

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103204

· 论著 ·

鼻咽癌放疗中肿瘤退缩变化对大体肿瘤靶区的影响

杨禹, 杨文, 李飞龙, 刘敏东, 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** 探讨鼻咽癌放疗中肿瘤退缩变化对大体肿瘤靶区的影响及调整放疗计划的必要性。**方法** 收集确诊的鼻咽癌患者52例,其中T1期5例、T2期17例、T3期19例和T4期11例。所有患者均接受放/化疗综合治疗。患者在放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。分别在2次定位CT扫描的图像上勾画GTV靶区,在Pinnacle计划系统内将前后2次CT扫描的图像及勾画的靶区进行匹配、融合,然后逐层比较前后2次勾画的GTV靶区的重合度,分别找出GTV靶区在前界、后界、左侧界及右侧界偏差最大的层面,测量并记录最大位移距离。按照肿瘤T分期将患者分为T1、T2、T3及T4共4组进行统计学分析。**结果** 放疗后GTV靶区在前、后及两侧界等4个边界上的退缩程度不同,在肿瘤前界上产生的最大位移距离最大,其中以T4期最大,为 (4.7 ± 1.2) mm,其后依次为后界、左右侧界。将所测量到的各个边界在不同T分期肿瘤中的最大位移距离分别进行方差分析,结果显示,后界、左右侧界的最大位移距离在不同T分期肿瘤中的差别具有统计学意义(F 值分别为:17.26、19.35、3.51; P 值分别为:0.001、0.001、0.03),但前界的最大位移距离在不同T分期肿瘤中的差别无统计学意义($F=0.73, P=1.05$)。**结论** 不同T分期肿瘤在4个边界上的退缩程度不同;当治疗前影像提示咽旁隙仅肿瘤压迫而非侵犯时及T4期肿瘤侵犯颅内时,放疗期间由于肿瘤的退缩,及时修改治疗计划非常必要,这样对于更好地保护正常组织器官功能有重要意义。

关键词:鼻咽癌;放射治疗;肿瘤退缩;大体肿瘤靶区

中图分类号:R739.63

The effect of tumor regression during radiotherapy on gross tumor volume in patients with nasopharyngeal carcinoma

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

(The First Ward of Department 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 effect of tumor regression during radiotherapy on gross tumor volume (GTV) in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC) and the necessity of adjusting radiotherapy plan. **Methods** total of 52 patients with newly diagnosed NPC were collected. As for the T stage, 5 cases belonged to T1, 17 to T2, 19 to T3 and 11 to T4. All patients were treated with intensity modulated radiation therapy (IMRT) plus chemotherapy. Patients underwent radiotherapy localization CT scans before receiving radiotherapy and between the 20th and 22nd sessions during radiotherapy. The GTVs were delineated on the images of two localized CT scans correspondingly. The images and their outlined target volumes were matched and merged in the Pinnacle planning system. The coincidences of the GTVs between the two scans were then compared level-by-level. The levels with the largest deviations in the anterior, posterior and bilateral boundaries were found with measurement and record of the maximum displacement distances. Statistical analyses were performed among groups with different T stage. **Results** During radiotherapy, the degrees of regression in GTV of NPC were different on four boundaries. The GTV regression generated the largest displacement distance on the anterior boundary, especially in those of T4 stage with the largest distance of (4.7 ± 1.2) mm, followed by the posterior boundary and bilateral boundaries. Variance analyses conducted on the maximum displacement distance of each boundary in different T stages showed that the differences of the maximum displacement distance of the posterior boundary and bilateral

boundaries among different T stages were statistically significant ($F = 17.26, 19.35, 3.51$ and $P = 0.001, 0.001, 0.03$ respectively), but the difference in anterior boundary was statistically insignificant ($F = 0.73, P = 1.05$). **Conclusions** The tumors with different T stage have different degrees of regression on the four boundaries. In NPC patients with parapharyngeal space tumor compression rather than invasion, T4 stage with intracranial invasion before radiotherapy, it is necessary to modify the treatment plan during radiotherapy in time so as to protect the function of normal tissues and organs preferably.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma; Radiotherapy; Tumor regression; Gross tumor volume

