

鼻咽癌调强放疗时颈部临床靶区优化对甲状腺剂量学的影响研究

蒋海兰, 黄慧娴, 刘 绪, 朱超华, 刘 培, 党俊明, 庞 强, 陆合明

(广西壮族自治区人民医院, 广西 南宁 530021)

摘要: [目的] 探讨在鼻咽癌调强放射治疗(IMRT)时对颈部临床靶区进行剂量优化,在不影响靶区覆盖及危及器官的受照剂量的前提下对甲状腺是否有剂量学获益。[方法] 选取 29 例已行根治性 IMRT 的鼻咽癌患者,调取定位 CT 图像,勾画靶区及危及器官(包括甲状腺),分别设计两种调强计划,不对颈部Ⅳ区优化组(参照 I-CRU50 和 62 号报告进行勾画,包含整个Ⅳ区)和对颈部Ⅳ区优化组(甲状腺出现的区域只包括颈内静脉周围部分)的计划。甲状腺剂量限制参数: $D_{max}<45\text{ Gy}$ 、 $V_{30}<62.5\%$ 和 $V_{45}<50\%$ 。当靶区剂量覆盖与甲状腺的剂量限定不能同时满足时优先保证靶区足够的剂量覆盖。[结果] 两种计划各靶区 95%处方剂量的体积、适形指数和剂量均匀性指数间差异无统计学意义,PTV₉₅和 PTV₁₁₀大于 110%处方剂量的体积也无统计学差异。两种计划中 PTV₂的 V_{93} 有统计学差异($P=0.017$),但两种计划均满足接受<93%处方剂量的体积<1%的目标要求。对颈部靶区进行优化后可以显著性降低甲状腺最大剂量、最小剂量、平均剂量、 V_{20} 、 V_{26} 、 V_{30} 、 V_{35} 、 V_{40} 、 V_{45} 、 V_{50} 、 V_{55} 以及 V_{60} 。两组间甲状腺 V_{10} 、 V_{15} 和 V_{65} 差异无统计学意义。淋巴结分期 N_{0-1} 期和 N_{2-3} 期患者对颈部临床靶区进行优化后,与未进行优化相比,甲状腺最小剂量、平均剂量、 V_{26} 、 V_{30} 、 V_{35} 、 V_{40} 、 V_{45} 、 V_{50} 和 V_{55} 显著性减少(P 均<0.05),且当淋巴结为 N_{2-3} 期时,甲状腺最大剂量也明显减少($P=0.013$)。[结论] 鼻咽癌在 IMRT 计划设计时,在保证靶区足够的剂量覆盖且不影响其他危及器官受照剂量的前提下,对颈部Ⅳ区进行优化可减少甲状腺的受照剂量和受照体积。

关键词: 鼻咽肿瘤; 甲状腺; 调强放射治疗; 剂量优化

中图分类号: R739.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)11-0926-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.11.B006

Effect of Optimization of Cervical Target Volume on Dosimetric Distribution for the Thyroid During Intensity-Modulated Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma

JIANG Hai-lan, HUANG Hui-xian, LIU Xu, ZHU Chao-hua, LIU Pei, DANG Jun-ming, PANG Qiang, LU He-ming

(People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China)

Abstract: [Objective] To investigate the effect of optimization of cervical clinical target volume on dosimetric distribution of the thyroid during intensity-modulated radiotherapy(IMRT) for nasopharyngeal carcinoma(NPC). [Methods] Twenty-nine NPC patients treated with IMRT were enrolled in the study. Targets and organs at risk(including the thyroid) were delineated on the simulation CT. Two IMRT plans for each patient were designed. The plan1 did not optimize clinical volume involving level IV of the neck, which covered the entire area of level IV in accordance with the International Commission on Radiation Units and Measurements Reports 50 and 62. The plan2 optimized clinical target volume of level IV of the neck, in which the target area only included the peripheral part of the internal jugular vein where the thyroid appeared in the simulation CT. The dose constraints for the thyroid were as follows: $D_{max}<45\text{ Gy}$, $V_{30}<62.5\%$ and $V_{45}<50\%$. The target dose coverage should be prioritized when it conflicted with thyroid dose limitation. [Results] No significant differences were found in the percentage of volume of the PTVs receiving 95% of the prescribed dose(V_{95}), conformity index and homogeneity index and in the percentage of the volume of PTV₉₅ and PTV₁₁₀ receiving more than 110% of the prescribed dose (V_{110}) between two plans. Both plans met the requirement that the percentage of the volume of PTV₂ receiving 93% prescribed dose was <1%, although significant difference of V_{93} in PTV₂ between the two plans was found ($P=0.017$). The maximum dose, minimum dose, average dose, V_{20} , V_{26} , V_{30} , V_{35} , V_{40} , V_{45} , V_{50} , V_{55} and V_{60} were significantly reduced after optimizing the clinical target area of the neck. There was no significant difference in V_{10} , V_{15} and V_{65} for the thyroid between two plans. The minimum dose, mean dose, V_{26} , V_{30} , V_{35} , V_{40} , V_{45} , V_{50} , and V_{55} for the thyroid were significantly reduced after optimization when lymph node stages were N_{0-1} and N_{2-3} (all $P<0.05$), and the maximum dose of thyroid was also significantly reduced when lymph node stages were N_{2-3} ($P=0.013$). [Conclusion] The radiation dose and volume of the thyroid during IMRT for NPC patients can be reduced significantly after optimization of clinical target volume of level IV of the neck without compromising adequate dose delivery to the targets and increasing the exposure dose to other organs at risk.

