短篇论著

文章编号:1000-5404(2014)09-0976-03

左侧乳腺癌根治术后不同组织等效补偿膜放疗的效果分析

张武哲,陈志坚,陈创珍 (515031 广东 汕头,汕头大学医学院附属肿瘤医院放疗科)

[摘要] **目的** 比较左侧乳腺癌根治术后放疗不同方式下添加组织等效补偿膜(简称加膜)的疗效。**方法** 应用Eclipse(10.0)计划系统对10例左侧乳腺癌根治术后患者分别制定全程加膜、半程加膜和不加膜3组正向调强计划,处方剂量为50 Gy/25次,2 Gy/次。比较临床靶区、危及器官与皮肤表面的剂量分布及差异。**结果** 加膜组比不加膜组提高了靶区的最小剂量和高剂量区V_{115}($P<0.05$),降低了全肺与同侧肺及心脏前缘的受照剂量($P<0.05$),同时皮肤表面剂量随着加膜次数的增加而提高[全程加膜D_{max}(55.41±1.59)Gy *vs* 半程加膜D_{max}(53.48±1.25)Gy *vs* 不加膜D_{max}(52.21±1.51)Gy],其中全程加膜组的照射剂量最大($P<0.05$)。**结论** 采用半程加膜的照射方式,既可达到治疗的目的,减少乳腺癌胸壁复发率,又不至于造成较严重的并发症,提高生存质量。

[关键词] 乳腺癌;组织补偿等效膜;皮肤;剂量学
[中图法分类号] R730.55; R737.9 [文献标志码] A

左侧乳腺癌根治术后放疗是乳腺癌综合治疗的主要手段之一,能有效控制肿瘤的局部复发[1]。但因胸壁具有一定弧度及靶区厚度薄,其后又有心肺等重要器官的限制,且X射线存在明显的建成效应,可能造成皮肤表面剂量的不足而致复发。通过增加适当厚度的组织等效补偿膜能够在提高皮肤表面及皮下组织剂量的同时降低了心肺前缘的受照剂量[2],但是也会带来常见的不良反应,如放射性皮肤损伤、放射性肺炎等。提高靶区剂量与皮肤表面剂量,减少正常组织损伤而又不降低局部控制率的治疗方案就显得尤其重要。本研究通过比较左侧乳腺癌根治术后放疗不同方式下加膜的治疗计划的剂量学差异,为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2013年6-9月在汕头大学医学院附属肿瘤医院的10例左侧乳腺癌根治术后患者,年龄23~57岁,中位年龄40岁。无放疗禁忌证,经组织病理诊断,均为左侧乳腺浸润性导管癌,行乳腺癌根治术。

1.2 放疗定位与靶区、危及器官定义

使用MED-TEC公司的Vac-lock真空袋固定,双手上举过头,利用Philips Briliance CT Big Bore CT在治疗体位及平静呼吸下定位扫描,从锁骨至膈肌下缘,包括全肺、心脏等。通过Dicom 3.0传输到Eclipse(Version 10.0)治疗计划系统。在CT影像上勾画出临床靶区(clinical target volume,CTV),前界位于皮下0.3 cm,后界为胸壁内轮廓。同时定义心脏、全肺、同侧肺与组织等效补偿膜覆盖CTV所在区域的皮肤等危及器官。

[通信作者] 陈创珍, E-mail: stccz@139.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140314.1520.005.html(2014-03-14)

1.3 计划设计与分组

采用Eclipse(10.0)计划系统,6 MV X射线,分别制定全程加膜、半程加膜和不加膜3组计划。由1对切线野和锁骨上野组成,各野均加一子野正向调强设计,胸壁切线野及子野添加0.5 cm的组织等效补偿膜,以CTV的平均剂量进行剂量归一,剂量学要求90%的等剂量曲线包括90%的CTV。全程加膜组:全程加膜,处方剂量为50 Gy/25次;半程加膜组:前半程加膜30 Gy/15次,后半程不加膜20 Gy/10次;不加膜组:全程不加膜,处方剂量为50 Gy/25次;各组均为2 Gy/次。

