

強度調控放射治療技術在嗅神經母細胞瘤之應用

張東浩^{1,2} 林招膨^{1,3,4} 郭瓊文^{2,4} 陳苑蓉^{1,2} 黃昭源^{2,3} 劉幕台^{1,3,4}

背景及目的：嗅神經母細胞瘤（olfactory neuroblastoma），由於其特殊解剖位置，不僅手術徹底根除不易，傳統放射治療亦不易達到良好的劑量分布。因此本科針對這樣的病患給予強度調控放射治療，以增加劑量均勻度、提高腫瘤劑量、降低正常組織的劑量及傷害。

方法：針對病患術前 MRI 及術後 CT 定位影像，描繪出腫瘤及其周邊重要危急器官，繼而利用 ADAC 治療計畫系統分別以傳統二維和 IMRT 模式進行治療計畫。在 IMRT 計畫時輔以嘗試達到最佳腫瘤包覆及最低之腦組織、視神經、眼球劑量的最適化（optimization）過程。最後，在計畫完成時探討並比較各計畫之劑量分布狀況。

結果：劑量上，傳統放射治療在腫瘤後緣及兩眼間，有包覆不良的現象；同時因係二維治療計畫，故有腦組織、視神經、眼球等正常組織之劑量體積分布無法評估的困難。相對地，IMRT 技術在三維影像重組後，利用分段照野（Segmental field）調控強度，恰可以克服傳統放射治療的困境。

結論：最適化後所選定的照野方向及強度也可以成為未來同類型患者治療的參考，甚或成為一制式、可選用的治療模式。（彰化醫學 2003;8:42-49）

關鍵詞：知覺神經芽細胞瘤，嗅神經母細胞瘤，強度調控放射治療

前　　言

知覺神經芽細胞瘤（Esthesioneuroblastoma；ENB），又稱為嗅神經母細胞瘤（olfactory neuroblastoma）是一種非常少見的鼻內的惡性腫瘤[1]，只佔惡性鼻內腫瘤的 3%。自從 1924 年 Berger[2]提出首例 L'esthesioneuroepithelime olfactif 報告後，相同的病例才陸續以 olfactory neuroblastoma，esthesioneurocytoma，esthesioneuroepithelioma，esthesioneuroma 及 esthesioneuroma 等名稱發表於各文獻中[3]。ENB 發生之年齡層由三歲到七、八十歲都有，在二十及六十歲左右為其兩個高峰期[4]，男女發生率約相等[5,6]，且大部份病人病程緩慢，轉移比率約 20%。ENB 臨床雖沒有特異性，但因其毗鄰鼻腔、鼻竇、眼球、顱窩等構造，再加上腫瘤血管分布豐富，因此病人最常出現的症狀便是單側鼻塞及流鼻血[4,9]，其次尚有以流鼻水、鼻竇疼痛、視力模糊、凸眼、複眼、眼球後疼痛、前額痛、嗅覺喪失、失明等症狀表現[2,4-10]。理學檢查則可發現鼻內腫塊，至於診斷仍需藉助病理切片才能確定。由於腫瘤毗鄰眼

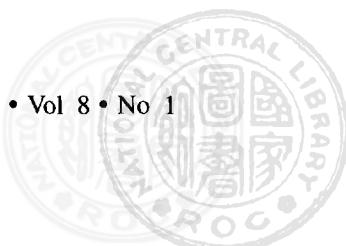
球、顱窩等重要結構，CT 或 MRI 可以評估侵犯的範圍，對疾病之治療及預後提供相當大的助益[11]。臨床上，常用 Kadish 分期系統將嗅神經母細胞瘤分為：A 期：腫瘤侷限於鼻腔（nasal cavity）；B 期：腫瘤位於鼻腔並侵犯到副鼻竇（paranasal sinuses）；C 期：腫瘤侵犯至鼻腔或副鼻竇之外，包括眼窩、顱底、顱腔、頸部淋巴結轉移或遠端轉移[6]。另外有一學者 Morita 將頸部淋巴結轉移或遠端轉移歸類於 D 期（表一）。

由於嗅神經母細胞瘤相當罕見，病例散見於各醫療機構中。期別不同及所採取的治療原則不盡相同，所以同質之大群病例報告不易獲得，也因此各系列之統計資料，如存活率、頸部轉移率等，都有出入：在 Venkatan[12]等學者的 40 例報告，五年存活率佔 51%，頸部轉移率佔 18%。在 O'Connor[4]等的 15 例報告中，平均 8 年的存活率佔 66%，頸部轉移率佔 13%。值得一提的是，在 O'Connor 等的統計中，使用手術合併放射治療的 7 名分屬 A，B，C 期的病患，追蹤期間全無局部復發及轉移現象，顯示手術合併放射治療的重要性，表二列出不同治療方式對局部控制的影響。

