

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2022.03.001

医学放射物理

## TCP/NTCP生物模型在胸中上段食管癌调强放疗中的应用

来凯建<sup>1</sup>, 巩贯忠<sup>2</sup>, 吴慧<sup>3</sup>, 全红<sup>1</sup>, 尹勇<sup>2</sup>

1. 武汉大学物理科学与技术学院, 湖北 武汉 430072; 2. 山东省肿瘤医院放射物理技术科, 山东 济南 250117; 3. 河南省肿瘤医院放疗科, 河南 郑州 450008

**【摘要】目的:**探究TCP/NTCP生物模型在胸中上段食管癌放疗计划优化中的应用及剂量学特点。**方法:**回顾性分析47例胸中上段食管癌患者, 为每位患者制定基于剂量体积(DV)限制的IMRT计划, 在DV计划基础上添加对计划靶区(PTV)的TCP(限值90%、95%)生物模型以及危及器官的NTCP(限值10%、5%)模型优化, 依次生成Plan<sub>TCP90%</sub>、Plan<sub>TCP95%</sub>、Plan<sub>NTCP10%</sub>、Plan<sub>NTCP5%</sub>4组计划。从剂量学及生物学参数方面评估计划间差异。**结果:**Plan<sub>TCP90%</sub>、Plan<sub>TCP95%</sub>相比于DV计划, 靶区剂量参数均提高( $P<0.05$ ), 其中 $D_{mean}$ 、 $D_{2\%}$ 、 $D_{98\%}$ 分别提高(2.1%、9.8%)、(1.9%、9.8%)和(1.7%、9.3%), CI分别降低5%、20%, HI相近, TCP值分别提高2%、7%;危及器官受照剂量均有不同程度提高, Plan<sub>TCP95%</sub>增加更显著( $P<0.05$ )。经TCP优化后的计划仅Plan<sub>TCP90%</sub>满足临床要求; Plan<sub>NTCP5%</sub>与DV计划相比, 靶区、心脏相关剂量参数间差异没有统计学意义( $P>0.05$ ), 但双肺 $D_{mean}$ 、 $V_{5Gy}$ 、 $V_{10Gy}$ 、 $V_{20Gy}$ 、NTCP值降低4.4%、1.6%、2.6%、6.2%、0.52%( $P<0.05$ )。Plan<sub>NTCP10%</sub>与DV计划相比, PTV及危及器官相关剂量学参数间差异没有统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:**TCP/NTCP生物学优化可以使靶区及危及器官剂量更符合生物学要求, 建议在胸中上段食管癌放疗DV计划优化后引入TCP/NTCP的评估, 进而进行选择性的靶向深入优化。

**【关键词】**食管癌; 计划优化; 生物模型; 剂量学

**【中图分类号】**R318; R815.6

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2022)03-0265-07

## Application of TCP/NTCP biological models in intensity-modulated radiotherapy for middle and upper esophageal carcinoma

LAI Kaijian<sup>1</sup>, GONG Guanzhong<sup>2</sup>, WU Hui<sup>3</sup>, QUAN Hong<sup>1</sup>, YIN Yong<sup>2</sup>

1. School of Physics and Technology, Wuhan University, Wuhan 430072, China; 2. Department of Medical Physics and Technology, Shandong Cancer Hospital, Ji'nan 250117, China; 3. Department of Radiation Oncology, He'nan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China

**Abstract: Objective** To explore the application of tumor control probability/normal tissue complication probability (TCP/NTCP) biological models in the optimization of radiotherapy plans for middle and upper thoracic esophageal cancer, and to analyze the dosimetric characteristics. **Methods** A total of 47 patients with middle and upper thoracic esophageal cancer were selected retrospectively, and the intensity-modulated radiotherapy plan based on dose-volume (DV) limits was developed for each patient. Based on the DV plan, the TCP biological models (with limit values of 90% and 95%) for the planning target volume (PTV) and the NTCP biological models (with limit values of 10% and 5%) for the organs-at-risk (OAR) were added to generate 4 sets of plans, namely Plan<sub>TCP90%</sub>, Plan<sub>TCP95%</sub>, Plan<sub>NTCP10%</sub> and Plan<sub>NTCP5%</sub>. The differences in dosimetric and biological parameters between different plans were evaluated. **Results** Compared with those in DV plans, the dosimetric parameters of PTV in Plan<sub>TCP90%</sub> and Plan<sub>TCP95%</sub> were increased ( $P<0.05$ ), in which the  $D_{mean}$ ,  $D_{2\%}$  and  $D_{98\%}$  were increased by (2.1%, 9.8%), (1.9%, 9.8%) and (1.7%, 9.3%), respectively, and the TCP was increased by 2% and 7%, respectively, but conformity index was decreased by 5% and 20%, and homogeneity index was similar in the 3 sets of plans. The radiation doses to OAR were increased in different degrees, and the increase in Plan<sub>TCP95%</sub> was more significant ( $P<0.05$ ). After TCP optimization, only Plan<sub>TCP90%</sub> could meet the clinical requirements. The dosimetric parameters of PTV and heart in Plan<sub>NTCP5%</sub>

