

呼吸动度对食管癌靶区影响及呼吸运动管理策略

刘 慧^{1,2}, 付 雅^{1,2}, 皈 燕¹, 阳华东¹, 柳 弥¹

(1. 川北医学院附属医院肿瘤科, 四川 南充 637000;

2. 川北医学院临床医学系, 四川 南充 637000)

摘要:食管癌放疗期间由于自主和不自主运动,各器官位置常与定位时有区别,使计划靶区和实际靶区剂量吻合程度误差增大。食管因其自身结构及解剖特点,靶区位置变化受多种因素影响,以呼吸运动影响最为显著。呼吸运动可导致靶区漏照、正常组织受照射量过大等问题,导致肿瘤局部控制率降低,增加放疗副作用,因此呼吸运动管理尤为重要。呼吸运动管理分为被动管理和主动管理技术,前者为靶区的外扩,后者包括压腹、呼吸门控以及肿瘤跟踪技术,可从不同方面实现肿瘤的“精准放疗”。本文主要就食管癌放疗中呼吸动度的影响和呼吸运动管理作一综述,以期为该病的临床治疗提供帮助。

关键词:食管癌;放疗治疗;呼吸运动管理

中图分类号:R735.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.12.022

文章编号:1006-1959(2022)12-0093-04

Effect of Respiratory Movement on Esophagus Cancer Target Volume and Respiratory Motility Management Strategy

LIU Hui^{1,2}, FU Ya^{1,2}, GUI Yan¹, YANG Hua-dong¹, LIU Mi¹

(1. Department of Oncology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China;

2. Department of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

Abstract: During radiotherapy for esophageal cancer, due to voluntary and involuntary movement, the position of each organ is often different from that of positioning, which increases the error of dose coincidence between the planned target area and the actual target area. Because of its own structure and anatomical characteristics, esophageal target location changes are affected by many factors, especially respiratory movement. It causes problems such as missed radiation in the target area and excessive radiation exposure to normal tissues, which can reduce local control rate, and increase the side effects of radiotherapy. Therefore, respiratory movement management is particularly important. Respiratory motion management is divided into passive management and active management technology. The former is the expansion of the target area, and the latter includes abdominal compression, respiratory gating and tumor tracking technology, which can realize "precision radiotherapy" of tumors from different aspects. This article mainly reviews the influence of respiratory motility and respiratory movement management in radiotherapy for esophageal cancer, in order to provide help for clinical treatment of the disease.

Key words: Esophageal cancer; Radiotherapy; Respiratory exercise management

根据 GLOBOCAN 2018 数据显示,2018 年食管癌发病率排名第 7,死亡率排名第 6。在我国,食管癌新发病例及死亡病例率均占全球新发病例及死亡病例一半以上^[1]。虽然近年来我国食管癌的发病率有所下降,但死亡率较高,患者 5 年生存率仍低于 30%^[2,3]。多数食管癌患者就诊时已属晚期,甚至已发生远处转移,失去手术机会而选择放化疗^[4]。放射治疗在食管癌术前、术后、根治性放疗中发挥着重要作用^[5,6]。但食管处于胸腔深处,自身蠕动、摆位误差、心脏搏动、呼吸运动可增加食管癌的放疗难度,并增加计划靶体积,上述因素中以呼吸运动影响相对更明显^[7-9]。呼吸运动对靶区的勾画带来影响,同时增加放疗实施过程中的不确定性,因此,呼吸运动管理尤为重要。本文主要就食管癌放疗中呼吸动度的影响和呼吸运动管理进行综述,报道如下。

