

## 鼻咽癌调强放射治疗后放射诱发肿瘤发生风险的预测分析

习勉,梁健,孙文钊,邓小武,刘孟忠,张黎

华南肿瘤学国家重点实验室//中山大学肿瘤防治中心放射治疗科,广东 广州 510060

**【摘要】目的:**比较分析鼻咽癌常规放疗与调强放射治疗(IMRT)时正常器官的等效剂量,预测鼻咽癌放疗后放射诱发肿瘤(RIM)的发病风险。**方法:**选择80例鼻咽癌患者的影像资料,在Monaco治疗计划系统为每例患者模拟两套放疗计划:常规二维放疗与IMRT。采用蒙特卡罗算法计算照射野内正常器官的吸收剂量;将治疗计划传输至直线加速器,把射野移植到拟人验证模体,使用热释光剂量探测器测量射野外正常器官的散射剂量。综合分析不同放疗技术条件下各正常器官的等效剂量,与辐射致癌风险预测系数相结合,计算RIM发生风险值。**结果:**根据ICRP辐射致癌风险预测系数,结合各器官的平均等效剂量数据,鼻咽癌IMRT治疗后的全身各器官RIM的总发生风险为10.2%,显著高于常规放疗的5.9%,是后者的1.73倍( $P=0.007$ )。**结论:**鼻咽癌IMRT治疗后各器官RIM的总发生风险预测值显著高于常规放疗,需要引起临床重视。

**【关键词】**鼻咽癌;调强放射治疗;常规二维放疗;放射诱发肿瘤

**【中图分类号】**R739.63

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2016)01-0006-04

## Predicted risk of radiation-induced malignancy after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma

XI Mian, LIANG Jian, SUN Wen-zhao, DENG Xiao-wu, LIU Meng-zhong, ZHANG Li

State Key Laboratory of Oncology in South China/Department of Radiation Oncology, Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China

**Abstract: Objective** To compare and analyze the equivalent dose of normal organs in intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and conventional two-dimensional radiotherapy (2DRT) for nasopharyngeal carcinoma (NPC); to predict the risk of radiation-induced malignancies (RIM) after radiotherapy. **Methods** Imaging data of 80 NPC patients were selected; both 2DRT and IMRT plans were designed for each patient in Monaco treatment planning system. The absorbed doses of normal organs in radiation fields were determined by using Monte Carlo calculations. The treatment plans were transferred into linear accelerator, and the radiation fields were moved into humanoid phantom. The dispersion doses of normal organs outside the fields were determined by using thermoluminescent dosimeter measurements. The predicted RIM risks were calculated by comprehensively analyzing the equivalent dose of normal organs under different radiotherapy conditions and RIM risk prediction coefficients. **Results** According to RIM risk prediction coefficients and the mean equivalent dose of normal organs, the total RIM risks of organs were respectively 10.2%, 5.9% in IMRT and 2DRT for NPC. The total risk of IMRT plan was 1.73 times that of 2DRT. **Conclusion** The predicted total RIM risk of IMRT for NPC is significantly higher than that of 2DRT, which should arouse clinical attention.

**Key words:** nasopharyngeal carcinoma; intensity-modulated radiotherapy; conventional two-dimensional radiotherapy; radiation-induced malignancy

**【收稿日期】**2015-11-25

**【基金项目】**国家自然科学基金(81201748);广东省科技计划项目(2012B061700083)

**【作者简介】**习勉,女,博士,主治医师,研究方向:肿瘤放射治疗。  
Tel: 020-87343385; E-mail: ximian@sysucc.org.cn。

**【通信作者】**张黎,男,硕士,高级工程师,研究方向:肿瘤放射物理学。Tel: 020-87343089; E-mail: zhangli7@sysucc.org.cn。

## 前言

鼻咽癌是我国常见的恶性肿瘤之一,放射治疗为其主要治疗方法。20世纪90年代之前,由于受制于落后的影像诊断技术和放疗设备,鼻咽癌常规放疗后5年生存率仅40%~60%<sup>[1]</sup>。近年来,随着放疗技术和治疗设备的不断发展,调强适形放射治疗

