

## 鼻咽癌自适应放疗时腮腺保护的研究进展

周祥, 张书旭

广州医科大学附属肿瘤医院放疗中心, 广东 广州 510095

**【摘要】目的:**探讨鼻咽癌自适应放疗时腮腺保护的研究进展。**方法:**分析鼻咽癌调强放疗腮腺保护存在的问题,进而讨论鼻咽癌自适应放疗时腮腺保护的相关研究。**结果:**随着鼻咽癌放疗剂量增加,腮腺体积逐渐下降,解剖位置发生内移和受照剂量逐渐增高,这些与患者摆位误差、体质量下降、腮腺初始体积、腮腺初始计划平均受照剂量相关,而且鼻咽癌在放疗第15次或者20次的时候重新计划能有效地保护腮腺。**结论:**适时重修计划能降低腮腺受照剂量,减轻相关副反应。

**【关键词】**鼻咽癌;腮腺保护;调强放射治疗;自适应放射治疗

**【中图分类号】**R730.44

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2016)03-0258-04

## Research progress of parotid gland protection in adaptive radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma

ZHOU Xiang, ZHANG Shu-xu

Radiotherapy Center, Affiliated Cancer Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China

**Abstract: Objective** To discuss on the research progress of parotid gland protection in the adaptive radiotherapy (ART) for nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** The existing problems of parotid gland protection in intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for NPC were analyzed, and the related researches of parotid gland protection in ART for NPC were discussed in the paper. **Results** With the increase of radiation dose, the volume of parotid gland decreased gradually; the anatomical structure moved to interior; the exposure dose increased gradually. All the results were related with the setup errors, weight loss, the initial volume of parotid gland, and the mean exposure dose of parotid gland in initial plans. And the parotid gland was effectively protected by re-planning at the 15<sup>th</sup> or 20<sup>th</sup> fraction during the radiotherapy for NPC. **Conclusion** Re-planning at the appropriate time can reduce the exposure dose of parotid gland and the related side-effect.

**Key words:** nasopharyngeal carcinoma; parotid gland protection; intensity-modulated radiotherapy; adaptive radiotherapy

### 前言

鼻咽癌是头颈部最常见的恶性肿瘤之一。调强放射治疗(Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT)不但能提高靶区的适形度,还能保护腮腺、脑

干、脊髓等危及器官,在控制肿瘤的同时减轻早期反应,改善患者生活质量已经成为鼻咽癌的主要放疗方式<sup>[1-2]</sup>。但是随着IMRT次数的增加,原发灶和转移淋巴结体积逐渐减小,正常组织腮腺体积也不断减小,导致其累积受照射剂量增加<sup>[3-4]</sup>。腮腺作为人体唾液分泌的最大器官,在鼻咽癌放疗后功能受损,导致患者不同程度的口干,将引起一系列的并发症如龋齿、真菌感染、口腔溃疡、吞咽困难、味觉丧失、语言发音功能受限,这些都严重影响了患者的日常生活和生存质量。随着患者生存期延长,如何保护腮腺等危及器官和改善患者预后问题,也成为鼻咽癌患者放疗重点考虑的因素。在IMRT基础上,有学者提出自适应放疗(Adaptive Radiation Therapy, ART),

**【收稿日期】**2015-10-25

**【基金项目】**广东省教育厅特色创新项目(2014KTSCX104);广东省科技计划项目(2013B021800274);广东省教育厅科技创新项目(2013KJJCX0152)。

**【作者简介】**周祥(1988-),男,硕士研究生,主要研究方向:肿瘤自适应放疗。E-mail:925888079@qq.com。

**【通信作者】**张书旭(1968-),男,博士,教授,主任技师,博士生导师,主要研究方向:肿瘤放射物理学和医学图像应用。E-mail:gthzxs@163.com

它是一种以图像引导放疗为基础的新型放疗模式,利用在线或者离线影像装置来判断摆位误差、肿瘤大小形态及正常组织解剖位置情况,进而分析分次治疗与原计划之间剂量学差异,对原计划进行相应的调整<sup>[5]</sup>。为了更好地保护腮腺等危及器官,临床医生根据个体情况在适当的时期重新制定计划,本文分析鼻咽癌 ART 时保护腮腺的研究进展。

