

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2021.12.001

医学放射物理

局部晚期食管鳞癌放疗的实际剂量分布误差追踪评价

刘懿梅^{1,2}, 彭应林², 邱波², 李绮雯², 张俊², 刘慧², 邓小武², 吴德华¹

1. 南方医科大学南方医院放疗科, 广东 广州 510515; 2. 中山大学肿瘤防治中心/华南肿瘤学国家重点实验室/肿瘤医学协同创新中心, 广东 广州 510060

【摘要】目的:通过重复扫描模拟CT图像评估局部晚期食管鳞癌放疗过程中因摆位误差、呼吸运动和解剖结构位移等引起的靶区和危及器官剂量变化,探讨食管癌自适应放疗的需求。**方法:**共入组行放疗的局部晚期食管鳞癌患者13例,其中7例接受调强放疗,6例接受三维适形放疗,处方剂量均为PTV₁:64 Gy/32 F,PTV₂:46 Gy/23 F。第5、10、15、20、25次治疗结束后,对患者重新行模拟CT扫描并勾画靶区和危及器官,计算治疗计划在重复CT图像上的剂量分布。通过形变配准方法对治疗剂量进行追踪累加,得到治疗的实际累积剂量分布,并与原始计划进行剂量学比较。**结果:**PTV₁和PTV₂的处方剂量覆盖率随着放疗的进行均有不同程度的下降,双肺D_{mean}和脊髓D_{1cc}均有明显增加。至治疗结束时,PTV₁和PTV₂的V_{95%}平均下降了-2.73%±2.82%和-1.88%±1.44%($P<0.05$)。其中有2例PTV₁的V_{95%}下降超过-5%,最大偏差达到-9.16%。双肺D_{mean}和脊髓D_{1cc}实际受照剂量分别从(17.90±2.78) Gy和(47.04±3.21) Gy增加至(18.27±3.18) Gy和(49.02±3.96) Gy,分别增加了1.84%±3.83%和4.25%±5.72%,其中脊髓D_{1cc}的变化具有统计学意义($P<0.05$),脊髓D_{1cc}发生偏差大于3%和5%的病例数分别为6例和5例。心脏D_{mean}变化不明显。**结论:**在局部晚期食管鳞癌患者放疗过程中,计划靶区的处方剂量覆盖率有所降低,超50%病例的肺和脊髓受照剂量增加,疗程中的剂量评估和在第10次治疗后实施自适应放疗可能会有临床获益。

【关键词】局部晚期食管鳞癌;自适应放疗;靶区覆盖率;剂量偏差比

【中图分类号】R735.1;R815.6

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2021)12-1453-07

Tracking and evaluation of actual dose distribution errors in radiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma

LIU Yimei^{1,2}, PENG Yinglin², QIU Bo², LI Qiwen², ZHANG Jun², LIU Hui², DENG Xiaowu², WU Dehua¹

1. Department of Radiation Oncology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Sun Yat-sen University Cancer Center/State Key Laboratory of Oncology in South China/Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou 510060, China

Abstract: Objective To evaluate dosimetric changes of target areas and organs-at-risk caused by positioning error, respiratory movement and anatomical structure displacement during radiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma using simulated CT images obtained by repeated scanning, and to explore the demands of adaptive radiotherapy for esophageal cancer. **Methods** Thirteen patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma were enrolled, including 7 treated with intensity-modulated radiotherapy and 6 receiving three-dimensional conformal radiotherapy. The prescribed doses to PTV₁ and PTV₂ were 64 Gy/32F and 46 Gy/23F, respectively. Simulated CT scanning was repeated at the end of the 5th, 10th, 15th, 20th and 25th treatments, and the target area and organs-at-risk were delineated, and the dose profile of treatment plan was calculated in the repeated CT image. The treated dose (D_{treated}) was tracked and accumulated by deformation registration method for obtaining the actual accumulated dose profile which was then compared with that in the original plan (D_{planned}). **Results** Along with radiotherapy, the prescribed dose coverage rates of PTV₁ and PTV₂ were decreased accordingly, while the D_{mean} to lungs and the D_{1cc} to spinal cord were increased significantly. At the end of treatment, the V_{95%} of PTV₁ and PTV₂ were decreased by -2.73%±2.82% and -1.88%±1.44%, respectively ($P<0.05$). There were 2 cases in which the V_{95%} of PTV₁ had a decrease more than 5%, with

【收稿日期】2021-10-18

【基金项目】国家自然科学基金(12005316);广东省食管癌研究所科技计划项目(M201505, Q201908);肿瘤精准放疗星火计划临床科研基金(2019-N-11-20)

【作者简介】刘懿梅, 硕士, 技师, 研究方向: 放射治疗剂量学, E-mail: liuym1@sysucc.org.cn

【通信作者】吴德华, 博士, 教授, 研究方向: 肿瘤放射治疗学, E-mail: 18602062748@163.com

a maximum deviation of -9.16%. The D_{mean} to lungs and the D_{1cc} to spinal cord in treatment practice were increased from (17.90±2.78) Gy and (47.04±3.21) Gy to (18.27±3.18) Gy and (49.02±3.96) Gy, respectively, increasing by 1.84%±3.83% and 4.25%±5.72%, respectively, and the difference in the D_{1cc} to spinal cord was statistically significant ($P<0.05$). The number of cases with spinal cord D_{1cc} deviations greater than 3% and 5% was 6 and 5, respectively. The change in the D_{mean} to the heart was trivial. **Conclusion** During radiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma, the prescribed dose coverage rate of target area is decreased, and the radiation doses to lungs and spinal cord are increased in more than 50% cases. Dose evaluation during the course of treatment and the implementation of adaptive radiotherapy at the end of the 10th treatment may have clinical benefits.

