

多模态影像技术在优化头颈鳞癌微小淋巴结 放疗中的应用

董方¹ 陶发利¹ 薛金才² 辛元春¹ 陆云³ 张丽³
管玲³ 高力英¹ 王军² 刘勤江²

¹(甘肃省肿瘤医院放疗科 兰州 730050)

²(甘肃省肿瘤医院头颈外科 兰州 730050)

³(甘肃省肿瘤医院功能科 兰州 730050)

摘要 利用多模态影像技术筛选头颈鳞癌患者的颈部微小淋巴结,结合病理结果优化放疗方案,提高患者生存质量。对 36 例头颈鳞癌患者放疗前行 CT 或磁共振成像(MRI)检查,选择颈部最长径 ≤ 1 cm 的微小淋巴结 51 枚,超声检测相关指标后,在超声引导下穿刺活检明确病理,根据多模态评价结果勾画靶区并制定放疗计划,评价靶区优化前后的危及器官受照剂量,将检测结果进行差异性比较并观察感兴趣淋巴结区域 3 a 局控率。腮腺(左、右)的 D_{mean} 及 V_{30} ,颌下腺(左、右)的 D_{mean} 及 V_{30} ,颌骨的 V_{30} ,在颈部微小淋巴结靶区优化前后变化较大, $p < 0.05$,差异具有显著性意义。治疗结束后随访 3 a,共有 4 例受试者出现高剂量野内淋巴结复发,复发率为 11.11%,微小淋巴结感兴趣区域未见局部复发。采用多模态影像技术判断头颈鳞癌颈部微小淋巴结良恶性后,进一步优化放疗靶区计划的方法安全可靠。

关键词 头颈部鳞状细胞癌, 微小淋巴结, 放射治疗

中图分类号 R730.55

DOI: 10.11889/j.1000-3436.2023-0002

引用该文:

董方, 陶发利, 薛金才, 等. 多模态影像技术在优化头颈鳞癌微小淋巴结放疗中的应用[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2023, 41(03): 030306. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2023-0002.

DONG Fang, TAO Fali, XUE Jincai, *et al.* Application of multi-modal imaging technology to optimize radiotherapy of microscopic lymph nodes for head and neck squamous cell carcinoma[J].

Journal of Radiation Research and Radiation Processing, 2023, 41(03): 030306. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2023-0002.



Application of multi-modal imaging technology to optimize radiotherapy of microscopic lymph nodes for head and neck squamous cell carcinoma

基金资助: 2018 年陇原青年创新创业人才项目 (No.[2018]81 号) 及甘肃省科技计划项目 (No.20JR10RA363) 资助

第一作者: 董方, 女, 1981 年 9 月出生, 2014 年于兰州大学获硕士学位, 甘肃省肿瘤医院放疗科副主任医师, 从事肿瘤放射治疗工作

通信作者: 薛金才, 副主任医师, E-mail: xuejcky@163.com

收稿日期: 初稿 2023-01-18; 修回 2023-03-09

Supported by 2018 Longyuan Youth Innovation and Entrepreneurship Talent Project (No.[2018]81) and The Science and Technology Research Project of Gansu Province (No. 20JR10RA363)

First author: DONG Fang (female) was born in September 1981, and obtained her Master's degree from China Lanzhou University in 2014. Now she works at the Department of Radiation Oncology of Gansu Provincial Cancer Hospital as a associate chief physician, engaging in oncology radiation therapy

Corresponding author: XUE Jincai, associate chief physician, E-mail: xuejcky@163.com

Received 18 January 2023; accepted 09 March 2023

DONG Fang¹ TAO Fali¹ XUE Jincai² XIN Yuanchun¹ LU Yun³ ZHANG Li³
 GUAN Ling³ GAO Liying¹ WANG Jun² LIU Qinjiang²

¹(Department of radiotherapy, Gansu Province Cancer Hospital, Lanzhou 730050, China)

²(Department of Head and Neck Surgery, Gansu Province Cancer Hospital, Lanzhou 730050, China)

³(Department of Function, Gansu Province Cancer Hospital, Lanzhou 730050, China)

ABSTRACT Multi-modal imaging technology was used to screen the cervical microlymph nodes of patients with head and neck squamous cell carcinoma. Based on the pathological results, radiotherapy was optimized to improve the quality of life of patients. CT or magnetic resonance imaging (MRI) examination before radiotherapy was performed in 36 patients with head and neck squamous cell carcinoma. Fifty-one microlymph nodes with ≤ 1 cm diameter were selected. Following the ultrasonic detection of relevant indicators, ultrasound-guided puncture biopsy was performed to confirm the pathology. Based on the multi-modal evaluation results, the target area and plan of radiotherapy was confirmed. We evaluated the dose to organs at risk before and after target optimization. The difference in the detection results was compared, and the 3-year local control rate of the lymph node region of interest was observed. The D_{mean} and V_{30} of the parotid (left and right) and submandibular gland (left and right) and the V_{50} of the mandibular gland (left and right) had significant differences before and after optimization in the microlymph node target area of the neck ($p < 0.05$). After 3 years of follow-up, four patients had cervical lymph node recurrence in the high-dose irradiated field. The recurrence rate was 11.11%, and no local recurrence was observed in the microlymph node area of interest. Thus, multi-modal imaging technology is a safe and reliable method to further optimize radiotherapy target planning to distinguish between benign and malignant cervical microlymph nodes of head and neck squamous cell carcinoma.

