

离线自适应在食管癌放射治疗中的临床应用

顾静文¹, 王 凡¹, 权循凤¹, 凡巧云², 汪红艳¹

摘要 收集未行手术的食管癌初治患者行自适应放射治疗, 分别采集每位患者第1次放疗前、第8次放疗后和第16次放疗后的CT扫描图像勾画靶区, 制定P1、P2、P3 3次治疗计划。通过比较3次计划间计划靶区(PTV)体积与剂量学差异、危及器官受照剂量学差异来观察并探讨自适应放疗在食管癌治疗上的临床价值。结果显示, 3组计划中, 靶区体积及靶区剂量差异无统计学意义, 但平均剂量(D_{mean})有逐渐增大并接近计划剂量64 Gy的趋势。靶区的剂量均匀性指数(HI)、靶区适形度指数(CI)差异均无统计学意义, 但CI值有逐渐增大并接近1的趋势; 心脏 V_{40} 差异无统计学意义。双肺 V_5 、 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 差异无统计学意义。脊髓 D_{max} 差异有统计学意义($P=0.013$)。表明食管癌的离线自适应放疗对靶区剂量及体积影响不明显, 但对危及器官脊髓保护较好。

关键词 食管癌; 自适应放疗; 剂量学

中图分类号 R 730.55

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2016)05-0752-03

放射治疗是食管癌的主要治疗手段之一, 随着医学影像学、计算机技术及放射物理学的快速发展, 放疗已经从常规放疗步入精确放疗时代。三维适行放疗(3D-CRT)、调强适行放疗(IMRT)、图像引导放疗(IGRT)等精确放疗技术较好地解决了静止状态下靶区的适行性和均匀性, 但在临床放疗过程中随着患者体重、体位变化, 数次摆位误差, 肿瘤体积增缩及体内器官相对运动等因素造成了靶区及危及器官(organ at risk, OAR)照射剂量重新分布进而影响最终治疗效果。自适应放射治疗(adaptive radiation therapy, ART)技术是通过纠正患者摆位误差的同时测量剂量偏差, 修正治疗计划制定个体化放疗方案^[1]。在线ART需要时间长、对技术设备要求高难于在临床上实践, 该研究利用离线ART应用于食管

癌放疗来观察并探讨其临床价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 随机选取2014年7月~2015年2月于安徽医科大学第一附属医院肿瘤放疗科行食管癌根治性放射治疗的未手术初治患者6例, 其中男5例, 女1例, 年龄65~79岁, 中位年龄69岁。经病理证实均为食管恶性肿瘤, 治疗前各项检查资料完备, 包括胸部CT或MRI或PET-CT, 颈部和腹部超声检查等。食管病变长度 ≤ 10 cm, 病变处狭窄不明显, 能进食半流质食物, 无穿孔征象, 无出血等严重并发症, 卡氏评分(KPS) ≥ 80 分。

1.2 CT定位及扫描 患者均采取仰卧位平躺于热塑体膜, 双上肢交叉抱肘放置前额, 双下肢自然并拢, SIEMENS的Artiste系统滑轨大孔径CT扫描图像, 范围为环状软骨下缘至肋膈角, 层厚为5 mm, 分别收集每位患者第1次放疗前、第8次放疗后、第16次放疗后CT扫描图像, 共18次。利用局域网将图像上传至Philips的Pinnacle3 9.2治疗计划系统。