Subject words: nasopharyngeal carcinoma; thyroid; intensity-modulated radiation therapy; dose optimization

通信作者: 陆合明, 主任, 主任医师, 博士; 广西壮族自治区人民医院临床肿瘤中心放疗科, 广西壮族自治区南宁市青秀区桃源路 6 号(530021); E-mail: luhming3632@163.com

收稿日期: 2021-06-25; **修回日期:** 2021-08-24

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma,NPC)在我国是一种常见恶性肿瘤,因其位置特殊,不易手术,治疗以放疗为首选。目前,调强放疗(intensity-modulated radiation therapy,IMRT)被认为是NPC初始治疗的标准方案^[1]。IMRT是一种以三维适形放疗为基础的放疗方式,通过逆向算法对放疗照射野内各点输出剂量的调整,达到高剂量的等剂量线与照射靶体积在三维空间上的形状一致,能够在靶区与周围正常组织之间形成陡峭的剂量分布,从而在有效提高靶区放疗剂量的同时,避免周围正常组织受到过高剂量的照射^[2]。冉俊涛等^[3]的研究发现,在鼻咽癌的IMRT中甲状腺作为危及器官进行剂量限制,虽然可以改善甲状腺的剂量分布,且降低甲状腺受照射剂量,然而甲状腺剂量分布并没有达到计划剂量限制标准,主要考虑为颈部临床靶区靠近甲状腺且外扩计划靶区时部分区域与甲状腺接近或者重叠、淋巴结引流区处方剂量较高、而甲状腺的计划优化权重较靶区低等因素导致受照射剂量难以控制在限定范围内。因此,对放疗患者进行颈部靶区优化具有重要意义。

鼻咽癌淋巴引流丰富,且纵横交错,鼻咽后壁和鼻咽侧壁都汇入颈总动脉分叉旁的颈内静脉淋巴上群,其中大部分先经过咽后淋巴结、颈内静脉二腹肌淋巴结、乳突尖淋巴结,后汇入颈内静脉淋巴上群,最后沿着颈内静脉下行。本研究根据鼻咽癌淋巴结沿颈静脉链区进行转移的规律,对颈部靶区进行优化,甲状腺出现的区域只勾画颈内静脉周围区域。探讨优化后对降低甲状腺受照剂量及体积的作用,以期对鼻咽癌治疗中是否有必要对颈部临床靶区进行优化提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2019年7月至2020年7月在广西壮族自治区人民医院接受IMRT的29例经病理证实为鼻咽未分化非角化性癌患者,男性18例,女性11例,中位年龄44岁(22~67岁)。患者分期根据2018年AJCC分期系统进行分期(Table 1)。

1.2 靶区与危及器官的定义与勾画

从Pinnacle治疗计划系统(Pinnacle,Philips Ra-

Table 1 The characteristics of 29 cases with NPC[n(%)]

Characteristic	N
T stage	
T ₁	6(20.7)
T ₂	10(34.5)
T ₃	9(31.0)
T ₄	4(13.8)
N stage	
N ₀	3(10.3)
N ₁	6(20.7)
N ₂	20(69.0)
N ₃	0(0)
AJCC stage	
I	2(6.8)
II	6(20.7)
III	16(55.2)
IV	5(17.3)

diation Oncology Systems,Fitchburg,WI) 调取29例NPC患者既往的定位CT图像。计划1(plan 1)参照ICRU 50和62号报告:GTV_{mx}为影像学及临床检查可见的原发肿瘤及其侵犯范围;GTV_{nd}为转移淋巴结,CTV₁包括GTV_{mx}外扩5 mm以及整个鼻咽腔黏膜及黏膜下5 mm;CTV₂涵盖CTV₁,包括整个鼻咽、咽旁间隙、翼腭窝、鼻腔后部、上颌窦后部、部分后组筛窦、蝶窦底壁、颅底和斜坡;颈部CTV₂为需要预防照射的颈部淋巴引流区,包括颈内静脉及颈总动脉。计划2(plan 2)与计划1的区别在于颈部淋巴结预防照射区(Figure 1)。由于鼻咽癌转移淋巴结基本沿颈静脉区域进行转移的规律,所以该计划为保护甲状腺功能,当甲状腺出现的区域只包括颈内静脉周围部分,I b区一般不予照射,但下列情况除外:(1)I b区转移性淋巴结,或该区阳性淋巴结切除术后;(2)II a区淋巴结转移包膜外侵或直径≥3 cm;(3)同侧全颈多个区域(≥4个区域)淋巴结转移;(4)鼻咽肿瘤侵犯鼻腔≥后1/3、软硬腭、齿槽等。患者每日行锥形束CT(cone beam CT,CBCT)扫描,PTV_{mx}、PTV_{nd}、PTV₁、PTV₂分别由GTV_{mx}、GTV_{nd}、CTV₁和CTV₂外扩3 mm生成。危及器官包括颞叶、脑干、视神经、视交叉、眼球、晶体、腮腺、耳蜗、口腔、下颌骨、颞下颌关节、声门上喉、声门、声门下喉、颈段食管、脊髓和甲状腺等。计划2中CTV₂范围较计划1有所缩小,所以危及器官受照剂量也相应减少,危及器官剂量限制均达到计划要求。