1 呼吸动度与食管癌靶区

1.1 呼吸运动对食管癌靶区位移的影响 食管癌靶区位置受呼吸动度影响,国内外已有多项研究使用基准标记对此进行验证。在运用标记定量分析呼吸过程中食管移动情况方面,Doi Y 等^[9]研究指出,在自由呼吸过程中,在右左、前后、上下方向第 95 百分位的食管位置运动在上段分别为 3.5、2.3、6.5 mm,中段分别为 1.5、2.1、8.3 mm,下段及食管胃结合部分别为 3.5、4.2、12.6 mm。使用屏气技术在锥形束计算机断层扫描 (cone beam computed tomography, CBCT) 间期测量食管癌位置在右左、前后、上下方向第 95 百分位位移在上段分别为 1.9、1.4、1.9 mm,中段分别为 1.5、1.4、4.5 mm,下段及食管胃结合部分别为 2.5、3.1、4.1 mm。提示食管癌在前后、左右、上下方向均有位移,其中上下方向移动度最大。Jin P 等^[10]使用标记和 4D-CT 呼吸诱导对食管肿瘤运动的定量分析,标记物运动的峰-峰的中值(四分位数)在左右、前后、上下方向分别为:近端食管癌为 1.5(0.5)、1.6(0.5)、2.9(1.4)mm,中段食管癌为 1.5(1.4)、1.4(1.3)、3.7(2.6)mm,远端食管癌为 2.6(1.3)、3.3(1.8)、5.4(2.9)mm,近胃处食管癌为 3.7(2.1)、5.3

基金项目:川北医学院科研发展青年项目(编号:CBY20-QA-Y05)

作者简介:刘慧(1994.8-),女,四川眉山人,硕士研究生,主要从事肿瘤学方向的研究

通讯作者:柳弥(1964.9-),男,四川渠县人,硕士,主任医师,硕士生导师,主要从事肿瘤内科方向的研究

(1.8)、8.2(3.1)mm,与前者结果类似。郭金栋等^[11]通过对食管癌患者在超声引导下植入钛夹,在平静呼吸时相,在左右、前后、上下方向钛夹移动中值分别为2.0(0.4~5.6)、2.3(0.6~9.0)、7.5(0.7~14.0)mm,在屏气状态下,上述各方向分别为1.1(0.2~3.3)、1.5(0.3~3.7)、1.5(0.2~3.3)mm,屏气状态下钛夹移动度小于自由呼吸时相。食管癌肿瘤靶区在各横断面上移位方向有所差异,且在吸气时相,靶区总体向左、前及头方向移位,以头脚方向最明显,个体差异性明显^[12,13]。

1.2 呼吸运动对食管癌靶区体积的影响 多项研究表明,呼吸运动对靶区体积也有影响。张颖等^[14]对食管癌患者在同一定位CT扫描时分别行三维CT(three dimensional CT,3DCT)、四维CT(four dimensional CT,4DCT)扫描,并将3DCT计划复制于4DCT图像,3D计划与4D计划靶体积的中位数(四分位间距)分别为PTV_{3D}和PTV_{4D}:175.67 vs 195.19(127.74 vs 150.80)cm³,GTV:42.43 vs 52.23(34.74 vs 43.12)cm³,差异有统计学意义($P<0.05$)。呼吸运动引起食管癌靶区体积变化明显,若不增加靶区外扩范围,势必发生靶区漏照情况。与GTV_{4D}相比,GTV_{3D}中有9.1%~24.1%的周围正常组织受到不必要的照射,而4DCT中有10.5%~34.5%的GTV会被漏照^[15]。鞠永健等^[16]研究中,吸气相GTV₁体积为(141.3±53.7)cm³,呼气相GTV₂体积为(123.9±50.4)cm³,吸气与呼气融合后靶区GTV₃体积为(158.2±57.7)cm³,GTV₁与GTV₂体积差异幅度范围约1.27%~44.93%,差异有统计学意义($P<0.05$),该研究认为GTV₃可较好地校正呼吸运动导致的靶区移动所致影响,采用4D-CT模拟定位技术有利于食管癌精确放疗的实施。在杨艳等^[12]研究中,吸气末与呼气末时相GTV体积中位数分别为13.38(4.14~133.25)cm³和12.03(4.75~138.56)cm³,但差异无统计学意义($P=0.313$)。可能与入组对象为颈段至中段食管癌及使用了真空垫加热塑体膜同时固定患者体位导致呼吸运动受限有关。