目前,鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)通行的实施流程是放疗前行 CT 扫描定位、靶区勾画和计划设计,然后按照设计好的计划进行放疗,放疗计划在整个放疗期间保持不变,整个放疗疗程将持续 6~7 周。研究表明^[1-4],在如此长治疗时间内,由于肿瘤组织的退缩、正常组织的变化以及患者营养状况改变等因素影响,可导致肿瘤与照射靶区间发生偏差,从而使得肿瘤边缘照射剂量不足或是正常组织落入高剂量区。然而,对于 NPC 原发灶在整个放疗期间瘤灶退缩变化规律究竟如何,瘤灶退缩在哪些情况下对大体肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)产生影响以及治疗计划是否需要调整等问题尚无明确结论。本研究通过对不同 T 分期 NPC 放疗过程中鼻咽部瘤灶变化情况进行研究分析,探讨肿瘤退缩变化对 GTV 靶区的影响及调整放疗计划的必要性。

1 材料与方法

1.1 临床资料

本研究共收集到初诊确诊 NPC 患者 52 例,其中男 41 例,女 11 例,年龄 27~65 岁,中位年龄 49 岁。经鼻咽活检病理类型均为未分化型非角化性癌。根据中国鼻咽癌分期 2017 版分期方法, T1 期 5 例、T2 期 17 例、T3 期 19 例和 T4 期 11 例。临床分期 II 期 10 例、III 期 25 例和 IV 期 17 例。

纳入标准:①患者年龄 > 18 岁;②治疗前身体状况 Karmofsky 评分 ≥ 70 分;③治疗前血常规、肝肾功能等指标正常,无放化疗禁忌;④治疗前已签署放/化疗知情同意书;⑤顺利完成放/化疗治疗;⑥分期标准采用中国鼻咽癌分期 2017 版分期方法^[5]。排除标准:①既往有头颈部放疗及手术史;②合并心脑血管病、糖尿病等基础疾病,不能接受治疗的;③未能顺利完成放化疗治疗的;④收集资料不完整的。该研究已经佛山市南海区人民医院医学伦理委员会审查通过(伦理编号:2019048)。

1.2 治疗方案

所有患者均采用同期调强放射治疗+化学治疗综合治疗模式。根据患者身体条件状况及化疗后反应,对于临床分期 III、IV 期患者在接受同期放/化疗前予以 1~2 周期诱导化疗,放疗结束后再予以 3~4 周期不等辅助化疗,化疗方案均选择含铂类±紫杉醇的方案。放射治疗采用 7 野调强放射治疗模式,6MV 光子线照射,PGTV:70~74 Gy,PGTVnd:68~72 Gy,CTV1:60~64 Gy,CTV2:50~54 Gy,分成 32~35 次照射,每天照射 1 次,每周照射 5 次,连续照射。

1.3 治疗前进行 MRI 扫描

用于评价肿瘤侵犯范围、分期。检查采用 GE 公司生产的 GE Signa 1.5T 扫描仪。检查时患者取仰卧位,保持平静呼吸,尽可能减少吞咽动作。扫描范围包括蝶鞍至双侧锁骨头下缘平面。扫描时采集横断面、矢状面和冠状面图像;先后行各方位 T1WI、T2WI 及 T1 增强扫描,增强扫描选用 Gd-DTPA 作为增强对比剂。扫描所获全部 MRI 图像上传至 PACS 图像系统。

1.4 治疗前及放疗中分别进行 1 次定位 CT 扫描

治疗前 CT 扫描用于放疗定位、靶区勾画及计划设计。在放射治疗疗程中的第 20~22 次再次进行 CT 扫描,用于评价肿瘤的退缩及修改 GTV 靶区。检查采用日本东芝公司生产的 TOSHIBA Aquilion 16 扫描仪。扫描范围包括蝶鞍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 3 mm。扫描完成后将图像传输至 Pinnacle 计划系统。