**【收稿日期】**2021-07-19

**【基金项目】**国家自然科学基金(82072094); 山东省自然科学基金(ZR2019LZL017); 山东省泰山学者项目(ts201712098); 河南省医学科技攻关计划省部共建项目(SB201901112)

**【作者简介】**来凯建, 在读硕士, 主要研究方向: 医学物理, E-mail: kaijian.lai@whu.edu.cn

**【通信作者】**尹勇, 研究员, 主要研究方向: 放射物理, E-mail: yinyongsd@126.com; 全红, 副教授, 主要研究方向: 医学物理, E-mail: 00007962@whu.edu.cn

and DV plan were basically the same ( $P>0.05$ ), but the  $D_{\text{mean}}$ ,  $V_{5\text{Gy}}$ ,  $V_{10\text{Gy}}$ ,  $V_{20\text{Gy}}$  and NTCP for both lungs in Plan<sub>NTCP5%</sub> were decreased by 4.4%, 1.6%, 2.6%, 6.2% and 0.52% as compared with DV plan ( $P<0.05$ ). The differences in the dose parameters of PTV and OAR between Plan<sub>NTCP10%</sub> and DV plan were trivial ( $P>0.05$ ). **Conclusion** TCP/NTCP biological optimization can make the dose to the target areas and OAR more in line with the biological requirements. It is suggested that the evaluation of TCP/NTCP should be introduced after the optimization of DV plan of radiotherapy for middle and upper thoracic esophageal cancer, and furthermore, the selective targeted in-depth optimization should be carried out.

**Keywords:** esophageal cancer; plan optimization; biological model; dosimetry

## 前言

放疗是食管癌的主要治疗方式之一<sup>[1]</sup>。传统放疗计划优化是通过不断调节剂量体积相关参数反复试错来完成,计划质量评估大多基于剂量学参数,尽管得到了较好的剂量学指标,但无法明确生物学效应,存在盲目性。从临床角度出发,通过生物学模型进行放疗计划的优化以及质量的评估更具有指导意义。基于肿瘤控制率(Tumor Control Probability, TCP)模型,正常组织并发症概率(Normal Tissue Complication Probability, NTCP)模型进行计划优化理论上可以较好地提高肿瘤控制率,但鲜有研究报道。目前关于生物学优化的研究大多基于生物等效均匀剂量(Equivalent Uniform Dose, EUD)函数,通过调节生物特性参数 $\alpha$ 的不同取值进行计划优化,已被证实在头颈部、腹部等部位产生了相比于传统计划更优的计划<sup>[2-4]</sup>。但这种生物优化存在初始EUD剂量数值较难确定,以及参数 $\alpha$ 取值不同带来的优化不确定性等问题<sup>[5]</sup>。本研究基于Raystation计划系统包含的TCP/NTCP等生物模型进行胸中上段食管癌计划优化,探讨经TCP/NTCP生物模型优化对原计划剂量分布的影响以及剂量学特点。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性选取47例2018年10月到2020年5月在山东省肿瘤医院完成放射治疗的胸中上段食管癌患者47例。其中,男39例,女8例,年龄41~85岁,中位年龄69岁,病理诊断结果为食管鳞癌且无远处转移,计划靶区(PTV)体积均值为179.96 cm<sup>3</sup>,所有病例按照国际抗癌联盟(UICC)第八版食管癌TNM分期标准,结果均为T<sub>1-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub>。

### 1.2 图像采集与器官勾画

患者均采用仰卧位,双手抱肘置于额头,使用热塑模固定。CT图像由Philips大孔径定位CT扫描获得,扫描层厚及间距为3 mm。危及器官及靶区均由高年资放疗医师勾画,包括大体肿瘤体积(GTV);临床靶区(CTV)为GTV头脚方向外扩3 cm,周围外扩

0.5 cm形成;PTV为CTV各方向外扩0.5 cm;危及器官包括脊髓、心脏、双肺。

对每个计划均创建B-P(Body-PTV)以及Ring环辅助结构,其中B-P为Body减PTV外扩2.5 cm,Ring1为PTV分别外扩0.5 cm以及1.5 cm所形成的环形结构,Ring2为PTV外扩1.5 cm以及2.5 cm形成。

### 1.3 计划设计与优化

**1.3.1 DV计划的设计与优化** 应用Raystation7A计划系统为患者设计5到9野的固定野动态逆向调强计划。选取Truebeam加速器,6 MV能量X射线,最大剂量率600 MU/min,基于物理优化模块创建47例剂量-体积限制的DV计划,剂量计算网格尺寸为3 mm,采用直接机器参数优化技术。

计划处方剂量60 Gy,采用常规分割2 Gy/分次,每周5次,共30次。PTV要求处方剂量至少覆盖95%的靶区体积,最大剂量 $D_{\text{max}}$ 小于处方剂量的110%。其它危及器官的DV剂量限制条件为:双肺: $V_{20\text{Gy}}<30\%$ ,  $V_{30\text{Gy}}<20\%$ ,  $V_{5\text{Gy}}<60\%$ ;心脏: $V_{40\text{Gy}}<30\%$ ,  $V_{30\text{Gy}}<40\%$ ;脊髓: $D_{\text{max}}<45\text{ Gy}$ 。同时对辅助结构(B-P, Ring1, Ring2)添加最大剂量限制条件以限制靶区外剂量跌落,B-P结构 $D_{\text{max}}<45\text{ Gy}$ , Ring1结构的 $D_{\text{max}}<56\text{ Gy}$ , Ring2结构 $D_{\text{max}}<48\text{ Gy}$ 。

