

· 短篇论著 ·

容积弧形调强放疗与三维适形放疗计划在局部晚期非小细胞肺癌中的剂量学对比研究

蒋军 涂彧 张利文 藤建建 谢秋英 廖珊

【摘要】 目的 探讨容积弧形调强放疗(Volumetric-modulated Arc Radiotherapy, VMAT)与三维适形放疗(three-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)计划在局部晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中靶区及其周围危及器官受照剂量的差异。方法 随机选择14例III期NSCLC患者,进行CT扫描、靶区和危及器官的勾画,处方剂量60 Gy。分别进行VMAT和3D-CRT计划设计,计算靶区剂量均匀度指数(HI)、适形度指数(CI)、最大受照剂量(PTV D_{max})、最小受照剂量(PTV D_{min})、平均受照剂量(PTV D_{mean})和危及器官照射体积等并对结果进行比较分析。结果 VMAT在靶区适形度(CI)方面明显优于3D-CRT, $P < 0.05$;在危及器官(肺)接受低剂量照射体积(V5)方面,3D-CRT明显优于VMAT, $P < 0.05$; PTV D_{max} 、PTV D_{min} 、PTV D_{mean} 、HI和危及器官受照体积(肺V20及心脏V40、V45、V60),肺脏、心脏平均剂量(D_{mean}),脊髓最大剂量(D_{max})等方面,在两种计划间无统计学差异($P > 0.05$)。结论 局部晚期NSCLC放疗,VMAT技术相比3D-CRT技术具有明显的靶区适形度优势,同时有降低危及器官剂量的潜力,但正常组织接受低剂量照射的体积增加。

【关键词】 癌,非小细胞肺; 放射疗法,调强适形; 辐射剂量

目前,放化疗联合治疗局部晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)已经成为标准治疗手段^[1]。然而,尽管使用了如此强烈的治疗方案,总生存率仍然很差,3年生存率仅为24%^[2]。提高放疗剂量可以提高NSCLC局部控制率及生存率已得到广泛认可^[3],但肿瘤周围正常组织及器官的放疗毒性制约了放疗剂量的提高。新放疗技术的引入部分弥补了以上缺陷,目前三维适形放疗(three-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)是治疗NSCLC的主要放疗技术。容积弧形调强放疗(volumetric-modulated arc radiotherapy, VMAT)作为一种新型的放射治疗技术,它是指在加速器行弧形照射时,其多叶光阑的叶片位置随着机架的旋转根据靶区形状改变而发生变化,使照射束始终与受照射的靶体积保持一致,以达到尽量提高治疗靶区内剂量,降低周围正常组织剂量的目的。本研究旨在探索局部晚期NSCLC中应用VMAT是否比3D-CRT存在剂量学优势。

一、资料与方法

1. 一般资料:随机选取2013年1月至2013年12月在佛山市第一人民医院肿瘤科住院的14例局部晚期(IIIA/IIIB期)NSCLC患者,其中男8例,女6例,年龄37~70岁,中位年龄56岁,IIIA期4例,IIIB期10例(按国际抗癌联盟2009年分期标准)。

2. 方法:(1)设备:高能直线加速器、三维治疗计划系统(TPS),真空袋体位固定。(2)扫描:在治疗体位下行螺旋CT平静呼吸下的平扫加增强扫描,扫描层厚5 mm,传输至TPS工作站,放射治疗计划在平扫片上设计。(3)靶区:靶区定义按照国际辐射单位和测定委员会(ICRU)62号文件规定标准定义^[4]。(4)剂量:为便于比较,每位患者计划靶区(PTV)设定相同的剂量,PTV 60 Gy/30 F。危及器官(如肺、心脏、脊髓)剂量限制参照2012版中国NCCN临床实践指南NSCLC常规分割3D-CRT的正常组织剂量体积限制标准。

