

固定重叠野 IMRT 技术在中下段食管癌伴上纵隔/锁骨上淋巴结转移患者中的应用

Application of FOF-IMRT Technique in Treatment of Middle and Lower Esophageal Carcinoma with Suprastinal/Supraclavicular Lymph Node Metastasis // CHANG Hao, HE Dong-jie, YU De-quan, YUAN Can-liang, WANG Qi-ming, YU Zong-yan

常浩, 何东杰, 于得全, 袁灿亮, 王启明, 余宗艳

(空军军医大学唐都医院, 陕西 西安 710038)

摘要: [目的] 评价固定重叠野 IMRT 技术在中/下食管癌伴颈部或上纵隔淋巴结转移的患者中的应用以期降低肺的低剂量区体积。[方法] 对 10 例胸中下段食管癌患者对于固定重叠野调强方案(FOF-IMRT), 设野角度对上、下两部分采用不同得设野角度, 而 5 野调强计划(5F-IMRT)和 7 野调强计划(7F-IMRT)以均分角度设野。比较三种设野方案靶区均匀性和适形度以及肺受照射剂量的差异。[结果] FOF-IMRT 方案的均匀性指数明显优于 5F-IMRT 方案和 7F-IMRT 方案 ($P=0.000, 0.003$), 但适形度指数值较低($P=0.011, 0.014$)。与 5F-IMRT 和 7F-IMRT 相比, FOF-IMRT 双肺 V_5 平均降低水平为 20.12% (95%CI: 12.94%~27.30%)、20.88% (95%CI: 13.69%~28.06%)。降低的数据为 10.39% (95%CI: 5.17%~15.60%) 和 10.20% (95%CI: 4.98%~15.42%)。FOF-IMRT 计划心脏平均剂量、 V_{30} 、 V_{35} 、 V_{40} 值均高于均分设野计划, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。所有计划的脊髓最大剂量都不超过 45Gy。[结论] FOF-IMRT 计划设计方案可能在减少肺部低剂量区方面在临床实践中具有临床应用价值。

关键词: 食管癌; 调强放射治疗; 固定重叠野技术; 肺低剂量受照体积

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2020)01-0067-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.01.B015

食管癌放疗的主要目的是保证靶区的适当覆盖, 同时尽量减少对正常组织的照射。调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)是一种可以提高靶区剂量的一致性和减少正常组织受照射剂量的技术。不同的放疗技术在不同分段食管癌中的应用不同。IMRT 治疗上段食管癌优于三维适形放射治疗(3-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT), 5 野共面调强可产生理想的剂量分布。而采用容积调强放射治疗(volumetric-modulated radiotherapy, VMAT) 上段食管癌具有缩短治疗时间和减少肺部剂量的优点, 优于 IMRT 治疗^[1], 且 IMRT 还明显降低了下段食管癌放疗中正常器官如心脏和肺的受照射剂量^[2]。但是对于中/下食管癌伴颈部或上纵隔淋巴结转移的患者因靶体积不规则, 使用传统的三维照射技术无法降低危险器官的剂量。IMRT 虽然可行, 但传统均分设野共面计划使肺的低剂量区(V_5 和 V_{10})较高。本研究旨在探索一种新的 IMRT 治疗计划技术以期降低肺的低剂量区剂量。

通信作者: 余宗艳, 主治医师, 硕士; 空军军医大学唐都医院放射治疗科, 陕西省西安市灞桥区新寺路 1 号(710038); E-mail: 474232792@qq.com

收稿日期: 2019-07-30; **修回日期:** 2019-09-08

1 资料与方法

1.1 研究对象和靶区定义

我科收治的 10 例既往行放射治疗的中下段食管癌(伴有全颈或上纵隔有淋巴结转移的患者作为研究对象。患者平卧位热塑膜固定, 采用 GE 16 排 CT 扫描仪(Madison, WI)扫描, 扫描层厚 5.0mm。肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)、临床靶区(clinical target volume, CTV)、计划靶区(plan target volume, PTV)的轮廓由医生根据 RTOG 0436 协议确定。临床靶区(CTV)包括 GTV 以及食管头脚方向外放 3cm。PTV 为 CTV 外放 0.8cm。

1.2 计划设计

放疗设备为 Varian21EX, 带有 6mV 光子和 120 片多叶光栅, 采用 Eclipse11.0 计划系统(Varian Medical Systems Inc, Palo Alto, CA)设计计划。所有计划的等中心点为同一个等中心。5F-IMRT 与 7F-IMRT 为等中心均分野设置, 5F-IMRT 角度为 72°间距(0°、72°、144°、216°、288°), 7F-IMRT 为 51°间距(0°、51°、102°、153°、204°、255°、306°)。

