

等效均匀剂量优化法在宫颈癌调强计划中的应用

戴相昆, 杨丰蔚, 杜 镭, 王运来, 韩 璐
解放军总医院海南分院放射治疗科, 海南 三亚 572000

【摘要】目的: 评估等效均匀剂量(EUD)在宫颈癌调强放疗计划优化中的作用。方法: 在已接受调强放疗的宫颈癌患者中, 随机抽取采用物理约束条件优化设计的 8 例患者计划。以这些计划为基础, 将膀胱、直肠的物理约束条件改为 EUD 约束, 保持其他优化条件不变, 对治疗计划进行重新优化, 并比较新旧治疗计划的剂量学差异。结果: 在保证靶区剂量分布没有差别的情况下, 基于 EUD 优化能够使膀胱、直肠的平均剂量显著降低, 直肠的平均剂量下降了 3.3 Gy, 膀胱的平均剂量下降了 3.8 Gy。直肠和膀胱的 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} 比 D-V 优化结果都有不同程度的下降, 经配对 t 检验, V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 以及 D_{mean} 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 采用 EUD 优化方法能够有效降低膀胱、直肠的受照剂量, 这对于降低宫颈癌患者放射治疗并发症具有重要意义, 同时也为进一步提高肿瘤靶区剂量、提高肿瘤局部控制率提供了可能。

【关键词】 宫颈癌; 调强放射治疗; 剂量-体积约束; 等效均匀剂量

【DOI 编码】 doi:10.3969/j.issn.1005-202X.2015.02.033

【中图分类号】 R815.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1005-202X(2015)02-0290-04

Application of Equivalent Uniform Dose in Intensity-Modulated Radiation Therapy Plan Optimization for Cervical Cancer

DAI Xiang-kun, YANG Feng-wei, DU Lei, WANG Yun-lai, HAN Lu
Department of Radiation Oncology, Hai-Nan Branch of PLA General Hospital, Sanya 572000, China

Abstract: Objective To evaluate the role of equivalent uniform dose (EUD) in Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) plan optimization for cervical cancer. **Methods** 8 cases having received IMRT treatment plans with dose-volume constraints were randomly selected among patients with Cervical Cancer. Based on the plans, new plans were designed through replacing dose-volume constraints with EUD constraints for rectum and bladder, while keeping the other physical objectives for targets and other organs at risk (OARs) unchanged. Dosimetry differences between the old and the new treatment plans were discussed. **Results** Compared to that with dose-volume constraints, with EUD constraints for rectum and bladder, while keeping other physical objectives for targets and other OARs unchanged, the mean dose for rectum and bladder was significantly decreased: rectum by 3.3 Gy, and bladder by 3.8 Gy. V_{10} , V_{20} , V_{30} , D_{mean} of rectum and bladder were decreased at different degrees. The mean values of probability were less than 0.05 by T-test. **Conclusion** Using EUD optimization method can effectively reduce the radiation dose for bladder and rectum. This result is helpful to reduce the occurrence rates of radiotherapy complications among cervical cancer patients.

Key words: cervical cancer; IMRT; dose-volume constraints; equivalent uniform dose

前言

研究表明调强放射治疗方法相对于三维适形放疗可以提供更好的靶区适形度, 更好的保护危机器官, 因此调强放射治疗是提高肿瘤的局部控制率, 减少局部复发率的有效措施^[1]。但肿瘤的照射剂量仍然受到周围正常组织耐受量的制约, 一旦超过耐受剂量, 正常组织产生并发症的概率就会大大增加。因此

如何提高肿瘤照射剂量的同时尽量降低正常组织的受量仍然是我们需要克服的重要问题。目前以剂量或者剂量体积等物理约束条件作为目标函数的调强放疗计划优化方法已经成为公认的标准, 但是存在一定的局限性, 即每一个物理约束条件只能对应 DVH 曲线上的一个感兴趣点的期望值, 无法对整条 DVH 曲线的变化趋势起约束作用。如果采用等效均匀剂量约束条件替代物理约束条件, 有可能克服其局限性^[2-4]。本研究尝试在宫颈癌调强放射治疗计划设计过程中, 比较两种不同约束条件的优化结果, 从而评估等效均匀剂量优化方法在宫颈癌调强放疗计划优化中的作用。

