

螺旋断层放射治疗头颈部肿瘤的研究进展

金祁峰, 金 厅, 姜 锋, 陈晓钟

(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要:螺旋断层放射治疗是临床上一种较新的精确放疗技术,在头颈部肿瘤精确放疗中发挥重要作用。螺旋断层放射治疗在改善疗效的同时更有效地保护危及器官。全文就国内外不同肿瘤中心在头颈部肿瘤运用螺旋断层放射治疗方面作一综述。

关键词:螺旋断层放射治疗;头颈部肿瘤;调强适形放射治疗

中图分类号:R730.55 文献标识码:A 文章编号:1671-170X(2018)01-0058-04

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2018.01.B013

Progress on Tomotherapy in Treatment for Head and Neck Cancer

JIN Qi-feng, JIN Ting, JIANG Feng, et al.

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Tomotherapy is a relatively new modality for radiation therapy treatments, and it can be applied to treat head and neck malignant cancers with high-precise radiotherapy. Tomotherapy can reduce the damage to normal tissues and improve treatment effects. In this article, we provides an overview of clinical practice progress on tomotherapy in the treatment of head and neck tumors from different tumor centers in China and abroad.

Subject words: tomotherapy; head and neck cancer; intensity modulated conformal radiotherapy

调强放疗 (intensity modulated conformal radiotherapy, IMRT), 改善了头颈部肿瘤患者的治疗现状,与传统放疗技术相比,能在保证靶区得到根治剂量照射的同时降低周围正常组织的受量。螺旋断层放射治疗(tomotherapy, TOMO)顺应了放射肿瘤学的发展方向,是近十年发展起来的一种新的调强适形放疗技术^[1],给放射治疗带来了革命性变化。螺旋断层放射治疗系统集调强放疗、影像引导调强适形放疗(image guided radiation therapy, IGRT)、剂量引导调强适形放疗(dose guided radiation therapy, DGRT)于一体,是目前最先进的肿瘤放射治疗设备之一^[2]。本文对国内外多个肿瘤中心在头颈部恶性肿瘤螺旋断层放射治疗方面临床研究作一综述。

1 螺旋断层放射治疗系统发展及其特点

20 世纪 80 年代末 Mackie^[3] 提出了新的 To-

motherapy 概念,其团队构想采用 CT 的滑环机架结构,安装剂量探测系统就可以在放疗的同时进行 CT 扫描。1994 年 Thomas SD^[4]通过实验分析出:单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)重建原理是采集穿过患者的射线的能量注量的数学投影,而放射治疗正好是一个物理反投影运算,给 TOMO 技术的演算方法及自适应功能提供了一定的探索方向。2002 年, TOMO 系统通过了美国 FDA 标志认证,正式进入临床治疗。美国 CNN 评价 TOMO 是肿瘤治疗的巅峰之作,北美放疗协会 (ASTRO) 金质奖章得主 Frank Wilso 博士认为 TOMO 是放射治疗在过去几十年来最激动人心的发展之一^[5]。2004 年在美国正式销售用于临床治疗,2007 年中国人民解放军总医院作为国内首家单位,运用螺旋断层放射治疗开始治疗头颈部肿瘤患者,取得了良好疗效。

螺旋断层放射治疗系统,简称为 TOMO 放射治疗系统,该系统整合了 IMRT、IGRT、DGRT 于一体,其独创性的设计使直线加速器与螺旋 CT 完美结合,突破了传统加速器的诸多限制,在 CT 引导下

通讯作者: 陈晓钟,主任医师,教授,学士;浙江省肿瘤医院头颈放疗科,浙江省杭州市半山东路 1 号(310022); E-mail:cxzfyn@sina.com
收稿日期:2017-05-21;修回日期:2017-10-12

