

放射肿瘤学专题

• 专家述评 •



[专家简介] 郎锦义,一级主任医师、教授、博士生导师。现任四川省肿瘤医院(电子科技大学医学院附属肿瘤医院)党委书记,四川省癌症防治中心主任,四川省肿瘤医院研究所所长。享受国务院特殊津贴专家,国家卫计委有突出贡献中青年专家,省医学甲级重点学科带头人/国家重点肿瘤专科学科带头人,四川省“天府万人计划”天府名医项目入选者,四川省政府学术技术带头人(首批),四川省卫生计生首席专家,四川省卫计委学术技术带头人(首批),中央/四川省干保专家组成员、全国卫生计生系统先进工作者、全国优秀科技工作者,首届国之名医获得者,四川省五一劳动奖章获得者、首届“健康四川—大美医者”获得者,“新时代健康卫士”。担任中华医学会放射肿瘤治疗学分会第八届主任委员;中华医学会肿瘤学分会常务委员;中国抗癌协会鼻咽癌专委会主任委员;中国抗癌协会肿瘤放射治疗专委会副主任委员;国家肿瘤质控中心放射治疗质控委员会副主任委员;中国医院协会肿瘤医院管理分会常委;中国医师协会住院医师规范化培训放射肿瘤科专业委员会副主任委员;四川省西部放射治疗协会名誉会长;四川省医学会肿瘤医学专委会主任委员;四川省医学会放射肿瘤专委会主任委员;四川省抗癌协会理事长;四川省药品安全专家委员会风险评估与控制分委员会主任委员;四川省人工智能联盟副主席;《中华放射肿瘤学》杂志副总编;《肿瘤预防与治疗》杂志主编;《肿瘤放射治疗学》副主编;《Reports of Practical Oncology and Radiotherapy》杂志编委。从事放射治疗 30 余年,是全国著名的中青年放射肿瘤学家。共发表论文 200 余篇,SCI 收录论文 20 余篇。承担国家课题 10 余项,其中国家自然科学基金 3 项。曾获四川省科技进步二等奖 2 项,三等奖 3 项;四川省医学科技一等奖 2 项。



[专家简介] 王卫东,教授、主任医师,博士生导师,四川省政府学术技术带头人,现任四川省肿瘤医院(电子科技大学医学院附属肿瘤医院)放疗中心副主任,四川省肿瘤医院研究所副所长;担任中华医学会放射肿瘤治疗学分会放射生物学组副组长,中国抗癌协会鼻咽癌专委会常委,中国抗癌协会肿瘤防治科普专委会委员,中国医药生物技术协会基因检测技术分会委员,中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会放射免疫专委会委员,中华医学会放射肿瘤治疗学分会放射免疫及鼻咽癌学组委员,中国生物物理学会辐射与环境专委会委员,四川省抗癌协会鼻咽癌专委会主任委员,四川省抗癌协会肿瘤标志物专委会副主任委员,四川省医学会肿瘤学专委会常委,四川省医学会放射肿瘤专委会委员,四川省医学会转化医学专委会委员。多家 SCI 专业期刊的编委和审稿人。负责国家科技部重点研发课题 1 项、四川省精准医学重大专项 1 项,以及多项国家自然科学基金和省部级课题,以第一作者或通讯作者发表学术论文 60 余篇,SCI 论著 40 篇;培养博士、硕士研究生 20 余名,获四川省科技进步二等奖 1 项、四川省医学科技一等奖 1 项。

免疫治疗时代肿瘤区域淋巴结处理的再思考——免疫功能精准防护迫在眉睫*

王卫东,郎锦义[△]

610041 成都,四川省肿瘤医院·研究所,四川省癌症防治中心,电子科技大学医学院;610041 成都,放射肿瘤学四川省重点实验室

[摘要] 传统上对肿瘤区域淋巴结进行清扫或照射,以期阻断转移;然而,肿瘤转移机理和免疫治疗的深入研究正在颠覆上述理念。区域淋巴结在肿瘤免疫循环中有不可或缺的作用,必须得到保护。初步的研究表明,保护区域淋巴结不降低疗效且会减轻损伤。如何科学处理非转移区域淋巴结,在精准打击肿瘤的同时又能保护免疫功能是值得思考的问题。

[关键词] 区域淋巴结;免疫循环;肿瘤;免疫治疗;精准防护

[中图分类号] R730.4;R730.51 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.01.001

[收稿日期] 2019-12-13

[基金项目] * 国家自然科学基金(编号:11375124);国家科技部重点研发专项(编号:2017YFC0113904)

[通讯作者] [△]郎锦义, E-mail: langjy610@126.com

引文格式: Wang WD, Lang JY. Novel strategy for the management of tumor-draining lymph nodes in the era of immunotherapy: precise protection of immune function [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(1): 1-4. [王卫东, 郎锦义. 免疫治疗时代肿瘤区域淋巴结处理的再思考—免疫功能精准防护迫在眉睫[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(1): 1-4.]

Novel Strategy for the Management of Tumor-Draining Lymph Nodes in the Era of Immunotherapy: Precise Protection of Immune Function

Wang Weidong, Lang Jinyi

Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China; Radiation Oncology Key Lab of Sichuan Province, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: Lang Jinyi, E-mail: langjy610@126.com

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (NO. 11375124) and by grants from Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China (NO. 2017YFC0113904).

[Abstract] Traditionally, tumor-draining lymph nodes (TDLN) are dissected or irradiated in order to block metastasis; However, progress in study of tumor metastasis mechanisms and immunotherapy is overturning above concepts. Regional lymph nodes play a non-substitutable role in tumor immune cycle and must be protected. Preliminary studies have shown that protecting regional lymph nodes does not decrease treatment efficacy and reduces injuries. How to deal with regional non-metastatic lymph nodes in a rational and proper way and protect the immune function while treating the tumor accurately is a question worth thinking deeply.

[Key words] Regional lymph node; Immune cycle; Neoplasm; Immunotherapy; Precise protection

肿瘤区域淋巴结真的必须清扫和照射吗? 这些淋巴结到底该不该保护? 一直以来, 临床上对肿瘤区域淋巴结常常进行清扫或预防性照射; 然而, 越来越多的证据表明, 肿瘤区域淋巴结承担重要的免疫功能, 应慎重对待。免疫治疗的进步不仅为人类征服癌症提供了新技术, 也正在颠覆传统治疗手段(手术/放疗)的某些固有理念和认知。本文讨论一下为何不能轻易清扫或照射肿瘤区域淋巴结, 以及如何在精准打击肿瘤的同时设法保护淋巴结免疫功能, 并展望未来研究方向。

1 问题的由来

对于恶性肿瘤区域淋巴结的处理, 人们一直都很关注, 最早于 16 世纪末 Hilden 就首次提出乳腺癌患者要切除腋窝淋巴结, 1891 年 Halsted 又提出了“区域淋巴优势”理论, 认为肿瘤细胞主要通过淋巴结转移扩散, 区域淋巴结的清扫可阻断乳腺癌远处转移。1908 年 Moynihan 提出“恶性肿瘤的外科手术不仅要切除病变器官, 更要系统解剖区域淋巴结”^[1]。目前, 区域淋巴结切除逐渐成为实体瘤手术必不可少的组成部分。近 100 年来, 放射治疗对肿瘤区域淋巴结的处理, 也深受肿瘤外科理念的影响, 对几乎所有肿瘤患者均进行淋巴引流区域的预

防性照射, 也是多年来肿瘤放疗靶区设计的基本原则, 以期阻断转移, 减少复发。然而, 随着对肿瘤转移机理和免疫治疗研究的深入, 真相逐步显现, 不加选择地清扫或照射区域淋巴结未必有利于肿瘤治疗, 先前的“区域淋巴优势”理论面临巨大挑战。那么, 在当今免疫治疗时代, 肿瘤区域淋巴结应该如何科学处理?

2 为什么必须保护区域淋巴结?

人体的免疫系统包含 3 道防线, 第一道是皮肤和粘膜, 第二道是吞噬细胞、自然杀伤细胞等固有免疫细胞, 这两者称之为固有免疫, 是与生俱来的免疫机制。第三道防线为特异性免疫, 可以分为由 B 细胞介导的体液免疫和由 T 细胞介导的细胞免疫。之所以要慎重对待肿瘤区域淋巴结, 确保其结构和功能的完整, 要从肿瘤免疫循环说起, 2013 年, Chen 和 Mellman 提出了肿瘤免疫循环的概念^[2], 包括七个环节: ①肿瘤细胞释放抗原; ②肿瘤抗原呈递; ③T 细胞激活; ④T 细胞向肿瘤组织迁移; ⑤肿瘤组织 T 细胞浸润; ⑥T 细胞识别肿瘤细胞; ⑦清除肿瘤细胞。

在肿瘤免疫循环的七个步骤中, 区域淋巴结的作用至关重要, 首先它是肿瘤免疫发生的起始部位,

在肿瘤抗原诱导下,抗原提呈细胞(树突状细胞)迁移到区域淋巴结,并进一步激活免疫细胞,产生肿瘤特异的 CD4 + T 细胞和 CD8 + T 细胞,最终进入肿瘤病灶清除癌细胞。因此,区域淋巴结是机体抗肿瘤免疫反应的开始和维持部位;其功能缺失将引起肿瘤免疫循环的脱节,带来免疫监督失效。因此,无论手术清扫淋巴结,还是放疗预防性照射淋巴引流区,都将人为地破坏肿瘤免疫循环的关键环节,导致肿瘤免疫逃逸或免疫治疗失败。

3 非转移区域淋巴结真的需要切除或照射吗?

保留非转移区域淋巴结会影响肿瘤疗效吗?对于这个疑问,近年来已有不少外科和放疗专家进行了初步的探索,事实上,不清扫阴性淋巴结或缩小淋巴结预防照射野,不仅没有影响肿瘤疗效,而且减轻了损伤。动物实验表明,区域淋巴结照射可降低肿瘤局控率,不利于免疫检查点抑制剂发挥疗效。

3.1 外科研究

3.1.1 乳腺癌 Barrio 等^[3]关于乳腺癌淋巴结清扫的研究发现,临床阴性淋巴结清扫与不清扫比较,生存率无差异。Veronesi 等^[4]也证明内乳淋巴结的切除并未提高生存率。目前尚未见到不切除未转移淋巴结而导致生存率降低的报道。所以,阴性淋巴结清扫与否不会影响总体生存率。

3.1.2 妇科恶性肿瘤 对于妇科恶性肿瘤的淋巴结处理,谢幸教授等^[5]近期撰文指出,淋巴结切除应慎重对待,对于淋巴结阴性的患者不要轻易进行淋巴结清扫,要综合考虑肿瘤转移的方式、淋巴结转移的概率及其对预后的影响等,并结合肿瘤生物学特性、免疫功能的影响,根据利益最大化和损伤最小化的原则,保护免疫系统结构完整和功能正常势在必行。在早期肿瘤患者,如果手术改变了淋巴结的结构和功能将促进肿瘤的生长。肿瘤引流淋巴结的作用是免疫作用,而不是对肿瘤栓子的屏障作用。

3.2 放疗研究

放疗临床研究提示:缩小淋巴结引流区照射范围不影响肿瘤局控率和生存率,并可减轻不良反应。曾雷等^[6]回顾分析 2003 ~ 2008 年 270 例 N0 期初治鼻咽癌患者的临床资料,提示淋巴结阴性鼻咽癌患者行上半颈预防照射是可行的,缩小照射范围没有影响疗效。谢方云等^[7]和 Gao 等^[8]的研究也证明,淋巴结阴性的鼻咽癌双上颈预防照射与全颈预防照射患者的总生存率及颈部复发率无明显差异。景绍武等^[9]关于食管鳞癌患者行根治性放疗 Meta 分析

结果认为,累及野照射局控率、生存率与选择性淋巴引流区照射无统计学差异,而 VI 度放射性不良反应的发生率明显降低,且缩小淋巴引流区照射野并不增加野外复发/转移概率。姚钧等^[10]的研究也得到了类似结果。

随着乳腺外科理念的演进,乳腺癌术后淋巴结照射野也逐渐更新,无论是欧美等国的美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南、欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南,还是国内的中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南,对于阴性淋巴结均不照射,且对于 4 个以上的腋窝淋巴结转移也缩小了照射范围,除了减轻损伤外,也保护了肿瘤免疫循环的结构和功能完整。

3.3 基础研究

动物实验发现,区域淋巴结照射不仅降低了肿瘤局控率,也不利于免疫检查点抑制剂发挥疗效。淋巴引流区受到 20Gy 照射的裸鼠移植瘤消退率显著低于未照射动物。在进一步的研究中,免疫检查点 CTLA-4 单抗联合放疗,淋巴引流区照射组的局控率仅是对照组的 50%,其机制在于淋巴引流区的照射破坏了肿瘤免疫循环机制,减弱了 CTLA-4 单抗的免疫调控作用^[11]。

近来研究发现,淋巴结出现转移是淋巴结中具有可使肿瘤黏附的细胞因子,从而可以解释肉瘤为什么易于出现肺转移,而不易于出现淋巴结转移;结肠癌出现肝转移而不出现局部淋巴结转移;有些乳腺癌出现远处转移,而无局部淋巴结转移。淋巴结也和身体的其他组织和器官一样,转移与否决定于转移相关的分子机制。

因此,当前的临床和基础研究结果已经对传统的“淋巴优势理论”构成了挑战,提出在阴性淋巴结情况下,可以不进行区域淋巴结的预防性照射或切除,不仅不降低局控率和长期生存率,而且减轻了治疗相关的损伤,在免疫精准防护上迈出了第一步。

4 思考与对策

肿瘤区域淋巴结的切除或照射应慎重对待,原因在于:(1)淋巴结并非是所有肿瘤的主要转移途径。(2)原发肿瘤的生物特性决定了患者预后,区域淋巴结清扫并不一定提高肿瘤疗效。(3)区域淋巴结的清扫将破坏机体的肿瘤免疫循环。(4)肿瘤的淋巴转移存在“跳跃式”转移,并不一定通过区

域淋巴结。事实上,并非所有实体瘤均需切除或放疗区域淋巴结^[5,12-13]。

其实,当前对于区域淋巴结的切除或照射可能带来三种结局:一是对肿瘤控制有利但也加重了损伤;二是对肿瘤控制无影响,却加重了损伤;三是不利于肿瘤控制也加重了正常组织损伤。这三种情况,只有第一种可以接受;但在临床实践中,如果做不到精准施治,后两种情况会经常发生,导致弊大于利。那么,如何才能避免第二、三种结局?

目前临床上多数情况下依旧遵循传统,固守“区域淋巴优势”理论,而不是科学的证据;应该更新观念,进行科学研究,寻找证据。①继续深入研究淋巴结的肿瘤免疫作用,阐明淋巴结对肿瘤区域免疫的作用和机制^[14]。②建立可靠的鉴别淋巴结有无转移的方法,尤其是新的影像技术^[15],比如 PET-CT、功能核磁、分子成像等等,做到有的放矢。③对有转移的淋巴结可切除或放疗,而无转移的淋巴结一定要保留其完整的功能。④联合利用各种免疫治疗手段,包括免疫检查点抑制剂、免疫调控因子及免疫活性细胞等^[16-17],保护或增强免疫循环;这方面虽有一定的进展,尚有大量工作要做。⑤通过多中心临床研究和真实世界研究,建立大数据平台,挖掘更多新的证据,建立指南和路径,指导临床实践。对于区域淋巴结,应打破手术清扫和放疗预防照射的传统观念,建立精准定点打击、保护肿瘤免疫循环的新模式。

总之,对阴性淋巴结的切除或放疗无任何治疗作用;对转移淋巴结的切除或放疗也应和对其他部位的转移灶的处理一样,仅仅是对转移灶的切除或照射,而任何的扩大切除或放疗是不必要的,反而对正常淋巴结的切除或照射可能会破坏其对肿瘤的免疫作用。我们应该清醒认识到淋巴结的抗肿瘤免疫作用,并提高我们对无转移淋巴结功能的保护意识。我们认为:精准施治、区别对待,保护区域淋巴结免疫功能迫在眉睫!

[参考文献]

[1] Eklin S, Lindfors A, Sjöli P, et al. A Prospective, comparative study on robotic versus open-surgery hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for endometrial carcinoma[J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25(2): 250-256.

[2] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle[J]. Immunity, 2013;39(1): 1-10.

[3] Barrio AV, Mamtani A, Eaton A, et al. Is routine axillary imaging necessary in clinically node-negative patients undergoing neoadjuvant chemotherapy? [J]. Ann Surg Onco, 2017, 24(3): 645-651.

[4] Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial [J]. Eur J Cancer, 1999, 35(9): 1320-1325.

[5] 谢幸, 沈源明. 再议妇科恶性肿瘤淋巴结切除适应证与争议[J]. 中国实用妇科与产科杂志. 2017, 33(12): 1217-1219.

[6] 曾雷, 陈春燕, 孙学明, 等. 基于调强放疗 N0 期鼻咽癌颈部预防照射的选择[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2013, 22(2): 133-137.

[7] 谢方云, 彭苗, 胡伟汉, 等. N0 期鼻咽癌颈淋巴结区域预防照射方式的探讨[J]. 癌症, 2010, 29(1): 106-110.

[8] Gao Y, Zhu G, Lu J, et al. Is elective irradiation to the lower neck necessary for N0 nasopharyngeal carcinoma? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 77(5): 1397-1402.

[9] 景绍武, 王军, 刘青, 等. 食管鳞癌精准放疗技术下累及野照射与选择性淋巴引流区照射 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(2): 136-142.

[10] 姚钧, 孙小兵. 食管癌三维适形放疗淋巴引流区预防照射与累及野照射疗效比较[J]. 山东医药, 2015, (14): 94-95.

[11] Marciscano AE, Ghasenzadeh A, Nirschl TR, et al. Elective nodal irradiation attenuates the combinatorial efficacy of stereotactic radiation therapy and immunotherapy [J]. Clin Cancer Res. 2018, 24(20): 5058-5071.

[12] van den Bulk J, Verdegaal EM, de Miranda NF. Cancer immunotherapy: Broadening the scope of targetable tumours[J]. Open Biol, 2018, 8(6): 180037.

[13] Gasteiger G, Ataide M, Kastenmüller W. Lymph node-an organ for T-cell activation and pathogen defense [J]. Immunol Rev, 2016, 271(1): 200-220.

[14] Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: From tumor initiation to metastatic progression[J]. Genes Dev, 2018, 32(19-20): 1267-1284.

[15] Stein JV, F Gonzalez S. Dynamic intravital imaging of cell-cell interactions in the lymph node[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(1): 12-20.

[16] Sevenich L. Turning "Cold" Into "Hot" tumors-opportunities and challenges for radio-immunotherapy against primary and metastatic brain cancers[J]. Front Oncol, 2019, 9: 163.

[17] Trommer M, Yeo SY, Persigehl T, et al. Abscopal effects in radio-immunotherapy-response analysis of metastatic cancer patients with progressive disease under Anti-PD-1 immune checkpoint inhibition[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 511.

放射肿瘤学专题

• 放射治疗 •

III-pN2 期非小细胞肺癌术后复发模式分析:对术后放疗临床靶区体积范围的建议*

周娇, 刘志刚[△], 朱苏雨[△], 罗晴, 符胜男, 刘丰鑫, 周继开, 夏成程

421000 湖南 衡阳, 南华大学 研究生院(周娇、刘丰鑫、周继开、夏成程); 519000 广东 珠海, 中山大学附属第五医院 肿瘤中心(刘志刚); 410006 长沙, 湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 肿瘤放疗科(朱苏雨); 410013 长沙, 中南大学 湘雅医学院(罗晴、符胜男)

[摘要] 目的: 本研究旨在分析 III-pN2 期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者术后化疗后局部复发的高危因素, 并依据术后复发部位及频率为该类肺癌术后放疗(postoperation radiotherapy, PORT)临床靶区体积(clinical target volume, CTV)范围提供参考。方法: 回顾性分析 2013 年 1 月至 2016 年 12 月我院 105 例术后病理证实为 III-pN2 期 NSCLC 患者的临床资料, 分析其局部复发的影响因素, 并分析以不同肺叶原发灶及病理证实不同阳性淋巴结区域(lymph node station, LNs)为基础术后化疗后的局部复发模式。结果: 多因素分析显示 pN2 站数($P=0.004$)、分化程度($P=0.012$)、LN 阳性率 $>1/3$ ($P=0.030$) 及年龄 >55 岁 ($P=0.049$) 是局部复发的独立预测因素。本研究 50 例患者术后出现局部复发(首发或累积), 最常见的复发部位依次为同侧肺门(21.0%)、残端(20.0%)、LNs4R(19.0%)、LNs4L(18.1%)、LNs7(15.2%); 不同肺叶局部复发情况不同, 大部分右侧肿瘤以同侧复发为主, 而左侧肿瘤多累及对侧纵隔, 尤其是 LNs4R(15.8%)。大多数患者(76.0%)局部复发时伴远处转移。结论: 建议考虑 III-pN2 NSCLC 患者的 PORT CTV 时应根据原发肿瘤所处左、右侧不同肺叶来设计。除支气管残端、同侧肺门及阳性 LNs 外, 左肺 PORT CTV 常规包括 LNs4、LNs7、LNs5 及 LNs6, 右肺 PORT CTV 常规包括 LNs4R 及 LNs7。

[关键词] 局部晚期非小细胞肺癌; 局部复发; 术后放疗; 临床靶区体积**[中图分类号]** R734.2; R815.2 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.01.002

引文格式: Zhou J, Liu ZG, Zhu SY, et al. Analysis of postoperative local recurrence patterns of stage III-pN2 non-small cell lung cancer: a reference for postoperative radiotherapy clinical target volume [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(1): 5-14. [周娇, 刘志刚, 朱苏雨, 等. III-pN2 期非小细胞肺癌术后复发模式分析: 对术后放疗临床靶区体积范围的建议[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(1): 5-14.]

Analysis of Postoperative Local Recurrence Patterns of Stage III-pN2 Non-Small Cell Lung Cancer: A Reference for Postoperative Radiotherapy Clinical Target Volume

Zhou Jiao, Liu Zhigang, Zhu Suyu, Luo Qing, Fu Shengnan, Liu Fengxin, Zhou Jikai, Xia Chengcheng School of Postgraduate, University of South China, Hengyang 421000, Hunan, China (Zhou Jiao, Liu Fengxin, Zhou Jikai, Xia Chengcheng); Oncology Center, The Fifth Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Zhuhai 519000, Guangdong, China (Liu Zhigang); Department of Radiation Oncology, Hunan Cancer Hospital & Cancer Hospital Affiliated to Xiangya Medical School of Central South University, Changsha 410006, Hunan, China (Zhu Suyu); Xiangya Medical School, Central South University, Changsha 410013, Hunan, China (Luo Qing, Fu Shengnan)

Corresponding author: Liu Zhigang, E-mail: zhigangliu1983@hotmail.com; Zhu Suyu, E-mail: zhusuyu@hnca.org.cn

[收稿日期] 2019-09-01 **[修回日期]** 2019-12-22**[基金项目]** * 湖湘青年英才计划项目(编号:2016RS3036)

[通讯作者] [△]刘志刚, E-mail: zhigangliu1983@hotmail.com; 朱苏雨, E-mail: zhusuyu@hnca.org.cn

This study was supported by grants from Hunan Provincial Science & Technology Department (NO. 2016RS3036).

[Abstract] Objective: This study aims to analyze high risk factors for local recurrence after chemotherapy in stage III-pN2 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, and provide a reference for postoperative radiotherapy (PORT) clinical target volume (CTV) for this type of lung cancer based on sites and frequency of postoperative recurrence. **Methods:** Clinical data of 105 patients with stage III-pN2 NSCLC from January 2013 to December 2016 were analyzed retrospectively. Factors affecting local recurrence were illustrated. Sites of local recurrence after chemotherapy on the basis of primary lesions of different lobes and different positive lymph node regions were described. **Results:** Multivariate analysis showed that short local recurrence-free survival was correlated with multiple-station pN2 ($P = 0.004$), poorly-differentiated tumors ($P = 0.012$), patients with a high positive lymph node ratio ($> 1/3, P = 0.030$) and old age ($55+, P = 0.049$). In this study, 50 patients had local recurrence (first or cumulative) after operation, the most common recurrence sites were the ipsilateral hilum (21.0%), the bronchial stump (20.0%), lymph node station (LNs) 4R (19.0%), LNs4L (18.1%) and LNs7 (15.2%). Locoregional recurrences were different in different pulmonary lobes. Most of ipsilateral recurrences occurred in right-sided tumors, especially LNs4R (15.8%), whereas left-sided tumors more often involved contralateral mediastinal lymph nodes. 76.0% of local recurrence accompanied distant metastasis. **Conclusion:** PORT CTV for stage III-pN2 NSCLC should be designed according to the lung lobe in which the tumor is located in. Besides the bronchial stump, the ipsilateral hilum and positive lymph node regions, LNs4, LNs7, LNs5 and LNs6 should be considered in CTV for left-side lung, and LNs4R and LNs7 for right-side lung.

[Key words] Non-small cell lung cancer; Local recurrence; Postoperative radiotherapy; Clinical target volume

在可手术切除的 III-pN2 期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者中, 术后局部复发和远处转移频繁发生^[1]。研究表明术后化疗可减少远处转移^[2], 但即使是在根治切除术及辅助化疗后, 局部肿瘤复发的风险仍高达 20%~40%^[3]。有文献报道术后放疗 (postoperation radiotherapy, PORT) 可使 III-pN2 期 NSCLC 患者的局部复发率降低 20%^[4], 总生存期 (overall survival, OS) 延长 13%^[5], 但近期研究显示 PORT 无 OS 获益^[6]。因此 III-pN2 期 NSCLC 根治切除术后, 辅助放疗的地位并不明确, 期待 LUNG ART 研究^[7]为 III-pN2 期 NSCLC PORT 提供明确指导。此外, 术后局部复发问题及寻找 PORT 获益人群日益重要, 已有相关研究显示阳性淋巴结数目、比值及状态、T 分期、分化程度、血小板与淋巴细胞比值等因素与生存预后相关^[6,8-13], 而目前大多数研究都尚未确定与局部复发相关的独立因素。

目前 III-pN2 期 NSCLC PORT 靶区勾画无统一共识^[14]。不同侧肺癌临床靶区体积 (clinical target volume, CTV) 范围需要基于外科手术、淋巴结受累分布以及纵隔淋巴引流的影像学证据来设置^[15-16]。2010 年 Spoelstra 等^[17]总结到, 在术后不同阳性淋巴结术后靶区勾画所需包括的淋巴结区域 (lymph node station, LNs) 中, LNs4、LNs7 被包括在所有的推荐 CTV 内。但不同癌症中心 PORT CTV 勾画除在包括残端、同侧肺门、阳性淋巴结及隆突下淋巴结达成共识外, 是否包括其他高危淋巴结存在一定差异。因此, 本研究回顾性分析 III-pN2 期

NSCLC 患者术后复发的高危因素, 并依据 III-pN2 期 NSCLC 术后复发具体部位及频率为 PORT CTV 范围提供参考。

1 资料与方法

1.1 患者特征及入选标准

本研究回顾性纳入 2013 年 1 月至 2016 年 12 月我院术后病理证实为 III-pN2 期 [国际抗癌联盟 (Union for International Cancer Control, UICC) TNM 第 8 版分期标准] 的 NSCLC 患者。收集患者的性别、年龄、临床分期、吸烟情况、手术、辅助治疗及预后情况等基本临床资料。纳入研究标准: 患者术前美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), 一般体力状态评分 ≤ 2 分; 脑 MRI、ECT、腹部超声等检查未发现远处转移; 术后病理证实为 III-pN2 期; 切缘阴性; 术后接受化疗; 第一次复发或转移时的影像学资料完善。排除标准: 不满足入选标准; 接受新辅助治疗 (化疗和/或放疗); 术后接受放疗; 术后仅辅助靶向治疗; 同时或相继出现第二原发肿瘤的患者。本研究已获得我院伦理机构审查委员会批准。

1.2 治疗

1.2.1 手术 外科手术采用肺癌根治术, 包括肺叶或全肺切除和系统性纵隔淋巴结清扫, 按照肺癌国际根治切除术定义为^[18]: 显微镜下所有切缘阴性, 系统淋巴结切除 (≥ 3 组肺内及肺门淋巴结, ≥ 3 组包括隆突下淋巴结在内的淋巴结), 无淋巴结结外侵犯, 纵隔最高淋巴结阴性。

1.2.2 术后化疗 术后 3~4 周常规接受以铂为基础的辅助化疗,中位化疗周期为 4 周期(1~6 周期)。

1.3 随访

患者术后 2 年内每 3 个月随访一次,2 年后每 6 至 12 个月随访一次。标准随访评估包括体格检查、生化检查、胸部 CT 扫描、头部 CT 扫描和腹部超声或 CT 扫描。局部复发评估包括临床评估、影像学检查和/或病理报告。通过查阅患者电子病历及电话调查取得跟进资料。随访截止日期为 2018 年 12 月 31 日。

1.4 评价指标

无局部复发生存期(local recurrence-free survival, LRFS)定义为手术至首次出现局部复发时间;OS 定义为手术至死亡时间或末次随访日期;局部复发定义为累及支气管残端、肺门、纵隔、锁骨下或锁骨上淋巴结的肿瘤复发;所有其他复发部位定义为远处转移;复发淋巴结定义考虑满足以下三点:1)当新发或肿大淋巴结在 CT 上短轴长度 ≥ 1 cm;2)肿大淋巴结进行性增大或抗肿瘤治疗后呈缩小趋势;3)PET-CT 示高代谢影或经病理证实,则无论其大小都定义为复发淋巴结。根据 2009 年国际肿瘤研究协会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)淋巴结图谱评估纵隔或肺门肿瘤复发部位^[19],术后分期采用 UICC TNM 第 8 版分期标准^[20]。

1.5 统计分析

使用 IBM-SPSS 22.0 版本统计软件进行数据分析。采用 Log-rank 检验评价各协变量与 LRFS 的相关性,进一步行多变量 Cox 回归分析计算 HR 及 95% CI,其中单因素分析 $P < 0.1$ 者进入多因素分析, $P < 0.05$ 认为具有统计学差异。

2 结果

2.1 临床资料

根据入排标准,本研究共纳入 III-pN2 期 NSCLC 患者 105 例。确诊时患者中位年龄为 55 岁(39~75 岁),中位随访时间为 38 个月(4~67 月)。回顾性分析患者的性别、年龄、吸烟情况、肿瘤分期、淋巴结状态、治疗详情、局部复发、生存情况等。105 例患者中 50 例(47.6%)、63 例(60.0%)、52 例(49.5%)分别出现局部复发、远处转移及死亡,中位 LRFS 及 OS 分别为 17 个月和 29 个月;2 年 LRFS 及 OS 率分别为 62.1% 和 78.3%(表 1)。

2.2 局部复发与远处转移

50 例(47.6%)患者术后出现局部复发(首次或累积复发),其中术后首次局部复发并伴有远处转移患者占 36.2%(38/105),见图 1;大多数局部复发患者诊断时即伴有远处转移,本研究中首次局部复发时伴远处转移患者占总局部复发患者比率为 76.0%(38/50)。所有患者均经 CT 证实局部复发,部分经病理检查或 PET-CT 证实。

表 1 患者一般临床资料

Table 1. Characteristics of Patients

Characteristic	Total (n = 105)	Percentage (%)
Gender		
Male	66	62.9%
Female	39	37.1%
Age		
> 55 years	60	57.1%
≤ 55 years	45	42.9%
Histology		
Squamous carcinoma	30	28.6%
Adenocarcinoma	65	61.9%
Others	10	9.5%
Smoking		
Yes	59	56.2%
No	46	43.8%
Laterality		
Left	38	36.2%
Right	67	63.8%
Operation		
Wedge resection	8	7.62%
Lobectomy	90	85.7%
Pneumonectomy	7	6.67%
Adjuvant chemotherapy		
Cycle < 4	31	29.5%
Cycle ≥ 4	74	70.5%
Differentiation degree		
Well	10	9.5%
Moderately	61	58.1%
Poorly	34	32.4%
T stage		
T1	46	43.8%
T2	47	44.8%
T3	12	11.4%
N2		
Multiple station N2	57	54.3%
Single station N2	48	45.7%
Locoregional recurrence		
Yes	50	47.6%
No	55	52.4%
Distant metastasis		
Yes	63	60.0%
No	42	40.0%
Death		
Yes	52	49.5%
No	53	50.5%

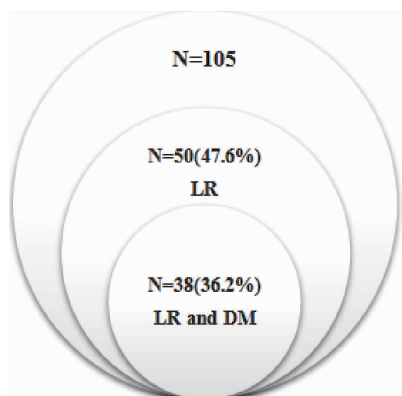


图 1 局部复发占比及局部复发同时远处转移占比图

Figure 1. Percentage of LR and Percentage of LR and DM

LR: Local recurrence; DM: Distant metastasis.

表 2 LRFS 单因素及多因素分析

Table 2. Univariate Analysis and Multivariate Analysis of LRFS

Characteristic	Total (n = 105)	Univariate analysis		Multivariate analysis		
		χ^2	P^a	HR	95% CI	P^b
Gender		0.564	0.452		ND	
Male	66 (62.9%)					
Female	39 (37.1%)					
Age		3.879	0.049	1.529	1.001 – 2.333	0.049
≤55 years	45 (42.9%)					
>55 years	60 (57.1%)					
Histology		0.670	0.715		ND	
Squamous carcinoma	30 (28.6%)					
Adenocarcinoma	65 (61.9%)					
Others	10 (9.5%)					
Smoking		0.204	0.651		ND	
Yes	59 (56.2%)					
No	46 (43.8%)					
Operation		1.645	0.200		ND	
Open operation	65 (61.9%)					
Endoscopic surgery	40 (38.1%)					
Adjuvant chemotherapy		1.361	0.234		ND	
Cycle < 4	31 (29.5%)					
Cycle ≥ 4	74 (70.5%)					
Differentiation degree		8.477	0.014	1.610	1.112 – 2.329	0.012
Well	10 (9.5%)					
Moderately	61 (58.1%)					
Poorly	34 (32.4%)					
T stage		10.927	0.004	1.188	0.692 – 2.083	0.461
T1	46 (43.8%)					
T2	47 (44.8%)					
T3	12 (11.4%)					

(Table 2 continues on next page)

2.3 LRFS 单因素及多因素分析

影响患者术后局部复发的临床病理因素详见表 2。在单因素分析中, T 分期 ($P = 0.004$)、年龄 ($P = 0.049$)、原发肿瘤大小 ($P = 0.029$)、分化程度 ($P = 0.014$)、pN2 淋巴结站数 ($P < 0.001$)、阳性 pN2 数目 ($P = 0.001$) 及阳性 pN2 比值 ($P < 0.001$) 与局部复发显著相关。多因素分析显示多站 pN2 与 LRFS 显著相关 [$HR 2.020$, (95% CI , 1.245 ~ 3.278), $P = 0.004$]; 此外, 阳性 pN2 的比率 [$HR 1.705$, (95% CI , 1.054 ~ 2.758), $P = 0.030$]、分化程度 [$HR 1.610$, (95% CI , 1.112 ~ 2.329), $P = 0.012$] 和年龄 [$HR 1.529$, (95% CI , 1.001 ~ 2.333), $P = 0.049$] 也是 LRFS 的独立预测因素。

(Continued from previous page)

Characteristic	Total (n = 105)	Univariate analysis		Multivariate analysis		
		χ^2	P^α	HR	95% CI	P^β
T size		4.764	0.029	0.945	0.495 – 1.804	0.653
T ≤ 3 cm	46 (43.8%)					
T > 3 cm	59 (56.2%)					
N2		19.311	< 0.001	2.020	1.245 – 3.278	0.004
Multiple station N2	57 (54.3%)					
Single station N2	48 (45.7%)					
Positive LNR		19.949	< 0.001	1.705	1.054 – 2.758	0.030
≤ 1/3	52 (49.5%)					
> 1/3	53 (50.5%)					
Number of positive LN		10.263	0.001	1.056	0.558 – 1.999	0.966
Number ≤ 3	36 (34.3%)					
Number > 3	69 (65.7%)					
LN7		0.560	0.454		ND	
Yes	45 (42.9%)					
No	60 (57.1%)					
Vascular infiltration		0.501	0.479		ND	
Yes	6 (5.7%)					
No	99 (94.3%)					

^α Kaplan-Meier; ^β Cox regression analysis;

LRFS: Local recurrence-free survival; HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval; LNR: Lymph node ratio, defined as the ratio of positive lymph nodes to the total number of lymph nodes removed; LN: Lymph nodes; ND: Not determined.

2.4 不同原发灶部位的局部复发模式

本研究中 50 例患者术后出现局部复发(首发或累积),总计 147 个局部复发部位(2.94 个/例)。最常见复发部位依次为同侧肺门(21.0%)、残端(20.0%)、LNs4R(19.0%)、LNs4L(18.1%)及 LNs7(15.2%)。表 3 详细描述了局部复发在原发肿瘤不同部位的分布情况,结果如下:左上叶(n = 21):局部复发以同侧肺门及 LNs4L 最常见(n = 6, 28.6%),其次为支气管残端、LNs5、LNs6、LNs7、LNs4R 及 LNs1(图 2A)。左下叶(n = 17):最常累及局部复发部位为 LNs4L 及同侧肺门(n = 5, 29.4%),其次为 LNs5, LNs4R, 支气管残端, LNs7 及 LNs6(图 2B)。右上叶(n = 33):局部复发以

LNs4R 最常见(n = 7, 21.2%),在支气管残端、同侧肺门及 LNs2R 也有较高复发率(图 2C);右中叶(n = 13):以支气管残端复发(n = 3, 23.1%)最为常见,其次为同侧肺门和 LNs4R, LNs7(图 2D);右下叶(n = 21):最常累及局部复发部位为 LNs4R(n = 5, 23.8%),其次为同侧肺门、LNs7、支气管残端、LNs5 及 LNs4L(图 2E);左肺(n = 38):较常见局部复发部位依次为:同侧肺门(28.9%)、LNs4L(28.9%)、支气管残端(21.1%)、LNs5(21.1%)、LNs6(15.8%)、LNs7(15.8%)及 LNs4R(15.8%)。右肺(n = 67)较常见局部复发部位依次为:LNs4R(20.9%)、支气管残端(19.4%)、同侧肺门(16.4%)及 LNs7(14.9%)。

Table 3. Relationship between Primary Sites and Local Recurrence Patterns

Lobe	N	1	2L	2R	3	4L	4R	5	6	7	8	Hilum	Stump
LUL	21	3 (14.3%)	1	1	0	6 (28.6%)	3 (14.3%)	5 (23.8%)	3 (14.3%)	3 (14.3%)	0	6 (28.6%)	5 (23.8%)
LLL	17	1	2	2	1	5 (29.4%)	3 (17.6%)	3 (17.6%)	3 (17.6%)	3 (17.6%)	1	5 (29.4%)	3 (17.6%)

(Table 3 continues on next page)

(Continued from previous page)

Lobe	N	1	2L	2R	3	4L	4R	5	6	7	8	Hilum	Stump
RUL	33	1	1	6 (18.2%)	1	4	7 (21.2%)	2	2	4	0	5 (15.2%)	6 (18.2%)
RML	13	1	0	1	0	1	2 (15.4%)	0	0	2 (15.4%)	0	2 (15.4%)	3 (23.1%)
RLL	21	2	0	2	1	3 (14.3%)	5 (23.8%)	3 (14.3%)	0	4 (19.0%)	0	4 (19.0%)	4 (19.0%)
LL	38	4	3	3	1	11 (28.9%)	6 (15.8%)	8 (21.1%)	6 (15.8%)	6 (15.8%)	1	11 (28.9%)	8 (21.1%)
RL	67	4	1	9	2	8 (20.9%)	14 (20.9%)	5	2	10 (14.9%)	0	11 (16.4%)	13 (19.4%)
Total	105	8	4	12	3	19 (18.1%)	20 (19.0%)	13	8	16 (15.2%)	1	22 (21.0%)	21 (20.0%)

LUL: Left upper lobe; LLL: Left lower lobe; RUL: Right upper lobe; RML: Right middle lobe; RLL: Right lower lobe; LL: Left lung; RL: Right lung.

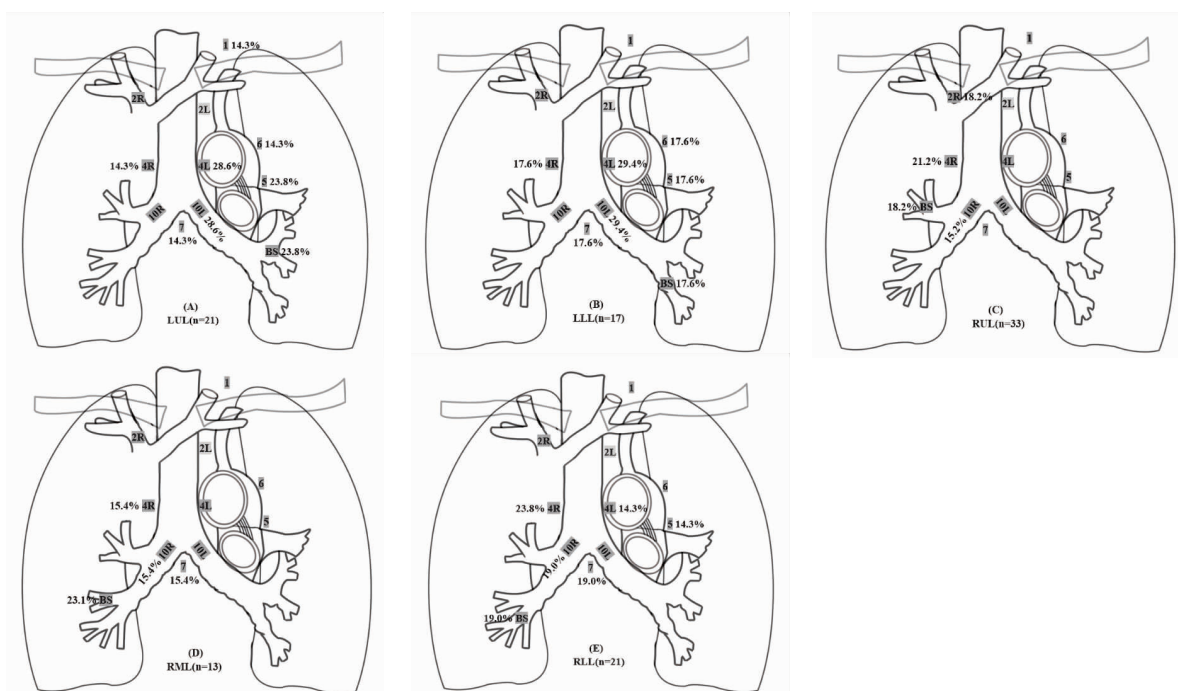


图2 5个不同肺叶肺癌术后局部复发图；

Figure 2. Locoregional Recurrence Patterns of 5 Lung Lobes after Operation for Lung Cancer

A: Locoregional recurrence pattern of left upper lobe after operation for lung cancer; B: Locoregional recurrence pattern of left lower lobe after operation for lung cancer; C: Locoregional recurrence pattern of right upper lobe after operation for lung cancer; D: Locoregional recurrence pattern of right middle lobe after operation for lung cancer; E: Locoregional recurrence pattern of right lower lobe after operation for lung cancer.

LUL: Left upper lobe; LLL: Left lower lobe; RUL: Right upper lobe; RML: Right middle lobe; RLL: Right lower lobe.

2.5 术后不同阳性淋巴结为基础的局部复发模式

我们以术后病理证实不同阳性淋巴结为基础,进一步描述局部复发区域与不同阳性淋巴结的关系(表4)。总体可以看出,术后病理证实阳性 LN_s4 患者比例最高(54.3%),其后依次为 LN_s7(42.9%)、LN_s2(30.5%)、LN_s8(29.5%)、LN_s6(14.3%)、LN_s5(11.4%)、LN_s9(10.5%)及 LN_s3(7.62%)。分析术后复发部位发现,无论阳性淋巴结所在何区

域,支气管残端、同侧肺门、LN_s4L、LN_s4R 及 LN_s7 局部复发率基本均较高。对于术后阳性 LN_s4 患者, LN_s2(14.0%)及 LN_s7(15.8%)复发率高;以阳性 LN_s2 为基础, LN_s4(28.1%)及 LN_s1(15.6%)复发率高,而 LN_s7 复发率较低(<10%);而以术后阳性 LN_s8/9 为基础, LN_s7 复发率分别为 16.1%及 18.2%;若 LN_s5/6 病理证实为阳性淋巴结,则此 2 个区域淋巴结均易局部复发(复发率>15%)。

表 4 术后不同阳性淋巴结为基础的局部复发模式

Table 4. Relationship between Positive Lymph Nodes and Local Recurrence Patterns after Operation

pLNs	N(%)	1	2L	2R	3	4L	4R	5	6	7	8	Stump	Hilum
2	32 (30.5%)	5 (15.6%)	0	1	1	5 (15.6%)	4 (12.5%)	2	2	2	0	7 (21.9%)	1
3	8 (7.62%)	1 (12.5%)	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	2 (25.0%)	2 (25.0%)
4	57 (54.3%)	6	1	7 (12.3%)	1	12 (21.1%)	12 (21.1%)	5	3	9 (15.7%)	0	12 (21.1%)	12 (21.1%)
5	12 (11.4%)	1	0	1	1	3 (25.0%)	3 (25.0%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	0	2 (16.7%)	4 (33.3%)
6	15 (14.3%)	1	0	1	0	4 (26.7%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	4 (26.7%)	0	5 (33.3%)	5 (33.3%)
7	45 (42.9%)	3	0	4	0	7 (15.6%)	7 (15.6%)	1	2	7 (15.6%)	1	7 (15.6%)	7 (15.6%)
8	31 (29.5%)	3	0	1	0	6 (19.4%)	4 (12.9%)	0	2	5 (16.1%)	1	6 (19.4%)	6 (19.4%)
9	11 (10.5%)	1	0	0	0	4 (36.4%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	0	2 (18.2%)	0	0	0

pLNs: Positive lymph node station.

