论 著

不同射野数目在宫颈癌调强放疗中的剂量学研究

何 赟，李宇星，王亚利，苏王辉，马红兵，许 琨
西安交通大学第二附属医院 放疗科（西安 710004）

【摘要】**目的** 比较不同射野数目对宫颈癌调强放疗计划的剂量学特点。**方法** 选取我院2020年8月至12月20例接受调强放疗的宫颈癌患者，每个病例分别设计5野和7野两组调强放疗治疗计划，5野入射度为45°、115°、180°、245°、315°（PlanA）；7野入射角度为0°、50°、100°、150°、210°、260°、310°（PlanB），采用等效均匀剂量优化法，在膀胱、直肠以及小肠罚分值 ≠ 0时，尽量使骨盆剂量降低，使100%等剂量线刚好覆盖95% 靶体积，比较其靶区和危及器官的剂量学差异。**结果** 两组放疗计划靶区的适形度指数*CI*和均匀性指数*HI*，PlanB优于PlanA，且均具有统计学意义（$P < 0.001$）。危及器官直肠V_{10}、V_{50}以及膀胱V_{10}、V_{50}无统计学意义（$P > 0.05$）；直肠V_{20}、V_{30}、V_{40}、D_{mean}、膀胱V_{20}、V_{30}、V_{40}、D_{mean}、小肠V_{30}、V_{40}、V_{50}、D_{mean}、骨盆V_{20}、V_{30}、V_{40}、V_{50}、D_{mean}，PlanB优于PlanA；对于小肠V_{10}、V_{20}以及骨盆V_{10}，PlanA优于PlanB，且均具有统计学意义（$P < 0.05$）；机器跳数和出束时间PlanA略少于PlanB，且具有统计学意义（$P < 0.001$）。**结论** 两组计划均能满足临床需要，小肠及骨盆在高低剂量区各自具有其优势，但是综合考虑发生放射损伤相关性研究结果以及剂量学结果PlanB更适合于临床应用。

【关键词】不同射野数目 等效均匀剂量优化法 宫颈癌调强放疗计划 剂量学
【中图分类号】R737.33 **文献标志码** A doi:10.3969/j.issn.2096-3351.2021.04.006

A dosimetric study of different field numbers in intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer

HE Yun, LI Yu-xing; WANG Ya-li; SU Wang-hui; MA Hong-bing; XU Kun
Department of Radiotherapy, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shanxi 710004, China

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the dosimetric characteristics of different field numbers in intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer. **Methods** A total of 20 patients with cervical cancer who received intensity-modulated radiotherapy in our hospital from August to December 2020 were enrolled; and two intensity-modulated radiotherapy plans with 5 and 7 fields were designed for each patient. The incidence angles were 45°, 115°, 180°, 245°, and 315° in the plan with 5 fields (Plan A) and were 0°, 50°, 100°, 150°, 210°, 260°, and 310° in the plan with 7 fields (Plan B). The equivalent uniform dose optimization method was used; and when the cost values of the bladder; the rectum; and the small intestine were not equal to zero and the dose of the pelvis was minimized so that the 100% isodose contour covered 95% of the target volume; the target area and the organs at risk were compared in terms of dosimetry. **Results** Plan B had significantly better conformity index and homogeneity index of the planning target than Plan A ($P < 0.001$). There were no significant differences in V_{10} and V_{50} of the organs at risk (rectum and bladder) between the two plans ($P > 0.05$). Compared with Plan A, Plan B had significantly better V_{20}, V_{30}, V_{40}, and D_{mean} of the rectum; V_{20}, V_{30}, V_{40}, and D_{mean} of the bladder, V_{30}, V_{40}, V_{50}, and D_{mean} of the small intestine and V_{20}, V_{30}, V_{40}, V_{50}, and D_{mean} of the pelvis; while Plan A had significantly better V_{10} and V_{20} of the small intestine and V_{10} of the pelvis than Plan B ($P < 0.05$). Compared with Plan B; Plan A had a significantly lower number of monitor units and a significantly shorter beam-on time than Plan B ($P < 0.001$). **Conclusion** Both plans can meet

基金项目：陕西省重点研发计划（2020SF-027）
第一作者简介：何 赟，硕士。Email：583170597@qq.com

clinical needs and have their own advantages in the high- and low-dose areas of the small intestine and the pelvis; however, considering the association with radiation injury and the results of dosimetric analysis, Plan B is more suitable for clinical application.