¹台灣彰化，彰化基督教醫院放射腫瘤科；²台灣新竹，國立清華大學原子科學系；³台灣台北，國立台灣大學醫學院附設醫院腫瘤醫學部；⁴台灣新竹，元培科學技術學院放射技術系

受文日期：91 年 1 月 14 日，修改日期：91 年 2 月 9 日，接受刊載：91 年 7 月 24 日

索取抽印本請聯絡：林招膨，台灣，彰化市 500 南校街 135 號，彰化基督教醫院，放射腫瘤科。



表一：Kadish 分期與 Morita 分期

期別	侵犯範圍
A	腫瘤侷限於鼻腔
B	腫瘤位於鼻腔並侵犯到副鼻竇
C	腫瘤侵犯至鼻腔或副鼻竇之外，包括眼窩、顱底、顱腔
D	頸部淋巴結轉移或遠端轉移 (*註)

*註：Kadish 分期並沒有 D，此表所示 D 期為 Morita 分期將 Kadish C 期中頸部淋巴結轉移或遠端轉移改列為 D 期。

表二：局部復發與治療方式文獻比較

第一作者	手術	手術加放射治療
Elkon[8]	44 %	0 %
Kadish[9]	50 %	0 %
Foote[17]	59 %	8 %
O'Connor[7]	75 %	29 %
Dulgherov[21]	86 %	40 %

Elkon et al. 報告預後與 Kadish 分期有關聯[5]，五年存活率 A 期 75%，B 期 60%，C 期 41%，以 C 期之預後最差。但其他學者對 Kadish 分期與預後之關聯性，看法並不一致。但為便於比較彼此研究之結果，Kadish 分期系統仍廣為使用[13]。至於疾病的復發多在完全緩解的 2 年內發生，但於 5 年之後復發者並不少見。復發部位多在局部，其次為頸部淋巴結轉移，較少見遠端轉移，疾病復發後若給予積極的治療，常可成功地再次達到完全緩解。由於此種腫瘤之病例稀少，罕見單一醫院能累積足夠治療經驗者，故目前無對此疾病的標準療法。傳統治療方式以外科手術切除或放射治療（Radiotherapy；RT）為主，多數醫師偏好合併使用手術治療及放射治療[5,13-14]。化學治療（chemotherapy）多與放射治療合併，通常用於晚期或是無法接受手術治療的患者，許多接受化學治療的病人對藥物的反應迅速且良好[7,14]。對於無法切除病灶的病人或已有遠端轉移者，救濟性的放射治療或化學治療仍不失為可行的方法[7-8]。近年來，更有使用高劑量化學治療加上自體骨髓移植的治療報告[7]，對於難以控制的 ENB 病患，提供另一項治療的選擇。Pommier[15]等學者改進傳統二維放射治療，針對副鼻竇及鼻腔腫瘤使用 3D-CRT（three dimensional conformal radiotherapy）技術可提高腫瘤控制率，降低正常組織併發症機率；但如果腫瘤形狀為內凹形，則 3D-CRT 仍有其限制。

最後，考量病例稀少，疾病復發型態及傳統二維甚至 3D-CRT 對內凹形腫瘤的限制，本科採用強度調控放射治療技術（IMRT）來治療 ENB，期能提高腫瘤控制率，同時降低正常組織的劑量及傷害。

材料與方法

所選取進行劑量探討的病患為一 41 歲，期別為 Kadish B 的嗅神經母細胞瘤女性病患，來到本科之前已接受 MRI 檢查，並在手術後病理切片得知仍有腫瘤細胞殘留。由於其腫瘤細胞向上侵犯篩竇，毗鄰的眼球（特別是其內的水晶體）、視神經及顱內結構，成為治療腫瘤十分關心的危急器官（critical organs），於是治療前及治療計畫中準確標定腫瘤及危急器官相關位置的電腦斷層定位就更重要了，為此我們以本科排定之電腦斷層定位為主，以手術前之 MRI 影像為輔，作治療靶體積的描繪。電腦斷層定位前需先製作模型及模擬定位，以先行標定空間座標，使執行電腦斷層及其後 IMRT 治療計畫時皆在相同的條件下進行。在 CT 掃瞄時，檢查床與病患間加置一個平坦的長方形木板，以模擬放射治療時的平坦治療床。斷層切面範圍由患者頭頂至頸部下緣，斷層影像厚度為 0.5 cm。將所得的 CT 影像以網路傳遞至 ADAC Pinnacle 治療計畫系統內，再由醫師依據 ICRU 62 號規定，將腫瘤及相關重要正常器官的範圍界定出來（如：視神經、眼球、腦下垂體、脊髓等）。最後物理師及劑量師考量腫瘤的位置、大小、形狀等因素，進行治療計畫。

