

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.22.017

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211102.1622.004.html\(2021-11-03\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211102.1622.004.html(2021-11-03))

局部进展期口腔鳞癌术后容积旋转调强放疗与固定野调强放疗剂量分布研究*

刘骁蕾, 房彤[△], 侯栋梁, 王钦, 王秀楠

(首都医科大学附属北京世纪坛医院放疗科 100038)

[摘要] **目的** 探讨口腔鳞癌患者术后容积旋转调强放疗(VMAT)和固定野调强放疗(FF-IMRT)剂量分布。**方法** 回顾性选择 16 例接受放疗的局部进展期口腔鳞癌患者,对每例患者定位 CT 图像由 Varian Eclipse 系统制订 VMAT 和 FF-IMRT 两套放疗计划。VMAT 采用双弧照射,FF-IMRT 采用 7 个野均分共面照射,比较两种放疗计划剂量差异。**结果** VMAT 组适形度指数(CN)0.851±0.030 与 FF-IMRT 组 0.855±0.028 比较差异无统计学意义($P>0.05$),FF-IMRT 组均匀度指数(HI)0.087±0.013 优于 VMAT 组 0.107±0.013。VMAT 组机器跳数,腮腺、脊髓和脑干受照剂量与 FF-IMRT 组比较明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 局部进展期口腔鳞癌患者应优先采用 VMAT。

[关键词] 口腔鳞癌;放射疗法;剂量学;预后**[中图分类号]** R739.8**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)22-3857-04

Dose distribution study of volumetric modulated arc therapy and fixed field intensity modulated radiotherapy for locally advanced oral squamous cell carcinoma*

LIU Xiaolei, FANG Tong[△], HOU Dongliang, WANG Qin, WANG Xiunan

(Department of Radiotherapy, Affiliated Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the dose distribution of postoperative volumetric modulated arc therapy (VMAT) and fixed-field intensity modulated radiotherapy (FF-IMRT) in the patients with oral squamous cell cancer (OSCC). **Methods** Sixteen patients with OSCC receiving the radiotherapy were retrospectively selected. For each patient, the two sets of VMAT and FF-IMRT radiotherapeutic plans were formulated by the Varian Eclipse system. VMAT adopted the double arcs irradiation. FF-IMRT adopted the seven field equipartition coplanar irradiations. The difference in plan doses were compared by the two kinds of radiotherapy. **Results** The conformity index (CN) was 0.851±0.030 in the VMAT group and 0.855±0.028 in the FF-IMRT group, and the difference had no statistical significance ($P>0.05$). The homogeneity index in the FF-IMRT group was 0.087±0.013, which was superior to 0.107±0.013 in the VMAT group. The monitor units and exposure dose in parotid gland, spinal cord and brain stem in the VMAT group were significantly decreased compared with the FF-IMRT group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** VMAT should be preferred to be recommended in the patients with OSCC.

[Key words] oral squamous cancers; radiotherapy; dosimetry; prognosis

口腔癌为最常见的头颈肿瘤之一,绝大多数为鳞癌。我国每年新发病例约 4.6 万例^[1]。早期患者预后较好,但中晚期患者预后较差,5 年总生存率仅约 50%。手术是局部中晚期口腔癌最有效的治疗方法,术后放疗的加入可明显降低中晚期口腔癌局部复发率和远处转移率,提高患者 5 年生存率^[2]。固定野调

强放疗(fixed-field intensity modulated radiotherapy, FF-IMRT)已广泛应用于口腔癌术后放疗^[3]。近年来,容积旋转调强放疗(volumetric modulated arc therapy, VMAT)也逐渐应用治疗头颈肿瘤。临床工作中,口腔鳞癌往往与其他头颈肿瘤进行综合研究,关于口腔鳞癌独立研究较少。由于口腔鳞癌有多个

