

鼻咽癌调强放疗优化颈部靶区对甲状腺功能保护的临床研究

刘菊英,陈 薇,王丽君,黄生富,何 侠,李 枫
(江苏省肿瘤医院,江苏 南京 210029)

摘 要: [目的] 对比鼻咽癌调强放疗颈部靶区优化与未优化对患者甲状腺功能的影响,为优化颈部临床靶区提供可行性依据。[方法] 收集我院收治的接受根治性放射治疗的初治鼻咽癌患者 70 例,其中 32 例行颈部Ⅳ区照射范围优化,通过治疗计划系统(TPS)测算甲状腺照射的剂量学参数,并检测优化组与未优化组放疗前、放疗结束后 3、6、12 个月血清 FT3、FT4、TSH 的浓度,比较两组患者间及不同临床分期和 N 分期间甲状腺的放疗剂量参数,评估颈部靶区优化对甲状腺功能保护的影响,并以 Kaplan-Meier 法进行生存分析。[结果] Ⅳ区优化组与未优化组相比,显著性降低甲状腺的平均照射剂量 D_{mean} 和体积百分剂量 V_{50} ($P<0.05$);Ⅳ期患者甲状腺的平均照射剂量 D_{mean} 和体积百分剂量 V_{50} 显著性高于其他各期别; N_{0-2} 期患者中Ⅳ区优化组甲状腺平均剂量 D_{mean} 和 V_{50} 均显著性低于未优化组 ($P<0.05$);放疗结束后 12 个月Ⅳ区优化组与未优化组甲减的发生率有显著性差异 ($P=0.008$);优化组与未优化组的生存率无统计学差异。[结论] 鼻咽癌调强放疗颈部靶区优化能更好地保护患者甲状腺功能,降低甲减的发生率,提高生活质量,与未优化组相比近期疗效相似。

关键词: 鼻咽癌;调强放疗;放疗靶区;甲状腺;甲状腺功能减退症

中图分类号:R739.63 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2015)12-1031-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.12.A016

The Study of Intensity Modulated Radiation Therapy(IMRT) for Nasopharyngeal Carcinoma in Optimizing Cervical Clinical Target Volume on the Protection of Thyroid Function

LIU Ju-ying, CHEN Wei, WANG Li-jun, et al.
(Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009, China)

Abstract: [Purpose] To compare the effect of thyroid function between two groups which optimized or unoptimized in cervical clinical target volume (CTV) with IMRT for nasopharyngeal carcinoma (NPC), and to provide the feasibility of optimizing the clinical target area of the neck. [Methods] A total of 70 cases of NPC treated with IMRT were collected, in which 32 cases were optimized by the neck region of Ⅳ. Radiation dose parameters of thyroid were estimated by TPS. Then testing the concentrations of FT3, FT4, TSH in serum before and after radiotherapy of 3, 6, and 12 months. Meanwhile, radiotherapy dose parameters of thyroid were compared among different clinical stages and N stages. A survival analysis was performed with Kaplan-Meier method. [Results] Compared with the non optimized group, the thyroid mean dose and volume percent dose V_{50} of the optimal group was significantly low ($P<0.05$). The thyroid mean dose and V_{50} of patients of stage Ⅳ were significantly higher than the other clinical stages, and among the N_{0-2} patients, optimization of CTV in the Ⅳ region significantly reduced the thyroid mean dose and V_{50} . The rate of hypothyroidism was significantly different between two groups of 12 months after radiotherapy ($P=0.008$). There was no significant difference in the survival rate between two groups. [Conclusion] The present study has demonstrated that optimization in the cervical CTV of NPC treated with IMRT can better protect patients of thyroid function, decrease hypothyroid, improve the quality of life.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; intensity modulated radiotherapy; target region; thyroid; hypothyroidism

放射治疗是鼻咽癌最主要的治疗手段,初诊时

75%以上病人出现颈部淋巴结转移,放疗时甲状腺组织不可避免地受到部分或整个照射。调强放射治疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)的广

收稿日期:2015-08-01;修回日期:2015-10-20
基金项目:2013 江苏省卫生厅科研项目(Q201302)
通讯作者:黄生富, E-mail:hsf200902@163.com