1.5 GTV 靶区的勾画、比较及修正

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 片所显示肿瘤侵犯的部位、范围及边界。记录具体的侵犯部位。根据讨论结果,分别在前后 2 次扫描的 CT 图像上勾画 GTV 靶区。在 Pinnacle 计划系统内将前后 2 次 CT 扫描的图像及勾画的靶区进行匹配、融合,然后逐层比较前后 2 次勾画的 GTV 靶区的重合度,分别找出

GTV 靶区在前界、后界、左侧界及右侧界偏差最大的层面,测量并记录最大位移距离(单位:mm)。按照肿瘤 T 分期将患者分为 T1、T2、T3 及 T4 4 组进行统计学分析。考虑到人工勾画误差,位移距离 ≥ 1 mm 被认为有意义。由于扫描层厚、层间距为 3 mm,本研究所收集的病例在 GTV 靶区上下界最大位移距离均未超出 1 个层面,不便于统计分析,因此不予讨论。采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用方差分析进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤侵犯部位情况

5 例 T1 期患者肿瘤全部局限于单侧鼻咽,肿瘤未跨越中线,无口咽或鼻腔受侵。17 例 T2 期患者肿瘤全部侵犯咽旁隙,且其中 13 例可以观察到肿瘤跨越中线侵犯对侧鼻咽,8 例合并椎前肌受侵,7 例合并翼内肌受侵,2 例合并翼外肌受侵。19 例 T3 期鼻咽癌患者中 17 例合并破裂孔骨质破坏,7 例合并枕骨斜坡骨质破坏,5 例合并蝶窦骨质破坏,3 例合并翼状结构骨质破坏,全部病例未发现颈椎受侵。11 例 T4 期患者中:4 例为肿瘤经破裂孔侵入颅内,侵犯同侧海绵窦;3 例为肿瘤侵犯枕骨斜坡后继续向内生长,长入桥前池;2 例为肿瘤侵犯蝶窦后,继续向上生长,突破蝶窦顶壁伸入鞍上池;2 例患者出现翼外肌以外间隙侵犯。见表 1。

表 1 52 例鼻咽癌侵犯部位情况 (例)

侵犯部位	T1 期 (n=5)	T2 期 (n=17)	T3 期 (n=19)	T4 期 (n=11)
单侧鼻咽	5	4	0	0
双侧鼻咽	0	13	19	11
口咽	0	0	1	2
鼻腔	0	2	6	7
咽旁隙	0	17	19	11
椎前肌	0	8	17	11
翼内肌	0	7	16	11
翼外肌	0	2	9	7
破裂孔	0	0	17	9
枕骨斜坡	0	0	7	7
蝶窦	0	0	5	9
翼状结构	0	0	3	4
海绵窦	0	0	0	4
鞍上池	0	0	0	2
桥前池	0	0	0	3
翼外肌以外	0	0	0	2

2.2 2 次勾画的 GTV 靶区在 4 个边界上的偏差及比较

按照肿瘤 T 分期不同进行分组,并对测量数据进行统计学分析。结果显示,鼻咽原发肿瘤 GTV 靶区放疗后在前、后及两侧界等 4 个边界上的退缩程度不同,所有患者前后 2 次勾画的 GTV 靶区均在肿瘤前界上产生的最大位移距离最大,其后依次为后界、左右侧界。并且随着肿瘤分期的增高,GTV 靶区在各个边界的最大位移距离随之增大,T4 期最大。见图 1、2。T4 期肿瘤放疗后 GTV 靶区在前界产生的最大位移距离为 (4.7 ± 1.2) mm。将所测量到的各个边界在不同 T 分期肿瘤中的最大位移距离分别进行方差分析,结果显示,后界、左右侧界的最大位移距离在不同 T 分期肿瘤中的差别具有统计学意义(F 值分别为:17.26、19.35、3.51; P 值分别为:0.001、0.001、0.030),然而前界上的差别无统计学意义($F=0.73, P=1.050$)。见表 2。

表 2 2 次勾画的 GTV 靶区在 4 个边界上的最大位移距离及比较 (mm, $\bar{x} \pm s$)

