

利用放射生物学模型比较周围型肺癌立体定向放射治疗中的3种剂量方案

黄宝添¹, 林佩贤², 罗利梅¹, 王影¹

1. 汕头大学医学院附属肿瘤医院放疗科, 广东 汕头 515041; 2. 汕头大学医学院第二附属医院医院感染管理科, 广东 汕头 515041

【摘要】目的:利用放射生物学模型比较周围型肺癌立体定向放射治疗(SBRT)中3种常见剂量方案3×15 Gy、4×12 Gy和3×18 Gy在肿瘤局部控制率(TCP)、放射性肺炎(RIP)、胸壁疼痛(CWP)和肋骨骨折(RIRF)发生概率方面的差异。**方法:**收集20例周围型早期肺癌的CT图像资料,分别采用3种剂量方案设计放射治疗计划,利用放射生物学模型计算每种剂量方案的TCP、RIP、CWP和RIRF概率值。**结果:**3种剂量方案对TCP没有显著影响;4×12 Gy剂量方案的放疗毒性最低,3×15 Gy放疗毒性稍有增高,而3×18 Gy的毒性最高;3×18 Gy剂量方案的RIP、CWP和RIRF发生概率均明显高于其它两种剂量方案。**结论:**3种剂量方案的TCP数值没有显著差别,4×12 Gy剂量方案的放疗毒性最低,3×18 Gy剂量方案显著增加RIP、CWP和RIRF的发生概率,建议临床治疗前应根据肿瘤与危及器官的毗邻关系选择合适的剂量方案,实施个体化治疗策略。

【关键词】放射生物学模型;周围型肺癌;立体定向放射治疗;剂量方案

【中图分类号】R312;R815.6

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2021)12-1472-05

Comparison among 3 dose schedules in stereotactic body radiotherapy for peripheral lung cancer based on radiobiological models

HUANG Baotian¹, LIN Peixian², LUO Limei¹, WANG Ying¹

1. Department of Radiation Oncology, Cancer Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, China; 2. Department of Nosocomial Infection Management, the Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, China

Abstract: Objective To investigate the effects of 3 common dose schedules, namely 3×15 Gy, 4×12 Gy and 3×18 Gy, in stereotactic body radiotherapy for peripheral lung cancer on tumor control probability (TCP) and the probabilities of occurrence of radiation-induced pneumonitis (RIP), chest wall pain (CWP) and radiation-induced rib fracture (RIRF) using radiobiological models. **Methods** The CT images of 20 cases of peripheral lung cancer were collected. Three groups of treatment plans were designed based on 3 dose schedules. The TCP and the probabilities of occurrence of RIP, CWP and RIRF in each dose schedule were calculated by radiobiological models. **Results** Dose schedule had trivial effects on TCP. Radiation-induced toxicities in 3×18 Gy dose schedule was the highest, followed by 3×15 Gy dose schedule and 4×12 Gy dose schedule. Moreover, the probabilities of occurrence of RIP, CWP and RIRF in 3×18 Gy dose schedule were significantly higher than those in the other 2 dose schedules. **Conclusion** There is no significant difference in TCP among 3 different dose schedules. The radiation-induced toxicities in 4×12 Gy dose schedule is the lowest; and 3×18 Gy dose schedule results in higher probabilities of occurrence of RIP, CWP and RIRF. The adjacence between the tumor and organs-at-risk should be considered before clinical treatment for determining patient-specific dosing strategy and implementing individualized treatment.

Keywords: radiobiological model; peripheral lung cancer; stereotactic body radiotherapy; dose schedule

前言

原发性肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,国家癌症中心2019年发布的数据显示,2015年我国新发肺癌病例约为78.7万例,发病率为57.26/10万,位居我国恶性肿瘤发病首位^[1]。但是因年龄及其它原因(如心肺功能差、严重糖尿病等)部分早期非小细胞肺癌(NSCLC)患者不能耐受和拒绝手术,立体定向放射治疗(SBRT)是首选的治疗手段^[2-4]。对于早

【收稿日期】2021-09-02

【基金项目】国家自然科学基金(81602667)

