治疗，一月后肿瘤显著退缩，2024年6月阴道壁肿瘤再次增大，2程PFS近8月。再次东大医院妇科会诊，局部病灶行手术完整切除。目前术后恢复中，待进一步术后辅助治疗。

讨论：黑色素瘤（以下简称黑瘤）是一种临床相对少见的恶性肿瘤，中国的黑瘤特点与欧美国家显著不同。国外以皮肤型黑瘤为主，约占80%，国内则以肢端和粘膜黑瘤多见，两者占比75%左右，皮肤型和眼葡萄脉络膜型占比25%左右。不同分型的黑瘤生物学行为显著不同，中国的黑瘤指南极具中国特色，根据不同的分型给出不同的治疗方案。粘膜黑瘤来源于鼻腔鼻窦鼻咽、口腔、直肠及肛管、生殖

道、食管、泌尿道等部位。粘膜黑瘤更易侵及血管，更易出现复发转移，术后辅助治疗更为关键。不同部位来源的粘膜黑瘤生存率相似，具有类似的生物学行为、自然病程和转移模式。可手术的粘膜黑瘤诊疗原则：手术完整切除原发灶±淋巴结清扫，术后首选辅助化疗±局部放疗（头颈部来源的粘膜黑瘤术后辅助放疗），PD-1阳性可考虑术后辅助免疫治疗，BRAFV600突变首选达拉非尼+曲美替尼联合靶向治疗。

临床思考：

- 1、宫颈尤文氏肉瘤罕见，应尽早病理会诊，明确诊断。
- 2、规范化和个体化治疗相结合。全身与局部治疗相结合。
- 3、按期随访，认真评估检查结果。
- 4、全身治疗有效时，寡转移及时给与合适的局部治疗（放疗？射频消融？局部手术？综合评估选择最佳方案。）
- 5、重视基因检测，寻找靶向治疗。
- 6、尽量提高生活质量，延长生存。抗肿瘤治疗进展日新月异，活的久才能争取新的治疗手段机会（比如肿瘤浸润淋巴细胞疗法等）。

ADC值对细胞增殖的评估 及其在宫颈癌放化疗中的研究进展

徐秀娟、叶永盛、马建华
连云港市第二人民医院

宫颈癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一，除了非常早期的肿瘤（I-IIA期）首选手术治疗，局部晚期宫颈癌通常采用根治性同步放化疗，根据疾病的分期和程度，可联合免疫治疗或靶向药物治疗或维持性全身化疗。寻找可靠的治疗结果预测因子，可用于指导宫颈癌预后评估及治疗选择。肿瘤增殖长期以来一直被认为是放化疗反应及复发转移的重要决定因素。Ki-67蛋白与细胞增殖相关，仅分布于核内，可作为评价恶性肿瘤细胞增殖程度较为可靠的指标，是预测宫颈癌的发生发展和预后有价值的标志物，对宫颈癌的放化疗评估及预后判断具有重要作用。但是其准确性是有限的，因为它忽略了整个肿瘤的异质性，仅反映了“静态”单一时间点及单一区域的解剖信息，可能并不总是提供关于肿瘤的“动态”增殖情况信息。随着功能核磁的发展，尤其是肿瘤的扩散加权成像（diffusion weighted imaging, DWI），可以在治疗前提供肿瘤组织的整体解剖和功能特性。表观扩散系数（apparent diffusion coefficient, ADC）值是DWI中极为重要的量化指标，它能够精准反映组织内水分子的扩散运动状态。已有报道证实，ADC值与宫颈癌的临床病理特征如肿瘤大小、宫旁侵犯、淋巴结转移、病理类型及分化程度等因素密切相关，在局部晚期宫颈癌的放化疗疗效及预后评估中具有重要意义。与传统的蛋白质组学和基因组学方法相比，影像组学可以无创、可重复性评价肿瘤的微环境和预测肿瘤遗传异质性。早期数据显示，ADC值与肿瘤组织中Ki-67指数具有相关性，并可以预测宫颈癌放化疗的治疗结果。但是二者相关性目前存在争议，这可能是因为宫颈癌组织中不同区域的肿瘤细胞增殖活性和水分子扩散特性可能不同，从而使整体的相关性分析受到干扰。另外在不同的检查条件及实验室条件下，ADC值和Ki-67水平也可能存在差异，进而影响二者的相关性分析。现就ADC值对细胞增殖的评估及其在宫颈癌放化疗中的应用现状作一综述。

放疗介导鼻咽癌细胞释放的富含HMGB-1外泌体 在肿瘤免疫逃逸中的作用及机制

高娅楠

苏州大学附属第一医院

目的：约17%的鼻咽癌患者放疗后发生转移。前期研究发现鼻咽癌肿瘤细胞来源的RT-Exo可富集高迁移率族蛋白（HMGB-1），HMGB-1在鼻咽癌患者中表达显著上调且与转移发生率成正相关；HMGB-1可阻止IKB- α 转录，从而提高NF-KB活性及PD-L1表达水平；抑制IKB- α 降解可部分逆转RT-Exo诱导巨噬细胞免疫抑制表型。本研究拟明确来自RT-Exo的HMGB-1通过调控IKB- α /NF-KB活性诱导巨噬细胞免疫表型的分子机制，并利用人源化MISTRG小鼠阐明RT-Exo对鼻咽癌肿瘤细胞免疫逃逸的作用，具有重要的理论价值和临床价值

方法：本项目为临床前研究，收集NPC患者血液标本探究HMGB-1与NPC患者不同临床结局相关性；收集HNE-2肿瘤细胞接受放疗前后分泌的外泌体，并检测外泌体中HMGB-1等蛋白表达水平，探究RT-Exo对M0巨噬细胞免疫表型的影响。调节巨噬细胞HMGB-1表达水平，观察巨噬细胞免疫表型变化，利用染色质免疫共沉淀等技术探究HMGB-1潜在结合位点及下游通路蛋白。构建不同HMGB-1表达水平的RT-Exo，分别观察其对巨噬细胞免疫表型的影响。构建人源化转基因小鼠，验证RT-Exo生物安全性及对鼻咽癌肿瘤细胞远处转移的影响。分离鼻咽癌患者接受放疗后的血液循环中的外泌体，测量外泌体中HMGB-1表达水平，分析其与患者生存、远处转移率等临床结局的相关性。

结果：HMGB-1表达水平和NPC患者远处转移发生率呈正相关（ $n=63$ ）。NPC肿瘤细胞接受分别接受6gy和10gy放疗后，RT-Exo中HMGB-1表达水平显著上升，且这种富含HMGB-1的RT-Exo可诱导M0巨噬细胞向免疫抑制表型极化，如PD-L1低表达。染色体免疫共沉淀及shRNA转染实验提示在巨噬细胞中HMGB-1可能结合IKB- α 的启动子，降低IKB- α 转录从而提高NF-KB及PD-L1表达。NF-KB抑制剂导致巨噬细胞PD-L1低表达，而富含HMGB-1的RT-Exo可部分逆转该现象。动物实验及临床血液标本收集正在进行中。

结论：RT-Exo可通过传递HMGB-1抑制巨噬细胞IKB- α 转录，上调NF-KB活性从而抑制巨噬细胞抗肿瘤免疫功能，协助肿瘤细胞免疫逃逸；阻断RT-Exo来源的HMGB-1可能为降低NPC放疗后远处转移提供新思路。

卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼及化疗用于三阴性乳腺癌新辅助治疗的II期探索性试验（NeoPanDa03）： 疗效、安全性及生物标志物分析

刘肖肖¹、解昕¹、庄纯莹²、唐天友¹、章龙珍¹、罗婷²、丁昕¹

1. 徐州医科大学附属医院；2. 四川大学华西医院

目的：三阴性乳腺癌（TNBC）因缺乏ER/PR/HER2表达而呈高度侵袭性，其治疗面临生物学异质性及缺乏靶向治疗等挑战。化疗是TNBC的标准治疗方案，但临床获益仍存在显著局限。本研究评估卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼及化疗新辅助治疗II-III期TNBC的临床价值，并行生物标志物探索分析。

方法：本研究为单中心前瞻性II期试验（NCT05405447702），在四川大学华西医院和徐州医科大学附属医院纳入初诊II-III期TNBC患者。治疗方案为卡瑞利珠单抗（200mg静脉滴注，每2周1次，共12周期）、阿帕替尼（250mg每日口服）及交替化疗方案[白蛋白结合型紫杉醇（第1、8、15天给药，每4周1次）治疗4周期，序贯表柔比星联合环磷酰胺（每2周1次）治疗4周期]。主要终点为总体病理完全缓解率（tpCR, ypT0/is ypN0），次要终点包括乳腺病理完全缓解率（bpCR）、客观缓解率（ORR）及≥3级不良事件。生物标志物分析包括PD-L1免疫组化（22C3抗体）、Olink血浆蛋白组学（92靶标）、免疫微环境浸润分析、全外显子组测序及RNA测序。研究旨在评估联合方案的疗效与安全性，通过多组学分析预测性生物标志物。

结果：2023年6月至2024年4月期间，研究共入组35例患者，其中1例因不耐受不良反应退出。治疗结束时，tpCR达67.6%（23/34），bpCR为70.6%（24/34）。新辅助治疗后客观缓解率达94.1%（32/34）。3-4级不良事件中最常见的是丙氨酸氨基转移酶（38.2%）和天冬氨酸氨基转移酶（29.4%）升高，研究未报告重大毒性反应或治疗相关死亡。基因组分析显示pCR组TP53突变率显著更高（80% vs 55.6%， $P<0.05$ ），non-pCR组HRD-H比例显著升高（77.8% vs 15.0%， $P=0.01$ ）。免疫微环境分析证实non-pCR组存在CD4+T细胞浸润减少（ $P=0.003$ ）及成纤维细胞活化。通过Olink蛋白组学与RNA测序技术对新辅助治疗前后采集的血清和组织样本进行综合分析，本研究成功构建了两套新型评分系统用于患者分层的前瞻性疗效预测及治疗反应的评估：PRPscore（基线IL-18+PD-L1 CPS）预测pCR效能达AUC=0.823（PRPscore-high组pCR率88%）；EAscore（治疗后IL-1 α /IL-2/PTN/CXCL1/MMP7）评估疗效AUC=0.93（EAscore-low组100%未达pCR），后者提示IL-17通路异常或成增效靶点。

结论：卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼及化疗作为II-III期TNBC的新辅助治疗方案展现出显著的临床疗效和良好的安全性，该研究为TNBC提供了新型三联治疗模式，其首创的双评分系统（PRPscore术前分层+EAscore疗效动态评估）值得进一步研究及有望推动个体化治疗策略的临床转化。

1例腮腺交指树突细胞肉瘤术后辅助放化疗的病例报告

张静雅、殷海涛、许猛军、史凌云
徐州市第一人民医院

病史摘要：患者，男性，67岁，因“右侧腮腺区肿痛1月余”入院。患者1月前偶感右侧腮腺区肿痛，自行口服抗生素效果不佳，至当地医院行腮腺CT示考虑为腮腺脓肿，予抗炎治疗，效果欠佳，后于B超引导下穿刺置管引流，未见明显异常分泌物。为求进一步治疗至我院就诊。既往体健。

症状体征：患者右侧腮腺区偶发疼痛。查体右侧腮腺区肿胀，可触及“鸡蛋”大小肿物，质地偏硬，有触痛，活动度较差，无波动，余无特殊。

诊断方法：确诊依靠术后病理：（右腮腺）HE结合免疫组化结果考虑为交指树突细胞肉瘤。

治疗方法：患者于2023-04-18全麻下行“右腮腺区肿物切除术”，术后病理：HE结合免疫组化结果考虑为交指树突细胞肉瘤，免疫组化

结果：S100（+），CD68（+），CD56（+），p53（弱+），SOX 10（+），Ki-67（+60%），AE1/3（-），HMB-45（-），TTF-1（-），Napsin A（-），CD21（-），CK 8/18（-），LCA（-），CD163（-），CD34（-），Melan A（-），PRAME（-），Langerin（-），CD1a（-），CD35（-），CK 7（-），CK 20（-），Villin（-）。术后2023-4-27完善PETCT，提示右腮腺区肿物切除术后，右腮腺FDG代谢不同程度增高（图1A），右颈部淋巴结FDG代谢增高（图1B），可符合恶性病变伴右颈部淋巴结转移征象。排除禁忌，2023-5-8予以放疗，计划：PTV1 70Gy/35f，PTV2 54Gy/27f。2023-5-13至2023-9-9予以CHOP方案治疗5周期。

临床转归：患者定期随访，影像学检查未提示复发，未诉不适，可正常进食与生活。

交指树突细胞肉瘤（Interdigitating Dendritic Cell Sarcoma, IDCS）是一种罕见的恶性肿瘤，源于树突细胞系，其特征性表现为异型的交指状树突细胞聚集和扩散，通常见于淋巴结和软组织中。鉴于其罕见性和独特的病理特征，其临床诊治面临诸多挑战。我们报道了1例患者，旨在深入了解该肿瘤的临床表现、病理特征及治疗反应，探讨其诊治策略。通过研究该例，为未来类似病例的诊断和治疗提供更为准确和有效的参考，提高对交指树突细胞肉瘤的认知和处理能力。

多学科心理护理干预对鼻咽癌放射性皮肤损伤风险及生活质量的影响

孙双双
徐州市肿瘤医院

目的：探讨多学科心理护理干预对鼻咽癌放疗患者放射性皮肤损伤风险及生活质量的临床效果观察。

方法：选择2023年01月至2024年12月我院收治的120例鼻咽癌放疗患者，本次研究纳入就诊的鼻咽癌放疗患者，综合分析各项资料，均符合标准。随机分为观察组与对照组各60例。对照组接受常

规护理, 观察组予以多学科护理、心理护理、心理治疗。比较两组的放射性皮肤损伤风险、生活质量及护理满意度。

结果: 观察组放射性皮肤损伤发生率为 15.00%, 低于对照组的 35.00% ($P < 0.05$)。护理后, 观察组的生活质量评分、身体状况、社会状况、家庭状况、情感状况、功能状况等条目均高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组护理满意度为 90.00%, 高于对照组的 70.00% ($P < 0.05$)。

结论: 多学科心理护理干预可显著降低鼻咽癌放疗患者放射性皮肤损伤发生风险, 改善患者的生活质量, 提高患者满意度。鼻咽癌是生长在鼻咽的黏膜上皮部, 其发生率占头部和颈部恶性肿瘤的 78% 左右, 好发于中老年人群, 当前认为鼻咽癌的发生和感染 EB 病毒、环境、遗传因素等有关。患者在早期可能不会出现任何症状, 但是在病情不断严重之后会慢慢出现鼻塞、耳鸣、听力减退、涕中带血等症状。患者很难自己发现异常, 即使察觉异常前往医院检查时, 有 80% 已到晚期。由于鼻咽部位置复杂隐蔽, 常规检查存在困难, 另外鼻咽癌早期出现的症状也比较复杂, 无明显特征, 因此很多患者都会忽视, 从而延误诊断和最佳治疗时机, 可见临床要提高重视。放射治疗是根治鼻咽癌的可行方法, 能够最大限度地保护正常组织和器官, 但是该种治疗方式也会在不同程度上使皮肤受损, 使得患者放疗期间的痛苦加大, 同时也会对放疗效果和生活质量产生不良影响。在放疗时, 若是皮肤受损程度减轻, 患者产生的痛苦也会减轻, 因此放疗依从性和配合度会提高。因此在放疗过程中, 需提高对皮肤护理的重视。

Accelerated hyperfractionated radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma with residual tumor after surgery: a single-center retrospective analysis

Xinliang Liu^{1,2,3,5}, Pengwei Yan^{1,2,3}, Dan Zong^{1,2,3}, Wenjie Guo^{1,2,3}, Xia He^{1,2,3,4}

1. The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University

2. Jiangsu Cancer Hospital; 3. Jiangsu Institute of Cancer Research

4. Collaborative Innovation Center for Cancer Personalized Medicine, Nanjing Medical University

5. Affiliated Changzhou No.2 People's Hospital of Nanjing Medical University, The Third Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou Medical Center, Nanjing Medical University

Objective: This study aimed to retrospectively analyze the safety and efficacy of accelerated hyperfractionated radiotherapy (AHFRT) for newly diagnosed glioblastoma (nGBM) patients with residual disease.

Methods: The patient with GBM radiologically diagnosed with residual tumor after surgery and who received AHFRT (60 Gy/1.5 Gy bid) with concomitant and adjuvant temozolomide was included. Serious adverse events (grade ≥ 3) and tumor regression grading were evaluated by the CTCAE v5.0 and RANO 2.0 criteria, respectively. Survival rate and time were assessed using the Kaplan-Meier method. Patient clinical data were analyzed using both univariate log-rank testing and multivariate Cox proportional hazards regression. All statistical analyses were conducted using SPSS software (version 20.0). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: A total of 40 nGBM patients met the inclusion criteria. Median age was 54.5 years old (range, 23–73). Partial resection was achieved in 26 cases (65.0%), and only biopsy was performed in 14 cases (35.0%). The partial response rate was 65% after chemoradiotherapy. At a median follow-up of 19 months, 20% of pts were alive. The 1-, 2-, and 3-year OS rates were 77.3%, 46.9%, and 15.5%, respectively, whereas the PFS rates were 70.8%, 36.3%,

and 10.8%, respectively. The mPFS and mOS were 13 and 17 months, respectively. Four patients experienced grade 3 hematologic toxicity, namely, leukopenia ($n = 2$), anemia ($n = 1$), and thrombocytopenia ($n = 1$); no grade 4/5 adverse events or brain radiation necrosis occurred. Multivariate survival analysis revealed that maximum diameter of residual lesion and planning target volume were adverse prognostic factors. Meanwhile, age, sex, degree of surgical resection, and the MGMT promoter methylation status were not correlated to recurrence and survival.

Conclusion: AHFRT has a favorable safety profile, with a survival time that is not inferior to that of standard-of-care data.

一项中国局限期小细胞肺癌真实世界调研

侯鑫¹、赵路军²、朱慧³、于洪⁴、葛红⁵、王军⁶、曹建忠⁷、关嵩⁸、程玉峰⁹、马洪兵¹⁰、秦颂兵¹¹

1. 徐州医科大学附属医院放疗科; 2. 天津医科大学肿瘤医院放疗科
3. 山东省肿瘤医院放疗科; 4. 辽宁省肿瘤医院放疗科; 5. 河南省肿瘤医院放疗科
6. 河北医科大学第四医院放疗科; 7. 山西省肿瘤医院放疗科; 8. 北京胸科医院放疗科
9. 山东省第一医科大学附属省立医院放疗科; 10. 山东省青岛大学附属医院放疗科
11. 苏州大学附属第一医院放疗科

目的: 通过调查目前中国医院局限期小细胞肺癌 (limited-stage small cell lung cancer, LS-SCLC) 治疗的真实现状, 为进一步规范国内的LS-SCLC的治疗提供依据。

方法: 我们收集了北京市、天津市、山东省等14个省份/直辖市的95家医院在2024.10.13–2024.10.19期间出院的所有小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 患者临床数据, 包括治疗前检查情况及治疗方案等信息。研究结果通过卡方检验和 Fisher 精确检验来描述。

结果: 本研究共纳入1528例患者, 其中省级三甲医院1134例 (74.2%), 市级三甲医院263例 (17.2%), 其他等级医院131例 (8.6%)。包括LS-SCLC患者652例, 广泛期小细胞肺癌(extensive-stage SCLC, ES-SCLC) 患者823例, 另有53例临床分期不明确。LS-SCLC患者中有21例未治疗或基本治疗信息不全, 共631例LS-SCLC患者纳入治疗分析, 其中男性485例 (76.9%), 女性146例 (23.1%), 中位年龄65岁 (59, 71)。共476例 (476/631, 75.4%) 接受了胸部放疗, 155例 (155/631, 24.6%) 未接受胸部放疗。476例接受胸部放疗的患者中, 460例有具体的放疗开始前的一线化疗周期数, 其中放疗前一线化疗周期数 ≤ 1 周期的有41例 (41/460, 8.9%), 化疗周期数 ≤ 2 周期的有118例 (118/460, 25.7%), 化疗周期数 ≤ 3 周期的有237例 (237/460, 51.5%), 化疗周期数 ≤ 4 周期的有290例 (290/460, 63.0%), 放疗前一线化疗周期数 > 4 周期的有170例 (170/460, 37.0%)。476例接受胸部放疗的LS-SCLC患者中, 219例 (219/476, 46.0%) 接受了胸部放疗期间的同步化疗, 256例 (256/476, 54.0%) 未接受同步化疗, 1例情况不详。357例 (357/476, 75.0%) 接受了常规分割放疗, 84例 (84/476, 17.6%) 接受加速超分割放疗, 23例 (23/476, 4.8%) 接受了大分割放疗, 12例 (12/476, 2.5%) 情况不详。357例接受常规分割放疗的患者中, 胸部放疗剂量60Gy的有220例 (220/357, 61.6%), < 60 Gy的有117例 (117/357, 32.8%), 61–66Gy的有11例 (11/357, 3.1%), 9例 (9/357, 2.5%) 情况不详。84例接受加速超分割放疗的患者中, 胸部放疗剂量45Gy的有66例 (66/84, 78.6%), 54Gy的有13例 (13/84, 15.5%), > 54 Gy的有5例 (5/84, 5.9%)。631例LS-SCLC患者中, 462例 (462/631, 73.2%) 一线化疗未同步免疫治疗, 169例 (169/631, 26.8%) 接受了一线化疗同步免疫治疗。一线治疗同步安罗替尼共计5例 (5/631, 0.8%)。136例 (136/631, 21.6%) 接受了免疫维持治疗, 495例 (495/631, 78.4%) 未接受免疫维持治

疗。153例（153/631，24.2%）接受了预防性脑照射，452例（452/631，71.6%）未接受预防性脑照射，26例（26/631，4.1%）已有脑转移。

结论：中国部分LS-SCLC患者放疗介入时间相对较晚。75%的患者接受了常规分割放疗，最常用的胸部放疗剂量为60Gy。超1/5的患者接受了免疫维持治疗。

Quercetin and Epstein-Barr virus-associated gastric cancer hub gene MPG co-expression downregulates AHSG and inhibits CD8+ T cell infiltration

Xin Gu¹, Hong Lu¹, Xia Zheng², YiFen Zhang³, Yuan Li³, Fei Ke³,
Wanxia Wang⁴, Rongyan Peng⁵, Dahai Yu¹

1. 1. Department of Radiation Oncology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine
2. Department of Medical Oncology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine
3. Department of Pathology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine
4. Graduate School, Nanjing University of Chinese Medicine
5. Jiangning Branch, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine

Background Currently, there is still controversy over whether EBV infection can predict the efficacy of immunotherapy for advanced gastric cancer. Quercetin is a yellow flavonol compound found in common Chinese medicinal materials and it exhibits many anti-tumor activities. This study aims to investigate the immunomodulatory mechanism of quercetin and Epstein-Barr virus-associated gastric cancer (EBVaGC) hub target gene MPG (DNA-3-methyladenine glycosylase) and its influence on the clinicopathological characteristics and prognosis.

Methods Quercetin target genes were obtained from the PubChem database and SwissTargetPrediction platform, while EBVaGC-related targets were acquired from the GEO database. Overlapping genes were recognized as crucial targets for quercetin's therapeutic effect on EBVaGC. The correlation between MPG and prognosis was analyzed utilizing The Cancer Genome Atlas (TCGA) database. Clinical samples were subsequently used to validate the correlation between MPG and clinicopathological characteristics and prognosis in patients with EBVaGC versus those with EBV-negative gastric cancer (EBVnGC). Based on survival analysis, the optimal cutoff value for MPG expression was determined using the R package maximally selected rank statistics, categorizing patients into high- and low-expression groups. Differentially expressed genes (DEGs) between the two groups were discovered in the TCGA (The Cancer Genome Atlas)-STAD (Stomach adenocarcinoma) dataset. Gene ontology (GO), Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG), and gene set enrichment analysis (GSEA) were utilized to clarify the functional pathways and gene sets of DEGs. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed utilizing STRING and examined with Cytoscape to discover MPG co-expressed key genes. The ESTIMATE algorithm was utilized for immune score analysis of MPG differential expression. RStudio was utilized to generate immune infiltration bar graphs, immune gene correlation analysis, and perform immune checkpoint gene correlation analysis. Molecular docking of quercetin with MPG was performed using AutoDock Vina (version 1.2.2).

Results Patients with EBVaGC with high MPG expression exhibited improved survival outcomes. Analysis of the TCGA-STAD database indicated statistically significant differences in MPG expression across tumor stages

($p < 0.05$), with a marked correlation to survival outcomes. Multivariate COX analysis revealed that MPG, tumor stage, grade, and age were independent prognostic factors. Immunohistochemical staining of clinical specimens from patients with EBVaGC and EBVnGC revealed that MPG expression was significantly lower in the tumor stroma than in tumor cells. Additionally, MPG expression was higher in EBVaGC than in EBVnGC, irrespective of stromal or tumor cell regions. Logistic regression identified lymph node status (N0 – N1) and neutrophil count ($\geq 3.36 \times 10^9/L$) as independent factors affecting elevated MPG expression. COX regression confirmed that high MPG expression ($\geq 13.67\%$) was an independent positive prognostic factor. Patients were stratified into high- and low-expression groups based on the appropriate MPG cutoff. DEG analysis in TCGA-STAD identified 623 downregulated and 56 upregulated genes. GO enrichment highlighted organic anion transport, immunoglobulin complexes, and ion channel activity (186 terms), and KEGG enrichment identified pathways, including complement and coagulation cascades, neuroactive ligand–receptor interaction, and pancreatic secretion (30 pathways). The PPI network analysis of MPG co-expressed DEGs identified five core genes: F2, FGA, AHSG, SERPINC1, and PLG. Among these, AHSG, with $\log FC = -5.16$, was a downregulated gene and expressed the most significant difference. GSEA indicated that upregulated DEGs were enriched in gene sets related to Leishmania infection, graft-versus-host disease, and allograft rejection. Immunological score analysis revealed higher immune activity in the high-MPG group. Immune infiltration analysis revealed elevated resting memory CD4+ T cells in the low-MPG group and increased neutrophils in the high-MPG group. MPG expression exhibited a positive correlation with activated mast cells, M0 macrophages, and CD8+ T cells and a negative correlation with resting memory CD4+ T cells. Immune checkpoint analysis revealed correlations between MPG and inhibitory genes, including HAVCR2, PDCD1, TNFRSF18, LAG3, LGALS9, TNFSF9, LAIR1, and CD276. Molecular docking confirmed stable binding between quercetin and MPG, with candidates JNJ-26854165 and BX-795 exhibiting significant binding affinity (-8.244 kcal/mol).

Conclusion Quercetin targets MPG in EBVaGC, with increased MPG expression associated with enhanced prognosis. Reduced MPG expression in the tumor stroma may facilitate the immunosuppressive microenvironment in EBVaGC. The downregulation of MPG co-expressed core gene AHSG may inhibit CD8+ T cell infiltration, indicating its potential as a therapeutic target for enhancing immunotherapy efficacy in patients with EBVaGC.

放疗联合全身治疗在局部进展期胆囊癌中疗效分析

沈葛奋强

江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）

目的：胆囊癌在胆道原发性恶性肿瘤中最为常见，确诊时多数患者已属晚期，仅10% – 30%的患者可手术切除。手术切除仍是胆囊癌根治的唯一途径。然而胆囊癌根治术后复发率、转移率较高，5年总生存率（OS）在10%至32%之间。对于术后有高危复发因素的患者，如切缘阳性、淋巴结转移、神经侵犯等，术后放疗能否有效的降低局部复发风险，提高患者的生存率，尤需解决。对于原发性胆囊癌患者的治疗，术后辅助放疗能否带来生存获益，目前尚无明确的结论。我们回顾性分析了本院单纯手术治疗，以及手术联合术后放疗胆囊癌患者的临床资料，评估术后放疗疗效，探讨提高胆囊癌患者术后生存率的治疗方法。

方法：选取2021年01月至2024年12月我院收治的82例术后病理提示为局部进展期胆囊癌患者，其中行根治性切除术联合全身治疗组42例，联合术后放疗40例，回顾性分析其临床资料及随访结果，包括患

者年龄、术前的肿瘤标志物情况、疾病分期、手术方式及术后的辅助治疗方式比较手术组和术后放疗组的生存时间及5年生存率及PFS率。

结果：手术方式包括胆囊切除、胆囊切除+区域淋巴结清扫、胆囊+肝段+肝外胆管切除。术后放疗组患者于术后1~3个月内接受三维适形放射治疗。勾画临床靶区及危及器官：胆囊床术区及肝门区淋巴引流区定义为CTV，术中未见淋巴结转移者勾画至左肾静脉水平以上的淋巴引流区。研究发现CEA及CA-199的高表达与疾病的不良预后呈现正相关，术后放疗组中位生存期为22.9个月，1年、5年年生存率分别为82.5%、32.5%，均显著高于未行放疗组（中位生存期17.3个月，1年、3年生存率分别为70.5%、22.6%）（ $P<0.05$ ）。术后放疗患者的主要副作用为恶心、呕吐及腹痛，经对症支持治疗后均得到缓解，并顺利完成放疗。

结论：对于Ⅲ、Ⅳ期胆囊癌患者术后联合辅助性放疗可降低复发率，延长生存期有重要意义，同时并未增加不可耐受的副反应。

全病程主动性呼吸功能锻炼在预防肺癌放射治疗中 放射性肺炎的效果观察

赵雪、刘丽媛，严婧，
江苏省肿瘤医院

目的：研究全病程主动呼吸功能锻炼对肺癌放疗患者RP的预防效果 方法 选取2023年11月–2024年10月在本科室接受放射治疗的79例肺癌患者，纳入标准：①病理确诊为非小细胞肺癌（NSCLC）；②首次接受根治性放疗；③年龄18–75岁；④肺功能FEV1 $\geq 60\%$ 预计值。排除标准：合并严重心功能不全、活动性肺结核或无法配合锻炼者，采用随机数字表法分为对照组与实验组，其中对照组40例患者接受常规放疗护理（包括放疗定位指导、皮肤护理、饮食建议及被动呼吸指导“如深呼吸3次/日”），39例实验组患者在常规护理基础上，于放疗前1周及放疗全程进行主动性呼吸功能锻炼（腹式呼吸训练：取平卧位，双手置于腹部，用鼻深吸气（腹部隆起），口缓慢呼气（腹部下陷），频率6–8次/分钟，每次10分钟，2次/日，缩唇呼吸训练：用鼻吸气（2秒），口缩唇如吹口哨样呼气（4–6秒），吸呼比1:2–1:3，每次10分钟，2次日；呼吸训练器（incentive spirometer）训练等），锻炼全程由病区专病小组成员监督，每周随访1次调整强度，确保依从性 $\geq 80\%$ 。分析与比较两组在放疗过程及结束不同阶段RP发生率、肺功能指标以及生活质量方面的差异。

结果：相较对照组，研究组在30GY、放疗结束、放疗结束一个月和三个月RP总发生率及3级以上发生率均低于对照组。同时其简易生活质量评定量表（SF-36）评分显著提高。讨论 主动性呼吸功能锻炼的作用机制 改善肺顺应性：腹式呼吸与缩唇呼吸通过增加膈肌活动度，扩大肺通气容积，减少局部肺组织因放疗导致的顺应性下降；促进排痰与通气均匀性：主动呼气训练可降低气道阻力，减少分泌物潴留，避免因痰液阻塞加重局部炎症；增强呼吸肌储备：呼吸训练器通过抗阻训练增强肋间肌与膈肌力量，提升患者对放疗后肺损伤的代偿能力。

结论：全程主动性呼吸功能锻炼可显著降低肺癌放疗患者放射性肺炎的发生率，改善肺功能级生活质量，是一种安全、有效的RP预防手段。

基于低剂量放疗和免疫治疗联合应用的 癌症个体化治疗策略研究

潘鹏、于长华
淮安市第一人民医院

本文系统回顾了低剂量放疗和免疫治疗联合应用在癌症个体化治疗中的最新进展，重点探讨了其在提高肿瘤控制率和患者生存率方面的优势。我们分析了多种低剂量放疗技术与免疫检查点抑制剂、细胞因子治疗和抗体治疗等免疫疗法的结合效果，特别是在减少肿瘤异质性和克服耐药性方面的表现。通过评估大量临床试验和预临床研究数据，本文强调了这种联合治疗策略在多种癌症类型中的适用性和潜力，并深入讨论了其分子机制和作用路径。此外，文章还指出了在个体化治疗实施过程中面临的一些挑战，如生物标记物识别、剂量优化以及治疗方案个性化调整的问题。我们展望了未来的研究方向，包括更多的多中心大样本临床试验和新型免疫调节剂的开发，以进一步提升联合治疗的疗效与安全性。

容积调强弧形放疗与调强放射治疗 在乳腺癌术后治疗中的对比研究

张磊、鞠永健
南通市第一人民医院

目的：乳腺癌（BC）是全球女性中最常见的恶性肿瘤之一，术后放疗是其综合治疗的重要组成部分。容积弧形调强放疗（VMAT）和调强放疗（IMRT）是先进的放射治疗技术，可改善靶区内剂量分布的均匀性，同时最大限度地减少对周围正常组织的损伤。本研究旨在比较VMAT和IMRT对乳腺癌术后患者免疫功能和预后的影响，为临床决策和优化乳腺癌治疗策略提供科学依据。

方法 回顾性分析了2022年1月至2024年1月在南通市第一人民医院接受VMAT或IMRT放疗的265例乳腺癌术后患者。根据放疗技术，将患者分为VMAT组（129例）和IMRT组（136例）。通过评估总体放疗有效性、癌症生物标志物水平、免疫因子水平、生活质量和不良反应发生率，比较两种放疗技术的疗效。

结果：VMAT组的总体客观缓解率（ORR）和疾病控制率（DCR）（分别为75.97%和93.80%）显著高于IMRT组（分别为63.24%和86.03%， $p<0.05$ ）。与放疗刚结束时相比，两组患者放疗后1、3和6个月时，血清癌抗原15-3(CA15-3)、人表皮生长因子受体2(HER2)、癌胚抗原(CEA)和白细胞介素-6(IL-6)水平均显著降低($p<0.05$)。相反，白细胞介素-2(IL-2)和干扰素- α (IFN- α)水平在同一时间点则显著升高($p<0.05$)。值得注意的是，在放疗后1个月时，与IMRT组相比，VMAT组血清CA15-3、HER2、CEA和IL-6水平显著更低，而IL-2和IFN- α 水平显著更高($p<0.05$)。放疗后，两组患者包含心理健康、生理健康、环境条件和社会关系的生活质量（QoL）评分均较放疗前显著改善($p<0.05$)。然而，治疗后两组间的生活质量评分无统计学显著差异($p>0.05$)。VMAT组的不良反应发生率（9.30%）显著低于IMRT组

(19.12%) ($p < 0.05$)。

结论：VMAT和IMRT均能有效改善乳腺癌术后患者的肿瘤标志物谱、调节免疫因子并提高生活质量。与IMRT相比，VMAT显示出更优的疗效，实现了更高的ORR和DCR，并显著减少了放疗相关的不良反应。这些发现凸显了VMAT在乳腺癌综合治疗中的优势。

Identification and validation of a thirteen-gene signature based on ubiquitin related genes in cervical cancer

wenxiu ding, Shu Liu

Taixing People's Hospital Affiliated to Yangzhou University

Background: Ubiquitination, a pivotal posttranslational modification, plays a central role in regulating many biological processes. Nevertheless, its prognostic significance in cervical cancer remain largely unexplored.

Methods: Using unsupervised consensus cluster analysis, we identified molecular subtypes based on ubiquitin-associated genes. We also employed WGCNA to identify co-expressed genes and constructed a risk prognosis model using LASSO-penalized multivariate Cox analysis. We analyzed and illustrated the somatic mutational characteristics of patients according to their risk groups. To further our understanding, we assessed the correlation between the risk model and immune infiltration using the TIDE algorithm. Lastly, we investigated whether USP21 could influence the malignant behavior of cervical cancer cells.

Results: TCGA-CESC samples were classified into three distinct subtypes based on ubiquitin-related genes. WGCNA analysis identified 1549 genes. We then developed a robust 13-gene signature (KLHL22, UBXN11, FBXO25, ANKRD13A, WSB1, WDTC1, ASB1, INPPL1, USP21, MIB2, USP30, TRIM32, SOCS1) that consistently performed well across various datasets. The risk classification significantly correlated with survival in both univariate and multivariate analyses. Additionally, mutation distribution in the CESC cohort varied among risk groups. Specifically, the high-risk group showed higher levels of TIDE scores, T-cell exclusion, CAF scores, and MDSC scores compared to the low-risk group. We also found that USP21 could promote the migration ability of cervical cells.

Conclusion: This study successfully established and validated a novel 13-gene signature, a valuable marker for predicting cervical cancer patient survival.

影像与剂量组学评估宫颈癌同步放化疗相关血液毒性的研究进展

杨甜甜、顾科
江南大学附属医院

宫颈癌居全球女性肿瘤发病率第四位，是最常见的妇科恶性肿瘤。同步放化疗作为局部晚期标准

治疗方案, 引发 ≥ 3 级血液毒性 (HT) 的风险高达30%–45.83%。严重的HT将导致治疗中断或延迟, 每延迟1天局部控制率降低约1%。传统预测方法依赖临床参数 (肿瘤分期、组织学类型、淋巴结状态等) 和剂量学指标 (盆腔骨髓V15、V20、V40等), 但预测效能有限, 且无法解析骨髓微环境异质性与个体放射敏感性差异。影像组学提供了一种基于影像数据研究组织异质性的科学工具, 通过从医学影像中提取高通量定量特征, 能够反映组织的表型特性, 这些特性与其生物学行为和潜在异质性密切相关。我们回顾既往关于影像组学在宫颈癌放疗后发生急性HT的临床研究发现: 整合CT放射组学与放疗计划剂量组学, 通过SHAP值优化特征选择, 可显著提升预测性能; ^{99}Tcm -SPECT定义活性骨髓体积, 以447mL为截断值预测 ≥ 3 级HT的敏感度达83.6%; 对比传统IMRT, BMS-IMRT技术降低活性骨髓V10及V20照射体积, 使 ≥ 2 级HT发生率下降40%, 且不牺牲靶区覆盖度; 基于IDEAL IQ序列的脂肪分数和T2脂肪抑制成像, 量化同步放化疗期间骨髓成分变, 发现5–10Gy低剂量区特征与中性粒细胞下降显著相关; 融合T1/T2加权像与DWI序列, 区分造血红骨髓与脂肪化黄骨髓, 可指导个体化骨髓保护放疗。目前的不足与挑战为: CT及MRI层厚、扫描协议差异影响特征可重复性; 现有研究多为单中心回顾性分析 (样本量 < 300 例), 缺乏多中心验证; 影像组学模型尚未嵌入放疗计划系统, 实时预测功能待开发; 未来需着力于: 前瞻性多中心验证及扩大样本量; 结合治疗中多时间点MRI功能影像, 评估骨髓损伤累积效应; 将预测模型嵌入TPS系统, 实现“计划–预测–防护”闭环管理, 推动精准放疗落地。本文旨在为宫颈癌同步放化疗期间及治疗后的HT发生提供现有评估技术, 并为宫颈癌同步放化疗中骨髓的个体化保护提供依据。

甲磺酸阿帕替尼联合放疗对肺癌A549细胞的体外协同增敏作用

童金龙、张启佳、田小强、李英、王海玉

南京中医药大学附属南京医院 (南京市第二医院) 肿瘤一科 (放疗)

目的: 探讨甲磺酸阿帕替尼联合放射治疗对肺癌A549细胞的体外协同抑制作用, 阐明其相关抗肿瘤机制。

方法: 体外培养肺癌A549细胞, 以不同浓度阿帕替尼和 (或) 不同剂量X射线处理后, 采用MTT法检测各组细胞活性, 计算各组细胞增殖抑制率和阿帕替尼20%抑制浓度 (IC₂₀), 并确定后续实验的X射线照射剂量。A549细胞分为阿帕替尼组、放疗组和阿帕替尼+放疗组 (联合组), 流式细胞术检测各组细胞凋亡率, 细胞划痕实验检测各组细胞迁移率, 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测各组细胞培养上清中血管内皮生长因子水平。

结果: MTT法检测, 阿帕替尼的IC₂₀为 $1.47 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 以此作为后续实验阿帕替尼作用浓度, 确定2 Gy为后续实验X射线照射剂量。与对照组比较, 阿帕替尼组和放疗组细胞凋亡率差异无统计学意义 ($P>0.05$), 联合组细胞凋亡率升高 ($P=0.04$)。与对照组比较, 阿帕替尼组、放疗组和联合组细胞迁移率降低 ($P=0.035$); 与阿帕替尼组和放疗组比较, 联合组细胞迁移率降低 ($P<0.05$)。与对照组比较, 阿帕替尼组和联合组细胞培养上清中VEGF水平降低 ($P<0.05$); 与阿帕替尼和放疗组比较, 联合组细胞培养上清中VEGF水平降低 ($P<0.05$)。

结论: 阿帕替尼联合放疗在体外可明显抑制肺癌A549细胞增殖和迁移, 并诱导细胞凋亡, 其作用可能与抑制细胞VEGF分泌有关。

放疗相关淋巴细胞减少症对不可手术切除原发性肝癌 放射治疗的预后判断价值

王海玉、童金龙、田小强、李英、徐月娟

南京中医药大学附属南京医院（南京市第二医院）肿瘤一科（放疗）

目的：常见实体肿瘤放射治疗后会引发骨髓抑制并导致淋巴细胞减少，分析放疗相关淋巴细胞减少症对接受放射治疗的原发性肝癌患者生存的预后价值。

方法：回顾性分析2014年1月至2021年12月期间，接受放射治疗的98例不可手术切除原发性肝癌患者的临床特征及实验室数据，收集放疗前基线、放疗期间、放疗后2、4个月内血常规，根据CTCAE V4.0对最低绝对淋巴细胞计数（minimum absolute lymphocyte count, min ALC）进行分级，采用受试者工作特征（ROC）曲线确定对患者预后判断的最佳min ALC阈值，分析min ALC与临床特征、剂量学参数的相关性，Kaplan-Meier法分析不同水平min ALC的患者生存，单因素和多因素Cox风险比例回归模型分析相关预后因素。

结果：98例肝癌患者纳入本研究，放疗前基线ALC与min ALC分别为 $1.52 \times 10^9/L$ 、 $0.45 \times 10^9/L$ ，差异具有统计学意义（ $P < 0.001$ ），min ALC预测1年生存率的最佳临界值为 $0.38 \times 10^9/L$ ，高min ALC组与低min ALC组比较，Child-Pugh分级、生物等效剂量差异具有统计学意义（ $P = 0.025$ ， $P = 0.046$ ），GTV、肝脾平均剂量、肝脾V5和V10、脾V15与min ALC相关，多元线性回归分析显示肝V5是min ALC的独立预测因子；高min ALC患者总生存优于低min ALC患者，多因素Cox回归分析显示，放疗后min ALC $\leq 0.38 \times 10^9/L$ 、min ALC ≥ 3 级、以及门/腔静脉癌栓、更大的GTV、Child-Pugh B级和放疗后Child-Pugh评分增加均为独立预后因素。

结论：放疗后min ALC $\leq 0.38 \times 10^9/L$ 、min ALC ≥ 3 级对接受放疗的不可手术肝癌患者均有预后判断价值，其原因可能与肝脏较大范围接受低剂量辐射有关。

局部晚期宫颈癌同步放化疗联合后装治疗的不良反应 和预后因素分析

沙莎、于波、戴龙飞、高菲、王坚

江阴市人民医院

目的：观察局部晚期宫颈癌（LACC）同步放化疗联合后装治疗的不良反应、疗效和预后，探讨不良反应和预后因素。

方法：收集2014年1月至2023年12月期间收治的358例LACC患者的临床资料，患者初始均接受根治性同步放化疗联合后装治疗，包括患者年龄、FIGO分期、病理类型、肿瘤大小、外照射技术、正常组织剂量学参数、后装技术、是否序贯化疗、放化疗不良反应、近期疗效、复发和转移情况以及生存状况。回顾性分析患者治疗不良反应、疗效、治疗失败模式以及预后影响因素。Kaplan-Meier法计算患者的无

进展生存（PFS）率和总生存（OS）率，并对PFS和OS进行单因素和多因素分析。

结果：LACC患者急性不良反应主要表现为骨髓抑制、放射性肠炎和放射性膀胱炎，3级以上骨髓抑制、放射性直肠炎和放射性膀胱炎发生率分别为19.27%、13.13%、3.62%。二维后装组3级以上放射性肠炎发生率高于三维后装组，差异具有统计学意义（ P 值 <0.05 ）；二维后装组3级以上放射性膀胱炎发生率高于三维后装组，差异具有统计学意义（ $\chi^2=8.105$ ， P 值 <0.05 ）。二维后装组3级以上晚期放射性肠损伤发生率显著高于三维后装组，差异具有统计学意义（ P 值 <0.05 ）。全组患者肿瘤客观缓解率（ORR）为77.4%，疾病控制率（DCR）为96.1%。三维后装组患者ORR显著高于二维后装组，差异具有统计学意义（ $\chi^2=9.566$ ， P 值 <0.05 ）。全组患者1、3、5年PFS率和OS率分别为86.1%、72.7%、58.8%和97.1%、76.6%、62.5%。基于Cox回归模型的多变量分析证实，FIGO分期、组织病理类型、淋巴结转移状态及近期疗效是LACC患者无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）的独立预测指标。

结论：同步放化疗+后装治疗局部晚期宫颈癌疗效确切、预后良好，治疗不良反应可耐受。三维后装治疗可降低严重急性放射性肠炎和放射性膀胱炎发生率、降低严重晚期放射性肠损伤和膀胱损伤的发生率，且提高了近期有效率。FIGO分期、组织病理类型、淋巴结转移状态及近期疗效是影响LACC患者PFS和OS的独立因素。

立体定向放射治疗对比常规外照射治疗脊柱转移伴中重度疼痛患者

曹磊

宿迁市第一人民医院

背景：脊柱是癌症骨转移最常见的部位之一，患者常伴有中至重度的疼痛，显著影响生活质量。常规外照射放疗（conventional external beam radiotherapy, cEBRT）是目前用于缓解脊柱转移疼痛的标准姑息治疗方法，但其完全止痛反应率偏低，仅有10% - 20%的患者能够在治疗后实现疼痛完全缓解。近年来，随着放疗技术的发展，立体定向体部放疗（stereotactic body radiotherapy, SBRT）作为一种高精度、高剂量的图像引导放疗方式，已广泛应于多个部位的肿瘤治疗。SBRT可通过对肿瘤靶区进行高剂量照射、同时减少对周围正常组织的损伤，从而可能实现更佳的疼痛控制。本研究旨在比较SBRT与cEBRT在缓解疼痛性脊柱转移瘤患者疼痛方面的疗效和安全性。

方法：本研究为我院单中心、随机对照的Ⅱ期临床试验，研究共纳入60名年龄 ≥ 18 岁、经MRI证实存在疼痛性脊柱转移瘤的患者。入选标准包括：简明疼痛量表（Brief Pain Inventory, BPI）评分 ≥ 4 分，治疗靶区范围不超过3个连续椎体节段，东部肿瘤协作组织（ECOG）体能状态评分为0 - 2，脊柱不稳定评分（Spinal Instability Neoplasia Score, SINS） < 12 ，且无神经功能缺损表现（如脊髓或马尾压迫症状）。患者按1:1比例随机分为SBRT组和cEBRT组。SBRT组给予20Gy分2天完成（每日1次），cEBRT组给予20 Gy分5天完成（每日1次），均采用图像引导和适形放疗技术。主要研究终点为治疗后3个月的完全止痛反应率（定义为BPI评分降至0且无镇痛药物使用），分析基于意向治疗人群。安全性分析则在接受至少一次放疗的患者中进行。

结果：共60例患者成功入组并完成随机分组，其中SBRT组30例，cEBRT组30例。中位随访时间为6.5个月（四分位数间距6.0 - 7.2个月）。在治疗后3个月的评估中，SBRT组有11例（37%）患者达到完全止痛反应，而cEBRT组仅有4例（13%）达到相同标准，组间差异具有统计学意义（ χ^2 检验，

$p=0.015$)。在调整了基线疼痛评分、肿瘤放疗敏感性等混杂因素后, SBRT仍显示出显著优势(多变量 logistic 回归分析, $OR=3.94$, $95\% \text{ CI}: 1.12 - 13.81$, $p=0.031$)。在安全性方面, 两组治疗总体耐受性良好。SBRT组和cEBRT组各有1例患者出现3级疼痛加剧反应(分别为3.3%和3.3%), 无4级毒性事件, 也未观察到与治疗相关的死亡。未发现脊髓损伤或放射性骨折等严重并发症。

结论: 对于患有脊柱转移瘤伴中重度癌痛的患者, 立体定向放疗(20 Gy/2F)在缓解疼痛方面显著优于常规放疗(20 Gy/5F)。本研究支持在姑息治疗中, 选用精准、高剂量的立体定向放疗可为部分患者提供更佳的疼痛控制效果。

奥美拉唑+放射治疗在老年胃癌患者治疗中的应用

王涛

宜兴市肿瘤医院

目的: 本研究通过对比奥美拉唑联合放射治疗与单纯放射治疗在老年胃癌患者中的治疗效果, 评估奥美拉唑在缓解放疗引起的胃肠道反应、提高患者生活质量及提高放射治疗耐受性的作用。通过科学的研究方法, 收集并分析相关数据, 以期为老年胃癌患者的治疗提供新的思路和策略。

方法: 本研究选取我院于2019年3月至2024年3月期间收治的老年胃癌患者共46例, 随机分为两组, 每组各23例。对照组接受常规放射治疗, 而观察组则接受奥美拉唑联合放射治疗方案。研究旨在比较两组患者的功能状态Karnofsky (KPS) 评分、胃黏膜保护效果(包括胃内pH值、胃蛋白酶原 I (PG I) 与胃蛋白酶原 II (PG II) 的比值以及胃泌素-17 (G-17) 水平) 以及放疗相关不良反应(如恶心呕吐、腹胀腹泻、口干) 的发生率。所有数据均经过严格的统计学分析, 以 $P<0.05$ 作为判断差异具有统计学意义的标准。

结果: 干预前, 两组的KPS评分未见显著差异($P>0.05$); 而干预后, 观察组的KPS评分显著高于对照组($P<0.05$)。同样, 在干预前, 两组的pH值、PG I /PG II 和G-17水平均无明显差异($P>0.05$); 但干预后, 观察组的pH值和G-17水平均低于对照组, 而PG I /PG II 水平则高于对照组($P<0.05$)。此外, 观察组的不良反应发生率为12.00%, 与对照组的31.00%相比, 差异并不显著($P>0.05$)。尽管在不良反应发生率上两组间未表现出统计学差异, 但进一步分析显示, 观察组中发生不良反应的个体症状普遍较轻, 且恢复时间较对照组短。这可能提示, 尽管不良反应的总体频率相似, 但观察组所采用的治疗或干预措施在减轻症状严重性及加速患者康复方面可能具有一定的优势。

结论: 奥美拉唑作为质子泵抑制剂, 能够有效抑制胃酸分泌, 减少胃酸对胃黏膜的刺激, 从而有助于胃黏膜的修复和保护。在联合放射治疗的过程中, 奥美拉唑的这一作用显得尤为重要, 它能够显著减轻放疗对胃黏膜的损伤, 减少放疗相关的不良反应, 如恶心、呕吐等, 进而提升患者的放疗耐受程度。此外, 奥美拉唑还能够通过改善胃黏膜的微环境, 促进胃黏膜细胞的再生和修复, 进一步保护胃黏膜的完整性。因此, 奥美拉唑+放射治疗在老年胃癌患者的治疗中展现出了显著的效果, 不仅能够有效控制病情, 还能够提高患者的生活质量。

全身性炎症指标对头颈部癌症患者肌肉减少症的诊断研究

刘申香

扬州大学附属医院

目的：恶性肿瘤患者体内常存在慢性炎症状态，慢性炎症可通过改变肿瘤细胞的微环境，激活涉及多种炎症介质和蛋白质的内源性或外源性信号，促进癌症的发生发展。各种炎症因子可通过激活对应的信号通路，诱导肌肉蛋白的分解，抑制肌肉的合成，导致肌肉减少。目前用于评价全身性炎症的指标主要有中性粒细胞与淋巴细胞比值（neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR）、血小板与淋巴细胞比值（platelet-to-lymphocyte ratio, PLR）、系统免疫炎症指数（systemic immune inflammatory index, SII）等。本研究主要探讨全身性炎症指标对头颈部癌症患者肌肉减少症的诊断价值。

方法：本研究采用横断面研究设计，纳入2021年1月至2024年12月就诊于扬州大学附属医院肿瘤科的93例头颈部癌症患者。通过将第3颈椎骨骼肌指数换算为第3腰椎骨骼肌指数（SMI），据此将患者分为肌肉减少症组与非肌肉减少症组。运用多因素 logistic 回归分析，评估全身性炎症指标对头颈部癌症患者肌肉减少症发生风险的影响。借助受试者操作特征（ROC）曲线确定全身性炎症指标的最佳截断值，并计算其灵敏度与特异度。

结果：本研究纳入的93例头颈癌患者中，肌肉减少症组有53例（56.99%），非肌肉减少症组有40例（43.01%）。相较于非肌肉减少症组，肌肉减少症组的中性粒细胞与淋巴细胞比值（NLR）、血小板与淋巴细胞比值（PLR）、中性粒细胞与单核细胞比值（NMR）、全身免疫炎症指数（SII）及中性粒细胞与血小板比值（NPAR）水平显著升高，而体质指数（BMI）则显著降低（ $P<0.05$ ）。多因素Logistic回归分析显示，PLR155.92（OR=6.27，95% CI=1.12~35.12， $P=0.037$ ）是头颈癌患者发生肌肉减少症的独立危险因素。ROC曲线表示，PLR预测头颈癌肌肉减少症风险的最佳截断值为175.212，敏感度为56.6%，特异度为90.0%。

结论：在头颈部癌症患者群体中，高PLR水平显著增加肌肉减少症的发生风险，提示 PLR 可作为肌肉减少症诊断的潜在生物标志物，为临床早期识别提供参考依据。

苦参汤外洗对宫颈癌患者放射性阴道损伤防治作用的临床观察

刘婕、赵迪、王培、马璐、于大海

江苏省中医院

目的：探讨中医名方“苦参汤”对宫颈癌患者放疗所致阴道粘膜损伤及阴道环境影响，并通过对白带检测、阴道微生物群检测，进一步探究苦参汤对放射性阴道黏膜损伤的保护机制，进一步为临床服务。

方法：选取2023年01月至2025年1月在江苏省中医院放疗科进行放射治疗的60例宫颈癌患者，随机地分为实验组、对照组和空白对照组，每组各20例。实验组在放疗期间使用苦参汤（苦参30g，煎汁约

200ml) 每日冲洗阴道, 对照组使用医用射线防护喷剂剂稀释液冲洗阴道, 空白对照组予生理盐水冲洗阴道, 比较两组患者放射性阴道炎发生情况、阴道清洁度、阴道酸碱度、阴道微生物群变化、放射治疗完成总时间以及其安全性。

结果: 实验组患者放射性阴道炎发生率、严重程度均低于对照组及空白对照组, 对照组相关指标低于空白对照组, 数据有统计学差异 ($P < 0.05$), 且其差异和放疗阶段相关; 治疗后, 三组患者组内、组间阴道清洁度有统计学差异 ($P < 0.05$); 实验组及对照组阴道PH值、H2O2前后变化无统计学差异 ($P > 0.05$), 空白对照组PH、H2O2异常者较治疗前变化有统计学意义 ($P < 0.05$)。阴道微生物方面, 实验组及对照组阴道微生物群稳定性高, 阴道微生物变化不明显, 空白对照组阴道微生物群丰富度增高, 物种多样性增加。在治疗总时间上, 实验组、对照组明显比空白对照组短 (54.2 ± 2.65 天 vs. 56.3 ± 2.74 天 vs. 61.4 ± 8.35 天, $P = 0.001$)。

结论: 放射性阴道炎是宫颈癌放疗过程中主要不良反应之一, 严重影响患者的生活质量、放疗效果, 同时延长了患者治疗周期。冲洗是防治放射性阴道炎的主要方式之一。中医药煎煮液在减轻放射性阴道炎发生率及严重程度, 改善阴道内环境, 维持阴道微生物群的稳定性方面有极大的优势, 有助于缩短放疗总时间, 且安全性高。值得临床进一步推广。但苦参汤对放射性阴道炎的防治及对阴道环境的改变机制未明, 是我们后续研究的重点。

Comprehensive Analysis of CANT1 in Hepatocellular Carcinoma Based on Bioinformatics Analysis

毕良文、邵彦彦、李欢欢、赵滑峰、张丽珍
南京医科大学第二附属医院

Objective: CANT1 (Calcium Activated Nucleotidase 1) plays a significant role in the tumorigenesis, progression, metastasis, diagnosis, and prognosis prediction of HCC. The study aims to explore CANT1 potential biological functions and clinical applications.

Methods: This study aims to utilize TCGA (The Cancer Genome Atlas) and GEO (Gene Expression Omnibus) datasets to analyze the expression of CANT1 and its correlation with clinicopathological features, as well as the relationship between CANT1 expression and immune infiltration levels in HCC patients. Additionally, the impact of CANT1 on HCC patients was investigated through the MethSurv database, and GO/KEGG enrichment analysis was performed using R packages.

Results: The results indicated that CANT1 was significantly overexpressed in various types of cancer, including HCC, and its expression level was closely associated with tumor aggressiveness and patient prognosis. ROC curve analysis showed that CANT1 had higher accuracy than AFP (alpha-fetoprotein) in predicting HCC. The findings revealed a significant positive correlation between CANT1 expression levels and tumor stage and prognosis in HCC patients. Specifically, patients with high CANT1 expression typically presented with more advanced tumor stages and poorer survival outcomes. GO/KEGG enrichment analysis indicated that CANT1 was associated with cell division, cell cycle, and the p53 signaling pathway, which play critical roles in tumor cell proliferation and survival. Moreover, high methylation levels of CANT1 at CpG sites cg05841809, cg09403165, and cg03312532 were significantly correlated with poor prognosis in HCC, suggesting that the methylation status of CANT1 may serve as

an important prognostic indicator.

回顾性探索局部晚期宫颈癌预后影响因素分析

马璐、王加丽、陈小瑜

江苏省中医院

目的：探究影响局部晚期宫颈癌（LACC）患者无病生存期(DFS)及总生存期(OS)的预后因素。

方法：采用回顾性研究方法，分析2016年1月至2021年12月之间在我院行根治性放疗的资料完整的136例LACC患者的临床资料，通过查阅电子病历系统，系统收集以下临床及实验室资料：是否联合中药治疗、肿瘤大小、国际妇产科联盟（FIGO）分期、病理分级、淋巴结转移、放疗前Hb、放疗前中性粒细胞与淋巴细胞比值（NLR）、放疗前血小板与淋巴细胞比值（PLR）等。所有患者均按照标准治疗方案完成根治性放疗±同步化疗。DFS定义为放疗开始第一日到复发或转移或最后一次随访的时间；OS定义为从放疗开始至因任何原因死亡的时间。研究终点为2024年12月31日。应用SPSS统计软件（版本27.0）进行数据分析。运用Kaplan-Meier生存曲线进行单因素分析；继而将单因素分析中有意义的因素纳入Cox多因素分析，判断影响预后的独立危险因素。

结果：本研究共纳入136例合格病例，随访时间4~98个月，中位随访时间41个月。患者年龄32~79岁，平均年龄55岁，中位年龄53岁。Cox多因素分析结果显示，FIGO临床分期为IVa期（HR=5.030, 95%CI:2.162~11.705）、中分化（HR=3.532, 95%CI:1.464~8.520）、低分化（HR=5.216, 95%CI:2.086~13.043）、放疗前Hb<120g/L（HR=1.848, 95%CI:1.064~3.210）、放疗前NLR>2.985（HR=2.985, 95%CI:1.685~5.286）、未联合中药治疗（HR=1.744, 95%CI:1.022~2.974）是影响LACC患者DFS的独立预后因素。FIGO临床分期为IVa期（HR=2.388, 95%CI:1.036~5.504）、低分化（HR=3.292, 95%CI:1.222~8.866）、放疗前Hb<120g/L（HR=2.139, 95%CI:1.160~3.943）、放疗前NLR>3.55（HR=1.895, 95%CI:1.066~3.368）是影响LACC患者OS的独立预后因素。

结论：本研究发现，在接受根治性放疗的局部晚期宫颈癌患者中，FIGO临床分期（尤其是IVa期）、病理分化程度（中分化和低分化显著影响DFS，低分化显著影响OS）、放疗前贫血状态（Hb<120g/L）以及放疗前高水平的全身炎症反应指标（NLR：>2.985影响DFS, >3.55影响OS）是影响患者生存预后的重要且独立的因素。值得注意的是，是否联合中药治疗是DFS的一个独立影响因素，提示中医药可能在延缓复发转移方面具有一定价值，但其机制及作用需在前瞻性研究中进一步深入探讨。综合而言，上述共同因素（FIGO分期、病理分级、放疗前Hb、放疗前NLR）应被纳入临床评估与决策体系，以助于风险分层、疗效预测及指导个体化干预策略（如积极纠正贫血、调控炎症状态、强化随访监测等），从而改善患者生存结局。

Ketogenic Diet Alleviates Radiation-Induced Intestinal Injury through JAK2/STAT3/ ROR γ t/IL-17a Signaling Pathway via Gut Microbiome

Mingyang Tao, Ying Wang
扬州大学附属医院

Objective: Recent studies have increasingly focused on the role of dietary interventions in modulating intestinal health, particularly in conditions like colorectal cancer and inflammatory bowel disease. For instance, one study demonstrated that a high-salt diet (HSD) exacerbates intestinal inflammation, potentially by reducing beneficial *Lactobacillus* populations and butyrate production in mouse models of chemically induced colitis. The ketogenic diet (KD), characterized by high fat and low carbohydrate intake, however, has shown promise in improving clinical outcomes in a range of diseases, from metabolic disorders to malignancies. For instance, KD has been shown to elevate serum levels of taurodeoxycholic acid and tauroursodeoxycholic acid in mice, both of which are essential for regulating body weight and fasting glucose levels. Additionally, β -hydroxybutyrate (BHB) produced by KD inhibits cancer cell proliferation by inactivating mammalian target of rapamycin signaling and glycolysis. Our previous research has demonstrated that KD alleviates colitis development and protects the intestinal barrier by modulating gut microbiota and reducing colonic group 3 innate lymphoid cells. KD likely play critical roles in alleviating intestinal diseases. However, the specific impact on RIII has not been extensively studied. This study not only uncovers the mechanistic links between dietary interventions, gut microbiota, and inflammatory signaling in RIII but also identifies several novel therapeutic targets for this disease.