所使用的治療計畫系統是 ADAC Pinnacle 治療計畫系統。此治療計畫系統不僅可進行 2D 與 3D 的治療計畫，更可執行靜態式（stop-and-shoot）的 IMRT 治療計畫，利用多葉式準直儀配合分段照野技術達到強度調控。計畫過程中輔以嘗試達到最佳包覆及最低之正常組織劑量的最適化過程。

當病患 CT 影像傳送至 ADAC Pinnacle 系統後，即可重組成三度空間影像，除橫斷面（transverse）外，還可顯示矢狀面（sagittal）及冠狀面（coronal）的影像，且可執行共平面（coplanar）和非共平面（non-coplanar）治療模式。另外，ADAC 系統還有虛擬模擬（virtual simulation）的功能，即做治療計畫

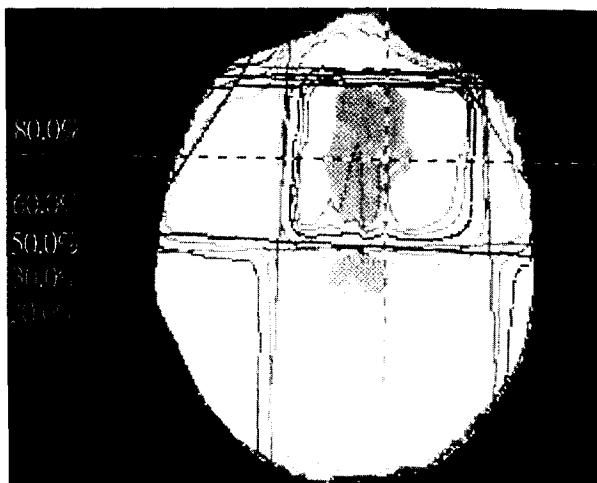


表三：傳統放射治療照野設計一覽表

照野	旋轉臂	楔形濾器	鉛擋塊	射束能量	準直儀	百分深度劑量
1	90°	—	+	6MV photon	270°	90 %
2	90°	1RW60°	+	6MV photon	270°	90 %
3	270°	1RW60°	+	6MV photon	270°	90 %

表四：IMRT Segment 設計一覽表

照野	旋轉臂	治療床	楔形濾器	組織填充物	射束能量	照射部位	準直儀	百分深度劑量
1	0°	--	--	--	15MV photon	Tumor	0°	85 %
2	270°	--	1RW30	--	6MV photon	Tumor	180°	85 %
3	90°	--	1RW30	--	6MV photon	Tumor	0°	85 %
4	150°	90°	--	--	15MV photon	Tumor	0°	85 %
5	350°	90°	--	--	6MV photon	Tumor	90°	85 %
6	0°	--	--	+1cm	6MV photon	Tumor	0°	85 %
7	90°	90°	2VW30	--	6MV photon	Tumor	90°	85 %
8	350°	90°	--	--	15MV photon	Tumor	90°	85 %
9	0°	--	--	--	15MeV electron	Tumor	0°	90 %



圖一、2D 治療計畫劑量分布圖

時可於電腦螢幕上的斷層影像作輪廓描繪 (contouring) 工作，界定腫瘤與正常器官的範圍，再將各 CT 影像界定的腫瘤與正常器官作多平面重新組合 (multi-planar reconstruction) 成為有體積的影像，利用射束透視 (Beam's Eye View; BEV) 的功能檢視腫瘤的形狀和重要器官的相對位置，尋找最佳的射束位置。找出適當的射束位置後，可於電腦螢幕上畫出多葉式準直儀 (Multi-Leaf Collimator, MLC) 位置，形成所需的照野範圍後，電腦依射束能量、照野

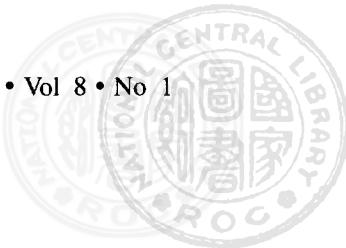
變化、深度做劑量計算。一旦計畫決定好後，可形成數位重組影像圖 (Digitally Reconstructed Radiography, DRR)，顯示照野、腫瘤區、重要器官、骨骼和體表的射束透視影像，模擬傳統 X 光模擬攝影機照出的 X 光片。此外，三度空間治療計畫還有劑量體積直方圖 (Dose Volume Histogram, DVH) 的功能，提供不同治療計畫間量化的優劣比較，並評估正常組織接受劑量的分布。