【作者简介】黄宝添,硕士,高级工程师,研究方向:肿瘤放射物理,E-mail: hbt830910@126.com

期 NSCLC 患者,采用 SBRT 技术能获得不亚于手术的治疗效果,且放射治疗毒性较低^[5-6]。尽管目前使用 SBRT 技术治疗早期 NSCLC 能取得令人鼓舞的治疗效果,但是对于周围型肺癌患者目前国际上尚未有统一的剂量分割方案。ESTRO ACROP 组织于 2017 年首次尝试统一早期周围型肺癌的剂量分割方案。根据该组织问卷调查结果,对于周围型早期 NSCLC 患者,建议采用 3×15 Gy 的剂量分割方案,而对于毗邻胸壁的肿瘤,ESTRO ACROP 则建议采用 4×12 Gy 的剂量分割方案[计划靶区(PTV) $D_{95} \sim D_{99}$,最高处方剂量为 125%~150%],对于发生严重合并症概率较低且预期可获得长期生存的患者可以考虑使用 3×18 Gy 的剂量方案^[7]。放射性肺炎是肺癌 SBRT 治疗中常见的放疗毒副反应,ESTRO ACROP 组织在推荐的剂量方案中只考虑到肿瘤毗邻胸壁的情况,而对于靶区与肺组织体积比较大的病例其放射性肺炎的发生概率较高^[8],对于这些病例该采取何种剂量方案文中并未提及。本文将分别设计 3 种剂量分割方案的放射治疗计划,利用放射生物学模型探讨 3 种剂量方案对肿瘤局部控制率和对肺、胸壁和肋骨放疗毒性的影响,以期根据肿瘤与危及器官的毗邻关系实现个体化 SBRT 治疗。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选取 20 例病理确诊的 I 期周围型 NSCLC 患者的 CT 图像资料,所有患者已在本院行 SBRT 治疗。

1.2 四维计算机断层扫描(4DCT)模拟定位

患者使用头颈肩固定面罩或真空袋(广州科莱瑞迪医疗器材有限公司)进行体位固定后,使用飞利浦公司(Brilliance Big Bore)放疗专用大孔径 4DCT 在自由呼吸状态下扫描分别得到一套自由呼吸 3D 图像和一套 4DCT 图像,3D 和 4D 均采用相同的扫描范围,扫描时层厚与层间距均设定为 3 mm。4DCT 的 10 个呼吸时相图像(0%~90%时相)、最大密度投影(MIP)和平均密度投影图像(AIP)均由计算机重建获得后再通过 DICOM 端口传送到 Eclipse 计划系统(美国 Varian 公司,10.0 版本)进行靶区勾画和计划设计。

1.3 靶区的勾画

实体肿瘤(GTV)在自由呼吸图像上使用肺窗勾画;内靶区(ITV)由在肺窗下分别勾画 4DCT 上 0%~90%呼吸时相上的肿瘤再合并生成;考虑到摆位误差,PTV 由 ITV 在三维方向外扩 5 mm 生成。

1.4 危及器官的勾画

正常肺组织、胸壁和肋骨等危及器官的勾画在 3D 平静呼吸图像上进行,肺和胸壁的勾画按照肿瘤

放射治疗组(RTOG)0915 号报告^[9]和 Kong 等^[10]的标准进行,肋骨按照 Stam 等^[11]的方法进行勾画。

1.5 放射治疗计划设计

采用 TrueBeam 直线加速器去均整器模式(6XFFF, 1 400 MU/min 剂量率)射束能量进行计划设计,剂量计算采用各向异性算法(AAA,版本 10.0.28)。分别使用 3×15 Gy、4×12 Gy 和 3×18 Gy 共 3 种处方剂量分割方案设计放射治疗计划。按照 RTOG 0915 号^[9]和 TG-101 号^[12]报告对肺癌 SBRT 治疗计划剂量的要求,分别从靶区剂量、靶区外剂量下降梯度和危及器官剂量等方面分别进行限制。计划设计时通过调整优化参数保证靶区内最高剂量约为处方剂量的 120%且最高剂量点落在 GTV 内,使用处方剂量包含 95% PTV 体积进行剂量归一。

