

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2021.11.007

医学放射物理

螺旋断层放疗在胸中下段食管癌治疗中对心脏功能保护的研究

樊春波,王晶,何亚男,席道军,李建锋,孙卯,李丛,郭启帅,靳富
重庆大学附属肿瘤医院/重庆市肿瘤研究所/重庆市肿瘤医院放射治疗中心,重庆 400030

【摘要】目的:对比胸中下段食管癌螺旋断层放疗和适形调强放疗心脏的剂量分布,分析螺旋断层放疗前后的心肌酶谱,评估螺旋断层放疗在食管癌治疗中对心脏功能的保护作用。**方法:**筛选37例胸中下段食管鳞癌患者,为每位患者制定适形调强放疗和螺旋断层放疗计划,比较两种放疗方式的计划靶区(PTV)、心脏的剂量学参数。同时在螺旋断层放疗前一周及一周后进行心肌酶谱检查,并对放疗心肌酶谱进行对比分析。**结果:**螺旋断层放疗的PTV与心脏最大剂量,心脏 V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} 、 V_{50} 、 V_{60} 均明显低于适形调强放疗,差异有统计学意义($P<0.05$);两种放疗方式的PTV适形度指数差异有统计学意义($P<0.05$),而PTV均匀性指数、TOMO前后心肌酶谱差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**螺旋断层放疗在靶区剂量分布优于适形调强放疗的条件下,能显著降低心脏的最大剂量,并且引起的早期心肌损伤不明显,对心脏起到更好的保护作用。

【关键词】螺旋断层放疗;胸段食管癌;调强放射治疗;剂量学比较;心肌酶谱

【中图分类号】R811.1

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2021)11-1355-04

Protection of cardiac function in tomotherapy for middle and lower thoracic esophageal carcinoma

FAN Chunbo, WANG Jing, HE Ya'nan, XI Daojun, LI Jianfeng, SUN Mao, LI Cong, GUO Qishuai, JIN Fu

Radiotherapy Center, Chongqing University Cancer Hospital/Chongqing Cancer Institute/Chongqing Cancer Hospital, Chongqing 400030, China

Abstract: Objective To compare the dose distribution in the heart between tomotherapy (TOMO) and intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for middle and lower thoracic esophageal carcinoma, and to analyze the myocardial enzymogram before and after TOMO, thereby evaluating the protective effect of TOMO for esophagus carcinoma on cardiac function. **Methods** A total of 37 patients with middle and lower thoracic esophageal squamous cell carcinoma were enrolled in the study. Both IMRT and TOMO plans were designed for each patient, and the dosimetric parameters of planning target volume (PTV) and the heart were compared between two radiotherapy strategies. Meanwhile, myocardial enzymes spectroscopy was performed one week before and after TOMO for comparing the changes in myocardial enzymogram. **Results** The maximum doses to PTV and the heart in TOMO were significantly lower than those in IMRT ($P<0.05$), and the V_{20} , V_{30} , V_{40} , V_{50} , V_{60} of the heart was significantly smaller in TOMO ($P<0.05$). There was significant difference between two radiotherapy strategies in the conformity indexs of PTV ($P<0.05$), but not in the the homogeneity index of PTV. Moreover, no significant difference was found in myocardial enzymogram before and after TOMO ($P>0.05$). **Conclusion** Under the condition that TOMO has a better dose distribution in the target area than IMRT, TOMO can significantly reduce the maximum dose to the heart, and the induced early myocardial injury is not obvious. Therefore, TOMO plays a better protection for the heart.

