

## 基于螺旋断层全身皮肤照射治疗难治性皮肤T细胞淋巴瘤中蕈样霉菌病

王海洋<sup>1</sup>, 王鑫<sup>1</sup>, 皮一飞<sup>1</sup>, 裴运通<sup>1</sup>, 杨亚<sup>1</sup>, 韩滨<sup>1</sup>, 贾飞<sup>1</sup>, 刘乐乐<sup>1</sup>, 王芳娜<sup>1</sup>, 孔凡洋<sup>1</sup>, 胡金炎<sup>1</sup>, 樊锐太<sup>1</sup>, 裴曦<sup>2</sup>, 徐榭<sup>2</sup>, 郭跃信<sup>1</sup>

1. 郑州大学第一附属医院放射治疗部, 河南 郑州 450052; 2. 中国科学技术大学核科学技术学院, 安徽 合肥 230026

**【摘要】目的:**探讨使用螺旋断层进行全身皮肤照射治疗难治性皮肤T细胞淋巴瘤中蕈样霉菌病的方法。**方法:**具有7年病史的男性患者确诊为全身多发皮肤T细胞淋巴瘤中的蕈样霉菌病,行全身皮肤照射,采用5 mm氯丁橡胶潜水衣作为组织补偿物,利用其剂量建成效应提高全身皮肤剂量。患者分上下两段扫描,髌骨上方10 cm附近作为分界线,总处方剂量24 Gy,单次1.2 Gy执行20次,5次/周。计划设计采用射野宽度5 cm,螺距0.287,调制因子2.5,在体中心加入全挡模式以减少内部危及器官受量,尤其是全身骨髓剂量,以降低骨髓抑制的发生率。通过Cheese Phantom点剂量、ArcCHECK三维面剂量及全身多点EBT3胶片验证,确保剂量投照的准确性。最后利用兆伏级图像多部位引导确保摆位和治疗的精度。**结果:**上段靶区和下段靶区均实现95%靶区体积达到处方剂量,下段靶区的适形度指数和均匀性指数略优于上段靶区。全身骨髓随着距离皮肤间距的缩小而受量逐步增加,其余危及器官剂量均在临床可接受范围之内。点剂量验证偏差小于1%,三维面剂量验证Gamma通过率大于90%,胶片多点剂量验证偏差小于5%,多种验证确保实际投照剂量的准确性,整个治疗过程时间约1 h(包括摆位和图像引导),患者治疗后期仅出现轻微的乏力、恶心、呕吐、低热及III度骨髓抑制,整个治疗效果接近完全缓解。**结论:**该方法具有剂量分布均匀、治疗时间短、实施过程简易、治疗效果佳和毒副作用低的特点,适合在临床中广泛开展,但对剂量建成层的组织补偿物选择及治疗后的毒副作用尤其是骨髓抑制需进一步探讨。

**【关键词】**螺旋断层;全身皮肤照射;皮肤T细胞淋巴瘤;蕈样霉菌病

**【中图分类号】**R144.1;R811.1

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2021)09-1061-07

## Total skin irradiation using helical tomotherapy for refractory mycosis fungoides-type cutaneous T cell lymphoma

WANG Haiyang<sup>1</sup>, WANG Xin<sup>1</sup>, PI Yifei<sup>1</sup>, PEI Yuntong<sup>1</sup>, YANG Ya<sup>1</sup>, HAN Bin<sup>1</sup>, JIA Fei<sup>1</sup>, LIU Lele<sup>1</sup>, WANG Fangna<sup>1</sup>, KONG Fanyang<sup>1</sup>, HU Jinyan<sup>1</sup>, FAN Ruitai<sup>1</sup>, PEI Xi<sup>2</sup>, XU Xie<sup>2</sup>, GUO Yuexin<sup>1</sup>

1. Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. School of Nuclear Science and Technology, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China

**Abstract: Objective** To explore the method using helical tomotherapy for total skin irradiation to treat refractory mycosis fungoides-type cutaneous T cell lymphoma. **Methods** A male patient with a 7-year medical history who was diagnosed with multiple mycosis fungoides-type cutaneous T cell lymphoma was treated with total skin irradiation, with a 5 mm neoprene diving suit as a tissue compensator to increase the total skin dose through dose build-up effect. The upper and lower target areas targets of the patient were scanned, separately, with 10 cm above the patella as the dividing line. The total prescription was 24 Gy, and the treatment scheme was a single 1.2 Gy treatment for 20 times, 5 times per week. The treatment plan was designed with a field width of 5 cm, a pitch of 0.287 and a modulation factor of 2.5. A complete mode was added to the center of the body to decrease the dose delivered to internal organs-at-risk, especially the total bone marrow dose, thereby reducing the incidence of bone marrow suppression. The accuracy of dose delivery was ensured through Cheese Phantom point dose, ArcCHECK three-dimensional plane dose and total body multi-point EBT3 film verifications. Finally, MVCT guidance was

**【收稿日期】**2021-04-27

**【基金项目】**中华国际医学交流基金会肿瘤精准放疗星火计划临床科研基金(HDRS2020010110);河南省教育厅重点项目(20B320035);河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20190161, 2018020055)