* 基金项目:首都卫生发展科研专项项目(2018-4-2082)。 作者简介:刘骁蕾(1987-),住院医师,博士,主要从事恶性肿瘤放疗研究。

[△] 通信作者, E-mail:fangtong653@bjshjth.cn。

原发部位,邻近器官不同和生理腔隙复杂,导致口腔鳞癌靶区变化较多,与其他头颈肿瘤靶区相差较大。本研究比较口腔鳞癌术后 VMAT 与 FF-IMRT 的计划计量学差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选择 2018 年 11 月至 2019 年 9 月本院收治的局部进展期口腔癌术后放疗患者。纳入标准:年龄 18~70 岁;卡氏功能状态评分(KPS 评分) ≥ 70 分;TNM 分期(8th 分期)Ⅲ~ⅣB 期;术后病理为鳞癌;颈部淋巴结 pN2 或 N3,双侧Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ a 或(和)Ⅴ b 区颈部淋巴结阳性;无放疗禁忌证。随机选择 16 例口腔癌患者放疗前定位图像进行研究。本研究通过本院伦理委员会审批(2018 年科研伦审第 40 号),患者及家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 模拟定位

患者在定位前理发,口腔科就诊洁牙,处理龋齿。舌和口底的口腔癌患者予以口含器,保护软腭远离照射区域。采用仰卧位,选用合适角度的头枕,热塑头颈肩固定面罩,自由呼吸状态下使用荷兰 Phillips 公司螺旋 Big Bore CT 模拟机行放疗前定位。扫描范围从颅底至气管分叉,扫描层厚 3 mm,予以静脉增强造影。扫描后图像传至美国 Varian Eclipse 计划系统。

1.2.2 靶区和危及器官勾画

将入组患者放疗前定位图像重新复制。按照 RTOG 指导勾画靶区,临床靶体积(CTV)包括瘤床、手术区域和双侧颈部淋巴结(Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ区)。CTV 在前后外放 0.3 cm,上下外放 1 cm 并收至皮下 3 mm,形成计划靶体积(planning target volume, PTV)。危及器官包括腮腺、脊髓、脑干。所有患者靶区及危及器官均由 1 名放疗科副主任医师重新勾画。整合口腔临床检查和放疗前 1 个月内头颈 CT 和 MRI 影像学检查,必要时加用 PET-CT 图像,进行 CTV 准确勾画。

1.2.3 处方剂量和计划设计

2 名高年资物理师各选取 8 套靶区制作放疗计划,对每例患者分别设计 FF-IMRT 计划和 VMAT 计划。CTV 处方剂量要求 60 Gy 分 30 次,每次 2 Gy。处方剂量覆盖必须大于 95% PTV(不设为 95%),最大剂量小于 110%。FF-IMRT 计划采用 7 个野均分共面照射,机架角度为 0°、51°、103°、154°、206°、257°、309°。VMAT 计划采用双弧照射,顺时针 181°~179°,再逆时针 179°~181°。加速器使用美国 Varian 公司的 Trilogy 加速器,6 MV X 线。

1.2.4 计划评估

使用剂量体积直方图(DVH 图)评估靶区和危及器官的剂量分布。靶区评估参数包括均匀度指数(HI)=($D_2 - D_{98}$)/ D_{50} ,其中 D_2 、 D_{98} 和 D_{50} 分别是覆

盖 2%、98% 和 50% PTV 体积的剂量^[4-5]。适形度指数(CN)= $V_{T,ref}/V_T \times V_{T,ref}/V_{ref}$,其中 V_T 是靶区的体积, $V_{T,ref}$ 是 100% 处方剂量覆盖 PTV 体积, V_{ref} 是受照射的体积^[5]。CN 值越接近 1,放疗计划的适形度越好。HI 值越小,PTV 均匀度越好^[6]。 $V_{50\%}/V_{PTV}$ 指数中 $V_{50\%}$ 是 50% 剂量线在体内所包围的体积, V_{PTV} 是靶区体积。危及器官评估参数包括腮腺 Dmean 和接受 30 Gy 照射体积百分比(V30)、脊髓受照最高剂量(Dmax)和脑干 Dmax。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用配对样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

