

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202005005

· 鼻咽癌专栏 ·

鼻咽癌颈淋巴结转移放疗中体积与位置变化对计划靶区的影响

杨禹, 杨文, 刘敏东, 李飞龙, 李裕

(佛山市南海区人民医院肿瘤一区 南方医科大学第二临床医学院, 广东 佛山 528200)

摘要: **目的** 探讨鼻咽癌颈淋巴结转移放疗中体积、位置变化对计划靶区的影响及调整放疗计划的必要性。**方法** 收集初诊确诊的鼻咽癌患者35例,全部患者接受放、化疗综合治疗。患者在接受放射治疗前及放疗疗程中的第20~22次分别进行1次放疗定位CT扫描。在2次扫描的CT图像上分别勾画GTVnd1、PTVnd1及GTVnd2、PTVnd2靶区。使用Pinnacle计划系统内图像融合软件将前后2次CT扫描的图像及勾画的靶区进行匹配、融合。测量并计算每枚转移淋巴结在前后2次CT图像上的最大长径缩小比(单位:%),将其作为判别体积变化的参考指标。测量并记录在前后2次CT图像上每枚淋巴结中心点间的最小位移距离(单位:mm),将其作为判别位置变化的参考指标。将PTVnd1与GTVnd2进行靶区融合,根据GTVnd2边界是否超出PTVnd1范围,将收集到的全部淋巴结分为超出/未超出PTVnd1范围2组,分析GTVnd靶区体积、位置变化对PTVnd的影响。**结果** 共收集到颈部转移淋巴结190枚,其中超出PTVnd1范围组133枚,未超出PTVnd1范围组57枚。超出PTVnd1范围组中,淋巴结最大长径缩小约15.1%~58.2%,平均缩小37.5%。未超出PTVnd1范围组中,淋巴结最大长径缩小约12.5%~53.8%,平均缩小35.6%。经统计学分析,两组的差异无统计学意义($t=1.54, P=0.158$)。超出PTVnd1范围组中,转移淋巴结中心点间的最小位移距离最小值为2.1mm,最大值为6.7mm,平均值为 (3.3 ± 1.5) mm。未超出PTVnd1范围组中,转移淋巴结中心点间的最小位移距离最小值为0.5mm,最大值为2.5mm,平均值为 (1.3 ± 1.0) mm。经统计学分析,两组差异具有统计学意义($t=2.40, P=0.034$)。不同颈部淋巴结分区发生GTVnd2边界超出PTVnd1范围的概率不同,I、II、V区发生的概率明显高于III区及IV区。**结论** 鼻咽癌颈淋巴结转移放疗中位置变化是导致肿瘤照射剂量不足的主要原因,及时修正放疗计划设计非常必要,这对于减少肿瘤照射剂量不足的发生,提高肿瘤的局控有重要意义。

关键词:鼻咽癌;颈淋巴结转移;计划靶区;分段调强放射治疗

中图分类号:R739.63

Influences of volume and position variations on plan target volume during radiotherapy for cervical lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma patients

YANG Yu, YANG Wen, LIU Mindong, LI Feilong, LI Yu

(The First Ward of Oncology, Nanhai District People's Hospital of Foshan City, the Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Foshan 528200, China)

Abstract: **Objective** To investigate the influences of volume and location variations on the plan target volume during radiotherapy for cervical lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma (NPC) and the necessity of modifying radiotherapy plan. **Methods** A total of 35 patients with newly diagnosed NPC were collected, and all the cases accepted combined radiotherapy and chemotherapy. All the patients underwent localization CT scans before radiotherapy and between the 20th to 22nd sessions during radiotherapy. GTVnd1, PTVnd1 and GTVnd2 as well as PTVnd2 were delineated on the images of two localized CT scans correspondingly. At the same time, the images of the two CT scans and their outlined

