

# 直肠癌术后 IMRT 中降低 CTV 上界的剂量学获益研究

Dosimetric Benefits of Reducing the Upper Bound of CTV in Postoperative IMRT for Rectal Cancer // YAN Li-ming, YANG Yon-qiang, QIANG Jian-jun, ZHU Ya-qun, TIAN Ye

严利明, 杨咏强, 钱建军, 朱雅群, 田野

(苏州大学附属第二医院, 苏州大学放射肿瘤治疗学研究所, 苏州市肿瘤放射治疗学重点实验室, 江苏 苏州 215004)

**摘要:** [目的] 探讨直肠癌术后调强适形放疗(IMRT)中降低CTV上界的剂量学获益, 为直肠癌放疗中CTV最新国际勾画指南的临床应用提供剂量学依据。[方法] 对10例II期直肠癌术后放疗患者分别进行7野IMRT计划设计, 对照组CTV靶区上界为 $L_5/S_1$ , 研究组CTV靶区上界为 $S_1-S_2$ , 两组计划统一给予高危复发区域和区域淋巴引流区(PTV)50 Gy 剂量分25次照射。利用剂量体积直方图评价靶区剂量分布以及危及器官的照射剂量。[结果] 两组计划的靶区剂量差异无统计学意义。研究组计划的小肠 $V_{15}-V_{45}$ 较对照组均明显降低, 其中 $V_{15}$ 降低了20.32%(311.60cc vs 248.29cc,  $P=0.004$ ); 研究组计划骨盆的 $V_{10}$ 、 $V_{20}$ 、 $D_{mean}$ 剂量分别降低了8.61%、8.42%、7.39% ( $P$ 均 $<0.05$ )。对照组和研究组的机器跳数分别为 $670.10 \pm 113.95$  MU和 $612.50 \pm 105.67$  MU ( $t=2.207$ ,  $P=0.055$ )。[结论] 直肠癌术后放疗中将CTV靶区上界降低至 $S_1-S_2$ 可明显降低小肠和骨盆剂量, 其疗效还需进一步临床评估。

**关键词:** 直肠肿瘤; 放射疗法; 临床靶区; IMRT; 剂量学

中图分类号: R735.3\*7 文献标识码: B 文章编号: 1671-170X(2019)11-1019-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.11.B019

长期以来直肠癌术后放疗靶区CTV的上界要求至少包括 $L_5/S_1$ <sup>[1-2]</sup>。既往指南的参考资料来源于外科TME手术在临床上大规模开展之前。最新研究结果显示, 对于术后淋巴结病理阴性, 以及未侵犯到直肠系膜的患者,  $S_2-S_3$ 水平以上盆腔极少发生肿瘤局部复发<sup>[3-5]</sup>。基于以上研究资料, 2016年, ESTRO、ASTRO、TROC和EORTC等组织多位放疗专家共同发布了直肠癌放疗CTV勾画国际专家共识指南, 推荐对于淋巴结阴性, 以及提示肿瘤未侵犯直肠系膜者, CTV上界包括 $S_1-S_2$ 水平即可<sup>[6]</sup>。本研究拟通过对直肠癌术后IMRT常规放疗计划和将CTV上界降低至 $S_1-S_2$ 水平的计划进行比较, 探讨CTV靶区上界降低至 $S_1-S_2$ 的临床应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2017年1—6月在苏州大学附属第二医院

基金项目: 苏州市“科教兴卫”青年科技项目(KJXW2016010); 江苏省医学创新团队(CXDT-37); 江苏省重点研发计划专项(BE2018657); 苏州市临床医学中心建设项目(Sz-zxj201503)

通信作者: 钱建军, 副主任技师(物理师), 硕士; 苏州大学附属第二医院放疗科, 江苏省苏州市三香路1055号(215004); E-mail: qianjianjun0628@aliyun.com

收稿日期: 2019-04-03; 修回日期: 2019-08-26

接受放疗的10例直肠癌术后患者, 其中男性6例、女性4例, 中位年龄52岁(41~73岁)。入选患者术后分期均为II期, 病理淋巴结阴性, 肿瘤未侵犯直肠系膜, 肿瘤下界距离肛缘 $\leq 10$ cm。