Methods: In this study, a mouse model was first established to evaluate the effects of KD and HSD on RIII development. The effects of KD on RIII were evaluated in mice fed ND, HSD, or KD for 16 weeks. At the start of week 17, the mice underwent IR treatment, and general signs were monitored over six consecutive days before sacrifice. Lastly, TUNEL assay results indicated a lower number of apoptotic epithelial cells in the KD + IR group compared to the ND + IR group, while the HSD + IR group showed an increase in apoptotic cells. A cellular model receiving ionizing radiation (IR) combined with BHB or high-salt (HS) treatment was also used to mimic the effects of KD and HSD in vitro. First treated with sodium chloride solution or β -hydroxybutyric acid (BHB) for 2 hours. the Stat3 agonist Colivelin (0.5 μ M, MCE, USA) and the Stat3 inhibitor C188-9 (10 μ M, MCE, USA) were added to the medium. Subsequently, the cells were exposed to IR at a dose of 8 Gy (2 Gy/min) using a linear accelerator (Varian, UK). Transcriptome sequencing was then performed to explore diet-mediated molecular mechanisms in RIII, followed by biological validation in both in vivo and in vitro settings. Microbiome and metabolomic analyses were employed to identify diet-altered bacteria and their metabolites during RIII development. Furthermore, the impact of diet-modified gut microbiota on RIII was assessed using a mouse model that underwent fecal microbiota transplantation (FMT). For FMT, feces from mice treated with 16 weeks of ND, KD, or HSD were collected and suspended in sterile PBS containing 15% glycerin (100 mg/mL), then stored at -80° C. Mice were administered 200 μ L of the microbial transplant solution orally once daily for 7 consecutive days. The mice were randomly assigned to four groups (n = 6 per group): F_ND (mice receiving microbial transplant solution from the ND group without

IR treatment), F_ND + IR (mice receiving microbial transplant solution from the ND group with IR treatment), F_HSD + IR (mice receiving microbial transplant solution from the HSD group with IR treatment), and F_KD + IR (mice receiving microbial transplant solution from the KD group with IR treatment). To explore whether the fecal microbiome reshaped by HSD or KD affects IL-17a levels through the JAK2/STAT3/ROR γ t signaling pathway, Western blot analysis was performed to assess the protein expression of related molecules in the harvested intestinal tissues.

Conclusion: This study demonstrates that ketogenic diet (KD), a high-fat and low-carbohydrate dietary regimen, exerts protective effects against RIII through dual mechanisms involving microbial regulation and inflammatory pathway inhibition. Using high-salt diet (HSD, 4% high salt) as a dietary control, 16-week KD intervention (90% high fat and low carbohydrates) significantly attenuated intestinal inflammation by downregulating pro-inflammatory cytokines (all $p < 0.05$) while enhancing barrier integrity (all $p < 0.05$) through tight junction protein upregulation in radiation-exposed C57BL/6 male mice. 16S rDNA sequencing based on expelled feces showed KD enriched probiotics Akkermansiaceae ($p = 0.0369$), whereas HSD and reduced pathogenic bacteria Enterobacteriaceae ($p = 0.0102$). Mechanistically, RNA sequencing revealed that KD uniquely suppressed the JAK2/STAT3 pathway in RIII mice. In vitro studies demonstrated that β -hydroxybutyrate, a key ketone metabolite, effectively suppressed ROR γ t expression and subsequent downregulation of IL-17a gene transcription via the inhibition of JAK2/STAT3 pathway, thus mitigate inflammatory damage. Fecal microbiota transplantation validated that KD-modified microbiome directly inhibited JAK2/STAT3 signaling activation, as well as the downregulation of ROR γ t and IL-17a. In contrast, the opposite effect was observed with HSD. These findings not only provide novel insights into the role of dietary interventions in RIII but also suggest potential therapeutic targets for the disease, such as gut microbiota and IL-17a signaling. These findings establish KD as a promising dietary strategy for RIII management through synergistic modulation of gut microbiota and inflammatory signaling, providing novel insights into nutritional approaches targeting microbial-host crosstalk in radiation injury.

自拟养阴解毒汤防治鼻咽癌患者放射性口干的临床研究

马晓强、于大海、周正国、吴勉华、卞新禹、顾昕、鹿红
江苏省中医院

目的：观察养阴解毒汤防治鼻咽癌放疗所致口干症的临床疗效。

方法：选取江苏省中医院2019.01至2024.12年经病理明确诊断为鼻咽癌，并接受放射治疗的患者80例，采用随机数字表法，分为观察组与对照组各40例。对照组接受对症处理，包括饮食调理、增加饮水量；观察组从放疗第一天开始口服养阴解毒汤直至放疗结束后1周。观察两组放疗前后Ⅱ~Ⅳ级放疗性口干的发生率、平均出现时间及中医证候积分变化，并检测放疗前后唾液量、腮腺动脉内径及血液流速、颌下腺动脉内径及血液流速，核磁影像上测量表观扩散系数（ADC值）。

结果：两组患者均有不同程度的放射性口干出现，其中观察组与对照组相比，Ⅱ~Ⅳ级放疗性口干的发生率、平均出现时间、唾液量两组间差异均具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。放疗后观察组与对照组相比，左侧腮腺动脉内径分别为 0.21 ± 0.031 vs 0.24 ± 0.053 ， $P < 0.05$ ；右侧腮腺动脉内径分别为 0.23 ± 0.039 vs 0.24 ± 0.054 ， $P > 0.05$ ；左侧颌下腺动脉内径 0.25 ± 0.044 vs 0.26 ± 0.049 ， $P > 0.05$ ；右侧颌下腺动脉内径分别为 0.26 ± 0.057 vs 0.27 ± 0.047 ， $P > 0.05$ 。左侧腮腺动脉血流速度分

别为 53.14 ± 9.28 vs 53.06 ± 9.47 , $P < 0.05$; 右侧腮腺动脉血流速度分别为 54.43 ± 7.65 vs 53.89 ± 9.59 , $P < 0.05$; 左侧颌下腺血流速度 54.74 ± 11.24 vs 53.12 ± 10.53 , $P > 0.05$; 右侧颌下腺血流速度分别为 55.38 ± 11.92 vs 51.13 ± 9.73 , $P > 0.05$ 。左侧腮腺ADC值 0.99 ± 0.21 vs 1.07 ± 0.2 , $P > 0.05$; 右侧腮腺ADC值 1.00 ± 0.22 vs 1.079 ± 0.22 , $P > 0.05$; 左侧颌下腺ADC值 1.22 ± 0.16 vs 1.44 ± 0.20 , $P < 0.05$; 右侧颌下腺ADC值 1.31 ± 0.22 vs 1.45 ± 0.283 , $P < 0.05$ 。

结论: 鼻咽癌患者在放疗期间口服养阴解毒汤, 能够降低中重度放射性口干的发生率, 推迟放射性口干的发生时间, 减少放射性口干唾液量的降低程度, 缓解相关中医临床症状, 提高患者生活质量, 对头颈部肿瘤患者放疗所致的放射性口干具有预防作用。

基于因子分析和聚类分析的急性放射性口腔黏膜炎 中医证候分布规律研究

姚邱阳、于大海、王晓露、彭蓉晏、卞新禹、顾昕、鹿红
江苏省中医院

目的: 探讨头颈部肿瘤患者急性放射性口腔黏膜炎 (radiation-induced oral mucositis, RIOM) 的中医证型和临床辨识要点进行研究, 旨在总结RIOM的主要证候要素和证型分布, 为中医药在RIOM的临床防治及相关研究中提供循证医学证据。

方法 采用真实世界回顾性研究的方法, 回顾性收集2016年1月至2024年10月江苏省中医院放疗科接受放射治疗后产生RIOM的316例头颈部肿瘤患者的临床资料, 重点收集主诉和临床症状、体征, 如溃疡、口腔疼痛、口干、口臭、咽痛、吞咽困难、舌苔变化、脉象等与RIOM相关的中医证候要素。由两名具有丰富临床经验的中医师独立查阅病历, 将可以客观记录的临床表现转换为中医证候条目。初步筛选出73条可能的证候项, 结合出现频率及专家评审意见, 确定28条具有代表性的高频证候进行统计分析。将相关数据录入Excel 2019, 采用SPSS Statistics 26.0进行统计分析, 结合专家评议, 判定证候要素, 总结中医证型。

结果: 316例患者中, RIOM患者中医证候分布: 高频中医证候有咽痛 (63.8%)、食欲减退 (61.4%)、溃疡面黄 (45.2%)、口干 (40.9%)、舌红绛少苔 (35.7%)、口臭 (34.8%) 等。因子分析结果因子分析筛选得到特征值 >1 的公因子9个, 累积贡献率为61.84%, 在此基础上结合专家组意见判定RIOM的病性证素有热毒、阴虚、血瘀、燥、气虚、阳虚, 病位证素有胃、脾、肺、心、肝、肾; 聚类分析结果对纳入的316例患者的28项中医证候进行系统聚类分析, 绘制聚类分析谱系图。以聚类距离21.5为分界阈值, 将证候划分为5个证候簇。结合聚类结果及专家辨证意见, 将RIOM中医证型归纳为5类, 分别为阴虚热毒证、血瘀证、肺燥津伤证、气阴两虚证、脾肾阳虚证。

结论: RIOM主要病机特点为热毒内蕴、气阴耗伤、瘀血阻滞等, 病位多涉及胃、脾、肺等脏腑, 中医证型以阴虚热毒证最为多见。因子分析和聚类分析结果为RIOM的中医辨证分型提供了客观依据, 有助于指导临床辨证施治及个体化治疗。

基于无监督聚类与多模态组学的鼻咽癌局部复发风险预测方法研究

孙榕

江苏省肿瘤医院（江苏省肿瘤防治研究所）

目的：精准评估鼻咽癌局部复发风险对于高危人群的个体化治疗决策及预后改善具有重要意义。为了充分利用CT影像的空间信息和放射治疗计划剂量分布信息，本研究提出一种基于无监督聚类与多模态组学的鼻咽癌局部复发风险预测方法。

材料与方法：回顾性收集430例行根治性调强放射治疗（Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT）的鼻咽癌患者的临床及影像资料。放疗结束6个月后，经病理证实鼻咽部病灶复现者纳入复发组，否则纳入未复发组。采用多因素Logistic回归分析鼻咽癌局部复发的独立危险因素。确定每位入组患者的鼻咽癌原发灶位置及区域，并勾画病灶三维轮廓。以病灶中心截取CT影像感兴趣区域，并映射至放疗剂量分布图。利用无监督线性迭代聚类算法对CT影像-剂量图进行多尺度超体素亚区域分割，分别提取全域和亚区域的CT影像组学特征和剂量组学特征。构建基于深度学习的二阶段局部复发预测模型：第一阶段以Swin-Transformer做为骨干网络提取全域深度特征，并将其映射至超体素分割区域以获取亚区域深度特征；第二阶段设计多任务学习网络，联合预测鼻咽癌病灶全域及各亚区域的局部复发风险。通过融合筛选后的CT影像-剂量组学特征与临床独立危险因素，并对各分支的预测概率进行加权平均，实现鼻咽癌局部复发风险的综合评估。采用受试者工作特性曲线定量评价模型在鼻咽癌病灶的全域及亚区域局部复发预测能力。

结果：相较于全域分支，基于32个超体素聚类区域的亚区域分支获得了更优的预测效果。利用加权平均集成策略，基于多任务学习的鼻咽癌局部复发模型的整体预测性能达到最佳。借助类激活映射算法生成的热图可直观地定位局控失败的高风险区域，进一步揭示了剂量不足或不均匀与局部复发之间的潜在关联。

结论：实验结果表明，基于无监督聚类与多模态组学的二阶段多任务学习模型能够有效预测鼻咽癌局部复发风险，为实现鼻咽癌的精准诊疗及个体化治疗决策提供了有力支持。

Resistance to BRAF and MEK inhibitors in a glioblastoma patient with multiple extracranial metastases harboring BRAFV600E: a case report

Yi Sun^{1,2}, Jieyu Chen³, Kongcheng Wang², Mi Yang², Jing Yan^{1,2}, Hongbin Ni⁴, Weitao Chen⁴

1. Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, No.1 Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, China.

2. The Comprehensive Cancer Center, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University & Clinical Cancer Institute of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu, China

3. Department of Pathology, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing, Jiangsu, China.

4. Department of Neurosurgery, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, CN

Background and Importance: eGBM is a rare histologic subtype of GBM with a poor prognosis and relatively half of them harboring BRAFV600E mutation. BRAF and MEK inhibitors have been demonstrated to have anti-tumor effect against BRAFV600E-mutant gliomas, and genomic biomarker-directed targeted therapies have become the standard of care for treatment of BRAFV600E mutant tumors. In a case of primary treatment-resistant BRAFV600E mutant eGBM, prolonged tumor shrinkage was achieved following use of dabrafenib and trametinib.

Clinical presentation: A 31-year-old man was delivered to hospital due to presence of sudden dizziness and headache accompanied by distending pain in the left eye, nausea, vomiting, and movement disorder in the left limb in August 2021, the enhanced computed tomography angiography (CTA) of the head combined with chest computed tomography (CT) revealed cerebral hemorrhage in the right frontoparietal lobe accompanied by surrounding edema, swelling in the right cerebral hemisphere and midline deviation to the left; a high-density shadow in the corpus callosum concomitantly with surrounding calcification; a small amount of subarachnoid hemorrhage. Four days later, neuro-navigation-guided resection for the right frontoparietal lesion, ventriculopuncture drainage and hematoma aspiration were conducted (Figure 1A).

Firstly, the surgical pathology validated two different grades of lesions. In the right frontoparietal lesion, the tumor was mainly composed of epithelioid cells, focal poor adhesion cells, abundant eosinophilic cytoplasm and obvious nucleolus (Figure 1B). Immunohistochemical examination showed GFAP (-), Olig-2 (-), IDH (-), ATRX (+), P53 (++), Ki67 (20%+), MGMT (+), CAIX (+), H3K27M (-), CD34 (+), EMA (+), CK (negative +), CD163 (+), NeuN (-), CD99 (+++), PR (-), SSTR2a (-), INI-1 (+), CDX-2 (-), TTF-1 (-), CK7 (-). While the periventricular lesion was mainly sludged blood, degenerative and necrotic tissue, and a small number of glial cells showing GFAP (+++), Olig-2 (+++), IDH (-), ATRX (+), P53 (++), Ki67 (3%+), MGMT (+), CAIX (+), H3K27M (-) (Figure 1B). A next-generation sequencing (NGS)-based targeted panel including 131 genes and 4 chromosomes was performed. BRAFV600E mutations were detected in both frontoparietal (41.82%) and periventricular lesions (32.97%), as well as CDKN2A/B deletion. Comprehensive consideration of morphological, immunohistochemical and molecular sequencing findings, the frontoparietal lesion was diagnosed as epithelioid glioblastoma multiforme (eGBM),

WHO IV, and the periventricular lesion was determined as a glioma-derived tumor, WHO II. Additionally, TERT mutation, amplification of chromosome 7 and copy number (CN) hyper-amplification of chromosome 11 (11q22.1-q22.3, CN=70+) were also observed in the frontoparietal lesion (Figure 1E).

In October 2021, radiotherapy for the right frontoparietal lesion and residual cavity (the first course planning target volume of 2Gy × 25 fractions and the second course of 2Gy × 5 fractions) concurrently with temozolomide chemotherapy (75 mg/m²) was delivered.

Subsequently, the patient was hospitalized due to secondary vertebral malignancy. Histopathological examination of the intervertebral disc showed a small amount of degenerated heterocyst, which in combination with the history considered bone metastasis of high-grade glioma. Further detection by positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) suggested recurrence of high-grade glioma with multiple extracranial metastases. Whole body imaging revealed a mixed high-density shadow in the right frontotemporal lobe, enhanced lesions of glucose metabolism in multiple brain and body areas, as well as multiple relatively low-density and soft tissue-density shadows under the left frontoparietal cortex, in the proximal muscle group of the left upper limb, as well as in the lower back and thoracolumbar paravertebral muscles (Figure 1C).

Given that BRAFV600E mutations were detected in two focal areas of the patient, the patient received a combination of dabrafenib (150 mg, bid.) and trametinib (2 mg, qd.) for one month, with clinical and radiologic stabilization. Approximately another two months later, however, MRI revealed the disease was rapidly progressive, indicating resistance to the dual BRAF/MEK inhibitors (Figure 1D). The patient was finally dead in early June 2022.

Written informed consent of the patient was obtained according to institutional guidelines. The ClinicalTrials.gov ID was NCT04829097 and the IRB Review Approval Letter serial number was AF/SC-08/03.0.

Discussion: In the case we reported, the patient had two lesions, a WHO IV eGBM and a WHO II grade glioma-derived tumor, but both had BRAFV600E mutations. Although eGBM is generally considered to be primary, case of eGBM with prior or co-existing lower-grade components have been reported, consistent with the cases we report. After receiving standard care of concurrent chemoradiotherapy, the patient developed relapsed eGBM with multiple extracranial metastases. Oral dabrafenib and trametinib were considered, but rapid tumor progression occurred two months later after a month of disease stabilization.

Herein, we consider the possible causes of observed rapid progression. Firstly, high-grade gliomas with metastasis and spread usually have an extremely poor prognosis and short survival time. The patient had extracranial metastasis to the lower back and the paravertebral muscle group of the thoracolumbar spine. We hypothesized that this aggressive behavior of eGBM may be a reason for the poor prognosis.

Secondly, although the patient received Dabrafenib (150 mg bid) plus trametinib (2 mg qd), the blood-brain barrier may affect the effective absorption and cause insufficient intracranial drug concentration, and the optimal dose for glioma patients is not yet known. A patient with pia meningeal diffusion who was treated with primary dabrafenib (150 mg bid.) and trametinib (high dose 4 mg qd.), along with 3 Gy radiotherapy to improve intracranial penetration, maintained a stable response for three months.

Thirdly, the patient's own genetic mutation and chromosomal abnormality suggested a poor prognosis. It has been reported that IDH wild-type GBM has poor progression-free survival and overall survival. This patient had two IDH wild-type lesions and was also found to carry a homozygous deletion of CDKN2A/B, which was also associated with a worse prognosis. At the same time, the frontoparietal lesion of this patient also had TERT mutation and 11q22.1-22.3 amplification, the former often predicted poor prognosis with wild-type IDH

, while the latter contained the key cancer gene YAP1. YAP activation is not only connected with stemness and transformation of normal fibroblasts to cancer-associated fibroblasts, but also relates to the resistance to BRAF and/or MEK inhibitors, and YAP targeted therapy have been shown to enhance BRAF inhibitor efficacy via reversing stiffening microenvironment. Therefore, we speculated that CN hyper-amplification of 11q22.1-q22.3, especially YAP1 amplification, might lead to resistance to BRAF and MET inhibitors in eGBM (Figure s1).

Conclusion: To our knowledge, this case is the first to report on a patient with two simultaneously different grades of glioma who developed extracranial metastases after standard treatment. Given the BRAFV600E mutation, the patients were given Dabrafenib plus trametinib, but the patients experienced rapid tumor progression after one month stability, possibly related to CN overamplification 11q22.1-q22.3. This case suggests the clinical value of molecular sequencing in precision therapy, which can provide reference for the treatment of patients with similar characteristics in the future.

SD大鼠急性重度放射性皮炎模型的建立

李阳、罗迪、李文军、周宏平
南京明基医院

目的: 急性放射性皮炎 (acute Radiation-induced Skin Reaction, a-RISR) 是肿瘤放疗患者最常见的并发症, 约95%接受放射治疗的患者出现不同程度的皮肤损伤。其中重度RISR (RTOG 3-4级) 不仅导致剧烈疼痛、继发感染, 更可能迫使治疗中断, 直接影响肿瘤控制率。本研究旨在通过梯度剂量电子线照射, 建立一种可模拟人类重度急性放射性皮炎的SD大鼠模型, 为后续药物干预及机制研究提供平台。

方法: 选取20只SPF级雄性SD大鼠 (体重 200 ± 20 g), 适应性饲养1周后随机分为5组 (n=4): 空白对照组 (0 Gy), 梯度照射组: 36 Gy、42 Gy、48Gy、54 Gy电子线组; 大鼠麻醉后剃除臀背部毛发 ($3 \times 3\text{cm}^2$) 暴露皮肤, 标记好照射野边界后采用梯度剂量照射。照射后第1天起观察照射野皮肤反应, 采用RTOG急性放射性损伤分级标准: 0级: 无变化; 1级: 滤泡样红斑; 2级: 片状湿性脱屑 (<50%区域); 3级: 融合性湿性脱屑 ($\geq 50\%$); 4级: 溃疡/坏死; 并记录体重变化、活动状态及死亡情况。照射后第28天麻醉处死, 取照射中心区皮肤组织HE染色后观察表皮完整性、真皮炎症浸润、胶原结构及附件破坏程度。

结果: 36 Gy剂量组: 第7天出现1-2级红斑 (平均RTOG 1.5级), 第21天基本消退 (0级)。54 Gy剂量组: 第5天出现持续性红斑 (2级), 第14天进展为融合性湿性脱屑 (3级), 持续至实验终点。中间剂量组: 42Gy与48 Gy剂量组呈剂量依赖性加重, 但损伤波动性大 (2-3级)。至照射后第28天, 对照组及电子线照射组动物均存活, 54 Gy剂量组镜下可见表皮层结构破坏明显, 真皮层有大量炎性细胞浸润, 胶原纤维肿胀断裂, 毛囊减少, 皮脂腺结构破坏; 36 Gy剂量组镜下仅见轻度炎症反应, 附件结构较为完整。

结论: 54 Gy单次电子线照射SD大鼠臀背部可建立安全、稳定的重度急性放射性皮炎模型, 其动态进展规律、典型病理特征与临床重度RISR高度一致, 为后续防治策略开发提供理想实验平台。

早放疗在一线化疗免疫治疗的广泛期小细胞肺癌患者中的疗效分析

蒋日月

江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）

目的：探讨广泛期小细胞肺癌（SCLC）患者，均接受一线化疗免疫治疗后，早期接受放疗是否较挽救放疗及单纯全身治疗延长OS及PFS，改善生存。

方法：回顾性分析2019年9月1日至2023年12月1日在南京医科大学第一附属医院接受化疗治疗联合免疫治疗的广泛期SCLC患者，将患者分为早期放疗组（进展前放疗）、挽救放疗组（进展后放疗）和非放疗组。所有患者均接受标准剂量的依托泊苷+顺铂化疗及PD-1单抗治疗，化疗结束接受PD-1单抗维持治疗。所有接受放疗患者胸部病灶均采用累及野照射，常规分割，95%PGTV：60Gy/30F。脑转移患者若出现脑部症状，采用全脑放疗，常规分割，95%PTV：40Gy/20F，骨转移疼痛明显者行姑息放疗止痛，95%PGTV：30Gy/10F。收集患者临床病理特征，基于实体肿瘤的疗效评价标准（RECIST Version 1.1）进行客观疗效评估，通过随访得到患者无进展生存期（PFS）及总生存期（OS），基于不良事件通用术语评价标准 5.0版（CTCAE5.0）进行不良反应分级。Kaplan-Meier方法和Cox比例风险模型用于评估 PFS和OS，采用 log-rank 检验进行统计学意义分析。

结果：共纳入 98 例广泛期SCLC患者，其中早放疗组（34例）、挽救放疗组（31例）和非放疗组（33例），中位年龄为62岁。截至2025年5月1日，中位随访时间为21.2个月。早放疗组将中位OS延长至22.7月，而挽救放疗组为16.3月，不放疗组为14.5月（ $P<0.05$ ）。早放疗组的中位PFS为10.9个月，较挽救放疗组（7.1月）和不放疗组（6.3月）显著延长（ $P<0.05$ ）。早放疗组1年的 OS率及 2年的 OS率分别为79.4%和44.1%，1年的 PFS率及 2年的PFS率分别为47.1%和 17.6%；挽救放疗组1年的 OS率及 2年的 OS率分别为64.5%和35.5%，1年的 PFS率及 2年的PFS率分别为19.3%和6.5%；不放疗组1年的 OS率及 2年的 OS率分别为60.6%和39.3%，1年的 PFS率及 2年的PFS率分别为12.1%和 3.0%。亚组分析证实，基线脑转移病灶 ≤ 3 个和无肝转移患者获益更显著。早期放疗组3级以上放射性肺炎发生率为5.9%，挽救性放疗组为9.7%，两者无统计学差异 $P>0.05$ ）。

结论：免疫治疗时代，接受一线化疗免疫治疗的广泛期小细胞肺癌患者，行早期放疗可提高OS和PFS，而挽救性放疗未改善OS和PFS。

免疫联合方案在复发转移性食管鳞癌二线及以上治疗中疗效及安全性的系统评价

陈勇、陈子漩、邓一洲、李颖、任粤、汪瑞、韩芳

扬州大学附属医院（扬州市第一人民医院）

目的：程序性死亡受体1（PD-1）抑制剂单药治疗是免疫初治的复发转移性食管鳞状细胞癌

(ESCC)的标准二线治疗方案,多项Ⅲ期临床试验结果表明PD-1抑制剂单药治疗的ORR在12.8%到20.3%之间,中位生存时间(mOS)在7.2到10.9个月之间,但其疗效还有待进一步提高。对于免疫经治的ESCC患者,目前仍无标准治疗方案推荐。少量研究显示以免疫为基础的联合方案可能治疗疗效更好,免疫联合治疗方案能够带来更好的客观缓解率(ORR)及生存预后。本研究通过系统评价探索以免疫为基础的联合治疗方案二线及后线治疗免疫初治/经治复发转移性ESCC的疗效和安全性。

方法:在Web of Science、Embase、Cochrane Library、Medline数据库检索以PD-1/程序性死亡-配体1(PD-L1)为基础的治疗方案二线及以上治疗复发转移性ESCC的相关文献,检索时间截至2023年11月31日。比较了免疫单药治疗、免疫联合治疗和化疗的ORR、疾病控制率(DCR)、无进展生存期(PFS)、总生存率(OS)以及治疗相关不良事件(TRAEs)的发生率,同时分析免疫联合方案治疗免疫经治ESCC患者的疗效。

结果:经过文献检索并筛选,本研究最终纳入19篇研究,其中RCT有6篇,队列研究有4篇,单臂研究有9篇。基于中国人群的研究13篇,基于全球人群的研究4篇,基于日本人群的研究1篇,基于韩国人群的研究1篇。总计纳入3007例复发转移性ESCC患者,其中1308名患者接受了PD-1抑制剂单药治疗,1130名患者接受了化疗,569名患者接受了基于PD-1抑制剂的联合治疗。根据联合治疗模式分为:免疫联合化疗(123例),免疫联合抗血管生成药物(291例),免疫联合抗血管生成药物和化疗(16例),免疫联合放化疗(49例),免疫联合TIGIT抑制剂(62例),免疫联合抗EGFR抗体(28例)。接受免疫联合方案治疗的患者中,免疫经治ESCC患者194例,免疫初治ESCC患者375例。免疫初治患者中,PD-1抑制剂单药治疗组的ORR和DCR分别为19.8%和51.2%,3、6、12和18个月的PFS率和OS率分别为47.8%、28.3%、13.4%、5.8%和86.4%、69.5%、40.0%和21.3%。化疗组的ORR和DCR为13.0%和55.2%,3、6、12和18个月的PFS率和OS率分别为42.0%、15.4%、3.7%、1.8%和82.0%、56.6%、26.5%、14.2%,PD-1抑制剂单药治疗组的ORR显著高于化疗组(19.8%vs.13.0%, $P=0.000$),DCR在PD-1抑制剂单药治疗组和化疗组之间未见统计学差异。免疫联合治疗组的ORR和DCR分别为35.5%和84.8%,3、6、12和18个月的PFS率和OS率分别为82.3%、53.1%、25.8%、7.8%和94.4%、85.1%、53.6%、29.7%,免疫联合治疗组的ORR和DCR显著高于PD-1抑制剂单药治疗组和化疗组(ORR:35.5%vs.19.8%vs.13.0%, $P=0.000$;DCR:84.8%vs.51.2%vs.55.2%, $P=0.000$)。免疫联合抗血管生成药物治疗组患者的3、6、12和18个月的PFS率和OS率分别为83.9%、56.3%、34.8%、8.6%和90.2%、80.3%、54.1%和19.7%;免疫联合化疗组患者的3、6、12和18个月的PFS率和OS率分别为85.0%、62.9%、33.7%、21.9%和96.0%、87.3%、59.4%、47.7%。另有3项基于中国人群的免疫联合方案治疗免疫经治的ESCC患者的研究,疗效分析显示,ORR和DCR分别为35.8%和89.3%;mPFS和mOS分别为6.0个月和10.6个月。3、6、12和18个月的PFS率分别为77.7%、45.8%、21.9%和8.4%。12和24个月OS率分别为47.6%和27.5%。不良反应方面,除了免疫相关不良反应和抗血管相关不良反应外,其他TRAEs的发生率免疫联合治疗组与化疗组相近。免疫联合治疗组3级以上的血液学毒性的汇总发生率低于化疗组。

结论:在复发转移性食管鳞癌患者二线及以上治疗中,免疫联合治疗方案的近期及远期疗效均显著优于PD-1抑制剂单药治疗或化疗,有可能为食管鳞癌患者二线及以上治疗提供了新的选择。

SYT15B Binds IQGAP1 to Activate the MAPK Pathway and Promote Lung Adenocarcinoma Progression

Yong Chen¹, Yue Ren¹, Tianyi Li¹, Heng Zhou², Chenghao Li², Weigan Shen², Haibo Sun², Xudong Yin¹

1. Affiliated hospital of Yangzhou university; 2. Yangzhou University

Objective: Lung cancer still remains the leading cause of cancer-related death worldwide, with lung adenocarcinoma (LUAD) as the predominant subtype among all lung cancer cases. Since dysregulated expression of synaptotagmin (SYT) proteins have been implicated in the development and progression of LUAD, the specific role and mechanisms of SYT15B in LUAD remain unclear. **Methods:** Bioinformatics analysis was used to screen the dependency of SYT genes on pan-cancer cells. LUAD tissue microarray was applied for assessing the correlation between SYT15B expression and clinicopathological factors, as well as the prognosis of LUAD patients. In vitro and in vivo experiments were further used to assess the potential biological functions of SYT15B in LUAD cells. The potential mechanisms by which SYT15B exerts its biological functions were investigated using LUAD RNA-seq data from TCGA and RNA-seq data from A549 cells stably overexpressing SYT15B. Co-immunoprecipitation and western blot assays were performed to further determine the protein interaction between IQ motif-containing GTPase-activating protein 1 (IQGAP1) and SYT15B and its subsequent regulation of MAPK signalling pathway. **Results:** SYT15B was identified as a pan-cancer survival-associated gene and was significantly overexpressed in LUAD tissues relative to adjacent normal tissues. High SYT15B expression was associated with lymph node metastasis, advanced clinical stage, and reduced overall survival in LUAD patients. SYT15B interacts with IQGAP1 to activate the MAPK signalling pathway, which drives the malignant phenotype of LUAD cells. **Conclusion:** This study identifies SYT15B as a novel oncogene in LUAD that promotes activation of the MAPK signaling pathway through direct interaction with IQGAP1.

基于转录组学分析揭示放射性肺损伤诱导的分子改变与衰老相关基因网络的关联

郭浩淳¹、王万鹏²、陈皓瑜²、陈佳佳²、张海军¹

1. 东南大学附属中大医院; 2. 南京医科大学康达学院附属涟水人民医院

目的: 本研究旨在利用生物信息学方法系统分析不同剂量电离辐射对小鼠肺组织基因表达的影响, 并探讨这些变化与自然衰老过程的关联, 以揭示放射性肺损伤 (RILI) 与衰老之间的分子机制联系, 为 RILI 的发病机制和潜在治疗靶点提供理论依据。

方法: 本研究采用了 GSE41789 和 GSE34378 两个基因表达谱数据集。首先, 对 GSE41789 数据集进行了严格的数据预处理, 包括数据归一化、缺失值处理、批次效应校正、数据标准化和探针整合等步骤。随后, 利用 R 语言和 ggplot 软件包对小鼠肺组织基因表达数据进行无监督聚类分析及可视化处理, 识别

不同辐照剂量和时间点下的基因表达模式。通过差异基因表达分析、KEGG通路和GO功能富集分析,进一步探究差异基因的功能和参与的生物学过程。此外,构建了加权基因共表达网络,识别与辐射剂量和年龄特征显著相关的基因模块,并结合蛋白质互作网络(PPI)分析,验证核心基因的功能重要性。最后,利用GSE34378数据集分析了核心基因在不同时间点的表达模式,以验证其与自然衰老的关联。

结果:高剂量(17.5Gy)辐射能显著改变小鼠肺组织的基因表达谱,而低剂量(5Gy)辐射的影响相对温和。通过WGCNA分析,识别出与辐射剂量和年龄特征显著相关的red模块,该模块中的基因主要富集于炎症免疫相关通路,与自然衰老过程中的分子特征高度重叠。PPI网络分析进一步验证了高剂量辐射特异性激活的基因网络,并识别出Rac2、Sell、Pirb、Il1b、Itgam等核心基因,这些基因在RILI与衰老过程中可能发挥关键调控作用。时序表达谱分析显示,这些核心基因的表达水平平均随时间呈显著正相关,特别是在小鼠老年阶段表达显著升高,支持了RILI与衰老的关联。

结论:本研究通过生物信息学方法揭示了RILI与衰老在基因表达层面的紧密联系。高剂量辐射能特异性激活一系列与自然衰老过程相似的基因网络,加速肺组织的衰老进程。识别出的核心基因和分子通路可能成为潜在的治疗靶点,为RILI的防治提供新的思路。

多模态引导下125碘植入近距离放疗 治疗复发脑胶质瘤临床疗效及安全性探讨

祝贺、王栋、孙根林、杨桂华

泰州市第四人民医院

目的:探讨125碘放射粒子植入治疗复发性脑胶质瘤的疗效、方法、安全性。

方法:选取泰州四院2023年—2024年13例经手术、放疗后复发的脑胶质瘤患者,其中男性8例,女性13例,年龄23~75岁,平均年龄54岁,所有患者均经病理确诊,KPS评分>70分,肿瘤单发,直径小于7CM,无脑室管和脑膜转移,无间脑和基底节侵犯,术前停用贝伐珠单抗6周以上。采用多模态影像引导下125碘粒子植入术,术前进行MRI或PET-CT检查,行西门子GO-SIM模拟定位CT定位,增强扫描,层厚3mm,头部热塑膜固定,激光线进行三位坐标定位病灶范围做标记,进行多模态融合后传入放射治疗计划系统(TPS)计划系统,设计治疗计划、3D打印引导模板,根据TPS计划确定粒子数目、空间分布和粒子针数目,观察肿瘤大小、位置与脑血管的关系,为穿刺路径做好充分准备,根据剂量体积直方图(DVH)计算出肿瘤和危机器官的实际照射剂量,粒子活度为0.4~0.8 mCi,间距为0.5~1.0 cm,术前行3D打印模板复位,确认位置良好,完全覆盖肿瘤。术中行术区热塑膜开窗,按照计划植入粒子,术后即刻行CT扫描并进行质量验证,术后定期复查MRI。

结果:按照WHO疗效评价标准,1、3和6个月时有效率分别为49.5%、69.7%和90.0%。并发症包括针道少量出血4例,未出现与治疗相关的死亡病例。全组中位生存期17个月,其中1~2级胶质瘤中位生存期27个月,3~4级胶质瘤中位生存期13个月;其中1~2级胶质瘤1年生存率为84.0%,3~4级胶质瘤1年生存率为56%。

结论:脑胶质瘤是最难控制的颅内恶性肿瘤之一。目前脑胶质瘤最常见的治疗手段包括手术、放疗和化疗,但治疗后仍易于复发,约95%的患者5年内出现局部和单一病灶复发。复发性脑胶质瘤预后很差,如不进行治疗平均生存期为3个月左右,因此,多模态引导下125碘放射性粒子植入治疗复发性脑胶质瘤具有安全、微创、并发症少和疗效肯定等优点,值得进一步应用。

放疗联合糖皮质激素治疗 对中重度甲状腺相关眼病患者的临床研究

董海北、丁云鹤、章志扬、李硕、李威、郝大选、刘枫、殷海涛
徐州市第一人民医院

目的：甲状腺相关眼病（thyroid associated ophthalmopathy,TAO）是成年人最常见的眼眶病,也是Graves'病最常见的腺外器官受累表现。本研究探讨了调强放疗联合眶周注射糖皮质激素治疗中重度活动期TAO的临床疗效、影响因素及安全性,比较分析该联合治疗与单一眶周注射糖皮质激素治疗的疗效差异,并从影像学角度量化分析该联合治疗的临床疗效。

方法：收集2021年6月至2025年6月就诊于徐州市第一人民医院眼科诊断为活动期中重度甲状腺相关眼病患者,接受逆向调强放疗联合眶周注射糖皮质激素治疗或单一眶周注射糖皮质激素治疗。病情评估:严重程度NOSPECS评级4级及以上,临床活动性评分（Clinical activity score,CAS）3分及以上或影像学提示眼外肌受累,单条肌肉明显增粗或多条肌肉中重度增粗、强化。接受联合治疗者纳入联合治疗组,接受单一眶周注射者纳入单一注射组。联合治疗组治疗方案包括一次逆向调强放疗和三次眶周注射,单一注射组治疗方案包括三次眶周注射。眶周注射用曲安奈德注射液（1ml:40mg）,注射部位与临床表现相关:若仅上直肌受累,则于眼眶内上象限注射40mg,若上眼睑正常,仅下直肌受累,则于眼眶外下象限注射40mg,若四条直肌均受累,则于眼眶内上、外下象限分别注射20mg。注射间隔时长1个月。调强放疗在第二次眶周注射前后进行,总照射剂量20Gy,2周内分10次照射完成。收集患者基线资料和症状体征信息,包括眼痛、复视、流泪、异物感等症状,眼睑、结膜、眼球运动、角膜、晶体、眼底等体征,收集专科检查与评价结果,包括视力、眼压、眼球突出度、上睑退缩量、CAS评分、NOSPECS分级等。

结果：治疗前后,联合治疗组视力、眼压、眼球突出度、上睑退缩量、CAS评分等的变化均高于单一注射组（ $P<0.05$ ）。联合治疗组在眼睑肿胀、结膜充血、结膜水肿、眼睑闭合不全等方面的改善率均高于单一注射组;在复视、眼球运动受限、角膜受累者等方面的总体改善率也均高于单一注射组。联合治疗组明显改善、中度改善的比例均高于单一注射组,联合治疗组总体改善率98.1%（以明显改善为主）,单一注射组总体改善率82.7%（以中度改善为主）,但单一注射组并发症的发生率高于联合治疗组。

结论：调强放疗联合眶周注射糖皮质激素治疗对中重度活动期TAO患者具有较大改善作用,尤其是既往静脉激素冲击治疗效差者及压迫性视神经病变者。此联合治疗比单一眶周注射糖皮质激素治疗的疗效更优且安全,并发症少。在条件允许的情况下,此联合治疗法可作为活动期中重度TAO患者的首选,尤其是老年等有糖皮质激素治疗禁忌的患者。病程较短者、甲状腺功能正常者、从未吸烟者及CAS评分大于等于3分者疗效最佳。

安罗替尼联合派安普利单抗和常规放化疗 用于局部晚期直肠癌新辅助治疗的 前瞻性、单臂、单中心探索性临床研究

狄晓珂、张胜

江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）

背景：局部晚期(T3-4/N+)直肠癌(LARC)患者的标准治疗模式是新辅助放化疗联合全直肠系膜切除术（TME），但病理完全缓解(pCR)率仍较低。PD-1/PD-L1单抗治疗在MSI-H直肠癌患者中表现出良好的疗效和安全性，然而具有MSI-H特征的直肠癌患者占比不足5%，其95%以上均为对单纯免疫治疗不敏感的MSS型。多项前瞻随机对照研究证实，放疗作为局部治疗手段，可改变肿瘤局部微环境，促进更多肿瘤抗原释放，进一步重塑肿瘤微环境。抗血管生成小分子酪氨酸激酶抑制剂（TKI）可使肿瘤血管正常化，改善肿瘤细胞乏氧，并增强抗肿瘤免疫作用。因此，抗血管生成小分子TKI及放疗与免疫治疗的联合，或可成为其优选治疗方案。

目的：评估安罗替尼联合派安普利单抗和常规放化疗（CRT）用于局部晚期直肠癌新辅助治疗的疗效和安全性。

方法：纳入2024年9月至2025年2月江苏省人民医院放疗中心局部晚期直肠癌患者，所有入组患者均接受常规放疗同步CAPOX或单药卡培他滨化疗，放疗期间同步口服2周期安罗替尼，联合派安普利单抗治疗，结束后行TME术或进入观察等待。主要研究终点是病理缓解率。次要研究终点为不良反应发生情况。

结果：共有35例患者入组，中位年龄60（28~75）岁，肿瘤下极距离肛缘≤10cm者占80%，治疗前分期均为ⅢB或ⅢC，cT4期占53.3%，cN2期占86.7%，肿瘤侵犯直肠系膜筋膜者66.7%。新辅助治疗后2例患者达到cCR，采用了等待观察策略。其余33例患者接受根治术，术后病理显示15例pCR，TRG 1分11例，TRG 2-3分7例。pCR率和主要病理缓解率（MPR）分别为45.5%、78.8%。最常见的不良反应是淋巴细胞减少、疲乏、中性粒细胞减少、肛门疼痛；46.7%患者出现3级毒性反应，未观察到4~5级不良反应。

结论：安罗替尼联合派安普利单抗和常规放化疗对pMMR型局部晚期直肠癌患者是安全有效的，但仍需要更长时间的随访和更多病例数来进一步验证。

炎症指标预测宫颈癌放疗预后研究进展

林洋、顾科

江南大学附属医院

目的：本文系统综述了目前与宫颈癌放疗预后相关炎症指标的研究进展，充分发掘其在临床的应用价值。

方法：通过PubMed、Web of Science等数据库检索相关文献，筛选与宫颈癌预后相关炎症指标的研

究并进行归纳总结。

结果：目前，放疗在宫颈癌的治疗中仍然具有重要地位，因此提高宫颈癌放疗的效果改善其预后是我们当下所要研究的核心内容。近些年的研究发现存在多种炎症指标可用来辅助评估宫颈癌放疗的预后，其中血小板与淋巴细胞比值（PLR）不仅与总生存期、无进展生存期及无病生存期呈显著负相关，且可以作为独立预后指标监测宫颈癌的预后。与此同时，中性粒细胞与淋巴细胞比值（NLR）以及PLR在肿瘤诊断中的价值也得到了运用，治疗前外周血NLR和PLR水平能够有效预测IB2~IIB期宫颈癌患者的无病生存期。再进一步的研究表明：宫颈癌全身免疫炎症指数（SII）升高提示无进展生存期缩短，SII联合成分参数分析结果可明显提高预测宫颈癌预后的能力。炎症标志物还包括单核细胞与淋巴细胞比值（MLR），但其对宫颈癌的预后的预测价值需要进一步的研究进行验证。此外，宫颈癌营养-炎症综合指数对于放疗预后评价有重要意义，其中营养指数（PNI）较低是FIGO III—IV期患者无进展生存期缩短的独立危险因素，同时又是其预后不良的一个独立预测因子。而且，在宫颈癌放化疗前存在一种营养和炎症状态的交互作用，良好的营养和低炎症水平均能延长患者总生存期和无进展生存期，而不良的营养和较高的炎症水平会导致患者的总生存期和无进展生存期更低，同时提高患者宫颈癌放化疗毒性的发生率。值得注意的是，一些免疫细胞相关的指标同样可以预测宫颈癌放疗的预后，宫颈癌放疗前循环NK细胞计数及比例降低可显著降低宫颈癌患者的总生存期，因此，NK细胞计数为独立的宫颈癌放疗后的预后因素。同时，严重放射性淋巴细胞减少症（sRIL）是导致宫颈癌放疗患者总生存期明显降低的又一个重要原因。另外有研究表明，存在炎症蛋白标志物也可以预测宫颈癌放疗的预后，但其临床价值有待验证。

结论：PLR、NLR、SII、PNI、NK细胞计数及sRIL等可用于预测宫颈癌放疗预后，结合全身免疫及营养情况将免疫、炎症指标综合考虑后能有效地反应疾病发展，外周血容易采集，费用较低，具有较大的应用价值，在未来的研究工作中可以根据不同的条件和需求进一步挖掘宫颈癌放疗预后与炎症指标的联系及影响因素，对于改善宫颈癌放疗预后的个体化治疗具有重要意义。

常规剂量分割放疗出现远隔效应临床意义探讨

王风桐、崔懋彦
苏州明基医院

目的：探讨常规剂量分割放疗出现远隔效应的意义。

方法：患者杨某某，女，78岁，2024年5月6日因右侧乳腺癌改良根治术后4年余，右侧颈部锁骨上下及腋下、纵隔、左侧腋下等部位多发淋巴结转移就诊。患者术后病理提示为三阴性乳腺癌，切口旁乳腺组织见癌残留，同侧腋窝淋巴结（3/18）见癌转移，Ki-67（90%+），术后未行任何抗肿瘤治疗。2024-4-16于外院行右侧颈部淋巴结穿刺，病理：转移性癌结合免疫组化及病史，倾向乳腺来源。头颈肩热塑膜固定颈部和腋下放疗靶区及附近身体部位，使用GE公司的放疗专用大孔径CT模拟定位机定位，VARIAN公司的EDGE加速器6MV-X射线VMAT照射，GTV包括右侧颈部及锁骨上下区和右侧腋下的CT可见淋巴结转移病灶，不对称外放2到3毫米形成CTV，CTV外放1到3毫米形成PTV，PTV距离皮肤>4毫米。GTV：DT2.2Gy/F，PTV：DT2.0Gy/F，20F时重新模拟定位，依据放疗靶区内淋巴结转移病灶大小变化情况缩野后继续放疗10F，总GTV：DT66Gy/30F，PTV：DT60Gy/30F。50%体积的GTV内剂量DT>2.4Gy/F，10%体积的GTV内剂量DT>2.6Gy/F。

结果：患者放疗20次时第二次定位图像提示放疗靶区外的纵隔转移淋巴结及左侧腋下转移淋巴结

就有所缩小,放疗30次时再次做CT图像提示放疗靶区外的纵隔转移淋巴结及左侧腋下转移淋巴结明显缩小。纵隔内最大的转移淋巴结从2.48*1.78厘米,缩小到1.73*1.16厘米,左侧腋下最大的转移淋巴结从3.78*2.27厘米,缩小到2.96*1.52厘米。靶区内最大的右侧腋下的转移淋巴结从6.44*4.07厘米,缩小3.75*1.89厘米。

结论:常规剂量分割放疗出现远隔效应非常罕见,一般认为当肿瘤靶区单次放疗剂量达到DT5Gy-10Gy时,才有可能看到放疗靶区外的肿瘤组织偶尔发生远隔效应,若同时再与免疫治疗结合,可以促进全身免疫反应的发生,进而增加远隔效应的发生率。本例患者放疗前和放疗期间均未同时给与任何药物协同治疗,只是做了常规剂量分割的局部放疗,出现这种明显的远隔效应实属罕见。诱发出放疗远隔效应的原因,考虑可能与设计放疗计划时没有限制GTV内的局部高量有关,因为靶区内放疗剂量越高,理论上出现放疗远隔效应的可能性就会越高。从这一现象可以初步说明在对较大肿瘤靶区制定放疗计划时,靶区内部剂量不要求均匀反而要尽可能提高靶区内部局部剂量是有利于提高靶区局部放疗效果的,同时也有可能尽量提高放疗远隔效应的发生率。

恩沙替尼与放疗在ALK阳性非小细胞肺癌中具有潜在的协同增效的作用

汪步海、陈静雯、张填填、徐安迪

江苏省苏北人民医院

目的:恩沙替尼作为ALK抑制剂,经临床证实可改善ALK阳性非小细胞肺癌(NSCLC)患者的预后。放疗作为肺癌目前有效的局部治疗手段,当患者疾病进展尤其是局部病灶控制不佳的情况下,系统性治疗(如靶向药物)常需联合局部放射治疗提升整体疗效;然而,恩沙替尼与放疗的协同效应目前尚未明确。

方法:对恩沙替尼的一项临床研究数据进行再分析,共计97例基线伴脑转移的ALK阳性克唑替尼耐药的NSCLC患者接受恩沙替尼治疗,基于既往脑部放疗史将队列分层:37(38%)例既往接受过脑部放疗,60例(62%)未接受过脑部放疗,通过比较两组客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)、无进展生存期(PFS),分析脑部放疗史对于疗效和安全性的影响。体外细胞实验中,H3122细胞系作为研究对象,恩沙替尼单药处理或者2/4/6/8Gy的单纯放疗处理或者不同剂量的放疗与恩沙替尼联合处理,评估体外细胞实验中恩沙替尼与放疗联合的抗肿瘤活性。

结果:临床研究数据分析提示,在基线脑部病灶可测量的患者中,接受过脑部放疗的患者颅内ORR为88%(95%CI,47-100),颅内DCR为100%(95%CI,63-100),未接受过脑部放疗的患者颅内ORR为66%(95%CI,47-81),颅内DCR为97%(95%CI,84-100),接受与未接受过颅内放疗的患者中位PFS分别为13.9个月(95%CI:11.8,NE)和7.7个月(95%CI:5.4,11.8),治疗后出现的神经系统方面的不良反应发生率分别为29.7%(11/37)和28.3%(17/60),两类人群各类神经系统不良反应发生率无差别,有脑部放疗史的患者神经系统异常未增加。这些发现提示放疗和恩沙替尼在抗肿瘤疗效方面具有潜在的协同增强作用且安全可控。而且体外实验中,基于剂量反应曲线确定恩沙替尼的IC₂₀(5nmol/L)作为实验药物浓度,其与不同剂量的放疗联合均表现出更强的抑制细胞增殖的作用,其中在2Gy时尤为显著:单纯放疗组细胞存活率为98.5%(P>0.05),药物联合放疗组细胞存活率降至63.60%(P<0.0001)。

结论:体外实验与临床研究的数据均提示,恩沙替尼与放疗具有潜在的协同增效作用。

头颈部肿瘤患者急性放射性皮炎风险预测模型的研究进展

娄书畅、李小冬
江苏省肿瘤医院

急性放射性皮炎是头颈部肿瘤放疗患者常见并发症。严重情况下会导致患者治疗中断或放疗剂量减少,同时也会给患者带来巨大的心理压力和经济负担,影响治疗效果和生活质量,并可能导致患者发生颈部皮肤晚期纤维化风险增高。本文对头颈部肿瘤患者急性放射性皮炎风险预测模型的研究现状进行了综述,从构建预测模型的研究方法、危险因素、验证方法等方面进行比较,分析存在的不足,旨在为头颈部放疗患者急性放射性皮炎的预测、预警提供依据。

脑胶质母细胞瘤术后同步放化疗基础上 替莫唑胺维持化疗的疗效分析

胡俊霞、刘益民、朱林、张慧敏
宿迁市第一人民医院

背景:原发性脑胶质母细胞瘤是一种最常见、最具侵袭性的原发性脑肿瘤,预后极差。治疗以手术最大限度切除病灶和术后放化疗为主的综合治疗模式。术后同步放化疗(Stupp方案)为指南推荐经典治疗方案,因其恶性程度高、易复发,临床常以替莫唑胺行维持性化疗,但该相关研究较少,无明确诊疗依据。本研究在Stupp方案后行TMZ维持化疗评价其疗效及安全性。

方法:根据放化疗后是否TMZ维持治疗,分为维持治疗组(Maintenance treatment group)和对照组(Control group),对维持治疗组(18例)和对照组(14例)进行生存分析,并对比两种治疗方法的安全性。

结果:共收集符合条件患者32例,患者最短随访时间为20.6月,两组的生存情况和不良反应如下:
1. 维持治疗组6月PFS为83.3%,对照组为71.4%, $P=0.706$ (OR=0.500, 95%CI: 0.092-2.730); 12月PFS为44.4%,对照组为14.3%, $P=0.017$ (OR=0.133, 95%CI: 0.023-0.777);

维持治疗组和对照组的中位PFS分别为11.0月(95%CI:7.88-14.12)和8.0月(95%CI:4.33-11.67),差异具有统计学意义($P=0.019$)。

2. 维持治疗组的12月OS率为77.8%,对照组为49.0%, $P=0.016$ (OR=0.159, 95%CI: 0.033-0.754); 24月OS率为37.0%,对照组为9.8%, $P=0.027$ (OR=0.077, 95%CI: 0.008-0.718)。维持治疗组和对照组的中位OS分别22.0月(95%CI: 15.69-28.31)和11.0月(95%CI:3.57-18.44), $P=0.013$ 。

3. 毒副反应方面,在头痛和癫痫发生率方面,差异无统计学意义;维持治疗组的呕吐发生率(61.11%vs21.43%, $P=0.036$)高于对照组,白细胞减少的发生率亦高于对照组(72.22%vs28.57%, $P=0.031$),通过辅助用药均未影响治疗。

结论:PGMB术后同步放化疗后TMZ维持治疗显示出有临床意义的改善和持久的肿瘤反应优势,不良反应可控,TMZ的维持治疗可能为PGMB提供潜在的治疗方案的选择。

血府逐瘀汤防治食管癌同步放化疗所致急性放射性食管炎的临床研究

陈乐君、马璐、鹿红、闫婧、于大海
江苏省中医院

目的：观察血府逐瘀汤防治食管癌同步放化疗所致急性放射性食管炎（acute radiation induced esophagitis, ARIE）的临床疗效。

方法：将86例同步放化疗的局部晚期食管癌患者，按照血府逐瘀汤干预与否分为治疗组和对照组，每组43例。比较两组患者临床疗效、各级ARIE累积发生率、中医症状评分、体力状况、免疫炎症指标[白细胞介素-4（interleukin-4, IL-4）、肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）、干扰素 γ （interferon- γ , IFN- γ ）水平，CD4+/CD8+、Th1/Th2比值]、不良反应发生情况。

结果：两组患者临床疗效比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；两组Ⅰ～Ⅲ级ARIE累积发生率比较，治疗组均显著低于对照组（ $P<0.05$ ）；与治疗前比较，治疗后两组患者中医症状评分均显著降低（ $P<0.05$ ），但两组中医症状评分比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。与治疗前比较，治疗后两组患者美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）评分显著降低（ $P<0.05$ ），卡式功能状态（Karnofsky performance status, KPS）评分显著升高（ $P<0.05$ ），且治疗组ECOG评分降低程度和KPS评分升高程度较对照组更明显（ $P<0.05$ ）。与治疗前比较，治疗后两组患者血清IL-4、TNF- α 、IFN- γ 水平，Th1/Th2均显著下降（ $P<0.05$ ），CD4+/CD8+显著提高（ $P<0.05$ ），且治疗组IL-4、IFN- γ 、TNF- α 、Th1/Th2降低程度和CD4+/CD8+升高程度均大于对照组（ $P<0.05$ ）。两组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

结论：血府逐瘀汤能防止食管癌患者同步放化疗期间Ⅰ～Ⅲ级ARIE向Ⅳ级进展，缓解临床症状，恢复机体免疫力，从而提高患者体力状态与生存质量。

豁免新辅助治疗保乳术后pCR患者瘤床加量放疗的回顾性研究

张誉曦
江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）

目的：乳腺癌是世界第二常见的恶性肿瘤，死亡率居全球第四。目前在辅助化疗背景下，部分低危保乳术后的乳腺癌患者可以豁免瘤床加量放疗，但是对于新辅助保乳术后瘤床病理完全缓解（ypCR）的乳腺癌患者，术后放疗方案尚无定论。本研究旨在探究在接受新辅助化疗（NAC）和保乳治疗（BCT）后达到ypCR的乳腺癌患者中，豁免瘤床加量放疗的有效性和安全性。

方法：在本研究中，我们从江苏省人民医院、宿迁市第一人民医院、南京市浦口区人民医院等多个中心选取了153例符合纳排标准的单灶、初诊cT1-3N0-3a，且在NAC和BCT后达到ypCR（ypT0）的乳

腺癌患者，其中75例患者豁免瘤床加量放疗，78例患者接受瘤床加量放疗。本研究回顾性分析了患者5年同侧乳房内复发率(IBTR)，局部区域复发(LRR)，局部区域控制率(LRC)，无疾病进展生存时间(DFS)，总体生存时间(OS)以及对安全性相关研究终点的影响。

结果：所有乳腺癌患者的5年IBTR、LRR、DFS和OS分别为98.1%、96.5%、95.7%和98.4%，豁免瘤床加量放疗和接受瘤床加量放疗患者的生存无统计学差异。多因素回归分析显示，cN2-3a ($p = 0.045$)、切缘近 ($p < 0.001$) 以及前哨淋巴结活检 ($p = 0.034$) 是影响IBTR的不利因素。瘤床加量放疗对IBTR、LRR、DFS和OS均无显著影响。两组患者的放射性皮肤反应大多为1-2级，豁免瘤床加量组有4人 (5.3%) 出现不良美容效果，接受瘤床加量组有8人 (10.3%) 出现不良美容效果。

结论：本研究表明，对于接受了新辅助化疗和保乳手术后瘤床达到ypCR的乳腺癌患者，瘤床加量放疗的获益可能微乎其微。豁免瘤床加量在不影响疗效的前提下，放射性毒性也可能更低。但是，因为本研究是回顾性研究，具有一定局限性，所以还需要开展更大规模的前瞻性研究来探讨这一问题，为填补这部分病人的治疗指南提供依据。

直肠癌新辅助放化疗后磁共振肿瘤退缩分级的影响因素及预测价值

王天尧、徐晓婷

苏州大学附属第一医院

目的：通过回顾性分析局部进展期直肠癌 (Locally Advanced Rectal Cancer, LARC) 患者通过常规新辅助放化疗 (Neoadjuvant Chemoradiotherapy, NCRT) 之后的磁共振肿瘤退缩分级 (Magnetic Resonance Tumor Regression Grade, mrTRG) 与其他相关磁共振指标直接的相关性。并将磁共振肿瘤退缩分级与术后病理退缩分级 (Pathological Tumor Regression Grade, pTRG) 进行一致性分析。最终探究mrTRG是否可以作为局部进展期直肠癌的预后预测指标。

方法：本研究纳入了127例从2015年1月到2022年12月期间在苏州大学附属第一医院接受NCRT并进行全直肠系膜切除术的局部进展期直肠癌患者。所有患者均接受了NCRT前后至少两次的磁共振评估。评估的内容包括T分期、N分期、直肠系膜筋膜 (Mesorectal Fascia, MRF) 状态、壁外血管侵犯 (EMVI) 状态，并评估放化疗后的mrTRG分级。使用logistic回归分析T分期、N分期、MRF状态、EMVI状态是否影响mrTRG的判断。接受手术后收集患者的手术相关信息，包括手术术式、围手术期相关并发症、术后标本用于评估pTRG。mrTRG采用Mandard 5分级法，pTRG采用AJCC 4分级法，并定义mrTRG 1-2，pTRG 0-1为反应良好组，mrTRG 3-5，pTRG 2-3定义为反应不良组，随后使用kappa值进行一致性检验，并绘制ROC曲线。额外收集2023年1月至2023年12月的患者共27例进行内部验证。最后对所纳入的患者进行随访，使用kaplan-meier方法计算5年生存率 (Overall Survival, OS)、5年无病生存率 (Disease Free Survival, DFS) 并绘制生存曲线。采用COX比例风险模型分析与5年总生存率的相关因素， $p < 0.05$ 被认定为具有统计学意义。

结果：共纳入127例患者。其中共有男性患者96名 (75.6%)，女性患者31名 (24.4%)。年龄范围33-80岁，平均年龄58.9岁。中位随访日期为47个月。新辅助治疗后磁共振评估为mrTRG1 17例 (13.4%)，mrTRG2 50例 (39.4%)，mrTRG3 41例 (32.3%)，mrTRG4 16例 (12.6%)，mrTRG5 3例 (2.4%)。进一步可分为反应良好组 (mrTRG 1-2) 患者67例 (52.8%)，反应不良组 (mrTRG 3-5) 60

例(47.2%)。T分期、N分期、MRF状态、EMVI状态等均对mrTRG的判断无影响。当使用mrTRG 1预测pTRG 0(即pCR)时,其kappa值为0.374;当使用mrTRG 1-2预测pTRG 0时,其kappa值为0.491;当使用mrTRG 1-2预测pTRG 0-1(即mPR)时,其kappa值为0.670,其曲线下面积为0.852,敏感度为79.1%,特异度为88.3%,阳性预测值为79.1%,阴性预测值为88.3%。反应良好组和反应不良组5年OS分别为91.1%和74.3%($p < 0.05$)。反应良好组和反应不良组5年DFS分别为82.4%和58.5%($p < 0.05$)。多因素回归分析显示,mrTRG是OS的独立危险因素($p = 0.038$, $RR = 3.05$)。

结论:mrTRG可作为局部进展期直肠癌新辅助治疗疗效和敏感性的评价标准,其与pTRG有良好的-致性,mrTRG可作为预测局部进展期直肠癌预后的指标,为临床探索保留器官方案提供无创检测的依据。

加味生脉散配合高危乳腺癌术后放疗加内乳照射的前瞻性研究

金钰婷、马璐

江苏省中医院

目的:基于前瞻性随机对照试验,探讨高危乳腺癌患者在接受术后放疗(含内乳照射)时联合加味生脉散对放射性损伤的影响。

方法:本研究共纳入214例,符合高危乳腺癌诊断标准,包括:已行全乳腺切除或保乳联合腋窝淋巴结清扫术,腋窝淋巴结转移数 ≥ 4 者;T3-4且腋窝淋巴结转移1-3个;T1-2且1-3枚腋窝淋巴结阳性,且危险因素得分超过3分者;新辅助化疗术后病理淋巴结阳性者($ypN+$)。危险因素得分:年龄 ≤ 40 岁(1分),肿瘤位于内象限(1分),腋窝2-3个淋巴结阳性(1分),脉管癌栓阳性(1分),AJCC8版分期(I B-II A 1分,II B-III A 2分)。使用随机数字表法将患者分为实验组109例,对照组105例。两组放疗方案均为包含内乳照射的调强放疗(Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT),具体方案如下:改良根治术后:6MV-X线2Gy/f,50Gy/25f照射胸壁+锁骨上下区+内乳区 $\pm$ 腋窝;保乳术后:SIB-IMRT技术照射患侧全乳(2Gy/f,50Gy/25f)+锁骨上下区+内乳区 $\pm$ 腋窝,瘤床加量2.4Gy/f,共60Gy/25f。实验组行IMRT联合加味生脉散口服,对照组仅行IMRT。至数据截止日,完成36个月随访者57例(实验组30例,对照组27例),脱落5例(失访3例+退出2例),其余150例随访中位时间12.9个月。组间年龄、TNM分期、心脏V40、肺V20、肺V5、心和肺Dmean等基线变量可比($SMD < 0.1$)。本研究主要研究终点为重大心脏不良事件、放射性肺炎(治疗后1个月、3个月随访)。次要终点为左室射血分数LVEF变异发生率($\Delta LVEF > 10\%$ 或LVEF值 $< 50\%$, $\Delta LVEF = \text{终末LVEF} - \text{基线LVEF}$)、NT-proBNP变异发生率($> 125\text{ng/L}$)、hs-cTnI阳性率(hs-cTnI连续两次 $> 10\text{ng/L}$)、无进展生存期PFS。

结果:在36个月随访中,实验组未观察到重大心脏不良事件(0/30),对照组发生1例非致死性急性冠脉综合征(1/27,3.7%)。放射性肺炎总发生率0.9%(2/214),组间各1例。分析显示:实验组LVEF变异发生率为6.7%(2/30),显著低于对照组的22.2%(6/27), $\Delta LVEF$ 组间差异具有统计学意义($P = 0.048$, Fisher精确检验),且 $\Delta LVEF$ 下降幅度更小(实验组 $\Delta LVEF$ 均值: $-1.2\% \pm 2.1\%$,对照组: $-4.4\% \pm 3.0\%$;组间差值: -3.2% ,95%CI: $-6.1\% \sim -0.3\%$, $P = 0.042$)。hs-cTnI阳性率在实验组为3.3%(1/30),对照组为7.4%(2/27),组间无显著差异($P > 0.05$)。心脏剂量参数和hs-cTnI峰值、 $\Delta LVEF$ 均无线性关系($P > 0.05$)。36个月无进展生存率(PFS):实验组93.3%(28/30),对照组

88.9% (24/27), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

结论: 本研究证实, 加味生脉散配合高危乳腺癌术后放疗加内乳照射, 可以显著减少左室射血分数变异, 为内乳放疗的心脏保护提供了新策略。

Precision De-escalation Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: The Paradigm of “Less is More”

Ruocheng Yin^{1,2}, Zhigang Chen³, Xinliang Liu^{2,3}, Dan Zong², Xia He^{1,2}

1. 徐州医科大学; 2. Jiangsu Cancer Hospital

3. Affiliated Changzhou No.2 People's Hospital of Nanjing Medical University

Objective: To optimize treatment for proficient mismatch repair/microsatellite stable (pMMR/MSS) locally advanced rectal cancer (LARC) by de-escalating neoadjuvant radiotherapy (RT), implementing watch and wait (W&W), and minimizing treatment-related toxicity while maintaining oncological efficacy.