16 例患者年龄(53.6 \pm 9.2)岁,主要为男性(87.5%),原发部位以舌癌多见(50%),临床分期以ⅣA 最多见(75%),见表 1。

表 1 患者基本情况

原发肿瘤	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别(n)		TNM 分期(n)		
		男	女	Ⅲ	ⅣA	ⅣB
舌癌	52.0 \pm 11.3	6	2	1	6	1
颊黏膜癌	53.6 \pm 7.6	3	0	0	2	1
牙龈癌	56.0 \pm 7.2	5	0	1	4	0
总计	53.6 \pm 9.2	14	2	2	12	2

2.2 两组靶区剂量对比

VMAT 组和 FF-IMRT 组的 CN 比较差异无统计学意义($P = 0.084$)。VMAT 组的 HI(0.107 \pm 0.013)明显高于 FF-IMRT 组($P < 0.001$), $V_{50\%}/V_{PTV}$ 较 FF-IMRT 组明显下降($P < 0.001$),见表 2、图 1。DVH 图显示 VMAT 组的 100%~110% 处方剂量的体积分布明显大于 FF-IMRT 组,VMAT 组靶区剂量热点较 FF-IMRT 增多。

表 2 两组靶区评估参数比较($\bar{x} \pm s$)

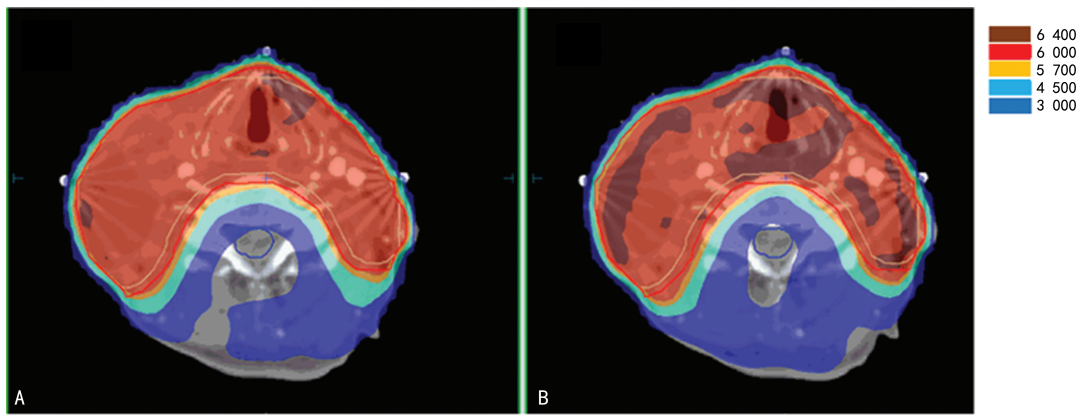
项目	VMAT 组	FF-IMRT 组	t	P
HI	0.107 \pm 0.013	0.087 \pm 0.013	-1.870	<0.001
CN	0.851 \pm 0.030	0.855 \pm 0.028	7.718	0.084
$V_{50\%}/V_{PTV}$	2.839 \pm 0.296	3.108 \pm 0.313	-5.520	<0.001
机器跳数(MU)	562 \pm 99	1 433 \pm 282	-9.161	<0.001

2.3 两组机器跳数比较

VMAT 组的机器跳数为(562 \pm 99)MU,明显少于 FF-IMRT 组(1 433 \pm 282)MU,差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 2。

2.4 两组危及器官受照剂量比较

VMAT 组双侧腮腺、脊髓、脑干受照剂量较 FF-IMRT 组明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。



A: FF-IMRT; B: VMAT.

