doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.18.042

CBCT 引导放疗摆位误差对中上段食管癌患者受照射剂量的影响*

宋纪萍¹ 朱益平² 邱强³ 王朝霞¹ 王楠¹

(1 皖南医学院附属弋矶山医院放疗科 安徽 芜湖 241000; 2 弋矶山医院肿瘤科 安徽 芜湖 241000;
3 弋矶山医院 安徽 芜湖 241000)

摘要 目的:探究锥形束 CT(CBCT)引导放疗摆位误差对中上段食管癌患者受照射剂量的影响。**方法:**选取 2017 年 5 月~2019 年 5 月于我院收治的 60 例中上段食管癌患者为研究对象,所有患者均行 CBCT 图像、计划 CT 图像采集。在患者放疗前进行 CBCT 扫描,将 CBCT 图像与计划 CT 图像匹配,得到左右(x 轴)、头脚(y 轴)、前后(z 轴)三个方向的线性误差,分析出现的误差及误差的分布规律。利用模拟实际照射系统,进行模拟计划,得到实际照射靶区及正常组织受照射剂量,将其与治疗前计划比较,研究摆位误差对患者受照射剂量的影响。**结果:**患者整体摆位误差为 x 轴(2.91± 2.20)mm,y 轴(3.89± 2.17)mm,z 轴(2.44± 1.64)mm,x 轴的 MPTV 为 4.054 mm,y 轴的 MPTV 为 8.183 mm,z 轴的 MPTV 为 3.482 mm。模拟计划的 CI、PTV 的 Dmin、Dmean、D95%均低于标准计划差异显著(P 均 <0.05),而模拟计划的 HI 低于标准计划($P<0.05$)。模拟计划的脊髓 Dmax 高于标准计划($P<0.05$),而标准计划与模拟计划的双肺 V20、Dmean,心脏 V40 差异比较无统计学意义(P 均 >0.05)。**结论:**CBCT 引导放疗摆位误差对中上段食管癌患者影响较小,提高 PTV 受照射剂量及治疗准确程度,对脊髓有保护效果。摆位误差对心、肺的剂量分布无明显影响。**关键词:**锥形束 CT;摆位误差;放疗;食管癌;受照射剂量

中图分类号:R735.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)18-3592-04

Effects of CBCT-guided Radiotherapy Set-up Errors on Irradiation Dose in Patients with Upper and Middle Esophageal Cancer*

SONG Ji-ping¹, ZHU Yi-ping², QIU Qiang³, WANG Zhao-xia¹, WANG Nan¹

(1 Department of Radiotherapy, Yijishan Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Wuhu, Anhui, 241000, China;
2 Department of Oncology, Yijishan Hospital, Wuhu, Anhui, 241000, China; 3 Yijishan Hospital, Wuhu, Anhui, 241000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effects of cone beam CT (CBCT)-guided radiotherapy set-up errors on irradiation dose of patients with upper and middle esophageal cancer. **Methods:** A total of 60 patients with middle and upper esophageal cancer admitted to our hospital from May 2017 to May 2019 were selected as the research subjects. All patients underwent CBCT images and planned CT image acquisition. CBCT scan was performed on patients before radiotherapy, and the CBCT image was matched with the planned CT image to obtain linear errors in three directions of left-right (x-axis), head-to-foot (y-axis) and front-to-back (z-axis), and the errors and distribution of errors were analyzed. The simulated actual irradiation system was used to carry out a simulation plan to obtain the actual irradiation target area and the irradiation dose of normal tissues, and compared it with the pre-treatment plan, and the effects of set-up errors on irradiation dose of patients were studied. **Results:** The overall set-up error of patients was (2.91± 2.20) mm in x-axis, (3.89± 2.17) mm in y-axis and (2.44± 1.64) mm in z-axis, and the MPTV of x-axis was 4.054 mm, and MPTV of y-axis was 8.183 mm and MPTV of z-axis was 3.482 mm. The Dmin, Dmean and D95% of CI and PTV of the simulation plan were significantly lower than those of the standard plan (all $P<0.05$), and the HI of simulation plan was lower than that of standard plan ($P<0.05$). The spinal cord Dmax of simulation plan was higher than that of standard plan ($P<0.05$), and there were no significant differences in the lung V20 and Dmean and heart V40 between standard plan and simulation plan (all $P>0.05$). **Conclusions:** CBCT-guided radiotherapy set-up errors have little effects on patients with upper and middle esophageal cancer. It improves the PTV irradiation dose and the treatment accuracy, and has a protective effect on spinal cord. Set-up errors have no significant effects on the dose distribution of the heart and lung.