FOF-IMRT 计划设计对于气管水平以上、以下

靶区的斜野角度不同,如 Figure 1 所示。气管水平以上部分靶区设野的角度采用 300°、330°、0°、30°、60° 和 180°, 气管水平以下部分为 220°、0°、130°、180°。实际上,只有 0°和 180°两个前后野覆盖了整个靶区,其余设野覆盖上半部分或下半部分靶区。FOF-IMRT 计划的上半部分和下半部分设野在约气管分叉水平重叠,重叠区域约为 1cm。除 0°和 180°两个前后野外,其余设野在优化时均设定为铅门是固定的。

各计划的正常组织和靶区采用相同的优化参数及权重。处方剂量为 50.4Gy,分 28 次治疗,95% PTV 覆盖 100%处方剂量。脊髓($D_1\% < 45\text{Gy}$)、双肺($V_5 < 50\%$ 、 $V_{10} < 40\%$ 、 $V_{15} < 30\%$ 、 $V_{20} < 20\%$)、心脏($V_{30} < 30\%$)。优化过程中正常组织优先级较 PTV 低。

1.3 计划评估

所有计划均通过标准剂量体积直方图(dose volume histogram, DVH)进行评估。均匀性指数(homogeneity index, HI)测量剂量均匀性,定义如下:

$$HI = \frac{D_2 - D_{98}}{D_{\text{median}}} \times 100\%$$

其中 D_{median} 为 PTV 的中位剂量, D_2 和 $D_{98\%}$ 为 DVH 上覆盖 PTV 2%和 98%体积的剂量^[3]。

利用适形度指数(conformation number, CN)估计治疗剂量体积与靶体积的适形度,定义为:

$$CN = \frac{(V_{\text{PTV}_{95}})^2}{V_{\text{PTV}} \times V_{95}}$$

其中 $V_{\text{PTV}_{95}}$ 为 95%等剂量表面覆盖的靶体积, V_{PTV} 为靶体积, V_{95} 为 95%等剂量表面覆盖的剂量体积^[4]。

通过标准 DVH 评价计划。参数为双肺在特定剂量(V_5 、 V_{10} 、 V_{15} 、 V_{20} 、 V_{30})照射下的平均剂量和体积百分比;心脏 V_{30} 、 V_{35} 和 V_{40} 。脊髓的 $D_1\%$ 为 1%脊髓体积受照射剂量小于 45Gy。

1.4 统计学处理

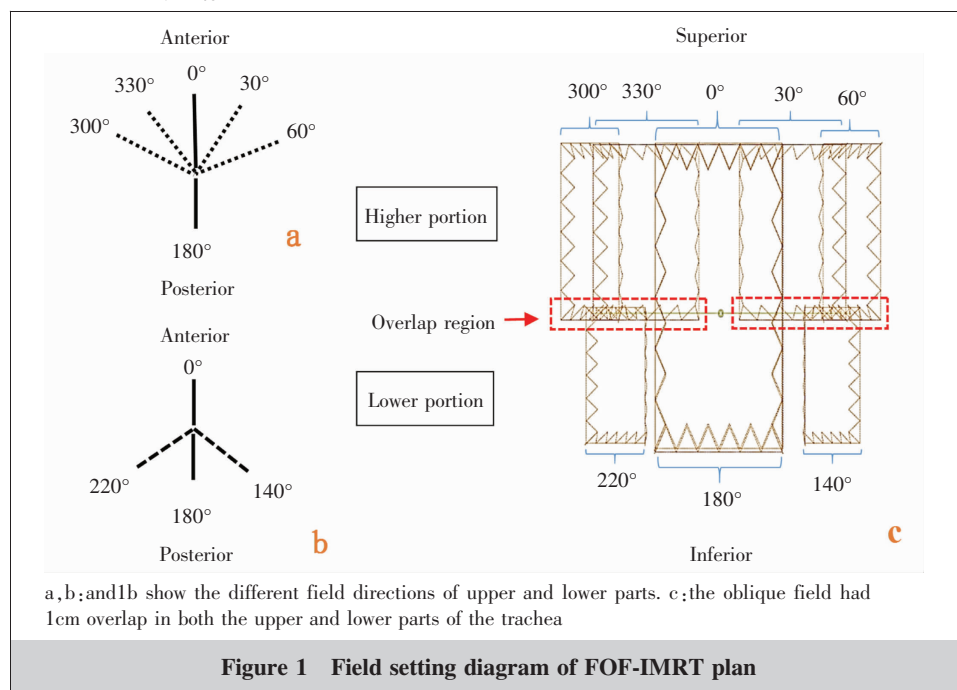
数据分析采用 SPSS 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL), 各组数据均为方差齐性,故采用单因素方差分析(ANOVA)方法,结果用均数±标准差表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

