

中段食管癌序贯加量调强放疗与同步加量调强放疗的剂量学分析

殷英, 杨林

(安徽医科大学第一附属医院放疗科, 安徽 合肥 230022)

摘要:目的 比较常规调强放疗与同步加量调强放疗的剂量学参数的差异。**方法** 选择 10 例中段食管癌的患者,分别在计划系统上制定序贯加量调强放疗计划(SB-IMRT)和同步加量调强放疗计划(SIB-IMRT)。SB-IMRT 是先给计划靶区(PTV)50 Gy/25F,然后在大体肿瘤区(GTV)推量 10 Gy/5F,SIB-IMRT 是 PTV 区 50 Gy/28F,同时给予 GTV 区 60 Gy/28F。采用配对 t 检验方法比较两种计划的剂量学参数。**结果** SIB-IMRT 的适形指数 CI(0.59 ± 0.30)优于 SB-IMRT(0.59 ± 0.30)($P=0.000$),但两者均匀指数 HI 差异无统计学意义($P=0.105$)。SIB-IMRT 的右肺的 V_{20} 、 V_{30} 、平均剂量(MLD),左肺的 MLD 以及心脏的 V_{50} 均低于 SB-IMRT(统计值分别为 $P=0.012$ 、 $P=0.007$ 、 $P=0.002$ 、 $P=0.001$ 、 $P=0.003$),两者在左肺的 V_{20} 、 V_{30} 以及脊髓最大受量差异无统计学意义(统计值分别为 $P=0.053$ 、 $P=0.134$ 、 $P=0.998$)。**结论** 在总物理剂量相同的情况下,相比序贯加量调强放疗,同步加量调强放疗的适形性更优,并且能减少部分危及器官的受量,尤其对肺脏和心脏的保护更有优势。

关键词: 食管肿瘤;放射疗法,调强适形;放射剂量分次

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.10.016

A dosimetric study of sequential boost intensity-modulated radiotherapy and simultaneously integrated boost intensity-modulated radiotherapy in midpiece esophageal carcinoma

YIN Ying, YANG Lin

(Department of Radiotherapy, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract: Objective To compare the differences in dosimetric parameter between sequential boost intensity-modulated radiotherapy (SB-IMRT) with simultaneously integrated boost intensity-modulated radiotherapy (SIB-IMRT) for midpiece esophageal carcinoma. **Methods** Ten patients with midpiece esophageal carcinoma were selected and treated with (SB-IMRT and SIB-IMRT). In SB plan the planned target area (PTV) was given 50 Gy/25F, and then the gross tumor volume (GTV) had an extra boost of 10 Gy/5F. The PTV was given 50 Gy/28F and simultaneously the GTV was given 60 Gy/28F in SIB plan. The differences in dosimetric parameter between SB-IMRT and SIB-IMRT were compared by using paired-samples t test. **Results** The conformal index (CI) of SIB-IMRT(0.59 ± 0.30) was superior to that of SB-IMRT(0.59 ± 0.30)($P=0.000$), but the difference in homogeneity index (HI) was not statistically significant ($P=0.105$). The V_{20} , V_{30} and mean lung dose (MLD) of the right lung, MLD of the left lung, and V_{50} of the heart in SIB-IMRT plan were lower than those in SB-IMRT plan ($P=0.012$; $P=0.007$; $P=0.002$; $P=0.001$ and $P=0.003$, respectively), but the V_{20} , V_{30} of the left lung and the maximum dose of spinal cord were not significantly different ($P=0.053$; $P=0.134$ and $P=0.998$, respectively). **Conclusions** On the condition of the same amount of physical dose, compared with SB-IMRT, the SIB-IMRT has better conformability and can efficiently reduce the risk of partial damage to organs especially for the lung and the heart.

Key words: Esophageal neoplasms; Radiotherapy, intensity-modulated; Dose fractionation

食管癌是人类常见恶性肿瘤之一,尤其在中国,男性及女性发病率和死亡率均位居全球第一位,食管癌在我国癌症死亡原因中列第 4 位^[1],手术是食管癌治疗的主要有效手段,但多数患者确诊时已属中晚期,失去了手术机会,有些患者合并严重内科疾病不能耐受手术,放疗成为其主要治疗手

段之一。目前食管癌放疗以三维适形/调强放疗(3DCRT/IMRT)为主,其中调强放疗主要包括序贯加量调强放疗(SB-IMRT)和同步加量调强放疗(SIB-IMRT)。随着精确放疗技术的进展,食管癌调强放疗的剂量学优势也得到越来越多的证实^[2,3],但 SIB-IMRT 和 SB-IMRT 这两种方式治疗食管癌的剂量学比较相关报道不多。中段食管在解剖位置上距离心脏、肺脏、脊髓等重要器官较近,其放疗可能导致心脏及肺部等严重的并发症,这些并发症也

