

调强放疗对保护鼻咽癌患者吞咽结构的剂量学研究

胡彩容,程燕铭,张秀春,林冯杰,徐鹭英
(福建省肿瘤医院,福建 福州 350014)

摘要: [目的] 探讨调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)技术对鼻咽癌患者吞咽功能保护的剂量学优势。 [方法] 收集 $T_{1-4}N_{2-3}M_0$ 鼻咽癌患者 90 例, 分成常规调强组(rIM-RT)、保护吞咽结构的调强组(pIMRT)和二维常规放疗组(2D-RT), 每组 30 例。其中 pIMRT 在 rIMRT 的基础上增加对吞咽结构咽缩肌(PC)、声带和声门上喉(包括会厌)(GSL)、食管上端(Esoph) 的勾画和剂量限定。比较吞咽结构在三组放疗计划中的剂量学差异及相应的功能损伤。 [结果] pIMRT 计划中吞咽结构 PC 的平均剂量 D_{mean} 、 V_{40} 、 V_{50} 、 V_{60} 分别为 4743.77 ± 261.50 cGy、 $10.05\% \pm 3.59\%$ 、 $4.05\% \pm 2.49\%$ 、 $1.60\% \pm 1.45\%$, 明显好于 rIMRT 和 2D-RT ($P < 0.05$), 同样 GSL 的平均剂量 D_{mean} 、 V_{40} 、 V_{50} 、 V_{60} 分别 3643.58 ± 1822.48 cGy、 $6.37\% \pm 5.35\%$ 、 $0.45\% \pm 0.77\%$ 、 $0.02\% \pm 0.07\%$, 也优于 rIMRT 和 2D-RT ($P < 0.05$), 但是对于食管上端的受照剂量, 2D-RT 计划的各项参数占优势 ($P < 0.05$); 对于功能损伤, pIMRT 组中重度损伤较少, 其次是 rIMRT, 2D-RT 组多数出现中重度损伤。 [结论] pIMRT 对吞咽结构的保护有一定的剂量学优势, 为进一步研究吞咽结构的受照剂量与吞咽困难发病率的相关性提供有力的研究基础。

关键词: 调强放疗; 鼻咽癌; 吞咽结构; 剂量学

中图分类号: R739.62 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2016)04-0309-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.04.A013

Dosimetric Study of Protection of Swallowing Structures in Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Intensity-Modulated Radiotherapy

HU Cai-rong, CHENG Yan-ming, ZHANG Xiu-chun, et al.

(The Teaching Hospital of Fujian Medical University, Fujian Provincial Tumor Hospital, Fuzhou 350014, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the dosimetric advantages of protecting swallowing structures of nasopharyngeal carcinoma(NPC) in intensity-modulated radiotherapy(IMRT). [Methods] A total of 90 diagnosed as $T_{1-4}N_{2-3}M_0$ NPC patients were randomized divided into 3 groups, including regular IMRT (rIMRT), swallow-protect IMRT (pIMRT) and 2D radiotherapy (2D-RT), each had 30 cases patients treated with pIMRT were paid extra attention to swallowing structures, such as pharyngeal constrictors (PC), glottic and supraglottic larynx (GSL) and esophagus (Esoph), which were defined additionally and the dose were also to be considered during optimization. Differences of dose distribution and corresponding swallowing injury were compared. [Results] In comparison to 2D-RT and rIMRT, pIMRT provided improvements in PC dosimetric parameters ($P < 0.05$), whose D_{mean} , V_{40} , V_{50} , V_{60} in pIMRT were 4743.77 ± 261.50 cGy, $10.05\% \pm 3.59\%$, $4.05\% \pm 2.49\%$, $1.60\% \pm 1.45\%$, respectively. Similarly, the D_{mean} , V_{40} , V_{50} , V_{60} of GSL in pIMRT were 3643.58 ± 1822.48 cGy, $6.37\% \pm 5.35\%$, $0.45\% \pm 0.77\%$, $0.02\% \pm 0.07\%$, respectively, which were better than 2D-RT and rIMRT ($P < 0.05$). But in terms of Esoph sparing, no advantage was observed in IMRT ($P < 0.05$). For the swallowing injury, there was least moderate and severe damage in pIMRT, the less was rIMRT, mostly 2D-IMRT group appeared moderate and severe damage. [Conclusion] pIMRT could achieve better swallowing structures protection, which will provide a strong research basis for the correlation between the dose of swallowing structures and the incidence of dysphagia.