DV组计划采用传统剂量体积优化方法反复优化,最大优化迭代次数120次,PTV优化权重最高,在满足靶区剂量要求前提下,尽量降低危及器官受量。

**1.3.2 TCP、NTCP计划的优化** 为了探究生物学优化在胸中上段食管癌中的应用,选取Raystation计划系统自带的生物学模型,应用模块中给定的默认参数,如 $D_{50}$ 、 $\text{TCD}_{50}$ 、 $n$ 、 $m$ 、 $\gamma$ 、 $\alpha/\beta$ 等,其中部分相关生物学模型见表1。预实验表明,仅使用生物学模型不能达到计划优化预期。因此在原DV计划基础上分别添加对于PTV的TCP优化模型以及对危及器官的NTCP生物模型进行靶向优化。

优化过程始终保持原DV计划相关参数不变。鉴于计划系统内没有食管癌TCP模型,对于靶区选用Okunieff等<sup>[12]</sup>文献内的食管癌TCP模型来进行计划评估优化,参数为 $\text{TCD}_{50}=49.09\text{ Gy}$ ,  $\gamma=2.16$ ,  $\alpha/\beta=10\text{ Gy}$ ;对于危及器官,由于DV计划中心脏、脊髓所选生物

表1 计划系统部分相关生物学模型  
Table 1 Some related biological models of plan system

器官	模型	参数
脊髓	NTCP Poisson-LQ (Myelitis necrosis) <sup>[6]</sup>	$D_{50}=68.6\text{ Gy}$ , $\gamma=1.90$ , $\alpha/\beta=3\text{ Gy}$ , seriality=4
双肺	NTCP LKB (Symptom or Radiographic Fibrosis(>6 months)) <sup>[7]</sup>	$D_{50}=28.8\text{ Gy}$ , $\alpha/\beta=3\text{ Gy}$ , $n=0.5$ , $m=0.34$
	NTCP LKB (Symptomatic Pneumonitis<=6months) <sup>[7]</sup>	$D_{50}=21\text{ Gy}$ , $\alpha/\beta=3\text{ Gy}$ , $n=1.02$ , $m=0.26$
	NTCP LKB (Symptomatic Fibrosis(>6 months)) <sup>[7]</sup>	$D_{50}=25\text{ Gy}$ , $\alpha/\beta=3\text{ Gy}$ , $n=0.85$ , $m=0.15$
	NTCP LKB (Pneumonitis(2), Grade>=2) <sup>[8]</sup>	$D_{50}=30.8\text{ Gy}$ , $\alpha/\beta=3\text{ Gy}$ , $n=0.99$ , $m=0.37$
	NTCP LKB (Pneumonitis(1), Grade>=2) <sup>[9]</sup>	$D_{50}=30.5\text{ Gy}$ , $\alpha/\beta=3\text{ Gy}$ , $n=1.00$ , $m=0.30$
	NTCP LKB (Symptomatic or Radiographic Pneumonitis(<=6 months)) <sup>[7]</sup>	$D_{50}=21.9\text{ Gy}$ , $\alpha/\beta=3\text{ Gy}$ , $n=0.80$ , $m=0.37$
心脏	NTCP LKB (Pericarditis of any grade) <sup>[10]</sup>	$D_{50}=50.6\text{ Gy}$ , $\alpha/\beta=2.5\text{ Gy}$ , $n=0.636$ , $m=0.13$
	NTCP Poisson-LQ (Mortality) <sup>[11]</sup>	$D_{50}=52.4\text{ Gy}$ , $\gamma=1.28$ , $\alpha/\beta=3.00\text{ Gy}$ , seriality=1
	NTCP Poisson-LQ (Pericarditis) <sup>[6]</sup>	$D_{50}=49.2\text{ Gy}$ , $\gamma=3$ , $\alpha/\beta=3.00\text{ Gy}$ , seriality=0.2

模型 NTCP 评估多为 0, 且生物学模型优化过程中可设置的最小限制数值为<0.01, 且无法设置权重。为便于优化, 选用基于 DV 计划的生物学评估结果中肺的 LKB 模型中数值相对较高的 [Symptomatic or Radiographic Pneumonitis (<= 6 months), SRP, <= 6 个月有症状或出现放射性肺炎] 模型进行评估与优化, TCP/NTCP 计算由生物模块完成。

为细分生物模型不同程度条件对 DV 计划剂量分布的影响, TCP 模型设置肿瘤控制数值分别为>0.90 以及>0.95, 分别对应 Plan<sub>TCP90%</sub> 与 Plan<sub>TCP95%</sub>; NTCP 模型设置双肺 SRP 模型为<0.05 或<0.10, 分别对应 Plan<sub>NTCP5%</sub> 与 Plan<sub>NTCP10%</sub>, 心脏均选用 NTCP-LKB (Pericarditis of any grade, 任意级别心包炎) 模型并设置为<0.01, 脊髓均选用 NTCP-Poisson-LQ (Myelitis necrosis, 脊髓坏死) 模型并设置为<0.01。

