

左侧乳腺癌保乳术后不同调强放疗计划的剂量学研究

吴爱东^{1,2}, 闫冰¹, 刘磊¹, 薛旭东¹, 张朋²

摘要 目的 比较左侧乳腺癌保乳术后不同调强放疗技术的剂量学差异。方法 选取 14 例左侧乳腺癌保乳术后患者,分别设计 4 野静态调强(4F-IMRT)、混合调强(Hy-IMRT)和 2 个部分弧长容积旋转调强放疗(VMAT)计划,并比较 3 组计划的计划靶区(PTV)、危及器官和正常组织剂量参数以及治疗效率的差异。结果 3 组计划 PTV 的最小剂量、平均剂量(D_{mean})、适形度指数和 V_{105} 相差不大,但最大剂量、均匀性指数和 V_{110} 差异有统计学意义($P < 0.05$),其中 4F-IMRT 的靶区剂量分布最优。不同计划患侧肺 V_5 、 V_{10} 、 V_{15} 、 D_{mean} 以及心脏的 V_{10} 、 V_{20} 差异有统计学意义($P < 0.05$),Hy-IMRT 患侧肺和心脏的剂量参数优于 4F-IMRT 和 VMAT 计划。Hy-IMRT 靶区外正常组织的 V_5 、 V_{10} 明显优于其它两种计划($P < 0.05$)。4F-IMRT 所需机器跳数(MU)最多,而 VMAT 的治疗时间最短。结论 4F-IMRT 在降低计划靶区高剂量区体积和提高剂量均匀性等方面有明显的优势;Hy-IMRT 对左肺、右肺、心脏等危及器官保护较好,治疗所需的 MU 也最少;VMAT 可以缩短治疗时间,提高患者舒适性和放疗工作效率。

关键词 乳腺癌;乳房保留术;调强放射治疗;混合调强放射治疗;容积旋转调强放疗

中图分类号 R 737.9;R 730.55

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)07-1012-05

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.07.015

乳腺癌保乳手术加术后辅助放疗的综合治疗已成为早期乳腺癌的标准治疗模式,其可明显降低局部复发率和死亡率,并具有良好的美容效果^[1]。经典全乳切线野放疗技术仍存在一定的局限性,而调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)在保乳术后的全乳放疗中可改善靶区的剂量均匀性,减少肿瘤周围正常组织的受照剂量和体积,降低正常组织晚期并发症的发生概率^[2]。左侧乳腺癌肿瘤周围涉及心、肺等重要器官,更容易引起不良放射反应。该研究比较并探讨左乳腺癌保乳术后不同

调强放疗计划的剂量学差异和临床应用价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取安徽省立医院 2015 年 4 月~2016 年 6 月共 14 例左侧乳腺癌保乳术后的女性患者,心肺功能基本正常,病理证实为早期乳腺癌(pT_{1-2} pN_{0-1})腋窝均行淋巴结清扫术,年龄 35~55 岁,中位年龄 44 岁,所有患者签署放疗知情同意书,在 kV 级图像引导加速器上按医师要求的时间行锥形束 CT 图像引导,在线校正摆位误差后再实施调强放射治疗。

1.2 体位固定和 CT 扫描 乳腺托架固定体位,双臂外展,激光灯指示摆位,治疗体位下用铅丝在患者体表标记乳腺及手术瘢痕范围,平静呼吸状态下行螺旋 CT 扫描,扫描范围从颈下到膈下 5 cm,层厚 3 mm,扫描的 CT 图像经网络传输到 Pinnacle3 9.6 治疗计划系统,用于靶区勾画和计划设计。

1.3 靶区和危及器官的勾画 临床靶区为患侧乳腺、胸大肌筋膜,不包括皮肤、胸大小肌、肋骨和肋间肌;计划靶区(planning target volume, PTV)为临床靶区外放,头脚方向 1~1.5 cm,胸骨、腋窝、肺方向外放 0.5~1.0 cm,皮肤方向不外放(限皮下 0.5 cm),PTV 的边界离 CT 上的腺体和瘤床至少 2 cm;危及器官为双肺、健侧乳腺和心脏。