Key words: Cone beam CT; Set-up errors; Radiotherapy; Esophageal cancer; Irradiation dose

Chinese Library Classification(CLC): R735.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)18-3592-04

前言

在我国每年新发的恶性肿瘤患者中,食管癌的死亡率位列第四^[1]。食管癌患者确诊时,多数已发展至中晚期,主要治疗措

施为放疗^[2-4]。随着现代医学技术的发展,放疗技术逐渐精确化,可通过精确定位、计划及治疗来最大程度杀灭人体靶区的肿瘤细胞,并降低放疗对人体正常组织的负面影响^[5,6]。在实际放疗过程中,靶区受照射剂量的分布与治疗计划中的分布并非完全

* 基金项目:安徽省高校自然科学研究项目(KJ2017A262)

作者简介:宋纪萍(1973-),女,本科,主管技师,主要研究方向:肺癌,COPD,电话:13866381997,E-mail:934965905@qq.com

(收稿日期:2020-12-05 接受日期:2020-12-29)

一致,其原因在于放疗过程中摆位误差的存在^[78]。摆位误差具体为患者实际放疗时躯体位置与治疗计划预估位置之间的差异,摆位误差可能导致患者靶区和正常区域受照射剂量出现差异,导致患者靶区漏照或导致正常区域受照射剂量增加,不利于肿瘤控制^[9,10]。有研究证实^[11],肿瘤患者靶区受照射剂量变化偏离达到5%便可能导致患者原发病灶失控或增加并发症发生率,不利于患者后期康复。本文旨在探究锥形束CT(CBCT)引导放疗摆位误差对中上段食管癌患者受照射剂量的影响,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 研究材料 选取2017年5月~2019年5月于我院收治的60例中上段食管癌患者为研究对象,所有患者均行CBCT图像、计划CT图像采集。患者中男性37例,女性23例,平均年龄(46.87±8.24)岁,鳞癌患者41例,腺癌患者11例,未分化癌患者8例。

1.1.2 纳入标准 ①符合中上段食管癌诊断标准^[12]者;②年龄>18岁且<80岁者;③充分知情同意者;④卡氏(KPS)评分>70分者。

1.1.3 排除标准 ①既往接受过放射治疗者;②合并严重器质性疾病者;③既往存在肿瘤病史者;④合并器质性精神系统疾病者;⑤存在胸部手术史者;⑥存在语言、认知、肢体功能障碍者。

1.2 方法

1.2.1 CT定位方法 所有患者均行CT定位。患者均取仰卧位,使用头颈肩架、热塑体膜进行固定。进行CT模拟定位时使用的机器为16排螺旋CT,扫描层厚设定为3mm。根据患者临床资料,使激光"十"字线落在患者靶区大致中心,于患者体表三处进行激光"十"字标记,并在激光"十"字中心点以直径约为1mm的铅点为标记。扫描范围为患者颌下直至膈下5cm处,嘱患者扫描时保持呼吸平稳。扫描结束后记录三维激光定位系统显示的左右(x轴)、头脚(y轴)、前后(z轴),将图像传输至放疗计划系统。

1.2.2 靶区勾画及放疗计划制定 医师在放疗计划系统上根据国际辐射学单位委员会(ICRU)^[13]制定的规则勾画靶区及危及器官,确定放疗计划受照射量。治疗计划限量为:计划靶区(PTV)60.2~63.0cGy,肺V20≤30%,脊髓最大剂量<45Gy,心脏V40≤40%。此计划为标准计划。