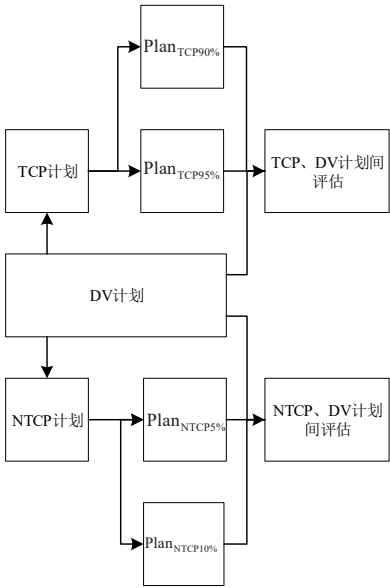


图1 计划优化流程示意图  
Figure 1 Flowchart of plan optimization

1.4 计划评估

靶区评估参数主要有: 靶区最大剂量 ( $D_{2\%}$ )、最小剂量 ( $D_{98\%}$ )、平均剂量 ( $D_{mean}$ )、适形度指数 (Conformal Index, CI) 以及均匀性指数 (Homogeneity Index, HI)<sup>[13]</sup>。其中  $CI=V_{t,ref}/V_{ref}$ ,  $V_{t,ref}$  为参考剂量线包络的靶区体积,  $V_{ref}$  为参考剂量线包络的所有体积, CI 越接近 1 表明靶区适形度越好, CI 取值为 0~1;  $HI=D_{95\%}/D_{5\%}$ , 取值为 0~1, 其值越接近于 1 表示靶区均匀性越好。

危及器官评价包括双肺的  $V_{5Gy}$ 、 $V_{10Gy}$ 、 $V_{20Gy}$  ( $V_{5Gy}$ 、 $V_{10Gy}$ 、 $V_{20Gy}$  分别表示受到高于 5、10、20 Gy 剂量的肺体积)、 $D_{mean}$ ; 心脏  $V_{30Gy}$ 、 $V_{40Gy}$ 、 $D_{mean}$ ; 脊髓近似最大剂量  $D_{1\%}$ 、 $D_{max}$ ; 肿瘤控制率 TCP, 正常组织并发症概率 NTCP。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析, 符合正态分布的计量资料用均数±标准差表示, 组内两两比较采用配对 t 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 靶区剂量学评估与比较

经 TCP 模型优化的两组计划同 DV 计划相比, 其靶区整体剂量提升, 靶区均匀性相近, 但适形度下降。Plan<sub>TCP90%</sub> 与 DV 计划相比, CI 降低 5%, 差异有统计学意义 (P<0.05), HI 比较差异没有统计学意义 (P>0.05);  $D_{mean}$ 、 $D_{2\%}$ 、 $D_{98\%}$  分别提高 2.1%、1.9%、1.7%。Plan<sub>TCP95%</sub> 与 DV 计划相比, CI 降低 20%, 差异有统计学意义 (P<0.05), HI 比较差异没有统计学意义 (P>0.05),  $D_{mean}$ 、 $D_{2\%}$ 、 $D_{98\%}$  分别提高 9.8%、9.8%、9.3%。Plan<sub>TCP95%</sub> 与 Plan<sub>TCP90%</sub> 计划相比, CI 降低 15%, 差异有统计学意义 (P<0.05), HI 比较差异没有统计

学意义 ( $P>0.05$ ) ;  $D_{\text{mean}}$ 、 $D_{2\%}$ 、 $D_{98\%}$  分别提高 7.6%、7.7%、7.5% ( $P<0.05$ )。经 NTCP 模型优化的两组计划同 DV 计划相比,靶区剂量及生物学参数间差异均没有统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 原 DV 计划与 4 组生物优化计划的 PTV 及危及器官剂量学参数统计( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Dosimetric parameters of PTV and OAR between the original DV plan and 4 sets of biological optimization plans (*Mean±SD*)