## 1 鼻咽癌 IMRT 中腮腺保护存在的问题

IMRT 使高剂量线与靶区形状在三维空间上基本一致,跟常规放疗相比能提高靶区剂量,降低周围组织的受照剂量,达到精确放疗的目的。相关研究表明 IMRT 可以提高鼻咽癌局部控制率和总生存率,降低正常组织并发症概率<sup>[6-7]</sup>。然而分次照射中存在不可避免的摆位误差,而且随着 IMRT 次数增加,肿瘤靶区和转移淋巴结退缩,腮腺体积不断减小以及解剖结构发生位移,腮腺受照剂量逐渐增加。

### 1.1 摆位误差和体质量下降对腮腺受照剂量的影响

尽管鼻咽癌在放疗中有相应的体位固定装置,但临床研究发现治疗分次间仍存在摆位误差。Wang 等<sup>[8]</sup>使用在线锥形束 CT(CBCT)评估鼻咽癌 IMRT 中摆位误差及其引起的剂量学变化情况,经 CBCT 在线校正后,三维空间上的系统误差和随机误差分别降低 0.7~0.8 mm 和 0.4~0.5 mm,如不校正摆位误差,左、右腮腺剂量分别增加 7.8、8.5 Gy。同时靶区出现漏照,大体肿瘤靶区(GTV) $D_{95}$ 减少了 4 Gy,临床靶区(CTV) $D_{95}$ 减少了 5.6 Gy。王鑫等<sup>[9]</sup>通过设置 2、5 mm 的等中心的偏移:当系统摆位误差设置为 2 mm 时,脊髓和脑干剂量增加超过原有计划 5% 的机会为 6.3% 和 4.2%,左、右腮腺超过 10% 的机会为 12.5%、8.3%;当摆位误差设置为 5 mm 时,脊髓、脑干、左腮腺、右腮腺剂量增加,超过原有计划 10% 的机会分别为 10.4%、14.6%、31.2%、25.0%。与脊髓和脑干相比,腮腺受照剂量受系统摆位误差的影响更大,而且误差越大对剂量分布的影响越明显。

Ahamad 等<sup>[10]</sup>指出腮腺体积、受照剂量和体质量变化之间存在相关性:体质量每下降 10%,左、右侧腮腺受到的平均剂量分别增加 6.1 和 2.1 Gy,受照剂量超过 24 和 30 Gy 的腮腺体积分别为 10% 和 5.1%。王鑫等<sup>[9]</sup>通过体质量变化与腮腺评估指标的相关性分析显示体质量下降百分数与腮腺平均受照剂量减少相关。还有相关文章报道腮腺的体积减小和中心内侧移位与放疗过程中患者的体质量下降有明显的相

关性<sup>[11-12]</sup>。所以可以根据患者体质量的变化来确定放射治疗计划的修正时机,从而更好地保护腮腺。

### 1.2 IMRT 放疗过程中腮腺解剖体积和位置变化

腮腺是对放射线敏感的器官,在鼻咽癌 IMRT 治疗过程中,随着放疗次数增加,腮腺体积和位移发生显著的变化。李媛媛等<sup>[13]</sup>通过观察经 IMRT 的 15 例鼻咽癌患者:左、右腮腺体积在放疗 15、28 次分别缩小 17%、22% 和 16%、25%,左、右腮腺内外界向体中线移位,进而导致双侧腮腺的平均受照射剂量增高。Lu 等<sup>[14]</sup>将 12 例鼻咽癌患者在放疗 25 次后重新扫描 CT,与初始定位 CT 相比,左、右侧腮腺分别明显缩小  $35.1\% \pm 20.1\%$  和  $24.6\% \pm 11.9\%$ 。黄慧娟<sup>[11]</sup>发现左、右侧腮腺体积在放疗结束时分别减少  $39.8\% \pm 14.4\%$  和  $37.4\% \pm 15.5\%$ ;左腮腺质心向中线明显位移了  $(0.27 \pm 0.25)$  cm,右腮腺质心向中线明显位移  $(0.31 \pm 0.19)$  cm。

Barker 等<sup>[15]</sup>研究 14 例头颈放疗的患者,发现腮腺体积每天分别退缩 0.2、0.19 cm<sup>3</sup>,并在放疗结束后几何中心发生了大约 3 mm 的位移。施林心<sup>[16]</sup>研究发现左、右腮腺体积较放疗前平均缩小了 39.41% (23.21%~58.57%)、35.48% (11.32%~53.76%),而且双侧腮腺的外侧界向中心平均位移 4.5 (1.6~9.2) mm,腮腺体积在前 1/3 治疗时间段较后 2/3 治疗时间段缩小更为明显。

