

100 例初治鼻咽癌容积调强旋转放疗的临床研究

徐桂琼, 陆小军, 叶奕菁, 余建荣, 古定标
(中山市人民医院, 广东 中山 528400)

摘要: [目的] 探讨 RapidArc 治疗鼻咽癌(NPC)的剂量分布、近期临床疗效和毒副反应。[方法] 100 例初治鼻咽癌患者接受 RapidArc 治疗(排除远处转移患者)。2008 中国分期, I 期 1 例, II 期 14 例, III 期 57 例, IVa 期 28 例。处方剂量为 GTVnx 70Gy, CTV1 60Gy, CTV2 56Gy, 颈部淋巴结 GTVnd 60~68Gy, 分 32 次。52 例患者接受了同期顺铂单药化疗。[结果] PGTV、PTV1、PTV2 靶区基本满足 95% 体积以上 PTV 大于 100% 的处方剂量的临床要求, 对脊髓、脑干、腮腺、口咽、视神经等危及器官有较好的保护作用。同期放化疗组唾液腺和口咽急性损伤比单纯放疗组严重($P<0.05$)。中位随访时间 19 个月(9~31 个月), 放疗结束原发病灶完全消退率为 99%。1、2 年无远处转移生存率为 93.2%、82.4%, 1、2 年总生存率为 97.6%、95.8%。[结论] RapidArc 治疗鼻咽癌能使高剂量区集中在靶区, 同时可保护正常器官, 治疗鼻咽癌局部控制率高。

关键词: 鼻咽癌; 容积调强旋转放疗

中图分类号: R739.63 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2014)12-1024-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2014.12.A014

Clinical Study of Volumetric Modulated Arc Therapy for 100 Cases Nasopharyngeal Cancer

XU Gui-qiong, LU Xiao-jun, YE Yi-jing, et al.

(Zhongshan City People's Hospital, Zhongshan 528400, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the dose distribution, short-term response and acute toxicities of the RapidArc technology for patients with nasopharyngeal cancer. [Methods] There were 100 cases untreated nasopharyngeal cancer patients undergoing RapidArc therapy (patients with distant metastases were excluded). According to 2008 Chinese Classification, the stage distribution was stage I, 1 case; stage II, 14 cases; stage III, 57 cases and stages IVa 28 cases. The prescribed dose was 70Gy to GTVnx, 60~68 Gy to GTVnd, 60Gy to CTV1, and 56Gy to CTV2 in 32 fractions. There were 52 patients received concurrent chemotherapy with cisplatin. [Results] Concerning the dose distribution, the PGTV, PTV1, PTV2 coverage met the aim of 95% of PTV volume >100% of the prescribed dose ($V100\%>95\%$). The organs at risk (OAR) including spinal cord, the brainstem, parotid glands, oral cavity, optic nerves were well protected. Acute toxicity of salivary gland and dysphagia in concurrent radiochemotherapy group was more serious than that in radiotherapy alone group ($P<0.05$). With a median follow-up of 19 months (range 9~31), 99 patients (99%) presented complete remission in primary site. The 1-year, 2-year distant metastasis-free survival was 93.2% and 82.4% respectively. The 1-year, 2-year overall survival was 97.6% and 95.8% respectively. [Conclusion] Volumetric modulated Arc therapy for nasopharyngeal cancer is able to deliver high dose to tumor target with good health tissue sparing, and achieves high local-region control.

Key words: nasopharyngeal cancer; volumetric modulated Arc therapy

放射治疗是头颈部肿瘤的主要治疗方式。近年来适形调强放疗(IMRT)逐渐成为治疗头颈部肿瘤的主要方法。IMRT 在提高了靶区照射剂量的同时,

可以明显降低危及器官的照射剂量^[1]。不论是回顾性还是前瞻性研究, 均已证实 IMRT 治疗鼻咽癌可提高疾病控制率, 改善患者的生存质量^[2,3]。瓦里安公司的 RapidArc 是目前较新的旋转容积调强技术, 且已逐步应用到国内的放疗机构中。我院在 2012 年

