

宫颈癌患者放疗中期二次计划的剂量学优势

雷怀宇, 张书旭, 林生趣, 余 辉, 周 露, 蒋绍惠, 周 祥

广州医科大学附属肿瘤医院放疗中心, 广东 广州 510095

【摘要】目的:探讨宫颈癌调强放疗患者放疗中期二次计划的剂量是否与单次计划存在差别。**方法:**选择20例行宫颈癌调强放疗的患者, 放疗中期再次行CT定位扫描, 并制定放疗计划, 将初始放疗计划的剂量形变到再次定位CT上, 得到形变剂量体积直方图(Dose-Volume Histogram, DVH), 将形变DVH与二次计划的DVH叠加, 得到叠加DVH, 比较初始DVH与叠加DVH中靶区及正常组织的剂量。**结果:**(1)二次计划与单次计划相比, 临床靶区(CTV)的靶区覆盖率(Conformity Index, CI)和均匀性指数(Homogeneity Index, HI), 无统计学差异($P>0.05$), 计划靶区(Planning target volume, PTV)的CI和HI有统计学差异($P<0.05$);(2)二次计划与单次计划相比, CTV的 D_{mean} , PTV的 D_{100} 、 D_{95} 、 D_{mean} 均有统计学差异($P<0.05$), CTV的 D_{100} 、 D_{95} 、 D_{90} , PTV的 D_{90} 均无统计学差异($P>0.05$);(3)二次计划与单次计划相比, 膀胱的 V_{50} 、 D_{mean} , 直肠的 V_{50} 、 D_{mean} 有统计学差异($P<0.05$);膀胱的 V_{40} 、 V_{30} , 直肠的 V_{45} 、 V_{40} , 股骨头的 V_{50} 、 V_{40} 、 V_{30} 、 D_{mean} 无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**宫颈癌调强放疗患者放疗中期二次计划, 能提高PTV的CI和HI, 减少PTV和CTV覆盖剂量的不足; 能减少直肠和膀胱的受量; 对股骨头的受量变化无影响。

【关键词】宫颈癌; 调强放疗; 二次计划; 剂量

【中图分类号】R730.5

【文献标识码】A

【文章编号】1005-202X(2015)05-0686-04

Dosimetric advantages of secondary plan at mid cervical cancer radiotherapy

LEI Huai-yu, ZHANG Shu-xu, LIN Sheng-qu, YU Hui, ZHOU Lu, JIANG Shao-hui, ZHOU Xiang

Center of Radiotherapy, Affiliated Cancer Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China

Abstract: Objective To investigate the dosimetric difference between a secondary plan at mid radiotherapy and a single plan for cervical cancer. **Methods** Twenty patients received intensity modulated radiation therapy (IMRT) for cervical cancer were selected. The CT location scan and radiotherapy plan were underwent again at mid radiotherapy. The dosage of initial plan was deformed to the secondary CT to obtain a deformation dose volume histogram (DVH). A superposition DVH was obtained by superimposing the deformation DVH and the DVH of secondary plan. The dosages in target volumes and normal tissues of initial DVH and superimposing DVH were compared. **Results** Compared with a single plan and secondary plan, no statistical differences were found in the conformal indexes (CI) and homogeneity index (HI) of clinical target volume (CTV) ($P>0.05$), but the statistical differences were found in the CI and HI of planning target volume (PTV) ($P<0.05$). There was no statistical differences in D_{100} , D_{95} , D_{90} of CTV and D_{90} of PTV ($P>0.05$), but there were statistical differences in D_{mean} of CTV, D_{100} , D_{95} , D_{mean} of PTV ($P<0.05$). Moreover, no statistical differences were found in V_{40} , V_{30} of bladder, V_{45} , V_{40} of rectum, V_{50} , V_{40} , V_{30} , D_{mean} of femoral head ($P>0.05$), however, the statistical differences were found in the V_{50} , D_{mean} of bladder and V_{50} , D_{mean} of rectum ($P<0.05$). **Conclusion** The secondary plan at mid cervical cancer radiotherapy can improve the CI and HI of PTV, reduce the insufficiency of dosage in PTV and CTV, and reduce the dosage in rectum and bladder, without affecting the dosage in femoral head.