1.4 评价指标

1.4.1 靶区剂量参数 最大剂量D_{max},最小剂量D_{min},V_{90}、V_{95}、V_{100}、V_{110}、V_{115}分别代表≥90%、95%、100%、110%、115%处方剂量的相应靶体积百分数。

1.4.2 靶区适合度指数(conformity index,CI) $CI=(V_{T,ref}/V_T)\times(V_{T,ref}/V_{ref})$,参考取值$V_T$为CTV体积,$V_{T,ref}$为50 Gy等剂量线所包绕的CTV体积,$V_{ref}$为50 Gy等剂量线所包绕的所有区域的体积。CI取值在0~1,越靠近1说明靶区适合度越好。

1.4.3 剂量均匀性指数(heterogeneity index,HI) $HI=D_5/D_{95}$,D_5和D_{95}分别是靶区5%高剂量区剂量和其他95%区域的剂量。HI值越大(越远离1),说明该计划剂量分布均匀性越差。

1.4.4 危及器官受量 全肺与同侧肺接受5、10、13、20、30、40、50 Gy剂量的体积比例V_5、V_{10}、V_{13}、V_{20}、V_{30}、V_{40}、V_{50};心脏接受20、30、40、50 Gy剂量的体积比例V_{20}、V_{30}、V_{40}、V_{50};皮肤表面最大剂量D_{max}和平均剂量D_{mean}。

1.5 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件对各项数据进行随机区组设计方差分析和配对t检验。

2 结果

2.1 靶区的剂量参数

结果见表1。加膜组与不加膜组的靶区剂量分布无明显差

异,只有最小剂量 D_{min} 较不加膜组提高,高剂量区 V_{115} 覆盖更多($P<0.05$)。加膜组中半程加膜比全程加膜提高了靶区的适合度,亦降低了高剂量区域。

表 1 3 组计划的靶区剂量学参数比较($n=10, \bar{x}\pm s$)

指标	全程加膜组	半程加膜组	不加膜组
D_{max}(Gy)	57.32±1.91[b]	56.88±1.78	56.81±0.95
D_{min}(Gy)	39.24±2.17[ab]	39.07±2.09[a]	38.35±1.68
V_{90}	93.93±3.33	94.00±3.02	93.38±2.80
V_{95}	78.59±4.89	78.80±4.26	77.28±2.99
V_{100}	52.82±4.58	53.33±4.44	52.35±3.31
V_{110}	4.77±4.73[b]	3.64±3.83	3.17±2.51
V_{115}	0.56±0.75[ab]	0.19±0.26[a]	0.03±0.08
CI	0.20±0.07[b]	0.25±0.09	0.24±0.09
HI	1.22±0.05	1.21±0.04	1.22±0.02

a: $P<0.05$,与不加膜组比较;b: $P<0.05$,与半程加膜组比较

2.2 危及器官的剂量参数

加膜组全肺、同侧肺的 V_5、V_{10}、V_{13}、V_{20}、V_{30}、V_{40} 与心脏的 V_{20}、V_{30}、V_{40} 明显高于不加膜组,两者的 V_{50} 则较不加膜组明显低($P<0.05$,表 2)。

表 2 3 组计划的危及器官剂量学参数比较($n=10, \bar{x}\pm s$)