泛应用使得鼻咽癌的生存率有了明显的提高, 总体 5 年生存率高达 80% 左右^[1-3]。然而, IMRT 运用的早期阶段对甲状腺的保护并未引起重视, 作者回顾分析了本单位 IMRT 治疗后长期生存的 82 例鼻咽癌, 甲减发生率为 58.5%^[4]。鉴于此, 为保护甲状腺的功能, 作者拟通过优化鼻咽癌 IMRT 治疗中颈部临床靶区 (clinical target volume, CTV) 的范围, 降低甲状腺的照射体积和剂量, 以期降低甲减的发生率, 提高患者的生活质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我院 2012 年 12 月至 2014 年 2 月收治的初诊鼻咽癌根治性调强放疗患者 70 例, 所有患者均经病理证实为鼻咽低分化鳞癌, 既往无头颈部手术史、内分泌病史和甲状腺疾病病史且甲状腺功能正常。其中男性 48 例, 女性 22 例, 男:女=2.18:1; 中位年龄 45 岁 (17~72 岁); 根据 2008 分期标准进行分期: I 期 5 例 (7.8%), II 期 12 例 (18.8%); III 期 27 例 (38.6%), IV 期 26 例 (37.1%) (Table 1)。

Table 1 T and N stage distribution in 70 NPC patients

Stage	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃	Total
T ₁	5	10	11	2	28
T ₂	0	2	2	2	6
T ₃	1	10	4	0	15
T ₄	1	12	7	1	21
Total	7	34	24	5	70

1.2 影像学检查及阳性颈部淋巴结诊断标准

MRI 检查使用 Philips Achieval 1.5T 超导型磁共振扫描仪, 头颈联合线圈, 扫描时采用敏感性编码 (sensitivity encoding, SENSE) 技术。平扫序列: 轴位/冠状位: T1WI、STIR (短时反转恢复-T2WI 脂肪抑制序列), 矢状位: T1WI、T2WI。层厚 5mm, 层间距 1mm。增强扫描: 静脉注射 0.1mmol/kg 的 Gd-DTPA 后行轴位、冠状位及矢状位 T1WI 脂肪抑制。头颈部轴位增强 CT, 层厚和层间距均为 3mm。

阳性颈部淋巴结诊断标准: ①横断面上淋巴结最短径 $\geq 10\text{mm}$, 形状以圆形多见; ②中央坏死或周边有环形强化; ③同一区域内有 3 个或以上的淋巴结聚集成簇, 且最短径 $\geq 8\text{mm}$; ④淋巴结有包膜外侵

犯 (淋巴结相互融合, 淋巴结边缘呈不规则强化等); ⑤咽后淋巴结最短径 $\geq 4\text{mm}$ 。

1.3 甲状腺解剖位置及颈部临床靶区优化措施

甲状腺位于甲状软骨下方、喉和气管上端的两侧, 呈 H 形, 由左右两个侧叶和中间峡部组成。两侧叶位于喉下部与气管上部的外侧面, 上达甲状软骨中下部, 下至第六气管软骨的前外侧。峡部位于第二至第四气管软骨的前方。按照 Gregoire 等^[5]提出的基于 CT 影像界定颈部淋巴结分区, III 区与 IV 区定义以环状软骨下缘水平为界, 内界均为颈总动脉内侧缘, 而甲状腺的主要体积位于颈部环状软骨水平以下气管两侧, 也就是在 IV 区水平以下。因此, 颈部临床靶区包及 IV 区将影响甲状腺照射体积剂量。

颈部临床靶区勾画方式: 未优化组 (A 组) 仍按照 RTOG0225 推荐的 CTV 范围勾画颈部靶区, 双侧 IV 区均纳入 CTV; 优化组根据中国鼻咽癌临床分期工作委员会推荐的颈部临床靶区优化标准^[6]并结合我院临床经验进行勾画, IV 区纳入临床靶区具体指征为 (clinical target volume, CTV): ① IV 区有阳性淋巴结, 或该区阳性淋巴结切除术后; ②相邻淋巴结区如 III 区或 V 区转移性淋巴结包膜外侵犯或直径 $\geq 3\text{cm}$; ③同侧全颈多个区域 (≥ 4 个区域) 有转移淋巴结。优化组又分为单侧 IV 区优化不设靶区 (B 组) 和双侧 IV 区优化不设靶区 (C 组)。

具体颈部靶区优化方案: N₀ 患者双颈 II 区给予 60Gy, III 区 50Gy 预防。N₁ 患者同侧 II、III 区和对侧 II 区给予 60Gy, 同侧 IV 区及对侧 III 区 50Gy 预防。N₂ 患者且双侧淋巴结局限于 II 区, 则双颈 II、III 区 60Gy, IV 区 50Gy 预防; 如单侧 III 区有淋巴结转移, 则同侧 IV 区高转移风险部位超选给予 60Gy, 同侧 IV 区其他范围及对侧 IV 区仍予 50Gy 预防; 双侧 III 区均有淋巴结转移, 则双侧 IV 区高转移风险部位超选给予 60Gy, IV 区其他范围仍予 50Gy 照射, 这样处理确保双下颈高危区均接受较高剂量照射的同时, 尽量使得甲状腺周围颈部处于低剂量区, 如果 III 区淋巴结转移多枚且相互融合或中心坏死、破包膜, 则整个 IV 均给予 60Gy。单颈 N₃ 病例, 对侧 IV 区仍可在范围和剂量上适当优化; 双颈 N₃ 患者, 全颈均需高剂量, 但这种情况发生几率较少, 本组无一例属于此。对单侧颈部 IV 区需设靶区者内界可根据患者具体淋巴结转移情况选择在颈总动脉中间或内侧缘, 注意

