

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.11.006

❖ 食管癌放射治疗研究专题 ❖

# 胸中上段食管癌患者调强放疗照射野数的剂量学研究

张青<sup>1</sup>, 臧豹<sup>2</sup>, 宋亚颀<sup>1</sup>, 黄婧<sup>1</sup>, 骆红蕾<sup>1</sup>, 王加阳<sup>1</sup>

(南京医科大学附属淮安第一医院, 1. 肿瘤放疗科; 2. 胸外科, 江苏 淮安 223300)

**【摘要】目的:** 比较 5 野、7 野 IMRT 用于胸中上段食管癌患者调强放射治疗 (IMRT) 的剂量学差异。**方法:** 纳入接受 IMRT 的 150 例胸中上段食管癌患者为研究对象, 根据 IMRT 照射野数不同分为 7 野组 ( $n=71$ ) 及 5 野组 ( $n=79$ )。全部患者总治疗剂量为 50 Gy, 每周治疗 5 次, 共计治疗 25 次。比较两组治疗期间靶区及相关危及器官剂量学参数, 比较两组治疗前后血清学指标及对治疗的满意度。**结果:** 两组患者靶区平均受照剂量比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 7 野组患者均匀指数低于 5 野组 ( $P<0.05$ ), 适形指数高于 5 野组 ( $P<0.05$ )。两组患者心脏、脊髓、左肺、右肺平均受照剂量比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 7 野组患者左肺及右肺 V5 均高于 5 野组 ( $P<0.05$ ), 左肺及右肺 V20、V30 均低于 5 野组 ( $P<0.05$ )。治疗后, 两组患者血清血管内皮生长因子 (VEGF)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、MMP-9 水平均低于治疗前 ( $P<0.05$ ), 且 7 野组均低于 5 野组 ( $P<0.05$ )。两组患者满意度比较, 组间差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。**结论:** 5 野 IMRT 并未增加胸中上段食管癌患者相关危及器官的受照剂量, 且有利于降低双肺的 V5, 但 7 野 IMRT 用于在靶区适形度及临床疗效方面更具优势。

**【关键词】** 胸中上段食管癌; 调强放射治疗; 布野方案; 剂量学

**【中图分类号】** R735.1

**【文献标志码】** A

## Dosimetry study of intensity-modulated radiation therapy field number in patients with middle-upper esophageal carcinoma

ZHANG Qing<sup>1</sup>, ZANG Bao<sup>2</sup>, SONG Ya-qi<sup>1</sup>, HUANG Jing<sup>1</sup>, LUO Hong-lei<sup>1</sup>, WANG Jia-yang<sup>1</sup>

(1. Department of Oncology and Radiotherapy; 2. Department of Thoracic Surgery, the Affiliated Huai'an NO. 1 Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an 223300, Jiangsu, China)

**【Abstract】Objective:** To compare the dosimetry difference between 5-field IMRT and 7-field IMRT for intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in patients with middle-upper esophageal carcinoma. **Methods:** A total of 150 patients with middle-upper esophageal carcinoma who received IMRT were selected as the study objects. According to the number of IMRT irradiation fields, 150 patients were divided into 7 field groups ( $n=71$ ) and 5 field groups ( $n=79$ ). The total therapeutic dose of all patients was 50 Gy, 5 times each cycle, a total of 25 treatments. The dosimetric parameters of target area and related organs at risk during treatment, serological indexes before and after treatment and satisfaction with treatment were compared between the two groups. **Results:** There was no significant difference in the average radiation dose in the target area between the two groups ( $P>0.05$ ). The homogeneity index of patients in the 7 field group was lower than that in the 5 field group, and the conformal index was higher than that in the 5 field group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the mean radiation dose of heart, spinal cord, left lung and right lung between the two groups ( $P>0.05$ ). The V5 of left lung and right lung in the 7 field group were higher than those in the 5 field group, and the V20 and V30 of left lung and right lung were lower than those in the 5 field group ( $P<0.05$ ). After treatment, the serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and MMP-9 in the two groups were lower than before treatment, and the levels in 7 field group were lower than those in 5 field group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in patient satisfaction between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** 5-field IMRT do not increase the dose of exposure to relevant organs at risk in patients with middle-upper esophageal carcinoma, and is conducive to reducing V5 in both lungs, but 7-field IMRT is more advantageous in terms of target conformation and clinical efficacy.