参数	DV	Plan <sub>TCP90%</sub>	Plan <sub>TCP95%</sub>	Plan <sub>NTCP10%</sub>	Plan <sub>NTCP5%</sub>	$P_1$	$P_2$	$P_3$	$P_4$	$P_5$	$P_6$
PTV											
$D_{\text{mean}}/\text{Gy}$	62.07±0.40	63.36±0.18	68.16±0.10	62.06±0.43	61.98±0.48	<0.01	<0.01	<0.01	0.84	0.18	0.09
$D_{98\%}/\text{Gy}$	60.11±0.54	61.13±0.59	65.71±0.66	60.15±0.59	59.61±1.96	<0.01	<0.01	<0.01	0.18	0.05	0.07
$D_{2\%}/\text{Gy}$	63.45±0.60	64.67±0.40	69.66±0.44	63.45±0.64	63.60±1.30	<0.01	<0.01	<0.01	0.87	0.41	0.40
HI	0.95±0.07	0.96±0.01	0.96±0.01	0.96±0.01	0.95±0.03	0.39	1.00	0.40	0.32	0.15	0.78
CI	0.82±0.05	0.77±0.05	0.62±0.05	0.82±0.04	0.82±0.05	<0.01	<0.01	<0.01	1.00	0.53	0.62
TCP/%	88.02±0.77	90.00±0.00	95.00±0.00	87.98±0.64	87.79±1.90	<0.01	-	<0.01	0.53	0.50	0.42
脊髓											
$D_{\text{max}}/\text{Gy}$	44.37±2.75	44.73±2.79	47.74±3.55	44.52±2.83	44.72±2.85	<0.01	<0.01	<0.01	0.19	0.24	0.01
$D_{1\%}/\text{Gy}$	38.16±1.92	38.45±1.87	40.30±2.03	38.16±1.99	38.49±1.96	<0.01	<0.01	<0.01	0.95	0.02	<0.01
双肺											
$D_{\text{mean}}/\text{Gy}$	8.00±2.12	8.14±2.17	8.80±2.32	7.96±2.12	7.65±1.70	<0.01	<0.01	<0.01	0.11	0.04	0.02
$V_{5\text{Gy}}/\%$	37.11±9.73	37.34±9.89	38.85±10.21	37.00±9.76	36.51±9.03	<0.01	<0.01	<0.01	0.23	0.05	<0.01
$V_{10\text{Gy}}/\%$	25.91±6.88	26.17±6.93	27.68±7.12	25.82±6.89	25.23±6.04	<0.01	<0.01	<0.01	0.25	0.02	<0.01
$V_{20\text{Gy}}/\%$	13.63±5.40	13.87±5.43	15.07±5.52	13.50±5.31	12.79±4.22	<0.01	<0.01	<0.01	0.16	0.02	<0.01
NTCP/%	4.12±2.16	4.28±2.28	5.24±2.96	4.06±2.10	3.60±1.26	<0.01	<0.01	<0.01	0.08	0.01	<0.01
心脏											
$D_{\text{mean}}/\text{Gy}$	14.81±8.58	15.01±8.69	15.96±9.26	14.79±8.60	14.81±8.61	<0.01	<0.01	<0.01	0.42	0.58	0.98
$V_{30\text{Gy}}/\%$	16.39±11.21	16.75±11.42	18.39±12.45	16.40±11.22	16.39±11.24	<0.01	<0.01	<0.01	0.74	0.87	0.98
$V_{40\text{Gy}}/\%$	9.12±6.62	9.40±6.82	10.92±7.79	9.14±6.65	9.26±6.66	<0.01	<0.01	<0.01	0.21	0.11	0.05

$P_1$ 、 $P_2$ 、 $P_3$ 、 $P_4$ 、 $P_5$ 、 $P_6$  值表示 DV 和 Plan<sub>TCP90%</sub>、Plan<sub>TCP90%</sub> 和 Plan<sub>TCP95%</sub>、DV 和 Plan<sub>TCP95%</sub>、DV 和 Plan<sub>NTCP10%</sub>、Plan<sub>NTCP10%</sub> 和 Plan<sub>NTCP5%</sub>、DV 和 Plan<sub>NTCP5%</sub> 的配对  $t$  检验  $P$  值

2.2 危及器官剂量学比较

TCP 模型优化的两组计划同 DV 计划相比,脊髓、双肺、心脏受照剂量均有不同程度的提高。其中,Plan<sub>TCP90%</sub> 与 DV 计划相比,心脏、双肺、脊髓的  $D_{\text{mean}}$  分别相对提高 1.4%、1.8%、0.8% ( $P<0.05$ ) ; Plan<sub>TCP95%</sub> 与 DV 计划相比,心脏、双肺、脊髓的  $D_{\text{mean}}$  分别相对提高 7.8%、10%、4.4% ( $P<0.05$ ) ; Plan<sub>TCP95%</sub> 与 Plan<sub>TCP90%</sub> 计划相比,心脏、双肺、脊髓的平均剂量分别相对提高 6.3%、8.1%、3.5% ( $P<0.05$ ) ,其余像双肺  $V_{5\text{Gy}}$ 、 $V_{10\text{Gy}}$ 、 $V_{20\text{Gy}}$ ,心脏  $V_{30\text{Gy}}$ 、 $V_{40\text{Gy}}$ ,脊髓  $D_{\text{max}}$ 、 $D_{1\%}$  均有不同程度提高,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

NTCP 模型优化的两组计划同 DV 计划相比,NTCP 计划相比 DV 计划,双肺相关剂量学参数下降,其它正常组织器官如心脏,脊髓并未表现出显著差异。其中,Plan<sub>NTCP5%</sub> 与 DV 计划相比,心脏相关剂量参数间差异没有统计学意义,脊髓  $D_{\text{max}}$ 、 $D_{1\%}$  平均增加

0.8%。双肺的  $D_{\text{mean}}$ 、 $V_{5\text{Gy}}$ 、 $V_{10\text{Gy}}$ 、 $V_{20\text{Gy}}$  降低 4.4%、1.6%、2.6%、6.2% ( $P<0.05$ ) ; Plan<sub>NTCP10%</sub> 与 DV 计划相比,心脏、脊髓、双肺相关剂量学指标间比较差异没有统计学意义 ; Plan<sub>NTCP5%</sub> 与 Plan<sub>NTCP10%</sub> 相比,双肺的  $D_{\text{mean}}$  下降 3.9%,双肺  $V_{5\text{Gy}}$ 、 $V_{10\text{Gy}}$ 、 $V_{20\text{Gy}}$  分别下降 1.3%、2.3%、5.3%,脊髓  $D_{1\%}$  增加 0.8%,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ) ; 其余剂量学参数间没有统计学意义。见表 2。