与甲状腺保持适当距离,以便充分保护之。

1.4 调强放疗计划

所有患者均取仰卧位制作头颈肩热塑面膜,固定后行增强定位 CT 扫描。扫描上界为头顶,下界为主动脉弓上缘水平,层厚和层间距均为 3mm。勾靶时参照各序列 MRI 图像并结合增强定位 CT 成像。全组患者均采用头颈一体化调强放射治疗,一般设共面 7~9 个野照射,照射范围涵盖从颅底到锁骨上的鼻咽原发灶及其周围高危预防区、颈部阳性淋巴结及颈部锁骨上淋巴引流区,剂量给予一般采用 28+4 次同步推量(SIB)两进程(C1+C2)调强照射模式。临床靶区定义:鼻咽原发灶及咽后淋巴结定义为 GTV1,颈部阳性淋巴结为 GTV2,原发灶周围高危区及颈部阳性淋巴结区为 CTV1,颈部淋巴引流预防区为 CTV2;靶区处方剂量:GTV161.32~80Gy/30~36F;GTV266~70Gy/32F;CTV1、CTV2 分别为 56~60Gy/32F、50~52Gy/28F。全组患者均按计划完成 IMRT。

1.5 甲状腺放射剂量学评估及功能测定

甲状腺剂量评估:在定位 CT 上逐层勾画患者的甲状腺轮廓,采用治疗计划系统(treatment planning system,TPS)精确计算甲状腺的体积及剂量-体积直方图(DVH),测算甲状腺照射的剂量学参数,平均剂量(D_{mean})、最小剂量(D_{min})、最大剂量(D_{max})以及甲状腺体积剂量(V_{50})。

甲状腺功能测定:采用电化学发光免疫分析法取患者清晨空腹血清,分别检测放疗前、放疗结束后 3、6、12、18 个月的三碘甲状腺原氨酸(T3)、四碘甲状腺原氨酸(T4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离四碘原氨酸(FT4)及促甲状腺激素(TSH)水平。

1.6 甲减诊断标准

放射诱发甲减按发生原因分为原发性甲减和中枢性甲减。前者指颈部放疗直接照射甲状腺而致的甲减;后者指头面部放疗照射垂体、下丘脑导致其脑功损伤而引起的甲减。

放疗后甲减按照程度不同又可分为临床型甲减和亚临床型甲减。前者表现为血清 TSH 水平升高,同时伴有 FT3、FT4 水平降低,患者有明显的临床症状和体征;后者表现为血清 TSH 水平升高,而 FT3、FT4 水平正常,患者无明显的症状和体征。

本研究中的甲减专指甲状腺直接受到照射所致

的原发性甲减,包括临床型甲减和亚临床型甲减。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 14.0 软件包进行数据统计和分析。应用 Kaplan-Meier 法计算并 Log-Rank 检验进行生存分析。以 Fisher 精确检验进行率的比较,以单因素方差分析比较组间均值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 随访情况

末次随访时间 2015 年 7 月 31 日,随访率 100%。中位随访 18 个月(随访期 6~31 个月)。全组 70 例患者中有 7 例出现远处转移,无局部及区域复发病例。有 5 例死亡,4 例死于远处转移,1 例死于肝衰竭。2 年总生存率为 92.9%,局部区域控制率为 100%,2 年无进展生存率为 90%。

2.2 优化组单侧/双侧组与未优化组间甲状腺放射剂量参数比较

全组 70 例患者中,A 组 38 例为未优化组,双侧颈部Ⅳ区靶区均未优化;B 组 26 例,为单侧颈部Ⅳ区优化;C 组 6 例,为双侧Ⅳ区优化。

优化组单侧/双侧组与未优化组间甲状腺放射剂量参数进行比较。结果显示 B、C 两组分别与 A 组比较甲状腺平均剂量 D_{mean} 、最小剂量 D_{min} 及 50Gy 甲状腺体积剂量 V_{50} 差异均有统计学意义($P<0.05$),且 B 组与 C 组之间甲状腺平均剂量 D_{mean} 和最小剂量 D_{min} 差异亦有统计学意义,但 B 组与 C 组之间 V_{50} 差异无统计学意义,且任意两组间 D_{max} 无统计学差异(Table 2)。

