

· 临床研究 ·

255 例初治鼻咽癌调强适形放疗临床观察

肖 帅,王仁生,黄素宁,戴刚毅,马姗姗

(广西医科大学第一附属医院放疗科,南宁 530003)

摘要:目的 探讨调强适形放疗(IMRT)治疗初治鼻咽癌的临床疗效。方法 对 255 例初治鼻咽癌患者给予 IMRT,将照射靶体积划分为鼻咽原发灶肿瘤区(GTVnx)、颈部转移淋巴结肿瘤区(GTVnd)、临床靶区 1(CTV1)及 2(CTV2),平均剂量分别为 78.4、65.8、67.7、61.4 Gy。其中 172 例接受了诱导化疗加同期化疗。结果 中位随访时间 19 个月,1、2、3 年总体生存率分别为 100.0%、96.1%、95.7%。1、2、3 年局部控制率分别为 96.8%、94.5%、94.5%。1、2、3 年无远处转移生存率分别为 91.4%、87.8%、85.5%。单因素分析显示年龄、临床分期、T 分期、N 分期对生存的影响差异有统计学意义($P < 0.05$),病理分类对生存的影响差异无统计学意义($P > 0.05$)。多因素分析显示仅年龄、N 分期与预后关系密切($P < 0.05$)。结论 IMRT 技术对初治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。不良反应可以耐受,临床疗效令人满意。

关键词:鼻咽肿瘤;调强适形放疗;预后

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.05.010

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)05-0442-03

Clinical observation of IMRT in 255 of primitive nasopharyngeal carcinoma

Xiao Shuai, Wang Rensheng, Huang Shuning, Dai Gangyi, Ma Shanshan

(Department of Radiotherapy, First Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530003, China)

Abstract: Objective To analyse the clinical efficacy of intensity modulated radiation therapy(IMRT) for primitive nasopharyngeal carcinoma(NPC). **Methods** 255 of primitive NPC received IMRT. The target volumes were divided into the gross tumor volume of nasopharynx (GTVnx), the gross tumor volume of positive cervical lymph node(GTVnd), the first clinical target volume (CTV1), and the second clinical target volume(CTV2). The average doses were 78.4Gy, 65.8Gy, 67.7Gy and 61.4Gy respectively. Among them, 172 cases received induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy. The survival differences were compared by Kaplan-Merier method, Log-rank test and Cox multivariate regression analysis. **Results** The median follow-up interval was 19 months. The 1-year, 2-year and 3-year overall survival rate were 100%, 96.1% and 95.7%, the local-regional control rates were 96.8%, 94.5% and 94.5%, the distant metastasis-free survival rate were 91.4%, 87.8% and 85.5%, respectively. The univariate analysis showed that the four prognostic factors included age, clinical stage, T stage, N stage had statistical significance to the influence on survival, but the pathological classification had no statistical significance to the influence on survival. The multivariate analysis only identified two prognostic factors: age and N stage. **Conclusion** For primitive NPC, IMRT could lead to ideal dose distributions, the surrounding normal tissue are well protected with acceptable toxic and side effects. The clinical results are satisfactory.

Key words: nasopharyngeal neoplasms; intensity modulated radiation therapy; prognosis

调强适形放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)代表了当今放射肿瘤学最主要的技术进步之一,它能提高鼻咽癌肿瘤靶区剂量并同时降低周围正常组织及重要器官的受量。本院应用 IMRT 治疗初治鼻咽癌 255 例,取得了较好的近期疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2006 年 6 月至 2009 年 12 月,本院初治鼻咽癌 IMRT 患者 255 例,其中男 205 例,女 50 例;年龄 12~75 岁,平均 44 岁;卡氏评分大于或等于 80 分。病理类型为低分化鳞癌 233 例,中分化鳞癌 12 例,未分化鳞癌 10 例;按 1992 福州分期标准^[2], I 期 4 例, II 期 30 例, III 期 121 例, IV 期 100 例。其 T、N 分布情况见表 1。

1.2 方法

1.2.1 体位及固定 采用仰卧位、选择适当头枕、用头颈肩热塑面罩固定。

1.2.2 CT 扫描 在 CT 模拟定位机(西门子 Plus4)用螺旋平扫和增强扫描,扫描范围从头顶至锁骨头下 2 cm,层距 3 mm,

层厚 3 mm。扫描图像经过网络传送到飞利浦公司的 Pinnacle 7.6 放射治疗计划系统。

表 1 255 例患者 T 和 N 分期分布情况(n)