是限制放射剂量进一步提高的重要因素。本研究旨在从剂量学角度,来比较序贯加量和 SIB-IMRT 在靶区及危及器官剂量分布差异。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集安徽医科大学第一附属医院 2015 年 8 月至 2016 年 3 月中段食管癌患者 10 例,其中男 8 例,女 2 例,中位年龄 69.5 (59~78) 岁,病变长度 3~8 cm,分期为 II a~III 期(参考第 7 版 TNM 分期)。

选择标准:(1)经病理证实均为食管鳞癌的首程放疗患者;(2)经胃镜、食管钡餐或胸部 CT 证实为中段食管癌;(3)影像学证实无非区域性淋巴结或远处转移。全部患者均签订放疗知情同意书,且本研究通过了安徽医科大学第一附属医院伦理委员会审查。

1.2 体位固定及扫描 患者均取仰卧位,固定材料选用真空体垫,患者双臂交叉抱肘上举置额前,平静呼吸状态下,于大孔径螺旋 CT 模拟机下定位:以隆突分叉水平、体中线为定位中心,在激光线的引导下标记出患者体表参考摆位标记线,层厚 5 cm CT 连续扫描,扫描范围:上界至下颌骨水平,下界至膈肌下缘,获取 CT 模拟定位图像,扫描图像经网络传输到 Topslane 治疗计划系统(TPS)。

1.3 靶区及 OAR 的勾画 (1)大体肿瘤靶区(GTV):包括食管原发病灶(GTVp)及阳性淋巴结(GTVnd),以食管管壁增厚 >5 mm 并结合食管镜、食管钡餐、腔内超声及 CT 等进行大体原发病灶的勾画,同时根据 CT 扫描进行阳性淋巴结的勾画,阳性淋巴结诊断标准为单个淋巴结短径 ≥ 10 mm,高危区域如食管旁、隆突下淋巴结等 >5 mm 即为阳性,或者出现多发小淋巴结成团伴有环形强化、中心有液化坏死被认为异常;(2)临床靶区(CTV):包括 GTV 和预防照射区域(即亚临床病灶范围),纵向 GTV 上、下端外扩 3~5 cm,轴向 GTV 四周均外扩 0.8~1.0 cm 左右,外放后按照解剖屏障调整形成 CTV^[4-6];(3)计划靶区(PTV):包括 CTV、器官运动和摆位误差等引起的扩大照射的组织范围,CTV 外扩 0.5 cm 而形成 PTV^[5];(4)危及器官(OAR):包括心脏、左右肺、脊髓、皮肤。

1.4 计划设计 (1)在靶区及 OAR 完全相同的情况下,在 TPS 上分别为每例患者制定同步加量调强放疗(SIB-IMRT)与序贯加量调强放疗(SB-IMRT)两套放疗计划,均采用 5 野分布照野方式^[7]。SIB-IMRT 给量方法:PTV 50 Gy (1.8 Gy/28F);PGTV 60 Gy (2.14 Gy/28F),共 28 次。SB-IMRT 给

量方法:PTV 50 Gy (2 Gy/25F);后缩野至肿瘤病灶 PGTV,加照 10 Gy (2 Gy/5F),实际上 PGTV 达到 60 Gy (2 Gy/30F),共 30 次。要求 95% PTV 达到处方剂量。(2)危及器官剂量限制:双肺 V_{20} (剂量 ≥ 20 Gy 的肺体积占全肺体积的百分比) $\leq 30\%$, $V_{30} \leq 20\%$, $V_5 < 60\%$;心脏 $V_{50} \leq 50\%$, $V_{60} \leq 25 \sim 30\%$;脊髓最大剂量 $D_{\max} \leq 45$ Gy。