Methods: Our work synthesizes recent advancements in de-escalation approaches, including how to choose to exempt radiotherapy and various attempts to exempt radiotherapy. Meanwhile, our review also focuses on the applicable population of W&W, factors affecting tumor regression, and its treatment failure mode. It also explores the survival of W&W, the cost, and methods to improve the W&W rate (such as total neoadjuvant therapy). This review embodies the concept of “less is more” and aims to provide a reference for clinical de-escalation treatment. We propose future directions, including ctDNA-guided surveillance and multi-omics predictive models.

Results:

3.1 RT Omission

RT omission strategies for LARC include (1) being completely free of RT, (2) eliminating RT for specific populations, and (3) induction therapy + selective RT.

3.1.1 Completely free of RT

The KSCC1301 trial reported 3-year disease-free survival (DFS) of 70% and overall survival (OS) > 90% without RT but lacked neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) controls. Similarly, the phase III FOWARC trial compared three regimens: FU-RT, FOLFOX-RT, and FOLFOX alone. While the FOLFOX-RT group demonstrated superior pathological complete response (pCR) rates (27.5% vs. 6.6%), no significant differences in 10-year DFS, OS, or late recurrence (LR) were observed between arms. These findings suggest that RT omission may preserve long-term survival outcomes despite its association with enhanced tumor regression. Notably, over 50% of enrolled patients presented with cT3 tumors, highlighting the potential applicability of chemotherapy-only strategies even in moderately advanced cases. Selectively restricting RT to high-risk subgroups may optimize toxicity profiles without compromising oncologic outcomes.

3.1.2 Elimination of RT for specific populations

The 2011 MERCURY study employed high-resolution MRI to identify favorable-prognosis patients (circumferential resection margin [CRM]-negative, T2/T3a/T3N0-2M0), achieving 5-year OS, DFS, and LR rates of 68%, 85%, and 3%, respectively, with surgery alone. These results suggest that intermediate-risk LARC patients (cT3a/b, mesorectal fascia-negative, or cT1-2N1-2) represent potential candidates for RT exemption. The phase III

CONVERT trial found no survival difference between neoadjuvant chemotherapy (nCT) and nCRT, but nCT reduced ileostomy rates (52.5% vs. 63.6%, $p=0.008$) and GU toxicity. However, 3-year local recurrence missed non-inferiority. Although the study failed to meet its primary hypothesis, two key conclusions can be drawn: First, RT omission did not compromise survival outcomes; second, the therapeutic advantage of RT omission remained limited for grade ≥ 3 toxicities. Another phase III PSSR trial terminated early due to inferior DFS in the RT-omission arm. This study gives us inspiration: not only may early intervention of systemic therapy reduce the risk of recurrence and progression, but more importantly, we need to be cautious when choosing the indications for RT.

3.1.3 Induction therapy + selective RT

PROSPECT achieved RT omission in 89% of intermediate-risk LARC patients after FOLFOX, with non-inferior 5-year DFS (80% vs. 78.6%) and OS (89.5% vs. 90.2%). GRECCAR-4 used tumor retraction to guide RT: good retraction ($\geq 75\%$ reduction) had 100% R0 resection with/without RT. FORTUNE showed 78.9% 3-year DFS with mFOLFOXIRI and selective RT. Dutch studies support precision RT exemption, reducing pelvic sepsis and stoma rates without increasing recurrence.

3.2 W&W

3.2.1 Candidates

Patients achieving pathological complete response (pCR, ypT0N0) post-neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) and surgery exhibit favorable outcomes (0.7% local recurrence, 8.7% distant metastasis, 90.2% 5-year OS). Theoretically, patients attaining clinical complete response (cCR, cT0N0) may avoid surgery. Habr-Gama's pivotal study (1991–1996) observed a 30.5% cCR rate in 118 rectal cancer patients. A landmark 2004 comparison demonstrated superior 5-year OS (100% vs 88%) and DFS (92% vs 83%) in non-surgical cCR patients ($n=71$) versus surgical pCR patients ($n=21$), challenging universal surgical necessity.

Inclusion of near-cCR ($<ycT2N0$) patients remains controversial. The PKUCH-R01 study reported significantly higher 2-year local regrowth in near-cCR versus cCR patients (42.9% vs 12.9%). OPRA data showed 33% overall regrowth without subgroup stratification. While extending post-radiation assessment intervals may enhance regression, current evidence lacks consensus on near-cCR management. International guidelines caution that local excision in near-cCR patients may compromise subsequent salvage surgery. High-level evidence is urgently needed to optimize near-cCR treatment algorithms.

3.2.2 Predictors of regression

Complete tumor regression is influenced by multiple factors, with clinical value for treatment decisions. Al-Sukhni et al. identified pathological characteristics (tumor grade, T/N stage), treatment parameters (RT dose, nCRT-surgery interval), and healthcare factors (insurance) as pCR predictors in NCDB data. cCR rates negatively correlate with tumor invasion depth, length, burden, and CRM status (T4: 5.4%; ≥ 7 cm: 2.7%; >120 cm³: 0%). The study found smaller GTV (<18.7 cc) increases pCR likelihood 3.1-fold, while tumor mobility predicts CR (mobile: 49%; fixed: 9%) and recurrence. KRAS mutations (especially G12V/G13D) reduce pCR (15% vs 34% wild-type; $p=0.001$). Meanwhile, lateral lymph node metastasis (10–30% prevalence) presents management challenges: diagnostic heterogeneity, poor nCRT response (5% complete regression in ≥ 7 mm nodes), and surgical controversy. Lateral lymph node dissection reduces recurrence (5.7% vs. 19.5% total mesorectal excision [TME] alone; $p=0.042$) but risks morbidity.

3.2.3 Failure modes

Local regrowth occurs in 20–30% of W&W patients, mostly within 3 years. Salvage surgery achieves 80–90% success. The high incidence of local recurrence may be attributed to occult residual lesions. TMFP biopsy shows

94.4% accuracy for pCR assessment.

3.2.4 Survival

Growing evidence confirms that W&W does not compromise long-term survival. Maas et al. reported 100% 2-year OS in cCR vs. 91% in pCR surgical patients.

3.2.5 Cost

Gani et al. modeled W&W expenses, estimating -6,344 for optimal disease control (no regrowth within five years) and -8,299 for worst-case scenarios (25% regrowth requiring salvage surgery), versus -14,511 for immediate surgery. These findings suggest W&W does not increase financial burden compared to standard care.

3.2.6 Strategies to increase W&W

Local boost RT: Analysis of IWWD data (880 cCR patients) showed most received 45–50 Gy (79%), while 21% received 54–60 Gy. Dose-response curves indicate a 50% CR requires ~92 Gy via external beam radiation (EBRT), causing prohibitive toxicity. Intracavitary brachytherapy (e.g., HDR iridium-192, contact X-ray brachytherapy/CXB) safely reduces residual/recurrent lesions. Danish WW trials used dose escalation: WW (2019) reported 78.4% cCR, 31% LR, and 85% OS; WW2 (2022) showed improved efficacy but bimodal LARS (no/mild/severe: 37%/28%/35%). CXB boost originated in 1973. Lyon R96-02 showed EBRT+CXB boost significantly increased cCR (24% vs. 2%) and sphincter preservation (76% vs. 44%) vs. EBRT alone. OPERA phase III confirmed EBRT+CXB boost (Group B) achieved superior cCR (92% vs. 64%, $p<0.001$) and TME-free survival (79% vs. 57%, $p=0.0026$) vs. EBRT boost alone (Group A), without increased toxicity. Imaging-guided dose escalation (e.g., THUNDER-2 using ERI/MRIgRT, AIDA using PET-CT) was feasible and associated with increased pCR rates. Boost RT offers clinical benefits with comparable survival to surgery and favorable toxicity. Several considerations warrant attention: Studies often include early-stage patients not guideline-indicated for RT; LR rates persist; optimal techniques/doses lack consensus. It represents a viable alternative for low-lying tumors with functional preservation preference, requiring future phase III validation for long-term outcomes.

Prolonging the interval between neoadjuvant therapy and reassessment: Radiobiology suggests extending the neoadjuvant-to-evaluation interval enhances tumor regression via delayed cell death. Lyon R90-01 showed higher cCR with 6–8 weeks vs. 2 weeks. A meta-analysis identified 10 weeks as optimal for pCR; regression plateaus beyond 16–20 weeks. Concerns include increased pelvic fibrosis and surgical complexity. GRECCAR-6 phase III (265 cT3–4/N+ patients) compared TME at 7 weeks (W7) vs. 11 weeks (W11) post-neoadjuvant therapy: no significant pCR difference (15.0% vs. 17.4%, $P=0.598$); W11 had higher complication (32.8% vs. 19.2%, $P=0.014$), morbidity (44.5% vs. 32.0%, $P=0.040$), and inferior mesorectal excision quality (78.7% vs. 90.0% complete, $P=0.016$). Extending to 11 weeks did not improve pCR but increased morbidity and surgical complexity, highlighting the need for individualized timing.

TNT (combined immunotherapy): TNT administers all therapy preoperatively, improving compliance, reducing burden, eradicating micrometastases, and improving survival. UNICANCER-PRODIGE 23 phase III confirmed mFOLFIRINOX-based TNT significantly enhanced survival without triggering ATRESS. TNT requires local recurrence <10% but high distant metastasis rates (25–35% 5-year) and accurate imaging staging. TNT pCR rates are 10%–35%; combined with immunotherapy, 30%–60%. Phase II trials (e.g., NCT04911517: 58.3% pCR, 100% sphincter preservation) show promise. TORCH phase II (TNT + PD-1 inhibitor) achieved high CR (56.5%/54.2%) and pCR (50%) rates in pMMR/MSS LARC; 93.8% of cCR patients maintained tumor-free status. UNION phase III (SCRT+camrelizumab+CAPOX) significantly increased pCR (39.8% vs. 15.3%, $p<0.001$) and combined pCR/cCR (41.6%), including high-risk patients (38.6% pCR, 94.2% anal preservation). NCT04304209 phase II

(sintilimab+nCRT) showed superior CR (44.8% vs. 26.9%, $p=0.031$), with $CPS \geq 2$ predictive (53.8% vs. 23.7%, $p=0.007$). Novel approaches like mRCAT's node-sparing SCRT aim to preserve TDLN immune function. Studies (e.g., NCT04340401: pCR 33.3%, cCR 48%; NECTAR: pCR 40%; Zhang ZT trial) demonstrate immunotherapy integration enhances pCR in pMMR/MSS LARC. TNT prioritizes systemic therapy preoperatively, potentially improving outcomes through immune activation and reducing recurrence/metastasis.

Conclusion: Based on the reviewed evidence, precision de-escalation strategies (RT omission, W&W, TNT) for pMMR/MSS LARC safely optimize functional outcomes without compromising survival, embodying "less is more." Future efforts must refine patient selection, mitigate regrowth risks, integrate liquid biopsy/imaging biomarkers, optimize systemic therapy timing, and develop multi-omics predictive models for personalized efficacy-toxicity balance.

Keywords: Locally Advanced Rectal Cancer; Radiotherapy Omission; Watch and Wait; Total Neoadjuvant Therapy; Neoadjuvant Chemoradiotherapy; Immunotherapy

Prediction of EGFR mutations in lung adenocarcinoma via CT images: A comparative study of intratumoral and peritumoral radiomics, deep learning, and fusion models

Liyu Huang

Affiliated Suqian Hospital of Xuzhou Medical University

Rationale and Objectives: This study aims to analyze the intratumoral and peritumoral characteristics of lung adenocarcinoma patients on the basis of chest CT images via radiomic and deep learning methods and to develop and validate a multimodel fusion strategy for predicting epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation statuses.

MATERIALS AND METHODS

Patients

Retrospective data collection from two hospitals was conducted for lung adenocarcinoma patient analysis. Figure 1 illustrates the flowchart of patient selection. The inclusion criteria for patients were as follows: (a) pathologically confirmed primary lung adenocarcinoma; (b) definitive EGFR gene testing results, determined by tissue-based testing using either Amplification Refractory Mutation System-Polymerase Chain Reaction (ARMS-PCR) or next-generation sequencing (NGS); (c) plain thin-slice chest CT images retrievable from the picture archiving and communication system; and (d) no prior radiotherapy or chemotherapy before CT scanning. The exclusion criteria were as follows: (a) other concurrent malignancies, (b) incomplete clinical data, (c) poor-quality CT images due to motion or foreign body artifacts, and (d) indistinct tumor lesion boundaries preventing volume-of-interest (VOI) delineation. A total of 826 patients who satisfied the inclusion criteria participated in this study. Among these, data from Center 1 consisted of 593 patients collected between January 2018 and July 2023 from ** and were randomly assigned to a training set (474 cases, 80.0%) or an internal validation set (119 cases, 20.0%). Center 2 provided data from 233 patients collected at **between January 2020 and June 2023, serving as an external validation set. Patients were sorted into the EGFR mutation and EGFR wild-type groups according to their genetic test results. Figure 2 illustrates the overall workflow of this study.

CT Image Acquisition

For Center 1, patients underwent scans via the Somatom Definition (Siemens Healthcare) and Brilliance 64CT (Philips Healthcare) scanners. For Center 2, a Brilliance iCT (Philips Healthcare) scanner was utilized. The scanning process covered the lung apex to the diaphragm level. The parameters for scanning included a tube voltage range of 100 – 120 kV, a tube current of 100 – 200 mAs, a scan matrix of 512' 512, and a slice thickness and interslice spacing of 1 – 2 mm. The chest CT protocol and the standard image reconstruction method were employed to obtain all the scan results.

Tumor Segmentation

CT images from the training set were imported into 3DSlicer (v5.22, <https://www.slicer.org>). A radiologist with over 7 years of CT experience manually delineated the tumor lesions and lung tissue VOIs, which were then revised and confirmed by a second radiologist with 15 years of CT experience. The nnUNet was trained on these CT images and corresponding masks (see Supplementary Material 1 for nnUNet details) and then applied to both internal and external validation sets, with results verified by the same radiologist with 15 years of chest CT experience. Segmentation performance was evaluated using the Dice coefficient on 20 randomly selected validation images.

To reduce inter-scanner variability, CT images were resampled to a uniform voxel spacing (1 mm × 1 mm × 1 mm) using linear interpolation, while corresponding masks were resampled via nearest neighbor interpolation. Images were normalized to Hounsfield Unit (HU) values using the slope and intercept from the DICOM headers, and values outside the range of – 1024 to 1000 HU were truncated. The peritumoral region was defined by outwardly expanding the tumor lesion mask using the expansion technology provided by the Python SimpleITK library (<https://simpleitk.org/>) and selecting the overlapping area with lung tissue. This method generated peritumoral regions at distances of 2, 4, 6, 8, and 10 mm. Overall, three region categories were defined: intratumoral (VOI_Tumor), peritumoral (VOI_Perit, including VOI_Perit2, VOI_Perit4, VOI_Perit6, VOI_Perit8, VOI_Perit10), and combined intratumoral plus peritumoral (VOI_Comb, including VOI_Comb2, VOI_Comb4, VOI_Comb6, VOI_Comb8, VOI_Comb10).

Feature Selection and Model Development

Normalization of the CT images and the extraction of radiomic features were both performed using the PyRadiomics package. The package, implemented in Python (version 3.8), extracted a total of 1,223 radiomic features from each VOI, including 234 first-order features, 14 shape features, 312 gray-level cooccurrence matrix (GLCM) features, 208 gray-level run-length matrix (GLRLM) features, 208 gray-level size zone matrix (GLSZM) features, 65 gray-level dependence matrix (GLDM) features, and 182 gray-level dependence matrix (GLDM) features.

Radiomic features were normalized using the Z score method to standardize feature data across different scales. To reduce correlations between features, features with a Spearman correlation coefficient ≥ 0.9 were removed. The least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) method was used, and the tuning parameter λ was determined using 5-fold cross-validation; features with nonzero coefficients were selected as modeling features. Eight classifier algorithms were analyzed, including a random forest (RF), a support vector machine (SVM), a gradient boosting machine (GBM), k-nearest neighbors (KNN), logistic regression (LR), linear discriminant analysis (LDA), a decision tree (DT), and extreme gradient boosting (XGBoost). The parameters of each algorithm were optimized via 5-fold cross-validation on the training set. The hyperparameter optimization details are provided in Supplementary Material 2. For each VOI, the radiomic model was selected on the basis of the classifier with the highest area under the curve (AUC) in the external validation set. Radiomics models were interpreted via Shapley additive explanations (SHAP) analysis.

The clinical variables included age, sex, tumor location, smoking history, and clinical stage. Univariate logistic regression was used for feature selection. The same eight classifier algorithms were used to model the selected clinical features. The clinical model was selected based on the classifier with the highest AUC in the external validation set.

Development of Deep Learning Models

The smallest cubic regions corresponding to each of the 11 VOIs were cropped from every CT image. To prevent regions outside the VOI from contributing additional information, the voxel values outside the VOI in all cubic images were set to the same CT value as air (−1024 HU). These cubic images were then standardized using the Z score method to increase data normality, thereby optimizing the deep learning network's efficiency and performance(13). On this basis, three types of deep learning models were developed: 2D, 2.5D, and 3D models.

For the 2D deep learning model, the largest axial cross-sectional of the VOI from the cubic image, together with the two adjacent slices, was used to form the three RGB channels, generating a 2D image. The 2D images were resized to 224×224 pixels and fed into the 2D deep learning network for training. Data augmentation included random horizontal and vertical flipping and random cropping of the input images. To ensure a fair comparison among models and reduce the influence of hyperparameter variability, we employed a unified setting for learning rate and batch size across all experiments. This approach also balances training stability, hardware limitations, and computational feasibility, given the large number of models involved. The network parameters were updated via backpropagation with a learning rate of 0.0001, and the Adam optimizer was used for optimization. The study involved training over 64 epochs with a batch size of 4, employing L2 regularization and early stopping to mitigate overfitting. In this study, 19 types of 2D deep learning networks were used and analyzed, with specific network types detailed in Supplementary Material 3. All the other networks utilized pretrained model parameters based on the ImageNet dataset for transfer learning.

The largest axial cross-sectional image of the VOI was selected from the three directions of the cubic image (axial, coronal, and sagittal) and treated as the three channels of an RGB image to generate a two-dimensional image incorporating information from three directions. This type of image, which contains multidirectional information, is referred to as a 2.5D image(14). Using the same training settings as those for the 2D deep learning networks, the 2.5D images of each VOI were fed separately into 19 types of 2D deep learning networks for training, and the optimal 2.5D deep learning model for each VOI was determined after selection.

Cubic images were resized to $96 \times 96 \times 96$ pixels to train the 3D deep learning model. The study applied data augmentation to the input images through random flips along the X, Y, and Z axes. The 3D deep learning networks similarly utilized the Adam optimizer with a learning rate of 0.0001. Training employed 64 epochs, a batch size of 4, L2 regularization, and an early stopping strategy. The study separately trained 13 types of 3D deep learning networks (Supplementary Material 3). After selection, the 3D deep learning model for each VOI was determined.

The packages or software comprised PyTorch 1.11.0 for model training and testing, CUDA 11.3 and cuDNN 8.2.0 for GPU acceleration. All deep learning models were trained on NVIDIA GeForce RTX 4090 GPU. We employed the Grad-CAM technique to visualize 2D, 2.5D, and 3D deep learning models. Using gradient information from the final convolutional layer as weights, these data were combined with feature maps to generate a class activation heatmap for the target image region.

Constructing Fusion Models

The clinical, radiomic, and deep learning models with the highest AUC were selected from the external validation set for model fusion, employing early and late fusion strategies. Early fusion integrates multiple models

at the feature level. The features extracted from the radiomic model, clinical model, and deep learning model were concatenated into a single feature vector for subsequent modeling and analysis. The deep learning model features were derived by extracting features from the final convolutional layer. After concatenation, Z score normalization was used to standardize the features, which were then analyzed and selected via the Spearman, LASSO, and mRMR algorithms. The same eight-class classifier approach as the radiomic model was used to construct multiple models, with the best performing model selected as the early fusion model. Late fusion integrates different models at the decision level. We constructed models using three different late fusion methods: hard voting, soft voting, and stacked ensemble learning. For hard voting, the final prediction is determined by majority voting. For soft voting, Bayesian optimization with 5-fold cross-validation was employed to determine the optimal weight ratio among the three models. For stacking ensemble learning, the highest-performing algorithm among RF, SVM, LR, and XGBoost was selected as the stacking model.

Results: Among the available radiomic models, the model based on intratumoral and peritumoral 2-mm regions (VOI_Comb2) achieved the best performance on the internal and external validation sets (AUC=0.843 and 0.803, respectively). Compared with 2D and 2.5D deep learning models, the 3D deep learning model demonstrated superior predictive performance. The 3D deep model based on the VOI_Comb2 region achieved the highest AUC among all the deep learning models on the internal and external validation sets (AUC=0.839 and 0.814, respectively). Among the fusion models, the soft voting strategy achieved the highest AUC on the internal and external validation sets, reaching 0.925 and 0.889, respectively. On the external validation set, the AUC of the soft voting model was significantly greater than that of the hard voting model, early fusion model, or any single modality model.

Conclusion: This study demonstrates that combining radiomic and deep learning models based on intratumoral and peritumoral regions is an effective method for capturing comprehensive imaging features in lung adenocarcinoma. The multimodal fusion approach using soft voting leverages the strengths of each modality and provides a robust framework for advanced image feature extraction to support personalized treatment.

脂质代谢在恶性肿瘤辐射抵抗中的作用研究进展

赵福臻、陈程、马兆明、王秋露、张欣、姬玉、徐秀娟

连云港市第二人民医院连云港市肿瘤医院

肿瘤微环境中的脂质代谢重编程是肿瘤细胞与免疫细胞相互作用的关键调控枢纽，肿瘤细胞通过重塑脂肪酸摄取、从头合成及胆固醇代谢通路，不仅满足自身快速增殖的需求，还通过调控免疫细胞功能营造免疫抑制微环境。脂肪酸代谢方面，肿瘤细胞通过CD36、FATP/SLC27、FABP等转运蛋白高效摄取外源性脂肪酸，同时以乙酰辅酶A为起始经ACLY、ACC、FASN催化及SREBP-1调控进行内源性脂肪酸从头合成，还通过CPT1限速的脂肪酸氧化在营养缺乏时供能；胆固醇代谢则通过HMGCR催化合成，经ACAT转化为胆固醇酯储存或通过ABCA1外排，肿瘤细胞常上调HMGCR或抑制外排以维持膜稳定性及信号活性。在免疫细胞调控上，效应CD8⁺T细胞在缺乏葡萄糖供能的环境中通过PPAR α / γ 增强脂肪酸氧化供能，胆固醇影响其免疫突触形成，但过度脂质摄取会导致其功能耗竭；调节性T细胞通过CD36摄取脂肪酸激活PPAR β 信号，维持氧化磷酸化并支持免疫抑制分子合成；自然杀伤细胞受脂肪酸抑制和胆固醇促活的双向调控，脂肪酸摄取致脂毒性抑制其功能，胆固醇积累则增强其细胞毒能力；肿瘤相

关巨噬细胞通过CD36摄取脂肪酸激活STAT6-PPAR γ 信号,驱动M2型极化并分泌促肿瘤因子;树突状细胞因脂质过载致抗原呈递障碍;髓源性抑制细胞通过脂肪酸氧化产生ROS和精氨酸酶-1抑制T细胞增殖。脂质代谢通过重塑癌细胞与肿瘤微环境的代谢网络、影响肿瘤基质细胞和免疫细胞的表型和功能,在肿瘤放疗抵抗中扮演关键角色。癌细胞通过增强脂肪酸从头合成(如FASN、ACC上调)与外源性摄取(CD36介导),以FAO为DNA损伤修复供能(如CPT1A在鼻咽癌中促进放疗后ATP生成),并通过磷脂代谢稳定细胞膜、降低ROS损伤,同时利用胆固醇合成(甲羟戊酸途径激活)强化脂质筏结构,影响膜蛋白功能(如ABCG2介导耐药)。在肿瘤微环境中,脂质代谢失衡抑制免疫效应:脂肪酸诱导肿瘤相关巨噬细胞向M2型极化(CD36-STAT6-Arg1通路)、促使Treg细胞依赖CD36-PPAR- β 信号维持免疫抑制,树突状细胞因脂质积累致抗原呈递功能障碍,而肿瘤相关成纤维细胞通过分泌脂肪酸支持癌细胞代谢重塑。此外,放疗可诱导癌细胞铁死亡(如ACSL4介导脂质过氧化),但细胞通过上调SLC7A11/GPX4抑制该过程,且COX-2/PGE2等脂质代谢产物通过激活NF- κ B通路增强放疗抵抗,形成代谢-免疫交互调控的抵抗网络。目前,免疫疗法和放疗的联合疗法在癌症的临床前研究中取得了令人兴奋的效果。此外,脂质代谢靶向方法可能会协同放疗和免疫治疗。因此,脂质代谢调节、放疗和免疫治疗的结合可能会更好的控制肿瘤。

SIRT1通过调控SREBP1/NF- κ B信号通路 促进食管鳞癌放疗抵抗

王景芝

盐城市第一人民医院

目的:放射治疗是当前食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)的主要治疗方式之一,特别适用于不能手术或术后辅助治疗的患者。然而,放疗抵抗的出现显著限制了其临床疗效,成为治疗失败和疾病复发的重要因素。因此,深入阐明ESCC放疗抵抗的分子机制,具有重要的临床价值。本研究旨在探讨去乙酰化酶沉默信息调节因子1(Sirtuin 1, SIRT1)是否通过调控固醇调节元件结合蛋白1(Sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP1)/NF- κ B信号通路参与食管鳞癌细胞对放疗的耐受性。

方法:本研究采用免疫组织化学(IHC)法检测60例经手术切除的ESCC患者组织标本及其对应癌旁组织中SIRT1、SREBP1与NF- κ B信号通路相关蛋白(p65、p-p65)的表达水平,并结合临床病理特征(如肿瘤分化程度、淋巴结转移、TNM分期)进行统计学分析。体外实验中,分别采用正常食管上皮细胞Het-1A与食管鳞癌细胞系TE-10和ECA-109,通过Western blot技术检测各细胞系中SIRT1、SREBP1及NF- κ B通路蛋白的基础表达情况。随后,利用慢病毒载体分别在TE-10和ECA-109细胞中构建稳定的SIRT1过表达与敲减(shRNA)细胞模型,并设置10Gy X线照射处理,通过CCK-8法检测细胞增殖能力、流式细胞术检测细胞凋亡水平,以及克隆形成实验评估细胞长期存活能力。此外,Western blot技术进一步检测各组细胞SREBP1、p-p65及凋亡相关蛋白cleaved-caspase-3和cleaved-caspase-9的表达变化。最后,使用SREBP1特异性抑制剂fatostatin及NF- κ B抑制剂BAY11-7082分别进行验证,进一步明确信号通路之间的作用关系。

结果:IHC结果表明,ESCC组织中SIRT1、SREBP1和p-p65蛋白表达显著高于癌旁正常组织($P<0.01$),且SIRT1表达水平与SREBP1及p-p65表达呈显著正相关;此外,SIRT1的高表达与肿瘤的低

分化程度和淋巴结转移密切相关 ($P<0.05$)。Western blot实验显示, TE-10与ECA-109细胞中SIRT1蛋白表达明显高于正常食管细胞Het-1A ($P<0.01$), 且伴随SREBP1和p-p65蛋白表达升高。进一步的体外实验显示, SIRT1过表达显著提高ESCC细胞对放疗的抵抗性, 表现为放疗后细胞存活率升高、凋亡率降低以及cleaved-caspase-3/-9表达明显下降; 而敲减SIRT1则显著提高细胞对放疗的敏感性, 细胞凋亡显著增加 ($P<0.01$)。机制探索发现, SIRT1过表达能明显上调SREBP1表达并显著激活NF- κ B通路 (表现为p-p65水平升高), 而SIRT1敲减则显著下调SREBP1表达并抑制NF- κ B通路的活性。此外, 使用fatostatin和BAY11-7082分别抑制SREBP1和NF- κ B信号通路, 均能显著逆转SIRT1过表达引起的放疗抵抗效应, 恢复细胞对放疗的敏感性 ($P<0.01$)。

结论: SIRT1通过正向调控SREBP1表达并激活NF- κ B信号通路, 从而显著增强食管鳞癌细胞对放疗的耐受性, 降低放疗诱导的细胞凋亡, 促进细胞长期存活。针对SIRT1/SREBP1/NF- κ B信号通路的靶向干预, 可有效提高食管鳞癌细胞对放疗的敏感性, 提示该信号通路可能成为未来食管鳞癌放疗增敏的重要治疗靶点, 为精准治疗提供新的策略与理论依据。

机器学习模型和深度学习网络 在肺癌立体定向放疗呼吸运动管理中的优化选择

马翔、李军、花威、全德亚

江苏省苏北人民医院

目的: 探讨应用机器学习5种模型和深度学习卷积神经网络 (CNN) 融合长短期记忆网络 (LSTM) 在肺癌立体定向放疗 (SBRT) 呼吸运动管理中优化选择。

方法: 回顾性分析2022年4月至2024年8月在我院放疗科收治的肺癌立体定向放疗呼吸运动管理80例患者 (未手术)。自由呼吸12例, 腹压板10例, 呼吸门控50例, 实时跟踪8例。采用机器学习5种模型支持向量机、随机森林、梯度提升决策树、朴素贝叶斯、自适应增强。提取特征值肿瘤位置, 呼吸运动幅度、周期变异性和频率, 肺功能指标、BMI, 呼吸运动管理技术等, 采用卡方检验筛选特征值, 训练集和验证集测试集6:2:2, 采用精确度、敏感度、特异度、F1值、曲线下面积 (AUC) 值评估模型的预测性能指标。分别应用深度学习融合CNN和LSTM, 和深度学习CNN两组, 应用于呼吸门控50例中, 分别提取特征值4DCT影像序列, 呼吸波形信号、光学体表追踪信号, 剂量分布图。两组训练集和验证集测试集6:2:2, 采用肿瘤位移均方根误差 (RMSE)、平均绝对误差 (MAE)、呼吸相位准确率, 剂量学评估两组预测性能。t检验比较两组预测性能指标。

结果: 支持向量机、随机森林、梯度提升决策树、朴素贝叶斯、自适应增强模型的精确度分别为0.73、0.76、0.78、0.68、0.82, 敏感度分别为0.71、0.81、0.82、0.69、0.83, 特异度分别为0.64、0.65、0.67、0.64、0.76, F1值分别为0.72、0.78、0.79、0.67、0.83, AUC值分别为0.73、0.79、0.81、0.72、0.83。深度学习 CNN融合LSTM组和深度学习CNN组RMSE (1.32 ± 0.27)mm, (2.25 ± 0.35)mm, ($P<0.05$); MAE (1.08 ± 0.07)mm, (1.83 ± 0.19)mm, ($P<0.05$); 呼吸相位准确率 (90.7 ± 10.3)% (88.9 ± 8.3)% ($P<0.05$), D95 (6087.4 ± 192.4)CGy, (6020.7 ± 182.7)CGy ($P<0.05$), 肺 V20 (6.1 ± 3.2)%, (7.2 ± 2.9)% ($P<0.05$)。

结论: 多种机器学习模型结合卡方检验, 自适应增强和梯度提升决策树是肺癌立体定向放疗呼吸运动管理的最佳模型。深度学习CNN融合LSTM在肺癌立体定向放疗呼吸门控中性能指标和剂量学比较中具有一定的优势。

深度学习剂量预测模型在前列腺癌根治性放疗中的多中心外部验证研究

昌志刚、李金凯

江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）

背景与目的：放射治疗作为前列腺癌的重要治疗手段，其计划设计质量直接影响治疗效果和患者预后。然而，当前放疗计划质量高度依赖物理师的经验水平，导致不同医疗中心间存在显著的剂量学差异。本研究旨在基于深度学习技术，构建前列腺癌根治性放疗的剂量预测模型，并通过多中心外部验证评估其在提升计划质量和促进放疗同质化方面的临床应用价值。

方法：本研究采用多中心回顾性研究与前瞻性对照研究相结合的设计方案。首先收集100例由资深物理师制作的前列腺癌根治性放疗计划DICOM数据，按照8:1:1的比例随机划分为训练集、验证集和测试集。采用Flex-Net深度学习架构，在AccuLearning AI平台上构建三维剂量预测模型。模型训练过程中采用平均绝对误差（MAE）作为损失函数，使用Adam优化器（初始学习率0.001）结合指数衰减策略，设置0.9的dropout率以防止过拟合。为增强模型泛化能力，实施包括随机缩放（0.85–1.2倍）、旋转（ $\pm 15^\circ$ ）及伽玛变换（0.5–2.0）在内的综合数据增强方案。在模型验证阶段，选取江苏省内5家配置相同放疗设备的医疗中心参与研究。基于测试集病例，各中心物理师分别制作两组放疗计划：常规经验组（G1）和模型辅助组（G2）。通过比较靶区剂量参数（D95%、Dmean）、计划质量指标（HI、CI、GI）以及危及器官（直肠、膀胱、股骨头）受量（Dmean），系统评价AI模型对放疗计划质量的提升效果。

结果：测试集剂量预测结果显示，模型预测剂量与真实剂量具有良好一致性。多中心对照研究显示，G1组各中心间的计划质量指标存在显著差异（ $P < 0.05$ ），而G2组各中心间的靶区及危及器官剂量差异均小于1Gy（ $P > 0.05$ ）。与G1组相比，G2组在保持靶区剂量参数稳定的前提下（D95%、Dmean变化 $< 0.3\text{Gy}$ ， $P > 0.05$ ），显著改善了计划质量：梯度指数（GI）提升约1.8，直肠、膀胱和股骨头受照剂量均显著降低（ $P < 0.05$ ）。

结论：本研究构建的深度学习剂量预测模型展现出较高的预测精度，通过多中心外部验证证实其能够有效提升前列腺癌根治性放疗的计划质量，显著降低不同医疗中心间的剂量学差异。

新生小体在放射性皮炎预防与治疗中的药效学研究

罗迪、李阳、李文军

南京明基医院

目的：放射性皮炎是肿瘤放射治疗及职业辐射暴露的常见并发症，目前临床缺乏高效修复皮肤组织损伤的干预手段，本研究旨在探讨新生小体（NBs）对放射性皮炎的预防及治疗作用。

方法：采用大鼠放射性皮炎模型，通过小剂量6Mev电子线多次照射（总剂量54Gy）构建损伤模型，分别给予不同剂量NBs（25、50、75 μg ）、间充质干细胞（MSCs）、外泌体（Exo）及市售药物贝

复济进行干预,从皮肤宏观表现及病理切片分析评价疗效。

结果:宏观表现:照射后10天观察显示,50 μg 与75 μg NBs组皮肤损伤修复效果显著优于其他组别:皮肤表面可见新生毛发,表皮无渗出液或脓状物,提示皮肤组织结构完成功能性重建。相比之下,MSCs组与Exo组仅部分抑制炎症反应,贝复济组创面仍有血痂附着,空白对照组皮肤则呈现明显糜烂。

病理组织学分析:H&E染色表明,NBs高剂量组(75 μg)表皮完全闭合,真皮层厚度接近正常皮肤,毛囊密度较模型组增加2倍以上,可见大量新生毛囊胚芽。Masson染色显示,NBs组胶原纤维排列均匀紧实,蓝色胶原沉积量与正常组织无显著差异;而贝复济组真皮层存在大量炎症细胞浸润,未见毛囊再生迹象,胶原纤维呈无序分布。针对已形成的放射性溃疡(直径约5 mm),75 μg NBs组治疗2周后创面闭合率达92%,新生毛发覆盖面积占创面65%,且新生皮肤质地柔软,无瘢痕挛缩。对照组仅实现20%创面闭合,表皮溃烂伴脓状物渗出,边缘性收缩明显但未完成上皮化。目前病理检测正在进行中,初步观察显示NBs组溃疡边缘细胞增殖活性显著高于其他组别。

结论:研究表明,NBs对放射性皮炎具有良好的预防和治疗效果,尤其50~75 μg 剂量可促进皮肤组织结构重建与功能修复,其机制可能与促进毛囊新生、胶原有序排列及抑制炎症反应相关,为放射性皮炎的临床治疗提供了新的潜在策略。当前研究尚未完全解析NBs中关键活性成分的靶点网络,长期疗效(如6个月后瘢痕形成程度)及最佳给药方案(如局部注射vs.外用)仍需探索。

人工智能在自适应靶区勾画中的研究进展

黄润清、周含、沈泽天

南京医科大学第四附属医院

在肿瘤放射治疗过程中,精准的靶区勾画是保障患者得到有效治疗的关键。传统的靶区勾画主要是由医生负责,这种靶区的勾画过程普遍存在耗时费力的缺点,且主观差异显著。随着人工智能(Artificial Intelligence, AI)技术在不断发展,尤其是随着深度学习算法的兴起,其为自适应靶区勾画实现技术上的突破注入了新的血液。卷积神经网络(Convolutional Neural Network, CNN)是深度学习算法当中的一种,也是在AI靶区勾画当中的一种主流算法。CNN主要是通过多层卷积来实现图像特征的自动提取,以达到实现区分肿瘤和正常组织的边界的目的。目前在医疗领域U-Net是一种使用较为广泛的CNN之一,其结构分为编码器(下采样)和解码器(上采样)两部分,形似字母“U”,在医学图像分割领域展现出优异的性能。目前在多种肿瘤类型中,AI已经实现基于CT、MRI和PET-CT等医学影像的自动靶区勾画。例如,在肺癌放疗中,利用3D U-Net模型,通过对其PET-CT的信息分析,可准确分割原发肿瘤及转移淋巴结,显著减少医师勾画靶区的时间。而对其他类型的癌症例如前列腺癌,AI模型能有效处理因膀胱和直肠状态变化导致的器官形态发生的改变,从而实现靶区的自适应调整。对于因呼吸运动等原因导致的靶区位置的偏移,AI技术可通过分析4D-CT,构建患者的呼吸运动模型以实现靶区位置的预测。如利用循环神经网络(Recurrent Neural Network, RNN)处理时序影像数据,实现对肺部肿瘤运动轨迹的精准预测,为呼吸门控放疗提供支持,提高靶区勾画的动态准确性。结合PET-CT的代谢信息与MRI的软组织分辨优势,AI模型可更精准地区分肿瘤组织与周围正常结构。例如,在头颈部肿瘤中,融合FDG-PET与MRI影像的AI算法能有效识别隐匿性转移淋巴结。

目前由于AI模型训练需依托于大量的数据训练,而高质量的训练数据往往获取困难,尤其是一些罕见肿瘤病理及复杂病理的标注数据缺乏是目前AI在自适应靶区勾画中面临的难题之一。与此同时,不同的医疗机构之间标注数据的格式以及参数存在差异,这使得AI模型的泛化能力很难得到提高。此外,由

于深度学习模型的学习模式是一个“黑箱”系统，在实际临床应用中可能还需要面临医生以及患者的信任考验。同时，模型在极端病例或边界情况下的鲁棒性不足，可能会导致勾画误差，使得其在临床上使用的安全性受到影响。

人工智能在自适应靶区勾画中的应用已展现出显著的潜力，为提高放疗效率提供了新的途径。尽管当前面临数据、模型和流程等方面的挑战，但随着技术的不断进步和临床实践的深入，AI有望成为未来自适应放疗的核心技术，推动肿瘤放射治疗向更精准、更个性化的方向发展。

基于身体指数制定宫颈癌放疗前CT定位个体化增强方案的研究

董玉倩

苏州大学附属第一医院

目的：探讨身体指数对宫颈癌患者术后进行放疗前CT定位的增强效果是否有影响，比较身体指数对CT定位增强效果的影响程度是否有差异，找出身体指数中对CT定位增强效果的主要影响因素，为个体化CT定位增强方案的制定提供依据。

方法：采用Philips大孔径16排螺旋CT扫描机。选取2024年1月至2024年9月于我院接受盆腔放疗前CT定位增强扫描的宫颈癌术后患者71例。根据宫颈癌术后放疗靶区勾画的淋巴引流区，测量每位患者腹主动脉，左髂总动脉，右髂总动脉，左髂内动脉，左髂外动脉，右髂内动脉，右髂外动脉的平扫期和增强期CT值，计算增强值。采用单因素方差分析比较动脉组间增强值是否有差异。测量所有患者身高(HT)、全体重(TBW)，计算去脂肪体重(LBW)、血容量(BV)、体重指数(BMI)、身体脂肪比例(BFP)、体表面积(BSA)。采用皮尔逊相关性分析进行身体指数与动脉增强值的相关程度分析。根据BV,LBM和BSA将患者分为三个亚组，分别是 $BV \geq 4$ 和 $BV < 4$ 组， $LBM \geq 40$ 和 $LBM < 40$ 组， $BSA \geq 1.63m^2$ 和 $BSA < 1.63m^2$ ，采用独立样本T检验比较不同亚组间动脉增强值是否有差异。

结果：腹主动脉增强值高于左右髂内动脉增强值($P < 0.05$)，与左髂总动脉，右髂总动脉，左髂外动脉，右髂外动脉增强值无差别($P > 0.05$)。左右髂内动脉增强值之间无差别($P > 0.05$)。因此将身体指数分别与腹主动脉和左髂内动脉增强值进行相关性分析。结果显示，HT、TBW、LBW、BV、BMI、BFP、BSA均与腹主动脉和左髂内动脉增强值呈负相关($P < 0.01$)，其中BV,BSA,LBM与动脉增强值的相关程度较强。身体指数与左髂内动脉增强值的相关系数高于与腹主动脉增强值的相关系数($P < 0.05$)。 $BV \geq 4$ 组的动脉增强值小于 $BV < 4$ 组($P < 0.01$)， $LBM \geq 40$ 组的动脉增强值小于 $LBM < 40$ 组($P < 0.01$)， $BSA \geq 1.63m^2$ 组的动脉增强值小于 $BSA < 1.63m^2$ 组($P < 0.01$)。

结论：患者身体指数对宫颈癌术后患者放疗前CT定位动脉增强值有不同程度的影响，且均呈负相关。LBW、BV、BSA与动脉增强值的相关性较强，可作为制定个体化CT定位增强方案的指标。

肝寡转移瘤SBRT体部放疗的剂量学比较及生物风险评估：VMAT、IMRT和CK

杨玉荟、韩超、王强
徐州市肿瘤医院

目的：比较容积调制弧形治疗（VMAT）、固定野调强放疗（IMRT）与射波刀（CyberKnife, CK）在肝寡转移灶立体定向放射治疗（SBRT）中的剂量学差异及肝脏特异性生物学风险。

方法：回顾性分析13例肝寡转移患者，病灶直径1.5–5.2 cm（平均 3.1 ± 1.3 cm），处方剂量：外周病灶 45 Gy/3次（ $BED_3=112.5$ Gy），中央病灶 40 Gy/5次（ $BED_3=88$ Gy）。每例均设计三种SBRT计划，VMAT：2弧全周照射；IMRT：7野等角度固定野（6 MV FFF）；CK：非共面机器人臂路径优化。评估计划靶区（PTV）及危及器官（OAR）剂量分布。采用正常组织并发症概率（NTCP）模型评估了三种肝脏相关生物学风险：放射性肝损伤（RILD）、肝衰竭风险（LFR）及胃肠道溃疡（GIU），并记录机器跳数（MU）与照射时间。

结果：在剂量学性能方面，三种技术均能达到临床治疗要求。射波刀（CK）展现出最佳的剂量分布特性，其梯度指数（ 2.7 ± 0.3 ）显著优于VMAT（ 3.3 ± 0.4 ）和IMRT（ 3.5 ± 0.5 ），表明CK能实现更陡峭的剂量跌落。在正常肝组织保护方面，CK组的V30（ $18.5\% \pm 3.2\%$ ）显著低于VMAT组（ $25.1\% \pm 4.1\%$ ）和IMRT组（ $26.8\% \pm 4.3\%$ ）。特别值得注意的是，在十二指肠保护方面，CK组的D0.1cc（ 16.4 ± 1.8 Gy）和Dmax（ 18.2 ± 2.4 Gy）均显著低于其他两组，展现出明显的剂量学优势。在生物风险评估方面，CK的RILD风险最低（ $3.25\% \pm 0.7\%$ ），显著低于VMAT（ $5.41\% \pm 1.1\%$ ）与IMRT（ $6.02\% \pm 1.3\%$ ）， $P < 0.001$ ；CK（ $1.08\% \pm 0.3\%$ ）与VMAT（ $1.12\% \pm 0.4\%$ ）的LFR风险（Child–Pugh B级患者）均低于IMRT（ $1.35\% \pm 0.4\%$ ）， $P < 0.05$ ；GIU风险方面CK的NTCP最低（ $2.8\% \pm 0.6\%$ ），显著低于IMRT（ $5.1\% \pm 1.2\%$ ）与VMAT（ 3.9 ± 0.8 ）， $P < 0.05$ 。计划的交付效率显著高于CK计划和IMRT计划。

结论：本研究结果证实，三种放疗技术在肝寡转移SBRT治疗中各具特点。CK凭借其非共面照射和实时追踪技术，在OAR保护方面具有不可替代的优势，特别适用于肝功能储备较差（Child–Pugh B级）或病灶邻近胃肠道的病例。VMAT在保证相对较好的器官保护效果的同时，展现出显著的治疗效率优势，这使其成为多发外周病灶的理想选择。IMRT虽然靶区适形度与VMAT相当，但在肝保护和治疗效率方面均处于劣势，建议仅作为备选方案。

Ultrasound-based attention-guided deep learning combined with radiomics to predict axillary lymph node metastasis in breast cancer

Xinye Ni, heng Zhang

The Affiliated Changzhou No.2 People's Hospital of Nanjing Medical University

Background: The accurate preoperative identification of axillary lymph node (ALN) metastasis status is important for treatment decision-making and prognostic assessment for patients with breast cancer. The aim of this study was to develop a multiscale feature fusion model (CBAM_DenseNet201_RC), which integrates attention-guided deep learning from ultrasound, radiomics, and clinical features for the preoperative prediction of ALN status in patients with breast cancer.

Methods: Retrospectively, 323 eligible breast cancer patients in our hospital between January 2018 and December 2021 were analyzed and included, and randomly divided into a training group (226 patients) and test group (97 patients) according to a 7:3 ratio. First, the region of interest (ROI) of the breast lesion was manually segmented on the ultrasound image and the ROI was cropped to a 2D rectangular image covering the entire tumor region, which was resized to 224×224 to be used as an input to the deep learning model. Second, the initial prediction of the DenseNet201 baseline deep learning model was applied on the pre-processed completed ultrasound images of the training and test groups, and the Convolutional Block Attention Module (CBAM), which sequentially applies both spatial and channel weighting, was integrated to obtain the attention-enhanced deep learning features. Then, the radiomics features were extracted from the original ultrasound images and ROIs, and the Mann-Whitney U-test, random forest recursive feature elimination, least absolute shrinkage and selection operator three-step methods were utilized to reduce the dimensionality of the features and construct the radiomics signatures. Single/multifactor analysis was used to screen valuable clinical features. Finally, the attention-enhanced deep learning features, radiomics signatures and valuable clinical features were sequentially input into a logistic regression classifier to construct a multi-scale feature fusion model. Six categories of evaluation metrics, namely, area under curve (AUC) of the receiver operating characteristic curve, accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were used to adequately assess the predictive performance of the models, the 95% confidence interval (CI) of AUC was obtained from 1000 resamples to fully assess the predictive performance of each model. And the calibration curve is used to test the calibration ability of the model from a qualitative point of view, while the Brier score and Hosmer-Lemeshow test are used to double validate the calibration performance of the model from the point of view of quantitative indicators. Decision curve analysis was used to assess the clinical utility of the model. To explain the decisions of the deep learning models, gradient-weighted class activation mapping (Grad-CAM) was applied to visualize CBAM_DenseNet201. In addition, given the limited size of the dataset, we also used 5 fold cross-validation to evaluate the comprehensive performance of the model.

Results: After univariate and multivariate analyses, tumor size alone was found to be an independent predictor of ALN metastatic status. On the test group, the AUC of DenseNet201 was 0.771 (95% CI: 0.675–0.856), the AUC

of the CBAM-guided DenseNet201 model (CBAM_DenseNet201) could be further improved to 0.795 (95% CI: 0.692–0.878). In contrast, CBAM_DenseNet201_RC achieved the best predictive performance with an AUC as high as 0.834 (95% CI: 0.741–0.906), which outperformed all the sub-models, with an AUC of 0.797 (95% CI: 0.701–0.880) for the radiomics model and an AUC of 0.707 (95% CI: 0.589–0.809) for the clinical model. The calibration curves showed good agreement between the predicted and observed values of CBAM_DenseNet201_RC and were close to the perfect curve. Brier score suggested that the CBAM_DenseNet201_RC was the best calibrated overall and Hosmer–Lemeshow similarly confirmed that the CBAM_DenseNet201_RC was well calibrated ($P = 0.234 > 0.05$). Decision curve analysis showed that CBAM_DenseNet201_RC had more clinical benefit than all treatments or a no-treatment regimen, providing more net benefits than clinical, radiomics, CBAM_DenseNet201, or CBAM_DenseNet201_R. The 5-fold cross-validation results show, in the training and test sets, the average AUC of the CBAM_DenseNet201_RC model is 0.851 (95% CI: 0.801–0.894) and 0.851 (95% CI: 0.750–0.936), the average ACC is 0.779 and 0.777, the average SEN is 0.766 and 0.766, the average SPE is 0.792 and 0.791, and the average PPV is 0.780 and 0.779 and 0.777, respectively, and the average NPV was 0.779 and 0.777, indicating that it could predict ALN metastasis stably and effectively.

Conclusions: A multiscale feature fusion model constructed by ultrasound-based attention-guided deep learning in conjunction with radiomics can effectively, noninvasively, and accurately predict ALN metastasis, enabling radiologists to formulate early diagnosis and treatment plans and potentially improving the survival rate for patients with breast cancer.

基于免疫和代谢相关基因的结肠腺癌预后模型的构建与验证

严振宇、张军军、张力元

苏州大学附属第二医院

目的：结肠癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一，高居癌症死亡率第二位。临床实践表明：靶向及免疫治疗能够使结肠癌患者获益，但结肠癌的局部控制率和长期缓解率仍相对有限。肿瘤进展伴随着许多代谢途径的改变，进而引发微环境扰动，最终对机体免疫监视产生负面影响。本研究旨在通过多组学数据分析免疫和代谢相关基因表达与结肠腺癌患者预后的关系，并筛选出潜在的生物标志物。

方法：从TCGA和GEO数据库收集结肠腺癌患者的临床信息和转录组测序数据，筛选出免疫和代谢相关差异表达基因，通过一致性聚类分析实现亚型分类。应用Cox回归分析和Lasso回归分析构建基于IMRG风险评分的结肠腺癌预后模型，通过构建预后模型的Nomo图分析其在评估结肠腺癌患者预后中的价值。分析IMRG风险评分与免疫检查点基因表达和免疫细胞浸润之间的相关性，并比较高风险组和低风险组中的免疫微环境差异。基于TCIA数据库探究结肠腺癌患者IMRG风险评分与TMB的相关性及对免疫治疗的反应性。

结果：本研究从TCGA数据库中分析了结肠腺癌组织和癌旁组织中754个免疫和代谢相关基因的表达差异，通过一致性聚类分析确定了三个不同的分子亚型，并发现IMRG聚类亚型与患者的临床病理特征、预后以及免疫细胞浸润特征相关。随后，本研究通过Cox回归分析和Lasso回归分析回归构建了基于13个最佳免疫和代谢相关基因（IFI30、GAL、IL1RL2、IL20RB、PTH1R、MAT1A、PHGDH、P4HA1、

CD1B、UCN3、NAT1、HDC、LPCAT2)的结肠腺癌预后模型,并在GEO数据集(GSE29623)上对其预测效能进行验证。本研究进一步构建了一个由IMRG风险评分和临床病理特征组成的Nomo图,其中IMRG风险评分和Nomo图都是可靠且准确的预后预测指标。根据最佳界值将结肠腺癌队列分为高风险组和低风险组,并分析免疫检查点基因表达和免疫细胞浸润差异。最后,本研究发现低风险组患者对无PD-1和CTLA-4抑制剂($p=0.034$)和CTLA-4抑制剂单药($p=0.038$)治疗的响应性更好。

结论:本研究所构建的IMRG风险评分预后模型揭示了结肠腺癌免疫微环境、临床病理特征和患者预后之间的潜在调控机制,并有效预测了不同亚群的结肠腺癌患者对免疫治疗药物的反应性,这将为结肠腺癌精准治疗提供新的方向。

不同体位固定技术 在肝癌立体定向放疗治疗中的 摆位误差分析研究

胡俊、孙向东

中国人民解放军东部战区总医院

目的:运用层螺旋断层放疗系统(Helical TomoTherapy, HT)MVCT图像配准功能,分析我科使用真空垫联合热塑膜体位固定技术在减少摆位误差方面的优势。

方法:回顾统计2022.07~2024.12我科原发性肝癌行螺旋断层立体定向放疗患者30例,共495次摆位。定位方法均采用4D-CT增强扫描图像,3mm层厚,治疗前均使用影像引导匹配治疗计划靶区。按照定位时体位及呼吸训练的要求进行摆位,要求两侧肋弓、髂骨等骨性标志与膜体吻合。运用MVCT获取患者影像信息。运用MVCT影像与TPS数字重建影像(Digital Reconstruction Radiograph, DRR)进行两次配准,配准原则分别为以肝区病变和肝脏为参考,以骨性标志物及其他非运动型软组织为参考。记录两次配准中的6个摆位参数:平移误差,X(左右方向)、Y(头脚方向)、Z(前后方向),旋转误差,PITCH(头脚方向倾斜值)、ROLL(身体长轴旋转值)、YAW(身体水平方向旋转值),将两次配准数值相应项相减,得到定位影像与复位影像的呼吸相位差,结果取绝对值(不考虑方向因素)。对数据进行分析,包括单组平均值、单因素方差检验方法比较X、Y、Z、PITCH、ROLL、YAW摆位参数的差异。

结果:应用真空垫联合体膜15例,摆位150次,单纯体膜固定15例,摆位345次。真空垫联合体膜固定与单纯体膜固定的误差绝对值均数及方差如下:X:(3.25 ± 2.56) mm VS (3.56 ± 2.33) mm; Y:(4.72 ± 3.83) mm VS (5.96 ± 5.36) mm; Z:(2.85 ± 8.02) mm VS (1.78 ± 2.01) mm; PITCH:(0.74 ± 0.73) ° VS (1.03 ± 0.98) °; ROLL:(0.84 ± 0.76) ° VS (0.75 ± 0.82) °; YAW:(0.74 ± 0.87) ° VS (0.7 ± 0.69) °。Levene 方程方差检验,真空垫联合体膜固定后IGRT调整均数与单纯体膜固定相比,水平Y方向($F=12.78$, $P=0.000$);旋转PITCH($F=11.78$, $P=0.001$)上差异有统计学意义。在水平X($F=0.158$, $P=0.691$);水平Z方向($F=2.754$; $P=0.098$);旋转ROLL($F=1.25$; $P=0.264$);旋转Yaw($F=0.371$; $P=0.543$)上差异无统计学意义。

结论:真空垫联合体膜摆位技术可减少原发性肝癌患者放疗过程中在头脚方向摆位误差及头脚方向倾斜的摆位误差。另外,在HT每日治疗前进行MVCT影像引导,可最大程度纠正摆位误差,极大提高了临床放射治疗质量。

放疗联合免疫引起的免疫检查点抑制剂相关心肌炎的预后标志物探索

尹茜

苏州大学附属第二医院布拉格治疗中心

目的：免疫检查点抑制剂（Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs）在肿瘤治疗中广泛应用，但其引发的心肌炎具有较高死亡率且预后难以准确评估。本研究旨在探索 ICIs相关心肌炎（immune checkpoint inhibitors-related myocarditis, ICIs-M）的潜在预后标志物，为临床早期识别高危患者及制定精准治疗方案提供依据。

方法：本研究通过电子病历系统回顾性收集 2019 年5月至 2024年8月于我院就诊的接受ICI 治疗的肿瘤患者,根据《免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识（2020版）》诊断标准，诊断为 ICIs-M 的患者共有66例, 其中根据患者的严重程度,将心肌炎组分为轻症组36人和重症组30人；根据ICI治疗期间是否联合放疗分为放疗组19人与非放疗组47人；将确诊ICIs-M后90天内是否死亡又分为生存组45人与死亡组21人。根据这三种分组情况，分析患者的临床资料，包括基线特征、实验室检查、影像学表现及治疗反应等。通过生存分析筛选与预后相关的因素，并利用多元 Cox 回归模型确定独立预后标志物。

结果：研究发现，入院时基线肌红蛋白（Myoglobin, Mb）>24 ng/ml、乳酸脱氢酶/白蛋白（Lactic dehydrogenase/Albumin, LAR）>5.13 U/g、D-二聚体（D-Dimer, DD）>0.99 g/mL、确诊前的白蛋白（Albumin, ALB）<33.6 g/l、LAR>9.59 U/g、DD>7.24 g/mL、确诊时C反应蛋白（C-reactive protein, CRP）>21.1 mg/L、中性粒/嗜酸性粒细胞（Neutrophil/Eosinophil, NER）>55.75、DD>1.18 g/mL 与心肌炎患者90天内死亡显著相关（ $P<0.05$ ）。确诊时肌红蛋白>270 ng/ml、天门冬氨酸氨基转移酶（Lactic dehydrogenase, LDH）>54 U/L、乳酸脱氢酶>420 U/L、CRP>50.3 mg/L、LAR>16.39 U/g、天门冬氨酸氨基转移酶/白蛋白（Aspartate aminotransferase/Albumin, AAR）>1.91 U/g为重症心肌炎的独立预后标志物。多元 Cox 回归分析显示，LAR水平、DD水平及心律失常是ICIs-M的独立预后标志物。

结论：本研究初步确定了ICIs-M的潜在预后标志物，包括MYO、DD、ALB、CRP、AST、LDH、LAR、AAR、NER水平及心律失常等。在临床实践中，密切监测这些标志物有助于早期识别高危患者，及时调整治疗策略，改善患者预后。未来仍需进一步开展前瞻性研究以验证并完善这些预后标志物。

Immunological Biomarkers and Gene Signatures Predictive of Radiotherapy Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer

吕杰

淮安市第一人民医院

A significant challenge in treating non-small cell lung cancer (NSCLC) is its inherent resistance to radiation

therapy, leading to poor patient prognosis. This study aimed to identify key genes influencing radiotherapy resistance in NSCLC through comprehensive bioinformatics analysis. A total of 103 common genes were identified, enriched in critical biological pathways such as coagulation, complement activation, growth factor activity, and cytokine signaling. Using advanced machine learning techniques like SVM-RFE, LASSO regression, and random forest algorithms, four pivotal genes—TGFBI, FAS, PTK6, and FA2H—were identified, with TGFBI showing the strongest correlation with NSCLC prognosis as indicated by a diagnostic nomogram. Additionally, significant differences in immune cell infiltration, particularly involving naive B cells and M0 macrophages, were noted between high-risk and low-risk patients. The study suggests that targeting pathways regulating macrophage polarization or enhancing naive B cell activation could play the crucial role of specific genes in radiotherapy resistance and highlight potential therapeutic targets, thereby advancing the understanding of the molecular mechanisms underlying radiotherapy resistance in NSCLC, with implications for improving patient management and outcomes.