1.4 治疗计划设计 所有患者采用 6MV-X 线照射,射野中心一般置于 PTV 中心层面,并位于体中线与腋中线连线的中点处。在计划系统中分别为 14 例患者设计 3 种不同调强计划。① 常规固定野 4 野调强计划(four fields intensity modulated radiation therapy, 4F-IMRT):根据计划靶区形状确定内、外切线野的入射方向设置一对常规切线调强野,切线野要求切患侧肺、心脏和健侧乳腺体积最小;另外,再同上述常规切线野内侧间隔 $10^\circ \sim 15^\circ$ 增设一对调强照射野,即形成 4 野静态调强计划。② 混合调强计划(Hybrid IMRT, Hy-IMRT):射野方向设置与 4F-IMRT 相同,不同的是将计划中 2 个常规内、外切线野作为适形照射野,并且两射野外缘超过皮肤外放 2 cm,以避免因呼吸运动而导致乳腺靶区的漏照,给

2017-03-13 接收

基金项目:安徽省高校省级自然科学基金项目(编号:KJ2010B380)

作者单位:¹安徽医科大学附属省立医院放疗科,合肥 230001

²安徽医科大学生命科学院生物医学工程系,合肥 230032

作者简介:吴爱东,男,教授,硕士生导师,责任作者,E-mail:flkaidongwu@163.com

予 80% 的处方剂量, 即 1.6 Gy×25 次; 而将另外 2 个射野作为调强照射野, 调强计划的优化是在 2 个适形野计划的基础上进行, 给予 20% 的处方剂量, 即 0.4 Gy×25 次。③ 部分弧长的容积旋转调强放疗计划 (volumetric modulated Arc Therapy, VMAT): 为最大程度减少正常组织卷入照射野的体积, 一般采用 310°~340° 和 110°~140° 两段小角度部分 VMAT 治疗弧, 有时也根据靶区位置及正常组织等适当个体化设计。3 种调强计划都要求 95% PTV 达到 50 Gy/25 次的处方剂量要求, 为简化靶区剂量分布的比较, 3 种调强计划均不考虑乳腺癌实际治疗中瘤床可能加量照射的情况, 正常组织剂量限值: 患侧肺 $V_{20} < 25\%$ 、 $V_5 < 55\%$, 对侧肺平均剂量 (D_{mean}) < 2.5 Gy; 心脏 $V_{30} < 15\%$ 、 $V_{40} < 10\%$ 。

1.5 剂量学参数评估 确保 95% PTV 满足处方剂量的前提下, 评价不同计划的靶区适形度、均匀性、 V_{105} 和 V_{110} ; 左侧肺 V_5 、 V_{10} 、 V_{15} 、 V_{20} 、 V_{30} 和 D_{mean} ; 右侧肺最大剂量 (D_{max}) 和 D_{mean} , 心脏 V_5 、 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 、 V_{20} 和 D_{mean} , 右乳 D_{max} 和 D_{mean} ; 扣除 PTV 后所有 CT 扫描的软组织为靶区外正常组织 (本文定义: Body-PTV, B-P) 的 V_5 、 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 。3 种计划中的治疗时间 (time, T)、机器治疗跳数 (monitor unit, MU)。

① PTV 靶区剂量均匀性指数 (homogeneity index, HI) [3]

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}}$$

其中, $D_{2\%}$ 、 $D_{98\%}$ 分别是 2% 和 98% 靶体积的受照剂量, 也可被分别认为是近似“最大”和“最小”剂量; $D_{50\%}$ 是中位剂量。HI 值越小, 说明靶区内剂量均匀性越好。

② PTV 靶区剂量适形指数 (conformity index, CI) [3]

$$CI = \frac{V_{T,ref}}{V_T} \times \frac{V_{T,ref}}{V_{ref}}$$

其中, $V_{T,ref}$ 是参考等剂量线包绕 PTV 体积; V_T

是 PTV 体积; V_{ref} 是某参考等剂量线包绕的所有体积, CI 值为 0~1, CI 值越大, 表示适形度越好。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行数据处理并进行单因素 ANOVA 分析, 统计结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 剂量体积直方图和等剂量线分布比较 14 例患者 3 种调强计划的剂量分布及计划参数都能达到临床处方剂量要求。图 1 和图 2 分别是其中 1 例患者不同计划的靶区剂量分布及剂量体积直方图 (dose volume histogram, DVH) 图比较, 结果显示 3 种计划的靶区剂量分布相似, 而 DVH 显示 3 者剂量参数存在一定的差异。

