

## 调强放疗中生物等效均匀剂量优化结果

胡海芹<sup>1,2</sup>, 张怀文<sup>2</sup>, 邱小平<sup>1</sup>

1. 南华大学核科学技术学院, 湖南 衡阳 421001; 2. 江西省肿瘤医院放疗中心, 江西 南昌 330029

**【摘要】目的:** 探讨生物等效均匀剂量优化算法在调强放疗中对正常组织的保护作用, 为临床调强计划设计优化提供更好的经验。**方法:** 随机抽取鼻咽癌、食管癌和直肠癌各20例患者作为研究对象, 分别对患者设计两组治疗计划进行调强优化。1组对危及器官增设等效均匀剂量(Equivalent Uniform Dose, EUD)生物优化(Plan-EUD)条件限制, 另一组进行常规物理参数优化(Plan-noEUD)。采用统计学方法对两组计划正常组织剂量限制作用进行比较。**结果:** Plan-EUD组优化后腮腺平均剂量为2737 cGy, 平均 $V_{30}$ 为39.5%, 平均并发症概率(NTCP)为0.29, Plan-noEUD组优化后相应值分别为3087 cGy, 46.2%, 0.38。EUD优化平均剂量下降350 cGy, 平均 $V_{30}$ 下降6.7%, NTCP下降0.09, EUD优化明显利于腮腺的保护。**结论:** 生物等效均匀剂量优化算法在大幅提升病灶靶区边缘剂量, 提高靶区的适形度和剂量均匀性的同时, 可以显著降低正常组织受量, 使正常组织得到更好保护。

**【关键词】** 等效均匀剂量; 调强放疗; 优化

**【中图分类号】** R811.1

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1005-202X(2016)02-0190-05

## Optimization results of biological equivalent uniform dose in intensity modulated radiotherapy

HU Hai-qin<sup>1,2</sup>, ZHANG Huai-wen<sup>2</sup>, QIU Xiao-ping<sup>1</sup>

1. College of Nuclear Science and Technology, University of South China, Hengyang 421001, China; 2. Centre of Radiotherapy, Jiangxi Cancer Hospital, Nanchang 330029, China

**Abstract: Objective** Toprovide a better experience for theoptimization of intensity modulated radiotherapy (IMRT) plan design by investigating the protective effect of biological equivalent uniform dose optimization algorithm on the normal tissue in IMRT. **Methods** Patients respectively with nasopharyngeal cancer, esophageal cancer and rectal cancer were randomly selected, 20 patients of each. Two plans were respectively designed for each patient to undergo the intensity modulated optimization. The condition limit of biological equivalent uniform dose (EUD) optimization for organs at risk was considered in Plan-EUD group, while the traditional physical optimization was conducted in Plan-noEUD group. The dose limitations of normal tissue in the two plans were statistically analyzed and compared. **Results** After the optimization, the mean dose, average  $V_{30}$ , and average normal tissue complication probability (NTCP) of parotid gland in Plan- EUD group were respectively 2737 cGy, 39.5%, 0.29, while those in Plan-noEUD group were respectively 3087 cGy, 46.2%, 0.38. The comparative results showed the mean dose, average  $V_{30}$ , and average NTCP of Plan-EUD group respectively decreased by 350 cGy, 6.7%, 0.09. Biological EUD optimization had a better protective effect on parotid gland. **Conclusion** Biological EUD optimizationalgorithm greatly increases the edge dose of target volume, improves the conformal index and homogeneity index of target volume, and significantly decreases the dose of normal tissue, creating a better protection for normal tissue.

**Key words:** equivalent uniform dose; intensity modulated radiotherapy; optimization

**【收稿日期】** 2015-10-08

**【基金项目】** 江西省卫生计生科技计划项目(20141125, 20155480)

**【作者简介】** 胡海芹, 男(1985-)硕士, 放射物理工程师, 主要从事肿瘤放射物理及放射剂量学方向研究。E-mail: huseaqin@163.com。

**【通信作者】** 邱小平, 男, 教授, 主要从事医学辐射安全与防护研究, E-mail: nh6651@163.com。

## 前言

随着社会进步及计算机技术的不断发展, 调强放疗已经广泛应用于肿瘤放射治疗中<sup>[1]</sup>。研究表明调强放疗在改善剂量分布及降低正常组织放疗剂量方面有明显优势, 但却增加了正常组织低剂量照射

区域。如何在提高肿瘤控制率的同时进一步降低正常组织的并发症一直是现代放疗研究热点问题。常用的调强放疗计划优化一般是以剂量或者剂量体积等作为物理优化目标函数的,由于其物理优化参数与剂量体积直方图(Dose Volume Histogram, DVH)曲线的感兴趣点的是一一对应关系,因此无法对整条DVH曲线的变化趋势起约束作用<sup>[2]</sup>。而等效均匀剂量(Equivalent Uniform Dose, EUD)函数描述的是结构的功能,可以反映靶区与危及器官受到不均匀剂量照射的生物学效应<sup>[3]</sup>。在物理优化参数基础上配合EUD算法进行调强计划优化,能显著提高靶区剂量均匀性,增加肿瘤控制率,并大幅降低周围正常组织受量。本研究用EUD算法作为靶区及危及器官的目标函数,对不同部位肿瘤靶区的IMRT计划进行优化。通过比较两种不同约束条件的优化结果,评估分析EUD优化法在调强放疗计划优化中的作用。

