

鼻咽癌适形调强放疗研究的三个热点问题

李国文¹, 王安宇²

关键词:鼻咽癌; 适形调强; 放疗; 热点

中图分类号:R819.96 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2006)01-0065-04

0 引言

近年来,适形调强放疗(IMRT)在临床上的应用逐渐增多,本文的目的是将它应用于鼻咽癌治疗时的一些热点问题进行综述,以期引起同行的关注。

1 鼻咽癌 IMRT 靶区的勾画

适形调强放疗是一种高精度的放疗,只有被照射对象的形状在三维方向上被精确确定之后,适形照射才有意义。在美国第 43 届肿瘤和放射治疗年会上,研究头颈部肿瘤的 IMRT 小组对鼻咽癌靶区的选择与勾画已经达成一致^[1]。在新的参考标准出台前,该意见具有重要的指导价值,现叙述如下:

1.1 肿瘤靶体积的勾画

肿瘤靶体积(GTV)包括鼻咽部原发肿瘤和转移性淋巴结。原发肿瘤的 GTV 依靠临床和放射学的评价来确定。淋巴结 GTV 的诊断标准为:直径 > 1cm(如果是二腹肌淋巴结,直径 > 1.2 ~ 1.5cm)的淋巴结;球形而不是椭圆形的小淋巴结;内部呈不均质性,提示中心有坏死的淋巴结;三个以上成簇的临界淋巴结^[2]。

1.2 临床靶体积的勾画

临床靶体积(CTV)包括可能存在镜下或亚临床侵犯的周围组织。确定鼻咽癌 CTV 的范围时应考虑肿瘤的部位、大小、分期、分化程度以及形态学类型等因素。鼻咽癌 CTV 常规应包括颅底、翼板、鼻咽前间隙(内侧为咽,外侧为翼状肌和腮腺深叶),较早的肿瘤也要包括翼状肌。颅底的蝶窦和海绵窦应包括在 CTV 内。CTV 宽度至少为 7 ~ 8cm,以包括卵圆孔、颈动脉孔、棘孔,因为这些部位都是肿瘤向海绵窦扩散的主要途径。CTV 还要包括咽旁间隙、咽后间隙、斜坡、上颌窦的后 1/3、后组筛窦和鼻腔的后 1/3。下界应达到扁桃体中部水平。颅底受侵的病例,还要包括垂体、视神经和视交叉,并将上述结构的剂量限制在 45 ~ 55 Gy(每天分割剂量

2 Gy)。

1.3 淋巴引流区 CTV 的选择与勾画

鼻咽癌的颈部淋巴引流区的 CTV 应包括双侧 2 ~ 5 级淋巴结,双侧 2 级淋巴结均应从颅底开始勾画。2 级淋巴结如有转移,同侧 1B 级淋巴结也要包括在内。关于颈部淋巴引流区划分的详尽的 CT 图谱可在下面两个网站找到^[3]:<http://groups.eortc.be/radio/EDUCATION.htm>; <http://www.rtog.org/hnatlas/main.html>。

1.4 颈部淋巴结手术后的 CTV 勾画

如果鼻咽癌患者的颈部淋巴结被切除活检,IMRT 的 CTV 要包括整个手术区。如果淋巴结在镜下有被膜外侵,则该区域应被认为是高危险区,要给予较高剂量。

1.5 一旦 CTV 勾画完毕,GTV 和 CTV 就统一外扩获得 PTV。考虑摆位误差,PTV 通常外扩 3 ~ 5mm。

2 MRI、PET 在鼻咽癌 IMRT 靶区勾画中的作用

鼻咽癌靶区的确定对影像学的依赖性很大,就 IMRT 来说,这种依赖性更强,因为 IMRT 在靶区和正常组织之间有非常陡峭的剂量跌落,这种潜在的陷阱使其靶区的勾画显得至关重要,只有充分而准确的靶区勾画,才能有效地避免靶体积的漏照。CT、MRI 和 PET 等影像学工具在鼻咽癌靶区勾画中都有着十分重要的地位,但近年来,随着医学影像学的进步,MRI 和 PET 在鼻咽癌 IMRT 靶区勾画中的作用日渐突出。

