

3D打印组织补偿块在鼻腔NK/T细胞淋巴瘤放疗中的应用

李进, 黄玉胜, 杨镇洲, 黄顺平
重庆医科大学第二附属医院肿瘤科, 重庆 401336

【摘要】目的:利用3D打印技术为鼻腔NK/T细胞淋巴瘤患者定制个性化的组织补偿块,研究其在放疗计划中的剂量学影响。**方法:**选取10例早期鼻腔NK/T淋巴瘤患者,分别采用无组织补偿块的常规CT_{no-bolus}图像和3D打印组织补偿块的CT_{bolus}图像进行放疗计划设计,靶区处方剂量均为50 Gy/25次。使用剂量体积直方图评估两种计划中计划靶区、危及器官的剂量学差异。**结果:**3D打印组织补偿块与体表紧密贴合,提高了靶区的均匀性和适形度;晶体、视神经和腮腺剂量在3D打印组织补偿块计划中均低于无组织补偿块计划($P<0.05$)。**结论:**3D打印组织补偿块有效提高了鼻腔NK/T细胞淋巴瘤紧邻体表靶区的剂量分布,值得临床推广。

【关键词】鼻腔NK/T细胞淋巴瘤;组织补偿块;3D打印技术;放射治疗

【中图分类号】R318;R739.62

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2021)11-1321-04

Clinical application of 3D printed bolus for nasal natural killer/T-cell lymphoma in radiotherapy

LI Jin, HUANG Yusheng, YANG Zhenzhou, HUANG Shunping

Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401336, China

Abstract: Objective To prepare a personalized bolus for patients with nasal natural killer (NT)/T-cell lymphoma using 3D printing technology, and to study the dosimetric effect of 3D printed bolus used for nasal NK/Tcell lymphoma in radiotherapy planning. **Methods** Ten patients with early nasal NK/T-cell lymphoma were enrolled in the study. CT images without bolus (CT_{no-bolus}) and with 3D printed bolus (CT_{bolus}) of each patient were acquired for treatment planning. The prescription dose of planning target volume (PTV) was 50 Gy/25 fractions. The dosimetric differences of PTV and organs-at-risk between two kinds of plans (Plan_{bolus} vs Plan_{no-bolus}) were evaluated using dose-volume histograms. **Results** The 3D printed bolus which closely fitted the body surface improved the uniformity and conformity of PTV. The doses to lens, optic nerves and parotids in Plan_{bolus} were all lower than those in Plan_{no-bolus} ($P<0.05$). **Conclusion** 3D printed bolus is worth to be promoted for clinic use for it can effectively improve the dose distribution of nasal NK/T-cell lymphoma target area adjacent to the epidermis.

Keywords: nasal natural killer/T-cell lymphoma; bolus; 3D printing technology; radiotherapy

前言

鼻腔NK/T细胞淋巴瘤是主要原发于鼻腔、鼻咽及其他面部中线结构的一种非霍奇金淋巴瘤,该型淋巴瘤虽然全球罕见,但在东亚和南美洲比较普遍^[1-3]。对于早期(I E、II E期)的结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤,放疗能取得很好的局部控制效果,无论是在近期疗效还是远期生存方面均优于化疗,是早期

患者的主要根治手段^[4-8],但靶区剂量不足可能会增加肿瘤复发的风险。

肿瘤放疗中,MV级光子线进入人体时会产生剂量建成效应^[9-12],即最大吸收剂量在皮下某一深度,而浅表区域低剂量。为提高浅表靶区的剂量,多采用组织补偿物来增加患者照射区的组织厚度,达到调整射线剂量分布及提高皮肤和皮下剂量的目的^[13-15]。目前,临床常用的组织补偿物有块状的硅胶和聚苯乙烯,材料密度与水密度接近,其相对柔软的材料特性使之能很好贴合到人体表面,但对于外轮廓不规则的部位而言,常用的块状组织补偿物不能和外轮廓贴合,两者之间有很大空气间隙。当空气间隙大于5 mm时,就会显著降低体表剂量(10%左右)^[9-10]。缩小组织补偿物与体表之间的空隙可以改善靶区剂量均匀性,提高放疗精度^[16]。近年来,随着

