直肠癌术后造口患者调强放疗计划的角度优化剂量学研究

徐洪恩,詹文明,杨　佳,邱凌云,张英浩,贾勇士
(浙江省人民医院,浙江 杭州 310014)

摘　要:[目的]探讨在直肠癌术后造口患者术后放疗中，射野角度优化对调强放疗计划剂量分布及肠造口受量的影响。[方法]随机选取10例直肠癌术后造口患者,采用6野角度优化计划与7野角度均分调强计划进行比较,统计分析靶区(PTV)剂量分布及机器跳数、危及器官的受照剂量,分析不同计划的剂量学差异。[结果]与7野均分计划组相比,6野角度优化计划组 $PTVD_{max}$、D_{mean}、D_{min}、均匀指数差异无统计学意义($P>0.05$);PTV 适形指数稍劣于7野均分计划组 ($t=3.359$,$P<0.05$);6野角度优化计划的肠造口 D_{max}、D_{mean} 均有显著降低 ($P<0.001$),而小肠(V_{40}、V_{30})、膀胱(V_{40}、V_{30})、造口侧及对侧股骨头(V_{30})两组差异均无统计学意义;2组 Mu 数相似,差异无统计学意义($t=0.432$,$P>0.05$)。[结论]直肠癌术后造口患者放疗6野角度优化后的调强计划,降低了肠造口的受照剂量,基本保持与7野均分计划相当的靶区和危及器官的剂量学结果。

主题词:直肠肿瘤/放射疗法;适形调强放疗;射野角度优化;剂量学
中图分类号:R735.3　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1671-170X(2016)06-0482-05
doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2016.06.B010

The Study of Beam Angle Optimization in IMRT Plans for Postoperative Rectal Cancer Patients

XU Hong-en,ZHAN Wen-ming,YANG Jia,et al.
(*Zhejiang Provincial People's Hospital*,*Hangzhou* 310014,*China*)

Abstract:[Objective] To explore the effect of beam angle optimization on intensity modulated radiation therapy (IMRT) plan in postoperative rectal cancer patients with stoma. [Methods] Ten postoperative rectal cancer patients with stoma were randomly enrolled. 6 beams angle optimization(6WO) was compared with 7 equiangular-spaced beams (7WD) IMRT plans. PTV dose distribution,monitor unit (Mu) and dose of organ at risk were calculated and dosimetric difference between each plans were analyzed. [Results] There were no significant dosimetric differences of $PTVD_{max}$, D_{mean}, D_{min} and comfort index (CI) compared 6WO with 7WD plan ($P>0.05$). 7WD plans showed significant advantage in PTV homogeneity index (HI). 6WO plan showed significant lower stoma D_{max} and D_{mean} compared with 7WD plan ($P<0.001$). But there was no significant difference in small intestine (V_{40},V_{30}),bladder (V_{40},V_{30}),femur (V_{30}) and Mu among two different plans($P>0.05$). [Conclusions] In postoperative rectal cancer patients with stoma receiving radiotherapy,6 beams angle optimization IMRT plan could reduce stoma dose and nearly keep the same target volume and dose for organ at risk with 7 equiangular-spaced beams plan.

Subject words:rectal neoplasms/radiotherapy;radiotherapy,intensity-modulated;beam angle optimization;dosimetry

直肠癌术后放疗作为局部晚期直肠癌综合治疗的重要一环，广泛应用于临床。随着放疗技术的进展,调强放疗也已常规应用于直肠癌术后放疗中,大大降低了周边膀胱、股骨头等正常器官的受照剂量及体积，但临床工作中发现有部分术后造口患者在放疗期间出现放疗相关肠造口黏膜、皮肤损伤[1],为改善直肠癌术后放疗剂量分布，降低肠造口受照剂量、减少相关并发症,我们设计了此研究,以期为优化直肠癌术后放疗计划提供剂量学依据。

通讯作者:贾勇士,主任医师,学士;浙江省人民医院放疗科,浙江省杭州市上塘路158号(310014);E-mail:jyssrmyy@163.com
收稿日期:2016-03-09

1 资料与方法

1.1 临床资料

随机选择 2014 年 1~12 月于浙江省人民医院接受术后放疗的 10 例中低位直肠癌患者作为研究对象。6 例为直肠癌前切除术(Dixon 术)加行保护性肠造口的患者,4 例为腹会阴联合直肠癌根治术(Miles 术),均有乙状结肠或小肠造口;左下腹壁 4 例,右下腹壁 6 例;年龄 44~76 岁,平均 55 岁,均为男性。KPS≥80 分,无放疗禁忌证。病理分期为Ⅱ、Ⅲ期(依 AJCC 2009 年第 7 版分期标准)。