【Key words】 Field number Equivalent uniform dose optimization Intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer Dosimetric study

宫颈癌是发生在子宫颈的上皮性恶性肿瘤,也是全球女性中仅次于乳腺癌的第二个常见恶性肿瘤,40~60岁为高发病期,宫颈癌的治疗目前能达到较好疗效的是放疗、手术以及综合治疗[1]。目前,放射治疗是宫颈癌的主要治疗手段,传统的三维适形放疗技术(three dimensional conformal radiation therapy,3D-CRT)可增加相关胃肠、泌尿生殖和血液毒性的不良反应,而调强放疗技术(intensity- modulated radiation therapy,IMRT)具有较为陡峭的剂量分布以及高度适形的特点,有助于降低周围危及器官(organ at risk,OAR)毒副反应的发生率,具有较低的放射损伤,提高了患者后期的生活质量[2-4]。因此,本文主要探讨IMRT射野数目对靶区以及危及器官的剂量学差异,为放疗医生选择合适的IMRT计划提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

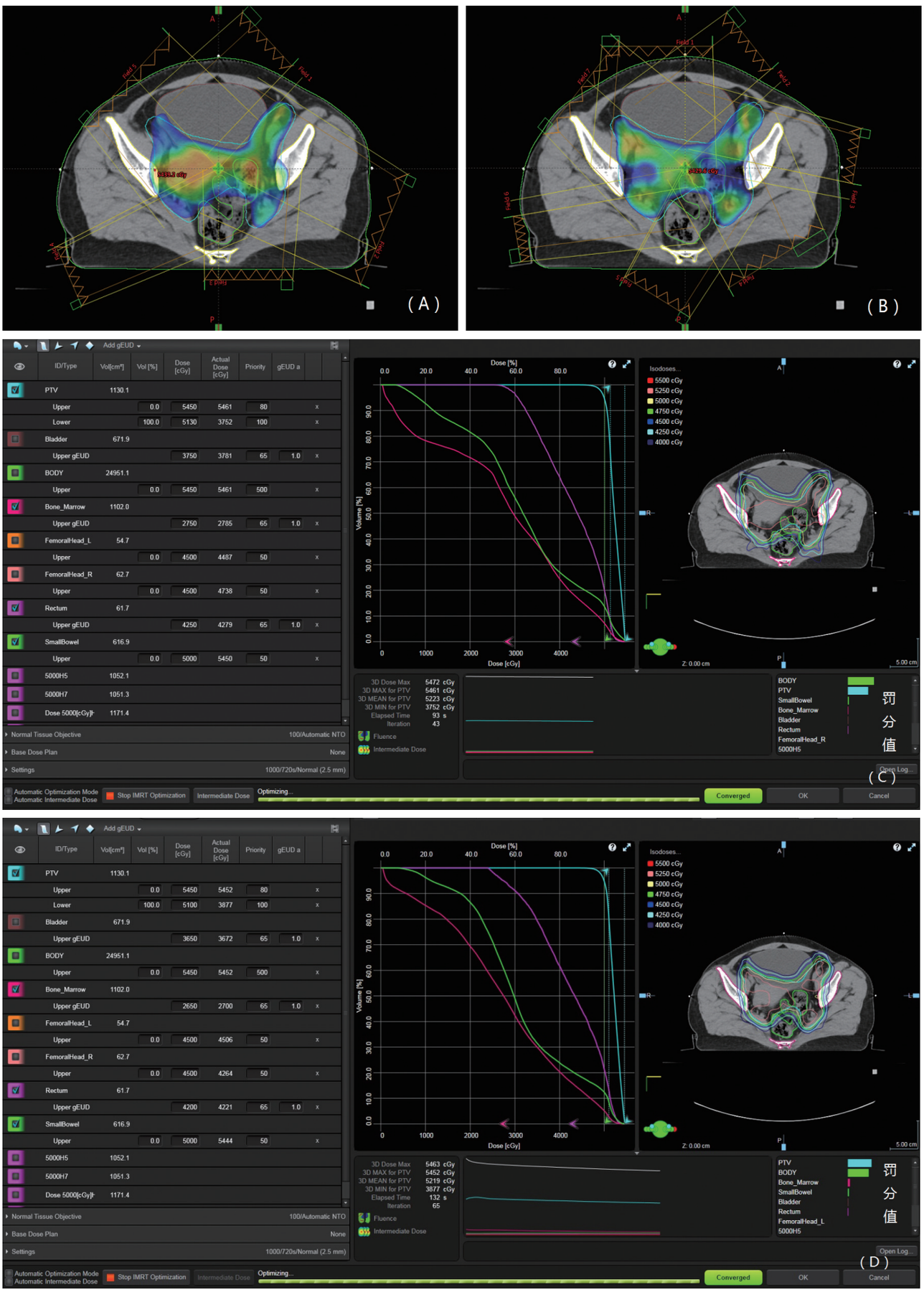
选取西安交通大学第二附属医院2020年8月至12月收治的20例宫颈癌患者,病理类型均为鳞癌。所有患者在定位以及治疗前保持膀胱充盈并感觉舒适为宜,采用膀胱体积测量仪记录膀胱体积,排空直肠必要时给予泻药[5]。患者仰卧于碳纤维床板上,双手抱肘,用低温热塑模固定患者体位,扫描过程中尽量保持平静,并且均匀呼吸。采用西门子大孔径16排CT给宫颈癌患者进行平扫定位与增强定位,扫描范围上界为腰1上缘水平,下界为坐骨结节下缘下5 cm,扫描层厚为5 mm,并用LAP三维激光灯和铅点做好体表标记点,经局域网以Dicom格式传至本院Varian Triology医用直线加速器配备的Eclipse13.6治疗计划系统[6](treatment planning system,TPS)中,其中增强CT扫描用以协助进行靶区勾画。

