

初治鼻咽癌调强适形放疗近期临床观察

何侠,翟振宇,纪红,张宜勤

The Short-term Clinical Observation of IMRT in First-treated Nasopharyngeal Carcinoma

HE Xia, ZHAI Zhenyu, JI Hong, ZHANG Yiqin

Department of Radiation Oncology, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009, China

Abstract: Objective To evaluate the feasibility, toxicity and clinical efficacy of intensity modulated radiation therapy (IMRT) for first-treated nasopharyngeal carcinoma. **Methods** Twenty-four patients of first-treated nasopharyngeal carcinoma were treated with full course IMRT including nasopharynx and full neck to supraclavicle. The radiotherapy dosage is 68-70 Gy to the target. Of these patients, those who were classified as clinical stage or received 1 or 2 courses concurrent chemotherapy, and the chemotherapy regiment is PDD + 5-Fu ± THP-ADM. **Results** The results of treatment plan showed that the mean dose of covering gross tumor volume (GTV) (D95) in the nasopharynx was 70.48 Gy and the mean volume of GTV1 (V95) receiving the 95% dose was 98.46%. The mean dose of GTV1, GTV2, clinical target volume CTV1 and CTV2 in the targets were 70.48 Gy, 66.98 Gy, 60.10 Gy and 51.18 Gy. According to the evaluation, the acute skin toxicity in those patients were 2 patients with grade 0, 16 with grade 1, 5 with grade 2 and 1 with grade 3. Accordingly, the acute mucositis were 4 with grade 1, 6 patient with grade 2, 13 with grade 3 and 1 patients with grade 4. Only one patient had to stop the treatment for one week because of severe mucositis. Those patients received concurrent chemotherapy developed different blood toxicity, but didn't affect their treatment after well done. The median follow-up time is 13 months. **Conclusion** IMRT yields well dose distribution and acceptable toxicity in both first-treated early and advanced stage nasopharyngeal carcinoma. The preliminary clinical result is encouraging.

Key words: Nasopharyngeal neoplasms; radiotherapy; Chemotherapy; Intensity modulated radiation therapy; Prognosis

摘要:目的 研究调强放射治疗(IMRT)对初治鼻咽癌的疗效以及对正常组织的保护和毒性反应。方法 对24例鼻咽癌初治患者鼻咽和全颈及锁骨上全程实施IMRT,肿瘤靶区授予处方剂量68~70 Gy。对于I和II期患者,在IMRT同时,结合患者淋巴结转移及一般情况给予PDD+5-Fu±THP-ADM方案化疗1~2周期。结果 治疗计划结果显示,覆盖鼻咽GTV1 D95的平均剂量为70.48 Gy, GTV1 V95的平均体积为98.46%;靶区内GTV1、GTV2、CTV1和CTV2的平均剂量分别为70.48 Gy、66.98 Gy、60.10 Gy和51.18 Gy。本组有2例、16例、5例和1例患者分别出现0、1、2和3级的皮肤急性放射性反应;有4例、6例、13例和1例患者分别出现1、2、3和4级的口腔粘膜急性放射性反应;其中1例合并联合化疗患者因严重口腔粘膜炎症中断放疗1周。其他合并化疗患者在化疗后均出现不同程度的骨髓抑制,经对症处理均未影响正常放射治疗。本组患者中位随访期13个月。无1例出现局部复发或远处转移。结论 IMRT在初治早期或晚期鼻咽癌病例均可获得理想的剂量分布,正常组织得到很好的保护,毒副反应可以耐受,临床疗效令人满意。

关键词:鼻咽癌/放射疗法;调强放射治疗;化学治疗;预后

中图分类号:R739.630.55 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2006)04-0272-03

0 引言

调强适形放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)是近年来发展的一项先进的精确放疗技术,被认为是21世纪放射治疗学发展的方

向。它使鼻咽癌肿瘤靶区剂量提高的同时降低周围正常组织及重要器官的受量成为可能。我院自2003年12月开始在初治鼻咽癌中实施全程调强放射治疗,现将24例患者近期临床观察总结如下:

