

◇ 综述 ◇

非手术食管癌精确放疗靶区勾画进展

徐轶, 魏洁

(安徽医科大学滁州临床学院、滁州市第一人民医院肿瘤内科, 安徽 滁州 239000)

摘要:近年来三维适形、适形调强以及图像引导的放射治疗等精确放疗技术越来越多的用于临床。采用精确放疗技术治疗食管癌,如何准确的勾画靶区大体肿瘤体积(GTV)、临床靶区(CTV)、计划靶区(PTV),目前尚无完全统一的意见。笔者结合近年来医学物理技术、影像技术、病理技术等发展情况,对食管癌的靶区勾画进行阐述。

关键词:食管肿瘤;放射疗法,调强适形;综述

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.10.001

Development of the delineation of accurate radiotherapy target for non-surgical esophageal carcinoma

XU Yi, WEI Jie

(Department of Oncology, Affiliated Chuzhou Clinical College of Anhui Medical University,
The First People's Hospital of Chuzhou, Chuzhou, Anhui 239000, China)

Abstract: In recent years, the three dimensional conformal, conformal intensity modulated and precise radiotherapy technology such as image guided radiotherapy are more and more used in clinical. With the advent of radiotherapy techniques in the treatment of esophageal cancer, how to accurately delineate the target tumor volume (GTV), clinical target area (CTV), planned target area (PTV) with accurate radiotherapy technology, there is no complete unified opinion. This article reviewed the development of medical physics technology, imaging technology and pathological technology in recent years to expound the target area of esophageal cancer.

Key words: Esophageal neoplasms; Radiotherapy, intensity-modulated; Review

食管癌是我国常见的消化道恶性肿瘤,放射治疗作为其主要治疗手段之一,具有不可替代的地位。随着精确放射治疗的开展,对食管癌病灶照射的准确性大大提高。但是,在进行精确放射治疗前,对食管癌靶区的准确勾画尤为重要,这也是影响其放射治疗效果的主要因素之一。本文对食管癌靶区勾画做一综述。

1 大体肿瘤体积(GTV)的勾画

1.1 定义 根据ICRU(国际辐射学单位与测量委员会)第50、第62号报告,GTV指肿瘤的临床病灶,即通过临床检查或影像学检查能够确定的具有一定形状和大小的恶性病变,包括转移淋巴结和其他部位的转移灶^[1]。对于食管癌而言,主要包括原发肿瘤的GTV(GTV-T)和区域转移淋巴结的GTV(GTV-N)。

1.2 GTV-T的勾画 食管钡餐造影能很好的显示

病变部位、长度、黏膜异常以及动力学改变,但是对于显示早期病变以及肿瘤外侵有局限性^[2]。胸部CT除了可以较准确的显示不规则的食管病灶以及食管周围器官侵犯情况,同时还能比较准确的诊断纵隔淋巴结转移。GTV的长度一般根据肿瘤食管壁的厚度来确定:食管壁厚度>0.5 cm或不含气腔直径>1 cm为标准勾画,同时参考食管钡餐造影、纤维胃镜等重要检查结果共同确定其长度和位置^[3]。但按照这个标准勾画的食管肿瘤长度是否与实际肿瘤长度一致,目前尚有疑义。如何在以CT为基础的情况下更加准确的勾画GTV,许多学者进行了有意义的尝试。余明金等^[4]认为:X线钡剂造影下铅珠标记对于食管癌放射治疗靶区勾画有明显的指导作用,在CT定位下可以更加快速、准确地确定病变长度和上下端的准确位置。杜文静等^[5]采用内镜引导下在早期食管癌病变上下界放置钛夹标记以定位靶区上下界,但其标记的病变长度是否更准确可靠,位置的误差是否可以接受,仍有待大样本研究进一步分析。此外,由于食管具有一定的活动度导致GTV勾画的误差,近年来,基于4DCT

基金项目:安徽省十二五临床重点特色专科建设基金(01T50);2016年安徽省全科医学临床科研(2016QK008)

通信作者:魏洁,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为食管恶性肿瘤放射治疗,E-mail:w_j_doc@sina.com