1.3 呼吸运动对食管癌靶区剂量的影响 张颖等^[14]研究中,3D-CT计划下V₉₀、V₉₅、V₁₀₀分别为(99.99±0.03)%、(99.79±0.26)%、(95.69±0.94)%,将3D-CT计划平移至4D-CT图像后计划得出V₉₀、V₉₅、V₁₀₀分别为(97.19±3.78)%、(95.17±6.20)%、(88.62±9.84)%,平移后的靶区剂量明显低于原3D-CT计划($P<0.05$)。霍俊杰等^[17]在自由呼吸、吸气末屏气和呼气末屏气状态下选取剂量参数D₁₀₀、D₉₅、D₉₀和体积参数V₁₀₀、V₉₅、V₉₀,在GTV中上述参数均以吸气末最高,PTV中以自由呼吸时相D₉₅、V₉₅最高,CTV中以吸气末D₉₅和自由呼吸时相V₉₅最高,差异有统计学

意义($P<0.05$),以常规标准外扩食管中段癌靶区,呼吸运动导致的靶区移位引起的剂量变化可达到临床治疗要求,但该研究入组人群为食管中段癌,且人数不多,或许代表性不佳。同样说明食管癌靶区剂量受呼吸运动影响。另外,呼吸运动对食管癌放疗中心肺剂量评估亦有所影响。若无4DCT,对患者进行呼吸训练后行多次图像采集,选择适当的放疗计划图像,或许可增加心肺剂量评估的可靠性^[18]。

2 呼吸运动管理

呼吸运动引起上腹部和胸廓器官内运动,造成放疗成像模糊、辐射剂量测定不均匀,与适当治疗程序相冲突^[19]。呼吸运动对食管癌靶区位置、体积和剂量影响较大,难以达到“精准放疗”要求。美国医学物理学家协会(American Association of Physicists in Medicine,AAPM)在第76号工作组报告中提到,对所有肿瘤部位与呼吸运动有关的患者均应进行肿瘤运动测量,且当肿瘤位移>5 mm时,应考虑采用呼吸运动管理方法减弱呼吸运动^[20]。事实上,在放射治疗中已经开发了多种策略管理呼吸诱导的肿瘤和器官运动,包括被动及主动管理策略。前者主要为肿瘤内靶区的外扩,后者包括腹部加压技术、屏气技术以及动态肿瘤跟踪技术^[21]。

2.1 被动管理策略 被动管理策略主要为肿瘤内靶区体积的外扩。4D-CT还未用于治疗计划时,需量化呼吸运动导致食管位移及补偿呼吸运动所需边缘。肿瘤内靶区(internal target volume,ITV)指由于呼吸或器官运动或照射中临床靶体积(clinical target volume,CTV)体积和形状变化所引起的CTV边界运动的范围,由CTV外扩一定边界形成。ITV可指导调强放射治疗中考虑器官运动造成的靶区边缘位置变化,并在三维空间规划中设置误差。个体化制定ITV,轴向和径向ITV边缘分别确定,可较好地达到精准放疗要求^[22]。临床上勾画食管癌ITV时,颈段病灶受呼吸运动影响相对较小,可均匀外扩;而上段、中段病灶则不均匀外扩,头脚方向外扩范围应大于前后、左右方向^[1]。目前,基于4D-CT测量的呼吸运动导致的食管癌靶区的位移是确定食管癌ITV外扩边界值依据^[23]。采用4D-CT勾画ITV,可使PTV扩大范围合理化,保证靶区边界的情况下减小照射体积^[24]。

2.2 主动管理策略

2.2.1 腹部加压技术 腹部加压表现为增加腹部外力,从而限制肿瘤运动,目前较常用于立体定向放疗。立体定向放疗可对靶区进行高剂量放疗,但对周围正常组织放射性较低^[25]。在肺癌、肝癌等肿瘤放疗中应用较多,在食管癌治疗中应用相对较少。若将此技术应用于食管癌放疗,或将降低放射性食管炎、放