1.2 靶区的定义与危及器官的勾画

据国际辐射单位和测量委员会(International Commission On Radiation Units And Measurements,ICRU)50号和62号报告原则[7-8],在定位CT上勾画出肿瘤靶区(gross tumor volume,GTV)包括影像学上明确的肿瘤部位、肿瘤侵犯范围以及明确诊断的淋巴结转移灶;临床靶区(clinical target volume,CTV)包括所有GTV、整个子宫、宫旁组织、部分阴道、骶前、髂内、髂外及髂总淋巴结引流区;CTV外放5 mm得到目标计划体积(planning target volume,PTV)。勾画危及器官包括小肠、膀胱、直肠以及骨盆。

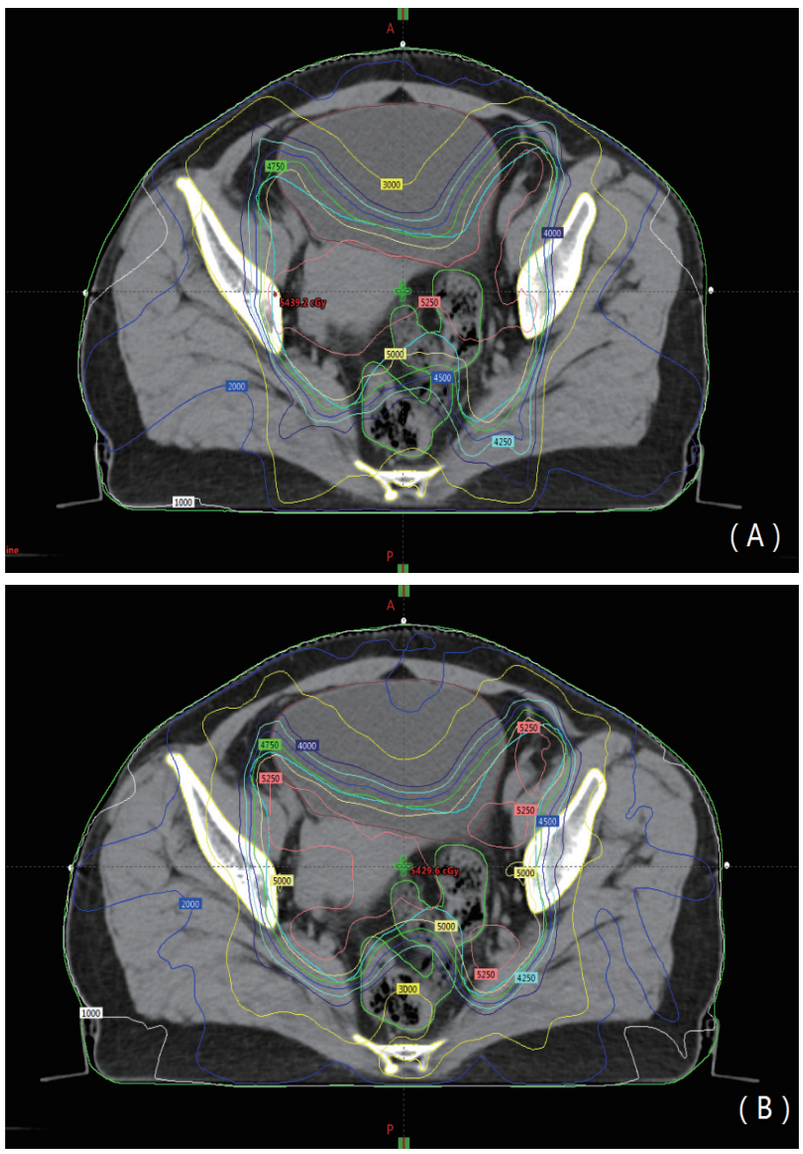
1.3 处方剂量与计划设计

宫颈癌处方剂量均为50 Gy/25F,单次剂量2 Gy,直线加速器的多叶光栅(multileave collimators,MLC)叶片为60对,剂量率为400 MU/min。物理师根据每例宫颈癌患者的靶区分别设计5野以及7野两组逆向调强放疗计划,采用6 MV X射线,入射角度分别为45°、115°、180°、245°、315°(PlanA);0°、50°、100°、150°、210°、260°、310°(PlanB),优化方法选用广义等效均匀剂量法[9-10](generalize dequivalent uniform dose,gEUD)设置优化参数,射野入射角度示意图以及优化条件设置值如图1所示,为了找到关于靶区以及危及器官的一组最优解,反复调节优化条件至直肠、膀胱以及小肠从罚分值=0直至出现罚分值[11],此时罚分值≠0(数值很小),然后尽量压低骨盆受照剂量,使得100%等剂量线刚好覆盖95%的靶区体积,剂量计算采用各项异性分析算法(anisotropic analytic algorithm,AAA),优化时同时控制好热点,高量尽量不要超过处方剂量的110%,优化时给与PTV较高的权重,给与OAR较低的权重。两组计划等剂量曲线以及剂量体积直方图(Dose-Volume histogram,DVH)对比如图2所示。