收稿日期: 2014-07-22; 修回日期: 2014-08-11
E-mail: donna_shee@163.com

7月开始应用 RapidArc 治疗鼻咽癌,现将 RapidArc 治疗鼻咽癌的一些初步的临床经验,包括近期临床疗效、剂量分析和毒副反应等方面的结果报导如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为我院经病理确诊的初治鼻咽癌患者。治疗前每例患者均经过详细的治疗前评估,包括收集完整的病史和体格检查资料,完善电子鼻咽镜、胸部和上腹部 CT 扫描、鼻咽颈部 MRI 增强、全身骨 ECT 扫描等检查,18-FDG-PET/CT 不作为必须检查项目。排除有远处转移患者。

1.2 研究方法

所有入组患者均接受根治性容积调强放疗,视临床分期决定是否联合化疗。

(1)靶区定义和处方剂量

患者取仰卧位,采用热塑形面罩固定头颈肩部。按 3mm 层距从头顶扫描至锁骨下 2cm 行 CT 扫描。患者 CT 图像传输到 Eclipse 计划系统后医师进行靶区勾画。GTV_{nx} 定义为影像学所见的鼻咽部大体肿瘤和咽后淋巴结,GTV_{nd} 影像学显示的颈部阳性淋巴结,MRI 检查作为勾画靶区的指导,部分患者结合 FDG-PET 检查。在 GTV_{nx} 的基础上,CTV1 为 GTV_{nx} 外扩 5~10mm 的亚临床病灶区,CTV2 为 CTV1 外扩 5~10mm+需要预防照射的颈部淋巴引流区。PTV 定义为靶区各个方向外扩 3mm。勾画如下危及器官:脊髓、脑干、左右腮腺、喉、靶区外的口腔、左右眼球、视神经、视交叉、下颌骨、颞颌关节等。

肿瘤处方剂量为 GTV_{nx} 70Gy,CTV1 60Gy,CTV2 56Gy,颈部淋巴结 GTV_{nd} 60~68Gy,分 32 次。所有患者均每天治疗 1 次,1 周 5d。所有计划均采用 2 弧优化,能量为 6MV,最大剂量率设定为 600MU/min。RapidArc 治疗计划优化采用 Eclipse 治疗计划系统里的 Progressive Resolution Optimizer II 模式实施,要求 95%以上 PTV>100%的处方剂量(V100%>95%),110%剂量体积小于 20%(V110%<20%)。相关的危及器官剂量限制要求:脊髓 D1%<45Gy;脑干 D1%<54Gy;腮腺(左右两侧分别考虑)V30Gy<45%;Dmean<26Gy;喉:V40Gy<50%,Dmean<26Gy;口腔(靶区之外的部分)V40Gy<50%;视神经和视交叉:

D1%<54Gy。优化计划时一般的策略是设定优先权限,靶区高值,然后根据不同的危及器官给以不同的优先权限。除了勾画的危及器官之外,靶区之外再设定一个圈来限定剂量高值在靶区之内,让靶区之外的正常组织接受更低的剂量。

1.3 计划评估

通过 DVH 图进行计划评估。根据 ICRU83 号报告,PTV 剂量覆盖率需评估 D98%、D95%、D50%、D2%。D98%代表近似最小剂量,D50%代表近似中位值,D2%代表近似最高剂量。放疗医师不能仅仅依靠 DVH,而应仔细审查逐层的剂量分布,以确保 PTV 可被充分照射。危及器官根据其类型不同,统计平均剂量、最大剂量(D_{max}或D1%、D2%)、体积剂量 V_xGy(接受 xGy 剂量的体积)或剂量体积 DV 需要分析(V:体积所接受的照射剂量)。

1.4 毒性评估

所有患者在放疗期间每天观察口腔咽喉黏膜、皮肤等变化,并询问患者口干、吞咽等症状,每周按照 RTOG/EORTC 的急性反应评级标准进行分级评价,每周复查电子鼻咽镜观察肿瘤消退情况。放疗结束后 3 个月复查全部影像学和生化检查对疗效进行评价。此后每 3 个月复查 1 次,2 年后每 6 个月复查 1 次。

1.5 统计学处理

所有数据采用 SPSS 16.0 软件进行统计学处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料组间比较采用 χ^2 检验;用 Kaplan-Meier 法计算生存率,Log-Rank 检验生存差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者资料