Key words: intensity-modulated radiotherapy; nasopharyngeal neoplasms; swallowing structure; dosimetric

放射治疗作为鼻咽癌的主要治疗方式, 传统的

常规照射技术通常将大部分正常组织包括在治疗照射野内, 因此通常导致一些严重的放射并发症。调强放射治疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)技术相对于传统的常规放疗具有剂量学上的优势, 提

收稿日期: 2015-06-29; 修回日期: 2015-08-19

基金项目: 福建省医学创新课题(2011-CX-15); 福建省医学创新课题(2014-CXB-5)

通讯作者: 徐鹭英, E-mail: xly6208@sina.com

高肿瘤控制率的同时,减少了危及器官(OAR)和正常组织的损伤,对于鼻咽癌的治疗可以说是一个较理想的技术。然而鼻咽癌放疗后最常见的后遗症为口干和放射性龋齿、张口困难及吞咽困难,这些器官、组织的功能下降或丧失,严重影响患者的生存质量^[1]。由于目前已有较多关于口干的相关研究^[2],而对于吞咽困难和吞咽结构的保护国内尚无报道。因此,有必要结合临床治疗、随访和物理剂量对保护鼻咽癌患者的吞咽功能进行探讨。本文旨在从剂量学上探讨如何应用 IMRT 技术进一步保护鼻咽癌患者的吞咽功能。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2011 年 9 月至 2012 年 12 月期间连续入组 90 例初诊鼻咽癌患者,其中男性 68 例,女性 22 例,中位年龄 47.5 岁(15~75 岁)(Table 1)。入选标准:①有病理诊断的初诊患者;②据鼻咽癌 2008 分期诊断为 T₁₋₄N₂₋₃M₀;③没有其他部位肿瘤。患者取仰卧位,采用头颈肩热塑面膜固定,在大孔径 Brilliance Bigbore CT(美国飞利浦公司)下定位扫描,扫描层厚均为 3mm,图像传输至医生工作站(医科达公司)。由放疗科 1 名主任医师勾画靶区、危及器官及吞咽相关的吞咽结构:咽缩肌(PC)、声带和声门上喉(GSL)、食管上端(Esoph)。

1.2 放疗计划设计

将 90 例鼻咽癌患者随机分成 3 组:A 组采用常规调强计划(rIMRT);B 组采用保护吞咽结构的调强计划(pIM-RT);C 组采用二维常规放射治疗计划(2D-RT)。A 组计划:在美国飞利浦公司的放疗计划系统 Pinnacle V9.2 上设计 7 野共面等中心照射,分别从 210°、260°、310°、0°、50°、100°、150°等 7 个方向入射,射线能量为 6MV X 射线,采用 DEMPO 优化方式,子野数目不大于 70,最小子野面积为 9cm²,最小子野跳数为

9Mu。计划要求靶区处方剂量包绕 95%的体积,原发灶和颈部 GTV 处方剂量分别为 6975~7095Gy/31~33 次和 6665~6820Gy/31~33 次;CTV 预防区域处方剂量为 5445~5580Gy/31~33 次。危及器官眼晶体的最大剂量(D_{max})≤5Gy,脊髓的最大剂量(D_{max})≤40Gy,脑干的最大剂量(D_{max})≤60Gy,腮腺受照 30Gy 的体积占总体积的百分比(V₃₀)≤50%。B 组计划:条件和计划目标与 rIMRT 计划一致,增加了对吞咽结构的剂量限制,平均剂量限制在 50Gy 以下。C 组为常规经典左右对穿照射,射线能量为 6MV X 射线,颈部淋巴结采用 9MeV 电子束进行补量,下颈采用中间铅挡保护脊髓的切线野照射,各组靶区和危及器官的剂量要求同上,但不额外进行吞咽结构的保护。