360 度聚焦断层照射肿瘤,对恶性肿瘤患者进行高效精确的治疗。

传统加速器只从几个固定射野进行照射,而 TOMO 放射治疗系统设计为围绕患者进行螺旋照射。TOMO 放射治疗系统把 6MV 直线加速器直接安装在 CT 滑环机架上,窄扇形射线照射野可通过环绕机械等中心做 360 度连续旋转照射。机架旋转的同时,治疗床可以根据机架等中心进床,照射野射线可围绕治疗患者产生一个螺旋形照射通量图。治疗过程中机架按照特定的恒速旋转,每旋转一圈有 51 个方向的调制射野(机架每旋转 7° 算一个射野方向),连续螺旋照射方式解决了层与层衔接处的剂量不均匀问题。TOMO 放射治疗系统采用气动二元多叶光栅设计,64 片互锁设计的二元叶片调制 40cm 宽的照射野。螺旋断层放射治疗系统采用气动的 MLC,其叶片移动的速度较传统的 MLC 叶片速度的 125 倍,在相同时间内,其对射线的调制能力也是传统的 MLC 的 100 倍以上,达到了真正意义上的调强。同时对每一个断层总的投射可达到 150~250 次,因此螺旋断层放疗系统在旋转照射的过程中,既有大量的投射角度可以旋转,又能在每个角度上实现高度调强。在治疗方式上,一次治疗的长度可达 160cm,横断面直径达 60cm,对于多处病灶,大体积或长形肿瘤实施调强放疗,无需进行多处多野衔接^[6]。螺旋断层放疗系统较传统的加速器治疗范围大,能完成各个部位的精度放疗外,也是惟一可以一次性完成全中枢照射,全骨髓照射和多个放射治疗靶区同时治疗的放射治疗设备。

该系统可以在放疗过程中随时观察肿瘤和正常组织变化情况,快速修改和调整治疗计划,进行自适应放疗。由于该系统的 MVCT 图像功能,可以在每次治疗前进行低剂量的 CT 扫描,验证病人的摆位精度,还可以校正摆位误差,计算每次治疗的实际剂量分布,从而及时调整肿瘤计划,避免正常器官受到高剂量照射,使得螺旋断层放疗系统走进自适应的新境界,更好地运用于头颈部肿瘤^[7]。

2 TOMO 临床治疗头颈部肿瘤

由于头颈部毗邻有许多重要器官,导致放疗后

可能会产生一些严重的并发症或后遗症,如口干、皮肤肌肉纤维化、中耳炎、听力损伤等,对长期生存患者的生存质量造成了严重影响。螺旋断层放射治疗系统目前已初步用于鼻咽癌、口咽癌等多种头颈部肿瘤的治疗。其与传统的调强放疗相比,螺旋断层放疗在放疗靶区的剂量覆盖及危及器官的保护等方面具有明显优势。

解放军总医院 Du^[8]总结 2007 年至 2012 年初治 190 例鼻咽癌患者经过 TOMO 放疗,31 例患者单纯 TOMO 放疗,129 例患者接受了铂类为基础的化疗联合放疗,30 例患者同步 EGFR 单抗联合放疗,pGTVnx 和 pGTVnd 处方剂量 70~74Gy/33F,急性放疗不良反应均为 1 级或 2 级,未报道有 3 级以上不良反应。中位随访时间 32 个月,整组 TOMO 治疗患者的 3 年无局部复发生存率(LRFS)、无区域复发生存率(NRFS)、无远处转移生存率(DMFS)及总生存率(OS)分别为 96.1%、98.2%、92.0%和 86.3%。该作者对 TOMO 治疗初诊鼻咽癌的 3 年生存率结果相当满意,同时急性慢性放疗毒性反应非常低。Du 等^[9]还总结了 2011~2013 年 132 例新诊断的鼻咽癌患者进行了二期临床研究,肿瘤 pGTVnx 和 pGTVnd 67.5Gy (2.25Gy/F),PTV1 60Gy (2.0Gy/F) 和 PTV2 54Gy (1.8Gy/F),分 30 次治疗,中位随访时间 23.7 个月。4.5%患者 4 度白细胞下降,2.3%患者 4 度血小板下降,2 年无局部复发生存率(LRFS)、无区域复发生存率(NRFS)、无局部区域复发生存率(LNRFS)、无远处转移生存率(DMFS)及总生存率(OS)分别为 96.7%、95.5%、92.2%、92.7 和 93.2%。Leung SW 等^[10]对鼻咽癌 TOMO 放疗 5 年经验进行了总结,72 例 GTV 72Gy,PTV 64.8Gy,颈部预防区 54Gy,其中位随访时间 41 个月,结果分析显示 5 年局控率为 97%,无远处转移生存率为 84.6%,分别有 4 例和 2 例患者出现 3 级以上急性不良反应;晚期不良反应较轻,无 3 级以上口干发生,2 例出现 2 级口干,2 例患者出现 3 级听力下降,显示出较好的长期临床结果。Chen NX 等^[11]分析了 28 例鼻腔鼻窦鳞癌患者,肿瘤 TNM 分期均为 T4b,接受了同步放化疗,放疗均为 TOMO 治疗,3 年总生存率为 59.2%,局部控制率为 80.2%,视力保护率为 77.8%,达到了很好的临床效果。