【收稿日期】 2014-11-25

【作者简介】 戴相昆(1981-), 男(汉族), 江苏扬州人, 物理师, 硕士, 主要从事放射物理工作。

1 材料与方 法

1.1 EUD 概念

等效均匀剂量 (EUD)^[5-8]是由 Niemierko 提出的一种生物等效剂量, Niemierko 等从受照射后细胞存活率 (Surviving Fraction, SF) 入手, 假设同一解剖结构在均匀照射和非均匀照射的条件下产生的生物学效应相同, 则该均匀剂量可称为非均匀剂量分布的 EUD。EUD 的理论基础是复杂的生物系统对刺激反应的幂率依赖性 (Power Law Dependence)、靶细胞假说和细胞灭杀的 POISSON 统计模型。EUD 的广义计算式为:

$$EUD = \left(\frac{1}{N} \sum_i D_i^a \right)^{\frac{1}{a}}$$

该式适用于肿瘤和正常组织。式中: N 是感兴趣的解剖结构的体元数目; D_i 是第 i 个体元的剂量; a 是肿瘤或正常组织的特性参数, 用于描述剂量体积效应。 a 的取值范围是 $-\infty \sim 20$ 之间。 $a < 1$ 时适用于肿瘤组织, a 值越小表示 EUD 受到剂量冷点的影响越大; $a = 1$ 时用于“并型”的正常组织器官, 如肺、直肠、膀胱等; $a > 1$ 时用于“串型”正常组织, 如脊髓、晶体等, a 值越大, EUD 值受剂量热点的影响越大。

1.2 计划设计

采用 Pinnacle³ 9.0 进行宫颈癌调强治疗计划设计。Pinnacle³ 计划系统的优化模型支持物理约束条件和 EUD 约束条件。物理约束条件类型包括最小剂量 (Min Dose)、最大剂量 (Max Dose)、最小剂量体积 (Min DVH)、最大剂量体积 (Max DVH) 和均匀剂量 (Uniform Dose); EUD 约束条件包括最小 EUD (Min EUD)、最大 EUD (Max EUD)、目标 EUD (Target EUD) 和均匀性 (Uniformity)。每个约束条件可定义一个表示相对重要性的权重因子, 取值范围在 1~100 之间。

选取 8 例已接受全盆 IMRT 治疗的宫颈癌患者, 原 IMRT 治疗计划均采用物理约束条件, 采用 9 野共面设置, 角度分布为 180、140、100、60、20、340、300、260、220, 临床处方剂量定义为: 全盆腔 PTV=50 Gy/25 F, 要求处方剂量至少覆盖 95% 的靶区体积。以上述 8 例患者已行治疗的 IMRT 计划为基础, 保持靶区和其他危及器官的约束条件以及权重不变, 仅将膀胱、直肠的物理约束条件改为 EUD 约束, 要求膀胱最大 EUD 值为 26 Gy, 直肠最大 EUD 值为 26 Gy, 取 $a=1$, 权重取 5~10, 保持射野方向、子野数、子野最小跳数以及子野最小面积等条件不变, 重新进行优化。

1.3 计划评估

通过比较物理约束条件计划和 EUD 约束条件计划, 评估膀胱、直肠改用 EUD 约束条件后对治疗计划结果的影响。首先, 对比观察横断面、冠状面和矢状面的剂量分布的变化情况; 其次对比观察靶区和危及器

官的剂量体积直方图 (DVH) 的变化情况; 最后, 对靶区和危及器官的受照剂量进行统计学数据分析。

靶区剂量的分析指标包括 D_{95} 、均匀性指数 (Homogeneity Index, HI) 和适形度指数 (Conformity Index, CI)。HI 的计算公式为

$$HI = \frac{D_5}{D_{95}}$$

式中 D_5 表示 5% 的靶区体积接受的照射剂量, D_{95} 表示 95% 的靶区体积接受的照射剂量, 即处方剂量。HI 值越接近于 1, 表示均匀性越好。CI 计算公式为

$$CI = \frac{V_{PTV,REF}}{V_{PTV}} \times \frac{V_{PTV,REF}}{V_{REF}}$$

式中 $V_{PTV,REF}$ 表示参考等剂量线所包绕的靶区体积, V_{REF} 表示参考等剂量线包绕的所有区域的体积, V_{PTV} 表示靶区体积, CI 值越接近于 1, 表示适形度越好。

膀胱和直肠的剂量分析采用特定的体积所接受照射剂量来进行评估。分别采集膀胱和直肠的 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} 和 D_{mean} 并进行统计分析。