(IMRT)得到了广泛应用,已替代常规放疗成为鼻咽癌的主流放疗技术。研究显示,与二维常规放疗(2DRT)相比,IMRT显著提高了鼻咽癌的局控率,延长了生存期,5年生存率可达82.1%~83.3%<sup>[2-3]</sup>。然而需要注意的是,射线可以杀灭肿瘤,但亦可以诱发肿瘤<sup>[4]</sup>。对于获得长期生存的鼻咽癌患者,放射诱发肿瘤(Radiation-induced Malignancy, RIM)的发生是一个不容忽视的临床问题<sup>[5]</sup>。IMRT较常规放疗具备显著的剂量学优势,但由于散射、漏射的增多和正常组织低剂量受照体积的显著增加,是否会增加RIM的发生风险呢?由于IMRT应用时间尚短,目前不能通过流行病学调查得到IMRT对RIM发病风险影响的确切答案。本研究拟通过蒙特卡罗计算法和热释光剂量探测系统比较分析常规放疗、IMRT治疗鼻咽癌时正常器官的等效剂量,预测鼻咽癌放疗后RIM的发病风险,为鼻咽癌临床诊治过程中放疗方案和随访策略的选择提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例选择

在资料库中随机选取既往在中山大学肿瘤防治中心放疗科收治的无远处转移成年鼻咽癌初治患者80例,其中I、II、III、IVa期患者各20例,男女性别比例1:1。所有患者均具备完整的MRI和CT全身定位影像学资料。

### 1.2 靶区和正常组织勾画

将80例患者的CT图像导入Monaco 3.0(CMS, Elekta)治疗计划系统(TPS)。大体肿瘤体积(GTV)、临床靶体积(CTV)、计划靶体积(PTV)的定义遵循ICRU62号报告,采用本中心现行的靶区标准,参见《中山大学肿瘤防治中心鼻咽癌单病种执行规范》:GTV<sub>nx</sub>参照MRI、增强CT及临床检查,定义为临床检查或影像学可见的肿瘤区域,剂量68 Gy/30F;GTV<sub>nd</sub>定义为临床检查或影像学观察到的肿大淋巴结,剂量64~66 Gy/30F;CTV1:由GTV向前、上、下、双侧方向各外扩0.5~1.0 cm及向后0.2~0.3 cm的区域,包括鼻咽的全部黏膜层及其下方0.5 cm,剂量60 Gy/30F;CTV2:由CTV1向前、上、下、双侧方向各外扩0.5~1.0 cm及向后0.2~0.3 cm的区域,包括颈部淋巴引流区,剂量54 Gy/30F。PTV为相应的GTV或CTV在三维各方向均匀外扩3 mm。危及器官包括:颞叶、垂体、视交叉、视神经、晶体、眼球、脊髓、脑干、下颌骨、颞颌关节、舌、喉、腮腺、中耳、甲状腺等。其他需勾画的正常组织包括肝、胃、肾、肺、食管、膀胱、

肠道、皮肤等,用以剂量测定。

### 1.3 放疗计划设计与蒙特卡罗剂量计算

在Monaco 3.0 TPS为每例患者设计2套放疗计划:二维常规和IMRT计划,采用Elekta Synergy直线加速器6 MV-X线。采用蒙特卡罗(Monte Carlo, MC)剂量算法分析不同治疗技术条件下照射野内各正常器官的吸收剂量 $D_T$ (pri, 2DRT)、 $D_T$ (pri, IMRT)。