2012 年 7 月至 2013 年 7 月,有 100 例经病理证实的初治鼻咽癌患者接受了 RapidArc 放疗。全组患者年龄 22~70 岁,平均年龄 49.5±1.0 岁;男性 70 例,女性 30 例,病理分型为 WHO II 型 17 例,III 型 83 例。按 2008 中国分期,I 期 1 例,II 期 14 例,III 期 57 例,IV 期 28 例,具体 T、N 分期见 Table 1。52 例患者放疗期间接受了同期化疗,其中 II 期 1 例(T₂N₁),III 期 26 例(T₃N₀ 2 例,T₃N₁ 8 例,T₃N₂ 9 例,T₁N₂ 1 例,T₂N₂ 6 例),VI 期 25 例(T₃N₃ 7 例,T₄N₂ 8 例,T₄N₃ 1 例,

T₄N₁ 9 例)。化疗方案为顺铂 20mg/m²,每周 1 次,与放疗同期进行。16 例完成了 4 周同期化疗,22 例完成了 5 周,14 例完成了 6 周同期化疗。

2.2 靶区和危及器官剂量分布

根据 ICRU83 号报告,靶区剂量评估参数包括:D98%(近似最小剂量)、D95%、D50%(中位剂量)、D2%(近似最大剂量),靶区的剂量分析见 Table 2。

PGTV、PTV1 平均剂量

为 7254.0±27.2cGy、

6764.8±48.5cGy, 均能

满足 95% 体积以上

PTV 大于 100%的处方

剂量的临床要求。PTV2

由于皮肤表面剂量建

成效应的关系,平均剂

量为 6103.8±43.8 cGy,

D95% 剂量是 5514.4±

20.9 cGy,略低于 CTV2

处方剂量 56Gy(Figure

1)。全组患者平均治疗

时间 476±32s。

危及器官所受照射

剂量的相关数据见

Table 3。神经系统方

面,所有患者的脊髓最

高剂量均未超过 45Gy。

脑干和左右视神经平均

剂量为1867.9±102.5cGy、

986.3±155.9cGy、1150.5±

2105cGy。有少数T₄患者,

脑干出现了高于 54Gy

的高剂量点,但体积非

常小,均在 0.2cm³ 以下。

2.3 毒副反应

正常器官的主要急性反应见 Table 4。单纯放疗

组 48 例,同期放化疗组 52 例。全部入组患者均顺利

完成了放射治疗,无一例患者因放疗毒副反应而中

断放疗。放化疗组较单纯放疗组唾液腺和口咽黏膜

损伤严重,差异有统计学意义(P<0.05)。

2.4 临床疗效

截止至 2014 年 6 月 20 日,所有患者随访时间

为 9~31 个月,中位随访时间 19 个月。放疗结束后 6

个月复诊鼻咽原发灶残留 1 例,无颈部淋巴结残留

病例,随访期间未发现原发和区域淋巴结复发病例,

肿瘤完全消退率为 99%。远处转移 8 例,纵隔淋巴

结、肺转移 5 例,骨转移 3 例,其中 2 例骨转移患者

合并肝转移。远处转移时间均在 2 年内发生,1 年内

6 例(75%),2 例在 1 年后发生(25%)。1、2 年无远处

Table 1 The distribution of T and N stage of patients with NPC

Stage	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃	Total
T ₁	1	9	8	0	18
T ₂	0	5	22	0	27
T ₃	3	13	11	9	36
T ₄	0	10	8	1	19
Total	4	37	49	10	100

Table 2 The dose distribution of the target volumns

	Volumn(cm ³)	D98%(cGy)	D95%(cGy)	D50%(cGy)	D2%(cGy)	Dmean(cGy)
PGTV	47.4±9.0	6990.4±18.9	7041.2±21.2	7270.1±27.9	7447.5±33.1	7254.0±27.2
PTV1	122.6±15.9	6097.1±25.0	6175.2±29.6	6734.1±65.5	7405.8±35.1	6764.8±48.5
PTV2	651.3±37.4	5350.2±21.2	5514.4±20.9	6025.2±43.7	7253.9±60.2	6103.8±43.8
GTVnd-L	2.9±0.8	6542.0±56.0	6568.6±56.5	6682.7±57.5	6805.8±57.3	6680.6±56.9
GTVnd-R	5.14±1.5	6550.4±56.0	6579.3±56.6	6668.5±67.4	6848.7±64.8	6706.0±57.6