**【Key words】** Middle-upper esophageal carcinoma; Intensity-modulated radiation therapy; Field plan; Dosimetry

食管癌是全球范围内常见的恶性肿瘤之一, 我国食管癌患者占全球病例的 50% 以上, 对国民健康构成重大威胁<sup>[1-2]</sup>。胸中上段食管癌约占食管癌 15%。因解剖位置特殊, 手术难度大且死亡率较

基金项目: 南京医科大学附属淮安第一医院“高层次人才”科研项目 (GQ202207)

作者简介: 张青 (1993 -), 女, 住院医师。E-mail: zq612036@163.com

通讯作者: 王加阳。E-mail: jywang1985@126.com

高<sup>[3]</sup>。调强放射治疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)通过高度调制的放射束,可在提升肿瘤靶区剂量的同时,减少周围正常组织和器官的受照射剂量,从而提高肿瘤的局部控制率并延长患者生存周期,已广泛应用于多种癌症的治疗<sup>[4]</sup>。IMRT治疗过程中需进行精确计划设计<sup>[5]</sup>,照射野数选择是调节剂量分布指标的关键因素,需在IMRT设计时予以考虑。然而,在IMRT野数选择方面,部分研究认为5野即可满足治疗需求<sup>[6]</sup>,而另有研究<sup>[7]</sup>指出,提高照射野数(如7野)可获得更佳治疗效果。但上述研究针对IMRT最佳野数的选择仍存在一定争议。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)等血清指标可用于反映肿瘤状态及治疗效果<sup>[8]</sup>。本研究旨在比较不同照射野数(5野、7野)对患者靶区及主要危及器官剂量分布、血清学指标的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入2020年6月至2023年6月于南京医科大学附属淮安第一医院接受IMRT的150例胸中上段食管癌患者为研究对象。纳入标准:(1)符合《中国食管癌放射治疗指南(2023年版)》<sup>[9]</sup>中胸中上段食管癌诊断标准;(2)首次接受IMRT治疗;(3)病灶直径 $\leq 7$  cm;(4)功能状态评分(karnofsky, KPS)评分 $\geq 60$ 分;(5)预计生存期 $\geq 6$ 个月;(6)临床资料完整。排除标准:(1)存在放射治疗禁忌证;(2)剧烈咳嗽患者;(3)帕金森病患者;(4)合并其他恶性肿瘤;(5)合并食管穿孔或其他食管病变;(6)放疗期间死亡患者。根据IMRT照射野数不同,将研究对象分为7野组( $n=71$ )及5野组( $n=79$ )。本研究符合《赫尔辛基宣言》中的医学研究伦理原则,全部患者自愿参加试验并签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 体位固定 患者仰卧于颈肩膜内,将颈肩膜放置在定位平板上,对患者的体位进行调整使其身体与颈肩膜保持充分接触;采用大孔径螺旋CT模

拟机对患者病变处进行定位扫描,扫描层厚5 mm,扫描范围由下颌部至肝脏下缘,将扫描图像传送至系统。

1.2.2 勾画靶区及治疗 由放疗科两位高年资医师进行肿瘤靶区及临床靶区勾画,于临床靶区基础上向前后、左右方向外扩0.5 cm,上下扩大0.7 cm,即计划靶区;勾画脊髓、双肺及心脏等相关危及器官;IMRT野数目选择5野或7野,单次治疗剂量为2 Gy,以95%的等剂量线进行计划靶区包绕,总治疗剂量为50 Gy,每次治疗5次,共计治疗25次。

### 1.3 观察指标

(1)收集并比较两组年龄、性别、病灶直径、病理类型。(2)比较两组患者治疗期间靶区平均受照剂量、均匀指数及适形指数。(3)比较两组患者治疗期间心脏、脊髓、双肺(左肺、右肺)平均剂量以及双肺V5、V20、V30。(4)采用ELISA法测定两组治疗前、后的血清VEGF、MMP-2、MMP-9水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。(5)比较两组患者对治疗的满意度,包含非常满意、基本满意、不满意。满意度=(非常满意+基本满意)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行数据分析。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较用独立样本 $t$ 检验,组内比较采用配对样本 $t$ 检验;计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较用独立样本 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