**【作者简介】**王海洋, 硕士, 工程师, 研究方向: 肿瘤放射物理, E-mail: wangsea0371@163.com

**【通信作者】**郭跃信, 硕士, 主任技师, 研究方向: 肿瘤放射物理, E-mail: guoyx0371@126.com

used to ensure the accuracies of set-up and treatment. **Results** For both upper and lower targets, 95% of target volume received the prescribed dose, but the conformity index and homogeneity index of the lower target were slightly better than those of the upper target. The total bone marrow dose was gradually increased with the reduced distance from the skin, while the doses of other organs-at-risk were within the clinically acceptable range. The accuracy of the actual dose delivery was guaranteed by multiple verifications, including point dose verification deviation less than 1%, Gamma passing rate of three-dimensional plane dose verification greater than 90%, and film multi-point dose verification deviation less than 5%. The entire treatment took about 1 hour (including set-up and image guidance). At the later period of treatment, the patient only experienced slight fatigue, mild nausea and vomiting, low-grade fever and grade 3 bone marrow suppression. After the completion of treatment, the patient achieved complete remission. **Conclusion** The proposed method which has the characteristics of uniform dose distribution, short treatment time, simple implementation process, excellent treatment effect and low toxic and side effects is suitable for widespread clinical application. However, the choices of the tissue compensator for the dose build-up layer and the toxic and side effects after treatment, especially bone marrow suppression, need to be further researched.

**Keywords:** helical tomotherapy; total skin irradiation; cutaneous T-cell lymphoma; mycosis fungoides

## 前言

临床常见的皮肤恶性淋巴瘤主要包括:(1)低度恶性的原发性皮肤T细胞淋巴瘤,如蕈样霉菌病、Sézary综合征等;(2)高度恶性原发性皮肤T细胞淋巴瘤;(3)低度恶性原发性皮肤B细胞淋巴瘤<sup>[1]</sup>。其中蕈样霉菌病是皮肤恶性淋巴瘤最常见的一种,约占50%,预后5年生存期能达到87%。皮肤淋巴瘤通常具有高度放射敏感性,放射疗法在许多蕈样霉菌病患者的治疗中起到重要作用<sup>[2]</sup>。传统的治疗方式采用全身皮肤电子束照射,也被临床上认为是治疗皮肤恶性淋巴瘤最有效的方法之一<sup>[3]</sup>。目前多采用斯坦福大学医学院创立的双机架六野照射技术<sup>[4]</sup>。由于电子线全身照射的治疗距离(2~4 m)远大于常规照射的治疗距离(1 m),且需患者站立行旋转机架多野照射,因而存在诸多弊端:(1)靶区剂量很难控制且均匀性差;(2)患者体位舒适度和重复性差;(3)治疗时间长;(4)存在多野衔接等问题<sup>[3,5]</sup>。随着放疗技术的不断发展,尤其是螺旋断层放疗技术(Helical Tomotherapy, HT)的出现,其独有的360°螺旋照射及气动多叶准直器,能够实现超长靶区治疗(160 cm×40 cm)和剂量雕刻式分布,因而适合治疗超长且复杂靶区<sup>[6]</sup>,例如:全身多发转移、全中枢照射、全身照射、全身骨髓照射等,同时也很好地解决了传统治疗方法存在的弊端。采用HT照射技术的全头皮治疗,能有效显示出将射束传递到表层靶区同时还可以完全避让内部结构,成功实现对治疗深度的控制<sup>[7]</sup>。本文将介绍科室使用HT开展全身皮肤照射治疗难治性皮肤蕈样霉菌病的方法。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

选取郑州大学第一附属医院放射治疗科收治的

1例全身多发性蕈样霉菌病的男性患者,31岁,病史7年,最初无诱因出现全身散在皮疹伴瘙痒,以慢性皮肤性湿疹治疗,通过激素治疗,病情反复。近期皮肤溃疡伴瘙痒加重,逐步由局部扩展至全身。后到郑州大学第一附属医院肿瘤科行皮肤活检并经病理确认为皮肤T细胞淋巴瘤中的蕈样霉菌病,病例分期:T<sub>4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>B<sub>0</sub>、IIIA。经过“GDP”方案化疗若干周期后未见明显好转,后转入放疗科预行全身皮肤照射治疗。患者病症情况如下:斑块覆盖率超过90%的体表,全身皮肤红褐色片状皮疹,尺寸大小不等,表面粗糙,呈小颗粒状,表面有脱屑,高出皮肤,以躯干、四肢较密集,无糜烂或溃疡,手背及脚踝部可见色素沉着,表浅淋巴结未触及,其余无明显阳性体征。入院行胸部CT、心电图、腹腔B超、血常规、肝肾功能等检查,均正常。

### 1.2 组织补偿物

由于HT的设备只有6 MV非均整(Flattening Filter Free, FFF)能量模式,而X射线不同于电子线剂量沉积特性,电子线有效射程短,表面剂量沉积多,而X射线由于表面剂量沉积较少,为达到提高表面剂量的目的,需要全身外部放置贴合皮肤的组织补偿物(Bolus)。由于传统Bolus组织特性,存在诸多弊端:(1)与皮肤贴合不紧密;(2)全身覆盖Bolus需多块拼接才能实现,而不同Bolus之间存在衔接;(3)Bolus使用重复性差。Hsieh等<sup>[8]</sup>研究采用的是3 mm厚氯丁橡胶潜水衣作为Bolus,本文借鉴其方法采用了5 mm厚的潜水衣作为Bolus,以便更好推注皮肤剂量。图1为患者穿潜水衣前后正反面对比。