2.2 计划靶区剂量学参数比较 3 种计划的 PTV 最小剂量 (D_{min})、 D_{mean} 和适形指数 CI 值差异无统计学意义, 但 D_{max} 和 HI 值差异有统计学意义 ($P = 0.02$ 、 0.03)。进一步 LSD 检验分析可知, 4F-IMRT 和 VMAT 的适形度指数相差不多, 但两者与 Hy-IMRT 计划相比, CI 差异有统计学意义 ($P = 0.02$ 、 0.01), 即 Hy-IMRT 计划的适形度指数最差, 而 4F-IMRT 稍好于 VMAT。与 Hy-IMRT 和 VMAT 两组计划相比, 4F-IMRT 计划 PTV 剂量均匀性最好, HI 值差异有统计学意义 ($P = 0.01$ 、 0.00)。不同计划 PTV 的 V_{105} 差异无统计学意义, 而高剂量区参数 V_{110} 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 4F-IMRT 的高剂量体积最小, VMAT 的体积最大, 具体见表 1。

2.3 危及器官的受照剂量比较 由表 2 可知, 不同计划的患侧 (左) 肺低剂量区数值 (V_5 、 V_{10} 、 V_{15}) 和 D_{mean} 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步 LSD 分析可知, 4F-IMRT 和 Hy-IMRT 上述各剂量值差异无统计学意义, 但 Hy-IMRT 计划左肺受照剂量略低。VMAT 与 4F-IMRT 和 Hy-IMRT 两计划相比, V_5 、 V_{10} 、 V_{15} 及 D_{mean} 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), VMAT 计划相应值比 Hy-IMRT 值分别高 15.8%、

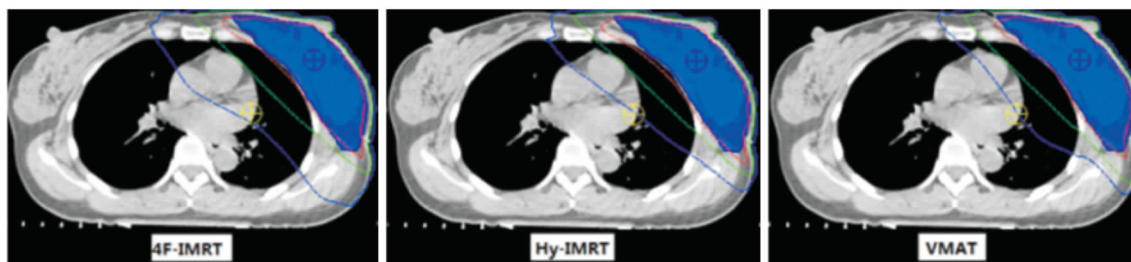


图 1 3 种调强计划同一横断面的等剂量线分布比较

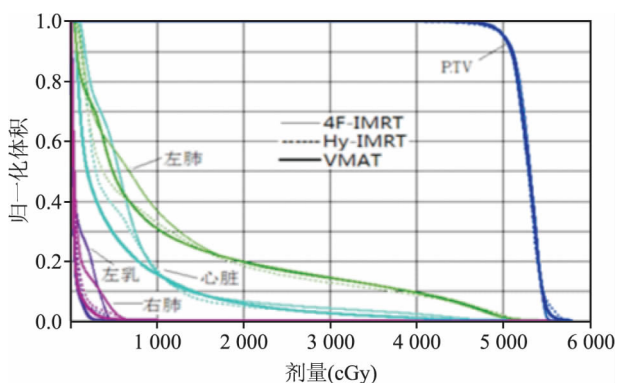


图2 3种调强计划的DVH图比较

27.7%、18.5%和18.9%。各计划左肺高剂量区(V_{20} 和 V_{30})参数差别不明显,但由于4F-IMRT计划高值等剂量线高度适形,使得左肺高剂量照射体积(V_{20} 和 V_{30})最小。不同计划心脏的 V_5 、 V_{30} 、 V_{40} 和 D_{mean} 差异无统计学意义,但Hy-IMRT计划的剂量相对较低,而且该计划心脏 V_{10} 、 V_{20} 的统计值最低,表明Hy-IMRT计划对患者心脏保护性较好。