Key words: cervical cancer; intensity modulated radiation therapy; secondary plan; dosage

【收稿日期】2014-04-20

【基金项目】广东省教育厅特色创新项目(自然科学类)(2014KTSCX104);广州市医药卫生科技项目(20131A011165)

【作者简介】雷怀宇(1987-), 男, 硕士, 主要从事肿瘤放射治疗研究。Tel: 13544437829; E-mail: 623703018@qq.com。

【通信作者】张书旭(1968-), 男, 博士, 教授/主任技师, 博士生导师, 主要从事肿瘤放射物理学和医学图像应用研究。E-mail: gthzxx@163.com。

前言

在全球妇科肿瘤中宫颈癌是发病率最高的3种之一^[1],在我国仅次于乳腺癌,居第2位。放射治疗是宫颈癌治疗的有效方法之一,宫颈癌调强放疗的剂量分布优于常规三维放疗。随着放疗技术的发展,调强放疗更多的应用于临床。由于放疗过程中靶区和正常组织体积与位置的改变,会对它们的受量产生影响。

膀胱是盆腔内的重要器官,宫颈癌患者放疗过程中膀胱充盈程度的不同会导致靶区及正常组织受量的改变,大量研究表明膀胱充盈在正常组织的保护方面要优于膀胱排空。Kim等^[2]研究发现,盆腔放疗膀胱充盈时小肠接受90%、50%和30%剂量照射与膀胱排空相比,分别减少了82.0%(42.9 cm³)、70.9%(59.4 cm³)和67.1%(100.7 cm³)。毛睿等^[3]研究宫颈癌调强放疗患者在膀胱充盈和膀胱排空状态下靶区及正常组织剂量变化,膀胱充盈时,小肠和膀胱的受照剂量降低($P<0.05$),小肠、膀胱、直肠的受照体积百分比降低($P<0.05$)。Nuytens等^[4]研究发现,对于小肠的保护,膀胱充盈较膀胱排空好,膀胱充盈时3DCRT技术使小肠体积减少50%,IMRT技术使小肠照射体积减少72%。以上作者均是从实验及研究角度来探讨膀胱充盈程度对剂量的影响,采用人工干预措施,置导尿管,注射生理盐水,使患者达到膀胱充盈或排空的目的,得出的结论一致认为,膀胱充盈优于膀胱排空。但实际治疗中,患者均是采用自然憋尿,所以本研究本着从实际治疗的角度出发,探讨膀胱等组织体积的自然变化对靶区和正常组织剂量的影响,对临床工作有借鉴意义。

1 材料和方法

1.1 一般临床资料

选取2013年8月~2014年8月在我院经影像学及病理证实的宫颈癌患者,要求患者病理及临床分期明确。入组标准:年龄25岁~70岁之间,首程治疗为放疗,或放化联合治疗,而未行手术的患者。排除标准:患者依从性差,放疗过程中断时间较长,放疗前及CT扫描前未执行膀胱充盈者。共选取符合标准患者40例,选择20例放疗总剂量,分割方式及分次剂量相同的患者入组。年龄为31岁~65岁,中位年龄46岁。Ⅱ期6例,Ⅲ期11例,Ⅳ期3例。KPS评分均 ≥ 80 分,都有明确放疗适应证。这些患者处方剂量CTV 50 Gy,2 Gy/f,25 f/5 w。均采用西门子PRIMUS

直线加速器6MV-X治疗。

1.2 体位固定和CT扫描

患者均采用仰卧位热塑膜固定,并在热塑膜与体表上下缘交界处划线以使每次对位更加准确。患者在模拟CT扫描前1 h排空尿液,并饮水500 mL,在扫描前0.5 h再饮水500 mL。在这1 h内要求患者憋尿,不能排尿。采用美国GE Lightspeed 16排螺旋CT行盆腔增强扫描。扫描参数:层厚:5 mm,层间距5 mm,矩阵512×512,120 kV,150 mA,扫描范围从第一腰椎上缘到会阴下3 cm。扫描图像经局域网传输到放疗计划系统工作站。患者放疗中期(采用西门子Primus直线加速器完成放疗40 Gy后)再次行CT定位扫描,患者准备及扫描参数与第一次相同。