T 分期	前界	后界	左侧界	右侧界
T1	3.5 ± 1.3	1.0 ± 0.3	1.2 ± 0.5	1.1 ± 0.6
T2	3.9 ± 1.5	1.0 ± 0.9	1.5 ± 1.1	1.4 ± 0.7
T3	4.3 ± 1.1	1.3 ± 1.0	1.6 ± 1.3	1.4 ± 1.0
T4	4.7 ± 1.2	3.6 ± 2.2	2.7 ± 1.2	2.5 ± 1.5
F	0.73	17.26	19.35	3.51
P	1.050	0.001	0.001	0.030

3 讨论

研究显示^[6],NPC 患者在完成第一阶段放疗后重新进行 CT 扫描定位、计划设计,患者的 3 年和 5 年局部控制率分别提高到 93% 和 87%,总生存率分别为 88% 和 83%。研究指出^[7-10]放疗期间通过反复修正计划,可以降低周围组织的照射剂量,更好地保护周围正常组织。然而李金伟等^[11]研究认为 NPC 原发肿瘤位置外移变化均不会超过 3 mm,故仍在原 PTV_{nx} 中,剂量不受明显影响,因此计划设计无需修改。这些研究只是对修正计划后对患者的疗效影响作一探讨,而对于究竟原发肿瘤退缩到什么程度,或者说哪些情况下肿瘤靶区需要修正并没有更深入研究。

本研究结果显示:鼻咽原发肿瘤 GTV 靶区放疗后在前、后及两侧界等 4 个边界上的退缩程度不同。GTV 靶区在前界上产生的最大位移距离最大,尤以 T4 期最为显著,达到 (4.7 ± 1.2) mm。从图 1 中,我

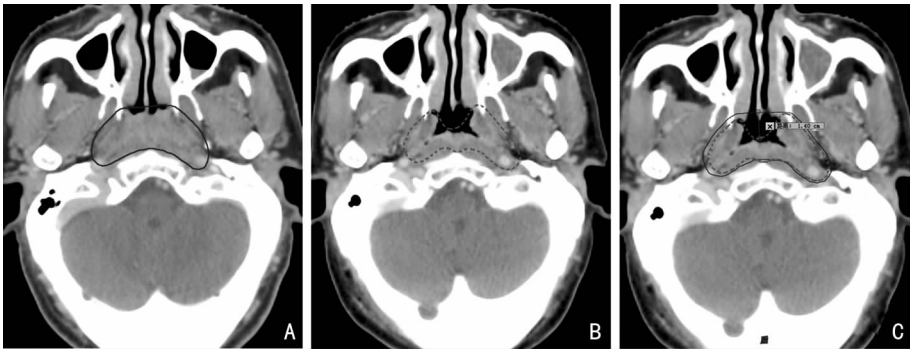


图1 T2期鼻咽癌,放疗后GTV靶区前界退缩最大 A:放疗前定位CT图像,图中实线条圈定的范围为放疗前计划时勾画的GTV;B:在放疗疗程中的第20次时重新进行的定位CT图像,图中虚线条圈定的范围为重新勾画的GTV;C:将前后2次勾画的GTV进行融合,可以观察到放疗后肿瘤呈非均匀性退缩,腔面瘤体显著退缩,GTV前界位移最大,两侧界及后界退缩不明显。尽管GTV前界退缩最大,但由于鼻咽腔为空腔结构,修改放疗计划意义不大