两组患者年龄、性别、病灶直径、病理类型比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组患者计划靶区剂量学参数比较

两组患者靶区平均受照剂量比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。7野组患者均匀指数低于5野组,适形指数高于5野组,两组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表1 两组患者一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	年龄(岁)	性别		病灶直径(cm)	病理类型	
		男	女		鳞癌	腺癌
7野组( $n=71$ )	64.85 $\pm$ 9.37	58(81.69)	13(18.31)	3.25 $\pm$ 1.00	62(87.32)	9(12.68)
5野组( $n=79$ )	65.85 $\pm$ 8.68	63(79.75)	16(20.25)	3.39 $\pm$ 1.11	72(91.14)	7(8.86)
$t/\chi^2$ 值	0.681	0.091		0.819	0.571	
$P$ 值	0.497	0.763		0.414	0.450	

表 2 两组患者计划靶区剂量学参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	靶区平均受照剂量 (cGy)	均匀指数	适形指数
7 野组 (n=71)	6 513.91 ± 870.80	0.83 ± 0.07	0.14 ± 0.02
5 野组 (n=79)	6 590.80 ± 864.36	0.85 ± 0.06	0.12 ± 0.03
t 值	0.542	2.621	3.582
P 值	0.589	0.010	<0.001

### 2.3 两组患者心脏、脊髓、双肺剂量学参数比较

两组患者心脏、脊髓、左肺、右肺平均受照剂量比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。7 野组患者左肺及右肺 V5 均高于 5 野组,左肺及右肺 V20、V30 均低于 5 野组,两组间差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 两组患者治疗前后血清 VEGF、MMP-2、MMP-9 水平比较

治疗前,两组患者血清 VEGF、MMP-2、MMP-9 水平比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗

后,两组患者血清 VEGF、MMP-2、MMP-9 水平均降低 ( $P < 0.05$ ),且 7 野组均低于 5 野组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 3 两组患者心脏、脊髓、双肺剂量学参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

参数	7 野组 (n=71)	5 野组 (n=79)	t 值	P 值
心脏平均受照剂量 (cGy)	2 789.52 ± 243.91	2 794.70 ± 233.78	0.133	0.895
脊髓平均受照剂量 (cGy)	1 291.65 ± 178.62	1 329.13 ± 182.18	1.270	0.206
左肺平均受照剂量 (cGy)	1 473.75 ± 172.63	1 514.9 ± 151.64	1.554	0.122
左肺 V5 (%)	65.17 ± 6.13	60.34 ± 6.12	4.819	<0.001
左肺 V20 (%)	23.48 ± 3.72	26.03 ± 4.03	4.005	<0.001
左肺 V30 (%)	9.25 ± 2.31	11.33 ± 2.43	5.344	<0.001
右肺平均受照剂量 (cGy)	1 475.2 ± 183.08	1 515.47 ± 179.19	1.360	0.176
右肺 V5 (%)	58.20 ± 5.96	53.14 ± 5.87	5.235	<0.001
右肺 V20 (%)	25.41 ± 3.42	27.76 ± 3.13	4.398	<0.001
右肺 V30 (%)	14.35 ± 2.98	16.76 ± 3.14	4.806	<0.001

表 4 两组患者治疗前后血清 VEGF、MMP-2、MMP-9 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	VEGF (ng/mL)		MMP-2 (mg/L)		MMP-9 (mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
7 野组 (n=71)	55.32 ± 6.33	22.58 ± 5.35 *	279.83 ± 48.9	156.58 ± 29.76 *	202.22 ± 28.47	120.03 ± 18.43 *
5 野组 (n=79)	55.56 ± 5.77	31.02 ± 6.43 *	286.09 ± 44.56	221.44 ± 37.11 *	205.45 ± 30.61	156.18 ± 33.25 *
t 值	0.246	8.683	0.820	11.722	0.667	8.108
P 值	0.806	<0.001	0.413	<0.001	0.506	<0.001

\*  $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

### 2.5 两组患者满意度比较

7 野组患者总满意度为 92.96%,与 5 野组总满意度 86.08% 比较,差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.858$ ,  $P = 0.173$ )。见表 5。