1.6 生物效应评价

放射生物学模型计算流程按照本课题组之前发表过的研究进行^[13]。采用 Liu 模型计算肿瘤的 3 年局部控制率(TCP)^[14],采用 Wennberg 模型计算放射性肺炎发生概率(RIP)^[15],采用 Din 模型计算胸壁疼痛发生概率(CWP)^[16],采用 Stam 模型计算肋骨骨折发生概率(RIRF)^[11],具体计算参数见文献。将以上 4 种放射生物学模型编译成 MATLAB (MATLAB 2012)代码进行批量计算。

1.7 统计学方法

使用 SPSS25.0 软件进行数据统计分析,不同剂量分割方案计算得到的概率数值比较采用配对秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3 种剂量方案的 TCP、RIP、CWP 和 RIRF 的概率值以散点图表示,为了更直观地显示,把 RIP、CWP 和 RIRF 发生概率较高(RIP 发生概率 $\geq 8.8\%$,CWP 发生概率 $\geq 17.2\%$,RIRF 发生概率 $\geq 3.6\%$)的患者划分为高风险组,其它患者划分为低风险组。低风险患者组 3 种剂量方案的 TCP、RIP、CWP 和 RIRF 的发生概率如图 1 所示,高风险患者组数据如图 2 所示。从图中可以看到:(1)无论是对于高风险患者还是低风险患者,3 种剂量方案对 TCP 数值没有显著影响。虽然 3×18 Gy 剂量方案的 TCP 数值在 CWP 和 RIRF 发生概率较高组患者、RIP 和 RIRF 发生概率较低组患者对比 3×15 Gy 和 4×12 Gy 剂量方案差异有统计学意义($P < 0.05$),但差别仅为 0.1%,可忽略;(2)放疗毒性方面,4×12 Gy 剂量方案的放疗毒性最低,3×15 Gy 放疗毒性稍有增高,而 3×18 Gy 的毒性最高。不同剂量方案的 RIP、CWP 和 RIRF 概率数值差异均有统计学意义($P < 0.05$);(3)无论是对于高风险患者还是低风

险患者,使用3×18 Gy剂量方案的RIP、CWP和RIRF的中位发生概率均明显高于其它两种剂量方案,特别是对于高风险患者,其差别更加明显。尽管高风险患者病例数较少,但差异仍然有统计学意义($P<0.05$)。