MRI 具有比 CT 更高的组织分辨率,能把肿瘤从周围肌肉和血管中区分开来,从而可以勾画出肿瘤与受侵邻近组织或脑组织的交界线。例如:MRI 在显示鼻咽癌对翼腭窝的侵犯,对骨髓腔的浸润,尤其是对中、后颅窝的侵犯时有明显优势^[4,5]。

Chung 等^[6]发现,与 CT 相比,MRI 对大体肿瘤体积(GTV)可以提供更为详尽的信息,得到更好地进行靶区勾画。Emami 等^[7]采用 CT + MRI 图像融合技术观察 MRI 对鼻咽癌的靶区勾画和 IMRT 计划的影响,结果发现:采用该技术可以显著地提高

收稿日期:2005-02-01;修回日期:2005-06-23

作者单位:1. 530021 南宁,广西医科大学 2003 级肿瘤学专业博士研究生;2. 广西医科大学附属肿瘤医院放疗科
通讯作者:王安宇

靶区的剂量覆盖,降低正常组织的受量。Nishio-ka^[8]、Heron 等^[9]的研究也得出相同结论。

近年来,MRI在鼻咽癌放射治疗领域又有了新的进展,主要包括:MRI光谱学(MRI spectroscopy)的出现^[10]、模糊逻辑方法(fuzzy logic method)^[11]和分割算法(segmentation algorithm)^[12]的应用等,这些进展必将提高MRI在鼻咽癌IMRT靶区勾画中的重要性、可靠性和准确性。

除了MRI之外,PET(Positron emission computed tomography)由于能够从分子水平观察到肿瘤组织特有的生化代谢等生物学特征,从而在鼻咽癌靶区勾画中发挥作用^[13,14]。Paulino 等^[15]比较了单用CT图像和单用PET图像勾画头颈部肿瘤GTV时的差别,结果显示:75%(30/40)的病人CT-GTV大于PET-GTV,以CT-GTV为基础进行IMRT计划设计时,大约四分之一病人的PET-GTV的剂量覆盖不能令人满意,充分显示了PET在靶区勾画上的重要性。Ciernik 等^[16]用同机融合的方法研究了PET/CT图像在适形放疗靶区勾画上的应用,通过研究发现:用同机PET/CT融合图像勾画靶区,提高了靶区的准确性,降低了靶区漏照的危险性,把非靶区受到的照射剂量减到了最低。

已知CT、MRI和PET有各自的优缺点,例如:PET、MRI在显示各种结构的外部边缘时不如CT清楚;PET对转移性淋巴结、对残留/复发病变的诊断明显优于MRI和CT等。用CT+MRI+PET的融合图像来精确勾画IMRT的肿瘤靶区,将是今后努力的方向。Daisne 等^[17]研究了CT、MRI和PET的图像融合问题,结果证明,在体位固定适当的情况下,三者的精确融合是完全可以实现的,且运用融合图像,不同医生对同一靶体积认识的差异明显缩小,这有利于靶区勾画的标准化。

目前,鼻咽癌IMRT治疗靶区勾画工作还不完善,尤其是临床靶体积(CTV)的完全显示,现在的技术还达不到。只有根据具体情况,分别采用不同的影像学信息(如CT、MRI、SPECT、PET、fMRI、MRS、彩色B超等),才能更直观、更真实、更全面地反映肿瘤和正常组织的解剖和病理生理状态,勾画出“精确”的靶区,制定出“完美”的IMRT计划。