FOF-IMRT 计划的均一性指数明显优于 5F-IMRT 和 7F-IMRT 计划($P=0.000, 0.003$),但 FOF-IMRT 计划的适形度指数低于 5F-IMRT 和 7F-IMRT 计划($P=0.011, 0.014$)。5F-IMRT 与 7F-IMRT 各剂量学参数相似($P < 0.05$)(Table 1)。Figure 2 为 1 例食管癌患者不同调强放疗方案的轴位、矢状位剂量分布,显示在 5F-IMRT 和 7F-IMRT 计划 PTV 的 95%等剂量线较 FOF-IMRT 方案更适形于 PTV。另外,FOF-IMRT 计划在气管分叉水平重叠区的剂量分布也比较均匀,无明显冷点和热点。

FOF-IMRT 与 5F-IMRT、7F-IMRT 肺的平均受照射剂量有显著性差异($P=0.017, 0.016$)。双肺 V_5 由 5F-IMRT 的 79.86%、7F-IMRT 的 80.62%降至 FOF-IMRT 的 59.74%,平均降低水平为 20.12% (95% CI: 12.94%~27.30%) 和 20.88% (95% CI: 13.69%~28.06%)。 V_{10} 降低 10.39% (95% CI: 5.17%~15.60%) 和 10.20% (95% CI: 4.98%~15.42%)。

FOF-IMRT 计划心脏平均剂量、 V_{30} 、 V_{35} 、 V_{40} 值均高于均分设野 IMRT



计划,但差异无统计学意义($P>0.05$)。FOF-IMRT 方案与 5F-IMRT 方案比较脊髓 Dmax 无显著性差异 ($P>0.05$)。7F-IMRT 方案与 FOF-IMRT 方案相比脊髓受照射剂量少($P=0.009$),但最高剂量均不超过 45Gy。

图 3 为 1 例患者的 PTV、肺、脊髓、心脏累计 DVH 图。曲线显示 FOF-IMRT 计划肺的低剂量区(V_5

和 V_{10})位于另外两个计划下方。FOF-IMRT 计划的心脏和脊髓剂量略高,但 PTV 剂量均匀性更好。

3 讨论

由于食管癌病灶部位肿瘤位于纵隔深处、紧贴脊髓和心脏、被双肺包绕,所以食管癌的放疗对于技术要求更高。对于颈段和胸中段食管癌,IMRT 技术具有很好的靶区覆盖和正常组织保护功能^[5]。与 3DCRT 相比,IMRT 明显降低了心脏平均剂量和右冠状动脉平均剂量,这在一定程度上降低了患者因心脏损伤的发生率^[2,6]。容积调强放射治疗(VMAT)对上食管癌患者优于 IMRT,但对中下食管癌患者优势不明显。

放疗中加入化疗可显著提高食管癌患者的生存率,但是,当放疗剂量超过一定阈值时,IMRT 放射性肺炎风险大于 3D-CRT^[7]。应用 DVH 参数可预测胸部肿瘤放疗中放射性肺炎的发生概率^[8]。研究表明肺的 V_{20} 是预测 2 级及以上肺炎的最重要因子,平均肺剂量(MLD)也与肺并发症密切相关^[8,9]。

在食管癌的 IMRT 治疗中,肺的低剂量照射体积被认为是最显著因素。Lee 等^[10]对于食管癌术前同步化疗的多变量分析显示, $V_{10}>40\%$ 是唯一与肺部并发症相关的变量。Wang 等^[11]报道 V_5 是影响 ≥ 3 级肺炎发生的最重要因素,其中 $V_5<42\%$ 、 $V_5>42\%$ 时患者 3 级以上肺炎的发生率分别为 3%和 38%。Tanabe 等^[8]建议对同步放化疗的食管癌患者进行剂量学分析时, V_5 和 V_{10} 值应限制在 50.4Gy 时小于 55%和 37%。Tucker 等^[12]发现虽然 MLD 和 V_5 与肺部并发症相关,但 V_5 是一个更好的预测因子。虽然目前还没有统一的 DVH 参数作

Table 1 Comparison of uniformity and conformal of the three plans and the exposure dose to normal tissues