2DRT:面颈联合野+颈前切线野,剂量36 Gy/18F;面颈联合缩野照射+颈前切线野,剂量14 Gy/7F;改用面颈分野±阳性淋巴结区域的颈部小野,剂量16~20 Gy至根治量,可根据患者的具体病情适当调整。IMRT:采用9野共面均匀分布固定野照射技术,根据剂量体积直方图、断层剂量分布评价优化治疗计划。剂量学评价标准参考RTOG推荐的IMRT参数表(ASTRO, 2009)。

### 1.4 模体测量散射剂量

(1)将上述治疗计划传输至Elekta Synergy直线加速器,将射野移植到RANDO验证模体(The Phantom Laboratory, Salem, NY),见图1。(2)热释光剂量探测仪(TLD-100, Bicron, Solon)测量范围:CT扫描范围的远端,每5 cm为一个测量层面,远端为射野中心点外60 cm。TLDs放置于每个层面的体中线及其两侧旁开5 cm的位置。(3)使用专用的TLD刻度二维水箱进行TLD刻度,测量入射标定因子和出射标定因子。(4)根据TLD剂量系统(Littlemore, SCI)读出并计算射野外各正常器官的平均散射剂量 $D_T$ (str, 2DRT)、 $D_T$ (str, IMRT)。



图1 RANDO验证模体剂量测量示意图

Fig.1 Dosimetric measurement in a RANDO humanoid verification phantom

### 1.5 计算器官等效剂量与RIM风险预测值

对于解剖部位在射野边缘的器官,将TPS中正常器官的吸收剂量与TLD中测量的散射剂量根据体积的比例相应叠加,计算其累积受照剂量 $D_T$ (pri+str, 2DRT)、 $D_T$ (pri+str, IMRT)。根据下述公式,计算各

器官的等效剂量  $H_T$ ,  $H_T=W_R D_T$  ( $W_R$  为辐射权重因子, 参考NCRP美国国家放射防护委员会1993报告推荐的赋值)。将等效剂量数据( $H_T$ )与ICRP/NRC提供的辐射致癌风险预测系数相结合, 计算相应的RIM发生风险值( $I_T$ ),  $I_T=(I_T/H_T)H_T$ , 其中  $I_T/H_T$  为风险系数, 参考ICRP 2005<sup>[6]</sup>。

### 1.6 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件, 不同计划平均等效剂量差异的比较使用配对  $t$  检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

表1 鼻咽癌常规放疗、IMRT治疗后各正常器官的平均等效剂量

Tab.1 Mean equivalent doses of normal organs after 2DRT and IMRT for NPC

Organ or tissue	2DRT	IMRT	$t$ value	$P$ value
GTVnx	71.89	73.99	-2.259	0.027
GTVnd	67.91	68.53	-1.106	0.272
CTV1	66.35	67.13	-0.630	0.531
CTV2	57.83	57.45	0.384	0.702
Eye	33.12	22.76	-84.723	<0.001
Thyroid gland	27.93	35.46	0.449	0.655
Parotid	59.62	32.69	303.155	<0.001
Tongue	19.60	29.01	-105.894	<0.001
Middle ear	64.38	50.27	158.851	<0.001
Mandible	59.14	50.23	100.266	<0.001
Lung	1.54	3.14	-17.983	<0.001
Esophagus	2.35	3.20	-4.646	<0.001
Liver	0.48	1.59	-18.341	<0.001
Kidney	0.37	1.12	-11.971	<0.001
Stomach	0.39	1.32	-15.366	<0.001
Colon	0.31	1.10	-12.608	<0.001
Bladder	0.11	0.27	-2.582	0.012
Skin	0.37	1.06	-11.40	<0.001
Whole body	1.79	3.38	-17.871	<0.001

Note: NPC: Nasopharyngeal carcinoma; IMRT: Intensity-modulated radiotherapy; 2DRT: Conventional two-dimensional radiotherapy; RIM: Radiation-induced malignancy; GTV: Gross tumor volume; CTV: Clinical target volume