1.2 方 法

1.2.1 CT 模拟定位

定位前 1h 嘱患者排空膀胱,分次口服 1 000ml 水,充盈膀胱。患者全部采用仰卧位,热塑体模固定;CT 扫描范围自第 2 腰椎上缘至坐骨结节下缘下 5cm,层厚、层间距为 3mm。

1.2.2 靶区和危及器官的勾画

CT 图像通过 Dicom 格式传到 TPS 工作站,由同一放疗医师勾画靶区和危及器官。依据 ICRU 62 号报告[2]及 NCCN 指南等将 CTV 定义为瘤床高危区和区域淋巴结引流区。瘤床高危区包括吻合口区域、残端直肠、骶前区、盆腔侧壁和坐骨直肠窝。区域淋巴引流区包括直肠系膜区域、髂内淋巴结、部分髂总或髂外淋巴结和闭孔区域,侵犯远端肛管的包括腹股沟淋巴结,本组有 1 例患者 CTV 包含双侧腹股沟淋巴引流区。PTV 由 CTV 外扩而成(左右、腹背方向外扩 0.5cm,头脚方向外扩 1cm)。危及器官包括照射范围内的小肠、结肠(从第 3 腰椎上缘以下全部勾画)、膀胱(充盈状态)、双侧股骨头;另勾画肠造瘘口,所选病例造口均位于 PTV 上界水平以下,造口区域与 PTV 无重叠。

1.2.3 治疗计划

采用 Pinnacle3 逆向计划系统进行调强计划设计 (选用 SIMENS ONCOR Impression 加速器 10MV 的 X 射线,标定最大剂量率为 500cGy/min)。处方剂量为 5 000cGy,单次剂量 200cGy。所有计划都将覆盖 95%靶区体积的剂量归一为处方剂量。同病例计划的优化限制条件除研究因素外均相同,最大子野个数为 40 个,子野最小面积为 5cm^2,子野最小机器跳数为 5Mu。危及器官剂量的限定要求为:小肠/结肠、膀胱:V_{40}<40%,V_{30}<60%;左右股骨头:V_{30}<40%。

每例患者设计 2 种治疗计划(Figure 1),包括:A:7 野均分计划(7 野均分,7WD)作为对照组,主野射野角度分配为:0°、51°、103°、154°、206°、257°、308°;B:6 野角度优化计划,具体为 7 野均分计划主野中手动取消肠造口方向角度一野,余 6 野角度可适当旋转做到其他方向均匀分布(6 野优化,6WO)。