1.2.3 CBCT图像采集、匹配及摆位误差测量 所有患者均行CBCT扫描。扫描仪器为医科达Synergy加速器机载KV CBCT模式进行扫描,经过3D/3D Match模式获取图像。图像采集参

数设置为:S20,100kV,10mAs,扫描角度为360°,体部扫描视野直径为45cm,长度为14cm,重建层厚度为2.5mm。以自动匹配为主,并结合进行手动细微匹配,将CBCT图像与计划CT图像进行在线匹配。由医师再次根据患者靶区、解剖学位置进行离线比对、适当调整后,将其作为最终的摆位误差结果。每位患者在首次放疗前、第5、10、15次放疗前进行CBCT图像采集及对比。所有患者的图像采集、匹配均由同一组医师进行。

1.2.4 摆位误差分析 使用坐标系进行误差分析。以矢量表示各个方向的偏移,分次间摆位误差的计算结果均取绝对值。摆位误差分为系统误差、随机误差,系统误差为摆位误差的平均值,随机误差为摆位误差的标准差^[14]。计算x、y、z轴三个方向上的CTV至PTV的外放距离(MPTV)。MPTV的计算公式为: $MPTV=2.5\Sigma+0.7\sigma$ 。MPTV单位为mm, Σ 为个体系统误差的标准差, σ 为个体随机误差的均方根。

1.2.5 计算机模拟方法测定摆位误差对剂量分布的影响 将每位患者的治疗计划设定为标准计划,在计算机系统上分别根据患者摆位误差改变射野等中心三维坐标对患者放疗过程进行模拟,其余条件不变,此放疗计划为模拟计划。

1.3 治疗计划评估

对标准计划、模拟计划选取的计划靶区、危及器官的受照射剂量进行统计学分析。选用肿瘤靶区参数为:GTV和PTV的最大剂量(Dmax)、最小剂量(Dmin)及平均剂量(Dmean),5%的PTV受照射剂量(D5%),95%的PTV(D95%),PTV的均匀性指数(HI)、适形度指数(CI),计算公式为: $HI=D5\%/D95\%$, $CI=(VT_{ref} \times VT_{ref}) / (VT \times V_{ref})$, V_{ref} 为分别为95%的参考等剂量线所包围的体积, VT_{ref} 为所覆盖的PTV体积, VT 为PTV体积, HI 值越接近1,表示靶区受照射剂量均匀性越好; CI 值越大,表示适形度越好。选用危及器官参数为:双肺V20、Dmean,脊髓Dmax,心脏V40。

1.4 统计学方法

本研究采用统计学软件SPSS19.0对数据进行分析处理,计数资料以百分率(%)表示,采用 χ^2 检验,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用配对t检验,本研究以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 摆位误差

所有患者整体摆位误差为x轴(2.91±2.20)mm,y轴(3.89±2.17)mm,z轴(2.44±1.64)mm。以3mm、5mm、>5mm对患者x、y、z轴偏移频数进行分析,结果见表1。

表1 食管癌放疗患者的位移偏差频率分布[n(%)n=60]

Table 1 Distribution of displacement deviation frequency of patients with esophageal cancer radiotherapy [n(%), n=60]

Directions	3 mm	5 mm	>5 mm
x-axis	39(65.00)	16(26.67)	5(8.33)
y-axis	32(53.33)	19(31.67)	9(15.00)
z-axis	43(71.67)	13(21.67)	4(6.67)

2.2 MPTV结果

中上段食管癌患者在x轴的 Σ 为1.42mm,y轴的 Σ 为

3.01mm,z轴的 Σ 为1.04mm,x轴的 σ 为0.72mm,y轴的 σ 为0.94mm,z轴的 σ 为1.26mm。使用公式计算得出,x轴的

MPTV 为 4.054 mm, y 轴的 MPTV 为 8.183 mm, z 轴的 MPTV 为 3.482 mm。

模拟计划的 CI、PTV 的 Dmin、Dmean、D95%均低于标准计划差异显著 (P 均 < 0.05), 而模拟计划的 HI 低于标准计划 (P < 0.05), 见表 2。

2.3 摆位误差对靶区受照射剂量的影响比较

表 2 摆位误差对靶区受照射剂量的影响比较($\bar{x} \pm s, n=60$)
Table 2 Comparison of effects of set-up errors on target area irradiation dose($\bar{x} \pm s, n=60$)