3 IMRT对腮腺的保护

鼻咽癌常规放射治疗时,常使用面颈联合野,大涎腺不可避免地受到较大体积和较高剂量的照射,引起涎腺分泌功能的降低^[18,19]。在大涎腺中,腮腺分泌的唾液量占唾液总量的60%到70%,因此腮腺对维持涎腺分泌功能有着更为重要的作用。已知腮

腺是放射比较敏感的并联组织,部分体积在受到不均匀照射时有明确的剂量-体积关系^[20]:(1)平均剂量不大于26Gy(刺激监测法)或不大于24Gy(非刺激监测法)时,腮腺的功能保护较好,随着时间的延长,功能可以恢复到放射治疗前的水平,上述剂量被称为“阈值剂量”;(2)当平均剂量超过“阈值剂量”时,腮腺几乎不分泌唾液,随着时间推移,功能也不能恢复;(3)腮腺部分受到照射时也有阈值剂量:当67%的腮腺受到照射时,阈值为15Gy;当45%的腮腺受到照射时,阈值为30Gy;当24%的腮腺受到照射时,阈值为45Gy。腮腺受到照射的直接后果是唾液量分泌下降,导致患者不同程度的口干,并引起一系列的相关症状,如口腔溃疡、龋齿、真菌感染、营养缺乏、吞咽和交谈困难、味觉丧失等,从而严重影响患者的日常生活,降低患者的生存质量。

IMRT可以通过避开腮腺技术(parotid-sparing technique),保护腮腺功能,减轻患者口干的程度,这已经得到多篇文献的证实。例如:Kwong 等^[21]使用IMRT治疗早期鼻咽癌33例,治疗结束2年后,不仅唾液流量率持续恢复,而且唾液的质量(包括PH值和缓冲能力)也得到恢复;Lee 等^[22]单独使用IMRT或IMRT合并化疗治疗中晚期鼻咽癌67例,治疗后3个月,患者的口干症状明显减轻,治疗后2年,几乎所有患者的口干程度均不超过1级;Lu 等^[23]使用IMRT治疗复发性鼻咽癌49例,中位随访期9个月,1级口干26例,2级口干23例,无2级以上口干。说明IMRT治疗不仅对早期鼻咽癌,而且对中晚期和复发性鼻咽癌,都有很好的腮腺保护功能。

但是,鼻咽癌IMRT避开腮腺技术也给人们带来一些疑虑。第一:是否会因为使用该技术而降低靶区的适形性和影响靶区的剂量覆盖?Kam 等的^[24]研究证实:对于T1、T2a期鼻咽癌,CTV和PTV不会包括到双侧腮腺,因此不会降低靶区的适形性和影响到靶区的剂量覆盖;但对于T2b、T3、T4期鼻咽癌,如果伴有茎突后肿大淋巴结或咽旁间隙的肿瘤浸润,CTV和PTV往往会包括同侧的腮腺深叶,强行使用避开腮腺技术就会有损靶区的适形性和剂量覆盖;第二:是否会因为使用该技术而降低肿瘤的局部控制率?Kwong^[21]、Saarilahti 等^[25]的研究一致认为:运用该技术不会降低鼻咽癌的局部控制率。目前对头颈部肿瘤IMRT治疗后局部失败方式的研究也显示,避开腮腺技术与该部位的局部失败无明显相关性^[26,27];第三:运用该技术后,患者口干程度的减轻,是否会最终转化为生存质量的

提高? Lin 等^[28]以患者 IMRT 治疗后的进食情况、交谈情况、疼痛程度和情绪作为观察目标进行研究,结果证明:IMRT 避开腮腺技术通过降低患者的口干程度,明显地提高了患者上述方面的生活质量。Parliament 等^[29]的研究也得出相同的结论。但 Ringash 等^[30]认为:即使患者的口干症状不能缓解,放射治疗后 6 个月,其生活质量也会逐步恢复到放疗前的基准水平。因此,对于鼻咽癌患者放疗后口干与生活质量的的关系还有待深入研究。