表 5 两组患者满意度比较 [ $n$ (%) ]

组别	非常满意	基本满意	不满意	总满意
7 野组 (n=71)	34(47.89)	32(45.07)	5(7.04)	66(92.96)
5 野组 (n=79)	31(39.24)	37(46.84)	11(13.92)	68(86.08)

## 3 讨论

食管癌特别是胸中上段食管癌靶区位置深且狭窄,并伴随呼吸、心跳发生运动。因此,进行 IMRT 治疗过程中,需精确设计参数<sup>[10-11]</sup>。IMRT 设计的核心问题为如何确定最佳的射野数目,以实现剂量分布最优化的同时,避免不必要的治疗复杂性和时间延长。<sup>[12]</sup>

本研究中,两组患者靶区平均剂量无明显差异,但 7 野组患者均匀指数、适形指数优于 5 野组。提示 5 野及 7 野靶区的总剂量接近,但 7 野在剂量分

布上表现更佳。这归因于 7 野计划采用多角度对靶区进行照射,从而更符合靶区的形状,剂量分布更均匀。Wang 等<sup>[13]</sup>对食管癌进行多种化疗方案对比,发现 7 野 IMRT 的 HI 优于 5 野 IMRT,与本研究结论相似。食管癌靶区周围有脊髓、肺、心脏等重要器官,需对其照射剂量进行严格的限制。IMRT 可调节照射野角度减少心脏、脊髓的分次照射剂量和总照射剂量,从而避免或减轻其放射损伤<sup>[14]</sup>,但对肺部的照射很难避免。相关研究<sup>[15]</sup>表明,V5 ~ V30 均是放射性肺损伤的主要预测因子。本研究中,两组患者心脏、脊髓、左肺、右肺平均剂量比较,差异无统计学意义;5 野组降低肺 V5 方面更优;7 野组降低肺 V20、V30 方面更优。这可能是由于 5 野 IMRT 使用了较少的照射野,对肺部的总体照射面积和体积较小,尤其是在肺部靠近靶区的外围部分;7 野 IMRT 可进行更精细的剂量控制,限制了对肺部较深处组织的剂量,降低了高剂量水平下的肺部受照射体积。这与罗薇薇等<sup>[16]</sup>结论相似。

VEGF 属功能性糖蛋白,是调节血管生成和通透性的关键因子,可通过与自身受体结合,激活下游信号通路,促进血管内皮细胞的活化和增殖,从而诱

导新的血管网络的形成,促进肿瘤的恶性进展<sup>[17-18]</sup>;MMPs是锌依赖性的内肽酶家族,在细胞外基质的降解和重塑中发挥功能,作为MMPs家族成员,MMP-2和MMP-9均可通过降解细胞外基质,促进肿瘤细胞的迁移和扩散,同时参与肿瘤微环境中的血管生成和免疫调节<sup>[19-20]</sup>。文恩等<sup>[21]</sup>采用IMRT联合化疗治疗晚期食管鳞癌,发现治疗后患者血清MMP-2阳性率下降。Jin等<sup>[22]</sup>以EC患者为研究对象,发现IMRT治疗后,患者VEGF水平急剧下降。本研究中,两组患者血清VEGF、MMP-2、MMP-9水平均低于治疗前,且7野组低于5野组。分析原因可能为7野靶区照射更精确,靶区适形指数较高、均匀指数较低,更有效抑制了肿瘤细胞的增殖和侵袭能力,从而降低VEGF、MMP-2、MMP-9等标志物释放。在治疗满意度方面,7野组患者虽略高于5野组,但两组间差异无统计学意义。分析原因可能与单中心试验、样本量较小相关。