Nguyen NP^[12]回顾性分析接受 72 例头颈肿瘤放疗患者,其中 20 例患者接受相对传统的调强放疗治疗,52 例接受 TOMO 放疗。调强放疗治疗耳蜗平均总剂量 36Gy,而 TOMO 治疗的耳蜗平均总剂量为 12.1Gy($P=0.002$)。右耳蜗平均剂量分别 16.6Gy(调强放疗治疗)和 6.2Gy(Tomotherapy)($P=0.007$),左耳蜗平均剂量分别 19.3Gy(调强放疗治疗)和 5.9Gy(Tomotherapy)($P=0.002$)。螺旋断层放疗对于头颈部肿瘤放疗,可以显著性减少耳蜗的照射剂量而不需要牺牲肿瘤靶区。Farrag 等^[13]总结了经活检病理证实 63 例头颈部鳞癌患者,包括喉癌 10 例、口咽癌 16 例、下咽癌 21 例、口腔癌 16 例,均接受 TOMO 治疗,中位随访时间 25 个月,2 年总生存率、无病生存率和局部区域控制率分别为 66%、54%和 77%,13 例患者局部控制失败,其中 10 例野内复发,2 例边缘复发,1 例野外复发。Jones DA^[14]研究 2008 年 5 月至 2012 年 9 月间 24 例头颈部肿瘤患者接受 TOMO 照射,平均剂量为 60Gy(44~70Gy),2 年肿瘤局部控制率、无瘤生存率、总生存指数分别为 41%(95%CI: 17%~64%),20%(95%CI: 6%~41%),25%(95%CI: 8%~46%)。采用 TOMO 技术能提高肿瘤控制率并减少毒副反应。

Hsieh 等^[15]分析 53 例术后高中危口腔鳞癌患者接受 TOMO 治疗的结果,4 年局部区域控制率、局部控制率和区域控制率分别为 66%、76.4%和 94.3%;舌癌及颊黏膜癌的 4 年局部区域控制率分别为 88.3%及 37.1%($P=0.012$)。3 级皮肤炎、黏膜炎和吞咽困难发生率分别是 11%、34%和 13%,未发现 3 级口干。治疗后 6 月 2 级口干的发生率为 33%,48 个月后降为 0;2 级牙关紧闭症的发生率为 56%,2 年后降为 30%,治疗结果令人满意。Van Vulpen 等^[16]比较了 5 例口咽癌的常规加速器 IMRT 及 TOMO 计划,发现所有放疗计划均满足对危及器官的保护,并具有良好的剂量均匀度,但 TOMO 剂量梯度更为陡峭,腮腺平均剂量下降 6.5Gy,减轻腮腺不良反应的发生。

临床研究和实践证明螺旋断层放疗系统在头颈部肿瘤放疗中体现了较好的临床疗效,同时肿瘤周围重要器官得到更好地保护,明显降低了头颈部肿瘤放疗的急性和慢性不良反应的发生率和严重程度。