1.3 计划评估

通过绘制 DVH 图等对计划结果做比较分析。

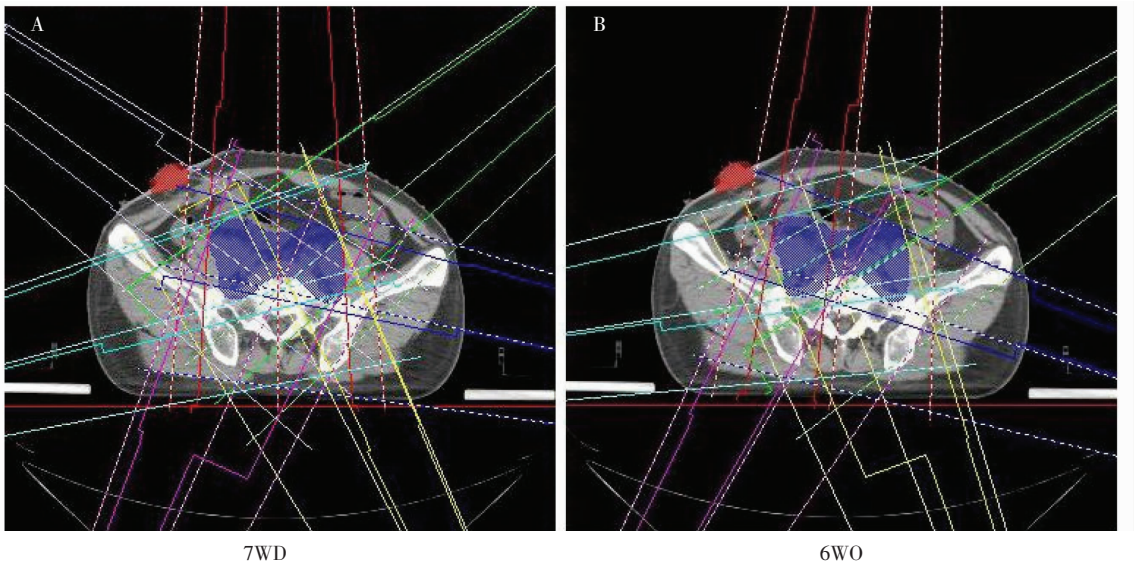

Figure 1 Beams,PTV and stoma of the two plan in transverse views

参数包括：

①靶区（PTV）：靶区最大剂量 D_{max}、最小剂量 D_{min} 和平均剂量 D_{mean}、靶区适形指数 (comfort index，CI)、靶区剂量均匀指数 (homogeneity index，HI)。因为计划设计要求覆盖 95%PTV 体积的剂量归一为处方剂量(5 000cGy)，故 $CI=(V_{PTV,5000}/V_{PTV})\times(V_{PTV,5000}/V_{5000})$，其中 $V_{PTV,5000}$ 表示处方剂量(5 000cGy)线覆盖的 PTV 体积，V_{PTV} 表示靶区体积，V_{5000} 表示人体内处方剂量线包绕的体积，CI 取值为 0~0.95，值越大表示适形度越好；HI=D5%/D95%，D5%和 D95%分别为 5%和 95%的 PTV 体积所受到的照射剂量，HI 值越大说明 PTV 内剂量分布越不均匀。

②危及器官：比较肠造口 D_{max}、D_{mean}，膀胱（V_{30}、V_{40}）、股骨头(V_{30})和小肠(V_{30}、V_{40})。本研究评估的膀胱和小肠为其真实体积减去 CTV 之后的部分。

③计划总 Mu 数。

1.4 统计学处理

数据结果用 $\bar{x}\pm s$ 表示。采用 SPSS19.0 软件进行统计分析，对不同治疗计划结果进行配对 t 检验分析，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 射野角度优化设置对靶区(PTV)剂量影响

7 野均分与 6 野角度优化计划 PTVD$_{max}$、D$_{mean}$、D$_{min}$ 及均匀指数(HI)两组差异无统计学意义；两组间适形指数(CI)存在差异有统计学意义，6 野角度优化组稍劣于 7 野均分计划组(Table 1，Figure 2)。

2.2 射野角度优化设置对危及器官照射剂量的影响

与 7 野均分计划比较，6 野角度优化计划的肠造口 D_{max}、D_{mean} 均有显著降低，而小肠(V_{40}、V_{30})、膀胱(V_{40}、V_{30})、造口侧及对侧股骨头(V_{30})差异均无统计学意义(Table 2)。

2.3 射野角度优化设置对计划总 Mu 数量的影响

7 野均分与 6 野角度优化计划 Mu 数相似，差异无统计学意义($t=-0.432$，$P>0.05$)(Table 1)。

3 讨 论

自 20 世纪 80、90 年代美国进行的多个肿瘤研

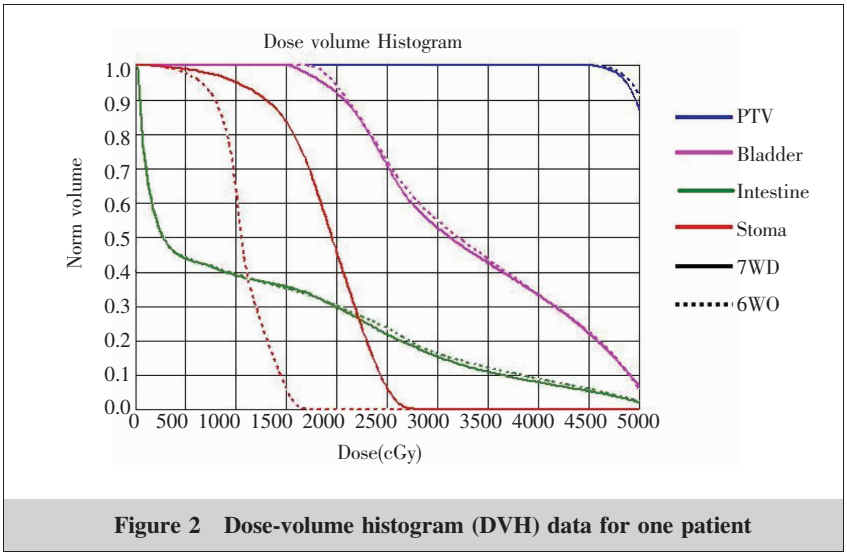

Figure 2 Dose-volume histogram (DVH) data for one patient

Table 1 Comparisons of PTV，Mu parameters of different plans($\bar{x}\pm s$)