Keywords: tomotherapy; thoracic esophageal carcinoma; intensity-modulated radiotherapy; dosimetric comparison; myocardial enzymogram

【收稿日期】2021-05-18

【基金项目】重庆市卫生健康委员会面上项目(2017MSXM102);重庆市社会事业与民生保障科技创新专项(cstc2016shms-ztx10002)

【作者信息】樊春波,硕士,主治医师,主要研究方向:常见肿瘤的适形调强、螺旋断层调强以及立体定向放射治疗,E-mail: simon.fan@163.com

【通信作者】靳富,博士,高级工程师,主要研究方向:器官运动规律建模、自动计划及质控等,E-mail: jfzj@126.com

前言

食管癌是最常见的消化道肿瘤之一,其发病率、死亡率在中国分别排名第6位和第4位^[1-2],而放射治疗一直是食管癌的主要治疗方式之一^[3-4]。随着放疗技术的提升,固定野调强放射治疗(IMRT)、容积旋转调强放射治疗(VMAT)都得到了快速的发展^[5]。但是,VMAT技术在降低治疗时间的同时显著增加了危及器官低剂量

区照射体积,导致二次致癌的风险^[6]。因此,IMRT技术成为当前在临床中使用较为广泛的技术。

螺旋断层放射治疗(TOMO)是一种全新的调强治疗模式,将计算机断层扫描(CT)与直线加速器融为一体,可在兆伏级CT引导下360°聚焦断层照射。在多种肿瘤的治疗中,TOMO技术展现出较IMRT更好的靶区剂量分布及适形度^[7-9]。考虑到胸中下段食管癌患者在接受放疗时心脏极易受到放射损伤,同时肺部也会受到一定剂量的照射,可能引起心肺联合反应,严重影响患者的治疗后生存率^[10],而TOMO在提高靶区剂量分布的同时在危及器官的保护上也有一定的优势^[11-15]。因此,本研究针对胸中下段食管癌患者,分别制定IMRT和TOMO计划,比较两种放疗方式心脏的剂量分布以及放疗前后心肌酶谱改变,探讨TOMO对心脏的保护作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

搜集我院2016年8月1日至2018年12月12日收治的37例胸中下段食管鳞癌患者。其中,II期17例,III期20例;男23例,女14例;平均年龄(68.3±5.6)岁。所有患者均为首次放疗,X线片显示肿瘤长度为1.5~6.3 cm,KPS评分均大于70分,无既往肿瘤病史,无淋巴及转移,所有患者均已签署知情同意书,并经我院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 扫描定位 患者均采用常规放疗体位,胸部热塑膜固定,使用激光定位灯体表标记肿瘤中心并作铅点标识,然后使用Philips公司生产的Brilliance大孔径螺旋CT,进行3 mm层厚增强扫描,扫描范围包括两侧全肺及上腹部,最后扫描完成后的CT图像同时传输至两个治疗计划系统进行三维重建。

1.2.2 靶区勾画 由放疗科和影像科医生共同在重建后的影像上勾画出大体肿瘤区(GTV)、临床靶区(CTV)、计划靶区(PTV),危及器官包括心脏、肺、脊髓,心脏需分别勾画左右心房及心室。GTV以CT图像为基础,参考内镜、内镜超声、造影剂造影,勾画出可见肿瘤病灶及局部增大淋巴结;CTV为GTV上下各扩3 cm、前后左右外放0.5 cm;PTV为CTV前后左右均匀外放0.5 cm^[16]。

1.2.3 治疗计划 由两名固定物理师进行计划设计,其中IMRT采用RaySearch Laboratories AB进行IMRT计划设计,该计划采用等中心共面7野step-and-shot IMRT技术,同时7野中每个野包括10个子野;TOMO采用Accuray螺旋断层放疗系统(TOMO HDTM Version 2.0.5)

进行TOMO计划设计,该计划每个螺旋包括51个射束^[17]。两种放疗计划处方剂量为60 Gy,每次2 Gy,每周5次。本研究为回顾性分析,实际治疗中3例患者采用IMRT,34例患者采用TOMO。

1.2.4 剂量参数比较 本研究纳入的剂量参数包括:PTV、心脏、脊髓的最大剂量 D_{\max} ,心脏接受 ≥ 20 、30、40、50、60 Gy的体积占比 V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} 、 V_{50} 、 V_{60} ,以及PTV的适形度指数(CI)和均匀性指数(HI)。其中,脊髓和肺受量需在正常组织器官安全剂量内。