Index	FOF-IMRT	5F-IMRT	7F-IMRT	P		
				FOFvs5F	FOFvs7F	5Fvs7F
HI	0.09±0.00	0.12±0.02	0.12±0.01	0.000	0.003	0.760
CN	0.82±0.04	0.87±0.03	0.86±0.03	0.011	0.014	0.993
Lung						
Mean	9.93±1.66	11.79±1.30	11.82±1.24	0.017	0.016	0.999
V_5	59.74±7.81	79.86±5.97	80.62±5.41	0.000	0.000	0.963
V_{10}	37.81±6.27	48.20±3.90	48.01±3.44	0.000	0.000	0.996
V_{15}	24.45±5.25	28.76±4.56	29.60±4.95	0.143	0.068	0.923
V_{20}	14.09±4.64	16.82±4.56	16.07±5.03	0.415	0.625	0.934
V_{30}	4.30±2.48	3.82±2.30	3.48±2.15	0.889	0.711	0.942
Heart						
Mean	20.66±3.48	18.94±4.00	19.42±4.41	0.604	0.768	0.961
V_{30}	31.03±6.21	23.73±11.08	20.30±12.07	0.257	0.063	0.731
V_{35}	15.89±6.24	11.38±8.86	9.72±7.88	0.406	0.194	0.881
V_{40}	6.26±3.33	3.68±5.53	3.47±4.21	0.409	0.354	0.994
Spinal cord						
D1%	43.79±0.59	42.01±1.63	41.42±2.26	0.057	0.009	0.706

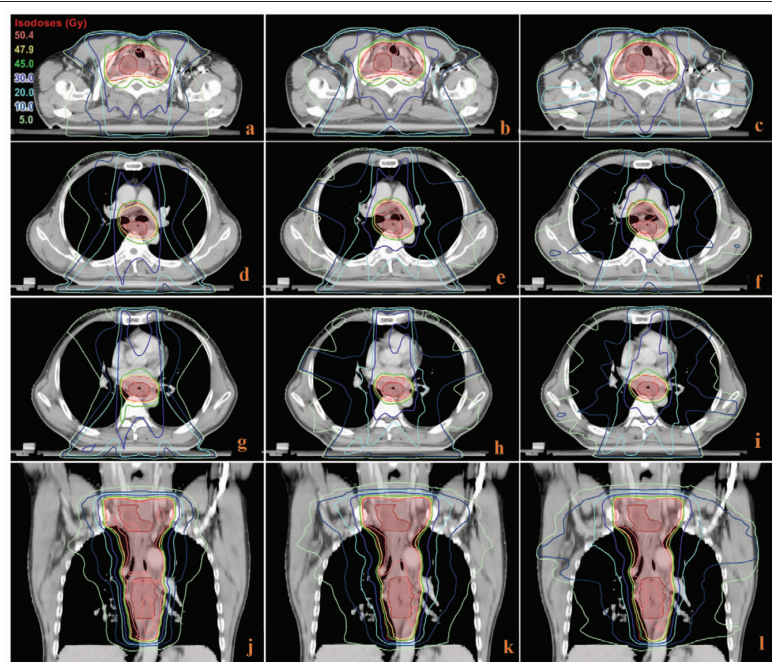


Figure 2 Distribution of dose at different levels and the overall dose distribution in axial and sagittal positions of patients' esophageal lesions showed that 5Gy isodose line (light green) and 10Gy (dark blue)

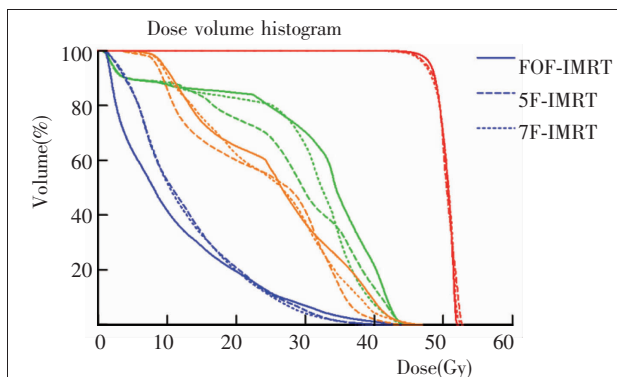


Figure 3 DVH of a patient with three different treatments: the dose-volume histogram of PTV (red), lung (blue), spinal cord (green), and heart (orange) of FF-IMRT (solid line), 5FF-IMRT (dotted line) and 7FF-IMRT (dotted line)

