

基于危及器官分区约束的等效均匀剂量优化在直肠癌容积调强放疗中的应用

左宇浩¹, 杨振², 周剑良¹, 雷明军², 曹瑛², 杨晓喻², 唐杜², 刘礼东¹

1. 南华大学核科学技术学院, 湖南 衡阳 421000; 2. 中南大学湘雅医院肿瘤科, 湖南 长沙 410008

【摘要】目的:评估基于危及器官分区约束的等效均匀剂量优化在直肠癌容积调强放疗中的剂量学和生物学优势。**方法:**随机选取临床批准的经过剂量-体积优化的直肠癌容积调强放疗计划10例(PHY计划)。以PHY计划为基础,分别根据小肠、膀胱与靶区的位置关系,将危及器官进行分区并根据组织特性参数(a 值)对剂量热点敏感性的不同,给予不同的 a 值进行等效均匀剂量优化(EUD计划)。根据 a 值越大对剂量热点越敏感这一特点,靶区与危及器官重叠部分的剂量相对于其它区域来说较高,热点出现概率较大,取较大的 a 值进行等效均匀剂量优化($a=10$)。重叠部分外扩9 mm且与小肠和膀胱相交区域的剂量热点出现概率相对重叠区域较低, a 值取8和5;同理,其余小肠和膀胱区域由于远离高剂量的靶区, a 值分别取6.7和2.3。最后对EUD计划和PHY计划的剂量学以及生物学进行比较,并且通过SPSS 22软件对所得数据的差异性进行分析。**结果:**EUD计划的靶区情况与PHY计划基本一致。进行分区处理的EUD计划中危及器官的剂量参数和正常组织并发症概率均有不同程度降低,其数据差异均具有统计学意义($P<0.05$)。其中,小肠和膀胱的平均剂量分别下降4.5、6.8 Gy;正常组织并发症概率下降40.0%和6.6%。**结论:**基于危及器官分区约束的等效均匀剂量优化在直肠癌容积调强放疗中能够在保持靶区不受影响的情况下显著降低危及器官的受照剂量以及放疗并发症概率,对改善计划质量具有一定意义。

【关键词】直肠癌;分区约束;等效均匀剂量;容积调强;危及器官

【中图分类号】R815;R735.3

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)01-0036-05

Application of equivalent uniform dose based on organs-at-risk partition constraint in volumetric modulated arc therapy for rectal cancer

ZUO Yuhao¹, YANG Zhen², ZHOU Jianliang¹, LEI Mingjun², CAO Ying², YANG Xiaoyu², TANG Du², LIU Lidong¹

1. College of Nuclear Science and Technology, University of South China, Hengyang 421000, China; 2. Department of Oncology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China

Abstract: Objective To evaluate the dosimetric and biological advantages of equivalent uniform dose optimization based on organs-at-risk (OAR) partition constraint in volumetric modulated arc therapy (VMAT) for rectal cancer. **Methods** With dose-volume constraints, 10 VMAT plans for rectal cancer which were approved in clinic were selected (PHY plans). Based on the PHY plans, we performed the OAR partition according to the position relationships among the small intestine, the bladder and target areas, and carried out the equivalent uniform dose (EUD) optimization by giving different specific-tissues parameters (a value) which were different in sensitivity to hot spots, finally obtaining EUD plans. The greater a value was more sensitive to hot spots, and the dose of overlaps between target areas and OAR was relatively higher than that of other regions, with a higher probability of occurrence of hot spots, thus we selected a larger a value ($a=10$) to perform EUD optimization. The area where 9 mm expanded from the overlapping portions was intersected with the small intestine and the bladder had a low incidence of hot spots, therefore a value was at 8 and 5. As the rest of small intestine and bladder were away from high-dose area, we took a value of 6.7 and 2.3. The dosimetric and biological features of EUD plans and PHY plans were compared and SPSS 22 software was used to analyze the obtained data. **Results** The differences between PHY plan and EUD plan in PTV parameters were trivial. However, compared with PHY plans, EUD plans had reduced OAR dose parameters and normal tissue complication probability, with statistically significant differences ($P<0.05$). In EUD plan, the mean dose of the small intestine and the bladder decreased by 4.5 and 6.8 Gy,