2.3 各临床分期与 N 分期间甲状腺放射剂量参数比较

临床分期为Ⅳ期的患者甲状腺最小剂量 D_{min} 与 I、Ⅱ期之间差异有统计学意义($P<0.05$),且Ⅳ期甲状腺的平均剂量 D_{mean} 及 V_{50} 与 I、Ⅱ、Ⅲ期之间差异亦有统计学意义($P<0.05$)。N₃ 组与 N₀、N₁、N₂ 组以及 N₂ 组与 N₀ 组之间的甲状腺平均剂量 D_{mean} 、最小剂量 D_{min} 、最大剂量 D_{max} 及 V_{50} 差异均有统计学意义($P<0.05$),N₂ 组与 N₁ 组甲状腺最小剂量 D_{min} 差异均有统计学意义($P<0.05$),此外各组间差异无统计学意义(Table 3-1,3-2)。

Table 2 The results of variance analysis of thyroid radiation dose parameters among different area groups in IV region of IMRT CTV target for NPC

Index	Groups		M.D.	S.E.	P	95%CI
D _{min}	A	B	9.28	2.29	0.000	4.71~13.85
		C	16.46	4.57	0.001	7.25~25.68
	B	A	-9.28	2.29	0.000	-13.85~-4.71
		C	7.18	3.47	0.040	0.35~14.02
	C	A	-16.46	4.57	0.001	-25.68~-7.25
		B	-7.18	3.47	0.040	-14.02~-0.35
D _{max}	A	B	2.81	1.55	0.075	-0.29~5.90
		C	4.49	2.54	0.085	-0.64~9.61
	B	A	-2.81	1.55	0.075	-5.90~0.29
		C	1.68	2.66	0.532	-3.75~7.11
	C	A	-4.49	2.54	0.085	-9.61~0.64
		B	-1.68	2.66	0.532	-7.11~3.75
D _{mean}	A	B	7.26	2.18	0.001	2.90~11.61
		C	19.02	4.76	0.000	9.43~28.62
	B	A	-7.26	2.18	0.001	-11.61~-2.90
		C	11.77	3.24	0.001	5.16~18.38
	C	A	-19.02	4.76	0.000	-28.62~-9.43
		B	-11.77	3.24	0.001	-18.38~-5.16
V ₅₀	A	B	16.25	3.90	0.000	8.42~24.07
		C	4.49	3.39	0.195	-2.43~11.42
	B	A	-16.25	3.90	0.000	-24.07~-8.42
		C	20.74	3.92	0.000	12.83~28.65
	C	A	-20.74	3.92	0.000	-28.65~-12.83
		B	-4.49	3.39	0.195	-11.42~2.43

Table 3-1 Relationship between thyroid radiation dose parameters and clinical stage and N stage in IMRT treatment for NPC

Clinical factors		N	D _{min}	D _{max}	D _{mean}	V ₅₀
Clinical stage	I	5	10.20±10.21	57.43±3.69	27.47±12.05	8.52±7.27
	II	12	13.22±9.54	59.43±6.92	30.61±9.96	11.61±11.02
	III	27	16.39±9.47	57.82±5.93	33.48±9.63	11.47±15.10
	IV	26	21.64±11.12	59.87±6.29	39.59±10.92	25.35±23.61
N stage	N ₀	7	8.90±9.03	56.80±3.27	27.27±11.44	7.00±6.60
	N ₁	34	14.80±9.78	57.99±6.98	32.56±10.68	12.34±14.11
	N ₂	24	20.07±9.15	58.98±4.64	36.99±8.56	16.99±18.54
	N ₃	5	33.53±2.63	66.64±2.51	50.40±3.56	54.86±18.82

Table 3-2 Relationship between thyroid radiation dose parameters and clinical stage and N stage in IMRT treatment for NPC

Clinical factors		D _{min}		D _{max}		D _{mean}		V ₅₀	
			P		P		P		P
Clinical stage	IV	I	0.042			I	0.033	I	0.007
		II	0.030			II	0.021	II	0.019
						III	0.035	III	0.015
N stage	N ₃	N ₀	0.000	N ₃	N ₀	0.000	N ₃	N ₀	0.000
		N ₁	0.000		N ₁	0.000		N ₁	0.000
		N ₂	0.003		N ₂	0.001		N ₂	0.000
	N ₂	N ₀	0.017			N ₂	0.020	N ₂	N ₀
		N ₁	0.042						0.036

2.4 优化组与未优化组中 N₀₋₂ 患者甲状腺放射剂量参数比较

对IV区优化组与未优化组中的 N₀₋₂ 患者进一步行甲状腺放射剂量参数亚组分析,由于样本量不大,检验方差不齐,改用 *t'* 检验进行比较。结果显示优化组与未优化组甲状腺平均剂量 D_{mean}、最小剂量 D_{min} 及 V₅₀ 的组间差异均有统计学差异 (*P*<0.05), 而甲状腺最大剂量 D_{max} 的组间差异仍无统计学意义 (Table 4)。