### 1.2 放疗靶区和OAR勾画

患者扫描前1h口服造影剂用于小肠显影, 充盈膀胱, 采用俯卧位+有孔腹板、热塑体模固定, 使用西门子Emotion-Duo CT模拟定位机进行CT增强扫描, 扫描范围从 $L_2$ 下缘至坐骨结节下5cm, 扫描层厚3mm。CTV包括直肠周围淋巴结区、骶前区、闭孔区及髂内淋巴结区, 部分患者包括吻合口、会阴皮肤、坐骨直肠窝、髂外或腹股沟淋巴结区。PTV在CTV基础上分别在头脚方向外放1.0cm, 前后、左右方向外放0.5cm。危及器官包括小肠、膀胱、骨盆和股骨头。

### 1.3 治疗计划设计

为每例患者分别设计2组IMRT计划, 对照组CTV靶区上界为 $L_5/S_1$ , 研究组CTV靶区上界为 $S_1-S_2$ , 在Pinnacle9.0(美国Philips Radiation Oncology, Fitchburg)治疗计划系统上设计治疗计划。计划采用7个野均分共面照射, 根据本科室放疗计划设计规范, 以及考虑到对照组的靶区大于研究组, 故将对照组和研究组计划的子野数目分别限定为42个和35

个。所有计划均采用6MV X线、cc convolution 算法、计算网格设为0.3cm, 选用 Elekta Synergy 加速器(英国 Elekta Oncology Systems,Crawley),40 对 MLC。处方剂量:PTV 给予 50Gy 分 25 次,要求至少 95%的 PTV 达 50Gy。危及器官剂量限制要求:小肠: $V_{35} \leq 180\text{cc}$ ,  $V_{40} \leq 100\text{cc}$ ,  $V_{45} \leq 65 \text{ cc}$ ; 股骨头: $V_{40} \leq 40\%$ ;  $V_{45} \leq 25\%$ ; 膀胱: $V_{40} \leq 40\%$ ;  $V_{45} \leq 15\%$ 。

1.4 治疗计划评价

利用剂量体直方图评价靶区剂量分布和危及器官照射剂量。

靶区评价参数:①最大剂量( $D_{\max}$ )、最小剂量( $D_{\min}$ )及中位剂量( $D_{\text{med}}$ );②适形指数(conformity index, CI)<sup>[9]</sup>: $CI = V_t, \text{ref} / V_t \times V_t, \text{ref} / V_{\text{ref}}$ , 其中  $V_t$  为靶区体积,  $V_t, \text{ref}$  为参考等剂量线面包绕的靶区体积,  $V_{\text{ref}}$  为参考等剂量线面包绕的所有区域的体积。CI 值越接近 1 则靶区适形度越好。③均匀指数(homogeneity index, HI)<sup>[7]</sup>:  $HI = (D_2 - D_{98}) / D_{50}$ , 其中  $D_2$ ,  $D_{98}$  和  $D_{50}$  分别是 2%、98% 和 50% 靶体积所接受的剂量。HI 值越接近 0 表示靶区剂量均匀性越好。

危及器官评价参数: 小肠平均剂量( $D_{\text{mean}}$ )、 $V_{50}$ 、 $V_{45}$ 、 $V_{40}$ 、 $V_{30}$ 、 $V_{20}$ 、 $V_{15}$ 、 $V_{10}$ , 膀胱  $D_{\text{mean}}$ 、 $V_{50}$ 、 $V_{40}$ 、 $V_{30}$ 、 $V_{20}$ , 骨盆  $D_{\text{mean}}$ 、 $V_{50}$ 、 $V_{40}$ 、 $V_{30}$ 、 $V_{20}$ 、 $V_{10}$ , 双侧股骨头  $D_{\text{mean}}$ 、 $V_{50}$ 、 $V_{40}$ 、 $V_{30}$ 、 $V_{20}$ 。

1.5 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件对数据进行分析,行配对  $t$  检验或配对样本非参数秩和检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 靶区剂量

如 Table 1 所示,研究组的 PTV 较对照组缩小 7.86% ( $P < 0.001$ ), 两组计划的靶区  $D_{\max}$ 、 $D_{\min}$ 、 $D_{\text{med}}$  以及 CI 和 HI 差异均无统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

2.2 危及器官剂量

基于两组计划的危及器官剂量见 Table 2, 研究组计划的小肠  $V_{15}$ - $V_{45}$  较对照组计划均明显降低, 其中  $V_{15}$  降低了

20.32% ( $311.60\text{cc}$  vs  $248.29\text{cc}$ ,  $P = 0.004$ )。研究组计划骨盆的  $V_{10}$ 、 $V_{20}$ 、 $D_{\text{mean}}$  剂量分别降低了 8.61%、8.42%、7.39% ( $P$  均  $< 0.001$ )。两组计划的膀胱和股骨头剂量差异均无统计学意义。