Keywords: locally advanced esophageal squamous cell carcinoma; adaptive radiotherapy; target coverage; dose deviation ratio

前言

食管癌是一种常见的消化道恶性肿瘤,居全球恶性肿瘤发病率的第7位,死亡率的第4位,每年全球食管癌新发病例约32万,其中一半以上发生在我国^[1]。我国食管癌的病理类型绝大部分为鳞状细胞癌,早期食管癌缺乏特异性症状,诊断较困难,大部分患者确诊时已为中晚期,仅20%可行根治性切除,其余80%无法手术患者依靠放疗及其他治疗。对不可手术或不愿手术的局部晚期食管癌患者,同步放化疗为标准的治疗模式。随着放疗技术的发展,局部晚期食管癌的5年生存率由传统放疗技术的6%~10%提高到适形调强技术的25%~30%,而其治疗失败的主要原因是局部复发和肿瘤未控^[2-5]。新兴的三维适形放疗(Three-Dimensional Conformal Radiotherapy, 3DCRT)和调强放疗(Intensity-Modulated Radiotherapy, IMRT)等现代先进放疗技术可精确确定和照射肿瘤靶区,在保证肿瘤靶区获得根治剂量的同时,有效降低周围正常组织受照射剂量,从而提高食管癌放疗的效果^[6-8]。然而,食管癌放疗过程存在体位固定重复性较差导致的摆位误差,治疗期间肿瘤退缩和呼吸运动造成肿瘤靶区和危及器官(Organs-at-Risk, OAR)的位移以及内部器官的运动、形变、物理密度和生物改变等,这些不确定因素会导致实际治疗的照射剂量及生物效应与计划设计产生较大的偏差,从而影响疗效^[9-12]。本研究针对上述食管癌精确放疗中存在的问题,于每周第5次治疗结束后重新进行模拟CT扫描、勾画靶区和OAR,计算实际照射剂量并进行形变追踪累加,评估放疗过程中肿瘤退缩、呼吸运动、解剖结构的改变和位移等因素引起的剂量偏差,探讨重新设计和修改放疗计划的必要性和时机,为开展食管癌自适应放疗(Adaptive Radiotherapy, ART)提供参考和指导。

1 材料与方法

1.1 患者选择

本研究纳入2016年1月至2017年3月在中山大学肿瘤防治中心放疗科行根治性同步放化疗的局部晚期食管鳞状细胞癌患者13例,全为男性,确诊时的中位年龄为61岁。7例采用IMRT技术,6例采用3DCRT技术。患者临床基线信息详见表1。肿瘤位于颈段食管者有2例、胸上段5例、胸中段6例。临床分期为III期8例、IVA期2例、IVB期3例。纳入标准为:组织病理学证实为食管鳞状细胞癌;不可手术或拒绝手术的III~IVB期(AJCC/UICC第六版分期);既往未有胸部放疗史;ECOG 0~1分。本研究得到广东省胸部肿瘤防治研究会伦理委员会的批准(NO.201512002),所有入组的患者均签署知情同意书。

表1 患者临床基线信息
Tab.1 Clinical characteristics of patients

患者编号	性别	年龄/岁	TNM分期	肿瘤位置	放疗技术
1	男	56	T4N1M1b	胸中段	IMRT
2	男	62	T4N1M0	胸中段	IMRT
3	男	53	T3N1M1b	胸中段	IMRT
4	男	60	T4N1M1b	胸中段	IMRT
5	男	62	T2N1M1a	胸上段	IMRT
6	男	66	T3N1M0	胸中段	IMRT
7	男	60	T3N1M1a	胸上段	IMRT
8	男	44	T3N1M0	胸中段	3DCRT
9	男	75	T4N1M0	颈段	3DCRT
10	男	54	T4N1M0	胸上段	3DCRT
11	男	67	T3N1M0	胸上段	3DCRT
12	男	64	T3N1M0	胸上段	3DCRT
13	男	61	T3N1M0	颈段	3DCRT

1.2 图像采集

1.2.1 计划CT扫描 采用大孔径16排螺旋CT模拟定位系统(Brilliance Big Bore, Philips Healthcare)进行4DCT扫描获取计划CT。患者取仰卧位并以真空

垫体模固定。CT扫描电压140 kV、电流250 mAs,扫描和重建层厚均为5 mm、层距为3 mm。将获得的患者计划CT图像传输至放疗计划设计系统(Monaco, V5.11, Elekta AB),由放疗医师和剂量师分别进行靶区/OAR勾画和计划设计。