鼻咽癌接受 IMRT 治疗时,左、右侧腮腺随着受照剂量增加,体积逐渐退缩,腮腺内外界普遍向体中线移位,内移至高量区,将导致受照剂量明显高于初始计划。如果不重新计划,放疗引起的腮腺损伤带来的口干症状将会进一步加重<sup>[17-18]</sup>。

### 1.3 腮腺体积变化与腮腺平均受照剂量相关性

Wang 等<sup>[17]</sup>报道高剂量区(> 30 Gy)的腮腺体积比低剂量区下降明显( $P < 0.001$ ),得出的结果是腮腺体积下降与腮腺的平均照射剂量呈正相关。分析其原因可能是腮腺体积在治疗过程中逐渐缩小,使部分腮腺逐渐靠近靶区,导致腮腺实际受照剂量跟计划剂量相比明显增加。刘苏麟<sup>[19]</sup>研究 65 例根治性、经 IMRT 的鼻咽癌患者,通过分析得出患者在放疗后 6 和 12 个月时腮腺体积变化百分比跟腮腺平均受照剂量有线性关系,它们最佳直线方程分别为: $y = -0.0086x + 35.651$ ,  $y = -0.1215x + 32.173$  ( $x$  为腮腺体积变化,  $y$  为腮腺平均照射剂量)。随着受照剂量增加,鼻咽癌患者唾液腺功能受损和口干程度加重<sup>[7]</sup>。

结合以上研究,放疗过程中腮腺体积下降程度

与放疗前体质量、腮腺体积及受照剂量直接相关,受照剂量越高、受照剂量的体积越大以及体质量下降明显的患者,腮腺下降的程度更大。还有相关学者研究指出腮腺体积缩小与放疗前体积直接相关<sup>[20]</sup>。可见对于初始大体质量腮腺的患者更有必要在放疗过程中修改计划,可以根据患者体质量变化适时修正计划,根据初始计划腮腺受照剂量判断患者口干等相关并发症。

#### 1.4 腮腺体积位移变化引起的剂量学变化

随着放疗次数的增加、腮腺体积的缩小和解剖结构的位移使腮腺累计受照剂量增加。丁妍妍<sup>[21]</sup>研究了鼻咽癌 IMRT 治疗过程中危及器官物理计划剂量与实际受照剂量差异性,在放射治疗第10、20、30次后,分别得到CT<sub>2</sub>、CT<sub>3</sub>、CT<sub>4</sub>图像。将初始计划根据等中心分别复制到新图像上,得到第11~20次、第21~30次、第31次~放疗结束的混合计划。左侧腮平均剂量在第10、20、30次后的混合计划中为42.35±3.09 Gy ( $P=0.000$ )、42.70±3.72 Gy ( $P=0.004$ )、43.84±3.83 Gy ( $P=0.001$ ),较相应的分次治疗期间剂量分别增加了-0.32~8.05 Gy、0.05~11.91 Gy、0.65~15.46 Gy,以上均具有明显的统计学差异( $P<0.05$ )。右腮腺也能得到相应具有统计学差异的结果。Beltran等<sup>[22]</sup>研究了16例头颈部肿瘤患者在接受IMRT治疗过程中肿瘤及危及器官的剂量学变化,在放疗第25次时,左、右侧腮腺的平均剂量分别增加了6.1% (-5.4%~23.5%)、4.7% (-9.1%~22.3%)。

## 2 鼻咽癌 ART 腮腺保护的劣势

IMRT 虽然能提高靶区剂量的同时降低腮腺受照剂量,但是因摆位误差,原发肿瘤和颈部转移淋巴结退缩,患者体质量下降导致身体外轮廓的改变和腮腺等正常组织体积减小和解剖位移的变化,这些问题都能影响到腮腺受照剂量的变化。因此有学者提出了鼻咽癌 ART,自治疗开始每个分次放疗前适时获取患者二维或者三维图像,通过图像了解摆位误差、肿瘤靶区以及危及器官的体积和位置的变化,及时修正计划,从而达到个体化、精确化的放疗。

#### 2.1 适时重新计划降低腮腺受照剂量

叶奕菁<sup>[23]</sup>将局部晚期鼻咽癌患者作为研究对象,随机分成两组:试验组和对照组(各25例)。试验组采用2次IMRT计划设计,对照组则采用1次性IMRT计划设计。对照组患者的双侧腮腺的平均剂量、 $V_{30}$ 均明显高于试验组( $P<0.05$ ),采用2次IMRT