### 2.2 RIM风险预测值

根据ICRP 2005版的辐射致癌风险预测系数, 将各器官的平均等效剂量数据( $H_T$ )与其相结合, 鼻咽癌IMRT治疗后的全身各器官RIM总发生风险为10.2%, 显著高于常规放疗的5.9%, 是后者的1.73倍( $P=0.007$ )。

## 3 讨论

RIM是放射导致的严重远期并发症, 潜伏期较长,

### 2.1 各器官等效剂量

表1显示鼻咽癌2DRT、IMRT治疗后各正常器官的平均等效剂量。对于解剖部位在射野内或射野边缘的器官, 等效剂量主要来源于TPS中MC方法计算的吸收剂量  $D_T(\text{pri})$ ; 对于远离射野的正常器官, 其等效剂量主要基于TLD剂量系统测量的散射剂量  $D_T(\text{str})$ 。由表1可见, 对于眼球、腮腺、中耳、下颌骨等位于射野内或射野边缘的器官, IMRT计划的等效剂量均低于常规二维计划; 而对于肝、肾、肺、胃、肠道、膀胱等距离头颈部较远的器官, 由于IMRT散射漏射的增多, IMRT计划的等效剂量均显著高于常规放疗( $P<0.05$ )。

从放射治疗结束到RIM发生的中位潜伏期为7.6~17.0年<sup>[4,7]</sup>。多项研究显示, 头颈部鳞癌患者RIM的发病率约10%~20%<sup>[8]</sup>。由于鼻咽癌具有特殊的生物学特性, RIM的发病率相对较低, 为0.04%~7%<sup>[5,9-11]</sup>。随着鼻咽癌治疗疗效的提高, 大多数患者可获得长期生存, 而RIM的发病率必然随之增加, 已成为影响患者生存和生活质量的重要因素, 因此越来越受到临床医生的重视。



Teo等<sup>[12]</sup>对1984~1989年期间在该院接受2DRT的903例鼻咽癌患者进行跟踪调查,共19例患者发生RIM,其中头颈部8例,舌癌的5年累积发病率为0.3%,显著高于人群发病率。Wang等<sup>[13]</sup>对台湾1549例鼻咽癌患者的随访显示,共39例发生RIM,其中18例位于头颈部。Kong等<sup>[14]</sup>对326例鼻咽癌的研究显示,RIM的5年累积发病率为1.2%,但随访期较短,中位随访期仅5.6年。由上述数据可见,各中心所报道的鼻咽癌放疗后RIM发病率差异较大,且病例数相对较少,随访期长短不一。依托于鼻咽癌——“广东瘤”这一优势病种,本院对1964~2003年共40年间39118例初治鼻咽癌放疗后发生RIM的患者进行了大规模的回顾性分析,随访结果显示,共419例患者符合RIM的诊断,中位潜伏期为9.5年(3.1~30.2年),粗发病率为1.07%,其中228例RIM发生于头颈部,包括53例诱发肉瘤和175例诱发癌,其余常见的肿瘤部位主要包括肺、胃肠道、皮肤等<sup>[5]</sup>。需要注意的是,目前国内外文献中有关鼻咽癌放疗后RIM发生风险的数据资料均来源于常规放疗技术。随着治疗设备和放疗方式的巨大改变,上述发病率很可能并不适用于近年以及将来接受IMRT治疗的鼻咽癌患者。但是,IMRT应用于鼻咽癌的治疗目前仅约10年,且前期由于资源有限、价格昂贵和需要严格的质量控制等原因,并未在国内外广泛开展,因此近年内笔者无法通过流行病学研究得到IMRT治疗后RIM的实际发病率,但可以通过剂量学研究以预测RIM的发生风险。