1.2.2 重复模拟CT扫描(1次/周) 于放疗疗程中的第5、10、15、20和25次治疗后当天重复CT扫描,扫描条件和扫描范围与治疗计划CT扫描时一致。将获得的患者重复CT扫描图像传输至放疗计划设计系统,再次勾画靶区和OAR,并计算原放疗计划在重复CT图像上的剂量分布。

1.3 靶区和OAR勾画

由同一名医师在患者的计划CT图像和每周的重复CT图像上勾画靶区与OAR。肿瘤靶区(Gross Tumor Volume, GTV)包括食管原发病灶和阳性淋巴结区域。临床靶区(Clinical Target Volume, CTV₁)包括GTV在左右和前后方向外扩0.5 cm、头脚方向外扩1.5 cm的区域,以及阳性淋巴结站。预防照射区域CTV₂包括食管旁淋巴结和第2、4、7站纵隔淋巴结;颈段和上段食管癌病例的锁骨上区,下段食管癌病例的贲门周围淋巴结、左胃动脉旁及胃小弯周围淋巴结也包括在CTV₂。计划靶区体积(Planning Target Volume, PTV)在CTV₁和CTV₂左右前后方向外放0.5 cm,头脚方向外放1.0 cm得到PTV₁和PTV₂。OAR勾画包括脊髓、心脏和双肺。

1.4 放疗计划设计和疗程中的剂量评估

1.4.1 治疗计划设计 分别采用IMRT和3DCRT两种技术进行计划设计。剂量处方均为PTV₁:64 Gy/32 F;PTV₂:46 Gy/23 F。分两段进行照射,A段计划(PlanA)处方为PTV₁:46 Gy/23 F,PTV₂:46 Gy/23 F;B段计划(PlanB)处方为PTV₁:18 Gy/9 F。剂量学要求:95%处方剂量覆盖95%的PTV,充分考虑正常组织耐量,当靶区剂量覆盖与OAR限量难以平衡时,优先考虑OAR限量。剂量计算应考虑照射区组织密度差异(即肺和骨组织空气密度)给予组织不均匀性校正。

1.4.2 疗程中的剂量评估 在重复CT图像上重新计算原治疗计划的剂量分布。保持原治疗计划设计的等中心位置,将PlanA计划通过QA模式重新计算到第5、10、15和20次治疗后的重复CT图像上,分别生成单次治疗的QA剂量QD_{A2}、QD_{A3}、QD_{A4}和QD_{A5}。然后将PlanB计划重新计算到第20和25次的重复CT图像上,分别生成单次治疗的QA剂量QD_{B5}和QD_{B6}。

1.5 照射剂量累加和比较

假定每周内的治疗剂量分布和第一周内的靶区和器官形变导致的剂量变化均可以忽略。从第二周起,每周使用上周末次治疗后的重复CT重新评估实

际治疗剂量分布,并通过形变配准软件(MIM Vista, V6.6.6)将每周的实际照射剂量进行形变累加计算。将每周的累加实际照射剂量D_{treated}与相应的计划累加剂量D_{planned}进行比较,每周比较两者之间的剂量学差别并评估是否需要调整计划。疗程结束时的总累加剂量可以用式(1)和式(2)表达:

$$D_{treated} = \frac{5}{23} D_{planned} + 5QD_{A2} + 5QD_{A3} + 5QD_{A4} + 3QD_{A5} + 2QD_{B5} + 7QD_{B6}$$

(1)

$$D_{planned} = D_{PlanA} + D_{PlanB}$$

(2)

1.6 放疗过程中靶区和OAR的剂量学变化

1.6.1 靶区的剂量学评价参数 比较每周治疗后实时剂量和原始计划的计划靶区体积(PTV₁和PTV₂)覆盖率(包括V_{98%}和V_{95%})和D_{mean}等。V_{98%}和V_{95%}分别为接受98%和95%处方剂量的PTV体积,V_{98%}和V_{95%}分别为接受98%和95%处方剂量的靶区百分体积;D_{mean}为平均剂量。

1.6.2 OAR的剂量学评价参数 对于串联器官,如脊髓,评价指标为D_{1cc}(1 cc体积所受最大剂量)。对并联型器官如肺和心脏的评价指标为D_{mean}。

1.6.3 剂量偏差比(Dose Deviation Rate, DDR) 每周实际累积受照剂量(D_{treated})与计划剂量(D_{planned})的偏差百分比见式(3):

$$DDR = \frac{(D_{treated,i} - D_{planned,i})}{D_{planned,i}} \times 100\%$$

(3)

其中,D_{treated,i}为器官剂量学参数(i)的实际累积受照剂量;D_{planned,i}为对应器官剂量学参数(i)的计划剂量。

1.6.4 偏差阈值发生分析 对实际治疗剂量的偏差评估中,靶区和OAR分别评价欠剂量(负偏差)和超剂量(正偏差)。根据临床剂量学要求,分别设置肿瘤靶区、OAR每周累积剂量偏差的预警阈值和干预阈值为-3%和-5%(PTV)、+3%和+5%(OAR),并统计偏差大于阈值的病例数。

1.7 统计学方法

利用SPSS 24.0软件,用非参数Wilcoxon带符号秩检验方法进行数据统计学分析,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.2 靶区的剂量学变化