图 1 口腔鳞癌患者靶区剂量分布图

表 3 两组危及器官受照剂量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	左侧腮腺		右侧腮腺		脊髓 Dmax(Gy)	脑干 Dmax(Gy)
	V30(%)	Dmean(Gy)	V30(%)	Dmean(Gy)		
VMAT 组	46.889±4.755	31.572±1.850	42.083±7.292	29.350±3.308	35.028±3.178	37.646±6.130
FF-IMRT 组	50.889±5.667	33.462±1.973	50.333±8.679	32.325±3.197	39.206±3.443	40.416±5.698
<i>t</i>	-3.618	-8.114	-3.342	-3.045	-3.385	-2.544
<i>P</i>	0.007	<0.001	0.007	0.011	0.005	0.024

3 讨 论

术后放疗是提高高危口腔鳞癌患者的局部控制和生存率的重要手段^[7]。但是放疗不良反应是患者心理排斥和中断治疗的主要因素。因此,在临床应用中,不仅强调最大程度地杀灭恶性肿瘤细胞,还应尽可能的保护正常器官^[5]。

FF-IMRT 相较传统三维适形放疗技术,剂量均匀度和适形度较好,能明显改善对周围正常组织损伤,但是由于 FF-IMRT 计划分野过多,引起治疗时间过长^[8-10]。VMAT 作为一种新的 IMRT 技术,放射野更小、精度更高,放射剂量率较 FF-IMRT 明显升高。本研究显示,VMAT 组机器跳数较 FF-IMRT 组减少了 60.1%,技术上治疗时间明显缩短。前期基础研究显示,X 射线引起 DNA 双链断裂(DSB)导致细胞损伤和细胞周期停滞;如 DNA 持续受损,细胞将持续停滞于细胞周期,最终引起细胞凋亡;然而肿瘤细胞常伴有修复通路基因过表达,导致 DSB 修复能力增加,从而产生放疗耐受性^[11-13]。因此虽然与 VMAT 接受相等剂量,FF-IMRT 因为放疗时间增加,可能引起肿瘤细胞 DSB 修复增多,进而导致放疗疗效降低。同时,由于 VMAT 治疗时间缩短,可降低患者因治疗保持强迫体位的不适感,更好保持体位,减少体位移动、呼吸等对放疗精确性的影响。

FF-IMRT 剂量率较 VMAT 低,患者受照低剂量区增加,可能增加放疗并发症。 $V_{50\%}/V_{PTV}$ 可用于评估剂量在体内外扩程度。本研究结果显示,VMAT 组 $V_{50\%}/V_{PTV}$ 较 FF-IMRT 组明显下降,FF-IMRT 可能较 VMAT 的不良反应增加。VMAT 比 FF-IMRT

对正常组织保护更好,双侧腮腺、脊髓和脑干受照剂量明显下降。虽然本研究入组病例分期较晚,存在腮腺受侵病例,腮腺整体受照剂量较高,但 VMAT 的腮腺受照剂量仍较 FF-IMRT 明显下降。HE 等^[14]针对 647 例鼻咽癌回顾性分析显示,应用 VMAT 治疗较 FF-IMRT 腮腺 V30 降低 2%,脑干、脊髓降低 0.6~3.5 Gy。

同时,本研究发现 VMAT 的适形度与 FF-IMRT 相似,而均匀度较 FF-IMRT 下降。关于头颈肿瘤 VMAT 和 FF-IMRT 适形度和均匀度结果各异。部分研究认为 VMAT 可达到比 FF-IMRT 更优的适形度^[15-17]。NAGARAJAN 等^[18]研究通过比较 30 例头颈肿瘤的靶区计划,发现 VMAT 的均匀度低于 FF-IMRT。VMAT 的均匀度下降可能与 VMAT 热点体积($\geq 107\%$ 处方量的体积)分布增多相关;也可能与口腔癌的生理结构相关。LEUNG 等^[19]发现不同原发部位头颈肿瘤的 FF-IMRT 与 VMAT 靶区适形度和均匀度差异性不同,如低危区口腔癌和喉癌靶区 VMAT 适形度和均匀度与 FF-IMRT 相似;而鼻咽癌靶区二者虽适形度相似,但 FF-IMRT 的均匀度优于 VMAT。提示原发肿瘤的解剖和危及器官的不同特点,可能影响靶区剂量分布。但由于本研究入组数量有限,未包括所有原发部位,因此结论不适用于所有口腔鳞癌患者,亟待进一步更全面的研究。