分期	T1	T2	T3	T4	合计
N0	3	12	26	22	63
N1	4	16	33	30	83
N2	2	15	41	30	88
N3	0	6	6	9	21
合计	9	49	106	91	255

1.2.3 勾画靶区和危及器官 肿瘤靶区勾画根据 ICRU50 号和 ICRU62 号文件及文献^[3],结合磁共振成像(MRI)影响资料,逐层勾画鼻咽原发灶肿瘤区(gross tumor volume of the nasopharynx, GTVnx),颈部转移淋巴结肿瘤区(gross tumor volume of the positive cervical lymph node, GTVnd),临床靶

区 1(the first clinical target volume,CTV1)、2(CTV2),计划靶区(plan target volume, PTV)以及周围危及器官(organ at risk, OAR)。

1.2.4 照射野设计及计算 原发灶和上颈部照射采用 7 个共面野静态调强技术,间隔 51°。常规颈前半野技术照射下颈部,淋巴结阳性区域照射 68~70 Gy,阴性区域预防照射 50 Gy。依据剂量体积直方图(dose-volume histograms, DVH)在横断面图像上对靶体积和 OAR 的逐层分析来对靶体积和 OAR 剂量分布进行评价。要求 100%处方剂量线至少包绕 95%的 PTV 体积,接受超过 110%处方剂量的 PTV 体积小于 20%,PTV 外的任何地方不能出现超过 110%的处方剂量。OAR 参照其最大耐受剂量设定正常器官限制剂量:50%腮腺体积小于 30~35 Gy,限制脑干小于或等于 54 Gy,脊髓小于或等于 40 Gy,晶体小于 6 Gy,视神经、视交叉小于 54 Gy,颞叶小于 54 Gy,颞颌关节小于 50 Gy,下颌骨小于 60 Gy。

1.2.5 计划优化及验证 利用 DVH、靶区的最大剂量和最小剂量、射野内剂量的均一性(最大剂量/处方剂量)、PTV 接受处方剂量的覆盖体积等生物学和物理学指标,并对所得的计划进行优化。计划确认以后进行点剂量和面剂量验证,误差小于 2%即可进行位置验证。治疗前用射野验证片对每一照射野进行验证,并由物理师进行剂量验证无误后,用西门子 primus 治疗机治疗。

1.2.6 化疗 在 255 例病例中,172 例(67.5%)无化疗禁忌证者接受了诱导化疗加同期化疗,其中 II 期 13 例,III 期 85 例,IV a 期 74 例。诱导化疗方案为 PF 方案:顺铂 80~100 mg/m²,d_{1~2},5-氟尿嘧啶(5-Fu)500~750 mg/m²,d_{1~5},间隔 3 周重复,化疗 1~2 周期,诱导化疗后立即开始行 IMRT。同期化疗为单药 DDP 方案:顺铂 80~100 mg/m²,d_{1~2},化疗 2~3 周期,均间隔 3 周重复。

1.2.7 观察和随访 治疗期间每周记录肿瘤消退情况和急性放射反应。治疗结束后 2 年内每 3 个月复查 1 次,2~5 年内每 6 个月复查 1 次,进行血常规、血生化、胸片、腹部 B 超和头颈 MRI 检查并记录晚期损伤情况,有远处转移指征时进行胸、腹部 CT 或同位素骨扫描。急性反应和晚期损伤按 RTOG/EORTC 标准评价并记录。随访时间自放疗结束日开始计算,随访截止 2009 年 12 月 31 日,中位随访 19 个月(6~40 个月),随访率为 100.0%。局部复发时间不足 1 年或远处转移的患者均接受进一步化疗,局部复发时间达到或超过 1 年的患者均接受再次放疗及化疗。

1.3 统计学处理 利用 SPSS13.0 软件进行数据分析,生存率的计算采用 Kaplan-Meier 统计方法,Logrank 检验组间差异,用 Cox 逐步回归模型进行多因素分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 靶区照射剂量 治疗计划结果显示,靶区内 GTVnx、GTVnd、CTV1 及 CTV2 平均剂量分别为 78.4、65.8、67.7、61.4 Gy。靶区的不同剂量统计结果见表 2。