2.5 优化组与未优化组放疗后甲减发生率比较

对优化组与未优化组放疗结束后 3、6、12 及 18 个月各时间段后甲减发生率进行比较,结果显示放疗后 3 个月优化组与未优化组甲减发生率分别为 5.3%(2/32)和 6.3%(2/38),两组比较无统计学差异 (*P*=1.000);放疗后 6 个月优化组与未优化组甲减发生率分别为 6.3%(8/32)和 23.7%(9/38),但无统计学意义 (*P*=0.055);放疗后 12 个月优化组与未优化组甲减发生率分别为 21.9%(7/32)和 55.3%(22/38),两组比较有统计学差异 (*P*=0.008);放疗后 18 个月优化组与未优化组甲减发生率分别为 21.9%(7/32)和 57.9%(22/38),两组比较有统计学差异 (*P*=0.007) (Table 5)。

2.6 优化组与未优化组生存率比较

全组 70 例患者中,32 例为颈部优化组,38 例为未优化组,两组基线临床资料无统计学差异。用 Fisher 精确检验比较优化组与未优化组总生存率和远处转移率,结果显示两组间差异均无统计学意义 (Table 6)。采用 Kaplan-Meier 法计算并 Log-Rank 检验比较两组间的生存曲线,结果均无统计学差异 (*P*=

Table 4 Comparison of thyroid dose parameters in N_{0-2} patients between two groups

Item	No optimization(A)		Optimization(B+C)		P
	N_{0-2}	$\bar{x} \pm s$	N_{0-2}	$\bar{x} \pm s$	
$D_{\min}$	33	20.50±9.98	32	11.59±7.81	0.000
$D_{\max}$	33	59.29±5.79	32	57.14±5.82	0.140
D_{mean}	33	37.45±10.67	32	29.69±8.44	0.002
V_{50}	33	19.61±18.61	32	7.16±7.57	0.001

Table 5 Comparison of the rate hypothyroidism between two groups

Item	Optimization(B+C)	No optimization(A)	P
3 months after radiotherapy	2/32	2/38	1.000
6 months after radiotherapy	2/32	9/38	0.055
12 months after radiotherapy	7/32	21/38	0.008
18 months after radiotherapy	7/32	22/38	0.007

Table 6 Comparison of the curative effects between two groups

Index	Optimization(B+C)	No optimization(A)	P
Death	1/32	4/38	0.366
Transfer	3/32	4/38	1.000

0.123, $P=0.544$)(Figure 1)。

3 讨论

调强放射治疗在提高患者局部控制率和长期生存率的同时,腮腺、颞叶等许多正常组织的保护得到

明显改善。但是,对甲状腺的功能保护研究甚少,IMRT 治疗后甲状腺功能减退的发生情况亦极少有报道。甲状腺位于人体的下颈部,鼻咽癌患者颈部放疗时,不可避免地影响到甲状腺照射而产生放射损伤。作者单位回顾性分析了 2005 年 2 月至 2008 年 12 月期间 82 例长期生存的鼻咽癌患者甲状腺功能状态,IMRT 靶区勾画采用 RTOG0225 推荐的颈部照射范围,结果显示甲减的发生率为 58.5%,其中原发性甲减为 56.1%,临床型甲减为 40.2%^[4]。因此,作者从 2011 年起重视 IMRT 靶区勾画时对甲状腺的功能保护,逐层勾画患者的甲状腺轮廓,专门设立正常组织限量区;并根据鼻咽癌颈部淋巴结的转移规律,结合多种影像技术显示的阳性颈淋巴结分布区域,探索颈部不同区域淋巴结转移临床靶区 CTV 的可能优化范围,以期保护甲状腺的功能,降低甲减的发生率,提高患者生存质量。

甲状腺是机体内最大的内分泌腺,分泌的甲状腺激素在调节人体基础代谢和生长、发育等方面均有重要的作用。鼻咽癌患者甲状腺受到一定剂量照射后引起激素分泌减少,部分病例发生甲减,进而发展为临床型甲减,患者出现一系列临床症状和体征,如怕冷、乏力、少言寡动、动作缓慢、体温偏低、食欲减退等。然而,有关甲状腺受照射后引起分泌功能损伤的阈值剂量至今仍不十分明确,临床放射生物学认为甲状腺在全部受照射的情况下 TD5/5 为 45Gy; Yoden 等^[7]研究认为甲状腺照射剂量>30Gy 时,显著