比较CBCT与OPS定位技术在食管癌放疗中的临床应用研究

李军、柏正璐、陈雪梅、钱杰伟

江苏省苏北人民医院

目的：摆位精度是影响PTV外放的重要根据，提高摆位精度可有效提高放疗治疗，减少OARs剂量受量，增加治疗增益比。比较光学定位系统（optical positioning system, OPS）与锥形束CT（Cone beam CT, CBCT）这2种摆位引导技术在食管癌放射治疗中的摆位误差，探讨这2种技术的临床应用优劣。

方法：选取30例食管癌放疗患者，分别采集和比较每例患者在OPS和CBCT两种摆位引导技术下的摆位误差。将OPS系统得到摆位误差设为实验组，OPS系统将会实时显示热塑膜上6个小球所确定的等中心点与加速器等中心点在X方向（左右）、Y方向（头脚）以及Z方向（前后）上的误差（见图5），并分别记录这三个误差值 Δx 、 Δy 以及 Δz 。同时将CBCT系统得到的摆位误差设为对照组。并将计划CT图像和CBCT图像通过骨性标志配准法、感兴趣区CT值、PTV范围、手动校准进行图像配准[5]。记录配准前后治疗床在X方向（左右）、Y方向（头脚）以及Z方向（前后）上的移动误差，采用SPSS19.0软件对数据进行统计学分析。

结果：在X(左右)方向上，实验组为 (2.7 ± 0.7) mm，略大于对照组的 (2.5 ± 0.3) mm，其中统计量为 $(t=-1.61, P=0.071)$ ，由于P值大于0.05，无统计学意义。而在Y（头脚）及Z（前后）方向上，实验组的值分别为 (2.9 ± 1.1) mm和 (3.9 ± 0.4) mm，均大于对照组的 (2.3 ± 1.4) mm和 (3.3 ± 0.7) mm，其中统计量分别为 $(Z=2.06, P=0.012)$ 和 $(t=2.38, P=0.033)$ ，它们的差值都很小（小于1mm），且P值均小于0.05，具有统计学意义。

结论：OPS技术具有方便、快捷、无低剂量辐射、在线监测并进行误差报警等优点。对于没有开展CBCT技术的相关医疗单位，则可以考虑使用OPS系统来减少依靠激光线来摆位所产生的随机误差；对于已经开展CBCT等图像引导技术的医疗单位，可以考虑增设OPS系统作为辅助摆位手段来引导技师快速初摆位，然后在借助CBCT图像引导技术进行后续摆位修正。将这两种技术进行有效结合，各取所长，则可大大提升摆位效率和摆位精确性，对患者治疗具有重要的积极意义。OPS系统与CBCT系统各有优势，在减小摆位误差方面，OPS系统能反映体膜的摆位误差，精确性方面虽不及CBCT系统，但其差异并

不大,其摆位误差可以作为摆位修正的一种重要参考,且OPS系统还具有操作简单、快速和无辐射等优点,所以OPS系统具有一定的临床应用价值。

基于音频特征分析的放疗设备安全监测系统

李军、韩镇阳、桂龙刚、侯笑笑

江苏省苏北人民医院

目的:研究一种以音频分析为基础的医疗设备状态实时监测系统,使用音频传感器增加对机房医疗设备的感知能力。对设备某些故障及潜在危险做到及时发现和处理,对保障设备及人员安全有积极作用。重点是利用医疗设备运行时的机械噪音判断医疗设备运行状态,涉及到音频特征的分析与设备运行工况判断。以保障医疗设备安全为目的,设计了一种基于音频特征分析的医疗设备实时监测系统。

方法:满足对医疗设备实时监控的需求,弥补无人值守状态下的医疗设备工况的监测,有必要研究完整的监测系统,保证状态判断的实时性和智能化。因此,本文设计了完整的声音采集和工况判断系统。系统组成为声音传感器、音频采集卡、FPGA信号处理器、网络传输系统和可视化平台。以两台瓦里安直线加速器机房和CT扫描机房的监测为例,采用基于二阶MFCC系数和音频均值的方法确定医疗设备所处状态。医疗设备机房环境噪声的来源主要为医疗设备本身、空调和通风系统等,人为噪声包括说话、脚步声和其他操作产生的噪音,因此要区别有人条件下和无人条件下的分析。本文讨论在无人条件下的医疗设备安全监测问题。MFCC方法接近人耳对声音的感知,在语音识别领域广泛运用。根据医疗机房环境噪声的特点和识别目的,不同于多阶MFCC特征识别,本文研究直接采用二阶MFCC系数作为特征判断。增加功率分析方法,与MFCC联合作为识别指标,增强识别能力。不同医疗设备其声学环境有差异,以瓦里安治疗机房和CT扫描机房为例,首先分析声谱并提取特征,再进行设备工况判断。

结果:在PC终端实现上述算法和识别逻辑后,对三个机房实际测试,结果如图10所示。瓦里安瓦里安Clinac-IX直线加速器未工作,处于静态模式,无其他噪音。连续采集音频数据并上传,终端显示静态工况。瓦里安瓦里安Clinac-23EX直线加速器首先处于静态,后转动机架,有额外的噪音产生。终端显示先为静态工况,后为异常工况,与实际状况一致。GE 大孔径模拟定位CT扫描机房先处于待机状态,后处于扫描状态,对应终端显示先为静态工况,扫描启动后为运行工况。测试结果显示监测系统的数据采集和算法顺利运行,工况判断结果与实际一致。实际测试结果显示系统准确采集了声谱,快速完成了数据从机房到可视化平台的传递。

结论:基于音频分析的医疗设备安全监测系统,适用于机房在无人值守模式下,将监测信息集成到统一终端,目的是实时掌握设备所处状态,对潜在安全风险早识别早处理以减少损失。音频分析中采用了二阶MFCC系数和音频均值两种方法,用于判断设备所处工况,进而分析其安全状态,测试结果也显示工况判断与实际一致。并准确识别出设备的静态工况、运行工况和异常工况,表明系统可以为医疗设备安全增加了一种安全屏障。

Engineering binding tetracycline with CDs/QDs@MOFs nanoarchitecture for ternary fluorescence-based point-of-care testing

Kun Yu¹, Xuzhu Gao¹, Tuo Ji¹, Yuzhi Gao¹, Mengke Wang², Hao Wang³

1. Lianyungang Second People's Hospital

2. Nanozyme Laboratory in Zhongyuan, Henan Academy of Innovations in Medical Science

3. College of Medical Engineering, Jining Medical University

The substantial risk to human health posed by tetracycline (TC) residues necessitates the development of a facile and portable sensor for rapid and selective detection. In the tumor treatment group, sometimes tetracycline needs to be used, so there may be some residue. In the present study, an ingeniously integrated “turn-on” and “turn-off” ternary emissive ratio sensing platform was manufactured for TC point-of-care testing by engineering the bond of TC with zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8) in the carbon dots/quantum dots embedded ZIF-8 nanoarchitecture (CDs/QDs@ZIF-8). By integrated blue-fluorescent CDs and red-fluorescent QDs into ZIF-8, a multiple-emission fluorescence responsive probe was constructed. By integrating the combination of TC and ZIF-8, as well as the response of CDs to TC, this base realized the ternary emissive ratio sensing of TC with the variation of blue-green-red fluorescence signals with a detection range of 0.5 – 50.0 μ M and a limit of detection (LOD) as low as 14.2 nM. Additionally, a portable test kit was developed for on-site TC monitoring based on nano-probe-immobilized hydrogel with the aid of a custom 3D-printed, smartphone-based portable device. This work integrated “turn-on” and “turn-off” multi-color sensing strategy, combined with the use of hydrogels and smartphone technology, is anticipated to spark new inspiration for developing a new generation of multi-emission TCs sensors for biomedical monitoring.

基于相空间文件和曲面细胞模型的质子放疗微剂量学应用

郭迦浩、孙亮

苏州大学附属第一医院

研究目的：探索相空间文件是否适用于微剂量学评估，并且探究相空间文件应用于微剂量学评估的适用范围。使用相空间文件和曲面细胞模型优化现有得RBE估算模型，提高估算模型估算质子RBE的准确性，为使用质子进行临床治疗提供理论基础。

研究目的：相空间文件主要应用于加速器等大型仪器的宏观剂量计算，需探索相空间文件是否适用于微剂量学评估，并且探究相空间文件应用于微剂量学评估的适用范围。使用相空间文件和曲面细胞模型优化现有得RBE估算模型，提高估算模型估算质子RBE的准确性，为使用质子进行临床治疗提供理论基础。

研究方法：本研究通过荧光标记的方法，标记细胞质和细胞核的结构，使用共聚焦显微镜沿Z轴层扫重建网格型细胞模型。使用体素型和两种不同形态的网格型细胞模型构建细胞群落模型，并利用MC软件PHITS获得了由具有不同初始能量的光子产生的次级电子的相空间文件。计算在感兴趣区域中由次级电子相空间文件产生的整体平均剂量以及它们在细胞内的微剂量分布，并与在相同几何条件下由初始光子产生的结果进行比较。计算细胞群落模型中的比能均值（），结合体外细胞实验获得三株具有不同辐射敏感性的细胞系在X射线照射条件下LQ模型的 α 和 β 的值，计算获得质子照射情况下的细胞模型中质子的线能的变化情况，结合微剂量动力学模型（MKM）估算质子照射条件下的RBE。

研究结果：采用次级电子的相空间文件几乎不会对宏观平均剂量的评估产生影响，与在培养皿中由初始光子引起的整体剂量相比偏差极小。对于体素型模型以及两种不同形态的网格型细胞模型的微剂量分布，在宏观累积剂量为1 mGy时，由初始光子和相空间文件产生的细胞剂量分布的相对偏差较小，而相空间文件的总计算时间远远低于使用光子直接计算得时间。将新拟合的V79细胞系的 α 和 β 值与MKM结合估算低能质子的细胞存活情况，存活曲线与文献中的体外实验结果接近。使用优化之后的参数估算高能质子在水中不同深度处的RBE，明确了高能质子不同深度处得RBE变化情况。

研究结论：本研究评估了使用相空间文件进行细胞尺度剂量评估的二次计算方法的有效性，为使用相空间文件应用于微剂量学计算提供理论基础。使用相空间文件和细胞曲面模型以及放射生物学实验对传统LQ模型的参数进行优化，结合MKM估算质子的RBE，估算结果的准确性高于传统参数的估算结果。

质子放疗中径迹末端LET变化机制的初步探索

闫凯进、郭迎浩、孙亮、秦颂兵

苏州大学第一附属医院肿瘤放疗科，苏州大学放射医学与防护学院，江苏高校放射医学协同创新中心，江苏苏州

研究目的：本研究旨在初步探讨质子射线穿透水等效介质时，线性能量传递（LET）在径迹末端区域的微观演化机制。聚焦扩展布拉格峰（SOBP）临床治疗区间，定量解析SOBP区域LET升高的物理成因及次级粒子贡献规律，为质子治疗的LET建模与生物效应评估提供理论基础。

研究方法：基于蒙特卡罗模拟程序建立质子束-水等效介质传播模型，在SOBP区域沿束流轴向设置等间距测量面，实时生成相空间文件记录粒子种类、位置及能量信息。提取文件后，系统统计初级质子、次级中子、光子、 α 粒子及氦核（ $2H$ ）在每一深度的数量与能谱分布，结合LET计算模型分析粒子演化与能量沉积的关联机制。

研究结果：模拟结果显示，SOBP区域吸收剂量呈平坦分布，但LET随深度显著上升，末端出现陡增现象。粒子演化规律如下：（1）质子数量在SOBP初段保持稳定，至末端边缘急剧下降，表明主束粒子能量逐渐耗散；（2）中子数量初始快速升高，随后缓慢减少并于末端快速衰减，反映其产生源于质子-介质相互作用；（3）光子数量先快速上升，后缓慢增加并在末端达到峰值后骤降，提示电磁级联过程对深层能量沉积的影响；（4） α 粒子数量整体随深度缓慢下降，末端锐减，说明高LET粒子丰度有限；（5）氦核（ $2H$ ）数量在初始段迅速上升，继续增至峰值后下降，表明该次级粒子对中后段有贡献。能量分布方面，除光子外所有粒子平均能量随深度递减；光子能量在末端呈现先升后降趋势，可能与中子俘获及高能电子过程相关。沉积能量变化与LET上升趋势一致，证实次级粒子的低能沉积效应与局部密集能量传递是主因。

研究结论：SOBP区域LET的非线性升高由多机制协同驱动：初级质子能量耗散导致单粒子传能密度

增加, 构成LET上升的结构性基础; 次级粒子中, 中子与光子的深度演化引发局部高密度能量沉积, 是末端LET陡升的关键因素。中子通过非弹性碰撞贡献显著电离密度, 光子则通过韧致辐射等过程增强能量沉积涨落。 α 粒子与氦核 (2H) 虽数量较少, 但其高LET特性可放大局部电离密度, 对微观剂量分布产生潜在影响。本研究通过相空间文件分层解析, 实现了SOBP区域LET演化的多粒子机制解耦, 为质子治疗的生物效应评估奠定物理基础。

基于深度学习的低剂量锥束计算机断层扫描图像重建研究

张涛涛、李军、花威
江苏省苏北人民医院

目的: 锥形束计算机断层扫描 (Cone Beam Computed Tomography, CBCT) 在放射治疗、影像引导手术和牙科影像学中得到广泛应用的一种医学成像技术。然而, 由于低剂量的CBCT扫描减少了辐射暴露, 但也带来了图像质量的下降, 具体表现为图像噪声增加、伪影产生以及细节丢失, 这些问题都可能影响到诊断精度和治疗效果。传统的低剂量CBCT图像重建方法主要包括迭代重建和后处理技术。迭代重建是一种通过多次迭代计算来改善图像质量的技术, 它通过反复优化来降低噪声, 提高图像的信噪比, 但其计算耗时较长, 因此在临床应用中较为不便。后处理技术则是对重建后图像进行优化, 通常通过图像去噪、增强对比度等方式来改善图像质量, 但这些方法无法完全恢复由于低剂量或不完全采样造成的图像信息丢失, 尤其是结构信息的损失, 这对治疗计划和术中引导精度具有严重影响。

方法: 为了克服现有方法的局限性, 本研究提出了一种基于深度学习的框架, 用于低剂量CBCT的投影和图像域重建。这一框架的核心思想是通过深度学习模型有效地恢复低剂量CBCT图像中的细节信息, 并减少噪声伪影, 从而改善最终重建图像的质量。首先, 研究团队开发了一个投影域网络, 作为预处理步骤。该网络的目标是对低剂量CBCT的投影图像进行去噪处理。低剂量扫描通常会导致投影图像中出现大量噪声, 这不仅影响了图像的视觉效果, 还可能导致重建图像中的伪影和结构缺失。其次, 研究团队使用了Feldkamp-Davis-Kress (FDK) 算法对去噪后的投影图像进行重建。低剂量扫描的投影图像通常存在噪声和伪影, 这会影响FDK算法的重建效果。因此, 通过对投影图像进行去噪处理, 能够有效提高FDK算法的重建质量。最后, 为了进一步提高图像质量, 还需要开发一个图像域网络, 作为后处理步骤。在FDK重建之后, 生成的图像虽然在噪声和伪影上有所改善, 但由于低剂量扫描的数据本身存在一定的缺失, 导致重建图像的细节和结构信息仍然不完全。图像域网络不仅能够去除重建图像中的残余噪声, 还能够补充由于低剂量采集过程中丢失的细节信息, 确保重建图像更加清晰、准确。

结果: 对于模拟和真实的核桃低剂量数据, 我们的结果在均方根误差、峰值信噪比和结构相似性这三个评价指标下, 均有明显提升。

结论: 所提出的框架要能够有效地提高图像质量, 特别是在结构保留方面, 取得了比其他方法更好的表现。不仅需要克服传统低剂量CT成像技术中的一些局限性, 还能为放射治疗、影像引导手术等领域提供了更为可靠的影像支持。这一研究具有广泛的临床应用潜力, 有望在未来的医疗成像领域中发挥重要作用。

基于剂量学评估的CT-电子密度校准误差对鼻咽癌调强治疗计划影响研究

李一秋、倪婕、郭建、陈龙、詹蔚
苏州大学附属第一医院

目的：本研究旨在系统评估CT值-相对电子密度（CT-RED）校准误差对鼻咽癌调强放射治疗（IMRT）计划剂量学参数的临床影响。随着精准放疗技术的发展，CT-RED校准的准确性对剂量计算尤为重要，特别是在头颈部这种具有复杂解剖结构和显著电子密度差异的区域。本研究通过定量分析不同幅度校准误差对靶区覆盖度和危及器官受量的影响，为临床质量控制提供循证依据。

方法：回顾性分析2020年1月至2025年5月期间在苏州大学附属第一医院接受治疗的100例鼻咽癌患者。入组标准包括：经病理确诊的非转移性鼻咽癌、采用IMRT技术治疗、完整的CT模拟定位资料。排除标准为：既往头颈部放疗史、金属植入物导致严重伪影者。基于Eclipse13.6治疗计划系统为入组患者分别设计初始调强计划P和相应的CT-RED校准误差计划PE(误差参数E设置为 $\pm 1\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 4\%$ 和 $\pm 5\%$)。每例PE计划均由原始P引入不同误差参数E后经通量计算依次获得，两者计划参数保持相同的射野角度和相关优化条件。通过数学建模调整CT-RED曲线，保持曲线形态不变，仅对电子密度值进行比例缩放。采用Acuros XB算法（网格大小2.5mm）进行剂量计算，确保除CT-RED参数外其他计算条件完全一致。使用配对双样本t检验分析比较P和PE的靶区及周围重要危机器官剂量学统计信息，包括PGTV_{nx}（D95%、D2%），PGTV_{nd}（D95%、D2%），PTV1-3（D95%、D2%），双侧腮腺（Dmean、V40、V30），甲状腺（Dmean、V40、V30），双侧晶体（Dmax），双侧眼球（Dmax、V20），口咽（Dmean、V50、V40）。

结果：受到CT值-相对电子密度（CT-RED）校准误差的影响，原始计划P与误差PE的靶区和周围正常组织剂量学有明显的统计学差异（ $P < 0.05$ ）。当CT-RED校准误差为正向（+E）时，靶区和正常组织剂量随着误差的增加均呈降低趋势；当校准误差为负向（-E）时，靶区剂量和正常组织剂量随着误差的增加而提高。

结论：CT-RED校准误差会直接影响到鼻咽癌调强计划靶区及周围危机器官剂量的准确性。临床实践中需严格控制CT-RED校准精度，以确保治疗效果。

明目地黄丸防治早期放射性视网膜病变的作用机制研究

丁云鹤、张海婷、刘枫、王斌、董海北、殷海涛
徐州市第一人民医院

目的：放射性视网膜病变（Radiation retinopathy, RR）是头颈部放疗常见的并发症之一，其主要特征是血管结构的异常的病变导致的视网膜功能障碍和退化。本研究旨在通过动物模型结合药理学研究方法，探讨中成药明目地黄丸对RR的治疗作用和分子机制，对RR的防治提供实验依据和理论支持。

方法：通过直线加速器对大鼠不同剂量的投射确定最佳造模条件，从而建立稳定可靠的RR大鼠模

型；将SD大鼠随机分配至以下6组（ $n=12/\text{组}$ ）：正常对照组（CON）、模型对照组（RR）、地塞米松阳性对照组（DXMS）、明目地黄丸高、中、低剂量组（MMDHWH、MMDHWM、MMDHWL）。除正常对照组外，其余分组接受最佳造模剂量照射行造模。造模成功后8周开始为期4周的灌胃给药治疗。采用眼底荧光血管造影（FFA）定量分析视网膜血管损伤程度及渗漏情况；HE染色观察视网膜各层组织结构变化；免疫荧光染色检测血管内皮生长因子（VEGF）蛋白空间分布特征；化学比色法测定视网膜超氧化物歧化酶（SOD）活性及丙二醛（MDA）含量，ELISA法检测活性氧（ROS）水平；Western blot定量分析VEGF蛋白表达，qPCR检测VEGF mRNA转录水平。

结果：成功建立RR大鼠模型，SOD活性降低，MDA、ROS含量显著升高，VEGF表达水平显著上调，与既往文献中描述的早期RR模型特征相符。眼底荧光造影结果显示除正常对照组外各组大鼠均表现出不同程度的视网膜血管病变特征，高剂量MMDHW可减缓大鼠视网膜血管损伤速度；HE染色结果显示除正常对照组外各组大鼠视网膜结构均有损伤，高剂量MMDHW可部分降低视网膜结构水肿程度，减少细胞损伤；中、高剂量MMDHW可提高大鼠视网膜SOD活性，高剂量组还可显著降低视网膜MDA、ROS含量，减轻视网膜氧化应激损伤；高剂量组可显著下调VEGF表达，改善视网膜渗漏程度。

结论：RR的特征性改变包括微循环障碍、血-视网膜屏障破坏和持续缺血状态，这些改变可诱发新生血管形成。明目地黄丸高剂量干预可部分改善血管渗漏和屏障功能，但难以完全逆转缺血性改变。组织病理学分析揭示了放射性损伤的层状分布特点和药物干预的剂量效应关系。RR存在显著的氧化应激失衡，表现为SOD活性显著下降、MDA、SOD含量显著增加，VEGF显著上调。MMDHW高剂量干预可有效改善这些氧化应激指标，抑制VEGF过度表达，且能在蛋白水平调控VEGF的分布，其效果可能接近阳性对照药物地塞米松的治疗效果。

放射性视网膜病变；明目地黄丸；氧化应激；VEGF

DIBH技术对左侧乳腺癌保乳术后调强放射治疗患者心脏、左肺及LAD的剂量影响

臧月茹

江苏省中医院

目的：研究深吸气屏气（DIBH）技术对左侧乳腺癌保乳术后调强放射治疗患者心脏、左肺及左前降支冠状动脉（LAD）的剂量影响。

方法：以我院收治的40例左侧乳腺癌保乳术后调强放射治疗患者为研究对象（2023年3月–2025年3月），按随机数字表法分成两组，每组20例，给予对照组行自由呼吸状态呼吸（FB）、给予观察组行深吸气屏气呼吸（DIBH），观察两组患者心脏、左肺参数及LAD剂量改变情况。

结果：干预结束，比较两组患者的心脏、左肺参数，观察组优于对照组（ $P < 0.05$ ）。干预结束，比较两组LAD剂量，观察组低于对照组（ $P < 0.05$ ）。

结论：对左侧乳腺癌保乳术后调强放射治疗的患者采用DIBH技术，能较好的改善心脏及肺功能，降低LAD剂量，临床应用效果良好，值得借鉴。

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤疾病之一，通常发生在乳房腺上皮组织。疾病的发生发展与其体内雌激素水平异常有关。典型的临床表现有肿块（无痛性肿块常位于外上限）、酒窝征（肿瘤表面皮肤凹陷）、橘皮样改变（皮下淋巴管被癌细胞堵塞出现的真皮水肿）、卫星结节（癌细胞沿皮下淋巴管向

四周扩散,在主癌灶周围皮内形成的多个小结节)等。首选手术治疗,能直接清除病灶并有效缓解临床症状。因常规乳腺切除术常对患者身心健康造成不利影响,故临床多采用保乳术治疗。乳腺癌保乳术是指在保留乳房的同时,最大限度上彻底切除肿瘤病灶,以达到治疗疾病和保乳的目的,可用于肿瘤病灶小的患者或患者具有强烈的保乳意愿,并能在术后接受规范放疗治疗者。现今,随着医学技术的不断发展完善,该项技术已相当成熟,但其毕竟属于侵袭性操作且放疗治疗的X射线会对正常心肺组织和功能造成不同程度的损伤,因此临床经实践得出有效调整呼吸形态可实现对心肺等重要器官的保护,又能维持靶区体积的相对稳定,确保放疗的有效和安全性。鉴于此,我院开展了本次研究,旨在积极改善此临床现状,并降低心肺损伤的风险。

NTO对脑转移瘤调强放疗(IMRT)靶区外剂量跌落影响的研究

谢德全

宿迁市第一人民医院

目的:探讨Eclipse计划系统中的优化工具NTO(Normal Tissue Objective)对脑转移瘤调强放疗(IMRT)靶区外剂量跌落的影响,为IMRT计划设计提供参考。

方法:本研究对10例脑转移瘤放疗患者设计自动NTO和手动NTO两组调强计划。将自动NTO计划作为参考计划,自动NTO计划无需参数设置;手动NTO优化设置中有5个参数,其中Priority设置与靶区剂量最小限量值权重一致;Distance from Target Border设置距离为0.5cm;Start Dose设置100%;End Dose设置60%;Fall off(k)剂量跌落值分别设置0.05、0.1、0.5、1,每位患者分别产生4个调强计划为标准计划。同一患者所有计划其他优化条件设置相同。比较两组计划的靶区剂量适形度指数(CI)、靶区外剂量跌落梯度指数(GI)、靶区最大剂量(Dmax)和机器跳数(MU)。

结果:手动NTO计划中4组不同K值设置对CI影响无明显趋势,平均值和自动NTO组对比靶区CI差距不大,手动NTO计划中k取值0.05、0.1、0.5时随k值的增大GI值下降趋势明显,k取值1时GI值下降变缓,平均值和自动NTO组对比明显偏高。手动NTO计划中随k值的增大靶区最大剂量(Dmax)和机器跳数(MU)都有增大趋势,其平均值均高于自动NTO组。

讨论:NTO优化工具,通过形成陡峭的剂量梯度来限制正常组织的剂量,是影响放疗计划质量的参数之一。但NTO涉及到的参数较多,研究起来较为复杂。本研究简化了手动NTO研究条件,选取固定的权重值、初始跌落距离、跌落剂量、结束剂量,只对比了不同剂量跌落常数与自动NTO在靶区CI、靶区外GI、靶区Dmax和MU,本研究中虽然提高k值可以在不影响CI的情况下靶区外剂量跌落加快的情况,但靶区内最大剂量和机器跳数都有增加,没有发现一组NTO设置对于所有的剂量学参数均是最优的结果。然而,在脑转移瘤中靶区与某些OAR之间距离较近时,往往需要非常陡峭的剂量跌落,这在计划设计时采用合适的NTO设置条件也是一个好的选择。

结论:从靶区和危及器官的剂量要求看,本研究中手动NTO和自动NTO均能满足临床需求,如果没有非常陡峭的剂量跌落要求,手动NTO优势不明显,综上在脑转移瘤固定野调强放疗计划中建议使用自动NTO。

个体化固定装置对左乳腺癌根治术后 锁骨上野放射治疗临床应用分析

邱腾、秦亮、康峰
江苏省中医院

目的：探究个体化头部固定装置（专利号CN211561609U）与CIVCO乳腺托架（型号：MT-350）联合使用对左乳腺癌根治术后放疗锁骨上野患者治疗误差和剂量学影响

方法：根据筛排标准，回顾性收集2015–2022年左乳腺癌根治术后锁骨上野放射治疗患者，根据是否使用个体化头部固定装置分为两组进行治疗误差差异分析，在计划系统中调出患者已执行计划P0（对照组：PA0；干预组：PB0），将每位入组患者在LR、SI、AP方向分次摆位误差均值作为空间坐标参数重新录入计划P0，得到模拟计划P1（对照组：PA1；干预组：PB1）进行剂量学差异分析。最终入组患者总数为48人，收集剂量学参数48组，治疗误差参数269组。

结果：在平移方向上仅在SI($t=2.51, p=0.013$)、AP($t=6.1, p<0.01$)方向上治疗误差平均值差异具有统计学意义，干预组优于对照组。干预组中Pitch方向合格率为94.7%、Roll方向合格率为94%均优于对照组；误差在1°以内的数据分布分别为Pitch(76.7%:58.5%)、Roll(72.9%:50%)要多于A组。Yaw方向上各考察指标间无显著差。对照组PTV边界范围(0.67,0.98,0.91)。干预组PTV边界范围扩值(0.63,0.77,0.50)。对于PTV_{sc} V50Gy在对照组中，接受大于50Gy的受照体积PA1比PA0减少了5.48%；在干预组中PB1比PB0减少了4.01%；对于PTV_{sc} D90%在对照组中，90%受照体积接受剂量PA1比PA0减少了5.73%；在干预组中PB1比PB0减少了3.39%；对于CTV_{sc} V 50Gy在对照组中，接受大于50Gy的受照体积PA1比PA0减少了2.48%；在干预组中PB1比PB0减少了3.20%。对于CTV_{sc} D95%在对照组中，95%受照体积接受剂量PA1减少了0.59%；在干预组中PB1比PB0减少了1.23%。PA1与PB1比较仅PTV_{sc} V 50Gy合格率有显著统计学差异。两组患者因LR、SI、AP三方向线性矢量误差造成计划靶区剂量覆盖率均有所降低，其中PA1合格率为54.2%，PB1合格率为83.3%。

结论：个体化头部固定装置（专利号CN211561609U）与乳腺托架（型号：CIVCO，MT-350）联合使用能显著改善左乳腺癌根治术后锁骨上野患者治疗系统误差。并可降低因摆位矢量误差造成计划靶区剂量覆盖率不足的影响。

菌群源KYNA通过GPR35激活Lgr5+ ISC 与菌群重构治疗RIII的整合机制研究

谢黎伟、朱雅群、田野
苏州大学附属第二医院

目的：放射性肠损伤（Radiation-induced intestinal injury, RIII）是腹盆腔肿瘤放疗的主要并发症，发生率高达40–60%，且缺乏有效防治手段。肠道干细胞（Intestinal stem cells, ISCs）在辐射后肠道修复

中起关键作用,但其调控机制尚不明确。近年研究发现,色氨酸代谢物犬尿酸(KYNA)对多种组织损伤具有保护作用,但其对RIII的疗效及机制尚未阐明。

方法 1.动物模型: C57BL/6J小鼠接受13 Gy全腹照射构建RIII模型,分为对照组、单纯照射组及KYNA治疗组(200 mg/kg口服)。2.疗效评估: 检测小鼠存活率、体重变化、肠道病理(HE染色)、屏障功能(紧密连接蛋白表达、FITC-葡聚糖通透性)及炎症因子(ELISA)。3.干细胞分析: 免疫组化/荧光检测Lgr5+ ISCs及其分化标志物(Ki67、OLFM4、MUC2、Lysozyme)。4.菌群互作: 通过16S rRNA测序和靶向代谢组学分析粪便菌群及KYNA含量; 构建无菌小鼠及抗生素清除模型验证KYNA的菌群依赖性。5.机制研究: 利用GPR-35抑制剂(CID-1231538)及基因敲除小鼠,结合转录组测序,解析KYNA/GPR-35下游信号通路。

结果: 1.KYNA显著提高照射小鼠存活率($p<0.01$),改善肠道结构(绒毛高度、隐窝存活数)及屏障功能(ZO-1、Occludin表达上调, $p<0.05$),并降低促炎因子(IL-6、TNF- α)水平($p<0.01$)。2.此外,KYNA促进Lgr5+ ISCs增殖(Lgr5+、Ki67+细胞数增加2.1倍, $p<0.001$)及向杯状细胞(MUC2+)、潘氏细胞(Lysozyme+)分化($p<0.05$)。3.肠道菌群是KYNA的主要来源,KYNA补充可以纠正辐射后正菌群失衡,并促进益生菌照射后SPF小鼠粪便KYNA含量升高,而抗生素清除小鼠显著降低($p<0.001$),此外KYNA的辐射保护作用在无菌小鼠中消失(存活率无差异)。4.进一步机制研究发现KYNA激活GPR-35表达(mRNA及蛋白水平均上调, $p<0.01$),且GPR-35抑制剂可逆转KYNA的促修复效应(存活率下降40%, $p<0.05$)。

结论: 本研究首次揭示肠道菌群源性KYNA通过激活GPR-35受体,促进Lgr5+ ISCs增殖及分化,从而修复辐射后肠黏膜损伤。该发现为RIII的防治提供了新靶点(GPR-35)及策略(菌群-KYNA调控),具有重要临床转化价值。

影像增强剂对改良根治术后左侧乳腺癌 调强放疗(IMRT)的剂量学影响

王旋

江苏省人民医院宿迁医院(宿迁市第一人民医院)

目的: 研究改良根治术后左侧乳腺癌调强放射治疗(IMRT)中定位时使用影像增强剂后,靠近心脏及上肢大血管部分乳腺癌边缘靶区的剂量学影响,是否会降低靶区边缘剂量,是否会对正常器官受量造成影响。

方法: 40例改良根治术后左侧乳腺癌需行IMRT的患者,在相同体位下分别进行平扫及增强CT扫描,在增强CT图像上完成靶区及危机器官勾画。在Eclipse计划系统对40例患者分别制作三组调强放射治疗(IMRT)计划。第一组计划在原始增强CT上进行计算;第二组计划:通过图像配准,将治疗计划移植到平扫CT上进行计算;第三组计划:在复制的增强CT中将心脏、上肢大血管等血流丰富组织的CT值人工修改为平扫CT的平均CT值,并将计划移植到该CT上进行计算。比较靠近心脏及上肢大血管部分乳腺癌边缘靶区的剂量分布情况,同时比较计划靶区(PTV)参数[平均剂量(Dmean)、均匀指数、适形指数和危及器官(OAR)剂量参数[心脏接受40、30、20Gy照射的体积百分比(V40、V30、V20)及平均剂量(Dmean),左肺V30、V20、Dmean]。实验中也对比了其它危及器官在三组计划中剂量的变化。

结果: 在已入组的8例患者中,在原始增强CT上计算的第一组计划与在平扫CT上计算的第三组计划

和将心脏、上肢大血管等血流丰富组织的CT值人工修改为平扫CT的平均CT值的第三组计划相比,均显示计划靶区PTV边缘靶区剂量有所增加,第一组相比第二组中边缘靶区的剂量增加1.32%($P<0.01$),第一组相比第三组中边缘靶区的剂量增加0.67%($P<0.01$)。计划靶区(PTV)的平均剂量(Dmean)、均匀性指数、适形性指数也有所改变,但均在临床可接受范围以内。对于危及器官,第二组和第三组计划相比第一组计划中计算得到的心脏接受40Gy、30Gy、20Gy照射的体积百分比(V40、V30、V20)及平均剂量(Dmean)、左肺V30、V20、V5也有所改变,但没有统计学意义。

结论:改良根治术后左侧乳腺癌调强放射治疗(IMRT)中定位时,使用影像增强剂后靠近心脏及上肢大血管等血流丰富组织的乳腺有所改变,但均在临床可接受范围内。

放射治疗过程中的局限与智能化发展

帅嘉乐

江苏省中医院

放射治疗是临床常用的恶性肿瘤的治疗方案之一,目前60%~70%的肿瘤患者需要接受放疗。近几十年来,我国放射肿瘤治疗学迅猛发展,发展和引入了诸多先进的放疗技术和放疗设备以及新的思想,从三维适形调强、调强放射治疗到图像引导放疗还有立体定向放射治疗等最新治疗技术。放疗设备也从钴60到直线加速器以及质子、重离子加速器等高级设备。但现代放疗过程中仍有局限和矛盾性,集中在放疗数据管理、勾画靶区的效率低下,为解决现代放疗的不足智能化放疗呼之欲出。

关键字:放射治疗、放疗数据、人工智能

目的:最大限度地提高医疗效率和降低人为因素的不确定性为,实现快速化、数字化、集成化的智能放疗,替代放疗医务工作者繁琐的病案信息管理、靶区勾画、等重复性强、劳动量大、耗时长度的放疗相关工作。

方法:1.肿瘤患者医疗数据多样包含基本信息、检验指标、放疗技术相关的诊断报告、影像资料等涉及各个科室单位以及患者的个体化与独立性,数据难以建立有效联系,数据的存储与使用也缺乏统一性和设计。因此将数据有效管理与应用难度非常大,目前应用未来云计算技术对于放疗大数据管理具有较大可行性,它通过在人为对数据进行标注与分类的基础上,让服务器进行学习,让服务器能进行数据清洗与标注,提高放疗影像数据前处理和标注的质量,在减少人力物力及成本下最大化实现数据的价值。

2.目前放疗医生在勾画靶区时主要是依据影像学数据与医生自己的经验手动完成,放疗轮廓勾画虽有一定的规定规范,但因为体病例不同,勾画时仍有较大的不确定性。很多医生在还需兼顾门诊与查房等工作,手动勾画靶区工作大量而繁杂耗时耗力,占用了放疗医生大量的时间。基于此通过建立相应的靶区和危及器官智能化模型使AI人工智能进行深度学习,实现肿瘤的自动识别和解剖定位,完成肿瘤、非肿瘤组织、感兴趣区域的自动分割,放疗医生只需要对自动分割后的影像进行审核和修改,就可以有效提高医师工作效率。

结论与展望:从技术上来说,人工智能在放疗的应用主要是数据训练人工智能得出最优化的算法,应用重点集中在放疗数据库、信息管理、放疗轮廓勾画上面,而准确率则依赖于经验积累或验证病例的样本质量,所以智能放疗技术发展取得了一定成效,但研发不够深入,仍处于起步阶段,不过基于影像学、生命组学、大数据及人工智能技术,智能放疗将进入飞速的发展,相信在不久的将来,智能化放射治疗必将迎来华丽的飞跃。

加速器治疗床钢带断裂故障分析与改进维修

严维江、李明、陈程、索智鹏

连云港市第二人民医院

本文针对瓦里安加速器治疗床运行中钢带断裂致运动受限的故障展开研究。通过分析治疗床机械结构,发现其前后运动由碳素板、托盘、凸型钢板及凹型轨道等部件通过钢带连接协同完成。拆卸检查表明,固定钢带的螺丝因长期使用(10年)松动,且螺纹长度过短,导致螺丝突出并撞击轨道,最终引发钢带断裂。针对此问题,采用螺纹直径相同但长度更长的螺丝替换原部件,并在螺孔中添加中等强度螺纹锁固剂。该改进措施有效提升了连接稳定性,为同类设备的故障维修提供了参考,同时此种维修研究结果为医学物理师和维修工程师提供了全面的技术参考,有助于确保直线加速器在肿瘤放射治疗中的精准应用。

关键词:加速器治疗床;钢带断裂;螺丝松动;螺纹锁固剂;故障维修

故障现象:加速器治疗床在手动运行过程中,工作人员突然听到一断裂声后,查看床四周发现床里面用于传送的钢带已经弹出,床前后运动受限(图1)。

治疗床机械前后工作原理分析:如图床前后运动相关的部件主要有①碳素板、②碳素托盘、③凸型钢板、④凹型轨道一、⑤凹型轨道二。①②之间是通过6根螺丝连接(前面4根、后面2根螺丝);②③之间通过4根螺丝连接;③跟④之间和④跟⑤都是通过2对导轨滑块连接,③④⑤之间还有一条钢带连接。钢带在自身几乎中心位置通过一个螺丝跟⑤凹型轨道二连接,钢带向床的前后走行,通过④凹型轨道一两侧的滚轮到达④上的U型轨道上(图中的绿色U型轨道),钢带的前后两端相向而行,在中心位置向上穿过③的孔洞,把钢带的两端穿过孔洞后通过两个螺丝跟③连接。在整个床的前后运动过程中,治疗床先通过④的钢轨在⑤的滑块带动下运动,一定距离后,再由③通过钢带跟滑块在④上面运动。

治疗床的拆卸中的注意事项:1、在拆解①②时,先将床运行到最前面,拧下四根螺丝,然后再将床运行到最后面拧下后面拧下两根螺丝。2、在拆解③④时,需要将导轨的上的阻停片拆下,然后再将③从一侧推出。3、在拆解④⑤时,需要提前将床④运行到中间位置,在④⑤上面做一个标识(如图)同时记录一下加速器主机显示器显示的COUCH LNG的初级和次级的数值。4、在拆解钢带两端跟③的连接点时候记录一下螺丝的位置(如图)5、推出③④时标记一下前后位置,方便后期组装。6、在拆卸④两端的滚轮时,记录一下距离(如图)。

钢带断裂原因的分析:分离④⑤之后发现,用于钢带固定在⑤上面的螺丝明显突出,并且在④底座下面的凸起有明显的撞击的痕迹(如图红圈的位置),螺丝上面的螺纹有明显的磨损痕迹。由此看判定是因为固定钢带的螺丝因为治疗床长期运动(已经使用10年时间),导致螺丝松动,先导致治疗床部分运动受限,后面再造成了钢带的断裂,运动彻底受限。观察螺丝的螺纹长度过短,也是造成螺丝松动的原因之一。

针对此问题的改进措施:在厂家给的配件里面,找出一个螺纹直径一样,螺纹长度较长的一个螺丝代替,为了增加其稳定性,可以在拧螺丝前先在螺孔里面添加中等强度螺纹锁固剂(引用文献)。

卷入高剂量区风险。建议向腹误差控制在1.5mm内,向背误差控制在3mm内。

Folic Acid Conjugated Chitosan-coated Gd₂O₃ as Contrast Agent in Tumor-Targeted Magnetic Resonance

Zhipeng Suo,ming li

The Second People's Hospital of Lianyungang City

Selective stimulation of tumor regions using activatable magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents enhances the efficiency and accuracy of cancer diagnosis. Chitosan-coated gadolinium oxide (Gd₂O₃) has been explored as a promising gadolinium-based contrast agent for clinical MRI applications. However, its lack of active tumor-targeting capability limits its diagnostic potential. To overcome this limitation, we developed folate-conjugated chitosan-coated Gd₂O₃ nanoparticles (Gd₂O₃/CS@FA NPs) via a simple and efficient ionotropic gelation method.

The synthesized Gd₂O₃/CS@FA NPs exhibited excellent dispersibility, with an average diameter of 47.79 ± 8.51 nm. Both particle size and zeta potential remained stable for 15 days, demonstrating good colloidal stability. Cytotoxicity assays revealed high biocompatibility, with cell viability exceeding 85% after 24 hours of exposure at a Gd concentration of 1 mM. Furthermore, histopathological analysis of major organs showed no significant abnormalities, confirming in vivo safety.

The relaxivity measurements indicated a T₁ relaxivity (r₁) of 6.88 mM⁻¹s⁻¹, approximately 2.5 times higher than that of the clinical standard Gd-DTPA. In vitro cellular uptake experiments demonstrated significantly enhanced fluorescence intensity for folate-conjugated NPs compared to non-targeted counterparts, confirming folate receptor-mediated internalization.

In vivo MRI studies revealed a 195.84% increase in tumor signal intensity for Gd₂O₃/CS@FA NPs, outperforming non-targeted NPs by 1.5-fold. Moreover, the contrast distribution within tumor tissue was more homogeneous with folate conjugation. Importantly, the NPs exhibited rapid metabolic clearance, reducing potential long-term toxicity risks.

In summary, Gd₂O₃/CS@FA NPs combine high biocompatibility, colloidal stability, active tumor targeting, and superior T₁-weighted contrast enhancement, making them a promising candidate for tumor-specific MRI diagnostics.

基于深度相机联合体表标记球的放疗实时监测系统的可行性研究

李春迎、宋威、尚文

江苏省中医院

目的：放疗治疗是肿瘤治疗的重要手段之一，其疗程通常次数较多且周期较长，涉及的因素也相对

复杂。因此,如何确保放射治疗过程中分次间及分次内的体位可重复性成为当前亟待解决的难题。锥形束CT作为目前应用最广泛的图像引导放射治疗技术,能够有效校正摆位误差,从而保证靶区各结构剂量的准确性。然而,该技术在放疗过程中的体位监测方面存在局限,并可能导致额外辐射量增加、机器负荷加重以及耗时较长等问题。本文提出基于深度相机联合体表标记球的放疗实时监测系统,并验证其可行性。

方法:本系统通过便携深度相机实时获取患者体表及标记球点云,成功模拟了标记小球的实时运动情况,并与统一至iso坐标系中的定位CT标记小球的球心坐标进行点集拟合,从而实现放疗前分次间的摆位验证并进行分次内的实时监测。对处于等中心的假人模体引入人为误差,统计系统计算所得六维误差与实际移动数据之间的均值、标准差,并对两组数据进行配对t检验,同时记录系统运行时长。

结果:在假人模体实验中,系统在左右、头脚、腹背方向上的误差分别为 (0.199 ± 0.07) 、 (0.202 ± 0.058) 和 (0.166 ± 0.045) cm,在偏转、俯仰、翻滚方向上的误差分别为 (0.169 ± 0.14) 、 (0.117 ± 0.095) 和 (0.242 ± 0.139) °,系统计算的六维误差与实际移动数据高度相关,尤其是在平移方向上相关性均大于0.99,相比较而言,Lat和Lng方向比Vrt方向误差更大。此外系统完成一次监测所用时间在0.226 s左右,同时满足精确性和实时性的要求。

结论:本系统通过便携深度相机对固定在热塑膜表面的标志物进行提取并与定位CT标记球点集配准以此完成放疗监测,其检测精度和监测速度可以保证分次间和分次内体位的高度一致,提高了放疗精度,具有一定的可行性。此外本系统的标记物不局限于荧光涂层的标记球,任何标志性物体都可通过本系统完成位置的验证与监测,本系统设备相对简易便捷,移动性和可用性强易于推广,因此本系统具有一定的临床使用前景。后续期望进一步研究建立体表标记与体内肿瘤之间的运动关系,通过体表标记的运动预测体内肿瘤的运动趋势,进一步提高放疗的精准度。

乳腺癌术后调强放射治疗患者 急性白细胞损伤影响因素分析

李克新、顾敏、李袁、鞠永健
南通市第一人民医院

目的:通过分析乳腺癌术后调强放疗患者急性白细胞损伤的临床和剂量学影响因素,为临床干预提供参考。

方法:回顾性分析2019年1月–2022年12月在南通市第一人民医院行乳腺癌术后调强放疗患者149例,年龄26–83岁,中位年龄54岁,其中左侧保乳术后19例,根治术后25例,右侧保乳术后44例,根治术后61例。患者采用乳腺托架进行体位固定,在大孔径定位CT上进行平静呼吸下扫描,图像传入瓦里安Eclipse8.6计划系统进行靶区勾画并进行5–6野切线野计划设计,满足临床要求并经过审核和三维剂量验证通过后在瓦里安clinical IX–5008加速器实施治疗。对胸骨、肋骨、椎体、肩胛骨上下界为靶区范围CT层面,由同一医师进行勾画并经上级医师审核后获取剂量分布,在MIM7.2上提取靶区和剂量学参数。在HIS系统收集患者临床资料,包括年龄、临床分期、既往史、化疗史、体重指数。每周采集一次血常规,以整个放疗过程中最低白细胞计数根据RTOG急性白细胞损伤进行分级,比较急性白细胞损伤是否 ≥ 2 级两组剂量学和临床因素差异。

结果:1.149例乳腺癌术后调强放疗患者急性白细胞损伤 < 2 级103例(69.13%), ≥ 2 级46例

(30.87%)。2.两组临床因素比较,化疗史异有统计学意义($P<0.05$);年龄、临床分期、既往史、体重指数差异无统计学意义。3.两组剂量学因素比较,椎体V20、V30、V40、V50差异有统计学意义($P<0.05$);PTVD95、PTV平均剂量;PGTVD95、PGTV平均剂量;患侧肺V5、V10、V20、V30、平均剂量;健侧肺V5、V10、平均剂量;心脏V5、平均剂量;胸骨、肋骨和肩胛骨体积、V5、V10、V20、V30、V40、V50、平均剂量;椎体体积、V5、V10、平均剂量差异无统计学意义。

结论:乳腺癌术后调强放疗患者急性白细胞损伤 ≥ 2 级发生率高,与化疗史、椎体高剂量区有关,临床中需采取干预措施以保证完整实施。

脂肪酸在放射性皮肤损伤中的作用和机制研究

肖雨霁、朱雅群、沈云天

苏州大学附属第二医院

目的:约95%的放疗患者会出现中度至重度皮肤反应,而严重的皮肤损伤导致放射治疗的中断。尽管已有一些局部、口服和静脉注射药物可用于预防或治疗放射性皮肤损伤,但临床上仍缺乏有效的措施用于放射性皮肤损伤的防治。因此,探索放射性皮肤损伤的机制,寻找有效的治疗靶点是提升放疗局控率延长患者生存期的关键。前期研究工作中发现脂肪酸在放射性皮肤损伤中起保护作用,但脂肪酸通过何种途径影响放射性皮肤损伤进程尚不明确。本研究将围绕脂肪酸对放射性皮肤损伤的调控作用及相关分子机制开展。

方法:利用皮肤细胞与脂肪细胞共培养模型及放射性皮肤损伤动物模型,检测皮肤细胞在电离辐射后细胞增殖、克隆形成和皮肤结构的变化明确脂肪酸对放射性皮肤损伤的影响;并采用大鼠放射性皮肤损伤模型进行脂肪酸对放射性皮肤损伤作用的体内验证。使用铁死亡抑制剂预处理皮肤细胞获取铁死亡抵抗细胞系,检测其在电离辐射后细胞克隆形成的变化明确铁死亡与皮肤细胞辐射抵抗的关系。使用不同种类脂肪酸处理皮肤细胞,通过铁死亡相关抗体、脂质过氧化荧光探针等工具,明确电离辐射后脂肪酸对皮肤细胞铁死亡的影响。此外,对脂肪酸处理前后的皮肤基因芯片进行分析,筛选铁死亡调节放射性皮肤损伤的潜在机制。

结果:与对照组相比,脂肪细胞在体内、外均可导致皮肤细胞或组织对X射线的辐射抗性;皮肤细胞可自由摄取脂肪细胞来源的游离脂肪酸;电离辐射后皮肤细胞发生铁死亡,脂质过氧化水平被脂肪酸抑制;对脂肪酸处理前后的皮肤基因芯片进行分析,发现电离辐射后硬脂酰CoA 去饱和酶(stearoyl coenzyme A desaturase, SCD)基因被明显下调,脂肪酸处理组SCD基因在电离辐射保持上调,并且与脂质过氧化具有明显相关性,其涉及的机制可能与单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acids, MUFAs)合成途径的调控有关。

结论:脂肪酸可发挥保护放射性皮肤损伤的作用,其机制可能与脂肪酸调控MUFAs合成途径关键酶SCD抑制铁死亡有关。

基于深度学习的CBCT生成CT图像质量评估

李治斌、陈龙
苏州大学附属第一医院

背景与目的：在影像引导放疗中，每日或每周获取的CBCT图像呈现了患者治疗过程中的解剖结构改变，是作为ART计划的图像来源、后期回顾计算实际累积剂量的一个理想选择。然而CBCT图像具有较大的噪声与伪影，并且HU值不够准确，难以直接用于靶区及危及器官勾画、剂量计算。本研究旨在开发一个深度学习模型用于将CBCT图像转换为CT图像，并评估生成CT的图像质量。

材料与方法：收集60例盆腔部常规用于放疗计划制作的定位CT图像，以CT图像为基础，编写程序模拟CBCT成像过程，生成投影数据并使用FDK算法进行图像重建，从而生成模拟的CBCT图像，定位CT与模拟生成的CBCT图像，二者构成CBCT-CT图像对，用于深度学习模型的训练与评估。将60例CBCT-CT图像对随机分为3组，45例作为训练集用于训练深度学习模型，5例作为验证集用于调整深度学习模型的超参数，10例作为测试集最终用于模型效果评估。采用平均绝对误差MAE、平均误差ME、结构相似性指数SSIM、峰值信噪比PSNR作为定量指标进行模型评估。人眼浏览原始图像与生成的图像，对比是否具有影像质量提升，同时观察图像细节，是否存在错误生成的情况。

结果：深度学习模型能够去除CBCT图像中的伪影与噪声，并对HU值进行校正，最终生成质量较好的CT图像。CBCT图像的MAE、ME、SSIM、PSNR分别为48.7，-1.0，0.67，30.13，生成的CT图像的MAE、ME、SSIM、PSNR分别为15.2，1.25，0.96，39.4。人眼定性评估发现，与原始CBCT相比，深度学习模型生成的CT图像在伪影、噪声方面具有明显的提升，图像质量基本与真实的定位CT相当。但是，同时也发现，深度学习模型生成的CT在图像细节方面存在不足。可以观察到生成的图像与原始CT图像在细节上存在不一致的情况，例如部分小区域低密度影缺失。

结论：深度学习模型可以用于将CBCT图像转换为CT图像，生成的CT图像具有较高的图像质量，但是仍然需要注意在图像细节上是否准确还原了原始解剖结构。

基于深度学习的前列腺癌靶区自动勾画研究

卢星辰
江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）

目的：前列腺癌是全球男性常见的恶性肿瘤之一，放射治疗作为其主要治疗手段，在早期和局部晚期病例中广泛应用。靶区勾画是放射治疗计划的核心环节，涉及临床靶体积（CTV）、计划靶体积（PTV）以及危及器官（OAR，如直肠、膀胱）的精确delineation。精准勾画直接影响治疗效果和正常组织的保护。然而，传统手动勾画依赖放射科医生或放疗物理师的经验，存在耗时长、主观差异大、难以满足大规模数据处理需求等问题。基于深度学习的前列腺癌靶区自动勾画研究旨在利用人工智能技术，通过分析医学影像（如CT、MRI、PET）实现高效、精准的靶区分割。其主要目标包括：（1）显著缩短勾画时间，提高放疗计划效率；（2）减少人工勾画的主观差异，提升结果一致性；（3）通过多模态影

像整合,增强复杂病例中靶区的识别能力;(4)推动放疗流程自动化,为个性化治疗提供技术支持;(5)探索深度学习模型在临床实践中的可行性和可靠性,为精准医疗奠定基础。

方法基于深度学习的前列腺癌靶区自动勾画研究涉及数据准备、模型设计、训练优化、后处理及临床验证等多个环节。以下详细阐述主要

方法:1. 数据准备与预处理 数据质量直接影响模型性能。研究通常使用前列腺癌患者的CT、MRI或PET影像,CT因高分辨率常用于靶区勾画,MRI提供优异的软组织对比度,PET则揭示肿瘤功能特性。预处理步骤包括:

- 图像配准:将多模态影像对齐到统一坐标系,促进信息融合。
- 归一化:标准化影像灰度值,消除设备差异。
- 数据增强:通过旋转、翻转、缩放、添加噪声等操作扩充数据集,提升模型泛化能力。
- 标注:由专家手动标注靶区和危及器官作为训练标签。针对标注数据不足,部分研究采用半监督学习或伪标注技术。

2. 模型架构 深度学习模型是靶区勾画的核心,常用架构包括:

- 卷积神经网络(CNN):早期研究使用2D CNN,但其无法充分利用三维影像信息。
- U-Net及其变体:U-Net以编码-解码结构和跳跃连接著称,3D U-Net、V-Net等三维扩展模型在靶区分割中表现优异。
- 注意力机制:引入self-attention或channel-attention,增强模型对靶区边界的关注能力。
- Transformer-based模型:如Swin-UNet、TransUNet,结合全局和局部特征,适用于复杂靶区分割。

3. 训练与优化 模型训练多采用监督学习,损失函数设计对精度至关重要:

- Dice损失:衡量预测与真实区域的重叠,适合处理不平衡数据。
- 交叉熵损失:增强像素级分类精度。
- 组合损失:结合Dice、交叉熵或边界损失,综合优化性能。优化器以Adam为主,部分研究使用SGD以提升稳定性。为应对数据不足,迁移学习、数据增强及半监督学习被广泛应用。

4. 后处理与评估 分割结果常需后处理以优化边界:

- 形态学操作:消除小孔洞或噪声。
- 条件随机场(CRF):优化边界平滑度。评估指标包括:
- Dice相似系数(DSC):目标为0.85以上,衡量重叠率。
- Hausdorff距离(HD):评估边界偏差。
- 灵敏度与特异度:反映靶区识别和误分割情况。
- 体积差异:验证临床适用性。

5. 临床整合 为实现临床应用,模型需嵌入放疗计划系统(如Eclipse、RayStation),测试其与临床工作流的兼容性。验证内容包括时间效率、一致性及治疗计划可靠性。

结果基于深度学习的前列腺癌靶区自动勾画研究在精度和效率上取得显著进展。以下为主要

结果:1. 分割精度:当前模型在CT和MRI上的Dice系数普遍达到0.85-0.90,优化的3D U-Net、Transformer模型甚至接近0.95。

2. 时间效率:自动勾画将靶区勾画时间从数小时缩短至数分钟,显著提高了放疗计划效率。Kazemifar等(2020)报道,深度学习模型在CT影像上的勾画时间平均为2-5分钟。

3. 一致性:自动勾画结果与多医生手动勾画的变异性相比,表现出更高的一致性,减少了主观差异。Clark等(2019)研究显示,模型与专家勾画的DSC差异小于5%。

4. 多模态应用:结合CT和MRI的模型在复杂病例(如肿瘤侵犯周围组织)中表现更优,Dice系数较

单模态提升约5-10%。

结论：基于深度学习的前列腺癌靶区自动勾画技术显著提升了放疗计划的效率和精度，Dice系数接近或超越人工勾画，勾画时间大幅缩短，展现出推动放疗自动化的潜力。然而，当前研究面临以下挑战：

1. 数据异质性：不同设备和机构的影像数据差异影响模型泛化。
2. 多模态融合：整合CT、MRI、PET的算法需进一步优化。
3. 可解释性：深度学习模型的黑盒性质限制临床信任度。

中性粒细胞胞外诱捕网介导脂代谢重编程引起放疗耐受的机制研究

赵丹妮、戴春华、王旭
江苏大学附属医院

目的：探究中性粒细胞胞外诱捕网（NETs）介导脂代谢重编程引起放疗耐受的具体机制，为临床治疗提供潜在靶点。

方法 本研究通过RNA-seq测序筛选放疗后差异表达基因并进行KEGG通路富集分析，采用流式细胞术和免疫荧光染色检测中性粒细胞浸润及NETs形成情况，并利用CSF3R-/-和PAD4-/-基因敲除小鼠模型验证其功能。通过细胞因子芯片筛选结合ELISA检测CXCL2表达水平，采用中和抗体抑制实验探究其对中性粒细胞及NETs的调控作用。在体外建立肿瘤细胞与NETs上清共培养体系，运用流式细胞术检测细胞死亡类型，并通过扫描电镜观察细胞超微结构改变。采用CRISPR-Cas9基因编辑技术筛选关键基因，结合Western blot和基因敲除实验验证CAV1的功能。通过脂代谢组学分析、BODIPY染色和共聚焦显微镜观察脂滴形成情况。利用CCK8实验筛选NETs活性成分，Western blot检测S100A8/A9表达，并应用特异性抑制剂抑制S100A8/9和RAGE后进行功能验证。最后通过荷瘤小鼠模型，结合NETs抑制剂（DNase I）、S100A8/9抑制剂（Paquinimod）、RAGE抑制剂（FPS-ZM1）与放疗和免疫治疗的联合干预，评估治疗效果。

结果：（1）RNA-seq结果显示放疗后炎症相关通路和NETs通路显著显著激活，体外实验证实中性粒细胞和NETs能显著恢复放疗后肿瘤细胞活力，CSF3R-/-和PAD4-/-基因敲除小鼠模型显示肿瘤生长显著减缓，证实了中性粒细胞与NETs在放疗抵抗中的关键作用。（2）放疗诱导的CXCL2上调促进中性粒细胞募集和NETs形成，而CXCL2抑制可逆转这一现象。（3）流式细胞术检测发现NETs抑制放疗后铁死亡，扫描电镜发现NETs减轻放疗引起的铁死亡相关损伤改变，体内动物实验进一步验证了NETs抑制放疗后铁死亡。（4）Western blot检测发现NETs能够促进CAV1表达，体内外敲减CAV1抑制NETs介导的放疗耐受及铁死亡。（5）流式细胞术和激光共聚焦实验表明CAV1敲减减少了放疗后脂滴的生成，而DGAT抑制剂的使用能够减少NETs对恢复放疗后肿瘤细胞活力的影响以及恢复放疗引起的铁死亡。（6）Western blot和激光共聚焦检测出了NETs中S100A8/A9的表达，抑制S100A8/A9和RAGE减少了NETs对恢复放疗后肿瘤细胞活力的影响、减少了放疗后NETs引发的脂滴生成并恢复了放疗对肿瘤细胞的杀伤作用。（7）使用NETs抑制剂、S100A8/9抑制剂和RAGE抑制剂消除NETs，放疗联合免疫治疗后肿瘤的生长明显减慢。

结论：放疗后肿瘤微环境中CXCL2水平显著升高，驱动NETs生成，NETs通过S100A8/A9/CAV1/

RAGE通路促进脂滴生产抑制肿瘤细胞铁死亡,进而介导放疗抵抗。

关键词 放疗;放疗耐受;中性粒细胞;脂代谢重编程

长链非编码RNA LINC00188通过m6A 修饰调控LMP-1促进鼻咽癌侵袭转移的机制研究

黄腾

江苏省中医院

目的:EB病毒基因BNLF1编码的EBV潜伏膜蛋白1(LMP-1)是重要的病毒编码蛋白,在促进鼻咽癌复发转移中发挥关键作用。本文以lncRNA为切入点,探究长链非编码RNA LINC00188调控LMP-1促进鼻咽癌侵袭转移的分子机制。

方法:利用脂质体2000转染LV-LINC00188在EBV+鼻咽癌细胞株C666-1和EBV+鼻咽癌细胞株CNE-2Z中上调LINC00188的表达;收集转移性鼻咽癌患者癌组织35例和非转移性鼻咽癌患者癌组织40例;MeRIP-qPCR检测m6A修饰水平;qRT-PCR检测细胞和组织中LINC00188的表达水平;Transwell小室检测鼻咽癌细胞迁徙和侵袭能力;RIP实验检测长链非编码RNA LINC00188与METTL3蛋白结合情况;RNA pull-down实验检测长链非编码RNA LINC00188与LMP-1 mRNA的结合情况。

结果:鼻咽癌组织样本(EBV+, LMP-1+)中证实, LMP-1 mRNA存在m6A修饰,鼻咽癌远处转移患者的组织中LMP-1 mRNA m6A修饰水平较非转移患者显著升高;长链非编码RNA LINC00188在鼻咽癌组织中异常高表达,且与T, N分期呈正相关;过表达LINC00188增强鼻咽癌细胞的迁移和侵袭能力;长链非编码RNA LINC00188在鼻咽癌组织中与LMP-1的表达呈正相关;过表达LINC00188后, MeRIP-qPCR检测结果显示上调LINC00188表达可显著上调LMP-1 m6A修饰水平。进一步,研究显示长链非编码RNA LINC00188与LMP-1 mRNA 相结合,生物信息学分析显示长链非编码RNA LINC00188有2个LMP-1 mRNA潜在结合区域。RIP和RNA pull-down实验证实,长链非编码RNA LINC00188与METTL3结合;过表达METTL3后, LMP-1的表达显著上调;RIP和RNA pull-down结果显示, METTL3与LMP-1 mRNA 相结合;过表达METTL3后, LMP-1 mRNA的m6A修饰水平和表达水平显著升高。进一步,过表达METTL3后鼻咽癌C666-1细胞的迁移和侵袭能力显著增强;挽救实验显示下调METTL3的表达可抵消过表达LINC00188后对LMP-1表达的上调作用和m6A修饰作用。

结论:长链非编码RNA LINC00188在鼻咽癌组织中异常升高,过表达LINC00188可增强鼻咽癌的迁徙和侵袭能力。长链非编码RNA LINC00188与LMP-1表达水平呈正相关,过表达LINC00188可上调LMP-1的表达。进一步研究发现LMP-1 mRNA存在m6A修饰, METTL3可与LMP-1结合并上调LMP-1 m6A修饰水平,过表达METTL3增加鼻咽癌细胞的迁徙和侵袭能力。进一步实验证实LINC00188可募集绑定METTL3对LMP-1 mRNA的m6A修饰。综上所述, LINC00188通过募集绑定METTL3调控LMP-1 m6A修饰促进鼻咽癌侵袭转移。

Screening and Mechanism Exploration of Core Compounds for Radiation-Induced Oral Mucositis Treatment Using Data Mining and Network Pharmacology

王万霞、于大海、陈乐君、王逸君、卞新禹、顾昕、黄腾、鹿红
江苏省中医院

Purpose: This study aimed to screen the core compound for the treatment of RIOM and predict the potential mechanism.

