

# 图像引导宫颈癌体外自适应放疗的剂量学研究

张宁, 王凡, 童铸廷, 吴黎明

**摘要** 收集 6 例符合治疗指征的宫颈癌患者, 采用西门子的 Artiste 自适应放疗系统进行适形调强放疗, 分别于治疗前、8 次治疗后、16 次治疗后进行图像采集并重新勾画靶区, 制定新的计划, 分别比较 3 组计划间靶区与危及器官的剂量学差异与位置变化。结果显示在放疗过程中, 治疗靶区体积逐渐缩小, 3 组计划的靶区剂量差异无统计学意义; 膀胱、直肠位置变化较大, 其中以头脚方向最为明显; 膀胱、直肠的  $V_{40}$ 、 $V_{45}$ 、 $V_{50}$  在 3 组计划中依次减少且差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结果表明宫颈癌体外离线式自适应放疗可根据图像反馈信息调整计划, 对治疗靶区影响较小, 但对膀胱、直肠等重要正常器官组织的保护具有积极意义。

**关键词** 宫颈肿瘤; 自适应放疗; 剂量学

**中图分类号** R 730.55

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2015)05-0699-03

目前作为宫颈癌主要治疗方式之一的体外放疗已经由传统盆腔外照射向三维空间发展, 包括三维适形放疗、适形调强放疗、图像引导放疗等在内的精确放疗技术有效地解决了静止状态下靶区的适形性与均匀性问题。然而在实际放疗过程中, 患者体重变化、体位移动、摆位误差、器官运动等因素均可能导致靶区剂量不足及危及器官 (organ at risk, OAR) 受照剂量过多。自适应放疗 (adaptive radiotherapy, ART) 技术作为近年来的研究热点, 可在治疗过程中根据图像检测系统对肿瘤及正常组织变化的反馈信息, 及时调整靶区大小和 (或) 处方剂量, 从而对精确放疗计划不断地作出相应的修改使之得到进一步的优化<sup>[1]</sup>。该研究旨在利用离线式 ART 技术对宫颈癌体外放疗进行肿瘤靶区及 OAR 的剂量学研究, 以探讨其临床应用的可行性。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 随机选取 2013 年 11 月~2014 年 6 月于安徽医科大学第一附属医院肿瘤放疗科收治

的进行宫颈癌根治性放疗的初治患者 6 例, 病例均经宫颈活切病理证实为宫颈鳞癌 II~III 期, 年龄 42~63 岁, 中位年龄 51 岁, KPS > 80 分。

**1.2 体位固定及 CT 扫描** 患者均采用仰卧位, 热塑体模外固定, 双手互握肘关节置额头, 双下肢自然并拢。先于模拟机下定位, 告知患者于采集前适当充盈膀胱, 然后采用西门子的 ARTISTE 自适应放疗系统的滑轨大孔径 CT 系统进行图像采集。扫描范围包括腰 3 椎体上缘至坐骨结节下缘下 5 cm, 扫描层厚为 5 cm。治疗期间分别于放疗前、放疗 8 次后、放疗 16 次后行 CT 扫描, 每位患者平均扫描 3 次, 共计 18 次。所得到的诊断级 CT 扫描图像经西门子 ARTISTE 局域网传输至 Pinnacle<sup>3</sup> 9.2 计划系统。

**1.3 靶区定义与勾画** 医师参考 ICRU50 号及 ICRU62 号报告的相关要求, 利用 Pinnacle<sup>3</sup> 9.2 计划系统工作在 CT 图像上逐层勾画临床肿瘤靶区 (clinical target volume, CTV) 及 OAR<sup>[2]</sup>。CTV 前界包括肿瘤可能向子宫体扩散的区域, 后界包括肿瘤可能向宫骶韧带扩散的区域和骶前淋巴结, 侧界包括足够的盆腔淋巴结; 上界从左右髂总血管分叉处开始, 至闭孔下缘为下界。OAR 包括膀胱、直肠、小肠, 其中小肠上界为 CTV 上界上 2 cm 处。所有靶区的勾画均在职称为副高以上的医师指导与审核下完成。