3. 治疗计划设计:由同一位医师勾画靶区,并和同一位物理师采用Eclipse TPS设计治疗计划。对每一例患者相同PTV分别设计VMAT和3D-CRT计划。VMAT:采用旋转拉弧式适形技术,每2°给1个照射野,共拉1~2个弧,优化选取计划。3D-CRT:采用3~5个照射野,用多叶光栅(MLC)适形,通过反复调整各个射野的权重优化选取计划。放射治

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.19.031

作者单位:215123 江苏省,苏州大学医学部放射医学与防护学院(蒋军、涂彧);广东省佛山市第一人民医院肿瘤中心放疗科(张利文、藤建建、谢秋英),统计室(廖珊)

通讯作者:涂彧, Email: tuyu163@163.com

表1 不同照射技术对靶区和危及器官受照剂量和体积的统计学分析 ($\bar{x} \pm s$, $n=14$)

组别	PTV D _{max} (cGy)	PTV D _{min} (cGy)	PTV D _{mean} (cGy)	HI	CI	肺 D _{mean} (cGy)
3D-CRT	6 540.03±188.88	4 693.89±672.42	6 046.40±66.79	1.11±0.04	0.48±0.17	1 624.06±215.23
VMAT	6 159.01±1 585.75	4 929.02±669.44	6 300.17±842.78	1.10±0.02	0.69±0.25	1 576.09±199.24
P 值	0.53	0.65	0.37	0.55	0.04	0.80

组别	肺(%)		心脏 D _{mean} (cGy)	心脏(%)			脊髓 D _{max} (cGy)
	V5	V20		V40	V45	V60	
3D-CRT	54.85±11.65	30.05±3.55	1 439.93±882.84	13.05±9.64	10.66±8.58	2.63±3.91	3 851.66±843.73
VMAT	66.11±10.64	28.66±4.73	1 305.24±753.47	7.95±5.68	5.96±4.38	1.23±1.14	3 682.15±605.68
P 值	0.02	0.65	0.90	0.16	0.11	0.30	0.81

疗采用X射线, 能量6 MV。

为便于比较, 每位患者的 VMAT 和 3D-CRT 计划设定相同的优化目标和约束条件, 如靶区的最大剂量、最小剂量, 危及器官的最大剂量或接受最大剂量照射的最大体积等。最后将计划剂量均归一为 95% 以上体积的 PTV 达到 60 Gy 的剂量。

4. 治疗计划的评估: 对靶区和危及器官受照剂量及体积进行对比分析。靶区剂量的分析指标为最大剂量 (D_{max})、最小剂量 (D_{min})、平均剂量 (D_{mean}) 以及靶区剂量均匀度指数 (homogeneity index, HI) 和适形度指数 (conformity index, CI)。其中, HI=D5/D95, D5 表示 5% PTV 接受的最低剂量; D95 表示 95% PTV 接受的最低剂量, 即处方剂量。HI 值越低 (接近 1), 表示靶区剂量均匀性越好。CI 计算公式可表示为 $CI = Vt'_{ref}/Vt \times Vt'_{ref}/V_{ref}$, Vt'_{ref} 为参考等剂量线 (95%) 所覆盖的靶体积, Vt 为靶体积, V_{ref} 为参考等剂量线 (95%) 所覆盖的所有体积, CI 值为 0~1, CI 值越大, 表示适形度越好。因为肺脏、心脏的毒性反应发生概率与受照体积有关, 所以比较接受肺 5、20 Gy 和心脏 40、45、60 Gy 照射的体积百分比 (V5、V20 和 V40、V45、V60), 脊髓的毒性反应发生概率与受照射的最高剂量有关, 比较接受 D_{max} 照射的均值。

5. 统计学分析: 采用 SPSS 13.0 统计软件分析数据, 计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 3D-CRT 与 VMAT 两种治疗计划的靶区剂量学比较 (表 1): PTV D_{max}、PTV D_{min}、PTV D_{mean} 和靶区 HI 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), VMAT 在靶区 CI 上优于 3D-CRT, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2. 3D-CRT 与 VMAT 两种治疗计划危及器官

(肺脏、心脏、脊髓) 各剂量参数比较 (表 1):