3 讨 论

对于可手术切除的 III-pN2 期 NSCLC 患者, PORT 的影响仍存在争议。基于 SEER 数据库分析及 ANITA 研究^[21-22]显示,随着三维适形放疗及调强适形放射治疗的应用,III-pN2 期 NSCLC 患者生存获益显著。Herskovic 等^[23]通过研究 NCDB 数据库,发现 PORT 可延长患者生存期,这也在 Robinson 等^[24]的研究中进一步得到证实。若 PORT 有益,明确术后复发模式及复发高危人群能提高 PORT 准确性及针对性,故本研究基于局部失败模式及复发高危因素而展开分析。

实际上,III-pN2 期 NSCLC 患者是具有不同临床病理特征的异质性群体,因此分析其复发高危因素从而有选择性地筛选适宜患者来实施 PORT 是目前的热点问题。IASLC 研究分析了不同 pN2 亚组患者的预后发现,跳跃单站 N2(N2a1)的患者较其他 pN2 亚组预后更好^[25]。本研究进一步证明 N2a1 患者局部复发风险相对较低,PORT 或许无法使此类患者进一步获益。Wang 等^[8]和 Yoo 等^[10]则认为 pN2 淋巴结数目是 III-pN2 期 NSCLC 患者独立预后因素;Urban 等^[11]研究建议阳性淋巴结比率作为 pN2 期 NSCLC 患者生存预测指标,类似结果也报道于其他研究^[26]。此外,相关研究表明手术切除范围、原发灶大小、包膜外侵、年龄等可能是 NSCLC 患者的独立预后因素^[8,10,27-28]。而大多数研究结果未确定与局部复发相关的独立因素^[29]。基于本研究结果,多站 pN2 NSCLC 患者局部复发风险高,可能

更适于 PORT 等积极处理,以降低局部复发风险从而转化为生存获益。另外,阳性 L 比率 >1/3,低分化患者易于局部复发,建议此类患者积极予以 PORT。而对于高龄患者,可能由于化疗周期数较少或其自身易复发特性导致局部复发率较高,但由于研究人数较少,无法得出确切结论,之后将进一步扩大样本量分析。总之,N2 站数、阳性淋巴结比率及分化程度可能更益于预测 N2 患者局部复发。

虽然较多研究已经详细描述 III-pN2 期 NSCLC 患者术后生存及局部复发率,但其失败模式分析的相关证据不足,以至于 PORT 靶区无明确的统一共识。因此,我们尝试探索 pN2 期 NSCLC 患者术后局部复发模式为放疗靶区提供参考依据。本研究表明,不同肺叶局部复发情况不同,大部分右侧肿瘤以同侧复发为主,而左侧肿瘤易累及对侧纵隔,尤其是 LNs4R。这可能是由不同肺叶的淋巴引流途径决定的,右侧肿瘤淋巴结转移最常累及同侧气管旁,而左侧肺癌的转移途径较为复杂,血管前、主动脉旁、AP 窗转移多见^[29]。Kelsey 等^[30]根据原发灶所在不同肺叶分析术后局部复发位置分布,这与我们的结论基本一致。Feng 等^[14]研究发现,左侧肺癌最常见的 LNs 失败部位为 4R,其次为 7、4L、6、10L 和 5 区;右侧肺癌最常见的部位为 2R,其次为 10R、4R 和 7 区。Billiet 等^[4]研究显示局部复发多见于 LNs7(18%)、4R(16%)及 10R(16%),右侧肿瘤以单侧 LNs 复发为主,左侧肿瘤以双侧局部复发多见。

根据术后局部复发模式特点,推测 PORT 靶区勾画应根据肿瘤所在不同肺叶而相应变化。也有研

究详细描述了基于术后不同阳性淋巴结 CTV 勾画需要包括哪些 LNs, 其中 LNs4、LNs7 基本存在每个 CTV 中^[17]。Kepka 等^[31]认为对于 pN2 患者, 由于术中淋巴结采样存在微小侵袭的风险, 临床医生应谨慎处理 pN2 患者靶体积的过度缩小。2018 年 ESTRO ACROP^[32]提出, PORT CTV 应包括切缘累及纵隔解剖淋巴结区、支气管残端、同侧肺门及 LNs4/7。本研究回顾性分析 105 例患者局部复发模式表明, 除了支气管残端、同侧肺门和阳性 LNs 外, LNs4、LNs7 复发频繁, 建议 PORT CTV 常规包括上述区域。此外, 对于上肺叶, LNs2 易累及, 而对于左侧肺叶, 主肺动脉窗也常复发。

本文进一步根据术后病理证实阳性淋巴为基础研究不同阳性淋巴结的局部复发区域特点得出: 1)

无论阳性淋巴结所在纵隔 LNs, 支气管残端、同侧肺门、LNs4L、LNs4R 及 LNs7 局部复发频率均较高; 2) 局部复发频率符合解剖淋巴结引流途径规律, 无论 LNs5 及 LNs6 何者病理证实阳性淋巴结, 其两 LNs 的复发率均较高; 对于阳性 LNs4 患者, 其邻近 LNs、LNs2 及 LNs7 复发率高; 以阳性 LNs2 为基础, LNs4 及 LNs1 复发率高, 而 LNs7 复发率较低 ($< 10\%$); 此结论也支持相关研究者高危淋巴结引流区域照射理论。因此, 我们基于 III-pN2 期 NSCLC 患者术后局部复发区域特点, 并根据不同肺叶肿瘤而设计 PORT CTV 勾画范围 (图 3), 可以看出 CTV 基本囊括高危复发区域。另外对于上肺叶, 由于 LNs2 易复发, 建议 PORT CTV 勾画包括 LNs2。

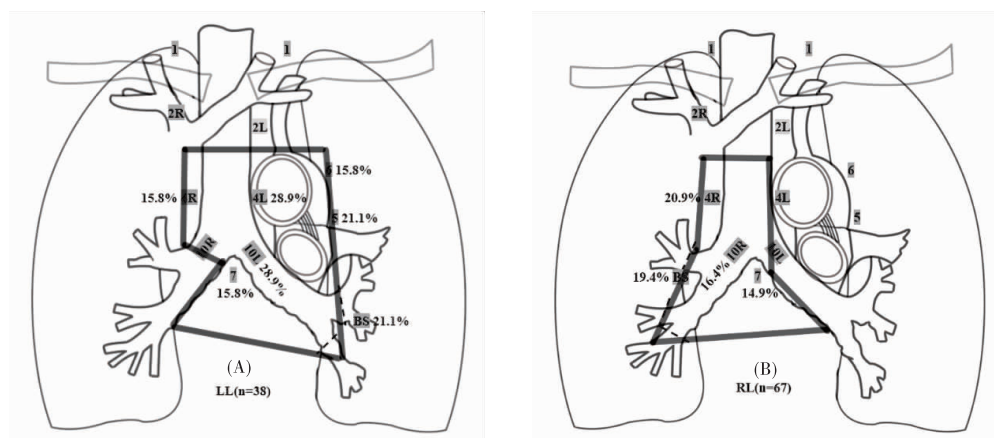


图 3 左右侧肺癌术后放疗设计野及复发模式图;

Figure 3. Locoregional Recurrence Patterns and Proposed PORT Fields for Lungs after Operation for Lung Cancer

A: Locoregional recurrence pattern and proposed PORT fields for the left lung after operation for lung cancer; B: Locoregional recurrence pattern and proposed PORT fields for the right lung after operation for lung cancer.

PORT: Postoperative radiotherapy; LL: Left lung; RL: Right lung.

间接证据显示 PORT 能杀死术后微小肿瘤细胞^[4], 从而减少远处转移。本研究中, 大多数局部复发患者诊断时即伴有远处转移, 首次局部复发时伴远处转移患者占总局部复发患者比率为 76.0%。这些患者倾向于具有较大原发病灶、较多淋巴结站、脉管癌栓等, 可能需要积极局部控制及全身治疗。由于患者样本有限, 我们没有继续探索。期待未来有更多典型研究来发现这类患者的共性, 从而找到最合理的治疗方案。

本研究存在一定局限性, 首先, 本研究是回顾性研究, 在随访间隔和复发时的影像学评估方面没有标准化; 此外, 病理和外科医生估计转移性淋巴结数量, 主观差异不可避免; 另外绝大部分复发的患者都是通过 CT 诊断的, 没有进行病理证实。

综上, III-pN2 期 NSCLC 患者是一组异质性较

高的群体, 多站 pN2 组、阳性 LN 比率 $> 1/3$ 、分化程度差是局部复发的高危因素, 此类患者推荐积极予以 PORT。另外我们建议 III-pN2 NSCLC 患者的 PORT CTV 应根据原发肿瘤所处左、右侧不同肺叶来设计。除支气管残端、同侧肺门及阳性淋巴结区域外, 左肺 PORT CTV 常规包括 LNs4、LNs7、LNs5 及 LNs6; 右肺 PORT CTV 常规包括 LNs4R 及 LNs7。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任; 并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存, 可接受核查。

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网 (CNKI) 科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Yano T, Okamoto T, Fukuyama S, et al. Therapeutic strategy for postoperative recurrence in patients with non-small cell lung cancer [J]. World J Clin Oncol, 2014, 5(5):1048-1054.
- [2] NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: Two meta-analyses of individual patient data [J]. Lancet, 2010, 375(9722):1267-1277.
- [3] Le P  choux C. Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer; a reassessment based on new data [J]. Oncologist, 2011, 16(5):672-681.
- [4] Billiet C, De Ruysscher D, Peeters S, et al. Patterns of locoregional relapses in patients with contemporarily staged stage III-N2 NSCLC treated with induction chemotherapy and resection; implications for postoperative radiotherapy target volumes [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(9):1538-1549.
- [5] Billiet C, Decaluw   H, Peeters S, et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis [J]. Radiother Oncol, 2014, 110(1):3-8.
- [6] Yuan C, Tao X, Zheng D, et al. The lymph node status and histologic subtypes influenced the effect of postoperative radiotherapy on patients with N2 positive IIIA non-small cell lung cancer [J]. J Surg Oncol. 2019, 119(3):379-387.
- [7] Le P  choux C, Dunant A, Faivre-Finn C, et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: Need for randomized evidence [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(26):2930-2931.
- [8] Wang S, Ma Z, Yang X, et al. Choice of postoperative radiation for stage IIIA pathologic N2 non-small cell lung cancer; Impact of metastatic lymph node number [J]. Radiat Oncol, 2017, 12(1):207.
- [9] Masuda R, Kijima H, Nito M, et al. Lymphatic invasion is a significant indicator of poor patient prognosis in lung squamous cell carcinoma [J]. Mol Med Rep, 2017, 15(4):2067-2073.
- [10] Yoo C, Yoon S, Lee DH, et al. Prognostic significance of the number of metastatic pN2 lymph nodes in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer after curative resection [J]. Clin Lung Cancer, 2015, 16(6):e203-e212.
- [11] Urban D, Bar J, Solomon B, et al. Lymph node ratio may predict the benefit of postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(7):940-946.
- [12] Varlotto JM, Yao AN, Decamp MM, et al. Nodal stage of surgically resected non-small cell lung cancer and its effect on recurrence patterns and overall survival [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 91(4):765-773.
- [13] 刁鹏, 黄庆, 谭燕, 等. 术前 NLR、PLR 在非小细胞肺癌患者预后中的价值 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(3):210-220.
- [14] Feng W, Fu XL, Cai XW, et al. Patterns of local-regional failure in completely resected stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer cases: implications for postoperative radiation therapy clinical target volume design [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 88(5):1100-1107.
- [15] Slanina J, Laubenberg J, X000f, et al. CT-based study on potential mediastinal lymph node spread of patients with lung cancer [J]. Strahlenther Onkol, 2002, 178(4):199-208.
- [16] Giraud P, De Rycke Y, Lavole A, et al. Probability of mediastinal involvement in non-small-cell lung cancer: a statistical definition of the clinical target volume for 3-dimensional conformal radiotherapy? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(1):127-135.
- [17] Spoelstra FO, Senan S, Le P  choux C, et al. Variations in target volume definition for postoperative radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of an international contouring study [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(4):1106-1113.
- [18] Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P, et al. Complete resection in lung cancer surgery: Proposed definition [J]. Lung Cancer, 2005, 49(1):25-33.
- [19] Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project: A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2009, 10(4):568-577.
- [20] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(1):39-51.
- [21] Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(19):2998-3006.
- [22] Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: The adjuvant navelbine international trialist association (ANITA) randomized trial [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 72(3):695-701.
- [23] Herskovic A, Mauer E, Christos P, et al. Role of Postoperative Radiotherapy in Pathologic Stage IIIA (N2) Non-Small Cell Lung Cancer in a Prospective Nationwide Oncology Outcomes Database [J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(2):302-313.
- [24] Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: A review of the national cancer data base [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(8):870-876.
- [25] Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project:

- Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(12):1675-1684.
- [26] Jonnalagadda S, Arciniega J, Smith C, et al. Validation of the lymph node ratio as a prognostic factor in patients with N1 non-small cell lung cancer[J]. Cancer, 2011, 117(20):4724-4731.
- [27] Moretti L, Yu DS, Chen H, et al. Prognostic factors for resected non-small cell lung cancer with pN2 status; implications for use of postoperative radiotherapy[J]. Oncologist, 2009, 14(11):1106-1115.
- [28] Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(7):990-1003.
- [29] Kelsey CR, Higgins KA, Peterson BL, et al. Local recurrence after surgery for non-small cell lung cancer: a recursive partitioning analysis of multi-institutional data[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 146(4):768-773.
- [30] Kelsey CR, Light KL, Marks LB. Patterns of failure after resection of non-small-cell lung cancer: implications for postoperative radiation therapy volumes[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(4):1097-1105.
- [31] Kepka L, Bujko K, Bujko M, et al. Target volume for postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: results from a prospective trial[J]. Radiother Oncol, 2013, 108(1):61-65.
- [32] Nestle U, De Ruyscher D, Ricardi U, et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer[J]. Radiother Oncol, 2018, 127(1):1-5.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《肿瘤预防与治疗》2020 年征订启事

《肿瘤预防与治疗》系《中国科技论文统计源期刊》(即《中国科技核心期刊》), CN51-1703/R, ISSN1674-0904, 大 16 开, 月刊, 每月 25 日出版。

本刊主要报道国内外肿瘤防治研究领域的新成果、新进展。开设栏目有专家述评、国际交流、应用基础研究、临床研究、临床经验与技术交流、肿瘤流行病学、综述与讲座、短篇与个案报道等。所征稿件内容: 肿瘤流行病学、基础研究、肿瘤病理、临床研究、临床诊治经验、病例报告、国外研究动态等。

敬请读者及作者踊跃投稿, 欢迎订阅, 每期定价 15.00 元, 全年订价 180.00 元。需订阅者请到当地邮局订阅, 邮发代号 62-142, 错过订阅时间可直接向编辑部订阅, 款汇至成都市武侯区人民南路四段 55 号《肿瘤预防与治疗》编辑部。

邮编: 610041; 电话: 028-85420233

E-mail: zlyfyzl@163.com; 网址: www.zlyfyzl.cn

欢迎订阅, 欢迎使用网上投稿。

本刊编辑部

放射肿瘤学专题

• 放射治疗 •

MR-PWI 在鼻咽癌放疗靶区勾画中的应用价值*

张白雪[#], 谭叶[#], 陆静钰, 王效军, 陆海军[△]

266400 山东 青岛, 西海岸新区人民医院 肿瘤科(张白雪); 266000 山东 青岛, 青岛大学附属医院 肿瘤放疗科(谭叶、陆海军), 耳鼻喉科(王效军); 264000 山东 烟台, 滨州医学院 临床学院(陆静钰)

[摘要] 目的: 探讨磁共振灌注成像(magnetic resonance perfusion weighted imaging, MR-PWI)对鼻咽癌放疗靶区勾画和剂量学的影响。方法: 收集 20 例初治的鼻咽癌患者, 分别行 CT、MR、MR-PWI 扫描定位, 然后分别勾画靶区得到原发灶大体肿瘤靶区(gross tumor volume of primary tumor, GTV-t)和淋巴结转移灶靶区(gross tumor volume of metastatic lymphadenopathy, GTV-n)的绝对体积及相关危及器官的平均剂量和最大剂量, 进行对比分析。结果: CT 组勾画的 GTV-t 体积较 MR 组、MR-PWI 组大, 差异有统计学意义($P < 0.05$), MR 组较 CT 组勾画的 GTV-n 体积小, 两组对比差异有统计学意义($P < 0.05$)。脑干所受最大剂量在 MR-PWI 组和 CT 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 但平均剂量在不同组间的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论: MR 勾画靶区在确定靶区边界上较 CT 更精确, MR-PWI 作为辅助显像方法, 可作为靶区勾画的参考。

[关键词] 鼻咽癌; 磁共振灌注成像; 放射治疗

[中图分类号] R734.2; R815.2 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.01.003

引文格式: Zhang BX, Tan Y, Lu JY, et al. Application value of MR-PWI in target volume delineation in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33 (1): 15-19. [张白雪, 谭叶, 陆静钰, 等. MR-PWI 在鼻咽癌放疗靶区勾画中的应用价值[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33 (1): 15-19.]

Application Value of MR-PWI in Target Volume Delineation in Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma

Zhang Baixue[#], Tan Ye[#], Lu Jingyu, Wang Xiaojun, Lu Haijun

#Contributed equally

Department of Oncology, People's Hospital of West Shore New District, Qingdao 266400, Shandong, China (Zhang Baixue); Department of Radiation Oncology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong, China (Tan Ye, Lu Haijun); Department of Otorhinolaryngology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong, China (Wang Xiaojun); Clinical College, Binzhou Medical University, Yantai 264000, Shandong, China (Lu Jingyu)

Corresponding author: Lu Haijun, E-mail: lhj82920608@163.com

This study was supported by grants from National Health Commission of the People's Republic of China (NO. WJWYGS-201818).

[Abstract] **Objective:** To investigate and discuss the influence of magnetic resonance perfusion weighted imaging (MR-PWI) on target volume delineation and dosimetry in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods:** We collected 20 NPC patients. Images of computed tomography (CT), magnetic resonance (MR), and MR-PWI were taken. Then

we obtained the absolute gross tumor volume [primary tumor (GTV-t), metastatic lymphadenopathy (GTV-n)], and mean dose and maximum dose of organs at risk for statistical analysis. **Results:** Volume of GTV-t in the CT group was larger than those in MR and MR-PWI group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). Volume of GTV-n in the MR

[收稿日期] 2019-05-06 **[修回日期]** 2019-12-15

[基金项目] * 国家卫生计生委医院管理所项目(编号: WJWYGS-201818)

[通讯作者] [△]陆海军, E-mail: lhj82920608@163.com

[#]共同第一作者

group was smaller than that in the CT group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). Maximum brainstem dose was significantly different between the MR-PWI group and the CT group ($P < 0.05$). Mean brainstem dose was not significantly different among different groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** MR is more accurate than CT for target volume delineation in determining boundary of target area. MR-PWI as an auxiliary imaging method can be used as a reference for target delineation.

[**Key words**] Nasopharyngeal carcinoma; Perfusion weighted imaging; Radiotherapy

当今,放射治疗在鼻咽癌治疗中的地位仍不可撼动^[1],局部早期患者可行单纯根治放疗^[2],局部晚期患者则以放化疗联合治疗为标准治疗模式。在鼻咽癌的多模态影像学检查中,不论是疾病诊断、分期还是治疗、随访,磁共振检查都是不可取代的首选方法^[3]。但是现今临床放疗多利用 CT 影像进行计划设计,因此,二者的结合取长补短就成为临床上协助放疗医生提高靶区勾画精确度的有效工具。其中,作为功能性影像检查磁共振灌注成像(magnetic resonance perfusion weighted imaging, MR-PWI)在鼻咽癌靶区勾画中应用尚未推广,亟待进一步临床研究^[4-6]。本研究将对同一患者行 CT、MR 和 MR-PWI 三种影像学检查,在三组图像中勾画肿瘤靶区,比较原发灶大体肿瘤靶区(gross tumor volume of primary tumor, GTV-t)和淋巴结转移灶靶区(gross tumor volume of metastatic lymphadenopathy, GTV-n)的体积以及危及器官受照射剂量,评估不同影像检查在鼻咽癌放疗靶区勾画中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 患者资料

收集 2017 年 3 月至 2017 年 7 月初诊于我科的 20 例鼻咽癌患者,均除外远处转移。其中男性 15

例,女性 5 例,年龄 38 岁 ~ 71 岁,非角化性未分化型癌 14 例,非角化性分化型癌 6 例,临床分期^[7]: II 期 5 例,III 期 12 例,IV A 期 3 例。

1.2 方法

1.2.1 放疗定位 模拟定位时患者为仰卧体位,头脚向,垫合适头枕抬高下颌,头颈肩热塑膜固定。模拟定位扫描范围从头皮至气管分叉,扫描层厚 3mm。体位固定后先行 CT 定位扫描,再以相同的患者体位、扫描范围和层厚行常规 MR 平扫,再行 MR 增强扫描,获得磁共振灌注图像。定位完成后将 CT、MR 平扫及灌注三组图像传输至 Eclipse 放疗计划系统,行数字转换、图像融合。

1.2.2 靶区勾画 在不同图像中勾画 GTV-t 及 GTV-n;CTV 的勾画遵循肿瘤局部侵犯和安全距离的概念;并勾画出脑干、脊髓、左右腮腺、左右颞颌关节、口腔、喉、甲状腺等周围为正常器官,所有勾画参考 ICRU50、ICRU62 号报告(图 1)。处方剂量及剂量限制参照鼻咽癌调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)计划 RTOG 0615 研究方案,其中计划 GTV 总处方剂量 66 ~ 76Gy/33f,计划 CTV 总处方剂量 50 ~ 66Gy。勾画完成后行 IMRT 计划设计,完成射野设计和剂量分布,得到剂量-体积直方图(图 2)。



图 1 GTV 靶区勾画

Figure 1. Delineation of GTV-t

A. GTV-t delineation on CT images; B. GTV-t delineation on MR images; C. GTV-t delineation on MR-PWI images.

GTV-t: Gross tumor volume [primary tumour (GTV-t)]; CT: Computed tomography; MR: Magnetic resonance; MR-PWI: Magnetic resonance perfusion weighted imaging.

1.2.3 数据记录 记录 GTV-t 和 GTV-n 的绝对体积及相关危及器官的平均剂量和最大剂量,进行对比分析。

1.2.4 数据处理 统计学软件选择 SPSS 22.0,统

计学数据采用均数 ± 标准差 ($\bar{X} \pm S$) 表示,统计学方法选择配对 t 检验,认为 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

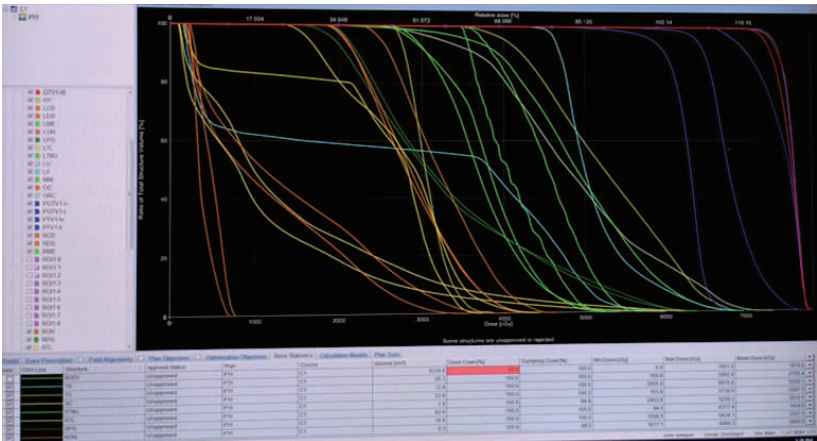


图2 剂量-体积直方图
Figure 2. Dose-Volume Histogram

2 结果

2.1 GTV-t 比较

MR 组、CT 组和 MR-PWI 组的 GTV-t 分别为 $(33.79 \pm 13.85) \text{ cm}^3$ 、 $(54.97 \pm 28.50) \text{ cm}^3$ 和 $(31.41 \pm 13.14) \text{ cm}^3$ 。其中 MR 组对比 CT 组的统计分析结果为 $t = -4.948, P = 0.044$, MR-PWI 组对比 CT 组的统计分析结果为 $t = -5.356, P = 0.025$, 差异均有统计学意义;MR 组和 MR-PWI 组对比差异无统计学意义($t = 7.366, P > 0.05$) (表 1)。

表1 鼻咽原发灶靶区绝对体积比较 (cm³)
Table 1. Absolute GTV-t in MR, CT, and MR-PWI Group (cm³)

Modality	Mean	Standard deviation	Minimum	Maximum
MR	33.79	13.85	6.7	58.4
CT	54.97	28.50	21.3	127.7
MR-PWI	31.41	13.14	5.4	52.6

Abbreviations as indicated in Figure 1.

表3 危及器官平均剂量和最大剂量 (cGy)

Table 3. Mean Dose and Maximum Dose of Organs at Risk (cGy)

Organ	Mean dose			Maximum dose		
	MR	CT	MR-PWI	MR	CT	MR-PWI
Brainstem	3,073.74	3,119.18	3,041.89	4,310.12	4,341.26	4,094.14
Spinal cord	2,459.07	2,496.60	2,429.19	3,706.17	3,782.52	3,678.00
Left parotid glands	3,724.23	3,754.60	3,687.70	7,108.24	7,226.62	7,122.63

(Table 3 continues on next page)

2.2 GTV-n 比较

因颈部未行灌注成像,仅比较 MR 和 CT 组,两组 GTV-n 分别为 $(37.56 \pm 32.13) \text{ cm}^3$ 和 $(57.81 \pm 50.40) \text{ cm}^3$, 差异有统计学意义($t = -3.747, P = 0.02$) (表 2)。

2.3 危及器官平均剂量、最大剂量比较

统计三个组的危及器官的平均剂量和最大剂量 (表 3) 两两之间比较,平均剂量差异均无统计学意义($P > 0.05$)。同样的方法比较最大剂量,除了脑干的 MR-PWI 组和 CT 组对比,差异有统计学意义($t = -9.103, P = 0.045$),其余均无统计学意义($P > 0.05$)。

表2 颈部淋巴结转移灶靶区绝对体积比较 (cm³)
Table 2. Absolute GTV-n in MR and CT Group (cm³)

Modality	Mean	Standard deviation	Minimum	Maximum
MR	37.56	32.13	5.4	123.7
CT	57.81	50.40	7.2	191.7

GTV-n: Gross tumor volume [metastatic lymphadenopathy (GTV-n)];
MR: Magnetic resonance; CT: Computed tomography.

(Continued from previous page)

Organ	Mean dose			Maximum dose		
	MR	CT	MR-PWI	MR	CT	MR-PWI
Right parotid glands	3,563.91	3,596.68	3,531.48	6,906.24	6,989.28	6,838.44
Left temporomandibular joints	6,838.44	4,054.57	4,011.29	6,265.13	6,358.90	6,190.03
Right temporomandibular joints	4,019.71	4,051.67	3,994.15	5,885.23	5,926.32	5,843.35
Oral cavity	5,022.43	5,058.74	4,998.23	7,508.24	7,545.49	7,498.55
Larynx	5,170.56	5,180.29	5,138.22	7,508.24	7,545.49	7,498.55
Thyroid gland	5,170.56	5,180.29	5,138.22	7,508.24	7,545.49	7,498.55

Abbreviations as indicated in Figure 1.

3 讨论

在保证放射治疗疗效和局部控制率的前提下,通过提高鼻咽癌肿瘤靶区的精确度来降低周围正常器官的放射副反应和放射损伤成为精确放疗时代的一大主题^[8-10]。因为调强放射治疗技术可以提高靶区的适形度和均匀性,同时减少正常组织的受量,所以早已在鼻咽癌放疗中得到普遍应用^[11]。在调强计划设计中,考虑到 CT 值与组织密度的对应关系,临床上多利用 CT 影像进行计划设计。但是鼻咽部复杂的解剖结构离不开多模态检查,仅在 CT 影像上勾画靶区可能会因为肿瘤浸润程度和分界不明确造成靶区遗漏或过大,导致是正常组织过度照射或肿瘤照射剂量不足。磁共振检查可以弥补 CT 检查在软组织成像中的不足,在鼻咽癌诊断、分期及治疗、随访中都发挥着不可替代的作用。国内外的研究证实磁共振较 CT 勾画靶区更为精确,二者融合可以达到双剑合璧的效果,大大提高放疗精确性^[12]。本研究结果显示,MR 组勾画的鼻咽 GTV-t 小于 CT 组,两者体积差异有统计学意义($P < 0.05$),与胡国清等^[13]、Rasch 等^[14]的报道一致。

磁共振成像具有多种序列,不同的序列可以提供不同的临床信息,不同序列之间可优势互补,但不可互相取代。究竟哪种序列更适合肿瘤靶区的精确勾画,目前尚无定论。肿瘤的发生发展离不开血液供应,是一种富血供的组织,而磁共振灌注成像利用血流动力学参数恰好可以反映肿瘤组织血流灌注程度,已在临床疾病的诊断、评估、随访等方面得到广泛应用。在脑胶质瘤的研究中,有报道称该技术可用于放射性脑病和肿瘤进展的鉴别及协助肿瘤分级^[15-17]。在鼻咽癌方面,何侠等^[18]、聂林等^[19]研究发现,磁共振灌注 BV 图像上显示的肿瘤面积在放疗前后均较脂肪抑制增强 T1WI 序列小,在统计学上有明显差异,提示其可能在靶区勾画中作为参考

图像。本研究在 MR-PWI 和 CT、MR 这三种不同的图像上勾画靶区,比较后发现 MR-PWI 组勾画的 GTV-t 较 CT 组小,差异有统计学意义。这是因为磁共振灌注成像的 BV 图像是通过循环血流动力学指标得到的,鼻咽癌具有富血供、血流高灌注的特点,因此在 BV 图像上主要参考血管分布来确定肿瘤边界,得到的 GTV 较 MR、CT 小。但本研究 MR-PWI 组与 MR 组的比较结果无统计学意义,可能与样本例数少有关。

同样,在颈部淋巴结转移的诊断中磁共振也较 CT 有优势^[20]。本研究发现 MR 组勾画的 GTV-n 较 CT 组小,差异有统计学意义。因灌注成像一次只能完成一个部位,所以本研究未行颈部灌注成像。有关颈部磁共振灌注成像研究发现^[21]转移性淋巴结的流入速率高于正常。而 Abdel 等^[22]测量了平均动态磁敏感增强百分比,发现转移淋巴结高于正常。还需要更多的临床研究予以证实。

在研究鼻咽癌放疗危及器官保护方面,本研究选择了脑干、脊髓、腮腺、颞颌关节、口腔、喉、甲状腺为研究对象,比较三种影像学检查方法协助勾画靶区对危及器官受量的影响。研究结果显示,MR-PWI 组脑干受照最大剂量较 CT 组小,而 MR 组和 CT 组比较,MR 组和 MR-PWI 组比较,差异均无统计学意义,平均剂量在各组间比较差异无统计学意义。其他危及器官各组间差异均无统计学意义。阴性结果可能与本研究样本量少,也没有依据患者病情差异进一步亚组分析有关。因此,想要发现降低正常组织受量的途径还有赖于临床继续研究。

综上,MR 检查在鼻咽癌放疗靶区勾画中有重要意义,不管是在原发灶还是淋巴结转移灶的靶区勾画中都有重要参考价值。本研究认为多模态的影像学检查可以提高鼻咽癌放疗的精确性,MR-PWI 可以协助鼻咽癌靶区勾画。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

【参考文献】

- [1] Hui EP, Chan ATC. The Evolving Role of Systemic Therapy in Nasopharyngeal Carcinoma: Current Strategies and Perspectives [M]. Springer New York: Nasopharyngeal Carcinoma, 2013 : 149-172.
- [2] 龚逸灵,郭明,林欣茹,等. 鼻咽癌调强放疗计划中脊髓分区限制剂量的研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(10) : 925-929.
- [3] Sun X, Su S, Chen C, et al. Long-term outcomes of intensity-modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: An analysis of survival and treatment toxicities [J]. Radiother Oncol, 2014, 110(3) : 398-403.
- [4] Lee EY, Yu X, Chu MM, et al. Perfusion and diffusion characteristics of cervical cancer based on intravoxel incoherent motion MR imaging-a pilot study [J]. Eur Radiol, 2014, 24(7) : 1506-1513.
- [5] Kim JH, Lee JM, Park JH, et al. Solid pancreatic lesions: Characterization by using timing bolus dynamic contrast-enhanced MR imaging assessment-a preliminary study [J]. Radiology, 2013, 266(1) : 185-196.
- [6] Tietze A, Mouridsen K, Lassen-Ramshad Y, et al. Perfusion MRI derived indices of microvascular shunting and flow control correlate with tumor grade and outcome in patients with cerebral glioma [J]. Plos One, 2015, 10(4) : e0123044.
- [7] 中国鼻咽癌临床分期工作委员会. 中国鼻咽癌分期 2017 版 (2008 鼻咽癌分期修订专家共识) [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(10) : 1119-1125.
- [8] Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine [J]. N Engl J Med, 2015, 372(9) : 793-795.
- [9] Wang RH, Zhang SX, Zhou et al. Volume and dosimetric variations during two-phase adaptive intensity-modulated radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Biomed Mater Eng, 2014, 24(1) : 1217-1225.
- [10] 中国鼻咽癌临床分期工作委员会. 2010 鼻咽癌调强放疗靶区及剂量设计指引专家共识 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2011, 20(4) : 267-269.
- [11] Niu X, Chang X, Gao Y, et al. Using neoadjuvant chemotherapy and replanning intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma with intracranial invasion to protect critical normal tissue [J]. Radiat Oncol, 2013, 8 : 226.
- [12] Chung NN, Ting LL, Hsu WC, et al. Impact of magnetic resonance imaging versus CT on nasopharyngeal carcinoma: Primary tumor target delineation for radiotherapy [J]. Head Neck, 2004, 26(3) : 241-246.
- [13] 胡国清,唐曦. CT 和 MRI 确定鼻咽癌原发肿瘤靶区的比较 [J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(16) : 906-909.
- [14] Rasch C, Keus R, Pameijer FA, et al. The potential impact of CT-MRI matching on tumor volume delineation in advanced head and neck cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 39(4) : 841-848.
- [15] Kim TH, Yun TJ, Park CK, et al. Combined use of susceptibility weighted magnetic resonance imaging sequences and dynamic susceptibility contrast perfusion weighted imaging to improve the accuracy of the differential diagnosis of recurrence and radionecrosis in high-grade glioma patients [J]. Oncotarget, 2017, 8(12) : 20340-20353.
- [16] 唐红,吴伟莉,金凤,等. 调强放疗联合替莫唑胺治疗高级别脑胶质瘤的长期疗效分析 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2016, 29(5) : 260-266.
- [17] Snelling B, Shah AH, Buttrick S, et al. The use of MR perfusion imaging in the evaluation of tumor progression in gliomas [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2017, 60(1) : 15-20.
- [18] 何侠,朱向帆,黄德健,等. 磁共振弥散加权成像和 PET/CT 在鼻咽癌调强放射治疗中的应用 [J]. 肿瘤学杂志, 2008, 14(10) : 783-786.
- [19] 聂林,李庆,赵衡,等. 磁共振灌注成像在鼻咽癌放射治疗中的应用 [J]. 中南医学科学杂志, 2015(1) : 45-48.
- [20] Zhang Y, Chen J, Shen J, et al. Apparent diffusion coefficient values of necrotic and solid portion of lymph nodes: differential diagnostic value in cervical lymphadenopathy [J]. Clin Radiol, 2013, 68(3) : 224-231.
- [21] 石梦昀,许楠,宋凯,等. T1 灌注加权成像对颈部转移性淋巴结的诊断价值以及年龄因素对灌注分析的影响 [J]. 实用放射学杂志, 2014(4) : 580-583, 612.
- [22] Abdel Razek AA, Gaballa G. Role of perfusion magnetic resonance imaging in cervical lymphadenopathy [J]. J Comput Assist Tomogr, 2011, 35(1) : 21-25.

图像引导体部伽玛刀摆位误差及影响因素的临床研究*

吴达军[△], 陈朝江, 张栓千, 李崇国, 张显明

610041 成都, 航空工业三六三医院 体部伽玛刀治疗室

[摘要] 目的: 分析图像引导体部伽玛刀治疗患者的分次间摆位误差及其影响因素。方法: 对 211 例接受图像引导体部伽玛刀治疗的实体肿瘤患者的摆位误差数据进行回顾性分析。每例患者每分次治疗时, 首次图像引导定位获得的摆位误差为校正前摆位误差, 经自动治疗床误差校正后, 再次图像引导摆位验证后获得的剩余摆位误差为校正后摆位误差。采集每例患者每个分次在左右、前后、头尾三个方向上的校正前和校正后的摆位误差, 并计算其总体摆位误差。对 211 例患者共 2 838 分次图像引导摆位验证数据进行统计分析, 并探讨其相关影响因素。结果: 在左右、前后、头尾方向上的校正前摆位误差及其总体摆位误差 (均值 ± 标准差) 分别为 (1.17 ± 4.75) mm、(0.02 ± 2.94) mm、(0.29 ± 4.34) mm 和 (6.24 ± 3.52) mm, 相应的校正后摆位误差及其总体摆位误差分别为 (0.13 ± 0.93) mm、(-0.13 ± 0.67) mm、(-0.06 ± 0.51) mm、(1.07 ± 0.67) mm。经图像引导校正后的剩余摆位误差明显减小, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。在总体摆位误差上仰卧位优于俯卧位 ($P < 0.05$), 而双上肢固定位置、腹带对总体摆位误差的影响无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 基于 kV 级 X 射线立体平面成像技术的图像引导定位系统, 与体部伽玛刀组合使用, 升级为图像引导体部伽玛刀, 极大地提高了体部伽玛刀的摆位验证精度, 满足 SBRT 治疗的临床要求。

[关键词] 图像引导定位; 分次间摆位误差; 总体摆位误差

[中图分类号] R730.55 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.01.004

引文格式: Wu DJ, Chen CJ, Zhang SQ, et al. Clinical study of inter-fractional setup errors and its influencing factors in image-guided body gamma knife [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(1): 20-27. [吴达军, 陈朝江, 张栓千, 等. 图像引导体部伽玛刀摆位误差及影响因素的临床研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(1): 20-27.]

Clinical Study of Inter-Fractional Setup Errors and Its Influencing Factors in Image-Guided Body Gamma Knife

Wu Dajun, Chen Chaojiang, Zhang Shuanqian, Li Chongguo, Zhang Xianming

Department of Body Gamma Knife, AVIC 363 Hospital, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: Wu Dajun, E-mail: 409151898@qq.com

This study was supported by National Key Research and Development Program of China (NO. 2017YFC0113700) and by grants from Health Commission of Sichuan Province (NO. 18PJ193).

[Abstract] **Objective:** To study the inter-fractional setup errors and its influencing factors of the patients treated by image-guided body gamma knife. **Methods:** Positioning errors in 211 patients with solid tumors treated with image-guided body gamma knife were retrospectively analyzed. The initial setup error obtained by the first image-guided positioning in each fraction treatment for each patient was the pre-corrected setup error. After the error correction using the automatic treatment couch, the residual setup error obtained by the image-guided positioning verification was the post-corrected setup error. Setup

errors in left-to-right (L/R) (X), anterior-to-posterior (A/P) (Y) and cranial-to-caudal (C/C) (Z) direction before and after correction in each patient were collected, and overall setup errors were calculated. The setup error data of 2838 fractions of 211 patients were statistically analyzed, and its related

[收稿日期] 2019-08-07 **[修回日期]** 2019-12-21

[基金项目] * 国家重点研发计划项目 (编号:2017YFC0113700); 四川省卫生健康委员会科研课题 (编号:18PJ193)

[通讯作者] [△] 吴达军, E-mail: 409151898@qq.com

influencing factors were discussed. **Results:** Pre-corrected errors in L/R, A/P and C/C direction and their overall setup errors (mean $\pm$ standard deviation) were (1.17 $\pm$ 4.75) mm, (0.02 $\pm$ 2.94) mm, (0.29 $\pm$ 4.34) mm and (6.24 $\pm$ 3.52) mm, respectively. The corresponding post-corrected errors and their overall setup errors were (0.13 $\pm$ 0.93) mm, (-0.13 $\pm$ 0.67) mm, (-0.06 $\pm$ 0.51) mm and (1.07 $\pm$ 0.67) mm, respectively. Residual setup errors after image-guided correction significantly decreased, with statistical difference ($P < 0.01$). Meanwhile, overall setup errors in the supine group were better than those in the prone group ($P < 0.05$). However, abdominal belt and different methods for fixing both upper limbs had no statistically significant influence on the positioning errors after correction ($P > 0.05$). **Conclusion:** Image-guided positioning system based on the technology of X-ray stereoscopic planar imaging of the kV level is integrated to body gamma knife, which greatly improves the positioning verification accuracy of body gamma knife and meets the clinical requirement of stereotactic body radiation therapy.

[**Key words**] Image-guided positioning; Inter-fractional setup error; Overall setup error

体部立体定向放疗 (stereotactic body radiotherapy, SBRT) 是利用立体定位技术和特殊射线装置将多源、多线束或多野三维空间聚焦的高能射线聚焦于体内的某一靶区,使病灶组织受到高剂量照射和周围正常组织受量减少,从而获得临床疗效高且不良反应少的一类放疗技术的总称。SBRT 具有精确性高、分次剂量高、适形度高及治疗次数少“三高一少”的特点,已经广泛用于早期肺癌^[1]、肝癌^[2]、寡转移^[3]等实体肿瘤,成为现代放疗技术的热点。体部伽玛刀是中国自主研发的一种立体定向伽玛射线放射治疗系统,在体部实体肿瘤中临床应用近 20 年,是体部肿瘤 SBRT 治疗的有效工具,其在肺^[4-5]、肝^[6-7]、胰腺^[8]、肾上腺^[9]等实体肿瘤中临床疗效确切;由于其一直沿用体部 N 型立体定位框技术,缺乏有效的图像引导定位系统,备受肿瘤放疗界争议。随着图像引导定位技术 (image guided positioning technology, IGPS) 及体部伽玛刀设备的发展与进步,2014 年图像引导体部伽玛刀开始用于临床,我院于 2016 年 10 月引进图像引导体部伽玛刀。目前关于图像引导体部伽玛刀摆位误差分析的临床报道极少^[10-12],为了分析图像引导定位系统在体部伽玛刀的分次间摆位精度及其影响因素,本文对我院接受图像引导体部伽玛刀治疗的 211 例体部实体肿瘤的分次间摆位数据进行了回顾性分析,现报告如下:

1 资料及方法

1.1 一般资料

2016 年 10 月 1 日至 2017 年 07 月 13 日收治的 211 例患者,其中男性 156 例,女性 55 例;中位年龄 61 岁 (16 ~ 86 岁);KPS 评分 60 ~ 100 分;肺癌 89 例,肝癌 62 例,胰腺癌 13 例,食管癌 10 例,直肠癌 8 例,结肠癌 7 例,其它肿瘤 22 例。按治疗靶区所在部位不同分为头颈组 10 例、胸部组 100 例、腹部组

101 例。

1.2 体位固定、CT 定位、计划设计和图像引导定位

使用增强 CT、MRI、PET-CT 明确病灶位置;根据病灶位置临近前、后皮肤深度不同,结合体部伽玛刀自身设备机械限制,患者治疗体位选择仰卧位或俯卧位;采用真空负压袋固定患者治疗体位,双上肢置于头顶,部分患者因医学原因 (如:肩关节病变等) 不能上举而选择双上肢置于体侧;为减少呼吸运动对靶区位置的影响,腹部组仰卧位中部分患者采用带刻度的腹带固定于剑突与肚脐之间。

体部伽玛刀专用体部 N 型立体定位系统进行体表定位,记录体表定位参数;采用东芝 16 排螺旋 CT 进行在自由呼吸状态下定位 CT 扫描 (层厚 2mm,层间距 2mm),扫描完成后记录 N 型框 Z 值读数,用于治疗计划坐标重建。

将 CT 定位数据经 PACS 系统上传至图像引导体部伽玛刀治疗计划系统 (OUR-QGD/B-C),建立治疗计划坐标、勾画体表轮廓、勾画大体肿瘤体积 (gross target volume, GTV) 及危及器官,在 GTV 基础上外扩 5mm 为计划靶体积 (planning target volume, PTV),以 50% 等剂量曲线包绕 95% 以上 PTV。根据治疗目的不同,以 50% 等剂量曲线为参考剂量曲线,给予单次处方剂量平均为 300cGy (280 ~ 500cGy),每日 1 次,周一至周五照射,共计 10 ~ 14 次。在邻近靶区的骨性解剖区域 (常用邻近椎体区域),选择二维-二维 (2D-2D) 图像配准的定位参考点和感兴趣区,如图 1、2 所示。

将确认后治疗计划经局域网上传至图像引导体部伽玛刀控制系统,每次治疗前均采用图像引导定位、校正、验证^[13],图 1 和图 2 分别为校正前和校正后图像引导定位获得的摆位误差。在左右 [left to right (L/R) (X)]、前后 [anterior to posterior (A/P), (Y)]、头尾 [cranial to caudal (C/C) (Z)] 三个方向

上校正后的剩余摆位误差均 $\leq 2\text{mm}$,认为满足临床要求,方可治疗。

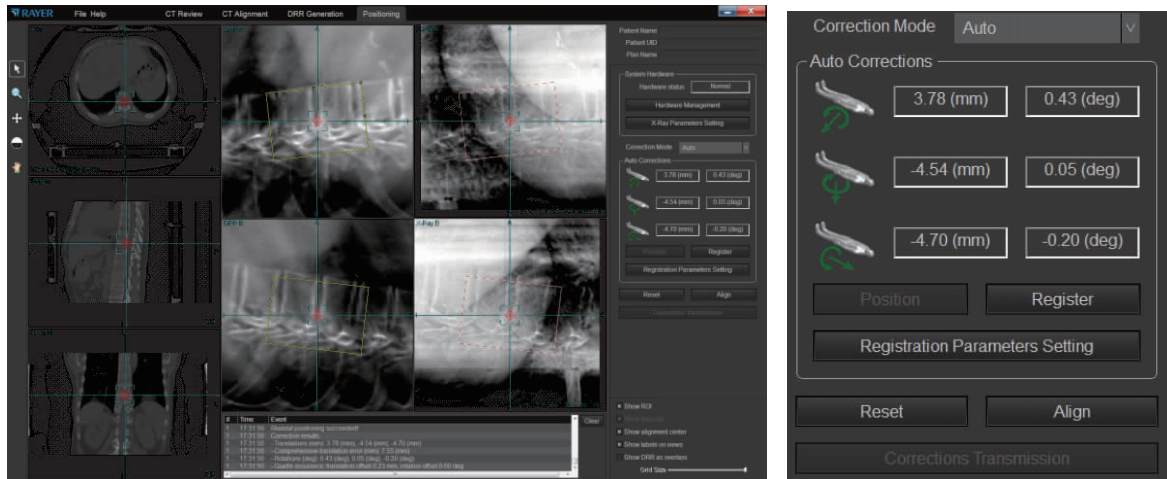


图 1 校正前初始摆位误差

Figure 1. Initial Setup Errors before Correction

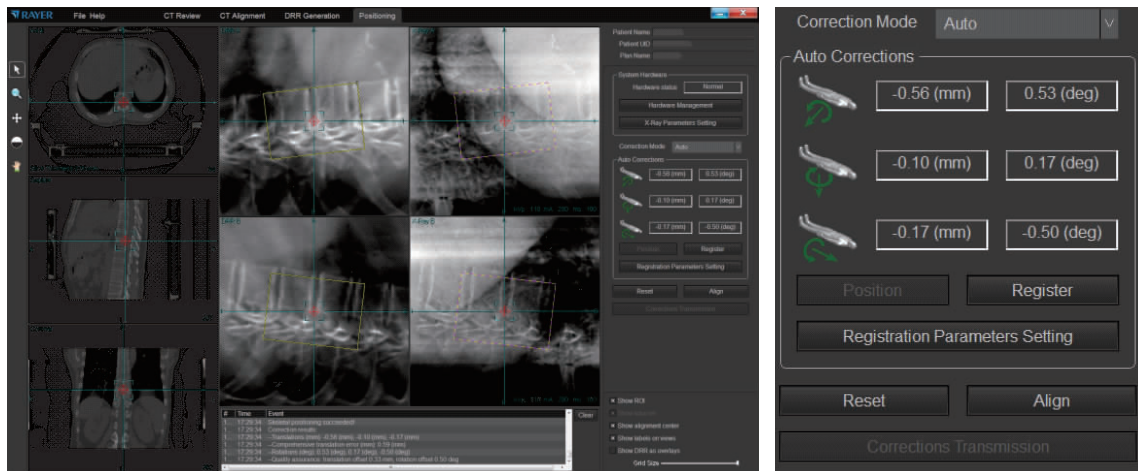


图 2 校正后剩余摆位误差

Figure 2. Residual Setup Errors after Correction

1.3 摆位误差数据采集

每次治疗前经体表定位后首次 IGPS 图像引导定位经图像配准计算获得在 X、Y、Z 三个方向上的校正前初始误差结果;经在线校正、验证后满足临床要求时 IGPS 计算所得的在 X、Y、Z 个方向上校正后剩余摆位误差。然后,计算校正前和校正后的总体摆位误差 (overall setup error, OSE) 即综合摆位误差,是三个方向摆位误差的综合,体现在三维坐标中,相对于靶点的实际偏离距离;按公式: $OSE = \sqrt{X^2 + Y^2 + Z^2}$ 计算其值^[14-15]。

1.4 统计方法

用 SPSS 20.0 版软件进行数据分析,计算所有患者校正前、后摆位误差的均值和标准差及制作散点图;校正前、后摆位误差组间比较,为配对设计研究,采用比较均值的配对样本 t 检验(当样本量 > 1000 时,执行 Bootstrap);针对校正前摆位误差、校

正后摆位误差分别进行影响因素单因素分析,为两样本均数比较,采用比较均值的独立样本 t 检验,检验水准 $P = 0.05$ 。

2 结果

2.1 图像引导定位情况

图像引导定位分次数头颈组为 146 次,胸部组为 1325 次,腹部组为 1367 次。

2.2 校正前、后摆位误差总体结果

211 例患者 2838 分次图像引导校正前、校正后摆位误差的统计结果见表 1,经图像引导校正后,在 3 个方向上的剩余摆位误差及总体误差明显减少,主要集中于 2mm 范围以内。

图 3 为在左、右方向上校正前、后摆位误差值的散点图分布情况,从中可以看出校正后摆位误差值集中于 2mm 范围以内;图 4 为在前、后方向上校正

前、后摆位误差值的散点图分布情况,从中可以看出校正后摆位误差值集中于 2mm 范围以内;图 5 为在头、尾方向上校正前、后摆位误差值的散点图分布情况,从中可以看出校正后摆位误差值集中于 2mm 范围以内;图 6 为三个方向上 OSE 的三维空间散点图分布情况,从中可以看出校正后综合偏离值较校正前明显减少。

表 1、图 3~6 数据显示,经图像引导定位后,摆位误差明显减小,其差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 1 校正前、校正后的摆位误差统计结果 (均值 $\pm$ 标准差)

Table 1. Setup Errors before and after Correction (Mean $\pm$ Standard Deviation)

Overall results	L/R (X) (mm)	A/P (Y) (mm)	C/C (Z) (mm)	OSE (mm)
Before correction	1.17 $\pm$ 4.75	0.02 $\pm$ 2.94	0.29 $\pm$ 4.34	6.24 $\pm$ 3.52
After correction	0.13 $\pm$ 0.93	-0.13 $\pm$ 0.67	-0.06 $\pm$ 0.51	1.07 $\pm$ 0.67
P	0.001	0.009	0.001	0.001

L/R (X): Left-right direction; A/P (Y): Anterior-posterior direction; C/C (Z): Cranial-caudal direction; OSE: Overall setup error.

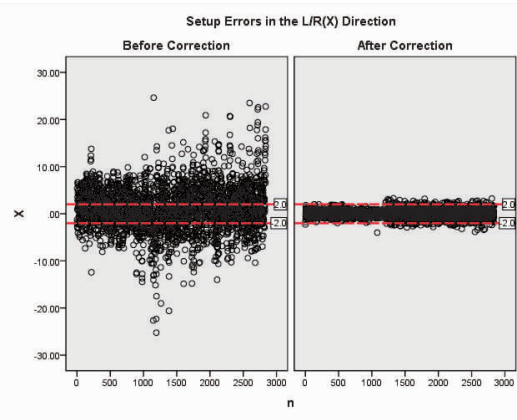


图 3 校正前、校正后 L/R(X) 方向摆位误差比较

Figure 3. Setup Errors in the L/R (X) Direction before and after Correction

Abbreviations as indicated in Table 1.