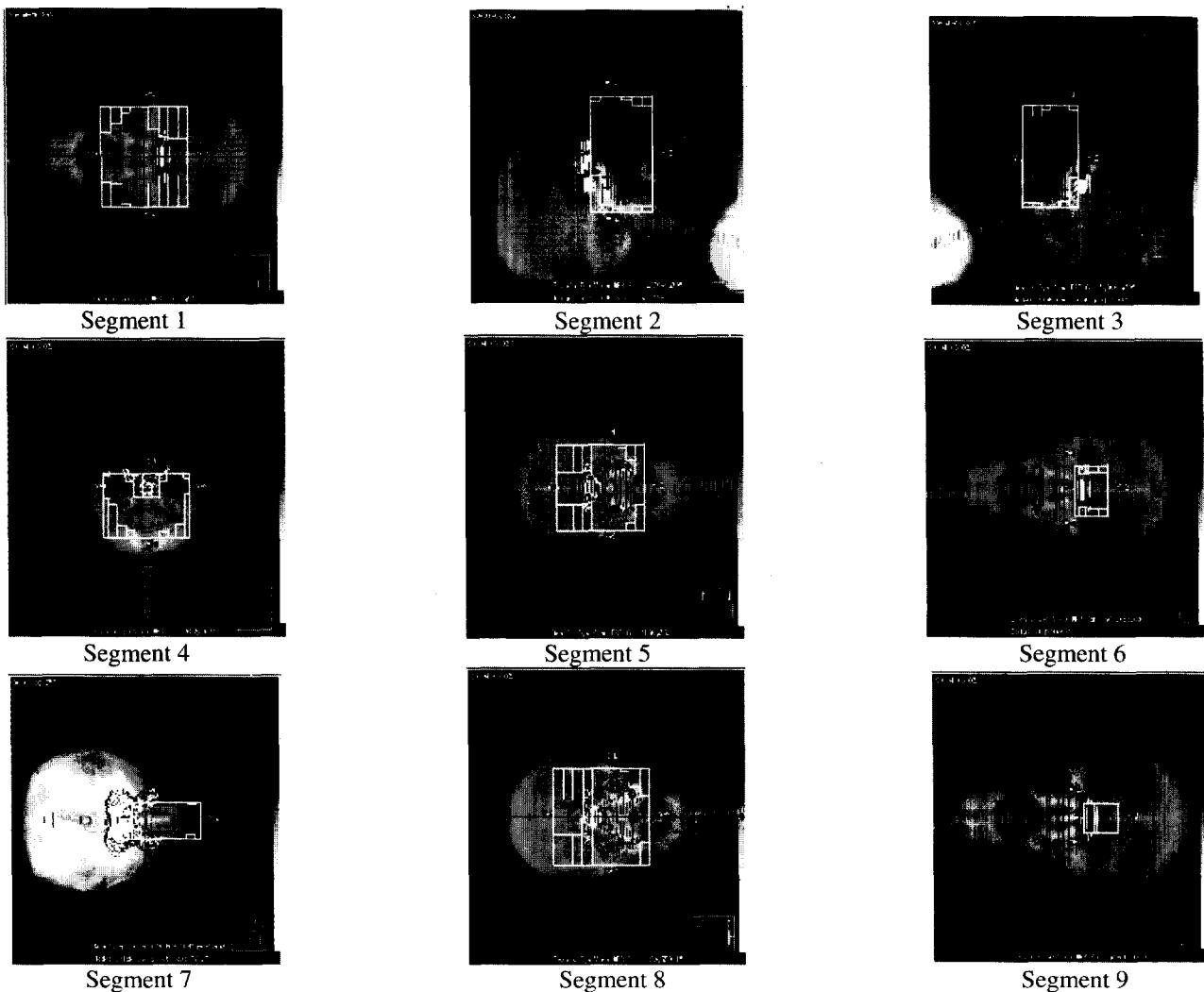
病患術後，經定位及計畫，先行施以傳統放射治療三個照野 (AP+Bilateral，表三)，待電腦斷層排程及良好的 IMRT 計畫後改以 IMRT (表四) 繼續治療。故同一個病患得以有二維的治療計畫(表三)與 IMRT 治療計畫可做進一步比較。

結果

在傳統二維治療計畫中採用前向加上兩對照側向三個照野方式，其等劑量曲線圖如圖一所示。有鑑於這樣的計畫勢必要在腫瘤包覆及危急器官劑量之間作某種程度的妥協與折衷，故不用此治療模式給予所有治療劑量，只規劃腫瘤劑量 2160 cGy，每天給 180 cGy，分 12 天給予。