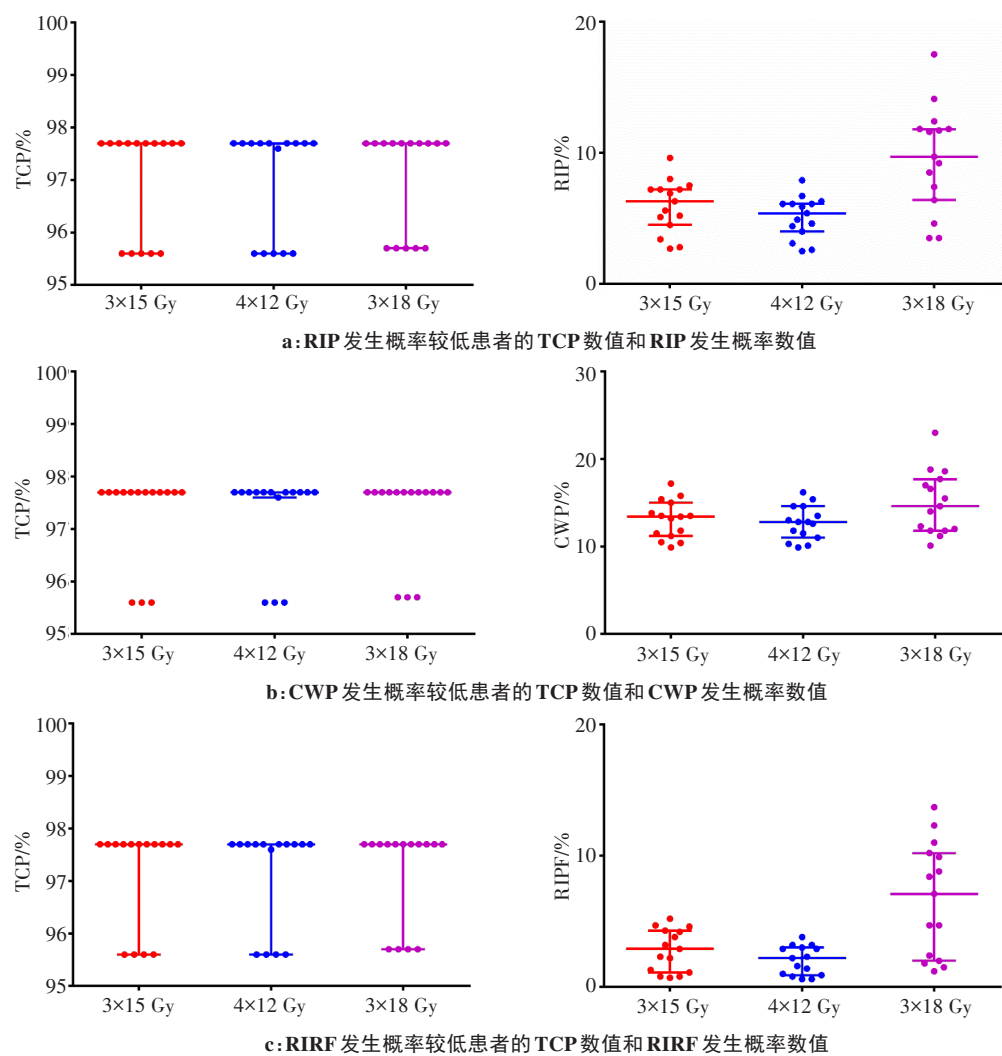


图1 低风险患者组3种剂量方案的TCP、RIP、CWP和RIRF的概率数值

Fig.1 TCP and the probabilities of occurrence of RIP, CWP and RIRF in 3 dose schedules for the low-risk cohort

通过数据统计分析,对于低风险患者,3×15 Gy、4×12 Gy和3×18 Gy剂量方案RIP的中位发生概率分别为6.3%、5.4%和9.7%;CWP的中位发生概率分别为13.4%、12.8%和14.6%;RIRF的中位发生概率则分别为2.9%、2.2%和7.1%。而对于高风险患者,3×15 Gy、4×12 Gy和3×18 Gy剂量方案的RIP中位发生概率分别为16.3%、13.0%和28.4%;CWP的中位发生概率分别为20.4%、18.3%和33.0%;RIRF的中位发生概率则分别为5.4%、4.0%和13.0%。

3 讨论

目前临床肺癌SBRT治疗并没有统一的剂量方案,因此不同中心的治疗效果难以比较。如何根据肿瘤的大小、位置及与危及器官的毗邻关系等特点给予肺癌患者个体化的剂量治疗方案,是肺癌SBRT

治疗中亟待解决的难题。3×15 Gy、4×12 Gy和3×18 Gy等3种剂量方案是肺癌SBRT治疗中常见的几种剂量分割方案,通过比较它们之间的剂量效应差异,可为临床治疗提供剂量学上的参考依据。

本研究通过放射生物学模型比较3种剂量方案在TCP、RIP、CWP和RIRF方面的差异,发现3种剂量方案对TCP没有显著影响。而在放疗毒副作用方面,4×12 Gy剂量方案的放疗毒性最低,3×15 Gy放疗毒性稍有增高,而使用3×18 Gy剂量方案的RIP、CWP和RIRF发生概率则明显高于其它两种剂量方案。本研究结果是对ESTRO ACROP问卷调查结果的补充。基于本研究数据分析结果可以认为,对于肿瘤远离胸壁和放射性肺炎发生概率较低(如PTV和肺组织体积比较小)的患者,可采用3×15 Gy的剂量方案,因为该剂量方案可在没有明显增加放疗毒