1.3 靶区和正常组织勾画

参照ICRU 62号报告:临床靶体积(CTV)为阴道上段1/2及残端、阴道旁组织和盆腔淋巴引流区(包括髂总、髂外、髂内、闭孔及骶前淋巴结区)。计划靶体积(PTV)由计划系统生成,定义为CTV边界在三维方向上均匀外扩1 cm。直肠:从肛门至直乙交界处,包括直肠壁及直肠容积。膀胱:CT扫描所见膀胱壁及膀胱容积。小肠:勾画扫描范围内靶区及靶区以上5层小肠体积,包括小肠壁及肠容积。

1.4 计划设计和处方剂量

应用RaySearch公司的RayStation Version4.0设计调强放疗计划,每位患者均采用7野照射,处方剂量均为50 Gy/2 Gy/25 f,射线能量为6MV-X。每位患者放疗40 Gy/20 f时再次行CT定位扫描,基于初始CT制定放疗计划plan1和DVH-1,基于再次定位CT制定计划plan2和DVH-2,将初始CT图像与再次CT图像进行灰度融合后,把plan1的DVH形变到CT2上,得到DVH-3,将DVH-3选择治疗20次,DVH-2选择治疗5次进行叠加,得到DVH-4,使DVH-1和DVH-4的处方剂量和治疗次数相同。比较DVH-1和DVH-4中靶区及正常组织的剂量。

对于plan1和plan2使用同样的剂量约束条件对计划进行优化,50 Gy处方剂量包裹95%PTV体积,靶区的剂量权重最大,膀胱和直肠权重次之,其他危及器官的权重最小。PTV剂量限制条件为:总疗程剂量50 Gy,分次剂量为2 Gy,95%PTV ≥ 50 Gy;危及器官剂量要求:膀胱 $V_{50}<50\%$,同时尽量降低 V_{30} 、 V_{40} 、 V_{45} 体积;直肠 $V_{50}<50\%$,同时尽量降低 V_{40} 、 V_{45} 体积;股骨头 $V_{50}<50\%$,同时尽量降低 V_{40} 体积;小肠 $V_{20}<60\%$ 、 $V_{30}<50\%$ 、 $V_{40}<30\%$ 、 $V_{50}<5\%$,尽量满足条件。

1.5 治疗计划的评估

(1)靶区: a. CTV、PTV 适形指标 CI; b. 靶区均匀性指数 HI; 本研究中 CTV、PTV 接受的相应剂量; c. 靶区剂量参数 D_{100} 、 D_{95} 、 D_{90} 、 D_{mean} 。

(2)正常组织: a. 直肠 V_{50} 、 V_{45} 、 V_{40} 、 D_{mean} ; b. 膀胱 V_{50} 、 V_{45} 、 V_{40} 、 V_{30} 、 D_{mean} ; c. 股骨头 V_{50} 、 V_{40} 、 D_{mean} 。

1.6 数据处理和结果分析

采用 SPSS 19.0 统计软件行配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CTV 和 PTV 的 CI 和 HI

重新计划与不重新计划相比, CTV 的 CI 和 HI 均无统计学差异 ($P > 0.05$), PTV 的 CI 和 HI 均有统计学差异 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 CTV、PTV 剂量参数

重新计划与不重新计划相比, CTV 的 D_{mean} 、PTV 的 D_{100} 、 D_{95} 、 D_{mean} 均有统计学差异 ($P < 0.05$), CTV 的 D_{100} 、 D_{95} 、 D_{90} 、PTV 的 D_{90} 无统计学差异 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 1 PTV 和 CTV 的 CI 和 HI ($\bar{x} \pm s$)
Tab.1 CI and HI of PTV and CTV (Mean \pm SD)

