

鼻咽癌Ib区放疗研究进展

欧飞艳¹, 徐祖敏^{2*} (1. 广东医科大学, 广东湛江 524023; 2. 广东医科大学附属医院, 广东湛江 524001)

摘要: 放疗可显著改善鼻咽癌患者的预后, 但不少患者放疗后出现明显口干, 可能与颌下腺的照射有关。颌下腺位于颈部Ib区, 目前鼻咽癌Ib区预防性照射指征及靶区勾画尚存争议, 该文就鼻咽癌Ib区放疗相关研究作一综述。

关键词: 鼻咽癌; 放射治疗; Ib区; 淋巴结; 口腔干燥

中图分类号: R 739.62

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 04-0460-04

Advances in radiotherapy in neck level IB for nasopharyngeal carcinoma

OU Fei-yan¹, XU Zu-min^{2*} (1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 2. Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: Radiotherapy can significantly improve the prognosis of patients with nasopharyngeal carcinoma, but many patients have obvious dry mouth after radiotherapy, which may be related to irradiation to the submandibular gland. The submandibular gland locates in neck level Ib. The indications for prophylactic irradiation to level Ib for nasopharyngeal carcinoma and delineation of the target area are still controversial. This paper reviewed the relevant studies on radiotherapy in the Ib area for nasopharyngeal carcinoma.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; radiotherapy; level Ib; lymph node; dry mouth

鼻咽癌是我国南方地区常见的恶性肿瘤之一^[1], 放疗可显著改善鼻咽癌患者的预后。但放疗所致的副作用不容忽视, 口干是放疗后较为常见的并发症。虽然调强放疗加强了对腮腺的保护作用, 但仍有不少患者放疗后出现明显口干, 这可能与颌下腺的照射有关^[2]。颌下腺位于颈部Ib区, 对Ib区进行预防性照射可能损伤患者的颌下腺。目前Ib区预防性照射指征及靶区勾画尚存争议, 本文就鼻咽癌Ib区放疗相关研究作一综述。

1 Ib区解剖结构及淋巴结引流

2003年, 欧洲(DAHANCA, EORTC, GORTEC)和北美(NCIC, RTOG)的主要合作组织提出的头颈部肿瘤颈部临床靶区勾画指南首次对Ib区解剖结构及淋巴引流进行了详细描述^[3]。Ib区为下颌骨内侧面和二腹肌前腹外侧缘之间的间隙, 主要接受来自颌下、下鼻腔、软腭、硬腭、上下颌牙槽嵴、脸颊、上下唇以及舌前的输出淋巴液^[4]。既往研究表明, 鼻咽癌Ib区淋巴结

转移率较低, 约为3%~6%^[5-10]。因此, 对大多数鼻咽癌患者而言, 不予Ib区照射是安全的。然而, 少数患者有潜在Ib区淋巴结转移风险, 不对Ib区进行预防性照射可能导致肿瘤复发。因此, 如何明确Ib区照射指征, 是放疗科医师常面临的问题。

2 鼻咽癌Ib区放疗发展历程

在二维放疗时代, Ib区不可避免受到照射。而在三维放疗及调强放疗时代, 精确放疗得以实现, 选择性照射Ib区成为可能。由于缺乏明确的临床研究结果, Ib区的照射出现了争议, 不同研究中心对Ib区的照射理念不同。早期的研究常规照射Ib区, 随着Ib区淋巴结转移相关研究的进展, 部分研究开始根据不同标准选择性地照射Ib区, 如RTOG 0225临床试验常规照射颈部I-V区^[11]; 新加坡国家癌症中心对同侧颈部有淋巴结转移的患者行Ib区照射^[12]; 中国复旦大学附属肿瘤医院王孝深提出的Ib区照射指征包括: Ib区有淋巴结转移、IIa和IIb区都有淋巴结转移且已发生融合、

收稿日期: 2022-11-21

基金项目: 2020年广东省自然科学基金面上项目(2020A1515010048), 湛江市科技发展专项资金(2021A05061)

作者简介: 欧飞艳(1995-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: 876282721@qq.com