器官	体积比	全程加膜组	半程加膜组	不加膜组
全肺	V_5	16.81±4.35[ab]	16.64±4.33[a]	16.40±4.31
	V_{10}	12.04±3.57[ab]	11.99±3.57[a]	11.93±3.56
	V_{13}	10.94±3.36[ab]	10.91±3.36[a]	10.88±3.36
	V_{20}	9.65±3.13[ab]	9.64±3.13[a]	9.62±3.13
	V_{30}	8.36±2.90[ab]	8.35±2.90[a]	8.33±2.90
	V_{40}	5.51±2.38[ab]	5.43±2.40[a]	5.31±2.43
	V_{50}	0.24±0.57[ab]	0.43±0.78[a]	0.74±1.05
同侧肺	V_5	37.12±8.60[ab]	36.74±8.57[a]	36.20±8.53
	V_{10}	26.56±7.19[ab]	26.48±7.20[a]	26.33±7.18
	V_{13}	24.15±6.83[ab]	24.10±6.82[a]	24.01±6.82
	V_{20}	21.30±6.42[ab]	21.28±6.42[a]	21.24±6.42
	V_{30}	18.45±5.98[ab]	18.42±5.98[a]	18.39±5.99
	V_{40}	12.12±4.96[ab]	11.96±5.00[a]	11.68±5.06
	V_{50}	0.50±1.17[a]	0.92±1.61[a]	1.59±2.16
心脏	V_{20}	5.03±4.10	5.03±4.10	5.01±4.09
	V_{30}	4.03±3.48	4.02±3.48	4.02±3.46
	V_{40}	2.93±2.62	2.94±2.63	2.95±2.64
	V_{50}	0.04±0.10[a]	0.08±0.14[a]	0.16±0.23

a:$P<0.05$,与不加膜组比较;b:$P<0.05$,与半程加膜组比较

2.3 皮肤表面剂量的剂量参数

加膜组的皮肤表面最大剂量和平均剂量较不加膜组高($P<0.05$),其中加膜组中的全程加膜的受照剂量最大($P<0.05$,表 3)。

表 3 3 组计划的皮肤剂量学比较(Gy,$n=10, \bar{x}\pm s$)

组别	D_{max}	D_{mean}
全程加膜组	55.41±1.59[ab]	47.94±1.70[ab]
半程加膜组	53.48±1.25[a]	43.17±1.62[a]
不加膜组	52.21±1.51	36.01±1.61

a:$P<0.05$,与不加膜组比较;b:$P<0.05$,与半程加膜组比较

3 讨论

乳腺癌根治术后局部复发率为 10% ~30%,术后辅助放疗能减少约 2/3 的复发。复发部位以胸壁最为常见,由于高能 6MV X 射线存在明显的建成效应[3],故可能导致胸壁及皮肤表面剂量低而复发。为提高皮肤表面剂量,通过添加组织等效补偿膜,使其剂量区前移,补偿剂量建成效应[4],以进一步增加皮肤表面和皮下组织剂量,减少肿瘤病灶复发风险。乳腺癌术后放疗产生的放射性皮肤损伤主要是由于皮肤剂量增加所致,严重的皮肤损伤可延缓治疗进程,影响疗效,增加患者的痛苦和精神负担。由于乳腺癌术后放疗效果较其他肿瘤好,患者生存时间长,为了提高患者生存质量,应尽可能提高靶区剂量与皮肤表面剂量,降低心肺照射剂量并减少放射性皮肤损伤。本研究通过比较左侧乳腺癌根治术后不加膜与不同方式加膜的 3 组正向调强计划的剂量学差异,为临床应用及完善治疗计划提供剂量学依据。

目前胸壁放疗多数采取 X 线切线野或电子线垂直照射这两种技术,既往资料显示二者疗效相似,正常组织的放射损伤也无明显差异[5]。正向调强野中野(FIF)技术是在三维适形(无楔形板)计划基础上,每个射野方向增加 1 ~2 个子野,利用 MLC 在 BEV 方向逐级遮挡乳腺的高剂量区,使内部剂量更均匀,减少乳腺上部及内外侧射线入射区容易出现高剂量的区域。Ercan 等[6]证明了野中野技术优于切线野 CRT,其靶区剂量分布更均匀,在危及器官如软组织、同侧肺、心脏方面有更好的保护作用。