### 1.3 体位固定

患者体位固定装置采用一体板,头颈肩热塑膜加体热塑膜和一个下肢真空垫组合进行固定。上铅点放置在患者的肚脐附近,下铅点放置在患者髌骨



图1 患者穿潜水衣前后正反面对比

Fig.1 Comparison of the front and back of the patient before and after wearing a diving suit

附近,铅丝分割线放置在髌骨上方 10 cm 附近,作为上下靶区的分界点。

1.4 CT扫描

患者在德国西门子 SOMATOM Definition AS CT 上完成图像的扫描,图像层厚 5 mm,上段部分仰卧位头先进,从颅顶扫描至铅丝分割线下方 10 cm;下端部分仰卧位脚先进,从脚趾扫描至铅丝分割线上方 10 cm 处。

1.5 靶区勾画

将扫描后的两套图像传送至美国瓦里安 Eclipse 13.5 医生工作站进行勾画,临床靶区(CTV)为皮肤及皮下 5 mm<sup>[8]</sup>,计划靶区(PTV)为 CTV 外扩 5 mm 后且皮肤外轮廓内收 3 mm。常见危及器官:全身骨髓(头颈部骨、上肢骨、肋骨、脊椎、盆骨、下肢骨)、眼球、晶体、腮腺、肺、心脏、肾脏、肝脏、膀胱、直肠、脊髓、脑干等。对于上下靶区衔接处,PTV 在铅丝分割线处各内收 5 层,即 2.5 cm,上下靶区间隔 5 cm 作为剂量缓冲叠加区<sup>[9]</sup>。

1.6 计划设计

勾画好的靶区和图像传送至 HT 的物理师工作站进行计划设计。处方剂量 24 Gy,分割次数为 20 次,单次 1.2 Gy,5 次/周。PTV 向内逐步形成 1 cm 厚的不同辅助环结构,直至第 5 个辅助环结构,这些辅助环结构不代表危及器官或目标结构,仅用作剂量优化的工具,实现对身体内部的剂量约束。剩余的中心体积作为计划设计的挡块,采用全挡模式(complete),上下靶区分别设计对应的计划,其中铅门宽度 5 cm,调制因子 2.5,螺距 0.287,计算网格 0.195 cm×0.195 cm。

1.7 计划评估

要求至少 95% 的靶区达到处方剂量,靶区的平

均剂量( $PTV_{mean}$ )、均匀性指数(HI)和适形度指数(CI)。其中  $HI=D_5/D_{95}$ , $D_5$ 是指靶区 5% 的体积受到的照射剂量, $D_{95}$ 是指 95% 靶体积受到的照射剂量,HI 值越接近 1,表明靶区均匀性越好。 $CI=(V_{T,ref}/V_T) \times (V_{T,ref}/V_{ref})$ ,其中  $V_{T,ref}$ 为接受剂量等于或大于参考剂量的靶区体积, $V_T$ 为靶区体积, $V_{ref}$ 为接受剂量等于或大于参考剂量的体积,本文的参考剂量为 24 Gy,CI 的值越接近于 1,表示靶区适形度越好。危及器官的评估指标参考国际辐射单位和测量委员会 ICRU-83 号报告并考虑患者个体状况,器官限量包括最大剂量和平均剂量,其中晶体计划风险器官体积最大剂量小于 9 Gy,肺平均剂量小于 8.5 Gy,左右肾脏平均剂量小于 7 Gy,肝脏平均剂量小于 8.5 Gy<sup>[10]</sup>。由于造血骨髓对辐射非常敏感,可以被认为是该治疗中最重要的危及器官,已证实骨髓照射总剂量与骨髓抑制发生率的相关性<sup>[11]</sup>,尤其是在颅骨、肋骨和胸骨等区域,各部位骨髓平均剂量应在安全的前提下尽量降低。理想情况下,头颈部骨平均剂量小于 6 Gy,上肢骨平均剂量小于 8 Gy,肋骨和脊椎及盆骨平均剂量小于 3.5 Gy,下肢骨平均剂量小于 4 Gy。由于其非常接近靶区(<1 cm),理想的器官限量比较难以达到,应综合平衡靶区剂量与骨髓剂量的关系。

1.8 剂量验证

采用点剂量、三维面剂量和全身多点胶片验证。其中点剂量验证采用 TomoTherapy 公司自带的 Cheese Phantom 进行测量;三维面剂量验证采用美国 SNC ArcCHECK 进行测量;全身多点胶片验证采用美国 Gafchromic EBT3 胶片进行测量,确保剂量投照的准确。通过率标准采用 TG119 推荐的标准<sup>[12]</sup>和 TG218 推荐的标准<sup>[13]</sup>,面剂量 Gamma 通过率大于 90%,点剂量偏差小于 3%。



1.9 治疗实施

每次治疗前行MVCT扫描,确保摆位精度。在3个平移方向上最大容差为5 mm,而在轴向旋转的最大容差为1°。其中上段进行两个部位扫描,分布在颈3和腰5附近,将两次摆位结果取平均值后进行摆位修正,若两者偏差中任何一项大于5 mm时,需重新进行摆位;下段在髌骨附近进行扫描,偏差大于5 mm时,需重新进行摆位,小于5 mm直接修正。患者先进行上段治疗,上段治疗结束后旋转180°再对下段进行治疗。