2.2.1 计划靶区体积覆盖率的变化 PTV₁和PTV₂实际治疗的处方剂量覆盖率指标(V_{95%}和V_{98%})随放疗次数的增加均有不同程度的下降。完成第20次治疗时,PTV₁的V_{95%}和V_{98%}分别由计划的95.75%±3.65%和91.15%±5.47%下降到94.55%±3.73%和89.99%±5.52%,平均下降-1.65%±2.09%和-2.35%±2.82%;

PTV₂的V_{95%}和V_{98%}分别由计划的93.12%±4.49%和87.24%±6.82%下降到90.07%±5.27%和82.50%±7.05%,平均下降-3.23%±4.64%和-5.39%±4.16%。全程治疗结束时,PTV₁的V_{95%}和V_{98%}下降到93.12%±3.91%和87.99%±5.17%,平均下降-2.73%±2.82%和-3.32%±4.15%;PTV₂的V_{95%}和V_{98%}下降到97.04%±2.45%和95.97%±3.43%,平均下降-1.88%±1.44%和-1.94%±1.45%。以上所有考察的剂量学参数变化均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 靶区的累加剂量与原计划剂量的比较
Tab.2 Comparison of accumulated target dose with that in the original plan

靶区	前10次	前15次	前20次	前25次	治疗结束
PTV ₁					
D _{mean}	-0.02%±0.28%	-0.29%±1.36%	-0.22%±1.01%	-0.13%±0.85%	-0.01%±0.78%
V _{95%}	-0.72%±1.43%*	-1.30%±2.16%	-1.65%±2.09%*	-2.14%±2.62%**	-2.73%±2.82%*
V _{98%}	-1.57%±2.46%*	-1.68%±3.04%*	-2.35%±2.82%*	-2.37%±3.98%	-3.32%±4.15%*
PTV ₂					
D _{mean}	-0.24%±0.44%	-0.73%±1.34%*	-0.78%±1.03%*	-0.56%±0.21%	-0.21%±1.11%
V _{95%}	-1.67%±2.27%*	-3.30%±3.00%*	-3.23%±4.64%*	-2.49%±1.78%**	-1.88%±1.44%**
V _{98%}	-2.27%±2.76%*	-3.84%±3.68%*	-5.39%±4.16%*	-3.32%±2.48%**	-1.94%±1.45%**

*表示与计划剂量比较, $P<0.05$,**表示与计划剂量比较, $P<0.001$,Wilcoxon带符号秩检验

2.2.2 靶区剂量学偏差阈值分析 针对计划靶区体积PTV₁和PTV₂,对13例患者每周的累积剂量进行评估,分别统计D_{mean}、V_{95%}和V_{98%}的负偏差大于3%和5%的病例数(表3)。PTV₁和PTV₂的D_{mean}在前15次治疗后均有1例患者的实际治疗剂量偏差超出-3%,分别达到-4.48%(PTV₁)和-4.63%(PTV₂)。在第10次治疗后,PTV₁的处方剂量覆盖率参数V_{95%}和V_{98%}分别有1例和2例出现大于5%的负偏差,最大偏差分别为-5.31%(V_{95%})和-7.14%(V_{98%});PTV₂的处方剂量覆盖率有2例发生大于5%的负偏差,最大偏差分别

为-8.33%(V_{95%})和-9.97%(V_{98%})。前20次治疗后,PTV₁和PTV₂的V_{95%}负偏差超出3%的分别有4例和7例,负偏差超出5%的分别有1例和5例。随着二段推量计划PlanB的执行,PTV₂的处方剂量覆盖率有所提升,至全程治疗结束时,仅有2例患者的V_{95%}发生超出3%的负偏差,4例患者的V_{98%}发生超过3%的负偏差;但是PTV₁的处方剂量覆盖率仍在不断降低,至治疗结束时,其V_{95%}和V_{98%}仍有2例和4例负偏差超出了5%的临床干预阈值,最大偏差分别达到-9.16%(V_{95%})和-11.44%(V_{98%})。

表3 计划靶区剂量学偏差阈值分析
Tab.3 Threshold analysis on dosimetric deviations of PTV

计划靶区	D _{mean}			V _{95%}			V _{98%}		
	>3%	>5%	最大偏差	>3%	>5%	最大偏差	>3%	>5%	最大偏差
PTV ₁									
前10次	0	0	NA	1	1	-5.31%	2	2	-7.14%
前15次	1	0	-4.48%	2	1	-7.06%	4	2	-9.46%
前20次	1	0	-3.19%	4	1	-6.61%	5	2	-8.60%
前25次	0	0	-2.37%	4	2	-8.40%	5	3	-10.63%
治疗结束	0	0	0	5	2	-9.16%	6	4	-11.44%
PTV ₂									
前10次	0	0	NA	2	2	-8.33%	3	2	-9.97%
前15次	1	0	-4.63%	6	3	-9.94%	7	3	-12.14%
前20次	1	0	-3.42%	7	5	-9.38%	10	6	-11.33%
前25次	0	0	-2.64%	2	2	-6.45%	4	3	-8.39%
治疗结束	0	0	-2.12%	2	0	-4.86%	4	0	-4.86%