VMAT 计划与 3D-CRT 计划相比, 在肺 V20、D_{mean} 方面, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 但在 V5 方面, VMAT 计划高于 3D-CRT 计划, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在心脏 V40、V45、V60、D_{mean} 方面, 两种计划差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 在脊髓 D_{max} 方面, VMAT 计划明显低于 3D-CRT 计划, 但无统计学差异 ($P > 0.05$)。

三、讨论

目前, 美国 NCCN 指南中对于局部晚期 NSCLC 推荐采用同步放化疗作为规划治疗。但是, 同步放化综合治疗局部晚期 NSCLC 的疗效仍然较差^[2]。有研究表明提高放疗剂量可以提高肿瘤的局部控制率及总生存时间^[5], 但剂量的提高可能导致放射性肺损伤的成倍增加, 放射性肺损伤是胸部肿瘤放疗剂量提高的主要限制性因素。可见, 剂量学因素的重要性显而易见, 但不同研究报道的预测放射性肺损伤的剂量学参数却不尽相同。有研究显示肺 V20 是最佳的预测参数^[6-7]。有学者认为肺平均剂量 (mean lung dose, MLD) 是有效的预测指标^[8-9]。美国 RTOG 研究发现, 肺 V20 及 MLD 是重要的剂量学参数^[10]。但也有研究认为肺 V30 是预测指标^[11]。Yorke 等^[12]认为肺 V5、V10、V13 对预测 III 级以上的急性放射性肺炎比 V20 更有明显相关性。还有学者认为 V30、V5 等是放射性肺炎的独立预测因素^[13]。

有研究证实, 固定野调强放射治疗技术 (intensity modulated radiation therapy, IMRT) 较 3D-CRT 技术在 NSCLC 患者中在减少肺 V20 及 MLD 方面有优势^[14], 在提高生存率及减少严重放射性肺炎方面有优势^[15]。VMAT 是在 IMRT 技术基础上进一步完善优化的新型放疗技术, 集新型高精尖加速器与逆向优化治疗计划设计软件、精密三维和两维的剂量验证设备于一身。Stieler 等^[16]研究显

示 VMAT 技术较 3D-CRT 技术在肛门癌患者中 CI 方面有优势。本研究在局部晚期 NSCLC 放疗计划中也得出了类似结论,即相比 3D-CRT, VMAT 增加了靶区内的适形性,但对于更低剂量的肺组织受照体积 V5 有所增加。

近年来肺 V5 受到广泛关注,国内外研究显示 V5 是预测放射性肺损伤独立的预测因素,低剂量照射区域的大小和放射性肺炎关系密切^[17-18]。可见,肺脏是并联器官,它的损伤不仅与照射剂量相关,更与受照体积的大小密切相关,因此对于照射剂量较低区域也要给予充分重视。目前 NSCLC 放疗计划设定中, NCCN 指南对于肺剂量限制指标有 V5、V20、MLD,但在制订治疗计划时, V20 降低, V5 就会升高。单纯考虑 V20 时, V5、MLD 往往不满意,尤其是 V5。因此,我们怎样在保证肺 V20、MLD 满足要求的前提下,把 V5 控制在最低水平是以后研究的课题。

有关放射性心脏损伤的剂量学参数的报道相对较少。本研究结果提示, VMAT 技术在心脏 D_{mean} 、V40、V45、V60 方面,较 3D-CRT 技术未显示出明显的剂量学优势,与文献报道相似^[19-20]。脊髓是串联器官,其放射损伤与照射的最大剂量相关性大,本研究结果显示,脊髓 D_{max} 方面 VMAT 明显低于 3D-CRT,虽无统计学意义,但已显示出 VMAT 技术在脊髓保护上较 3D-CRT 技术有优势的潜力,对于肿瘤邻近脊髓的患者可能是更合适的选择。

总之,与 3D-CRT 技术相比,在局部晚期 NSCLC 放疗计划设定中, VMAT 计划可以提高靶区的适形性,同时有降低危及器官剂量的潜力,但因为其旋转治疗的特点,正常组织接受低剂量照射的体积增加,是否增加放射性肺损伤的风险及发生不利的远期影响^[21-22]还有待临床进一步观察与研究。