1.10 治疗评估

按照世界卫生组织推荐的实体瘤客观疗效评价标准判断疗效,完全缓解(CR):病灶完全消失1个月以上,皮损消退>95%,并维持4周以上;部分缓解(PR):肿块体积或皮损面积>50%以上并持续4周以上;稳定(SD):肿块体积或皮损面积缩小不超过50%或增大不超过25%;进展(PD):1个或多个病灶面积增大25%以上或出现新的病灶及皮损;总有效率为CR+PR。患者治疗效果是通过在治疗期间和治疗后定期拍照观察皮肤变化情况确定,本次是通过4个时间节点对治疗效果进行对比:治疗前为患者放疗开始之前,治疗中为放疗第10次结束后,治疗后为放疗结束之后,以及治疗后1个月复查。

2 结果

2.1 靶区结果

上段总靶区和下段总靶区分别进行计划设计,由于上段总靶区较长且结构复杂,同时为了保证各部位靶区都能满足临床要求,将上段总靶区分成4部分:头颈部、胸腹下腹部、左侧手臂部和右侧手臂部,分别进行计划设计和评估。上段总靶区和下段总靶区均实现95%靶区体积达到处方剂量,从表1可以看出,下段总靶区平均剂量更接近平均剂量,相比而言下段总靶区的CI指数和HI指数略优于上段总靶区,从图2上下段靶区横断面、冠状面、矢状面剂量分布图可明显看出。

2.2 危及器官结果

对患者所有危及器官按照并行器官和串行器官分别进行统计,其中并行器官结果如下:腿骨平均剂量(11.53±8.77) Gy、头颈骨平均剂量(12.50±8.34) Gy、盆腔骨平均剂量(3.62±1.73) Gy、椎体骨平均剂量(3.46±1.46) Gy、肋骨平均剂量(12.14±4.43) Gy、手臂骨平均剂量(21.50±5.69) Gy、股骨头平均剂量(3.23±1.06) Gy、左右腮腺平均剂量(19.25±7.40)和(19.25±7.16) Gy、左右肺平均剂量(7.23±4.09)和(6.81±3.72) Gy、左右肾脏平均剂量(4.57±1.93)和(4.29±2.00) Gy、心脏平均剂量

表1 下段靶区、上段靶区及包括的4个分靶区的平均剂量、HI与CI指数( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1 Mean dose, homogeneity index and conformity index of lower and upper target areas and its 4 sub-targets ( $Mean \pm SD$ )

靶区	PTV <sub>mean</sub> /Gy	HI	CI
下段总靶区	25.87±0.81	1.10	0.84
上段总靶区	26.50±1.16	1.16	0.61
上段头颈部靶区	26.56±1.51	1.15	N/A*
上段胸腹下腹部靶区	26.91±1.45	1.16	N/A*
上段左侧手臂靶区	25.54±2.83	1.49	N/A*
上段右侧手臂靶区	25.93±2.63	1.44	N/A*

对于分开部位的靶区没有对应的V<sub>ref</sub>,仅有总的V<sub>ref</sub>,因而此处无CI结果

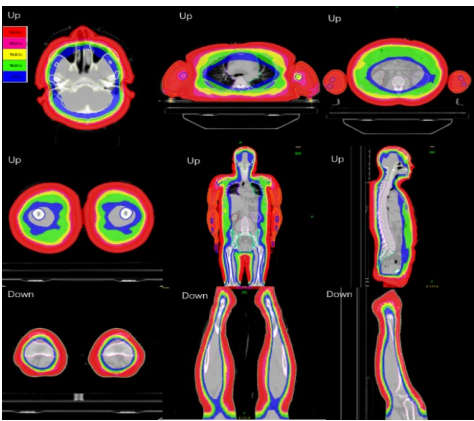


图2 上下段靶区横断面、冠状面、矢状面剂量分布图  
Fig.2 Dose distribution of the lower and upper targets in transverse, coronal and sagittal planes

(5.66±3.26) Gy、肝脏平均剂量(8.22±4.63) Gy、胃平均剂量(7.81±4.02) Gy、口腔平均剂量(7.75±6.03) Gy、垂体平均剂量(3.51±0.56) Gy;串行器官结果如下:左右晶体最大剂量7.71和7.06 Gy、左右视神经最大剂量14.35和11.21 Gy、视交叉最大剂量6.76 Gy、脑干最大剂量2.55 Gy、小肠最大剂量16.69 Gy、脊髓最大剂量4.05 Gy。全身骨髓随着距离皮肤间距的缩小而受量逐步增加,其余危及器官剂量均在临床可接受范围之内。

2.3 点剂量验证

使用TomoTherapy公司自带的Cheese Phantom进行点剂量测量,偏差= $(D_m - D_c) / D_c \times 100\%$ ,式中D<sub>m</sub>为测量剂量,D<sub>c</sub>为计算剂量,计算和测量点剂量差异在±3%以内为验证通过<sup>[12]</sup>。本例患者的上段靶区计划点剂量测量偏差为0.269%,下段靶区点剂量测量偏差为0.185%,偏差都在1%以内,均满足临床要求。

