

## 应用4DCT测量老年食管癌患者放疗引发的肺通气功能变化

沈建军, 牛维纳, 闫冰, 余梟, 解远

中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)肿瘤放疗科, 安徽 合肥 230001

**【摘要】目的:**评价4DCT检测75岁及以上食管癌患者放疗前后的肺通气功能。**方法:**纳入31例符合条件的75岁及以上高龄食管癌患者。4DCT扫描图像经过形变配准后进行几何二等分。制定3个肺通气功能分析指标:上下肺通气比值,左右肺通气比值和前后肺通气比值。**结果:**伴有慢性阻塞性肺疾病(COPD)组与无COPD组的上下肺通气比值差异有统计学意义( $P<0.05$ ),前后肺通气比值及左右肺通气比值未见明显差异。在75~80岁组与 $\geq 80$ 岁组只发现上下肺通气比值差异有统计学意义( $P<0.05$ )。放疗后在COPD组与无COPD组中发现上下肺通气比值( $P<0.05$ )及前后肺通气比值( $P<0.05$ )均有明显差异。放疗后75~80岁组与 $\geq 80$ 岁组的上下肺通气比值有统计学差异( $P<0.05$ )。放疗期间同步化疗组与未同步化疗组在肺通气功能上未见明显差别。**结论:**应用4DCT扫描可区别放疗前后的肺通气功能变化,为早期临床干预提供可能。

**【关键词】**食管癌;四维计算机断层扫描;放射治疗;肺功能

**【中图分类号】**R459.2;R811.1

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2021)03-0277-04

## Measurement of pulmonary ventilation in elderly patients with esophageal cancer by 4DCT

SHEN Jianjun, NIU Weina, YAN Bing, YU Xiao, XIE Yuan

Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China

**Abstract: Objective** To use four-dimensional computed tomography (4DCT) for evaluating the pulmonary ventilation in esophageal cancer patients aged 75 years and over. **Methods** Thirty-one esophageal cancer patients aged 75 years and over were enrolled in the study. 4DCT images were dichotomized by geometry after deformation. The pulmonary ventilation function was evaluated by 3 indexes, namely superior-inferior pulmonary ventilation ratio, left-right pulmonary ventilation ratio and anterior-posterior pulmonary ventilation ratio. **Results** There was significant difference between chronic obstructive pulmonary disease (COPD) group and non-COPD group in superior-inferior pulmonary ventilation ratio ( $P<0.05$ ), but not in anterior-posterior pulmonary ventilation ratio and left-right pulmonary ventilation ratio. Moreover, significant difference was only found in superior-inferior pulmonary ventilation ratio between patients aged 75-80 years and those aged 80 years and over ( $P<0.05$ ). After radiotherapy, there were significant differences between COPD group and non-COPD group in superior-inferior pulmonary ventilation ratio ( $P<0.05$ ) and anterior-posterior pulmonary ventilation ratio ( $P<0.05$ ), and the superior-inferior pulmonary ventilation ratio in patients aged 75-80 years was significantly different from that in those aged 80 years and over ( $P<0.05$ ). During radiotherapy, the pulmonary ventilation function in chemoradiotherapy group was similar to that in non-concurrent chemotherapy group. **Conclusion** 4DCT can be used to detect the variations of pulmonary ventilation function before and after radiotherapy, providing the possibility for the early clinical intervention.

**Keywords:** esophageal cancer; four-dimensional computed tomography; radiotherapy; pulmonary function

### 前言

放射治疗是不可手术切除食管癌的主要治疗手

段。高龄食管癌患者( $\geq 75$ 岁)由于基础疾病多,麻醉及手术风险大,更多选择放射治疗。但是高龄食管癌患者的肺部放射性不良反应是其顺利完成放疗疗程的主要限制因素。四维计算机断层扫描(Four Dimensional Computed Tomography, 4DCT)可以精确评估位移较大的正常器官和肿瘤靶区<sup>[1]</sup>,也可用于评估器官的功能<sup>[2]</sup>。本研究应用4DCT检测高龄食管癌患者放疗前后的肺通气功能,并分析导致肺通功能改变的可能原因。