target volumes were matched and merged in the Pinnacle planning system. The maximum diameter-reduction-ratio of each metastatic lymph node (unit:%) was then measured and calculated, and considered as an index for judging volume changes. In addition, the minimum displacement distance between center point of each metastatic lymph node (unit:mm) was measured and calculated, and considered as an index for judging location changes. Finally, according to whether the boundary of GTVnd2 was beyond the range of PTVnd1, all the collected lymph nodes were divided into 2 groups for analyzing the influences of GTVnd volume and location variations on PTVnd. **Results** A total of 190 metastatic lymph nodes in the neck were collected. Of them, 133 were beyond the range of PTVnd1 and 57 were not. In the group beyond the range of PTVnd1, the maximum diameter-reduction-ratio was 15.1% to 58.2%, with an average of 37.5%. In the group not beyond the range of PTVnd1, the maximum diameter-reduction-ratio was 12.5% to 53.8%, with an average of 35.6%. The difference of maximum diameter-reduction-ratio between the two groups was statistically insignificant ($t = 1.54, P = 0.158$). In the group beyond the range of PTVnd1, the minimum displacement distance between the center point of metastatic lymph nodes was 2.1mm, the maximum value was 6.7mm, and the average value was (3.3 ± 1.5) mm. In the other group, the minimum value was 0.5mm, the maximum was 2.5mm, and the average was (1.3 ± 1.0) mm. The difference between the two groups was statistically significant ($t = 2.40, P = 0.034$). The probabilities of occurrence of GTVnd2 boundary beyond the range of PTVnd1 in different cervical lymph node regions were different, and the probabilities of occurrence in levels I, II, and V were significantly higher than those in levels III and IV. **Conclusion** Location variation of the cervical lymph node metastasis in NPC during radiotherapy is the main reason for the insufficient radiation dose of the tumor. It is necessary to modify the radiotherapy plan in time so as to reduce the occurrence of insufficient radiation dose of the tumor and improve the local control rate.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma; Cervical lymph node metastasis; Plan target volume; Phased intensity-modulated radiotherapy

目前,调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)是鼻咽癌合并颈部淋巴结转移的主要治疗方式^[1]。研究表明^[2-8],治疗过程中由于肿瘤的退缩、正常组织变化、患者营养状况改变以及摆位误差等因素影响,使得肿瘤部分区域照射剂量不足或是邻近正常组织接受了不必要高剂量辐射。对于颈部淋巴结转移瘤而言,相较于后者,肿瘤部分区域照射剂量不足带来的危害则更大,因为这可能会导致肿瘤残留或复发^[9]。然而,对于放疗中颈部淋巴结转移瘤灶体积、位置变化规律,这些变化在多大程度上影响到初始制定的计划靶区(planning target volume, PTV),以及如何修正靶区等等问题,目前尚未明确结论。本研究通过在放疗中进行重复CT扫描,对比分析颈部淋巴结转移瘤灶体积、位置前后变化情况以及对初始PTV靶区的影响,对上述问题作一探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我院2017年1月—2019年12月确诊的鼻咽癌合并颈部淋巴结转移患者35例。其中男26例,女9例;年龄23~65岁,中位年龄47岁。根据中国鼻咽癌分期2017版分期方法^[10],颈部淋巴结分期

N1-3期分别为11、16和8例;临床分期II-IV期分别为7、18和10例。全部病例均经鼻咽部活检证实,病理类型均为未分化型非角化性癌。所有患者均接受放疗综合治疗,放疗都采用调强放射治疗模式。

1.2 治疗前MRI检查

根据《2010鼻咽癌调强放疗靶区及剂量设计指引专家共识》^[11]的建议,为了清晰显示病变淋巴结的影像学特征及与周围组织器官的关系,准确判别病变淋巴结的性质,所有患者治疗前均接受颈部MRI平扫及增强扫描检查。检查设备采用GE公司生产的GE Signa 1.5T扫描仪。依次进行T1WI、T2WI及T1增强扫描成像,扫描时同时采集横断面、矢状面和冠状面图像,扫描范围包括鞍上池至双侧锁骨头下缘平面,增强扫描选用Gd-DTPA作为增强对比剂,最后将所有采集的MRI图像上传至PACS系统。