2.3 靶区肿瘤控制率以及危及器官并发症概率变化

TCP 模型优化后,靶区肿瘤控制率均有不同程度提高。Plan<sub>TCP90%</sub>、Plan<sub>TCP95%</sub> 两组计划同 DV 计划相比,肿瘤控制率平均从 88% 分别提高到 90%、95%。但双肺的并发症概率分别提高 0.16%、1.12%,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ) ; NTCP 模型优化后,双肺的并发症概率均有所下降。Plan<sub>NTCP10%</sub>、Plan<sub>NTCP5%</sub> 两组计划同 DV 计划相比,双肺 NTCP 值分别下降 0.06%、0.52%,



差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 肿瘤控制率 TCP 值差异未见有统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

2.4 单独评估 10 例双肺 NTCP>5% 的 DV 计划

对 10 例 NTCP>5% 的 DV 计划同对应的 Plan<sub>NTCP5%</sub>、Plan<sub>NTCP10%</sub> 相比; Plan<sub>NTCP10%</sub> 与 DV 计划在靶区和危及器官相关剂量参数基本相当( $P>0.05$ )。Plan<sub>NTCP5%</sub> 与 DV 计划相比, 双肺  $D_{mean}$  下降 16.2%,  $V_{5Gy}$ 、 $V_{10Gy}$ 、 $V_{20Gy}$  分别下降 5.6%、9.0%、18.7%, 双肺 NTCP 值下降 2.41%, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。靶区 TCP 值下降 1.6%,  $D_{98\%}$  下降 4.1%, 差异有统计学

意义( $P<0.05$ ); 脊髓  $D_{max}$ 、 $D_{1\%}$  分别增加 3.0%、3.9%, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。其余剂量学参数间差异没有统计学意义。Plan<sub>NTCP5%</sub> 与 Plan<sub>NTCP10%</sub> 相比, 双肺的  $D_{mean}$  下降 16%,  $V_{5Gy}$ 、 $V_{10Gy}$ 、 $V_{20Gy}$  分别下降 5.8%、9.2%、18.6%。双肺的 NTCP 值下降 2.33%; 靶区  $D_{98\%}$  下降 4.1%, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 脊髓  $D_{1\%}$  增加 3.3%; 其余参数间差异没有统计学意义, 见表 3。对于 37 例 NTCP<5% 的计划, DV 与 Plan<sub>NTCP5%</sub> 和 Plan<sub>NTCP10%</sub> 3 组计划剂量学参数间差异没有统计学意义( $P>0.05$ )。

表 3 10 例双肺 NTCP>5% 的 DV 计划与两组生物优化计划间 PTV 和危及器官剂量参数统计( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 3 Dosimetric parameters of PTV and OAR between the original DV plan and 2 sets of biological optimization plans for 10 cases with the NTCP of both lungs more than 5% (Mean±SD)

参数	DV	Plan <sub>NTCP10%</sub>	Plan <sub>NTCP5%</sub>	$P_1$	$P_2$	$P_3$
PTV						
$D_{mean}/Gy$	62.01±0.25	62.03±0.27	61.61±0.55	0.32	0.06	0.08
$D_{98\%}/Gy$	59.98±0.49	60.07±0.52	57.49±3.46	0.10	0.04	0.05
$D_{2\%}/Gy$	63.33±0.53	63.26±0.65	64.16±2.54	0.50	0.32	0.33
HI	0.96±0.01	0.97±0.01	0.93±0.05	0.34	0.07	0.09
CI	0.85±0.05	0.85±0.04	0.86±0.05	1.00	0.24	0.35
TCP/%	88.00±0.82	87.80±0.42	86.40±2.12	0.34	0.07	0.04
脊髓						
$D_{max}/Gy$	44.74±3.47	44.75±3.44	46.10±3.50	0.97	0.05	0.01
$D_{1\%}/Gy$	38.20±1.83	38.43±2.08	39.72±1.46	0.39	0.04	<0.01
双肺						
$D_{mean}/Gy$	10.98±0.65	10.96±0.60	9.21±0.98	0.68	<0.01	<0.01
$V_{5Gy}/\%$	48.67±4.93	48.76±4.93	45.94±4.90	0.06	<0.01	<0.01
$V_{10Gy}/\%$	34.41±2.94	34.52±2.96	31.33±2.14	0.17	<0.01	<0.01
$V_{20Gy}/\%$	21.25±3.06	21.21±2.94	17.27±2.06	0.51	<0.01	<0.01
NTCP/%	7.51±1.65	7.43±1.42	5.10±0.16	0.46	<0.01	<0.01
心脏						
$D_{mean}/Gy$	12.22±8.65	12.23±8.68	12.21±8.80	0.90	0.88	0.90
$V_{30Gy}/\%$	14.17±12.43	14.20±12.45	14.15±12.54	0.09	0.92	0.97
$V_{40Gy}/\%$	7.89±7.32	7.90±7.36	8.51±7.57	0.76	0.07	0.07

$P_1$ 、 $P_2$ 、 $P_3$  值表示 DV 和 Plan<sub>NTCP10%</sub>、Plan<sub>NTCP10%</sub> 和 Plan<sub>NTCP5%</sub>、DV 和 Plan<sub>NTCP5%</sub> 配对  $t$  检验  $P$  值