**1.4 放疗计划的设计与实施** 每例患者均由物理师使用 Pinnacle<sup>3</sup> 9.2 治疗计划系统制定放疗计划, 采用 6MV-X 线照射, 靶区处方剂量 50 Gy, 计划要求 95% CTV 体积达到总处方剂量。OAR 剂量限定: 膀胱  $V_{40} \leq 50\%$ , 直肠  $V_{40} \leq 45\%$ , 小肠  $V_{40} < 50\%$ 。治疗过程中首先按照处方剂量实施 8 次治疗, 定义为 IMRT 组; 放疗 8 次后、16 次后分别对所有患者进行第 2 次、第 3 次 CT 断层扫描, 并由同一医师据此重新勾画靶区设计新的计划, 分别定义为 ART1 组及 ART2 组。治疗计划均在西门子 ARTISTE 医用电子直线加速器上进行实施。

**1.5 观察评估指标** 待 3 组计划完成后, 对每组方案的靶区及 OAR 分别进行剂量学评估: ① CTV: 靶区体积的变化, 受照的近似最大剂量 ( $D_2$ )、近似最

2015-01-19 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81201743)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院肿瘤放疗科, 合肥 230022

作者简介: 张宁, 女, 医师, 硕士研究生;

王凡, 男, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: wangfan1965@126.com

mail: wangfan1965@126.com

小剂量(  $D_{98}$  )、平均剂量(  $D_{mean}$  )及中位剂量(  $D_{50}$  ) , 靶区剂量均匀性指数( homogeneity index ,HI) :  $HI = (D_2 - D_{98}) / D_{50}$  。 ② OAR: 利用计划系统找出膀胱、直肠的几何中心点作为一个独立的点来描述其空间位置的变化 ,测量其相对于射野等中心点在左右( L/R )、前后( A/P )、头脚( I/S )方向上的距离 ,比较治疗后几何中心点相对于原始计划的变化; 比较膀胱、直肠  $V_{40}$ 、 $V_{45}$ 、 $V_{50}$  及  $D_{mean}$  ,小肠  $V_{40}$  及  $D_{mean}$  。

**1.6 统计学处理** 应用 SPSS 17.0 统计软件进行分析 ,数据用  $\bar{x} \pm s$  表示 ,上述各参数每两组间比较使用配对样本  $t$  检验分析 ,显著性水平取 0.05 。

**2 结果**

**2.1 靶区的体积变化** 随着疗程的进行 ,患者治疗前、8 次治疗后、16 次治疗后 CTV 的靶区体积分别为(  $694.73 \pm 146.48$  )、(  $682.24 \pm 151.13$  )、(  $663.56 \pm 128.05$  )  $cm^3$  ,提示治疗过程中靶区体积有逐渐缩小的趋势 ,差异无统计学意义。

**2.2 靶区剂量学分布** 3 种方案的 CTV 靶区的  $D_2$ 、 $D_{50}$ 、 $D_{98}$ 、 $D_{mean}$ 、HI 的变化差异均无统计学意义 ,其中  $D_2$ 、 $D_{98}$  有逐渐升高的趋势 ,HI 有逐渐减小的趋势 ,见表 1 。

表 1 3 种方案的靶区剂量分布情况(  $\bar{x} \pm s$  )

评价指标	IMRT 组	ART1 组	ART2 组
$D_2$ ( cGy)	5 375.83 ± 43.89	5 382.33 ± 35.46	5 392.33 ± 45.33
$D_{50}$ ( cGy)	5 189.17 ± 34.11	5 173.83 ± 13.29	5 189.00 ± 26.55
$D_{98}$ ( cGy)	4 864.83 ± 75.17	4 874.00 ± 29.80	4 898.17 ± 40.16
$D_{mean}$ ( cGy)	5 179.20 ± 34.62	5 165.37 ± 12.91	5 180.67 ± 22.92
HI	0.102 ± 0.019	0.098 ± 0.011	0.095 ± 0.014

**2.3 OAR 的位置变化** 在治疗过程中 ,膀胱、直肠的位置变化较明显 ,表 2 为膀胱、直肠的几何中心点较修改计划前在各方向移动变化范围的绝对值 ,数据均显示头脚方向 > 前后方向 > 左右方向。

表 2 治疗过程中膀胱、直肠几何中心移动变化的绝对值( cm)

OAR	平均值	极小值	极大值	标准差
<b>膀胱</b>				
L/R	0.85	0.16	1.68	0.58
A/P	1.70	0.86	3.43	0.97
I/S	2.69	1.32	5.17	1.36
<b>直肠</b>				
L/R	0.70	0.22	1.34	0.52
A/P	1.04	0.13	2.63	1.04
I/S	1.68	0.20	4.86	1.70