1.3 放疗定位CT扫描

患者分别在治疗前及放疗疗程中的第20~22次接受1次定位CT扫描。全部为增强扫描,选取碘剂作为增强对比剂。CT扫描检查采用日本东芝公司生产的TOSHIBA Aquilion 16扫描仪。扫描范围包括鞍上池至双侧锁骨头下缘平面。扫描时采集连续横断面图像。2次扫描时的层厚、层间距相同,均为3mm。扫描完成后将图像传输至Pinnacle

计划系统。

1.4 颈部淋巴结转移瘤靶区勾画及处方剂量

勾画前,由1名放射治疗学主任医师组织集体阅片,共同讨论并确定MRI及CT片所显示的淋巴结哪些可以诊断为转移以及转移淋巴结的边缘情况。转移淋巴结的判别标准参考1990年van den Brekel^[12]等制定的评价标准:①淋巴结最小径(R)≥10 mm;②图像显示中央坏死;③同一高危区病变淋巴结数目≥3个,且其中一R≥8 mm;④存在淋巴结融合、边缘不规则强化等包膜外侵犯。根据《2010鼻咽癌调强放疗靶区及剂量设计指引专家共识》,将颈淋巴结转移肿瘤靶区命名为GTVnd,将计划靶区命名为PTVnd,预防照射的靶区则相应地命名为CTVnd。勾画时,对照MRI影像,沿定位CT影像上所显示的转移淋巴结的边缘勾画GTVnd,如合并肿瘤包膜外侵犯,则相应地包括外侵区域。勾画完成后,以GTVnd为基础,分别在X、Y、Z三轴上均匀外扩3 mm,自动生成PTVnd;如生成的PTVnd超出皮肤外,则将其修改回皮下2~3 mm处。CTVnd包括需预防照射的颈部淋巴结引流区。处方剂量规定为95%的PTV所接受的最低吸收剂量,即:PTVnd:68~72 Gy,CTVnd:50~54 Gy;治疗采用7野调强放射治疗,6MV光子线外照射,分割成32~35次照射,每天照射1次,每周照射5次,连续照射。

1.5 分析GTVnd靶区体积、位置变化情况及对PTVnd的影响

使用Pinnacle计划系统内靶区勾画软件分别在前后2次定位CT扫描的图像上勾画GTVnd、PTVnd靶区;将基于治疗前CT扫描图像勾画的靶区命名为GTVnd1、PTVnd1,后者则相应地命名为GTVnd2、PTVnd2。使用Pinnacle计划系统内图像融合软件将前后2次CT扫描的图像及勾画的靶区进行匹配、融合。测量每枚转移淋巴结在前后2次CT图像上的最大长径值(单位:mm),按照下述公式计算最大长径缩小比,将淋巴结最大长径缩小比作为判别体积变化的参考指标。公式:[(治疗前CT图像测量的最大长径-放疗中CT图像测量的最大长径)/治疗前CT图像测量的最大长径]×100%。淋巴结最大长径确定后,作与之垂直的淋巴结最大短径,两径相交的点被认为是该淋巴结的中心点,然后在融合图像上测量并记录在前后2次CT图像上该淋巴结中心点间的最小位移距离(单位:mm),将其作为判别位置变化的参考指标。将PTVnd1与GTVnd2进行靶区融合,评价放疗中颈部转移淋巴

结肿瘤靶区是否超出初始制定的PTV靶区外;并据此将收集到的全部淋巴结分为超出/未超出PTVnd1范围两组,分别分析GTVnd靶区体积、位置变化对PTVnd的影响。统计分析采用SPSS 16.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 标准差表示,对计数资料行 χ^2 检验,计量资料行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 转移淋巴结收集情况