Plans	N	D_{max}(cGy)	D_{min}(cGy)	D_{mean}(cGy)	CI	HI	Mu
7WD	10	5615.19±104.52	3953.81±437.21	5203.47±14.10	0.876±0.022	1.090±0.019	651.30±71.49
6WO	10	5663.04±125.61	3846.71±374.69	5207.01±9.53	0.866±0.026	1.090±0.020	656.60±70.70
t-value		−2.083	2.091	−0.925	3.359	0.047	−0.432
P		0.067	0.066	0.379	0.008	0.963	0.676

Table 2 Comparisons of organ at risk parameters of different plans($\bar{x}\pm s$)

Plans	Stoma		Intestine		Bladder		Femoral head	
	D_{max}(cGy)	D_{mean}(cGy)	V_{30}(%)	V_{40}(%)	V_{30}(%)	V_{40}(%)	Stoma side V_{30}(%)	Offside V_{30}(%)
7WD	3003.52±675.93	1884.59±289.55	32.88±10.39	18.97±7.78	57.10±6.87	36.57±4.83	19.34±12.82	16.45±11.51
6WO	2217.14±820.89	1183.30±306.24	33.57±10.98	19.57±7.92	58.15±7.29	36.88±4.55	19.94±10.17	14.27±10.93
t-value	6.888	10.329	−2.217	−2.520	−1.660	−0.622	−0.268	1.473
P	<0.001	<0.001	0.054	0.056	0.131	0.549	0.795	0.175

究项目显示直肠癌术后放化疗可以减少局部复发率和提高总体生存率以后，手术、放疗和化疗组成了直肠癌综合治疗的三大支柱，20 世纪后期手术联合术后放化疗是局部晚期直肠癌患者的经典治疗方案[3]。而近 10 年来多个大样本多中心临床研究表明术前放化疗与术后相比可以达到提高保肛率、R0 切除率及进一步减少局部复发率的作用[4]，因此目前各大指南均推荐局部进展期直肠癌治疗的标准方案为术前放化疗联合手术。但由于多种原因，我国采用直肠癌术后辅助放疗治疗仍占较大比例；直肠癌手术方式一般采用 Dixon 术或 Miles 术，其中大部分患者实施了保护性或永久性肠造口，故直肠癌术后放疗患者中多数带有腹壁肠造口。在接受腹盆腔放疗的肠造口患者中临床上也常观察到造口出现放疗相关并发症[1]，如肠造口黏膜、皮肤损伤、溃疡、窦道形成，甚至肠瘘，影响放疗疗程的完成及后续治疗。

肠造口放疗损伤可以认为是造口肠管与周边皮肤的急性放射性皮炎和放射性黏膜炎，后者是放射治疗过程中最常见的不良反应，其轻重与单次照射剂量、分割方法、总剂量、射线种类、受照射体积等多种因素有关[5]。在接受放射治疗后首先是受照射部位发生毛细血管反应性扩张，局部充血，出现红斑，进而皮肤黏膜糜烂，甚至溃疡形成。多项研究[6]表明皮肤黏膜损伤程度与辐射剂量具有线性依赖关系，5Gy 可形成红斑，20~40Gy 可造成上皮剥脱及溃疡，严重者经久不愈。临床目前广泛使用 7 野均分计划能获得最佳的 PTV 剂量分布[7]，本研究中也是如此；但肠造口位于体表、固定，主野直接照射，故剂量也高，最高达 4 545.5cGy，是造成肠造口损伤的重要因素。

随着放疗技术的进展，调强放疗也已常规应用于直肠癌术后放疗中，大量研究[7,8]表明 IMRT 技术与 3DCRT 技术相比，能大大提高靶区适形度，并大大降低了周边小肠、膀胱、股骨头等正常器官的受照剂量及体积；也有大量研究采用新技术、方法进一步降低正常器官受量；如腹板、俯卧体位及膀胱充盈等摆位技术的推广应用再度降低了靶区内小肠受照体积，已成为标准定位技术，本中心因设备条件受限仍采用仰卧位治疗。但 IMRT 针对降低造口剂量的研究未见发表；我们基于临床需要设计了本研究寻求既能达到术后放疗要求又能明显降低肠造口剂量的优化 IMRT 计划。