图像同步呼吸时相勾画的 GTV 而构建成的大体肿瘤靶体质(IGTV),能够充分地确保靶区的覆盖同时周围正常组织不会受到过多照射^[6]。

随着 MR 技术的成熟与发展,食管磁共振扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)与 CT 图像融合也可以应用于食管癌 GTV 的勾画。Hou 等^[7]收集行根治性食管癌切除术的 42 例食管鳞癌患者,术前行常规 CT 扫描及磁共振 T2WI、磁共振扩散加权成像(DWI),测量 GTV 长度,并与术后病理标本的病变长度比较,结论是:与 CT 和常规 MRI 相比, DWI 可以更加精确的显示食管鳞癌的长度。DWI 和 CT 图像融合可以提高食管鳞癌 GTV 勾画的准确度。该学者^[8]后续又进一步研究了定位 CT 图像和 CT/MR DWI 融合图像对食管癌 GTV 勾画的差异,研究显示:后者有助于提高判断 GTV 的客观性,从而能够提高不同医师之间 GTV 勾画的一致性,减少 GTV 勾画的差异性。王澜等^[9]也认为 DWI 技术所测食管肿瘤长度与病理实体长度符合程度较高,但对于早期食管癌的诊断及病变长度测量价值还需临床进一步探讨。

CT 扫描属于解剖图像,而 PET 作为一种功能影像,通过 FDG 的聚集部位来显示病变的部位。采用 PET-CT 一体机系统同机自动融合,进行靶区勾画,不但提高了 PET 的图像清晰度,而且提高了 CT 诊断的准确性^[10]。但是利用 PET-CT 进行 GTV 勾画的方法目前尚无统一标准。基于不同 SUV 的靶区勾画是目前临床中普遍应用的一种勾画方法。SUV 在放疗计划中常用于确定 GTV 的边缘。目前选择的 SUV 标准有三种方式:绝对 SUV(如 SUV = 2.5)、SUV_{max}及 SUV 阈值(通常采用 SUV_{max}的 40% 或 50% 为阈值)等。目前尚无任何一种方法可以作为靶区勾画的金标准。理论上要证实在 PET-CT 上以何种方式勾画靶区最具有准确性,最好的方法是将其所勾画的 GTV 与术后病理标本相比较即可明确。尽管如此,各家研究报道均不一致。Han 等^[11]认为显示 SUV = 2.5 勾画的肿瘤长度与病理测量的最为接近。Brown 等^[12]在研究中认为:在测量 SUV_{max}时,无论是放射性物质的注入还是患者的体质体格,都需要准确的计算,但是一个重要的问题是通过 PET/CT 扫描测量来计算 SUV_{max}时缺乏一个标准。综上,仅以 SUV 作为病变定性、定位和定量的依据似乎并不适宜,是否应参考 SUV、FDG 分布特点、CT 表现及临床资料等经综合分析后作出诊断。郭延变等^[13]基于 4DCT 图像与 3DPET-CT 图像匹配进行靶区构建比较,结果发现:SUV 阈值 ≥ 2.5

或 $\geq \text{SUV}_{\text{max}}$ 阈值的 20% 时,基于 PET 勾画的 GTV 与基于 CT 勾画的 GTV 在长度、体积比、CI 值等方面最接近;但作者认为许多肿瘤对 FDG 的摄取存在不均一性,仅凭 SUV 值来勾画靶区会产生误差;同时,基于 4DCT 图像与基于 PET 图像两者各自所包含的靶区信息不能互相代替,其关联与差异需要进一步探讨。尽管如此,近期的一项回顾性分析^[14]显示:CT 定位与 PET-CT 定位三维适形放疗可提高局部控制率、降低毒副反应,以 PET-CT 定位为最优。

在食管癌放射治疗过程中, GTV 的大小也在逐渐变化。王金之等^[15]对在放疗疗程中接受重复 4D-CT 增强扫描的初治食管癌患者 32 例研究中发现:食管癌靶区体积总体上呈递减趋势,放疗 20 次时靶区体积缩小最明显,因此,胸中下段食管癌常规剂量分割放疗时,复位时机宜选择在照射 20 次时。

1.3 GTV-N 的勾画 淋巴结有否转移是评价食管癌分期及预后的重要指标。正确的勾画 GTV-N 也是提高放疗效果的关键。目前 CT 是诊断纵隔淋巴结转移常用方法,其诊断标准主要根据:(1)淋巴结短轴直径 $\geq 10 \text{ mm}$;(2)局部多个淋巴结或淋巴结融合;(3)出现气管食管沟淋巴结;(4)淋巴结内存在坏死。但是仅仅依赖于 CT 表现如直径大小及形态学分析,有时很难区分是炎症或转移等因素造成的肿大淋巴结。PET-CT 可以更好的判定食管癌的纵隔淋巴结转移。郭洪波等^[16]根据术后病理结果比较了 PET-CT 和 CT 确定 GTV-N 的价值,结果显示, PET-CT 确定 GTV-N 的准确率高于 CT($P = 0.041$)。