2.4 面剂量验证

使用ArcCHECK对上下靶区分布进行三维剂量验证,采用TG119推荐的(Gamma标准:3%/3 mm, 10%)标准<sup>[12]</sup>和TG218推荐的(Gamma标准:3%/2 mm,

10%)标准<sup>[13]</sup>。当采用3%/3 mm标准时上段靶区计划通过率为99.2%,下段靶区计划通过率为95.1%;当采用3%/2 mm标准时上段靶区计划通过率为96%,下段靶区计划通过率为92.2%,其通过率都全部大于90%,均满足临床要求。

2.5 胶片验证

胶片测量结果显示实测数据整体略大于计算结果,其中在双乳头、肚脐、耻骨联合部正面的测量点由于受到呼吸运动和脏器蠕动,偏差超过3%,但最大偏差小于5%。而在双乳头、肚脐、耻骨联合部背面脊柱上的测量点相对于正面而言偏差要小一些。对于左右手臂上的测量点,由于手臂自由度相对于身体而言要大一些,所以摆位重复性也相应会差,从而造成从肩膀到手掌的整个区域偏差略大,但都在3%以内。总的来说测量结果大部分都在3%以内,即使运动幅度过大的区域偏差也在5%以内,保证了治疗实施剂量的准确性。

2.6 治疗时间

患者上段靶区治疗出束时间为1 391.8 s,下段靶区治疗出束时间501.6 s,总治疗出束时间为1 893.4 s。

2.7 毒副反应

患者在治疗中后期出现轻度的乏力、恶心、呕吐及食欲不佳,并伴有低烧、色素沉着及灶性脱皮反应。按照RTOG/EORTC放射损伤分级标准,本例患者出现的常见放射治疗不良反应有:1~2级的皮肤红斑、干燥脱屑、色素沉着。患者治疗期进行血液学化验:隔日查血常规,每周查生化全项、红细胞沉降率、凝血试验,以及不定期的影像学检查:B超、CT或PET-CT检查。治疗15次之后血象中各项指标开始出现下降,治疗20次结束后降至最低值,主要指征包括白细胞计数、中性粒细胞绝对值、血红蛋白、血小板计数。其中血小板计数降到 $50\times10^9/L$ 时,白细胞降至 $2.0\times10^9/L$ ,出现III度骨髓抑制,未见到IV度不良反应。给予重组人粒细胞刺激因子,重组人促血小板生成素,通过对症处理后,血液学不良反应好转,连续治疗两周后恢复到临床正常范围值。

2.8 治疗效果

通过图3患者正面、反面上下部位治疗前、治疗中、治疗后及治疗后一个月皮肤变化对比,可以明显看出皮肤红褐色片状斑块、斑片及小颗粒状结节逐步消退,隆起的斑块变平,鳞屑明显消失,皮损状况明显减轻,评价为接近完全缓解,达到CR结果。

3 讨论

难治性皮肤T细胞淋巴瘤中蕈样霉菌病的传统治疗方式采用全身皮肤电子束照射,目前多采用斯

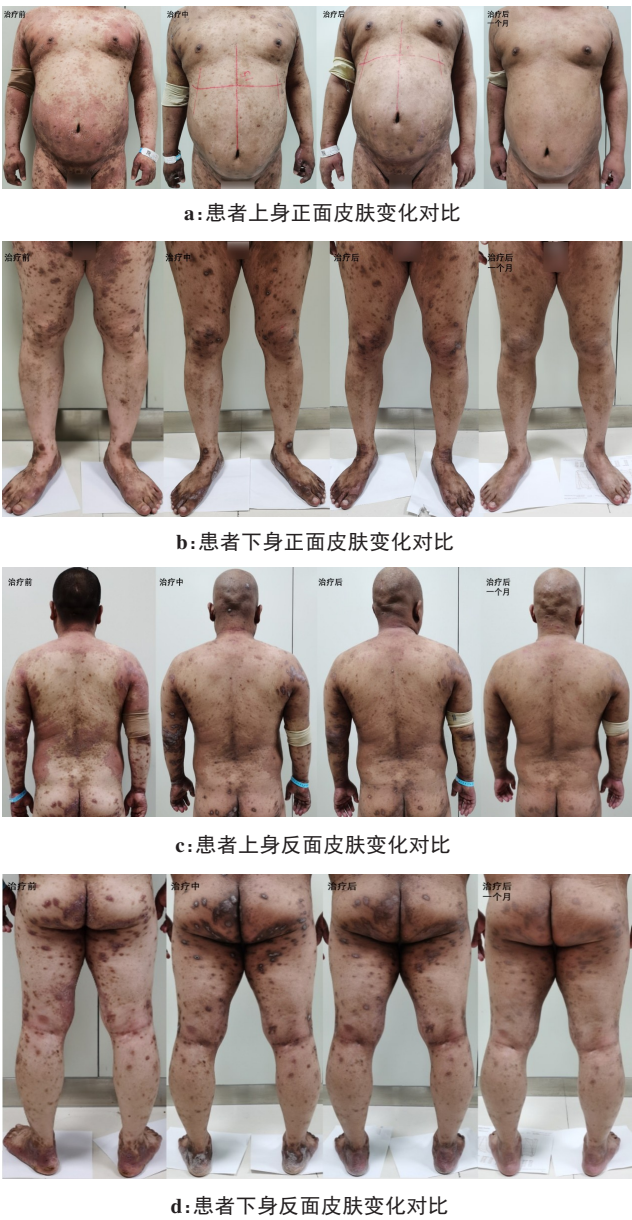


图3 患者正面、反面上下部位治疗前、治疗中、治疗后及治疗后1个月皮肤变化对比

Fig.3 Comparison of skin changes of the upper and lower targets in the front and back of the patient before, during, after and a month after treatment