1.2.5 心肌酶谱测定 放射性心脏损伤(RIHD)与心脏受照体积和剂量有关,当受照剂量 >40 Gy时,发生率逐渐增加,每增加1 Gy就可能使放疗相关性心脏事件危险度增加4%,其最早表现为血清酶谱升高^[18]。因此分别于TOMO开始前一周及放射治疗结束后1周采集患者静脉血,分别测量谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、磷酸酶(CK)、 α -羟丁酸脱氢酶(A-HBD)、血清乳酸脱氢酶(LDH)。

1.3 统计学方法

采用SPSS 13.0软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差表示,采用独立样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两种放疗方式PTV剂量参数比较

TOMO和IMRT计划中PTV的 D_{\max} 分别为(65.17±0.91) Gy、(66.40±1.03) Gy,差异有统计学意义($P<0.05$); D_{mean} 分别为(62.76±0.64) Gy、(62.87±0.55) Gy,差异无统计学意义($P>0.05$);TOMO的CI值高于IMRT,差异具有统计学意义(0.80±0.06 vs 0.75±0.08, $P<0.05$);TOMO的HI值与IMRT相比,差异无统计学意义(0.12±0.04 vs 0.13±0.03, $P>0.05$)。

2.2 两种放疗方式心脏剂量线比较

如表1所示,TOMO组心脏 V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} 、 V_{50} 、 V_{60} 均明显低于IMRT组,差异有统计学意义($P<0.001$),同时TOMO组心脏接受的 D_{\max} 和 D_{mean} 明显低于IMRT组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两种放疗方式心脏亚单位剂量比较

如表2所示,在TOMO和IMRT计划的心脏亚结构中,仅左心房 D_{\max} 差异有统计学意义($P<0.05$),其余亚结构剂量分布差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 TOMO前后心肌酶谱变化

如表3所示,TOMO后心肌酶谱有一定程度升高,但放疗前后心肌酶谱改变差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两种放疗方式心脏剂量线比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of dosimetric parameters of the heart between two radiotherapy strategies (Mean±SD)

组别	V ₂₀ /%	V ₃₀ /%	V ₄₀ /%	V ₅₀ /%	V ₆₀ /%	D _{max} /Gy	D _{mean} /Gy
TOMO	36.22±3.96	20.77±5.96	11.49±3.67	5.28±1.19	0.47±0.12	64.34±1.00	22.63±5.14
IMRT	56.36±8.54	30.23±9.77	17.25±4.11	8.50±2.34	1.07±0.26	65.42±0.96	25.33±3.47
t值	9.316	3.919	5.003	6.111	3.714	4.739	2.209
P值	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.030

表 2 两种放疗方式心脏亚单位剂量比较(Gy, $\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of dosimetric parameters of heart subunits between two radiotherapy strategies (Gy, Mean±SD)

组别	左心房		左心室		右心房		右心室	
	D _{max}	D _{mean}	D _{max}	D _{mean}	D _{max}	D _{mean}	D _{max}	D _{mean}
TOMO	63.91±0.98	44.05±9.89	47.79±13.51	16.32±6.69	50.35±12.65	24.46±7.98	43.25±9.26	19.46±4.85
IMRT	65.18±0.99	45.85±9.91	52.14±14.78	16.28±5.01	53.56±9.66	23.20±5.61	47.99±10.33	17.11±3.31
t值	5.546	0.782	1.194	0.020	1.227	0.525	1.658	1.245
P值	0.000	0.437	0.236	0.984	0.224	0.601	0.102	0.217

表 3 TOMO前后心肌酶谱变化趋势(U/L, $\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Changes of myocardial enzymogram before and after TOMO (U/L, Mean ± SD)

组别	AST	ALT	CK	LDH	A-HBD
放疗前	19.33±5.31	15.55±7.23	65.70±31.74	160.85±12.70	113.9±37.45
放疗后	21.13±5.78	19.54±10.63	79.53±49.76	173.45±25.22	124.15±38.33
t值	1.337	1.809	1.366	2.602	1.115
P值	0.186	0.075	0.176	0.011	0.268