KEYWORDS Head and neck squamous cell carcinoma, Microlymph node, Radiotherapy

CLC R730.55

头颈部鳞状细胞癌 (Head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 占头颈部恶性肿瘤的 90% 以上, 对于不能手术的 HNSCC 患者, 放疗是重要治疗手段。如何准确判断颈部微小淋巴结的良恶性, 直接关系到 HNSCC 放疗靶区勾画范围及照射剂量的制定, 是提高患者生存质量及生存率的关键。本研究团队利用磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI)、CT 及超声检测等多模态影像技术, 筛选出 HNSCC 患者颈部的微小淋巴结, 结合临床指标及病理结果, 制定个体化放疗靶区及计划, 现将研究内容描述如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取研究对象为 2017 年 1 月 2 日至 2019 年 7 月 1 日期间, 甘肃省肿瘤医院首诊 HNSCC 患者, 具体信息及数据详见表 1 和表 2。

36 例患者, 其中口咽癌 13 例, 喉癌 11 例, 口腔癌 7 例, 下咽癌 5 例; 男性 25 例, 女性 11 例;

年龄 35~78 岁, 平均中位年龄 (59.47±9.25) 岁。病理类型均为鳞状细胞癌, 其中高分化 9 例, 中分化 12 例, 低分化 10 例, 未分化 5 例。观察颈部微小淋巴结 51 枚, 排除穿刺病理细胞学结果提示转移阳性淋巴结 3 枚, 纳入多模态影像检查及穿刺细胞学结果均显示为阴性的淋巴结共计 48 枚。其中 Ia: 1 枚; Ib: 7 枚; II: 21 枚; III: 11 枚; IVa: 3 枚; IVb: 3 枚; Va: 1 枚; Vb: 1 枚。

1.2 入排标准

受试者年龄为 18~80 岁, 男女不限, 均为首诊治疗的 HNSCC, 原发灶病理确诊, 无远处脏器转移, 既往无结核病史, 无其他恶性肿瘤病史, 无颈部手术及外伤史, 无面部颈部放疗史, 无出凝血及肝肾功能异常, 经受试者及家属知情同意后, 入组完成相关检查及研究。

1.3 影像及病理检测方法

放疗前行 CT 或 MRI 检查, 选择临床不可扪及且 CT 或 MRI 显示最长径 ≤ 1 cm 的可疑颈部微小淋

巴结，运用二维超声观察淋巴结分区、长短径比值、内部回声、淋巴门结构、皮髓质结构、边界及弹性成像分级等指标，并超声引导下穿刺活检，

明确微小淋巴结细胞学病理结果。部分检测方法如图1所示。

表1 患者临床特征
Table 1 Clinical characteristics of the patients

临床特征		患者总人数:36(100.00%)			
Clinical features		Total number of patients			
		口咽癌	喉癌	口腔癌	下咽癌
		Oropharyngeal carcinoma	Laryngeal carcinoma	Oral cancer	Hypopharyngeal carcinoma
		13(36.11%)	11(30.56%)	7(19.44%)	5(13.39%)
性别	男 Male	8(22.22%)	10(27.78%)	4(11.11%)	3(8.33%)
	女 Female	5(13.89%)	1(2.78%)	3(8.33%)	2(5.55%)
年龄 /a	≥50	10(27.78%)	11(30.56%)	6(19.44%)	4(11.11%)
	<50	3(8.33%)	0(0.00%)	1(2.78%)	1(2.78%)
病理分级	I	3(8.33%)	5(13.89%)	1(2.78%)	0(0.00%)
	II	3(8.33%)	4(11.11%)	3(8.33%)	2(5.55%)
	III	5(13.89%)	1(2.78%)	3(8.33%)	1(2.78%)
	IV	2(5.55%)	1(2.78%)	0(0.00%)	2(5.55%)

表2 微小淋巴结分布特征
Table 2 Distribution characteristics of microlymph nodes

淋巴结分区		阴性微小淋巴结总枚数:48(100.00%)			
Region of lymph node		Total number of negative microscopic lymph nodes			
		口咽癌	喉癌	口腔癌	下咽癌
		Oropharyngeal carcinoma	Laryngeal carcinoma	Oral cancer	Hypopharyngeal carcinoma
		18(37.50%)	13(27.08%)	9(18.75%)	8(16.67%)
Ia		1(2.08%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
Ib		4(8.33%)	2(4.16%)	0(0.00%)	1(2.08%)
II		8(16.67%)	5(10.42%)	6(12.50%)	2(4.16%)
III		3(6.25%)	3(6.25%)	2(0.00%)	3(0.00%)
IVa		1(2.08%)	1(2.08%)	0(0.00%)	1(2.08%)
IVb		1(2.08%)	2(4.16%)	0(0.00%)	0(0.00%)
Va		0(0.00%)	0(0.00%)	1(2.08%)	0(0.00%)
Vb		0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(2.08%)