在治療計畫完成後，便改以 IMRT 分段照野技術繼續治療，規劃腫瘤劑量 4500 cGy，每天給 180 cGy，分 25 天給予，使其總劑量為 6660 cGy。表四標示出各分段照野使用的參數，以下分別敘述選取的原因及





圖二、IMRT 分段照射與阻擋部位示意圖

目的：

分段照野 1：主要照射腫瘤部位，擋掉眼睛，對於視神經、視神經交叉、腦下垂體及脊髓等危急器官則不遮擋。

分段照野 2 及分段照野 3：以兩側對打的方式，用這兩個角度可以將脊髓擋掉最多。且利用這兩個分段照野，還可將眼睛、視神經、腦下垂體等危急器官遮擋。但因劑量分布易集中於前側，所以用 Wedge 將等劑量曲線 (isodose curve) 往腦後側移。經過評估，以 30° Physical wedge toe in 的方式得到的結果最佳。

分段照野 4：原本擬用旋轉臂轉 180° (gantry 180°)

治療，但經評估，以轉治療床基底 90° 機頭旋轉臂 150° (base 90° gantry 150°) 才能治療到較多的腫瘤。

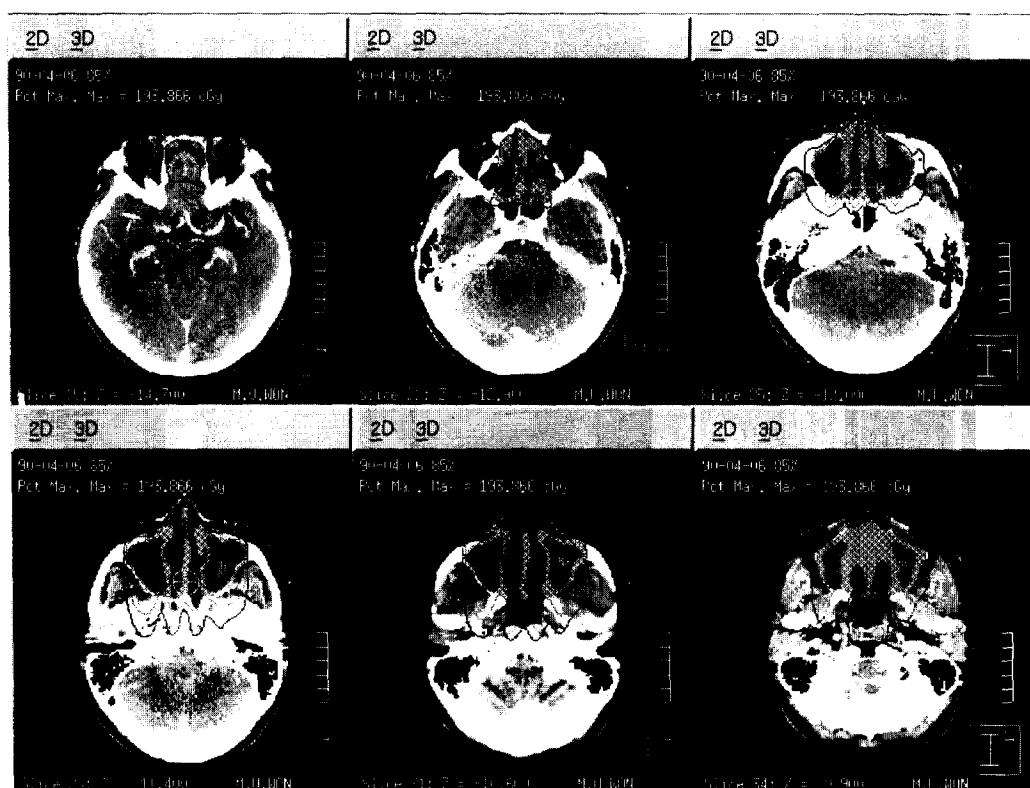
分段照野 5：用較低的能量補足前側腫瘤劑量，其作用與分段照野 1 相當，只是對於眼睛後側的腫瘤照到範圍較多。