【收稿日期】2017-09-22

【作者简介】左宇浩,在读研究生,研究方向:医学物理,E-mail:zuoyuhao1993@163.com

【通信作者】杨振,研究方向:医学物理,E-mail:yangzhen@188.com

respectively; NTCP decreased 40.0% and 6.6%, respectively. **Conclusion** EUD optimization based on OAR partition constraint in VMAT for rectal cancer obviously decreases the OAR irradiation dose and normal tissue complication probability, without affecting PTV, which is significant to improve the quality of the plan.

Keywords: rectal cancer; partition constraint; equivalent uniform dose; volumetric modulated arc therapy; organs-at-risk

前言

目前,对于放射治疗计划的优化大多仍是物理方法,比如剂量或者剂量-体积优化^[1]。但是基于剂量-体积的优化方法只能对应剂量体积直方图曲线上一个感兴趣区域的期望值,无法对整条曲线的变化趋势进行约束^[2-4];并且目标函数也不能反映照射剂量与肿瘤和危及器官之间的生物学关系^[5]。基于等效均匀剂量(Equivalent Uniform Dose, EUD)约束的目标函数则可以反映靶区或关键器官对剂量响应的非线性关系,能够用于评价某解剖结构受到不均匀剂量照射的生物学效应,从而克服传统物理目标函数优化的局限。目前,大多数EUD优化仅对危及器官整体进行约束,但实际上危及器官可能与靶区重叠,重叠区会同时受到靶区和危及器官约束条件的约束,导致危及器官与靶区优化结果的不理想^[6]。据此,设想在等效均匀优化过程中依据危及器官与靶区的位置关系对危及器官进行分区,并对不同的区域给予不同的组织特性参数(a 值)和剂量约束,以期在不影响靶区剂量的同时,进一步降低危及器官的受照剂量。

1 材料与方法

1.1 EUD的概念

EUD是由Niemierko^[7]在1997年提出的一种适用于肿瘤的生物等效剂量^[8-9],是从受照射后细胞存活率入手,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,表达为:

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

其中, N 是感兴趣解剖结构的体元数目; D_i 是第 i 个体元的剂量。Niemierko^[10]在1999年又将EUD的概念扩大到正常组织,定义为广义等效均匀剂量(generalized Equivalent Uniform Dose, gEUD),表达为:

$$gEUD = \left(\sum_i v_i D_i^a \right)^{1/a} \quad (2)$$

其中, v_i 为收到剂量 D_i 照射的器官体积份额; a 是肿瘤或正常组织的特性参数,用于描述剂量体积效应。

1.2 治疗计划的设计

采用Eclipse 13.5系统进行直肠癌的RapidArc™调强放疗计划的设计。Eclipse 13.5计划系统的优化模型包含物理约束条件和EUD约束条件。

从已接受RapidArc™调强放疗的直肠癌患者中随机抽取10例经过物理优化的放疗计划(PHY计划)。要求治疗计划的处方剂量为5 000 cGy。计划采用双弧设计,第一个弧顺时针从181°到179°旋转,准直器旋转355°,第二个弧逆时针从179°到181°旋转,准直器旋转5°。以经过临床批准的RapidArc™计划为基础,保持靶区和股骨头的物理约束条件不变,将危及器官中的小肠和膀胱分区处理并分别进行EUD优化(EUD计划)。其中小肠和膀胱与靶区重叠的部分分别s1与b1区域;s1与b1区域外扩9 mm且分别与膀胱和小肠相交所得到的部分分别设为s2与b2区域;剩下的部分分别设为s3与b3区域,见图1。