由上述可以看出,鼻咽癌 IMRT 治疗在保护腮腺功能方面有独特的优势,它能从根本上缓解患者的口干问题,从而基本解决了长期以来困扰放疗界的这一难题,并有望提高患者与口腔健康相关的生存质量,且不会降低局部控制率,但由于 IMRT 技术应用时间不长,它保护腮腺功能的远期效果仍有待观察。

小结:靶区的选择与勾画是鼻咽癌 IMRT 治疗的关键,CT、MRI 和 PET 在其中扮演着重要角色,IMRT 对腮腺的保护作用显示了该技术的明显优势,对这些热点问题和其它一些热点问题(如质量控制、生物靶区等)的研究,最终将进一步深化和发展这一方兴未艾的技术。

参考文献:

- [1] Eisbruch A, Foote RL, Sullivan B, et al. Intensity-Modulated radiation therapy for head and neck cancer: emphasis on the selection and delineation of the targets[J]. *Semin Radiother Oncol*, 2002, 12(3):238-249.
- [2] Brekel VD, Ste HV, Castelijns JA, et al. Cervical lymph node metastasis: assessment of radiological criteria[J]. *Radiology*, 1999, 177(3):379-384.
- [3] O'Meara WP, Lee N. Advances in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Current Opinion in Oncology*, 2005, 17(1):225-230.
- [4] Chong VFH, Fan YE. Skull base erosion in nasopharyngeal carcinoma: detection by CT and MRI[J]. *Clin Radiol*, 1996, 51(9):625-631.
- [5] Manavis J, Sivridis L, Koukourakis MI, et al. Nasopharyngeal carcinoma: the impact of CT-scan and MRI on staging, radiotherapy treatment planning, and outcome of the disease[J]. *J Clin Imaging*, 2005, 29(1):128-133.
- [6] Chung NN, Ting LL, Hsu WC, et al. Impact of magnetic resonance imaging versus CT on nasopharyngeal carcinoma: primary tumor target delineation for radiotherapy[J]. *Head and Neck*, 2004, 26(3):241-246.
- [7] Emami B, Sethi A, Petruzzelli GU. Influence of MRI on target volume delineation and IMRT planning in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57(2):481-488.
- [8] Nishioka T, Shiga T, Shirato H, et al. Image fusion between FDG-PET and MRI/CT for radiotherapy planning of oropharyngeal and nasopharyngeal carcinomas[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53(4):1051-1057.
- [9] Heron DE, Andrade RS, Flickinger J, et al. Hybrid PET-CT simulation for radiation treatment planning in head and neck cancers: a brief technical report[J]. *Head and Neck*, 2004, 26(5):1419-1424.
- [10] King AD, Yeung DK, Ahuja AT, et al. In vivo proton MR spectroscopy of primary and nodal nasopharyngeal carcinoma[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004, 25(3):484-490.
- [11] Caudrelier JM, Vial S, Gibon D, et al. MRI definition of target volumes using fuzzy logic method for three-dimensional conformal radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55(1):225-233.
- [12] Lee FKH, Yeung DKW, King AD, et al. Segmentation of nasopharyngeal carcinoma(NPC) lesions in MR images[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(2):608-620.
- [13] Paulino AC, Johnstone PAS. FDG-PET in radiotherapy treatment planning: pandora's box? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59(1):4-5.
- [14] Teo PML, Ma BBY, Chan ATC. Radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma to three-dimensional methods[J]. *Radiother Oncol*, 2004, 73(1):163-172.
- [15] Paulino AC, Koshy M, Howell R, et al. Comparison of CT- and FDG-PET-defined gross tumor volume in intensity-modulation radiotherapy for head and neck cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(5):1385-1392.
- [16] Ciernik IF, Dizendorf ED, Baumert BG, et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography(PET/CT): a feasibility study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57(3):853-863.
- [17] Daisne JF, Sibomana M, Bol A, et al. Evaluation of a multimodality image(CT, MRI and PET) coregistration procedure on phantom and neck cancer patients: accuracy, reproducibility and consistency[J]. *Radiother Oncol*, 2003, 69(3):237-245.
- [18] Eisbruch A, Ship JA, Kim HM, et al. Partial irradiation of the parotid gland[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2001, 11(1):234-239.
- [19] Talmi YP, Horowitz Z, Bedrin L, et al. Quality of life of nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Cancer*, 2002, 94(4):1012-1017.
- [20] Eisbauch A, Ten HR, Kim HM, et al. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 45(3):577-587.
- [21] Kwong LW, Pow HN, Sham ST, et al. Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer*, 2004, 101(7):1584-1593.
- [22] Lee N, Xia P, Quiverry JM, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53(1):12-22.
- [23] Lu TX, Mai WY, Ten BS, et al. Initial experience using intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(3):682-687.
- [24] Kam M, Suen J, Choi phk, et al. Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(1):145-157.
- [25] Saarihahti K, Kouri M, Collan J, et al. Intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: evidence for preserved salivary gland function[J]. *Radiother Oncol*, 2005, 74(3):251-258.
- [26] Chao KSC, Ozyigit G, Tran BN, et al. Patterns of failure in pa-