2.2 部分 OAR 照射剂量 本组 41 例患者 IMRT 治疗中 OAR 照射的剂量见表 3。

2.3 急性不良反应 急性不良反应见表 4。

2.4 疗效与随访 肿瘤完全缓解率 78.0% (199/255),部分缓解率 22.0% (56/255),总有效率 100.0%。11 例死亡,6 例

死于远处转移,3 例死于局部复发,2 例非肿瘤原因所致死亡;9 例局部复发,均为 GTV 内复发,其中 1 例伴有肝和颈淋巴结转移;32 例出现远处转移,转移部位以骨和肝最多见,分别为 14 例和 18 例。1、2、3 年总体生存率分别为 100.0%、96.1% 和 95.7%。1、2、3 年局部控制率分别为 96.8%、94.5% 和 94.5%。1、2、3 年无远处转移生存率分别为 91.4%、87.8% 和 85.5%。

表 2 靶区受照射剂量

靶区	靶体积大小 (cm ³)	最大剂量 (x̄±s,Gy)	最小剂量 (x̄±s,Gy)	平均剂量 (x̄±s,Gy)	V95%
GTVnx	33.7	83.7±2.8	68.2±5.0	78.4±1.5	99.6
GTVnd	15.7	71.8±21.5	60.3±16.9	65.8±18.5	99.7
CTV1	104.0	83.7±3.1	63.8±7.7	67.7±2.2	99.7
CTV2	429.0	83.7±3.8	50.9±8.7	61.4±3.8	99.4

表 3 部分 OAR 受照射剂量及体积

危及器官	体积	平均剂量(Gy)	平均分次剂量(Gy)
脑干	5%	42.84	1.43
脊髓	1 cm ³	38.31	1.28
垂体	5%	23.74	0.79
视交叉	5%	29.74	0.99
视神经	5%		
左		13.34	0.45
右		14.12	0.47
颞叶	33%		
左		17.63	0.59
右		16.95	0.57
腮腺	33%		
左		40.40	1.35
右		40.11	1.34
颞颌关节	33%		
左		41.84	1.39
右		40.23	1.35

表 4 急性不良反应[n(%)]

不良反应	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级
放射性黏膜炎	14(5.49)	117(45.88)	108(42.35)	16(6.28)	0(0)
放射性口干	22(8.63)	165(64.71)	61(23.92)	7(2.74)	0(0)
骨髓抑制	89(34.90)	83(32.55)	63(24.71)	20(7.84)	0(0)
皮肤反应	34(13.33)	107(41.96)	96(37.65)	18(7.06)	0(0)

2.5 预后因素 单因素分析显示年龄、临床分期、T 分期、N 分期对生存的影响差异有统计学意义,性别、病理分类对生存的影响差异无统计学意义。多因素分析中 N 分期(χ² = 29.72, P=0.000)和年龄(χ² = 4.94, P=0.038)是影响总生存率的独立预后因素。

3 讨 论

3.1 预后因素分析 鼻咽癌常规放疗预后因素的研究已有较

多大样本的报道。高云生等^[4]对 1 837 例初治鼻咽癌常规放疗回顾性分析后发现总生存与性别、T 分期、N 分期、M 分期、临床分期、贫血等有关。目前关于鼻咽癌 IMRT 少有预后因素分析的报道。韩露等^[5]对 IMRT 治疗的 305 例鼻咽癌患者进行预后分析后发现年龄、临床分期、T 分期、N 分期等对总生存率的影响有统计学意义,多因素分析显示仅年龄和 N 分期是影响预后的因素。本组研究也得到了类似的结果。IMRT 中的 T 分期不再是影响生存率预后因素的原因可能是因为 IMRT 克服了常规放疗技术等剂量曲线分布的缺陷,提高了靶区的包绕度,在有效保护周围正常组织的基础上,所有的肿瘤靶区均得到了足量照射,从而改善了局部进展期患者的预后。具体机制还需要更大样本量的观察和更长时间的随访。

3.2 诱导化疗及同期化疗 对于中晚期尤其是颈淋巴结阳性的鼻咽癌,NCCN 指南 2010 年版已将诱导化疗后给予化放疗作为一种治疗选择写入了指南。同期化放疗已成为局部区域晚期鼻咽癌的标准治疗模式,但诱导化疗的作用仍有待明确。由于局部晚期鼻咽癌同步化放疗后远处转移率仍较高,而诱导化疗可能降低局部复发和远处转移率,诱导化疗加同步化放疗在理论上可进一步提高疗效,目前已有 II 期研究显示在该类患者中可取得良好效果^[6-8]。但本组局部进展期患者予 IMRT 结合诱导化疗加同期化疗的综合治疗发现,其与总的生存无明显相关,原因可能与本组研究病例数少、随访时间较短有关。开展相应的鼻咽癌 III 期临床试验将是未来研究的发展方向。