**【收稿日期】**2020-12-25

**【基金项目】**中央高校基本科研业务费专项(WK9110000106)

**【作者简介】**沈建军,主治医师,研究方向:肿瘤放射治疗, E-mail: takemeparadise@163.com

**【通信作者】**闫冰,高级工程师,研究方向:肿瘤放射物理, E-mail: cpreo@126.com

# 1 资料与方法

## 1.1 病例资料

选用2017年1月~2019年12月在中国科学技术大学附属第一医院肿瘤放疗科因食管癌需要行放射治疗患者。入组标准:年龄≥75岁,性别不限;病理诊断为食管恶性肿瘤,放射剂量50~62 Gy,单次剂量1.8~2.2 Gy,分割次数为25~31;KPS评分≥70分;预计生存期3个月以上。排除标准:中途退出放疗计划者;有精神病史者;正在参加其他临床试验的受试者;其他因素认为不适合入组者。

## 1.2 扫描方法及图像处理

4DCT扫描前,嘱患者平静呼吸。仰卧位,真空负压袋体膜固定,双手抱肘置于前额,两腿自然伸直。传感器固定在肋弓下缘。采用飞利浦的Big Bore大孔径4DCT进行扫描。扫描参数为120 kV,3 mm层厚,100 mAs。扫描范围为从环甲膜到胃食管交界处下3 cm,包含整个照射靶区及肺部。

以4DCT扫描得到的呼气末图像作为参考图像,吸气末图像作为配准图像,利用MIM software公司的MIM软件进行图像形变配准,连接4DCT扫描的吸气图像到呼气图像的肺部体素元素。连接肺部体素元素后,通过对肺部轮廓勾画绘制并勾出主干支气管,进行肺部几何分割确定肺部通气功能的体积计算,吸气末和呼气末的肺体积分别定义为 $V_{\text{吸气末}}$ 和 $V_{\text{呼气末}}$ 。基于吸气末、呼气末的4DCT HU密度值 $HU_{\text{吸气末}}$ 、 $HU_{\text{呼气末}}$ 使用以下公式计算肺通气功能:

$$\frac{V_{\text{吸气末}} - V_{\text{呼气末}}}{V_{\text{呼气末}}} = 1\,000 \times \frac{HU_{\text{吸气末}} - HU_{\text{呼气末}}}{HU_{\text{呼气末}} + (1\,000 + HU_{\text{吸气末}})}$$

## 1.3 分析指标

为了进行定量分析,将4DCT扫描图像经上述处理后进行几何二等分。制定3个基于肺通气功能的分析指标:上下肺通气比值,左右肺通气比值和前后肺通气比值。比较不同因素下高龄食管癌患者放疗前后的肺通气功能指标变化。≥75岁的高龄食管癌患者放疗期间容易出现多种放疗不良反应,根据美国肿瘤放射治疗协作组织(RTOG)急性放射性损伤的分级标准对高龄食管癌放疗期间的器官组织损伤进行分级。

## 1.4 统计学分析

采用SPSS19.0软件包来进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差进行统计描述,采用 $t$ 检验进行两组比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 一般情况

共纳入31例符合条件的75岁及以上高龄食管

癌患者。其中12例(38.71%)为75~80岁食管癌患者,19例(61.29%)为≥80岁食管癌患者。入组年龄最大患者为96岁。31例患者中男性19例(61.29%),女性12例(38.71%)。伴有慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 17例(54.84%)。31例食管癌病理类型全部为鳞状细胞癌。在放射治疗疗程中,19例(61.29%)进行了同期化疗。19例同期化疗患者中年龄最大85岁,其中18例(94.74%)采用了口服替吉奥的同步化疗方案。

## 2.2 肺通气功能结果

应用4DCT对高龄食管癌患者进行了放疗前基线肺通气功能检测。COPD组与无COPD组的上下肺通气比值差异有统计学意义( $P=0.046$ ),前后肺通气比值及左右肺通气比值未见明显差异,见表1。在年龄75~80岁组与≥80岁组只发现上下肺通气比值差异有统计学意义( $P=0.048$ ),见表2。放疗后在COPD组与无COPD组中发现上下肺通气比值( $P=0.035$ )及前后肺通气比值( $P=0.007$ )均有明显差异,见表3。放疗后75~80岁组与≥80岁组的上下肺通气比值差异有统计学意义( $P=0.023$ ),见表4。放疗期间同步化疗组与未同步化疗组在肺通气功能上未见明显差别,见表5。