以腹水为首表现的胃癌 9 例分析

朱宗耀, 盛崇明, 李中艳

关键词: 腹水; 胃癌; 临床表现

中图分类号: R735.2 文献标识码: B

文章编号: 1000-8578(2006)01-0068-01

0 引言

1999 年 10 月~2004 年 8 月我院收治胃癌 217 例, 其中以腹水为首表现的胃癌 9 例, 简要分析如下:

1 临床资料

1.1 一般资料 男性 2 例, 女性 7 例, 年龄 28~62 岁, 平均 42 岁。病程 2 周~2 月, 临床表现除腹水外, 伴恶心、呕吐、食欲下降 5 例, 乏力头晕 6 例, 间断黑便 3 例。B 超检查中~大量腹水 7 例, 2 例少~中量腹水, 2 例女性同时发现附件包块。腹水性质: 血性渗出液 6 例, 漏出液 1 例, 介于两者之间 2 例。入院时误诊 4 例, 最短 2 周、最长 3 月。1 例误诊为结核性腹膜炎经抗痨治疗腹水消退, 1 月后再次出现腹水, 重复检查腹水发现癌细胞。

1.2 胃镜检查 9 例胃镜诊断均为进展期胃癌, 弥漫浸润型 3 例, 溃疡型 4 例, 隆起型伴表面糜烂 2 例。2 例皮革胃, 首次活检正常, 1 周后重复活检为胃低分化腺癌。部位: 全胃 3 例, 胃窦 4 例, 胃底贲门部 2 例。

1.3 病理学检查 低分化腺癌 4 例, 未分化癌 2 例, 粘液腺癌 1 例, 印戒细胞癌 2 例。腹水细胞学发现癌细胞 7 例, 一次化验发现癌细胞 2 例, 2 次发现癌细胞 2 例, 3 次发现癌细胞 3 例。

1.4 临床转归 入院确诊后均给予腹腔内化疗, 以顺铂、氟尿嘧啶或阿霉素为主, 2 例腹水控制后行手术治疗, 胃切除后生存 8 个月和 24 个月。4 例腹水控制后不愿手术行姑息治疗, 最长 1 例生存 6 个月, 余 3 例生存 2~4 个月。2 例腹水控制不理想, 继发消化道出血并于 1 个月内死亡。1 例自动出院, 2 月后死亡。