2.4 B-P 受照剂量 Hy-IMRT计划B-P受照体积 V_5 、 V_{10} 明显优于其它两种计划($P < 0.05$),而3种计划的 V_{20} 、 V_{30} 差异无统计学意义,VMAT计划的B-P受照体积参数都偏高,具体见表2。

2.5 MU 和治疗时间比较 3种计划的平均MU差异有统计学意义($P = 0.00$),其中4F-IMRT所需MU最多,Hy-IMRT的MU最少,两者相差190 cGy(31.8%)。VMAT双弧计划平均治疗时间约是2~3 min,Hy-IMRT和IMRT计划平均治疗分别为3~5 min和4~6 min,VMAT所用的时间最短,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

早期乳腺癌患者保乳术后放疗可明显减少局部复发率、提高患者生存率。而传统常规切线野放疗使得乳腺靶区剂量分布不均匀,特别是乳腺的上下部、两侧底部及乳头下区域都存在高剂量区,最高可

达处方剂量的115%~120%或更高,而且心、肺高剂量照射体积相对较高^[4]。术后调强放疗可显著提高靶区剂量分布的均匀性和适形度,减少靶区内高剂量区引起的乳腺局部皮肤和腺体组织纤维化,美容效果好,并可降低心脏、肺等危及器官的受照射剂量。但由于乳腺受呼吸运动影响和摆位误差都相对较大,常规固定野IMRT高剂量区分布的高度适形,可能会引起靶区漏照或部分靶区剂量偏低的现象,所以对治疗摆位精度要求非常高,因此,治疗前有必要利用kV级锥形束CT修正患者的摆位误差,提高乳腺癌放射治疗的精度^[5-6]。Hy-IMRT^[7]利用在皮肤方向外放的两个内、外切线适形野与两个调强野进行组合照射,可充分发挥调强放疗剂量分布的优势,又能减少因呼吸运动引起可能靶区漏照的情况,很好地弥补了固定野IMRT的不足。VMAT作为一种新技术近年来逐渐用于肿瘤治疗并取得较好效果,有学者研究VMAT用于乳腺癌保乳术后辅助放疗的可行性,认为该技术可以改善靶区的剂量分布,缩短治疗时间,提高患者舒适性和放疗工作效率^[8]。

本研究结果表明3种计划的靶区剂量分布都能满足临床治疗要求。4F-IMRT在降低高剂量照射体积和靶区剂量均匀性等方面有明显的优势,从临床实践来看,较好的靶区剂量均匀性能减少高剂量区引起的乳腺局部皮肤和腺体组织纤维化,获得更好的长期美容效果。放射性肺炎是乳腺癌放疗中一个重要的非致死性并发症,发病的主要原因与肺的照射剂量和照射体积有关^[9],Graham et al^[10]研究认为全肺 V_{20} 是预测急性放射性肺炎最好单一指标,当 $V_{20} < 20\%$ 时,无放射性肺炎; V_{20} 在22%~31%时,8%的患者发生2级放射性肺炎;而对低剂量参数 $V_{10} > 50\%$ 时,肺损伤发生率可达20%^[11],因此,预防放射性肺损伤的最有效途径是尽量减少肺的受照剂量和体积。本研究的4F-IMRT和Hy-IMRT计划对患者左肺有较好的保护作用,Hy-IMRT计划同时

表1 3种计划肿瘤靶区的剂量学指标($n = 14, \bar{x} \pm s$)

参数	4F-IMRT	Hy-IMRT	VMAT	F 值	P 值
D_{max} (Gy)	54.73±2.16	55.72±1.68	56.68±2.02	3.69	0.02
D_{min} (Gy)	23.30±9.24	23.76±10.47	24.40±11.25	0.04	0.96
D_{mean} (Gy)	52.16±0.39	52.59±0.69	50.66±10.05	0.89	0.42
HI	0.14±0.02	0.16±0.03	0.16±0.03	3.53	0.04
CI	0.84±0.40	0.76±0.33	0.83±0.37	0.18	0.83
V_{105} (cm ³)	21.72±7.5	25.48±6.18	27.65±5.16	0.94	0.40
V_{110} (cm ³)	10.70±6.99	13.62±11.10	16.29±12.81	3.36	0.01

表 2 3 种计划间危及器官等的剂量学指标 ($n=14$ $\bar{x}\pm s$)