2 临床靶区(CTV)的勾画

2.1 定义 根据 ICRU 第 50、第 62 号报告,CTV 应包括 GTV 和临床上可疑但未被证实的亚临床恶性病变侵犯的范围^[1]。对于食管癌,其 CTV 应包括原发肿瘤,亚临床病灶和淋巴结预防照射区。具体而言,即:(食管原发灶)GTV-T 至 CTV-T 的外扩范围; GTV-N 至 CTV-N 的外扩范围;是否行淋巴引流区的照射以及照射范围。目前,具体的勾画尚无完全统一的标准,甚至有一定的差异。因此,勾画 CTV 比勾画 GTV 和大部分放疗危及器官(OAR)更复杂,此时,与其说是科学,还不如说是一门艺术^[17]。

2.2 CTV-T 的勾画 由于食管癌多中心起源病灶以及跳跃式转移的特点,在国际上对 CTV-T 的勾画上一度采取了较大的照射野。然而结果显示,照射野扩大化并未提高肿瘤的局部控制率和患者的生存率,反而会为患者带来不可耐受的毒性反应。既然扩大照射野对食管癌患者无明显获益,故临床上

有学者采用较小的外扩范围。如 Button 等^[18]回顾性分析了 145 例接受放疗的食管癌患者,CTV 为 GTV 上下外扩 2 cm、轴向外扩 1 cm,结果显示野内复发率为 96%。说明 CTV 外扩范围缩小并不会降低局部控制率,缩小照射野可以更好地保护肿瘤周围正常组织。但是,食管癌 CTV-T 的勾画可能具有一定的盲目性。因为目前尚缺乏一种能够准确检测出食管癌亚临床病灶的手段和方法,只能根据术后病理学资料来判断。Song 等^[19]运用病理连续切片的方法对食管癌亚临床病灶进行研究后提出,CTV 的边界为 GTV 上端外扩 3 cm,下端外扩 4 cm,才能包括 95% 的亚临床病灶;GTV 上端外扩 3 cm,下端外扩 3 cm,才能包括 90% 的亚临床病灶。但是病理切片也有其局限性,由于术后离体标本有一定的收缩性,故病理检测出的病变范围及距离与实际仍有一定程度的误差。

2.3 CTV-N 的勾画 由于食管癌淋巴结转移的个数及部位对预后的重要性,故 2009 年第七版国际食管癌 TNM 分期标准将其同时纳入分期当中。但是淋巴结外侵是否存在 CTV 以及 CTV 可能的范围应该为多大,目前尚缺乏数据。对于诊断明确的 GTV-N,其外扩成 CTV-N 一般各方向外扩 0.5 cm。

2.4 淋巴引流区的照射

2.4.1 选择性淋巴引流区预防照射 淋巴引流区预防照射区域选择主要是根据淋巴结转移的规律来确定预防照射的范围。Cheng 等^[20]对 1893 例胸段食管癌淋巴结转移情况分析中发现,胸上段食管癌其颈部、上纵隔、中纵隔、下纵隔及腹腔淋巴结的转移率分别为 14.6%、29.3%、8.5%、9.8%、7.3%;胸中段食管癌分别为 4.3%、5.0%、32.9%、2.5%、14.9%;胸下段食管癌分别为 2%、2.2%、15.4%、38.1%、27.5%。Li 等^[21]分析胸部食管癌淋巴结转移规律与上述结果相似,但腹腔淋巴结转移率为 28.4%,高于颈部淋巴结转移率(9.8%)。因此,在进行淋巴结预防照射时,对不同部位的食管癌有选择性的包括淋巴结转移率较高的区域。以此为基础的淋巴引流区预防性照射,其疗效和副反应如何?祝淑钗等^[22]回顾性研究显示:淋巴引流区预防照射并未明显增加不良反应发生,尽管颈段和胸上段病变者,预防性淋巴引流区照射并未改善局部控制率和生存期(OS),但是胸中下段病变者预防野组局部控制率和 OS 均明显好于累及野组;此外,相对早期者能从淋巴引流区预防照射中获益更大。董辉等^[23]研究认为:选择性淋巴引流区预防照射能降低总失败率,与以往研究不同的是,还可以