收稿日期:2005-04-25;修回日期:2005-09-13

基金项目:江苏省自然科学基金资助课题(BK2002136),江苏省“333工程”资助项目,江苏省135工程重点学科-肿瘤放射治疗学资助项目

作者单位:210009 南京,江苏省肿瘤医院放疗科

作者简介:何侠(1966-),男,博士,副主任医师,主要从事鼻咽综合治疗的研究

1 资料与方法

1.1 临床资料 2003年12月~2004年10月收治经鼻咽活检和CT/MRI诊断为鼻咽癌患者24例。男性17例,女性7例,男女之比为2.43:1。年龄23~64岁,中位年龄41.5岁。KPS 80,全部标本经

病理活检均为低分化鳞癌。本组 24 例初治鼻咽癌患者的临床分期按 1992 年福州分期的标准, I、II、III 和 IV 期分别为 1、5、10 和 8 例; T1、T2、T3、和 T4 患者分别为 4、7、7 和 6 例; N0、N1、N2 和 N3 患者分别为 3、9、9 和 3 例。T、N 分布情况见表 1。病变侵犯鼻腔 2 例, 上颌窦 1 例, 筛窦 1 例, 蝶窦 3 例, 海绵窦 3 例和颅底 11 例。

表 1 24 例患者 T、N 分布情况

	T1	T2	T3	T4
N0	1	0	1	2
N1	2	3	2	2
N2	1	3	3	2
N3	0	1	1	0

1.2 治疗方法 全部患者均接受根治性外照射, 鼻咽和全颈及锁骨上全程实施 IMRT, 肿瘤靶区授予处方剂量 68~70 Gy。实际总剂量平均 69.82 Gy, 原发灶靶区分次剂量为 2.18 Gy, 5 次/周。对于 I 和 II 期患者, 在 IMRT 同时, 结合患者淋巴结转移及一般情况给予 PDD + 5-Fu ± THP-ADM 方案化疗 1~2 周期, 间隔 4 周。

1.3 靶区界定 按 ICRU 50 号及 62 号文件标准勾画靶区, 鼻咽亚临床灶设置 2 个 CTV。GTV 根据 CT/MRI 显示的肿瘤影像边界勾画; CTV1 = GTV + 5~10mm 及全鼻咽腔、茎突前间隙; CTV2 = GTV + CTV1 + 5~10mm 及鼻腔后 1/3、上颌窦后 1/3、全颈淋巴结预防区等常规放疗应该覆盖的靶区。PTV 由逆向计划系统根据不确定因素自然生成。邻近敏感器官结构的勾画包括: 晶体、视神经、垂体、腮腺、颞颌关节、脑干、脊髓和大脑颞叶等。

1.4 调强放疗的准备与实施方法 我们在 Varian 的 EKLCPS 计划系统上设计鼻咽癌的调强治疗计划。从计划系统的优化结果看, 后 7 野的方案较前 7 野的要稍好, 但是后野方案受到体膜固定架以及治疗床边框的影响, 前者可以绘制进人体外轮廓加以解决, 而后者由于每次摆位的不完全一致而不能在计划系统内解决, 这会带来一定的误差, 故采用前 7 野。

1.4.1 体位固定及模拟 CT 下颈部、锁骨切线野与上颈、鼻咽调强照射野为头肩一体化调强照射野。所有病例均使用个体化的头肩一体体膜以固定体位, 用楔形垫板使下巴仰起, 在 PHILIPS MX8000CT 机作 CT 模拟, 层距 2.5~6.5mm, 扫描上界从眶上缘上 2~3cm 到锁骨下 3~4cm, 以保证所有靶区体积的下缘有 2cm 以上的余量。

1.4.2 靶区勾画及确定 由临床医师参考 MRI 画出原发灶的 GTV1、阳性淋巴结的 GTV2、第一亚临床靶区体积的 CTV1、第二临床靶区体积的 CTV2

等区域。靶区体积定义, 根据 CT 参考 MRI 确定鼻咽部原发灶, 定为 GTV1, 阳性淋巴结为 GTV2, 原发灶 (GTV1 和 GTV2) 加上 5~10mm 余量以及全部鼻咽腔、翼腭窝、斜坡、颅底和咽旁间隙为 CTV1, 上颌窦、鼻腔的后 1/3、蝶窦的下半部分、颈部淋巴引流区和锁骨上皆为 CTV2。