通信作者: 徐祖敏(1982-), 男, 博士, 副主任医师, E-mail: zuminxu@163.com

IIa区淋巴结 ≥ 3 cm,以及鼻咽肿瘤侵犯舌根^[13]。

3 Ib区预防性照射指征

为了明确Ib区的照射指征,学者们对Ib区淋巴结转移相关危险因素进行了研究。

中山大学肿瘤防治中心的一项回顾性研究纳入了1438例鼻咽癌患者,发现IIa区淋巴结直径 ≥ 2 cm和/或IIa区淋巴结包膜外侵、口咽受累以及双侧颈部淋巴结阳性与Ib区淋巴结转移独立显著相关^[14]。尽管79%的无上述危险因素的患者未接受Ib区的预防性照射,但这些患者均未在Ib区观察到复发。上海复旦大学肿瘤中心对532例鼻咽癌患者进行回顾性分析也得出了类似结论^[15]。对于没有IIa区淋巴结直径 >2 cm和/或IIa区淋巴结包膜外侵、双侧淋巴结阳性等危险因素的患者,接受与不接受Ib区预防性照射的患者肿瘤局部控制率和总生存期差异无统计学意义。这两项大样本观察队列研究对指导Ib区放疗有重要意义。因此,2018年鼻咽癌放射治疗国际指南^[16]将IIa区淋巴结直径 >2 cm和/或IIa区淋巴结包膜外侵、口腔受累等因素作为Ib区的预防性照射指征。此外,考虑到多个相邻淋巴结转移可能会阻塞IIa区淋巴引流,导致逆流至Ib区的风险增加,中国放射治疗指南^[17-18]还将同侧颈部多个区域(≥ 3 个)有淋巴结转移纳入了Ib区放疗指征。

Zhang等^[19]的一项2期前瞻性研究根据国际指南推荐的Ib区淋巴结转移相关危险因素建立了风险评估模型(RSM)。该模型将前半鼻腔受累、颌下腺受累或压迫、IIa区淋巴结直径 >2 cm或IIa区淋巴结包膜外侵分别记为2、2.5和4分。将每个危险因素的得分相加后分成低危组(0~2.5分)和高危组(4~8.5分)。高危组照射Ib区,而低危组不照射Ib区。中位随访16个月(1~26个月)。没有患者在Ib区出现复发。12个月后,高危组的2级或更严重的口干发生率显著高于低危组。该研究对国际指南定义的Ib区危险因素进行了分层分析,可作为Ib区放疗参考。但该研究样本量较小,临床可行性还需更大样本的研究进行验证。

此外,在中山大学肿瘤防治中心的研究中^[14],尽管有超过一半的Ib区淋巴结转移患者伴有IIa区淋巴结直径 >2 cm,但在IIa区淋巴结直径 >2 cm的患者中,只有6.9%(21/306)的患者同时伴有Ib区淋巴结转移。因此,国际指南^[16]对IIa区淋巴结直径 >2 cm时预防性照射Ib区这一共识较低(66%)。Guo等^[20]基于2018年鼻咽癌放疗国际指南,对符合指南Ib区照

射前3个条件的鼻咽癌患者行包含Ib区的调强放疗,而对仅满足指南后2个条件(IIa区淋巴结包膜外侵或IIa区淋巴结直径 >2 cm)的患者行豁免Ib区的调强放疗。中位随访112个月(6~194个月),仅有4例患者(4/390,1.03%)发生Ib区复发。Wang等^[21]将IIa区淋巴结包膜外侵或IIa区淋巴结直径 ≥ 2 cm的患者分为两组,一组行包括Ib区的调强放疗,另一组行豁免Ib区的调强放疗,结果显示两组患者的8a总生存时间和无复发生存期差异无统计学意义。

由此可见,IIa区淋巴结包膜外侵或IIa区淋巴结直径 >2 cm或许不是Ib区淋巴结预防性照射的指征。这两项研究对指南争议较大的部分进行了验证,进一步缩小了Ib区放疗指征。然而,在Guo等^[20]的研究中,豁免Ib区的调强放疗组有3例无明显危险因素的鼻咽癌患者在Ib区复发。此外,该研究中27例经影像学诊断为Ib区淋巴结转移的患者,经病理证实,仅有15例为阳性。这表明通过影像学检查诊断的Ib区淋巴结转移可能存在较高的假阳性率,如何更精准识别Ib区淋巴结转移依旧是一个难题。

4 Ib区放疗临床靶区勾画

根据现有的国际指南,当Ib区出现淋巴结转移时需对Ib区进行照射。此外,对有Ib区淋巴结转移危险因素的患者,也建议选择性地照射Ib区。然而,颌下腺是否应该被包含在Ib区治疗范围内,不同专家的意见存在分歧。

在2003年和2013年发布的颈部淋巴结分区共识指南中,颌下腺都被包含在Ib区治疗范围内^[3-4]。外科颈部解剖通常也将颌下腺作为Ib区的一部分切除。但有不少研究表明,Ib区淋巴结分布于颌下腺外侧及前方,颌下腺内未见淋巴结^[22-25]。且在Zhang等^[19]的研究中,Ib区的照射范围仅包括颌下腺前外侧间隙,不包括颌下腺,中位随访16个月(1~26个月),没有患者在Ib区出现复发。这提示对颌下腺的照射可能是没有必要的。