计划治疗局部晚期鼻咽癌对保护腮腺功能具有一定的优势。Wang等<sup>[24]</sup>将28例鼻咽癌患者在第25次放疗前扫描CT后获取图像,重新勾画靶区制作新计划,将原始计划移植至新图像上得到混合计划,将新计划与混合计划对比得出左、右侧腮腺分别减少(5.00±9.23) Gy、(4.23±10.03) Gy。

Wu等<sup>[25]</sup>研究结果显示,调整计划和缩小外放边界可降低腮腺累积剂量的30%。计划调整可显著降低腮腺等危及器官的辐射剂量,同时评估了放疗中不同时期调整放疗计划导致的剂量学差异,发现在治疗中期修改1次计划(共计1次)、每2周修改1次计划(共计2次)、每周修改1次计划(共计6次)与全程采用放疗初始计划相比,腮腺平均剂量分别减少3%、5%、6%。Schwartz等<sup>[4]</sup>报道在患者放疗过程中根据适时ART调整1次计划,可分别减少左、右侧腮腺所受剂量的2.8% (0.6 Gy)和3.9% (1.3 Gy),适时调整2次计划则可分别减少3.8% (0.8 Gy)和9% (4.1 Gy)。鼻咽癌患者在接受IMRT治疗时,1次或者多次适时重新计划,患者腮腺受照剂量明显降低<sup>[24, 26-27]</sup>。

#### 2.2 何时修改计划能最大限度保护腮腺

Yang等<sup>[28]</sup>研究了23例IMRT治疗的鼻咽癌患者,分析了前15次放疗和第16~25次放疗两个时间段,靶区和危及器官解剖和剂量学差异变化,双侧腮腺受照的平均剂量以及 $V_{30}$ 在前15次显著增加,第16~25次时间段腮腺观察指标没有统计学差异。结合其他靶区计量分析可认为鼻咽癌IMRT放疗前15次腮腺体积引起剂量学变化要更加明显。王薇等<sup>[29]</sup>在放疗第15次和第25次时分别重新计划,通过比较靶区和危及器官剂量学的差异发现放疗在第15次修改计划更有意义。Zhang等<sup>[30]</sup>研究11例鼻咽癌经IMRT治疗的患者,发现放疗25次时调整计划能显著降低腮腺的平均剂量。

施林心<sup>[16]</sup>研究发现放疗第10、21次修改计划与原始IMRT计划相比,第10次修改计划,左、右侧腮腺平均剂量分别减少了0.42 Gy (1.68%) ( $P=0.019$ )、0.79 Gy (3.04%) ( $P=0.013$ ),第10次修改计划与第21次相比,左、右侧腮腺平均剂量再次减少分别为0.86 Gy (3.50%) ( $P=0.001$ )、1.04 Gy (4.13%) ( $P=0.035$ )。黄劲敏等<sup>[18]</sup>则认为肿瘤靶区和腮腺退缩等结构改变在疗程的前4周更加显著,而受靶区和腮腺结构改变引起的腮腺和脊髓等单次照射剂量升高,也是在治疗前4周内更加明显。因此可知鼻咽癌经IMRT治疗时,前半程修改计划的意义大于后半程时的修改。



鼻咽癌 ART 治疗降低了腮腺的受照剂量, 如何选择恰当时间修改计划是最大限度保护好腮腺的关键。

### 3 结 语

综上所述, 鼻咽癌 IMRT 跟常规放疗相比能在保证靶区剂量覆盖的同时更好地保护腮腺。鼻咽癌 ART 在 IMRT 的基础上适时修正计划, 很好地避免了靶区的漏照和腮腺等正常组织的误照, 但是增加了医务人员的工作量和患者治疗时间。国内外研究普遍认为鼻咽癌行 IMRT 治疗时, 在放疗 15 次和 25 次之间是重新扫描修改计划的最佳时期, 然而具体何时修改计划仍存在争议。造成的原因可能是不同医师之间、同一医师不同时间勾画靶区存在差异, 以及不同分期鼻咽癌病例的选择和相关放疗技术的差异。笔者现在勾画的靶区大部分都是基于 CT 图像, Liu 等<sup>[31]</sup>指出基于 MR 图像勾画腮腺轮廓比 CT 图像的准确性和重复性都更好; 叶玲等<sup>[32]</sup>指出在鼻咽癌 IMRT 中为患者佩戴个体化口腔支架, 在不影响靶区剂量的前提下既能减少口腔黏膜和舌的受照剂量以及受照体积, 还能及时保护腮腺等正常组织。