		DVH-1	DVH-4	t value	P value
CTV	CI	0.745 \pm 0.214	0.763 \pm 0.201	1.23	0.582
	HI	0.261 \pm 0.124	0.295 \pm 0.101	-2.35	0.642
PTV	CI	0.346 \pm 0.106	0.381 \pm 0.094	5.39	0.031
	HI	0.135 \pm 0.063	0.168 \pm 0.045	0.789	0.023

Note: CI: Conformal index; HI: Homogeneity index; DVH: Dose volume histogram; CTV: Clinical target volume; PTV: Planning target volume

表 2 PTV、CTV 剂量参数 ($\bar{x} \pm s$, cGy)
Tab.2 Dosimetric parameters of PTV and CTV (Mean \pm SD, cGy)

		DVH-1	DVH-4	t value	P value
CTV	D_{100}	4281 \pm 527	4136 \pm 621	-5.24	0.029
	D_{95}	4936 \pm 214	5012 \pm 223	2.36	0.068
	D_{90}	5023 \pm 201	5047 \pm 189	3.26	0.105
	D_{mean}	4997 \pm 352	4876 \pm 289	6.32	0.041
PTV	D_{100}	4879 \pm 257	4956 \pm 324	2.30	0.007
	D_{95}	5082 \pm 141	5067 \pm 157	3.14	0.037
	D_{90}	5129 \pm 131	5139 \pm 109	2.65	0.127
	D_{mean}	5103 \pm 127	5089 \pm 136	3.24	0.039

2.3 正常组织受量变化

重新计划与不重新计划相比, 膀胱的 V_{50} 、 D_{mean} , 直肠的 V_{50} 、 D_{mean} , 有统计学差异 ($P < 0.05$); 膀胱的 V_{40} 、 V_{30} , 直肠 V_{45} 、 V_{40} , 股骨头的 V_{50} 、 V_{40} 、 V_{30} 、 D_{mean} , 无统计学差异 ($P > 0.05$), 见表 3。

3 讨论

研究表明, 采用二次计划后 PTV 的 CI 和 HI 优于单次计划, CTV 和 PTV 的 D_{100} 都发生了差异, 膀胱和直肠的受量也发生了变化, 但股骨头的剂量变化无统计学意义。这与膀胱充盈, 直肠体积及靶区体积、位置的改变是分不开的。研究也表明, 对于盆腔肿瘤放疗患者而言, 膀胱容积随放疗过程的进行

逐渐减小^[5-6]。而股骨头作为一个刚性结构, 体积几乎无变化, 位置变化较小。

研究表明, 对于宫颈癌患者, 放疗中期二次计划或自适应放疗是必要的。Stewart 等^[7]将 33 名宫颈癌放疗患者分成两组, 一组不重新计划, 另一组行 CT 和 MRI 扫描并重新计划, 结果只有 24 (73%) 名没有再计划的患者的 CI 可接受, 未重计划的患者 98% CTV 剂量范围变化是 7.9%, 每周重计划这个范围减小到 2.6%, 由此得出一个适当的自适应策略能保证靶区的覆盖并减少正常组织受量的结论。Jadon 等^[8]对 12 篇关于宫颈癌靶区运动及图像引导放疗文献研究发现, 子宫的运动主要受膀胱充盈程度的影响, 宫颈的运动主要受直肠充盈程度的影响, 器官的运动与患

表 3 正常组织受量变化($\bar{x}\pm s$)
Tab.3 Dosage changes of normal tissues (Mean \pm SD)

		DVH-1	DVH-4	t value	P value
Bladder	V ₅₀ (%)	22.31 \pm 6.01	23.14 \pm 5.26	3.46	0.008
	V ₄₀ (%)	32.14 \pm 15.69	33.12 \pm 14.63	5.23	0.32
	V ₃₀ (%)	42.36 \pm 18.76	44.10 \pm 16.32	-2.14	0.32
	D _{mean} (cGy)	3589 \pm 324	3671 \pm 314	5.32	0.023
Rectum	V ₅₀ (%)	36.19 \pm 12.46	39.24 \pm 16.23	1.24	0.021
	V ₄₅ (%)	67.25 \pm 5.69	65.23 \pm 6.23	2.36	0.063
	V ₄₀ (%)	85.26 \pm 3.21	84.23 \pm 4.21	6.34	0.102
	D _{mean} (cGy)	4589 \pm 301	4610 \pm 289	2.36	0.003
Femor	V ₅₀ (%)	3.56 \pm 1.02	3.89 \pm 1.26	-0.726	0.360
head	V ₄₀ (%)	28.63 \pm 10.35	29.31 \pm 12.03	0.984	0.236
	D _{mean} (cGy)	3724 \pm 289	3698 \pm 265	0.562	0.325