1.3 靶区定义及勾画 根据ICRU62号报告及参考王笑良等^[2]对各靶区及OAR定义如下: ① 肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV): 包括GTV-ex和GTV-nd。GTV-ex为食管癌原发肿物。当食管壁在CT上厚度 > 5 mm时包括在GTV-ex范围内(正常食管壁在CT上厚度 ≤ 3 mm, 当 > 5 mm被认为是异常^[2])。GTV-nd为阳性淋巴结, 胸内淋巴结直径超过5 mm为阳性^[3]。② 计划靶区(planning target volume, PTV): 包括PTV1和PTV2。国内外对PTV的研究报道较少, 综合Hashimoto et al^[4]、Zhao et al^[5]的报道, PTV1为GTV四周外放1.5~2.0 cm+上、下各放3.0~5.0 cm。PTV2为PTV1四周外放0.5~1.0 cm+上、下外各放1.0~1.5 cm, 有阳性淋巴结的层面再上、下放各放1.5~2.0 cm。③ OAR: 包括双肺、心脏、脊髓和皮肤。所有靶区勾画均由同一医师在同一主任医师指导和审核下完成。

1.4 放疗计划制定与实施 根据每位患者在第1次放疗前、第8次放疗后、第16次放疗后的CT扫描图像勾画靶区, 由同一物理师使用Philips的Pinna-

2016-02-04 接收

基金项目: 安徽高校省级自然科学基金项目(编号: KJ2010A170)

作者单位: ¹安徽医科大学第一附属医院肿瘤放疗科, 合肥 230022

²安徽中医药大学第一附属医院肿瘤科, 合肥 230022

作者简介: 顾静文, 女, 硕士研究生;

王 凡, 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: wangfan1965@126.com

cle3 9.2 治疗计划系统制定放疗计划,分别定义为 P1、P2、P3。PTV1 剂量为 63.9 Gy,每次 2.13 Gy,共 30 次;PTV2 剂量为 55.8 Gy,每次 1.86 Gy,共 30 次。靶区剂量限制:① 95% 的 PTV 体积达到总处方剂量;② PTV 最大剂量 < 107% 处方剂量,最小剂量 > 95% 处方剂量。OAR 剂量限制:① 双肺 V20 ≤ 27%, V30 ≤ 20%;② 脊髓最大剂量 Dmax ≤ 45 Gy。每次放疗计划均由同一主任医师审核并签字后在 SIEMENS 的 Artiste 医用电子直线加速器上实施。

1.5 观察评估指标

1.5.1 肿瘤靶区指标 ① 剂量参数:PTV1、PTV2 受照的最大剂量 ($D_{\max}$)、最小剂量 ($D_{\min}$) 及平均剂量 (mean dose, D_{mean});② 剂量均匀性指数 (homogeneity index, HI), $HI = (D_{\max} - D_{\min}) / D_{\text{mean}}$, HI 值越小说明靶区剂量均匀性越好;参照 ICRU83 号报告对数据进行修正, $HI = (D_{2\%} - D_{98\%}) / D_{50\%}$, $D_{2\%}$ 、 $D_{98\%}$ 和 $D_{50\%}$ 分别表示 2%、98% 和 50% 体积的靶区受照射剂量;③ 靶区适形度指数 (conformity index, CI), $CI = (V_{T, \text{ref}} / V_T) \times (V_{T, \text{ref}} / V_{\text{ref}})$, CI 值越接近 1 说明靶区适形度越好。 V_T 为靶区体积, V_{ref} 为参考等剂量线面所包绕的所有区域的体积, $V_{T, \text{ref}}$ 为参考等剂量线所包绕的靶区体积;④ 体积参数:3 次计划靶区体积分别为 V_1 、 V_2 和 V_3 。

1.5.2 OAR 受照剂量 ① 脊髓受照最大剂量 ($D_{\max}$) 和平均剂量 (D_{mean});② 双肺受照剂量 V_5 、 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} , 表示肺接受 5、10、20、30 Gy 剂量的体积占全肺体积百分比;③ 心脏受照剂量 V_{40} , 表示心脏接受 40 Gy 以上剂量的体积占全心体积百分比。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,定量资料统计学描述多组均数间差异采用单因素方差分析进行比较,3 组间

两两比较采用 LSD- t 检验。

2 结果

2.1 靶区剂量学 3 次计划 PTV 的 $D_{\max}$ 、 $D_{\min}$ 、 D_{mean} 、HI、CI 的差异均无统计学意义。其中, D_{mean} 有逐渐增大并接近计划剂量 64 Gy 的趋势;CI 值有逐渐增大并接近 1 的趋势,见表 1。