表1 4DCT检测放疗前COPD对肺通气的影响(% ,  $\bar{x} \pm s$ )  
Tab.1 4DCT detection of the effects of COPD on pulmonary ventilation before radiotherapy (% ,  $Mean \pm SD$ )

指标	COPD组	无COPD组	$t$ 值	$P$ 值
上下肺通气比	61.5±15.7	50.1±14.4	2.088	0.046
前后肺通气比	80.1±16.2	79.4±13.5	0.129	0.898
左右肺通气比	14.5±13.6	15.0±12.1	-0.107	0.916

表2 4DCT检测放疗前年龄对肺通气的影响(% ,  $\bar{x} \pm s$ )  
Tab.2 4DCT detection of the effects of age on pulmonary ventilation before radiotherapy (% ,  $Mean \pm SD$ )

指标	75~80岁组	≥80岁组	$t$ 值	$P$ 值
上下肺通气比	54.6±16.7	66.3±14.5	-2.064	0.048
前后肺通气比	73.4±19.3	78.2±20.2	-0.655	0.517
左右肺通气比	14.2±13.0	15.4±12.5	-0.256	0.799

## 2.3 不良反应结果

31例患者中,按照RTOG毒性分级标准,发生放射性肺炎、食管炎和胃肠道不良反应及血液学不良反应的病例数,见表6。

# 3 讨论

对于75岁及以上的高龄食管癌患者的治疗,各级指南目前没有明确具体的推荐。Aoyama等<sup>[3]</sup>根据

表3 4DCT检测 COPD对放疗后肺通气的影响(% ,  $\bar{x} \pm s$ )  
Tab.3 4DCT detection of the effects of COPD on pulmonary ventilation after radiotherapy (% , *Mean*±*SD*)

指标	COPD组	无COPD组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
上下肺通气比	59.6±18.8	47.2±10.1	2.214	0.035
前后肺通气比	78.5±18.7	61.3±12.8	2.920	0.007
左右肺通气比	14.8±12.9	15.2±13.0	-0.086	0.932

表4 4DCT检测年龄对放疗后肺通气的影响(% ,  $\bar{x} \pm s$ )  
Tab.4 4DCT detection of the effects of age on pulmonary ventilation after radiotherapy (% , *Mean*±*SD*)

指标	75~80岁组	≥80岁组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
上下肺通气比	52.3±17.9	65.2±12.1	-2.400	0.023
前后肺通气比	70.4±17.5	77.1±19.7	-0.962	0.344
左右肺通气比	13.3±12.7	14.9±11.7	-0.359	0.722

表5 4DCT检测同步化疗对肺通气的影响(% ,  $\bar{x} \pm s$ )  
Tab.5 4DCT detection of the effects of chemoradiotherapy on pulmonary ventilation (% , *Mean*±*SD*)

指标	CRT组	无CRT组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
上下肺通气比	58.9±15.5	59.3±16.2	-0.069	0.946
前后肺通气比	76.5±17.4	77.4±18.9	-0.136	0.893
左右肺通气比	15.6±14.5	16.1±13.4	-0.096	0.924

CRT:同步化疗

年龄把可手术食管癌分为非老年组和75岁以上老年组。两组术后并发症发生率没有统计学差异。但是两组的5年总生存率(Overall Survival, OS)和无复发生存期(Relapse Free Survival, RFS)均有显著差异。食管与食管胃结合部癌术前放疗(CROSS)<sup>[4]</sup>研究奠定了新辅助放疗后再手术的三联疗法作为可美国国家综合癌症网络(NCCN)指南推荐治疗食管癌依据。但是入组条件排除了75岁以上的高龄食管癌患者。一项美国国家癌症数据库中cT<sub>1</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>/T<sub>2-3</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>75岁以上食管癌的回顾性研究<sup>[5]</sup>,4 099名患者中有594名(14%)接受了三联疗法,494名(12%)接受了手术,3 011名(73%)接受了根治性放疗。可见对于75岁及以上的高龄食管癌患者选择根治性放疗的比例最高,证明对于高龄食管癌患者根治性放疗是重要的治疗手段。