NA表示无大于阈值偏差的值

2.3 OAR 的剂量学变化

2.3.1 OAR 剂量学参数变化和偏差比较 随着放疗的进行,心脏 D_{mean} 的偏差不明显,但双肺 D_{mean} 和脊髓 D_{1cc} 的实际受照剂量逐渐大于计划剂量。至放疗结束时,相对于计划剂量,双肺 D_{mean} 和脊髓 D_{1cc} 实际受照剂

量分别从计划值 (17.90 ± 2.78) Gy 和 (47.04 ± 3.21) Gy 增加至 (18.27 ± 3.18) Gy 和 (49.02 ± 3.96) Gy;DDR 分别为 $1.84\%\pm3.83\%$ 和 $4.25\%\pm5.72\%$,其中脊髓 D_{1cc} 受照剂量增加明显且有统计学意义 ($P<0.05$)。详见图 1 和表 4。

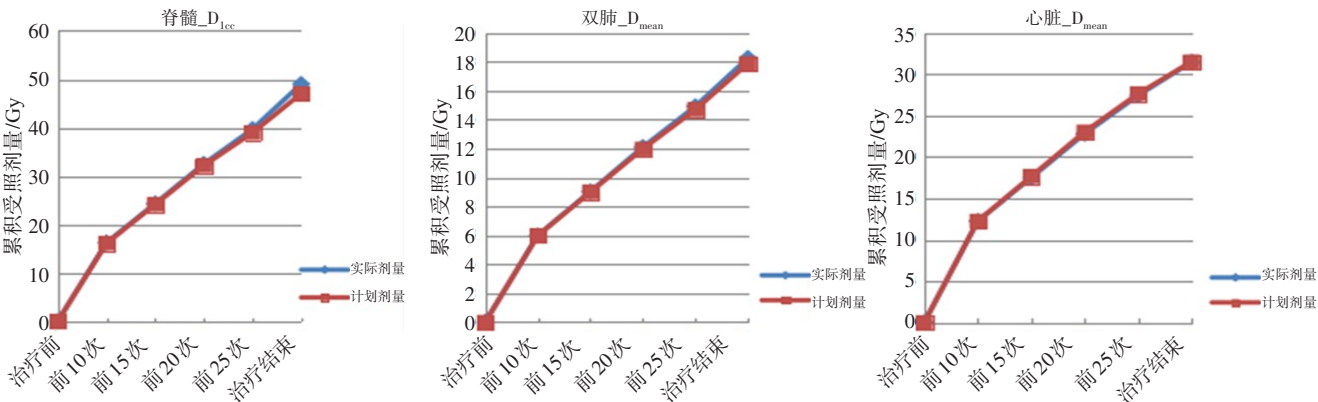


图1 食管癌放疗中OAR剂量参数的平均变化趋势
Fig.1 Average change trend of organs-at-risk dose parameters during radiotherapy for esophageal carcinoma

表4 OAR剂量的偏差百分比

Tab.4 Dose deviation rate of organs-at-risk dose

OAR	剂量学参数	第10次治疗后	第15次治疗后	第20次治疗后	第25次治疗后	治疗结束
心脏	D_{mean}	$-0.14\%\pm2.24\%$	$-0.95\%\pm3.62\%$	$-1.04\%\pm4.06\%$	$-0.70\%\pm4.27\%$	$-0.13\%\pm3.84\%$
双肺	D_{mean}	$0.14\%\pm0.76\%$	$0.52\%\pm2.11\%$	$1.03\%\pm3.26\%$	$1.47\%\pm3.61\%$	$1.84\%\pm3.83\%$
脊髓	D_{1cc}	$0.09\%\pm1.46\%$	$0.65\%\pm3.03\%$	$1.02\%\pm3.13\%$	$1.94\%\pm3.67\%$	$4.25\%\pm5.72\%^*$

*表示与计划剂量比较, $P<0.05$, Wilcoxon带符号秩检验

2.3.2 OAR 剂量学偏差阈值分析 针对双肺 D_{mean} 、脊髓 D_{1cc} 和心脏 D_{mean} ,对 13 例患者每周的累积剂量进行评估,分别统计正偏差发生大于 3% 和 5% 的病例数(表 5)。在前 15 次治疗后,双肺 D_{mean} 和脊髓 D_{1cc} 均有 1 例患者出现大于 5% 的正偏差,分别为 5.20% 和 5.09%。随着放疗的进行,其偏差越来越大,至放

疗结束,最大偏差分别达到 13.35% 和 15.21%。其中,心脏 D_{mean} 在治疗 20 次后出现 1 例偏差大于 5% 的病例。随着治疗的进行,脊髓 D_{1cc} 的偏差越来越大,且偏差大于 3% 和 5% 的病例数不断增加,至治疗结束时,分别增加到 6 例(接近 50% 的病例数)和 5 例。

表5 OAR 剂量学偏差阈值分析

Tab.5 Threshold analysis on dosimetric deviations of organs-at-risk

治疗时间	双肺 D_{mean}			脊髓 D_{1cc}			心脏 D_{mean}		
	>3%	>5%	最大偏差	>3%	>5%	最大偏差	>3%	>5%	最大偏差
治疗前	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前10次	0	0	NA	1	0	3.22%	1	0	3.74%
前15次	1	1	5.20%	4	1	5.09%	2	0	4.96%
前20次	1	1	10.56%	4	1	5.31%	1	1	5.74%
前25次	1	1	12.56%	5	3	7.74%	1	1	6.38%
治疗结束	3	1	13.35%	6	5	15.21%	1	1	6.27%