2.2 靶区体积 患者第 1 次放疗前、第 8 次放疗后、第 16 次放疗后的靶区体积分别为 (311.82 ± 112.95) 、 (323.46 ± 150.31) 、 (313.91 ± 125.77) cm^3 , 差异无统计学意义 ($F = 0.014$, $P = 0.986$)。

2.3 OAR 剂量学 心脏 V_{40} 差异无统计学意义。双肺 V_5 、 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 及脊髓 D_{mean} 差异无统计学意义, $D_{\max}$ 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

3 讨论

精确放疗的应用日趋成熟,随着对放疗中的误差控制、剂量均匀性、靶区适形性、OAR 保护等的要求增高,自适应放疗开始应用于临床。Maria^[6] 利用食管癌患者首周的 CBCT 图像来修正 PTV 及设计自适应计划,结果显示 PTV 体积明显减少,肺和心脏的平均剂量也显著降低。在本研究中,3 次计划 PTV 的 $D_{\max}$ 、 $D_{\min}$ 、 D_{mean} 、HI、CI 的差异均无统计学意义。其中,3 组计划 PTV 的 D_{mean} 分别为 (6265.38 ± 39.53) 、 (6277.23 ± 41.98) 、 (6330.93 ± 160.46) cGy,有逐渐增大并接近计划剂量 64 Gy 的趋势,提示修改计划后可能会更有利于靶区受照剂量达到计划剂量的要求;3 组计划的 CI 值分别为 (0.6339 ± 0.5566) 、 (0.6504 ± 0.6953) 、 (0.6627 ± 0.6251) ,有逐渐增大并接近 1 的趋势,提示修改计划后靶区适形度更好。肿瘤靶区体积差异无统计学意义,考

表 1 3 种计划中 PTV 的剂量情况 ($\bar{x} \pm s$)

评价指标	P1	P2	P3	F 值	P 值
$D_{\max}$ (cGy)	6 990.42 ± 96.19	7 037.60 ± 105.79	7 011.80 ± 113.85	0.273	0.765
$D_{\min}$ (cGy)	4 446.40 ± 222.94	4 441.02 ± 255.28	4 517.25 ± 268.53	0.168	0.847
D_{mean} (cGy)	6 265.38 ± 39.53	6 277.23 ± 41.98	6 330.93 ± 160.46	0.678	0.523
HI	0.216 6 ± 0.177 5	0.217 1 ± 0.190 6	0.210 3 ± 0.206 6	0.193	0.827
CI	0.633 9 ± 0.556 6	0.650 4 ± 0.695 3	0.662 7 ± 0.625 1	0.317	0.733

表 2 3 种计划中脊髓的剂量情况 ($\bar{x} \pm s$)

脊髓 (cGy)	P1	P2	P3	F 值	P 值
$D_{\max}$	4 463.43 ± 69.68	4 407.83 ± 48.38	4 336.43 ± 72.12 **	5.884	0.013
D_{mean}	3 483.45 ± 292.06	3 314.53 ± 214.39	3 357.97 ± 117.91 **	0.954	0.407

与 P1 比较: ** $P < 0.01$

虑可能为患者放疗过程中瘤体先增长后消退造成的。胸部肿瘤放疗可引起不同程度的心脏损伤,迟发性的心脏损伤发生率高达 20% ~ 68%^[7],本研究中心心脏 V_{40} 差异无统计学意义,但均在 2 000 cGy 安全剂量范围内。 V_{20} 是唯一的放射性肺损伤的独立因子,当 $V_{20} < 20\%$ 时无放射性肺炎, V_{20} 在 22% ~ 31% 时有 8% 的患者发生 2 级放射性肺炎, $V_{20} > 32\%$ 时有 3 级放射性肺炎发生^[7]。本研究 3 组计划双肺 V_{20} 分别为 $(18.61 \pm 3.97)\%$ 、 $(19.65 \pm 3.11)\%$ 、 $(19.10 \pm 3.78)\%$,均小于 20%,达到无放射性肺炎发生标准。双肺 V_5 、 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 差异无统计学意义考虑可能与样本含量较小有关。虽然本研究得出脊髓 D_{max} 差异有统计学意义,但临床意义不大,暂不作讨论。