【收稿日期】2021-08-04

【基金项目】国家自然科学基金(81972851);重庆英才计划(CQYC20200303151);重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM086)

【作者简介】李进,助理工程师,研究方向:肿瘤放射治疗技术, E-mail: jingli1111@126.com

【通信作者】黄顺平,硕士, E-mail: 410124615@qq.com

3D打印技术的快速发展,通过3D建模和打印技术可制作出高度贴合人体表面的个性化组织补偿物^[17-18],在一些表面凹凸变化较大的器官,如鼻腔部位,3D打印的鼻腔部组织补偿物可与皮肤紧密贴合,缩小空气间隙。本研究主要研究3D打印组织补偿物在早期鼻腔NK/T细胞淋巴瘤放疗中的剂量学影响。

1 资料与方法

1.1 病例资料

10例鼻腔NK/T细胞淋巴瘤,既往无接受放疗患者,卡氏评分 ≥ 70 ,男性7例,女性3例,年龄27~66岁,中位年龄45岁,Ann Arbor分期IE期。

1.2 定位及组织补偿块制作

Philips大孔径CT扫描,扫描层厚3 mm,扫描范围为头颈至锁骨下2 cm。患者仰卧位,双手放于身体两侧,头颈肩热塑膜固定。

首先进行第一次无组织补偿块的CT_{no-bolus}图像扫描,所有图像以DICOM格式传至Varian Eclipse 8.6计划系统,并融合MRI图像,勾画靶区及危及器官(Organs-at-Risk, OAR);然后把所有CT_{no-bolus}图像和轮廓以DICOM RT格式导出至三维医学影像处理软件PMT 3D 1.0(苏州普能医疗科技有限公司)中重建患者3D图像,并标注组织补偿块的范围,生成组织补偿块模型文件;最后将模型文件导入至PMT Medical 3D打印机中,采用柔性的硅胶材料(由二甲基硅氧烷、二氧化硅粉和聚二甲基硅氧烷组成)打印1 cm厚的组织补偿块。根据计算公式 $T_{水}=T_{硅胶} \times \rho_{硅胶} \times (Z/A)_{硅胶} / (Z/A)_{水}$ ^[19],式中, $T_{水}$ 为 $T_{硅胶}$ 的等效水厚度,物理密度 $\rho_{硅胶}$ 约为1.1 g/cm³,Z为材料原子序数,A为材料原子量, $(Z/A)_{硅胶}=0.540$, $(Z/A)_{水}=0.555$,得到1 cm的硅胶组织补偿块在6 MV光子下水的等效厚度为1.07 cm。

第二次扫描时,将制作好的组织补偿块置于患者鼻腔部位,与体表轮廓完全重合;然后重新热塑膜固定,重复第一次CT扫描步骤,得到CT_{bolus}图像,将CT_{bolus}图像以DICOM格式通过网络传至放疗计划系统,与CT_{no-bolus}图像进行配准融合,并把在CT_{no-bolus}图像上将勾画好的靶区复制到CT_{bolus}图像。

1.3 靶区和OAR勾画

靶区定义参考ICRU 50号和60号报告标准,在CT与MRI的融合图像上勾画:肿瘤局限一侧鼻腔,未侵犯临近器官或组织结构,靶区包括双侧鼻腔、同侧前组筛窦和同侧上颌窦;肿瘤侵犯双侧鼻腔或鼻中隔,靶区包括双侧鼻腔、双侧前组筛窦和双侧上颌窦;肿瘤超出鼻腔时,靶区应扩大至受累的临近器官或组织,如前组筛窦受浸,应包括同侧后组筛窦;肿瘤浸及后鼻孔或鼻咽,照射野包括鼻咽部。实际照

射时,除需照射上述组织或结构外,还需根据病例分期行双颈淋巴结照射。放疗靶区主要包括原发大体肿瘤(Gross Target Volume, GTV)、周围的亚临床病灶(Clinical Target Volume, CTV)及CTV外放3 mm的计划靶区(Planning Target Volume, PTV)。OAR在CT图像上逐层勾画,包括晶体、眼球、视交叉、视神经、脑干、脊髓、腮腺等。