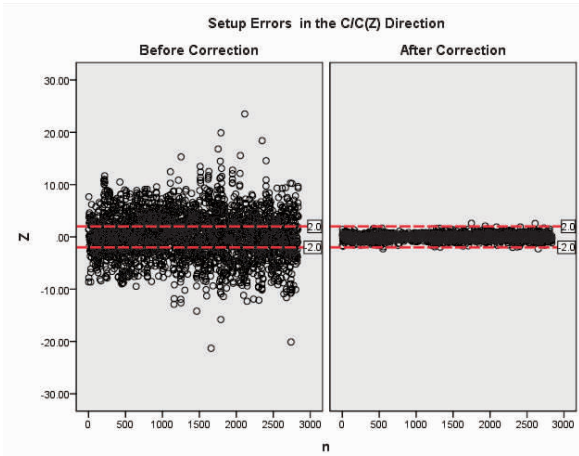


图 5 校正前、校正后 C/C(Z) 方向摆位误差比较

Figure 5. Setup Errors in the C/C (Z) Direction before and after Correction

Abbreviations as indicated in Table 1.

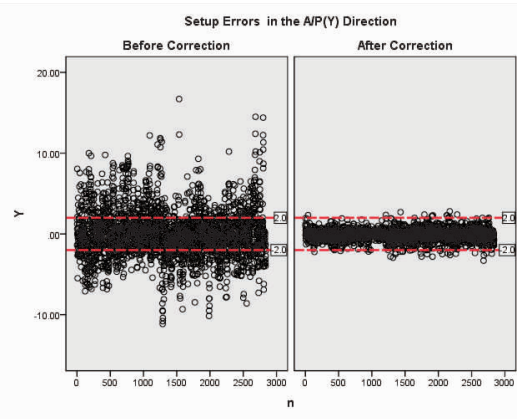


图 4 校正前、校正后 A/P(Y) 方向摆位误差比较

Figure 4. Setup Errors in the A/P (Y) Direction before and after Correction

Abbreviations as indicated in Table 1.

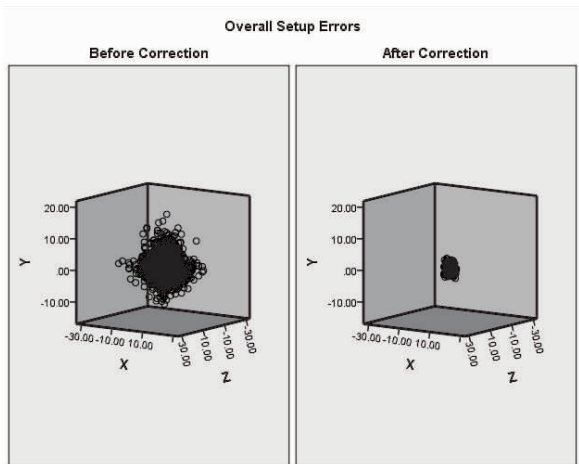


图 6 校正前、校正后的总体摆位误差比较

Figure 6. Overall Setup Errors before and after Correction

表 2 三组校正前、校正后的摆位误差统计结果 (均值 ± 标准差)

Table 2. Setup Errors before and after Correction in Three Groups (Mean ± Standard Deviation)

Variable		L/R (X) (mm)	A/P (Y) (mm)	C/C (Z) (mm)	OSE (mm)
Head and neck group	Before correction	0.88 ± 3.68	-0.78 ± 3.21	-0.21 ± 3.42	5.48 ± 2.60
	After correction	0.04 ± 0.89	-0.10 ± 0.64	-0.00 ± 0.52	1.05 ± 0.61
	P	0.008	0.011	0.462	<0.001
Chest group	Before correction	1.53 ± 4.28	0.05 ± 2.92	-0.20 ± 4.25	6.05 ± 3.27
	After correction	0.19 ± 0.97	-0.16 ± 0.72	-0.11 ± 0.58	1.18 ± 0.68
	P	0.001	0.009	0.395	0.001
Abdomen group	Before correction	0.86 ± 5.23	0.07 ± 2.91	0.82 ± 4.45	6.52 ± 3.81
	After correction	0.08 ± 0.89	-0.10 ± 0.63	-0.02 ± 0.42	0.97 ± 0.66
	P	0.001	0.031	0.001	0.001

Abbreviations as indicated in Table 1.

2.3 影响因素分析

本研究头颈组患者例数少,仅 10 例,而胸部组 100 例和腹部组 101 例,同时头颈组体位为仰卧位、双手放于体侧;因此,本研究拟分析胸部组及腹部组摆位误差的主要影响因素:治疗体位、双上肢位置。

2.3.1 治疗体位对校正前、后摆位误差的影响 (表 3) 在胸部组中,仰卧位的校正前摆位误差中在前后方向、头尾方向、OSE 上优于俯卧位 ($P < 0.01$),而在左右方向上其差异无统计学意义 ($P > 0.05$);

表 3 仰卧位与俯卧位校正前、校正后摆位误差比较 (均值 ± 标准差)

Table 3. Setup Errors before and after Correction in Supine and Prone Group (Mean ± Standard Deviation)

Variable			N	L/R (X) (mm)	A/P (Y) (mm)	C/C (Z) (mm)	OSE (mm)	
Chest group	Before correction	Supine group	841	1. 51 ± 4. 60	- 0. 38 ± 2. 19	0. 39 ± 3. 91	5. 73 ± 3. 30	
		Prone group	484	1. 57 ± 3. 67	0. 79 ± 3. 76	- 1. 24 ± 4. 60	6. 59 ± 3. 14	
		<i>t/t'</i>		- 0. 293 *	- 6. 252 *	6. 551 *	- 4. 657	
		<i>P</i>		0. 769	< 0. 001	< 0. 001	< 0. 001	
	After correction	Supine group	841	0. 17 ± 0. 85	- 0. 09 ± 0. 56	- 0. 09 ± 0. 52	1. 00 ± 0. 58	
		Prone group	484	0. 24 ± 1. 13	- 0. 29 ± 0. 92	- 0. 13 ± 0. 67	1. 49 ± 0. 72	
		<i>t/t'</i>		- 1. 295 *	4. 193 *	1. 026 *	- 12. 468 *	
		<i>P</i>		0. 196	< 0. 001	0. 305	< 0. 001	
	Abdomen group	Before correction	Supine group	978	1. 06 ± 5. 41	0. 08 ± 2. 43	1. 33 ± 4. 10	6. 33 ± 3. 85
			Prone group	389	0. 35 ± 4. 70	0. 06 ± 3. 87	- 0. 46 ± 5. 02	7. 00 ± 3. 67
			<i>t/t'</i>		2. 414 *	0. 090 *	6. 266 *	- 2. 948
			<i>P</i>		0. 016	0. 928	< 0. 001	0. 003
After correction		Supine group	978	0. 07 ± 0. 74	- 0. 04 ± 0. 46	- 0. 00 ± 0. 38	0. 80 ± 0. 53	
		Prone group	389	0. 12 ± 1. 18	- 0. 24 ± 0. 91	- 0. 09 ± 0. 51	1. 41 ± 0. 76	
		<i>t/t'</i>		0. 770 *	4. 263 *	3. 023 *	- 14. 633 *	
		<i>P</i>		0. 441	< 0. 001	0. 003	< 0. 001	

* Approximate t test was used for pairwise comparison among the groups with heterogeneity of variance, and t' was used to indicate the statistics in this case.

Abbreviations as indicated in Table 1.

仰卧位的校正后摆位误差在前后方向、OSE 上优于俯卧位 ($P < 0.01$),而在左右方向、头尾方向上其差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

在腹部组中,仰卧位的校正前摆位误差中在左右方向、头尾方向、OSE 上优于俯卧位 ($P < 0.05$),而在前后方向上其差异无统计学意义 ($P > 0.05$);仰卧位的校正后摆位误差在左右方向、头尾方向、OSE 上优于俯卧位 ($P < 0.01$),而在前后方向上其差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3.2 双上肢位置对校正前、后摆位误差的影响 (表 4) 在胸部组,双上肢置于头顶者的校正前摆位误差中在左右方向、前后方向上优于置于体侧者 ($P < 0.01$),而在头尾方向、OSE 上其差异无统计学意义 ($P > 0.05$);双上肢置于头顶者的校正后摆位误差在左右方向、头尾方向上优于置于体侧者 ($P < 0.05$),而在前后方向、OSE 上其差异无统计学意义

($P > 0.05$)。

在腹部组,双上肢置于头顶者的校正前摆位误差中在左右方向、头尾方向、OSE 上优于置于体侧者 ($P < 0.05$),而在前后方向上其差异无统计学意义 ($P > 0.05$);双上肢置于头顶者的校正后摆位误差在左右方向、前后方向、头尾方向、OSE 上与置于体侧者的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 4 双上肢两种固定位置校正前、校正后摆位误差比较 (均值 $\pm$ 标准差)

Table 4. Setup Errors before and after Correction with Two Methods to Fix Both Upper Limbs (Mean $\pm$ Standard Deviation)

Variable			N	L/R(X) (mm)	A/P(Y) (mm)	C/C(Z) (mm)	OSE (mm)
Chest group	Before correction	Overhead	1084	1.34 $\pm$ 4.15	0.24 $\pm$ 3.03	-0.29 $\pm$ 4.24	5.99 $\pm$ 3.23
		Beside body	241	2.38 $\pm$ 4.74	-0.80 $\pm$ 2.16	0.22 $\pm$ 4.24	6.30 $\pm$ 3.41
		t/t'		-3.134 *	6.225 *	-1.687	1.321
		P		0.002	<0.001	0.092	0.187
	After correction	Overhead	1084	0.21 $\pm$ 0.96	-0.19 $\pm$ 0.71	-0.13 $\pm$ 0.57	1.18 $\pm$ 0.68
		Beside body	241	0.10 $\pm$ 0.97	-0.07 $\pm$ 0.72	-0.00 $\pm$ 0.61	1.18 $\pm$ 0.66
		t/t'		1.593	-2.329	-3.078	0.008
		P		0.111	0.020	0.002	0.994
	Before correction	Overhead	1184	0.56 $\pm$ 4.91	0.08 $\pm$ 2.98	0.95 $\pm$ 4.38	6.35 $\pm$ 3.61
		Beside body	183	2.74 $\pm$ 6.66	0.05 $\pm$ 2.40	-0.03 $\pm$ 4.83	7.62 $\pm$ 4.75
		t/t'		-4.254 *	0.140 *	2.593 *	-3.469 *
		P		<0.001	0.889	0.010	0.001
Abdomen group	After correction	Overhead	1184	0.08 $\pm$ 0.88	-0.11 $\pm$ 0.63	-0.03 $\pm$ 0.42	0.97 $\pm$ 0.65
		Beside body	183	0.09 $\pm$ 0.93	-0.04 $\pm$ 0.63	-0.01 $\pm$ 0.44	0.98 $\pm$ 0.71
		t/t'		-0.127	-1.229	-1.051	-0.150
		P		0.899	0.219	0.294	0.881

* Approximate t test was used for pairwise comparison among the groups with heterogeneity of variance, and t' was used to indicate the statistics in this case.

Abbreviations as indicated in Table 1.

2.3.3 腹带对校正前、后摆位误差的影响 (表 5) 腹部组仰卧位患者中,部分患者为限制呼吸动度使用带刻度腹带。有腹带者的校正前摆位误差中在前后方向、头尾方向上劣于无腹带者 ($P < 0.05$),而在

左右方向、OSE 上其差异无统计学意义 ($P > 0.05$);有腹带者的校正后摆位误差在左右方向、前后方向、头尾方向、OSE 上与无腹带者有差异,但无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 5 腹带有无校正前、后摆位误差比较 (均值 $\pm$ 标准差)

Table 5. Setup Errors before and after Correction with and without Abdominal Belt (Mean $\pm$ Standard Deviation)

Variable		N	L/R (X) (mm)	A/P (Y) (mm)	C/C (Z) (mm)	OSE (mm)
Before correction	Without	713	1.05 ± 5.56	−0.07 ± 2.15	1.10 ± 4.01	6.21 ± 3.90
	With	265	1.08 ± 5.03	0.48 ± 3.04	1.97 ± 4.28	6.65 ± 3.70
	t/t′		−0.091	−2.691 *	2.980	1.577
	P		0.928	0.007	0.003	0.115
After correction	Without	713	0.07 ± 0.75	−0.05 ± 0.44	0.01 ± 0.38	0.80 ± 0.53
	With	265	0.06 ± 0.71	−0.02 ± 0.51	−0.02 ± 0.39	0.80 ± 0.53
	t/t′		0.209	−0.908	1.185	0.017
	P		0.835	0.364	0.236	0.986

* Approximate t test was used for pairwise comparison among the groups with heterogeneity of variance, and t' was used to indicate the statistics in this case.

Abbreviations as indicated in Table 1.

3 讨 论

本研究所采用的国产 IGPS 图像引导定位系统基于 X 射线立体平面成像技术,其原理^[13]与国际上使用的成熟 IGRT 技术(美国 Accuray 公司 CyberKnife、德国 Brainlab 公司 Exrac Trac)基本相同,通过两个 kV 级 X 射线投影图像和治疗计划的 CT 图像的二维-三维(2D-3D)图像配准,根据图像相似性测量原理^[16],计算患者摆位误差,在线校正、验证患者摆位,以实现患者精确定位。

本研究结果显示(表 1、图 3~6),211 例患者 2 838 分次摆位经图像引导定位系统校正后在左右方向、前后方向、头尾方向和总体的剩余摆位误差,均明显减少,差异有统计学意义($P < 0.01$),OSE 的均值由校正前的 6.24mm 减小至校正后的 1.07mm,减少 5mm 之多;在头颈组、胸部组、腹部组在 OSE 上校正前、后摆位误差均有明显减少,差异有统计学意义($P < 0.01$)。因此,通过图像引导定位系统在线定位、校正、验证,明显减少了体部伽玛刀的分次间摆位误差。

本研究部分患者病灶部位靠后,限于体部伽玛刀的自身机械限制,选择俯卧位。治疗体位对摆位误差的影响结果显示(表 3),不管胸部组还是腹部组,校正前、后摆位误差在 OSE 上,仰卧位优于俯卧位($P < 0.01$)。Mulliez 等^[17]报道 242 例乳腺癌患者全乳腺照射时摆位误差结果表明,体重指数与仰卧位在头脚方向的摆位误差相关,与俯卧位在前后方向、左右方向的摆位误差相关($P < 0.05$)。分析其原因可能为:1)俯卧位时胸腰椎体随呼吸动度相对于仰卧位动度更大;2)仰卧位患者的舒适度好于俯卧位,体位重复性更好;3)肥胖患者俯卧位腹部及胸部与负压袋接合时变形大等。因此,推荐患者尽可能选择仰卧位,更有利提高治疗精度。

本研究部分患者因医学原因(如:肩关节病变等)不能上举而选择双上肢置于体侧。双上肢固定位置对摆位误差的影响结果显示(表 4),胸部组校正前、后 OSE 上差异无统计学意义($P > 0.05$);而腹部组经图像引导定位后双上肢固定位置对 OSE 的影响也无统计学意义($P > 0.05$)。因此,图像引导定位系统的引入,有助于减少双上肢固定位置对 OSE 影响,有利于选择更好的舒适治疗体位,保证治疗精度。

由于体部伽玛刀自身治疗空间有限,无法采用 ABC 或呼吸门控、四维定位 CT 等^[18]方式减少呼吸

动度带来的靶区动度影响;结合体部伽玛刀自身特点及可行性,采用带刻度的腹带在腹部限制呼吸动度,这是否影响分次间摆位误差精度,一直是临床关注的热点问题。腹带对摆位误差的影响结果(表 5)显示,校正前摆位误差在前后方向和头尾方向上差异有统计学意义($P < 0.05$),但在校正前 OSE、校正后各个方向及 OSE 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。因此,图像引导定位系统的引入,可以减少腹带对摆位误差的影响。

本研究不足之处,在于尚未对图像配准点选择、不同部位曝光条件、DR 图像质量、不同治疗技师水平、不同 CT 扫描条件、DRR 图像质量、转角误差校正等进行研究,在以后将进一步开展相关研究。

总之,基于 kV 级 X 射线立体平面成像技术的图像引导定位系统,与体部伽玛刀组合使用,升级为图像引导体部伽玛刀,极大地提高了体部伽玛刀的摆位验证精度,满足 SBRT 治疗的临床要求。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

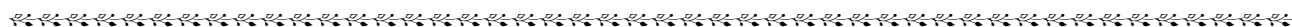
利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Ager BJ, Wells SM, Gruhl JD, et al. Stereotactic body radiotherapy versus percutaneous local tumor ablation for early-stage non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2019, 138 : 6-12.
- [2] Lin TA, Lin JS, Wagner T, et al. Stereotactic body radiation therapy in primary hepatocellular carcinoma: Current status and future directions[J]. J Gastrointest Oncol, 2018, 9(5) : 858-870.
- [3] Al-Shafa F, Arifin AJ, Rodrigues GB, et al. A review of ongoing trials of stereotactic ablative radiotherapy for oligometastatic cancers: Where will the evidence lead? [J]. Front Oncol, 2019, 9 : 543
- [4] Xia T, Li H, Sun Q, et al. Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable stage I/II non-small-cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(1) : 117-125.

- [5] Wu D, Zhu H, Tang H, et al. Clinical analysis of stereotactic body radiation therapy using extracranial gamma knife for patients with mainly bulky inoperable early stage non-small cell lung carcinoma[J]. Radiat Oncol, 2011, 6 : 84.
- [6] Kang J, Nie Q, Du R, et al. Stereotactic body radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. Mol Clin Oncol, 2014, 2(1) : 43-50.
- [7] Lu XJ, Dong J, Ji LJ, et al. Tolerability and efficacy of gamma knife radiosurgery on hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. Oncotarget, 2016, 7(3) : 3614-3622.
- [8] 夏廷毅, 孙庆选, 于涌, 等. 体部 γ -刀治疗 52 例胰腺癌的疗效分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2006, 12(2) : 86-88.
- [9] 郝睿, 祁会特, 李明, 等. 体部伽玛刀治疗肾上腺转移癌 24 例效果分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2014, 26(10) : 673-676.
- [10] 齐文杰, 康静波, 朱奇, 等. 图像引导体部伽玛刀治疗的临床应用效果[J]. 中国医药导报, 2015, 12(13) : 132-135.
- [11] 刘伟, 李建国, 康静波, 等. 图像引导放射治疗在体部伽玛刀治疗系统中的应用[J]. 医疗卫生装备, 2016, 37(12) : 95-97.
- [12] 毛凯, 王宗焯, 康静波. 图像引导多源 γ 射束立体定向放射治疗临床测试[J]. 转化医学杂志, 2016, 5(6) : 352-356.
- [13] 付东山, 黎维娟. 体部伽玛刀图像引导技术的发展[J]. 中国医疗设备, 2014, 29(10) : 4-8, 68.
- [14] Ho AK, Fu D, Cotrutz C, et al. A study of the accuracy of cyberKnife spinal radiosurgery using skeletal structures tracking[J]. Neurosurgery, 2007, 60(S1) : 147-156.
- [15] Fu D, Kuduvalli G. A fast, accurate, and automatic 2D-3D image registration for image-guided cranial radiosurgery[J]. Med Phys, 2008, 35(5) : 2180-2194.
- [16] Penney GP, Weese JA, Little JA, et al. A comparison of similarity measures for use in 2D-3D medical image registration[J]. IEEE Trans Med Imaging, 1998, 17(4) : 586-595.
- [17] Mulliez T, Gulyban A, Vercauteren T, et al. Setup accuracy for prone and supine whole breast irradiation[J]. Strahlenther Onkol, 2016, 192(4) : 254-259.
- [18] 刘穆平, 初磊, 邓煜, 等. 呼吸门控技术以及非均整模式应用于早期非小细胞肺癌小病灶立体定向放疗的优势[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(8) : 707-710.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

《肿瘤预防与治疗》文章荐读: 腔镜辅助下甲状腺切除术—— 从颈部小切口到体表无痕

近年来甲状腺癌发病率逐年增加, 在某些国家以及我国的部分地区已经成为女性最为常见的恶性肿瘤。根据 2018 年数据, 全球甲状腺癌发病率为 6.7/100 000, 我国每年新增病例达 19 万(194 232 例)。手术治疗是甲状腺癌主要的有效治疗手段, 传统甲状腺手术通过颈前切口暴露切除甲状腺, 不可避免地在颈部遗留可见的疤痕, 对有疤痕体质人群而言, 此疤痕会显得额外明显, 严重影响患者容貌外观及身心健康。自从 Gagner 1996 年完成了首例内镜辅助下甲状腺旁腺手术以后, 外科医生已经可以在腔镜辅助下在颈外远程多个部位入路完成甲状腺切除, 从而有效避免了颈部可见疤痕。该文作者结合个人在腔镜辅助下甲状腺切除的经验介绍几种常用的腔镜辅助甲状腺切除手段及入路, 同时分析其优劣势, 以期为甲状腺肿瘤外科的从业人员提供参考。

阅读该文请登录本刊网站 www.zlyfyzl.cn 或点击推荐文章链接: http://125.71.214.100:801/Jwk_zlyf/CN/abstract/abstract267.shtml 查看。

本刊编辑部

放射肿瘤学专题

• 放射治疗 •

对宫颈癌移位卵巢位点的初步研究^{*}胡明宗[△], 周本梅, 贾钰铭, 雷开键, 徐国洪

644000 四川 宜宾, 宜宾市第二人民医院 放疗科(胡明宗、周本梅、徐国洪), 肿瘤科(贾钰铭、雷开键)

[摘要] 目的: 初步探讨卵巢移位术的最佳移位点, 为卵巢在宫颈癌盆腔放疗中的防护提供更多的理论依据。方法: 在 Elekta Xio 计划系统中, 分别对仿真体模和宫颈癌患者模拟四野均等、四野非均等、前后两野对穿、左右两野对穿等照射, 评估各位点的吸收剂量。结果: 各位点的吸收剂量随着卵巢移位高度的增加而显著降低($P < 0.01$), 髂嵴上 3cm 层面各位点的吸收剂量为(2.94 ± 1.12) Gy, 略小于 3Gy($P > 0.05$), 髂嵴上 4.5cm 以上层面各位点的吸收剂量为(1.70 ± 0.22) Gy, 明显小于 3Gy($P < 0.01$)。并且两个高度层面的侧方位点的剂量均低于后方。结论: 对于接受盆腔盒式放疗的宫颈癌患者, 建议在允许范围内将卵巢至少移至髂嵴上 3~4.5cm 层面, 并固定于结肠旁沟靠近侧方的区域, 以此减少移位卵巢的吸收剂量。

[关键词] 宫颈癌; 卵巢移位术; 盆腔放疗; 吸收剂量

[中图分类号] R730.55; R737.33 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.01.005

引文格式: Hu MZ, Zhou BM, Jia YM, et al. Preliminary study on sites of transposed ovary in cervical cancer patients [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(1): 28-32. [胡明宗, 周本梅, 贾钰铭, 等. 对宫颈癌移位卵巢位点的初步研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(1): 28-32.]

Preliminary Study on Sites of Transposed Ovary in Cervical Cancer Patients

Hu Mingzong, Zhou Benmei, Jia Yuming, Lei Kaijian, Xu Guohong

Department of Radiotherapy, The Second People's Hospital of Yibin, Yibin 644000, Sichuan, China (Hu Mingzong, Zhou Benmei, Xu Guohong); Department of Oncology, The Second People's Hospital of Yibin, Yibin 644000, Sichuan, China (Jia Yuming, Lei Kaijian)

Corresponding author: Hu Mingzong, E-mail: 1402644097@qq.com

This study was supported by grants from Science and Technology Department of Yibin (NO. 2014SF019).

[Abstract] **Objective:** To initially explore the optimal transposed site of ovarian transposition, and provide more theoretical basis for ovarian protection in pelvic radiotherapy for cervical cancer. **Methods:** In the Elekta Xio treatment planning system, equal four-field irradiation, unequal four-field irradiation and two parallel opposed fields irradiation were simulated for humanoid phantoms and cervical cancer patients. The absorbed dose at each point was assessed. **Results:** As the height of ovarian movement increased, the dose in each site decreased significantly ($P < 0.01$). The absorbed dose of each point on the layer 3cm above the iliac crest was (2.94 ± 1.12) Gy, slightly less than 3Gy ($P > 0.05$), and the absorbed dose of each point on the layer 4.5cm above the iliac crest was (1.70 ± 0.22) Gy which was significantly less than 3Gy ($P < 0.01$). Simultaneously, the dose in side of the two layers was less than that in the rear of these two layers. **Conclusion:** For cervical cancer patients undergoing pelvic radiotherapy, it is recommended to transpose the ovary to at least 3-4.5 cm above the iliac crest and fix it to the area near the side of paracolic sillcus, thus reducing the transposed ovarian dose.

[Key words] Cervical cancer; Ovarian transposition; Pelvic radiotherapy; Absorbed dose

[收稿日期] 2019-08-29 [修回日期] 2019-12-29

[基金项目] * 宜宾市科技计划项目(编号:2014SF019)

[通讯作者] [△]胡明宗, E-mail: 1402644097@qq.com

宫颈癌是女性常见的一种盆腔恶性肿瘤, 而放射治疗是宫颈癌主要的治疗手段之一^[1-2]。由于卵巢对放射线极为敏感, 超过 6Gy 的吸收剂量即可引

发不可逆转的卵巢损害,进而导致卵巢功能的丧失^[3],故对于术后需要放疗和保留卵巢功能的宫颈癌患者,可利用卵巢移位术将卵巢移位至盆腔放射野之外,以避免因放疗而损害卵巢功能^[4-5]。目前常用的移位方法主要有卵巢上腹部移位术、结肠旁沟移位术、乳房下卵巢移位术和卵巢腹膜外移位术等,这种方法可有效减少卵巢在盆腔放疗中的受照剂量,避免该类患者提前进入绝经期。因此,对于年轻的宫颈癌患者,卵巢移位术是一种安全可行的保留卵巢功能的方法^[6-7]。

目前有关卵巢移位术的研究较多,但对卵巢移动的位置和高度没有统一的标准,各实验研究所得结果和结论也存在一定的差异^[7-8]。理论上卵巢移动的位置越高,距离放射野越远,卵巢功能保留得越好^[6]。在我院,通常将单侧或双侧的卵巢移位至结肠旁沟区域,这种移位方法具有操作简单、并发症较少等优势。因此,本文以我院常用的结肠旁沟移位术为基础,对宫颈癌移位卵巢的不同高度以及每一高度的不同位点进行研究,初步探讨了基于结肠旁沟移位术的卵巢最佳移位点,为移位术的改进提供更多的科学依据,从而更好地保留接受放射治疗的宫颈癌患者的卵巢功能。

1 资料与方法

1.1 一般资料

四川大学“成都仿真人体模型”(ICRU 48 Report 成都剂量体模),由四川省肿瘤医院物理室提供。在放疗计划系统中随机选取 20 例宫颈癌患者的 CT 图像,其靶区与仿真体模相似。

1.2 放疗设备及材料

Activion 东芝 16 排螺旋 CT 机、LX-40A 模拟定位机(日本东芝医疗公司)等放疗设备,Elekta Focallpro 医生工作站、Elekta Mosiaiq 网络传输系统、Elekta Xio 计划系统、Pacas 系统数据库(成都信通医疗)等软件系统,以及低温热塑板(由深圳市腾飞宇科技有限公司生产)等材料,以上均由宜宾市第二人民医院放疗科提供。

1.3 研究方法

运用低温热塑板,在仿真体模上制作一个盆腔热塑膜。在 CT 机上接受定位 CT 扫描(扫描层厚为 5mm),将扫描图像传至 Elekta Focal 医生工作站。接着对靶区和“移位卵巢”进行勾画,分别选择髂嵴下 1cm、髂嵴上 3cm 和髂嵴上 4.5cm 三个高度层面,以右侧结肠旁沟区域为研究部位,从椎旁 3cm

处依次往侧前方的结肠旁沟区域选定 5 个位点,分别表示为“a”、“b”、“c”、“d”、“e”,使其呈“C”字形排列,并且位点中心距皮缘 4cm,两两间隔 1cm(图 1)。以此模拟移位于靠近前方(“e”)、侧方(“c”“d”)和后方(“a”“b”)的卵巢。

在 Elekta Xio 计划系统中,分别对仿真体模制定四野均等给量(0.5Gy/F/野)、四野非均等给量(前后两野均为 0.58Gy/F,左右两野均为 0.42Gy/F)、前后两野对穿照射(1Gy/F)、左右两野对穿照射(1Gy/F)等四种放疗计划,依次命名为 plan1、plan2、plan3、plan4。各计划的处方剂量均设为 50Gy/25F,并在计划系统中读取和记录各位点的评估剂量。与此同时,在 20 例宫颈癌患者的 CT 图像上实施相同的研究方法,先后完成“移位卵巢”的勾画和放疗计划的制定,并对各位点的评估剂量进行记录。

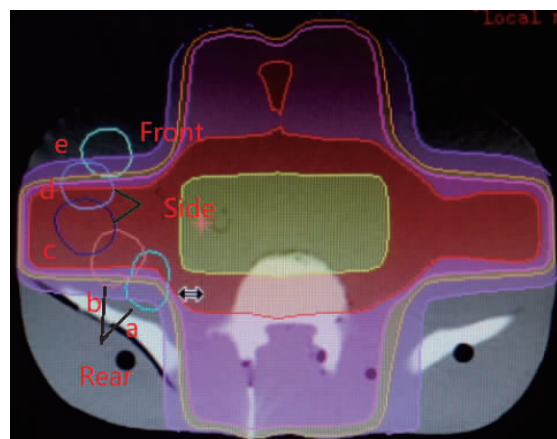


图 1 “移位卵巢”的勾画方式

Figure 1. Delineation of Transposed Ovaries

From the 3cm side of the cone to the lateral colonic sulcus area, 5 sites were selected in turn, which were respectively designated as ‘a’, ‘b’, ‘c’, ‘d’, and ‘e’ to make them ‘C’. The center of the sites are 4cm away from the skin margin, while guaranteeing the interval between two points is 1cm. This way to simulate ovaries that are located near the front (‘e’), side (‘c’, ‘d’) and rear (‘a’, ‘b’).

1.4 统计学分析

使用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{X} \pm S$)或中位数(四分位数) $M(Q)$ 表示。两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用单因素方差分析或 Kruskal-Wallis H 检验,多组间两两比较采用最小显著性差异性(least significant difference, LSD)检验或 Tamhane’s T2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 仿真体模和宫颈癌患者的比较

采用 Mann-Whitney U 检验方法对两组数据进行对比分析,结果表明宫颈癌患者的评估剂量 2.49 (24.81) Gy 与仿真体模的评估剂量 2.60 (22.51) Gy 的差异无统计学意义 ($P = 0.772, Z = -0.290$),由此可认为仿真体模和宫颈癌患者的评估剂量具有良好的 consistency。

2.2 不同照射方式对剂量的影响

采用 Tamhane's T2 检验方法,对比分析在同一高度层面上不同计划方式的评估剂量,结果表明在髂嵴下 1cm 和髂嵴上 3cm 的高度层面上,各计划之

表 1 各高度层面不同计划评估剂量的对比分析 ($\bar{X} \pm S$)

Table 1. Comparative Analysis of Assessed Doses for Different Plans at Various Levels ($\bar{X} \pm S$)

Level	Plan 1 (Gy)	Plan 2 (Gy)	Plan 3 (Gy)	Plan 4 (Gy)	F	P
1cm under the iliac crest	33.70 $\pm$ 6.56	30.30 $\pm$ 7.41	11.62 $\pm$ 12.57 ^{ab}	52.47 $\pm$ 7.13 ^{abc}	36.52	≤ 0.05
3cm above the iliac crest	2.87 $\pm$ 0.86	2.79 $\pm$ 0.75	2.34 $\pm$ 0.59	3.77 $\pm$ 1.62 ^{bc}	3.37	0.03
4.5cm above the iliac crest	1.70 $\pm$ 0.17	1.68 $\pm$ 0.18	1.63 $\pm$ 0.31	1.79 $\pm$ 0.21	0.87	0.47

^a: Compared with plan 1, $P < 0.05$; ^b: Compared with plan 2, $P < 0.05$; ^c: Compared with plan 3, $P < 0.05$.

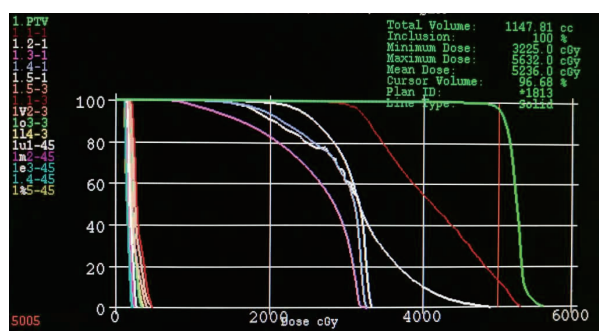


图 2 某宫颈癌患者在 plan1 中的 DVH 图

Figure 2. Dose Volume Histogram of A Cervical Cancer Patient in Plan 1

In the figure, 1-1, 2-1, 3-1, 4-1 and 5-1 respectively represent the dose distribution of 'a', 'b', 'c', 'd' and 'e' at the height of 1cm below the iliac crest; 1-3, 2-3, 3-3, 4-3 and 5-3 respectively represent the dose distribution of 'a', 'b', 'c', 'd' and 'e' at the height of 3cm above the iliac crest; 1-45, 2-45, 3-45, 4-45 and 5-45 respectively represent the dose distribution of 'a', 'b', 'c', 'd' and 'e' at the height of 4.5cm above the iliac crest; and PTV represents the dose distribution in the target area.

2.3 不同高度层面对剂量的影响

通过 Kruskal-Wallis 检验方法对比分析各高度层面的评估剂量可知,各组数据分布的差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 96.53, P < 0.01$)。使用 Mann-Whitney U 检验方法对其进行两两比较可知,各高度层面的剂量随着高度的增加而显著减小 ($P < 0.05$; 表 2)。同时对各高度层面的评估剂量与 3Gy

间的剂量差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),而在髂嵴上 4.5cm 层面的差异则无统计学意义 ($P > 0.05$)。并且 plan1 和 plan2 在各高度层面的剂量差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。同时在剂量体积直方图 (dose volume histogram, DVH) 中可知 (图 2), plan1、2、3、4 各计划的靶区体积分别为 (98.10 ± 1.42)%、(98.58 ± 0.78)%、(95.46 ± 1.65)% 和 (84.86 ± 0.38)%,即 plan1 和 plan2 可获得较高的靶区体积。由此认为使用盆腔盒式进行计划设计所得到的剂量分布具有较好的稳定性。

进行单样本 t 检验可知,髂嵴下 1cm 层面处位点的评估剂量 (32.02 ± 16.92) Gy 显著大于 3Gy ($P < 0.01$),髂嵴上 3cm 层面处位点的评估剂量 (2.94 ± 1.12) Gy 与 3Gy 差异无统计学意义 ($P = 0.74$),而髂嵴上 4.5cm 层面的评估剂量 (1.70 ± 0.22) Gy 则明显小于 3Gy ($P < 0.01$)。因此认为髂嵴上 3 ~ 4.5cm 为相对安全区域。

表 2 各高度层面评估剂量的对比分析

Table 2. Comparative Analysis of Assessed Doses at Various Levels

Group	χ^2	P
1cm under the iliac crest vs 3cm above the iliac crest	-6.90	≤ 0.05
1cm under the iliac crest vs 4.5cm above the iliac crest	-7.70	≤ 0.05
3cm above the iliac crest vs 4.5cm above the iliac crest	-7.12	≤ 0.05

2.4 移动部位对剂量的影响

由 2.3 可知,髂嵴下 1cm 层面处位点的评估剂量显著大于 3Gy ($P < 0.01$),故不能作为卵巢移动的部位。采用 LSD 检验方法,对比分析髂嵴上 3cm 和髂嵴上 4.5cm 两个高度层面不同照射方式下各移动部位之间的差异可知,在髂嵴上 4.5cm 层面, plan1 和 plan2 的侧方和前方剂量均明显小于后方剂量 ($P < 0.01$)。但考虑到解剖位置的关系,通常不提倡将卵巢移位至前方,因此认为侧方更适合作为卵巢移动的部位 (表 3)。

表 3 髂嵴上 3cm 和髂嵴上 4.5cm 处各移动部位的评估剂量 ($\bar{X} \pm S$)Table 3. Assessed Doses of Different Moving Parts at 3cm and 4.5cm above the Iliac Crest ($\bar{X} \pm S$)

Level	Plan	Rear (Gy)	Front (Gy)	Side (Gy)
3cm above the iliac crest	Plan 1	3.57 ± 1.00	2.57 ± 0.28	2.33 ± 0.64
	Plan 2	3.45 ± 0.75	2.44 ± 0.17	2.31 ± 0.01
	Plan 3	2.81 ± 0.61	1.73 ± 0.45	2.17 ± 0.31
	Plan 4	4.56 ± 2.26	4.29 ± 0.23	2.72 ± 0.11
4.5cm above the iliac crest	Plan 1	1.87 ± 0.01	1.50 ± 0.04 ^a	1.64 ± 0.05 ^{ab}
	Plan 2	1.86 ± 0.06	1.46 ± 0.07 ^a	1.63 ± 0.02 ^a
	Plan 3	1.85 ± 0.33	1.29 ± 0.26	1.58 ± 0.17
	Plan 4	1.89 ± 0.29	1.75 ± 0.15	1.71 ± 0.25

^a: Compared with rear, $P < 0.05$; ^b: Compared with front, $P < 0.05$.

3 讨论

近年来,宫颈癌患者呈现逐渐年轻化的趋势^[9-11]。放射治疗是宫颈癌患者的主要治疗手段,但尚存在诱发卵巢功能衰竭的风险^[12]。虽然胚胎冷冻、卵母细胞冷冻等辅助生殖技术能够在一定程度上保护生育功能,但其适用人群局限、耗时长、费用高、安全性和可靠性未知,目前尚未得到广泛应用^[13-14]。而卵巢移位术可有效降低卵巢对放射线的吸收,尽可能地避免放疗引起的卵巢损伤,改善患者的围绝经期症状,提高患者的生活质量^[15-17]。临床上对卵巢移动的部位没有统一的标准,包括同侧乳房、侧腹上部和结肠旁沟等区域。如 Yamamoto 等^[18]对结肠旁沟、侧腹区域两个移位点进行了研究,结果表明两者在 5 年内可保留卵巢功能的比例分别为 89.5%、72.7%,并且前者的稳定性较好、并发症较少。通过大量的实验研究证实,结肠旁沟可作为首选的移位点,能较好地保留卵巢功能^[19]。

卵巢的吸收剂量与射野大小、距离射野边缘的长度、楔形板以及防护措施的使用等因素有关,其中卵巢与放射野边缘的距离即卵巢移位点的选择是卵巢受照剂量的主要决定因素^[20]。Hwang 等^[6]将宫颈癌患者的卵巢移位至结肠旁沟,通过 ROC 曲线得到层面高度的最佳临界值为髂嵴上 1.5cm; Soda 等^[4]通过实验研究认为在制定盆腔放疗计划时,应给予双侧卵巢大于 2cm 的安全界限,从而对卵巢进行有效保护。已有研究表明,卵巢的吸收剂量达到 3Gy 即可诱发绝经期症状。若能将其限制在 3Gy 以内,便可使近 90% 的宫颈癌患者避免发生卵巢不可逆的功能损伤^[8]。因此本实验将 3Gy 作为阈值展开讨论,超过该剂量即可认为存在卵巢衰竭的风险。由于卵巢功能与患者年龄、治疗手段、随访时间等因

素有关^[7],故本文以徐茜^[21]的实验研究为基础,首先在仿真体模上进行初步研究,以此排除上述因素的干扰。同时增加宫颈癌患者的病例数量,深入分析不同卵巢移位高度层面、不同移位点、不同计划等因素对移位卵巢的影响。

实验证实,在宫颈癌放疗中,使用盆腔盒式四野照射可得到较高的靶区体积,此时卵巢的吸收剂量随着移位高度的增加而显著减少,其中髂嵴上 3cm 层面处位点的吸收剂量略小于 3Gy,而髂嵴上 4.5cm 以上层面位点的吸收剂量则明显小于 3Gy,并且完全避开了高剂量区域。故认为髂嵴上 3 ~ 4.5cm 是相对安全区域,可较好地避免移位卵巢发生功能衰竭;在研究不同位点的剂量分布时,由于人体解剖的局限,通常不将卵巢移位至靠前的部位,故本文仅讨论侧方和后方的剂量关系。在各个高度层面上,靠近结肠旁沟侧方的剂量均低于后方,故建议将卵巢移位于结肠旁沟内靠近侧方的区域。同时尽量选择盆腔盒式四野照射,以此减少移位卵巢在放疗中的吸收剂量。

综上,对于接受放疗的宫颈癌患者,建议放疗前在允许范围内将单侧或双侧卵巢尽量上移,至少移位于髂嵴上 3 ~ 4.5cm,并将其固定于结肠旁沟内靠近侧方的区域。与此同时,在制定放疗计划时,需根据宫颈癌患者移位卵巢的具体位置,尽量采用盆腔盒式四野照射方式,适当调整各射野的剂量,最大程度减少移位卵巢在盆腔放疗中的吸收剂量。从而有效地保护宫颈癌患者的卵巢功能,改善其生存质量。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:本文全部作者均认同文章无相关利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Du Z, Qu H. The relationship between ovarian function and ovarian limited dose in radiotherapy postoperation of ovarian transposition in young patients with cervical cancer[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(3): 508-515.
- [2] 邓艳丽, 钟帮英, 黄相艳. 放疗前微创卵巢移位术在年轻中晚期宫颈癌患者中的应用[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(5): 747-750.
- [3] Pahisa J, Martínez-Román S, Martínez-Zamora MA, et al. Laparoscopic ovarian transposition in patients with early cervical cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(3): 584-589.
- [4] Soda I, Ishiyama H, Ono S, et al. Assessment of transposed ovarian movement; how much of a safety margin should be added during pelvic radiotherapy? [J]. *J Radiat Res*, 2015, 56(2): 354-359.
- [5] 夏文香. 宫颈癌根治术卵巢移位后放疗对卵巢内分泌功能的影响[J]. *实用妇科内分泌杂志(电子版)*, 2016, 3(3): 124-125.
- [6] Hwang JH, Yoo HJ, Park SH, et al. Association between the location of transposed ovary and ovarian function in patients with uterine cervical cancer treated with (postoperative or primary) pelvic radiotherapy[J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(6): 1387-1393.
- [7] Mossa B, Schimberni M, Di Benedetto L, et al. Ovarian transposition in young women and fertility sparing[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(18): 3418-3425.
- [8] Gubbala K, Laios A, Gallos I, et al. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis[J]. *J Ovarian Res*, 2014, 7(1): 69.
- [9] 张晓敏, 李静. 腹膜外卵巢移位术与改良卵巢移位术对宫颈癌患者卵巢功能的影响[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2017, 24(7): 844-847.
- [10] 徐锦慧. 放疗治疗对宫颈癌卵巢移位术后卵巢功能及内分泌功能的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(32): 3584-3586.
- [11] 张露, 龚文, 谭榜宪. 宫颈癌根治性放疗方案的优化研究进展[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2018, 31(5): 358-363.
- [12] 黄宇璐, 郭梓耘, 马宇毅, 等. 影响年轻宫颈癌患者放疗后卵巢功能相关性因素分析[J]. *国际妇产科学杂志*, 2017, 44(5): 508-511.
- [13] Moawad NS, Santamaria E, Rhoton-Vlasak A, et al. Laparoscopic ovarian transposition before pelvic cancer treatment; Ovarian function and fertility preservation[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2017, 24(1): 28-35.
- [14] Flyckt R, Falcone T. Fertility preservation in the female cancer patient[M]. Berlin: Springer International Publishing, 2016.
- [15] 张冰雅, 王铁君, 刘忠山, 等. 放疗治疗对宫颈癌卵巢移位术后卵巢功能及卵巢内分泌功能的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(8): 1754-1755.
- [16] Santamaria E, Rhoton-Vlasak A, Lightsey JL, et al. Laparoscopic bilateral ovarian transposition in a patient with stage 3 rectal adenocarcinoma: Case report and literature review [J]. *J Gynecol Surg*, 2017, 33(3): 117-121.
- [17] 翟振波, 张秀珍, 王平, 等. 腹腔镜卵巢移位对年轻中晚期宫颈癌患者同步放化疗后卵巢功能的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(4): 587-590.
- [18] Yamamoto R, Okamoto K, Yukiharu T, et al. A study of risk factors for ovarian metastases in stage IB-III B cervical carcinoma and analysis of ovarian function after a transposition[J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 82(2): 312-316.
- [19] Shou H, Chen Y, Chen Z, et al. Laparoscopic ovarian transposition in young women with cervical squamous cell carcinoma treated by primary pelvic irradiation[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2015, 36(1): 25-29.
- [20] von Wolff M, Germeyer A, Liebenthron J, et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part II: Fertility preservation techniques[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(5): 257-267.
- [21] 徐茜. 宫颈癌移位卵巢的位点选择及其放疗防护的研究[D]. 南充: 川北医学院, 2014.

放射肿瘤学专题

• 放射技术 •

统计学不确定度对非小细胞肺癌 SBRT 计划的影响*

王璐, 张双俊, 张肖肖, 房保栓, 陈利, 李旭刚, 张献波, 邱刚[△]

114000 辽宁 鞍山, 鞍山市肿瘤医院 放疗科 (王璐、张肖肖、陈利、李旭刚); 050051 石家庄, 河北省人民医院 医疗设备科 (张双俊), 肿瘤二科 (房保栓、张献波、邱刚)

[摘要] 目的: 研究不同统计学不确定度 (statistical uncertainty, SU) 在 X 射线体素蒙特卡洛算法 (X-Ray Voxel Monte Carlo, XVMC) 下, 对于肺癌立体定向放射治疗计划 (stereotactic body radiotherapy, SBRT) 的结果影响。方法: 使用医科达 Monaco 5.11 临床计划设计系统, 在同台加速器实施, 采用相同的计划函数配置条件和参数设置要求的情况下, 分别采用每个计划 0.5%、1%、3%、5% 的 SU 值对肺癌 SBRT 病例进行计划设计, 并对计划数据结果、剂量分布及 XVMC 算法中的特征数据进行统计分析。结果: SU 值在 0.5% ~ 5% 的变化中, PTV_{D95%} 和 PTV_{DMAX} 逐步提高 ($P < 0.05$), SU1% ~ 3% 组间差异最大; 危及器官受量以及靶区均匀性指数 (conformity index, CI) 受到影响较小 ($P > 0.05$); XVMC 剂量计算时间 (estimated total delivery time, ETT) SU 0.5% ~ 1% 差异最大 300s 以上, SU3% ~ 5% 无差异; 粒子历史压缩模拟次数 (history density, HD) SU0.5% ~ 1% 差异最大为 199.4, SU3% ~ 5% 无差异; 整体计划不确定度 (dose uncertainty for the entire calculation, DUEC) 极值差异 -1.18; 受到 SU 值提高的影响, 剂量计算时长增加, 参与模拟粒子密度降低, 整体计划不确定度增加。不同 SU 值对于计划验证通过率和等中心点剂量影响不明显 ($P > 0.05$), 但随 SU 值增大有降低趋势; 110% 以上剂量分布各组间差异明显, SU0.5% 计划中分布体积最小。结论: 对于肺癌 SBRT 计划, 由于其单次剂量较高 (一般单次处方剂量在 5Gy 以上) 的特点, 在可接受的时间成本下, 应保证更高的计划验证通过率, 本研究推荐在肺癌 SBRT 计划中使用 0.5%, 最大不超过 1% 的 SU 值。

[关键词] 统计学不确定度; X 射线体素蒙特卡洛算法; 肺癌; 立体定向放射治疗计划**[中图分类号]** R734.2; R815.2 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.01.006

引文格式: Wang L, Zhang SJ, Zhang XX, et al. Impact of statistical uncertainty on stereotactic body radiation therapy plan for non-small cell lung cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(1): 33-40. [王璐, 张双俊, 张肖肖, 等. 统计学不确定度对非小细胞肺癌 SBRT 计划的影响[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(1): 33-40.]

Impact of Statistical Uncertainty on Stereotactic Body Radiation Therapy Plan for Non-Small Cell Lung Cancer

Wang Lu, Zhang Shuangjun, Zhang Xiaoxiao, Fang Baoshuan, Chen Li, Li Xugang, Zhang Xianbo, Qiu Gang
Department of Radiotherapy, Anshan Cancer Hospital, Anshan 114000, Liaoning, China (Wang Lu, Zhang Xiaoxiao, Chen Li, Li Xugang); Department of Medical Equipment, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China (Zhang Shuangjun); Second Department of Oncology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China (Fang Baoshuan, Zhang Xianbo, Qiu Gang)

Corresponding author: Qiu Gang, E-mail: hbqiugang@163.com

This study was supported by grants from Health Commission of Hebei Province (NO. 20180020).