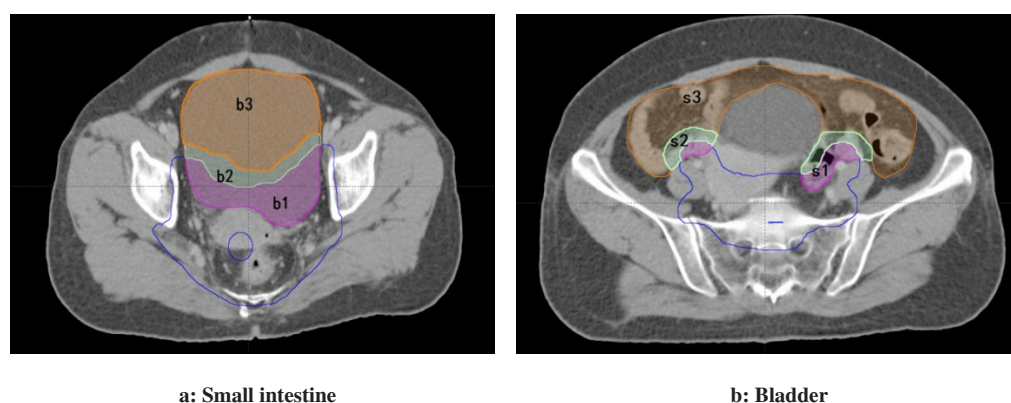


图1 危及器官的分区

Fig.1 Organs-at-risk (OAR) partition

由于s1与b1区域都是与靶区重叠区域且剂量较高,取等效特性参数(a 值)都为10, EUD_{upper} (EUD 的最大值)分别为5 000和4 500 cGy; s2与b2区域与靶区相邻较近,小肠和膀胱分别为串行器官和并行器官,所以取 a 值分别为8和5, EUD_{upper} 分别为4 500和3 500 cGy; s3和b3区域与靶区相隔较远,根据Burman等^[11]研究知道各危及器官的 n 值且组织特性参数 a 与Lyman-Kutcher-Burman(LKB) NTCP模型中参数 n 的关系为“ $a=1/n$ ”,取 a 为6.7和2.3,两部分 EUD_{upper} 均为2 000 cGy^[12]。

1.3 计划的评估

计划的评估分为剂量学比较和生物学比较。我们首先对靶区情况进行对比,靶区剂量的分析指标主要包括均匀性指数(Homogeneity Index, HI)与适形度指数(Conformity Index, CI)。 $HI=D_5/D_{95}$, 其中 D_5 和 D_{95} 分别表示5%和95%的靶区体积接受的照射剂量。当HI越接近1,表示靶区的均匀性越好^[13]。 $CI=(V_{PTV, REF})^2/(V_{PTV} \times V_{REF})$, 其中 $V_{PTV, REF}$ 表示处方等剂量线所包绕的靶区体积; V_{REF} 表示处方等剂量线包绕的所有区域的体积; V_{PTV} 表示靶区体积。当CI越接近1,表示靶区的适形度越好^[14]。因膀胱、小肠、股骨头的毒性反应发生的概率与受照体积、平均剂量都有关系,所以比较它们不同剂量照射的体积百分比和平均剂量,膀胱、小肠、股骨头评价指标具体为: V_{30} 、 V_{40} (剂量不超过30 Gy和40 Gy的体积百分数)以及它们对应的平均剂量^[15]。

生物学比较主要包括对靶区及危及器官的EUD的比较以及通过Eclipse 13.5自带的生物评估模块对危及器官的正常组织并发症概率(Normal Tissue Complication Probability, NTCP)来进行比较。其采用的生物模型为LKB模型^[16-17],其定义为:

$$NTCP_{LKB}(D) = \frac{1}{2\pi} \sum_{+\infty} \exp\left(-\frac{u^2}{2}\right) du \quad (3)$$

$$\text{其中, } t = \frac{D_{eff} - D_{50}}{m \cdot D_{50}}, \quad D_{eff} = \sum_{i=1}^M \left(\frac{v_i}{v_{ref}} EQD_{2,i}^{1/n} \right)^n$$