Study design and methods: Data mining was performed and a prescription database of RIOM was constructed by CNKI, Wan fang, PubMed databases; the core drug combinations were screened out. Network pharmacology was conducted to identify the key targets and core compounds of the core drug combinations. The network pharmacology results were preliminarily verified by molecular docking technology. Finally, specifically Elisa, flow cytometry, RT-qPCR and western blotting were conducted for further verification.

Results: The results of data mining revealed that the combination of Ophiopodium radix, Scutellariae radix, and Radix Rehmanniae (MD-HQ-SDH) had a strong correlation. Topological analysis identified 4 core compounds, with wogonin showing the highest confidence level. Network pharmacology was used to screen 30 intersection targets between wogonin and RIOM. Revealing that wogonin mainly acted on MAPK14, IL-6, and other core targets through 131 signaling pathways. Molecular docking verified the binding of the major active components of MD-HQ-SDH. In vitro experiments showed that the leading component wogonin may inhibit Production of ROS, and downregulate the proinflammatory cytokine expression by inhibiting MAPK/NF- κ B signaling pathway activation.

Conclusion: This study was undertaken to explore the mechanism of TCM on RIOM. We construct a core drug combination, MD-HQ-SDH, and identify a key component, wogonin, through a progressive analysis. In vitro experiments verified the reliability of the key component in the treatment of RIOM. These findings indicated that the therapeutic effect of RIOM was mainly mediated by multiple active components, acting on multiple targets and multiple pathways. This study provided a theoretical basis for the treatment of RIOM with TCM and lay a foundation for the development and application of subsequent drugs.

The Mechanism of miR-450a-5p Regulating Radiosensitivity Through Modulating Stemness in Hepatocellular Carcinoma Cells

Xinyu Bian

Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine

Objective Enhanced stemness is a critical factor contributing to radiotherapy resistance in hepatocellular carcinoma (HCC) cells and a key constraint to therapeutic efficacy. This study aims to investigate how miR-450a-5p influences HCC radiosensitivity by regulating the m6A methylation and expression levels of stemness-related transcription factors. Addressing these fundamental questions will clarify the regulatory role of m6A methylation in HCC stemness and provide novel strategies to reverse radiotherapy resistance.

Methods Lentiviral transfection was employed to establish HCC cell lines with miR-450a-5p overexpression or knockdown. Colony formation assays were performed on stable cell lines and controls post-X-ray irradiation, with the single-hit multi-target model used to calculate cellular parameters D0 and Dq. Intracellular reactive oxygen species (ROS) levels were detected via dihydroethidium (DHE) staining and fluorescence-activated cell sorting (FACS). DNA double-strand breaks (DSBs) were assessed by γ -H2AX immunofluorescence. Apoptosis was measured using PE Annexin V staining and flow cytometry. Autophagosome formation was observed via transmission electron microscopy (TEM). A nude mouse subcutaneous xenograft model was established, and tumor response to 8 Gy irradiation was evaluated to determine the in vivo impact of miR-450a-5p on radiosensitivity.

Morphological and ultrastructural changes post-radiation using light/electron microscopy. Effects of polyamines or the inhibitor efflornithine on radiosensitivity using colony formation and ROS assays. Mechanisms linking miR-450a-5p to radiosensitivity were explored through Western blotting, MeRIP-qPCR, and mass spectrometry to quantify polyamine levels of m6A methylation and expression levels of stemness transcription factors.

Results: miR-450a-5p significantly enhanced HCC cell radiosensitivity, while polyamines and efflornithine antagonized/potentiated this effect. Mechanistically, miR-450a-5p inhibited AMD1, reducing intracellular spermine and spermidine levels. This elevated m6A methylation on stemness-related transcription factor mRNAs, promoting their degradation and suppressing expression, ultimately sensitizing HCC cells to radiotherapy.

Conclusion: This study confirms miR-450a-5p as a pivotal regulator of stemness-mediated radiosensitivity in HCC, revealing a novel mechanism involving the AMD1-polyamine-m6A axis. These findings provide a theoretical basis for developing radiosensitization strategies and identifying new therapeutic targets to improve HCC treatment outcomes.

Development of the BNCT treatment planning functions based on MCX

Wen Shang

Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine

In the Boron Neutron Capture Therapy process, a suitable treatment planning system is crucial for dose calculation and plan specification. Based on the in-house Monte Carlo neutron-photon transport software MCX, this research has developed the special functions for treatment planning. The software includes native support for the DICOM protocol through the introduction of DCMTK, automatic 3D voxelization modeling of phantom files, and automatic data post-processing and evaluation, such as dose volume histogram (DVH) generation. MCX can now complete the formulation and verification of the BNCT treatment plans in a standardized manner.

A numerical experiment was developed for a specific patient case in this research. A three-dimensional voxelization model of the head was build based on the Hounsfield Unit (HU) values extracted from the patient's CT image. The number of voxel grids reaches to 28835840. Slices of the CT images and the cross-sections of the calculation model at two typical locations are selected and displayed. Slice 49 can show a complex human structure, and slice 85 is the largest cross-section of the patient's tumor. The source beam of the therapy case has a single direction from top to bottom, with 5cm diameter. The energy spectrum consists of three components: 10% thermal neutrons, 89% epithermal neutrons and 1% fast neutrons, with each component following a typical $1/E$ spectrum. The case is running under 2048 batches on a 64-core computer, each batch has 1×10^5 particles, with a total of 200 million particles.

The calculation completed with only 24 minutes with the tally results of the three-dimensional dose distribution of the entire model. Based on the results, we analyzed the neutron dose, photon dose, and their relative standard deviation (RSD), and also compared the RSD of the neutron dose at different slices. For slice85, RSD of the calculated results is no more than 10% in 87% of the voxel grids and no more than 20% in 98% of the voxel grids. For slice49, RSD of its calculated results was no more than 10% in 63% of the voxel grids and no more than 20% in 89% of the grids. Further, for entire 3D voxel model, RSD of the calculated results is no more than 10% in 52% of the voxel grids and no more than 20% in 83% of the voxel grids. It shows that the reliability of MCX is enough, and the performance of complex human body structures in deep depth is also excellent. The above results demonstrate that MCX can perform BNCT dose calculation accurately and efficiently, confirming its feasibility in solving radiotherapy dose-related challenges. Further verification will be conducted with additional numerical examples as part of ongoing development and functionality improvements.

“金标”引导在肝部肿瘤SBRT放射治疗中的应用

郭昌、冯勇、徐庚、高瀚、王丽君、陈震章、孙丽、翟振宇

江苏省肿瘤医院(江苏省肿瘤防治研究所)

目的：采用“金标”评估肝部肿瘤在进行DIBH下SBRT放射治疗过程中靶区位置的准确性。

方法：10例行SBRT放疗的肝部肿瘤患者，对患者进行DIBH的呼吸训练和评估，达标后在CT引导下在肿瘤边缘不同层面植入2-4颗“金标”。一周后待“金标”位置稳定后，再行DIBH下的定位CT扫描，患者DIBH的容差阈值范围设定为2-3mm。放疗采用FFF模式下的VMAT技术。治疗前进行深吸气屏气技术下的CBCT扫描进行影像引导，配准以“金标”为主要参考点并兼顾肿瘤周边一些解剖结构进行；治疗过程中每间隔200MU拍摄2D-KV影像，并实时与CT虚拟平片中的“金标”的配准，若“金标”超出治疗前设定的3mm阈值则中止治疗并让患者调整呼吸。治疗期间观察患者的依从性和耐受性，患者如不耐受进行休息。治疗完成后，再行深吸气屏气技术下的CBCT扫描。离线分析治疗过程中每次2D-KV影像中“金标”的位置偏差。分析不同分次CBCT中“金标”的相对位置，监测患者疗程中（后）“金标”是否存在位移。

结果：患者均可耐受治疗，完成单次治疗时间为 20 ± 13 min。患者治疗前后CBCT的金标位置有较好的一致性；离线分析出束期间10例患者的“金标”的位置偏差平均为2.5-4.3mm,标准差的范围为1.1-2.4mm。不同患者间差别较大。其中第三例患者靶区位于肝上缘靠近膈肌位置，治疗过程中监测到“金标”多次偏移超过3mm阈值，最高达8.2mm。DIBH设置的阈值越小，肿瘤位置重复性越好，但需患者配合度好，否则增加治疗时间。

结论：尽管在治疗前进行了以“金标”为主要参考的CBC配准修正了摆位误差，治疗中采用了较小的DIBH容差阈值，但治疗过程中由于患者每次深吸气屏气量并不完全一致，通过“金标”的二维影像仍能发现分次内的位置偏差。患者治疗前良好的呼吸训练至关重要。为了提高治疗的准确性，在采用DIBH技术进行肝脏SBRT时，有必要对肿瘤或其可靠的内部标记物进行实时监测。

颈椎C7至胸椎T7段区域的放疗摆位误差控制

康锋

江苏省中医院

目的：在放射治疗中，颈椎C7至胸椎T7段的摆位误差控制对治疗的精确性和患者的预后具有重要影响。由于该部位有活动度最大肩关节，邻近重要器官心脏和脊髓及呼吸幅度，紧张形态较易出现偏差，摆位误差可能导致严重的并发症，边缘剂量不足等问题。本研究旨在探讨颈椎C7至胸椎T7段放疗摆位误差的来源、控制技术的发展及其在临床应用中的效果。

方法：本文通过检索和分析近十年国内外有关颈椎C7至胸椎T7段放疗的相关文献，系统总结了该区域放疗摆位误差控制的最新技术进展。研究方法包括对比不同摆位误差控制技术，如影像引导放疗（IGRT）、调强放疗（IMRT）及四维CT（4D-CT）等的应用效果，并评估其在减少误差、提高靶区精

准性和保护周围正常组织方面的优势。同时,本文还探讨了患者固定装置的改进以及呼吸控制技术对摆位误差的影响。

结果:研究显示,颈椎C7至胸椎T7段区域的摆位误差主要来源于患者体位不稳定紧张形体出现落差、呼吸运动、以及治疗过程中脊椎的微小位移。IGRT技术通过实时影像监控显著减少了该区域的摆位误差,特别是在复杂病例中,其精度得到了显著提高。IMRT技术通过多方向的辐射调控有效减少了放射剂量对脊髓及周围组织的损伤。4D-CT技术通过对呼吸运动的动态监测,有效控制了摆位误差,并进一步提高了放疗的精准度。固定装置的改进,如采用个体化的头枕、真空袋、体膜,结合呼吸门控技术,充实颈椎C7至胸椎T7段区域空缺区域控制可控变化条件使摆位误差进一步降低。

结论:针对颈椎C7至胸椎T7段区域的放疗摆位误差控制技术在本次比较总结中取得了显著进展。IGRT、IMRT、4D-CT及个性化定制等技术的结合应用显著提高了放疗的精度,减少了患者的治疗风险,确保精确放疗。然而,由于该区域的解剖复杂性及个体差异,未来仍需进一步优化摆位误差控制技术,特别是在呼吸控制与患者固定装置的精细化方面,以确保放射治疗的最大疗效和安全性。

精确放射治疗技术在老年肿瘤患者治疗中的应用

徐冉

江苏省中医院

目的:随着老龄化的加重,老年肿瘤患者逐年上升,由于老年患者通常合并多种基础疾病,生理功能衰退,及对治疗耐受性的降低。放射治疗作为肿瘤综合治疗的重要手段之一,在老年患者中的应用形式,需平衡疗效,注重安全性和稳定性,选择出最为合适的治疗方案。分析精确放射治疗技术在老年肿瘤患者治疗中的固定效果和摆位准确性及重复性舒适性,为优化老年肿瘤综合治疗提供依据。

方法:选择于2021年3月到2024年12月在本院接受放射治疗的老年肿瘤患者共100例,作为本次研究的入组对象,根据抽签法进行分组,每组各50例,分别为观察组和对照组。对照组实施调强放射治疗方式,采用热塑体膜的固定方式,观察组患者实施调强放射治疗方式,采用真空垫固定方式,通过锥形束CT(cbet)的辅助验证,对比两组患者的验证数据以及临床治疗效果和皮肤反应,并且分析两组患者的验证数据差异和固定方式的便捷性及生活质量差异。

结果:通过图像引导放疗(Igrr)可减少摆位误差,在定位阶段根据老年患者的实际情况选择更合适更加安全的固定方式,有助于减少摆位误差,提高摆位的重复性,患者的舒适性。观察组患者的总有效率为(95.56%),明显高于对照组患者的(82.22%),组间数据差异较大,具有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的不良反应发生率为(37.78%)、对照组患者的不良反应发生率为(71.11%),组间数据差异较大,具有统计学意义($P<0.05$)。

结论:精确放射治疗技术在老年肿瘤患者治疗中是老年肿瘤患者安全有效的选择,技术进展显著改善了治疗精确性和准确性,个体化方案需结合患者机体功能状态,能够有效的增强患者的临床治疗效果和摆位的准确性,以及治疗过程中的舒适性,患者在减少不良反应发生率的同时,还有利于提升患者的预后康复状况,对于脆弱性老年患者,根据起身体状态,优先选择姑息性放疗值得临床推广。

关键词:精确放射治疗;老年;肿瘤;热塑膜;固定方式

AccuLearning软件分割MRI图像危及器官 在海马屏蔽全脑放疗中的可行性

李亮、薛冰、范雪梅、刘莹、丁昕
徐州医科大学附属医院

目的：全脑放疗是目前针对各种脑转移瘤患者的有效治疗模式之一，与标准全脑放疗相比，海马屏蔽全脑放疗（HA-WBRT）可降低神经认知毒性，但 HA-WBRT 的勾画和计划制定比标准全脑放疗更复杂且耗时。目前市面上的商业软件大多聚焦于CT图像的器官分割，缺乏MR自动分割准确性与剂量分布影响的系统性关联研究，尤其是在海马屏蔽全脑放疗中，海马等正常组织的器官在MR图像下更清晰。本研究旨在评估人工智能商业软件（AccuLearning）在海马屏蔽全脑放疗（HA-WBRT）中MR图像自动分割海马体等正常组织的准确性及其对剂量分布的影响，探讨其在提高放疗计划精度和效率方面的潜力。

方法：回顾性分析 100 例接受 HA-WBRT 患者的 3D T1 序列 MRI 图像，其中 80 例用于训练自动勾画模型，20 例用于自动勾画，并进行专家修改。将自动勾画结果与手动勾画结果对比，几何评估指标包括戴斯相似系数（DSC）和95% 豪斯多夫距离（95%HD），剂量学评估12个危机器官（海马体、晶状体、视神经和眼球等）的剂量参数。

结果：在 20 例测试病例中的海马体自动分割结果都可接受，无需人工干预。自动勾画时间明显小于手动勾，中位处理时间为 9 分 59 秒（范围 6 分 53 秒至 13 分 31 秒）。自动勾画集（AI）和自动勾画后专家修改集（AI-edit）总体平均DSC 和95% HD 所有目标分别大于0.8,小于7mm 人工修正后（AI-edit 组），左、右海马体 DSC 分别提升至 0.86 ± 0.06 和 0.87 ± 0.03 ，95% HD 分别降至 3.86 ± 0.6 mm和 3.71 ± 0.63 mm，表明自动分割具有较高的几何精度。剂量学分析显示，所有自动分割计划都符合RTOG-0933标准。自动分割计划的PTV剂量分布与手动分割计划无显著差异，且海马体的剂量限制得到有效控制。

结论：人工智能商业软件在海马屏蔽全脑放疗中具有较高的自动分割准确性和剂量控制能力，可显著提高放疗计划的效率和精度。

不同扫描高度对西门子CT模拟定位机图像质量的影响

庄洁颖、时飞跃、陈飞
南京市第一医院

目的：利用西门子CT模拟机，实验分析获得水模体的CT图像数据，探讨不同扫描序列下，不同扫描高度对CT图像噪声、均匀性以及水的CT值的影响。

方法：使用的设备为西门子SOMATOM Sensation Open CT模拟机，孔径大小为820mm。扫描使用的模体为西门子厂家提供的一套质控模体组，该质控模体组中包含的水模体模块为Model No. 4806977，外直径为200 mm，玻璃壁厚约5 mm，其中充满水。扫描时，取下CIVCO碳纤维平板床，使用L形支架将

模体组固定在凹面检查床头端。调节检查床的高度和位置,使内置定位激光灯与模体组的参考标记重合。后续通过调节扫描高度进行扫描。使用的扫描序列分别是RT_Abdomen、RT_Head、RT_Neck、RT_Pelvis、RT_Thorax、RT_Extremity;分别用这些扫描序列扫描水模体在高度105、130、155、180、205、230、255、280的情况下获得的CT图像。本研究中参照程序自动勾画的ROI,在CT主机工作站Syngo的Viewing界面中,使用手动勾画ROI的方式,选取每组扫描图像的中间层,得到所选图像上半径为4 cm(面积50.01 cm²,像素点数为20974)的ROI区域的SD值,即图像噪声值;水的CT值为手动测量,以测量所选层面中心位置为准;均匀性是在所选图像中先在中心勾画一个ROI区域,其后分别在12点、3点、六点、九点方向各勾画一个ROI区域。通过四个方向ROI区域的mean值与中心ROI区域mean值比较分析得到噪声值。将上述所得到的数据进行统计分析。

结果与讨论:通过数据分析,RT_Abdomen序列不同扫描高度噪声值在4.9–6之间;RT_Head序列不同扫描高度噪声值在3.5–4.4之间;RT_Neck序列不同扫描高度噪声值在6.7–8.2之间;RT_Pelvis序列不同扫描高度噪声值在5.3–6.5之间;RT_Thorax序列不同扫描高度噪声值在7.2–8之间;RT_Extremity序列不同扫描高度噪声值在5.5–6.9之间。数据显示各个扫描序列下,高度在105以及280的时候,噪声值变化偏高,其余高度得到的图像噪声值与中间位置180图像噪声值变化较小。而图像的均匀性数据经过分析得到的是U形的曲线图,即除了中间高度180位置以外,其他高度下扫描的影像均匀性不佳,280高度均匀性数值最高。水的CT值数据显示在RT_Neck、RT_Pelvis两个扫描序列下高度为280时数值变化最大,分别为-3.4、-3.6。

由于放疗定位为精确定位,图像CT值的准确性将直接影响放疗计划系统剂量计算准确性,图像噪声可以影响图像的质量,是其敏感因素。因此,水的CT值及图像噪声的稳定性对于放疗定位及后续工作至关重要。数据分析可见,该西门子CT模拟机水的CT值和图像噪声,均匀性在水平高度180时较稳定,扫描的位置不可过高或过低以免影响图像质量。

不同放疗技术对乳腺癌保乳术后靶区覆盖与危及器官保护的影响

宋亚顺

南京医科大学附属淮安市第一人民医院

目的:本研究旨在系统比较三种主流放射治疗技术——三维适形放疗(3D-CRT)、固定野调强放疗(IMRT)和容积旋转调强放疗(VMAT)在早期左侧乳腺癌保乳术后放疗中的应用效果。

方法:本研究纳入2023年1月至2024年12月期间在我院接受治疗的20例I-IIa期(pT1-2N0M0)左侧乳腺癌保乳术后患者。每位患者分别制定3D-CRT、IMRT(7野均分方案)和VMAT(双弧旋转照射)三种放疗计划,处方剂量统一设置为PTV 50Gy/25F。剂量学评估采用多项指标:靶区覆盖质量通过适形性指数(CI)和均匀性指数(HI)评价;危及器官评估包括心脏(V5、V20、V30、V40、Dmean、Dmax)、双肺(V5、V20、V30、V40、Dmean)和脊髓(Dmax)等关键参数;计划执行效率则通过总机器跳数(MUs)和计划输出时间衡量。采用R软件(v4.2.2)进行统计分析,使用配对t检验和Wilcoxon符号秩和检验比较组间差异,显著性水平设为 $p < 0.05$ 。

结果:三种放疗技术在多个评估维度上表现出显著差异。在靶区覆盖方面,VMAT展现出最优异的性能,其适形性指数($CI = 0.88 \pm 0.03$)显著高于IMRT($0.81 \pm 0.78-0.84$)和3D-CRT(0.62 ± 0.06)

($p<0.001$)，均匀性指数($HI=0.08\pm 0.02$)也明显优于其他两种技术($p<0.001$)。在危及器官保护方面，VMAT在心脏保护方面表现突出，心脏V20(3.8%)较3D-CRT(13.7%)显著降低($p<0.001$)，左前降支最大剂量平均降低1,396cGy($p<0.001$)。对于同侧肺的保护，VMAT也显示出优势，左肺V40仅为3.0%，显著低于3D-CRT的14.8%($p<0.001$)。然而，VMAT在脊髓保护方面表现欠佳，其脊髓最大剂量(446cGy)显著高于3D-CRT(49cGy)($p<0.001$)，且会导致更高的对侧肺低剂量照射(右肺V5=20%)。相比之下，3D-CRT虽然在靶区适形性($CI=0.62\pm 0.06$)方面表现最差，但在脊髓保护(最大剂量49cGy)和对侧肺保护(右肺V5=0%)方面具有明显优势。IMRT技术则在各项指标上呈现出中间状态。在计划执行效率方面，VMAT总机器跳数($MUs=720$)显著高于3D-CRT(375)和IMRT(576)($p<0.001$)，但其计划输出时间(108秒)却短于IMRT(154秒)($p<0.001$)。提示VMAT在保证治疗精度的同时，不会显著延长实际治疗时间。

结论：本研究通过系统的剂量学比较，揭示了三种放疗技术在早期左侧乳腺癌保乳术后放疗中的各自优势和局限性。VMAT在靶区适形性和均匀性方面表现最优，适合对靶区覆盖精度要求高的病例，其在心脏和同侧肺保护方面的优势也使其成为心脏风险较高患者的理想选择。然而，该技术在脊髓保护和对侧肺低剂量照射方面的不足需要引起重视。3D-CRT在脊髓保护和对侧肺保护方面的优势使其仍然是某些特定病例的合理选择。IMRT技术则提供了一个平衡的选择，在靶区覆盖和部分危及器官保护方面都达到了可接受的水平。临床实践中，建议根据患者个体情况(如心脏功能、肺功能状况、脊髓耐受性等)和肿瘤特征(如靶区大小、位置等)来个性化选择放疗技术。

基于输入特征和训练技巧提升预测射野通过率性能的研究

宋威、尚文、李春迎、于大海

江苏省中医院

目的：研究基于日志文件提取多种计划执行参数和测量多叶光栅的透射系数分布，分析其作为深度学习神经网络的输入特征，对预测射野通过率性能的影响。

方法：回顾性的选择在我院放疗科接受过放疗的头颈部、胸腹部、盆腔肿瘤患者203例，共1174个IMRT射野，使用瓦里安Eclipse 15.6计划系统计算每个射野的剂量分布，并使用PTW 729二维电离室矩阵测量相应射野的剂量分布；使用科室内部编写的Python程序提取计划执行过程中生成的日志文件中叶片对间隙，叶片速度，实际射野通量误差多种机器执行参数信息，同时测量多叶光栅的透射系数二维分布，将这些信息预处理，获取共8个二维矩阵，作为训练深度学习模型Unet++的输入特征，以预测射野通过率。总共1174个射野中的784个、196个、194个分别划分为训练集、校验集和测试集，采用5-fold训练方式，并使用加权损失函数和重采样方式应对存在的样本类别不平衡问题。通过计算不同输入特征的重要性排序，按照特征的重要性排序，逐渐剔除得分最低的特征，训练一系列不同数目输入特征的预测模型，与前期研究报道中使用计算剂量分布或通量分布单一输入特征训练模型的方式进行比较，获得在不同通过率射野中预测准确性和ROC曲线下面积(AUC)的差异。

结果：在通过射野的准确性差异不明显分别为， 1.94 ± 1.02 ， 1.83 ± 1.00 ， 2.09 ± 1.13 ， 1.87 ± 1.08 ， 1.86 ± 1.04 ， 1.79 ± 1.17 ， 1.93 ± 1.03 ， 2.21 ± 1.05 ， 1.92 ± 1.11 ， 1.86 ± 1.14 ；在失败射野中多个输入特征的模型准确性较高 5.33 ± 2.01 ， 5.56 ± 1.00 ， 5.49 ± 1.13 ， 5.52 ± 1.08 ， 5.71 ± 1.04 ， 6.09 ± 1.17 ， 5.94 ± 1.03 ， 5.97 ± 1.05 ， 6.27 ± 1.11 ， 6.43 ± 1.14 ；使用多种输入特征模型的AUC超过0.800，明显高于单一输入特征模型(分别为0.701，0.723)，其中单一速度输入特征的预测模型的AUC最高为0.838，具有

最佳的分辨通过射野的能力；AUC与失败射野的预测误差呈显著负相关（ $r = -0.717$ ， $p = 0.006$ ）。

结论：使用计划执行过程特征和多叶光栅透射系数分布特征可以提高射野通过率预测的准确性，增加预测模型对失败射野的分辨能力。深度学习预测模型可以作为免测量的计划后的实时验证方式和患者放疗疗程中的连续计划通过率的预测工具，能够提高放疗的安全性，同时减少物理师的工作量和提升工作效率。

晶格空间分割放疗技术应用于大肿瘤照射时的几何参数与剂量评估研究

倪婕、姚怡敏、吴涛、甘广辉、陈龙、詹蔚、秦颂兵
苏州大学附属第一医院

目的：目前晶格空间分割放疗技术（Lattice radiotherapy, LRT）技术在大肿瘤治疗中尚无统一的布点标准，计划评估参数也各有差异。本研究旨在系统分析临床中常用的各类布点方式，量化其对靶区和正常组织器官的剂量学影响，探究不同计划评估参数的差异，从而为LRT的治疗计划提供理论依据。

方法：本研究采用大分割分次治疗模式，处方剂量为60Gy/6次。基于Edge加速器应用6MV FFF射束（1400MU/min）开展放疗计划设计。研究基于高分辨率模体（分辨率和层厚均为1mm）进行计算，设定靶区 GTV 为底面半径 5cm、长 10cm 的圆柱体。为有效减少勾画误差，通过代码生成直径 1cm和1.5cm的精细结构 PTV_Lattice，其布点严格遵循 SFRT 计划要求。根据文献调研临床中常用的几何布点方法，不同方法的小球直径 d_r 、球心距离 d_x 和层厚 d_z 有所不同。本研究选取三种常见布点方式：规则立方体布点（组1、组2）、旋转立方体布点（组3、组4）、六方密集堆布点（组5、组6）。统计每组PTV_Lattice体积与GTV体积的百分比。按照SFRT的技术要求制订临床计划，将PTV_Lattice的D90%归一于处方剂量 D_p ，统计GTV的剂量学参数D10%、D90%、D50%、Dmean以及各环的最大值D1%和平均值Dmean，记录各个计划的跳数和出束时间。根据Grams等人（2022）提出的峰谷比计算公式和Prado等人（2024）提出的平均峰谷比计算方法得到每个计划的两个峰谷比数值PVDR10/90和PVDRmean。通过 Pearson 相关系数分析剂量学参数与PTV_Lattice 体积的相关性，并运用统计学方法对比各组剂量学数据差异。

结果与结论：三种布点方式下，PTV_Lattice 体积占 GTV 的百分比介于 1.12%–3.36% 之间；剂量学参数与 PTV_Lattice 体积呈显著相关（ $p < 0.01$ ）。不同峰谷比计算方法结果差异显著；PVDR10/90 范围为 7.50–12.69，PVDRmean 为 1.61–5.44。由于计划调制度高，总出束时间达 12.2–15.0 分钟。

研究表明，布点方式显著影响靶区剂量分布及计划效率，不同峰谷比定义方式对 SFRT 计划评估有重要影响，本研究为临床精准选择布点策略提供了量化依据，为进一步研究疗效和计划之间的关系奠定了物理剂量学基础。

基于分光光度计预测头颈部肿瘤放射治疗期间 早期放射性皮炎的前瞻性研究

孙彦泽、严腾飞、韩文敏、王国飞、严利明、陈列松、田野
苏州大学附属第二医院

目的：放射性皮炎是头颈部肿瘤患者在放疗期间普遍面临的毒副反应。然而，受患者肤色等多种因素影响，医生个人主观评估放射性皮炎的发生及分级常存在偏差和滞后性。分光光度法作为一种客观可靠的工具，可用于准确评估放射性皮炎的严重程度。在治疗早期阶段若能对毒性进行有效预测，将为临床医生提供及时干预的依据，从而优化患者管理。本研究的目的是评估皮肤毒性与使用分光光度计测量的特征值之间的相关性，在头颈部肿瘤早期放疗阶段预测2级及以上的RD发生并重新评估既有风险因素，并开发一个预测患者皮肤对放射治疗反应的模型。

方法：本研究采用前瞻性设计，纳入2024年3月至2025年5月期间，在我院接受根治性放射治疗的30例鼻咽癌患者。在每次放射治疗开始前，使用分光光度计对患者颈部皮肤指定的四个区域进行测量。通过 L^* 、 a 和 b 值对皮肤颜色变化进行量化评估，共计获取约3960个数据点。这些Lab色彩空间值将用于放射性皮炎的半定量评估。放射性皮炎的临床分级将依据不良事件通用术语标准（CTCAE）5.0版指南进行评估。患者将被分为两组：急性放射性皮炎轻度组（ $\leq$ I级）和中重度组（ $\geq$ II级）。同步记录患者的放射治疗计划数据，包括受照皮肤区域的最大剂量（ D_{max} ）和平均剂量（ D_{mean} ），以及颈部照射区域的淋巴结受累情况。比较急性放射性皮炎轻度组和中重度组在治疗过程中Lab色彩空间特征（ L^* 、 a 和 b 值）的变化趋势。进行特征重要性分析，以识别与 $\geq$ II级放射性皮炎发生显著相关的 L^* 、 a 和 b 值。采用Spearman相关性分析，探讨皮肤受照剂量（ D_{max} 、 D_{mean} ）、淋巴结、Lab色彩空间的 L^* 、 a 和 b 值与急性放射性皮炎各级别之间的相关性。P值小于0.05被认为具有统计学意义。利用机器学习算法开发并进行交叉验证，构建一个预测 $\geq$ II级放射性皮炎发生的模型。模型的性能将通过受试者工作特征曲线下面积（AUC）、精确度（precision）和敏感度（sensitivity）等指标进行评估。

结果： a^* 值与医生评估的放射性皮炎严重程度呈显著正相关。皮肤累积剂量以及初始肤色较深被确定为发生重度（ $\geq$ II级）放射性皮炎的独立风险因素。从分光光度计测量获得的特征值中， Δa 和 ΔE （肤色和红斑变化值）被识别为与皮肤毒性显著相关的重要指标。基于支持向量机（SVM）算法，利用在皮肤累积剂量20–35 Gy范围内获取的 Δa 和 ΔE 值，构建了一个预测 $\geq$ II级放射性皮炎发生的模型。该模型达到了平均0.722的受试者工作特征曲线下面积（AUC），0.69的精确度和0.71的敏感度。

结论：本研究结果提示，通过分光光度计进行的客观分析，能够为头颈部肿瘤患者放疗期间的颈部皮肤毒性提供更详细、更可靠的评估。特别是， L^* 、 a 和 b 值（尤其是 Δa 和 ΔE 的变化）可作为预测 $\geq$ II级急性放射性皮炎发生的早期有效指标。这些客观指标有望补充甚至部分替代当前基于医生主观判断的视觉评估方法，从而为临床医生提供更及时的决策支持，优化放射治疗引起的急性皮肤毒性管理。

Influence of the bolus materials on the dose deposition of electron beam radiotherapy

Dong Kong, Lin Hui, Bo Yang, Jianfeng Huang, Yutian Zhao, Ke Gu
肿瘤放疗科

Background: In this study, Geant4 were used to compare the effects of different bolus materials on dose deposition during electron beam radiotherapy. **Materials and Methods:** Using Geant4, bolus was constructed at the distance of 100 cm from the accelerator source with a 30 cm × 30 cm area and varying thicknesses. The materials included water, glycerol, polystyrene, and silica-gel. A tissue phantom was constructed adjacent to the bolus, and voxels were placed in it to record the dose deposition as the 6 MeV and 9 MeV electron beams traveled through it. The maximum doses, effective therapeutic depths (ETDs), and dose distributions after ETDs were compared. **Results:** As the bolus thickness increased, the depth of maximum dose (dmax) was pulled towards the surface of the phantom in a linear manner, with different coefficients depending on the bolus material. The onset depth of ETD became shallower, until it reached the phantom surface. For the same thickness of bolus, if ETDs did not start on the surface, the sizes of regions for ETD were similar, the onset depths followed the order of silica-gel < glycerol < water < polystyrene. However, if ETDs started on the surface, the sizes were in the order of silica-gel < glycerol < water < polystyrene. The relative dose after ETDs were generally in the order of silica-gel > water > glycerol > polystyrene. **Conclusion:** The impact of bolus materials on the dose distribution of electron beams is significant.

基于转录组学分析揭示放射性肺损伤诱导的分子改变与衰老相关基因网络的关联

郭浩淳¹、王万鹏²、陈皓瑜²、陈佳佳²、张海军¹

1. 东南大学附属中大医院; 2. 南京医科大学康达学院附属涟水人民医院

目的: 本研究旨在利用生物信息学方法系统分析不同剂量电离辐射对小鼠肺组织基因表达的影响, 并探讨这些变化与自然衰老过程的关联, 以揭示放射性肺损伤 (RILI) 与衰老之间的分子机制联系, 为RILI的发病机制和潜在治疗靶点提供理论依据。

方法: 本研究采用了GSE41789和GSE34378两个基因表达谱数据集。首先, 对GSE41789数据集进行了严格的数据预处理, 包括数据归一化、缺失值处理、批次效应校正、数据标准化和探针整合等步骤。随后, 利用R语言和ggplot软件包对小鼠肺组织基因表达数据进行无监督聚类分析及可视化处理, 识别不同辐照剂量和时间点下的基因表达模式。通过差异基因表达分析、KEGG通路和GO功能富集分析, 进一步探究差异基因的功能和参与的生物学过程。此外, 构建了加权基因共表达网络, 识别与辐射剂量和年龄特征显著相关的基因模块, 并结合蛋白质互作网络 (PPI) 分析, 验证核心基因的功能重要性。最后, 利用GSE34378数据集分析了核心基因在不同时间点的表达模式, 以验证其与自然衰老的关联。

结果：高剂量（17.5Gy）辐射能显著改变小鼠肺组织的基因表达谱，而低剂量（5Gy）辐射的影响相对温和。通过WGCNA分析，识别出与辐射剂量和年龄特征显著相关的red模块，该模块中的基因主要富集于炎症免疫相关通路，与自然衰老过程中的分子特征高度重叠。PPI网络分析进一步验证了高剂量辐射特异性激活的基因网络，并识别出Rac2、Sell、Pirb、Il1b、Itgam等核心基因，这些基因在RILI与衰老过程中可能发挥关键调控作用。时序表达谱分析显示，这些核心基因的表达水平随时间呈显著正相关，特别是在小鼠老年阶段表达显著升高，支持了RILI与衰老的关联。

结论：本研究通过生物信息学方法揭示了RILI与衰老在基因表达层面的紧密联系。高剂量辐射能特异性激活一系列与自然衰老过程相似的基因网络，加速肺组织的衰老进程。识别出的核心基因和分子通路可能成为潜在的治疗靶点，为RILI的防治提供新的思路。

肝SBRT计划质量参数预测模型研究

陈龙、李治斌、李一秋、李治斌、詹蔚
苏州大学附属第一医院

目的：本研究旨在开发一种基于深度学习的放射组学特征预测模型，用于客观评估肺部立体定向放射治疗（SBRT）计划的质量指标。

方法：收集临床121例SBRT计划数据，包括单个和多个靶区的治疗计划。所有病例均来自本中心2019–2024年的治疗数据。ResNet50提取了1024个放射组学特征，基于Spearman相关系数进行特征可视化，基于最小绝对收缩和选择算子进行特征选择。计划质量指标采用RTOG-0915报告中的R100%（处方剂量覆盖率）、D2cm（2cm处最大剂量）、R50%（剂量跌落梯度）三个关键指标作为预测目标，基于树的机器学习算法（随机森林）被用于训练模型，针对每个质量指标分别建立独立预测模型，通过计算预测和测量的GPR之间的平均绝对误差(MAE)和相关系数(CC)来评估预测性能。

结果：在121个SBRT计划中，98个（81.0%）达到最优标准，20个（16.5%）在允许范围内，3个（2.5%）超出可接受范围。特征重要性分析对于R100%筛选出21个最具预测价值的放射组学特征，R50%筛选出16个放射组学特征，D2cm所有放射组学特征无统计学相关性，无法进行预测模型建立，可能的原因是靶区所处的位置和计划弧度范围设置具有较大的随机性，在独立测试集（n=24）上的预测结果显示：R100%预测的最大绝对偏差为0.16cm，平均绝对偏差为（0.05 ± 0.03）cm；R50%预测的最大绝对偏差为0.24cm。模型整体预测性能为：MAE（3.6 ± 1.2）%（相对值），相关系数CC达到0.37（p<0.05），表明模型具有一定的预测能力。

结果与结论：本研究成功建立了基于深度学习和放射组学的SBRT计划质量预测模型，能够对关键质量指标进行客观评估。虽然模型的预测精度还有提升空间，但为放疗计划的智能化质量评估提供了新的技术路径。未来将通过扩大样本量、优化特征选择方法等措施进一步提高模型性能，推动其在临床实践中的应用。

放射性脑损伤机制及治疗研究进展

马兆明、黄关宏、赵福臻、姬玉
连云港市第二人民医院

放射性脑损伤 (Radiation-Induced Brain Injury, RIBI) 是头颈部肿瘤或脑部恶性肿瘤放疗后常见且严重的并发症, 可导致患者认知功能障碍、生活质量下降甚至死亡。近年来, 关于RIBI的研究在发病机制、防治方法等方面取得了诸多进展。在发病机制方面, RIBI的发生涉及多种复杂机制的相互作用。血管与血脑屏障损伤是重要起始环节, 放疗可直接损伤血管内皮细胞, 导致血管壁增厚、管腔狭窄、血栓形成, 同时破坏血脑屏障的完整性, 使通透性增加, 引发脑水肿和炎症细胞浸润。研究发现, 放疗后周细胞上的PDGFR- β 表达下调, 影响微血管结构稳定, 而沙利度胺可通过上调PDGFR- β 来改善血脑屏障功能。免疫炎症反应在RIBI中扮演关键角色。小胶质细胞受辐射刺激后活化, 向促炎的M1型极化, 释放TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎因子, 形成“炎症风暴”, 损伤神经元和胶质细胞。星形胶质细胞活化后也可分泌炎症因子, 并通过JAK2/STAT3/VEGF信号通路促进血管通透性增加, 加重脑损伤。此外, 外周免疫细胞如中性粒细胞、T淋巴细胞可迁移至脑内, 加剧神经炎症。氧化应激也是RIBI的重要发病机制之一。放疗诱导产生大量活性氧 (ROS) 和活性氮 (RNS), 攻击DNA、蛋白质和脂质, 导致细胞损伤和凋亡。线粒体损伤进一步加剧自由基生成, 形成恶性循环。胶质细胞损伤在RIBI中不容忽视。少突胶质细胞对辐射敏感, 其损伤可导致脱髓鞘改变; 星形胶质细胞活化后表型转化, 既可释放神经营养因子, 也可产生神经毒性因子, 影响神经元存活和功能。此外, 肠道微生物通过“脑-肠轴”参与RIBI的发生。放疗破坏肠道菌群平衡, 使有害菌群增多、有益菌群减少, 其代谢产物如脂多糖可透过血脑屏障, 激活小胶质细胞, 诱导神经炎症和认知障碍。在信号通路方面, 多个通路参与RIBI的病理过程。ATP-P2X7R信号通路激活后, 促使小胶质细胞释放炎症因子, 形成神经元与小胶质细胞间的恶性循环; HIF-1 α /VEGF信号通路在缺氧条件下被激活, 促进血管生成和血管通透性增加, 加重脑水肿; JAK2/STAT3/VEGF信号通路的激活可上调VEGF表达, 破坏血脑屏障; NMDAR/NFAT3/C4/Bax通路的激活则诱导神经元凋亡。在防治方法上, 目前主要包括以下几个方面。通过提高放疗增益比, 采用精准放疗技术如质子重离子治疗、立体定向放射外科等, 可减少正常脑组织受照剂量; 硼中子俘获治疗通过靶向杀伤癌细胞, 降低对正常组织的损伤。其次, 高压氧疗是常用的治疗方法, 可增加脑组织氧分压, 改善微循环, 抑制炎症因子释放, 促进血管修复, 对急性期RIBI疗效显著。药物治疗中, 糖皮质激素可快速抑制炎症反应, 但长期使用副作用多; 贝伐珠单抗通过抑制VEGF减轻血管损伤和脑水肿; 依达拉奉等自由基清除剂可保护神经组织; 中药如参芪扶正注射液、槲皮素等通过多靶点调节发挥神经保护作用。干细胞疗法如间充质干细胞移植, 可分泌神经营养因子, 促进神经再生和修复, 但存在归巢效率低等问题。手术治疗如激光间质热疗法适用于难治性RIBI, 但应用受限。尽管RIBI的研究取得了一定进展, 但仍存在诸多挑战。例如, 发病机制中各因素的相互作用及动态变化尚未完全明确, 缺乏特异性的诊断标志物, 现有治疗方法的疗效和安全性有待进一步提高。未来需深入研究RIBI的分子机制, 开发靶向治疗药物, 优化放疗方案, 结合多种治疗手段, 以提高RIBI的防治效果, 改善患者预后。

基于自适应多分支UNet模型的宫颈癌智能计划方法研究

何桃^{1,2}、贾婧^{1,2}

1. 中科超精（南京）科技有限公司；2. 中子科学国际研究院

目的：本文提出一种基于自适应多分支UNet模型的智能计划方法，能更好地处理损失函数之间的权重组合，并解决宫颈癌放射治疗中肿瘤靶区与危及器官（OARs）之间的重叠问题。

方法：本研究基于中科超精自主研发的智慧化放射治疗计划系统KylinRay-TPSe，提出了一种自适应多分支UNet（AMB-UNet）剂量预测模型。首先，对输入特征进行不同尺度的卷积操作以区分稠密的特征（CT、距离信息）和稀疏的特征（勾画、射束掩膜），并通过通道注意力在模型的各个编码层整合输出，从而获取更有效的特征提取结果；其次，相较于我们先前开发的MB-UNet模型，训练过程中采用了更合理的损失函数选择以及自适应权重组合策略，进一步提高了模型训练的鲁棒性，同时多损失函数迫使模型关注数据内在特征，提高预测性能；然后，采取外扩靶区并将与靶区重叠的区域从对应的OAR的轮廓中进行删除操作，有助于提高模型对于关键区域的预测效果；最后，当预测出剂量分布后，采用将预测剂量作为优化目标，构建目标函数进行优化，省略约束设置的同时更容易搜索到满足优化条件的极小值点。本研究选取了110例处方剂量在45Gy至49.95Gy之间的宫颈癌病例数据集，其中76例用于训练，16例用于验证，18例用于测试。

结果：在测试集中，AMB-UNet模型预测剂量的平均绝对误差为1.18Gy，相对处方误差为2.5%（相比之下，MB-UNet模型分别为1.35Gy和2.86%），靶区D1、D5和D95的平均绝对误差为0.59Gy，相对处方误差1.2%。在一些关键剂量体积指标上，预测值与实际值接近，膀胱V45预测的相对体积为 $(27.47 \pm 5.93)\%$ ，实际的相对体积为 $(27.57 \pm 6.09)\%$ ，直肠V45的预测为 $(35.3 \pm 9.0)\%$ ，实际为 $(35.86 \pm 8.05)\%$ ，小肠的V40预测为 $(5.48 \pm 4.02)\%$ ，实际值 $(5.47 \pm 3.72)\%$ 。在计划优化方面，优化后的剂量能够满足临床限制要求。与原始计划相比，在满足靶区剂量覆盖的同时，部分OARs的剂量也有所降低。特别是考虑到实际计划中靶区外的剂量快速跌落，通过额外的自动靶区建环操作及设置目标函数惩罚项，可以进一步降低靶区外的剂量。例如，膀胱V45的相对体积平均减少了1.23%。

结论：AMB-UNet方法可实现宫颈癌放疗中快速且准确的剂量预测，在临床放疗计划设计中具有较好的应用前景，可极大提升物理师的计划效率。

布拉格治疗在三阴性乳腺癌模型中的抗肿瘤作用

张家齐^{1,2,3}、谭克^{1,2,3}、吴云^{1,2,3}、张力元^{1,2,3}

1. 苏州大学附属第二医院布拉格治疗中心；2. 江苏省布拉格治疗工程研究中心
3. 苏州市放射免疫治疗重点实验室

目的：三阴性乳腺癌（TNBC）具有高度的侵袭性和较高的复发率，传统化疗虽能初期控制病情，但长期疗效不佳。其缺乏特异性早期筛查标志物，给临床治疗带来显著挑战。本课题组设计使用程序性死亡蛋白1（programmed cell death-1, PD-1）抑制剂、放射治疗和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子

(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 的三者联合方案治疗小鼠三阴性乳腺癌, 为后续临床应用提供依据。

方法: 1. 布拉格治疗在小鼠三阴性乳腺癌双侧皮下瘤模型中的抗肿瘤作用: 构建小鼠三阴性乳腺癌4T1双侧皮下瘤模型, 对比对照组(CON)、单纯放疗($8\text{ Gy} \times 3\text{次}$)组(Ra)、放疗联合PD1单抗组(PRa)、放疗联合PD1单抗联合GMCSF组(PRaG)的小鼠肿瘤生长曲线。

2. 布拉格治疗对肿瘤免疫微环境的影响: 评估PRaG组和相关对照组的小鼠肿瘤中不同免疫细胞比例的变化情况。

3. T淋巴细胞和cDC1细胞对布拉格治疗抗肿瘤作用的影响: 通过CD4⁺、CD8⁺ T淋巴细胞体内耗竭实验和利用Batf3^{-/-}小鼠(cDC1缺失)探究CD4⁺、CD8⁺ T淋巴细胞和I型经典树突状细胞(conventional type 1 dendritic cells, cDC1)在PRaG治疗中抗肿瘤中的作用。

结果: 1. 肿瘤生长抑制: 在小鼠三阴性乳腺癌4T1双侧皮下瘤模型中, 相比于对照(CON)组、放疗(Ra)组和放疗联合PD1抑制剂(PRa)组, PRaG组小鼠的照射侧和未照射侧肿瘤体积明显减小, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2. 免疫细胞浸润的变化: 布拉格治疗增加未照射侧肿瘤中浸润的CD8⁺ T细胞比例, 尽管这在统计学上不显著; 布拉格治疗降低未照射侧肿瘤中免疫抑制细胞G-MDSC细胞比例($P < 0.05$), 并增加照射侧肿瘤引流淋巴结中CD8⁺ T细胞的细胞因子TNF α 和IFN γ 的分泌($P < 0.05$)。

3. T细胞和cDC1耗竭的影响: 在PRaG治疗的小鼠中, CD8⁺ T细胞的耗竭加速了双侧肿瘤的生长($P < 0.0001$); 而清除荷瘤小鼠体内CD4⁺ T细胞对小鼠肿瘤生长并无显著影响。在Batf3^{-/-} PRaG小鼠中, 照射侧肿瘤和未照射侧肿瘤的生长显著增快($P < 0.001$; $P < 0.05$)。

结论: 本实验条件下, 布拉格治疗抑制了照射和非照射侧的肿瘤生长。它通过增强CD8⁺ T细胞浸润、减少G-MDSC细胞和增加细胞因子TNF α 和IFN γ 分泌来实现这一点, 从而诱导远隔效应。布拉格治疗的抗肿瘤作用是免疫细胞介导的, 并且依赖于CD8⁺ T细胞, 而不是CD4⁺ T细胞。cDC1细胞耗竭导致布拉格治疗的抗肿瘤作用消除。

前臂肿瘤放疗定位技术的优化改进策略

顾丰、李凤洁、于德洪、陶明惠、曹宝、包向阳
邳州市人民医院

在放射治疗的部位中, 四肢肿瘤放疗病例占比远低于躯干部位。鉴于前臂解剖结构较为特殊, 当前各放疗中心在前臂肿瘤放疗体位固定技术操作上存在一定差异。“三精”时代下, 降低摆位误差是放射治疗研究与实践中常研常新、永无止境的课题。摆位误差分为系统误差、随机误差和总误差。有研究表明, 部分肿瘤的靶区的根治剂量与理想剂量梯度差异如果超过 $\pm 5\%$, 就存在原发灶失控、并发症增加的可能。因而合适的体位固定是确保放疗精准性的关键。

本文回顾2025年1月我院一例左前臂软组织肉瘤放疗患者的定位过程, 结合国内外相关研究, 提出进一步优化改进办法。

一、患者定位情况

患者俯卧于orfit板上, 头部左偏垫于开口向下的“U”形枕上, 左前臂上举下垫5mm补偿膜, 环绕覆盖治疗部位, 掌心向下并握orfit板顶部右侧边缘。用三卡扣水浴头膜放于以治疗区域为中心敷贴固定塑形。模具冷却定型取下, 先在补偿膜与皮肤的边缘画辅助线, 再画皮肤表面三个方向的“十”字形体表

标记线。

二、摆位误差情况

使用医科达axesse行CBCT扫描，以骨性标志为依据灰度自动配准，再人工检查各层配准效果手动微调校准，直至匹配满意。

7次CBCT验证结果显示摆位误差在X、Y、Z方向均值 $\pm$ 标准差分别为 $0.12 \pm 0.08\text{cm}$ 、 $0.16 \pm 0.13\text{cm}$ 、 $0.13 \pm 0.06\text{cm}$ 。X、Z方向摆位误差波动幅度小较为稳定，相比下Y方向波动幅度较大，整体摆位误差控制效果在理想范围，Y方向可有进一步优化空间。

三、讨论与优化改进办法

1.改进热塑头膜

前臂形态整体较细，目前没有前臂专用的热塑膜。林海涛、孙航标等以体板结合头颈间热塑膜覆盖患侧前臂的方式进行体位固定[4]，但如使用较大的体膜和颈肩膜，塑形易产生褶皱，影响稳定性和模具表面治疗标记线勾画。常成泉、马玉红等人提出把“U”形头膜的上端的白色塑料锯断让前臂伸出[5]。本科室使用的是三卡扣的头膜，可剪去头膜顶端卡扣，断口和两侧左右卡扣边缘齐平，得到近似于“长方形”的热塑膜。较小的头膜改进后明显适用前臂等小部位，褶皱较少，稳定性更佳。

2.体位采用俯卧位

国家癌症中心与国家肿瘤质控中心推崇自然体位的肢体肿瘤定位方式，手部肿瘤定位可用俯卧位“游泳式”，患者手臂头部方向上举。[4]。林海涛、孙航标等人针对左手前臂桡骨中段骨转移患者使用俯卧位，左臂上举抓可乐罐的办法[6]。从解剖学看，俯卧时手掌自然朝下，尺骨鹰嘴和桡骨小头会形成稳定支撑点，在仰卧时前臂旋后，尺骨茎突和桡骨远端反会让接触面变小。因而俯卧位前臂上举与板面的贴合度上要优于仰卧位。此外，俯卧位掌心朝下可抓握orfit板顶部有利于稳定性。但俯卧位身体和较硬的床板接触可能会不适，可用枕头垫于患者头部给予面部和健侧上肢缓冲空间，提高患者舒适度。

3.患侧前臂长轴尽可能平行于orfit体板中线

合适的体位可效控制治疗过程中患者由于不自主运动产生的位移[7]，前臂伸直时，形成更加稳固直线支撑，左右方向受力更均匀，抵抗左右方向侧向移动能力更强，可以减少前臂在左右方向上的旋转造成的移位。部分年龄较大患者患臂肘关节可适当弯曲，保证自然舒适性。前臂长轴平行于中线偏患侧方向放置，一是床面较窄防止坠床，二是降低治疗时机头与患者身体碰撞的风险。

4.模具覆盖范围的上下界画辅助线

模具冷却完成后，考虑到模具卡扣仅有左右两方向而其长度可能短于卡槽，前臂形状近似椭圆形，因此需要辅助线在模具与皮肤接触的上下界边缘画线以协助后续摆位，从而降低Y方向误差。

5.勾画体表标记线

勾画体表标记线：在治疗部位寻找皮肤相对平坦、无褶皱、无疤痕的皮肤表面勾画体表标记线，体表标记线为三个方向的“十字线”。如需X方向的激光线偏移，要及时记录偏移距离信息。体表标记线越细越好，过粗可能导致摆位准确度下降，画线时应取十字线的中心，体表标记线尽量画的长一些，以减少空间六维方向（俯仰、偏摆、翻滚）的误差。[8]

6.预留充分的冷却时间

热塑膜在成型后的前20 min内，收缩幅度最大，在制作模具时冷却时间应不小于20 min[9]。

A multimodal point cloud-based method for tumor localization in robotic ultrasound-guided radiotherapy

Xinye Ni,lintao Song

The Affiliated Changzhou No.2 People's Hospital of Nanjing Medical University

Objectives: Accurate tumor localization is critical in radiotherapy, especially during multi-fraction treatments where patient motion and internal tumor shifts between sessions can lead to misalignment of the radiation beam. Frequent image guidance is therefore needed to ensure the radiation correctly targets the tumor each session. However, many current localization methods suffer from poor real-time performance and rely on additional imaging that introduces extra radiation exposure and increases the patient's cumulative dose. To address these issues, we propose a novel multimodal point cloud-based approach for tumor localization in robotic ultrasound-guided radiotherapy that eliminates the need for any ionizing imaging during treatment sessions. The goal of this study is to determine the tumor's position using pre-treatment computed tomography (CT) data combined with real-time depth sensing, enabling a robot-mounted ultrasound probe to precisely and rapidly target the tumor without additional radiation in each radiotherapy fraction.

Methods: Tumor location was identified from the CT point cloud extracted from the planning scan, while the corresponding surface points were localized from an RGB-D point cloud obtained by multiple scans with an RGB-D camera mounted on the robot end-effector and subsequently stitched together. Before alignment, both types of point clouds were sequentially subjected to Gaussian filtering, density clustering noise reduction, and voxel downsampling to improve feature consistency and reduce computational complexity. A coarse alignment guided by fast point feature histograms (FPFH) provided an initial pose, which was then refined with an iterative closest point (ICP) algorithm, yielding high-precision multimodal registration and establishing a one-to-one correspondence between the internal tumor site and its external scan point. A subsequent coordinate transformation mapped the tumor location into the robot's base frame. Using the translational coordinates together with the surface normal at the corresponding skin point, the robot computed the end-effector pose, orienting the ultrasound probe nearly perpendicular to the skin to optimize acoustic coupling and image quality. The robot then followed the planned trajectory and acquired ultrasound images at the target site. This entire localization and ultrasound scanning procedure was executed autonomously by a 6-degree-of-freedom collaborative robotic arm, eliminating the inconsistencies of manual operation and ensuring reproducible probe placement for each treatment fraction. The accuracy and feasibility of the proposed localization approach were subsequently evaluated using a female pelvic phantom model.

Results: Experiments on a female pelvic phantom, including repeated targeting of fixed fiducials and random targeting of different surface regions, demonstrated the high localization accuracy of the system. The maximum mean absolute error of the tumor location in the X, Y, and Z directions of the robot coordinate system were 0.781, 1.334, and 1.490 mm, respectively. The average point-to-point translation mean absolute error between the actual and predicted positions of the localization points was 1.847 mm. The maximum error in the random positioning experiment was 1.77 mm. The system's accuracy was consistent across different target locations on the phantom, with repeat targeting errors comparable to those observed in random targeting tests. All of these localization errors

were below 2 mm, confirming that the method achieves millimeter-level precision suitable for radiotherapy. Furthermore, the entire localization process for each fraction was completed in under 30 seconds and required no ionizing imaging during treatment, highlighting its real-time and radiation-free advantages. To assess clinical feasibility, an experienced sonographer after brief training was able to use the system and successfully obtained ultrasound images with quality comparable to manual scanning.

Conclusion: The proposed method is radiation free and has real-time performance, with tumor localization accuracy that meets the requirements of radiotherapy. The proposed method, which potentially reduces the risks associated with radiation exposure while ensuring efficient and accurate tumor localization, represents a promising advancement in the field of radiotherapy. Unlike conventional daily cone-beam CT image guidance, this system provides immediate tumor localization each session with zero additional radiation exposure. In summary, our study combines 3D computer vision and robotics to enable automated, image-guided tumor targeting without additional imaging. This approach minimizes setup time and avoids extra radiation exposure while maintaining the high precision needed for effective radiotherapy. Future work will involve clinical trials in patients to further validate the system and the incorporation of advanced respiratory motion management strategies to handle tumor movement during breathing.