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of different statistical uncertainty (SU) values on stereotactic body radiation therapy (SBRT) plan for non-small cell lung cancer according to X-ray Voxel Monte Carlo. **Methods:** With the same plan-

ning function configuration conditions and parameter settings, the Elekta Monaco 5.11 treatment planning system (MONACO TPS) was employed for SBRT planning for central NSCLC cases, using SU values of 0.5%, 1%, 3% and 5%, respectively. The treatment plans were delivered by the same

[收稿日期] 2019-07-11 **[修回日期]** 2019-12-17**[基金项目]** *2018 年度河北省医学科学研究重点课题 (编号: 20180020)**[通讯作者]** [△] 邱刚, E-mail: hbqiugang@163.com

accelerator. **Results:** As the values of SU changed from 0.5% to 5%, 95% of planning target volume ($PTV_{D95\%}$) and maximum dose of PTV (PTV_{Dmax}) increased gradually ($P < 0.05$); and when the values of SU ranged from 1% to 3%, the difference among groups was the greatest. The dose to the organs at risk and the conformity index of the target region were slightly affected ($P > 0.05$). When the values of SU ranged from 0.5% to 1%, the maximum difference of history density and estimated total delivery time between groups were 199.4 and greater than 300s, respectively. And no obvious difference was observed in SU when the degree was between 3% and 5%. Difference in extreme values of dose uncertainty for the entire calculation (DUEC) was -1.18. As the values of SU rose, dose calculation time increased, particle density decreased, and uncertainty of the treatment program increased. SU values showed no significant effect on dosimetric verification passing rate and isocenter dose ($P > 0.05$), but a downward trend with the increasement of SU values. Difference in dose distribution among groups was significant when the dose was higher than 110%, and the corresponding volume was the smallest when SU was 0.5%. **Conclusion:** Because the single dose prescribed in the SBRT program for lung cancer was more than 5Gy, a higher pass rate of dosimetric verification results was needed if time is permitted. This study recommends the SU value of 0.5% (with a maximum of no more than 1%) in the SBRT program for lung cancer.

[Key words] Statistical uncertainty; X-Ray Voxel Monte Carlo; Lung cancer; Stereotactic body radiation therapy

在现有的商业剂量计算算法中, Monaco5.11 的 X 射线体素蒙特卡罗算法 (X-Ray Voxel Monte Carlo, XVMC) 被认为是最可能接近真实剂量的计算算法^[1-3]。虽然 XVMC 计算算法被公认为治疗规划中最精确的剂量计算算法^[4], 但在使用粒子历史压缩算法下的剂量优化过程中, 对于单位体素下粒子能量、方向和位置的变化, 以及累积次级粒子输运统计中, 仍存在不确定性。Monaco TPS 对于不确定性 (SU) 采用了可选择的参数设计, 不同的 SU 值选择决定了不同的剂量计算精确性。肺癌立体定向放射治疗是目前早期非小细胞肺癌根治性治疗的主要放射治疗手段, 由于其具有治疗分次少、单次剂量大、肿瘤体积相对小的特点, 所以剂量的精确性是必须考虑的主要因素之一^[5]。

1 材料与方法

1.1 资料

选取左肺中央型非小细胞型肺癌 T1-2N0 患者 16 例 (T1 患者 11 例, T2 患者 5 例), 肿瘤直径 3 ~ 5cm, 病例无远处转移证据, 符合根治性治疗标准, 无既往放射治疗史, 经过 2 ~ 3 天呼吸训练可配合 4DCT 扫描, 进行入组研究。使用 GE Discovery RT590 大孔径 CT 进行 4DCT 扫描, 自由呼吸状态下自胸廓入口至肺底进行轴向电影扫描即“出束 - 步进 - 出束”的技术进行连续多幅不同时相 CT 扫描, CT 旋转时间为 0.8 秒, 轴向厚度为 2.5mm, 电压 120kV, 电流 350mAs。患者体表纵向自胸骨柄位贴合 5cm 铅丝, 监控以正弦波形为表达的患者呼吸状态, 每 10% 为 1 个时相 (0 ~ 90%), 应用呼吸时相融合控制技术将 10 个时相重建后得到最大密度投影图像 (MIP) 和平均密度投影图像 (AIP)^[6]。所有图

像上传至 ELEKTA Monaco 5.11 计划系统, 由具有 5 年以上工作经验的放疗科医师依据 ICRU62 号报告进行靶区勾画, 并由工作经验 10 年以上的放疗科主任医师进行勾画复核。病例使用双全弧容积调强 (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT) 6MV 光子能量治疗方案, 网格 (Grid Spacing): 2mm; 光栅钨门位置控制 (Beam Margin): 5mm; 最大控制点数量 (Max. #Control Points Per Arc): 100; 最小子野面积 (Min. Segment Width): 6mm; 剂量沉积计算采用基于介质方式 (Calculate Dose Deposition to Medium); 计划中心选取 PTV 体积中心并进行临近取整, 统计学不确定度 (Per Calculation Statistical Uncertainty %, SU) 值分别选取 0.5%、1%、3%、5% 进行计划设计。计划设计采用瑞典医科达公司 Monaco5.11 临床计划设计系统; 服务器为惠普 Z820, 内存 128G, 挂载 GPU 为 NVIDIA TESLA C2075; 实施加速器采用瑞典医科达公司 Synergy 临床直线加速器, 光栅采用医科达 MLCi2 (40 对叶片)。患者治疗过程中应用医科达主动呼吸控制系统 (Active Breathing Coordinator, ABC) 通过患者呼吸排气量对靶区进行主动控制, 配合 4D-CBCT 进行时影跟踪, 加速器通过呼吸门控系统对脱靶情况进行主动干预。

1.2 计划要求

单次剂量 10Gy, 分 5 次隔日治疗, 总剂量 50Gy。危及器官参考 RTOG0813 号报告进行剂量约束, 脊髓 (Spinal Cord) $0.25cc < 22.5Gy$; 皮肤 (Body) $10cc < 30Gy$; 全肺 (Lung) $1500cc < 12.5Gy$, $1000cc < 13.5Gy$; 大血管 (Great vessels)、胸壁 (Chest wall) $< 47Gy$; 心脏 (Heart) $15cc < 32Gy$, $PTV_{D95\%} \geq 50Gy$ 。在此剂量要求下, 保证除 SU 值外计划函数配置条件均未发生变化的情况下进行计划

优化。计划验证方式:采用 PTW1500 矩阵配合 Octavius 4D 模体进行计划结果验证,伽马分析指数:3% ~ 3mm, 3% ~ 2mm;等中心点剂量采用 PTW 0.6cc 30013 指型电离室在等效固体水(PTW、密度 1.045g/cm³ 30cm × 30cm × 30cm)进中行剂量测量。

1.3 数据统计分析方法:

计划均匀性指数(conformity index, CI):PTV 接受 100% 处方剂量照射体积($V_{PTV}^{D100\%}$)比 PTV 体积(V_{PTV})^[8]。

$$CI = \frac{V_{PTV}^{D100\%}}{V_{PTV}}$$

剂量统计:PTV_{D95%} 剂量以及危及器官剂量通过 DVH Statistics 读取, Bin Width: 1mm, DVH Resolution: 0.01Gy。

XVMC 优化时间统计:XVMC 剂量计算时间、粒

表 1 不同 SU 值对计划结果的影响($\bar{X} \pm S$)

Table 1. Influence of Different Statistical Uncertainty(SU) Values on the Plan Result($\bar{X} \pm S$)

Variable	SU0.5%	SU1%	SU3%	SU5%	J	P
PTV _{D95%} (Gy)	50.122 ± 0.572	50.354 ± 0.583	50.698 ± 0.579	50.838 ± 0.592	6.022	<0.001
PTV _{Dmax} (Gy)	71.220 ± 1.896	75.525 ± 1.977	79.082 ± 1.932	83.228 ± 1.903	7.371	<0.001
Lung D _{1500cc} (Gy)	4.502 ± 0.552	4.535 ± 0.563	4.688 ± 0.518	4.752 ± 0.548	0.612	0.722
Lung D _{1000cc} (Gy)	6.352 ± 8.489	6.455 ± 8.532	6.436 ± 8.632	6.485 ± 8.321	0.711	0.526
Spinal Cord D _{0.25cc} (Gy)	13.487 ± 8.423	13.552 ± 8.963	13.741 ± 8.326	13.682 ± 8.456	0.702	0.635
Stomach D _{0.03cc} (Gy)	24.652 ± 0.362	25.025 ± 0.341	25.233 ± 0.339	24.982 ± 0.351	1.451	0.369
Great Vessel D _{0.03cc} (Gy)	23.230 ± 0.342	23.244 ± 0.372	24.082 ± 0.365	24.135 ± 0.311	0.677	0.674
Heart D _{15cc} (Gy)	14.205 ± 0.228	14.256 ± 0.242	14.147 ± 0.239	14.338 ± 0.226	1.872	0.364
Chest Wall D _{0.03cc} (Gy)	23.602 ± 0.711	23.711 ± 0.725	24.025 ± 0.736	24.221 ± 0.719	0.754	0.567
Body D _{10cc} (Gy)	18.001 ± 0.916	18.203 ± 0.926	18.352 ± 0.935	18.401 ± 0.928	1.606	0.362
CI(%)	0.995 ± 0.102	1.011 ± 0.113	1.033 ± 0.097	1.029 ± 0.098	0.822	0.732

PTVD_{95%} is the lowest dose achieved by 95% volume of PTV structure, PTVD_{max} is the dose at the maximum dose point in PTV structure, D_{VCC} is the maximum dose received by the organ at the labeled volume, Conformity index(CI) is the planned uniformity index.

64 例计划结果的统计中,PTV_{D95%} 及 PTV_{Dmax} 随 SU 值的增大变化趋势明显,曲线随 SU 值增大保持走高趋势,其中 SU1% ~ 3% 的组间结果差异相对 SU0.5% ~ 1% 和 SU3% ~ 5% 组间的变化幅度更为突出,见图 1。而危及器官受量虽然均有不同程度的变化,但结果均不具有统计学意义 $P > 0.05$ (表 1)。

2.2 MONACO TPS 计划特征参数统计

通过 MONACO TPS Optimization Console 控制台窗口读取 XVMC 剂量计算时间、粒子历史压缩模拟

子历史压缩模拟次数、整体计划不确定度、子野数量、空气跳数通过 Monaco 计划系统 Optimization Console 控制台窗口读取。

数据通过 SPSS 22.0 软件进行分析,采用 Jonckheere-Terpstra 检验方法进行非参数方差统计分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SU 值对结果的影响

通过 MC TPS DVH Statistics 功能读取除 SU 值变化(0.5%~5%),其他参数条件相同的 16 组 64 例计划靶区和正常组织剂量结果数据,手动创建 D_{100%} 剂量结构统计 $V_{PTV}^{D100\%}$ 体积,用于 CI 计算(表 1)。

等参数结果见表 2。

在 XVMC 优化特征参数的提取统计中,剂量计算时长、粒子历史压缩模拟次数、和整体计划不确定度均有显著差异。其中剂量计算时长和粒子历史压缩模拟次数在 SU0.5% ~ 1% 之间的结果差异最为明显,在 SU3% ~ 5% 之间无差异;整体计划不确定度在 SU1% ~ 3% 组间差异明显, SU3% ~ 5% 组间差异很小;计划整体子野数量及 MU 数无明显差异(图 1 ~ 2)。

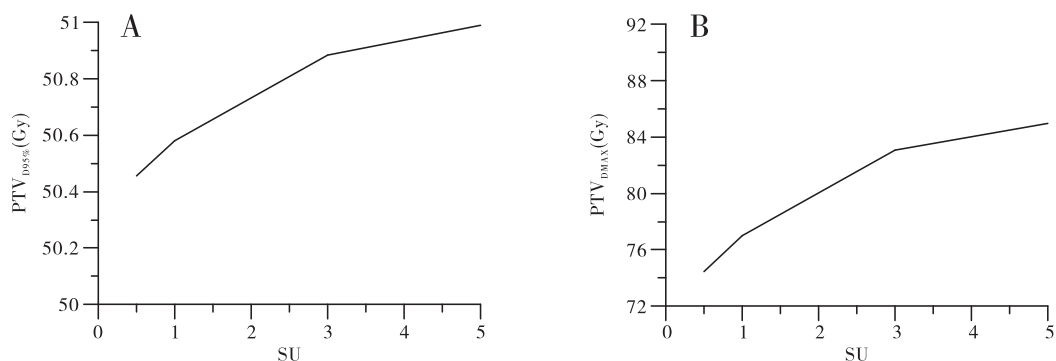
图 1 PTV_{D95%} 和 PTV_{Dmax} 随 SU 值变化趋势图

Figure 1. Trend of PTV D95% and PTV Dmax Varied with SU Values

Abbreviations as indicated in Table 1.

表 2 不同 SU 值对于 XVMC 优化计算的影响统计 ($\bar{X} \pm S$)Table 2. Influence Statistics of Different Statistical Uncertainty (SU) Values on Optimization Calculation ($\bar{X} \pm S$)

Variable	SU 0.5%	SU 1%	SU 3%	SU 5%	J	P
ETDT (s)	586.32 ± 98.25	259.65 ± 75.36	152.36 ± 54.17	152.33 ± 54.11	-8.94	<0.05
HD	259.61	60.21	18.28	18.28	-9.61	<0.05
DUEC (%)	0.46 ± 0.07	0.88 ± 0.06	1.63 ± 0.03	1.64 ± 0.03	2.494	<0.05
#Segment	193 ± 12	208 ± 9	181 ± 17	176 ± 23	-1.43	0.752
#MU	2 782.36 ± 113.65	2 800.34 ± 108.97	2 865.61 ± 125.36	2 851.19 ± 114.71	-1.23	0.887

Estimated total delivery time (ETDT) indicates X-Ray Voxel Monte Carlo (XVMC) dose calculation time; History density (HD) indicates particle history compression simulation times; Dose uncertainty for the entire calculation (DUEC) indicates overall plan uncertainty; #Segment indicates the subfield number; #MU indicates the air hop number.

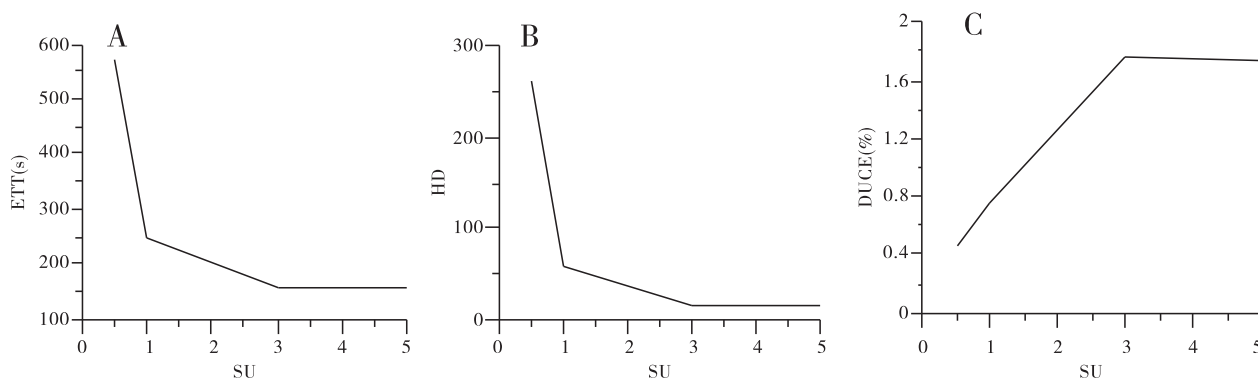


图 2 XVMC 特征参数随 SU 值变化趋势图

Figure 2. Trend of Characteristic Parameters for XVMC Changing with SU Value

ETT represents dose calculation time for XVMC, HD represents for particle history compression simulation times and DUEC represents overall plan uncertainty.

2.3 绝对剂量验证比对

实际角度的相对剂量验证及等中心点的绝对剂量验证比对(表3)。

64 例计划在 ELEKTA Synergy 加速器下,进行

表 3 不同 SU 值对计划通过率的影响 ($\bar{X} \pm S$)Table 3. Influence of Different Statistical Uncertainty (SU) Values on the Plan Passing Rate ($\bar{X} \pm S$)

Variable	SU 0.5%	SU 1%	SU 3%	SU 5%	J	P
3% - 3mm (%)	98.78 ± 0.25	98.71 ± 0.59	98.44 ± 0.44	98.32 ± 0.81	0.356	0.150
3% - 2mm (%)	98.29 ± 0.39	98.07 ± 0.86	97.82 ± 1.06	97.74 ± 1.79	0.432	0.180
DISO (%)	99.54 ± 0.22	99.35 ± 0.39	98.76 ± 0.45	98.51	0.212	0.350

3% - 3mm and 3% - 2mm are different gamma analysis values of PTW1500, and DISO is the planned central point dose measured in 30cm × 30cm × 30cm PTW solid water using PTW 0.6cc finger ionization chamber

在不同 SU 值组间的 3% ~ 3mm、3% ~ 2mm 的相对剂量比对中,随着 SU 值的增加有降低的趋势,但不具有统计学意义($P > 0.05$);计划等中心点剂量(D_{iso})趋势相同,同样不具有统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 组间剂量对比

依据 AAPM TG105 号报告对于不确定的测试方法,在 MC TPS 中建立 70Gy、60Gy、25Gy 和 10Gy 等剂量线以及 DVH 曲线进行组间剂量比对(图 3)。

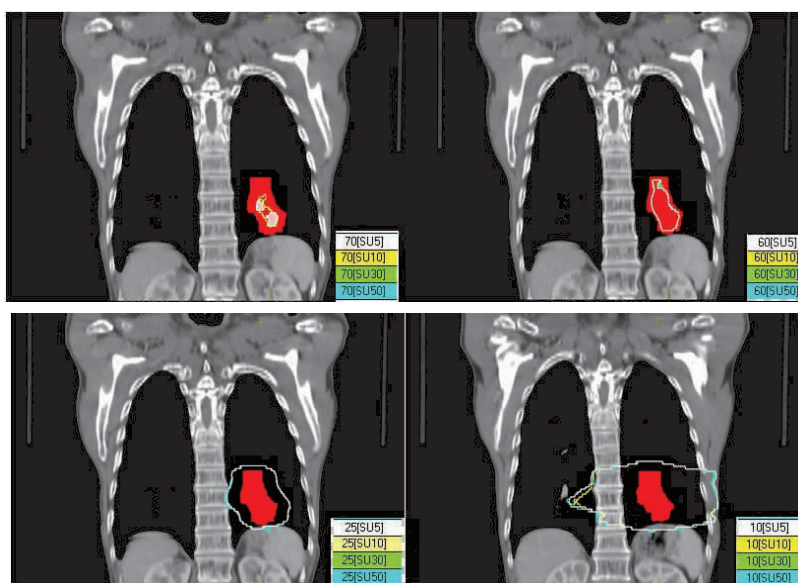


图 3 不同 SU 值等剂量分布图

Figure 3. Iso-dose Distribution of Different SU Values

From the top left, the isodose line is 70Gy 60Gy 25Gy 10Gy respectively, the red filled part is PTV, and SU5 – 50 represents the SU value of 0.5 – 5%.

不同 SU 值的等剂量线分布中,在低剂量区(10Gy)、 $D_{50\%}$ 区(25Gy)和 $D_{100\%}$ 区(60Gy)均无明显分布差异;在高剂量区(70Gy),SU0.5%的剂量分布

差异明显。在 DVH 曲线分析中,有相同的结果体现(图 4)。

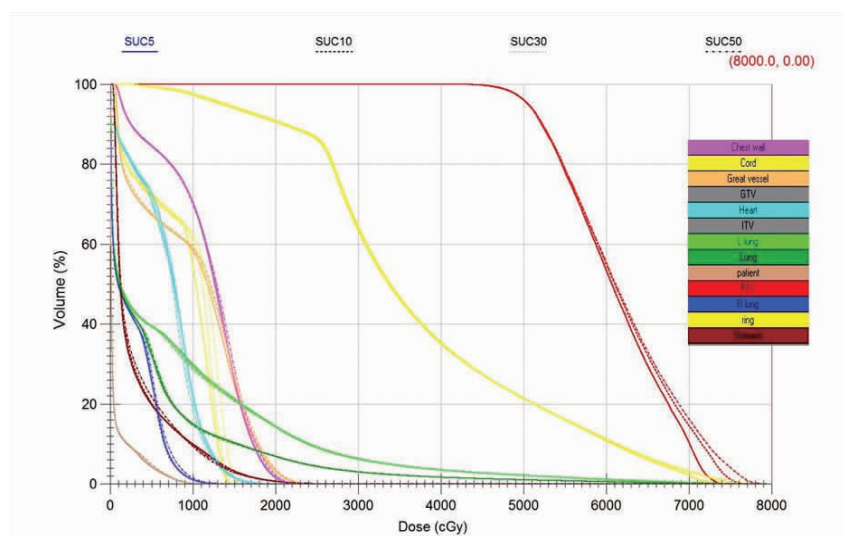


图 4 不同 SU 值 DVH 剂量曲线

Figure 4. DVH Dose Curves of Different SU Values

The Resolution of DVH curve : Bin Width:1mm, DVH Resolution: 0.01Gy, and SU5 – 50 represents the SU value of 0.5% – 5%.

不同不确定度干预下的 SBRT 计划虽然在整体通过率上无明显差异,但在 110% 以上剂量分布中

呈现出了明显差异。伴随 SU 值的增大,高剂量分布体积增加,差异逐步增大(图 5)。

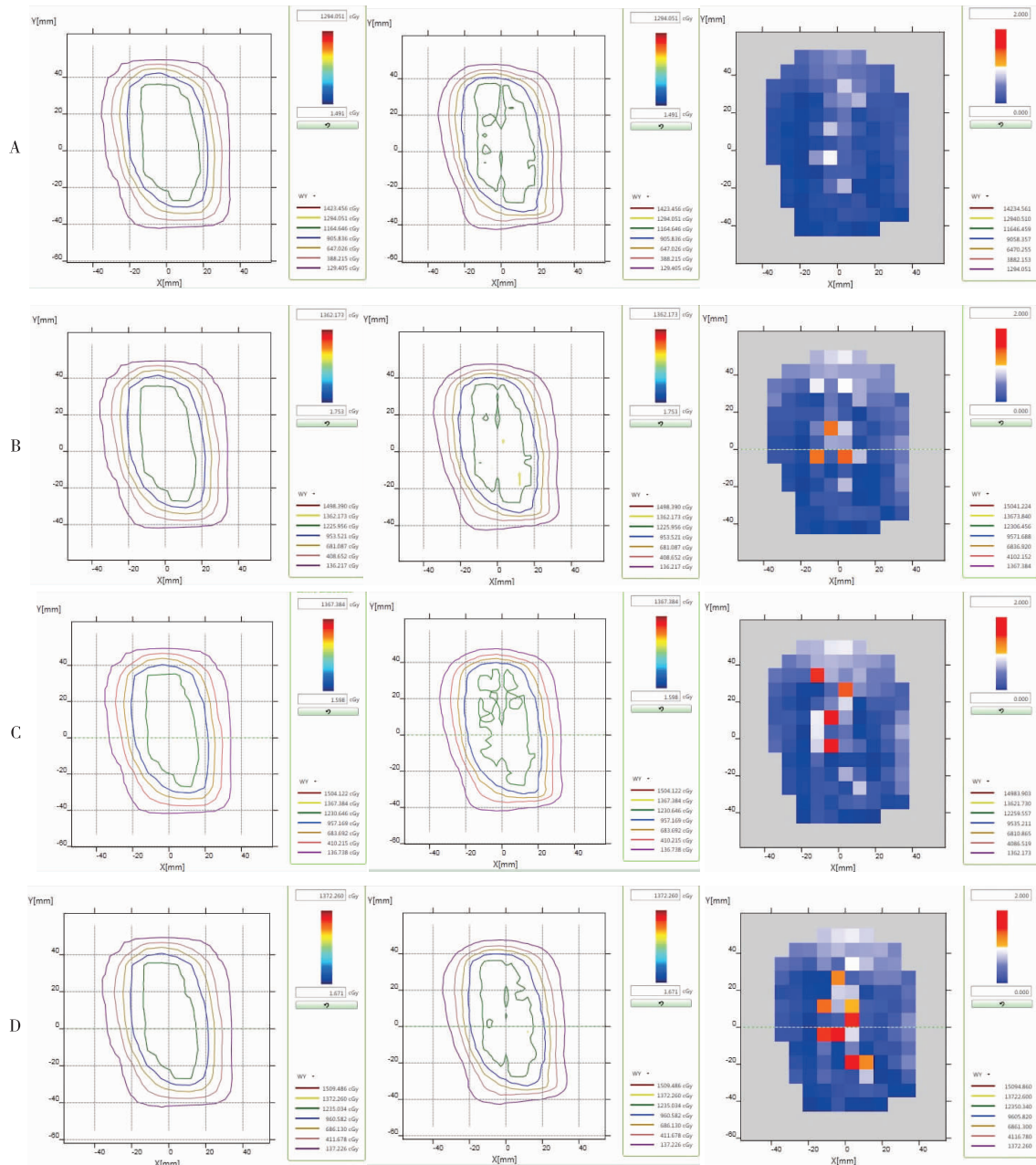


图 5 不同 SU 值计划验证结果对比

Figure 5. Verification Results of Different SU Value Plans

Here, row A, B, C, D were SU0.5%, SU1%, SU3%, SU5%, respectively, and each column from the left to the right is the planned output, verification results, and comparison between them.

3 讨论

在肺癌 SBRT 放射治疗中,靶区被低组织密度的肺包绕,由此粒子在进入体表,通过肺组织,到达肿瘤位置,直到达到能量停止计算之前的过程中,受到多次的剂量建成效应影响。粒子的侧向电子失衡、多重散射、组织本领等都需要通过 MC TPS 通过粒子的历史压缩模拟来统计完成,在单次大剂量和相对小体积靶区的条件下,剂量计算上的累积不确定度将会被一定程度上的放大。不同预设 SU 值的

计算环境下,直接影响到对于单位体素中粒子历史模拟次数,在大体量的模拟下会有效降低不确定度对于剂量计算精度上的影响。

ELEKTA 公司 Monaco 5.11TPS 用户手册中对于不确定度的公式为:

$$\sigma^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left\{ \frac{\Delta D_i}{D_i} \right\}^2$$

σ 为统计学不确定度变量, N 是粒子历史模拟次数, D_i 为体素 i 的吸收剂量, ΔD_i 为体素 i 的不确定剂量。

在 AAPM TG105 报告中对于不确定度的估值公式为:

$$s_x = \sqrt{\frac{1}{N-1} \left[\frac{\sum_{i=1}^N x^2}{N} - \left(\frac{\sum_{i=1}^N X_i}{N} \right)^2 \right]}$$

式中, N 是粒子历史模拟次数, X_i 是第 i 次粒子模拟计算的独立贡献, X 是粒子模拟计算贡献值。

上述两个公式虽然对于粒子统计学不确定度进行了不同计算方法的表达,但都呈现了相同的规律。即要达到预期的不确定度水平,就需要达到相应体量的粒子历史模拟次数来实现^[7-10]。

不确定度主要考虑初始粒子与次级粒子之间的相关性(主要受粒子的韧致效应影响),粒子在多层次密度组织间输运,这种影响将被放大,因此粒子被再回收而参与到同一粒子的历史模拟计算中是很重要的。在肺癌 SBRT 计划的剂量分布中,这种不确定度会因为粒子历史模拟次数的增加而降低,但由于粒子历史模拟次数与优化时间成反比,所以要达到越高的剂量计算精度,就需要更长优化时间。

对不同 SU 值肺癌 SBRT 计划的等剂量线进行分析,高于 110% PTV 处方剂量时,等剂量曲线覆盖范围有明显差异, SU 值为 0.5% 的高剂量覆盖体积最小,于其他 SU 值下高剂量覆盖体积呈现明显差异;而在不高于 110% PTV 处方剂量的情况下,不同 SU 值的相同剂量等剂量线无明显差异;通过 PTW1500 验证设备对不同 SU 值各组间计划进行验证分析,大于 110% 剂量分布计划输出结果与验证输出结果存在较大的体积差异;在同病例不同 SU 值的各计划验证分析中,110% 区域计划输出结果与验证分析结果差异最大,100% 以下区域无明显差异。由此也印证了前文中计划总统计学不确定度公式的结果;在剂量相对高的体素范围内呈现了较为明显的剂量差异,而在剂量相对低的体素范围内没有体现出明显的剂量差异。

XVMC 算法是 ELEKTA Monaco 5.11 TPS 逆向调强计算的核心算法,其特征性参数数据就是整体计算结果真实性和可靠性的反馈。通过 Optimization Console 功能窗口对使用不同 SU 值执行计划的特征性参数:XVMC 剂量计算时间、粒子历史压缩模拟次数)、整体计划不确定度、子野数量、空气跳数进行数据统计整理分析。随着 SU 值的增加(从 0.5% ~ 5%)剂量计算时间、粒子历史压缩模拟次数是随之增加的,但在 SU 整体计划不确定度是随之降低的。

由于部分差异参数在 SU > 3% 以后呈现了无差

异变化,所以本研究以 0.5% 和 3% 两个 SU 值作为极值数据比较。肺癌 SBRT 计划作为单次大剂量的根治性肺癌治疗方式,所以在计划设计要求相对较高,往往不可能一次优化完成所有既定目标,在反复优化过程中,XVMC 计算时间就是物理师计划设计效率的最主要因素。在 0.5% SU 值下计划单次优化时间接近 600s,而 3% SU 值下的单次计划优化时间为接近 200s,不同 SU 值对于肺癌 SBRT 计划的设计效率影响巨大,0.5% 和 3% 的 SU 值的计划优化时间差异接近 400s。所以,不同 SU 值对于计划优化时间的数据比对可以作为物理师临床计划设计效率的参考。

XVMC 算法中,粒子历史压缩模拟次数、整体计划不确定度是主要代表性特征参数,伴随着 SU 值(0.5% ~ 5%)的变化,均出现了明显差异。XVMC 降方差计算是以 EGS4 国际通用蒙特卡罗编码为基础设计,所以参与优化计算的粒子总数(通过粒子历史压缩模拟次数体现),将决定粒子输运过程中受到康普顿效应、光电效应、电子对效应影响而产生的粒子反散射和剂量调亡的随机模拟事件发生次数^[11-12],越多的粒子参与数将得到更为贴近真实的吸收剂量反馈,减少粒子在输运模拟过程中受各种效应影响的偶发事件发生率,避免偶发事件带来的剂量误差影响。XVMC 算法是基于图像体素进行相对密度转换再进行实际物质密度转换而进行的剂量赋值计算,单位体素的剂量计算标准差的累积即为整体计划的不确定度,本研究中的 16 组肺癌 SBRT 计划结果中随着 SU 值的变化(从 0.5% ~ 5%)整体计划不确定度极值差异 - 1.18,随 SU 值变化的趋势走向相同。

XVMC 计算时间、粒子历史压缩模拟次数、整体计划不确定度在 SU 以后,数据变化差异消失,由此可见,ELEKTA Monaco 5.11 TPS 中的 XVMC 算法的源代码编辑中,对于 SU 值即最少参与计算的粒子数做出了最低标准限值,在低于一定数量参与计算粒子数量的情况下是被认为不符合基于体素 X 射线蒙特卡罗模拟要求的,以此避免出现不可预估情况下剂量差异出现的可能。

16 组肺癌 SBRT 病例的 64 例计划经过 PTW1500 矩阵配合 PTW Octavius 4D 模体在伽马分析值分别为 3% - 3mm、3% - 2mm 的条件下进行实际角度下的计划验证和 PTW 0.6CC 30013 指型电离室在等效固体水(PTW、密度 1.045g/cm³ 30cm30cm30cm)中进行等中心点剂量测量的结果

均高于中华人民共和国医药行业标准《调强放射治疗计划系统性能和试验方法》中要求的靶区内点剂量误差不超过复合射野剂量分布 3%–3mm 下不低于 88% 和 AAPM TG218 报告中复合射野实际角度模体验证,符合临床实施条件(表 3)。但随 SU 值的增加(从 0.5% ~ 5%)有着逐渐降低的趋势。由于肺癌 SBRT 计划为单次大剂量照射治疗,所以推荐对验证伽马分析指数从 3%–3mm 提高为 3%–2mm^[13-14],并且推荐使用不高于 1% 的 SU 值,以此保证计划验证结果的高通过率。

本研究通过 16 组肺癌 SBRT 病例,依据不同 SU 值进行了 64 例计划设计,分组对比了计划设计效率、计划计算结果、验证通过率以及 ELEKTA Monaco 5.11 计划系统的 XVMC 算法的多项特征参数。在以根治为目的的肺癌 SBRT 计划中,小 SU 值可以有效降低 110% 剂量分布体积,计划结果与验证结果在高量区符合度更高。由此推荐 Monaco 肺癌 SBRT 计划在可接受的计划优化效率前提下,应选择较小的 SU 值,以提高计划质量,受益于广大患者。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Vanderstraeten B, Reynaert N, Paelinck L, et al. Accuracy of patient dose calculation for lung IMRT: a comparison of monte carlo, convolution/superposition, and pencil beam computations [J]. Med Phys, 2006, 33(9): 3149-3158.
- [2] Zhao Y, Qi G, Yin G, et al. A clinical study of lung cancer dose calculation accuracy with monte carlo simulation [J]. Radiat Oncol 2014, 9: 287.
- [3] Jabbari K. Review of fast Monte Carlo codes for dose calculation in radiation therapy treatment planning [J]. J Med Signals Sensors, 2011, 1(1): 73-86.
- [4] Ma CM, Mok E, Kapur A, et al. Clinical implementation of a monte carlo treatment planning system [J]. Med Phys, 1999, 26(10): 2133-2143.
- [5] Kawrakow I. The effect of monte carlo statistical uncertainties on the evaluation of dose distributions in radiation treatment planning [J]. Phys Med Biol, 2004, 49(8): 1549-1556.
- [6] 黄庆,王卫东,郎锦义. 影像组学技术进展及其在非小细胞肺癌中的应用[J]. 肿瘤预防与治疗, 2018, 31(3): 206–212.
- [7] Ma CM, Li JS, Jiang SB, et al. Effect of statistical uncertainties on monte carlo treatment planning [J]. Phys Med Biol 2005, 50(5): 891-907.
- [8] Ma CM, Pawlicki T, Jiang SB, et al. Monte carlo verification of IMRT dose distributions from a commercial treatment planning optimization system [J]. Phys Med Biol, 2000, 45(9): 2483-2495.
- [9] Feuvret L, Noël G, Mazeron JJ, et al. Conformity index: A review [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(2): 333-342.
- [10] Hussein M, Adams EJ, Jordan TJ, Clark C, Nisbet A. A critical-evaluation of the PTW 2D – ARRAY seven29 and OCTAVIUS IIphantom for IMRT and VMAT verification [J]. J Appl Clin Med Phys, 2013, 14(6): 4460.
- [11] 陈炳周,侯氢. 人体密度矩阵粗化对剂量计算结果的影响[J]. 中国医学物理学杂志, 2005, 22(3): 497–500.
- [12] 陈炳周,汪俊,侯氢,等. 放射治疗中剂量比较的主要方法及应用分析[J]. 中国医学物理学杂志, 2006, 23(3): 166–169.
- [13] 胡逸民. 肿瘤放射物理学[M]. 北京:原子能出版社, 1999: 220–231.
- [14] 李四凤,张鹏,郎锦义. 非手术非小细胞肺癌的大分割放射治疗[J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(3): 208–212.

放射肿瘤学专题

• 放射技术 •

非均整模式的脑转移癌分次立体定向放射治疗的剂量学研究*

赵红福, 王敏杰, 程光惠[△]

130033 长春, 吉林大学中日联谊医院 放疗科

[摘要] 目的: 分析非均整(flattening filter free, FFF)模式与均整(flattening filter, FF)模式在脑转移癌分次立体定向放射治疗(fractionated stereotactic radiotherapy, FSRT)中的剂量学差异, 为 FFF 模式的脑转移癌 FSRT 提供剂量学参考。方法: 回顾性分析 2017 年 7 月至 2018 年 9 月间, 我院收治的全部实施 FSRT 的脑转移癌患者, 共 17 例。对所有患者按照临床治疗计划优化参数重新设计 FF 模式治疗计划。比较 FFF 模式和 FF 模式计划之间靶区剂量学参数、正常脑组织剂量参数和治疗效率参数, 配对 *t* 检验其差异。结果: FFF 与 FF 计划相比, 梯度指数更低[(3.31 ± 0.97) vs (3.45 ± 0.87), *P* = 0.017], 差异有统计学意义。FFF 及 FF 计划的 *D*_{5%}、*D*_{50%}、非均匀性指数、适形度指数差异均无统计学意义。相较于 FF 模式, FFF 模式计划中 *V*_{12GyBED-Brain} 及 *D*_{mean-Brain} 均较小[(43.55 ± 35.72) cm³ vs (47.75 ± 38.79) cm³; (648.39 ± 411.86) Gy vs (667.15 ± 418.01) Gy], *P* 值分别为 0.003 和 0.006, 差异有统计学意义。FFF 模式计划的 MU 为(1 320.46 ± 354.99), 高于 FF 模式(1 220.74 ± 267.86), *P* = 0.004, 差异有统计学意义。结论: FFF 模式靶区外剂量跌落更快, 正常脑组织剂量更低, 有利于更好地保护正常脑组织。FFF 模式计划未提高 FSRT 的治疗效率。

[关键词] 分次立体定向放射治疗; 脑转移癌; 非均整模式; 剂量学

[中图分类号] R739.41; R730.55; R815.6 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.01.007

引文格式: Zhao HF, Wang MJ, Cheng GH. Dosimetric study of fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastasis using flattening filter free mode [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(1): 41–45. [赵红福, 王敏杰, 程光惠. 非均整模式的脑转移癌分次立体定向放射治疗的剂量学研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(1): 41–45.]

Dosimetric Study of Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Brain Metastasis Using Flattening Filter Free Mode

Zhao Hongfu, Wang Minjie, Cheng Guanghui

Department of Radiotherapy, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, Jilin, China

Corresponding author: Cheng Guanghui, E-mail: chengguanghui1@163.com

This study was supported by grants from Jilin University (NO. 2015373).

[Abstract] **Objective:** To analyze the dosimetric difference between the flattening filter free (FFF) mode and flattening filter (FF) mode in fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for brain metastases, and provide a dosimetric reference for FSRT in FFF mode. **Methods:** A total of 17 patients with brain metastases who were treated with FSRT in out hospital between July 2017 and September 2018 were retrospectively analyzed. Treatment plan in FF mode was redesigned for all patients according to the optimized parameters of the clinical treatment plan. Target dosimetric parameters, normal brain tissue dosimetric parameters and treatment efficiency parameters between the two modes were compared, and differences were tested by paired *t* test. **Results:** The gradient index in FFF mode was statistically significant lower than that in FF mode (3.31 ± 0.97 vs 3.45 ± 0.87, *P* = 0.017), but there were no statistically significant differences in *D*_{5%}, *D*_{50%}, non-uniformity index and conformity index between the two modes. *V*_{12GyBED-Brain} and *D*_{mean-Brain} in FFF mode were statistically significant smaller than

those in FF mode [(43.55 ± 35.72) cm³ vs (47.75 ± 38.79) cm³, *P* = 0.003; (648.39 ± 411.86) Gy vs (667.15 ± 418.01) Gy], *P* = 0.006]. The monitor unit in FFF mode was statistically significant higher than that in FF mode

[收稿日期] 2019-07-29 **[修回日期]** 2019-11-08

[基金项目] * 吉林大学横向课题(编号:2015373)

[通讯作者] [△]程光惠, E-mail: chengguanghui1@163.com

[(1,320.46 ± 354.99) vs (1,220.74 ± 267.86), $P=0.004$]. **Conclusion:** In FFF mode, dose outside the target volume drops faster, and dose to normal brain tissue is lower, which help to better protect normal brain tissue. FFF mode does not improve the treatment efficiency of FSRT for brain metastasis.

[**Key words**] Fractionated stereotactic radiotherapy; Brain metastasis; Flattening filter free mode; Dosimetry

恶性肿瘤是当今世界最主要的死亡原因之一,脑转移癌是颅内恶性肿瘤中最常见的类型,占比超过 50%^[1-2]。目前,全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)、手术和立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)是脑转移癌的主要一线治疗手段^[3-4]。在过去几十年中, WBRT 一直是脑转移癌治疗的重要组成部分,有助于缓解病情或作为姑息治疗选择。但因其照射范围大,脑功能区受到照射易引起认知功能障碍,严重影响患者的生活质量^[5-6]。SRS 的照射范围较小,因此对认知功能影响较小;采用单次照射分次方案因而疗程较短。基于上述原因, SRS 越来越受到重视。分次立体定向放射治疗(fractionated stereotactic radiotherapy, FSRT)作为一种融合了 SRS 和常规分割优势的新型治疗模式,在脑转移癌的治疗中也有广泛的应用。

均整器作为常规加速器的标准结构部件,是为了达到一定组织深度处照射野内的剂量实现一定程度的输出剂量均匀性,这种模式称为均整(flattening filter, FF)模式。近年来,非均整(flattening filter free, FFF)模式因其高达数倍的输出剂量率在 SRS 治疗中得到了越来越多的应用,然而在 FSRT 中的应用研究较少^[7]。本研究旨在比较 FFF 模式和 FF

表 1 患者靶区及处方剂量信息

Table 1. Target Volume and Prescribed Dose for Patients

Patient number	Number of fractions	Dose per fraction(Gy)	Number of lesions	EQD ₂ (Gy)	Volume of PTV (cm ³)
1	12	5	1	75.0	93.9
2	7	5	2	43.75	22.5, 127.1
3	5	7	4	49.58	9.3-28.1
11	10	5	13	62.50	36.9 ± 29.4

EQD₂: Equivalent dose in 2Gy/f; PTV: Planning target volume.

1.3 定位与靶区勾画

患者取仰卧位, SRS 热塑膜固定, CT 模拟扫描范围从颅顶上 1cm 至舌骨水平, 层厚为 1.5mm。定位图像通过网络传输至治疗计划系统, 并与患者脑部核磁图像融合后进行靶区勾画。大体肿瘤区为结合核磁影像融合的肿瘤区; 临床靶区与大体肿瘤区相同; 计划靶区根据患者情况由临床靶区外扩 2 ~ 5mm。危及器官包括脑干、正常脑组织、双侧视神经和视交叉等。

1.4 治疗计划

两种模式的治疗计划均采用容积调强放疗技术

模式的剂量学差异, 为 FFF 模式下进行脑转移癌 FSRT 提供借鉴。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析我院收治的 2017 年 7 月至 2018 年 9 月间全部实施 FSRT 的脑转移癌患者, 共 17 例, 其中男性 5 例, 女性 12 例; 年龄 35 ~ 81 岁, 中位年龄 61 岁; 卡氏评分 80 ~ 90; 原发肿瘤为肺癌 11 例, 乳腺癌 3 例, 结肠癌、直肠癌和胃癌各 1 例。FSRT 有 4 种分次方案, 单次剂量为 5Gy 或 7Gy, 分次数为 5 ~ 12 次, 共 35 ~ 50 Gy, 2Gy 分次等效剂量 (equivalent dose in 2Gy/f, EQD₂) 为 43.75 ~ 75.0 Gy ($\alpha/\beta = 10$), 患者详细处方剂量和靶区体积数据见表 1。

1.2 仪器与设备

患者定位采用头部 SRS 热塑膜 (Encompass SRS Fibreplast system, Qfix, 美国) 和头颈肩定位系统 (Encompass SRS, Qfix, 美国), 模拟定位采用大孔径螺旋 CT 模拟定位机 (Sensation Open, Siemens, 德国), 治疗计划系统采用 Eclipse (13.6 版本, Varian, 美国), 医用加速器为放射外科治疗系统 (EDGE, Varian, 美国), 治疗计划采用射线能量为 6MV。

(volumetric modulated arc therapy, VMAT), 根据临床实际使用治疗计划拷贝后仅更改模式, 即临床使用 FF 模式, 则拷贝后的计划改为 FFF 模式, 反之则改为 FF 模式, 其余逆向优化等参数保持一致。两种计划的归一方式均为 $V_{95\%} = 100\%$ 处方剂量。

1.5 计划的模拟治疗

将治疗计划传输至 EDGE 加速器, 选择质量保证模式进行模拟治疗。为了剔除人为误差, 对于非共面治疗, 将治疗床角度均设定为 0 度。记录模拟治疗的总治疗时间。

1.6 计划评估指标

计划评估参数有:5%、50%靶区体积相对剂量($D_{5\%}$ 、 $D_{50\%}$);等效生物剂量超过 12Gy 的正常脑组织体积($V_{12\text{GyBED-Brain}}$);正常脑组织平均剂量($D_{\text{mean-Brain}}$);适形指数(conformity index, CI)^[8-10];靶区非均匀指数(homogeneity index, HI)^[8,10];梯度指数(gradient index, GI)^[10]以及治疗计划总跳数(monitor unit, MU)。

1.7 统计学方法

数据以均值 ± 标准差来表示,应用 SPSS (23.0

表 2 靶区剂量参数($n=17, X \pm S$)

Table 2. Parameters of Target Dose($n=17, X \pm S$)

Variable	CI	GI	HI	$D_{50\%}(\%)$	$D_{5\%}(\%)$
FFF	0.83 ± 0.04	3.31 ± 0.97	1.16 ± 0.05	112.63 ± 2.32	117.83 ± 2.83
FF	0.83 ± 0.05	3.45 ± 0.87	1.18 ± 0.04	112.70 ± 2.83	118.21 ± 3.83
t	-0.698	1.998	1.701	0.071	0.481
P	0.495	0.017	0.227	0.937	0.463

CI: Conformity index; GI: Gradient index; HI: Homogeneity index; FFF: Flattening filter free; FF: Flattening filter.

FFF 模式的正常脑组织平均剂量低于 FF 模式;同样,FFF 模式的等效生物剂量小于 12Gy 的脑组织体积也低于 FF 模式,差异均具有统计学意义(表 3)。FFF 模式计划机器跳数 MU 高于 FF 模式,差异有统计学意义,但 FFF 模式的模拟治疗时间与 FF 模式差异无统计学意义(表 4)。

表 3 正常脑组织剂量参数($n=17, X \pm S$)

Table 3. Dose Parameters of Normal Brain Tissue($n=17, X \pm S$)

Variable	$V_{12\text{GyBED-Brain}}(\text{cm}^3)$ (coefficient of variation)	$D_{\text{mean-Brain}}(\text{cGy})$ (coefficient of variation)
FFF	$43.55 \pm 35.72 (0.820)$	$648.39 \pm 411.86 (0.635)$
FF	$47.75 \pm 38.79 (0.812)$	$667.15 \pm 418.01 (0.627)$
t	1.833	2.448
P	0.003	0.006

Abbreviations as indicated in Table 2.

表 4 治疗效率参数($n=17, X \pm S$)

Table 4. Parameters of Treatment Efficiency($n=17, X \pm S$)

Variable	Treatment time (s)	Monitor unit
FFF	157.35 ± 68.39	1320.46 ± 354.99
FF	160.59 ± 66.65	1220.74 ± 267.86
t	1.282	-3.321
P	0.187	0.004

Abbreviations as indicated in Table 2.

2.2 剂量体积直方图(dose-volume histogram, DVH)与剂量分布

同样,在多发病灶的脑转移癌治疗中,FF 模式下,如两病灶间隔较近,在病灶之间区域会出现中高剂量等剂量线,而 FFF 模式的计划可更好地保护正

版本,IBM,美国)软件进行统计学分析。采用配对 t 检验分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 靶区与正常组织剂量

虽然患者 FSRT 的单次剂量和总剂量不相等,但不影响 HI、CI 和 GI 的计算,对于 $D_{5\%}$ 和 $D_{50\%}$ 剂量的统计,为使统计数据有意义,则采用相对剂量进行统计。两种模式计划的 HI、CI、靶区 $D_{5\%}$ 和 $D_{50\%}$ 剂量差异均无统计学意义,具体参数见表 2。

常脑组织。单病灶和多病灶病例的 DVH 示例见图 1 和图 2。由 DVH 可见,FFF 模式计划的正常脑组织剂量均低于 FF 模式。对于单病灶病例,FFF 模式下低剂量等剂量线包绕的正常脑组织范围明显小于 FF 模式。多病灶病例的等剂量曲线分布见图 3。

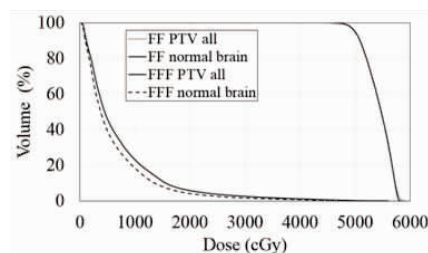


图 1 单病灶病例 DVH 示例

Figure 1. Dose Volume Histogram of A Single Metastatic Lesion

FF: Flattening filter; PTV: Planning target volume; FFF: Flattening filter free;

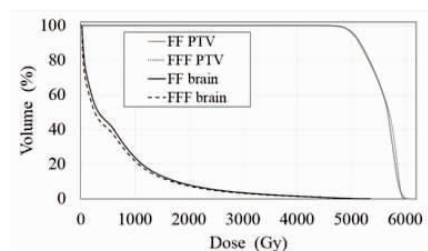


图 2 多病灶病例 DVH 示例

Figure 2. Dose Volume Histogram of A Multiple Metastatic Lesions

FF: Flattening filter; PTV: Planning target volume; FFF: Flattening filter free;

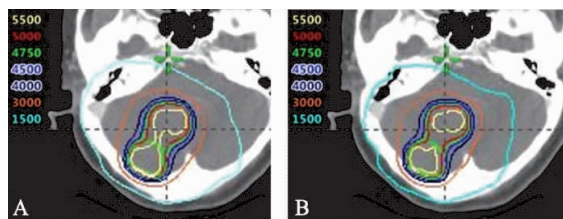


图 3 多病灶病例等剂量曲线示例

Figure 3. Isodose Curve of A Multiple Metastatic Lesions

A: Flattening filter mode; B: Flattening filter free mode.