1.3 放疗计划评估

通过剂量体积直方图(DVH)和剂量分布来评估

Table 1 Clinical features of 90 cases with NPC

Factors	rIMRT	pIMRT	2D-RT	χ^2	P
Gender					
Male	24	21	23	0.842	0.656
Female	6	9	7		
Age(years)					
≤45	13	9	14	1.944	0.378
>45	17	21	16		
T stage					
T ₁	5	4	4	1.622	0.951
T ₂	6	5	8		
T ₃	11	10	10		
T ₄	8	11	8		
N stage					
N ₀	2	5	2	6.248	0.396
N ₁	9	5	6		
N ₂	14	13	19		
N ₃	5	7	3		
Clinical stage					
I	0	0	1	4.950	0.550
II	3	3	2		
III	15	12	18		
IV _a	12	15	9		
Pathological types					
UCNT	26	26	27	2.225	0.694
Unkeratinizing differentiated NPC.	4	3	3		
Keratinizing squamous cell carcinoma	0	1	0		
Chemotherapy					
Yes	25	26	22	1.886	0.390
No	5	4	8		

吞咽结构的受量,评估参数按照国际辐射单位和测量委员会(ICRU) 83 号报告建议,分别读取 PC、GSL 和 Esoph 的平均剂量(D_{mean})、 V_{40} 、 V_{50} 、 V_{60} 。

1.4 临床评价指标

治疗结束后对患者随访 2~3 年,随访率 100%。采用门诊随访的方式,2 年内每 3 个月复查 1 次,2 年后每 6 个月复查 1 次,复查时行鼻咽镜、鼻咽及双颈部 MRI、B 超、胸片等,吞咽功能检测采用食管钡餐造影。食道钡剂造影时让每位患者吞食三种不同浓度的钡剂并分别行正、侧位“X 线透视”。观察三种食物在通过口腔、咽部、食道三处时是否存在以下问题:①在口腔受阻无法下咽;②分流至声门或气管;③滞留在梨状窝和舌会厌隙;④舌骨、会厌活动受限;⑤通过咽部不畅,时间延长;⑥通过食道入口处速度减慢。这 6 个项目有阳性即为+,阴性为-。有一项检查结果为阳性即被认为存在吞咽功能障碍。统计阳性数并进行吞咽障碍程度分级:无阳性者即为全阴性(-);轻度为 1+~2+;中度为 3+~4+;重度为 5+~6+。检查结果由 2 名以上的经验丰富的放疗科主任医师进行评定。

1.5 统计学处理

数据采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示。采用 SPSS 16.0 软件对参数进行单因素方差分析,并采用最小显著差异法 LSD 法进行组内分析。临床随访结果的计数资料使用 χ^2 检验,计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示,并使用 t 检验,等级资料三组比较采用 Kruskal-Wallis 检验,组间两两比较采用 Mann-Whitney 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 横断面剂量分布图和剂量体积直方图比较

由于不是同一例患者,因此选择舌骨水平的横断面进行剂量分布的比较,结果显示,常规放疗计划中剂量 5000cGy 和 4000cGy 的照射范围明显大于 IM-RT 计划。IMRT 的两个计划中,又以保护组计划占优势,即咽喉结构(PC 和 GSL)的受量最低(Figure 1、2)。

2.2 剂量体积参数比较

IMRT 计划在不同程度上降低了 PC 和 GSL 的受照剂量,其中 B 组(pIMRT)计划的 PC 和 GSL 的 D_{mean} 、 V_{40} 、 V_{50} 和 V_{60} 均明显优于 rIMRT 计划和 2D-RT 计划($P < 0.05$)。然而对于食管的受量,常规放疗计划较 IMRT 计划有优势($P < 0.05$)(Table 2)。

2.3 吞咽功能损伤情况

放疗后出现吞咽功能异常总发生率为 46.7% (42/90),其中 pIMRT 组明显程度较轻,rIMRT 组次之,2D-RT 组患者出现较严重的吞咽功能损害,三组差异有统计学意义($P < 0.05$)(Table 3)。

3 讨论

鼻咽癌有着和其他头颈部鳞癌不同的生物学行为,它在局部的生长方式为广泛浸润性生长,鼻咽紧邻颅底、脑干、脊髓、眼眶、腮腺等重要器官。淋巴结转移是鼻咽癌最常见的临床表现,约有 60% 以上的患者是以颈部肿块就诊的,整个颈部淋巴引流区包括咽后淋巴引流区都是鼻咽癌的亚临床区域。因此,