坦福大学医学院创立的双机架六野照射技术<sup>[4]</sup>。但存在诸多弊端:(1)靶区剂量很难控制且均匀性差;(2)患者体位舒适度和重复性差;(3)治疗时间长;(4)存在多野衔接等问题<sup>[3,5]</sup>。而以螺旋断层照射为代表的放疗新技术的出现,能够实现超长靶区治疗(160 cm×40 cm)和剂量雕刻式分布,非常适合像全身多发转移、全中枢照射、全身照射、全身骨髓照射等超长且复杂靶区的治疗,此技术的出现为开展全身光子束照射以替代全身电子束照射提供了可能<sup>[6]</sup>。Hsieh等<sup>[8]</sup>最先使用HT实现全身皮肤照射;随后Schaff等<sup>[11]</sup>和Sarfehnia等<sup>[14]</sup>都使用了HT实现全身皮肤照射,并对后期的毒副作用进行跟踪分析。



目前为止,国内暂无相关使用HT进行全身皮肤照射治疗难治性皮肤T细胞中蕈样霉菌病的报道。HT的独特优势体现在全身骨髓照射替代全身照射进行骨髓移植前的预处理,实现了剂量雕刻式分布及低毒副作用<sup>[15]</sup>。本项目开展首先借鉴了国外关于HT进行全身皮肤照射相关经验<sup>[8, 11, 16]</sup>,同时基于科室前期关于全身照射相关研究的经验积累<sup>[9]</sup>,为开展全身皮肤照射提供了从体位固定、CT模拟定位、计划设计、计划验证及治疗等方面的经验和指导。结合科室自身情况以及患者的实际症状制定出此治疗方案,具有剂量分布均匀且适形度好、实施过程简易、治疗效果佳、毒副作用低的特点,非常适合在临床中广泛推广。

本文采用的是5 mm氯丁橡胶潜水衣包裹全身作为组织补偿物,以达到提高全身皮肤表面剂量的目的。Hsieh等<sup>[8]</sup>采用3 mm的潜水衣作为Bolus,实现了90%靶区达到处方剂量。Schaff等<sup>[11]</sup>研究了两例蕈样霉菌病患者以确认螺旋断层全皮肤光子束疗法是否能代替传统全身电子束照射,使用3 mm厚氯丁橡胶潜水衣作为Bolus,通过胶片验证后证明氯丁橡胶潜水衣能显著提高皮肤表面剂量。Deveau等<sup>[17]</sup>治疗了一只患皮肤上皮性淋巴瘤的狗,利用3D打印技术制定、厚10 mm、密度1.09 g/cm<sup>3</sup>聚丙交酯Bolus,实现了处方剂量覆盖92%的靶区体积。目前为止,对于选择何种材料、何种厚度的Bolus,实现既穿戴方便舒适又有能达到提高全身皮肤剂量,还没有统一的结论和推荐,需要进一步的研究。

通过图2对比上段与下段靶区剂量分布截面可以看出,下段靶区剂量分布较好。整体而言上段靶区平均剂量相对于下端平均剂量略高一点,同时如表1所示,CI和HI指数也略差于下端靶区,主要是由于上段靶区结构复杂、体积较大等因素。上段靶区中均匀靠近射束中心的头颈部、胸腹下肢部位剂量分布较好,但左右手臂相对来说剂量分布略差,主要是因为左右两侧的手臂使得横向宽度已大于40 cm,造成部分角度无法照射到左右手臂,存在照射盲区,因而左右手臂靶区的均匀性较差是造成上段靶区整体剂量分布略差于下段靶区的主要原因。Sarfehnia等<sup>[14]</sup>在对1例儿童行全身皮肤照射过程中也存在左右手臂剂量过载或欠量的情况,如何解决处理好左右手臂的剂量需要进一步研究。

前期文献调研中发现,最常见的毒副作用是骨髓抑制,较多患者在治疗中出现四级骨髓抑制的毒副作用。Schaff等<sup>[11]</sup>采用HT进行全身皮肤照射,采用12 Gy处方剂量,分8次完成的治疗方案,全身骨髓平均量控制到1.66 Gy,最终出现4级骨髓抑制。Hsieh等<sup>[8]</sup>以30 Gy的更高处方剂量进行HT全身皮肤照射时,患者会出现相似的骨髓抑制率。问题在于为什么患者在如