3 TOMO 治疗头颈部肿瘤的偏差分析及剂量优势

You SH^[17]分析了 31 例 2006 年 4 月至 2007 年 4 月入院接受根治性 TOMO 治疗患者,其中 10 例患者体重减少大于 5%和/或颈部直径减少大于 10%。分析该 10 例患者的剂量曲线和腮腺剂量,TOMO 明显改善头颈放疗病人的口干症状,纠正摆位误差。Schubert 等^[18]对螺旋断层治疗不同位置肿瘤产生的摆位误差进行了系统化的研究,3800 次日常 MCVT 扫描数据表明,脑部及头颈部患者的平移误差、旋转误差均很小。脑部、头颈部、肺部、前列腺的摆位随机误差为 1.6、2.6、3.2 和 7.2mm。Saha A 等^[19]回顾性分析 100 例头颈部肿瘤患者 2858 次放疗,对螺旋断层治疗期间分析摆位误差,结论是 Z 轴误差最大,未纠正的系统误差 X、Y、Z 分别为 1.8mm、1.7mm 和 2mm,未纠正的随机误差分别为 1.7mm、1.5mm 和 1.9mm,X、Y、Z 轴大于 5mm 的误差概率分别为 1.6%、1.1%和 2.9%。对喉部或者下咽部位位移超过 3mm 的机会超过其他部位。

Liu X 等^[20]分析了 8 例 I~II 期鼻腔 T 细胞淋巴瘤(NKTL)采用 TOMO 放疗、VMAT 放疗、IMRT 和三维适形放疗治疗,比较了剂量差异,结果显示 TOMO 放疗在 D98,冷点剂量和 PTV 的均匀指数(HI)最佳,VMAT 降低了治疗时间,意外的是视神经平均剂量 IMRT 反而低于 TOMO。

Sheng 等^[21]比较分析 10 例口咽癌的 IMRT 计划与 TOMO 计划,发现后者的靶区剂量均匀性以及对于重要危及器官的保护更佳。对于舌癌及扁桃体癌,TOMO 计划中危及器官的生物等效均匀剂量分别下降 17.4%、27.14%,腮腺的正常组织并发症发生率下降达 80%。Servagi 等^[22]研究了 TOMO 放疗与 IMAT 在口咽癌中的剂量学特性,结果显示 TOMO 具有较好的剂量均匀性,且腮腺等危及器官的受照射剂量更低。TOMO 技术完全不同于传统加速器,它采取扇形束螺旋断层的治疗模式,实现肿瘤靶区的分层治疗,其二进制多叶光栅运动速度极快,从而提高了剂量调制能力。而 IMAT 技术可以看成是由传统加速器拉弧治疗演化而来,机架旋转过程中连续出束并改变多叶准直器(multi leaf collimator,MLC)的形状。相对而言,HT 技术由于采取“切片式”治疗方法,并

且子野数目更多,具有更“锐利”的高剂量梯度。浙江省肿瘤医院也对10例鼻咽癌患者的IMRT计划,VMAT计划与TOMO计划进行了剂量比较,发现TOMO与调强靶区剂量无明显差别,但正常组织包括脊髓、视神经、视交叉、耳蜗、甲状腺剂量明显好于调强放疗,正常组织剂量下降1.7%~55.1%,能够得到更加适形的剂量分布,更好地保护正常器官。TOMO低剂量分布的体积会高于常规IMRT的体积,但是从数据的统计分析来看,从20Gy开始,TOMO的低剂量体积明显地低于常规IMRT的体积。因此TOMO技术能在满足靶区剂量的同时更有效地保护危及器官,在头颈部肿瘤的放疗计划中肿瘤剂量更准确,治疗的肿瘤区域内剂量分布更均匀。