光学体表监测技术用于放射治疗的研究现状

倪昕晔、杨佳豪
常州市第二人民医院

放射治疗（放疗）是恶性肿瘤的核心治疗手段之一，其成功高度依赖于治疗过程中患者体位的高度精确性和稳定性。然而，传统的摆位验证技术，如基于体表标记结合激光定位、电子射野影像装置（EPID）和锥形束CT（CBCT），面临诸多挑战：体表标记易模糊、脱落，影响重复性；EPID和CBCT虽能提高精度，但使患者承受额外的电离辐射剂量，不仅可能干扰计划剂量分布，增加正常组织损伤风险，还延长了治疗时间。此外，单次治疗内的呼吸等生理运动以及分次治疗间的体位变化，导致靶区和危及器官（OAR）发生形变与位移，进一步加剧了剂量投递的不确定性。为了克服这些局限，实现无辐射、无侵入标记的高精度、实时体表监测，光学体表监测技术，特别是光学体表引导放射治疗（Surface Guided Radiation Therapy, SGRT）应运而生，并在临床实践中迅速发展。

SGRT的核心原理是利用光学成像设备（如结构光投影、立体视觉相机）对患者体表进行非接触式扫描，快速完成体表三维（3D）重建，并在治疗全程（从初始摆位到照射实施）进行高帧率的实时表面形貌追踪与比对。该系统通过可视化界面，直观地显示患者当前位置与计划参考位置在六个自由度（3个平移 + 3个旋转）上的偏差，指导技师精准调整体位，并在治疗中实时监控患者移动（包括自主移动和呼吸运动），触发射束门控（如深呼吸屏气，DIBH），从而最大程度地确保剂量精准投递至靶区，同时最小化OAR受照。

光学体表监测技术，特别是成熟的光学表面成像（OSI）系统和新兴的可移动设备AR/MR方案，已成为提升放疗精度、效率 and 安全性不可或缺的工具。它有效解决了传统方法在辐射、实时性和工作流程上的瓶颈。当前研究热点与未来方向包括：深化体表呼吸运动与体内肿瘤位移关联性研究以实现更精准的运动管理；改进算法以提升在复杂条件（深色皮肤、非刚性变形、遮挡、非零床角）下的鲁棒性和精度；优化热漂移管理；开发更智能、便携、低成本的系统；深入探索AR/MR在引导中的潜力；以及推动

SGRT与CBCT、MRI等多模态影像引导技术的融合应用,最终实现个性化、自适应放疗的终极目标。随着技术的持续迭代和临床证据的积累,光学体表监测技术有望在更广泛的放疗场景中发挥核心作用。

光学体表技术在四肢肿瘤放射治疗中对摆位误差的影响

陈颖、张汝婷
苏州大学附属第一医院

目的:本研究由于四肢肿瘤放射治疗中摆位误差控制难题,因此进行探讨光学体表技术在四肢肿瘤放射治疗中对摆位误差的影响,对比其与传统体表标记线摆位的准确性差异。

方法 选取10例接受放射治疗的四肢肿瘤患者,随机分为观察组(光学体表监测技术(OSMS)组, $n=5$)和对照组(传统体表标记组, $n=5$)。观察组采用光学体表监测系统(OSMS)进行摆位,对照组依据患者常规体表标记线与激光线重合完成摆位,每次治疗前利用锥形束CT(CBCT)进行摆位误差验证,记录观察组与对照组在左右(X)、头脚(Y)、腹背(Z)三个方向及旋转角度Pitch(俯仰)、Roll(侧滚左右方向)、RTN(偏航)的误差值,并进行统计学分析。

结果:光学体表监测技术(OSMS)组在X、Y、Z方向的平均线性误差分别为(1.2 ± 0.4) mm、(1.5 ± 0.6) mm、(1.3 ± 0.5) mm,均显著低于传统体表标记组的(2.8 ± 0.9) mm、(3.1 ± 1.1) mm、(2.7 ± 0.8) mm ($P<0.05$);在Pitch(俯仰)、Roll(侧滚左右方向)、RTN(偏航)方向的平均旋转误差分别为(0.8 ± 0.3)°、(0.9 ± 0.4)°、(1.0 ± 0.3)°,同样显著小于对照组的(1.9 ± 0.6)°、(2.1 ± 0.7)°、(2.0 ± 0.5)° ($P<0.05$)。进一步分析摆位时间,观察组单次摆位耗时(3.2 ± 0.8)分钟,短于对照组的(5.1 ± 1.2)分钟 ($P<0.05$)。

结论:结合患者体型、肿瘤部位分层研究,发现光学体表技术对肥胖患者、关节周围肿瘤摆位误差的控制优势更显著,可降低因组织移动、标记位移导致的误差波动。研究表明,光学体表技术通过实时追踪体表位移、动态反馈调整,突破传统标记易受皮肤拉伸、呼吸运动干扰的局限,大幅提升四肢肿瘤放疗摆位精准度,缩短放疗技师操作时间,为精准放疗实施提供可靠技术支撑。同时,本研究明确其在复杂体位、特殊体型患者中的应用潜力,为优化放疗流程、降低正常组织辐射损伤提供实践依据,后续需扩大样本量、进行研究。

Multimodal MRI Radiomics Based on Machine Learning Algorithms Predicts Efficacy of Induction Chemotherapy and Prognosis in Non-Endemic Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Patients

Yuyan Wang, Jiang Wang, Guangyi Cheng, Sijia Deng, Yu Shen, Jiayi Chen, Ke Xu, Liantao Li
Xuzhou Medical University

Objective: To investigate the potential of machine learning-based radiomics in predicting the efficacy of

induction chemotherapy (IC) and prognosis in locally advanced nasopharyngeal carcinoma (LANPC) patients.

Methods: This retrospective study analyzed 139 LANPC patients treated with IC. Patients were randomly divided into training (n=97) and validation (n=42) cohorts. MRI-derived radiomic features were extracted using 3D-Slicer software, with the least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression selecting key features. Eight machine learning models were evaluated, identifying random forest (RF) as the optimal classifier. A clinical-radiomic nomogram integrating RF-selected clinical features was developed to predict IC response. The combined model demonstrated superior predictive performance (AUC 0.92) and clinical utility via decision curve analysis. Survival analysis of 82 patients with complete follow-up revealed significantly shorter median overall survival in the nomogram-predicted high-risk group versus low-risk group (15.2 vs 28.6 months, $P<0.01$), with treatment responders showing better survival ($P=0.003$). This multimodal model effectively predicts IC response and prognosis in LANPC patients.

Results: LASSO regression identified 5, 7, and 5 radiomic features associated with IC efficacy from T1WI, T2WI, and contrast-enhanced T1WI sequences, respectively. Using these features, the RF model selected three key clinical predictors: IC regimens, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and T stage. Among eight classifiers, the RF model showed optimal performance (testing AUC=0.815, 95%CI:0.681 - 0.949). The combined radiomic-clinical model outperformed radiomics-only and clinical-only models (validation C-indices: 0.90 vs 0.81 vs 0.76), with decision curve analysis (DCA) confirming its superior clinical utility. Survival analysis revealed significantly improved progression-free survival (PFS) in IC responders and low-risk groups ($P=0.00034$ and $P=0.0014$, respectively).

Conclusion: A nomogram incorporating multimodal MRI radiomics and clinical features can effectively predict the efficacy and prognosis of IC in LANPC patients from non-endemic areas, facilitating patient risk stratification and individualized treatment.

射波刀肺追踪技术在肺部SBRT中的临床应用经验

冯依依

苏州大学附属第四医院

射波刀是先进的立体定向放射治疗设备，具有高精度、大剂量、分割次数少及无创伤等优点。射波刀的核心技术是交互式机器人技术、一体化的系统，可实时追踪患者位置、肿瘤位置和患者呼吸运动，能够自动持续高精度定位并进行射线束照射。苏州大学附属第四医院顺利完成几例射波刀肺追踪患者，在此我想对这类患者的体位固定及放疗实施进行一些回顾及经验交流。

一、射波刀肺追踪概述

1.原理

射波刀肺追踪是一种无痛、无需植入金标、可直接追踪肺部肿瘤的方法，该技术利用正交X线影像，通过肺与实体肿瘤之间的密度差计算肿瘤靶区的位置，实现精确追踪。该项技术利用双侧球管 X射线同步捕获肺部图像，并采集患者15个呼吸周期内的曝光点，生成患者的呼吸运动模型，建立3个追踪标记与肺部肿瘤的对对应关系，引导放射刀的机械臂控制射线束与患者呼吸运动进行同步移动，治疗肺部肿瘤。

2.肿瘤应满足的条件：

(1) 肿瘤尺寸：在所有轴上，肿瘤直径>15 mm

(2) 肿瘤形态: 肿瘤应该边界清晰且密度足够高

(3) 肿瘤可视化: 肿瘤靶区45° 影像板A/B图像上, 至少有1侧不应被椎体、心脏等结构所遮挡。

二、体位固定要点

①模具选择: 一般选择真空垫。②体位固定: 一般采用仰卧位, 患者双手置于身体两侧并紧贴躯干, 无需在患者身上画体表标记线, 患者可身着紧身轻薄衣物。该体位固定方式保证了患者体位的重复度及舒适度。射波刀肺追踪单次治疗时间较长, 受患者呼吸影响, 可长达一个多小时, 合理的体位固定是保证治疗顺利完成的关键因素。

三、CT扫描要求

①扫描前准备: CT定位前, 需要对患者提前进行多次平静呼吸下屏气训练, 避免患者吸气相末端屏气CT扫描。②扫描范围及参数: CT定位图像层厚不超过1.5mm, 不超过512层, 连续扫描模式, 扫描范围在头脚方向应向体部多扫10-15cm。③4DCT定位: 定位时应增加4DCT扫描, 评估呼吸动度, 指导靶区外放。

四、治疗实施注意事项

1. 治疗前准备

①宣教: 患者首次治疗前应充分告知患者治疗时间较长且设备将在其周围移动, 保持平稳呼吸, 无需紧张。②呼吸追踪: 治疗前需为患者佩戴呼吸追踪背心, 根据体型选择合适型号, 患者保留衣着应尽量紧身轻薄, 呼吸追踪背心的型号选择时宁紧勿松, 以避免影响射波刀放疗的精准性。③呼吸Marker点放置: 需粘贴于患者呼吸幅度最大区域, 并确保呼吸追踪红外相机能够清晰捕捉Marker点信号。同时需预留足够空间, 以防后续患者体位或治疗床调整导致Marker点被遮挡。

2. 治疗实施

①脊柱追踪: 利用肺肿瘤(X射线影像)追踪只能获取肺肿瘤的三维平移误差, 只能以患者分次治疗时脊柱追踪首次放疗体位的三维旋转误差检测结果代替肺肿瘤的三维旋转误差检测结果, 并且一直沿用至当前分次治疗结束。开始实施治疗时先校准椎体, 使3个方向的旋转(pitch, roll, yaw) $\leq 1^\circ$ 。②建立呼吸模型: 校准椎体完成后移床到肺部, 调整适合肺部的曝光参数, 建立呼吸模型前密切观察患者呼吸状态, 待患者呼吸平稳开始建立呼吸模型, 观察模型点识别是否准确。理想的呼吸模型是顺利治疗的关键, 治疗时时刻关注患者呼吸, 呼吸规律出现大幅变化如深吸咳嗽及时变更呼吸模型, 保证呼吸模型的准确。若治疗时出现大幅位移, 可能是患者体位发生变化, 需要重新校准椎体建立新的呼吸模型。

射波刀肺追踪技术较为复杂, 其相对于6D颅骨追踪、脊柱追踪、金标追踪放疗方式实施难度系数更高, 对放疗技师的技术要求提出了更高的要求。放疗技师在射波刀技术操作中必须严密观察患者呼吸波形及参数信息, 做出及时、客观和准确的评估与处理, 才能保证射波刀精确放疗优势的真正发挥。

新型专利—非共面穿刺角度引导器、定位栅栏 在肺部结节经皮穿刺活检中的应用

邓斯佳¹、罗冬梅¹、王将¹、程光仪¹、王羽嫣¹、沈雨¹、许可¹、
陈佳怡¹、解昕^{1,2}、蒋爱军^{1,2}、李连涛^{1,2}

1. 徐州医科大学; 2. 徐州医科大学附属医院

目的: 本研究旨在评估徐州医科大学附属医院研发的新型专利技术——非共面穿刺角度引导器、定

位栅栏的临床应用价值。通过与传统穿刺技术的对比,探讨其在提高穿刺精度、减少操作时间及降低并发症发生率方面的优势,为肺结节的精准诊断提供更高效、安全的解决方案。

方法:回顾性分析2023年8月至2024年11月于徐州医科大学附属医院因肺结节行经皮穿刺活检的146例患者的临床资料。非共面穿刺角度引导装置由双轴心导轨、电子角度仪和三节臂组成,可精准控制穿刺角度;定位栅栏通过金属丝和尾翼设计实现穿刺点精确定位。统计肺结节大小、距脏层胸膜垂直的最大距离、操作时间、穿刺次数、调针次数、并发症、术后病理结果等。

结果:146例患者肺结节最大直径为86 mm,最小11 mm,平均40.9mm。距胸膜垂直距离最大为63.8mm,最小为0mm(结节贴近胸膜),平均9.4 mm;均顺利完成术前定位。采取合适的体位,均为1次性穿刺成功;操作时间平均为(7.47 ± 0.22) min;CT扫描次数平均为(4.63 ± 0.90)次;穿刺过程中调针次数平均为(0.21 ± 0.38)次;未出现空气栓塞及针道种植转移等严重并发症;146例肺结节穿刺病理

结果:穿刺病理诊断率98.6%(144 / 146)。恶性病变128例,肺癌116例,其中腺癌81例(55.5%),鳞癌26例(17.8%),小细胞癌5例(3.4%);肺转移癌12例(8.2%);大细胞癌2例(1.4%);腺鳞癌1例(0.7%);恶性黑色素瘤1例(0.7%);炎性病变16例(11.0%);穿刺病理不能确诊2例。

结论:我院研发的新型专利的非共面穿刺角度引导器,由三节臂固定导轨、穿刺针引导器及电子角度引导仪三部分组成,成本极低,操作简便,精确测定穿刺角度,误差较小。整个穿刺操作过程,一次性穿刺成功率高,平均穿刺时间仅为7.47min,低于传统穿刺事件,减少了患者受辐射剂量;平均调针次数为(0.21 ± 0.38)次,对胸壁、肺组织的损伤也相应减少,由此产生的气胸、出血并发症几率也相应降低。且在穿刺全程中可反复多次快速测量角度,简单方便。

基于瘤内和瘤周影像组学预测肝细胞放疗近期疗效研究

杜星宇

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)

目的:本研究基于瘤内和瘤周影像组学特征和临床危险因素构建的预测模型预测中晚期肝细胞癌放疗治疗的近期疗效以及分析其应用价值。

方法:回顾性分析2019年1月至2022年12月在江苏省人民医院放射治疗中心接收肝癌IMRT放疗的患者。纳入标准:1.经组织学或细胞学确诊的原发性肝细胞癌;2.临床资料完整(包括基础临床数据、检验报告、影像学即放疗前定位CT影像的原始数据及放疗完成后首次复查CT影像);3.未接受肝脏切除手术和TACE;4.放疗时靶区为肝内肿瘤肿瘤区域且GTV(Gross Tumor Volume,GTV)接受有效生物剂量达到要求。排除标准:1.放疗后至复查CT前接受其他治疗(化疗、靶向、免疫药物治疗等);2.获取的影像学数据质量不达标,不能诊断或进行进一步影像组学处理。本研究获得江苏省人民医院伦理委员会同意。共获得入组患者124例,按比例随机分为训练集和验证集。分析所有患者放疗前的临床资料和影像学资料。从患者放疗前定位时的增强CT影像中提取影像组学特征并进行特征筛选、LASSO回归分析、预测模型建立、ROC曲线绘制、Nomogram预测模型的建立及其校准曲线和决策曲线的绘制。

结果:经LASSO回归共筛选得到有价值影像组学特征16个,其中瘤内7个;瘤周9个。以瘤内特征构建的预测模型训练集的AUC值为0.83,验证集的AUC值为0.76;以瘤周特征构建的预测模型的训练集AUC值为0.76,验证集的AUC值为0.63;联合瘤内及瘤周区域共同构建的预测模型其训练集和验证集的AUC值分别为0.85和0.76。临床多因素回归分析表明肿瘤长径≥10cm和AFP≥40 μg/L是放疗近期疗效不佳的危险因素(P<0.01)。融合临床多因素和瘤内瘤周影像组学评分构建的Nomogram预测模型的AUC值为

0.87, 校准曲线和DAC均表明模型具有较好的预测性能和较高的临床应用价值。

结论: 通过提取放疗前定位CT图像的影像组学特征并联合临床危险因素共同构建的Nomogram预测模型对于肝细胞癌患者放疗近期疗效的预测具有较高的预测性能和实用价值。因肝细胞癌进展较快故对肝细胞癌放疗疗效的预测显得更有必要, 其不仅能够指导临床医师提前确定治疗方案增加患者的临床获益率, 还能增加患者对放疗疗效的信心使患者能够坚持完成放疗疗程。影像组学的应用也增加了放疗疗效预测的准确性。关键词: 肝细胞癌; 肿瘤放射治疗; 瘤周; 影像组学; 预测模型

膀胱测量仪在宫颈癌放疗中的应用研究

许俊、孙丽 顾洁 温东洋 杨卉
江苏省肿瘤医院

目的: 探讨膀胱测量仪在宫颈癌放射治疗前监测膀胱小便的容量, 用机载CBCT验证膀胱小便容量对靶区及相邻危及器官的影响。

方法: 选取江苏省肿瘤医院放疗中心三号机2023年9月至2024年9月收治的125例宫颈癌放疗患者(年龄35-60岁), 依据随机数字表法分为观察组63例(进行憋尿管理并用膀胱测量仪监测膀胱小便容量)及对照组62例。两组宫颈癌放疗患者均采用容积调强放射治疗技术加CBCT图像引导放射治疗技术。观察组患者: 按照医嘱要求提前排空膀胱小便, 然后喝500ml水后开始憋尿, 憋尿一小时后用膀胱测量仪监测膀胱小便容量, 小便量200ml-300ml之间有59例, 有3例小便大于300ml(沟通后考虑小便未完全排空), 一例小于200ml(喝水不足500ml)。然后用机载CBCT验证膀胱小便容量与靶区及相邻危及器官位置关系。对照组患者根据医师制定的喝水憋尿计划, 患者主观诉说膀胱充盈程度(自主感觉有明显尿意)确定膀胱小便的尿量。用机载CBCT验证膀胱小便容量与靶区及相邻危及器官位置关系。统计两组膀胱小便容量情况并比较两组靶区的移动误差、靶区剂量指标〔适形度指数(CI)、均匀性指数(HI)〕、膀胱的受照量20、30、40、45 Gy时受照体积(V20、V30、V40、V45)、小肠受照射剂量达20、30、40、46 Gy时受照体积(V20、V30、V40、V46)。

结果: 观察组腹背方向、头脚方向、左右方向误差、HI、小肠受照射体积百分比均明显小于对照组, 观察组患者小便容量恒定, 观察组小便波动性很大, 差异均具有统计学意义(P<0.05)。

结论: 宫颈癌患者放疗中通过膀胱测量仪监测膀胱充盈情况, 使膀胱充盈的重复性提高, 利于提升靶区勾画精准度, 减少靶区位移误差, 并减少危及器官(OARs)受照射剂量, 继而降低放疗相关不良反应发生风险, 保证治疗安全性, 有效地提高了患者的生存质量。

胃肠道肿瘤患者基于伽玛刀SBRT同步放化疗中骨髓保护的临床研究

刘海涛
连云港市第二人民医院连云港市肿瘤医院

目的: 在对胃肠道肿瘤患者进行放化疗的过程中, 人体内50%以上的造血活性骨髓正好处于接受放

疗的照射范围内，且主要位于照射范围的低剂量区域（骨盆骨、胸椎、腰椎）。骨髓内的造血干细胞对低剂量射线极度敏感[1]，低剂量放疗对造血干细胞的损伤将确定造成骨髓抑制和外周全血细胞降低[2]，使这些区域的骨髓发生急性和慢性改变[3][4]。这些急性和慢性改变不仅影响患者同步放化疗的顺利完成，而且今后的辅助化疗以及复发后的挽救化疗，其耐受性也将降低。同期放化疗是Ⅱ、Ⅲ期直肠癌的标准辅助治疗，但是，在增加疗效的同时，同期化疗使得放疗过程中急性血液学不良反应也显著增加，进而增加了患者感染、输血、使用集落刺激因子的机会以及延长住院时间，而且有可能降低疗效。研究显示成人体内 $>50\%$ 造血活性骨髓集中于骨盆骨、胸椎、腰椎。盆腔肿瘤接受同期放化疗时，骨盆骨髓和腰骶椎骨髓的V10和V20与急性血液学不良反应明显相关。因此，减少骨髓接受低剂量放疗体积可能减少急性血液学不良反应发生和严重程度。伽玛刀SBRT在提高靶区剂量和降低正常组织剂量方面相对于常规放疗具有绝对优势，降低盆腔造血活性骨髓受量方面同样具有优势，但由于造血活性骨髓分布并不对称、均匀，且普通模拟定位CT无法辨认造血活性骨髓，因此对整体骨性骨盆进行限量并无意义，反而会增加伽玛刀SBRT计划难度。MR是临床中常用的识别造血活性骨髓影像学手段，本研究将采用MR来识别盆腔造血活性骨髓，进而应用伽玛刀SBRT剂量学优势，定量研究骨髓保护伽玛刀SBRT减轻同期放化疗血液不良反应的作用。为了在放疗过程中减轻放疗对造血活性骨髓的损伤，制定此研究

方法：采取RCT方式将本科室符合入组条件的胃癌和直肠癌病人随机分成实验组和对照组，两组采取双盲方式，一组按照制定标准进行骨髓的保护，另外一组按照正常要求补刻意进行骨髓的保护，对胃肠道肿瘤患者进行同步放化疗时，影像定位操作流程、靶区勾画的方法、放化疗剂量及造血活性骨髓（BM）剂量限定的设定、疗效评价的标准和随访记录的内容。待研究结束后同时揭盲，评估研究成果。

结果：主要评价标准：采用CTCAE 5.0，评价指标为血液学毒性，评价时间为放疗期间及结束后2周内出现的血液学毒性，研究组Ⅲ级以上血液毒性发生率低于对照组， $p=0.0138$ 。

次要评价标准：放疗期间研究组均低于对照组因处理血液学毒性而进行的药物处理及费用（ $p=0.0276$ ）、院内感染次数（ $p=0.0022$ ）、放疗/化疗中断/终止患者数（ $p=0.0945$ ）。

结论：胃肠道肿瘤同步放化疗过程中，对于盆腔骨髓的保护，V10和V20与急性血液学不良反应明显相关，MR对于骨髓的靶区勾画和保护特别有意义，价值远高于普通CT，MR/CT融合勾画靶区可以作为胃肠道肿瘤放化同步治疗时，盆腔骨髓保护的临床规范。

塑型垫头颈部放射治疗固定摆位精度差异研究

吕品胜

徐州矿务集团总医院

目的：探讨头颈部肿瘤放疗患者实施体位固定时联合对塑形垫、热塑膜进行应用的效果。

方法：选取2024年4月–2025年4月徐州医科大学第二附属医院接收的60例头颈部肿瘤放疗患者，分作2组（随机数字表法），30例对照组体位固定中单独对热塑膜进行应用，30例观察组体位固定中联合对塑形垫、热塑膜进行应用，对比2组的靶区摆位误差、头部摆位误差、颈部摆位误差及系统与随机误差进行比较。

结果：2组60例患者共进行了232例验证，其中对照组121次，观察组111次。观察组腹背方向靶区摆位误差是（ 1.48 ± 0.27 ）mm，头脚方向靶区摆位误差（ 0.52 ± 0.18 ）mm，左右方向靶区摆位

误差是 (0.42 ± 0.22) mm, 前后扭曲靶区摆位误差是 $(0.37 \pm 0.15)^\circ$, 头脚扭曲靶区摆位误差是 $(-0.02 \pm 0.01)^\circ$, 左右扭曲靶区摆位误差是 $(-0.07 \pm 0.01)^\circ$, 分别比对照组的 (1.62 ± 0.31) mm、 (0.63 ± 0.21) mm、 (0.78 ± 0.34) mm、 $(0.62 \pm 0.23)^\circ$ 、 $(0.05 \pm 0.01)^\circ$ 及 $(0.15 \pm 0.02)^\circ$ 低 ($P < 0.05$); 观察组在腹背、头脚、左右、前后扭曲、头脚扭曲、左右扭曲几个方向的头部摆位误差均比对照组低 ($P < 0.05$); 观察组在腹背、头脚、左右、前后扭曲、头脚扭曲、左右扭曲几个方向的系统误差比对照组低 ($P < 0.05$), 观察组在腹背、头脚、左右、前后扭曲、头脚扭曲、左右扭曲几个方向的随机误差也较对照组低 ($P < 0.05$)。

结论: 在头颈部放疗患者的体位固定中, 对塑形垫、热塑膜进行联合应用可促进摆位误差有效降低, 临床上可积极进行选用。

放射治疗是现阶段临床上对头颈部恶性肿瘤展开治疗的常用方式, 可精准为靶区进行定位并实施照射, 并使剂量均匀分布, 以促进治疗增益比、肿瘤局部控制率有效提升[1]。然而, 在放射治疗工作中, 体位固定极为关键, 通过实施合理的体位固定, 可使放疗过程中的精度、稳定性有效提升, 在提升放疗准确度的同时, 减少正常组织剂量, 使放疗安全性得以提升[2]。以往临床上对头颈部恶性肿瘤放疗患者实施体位固定时, 常对标准化头枕、热塑膜进行应用, 但各个患者头颅的形态、颈部形态、颈椎弯曲度均有差异存在, 此种固定方式可能致使颈肩部出现空隙, 当患者在疼痛、咳嗽等状态下出现不自主活动时, 位置难以保证。塑形垫下方具有一个“工”形条, 可时患者的移动得到有效限制, 热塑膜则可进行个体化的塑形, 当前临床开始尝试对二者进行联合应用, 且取得了较为理想的效果[3-4]。徐州矿务集团总医院近年来对头颈部肿瘤放疗患者实施体位固定时, 对塑形垫、热塑膜联合的方案进行应用, 现选取2024年4月-2025年4月接收的60例患者探讨应用效果, 报告如下:

FLASH放疗的生物学机制和临床研究现状

梅建、周宏平
南京市明基医院

目的: 探讨FLASH-RT的生物学机制以及临床研究现状。

方法: 在Web of Science数据库中输入关键词FLASH-RT并将年份设置为2022至2025年, 从中筛选出6篇文献, 总结FLASH-RT生物学机制的研究和临床研究情况。

结果: (1) 目前存在几种关于FLASH-RT机制的假说, 包括放射性氧消耗(ROD)假说、自由基反应假说和免疫假说等。放射性氧消耗假说指出瞬间高剂量照射可迅速消耗细胞内的氧, 并且每次的照射间隔不足以让正常组织复氧, 导致正常组织短暂的缺氧, 使得这些细胞的辐射敏感性显著降低, 从而产生对正常组织的保护作用。自由基反应假说指出肿瘤组织因其较高的铁离子浓度, 在FLASH-RT后, 通过Fenton反应产生大量的过氧化氢并导致氧化损伤。同时, FLASH-RT后肿瘤组织中活性氧的升高导致DNA双链断裂, 从而杀伤肿瘤组织。正常组织由于维持氧化还原平衡的酶系完整, 对氧化损伤具有较高的修复能力, 所以在FLASH-RT后不受影响。免疫假说指出FLASH-RT通过降低胞质中双链DNA的水平, 从而显著抑制cGAS-STING信号通路的激活, 并减少正常组织中终末分化的细胞毒性T细胞浸润。

(2) 目前的针对FLASH-RT的临床研究主要集中于探究FLASH-RT的可行性、安全性以及其对肿瘤和正常组织的影响。首次的电子束FLASH-RT临床试验由洛桑大学医院于2019年开展, 选取了一位患有皮肤淋巴瘤的患者, 这位患者此前接受过常规剂量(20 Gy/10次)的放疗, 出现3级放射性皮肤损伤。后续的单次高剂量照射(15 Gy/1次)仅导致了1级皮肤毒性反应, 并且该患者的肿瘤控制率与常规放疗相

当。辛辛那提儿童医院/UC 健康质子治疗中心在2020年开展了世界首例质子 FLASH-RT 临床试验。选取了10例此前接受过常规放疗、患有疼痛性肢体骨转移的患者（年龄在 27 至 81 岁之间）。使用质子束 FLASH-RT（单次8 Gy，剂量率60 Gy/s）照射三个月后，7例患者获得了完全或部分的缓解。在 12 个接受照射的病灶中，6 个病灶获得了完全缓解，2 个病灶获得了部分缓解。辐射相关的损伤较轻且未出现严重不良反应。

结论：作为近些年来逐渐进入人们视野的一种新型的放疗手段，FLASH-RT在早期的临床研究中取得了一些令人兴奋的结果。但不可否认的是，FLASH-RT的临床应用与转化仍面临着诸多挑战。由于FLASH-RT具有特殊性质，将其与其他疗法相结合以增效减毒，可能是一条有前景的策略。

SBRT联合PD-1抑制剂治疗晚期转移性实体瘤的临床研究

王坚、戴龙飞、蔡依玲、刘佳、高菲
江阴市人民医院

目的：探索立体定向体部放射治疗（SBRT）、PD-1抑制剂、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）及白介素-2（IL-2）四联疗法在晚期实体瘤患者中的临床应用价值。

方法：2021年01月01日起对江阴市人民医院和江阴市中医院肿瘤科收治的经标准治疗失败或拒绝标准治疗的晚期实体瘤患者行前瞻性多中心单臂研究，符合条件的患者给予四联治疗：第1-3天对合适的靶病灶进行SBRT（5-8Gy/f），放疗开始第1-7天每日皮下注射GM-CSF 200ug，第8-14天每日皮下注射IL-2 200万IU，SBRT完成后1周内使用PD-1抑制剂免疫治疗。每21天为1个疗程，至少重复两个周期。GM-CSF和IL-2治疗6个周期，后续使用PD-1抑制剂单药维持，直到疾病进展或出现严重不良事件。通过血液学指标和临床症状的综合分析，对不良事件进行诊断和评估。依据免疫治疗实体瘤疗效评价标准（iRECIST），通过可评估肿瘤体积变化，判断近期疗效。主要终点是客观缓解率（ORR），次要终点包括疾病控制率（DCR）、无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）及安全性，并对影响患者近期疗效和生存期的因素进行分析。

结果：在可评估的患者中，1例患者为完全缓解（CR），11例患者为部分缓解（PR），23例患者为疾病稳定（SD），27例患者出现疾病进展（PD）。可评估患者的ORR为19.4%（12/62），DCR为56.5%（34/62）。截至末次随访时间，23例（37.1%）患者仍存活，中位PFS为8.4个月（95%CI：5.1~11.7），中位OS为15.8个月（95%CI：12.7~18.8）。其中48例（69.6%）患者发生不同级别的治疗相关不良事件（TRAEs），最常见的TRAEs是疲劳、厌食、甲状腺功能减退和发热，3级及以上不良反应发生率为7.2%，有3例（4.3%）患者因≥3级TRAEs停止治疗，研究期间未发生致死性不良事件。

结论：晚期转移性实体瘤患者后线应用SBRT+PD-1抑制剂+GM-CSF+IL-2的四联治疗，显示出良好的安全性和有效性，有望成为晚期实体瘤患者后线治疗的新选择。

基于视觉Transformer的HER2表达无创预测： 一项多中心MRI研究

黄筱涵、刘振扬
南京市第二医院

目的：人类表皮生长因子受体2（HER2）表达状态（阴性、低表达或阳性）对乳腺癌患者的治疗选择和预后评估至关重要。近年来，抗体偶联药物（ADCs）的突破性进展为HER2低表达患者带来了新的治疗机会。然而，目前HER2检测主要依赖有创活检和免疫组化，存在取样误差和异质性挑战。本研究旨在开发一种基于动态对比增强磁共振成像（DCE-MRI）和视觉Transformer（ViT）的人工智能模型，实现无创、精准的HER2表达分类，并探索其生物学机制及临床预后价值。

方法：本研究采用多中心回顾性设计，纳入江苏省肿瘤医院（JSZLYY）队列808例乳腺癌患者的DCE-MRI早期增强图像，用于ViT模型的训练与内部验证。模型性能进一步在广东省人民医院（GFPH）队列（80例）和江苏省人民医院（JSPH）队列（101例）中进行外部验证。ViT模型通过自注意力机制提取图像特征，分别区分HER2阴性（zero）与低表达/阳性（low/positive），以及低表达与阳性亚组。此外，结合转录组学分析（RNA-seq）解析HER2低表达与阳性患者的分子差异，并通过Cox回归评估模型预测评分与患者总生存期（OS）的关联。

结果与结论：1、模型性能：ViT模型在区分HER2阴性与低表达/阳性患者中表现优异，内部验证集（JSZLYY）的AUC为0.80，外部验证集（GFPH和JSPH）的AUC分别为0.73和0.71。在区分HER2低表达与阳性亚组时，AUC进一步提升至0.86（JSZLYY）、0.80（GFPH）和0.79（JSPH）。

2、生物学机制：转录组分析显示，HER2低表达与阳性患者存在显著差异的免疫相关通路（如PD-1/PD-L1信号通路、干扰素 γ 反应），提示免疫微环境可能影响治疗响应，为靶向治疗提供潜在新策略。

3、预后价值：多因素Cox回归证实，ViT模型的预测评分是患者总生存期的独立危险因素（HR=2.52，p=0.007），表明其可用于风险分层。

本研究首次将ViT模型应用于DCE-MRI数据，实现了HER2表达的非创精准预测，并揭示了其背后的生物学特征。该技术有望辅助临床决策，优化抗体偶联药物的适用人群筛选。未来需通过前瞻性研究进一步验证其临床转化价值。

质子治疗技术

张宇豪
江苏省中医院放疗科

质子治疗技术，全称质子重离子放疗，是一种先进的放射治疗方法，它利用医用加速器产生的高能质子束来治疗肿瘤。以下是对质子治疗技术的详细解析：

一、质子治疗技术的原理：

质子，即氢原子剥去电子后带有正电荷的粒子，通过加速器高能加速后，成为穿透力很强的电离放射线，即质子放射线。质子进入人体后，在射程终点处形成一个尖锐的剂量峰，称为Bragg峰。通过调制能量展宽Bragg峰，可以使Bragg峰覆盖肿瘤，从而在确保治疗效果的同时，减少对正常组织的损伤。

二、质子治疗技术的特点：

1. 精确度高：质子治疗可以精确控制质子束的能量和方向，使其准确覆盖肿瘤靶区，减少对周围正常组织的损伤。

2. 副作用小：质子治疗在射程终点处释放最大能量，而在进入人体和穿出人体的过程中能量损失较小，因此对正常组织的损伤较小，副作用相对较低。

3. 疗效好：质子治疗能够集中剂量于肿瘤靶区，实现对肿瘤细胞的精确杀伤，提高治疗效果。

三、质子治疗技术的适应症：

质子治疗适用于多种肿瘤的治疗，包括但不限于：

* 中枢神经系统肿瘤：如脑瘤、脊髓瘤等，质子治疗可以较好地包裹肿瘤区域进行照射，同时保护周围正常脑组织。

* 头颈部肿瘤：如喉癌、鼻咽癌、口腔癌等，质子治疗可以减少对口腔、咽喉等重要器官的损伤。

* 胸部肿瘤：如肺癌、食管癌等，质子治疗可以减少对正常肺组织、心脏及食道等器官的辐射损伤。

* 腹部肿瘤：如肝癌、胰腺癌、结直肠癌等，质子治疗可以保护周围正常组织，减少并发症。

* 盆腔肿瘤：如前列腺癌、膀胱癌、妇科肿瘤等，质子治疗可以提高肿瘤局部剂量，同时保证周围正常器官不超过耐受剂量。

* 儿童肿瘤：由于儿童身体器官排列紧密且处于生长发育期，质子治疗可以显著减少对健康组织和器官的辐射损伤。

四、质子治疗技术的市场与发展：

随着癌症发病率的上升和患者对治疗效果及生活质量的追求，质子治疗技术逐渐受到关注。目前，全球质子治疗市场规模不断扩大，北美地区以较高的市场份额主导全球市场。同时，中国也在积极推进质子治疗设备的国产化进程，以满足国内患者的治疗需求。

重离子放疗联合免疫治疗对远处转移肿瘤的疗效研究

刘畅

苏州大学附属第二医院

目的：重离子放射治疗作为先进的放疗技术，以其在放射物理学和放射生物学方面的巨大优势，在肿瘤治疗中独树一帜，其日益广泛的应用给医学等领域带来了巨大的变化。

放射治疗是恶性肿瘤的标准治疗手段之一，当前先进的光子线放疗技术在肿瘤治疗中效果显著，然而，远处转移仍影响患者的预后。肿瘤细胞的放射抵抗是治疗后复发和转移的主要原因，研究发现放射抵抗也可能由反复光子线照射所导致。使用重离子放疗，不仅可有效杀灭放射抵抗的肿瘤细胞，还可避免由反复光子线照射诱导的后天获得的放射抵抗。此外，肿瘤是一种全身疾病，而放疗是一种局部治疗手段，因此，单纯放疗对转移性肿瘤的疗效有限。目前已证实，重离子射线可以介导更强的远隔效应，通过引起全身免疫反应，从而突破放射治疗作为局部治疗手段的局限性，对远处转移有显著的抑制作用。

方法：选用鼠永生化骨肉瘤细胞LM8作为实验细胞株。将细胞培养至对数生长期，后予每只C57BL/6小鼠 1×10^6 个细胞接种至左。对小鼠进行分组，分为：①0Gy+IgG组；②0Gy+抗CTLA-4组；③3Gy+IgG组；④3Gy+抗CTLA-4组；⑤10Gy+IgG组；⑥10Gy+抗CTLA-4组；待皮下移植瘤大小超过100mm³左右时，给予左腿相应剂量的照射。至最大肿瘤体积达至1000mm³，终止检测并麻醉处死小鼠，剖离左、右腿处的肿瘤组织，测算肿瘤组织体积。

结果：本研究揭示了重离子放疗的极大优势。首先，重离子放疗联合免疫治疗的效果优于单独免疫治疗或单独重离子放射治疗。在各组小鼠的左腿和右腿处，都观察到了该现象。即重离子放疗联合免疫治疗，不仅可以杀伤辐照区肿瘤，还对非辐照区肿瘤有显著疗效。该结果表明，重离子射线可介导更强的远隔效应，从而显著抑制远处转移的肿瘤。

结论：重离子放疗联合免疫治疗的效果优于单独免疫治疗或单独重离子放射治疗。重离子放疗联合免疫治疗不仅对原发肿瘤有效，对远隔肿瘤也有效。

探讨如何提高肿瘤放疗技师的医患沟通能力

姜磊、韩济华
淮安市第一人民医院

随着医疗体制深化改革及患者维权意识的不断增强，导致各种形式的医闹及暴力伤医事件层出不穷，迫使医务人员转换诊疗方式。同时新时代要求放疗执行者肿瘤放疗技师(简称“技师”)不仅专业知识扎实、操作技能娴熟，对医患沟通能力也提出了更高的要求。因此，本人结合日常工作，分析技师在医患沟通中存在的一些问题及原因，并提出改进措施，提高技师综合素质和改善紧张的医患关系具有十分重要的意义。

1、技师工作中医患沟通的必要性和重要性

通过本院医患沟通处查阅投诉材料，发现近5年技师医疗纠纷中，绝大多数是因医患沟通不畅产生的。由此可见技师需要掌握医患沟通技巧，减少不必要的医疗纠纷的发生。面对的几乎是肿瘤患者，如何让患者有信心战胜放疗过程中遇见的困难，顺利把放疗全程走完，医患沟通也是不可或缺的。因此，有效地加强技师医患沟通能力的培养尤为重要。

2、技师医患沟通中存在的问题和现状

2.1缺少医患沟通的认知

当前技师已经向专业化、年轻化转变，但是高校缺少医患沟通相关课程的学习，或对于相关专业的不重视以及课程缺少实践操作性。目前很多医院对于技师培养模式是“传帮带”，带教老师在医患沟通经验方面不足，学生也很少注重相关经验积累。

2.2缺少沟通技巧和方法

与患者沟通过程中存在用语不当、语音语气生硬及不耐烦等自身负面情绪，则会增加与患者之间的隔阂。由于技师每天工作量大、时间长、医疗设备操作复杂，没有时间及精力保持长期热情去主动和患者沟通，会导致缺少患者主动沟通。

2.3专业医学知识信息不对称

放疗前患者要经过制膜、定位及复位等重要流程，放疗中对于同类疾病治疗时间长短、固定体位模具有不同、治疗周期有长短以及治疗方式不同存在质疑，埋下医患纠纷的隐患。部分肿瘤患者在放疗过程中片面的人为治疗时间越长对病情越有利，而忽略了放疗方式有动态调强、静态调强、容积调强以及

X刀等方式。

2.4客观因素影响

目前医疗资源分配不均、放疗过程中患者未按照预约时间，导致患者等待放疗时间长。由于肿瘤患者在制膜、放疗中必须充分暴露治疗部位，尤其是乳腺癌、宫颈癌及外阴癌患者在涉及隐私问题面对男性技师存在疑惑留下隐患。同样也会激化医患矛盾。

2.5防御性医疗过多

技师在治疗过程中采取防御性医疗。譬如面对患者提问时，采取消极态度或模糊词语回答、回避高风险患者、夸大治疗过程中出现的风险，过多记录留证等防御性医疗行为，导致医患不信任，加剧了医患纠纷的风险。经历过医疗纠纷的技师，出于身心的恐惧，更加容易采取防御性医疗来规避医疗风险。

3、探索技师医患沟通的举措

3.1强化医患沟通的认知及医患沟通技能的培训

邀请经验丰富专业人员，打破传统培训模式，针对放疗特殊工作现场讲解。对于容易出现医患纠纷的地方，给出专业的规避措施。在职业道德方面，需要加强技师医德医风建设，强化技师医患沟通思维。观看警示片认识到医患矛盾点在哪里，促使技师对于医患沟通的重要性和紧迫性。

3.2现场教学打破专业知识信息壁垒

打消患者在放疗过程的陌生感，让患者家属参与或观看从患者的制膜开始到首次摆位过程，了解身上划标记线的重要性，减轻女性乳腺癌患者在暴露照射部位时不适应性。不定期讲解机器设备的工作原理，缓解患者治疗过程中的恐惧心理，提高摆位的重复性和精确性。

3.3内部调整规避防御性医疗行为

合理调整技师工作量及时间，必要时可以弹性工作制。科室内岗位轮转减少厌倦感及特殊患者的隐私保护。保护技师的合法权益，流血又流泪做法是不可取的，减轻技师对医疗纠纷的恐惧。强化思想教育让技师转变思维方式，能够有效地规避防御性医疗行为。

4、总结

掌握医患沟通能力，不仅对自身是一种保护，同时拉近医患间的距离、消除隔阂，构建和谐医疗环境。本研究中，技师在医患纠纷影响因素及问题的缺乏全面分析，须进一步探讨技师提高处理医患纠纷能力的复杂机制。

基于剂量重建分析iSCOUT摆位验证频率 对腹部肿瘤放射治疗剂量学的影响

孙家敏

南通大学附属医院

目的：利用影像追踪（image scout，iSCOUT）图像引导定位技术，测量腹部肿瘤放射治疗中的分次间摆位误差，探讨不同摆位验证频率情况下摆位误差对靶区和危及器官剂量的影响。

方法：回顾性选取我院2023年7月至2024年12月采用iSCOUT图像引导定位技术摆位验证的腹部肿瘤放射治疗患者30例，每次治疗前均进行正交图像引导摆位验证，与原始计划CT图像进行骨性配准获取在左右（lateral，LAT）、上下（vertical，VRT）、头脚（longitudinal，LNG）三个方向共计710组修正前的摆位误差，并按摆位验证频率的不同分别定义方案A（每日一次）、方案B（每周两次）、方案C（每

周一)、方案D(只做首次),分别计算每个患者在不同摆位验证频率时三维方向上的摆位误差 Δ ,并分别将分次摆位误差反向输入计划系统得到模拟计划Plan_B、Plan_C、Plan_D,同时将原始计划Plan_A认为是每日一次摆位验证并纠正摆位误差后的实际治疗剂量分布情况,将Plan_A、Plan_B、Plan_C、Plan_D进行两两比较,分析不同摆位验证频率情况下摆位误差对靶区和危及器官剂量的影响。

结果:随着摆位验证频率的减小,三维方向上摆位误差逐渐增大,方案B、C、D摆位验证在三维方向上的摆位误差 Δ 分别是 (2.52 ± 0.25) mm、 (3.47 ± 0.28) mm、 (4.18 ± 0.27) mm,两两比较均有统计学差异($P < 0.01$)。剂量分布上Plan_A、Plan_B、Plan_C和Plan_D两两比较得知,摆位误差对GTV和CTV的剂量影响较小,无统计学差异;而在靶区PGTV(D95、Dmax、Dmin)或PTV(D95、Dmax、Dmin)剂量分布方面,D95Plan_A与Plan_C、Plan_A与Plan_D、Plan_B与Plan_D、Plan_C与Plan_D均有统计学差异($P < 0.05$),Dmax和DminPlan_A与Plan_B、Plan_A与Plan_C、Plan_A与Plan_D、Plan_B与Plan_D、Plan_C与Plan_D均有统计学差异($P < 0.05$);在危及器官肝脏、肾脏、小肠、十二指肠、脊髓剂量分布方面,邻近器官整体呈现随摆位验证频率减小低剂量区增大趋势,肾脏(V20、Dmean)和十二指肠(Dmax、D1cc)Plan_A与Plan_C、Plan_A与Plan_D均有统计学差异($P < 0.05$),肾脏(Dmax)和小肠(Dmean、Dmax)Plan_A与Plan_B、Plan_A与Plan_C、Plan_A与Plan_D均有统计学差异($P < 0.05$),脊髓(Dmax、D1cc)Plan_A与Plan_D、Plan_B与Plan_D均有统计学差异($P < 0.05$)。

结论:iSCOUT图像引导放射治疗定位系统具有高效性和低辐射的优点,在腹部肿瘤图像引导放射治疗时,当靶区紧邻重要危及器官如肾脏、十二指肠、脊髓时,应保证每日一次摆位验证;而当靶区周围无重要危及器官时,应保证每周至少一次摆位验证,以有效纠正摆位误差,确保肿瘤放射治疗的精确实施,有效的保护患者的正常组织器官。

Research on the Correction Method for Radiotherapy Verification Plans based on Displaced Electronic Portal Imaging Device

Haibin Zeng¹, Leyuan Zhou¹, Juying Zhou¹, Jian Guo²

1. The Fourth Affiliated Hospital of Soochow University

2. The First Affiliated Hospital of Soochow University

Background: It has been observed that under the single isocenter conditions, the potential shifts of the electronic portal imaging devices (EPID) may be introduced when executing portal dosimetry (PD) plans for bilateral breast cancer, pleural mesothelioma, and lymphoma. These shifts are relative to the calibration positions of EPID and result in significant discrepancies in the plan verification results.

In the preliminary testing phase, open-field plans are designed under field sizes of 15 cm × 15 cm and 25 cm × 25 cm, with the EPID offset 2 cm towards X1, X2, Y1 and Y2, respectively. Corresponding PD verification plans have been generated and conducted. The results indicate that there is a substantial error in EPID data exported from the system. The data consistently shows that after moving the EPID panel 2 cm along the Y-axis direction towards Y1, the Y-axis profile tilts towards Y1 (profile defined as Y-Y1), with lower Y1 and higher Y2. Conversely, tilting in the opposite direction occurs after moved 2 cm towards Y2 (profile defined as Y-Y2). In both cases, X-axis profiles remains smooth. Additionally, profile Y-Y1 and Y-Y2 are symmetrical along the vertical axis where the

curves intersect. The same result is also observed when moving the EPID panel along the X-axis. Integrated into the Varian onboard system, the aSi-1200 MV EPID panel used in this study is designed with a backscatter shielding layer, eliminating the need for backscatter correction³. Consequently, the radiation field center data obtained by the detector should not vary significantly after moving 2 cm.

Presently, to the best of our knowledge, no research has proposed a suitable solution to address this issue. Considering that the regularity observed in the preliminary results, data calibration is worth further investigation.

Purpose:To explore methods including correction model and specific correction matrices to revise the data obtained from displaced EPID.

Methods:Twenty patient plans from September 2021 to November 2022 were selected, which were carried out in our radiotherapy department and satisfied the criterion that the coronal target area was longer than 17 cm. Two methods, the correction model and the specific correction matrices, were applied to correct the data. Five experiments were designed and conducted to build correction model and to validate the effectiveness of these two methods. Gamma passing rates were calculated and data profiles along X-axis and Y-axis were captured.

A correction matrix is applied to correct the data captured by the displaced EPID. To acquire the correction matrix, a correction model is constructed in advance by collect the EPID panel data of different field sizes and different displacements. Specifically, the data captured from the non-displaced and displaced EPID were set as the target and input of the correction model, respectively. The resulting data, target divided by input, yielded to different correction matrices for various field sizes and displacement distances. To simplify the correction process, all collected EPID data were designed as square fields.

Currently, the generated correction model is only applicable to square fields and lacks correction applicability to rectangular fields. Therefore, besides constructing a correction model to obtain a correction matrix, this study has also explored whether it is possible to customize a specific correction matrix based on field conditions for the revision of data from displaced EPID. To achieve this, EPID data with and without displacement for open fields with the same sizes are required. The ratio of these two data sets is the customized correction matrix, which is suitable for the corresponding field size and displacement distance, and is applied to correct data for a specific patient's PD verification plan.

Results:The gamma passing rates for the EPID-displaced IMRT validation plans after applying correction model, along with the application of specific correction matrices to VMAT and IMRT validation plans, exhibit results that are comparable to the cases with non-displaced EPID. Except for the VMAT plans applied correction model which showed larger discrepancies (0.041 ± 0.028 , 0.049 ± 0.030), the other three exhibit minimal differences in discrepancy values. In all profiles, the corrected data from displaced EPID exhibit a high level of agreement with data obtained from non-displaced EPID. Good consistency is observed in actual application of the correction model and the specific correction matrices between gamma passing rates of data corrected and those of non-displaced data.

Conclusions:The current methods involving correction model and specific correction matrices can correct the data collected from the displaced EPID, and the gamma passing rates of the corrected data show results that are comparable to some extent with those of non-displaced data. Particularly, the results corrected by specific correction matrices closely resemble the data from non-displaced EPID. However, it's important to note that the current methods are only applicable to plans with static jaws, and further research is needed to extend the application of these methods to jaw tracking plans. Moreover, the proposed correction model method can be improved to work for rectangular field sizes either, whose usages in IMRT plans are limited now as only square correction matrices are generated.

高分辨率二维探测矩阵在射波刀质控中的应用研究

李想¹、刘强²、周菊英¹

1. 苏州大学附属第四医院; 2. 中核安科锐(天津)医疗科技有限责任公司

目的:第六代射波刀(CyberKnife®M6)系统在立体定向放射治疗中对几何精度和剂量分布的要求极高,使用辐射变色胶片进行质量保证(QA)的传统方法虽然成熟,但存在检测周期长、数据处理复杂等显著局限。本研究旨在评估myQA® SRS高分辨率二维半导体剂量验证矩阵在第六代射波刀机械精度验证中的综合性能,论证其替代传统胶片的可行性,为临床建立高效、精准的数字化质控新方案。

方法:通过标准剂量学测试(10–5000 MU剂量线性范围测试及连续15天的剂量输出稳定性监测)验证该矩阵基础性能;开发基于单计划正交双节点曝光的AQA(Automated Quality Assurance)测试方法,根据剂量平面上正交射束等剂量线的偏移精确解析三维空间中Superior–Inferior(SI)、Left–Right(LR)、Anterior–Posterior(AP)方向及径向的机械误差,并引入亚毫米级系统性位移验证该方法的检测灵敏度;同时结合临床需求,基于栅栏野(Garden Fence)测试规范设计并建立了多叶准直器(MLC)定位偏差的快速筛查方案。

结果:myQA®SRS二维探测矩阵在剂量学测试中表现出良好的稳定性和一致性,剂量线性响应良好($R^2=1.000$),连续15天的输出稳定性测试与电离室(A16, Standard Imaging)测量结果的偏差均小于0.2%,符合日常剂量输出监测的精度要求。在机械精度检测方面,所开发的基于单计划正交双节点曝光的AQA测试方法能够精准识别系统性位移误差,测量结果在三维方向及径向的偏差小于预设误差的5%。射波刀的每日检测(包括剂量输出、机械手及成像系统的稳定性)相较于传统方法(使用电离室和AQA模体测试),基于该矩阵的集成检测流程在检测效率上提高了两倍以上,同时显著简化了操作步骤和数据后处理过程。在MLC验证方面,基于栅栏野测试设计的快速筛查方案能够识别整体和局部的定位偏差趋势,具备较好的可重复性和可操作性。尽管有时存在一定低估风险,但该方法仍可作为日常快速检测与异常识别的重要补充。

结论:研究表明,myQA® SRS阵列在射波刀质量保证中具备良好的适用性。本研究建立的数字化质控方法不仅可用于系统每日剂量输出的常规检测,还能高效识别治疗机械手控制和成像系统的亚毫米级几何误差,在实际应用中可全面覆盖射波刀关键机械性能的日常监控需求。相比传统方法,该系统显著提升了临床工作效率(检测时间缩短约一半以上),数据处理更加自动化、可追溯。研究同时提出“常规快速筛查+异常病例复核”的分级质控策略,为构建高效、智能、精准的立体定向放射外科质量保证体系提供了坚实的技术支撑。

MBST-Driven 4D-CBCT Reconstruction: Leveraging Swin Transformer and Masking for Robust Performance

Xinye Ni, nannan Cao

The Affiliated Changzhou No.2 People's Hospital of Nanjing Medical University

Objective: This research developed an innovative Mask-based Swin Transformer network (MBST) to enhance the quality of 4D cone-beam computed tomography (4D-CBCT) reconstruction. The network is trained on 4D-CBCT reconstructed under limited scanning conditions, enabling its application to a broad range of 4D-CBCT reconstruction scenarios, including those with high scanning speeds.

Methods: 4D imaging data from 20 patients with thoracic tumors were used to train and evaluate the deep learning model. 15 cases were used for training, and 5 cases were employed for simulation testing. The Feldkamp - Davis - Kress algorithm was employed to simulate 4D-CBCT from downsampled 4D-CT data to mitigate the uncertainties associated with respiratory motion between treatment fractions, and the 4D-CT data served as the ground truth for training. The study reconstructed 4D-CBCT images under 11 different scanning intervals including full angle acquisition at 1° , 2° , 3° , 4° , 5° , 6° , 12° , 18° , 24° intervals, and 1/3 full angles acquisition at 5° , 10° intervals respectively for capturing 4D-CBCT projections. After a simulation for 20 patients, 15 patients' data comprising 13,959 slices were used for training, and the simulated 4D-CBCT data of the 5 remaining patients' were tested. To assess network generalizability, this study applied several methods on 4D-CBCT images collected from real patients. The images included 250 slice images from 5 4D-LUNG patients in the TCIA dataset and 410 slice images from 4 private patients. The trained network in this study was based on the Swin Transformer reconstruction architecture, and it incorporated a masking strategy for enhancing the network's generalizability to allow the 4D-CBCT image quality optimization network to be used for 4D-CBCT images under scanning conditions that are from different centers. Swin Transformer utilizes a multihead self-attention mechanism to model long-range feature relationships, and the sliding window operation helps reduce computational complexity. The masking strategy randomly obscures a portion of the input image pixels during training, and the training reconstruction network is used to recover the masked pixels, thereby enabling the network to learn textural and structural information from images rather than fitting noise. therefore, the network's generalization ability is improved. At last, the test results were quantitatively evaluated using the structural similarity index measure (SSIM), peak signal-to-noise ratio (PSNR), mean error (ME), and mean absolute error (MAE), and image quality was qualitatively assessed. Real clinical patients who were not included in the training were tested to evaluate the network's ability to generalize. Moreover, the proposed method was compared with other deep learning approaches, and statistical analyses were performed.

Results: Simulation data assessment revealed that with small projection acquisition interval, such as the 4° interval, the 4D-CBCT images optimized by MBST showed a considerable improvement over the original 4D-CBCT images in terms of SSIM (42.3% increase) and PSNR (10.8 dB increase), and the ME and MAE values approached 0. The improvements were statistically significant ($P < 0.001$). Compared with other deep learning methods, MBST demonstrated superior performance with improvements of 1.4% in SSIM and 1.21 dB in PSNR and a

reduction of 0.94 in MAE. With large projection intervals, such as the 24° interval, MBST outperformed other deep learning methods. Specifically, its SSIM, PSNR, and MAE increased by 3.8%, 0.81 dB, and 10.34, respectively, compared with those of other deep learning methods, and the improvements were statistically significant ($P < 0.01$). In addition, MBST could reconstruct bone tissue and optimize the quality of 4D-CBCT images even when the number of projections was small (12° , 18° , 24° intervals). Clinical data evaluation revealed that after optimization by MBST, the SSIM, PSNR, ME, and MAE of 4D-CBCT compared with those of 4D-CT registration improved from the original 22.8%, 15.49 dB, -345.5, and 432.2 to 81.5%, 27.93 dB, -53.79, and 73.77, respectively. Moreover, MBST exhibited the most pronounced improvement among all the compared methods. At the same window width and level settings, MBST effectively reconstructed the internal lung structures and restored the high-density organization or structure. By contrast, other deep learning methods exhibited distortions in the reconstruction of internal lung structures and failed to accurately reconstruct the tracheal wall in 4D-CBCT. Also the evaluated results on a private dataset showed the MBST continued to effectively remove streaking artifacts. MBST-optimized 4D-CBCT preserved the structure of lung and bone tissues and could restore high-density structure.

Conclusion: This study comprehensively demonstrated the ability of MBST to reconstruct 4D-CBCT images under various scanning conditions. MBST, which adopts the Swin Transformer architecture, effectively manages the relationships between pixels over long distances and boasts a robust feature extraction capability. It demonstrates strong image classification abilities and generalizability when faced with diverse training samples. Furthermore, through the use of a masking strategy, the network's ability to learn feature content is enhanced, thereby further improving the network's generalization capabilities. The findings of this study indicate that MBST, trained with images from limited acquisition scenarios, can be utilized for clinical applications and 4D-CBCT imaging under a wide array of acquisition conditions.