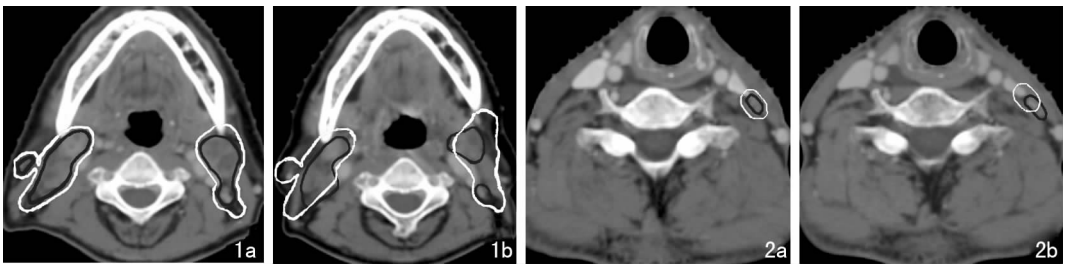
本研究共收集到转移淋巴结190枚。从N分期来看,N1期共收集到转移淋巴结32枚,N2及N3期分别收集到77、81枚。从转移淋巴结所在颈部淋巴结分区来看,Ia及Ib区分别收集到转移淋巴结3、11枚,IIa区及IIb区分别收集到36、70枚,III-V区分别收集到转移淋巴结48、17枚及5枚。根据融合图像上GTVnd2边界是否超出PTVnd1范围,将收集到的颈部转移淋巴结分为2组,其中超出PTVnd1范围组133枚,未超出PTVnd1范围组57枚。

2.2 GTVnd靶区体积变化对PTVnd的影响

超出PTVnd1范围组中,淋巴结最大长径缩小约15.1%~58.2%,平均缩小37.5%。未超出PTVnd1范围组中,淋巴结最大长径缩小约12.5%~53.8%,平均缩小35.6%。经两独立样本 t 检验,两组总体均数差异无统计学意义($t = 1.54, P = 0.158$)。

2.3 GTVnd靶区位置变化对PTVnd的影响

超出PTVnd1范围组中,转移淋巴结中心点间的最小位移距离最小值为2.1 mm,最大值为6.7 mm,平均值为(3.3±1.5)mm。图1为N3期鼻咽癌合并双侧颈部淋巴结转移患者,放疗前先行CT定位影像,图中黑线圈定的范围为GTVnd1,白线圈定的范围为PTVnd1,由GTVnd1均匀外扩3 mm生成(图1a);患者在放疗第22次时重新进行的CT定位影像,在该图像上将放疗前后2次勾画的靶区进行融合,图中黑线圈定的范围为GTVnd2,白线条圈定的范围为PTVnd1,图片显示放疗后肿瘤(GTVnd2)体积缩小、位置发生移动,超出治疗前勾画的计划靶区(PTVnd1),导致肿瘤部分区域照射剂量不足(图1b)。图2为鼻咽癌合并左侧颈部IV区淋巴结转移患者。在放疗疗程的第21次时重新进行的CT定位影像,在该图像上将放疗前后2次勾画的靶区进行融合,与放疗前CT(图2a)比较,图片显示放疗后GTVnd2靶区位置发生移动,超出治疗



注:1a、2a 黑线圈范围为 GTVnd1,白线圈范围为 PTVnd1;1b、2b 黑线圈范围为 GTVnd2,白线圈范围为 PTVnd1。

图1 N3期鼻咽癌合并双侧颈部淋巴结转移 1a:放疗前CT定位影像;1b:放疗第22次时CT定位影像 图2 鼻咽癌合并左侧颈部IV区淋巴结转移 2a:放疗前CT定位影像;2b:放疗第21次时CT定位影像