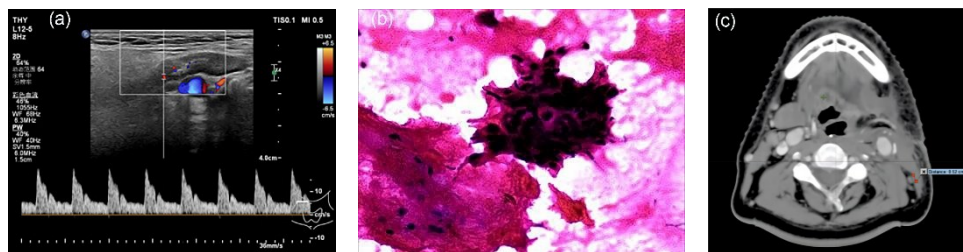


图1 (a)微小淋巴结超声显像图;(b)穿刺细胞学阳性病理染色图;(c)颈部微小淋巴结CT图
Fig.1 (a) Ultrasonography of microscopic lymph nodes; (b) biopsy cytology positive pathological staining; (c) CT images of cervical microlymph node

1.4 放疗计划制定

患者扣头颈肩热塑记忆膜，双手靠体，头垫C枕，口含塞，CT模拟定位机采用3 mm层距扫描，上传影像资料至Eclipse放疗计划系统，在CT影像上勾画治疗靶区及危及器官。医用直线加速器6 MV 高能 X 射线，采用调强放射治疗技术

(Intensity modulated radiation therapy, IMRT) 进行治疗。分别制作两套放射治疗计划，评价照射微小淋巴结区域及未照射微小淋巴结区域的两套计划的危及器官(Organ at risk, OAR)受照体积及剂量，系统计算剂量体积直方图(Dose-volume histogram, DVH), 测算平均剂量(Mean dose, D_{mean}) 以及体积剂量(Volume dose, V_d), 如图2所示。

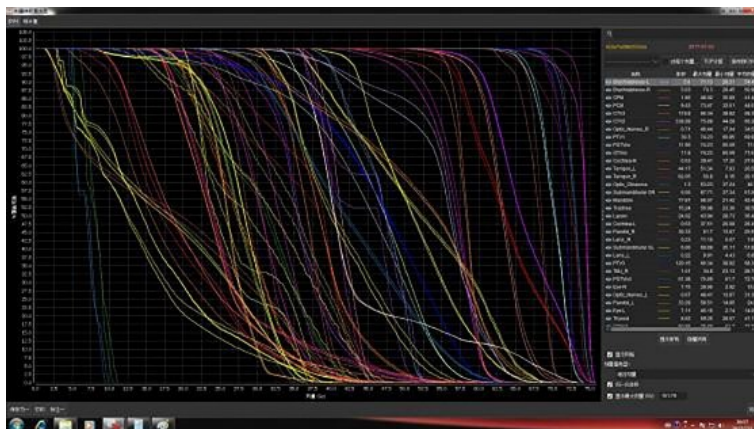


图2 剂量-体积直方图
Fig.2 Dose-volume histogram

1.5 放疗靶区设置及处方剂量

放疗靶区优化前，颈部微小淋巴结阳性区域命名为(Gross tumor volume of node, GTVn)，给予照射处方剂量DTGTVn: 66.00~69.96 Gy/33次，单次剂量: 2.00~2.12 Gy。放疗靶区优化后，微小淋巴结阴性区域不设GTVn (图3)。

以照射处方剂量DTCTV1: 59.40~60.06 Gy/33次，单次剂量: 1.8~1.82 Gy。DTCTV2: 52.8~56.1 Gy/33次，单次剂量: 1.6~1.7 Gy。计划靶区(Planning target volume, PTV) 为上述对应各靶区外扩3 mm, PTV外扩后若超出皮肤压回至距皮下2 mm。

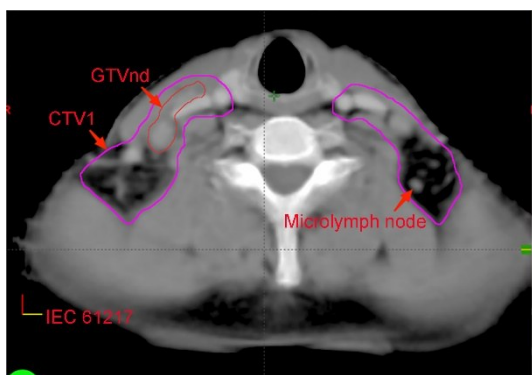


图3 头颈鳞癌的颈部微小淋巴结靶区图示
Fig.3 A target volume of cervical microlymph node of HNSCC

颈部淋巴引流区根据疾病种类及分期，按照指南规定勾画肿瘤临床靶区(Clinical target volume, CTV)，根据风险程度分别勾画高危临床靶区(CTV1)及低危临床靶区(CTV2)，分别予

1.6 计划评估及危及器官限定要求

计划评估要求: PTV接受 $\geq 110\%$ 处方剂量的体积 $< 20\%$, PTV接受 $\geq 115\%$ 处方剂量的体积 $< 5\%$; PTV接受 $< 93\%$ 的处方剂量的体积 $< 1\%$ 。颈部靶区涉及危及器官限定: 脑干 $D_{MAX} < 54$ Gy, 脊髓、环咽肌、咽缩肌、喉、气管、食管 $D_{MAX} < 45$ Gy, 腮腺(左、右) $V_{30} < 50\%$, $D_{mean} < 26$ Gy, 颌下腺(左、右) $V_{30} < 50\%$, $D_{mean} < 35$ Gy, 口腔 $D_{MAX} < 40$ Gy、 $D_{mean} < 45$ Gy, 甲状腺 $V_{45} < 50\%$ 、 $D_{mean} < 45$ Gy, 臂丛神经(左、右) $D_{MAX} < 66$ Gy, 颌骨 $D_{MAX} < 66$ Gy、 $V_{50} < 30\%$, 耳蜗(左、右) $D_{mean} < 45$ Gy。