者的个体化相关,基于人群的临床靶体积 CTV-PTV 扩边造成不必要的 OAR 进入 PTV 内,由于盆腔器官运动的个体化,个体化的靶区扩大边界和自适应策略才能确保靶区范围,同时保证 OAR 不受过量照射。Tyagi 等^[9]研究认为由于靶区分次间的运动,常规的靶区外扩使 CTV 漏靶,提高治疗准确性的自适应放疗是必须的。

在线和离线的位置校正或自适应计划重设计能使实际照射剂量接近最初的 PTV 剂量覆盖^[10]。但由于在线自适应比较耗时,限制了它的广泛开展,目前最常用的是离线校正^[11]。本研究采用再计划来探讨剂量的变化也正是限于工作量及患者经济负担和配合程度的考虑。本研究存在一些不足,一是患者例数较少,二是在放疗中期只采集了一次患者的 CT 图像。由前文可知放疗中膀胱的容积变化和宫颈及宫体的位置变化是不确定的,所以基于某一次的图像再次制定放疗计划,存在一定局限性和随机性。对于放疗的哪个阶段再计划,采用几次再计划对患者获益最大同时又不增加患者负担是值得深入探讨的问题。相信随着图像引导放疗及自适应放疗的广泛开展,这一问题将得到进一步解决。

【参考文献】

[1] Jemal A, Bray F, Center MM. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
[2] Kim TH, Chie EK, Kim DY, et al. Comparison of the bdilly board device method and the distended bladder method for reducing irradiated small bowel volumes in preoperative radiotherapy of

rectal cancer patients[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 62(3): 769-775.
[3] 毛睿, 何艳芬, 齐洪志, 等. 膀胱充盈状态对宫颈癌术后调强放疗靶区和危及器官的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(8): 794-796.
Mao R, He YF, Qi HZ, et al. The Influence of Bladder filling state for Postoperative cervical cancer IMRT ROI[J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2013, 27(8): 794-796.
[4] Nuytens JJ, Roberson JM, Yan D, et al. The influence of small bowel motion on both a conventional three field and intensity modulated therapy (IMRT) for rectal cancer[J]. Cancer Radiother, 2004, 8(5): 297-304.
[5] Tsai CL, Wu JK, Wang CW, et al. Using Cone-Beam computed tomography to evaluate the impact of bladder filling status on target position in prostate radiotherapy[J]. Strahlenther Onkol, 2009, 185: 588-595.
[6] Chang JS, Yoon HI, Cha HJ, et al. Bladder filling variations during concurrent chemotherapy and pelvic radiotherapy in rectal cancer patients: early experience of bladder volume assessment using ultrasound scanner[J]. Radiat Oncol J, 2013, 31(1): 41-47.
[7] Stewart J, Lim K, Kelly V, et al. Automated weekly replanning for intensity-modulated radiotherapy of cervixcancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 78(2): 350-358.
[8] Jadon R, Pembroke CA, Hanna CL, et al. A systematic review of organ motion and image-guided strategies in external beamradiotherapy for cervical cancer[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2014, 26(4): 185-196.
[9] Tyagi N, Lewis JH, Yashar CM, et al. Daily online cone beam computed tomography to assess interfractional motion in patients with intact cervical cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 80(1): 273-1280.
[10] Byne T, Ramsey C, Mahan S, et al. Daily image-guided adaptive radiotherapy for prostate cancer using helical tomotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 60: S613-614.
[11] Wu QJ, Thongphiew D, Wang Z, et al. On-line re-optimization of prostate IMRT plans for adaptive radiation therapy[J]. Phys Med Biol, 2008, 53: 673-691.