1.3 计划设计与放疗

使用Pinnacle 9.2系统进行逆向调强计划设计及

优化。 PTV_{mx} 及 PTV_{nd} :69.96 Gy/33 次,2.12 Gy/次; PTV_1 :60.06 Gy/33 次,1.82 Gy/次; PTV_2 :54.12 Gy/33 次,1.64 Gy/次。各 PTV 处方剂量定义为 95% 体积接受的剂量; PTV_{mx} 及 PTV_{nd} : 接受 $\geq 110\%$ 处方剂量的体积 $< 10\%$; PTV_{mx} 、 PTV_{nd} 、 PTV_1 、 PTV_2 : 接受 $< 93\%$ 处方剂量的体积 $< 1\%$ 。甲状腺剂量限制参数:平均剂量 < 45 Gy, V_{30} $< 62.5\%$ 和 V_{45} $< 50\%$ [4-5]。当靶区覆盖与甲状腺的剂量限定不能同时满足时优先保证靶区的剂量覆盖,图中显示各靶区 DVH 曲线几乎重叠,而优化后甲状腺 DVH 曲线明显下降 (Figure 2)。其余危及器官剂量限制:参照 RTOG 0225 确定;加速器为 Elekta Synergy,采用 6 MVX 射线 7~9 野 IMRT 照射,1 次/d,5 次/周。

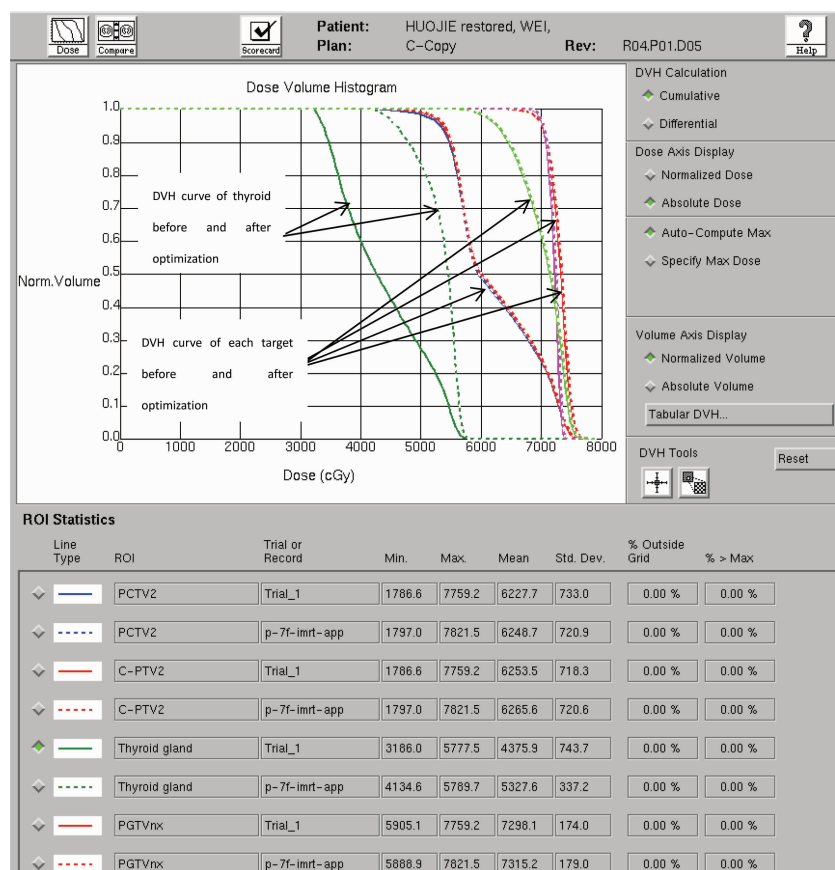
1.4 统计学处理

应用 SPSS 21.0 软件进行数据分析。正态分布和非正态分布数据分别采用配对样本 t 检验、两独立样本 t 检验和配对样本 Wilcoxon 秩和检验检测各参数间的差异,参数包括两种计划 PTV_{mx} 、 PTV_{nd} 、 PTV_1 、 PTV_2 的最大剂量、最小剂量、适形指数 (conformity index, CI)、剂量均匀性指数 (homogeneity index, HI); 两种计划 PTV_{mx} 、 PTV_{nd} 的 93%、95%、110% 处方剂量包绕 PTV 的体积百分比;两种计划 PTV_1 、 PTV_2 的 93%、95% 处方剂量包绕 PTV 的体积百分比;两种计划甲状腺的最大剂量、最小剂量、平均剂量和不同剂量水平的放疗体积等。其中,HI 定义为 D_5/D_{95} [6],CI 定义为 VRI/TV (VRI:处方剂量体积,TV:靶区体积) [7]。正态分布数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,非正态分布数据以中