1.7 随访

放疗结束后24个月内，每间隔3个月 ± 1 周复查1次。放疗结束后第25个月至36个月内，每间隔6个月 ± 1 周复查1次。与本研究相关的随访复查

项目包括：体格检查；鼻咽+颈部MR/CT扫描；原颈部微小淋巴结及所在淋巴引流区域超声。其余病情监测指标参照各类疾病国家诊治指南要求进行。

1.8 统计学方法

采用SPSS 20.0软件处理，采用Fisher精确检验进行率的比较；计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，计量资料比较差异性用配对 t 检验，以 $p<0.05$ 作为

差异具有显著性意义。

2 结果

2.1 多模态影像技术检测指标

运用CT或MRI筛选出临床不可扪及且最长径 ≤ 1 cm的可疑颈部微小淋巴结，二维超声检测感兴趣淋巴结，观察相关指标，具体详见表3。

表3 微小淋巴结超声表现描述
Table 3 Description of ultrasound indicators of microscopic lymph nodes (n=48)

指标 Index	长短径比		内部回声		淋巴门结构		皮髓质结构		边界		弹性分级	
	Length-diameter ratio		Internal echo		Lymphatic hilum structure		Dermatomedullary structure		Boundary		Elastic classification	
	<2	≥ 2	均匀	不均匀	存在	消失	清晰	不清晰	清楚	不清楚	I~II	III~IV
枚数 Number of pieces	23	25	26	22	37	11	31	17	45	3	41	7

2.2 优化组与非优化组危及器官照射剂量参数对比

比较放疗计划优化前后头颈部常见危及器官受照射剂量，采用 $(\bar{x}\pm s)$ 的方式描述，配对 t 检验比较差异性，统计比较后发现：腮腺（左、右）

的 D_{mean} 及 V_{30} ，颌下腺（左、右）的 D_{mean} 及 V_{30} ，颌骨的 V_{50} 3组数据，在颈部微小淋巴结靶区优化前后变化较大，差异具有显著性意义（ $p<0.05$ ）；其余各项危及器官评价指标的差异无显著性意义（ $p>0.05$ ）。详见表4。

表4 优化组与非优化组危及器官照射剂量参数比较
Table 4 Comparison of radiation dose parameters of organs at risk between the optimized group and the non-optimized group

OAR	$(\bar{x}\pm s)$ / cGy		相关系数 r Related coefficient r	p 值 p value	统计量值 t Statistical value t
	非优化组 Non-optimized group	优化组 Optimization group			
脑干 D_{mean} Brainstem D_{mean}	1 903.08 \pm 754.72	1 936.38 \pm 798.20	0.968	0.324	1.000
脑干 D_{MAX} Brainstem D_{MAX}	3 407.55 \pm 1 038.15	3 422.36 \pm 1 040.91	0.996	0.311	1.000
脊髓 D_{MAX} Spinal cord D_{MAX}	3 609.04 \pm 507.94	3 597.86 \pm 512.35	0.991	0.423	1.000
环咽肌 D_{MAX} Circumpharyngeal muscle D_{MAX}	5 096.77 \pm 485.61	5 067.51 \pm 495.79	0.971	0.146	1.486
咽缩肌 D_{MAX} Musculus constrictor pharyngis D_{MAX}	4 486.02 \pm 1 610.02	4 458.24 \pm 1 640.13	0.995	0.433	1.000
喉 D_{MAX} Larynx D_{MAX}	3 570.81 \pm 1 764.23	3 515.41 \pm 1 759.76	0.991	0.169	1.404
气管 D_{MAX} Trachea D_{MAX}	3 732.99 \pm 881.92	3 733.66 \pm 881.69	1.000	0.324	-1.000
食管 D_{MAX} Esophagus D_{MAX}	3 673.97 \pm 911.92	3 665.72 \pm 927.75	0.999	0.234	1.000