前勾画的计划靶区(PTVnd1),导致肿瘤部分区域照射剂量不足(图2b)。未超出PTVnd1范围组中,转移淋巴结中心点间的最小位移距离最小值为0.5 mm,最大值为2.5 mm,平均值为 (1.3 ± 1.0) mm。经两独立样本 t 检验, $t=2.40, P=0.034$ 。按 $\alpha=0.05$ 水准,认为两组总体均数的差别有统计学意义。同时,观察到不同颈部淋巴结分区发生GTVnd2边界超出PTVnd1范围的概率不同,I、II、V区发生的概率明显高于III区及IV区,见表1。

表1 两组颈部淋巴结在各分区中的分布 (枚)

分组	Ia	Ib	IIa	IIIb	III	IV	V
超出范围组	3	9	32	63	19	3	4
未超出范围组	0	2	4	7	29	14	1

3 讨论

研究指出^[13-15],调强放射治疗技术是20世纪以来鼻咽癌治疗技术上的极大飞跃,与常规放疗技术相比,它具有更高的靶区照射剂量、更好的靶区适形度,同时还降低了正常组织受照量,这对于提高肿瘤局控率及更好地保护正常组织具有重要意义。目前,对于国内大多数单位而言,通行的实施办法是在治疗前予患者进行放疗CT定位,然后根据CT影像勾画靶区,进行计划设计并执行治疗,且在整个治疗期间治疗计划保持不变。研究表明^[2-8],由于受到多种因素的影响,治疗期间肿瘤的实际体积、位置与照射靶区间可能会出现偏差;同时由于IMRT技术的高梯度剂量变化,使得肿瘤部分区域出现照射剂量不足或是邻近正常组织接受了不必要高剂量辐射。对于鼻咽部原发肿瘤而言,由于颅底的刚性结构,放疗后肿瘤退缩一般表现为肿瘤的不均匀的向心性缩小,因此瘤灶也就不大可能脱离初始设计的计划靶区而致照射剂量不足,至多是由于肿瘤退缩

导致周围正常组织进入高剂量区而被动接受不必要的照射。然而,对于颈部淋巴结转移瘤而言,情况则不同。颈部肌肉多,间隙广泛,活动度大;且一些正常器官如腮腺、颌下腺等对放射线敏感,照射后很容易产生体积、位置变化;再加上患者营养状况变化等因素影响,常常导致肿瘤位置发生变化,进而影响到肿瘤的实际照射剂量。如果肿瘤脱离了初始设计的计划靶区,由于IMRT技术的高梯度剂量变化,肿瘤的脱离部分会出现照射剂量不足,这很可能是部分颈淋巴结转移瘤放疗后残留或复发的原因。这与由于肿瘤的退缩使得邻近的正常组织被动接受了不必要的高剂量照射相比,危害则严重的多。本研究结果显示,鼻咽癌颈部淋巴结转移放疗后的体积变化不是导致肿瘤照射剂量不足的原因;放疗后颈部转移淋巴结的相对位置变化可以导致肿瘤脱离原计划靶区,进而可造成肿瘤部分区域的照射剂量不足。这一结果证实了鼻咽癌颈淋巴结转移放疗中肿瘤体积、位置会发生变化,同时更指出了造成肿瘤照射剂量不足的主要原因是肿瘤的相对位置变化,而非体积变化。此外,本研究还总结了不同颈部淋巴结分区发生颈淋巴结转移照射剂量不足的概率情况,结果显示,I、II、V区发生颈淋巴结转移照射剂量不足的概率明显高于III区及IV区,究其原因,考虑还是与这些区域软组织活动度更大,受患者营养状况变化影响更明显,一些正常器官如腮腺、颌下腺等放疗后体积变化度大有关。

综上所述,本研究通过对鼻咽癌颈淋巴结转移患者放疗中再次予以CT扫描、计划设计,并与治疗前放疗计划比较,明确了肿瘤治疗后体积、位置变化规律及对计划靶区的影响,证实了造成肿瘤照射剂量不足的主要原因是肿瘤的相对位置变化,而非体积变化;同时还指出了相较于颈部淋巴结III区及IV区,I、II、V区发生颈淋巴结转移照射剂量不足的