Notes: The red area is CTV₂ before neck optimization, the yellow line range is CTV₂ after neck optimization

Figure 1 Comparison of target delineation before and after neck optimization



Notes: The dotted line is the DVH curve of the target and the thyroid before neck optimization, and the solid line is the DVH curve of the target and the thyroid after neck optimization

Figure 2 DVH curve of target and thyroid before and after neck optimization

位数(四分位数间距)表示。均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两种计划各靶区的参数比较

两种计划中各靶区放疗剂量的 95% 处方剂量的体积、CI 和 HI 差异均无统计学意义。高剂量靶区 PTV_{nx} 和 PTV_{nd} 大于 110% 处方剂量的体积差异也无统计学意义。两种计划 PTV₂ 中的 V₉₃ 差异有统计学意义 ($P = 0.017$), 但两种计划均满足接受 < 93% 处方剂量的体积 < 1% 的目标要求 (Table 2)。

2.2 两种计划甲状腺的放疗剂量比较

两种计划甲状腺的最大剂量 [(62.432 ± 4.811) Gy vs (60.393 ± 3.913) Gy, $P = 0.007$]、最小剂量 [(29.030 ± 13.149) Gy vs (19.951 ± 8.178) Gy, $P < 0.001$]、平均剂量 [(46.567 ± 11.687) Gy vs (36.129 ± 7.655) Gy, $P < 0.001$] 差异均有统计学意义。计划 1 中甲状腺最大剂量范围为 57.58~72.7 Gy。患者接受最大剂量超过 50 Gy、60 Gy 和 65 Gy 的比例分别为 100% (29/29)、55.2% (16/29) 和 27.6% (8/29); 计划 2 中甲状腺最大剂量范围为 54.13~68.27 Gy, 患者接受最大剂量超过 50 Gy、60 Gy 和 65 Gy 的比例分别为 100% (29/29)、41.4% (12/29) 和 10.3% (3/29)。计划 1 中甲状腺平均剂量范围为 13.18~69.97 Gy, 患者接受平均剂量超过 30 Gy、40 Gy、45 Gy 和 50 Gy 的比例分别为 89.7% (26/29)、86.2% (25/29)、79.3% (23/29) 和 48.3% (14/29); 计划 2 甲状腺平均剂量范围为 12.20~46.40 Gy, 患者接受平均剂量超过 30 Gy、40 Gy、45 Gy 和 50 Gy 的比例分别为 89.7% (26/29)、31.0% (9/29)、3.4% (1/29) 和 0。

2.3 两种计划甲状腺不同剂量水平的放疗体积比较

两种计划中的 V₂₀、V₂₆、V₃₀、V₃₅、V₄₀、V₄₅、V₅₀、V₅₅ 和 V₆₀ 差异均有统计学意义, 分别为 92.77% ± 20.64% vs 91.33% ± 20.55% ($P = 0.034$)、90.71% ± 23.03% vs 80.20% ± 21.50% ($P < 0.001$)、88.86% ± 24.69% vs 68.97% ± 23.06% ($P < 0.001$)、84.94% ± 26.46% vs 54.99% ± 21.99% ($P < 0.001$)、78.98% ± 27.46% vs 40.85% ± 17.13% ($P < 0.001$)、68.65% ± 26.59% vs 27.80% ± 12.25% ($P < 0.001$)、52.67% ± 23.15% vs 15.64% ± 7.53% ($P < 0.001$)、24.33% ± 13.58% vs 5.06% ± 3.59% ($P < 0.001$)、2.02% ± 4.24% vs 0.47% ± 0.91% ($P = 0.044$)。V₁₀、V₁₅ 和 V₆₅ 差异无统计

学意义 (Figure 3)。

2.4 淋巴结分期 N₀₋₁ 甲状腺剂量学分析

对于淋巴结分期为 N₀₋₁ 的患者, 两种计划中甲状腺的最小剂量、平均剂量、V₂₆、V₃₀、V₃₅、V₄₀、V₄₅、V₅₀ 和 V₅₅ 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。甲状腺的最大剂量、V₁₀、V₁₅、V₂₀、V₆₀ 和 V₆₅ 两种计划剂量差异无统计学意义 (Table 3)。

2.5 淋巴结分期 N₂₋₃ 甲状腺剂量学分析

对于淋巴结分期为 N₂₋₃ 的患者, 计划 2 中甲状腺的最大剂量、最小剂量、平均剂量均显著性降低,

Table 2 Differences in the dosimetric parameters of the target volumes between the two plans