2.3 机器跳数

对照组、研究组的机器跳数分别为  $670.10 \pm 113.95 \text{ MU}$  和  $612.50 \pm 105.67 \text{ MU}$ , 差异有统计学意义 ( $t = 2.207$ ,  $P = 0.055$ )。

Table 1 Comparison of target dosimetry between two plans in 10 cases with postoperative rectal cancer

Index	Control group	Experimental group	t	P
PTV volume(cc)	1725.61±331.31	1589.82±312.61	11.190	<0.001
$D_{\max}$ (Gy)	53.05±0.44	53.00±0.35	0.450	0.663
$D_{\min}$ (Gy)	49.96±0.62	49.87±0.49	0.447	0.665
$D_{\text{med}}$ (Gy)	51.49±0.20	51.47±0.24	0.292	0.777
CI	0.92±0.12	0.92±0.13	0.076	0.947
HI	0.05±0.03	0.05±0.02	-0.103	0.911

Table 2 Comparison of OAR dosimetry between two plans in 10 cases with postoperative rectal cancer

Index	Control group	Experimental group	t	P
Small bowels				
Small bowel volume	562.63±175.82	438.31±140.65	7.432	<0.001
$D_{\text{mean}}$ (Gy)	20.31±3.58	21.04±4.33	-1.118	0.292
$V_{50}$ (cc)	28.16±23.19	24.84±22.63	1.451	0.181
$V_{45}$ (cc)	56.42±39.70	49.88±40.40	3.264	0.010
$V_{40}$ (cc)	79.95±51.72	68.48±51.16	3.519	0.007
$V_{30}$ (cc)	136.70±73.45	113.74±71.62	5.202	0.001
$V_{20}$ (cc)	228.97±87.78	188.65±87.98	4.363	0.002
$V_{15}$ (cc)	311.60±96.93	248.29±94.75	3.792	0.004
$V_{10}$ (cc)	418.08±112.47	322.25±95.92	6.179	<0.001
Bladder				
$D_{\text{mean}}$ (Gy)	39.39±5.06	39.01±5.19	1.811	0.104
$V_{50}$ (%)	19.27±17.84	18.92±16.90	0.365	0.724
$V_{40}$ (%)	54.96±20.42	53.69±19.93	2.517	0.033
$V_{30}$ (%)	76.92±16.28	75.612±17.47	1.035	0.328
$V_{20}$ (%)	95.52±4.90	94.61±6.86	0.828	0.429
Pelvis				
$D_{\text{mean}}$ (Gy)	40.85±1.77	37.83±2.50	5.459	<0.001
$V_{50}$ (%)	26.41±5.73	25.12±5.01	1.776	0.109
$V_{40}$ (%)	59.56±8.18	56.60±8.42	2.677	0.025
$V_{30}$ (%)	80.31±4.98	75.61±6.15	3.522	0.006
$V_{20}$ (%)	94.59±2.30	86.63±4.96	7.416	<0.001
$V_{10}$ (%)	98.74±1.84	90.24±4.68	7.842	<0.001
Femoral head				
$D_{\text{mean}}$ (Gy)	34.28±2.19	34.01±2.43	1.149	0.280
$V_{50}$ (%)	0.35±0.59	0.40±0.60	-0.554	0.593
$V_{40}$ (%)	18.75±9.76	17.06±9.78	1.836	0.100
$V_{30}$ (%)	72.24±11.87	72.09±12.95	0.154	0.881
$V_{20}$ (%)	99.14±1.86	99.32±1.56	-1.655	0.132

### 3 讨论

Nijkamp 等<sup>[4]</sup>研究显示,对于直肠癌术前放疗患者,给予处方剂量为 25Gy/5 次,与常规 3D-CRT 放疗靶区计划相比(CTV 上界为  $L_5/S_1$ ),通过将 CTV 上界降低至  $S_2-S_3$  水平,小肠  $V_{15}-V_{35}$  绝对受照射体积可降低约 60%。因此,通过将 CTV 上界降低至  $S_2-S_3$  水平,在不影响肿瘤局部区域复发率的情况下,可明显降低直肠癌放疗的急性和晚期胃肠道反应。