NA 表示无大于阈值偏差的值

3 讨论

既往的研究显示放疗过程中多种不确定因素可导致靶区剂量的降低和脊髓、肺、心脏等OAR的过度照射,分次治疗内的不确定因素有解剖结构的位移^[13-14]、内部器官运动形变以及正常的呼吸运动等^[15-16],分次治疗间的不确定因素包括摆位误差^[17]、肿瘤退缩或进展^[18]、因体质量下降致骨性标志位置的变化等^[19]。图像引导放疗(Imaging-Guided Radiotherapy, IGRT)是继3DCRT和IMRT之后一项新兴的放疗技术,在治疗前或治疗中利用各种影像设备如电子射野影像系统(Electronic Portal Imaging Device, EPID)、千伏级锥形束CT(Cone Beam CT, CBCT)、兆伏级CT(Megavoltage Computed Tomography, MVCT)等对肿瘤及正常器官进行实时的监控,通过与模拟定位CT图像比较,必要时通过位置校正来引导本次治疗或后续分次治疗,可以在一定程度上减少剂量误差。然而,IGRT技术并不能完全避免因形变和器官相对位置改变等导致的靶区和OAR剂量误差。在IGRT基础上,Yan等^[20]提出ART的概念,经过20余年的研究发展,ART技术已逐步成熟并开始应用于临床。ART主要目标是在患者治疗过程中通过引导图像评判患者解剖和生理变化,分析分次治疗与原计划设计之间的差异,及时修改或重新计划,指导后续分次治疗,实现高度精确的个体化放疗,包括离线ART和在线ART两种方式。ART在前列腺癌^[21-23]、膀胱癌^[24-25]、头颈部恶性肿瘤^[26-27]的治疗效果已被初步证实。Nuvier等^[21]对19例前列腺癌患者采用离线ART,结果显示CTV-PTV的外扩边界可从10 mm缩至7 mm,PTV体积减少30%,前列腺的靶区剂量覆盖率并未减少,而直肠 D_{mean} 可以得到降低。Brabbins等^[22]将ART应用于280例前列腺患者,通过每周根据疗程中的CT图像和电子射野成像引导再计划设计,在不增加生殖泌尿系统和胃肠道毒性的情况下,使前列腺的总剂量得到安全提升。Burridge等^[24]通过kV-CBCT引导在线ART治疗20例膀胱癌患者,可使PTV外扩边界从15 mm安全地减少至10 mm,显著地减少了患者接受高剂量的小肠体积。Ahn等^[26]对23例头颈部恶性肿瘤患者IMRT的第11、22和33次治疗时重新进行模拟CT扫描,发现部分患者的PTV处方剂量覆盖率明显下降或脊髓、脑干、腮腺等OAR的受照剂量超出临床限制值,有65%(15/23)的病例需要在治疗中段进行重新计划干预。

目前针对食管癌ART的研究报道仍很少。Hawkins等^[28]利用CBCT引导的离线ART技术,通过治疗首周的4次CBCT及此后每周一次的CBCT进行评估,并根据评估结果分别进行两次计划修正,结果显示PTV体积平均减少了51.6%,同时PTV的处方剂量覆盖率 $V_{95\%}$ 由95.6%提高到96.8%,而肺 V_{20} 和心脏 D_{mean} 也显著减少(15.6 Gy vs 10.2 Gy 和 26.9 Gy vs