3 讨论

兆伏级能量的韧致辐射分布具有很强的前向性,初级光子注量的能量和强度都随发射角而变化^[11]。为了补偿这种影响,在传统医用加速器束流中加入均整器(flattening filters, FFs),使其能在一定深度上产生较为均匀的剂量分布,但同时 FFs 的加入也造成加速器的输出剂量率下降。对于 SRS 而言,射野较小,由于半影的存在,即使使用 FF 模式也无法获得剂量较为均匀的平坦区域。FF 模式的剂量率较 FFF 模式要低很多,而 SRS 单次剂量较高^[7,12],因此治疗时间较长,这对患者的精确定位提出了挑战。更重要的是,患者治疗时间的延长会显著增加不自主运动的可能性,同时患者器官内运动影响也更加显著^[13]。为了消除这些影响,需要扩大临床靶区外扩边界,但这也会增加正常组织剂量^[14]。为了提高治疗效率,针对 SRS 治疗的加速器,常采用 FFF 模式来增加剂量率,射束中心轴剂量率可以提高 4 倍^[15]。FFF 模式不仅提高了剂量率,而且与 FF 模式相比,能量相同的 FFF 射束具有非均匀的剂量分布,并且叶片漏射、机头散射、侧向能量偏离更小,可减少肿瘤周围正常组织的剂量^[16-18]。与 FF 模式计划相比,6~10MV 的 FFF 模式计划,距离射野边缘 20cm 处的剂量减少 23%~31%^[17]。因此,采用 FFF 模式还可以减少射野外正常组织的剂量^[19-20]。

由于本研究病例数较少,处方剂量分次数和单次剂量有一定差异,总剂量范围为 35~50Gy,但这并不影响 HI、CI 和 GI 的统计结果。这是因为这 3 个参数均无量纲。为了消除 $D_{5\%}$ 和 $D_{50\%}$ 剂量结果的离散度,采用相对剂量进行统计。对于 $D_{\text{mean-Brain}}$ 和 $V_{12\text{GyBED-Brain}}$ 的统计,处方剂量的离散对其有一定影响,即统计结果的变异系数较大。由于本研究是基于临床应用病例进行回顾性分析,在临床应用中,单次剂量和分次数的选择是根据靶区大小以及靶区与正常组织的比邻关系等危险因素决定的。从表 3 的

结果看,虽然两种模式的 $D_{\text{mean-Brain}}$ 和 $V_{12\text{GyBED-Brain}}$ 的变异系数均较大(0.627~0.820),但由于采用配对 t 检验方法进行比较,仍得出了有统计意义的结果。

从本研究结果看,FF 模式和 FFF 模式的计划均能够满足临床上对靶区和危及器官的剂量要求。为了便于比较,两种模式采用相同的逆向优化参数,因此靶区的均匀性和适形度均没有统计学差异。而脑转移瘤的边界清晰且形态趋于规则,这也是靶区适形度相似的另一原因。如表 2 所见,FFF 模式的 GI 指数显著低于 FF 模式,差异具有统计学意义($P=0.017$)。GI 指数代表了剂量在靶区外的跌落速度,其数值越接近 1 则表示靶区外的剂量跌落速度越快。因此从本研究结果可见,FFF 模式下靶区外的剂量跌落更加迅速。同时,我们也发现,FFF 模式计划的 $D_{\text{mean-Brain}}$ 和 $V_{12\text{GyBED-Brain}}$ 均低于 FF 模式。这与 FFF 模式的 GI 指数更低的结果一致,也是 FFF 模式剂量特性的一种优势体现。 $V_{12\text{GyBED-Brain}}$ 体积越小,则对脑组织的神经系统损伤也越小^[21]。

对于 FFF 单个射束剂量的不均匀性,可以使用静态调强、动态调强或 VMAT 进行补偿^[16,18,22]。从本研究结果看,FFF 模式计划的 MU 大于 FF 模式计划,差异有统计学意义($P=0.004$)。这是由于单个 FFF 模式射野内剂量不均匀,为了保证靶区边缘剂量,在治疗计划中需要增加子野进行补偿,因此 MU 更多,这与其他研究结果相似^[23-24]。两种模式在治疗时间方面差异不具有统计学意义。这是由于 MU 增加抵消了高剂量率带来的时间节约,以及多叶准直器(multi-leaf collimator, MLC)运动和机架旋转速度限制了 FFF 模式剂量率的提升。在本研究中,FFF 模式的高剂量率优势没有得到充分体现。究其原因,主要是受到 MLC 运动速度限制和机架旋转速度限制两方面的因素。如果对形状规则或体积非常小的靶区,可采用基于圆锥形限光筒或固定 MLC 射野的弧形照射,可以消除 MLC 运动速度的限制。另一方面,如进一步提高处方剂量,如采用单次 SRS 治疗,则机架旋转速度对剂量率的限制也会大大降低。

综上所述,对于脑转移瘤的 FSRT,FFF 模式的计划不仅适形度和均匀性与 FF 相似,而且其靶区外的剂量跌落更快,有利于更好地保护正常脑组织。基于多叶光栅的 VMAT 技术,由于受叶片运动速度和机架旋转速度的影响,采用 FFF 模式不能提高 FSRT 的治疗效率。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论

文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] 刘鹏,杜秀婷,韦海林,等. 中国与美国恶性肿瘤的现状比较及差异分析[J]. 肿瘤预防与治疗,2017,30(4):299-304.
- [2] Devoid HM, McTyre ER, Page BR. Recent advances in radiosurgical management of brain metastases [J]. Front Biosci (Schol Ed), 2016,8(1):203-214.
- [3] Churilla TM, Chowdhury IH, Handorf E, et al. Comparison of local control of brain metastases with stereotactic radiosurgery vs surgical resection; A secondary analysis of a randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(2):243-247.
- [4] Prabhu RS, Press RH, Patel KR, et al. Single-fraction stereotactic radiosurgery (SRS) alone versus surgical resection and SRS for large brain metastases: A multi-institutional analysis [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2017,99(2):459-467.
- [5] Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: A randomized clinical trial [J]. JAMA,2016,316(4):401-409.
- [6] Lynch M. Preservation of cognitive function following whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: Complications, treatments, and the emerging role of memantine [J]. J Oncol Pharm Pract,2019,25(3):657-662.
- [7] Kessel KA, Fischer H, Vogel MM, et al. Fractionated vs. single-fraction stereotactic radiotherapy in patients with vestibular schwannoma [J]. Strahlenther Onkol,2017,193(3):192-199.
- [8] Petrova D, Smickovska S, Lazarevska E. Conformity index and homogeneity index of the postoperative whole breast radiotherapy [J]. Open Access Maced J Med Sci,2017,5(6):736-739.
- [9] Kataria TI, Sharma K, Subramani V, et al. Homogeneity index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments [J]. J Med Phys,2012,37(4):207-213.
- [10] Balagamwala EH, Suh JH, Barnett GH, et al. The importance of the conformality, heterogeneity, and gradient indices in evaluating Gamma Knife radiosurgery treatment plans for intracranial meningiomas [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012,83(5):1406-1413.
- [11] Georg D, Knöös T, McClean B. Current status and future perspective of flattening filter free photon beams [J]. Med Phys,2011,38(3):1280-1293.
- [12] Shi W, Jain V, Kim H, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for facial nerve schwannomas [J]. J Neurol Surg B Skull Base, 2016,77(1):75-80.
- [13] Licup A, Nakhæe S, Van Kranen S, et al. Data mining in RT: Intrafraction motion and treatment time analysis for SBRT lung cancer patients [J]. Radiother Oncol,2018,127(S1):S213-S214.
- [14] Navran A, Heemsbergen W, Janssen T, et al. The impact of margin reduction on outcome and toxicity in head and neck cancer patients treated with image-guided volumetric modulated arc therapy (VMAT) [J]. Radiother Oncol,2019,130:25-31.
- [15] Mani KR, Bhuiyan MA, Rahman MS, et al. Open beam dosimetric characteristics of True Beam medical linear accelerator with flattening filter (WFF) and flattening filter free (FFF) beam [J]. Pol J Med Phys Eng,2018, 24(2):79-89.
- [16] Stieler F, Fleckenstein J, Simeonova A, et al. Intensity modulated radiosurgery of brain metastases with flattening filter-free beams [J]. Radiother Oncol,2013,109(3):448-451.
- [17] Kragl G, Baier F, Lutz S, et al. Flattening filter free beams in SBRT and IMRT: dosimetric assessment of peripheral doses [J]. Z Med Phys,2011,21(2):91-101.
- [18] Hrbacek J, Lang S, Graydon SN, et al. Dosimetric comparison of flattened and unflattened beams for stereotactic ablative radiotherapy of stage I non-small cell lung cancer [J]. Med Phys,2014,41(3):031709.
- [19] Cashmore J. The characterization of unflattened photon beams from a 6 MV linear accelerator [J]. Phys Med Biol,2008,53(7):1933-1946.
- [20] Vassiliev ON, Titt U, Pönisch F, et al. Dosimetric properties of photon beams from a flattening filter free clinical accelerator [J]. Phys Med Biol,2006,51(7):1907-1917.
- [21] Milano MT, Usuki KY, Walter KA, et al. Stereotactic radiosurgery and hypofractionated stereotactic radiotherapy: Normal tissue dose constraints of the central nervous system [J]. Cancer Treat Rev,2011,37(7):567-578.
- [22] Sun WZ, Chen L, Yang X, et al. Comparison of treatment plan quality of VMAT for esophageal carcinoma with: Flattening filter beam versus flattening filter free beam [J]. J Cancer,2018,9(18):3263-3268.
- [23] Lu JY, Zheng J, Zhang WZ, et al. Flattening filter-free beams in intensity-modulated radiotherapy and volumetric modulated arc therapy for sinonasal cancer [J]. PLoS One, 2016, 11(1):e0146604.
- [24] Bahrainy M, Kretschmer M, Jost V, et al. Treatment of breast cancer with simultaneous integrated boost in hybrid plan technique: Influence of flattening filter-free beams [J]. Strahlenther Onkol,2016,192(5):333-341.

发泡胶在鼻咽癌放疗中对剂量分布的影响

覃仕瑞, 王宏, 李秀粉, 聂文胜, 符贵山[△]

100021 北京, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 放疗科

[摘要] 目的: 研究在鼻咽癌放射治疗中应用发泡胶进行体位固定对剂量分布的影响。方法: 随机选取 11 例应用头颈肩热塑膜联合发泡胶进行体位固定的鼻咽癌患者, 在 Pinnacle 计划系统中将空白 CT 值设置到发泡胶的 CT 值以下, 以确保发泡胶的 CT 值被计算在内, 作为第一组计划 (Plan_F)。同时, 复制第一组计划并在定位图像上勾画出发泡胶, 设置发泡胶的 CT 值为 0, 在不改变射野分布、权重及计划跳数的情况下重新计算剂量分布, 作为第二组计划 (Plan_N)。比较两组计划的靶区及周围正常组织的剂量分布。结果: 对于靶区 (GTVnx、GTVnd、GTVrpn、PGTVnx、CTV1、PTV1、CTV2、PTV2) 的最小剂量 $D_{\min}$, 最大剂量 $D_{\max}$, 平均剂量 D_{mean} 去除发泡胶之后, 所测 255 组数据中仅有 6 组数据出现减小 (约占 2.4%), $D_{\min}$ 、 $D_{\max}$ 和 D_{mean} 的变化度 (%) ($\bar{X} \pm S$) 依次为 0.215 ± 0.969 、 0.395 ± 0.623 和 0.442 ± 0.178 , 其中除了 GTVrpn 的 $D_{\min}$ ($P=0.727$) 和 $D_{\max}$ ($P=0.142$), PGTVnx 的 $D_{\min}$ ($P=0.623$), CTV1 $D_{\min}$ ($P=0.713$), CTV2 $D_{\max}$ ($P=0.066$), 其他评估指标皆显示发泡胶使用组剂量低于去除发泡胶组 ($P<0.05$); 而对于周围正常组织 (脑干、脊髓、左右晶体、左右视神经和腮腺) 的 D_{mean} 和 $D_{\max}$ 去除发泡胶之后, 所测的 154 组数据中仅有 14 组数据出现减小 (约占 9.1%), $D_{\max}$ 和 D_{mean} 的变化度 (%) ($\bar{X} \pm S$) 依次为 0.194 ± 0.192 和 0.129 ± 0.128 , 其中除了左、右晶体的平均剂量 D_{mean} (P 值分别为 0.123 和 0.06), 其余各项指标同样显示发泡胶使用组剂量低于去除发泡胶组 ($P<0.05$)。结论: 发泡胶的使用降低了实际治疗过程中受照部位的剂量, 但发泡胶对剂量变化的影响都在目前临床可接受的范围之内。

[关键词] 发泡胶; 放射治疗; 鼻咽癌; 体外空气阈值; 剂量分布

[中图分类号] R739.63; R730.55 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.01.008

引文格式: Qin SR, Wang H, Li XF, et al. Effect of polyurethane foam on dose distribution in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(1): 46–50. [覃仕瑞, 王宏, 李秀粉, 等. 发泡胶在鼻咽癌放疗中对剂量分布的影响[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(1): 46–50.]

Effect of Polyurethane Foam on Dose Distribution in Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma

Qin Shirui, Wang Hong, Li Xiufen, Nie Wensheng, Fu Guishan

Department of Radiation Oncology, National Cancer Center & National Clinical Research Center for Cancer & Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Fu Guishan, E-mail: guishan11@163.com

[Abstract] **Objective:** To study the effect of polyurethane foam on the dose distribution in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods:** Eleven nasopharyngeal carcinoma patients using head and neck thermoplastic mask combined with polyurethane foam were selected randomly. The blank CT value were set below the polyurethane foam in the Pinnacle planning system to ensure the CT value of polyurethane foam were in the calculation (Plan_F). At the same time, Plan_F were copied and the polyurethane foam on the CT positioning images were sketched. Set the CT value of the polyurethane foam to 0, and recalculate the dose distribution without changing the beam set, beam weight and MUs (Plan_N). The dose distributions of the target areas and organ at risk (OAR) of the two groups were compared. **Results:** For the target are-

[收稿日期] 2019-09-03 **[修回日期]** 2020-01-08

[通讯作者] [△]符贵山, E-mail: guishan11@163.com

as (GTVnx, GTVnd, GTVrpn, PGTVnx, CTV1, PTV1, CTV2, PTV2), only 6 of the 255 data measured in the minimum dose ($D_{\min}$), the maximum dose ($D_{\max}$), and the average dose (D_{mean}) appeared to decrease (about 2.4%) after removing the polyurethane foam and the changing degree (%) of $D_{\min}$, $D_{\max}$, and D_{mean} ($\bar{X} \pm S$) were 0.215 ± 0.969 , 0.395 ± 0.623 , and 0.442 ± 0.178 , respectively, among which $D_{\min}$ ($P=0.727$) and $D_{\max}$ ($P=0.142$) of GTVrpn, $D_{\min}$ ($P=0.623$) of PGTVnx, $D_{\min}$ of CTV1 ($P=0.713$) and $D_{\max}$ of CTV2 ($P=0.066$), all the other evaluation indicators showed that the dosage of the application group was lower than that of the foam removal group ($P<0.05$). For the OARs (brain stem, spinal cord, crystals, optic nerves and parotid) only 14 of the 154 data measured in the $D_{\max}$, and D_{mean} appeared to decrease (about 9.1%) after removing the polyurethane foam and the changing degree (%) of $D_{\max}$ and D_{mean} ($\bar{X} \pm S$) were 0.194 ± 0.192 and 0.129 ± 0.128 respectively. Except for the mean dose (D_{mean}) of left and right lens ($P=0.123$ and 0.06 , respectively), all the other indicators also showed that the dosage of the foam group was lower than that of the foam removal group ($P<0.05$). **Conclusion:** The polyurethane foam reduces the dose distribution during the radiotherapy actually. However, the dose changes were acceptable in the clinical use currently.

[Key words] Polyurethane foam; Radiotherapy; Nasopharyngeal carcinoma; Outside-patient air threshold; Dose distribution

随着放疗技术的发展,放射治疗已进入个体化精准放疗的阶段。发泡胶采用发泡剂发泡膨胀并冷却固化塑形,能够很好地按照人体结构主动塑型,具有质量轻、持久耐用、免维护、无毒、适形度高、价格低廉等优点,被广泛地运用在各个部位的放疗过程中^[1]。其应用对于体位固定的精准性,治疗的重复性以及患者舒适度上的提升已经被广泛地认可^[2,4]。发泡胶在放疗过程中对于剂量分布的影响目前尚无报道。通常认为发泡胶密度小,CT 值低,其对剂量的影响可以忽略不计^[5]。本研究旨在探究分析发泡胶在鼻咽癌头颈肩体位固定放疗计划中对剂量分布的影响。

1 材料和方法

1.1 临床资料

随机选取医科院肿瘤医院放射治疗科 2017 年 7 月至 2018 年 1 月间使用头颈肩热塑膜联合发泡胶为固定方式治疗的鼻咽癌患者 11 例。所有患者均为原发性鼻咽癌,且未有远处转移,其中男性 7 例,女性 4 例,平均年龄为 (46 ± 14.5) 岁,最大年龄 66 岁,最小年龄 25 岁。临床分期 $T_1N_1M_0 \sim T_4N_2M_0$,其中 T_1 2 例, T_2 2 例, T_3 4 例, T_4 3 例。

1.2 发泡胶制作

个体化定位垫发泡胶采用发泡剂发泡膨胀并冷却固化塑形,塑造一个与头颈部和双肩背部高度和弧度相吻合的头颈肩泡沫垫,结合头颈肩热塑膜面罩固定。发泡胶的制作过程为将防水布袋上放置头颈肩“凸”形制模框架内,按比例在容器中倒入 A、B 液,快速摇匀两液后将其倒入到防水布袋中,操作人员隔着防水布袋对袋内液体进行移动,均匀铺开混合液体,待袋中液体稍发泡后,辅助患者平躺至适当位置,确保患者头颈部位处于完全陷入包裹的状态

中,尽量减少防水布袋与身体间存在的间隙,待 A、B 混合液经过发泡、发热、膨胀、冷却,最后固定成型^[6-9]。

1.3 模拟计划及评价指标

本研究所用计划系统为 Philips Pinnacle。经测量,发泡胶的 CT 值范围在 30 ~ 50。常规剂量计算中会将发泡胶的密度当做空气进行计算。本研究将体外空气阈值 (outside-patient air threshold) 改为发泡胶 CT 值以下 (本研究设定该值为 10),使发泡胶以其实际 CT 值参与整个计划的剂量计算^[10],所得计划为 Plan_F。之后再复制计划,勾画出发泡胶,并设定其 CT 值为 0,以模拟去除发泡胶的状态。然后在保持射野分布、权重及计划跳数不变的情况下重新计算剂量分布,所得计划为 Plan_N。选取鼻咽癌计划中的靶区:原发肿瘤 (GTVnx)、颈部淋巴结 (GTVnd)、咽后淋巴结 (GTVrpn)、原发肿瘤计划靶区 (PGTVnx)、高危临床靶区 (CTV1)、高危临床计划靶区 (PTV1)、预防照射区 (CTV2)、预防照射计划靶区 (PTV2) 和需要关注的周围危及器官 (脑干、脊髓、双侧晶体、双侧视神经、视交叉) 作剂量分布的对比分析。靶区的分析指标为最小剂量 ($D_{\min}$),最大剂量 ($D_{\max}$),平均剂量 (D_{mean}),危及器官分析指标为最大剂量 ($D_{\max}$) 和平均剂量 (D_{mean}),其中腮腺比较平均剂量 (D_{mean})。剂量变化度的计算公式为 $(\text{Plan}_N \text{ 指标剂量} - \text{Plan}_F \text{ 指标剂量}) / \text{Plan}_F \text{ 指标剂量} \times 100\%$ 。

1.4 统计学处理

统计处理采用 IBM SPSS Statistics 22.0 软件包,数据用均值 $\pm$ 标准差表示。对评估指标进行配对 t 检验,分析数据的显著性差异, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 靶区剂量分布比较

对于靶区,发泡胶参与计算的计划(Plan_F)和去除发泡胶的计划(Plan_N)的最大剂量($D_{\max}$)、最小剂量($D_{\min}$)、平均剂量(D_{mean})中,Plan_F 中各项

表 1 靶区最小剂量($D_{\min}$)比较(cGy)

Table 1. Minimum Dose of Target(cGy)

$D_{\min}$	GTVnx	GTVnd	GTVrpn	PGTVnx	CTV1	PTV1	CTV2	PTV2
Plan_N	6,049.79 ± 419.95	5,852.68 ± 432.75	6,046.71 ± 402.30	5,628.56 ± 526.89	4,701.15 ± 523.40	3,871.82 ± 658.12	5,068.29 ± 374.36	4,462.63 ± 331.08
Plan_F	6,030.77 ± 412.97	5,815.32 ± 427.48	6,059.22 ± 478.95	5,647.96 ± 536.78	4,703.79 ± 534.53	3,861.61 ± 654.91	4,969.27 ± 306.57	4,389.26 ± 290.90
t	6.947	7.284	-0.360	-0.507	-0.379	3.547	9.331	11.397
P	<0.001	<0.001	0.727	0.623	0.713	0.005	<0.001	<0.001

表 2 靶区最大剂量($D_{\max}$)比较(cGy)

Table 2. Maximum Dose of Target(cGy)

$D_{\max}$	GTVnx	GTVnd	GTVrpn	PGTVnx	CTV1	PTV1	CTV2	PTV2
Plan_N	6,607.36 ± 512.06	6,415.05 ± 422.45	6,477.75 ± 490.56	6,611.26 ± 511.48	6,615.65 ± 508.42	6,615.65 ± 508.42	5,795.27 ± 571.50	5,811.73 ± 566.76
Plan_F	6,591.82 ± 508.25	6,389.24 ± 416.04	6,423.03 ± 446.15	6,584.76 ± 510.12	6,599.50 ± 505.27	6,599.50 ± 505.27	5,642.95 ± 387.75	5,652.58 ± 384.59
t	7.198	4.084	1.608	2.580	7.432	7.432	2.089	7.626
P	<0.001	0.002	0.142	0.027	<0.001	<0.001	0.066	<0.001

表 3 靶区平均剂量(D_{mean})比较(cGy)

Table 3. Mean Dose of Target(cGy)

D_{mean}	GTVnx	GTVnd	GTVrpn	PGTVnx	CTV1	PTV1	CTV2	PTV2
Plan_N	6,404.85 ± 485.17	6,198.54 ± 417.58	6,310.1 ± 426.50	6,376.45 ± 485.60	5,855.65 ± 412.17	5,726.55 ± 401.10	5,422.16 ± 438.85	5,384.59 ± 420.59
Plan_F	6,387.29 ± 482.36	6,161.94 ± 410.32	6,289.49 ± 423.69	6,357.18 ± 482.66	5,832.07 ± 413.20	5,702.86 ± 401.48	5,292.82 ± 316.22	5,261.02 ± 309.06
t	10.264	10.086	13.137	7.391	18.806	23.198	12.989	13.080
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 周围危及器官剂量分布比较

对于周围正常组织,相关指标皆显示 Plan_F 剂量低于 Plan_N,除了左、右晶体的平均剂量 D_{mean} , Plan_F 和 Plan_N 之间不存在显著性差异, P 值分别

表 4 周围危及器官最大剂量($D_{\max}$)剂量比较(cGy)

Table 4. Maximum Dose of Organs at Risk (cGy)

Dmax	Brainstem	Spinal cord	Left len	Right len	Left optic nerve	Right optic nerve
Plan_N	4,381.54 ± 661.45	2,989.09 ± 197.24	519.036 ± 183.55	531.927 ± 251.08	3,215.94 ± 1,152.23	3,713.182 ± 1,635.82
Plan_F	4,367.95 ± 659.88	2,976.20 ± 195.83	518.53 ± 183.16	531.23 ± 250.84	3,212.42 ± 1,150.97	3,709.21 ± 1,635.10
t	7.127	6.535	2.667	2.642	4.872	5.683
P	<0.001	<0.001	0.024	0.025	0.001	<0.001

评估指标剂量大多小于 Plan_N 中相应指标。GTVrpn 的 $D_{\min}$ ($P = 0.727$) 和 $D_{\max}$ ($P = 0.142$), PGTVnx 的 $D_{\min}$ ($P = 0.623$), CTV1 $D_{\min}$ ($P = 0.713$), CTV2 $D_{\max}$ ($P = 0.066$) 其他评估指标皆显示 Plan_F 剂量低于 Plan_N,且两组之间差异有统计学意义($P < 0.05$) (表 1 ~ 3)。

为 0.123 和 0.06,其余各项指标两组之间差异均存在统计学意义($P < 0.05$)。双侧腮腺的平均剂量 D_{mean} 在两组计划间差异有统计学意义($P < 0.05$) (表 4 ~ 5)。

表 5 周围危及器官平均剂量(D_{mean})剂量比较(cGy)

Table 5. Mean Dose of Organs at Risk (cGy)

Dmean	Brainstem	Spinal cord	Left lens	Right lens	Left optic nerve	Right optic nerve	Left parotid gland	Right parotid gland
Plan_N	2,047.68 ± 488.37	1,588.27 ± 254.17	414.41 ± 156.27	408.67 ± 182.97	1,936.24 ± 765.79	2,447.37 ± 1,465.45	3,147.46 ± 387.42	3,189.37 ± 472.26
Plan_F	2,043.20 ± 487.57	1,584.20 ± 253.49	414.22 ± 155.97	408.29 ± 182.76	1,935.00 ± 765.50	2,445.36 ± 1,464.42	3,143.51 ± 387.80	3,183.20 ± 470.00
<i>t</i>	6.802	6.314	1.687	2.118	4.215	4.258	5.793	6.033
<i>P</i>	<0.001	<0.001	0.123	0.060	0.002	0.002	<0.001	<0.001

2.3 靶区及周围危及器官剂量变化度

靶区 D_{min} 、 D_{max} 和 D_{mean} 的变化度(%) ($\bar{X} \pm S$) 依次为 0.215 ± 0.969 、 0.395 ± 0.623 和 0.442 ± 0.178 , 周围危及器官的 D_{max} 和 D_{mean} 的变化度($\bar{X} \pm S$) 依次为 0.194 ± 0.192 和 0.129 ± 0.128 。

3 讨论

由于发泡胶具有易塑性、稳定性好、价格低廉等优点,已经被广泛地运用到各个部位的放疗定位过程中。放射治疗是根治鼻咽癌的主要手段,而鼻咽周边组织重要且紧密,故对放疗的精度要求很高^[11],剂量的准确性和位置的重复性非常重要。固定装置的适形性和舒适度对体位的重复性都有很大的影响^[12]。目前对于发泡胶的研究主要是从摆位误差出发。发泡胶个体定位垫的应用在头颈部位的放疗固定方式中能克服传统固定型号的头枕因个体差异所造成的颈部与头枕之间的间隙,从而降低颈部动度,减小摆位误差^[13]。发泡胶结合头颈肩热塑膜可以很好地解决患者颈部悬空问题,患者头颈部下面的发泡胶垫根据患者体型而制作,患者头部、颈部和体部与发泡胶垫都是紧密接触的,因此患者头仰的角度可以很好地控制^[14]。

发泡胶作为引入的一种物理材料,在常规计划中以空气形式参与剂量的计算,实际上是忽略了它的影响,从而得到了一个近似的剂量分布,而体位固定装置等辅助治疗设备材料与空气并不等效,在放疗计划实施时对放疗剂量会产生影响^[15]。通过本研究发现,实际放疗过程中由于发泡胶的引入,靶区和危及器官的受量会有变化,绝大多数情况是引起实际受照剂量的降低(除了 GTVrpn, PGTVnx 和 CTV1 出现了发泡胶组剂量高于去除发泡胶组,且差异并不具备统计学意义, $P > 0.05$, 其余各指标皆显示发泡胶组剂量低于去除发泡胶组)。有研究提出剂量差异达到 3% ~ 5% 时会导致靶区欠量或者并发症的发生概率增加^[1],所以虽然本研究绝大多

数数据显示使用发泡胶的引入会降低组织受量,但无论是靶区还是正常组织,单纯考虑使用发泡胶与否对剂量分布的影响很小,不足以影响计划的临床效果^[16]。但是这 3% ~ 5% 的剂量容差是一个总体累积百分比,它包括治疗计划系统(treatment planning system, TPS)算法误差、摆位误差、系统误差等因素的共同形式的贡献。系统误差是一种非随机性误差,采用发泡胶时,如果不考虑其效果,实际上是增加了一个系统误差因素。本研究实际是对由于发泡胶的使用而引入的误差做一个估计。

随着放疗和相关技术的进步,放射治疗早已进入了精准放疗时代,对剂量分布精准度的要求会越来越高,发泡胶所带来的剂量衰减在未来或许会需要有加入常规计划计算的考量。所以在今后的临床使用中,可能会需要进一步审视发泡胶使用的收益比,为患者带来更精准的治疗,进一步提高患者放射治疗之后的生活质量。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议: 经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权: 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

[1] Verhey LJ. Immobilizing and positioning patients for radiotherapy [J]. Semin Radiat Oncol, 1995, 5(2): 100-114.
[2] Mckernan B, Bydder S, Ebert M, et al. A simple and inexpensive method to routinely produce customized neck supports for patient

- immobilization during radiotherapy[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2010, 52(6):611-616.
- [3] 许森奎,姚文燕,严惠莲,等.两种体位固定装置在颈部放疗中的摆位误差比较研究[J].肿瘤预防与治疗,2019,32(6):528-532.
- [4] Lin CG, Xu SK, Yao WY, et al. Comparison of set up accuracy among three common immobilisation systems for intensity modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma patients[J]. J Med Radiat Sci, 2017, 64(2):106-113.
- [5] Alzen G, Böck EG, Thelen M, et al. Polyurethane positioning devices for radiotherapy[J]. Strahlentherapie, 1985, 161(6):374-378.
- [6] 陈艳灿.定位泡沫垫(发泡胶)在头颈部肿瘤放疗中的应用[J].泰山医学院学报,2016,37(7):829-830.
- [7] 黎文玲.头颈部肿瘤放疗患者发泡胶固定与常规体位固定技术的比较[J].医疗装备,2018,31(8):35-36.
- [8] 黄春兰,刘华之,侯良,等.应用发泡胶固定头颈肩在头颈部肿瘤调强放疗中的临床研究[J].中国当代医药,2016,23(32):80-82.
- [9] 林承光,翟福山.放射治疗技术学[M].北京:人民卫生出版社,2016:94.
- [10] Njeh CF, Parker J, Spurgin J, et al. A validation of carbon fiber imaging couch top modeling in two radiation therapy treatment planning systems: Philips Pinnacle 3 and BrainLAB iPlan RT Dose[J]. Radiat Oncol, 2012, 7:190.
- [11] Yang, H, Hu W, Wang W, et al. Replanning during intensity modulated radiation therapy improved quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85(1):e47-e54.
- [12] 黄清秀,黄丽娜,林赛云.发泡胶垫+头颈肩热塑膜在固定鼻咽癌患者调强适形放射治疗中的应用[J].医疗装备,2019,32(15):36-37.
- [13] 许森奎,姚文燕,胡江,等.鼻咽癌发泡胶个体化塑形与标准化头枕放疗体位固定精确度比较[J].中华放射肿瘤学杂志,2015,24(2):196-199.
- [14] 张云,曹舜翔,应惟良.鼻咽癌放疗3种体位固定方式的摆位误差研究[J].实用癌症杂志,2017,32(1):165-166.
- [15] 辜石勇,陈利,马燕,等.体位固定装置对鼻咽癌调强计划的剂量学影响[J].中国医学物理学杂志,2019,36(3):271-276.
- [16] Siebers JV, Keall PJ, Wu Q, et al. Effect of patient setup errors on simultaneously integrated boost head and neck IMRT treatment plans. [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 63(2):422-433.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《肿瘤预防与治疗》杂志关于加入开放科学计划(OSID)的声明

本刊自2019年9月起,加入OSID(英文全称:Open Science Identity,简称OSID)开放科学计划。OSID开放科学计划是由国家新闻出版署出版融合发展(武汉)重点实验室发起,面向学术期刊行业的一项开放科学公益性计划。

每篇论文将拥有专属的OSID码,作者可在码内对论文作者、研究背景、学术价值等问题进行语音阐述,也可上传论文的补充性数据与材料(图片或视频),使论文成果更加立体化展现,增强论文质量,提升论文的阅读量、下载量和引用率,扩大论文和作者的影响力。此项计划能帮助作者提升论文影响力,拓展学术人脉与资源。

本刊编辑部

放射肿瘤学专题

• 放射技术 •

宫颈癌术后阴道三维腔内近距离放射治疗两种施源器剂量学研究

龚文, 晏军, 刘军, 王琳, 谭榜宪[△]

643000 四川 自贡, 自贡市第一人民医院 肿瘤科(龚文、晏军、刘军、王琳); 637000 四川 南充, 川北医学院附属医院 肿瘤科(谭榜宪)

[摘要] 目的: 比较宫颈癌根治术后行阴道三维腔内近距离治疗采用单通道柱状、双卵圆球两种施源器的剂量学差异, 为宫颈癌术后行阴道三维腔内近距离放疗选择施源器提供参考。方法: 回顾性分析 2018 年 6 月~12 月于川北医学院附属医院肿瘤科完成阴道三维腔内近距离放射治疗的早期宫颈癌术后患者 20 例, 每例患者均在接受宫颈癌根治手术后因有术后放疗指征, 进行术后三维腔内近距离放射治疗。每例患者分别采用单通道柱状施源器、双卵圆球施源器行后装治疗各 1 次, 不分先后。利用患者放疗时 40 个实际 CT 定位资料, 按照统一的靶区勾画标准重新勾画靶区(靶体积及危及器官)后制作近距离腔内放射治疗计划。分别统计两种施源器近距离治疗计划中靶区体积、 D_{90} 、 D_{100} 和膀胱、直肠体积及其 D_{2cc} 。采用独立样本 t 检验方法比较两种施源器在宫颈癌术后三维近距离治疗中靶区、危及器官剂量。结果: 阴道柱状施源器组和双卵圆球施源器组平均临床靶区体积分别为: $(29.56 \pm 4.51) \text{ cm}^3$ 、 $(31.68 \pm 3.16) \text{ cm}^3$, 差异无统计学意义($P=0.095$)。柱状施源器组 D_{90} 、 D_{100} 分别为 $(611.60 \pm 8.70) \text{ cGy}$ 和 $(414.38 \pm 47.16) \text{ cGy}$; 双卵圆球施源器组 D_{90} 、 D_{100} 分别为 $(608.19 \pm 7.30) \text{ cGy}$ 与 $(359.54 \pm 38.13) \text{ cGy}$, 两组 CTV D_{90} 约为 6 Gy , 差异无统计学意义($P=0.180$); D_{100} 差异有统计学意义($P=0.003$)。柱状施源器组与双卵圆球施源器组直肠体积分别为 $(53.03 \pm 10.70) \text{ cm}^3$ 、 $(52.37 \pm 8.87) \text{ cm}^3$, 差异无统计学意义($P=0.213$); 直肠 D_{2cc} 分别为 $(375.77 \pm 62.10) \text{ cGy}$ 、 $(341.57 \pm 38.43) \text{ cGy}$, 差异有统计学意义($P=0.043$); 膀胱体积分别为 $(129.31 \pm 18.90) \text{ cm}^3$ 、 $(123.14 \pm 13.15) \text{ cm}^3$, 差异无统计学意义($P=0.239$); 膀胱 D_{2cc} 分别为 $(391.13 \pm 62.94) \text{ cGy}$ 、 $(356.42 \pm 27.12) \text{ cGy}$, 差异有统计学意义($P=0.032$)。结论: 宫颈癌根治术后阴道三维腔内近距离放射治疗中, 与双卵圆球施源器相比, 使用单通道柱状施源器靶区剂量分布更优, 但膀胱、直肠受照剂量更高。因此在临床上, 当直肠膀胱外照射受量较高、副反应较重时可选择双卵圆球施源器, 反之可选择单通道柱状施源器。

[关键词] 宫颈癌根治术; 阴道三维后装放射治疗; 施源器; 剂量学

[中图分类号] R737.33; R730.55 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.01.009

引文格式: Gong W, Yan J, Liu J, et al. Dosimetric study of two kinds of applicators for vaginal three dimensional intracavitary brachytherapy after radical hysterectomy for cervical cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(1): 51-55. [龚文, 晏军, 刘军, 等. 宫颈癌术后阴道三维腔内近距离放射治疗两种施源器剂量学研究 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(1): 51-55.]

Dosimetric Study of Two Kinds of Applicators for Vaginal Three Dimensional Intracavitary Brachytherapy after Radical Hysterectomy for Cervical Cancer

Gong Wen, Yan Jun, Liu Jun, Wang Lin, Tan Bangxian

Oncology Department, Zigong First People's Hospital, Zigong 643000, Sichuan, China (Gong Wen, Yan Jun, Liu Jun, Wang Lin); Oncology Department, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China (Tan bangxian)

Corresponding author: Tan Bangxian, E-mail: tbx_nsmc@126.com

[收稿日期] 2019-07-23 [修回日期] 2019-12-20

[通讯作者] [△]谭榜宪, E-mail: tbx_nsmc@126.com

[Abstract] **Objective:** To compare the dosimetric difference between single channel cylinder applicator and ovoid applicator in three dimensional intracavitary brachytherapy for cervical cancer patients after hysterectomy, and provide a reference for the selection of different applicators in clinical practice. **Methods:** A retrospective analysis was made on 20 patients with early stage cervical cancer who underwent three dimensional intracavitary brachytherapy from June to December 2018 at the oncology department in Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College. Each patient received three dimensional intracavitary brachytherapy because of the indication of postoperative radiotherapy. Each patient was treated with single channel cylinder applicator and ovoid applicator in any sequence. Based on actual CT data sets of each patient during radiotherapy, a total of 40 CT data sets were used to delineate the clinical target volume and organs at risk according to unified target area delineation criteria, and then the brachytherapy plan was conducted. Clinical target volume, D_{90} , D_{100} , volume and D_{2cc} of bladder and rectum in two brachytherapy plans with two kinds of applicators were calculated. Independent sample t-test was used to compare the doses of clinic target volume and doses of organs at risk for two applicators in three dimensional intracavitary brachytherapy. **Results:** There was no significant difference in target volume between the single channel cylinder group and the ovoid group (29.56 ± 4.51) cm^3 and (31.68 ± 3.16) cm^3 ($P=0.095$). D_{90} and D_{100} of the single channel cylinder applicator were (611.60 ± 8.70) cGy and (414.38 ± 47.16) cGy, and those of the ovoid applicator were (608.19 ± 7.30) cGy and (359.54 ± 38.13) cGy. Difference in CTV D_{90} was not significant ($P=0.180$), while that in CTV D_{100} was significant ($P=0.003$). The rectal volumes in the single channel applicator group and the ovoid applicator group were (53.03 ± 10.70) cm^3 and (52.37 ± 8.87) cm^3 ($P=0.832$); rectal D_{2cc} in two groups were (375.77 ± 62.10) cGy and (341.57 ± 38.43) cGy ($P=0.043$); bladder volumes in two groups were (129.31 ± 18.90) cm^3 and (123.14 ± 13.15) cm^3 ($P=0.239$); bladder D_{2cc} in two groups were (391.13 ± 62.94) cGy and (356.42 ± 27.12) cGy ($P=0.032$). **Conclusion:** In three dimensional intracavitary brachytherapy for early stage cervical cancer patients who underwent radical surgery, single channel cylinder applicator shows better target dose distribution, but higher dose for bladder and rectum compared with the ovoid applicator. In clinical practice, therefore, when dose of rectum and bladder is high during the external radiation and side effects are serious, it is suggested to choose the ovoid applicator, otherwise single channel cylinder applicator is recommended.

[Key words] Radical hysterectomy for cervical cancer; Vaginal three dimensional intracavitary brachytherapy; Applicator; Dosimetry

三维腔内近距离放射治疗(three-dimensional intracavitary brachytherapy, 3D-ICBT)是以三维影像(computed tomography, CT/magnetic resonance imaging, MRI)为基础,引入外照射剂量学概念,精确勾画临床靶区体积(clinical target volume, CTV)、危及器官(organs at risks, OAR),并对 CTV、OARs 予以处方剂量,采用体积剂量直方图(dose-volume parameters, DVH)评估剂量的现代化近距离放射治疗技术。由于 3D-ICBT 中心源剂量分布与距离平方成反比,具有靶区中心剂量高、周围剂量跌落快的特点,3D-ICBT 系宫颈癌放射治疗不可或缺的组成部分之一。最新版本美国国立综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指出,对于阴道切缘阳性患者术后补充 3D-ICBT 能够获益,推荐对于术后阴道切缘阳性及肿瘤靠近切缘的宫颈癌患者补充 3D-ICBT;对于术后盆腔淋巴结阳性、宫旁阳性宫颈癌患者术后近距离放射治疗没有明确推荐。多个研究^[1-2]均显示对于宫颈癌根治术后存在高危因素的患者术后辅助同步放化疗后再补充 3D-ICBT 能够取得临床获益。可见 3D-ICBT 在宫颈癌术后

应用的适应症将会进一步扩大。施源器是实施 3D-ICBT 不可或缺的工具,阴道柱状、双卵圆球施源器是目前临床上常用于宫颈癌根治术后阴道 3D-ICBT 的两种施源器,但是考虑到阴道切除术后解剖结构改变等个体差异以及医师临床经验,因此施源器的选择需要个体化^[3]。本研究旨在回顾性分析对于宫颈癌根治术后阴道补充 3D-ICBT,并且阴道条件适合这两种施源器的患者,使用单通道柱状施源器、双卵圆球施源器剂量分布的优缺点,为临床选择提供参考。

1 临床资料及方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 6 月~12 月于本院肿瘤科行 3D-ICBT 的宫颈癌根治术后患者 20 例,分期 IB~IIA 期(2009 年国际妇产科联盟分期标准),中位年龄 47.0 岁,均行宫颈癌根治性手术,病理类型均为鳞癌,术后至少存在淋巴结阳性、宫旁受侵、阴道切缘阳性三大高危复发因素之一,3D-ICBT 前行 25 次盆腔外照射,处方剂量 1.8~2.0 Gy/Fx。

每例患者分别采用单通道柱状施源器(图 1 展示 4 种不同规格单通道柱状施源器)、双卵圆球施源器(图 2)行 3D-ICBT 各 1 次,不分先后。利用每例患者实际放疗前的 CT 定位资料,共 40 个 CT 定位资料,按照统一的靶区勾画标准重新勾画靶区(靶体积与 OAR)后制作 3D-ICBT 计划。

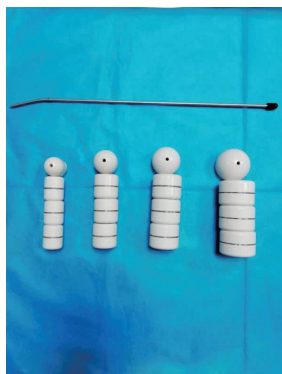


图 1 4 种不同直径单通道柱状施源器

Figure 1. Single Channel Cylinder Applicators with Different Diameters

The diameter from left to right is 2cm, 2.5cm, 3cm and 3.5cm respectively.