4 TOMO 治疗在头颈肿瘤放疗中的展望

随着放疗设备的更新和放疗技术的进步,在追求根治肿瘤的同时,人们愈加看重肿瘤治疗后的生活质量。TOMO放疗的出现与静态调强放疗相比较有更好的剂量分布和靶区适形性,同时肿瘤周围重要器官得到更好地保护,明显降低了头颈部肿瘤放疗的急性和慢性不良反应的发生率和严重程度,特别对于腮腺的保护,海马的保护,耳蜗的保护显示出明显优势。但因机器的普及率低,设备昂贵,缺少大样本的前瞻性临床试验的验证,正常组织接受低剂量的照射是否会引入新的临床问题有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Sen A, West MK. Commissioning experience and quality assurance of helical tomotherapy machines [J]. J Med Phys, 2009, 34(4): 194-199.
- [2] Mackie TR, Balog J, Ruchala K, et al. Tomotherapy [J]. Semin Radiat Oncol, 1999, 9(1): 108-117.
- [3] Mackie TR, Holmes TW, Reckwerdt PJ, et al. Tomotherapy: optimized planning and delivery of radiotherapy [J]. Int J Imaging Sci Technol, 2010, 6(1): 43-55.
- [4] Thomas SD, Mackenzie M, Field GC, et al. Patient specific treatment verifications for helical tomotherapy treatment plans [J]. Med Phys, 2005, 32(12): 3793-3800.
- [5] Mackie TR. History of tomotherapy [J]. Phys Med Biol, 2006, 51(13): R427-R453.
- [6] Welsh JS, Patel RR, Ritter MA, et al. Helical tomotherapy: an innovative technology and approach to radiation therapy [J]. Technol Cancer Res Treat, 2002, 1(4): 311-316.
- [7] Fenwick JD, Tomé WA, Soisson ET, et al. Tomotherapy and other innovative IMRT delivery systems [J]. Seminars in Radiation Oncology, 2006, 16(4): 199-208.
- [8] Du L, Zhang XX, Ma L, et al. Clinical study of nasopharyngeal carcinoma treated by helical tomotherapy in China: 5-year outcomes [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014(10): 980767.
- [9] Du L, Zhang XX, Feng LC, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma using simultaneous modulated accelerated radiation therapy via helical tomotherapy: a phase II study [J]. Radiol Oncol, 2016, 50(2): 218-225.
- [10] Leung SW, Lee TF. Treatment of nasopharyngeal carcinoma by tomotherapy: five-year experience [J]. Radiat Oncol, 2013, 8(1): 107.
- [11] Chen NX, Chen L, Wang JL, et al. A clinical study of multimodal treatment for orbital organ preservation in locally advanced squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinus [J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(8): 727-734.
- [12] Nguyen NP, Smith-Raymond L, Vinh-Hung V, et al. Feasibility of Tomotherapy to spare the cochlea from excessive radiation in head and neck cancer [J]. Oral Oncol, 2011, 47(5): 414-419.
- [13] Farrag A, Voordeckers M, Tournel K, et al. Pattern of failure after helical tomotherapy in head and neck cancer [J]. Strahlenther Onkol, 2010, 186(9): 511-516.
- [14] Jones DA, Lopater Z, Shanley R, et al. Re-irradiation of the head and neck using highly conformal tomotherapy intensity modulated radiation therapy [J]. Minn Med, 2014, 97(5): 44.
- [15] Hsieh CH, Shueng PW, Wang LY, et al. Clinical effectiveness, toxicity, and failure patterns of helical tomotherapy for postoperative oral cavity cancer patients [J]. Onco Targets Ther, 2014, 7(default): 405-414.
- [16] Van Vulpen M, Field C, Raaijmakers CP, et al. Comparing step-and-shoot IMRT with dynamic helical tomotherapy IMRT plans for head-and-neck cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 62(5): 1535-1539.
- [17] You SH, Kim SY, Lee CG, et al. Is there a clinical benefit to adaptive planning during tomotherapy in patients with head and neck cancer at risk for xerostomia? [J]. Am J Clin Oncol, 2012, 35(3): 261-266.
- [18] Schubert LK, Westerly DC, Tomé WA, et al. A comprehensive assessment by tumor site of patient setup using daily MVCT imaging from more than 3800 helical tomotherapy treatments [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 73(4): 1260-1269.
- [19] Saha A, Mallick I, Das P, et al. Evaluating the need for daily image guidance in head and neck cancers treated with helical tomotherapy: a retrospective analysis of a large number of daily imaging-based corrections [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2016, 28(3): 178-184.
- [20] Liu X, Huang E, Wang Y. Dosimetric comparison of helical tomotherapy, VMAT, fixed-field IMRT and 3D-conformal radiotherapy for stage I - II nasal natural killer T-cell lymphoma [J]. Radiat Oncol, 2017, 12(1): 76.
- [21] Sheng K, Molloy JA, Read PW. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) dosimetry of the head and neck: a comparison of treatment plans using linear accelerator-based IMRT and helical tomotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(3): 917-923.
- [22] Servagi Vernat S, Ali D, Puyraveau M, et al. Is IMAT the ultimate evolution of conformal radiotherapy? Dosimetric comparison of helical tomotherapy and volumetric modulated arc therapy for oropharyngeal cancer in a planning study [J]. Phys Med, 2014, 30(3): 280-285.