20.7 Gy)。同样地,Sriram等^[29]报道了kV-CBCT引导的食管癌ART可显著降低双肺和心脏的受照剂量。

CBCT图像的低对比度分辨率和较低空间分辨率对靶区和正常组织器官的精确勾画产生一定的困难,故本研究没有采用CBCT引导方式,而是在每周第5次治疗结束后重新进行模拟CT扫描及勾画,通过形变软件对剂量进行追踪累加,得到接近真实的实际治疗剂量分布,并与原始计划进行比较,评估治疗过程中肿瘤靶区和OAR的剂量学变化,探讨ART的必要条件和时机。我们的前期研究结果显示,放疗第一周(5次治疗后)后靶区体积改变不明显,随后每周的靶区体积明显逐渐退缩^[30]。放疗40 Gy(20次治疗后)时与放疗前比较,GTV体积平均缩小29.21%,CTV₁缩小10.34%,之后肿瘤体积缩小的速度减缓。随着靶区体积的缩小,其中心点的位移矢量 ΔD 变大,而OAR几何中心到放疗计划等中心的间距则变小。第四周治疗结束后(40 Gy),GTV、CTV₁几何中心的平均偏差 ΔD 分别为(0.74±0.36) cm和(0.71±0.35) cm。因此建议在第2~4周进行IGRT,并评估其剂量学变化,决定是否需要重新计划。结合前期研究基础,本研究对食管癌放疗的剂量学变化进行分析,结果显示肿瘤靶区PTV₁和PTV₂的处方剂量覆盖率($V_{95\%}$ 和 $V_{98\%}$)随着放疗的进行均有不同程度的下降。值得注意的是,在20次治疗后,PTV₁的平均处方剂量覆盖率仅为94.55%,未能达到临床治疗的需要($V_{95\%}>95\%$)。Nyeng等^[31]指出在食管癌放疗过程中由于分次治疗间解剖结构的位移导致部分患者出现靶区覆盖率下降以及心脏受量增加,提出当疗程中CTV的 $V_{95\%}$ 下降>1%或PTV的 $V_{95\%}$ 下降>3%时,应该选择ART进行及时的计划调整。此外,本研究统计了入组病例中PTV剂量发生负偏差大于3%和5%的例数,结果显示,在前10次治疗后,分别有1例的PTV₁和2例的PTV₂发生了 $V_{95\%}$ 的负偏差超出5%的情形,分别达到-5.31%和-8.33%;15次治疗后,PTV₁和PTV₂的 $V_{95\%}$ 分别有2例和6例负偏差超出3%,1例和3例的负偏差超过5%;20次治疗后,PTV₁和PTV₂的 $V_{95\%}$ 负偏差大于3%的例数分别增加到4例和7例(超过总例数13例的50%),并且负偏差超出5%的例数分别为1例和5例,PTV₂的 $V_{95\%}$ 最大负偏差甚至达到接近于10%(-9.38%)。这个结果提示我们,在食管癌放疗的整个疗程中,从第10次到第20次之间,可能需要借助在线影像进行患者的几何位置和剂量学偏差验证,评估是否需要进行ART的再计划,以保证患者的靶区得到足够的剂量覆盖。

本研究的结果显示,放疗过程中双肺 D_{mean} 和脊髓 $D_{1\text{cc}}$ 也有不同程度的增加,其中脊髓 $D_{1\text{cc}}$ 的变化具有统计学意义($P<0.05$)。15次治疗后,双肺 D_{mean} 和脊髓 $D_{1\text{cc}}$ 均有1例患者发生大于5%的正偏差;随着治疗次数的增加,发生OAR剂量正偏差的例数也更多,尤其是脊髓 $D_{1\text{cc}}$ 的偏差越来越大,且正偏差大于3%和5%的病例数

不断增加。至治疗结束, D_{1cc} 正偏差大于3%和5%的例数分别增加到6例和5例。提示在治疗15次后应评估患者OAR的剂量学偏差,必要时修改计划以防止重要OAR受到过量照射而出现并发症。

食管癌放疗过程中因靶区体积退缩、靶区几何中心点发生位移等可能导致靶区剂量覆盖率下降以及OAR受照剂量增加。实施ART可以减少这种偏差,但最佳的ART时间节点目前尚无定论。Karaca等^[32]选择在第15和25次(放疗共约36次)进行ART的计划调整;Ahn等^[26]重复扫描CT的时间节点为第11、22和33次(共33次)。本研究中,靶区剂量覆盖率以及脊髓 D_{1cc} 和双肺 D_{mean} 几乎都在第2~3周治疗结束后才出现明显变化,故采取ART评估的时机是第10次治疗后,重新计划的时间节点可为第3或4周结束时,即第15或20次放疗结束时(共32次)。

本研究存在着一定的局限性,目前获得的样本量还较少,且为单中心治疗经验,结果仍需要大样本量的多中心临床试验进一步验证。后续将进一步开展ART的对照研究,对ART计划的剂量优势作进一步的深入评估,并对临床疗效和并发症评估开展相应的随访研究。

4 结 论

局部晚期食管鳞癌放疗过程中可能出现靶区剂量覆盖率的明显下降及脊髓、肺等OAR实际受照剂量增加等情况,建议在治疗10次后实施影像和剂量学评价,必要时进行计划调整,以保证靶区剂量覆盖的同时,降低OAR的受照剂量增加的风险。

