

鼻咽癌调强放疗计划后剂量分布与预后相关性研究

The Effect of Post Intensity-modulated Radiotherapy Dose Distribution on Prognosis of Nasopharyngeal Carcinoma // HU Wang-yuan, JIANG Feng, YANG Xin, CHENG Hang, ZHOU Ling, TANG Meng-jun

胡望远¹, 姜峰², 杨昕¹, 程杭¹, 周玲¹, 唐梦君¹

(1. 金华市中心医院, 浙江 金华 321000; 2. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要: [目的] 探讨鼻咽癌调强放疗计划后剂量分布对鼻咽癌预后评估的作用。[方法] 回顾性分析 280 例经病理证实, 有完整 5 年随访资料, 行根治性调强放化疗的鼻咽癌病例, 分析其调强放疗计划后剂量分布与预后的关系。将调强放疗计划后剂量分布分为 3 组: (1) A 组: 第一权重危及器官、靶区剂量、其他危及器官的剂量分布均符合要求; (2) B 组: 第一权重危及器官、靶区剂量符合要求, 其他危及器官超量; (3) C 组: 第一权重危及器官剂量符合要求, 靶区剂量剂量不足和或其他危及器官超量。病例随访结果包括总生存率、无病生存率、远处转移率和局部复发率。[结果] A 组 5 年生存率 95.3%, 无病生存率 82.8%, 远处转移率 17.8%, 局部复发率 4.7%; B 组分别为 85.4%、57.3%、17.5% 和 9.8%; C 组分别为 58.6%、34.5%、27.6% 和 41.4%; 3 组间远处转移率差异无统计学意义 ($\chi^2=1.97, P=0.374$), 总生存率、无病生存率及局部复发率差异均有统计学意义 ($\chi^2=40.92, P<0.001$; $\chi^2=46.67, P<0.001$; $\chi^2=68.08, P<0.001$)。[结论] 分析鼻咽癌调强放疗计划后剂量分布有助于判断鼻咽癌预后。

关键词: 鼻咽肿瘤; 调强放疗; 剂量分布; 预后

中图分类号: R739.63 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2018)08-0828-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.08.B015

肿瘤分期能指导临床医生制定治疗计划, 估计预后, 评价治疗效果, 同时有助于肿瘤的研究及各肿瘤中心间的交流。鼻咽癌分期的目的也是对治疗提供指导, 但鼻咽癌的分期对预后的判断作用有限, 无论是美国的 AJCC 分期还是中国的 2008 分期, 属于三期以上的比例均超过 70%, 而现在鼻咽癌治愈率已达到 85%^[1,2]。鼻咽癌的治疗以放射治疗为主, 治疗的成功率与肿瘤部位放疗剂量有关。但剂量的提高又受制于周围正常器官的剂量限制。一个合格的鼻咽癌调强放疗计划应该是第一权重器官 (脑干及脊髓) 不超量的基础上满足各靶区的剂量要求, 由于鼻咽癌浸润性生长的特性, 调强放疗计划未必能满足所有要求。在第一权重器官不超量的基础上可能达不到靶区剂量要求或其他危及器官超量。探讨调强放疗计划后剂量分布对鼻咽癌的预后具有重要意义, 可以弥补鼻咽癌分期对预后评估不准的缺陷。

基金项目: 金华市科学技术研究计划项目 (2010-3-060)

通讯作者: 胡望远, 主任, 主任技师, 主治医师, 学士; 金华市中心医院放疗科, 浙江省金华市明月街 351 号 (321000); E-mail: huwangyuan761@sohu.com

收稿日期: 2017-04-14; **修回日期:** 2017-09-05

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集浙江省肿瘤医院与金华市中心医院 2009 年 1 月至 2011 年 12 月初治鼻咽癌患者 398 例, 排除治疗结束前即远处转移及失访病例, 截止 2017 年 1 月 20 日有完整 5 年随访病例 280 例, 男性 195 例, 女性 85 例, 年龄 15~85 岁, 中位年龄 45 岁。280 例调强放疗计划后剂量分布分为 3 组: (1) A 组: 第一权重危及器官、靶区剂量、其他危及器官的剂量分布均符合要求, 共 169 例, 占 60.3%; (2) B 组: 第一权重危及器官、靶区剂量符合要求, 其他危及器官超量, 共 82 例, 占 29.3%; (3) C 组: 第一权重危及器官剂量符合要求, 靶区剂量剂量不足和或其他危及器官超量, 共 29 例, 占 10.4%。