续表

OAR			$(\bar{x}\pm s) / \text{cGy}$		相关系数 r Related coefficient r	p 值 p value	统计量值 t Statistical value t
			非优化组 Non-optimized group	优化组 Optimization group			
腮腺 D_{mean} Parotid gland D_{MAX}	左 Left		1 543.63±592.65	1 505.12±576.20	0.986	0.025*	2.338
	右 Right		1 673.09±510.30	1 566.23±413.47	0.857	0.021*	2.425
腮腺 $V_{30} / \%$ Parotid gland V_{30}	左 Left		12.38±7.16	12.31±7.12	1.000	0.037*	2.173
	右 Right		13.65±8.86	13.64±8.86	1.000	0.021*	2.418
颌下腺 D_{mean} Submandibular gland D_{mean}	左 Left		2 997.94±1264.86	2 989.72±1271.06	1.000	0.030*	2.262
	右 Right		3 136.76±1294.62	3 127.16±1286.49	1.000	0.011*	2.679
颌下腺 $V_{30} / \%$ Submandibular gland V_{30}	左 Left		58.74±32.75	58.74±32.75	1.000	0.032*	2.236
	右 Right		61.84±33.08	61.71±33.02	1.000	0.043*	2.103
口腔 D_{MAX} Oral cavity D_{MAX}			4 129.96±1048.98	4 113.27±1052.59	0.995	0.285	1.000
甲状腺 $V_{45} / \%$ Thyroid V_{45}			16.65±7.09	16.15±6.32	0.972	0.092	1.731
甲状腺 D_{mean} Thyroid D_{mean}			3 212.31±852.65	3 204.53±845.44	1.000	0.055	1.988
臂丛 D_{MAX} Brachial plexus D_{MAX}	左 Left		5 091.19±1407.25	5 058.18±1404.69	0.995	0.170	1.400
	右 Right		5 273.67±1033.87	5 273.04±1028.56	0.998	0.954	0.058
颌骨 D_{MAX} Mandible D_{MAX}			5 992.14±731.98	5 646.84±1123.62	0.442	0.053	2.001
颌骨 $V_{50} / \%$ Mandible V_{50}			14.92±9.69	14.76±9.50	0.999	0.025*	2.344
耳蜗 D_{mean} Cochlea D_{mean}	左 Left		621.16±942.14	585.34±790.40	0.984	0.755	1.000
	右 Right		582.59±863.16	525.34±649.98	0.935	0.836	1.000

注: *, $p < 0.05$, 差异具有显著性意义。

Note: *, $p < 0.05$, the difference is significant.

2.3 微小淋巴结区域3 a局控率及副反应

所有入组患者均采用优化组放疗计划, 治疗结束后随访3 a, 共有4例受试者出现颈淋巴结复发, 复发率为11.11%, 复发部位均为高剂量照射野内复发, 多模态影像技术评价阴性的微小淋巴结感兴趣区域未见局部复发。颈部淋巴结复发患者中, 有2例伴有原发灶复发, 癌种为1例下咽癌, 1例声门上喉癌。3年随访中发现, 共有4例出现1级皮肤反应, 2例出现2级皮肤反应, 5例患者出现1级涎腺损伤, 1例患者出现2级涎腺损伤, 患者均未出现3级以上的放射损伤。

3 讨论

颈部淋巴结转移对HNSCC的预后具有重要影响, 误判后可能造成肿瘤区精确地遗漏或治疗副反应的加重, 为提高治疗效果, 保护正常组织,

防范迟发性副反应, 需要临床医师准确评估颈部淋巴结的转移情况。公认的判断转移性淋巴结的影像学依据是: 淋巴结短径大于10 mm、中央坏死、环状强化和包膜外浸润^[1]。应用多种检查方法综合评估, 如: 查体触诊、B超、CT、MRI、影像引导下细针穿刺、PET-CT、前哨淋巴结活检以及淋巴结清扫术等, 可更早发现微小转移淋巴结^[2]。

早期HNSCC约有25%的短径小于1.0 cm的淋巴结可出现微转移, HNSCC的隐匿性淋巴转移率可达18%~30%^[3-4]。此类淋巴结的影像诊断主要依靠超声、MRI、CT及PET-CT等, 但目前并无统一标准。对于小淋巴结定性的检测手段, 国内外的学者进行了相关的研究。有学者^[5]认为, 超声和CT联合的有效性及准确度优于单一诊断手段。还有人认为^[6] MRI可提示解剖结构、功能成像和更多关于淋巴结及其周围组织的信息。Li等^[7]回顾

性分析399例口腔癌患者发现，评估N0期的淋巴结性质，超声、核磁或超声+核磁3种方法准确性无差异。I~III区的淋巴结，单纯超声诊断的准确率高，IV~VII区淋巴结的诊断3种方法无差异。任继亮等^[8]认为，隐匿性淋巴结的检出是选择合理治疗手段的关键，采用MRI的T2WI影像组学标签有助于识别早期舌鳞癌的隐匿性淋巴结转移。覃颖等^[9]认为，高频超声探头加用彩色多普勒技术能清晰显示淋巴结转移灶内部结构及内部血管灌注情况，提供转移淋巴结的丰富信息。李龙浩等^[10]认为，超声联合MRI可提高颈部淋巴结转移检出率。荷兰学者^[11]发现，基线超声检查对颈淋巴结转移的检测比单纯临床检查更敏感，但有较高假阳性率。还有多种新型检测手段及诊断及治疗模式的开发研究，Han等^[12]认为纳米颗粒技术具有强大的肿瘤靶向亲和力和特异性、自发光，甚至具有杀死转移性癌细胞的功能。在肿瘤微转移的淋巴结定位上，该技术的诊治准确性，远高于传统的影像检查手段及荧光探针技术等，是未来的发展方向。Bugter等^[13]发现，单纤维反射率(SFR)光谱学可检测恶性颈淋巴结较小的转移性沉积物的生理组织变化，准确性高，尤其用于检测微小转移。还有学者^[14]发现，核磁共振成像(MRI)联合CXCR4表达水平对HNSCC淋巴结转移的诊断具有较高的预测价值。