综上所述,食管癌离线自适应放疗对靶区剂量及体积影响不大,通过 2 次修改计划后靶区照射剂量更能接近计划剂量,靶区的适形度变好,同时危及器官脊髓得到更好保护。比较 P1 和 P2、P1 和 P3、P2 和 P3 各项参数,在第 16 次放疗后修订计划对优化放疗方案可能有临床参考意义。但本研究仅是对食管癌离线自适应放疗的观察,在线自适应放疗在食管癌治疗中是否更有优势仍需要进一步临床验证。

参考文献

- [1] Simone C B, Ly D, Dan T D, et al. Comparison of intensity-modulated radiotherapy, adaptive radiotherapy, proton radiotherapy, and adaptive proton radiotherapy for treatment of locally advanced head and neck cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 101(3):376-82.
- [2] 王笑良,李建成. 食管癌精确放疗靶区研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2010, 19(2):121-4.
- [3] Mizowaki T, Nishimura Y, Shimada Y, et al. Optimal size criteria of malignant lymph nodes in the treatment planning of radiotherapy for esophageal cancer: evaluation by computed tomography and magnetic resonance imaging[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36(5):1091-8.
- [4] Hashimoto T, Shirato H, Kato M, et al. Real time monitoring of a digestive tract marker to reduce adverse effects of moving organs at risk (OAR) in radiotherapy for thoracic and abdominal tumors[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(5):1559-64.
- [5] Zhao K L, Liao Z X, Buccia M K, et al. Evaluation of respiratory induced target motion for esophageal tumors at the gastroesophageal junction[J]. *Radiother Oncol*, 2007, 84(1):283-9.
- [6] Maria A. Cone beam computed tomography derived adaptive radiotherapy for radical treatment of esophageal cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77(2):378-83.
- [7] 张帆,唐虹,洪浩,等. 食管癌调强放疗中心脏及肺损伤的相关因素分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2010, 14(5):397-9.

The clinical application of off-line adaptive in esophageal carcinoma radiotherapy

Gu Jingwen, Wang Fan, Quan Xunfeng, et al

(Dept of Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract This study had taken six esophageal cancer patients, without being treated by any surgery, but treated by the off-line adaptive radiotherapy as cases. According to the collected CT images of each patient before the first time radiotherapy, after the eighth time radiotherapy and after the sixteenth time radiotherapy, this study had drawn the target regions and made three groups therapy plans, respectively named P1, P2 and P3. Through comparing and observing the differences of volume and dosimetry of planning target volume (PTV), and the differences of dosimetry of organ at risk (OAR) in the three groups plans, this thesis had studied the clinical significance of the application of the off-line adaptive radiotherapy on the esophageal cancer patients. In accordance with above results of the three groups plans, there was no statistical significance between differences of volume and dosimetry of PTV, but the D_{mean} showed an increasing trend and approached to the dose of 64 Gy; there was no statistical significance in the HI and the CI as well, but the figure of the CI had an increasing tendency and approached to 1; there was no statistical significance in V_{40} of hearts; there was also no statistical significance in V_5 , V_{10} , V_{20} and V_{30} of bilateral lung. However, there was some statistical significance in D_{max} of spinal cords ($P=0.013$). As the above research demonstrates, the off-line adaptive radiotherapy on the esophageal carcinoma patients has little effect on dosimetry and volume of PTV, but has good effect on the protection of the spinal cords.

Key words esophageal cancer; adaptive radiotherapy; dosimetry