1.4.3 靶区剂量确定及优化 治疗处方考虑到病人的急性反应的耐受能力, 把计划分为 28+4 次, GTV1、GTV2、CTV1、CTV2 的处方剂量分别为 70 Gy、66 Gy、60 Gy、50 Gy。除 CTV2 外皆是 32 次, CTV2 为 28 次 × 1.8 Gy。计划设计时除了保证各个治疗体积所需的剂量之外, 还要注意正常组织的剂量, 尤其是脊髓与脑干的剂量控制在 40 Gy 以内。对于腮腺剂量争取控制在 50% 体积 26 Gy 以下, 以使腮腺功能得充分的保护^[1]。调强计划优化时对各个靶区体积作了考虑, 脊髓、脑干、腮腺也参加了优化, 颅底部有侵犯时晶体也参加优化。颞叶、颞颌关节、视神经、视交叉等关键器官未参加优化, 但在最终决定治疗方案时要加以考虑。

1.4.4 计划实施及验证 依据剂量体积直方图 (DVH) 对靶体积和敏感器官的剂量分布进行评价, 同时对每层 CT 图像的剂量分布进行评价。得到满意剂量分布后确认, 到模拟机验证。每一例治疗前均须进行质量控制和质量保证的验证^[2]。IMRT 治疗计划实施通过 60 对动态多叶光栅旋转共面照射。

1.5 治疗期间的观察和随诊 治疗期间, 每周按 RTOG/EORTC 标准进行急性毒性的评价, 记录肿瘤的消退情况。于治疗中及治疗后进行鼻咽纤维镜检查, 观察原病变处肿瘤消退情况, 同时活检留取标本行病理及相关检查。治疗后一月内复查鼻咽及颈部 MRI。

2 结果

2.1 靶区照射剂量与照射体积 治疗计划结果显示, 覆盖鼻咽 GTV1 D95 的平均剂量为 70.48 Gy, GTV1 V95 的平均体积为 98.46%; 靶区内 GTV1、GTV2、CTV1 和 CTV2 的平均剂量分别为 70.48 Gy、66.98 Gy、60.10 Gy 和 51.18 Gy。靶区的不同剂量统计结果见表 2。

2.2 敏感器官照射剂量与体积 本组 24 例患者 IMRT 治疗中敏感器官照射的平均剂量和体积, 见表 2。

2.3 IMRT 的急性放射反应 按照美国放射治疗肿瘤协作组 (radiation therapy oncology group, RTOG) 对急性放射反应评分标准, 评价患者治疗结束时出现的口腔粘膜和皮肤急性放射性反应。本组

表 2 靶区体积和各个危及器官的剂量统计结果

	Average	STDEV	Max	Min
GTV1 Dmin	68.65	0.521	69.4	67.8
GTV1 Dmax	72.01	0.839	73.8	71
GTV1 mean	70.48	0.636	72.1	70
GTV2 Dmin	65.50	0.442	66.3	65
GTV2 Dmax	68.66	1.219	70.4	66.7
GTV2 mean	66.98	0.455	67.5	66.2
CTV1 Dmin	60.10	0.713	61.2	58.9
CTV2 Dmin	51.18	0.962	52.4	49.1
Spinal cord	39.37	2.570	44.7	35
Brain stem	46.18	4.369	51.7	39.3
Parotid high	44.39	5.471	52.5	35.2
Parotid low	39.36	5.074	52.4	34.8
Temporal lobe	61.33	3.783	66	54.6
Chiasm	48.11	19.442	62.2	8.8
Optic nerve	46.37	16.377	60	6.7
Lens	4.25	2.221	6.8	1
J-M Joint high	57.16	5.452	62	4.5
J-M Joint low	53.12	6.467	61.6	41.7
Body Dmax	74.39	1.155	75.5	72

有 2 例、16 例、5 例和 1 例患者分别出现 0、1、2 和 3 级的皮肤急性放射性反应;有 4 例、6 例、13 例和 1 例患者分别出现 1、2、3 和 4 级的口腔黏膜急性放射性反应;其中 1 例合并联合化疗患者因严重口腔黏膜炎中断放疗 1 周。其他合并化疗患者在化疗后均出现不同程度的骨髓抑制,经对症处理均未影响正常放射治疗。