如何做到真正的精确化、个体化的鼻咽癌放疗, 还需要大宗病例的研究和相关技术的提升。

### 【参考文献】

- [1] PENG G, WANG T, YANG K Y, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 104(3): 286-293.
- [2] OATES J E, CLARK J R, READ J, et al. Prospective evaluation of quality of life and nutrition before and after treatment for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133(6): 533-540.
- [3] LU N, FENG L C, CAI B N, et al. Clinical study on the changes of the tumor target volume and organs at risk in helical tomotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(1): 87-90.
- [4] SCHWARTZ D L, GARDEN A S, SHAH S J, et al. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer-dosimetric results from a prospective clinical trial [J]. *Radiother Oncol*, 2013, 106(1): 80-84.
- [5] YAN D, VICINI F, WONG J, et al. Adaptive radiation therapy [J]. *Phys Med Biol*, 1997, 42(1): 123-132.
- [6] LEE N, XIA P, QUIVEY J M, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experiences [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53(1): 12-22.
- [7] 李雁杰, 赵长青. 鼻咽癌患者调强放疗前后口干程度的近期动态变化 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(1): 33-37.  
LI Y J, ZHAO C Q. Dynamic observation on the short-term change of xerostomia after intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2015, 50(1): 33-37.
- [8] WANG J, BAI S, CHEN N, et al. The clinical feasibility and effect of online cone beam computer tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 90(2): 221-227.
- [9] 王鑫, 胡超苏, 应红梅, 等. 摆位系统误差对鼻咽癌放疗剂量分布的影响 [J]. *中国癌症杂志*, 2008, 18(8): 620-625.  
WANG X, HU C S, YING H M, et al. Systematic setup errors for intensity modulated radiation therapy in the nasopharyngeal carcinoma: effect on dose distribution [J]. *China Oncology*, 2008, 18(8): 620-625.
- [10] AHAMAD A, DONG L, ZHANG L, et al. Is there a trigger point for adaptive replanning during head and neck IMRT? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(3): S100-S101.
- [11] 黄慧娟. 鼻咽癌调强放疗期间自适应放疗计划时机的研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2014.  
HUANG H X. The optimal timing of replanning for intensity modulated radiation therapy nasopharyngeal carcinoma adaptive radiation therapy [D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2014.
- [12] BARKER J L, GARDEN A S, ANG K K, et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59: 960-970.
- [13] 李媛媛, 郑峰, 金凤, 等. 鼻咽癌适行调强放疗相关体积变化对靶区剂量的影响 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 17(17): 1358-1362.  
LI Y Y, ZHENG F, JIN F, et al. The related to the volume change of the influence of the target dose in intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma patients [J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2014, 17(17): 1358-1362.
- [14] LU J, MA Y, CHEN J, et al. Assessment of anatomical and dosimetric changes by a deformable registration method during the course of intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Radiat Res*, 2014, 55(1): 97-104.
- [15] BARKER J L, GARDEN A S, ANTG K K, et al. Quantification of volumetric and gemetric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator by atem [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59(4): 960-970.
- [16] 施林心. 影像引导的自适应放疗在鼻咽癌治疗中的应用研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2014.  
SHI L X. Guided imagery for the application of adaptive radiation therapy in the treatment nasopharyngeal carcinoma [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2014.
- [17] WANG Z H, YAN C, ZHANG Z Y, et al. Radiation-induced volume changes in parotid and submandibular glands in patients with head and neck cancer receiving postoperative radiotherapy: a longitudinal study [J]. *Laryngoscope*, 2009, 119(10): 1966-1974.
- [18] 黄邵敏, 邓小武, 赵充, 等. 鼻咽癌调强放疗中解剖结构改变对剂量分布影响等研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 9: 404-408.  
HUANG S M, DENG X W, ZHAO C, et al. Anatomy changes for intensity modulated radiation therapy in the nasopharyngeal carcinoma: effecton dose distribution [J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2010, 9: 404-408.
- [19] 刘苏麟. 鼻咽癌放疗前后腮腺、颌下腺、甲状腺体积变化与计量学的研究 [D]. 汕头大学, 2011.

(下转 273 页)