Parameter	Plan 1	Plan 2	<i>t</i>	<i>P</i>
PTV _{nx}				
CI	0.969 ± 0.014	0.972 ± 0.019	-1.298	0.205
HI	1.062 ± 0.133	1.061 ± 0.013	2.900	0.100
D _{max} (Gy)	76.586 ± 1.141	76.629 ± 0.912	-0.455	0.653
D _{min} (Gy)	64.650 ± 4.031	64.844 ± 4.199	-2.399	0.230
V ₁₁₀ (%)	0.104 ± 0.436	0.026 ± 0.087	1.024	0.315
V ₉₅ (%)	96.875 ± 1.373	97.233 ± 1.861	-1.658	0.108
V ₉₃ (%)	99.854 ± 0.462	99.838 ± 0.549	0.934	0.358
PTV _{nd-L}				
CI	0.944 ± 0.182	0.940 ± 0.183	0.911	0.370
HI	1.052 ± 0.009	1.054 ± 0.014	-1.364	0.184
D _{max} (Gy)	73.030 ± 2.657	73.143 ± 2.664	-0.825	0.416
D _{min} (Gy)	63.311 ± 3.983	63.129 ± 3.973	0.835	0.411
V ₁₁₀ (%)	0.012 ± 0.038	0.067 ± 0.212	-1.000	0.343
V ₉₅ (%)	97.714 ± 1.423	97.404 ± 2.683	0.660	0.515
V ₉₃ (%)	99.972 ± 0.067	99.939 ± 0.106	1.158	0.051
PTV _{nd-R}				
CI	0.973 ± 0.015	0.971 ± 0.028	0.488	0.629
HI	1.056 ± 0.015	1.057 ± 0.018	-0.697	0.492
D _{max} (Gy)	73.307 ± 2.902	73.145 ± 2.813	0.913	0.370
D _{min} (Gy)	62.603 ± 4.199	62.783 ± 4.072	-1.615	0.118
V ₁₁₀ (%)	0	0		
V ₉₅ (%)	97.494 ± 1.425	97.309 ± 2.825	0.415	0.681
V ₉₃ (%)	99.944 ± 0.165	99.951 ± 0.152	-1.549	0.133
PTV1				
CI	0.984 ± 0.013	0.983 ± 0.014	1.029	0.312
HI	1.189 ± 0.023	1.189 ± 0.023	0.381	0.706
D _{max} (Gy)	77.276 ± 3.949	76.632 ± 0.912	0.912	0.370
D _{min} (Gy)	53.735 ± 3.973	53.685 ± 4.533	0.191	0.850
V ₉₅ (%)	98.309 ± 1.317	98.287 ± 1.416	0.300	0.767
V ₉₃ (%)	99.799 ± 0.593	99.874 ± 0.254	-0.746	0.462
PTV2				
CI	0.955 ± 0.135	0.950 ± 0.017	1.459	0.788
HI	1.336 ± 0.024	1.343 ± 0.026	-1.764	0.142
D _{max} (Gy)	76.683 ± 1.133	76.702 ± 0.904	-0.203	0.841
D _{min} (Gy)	32.948 ± 7.384	32.086 ± 9.065	1.621	0.116
V ₉₅ (%)	95.542 ± 1.339	95.005 ± 1.692	1.889	0.588
V ₉₃ (%)	99.303 ± 0.333	99.082 ± 0.423	2.425	0.017

V_{26} 、 V_{30} 、 V_{35} 、 V_{40} 、 V_{45} 、 V_{50} 及 V_{55} 也显著性降低 (P 均 <0.05), 而 V_{10} 、 V_{15} 、 V_{20} 、 V_{60} 和 V_{65} 两种计划间无统计学差异 (Table 4)。

3 讨论

甲状腺是人体最大的内分泌腺, 位于气管上部的两侧和喉下部, 后方平对第 5~7 颈椎, 分泌的甲状腺激素对生长发育、总能量消耗和底物利用至关重要^[7-8]。甲状腺功能减退的危害较大, 且需终身服药。放射性甲状腺功能减退重在预防, 随着放射治疗技术的不断进步, 甲状腺的照射体积和剂量越来越少, 在不增加局部区域复发率的同时尽可能地减少放疗相关的甲状腺功能减退的发生率。从本研究中可以看出, 参照 ICRU50 和 62 号报告进行鼻咽癌靶区勾画, 甲状腺剂量分布并没有达到计划剂量限制标准, 本研究根据鼻咽癌淋巴结沿颈静脉链区进行转移的规律, 对颈部靶区进行优化 (甲状腺出现的区域只勾画颈内静脉周围区域), 结果显示甲状腺平均剂量及 V_{45} 达到计划剂量限制标准, 虽然 V_{30} 未达剂量限制标准, 但优化后明显降低其百分体积, 接近剂量限制标准。因此, 我们考虑在不影响靶区适形指数和均匀性指数的情况下, 可以尝试