分段照野 6：目的在於補足前側腫瘤劑量，加 1cm 組織墳充物使等劑量曲線 (isodose curve) 往前移以降低視神經劑量。

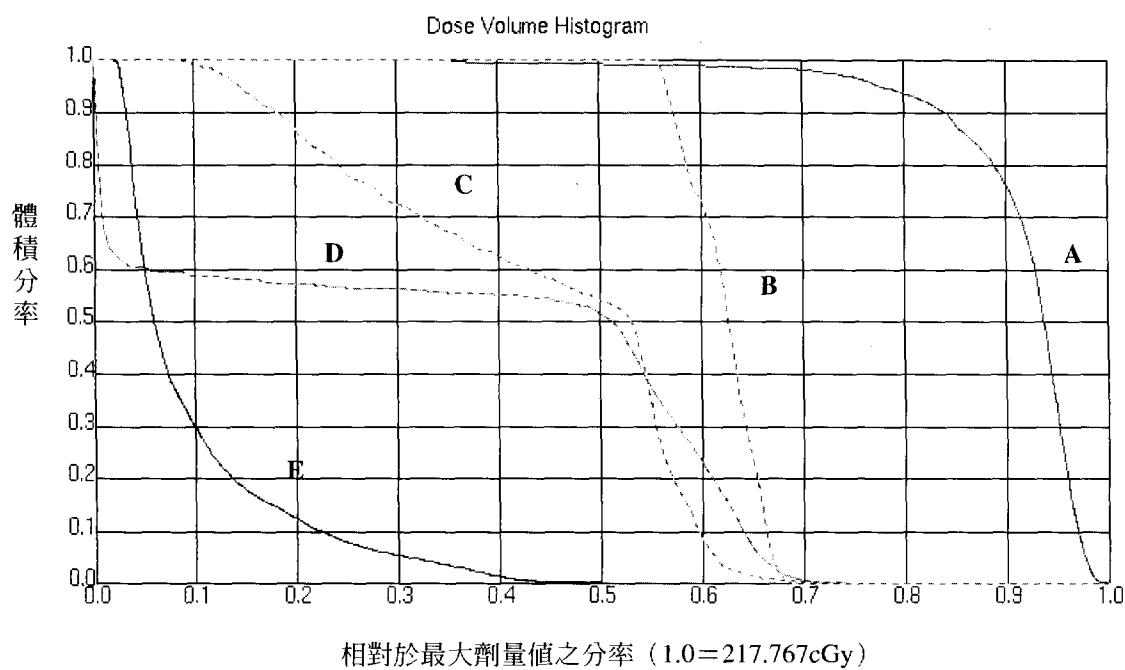
分段照野 7：Beam 由頭頂方向射入來補前額及視神經間之腫瘤劑量。

分段照野 8：調整分段照野 1 對視神經之劑量，係依分段照野 1 的照野做修正而視神經的部份以

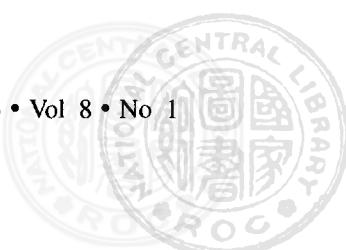


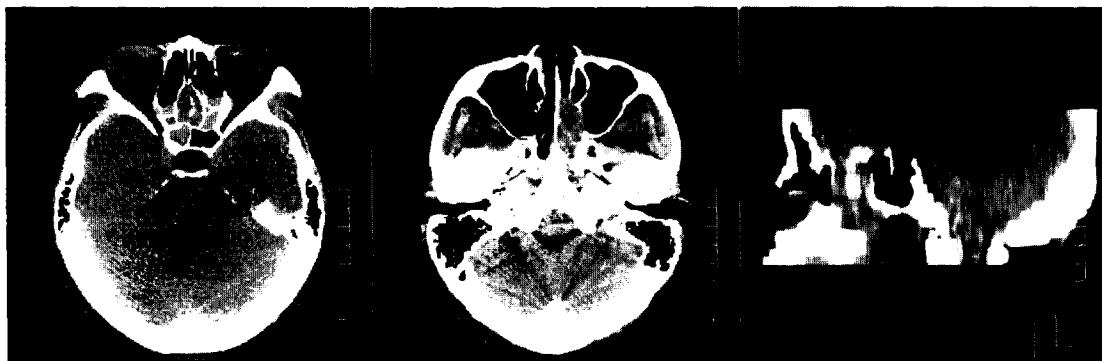


圖三、IMRT 劑量分布圖

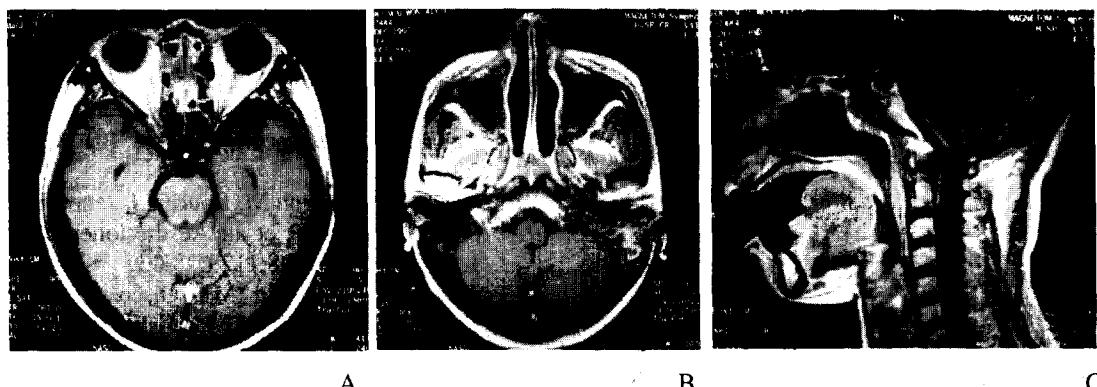


圖四、IMRT 之 DVH。其中 A：腫瘤，B：腦下垂體，C：視神經，D：脊髓，E：眼睛





圖五、病患放射治療前之 CT 影像。A 為眼睛附近之橫切面圖；B 為上頷竇處之橫切面圖；C 為中軸之矢狀切面圖。



圖六、病患經過放射治療後約六個月，MRI 追蹤結果發現並無局部腫瘤殘留。A 為眼睛附近之橫切面圖；B 為上頷竇處之橫切面圖；C 為中軸之矢狀切面圖。

MLC 擋掉，其加權取自分段照野 1。

分段照野 9：用電子射束補前額劑量。

經過這樣複雜計畫後，所得到的劑量分佈圖如圖三所示。由此圖可看出腫瘤部分得到完整包覆，而且各危急器官的劑量亦明顯減少很多，此項結果更可由三度空間治療計畫系統中劑量體積直方圖的功能，更明確地得知腫瘤與危急器官在 IMRT 技術之下其接受到劑量之關係。由圖四之 DVH 可知：所有的危急器官受到之劑量幾乎都在 65 % 以下，視神經只有不到 10 % 的體積受到如此高的劑量。腦下垂體受到的劑量則稍高於其他，但也僅有其體積的 50 % 接受到約 62 % 的劑量。其餘危急器官 50 % 體積受到劑量的分別是：眼睛為 6 %，脊髓為 52 %，視神經為 53 %。故可知，IMRT 除了可如 3D-CRT 般順著腫瘤形狀治療，還可依不同的需要給予腫瘤區不同強度的治療，以維持腫瘤劑量，有效降低緊鄰危急器官的劑量。