图 2 双卵圆球施源器

Figure 2. Ovoid Applicator

1.2 三维腔内近距离治疗

1.2.1 放射治疗前准备 治疗前 1 天进行肠道准备,治疗当天行妇科检查,了解残余阴道形状,纳入 20 例患者残余阴道形状均为柱状,阴道伸展性预评估适合放置这两种施源器。患者取截石位,常规外阴、尿道外口消毒后插入导尿管,排空膀胱尿液后,用空针注射生理盐水 100mL 充盈膀胱,窥阴器扩开阴道后,插入单管柱状施源器(Vaginal Applicator, Set Part Number 084.350)或者双卵圆球施源器(Fletcher Williamson Asia Pacific' Applicator Set, Part Number 085.260),施源器的尺寸选择为患者能承受的最大尺寸,以减少施源器至阴道粘膜间的空

气间隙对剂量分布的影响^[4],用纱布填塞固定施源器,取下窥阴器,真空垫固定患者,行 CT(SIEMENS SOMATOM Emotion 16)扫描评估施源器位置,扫描范围腰 3 椎体水平至会阴下缘水平,重建层厚 3mm。CT 图像传输至后装放疗计划治疗系统(Oncentra Brachy Planning System Version 4.3)。

1.2.2 放射治疗靶区、OAR 勾画 CTV 勾画为阴道残端开始到阴道上 3cm, OARs 勾画标准参照 Gay^[5]标准:直肠勾画:勾画整个肠外壁,上界为乙状结肠曲,下界为肛门(坐骨结节水平);膀胱:勾画膀胱外壁,从膀胱底勾画至膀胱顶。

1.2.3 计划制作 使用 Oncentra Brachy Planning System Version 4.3 制作 3D-ICBT 计划,施源器重建参照 GEC-ESTRO^[6]推荐。放射源步进长度 2.5mm。处方剂量 CTV $D_{90}=600\text{cGy}$, 单次膀胱 $D_{2cc}<500\text{cGy}$, 单次直肠 $D_{2cc}<400\text{cGy}$ 。优化方法采用直接拖拽优化法^[7]。结合外照射及腔内近距离治疗,按照线性二次方程(正常组织 α/β 值=3)将每次 OAR 的 D_{2cc} 相加,直肠常规分割的等效生物剂量(equivalent dose in 2Gy/Fx, EQD₂) $<75\text{Gy}$, 膀胱 EQD₂ $<90\text{Gy}$ ^[8]。

1.2.4 后装治疗实施 采用高剂量率放射源¹⁹²Ir 行三维后装机治疗照射,每周 1 次,共照射 2 次。治疗结束后患者通常休息观察 30~60min,无特殊不适后离院。

1.3 数据统计及评估

本研究采用 DVH 评估运用两种施源器治疗的 CTV 及 OARs 体积剂量参数,分别统计两种施源器靶区体积、 D_{90} 、 D_{100} 、膀胱、直肠体积以及其 D_{2cc} 。

1.4 统计学处理

运用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析,采用独立样本 t 检验,结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{X}\pm S$)表示,以 $P<0.05$ 判定为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CTV 评价指标

阴道柱状施源器组和双卵圆球施源器组靶区靶体积分别为 $(29.56\pm 4.51)\text{cm}^3$ 、 $(31.68\pm 3.16)\text{cm}^3$, 差异无统计学意义($P=0.095$)。柱状施源器 D_{90} 、 D_{100} 分别为 $(611.60\pm 8.70)\text{cGy}$ 、 $(414.38\pm 47.16)\text{cGy}$;双卵圆球施源器 D_{90} 、 D_{100} 分别为 $(608.19\pm 7.30)\text{cGy}$ 、 $(359.54\pm 38.13)\text{cGy}$, 两组 D_{100} 差异有统计学意义($P=0.003$)(表 1)。

2.2 OARs 评价指标

柱状施源器组与双卵圆球施源器组直肠体积分

别为 $(53.03 \pm 10.70) \text{ cm}^3$ 、 $(52.37 \pm 8.87) \text{ cm}^3$, 差异无统计学意义 ($P = 0.213$); 直肠 D_{2cc} 分别为 $(375.77 \pm 62.10) \text{ cGy}$ 、 $(341.57 \pm 38.43) \text{ cGy}$, 差异有统计学意义 ($P = 0.043$); 膀胱体积分别为 $(129.31 \pm 18.90) \text{ cm}^3$ 、 $(123.14 \pm 13.15) \text{ cm}^3$, $P = 0.239$, 差异无统计学意义; 膀胱 D_{2cc} 分别为 $(391.13 \pm 62.94) \text{ cGy}$ 、 $(356.42 \pm 27.12) \text{ cGy}$, 差异有统计学意义 ($P = 0.032$) (表 1)。

表 1 靶区及危及器官体积剂量参数

Table 1. Volume Parameters of Targets and Organs at Risk

Parameter	$\bar{X} \pm S$		t	P
	Ovoid applicator	Cylinder applicator		
Target				
Volume cm ³	31.68 ± 3.16	29.56 ± 4.51	-1.710	0.095
D ₁₀₀ cGy	359.54 ± 38.13	414.38 ± 47.16	3.221	0.003
D ₉₀ cGy	608.19 ± 7.30	611.60 ± 8.70	1.343	0.18
Rectum				
Volume cm ³	52.37 ± 8.87	53.03 ± 10.70	0.832	0.213
D _{2cc} cGy	341.57 ± 38.43	375.77 ± 62.10	2.095	0.043
Bladder				
Volume cm ³	123.14 ± 13.15	129.31 ± 18.90	1.199	0.239
D _{2CC} cGy	356.42 ± 27.12	391.13 ± 62.94	2.265	0.032

3 讨论

3.1 CTV 的勾画范围

对于宫颈癌根治性术后阴道残端行 3D-ICBT 时 CTV 的勾画, 目前尚无统一推荐与标准。目前文献报告的 CTV 范围多为阴道残端到阴道上 4cm 之间。本研究中 CTV 的勾画方式与 Lan 等^[2]的 CTV 勾画方式一致, 即从阴道残端到阴道上 3cm; 而类似研究 Li 等^[9]的研究中 CTV 的定义为阴道残端至阴道上 3~4cm。

3.2 靶区体积剂量参数

CTV D_{100} 是近距离放射治疗中常用来评价靶区受照剂量, 表示整个靶区受照最小剂量的指标。本研究中在靶区体积无显著差异的情况下, 单通道阴道柱状施源器组平均 D_{100} 为 $(414.38 \pm 47.16) \text{ cGy}$, 达到处方剂量的 (CTV D_{90} 约为 600 cGy) 69.06%; 双卵圆球施源器组平均 D_{100} 为 $(359.54 \pm 38.13) \text{ cGy}$,

达到处方剂量的 59.92%, 表明单通道阴道柱状施源器组靶区最小受照剂量高于双卵圆球施源器组, 即前者靶区受量优于后者。Kumar 等^[10]、Zingoni 等^[11]的研究结果趋势与本研究类似。

3.3 OAR 体积剂量参数

D_{2cc} 代表 OAR 最高剂量体积 2 cm^3 中受照最小剂量, 被众多相关研究^[12]证实是近距离放射治疗中用于评价 OARs 受量的一个稳定、重复性好的剂量参数。本研究在 CTV 体积无显著性差异情况下, 双卵圆形施源器组直肠 D_{2cc} 及膀胱 D_{2cc} 均低于柱状施源器组, 这是由于柱状施源器组等剂量分布曲线呈同心圆状, 仅能单维度调节, 残余阴道位于前后 OAR 之间, 当靶区剂量达到临床要求时, 也增加紧邻靶区前后的直肠、膀胱剂量 (图 3), 而理想的双卵圆球施源器靶区剂量分布成哑铃状, 通过双维度调节, 可适当降低靶区前后 OAR 受量 (图 4), 这与类似研究^[10-11]研究结果一致。

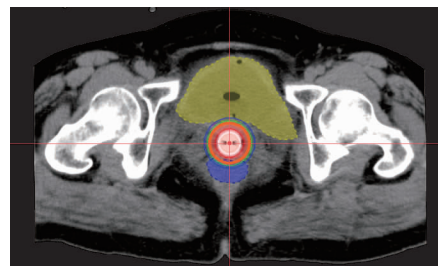


图 3 柱状施源器等剂量曲线分布图

Figure 3. Isodose Curve Distribution of Cylinder Applicator

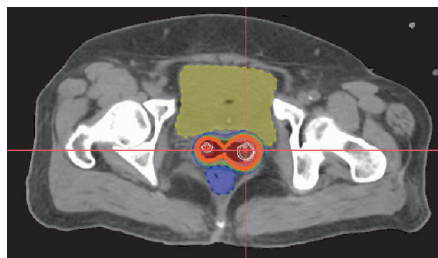


图 4 双卵圆球施源器等剂量曲线分布图

Figure 4. Isodose Curve Distribution of Ovoid Applicator

施源器的选择需要考虑子宫切除术后解剖结构以及临床医师经验等多方面因素, 因此施源器的选择要个体化。美国近距离治疗协会推荐单通道阴道柱状施源器无法满足临床要求时选用多通道阴道柱状施源器^[3]。Bahadur 等^[13]研究表明: 多通道阴道柱状施源器与单通道施源器相比在减少 OAR 受量的同时不减少靶区剂量。Kharouta 等^[14]关于两种不同阴道柱状施源器 (短通道型: 远端停留位置距离阴道残端 7.1~12.8 mm vs 长通道型: 距阴道残端 3.2 mm) 剂量学、疗效对比研究表明: 长通道型阴

道柱状施源器阴道残端受量更高,同时膀胱小体积受量增加;研究病例中所有复发病例均来自短通道型施源器组。所以,对于施源器的选择需要综合多因素,推荐使用定制施源器。3D 打印技术又名增材科学,是以三维管理软件计算机辅助设计数学模型为基础,采用高能束的束源或者其他方式提供能量,将液体、粉末等材料堆积黏结,通过材料叠加的方式构成三维实体^[15]。目前该技术在医学领域用途广泛,包括定制施源器的制作^[16-17]。3D 打印施源器更加个性化,能更好地与阴道贴合,减少空隙,是今后施源器的发展方向。

本研究为单纯剂量学的回顾性分析,接下来的研究中将进一步观察患者后续临床疗效及治疗不良反应。

4 结 论

宫颈癌根治术后阴道 3D-ICBT 中,与双卵圆球施源器相比,使用单通道柱状施源器靶区剂量分布更优,但膀胱、直肠受照剂量更高。因此在临床上,当直肠膀胱外照射受量较高、副反应较重时可选择双卵圆球施源器,反之可选择单通道柱状施源器。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Li L, Kou X, Feng X, et al. Postoperative external beam irradiation with and without brachytherapy in pelvic node-positive IB1-IIA2 cervical cancer patients: A retrospective clinical study[J]. Radiat Oncol, 2015,10(1):189.
- [2] Lan ML, Yu X, Xiao H, et al. Comparison of chemoradiotherapy with and without brachytherapy as adjuvant therapy after radical surgery in early-stage cervical cancer with poor prognostic factors: An observational study[J]. Medicine(Baltimore), 2017,96(46):e8384.
- [3] Small W Jr, Beriwal S, Demanes DJ, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy[J]. Brachytherapy, 2012,11(1):58-67.
- [4] Onal C, Guler OC, Dolek Y. The impact of air pockets around the vaginal cylinder on vaginal vault brachytherapy[J]. Br J Radiol, 2015,88(1047):20140694.
- [5] Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: A Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012,83(3):e353-e362.
- [6] Hellebust TP, Kirisits C, Berger D, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: Considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy[J]. Radiother Oncol, 2010,96(2):153-160.
- [7] 刘志杰,朱小东,付庆国,等. 逆向优化算法在宫颈癌三维近距离放疗计划制定中的应用[J]. 广西医学, 2017,39(12):1805-1807.
- [8] 晏俊芳,于浪,孙玉亮,等. 以 CT 图像为基础的宫颈癌三维腔内放疗[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2014,23(5):377-381.
- [9] Li L, Kou X, Feng X, et al. Postoperative external beam irradiation with and without brachytherapy in pelvic node-positive IB1-IIA2 cervical cancer patients: A retrospective clinical study[J]. Radiat Oncol, 2015,10:189.
- [10] Kumar NP, Kumar A, Jayaprakash PG, et al. Dosimetric comparison of bladder, rectal, and vaginal surface doses between ovoids and cylinder-based vaginal brachytherapy in carcinoma of the endometrium[J]. J Cancer Res Ther, 2018,14(6):1191-1195.
- [11] Zingoni A, Bonetta A, D'Abbiere N, et al. 82 Influence of applicator shape on the dose to rectum and bladder in vaginal cuff brachytherapy[J]. Radiother Oncol, 1998,47(S1):S21.
- [12] Hellebust TP, Tanderup K, Lervåg C, et al. Dosimetric impact of interobserver variability in MRI-based delineation for cervical cancer brachytherapy[J]. Radiother Oncol, 2013,107(1):13-19.
- [13] Bahadur YA, Constantinescu C, Hassouna AH, et al. Single versus multichannel applicator in high-dose-rate vaginal brachytherapy optimized by inverse treatment planning[J]. J Contemp Brachytherapy, 2015,6(4):362-370.
- [14] Kharouta MZ, Pham N, Nieto K, et al. Comparison of dosimetric and clinical outcomes between short-and long-channel cylinder applicators for vaginal brachytherapy in intermediate-and high-risk endometrial cancer[J]. Brachytherapy, 2018,17(4):673-679.
- [15] 刘杨. 国内外热轧结构钢取样和力学性能试验标准的差异分析[J]. 理化检验(物理分册), 2016,52(7):469-475,506.
- [16] Sethi R, Cunha A, Mellis K, et al. Clinical applications of custom-made vaginal cylinders constructed using three-dimensional printing technology[J]. J Contemp Brachy, 2016,8(3):208-214.
- [17] 盛健峰,唐平,胡俊,等. 计算机设计及辅助制作结合 3D 打印技术在颌骨肿瘤切除后骨缺损修复的应用[J]. 肿瘤预防与治疗,2019,32(7):618-623.

放射肿瘤学专题

• 放射技术 •

MOBETRON 移动式术中电子线加速器临床应用*

张达, 廖雄飞, 黎杰[△]

610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 放疗中心

[摘要] 目的: 分析 MOBETRON 2000 移动式术中电子线加速器的剂量学特性、日常质量保证数据和治疗参数。方法: 使用 PTW0.6cc 指型电离室、静电计和三维水箱对 MOBETRON 加速器 3 档能量进行测量, 包括中心轴百分深度剂量和离轴比。利用机器自带的质量保证 (quality assurance, QA) 设备测量每日 QA 数据。同时, 分析并总结临床 46 例患者术中放疗治疗参数和操作经验。**结果:** MOBETRON 高能电子线的表面剂量随能量增加而增加; 随直径增加, 先降低再增加; 最大剂量深度 $D_{\max}$ 和治疗深度 D_{90} 随能量增加而增加, 随角度增加而降低; 实际射程随能量增加而增加; 输出剂量稳定性在 $\pm 3\%$ 以内。46 例患者顺利完成术中放疗操作, 剂量准确, 未发生意外。**结论:** MOBETRON 加速器产生的高能电子线具有表面剂量高, 剂量学参数稳定的特点, 能有效保护靶区后的正常组织, 治疗时间短, 适合术中暴露肿瘤区域的治疗。

[关键词] 术中放疗; MOBETRON; 剂量学特性; 质量保证; 治疗参数

[中图分类号] R730.55 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.01.010

引文格式: Zhang D, Liao XF, Li J. Clinical use of MOBETRON: a mobile electron-beam linear accelerator[J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(1): 56-61. [张达, 廖雄飞, 黎杰. MOBETRON 移动式术中电子线加速器临床应用[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(1): 56-61.]

Clinical Use of MOBETRON: A Mobile Electron-Beam Linear Accelerator

Zhang Da, Liao Xiongfei, Li Jie

Department of Radiation Therapy, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: Li Jie, E-mail: jie.li@yeah.net

This study was supported by National Key Research and Development Program of China (NO. 2017YFC011-3100) and by grants from Health Commission of Sichuan Province (NO. 18PJ143).

[Abstract] **Objective:** To analyze the dosimetric properties, quality assurance (QA) data and treatment parameters of MOBETRON 2000, an intraoperative electron radiotherapy accelerator. **Methods:** The parameters of each energy (6, 9 and 12 MeV) in MOBETRON linear accelerator were measured using PTW0.6cc Farmer ionization chamber, dosimetry electrometer and 3D blue-water phantom system, including the percentage depth dose and off-axis ratio. At the same time, daily QA data was measured using IntraOP QA equipment. We analyzed and summarized the intraoperative radiotherapy parameters and operational experience of 46 patients in clinical practice. **Results:** The surface dose of MOBETRON electron beam increased with energy growth. The $D_{\max}$ and D_{90} of different diameter applicators also increased with energy augment but decreased with the increase of angle. The practical range increased with the amplification of energy. The output stability satisfied clinical condition within $\pm 3\%$ limits. 46 patients completed treatment successfully in accurate dose, and no accidents occurred. **Conclusion:** The characteristics of high-energy electron beam generated by MOBETRON include high surface

dose, stable dosimetry parameters, and short treatment time.

It is suitable for the treatment of the exposed tumor area during surgery because it effectively protects normal tissues behind target area.

[Key words] Intraoperative radiation therapy; MOBE-

[收稿日期] 2019-05-27 **[修回日期]** 2019-09-04

[基金项目] * 国家重点研发计划 (编号: 2017YFC011-3100); 四川省卫生健康委员会普及应用项目 (编号: 18PJ143)

[通讯作者] [△] 黎杰, E-mail: jie.li@yeah.net

TRON; Dosimetric property; Quality assurance; Treatment parameter

术中放疗(intraoperative radiation therapy, IORT)是指在手术中对不能切除的暴露肿瘤、切除后的瘤床区进行单次大剂量照射,以杀灭残留肿瘤细胞。其优点是在医生视觉、触觉引导下利用限光筒来决定放疗区域,可将正常组织与治疗区域分开,最大限度降低正常组织剂量。IORT 是一项多学科联合治疗肿瘤的技术,其顺利进行需要放疗科医生、物理师、外科手术医生、麻醉师和手术护士共同配合完成。四川省肿瘤医院于 2017 年 4 月采用 MOBETRON 2000 型移动式电子线加速器成功实施了西部地区首例 IORT 手术,同年 9 月正式开展临床治疗。截至 2018 年 7 月,共完成 IORT 手术 46 台,现将我们积累的质量保证(quality assurance, QA)数据和操作使用经验总结如下。

1 材料与方法

1.1 设备简介

我院引进的 MOBETRON 2000 型移动式电子线加速器(IntraOP Medical Inc., Sunnyvale, CA)具体参数如表 1 所示,其工作原理及介绍可参见文献^[1-3]。该加速器配有 45 个不同直径和端面角度的圆柱形限光筒,应用于不同大小和角度的射野。限光筒直径 3~10cm,间隔 0.5cm 一个筒。限光筒端面倾角分别为 0、15 和 30 度,另配有一个直径 8cm,端面倾角 45 度的圆柱形限光筒和一个 7cm×12cm,0 度的矩形限光筒。每个限光筒长 50cm,即为有效源皮距,表示虚拟射线原点到限光筒末端的距离为 50cm。每个限光筒配有 5mm 和 10mm 的组织补偿

片,补偿片大小和角度与限光筒相对应。机头配有消毒隔离帽,机头下方安装有一个射线阻挡装置,可与机头联动用于降低杂散辐射污染^[4]。

1.2 QA 设备

MOBETRON 2000 产生 3 档高能电子线用于治疗,分别为 6、9 和 12MeV,剂量率 330MU/min。每档能量配有一个 QA 测量模体(IntraOP QA Phantom),模体一端用于测量最大剂量深度 D_{max},另一端测量 50% 剂量深度 D₅₀。同时,系统配备了 1 个直径 10cm,端面 0 度的 QA 专用限光筒,PTW0.6cc 指型电离室 1 个,静电计 1 台(Model 206, CNMC Instruments Inc.),如图 1 所示。

表 1 MOBETRON 2000 型移动式电子线加速器特征参数
Table 1. Characteristics of MOBETRON 2000

Feature	Description
Electron energy	6, 9, 12 MeV
Dose rate	330 MU/min
Field size	3 ~ 10 cm
Normal SSD *	50 cm
Surface dose	>90%
Docking motion	30 cm travel
Gantry rotation	50°
Gantry tilt rotation	30° (back), 10° (forward)
Horizontal plane motion	± 5 cm
Speeds of motion	Linear: 2 mm/s, rotation: 1 degree/s

* MU; Machine unit; SSD; Source skin distance.



图 1 质控设备
Figure 1. Quality Control Equipment
a: Quality assurance applicator; b: Quality assurance phantom; c: Ionization Chamber; d: Electrometer.

1.3 测试方法

MOBETRON 2000 加速器放置于手术室,平时保持关闭状态,只有在治疗当天早上,物理师会开机

预热,并对机器进行详细而严密的 QA 和质量控制(quality control, QC),以确保各射线能量和剂量率在正常范围内。晨检主要包括两方面内容:剂量输

出稳定性和射束能量稳定性。测量输出量时使用 $D_{\max}$ 模块,测量能量稳定性 ($D_{50}/D_{\max}$) 时使用 D_{50} 模块,每次出束 200MU。

1.4 治疗过程

IORT 是多学科联合治疗肿瘤的技术,在实施前需要进行多学科联合会诊,制定出最佳治疗方案;手术当天早上,物理师对加速器进行 QA 和 QC,保证输出剂量误差在 3% 以内。外科医生将肿瘤切除或暴露后,放疗医生探查瘤床区位置,确定照射范围和深度,并避开周围正常组织和器官。医生和护士安装固定支架,将限光筒固定在合适的位置和角度。护士将无菌隔离帽安装在治疗机头上,并用无菌床单覆盖治疗床,只露出限光筒和反光板。将治疗床推至机头下方,物理师调整机头位置,直到射束中轴与限光筒中轴对准,激光软到位系统发光二极管灯稳定地亮起。当机头与限光筒对准后,两者相距约

表 2 表面剂量 (%) 统计

Table 2. Surface Dose (%)

Energy (MeV)	Diameter 3cm			Diameter 5cm			Diameter 7cm			Diameter 10cm		
	0°	15°	30°	0°	15°	30°	0°	15°	30°	0°	15°	30°
6	82.2	84.3	86.8	81.0	82.2	83.6	83.4	84.4	85.8	85.0	86.2	87.1
9	88.0	88.9	88.9	85.9	86.7	86.5	87.6	87.9	87.1	89.3	89.4	88.2
12	91.2	91.1	89.9	90.3	88.6	89.4	90.7	90.6	90.0	92.6	92.3	90.6

2.1.2 最大剂量深度 $D_{\max}$ 不同直径,不同端面角度限光筒最大剂量深度 $D_{\max}$ 如表 3 所示。由表 3 可看出, $D_{\max}$ 随能量增加而增加,随角度增加而降低。端面 0 度的限光筒 $D_{\max}$ 随直径先增加后减小,在 5cm 时达到最大值。

表 3 最大剂量深度 (mm) 统计

Table 3. Depth of Maximum Dose (mm)

Energy (MeV)	Diameter 3cm			Diameter 5cm			Diameter 7cm			Diameter 10cm		
	0°	15°	30°	0°	15°	30°	0°	15°	30°	0°	15°	30°
6	12.3	10.3	7.3	13.3	11.3	8.3	12.3	10.3	8.3	11.8	10.3	8.3
9	16.3	13.3	9.3	19.3	16.3	12.3	18.3	16.3	12.3	17.8	16.3	12.3
12	17.3	14.3	10.3	22.3	19.3	14.3	21.3	20.3	15.3	21.8	20.3	16.3

表 4 D_{90} 剂量深度 (mm) 统计

Table 4. Depth of 90% Maximum Dose (mm)

Energy (MeV)	Diameter 3cm			Diameter 5cm			Diameter 7cm			Diameter 10cm		
	0°	15°	30°	0°	15°	30°	0°	15°	30°	0°	15°	30°
6	17.7	16.0	11.5	18.3	16.8	13.8	17.8	16.4	13.5	18.1	16.3	13.3
9	24.1	20.6	14.3	27.5	25.1	19.6	27.0	25.0	20.5	27.1	25.5	20.8
12	28.4	23.3	16.1	33.9	30.5	22.9	35.1	32.6	26.8	36.3	33.7	27.5

4cm。所有工作人员撤离手术室后,物理师根据放疗医生给出的处方剂量和治疗深度,选择治疗能量,计算机器跳数,并出束。治疗完毕后,将治疗床推回原位置,加速器各参数恢复原状并关机。外科医生继续进行后续手术。

2 结果

2.1 百分深度剂量

2.1.1 表面剂量 不同直径,不同端面角度限光筒表面剂量如表 2 所示。根据 GB15213-2016《医用电子加速器性能和试验方法》相关要求^[5],医用电子直线加速器产生的电子线的表面剂量用体模表面下 0.5mm 处剂量表示。

从表 2 可以看出,表面剂量随能量增加而增加;随直径增加,表面剂量先降低再增加,且在 5cm 左右最低。

2.1.3 有效治疗深度 D_{90} 不同直径,不同端面角度限光筒 D_{90} 剂量深度如表 4 所示。

临床上一般使用 90% $D_{\max}$ 深度作为有效治疗范围^[6],由表 4 可知, D_{90} 随能量增加而增加,随角度增加而降低。

2.1.4 实际射程 R_p 不同直径和端面角度的限光筒电子线实际射程 R_p 如表 5 所示。

R_p 定义为电子深度剂量曲线下降最陡峭处切线与轭致辐射形成的背景外推线交点的深度^[7]。

表 5 R_p (mm) 统计

Table 5. Practical Range R_p (mm)

Energy (MeV)	Diameter 3cm			Diameter 5cm			Diameter 7cm			Diameter 10cm		
	0°	15°	30°	0°	15°	30°	0°	15°	30°	0°	15°	30°
6	32.4	32.1	29.2	32.2	31.3	29.8	32.1	31.2	29.8	32.8	31.6	30.0
9	46.8	46.0	37.6	46.5	45.9	43.4	46.3	45.5	43.7	46.8	46.6	43.9
12	58.4	57.4	39.9	58.8	58.2	54.4	59.3	58.2	55.5	59.8	59.0	56.0

2.2 每日 QA 数据

2.2.1 输出稳定性分析 各档能量输出稳定性如图 2 所示。由图可见,MOBETRON 的输出剂量稳定性都在 $\pm 3\%$ 以内,满足要求。

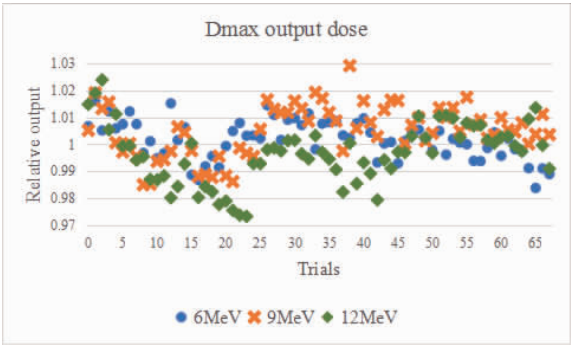


图 2 3 档能量 D_{max} 输出剂量

Figure 2. D_{max} Output Dose of 3 Patterns of Energy

2.2.2 能量稳定性分析 MOBETRON 电子线各档能量的稳定性用 D_{50}/D_{max} 进行分析,如图 3 所示。由图可以看出,3 档能量稳定性满足美国医学物理师协会 TG72 号报告要求,即 6MeV 允许误差范围为 $(-12.2\% \sim 12.5\%)$,9MeV 为 $(-13.3\% \sim 13.7\%)$,12MeV 为 $(-11.5\% \sim 11.9\%)$ ^[3]。

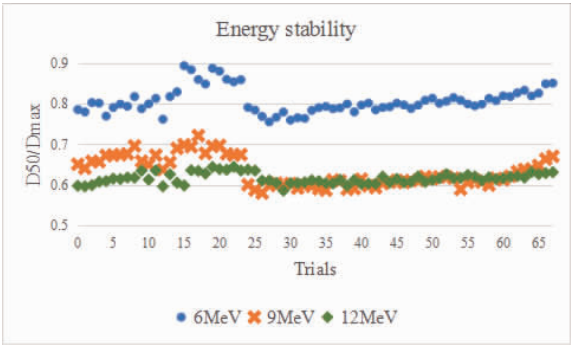


图 3 3 档能量稳定性 (D_{50}/D_{max}) 分析

Figure 3. Stability of 3 Patterns of Energy (D_{50}/D_{max})

2.3 IORT 病例数据

2017 年 5 月 ~ 2018 年 7 月,我院共进行 IORT

由表 5 可看出,端面 0 度,直径 10cm 的限光筒在能量 12MeV 时 R_p 最大为 59.8mm。 R_p 随能量增加而增加,随端面角度降低,0 度和 15 度 R_p 变化不大,30 度限光筒 R_p 快速下降。

手术 46 例。具体病例数如图 4 所示。

由图 4 可以看出,胰腺肿瘤接受 IORT 的比例最高,共 29 例,占 63%。其次为骨与软组织肿瘤,共 7 例,占 15%。

在 46 例病例中有 39 例为 1 射野,6 例 2 射野,1 例 3 射野照射。其中 29 例胰腺手术全部采用 1 射野,胰腺手术限光筒使用情况见图 5。由图 5 可以看出胰腺手术使用的限光筒直径多为 5cm,有 13 例,占 44.8%。4cm 和 5.5cm 直径各 5 例。

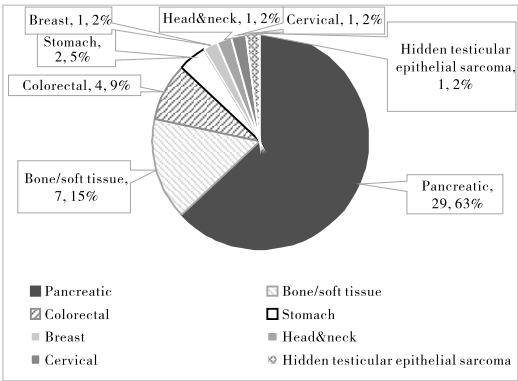


图 4 病例统计

Figure 4. Case Statistics

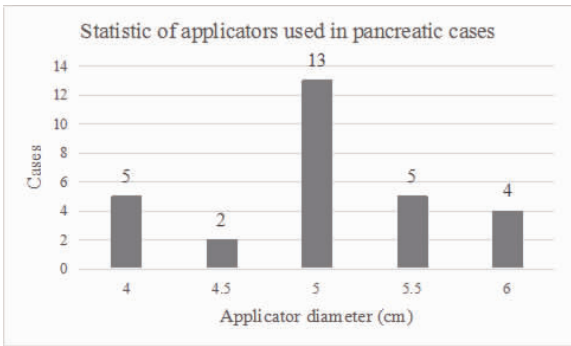


图 5 胰腺手术限光筒使用情况

Figure 5. Statistic of Applicator Used in Pancreatic Cases

骨/软组织外科有 2 例 2 射野,1 例 3 射野,胃肠外科有 2 例 2 射野,结直肠和宫颈各有 1 例 2 射野。

在 39 例 1 野照射病例中, 12MeV 能量有 25 例, 占 64.1%, 其中胰腺病例为 23 例, 结直肠 2 例。9MeV 能量有 8 例, 其中胰腺 6 例, 占 75%。6MeV 能量 6 例, 骨/软组织有 4 例, 占 66.7%。胰腺手术照射深度约为 3cm, 射线能量 12MeV 或 9MeV; 骨与软组织肿瘤照射深度较为表浅, 靶区面积大, 多采用多射野连接照射, 照射深度在 1cm 左右, 能量多为 6MeV 和 9MeV, 且多使用补偿片, 以减少治疗深度。在全部 46 例病例中, 仅 11 例使用补偿片, 而 7 例骨/软组织 IORT 中就有 6 例使用补偿片, 可见骨/软组织 IORT 照射深度较浅。在限光筒角度选择上, 0 度有 33 例, 占 71.7%。

3 讨论

IORT 利用低能光子或高能电子线对肿瘤组织或瘤床区进行单次大剂量照射, 其剂量跌落陡峭, 且可以将正常器官移出靶区外。IORT 可单独使用, 也可与外照射 (external beam radiation therapy, EBRT) 相结合进行局部治疗, 以提高局控率^[1]。目前的 EBRT 大多采用高能光子束。三维适形和调强技术的发展可以有效降低正常组织受量, 但对射线敏感组织附近的肿瘤或者对射线不敏感的肿瘤组织, 治疗效果有限。而 IORT 可以在医生视觉、触觉引导下直接对瘤床区或肿瘤组织进行单次大剂量照射, 同时避开周围正常组织和器官; 对于肿瘤后面的正常组织的受量可通过调整射线能量来控制照射深度。如果靶区内有正常组织, 可将其移出靶区范围。IORT 一般只有一个射野, 且源皮距固定, 这有利于简化治疗计划设计。通常物理师只需要根据限光筒直径、端面角度、治疗深度, 选择适当的射线能量, 并计算机器跳数。每个限光筒的剂量分布在对机器验收时已进行测量, 并记录下来; 同时, 不同限光筒和射线能量所对应的机器跳数也记录下来, 用于治疗时计算机器跳数。

我院引进的 MOBETRON 2000 型移动式电子线 IORT 加速器, 其电子线准直性好, 高度聚焦, 因此产生的杂散辐射较少。在常规光子线 EBRT 中, 由于皮肤建成效应, 表面剂量较低; 而 MOBETRON 采用高能电子线直接对暴露的肿瘤或瘤床区进行单次大剂量辐照, 表面剂量在 90% 左右, 3 档能量的 R_p 最大均不超过 60mm, 能有效保护靶区后组织, 且剂量率较高。与光子线 EBRT 相比, 术中电子线照射治疗时间更短, 表面剂量更高, 靶区剂量分布更均匀。但 IORT 专用加速器存在两方面的不足, 一是无法

像 EBRT 一样设计放疗计划, 二是由于其每一脉冲剂量较高 (3 ~ 12 cGy/pulse), 很难使用放疗标准剂量计测量^[1]。由于加速器机头移动范围有限, 因此对患者摆位、手术切口和限光筒端面角度选择都有一定的要求; 同时, 麻醉机、监护仪等设备和医生手术操作习惯等也需要在术前考虑。安装好限光筒后, 应尽量使限光筒端面与机头平行, 以利于物理师调整机头位置, 节省调节时间。物理师调节激光软到位系统是一个比较耗时的过程, 机头可在 5 个方向上进行调节, 调节任一方向, 均会引起其余 4 个方向的变化。物理师通过激光位置点来判断调节方向, 需要多次微调, 不断缩小误差范围, 直到激光软到位灯稳定地亮起。此时机头与限光筒之间的距离约为 4cm, 机头与限光筒之间通过激光反射来确定位置偏差, 精度小于 1mm^[8]。激光软到位系统还会受到呼吸运动的影响, 尤其在胸腹部 IORT 时, 可能会使位置偏差增大而导致治疗中断, 因此, 需要麻醉师适当减小患者呼吸幅度, 并加深麻醉^[9]。

目前, 我们对 MOBETRON IORT 加速器共进行了 60 多次检测, 其输出剂量均在 $\pm 3\%$ 以内, 剂量学参数较稳定, 能满足临床应用要求^[10]。根据美国医学物理师协会 TG72 号报告, 能量稳定性的评价方式为 IORT 加速器百分深度剂量曲线左右各平移 1mm 后, 射线能量改变的范围^[10]。根据该报告^[10], 我们使用加速器自带的 QA 模体进行测量, 并计算出 3 档能量的允许误差范围。IORT 属于单次大剂量照射, 对剂量准确性要求较高, 因此, 每次实施前, 物理师会对加速器进行 QA 和 QC, 并将检测结果记录下来, 以便剂量计算时进行修正。为保证患者得到准确、安全、可靠的治疗, 需要设计一套规范合理的 QA 程序, 以确保整个系统的准确性和精确度。为此, 我们根据设备厂商提供的 QA 系统和程序, 结合手术室特殊的防护环境, 并参考 TG72 号报告^[10], 建立了一套合理有效的日常 QA 程序。

IORT 目前主要应用于局部晚期和复发或反复发生的肿瘤, 尤其是 EBRT 已不再适用的患者^[11]。近年来, IORT 在治疗早期乳腺癌方面也取得了可喜的效果^[12-14]。我院已完成的 46 例 IORT 手术中, 胰腺肿瘤最多, 其次为骨与软组织肿瘤。IORT 作为胰腺癌的综合治疗方法之一, 可以提高局控率, 延长生存时间, 改善患者生活质量^[15-17]。我院骨与软组织外科于 2018 年 4 月开展第一台术中放疗后, IORT 患者数量增长较快。IORT 在提高骨与软组织肿瘤疗效的同时还能保留骨与软组织部分功能, 在肿瘤

局部控制上占有明显优势^[18-20]。骨与软组织肿瘤也是使用接野照射最多的,这是由于患者靶区较大,一个射野无法完全覆盖所有靶区,或者靶区间隔较远。但接野治疗存在一定问题,包括如何衔接才能确保靶区既不遗漏又不出现过高剂量,相接处剂量分布如何等,需要行进一步的研究。IORT 采用单次大剂量照射,剂量一般在十几到几十 Gy,与常规分割照射不同,IORT 这种单次大剂量照射首先破坏肿瘤血管的内皮细胞,继而引起肿瘤自身免疫反应,能有效抑制肿瘤细胞增殖周期中细胞的再氧合和再分布^[21]。在放射生物学理论中,单次照射的治疗比比常规分割照射低,但由于 IORT 照射区域较小,且可将正常组织移出靶区外,因此其对正常组织的损伤大大降低。另一方面,Sindelar 等^[21]通过实验证明单次剂量小于 25Gy 一般不会产生毒副作用。由于肿瘤局控率与总剂量之间存在明确的关系,因此,可以通过 IORT 与 EBRT 相结合来提高总体剂量,以获得更好的局控率。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Lamanna E, Gallo A, Russo F, et al. Intra-operative radiotherapy with electron beam [M]. Rijeka: Modern Practices in Radiation Therapy InTech, 2012 : 147-148.
- [2] Meurk ML, Goer DA, Spalek G, et al. The Mobetron: A new concept for IORT [J]. Front Radiat Ther Oncol, 1997, 31 : 65-70.
- [3] 廖雄飞, 姚杏红, 黎杰, 等. Mobetron 移动式术中放疗加速器剂量学参数稳定性评估 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(4) : 340-344.
- [4] Stevens P, Van Hoof F, Messens E, et al. EP-1691 IORT & stray radiation: comparison of 2 commercial linacs [J]. Radiat Oncol, 2019, 133 : S909-S910.
- [5] GB 152132016, 医用电子加速器性能和试验方法 [S].
- [6] 殷蔚伯. 肿瘤放射治疗学(第四版) [M]. 北京: 北京协和医科大学出版社, 2008 : 45.
- [7] Podgorsak EB. Review of Radiation Oncology physics: A handbook for teachers and students [M]. Vienna: International Atomic Energy Agency Publication, 2005 : 277-279.
- [8] 陈毅, 沈文同, 赵胜光, 等. Mobetron 术中放疗加速器的物理测试和操作技术 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(5) : 88-91.
- [9] 丁超, 孙莉, 承耀中, 等. 术中放疗病人的麻醉管理 [J]. 中国医刊, 2010, 45(4) : 33-34.
- [10] Beddar AS, Biggs PJ, Chang S, et al. Intraoperative radiation therapy using mobile electron linear accelerators: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 72 [J]. Med Phys, 2006, 33(5) : 1476-1489.
- [11] Debenham BJ, Kenneth SH, Louis BH. Present status and future directions of intraoperative radiotherapy [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(11) : e457-e464.
- [12] 柴凡, 赵庆丽, 张锋军, 等. 乳腺癌保留乳房手术联合术中放疗治疗 60 例近期疗效观察 [J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(1) : 13-18.
- [13] Barrou J, Tallet A, Cohen M, et al. Contribution of intraoperative radiotherapy (IORT) for therapeutic de-escalation in early breast cancer: Report of a single institution's experience [J]. Breast J, 2018, 24(5) : 715-723.
- [14] Baghani H, Moradmand H, Aghamiri S. Breast intraoperative radiotherapy: A review of available modalities, dedicated machines and treatment procedure [J]. J Radiother Pract, 2019, 18(1) : 98-106.
- [15] 郑苗丽, 冯勤付. 胰腺癌术中放疗的临床研究进展 [J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2016, 5(1) : 6-10.
- [16] 陈超, 宫路路, 姜学远, 等. 术中放疗在胰腺癌临床治疗中的研究进展 [J]. 癌症进展, 2019, 17(1) : 26-30.
- [17] 李珊, 赵春波, 乔文波. 术中放疗在胰腺癌中的应用进展 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2019, 33(3) : 280-283.
- [18] 聂芳芳. 软组织肉瘤术中放疗的研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2017, 30(2) : 208-211.
- [19] 张宗春, 高国香, 刘松龄, 等. 软组织肉瘤手术加术中放疗的临床研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 14(23) : 1821-1822.
- [20] Miller ED, Xu-Welliver M, Haglund KE. The role of modern radiation therapy in the management of extremity sarcomas [J]. J Surg Oncol, 2015, 111(5) : 599-603.
- [21] Sindelar WF, Kinsella TJ. Normal tissue tolerance to intraoperative radiotherapy [J]. Surg Oncol Clin N Am, 2003, 12(4) : 925-942.

放射肿瘤学专题

• 调查报告 •

四川省放射治疗质控调查结果分析*

康盛伟, 黎杰, 廖雄飞, 姚杏红, 唐斌, 王培, 张德康, 吴大可, 吴骏翔, 郎锦义[△]610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 放疗中心;
610041 成都, 放射肿瘤学四川省重点实验室

[摘要] 目的: 调查评价四川省放射治疗质量控制水平。方法: 采用四川省放射治疗质量控制中心抽样调查和委托市州分中心调查相结合的方式, 对全省 41 家开展放射治疗的单位, 参照国家癌症中心/国家肿瘤诊疗质控中心颁布的《放射治疗质量控制基本指南》制定调查细则, 调查项目包括人员配置、设备技术、治疗实施、安全管理、网络质控、年度巡检六项指标, 满分 100 分, 总评和分项评价分为优、良、中、差四个等级。结果: 人员配置、设备技术、治疗实施、安全管理四项评价较好, 优良率较高, 中差评较少; 网络质控情况不理想, 差评单位超过 80%; 年度巡检大多数单位评价优秀, 但仍有 3 家单位获中评和差评。结论: 四川省放射治疗质量控制工作整体情况较好, 但仍需加强人员资质、继续教育、安全管理和剂量质控。网络质控是全省质控工作的一个短板, 需要加大力度开展网络质控平台普及建设。

[关键词] 放射治疗; 质量控制; 调查

[中图分类号] R73-31 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.01.011

引文格式: Kang SW, Li J, Liao XF, et al. Analysis of supervision and inspection results of quality control of radiotherapy in Sichuan Province[J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(1): 62-67. [康盛伟, 黎杰, 廖雄飞, 等. 四川省放射治疗质控调查结果分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(1): 62-67.]

Analysis of Supervision and Inspection Results of Quality Control of Radiotherapy in Sichuan Province

Kang Shengwei, Li Jie, Liao Xiongfei, Yao Xinghong, Tang Bin, Wang Pei, Zhang Dekang, Wu Dake, Wu Junxiang, Lang Jinyi

Department of Radiation Therapy, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Kang Shengwei, Li Jie, Liao Xiongfei, Yao Xinghong, Tang Bin, Wang Pei, Zhang Dekang, Wu Dake, Wu Junxiang, Lang Jinyi); Radiation Oncology Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu 610041, Sichuan, China (Kang Shengwei, Li Jie, Liao Xiongfei, Yao Xinghong, Tang Bin, Wang Pei, Zhang Dekang, Wu Dake, Wu Junxiang, Lang Jinyi)

Corresponding author: Lang Jinyi, E-mail: langji@163.com

The study was supported by National Key Research and Development Plan (NO. 2017YFC0113100).

[Abstract] **Objective:** To investigate and evaluate the quality control of radiotherapy in Sichuan Province. **Methods:** Sampling surveys by Quality Control Center of Radiotherapy in Sichuan Province and investigations by sub-centers in cities and autonomous prefectures were carried out to supervise and inspect 41 organizations which carry out radiation therapy in Sichuan Province. Detailed supervision and inspection rules were formulated according to Basic Guidelines of Quality Control

for Radiotherapy promulgated by National Cancer Center. Supervised and inspected items included human resource allocation, equipment and technology, treatment implementation, safety management, network quality control and annual inspection. The full score was 100 points. The overall score

[收稿日期] 2019-05-22 **[修回日期]** 2019-12-15

[基金项目] * 国家重点研发计划项目(编号:2017YFC0113100)

[通讯作者] [△] 郎锦义, E-mail: langji@163.com

and the score of each sub-item were divided into four grades: excellent, good, intermediate and poor. **Results:** Human resource allocation, equipment and technology, treatment implementation and safety management achieved comparatively good evaluation results (more excellent and good results, fewer intermediate and poor results). Results in network quality control was not ideal in that over 80% of organizations were rated poor. The majority of organizations attained excellent results in annual inspection except 3 rated intermediate or poor. **Conclusion:** The overall quality control of radiation therapy in Sichuan Province is good, but it still needs to strengthen personnel qualification, continuing education, safety management and dose control. Network quality control is a shortcoming in the whole cause of quality control, and it is necessary to intensify efforts to develop the network quality control platform in the future.

[**Key words**] Radiotherapy; Quality control; Supervision and inspection

2009 年,四川省放射治疗设备状况比全国水平落后较多,当时很多放疗单位还在使用钴 60 放射治疗机开展普通放射治疗,同时期东部发达省份已开始普及医用电子直线加速器。2015 年全国放疗基本现状调查显示,四川省放疗整体水平在西部地区处于领先地位,但与发达地区相比仍有差距^[1]。四川省经过近几年经济快速发展,宏观经济的发展带动了医疗先进设备的普及应用,放射治疗单位数量和从业人员数量均有增加,尤其是基层放疗单位逐步新装或换装新型医用电子直线加速器,四川省放疗技术能力有了进一步提升。随着新型放疗设备投入临床使用,更多的医院具备了开展调强放射治疗、图像引导放射治疗、立体定向放射治疗 (stereotatic radiotherapy, SRT) 的设备条件。新型放疗设备的机械精度、剂量精度、剂量率等方面相比传统放疗有了大幅提升,放疗医师、物理师和技师面临用好这些设备、保障技术安全的重任,这对全省放疗质控水平提出更高要求。因此,2018 年,四川省组织开展了覆盖全省 64% 放疗单位的质控调查活动。调查发现部分基层放疗单位存在亮点,也发现部分放疗单位存在的问题。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本次调查的对象为四川省内应用医用电子直线加速器开展放射治疗的医疗单位,参加调查放疗单位 41 家,占全省放疗单位总数 64%。按照川北、川东、川南、川西四个地区方向划分,从每个区域选择大约 50% 开展放疗的单位作为此次调查对象,选取对象覆盖每个区域的市级、县级医院,以达到覆盖率和代表性,部分市州开展放疗单位较少,故只有 1 ~ 2 家。参加调查单位按市州分,成都市 10 家、绵阳市 8 家、南充市 5 家、资阳 2 家、宜宾 2 家、广元 5 家、自贡 3 家、雅安 1 家、遂宁 1 家,占全省市州总数 42.9%。

1.2 评价项目

按照人员配置、设备技术、治疗实施、安全管理、网络质控、年度巡检六项指标进行评价,其中人员配置满分 25 分,对放疗医师、物理师、技师、工程师需要达到的学历、职称、培训进修、持证情况等做出要求;设备技术满分 20 分,对开展放疗必备的治疗机、计划系统、剂量检测设备做出要求;治疗实施满分 25 分,对首次治疗摆位、周核对、治疗记录、患者知情权、放疗病例记录等做出要求;安全管理满分 10 分,对机房紧急开关、辐射状态指示灯、固定式报警仪、便携式个人剂量报警仪、辐射事故应急预案等做出要求;网络质控满分 10 分,对放疗单位是否具备开展远程质控能力做出要求;年度巡检满分 10 分,内容为加速器输出剂量检测。上述项目合计总分 100 分,每项评价指标又细分为优、良、中、差进行评价。

1.3 评价方法

评价标准参考国家肿瘤诊疗质控中心《放射治疗质量控制基本指南》相关要求,年度巡检项目为医用电子直线加速器输出剂量检测。采用省级质控中心现场调查评价和委托市州质控分中心调查评价相结合的方式,省级质控中心汇总评价结果,给出参评单位最终评分。

1.4 结果分析

按照评价项目逐项分析参加调查单位得分情况,查找扣分项原因,重点梳理显著低分单位和多单位低分原因。

2 结果

2.1 总评结果

2018 年四川省放射治疗质量控制调查了 41 家单位,平均得分 83.3 分,1 家满分,90 分以上单位 9 家,优秀单位占比 22%,最低 1 家单位得分 65 分,如表 1 所示。

2.2 人员配置

此项满分 25 分,按照优(得分 = 25 分)、良(25

分 > 得分 ≥ 20 分)、中 (20 分 > 得分 ≥ 15 分)、差 (15 分 > 得分 ≥ 10 分) 评价。41 家单位平均得分 22 分, 18 家单位满分, 优秀占比为 43.9%; 17 家单

位评价良好, 占比 41.5%; 5 家单位评价中等, 占比 12.2%; 1 家单位评价差, 占比 2.4%。参加调查单位得分情况如图 1 所示。

表 1 41 家单位总评结果

Table 1. Overall Evaluation Results of 41 Organizations

Serial number	Human resource allocation score (25)	Equipment and technology score (20)	Treatment implementation score (25)	Safety management score (10)	Network quality control score (10)	Annual inspection score (10)	Total (100)
1	20	18	23	8	0	10	79
2	20	18	23	8	0	10	79
3	10	18	23	8	0	10	69
4	20	18	25	10	0	10	83
5	20	18	23	8	0	10	79
6	20	18	25	10	0	10	83
7	20	18	25	10	0	10	83
8	20	13	23	10	0	10	76
9	20	18	20	8	0	10	76
10	20	18	23	8	0	10	79
11	20	20	19	10	10	10	89
12	25	20	20	10	5	10	90
13	25	20	20	10	5	10	90
14	22	15	20	10	10	10	87
15	25	20	19	10	5	10	89
16	19	15	20	10	5	10	79
17	25	20	19	10	5	5	84
18	25	18	18	10	5	10	86
19	25	20	23	10	10	10	98
20	25	20	23	10	0	10	88
21	25	18	23	10	0	10	86
22	25	16	17	10	0	0	68
23	25	18	23	10	10	10	96
24	25	15	25	10	0	10	85
25	25	20	25	10	0	10	90
26	25	20	25	10	0	10	90
27	25	15	25	10	0	10	85
28	25	20	25	10	10	10	100
29	25	20	25	4	10	10	94
30	19	14	24	10	10	10	87
31	25	20	24	10	10	10	99
32	20	13	20	10	0	10	73
33	20	10	20	10	0	10	70
34	15	15	20	10	0	10	70
35	15	15	15	10	0	10	65
36	25	20	15	10	0	10	80
37	24	20	25	10	0	10	89
38	24	20	25	10	0	10	89
39	16	18	23	10	0	10	77
40	22	16	23	10	0	10	81
41	24	15	23	10	0	7	79
Mean	22.0	17.6	22.0	9.6	2.7	9.6	83.4

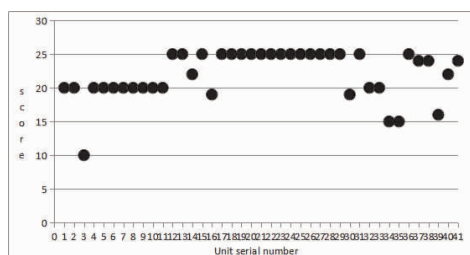


图1 人员配置得分

Figure 1. Human Resource Allocation Scores

2.3 设备技术

此项满分 20 分,按照优(得分 = 20 分),良(20 分 > 得分 $\geq$ 15 分),中(15 分 > 得分 > 10 分),差(10 分 $\geq$ 得分 $\geq$ 0 分)评价。41 家单位平均得分 17.6 分,其中 15 家单位满分,优秀占比为 36.6%; 22 家单位评价良好,占比 53.7%; 3 家单位评价中等,占比 7.3%; 1 家单位评价差,占比 2.4%。参加调查单位设备技术评分情况如图 2 所示。

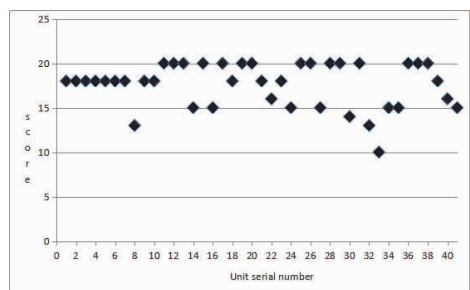


图2 设备技术得分

Figure 2. Equipment and Technology Scores

2.4 治疗实施

此项满分 20 分,按照优(得分 = 20 分),良(20 分 > 得分 $\geq$ 15 分),中(15 分 > 得分 > 10 分),差(10 分 $\geq$ 得分 $\geq$ 0 分)评价。41 家单位平均得分 17.6 分,其中 15 家单位满分,优秀占比为 36.6%; 22 家单位评价良好,占比 53.7%; 3 家单位评价中等,占比 7.3%; 1 家单位评价差,占比 2.4%。参加调查单位设备技术评分情况如图 3 所示。

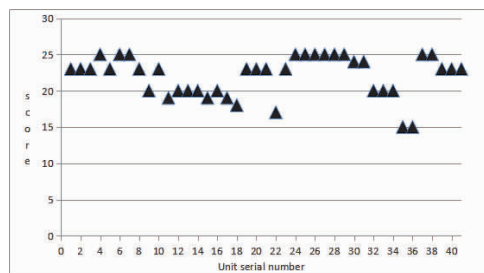


图3 治疗实施得分

Figure 3. Treatment Implementation Scores

2.5 安全管理

此项满分 10 分,按照优(得分 = 10 分),良(10

分 > 得分 $\geq$ 8 分),中(8 分 > 得分 $\geq$ 6 分),差(10 分 > 得分)评价。41 家单位平均得分 9.5 分,其中 34 家单位满分,优秀占比为 82.3%; 6 家单位评价良好,占比 14.6%; 无单位评价中等; 1 家单位评价差,占比 2.4%。参加调查单位设备技术评分情况如图 4 所示。

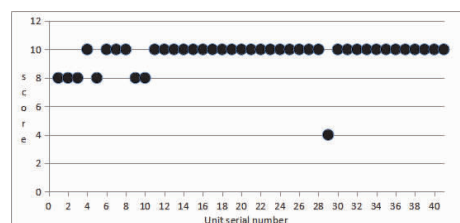


图4 安全管理得分

Figure 4. Safety Management Scores

2.6 网络质控

此项满分 10 分,按照优(得分 = 10 分),良(10 分 > 得分 $\geq$ 8 分),中(8 分 > 得分 $\geq$ 6 分),差(6 分 > 得分)评价。41 家单位平均得分 2.7 分,其中 8 家单位满分,优秀占比为 19.5%; 无单位评价良好; 无单位评价中等; 33 家单位评价差,占比 80.5%。参加调查单位设备技术评分情况如图 5 所示。