本研究结果显示加膜组比不加膜组提高了靶区的最小剂量,高剂量区域覆盖更多,加膜组中半程加膜比全程加膜提高了靶区的适合度,亦降低了高剂量区域。加膜组明显降低全肺、同侧肺与心脏等正常组织前缘的受照剂量,保护了肺组织,亦降低放射性肺炎的发生几率。据 Emami 等[7]的估计,使用兆伏级射线治疗手段,当皮肤受照剂量超过 55 Gy 时,5% 的患者将出现皮肤溃疡。本结果中皮肤表面剂量随着加膜次数的增加呈递增趋势,其中全程加膜组最高,其放射性皮肤损伤的概率也更高。

总之,添加组织等效补偿膜,既降低心肺前缘的受照剂量,保护了肺组织,又提高靶区及皮肤表面剂量,同时满足了临床剂量学要求,从而增加胸壁的局部控制率,降低复发率。加膜组的皮肤损伤重于不加膜组,半程加膜组的皮肤损伤程度轻于全程加膜组。所以,采用半程加膜的照射方式,既可达到治疗的目的,减少乳腺癌胸壁复发率,又不至于造成较严重的并发症,中断治疗而影响疗效,提高患者生存质量。

参考文献:

[1] Schuck A, Konemann S, Heinen K, *et al*. Microscopic residual dis-

ease is a risk factor in the primary treatment of breast cancer[J]. Strahlenther Onkol, 2002, 178(6): 307-313.
[2] 丛也彤, 亓波, 王兆平. 乳腺癌术后胸壁电子线放射治疗肺前缘的剂量分布[J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(22):2192-2193.
[3] 周瑛瑛, 邱小平, 狄晓云, 等. "Pretend"Bolus在乳腺癌根治术后调强放疗应用中的剂量学研究[J]. 中国医学物理学杂志, 2013, 30(1): 3848-3850.
[4] Klass O, Walker M, Siebach A, *et al*. Prospectively gated axial CT coronary angiography: comparison of image quality and effective radiation dose between 64- and 256-slice CT[J]. Eur Radiol, 2010, 20(5): 1124-1131.
[5] Gez E, Assaf N, Bar-Deroma R, *et al*. Postmastectomy electron-beam chest-wall irradiation in women with breast cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 60(4): 1190-1194.
[6] Ercan T, Igdem S, Alco G, *et al*. Dosimetric comparison of field in field intensity-modulated radiotherapy technique with conformal radiotherapy techniques in breast cancer[J]. Jpn J Radiol, 2010, 28(4): 283-289.
[7] Emami B, Lyman J, Brown A, *et al*. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991, 21(1): 109-122.

(收稿:2014-01-23;修回:2014-02-27)
(编辑 汪勤俭)

(上接975页)

植入检测:移植后20 d,嵌合率检查结果显示供者来源细胞占62.05%,脐血来源细胞占29.32%,患者细胞比例占8.63%。移植后42 d,嵌合率检查结果显示供者来源细胞占3.26%,脐血来源细胞占84.34%,患者细胞比例占12.13%。移植后56 d,嵌合率检查结果显示脐血来源细胞占73.54%,患者细胞比例占26.46%,未见供者来源细胞。移植后62 d,嵌合率结果显示脐血来源细胞占50.06%,未见供者来源细胞。移植4个月后复查嵌合率结果提示脐血来源细胞占91.09%。后多次复查嵌合率均提示脐血来源细胞占80%左右,未见供者来源细胞。