Table 3 The dose distribution of OARS

OARS	Volumn(cm ³)	D1%(cGy)	D2%(cGy)	Dmean(cGy)	Dmax(cGy)
Spinal cord	22.78±1.98	3881.1±76.1	3842.4±77.7	1971.5±86.4	4040.6±69.2
Brain stem	33.28±1.14	4749.5±151.1	4511.9±142.1	1867.9±102.5	5465.4±193.8
Nerve-L	0.32±0.2	1685.8±316.3	—	986.3±155.9	1942.7±377.6
Nerve-R	0.35±0.3	1958.1±372.5	—	1150.5±210.5	2178.8±405.9
Parotid-L	24.9±1.8	41.5±2.1*	—	3062.9±93.6	—
Parotid-R	24.1±1.8	40.6±2.4*	—	3016.9±97.4	—
Oral cavity	66.6±4.6	24.3±6.3 [△]	—	3217.9±178.2	—
Larynx	43.9±5.2	16.3±4.6 [△]	—	2579.5±171.7	—

Nate: *: V30Gy(%), [△]: V40Gy(%)

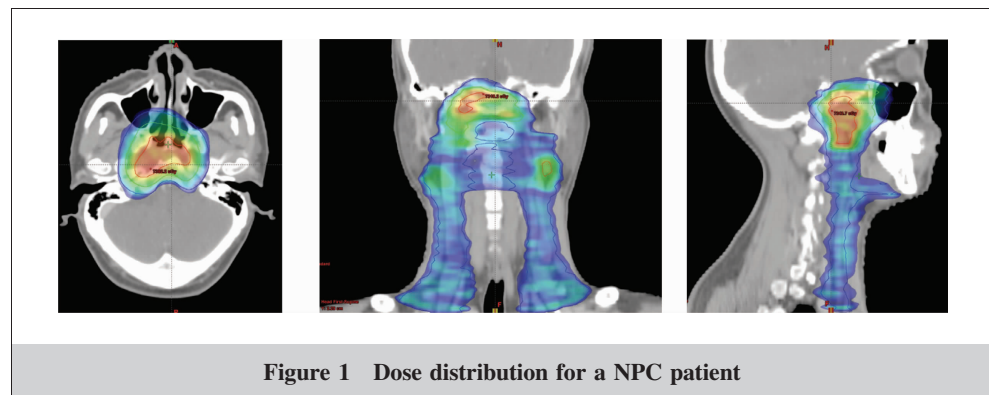


Figure 1 Dose distribution for a NPC patient

为 9~31 个月,中位随访时间 19 个月。放疗结束后 6

个月复诊鼻咽原发灶残留 1 例,无颈部淋巴结残留

病例,随访期间未发现原发和区域淋巴结复发病例,

肿瘤完全消退率为 99%。远处转移 8 例,纵隔淋巴

结、肺转移 5 例,骨转移 3 例,其中 2 例骨转移患者

合并肝转移。远处转移时间均在 2 年内发生,1 年内

6 例(75%),2 例在 1 年后发生(25%)。1、2 年无远处

Table 4 Acute toxicity of patients in different group

Grade	N	Radiation group(n=48)	Chemoradiation group(n=52)	χ^2	P
Patients(n)	100	48	52		
Dermatitis				3.91	0.059
G ₀	3	3	0		
G ₁	31	18	13		
G ₂	63	27	36		
G ₃	3	0	3		
Mucositis				0.48	0.51
G ₀	0	0	0		
G ₁	28	15	13		
G ₂	59	31	28		
G ₃	13	2	11		
Salivary gland				25.86	<0.01
G ₀	0	0	0		
G ₁	25	23	2		
G ₂	75	25	50		
G ₃	0	0	0		
Dysphagia				24.64	<0.01
G ₀	0	0	0		
G ₁	44	32	12		
G ₂	45	16	29		
G ₃	11	0	11		