临床上也较多地应用角度优化以优化 IMRT 计划剂量分布，研究表明[9,10]，在入射方向较少的调强计划中，角度经过优化的计划由于可以避免一些正常组织卷入射野照射范围内，所以与方向均分、照射野数相同的计划相比，某些正常组织受到低剂量照射的区域会略低。经过角度优化后的逆向调强计划虽然在靶区剂量控制上没有更好的表现，但是危及器官受照剂量均有所降低。本研究中采用手动优化射野角度避免直接入射肠造口，该 6 野角度优化计划除靶区剂量适形度稍差，其他靶区剂量参数、Mu、其他危及器官的剂量差异与 7 野均分计划均无统计学意义，但大大降低了肠造口的照射剂量，计划较为理想，临床上可大大降低放疗相关肠造口不良事件。由于两组计划采用相同的剂量—体积优化参数，因此，可以认为入射角度不同是导致两组计划之间剂量学差异的原因。目前当进行逆向调强计划设计时，通过理想的射野角度优化模型可以自动识别危及器官与靶区的距离及相互位置关系，特别是当危及器官体积较小或距离靶区较远时，通过射野角度自动优化很容易在优化模型中反复迭代计算出合适的解，从而自动形成躲避危及器官的理想射野角度，在临床接受的时间内找到优化的射野方向和射野强度分布，故自动角度优化可能较我们研究中采用的手动优化角度设野能得到更完美的计划。

综上所述，本研究表明，手动 6 野角度优化计划能大幅降低直肠癌术后患者肠造口的受照剂量，同时靶区危及器官剂量分布及 Mu 数基本满足条件，可在临床使用。此外 IMRT 可通过 TPS 系统在放疗计划的制作中，对某些器官、区域的剂量通过增加条件设置，升高或降低受照剂量。故本研究后续拟采用造口剂量限制方法及自动角度优化探索获得更佳 IMRT 计划，以及扩大样本临床研究证实。

参考文献：

[1] Li M，Wan SQ. The application of MeiFuKang in colostomy skin protection in patients with radiotherapy[J]. Nursing Practice and Research，2014，11(11)：60-61.[黎明，万淑琴. 美肤康在肠造口放疗患者皮肤保护中的应用[J]. 护理实践与研究，2014，11(11)：60-61.]

[2] Roels S，Duthoy W，Haustermans K，et al. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer[J].

Int J Radiat Oncol Biol Phys,2006,65(4):1129–1142.

[3] Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer:a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials[J]. Lancet,2001,358(9290):1291–1304.

[4] Sauer R,Liersch T,Merkel S,et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer:Results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase Ⅲ trial after a median follow-up of 11 years[J]. J Clin Oncol,2012,30:1926–1933.

[5] Weng ZG. Present situation and prospect of research on radiation injury of skin[J]. Chinese Journal of Radiology Medicine and Protection,1996,16(4):218–219. [翁志根. 皮肤放射损伤研究的现状和展望 [J]. 中华放射医学与防护杂志,1996,16(4):218–219.]

[6] Gu Y,Tang XX,Zhang YY,et al. Alternations of phospholipids in the rat intestinal epithelial cells after ionizing radiation[J]. Chinese Journal of Radiology Medicine and Protection,2013,33(5):457–462. [顾源,汤新星,张圆圆,等. 电离辐射致大鼠肠上皮细胞磷脂变化的研究 [J]. 中华放射医学与防护杂志,2013,33(5):457–462.]

[7] Qian LT,Jin DW,Liu XF,et al. Dosimetric study of three different techniques in postoperative adjuvant irradiation of rectal cancer [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology,2005,14(6):483–486. [钱立庭,金大伟,刘新帆,等. 直肠癌术后辅助性放疗不同照射技术的剂量学研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2005,14(6):483–486.]

[8] Duthoy W,Gersem WD,Vergote K,et al. Clinical implementation of intensity-modulated arc therapy (IMAT) for rectal cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2004,60(3):794–806.

[9] Sun T,Lin XT,Tang H,et al. Application of beam angle optimization for multiple intracranial metastases[J]. Chinese Journal of Radiology Medicine and Protection,2015,35(9):674–678. [孙涛,林秀桐,唐晖,等. 射野角度优化在颅脑多发转移瘤中的应用研究[J]. 中华放射医学与防护杂志,2015,35(9):674–678.]

[10] Kim SH,Min KK,Ji WY,et al. The impact of beam angle configuration of intensity-modulated radiotherapy in the hepatocellular carcinoma [J]. Radiat Oncol J,2012,30(3):146–151.

坚决贯彻执行《发表学术论文“五不准”》规定

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,重申和明确科技人员在发表学术论文过程中的科学道德行为规范,中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院和自然科学基金委共同研究制定并联合下发了《发表学术论文“五不准“》的通知。

(1)不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。

(2)不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。

(3)不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。

(4)不准提供虚假同行评议人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评议人,应确保所提供的评议人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评议环节的任何弄虚作假行为。

(5)不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

希望广大科技工作者、读者和作者,以及本刊编委、审稿专家和有关工作人员都应加强学术道德自律,共同努力,捍卫学术尊严,维护良好学风。