注：A.C：45°、115°、180°、245°、315°及其优化界面；B.D：0°、50°、100°、150°、210°、260°、310°及其优化界面

图1　两组放疗计划射野入射角度示意图、优化条件设置



注:A:PlanA 5野等剂量线;B:PlanB 7野等剂量线;C:DVH对比图(紫色-直肠,棕色-膀胱,绿色-小肠,黄色-骨盆;三角-PlanA,方块-PlanB)

图2　两组放疗计划的等剂量线以及DVH对比图

1.4 剂量目标值与剂量对比参数

危及器官的参考剂量值为直肠V_{50}<50%、膀胱V_{50}<50%、小肠V_{50}<10%、骨盆V_{30}<50%。评价计划靶区PTV优劣参数有适形度指数[12](conformity index, *CI*)和均匀性指数[13](heterogeneity, *HI*)。$CI=\frac{V_{Tref}}{V_T}\times\frac{V_{Tref}}{V_{ref}}$,式中$V_{Tref}$为等剂量线所覆盖的靶区体积,$V_T$为靶区体积,$V_{ref}$为等剂量线所包围的总体积。*CI*的取值是0~1,*CI*的值越接近于1适形度越好。$HI=\frac{D_2-D_{98}}{D_{50}}$式中$D_2$、$D_{50}$、$D_{98}$为2%、50%、98%靶区体积的照射剂量,*HI*越接近于0说明均匀性越好。评价危及器官直肠、膀胱、小肠以及骨盆V_{10}、V_{20}、V_{30}、V_{40}、V_{50}以及D_{mean}。

1.5 统计分析

使用SPSS 23.0软件对PlanA以及PlanB两组放疗计划参数进行统计学分析,以均值±标准差的形式($\bar{x}\pm s$)来表示,采用Shapiro-Wilk进行正态性检验,若$P>0.05$则数据符合正态分布;采用Levene进行方差齐性检验,若$P>0.05$则数据符合方差齐性,两组计划靶区以及危及器官评价参数若符合正态分布且方差齐性则采用配对t检验,否则采用Wilcoxon符号秩和检验,以$P<0.05$为差异有统计学意义[14]。