目前，对于颈部微小淋巴结定性的影像手段尚无统一标准，病理为诊断的金标准，但穿刺活检为有创性检测手段，对于颈部微小淋巴结，若位置较深、枚数较多、比邻血管神经或重要脏器时，临床逐一穿刺活检存在一定困难，穿刺结果准确性欠佳，这就需要临床结合多种检测手段进行综合判断。因此，本研究采用了多模态影像检测技术，筛选出一部分可穿刺的淋巴结，进行病理穿刺结果对照，吻合度理想，为合并颈部微小淋巴结的HNSCC患者，提供了新的检测模式和参考选择，可最大限度减少患者接受有创性检查的几率，降低风险，快速解决临床实际问题，指导医生制定更加科学合理的诊疗方案。

放疗是HNSCC重要治疗手段之一，对于短径小于10 mm的可疑颈部阳性淋巴结如何治疗，是临床决策的难点。徐艺等^[15]认为，声门上型喉癌易发生隐匿性淋巴结转移，虽然原发灶的靶区勾画基于多模态影像技术而日益精准，但颈部淋巴区域预防照射的靶区范围仍存在争议。如何对合

并小淋巴的头颈癌放疗计划优化，不同学者进行了剂量及靶区设定的相关研究，问静等^[16]用多模态影像及重复定位CT对鼻咽癌合并微小淋巴结进行放疗优化，重复定位CT和长期随访发现71.40%的小淋巴结并无明显变化。Bosch团队^[17]认为，影像评估对转移小淋巴结诊断的日益精准，使得HNSCC的靶区、剂量及分割方式均得到优化，起到减毒增效的作用。张涛等^[18]发现，口咽癌IMRT中颈部II区淋巴结靶区优化能改善涎腺功能，减轻口干，同时不影响肿瘤治疗效果。

HNSCC患者放射治疗最明显的长期副反应就是唾液腺功能减退和口干症，可导致功能缺陷、龋齿、感染的风险增加，这就需要临床医师优化治疗计划^[19-21]。涎腺是放射敏感器官，由于腮腺紧邻靶区，放疗过程中变化大。因此，腮腺的放射性损伤不可避免^[22-23]，其损伤程度与受照体积及剂量呈正相关^[24]。Bandlamudi等^[25]发现，腮腺 $D_{mean} \geq 40$ Gy是发生不可逆型口干症的潜在危险因素($p=0.001$)。美国学者^[26]认为，双侧腮腺 $D_{mean} < 20$ Gy($p=0.034$)与口干完全恢复显著相关。Sim等^[27]认为，颌下腺 $D_{mean} < 50$ Gy与口干呈负相关。由于Ib区和II区淋巴结与唾液腺距离较近，此区域受照射后不可避免地出现腺体损伤，造成持久性口干，采用高筛优化颈淋巴照射靶区可以有效解决这一问题。

本研究共观察HNSCC患者的51枚微小淋巴结，穿刺活检后，阳性淋巴结仅占5.88%(3枚)。经过颈部淋巴结区域放疗靶区计划优化后发现，颌下腺、腮腺及颌骨的受照射剂量参数有所改良，统计学差异有显著性意义，其余危及器官差异不大。考虑可能与入选微小淋巴结主要位于II、III及Ib区有关，此区域距离腮腺、颌下腺及下颌骨较近，因此局部优化后剂量曲线有变化，能够较好保护正常组织。

经过3 a随访观察后发现，复发淋巴结均在高剂量照射区域，未发现微小淋巴结感兴趣区有局部复发，说明采用多模态影像技术判断微小淋巴结良恶性之后，可以降低局部淋巴引流区域的照射剂量，而不会降低局控率，局控疗效不亚于优化前大范围高剂量照射的治疗计划，因此，采用多模态影像技术综合评价后优化放疗靶区计划的方法安全可靠。

放疗副反应的发生与否及严重程度，不但与放疗靶区的精细制定有关，还受到疾病病种及临

床分期等多种因素的影响。本研究的3 a随访资料中, 2例出现2级皮肤反应, 均为合并颈部大淋巴结的患者, 最大者颈部转移淋巴结最长径大于5 cm。1例患者出现2级涎腺损伤, 此患者为颈部转移淋巴结侵犯颌下腺。所有患者均未出现3级以上的放射损伤。从研究观察的指标对比上看, 部分危及器官的受照射体积及剂量数据经过优化之后, 较优化前更理想, 结合既往国内外学者的研究结论, 照射体积及剂量与损伤发生的程度成正比, 因此我们认为, 治疗前采用多模态影像技术, 综合判断微小淋巴结的良恶性, 可提高放疗计划的精细度, 进而最大程度降低放射治疗毒副作用的发生概率, 具有较好的临床实践意义。但因微小淋巴结转移概率较低, 目前本研究结果样本数量有限, 观察随访时间仅为3 a, 还有待扩大本研究数量及进一步随访观察研究结果。

4 结论

采用多模态影像技术筛选判断HNSCC患者的颈部微小淋巴结, 优化颈淋巴区放疗靶区计划后发现, 颌下腺、腮腺及颌骨的受照射剂量参数有所改良, 统计学差异有显著性意义。随访3 a资料未见多模态影像技术判断阴性的微小淋巴结区有局部复发, 无3级以上的放射损伤。研究证明, 采用多模态影像技术判断微小淋巴结良恶性, 并进一步优化放疗靶区计划的方法, 无创且安全可靠, 可最大程度降低放射治疗毒副作用的发生概率, 具有较好的临床实践价值。