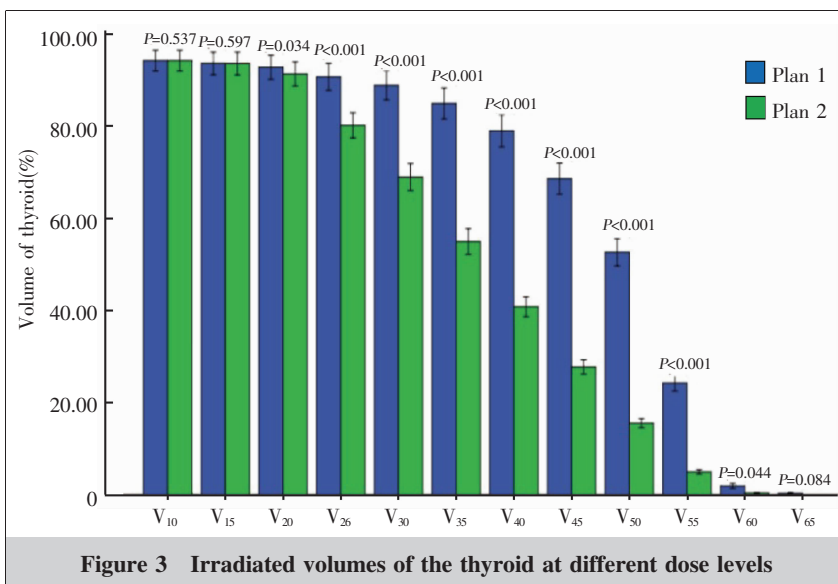


Figure 3 Irradiated volumes of the thyroid at different dose levels

对鼻咽癌患者颈部靶区进行优化, 进一步降低甲状腺受照剂量及体积, 从而降低放疗相关的甲状腺功能减退。

放疗相关甲状腺功能减退、甲状腺恶性肿瘤等对患者的生活质量造成严重影响^[10-12]。目前, 大量研究证实放疗相关甲状腺功能减退的发生率与甲状腺的受照剂量明显相关。Weissler 等^[13]指出放疗相关甲状腺功能低下的发生率取决于甲状腺的受照总剂量。周若骥等^[14]研究表明, 如果甲状腺区域放射野剂量 ≥ 50 Gy 时, 放疗相关甲状腺功能低下损伤发生率 $>50\%$ 。Grande 等^[15]研究发现, 在头颈部肿瘤调强放疗中, 接受 <60 Gy 的患者放疗相关甲状腺功能减

Table 3 Dosimetry analysis of thyroid with lymph node staging N₀₋₁

Index	Plan 1	Plan 2	t	P
$V_{10}(\%)$	93.54±21.44	93.50±21.55	1.000	0.341
$V_{15}(\%)$	93.10±22.87	92.99±23.12	1.406	0.190
$V_{20}(\%)$	92.77±20.64	91.33±20.55	1.715	0.117
$V_{26}(\%)$	90.71±23.03	80.20±21.50	3.956	0.003
$V_{30}(\%)$	88.86±25.07	63.24±21.23	5.408	<0.001
$V_{35}(\%)$	83.65±26.45	48.51±17.28	6.179	<0.001
$V_{40}(\%)$	75.96±26.29	36.09±13.61	6.811	<0.001
$V_{45}(\%)$	63.98±24.37	24.88±10.20	6.518	<0.001
$V_{50}(\%)$	47.71±21.03	14.19±5.86	5.878	<0.001
$V_{55}(\%)$	19.08±10.84	4.58±3.33	4.962	<0.001
$V_{60}(\%)$	0.79±2.06	0.37±0.81	0.901	0.387
$V_{65}(\%)$	0.04±0.09	0.04±0.10	-0.539	0.602
$D_{max}(\text{Gy})$	60.76±3.44	60.11±4.14	1.312	0.249
$D_{mean}(\text{Gy})$	44.82±11.11	34.75±8.11	7.524	0.004
$D_{min}(\text{Gy})$	26.73±10.80	18.42±6.47	4.052	<0.001

Table 4 Dosimetry analysis of thyroid with lymph node staging N₂₋₃

Index	Plan 1	Plan 2	t	P
$V_{10}(\%)$	94.64±15.65	94.65±15.63	-0.533	0.601
$V_{15}(\%)$	93.91±17.56	93.94±17.57	-0.425	0.676
$V_{20}(\%)$	92.82±19.07	91.91±18.86	1.413	0.176
$V_{26}(\%)$	90.28±22.67	82.21±20.71	2.663	0.017
$V_{30}(\%)$	88.86±25.18	72.47±24.01	3.371	0.004
$V_{35}(\%)$	85.72±27.20	58.94±24.01	4.759	<0.001
$V_{40}(\%)$	80.82±28.75	43.75±18.73	6.344	<0.001
$V_{45}(\%)$	71.50±28.15	29.59±13.30	7.167	<0.001
$V_{50}(\%)$	55.71±24.44	16.52±8.43	7.503	<0.001
$V_{55}(\%)$	27.53±14.36	5.35±3.80	6.885	<0.001
$V_{60}(\%)$	2.77±5.05	0.53±0.97	1.978	0.065
$V_{65}(\%)$	0.65±1.39	0.06±0.21	1.841	0.083
$D_{max}(\text{Gy})$	63.45±5.31	60.56±3.88	2.727	0.013
$D_{mean}(\text{Gy})$	47.63±12.21	36.97±7.47	5.906	<0.001
$D_{min}(\text{Gy})$	30.44±14.51	20.89±9.12	4.601	<0.001

退的发生率为22.4%，而患者接受>60 Gy的放疗剂量者高达56%。这与本研究结果类似，两种计划中所有患者的最大剂量均超过50 Gy，与颈部淋巴结是否转移无关。且对颈部靶区进行优化也不能使甲状腺的最大剂量降低至50 Gy以下，考虑与鼻咽癌必须给予的放疗剂量相关，因鼻咽癌低风险区域需要照射的剂量基本超过54 Gy。在头颈部肿瘤调强放疗中，60 Gy也是评估放疗相关甲状腺功能减退的指标。本研究显示，传统勾画方式，对甲状腺进行剂量限制，大于60 Gy的患者仍达55.2%，而对颈部靶区优化后，能降低最大剂量超过60 Gy的比例，且优化前后的最大剂量存在统计学差异($P=0.007$)，表明优化后能明显降低甲状腺的最大受照剂量，从而有可能降低放疗相关甲状腺功能减退的发生风险。