明显减少食管病变局部失败率,可能与照射时瘤周亚临床病灶也得到足够剂量照射有关。

2.4.2 淋巴结累及野照射 近年来,有学者提出了更小的照射范围,即仅对阳性淋巴结累及区域进行照射,目的在于更好的降低放疗副反应发生的概率及程度。但是较小的照射野是否会导致局部失败风险加大?一项前瞻性的随机临床研究显示^[24]:选择性淋巴区域照射野组(扩大野组)较淋巴累及野组在总生存率、无瘤生存率、局部控制率方面未显示出明显优势,且放射性食管炎及放射性肺炎发生率高。李多杰等^[25]认为:采用累及野的照射在生存率、局部控制率方面和扩大野组相似,野内复发和远处转移是治疗失败的主要原因,局部晚期食管癌患者行累及野放疗是安全的。但上述为小样本的随机对照和回顾性研究,病例数较少,目前还缺乏前瞻性、大样本的多中心的随机对照研究来进一步证实累及野照射的可行性。

总之,目前食管癌 CTV 的勾画和确定没有一个明确而统一的意见。但勾画一个合理的 CTV,其最精确的方法是结合 PET-CT、内镜超声(EUS)等先进的影像技术,同时基于肿瘤特征如病理类型、不同分期、T 分期、病变长度、淋巴结转移情况等来检查和预测出亚临床病变^[26]。

3 计划靶区(PTV)的勾画

3.1 定义 PTV 是指由于放疗摆位、治疗中靶区位置和靶区体积变化等因素引起的扩大照射的范围。在 ICRU62 号报告中,实际上涉及到 2 个概念:内边界(IM)和摆位边界(SM)。IM 是指由于呼吸或器官运动或照射中 CTV 体积和形状变化所引起的 CTV 边界运动的范围,内边界的范围定义为内靶区(ITV)。SM 是指患者坐标系通过治疗摆位转换到治疗机坐标系中,以及治疗机照射野位置的变化等因素引起的扩大照射的组织范围,摆位边界的范围称为计划靶区(PTV)。简单的说,由 CTV 扩大至 PTV,其外放边界应包括 IM 和 SM,其目的就是解决在放射治疗时由于体内器官生理运动和治疗重复性产生的误差。

3.2 IM 对于食管癌而言,呼吸运动,心脏搏动,膈肌及胃肠运动以及食管蠕动是决定内边界的主要因素。食管是长跨度的肌形管状器官,各段食管肿瘤其内边界的范围在纵隔内的不同位置所受到的上述因素影响有所不同。王玮等^[27]对 65 例胸段食管癌采用 4D-CT 扫描进行测量,结果显示:对于不同部位的食管癌其上下方向位移相似,但前后左右方向下段食管癌的位移要明显大于上中段;食管

腺癌位移大于鳞癌;而肿瘤长度差异仅对 GTV 左右方向位移的有影响。针对各种不同类型的食管癌病例,准确的确定内靶区范围,不仅保证了肿瘤靶区不被漏照同时也能保护周围正常组织。张颖等^[28]也认为 4DCT 定位技术能准确确定 ITV,有效避免靶区漏照,有望通过提高放疗精准度来提高肿瘤局部控制率。但也有其他学者提出了不同意见,郭金栋等^[29]认为 4DCT 有其局限性,而采用食管超声放置钛夹在模拟放疗体位下采集图像,能真实而充分地反映食管肿瘤的动度规律。目前,越来越多的学者关注内靶区范围问题,期待着更多的研究数据来确定内靶区范围。

3.3 SM 近年来,随着图像引导摆位误差校正技术的普及,摆位误差所致靶区位移显著减少,但食管癌病变的部位、放疗的周期也影响了摆位误差的数值。尚凯等^[30]使用 CBCT 测量食管癌 IGRT 中的摆位误差,结果显示:不同部位食管癌在 x、y、z 轴向外扩范围应有所不同;治疗前期摆位误差可考虑用于指导后续治疗,治疗后期患者 x、z 轴向疗前摆位误差变大,建议自第 5 周时更换体膜进行模拟定位,重新制定治疗计划。摆位误差主要包括系统误差和随机误差,既有规律性,又有偶然性。对于摆位误差所需要的边界,各放疗中心应根据具体情况而定。