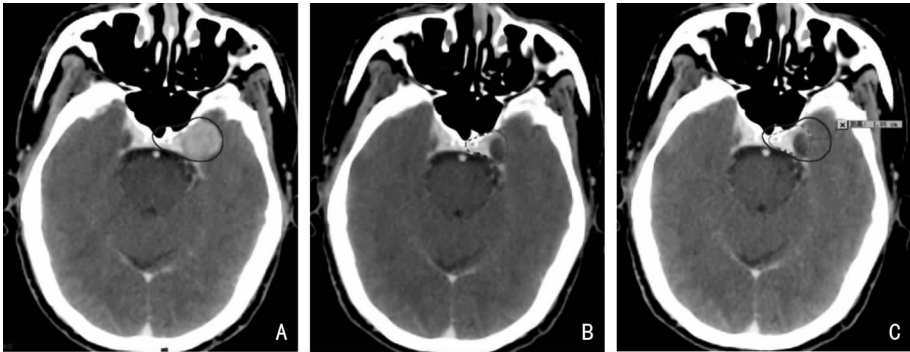


图2 T4期鼻咽癌,肿瘤侵犯左侧海绵窦 A:放疗前定位CT图像,图中实线条圈定的范围为放疗前计划时勾画的GTV;B:在放疗疗程中的第21次时重新进行的定位CT图像,图中虚线条圈定的范围为重新勾画的GTV,与放疗前比较,GTV体积明显缩小;C:将前后2次勾画的GTV进行融合,显示GTV的左侧界位移最大,达到1.05 cm。通过修正靶区,可以减少邻近颞叶照射剂量,保护颞叶功能

们甚至可观察到,肿瘤放疗后在前界的最大位移距离达到了1.40 cm。这些结果与既往文献观点不同。究其为什么肿瘤GTV靶区在各个边界的退缩程度不同,又为什么在前界产生平均最大位移距离最大,笔者认为可能与下述因素有关:①NPC的生长方式是以浸润式生长为主,肿瘤沿邻近肌肉组织间隙或颅底天然孔道向周围组织蔓延,而非膨胀性生长,且GTV靶区后界及上界邻近组织均为颅底骨刚性结构,因此这决定了肿瘤放疗后瘤灶退缩是以一种非均匀性退缩方式,表现为鼻咽腔内瘤体部分明显退缩,而其他边界退缩不明显;②高T分期NPC,肿瘤多侵犯椎前肌、翼内外肌及邻近间隙,肿瘤放疗后可能瘤体已发生部分退缩,但由于影像学上仍可见到肌肉或间隙的密度/信号的异常,甚至在增强扫描时可以出现异常的强化表现,目前在缺乏影像-病理对照研究证据支持的前提下,仍不敢轻易将其视为放疗后改变,当在放疗中修正GTV靶区

时仍不得不将其作为肿瘤看待而被包括在靶区内;③肿瘤侵犯颅底骨时,目前无论是CT、MRI还是PET/CT等其他影像学检查手段,尚无明确证据证明在肿瘤放疗期间可以用来评估颅底骨侵犯瘤灶的退缩情况,因此,在修正GTV靶区时,靶区边界一般保持不变。

本研究发现,不同T分期肿瘤GTV靶区在各个边界的最大位移距离变化情况不同。不同T分期肿瘤GTV靶区在前界上的最大位移距离差别无统计学意义($P=1.05$);考虑这可能与上述的肿瘤非均匀性退缩方式有关,亦即不同T分期肿瘤放疗后在前界上均发生了显著退缩,但由于鼻咽腔结构原因,退缩程度相差不大。然而对于后界及两侧界而言,差别有统计学意义($P < 0.05$),同时可以观察到T4期肿瘤较T1~3期的最大位移距离明显增大。回顾分析病例发现,如图2所示,这与部分T4期肿瘤侵入颅内有关,肿瘤侵入后,瘤灶在周围脑池/脑

组织的对比下,边界显示得更为清晰,更容易观察和勾画,而这又主要是影响到后界及两侧界的测量数据。

显而易见,当 T4 期肿瘤侵犯颅内时,随着肿瘤的退缩,邻近的正常脑组织则会落入高剂量区,被动接受不必要的高剂量照射,增加放射性脑病等放射性损伤发生的风险,因此在放疗期间及时修正治疗计划非常必要。解剖学上将咽旁隙分为前后两部分,前部较小,内有疏松结缔组织及少数淋巴结,后部有颈内动静脉、第 IX ~ XII 对脑神经及颈交感干通过,又称为狭义的颈动脉鞘间隙。研究指出^[12], NPC 致咽旁隙狭窄多半为肿瘤压迫所致(占比 53.33%),并非肿瘤真正侵犯。因此,本研究认为,对于发生在左右侧界的肿瘤退缩,应仔细分析治疗前患者的影像学资料,特别是 MRI 片,准确判断咽旁隙的变化情况,究竟是受压推移还是肿瘤侵犯,如仅只是肿瘤的受压推移,则可根据影像学结果对治疗计划大胆地进行修正,这有利于保护颈部大血管及神经功能,对于减少放疗后鼻咽部大出血的发生、神经功能的损伤有重要意义。最后,尽管本研究结果显示放疗后 GTV 靶区在前界上产生的平均最大位移距离最大,然而,由于鼻咽腔为空腔结构,邻近鼻腔及鼻旁窦放射线耐受性高,修正 GTV 靶区前界对于肿瘤组织和/或周围正常组织的受照量影响不大,因此,作者认为修正 GTV 靶区前界意义不大。