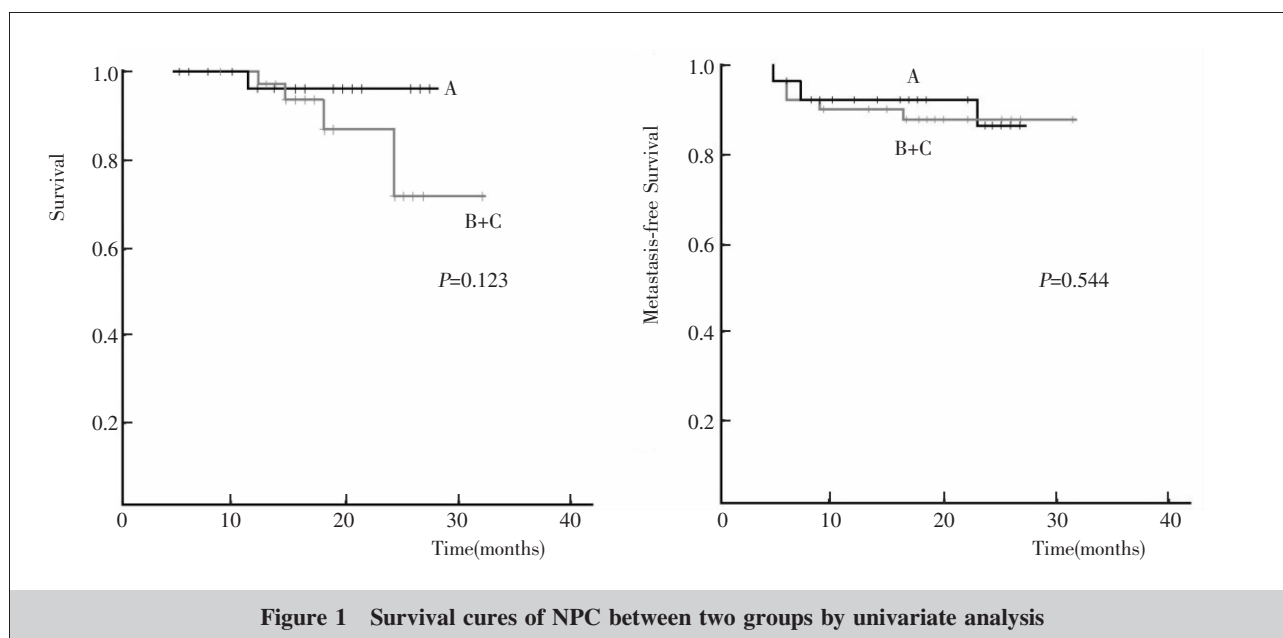


Figure 1 Survival cures of NPC between two groups by univariate analysis

性影响患者血清中的 TSH 水平; Hancock 等^[8]发现甲状腺接受 26Gy 以上剂量时, 患甲减的概率明显增加。Huang S 等^[9]认为甲状腺和垂体对射线的平均耐受剂量分别为 49.72Gy 和 51.2Gy, 他们报道 98 例鼻咽癌 IMRT 后中位随访 17 个月, 54.1% 的患者出现内分泌异常, 33.7% 的患者出现甲减。Mercado 等^[10]对 155 例头颈部恶性肿瘤放疗后中位随访 4.4 年, 结果显示 5 年甲减发生率为 48%, 8 年达到 67%, 甲减发生的中位时间为 1.4 年。作者对本单位的研究显示鼻咽癌 IMRT 后中位随访 69 个月, 甲状腺平均剂量 $\geq 52.62\text{Gy}$ 时, 甲减的发生率上升到 86.4%; 另外, 研究显示 50Gy 甲状腺受照体积 V_{50} 也是一个重要的衡量指标, 当 $V_{50} \geq 69.16\%$ 时, 甲减的发生率高达 82.4%^[5]。甲状腺发生放射损伤的概率及严重程度除与受照剂量有关外还与照射体积以及年龄、性别等有关^[9, 11, 12]。Lin ZX 等^[13]研究认为甲状腺是并行器官, 平均照射剂量 D_{mean} 是衡量其放射损伤的重要参数。他们的结果显示当甲状腺和垂体平均剂量 $D_{\text{mean}} > 50\text{Gy}$ 时, 甲减发生率为 83.3%; 甲状腺 $D_{\text{mean}} > 50\text{Gy}$, 垂体 $D_{\text{mean}} < 50\text{Gy}$, 甲减发生率为 50%; 而甲状腺 $D_{\text{mean}} < 50\text{Gy}$, 垂体 $> 50\text{Gy}$, 甲减发生率 9.1%; 甲状腺和垂体均 $D_{\text{mean}} < 50\text{Gy}$ 时, 甲减发生率仅 3.1%。由此可见, 甲减发生率与其自身的照射剂量关系密切, 而受垂体放射损伤的影响较小。所以本研究仅对甲状腺直接受到照射所致的原发性甲减进行分析, 我们将颈部临床靶区优化的患者与未优化者甲状腺照射剂量进行比较, 结果显示颈部临床靶区无论是单侧优化的 B 组还是双侧优化的 C 组甲状腺平均剂量 D_{mean} 及 V_{50} 均显著性低于未优化的 A 组, 而且双侧优化的 C 组甲状腺平均剂量 D_{mean} 也显著性优于单侧优化的 B 组, 但 B 组与 C 组之间的 V_{50} 无显著性差异。提示应用 IMRT 技术治疗鼻咽癌时, 优化颈部临床靶区可使患者甲状腺照射剂量明显下降, 而且甲状腺平均剂量 D_{mean} 来衡量其放射损伤可能更为合理, 这与文献报道一致^[13]。因此, 鼻咽癌 IMRT 优化颈部临床靶区可以较好地保护甲状腺组织, 即便对 N 分期较晚的患者, 优化一侧靶区, 也可以降低患者一侧甲状腺照射剂量, 一定程度地保护其功能, 降低甲减的发生率。