2 结果

2.1 PTV的适形度指数*CI*与均匀性指数*HI*

PlanA及PlanB的适形度指数*CI*分别为0.87±0.02、0.91±0.01,两组计划相比具有统计学意义($P<0.001$)。PlanA及PlanB的均匀性指数*HI*分别为0.11±0.00、0.10±0.00,两组计划相比具有统计学意义($P<0.001$),见表1。PlanB的*CI*与*HI*均好于PlanA。

表1 两组计划靶区*CI*和*HI*比较($n=20;\bar{x}\pm s$)

PTV	PlanA	PlanB	*P*
CI	0.87±0.02	0.91±0.01	<0.001
HI	0.11±0.00	0.10±0.00	c

2.2 危及器官的剂量学比较

PlanA及PlanB危及器官剂量学参数比较(以百分体积表示%)见表2,两组计划统计相比较,直肠V_{10}、V_{50}以及膀胱V_{10}、V_{50}无统计学意义($P>0.05$);其余各参数均具有统计学意义($P<0.05$);均值结果显示,直肠V_{20}、V_{30}、V_{40}、D_{mean};膀胱V_{20}、V_{30}、V_{40}、D_{mean};小肠V_{30}、V_{40}、V_{50}、D_{mean};骨盆V_{20}、V_{30}、V_{40}、V_{50}、D_{mean},PlanB优于PlanA;但是对于小肠V_{10}、V_{20}以及骨盆V_{10},PlanA优于PlanB。

2.3 机器跳数、出束时间以及治疗费用的比较

PlanA及PlanB的机器跳数分别为1 067.75±49.99、1 251.65±77.05,两组相比有统计学意义($P<0.001$)。PlanA及PlanB的机器出束时间分别为160.16±7.50、187.75±11.56两组相比有统计学意义($P<0.001$),见表3。剂量率采用400 MU/min。调强放疗实行按野个数进行计费,PlanA野数少于PlanB,采用PlanA放疗计划的宫颈癌患者的治疗费用少于PlanB。

表2 两组计划危及器官剂量学比较($n=20;\bar{x}\pm s$)

OAR		PlanA	PlanB	*P*
Rectum	V_{10}(%)	97.69±3.07	97.53±2.97	0.153
	V_{20}(%)	95.38±4.39	94.19±5.00	0.006
	V_{30}(%)	85.06±10.14	79.14±11.62	<0.001
	V_{40}(%)	57.74±12.90	53.39±14.57	0.001
	V_{50}(%)	14.90±7.83	14.97±9.02	0.927
	D_{mean}(Gy)	40.00±3.05	37.24±3.18	0.003
Bladder	V_{10}(%)	99.94±0.27	100.00±0.00	0.317
	V_{20}(%)	95.97±4.60	93.31±5.98	0.024
	V_{30}(%)	75.04±12.13	67.20±11.87	<0.001
	V_{40}(%)	51.11±12.32	44.43±10.88	<0.001
	V_{50}(%)	21.70±5.51	21.98±6.53	0.601
	D_{mean}(Gy)	39.30±3.26	37.24±3.18	<0.001
Small-intestine	V_{10}(%)	84.14±10.11	90.08±9.64	<0.001
	V_{20}(%)	71.90±12.64	74.93±13.89	0.003
	V_{30}(%)	43.32±14.06	34.70±13.48	<0.001
	V_{40}(%)	17.39±9.20	15.15±8.33	<0.001
	V_{50}(%)	5.36±4.57	4.84±4.15	<0.001
	D_{mean}(Gy)	27.38±4.66	26.94±4.52	0.003
Bone-marrow	V_{10}(%)	80.82±3.07	87.57±3.19	<0.001
	V_{20}(%)	71.84±3.23	69.63±3.45	<0.001
	V_{30}(%)	48.12±2.93	40.63±3.83	<0.001
	V_{40}(%)	23.74±2.42	19.17±2.64	<0.001
	V_{50}(%)	6.18±1.01	4.73±1.03	<0.001
	D_{mean}(Gy)	28.06±11.66	27.10±1.22	<0.001

注:Vx表示xGy剂量的所覆盖的危及器官的体积占整个危及器官体积的百分比

表3 两组计划的机器跳数以及治疗时间比较($n=20;\bar{x}\pm s$)

指标	PlanA	PlanB	*P*
MU	1 067.75±49.99	1 251.65±77.05	<0.001
Times(S)	160.16±7.50	187.75±11.56	<0.001