作者贡献声明 董方是本研究工作的主要执行者, 负责科研项目管理统筹、实验数据统计学分析及论文初稿撰写; 陶发利负责制作放疗计划, 收集分析计划系统相关数据; 薛金才负责收治并筛选入组受试者, 参与实验设计与论文撰写, 进行资料随访; 辛元春负责放疗靶区勾画; 陆云负责淋巴结超声检测; 张丽负责超声引导下细胞学穿刺活检; 管玲负责超声检测报告审核; 高力英负责放疗靶区及放疗计划审核; 王军参与研究思路设计; 刘勤江指导论文修改。全体作者均已阅读并同意最终的文本。

参考文献

1 Zhao L N, Gong J, Xi Y B, *et al.* MRI-based radiomics nomogram may predict the response to induction

chemotherapy and survival in locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *European Radiology*, 2020, **30**(1): 537-546. DOI: 10.1007/s00330-019-06211-x.

2 李思毅, 吴开柳, 陆伟, 等. 早期口腔癌颈部淋巴结处理[J]. *实用肿瘤杂志*, 2015, **30**(1): 8-11. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2015.01.003.

LI Siyi, WU Kailiu, LU Wei, *et al.* Management of cervical lymph nodes in early oral cancer[J]. *Journal of Practical Oncology*, 2015, **30**(1): 8-11. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2015.01.003.

3 Karimi E, Rouhi T, Saeedi N, *et al.* Occult nodal metastasis in head and neck carcinoma patients treated with chemoradiotherapy[J]. *American Journal of Otolaryngology*, 2022, **43**(2): 103361. DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.103361.

4 Bhandari K, Wang D C, Li S C, *et al.* Primary cN0 lip squamous cell carcinoma and elective neck dissection: systematic review and meta-analysis[J]. *Head & Neck*, 2015, **37**(9): 1392-1400. DOI: 10.1002/hed.23772.

5 Zhang Y, Yu D L, Yang Q, *et al.* Diagnostic efficacy of physical examination, preoperative ultrasound, and/or computed tomography in detecting lymph node metastasis: a single-center retrospective analysis of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2022, **134**(3): 386-396. DOI: 10.1016/j.oooo.2022.05.002.

6 董诗洁, 胡晓欣, 王葳, 等. 基于多序列MRI与多体系影像组学模型预测宫颈癌淋巴结转移的研究[J]. *中国癌症杂志*, 2021, **31**(6): 460-467. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.06.004.

DONG Shijie, HU Xiaoxin, WANG Wei, *et al.* Prediction of lymph node metastasis of cervical cancer based on multi-sequence MRI and multi-system imaging omics model[J]. *China Oncology*, 2021, **31**(6): 460-467. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.06.004.

7 Li Y X, Su X, Yao F, *et al.* Comparison of the value of ultrasound and enhanced magnetic resonance imaging in judging cervical lymph node metastasis in patients with oral cancer[J]. *Bulletin Du Cancer*, 2021, **108**(12): 1085-1090. DOI: 10.1016/j.bulcan.2021.09.010.

8 任继亮, 宋庆博, 袁瑛, 等. MRI影像组学对早期口腔舌鳞状细胞癌隐匿性颈淋巴结转移的预测价值[J]. *中华放射学杂志*, 2022, **56**(1): 30-35. DOI: 10.3760/cma.j.cn112149-20211010-00906.