我们还对各临床分期及 N 分期期间的甲状腺照射剂量进行了分析, 结果发现 IV 期患者的甲状腺平

均剂量 D_{mean} 及 V_{50} 显著性高于 I ~ III 期患者, N_3 患者的甲状腺平均剂量 D_{mean} 及 V_{50} 也显著性高于 N_{0-2} 组。这可能与 IV 期和 N_3 患者病灶范围较广, 颈部临床靶区较大难以优化有关, 提示我们要加强对这类晚期患者放疗后甲状腺功能的定期随访, 及时发现甲减, 尽早积极干预。N 分期越高, 颈部临床靶区 CTV 包及范围越大, 甲状腺受照射剂量与体积亦随之增加。颈部淋巴结区照射范围过大、照射剂量过高必然导致甲减、颈部肌肉萎缩等概率升高。我们进一步将 N_{0-2} 的患者中 IV 区优化者与未优化者进行比较, 结果显示优化组甲状腺平均剂量 D_{mean} 与 V_{50} 均显著性低于未优化组。因此, 如何根据鼻咽癌颈部淋巴结转移规律和特征, 进一步优化颈部临床靶区的范围和剂量是降低患者并发症发生的合理选择。谢方云等^[14]对 N_0 期鼻咽癌颈淋巴结区域的预防照射方式进行探讨, 结果显示半颈、全颈预防照射两组颈淋巴结复发率, 1 年、3 年总生存率和无瘤生存率比较无统计学差异, 他们认为 N_0 期鼻咽癌仅行上半颈预防照射是合理而且足够的, 两组不同的颈部预防照射方式对 N_0 期鼻咽癌患者的长期生存也无明显影响。对 N+ 患者如何优化颈部临床靶区尚未见相关报道。

鼻咽癌临床靶区如何做到准确地确定、优化以及如何小而不漏地勾画是确保患者取得局部区域控制和提高生活质量的关键, 也是评估患者能否从精确放疗中获益的重要因素。潘建基等^[15]对鼻咽癌缩小临床靶体积调强放疗疗效进行探讨, 与 RTOG 0225 及 RTOG 0615 的标准相比, 其原发灶周围和颈部靶区均有缩小, 结果显示采用缩小 CTV 靶区的 IMRT 技术治疗鼻咽癌是有效可行的, 获得了较好的局部区域控制率及总生存率。但是, 他们对颈部临床靶区仅缩减了咽后内侧组、颈深上组及 I b 组淋巴结引流区, 而对 II、III、IV、V 组淋巴结引流区的其他部位未作缩减。作者在福建缩小 CTV 靶区基础上结合中国鼻咽癌临床分期工作委员会推荐的靶区勾画标准以及本单位对鼻咽癌多年的常规与调强放疗经验, 根据颈淋巴结转移规律, 进行颈部临床靶区优化与剂量缩减的探索。对颈部淋巴结转移广泛, 靶区必须包及 IV 区尤其整个 IV 区均需高剂量照射的患者, 如果淋巴结未出现在颈血管鞘内侧, 勾画靶区内界时可以与甲状腺保持适当距离, 以使其受照射剂

量体积尽可能的降低。研究结果显示,优化组与未优化组甲减发生率相比,放疗后6个月分别为6.3%和23.7%($P=0.055$),放疗后12、18个月两组甲减发生率分别为21.9%、55.3%和21.9%、57.9%,均有统计学差异。两组疗效比较生存率无明显差异,两组均无局部复发病例。从近期疗效来看,对颈部临床靶区进行缩减优化、酌情剂量调整,有利于保护甲状腺功能,降低甲减的发生率,提高患者的生活质量,而且不影响生存。因此,如何合理地优化靶区,达到最佳的肿瘤控制、最小的正常组织照射与最好的功能保护,一直是临床医师追求的目标,从而真正体现IM-RT治疗鼻咽癌的成功实施。