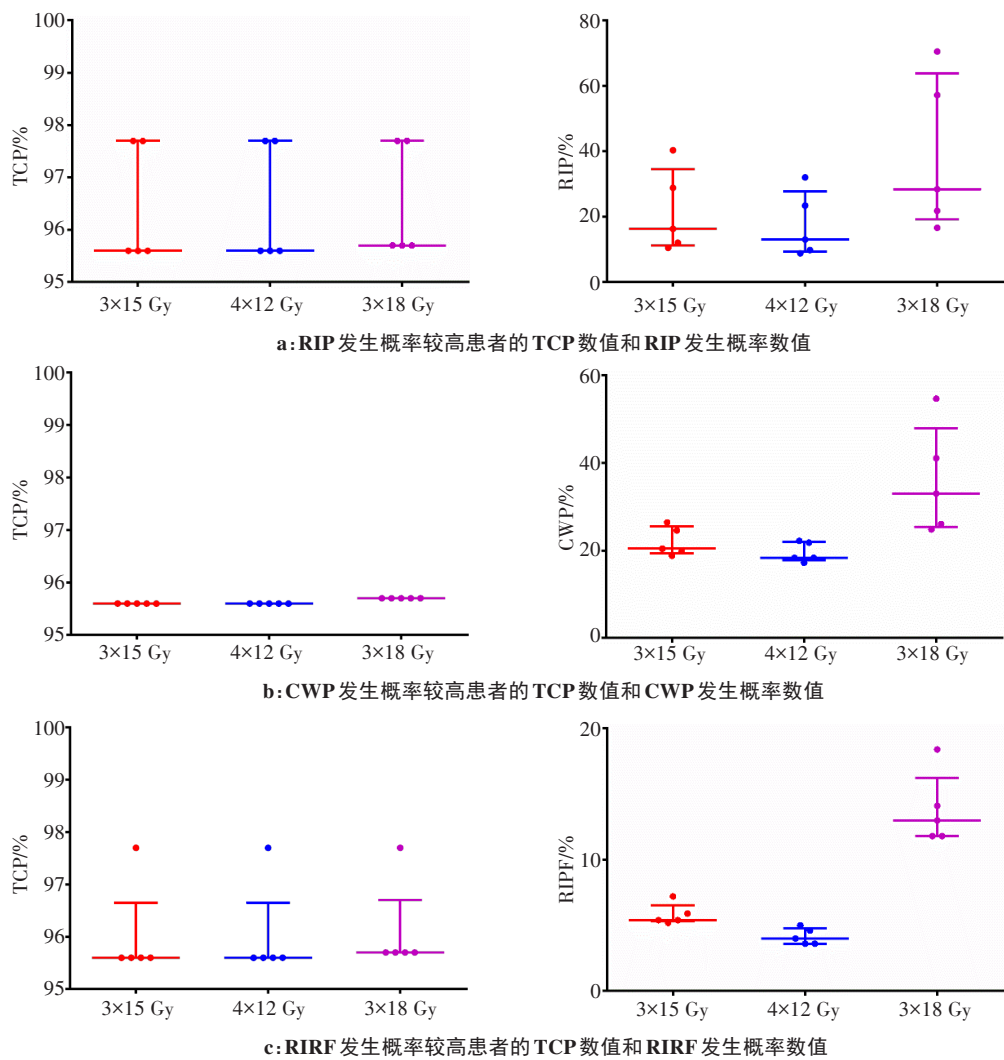


图2 高风险患者组3种剂量方案的TCP、RIP、CWP和RIRF的概率数值

Fig.2 TCP and the probabilities of occurrence of RIP, CWP and RIRF in 3 dose schedules for the high-risk cohort

性的情况下减少放疗的次数,在可减少病人经济负担的同时为病人带来方便;对于肿瘤毗邻胸壁和放射性肺炎发生概率较高(如PTV和肺组织体积比较大)的患者,建议采用4×12 Gy的剂量方案,因为该方案可在保证肿瘤局部控制的情况下降低放疗毒性;在肺癌SBRT治疗中不推荐使用3×18 Gy的剂量方案,因为该剂量方案在没有提高肿瘤局部控制的情况下反而显著增加放疗毒性,尤其是对于RIP、CWP和RIRF发生概率较高的高风险患者,建议慎用该剂量方案。