此低的平均骨髓剂量下会出现严重的骨髓抑制。一种解释是我们的治疗计划软件可能尚未准确模拟实际的骨髓剂量;另一种可能性是平均骨髓剂量<2 Gy的计划参数对于整个皮肤治疗而言,并不是严格或可预测的治疗计划约束条件。为避免此毒副作用的出现,将具有造血功能的骨髓全部逐一勾画,如头颈部骨、上肢骨、肋骨、脊椎骨、盆腔骨、腿骨、股骨头等,并在计划设计时对其进行剂量压制处理,以降低平均剂量。具有造血功能的骨髓依据靠近皮肤距离远近具有明显的差异,其中如头颈部骨、肋骨、下肢骨、上肢骨等相对远离皮肤的如盆腔骨、脊椎骨、股骨头而言受量会略高,至于是降低骨髓受量丢失部分靶区还是适当提高骨髓受量保证靶区需要临床医生根据患者情况综合权衡之后决定。无论是并行危及器官的平均剂量还是串行器官的最大剂量均需尽量压低。

患者上段靶区治疗出束时间为1 391.8 s,下段靶区治疗出束时间501.6 s,总治疗出束时间为1 893.4 s。上下两段靶区治疗出束时间叠加在一起约为0.5 h,同时加上治疗摆位和MVCT图像引导,正常情况下1 h内完成治疗。相对于传统电子线全身照射需要2 h以上而言已缩短一半时间,显著提升了治疗效率<sup>[16]</sup>。同时患者是仰卧位治疗,相对于传统站立治疗,舒适性得到极大提高,患者能很好地保持体位重复性,从而确保治疗的精确与安全。

胶片的实测数据略大于计算结果,与Akbas等<sup>[18]</sup>研究的结果保持一致。其中在双乳头、肚脐、耻骨联合部正面的测量点由于受到呼吸运动和脏器蠕动,偏差超过3%,但最大偏差小于5%。而在双乳头、肚脐、耻骨联合部背面脊柱上的测量点相对于正面而言偏差要小一些。对于左右手臂上的测量点,由于手臂自由度相对于身体而言要大一些,所以摆位重复性也相应会差,从而造成从肩膀到手掌的整个区域偏差略大,但都在3%以内。造成上述偏差一方面可能是由于治疗是分段照射,不同段位的胶片要接收额外段位治疗时的散射线,同时计划系统对表面剂量计算不准确的因素,也是造成剂量偏差的因素<sup>[19]</sup>;另一方面部分胶片还接收MVCT图像引导所增加的额外剂量,如肚脐部位的测量点,也是造成部分测量点偏差略大的因素。但大部分结果都在3%以内,即使运动幅度过大的区域偏差也在5%以内,保证了治疗实施剂量的准确性。

皮肤恶性淋巴瘤通常具有高度放射敏感性,放射治疗在许多蕈样霉菌病患者的治疗中起主要作用,也是推荐治疗方法之一<sup>[20]</sup>。放疗剂量根据治疗的目的不同选择的范围比较宽。姑息治疗剂量15~20 Gy已足够。但近年的研究显示10~20 Gy对应的完全缓解率只有55%,当剂量达到30 Gy以上,完全缓解率可

达到94%,单一疗程的剂量一般不应超过36 Gy,否则急性期反应较重<sup>[2]</sup>。欧洲癌症研究治疗组织(EORTC)针对皮肤性淋巴瘤放射治疗共识推荐:30~36 Gy与6~10周的治疗周期,在沿中心轴4 mm深度的圆锥形皮肤中产生至少26 Gy的剂量<sup>[21]</sup>。但近年来低剂量模式逐步在推广,治疗时间短、毒副作用小是主要特点。本文选取的处方剂量为24 Gy,分割次数为20次,单次1.2 Gy,5次/周。不同的研究单位选择不完全一致。Hsieh等<sup>[8]</sup>采用的是30 Gy与40次治疗方案。Schaff等<sup>[11]</sup>采用的是12 Gy与8次治疗方案;Haraldsson等<sup>[22]</sup>采用32 Gy与24次治疗方案。因此不同单位需要根据患者实际情况选择合适的处方剂量和分次方式。

在使用传统电子线进行全身皮肤照射中,皮肤实际受量与处方剂量的偏差最大可达到40%,在特殊部位如会阴和眼睑等身体区域的差异可能高达90%<sup>[23]</sup>。另外,皮肤肿瘤的深度通常超过4 mm,因此仅用传统电子线进行全身皮肤照射治疗时存在剂量不足。HT在照射扩展区域方面具有优势:提供均匀剂量、精确的剂量深度控制和降低关键器官毒性<sup>[22]</sup>,可以用全身光子束照射代替全身电子束照射。本例患者的上下两段靶区都达到了95%处方剂量,且最大剂量为110%,剂量偏差远小于电子线治疗。同时使用中心区域完全遮挡模式使得内部危及器官受量非常低,极大地降低了毒副作用的发生率。

由于患者执行的是全身皮肤照射,且患者较胖,使得需照射的皮肤照射面积较大,在进行计划设计仅考虑左右胳膊剂量不足的情况、全身不同部位的骨骼受量及重要危及器官的受量问题,而对于腋下、会阴部位处的靶区未进行特别勾画和处理,因而在计划系统中无法显示腋下、会阴部位靶区的剂量分布情况,后期研究中将加入腋下、会阴部位靶区,以便进一步研究。