**2.4 OAR 的剂量分布** 6 例患者膀胱、直肠的

$V_{40}$ 、 $V_{50}$ 、 $V_{45}$  及  $D_{mean}$  结果均显示 IMRT 组 > ART1 组 > ART2 组 ,且两两比较差异均有统计学意义(  $P < 0.05$  ) ; 小肠的  $V_{40}$  及  $D_{mean}$  结果也逐渐降低 ,但仅有  $D_{mean}$  在 ART2 组与 ART1 组比较时有明显降低 ,见表 3 。

表 3 3 种方案 OAR 的剂量分布情况( %  $\bar{x} \pm s$  )

OAR	IMRT 组	ART1 组	ART2 组
<b>膀胱</b>			
$V_{40}$	48.53 ± 7.89	42.72 ± 4.55*	37.98 ± 4.97*#
$V_{45}$	35.80 ± 5.81	32.86 ± 4.05*	28.44 ± 3.40**##
$V_{50}$	18.98 ± 2.10	16.10 ± 1.11*	12.28 ± 1.79**##
$D_{mean}$ ( cGy)	3 964.62 ± 262.84	3 793.93 ± 248.40*	3 649.63 ± 227.50*#
<b>直肠</b>			
$V_{40}$	46.46 ± 5.84	40.44 ± 3.95*	35.62 ± 4.45**##
$V_{45}$	18.98 ± 4.82	16.61 ± 4.83**	13.74 ± 2.69**##
$V_{50}$	3.33 ± 2.38	1.08 ± 0.75*	0.34 ± 0.32*#
$D_{mean}$ ( cGy)	4 125.33 ± 126.04	3 897.87 ± 106.70*	3 726.08 ± 152.22*#
<b>小肠</b>			
$V_{40}$	13.09 ± 4.12	11.28 ± 4.07	9.97 ± 3.09
$D_{mean}$ ( cGy)	2 900.08 ± 800.32	2 684.15 ± 234.42	2 376.32 ± 209.00#

与 IMRT 组比较: \*  $P < 0.05$  , \*\*  $P < 0.01$  ; 与 ART1 组比较: #  $P < 0.05$  , ##  $P < 0.01$

**3 讨论**

传统的宫颈癌体外精确放疗仅凭治疗前所获得的 CT 图像进行靶区勾画与计划制定 ,未能考虑治疗过程中的一系列变化<sup>[3]</sup> ,导致实际剂量分布与原有计划不相符 ,可造成肿瘤靶区剂量不足及重要正常组织的照射剂量过大<sup>[4]</sup> ,因此需要及时根据新的图像反馈信息进行计划修订<sup>[5]</sup> 。本研究结果显示治疗过程中 CTV 靶区的体积逐渐缩小 ,但差异无统计学意义。van de Bunt et al<sup>[6]</sup> 对 20 例宫颈癌患者于治疗期间每周行 MRI 扫描一次 ,结果亦提示每周 CTV 的体积变化受到限制 ,因而缩小并不明显。本研究中 3 种方案 CTV 靶区的  $D_2$ 、 $D_{50}$ 、 $D_{98}$ 、 $D_{mean}$ 、HI 的变化差异均无统计学意义 ,但 HI 有逐渐减小的趋势 ,提示修改计划后可能会有利于靶区剂量的均匀性分布 ,差异无统计学意义可能与样本量较小有关。膀胱、直肠等正常器官的解剖位置与治疗靶区相毗邻 ,且作为空腔脏器其充盈程度的可变因素较大 ,因此治疗过程中的肿瘤退缩及器官本身的体积变化可对原有的位置分布产生较大影响 ,使 OAR 移动至原有的靶区高剂量分布区域<sup>[7]</sup> ,由此所造成的放射性直肠炎、放射性膀胱炎、肠梗阻、肠穿孔等放疗副反应使得标准化的精确放疗靶区勾画的优势被削弱了<sup>[8]</sup> 。本研究中膀胱、直肠的几何中心点在三维空间内均会出现一定程度的位移 ,并且其变化范围大