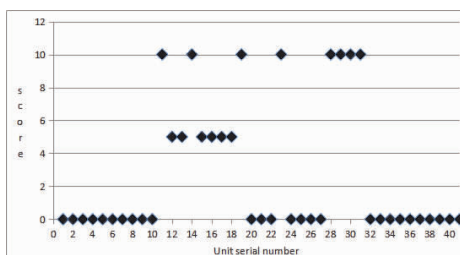


图5 网络质控得分

Figure 5. Network Quality Control Scores

2.7 年度巡检

此项满分 10 分,按照优(得分 = 10 分),良(10 分 > 得分 $\geq$ 8 分),中(8 分 > 得分 $\geq$ 6 分),差(6 分 > 得分)评价。41 家单位平均得分 2.7 分,其中 38 家单位满分,优秀占比为 92.7%; 无单位评价良好; 2 单位评价中等,占比 4.9%; 1 家单位评价差,占比 2.4%。参加调查单位设备技术评分情况如图 6 所示。

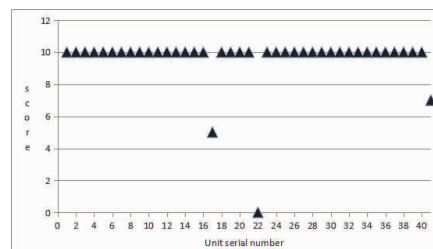


图6 年度巡检得分

Figure 6. Annual Inspection Scores

3 讨 论

放射治疗质量控制是保证肿瘤患者放疗效果和放疗安全的必要工作,随着精确放疗技术的开展,国内外都非常重视放射治疗质量控制工作^[2-3]。省级放射治疗质量控制中心是负责所在省放射治疗质控工作的管理单位,是卫生行政管理部门医疗质量管理工作的延伸。随着放疗技术突飞猛进的发展,螺旋断层放射治疗技术^[4]、高剂量率加速器技术^[5-6]、高精度新型定位装置的使用^[7-8]促进了立体定向放疗外科、SRT 在国内外广泛应用^[9-10]。新技术的开展带来了治疗效果的提升,有效提高了肿瘤致死剂量,减轻了放射性副反应,肿瘤患者获益显著。但是大剂量和高精度需要更加完善和严格的质量控制体系确保治疗的安全有效,避免发生严重医疗事故和其他放射性事故^[11]。因此,无论是国家相关组织机构,还是地方各级组织机构,都对放射治疗的质量控制工作格外重视,2017 年国家癌症中心/国家肿瘤诊疗质控中心发布了《放射治疗质量控制基本指南》,指南对开展放射治疗的专业机构、组织和人员;以及放射治疗场所、设备技术、放射治疗流程、辐射防护及文档记录等方面提出放射治疗质控要求^[11]。上海、广西等地也出台了区域性放射治疗质量控制规范性文件,作为当地开展放疗质控工作的依据。另外,全国各地不同部门开展了多次放射治疗质量控制相关活动,例如上海市开展的放疗质量工作,对全市直线加速器和钴 60 治疗机进行了性能抽查,对临床实施病人全过程制定了质控标准^[12];朱晓华等人在互联网技术蓬勃发展的大环境下,对建立放射治疗质量控制标准化体系和数字化管理展开研究^[13],雷海红的研究团队研究了放射治疗安全防护与放疗质量控制的规范化管理,发现规范化管理可降低意外事故发生的风险^[14];彭逊等人对粤东地区放疗物理技术及 QA 基本状况开展调查,发现地区内各单位放疗技术及质控水平存在明显差距,需加强质控规范制定与执行^[15]。

与国内其他省市相比,四川省放射治疗发展相对落后,但放射治疗质量控制工作从未停歇,先后开展了四川省放射治疗基本状况调查工作,对设备和人员状况进行调查,掌握全省放射治疗工作基本状况和医疗质量水平^[16];与中国疾病预防控制中心合作,开展多次国际国内热释光剂量器剂量比对核查^[17-19];除了放射治疗机质控检测,四川省还开展了多次全省范围放疗场所环境辐射监测,对患者、放

疗医务人员、公众区域环境辐射量进行监测,保障放疗场所环境安全^[20-21];2014 年,四川省放射治疗质量控制中心成立,负责四川省放射治疗质量的管理控制工作,开展了多种形式的质控调查,涵盖放疗规范化管理和设备质控检测等方面^[22]。

本文是 2018 年四川省放射治疗质量控制中心开展的大规模质控调查结果,参加调查放疗单位 41 家,覆盖了全省 64% 开展放射治疗的医疗机构,覆盖 90% 开展放射治疗的市州,具有较强普遍性,能够真实反映全省放疗状况。从总评结果看,参评单位平均得分 83.3 分,说明全省放疗质控处于良好水平,9 家单位总评 90 分以上,优秀单位占比 22%,最低 1 家单位得分 65 分,处于中评水平,提升空间较大,后期省级质控中心和所在市州分中心应对其重点督导。从人员配置看,全省多数放疗单位得分较高,较差单位存在主要问题是放疗医师执业类别、执业范围不合要求,无设备维修工程师,部分物理师和技师没有进修及相应证书,这需要督促医疗机构重视放疗人员合法合规配置,积极开展岗前培训和继续教育;从设备技术看,优秀和良好单位合计占比 90.3%,中差单位存在的主要问题是未配备完善的质控仪器,欠缺定期设备校准记录,需要督促问题单位重视放疗质控工作,购置必备质控设备,建立质控管理和考核制度,完善质控工作档案记录;从治疗实施看,评价中等单位占比 7.3%,无差评单位,说明全省各级放疗单位均重视放射治疗实施过程,能较好地完成患者治疗,但同时个别单位存在首次摆位相关医务人员没有共同参与,无每周核对治疗单、无放疗计划质控记录、无放疗总结等问题;从安全管理看,参加调查单位得分均较高,只有一家放疗单位得分为 4 分,存在问题是缺少辐射状态指示灯、便携式个人剂量报警仪、无辐射事故应急组织和应急预案;从网络质控看,全省得分情况不理想,差评单位超过 80%,表明网络质控覆盖仍然很低,距离卫生行政管理部门要求差距较大,后期要加大力度部署网络质控平台;从年度巡检看,大多数单位评价优秀,符合预期,但仍有 3 家单位获中评和差评,本次巡检是输出剂量检测,也是对 2017 年度存在问题的复查和扩大检查,中差评的结果说明仍有放疗单位对放疗输出剂量质控重视不够,今后将继续开展此类检查,直到 100% 优秀为止。

通过此次全方位、大覆盖的调查活动,我们发现了四川省放射治疗质量控制工作的进步,如设备技术方面,全省优良率较高,说明近些年投入了大量先

进设备,普遍开展了先进放疗技术;先进技术的开展遵循了良好的治疗实施制度,因此多数单位治疗实施得分较高。但设备技术快速发展的同时,部分放疗单位人员资质、人员教育没能及时跟上,不能满足先进设备对高素质人员的需求。调查过程中还发现极少数单位存在安全管理不完善、不重视剂量质控的情况,另外网络质控是全省质控工作的一个短板,需要加大力度开展网络质控平台建设。调查总结发现,有些县级医院质控总分和质控分项得分都较高,但这些医院设备状况并非十分先进,主要是质控责任心强,医院和科室重视放疗质控工作,同时部分市级三甲医院存在质控观念淡薄,质控投入不够,不仅是质控设备的投入,更表现在质控人员和时间精力的投入不够,造成个别分项得分较低。未来省质控中心将继续采取普遍检查和个别督导相结合的方式,尤其对以前发现的问题及时梳理,开展“回头看”形式的反馈性检查,督促“问题”单位整改。另外,省质控中心针对存在的调查过程不够细致,对市州调查指导不够充分,对调查项目的拟定不够细化,对各地调查时间安排过于集中等问题,今后将予以持续优化改进,促进全省放疗质控水平稳步提升。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] 郎锦义,王培,吴大可,等. 2015 年中国大陆放疗基本情况调查[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25(6): 541-545.
- [2] Thwaites DI, Verellen D. Vorsprung durch Technik: Evolution, implementation, QA and safety of new technology in radiotherapy[J]. Radiother Oncol, 2010, 94(2): 125-128.
- [3] 付庆国,戴建荣,朱小东,等. 国内外肿瘤放疗 QA 与 QC 的相关规范介绍[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(2): 218-221.
- [4] Mackie TR. History of tomotherapy[J]. Phys Med Biol, 2006, 51(13): R427-R453.
- [5] Kry S. TH-A-105-01: A report on flattening filter free C-arm linear accelerators from the therapy emerging technology assessment work group[J]. Med Phys, 2013, 40(6): 516.
- [6] Kim G, Rice R, Lawson J, et al. Stereotactic radiosurgery with FFF mode photon beams[J]. Int J Radiat Oncol, 2012, 84(3): S823.
- [7] Balter JM, Wright JN, Newell LJ, et al. Accuracy of a wireless localization system for radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol, 2005, 61(3): 933-937.
- [8] Mantz CA, Fernandez E. Real-time target tracking prostate SBRT and the real-time tracking system 4D localization system: 5-year quality of life and disease outcomes[J]. Int J Radiat Oncol, 2013, 87(2): S393.
- [9] 董蒙蒙,雷宏昌,杨红卫. 放射治疗技术发展现状[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016(35): 7092-7093.
- [10] Thwaites DI, Malicki J. Physics and technology in ESTRO and in radiotherapy and oncology: Past, present and into the 4th dimension[J]. Radiother Oncol, 2011, 100(3): 327-332.
- [11] Boiras C, Bourland J, Gonzalez LB, et al. WE-E-213AB-01: Medical physics challenges for implementation of new technologies in external beam radiotherapy[J]. Med Phys, 2012, 39(6Part27): 3955.
- [12] 国家肿瘤诊疗质控中心放疗质控专家委员会,赫捷,王绿化,等. 放射治疗质量控制基本指南[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(4): 335-342.
- [13] 朱晓华,曾程,刘汉成,等. 放射治疗质量控制标准化体系的研究进展与应用[J]. 中国医疗设备, 2018, 33(4): 108-110, 114.
- [14] 雷海红,金伟端. 放射治疗安全防护与放疗质量控制的规范化管理[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(9): 190-191.
- [15] 彭逊,黄宝添,刘芝华,等. 粤东地区放疗物理技术及 QA 现状调查研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(4): 343-347.
- [16] 钟海洛,吴大可,万斌,等. 四川省放射治疗基本状况调查研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2009, 22(4): 430-434.
- [17] 钟海洛,吴大可,祁国海,等. 四川省放射治疗机输出量 TLD 比对结果[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2013, 33(1): 83-84.
- [18] 钟海洛,吴大可,祁国海,等. 四川省放射治疗机输出剂量的国际比对研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2012, 25(2): 57-62, 66.
- [19] 钟海洛,吴大可,祁国海,等. 四川省放射治疗物理剂量的 TLD 核查研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2010, 23(2): 137-139, 131.
- [20] 万斌,钟海洛,吴大可,等. 大型肿瘤医院放疗中心环境辐射剂量调查研究[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2009, 33(5): 304-307.
- [21] 李建,钟海洛,康盛伟,等. 四川省 30 家放疗中心环境辐射剂量水平监测[J]. 肿瘤预防与治疗, 2013, 26(4): 205-207, 212.
- [22] 康盛伟,黎杰,肖明勇,等. 四川省基层放疗单位医用直线加速器剂量和机械性能抽样分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25(7): 748-751.

体部立体定向放射治疗早期可手术非小细胞肺癌^{*}

董百强, 王谨 综述, 陈明[△] 审校

310022 杭州, 中国科学院大学附属肿瘤医院/浙江省肿瘤医院 放疗科

[摘要] 体部立体定向放疗 (stereotactic body radiation therapy, SBRT) 是指应用单次或少数多次给予靶区高剂量照射的治疗方式。和常规放疗相比, 该技术具有分割剂量大、精度高等特点。对于因高龄或合并严重心肺等内科疾病不能手术或不愿接受手术的早期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者, SBRT 已被确立为标准治疗。对于可手术病灶, SBRT 能达到与手术相似的局部控制率。本研究将对 SBRT 用于早期可手术 NSCLC 患者的研究进展作一综述。

[关键词] 体部立体定向放射治疗; 可手术非小细胞肺癌; 中央型肿瘤

[中图分类号] R734.2; R815.2 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.01.012

引文格式: Dong BQ, Wang J, Chen M. Stereotactic body radiation therapy for medically operable early stage non-small cell lung cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(1): 68-74. [董百强, 王谨, 陈明. 体部立体定向放射治疗早期可手术非小细胞肺癌[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(1): 68-74.]

Stereotactic Body Radiation Therapy for Medically Operable Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer

Dong Baiqiang, Wang Jin, Chen Ming

Department of Radiotherapy, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences & Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang, China

Corresponding author: Chen Ming, E-mail: chenming@zjcc.org.cn

This work was supported by grants from Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No. LGF20H160009).

[Abstract] Stereotactic body radiation therapy (SBRT) is a treatment of high dose radiation in a single or small number fractions to the target areas. Compared with conventional radiotherapy, SBRT has the features of higher dose and better precision. SBRT has established the status of standard treatment for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who was unable or unwilling to undergo surgery. For operable lesions, SBRT could achieve a similar local control rate with surgery. This paper reviews the research progress of SBRT in operable early stage NSCLC patients.

[Key words] Stereotactic body radiation therapy; medically operable early stage non-small cell lung cancer; Centrally located tumors

原发性肺癌是最常见的恶性肿瘤之一。作为占比 75% ~ 80% 的病理类型, 非小细胞肺癌将被更早、更多地发现^[1]。肺叶切除联合纵隔淋巴结清扫

是早期 (T1-2N0M0) 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者的标准治疗手段, 可让这类患者的 5 年总生存率 (overall survival, OS) 达到 60% ~ 70%^[2-4]。然而, 约 30% 的患者因高龄或合并严重心、肺等内科疾病而无法或拒绝接受手术治疗^[5]。体部立体定向放疗又称为立体定向消融放射外科 (stereotactic ablative body radiosurgery, SA-

[收稿日期] 2019-07-09 **[修回日期]** 2019-12-26

[基金项目] * 浙江省公益基金项目 (编号: LGF20H160009)

[通讯作者] [△] 陈明, E-mail: chenming@zjcc.org.cn

BR),是在精确定位、精确制导和严密质控下给予肿瘤高剂量、低分割的电离杀伤,同时对周围危及器官(organs at risk, OAR)损伤最小化的技术。目前体部立体定向放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)已成为早期不可手术 NSCLC 患者的标准治疗选择^[6-7]。在治疗早期不可手术肺癌患者获得令人鼓舞的疗效背景下,人们开始探索 SBRT 应用于可手术患者的可能性。相比手术切除,SBRT 具有无创、可门诊治疗、治疗后可立即恢复活动、可同时治疗多处病变等优点。本文就 SBRT 治疗早期可手术 NSCLC 的研究成果进行综述。

1 SBRT 用于早期可手术的 NSCLC 患者

1.1 前瞻性研究

日本多中心 II 期临床试验 JCOG-0403 对 64 例可手术与 100 例不可手术且经病理确诊的 cT1N0M0 NSCLC 患者进行分析,主要终点为 3 年生存率,次要终点包括无进展生存期、复发类型和治疗毒性。所有患者入组前接受多学科评估,满足如下条件纳入可手术组:1) 术后一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)预期值≥800 mL; 2) PaO₂≥65mmHg; 3) 无严重心脏病

和糖尿病,两组患者均接受 48Gy/4F 放疗。研究结果显示,可手术组患者的 3 年 OS 和无病生存率(disease free survival, DFS)分别为 77%、55%、6% 的患者出现 3 级不良反应,无 3 级以上不良反应和治疗相关死亡发生;不可手术组患者的 3 年 OS 和 DFS 分别为 60%、49%、10 例患者出现 3 级不良反应,2 例患者发生 4 级不良反应,无 5 级不良反应发生^[8]。尽管该研究入组患者的中位年龄是 78 岁,但疗效结果与样本年龄较小的相关研究接近^[9-10]。RTOG-0618 试验则对接受 54Gy/3F 放疗的可手术周围型 T1-2N0M0 NSCLC 患者的疗效和毒性进行了评估,患者入组前由胸外科医师进行评估,符合以下全部条件视作耐受手术:1) FEV₁ 和肺一氧化碳弥散功能(diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, DLCO)实测/预测均>35%; 2) PaO₂>60mmHg, PaCO₂<50mmHg; 3) 无严重合并症。中位随访 48 个月发现,在可分析的 26 例病例中,只有 1 例患者出现原发灶复发,预测 4 年局部控制率(local control, LC)、DFS 和 OS 分别为 96%、57% 和 56%, 2 例患者出现 3 级毒性,无 3 级以上治疗相关副反应发生^[11]。相应研究的信息见表 1。

表 1 SBRT 治疗早期 NSCLC 相关研究

Table 1. Researches of SBRT on Operable Early Stage NSCLC

Trial	Research Type	N	T1/T2	Operable/ Inoperable	Radiation mode	Median follow-up (operable/ inoperable, mo)	Median age (op- er-er-able/ in-oper- able, yrs)	Local con- trol (operable/ inoperable)	Regional rate (operable/ inoperable)	Overall survival (operable/ inoperable)
Nagata ^[8] (2015)	Phase II, non- randomized	164	164/0	100/64	48 Gy/4F	47/67	78/79	3-years; 87%/85%	3-years; 92%/75%	3-years; 60%/77%
Timmerman ^[11] (2018)	Phase II, non- randomized	26	23/3	26/0	54 Gy/3F	48	73	4-years:73%	-	4-years; 56%
Shibamoto ^[12] (2015)	Phase II, non- randomized	180	128/52	60/120	44-52 Gy/ 4F	53	77	5-years; 79%/88%	5-years; 82%/87%	5-years; 45%/60%
Chang ^[9] (2015)	Phase III	31	4/27	31/0	54 Gy/3F or 50 Gy/4F or 60 Gy/5F	40	67	3-years:96%	3-years:90%	3-years; 95%

STARS、ROSEL 和 ACOSOG-Z4099 均为对比 SBRT 与手术的 III 期多中心试验,但都因入组缓慢而被迫终止。前两项具有相似的入组标准:两项试验中手术组的所有患者只接受肺叶切除术联合纵膈淋巴结清扫,STARS 试验要求组织学明确为 NSCLC,而 ROSEL 试验则不需要;STARS 试验 SBRT 组的周围型和中央型病人别接受 54Gy/3F 与 50Gy/4F 分割模式放疗,ROSEL 研究仅入组周围型肿瘤,并执行 54Gy/3F 或 60Gy/5F 分割模式放疗。Chang 等^[9]将两项试验合并,SBRT 组(31 例)与手术组

(27 例)中位随访时间分别为 40.2 个月和 35.4 个月,两组年龄、一般健康状态评分、组织学及分期均无显著差异。报道 SBRT 组的 3 年 OS 显著高于手术组(95% vs 79%)。10% 的 SBRT 患者出现 3 级毒性,无 4 级以上毒性,而 44% 的手术患者出现 3 或 4 级手术相关不良反应,且 1 例患者死于术后并发症。STARS 和 ROSEL 试验的综合分析结果表明,与手术组相比,SBRT 组患者生存率高并且治疗副反应轻,尽管样本量较小,随访时间较短,但两种治疗方式入组的病例条件是平衡的,这为进行更多比

较 SBRT 与手术的随机试验提供了理由。

截至目前,有 5 项进行中的前瞻性随机试验对比了 SBRT 与手术治疗早期 NSCLC 患者的效果。STABLE-MATES (NCT02468024) 是由德州大学西南医学中心发起的一项多中心 III 期试验,经病理证实的 I 期 NSCLC 患者随机接受 SBRT (54Gy/3F) 或亚叶切除,主要终点是 3 年 OS,次要终点为 5 年 DFS 和毒性,预计 2024 年 12 月完成。RAXSIA (NCT03431415) 是一项加拿大开展的比较 I 期 NSCLC 患者 SBRT (周围型为 48Gy/4F,中央型为 50Gy/5F) 和手术疗效的随机对照试验,手术组干预为肺段或肺叶切除,主要终点为 5 年 DFS,预计 2025 年 2 月完成。RTOG 和 NRG 发起的多中心试验 POSTLIV (NCT01753414) 由中国医学科学院、山东省肿瘤医院、上海市肿瘤医院和浙江省肿瘤医院共同完成,该试验使 ≤ 3 cm 的周围型 NSCLC 患者随机接受 55Gy/5F qod 放疗或根治性切除术 + 区域淋巴结清扫,主要终点为 2 年局部区域控制 (local regional control, LRC),预计 2026 年 1 月完成。VALOR (NCT02984761) 比较 SBRT (周围型为 54 ~ 58Gy/3 ~ 5F,中央型为 50Gy/5F) 与手术 (肺叶切除或肺段切除) 的治疗疗效。患者入组前需接受活检和 PET-CT 确诊为 I 期 NSCLC,该研究的主要终点是 5 年 OS,预计 2027 年 9 月完成。SABR-Tooth (NCT02629458) 是一项旨在探究开展 SBRT 与手术 III 期随机试验的可行性研究,目前尚无结果公布。

1.2 回顾性研究

Zheng 等^[13]对 2000 年至 2012 年间发表的 63 项共计 11 000 多例 NSCLC 患者的 SBRT 和外科研究结果进行荟萃分析。结果显示,与 SBRT 相比,接受肺叶切除术的患者具有更高的 5 年 OS (66% vs 41%);但当年龄和可手术患者占比等变量因素被平衡后,两者 OS 和 DFS 不再具有统计学差异。该分析还发现,SBRT 组中可手术患者的百分比与 OS 呈正相关,而可手术患者占比的中位数为 12%,说明 SBRT 研究中大多数患者无法手术,SBRT 和外科的患者群体在年龄上也存在显著差异,SBRT 患者年龄较大 (中位年龄 74 岁 vs 66 岁)。Berlin 等^[14]对 853 例诊断为 I 期 NSCLC 的患者进行分析,其中 17 例接受 SBRT 治疗。中位随访 9.7 年,发现放疗组与手术组的肿瘤特异性 15 年生存率相当,分别为 90% 和 95%。作为回顾性研究,结果受年龄、体能状态、合并症情况等混杂因素影响。

倾向评分匹配 (propensity score match, PSM) 可

在诸多基线因素间进行配对,从而创建一对基线相似的比较组。多项应用 PSM 比较 SBRT 和手术疗效的研究结果表现出两者相近的 OS、LRC 和远处控制率^[15-17]。Grills 等^[18]报道了比较 SBRT ($n = 58$) 与亚叶切除术 ($n = 69$) 治疗 T1-2N0M0 NSCLC 患者的随访结果,该研究的所有患者均无法耐受肺叶切除术。与 SBRT 组相比,手术组具有更高的 OS (72% vs 87%; $P < 0.01$),这并不意外,因为 95% 的 SBRT 组患者在医学上视作不可手术,另外接受 SBRT 的患者具有更高的年龄和更严重的医学合并症。两组癌症特异生存率 (cancer specific survival, CSS) 相同,手术组为 94%,SBRT 为 93%,并且 30 个月的局部区域复发 (local regional recurrence, LRR)、远处转移 (distant metastasis, DM) 和 DFS 无显著差异。Yerokun 等^[19]根据美国国家癌症数据库比较 SBRT ($n = 1\,778$) 和楔形切除 ($n = 4\,517$) 对早期 NSCLC 的治疗效果。PSM 分析显示 SBRT 与楔形切除相比 OS 降低 (31% vs 50%, $P < 0.001$)。尽管在匹配方面做出了最大努力,但该研究的一个重要缺陷是未将肺功能等严重影响生存的指标纳入匹配参数,选择偏倚可能对生存比较产生影响。Zhang 等^[20]对 6 项比较 SBRT 和手术用于 NSCLC 患者的 PSM 结果进行了荟萃分析。864 例病例以 1:1 比例接受 SBRT 和手术治疗,手术组 93% 患者接受肺叶切除术。两组 1 年 OS 相近,但手术组 3 年 OS 较好,1 年、3 年 OS 的风险比分别为 1.31 (95% CI 0.9 ~ 1.91) 和 1.82 (95% CI 1.38 ~ 2.40)。两组 LC、CSS 和发生远处转移风险相同。Shirvani 等^[21]对 9 093 例接受肺叶切除、亚叶切除术和 SBRT 的早期 NSCLC 老年患者的真实世界结果进行比较。研究发现,未进行 PSM 调整前,接受肺叶切除的患者 3 年死亡率明显低于 SBRT 组 (25% vs 45%),应用 PSM 后,SBRT 与肺叶切除的 OS 相当。相关研究的信息见表 2。

可手术 I 期 NSCLC 患者的标准治疗仍是肺叶切除术联合纵隔区域淋巴结清扫,对于这部分人群,有关 SBRT 的尝试和研究正在增加,越来越多的证据表明手术与 SBRT 在 OS、CSS 上可能具有等效性^[9,21-27]。与传统的开胸手术相比,微创切除术的发展对患者围手术期护理产生重要影响。电视辅助胸腔镜手术 (video-assisted thoracoscopic surgery, VATS) 具有疼痛轻、输血量少、围手术期并发症少、住院时间短、胸导管放置时间短等优点^[28],一些应用 VATS 肺叶切除术治疗高手术风险人群的相关研

究发现 VATS 肺叶切除术具有良好的围手术期效果和长期疗效^[29-31]。另外,肺段切除术被视作一种潜在的替代治疗方式,与肺叶切除相比具有非劣效性^[9,32-33],但仍需前瞻性随机试验讨论两者的确切等效性,这可能会重新定义早期 NSCLC 的标准治疗

表 2 比较 SBRT 与手术治疗早期肺癌相关研究

Table 2. Researches Comparing SBRT with Surgery on Early Stage Lung Cancer

Trila	PSM	N (Surgery/Surgery method SBRT)		Radiation mode	Median fol- low-up (Sur- gery/SBRT, mo)	Median age (Sur- gery/ SBRT, yrs)	Cancer-specific survival (Surger- y/SBRT)		Overall surviv- al (Surgery/ SBRT)	
Grills ^[18] (2010)	Yes	69/58	Sublobectomy	48 – 60 Gy/4 – 5F	30	74/78	3-years: 94% / 93%	3-years: 87% / 72%		
Crab- tree ^[22] (2014)	Yes	56/56	Lobectomy (76%) / Sublobectomy (6%) / Pneumonectomy (3%)	54 Gy/3F	34/23	66/74	–	3-years: 68% / 52%		
Palma ^[17] (2011)	Yes	60/60	Lobectomy (82%) / Sublobectomy (15%) / Pneumonectomy(3%)	60 Gy/3 , 5 , 8F or 54 Gy/3F or 32 Gy/ 2F	43	79	–	3-years: 60% / 42%		
Mokhles ^[23] (2015)	Yes	73/73	Lobectomy	54 Gy/3F	49/28	–	–	5-years: 80% / 53%		
Hamaji ^[24] (2015)	Yes	41/41	Lobectomy	48Gy/4F	48	74/73	5-years: 83. 5% / 56. 7%	5-years: 69% / 37%		
Dong ^[25] (2019)	Yes	66/6	Lobectomy	50Gy/4 , 5F or 60 Gy/8F	48/31	68	3-years: 95% / 89%	3-years: 89% / 84%		

2 SBRT 治疗中央型 NSCLC 患者

根据国际肺癌研究协会定义,距近端气道、纵隔器官和臂丛 2cm 内的肺部肿瘤称为中央型肺癌^[34]。与周围型肿瘤相比,手术术式一般选择全肺切除术而非肺叶切除,除手术难度大、风险高之外,患者术后恢复差,肺功能减退明显。中央型肺癌放疗增加了气管、支气管、食管、肺动脉和脊髓等关键结构的辐射暴露风险,大分割放疗增加这些结构发生严重毒副作用的可能^[35]。自 2006 年 Timmerman 等^[36]定义“禁飞区”以来,有关中央型肺癌使用 SBRT 一直存在争议^[36-40],其他研究证实已知或揭示新的 SBRT 相关毒性,如支气管狭窄、坏死和食管溃疡等,更是增加了人们的担忧^[35,41-42]。

印第安纳大学的一项前瞻性 II 期研究分析了接受 SBRT 的 70 例不可手术的早期 NSCLC 患者,其中周围型和中央型 NSCLC 均以 60~66Gy/3F 治疗,中位随访 17.5 个月。尽管 2 年 LC 为 95%,但 8 例患者(11%)出现 3~4 级毒性,6 例患者(9%)发生治疗相关死亡。中央型位置被证明是毒性发生的不良预后因素,中央型和周围型肺癌的 2 年无严重毒性(2 级以上)发生率存在明显差异(54% vs

选择。目前,对于手术高风险的患者,由外科医生、肿瘤内科医生和患者等关于 SBRT 和手术选择的联合讨论应该有助于指导合适的治疗策略,未来的 III 期试验可能会告诉我们 SBRT 在可手术肺癌中的作用,为这场持续的争论提供必要的见解。

83%),证实该放疗方案不可应用于中央型肺癌^[36]。HILUS 是一项北欧的多中心、非随机前瞻性 II 期试验,该试验以 56Gy/8F 治疗中央型肺癌(原发 NSCLC 或转移)。截至目前,该结果仅以摘要形式呈现。在该研究纳入的 74 例患者中,3 级及以上毒性的发生率为 28%,包括 6 例致命性咯血和 1 例致命性肺炎。鉴于总体高毒性反应发生率,作者表示需要进一步评估剂量-毒性依赖的危险因素。

RTOG-0813 是一项旨在探讨中央型 NSCLC 患者最大耐受剂量、疗效和毒性的剂量递增试验,研究以 50Gy/5F 开始,每阶梯增加 0.5Gy 至 60Gy/5F,共纳入 120 例符合要求病例。研究发现,3 例患者出现致命性大出血的 5 级毒性,其中 2 例发生在 57.5Gy 组中,1 例在 60Gy 组中。2019 年 5 月,Bezjak 等^[43]对该研究进行更新报道:中位随访 37.9 月,当处方剂量为 60Gy/5F 时,治疗相关毒性发生率为 7.2% (95% CI 2.8% - 14.5%),72.7% 的 2 年生存率与周围型肺癌疗效相当。Yu 等^[44]对包含了 599 例中央型早期 NSCLC 患者的 13 项观察性研究进行荟萃分析来探索 SBRT 的疗效和安全性,结果表明 3 年 LC 为 72.2%,3+ 级毒性发生率为 12%。正在进行中的 EORTC LungTech 试验^[45]和

SUNSET 试验^[46]将进一步解决中央型和超中央型肺癌人群应用 SBRT 的安全性和有效性问题。

关于 SBRT 在中央型 NSCLC 人群中的研究,荷兰一项回顾性报道分析了 60Gy/12F 治疗肿瘤与近端支气管树或食管重叠的肺癌患者,中位随访 29 个月,LC 为 100%,但观察到 38% 的患者出现 3 级以上治疗毒性,15% 的患者出现致命的肺出血,21% 的患者可能发生治疗相关死亡。尽管作者指出该结果与接受适形放疗的支气管内肿瘤相关死亡率相似,但 15% 的 5 级毒性率令人担忧,故应进一步评估 SBRT 的适应证^[47]。最近美国纪念斯隆凯特林癌症中心的一项研究回顾性分析了超中央型 NSCLC 患者接受 SBRT 治疗的毒性效应。患者接受生物有效剂量(biological equivalent dose, BED)为 84 Gy 或更高的图像引导放疗,主要终点为放疗相关的毒性效

表 3 SBRT 治疗中央型/超中央型肺癌相关研究

Table 3. Researches of SBRT on Central/Ultracentral lung cancer

Trial	N	Median follow-up (mo)	Tumor location	Radiation mode	Local control rate	Overall survival	Grade 3 + toxicity (N)	Grade 5 toxicity (N)
Hasbeek ^[38] , (2011)	63	36	Central	60Gy/8F	3-years: 93%	3-years: 64%	6	0
Li ^[51] , (2014)	82	21	Central	70Gy/10F	2-years: 96%	2-years: 67%	5	0
Tekatli ^[50] , (2016)	47	29	Ultracentral	60Gy/12F	3-years: 100%	3-years: 20%	38	15
Bezjak ^[43] , (2019)	71	38	Central	57.5Gy/5F vs 60Gy/5F	2-years: 89% vs 88%	2-years: 68% vs 73%	16 vs 21	5 vs 3

相关回顾性研究表明,在保证 $BED_{10} \geq 100$ 前提下,控制 OAR 剂量限值和增加分割次数可能可以实现较高 LC 的同时把毒性控制在可接受水平,但考虑到这些研究的回顾性,人们担心毒性程度被低估^[34,52-54]。有结果表明,在保证 OAR 在剂量限值范围内的前提下,单次 10 ~ 15 Gy 的大分割放疗没有出现严重并发症^[55]。JROSG10-01 试验表明,只要保证 OAR 的剂量限制,60Gy/8F 治疗中央型 NSCLC 是安全的^[56-57]。在更多长期随访结果和治疗毒性数据公布之前,不可手术的中央型肺癌的 SBRT 剂量分割选择应谨慎考虑,并严格保证放疗质控,以尽量减少相关毒性。

3 总结

多项基于 PSM 对 SBRT 与手术的比较结果为 SBRT 在可手术患者的尝试提供了有力证据,更多的前瞻性试验可能会为这场持续的争论提供必要的见解。此外对于中央型肺癌的患者,SBRT 被证明是可行、有效的。目前,对于手术高风险的人群,将由外科、放疗科、肿瘤内科医师和患者等进行联合讨论以确定个体化的最佳治疗选择。

研究共纳入 88 例患者(中位年龄 74 岁),53 例(60%)为原发性或局部复发肺癌,35 例存在肺转移。大多数患者($n=76$)的肿瘤与近端支气管树相邻,23 例计划靶区与食管重叠。随访期间 19 例患者(22%)出现 3 级或更高的毒性反应。10 例患者(11%)出现可能与 SBRT 相关的致命事件,其中 6 例出现致命性肺出血,其他 4 例与 SBRT 相关的死亡归因于放射性肺炎。2 例患者出现气管食管瘘,3 级或更高级别毒性患者的 1 年生存率为 78.1%^[48]。本研究中 2 级以上毒性反应和致命毒性事件的发生率较高,但既往一些 SBRT 研究认为超中央型肺癌接受 SBRT 不增加相关风险,导致这种研究结论差异的可能原因为超中央型肺癌的定义不同,以及既往研究可能采取了 BED 较低的治疗方案^[49-50]。相关研究信息见表 3。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:本文全部作者均认同文章无相关利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial [J]. N Engl J Med, 2013, 369(10): 920-931.
- [2] Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, et al. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-

- staging classification: The Japanese experience [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 71(6):1759-1764.
- [3] Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer [J]. *Chest*, 1997, 111(6):1710-1717.
- [4] Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed MR. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer. Implications for screening [J]. *Chest*, 1992, 101(4):1013-1018.
- [5] Iyengar P, Timmerman RD. Stereotactic ablative radiotherapy for non-small cell lung cancer: Rationale and outcomes [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10(12):1514-1520.
- [6] Vansteenkiste J, Crinò L, Dooms C, et al. 2nd ESMO consensus conference on lung cancer: Early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(8):1462-1474.
- [7] 李四凤,张鹏,郎锦义. 非手术非小细胞肺癌的大分割放射治疗 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2017, 30(3):208-211.
- [8] Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, et al. Prospective trial of stereotactic body radiation therapy for both operable and inoperable T1N0M0 non-small cell lung cancer: Japan clinical oncology group study JCOG0403 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 93(5):989-996.
- [9] Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: A pooled analysis of two randomised trials [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6):630-637.
- [10] Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, et al. A Japanese lung cancer registry study: Prognosis of 13,010 resected lung cancers [J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(1):46-52.
- [11] Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, et al. Stereotactic body radiation therapy for operable early-stage lung cancer: Findings from the NRG oncology RTOG 0618 trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(9):1263-1266.
- [12] Shibamoto Y, Hashizume C, Baba F, et al. Stereotactic body radiotherapy using a radiobiology-based regimen for stage I non-small-cell lung cancer: Five-year mature results [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(6):960-964.
- [13] Zheng X, Schipper M, Kidwell K, et al. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: A meta-analysis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(3):603-611.
- [14] Berlin E, Buckstein M, Yip R, et al. Definitive radiation for stage I lung cancer in a screened population: Results from the I-ELCAP [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104(1):122-126.
- [15] Varlotto J, Fakiris A, Flickinger J, et al. Matched-pair and propensity score comparisons of outcomes of patients with clinical stage I non-small cell lung cancer treated with resection or stereotactic radiosurgery [J]. *Cancer*, 2013, 119(15):2683-2691.
- [16] Matsuo Y, Chen F, Hamaji M, et al. Comparison of long-term survival outcomes between stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small-cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: A propensity score matching analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(17):2932-2938.
- [17] Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. Treatment of stage I NSCLC in elderly patients: A population-based matched-pair comparison of stereotactic radiotherapy versus surgery [J]. *Radiother Oncol*, 2011, 101(2):240-244.
- [18] Grills IS, Mangona VS, Welsh R, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6):928-935.
- [19] Yerokun BA, Yang CJ, Gulack BC, et al. A national analysis of wedge resection versus stereotactic body radiation therapy for stage IA non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 154(2):675-686.
- [20] Zhang B, Zhu F, Ma X, et al. Matched-pair comparisons of stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus surgery for the treatment of early stage non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 112(2):250-255.
- [21] Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly [J]. *JAMA Surg*, 2014, 149(12):1244-1253.
- [22] Crabtree TD, Puri V, Robinson C, et al. Analysis of first recurrence and survival in patients with stage I non-small cell lung cancer treated with surgical resection or stereotactic radiation therapy [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147(4):1183-1191.
- [23] Mokhles S, Versteegen N, Maat AP, et al. Comparison of clinical outcome of stage I non-small cell lung cancer treated surgically or with stereotactic radiotherapy: results from propensity score analysis [J]. *Lung Cancer*, 2015, 87(3):283-289.
- [24] Hamaji M, Chen F, Matsuo Y, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy versus stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(4):1122-1129.
- [25] Dong B, Wang J, Xu Y, et al. Comparison of the efficacy of stereotactic body radiotherapy versus surgical treatment for early-stage non-small cell lung cancer after propensity score matching [J]. *Transl Oncol*, 2019, 12(8):1032-1037.
- [26] Chen G, Dong B, Shan G, et al. Choice of immobilization of stereotactic body radiotherapy in lung tumor patient by BMI [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):583.
- [27] Dong B, Wang J, Zhu X, et al. Comparison of the outcomes of stereotactic body radiotherapy versus surgical treatment for elderly (≥ 70) patients with early-stage non-small cell lung cancer after propensity score matching [J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1):195.
- [28] Paul S, Altorki NK, Sheng S, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 139(2):366-378.
- [29] Berry MF, Hanna J, Tong BC, et al. Risk factors for morbidity after lobectomy for lung cancer in elderly patients [J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88(4):1093-1099.
- [30] Ceppa DP, Kosinski AS, Berry MF, et al. Thoracoscopic lobectomy has increasing benefit in patients with poor pulmonary function: A Society of Thoracic Surgeons Database analysis [J]. *Ann Surg*, 2012, 256(3):487-493.
- [31] Medbery RL, Gillespie TW, Liu Y, et al. Nodal upstaging is more

- common with thoracotomy than with VATS during lobectomy for early-stage lung cancer: An analysis from the National Cancer Data Base [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(2):222-233.
- [32] Landreneau RJ, Normolle DP, Christie NA, et al. Recurrence and survival outcomes after anatomic segmentectomy versus lobectomy for clinical stage I non-small-cell lung cancer: A propensity-matched analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(23):2449-2455.
- [33] Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, et al. Oncologic outcomes of segmentectomy compared with lobectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma: Propensity score-matched analysis in a multi-center study [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146(2):358-364.
- [34] Chang JY, Li QQ, Xu QY, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of non-small cell lung cancer: How to fly in a "no fly zone" [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88(5):1120-1128.
- [35] Corradetti MN, Haas AR, Rengan R. Central-airway necrosis after stereotactic body-radiation therapy [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(24):2327-2329.
- [36] Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(30):4833-4839.
- [37] Milano MT, Chen Y, Katz AW, et al. Central thoracic lesions treated with hypofractionated stereotactic body radiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 91(3):301-306.
- [38] Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(12):2036-2043.
- [39] Rowe BP, Boffa DJ, Wilson LD, et al. Stereotactic body radiotherapy for central lung tumors [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(9):1394-1399.
- [40] Nuytens JJ, van der Voort van Zyp NC, Praag J, et al. Outcome of four-dimensional stereotactic radiotherapy for centrally located lung tumors [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 102(3):383-387.
- [41] Cannon DM, Mehta MP, Adkison JB, et al. Dose-limiting toxicity after hypofractionated dose-escalated radiotherapy in non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(34):4343-4348.
- [42] Bral S, Gevaert T, Linthout N, et al. Prospective, risk-adapted strategy of stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: Results of a Phase II trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(5):1343-1349.
- [43] Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. Safety and efficacy of a five-fraction stereotactic body radiotherapy schedule for centrally located non-small-cell lung cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15):1316-1325.
- [44] Yu T, Shin IS, Yoon WS, et al. Stereotactic body radiotherapy for centrally located primary non-small-cell lung cancer: A meta-analysis [J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(4):e452-e462.
- [45] Adebahr S, Collette S, Shash E, et al. LungTech, an EORTC Phase II trial of stereotactic body radiotherapy for centrally located lung tumours: A clinical perspective [J]. *Br J Radiol*, 2015, 88(1051):20150036.
- [46] Giuliani M, Mathew AS, Bahig H, et al. SUNSET: Stereotactic radiation for ultracentral non-small-cell lung cancer-a safety and efficacy trial [J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(4):e529-e532.
- [47] Erratum to. Pyo KH, Lim SM, Kim HR, et al. Establishment of a conditional transgenic mouse model recapitulating EML4-ALK-positive human non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(12):1859.
- [48] Wang C, Rimner A, Gelblum DY, et al. Analysis of toxic effects with antiangiogenic agents plus stereotactic body radiation in ultracentral lung tumors [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(5):737-739.
- [49] Chang JH, Poon I, Erler D, et al. The safety and effectiveness of stereotactic body radiotherapy for central versus ultracentral lung tumors [J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(2):277-283.
- [50] Tekatli H, Haasbeek N, Dahele M, et al. Outcomes of hypofractionated high-dose radiotherapy in poor-risk patients with "ultracentral" non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(7):1081-1089.
- [51] Li Q, Swanick CW, Allen PK, et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) using 70 Gy in 10 fractions for non-small cell lung cancer: Exploration of clinical indications [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 112(2):256-261.
- [52] Senthil S, Haasbeek CJ, Slotman BJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: A systematic review [J]. *Radiother Oncol*, 2013, 106(3):276-282.
- [53] Davis JN, Medbery C, Sharma S, et al. Stereotactic body radiotherapy for centrally located early-stage non-small cell lung cancer or lung metastases from the resected patient registry [J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10:113.
- [54] Modh A, Rimner A, Williams E, et al. Local control and toxicity in a large cohort of central lung tumors treated with stereotactic body radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(5):1168-1176.
- [55] Chang JY, Balter PA, Dong L, et al. Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72(4):967-971.
- [56] Kimura T, Nagata Y, Harada H, et al. Phase I study of stereotactic body radiation therapy for centrally located stage IA non-small cell lung cancer (JROSG10-1) [J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(5):849-856.
- [57] 刘穆平, 初磊, 邓煜, 等. 呼吸门控技术以及非均整模式应用于早期非小细胞肺癌小病灶立体定向放疗的优势 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(8):707-710.

放射肿瘤学专题

• 综述 •

自噬在肿瘤血管形成及放射敏感性中作用的研究进展*

陈莉 综述, 朱小东[△]审校

530021 南宁, 广西医科大学附属肿瘤医院 放疗科

[摘要] 自噬是细胞对环境变化的有效反应, 在机体的生理和病理过程中都能观察到。自噬在肿瘤的发生发展及治疗的过程中发挥着重要的作用。肿瘤血管形成是指肿瘤细胞诱导的微血管生成及肿瘤中血液循环建立, 是肿瘤发生、发展及侵袭与转移的重要条件。自噬和肿瘤血管形成作为肿瘤进展的重要影响因素, 两者之间存在着复杂的联系。放射治疗是肿瘤的治疗方案之一, 放疗效果受多种因素影响, 有研究表明自噬在肿瘤的放射敏感性中起着极其重要的作用。现就自噬在肿瘤血管形成及放射敏感性中作用的研究进展进行更深入的探讨, 以期为肿瘤的治疗提供新的研究方向。

[关键词] 自噬; 血管形成; 放射敏感; 肿瘤

[中图分类号] R730.231; R730.55 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.01.013

引文格式: Chen L, Zhu XD. Advances in role of autophagy in tumor angiogenesis and radiosensitivity[J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(1): 75-80. [陈莉, 朱小东. 自噬在肿瘤血管形成及放射敏感性中作用的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(1): 75-80.]

Advances in Role of Autophagy in Tumor Angiogenesis and Radiosensitivity

Chen Li, Zhu Xiaodong

Department of Radiation Oncology, Guangxi Medical University Affiliated Tumor Hospital & Oncology Medical College, Guangxi Cancer Institute & Tumor Hospital & Cancer Center, Nanning 530021, Guangxi, China

Corresponding author: Zhu Xiaodong, E-mail: zhuxdonggxmu@126.com

This study was supported by grants from Guangxi Medical University (NO. GK2018-06, NO. GX-MUYSF201720 and NO. YCSW2018108).

[Abstract] **Objective:** Autophagy is an effective response of cells to environmental changes, and can be seen in the physiological and pathological processes of the body. Autophagy plays an important role in the development and treatment of tumors. Tumor angiogenesis refers to microangiogenesis induced by tumor cells and the establishment of blood circulation in tumors. It is an important condition for the occurrence, development, invasion and metastasis of tumors. There is a complex relationship between autophagy and tumor angiogenesis as important influencing factors for tumor progression. Radiation therapy is one of the treatment options for tumors. The effect of radiotherapy is affected by many factors. Studies have shown that autophagy plays an extremely important role in the radiosensitivity of tumors. The research progress of the role of autophagy in tumor angiogenesis and radiosensitivity is further discussed in order to provide a new therapy for tumors.