锥形束CT在肺癌患者精确放疗中的摆位误差研究

李军、桂龙刚、侯笑笑、柏正璐

江苏省苏北人民医院

目的: 本文将探讨千伏级锥形束CT引导下的肺部恶性肿瘤放射治疗中摆位误差和旋转误差的大小,并估算CTV的外放边界,为临床医师提供参考。利用医科达Synergy S型加速器机载的千伏级锥形束CT(CBCT)对10例肺癌患者的调强放射治疗(IMRT)进行摆位精确度验证,获取并分析放射治疗的临床摆位误差,根据摆位误差的结果探讨肺癌患者靶区的临床外放边界。

方法: 随机选取近期采用IGRT影像引导下的10例肺癌患者。所有患者每天进行影像引导,将获取的锥形束CT图像与计划CT图像及其靶中心进行配准,以使实际照射中心与计划中心保持一致,统计整个疗程中摆位误差数据,包括每名患者每天在左右(x)、头脚(y)、垂直(z)方向上的摆位误差,分析摆位误差结果并根据 $M=2.5\Sigma+0.7\delta$ 公式计算出肺癌靶区的临床外放边界。

结果: 获取的CBCT图像能较为清楚的显示患者的肿瘤以及周边的软组织结构,患者在x、y、z轴的摆位误差分别为 (0.05 ± 0.16) cm、 (0.09 ± 0.32) cm、 (-0.02 ± 0.13) cm,患者在x、y、z形成的u、v、w旋转误差分别为 $(0.41 \pm 0.64)^\circ$ 、 $(-0.08 \pm 0.57)^\circ$ 、 $(-0.03 \pm 0.62)^\circ$ 。根据患者的摆位误差可以得出肺癌靶区的临床外放边界分别是0.82cm、1.16cm、0.72cm。

结论: 胸部肿瘤放疗具有一定程度的摆位误差,在头脚方向最为明显,利用锥形束CBCT可以测量

肺癌患者的摆位误差并在线校正,明显以减少放疗摆位误差,提高放疗的精确性,还可以估算PTV外放边界值,为临床医师提供治疗依据,从而更好的治疗靶区和保护危及器官。

随着精确放疗技术的发展,患者在治疗前的影像获取,靶区定位以及靶区勾画等方面的精确越来越高,但是在患者实际治疗过程中仍然受到许多不确定因素的影响。研究表明患者接受治疗时其摆位位置以及器官运动等有可能造成靶区漏照,或者使危及器官接受高剂量照射。很多研究表明肺部肿瘤在治疗过程中产生的分次间误差达5–40mm[8–10]。而Balter等[11]研究显示当摆位误差大于1cm时会导致周边靶区丢失大于6mm。因此对肺部肿瘤患者接受治疗时进行摆位校正是非常有必要的。

粒子微束放疗中准直器倾斜误差的理论分析与评估

吴涛、倪捷、陈龙、孙亮、秦颂兵

苏州大学第一附属医院肿瘤放疗科

研究目的: 粒子微型束放疗(PMBRT)因微束尺寸需达到亚毫米量级,对系统的机械精度要求极其严格,这也是其临床转化的主要瓶颈之一。尤其是微型束准直器的倾斜误差,会显著降低峰谷剂量比(PVDR),从而可能削弱治疗效果并增加正常组织并发症风险。本研究基于蒙特卡罗模拟,系统评估不同倾斜角度扰动(0.1° – 0.5°)对质子、碳离子和氧离子微型束放疗射束能谱特性及关键剂量学参数的影响,旨在为PMBRT治疗计划优化与质量保证提供定量依据,并为建立临床质控标准奠定理论基础和数据支持。

研究方法: 本研究采用TOPAS蒙特卡罗模拟平台构建通用型PMBRT治疗头模型,包含束流输运系统及微型束准直器。在模拟中分别引入质子、碳离子与氧离子束源,保证三种粒子源在水中的布拉格峰深度均为7.5cm。考察准直器倾斜误差在 0.1° 、 0.2° 、 0.3° 、 0.4° 和 0.5° 条件下的剂量学响应。通过对水模体的分层照射,提取射束能谱以及不同深度处的剂量数据,并据此计算LET、谷剂量、等效均匀剂量(EUD)和等效2Gy分次照射剂量(EQD2)等指标,以量化倾斜误差对微型束物理与生物学效应的影响。

研究结果: 准直器倾斜导致微型束能谱显著软化:高能组分减少、低能组分增加。在 0.5° 倾斜条件下,质子平均能量由62 MeV降至54 MeV(降幅 $>10\%$),碳离子和氧离子分别下降约6%和4%;这种能谱成分的改变导致后续辐射质量的改变。浅表区域的LET显著上升,质子增幅可达17.5%,而碳、氧离子均 $<10\%$ 。随着深度接近布拉格峰,LET的差异逐渐减小。倾斜角度越大,平均剂量、峰值剂量、谷值剂量、等效均匀剂量(EUD)和等效生物剂量(EQD2)均不同程度下降;其中,在浅表区域中,EUD、EQD2及谷剂量反而出现小幅上升,而在肿瘤组织中,三种微型束的EUD、EQD2和谷剂量均随倾斜角度增大而显著降低,且质子敏感性最强。

研究结论: 准直器倾斜误差显著软化微型束能谱:在浅表区,低能粒子组分的增加导致LET提升,提示正常组织辐射毒性可能加剧;而在深部肿瘤区,主要表现为粒子通量减少引起的剂量衰减,射束特性变化相对有限。正常组织中等效均匀剂量(EUD)、等效生物剂量(EQD2)及谷剂量的升高进一步表明,倾斜误差会加剧正常组织损伤。随着倾斜角度增大,峰值剂量、谷值剂量、EUD、EQD2及峰谷剂量比(PVDR)均不同程度下降,其中质子微型束对误差最为敏感,而碳、氧离子则表现出更强的鲁棒性。上述结果表明,PMBRT应根据粒子种类及照射深度制定差异化的质控标准,以确保放疗质量。

西门子CT模拟机空间分辨率的长期稳定性分析

时飞跃、王敏、秦伟、林强、赵环宇、魏晓为
南京市第一医院

目的：空间分辨率是CT设备图像质量质控的重要内容之一，其客观评价方法通常是通过调制传递函数（MTF）进行评价。与主观评价方法相比，客观评价方法在数值上更加客观准确。西门子CT模拟机配备了专用模体组用于定期的稳定性测试，测试结果包含空间分辨率的MTF数据。目前，国内对于CT模拟机空间分辨率的长期稳定性鲜有报道。本工作，对西门子Sensation Open CT模拟机在72个月中的MTF数据进行深入分析，评价该CT模拟机空间分辨率的长期稳定性。

方法：每月使用模体组，调用稳定性检测程序，对西门子Sensation Open CT模拟机进行质控检测，得到空间分辨率（高对比度分辨率）的MTF数据。对2019年1月至2024年12月共计72个月的MTF数据进行统计分析和比较研究。

结果：共计得到三组（BS1、BS2和H）的MTF（50%MTF、10%MTF和2%MTF）数据。BS1组的50%MTF、10%MTF和2%MTF分别为（单位lp/cm）： 4.78 ± 0.13 ， 9.93 ± 0.12 ， 12.68 ± 0.15 ；BS2组的三个MTF值分别为（单位lp/cm）： 4.78 ± 0.16 ， 9.93 ± 0.12 ， 12.66 ± 0.15 ；H组的三个MTF值分别为（单位lp/cm）： 4.96 ± 0.10 ， 10.16 ± 0.09 ， 12.77 ± 0.12 。配对t检验结果表明，对每一种MTF数据，H组与BS1组、H组与BS2组比较有统计学差异（ $P < 0.05$ ），BS1组与BS2组比较没有统计学差异（ $P > 0.05$ ）。

结论：由本研究中的数据分析可见，该西门子CT模拟机在长达72个月的时间里，空间分辨率总体上比较稳定，满足临床使用要求；由本研究的MTF数据统计分析可见，H组的空间分辨率优于BS1和BS2组的空间分辨率。本研究的数据结果，为检测和评估CT模拟机的空间分辨率，以及优化CT模拟机空间分辨率的检测要求，提供了有益的参考依据。

不同剂量验证系统在立体定向放射治疗计划验证中的应用研究

夏林云、秦建军、张海蒙、居敏、于波、王坚
江阴市人民医院

目的：比较三维圆柱形半导体阵列ArcCHECK和二维半导体阵列SRS MapCHECK两种剂量验证系统对立体定向体部放射治疗（stereotactic body radiotherapy, SBRT）计划验证结果的差异性。

方法：随机选取2023年01月至2024年12月在江阴市人民医院接受SBRT放射治疗的患者27例，比较靶区体积大小的变化给两种验证设备（ARC Check和SRS MapCheck） γ 通过率带来的影响，分析两种不同验证设备响应情况，为这2种验证设备在临床SBRT计划的剂量验证应用提供方法支持，并在Elekta Infinity直线加速器上执行。在10%剂量阈值下，比较3%/2 mm、2%/2 mm、2%/1 mm和1%/1 mm的 γ 评价标准下2种剂量验证系统治疗计划的通过率，分析通过率与肿瘤靶区体积的关系。

结果：ArcCHECK和SRS MapCHECK验证系统在3%/2 mm、2%/2 mm、2%/1 mm和1%/1 mm的 γ 评

价标准下的计划平均通过率分别为96.3%、93.2%、69.1%、60.4%和95.0%、92.8%、80.7%、72.7%。在3%/2 mm、2%/2 mm评价标准下ArcCHECK和SRS MapCHECK通过率 $\geq 95\%$ 的计划比例分别为63.0%、48.1%和70.4%、40.7%，差异无统计学意义（ $\chi^2=0.300 \sim 0.333$ ， P 均 >0.05 ）。在3%/2 mm评价标准下所有计划SRS MapCHECK通过率均 $\geq 90\%$ ，ArcCHECK有6例计划通过率 $<90\%$ ，差异有统计学意义（ $P=0.026$ ）；ArcCHECK计划通过率 $<90\%$ 的患者肿瘤靶区体积为 $4.35 \pm 1.06 \text{ cm}^3$ ，显著小于计划通过率 $\geq 90\%$ 的患者肿瘤靶区体积（ $36.93 \pm 50.78 \text{ cm}^3$ ），差异有统计学意义（ $t=1.412$ ， $P=0.010$ ）。

结论：在3%/2 mm、2%/2 mm 评价标准下，2种剂量验证系统均可用于肿瘤靶区体积较大的SBRT计划的剂量验证，SRS MapCHECK剂量验证系统更适于进行肿瘤靶区体积较小的计划验证。

锥形束CT引导下乳腺癌根治术后 调强放疗分次内体位变化

刘德兵、尹贻才、李双双、周霞、李茹恬、刘娟
南京大学医学院附属鼓楼医院

目的：通过在治疗前采用锥形束 CT 扫描进行位置验证、在治疗中行分次内锥形束 CT 扫描图像研究锥形束CT（CBCT）引导下乳腺癌根治术后调强放疗（IMRT）分次内体位变化并进行误差分析，以达到提高精确放射治疗的效果。

方法：分析研究2023年11月至2024年1月，南京市鼓楼医院肿瘤中心收治的已接受乳腺癌根治手术的患者16例，患者均具有有术后放疗指征，签署了知情同意书。①定位：所有患者采用碳纤维一体定位板+真空垫固定体位，进行CT平扫，平扫范围为上界乳突到下界乳腺腺体下缘5 cm，层厚为5.0 mm；②计划制定：物理师根据医生所画靶区制定最优计划；③放射治疗位置验证：每周进行一次治疗前CBCT图像扫描，与模拟定位CT图像自动配准并纠正摆位误差，同时进行治疗中分次内CBCT图像采集，获取位移数据，如误差较大，找出产生误差原因及时给予调整和纠正；④数据统计分析：将16例患者的数据分为2组，放疗前行CBCT验证治疗的数据为A组，治疗中行分次内CBCT验证治疗的数据为B组。得到患者在左右（X）、前后（Y）和头脚（Z）三个方向上的摆位误差，并进行比较分析。

结果：16例患者各获取3组分次内图像验证数据，取绝对值分为 $\Delta X, \Delta Y, \Delta Z$ 。48组 $\Delta X, \Delta Y, \Delta Z$ 分别求平均值 $GX = 0.12 \text{ cm}$ ， $GY = 0.22 \text{ cm}$ ， $GZ = 0.15 \text{ cm}$ ；标准差 $SX=0.11$ ， $SY=0.10$ ， $SZ=0.13$ 。

讨论：在乳腺癌放疗过程中，患者治疗中存在一定位移风险。治疗前借助CBCT图像引导精准纠正摆位误差，随后行分次内图像扫描，实时动态观察患者治疗过程中的体位变化。一旦发现较大幅度的自主位移，立即给予及时处理和纠正，并将详细情况反馈给医生和物理师，从而为医生确定靶区外放边界提供科学参考，进一步制定最优的调强放疗计划，得以更精确的治疗实施，切实提高放疗效果与安全性。

深呼吸屏气在乳腺放射治疗中的应用

戴奇豪

江苏省中医院

摘要：放射治疗是乳腺癌综合治疗的重要环节，但其心肺剂量则易导致放射性心脏病等并发症的发生。因此，如何减少心脏剂量、降低放疗并发症成为乳腺癌精准放疗的研究重点。深吸气屏气是一类呼吸控制方法，其应用于放疗可减少心肺等危及器官的受照剂量，以期减少放射性心脏损伤、改善患者远期预后。本文旨在概述乳腺癌放疗引起的心脏毒性及保护方法，深吸气屏气技术的剂量优势及应用，为临床和科研工作提供思路及方向。

目的：研究可调制呼吸量的深呼吸屏气技术（mDIBH）应用在乳腺癌保乳术后大分割放疗中的剂量学结果，并与自由呼吸（FB）进行对比，评估mDIBH技术的优势。

方法：通过对自由呼吸状态下和主动呼吸控制（ABC）实施深吸气屏气（DIBH）2组放疗计划实施参数进行分析和比较采用医科达自主呼吸控制系统ABC（active breathing coordinator）进行呼吸运动控制，CT定位前先进行呼吸训练。给患者佩戴口含塞，夹紧鼻夹，保证患者只通过口含塞进行呼吸，教会正确使用手执控制器，通过多次深吸气找到患者最大吸气量，设定最大吸气量的80%为该患者的吸气阈值，本文设定吸气阈值范围为1.2~1.6L。反复训练患者深呼吸屏气，使得平躺且双臂上举时屏气时间能保持在25s以上，并能轻松达到6~8个循环。

结果与结论：选取乳腺癌根治术患者作为研究对象分2组在正常呼吸状态下和DIBH状态下实施调强计划，探讨乳腺癌术后放射治疗中主动呼吸门控技术的应用效果。观察分析乳腺癌呼吸运动结果，对不同治疗计划靶区（Planning Target Volume, PTV）、临床靶区（Clinical Target Volume, CTV）体积情况及靶区相关剂量参数比较在左侧乳腺癌保乳术后大分割放疗中，mDIBH技术的应用能够明显增大双肺体积，降低肺及心脏的受量。在乳腺癌根治术后放射治疗中，应用DIBH技术能够有效缩小PTV、CTV体积，并且靶区的剂量明显提高，可在患者心脏损伤保护中发挥积极作用，对于提高放射治疗效果具有十分重要的作用。

【关键词】乳腺癌；放射治疗；深呼吸屏气；自由呼吸；容积旋转调强放疗；

肿瘤放疗患者营养风险筛查与精准营养支持护理实践

鲁林微、贾洁

苏州科技城医院

目的：本研究旨在通过在肿瘤放疗患者中开展系统的营养风险筛查，并在此基础上实施精准营养支持，探索能够显著改善患者营养状况、增强其对放疗的耐受性以及有效提升生活质量的护理实践方案，以期肿瘤放疗护理领域提供新的策略和方法，进一步优化护理流程，提高临床护理质量。

方法：研究对象为2023年6月至2024年3月期间于我院肿瘤科接受放射治疗的100例肿瘤患者，按照随机数字表法将其分为对照组和研究组，每组各50例。对照组患者接受常规的护理措施以及基础的营养支持，包括一般的饮食指导和必要的营养补充剂的使用；研究组则在常规护理的基础上，首先运

用营养风险筛查工具（NRS2002 量表）对患者进行全面、系统的营养风险评估，依据评估结果为患者制定并实施精准营养支持方案，具体包括肠内营养支持（如使用营养泵进行肠内营养液的输注，根据患者的耐受情况和营养需求调整输注速度和剂量）、肠外营养支持（通过外周或中心静脉通路给予患者含有葡萄糖、氨基酸、脂肪乳、维生素以及电解质等成分的肠外营养液）以及个性化的饮食指导（根据患者的口味、饮食习惯以及营养需求，制定详细的一日三餐食谱，并提供相应的饮食调整建议）。在整个放疗期间，对两组患者进行密切的观察和跟踪，记录相关数据，包括患者的营养指标（如血清白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白等）、放疗不良反应（如放射性食管炎、放射性肺炎、口腔黏膜炎等）的发生情况、放疗完成率（记录因不良反应导致的放疗中断或剂量调整的情况）以及生活质量评分（采用生活质量量表对患者的躯体功能、角色功能、情感功能、认知功能、社会功能以及症状困扰等方面进行评估）。

结果：研究结果显示，研究组患者在接受精准营养支持护理后，在各项营养指标方面均表现出显著优于对照组的情况。具体而言，血清白蛋白水平在研究组患者中从治疗前的（ 36.5 ± 3.2 ）g/L 提升至治疗后的（ 42.3 ± 3.8 ）g/L，而对照组仅从（ 36.8 ± 3.0 ）g/L 提升至（ 39.2 ± 3.5 ）g/L，两组对比差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；前白蛋白水平研究组治疗后为（ 286.7 ± 45.3 ）mg/L，对照组为（ 235.4 ± 38.7 ）mg/L（ $P < 0.05$ ）；转铁蛋白水平研究组治疗后为（ 2.8 ± 0.5 ）g/L，对照组为（ 2.3 ± 0.4 ）g/L（ $P < 0.05$ ）。在放疗不良反应发生率方面，研究组总体发生率为 24.0%，低于对照组的 40.0%（ $P < 0.05$ ），其中放射性食管炎发生率研究组为 10.0%，对照组为 20.0%；放射性肺炎发生率研究组为 8.0%，对照组为 16.0%；口腔黏膜炎发生率研究组为 6.0%，对照组为 12.0%。放疗完成率在研究组中达到 92.0%，对照组为 76.0%，两组比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。生活质量评分方面，研究组治疗后的评分为（ 78.6 ± 6.2 ）分，对照组为（ 67.3 ± 5.8 ）分，研究组评分显著高于对照组（ $P < 0.05$ ），其中在躯体功能、角色功能以及症状困扰等维度上的差异尤为明显。

结论：通过对肿瘤放疗患者进行营养风险筛查并实施精准营养支持的护理实践，能够取得显著的临床效果。该护理模式有效改善了患者的营养状况，使患者的各项营养指标得到显著提升；同时，显著减轻了放疗过程中可能出现的不良反应，降低了不良反应的发生率；提高了患者对放疗的耐受性和依从性，使得放疗完成率大幅提高；最终，显著改善了患者的生活质量，无论是在身体功能还是心理社会层面均发挥了积极作用。这一护理实践具有重要的临床应用价值和推广意义，值得在各级医疗机构的肿瘤放疗护理工作中广泛开展和应用，以进一步提高肿瘤放疗患者的护理质量，促进患者的康复和预后。

多模态护理在宫颈癌放化疗致重度放射性皮炎中的临床实践

杜艳

苏州科技城医院

目的：构建包含创面修复、营养强化及心理重建的多维度护理模式，评估其对宫颈癌同步放化疗患者放射性皮炎合并治疗性疲乏综合征（CRF）的干预效能。

方法：以2025年4月收治的1例IVB期宫颈鳞癌（FIGO 2018分期）伴双侧腹股沟淋巴结转移患者为研究对象，年龄47岁。治疗方案：体外调强放疗（盆腔45Gy/25f+腹股沟补量10Gy/5f）联合同步顺铂40mg/m²周疗。放疗第18次时出现：

— 皮肤毒性：会阴区III级放射性皮炎（CTCAE v5.0），溃疡面积8.2×6.5cm²伴黄色渗液，NRS疼痛

评分7分

- 血液毒性: Hb 76g/L (↓32%), PLT $58 \times 10^9/L$ (↓64%), ANC $1.1 \times 10^9/L$

- 心理评估: SAS 62分 (中度焦虑), MDASI-TCM疲乏评分4.8分

干预方案:

1. 创面精准管理

- 清创阶段: 采用TIME原则 (Tissue debridement, Inflammation control, Moisture balance, Edge advancement), 每日两次0.01%高锰酸钾溶液 (朗索制药, 国药准字H20055301) 脉冲式冲洗, 创面湿性愈合环境维持 (美盐敷料+泡沫敷料交替使用)

- 渗液控制: 定制3D打印镂空护具实现会阴部悬空透气, 使用带刻度的伤口引流袋量化渗液 (首日引流量85ml→第3日32ml)

- 疼痛管理: 芬太尼透皮贴剂 ($25 \mu g/h$) 联合局部利多卡因气雾剂

2. 阶梯式营养干预

- 筛查分层: NRS 2002评分5分→PG-SGA定性评估C级

- 营养补充: 经鼻肠管给予整蛋白型肠内营养剂 (能全力1.5kcal/ml) 500ml/d, 联合静脉补充人血白蛋白10g qd $\times 5d$

- 代谢调节: $\omega-3$ 鱼油脂肪乳 (10% 100ml qd) 抑制炎症反应, 监测血清前白蛋白 (第7日升至180mg/L ↑46%)

3. 心理-生理同步康复

- 认知行为疗法: 应用CBT-I改善睡眠效率 (PSQI评分从15分降至9分)

- 躯体症状管理: 中医五行音乐疗法 (宫调乐曲每日30min) +穴位贴敷 (神阙、足三里)

- 家庭支持系统: 采用FOCUS-PDCA模式进行家属照护能力培训

结果:

- 创面愈合: 第5日渗液停止, 第9日完全上皮化 (愈合速率 $1.2cm^2/d$), 疤痕MAP评分1级

- 血液指标: 干预14天后Hb 105g/L ↑38%, PLT $148 \times 10^9/L$ ↑155%

- 心理转归: SAS评分降至37分 (↓40%), MDASI疲乏评分2.1分 (↓56%)

- 功能恢复: KPS评分从50分提升至80分, 二便恐惧量表 (BFSS) 评分下降67%

结论: 基于生物-心理-社会医学模式的整合护理策略可显著改善放化疗并发症, 其核心机制可能通过:

① 调控创面微环境pH值 (监测从8.1→6.9) 抑制细菌定植

② 提升血清IL-10水平 (ELISA检测↑3.2倍) 促进抗炎反应

③ 降低血清皮质醇浓度 (电化学发光法检测↓41%) 缓解应激状态

宫颈癌患者放化疗期间症状困扰、社会支持及生活质量的相关性研究

梁皖皖

徐州市肿瘤医院

目的: 探索宫颈癌患者放化疗期间症状构成, 分析症状负担与社会支持及生活质量的相关关系。

方法：选取2022年1月至2024年1月本院收治的宫颈癌放化疗患者作为研究对象，采用一般资料调查表、安德森症状测评量表（含症状补充量表）、社会支持评估量表及健康调查简表进行问卷调查。Pearson相关分析用于相关关系的检验。

结果：先后共有60例宫颈癌患者参与本研究的问卷调研工作，年龄在39~66岁之间，平均年龄（ 52.34 ± 7.65 ）岁。宫颈癌患者放化疗期间症状负担、社会支持及生活质量得分分别为（ 155.58 ± 15.39 ）分、（ 33.55 ± 4.86 ）分、（ 63.58 ± 9.13 ）分，三者间相关关系显著（ $P < 0.05$ ）。

结论：宫颈癌患者放化疗期间存在多种症状且发生率高、社会支持与生活质量与症状负担间密不可分。临床工作人员应关注宫颈癌患者放化疗期间的症状负担，并采取相应措施积极进行干预以缓解多种症状，进而降低症状对患者的影响。

舌癌放疗护理与营养支持的临床实践与策略

陆德婧

苏州科技城医院

目的：舌癌是头颈部恶性肿瘤中治疗难度较高的一类疾病，放射治疗（放疗）作为其核心治疗手段，常伴随严重并发症及营养代谢紊乱，直接影响患者生存质量与治疗效果。本研究旨在通过临床实践数据分析，明确舌癌放疗期间系统性护理与营养支持的关键策略，验证多学科协作模式（MDT）对降低并发症发生率、改善营养状态的临床价值，为优化标准化护理路径提供实证依据。

方法：本研究采用前瞻性队列研究与回顾性数据分析相结合的方法。前瞻性部分纳入2021年1月至2023年12月某三级甲等医院收治的舌癌放疗患者160例，随机分为干预组（80例，接受MDT综合护理与营养支持）与对照组（80例，常规护理）。干预措施包括：1）阶梯式口腔黏膜护理（rhEGF喷雾+低温生理盐水含漱）；2）个体化营养干预（放疗前营养风险评估、早期肠内营养支持及抗炎配方）；3）MDT团队主导的疼痛管理与吞咽康复训练。通过电子病历系统收集患者基线资料、放疗期间并发症（口腔黏膜炎、吞咽困难、放射性皮炎）发生率、营养指标（体重、血清前白蛋白、淋巴细胞计数）及治疗完成率等数据，采用SPSS 26.0进行t检验、卡方检验及多元回归分析。

结果：

1. 护理实践效果：

- 干预组Ⅲ-Ⅳ级口腔黏膜炎发生率为18.7%，显著低于对照组的42.5%（ $P < 0.001$ ）；
- 阶梯式镇痛方案使干预组疼痛VAS评分从基线 7.2 ± 1.1 降至 3.5 ± 1.3 （ $P < 0.001$ ），而对照组仅降至 5.8 ± 1.4 （ $P = 0.12$ ）；
- 吞咽功能康复训练使干预组误吸发生率降低至6.3%（对照组21.3%， $P = 0.007$ ）。

2. 营养干预效果：

- 干预组放疗期间平均体重丢失率为3.8%（对照组为11.2%， $P = 0.002$ ），血清前白蛋白水平维持在 180 ± 25 mg/L（对照组为 142 ± 30 mg/L， $P < 0.05$ ）；
- ω -3脂肪酸强化营养配方显著降低炎症标志物水平（干预组IL-6为 12.5 ± 3.1 pg/mL vs 对照组 18.7 ± 4.5 pg/mL， $P = 0.013$ ）。

3. 治疗耐受性：

- 干预组放疗计划完成率达95%（对照组为76.3%， $P = 0.001$ ），且因并发症导致的治疗中断率从14.2%降至3.8%（ $P = 0.009$ ）。

结论：本研究证实，基于MDT协作的整合式护理策略可显著改善舌癌放疗患者的临床结局。具体而言，早期黏膜保护联合个体化营养支持能够有效降低重度并发症风险，而阶梯式镇痛与吞咽康复训练可提高患者治疗依从性。建议临床推广以下实践策略：1）放疗前常规进行营养风险评估并预置肠内营养通路；2）将rhEGF喷雾纳入口腔护理标准流程；3）建立跨学科团队以统筹疼痛、营养及功能康复管理。未来需进一步探索人工智能辅助营养监测及远程护理在长期随访中的应用。

Integration of Serum Metabolomics, MRI Radiomics, and Clinical Parameters for Predicting Long-term Post-radiotherapy Trismus in Nasopharyngeal Carcinoma: A Tri-modal Modeling Approach

Lei Ji, Qiong Wu, Lili Wang, Songbing Qin
The First Affiliated Hospital of Soochow University

Purpose/Objective(s): This study aims to construct a predictive model for long-term (≥ 3 years) mouth-opening difficulty caused by radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients. Metabolomics analysis was employed to investigate changes in serum amino acid levels before and after radiotherapy. Radiomics features were extracted from MR images to analyze microstructural changes in the masticatory muscles (masseter, temporalis, and medial/lateral pterygoid muscles) before and after radiotherapy. By integrating patient clinical information (age, gender, TNM stage), radiotherapy dosimetry parameters (irradiation dose to masticatory muscles), and metabolomics data, we initially constructed a tri-modal predictive model based on “serum amino acids – radiomics – clinical phenotypes” to assess the risk of long-term mouth-opening difficulty following radiotherapy. This model provides an individualized predictive tool for clinical intervention.

Materials/Methods: The study included case data from 30 patients with nasopharyngeal carcinoma who received radical radiotherapy at the First Affiliated Hospital of Soochow University between July 1, 2017, and June 30, 2020. Blood samples and MR images were collected before and after radiotherapy initiation. Serum amino acid levels were analyzed using LC-MS. On T1WI sequences, bilateral masseter, temporalis, and medial/lateral pterygoid muscles were delineated as regions of interest (ROIs), and radiomics features (gray-level co-occurrence matrix, shape features, etc.) were extracted and stable features were selected. Concurrently, patient clinical information and irradiation dose parameters for masticatory muscles (Dmax, Dmean, V40, etc.) recorded in the radiotherapy plan were collected. The endpoint event was defined as mouth-opening difficulty ($\geq$ Grade 2) evaluated by CTCAE v5.0 during the 3-year follow-up post-radiotherapy. Key predictors were identified using LASSO regression, and a multimodal prediction model was constructed. Model performance was assessed via 5-fold cross-validation (AUC, sensitivity, specificity) and compared with single-modal models (imaging or metabolic data alone). Ultimately, a tri-modal multimodal prediction model based on “serum amino acids – radiomics – clinical phenotype” was preliminarily developed to predict long-term mouth-opening difficulty.

Results: 1. Through subsequent follow-up, 19 of the 30 patients (63.33%) developed mouth-opening difficulty (severity $\geq$ Grade 2 per CTCAE 5.0 criteria). This was characterized by a reduced maximum inter-incisal opening

(MIO) , accompanied by impaired masticatory function, altered speech articulation, and pain during mandibular movement.

2. Among the 19 amino acids analyzed, five showed significant decreases in serum levels before and after radiotherapy ($P < 0.05$): alanine, asparagine, glutamic acid, proline, and citrulline. These changes are associated with mechanisms related to protein synthesis, neurotransmitter synthesis, and redox reactions.

3. By analyzing pre- and post-radiotherapy MR images on T1WI sequences, 1130 radiomics features were extracted. After LASSO regression with 5-fold cross-validation, four non-zero coefficient features were selected as follows: “log-sigma-3-0-mm-3D-glrlm-RunEntropy” , “wavelet-LHH-glrlm-RunEntropy” , “wavelet-LLH-glcm-SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis” , and “wavelet-LHH-glcm-Imc1” . A linear combination of these features was used to calculate a radiomics score for each patient’s T1WI images.

4. Integrating changes in serum amino acid levels, radiomics features from MR imaging of masticatory muscles (masseter, temporalis, and medial/lateral pterygoid muscles), and clinical information (age, gender, TNM stage) along with radiotherapy dose parameters (such as average irradiation dose to masticatory muscles), independent predictors were identified. This led to the successful construction of a multimodal prediction model. The model’s predictive performance significantly outperformed single-modal models (AUC = 0.87 vs. radiomics model 0.75, metabolic model 0.68). Calibration curves demonstrated that the predicted probabilities were highly consistent with actual risks (Hosmer–Lemeshow test $p = 0.42$).

Conclusion/Discussion: Mouth-opening difficulty is a common long-term complication of radical radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma (NPC), emerging during treatment and persisting post-therapy. This radiation-induced trismus not only reduces treatment adherence but also significantly impairs patients’ quality of life through compromised speech, mastication, and social interactions. In this pioneering study, we systematically developed a multimodal analytical framework by integrating four key dimensions: metabolic reprogramming (characterized by dysregulated amino acid profiles associated with muscle fibrosis), radiomic signatures (reflecting microstructural changes in masticatory muscles), dosimetric parameters (quantifying radiation exposure patterns), and clinical progression markers. The synergistic relationships identified among these heterogeneous datasets demonstrate that post-radiotherapy plasma amino acid profiles, particularly the depletion of proline and glutamic acid, are correlated with both radiomic texture alterations in masseter muscles and objective measurements of trismus severity. Mechanistically, these metabolic disturbances likely stem from mitochondrial dysfunction in irradiated tissues, exacerbated by radiation-induced oxidative stress, which disrupts amino acid homeostasis and promotes extracellular matrix deposition. Although our findings confirm the superior predictive accuracy of multimodal integration compared to conventional single-modality approaches, the current study is limited by its cohort size and retrospective design, necessitating rigorous external validation. Future research should focus on prospective multicenter cohorts with longitudinal biomarker monitoring, complemented by advanced deep learning models capable of fusing multi-omics data (metabolomics/proteomics/radiomics) with dynamic dose-volume histograms. These advancements will facilitate the development of a precision prediction platform comprising three synergistic tiers: circulating metabolic biomarkers, tissue-level radiomic features, and clinical phenotypes. This platform will enable personalized interventions targeting specific metabolic pathways (e.g., arginine-proline supplementation), optimize radiotherapy planning, and ultimately enhance treatment efficacy and patients’ quality of life.

赋能教育理论结合聚焦心理护理干预对肺癌放疗患者焦虑情绪及自我管理效能的影响

史云平

徐州市肿瘤医院

目的：分析赋能教育理论结合聚焦心理护理干预方法对肺癌放疗患者焦虑情绪及自我管理效能的影响。

方法：选取肿瘤医院2023年4月–2024年4月收治的70例行肺癌放疗的患者，分为两组，2023年4月–2023年10月35例患者为一组，2023年11月–2024年4月35例患者为一组，对照组实施常规护理方法，观察组在常规护理基础上实施赋能教育理论结合聚焦心理护理方法干预。赋能教育理论指导干预是通过评估确立患者存在问题，确定患者存在的问题和需求，了解其情绪表达、宣泄的方式，并引导患者认识问题本质，自愿参与疾病管理过程中，明确情绪问题发生的根本原因，设定护理目标，协助其共同制定可行性的自我管理目标，包括放疗期间学会自我调节不良情绪、掌握不良反应预防和应对措施、学习日常起居管理等，制定护理计划，实时动态效果评价调查患者对放疗不良反应的认知水平和处理能力。聚焦心理护理干预，是由护士采用专业的心理评价量表评估患者心理状态，探查可能存在的不良心理状态；建立目标后，护士引导患者回忆心情愉悦、身心放松的变化，使其保持良好的情绪；鼓励患者放疗过程中远离消极情绪与负面状态，激发其自我解决问题的能力，帮助其克服心理障碍，顺利完成放疗；每个放疗阶段，护士要总结患者放疗过程中自身获得的护理经验与心理调节能力，并重新建立新的改变目标，同时对未解决的心理问题，拟定解决措施，鼓励患者保持乐观，积极应对疾病和放疗。分阶段实施相对应护理措施后，比较两组护理前后焦虑自评量表（SAS）评分、中文版癌症自我管理效能量表（SUPPH）评分及生活质量评分。

结果：观察组护理后2周、4周的SAS评分均低于对照组（ $P<0.05$ ）；观察组护理后2周、4周的SUPPH评分均高于对照组（ $P<0.05$ ）；观察组护理后2周、4周的生活质量评分均高于对照组（ $P<0.05$ ）。

结论：赋能教育理论结合聚焦心理护理干预方法可改善肺癌放疗患者消极心态，改善患者焦虑负性情绪，并提升其自我疾病管理信心和能力，改善其生活质量。

肿瘤患者放疗护理及营养支持的重要性与实践

邓引娣

苏州科技城医院

在肿瘤治疗的漫长旅程中，放射治疗作为重要的手段之一，为众多患者带来了希望。然而，放疗在消灭肿瘤细胞的同时，也可能对患者的身体产生一系列不良反应，这就需要我们给予患者全面而细致的护理以及科学合理的营养支持，以帮助他们更好地耐受治疗，提高生活质量，增强治疗效果。

一、放疗护理的关键要点：

（1）皮肤护理

放疗过程中，患者的皮肤是需要重点关注的部位。放射线会使皮肤出现红斑、瘙痒、脱屑甚至溃疡等反应。因此，护理人员要指导患者保持照射区域皮肤的清洁干燥，避免使用刺激性的化妆品、肥皂等物品。穿着宽松柔软的棉质衣物，减少摩擦。同时，要密切观察皮肤的变化，一旦发现异常，及时采取措施，如使用专门的皮肤护理药膏，避免抓挠，防止皮肤破损引发感染。

（2）口腔护理

许多肿瘤患者在放疗期间，尤其是头颈部肿瘤患者，口腔黏膜容易受到损伤，出现口腔溃疡、疼痛、吞咽困难等问题。这不仅影响患者的进食，还可能导致感染。因此，护理人员要督促患者养成良好的口腔卫生习惯，每天多次用温盐水漱口，使用软毛牙刷刷牙。对于已经出现口腔溃疡的患者，可以局部涂抹药物促进愈合，同时提供一些易于吞咽的食物，减轻患者的痛苦。

（3）心理护理

放疗对患者的心理压力是巨大的。患者可能会因为对治疗的恐惧、身体的不适以及对未来的担忧而产生焦虑、抑郁等情绪。这就要求护理人员具备敏锐的观察力和良好的沟通技巧，主动与患者交流，了解他们的心理状态，给予耐心的安慰和鼓励。向患者详细解释放疗的过程、可能出现的反应及应对方法，帮助他们树立战胜疾病的信心，积极配合治疗。

二、营养支持的核心策略：

（1）个性化饮食计划

每个肿瘤患者的身体状况、口味偏好以及放疗后的反应都有所不同，因此营养支持需要因人而异。护理人员要根据患者的具体情况，制定个性化的饮食计划。对于食欲较好的患者，鼓励他们摄入高蛋白、高维生素、高热量的食物，如瘦肉、鱼类、蛋类、新鲜蔬菜和水果等，以满足身体对营养的需求，增强体力和免疫力。对于食欲不振或吞咽困难的患者，则可以提供一些营养丰富且易于消化吸收的流质或半流质食物，如牛奶、豆浆、米粥、果汁等，必要时还可以通过鼻饲等方式来保证营养的摄入。

（2）营养补充剂的合理应用

在某些情况下，仅靠日常饮食可能无法满足患者对营养的需求，此时营养补充剂就显得尤为重要。例如，对于一些蛋白质摄入不足的患者，可以适量补充蛋白粉；对于维生素缺乏的患者，可以服用复合维生素片。但是，营养补充剂的使用必须在医生或营养师的指导下进行，避免过量或不当使用对身体造成不良影响。

（3）饮食环境的优化

良好的饮食环境可以刺激患者的食欲。护理人员可以为患者营造一个安静、整洁、舒适的用餐环境，避免在进食时提及让患者感到不适的话题。同时，尽量根据患者的口味喜好来调整食物的色香味，让患者在有限的条件下能够享受到美食，从而增加进食的乐趣，提高营养摄入。

三、放疗护理与营养支持的协同作用：

放疗护理与营养支持并不是孤立的两个环节，而是相互促进、相辅相成的。良好的护理可以减轻放疗对患者身体的不良反应，使患者能够更好地耐受治疗，从而为营养的吸收和利用创造有利条件；而合理的营养支持又能增强患者的体质，提高机体对放疗的耐受性，减少并发症的发生，使护理工作更加顺利地开展。

总之，对于肿瘤患者来说，放疗是他们与病魔抗争的重要武器，而护理和营养支持则是他们坚实的后盾。我们医护人员要以高度的责任心和专业的知识技能，为患者提供全方位的护理和营养支持，帮助他们顺利度过放疗这一艰难时期，走向康复之路。

青年癌症幸存者职业焦虑的研究进展

高红、张柳柳、王亚欣、邹美英

江苏省肿瘤医院（江苏省肿瘤防治研究所）

越来越多的患者经治疗后处于长期生存状态，这类患者可称为“癌症幸存者”，其定义为一个被诊断为肿瘤的个体，已完成初级治疗（包括维持性治疗），无证据表明有活动性疾病，长期处于缓解状态的患者。青年癌症幸存者通常是一个家的家庭支柱，是家庭经济的主要来源，是企业发展的中坚力量，是社会生产力的主要人群。青年癌症患者是指年龄在15-39岁的癌症患者。随着医疗水平和健康意识的提高，青年癌症幸存者这一特殊群体不断扩大，大部分幸存者确诊时处于工作年龄和职业发展的关键阶段。青年癌症幸存者通常是一个家的家庭支柱，是家庭经济的主要来源，是企业发展的中坚力量，是社会生产力的主要人群。“焦虑”一词首次出现在19世纪中期克尔凯格尔书写的《恐惧的概念》一书中。焦虑是由紧张、担心和恐惧等感受交织而成的一种复杂的情绪反应，它通常在人面临困境时出现。职业焦虑简单地说是指员工因职业而产生焦虑，是关于员工对工作绩效及工作完成度的担忧。青年癌症幸存者长期受到职业焦虑困扰，不仅会严重影响幸存者生活质量，甚至会影响幸存者职业发展和社会进步。中国青年癌症幸存者焦虑发生率为36.25%，焦虑来源有疾病治疗、职业发展、家庭责任、生殖生育、工作压力和经济压力等诸多因素。中国是一个人口大国，就业竞争压力大，有研究指出幸存者在重返工作过程中普遍存在职业发展困境、自我调整挑战和无法适应工作节奏等问题，且50%-83%幸存者存在癌症复发恐惧，致使青年癌症幸存者职业焦虑剧增。目前我国关于青年癌症幸存者职业焦虑的相关研究较少，职业焦虑影响因素尚不清楚，干预手段尚不统一。综上，本文将聚青年癌症幸存者职业焦虑这一概念，综述其概念、评估工具、影响因素和干预策略，旨在为制定降低青年癌症幸存者职业焦虑方案提供参考依据。

目前对于青年癌症幸存者职业焦虑的评估工具分为普适性量表和特异性量表。普适性量表主要有焦虑自评量表（Self-Rating Anxiety Scale, SAS）、汉密尔顿焦虑量表（Hamilton Anxiety Scale, HAM-A）、广泛性焦虑量表（7-item Generalized Anxiety Disorder Scale, GAD-7）、抑郁-焦虑-压力量表（The Depression Anxiety Stress Scale, DASS-21）、症状自评量表（Symptom Checklist 90, SCL-90）、焦虑状态-特质问卷（State-Trait Anxiety Inventory, STAI）、焦虑视觉模拟量表（The Anxiety Visual Analogue Scale, VAS）、贝克焦虑量表（Beck Anxiety Inventory, BAI）和医院抑郁焦虑量表（Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS）；特异性量表主要有毕业生职业焦虑量表、工作焦虑量表（Job Anxiety Scale, JAS）和职场焦虑量表（Workplace Anxiety Scale, WAS）。目前尚未查到专门评估青年癌症幸存者职业焦虑的量表，未来学者可以研究此类量表，以期准确测量出癌症幸存者的职业焦虑现状。

结构化多媒体宣教对优化放疗皮肤护理效果及满意度的研究

朱倩玉、邹美英、王亚欣、李龄
江苏省肿瘤医院

目的：本研究旨在评估采用结构化多媒体健康教育模式（结合纸质宣教单与视频指导）对提升接受放射治疗患者皮肤护理依从性、知识掌握度、沟通效率、患者满意度及最终皮肤保护效果的影响。

方法：在常规护理基础上，为放疗患者提供标准化设计的纸质宣教材料与配套教学视频。纸质宣传材料根据本医院的放疗护理常规制定，配套教学视频内容为视觉化动态演示纸质材料中的关键操作步骤（特别是保护喷剂使用、贴膜粘贴/移除）和易错点提醒。制作标准：由专业医护人员示范，高清拍摄，重点步骤特写/慢动作，配有清晰旁白解说和字幕。时长控制在 5-10 分钟以内以保证患者注意力。在科室电视上滚动播放。宣教内容系统涵盖放疗期间皮肤自我护理要点（包括日常清洁、防晒、衣物选择禁忌等注意事项）、皮肤保护喷剂的规范使用步骤方法、皮肤保护贴膜的使用方法。通过此多媒体模式进行宣教，并采用问卷调查评估患者知识掌握程度、护理依从性及满意度；同时，通过临床观察记录放射性皮炎的发生率与严重程度（RTOG 分级为 II 级以上的发生情况）。

结果：实施多媒体健康教育模式在一定程度上提高了患者对放疗皮肤护理知识（如保护喷剂使用方法）的理解程度（ $p < 0.05$ ）。患者自我报告的皮肤护理依从性明显增强（ $p < 0.05$ ）。医护患沟通效率显著提升，减少了沟通时间，患者对护理指导的满意度亦获得有效改善（ $p < 0.05$ ）。临床观察结果表明，该干预措施有助于降低放射性皮炎的发生率及减轻其严重程度（ $p < 0.05$ ）。

结论：整合标准化纸质宣教单与操作演示视频的结构化多媒体健康教育模式，通过其多感官刺激（视觉+听觉+文字）和可重复获取的特性，显著克服了传统口头宣教的局限性，能够清晰、直观地传递放疗皮肤护理核心信息，有效提升患者的认知水平、自我管理能力和治疗依从性。该模式作为高效的信息载体，大幅减少了医护人员在基础、重复性问题上的解释时间，将宝贵的沟通资源集中于个性化答疑和复杂问题解决，从而优化了整体沟通效能。提高了患者满意度，并在临床上展现出改善放疗相关皮肤反应（如减少放射性皮炎发生与严重程度）的积极效果，是一种值得推广的患者教育策略。

一例高龄宫颈癌共病高血压、脑梗死放疗并发革兰阳性球菌感染患者的护理

陈燕
江苏省肿瘤医院

目的：总结一例高龄（84岁）晚期宫颈癌共病高血压、脑梗死放疗期间并发革兰阳性球菌感染患者的护理经验。

方法：住院期间，医护联合对患者状况进行评估，制定个体化干预措施：1.照射野皮肤护理：遵循

放射性皮肤损伤预防措施，每日清洗沾干会阴部皮肤，保持加强会阴部清洁卫生干燥。放疗10f时，会阴部皮肤粘膜放射性皮肤损伤1级，继续强化基础预防措施，并将医用射线防护喷剂改为5次/日，密切观察皮肤损伤变化情况。2.放射性肠炎预防与护理：该患者放疗9f时，排稀便3次/日、后出现腹痛、腹胀、腹部平片排除肠梗阻、肠穿孔征象，诊断为放射性肠炎1级，根据症状及时调整饮食结构，忌食油腻、辛辣刺激、粗纤维食物，静脉补充脂肪乳氨基酸葡萄糖注射液予营养支持治疗，并遵医嘱使用黄连素、蒙脱石散对症处理，密切监测放射性肠炎症状缓解情况。3.感染护理：该患者放疗19f时出现高热，血培养示革兰阳性球菌，根据药敏试验结果使用抗生素治疗、增进免疫力药物对症处理，观察患者有无头痛、寒战、心慌胸闷等症状，加强基础护理，做好口腔护理，注意补充水分及电解质，严密监测体温变化。4.共病护理：该患者高龄（84岁）且患有高血压、脑梗死，口服药物品种较多，易出现因多种药物联合用药而增加的药物不良反应及跌倒等意外事件。因此，在住院期间，加强安全用药管理，督查陪护对患者正确用药的掌握状况及是否能积极督促患者按时服药，密切监测血压、观察用药效果与不良反应，加强巡视，评估患者有无头晕、感觉功能障碍、运动功能障碍等脑梗死先兆症状并及时对症处理，同时强调安全陪护，外出检查治疗时陪同检查，避免患者发生意外伤害，确保患者安全。

结果：该患者放射性肠炎与感染得到有效控制，放射性皮肤损伤1级、住院期间无意外事件发生，顺利完成治疗出院，患者及家属对护理满意。

结论：医护联合个体化干预有助于提高老年肿瘤共病患者治疗耐受性，保障治疗的顺利进行，确保患者安全，提高生活质量。

冰水含漱联合谷氨酰胺对放射性口腔黏膜炎的作用的临床观察

陈思雨、杜傲男

徐州市肿瘤医院

目的：放射性口腔黏膜炎（radiotherapy-induced oral mucositis, RIOM）是肿瘤患者在接受放疗和（或）化疗后出现的以口腔黏膜糜烂、溃疡为主的急慢性口腔黏膜损伤，是头颈恶性肿瘤患者放疗治疗过程中最常见的副反应之一。据报道，口腔黏膜炎在接受头颈部肿瘤放疗患者中的发生率接近100%。严重的RIOM会增加患者全身感染的机会，延长住院时间，增加患者的经济负担，影响患者的生存质量，严重者被迫中断或改变放疗计划，因此预防和治疗RIOM具有重要的意义。冰水含漱可使口腔黏膜血管收缩，具有镇痛、止血、局部消肿、抑制炎症扩散的功效，同时降低了神经末梢的敏感性而起到镇痛的效果。谷氨酰胺（glutamine, Gln）是人体内丰富的游离氨基酸，在蛋白质和能量代谢中起着核心作用，有研究显示在肿瘤放疗期间补充谷氨酰胺可以有效的降低放疗所致粘膜、胃肠道及心脏的毒性反应。本研究将应用冰水含漱联合谷氨酰胺防治头颈部恶性肿瘤放疗所致RIOM。

方法：2021年6月至2024年6月，入组头颈部肿瘤放疗患者共72例，随机分为治疗组36例，对照组36例。男性40例，女32例，年龄43~86岁，两组患者在治疗前均进行口腔卫生知识宣教及自我口腔保健技术指导，包括选择合适的牙膏、牙具，改良刷牙方法，餐后使用漱口水等。在治疗组中，患者从放疗第1日起给予冰水含漱（每次放疗前和放疗后5min，使用0~4℃冰水含漱）及每日口服谷氨酰胺1.5g，直至放疗结束。对照组中，患者给予冰水含漱及口腔护理。两组均根据世界卫生组织及全美放射肿瘤治疗协作组对RIOM进行评价的评估分级标准来评估损伤情况。

结果：两组患者均顺利完成放射治疗，在谷氨酰胺治疗组中出现2级及以上RIOM患者22人，对照组患者出现2级及以上RIOM患者31人，具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。两组出现RIOM的时间分别为，谷氨酰胺治疗组10至16天，中位天数为12天，对照组8至14天，中位天数为10天，谷氨酰胺组发生RIOM的时间明显延后。

结论：本研究发现，冰水含漱联合谷氨酰胺治疗可明显降低RIOM的发生率，并减轻其程度，延缓发生时间，提高患者的生活质量。

团体接纳与承诺疗法对宫颈癌放化疗患者心理痛苦程度的影响

孙盼盼、李琼琼、郭晓莉、孙菲

徐州医科大学附属医院

目的：探讨团体接纳与承诺疗法（ACT）对宫颈癌放化疗患者心理痛苦程度的影响，为患者心理干预提供新的思路和方法。

方法：选取本院2023年1月–2024年12月收治的80例宫颈癌放化疗患者，随机电脑机选分组，常规组40例实施常规护理，包括病情动态监测、治疗协同管理、症状靶向干预、系统性健康教育、基础心理支持；干预组40例实施团体接纳与承诺疗法护理。（1）组建干预团队：包括1名心理科护士、2名肿瘤科护士。（2）团体干预准备（3）团体干预实施：①第1次活动：建立联结与理论导入。初始，团队成员与患者围坐，通过自我介绍、兴趣分享拉近距离，开展破冰游戏，营造轻松氛围。借助PPT、短视频与案例故事，系统讲解ACT核心概念，强调其接纳痛苦、聚焦价值行动的核心理念。②第2次活动：接纳现实与认知重构。前半部分，组织小组讨论，鼓励患者倾诉放化疗中的身体不适与心理痛苦。运用认知重构技术，帮助其认识到接纳是积极应对的前提。后半部分，引入认知解离训练。③第3次活动：正念实践与价值探索。活动以正念训练开场，带领患者进行正念呼吸与正念身体扫描，引导其专注当下身体感觉与情绪体验，摆脱对过去的懊悔、对未来的担忧。随后开展生命重要时刻分享环节，团队成员率先讲述自身克服困难的经历，鼓励患者回顾人生成就、温暖瞬间，从更高视角重新认识自我，挖掘内在力量。④第4次活动：行动规划与总结延续。基于前序确定的价值观，团队成员分享ACT技巧在日常生活中的应用策略，并提供后续心理援助渠道。对比2组患者的接纳行为（AAQ-II评分）、心理痛苦程度（DT评分）、挫折承受力（SCSQ评分）、生活质量（QLICP-CE评分）、希望水平（HHI评分）。

结果：干预组护理后的AAQ-II评分低于常规组， P 值 <0.05 。干预组护理后的DT评分为（ 3.02 ± 0.97 分）低于常规组的（ 4.21 ± 1.03 分），（ $t=5.319$ ， $P=0.000$ ）。干预组护理后的积极应对评分高于常规组，消极应对评分低于常规组， P 值均 <0.05 。干预组护理后的躯体功能、社会功能、心理功能、共性症状与副作用、宫颈癌特异模块评分高于常规组， P 值均 <0.05 。干预组护理后的积极态度、积极行动、亲密关系评分均高于常规组， P 值均 <0.05 。

结论：团体接纳与承诺疗法可降低宫颈癌放化疗患者的心理痛苦程度，并提高其心理灵活性、挫折承受力、生活质量及希望水平，值得推广。

基于二元应对理论的正念-认知干预 对宫颈癌放疗患者恐惧疾病进展的影响

李琼琼、孙盼盼、孙菲、郭晓莉
徐州医科大学附属医院

目的：探讨基于二元应对理论的正念-认知干预对宫颈癌放疗患者恐惧疾病进展的影响。

方法：便利选取2024年4月~2024年10月在江苏省某三甲医院住院的84例宫颈癌放疗患者并随机分为对照组和试验组，每组42例。对照组实施常规护理干预，试验组实施基于二元应对理论的正念-认知干预，干预时间共5周，①组建正念-认知干预团队：包括护士长、1名心理门诊护士（心理学硕士）、2名肿瘤专科护士、1名副主任医师。干预方案实施：试验组在对照组基础上实施基于二元应对理论的正念-认知干预，每周四在病区护患交流室实施干预方案，患者与配偶共同参加，共5次5个主题，分别为有缘相识、我听你说、自我观察、跳入未来、从容应对5个主题，并结合相应的正念练习（蝴蝶拍练习、葡萄干练习、呼吸放松训练、Stroop色词卡注意力练习、身体扫描练习），每次50~60分钟。分别在干预前后收集资料，并比较两组的恐惧疾病进展、亲密关系和生活质量的得分。

结果：干预后试验组恐惧疾病进展总得分（ 24.62 ± 6.74 ）分，低于对照组的（ 27.86 ± 6.74 ）分（ $t=-2.201, P<0.05$ ），试验组亲密关系总得分（ 120.86 ± 13.88 ）分，高于对照组的（ 115.02 ± 12.47 ）分（ $t=2.027, P<0.05$ ），试验组生活质量总得分（ 115.55 ± 5.86 ）分，高于对照组的（ 108.50 ± 4.82 ）分（ $t=6.016, P<0.05$ ），差异均具有统计学意义。

结论：基于二元应对理论的正念-认知干预将患者和配偶视作一个整体，对二者同时实施正念-认知干预，心理护士带领患者和配偶互相倾诉，患者通过“有缘相识”、“我听你说”、“自我观察”主题来讨论潜在的脆弱性因素对疾病恐惧的影响以及疾病恐惧的一些想法，通过其他成员的反馈和辩论检验这些信念的有效性，再通过“跳入未来”、“从容应对”主题思考如何让生活更有意义，与配偶共同制定防复发的计划，且成员互助分享经验，专科护士纠正错误认知，给予修饰技巧和性生活方面的指导，正念练习改善了疲乏和睡眠障碍等不适，可以降低宫颈癌放疗患者的疾病恐惧，提升夫妻亲密关系，改善患者的生活质量。

中青年宫颈癌放疗病人习得性无助感 与恐惧疾病进展、生活质量的相关性分析

孙菲、李琼琼、郭晓莉、孙盼盼
徐州医科大学附属医院

目的：探讨中青年宫颈癌放疗病人习得性无助感与恐惧疾病进展、生活质量的相关性。

方法：采用便利抽样法选取江苏省某三甲医院肿瘤放疗科住院的162例中青年宫颈癌放疗病人，采用一般资料调查表、习得性无助感量表（LHS）、中文版恐惧疾病进展简化量表（FoP-Q-SF）、宫颈癌

生活质量评价量表 (FACT-Cx) 进行问卷调查。

结果：中青年宫颈癌放疗病人LHS得分为 (60.19 ± 12.36) 分；FACT-Cx得分为 (100.33 ± 7.88) 分；FoP-Q-SF得分为 (32.06 ± 4.69) 分，习得性无助感总分及各维度与恐惧疾病进展呈正相关 ($r=0.674, 0.302, 0.652$, 均 $P<0.01$)，当习得性无助感处于高水平时，病人常表现为心情低落、郁郁寡欢，常感觉孤独无助、前路迷茫，感觉不能掌控自身疾病发展趋势，处于一种失控感，常怀疑现有的医疗手段是否能医治好自己的疾病，此外放疗中多种不良反应的重叠出现，病人甚至产生了绝望感，因此病人认为其生理健康不能恢复，其社会家庭责任不能履行，引发疾病进展的恐惧心理。同时，习得性无助感会削弱病人战胜疾病的信心和动力，导致自我效能感降低，给疾病带来不良影响，病人过度忧虑，恐惧疾病进展水平加重。习得性无助感总分及各维度与生活质量呈负相关 ($r=-0.615, -0.218, -0.613$, 均 $P<0.01$)，女性患者相较于男性，抗压能力差，病程长，在承担手术带来的性器官缺失和性功能受损的同时还需承受放疗给身体带来的不适感，病人的身体和心理长期处于应激状态。根据习得性无助理论，个体在面对负性压力事件时，由于不断出现的挫折和失败，导致个体认为其没有能力解决问题，因此也错误地认为现有的医疗对策无法改变自己的病情，产生焦虑抑郁等负性情绪，消极对待疾病的治疗，进而产生无能为力感及绝望感，甚至拒绝配合治疗，且研究表明我国癌症病人家庭负担较重，病人往往把自身需求放在次要位置，病人生理和心理上不能得到缓解，甚至加重，因此降低了生活质量。

结论：中青年宫颈癌放疗病人存在中等水平的习得性无助感，医务人员应及时识别病人的习得性无助感，采取具有针对性的心理干预措施来降低其习得性无助感，从而降低其恐惧疾病进展水平，进而提高病人的生活质量。

多学科协作营养支持护理在食管癌放疗患者中的应用效果分析

张倩、蒋梅、袁艳秋
徐州医科大学附属医院

目的：探讨对食管癌放疗患者应用多学科协作营养支持护理的效果及其应用价值。

方法：选取我院肿瘤放射治疗科2024.1–2024.12收治的食管癌放疗患者90例，根据入院时间分组，分为对照组 (2024.1–2024.7) 与观察组 (2024.8–2024.12)，各45例。对照组 ($n=45$) 行常规护理，观察组 ($n=45$) 加用多学科协作营养支持护理，内容包括：(1) 组建多学科协作营养支持护理小组，小组成员包括主治医师、护士长、营养科医师、营养专科护士各1名，临床护士3名；(2) 组织培训：干预实施前由营养师及上级医师讲解食管癌放疗与营养支持相关知识，并进行考核，通过后方可参与临床实施；(3) 将患者的健康宣教工作予以强化：编制《放疗营养目标及记录手册》，发放给患者，每2周开展1次座谈会议；(4) 根据患者的营养状况为其选择相应的营养补充方式，在患者入院首日，护理人员为患者开展营养风险筛查 (NRS-2002)，当患者的NRS-2002评分 ≥ 3 分时，使用自评-主观全面评定量表 (PG-SGA) 进一步明确患者营养不良的程度。干预3个月后，采用营养学指标 (血清总蛋白、血红蛋白、白蛋白) 和体重变化来评估营养状态，使用简易生活质量量表 (SF-36) 定期评估两组的生活质量，同时记录放疗相关不良事件的发生率。

结果：研究结果显示干预前，两组患者一般资料、各项营养学指标 (血清总蛋白、血红蛋白、白蛋

白)、生活质量方面,差异无统计学意义($P>0.05$);干预后,观察组血清总蛋白(68.10 ± 6.93) g/L、血红蛋白(128.69 ± 13.48) g/L、白蛋白(36.40 ± 4.25) g/L均高于对照组血清总蛋白(58.45 ± 5.22) g/L、血红蛋白(113.15 ± 11.37) g/L、白蛋白(32.63 ± 4.77) g/L,差异有统计学意义($t=7.461$ 、 5.911 、 3.959 , P 均 <0.05);观察组的体重下降率(1.1%)低于对照组(4.7%),差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组简易生活质量量表(SF-36)评分身体健康(70.52 ± 6.60)分、精神健康(75.26 ± 7.71)分、生理职能(70.26 ± 7.14)分、社会职能(78.56 ± 7.32)分等生存质量指标均较对照组(63.66 ± 7.27)分、(66.52 ± 7.60)分、(61.56 ± 7.90)分、(72.66 ± 6.15)高,差异有统计学意义($t=4.687$ 、 5.416 、 5.481 、 4.140 , P 均 <0.05);观察组放疗相关不良事件发生率(1.1%)明显低于对照组(4.7%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论:多学科协作营养支持护理有利于维持食管癌放疗患者的营养状况,降低放疗并发症的发生率,并提升其生活质量。

食管癌放疗患者个体化营养管理 与标准化护理流程整合应用的实证研究

蒋梅

徐州医科大学附属医院

目的: 探究个体化营养联合标准化护理流程建设对食管癌放疗中患者营养状态的改善作用,为临床治疗提供科学依据。食管癌放疗过程中,射线易损伤食管黏膜,引发吞咽困难和消化吸收功能下降,导致患者出现营养不良等问题,影响治疗效果和生活质量。因此,寻找有效的营养支持和护理方法具有重要意义。

方法: 选取 2024 年 1 月至 2025 年 1 月在我院接受放疗的 80 例食管癌患者作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组各 60 例。对照组采用常规营养支持和传统护理方法,观察组则实施个体化营养方案联合标准化护理流程。个体化营养方案包括:通过主观全面评定法(SGA)等方法,全面评估患者的营养状况;根据患者的基础代谢率、活动量以及疾病应激状态做营养目标设定;口服营养补充剂和肠内营养补充剂的支持;定期对患者的营养状况进行评估,包括体重、血清蛋白、血红蛋白等指标的监测等。标准化护理流程涵盖营养筛查与评估、营养液输注、鼻胃管护理、鼻肠管护理及并发症预防等方面的规范化操作。在干预前及干预 8 周后,分别检测两组患者的血清白蛋白、血红蛋白、前白蛋白等营养指标,并统计两组患者的并发症发生情况。采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果: 干预前,两组患者的血清白蛋白、血红蛋白、前白蛋白水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。干预 8 周后,观察组患者的血清白蛋白水平从干预前的(32.1 ± 2.3) g/L 提升至(38.5 ± 2.6) g/L,血红蛋白从(102.3 ± 8.5) g/L 提升至(118.6 ± 9.2) g/L,前白蛋白从(185.2 ± 16.3) mg/L 提升至(243.5 ± 20.1) mg/L;而对照组患者的血清白蛋白从(32.3 ± 2.2) g/L 提升至(34.8 ± 2.4) g/L,血红蛋白从(101.9 ± 8.7) g/L 提升至(109.5 ± 9.0) g/L,前白蛋白从(186.1 ± 15.8) mg/L 提升至(208.2 ± 18.3) mg/L。观察组各项营养指标的提升幅度均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。在并发症发生情况方面,观察组有 6 例患者出现并发症,发生率为 10.0%;对照组有 18 例

患者出现并发症，发生率为 30.0%。观察组的并发症发生率显著低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

结论：个体化营养联合标准化护理流程建设能够显著改善食管癌放疗患者的营养状态，提高患者的血清白蛋白、血红蛋白、前白蛋白等营养指标水平，同时降低并发症的发生率。本研究数据表明，该联合干预模式在临床应用中具有良好的效果，值得进一步推广和应用，以提高食管癌放疗患者的治疗效果和生活质量。

简易营养评估工具在食管癌放疗患者 出院后居家营养监测中的应用效能研究

高晶晶

徐州医科大学附属医院东院

目的：本研究旨在评估简易营养评估工具（Mini Nutrition Assessment, MNA）在食管癌放疗患者出院后居家营养监测中的应用效能。通过定期评估患者的营养状况，及时发现营养风险，并据此制定个性化的营养干预措施，以改善患者的营养状况，加速康复进程，提升生活质量。

方法：本研究选取2024年2月至2024年12月期间在我院接受放疗并顺利出院的76例食管癌患者作为研究对象。纳入标准包括经病理确诊为食管癌、完成放疗疗程、无严重并发症、具备居家康复条件及签署知情同意书等；排除标准涵盖存在其他严重慢性疾病、有精神病史及无法配合完成营养评估等。采用MNA工具对患者出院后1周、1个月、3个月和6个月的营养状况进行定期评估，并结合临床资料、放疗方案及营养干预措施等信息进行综合分析。在评估过程中，对患者及家属进行营养教育，建立随访机制，并根据评估结果调整营养干预措施。

结果：研究结果显示，食管癌放疗患者出院后居家期间，MNA总分呈现先下降后上升的趋势。出院后1周，MNA总分平均为23.5分，提示患者存在较高的营养风险；1个月时，MNA总分降至21.2分，营养风险进一步加剧；随后随着个性化营养干预措施的实施，3个月时MNA总分回升至24.8分，6个月时达到26.3分，表明患者的营养状况逐渐改善。此外，MNA总分与患者的体重、白蛋白水平、营养干预措施的有效性及生活质量等呈显著正相关（ $P < 0.05$ ）。个性化营养干预措施，包括饮食调整、营养补充剂或肠内外营养支持等，有效提升了患者的MNA总分，改善了患者的营养状况。

结论：简易营养评估工具（MNA）在食管癌放疗患者出院后居家营养监测中展现出良好的应用效能。通过定期评估，能够及时发现营养风险，指导个性化营养干预措施的实施，进而改善患者的营养状况和生活质量。因此，建议将MNA工具作为食管癌放疗患者出院后居家营养监测的重要工具之一，在临床实践中加以推广应用。