3 讨论

放射治疗是治疗食管癌最普遍的方式,也是最重要的手段之一,目前IMRT是临床上使用最普遍的放疗方式。此方法在提高放射治疗效果的同时还能保护肿瘤周围正常组织^[19],然而放疗导致的不良反应却始终难以得到有效控制。其中放射性心损伤是目前胸段食管癌放疗最严重的不良反应之一,同时也是造成患者生存率低下的主要原因^[20]。目前,对于中晚期胸中下段食管癌患者,同步放化疗是最普遍的治疗方式,然而由于食管近心肺的解剖特点,放疗的治疗方式不可避免会造成心肺受到较高的照射剂量。文献[21]显示食管癌患者中有明显放射性心肌损伤的高达10.8%,并且大部分发生在治疗后2年内,严重影响生存质量。放射性心损伤是食管癌患者不可忽视的不良反应,同时其发生率也往往被低估,有文献显示心肌损伤在食管癌放疗早期就已经发生^[22-23]。因此胸段食管癌患者放化疗过程中对心脏的保护尤为重要。

本研究通过对37例胸中下段食管癌患者分别制

定TOMO计划和IMRT计划,比较两种放疗方式在患者心肺中的剂量分布,探讨TOMO在胸中下段食管癌患者治疗中对心脏的保护作用。研究显示,相比IMRT,TOMO对于PTV的最大剂量明显更低,同时TOMO计划的CI值(0.80±0.06)相比IMRT计划(0.75±0.08)更加接近于1,表明TOMO计划具有更好的靶区适形度。心肌放射性通常取决于心脏受到的较高剂量的射线照射体积,本研究TOMO的心脏受到的较高剂量的体积(V₂₀~V₆₀)明显低于IMRT,差异具有显著性,同时TOMO计划中心脏受到的最大剂量和平均剂量也明显低于IMRT,表明TOMO计划相比IMRT计划对心脏具有更低的毒性。同时本研究对TOMO前后心肌酶谱的变化进行分析,发现ALT、AST、LDH、A-HBD、CK均有所升高,但差异无统计学意义,表明TOMO可以有效降低心肌损伤。上述数据表明相比IMRT计划,TOMO计划能够在保证靶区剂量的同时,显著降低心脏的损伤。