Radiotherapy plan	GTV(Gy)				HI	CI
	D _{min}	D _{max}	D _{mean}	D _{95%}		
Standard plan	64.98± 2.26	70.23± 2.34	67.77± 1.74	68.56± 1.62	1.07± 0.02	0.74± 0.11
Simulation plan	63.67± 7.47	70.31± 2.33	67.79± 1.71	68.52± 1.59	1.14± 0.07 ^a	0.68± 0.07 ^a

续表 2
Continued Table 2

Radiotherapy plan	PTV(Gy)			
	D _{min}	D _{max}	D _{mean}	D _{95%}
Standard plan	54.16± 12.23	71.28± 2.36	67.09± 1.21	64.22± 2.23
Simulation plan	42.45± 12.67 ^a	71.41± 2.19	66.32± 1.04 ^a	60.45± 2.67 ^a

Note: Comparison between groups, ^aP<0.05.

2.4 摆位误差对危及器官受照射剂量的影响比较

计划与模拟计划的双肺 V20、Dmean, 心脏 V40 差异比较无统计学意义(P 均 > 0.05), 见表 3。

模拟计划的脊髓 Dmax 高于标准计划 (P < 0.05), 而标准

表 3 摆位误差对危及器官受照射剂量的影响比较($\bar{x} \pm s, n=60$)
Table 3 Comparison of effects of set-up errors on irradiation dose of endangered organs($\bar{x} \pm s, n=60$)

Radiotherapy plan	Double lung		Spinal cord Dmax(Gy)	HeartV40(%)
	V20(%)	Dmean(Gy)		
Standard plan	26.03± 1.95	13.26± 1.62	41.46± 1.02	14.24± 10.61
Simulation plan	26.32± 2.13	13.24± 1.56	43.18± 1.77 ^a	13.84± 10.57

Note: Comparison between groups, ^aP<0.05.

3 讨论

精确摆位是进行精确放疗的基础, 随着体位固定装置的使用及摆位验证系统的完善, 摆位误差对癌症患者受照射剂量分布的影响被逐渐优化, 但临床实践操作证实摆位误差不可避免^[15-17]。放疗过程中, 射线、留置针均可能造成患者产生肢体扭曲或疼痛而造成较高摆位误差^[18,19]。此外, 食管癌患者病变区域常沿食管长轴生长, 靶区范围较大, 造成摆位误差较大。临床研究认为^[20,21], CBCT 引导放疗摆位具备如下优势: ① 可缩小靶区, 提高放疗精确程度; ② 减少放疗靶区内敏感组织体积, 对病变区域进行集中性高剂量照射; ③ 纠正放疗摆位误差, 提高靶区受照射剂量的局部控制率。

本研究结果显示, 患者整体摆位误差为 x 轴(2.91± 2.20) mm, y 轴(3.89± 2.17) mm, z 轴(2.44± 1.64) mm。说明中上段食管癌患者, 靶区 y 轴摆位误差最大。王笑良等^[22]学者的研究证实, 食管癌摆位误差在头脚方向最大, 与本研究结果一致。为减少摆位误差, 在肿瘤患者放疗过程中可采取如下措施: ① 使用肢体固定装置; ② 使用腹部加压带或其他限制膈肌运动的器械; ③ 使患者放疗时与定位时空腔脏器充盈度尽量一致; ④ 教导患者进行深度吸气屏气技术减少因呼吸运动产生的误差。

食管癌患者的放疗中, 患者自身的影响因素有食管蠕动、

呼吸运动、心脏搏动等会导致内靶区位移, 进而影响靶区受照射剂量分布^[23,24]。为防止患者病变区域在治疗过程中脱靶, 保证 CTV 受照射剂量足够, 在制定放疗计划时, 需进行适当区域外放。本研究根据 CBCT 三维影像对患者靶区摆位误差进行分析, 研究结果显示, x 轴的 MPTV 为 4.054 mm, y 轴的 MPTV 为 8.183 mm, z 轴的 MPTV 为 3.482 mm。此前 Hurkmans 等^[25]学者研究总结的 MPTV 值与本研究相近。