本例患者已治疗结束,体征状况良好,出现轻微的恶心、呕吐和低烧,并伴有III级骨髓抑制,通过对症处理后,不良反应消除,连续治疗两周后血液指征恢复到临床正常范围值。在后续患者行全身皮肤照射治疗中,仍有许多需要持续改进的地方,首先关于Bolus材质和厚度的选择,何种密度的材质及多少厚度的Bolus能满足临床的要求;其次针对患者个体化要求,可以加入3D打印技术,提供定制化的全身Bolus,使得Bolus更加合体、舒适、方便;再者就是需要通过改进计划设计方案,进一步降低危及器官受量,减少毒副作用的发生。此项技术的不断改进和完善是下一步探讨的目标。

## 【参考文献】

- [1] PANDOLFINO T L, SIEGEL R S, KUZEL T M, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma: review and current concepts [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(10): 2152-2168.
- [2] LOVGREN M, SCARISBRICK J. Update on skin directed therapies in mycosis fungoides [J]. *Chin Clin Oncol*, 2018, 8(1): 7.
- [3] PIOTROWSKI P, MILECKI M, SKÓRSKA D, et al. Fundowicz total skin electron irradiation techniques: a review [J]. *Postepy Derm Alergol*, 2013, 30: 50-55.
- [4] KARZMARK C J, LOEVINGER R, STEELE R E. A technique for large-field, superficial electron therapy [J]. *Radiology*, 1960, 74: 633-644.
- [5] KARZMARK C J. Total skin electron therapy: technique and dosimetry [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987, 12(1): 84-85.
- [6] MACKIE T R, BALOG J, RUCHALA K, et al. Tomotherapy [J]. *Semin Radiat Oncol*, 1999, 9(1): 108-117.
- [7] HARDCASTLE E, SOISSON P, METCALFE A B, et al. Dosimetric verification of helical tomotherapy for total scalp irradiation [J]. *Med Phys*, 2008, 35(11): 5061-5068.
- [8] HSIEH C H, SHUENG P W, LIN S C, et al. Helical irradiation of the total skin with dose painting to replace total skin electron beam therapy for therapy-refractory cutaneous CD4+ T-cell lymphoma [J]. *Bio Med Res Int*, 2013, 1: 1-11.
- [9] 王海洋, 郭跃信, 张旭东, 等. HT在分段TBI中上下靶区间距研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2017, 26(11): 1318-1321.
- [9] WANG H Y, GUOY X, ZHANG X D, et al. A study of the distance between the upper and lower targets in subsection total irradiation by helical tomotherapy [J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2017, 26(11): 1318-1321.
- [10] GRUEN A, EBELL W, WLODARCZYK W, et al. Total body irradiation (TBI) using helical tomotherapy in children and young adults undergoing stem cell transplantation [J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8(1): 1-8.
- [11] SCHAFF E M, ROSENBERG S A, OLSON S J, et al. Bone marrow suppression as a complication of total skin helical tomotherapy in the treatment of mycosis fungoides [J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1): 1-5.
- [12] EZZELL G A, BURMEISTER J N. IMRT commissioning: multiple institution planning and dosimetry comparisons: a report from AAPM Task Group 119 [J]. *Med Phys*, 2009, 36(11): 5359-5373.
- [13] MIFTEN M, OLCH A, MIHAILIDIS D, et al. Tolerance limits and methodologies for imrt measurement-based verification QA: recommendations of AAPM Task Group No. 218 [J]. *Med Phys*, 2018, 45(4): e53-e83.
- [14] SARFEHNIA A, POON E, DAVIS S D, et al. A novel approach to total skin irradiation using helical TomoTherapy [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2014, 4(5): 330-335.
- [15] BAO Z, ZHAO H, WANG D, et al. Feasibility of a novel dose fractionation strategy in TMI/TMLI [J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1): 248.
- [16] PARIDA D K, VERMA K K, CHANDER S, et al. Cutaneous T-cell lymphoma treated with electron beam irradiation in Indian patients [J]. *Int J Dermatol*, 2001, 40(4): 295-297.
- [17] DEVEAU M A, SUTTON M, BAETGE C, et al. A case report of total skin photon radiation therapy for cutaneous epitheliotropic lymphoma in a dog [J]. *BMC Vet Res*, 2019, 15(1): 407-419.
- [18] AKBAS U, KESEN N D, KOKSAL C, et al. Surface dose measurement with Gafchromic EBT3 film for intensity modulated radiotherapy technique [J]. *EPJ Web Conf*, 2017, 154: 01011.
- [19] BUGLIONE M, SPIAZZI L, URPIS M, et al. Light and shadows of a new technique: is photon total-skin irradiation using helical IMRT feasible, less complex and as toxic as the electrons one? [J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1): 158-170.
- [20] LOVGREN M, SCARISBRICK J J. Update on skin directed therapies in mycosis fungoides [J]. *Chin Clin Oncol*, 2019, 8(1): 1-12.
- [21] JONES G W, KACINSKI B M, WILSON L D, et al. Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: consensus of the European organization for research and treatment of cancer (EORTC) cutaneous lymphoma project group [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 47(3): 364-370.
- [22] HARALDSSON A, ENGLESON J, BÄCK S, et al. A Helical tomotherapy as a robust low-dose treatment alternative for total skin irradiation [J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2019, 20(5): 44-54.
- [23] ELSAYAD K, MOUSTAKIS C, SIMONSEN M, et al. *In-vivo* dosimetric analysis in total skin electron beam therapy [J]. *Phys Imaging Radiat Oncol*, 2018, 5(6): 61-65.

(编辑:陈丽霞)