参数	4F-IMRT	Hy-IMRT	VMAT	F 值	P 值
左肺 (cm ³)					
V ₅	47.67±5.89	43.74±6.89	50.63±4.15	3.54	0.04
V ₁₀	38.20±7.18	33.50±4.90	42.77±6.94	7.29	0.00
V ₁₅	27.15±3.81	25.99±2.30	30.81±5.32	5.56	0.01
V ₂₀	21.50±2.29	22.00±2.05	22.24±2.11	0.42	0.66
V ₃₀	16.22±1.86	16.72±2.22	17.48±1.95	1.59	0.22
D _{mean} (Gy)	12.82±1.08	12.53±1.50	14.90±2.17	9.02	0.01
右肺					
D _{max} (Gy)	20.46±13.71	16.11±13.41	23.75±14.07	1.09	0.35
D _{mean} (Gy)	1.14±0.55	0.85±0.32	1.09±1.23	0.52	0.60
心脏 (cm ³)					
V ₅	55.13±19.25	42.36±16.34	59.08±21.08	2.96	0.06
V ₁₀	34.73±14.54	26.76±10.61	48.71±22.33	6.31	0.00
V ₂₀	17.36±9.47	13.85±5.70	27.90±14.64	6.67	0.00
V ₃₀	9.64±4.09	9.45±4.38	10.12±4.06	0.10	0.91
V ₄₀	6.20±3.35	5.16±3.49	6.25±2.57	2.23	0.12
D _{mean} (Gy)	11.08±3.45	9.62±2.81	12.99±4.81	2.79	0.07
右乳					
D _{max} (Gy)	26.71±19.65	23.69±18.72	15.57±14.16	1.49	0.24
D _{mean} (Gy)	2.42±1.74	2.13±2.12	1.15±0.81	2.30	0.11
B-P (cm ³)					
V ₅	21.20±7.06	17.14±3.08	27.04±8.83	7.32	0.00
V ₁₀	13.02±3.13	11.62±2.46	17.83±5.20	10.41	0.00
V ₂₀	8.38±1.95	8.11±1.85	9.57±2.18	2.39	0.11
V ₃₀	6.21±1.18	6.45±1.42	6.47±1.28	0.17	0.84
MU	598.00±180.00	408.00±43.00	430.00±68.00	11.65	0.00

具有常规切线开野和调强射野的优势,左肺的受照剂量相对更低;3种计划左肺(单侧肺)的V₂₀都控制的比较好,最高也不大于24%。部分弧长的VMAT计划左肺的低剂量区参数V₅、V₁₀及D_{mean}明显高于4F-IMRT和Hy-IMRT计划相应值,但单肺V₁₀虽然小于50%,但其低剂量区参数也都相对偏高,可能增加放射性肺损伤的风险。

在左侧乳腺癌放疗中,部分心脏很难避免地过多暴露在照射野中,而放射诱发心脏病是乳腺癌放疗中另一个非致死性并发症,文献^[12]报道,左侧乳腺癌放疗后大约有40%患者会出现心肌灌注下降,下降程度与心脏的照射剂量和体积相关。本研究中,虽然各计划对心脏、右肺和右乳的保护差别不大,但相对而言,Hy-IMRT计划对心脏的保护性较好,照射剂量和体积都不高。部分弧长的VMAT计划的所有B-P的受照射剂量体积参数都偏高,对B-P保护不利。在治疗效率方面,Hy-IMRT计划平均MU最少,但VMAT计划治疗时间最短,总治疗时间的缩短不仅提高了设备使用率,也可减轻患者不适度,减小患者分次治疗内体位移动、器官体积变化和运动等不确定性因素对放疗精度的影响,而且较

短的治疗时间可能带来生物效应的提高^[13]。

综上所述,4F-IMRT在降低计划靶区高剂量区体积和提高剂量均匀性等方面有明显的优势,Hy-IMRT计划对心、肺等危及器官有较好的保护作用,治疗所需MU也最少,而部分弧长的VMAT可以缩短治疗时间,提高患者治疗的舒适性和工作效率。

参考文献

- [1] Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality [J]. J Nat Cancer Inst, 2004, 96(2): 115-21.
- [2] 张桂芳, 芦浩, 王传栋, 等. 乳腺癌根治术后两种调强放疗模式的剂量学研究 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2011, 31(4): 456-9.
- [3] 唐正中, 吴爱东, 钱立庭, 等. 鼻咽癌静态IMRT与VMAT同步加量放疗剂量学比较 [J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(8): 1164-7.
- [4] Solin L J, Chu J C, Sontag M R, et al. Three-dimensional photon treatment planning of intact breast [J]. Int J Radiat Oncol Bio Phys, 1991, 21(1): 193-203.
- [5] 国兵, 李建彬, 王玮, 等. 呼吸运动对部分乳腺外照射靶区剂量学的影响 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2016, 36(7): 496-500.