1.2 放疗方法

均采用全程调强放疗 (IMRT) 技术。定位及靶区勾画标准: 定位均采用增强 CT, 层厚 3mm, 间距 3mm。GTV_{nx} 包括影像学及临床检查可见的原发肿

瘤部位,GTVnd 包括影像学及临床检查可确定的转移淋巴结,GTVrn 咽后淋巴结,PGTVnx 包括(GTVnx+GTVrn)+外放 3~5mm,PTVnd 包括 GTVnd+周围高危淋巴结+外放 3~5mm,CTV1 包括 PGTVnx+PTVnd+周围高危区,PTV1 为 CTV1+外放 3~5mm,CTV2 包括其他颈部淋巴结引流区,PTV2 为 CTV2+外放 3~5mm。处方剂量,T₁₋₂ PGTVnx 66Gy,GTVnd 66Gy,PTVnd 63Gy,PTV 160Gy,PTV 254Gy;T₃₋₄ PGTVnx 69Gy,GTVnd 66Gy,PTVnd 63Gy,PTV 160Gy,PTV 254Gy,分割均为 30F。危及器官主要勾画脑干,脊髓,视神经,视交叉,颞叶,晶体,腮腺,下颌骨等。危及器官限量标准:脑干≤54Gy,脊髓≤45Gy,视神经≤54Gy,视交叉≤54Gy,颞叶≤60Gy,晶体≤8Gy,腮腺 V30≤50%,下颌骨≤60Gy。脑干、脊髓为第一权重危及器官,不能超量。

1.3 化疗方法

在签署化疗知情同意书且满足下列条件者予以化疗:(1)年龄 18~75 岁;(2)治疗前卡氏评分≥70分,且无严重合并症(如高血压,糖尿病,精神病等);(3)疗前实验室检查各项指标大致正常,无化疗禁忌证;(4)鼻咽癌 2008 分期 T₃ 以上或 N₁ 以上。202 例接受了 1~4 个周期新辅助化疗(新辅助化疗方案为 TPF,疗前卡氏评分<80 分者或年龄>70 岁者采用 TP 或 PF)并至少 1 个周期的顺铂同步化疗。

1.4 随访方法

放疗后第 1 年每 3 个月复查 1 次,第 2~3 年每 6 个月复查 1 次,第 4~5 年每年复查 1 次。每次复查的内容包括全面体检,血常规,生化,肿瘤标志物,鼻咽部 MRI,胸部 CT,腹部 B 超及鼻咽镜等。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。采用 Kaplan-Meier 模型评估鼻咽癌调强放疗计划后剂量分布分组与无病生存、远处转移、局部复发及死亡风险的关系,Log-rank 法对差异进行统计学分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果

280 例患者均完成全程根治性调强放疗,根据分期情况及患者意愿,78 例早期患者未进行新辅助化疗,另 202 例接受了 1~4 个周期新辅助化疗。治疗结束时发现远处转移及进展的病例均已剔除出组,达完全缓解 262 例,余 18 例每月随访 1 次,经 3 个月随访达完全缓解 8 例,稳定 10 例。280 例随访满 5 年,死亡 32 例,总 5 年生存率 88.6%;远处转移 52 例,无远处转移生存率 81.4%;局部复发 28 例,局部复发率 10.0%;无病生存 198 例,无病生存率 70.7%。

2.2 放疗剂量分布与预后的关系

A 组总生存 161 例,无病生存 141 例,远处转移 30 例,远处转移率 17.8%,局部复发 8 例;B 组总生存 70 例,无病生存 47 例,远处转移 14 例,局部复发 8 例;C 组总生存 17 例,无病生存 10 例,远处转移 8 例,局部复发 15 例。3 组间总生存率差异有统计学意义($\chi^2=40.92, P<0.001$),无病生存率差异有统计学意义($\chi^2=46.67, P<0.001$),局部复发率差异有统计学意义($\chi^2=68.08, P<0.001$),远处转移率差异无统计学意义($\chi^2=1.97, P=0.374$)。见 Table 1, Figure 1~4。