式中 D_{50} 是引起某种损伤的50%并发症所需剂量, n 是体积效应因子, m 是NTCP剂量效应曲线的斜率, M 是总的体素数, $EQD_{2,i}$ 为单次给予2 Gy时体素 i 的等效剂量; v_i/v_{ref} 为体素 i 占总体积的相对体积。对于小肠和膀胱 D_{50} 分别为5 500和6 200 cGy; n 分别为0.15和0.13; m 分别为0.16和0.11。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22统计软件分析数据,剂量资料以平均数±标准差表示,采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 表示数据差异有统计学意义。

2 结果

由图2可以发现,PHY计划比较,EUD计划靶区的DVH曲线与PHY计划基本一致,膀胱和小肠的DVH曲线都有不同程度的向左偏移,但股骨头的DVH曲线向右偏移。

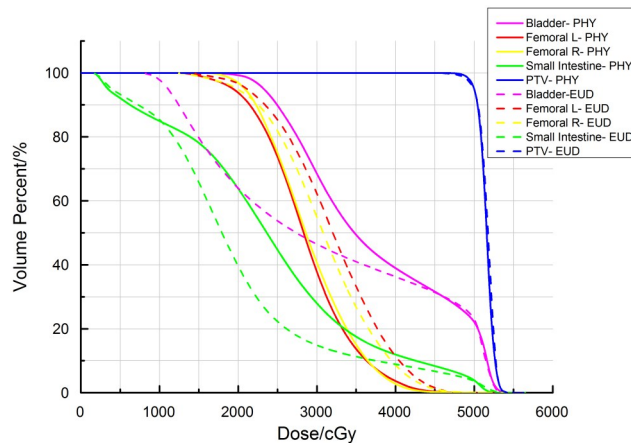


图2 10例患者EUD计划和PHY计划靶区和正常组织的平均剂量直方图

Fig.2 Mean dose-volume histogram of PTV and normal tissues in EUD plan and PHY plan for 10 patients

PTV: Planning target volume; EUD plan: Plans with equivalent uniform dose based on OAR partition constraints; PHY plan: Plans based on dose-volume constraints

EUD计划和PHY计划剂量参数对比如表1所示。靶区中两种计划的均匀性,适形度,平均剂量以及EUD基本一致,EUD计划中 $V_{107\%}$ (不小于处方剂量的107%的体积)相较于PHY计划下降了3.5%。EUD计划中小肠的 D_{mean} 、 $gEUD$ 以及 V_{30} 比PHY计划低4.5 Gy、1.4 Gy和13.9%;膀胱的EUD计划中 D_{mean} 降低了6.8 Gy, V_{30} 和 $gEUD$ 分别降低了23%和3.6 Gy,所有数据差异具有统计学意义($P<0.05$);EUD计划中股骨头的 D_{mean} 以及 V_{40} 都比PHY计划的高且数据具有统计学意义。小肠的NTCP(穿孔/梗阻)下降40%,膀胱的NTCP(晚反应,等级>3)下降6.6%。

3 讨论

基于危及器官分区约束的EUD优化能够根据靶区与危及器官的位置关系分别进行不同的EUD优化,使危及器官与靶区重叠区域能够根据剂量热点出现的概率来进行优化,避免了由于给量差别过大导致不理想的优化结果。在保持靶区剂量不变的情况下,使进行了分区的危及器官的剂量体积直方图曲线明显向左偏移,其剂量学指标, $gEUD$ 以及NTCP都有不同程度地改善,使危及器官的受照剂量有效降低。