## 1 材料和方法

### 1.1 对象

随机选取2014年1月到2015年1月江西省肿瘤医院放疗科收治的鼻咽癌、食管癌和直肠癌各20例患者。医生通过CT/MR图像的融合得到需要的肿瘤信息。所有靶区及危及器官勾划均参考文献<sup>[4]</sup>,勾画出相应的GTV、CTV、PTV等病灶区域,脑干、脊髓、腮腺、颞颌关节、眼球、晶体、视神经、视交叉、气管、肺、肾、心脏等危及器官。所有患者心肺功能基本正常,无放疗禁忌证。

### 1.2 方法

最初的生物EUD优化算法EUD计算公式是由线性二次细胞存活曲线推导出的<sup>[5]</sup>,考虑到时间、细胞增殖等因素,表达式较为复杂,不利于计算。后来Niemierko<sup>[6-7]</sup>将其进化为广义的EUD计算公式:

$$EUD = \left( \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N d_i^a \right)^{1/a} \quad (1)$$

式中 $N$ 是一个解剖结构中的体素(Voxel)数目; $d_i$ 是第 $i$ 个体素的剂量; $a$ 是肿瘤或正常组织的生物学特性参数,用于描述剂量体积效应,目前 $a$ 的取值主要依赖于临床经验和实验得到。生物特性参数 $a$ 的取值范围在 $-\infty \sim 20$ 之间<sup>[6-7]</sup>。根据具体是肿瘤或正常组织的特性来决定 $a$ 的取值。(1)当 $a < 1$ 时,适用于肿瘤靶区优化。例如对放射线中度敏感的肿瘤, $a = -5$ ;浸润性强的肿瘤, $a = -20$ ;对“理论上”任何一个剂量冷点就会导致放疗失败的肿瘤, $a = -50$ 。 $a$ 值越小,EUD

值受剂量冷点的影响就越大。(2)当 $a > 1$ 时,用于脊髓、脑干等“串型”的正常组织器官的保护。当 $a$ 在1~20时, $a$ 越大,EUD值受剂量热点的影响越大。(3)当 $a = 1$ 时,用于肺、肝、腮腺等“并型”的正常组织器官的保护。在定义计划设计的优化问题时,设置EUD约束参数条件的基本方法是:对于肿瘤靶区 $a$ 一般取负值进行优化, $a$ 值越小越能避免靶区剂量冷点出现,从而提高靶区剂量均匀性;而对于危及器官和其他正常组织则一般取正值进行相应保护, $a$ 值越大越能避免危及器官内剂量高量热点的出现。

EUD约束条件对计划质量的影响:通过比较直接物理优化与EUD优化计划,观察靶区及危机器官受量影响。如:评价腮腺EUD约束条件对优化质量的影响。评价过程主要分三步:首先,观察横断面、冠状面和矢状面的剂量分布变化情况;其次,观察靶区和危及器官的DVH曲线变化情况;最后,用剂量 $D$ 、 $V_{30}$ 和并发症概率(NTCP)<sup>[8]</sup>等3个指标评价腮腺的受照剂量、体积变化情况。其值根据Lyman模型计算<sup>[9-10]</sup>:

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t \exp(-x^2/2) dx$$

$$\left( t = \frac{[D - D_{50}(v)]}{mD_{50}(v)}, D_{50}(v) = D_{50}(v=1)^{-n} \right) \quad (2)$$

式中 $D_{50}$ 是引起某种损伤的50%并发症所需的剂量; $n$ 是体积效应因子; $m$ 是NTCP剂量效应曲线的斜率。如研究中腮腺的 $D_{50} = 46$  Gy,  $n = 0.7$ ,  $m = 0.18$ <sup>[11]</sup>。

### 1.3 治疗计划设计

采用Pinnacle<sup>3</sup>9.2TPS系统进行IMRT计划设计,采用医科达Precise加速器6 MV X线。Pinnacle的优化模型支持物理参数约束条件和EUD参数约束条件。每一位患者分别设计两种不同约束条件IMRT计划。物理约束条件包括最小剂量、最大剂量、最小剂量体积直方图、最大剂量体积直方图,均匀剂量约束条件包括最小剂量、最大剂量、目标剂量、均匀剂量。每个约束条件可以定义一个代表相对重要性的权重因子。优化模型将优化的目标函数定义为对每个约束条件偏离值的加权,然后采用梯度法求解得到所需强度分布和子野序列。对这60例患者靶区PTV分别进行物理优化和EUD生物优化设计。这些患者计划的临床处方剂量要求完全一致。在达到95%处方剂量的前提下,鼻咽癌患者计划采用9野共面、均分360°机架旋转范围布野;食管癌患者计划采用5野共面设计(0°、35°、160°、200°、310°);直肠癌患