Table 1 The follow-up results of the 3 groups

Groups	5 years survival (%)	Disease-free survival (%)	Distant transfer rate (%)	Local recurrence rate (%)
A	95.3	82.8	17.8	4.7
B	85.4	57.3	17.5	9.8
C	58.6	34.5	27.6	41.4

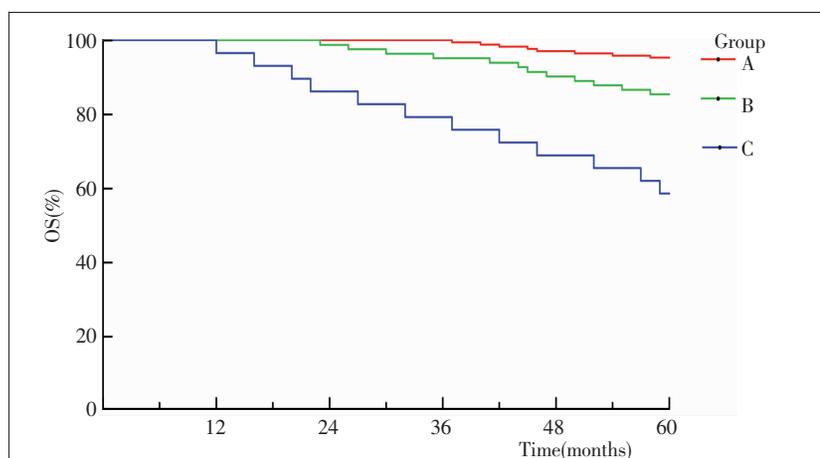


Figure 1 Relationship between postoperative dose distribution and overall survival of nasopharyngeal carcinoma after intensity modulated radiotherapy

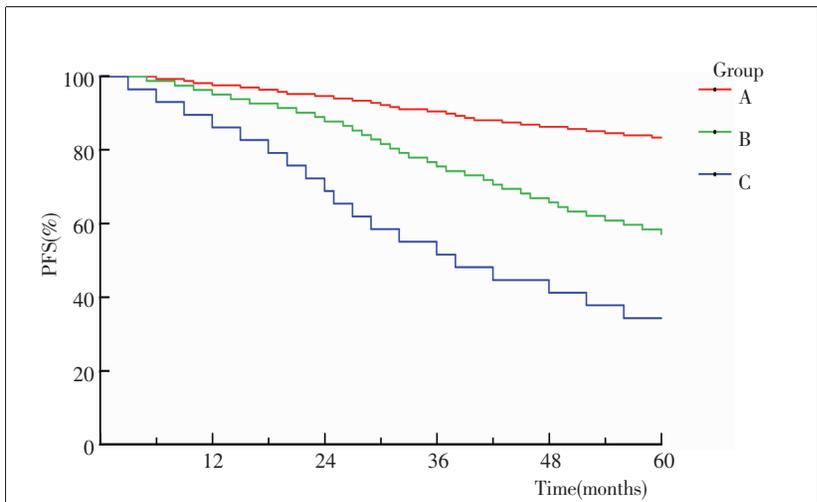


Figure 2 Relationship between postoperative dose distribution and disease-free survival rate in patients with nasopharyngeal carcinoma after intensity modulated radiotherapy