1.5 研究参数 (1)靶区剂量学参数:包括 PGTV 和 PTV 的受照的最大剂量($D_{\max}$)、最小剂量($D_{\min}$)和平均剂量(D_{mean}),及适形指数(CI)、均匀性指数(HI);适形指数和均匀性指数是评估 IMRT 治疗计划靶区剂量分布的有效参数^[8-9],适形指数 $CI = (V_{t,\text{ref}}/V_t) \times (V_{t,\text{ref}}/V_{\text{ref}})$, $V_{t,\text{ref}}$ 为 95% 处方剂量的等剂量线包绕的 PTV 的体积, V_t 为靶区体积, V_{ref} 为 95% 处方剂量的等剂量线包绕的所有区域的体积。CI 取值区间为 0~1,越接近 1 表示适形度越好。 $HI = D_5/D_{95}$, D_5 为包绕 5% 计划靶区体积的高剂量区的最低剂量, D_{95} 为包绕 95% 计划靶区体积的高剂量区的最低剂量, HI 越小(越接近 1)说明计划的剂量分布均匀性越好。(2)心、肺、脊髓等危及器官(OR)的剂量学参数:心脏接受超过 20、30、40、50 Gy 的心脏体积占全心脏体积百分比(V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} 、 V_{50}),平均心脏剂量(MHD);左、右肺部接受超过 5、10、15、20、30 Gy 的肺体积分别占左、右肺部体积百分比(V_5 、 V_{10} 、 V_{15} 、 V_{20} 、 V_{30}),平均肺剂量(MLD);以及脊髓最大剂量($D_{\max}$)、平均剂量(D_{mean})。

1.6 统计学方法 采用统计软件 SPSS 19.0 进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组均数之间比较采用配对 t 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 靶区 CI 和 HI 比较 如表 1 所示,与序贯加量计划比较,同步加量计划的 PTV 适形指数(CI)均更优,差异有统计学意义;而两组的 PTV 均匀性指数(HI)差异无统计学意义。

表 1 两组靶区 CI 和 HI 的比较/ $\bar{x} \pm s$

部位	加量方式	CI	HI
PTV	序贯加量	0.59 $\pm$ 0.30	0.68 $\pm$ 0.63
	同步加量	1.22 $\pm$ 0.30	1.24 $\pm$ 0.13
t 值		-6.061	-1.802
P 值		0.000	0.105

注:PTV 为计划靶区,CI 为适形指数,HI 为均匀性指数

2.2 左、右肺受照剂量比较 如表 2 所示,左肺 V_5 、 V_{10} 、 V_{15} 及平均受量指标,同步加量计划均优于

序贯加量,差异有统计学意义, V_{20} 及 V_{30} 差异无统计学意义;右肺的 V_5 、 V_{10} 、 V_{15} 、 V_{20} 、 V_{30} 及平均受量指标比较,同步加量计划均优于序贯加量计划,差异有统计学意义。

表2 两组左右肺剂量的比较/(%, $\bar{x}\pm s$)					
部位	参数	序贯加量	同步加量	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
左肺	V_5	60.57±9.10	58.83±8.75	5.171	0.010
	V_{10}	44.82±7.68	42.49±7.34	6.119	0.000
	V_{15}	32.72±5.22	31.49±5.27	4.327	0.002
	V_{20}	22.65±3.35	21.97±3.37	2.226	0.053
	V_{30}	11.16±2.59	10.49±2.60	1.646	0.134
	MLD/cGy 1	262.36±167.16	213.54±158.15	4.631	0.001
右肺	V_5	57.58±6.87	56.46±6.52	2.470	0.036
	V_{10}	41.42±5.96	39.80±5.54	2.816	0.020
	V_{15}	30.73±4.68	29.33±4.41	3.504	0.007
	V_{20}	22.35±3.96	20.94±3.59	3.130	0.012
	V_{30}	10.82±3.77	9.64±4.01	3.502	0.007
	MLD/cGy 1	220.11±162.82	168.96±155.96	4.493	0.002

注: V_5 、 V_{10} 、 V_{15} 、 V_{20} 、 V_{30} 示左、右肺部接受超过5、10、15、20、30 Gy的肺体积分别占左、右肺部体积百分比,MLD为平均肺剂量

2.3 心脏和脊髓受照剂量比较 如表3所示,在心脏受量中,同步加量的 V_{30} 、 V_{40} 、 V_{50} 及平均受量均低于序贯加量计划, V_{20} 指标差异无统计学意义;两组脊髓受量差异无统计学意义。

表3 两组心脏、脊髓剂量的比较/ $\bar{x}\pm s$					
部位	参数	序贯加量	同步加量	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
心脏	$V_{20}/\%$	55.20±21.80	55.31±21.41	-0.118	0.909
	$V_{30}/\%$	34.89±17.71	31.14±16.74	4.541	0.001
	$V_{40}/\%$	17.49±9.44	14.54±7.95	4.373	0.002
	$V_{50}/\%$	8.29±4.54	5.85±3.27	4.012	0.003
	MHD/cGy 2	348.91±779.04	246.18±737.58	3.602	0.006
脊髓	Dmax/cGy 4	045.44±223.18	050.17±366.73	0.020	0.998
	Dmean/cGy3	019.32±662.48	2980.28±478.02	0.328	0.751