甲状腺功能减退的发生率与受照平均剂量相关。有研究显示，接受平均剂量低于30 Gy的患者其甲状腺功能减退的风险为12%~27%，接受平均剂量30~45 Gy的患者风险为40%^[8,16]。Zhai等^[5]对135例进行IMRT的鼻咽癌患者进行前瞻性研究，中位随访34.1个月，39例患者(28.9%)发生甲状腺功能减退。甲状腺平均剂量 ≥ 45 Gy的患者发生甲状腺功能减退的风险比接受较低平均剂量的患者高4.9倍，该作者建议平均剂量限制约为45 Gy。本研究发现，优化前甲状腺平均受照剂量的范围为13.18~69.97 Gy，优化后甲状腺平均受照剂量范围为12.20~46.40 Gy，超过40 Gy、45 Gy和50 Gy的比例明显下降，而平均剂量超过30 Gy比例相同。原始数据中显示两种计划中大部分患者的平均受照剂量超过30 Gy，只有3例患者的平均受照剂量低于30 Gy，考虑为该3例患者无颈部淋巴结转移，只进行上颈部放疗，甲状腺平均受照剂量明显降低。只要出现颈部淋巴结转移，无论是否进行优化，甲状腺平均受照剂量都很难控制在30 Gy内。国外研究显示，当平均受照剂量大于45 Gy时，甲状腺功能减退的风险大幅度增长，而进行优化后超过45 Gy所占比例由79.3%降至3.4%，且两种计划中的平均剂量也存在差异，分别为 (46.567 ± 11.687) Gy vs (36.129 ± 7.655) Gy ($P<0.001$)，说明传统勾画时，即便对甲状腺进行剂量限制，因颈部靶区涉及甲状腺，平均剂量均值未控制在45 Gy以下。对靶区进行优化可明显降低平均剂量，平均剂量均值低于45 Gy，从而减少

放疗相关的甲状腺功能减退的发生率。

研究表明，甲状腺不同放疗剂量所占体积百分比是放疗相关的甲状腺功能减退的预测因子。Celia等^[4]研究显示， V_{30} 是引起放疗相关的甲状腺功能减退的独立预测因子。当 $V_{30}>62.5\%$ 时放射性甲状腺功能减退的发生率比 $V_{30}\leq 62.5\%$ 时增加6倍。Zhai等^[5]对135例进行IMRT的鼻咽癌进行前瞻性研究，结果显示，甲状腺 $V_{45}<0.5$ 和 $V_{50}<0.35$ 显著性降低放疗相关的甲状腺功能减退的发生率。鼻咽癌在IMRT后甲状腺功能减退的发生率随时间延长而持续增加。该作者建议在计划优化时，将甲状腺 V_{45} 降至0.5， V_{50} 降至0.35。Sommat等^[17]对102例IMRT的鼻咽癌进行研究发现，患者 $V_{40}>85\%$ 的甲状腺功能减退累积发生率显著性高于 $V_{40}\leq 85\%$ 患者。Zhou等^[18]分析206例已行放射治疗的鼻咽癌患者，提取剂量一体积直方图数据，建立了逻辑回归分析模型以识别与2年内发生的放射性甲状腺功能减退相关的预测因子，结果显示甲状腺 $V_{50}>24\%$ 的患者放射性甲状腺功能减退发生率为54.55%，甲状腺 $V_{50}\leq 24\%$ 的患者为34.15%，差异有统计学意义。Huang等^[19]对345例接受IMRT治疗的鼻咽癌患者进行回顾性研究，平均随访时间45.2个月，定期监测IMRT前后基于血清的甲状腺功能评估，分析甲状腺剂量体积参数与放射性甲状腺功能减退风险的关系，结果显示当 $V_{25}\leq 60\%$ ， $V_{35}\leq 55\%$ 和 $V_{45}\leq 45\%$ 时，放射性甲状腺功能减退发生率明显降低，该作者建议在不影响靶区覆盖的情况下将 V_{25} 、 V_{35} 和 V_{45} 分别限制在60%、55%和45%范围内。王冬青等^[20]对28例进行IMRT的头颈部肿瘤研究发现， $V_{40}>80\%$ 是发生放疗相关的甲状腺功能减退高风险因素。冉俊涛等^[3]对Ⅲ~Ⅳ期进行IMRT的10例鼻咽癌进行甲状腺剂量限制，结果显示，在靶区和其他危及器官处方剂量和剂量限制不受影响情况下，与未进行甲状腺剂量限制对比，可显著性降低甲状腺 V_{40} 、 V_{50} 、 V_{55} 、 V_{60} 、中位剂量、平均剂量和最小剂量，表明IMRT能降低甲状腺受照射剂量。但是甲状腺剂量分布均无法达到 $V_{30}<62.5\%$ 和 $V_{45}<50\%$ 的限量标准。本研究中，甲状腺 V_{30} 优化前后值分别为 $88.86\% \pm 24.69\%$ 和 $68.97\% \pm 23.06\%$ ($P<0.001$)，虽然优化后未达限制标准，但优化后的 V_{30} 明显降低。甲状腺 V_{45} 在优化前后分别为 $68.65\% \pm 26.59\%$ 和 $27.80\% \pm 12.25\%$ ($P<$