总之,采用颈部临床靶区优化的IMRT技术治疗鼻咽癌,与未优化组比较能够更好地保护甲状腺功能,减少甲减发生率,近期疗效相似。但本研究病例数较少,随访期短,仍需大样本前瞻性的临床研究以及长期随访的结果来验证。

参考文献:

- [1] Zhao C, Xiao WW, Han F, et al. Long-term outcome and prognostic factors of patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiation therapy [J]. Chin J Radiat Oncol, 2010, 19 (3): 191-196. [赵充, 肖巍魏, 韩非, 等. 419例鼻咽癌患者调强放疗疗效和影响[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2010, 19(3): 191-196.]
- [2] Feng M, Fan ZX, Li J, et al. Long-term results and prognostic factors in 582 nasopharyngeal carcinoma treated by intensity-modulated radiotherapy [J]. Chin J Radiat Oncol, 2011, 20(5): 369-373. [冯梅, 范子焯, 黎杰, 等. 582例鼻咽癌调强放疗5年远期疗效及预后分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2011, 20(5): 369-373.]
- [3] Yi JL, Gao L, Huang XD, et al. Nasopharyngeal carcinoma treated by intensity-modulated radiotherapy: long-term results of 416 patients [J]. Chin J Radiat Oncol, 2012, 21 (3): 196-200. [易俊林, 高黎, 黄晓东, 等. 416例鼻咽癌调强放疗远期生存与影响因素分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2012, 21(3): 196-200.]
- [4] Wang LJ, He X, Huang SF, et al. Evaluation of thyroid function status in nasopharyngeal cancer patients with long-term survival after intensity-modulated radiation therapy [J]. Journal of Chinese Oncology, 2014, 20 (7): 546-550. [王丽君, 何侠, 黄生富, 等. 鼻咽癌调强放疗后长期生存患者甲状腺功能状态的研究[J]. 肿瘤学杂志, 2014, 20(7): 546-550.]
- [5] Gregoire V, Levendag P, Ang KK, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines [J]. Radiother Oncol, 2003, 69 (3): 227-236.
- [6] Chinese Clinical Staging of Nasopharyngeal Carcinoma Working Committee. Expert consensus of 2010 nasopharyngeal carcinoma IMRT target and dose design guideline [J]. Chin J Radiat Oncol, 2011, 20(4): 267-269. [中国鼻咽癌临床分期工作委员会. 2010鼻咽癌调强放疗靶区及剂量设计指引专家共识 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2011, 20(4): 267-269.]
- [7] Yoden E, Soejima T, Maruta T, et al. Hypothyroidism after radiotherapy to the neck [J]. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 2004, 64(3): 146-150.
- [8] Hancock SL, McDougall IR, Constine LS. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 31(5): 1165-1170.
- [9] Huang S, Wang X, Hu CS, et al. Hypothalamic-pituitary-thyroid dysfunction induced by intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for adult patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. Med Oncol, 2013, 30(4): 710-720.
- [10] Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, et al. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma [J]. Cancer, 2001, 92(11): 2892-2897.
- [11] Wu YH, Wang HM, Chen HH, et al. Hypothyroidism after radiotherapy for nasopharyngeal cancer patients [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(4): 1133-1139.
- [12] Siala W, Mnejja W, Abid M, et al. Thyroid toxicity after radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma [J]. Ann Endocrinol, 2011, 72(1): 19-23.
- [13] Lin ZX, Wang XY, Xie WJ, et al. Evaluation of clinical hypothyroidism risk due to irradiation of thyroid and pituitary glands in radiotherapy of nasopharyngeal cancer patients [J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2013, 57(6): 713-718.
- [14] Xie FY, Han F, Xu HM, et al. Prophylactic irradiation of cervical lymph nodes for stage-N₀ nasopharyngeal carcinoma [J]. Chinese Journal of Cancer, 2010, 29 (1): 106-110. [谢方云, 韩非, 徐慧敏, 等. N₀期鼻咽癌颈淋巴结区域预防照射方式的探讨[J]. 癌症, 2010, 29(1): 106-110.]
- [15] Pan JJ, Han L, Zhang Y, et al. Impact of reducing clinical target volume on efficacy of intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. Chin J Radiat Oncol, 2010, 19(4): 283-287. [潘建基, 韩露, 张瑜, 等. 鼻咽癌缩小临床靶区调强放疗疗效探讨[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2010, 19(4): 283-287.]