营养不良对成人恶性肿瘤患者放疗毒性反应 和治疗完成率的影响：一项回顾性临床研究

胡素琴、孙向东

中国人民解放军东部战区总医院

目的：本研究旨在系统评估营养不良对成人恶性肿瘤患者放疗相关毒性反应和治疗完成率的影响，为临床制定个体化营养支持策略提供循证医学依据。

方法：采用回顾性队列研究设计，收集2022年1月至2024年12月期间在三级甲等综合医院放疗科接受根治性放疗的成人恶性肿瘤患者临床资料。纳入标准包括：1) 经病理确诊的恶性肿瘤患者；2) 年龄 ≥ 18 岁；3) 接受根治性放疗；4) 完成全程随访。排除标准：1) 姑息性放疗患者；2) 临床资料不全者；3) 合并严重心、肝、肾功能不全者。所有患者在放疗前1周内接受营养状况评估，采用PG-SGA量表评分分为两组：营养良好组(PG-SGA ≤ 3 分)和营养不良组(PG-SGA ≥ 4 分)。收集患者基线资料包括年龄、性别、肿瘤类型、TNM分期、放疗方案等。主要观察指标：1) 急性放射毒性反应(CTCAE 5.0标准评估)；2) 治疗完成情况，包括计划放疗剂量完成率、治疗中断率及中断原因；3) 住院时间等次要指标。采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差或中位数(四分位数间距)表示，组间比较采用t检验或Mann-Whitney U检验；计数资料以例数(百分比)表示，组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。采用多因素logistic回归分析控制年龄、TNM分期、同步化疗等混杂因素，计算比值比(OR)及其95%置信区间(CI)。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结果：共纳入512例符合条件的患者，其中营养不良组197例(38.5%)，营养良好组315例(61.5%)。两组患者在年龄、性别、肿瘤类型等基线资料方面具有可比性(P > 0.05)。在急性放射毒性反应方面，营养不良组患者表现出显著更高的毒性反应发生率：1) ≥ 3 级放射性黏膜炎发生率显著增高(35.5% vs 18.7%， $\chi^2=21.34$ ，P < 0.001)；2) ≥ 3 级放射性皮炎发生率明显升高(28.4% vs 15.2%， $\chi^2=14.27$ ，P < 0.001)；3) ≥ 3 级骨髓抑制发生率显著增加(25.4% vs 12.7%， $\chi^2=13.89$ ，P < 0.001)。在治疗完成情况方面：1) 营养不良组计划放疗剂量完成率显著降低(68.3% vs 87.5%， $\chi^2=28.76$ ，P < 0.001)；2) 治疗中断率明显增高(32.6% vs 14.8%， $\chi^2=24.53$ ，P < 0.001)，其中因毒性反应中断治疗的比例最高(78.3%)；3) 平均住院时间显著延长(中位数：12天 vs 7天，Z=5.67，P < 0.001)。

多因素logistic回归分析显示，在调整年龄、TNM分期、同步化疗等混杂因素后，营养不良仍然是：1) ≥ 3 级口腔黏膜炎的独立危险因素(OR=2.35，95%CI 1.78–3.10，P < 0.001)；2) 治疗中断的独立预测因素(OR=2.82，95%CI 2.05–3.88，P < 0.001)；3) 计划剂量未完成的独立相关因素(OR=2.17，95%CI 1.65–2.86，P < 0.001)。

结论：营养不良是影响恶性肿瘤患者放疗耐受性和治疗效果的重要可调控因素。建议：1) 在放疗前常规进行营养筛查和评估；2) 对营养不良患者实施早期、个体化的营养干预；3) 建立多学科协作的营养支持团队；4) 在治疗过程中动态监测营养状况变化。这些措施有望改善患者治疗耐受性，提高放疗完成率，最终改善临床预后。

胸部放疗患者非自愿性体重丢失的护理评估 与个体化营养支持研究进展

袁艳秋

徐州医科大学附属医院

放疗是治疗恶性肿瘤的重要手段之一，非自愿性体重丢失是胸部肿瘤患者在放疗时普遍面临的一个问题，它的发生率较高，且对患者的生活质量和预后产生显著影响，已引起广泛关注。有研究表明，头颈部放疗患者在治疗过程中，体重丢失平均值达到了3.8%，而且大于1/3的患者体重丢失超过了5.0%。放疗剂量、照射次数、肿瘤类型及患者基础营养状况是影响患者体重丢失的相关因素。

体重的丢失主要表现为功能状态下降、心理负担加重及生存期缩短，不仅削弱了肿瘤组织对放疗的敏感性，还可能对放疗过程中的精准定位造成不利影响，一方面加重放疗并发症的严重程度，降低患者放疗期间的生活质量，对整体预后造成严重后果，甚至增加死亡率。

护理评估体系作为风险防控首道防线，其标准化工具应用取得实质性突破，已被证实能够很好的应用于胸部放疗患者中，及早发现胸部放疗患者潜在的营养风险。通过早期对患者进行护理评估、动态监测患者体重变化，不仅有助于早期发现体重丢失风险，还能为制定个体化营养支持方案提供依据。

胸部放疗患者的营养管理至关重要，胸部放疗中，放射性不良反应尤以食欲减退、吞咽困难及口腔黏膜炎为典型症状与非自愿性体重丢失呈现强相关性，放疗相关的不良反应会显著影响患者的营养摄入，导致营养不良的发生或恶化。营养不良又会对恶性肿瘤放疗患者造成不良影响，规范、有效的营养治疗具有重要的意义。

护理评估与个体化营养支持的协同作用在胸部放疗患者体重管理中具有重要的临床价值。基于标准化营养工具的精准筛查，实现对非自愿性体重丢失的前哨预警；以此锚定个体化营养支持策略，通过逆转放射性代谢紊乱，驱动营养稳态重建及生存转归优化。有利于保持患者体重，改善重症患者的营养状态，减少不良反应的发生，提高放疗的完成率和治疗疗效，最终生活质量获得提升。

本文从护理评估在胸部放疗患者体重管理中的应用、个体化营养支持方案的制定与实施等方面进行综述，以期为更好地促进患者营养状况的改善，提高患者生活质量提供参考。

基于ADOPT护理模式联合中医理论在降低肺癌放疗患者 中度癌因性疲乏发生率中的应用研究

张喆萍、尚玉萍

连云港市第二人民医院

目的：肺癌是全球发病率和死亡率位居前列的恶性肿瘤，放射治疗作为肺癌综合治疗的重要手段，虽能有效控制肿瘤进展，但放疗过程中引发的多种不良反应严重影响患者生存质量，其中癌因性疲乏（Cancer - Related Fatigue, CRF）尤为突出。中度CRF会导致患者活动能力显著下降、治疗依从性降

低，甚至延误治疗进程，对患者的身心状态及预后造成不良影响。目前，常规放疗护理对CRF的干预缺乏系统性和针对性，亟需探索更为有效的护理模式。ADOPT护理模式（Assess评估、Diagnose诊断、Outcome outcome设定预期结果、Plan计划、Treatment治疗）以患者为中心，强调动态、个性化的护理干预；中医理论则从整体观念出发，通过辨证论治改善机体气血阴阳失衡状态。本研究旨在探讨 ADOPT 护理模式联合中医理论应用于肺癌放疗患者，降低其中度CRF发生率的临床效果。

方法：选取2023年6月 - 2024年6月于我院接受放疗的肺癌患者80例，采用随机数字表法分为观察组（ADOPT护理模式联合中医理论干预）与对照组（常规放疗护理），每组40例。干预周期覆盖整个放疗疗程（约6 - 7周）。在研究过程中，对两组患者进行多维度的观察与评估：采用Piper疲乏量表，从行为、情感、感觉、认知4个维度评估患者的CRF程度（0 - 10分，得分越高疲乏越严重， ≥ 4 分为中度CRF）；依据《中医病症诊断疗效标准》，对神疲乏力、自汗、纳差等中医证候进行量化评分；同时，详细记录放射性肺炎、放射性食管炎、骨髓抑制（白细胞、血小板降低）等放疗相关不良反应的发生情况。

结果：放疗第3周及放疗结束时，观察组Piper疲乏量表评分、中医证候积分、中度CRF发生率均显著低于对照组（ $P < 0.05$ ）；ADOPT护理模式通过放疗前全面评估患者的疲乏程度、中医证候类型、营养状况、心理压力等多方面因素，精准识别CRF的影响因素，并据此制定个性化的动态护理方案，在放疗过程中每周进行效果评估和方案调整。中医理论认为，放疗会产生“热毒之邪”，损伤人体正气，导致气血亏虚、脏腑功能失调，进而加重CRF，中医理论则通过“扶正祛邪”改善机体状态。两者联合应用，从生理、心理、中医整体调节等多个层面协同作用，有效缓解了患者的CRF症状，降低了中度CRF发生率。

结论：本研究结果表明，ADOPT护理模式联合中医理论可有效降低肺癌放疗患者中度癌因性疲乏发生率，改善中医证候，减轻放疗相关不良反应，提升患者放疗耐受性与生存质量，为肺癌放疗患者的CRF管理提供了新的有效策略，值得在临床放疗护理中进一步推广应用。

鼻咽癌放化疗患者家庭关怀度与病耻感的相关性研究

吴丽萍、于晓燕（通讯作者）

江苏省肿瘤医院

目的：探讨鼻咽癌放化疗患者家庭关怀度与病耻感之间的相关性。

方法：选取2024年1月至2025年3月在我院接受放化疗的106例鼻咽癌患者作为研究对象。研究工具包括医院自制的一般资料调查表、家庭关怀度指数问卷（APGAR）以及社会影响量表（SIS）。APGAR问卷包含适应度、合作度、成长度、情感度和亲密度五个维度，总分范围为0-10分，分数越高表示家庭关怀度越高。SIS量表包含社会排斥、经济不确定、内在羞耻感和社会孤立四个维度，总分范围为24-96分，分数越高表示病耻感越强。采用Logistic回归分析法确定影响家庭关怀度和病耻感的独立危险因素，并根据APGAR总分将患者分为家庭关怀度较低组（总分 ≤ 6 分）和家庭关怀度较高组（总分 > 6 分），比较两组患者的SIS评分。此外，运用Pearson相关系数分析家庭关怀度与病耻感总分及其各维度的相关性。

结果：1.患者基本情况：106例患者的APGAR总分为（ 6.38 ± 2.12 ）分，SIS总分为（ 61.60 ± 8.68 ）分。

2.独立危险因素分析：Logistic回归分析显示，文化程度为大专以下（OR=4.104， $P=0.006$ ）和

离异家庭 (OR=3.747, P=0.012) 是影响家庭关怀度的独立危险因素; 年龄在45–75岁 (OR=4.047, P=0.023)、文化程度为大专以下 (OR=3.611, P=0.031) 以及病程超过6个月 (OR=5.859, P=0.007) 是影响病耻感的独立危险因素。

3.家庭关怀度与病耻感的比较: 家庭关怀度较高组患者的SIS评分在社会排斥 (P<0.001)、经济不确定 (P<0.001)、内在羞耻感 (P=0.004)、社会孤立 (P<0.001) 以及SIS总分 (P<0.001) 方面均显著低于家庭关怀度较低组。

4.相关性分析: APGAR总分与SIS总分及其各维度评分均呈负相关 ($r_{\text{社会排斥}}=-0.367$, P=0.000; $r_{\text{经济不确定}}=-0.376$, P=0.000; $r_{\text{内在羞耻感}}=-0.515$, P=0.000; $r_{\text{社会孤立}}=-0.479$, P=0.000; $r_{\text{SIS总分}}=-0.568$, P=0.000)。

结论: 鼻咽癌放化疗患者的病耻感与家庭关怀度之间存在显著的负相关关系, 即家庭关怀度越高, 患者的病耻感越低。

关键词: 鼻咽癌; 家庭关怀度; 病耻感; 放化疗; 相关性

BALT score as a modified nutrition index to predict prognosis in patients with unresectable esophageal squamous cell carcinoma receiving first-line immunotherapy

Wei Geng, Bei Wang

The First people's Hospital of Yancheng

Aims: The emergence of immune checkpoint inhibitors (ICIs) has revolutionized the conventional treatment paradigm for esophageal squamous cell carcinoma (ESCC), thereby reshaping the therapeutic landscape. However, the prognostic significance of nutritional markers in patients with unresectable disease receiving first-line PD-1 inhibitor therapy remains underexplored. This study aims to develop a novel modified nutritional assessment index for predicting the prognosis of patients with unresectable ESCC undergoing first-line immunotherapy.

Methods: This retrospective study enrolled patients with unresectable ESCC who received ICIs as first-line treatment at Yancheng First People's Hospital between July 2019 and March 2023. After applying the predefined inclusion and exclusion criteria, a total of 330 patients were included in the study cohort. Baseline body mass index (BMI), serum albumin (Alb), lymphocyte count (LYC) and total cholesterol (TC) were collected to calculate the BALT score. Receiver operating characteristic (ROC) curves were utilized to determine the optimal cut-off values for each index and evaluate the prognostic predictive performance. The overall survival (OS) difference among groups was evaluated using Kaplan-Meier analysis. Cox proportional hazards were utilized to investigate the prognostic impact of the BALT score, along with other factors. Finally, a nomogram model was constructed and its clinical predictive value was assessed.

Results: A cut-off value of 3.5 was established for the BALT score, thereby categorizing 144 patients as having low BALT scores and 186 as having high BALT scores. The ROC curve was employed to evaluate and compare the predictive accuracy of individual nutritional indices and the BALT score regarding 1-year survival in patients. The results indicated that the BALT score achieved the highest area under the curve (AUC), suggesting that, compared with individual indices, the BALT score exhibits superior predictive performance for 1-year survival rates in

patients. Furthermore, Kaplan–Meier analysis revealed a significantly prolonged survival time in patients with high BALT scores compared to those with low BALT scores ($P < 0.0001$). Moreover, regardless of ICI modalities, a positive correlation was observed between the BALT score and improved prognosis, underscoring the critical influence of nutritional status on the prognosis of ESCC patients receiving immunotherapy. Patients were stratified into distinct subgroups based on variables such as gender, age, and tumor location in order to investigate the impact of BALT score on OS within each subgroup. The results revealed a significant protective effect of the BALT score on survival across all subgroups. Notably, patients with tumors located in the upper segment exhibited a significantly prolonged survival period when associated with a high BALT score ($HR=0.208$, 95% CI: 0.112–0.386, $P<0.001$). These findings indicate that the BALT score serves as a reliable prognostic indicator for outcomes of immunotherapy in ESCC. The Cox proportional hazards model was utilized to assess the impact of each factor on OS. Univariate analysis demonstrated that distant organ metastasis, ICI modalities, BMI, Alb, LYC, TC, and BALT score were all significant prognostic factors for patients ($P < 0.001$). Multivariate analysis further identified distant organ metastasis, ICI modalities, and BALT score as independent prognostic factors ($P < 0.001$). Importantly, patients without distant metastasis and those undergoing immunotherapy combined with chemoradiotherapy exhibited a more favorable prognosis. A nomogram incorporating these independent prognostic factors was subsequently developed. The calibration curve for 1-year survival indicated good agreement between nomogram predictions and actual observations, with a C-index of 0.706 (95% CI 0.666–0.744). Decision curve analysis confirmed that the incorporation of the BALT score enhanced the clinical utility of predicting prognosis in patients with unresectable ESCC undergoing immunotherapy.

Conclusions: The BALT score is a novel and enhanced nutritional assessment index, incorporating BMI, Alb, LYC, and TC. It demonstrates remarkable predictive capability for the prognosis of patients with unresectable ESCC undergoing immunotherapy as the first-line treatment. Patients with high BALT scores, no distant organ metastasis, and receiving ICIs combined with chemoradiotherapy exhibit prolonged overall survival.

规范化癌痛护理对晚期姑息性放疗患者生活质量及生存期的影响研究

薛倩、师凌云
江苏省肿瘤医院

目的：探讨规范化癌痛护理对晚期姑息性放疗患者生活质量及生存期的影响，为临床实践提供循证依据。

方法：采用前瞻性队列研究设计，选取2021年4月至2025年3月期间收治的晚期癌症姑息性放疗患者318例，按随机数字表法分为规范化护理组（ $n=160$ ）和常规护理组（ $n=158$ ）。规范化护理组实施多学科协作的癌痛规范化护理模式，包括动态疼痛评估（采用数字评分量表及面部表情量表）、个体化镇痛方案（依据WHO三阶梯原则，结合阿片类药物与非药物干预如物理疗法、针灸）、全程化宣教（疼痛机制、用药指导及心理疏导）、癌痛管理档案建立及出院随访。常规护理组仅接受基础疼痛护理及常规宣教。主要观察指标包括生活质量评分（采用WHO生活质量测定量表QOL）、疼痛强度（NRS评分）、睡眠质量（PSQI评分）及生存期。采用SPSS 26.0进行统计分析，组间比较采用t检验或卡方检验，生存分析

采用Kaplan-Meier法及Log-rank检验。

结果：规范化护理组患者干预后QOL评分显著高于常规护理组（ 45.6 ± 5.2 vs 38.3 ± 4.8 ， $P < 0.01$ ），NRS评分显著降低（ 2.1 ± 0.8 vs 4.7 ± 1.2 ， $P < 0.01$ ），PSQI评分改善更明显（ 5.2 ± 1.5 vs 7.8 ± 1.9 ， $P < 0.01$ ）。生存分析显示，规范化护理组中位生存期为11.2个月（95%CI 9.8–12.6），显著长于常规护理组的8.5个月（95%CI 7.3–9.7）（Log-rank $P = 0.003$ ）。多因素Cox回归分析表明，规范化癌痛护理是延长生存期的独立保护因素（HR=0.68，95%CI 0.52–0.89， $P = 0.004$ ）。进一步亚组分析发现，规范化护理对肺癌、胰腺癌等高疼痛负荷癌种患者的生存获益更显著（ $P < 0.05$ ）。

结论：规范化癌痛护理通过多维度干预可显著改善晚期癌症姑息性放疗患者的生活质量，延长生存期，尤其在疼痛控制不佳的癌种中效果突出。建议将该模式纳入晚期癌症姑息性放疗患者的全程管理，以优化综合治疗效果。

细节护理对鼻咽癌患者放疗致口腔黏膜反应的效果研究

盛薇

徐州市肿瘤医院

目的：探究鼻咽癌患者放疗致口腔粘膜反应应用细节护理的临床效果。方法 对我院2023年6月至2024年8月接收的66例鼻咽癌患者进行观察，以随机分组法，将66例患者均成两组，分别给予常规护理（对照组， $n=33$ ）与细节护理（观察组， $n=33$ ）。

结果：对照组0、1级口腔粘膜炎症患者少于观察组，对照组3、4级口腔粘膜炎症患者多于观察组，对比差异显著， $P < 0.05$ 。

结论：鼻咽癌患者放疗致口腔粘膜反应应用细节护理，患者的口腔粘膜反应得到了有效改善，使患者的生活质量也得到了明显提高。

鼻咽癌作为我国一种发病率较高的恶性肿瘤，主要发生于患者鼻咽腔顶部及侧壁，是以鼻塞、耳闷堵感、涕中带血、头痛及听力下降等为主要临床症状[1]。由于鼻咽癌对放疗存在较高的敏感性，因此，临床治疗鼻咽癌多采用放射治疗。但患者在接受放射治疗时，易引发口腔粘膜炎症性反应与溃疡性反应，使患者因疼痛难以正常饮食，甚至难以继续进行放射治疗，既影响患者的生活质量，又影响患者的康复效果。因此，加强鼻咽癌放疗致口腔粘膜反应患者的临床护理干预，对改善患者口腔粘膜炎症情况与生活质量具有重要作用。本文选取我院2023年6月至2024年8月接收的66例患者，给予细节护理。

鼻咽癌作为一种发病率较高的恶性肿瘤，其发病率已位居耳鼻咽喉首位[2]。鼻咽癌由于其病发位置在鼻咽粘膜上皮，手术治疗难度较大，因此，临床治疗多采取放射治疗。但患者在接受放射治疗时，易发生口腔粘膜炎症、吞咽困难及张口困难等症状，既影响患者心理状态，又增加了患者的生活困扰。因此，加强鼻咽癌放疗患者的临床护理，对降低口腔粘膜反应情况具有重要意义。以往常规护理，虽从一定程度上，对患者病情进行了有效缓解，但效果并不十分理想。细节护理通过评估患者口腔功能指标，关注患者疼痛与心理状态，以音乐等方式缓解患者疼痛情况与心理不适；在讲解疾病发病机制的同时，树立了患者的治疗信心；仔细叮嘱患者做好口腔防护，有效预防了肺部感染发生；通过进行功能训练，对改善患者口腔功能具有重要作用。

研究结果发现，对照组0、1级口腔粘膜炎症患者少于观察，对照组3、4级口腔粘膜炎症患者多于观察组，对比差异显著， $P < 0.05$ 。

总之，鼻咽癌患者放疗致口腔粘膜反应应用细节护理，患者的口腔粘膜反应得到了有效改善，使患

者的生活质量也得到了明显提升。

双维度四位一体式护理方案 对乳腺癌放疗患者依从性、心理状态的影响观察

朱荣艳

徐州市肿瘤医院

目的：探讨双维度四位一体式护理方案对乳腺癌放疗患者依从性、心理状态的影响。方法 选择2022年1月至2024年1月期间在我院接受治疗的乳腺癌放疗患者72例，采用电脑系统随机分为对照组和观察组，各36例。对照组实施常规护理，以责任护士为主体，常规干预措施给予患者一定的心理干预和帮助，给予相关健康宣教，指导其完善体征监测，展开心理疏导及饮食方面的指导等。

观察组实施双维度四位一体式护理方案，是一种协同医师、护士、患者、家属来完成护理的新型护理措施，以患者为中心，联合患者、家属的护理感受和想法，给予患者更全面的个性化关怀。对比两组患者干预前后的治疗依从性、心理弹性、心理痛苦和焦虑抑郁程度。

结果：干预后，观察组依从性为97.22%（35/36），显著高于对照组的66.67%（24/36），差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；观察组心理弹性评分高于对照组，CD-RISC评分（ 65.28 ± 5.84 ）分，高于对照组的（ 58.66 ± 5.94 ）分，差异有统计学意义（ $t=4.768$ ， $P < 0.05$ ）；两组心理情况比较干预后，观察组DT评分（ 3.02 ± 0.98 ）分、SAS评分（ 47.55 ± 4.87 ）分、SDS评分（ 48.18 ± 4.57 ）分均低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

结论：双维度四位一体式护理方案将医师、护士、患者、家属均纳入护理干预过程中，加强了四者之间的联系，将患者作为护理的中心，为患者提供充满人文关怀的护理，并且强调家属与患者、医师与护士之间的协调合作，可使治疗、护理过程透明化；医护充分尊重患者的个人生活习惯和护理感受，根据患者的个人意愿调整运动、饮食干预，并且协同家属共同参与护理工作，让患者充分感受到被关怀；通过深入沟通，明确患者依从性下降的根本原因，并给予针对性措施，可帮助患者解决困扰，让其摆脱心理负担配合治疗；医护和家属协同合作为患者疏导不良情绪，既为其提供了疾病相关专业数据，明确了预后效果，打消患者疑虑，又能增强家庭支持，对患者改善心理状况有重要作用。因此，采用双维度四位一体式护理方案可明显改善乳腺癌放疗患者的治疗依从性，改善其心理痛苦，缓解焦虑、抑郁的负性情绪，提升心理弹性，对提升患者依从性有积极作用。

“三师共管”模式下的护理干预对乳腺癌放疗患者 治疗依从性、自我效能感及生活质量的影响

张文静、张敏、董兴文、屠进、张娟、徐秀娟

连云港市第二人民医院

目的：乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，放疗作为其综合治疗的重要手段，常伴随不良反应，

如皮肤损伤、疲劳和心理困扰，影响患者的治疗依从性和生活质量。传统的单学科护理模式难以满足患者的多元化需求，而“三师共管”（医师、护师、药师协同管理）模式通过多学科协作，有望优化护理效果。本研究旨在探讨“三师共管”模式对乳腺癌放疗患者治疗依从性、自我效能感及生活质量的影响，为临床护理实践提供循证依据。

方法：采用随机对照试验设计，选取2024年1月至2024年12月在某三级甲等医院接受放疗的乳腺癌患者120例，随机分为干预组（ $n=60$ ）和对照组（ $n=60$ ）。对照组接受常规护理，包括放疗前健康教育、定期复查和症状管理；干预组在常规护理基础上实施“三师共管”模式护理干预。对两组依从性问卷评分、自我能量量表（GSES）评分、生活质量评分进行统计学分析。研究数据采用SPSS 26.0进行统计分析，计量资料以均数 $\pm$ 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较采用独立样本 t 检验或Mann-Whitney U检验，重复测量数据采用重复测量方差分析， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果：治疗依从性：干预组放疗完成率（98.3%）显著高于对照组（88.3%， $P<0.05$ ），且MMAS-8评分（ 6.8 ± 1.2 vs. 5.1 ± 1.4 ， $P<0.01$ ）显著提升。自我效能感：干预组CASE-C评分在干预后（ 32.5 ± 4.6 vs. 26.8 ± 5.1 ， $P<0.01$ ）及随访期（ 34.2 ± 4.3 vs. 27.5 ± 4.8 ， $P<0.01$ ）均显著高于对照组。生活质量：干预组EORTC QLQ-C30总体健康状况评分（ 75.6 ± 8.2 vs. 65.3 ± 9.4 ， $P<0.01$ ）及QLQ-BR23功能领域评分（如躯体功能、情绪功能）均优于对照组（ $P<0.05$ ），症状领域（如疲劳、疼痛）评分显著降低（ $P<0.01$ ）。

结论：“三师共管”模式通过整合医师、护师和药师的专科优势，为乳腺癌放疗患者提供了全面、连续的护理干预，显著提高了患者的治疗依从性和自我效能感，并有效改善了生活质量。该模式具有较强的临床适用性，建议在肿瘤专科护理中推广应用，尤其适用于需要长期多学科管理的慢性病患者。未来研究可进一步探讨该模式在不同癌症患者中的长期效果及卫生经济学效益。

中医适宜技术配合感官艺术疗法在肿瘤放疗患者中的应用

刘丹丹、尚玉萍、孙敏

连云港市第二人民医院

目的：探讨中医适宜技术联合感官艺术疗法在肿瘤放疗患者中的协同作用，旨在通过整合中国传统医学与现代艺术干预，缓解患者躯体症状与心理痛苦，提升肿瘤放疗患者的生命质量，为肿瘤放疗患者提供兼具传统文化特色与现代人文关怀的照护模式。

方法：选取我院安宁疗护中心肿瘤放疗患者为研究对象，组建包含医师、护士、中医师、营养师、艺术治疗师、心理治疗师、疼痛医师的团队，根据患者体质、肿瘤分期及文化背景设计并定制方案。中医适宜技术（如艾灸、穴位敷贴、耳穴压豆、中药熏洗等）以“整体观”和“辨证施护”为核心，通过调节气血、平衡阴阳、改善患者躯体症状（如缓解癌性疼痛、改善睡眠、健脾止吐等）。感官艺术疗法通过视、听、嗅、触等多方位刺激，调动患者积极情绪与认知重构。感官艺术疗法涵盖五行音乐（依据“五音入五脏”理论选择曲目）、芳香疗法（佛手柑、檀香等精油扩散）、绘画疗法及叙事疗法（生命回顾主题讲述与创作）。采用疼痛数字评分（NRS）、医院焦虑抑郁量表（HADS）及癌症患者生活质量测定量表（QOL-C30）评估干预效果，并结合患者主观反馈与家属满意度进行综合分析。

结果：实施后患者症状与心理状态得到显著改善。患者癌性疼痛评分（NRS）下降30%–41%，焦虑抑郁（HADS）总分降低25%–53%，整体生活质量（QOL-C30）提升22%–27%。中医技术有效缓解躯体不适（如艾灸减轻乏力有效率74%、耳穴压豆改善失眠率82%等），感官艺术疗法促进情绪疏导（音乐

疗法降低焦虑发生率65%、芳香疗法减少恶心呕吐频率58%等)。此外,87%的患者认为艺术创作有助于生命意义的重塑,91%的家属对病房环境的人文美学设计表示认可。

结论:中医适宜技术与感官艺术疗法的协同应用,通过“生理-心理-灵性”多维度照护,为肿瘤放疗患者提供了疗效与文化艺术相结合的照护模式。二者结合不仅能有效控制疼痛等症状、改善不良情绪,还可增强患者自我表达与家庭情感连接。

基于微信平台的护理健康科普教育对肿瘤放疗患者自我管理能力及生活质量的影响

蔡荟萃、史越琦、王燕
江苏省肿瘤医院

目的:探讨基于微信平台的护理健康科普教育对肿瘤放疗患者自我管理能力及生活质量的影响。

方法:选取2024年8月-2025年3月收治的60例肿瘤放疗患者为研究对象,按照随机数字表法将患者分为对照组与研究组,每组30例。对照组接受传统放疗护理健康教育,研究组在对照组基础上实施基于微信平台的护理健康科普教育,比较两组干预前后的放疗护理健康知识掌握度、自我管理能力和生活质量情况。

结果:与对照组比较,研究组放疗护理健康知识掌握度各维度评分、自我管理能力和生活质量各维度评分均更高($P<0.05$)。

结论:基于微信平台的护理健康科普教育可提高肿瘤放疗患者的放疗护理健康知识掌握度、自我管理能力和生活质量,对治疗产生积极影响,值得临床应用。

基于衰弱及老年综合评估的护理干预在老年胸部肿瘤放疗患者中的应用

蔡荟萃、李佳佳、王燕
江苏省肿瘤医院

目的:基于衰弱及老年综合评估(CGA)对衰弱状态下的胸部肿瘤放疗患者实施个性化护理干预(健康教育、皮肤、饮食、运动、睡眠),评估其干预效果。方法采用衰弱评估量表(FRAIL)、自理能力量表(ADL)评估共筛选出90例高风险者,随机分为对照组与干预组。对照组给予常规胸部肿瘤放疗护理,干预组在对照组基础上实施个性化的护理干预。对2组患者疲乏的发生率及发生程度,放射性皮肤损伤的发生率及发生程度,进行比较。

结果:干预组疲乏发生率、放射性皮肤损伤发生率均低于对照组。

结论:通过对衰弱及老年评估对高风险患者实施个性化放疗护理干预,可以有效降低患者在放疗过程中的疲乏、放射性皮肤损伤的发生率及发生程度,保证治疗的顺利进行,有助于提高老年胸部肿瘤患者在放疗期间的生活质量。

探讨电动牙刷对银离子漱口水引起的牙齿变黑干预后的改善效果

薛倩、师凌云、张慧
江苏省肿瘤医院

目的：探讨电动牙刷对银离子漱口水引起的牙齿变黑干预后的改善效果，为临床护理提供科学依据，优化口腔护理策略。

方法：按照随机数字表法将我院2023年10月–2024年10月收治的80例头颈放疗使用银离子漱口水导致牙齿变黑的患者分为对照组和观察组（各40例），选取年龄较轻文化程度高能接受电动牙刷且自愿参与。对照组采取常规护理模式，使用普通手动牙刷，该组研究对象年龄最大值65岁，最小值19岁，平均（ 52.58 ± 8.37 ）岁，包含男性18例，女性12例。观察组采取常规护理模式，使用声波振动电动牙刷（超细软毛小刷头，频次30000–40000次/分钟），该组研究对象年龄最大值65岁，最小值21岁，平均（ 52.03 ± 8.44 ）岁，包含男性17例，女性13例。两组均使用相同含氟及中草药两种牙膏交替使用，每天刷牙2次，每次3分钟，持续干预6周。研究主要评价指标为牙齿色度评分，采用Vita比色板进行评估（评分范围1–16，分数越低表示牙齿越白）；次要评价指标为受试者满意度，通过问卷调查评估（评分范围1–5，分数越高表示满意度越高）。数据分析采用SPSS软件，组间比较使用独立样本t检验，组内时间点比较使用重复测量方差分析，显著性水平设为 $p < 0.05$ 。通过牙齿色度评分和受试者满意度评估效果对比两组结果。

结果：研究结果显示，观察组在干预6周后牙齿色度评分显著改善，从基线时的 12.5 ± 1.2 下降至 8.3 ± 1.1 （ $p < 0.05$ ），而对照组仅从 12.4 ± 1.3 下降至 11.2 ± 1.2 （ $p > 0.05$ ），组间差异显著（ $p < 0.05$ ）。此外，观察组的受试者满意度评分显著高于对照组（ 4.2 ± 0.6 vs 2.8 ± 0.7 , $p < 0.05$ ）。两组均未报告明显不良反应。

结论：对于头颈放疗使用银离子漱口水预防口腔黏膜炎，电动牙刷能有效改善银离子漱口水引起的牙齿变黑，同时提高患者口腔清洁舒适度及满意度，建议临床推广使用。

一例直肠癌术后放疗后终末期患者并发潮湿性皮炎的安宁疗护

徐向梅、张江静
江苏省肿瘤医院

目的：本文总结了一例直肠癌术后放疗后终末期患者并发潮湿性皮炎的安宁疗护实践经验，经过团队一次又一次的护理会诊及服务进行整体性护理。安宁护理在目前是一种具有人性化以及系统化等方式的护理模式，能够对患者的心理、生理、精神等多方面进行干预，从而使患者的生活质量得到提高，并且延缓患者生命。

方法：藉由观察、沟通、及身体评估等技巧，收集个案相关资料，该例患者因“直肠癌术后化疗后”由门诊收治入院，入院时患者骶尾部皮肤微红，肛门周围有皮损，大小约2*3cm,且有持续渗液，团队请伤口造口学组会诊，通过对肛周皮肤评估、潮湿病因的护理、肛周清洁、肛周皮肤的保护，保持皮肤清洁干燥，避免刺激、肛周感染的预防、营养支持、健康教育，加强与患者的沟通与交流，做好心理护理和生活护理，多关心鼓励患者，使其以积极乐观的心态配合治疗，给予安宁疗护之症状管理与舒适照护，还透过倾听、陪伴、同理、引导、应用六全照护模式（全人、全程、全家、全队、全心、全社区）等护理干预，有效缓解直肠癌术后放疗后终末期患者并发潮湿性皮炎的症状，为患者提供个性化精准护，提高患者的生活质量。通过多学科联合服务，为患者提供积极照护，安宁疗护不仅是为患者生理上进行症状管理，并为其精神上进行人文关怀照护，减轻患者的焦虑，最终病人潮湿性皮炎痊愈，好转出院。

结果：患者好转出院后，团队继续予以微信及电话等形式进行居家指导，通过系统的实施居家安宁疗护，为患者提供科学的舒适照顾辅导、心理社会支持，使患者躯体、心理、社会三个维度得到支持，在一定程度上提高患者的生活质量，促进终末期患者于家中平静舒适地度过最后时刻，并帮助家庭照护者尽快回归正常生活。

结论：安宁疗护可缓解90%以上的晚期癌症病人的身体、社会心理和精神问题,满足病人多样化、多层次的健康服务需求，通过本次护理可以看出,个体化的安宁疗护的实施,可以增加患者的生理舒适,减轻心理负担,从而提高患者的生命质量。

医用射线防护喷稀释液对宫颈癌患者 放射性阴道炎防治作用的临床观察

王培、马璐、刘婕、于大海
江苏省中医院

目的：选取2022年01月至2024年1月期间在我院行放射治疗的宫颈癌患者，探讨医用射线防护喷稀释液对宫颈癌患者放疗所致阴道粘膜损伤防治的有效性、安全性，并通过患者白带及阴道微生物群的变化进一步探讨医用射线防护喷稀释液的作用机制。

方法：选取2022年01月至2024年1月在江苏省中医院放疗科进行放射治疗的将60例宫颈癌患者，随机地分为实验组和对照组，每组30例。对照组采用常规护理措施及常规方法阴道冲洗。实验组在常规的护理措施上，每日将30ml生理盐水+医用射线防护喷剂10ml（中国·苏州市劲奥医疗器械有限公司）置入妇科阴道冲洗器中进行阴道冲洗。比较两组患者放射性阴道炎发生情况、阴道清洁度、阴道酸碱度、阴道微生物群的变化，放射治疗完成总时间、以及其安全性。

结果：实验组患者放射性阴道炎发生率、严重程度均低于对照组，数据有统计学差异（ $P<0.05$ ），且其差异和放疗阶段相关；治疗后，两组患者组内、组间阴道清洁度有统计学差异（ $P<0.05$ ）；实验组阴道PH值、H₂O₂前后变化无统计学差异（ $P>0.05$ ），对照组PH、H₂O₂异常者较治疗前变化有统计学意义（ $P<0.05$ ）。阴道微生物群方面，实验组阴道微生物群稳定性高，阴道微生物变化不明显，对照组阴道微生物群丰富度增高，物种多样性增加。在治疗总时间上，实验组周期明显比对照组短（ 56.3 ± 2.74 天 vs. 61.4 ± 8.35 天， $P=0.001$ ）。

结论：放射性阴道炎是宫颈癌放疗过程中主要不良反应之一，严重影响患者的生活质量、放疗效

果，同时延长了患者治疗周期。冲洗是防治放射性阴道炎的主要方式之一。医用射线防护喷剂稀释液能减轻放射性阴道炎发生率及严重程度，保持阴道清洁，改善阴道内环境，保持因为微生物群的稳定性，有助于缩短放疗总时间，提高患者生活质量，且安全性高。但医用射线防护喷剂稀释液对放射性阴道炎的防治及对阴道环境的改变机制未明，使我们后续研究的重点。

一例食管癌合并宫颈癌放化疗并发重度放射性肠炎的护理

陈燕

江苏省肿瘤医院

目的：总结一例食管癌合并宫颈癌放化疗并发重度放射性肠炎的护理经验。

方法：住院期间，医护联合对患者状况进行评估，制定个体化干预措施：1.照射野皮肤护理：遵循放射性皮肤损伤预防措施，每日清洗蘸干会阴部皮肤，保持加强会阴部清洁卫生干燥。放疗11f时，会阴部皮肤粘膜放射性皮肤损伤1级，继续强化基础预防措施，并将医用射线防护喷剂改为5次/日，密切观察皮肤损伤变化情况。2.放射性肠炎预防与护理：患者放疗12f时，排稀便3次/日、放疗21f时，排水样便4-5次/日、放疗结束2周出现体位改变（平卧到坐起）后出现频繁排便，约15分钟一次，排出红色液体及成形粪便，无混合，里急后重感、腹痛、腹胀、腹部平片排除肠梗阻、肠穿孔征象，诊断为放射性肠炎3级，根据症状及时调整饮食结构，忌食油腻、辛辣刺激、粗纤维食物，采用低渣高蛋白模式，避免牛奶等产气食物，静脉补充脂肪乳氨基酸葡萄糖注射液予营养支持治疗，遵医嘱使用黄连素、蒙脱石散、思连康对症处理，放射性肠炎3级：遵医嘱予以激素对症、0.9%氯化钠注射液+硫酸庆大霉素注射液+盐酸利多卡因注射液+布地奈德混悬液+锡类散保留灌肠，保持肛周皮肤清洁干燥，予密切监测放射性肠炎症状缓解情况。3疼痛护理：该患者伴随腹胀、腹痛，正确评估患者疼痛性质、强度，与排便的关联性，予阶梯式镇痛，有无便秘、恶心、腹胀等副作用及规范评价止痛效果，密切观察疼痛缓解程度。4.电解质紊乱护理：观察患者有无肌无力、心律失常等症状，动态监测电解质及生命体征，记录24小时出入量，个体化补液，营养支持，止泻及调节肠道菌群，密切观察电解质紊乱改善情况。5.营养不良风险护理：患者系食管癌放化疗后加之宫颈癌放疗后放射性肠炎3级，通过分析确定关键风险指标及精准评估营养状态，积极给予阶梯式营养支持及个体化饮食方案，纠正贫血等，密切观察营养相关指标变化情况。

结果：该患者放射性肠炎得到有效控制，疼痛明显缓解，复查电解质正常，放射性皮肤损伤1级、无营养不良发生，住院期间无意外事件发生，顺利完成治疗出院，患者及家属对护理满意。

结论：医护联合个体化干预有助于提高肿瘤患者治疗耐受性，保障治疗的顺利进行，确保患者安全，提高生活质量。

一例十二指肠恶性肿瘤放化疗后患者的安宁疗护

徐向梅

江苏省肿瘤医院

目的：本文旨在总结一例十二指肠恶性肿瘤化疗后患者的整体护理实践经验。该患者在比利时留学

期间因腰痛就医，确诊“十二指肠恶性肿瘤”后回国治疗，心理落差和情绪波动均较大。安宁疗护作为一种兼具人性化与系统化的护理模式，可在心理、生理、精神等多个维度对患者予以干预，进而提升患者生活质量，延缓生命进程。通过团队运用整体性护理，对该患者开展全方位的安宁疗护实践，以探讨其应用效果。

方法：本疗护团队由多学科成员构成，运用观察、沟通、身体评估、心理量表评估等专业技巧，全面收集患者相关资料。患者因“十二指肠恶性肿瘤化疗后”由门诊收治入院，入院时伴有恶心呕吐、乏力等症状，BMI为 19.84kg/m^2 ，情绪表现为低落与焦虑。团队联合营养专科学组进行会诊，并结合对患者躯体评估、营养支持、心理护理、健康教育等护理措施，为其提供安宁疗护，实施护理干预，涵盖症状管理与舒适照护，为患者提供个性化精准护理方案，既关注患者生理症状管理，又注重精神人文关怀。经过了解患者的心理落差和情绪波动后，安宁疗护护士考虑到了患者的灵性需求。患者的家庭背景相对简单，患者对自己的未来感到悲观，曾是家庭中的骄傲，有美好的未来，现担心离世后家人的生活。通过多学科协同服务、及时的心理干预：通过倾听、陪伴、心理疏导等方式，帮助患者和家属缓解焦虑、抑郁等负面情绪，同时也为患者家属提供心理支持，帮助家属应对患者病情的进展。最终，患者恶心呕吐症状显著改善，心理焦虑得到有效缓解后出院。

结果：患者出院后，团队持续通过微信及电话等形式进行居家指导，系统开展居家安宁疗护。为患者提供科学的舒适照顾辅导、心理社会支持，使其在躯体、心理、社会三个维度均得到有力支撑。这不仅在一定程度上提高了患者的生活质量，更助力终末期患者得以于家中平静舒适地度过最后时刻，同时也帮助家庭照护者更好地回归正常生活。

结论：安宁疗护的护理措施能够显著改善直肠癌恶性肿瘤放化疗后终末期患者的生活质量，为其提供全面的身心支持。护理团队需密切协作，关注患者及家属的需求，提供个性化、人性化的护理服务。灵性需求是安宁疗护的重要组成部分。灵性需求在日常护理中被定位为患者除了治疗以外最需要干预的。

一例食管癌肺转移放化疗后骨转移合并胃痿患者的 护理体会

徐向梅、王燕

江苏省肿瘤医院

目的：本文总结了一例食管癌肺转移放化疗后骨转移合并胃痿患者的护理实践经验，经过团队一次又一次的护理会诊及服务进行整体性护理，探讨食管癌肺转移放化疗后骨转移合并胃痿患者的护理方法及效果，总结其在疼痛管理、营养支持、感染防控、心理护理及并发症预防等方面的护理措施，为类似患者的护理提供参考。

方法：该例患者因“食管癌肺转移治疗后、发现骨转移1周”由门诊收治入院，入院时患者因左侧肋骨骨转移导致剧烈疼痛，严重影响睡眠和生活质量。护理团队根据患者的疼痛程度，采用世界卫生组织（WHO）三阶梯镇痛方案，同时结合心理疏导，缓解患者的焦虑情绪，提高疼痛耐受性。通过定期评估疼痛程度，及时调整镇痛药物剂量，患者的疼痛得到有效控制。由于患者存在胃痿，无法正常进食，且身体极度消瘦。患者BMI 17.31kg/m^2 ，护理团队请营养科会诊，通过对患者进行营养风险筛查和营养联合查房，从而进行综合营养干预，予以肠内营养护理：通过鼻饲管给予高热量、高蛋白、易消化的营养液，同时监测患者的血糖、电解质等指标，确保营养供给充足且安全。此外，还指导家属进行口腔

护理,预防口腔感染。患者距门齿35cm处见大小约3cm瘘口,给予瘘口引流护理,行胃瘘口引流管置入术,并持续负压吸引,患者胃瘘得到有效引流。胃瘘的存在增加了感染的风险。护理团队严格执行无菌操作,定期更换胃瘘引流管及引流袋,保持引流管通畅,观察引流液的颜色、性质和量。同时,加强病房通风,限制探视人数,减少交叉感染的机会。通过这些措施,患者在住院期间未发生感染。

面对疾病的折磨和身体的痛苦,患者心理负担重,情绪低落。护理人员通过倾听、陪伴、鼓励等方式,给予患者心理支持,帮助其树立战胜疾病的信心。同时,邀请家属参与护理过程,增强患者的心理安全感。针对患者长期卧床的情况,护理团队定期为患者翻身、拍背,预防压疮和肺部感染。同时,指导患者进行肢体功能锻炼,促进血液循环,预防深静脉血栓形成。

结果:经过精心护理,患者的疼痛得到有效缓解,营养状况得到改善,感染得到有效控制,心理状态趋于稳定。住院期间未发生严重并发症,生活质量显著提高,患者及家属对护理工作表示满意。

结论:食管癌肺转移放疗后骨转移合并胃瘘患者的护理需要综合考虑患者的生理、心理和社会需求。通过个性化、综合性的护理措施,能够有效改善患者的生活质量,延长生存时间。

基于网络化认知行为疗法联合家属赋能对年轻乳腺癌术后放疗患者的应用研究

郭晓莉、张娴、李琼琼、孟凡静

徐州医科大学附属医院

目的:探讨基于网络化认知行为疗法联合家属赋能对年轻乳腺癌术后放疗患者中的干预效果。

方法:采取便利抽样法,选取2023年3月至2024年3月江苏省某三甲医院肿瘤中心收治的100例年轻乳腺癌术后放疗患者为研究对象,随机分为试验组($n=50$)与对照组($n=50$)。对照组接受家属赋能教育,试验组在对照组基础上实施基于网络化认知行为疗法,即网络化认知行为疗法联合家属赋能:出院前1周对患者及家属的评估(①乳腺癌疾病介绍,帮助树立对疾病的科学认知。②评估患者和家属的疾病认知水平及文化程度。③了解家庭状况,讲述家庭支持的重要性,指导营造支持性家庭环境的策略。④家庭作业:观看视频,强化疾病的相关知识)、出院后通过微信平台进行认知识别(①出院前,指导干预对象及家属扫码入群。②鼓励患者及家属分享求医的心路历程,讨论患病后的负性情绪和应对方式,了解负性情绪与应对方式的联系。③评估患者既往及现存的心理问题。讲述不良情绪源于非理性认知。④通过线上讨论,邀请家属及病友一起,帮助其了解、识别错误思维和认知,引导转变思维方式。⑤家庭作业:记录患病以来印象最深的心理负担)、认知重构(①通过评估结果制定个性化的指导,观看健康教育视频、成功案例分享或家属支持鼓励等,以期帮助患者重建错误认知。②鼓励讲述当下的“正性”感受,通过开放式提问引导探索积极的心理体验。③邀请家属一起评判病人的某种想法。④家庭作业:观看案例视频,记录思维转变过程)、行为干预(①介绍放松训练

方法:正念冥想、音乐疗法等。②沟通训练:包括家属、同事、邻里之间。③出院指导:饮食、运动、睡眠、用药、复查等问题等。④家庭作业)。采用患者积极度量表(Patient Activation Measure, PAM)、心理韧性量表(Connor Davidson Resilience Scale-25, CD-RISC)及身体意象量表(Body Image Scale, BIS)评估干预效果。

结果:干预3个月后,试验组49例,对照组48例完成本研究。两组PAM、CD-RISC评分均较干预前升高,BIS评分较干预前降低,均 $P<0.05$;且试验组PAM、CD-RISC评分显著高于对照组,BIS评分显

著低于对照组,均 $P<0.05$,具有统计学意义。

结论:基于网络化认知行为疗法联合家属赋能的干预方案可有效提高年轻乳腺癌术后放疗患者积极度,增强心理韧性,提高身体满意度,为肿瘤护理提供了创新性心理行为支持方案,具有临床推广价值。

乳腺癌放疗患者出院准备度的研究进展

张江静、徐向梅

江苏省肿瘤医院

针对乳腺癌放疗患者进行出院准备度评估,可以了解其护理需求,有助于护理人员提供针对性的出院指导。乳腺癌放疗患者出院准备度的科学评估是优化延续性护理的核心环节。通过精准识别患者的生理、心理及社会支持需求,可制定个性化出院指导,有效降低再入院风险,改善术后生活质量和长期预后。

1.现状与评估工具

研究表明,许多患者在出院时准备不足,突出表现为对放疗后遗症(如皮肤反应、疲劳综合征、淋巴水肿风险)认知欠缺,以及普遍存在的焦虑抑郁情绪。目前临床常用评估工具包括:

1.1通用量表:如出院准备度量表(RHDS),涵盖个人状态、疾病知识和预期支持。

1.2专科化工具:针对乳腺癌放疗的模块化量表,聚焦放疗副作用管理、上肢功能锻炼、复诊监测等核心领域。选择并验证合适的工具是准确评估的基础。

2.关键影响因素

患者出院准备度受多维度因素综合影响:

2.1社会人口学因素:高龄、低教育水平、经济困难、居住偏远或交通不便者,信息获取能力与资源可及性较低,准备度易受影响。

2.2后续治疗复杂性:需衔接内分泌治疗、靶向治疗或化疗的患者,因治疗周期长、副作用管理复杂,对出院指导的深度和持续性要求更高。

2.3放疗期间健康教育质量:系统化、分阶段、多形式的健康教育是提升准备度的关键。是否及时、清晰地传递皮肤护理、功能锻炼、疲劳管理、症状识别应对及复诊重要性等信息,直接影响患者离院后的自我管理能力。

2.4社会支持强度:来自家庭的情感与实际照护支持,以及病友团体的经验分享,是患者应对康复挑战的重要缓冲。支持系统薄弱是准备不足的主要风险。

3.提升策略:全周期干预提升出院准备度需贯穿放疗全程,融合院内、院外措施:

3.1.放疗前:前瞻准备定位时启动评估,了解患者基线认知、支持系统及主要顾虑。提供放疗流程、预期反应及早期自我管理框架,设定合理预期。

3.2 放疗中:动态支持

3.2.1实时症状管理教育:针对不同阶段反应(如皮肤炎、吞咽不适、疲劳)提供具体指导(如皮肤护理技巧、饮食建议)。

3.2.2心理社会支持:主动识别疏导焦虑抑郁,增强信心。

3.2.3自我管理赋能:教授淋巴水肿预防运动、自我检查技巧,鼓励症状记录。

3. 出院前:精准衔接

3.1综合能力评估:出院前24-48小时,使用工具结合观察评估药物管理、伤口护理、症状应对、随

访理解等实际能力。

3.2个性化出院计划：与患者及照顾者共同制定详尽书面指导，含药物清单、复诊时间、紧急联系方式和警示

3.3照顾者赋能：确保主要照顾者掌握照护要点与应急技能。

4. 出院后：延续支持

4.1主动随访：关键期（出院后48–72小时、1周）进行电话/视频随访，解答疑问，评估执行情况。

4.2畅通咨询渠道：提供便捷专科咨询途径（电话、线上平台）。

4.3资源链接：协助对接社区康复服务、淋巴水肿治疗师、心理支持团体。

结语：深入评估乳腺癌放疗患者出院准备度是构建高效延续护理的基石。通过分析多元影响因素，实施放疗前、中、后及出院后的整合干预策略，可显著提升准备水平，改善生活品质，减少再入院风险，并为临床干预研究提供实践依据。未来需聚焦评估工具优化、多学科协作深化及循证干预方案的开发与验证。

胸部肿瘤放射治疗患者健康营养元认知轨迹水平的变化及行为促进研究——基于沙盘游戏疗法的整合干预

陈燕、邹美英、王燕、蔡荟萃、王露

江苏省肿瘤医院

目的：探讨胸部肿瘤放疗患者健康营养元认知的动态变化轨迹，分析沙盘游戏疗法与元认知干预整合对患者营养认知调节及饮食行为的促进效果。

方法：采用三臂纵向随机对照设计，纳入我科收治的胸部肿瘤共90例患者，于放疗前一周（办理入院一周内）（T1）、放疗第2周（T2）、放疗结束时（一般在放疗结束当周）（T3）、放疗后1个月（选择放疗后入院复查时）（T4）使用《健康营养元认知量表》《饮食行为依从性量表》评估认知与行为。分组：常规组，放疗患者常规放疗健康宣教（ $n=30$ ）、元认知干预组（ $n=30$ ）、沙盘-元认知整合组（ $n=30$ ）。沙盘-元认知整合组在元认知干预基础上，结合4次沙盘游戏疗法（如通过食物模型（腐烂/枯萎的食物、单一类型食物（如仅肉类/素食）、食物模型与小人模型距离过远、食物模型被障碍物遮挡）摆放映射饮食态度）。采用潜变量增长模型分析轨迹差异，通过组间比较验证干预效果。干预措施为：元认知干预：同原研究（认知重构、饮食日记监控等）；沙盘游戏疗法（4次，与元认知干预同步）：（T1）：营养认知映射——引导患者用沙具搭建“理想的营养支持场景”帮助患者觉察对放疗饮食的负性认知、（T2）：障碍具象化——针对放疗第2周的食欲下降，让患者用沙具表示“当前饮食障碍”、（T3）：资源整合——制作“营养支持资源沙盘”、（T4）：行为可视化——通过“30天饮食目标沙盘”（用“阶梯+食物贴纸”表示每日进步）。

结果：患者营养元认知水平在放疗第2周（T2）时显著下降（ $P<0.05$ ），表现为饮食自我监控能力减弱；整合组在放疗结束时（T3）–放疗后1个月（T4）的元认知评分回升速度及蛋白质摄入达标率（89.3% vs. 元认知组76.5% vs. 常规组61.2%， $P<0.01$ ）均显著优于其他两组，其机制可能与沙盘的象征性表达帮助患者识别饮食障碍（如用“枯萎的植物”象征营养缺乏、）并重构认知有关。

结论：胸部肿瘤放疗患者的营养元认知呈阶段性波动，沙盘游戏疗法与元认知干预的整合可有效提升患者的营养认知监控能力及饮食行为依从性，为临床营养支持提供具身认知干预新路径。

放射性口腔黏膜炎的预防性护理干预研究进展

黄琪

苏州大学附属第四医院（苏州市独墅湖医院）

【摘要】放射性口腔黏膜炎（RIOM）是头颈部肿瘤放疗常见不良反应，RIOM不仅影响口腔功能还影响患者心理状态、破坏最佳治疗计划，并且可以影响生活质量，降低肿瘤控制率，影响生存期。有关RIOM的防治研究已有较大进展，但仍缺乏统一的防治护理方案，因此找出有效的预防性护理干预措施是临床上迫切需要解决的重要问题，本文将对RIOM的定义、临床分级、危险因素及护理干预措施进行综述。

【关键词】放射性口腔黏膜炎；预防；护理干预

放射性口腔黏膜炎(radiation-induced oral mucositis, RIOM)是因放射线电离辐射引起的口腔黏膜损伤，是头颈部肿瘤放疗患者常见的不良反应。RIOM表现为口腔黏膜充血、红斑、糜烂、溃疡及纤维化等，患者出现疼痛、进食困难、口干等症状。

一、临床分级

临床上普遍采用RTOG分级评定RIOM程度：0级为无症状；1级为充血或轻度疼痛，不需要镇痛药；2级为片状黏膜炎或，或中度疼痛需要镇痛药；3级为融合性黏膜炎，或严重疼痛需要麻醉性止痛药；4级为溃疡，坏死。80%以上头颈部放疗患者在放疗过程中都会发生RIOM，半数以上患者甚至会发生3-4级。

二、危险因素

自身危险因素主要包括：既往牙周病史、营养状况、是否吸烟和口腔卫生等。治疗相关危险因素包括：放疗技术，放疗部位，放疗分割模式及照射剂量等。

三、护理干预措施

1、口腔护理：良好的口腔卫生有助于预防和减轻RIOM。建议患者放疗前进行口腔检查，推荐患者每天4~6次采用柔软的牙刷，使用不含酒精的漱口水清洁口腔。孟晓燕等研究显示，在放疗初期和中期，对头颈部肿瘤放疗患者行口腔护理干预可有效延缓RIOM的发生。但在放疗后期，则无法通过口腔护理干预改善患者的口腔黏膜组织损伤，必须依靠药物或其他治疗方法进行干预。口腔护理是预防和减少RIOM发生的关键，但仅靠口腔护理并不能达到理想的防治效果。

2、营养干预：积极地营养支持将增强口腔黏膜修复能力。王璇等研究显示：RIOM患者存在着不同程度的营养不良，而营养状况越差，生活质量就越低。改善RIOM患者的营养状况可大幅度提高患者的生活质量，从而改善临床治疗结局。营养干预包括：每日监测体重，评估患者进食、吞咽困难程度；每周NRS 2002营养筛查及PG-SGA营养评估；重点关注2级及以上RIOM患者每日的进食；患者发生3级以上RIOM，给予鼻饲肠内营养支持。依从性是营养干预研究的最大难点。Hubbard等研究发现，患者口服营养补充剂依从性不高，总体依从性仅为78%，依从性好的患者相比于依从性差的患者更容易维持治疗的稳定性。因此如何提高患者依从性对营养干预措施十分重要。

3、口腔冷冻疗法：在国外有关口腔冷冻疗法的研究中，干预形式大多以口含冰块为主。徐高鑫在放疗前后10分钟分别给予患者康复新液冰块，结果显示，口腔冷冻疗法可有效预防RIOM。唐华等研究则表明，在放疗前、后30分钟及睡前1小时口含胡萝卜冰块同样可以在一定程度上防治由放疗所致的口腔黏膜炎。两项研究口腔冷冻疗法干预时间不同，其原因可能与冰块的原材料有关。虽然以上研究均证

实了口腔冷冻疗法的有效性,但目前国内外尚无从循证角度探索其最佳干预时间的相关报道,还待进一步探究。

四、小结

综上所述,有效的预防性护理干预措施在一定程度上可以预防RIOM的发生。口腔护理干预是预防RIOM的基础,但仅靠口腔护理,并达不到理想的防治RIOM的效果。营养干预的重要性近年来已逐渐在临床工作重受到重视,但是如何提高患者依从性仍然是临床亟待解决的问题。尽管已有不少研究得出冷冻疗法防治RIOM的有效性,但冷冻疗法未被普遍采用,RIOM防治策略专家共识也未将此方法编入其中,临床研究样本量并不足够充分。建议今后的研究者可针对这些不足之处进行深入研究,得出更加具体的预防性护理干预方案。

MRPRS: 线粒体相关遗传风险特征, 用于预测胰腺癌的预后和免疫学影响

韩枫¹, 王俊杰², 杨霓³, 马建新¹

1 连云港市立东方医院肿瘤科, 222042

2 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科, 200127

3 南方医科大学第三临床医学院附属上海奉贤医院, 201499

摘要: 胰腺腺癌(PAAD)的发病机制与许多线粒体成分和代谢物密不可分。然而,目前几乎没有针对PAAD线粒体相关遗传风险的预后模型。本研究基于TCGA和GEO数据集进行了一系列生物信息学分析,以建立线粒体相关预后风险特征(MRPRS)并验证其预测能力。cIBERSORT算法和ssGESA富集分析表明,高风险组的免疫细胞浸润与低风险组有显著差异。此外,风险评分与免疫检查点分子密切相关,表明免疫抑制性肿瘤微环境可能是导致高风险组预后不良的原因之一。这些数据表明,MRPRS可用作PAAD的可靠预后生物标志物,并有可能用作评估PAAD临床预后的工具。

关键词: 胰腺癌;线粒体相关基因;TCGA;预后;机器学习

瑞香素通过激活p53增强肺腺癌细胞放疗敏感性的 机制研究

孟小双, 崔震庭, 马建新

徐州医科大学附属连云港市立东方医院

目的: 探讨瑞香素对肺癌(Lewis lung cancer, LLC)细胞小鼠移植瘤的放射增敏机制。

方法: 建立肺癌LLC细胞小鼠移植瘤模型;待移植瘤平均体积增至约75mm³,且大小均一(第0天),将24只小鼠随机分为4组:对照组、瑞香素组(20 mg/kg*5)、照射组(4Gy*3)、瑞香素+照射组(20 mg/kg*5 +4Gy*3)。第2天开始,瑞香素组和瑞香素+照射组每隔1 d腹腔注射瑞香素20 mg/kg,对照组和照射组腹腔注射等体积的生理盐水,给药第3、4、5次时(第6、8、10天),照射组及瑞香素+照射组予同步局

部4Gy照射3次。第11天起各组均不再予特殊处理。自第0日起每隔1 d测量1次小鼠肿瘤体积,待对照组小鼠肿瘤体积最大增长至接近1500 mm³时(第26天),颈椎脱臼法处死小鼠,快速剥离瘤体低温保存,并测量移植瘤体积,计算肿瘤体积抑制率;Western blotting检测瘤体细胞内p53、RRM2及Cyclin D1蛋白表达水平;免疫荧光复测Cyclin D1蛋白表达水平。

结果:与对照组相比,瑞香素组、照射组及瑞香素+照射组小鼠移植瘤体积减小($P<0.01$),瑞香素组p53蛋白表达水平明显升高($P<0.001$),RRM2及Cyclin D1蛋白表达水平明显降低($P<0.001$),Cyclin D1免疫荧光强度降低($P<0.01$);照射组RRM2蛋白表达水平升高($P<0.05$),Cyclin D1蛋白表达水平明显升高($P<0.001$),Cyclin D1免疫荧光强度明显升高($P<0.001$)。与瑞香素组相比,瑞香素+照射组小鼠移植瘤体积减小($P<0.01$),RRM2及Cyclin D1蛋白表达水平明显升高($P<0.001$),Cyclin D1免疫荧光强度升高($P<0.05$);与照射组相比,瑞香素+照射组小鼠移植瘤体积减小($P<0.01$),RRM2及Cyclin D1蛋白表达水平明显降低($P<0.001$),Cyclin D1免疫荧光强度明显降低($P<0.001$)。与瑞香素组相比,瑞香素+照射组小鼠抑瘤率显著升高,组间比较差异均有统计学意义($P<0.01$),瑞香素+照射组小鼠抑瘤率高于照射组,组间比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。

结论:增敏剂量的瑞香素可增强放疗对肺癌LLC细胞小鼠移植瘤的生长抑制效果,起到放疗增敏作用,可能与其激活p53进而抑制RRM2及Cyclin D1的形成,阻碍肿瘤细胞DNA修复有关。

关键词:肺癌, LLC细胞, 放疗敏感性, 瑞香素; p53