近年来国外多篇文献已证实,在肺癌SBRT治疗中,肿瘤的局部控制率与靶区内最高剂量紧密相关^[14, 17-20],而不是与处方剂量相关。但是文献资料拟合出来的剂量效应曲线却有所不同,争论的焦点在于该曲线在多大的生物等效剂量(BED)将到达剂量坪区。Guckenberger等^[17]和Santiago等^[18]分别通过LQ模型拟合了13个中心的395例患者和23篇文献资料的1 975例病人的治疗数据,曲线拟合结果显示

当BED超过200 Gy₁₀时,继续提高剂量还有助于改善肿瘤局部控制率;Tateishi等^[20]最新研究报道结果也表明,肿瘤靶区的最高剂量≥200 Gy₁₀与<200 Gy₁₀相比,能提高肿瘤的局部控制率;但是Liu等^[14]通过肿瘤再生长模型拟合46篇文献资料的3 479例病人的治疗数据后发现,当BED超过90 Gy₂₀时,剂量效应曲线即到达坪区,即局部控制率将不随剂量的增加而增加,并且该研究对比了该模型与其它的另外5种模型LQ、USC、LQL、mLQ和mLQL,发现肿瘤再生长模型的拟合效果最优。以上文献报道的结果存在不一致的地方,究竟哪种模型更加符合临床治疗结果,这还需要更多的文献资料对此问题进行深入探讨。由于Liu模型纳入分析的样本量是迄今为止最大的,且已证明该模型优于另外5种预测模型,因此本研究采用的是Liu模型计算肿瘤局部控制率。本文发现,3×15 Gy、4×12 Gy和3×18 Gy剂量方案对TCP并没有显著影响,由于3×15 Gy、4×12 Gy和3×18 Gy等3种剂量方案中心点的BED分别为151.2、140.5和

204.8 Gy₁₀, 这说明3种剂量方案最高剂量点为处方剂量的120%时, 已经到达剂量效应曲线的剂量坪区, 再提高剂量并不能改善肿瘤的局部控制。

本研究中用到的几种计算模型都是经临床治疗数据拟合而成。使用Liu模型计算TCP概率数值的原因上面已进行讨论; 本研究使用Wennberg模型计算RIP发生概率, 正常肺组织定义为双肺扣除GTV, 而使用这种肺组织定义作为剂量评价已得到越来越多研究的支持^[21-23]; Din和Stam模型是目前经文献报道唯一可用来计算胸壁疼痛发生概率和肋骨骨折发生概率的模型^[11,16]。本研究是基于放射生物学模型对3种剂量方案的优劣进行综合分析和评价, 由于使用不同的模型和模型参数的不确定性会对本研究结果产生影响, 因此在今后临床实践中应纳入更多临床病例来验证本研究结论。

综上所述, 3种剂量方案对肿瘤TCP数值没有显著影响, 4×12 Gy剂量方案的放疗毒性最低, 采用3×18 Gy剂量方案会显著增加RIP、CWP和RIRF的发生概率。建议临床治疗前应根据肿瘤与危及器官的毗邻关系选择合适的剂量分割方案, 以平衡肿瘤局部控制和放疗毒性。