高龄食管癌患者因其年龄较大,器官衰老,伴有基础疾病较多,采用根治性放化疗时,肺部放射性损伤是主要限制性不良反应<sup>[6]</sup>,放射性肺损伤的机制多样,临床难以提前预测,有模型认为一般状况评分,肺的基线功能状况,肺总受照射体积,肺平均照射剂量以及全身免疫炎症指数变化比率是可能预测放射性肺损伤的潜在有价值指标<sup>[7]</sup>。肺通气功能作为肺的主要功能,采用基于4DCT图像的通气功能检测可以很好的判断食管癌放射性肺通气损伤,目前国内外均报道了可用4DCT进行肺通气功能的研究<sup>[8-9]</sup>,但

表6 放疗不良反应[例(%)]  
Tab.6 Adverse effects of radiotherapy [cases(%)]

不良反应	RTOG 毒性分级				
	0级	1级	2级	3级	4级
放射性肺炎	3(9.7%)	10(32.3%)	18(58.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)
放射性食管炎	0(0.0%)	8(25.8%)	21(67.7%)	2(6.5%)	0(0.0%)
胃肠道不良反应	0(0.0%)	20(64.5%)	11(35.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)
血液学不良反应	0(0.0%)	3(9.7%)	22(71.0%)	6(19.4%)	0(0.0%)

主要集中在肺癌病例,且未对≥75岁高龄食管癌患者进行过类似研究。本研究主要集中于探讨4DCT检测高龄食管癌患者放化疗引起的肺通气功能改变,便于早发现放射性肺损伤,早干预治疗,减轻高龄食管癌患者的放疗毒副反应。

本研究结果发现,伴有COPD和≥80岁是≥75岁以上高龄食管癌肺通气功能的限制性因素。有学者<sup>[10]</sup>比较了29例COPD和21例非COPD的心肺运动试验数据,证明患有COPD的患者更容易出现通气效率低下,这与COPD患者的整体呼吸运动能力下降有关。≥80岁患者由于器官衰老,肺囊泡随着年龄的增

长而发生形态变化失去功能。有实验结果表明,老年人肺囊泡的顺应性和压力都明显降低,影响肺通气功能<sup>[11]</sup>。放疗后4DCT检测也发现COPD组和高龄组出现肺通气功能下降。Vieira等<sup>[12]</sup>对125名COPD患者暴露于γ辐射的肺功能进行了检测,发现用力呼气量1 s(FEV1)和用力肺活量(FVC)均出现了降低。265例SBRT治疗的肺癌患者临床研究表明<sup>[13]</sup>,重度COPD与放射性肺炎相关。本研究还发现放疗期间是否同步化疗在肺通气功能上未见明显差别,并且未见到明显的胃肠道及血液学不良反应。

进一步分析发现上下肺通气、前后肺通气比值



异常是放疗前后主要的肺功能异常,可能与坠积性肺不张有关。坠积性肺不张存在重力依赖部分和非重力依赖部分<sup>[14-15]</sup>。重力依赖性肺不张与体位有关,伴有肺组织灌注增加与肺泡通气下降。此外,食管癌患者放射线治疗时,肺部不可避免受到照射,导致放射性肺炎、肺水肿与肺充血等,形成远端肺泡吸收障碍,最终阻塞了气道<sup>[16]</sup>。两种因素叠加,是上下肺通气及前后肺通气功能障碍的主要因素。美国科罗拉多大学医学院的Vinogradskiy等<sup>[17]</sup>利用4DCT数据生成4DCT通气图像。同时制定两个调强放疗计划:一个是普通调强计划,另一个是利用4DCT肺通气图像进行功能肺保护的调强计划。验证两个计划对肺的照射剂量及放射性损伤情况。结果显示采用4DCT肺通气功能的放疗计划可以使肺 $V_{20}$ 下降3.2%; $\geq 2$ 级和 $\geq 3$ 级放射性肺炎的发生率分别为17.6%和5.9%。该研究提示利用4DCT肺通气图像可以提高放疗计划质量,减轻肺受照射剂量和功能肺的保护,具有一定的临床应用情景。