【参考文献】

- [1] 王绿化,朱广迎,郎锦义,等.肿瘤放疗学[M].北京:人民卫生出版社,2016.
- [2] WANG L H, ZHU G Y, LANG J Y, et al. Radiation oncology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016.
- [3] EARLAM R, CUNHA-MELO J R. Oesophageal squamous cell carcinomas: II. A critical view of radiotherapy[J]. Br J Surg, 1980, 67(7): 457-461.
- [4] AL-SARRAF M, MARTZ K, HERSKOVIC A, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(1): 277-284.
- [5] COOPER J S, GUO M D, HERSKOVIC A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group[J]. JAMA, 1999, 281(17): 1623-1627.
- [6] MINSKY B D, PAJAK T F, GINSBERG R J, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(5): 1167-1174.
- [7] NICOLINI G, GHOSH-LASKAR S, SHRIVASTAVA S K, et al. Volumetric modulation arc radiotherapy with flattening filter-free beams compared with static gantry IMRT and 3D conformal radiotherapy for advanced esophageal cancer: a feasibility study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 84(2): 553-560.
- [8] FAKHRIAN K, OECHSNER M, KAMPFER S, et al. Advanced techniques in neoadjuvant radiotherapy allow dose escalation without increased dose to the organs at risk: planning study in esophageal carcinoma[J]. Strahlenther Onkol, 2013, 189(4): 293-300.
- [9] WELSH J, PALMER M B, AJANI J A, et al. Esophageal cancer dose escalation using a simultaneous integrated boost technique[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(1): 468-474.
- [10] CHEN Y J, HAN C, LIU A, et al. Setup variations in radiotherapy of esophageal cancer: evaluation by daily megavoltage computed tomographic localization[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 68(5): 1537-1545.
- [11] YAMASHITA H, HAGA A, HAYAKAWA Y, et al. Patient setup error and day-to-day esophageal motion error analyzed by cone-beam computed tomography in radiation therapy[J]. Acta Oncol, 2010, 49(4): 485-490.
- [12] HAN C, SCHIFFNER D C, SCHULTHEISS T E, et al. Residual setup errors and dose variations with less-than-daily image guided patient setup in external beam radiotherapy for esophageal cancer[J]. Radiother Oncol, 2012, 102(2): 309-314.
- [13] PATEL A A, WOLFGANG J A, NIEMIERKO A, et al. Implications of respiratory motion as measured by four-dimensional computed tomography for radiation treatment planning of esophageal cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 74(1): 290-296.
- [14] JIN P, HULSHOF M C, DE JONG R, et al. Quantification of respiration-induced esophageal tumor motion using fiducial markers and four-dimensional computed tomography[J]. Radiother Oncol, 2016, 118(3): 492-497.
- [15] FUKADA J, HANADA T, KAWAGUCHI O, et al. Detection of esophageal fiducial marker displacement during radiation therapy with a 2-dimensional on-board imager: analysis of internal margin for esophageal cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85(4): 991-998.
- [16] SEKII S, ITO Y, HARADA K, et al. Intrafraction esophageal motion in patients with clinical T₁N₀ esophageal cancer[J]. Rep Pract Oncol Radiother, 2018, 23(5): 398-401.
- [17] COHEN R J, PASKALEV K, LITWIN S, et al. Esophageal motion during radiotherapy: quantification and margin implications[J]. Dis Esophagus, 2010, 23(6): 473-479.
- [18] WANG J, LIN S H, DONG L, et al. Quantifying the interfractional displacement of the gastroesophageal junction during radiation therapy for esophageal cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(2): e273-e280.
- [19] WANG J Z, LI J B, WANG W, et al. Changes in tumour volume and motion during radiotherapy for thoracic oesophageal cancer[J]. Radiother Oncol, 2015, 114(2): 201-205.
- [20] WANG J Z, LI J B, WANG W, et al. Detection of interfraction displacement and volume variance during radiotherapy of primary thoracic esophageal cancer based on repeated four-dimensional CT scans[J]. Radiat Oncol, 2013, 8(1): 224.
- [21] YAN D, VICINI F, WONG J, et al. Adaptive radiation therapy[J]. Phys Med Biol, 1997, 42(1): 123-132.
- [22] NUVER T T, HOOGEEMAN M S, REMEIJER P, et al. An adaptive off-line procedure for radiotherapy of prostate cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 67(5): 1559-1567.
- [23] BRABINS D, MARTINEZ A, YAN D, et al. A dose-escalation trial with the adaptive radiotherapy process as a delivery system in localized prostate cancer: analysis of chronic toxicity[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 61(2): 400-408.
- [24] YAN D, LOCKMAN D, BRABINS D, et al. An off-line strategy for constructing a patient-specific planning target volume in adaptive treatment process for prostate cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 48(1): 289-302.
- [25] BURRIDGE N, AMER A, MARCHANT T, et al. Online adaptive radiotherapy of the bladder: small bowel irradiated-volume reduction[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(3): 892-897.
- [26] POS F J, HULSHOF M, LEBESQUE J, et al. Adaptive radiotherapy for invasive bladder cancer: a feasibility study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(3): 862-868.
- [27] AHN P H, CHEN C C, AHN A I, et al. Adaptive planning in intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancers: single-institution experience and clinical implications[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 80(3): 677-685.
- [28] SCHWARTZ D L, GARDEN A S, THOMAS J, et al. Adaptive radiotherapy for head-and-neck cancer: initial clinical outcomes from a prospective trial[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(3): 986-993.
- [29] HAWKINS M A, BROOKS C, HANSEN V N, et al. Cone beam computed tomography-derived adaptive radiotherapy for radical treatment of esophageal cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 77(2): 378-383.
- [30] SRIRAM P, SYAMKUMAR S A, KUMAR J S, et al. Adaptive volumetric modulated arc treatment planning for esophageal cancers using cone beam computed tomography[J]. Phys Med, 2012, 28(4): 327-332.
- [31] LIU Y, PENG Y, LI Q, et al. Computed tomography-based evaluation of volume and position changes of the target region and organs at risk during radiotherapy for esophageal cancer: a pilot study[J]. Front Oncol, 2021, 11: 702400.
- [32] NYENG T B, NORDSMARK M, HOFFMANN L. Dosimetric evaluation of anatomical changes during treatment to identify criteria for adaptive radiotherapy in oesophageal cancer patients[J]. Acta Oncol, 2015, 54(9): 1467-1473.
- [33] KARACA S, KIRLI M. Adaptive radiation therapy for cervical esophageal cancer: dosimetric and volumetric analysis[J]. J Gastroint Oncol, 2019, 10(3): 506-512.

(编辑:谭斯允)