3 讨论

基于传统的剂量-体积指标的计划优化虽能得到良好的剂量学参数, 但忽视了肿瘤控制率以及相关毒性反应等生物学效应的评估, 在靶区剂量提升及危及器官剂量限制方面存在很大的盲目性。EUD 优化作为一种生物优化方式已有文献<sup>[14]</sup>报道, 但其存在初始 EUD 剂量较难确定, 参数  $\alpha$  取值不确定性等

问题, 而基于 TCP/NTCP 模型的生物学优化近年来鲜有报道。

由于胸中上段食管癌患者放射治疗后一般可以长期生存, 放疗后患者肿瘤控制率以及不良毒性反应值得重点关注。本研究 47 例基于物理优化模块的初次 DV 计划肿瘤控制率均低于 90%, 均值在 88%; 有 37 例双肺相关并发症概率低于 5%, 10 例计划双肺并发症概率为 5%~10%, 存在可进一步优化的空间。

以往的计划生物模型优化研究较少且多使用传统计划系统<sup>[15-16]</sup>,并且没有进一步细分TCP/NTCP生物优化不同程度限制条件对DV计划剂量分布的影响,因此本研究基于Raystation计划系统设置了4组计划用于评估计划间剂量学差异。

对于靶区,经TCP模型优化后的 $\text{Plan}_{\text{TCP}90\%}$ 以及 $\text{Plan}_{\text{TCP}95\%}$ 相比于DV计划,其靶区剂量整体提高, $\text{Plan}_{\text{TCP}90\%}$ 尚能满足临床要求,而 $\text{Plan}_{\text{TCP}95\%}$ 的靶区 $D_{\text{mean}}$ 超过处方剂量的110%。 $\text{Plan}_{\text{TCP}90\%}$ 、 $\text{Plan}_{\text{TCP}95\%}$ 相比于DV计划HI指数差异没有统计学意义,而CI指数有所下降;同时双肺、脊髓、心脏的剂量也有不同程度的提高,分析原因可能是部分胸中段食管癌的靶区PTV与危及器官(如心脏、肺等重要器官)存在间距过小以及部分重叠的情形,此外通过添加TCP条件优化导致靶区整体剂量的提高,在靶区周围需要相对范围更大的剂量跌落区,导致危及器官平均受照剂量不同程度的增加。

对于危及器官,设置两种不同程度NTCP条件,产生 $\text{Plan}_{\text{NTCP}5\%}$ 和 $\text{Plan}_{\text{NTCP}10\%}$ 两组计划进行探究。在NTCP与DV计划的剂量学对比评估中,发现 $\text{Plan}_{\text{NTCP}5\%}$ 在双肺的相关剂量学参数以及并发症概率要低于DV计划以及 $\text{Plan}_{\text{NTCP}10\%}$ 。同时研究发现部分计划NTCP优化过程中存在PTV欠量的情况,但相对肿瘤控制率差异没有统计学意义,这与Feng等<sup>[16]</sup>研究是一致的。 $\text{Plan}_{\text{NTCP}10\%}$ 的设置是为了进一步探究该生物模型取10%条件在优化结果中相对于DV计划的差异。对于37例NTCP<5%的计划,其DV计划与 $\text{Plan}_{\text{NTCP}5\%}$ 以及 $\text{Plan}_{\text{NTCP}10\%}$ 3组计划剂量学参数间差异没有统计学意义,文中未列出相关数据;对于10例双肺NTCP>5%的计划,经靶向优化的 $\text{Plan}_{\text{NTCP}5\%}$ 的双肺 $V_{5\text{Gy}}$ 、 $V_{10\text{Gy}}$ 、 $V_{20\text{Gy}}$ 、 $D_{\text{mean}}$ 以及并发症概率要低于DV计划和 $\text{Plan}_{\text{NTCP}10\%}$ 。因此,在DV计划生物评估的基础上进行有选择性的靶向优化是有效的。

本研究的不足在于选取的食管癌计划数量较少,未来可以进一步扩大样本数量以及区分食管癌不同位置进行研究。计划的生物学优化是进行计划质量评估以及提高计划质量的一个趋势,相比于传统剂量学方法更具有临床意义<sup>[17-19]</sup>。但目前生物学优化尚不成熟,部分TCP/NTCP模型生物学参数待改进,需要更可靠的模型<sup>[20]</sup>,同时新兴的质子、重离子等急需完善相应的放射生物学模型以适应未来放疗发展的需要<sup>[21-22]</sup>。

综上所述,本研究为生物学模型在计划优化中的应用提供了一种思路,对于胸中上段食管癌计划优化过程中,建议在传统计划优化基础上引入TCP

和NTCP的评估。对于TCP小于90%,NTCP大于5%的计划,需引入TCP/NTCP生物模型以进一步优化,即在传统DV计划优化后,可以通过对PTV以及危及器官的生物学评估,有针对性地选取NTCP值较大的器官(如大于5%)添加适宜的NTCP模型进行靶向优化,以降低相关并发症概率;对于靶区,在满足正常器官剂量限制条件的基础上,可以选取TCP生物模型进一步优化来提高肿瘤控制率。