3.3 治疗失败原因分析 国内外多个肿瘤治疗中心陆续报道了鼻咽癌 IMRT 的临床结果,临床研究的入组病例大多为中晚期鼻咽癌,结果显示,局部控制率、区域控制率大多在 90% 以上,总生存率也获得了较好的疗效,然而尽管在一些中晚期鼻咽癌中联合使用了化疗,但无远处转移生存率仍不够理想^[9-12],本组研究结果类似,说明远处转移成为治疗失败的主要原因。近年来,随着分子靶向药物的不断涌现,有学者寄希望于通过分子靶向药物联合放化疗提高中晚期鼻咽癌的治疗效果。以表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)为靶点的拮抗剂西妥昔单抗联合放疗在提高头颈肿瘤的局部控制和延长远期生存中已体现了巨大价值^[13],另外两个应用 EGFR 拮抗剂尼妥珠单抗治疗鼻咽癌的 II 期临床研究结果也初步显示出其优势^[14-15]。为此,2010 年头颈部肿瘤综合治疗专家共识中建议在局部晚期鼻咽癌治疗方案中加入 EGFR 拮抗剂。

本组及其他临床研究结果均显示,几乎所有的复发均位于受到高剂量照射的 GTV,这些临床结果间接证明各肿瘤治疗中心所定义的 CTV 完全足够,但该靶区是否过大值得深思^[16-17]。Lin 等^[18]以缩小 CTV 靶区的 IMRT 治疗 323 例鼻咽癌患者,取得了较好的疗效,毒副作用可接受。由于当今 IMRT 的靶区认定及勾画来源于过去二维放疗的经验,所以制定一个合理精确的靶区勾画规则势在必行^[19]。

3.4 毒副作用 本组患者治疗耐受性可,放射性黏膜炎是最常见的急性毒副作用,但所有患者经对症处理后,均能全部完成治疗计划。放射性口干主要为 I~II 度,随访时发现放疗后口干均有所恢复,与文献报道相似^[20-21]。本组仅 9 例(3.5%)出现 I 级听力下降,其听力下降发生率较低。

现有的临床结果一致显示,IMRT 提高了鼻咽癌的疗效,

不良反应轻,但 IMRT 的最佳治疗模式和远期效果仍有待进一步研究,并且 IMRT 治疗后是否增加第二原发肿瘤的发生也有待长时间观察。

参考文献:

- [1] 崔念基,卢泰祥,邓小武.实用临床放射肿瘤学[M].广州:中山大学出版社,2005:262.
- [2] 王仁生,韦波,黄素宁,等.128 例初治鼻咽癌调强适形放疗临床分析[J].肿瘤防治研究,2010,37(5):570-574.
- [3] Lee N, Harris J, Garden AS, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(22):3684-3690.
- [4] 高云生,胡超苏,应红梅,等.1837 例鼻咽癌疗效的回顾性分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2008,17(5):335-339.
- [5] 韩露,林少俊,潘建基,等.305 例鼻咽癌调强放疗预后因素分析[J].癌症,2010,29(2):153-158.
- [6] Chan AT, Ma B, Lo D, et al. Phase II study of neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radiotherapy and concurrent cisplatin in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: therapeutic monitoring with plasma Epstein-Barr virus DNA[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(15):3053-3060.
- [7] Abdullah Al-Amro, Nasser Al-Rajhi, F. R. C. P. C., et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemo-radiation therapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 62(2):508-513.
- [8] Hui EP, Ma B, Leung SF, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(2):242-249.
- [9] Kwong DL, Sham JS, Leung LH, et al. Preliminary results of radiation dose escalation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(2):374-381.
- [10] Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: Update of the Memorial Sloan-Kettering experience[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(1):57-62.
- [11] 袁智勇,高黎,徐国镇,等.初治鼻咽癌调强放疗的初步结果[J].中华放射肿瘤学杂志,2006,15(4):237-243.
- [12] 林少俊,陈传本,潘建基,等.鼻咽癌调强放疗治疗 230 例初步结果[J].福建医科大学学报,2007,41(1):66-70.
- [13] Bonner JA, Harari Pm, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. N Engl J Med, 2006, 354(6):567-578.
- [14] 黄晓东,易俊林,高黎,等.抗表皮生长因子受体单克隆抗体 h-R3 联合放疗治疗晚期鼻咽癌的 II 期临床研究[J].中华肿瘤杂志,2007,29(3):197-201. (下转第 448 页)