[Key words] Autophagy; Angiogenesis; Radiosensitivity; Tumor

[收稿日期] 2019-03-21 **[修回日期]** 2019-11-04

[基金项目] * 广西区域性高发肿瘤早期防治研究重点实验室课题(编号: GK2018-06); 广西医科大学青年科学基金项目(编号: GXMUYSF201720); 广西医科大学研究生创新课题(编号: YCSW2018108)

[通讯作者] [△] 朱小东, E-mail: zhuxdonggxmu@126.com

自噬是近年来肿瘤研究的热门话题, 关于自噬在肿瘤的发生发展及治疗中作用的研究备受重视。肿瘤的血管生成是肿瘤生长、转移的关键过程之一^[1], 因此自噬在肿瘤血管形成中起到的作用也受到关注。肿瘤的放疗效果受很多因素影响, 细胞乏

氧、细胞周期、DNA 损伤修复和细胞凋亡等是常见的影响因素;自噬作为影响肿瘤放射敏感性的重要因素之一也得到了广泛的认可^[2]。本文主要综述自噬在肿瘤血管形成及放射敏感性中作用的研究进展。

1 自噬

自噬是生命进化过程中一种非常古老的现象,是真核细胞中高度保守的分解代谢途径。它是细胞维持完整性和基因组稳定性的重要机制。自噬的主要功能是降解受损的细胞器和长寿蛋白,对维持细胞内稳态至关重要。当遇到营养不足、缺氧或其他压力时,细胞可以通过各种途径上调自噬活性,维持正常的能量需求。自噬在调节机体的生物过程中发挥着基本作用,同样,在癌症的发生发展中也发挥着重要作用。因此,探索自噬作用的潜在机制,不仅可以揭开肿瘤发生的神秘面纱,而且可能有助于发现癌症自噬治疗的新靶点^[3]。肿瘤细胞自噬发生的相关细胞生物学通路主要有:PI3K/AKT/mTOR 信号通路、LKB1/AMPK/mTOR 信号通路、RAS/PAF/MEK/ERK 信号通路等。雷帕霉素的作用靶位点(mTOR)是氨基酸、ATP 和激素的感受器,是自噬关键的调控因子^[4],激活 mTOR 可以抑制自噬的发生^[5]。

放疗、化疗等抗肿瘤治疗可诱导肿瘤细胞发生自噬^[6]。据报道,自噬功能障碍与肿瘤、神经元变性、心肌病密切相关^[7],然而自噬在肿瘤的发生发展中起着相反的两种作用^[8]。有研究表明,自噬在抑制肿瘤的发生中起着非常重要的作用。人类的大多数癌症,如乳腺癌和前列腺癌,经常伴随自噬相关基因 *Atg4* 和 *Beclin 1* 的缺失^[9-10]。但是也有证据表明上调自噬活性可以保护肿瘤细胞抵抗各种代谢压力,如缺氧、化疗药物和放疗等,并且还能诱导肿瘤细胞产生耐药性^[11]。此外,自噬的矛盾作用还体现在以下情况,例如:自噬可以保护宫颈癌 HeLa 细胞不受营养缺乏的影响,但也促进了 c-干扰素诱导的细胞死亡;衣霉素诱导的自噬可增强结肠癌细胞的活力,但自噬活性的升高也能促进小鼠胚胎成纤维细胞的死亡^[12];在口腔鳞状细胞癌中,自噬可以介导肿瘤细胞的凋亡,从而抑制肿瘤的生长^[13]。因此,自噬在肿瘤发生发展过程中的作用还需进一步的研究与探讨。

2 肿瘤血管形成

血管生成是一个复杂的多步骤生物学过程,在

这个过程中,新的毛细血管从先前存在的血管中生长出来,为组织提供氧气和营养^[14]。血管形成主要包括四个步骤:(1)蛋白水解酶降解血管周围细胞外基质的基底膜糖蛋白等成分;(2)内皮细胞的活化和迁移;(3)内皮细胞增殖;(4)内皮细胞转化为管状结构形成毛细血管,发展为新型基底膜^[15]。正常的血管生成一般只发生在胚胎发育、女性生殖周期和创伤修复过程中,而异常的血管生成却是肿瘤发生发展的关键。肿瘤组织相比正常组织而言,其重要特征之一是血供非常丰富,这也是肿瘤细胞转移和无限增殖的关键因素^[16]。肿瘤内新血管的生成失调形成了一种肿瘤微环境,其特点是间质增压、缺氧和酸中毒^[17]。这些新生血管通常是曲折和扩张的,并且有许多分支和分流,这些血管的周细胞可以稳定血管和调节血液流动,促进内皮细胞增殖,进而促进血液循环^[18]。

正常的血管生成处于一种动态平衡中,受促血管生成因子和抗血管生成因子的严格控制。常见的促血管生成因子包括血管内皮生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮细胞生长因子、转化生长因子- α 、转化生长因子- β 、白细胞介素 1、白细胞介素 8、肿瘤坏死因子 α 、前列腺素 *E1/E2* 等^[19]。这种动态平衡一旦被破坏,“血管生成的开关”将变得非常活跃,并启动血管生成^[20]。各种各样的生物活动都可以触发这种血管生成开关:基因突变(致癌基因的激活或肿瘤抑制基因的丢失,这些基因控制血管生成调节因子的产生)、代谢应激(缺氧、低 pH 值或低血糖)、机械应激(细胞增殖所产生的压力)和免疫/炎症反应(浸润组织的免疫/炎症细胞)等。其中 VEGF 具有促血管形成、增加血管通透性的作用,并且还以自分泌的形式促进肿瘤细胞的生长^[21]。因此,抗血管生成治疗也是目前肿瘤治疗研究的热点。

3 肿瘤放射敏感性

放射治疗是大部分实体肿瘤的主要治疗方案之一,它可以通过外部照射 x、 γ 射线或内部使用放射性同位素的方法摧毁恶性肿瘤。放疗作为癌症治疗手段之一,可抑制肿瘤生长,延长患者生存时间^[22],也是一种非常有效的辅助治疗方式,可以减轻癌症患者的症状。然而,局部或转移性复发仍然是提高癌症患者生存率的障碍之一^[23-24],同时放射抗拒也是其中的障碍^[25],在鼻咽癌^[26]、食管癌^[27]、前列腺癌^[28]等肿瘤中均有类似的报道。一些研究发现,辐

射可能促进癌症转移, Guerra 等^[29]证明接受照射的患者与未接受照射的患者相比, 肿瘤的侵袭性复发率更高。以前的研究也发现辐射促进了许多肿瘤细胞的侵袭和迁移, 包括胶质瘤细胞^[30]、肝癌细胞^[31]和乳腺癌细胞^[32]。因此, 目前需要有效的策略来提高肿瘤细胞的放射敏感性, 阻断放射诱导的细胞迁移和侵袭。但是, 放射诱导细胞迁移和侵袭的潜在机制目前尚未完全了解, 仍需进一步探索。

4 自噬与肿瘤血管形成

自噬是亚细胞降解的动态过程, 是维持细胞在营养缺乏条件下生存的关键所在^[33]。自噬发生时, 部分细胞成分被隔离在自噬体的双层膜结合囊泡中, 随后与溶酶体融合降解, 为维持细胞代谢提供必要元素^[34]。但是抑制营养不足导致的血管生成会诱导自噬的发生^[35], 同样, Liu 等^[12]研究发现, 抑制血管生成即使在没有营养应激或缺氧的情况下同样也会诱导自噬。Du 等^[36]发现诱导自噬促进血管生成, 而抑制自噬可以抑制血管生成。在增殖性视网膜病变期间, 自噬相关蛋白的缺失也会导致血管生成的减弱^[37]。活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生可能是自噬介导血管生成的重要机制, 细胞内的 ROS 主要由线粒体产生, 缺氧会导致线粒体释放大量的 ROS, 增加线粒体的通透性而导致细胞的死亡, 经研究表明 ROS 可以激活自噬^[38], Zou 等^[39]的研究表明, ROS 引发的自噬可以介导 VEGF 血管生成。

研究表明, Beclin1/Bcl-2 复合物可能作为一种调节自噬能力的变阻器来调节体内平衡^[40]。Bcl-2 通过维持癌细胞中的有丝分裂活性或者增强肿瘤血管生成, 使肿瘤生长具有优势^[41]。Bcl-2 被证明可以抑制 Beclin1 依赖的自噬, Nguyen 等^[42]研究发现 *rK5* (人纤溶酶原的水解片断 kringles, 目前发现的活性较强的血管增生抑制剂之一) 通过上调 Beclin 1 的表达, 破坏 Beclin 1 与 Bcl-2 之间的平衡, 诱导内皮细胞发生自噬, 然后再通过增加 VEGF 可以减弱 *rK5* 引起的自噬, Bcl-2 水平的增加可能导致 Beclin1 更大的削减, 而这种减弱反过来又解释了 VEGF 介导的自噬抑制。Li 等^[43]发现, 脂联素可以通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路来抑制自噬, 进而抑制血管形成, PI3K/AKT/mTOR 通路是细胞中常见的信号通路之一。并且在内皮细胞中, 自噬也可以通过 AMPK/AKT/mTOR 信号通路来促进血管的形成^[44]。雷公藤甲素也可以通过抑制 Wnt/ β -Catenin

通路来诱导自噬, 进而抑制骨肉瘤细胞的血管形成, 导致肿瘤细胞的死亡^[45]。可见, 不同的药物作用对细胞中自噬与血管形成之间关系的影响也是不同的。

目前临床上常用的 VEGF 抑制剂是贝伐珠单抗, 有研究发现, 用贝伐珠单抗治疗一段时间(约 3~4 周)后, 肿瘤微环境中新生血管的形成明显减少, 肿瘤组织缺氧加重; 随后, 自噬活性被上调, 肿瘤对抗血管生成的治疗更具抵抗力^[46-48]。其他抗血管生成药物, 如小分子酪氨酸激酶抑制剂索拉非尼和舒尼替尼, 也可以上调肿瘤细胞自噬活性。自噬通常是在缺氧环境下被激活的, 但在缺氧环境下, 自噬激活的确切机制尚不清楚^[49]。虽然抗血管生成治疗导致血运断流, 可以限制肿瘤生长, 然而, 血管生成抑制剂的益处通常是短暂的, 常常产生耐药性, 由抗血管生成治疗导致缺氧而引起的自噬被认为是引起耐药性的重要原因^[12]。由此可见, 在抗血管生成治疗中联合使用自噬抑制剂也许可以对抗耐药性, 更好地控制肿瘤的生长。

5 自噬与放射敏感性

在营养缺乏、生长因子的减少、缺氧等一些不利环境条件下均可激活自噬。自噬作为一种基因调控的应激反应, 常见于一些暴露于电离辐射的人类癌细胞系中。与凋亡相比, 任何细胞系经电离辐射后均可观察到自噬的变化。与自噬会促进还是抑制肿瘤发生发展的争论类似, 癌细胞对辐射的自噬反应在放射治疗方面显示出一些不同的效果。放射治疗会诱导正常细胞和癌细胞均发生自噬。已有研究报道, 在恶性胶质瘤、乳腺癌和前列腺癌细胞中, 放疗诱导自噬会导致细胞的死亡^[50]。其中放疗会导致癌细胞以 DNA 损伤为主的死亡, 脱氧核糖核酸的损伤被认为是最有害的 DNA 辐射损伤。脱氧核糖核酸可以通过两种不同的分子通路修复: 非同源端连接和同源端连接, 这些修复通路在癌细胞中被异常激活, 这种异常的脱氧核糖核酸修复基因激活是化疗和放疗抗拒的原因之一^[51]。而根据自噬介导放疗抗拒理论, 射线照射后引起的细胞应激状态能够扰乱肿瘤细胞内蛋白质的加工过程, 导致大量错误折叠的蛋白质积聚在内质网腔内, 而肿瘤细胞为了从这种应激状态生存下来, 必须通过自噬的发生及时将这些折叠错误的蛋白质清除, 因此, 这是肿瘤产生放疗抗拒的一种重要机制^[52]。

有研究表明, 诱导自噬可能是提高放疗抗癌效

果的有利策略,化疗药物诱导自噬可使细胞对辐射敏感,提高放疗的抗癌效果^[53]。特别是胶质母细胞瘤细胞对辐射诱导的细胞死亡具有相当大的易感性,这是由于自噬而不是细胞凋亡造成的。抑制自噬也可以调节恶性胶质瘤细胞的放射增敏比^[54]。另一方面,自噬已被发现有助于某些癌症的放疗抵抗^[55]。在放射敏感和放射抗拒的细胞系中,雷帕霉素治疗后自噬的上调是有记录的。据 Weppeler 等^[56]报道,雷帕霉素可以通过阻断 mTOR 通路来刺激自噬。经研究发现,自噬在鼻咽癌 CNE-2R 细胞中与放射抗拒相关^[57];在前列腺癌中,PI3K/AKT/mTOR 通路抑制剂可以通过诱导细胞凋亡和减少自噬,增强耐辐射前列腺癌细胞的放射敏感性^[28];经 3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)处理的乳腺癌细胞可抑制电离辐射诱导的自噬,导致肿瘤细胞死亡,并且,3-MA 或氯喹抑制自噬显著降低了放射抗拒细胞的存活率^[58];Tai 等^[59]发现通过 3-MA 抑制自噬可以通过促进细胞凋亡和下调血管新生,显著增强头颈部肿瘤的放疗效果。这些研究表明,辐射诱导的自噬可能是肿瘤细胞的一种保护机制,其原因可能是由于自噬及时去除辐射导致的错误折叠的蛋白质和细胞器。因此,抑制自噬的发生可能对增强肿瘤的放射敏感性具有重要的意义。同时随着研究的深入,越来越多的结果显示了 miRNA 参与了肿瘤放射治疗诱发的自噬调节网络^[60],这为我们改善放射治疗效果也提供了新的潜在靶点。

6 小 结

综上所述,自噬与肿瘤血管形成、放射抗拒在临床与基础方面的研究有了部分的进展,尤其是在肿瘤治疗过程中放射抗拒与自噬之间联系的研究,为肿瘤的放射治疗提供了可参考价值。此外,对自噬和肿瘤血管形成的研究,也有助于对肿瘤放射抗拒机制的进一步探讨,通过对自噬及肿瘤血管形成的调节有助于对肿瘤发生发展的控制。以自噬为靶点调节肿瘤血管形成进而影响肿瘤的放射抗拒,在临床和基础研究中具有重要意义。但大多数研究仍处在初级阶段,还需要进行更深入的研究。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中

国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Schaaf MB, Houbaert D, Mece O, et al. Autophagy in endothelial cells and tumor angiogenesis[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(4): 665-679.
- [2] Xin Y, Jiang F, Yang C, et al. Role of autophagy in regulating the radiosensitivity of tumor cells[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(11): 2147-2157.
- [3] Levy JMM, Towers CG, Thorburn A. Targeting autophagy in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(9): 528-542.
- [4] Reiling JH, Sabatini DM. Stress and mTOR signaling[J]. Oncogene, 2006, 25(48): 6373-6383.
- [5] Paquette M, El-Houjeiri L, Pause A. mTOR Pathways in Cancer and Autophagy[J]. Cancers (Basel), 2018, 10(1): E18.
- [6] Wu X, Wu Y, Wang Z, et al. A cascade-targeting nanocapsule for enhanced photothermal tumor therapy with aid of autophagy inhibition[J]. Adv Health Mater, 2018, 7(11): e1800121.
- [7] 李小红, 杨沁, 李荣庆, 等. 动脉粥样硬化病变进程中血管细胞自噬的改变及低剪切应力对血管内皮细胞自噬的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(10): 1800.
- [8] He R, Xiong D, Ma J, et al. The clinicopathological significance and correlative signaling pathways of an autophagy-related gene, ambra1, in breast cancer: A study of 25 microarray RNA-Seq datasets and in-house gene silencing[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(3): 1027-1040.
- [9] Hamurcu Z, Delibasi N, Nalbantoglu U, et al. FOXM1 plays a role in autophagy by transcriptionally regulating Beclin-1 and LC3 genes in human triple-negative breast cancer cells[J]. J Mol Med (Berl), 2019, 97(4): 491-508.
- [10] Chen HE, Lin JF, Tsai TF, et al. Allyl isothiocyanate induces autophagy through the up-regulation of beclin-1 in human prostate cancer cells[J]. Am J Chin Med, 2018, 46(7): 1625-1643.
- [11] Chen S, Rehman SK, Zhang W, et al. Autophagy is a therapeutic target in anticancer drug resistance[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1806(2): 220-229.
- [12] Liu J, Fan L, Wang H, et al. Autophagy, a double-edged sword in anti-angiogenesis therapy[J]. Med Oncol, 2016, 33(1): 10.
- [13] Yang Y, Chen D, Liu H, et al. Increased expression of lncRNA CASC9 promotes tumor progression by suppressing autophagy-mediated cell apoptosis via the AKT/mTOR pathway in oral squamous cell carcinoma[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(2): 41.
- [14] Kanazawa M, Takahashi T, Ishikawa M, et al. Angiogenesis in the ischemic core: A potential treatment target? [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2019, 39(5): 753-769.

- [15] Yehya AHS, Asif M, Petersen SH, et al. Angiogenesis: Managing the culprits behind tumorigenesis and metastasis [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2018, 54(1): E8.
- [16] Okamoto T, Usuda H, Tanaka T, et al. The functional implications of endothelial gap junctions and cellular mechanics in vascular angiogenesis [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(2): E237.
- [17] Cohen-Jonathan Moyal E. Angiogenic inhibitors and radiotherapy: From the concept to the clinical trial [J]. *Cancer Radiother*, 2009, 13(6-7): 562-567.
- [18] Sajib S, Zahra FT, Lionakis MS, et al. Mechanisms of angiogenesis in microbe-regulated inflammatory and neoplastic conditions [J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(1): 1-14.
- [19] Ribatti D, Tamma R. Hematopoietic growth factors and tumor angiogenesis [J]. *Cancer Lett*, 2019, 440-441: 47-53.
- [20] Eelen G, de Zeeuw P, Simons M, et al. Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature [J]. *Circ Res*, 2015, 116(7): 1231-1244.
- [21] Melincovici CS, Bosca AB, Susman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59(2): 455-467.
- [22] Baskar R, Lee KA, Yeo R, et al. Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions [J]. *Int J Med Sci*, 2012, 9(3): 193-199.
- [23] Alamanda VK, Song Y, Shinohara E, et al. Postoperative radiation boost does not improve local recurrence rates in extremity soft tissue sarcomas [J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2014, 58(5): 633-640.
- [24] Cao CN, Luo JW, Gao L, et al. Recurrence of nasopharyngeal carcinoma in the parotid region after definitive intensity-modulated radiotherapy [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2013, 71(11): 1993-1997.
- [25] Kim BM, Hong Y, Lee S, et al. Therapeutic implications for overcoming radiation resistance in cancer therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11): 26880-26913.
- [26] Chen KH, Guo Y, Li L, et al. Cancer stem cell-like characteristics and telomerase activity of the nasopharyngeal carcinoma radioresistant cell line CNE-2R [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(9): 4755-4764.
- [27] 郭亚, 马红兵, 王中卫, 等. 基于 GEO 数据库及生物信息学方法筛选食管癌放射抗拒关键基因及通路 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2018, 31(4): 242-247.
- [28] Chang L, Graham PH, Hao J, et al. PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitors enhance radiosensitivity in radioresistant prostate cancer cells through inducing apoptosis, reducing autophagy, suppressing NHEJ and HR repair pathways [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1437.
- [29] Guerra LE, Smith RM, Kaminski A, et al. Invasive local recurrence increased after radiation therapy for ductal carcinoma in situ [J]. *Am J Surg*, 2008, 196(4): 552-555.
- [30] Rizzo AE, Yu JS. Radiation therapy for glioma stem cells [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 853: 85-110.
- [31] Tao C, Yang LX. Improved radiotherapy for primary and secondary liver cancer: Stereotactic body radiation therapy [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(2): 649-655.
- [32] Moran MS. Advancements and personalization of breast cancer treatment strategies in radiation therapy [J]. *Cancer Treat Res*, 2018, 173: 89-119.
- [33] Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: Cellular and molecular mechanisms [J]. *J Pathol*, 2010, 221(1): 3-12.
- [34] Gottlieb RA, Mentzer RM. Autophagy during cardiac stress: Joys and frustrations of autophagy [J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 45-59.
- [35] Baumann R, Depping R, Delaperriere M, et al. Targeting hypoxia to overcome radiation resistance in head & neck cancers: Real challenge or clinical fairytale? [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2016, 16(7): 751-758.
- [36] Du J, Teng RJ, Guan T, et al. Role of autophagy in angiogenesis in aortic endothelial cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 302(2): C383-C391.
- [37] Sprott D, Poitz DM, Korovina I, et al. Endothelial-specific deficiency of ATG5 (autophagy protein 5) attenuates ischemia-related angiogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(6): 1137-1148.
- [38] Meng N, Mu X, Lv X, et al. Autophagy represses fasaplysin-induced apoptosis and angiogenesis inhibition via ROS and p8 in vascular endothelial cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114: 108866.
- [39] Zou J, Fei Q, Xiao H, et al. VEGF-A promotes angiogenesis after acute myocardial infarction through increasing ROS production and enhancing ER stress-mediated autophagy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17690-17703.
- [40] Pattingre S, Tassa A, Qu X, et al. Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy [J]. *Cell*, 2005, 122(6): 927-939.
- [41] Levenson JD, Cojocari D. Hematologic tumor cell resistance to the BCL-2 inhibitor venetoclax: A product of its microenvironment? [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 458.
- [42] Nguyen TM, Subramanian IV, Kelekar A, et al. Kringle 5 of human plasminogen, an angiogenesis inhibitor, induces both autophagy and apoptotic death in endothelial cells [J]. *Blood*, 2007, 109(11): 4793-4802.
- [43] Li R, Du J, Yao Y, et al. Adiponectin inhibits high glucose-induced angiogenesis via inhibiting autophagy in RF/6A cells [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 20566-20576.
- [44] Liang P, Jiang B, Li Y, et al. Autophagy promotes angiogenesis via AMPK/Akt/mTOR signaling during the recovery of heat-denatured endothelial cells [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(12): 1152.
- [45] Li X, Lu Q, Xie W, et al. Anti-tumor effects of triptolide on angiogenesis and cell apoptosis in osteosarcoma cells by inducing autophagy via repressing Wnt/ β -Catenin signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(2): 443-449.
- [46] Hu YL, DeLay M, Jahangiri A, et al. Hypoxia-induced autophagy promotes tumor cell survival and adaptation to antiangiogenic treatment in glioblastoma [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(7): 1773-1783.
- [47] Guo XL, Li D, Sun K, et al. Inhibition of autophagy enhances anticancer effects of bevacizumab in hepatocarcinoma [J]. *J Mol*

- Med (Berl), 2013, 91(4): 473-483.
- [48] Selvakumaran M, Amaravadi RK, Vasilevska IA, et al. Autophagy inhibition sensitizes colon cancer cells to antiangiogenic and cytotoxic therapy [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(11): 2995-3007.
- [49] Rouschop KM, van den Beucken T, Dubois L, et al. The unfolded protein response protects human tumor cells during hypoxia through regulation of the autophagy genes MAP1LC3B and ATG5 [J]. J Clin Invest, 2010, 120(1): 127-141.
- [50] Paglin S, Hollister T, Delohery T, et al. A novel response of cancer cells to radiation involves autophagy and formation of acidic vesicles [J]. Cancer Res, 2001, 61(2): 439-444.
- [51] Chaurasia M, Bhatt AN, Das A, et al. Radiation-induced autophagy: Mechanisms and consequences [J]. Free Radic Res, 2016, 50(3): 273-290.
- [52] Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion [J]. Nature, 2008, 451(7182): 1069-1075.
- [53] Wu SY, Liu YW, Wang YK, et al. Ionizing radiation induces autophagy in human oral squamous cell carcinoma [J]. J BUON, 2014, 19(1): 137-144.
- [54] Jo GH, Bogler O, Chwa YJ, et al. Radiation-induced autophagy contributes to cell death and induces apoptosis partly in malignant glioma cells [J]. Cancer Res Treat, 2015, 47(2): 221-241.
- [55] Yuan X, Du J, Hua S, et al. Suppression of autophagy augments the radiosensitizing effects of STAT3 inhibition on human glioma cells [J]. Exp Cell Res, 2015, 330(2): 267-276.
- [56] Weppeler SA, Krause M, Zyromska A, et al. Response of U87 glioma xenografts treated with concurrent rapamycin and fractionated radiotherapy: Possible role for thrombosis [J]. Radiother Oncol, 2007, 82(1): 96-104.
- [57] Liang ZG, Lin GX, Yu BB, et al. The role of autophagy in the radiosensitivity of the radioresistant human nasopharyngeal carcinoma cell line CNE-2R [J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 4125-4134.
- [58] Chaachouay H, Ohneseit P, Toulany M, et al. Autophagy contributes to resistance of tumor cells to ionizing radiation [J]. Radiother Oncol, 2011, 99(3): 287-292.
- [59] Tai G, Zhang H, Du J, et al. TIGAR overexpression diminishes radiosensitivity of parotid gland fibroblast cells and inhibits IR-induced cell autophagy [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(5): 4823-4829.
- [60] Li H, Jin X, Chen B, et al. Autophagy-regulating microRNAs: Potential targets for improving radiotherapy [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2018, 144(9): 1623-1634.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊已加入“中国知网”学术期刊优先数字出版平台

为进一步提高期刊学术影响力,缩短出版周期,加快学术文献发表速度,提高作者学术成果的认可、传播和利用价值,我刊已加入“中国知网”学术期刊优先数字出版平台。

优先数字出版,是指文章在正式按照卷期印刷出版前,在网络上优先发表。作者所投本刊文章在通过外审,及作出相应修改并达到我刊刊用要求后,即可在“中国知网”优先发表,此举使得作者研究成果的首发权可以及时得到确认。

如果作者同意所投本刊文章于期刊印刷出版前在中国学术期刊(光盘版)电子杂志社主办的“中国知网”(网址:www.cnki.net)上予以优先数字出版,并许可该社在全球范围内使用该文的信息网络传播权、数字化复制权、数字化汇编权、发行权、翻译权,请于本刊网站(www.zlyfyzl.cn)首页“下载中心”下载授权书签字后寄回。

本刊编辑部

放射肿瘤学专题

• 综述 •

胸部放疗致放射性肺炎的相关因素分析*

张静, 谢晓慧 综述, 姚文秀[△] 审校

610000 成都, 成都医学院 研究生院(张静、谢晓慧); 610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 胸部肿瘤内科(张静、谢晓慧、姚文秀)

[摘要] 放射性肺炎(radiation pneumonitis, RP)是胸部放疗的主要剂量限制性因素。严重的 RP 影响疾病治疗率及预后, 目前无有效的治疗或预防措施。早期预测并降低症状性 RP 的发生对提高胸部放疗疗效意义重大。本篇综述介绍了胸部放疗致 RP 的有关危险因素与干预措施的相关研究进展。

[关键词] 放射性肺炎; 放射性肺损伤; 胸部放疗; 危险因素

[中图分类号] R730.55 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.01.014

引文格式: Zhang J, Xie XH, Yao WX. Analysis of factors related to radiation pneumonia induced by thoracic radiotherapy [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(1): 81-86. [张静, 谢晓慧, 姚文秀. 胸部放疗致放射性肺炎的相关因素分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(1): 81-86.]

Analysis of Factors Related to Radiation Pneumonia Induced by Thoracic Radiotherapy

Zhang Jing, Xie Xiaohui, Yao Wenxiu

Graduate School, Chengdu Medical College, Chengdu 610000, Sichuan, China (Zhang Jing, Xie Xiaohui); Department of Thoracic Oncology, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Zhang Jing, Xie Xiaohui, Yao Wenxiu)

Corresponding author: Yao Wenxiu, E-mail: ywxxlx@sina.com

This study was supported by grants from Wu Jieping Medical Foundation (NO. 32.6750.12670).

[Abstract] Radiation pneumonitis (RP) is a major dose-limiting factor in thoracic radiotherapy. Severe RP has a poor effect on the treatment and prognosis of the disease, and there are no effective treatment or preventive measures currently. Early prediction and reduction of symptomatic RP are very important in improving the efficacy of thoracic radiotherapy. This review describes relevant risk factors and interventions for RP caused by thoracic radiotherapy.

[Key words] Radiation pneumonitis; Radiation-induced lung injury; Thoracic radiotherapy; Risk factor

放射性肺炎(radiation pneumonitis, RP)是胸部放射治疗的主要毒性反应之一。临床症状从发烧、咳嗽到肺功能衰竭, 严重程度不等。RP 是放射性肺损伤的早期表现, 在胸壁或胸腔内恶性肿瘤接受放疗的患者中较常见。肺癌患者接受胸部放疗后 RP

的发生率为 15%~40%^[1], 致死性 RP 发生率 < 2%^[2]。RP 的发生涉及免疫细胞、细胞因子等多种因素, 是一个复杂的炎症过程。随着其致病机理研究的进展, 许多因素可被用于预测 RP 的发生。本文重点介绍与 RP 有关的预测因子及干预措施等方面的最新研究进展, 为临床治疗提供参考。

1 RP 风险的预测因子

1.1 免疫系统对 RP 的预测作用

高剂量放疗导致组织损伤的修复机制除 DNA

[收稿日期] 2019-05-06 [修回日期] 2019-11-18

[基金项目] * 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金课题(编号:32.6750.12670)

[通讯作者] [△]姚文秀, E-mail: ywxxlx@sina.com

修复外,还包括强大的免疫反应。这一过程涉及免疫细胞的募集、信号传递以及细胞因子、趋化因子和生长因子的释放^[3]。在免疫反应早期,受损细胞通过产生损伤相关分子模式激活 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)信号参与免疫应答。TLR 主要介导活化 B 细胞的核因子 κ 轻链增强子(NF- κ B)转录因子复合物的激活通路,促进促炎细胞因子和生长因子分泌^[4]。Lan 等^[5]发现放疗前血清 TLR1 > 6.79 ng/mL 和 TLR4 > 5.83 ng/mL 对 RP 的发生具有重要预测价值。

早期免疫反应还包括细胞因子在内的效应分子的产生和释放。放疗后产生的一些细胞因子如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-17 等具有促炎作用,IL-4、IL-10 和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等具有抗炎作用。当组织遭受放射损伤时,这些促炎和抗炎信号会在一段时间内失衡,直至受损组织恢复到修复状态^[3]。有研究发现,放疗前后血浆 TGF- β 1 比值 ≥ 1 的患者发生 RP 的风险高^[6]。放疗后 IL-1 α ^[7]、IL-6^[8]高水平的患者 RP 发生率较高。Siva 等^[9]研究了一系列细胞因子在放射治疗后的变化,发现血浆中 TGF- β 、IL-6、IL-1 α 、IL-10、细胞因子 CXC 基序趋化因子 10(CXCL10)、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、嗜酸性粒细胞趋化因子和天然人中性白细胞基质金属蛋白酶抑制物-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)升高与 RP 正相关。此外,射线还可通过破坏 II 型肺泡上皮细胞引起涎液化糖链抗原(Krebs Von Den Lungen-6, KL-6)、肺表面活性蛋白 D(surfactant-associated protein-D, SP-D)过度分泌。Yamashita 等^[10]研究得出,血清中 KL-6 > 500 U/mL 和 SP-D > 110 ng/mL 时,RP 的发生率较高。

以上研究表明,TGF- β 1、IL-6、KL-6 等细胞因子在激活单核、巨噬细胞,促进成纤维细胞活化等途径起着重要作用。它们不仅可以作为早期预测 RP 的生物标志物,其信号转导通路还可以作为减少 RP 发生的干预点。Haiping 等^[11]进行了一项实验,将表达可溶性 TGF- β II 型受体的腺病毒载体,与 TGF- β 结合,阻断 TGF- β 受体介导的信号转导,在胸部放疗 4 周后测量血清和支气管肺泡灌洗液中 TGF- β 1 的浓度。结果证实,注射 TGF- β 阻滞剂可以减少放疗后的炎症反应及 TGF- β 1 的活化。因此,阻断炎症信号通路途径可能是预防 RP 的有效策略。

1.2 基因多态性对 RP 的预测作用

单核苷酸多态性(single nucleotide polymor-

phisms, SNPs)是确定的遗传位置的单碱基可遗传变异。有研究证明,炎症相关基因、DNA 修复相关基因、应激反应相关基因和血管生成相关基因的 SNPs 可作为预测 RP 发生的生物标志物^[12]。

TGF- β 1 作为与 RP 最相关的炎症因子,其基因 SNPs 也最早引起研究者重视。Niu 等^[13]分析 167 例肺癌患者的 TGF- β 1 SNPs, *rs11466345* AG/GG 表型 RP 发生率比 AA 基因型高 2.295 倍。He 等^[14]发现 TGF- β 1 SNPs *T869C* 仅与白种人 RP 发生风险有关,*C509T*、*G915C* 与 RP 发生无关。DNA 损伤修复基因,包括共济失调血管扩张症突变基因(ataxia telangiectasia-mutated, ATM)、X 射线修复交叉互补基因(XRCC)和无嘌呤/无嘧啶核酸内切酶 1 基因(apurinic/apyrimidinic endonuclease 1, APEX1),也参与患者 DNA 修复的个体间变异性^[15]。ATM *rs189037* AA/AG 基因型可抑制 ATM 转录,导致细胞 DNA 双链修复缺陷,使 RP 风险增加^[16]。Li 等^[17]发现 APEX1 *rs1130409* GG 基因型的 RP 发生率比 TT 基因型高 5.83 倍。Yin 等^[18]对 195 例肺癌患者血管生成基因 SNPs 进行分析,*rs833061 460C*、*rs2010963 634G*、*rs3025039 936C* 是 RP 发生的预测因子。B 正常细胞系蛋白 28(Lin28)是一种结合 RNA 的蛋白质,参与细胞生长、肿瘤发生和组织炎症过程。Wen 等^[19]研究得出,*rs314280* AG/AA 型和 *rs314276* AC/AA 型是 RP 的风险基因型。

通过基因检测确定 RP 易感基因型的研究才刚刚开始,将它们转化为实践仍存在许多挑战。首先,我们仍不清楚上述 SNPs 参与 RP 的确切分子机制。其次,当前 SNPs 检测手段不能覆盖基因中所有的 SNPs。第三,SNPs 具有显著的种族差异。随着放射基因组学的发展,基因多态性和放射敏感性的分子机制是未来必须解决的主要问题,因为它们可能为恶性肿瘤的个体化治疗提供可靠的分子基础。

1.3 临床因素对 RP 的预测作用

放疗前存在间质性肺病^[20]、合并糖尿病^[21]和中下叶肺肿瘤^[2]的患者 RP 发生率较高,且间质性肺病与致死性 RP 密切相关。女性、高龄、吸烟习惯^[22]、基础肺功能不佳^[23]可能是 RP 的高危因素。由于 RP 的发展时间跨度较大(从放疗中到放疗后 6 个月),营养不良引起的免疫缺陷可能使患者更易发生感染。Ma 等^[24]对 150 例放疗结束后的肺癌患者进行主观整体营养状况评分,30 例存在中重度营养不良的患者中,有 12 例(8.0%)发生 ≥ 3 级 RP,而营养良好的 120 例患者无高级别 RP 发生。因

此,改善患者的营养状况可能是降低高级别 RP 风险的重要尝试。

除患者自身情况外,中性粒细胞-淋巴细胞比率、C 反应蛋白和血红蛋白水平等可以直接或间接反映炎症状态,但是否可以预测 RP 发生,尚需大样本的临床研究证实。由于许多临床数据来自于单中心的回顾性研究,研究人群和治疗技术存在异质性,其结果也存在争议。对 RP 高危因素多的患者,临床医师应慎重制定治疗计划。

1.4 放疗参数对 RP 的预测作用

RP 的发生率直接与肺体积内的剂量分布有关。接受特定剂量水平的肺的百分比(V_{dose})、平均肺部剂量(mean lung dose, MLD)、基于肺剂量-体积直方图(dose volume histogram, DVH)的正常组织并发症概率(normal tissue complication probability, NTCP)模型一直是国内外学者研究的热点。

Hernando 等^[25]分析 318 名肺癌患者的放疗记录,认为剂量学对 RP 的预测价值优于临床因素, V_{30} 、MLD 是关键参数。 $V_{30} \leq 18\%$ 和 $> 18\%$, RP 发生率分别为 6% 和 24%; MLD $< 10\text{Gy}$ 、11 ~ 20Gy、21 ~ 30Gy、 $> 30\text{Gy}$ 时, RP 发生率分别为 10%、16%、27%、44.5%。Pan 等^[26]研究发现, ≥ 3 级 RP 发生率为 23.8%, $V_{20} \geq 20\%$, MLD $\geq 12\text{Gy}$ 是 RP 的独立预测参数。近些年的研究还发现,即使对大体积的肺给予低剂量的照射,也会导致 RP 风险增加,低剂量参数如 V_5 、 V_{10} 、 V_{13} 等逐渐引起人们重视。Luna 等^[27]分析 203 例肺癌患者的 DVH 参数, $V_5 > 43.6\%$, $V_{10} > 36.3\%$ 是具有最大特异性和敏感性的 RP 预测因数。Jin 等^[28]研究得出, V_{13} 可作为急性 RP 的预测因子, $V_{13} < 40\%$ 可降低 RP 发生率。

与传统二维放疗技术相比,三维适形放疗(three-dimensional conformal radiotherapy, 3DCRT), 适形调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT), 容积调强放疗、立体定向放疗、质子放射治疗等先进放射技术结合了患者的解剖结构、呼吸模式及器官运动,具有更好的剂量分布,更低的不良反应发生率。Hu 等^[29]分析显示,与 3DCRT 相比, IMRT 使 RP 的风险降低 27%。但是,质子放疗与 IMRT 相比,并未发现有降低 RP 风险优势^[30]。

基于 DVH 参数预测 RP 仍存在一系列问题。剂量因素仅利用 DVH 图中的部分信息,例如, V_{dose} 只是 DVH 图上的一个分散点。NTCP 模型可以纳入 DVH 曲线的所有信息、受照射肺体积,从而实现更好的预测性能。但是,由于 DVH 曲线未考虑空间

信息,完全不同的剂量分布可能导致相同的 DVH 曲线。研究者试图将临床危险因素纳入 NTCP 模型中,以更好地预测 RP。Tucker 等^[31]证实将 SNPs 纳入 Lyman 模型中可以增加 RP 的预测价值。Weller 等^[32]发现解剖肺体积和灌注肺体积之间的 DVH 曲线有明显差异。中度深吸气时的 CT 和自由呼吸时的单光子发射计算机断层成像术(SPECT)在获取肺体积方面存在技术差异,同时肺体积又受呼吸运动、图像勾画工具、合并肺气肿等多种因素的影响。故对 NCTP 模型的广泛应用还有待进一步的研究。

1.5 治疗因素对 RP 的预测作用

放射治疗和药物治疗的协同发展使癌症治疗成功率再上一个新台阶。然而,一些研究表明放疗联合对肺组织有损伤的化疗药物如吉西他滨、博来霉素、丝裂霉素 C、紫杉醇等时,会增加 RP 风险。刘锐锋等^[33]分析 136 例不同放化疗治疗模式的患者,同步组 RP 发生率高于序贯组(17% vs 7.9%; $P = 0.04$),且化疗总周期数与严重 RP 正相关。

靶向治疗、免疫治疗代表了 21 世纪肿瘤学最重要的进展。对无法手术的 III 期非小细胞肺癌患者进行放化疗联合贝伐珠单抗同时治疗的临床试验中(NCT00531076)^[34], 6 名入组患者中有 4 例发生 ≥ 2 级 RP。另一项研究也证实了,抗血管生成药物联合胸部放疗不能提高治疗效果,反而增加 RP 发生风险^[35]。Keynote 001^[36]临床研究显示, 97 例接受帕博利珠单抗治疗的患者中, 24 例有胸部放疗史,其肺毒性发生率较非放疗组明显增加(13% vs 1%, $P = 0.046$)。在 PACIFIC 试验中^[37], 473 例患者于放化疗后(1 ~ 42 天)接受度伐单抗治疗。与单纯放疗组相比,放疗/免疫治疗组的肺炎发生率更高(33.9% vs 24.8%; $P < 0.001$),两组 ≥ 3 级肺炎的发生率相似(3.4% vs 2.6%)。

理论上,在放疗后的急性期使用免疫治疗可能具有更高级别的毒性风险。但 PACIFIC 试验结果却非如此,这可能与所使用的抑制剂类型有关。度伐单抗主要针对肿瘤细胞上的 PD-L1,产生的免疫作用更有可能与肿瘤微环境有关。而 PD-1 抑制剂或 CTLA-4 抑制剂可能会增强肿瘤及正常组织的免疫反应,从而与放疗结合时,发生更严重的肺毒性。Pillai 等^[38]研究证实, PD-1 和 PD-L1 抑制剂的不良反应总发生率相当,但使用 PD-1 抑制剂的患者中免疫相关性肺炎的发生率更高。免疫治疗与放射治疗联合使用是否会增加 RP 发生风险仍然不确定,同步治疗或序贯治疗、使用抑制剂的类型等,哪种治疗

模式的安全性和疗效最好,这将成为未来研究的主题。

2 现行治疗策略

迄今为止,没有一种治疗方法能真正显示出预防或治疗放射性肺损伤的功效。糖皮质激素是治疗 RP 的基石。但激素治疗后有肿瘤进展、免疫抑制、二重感染等风险。目前可用于预防放射引起的肺损伤的药物有氨磷汀^[39]、己酮可可碱^[40]、血管紧张素转换酶抑制剂^[41]。氨磷汀是一种自由基清除剂,是经美国食品和药物管理局批准用于临床的唯一放射防护剂。由于其明显的副作用(即低血压和严重的恶心)和较差的耐受性(静脉内给药),在临床实践中受到限制。

随着对 RP 分子机制新进展的了解,一些潜在的治疗干预靶点在动物模型和早期临床研究中显示了可观的效果。膳食亚麻籽,一种抗氧化剂,在动物实验中不仅可以减少细胞因子分泌降低 RP 发生率,还提高小鼠存活率^[42]。鉴于这些有希望的结果,探索膳食亚麻籽在接受胸部放疗患者中的临床益处的研究(NCT02475330)正在进行中。他汀类药物,除降低血脂水平外,在遗传水平上可以逆转放射诱导的基因表达失调(如 p53),从而降低 RP 发生风险^[43]。Yu 等^[44]在褐藻多糖硫酸酯抗炎作用基础上,进一步发现,岩藻依聚糖可降低放疗后小鼠炎性细胞因子 TIMP-1、CXCL1、MCP-1、MIP-2 和 IL-1 的表达,降低 RP 和肺纤维化发生。中医认为,放射线具有热源性高、速度快、穿透力强的特点,通过消耗气血及阴虚而导致肺组织受损。中药如生脉、痰热清和参芪扶正注射液等清肺化痰去瘀药物,联合抗生素、激素疗法对改善 RP 也具有一定作用^[45]。Yang 等^[46]研究也说明,沙参麦冬汤可以调节机体受辐射后产生的炎症环境,使参与免疫反应的细胞和因子维持免疫平衡,降低 RP 发生率。

新的具有防治放射诱导的肺炎和肺纤维化的证据不断涌现,但是,此类干预措施尚未用于大规模试验中,目前还不被视为标准治疗方法。理想情况下,放射防护剂应具有最小的不良反应发生率,易于给药(例如雾化或皮下给药),且不会降低射线杀伤癌细胞的能力。另外,中医药未病先防和已病防变的治疗优势在 RP 的治疗方面也有很大前景。

3 小结

综上所述,RP 发生是多因素作用结果,包括个

体基因多态性、患者自身情况和与治疗相关的因素等,且药物预防措施有限。因此,通过监测 RP 风险的预测因子变化对降低 RP 发生率及其严重程度尤其重要。随着我们对组织损伤的分子机制的不断理解,进行预防和治疗 RP 的新方法研究也迫在眉睫。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Stahl JM, Corso CD, Verma V, et al. Trends in stereotactic body radiation therapy for stage I small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2017, 103 :11-16.
- [2] Palma DA, Senan S, Tsujino K, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: An international individual patient data meta-analysis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85 (2) :444-450.
- [3] Sprung CN, Forrester HB, Siva S, et al. Immunological markers that predict radiation toxicity[J]. Cancer Lett, 2015, 368 (2) :191-197.
- [4] Piccinini AM, Midwood KS. DAMPening inflammation by modulating TLR signalling [J]. Mediators Inflamm, 2010, 2010 :672395.
- [5] Lan F, Yue X, Ren G, et al. Serum toll-like receptors are potential biomarkers of radiation pneumonia in locally advanced NSCLC [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7 (11) :8087-8095.
- [6] Zhang XJ, Sun JG, Sun J, et al. Prediction of radiation pneumonitis in lung cancer patients: A systematic review [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138 (12) :2103-2116.
- [7] Borthwick LA. The IL-1 cytokine family and its role in inflammation and fibrosis in the lung[J]. Semin Immunopathol, 2016, 38 (4) :517-534.
- [8] Fu ZZ, Peng Y, Cao LY, et al. Correlations between serum IL-6 levels and radiation pneumonitis in lung cancer patients: A meta-analysis[J]. J Clin Lab Anal, 2016, 30 (2) :145-154.
- [9] Siva S, MacManus M, Kron T, et al. A pattern of early radiation-induced inflammatory cytokine expression is associated with lung toxicity in patients with non-small cell lung cancer [J]. PLoS ONE, 2014, 9 (10) :e109560.

- [10] Yamashita H, Kobayashi-Shibata S, Terahara A, et al. Prescreening based on the presence of CT-scan abnormalities and biomarkers (KL-6 and SP-D) may reduce severe radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy[J]. *Radiat Oncol*, 2010, 5 : 32.
- [11] Haiping Z, Takayama K, Uchino J, et al. Prevention of radiation-induced pneumonitis by recombinant adenovirus-mediated transferring of soluble TGF- β type II receptor gene[J]. *Cancer Gene Ther*, 2006, 13(9) : 864-872.
- [12] Guo CX, Wang J, Huang LH, et al. Impact of single-nucleotide polymorphisms on radiation pneumonitis in cancer patients[J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 4(1) : 3-10.
- [13] Niu X, Li H, Chen Z, et al. A study of ethnic differences in TGF β 1 gene polymorphisms and effects on the risk of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(11) : 1668-1675.
- [14] He J, Deng L, Na F, et al. The association between TGF- β 1 polymorphisms and radiation pneumonia in lung cancer patients treated with definitive radiotherapy: A meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3) : e91100.
- [15] Huang Q, Xie F, Ouyang X. Predictive SNPs for radiation-induced damage in lung cancer patients with radiotherapy: A potential strategy to individualize treatment[J]. *Int J Biol Markers*, 2015, 30(1) : e1-e11.
- [16] Yan Z, Tong X, Ma Y, et al. Association between ATM gene polymorphisms, lung cancer susceptibility and radiation-induced pneumonitis: A meta-analysis[J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17(1) : 205.
- [17] Li H, Liu G, Xia L, et al. A polymorphism in the DNA repair domain of APEX1 is associated with the radiation-induced pneumonitis risk among lung cancer patients after radiotherapy[J]. *Br J Radiol*, 2014, 87(1040) : 20140093.
- [18] Yin M, Liao Z, Yuan X, et al. Polymorphisms of the vascular endothelial growth factor gene and severe radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer patients treated with definitive radiotherapy[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(5) : 945-950.
- [19] Wen J, Liu H, Wang Q, et al. Genetic variants of the LIN28B gene predict severe radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer treated with definitive radiation therapy[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(10) : 1706-1716.
- [20] Glick D, Lyen S, Kandel S, et al. Impact of pretreatment interstitial lung disease on radiation pneumonitis and survival in patients treated with lung stereotactic body radiation therapy (SBRT)[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(2) : 219-226.
- [21] Kalman NS, Hugo GD, Mahon RN, et al. Diabetes mellitus and radiation induced lung injury after thoracic stereotactic body radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(2) : 270-276.
- [22] Li F, Zhou Z, Wu A, et al. Preexisting radiological interstitial lung abnormalities are a risk factor for severe radiation pneumonitis in patients with small-cell lung cancer after thoracic radiation therapy[J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1) : 82.
- [23] Torre-Bouscoulet L, Muñoz-Montaño WR, Martínez-Briseño D, et al. Abnormal pulmonary function tests predict the development of radiation-induced pneumonitis in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1) : 72.
- [24] Ma L, Ye W, Li Q, et al. Subjective Global Assessment (SGA) score could be a predictive factor for radiation pneumonitis in lung cancer patients with normal pulmonary function treated by intensity-modulated radiation therapy and concurrent chemotherapy[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(2) : e211-e217.
- [25] Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: A dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(3) : 650-659.
- [26] Pan WY, Bian C, Zou GL, et al. Combining NLR, V20 and mean lung dose to predict radiation induced lung injury in patients with lung cancer treated with intensity modulated radiation therapy and chemotherapy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46) : 81387-81393.
- [27] Luna JM, Chao HH, Diffenderfer ES, et al. Predicting radiation pneumonitis in locally advanced stage II-III non-small cell lung cancer using machine learning[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 133 : 106-112.
- [28] Jin X, Lin B, Chen D, et al. Safety and outcomes of volumetric modulated arc therapy in the treatment of patients with inoperable lung cancer[J]. *J Cancer*, 2019, 10(13) : 2868-2873.
- [29] Hu X, He W, Wen S, et al. Is IMRT superior or inferior to 3DCRT in radiotherapy for NSCLC? A meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4) : e0151988.
- [30] Liao Z, Lee JJ, Komaki R, et al. Bayesian adaptive randomization trial of passive scattering proton therapy and intensity-modulated photon radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(18) : 1813-1822.
- [31] Tucker SL, Li M, Xu T, et al. Incorporating single-nucleotide polymorphisms into the Lyman model to improve prediction of radiation pneumonitis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(1) : 251-257.
- [32] Weller A, Dunlop A, Oxer A, et al. Spect perfusion imaging versus CT for predicting radiation injury to normal lung in lung cancer patients[J]. *Br J Radiol* 2019, 92(1101) : 20190184.
- [33] 刘锐锋, 魏世鸿, 张秋宁, 等. 不同放疗治疗模式对肺癌患者放射性肺炎发生的影响[J]. *肿瘤防治研究*, 2018, 45(6) : 376-380.
- [34] Lind JS, Senan S, Smit EF. Pulmonary toxicity after bevacizumab and concurrent thoracic radiotherapy observed in a phase I study for inoperable stage III non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(8) : e104-e108.
- [35] Sun XJ, Deng QH, Yu XM, et al. A phase II study of endostatin in combination with paclitaxel, carboplatin, and radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16 : 266.
- [36] Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: A secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7) : 895-903.
- [37] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl*

- J Med, 2017, 377(20):1919-1929.
- [38] Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature[J]. Cancer, 2018, 124(2):271-277.
- [39] Singh VK, Seed TM. The efficacy and safety of amifostine for the acute radiation syndrome[J]. Expert Opin Drug Saf, 2019, 18(11):1077-1090.
- [40] Kaidar-Person O, Marks LB, Jones EL. Pentoxifylline and vitamin E for treatment or prevention of radiation-induced fibrosis in patients with breast cancer[J]. Breast J, 2018, 24(5):816-819.
- [41] Sun F, Sun H, Zheng X, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors decrease the incidence of radiation-induced pneumonitis among lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis[J]. J Cancer, 2018, 9(12):2123-2131.
- [42] Christofidou-Solomidou M, Tyagi S, Tan KS, et al. Dietary flaxseed administered post thoracic radiation treatment improves survival and mitigates radiation-induced pneumonopathy in mice[J]. BMC Cancer, 2011, 11:269.
- [43] Fritz G, Henninger C, Huelsenbeck J. Potential use of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) as radioprotective agents[J]. Br Med Bul, 2011, 97:17-26.
- [44] Yu HH, Chengchuan KE, Chang CL, et al. Fucoidan inhibits radiation-induced pneumonitis and lung fibrosis by reducing inflammatory cytokine expression in lung tissues[J]. Mar Drugs, 2018, 16(10):392.
- [45] 周罗瑜, 骆学新. 中医药治疗放射性肺损伤研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(3):1138-1140.
- [46] Yang Y, Zhou Y. Shashen-maidong decoction-mediated IFN- γ and IL-4 on the regulation of Th1/Th2 imbalance in RP rats[J]. Biomed Res In, 2019, 2019:6012473.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对统计学处理的有关要求

1. 科研设计:应交代科研方法的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究);实验设计(应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等);临床试验设计(应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横表目(三线表),并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于20,要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散点图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单线性回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非显著性)的差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),应尽可能给出统计量的具体值(如 $t = 3.454$, $\chi^2 = 4.682$, $F = 6.791$ 等)和具体的 P 值(如 $P = 0.023$);当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%置信区间。

本刊编辑部