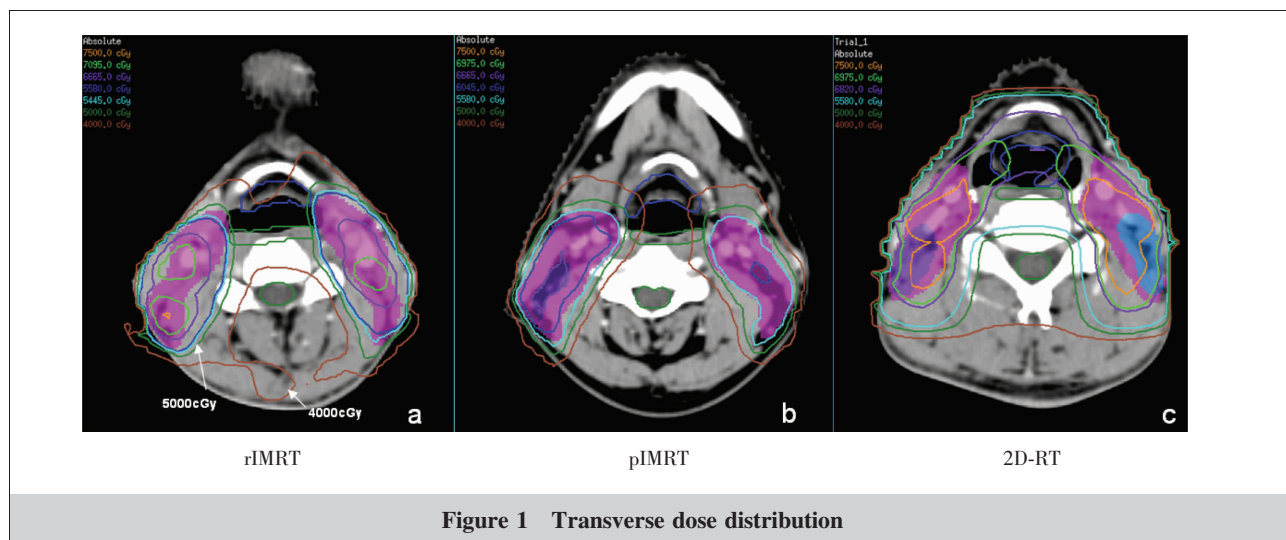


Figure 1 Transverse dose distribution

Table 2 The dosimetric results of swallowing structure in three plans ($\bar{x} \pm s$)

Groups	PC				GSL				Esoph			
	$D_{mean}(cGy)$	$V_{40}(\%)$	$V_{50}(\%)$	$V_{60}(\%)$	$D_{mean}(cGy)$	$V_{40}(\%)$	$V_{50}(\%)$	$V_{60}(\%)$	$D_{mean}(cGy)$	$V_{40}(\%)$	$V_{50}(\%)$	$V_{60}(\%)$
A	4940.58±601.00	10.79±1.92	5.13±1.76	2.72±1.60	3863.11±364.15	11.39±6.67	2.06±3.13	0.05±0.10	3945.99±588.74	2.8020±2.70	0.39±0.50	0
B	4743.77±261.50	10.05±3.59	4.05±2.49	1.60±1.45	3643.58±1822.48	6.37±5.35	0.45±0.77	0.02±0.07	3885.98±108.90	2.5309±1.75	0.24±0.53	0
C	5769.68±766.26	12.82±3.68	10.61±1.87	10.04±2.27	4369.03±424.74	14.33±6.46	10.76±6.44	8.95±6.72	629.76±210.48	0.00±0.00	0.00±0.00	0
F value	26.24	6.16	6.78	12.46	3.43	12.72	3.38	2.91	26.97	2.84	6.70	-
P value	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	-