综上所述,对于 III~IVB 期口腔鳞癌术后放疗首选 VMAT,其保护危及器官较好,治疗时间明显缩短。但 FF-IMRT 具有靶区均匀度好且治疗费用低廉的优点,因此对于不具备 VMAT 的基层医疗机构,

FF-IMRT 仍值得临床上推广。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [2] LIN A. Radiation therapy for oral cavity and oropharyngeal cancers [J]. *Dent Clin North Am*, 2018, 62(1):99-109.
- [3] DE FELICE F, PRANNO N, PAPI P, et al. Xerostomia and clinical outcomes in definitive intensity modulated radiotherapy (IMRT) versus three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) for head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis [J]. *In Vivo*, 2020, 34(2):623-629.
- [4] PATEL G, MANDAL A, CHOUDHARY S, et al. Plan evaluation indices: a journey of evolution [J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2020, 25(3):336-344.
- [5] HODAPP N. The ICRU report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT) [J]. *Strahlenther Onkol*, 2012, 188(1):97-99.
- [6] 赵漫, 胡逸民. IMRT 或 3DCRT 计划评估-适形指数 (CI) [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2017, 26(10):1177-1181.
- [7] HUANG S H, HAHN E, CHIOSEA S I, et al. The role of adjuvant (chemo-) radiotherapy in oral cancers in the contemporary era [J]. *Oral Oncol*, 2020, 102:1045-1063.
- [8] DE SANCTIS V, MERLOTTI A, DE FELICE F, et al. Intensity modulated radiation therapy and oral mucosa sparing in head and neck cancer patients: a systematic review on behalf of Italian association of radiation oncology-head and neck working group [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 139:24-30.
- [9] GUJRAL D M, NUTTING C M. Patterns of failure, treatment outcomes and late toxicities of head and neck cancer in the current era of IMRT [J]. *Oral Oncol*, 2018, 86:225-233.
- [10] SHARMA A, BAHL A. Intensity-modulated radiation therapy in head-and-neck carcinomas: potential beyond sparing the parotid glands [J]. *J Cancer Res Ther*, 2020, 16(3):425-433.
- [11] TOULANY M. Targeting DNA double-strand break repair pathways to improve radiotherapy response [J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(1):25.
- [12] KHANNA K K, JACKSON S P. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection [J]. *Nat Genet*, 2001, 27(3):247-254.
- [13] MLADENOV E, MAGIN S, SONI A, et al. DNA double-strand break repair as determinant of cellular radiosensitivity to killing and target in radiation therapy [J]. *Front Oncol*, 2013, 3:113.
- [14] HE L, XIAO J, WEI Z, et al. Toxicity and dosimetric analysis of nasopharyngeal carcinoma patients undergoing radiotherapy with IMRT or VMAT: a regional center's experience [J]. *Oral Oncol*, 2020, 109:1049-1078.
- [15] VANETTI E, CLIVIO A, NICOLINI G, et al. Volumetric modulated arc radiotherapy for carcinomas of the oro-pharynx, hypo-pharynx and larynx: a treatment planning comparison with fixed field IMRT [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 92(1):111-117.
- [16] PETERS S, SCHIEFER H, PLASSWILM L. A treatment planning study comparing Elekta VMAT and fixed field IMRT using the varian treatment planning system eclipse [J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9:153.
- [17] HOLT A, VAN GESTEL D, ARENDS M P, et al. Multi-institutional comparison of volumetric modulated arc therapy vs. intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: a planning study [J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8:26.
- [18] NAGARAJAN M, BANU R, SATHYA B, et al. Dosimetric evaluation and comparison between volumetric modulated arc therapy (VMAT) and intensity modulated radiation therapy (IMRT) plan in head and neck cancers [J]. *Gulf J Oncolog*, 2020, 1(33):45-50.
- [19] LEUNG W S, WU V W C, LIU C Y W, et al. A dosimetric comparison of the use of equally spaced beam (ESB), beam angle optimization (BAO), and volumetric modulated arc therapy (VMAT) in head and neck cancers treated by intensity modulated radiotherapy [J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2019, 20(11):121-130.