小肠是直肠癌放疗最主要的剂量限制器官,以往的研究多认为小肠急性毒性与其  $V_{15}$  密切相关<sup>[8-9]</sup>。Perna 等<sup>[8]</sup>认为小肠肠管接受 45Gy、50Gy 和 55Gy ( $V_{45} \geq 50\text{cc}$ 、 $V_{50} \geq 13\text{cc}$ 、 $V_{55} \geq 3\text{cc}$ ,  $P < 0.005$ ) 的体积是急性 2 级毒性的较好预测值。Robyn 等<sup>[9]</sup>提出小肠肠管  $V_{15}$  小于 275cc 和腹腔  $V_{15}$  小于 830cc,与小肠 3 级毒性危险小于 10% 相关。本研究中,研究组小肠  $V_{15}$  较对照组降低约 20%,且研究组计划的小肠  $V_{10}$ 、 $V_{20}$ 、 $V_{30}$ 、 $V_{40}$  及  $V_{45}$  均低于对照组计划,差异均有统计学意义。提示研究组计划可减少直肠癌术后放疗中肠道不良反应的发生率。

成人约 50% 有造血活性的骨髓组织位于骨盆,属于放射敏感组织,其血液性毒性与照射剂量密切相关<sup>[10-11]</sup>。Rose 等<sup>[10]</sup>报道,对于盆腔肿瘤行同步放化疗患者,急性血液毒性与骨盆低剂量照射体积  $V_{10}$  明显相关, $V_{10} \geq 95\%$  和  $V_{10} < 95\%$  组患者的严重骨髓抑制发生率分别为 68.8% 和 24.6% ( $P < 0.001$ )。Yang 等<sup>[11]</sup>的研究显示,骨盆  $V_{10}$  和  $V_{40}$  与 2 级以上的血液性毒性密切相关。本研究中,研究组计划的骨盆  $V_{10}$  低于对照组计划 ( $P < 0.001$ )。研究组在减少直肠癌术后放化疗患者血液毒性方面的价值有待进一步研究。

本研究中研究组的子野数和机器跳数均有降低,提示可缩短出束时间、提高治疗效率,不仅减少了分次间误差的可能性,而且还利于患者的放射防护。本研究结果明确了直肠癌术后 IMRT 中降低 CTV 上界的剂量学获益,为直肠癌放疗中 CTV 国际勾画指南的临床应用提供了基本的剂量学依据。

综上所述,在直肠癌术后放疗中,通过将 CTV 靶区上界由  $L_5/S_1$  降低至  $S_1-S_2$ ,小肠及骨盆的剂量明显降低,有望在不影响肿瘤局部区域复发率的情况下,降低肠道和血液学毒性反应的发生率,但其疗效

有待进一步临床评估。

### 参考文献:

- [1] Roels S, Duthoy W, Haustermans K, et al. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(4): 1129-1142.
- [2] Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(3): 824-830.
- [3] Syk E, Torkezad MR, Blomqvist L, et al. Local recurrence in rectal cancer: anatomic localization and effect on radiation target [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72(3): 658-664.
- [4] Nijkamp J, Kusters M, Beets-Tan RG, et al. Three-dimensional analysis of recurrence patterns in rectal cancer: the cranial border in hypofractionated preoperative radiotherapy can be lowered [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(1): 103-110.
- [5] Holyoake DLP, Partridge M, Hawkins MA. Systematic review and meta-analysis of small bowel dose-volume and acute toxicity in conventionally-fractionated rectal cancer radiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2019, 138: 38-44.
- [6] Valentini V, Gambacorta MA, Barbaro B, et al. International consensus guidelines on clinical target volume delineation in rectal cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2016, 120(2): 195-201.
- [7] Gregoire V, Maekie TR, Gospodarowicz M, et al. Report 83 [J]. *Journal ICRU*, 2010, 10(1): 1-2.
- [8] Perna L, Alongi F, Fiorino C, et al. Predictors of acute bowel toxicity in patients treated with IMRT whole pelvis irradiation after prostatectomy [J]. *Radiother Oncol*, 2010, 97(1): 71-75.
- [9] Robyn B, Santam C, Ian N, et al. Small bowel dose parameters predicting grade  $\geq 3$  acute toxicity in rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation: an independent validation study comparing peritoneal space versus small bowel loop contouring techniques [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 85(5): 1225-1231.
- [10] Rose BS, Aydogan B, Liang Y, et al. Normal tissue complication probability modeling of acute hematologic toxicity in cervical Cancer patients treated with chemoradiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(3): 800-807.
- [11] Yang Y, Li W, Qian J, et al. Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity due to intensity-modulated pelvic radiotherapy with concurrent chemotherapy for pelvic cancer patients [J]. *Transl Cancer Res*, 2018, 7(3): 515-523.