射性肺炎发生率。

2.2.2 屏气技术(呼吸控制技术) 呼吸门控技术分同步呼吸放疗技术和呼吸控制技术,可与屏气技术合用。屏气技术可将呼吸引起的器官运动幅度降至最低,较常用的屏气技术有主动呼吸控制技术(active breathing control,ABC)和深吸气屏气技术(deep inspiratory breath hold,DIBH)^[26]。通过选择适宜的呼吸控制技术可初步缩小靶区移动度,提高放疗精确度^[27]。ABC 技术原理为在定位和治疗过程中,控制患者吸气后屏气,使胸廓和器官暂时静止,从而控制呼吸运动对靶区造成的影响^[28]。胸腹部肿瘤放疗过程中,呼吸运动可能导致危及器官受量增加,呼吸控制技术可用于减小器官内边缘,降低呼吸运动的影响^[29]。同时,呼吸门控技术可将治疗调整到适应自由呼吸模式,将有益于肺癌和某些类型乳腺癌^[9]。DIBH 状态下,胸廓扩张将直接增加肺总体积密度降低,且肿瘤近乎静止且与周围组织器官保持相对固定的位置关系,有效降低危及器官的受量^[30]。然而,DIBH 需患者配合及医师的精力,患者的积极性与依从性与该技术的实施效果密切相关,后期日常放疗期间是否能遵循该技术要求仍为一大难题。

2.2.3 肿瘤跟踪技术 实时肿瘤跟踪技术指在放射治疗过程中利用技术手段实现实时跟踪肿瘤,实时追踪肿瘤位置与初始位置比较,通过调整照射野使其中心与肿瘤中心保持相对静止,从而补偿运动误差。随着放射治疗技术的发展,实时肿瘤跟踪技术或将成为解决呼吸运动最有潜力的方法^[31]。Matsuo Y 等^[32]指出,与传统的运动管理方法相比,基于直线加速器的动态肿瘤跟踪技术可使计划靶体积(PTV)减小 30%~35%,使危及器官受照量减少 20%~30%,同时保持 GTV 达到所需剂量。动态肿瘤跟踪技术通过使用动态多叶准直器或安装有可平移或倾斜旋转的直线加速器等,可动态地重新定位与肿瘤位置相关的光束。即使是在非常快速地相移运动模式,动态肿瘤跟踪技术也可使剂量分布达到与静态条件相似程度,或许是目前减小肿瘤治疗边缘大小最复杂和最有效的技术^[33]。王艳等^[34]基于双目视觉的呼吸运动跟踪技术可保持较好的实时性、稳定性和测量精度,提高放疗精确性。然而从肿瘤信息的获取到射野调整之间,存在系统延迟,虽延迟时间不长,但补偿系统延迟仍有必要,解决此类问题较好的办法是通过数学算法预测肿瘤运动位置^[35]。目前方法有线性回归法、神经网络法、核密度估计法、支持向量回归法及基于记忆学习法^[36]。

2.2.4 4D-CT 4D-CT 根据患者的呼吸周期重建一组不同呼吸时相的 CT 图像,得到随呼吸运动而变化

的靶区的运动幅度及范围^[37]。4D-CT 已广泛应用于胸腹部肿瘤靶区体积和位置等方面^[38]。前述已简单例举运用 4D-CT 在食管癌方面靶区位置、体积及剂量方面研究。多项研究表明,4D-CT 技术可准确评估呼吸运动引起的器官及靶区位移,运用其最大密度投影/平均光密度测量投影图像概括肿瘤运动范围,为靶区勾画及剂量优化提供参考^[39]。另外,4D-CT 的成像结果受呼吸运动影响。刘首鹏等^[40]使用运动模体研究,通过将 4D-CT 扫描得到的呼吸信号周期等分为 10 个时相,分别重建出 10 个相位(0~90%),0 表示吸气末,80%表示呼气末,建议肿瘤体积勾画及呼吸门控治疗选用 4D-CT 中 40%~70%时相,该段时相体积与真实体积相接近。