1.4 放疗计划设计

PTV处方剂量50 Gy/25次,剂量归一点为射野中心点靶区中心,要求95%等剂量线包住100%的PTV。

10例患者采用IMRT或RapidArc计划。(1)IMRT计划:采用6 MV X线,均分9野共面照射。(2)RapidArc计划:采用2弧共面照射,顺时针机架起始角181°,终止角179°;逆时针起始角179°,终止角181°;床角均为0°,机头分别45°和315°,6 MV X射线,最大剂量率600 MU/min。根据处方要求设置目标条件优化靶区,并将周围的脑干、脊髓、腮腺、晶体、视交叉、视神经和眼球等OAR设为剂量限制器官。每例患者分别在CT_{no-bolus}和CT_{bolus}上设计两个计划。

1.5 计划评估

每例患者均设计2个放疗计划,共20个计划,对下列各项指标进行比较。靶区: $D_{98\%}$ (PTV 98%体积所受到的最小照射剂量), $D_{2\%}$ (PTV 2%体积所受到的最大照射剂量), D_{max} (PTV中最大剂量点), D_{mean} (PTV所受到的平均照射剂量),靶区适形度指数CI(Conformity Index, $CI=V_{PIV}/V_{PTV}$, V_{PIV} 为参考等剂量线包绕的所有体积, V_{PTV} 为靶区体积,CI越接近1表示剂量适形度越好)^[20-21],靶区均匀性指数(Homogeneity Index, HI)定义为(2%PTV接受的剂量-98%PTV接受的剂量)/处方剂量,此值越接近0表示均匀性越好。OAR评估参数包括视交叉、左视神经、右视神经、左眼、右眼、左晶体、右晶体、脊髓、脑干、左腮腺、右腮腺的 D_{max} 和 D_{mean} 。

1.6 统计学分析

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析,结果用均数 \pm 标准差表示,各组数据行配对t检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 评估3D打印组织补偿块的临床应用

3D打印组织补偿块个性化制作,图1可以看出组织补偿块与体表轮廓贴合紧密,质地均匀,保证了组织补偿的有效性。

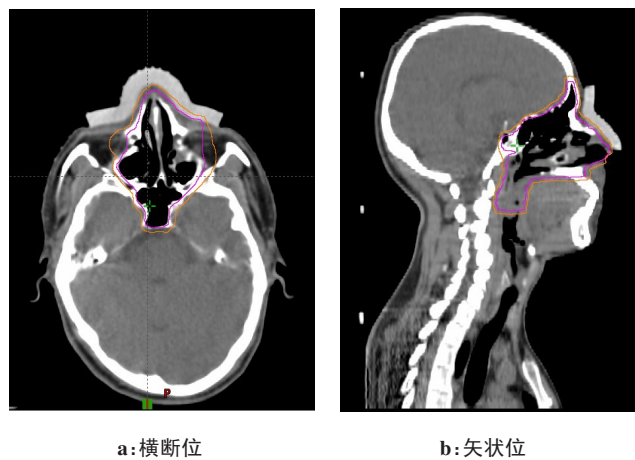


图 1 3D 打印组织补偿块 CT 图像
Fig.1 CT images of 3D printed bolus

2.2 剂量学比较

如表 1 所示,3D 打印组织补偿块组 PTV 的 $D_{98\%}$ 相比无组织补偿块组大 ($P<0.05$),3D 打印组织补偿块组计划的 $D_{2\%}$ 和 D_{max} (热点) 均较小 ($P<0.05$),此外,3D 打印组织补偿块组相比无组织补偿块组的靶区适形度和靶区均匀性更好 ($P<0.05$),3D 打印组织补偿块组的机器跳数相比无组织补偿块组少。