参 考 文 献

- [1] Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung Cancer: randomized phase III trial RTOG 9410[J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(19): 1452-1460.
- [2] Aupérin A, Le Pêchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 2181-2190.
- [3] Kong FM, Hayman JA, Griffith KA, et al. Final toxicity results of a radiation-dose escalation study in patients with non-small-cell lung cancer(NSCLC): predictors for radiation pneumonitis and fibrosis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(4): 1075-1086.
- [4] 蒋军, 黄荣, 邓燕明, 等. 培美曲塞联合顺铂在局部晚期肺腺癌同步放疗中的临床研究[J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19(21): 3268-3273.
- [5] Wang L, Correa CR, Zhao L, et al. The effect of radiation dose and chemotherapy on overall survival in 237 patients with Stage III non-small-cell lung Cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 73(5): 1383-1390.
- [6] Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-Volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer(NSCLC)[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 45: 323-329.
- [7] Tsujino K, Hirota S, Kotani Y, et al. Radiation pneumonitis following concurrent accelerated hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: dose-volume histogram analysis and comparison with conventional chemoradiation[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64: 1100-1105.
- [8] Oetzel D, Schraube P, Hensley F, et al. Estimation of pneumonitis risk in three-dimensional treatment planning using dose-volume histogram analysis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 33: 455-460.
- [9] Kwa SL, Lebesque JV, Theuws JC, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 42: 1-9.
- [10] Graham MV. Predicting radiation response[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 39(3): 561-562.
- [11] Marks LB, Spencer DP, Sherouse GW, et al. The role of three dimensional functional lung imaging in radiation treatment planning: the functional dose-volume histogram[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 33(1): 65-75.
- [12] Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, et al. Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non-small-cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 63(3): 672-682.
- [13] Fu XL, Huang H, Bentel G, et al. Predicting the risk of symptomatic radiation-induced lung injury using both the physical and biologic parameters v(30) and transforming growth factor beta[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 50(4): 899-908.
- [14] Liu HH, Wang X, Dong L, et al. Feasibility of sparing lung and other thoracic structures with intensity-modulated radiotherapy for non-small-cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58: 1268, 1279.
- [15] Liao ZX, Komaki RR, Thames Jr HD, et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76: 775-781.
- [16] Stieler F, Wolff D, Lohr F, et al. A fast radiotherapy paradigm for anal cancer with volumetric modulated arc therapy (VMAT)[J]. Radiat Oncol, 2009, 4(1): 48-69.
- [17] 王静, 王平, 庞青松, 等. 非小细胞肺癌三维适形放疗放射性肺损伤临床及剂量学因素分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2009, 18(6): 448-451.
- [18] Wang S, Liao Z, Wei X, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis(TRP) in patients with non-small-cell lung cancer(NSCLC) treated with

- concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy(3D-CRT)[J]. Int J Radiat oncol Biol Phys, 2006, 66(5): 1399-1407.
- [19] Bedford JL, Nordmark Hansen V, McNair HA, et al. Treatment of lung cancer using volumetric modulated arc therapy and image guidance: a case study[J]. Acta Oncol, 2008, 47(7): 1438-1443.
- [20] Matuszak MM, Yan D, Grills I, et al. Clinical applications of volumetric modulated arc therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 77(2): 608-616.
- [21] Purdy JA. Dose to normal tissues outside the radiation therapy patient's treated volume: a review of different radiation therapy techniques[J]. Health Phys, 2008, 95(5): 666-676.
- [22] Zwahlen DR, Ruben JD, Jones P, et al. Effect of intensity-modulated pelvic radiotherapy on second cancer risk in the postoperative treatment of endometrial and cervical cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 74(2): 539-545.

(收稿日期: 2014-06-16)

(本文编辑: 吴莹)

蒋军, 涂贱, 张利文, 等. 容积弧形调强放疗与三维适形放疗计划在局部晚期非小细胞肺癌中的剂量学对比研究 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(19): 3566-3569.