0.001)。可见,如果未行颈部靶区优化,与其他研究结果类似, V_{45} 体积百分比超过限制值;而进行靶区优化后可达限制标准,从而减少放疗相关的甲状腺功能减退的发生率。

综上所述,鼻咽癌的调强放射治疗中,在保证靶区足够放疗剂量的情况下对颈部临床靶区优化,可降低甲状腺受照剂量和受照体积,从而减少放疗相关的甲状腺功能减退的发生率。

参考文献:

- [1] Lu H, Peng L, Yuan X, et al. Concurrent chemoradiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a treatment paradigm also applicable to patients in Southeast Asia[J]. *Cancer Treat Rev*, 2009, 35(4): 345–353.
- [2] Lu H, Yao M. The current status of intensity-modulated radiation therapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2008, 34(1): 27–36.
- [3] 冉俊涛, 傅松波, 刘志强, 等. 鼻咽癌调强放疗甲状腺剂量分布的比较研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(12): 951–953.
Ran JT, Fu SB, Liu ZQ, et al. Comparison of dose distribution in thyroid gland during intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2015, 22(12): 951–953.
- [4] Cella L, Conson M, Caterino M, et al. Thyroid V30 predicts radiation-induced hypothyroidism in patients treated with sequential chemo-radiotherapy for Hodgkin's lymphoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(5): 1802–1808.
- [5] Zhai RP, Kong FF, Du CR, et al. Radiation-induced hypothyroidism after IMRT for nasopharyngeal carcinoma: clinical and dosimetric predictors in a prospective cohort study[J]. *Oral Oncol*, 2017, 68: 44–49.
- [6] Bree Id, van Hinsberg MG, van Veelen LR. High-dose radiotherapy in inoperable nonsmall cell lung cancer: comparison of volumetric modulated arc therapy, dynamic IMRT and 3D conformal radiotherapy[J]. *Med Dosim*, 2012, 37(4): 353–357.
- [7] Feuvret L, Noël G, Mazeron JJ, et al. Conformity index: a review[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(2): 333–342.
- [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] Utiger RD. Thyrotropin-releasing hormone and thyrotropin secretion[J]. *J Lab Clin Med*, 1987, 109(3): 327–335.
- [10] Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, et al. Radiotherapy-induced thyroid disorders[J]. *Cancer Treat Rev*, 2004, 30(4): 369–384.
- [11] Tell R, Lundell G, Nilsson B, et al. Long-term incidence of hypothyroidism after radiotherapy in patients with head-and-neck cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(2): 395–400.
- [12] Tell R, Sjödin H, Lundell G, et al. Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 39(2): 303–308.
- [13] Weissler MC, Berry BW. Thyroid-stimulating hormone levels after radiotherapy and combined therapy for head and neck cancer[J]. *Head Neck*, 1991, 13(5): 420–423.
- [14] 周若骥, 胡春燕, 喻林, 等. 具有基底细胞样特征的乳腺实体型腺样囊性癌的临床病理学观察[J]. *中华病理学杂志*, 2012, 41(12): 803–807.
Zhou RJ, Hu CY, Yu L, et al. Solid variant of mammary adenoid cystic carcinoma with basaloid features: a clinicopathologic and immunohistochemical study[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2012, 41(12): 803–807.
- [15] Grande C. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer: multivariate analysis of risk factors [J]. *Radiother Oncol*, 1992, 25(1): 31–36.
- [16] Kuten A, Lubochitski R, Fishman G, et al. Postradiotherapy hypothyroidism: radiation dose response and chemotherapeutic radiosensitization at less than 40 Gy[J]. *Surg Oncol*, 1996, 61(4): 281–283.
- [17] Sommat K, Ong WS, Hussain A, et al. Thyroid V40 predicts primary hypothyroidism after intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 98(3): 574–580.
- [18] Zhou L, Chen J, Shen W, et al. Thyroid V50 is a risk factor for hypothyroidism in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiation therapy: a retrospective study[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1): 68.
- [19] Huang CL, Tan HW, Guo R, et al. Thyroid dose-volume thresholds for the risk of radiation-related hypothyroidism in nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy—a single-institution study[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(16): 6887–6893.
- [20] 王冬青, 翟利民, 高敏, 等. 头颈部肿瘤调强放射治疗后甲状腺功能减退的临床参数和剂量影响因素[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2014, 34(3): 201–205.
Wang DQ, Zhai LM, Gao M, et al. Clinical and dosimetric factors for radiation-induced hypothyroidism following intensity-modulated radiotherapy in patients with head-and-neck cancer[J]. *Chinese Journal of Radiological Medicine and Protect*, 2014, 34(3): 201–205.