通过模拟计划与标准计划的比较发现, 摆位误差仅对患者 GTV 的 Dmin、HI、CI、PTV 的 Dmin、Dmean、D95%影响显著。表明摆位误差对 GTV 影响较小, 对 PTV 影响更显著, 可显著降低计划靶区的 Dmin 及 PTV 的 D95%处方剂量限值, 可能导致患者肿瘤靶区受照射剂量不足, 进而影响放疗效果。进行图像引导对 HI、CI 的改善也有一定效果。脊髓作为人体的重要器官, 其受照射剂量与并发症发生率呈正相关^[26]。在制定治疗计划时, 脊髓受照射长度 < 10 cm 时受照射剂量应控制为不超过 45 Gy/22.5 次, > 10 cm 时受照射剂量应控制为不超过 40 Gy/20 次^[27-29]。在放疗过程中, 降低脊髓的受照射剂量都相当重要。本研究结果显示, 模拟计划的脊髓 Dmax 高于标准计划, 说明摆位误差可能导致患者危及器官受照射剂量超过控制剂量。其产生的原因可能在于此部分患者的实际治疗等中心朝自身脊髓方向存在较大程度的偏移, 导致机体脊髓受照射剂量超高。邓

益杰等^[10]学者研究认为,患者放疗过程中旋转误差对靶区及危及正常器官的受照射剂量存在影响。本研究中虽未探究旋转误差对中段食管癌患者放疗剂量的影响,但在实际放疗过程中,为避免旋转误差对患者放疗产生影响,当患者在任何一方向旋转角度超过 3° 时,应重新进行扫描。

综上所述,CBCT技术对于引导放疗中上段食管癌患者摆位误差的发现至关重要,对患者相应靶区勾画时,应在左右、上下、前后方向进行适当外放。进行CBCT有助于医师根据摆位误差改变放疗计划,修正靶区及危及正常组织的受照射剂量,提高放疗准确程度。

参考文献(References)