移植相关并发症:移植0 d,患儿夜间出现意识障碍,反复抽搐,考虑为他克莫司药物所致,换用环孢素预防GVHD。其余无严重移植相关并发症。

治疗转归:现患儿移植后近3年,血常规完全正常。最近1次植入检测(2013年10月28日)提示脐血来源细胞占82.13%。

2 讨论

自1988年Gluckman等[4]应用脐血成功进行造血干细胞移植治疗1例范可尼贫血以来,脐血作为造血干细胞的另一来源因其搜寻时间短、HLA配型要求低而逐渐被临床应用。但因其细胞数量有限,应用范围受到很大限制。近年来单倍体移植技术已日趋成熟,而亲缘间异体造血干细胞因其获取简便而逐渐被人们所接受。但目前国内外对于单倍体造血干细胞移植治疗FA的报道甚少。而每个移植中心的预处理方案互不相同。Gluckman等[5]对175例有同胞全相合供者的FA患者采用低剂量的环磷酰胺和全淋巴照射进行预处理,5年生存率为85%。对于预处理方案,多位学者达成的共识是对于非恶性的FA患者而言,成功移植的关键是免疫抑制而不是清髓。在过去10年中最重要的进展是预处理方案中引入了氟达拉滨[6],而氟达拉滨可以增加免疫抑制和降低预处理的毒性,减少移植排斥。

文献报道均采用非亲缘全相合造血干细胞移植,单倍体移植治疗范可尼贫血目前仍未见相关报道。本例患儿采用单倍体联合脐血移植,我们的初衷是单倍体植入,脐血是作为第3方诱导,但是移植后供者细胞逐渐被排斥,脐血来源细胞优势植入,原因可能有以下几点:第一,脐血配型为全相合,而供者为单倍体,我们的预处理方案为非清髓方案,单倍体植入较困难;第二,脐血干细胞数量已达到脐血移植细胞数要求,2006年欧洲脐血移植协作组(Eurocord)推荐脐血移植细胞数量应高于3×10^7/kg[7]。而骨髓干细胞数量并未达到单倍体移植细胞数(8×10^8/kg)要求。本例患儿移植预处理方案采用包含氟达拉滨的非清髓方案,毒副作用小,造血恢复快,移植后并发症少。本例患儿供者骨髓干细胞采集数量不足导致植入不稳定,最终被排斥掉,因此,在以后的治疗中应尽量采集足够数量的供者干细胞。本例患儿的治疗经验提示对于FA患者行异基因造血干细胞移植可采用含氟达拉滨的非清髓预处理方案,并且对于无HLA全相合供者的患者亲缘间单倍体造血干细胞移植可作为一种新的治疗选择,但因病例数较少,在以后的治疗中仍需继续探索及研究。

参考文献:

[1] Quentin S, Cuccuini W, Ceccaldi R, *et al*. Myelodysplasia and leukemia of Fanconi anemia are associated with a specific pattern of genomic abnormalities that includes cryptic RUNX1/AML1 lesions[J]. Blood, 2011, 117(15): e161-e170.
[2] Wagner J E, Eapen M, MacMillan M L, *et al*. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia[J]. Blood, 2007, 109(5): 2256-2262.
[3] Locatelli F, Zecca M, Pession A, *et al*. The outcome of children with Fanconi anemia given hematopoietic stem cell transplantation and the influence of fludarabine in the conditioning regimen: a report from the Italian pediatric group[J]. Haematologica, 2007, 92(10): 1381-1388.
[4] Gluckman E, Broxmeyer H E, Auerbach A D, *et al*. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of unbilical-cord blood from an HLA-identical sibling[J]. N Engl J Med, 1989, 321(17): 1174-1178.
[5] Gluckman E, Wagner J E. Hematopoietic stem cell transplantation in childhood inherited bone marrow failure syndrome[J]. Bone Marrow Transplant, 2008, 41(2): 127-132.
[6] Dalle J H. HSCT for Fanconi anemia in children: factors that influence early and late results[J]. Bone Marrow Transplant, 2008, 42(Suppl 2): S51-S53.
[7] Barker J N. Umbilical Cord Blood (UCB) transplantation: an alternative to the use of unrelated volunteer donors? [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2007, 2007: 55-61.

(收稿:2014-01-21;修回:2014-02-14)
(编辑 王 红)