3 讨论

目前,宫颈癌中大多数病理类型为鳞癌,对放射线比较敏感,因此,放疗是治疗宫颈癌的重要手段之一,极大的降低了局部复发率,提高了患者生存率[15]。早期宫颈癌患者可以通过单纯放射治疗达到与单纯手术治疗相仿的效果,而中晚期化疗联合放疗能显著提高疗效。但是放疗在杀死宫颈部肿瘤细胞的同时,不可避免的对靶区周边的危及器官产生放射性损伤,因其靶区紧邻直肠、膀胱、小肠以及骨盆,因此,放射性直肠炎、膀胱炎、肠炎以及血液毒性是宫颈癌最常见的并发症。放射性直肠炎多发于放疗后的6~9个月甚至1~2年,是由于射线引起的粘膜充血水肿、合并感染而引起的溃烂甚至穿孔,彭鸥[16]、崔彦莉[17]采用Logistic回归模型进行单因素分析,发现直肠V_{40}为放射性直肠炎的独立影响因素。放射性膀胱炎多发生于放疗后2~5年,临床表现为尿频、尿急、尿痛,严重者甚至出现顽固性血尿,研究显示[18]膀胱V_{40}、V_{50}对放射性膀胱炎的发生具有显著的影响。放射性肠炎主要常见的反应是梗阻或者腹泻,主要与暴露在45 Gy以及50 Gy高剂量的小肠体积相关[15],但是也有相关研究[19]结果表明,小肠在V_{30}以上具有显著的放射性肠炎并发症的相关性,而对于低剂量区V_5并没有相关性特性。近年来,有学者对于同步放化疗的宫颈癌患者,将骨盆的受照剂量与发生血液毒性之间的关系做了详细研究,Rose等[20]指出骨盆$V_{10}>95\%$和$V_{20}>76\%$时的患者发生3级以上血液毒性的概率明显增加;Albuquerque等[21]研究指出骨盆V_{20}的截止值是80%,如果整个骨盆的V_{20}超过80%血液毒性发生的风险会增加4.5倍;Brixey等[22]的研究结果显示,随着骨盆V_{20}、V_{40}、V_{45}的降低,血液的不良反应也随之降低。综上所述,直肠、膀胱以及小肠大多数研究结果是与其高剂量区域受照体积百分比呈显著相关,而骨盆的研究结果与低剂量区以及高剂量区的受照体积百分比均呈一定相关性。

IMRT在宫颈癌放疗中能够形成较好的剂量凹陷,对于危及器官的保护具有较大优势,而IMRT的剂量学结果因射野数目的不同具有较大差异。本文研究结果显示,5野和7野两组靶区适形度指数*CI*以及均匀性指数*HI*相比较,7野优于5野,说明入射野越多,靶区越容易从更多方向上获得剂量,这与郝丽霞、葛彬彬等[23-24]的结果相一致。而我们在保证100%的等剂量线刚好覆盖95% 靶体积的前提下,尽可能权衡各个危及器官发生并发症的剂量点而消除潜在的风险,为了使5野和7野两组靶区均能够得到一致的处方剂量,当靶区与危及器官罚分值且不为零,说明不同布野方式两个计划均达到剂量-体积的最优解[25],这时两组中危及器官所获得的放射剂量是相互制约与平衡的,剂量只是从一处转移到另一处[24-25]。本文的研究结果显示,5野和7野两组计划靶区、直肠、膀胱、小肠以及骨盆之间的关系是7野组中直肠、膀胱剂量的降低以及小肠、骨盆高剂量区剂量的降低,引起的是小肠、骨盆低剂量区剂量的升高。而在上述对于放射性肠炎的研究结果中,主要考虑与高剂量区的相关性,虽然7野相对于5野骨盆V_{10}略高,但是也符合危及器官限定的要求,另外7野的机器跳数与出束时间稍大于5野,治疗费用也稍高于5野。

4 结论

7野与5野放疗计划都可满足临床需要,都有其各自的优缺点,但是,综合考虑发生放射损伤相关性研究结果以及剂量学结果,7野更适合于临床应用。

参 考 文 献

[1] 王成双,陈菁, 栾朝辉, 等. 宫颈癌术后调强放疗与常规放疗在靶区覆盖及器官保护的剂量学比较[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(21): 2332-2335.