基于剂量和剂量-体积为代表的物理约束条件只

表1 EUD计划与PHY计划在靶区与危及器官的剂量参数比较

Tab.1 Dosimetric comparison of PTV and OAR in EUD plan and PHY plan

Structures	Parameters	EUD plan	PHY plan	P value
PTV	D_{mean}/cGy	5 162.2±16.3	5 152.4±29.9	0.370
	$V_{107\%}/cm^3$	8.1±8.6	11.7±22.4	0.560
	HI	1.06±0.00	1.05±0.01	0.272
	CI	0.90±0.02	0.91±0.02	0.024
	gEUD/cGy	5 152.3±13.2	5 146.0±26.9	0.522
Small intestine	D_{mean}/cGy	1 965.3±451.1	2 415.8±616.4	0.000
	$V_{30}/\%$	14.1±9.3	28.0±17.9	0.001
	gEUD/cGy	3 327.4±366.0	3 462.2±448.2	0.005
	NTCP	0.95±1.2	1.35±1.6	0.028
Bladder	D_{mean}/cGy	3 056.2±328.5	3 734.7±233.2	0.000
	$V_{30}/\%$	45.5±9.4	68.5±13.0	0.000
	gEUD/cGy	3 508.6±292.8	3 867.6±213.5	0.000
	NTCP	0.452±0.4	0.518±0.4	0.020
Femoral L	D_{mean}/cGy	3 227.2±351.0	2 860.6±247.1	0.030
	$V_{40}/\%$	10.6±8.6	3.7±2.5	0.039
Femoral R	D_{mean}/cGy	3 107.0±364.7	2 903.8±211.7	0.171
	$V_{40}/\%$	8.2±7.3	2.8±2.0	0.043

HI: Homogeneity index; CI: Conformity index; NTCP: Normal tissue complication probability;
gEUD: Generalized equivalent uniform dose

能够作用于某一结构的体积,从而对其DVH上的特定点进行约束;而基于EUD约束条件的优化能够作用于结构的功能且体现生物学效应,从而更好地约束结构的总体剂量^[18]。剂量-体积优化的过程是一旦设定的目标满足优化立即停止,而EUD优化是剂量-反应优化,相同反应可以对应无数条DVH曲线,即当预设目标满足后也会继续优化直到DVH曲线最优^[19]。

本研究是基于危及器官分区的EUD优化,另外我们也对危及器官整体的EUD优化进行了研究,发现基于危及器官分区的优化能够在保持靶区剂量不变的情况下使危及器官得到更好的剂量分布。特别是在进行了分区处理的小肠和膀胱,其高剂量区域的体积明显降低,达到对不同区域采取不同的组织特性参数来优化的目的。

之前有国内外研究表明,大多数经过EUD优化的固定野调强计划来说,其靶区适形度应该较物理优化好;但是也有Li等^[1]对3种商用计划系统的物理优化和生物优化进行了比较,并指出虽然生物优化

能够使正常组织得到更好的剂量分布但与物理优化相比靶区却不能得到一致的适形度。本文所研究的基于危及器官分区的EUD优化的靶区适形度和均匀性略差。适形度较差的原因可能是因为治疗技术的不同以及本文的EUD优化并没有采用一般物理优化过程中将靶区外扩形成环来提高靶区的适形度的方法。而不均匀性增加的原因是在EUD优化中,靶区对于热点是不敏感的,系统甚至认为高剂量在靶区是有益的,导致靶区中的高剂量区域的体积和不均匀度的增加。不过两者都是轻微的改变,属于可接受的范围,我们可以认为靶区的适形度与均匀性基本没变。

我们还发现对于没有进行分区且依然采用物理约束的股骨头,其平均剂量和 V_{40} 都有一定程度的上升。Senthilkumar等^[20]研究发现相比于在靶区同时使用物理约束和EUD约束,单独使用EUD约束可以使危及器官得到更好的剂量分布。所以我们认为由于膀胱和小肠采用的是EUD约束,股骨头采用的是物理约束,危及器官中出现的两种不同约束方法导