转移生存率分别为 93.2%、82.4%。死亡 3 例,1 例死于放疗后 11 个月鼻咽旁组织坏死大出血,2 例患者死于骨、肝多发转移。1、2 年总生存率为 97.6%、95.8%。见 Figure 2~3。3 例死亡的患者均在同期放疗组,这 3 例患者的初诊分期均为Ⅳ期(分别为 T₄N₂M₀,T₃N₃M₀,T₄N₁M₀),单纯放疗组和同期放化疗组生存率比较见 Figure 4(P=0.075)。

3 讨论

适形调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy,IMRT)被称为放射肿瘤学的一次革命,但也有其不足之处。由于固定野 IMRT 调强放疗采用多野等中心方式进行治疗,肿瘤受照射剂量相同时所需要照射的总跳数比常规放疗高,正常组织受低剂量照射体积有所增加,故可能增加第二肿瘤的发生率^[4]。IMRT 照射时间更长,治疗期间患者体位移动增加可能降低放疗精确度,生物效应也会降低^[5]。瓦里安公司 2007 年推出的 RapidArc 是一种旋转容积调强放疗(VMAT)技术,与传统的固定野调强放疗技术相比,容积调强放疗在出束的同时可以旋转

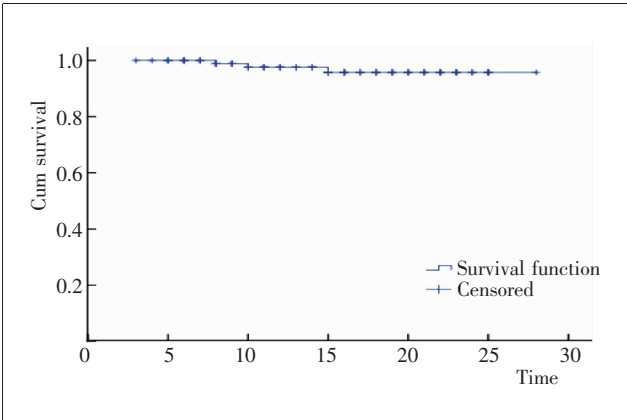


Figure 2 Overall survival curve of patients with NPC

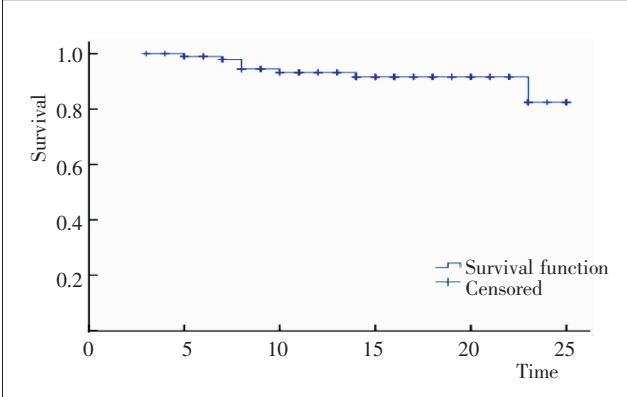


Figure 3 Distant metastasis-free survival curve of patients with NPC

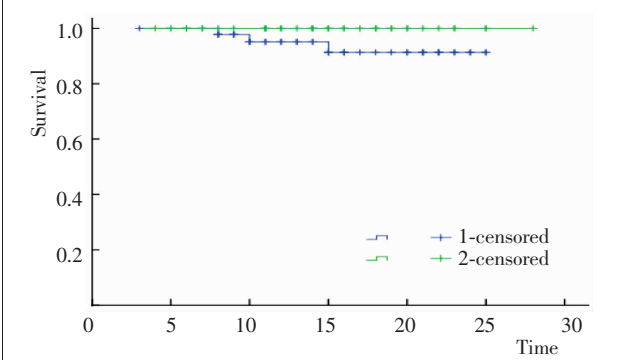


Figure 4 The survival curve of radiation group and chemoradiation group

机架角,可以在各个角度照射患者,可以单弧或多弧旋转照射。由于放射源围绕患者旋转,可以从不同的角度对靶区进行照射,因此可以避开重要的危及器官,且放疗实施过程中机架角在不同角度变换过程中机器不用停止出束,治疗时间更快。

关于容积调强旋转放疗在头颈部肿瘤中的应用国外已有报道。南丹麦大学 Bertelsen 等^[6]研究单弧