为了更精准地确定Ib区的照射范围,有学者对此进行了研究。2022年,四川省肿瘤医院发表了一项关于Ib区淋巴结空间分布情况的研究^[26]。该研究将Ib区分为下颌骨内侧、颌下腺内、血管周围头侧(二腹肌前腹尾缘以上)、血管周围尾侧(二腹肌前腹尾缘至舌骨上方)4个亚区域。通过对54例影像学诊断为Ib区淋巴结转移的鼻咽癌患者颈部CT扫描图像来确定Ib区淋巴结空间分布情况。与既往研究相似,几乎所有

的单发转移淋巴结和 98.5% 的多发转移淋巴结位于血管周围。作者通过血管周围淋巴结分布中心到颌下腺之间距离的 95% 置信区间估算出 Ib 区淋巴结分布边界, 建议将 Ib 区靶区勾画范围优化为血管周围头侧 11 mm 至血管周围尾侧 17 mm 之间的区域, 并将颌下腺排除在外。优化后的 Ib 区计划靶区 (PTV) 较前明显缩小, 显著减少了邻近正常组织的照射剂量, 有利于改善患者生活质量。该研究为实现 Ib 区的精准放疗提供了新思路。然而, 该研究是一项单中心的观察性研究, 样本量较小, 且所有结论都是基于解剖和影像学分析得出的, 因此临床可行性仍需要前瞻性研究进行验证。

5 展望

随着时代的发展, 鼻咽癌的放疗愈发精准。虽然目前鼻咽癌放射治疗国际指南共识基于 Ib 区淋巴引流及转移相关危险因素对 Ib 区的照射给出了建议, 但关于 Ib 区的照射仍存在争议。目前许多学者对 Ib 区淋巴结转移相关危险因素及淋巴结空间分布特征进行了研究, 这为 Ib 区的放疗指征及照射范围提供了参考。然而, 由于 Ib 区淋巴结转移率较低, 目前的研究多为单中心、小样本回顾性研究, 且 Ib 区淋巴结转移的判定多是基于影像学资料, 缺乏病理验证。因此, 未来亟需更多的前瞻性临床研究来确定 Ib 区的放疗指征和照射范围。

参考文献:

- [1] WONG K C W, HUI E P, LO K W, et al. Nasopharyngeal carcinoma: An evolving paradigm[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(11): 679-695.
- [2] SHARMA A, BAHL A. Intensity-modulated radiation therapy in head-and-neck carcinomas: Potential beyond sparing the parotid glands[J]. *J Cancer Res Ther*, 2020, 16(3): 425-433.
- [3] GRÉGOIRE V, LEVENDAG P, ANG K K, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines[J]. *Radiother Oncol*, 2003, 69(3): 227-236.
- [4] GRÉGOIRE V, ANG K, BUDACH W, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: A 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(1): 172-181.
- [5] HO F C, THAM I W, EARNEST A, et al. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of clinical evidence[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 98.
- [6] 区晓敏, 周鑫, 史琪, 等. 基于 2013 版颈部淋巴结分区指南的鼻咽癌淋巴结转移规律与预后价值研究[J]. *中国癌症杂志*, 2015(7): 535-543.
- [7] WANG X, HU C, YING H, et al. Patterns of lymph node metastasis from nasopharyngeal carcinoma based on the 2013 updated consensus guidelines for neck node levels[J]. *Radiother Oncol*, 2015, 115(1): 41-45.
- [8] JIANG C, GONG B, GAO H, et al. Correlation analysis of neck node levels in 960 cases of Nasopharyngeal carcinoma (NPC)[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 161: 23-28.
- [9] 蒋朝阳, 王娟, 张伶, 等. 709 例鼻咽癌颈部各区淋巴结转移的相关性分析[J]. *中国癌症杂志*, 2021(7): 629-634.
- [10] WU Z, ZHANG L, HE Q, et al. Characteristics of locoregional extension of unilateral nasopharyngeal carcinoma and suggestions for clinical target volume delineation[J]. *Radiat Oncol*, 2022, 17(1): 52.
- [11] LEE N, HARRIS J, GARDEN A S, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Radiation therapy oncology group phase II trial 0225[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(22): 3684-3690.
- [12] THAM I W, HEE S W, YEO R M, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy-the national cancer centre singapore experience[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(5): 1481-1486.
- [13] 王孝深, 胡超苏, 应红梅, 等. 建立鼻咽癌调强放射治疗靶区勾画指南的必要性[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2008(1): 44-48.
- [14] ZHANG F, CHENG Y K, LI W F, et al. Investigation of the feasibility of elective irradiation to neck level Ib using intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma: A retrospective analysis[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 709.
- [15] OU X, MIAO Y, WANG X, et al. The feasibility analysis of omission of elective irradiation to level IB lymph nodes in low-risk nasopharyngeal carcinoma based on the 2013 updated consensus guideline for neck nodal levels[J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1): 137.
- [16] LEE A W, NG W T, PAN J J, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 126(1): 25-36.
- [17] 康敏. 中国鼻咽癌放射治疗指南(2020 版)[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021(3): 167-177.
- [18] 康敏. 中国鼻咽癌放射治疗指南(2022 版)[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022(9): 611-622.
- [19] ZHANG X, YUAN J J, DING J W, et al. A prospective study on defining the indications of prophylactic level Ib radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma based on a risk score model[J]. *Oncol Res Treat*, 2022, 45(9): 471-479.