低剂量辐射致癌效应是近年来的研究热点之一。与常规2DRT相比,IMRT可明显改善靶区剂量的适形性,提高靶区的照射剂量,同时可更好地保护靶区周围正常组织。但是,IMRT也具有两个显著的缺点,存在一定的隐患:其一,因IMRT需要多个小子野进行照射,显著增加了靶区外正常器官的低剂量受照体积;其二,IMRT通过调节后的子野以等中心方式传输特定剂量,光子利用效率较低,治疗跳数增多,是常规放疗的2~3倍,同时分次治疗时间延长,因此散射和漏射到人体的放射剂量将不可避免的会增加。本剂量学研究显示,IMRT可以更好地保护射野内的正常器官如腮腺、眼球、中耳、下颌骨等,但也确实普遍增加了射野外正常组织的散射剂量。Hall等<sup>[15]</sup>报道,由于IMRT导致的跳数增多和散射漏射的增加,与3DCRT相比,肿瘤患者发生RIM的风险可能会增高0.75倍,与本研究Yoon等<sup>[16]</sup>的结论基本一致。

综上所述,本研究显示通过MC计算法和TLD剂量探测系统综合分析鼻咽癌放疗后正常器官的等效剂量,IMRT治疗后RIM的总发生风险预测值显著高于常规放疗技术,需要引起临床的重视。由于本

研究的结果是基于剂量学研究的理论数值,尚需要临床长期随访结果的证实。

## 【参考文献】

- [1] LEE A W, POON Y F, FOO W, et al. Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: overall survival and patterns of failure [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 23(2): 261-270.
- [2] OU X, ZHOU X, SHI Q, et al. Treatment outcomes and late toxicities of 869 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with definitive intensity modulated radiation therapy: new insight into the value of total dose of cisplatin and radiation boost [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35): 38381-38397.
- [3] LAI S Z, LI W F, CHEN L, et al. How does intensity-modulated radiotherapy versus conventional two-dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(3): 661-668.
- [4] TUBIANA M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 91(1): 4-15.
- [5] XI M, LIU S L, ZHAO L, et al. Prognostic factors and survival in patients with radiation-related second malignant neoplasms following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e84586.
- [6] ICRP. Biological and epidemiological information and health risks attributable to ionizing radiation: a summary of judgments for the purposes of radiological protection of humans [C]. ICRP 11/109/05, 2005.
- [7] KUMAR S. Second malignant neoplasms following radiotherapy [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2012, 9(12): 4744-4759.
- [8] TODA K, SHIBUYA H, HAYASHI K, et al. Radiation-induced cancer after radiotherapy for non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck: a retrospective study [J]. *Radiat Oncol*, 2009, 4: 21.
- [9] XI M, LIU M Z, WANG H X, et al. Radiation-induced sarcoma in patients with nasopharyngeal carcinoma: a single-institution study [J]. *Cancer*, 2010, 116(23): 5479-5486.
- [10] GOGGINS W B, YU I T, TSE L A, et al. Risk of second primary malignancies following nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong [J]. *Cancer Causes Control*, 2010, 21(9): 1461-1466.
- [11] LIN C, LIN S W, WENG S F, et al. Risk of second primary malignancies after nasopharyngeal carcinoma: a population-based cohort study in Taiwan [J]. *Head Neck*, 2014, 36(2): 209-214.
- [12] TEO P M, CHAN A T, LEUNG S F, et al. Increased incidence of tongue cancer after primary radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma—the possibility of radiation carcinogenesis [J]. *Eur J Cancer*, 1999, 35(2): 219-225.
- [13] WANG C C, CHEN M L, HSU K H, et al. Second malignant tumors in patients with nasopharyngeal carcinoma and their association with Epstein-Barr virus [J]. *Int J Cancer*, 2000, 87(2): 228-231.
- [14] KONG L, LU J J, HU C, et al. The risk of second primary tumors in patients with nasopharyngeal carcinoma after definitive radiotherapy [J]. *Cancer*, 2006, 107(6): 1287-1293.
- [15] HALL E J, WU C S. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(1): 83-88.
- [16] YOON M, AHN S H, KIM J, et al. Radiation-induced cancers from modern radiotherapy techniques: intensity-modulated radiotherapy versus proton therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77(5): 1477-1485.