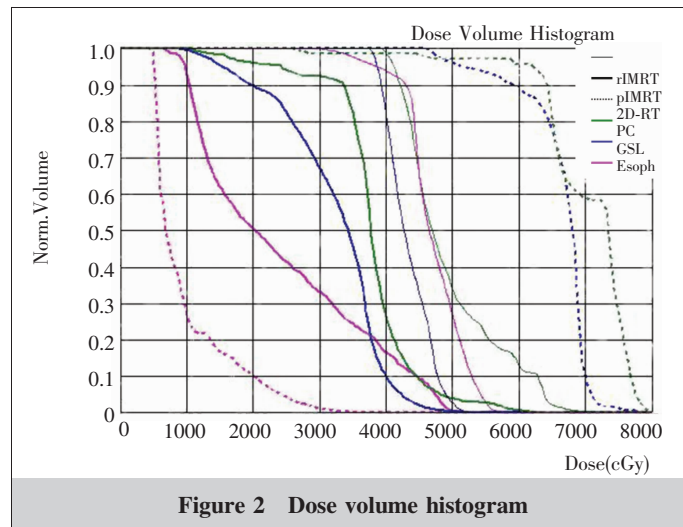


Table 3 Abnormal swallowing function of the three groups

Groups	Normal	Light	Moderate	Severe	Incidence
A	15(50.0%)	3(10.0%)	4(13.3)	8(26.7%)	15(50.0%)
B	20(66.7)	8(26.7%)	2(6.7%)	0(0%)	10(33.3%)
C	7(23.3%)	3(10.0%)	7(23.3%)	13(43.3%)	23(76.7%)
χ^2					19.047
P					0.000

鼻咽癌的临床靶区大,包括从颅底上方至锁骨下缘的区域,且靶区极度不规则。目前虽然有些患者因经济原因或者就诊医疗机构的条件限制,而采用二维常规照射技术,但是IMRT技术仍是治疗鼻咽癌的主要手段,其放射治疗的5年生存率有了很大提高,从20世纪的34%~59%^[3],到目前的64.44%~67.9%左右^[4],一些前瞻性和回顾性研究报道其局部控制率达到了90%以上^[5,6]。但是鼻咽癌的调强放射治疗野通常也包括了鼻咽周围的重要组织结构,随着生存期的延长,放疗给这些结构带来的晚期毒性反应,如神经损伤、听力下降、放射性龋齿、口干、张口困难、吞咽呛咳等,严重影响着患者的生存质量^[2]。因此如何进一步优化IMRT技术,进而降低相关组织结构的受照剂量,改善患者治疗后的晚期毒性反应已成为时下的研究热点之一。目前研究较多的是预防口干的唾液腺

者,各组分别30例,比较了吞咽结构的受照剂量差异及临床疗效和随访。本研究中,三种计划对于吞咽结构的受照剂量来说,pIMRT计划中PC的平均剂量 D_{mean} 、 V_{40} 、 V_{50} 、 V_{60} 相对于rIMRT分别降低了4.0%、6.9%、21%、52.8%,相对于2D-RT计划分别降低了17.8%、22%、61.8%、84.1%;pIMRT中GSL的平均剂量 D_{mean} 、 V_{40} 、 V_{50} 、 V_{60} 相对于rIMRT则分别降低了5.7%、44.1%、78.2%、60%,相对于2D-RT计划分别降低了16.6%、55.5%、95.8%、99.8%。可见,增加对吞咽结构保护的pIMRT比rIMRT计划可以明显地降低咽缩肌、声带和声门上喉的照射剂量和照射体积($P<0.05$),尤其是高剂量的受照体积。二维常规计划对吞咽结构的保护在三组计划中最差($P<0.05$)。但是对于食管的受量,2D-RT计划优于IMRT($P<0.05$)。马秀梅等^[9]的研究认为IMRT在鼻咽癌亚临床病灶的剂量覆

的保护,尤其是腮腺和颌下腺的保护,对于预防吞咽困难和误吸的吞咽结构的保护国内较少报道。据香港、台湾的一些文献报道,鼻咽癌放疗后吞咽困难的发病率达70%~80%^[7],随着时间的延长,吞咽困难将持续加重^[8],而由误吸引起的吸入性肺炎成了鼻咽癌患者放疗后的主要死因之一。