表 1 无组织补偿块和 3D 打印组织补偿块计划的靶区剂量学比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Dosimetric comparison of planning target volume between Plan_{no-bolus} and Plan_{bolus} (Mean±SD)

| 剂量学指标 | 无组织补偿块组 | 3D 打印组织补偿块组 | P 值 |
|----------------|-----------|-------------|-------|
| $D_{2\%}/cGy$ | 5 463±28 | 5 424±35 | 0.021 |
| $D_{98\%}/cGy$ | 4 751±101 | 4 842±55 | 0.001 |
| D_{max}/cGy | 6 167±116 | 5 561±84 | 0.000 |
| D_{mean}/cGy | 5 228±82 | 5 192±96 | 0.092 |
| CI | 1.23±0.02 | 1.08±0.01 | 0.000 |
| HI | 0.14±0.24 | 0.12±0.01 | 0.001 |
| 机器跳数/MU | 838±405 | 642±233 | 0.011 |

如表 2 所示,眼球、脊髓和脑干的 D_{max} 和 D_{mean} 两组计划比较均无统计学差异;左右视神经、晶体和腮腺的 D_{max} 和 D_{mean} 均表现为 3D 打印组织补偿块组更小 ($P<0.05$),而视交叉的 D_{max} 和 D_{mean} 均表现为 3D 打印组织补偿块组更大 ($P<0.05$)。

对于靶区的剂量分布,3D 打印组织补偿块有效提高了靶区紧邻皮肤区域剂量(图 2)。

3 讨论

放疗是早期鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤的主要的根

表 2 无组织补偿块和 3D 打印组织补偿块计划的 OAR 剂量学比较 ($cGy, \bar{x} \pm s$)

Tab.2 Dosimetric comparison of organs-at-risk between Plan_{no-bolus} and Plan_{bolus} (cGy, Mean±SD)

| 危及器官 | 剂量学指标 | 无组织补偿块组 | 3D 打印组织补偿块组 | P 值 |
|------|------------|-----------|-------------|-------|
| 视交叉 | D_{max} | 4 509±133 | 4 702±152 | 0.020 |
| | D_{mean} | 3 041±99 | 3 272±103 | 0.014 |
| 左视神经 | D_{max} | 4 798±242 | 4 646±312 | 0.010 |
| | D_{mean} | 4 177±286 | 3 975±359 | 0.000 |
| 右视神经 | D_{max} | 5 032±75 | 4 802±102 | 0.000 |
| | D_{mean} | 4 595±183 | 4 201±223 | 0.000 |
| 左眼球 | D_{max} | 4 490±217 | 4 356±231 | 0.211 |
| | D_{mean} | 2 303±212 | 2 000±237 | 0.750 |
| 右眼球 | D_{max} | 5 397±281 | 5 165±424 | 0.862 |
| | D_{mean} | 2 419±223 | 2 270±264 | 0.553 |
| 左晶体 | D_{max} | 1 034±115 | 897±109 | 0.040 |
| | D_{mean} | 839±72 | 759±67 | 0.000 |
| 右晶体 | D_{max} | 1 005±44 | 866±89 | 0.020 |
| | D_{mean} | 816±46 | 745±41 | 0.000 |
| 脊髓 | D_{max} | 3 484±476 | 3 318±546 | 0.123 |
| | D_{mean} | 1 722±67 | 1 126±76 | 0.363 |
| 脑干 | D_{max} | 4 462±170 | 4 678±441 | 0.432 |
| | D_{mean} | 2 749±327 | 2 712±148 | 0.223 |
| 左腮腺 | D_{max} | 5 342±446 | 5 123±531 | 0.030 |
| | D_{mean} | 2 545±223 | 2 169±145 | 0.011 |
| 右腮腺 | D_{max} | 5 154±134 | 4 696±112 | 0.031 |
| | D_{mean} | 2 506±41 | 2 092±67 | 0.003 |

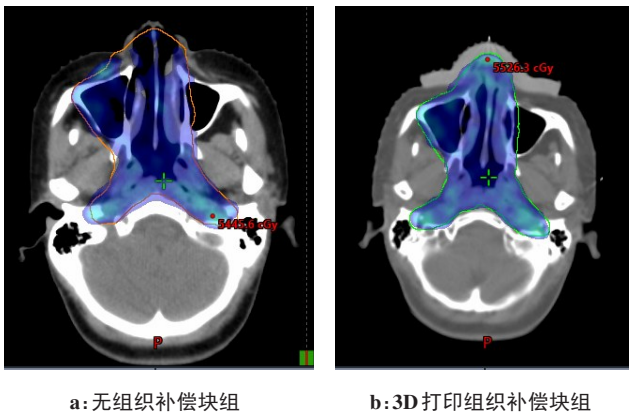


图 2 靶区在无组织补偿块和 3D 打印组织补偿块计划中的剂量分布(50 Gy)