采用4DCT检测肺通气功能成像速度快、耗时间短、患者检查舒适度高,放疗定位图像和肺通气成像共用一套数据,无需额外的肺功能检测,节约了费用,对肿瘤放射治疗科而言是非常有应用前景的检测方法。本研究结果表明,采用4DCT方法可区别放疗前后肺通气功能变化,为临床早期干预提供了判断依据。但是目前4DCT肺通气检测方法还缺少统一的标准。采用几何方法切分肺体积,而不是根据肺部解剖结构,可能会导致异质性太高。此外,还缺少正常非肿瘤老年人群的基础参数,需要进一步研究4DCT肺通气的大样本生理数据,为进一步临床应用奠定实验依据。

## 【参考文献】

- [1] LI G, LIU Y L, NIE X Y. Respiratory-correlated (RC) vs. time-resolved (TR) four-dimensional magnetic resonance imaging (4DMRI) for radiotherapy of thoracic and abdominal cancer[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1024.
- [2] SHARIFI H, MCDONALD G C, LEE J K, et al. Four-dimensional computed tomography-based biomechanical measurements of pulmonary function and their correlation with clinical outcome for lung stereotactic body radiation therapy patients[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2019, 9(7): 1278-1287.
- [3] AOYAMA T, HARA K, KAZAMA K, et al. The short-and long-term outcomes of esophagectomy for esophageal cancer in patients older than 75 years[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(2): 1087-1093.
- [4] VAN HAGEN P, HULSHOF M C, LANSCHOT J J, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(22): 2074-2084.
- [5] VERMA V, HAQUE W, ZHENG D D, et al. Patterns of care and outcomes of elderly esophageal cancer patients not meeting age-based criteria of the CROSS trial[J]. *Am J Clin Oncol*, 2019, 42(1): 67-74.
- [6] LIN J B, HUNG L C, CHENG C Y, et al. Prognostic significance of lung radiation dose in patients with esophageal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1): 85.
- [7] WANG L, LIANG S, LI C Q, et al. A novel nomogram and risk classification system predicting radiation pneumonitis in patients with esophageal cancer receiving radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 105(5): 1074-1085.
- [8] TIAN Y, MIAO J N, LIU Z Q, et al. Availability of a simplified lung ventilation imaging algorithm based on four-dimensional computed tomography[J]. *Phys Med*, 2019, 65: 53-58.
- [9] PINDER-ARABPOUR A, JONES B, CASTILLO R, et al. Characterizing spatial lung function for esophageal cancer patients undergoing radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 103(3): 738-746.
- [10] RINALDO R F, MONDONI M, COMANDINI S, et al. The role of phenotype on ventilation and exercise capacity in patients affected by COPD: a retrospective study[J]. *Multidiscip Respir Med*, 2020, 15(1): 476.
- [11] AGHASAFARI P, HEISE R L, REYNOLDS A, et al. Aging effects on alveolar sacs under mechanical ventilation[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019, 74(2): 139-146.
- [12] VIEIRA C L, KOUTRAKIS P, HUANG S D, et al. Short-term effects of particle gamma radiation activities on pulmonary function in COPD patients[J]. *Environ Res*, 2019, 175: 221-227.
- [13] TAKEDA A, KUNIEDA E, OHASHI T, et al. Severe COPD is correlated with mild radiation pneumonitis following stereotactic body radiotherapy[J]. *Chest*, 2011, 141(4): 858-866.
- [14] WOODRING J H, REED J C. Types and mechanisms of pulmonary atelectasis[J]. *J Thorac Imaging*, 1996, 11(2): 92-108.
- [15] BEITLER J R. Lung protection in acute respiratory distress syndrome: what should we target?[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2020, 26(1): 26-34.
- [16] RYCKMAN J M, BAINE M, CARMICHEAL J, et al. Correlation of dosimetric factors with the development of symptomatic radiation pneumonitis in stereotactic body radiotherapy[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1): 33.
- [17] VINOGRADSKIY Y, RUSTHOVEN C G, SCHUBERT L, et al. Interim analysis of a two-institution, prospective clinical trial of 4DCT-ventilation-based functional avoidance radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102(4): 1357-1365.

(编辑:薛泽玲)