综上所述,TOMO在胸中下段食管癌患者的治疗中,具有良好的靶区适形度以及剂量分布均匀性,能够对肿瘤病灶有更加准确均匀的照射,同时显著

降低心脏的剂量分布以及放射性心肌损伤,对心脏具有良好的保护作用。

【参考文献】

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 1-11.
SUN K X, ZHENG R W, ZHANG S W, et al. Report of cancer incidence and mortality in different areas of China, 2015[J]. China Cancer, 2019, 28(1): 1-11.
- [3] LI M, ZHANG X, ZHAO F, et al. Involved-field radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: theory and practice[J]. Radiat Oncol, 2016, 11: 18.
- [4] 吴式琇, 王绿化. 食管癌根治性放射治疗的现状与展望[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(9): 650-654.
WU S X, WANG L H. Current status and perspectives of radiotherapy for esophageal cancer[J]. Chinese Journal of Oncology, 2016, 38(9): 650-654.
- [5] 黄智昊, 钟陆行. 食管癌放疗技术及放疗方式研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(12): 527-530.
HUANG Z H, ZHONG L X. Research progress on radiotherapy of esophageal carcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2016, 43(12): 527-530.
- [6] VERMA V, MORENO A C, LIN S H. Advances in radiotherapy management of esophageal cancer[J]. J Clin Med, 2016, 5(10): 91.
- [7] HUANG S F, LIN J C, SHIAU A C, et al. Optimal tumor coverage with different beam energies by IMRT, VMAT and TOMO: effects on patients with proximal gastric cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(47): e23328.
- [8] XIE Y, BOURGEOIS D, GUO B, et al. Postmastectomy radiotherapy for left-sided breast cancer patients: comparison of advanced techniques[J]. Med Dosim, 2020, 45(1): 34-40.
- [9] CHANG N, QIAN L T, ZHANG P, et al. Dosimetric comparison between IMRT and TOMO on preoperative rectal cancer[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2019, 26(11): 794-798.
- [10] CELLA L, PALMA G, DEASY J O, et al. Complication probability models for radiation-induced heart valvular dysfunction: do heart-lung interactions play a role[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e111753.
- [11] DONNAY L, DEJEAN C, AMSELLEM E, et al. Radiotherapy for soft tissue sarcomas of extremities. Preliminary comparative dosimetric study of 3D conformal radiotherapy *versus* helical tomotherapy[J]. Cancer Radiother, 2008, 12(8): 809-816.
- [12] LIN J C, TSAI J T, CHEN L J, et al. Compared planning dosimetry of TOMO, VMAT and IMRT in rectal cancer with different simulated positions[J]. Oncotarget, 2017, 8(26): 42020-42029.
- [13] AIBE N, YAMAZAKI H, NAKAMURA S, et al. Outcome and toxicity of stereotactic body radiotherapy with helical tomotherapy for inoperable lung tumor: analysis of grade 5 radiation pneumonitis[J]. J Radiat Res, 2014, 55(3): 575-582.
- [14] KIM Y B, KIM J H, JEONG K K, et al. Dosimetric comparisons of three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and helical tomotherapy in whole abdominopelvic radiotherapy for gynecologic malignancy[J]. Technol Cancer Res Treat, 2009, 8(5): 369-377.
- [15] HONG J Y, KIM G W, KIM C U, et al. Supine linac treatment *versus* tomotherapy in craniospinal irradiation: planning comparison and dosimetric evaluation[J]. Radiat Prot Dosimetry, 2011, 146(1-3): 364-366.
- [16] 王永兵, 骆明莲, 江涛, 等. 胸中下段食管癌常规放疗与适形放疗的剂量学研究[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(2): 134-137.
WANG Y B, LUO M L, JIANG T, et al. Dosimetric study of conventional radiotherapy and three dimensional conformal radiotherapy for middle and distal esophageal carcinoma[J]. China Cancer, 2013, 22(2): 134-137.
- [17] 胡彩容, 阴晓娟, 张秀春, 等. 不同调强方式在胸中上段食管癌放疗中的剂量学研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2014, 34(3): 220-224.
HU C R, YIN X J, ZHANG X C, et al. Dosimetric study of different intensity-modulated modalities in the radiotherapy for mid and upper thoracic esophageal carcinoma[J]. Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection, 2014, 34(3): 220-224.
- [18] MCGALE P, DARBY S C. Commentary: a dose-response relationship for radiation-induced heart disease-current issues and future prospects[J]. Int J Epidemiol, 2008, 37(3): 518-523.
- [19] 吕强, 吕明明, 黄术林, 等. 常规技术和三维放疗技术在食管癌根治性放射治疗中的剂量学对比[J]. 中外医疗, 2018, 37(28): 88-90.
LÜ Q, LÜ M M, HUANG S L, et al. Dosimetric comparison of conventional techniques and three-dimensional radiotherapy in radical radiotherapy for esophageal cancer[J]. China & Foreign Medical Treatment, 2018, 37(28): 88-90.
- [20] JAWORSKI C, MARIANI J A, WHEELER G, et al. Cardiac complications of thoracic irradiation[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(23): 2319-2328.
- [21] BEUKEMA J C, VAN LUIJK P, WIDDER J, et al. Is cardiac toxicity a relevant issue in the radiation treatment of esophageal cancer?[J]. Radiother Oncol, 2015, 114(1): 85-90.
- [22] NEGRE-BUSÓ M, MUNTANER-MUÑOZ L, RUBIÓ-RODRÍGUEZ A, et al. Rest gated-SPECT myocardial perfusion post ^{99m}Tc-MIBI injection in a patient with acute chest pain and with no medical history of ischemic heart disease[J]. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol, 2015, 34(3): 191-196.
- [23] SIEVERT W, TROTT K R, AZIMZADEH O, et al. Late proliferating and inflammatory effects on murine microvascular heart and lung endothelial cells after irradiation[J]. Radiother Oncol, 2015, 117(2): 376-381.

(编辑:陈丽霞)