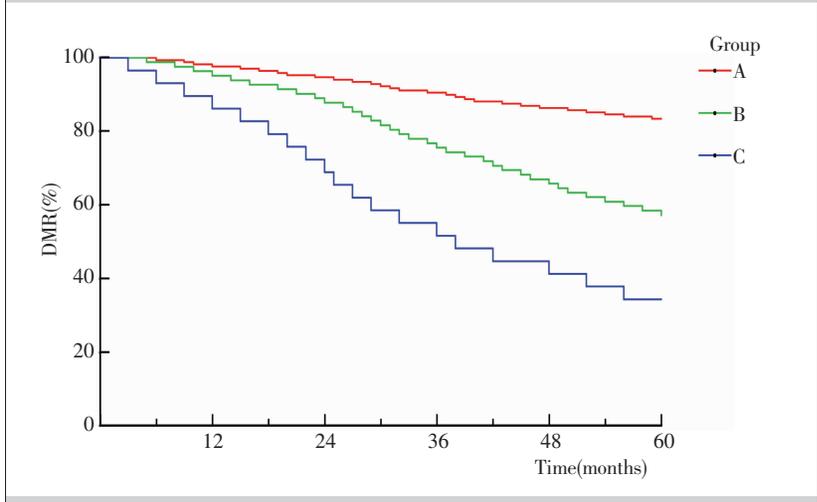


Figure 3 Relationship between postoperative dose distribution and distant metastasis rate of nasopharyngeal carcinoma after intensity modulated radiotherapy

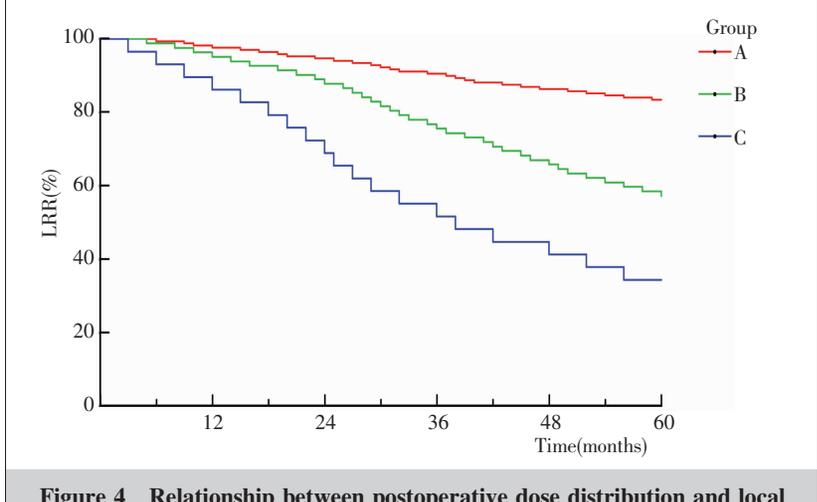


Figure 4 Relationship between postoperative dose distribution and local recurrence rate in nasopharyngeal carcinoma

3 讨论

TNM 分期系统是目前国际通用的恶性肿瘤分期系统^[3],鼻咽癌的分期随诊治手段的发展而不断发展,目前国内鼻咽癌分期主要采用中国鼻咽癌临床分期工作委员会制定的2008分期^[4]。鼻咽癌治疗失败包括远处转移和局部复发,远处转移的危险因素相当复杂,本文不予讨论。鼻咽癌是放射敏感肿瘤,主要治疗方法是调强放射治疗,局部复发与靶区剂量不足,正常组织功能减退与正常组织剂量过高均具有相关性。调强放射治疗计划的合理设计与肿瘤的浸润范围,及危及器官尤其是第一权重危及器官的相互关系密切。对于鼻咽癌随着原发肿瘤体积的增大复发率增高已有较明确的结论,陈传本等^[5]认为肿瘤体积大于50cm³预后变差,需增加治疗强度,如增加放疗剂量等。与本研究Ⅲ、Ⅳ期患者局部复发率增高具有一致性。但放疗剂量的增加势必使危及器官超量的可能性增加,且相同体积的肿瘤如果形状较规则,与第一权重器官具有一定距离,调强放疗计划后能具有良好的剂量分布也能取得良好的局控率,本研究的前提是第一权重危及器官不超量,尽最大可能满足靶区剂量,降低其他危及器官剂量,在此基础上将鼻咽癌调强放疗计划完成后的剂量分布进行分组,结果显示3组间总生存率、无病生存率和局部复发率差异均有统计学意义,分组结果对鼻咽癌预后的判断提供了依据,如果在TNM分期后加注剂量分组J1,J2,J3可以弥补现行鼻咽癌分期对鼻咽癌预后判断敏感性低的缺陷。评价调强放疗计划的剂量分布是鼻咽癌调强放疗不可缺少的一环,因此利用剂量分布来预测鼻咽癌