- CD4⁺CD25⁺Treg[J]. 临床检验杂志, 2008, 26(3): 161-163.
- [7] Wildin RS, Freitas A. IPEX and FOXP3: clinical and research perspectives[J]. J Autoimmunity, 2005, 25 Suppl: 56-62.
- [8] Wildin RS, Smyk-Pearson S, Filipovich AH. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome[J]. J Med Genet, 2002, 39(8): 537-545.
- [9] Umetsu DT, DeKruyff RH. The regulation of allergy and asthma[J]. Immunol Rev, 2006(212): 238-255.
- [10] Hartl D, Koller B, Mehlhorn AT, et al. Quantitative and functional impairment of pulmonary CD4⁺CD25^{hi} regulatory T cells in pediatric asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 119(5): 1258-1266.
- [11] Zu Y, Li CR, Zheng YJ, et al. The role of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in the pathogenesis of asthma in children[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2006, 86(1): 35-38.
- [12] Legg JP, Hussain LR, Warner JA, et al. Type 1 and type 2 cytokines imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis[J]. Am J Respir Crit Med, 2003, 168(6): 633-639.
- [13] Tournoy KG, Hove C, Grooten J, et al. Animal models of allergen-induced tolerance in asthma: are T-regulatory-T cells (Tr1) the solution for T-helper-2 cells (Th-2) in asthma[J]. Clin Exp Allergy, 2006, 36(1): 8-20.
- [14] 朱亚非, 朱建央, 李卫武, 等. 毛细支气管炎 CD4⁺CD25⁺Treg 和 Foxp3 mRNA 表达及与 IgE 关系[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(5): 349-353.
- [15] Ou LS, Goleva E, Hall C, et al. T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens[J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 113(4): 756-763.
- [16] Vukmanovic-Stejic M, McQuaid A, Birch KE, et al. Relative impact of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells and tacrolimus on inhibition of T-cell proliferation in patients with atopic dermatitis[J]. Br J Dermatol, 2005, 153(4): 750-757.
- [17] Gemou-Engesaeth V, Bush A, Kay AB, et al. Inhaled glucocorticoid therapy of childhood asthma is associated with reduced peripheral blood T cell activation and "Th2-type" cytokine mRNA expression[J]. Pediatr, 1997, 99(5): 695-703.
- [18] Shi HZ, Li S, Xie ZF, et al. Regulatory CD4⁺CD25⁺T lymphocytes in peripheral blood from patients with atopic asthma[J]. Clin Immunol, 2004, 113(2): 172-178.
- [19] Lee JH, Yu HH, Wang LC, et al. The levels of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in paediatric patients with allergic rhinitis and bronchial asthma[J]. Clin Exp Immunol, 2007, 148(1): 53-63.

(收稿日期: 2011-04-27 修回日期: 2011-08-22)

(上接第 444 页)

- [15] 吴任瑞, 吴少雄, 赵充, 等. h-R3 联合放疗治疗局部晚期鼻咽癌的 II 期临床研究[J]. 癌症, 2007, 26(8): 874-879.
- [16] Chau RM, Teo PM, Kam MK, et al. Dosimetric comparison between 2-dimensional radiation therapy and intensity modulated radiation therapy in treatment of advanced T-stage nasopharyngeal carcinoma: To treat less or more in the planning organ-at-risk volume of the brainstem and spinal cord[J]. Med Dosim, 2007, 32(4): 263-270.
- [17] Dawson LA, Anzai Y, Marsh L, et al. Patterns of local-regional recurrence following parotid-sparing conformal and segmental intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 46(5): 1117-1126.
- [18] 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(4): 1071-1078.
- [19] 马骏. 鼻咽癌治疗的研究进展[J]. 中山大学学报, 2010, 31(2): 179-185.
- [20] Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy VS. conventional radiotherapy for early stage nasopharyngeal carcinoma: Initial report on a randomized controlled clinical trial[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 6(4): 981-991.
- [21] Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy Oil salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(31): 4873-4879.

(收稿日期: 2011-04-15 修回日期: 2011-09-17)