3 总结及展望

呼吸运动对胸腹部肿瘤靶区位置及危及器官影响较大,极易造成靶区漏照、剂量不足、正常组织受照量过大,从而降低肿瘤局部控制率,增加局部复发率,同时增加放疗副反应,难以实现精准放疗,因此有效的呼吸运动管理至关重要。呼吸运动管理技术较多应用肺癌、肝癌、乳腺癌、肾癌中,食管癌方面应用相对较少,但我国食管癌发病率较高,若能有效控制呼吸运动对食管癌靶区位置影响,或将有望提高食管癌的放疗疗效。通过肿瘤内靶区外扩可有效防止“脱靶”,但外扩的靶区包含较多正常组织,增加了放疗副反应。压腹技术实际操作较为耗时,但技术含量要求不高,价格低。呼吸门控技术因其可较好与 4D-CT 配合进行扫描,越来越广泛应用于临床中。而肿瘤跟踪技术,实时跟踪肿瘤位置实施放疗的同时也更具挑战性。因此,在临床实际中,应根据患者的具体情况选择安全有效的呼吸控制方式。

被动呼吸运动管理技术影响因素较多,主动呼吸运动管理技术将更胜一筹,其中肿瘤动态跟踪技术更为研究热点。未来通过标记物自动检测实现肿瘤跟踪和建立肿瘤位移预测模型植入放疗计划系统中或许将更广泛适用于常规放疗中,从而达到更精确的“精确放疗”。

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]国家卫生健康委员会.食管癌诊疗规范(2018 年版)[J].中华消化病与影像杂志,2019,9(4):158-192.
- [3]单言歌,张卫国.食管癌术后并发症及处理[J].食管疾病, 2020,2(4):315-320.
- [4]唐涛,鹿皓文,石翔翔,等.中上段食管癌调强放疗肺及心脏体积与吸收剂量数学模型建立与验证[J].中华肿瘤防治杂志,

2020,27(7):533-536.

[5]中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会,中华医学会放射肿瘤治疗学分会,中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会.中国食管癌放射治疗指南(2019年版)[J].国际肿瘤学杂志,2019,46(7):385-398.

[6]谢林,孙卯,王郁薇,等.调强适形放射治疗同步多西他赛联合奥沙利铂化疗治疗不可切除食管癌的临床研究[J].中国医学前沿杂志(电子版),2021,13(3):125-129.

[7]Lesueur P,Servagi-Vernat S.Definition of accurate planning target volume margins for esophageal cancer radiotherapy [J].Cancer Radiother,2016,20(6-7):651-656.

[8]李多杰,李红伟,崔珍,等.食管癌调强放疗累及野照射的同期对照研究[J].实用医学杂志,2016,32(11):1799-1802.

[9]Doi Y,Murakami Y,Imano N,et al.Quantifying esophageal motion during free-breathing and breath-hold using fiducial markers in patients with early-stage esophageal cancer [J].PLoS One,2018,13(6):e0198844.

[10]Jin P,Hulshof MC,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.

[11]郭金栋,李明峰,赵蕾,等.食管超声下钛夹基准标记对食管癌内扩边变化的评估作用[J].实用癌症杂志,2015,30(1):76-79.

[12]杨燕,李建成,陈健铃,等.基于4DCT的食管癌靶区运动的初步研究[J].中华放射肿瘤学杂志,2018,27(1):53-57.

[13]杨福俊,张健,李洪升,等.四维CT测量平静呼吸下原发胸段食管肿瘤运动的初步研究[J].中华放射肿瘤学杂志,2011,20(3):208-210.

[14]张颖,王艳强,肖志清,等.应用4DCT技术确定食管癌放疗靶区及其剂量学研究[J].中华放射肿瘤学杂志,2014,23(4):348-351.

[15]赖国静,李建成,潘才住,等.四维与三维CT模拟定位确定食管癌原发肿瘤靶区位移和体积的比较研究[J].实用肿瘤杂志,2017,32(5):444-449.

[16]鞠永健,杨铁明,王高仁,等.呼吸运动对胸部肿瘤靶区参数的影响分析[J].中华放射医学与防护杂志,2011,31(1):55-56.

[17]霍俊杰,乔学英,周志国,等.食管胸中段癌三维适形放疗中呼吸运动导致靶区剂量学变化的研究[J].中华放射医学与防护杂志,2010,30(6):714-717.

[18]吕海鹏,王凯,刘晓,等.中下段食管癌21例放疗不同呼吸时相正常组织剂量学研究[J].中华肿瘤防治杂志,2020,27(15):1241-1246.