1.4 统计方法

分析数据均采用统计学软件 SPSS18.0, 进行配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 截面剂量分布

选取 1 例患者两种优化方式计划的横截面、冠状面以及矢状面等剂量分布图, 如图 1 所示。两种优化方法得出的计划结果高剂量区域均较好的包绕靶区, 无明显的差别。但 EUD 计划中的低剂量区域 (15 Gy、20 Gy、25 Gy) 的范围明显小于 D-V 优化计划, 直肠和膀胱受照的低剂量区域明显收缩, 这表明 EUD 优化方法减少了直肠和膀胱的受照剂量。

2.2 剂量体积直方图

图 2 给出了同一例患者 D-V 优化以及 EUD 优化方法所得计划的 DVH 图。两种优化方法的 CTV 和 PTV 的 DVH 曲线近似重合, 而在 EUD 优化计划中直肠和膀胱的 DVH 曲线整体左移, 尤其是在低剂量区域更为明显。其他的危机器官如小肠、股骨头等 DVH 曲线未发现明显的变化。

2.3 数据统计及分析

对 8 例患者的两种优化方法所得计划的靶区以及危机器官的照射剂量进行数据统计及分析。表 1 给出了关于靶区的 D_{95} 、均匀性指数 (Homogeneity Index, HI) 和适形度指数 (Conformity Index, CI), 配对 t 检验结果表明, 两种优化方法的靶区剂量指数均无统计学差异 ($P > 0.05$)。其他相关器官如小肠、左右股骨头等的优化参数并未改变, 其结果经配对 t 检验均无统计学差异。因此我们认为单纯改变膀胱和直肠的优化方法并未对靶区和其他器官的剂量产生影响。

表 2 中给出了膀胱和直肠的 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} 和 D_{mean} 的数据, 并进行配对 t 检验。由比较结果可知,

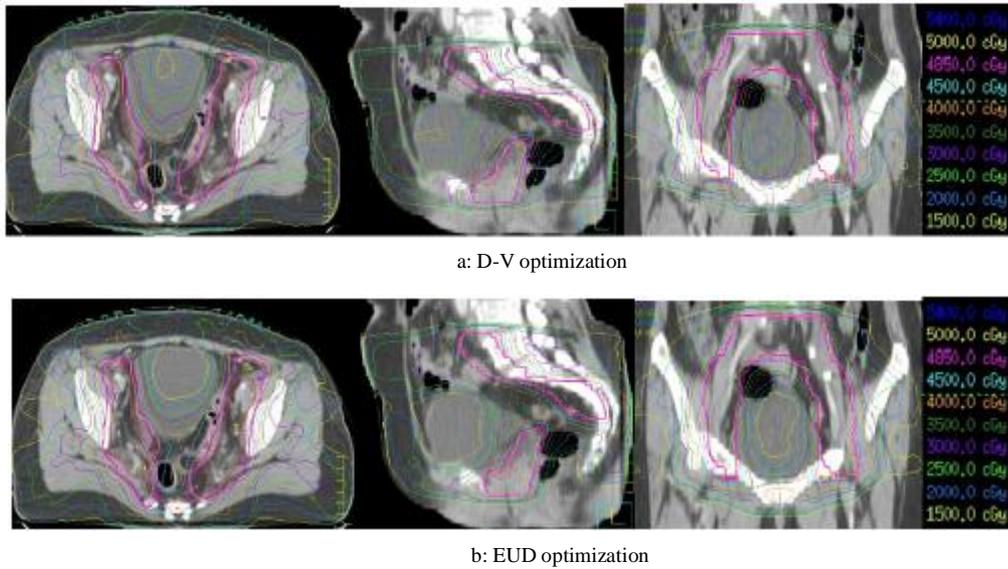
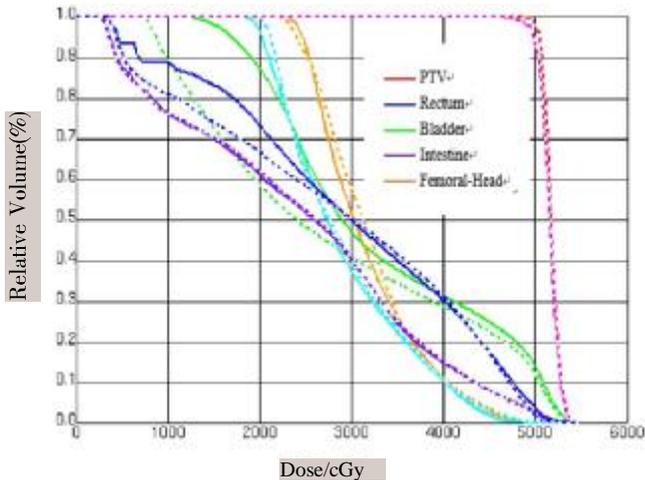