注: V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} 、 V_{50} 分别为心脏接受超过20、30、40、50 Gy的心脏体积占全心脏体积百分比,MHD为平均心脏剂量,D_{max}为脊髓最大剂量,D_{mean}为平均剂量

3 讨论

调强放疗分为SB-IMRT和SIB-IMRT。SB-IMRT是先给予CTV一定照射剂量,然后缩野至GTV再追加剂量以达到肿瘤靶区根治性剂量;而SIB-IMRT,是对CTV和GTV同时进行不同分割剂量的照射,最后同时达到靶区目标剂量。从一般的放疗计划制定的难易程度上来讲,同步加量调强放疗治疗有缩短治疗时间,计划一次成功工序简单、不易出错的优势,更重要的不同点是,在不超出正

常组织的耐受范围内,SIB-IMRT还有可能进一步提高靶区剂量的空间,而肿瘤靶区剂量的提高将有可能进一步提高局部控制率,从而延长患者生存期。

有很多的研究认为肺脏的MLD、 V_{20} 、 V_{30} 是预测放射性肺炎的有效指标^[10-12],Zhao等^[10]对68例术后食管癌患者行调强放疗(IMRT)或容积弧形调强放疗(VMAT),多变量统计分析发现MLD和 V_{30} 分别与急性放射性肺炎和急性重症放射性肺炎显著相关。但也有越来越多的研究提示肺脏低剂量区体积如 V_5 、 V_{10} 等也是预测放射性肺损伤的重要指标^[13-15]。Tanabe等^[13]回顾性分析了86例食管癌患者,治疗方式为扩大野三维适形放疗联合化疗,结果提示Grade≥2级放射性肺炎的发生不仅与MLD有关, V_5 、 V_{10} 也具有重要的预测价值。Tsujino等^[14]对122例局部进展期非小细胞肺癌进行同步放化疗,研究证实肺脏 V_{20} 、MLD是预测放射性肺炎的有效指标,但是认为诸如 V_{20} 、 V_{30} 、MLD等这些参数实际上密切相关,他们的联合并不能增加预测价值;此外该研究还表示放射剂量低于5 Gy的肺脏容积(VS_5)是预测反射性肺炎的另一项独立因素,将低剂量体积(VS_5)与高剂量体积参数(V_{20} 、MLD)相结合才能更好地指导临床放疗计划。在本研究中,相比SB-IMRT,SIB-IMRT在肺部的 V_5 、 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 及MLD等方面均有优势,尤其在两肺低剂量区,二者的差异有统计学意义,提示SIB-IMRT将更有可能降低放射性肺炎的发生率,改善患者放疗后生存质量。当然这仅仅是从剂量体积预测因素的角度分析,发生放射性肺损伤的危险因素还包括高龄、基础肺疾病、肺纤维化评分等^[14,16],在实际放疗计划中需要综合评估各种因素。另一方面,根据放射生物学原理及相关研究^[17],在总剂量相同的情况下,相比序贯治疗,SIB-IMRT分次剂量提高,治疗时间缩短,将有可能对晚反应组织造成更大的伤害,肺部是中到晚反应组织,对分割剂量变化尤其敏感,故SIB-IMRT在提高分次剂量的同时,需要更加重视肺部的受照体积,谨慎提高每日分割剂量。

食管癌放射治疗对心脏和脊髓的损伤也不容忽视。Hatakenaka等^[18]对31例同步放化疗的食管癌患者进行了一项前瞻性的对照试验,研究比较了食管癌患者同步放化疗前后的心脏功能,在治疗结束后0~12 d内(平均3 d)即可观察到左心室功能的明显损害,包括左心室射血分数及舒张末期容积指数下降,这种损害在左心室受到高剂量照射时更加显著。Konski等^[19]的一项大样本研究中,12%放

疗后的食管癌患者出现大于等于 2 级的心脏毒性,并且有症状的心脏损伤与心脏 V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} 相关。还有研究^[20]提示 V_{30} 是与放射性心包积液有显著相关性的唯一参数。诸多研究可见心脏毒性是食管癌放疗的一项重要并发症,并且损害程度与剂量相关,在本实验中,SIB-IMRT 计划相比 SB-IMRT 计划在心脏 V_{30} 、 V_{40} 、 V_{50} 更低,对于高龄及既往可能有心脏病史的患者,SIB-IMRT 计划则显得更有临床优势。放射性脊髓损害临床并不常见,因为临床上一般会严格限制脊髓受量,脊髓是一种串联器官,一个亚单位的失活会导致整个器官功能丧失,后果非常严重,甚至截瘫。Schultheiss^[21]的研究显示,脊髓受照剂量达 45 Gy 时,脊髓型颈椎病发生率约 0.03%,剂量达 50 Gy 时,脊髓型颈椎病发生率约 0.20%,脊髓受照长度较长、联合化疗等将增加脊髓病的发生率。在本研究中,我们严格限制了脊髓的最大剂量不能超过 45 Gy,以期避免放射性脊髓炎的发生。