- [6] 阎华伟,金献测,周永强,等.机载 kV-CBCT 在乳腺癌调强放射治疗误差分析中的应用[J].实用医学杂志,2013,29(13):2149-51.
- [7] Mayo C S, Urie M M, Fitzgerald T J. Hybrid IMRT plans-concurrently treating conventional and IMRT beams for improved breast irradiation and reduced planning time[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(3): 922-32.
- [8] Popescu C C, Olivetto I A, Beckham W A, et al. Volumetric modulated arc therapy improves dosimetry and reduces treatment time compared to conventional intensity-modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of left-sided breast cancer and internal mammary nodes[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, 76(1): 287-95.
- [9] 贺春钰,张建庆,木妮热·木沙江,等.乳腺癌术后逆向调强放疗致放射性肺损伤的剂量学研究[J].中国全科医学,2012,15(9):969-71.
- [10] Graham M V, Purdy J A, Emami B, et al. Preliminary results of a prospective trial using three dimensional radiotherapy for lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 33(5): 993-1000.
- [11] Yorke E D, Jackson A, Rosenzweig K E, et al. Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non-small-cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 63(3): 672-82.
- [12] Correa C R, Das I J, Lilt H I, et al. Association between tangential beam treatment parameters and cardiac abnormalities after definitive radiation treatment for left-sided breast cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 72(2): 508-16.
- [13] 王志, 邬蒙. 调强放疗中剂量率改变对生物效应的影响[J]. 实用癌症杂志, 2007, 22(5): 529-31.

Dosimetry study on different intensity modulated radiotherapy plans for left side breast cancer patients after breast conservative surgery

Wu Aidong^{1,2}, Yan Bing¹, Liu Lei¹, et al

¹Dept of Radiation Oncology, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001;

²Dept of Biomedical Engineering, School of Life Science, Anhui Medical University, Hefei 230032)

Abstract Objective To compare the dosimetric differences in four fields IMRT(4F-IMRT), hybrid intensity modulated radiation therapy (Hy-IMRT) and volumetric modulated arc therapy (VMAT) planning for the left side breast cancer after breast conserving surgery. **Methods** 14 patients with left sided breast cancer undergoing breast conserving therapy were selected. Three radiotherapy plans based on 4F-IMRT, Hy-IMRT and VMAT were developed respectively. All plans were optimized to meet the requirement of 95% planning target volume (PTV) covered by prescribed dose. The dosimetric parameters of PTV and organ at risk (OAR), the monitor units (MU) and mean delivery time were compared. **Results** In three groups of plans, The minimum dose, mean dose, conformity index (CI) and V_{105} of PTV were similar in three groups, but the difference of the PTV max dose, homogeneity index (HI) and V_{110} was statistically significant ($P < 0.05$), 4F-IMRT had a better dose distribution in PTV. The differences were statistically significant ($P < 0.05$) in terms of V_5 , V_{10} , V_{15} , mean dose of the left lung and V_{10} , V_{20} of the heart. Compared with 4F-IMRT and VMAT, The dosimetric parameters of the left lung and heart in Hy-IMRT had obvious advantages. The surrounding normal tissue V_5 and V_{10} in Hy-IMRT were superior to those of the 4F-IMRT and VMAT ($P < 0.05$). The 4F-IMRT had the most MU, but the mean delivery time of the VMAT was the shortest. **Conclusion** 4F-IMRT have significant advantages in reducing the volume of high dose area and increasing the uniformity of dose in planning target volume. Hy-IMRT have better protection to the left lung, right lung, heart and other OAR, VMAT can shorten the treatment time, improve patient comfort and radiotherapy efficiency.

Key words breast cancer; breast-conserving surgery; intensity modulated radiation therapy; hybrid intensity modulated radiation therapy; volumetric modulated arc therapy