综上所述,食管癌的放射治疗已进入精确照射时代。随着医学技术的不断进步,食管癌靶区的勾画亦会不断的完善,从而使更多的患者从精确放射治疗中获益。

参考文献

- [1] CHAVALAUDRA J. Definition of volumes in external radiotherapy: ICRU reports 50 and 62 [J]. Cancer Radiotherapie, 2001, 5 (5): 472-478.
- [2] 王澜,韩春,祝淑钗,等. CT 及 DWI 对确定食管癌病变长度的病理对照研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2015, 24 (4): 373-376.
- [3] 王澜,孔洁,韩春,等. 非手术治疗食管癌临床分期标准的临床应用与探讨[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2012, 21 (4): 330-333.
- [4] 余明金,衡步元,王勤,等. CT 与钡剂造影精确确定非手术治疗食管癌放疗的 GTV 长度[J]. 武警医学, 2015, 26 (10): 998-1000.
- [5] 杜文静,李杰,武学勤,等. 内窥镜下钛夹标记定位在早期食管癌放疗中的应用[J]. 肿瘤研究与临床, 2014, 26 (7): 485-487.
- [6] WANG W, LI J, ZHANG Y, et al. Comparison of patient-specific internal gross tumor volume for radiation treatment of primary esophageal cancer based separately on three-dimensional and four-dimensional computed tomography images [J]. Dis Esophagus, 2014, 27 (4): 348-354.
- [7] HOU DL, SHI GF, GAO XS, et al. Improved longitudinal length accuracy of gross tumor volume delineation with diffusion weighted magnetic resonance imaging for esophageal squamous cell carcinoma [J]. Radiat Oncol, 2013, 8: 169.
- [8] 侯栋梁,房彤,刘博,等. 定位 CT 图像和 CT/MR 扩散加权成像融合图像对食管癌放疗 GTV 勾画的比较[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2014, 34 (12): 916-918.
- [9] 王澜,韩春,祝淑钗,等. CT 及 DWI 对确定食管癌病变长度的病理对照研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2015, 24 (4): 373-376.
- [10] 成国建,蔡晶,刘海涛,等. FDG PET-CT 与 CT 对勾画食管癌肿瘤靶区的比较研究[J]. 南通大学学报(医学版), 2012, 32 (1): 38-40.
- [11] HAN D, YU J, YU Y, et al. Comparison of 18F-fluorothymidine and 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in delineating gross tumor volume by optimal threshold in patients with squamous cell carcinoma of thoracic esophagus [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76 (4): 1235-1241.
- [12] BROWN C, HOWES B, JAMIESON GG, et al. Accuracy of PET-CT in predicting survival in patients with esophageal cancer [J]. World J Surg, 2012, 36 (5): 1089-1095.
- [13] 郭延雯,李建彬,张英杰,等. 4DCT 全时相与 PET-CT 不同 SUV 阈值勾画胸段食管癌 IGTV 的比较研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2014, 23 (3): 226-230.
- [14] 任宝志,周玉霞,张红,等. 食管癌不同定位方式放疗协同化疗的疗效和预后分析[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24 (3): 417-421.
- [15] 王金之,李建彬,王玮,等. 基于放疗中重复 4D-CT 扫描胸段食管癌肿瘤靶区体积变化的研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2013, 33 (4): 403-404.
- [16] 郭洪波,于金明,张百江,等. 氟脱氧葡萄糖 PET-CT 确定食管癌淋巴结放疗靶区的可行性研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2007, 16 (1): 10-14.
- [17] 海普林(美),佩雷兹(美),布莱迪(美). 朱广迎,李晔雄,夏廷毅,等主译. Perez 和 Brady 放射肿瘤学原理和实践[M]. 5 版. 天津:天津科技翻译出版社, 2012: 253.
- [18] BUTTON MR, MORGAN CA, CROYDON ES, et al. Study to determine adequate margins in radiotherapy planning for esophageal carcinoma by detailing patterns of recurrence after definitive chemoradiotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 73 (3): 818-823.
- [19] SONG Y, LIANG Y, ZANG R, et al. Application of serial section method to determine the radiotherapy target volume for esophageal squamous carcinoma [J]. Cell Biochem Biophys, 2013, 66 (2): 351-356.
- [20] CHENG J, KONG L, HUANG W, et al. Explore the radiotherapeutic clinical target volume delineation for thoracic esophageal squamous cell carcinoma from the pattern of lymphatic metastases [J]. J Thorac Oncol, 2013, 8 (3): 359-365.
- [21] LI B, CHEN H, XIANG J, et al. Pattern of lymphatic spread in thoracic esophageal squamous cell carcinoma: a single-institution experience [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 144 (4): 778-786.
- [22] 祝淑钗,许金蕊,刘志坤,等. 三维技术放疗食管癌不同临床靶区的初步研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2014, 23 (2): 127-130.
- [23] 董辉,祝淑钗,苏景伟,等. 食管癌根治性放疗中 ENI 与 IFI 失败模式研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2014, 23 (6): 479-483.