图 1 同一例宫颈癌患者两种优化方法横截面、冠状面、矢状面剂量分布图

Fig.1 Transverse, Coronal and Sagittal Dose Distribution of the Same Cervical Cancer Patient With Two Optimization Methods



the Solid for D-V Optimization, the Dashed for EUD Optimization

图 2 同一例宫颈癌患者两种优化方法剂量体积直方图

Fig.2 DVH of the Same Cervical Cancer Patient with Two Optimization Methods.

EUD 优化计划中 8 例患者直肠的 D_{mean} 平均剂量与 DV 优化计划相比,下降了 3.3 Gy,膀胱的 D_{mean} 平均剂量下降了 3.8 Gy, 表明 EUD 优化相比 DV 优化能更好的保护膀胱和直肠。EUD 优化结果中直肠和膀胱的 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} 比 D-V 优化结果都有不同程度的下降, V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 下降幅度更为明显。并且 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 以及 D_{mean} 具有统计学差异,进一步证明 EUD 优化对宫颈癌调强计划中膀胱和直肠的保护好于 D-V 优化方法。

3 讨论

等效均匀剂量(EUD)是用于评价某种解剖结构受到不均匀剂量照射时的生物学效应。目前基于

表 1 宫颈癌靶区及正常器官两种优化方法剂量比较

Tab.1 Dosimetric Comparison of Target and Normal Organ between Two Optimization Methods in Cervical Cancer

Target & Organ	D-V Optimization	EUD Optimization	P
PTV			
D_{95} (Gy)	50.08±0.11	50.04±0.09	0.328
HI	1.063±0.005	1.065±0.004	0.093
CI	0.805±0.018	0.812±0.018	0.064
Intestine			
V_{30} (%)	46.7±4.3	46.2±4.2	0.096
D_{mean} (Gy)	28.7±2.9	28.2±2.6	0.214
Left Femur			
D_{mean} (Gy)	25.54±1.83	25.17±2.49	0.344
D_{max} (Gy)	50.11±1.88	50.15±1.53	0.895
Right Femur			
D_{mean} (Gy)	25.59±2.38	24.97±3.08	0.086
D_{max} (Gy)	49.67±1.53	49.37±1.43	0.421

表 2 宫颈癌两种优化方法直肠和膀胱受照剂量统计

Tab.2 Dosimetric Comparison of Rectum and Bladder between Two Optimization Methods in Cervical Cancer

Risk Organ	D-V Optimization	EUD Optimization	P
Rectum			
V_{10} (%)	98.58±4.01	92.31±6.43	0.006
V_{20} (%)	89.08±7.83	72.20±7.74	0
V_{30} (%)	56.70±8.99	50.47±4.04	0.028
V_{40} (%)	30.87±9.89	28.19±4.81	0.307
D_{mean} (Gy)	33.06±2.28	29.79±1.57	0
Bladder			
V_{10} (%)	100.00±0	93.54±4.42	0.004
V_{20} (%)	91.26±5.74	66.56±7.20	0
V_{30} (%)	51.90±7.25	45.44±9.13	0.007
V_{40} (%)	31.45±9.16	29.31±9.79	0.032
D_{mean} (Gy)	33.28±2.36	29.47±2.92	0

EUD 的优化方法在逆向调强优化中的运用日益广泛。国内外多项研究表明, EUD 优化方法能够有效降低正常器官的受照剂量^[7-8]。以剂量 - 体积(D-V)为代表的物理约束条件由于只是作用于某一组织结构的体积, 对组织结构整体的剂量约束不够。而基于 EUD 的逆向调强优化方法作用于结构的功能, 可以更好地模拟生物学体积效应。这两种优化方法的约束条件在 DVH 曲线上的区别表现为 D-V 优化仅仅是要求曲线上的某一个点满足约束条件, 当该点的剂量值满足要求时, 该约束条件对目标函数就失去了临床意义; 而 EUD 优化要求整条曲线向左平移直到满足要求。因此 EUD 方法相比 D-V 优化方法可以最大程度地降低正常组织的受照剂量。