- [1] 贺宇彤,李道娟,梁迪,等. 2013年中国食管癌发病和死亡估计[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(4): 315-320
- [2] 曲日初. 血清微小RNA-451对食管癌化疗效果评估价值[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(10): 896-899
- [3] 张丽,汪志,崔珍珍,等. 简化适形调强技术与调强适形放疗在胸段食管癌放疗中的剂量学比较[J]. 安徽医学, 2018, 39(9): 1048-1051
- [4] 陈晨,李超,吴翠娥,等. 食管癌放疗后局部复发再程调强放疗的疗效和安全性分析[J]. 安徽医学, 2019, 40(4): 399-402
- [5] 孔雁,高红梅. 食管癌放射治疗10年生存分析及不同治疗方式的疗效比较[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(1): 56-61
- [6] 程欣宇,吴慧,张瑞瑞,等. 307例II-III期食管癌同期化疗预后分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(2): 140-144
- [7] 李庆. 老年食管癌在调强放射治疗中摆位误差的研究[J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(8): 832-837
- [8] 胡志纲,张红,任建,等. 130例放疗病人摆位误差分析[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(17): 2500-2502
- [9] 时勇,朱建国,张琳,等. 基于CBCT研究中上段食管癌放疗摆位误差及CTV外放边界确定[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(8): 545-548
- [10] 田翠孟,张云泉,刘桂梅,等. 肺癌放疗两种体膜使用方式的摆位误差分析[J]. 中国医疗设备, 2015, 30(12): 120-122
- [11] 周祥,张书旭,王锐濠,等. 不同淋巴结转移状况的鼻咽癌调强放疗中腮腺和肿瘤靶区体积退缩与受照射剂量的相关性[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2016, 36(2): 111-115
- [12] 蒋耀光,赵云平. 食管癌诊治新进展[J]. 中华消化外科杂志, 2007, 6(6): 401-403
- [13] 白玉,王颖. IMRT治疗颈段和胸上段食管癌的临床探讨[J]. 重庆医学, 2012, 41(29): 3103-3104
- [14] 符贵山,程斌,覃仕瑞,等. 放疗患者摆位误差与治疗床位置误差相关性分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25(3): 266-269
- [15] 付秀根,熊华,郑祖安,等. 颈胸一体热塑膜固定下乳腺癌放疗摆位误差分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(6): 374-378
- [16] 杜傲宇,鲁世慧,曹群,等. 盆腔部肿瘤调强放疗中摆位误差的分析[J]. 安徽医药, 2018, 22(5): 863-864
- [17] 覃仕瑞,张寅,李红菊,等. 摆位误差对前列腺癌靶区和危及器官剂量分布的影响研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2019, 28(1): 37-40
- [18] 王方正,蒋春儿,杨双燕,等. 基于断层调强放射治疗中扇形束兆伏级CT数据分析鼻咽癌的摆位误差[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(9): 1490-1493
- [19] 徐晓,张敏娜,王冰,等. 乳腺癌保乳术后调强放疗摆位误差相关因素分析[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2019, 39(6): 434-438
- [20] 李润霄,樊晓妹,王京,等. 锥形束CT图像引导下子宫颈癌术后调强放疗摆位误差及计划靶区外扩范围的研究[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(10): 784-785
- [21] 刘再生,江波,石祥礼,等. 宫颈癌图像引导调强放射治疗减少摆位误差的分析[J]. 安徽医药, 2017, 21(2): 303-306
- [22] 王笑良,高春玲,陈金平,等. 食管癌调强放疗中摆位误差对剂量学的影响[J]. 临床军医杂志, 2015, 43(3): 293-296
- [23] 白飞,李捷,张丽华,等. 探讨老年食管癌放疗体位固定技术及靶区外放距离[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25(9): 948-949
- [24] 徐袞,魏洁. 非手术食管癌精确放疗靶区勾画进展[J]. 安徽医药, 2018, 22(10): 1855-1858
- [25] Hurkmans, C. W, Remeijer, P, Lebesque, J. V, et al. Set-up verification using portal imaging: review of current clinical practice[J]. Radiotherapy & Oncology, 2001, 58(2): 105-120
- [26] 陈川,李康. 非小细胞肺癌放射治疗不同模式的剂量学分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2013, 20(3): 225-228
- [27] 周成,吴润叶,周兆明,等. 正常肺组织大分割照射全肺平均耐受剂量与生物学效应研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2019, 39(9): 641-646
- [28] 廖焯,赵丽娜,石梅. 老年性食管癌放疗进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(2): 113-116
- [29] 殷英,杨林. 中段食管癌序贯加量调强放疗与同步加量调强放疗的剂量学分析[J]. 安徽医药, 2018, 22(10): 1912-1915
- [30] 邓益杰,张怀文,邓春涟. 食管癌患者放疗中容积旋转调强与静态调强对计划靶区及危及器官受照射剂量的影响[J]. 山东医药, 2016, 56(21): 38-40
- [28] Harman Crowell EH, Crowell AM, Theiler RN. Effect of delayed misoprostol dosing interval for induction of labor: a retrospective study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2019, 19(1): 309
- [29] Wallström T, Strandberg M, Gemzell-Danielsson K, et al. Slow-release vaginal insert of misoprostol versus orally administered solution of misoprostol for the induction of labour in primiparous term pregnant women: a randomised controlled trial [J]. BJOG, 2019, 126(9): 1148-1155
- [30] Yang Y, Wang Y, Du X, et al. Clinical application of low-dose misoprostol in the induced labor of 16 to 28 weeks pathological pregnancies (a STROBE-compliant article)[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(40): e17396

(上接第3549页)

- [25] Hokkila E, Kruiit H, Rahkonen L, et al. The efficacy of misoprostol vaginal insert compared with oral misoprostol in the induction of labor of nulliparous women: A randomized national multicenter trial[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2019, 98(8): 1032-1039
- [26] Rottenstreich A, Levin G, Ben Shushan A, et al. The role of repeat misoprostol dose in the management of early pregnancy failure[J]. Arch Gynecol Obstet, 2019, 300(5): 1287-1293
- [27] van den Berg J, Hamel CC, Sniijders MP, et al. Mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone for uterine evacuation after early pregnancy failure: study protocol for a randomized double blinded placebo-controlled comparison (Triple M Trial)[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2019, 19(1): 443