2 讨论

胃癌常以腹痛、腹胀、食欲不振、体重减轻、黑便和贫血为临床表现, 上述症状并非胃癌所特有, 当症状明显时, 胃癌多已进入晚期^[1]。少数病人的临床表现不典型, 尤其以合并腹水为首表现者少见, 易误诊为其他疾病。胃癌主要以淋巴结为转移途径, 进展期胃癌淋巴结转移率达 80%~90%, 由于癌组织穿透浆膜层脱落后发生种植性转移而形成腹水^[2]。有研究表明, 胃癌的生长方式有浸润型、中间型和膨胀型, 腹腔内游离癌细胞的阳性率依次递减。未分化癌、低分化癌、粘液腺癌及印戒细胞癌呈浸润生长, 癌细胞易侵犯浆膜, 发生腹水早, 腹水癌细胞阳性率高。重度分化和高分化腺癌多呈膨胀型生长, 侵犯浆膜晚, 腹水出现较迟, 腹水癌细胞阳性率低。分析本组病例有以下特点: 胃癌的临床表现不典型, 多数以腹胀为主, 缺乏腹

痛、黑便、体重减轻、上腹压痛及包块等临床表现, 由于医师的警惕性不高, 未及时进行胃镜或钡餐检查, 易造成漏诊; 胃癌的细胞分化程度低, 恶性度高, 出现转移较早; 腹水检测不及时或项目不够, 一次检测后过分相信其结果, 考虑欠周全; 观察本组病例与性别有关, 40 岁以下青年女性占 7 例, 因病例较少尚待进一步观察。

胃癌产生腹水的机制: 主要是腹腔通向膈下淋巴丛的管道堵塞, 影响腹腔淋巴液的引流及腹膜毛细血管渗透性增加; 肿瘤释放增强毛细血管渗透性的化学介质, 如前列腺素和激肽样血管活性物质, 促进腹水形成; 肿瘤表面可直接分泌或渗出液体; 肿瘤细胞的分解产物刺激腹膜产生所谓胃癌性腹膜炎。腹水的性质多数为渗出液, 也可以是漏出液, 但仍以血性腹水为多。腹水采集时应强调量要多, 一般在 500ml 左右, 最好离心沉淀后采标本检查和多次重复检查。

进展期胃癌出现恶性腹水或腹膜转移后, 单纯手术和化疗疗效差, 采用腹腔化疗, 可有效控制恶性腹水, 消灭散在于腹膜的小癌灶及游离癌细胞, 控制肿瘤的扩散和转移, 为手术提供机会, 提高生存质量, 是进展期胃癌合并腹水的有效治疗途径^[3]。腹水控制后仍应积极治疗, 以延长生存时间。

参考文献:

- [1] 姚希贤. 临床消化病学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1999, 569.
- [2] 杨国, 郑树. 消化系统恶性肿瘤治疗学[M]. 第 1 版. 北京: 科学出版社, 2000, 183-259.
- [3] 朱金水, 陈尼维, 陈维雄. 腹腔免疫化疗治疗胃癌术后恶性腹水近期疗效[J]. 肿瘤, 2000, 20(3): 216.

[编辑: 周永红]

收稿日期: 2005-02-01; 修回日期: 2005-05-26

作者单位: 443000 湖北宜昌, 三峡大学第一临床学院宜昌市中心人民医院

tients receiving definitive and postoperative IMRT for head and neck cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 55(2): 312-321.

[27] Bussels B, Maes A, Hermans R, et al. Recurrences after conformal parotid-sparing radiotherapy for head and neck cancer[J]. Radiother Oncol, 2004, 72(1): 119-127.

[28] Lin A, Kim HM, Terrell JE, et al. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head and neck cancer: a prospective longitudinal study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57(1): 61-70.

[29] Parliament M, Scrimger RA, Anderson SG, et al. Preservation of oral health-related quality of life and salivary flow rates after inverse-planning intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(3): 663-673.

[30] Ringash J, Warde P, Lockwood G, et al. Postradiotherapy quality for head and neck cancer patients is independent of xerostomia[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 61(5): 1403-1407.

[编辑: 刘红武]