致股骨头优化的不理想。我们另外也对股骨头整体进行过EUD优化发现其受照量能够显著降低,所以建议在以后的优化中将不能分区的器官进行统一的EUD优化,以达到更好的优化效果。

通过本文研究笔者,认为基于危及器官分区约束的EUD优化可以在一定程度上提高直肠癌的计划质量。它能够在保持靶区不受影响的情况下降低进行了分区的危及器官受照剂量和放射损伤,保护正常组织器官,有助于提高患者的生存质量。

【参考文献】

- [1] LI X A, ALBER M, DEASY J O, et al. The use and QA of biologically related models for treatment planning: short report of the TG-166 of the therapy physics committee of the AAPM[J]. *Med Phys*, 2012, 39 (3): 1386-1409.
- [2] MOYED A E. Viability of EUD and TCP concepts as reliable dose indicators[J]. *Phys Med Biol*, 2002, 45(2): 441-457.
- [3] MOYED M M, SHIVA K D. 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(9): 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 W Y, DAI J R, 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] MIHAILIDIS D N, PLANTS B, FARINASH L, et al. Superiority of equivalent uniform dose (EUD)-based optimization for breast and chest wall[J]. *Med Dosim*, 2010, 35(1): 67-76.
- [6] MATTES M D, LEE J C, ELNAIEM S, et al. A patient-specific approach to prostate cancer contouring through assessment of the overlap volume between PTV and OARs[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(2): S699.
- [7] NIEMIERKO A. Reporting and analyzing dose distribution: a concept of equivalent uniform dose[J]. *Med Phys*, 1997, 24(1): 103-110.
- [8] WU Q W, 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.
- [9] CHOI B, DEASY J O. The generalized concept of equivalent uniform dose function as a basis for intensity modulated treatment planning [J]. *Phys Med Biol*, 2002, 47(20): 3579-3589.
- [10] NIEMIERKO A. A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD)[J]. *Med Phys*, 1999, 26(6): 1100.
- [11] BURMAN C, KUTCHER G J, EMAMI B, et al. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 21(1): 123-135.
- [12] ZHU J, SIMON A, HAIGRON P, et al. The benefit of using bladder sub-volume equivalent uniform dose constraints in prostate intensity-modulated radiotherapy planning [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 7537-7544.
- [13] YOON M, PARK S Y, SHIN D, et al. A new homogeneity index based on statistical analysis of the dose-volume histogram[J]. *Appl Clin Med Phys*, 2007, 8(2): 9-17.
- [14] MIFTEN M M, DAS S K, SU M, et al. A dose-volume-based tool for evaluating and ranking IMRT treatment plans[J]. *Appl Clin Med Phys*, 2004, 5(4): 1-14.
- [15] 王翰宇, 邱小平, 杨振, 等. RapidPlan精炼模型方法在宫颈癌中的应用[J]. *中国医学物理学杂志*, 2017, 34(2): 157-160.
WANG H Y, QIU X P, YANG Z, et al. A new approach to model refinement in RapidPlan for predicting intensity-modulated-radiotherapy plans for cervical cancer[J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2017, 34(2): 157-160.
- [16] LYMAN J T. Complication probability as assessed from dose-volume histograms[J]. *Radiat Res Suppl*, 1985, 8(2): S13.
- [17] KUTCHER G J, BURMAN C, BREWSTER L, et al. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 21(1): 137.
- [18] YOON M, PARK S Y, SHIN D, et al. A new homogeneity index based on statistical analysis of the dose-volume histogram[J]. *Appl Clin Med Phys*, 2007, 8(2): 9-17.
- [19] NIEMIERKO A. Biological optimization [M]//Image-Guided IMRT. Springer Berlin Heidelberg, 2006: 199-216.
- [20] SENTHILKUMAR K, MARIA D K J, BALASUBRAMANIAN K, et al. Estimation of the effects of normal tissue sparing using equivalent uniform dose-based optimization[J]. *J Med Phys*, 2016, 41 (2): 123-128.

(编辑:薛泽玲)