综上所述,在中段食管癌调强放疗中,SIB-IMRT 相比序贯加量调强且放疗具有治疗时间短,生物效应强,而且靶区分布满意,减少危及器官受量等优势,但该研究仅为剂量学分析,是否能减少危及器官的近期、远期损伤,是否提高了局部控制率和远期生存率,还有待临床试验的进一步观察和研究。

参考文献

- [1] 陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2016,25(1):1-8.
- [2] 程蒙蒙,孔令玲. 上段食管癌累及野照射 CRT、3D-CRT 与 IMRT 计划的剂量学对比研究[J]. 安徽医药,2014,18(5):897-899.
- [3] 刘锐锋,张秋宁,魏世鸿,等. IMRT 与 3D-CRT 治疗胸部食管癌的剂量学评价[J]. 肿瘤预防与治疗,2015,28(3):117-121.
- [4] GAO XS, QIAO X, WU F, et al. Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 67(2):389-396.
- [5] WU AJ, BOSCH WR, CHANG DT, et al. Expert consensus contouring guidelines for intensity modulated radiation therapy in esophageal and gastroesophageal junction cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015 92(4):911-920.
- [6] 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等. 肿瘤放射治疗学[M]. 4 版. 中国协和医科大学出版社,2008:552-563.
- [7] 蒋俊,权循凤,洪浩,等. 颈及胸上段食管癌同步加量调强放疗的剂量学研究[J]. 安徽医科大学学报,2014,49(3):392-394.
- [8] KATARRIA T, SHARMA K, SUBRAMANI V, et al. Homogeneity Index: an objective tool for assessment of conformal radiation treatments[J]. J Med Phys, 2012, 37(4):207-213.
- [9] CHEUNG FW, LAW MY. A novel conformity index for intensity modulated radiation therapy plan evaluation[J]. Med Phys, 2012, 39(9):5740-5756.
- [10] ZHAO YQ, CHEN L, ZHANG S, et al. Predictive factors for acute radiation pneumonitis in postoperative intensity modulated radiation therapy and volumetric modulated arc therapy of esophageal cancer[J]. Thorac Cancer, 2015, 6(1):49-57.
- [11] PALMA DA, SENAN S, TSUJINO K, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85(2):444-450.
- [12] BARRIGER RB, FORQUER JA, BRABHAM JG, et al. A dose-volume analysis of radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(1):457-462.
- [13] TANABE S, MYOJIN M, SHIMIZU S, et al. Dose-volume analysis for respiratory toxicity in intrathoracic esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy using extended fields[J]. J Radiat Res, 2013, 54(6):1085-1094.
- [14] TSUJINO K, HASHIMOTO T, SHIMADA T, et al. Combined analysis of V20, V55, pulmonary fibrosis score on baseline computed tomography, and patient age improves prediction of severe radiation pneumonitis after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(7):983-990.
- [15] 沈文斌,祝淑叙,高红梅,等. 肺脏低剂量区体积预测食管癌三维适形放疗所致急性放射性肺炎的价值[J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35(1):45-49.
- [16] VOGELIUS IR, BENTZEN SM. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis[J]. Acta Oncol, 2012, 51(8):975-983.
- [17] 戴越,胡春红,李小东,等. 非常规分割放疗的生物学等效剂量学优势分析[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2013, 33(2):187-190.
- [18] HATAKENAKA M, YONEZAWA M, NONOSHITA T, et al. Acute cardiac impairment associated with concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: magnetic resonance evaluation[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(1):e67-e73. DOI: 10. 1016/j. ijrobp. 2011. 12. 018.
- [19] KONSKI A, LI T, CHRISTENSEN M, et al. Symptomatic cardiac toxicity is predicted by dosimetric and patient factors rather than changes in 18F-FDG PET determination of myocardial activity after chemoradiotherapy for esophageal cancer[J]. Radiother Oncol, 2012, 104(1):72-77.
- [20] WEI X, LIU HH, TUCKER SL, et al. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 70(3):707-714.
- [21] SCHULTHEISS TE. The radiation dose-response of the human spinal cord[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 71(5):1455-1459.

(收稿日期:2017-02-06,修回日期:2018-07-16)