## 【参考文献】

- [1] 王军,于金明,景绍武,等.食管鳞癌同期放化疗荟萃分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2013,22(6):446-449.  
WANG J, YU J M, JING S W, et al. Concurrent chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2013, 22(6): 446-449.
- [2] 周麟,姜杉,杨志永,等.等效均匀剂量在宫颈癌腔内联合插植近距离治疗中的应用[J].中华放射肿瘤学杂志,2020,29(7):546-550.  
ZHOU L, JIANG S, YANG Z Y, et al. Application of equivalent uniform dose optimization in intracavitary/interstitial brachytherapy for cervical cancer[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2020, 29(7): 546-550.
- [3] SENTHILKUMAR K, DAS K J. Comparison of biological-based and dose volume-based intensity-modulated radiotherapy plans generated using the same treatment planning system[J]. J Canc Res Ther, 2019, 15: S33-S38.
- [4] 贾晓斌,董晓庆,袁峥玺,等.剂量-体积联合等效均匀剂量优化在舌癌放疗中的应用研究[J].医疗卫生装备,2019,40(9):37-41.  
JIA X B, DONG X Q, YUAN Z X, et al. Application of dose-volume combined with equivalent uniform dose optimization in tongue cancer radiotherapy[J]. Chinese Medical Equipment Journal, 2019, 40(9): 37-41.
- [5] 邵莹,张富利,王石,等.四种放疗计划优化方法在肺癌大分割放疗中的剂量学研究[J].中华放射肿瘤学杂志,2019,28(3):203-208.  
SHAO Y, ZHANG F L, WANG S, et al. Dosimetry study of four types of radiotherapy plan optimization methods in the hypofractionated radiotherapy for lung cancer[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2019, 28(3): 203-208.
- [6] AGREN CRONQVIST A K, KALLMAN P, TURESSON I, et al. Volume and heterogeneity dependence of the dose-response relationship for head and neck tumours[J]. Acta Oncol (Stockholm, Sweden), 1995, 34(6): 851-860.
- [7] MOISEENKO V, CRAIG T, BEZJAK A, et al. Dose-volume analysis of lung complications in the radiation treatment of malignant thymoma: a retrospective review[J]. Radiother Oncol, 2003, 67(3): 265-274.
- [8] SEPPENWOOLDE Y, LEBESQUE J V, DE JAEGER K, et al. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 55(3): 724-735.
- [9] KWA S L, LEBESQUE J V, THEUWS J C, 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): 1-9.
- [10] MARTEL M K, SAHIJDAK W M, TEN HAKEN R K, et al. Fraction size and dose parameters related to the incidence of pericardial effusions[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 40(1): 155-161.
- [11] GAGLIARDI G, LAX I, OTTOLENGHI A, et al. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer-application of the relative seriality model[J]. Brit J Radiol, 1996, 69(825): 839-846.
- [12] OKUNIEFF P, MORGAN D, NIEMIERKO A, et al. Radiation dose-response of human tumors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 32(4): 1227-1237.
- [13] 邵瑛,王昊,陈华,等.适形指数和均匀性指数的临床应用[J].中华放射医学与防护杂志,2017,37(9):717-721.  
SHAO T, WANG H, CHEN H, et al. Clinical applications of conformity index and homogeneity index[J]. Chinese Journal of

- Radiological Medicine and Protection, 2017, 37(9): 717-721.
- [14] 王萍, 王继平, 谭慷. 基于剂量体积联合等效均匀剂量在结直肠癌调强放疗中对危及器官优化的剂量学研究[J]. 武汉大学医学学报, 2020, 41(3): 423-427.
- WANG P, WANG J P, TAN K. Dosimetry study on dose-volume combined with EUD in optimization of organ at risk in IMRT on colorectal cancer[J]. Medical Journal of Wuhan University, 2020, 41(3): 423-427.
- [15] KAN M W, LEUNG L H, YU P K. The use of biologically related model (Eclipse) for the intensity-modulated radiation therapy planning of nasopharyngeal carcinomas[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e112229.
- [16] FENG Z W, TAO C, ZHU J, et al. An integrated strategy of biological and physical constraints in biological optimization for cervical carcinoma[J]. Radiat Oncol, 2017, 12(1): 64.
- [17] BUFACCHI A, CASPIANI O, RAMBALDI G, et al. Clinical implication in the use of the AAA algorithm versus the AXB in nasopharyngeal carcinomas by comparison of TCP and NTCP values [J]. Radiat Oncol, 2020, 15(1): 1-8.
- [18] WANG L, LI C, MENG X, et al. Dosimetric and radiobiological comparison of external beam radiotherapy using simultaneous integrated boost technique for esophageal cancer in different location [J]. Front Oncol, 2019, 9: 1-13.
- [19] INAL A, DUMAN E, OZKAN E E. Comparison of different calculation indexes with dose volume histogram parameters for evaluation of radiation treatment plans in gynecologic malignancies [J]. Int J Radiat Res, 2020, 18(3): 477-486.
- [20] VAN DEN BOSCH L, SCHUIT E, VAN DER LAAN H P, et al. Key challenges in normal tissue complication probability model development and validation: towards a comprehensive strategy[J]. Radiother Oncol, 2020, 148: 151-156.
- [21] WIDDER J, VAN DER SCHAAF A, LAMBIN P, et al. The quest for evidence for proton therapy: model-based approach and precision medicine[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 95(1): 30-36.
- [22] TINGANELLI W, DURANTE M. Carbon ion radiobiology [J]. Cancers, 2020, 12(10): 37.

(编辑:陈丽霞)