小为头脚方向 > 前后方向 > 左右方向, 考虑可能与盆腔内骨性解剖结构的限制有关。膀胱、直肠的  $V_{40}$ 、 $V_{50}$ 、 $V_{45}$  及  $D_{\text{mean}}$  逐渐降低, 且差异有统计学意义; 经过两次计划修改后小肠的  $V_{40}$  及  $D_{\text{mean}}$  亦逐渐降低且远小于其剂量限制要求。庞皓文等<sup>[9-10]</sup>大量采集各分次治疗前患者的 CBCT 图像进行评估, 表明膀胱、直肠在宫颈癌放疗过程中体积、位置及剂量学分布会有较大变化, 因此及时根据 GTV 退缩情况进行在线或离线式的计划修订对 OAR 的保护是有必要的。Kerkhof et al<sup>[11]</sup>对 11 例患者每周重新行 MRI 扫描并制定 4 次新计划, 结果提示在线修改计划后除了膀胱、乙状结肠的  $V_{10}$  以外, 各 OAR 的  $V_{10} \sim V_{45}$  均有不同程度的降低, 本研究结果与之一致。

宫颈癌体外 ART 可以根据治疗过程中的变化情况调整计划, 在控制局部肿瘤的同时优化周围 OAR 的剂量分布。然而由于目前放疗流程中各系统的独立性及条件所限, 暂未能开展一体化的在线式 ART, 本研究仅采用离线式自适应计划修订方法对体外放疗进行剂量学评估, ART 在宫颈癌治疗中的优势及临床可行性仍需要大样本的临床研究以获得可靠的体积、剂量、临床、生物学等方面的研究参数进行验证。

### 参考文献

- [1] Wu Q J, Li T, Wu Q, et al. Adaptive radiation therapy: technical components and clinical applications [J]. *Cancer J*, 2011, 17(3): 182-9.
- [2] 杜霄勤, 安菊生, 吴令英, 等. 子宫颈癌体外放疗新进展 [J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(9): 170-3.
- [3] 夏邦传, 徐子海, 廖福锡, 等. 基于 CT-ON-RAIL 系统开展的图像引导自适应放疗研究进展 [J]. *中国医疗设备*, 2013, 28(1): 62-85.
- [4] Jadon R, Pembroke C A, Hanna C L, et al. A systematic review of organ motion and image-guided strategies in external beam radiotherapy for cervical cancer [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2014, 26(4): 185-96.
- [5] 程曦. 宫颈癌的调强放射治疗 [J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(5): 569-73.
- [6] van de Bunt L, Jurgenliemk-Schulz I M, de Kort G A, et al. Motion and deformation of the target volumes during IMRT for cervical cancer: what margins do we need [J]. *Radiother Oncol*, 2008, 88(2): 233-40.
- [7] Tanderup K, Georg D, Potter R, et al. Adaptive management of cervical cancer radiotherapy [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2010, 20(2): 121-9.
- [8] Bondar M L, Hoogeman M S, Mens J W, et al. Individualized nonadaptive and online-adaptive intensity-modulated radiotherapy treatment strategies for cervical cancer patients based on pretreatment acquired variable bladder filling computed tomography scans [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(5): 1617-23.
- [9] 庞皓文, 邱杰, 孙帅, 等. 宫颈癌调强放疗中直肠体积与位置变化及对吸收剂量影响 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2012, 21(3): 218-21.
- [10] 庞皓文, 邱杰, 全红, 等. 宫颈癌调强放疗中膀胱解剖结构变化及其吸收剂量影响研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2011, 20(3): 258-61.
- [11] Kerkhof E M, Raaymakers B W, van der Heide U A, et al. Online MRI guidance for healthy tissue sparing in patients with cervical cancer: an IMRT planning study [J]. *Radiother Oncol*, 2008, 88(2): 241-9.

## Dosimetric study of adaptive external beam radiotherapy for cervical carcinoma

Zhang Ning, Wang Fan, Tong Zhuting, et al

(Dept of Radiation Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University Hefei 230022)

**Abstract** 6 patients with cervical carcinoma treated by the SIEMENS's Artiste received totally 18 CT scans every 8 fractions, then we replanned and obtained the three groups named by IMRT, ART1 and ART2 based on these images to compare these plans' measure indexes of dosimetry and position. The average volume of CTV reduced during the course of treatment, the dose of CTV in the three groups was similar, and there was no significant difference. Bladder and rectum's positions changed a lot, especially in the superior and inferior directions, and the doses of these two organs reduced significantly ( $P < 0.05$ ) at three dose levels ( $V_{40}$ ,  $V_{45}$  and  $V_{50}$ ). The results show that the adaptive external beam radiotherapy for cervical carcinoma can adjust treatment planning depending on the feedback of scanning images, thus may not bring significant changes in targets, while on the other hand, still play a positive role in the protection of the organs at risk.

**Key words** uterine cervical neoplasms; adaptive radiotherapy; dosimetry