討論與結論

在二維治療計畫及治療中，眼眶之間（篩竇附近）及腫瘤後方會造成劑量不足及不均勻的現象，而且因係二維計畫，上方及周邊眼球和腦組織的劑量體積關係必付之闕如。比較圖一及圖三即知 IMRT 提供了這樣一個內凹腫瘤良好的腫瘤包覆，而且能有效的控制危急器官的劑量；二維的治療計畫勢必要在腫瘤包覆及危急器官劑量之間作某種程度的妥協與折衷。

透過分段照野選取的詳細描述，讓我們知道對於這麼困難的計畫與治療，就是要充分發揮 IMRT 依腫瘤體積與危急器官的相關位置和強度圖，去選擇分段照野、強度調控的長處，才能使治療計畫確實可以達到更佳的腫瘤包覆及可耐受的正常組織劑量。另一方面闡明各個分段照野的選擇原因及其目的，有助於未來類似病患照野選擇的參考，甚至有機會進一步成為制式、可選用的模板，降低計畫困難度。



藉由 IMRT 分段照野技術的幫助，我們得以執行精準的治療；給予腫瘤較高劑量的同時，還能有效的控制正常組織的劑量。該名病患經過放射治療後約六個月，MRI 追蹤結果（如圖六）與圖五之放射治療前 CT 比較可知已無局部腫瘤殘留，且仍尚無相關副作用產生。闡釋了強度調控放射治療技術在治療嗅神經母細胞瘤時的確可行，而且它確實優於傳統放射治療。

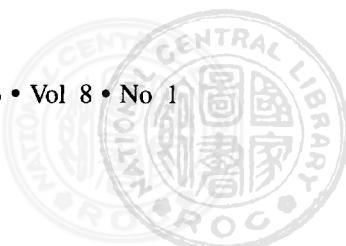
綜而言之，ENB 是一種稀少的對外科醫師及放射腫瘤科醫師而言相當困難的惡性腫瘤，我們用先進的 IMRT 技術來治療稀少且難治療的疾病，的確是對病患理想、有利的新選擇。推而廣之。對其他困難部位，不規則形狀的腫瘤，利用強度調控放射治療以順遂治療也是可以期待的。