REN Jiliang, SONG Qingbo, YUAN Ying, *et al.* Value of

- MRI radiomics for predicting occult cervical lymph nodes metastases in early-stage oral tongue squamous cell carcinoma[J]. Chinese Journal of Radiology, 2022, **56**(1): 30-35. DOI: 10.3760/cma.j.cn112149-20211010-00906.
- 9 覃颖, 康利克, 王小燕, 等. 高频彩色多普勒超声对鼻咽癌颈部淋巴结放疗前后监测的临床探讨[J]. 中国医药指南, 2014, **12**(33): 1. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2014.33.001.
- QIN Ying, KANG Like, WANG Xiaoyan, *et al.* High frequency color Doppler flow imaging (CDFI) in nasopharyngeal carcinoma radiotherapy to the cervical lymph nodes before and after the monitoring of clinical study[J]. Guide of China Medicine, 2014, **12**(33): 1. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2014.33.001.
- 10 李龙浩, 蒋娟, 谭本旭, 等. 头颈部鳞癌颈部淋巴结转移放疗残留灶超声特征的 logistic 回归模型分析[J]. 现代医药卫生, 2016, **32**(12): 1789-1791. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2016.12.004.
- LI Longhao, JIANG Juan, TAN Benxu, *et al.* Analysis on Logistic regression model of ultrasonographic features of neck lymph node metastasis residual lesions after radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma [J]. Journal of Modern Medicine & Health, 2016, **32**(12): 1789-1791. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2016.12.004.
- 11 AlTuwaijri A A, Alessa M A, Abuhaimed A A, *et al.* Lymph node yield as a prognostic factor in clinically node negative oral cavity squamous cell carcinoma[J]. Saudi Medical Journal, 2021, **42**(12): 1357-1361. DOI: 10.15537/smj.2021.42.12.20210572.
- 12 Han M, Kang R, Zhang C. Lymph node mapping for tumor micrometastasis[J]. ACS Biomaterials Science & Engineering, 2022, **8**(6): 2307-2320. DOI: 10.1021/acsbmaterials.2c00111.
- 13 Bugter O, Aaboubout Y, Algoe M, *et al.* Detecting head and neck lymph node metastases with white light reflectance spectroscopy; a pilot study[J]. Oral Oncology, 2021, **123**: 105627. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2021.105627.
- 14 Zhao J, Li X D, Wang M, *et al.* Diagnostic value of MRI combined with CXCR4 expression level in lymph node metastasis head and neck squamous cell carcinoma[J]. Computational and Mathematical Methods in Medicine, 2022, **2022**: 4073918. DOI: 10.1155/2022/4073918.
- 15 徐艺, 张焯, 易俊林. 声门上型喉癌根治性放疗颈部预防照射的靶区勾画[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2020, **29**(11): 1003-1007. DOI: 10.3760/cma.j.cn113030-20190805-00307.
- XU Yi, ZHANG Ye, YI Junlin. Delineation of prophylactic cervical target volumes in radical radiotherapy for supraglottic laryngeal carcinoma[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2020, **29**(11): 1003-1007. DOI: 10.3760/cma.j.cn113030-20190805-00307.
- 16 问静, 王丽君, 张兰芳, 等. 鼻咽癌N1患者对侧下颈调强靶区优化的临床研究[J]. 肿瘤学杂志, 2019, **25**(2): 102-106. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.02.B006.
- WEN Jing, WANG Lijun, ZHANG Lanfang, *et al.* Clinical study of contralateral lower neck intensity-modulated radiotherapy target volume optimization in patients with N1-staged nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of Chinese Oncology, 2019, **25**(2): 102-106. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.02.B006.
- 17 van den Bosch S, Vogel W V, Raaijmakers C P, *et al.* Implications of improved diagnostic imaging of small nodal metastases in head and neck cancer: Radiotherapy target volume transformation and dose de-escalation[J]. Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 2018, **128**(3): 472-478. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.04.020.
- 18 张涛, 徐海亭, 许晶, 等. 口咽癌放疗中颈部II区和口腔靶区优化对涎腺功能及口腔黏膜反应的影响[J]. 肿瘤研究与临床, 2022, **34**(2): 120-123. DOI: 10.3760/cma.j.cn115355-20210526-00234.
- ZHANG Tao, XU Haiting, XU Jing, *et al.* Effects of cervical region II and oral target area optimization on salivary gland function and oral mucosal response during radiotherapy for oropharyngeal carcinoma[J]. Cancer Research and Clinic, 2022, **34**(2): 120-123. DOI: 10.3760/cma.j.cn115355-20210526-00234.
- 19 Jensen S B, Vissink A, Limesand K H, *et al.* Salivary gland hypofunction and xerostomia in head and neck radiation patients[J]. Journal of the National Cancer Institute Monographs, 2019, **2019**(53): lgz016. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgz016.
- 20 Vistoso Monreal A, Polonsky G, Shiboski C, *et al.* Salivary gland dysfunction secondary to cancer treatment [J]. Frontiers in Oral Health, 2022, **3**: 907778. DOI: 10.3389/froh.2022.907778.
- 21 Warwas B, Cremers F, Gerull K, *et al.* Risk factors for xerostomia following radiotherapy of head-and-neck cancers[J]. Anticancer Research, 2022, **42**(5): 2657-2663.

- DOI: 10.21873/anticancerres.15743.
- 22 Zhou N, Chu C, Dou X, *et al.* Early changes of irradiated parotid glands evaluated by T1rho-weighted imaging: a pilot study[J]. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 2017, **41**(3): 472-476. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000547.
- 23 岑妍芳, 李媛媛, 金凤. 调强放疗时代头颈部肿瘤腮腺组织损伤的认识及研究进展[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, **32**(7): 638-644. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2019.07.013.
- CEN Yanfang, LI Yuanyuan, JIN Feng. Understanding and research progress of parotid gland tissue injury in patients with head and neck cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy[J]. *Journal of Cancer Control and Treatment*, 2019, **32**(7): 638-644. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2019.07.013.
- 24 Zheng L R, Wang H, Yang N, *et al.* Research value of intensity modulated radiation therapy in alleviating parotid gland function injury in patients with stage N0 nasopharyngeal carcinoma from physical and dosimetric aspects[J]. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2022, **2022**: 4651364. DOI: 10.1155/2022/4651364.
- 25 Bandlamudi B P, Sharan K, Yathiraj P H, *et al.* A study on the impact of patient-related parameters in the ability to spare parotid glands by intensity-modulated radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2018, **14**(6): 1220-1224. DOI: 10.4103/jert.JCRT_362_16.
- 26 Rades D, Warwas B, Gerull K, *et al.* Prognostic factors for complete recovery from xerostomia after radiotherapy of head-and-neck cancers[J]. *In Vivo (Athens, Greece)*, 2022, **36**(4): 1795-1800. DOI: 10.21873/invivo.12894.
- 27 Sim C, Soong Y L, Pang E, *et al.* Xerostomia, salivary characteristics and gland volumes following intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a two-year follow up[J]. *Australian Dental Journal*, 2018, **63**(2): 217-223. DOI: 10.1111/adj.12608.