[19]Abreu M,Fred A,Valente J,et al.Morphological autoencoders for apnea detection in respiratory gating radiotherapy[J].Comput Methods Programs Biomed,2020(195):105675.

[20]Keall PJ,Mageras GS,Balter JM,et al.The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76[J].Med Phys,2006,33(10):3874-3900.

[21]Zeng C,Li X,Lu W,et al.Accuracy and efficiency of respiratory gating comparable to deep inspiration breath hold for pancreatic cancer treatment [J].JAppl Clin Med Phys,2020,22(1):218-225.

[22]Qiu G,Wen D,DU X,et al.Differences in displacement of the proximal and distal ends of mid-upper thoracic esophageal squamous cell carcinoma[J].Mol Clin Oncol,2016,5(1):143-147.

[23]王金之,张英杰,李建彬,等.放射治疗中食管癌原发肿瘤靶区位移及其影响[J].中华肿瘤杂志,2013,35(8):561-565.

[24]张小妮.4D-CT联合呼吸门控技术在肺癌立体定向放射治疗中的应用研究[D].长春:吉林大学,2019.

[25]温宁笑,余晓龙,王妍,等.胸部肿瘤放疗后行立体定向放疗的疗效及毒性[J].重庆医学,2017,46(9):1196-1198.

[26]张拓,刘晨,朱莉.非小细胞肺癌精确放射治疗呼吸控制及剂量学研究[J].生物技术世界,2016(3):119.

[27]范华,熊蓓蓓,李涛.食管癌靶区运动的相关研究[J].国际肿瘤学杂志,2013,40(3):196-199.

[28]谭薇薇,周一兵,周军,等.ELEKTA主动呼吸控制技术方法分析[J].医疗卫生装备,2014,35(8):116-118.

[29]Ohta A,Kaidu M,Tanabe S,et al.Respiratory gating and multifield technique radiotherapy for esophageal cancer[J].Jpn J Radiol,2017,35(3):95-100.

[30]翟德胤,尹勇,陈进琥,等.RapidArc联合主动呼吸控制技术应用于胸段食管癌调强放疗的剂量学研究[J].中华放射医学与防护杂志,2012,32(4):364-368.

[31]余度,康开莲.胸腹部肿瘤放射治疗呼吸运动预测算法的研究[J].中国医学装备,2018,15(5):146-148.

[32]Matsuo Y,Verellen D,Poels K,et al.A multi-centre analysis of treatment procedures and error components in dynamic tumour tracking radiotherapy [J].Radiotherapy and Oncology,2015,115(3):412-418.

[33]Garibaldi C,Russo S,Ciarlo D,et al.Geometric and dosimetric accuracy and imaging dose of the real-time tumour tracking system of a gimbal mounted linac[J].Physica Medica,2015,31(5):501-509.

[34]王艳,孙向明,熊珀艺,等.基于双目视觉的呼吸运动实时跟踪方法研究[J].中国生物医学工程学报,2018,37(1):72-78.

[35]卢晓光,闫剑,梅齐,等.基于自回归模型功率谱估计预测放射治疗中靶区的呼吸运动[J].中国医学物理学杂志,2016,33(10):992-996.

[36]万伟权,张慧连,徐子海,等.基于记忆学习法的放疗中呼吸运动预测技术的研究[J].中国生物医学工程学报,2014,33(2):148-154.

[37]陈丽丽,王敏,赵紫婷,等.应用四维CT进行放疗模拟定位的问题及解决方案[J].中国医疗设备,2021,36(4):16-20.

[38]时飞跃,秦伟,陈飞,等.呼吸时相和模体位置对4D-CT图像均匀性的影响[J].中国医学物理学杂志,2020,37(1):65-68.

[39]邢晓汾,孟慧敏,崔桐,等.基于四维CT对呼吸运动中肺部肿瘤位移和体积变化的研究[J].山西医药杂志,2016,45(15):1763-1765.

[40]刘首鹏,廖雄飞,黎杰,等.基于4D-CT和4D-CBCT扫描研究呼吸运动对模体成像体积的影响[J].肿瘤预防与治疗,2021,34(1):53-58.

收稿日期:2021-08-26;修回日期:2021-09-05

编辑/成森