患者的预后不增加工作量,具有简单、方便、相对准确的优点。

研究表明,靶区剂量不足是局控失败的主要原因,本研究C组占有所有病例的10.4%,局控失败达41.4%,准确的判断预后可以对高危组提前采取干预措施,如加强诱导化疗、同步放化疗、辅助化疗及靶向治疗等^[6],有利于提高预后不良组的治疗效果。但靶区剂量不足不是局控失败的唯一原因,A组和B组也分别有4.7%及9.8%的局部复发率,可能与肿瘤的放射敏感性等生物学特性有关。另外,鼻咽癌治疗失败包括局控失败和远处转移,两种失败模式约各占50%,但后者与剂量分布无明显相关性,因此,调强放疗计划后剂量分布不能预测远处转移,只能预测局控失败,故应客观评估本方法的预测功能,应用时应考虑各种因素,综合分析。

正常器官超量与放疗后放疗毒副作用有关,本研究的随访资料未能详细记录相关信息,未能对放疗毒副作用与正常器官的剂量分布做相关研究是不足之处,后续研究将进一步进行分析。

参考文献:

- [1] Mao YP, Li WF, Chen L, et al. A clinical verification of the Chinese 2008 staging system for nasopharyngeal carcinoma[J]. Chinese Journal of Cancer, 2009, 28(10): 1022-1028. [毛燕萍, 李文斐, 陈磊, 等. 鼻咽癌 2008 分期临床验证[J]. 癌症, 2009, 28(10): 1022-1028.]
- [2] 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]. Chia J Radiat Oncol, 2010, 19(3): 191-196. [赵充, 肖巍巍, 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.]
- [3] Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, et al. The process for continuous improvement of the TNM classification[J]. Cancer, 2004, 100: 1-5
- [4] Chinese nasopharyngeal carcinoma clinical staging work committee. Nasopharyngeal cancer 92 staging revised work report [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2009, 18: 2-6. [中国鼻咽癌临床分期工作委员会. 鼻咽癌 92 分期修订工作报告 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2009, 18: 2-6.]
- [5] Chen CB, Pan JJ, Chen LS, et al. Significance of primary tumor volume on prognosis in nasopharyngeal carcinoma treated by intensity-modulated radiation therapy [J]. Chia J Radiat Oncol, 2012, 21(3): 205-208. [陈传本, 潘建基, 陈荔莎, 等. 调强放疗条件下鼻咽癌原发肿瘤体积对预后的影响[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2012, 21(3): 205-208.]
- [6] Liao XY, Kong L, Zheng H, et al. Comparison of radiotherapy combined with cisplatin or neoadactone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin J Radit Oncol, 2016, 25(12): 1277-1280. [廖希一, 孔琳, 郑华, 等. 局部晚期鼻咽癌放疗联合顺铂或尼妥珠单抗的疗效比较 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25(12): 1277-1280.]

《肿瘤学杂志》编辑部关于启用稿件远程处理系统的通知

本刊已启用稿件远程处理系统,该系统包括作者在线投稿/查询、主编办公、专家审稿、编辑办公等功能,通过网上投稿、网上查稿、网上审稿,实现作者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理,从而构建一个协作化、网络化、角色化的编辑稿件业务处理平台。对于广大作者而言,该系统最大的优点是支持在线投稿,方便作者及时了解稿件处理进程,缩短稿件处理时滞。使用过程中具体注意事项如下:

(1)第1次使用本系统投稿的作者,必须先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名密码长期有效。

(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码,可以致电编辑部查询。

(3)作者投稿请点击“作者登录”,登录后按照提示操作即可。投稿成功后,系统自动发送回执邮件,作者投稿后请随时关注邮箱提示,也可随时点击“作者登录”,获知该稿件的审理情况、处理进展、审稿意见等。

(4)网上投稿成功1周内,请将以下文件邮寄至编辑部:①单位介绍信;②作者投稿无学术不端行为承诺书(本处理系统中下载后填写);③文章若属于基金项目资助,附上基金项目批文的复印件。编辑部收到上述文件后,稿件将进入审稿程序。

稿件远程处理系统启用后,本刊只接受网上投稿,不再接收电子邮件投稿和纸质稿。《肿瘤学杂志》网址:<http://www.chinaoncology.cn> 如有任何问题,请与编辑部联系!联系电话:0571-88122280。