【参考文献】

- [1] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
ZHENG R S, SUN K X, ZHANG S W, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015[J]. Chinese Journal of Oncology, 2019, 41(1): 19-28.
- [2] BALL D, MAI G T, VINOD S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage I non-small-cell lung cancer (ROG 09. 02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(4): 494-503.
- [3] BRADA M, POPE A, BAUMANN M. SABR in NSCLC-the beginning of the end or the end of the beginning?[J]. Radiother Oncol, 2015, 114(2): 135-137.
- [4] SHINTANI T, MATSUO Y, IIZUKA Y, et al. A retrospective long-term follow-up study of stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer from a single institution: incidence of late local recurrence[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018, 100(5): 1228-1236.
- [5] ZHANG B, ZHU F, MA X, et al. Matched-pair comparisons of stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus surgery for the treatment of early stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Radiother Oncol, 2014, 112(2): 250-255.
- [6] ZHENG X, SCHIPPER M, KIDWELL K, et al. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 90(3): 603-611.
- [7] GUCKENBERGER M, ANDRATSCHKE N, DIECKMANN K, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer[J]. Radiother Oncol, 2017, 124(1): 11-17.
- [8] UYAMA T, ARIMURA T, TAKUMI K, et al. Risk factors for radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung tumours: clinical usefulness of the planning target volume to total lung volume ratio[J]. Br J Radiol, 2018, 91(1086): 20170453.
- [9] VIDETIC G M, HU C, SINGH A K, et al. A randomized phase 2 study comparing 2 stereotactic body radiation therapy schedules for medically inoperable patients with stage I peripheral non-small cell lung cancer: NRG oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927)[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 93(4): 757-764.
- [10] KONG F M, RITTER T, QUINT D J, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81(5): 1442-1457.
- [11] STAM B, VAN DER BIJL E, PEULEN H, et al. Dose-effect analysis of radiation induced rib fractures after thoracic SBRT[J]. Radiother Oncol, 2017, 123(2): 176-181.
- [12] BENEDICT S H, YENICE K M, FOLLOWILL D, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101[J]. Med Phys, 2010, 37(8): 4078-4101.
- [13] LU J Y, LIN P X, HUANG B T. Calculating the individualized fraction regime in stereotactic body radiotherapy for non-small cell lung cancer based on uncomplicated tumor control probability function[J]. Radiat Oncol, 2019, 14(1): 111.
- [14] LIU F, TAI A, LEE P, et al. Tumor control probability modeling for stereotactic body radiation therapy of early-stage lung cancer using multiple bio-physical models[J]. Radiother Oncol, 2017, 122(2): 286-294.
- [15] WENNBERG B M, BAUMANN P, GAGLIARDI G, et al. NTCP modelling of lung toxicity after SBRT comparing the universal survival curve and the linear quadratic model for fractionation correction[J]. Acta Oncol, 2011, 50(4): 518-527.
- [16] DIN S U, WILLIAMS E L, JACKSON A, et al. Impact of fractionation and dose in a multivariate model for radiation-induced chest wall pain[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 93(2): 418-424.
- [17] GUCKENBERGER M, KLEMENT R J, ALLGAUER M, et al. Applicability of the linear-quadratic formalism for modeling local tumor control probability in high dose per fraction stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer[J]. Radiother Oncol, 2013, 109(1): 13-20.
- [18] SANTIAGO A, BARCZYK S, JELEN U, et al. Challenges in radiobiological modeling: can we decide between LQ and LQ-L models based on reviewed clinical NSCLC treatment outcome data?[J]. Radiat Oncol, 2016, 11: 67.
- [19] KLEMENT R J, SONKE J J, ALLGAUER M, et al. Correlating dose variables with local tumor control in stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: a modeling study on 1 500 individual treatments[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2020, 107(3): 579-586.
- [20] TATEISHI Y, TAKEDA A, HORITA N, et al. Stereotactic body radiation therapy with a high maximum dose improves local control, cancer-specific death, and overall survival in peripheral early-stage non-small cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021, 111(1): 143-151.
- [21] BARRIGER R B, FORQUER J A, BRABHAM J G, et al. A dose-volume analysis of radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(1): 457-462.
- [22] NAKAMURA M, NISHIMURA H, NAKAYAMA M, et al. Dosimetric factors predicting radiation pneumonitis after CyberKnife stereotactic body radiotherapy for peripheral lung cancer[J]. Br J Radiol, 2016, 89(1068): 20160560.
- [23] YAMAMOTO T, KADOYA N, SATO Y, et al. Prognostic value of radiation pneumonitis after stereotactic body radiotherapy: effect of pulmonary emphysema quantitated using CT images[J]. Clin Lung Cancer, 2018, 19(1): e85-e90.

(编辑:陈丽霞)