为放疗后放射性肺炎的最佳预测指标，但更多正常肺组织的低剂量受照射可能并不安全。所以我们选择 $V_5 < 50\%$ 、 $V_{10} < 40\%$ 作为肺低剂量区的限值。

不同的设野策略可以优化肺的低剂量照射体积。Nutting 等^[13]采用 9 野调强的方法减少了肺部高剂量照射(20~30Gy 以上)的体积,接受低剂量的肺体积更大,而使用相当于三维适形设野角度的 4 野调强可以改善肺低剂量区受照体积。Tanabe 等^[8]采用前后对穿野、两斜野分别对肺的上半部和下半部适形,全肺 V_5 和 V_{10} 明显降低。另一项近期研究^[14]报道了 4 野(角度为 240° 、 0° 、 120° 、 180°)调强放疗方案有利于减少肺部低、中剂量照射体积。但对于颈段、上段食管癌, Song W 等^[15]研究显示采用铅门固定设野策略更优。我们提出的固定野重叠 IMRT 技术,下半部分采用类似的 4 野设置,减少肺正常组织的低剂量照射。斜野上、下半部分采用约 1cm 的重叠区,可以使该区剂量分布均匀,结果表明, FOF-IMRT 方案明显降低了肺的 V_5 、 V_{10} 、 V_5 水平下降约 20%, V_{10} 约 10%。 FOF-IMRT 方案较 5F-IMRT 方案和 7F-IMRT 方案,虽适形度略差,但均匀性较好。

综上, FOF-IMRT 计划设计方案可减少中/下食管癌伴颈部或上纵隔淋巴结转移患者的肺部低剂量区,从而减少该类患者的放射性肺炎发生率。

参考文献:

- [1] Ma P, Wang X, Xu Y, et al. Applying the technique of volume-modulated arc radiotherapy to upper esophageal carcinoma[J]. J Appl Clin Med Phys, 2014, 15(3):4732.
- [2] Kole TP, Aghayere O, Kwah J, et al. Comparison of heart and coronary artery doses associated with intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy for distal esophageal cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(5): 1580–1586.

- [3] Shaw E, Kline R, Gillin M, et al. Radiation therapy oncology group: radiosurgery quality assurance guidelines[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993, 27(5): 1231–1239.
- [4] van't Riet A, Mak AC, Moerland MA, et al. A conformation number to quantify the degree of conformity in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 37(3): 731–736.
- [5] Fenkell L, Kaminsky I, Breen S, et al. Dosimetric comparison of IMRT vs. 3D conformal radiotherapy in the treatment of cancer of the cervical esophagus [J]. Radiother Oncol, 2008, 89(3): 287–291.
- [6] Lin SH, Wang L, Myles B, et al. Propensity score-based comparison of long-term outcomes with 3-dimensional conformal radiotherapy vs intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 84(5): 1078–1085.
- [7] Vogelius IS, Westerly DC, Cannon GM, et al. Intensity-modulated radiotherapy might increase pneumonitis risk relative to three-dimensional conformal radiotherapy in patients receiving combined chemotherapy and radiotherapy: a modeling study of dose dumping [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 80(3): 893–899.
- [8] 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.
- [9] Tonison JJ, Fischer SG, Viehriig M, et al. Radiation pneumonitis after intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer: institutional data and a systematic review[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 2255.
- [10] Lee HK, Vaporciyan AA, Cox JD, et al. Postoperative pulmonary complications after preoperative chemoradiation for esophageal carcinoma: correlation with pulmonary dose-volume histogram parameters [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57(5): 1317–1322.
- [11] Wang S, Liao Z, Wei X, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy(3D-CRT)[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(5): 1399–1407.
- [12] Tucker SL, Liu HH, Wang S, et al. Dose-volume modeling of the risk of postoperative pulmonary complications among esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(3): 754–761.
- [13] Nutting CM, Bedford JL, Cosgrove VP, et al. A comparison of conformal and intensity-modulated techniques for oesophageal radiotherapy [J]. Radiother Oncol, 2001, 61(2): 157–163.
- [14] Fu Y, Deng M, Zhou X, et al. Dosimetric effect of beam arrangement for intensity-modulated radiation therapy in the treatment of upper thoracic esophageal carcinoma[J]. Med Dosim, 2017, 42(1): 47–52.
- [15] Song W, Lu H, Liu J, et al. Fixed-jaw technique to improve IMRT plan quality for the treatment of cervical and upper thoracic esophageal cancer [J]. J Appl Clin Med Phys, 2019, Aug28.[Epub ahead of print]