- [20] GUO Q, XIAO N, XU H, et al. Level Ib sparing intensity-modulated radiation therapy in selected nasopharyngeal carcinoma patients based on the International Guideline[J]. *Radiother Oncol*, 2022, 167: 239-243.
- [21] WANG G, HUANG C, YANG K, et al. Neck level Ib-sparing versus level Ib-irradiation in intensity-modulated radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma with high-risk factors: A propensity score-matched cohort study[J]. *Radiother Oncol*, 2022, 177: 205-213.
- [22] POON I, FISCHBEIN N, LEE N, et al. A population-based atlas and clinical target volume for the head-and-neck lymph nodes[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59(5): 1301-1311.
- [23] LI L, LI Y, ZHANG J, et al. Optimization of cervical lymph node clinical target volume delineation in nasopharyngeal carcinoma: A single center experience and recommendation[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(43): 26980-26989.
- [24] LIN L, LU Y, WANG X J, et al. Delineation of neck clinical target volume specific to nasopharyngeal carcinoma based on lymph node distribution and the international consensus guidelines[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100(4): 891-902.
- [25] ZENG L, ZHANG Q, AO F, et al. Risk factors and distribution features of level IB lymph nodes metastasis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2019, 46(3): 457-464.
- [26] ZHAO Y, LIAO X, WANG Y, et al. Level Ib CTV delineation in nasopharyngeal carcinoma based on lymph node distribution and topographic anatomy[J]. *Radiother Oncol*, 2022, 172: 10-17.

游离皮瓣移植术后自主性血运重建评价的研究现状

林海韬, 张铁柱* (广东医科大学, 广东湛江 524023)

摘要: 游离皮瓣移植被广泛用于口腔颌面缺损的重建, 从而使得手术更加精确、手术流程更为简洁, 游离皮瓣成活机制是近年研究热点之一。该文对游离皮瓣毛细血管再生机制以及游离皮瓣修复头颈缺损后自主性血管再生的评测方法进行了阐述。

关键词: 游离皮瓣; 头颈部缺损修复重建; 自主性血运重建

中图分类号: R 739.8

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 04-0463-04

Advances in evaluation of autonomous revascularization after free flap transplantation

LIN Hai-tao, ZHANG Tie-zhu* (Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China)

Abstract: Free flap transplantation has been widely used in the reconstruction of oral and maxillofacial defects to achieve a more accurate operation and a simpler procedure. The survival mechanism of free flap is one of the research hotspots in recent years. This paper reviewed the regeneration mechanism of free flap capillaries and the evaluation method of autonomous revascularization after the repair of head and neck defects with free flap.

Key words: free flap; reconstruction of head and neck defects; autonomous revascularization

游离皮瓣的自主性血运重建主要指游离皮瓣通过新生血管与受区组织间形成了独立于其吻合血管支之外的血供, 即使在术后失去其吻合血管支的部分或全部血供, 皮瓣也能继续自身的代谢并存活。游离皮瓣成活机制是近年研究热点之一。本文对游离皮瓣毛细血管再生机制以及游离皮瓣修复头颈缺损后自主性血

管再生的评测方法进行综述, 旨在通过游离皮瓣移植后血运重建评估了解游离皮瓣的组织再生活力。

1 游离皮瓣移植术后与邻近组织间形成新生毛细血管

1996年, Van Landuyt等^[1]利用游离皮瓣重建缺血肢体, 发现游离皮瓣对严重缺血肢体进行血运重建

收稿日期: 2022-11-15

基金项目: 湛江市非资助科技攻关专题 (2021B01462)

作者简介: 林海韬 (1999-), 男, 本科, E-mail: 1398955783@qq.com

通信作者: 张铁柱 (1973-), 男, 硕士, 主任医师, E-mail: tz_zh@163.com