国内外也有相关文献报道将 EUD 用于靶区剂量的优化, 并有文献说明 EUD 用于靶区优化时可以改善靶区剂量的冷点和均匀性。笔者在设计宫颈癌患者计划时也尝试单纯使用 EUD 约束条件替代靶区的物理约束条件进行优化, 但其计划结果并不理想。主要表现在优化过程中发现靶区内经常出现高剂量区域, 导致靶区整体剂量较处方剂量有明显提升, 并且高剂量区域难以约束^[9]。当 EUD 优化用于靶区时, 靶区的剂量冷点在优化过程中受到重视, 而对剂量热点的约束较弱。即为了使靶区内的每个点的剂量不低于处方剂量, 不得不提高靶区的整体剂量, 从而对靶区的高剂量区域失去控制。因此我们认为 EUD 方法不能单纯应用于靶区的剂量约束, 应该将 EUD 约束条件与 D-V 约束条件结合使用, 即对靶区使用 EUD 约束时, 同时对靶区最大剂量、平均剂量进行约束, 这样既可以避免靶区内剂量冷点的出现, 也兼顾了靶区的剂量热点。我们发现将两种方法结合可得到较好的结果。

通过 8 例宫颈癌患者两种优化方法的结果比较, 我们发现单纯将直肠和膀胱的物理约束条件改为 EUD 约束可以在保证靶区以及其他正常器官剂量分布不变或者更好的前提下, 较为明显地降低直肠和膀胱的受照剂量, 这对降低直肠和膀胱的并发症概率并提高患者的生存质量有重要意义, 并且为靶区进一步提高照射剂量提供了可能。同时 EUD 优化能降低计划的复杂性, 简化约束条件。通常基于 D-V 物理约束条件需要设置多个剂量 - 体积约束条件才能满足临

床要求, 而采用 EUD 优化后往往只需要设置一个最大 EUD 值即可, 可以提高优化效率。EUD 在一定程度上可以反应肿瘤控制概率以及正常组织的并发症概率。Pinnacle³ 9.0 计划系统中可以计算器官的 NTCP 曲线, 笔者计算了两种优化方法中直肠和膀胱的 NTCP 曲线, 发现 EUD 优化中的 NTCP 曲线均明显左移, 这表明直肠和膀胱的并发症概率降低。

通过以上研究我们认为基于 EUD 优化方法相比 D-V 的优化方法在降低正常组织照射量、提高计划效率等方面有一定的优势, 并且在一定程度上能够模拟器官的生物效应, 是一种颇有潜力的优化方法, 将在 IMRT 中得到越来越广泛的运用。

【参考文献】

- [1] 胡逸民. 肿瘤放射物理学[M]. 北京: 原子能出版社, 1999: 487-526.
Hu YM. Radiation Oncology Physics [M]. BeiJing: Atomic Energy Press, 1999: 487-526.
- [2] Moyed AE. Viability of EUD and TCP concepts as reliable dose indicators [J]. Phys Med Biol, 2002, 45(2): 441-457.
- [3] Moyed MM, Shiva KD. Incorporation of functional imaging data in the equivalent of dose distributions using the generalized concept of equivalent of uniform dose [J]. Phys Med Biol, 2004, 49: 1711-1721.
- [4] 乐文友, 戴建荣, 高黎. 鼻咽癌调强放疗等效优化方法对腮腺的保护作用[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2006, 15(6): 484-488.
Yue WY, Dai JR, Gao L. Intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma parotid sparing with equivalent uniform dose optimization[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2006, 15(6): 484-488.
- [5] Niemierko A. Reporting and analyzing dose distribution: a concept of equivalent uniform dose [J]. Med Phys, 1997, 24(1): 103-110.
- [6] Niemierko A. A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD) [J]. Med Phys, 1999, 26: 1100.
- [7] Wu QW, Mohan R, Niemierko A, et al. Optimization of intensity modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 52(1): 224-235.
- [8] Choi B, Deasy D. The generalized concept of equivalent uniform dose function as a basis for intensity modulated treatment planning [J]. Phys Med Biol, 2002, 47: 3579-3589.
- [9] 马金利, 蒋国梁. 调强适形放射治疗计划的优化目标和评价 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2004, 13: 204-207.
Ma JL, Jiang GL. Optimization goal and clinical evaluation intensity modulated conformal radiotherapy plan[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2004, 13: 204-207.