2.4 临床近期随访结果 本组患者中位随访期 13 个月(10~21 个月)。局部无进展生存率 100%。IMRT 结束时,有 1 例患者出现鼻咽局部肿瘤残留但病理检查结果阴性;全组患者随访至 10 个月时,无 1 例出现局部复发或远处转移。

3 讨论

放射治疗是鼻咽癌的首选治疗方法,靶区所受剂量直接关系到肿瘤的局部控制。由于受到脊髓、脑干等关键器官的剂量限值的影响,传统的双侧对穿野外照射治疗方法,会使双侧腮腺完整地处于高剂量区,因而引起患者的严重口腔干燥。同时在常规放疗在靶区的剂量分布上尚存在一些较难克服的问题,如骨吸收导致颅底剂量偏低^[3],为保护脑干、脊髓,后半程用 X 线与电子束同时照射,交界处有冷热点^[4],鼻咽部照射野与颈部切线野上界的剂量重叠会导致不同程度的颅神经损伤^[5]等等。这些问题基本上是常规放疗无法解决的,IMRT 可以有效地把肿瘤靶区与邻近敏感器官分隔开照射不同的剂量强度,从而达到有效地提高肿瘤控制率和最大限

度减少敏感器官的照射剂量^[6]。本研究 24 例患者实施 IMRT 与同期实施常规放疗的病人相比,肿瘤退缩速度较快,皮肤粘膜反应及口干症状较轻(对照分析另文报道)。

鼻咽癌放射治疗的疗效与照射靶区覆盖的体积、靶区剂量和靶区内剂量的均匀性等有关。根据鼻咽解剖和鼻咽癌生物学行为的特点,为了达到有效提高 GTV 的剂量和使亚临床灶与邻近正常组织结构等三层次的结构照射剂量呈梯度递减照射,我们在 GTV 外设置了 2 个 CTV(CTV1 和 CTV2),期望达到有效控制鼻咽病灶和亚临床灶,同时有效减少邻近敏感器官的放射性损伤。IMRT 具有有效分隔肿瘤靶区与邻近正常组织器官的不同强度照射优势。本组患者的各敏感器官最大剂量与最大照射体积均低于 Emami 等^[7]提出的正常组织耐受剂量,但有 14 例患者出现了口腔黏膜炎,究其原因可能是合并 PF 方案化疗、IMRT 照射时每天的分次剂量平均达到 2.18 Gy,总疗程时间缩短为 45d,比常规放射治疗每天分次剂量 2 Gy、总疗程时间为 49d 的生物效应要大。但经过加强抗炎治疗后,鼻咽黏膜炎症均可得到控制。IMRT 在初治早期或晚期鼻咽癌病例均可获得理想的剂量分布,正常组织得到很好的保护,毒副作用可以耐受,临床疗效令人满意。

参考文献:

- [1] Marc W. Munter, et al. Evaluation Of Salivary Gland Function After Treatment Of Head And Neck Tumors With Intensity-Modulated Radiotherapy By Quantitative Perchnetate Scintigraphy[J]. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2004, 58(1): 175-184.
- [2] 邓小武,黄邵敏,钟宁山,等. 调强放射治疗的物理剂量验证[J]. 癌症,2001,20(10):1092-1094.
- [3] Ching-Yeh Hsiung, et al. Attenuation of Radiation Dose by the Skull Base Bone in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma: Clinical Importance[J]. Radiology, 2001, 218: 457-463.
- [4] Michael K. M. Kam, et al. Intensity-Modulated Radiotherapy In Nasopharyngeal Carcinoma: Dosimetric Advantage Over Conventional Plans And Feasibility Of Dose Escalation[J]. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2003, 56(1): 145-157.
- [5] Marc W. Munter, et al. Evaluation Of Salivary Gland Function After Treatment Of Head And Neck Tumors With Intensity-Modulated Radiotherapy By Quantitative Perchnetate Scintigraphy[J]. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2004, 58(1): 175-184.
- [6] Bin Steh, Shiao Ywoo, E Brian Bueler. Intensitymodulated radiation therapy(IMRT): a new promising technology in radiation oncology[J]. The Oncologist, 1999, 4:433-442.
- [7] Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to the therapeutic radiation[J]. Int J Radit Oncol Biol Phys, 1991, 21:109-122.

[编辑:安 凤]