Fig.2 Dosimetric distribution of PTV in Plan_{no-bolus} and Plan_{bolus} (50 Gy)

治手段。据文献报道,早期鼻腔 NK/T 患者在接受放疗后仍有 41%~50% 出现局部复发^[22],这些出现局部或区域治疗失败的患者生存时间将会明显缩短。因

此,保证靶区剂量,减少周围OAR受量是保证局部不复发和减少辐射副反应的重要因素。在鼻腔NK/T细胞淋巴瘤放疗计划的设计中,眼球、晶体离靶区特别近,晶体对剂量限制要求严格,加上本研究中两例鼻腔NK/T细胞淋巴瘤患者靶区紧邻体表且靶区鼻腔内含有空腔使密度不均匀,这增加了计划设计的难度,是鼻腔NK/T细胞淋巴瘤放疗计划的难点之一。本研究中3D打印组织补偿块的使用,在限制晶体剂量的同时,有效提高了靶区临近体表的剂量。

临床最常用的组织补偿块为市售等效组织补偿膜,外形为均匀厚度的块状膜体,可剪成任意面状的二维形状,个性化程度低,只适用于平整的体表,无法满足特殊部位(如本研究中的鼻腔,外形凹凸不平)的紧密贴合,影响剂量分布及计划系统剂量计算的准确性。目前各种治疗计划系统所默认的虚拟组织补偿块都是密度均匀、厚度均匀、紧贴体表的理想状态,而实际上临床常规的组织补偿块不能达到这种理想状态,导致计算剂量与实际剂量存在很大误差,影响剂量计算的精度,甚至可能造成不可接受的损伤^[23]。所以,本研究在CT定位时先放置3D打印组织补偿块,然后热塑膜固定,最后进行放疗计划设计,从而弥补虚拟组织补偿块位置不确定的缺陷,同时,3D打印组织补偿块表现出虚拟组织补偿块与皮肤相等的紧密贴合性。

除了适用于本研究的鼻腔NK/T细胞淋巴瘤外,3D打印组织补偿块还可应用到各种浅表性病变,如头颈部、会阴区等体表不规则的部位,除了提高浅表靶区的剂量分布,还可起支撑固定作用,如阴囊、阴茎部位,同时提高摆位精度^[7]。

综上所述,本研究采用的3D打印组织补偿块均匀性好、个性化程度高,有效改善了鼻腔NK/T细胞淋巴瘤放疗计划浅表靶区的剂量,值得临床推广应用。

【参考文献】

- [1] VAN DOESUM J A, NIEZINK A G, HULS G A, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: diagnosis and treatment[J]. *Hemasphere*, 2021, 5(2): e523.
- [2] YAMAGUCHI M. Current and future management of NK/T-cell lymphoma based on clinical trials[J]. *Int J Hematol*, 2012, 96(5): 562-571.
- [3] SUN J, YANG Q, LU Z, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in China: analysis of 4638 cases according to the World Health Organization classification[J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 138(3): 429-434.
- [4] JIANG L, LI S J, JIANG Y M, et al. The significance of combining radiotherapy with chemotherapy for early stage extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a systematic review and meta-analysis[J]. *Leukemia Lymphoma*, 2013, 54(6): 1038-1048.