[2] Portelance L, Chao KS, Grigsby PW, *et al*. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51(1): 261-266.

[3] Dröge LH, von Sivers FF, Schirmer MA, *et al*. Conventional 3D conformal radiotherapy and volumetric modulated arc therapy for cervical cancer: comparison of clinical results with special consideration of the influence of patient- and treatment-related parameters[J]. Strahlenther Onkol, 2021, 197(6): 520-527.

[4] 顾小伟. 宫颈癌术后适形和调强放疗的剂量学比较及急性反应观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(53): 38-39.

[5] Ma SS, Zhang TT, Jiang L, *et al*. Impact of bladder volume on treatment planning and clinical outcomes of radio-

therapy for patients with cervical cancer[J]. Cancer Manag Res,2019,11: 7171-7181.

[6] Varian. Eclipse客户参考文档V13.5[M]. Varian Medical System,2016: 112-113.

[7] Japan Clinical Oncology Group, Toita T, Ohno T, *et al*. A consensus-based guideline defining the clinical target volume for pelvic lymph nodes in external beam radiotherapy for uterine cervical cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2010,40(5): 456-463.

[8] Lim K, Small W Jr, Portelance L, *et al*. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011,79(2): 348-355.

[9] 刘小龙,庞皓文,杨波. 基于等效均匀剂量的优化方法在宫颈癌调强放疗中的应用[J]. 西南医科大学学报, 2019,42(2): 174-177.

[10] 戴相昆,杨丰蔚,杜镭,等. 等效均匀剂量优化法在宫颈癌调强计划中的应用[J]. 中国医学物理学杂志,2015,32(2): 290-293.

[11] 郭彩萍,舒华忠,桂志国,等. 基于混合准则的IMRT计划优化[J]. 中国生物医学工程学报, 2016, 35(6): 712-718.

[12] Feuvret L, Noël G, Mazeron JJ, *et al*. Conformity index: a review[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(2): 333-342.

[13] 李明,王忠明,赵军,等. 术前宫颈癌容积旋转调强与固定野动态调强技术剂量对比[J]. 中国医学物理学杂志, 2019,36(1): 29-32.

[14] 潘发明. 医学统计方法及其SPSS软件实现[M]. 合肥: 中国科学技术大学出版社,2018: 84-103.

[15] 张丽华. 宫颈癌调强放射治疗的研究[D]. 上海: 复旦大学,2012: 1-15.

[16] 彭鸥. 宫颈癌根治性放疗急性反应的发生及相关因素分析及新西兰兔放射性肠炎模型建立[D]. 南充: 川北医学院,2020: 1-10.

[17] 崔彦莉. 宫颈癌放疗所致急性放射性直肠炎影响因素[J]. 分子影像学杂志,2017,40(1): 44-47.

[18] Simpson DR, Song WY, Moiseenko V, *et al*. Normal tissue complication probability analysis of acute gastrointestinal toxicity in cervical cancer patients undergoing intensity modulated radiation therapy and concurrent cisplatin[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2012,83(1): e81-e86.

[19] Ng M, Ho H, Skelton J, *et al*. Intensity-modulated radiotherapy for anal cancer: dose-volume relationship of acute gastrointestinal toxicity and disease outcomes[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol),2018,30(10): 634-641.

[20] Rose BS, Aydogan B, Liang Y, *et al*. Normal tissue complication probability modeling of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(3): 800-807.

[21] Albuquerque K, Giangreco D, Morrison C, *et al*. Radiation-related predictors of hematologic toxicity after concurrent chemoradiation for cervical cancer and implications for bone marrow-sparing pelvic IMRT[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2011,79(4): 1043-1047.

[22] Brixey CJ, Roeske JC, Lujan AE, *et al*. Impact of intensity-modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2002,54(5): 1388-1396.

[23] 郝丽霞,程欢欢,王晓贞. 宫颈癌术后不同射野数量对盆骨保护的调强放射治疗技术剂量学研究[J]. 分子影像学杂志,2018,41(1): 16-22.

[24] 葛彬彬,储开岳,金建华,等. 不同射野方法在宫颈癌术后放射治疗中的剂量学比较[J]. 生物医学工程与临床, 2021,25(2): 179-183.

[25] 商海焦. 多目标优化方法在鼻咽癌中的剂量学研究[D]. 上海: 上海交通大学,2014: 22-34.

(2021-04-27 收稿)