概率更高。这些成果提示在鼻咽癌颈淋巴结转移调强放射治疗过程中,及时修正放疗计划设计非常必要,这对于减少肿瘤照射剂量不足的发生,提高肿瘤的局控率具有重要意义。可以帮助改进日后临床工作。

本研究的不足之处:本研究仅探讨了鼻咽癌颈淋巴结转移放疗中体积、位置变化对计划靶区的影响;而对于究竟都有哪些因素影响了放疗期间肿瘤的位置变化?如何影响?如何规避?以及如何确定合适的治疗计划修正时间点等等。这些疑问期待在日后的工作中进一步研究完善。

参考文献:

- [1] 曾雷,卢泰祥. 鼻咽癌综合治疗策略[J]. 中国癌症防治杂志, 2012,4(3):205-209.
- [2] Deng S, Liu X, Lu H, et al. Three-phase adaptive radiation therapy for patients with nasopharyngeal carcinoma undergoing intensity modulated radiation therapy: dosimetric analysis [J]. Technol Cancer Res Treat, 2017, 16(6):910-916.
- [3] Chen C, Fei Z, Chen L, et al. Will weight loss cause significant dosimetric changes of target volumes and organs at risk in nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiation therapy[J]. Med Dosim, 2014, 39(1):34-37.
- [4] 张萍,虞维博,许青,等. 探究身体质量指数对鼻咽癌患者放疗摆位误差的影响[J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(5):389-393.
- [5] Huang H, Lu H, Feng G, et al. Determining appropriate timing of adaptive radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma during intensity-modulated radiation therapy [J]. Radiat Oncol, 2015, 10: 192.
- [6] 吴伟伟,李韶金,尹慧,等. 局部晚期鼻咽癌调强放疗中解剖结构改变及剂量分布变化研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2017, 37(11):826-831.
- [7] Lu N, Feng LC, Cai BN, 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.
- [8] Tan W, Li Y, Han G, et al. Target volume and position variations during intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. Onco Targets Ther, 2013, 21(6):1719-1728.
- [9] 曹建忠,罗京伟,徐国镇,等. 鼻咽癌调强放疗中靶区和正常器官变化规律及临床意义探讨[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2007, 16(2):81-85.
- [10] 中国鼻咽癌临床分期工作委员会. 中国鼻咽癌分期 2017 版(2008 鼻咽癌分期修订专家共识)[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(10):1119-1125.
- [11] 中国鼻咽癌临床分期工作委员会. 2010 鼻咽癌调强放疗靶区及剂量设计指引专家共识[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2011, 20(4):267-269.
- [12] van den Brekel MW, Stel HV, Castelijns JA, et al. Cervical lymph node metastasis: assessment of radiology criteria [J]. Radiology, 1990, 177(2):379-384.
- [13] Chau RM, Teo PM, Kam MK, et al. Dosimetric comparison between 2-dimensional radiation therapy and intensity modulated radiation therapy in treatment of advanced T-stage nasopharyngeal carcinoma: to treat less or more in the planning organ-at-risk volume of the brainstem and spinal cord [J]. Med Dosim, 2007, 32(4):263-270.
- [14] 孙久波,郝俊芳,杨新华,等. 鼻咽癌常规放疗与调强放疗的临床研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(19):1495-1498.
- [15] Marucci L, Marzi S, Sperduti I, et al. Influence of intensity modulated radiation therapy technique on xerostomia and related quality of life in patients treated with intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal cancer [J]. Head Neck, 2012, 34(3):328-335.

(收稿日期:2020-06-22)

本文引用格式:杨禹,杨文,刘敏东,等. 鼻咽癌颈淋巴结转移放疗中体积与位置变化对计划靶区的影响[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2020, 26(5):497-501. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202005005

Cite this article as:YANG Yu, YANG Wen, LIU Mindong, et al. Influences of volume and position variations on plan target volume during radiotherapy for cervical lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma patients [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2020, 26(5):497-501. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202005005