本研究入组了在我院进行常规IMRT治疗、保护吞咽结构的IMRT治疗和二维常规放疗的90例患

盖方面,要优于常规放疗,且有效减少了腮腺、颞叶、垂体和颞颌关节等正常组织的照射剂量。本研究发现,在不影响靶区覆盖的前提下,pIMRT可以进一步降低吞咽结构的受量。20世纪80年代,Marks等^[10]和Vikram等^[11]先后通过临床研究证实了鼻咽癌的局部控制率与靶区的受照剂量直接相关,因此可以考虑提高靶区剂量来提高局部控制率,但是对于常规放疗技术来说,正常组织的受量却成了最大障碍,而IMRT技术从物理学角度解决了在不增加或减少正常组织并发症的基础上,保证靶区的良好覆盖,也为增加肿瘤的放疗剂量提供可能,尤其是本文提到的在常规IMRT计划的基础上增加对吞咽结构的关注,在设计计划时有意识地对其加以剂量限制,从而更大限度地保护正常组织结构。然而对于食管受量,本研究结果显示常规计划占有优势,这应得益于其布野方式,常规计划中的下颈是采用单前野切线照射,中间通过挡铅很好地保护了脊髓、喉和食管等危及器官,而其余两组IMRT计划,采用了7野均分的布野模式,不可避免地使食管落入射野的入射路径上,造成较高的受照剂量。尽管如此,食管的平均剂量在40Gy左右,不会造成严重的后期损伤。从临床随访结果看,入组90例患者的功能损伤发生率为46.7%,其中rIMRT组50.0%,pIMRT组33.3%,2D-RT组76.7%,且三组间吞咽功能损伤的发生率及严重程度差异有显著性,以pIMRT组发生率最低,较少发生中重度损伤,2D-RT组的损伤发生率最高,中重度损伤占较大比例,而rIMRT组居于两者之间。

综上所述,对于鼻咽癌放疗,IMRT技术相对常规放疗有更广阔的应用前景,在临床上,其要求更精确的靶区定义和勾画,在物理技术上,其提供了更自由的剂量调制空间,要求实现更精确的计划设计、剂量计算和剂量传递,因此可以真正做到在保证靶区剂量,提高局控率的同时,最大限度、最大范围的保护正常组织,进而减少患者放射并发症的发生,改善其生存质量。

参考文献:

- [1] Ma LQ,Zhang Y,Pan JJ,et al. Quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma after intensity modulated radiotherapy [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2009,18(6):425-429.[马礼钦,张瑜,潘建基,等. 鼻咽癌患者调强放疗后的生存质量分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2009,18(6):425-429.]
- [2] Chambers MS,Rosenthal DI,Weber RS. Radiation-induced xerostomia[J]. Head Neck,2007,29(1):58-63.
- [3] Chua DT, Ma J, Sham JS, et al. Long-term survival after cis-platin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(11): 1118-1124.
- [4] Gao JM, Zeng YX, Cui NJ, et al. Staging 915 cases of nasopharyngeal carcinoma after simple radical radiotherapy-checkout of fuzhou staging system (1992)[J]. Chinese Journal of Cancer, 2005, 24(10): 1165-1172. [高剑铭, 曾益新, 崔念基, 等. 915例单纯根治放疗鼻咽癌分期系统比较及建议(一)——对‘92福州分期的校验[J]. 癌症, 2005, 24(10): 1165-1172.]
- [5] Lin S, Pan J, Han L, et al. Nasopharyngeal carcinoma treated with reduced volume intensity-modulated radiation therapy: report on the 3-year outcome of a prospective series[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 75(5): 1071-1078.
- [6] Shueng PW, Shen BJ, Wu LJ, et al. Concurrent image-guided intensity modulated radiotherapy and chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Radiat Oncol, 2011, 6: 95.
- [7] Wu CH, Hsiao TY, Ko JY, et al. Dysphagia after radiotherapy: endoscopic examination of swallowing in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2000, 109(3): 320-325.
- [8] Chang YC, Chen SY, Lui LT, et al. Dysphagia in patients with nasopharyngeal cancer after radiation therapy: a videofluoroscopic swallowing study[J]. Dysphagia, 2003, 18(2): 135-143.
- [9] Ma XM, Bai YR, Li L, et al. Dosimetric comparison with conventional radiation therapy and intensity modulated radiation therapy to nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science), 2007, 12(27): 1481-1484. [马秀梅, 白永瑞, 李莉, 等. 鼻咽癌调强和常规放疗计划的剂量学对比[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2007, 12(27): 1481-1484.]
- [10] Marks JE, Bedwinek JM, Lee F, et al. Dose-response analysis for nasopharyngeal carcinoma: a historical perspective [J]. Cancer, 1982, 50(7): 1042-1050.
- [11] Vikram B, Mishra UB, Strong EW, et al. Patterns of failure in carcinoma of the nasopharynx: I. failure at the primary site[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1985, 11(2): 1455-1459.