综上,5野IMRT并未增加胸中上段食管癌患者相关危及器官的受照剂量,且有利于降低双肺的V5,但7野IMRT在靶区适形度及临床疗效方面更具优势。

#### 参考文献

- [1] Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, et al. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors[J]. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 2020, 13(6): 1010-1021.
- [2] Zhu H, Ma X, Ye T, et al. Esophageal cancer in China: Practice and research in the new era[J]. *International Journal of Cancer*, 2023, 152(9): 1741-1751.
- [3] 闫可, 魏蕊怡, 邓文钊, 等. 颈胸上段食管鳞癌根治性同步放化疗远期预后分析及影响因素研究[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(30): 3785-3790, 3796.
- [4] 张明旺, 张恒. 中晚期宫颈癌调强放疗与三维适形放疗的临床疗效对比研究[J]. *川北医学院学报*, 2023, 38(9): 1227-1231.
- [5] Kita N, Shibamoto Y, Takemoto S, et al. Comparison of intensity-modulated radiotherapy with the 5-field technique, helical tomotherapy and volumetric modulated arc therapy for localized prostate cancer[J]. *Journal of Radiation Research*, 2022, 63(4): 666-674.
- [6] 余文亮, 吴建平, 杨钦杰, 等. 同中心分段布野技术在食管癌全段调强放疗计划设计中的应用研究[J]. *实用癌症杂志*, 2021, 36(5): 775-778.
- [7] Bakkal BH, Elmas O. Dosimetric comparison of organs at risk in 5 different radiotherapy plans in patients with preoperatively irradiated rectal cancer[J]. *Medicine*, 2021, 100(1): e24266.
- [8] 李婷娜, 周小飞, 王晓暖, 等. 曲普瑞林联合米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效及对子宫动脉血流动力学和血清相关肿瘤因子水平的影响[J]. *川北医学院学报*, 2023, 38(9): 1256-1259.

- [9] 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(2023年版)[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2024, 51(1): 1-20.
- [10] Lin SH, Hobbs BP, Verma V, et al. Randomized phase IIB trial of proton beam therapy versus intensity-modulated radiation therapy for locally advanced esophageal cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 38(14): 1569-1579.
- [11] Innocente R, Navarria F, Petri R, et al. Feasibility and oncological outcome of preoperative chemoradiation with IMRT dose intensification for locally advanced esophageal and gastroesophageal cancer[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 626275.
- [12] Dashnamoorthy S, Jeyasingh E, Rajamanickam K. Validation of esophageal cancer treatment methods from 3D-CRT, IMRT, and Rapid Arc plans using custom Python software to compare radiobiological plans to normal tissue integral dosage[J]. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 2023, 28(1): 54-65.
- [13] Wang Y, Xiao Q, Zeng B, et al. Tomotherapy as a neoadjuvant treatment for locally advanced esophageal cancer might increase bone marrow toxicity in comparison with intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc therapy[J]. *Medical Dosimetry*, 2020, 45(1): e6-e12.
- [14] Krishnapriya P, Sivanandan CD, Roshni S, et al. Dosimetric comparison of 3DCRT and IMRT in radical chemoradiotherapy of squamous cell carcinoma esophagus[J]. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2023, 19(7): 1844-1851.
- [15] Sheng L, Zhuang L, Yang J, et al. Radiation pneumonia predictive model for radiotherapy in esophageal carcinoma patients[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 988.
- [16] 罗薇薇, 杨林, 陈香存, 等. 中段食管癌调强放疗照射野数对正常组织受量的影响[J]. *长春中医药大学学报*, 2020, 36(6): 1239-1241.
- [17] Ahmad A, Nawaz MI. Molecular mechanism of VEGF and its role in pathological angiogenesis[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2022, 123(12): 1938-1965.
- [18] Malekan M, Ebrahimzadeh MA. Vascular endothelial growth factor receptors [VEGFR] as target in breast cancer treatment: current status in preclinical and clinical studies and future directions[J]. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2022, 22(11): 891-920.
- [19] Bassiouni W, Ali MAM, Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease[J]. *The FEBS Journal*, 2021, 288(24): 7162-7182.
- [20] Das S, Amin SA, Jha T. Inhibitors of gelatinases (MMP-2 and MMP-9) for the management of hematological malignancies[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2021, 223: 113623.
- [21] 文恩, 秦婷, 彭杰. IMRT联合TP方案治疗晚期食管鳞癌的临床疗效及对患者血清MMP2、TIMP2、nm23-H1及不良反应的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(2): 311-314.
- [22] Jin YB, Zhang GY, Lin KR, et al. Changes of plasma cytokines and chemokines expression level in nasopharyngeal carcinoma patients after treatment with definitive intensity-modulated radiotherapy (IMRT)[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0172264.

(收稿日期:2024-07-04

修回日期:2024-08-20)