综上所述,本研究认为对于 T4 期肿瘤侵犯颅内时,以及发生在左右侧界的肿瘤退缩,患者的治疗前影像学资料提示咽旁隙仅只是肿瘤压迫而非侵犯的时候,在放疗期间及时修改治疗计划非常必要,这样可以更好地保护正常组织器官功能。本研究更进一步丰富了对于不同 T 分期鼻咽癌放疗中肿瘤退缩规律的认识、以及重新修正 GTV 的必要性和具体策略,这对于改进日后临床工作、提高患者的生存率和生活质量具有重要意义。

本研究仅讨论了肿瘤退缩对 GTV 靶区的影响,然而在实际工作中,除 GTV 靶区外还包括 CTV、PTV 靶区等的体积变化都可能对肿瘤/正常组织的受照量产生影响;此外,放疗中重新进行 CT 扫描定位、计划设计的最佳时间点如何确定;尚需在以后的工作中进一步扩大样本量,进行更深入研究。

参考文献:

[1] Yang H, Hu W, Ding W, et al. Changes of the transverse diame-

ter and volume and dosimetry before the 25th fraction during the course of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Med Dosim*, 2012, 37(2):225-229.

- [2] 陈传本,林翔,费召东,等. 分段调强放射治疗在局部晚期鼻咽癌治疗的应用研究[J]. *福建医科大学学报*, 2013, 47(2):93-97.
- [3] 王微,杨海华,单国平,等. 鼻咽癌在调强放射治疗 15 次和 25 次时重新计划时机的研究[J]. *肿瘤学杂志*, 2012, 18(1):10-14.
- [4] Bhide SA, Davies M, Burke, et al. Weekly volume and dosimetric changes during chemoradiotherapy with intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: a prospective observational study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(5):1360-1368.
- [5] 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.
- [6] Yasumasa N, Toru S, Kiyoshi N, et al. A two-step intensity modulated radiation therapy method for nasopharyngeal cancer: the kinki university experience[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40(2):130-138.
- [7] 周露,张书旭,袁克虹,等. 鼻咽癌自适应放疗中剂量形变与累积[J]. *广东医学*, 2015, 36(20):3176-3179.
- [8] Schwartz DL, Garden AS, Thomas J, et al. Adaptive radiotherapy for head-and-neck cancer: initial clinical outcomes from a prospective trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(3):986-993.
- [9] Zhao L, Wan Q, Zhou Y, et al. The role of replanning in fractionated intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 98(1):23-27.
- [10] Cheng HC, Wu VW, Ngan RK, et al. A prospective study on volumetric and dosimetric changes during intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Radiother Oncol*. 2012, 104(3):317-323.
- [11] 李金伟,吴伟伟,李金高. 应用 CBCT 动态观察鼻咽癌调强放疗中肿瘤、唾液腺位置变化[J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(5):865-867.
- [12] 李恒国,刘智,陈汉芳. CT 所见咽周间隙的改变在判断鼻咽癌侵犯定位中的意义[J]. *临床放射学杂志*, 2003, 22(8):638-641.

(收稿日期:2020-09-17)

本文引用格式:杨禹,杨文,李飞龙,等. 鼻咽癌放疗中肿瘤退缩变化对大体肿瘤靶区的影响[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(3):289-293. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103204

Cite this article as: YANG Yu, YANG Wen, LI Feilong, et al. The effect of tumor regression during radiotherapy on gross tumor volume in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2021, 27(3):289-293. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103204