誌謝

感謝彰化基督教醫院醫研基金（#9237）提供補助，並感謝國立清華大學朱鐵吉教授在電子射束劑量方面提供寶貴意見，謹此致謝。

參考文獻

1. Nelson RS, Pearlman EJ, Askin FB: Is esthesioneuroblastoma a peripheral neuroectodermal tumor? Hum Pathol 1995;26:639-41.
2. Berger RL: L'esthesioneuroepithelme olfactif. Bull Assoc Franc Pour L'Etude. Cancer 1924;13: 410-20.
3. Broich G, Pagliari A, Ottaviani F: Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumour in 1924. Anticancer Res 1997;17:2683-706.
4. O'Connor TA, McLean P, Juillard GJ, Parker RG: Olfactory neuroblastoma. Cancer 1989;63:2426-8.
5. Elkon D, Hightower SI, Lim ML, Cantrell RW, Constable WC: Esthesioneuroblastoma. Cancer 1979;44: 1087-94.
6. Kadish S, Goodman M, Wang CC: Olfactory neuroblastoma: a clinical analysis of 17 cases. Cancer 1976;37:1571-6.
7. Eden BV, Debo RF, Larner JM, Kelly MD, Levine PA, Stewart FM, et al: Esthesioneuroblastoma: long term outcome and patterns of failure-the University of Virginia experience. Cancer 1994;73:2556-62.
8. Jekunen AP, Kairemo KJ, Lehtonen HP, Kajanti MJ: Treatment of olfactory neuroblastoma. A report of 11 cases. Am J Clin Oncol 1996;19:375-8.
9. Batsakis JG: Nasal tumors. Tumors of the head and neck: Clinical and pathological considerations, 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1979 76-99.
10. Abrams RA, Wilson JF, Komorowski RA, Collins D, Toohill RJ: Esthesioneuroblastoma masquerading as extramedullary plasmacytoma. Cancer 1987; 60:88-9.
11. Pickuth D, Heywang-Kobrunner SH: Imaging of recurrent esthesioneuroblastoma. Brit J Radiol 1999; 72:1052-7.
12. Koka VN, Julieron M, Bourhis J, Janot F, Le Ridant AM, Marandas P, et al: Aesthesioneuroblastoma. J Laryngol Otol 1998;112:628-33.
13. Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, Foote RL, Lewis JE, Quest LM: Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. Neurosurgery 1993;32: 706-14.
14. Weiden PL, Yarington CT Jr, Richardson RG: Olfactory neuroblastoma : chemotherapy and radiotherapy for extensive disease. Arch Otolaryngol 1984;110:759-60.
15. Pommier P, Ginestet C, Sunyach M, Zrounba P, Poupart M, Ceruse P, et al: Conformal radiotherapy for paranasal sinus and nasal cavity tumors: three-dimensional treatment planning and preliminary results in 40 patients. Int J Radiat Oncol 2000; 48:485-93.



Clinical Application of IMRT for Olfactory Neuroblastoma

Tung-How Chang^{1,2}, Jao-Perng Lin^{1,3,4}, Chiung-Wen Kuo^{2,4}, Yuan-Rong Chen^{1,2},
Chao-Yuan Huang^{2,3}, Mu-Tai Liu^{1,3,4}

Background and purpose: Because its particular location, olfactory neuroblastoma is a difficult malignancy to treat not only with radical surgery but also with conventional radiation therapy. In an effort to increase dose homogeneity, increase the dose to the tumor, and decrease damage to normal tissue, we incorporated IMRT into the treatment.

Material and methods: After computed tomographic (CT) simulation, we delineated tumor and organs at risk by means of magnetic resonance imaging (MRI) and CT. Two-dimensional (2D) and IMRT treatment plans were obtained by using an ADAC treatment planning system. During IMRT planning, we used an optimization process to achieve better tumor coverage and acceptable doses for normal tissues. The dose distributions of each plan were evaluated and compared.

Results: In terms of dosimetry, coverage of the tumor was inadequate, and evaluating the dose-volume relationship for organs at risk was difficult with conventional 2D plans. On the contrary, IMRT and the segmental field technique were good solutions.

Conclusion: Such an IMRT plan with optimized beam directions, segments, and intensities may be one of the possible templates for use in patients similar to ours in the future. (*Changhua J Med* 2003;8:42-49)

Key words: Esthesioneuroblastoma, olfactory neuroblastoma, IMRT

¹Department of Radiation Oncology, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan, ²Department of Nuclear Science, National Tsing-Hua University, Hsinchu, Taiwan, ³Department of Oncology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, ⁴Department of Radiological Technology, Yuan-Pei Institute of Science and Technology, Hsinchu, Taiwan

Received: January 14, 2002. Revised: February 9, 2002. Accepted: July 24, 2002

Reprint requests and correspondence to: Jao-Perng Lin, PhD. Department of Radiation Oncology, Changhua Christian Hospital, 135 Nanhsiao Street, Changhua 500, Taiwan.