- [5] MA H H, QIAN L T, PAN H F, et al. Treatment outcome of radiotherapy alone *versus* radiochemotherapy in early stage nasal natural killer/T-cell lymphoma[J]. *Med Oncol*, 2010, 27: 798-806.
- [6] QI S N, LI Y X, SPECHT L, et al. Modern radiation therapy for extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: risk-adapted therapy, target volume, and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 110(4): 1064-1081.
- [7] QI S N, YANG Y, ZHANG Y J, et al. Risk-based, response-adapted therapy for early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma in the modern chemotherapy era: a China Lymphoma Collaborative Group study[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(9): 1047-1056.
- [8] YANG Y, ZHU Y, CAO J Z, et al. Risk-adapted therapy for early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: analysis from a multicenter study[J]. *Blood*, 2015, 126(17): 1424-1432.
- [9] MARTIN J B, TSANG C, PETER Y, et al. Effects on skin dose from unwanted air gaps under bolus in photon beam radiotherapy[J]. *Radiat Measure*, 2000, 32(3): 201-204.
- [10] 李承军, 胡健, 张爱华, 等. 6 MV X线时组织等效补偿膜与人体空气间隙对表面剂量的影响[J]. *医疗卫生装备*, 2011, 32(3): 83-84.
- [11] LI C J, HU J, ZHANG A H, et al. Surface dose perturbation due to air gap between patient and bolus for 6 MV X-ray[J]. *Chinese Medical Equipment Journal*, 2011, 32(3): 83-84.
- [12] TUĞRUL T. Absorption ratio of treatment couch and effect on surface and build-up region doses[J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2018, 23(1): 1-5.
- [13] TUĞRUL T, EROĞUL O. Determination of initial electron parameters by means of Monte Carlo simulations for the Siemens Artiste Linac 6 MV photon beam[J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2019, 24(4): 331-337.
- [14] WANG G, LAM E, BOSNIC S, et al. Quantitative effect of bolus on skin dose in postmastectomy radiation therapy[J]. *J Med Imaging Radiat Sci*, 2020, 51(3): 462-469.
- [15] GUALTIERI P, PETHEL T D, DUCKER E, et al. McKesson lubricating jelly and aquasonic ultrasound gel can be used as bolus materials for radiation therapy[J]. *Vet Radiol Ultrasound*, 2021, 62(4): 507-511.
- [16] NICHOL A, NARINESINGH D, RAMAN S, et al. The effect of bolus on local control for patients treated with mastectomy and radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 110(5): 1360-1369.
- [17] CAMILLERI J, LAPRIE A, KERJEAN P, et al. Ep-1242, optimization of dose prescription in skin carcinomas radiotherapy: how to use bloused effectively?[J]. *Radiother Oncol*, 2012, 103(Suppl 1): s475.
- [18] 张敏, 赵波, 尹金鹏, 等. 新型3D打印组织补偿物的放疗应用研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2017, 26(2): 210-214.
- [19] ZHANG M, ZHAO B, YIN J P, et al. Application of new three-dimensional printed tissue compensators in radiotherapy[J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2017, 26(2): 210-214.
- [20] BAEK S, AHN S, JU E, et al. Customized 3D bulus applied to the oral cavity and supraclavicular area for head and neck cancer[J]. *In Vivo*, 2021, 35(1): 579-584.
- [21] 胡逸民. 肿瘤放射物理学[M]. 北京: 原子能出版社, 1999: 149-151.
- [22] HU Y M. Radiation oncology physics[M]. Beijing: Atomic Energy Press, 1999: 149-151.
- [23] SHAW E, KLINE R, GILLIN M, et al. Radiation therapy oncology group: radiosurgery quality assurance guidelines[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, 27(5): 1231-1239.
- [24] 聊雄飞, 李厨荣, 黎杰, 等. 两种全中枢神经系统放疗技术患者有效剂量的比较[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2017, 37(1): 45-49.
- [25] LIAO X F, LI C R, LI J, et al. Comparative analysis of effective dose between helical tomotherapy and multi-ISO radiotherapy in craniospinal irradiation[J]. *Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection*, 2017, 37(1): 45-49.
- [26] LI Y X, WANG H, JIN J, et al. Radiotherapy alone with curative intent in patients with stage I extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(5): 1809-1815.
- [27] LOBB E. Bolus-dependent dosimetric effect of positioning errors for tangential scalp radiotherapy with helical tomotherapy[J]. *Med Dosim*, 2014, 39(1): 93-97.

(编辑:谭斯允)