者计划采用俯卧位5野共面设计( $0^{\circ}$ 、 $50^{\circ}$ 、 $105^{\circ}$ 、 $255^{\circ}$ 、 $305^{\circ}$ )<sup>[12]</sup>。在达到95%处方剂量的前提下,首先,采用传统物理参数对靶区及危及器官进行优化得到相应DVH图进行数据分析。然后,在射野方向和子野数目与原计划一致的情况下,以上述60例物理参数约束条件优化的计划为基础,将腮腺、脑干等主要危及器官的物理约束条件增加EUD算法进行约束并重新优化得到新的DVH图像,如脑干 $\text{MAX EuD} \leq 22.5 \text{ Gy}$ 。

#### 1.4 统计学分析

用SPSS13.0统计软件对数据进行录入和分析。将使用EUD和未用EUD两种优化计划中小于95%处方剂量的靶区体积和大于105%处方剂量的靶区体积数据分别进行配对 $t$ 检验分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 鼻咽癌靶区与危及器官对比

20组鼻咽癌患者分别按Plan-EUD与Plan-noEUD优化算法的靶区及危及器官受量,见表1。从表中可以得出:Plan-EUD组靶区中小于95%处方剂量的靶区体积和大于105%处方剂量的靶区体积均明显小于Plan-noEUD组,且靶区均匀性和适形度高。正常组织如脊髓、脑干、左右腮腺、左右颞颌关节平均剂量Plan-EUD组远小于Plan-noEUD组,两者之间具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表1 鼻咽癌病例接受EUD优化(Plan-EUD)与物理约束条件优化(Plan-noEUD)参数比较

Tab.1 Parameters comparison of EUD optimization (Plan-EUD) and physical constraint optimization (Plan-noEUD) for patients with nasopharyngeal cancer

Item	Plan-EUD	Plan-noEUD	P value
Spinal cord (mean/cGy)	2614	2895	0.046
Brain stem (mean/cGy)	2300	2545	0.024
Left parotid (mean/cGy)	2725	3054	0.032
Right parotid (mean/cGy)	2750	3120	0.028
Left TMJ (mean/cGy)	2540	2944	0.048
Right TMJ (mean/cGy)	2620	2860	0.039
> 105% dose target volume(CC)	169	205	0.029
< 95% dose target volume(CC)	95	13	0.021
Minimum target dose (cGy)	6750	6590	0.039

Note: EUD: Equivalent uniform dose; TMJ: Temporo mandibular joint

Plan-EUD组优化后腮腺平均剂量为2737cGy,平均 $V_{30}$ 为39.5%,平均NTCP为0.29,Plan-noEUD组优化后相应值分别为3087 cGy、46.2%、0.38。EUD优化平均剂量下降350 cGy,平均 $V_{30}$ 下降6.7%,NTCP下降0.09,EUD优化明显利于腮腺的保护,见图1。

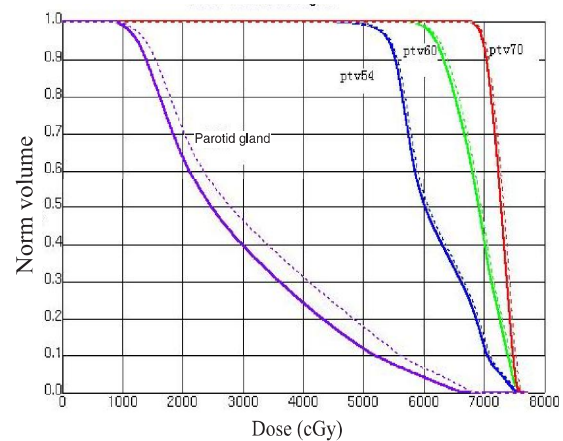


图1 鼻咽癌病例接受EUD优化与物理约束条件优化腮腺DVH比较  
Fig.1 Dose volume histogram comparison of parotid gland between Plan-EUD and Plan-noEUD for nasopharyngeal cancer

### 2.2 食管癌靶区与危及器官对比

20组食管癌患者Plan-EUD与Plan-noEUD优化算法靶区及危及器官的受量,见表2。从表中可以得出:Plan-EUD组小于95%处方剂量的靶区体积和大于105%处方剂量的靶区体积比Plan-noEUD组略大。正常组织如脊髓、肺和心脏等平均剂量两组相差不多,两者之间没有统计学意义( $P > 0.05$ )。

表2 食管癌病例接受EUD优化与物理约束条件优化参数比较

Tab.2 Parameters comparison of Plan-EUD and Plan-noEUD for esophagealcancer

Item	Plan-EUD	Plan-noEUD	P value
Spinal cord (mean/cGy)	2140	2324	0.560
Lung (mean/cGy)	1100	1200	0.150
Heart (mean/cGy)	2200	2386	0.080
>105 %dose target volume(CC)	89	76	0.350
< 95% dose target volume(CC)	8.9	13.5	0.560
Minimum target dose (cGy)	5750	5590	0.039

### 2.3 直肠癌靶区与危及器官对比

20组直肠癌患者分别接受Plan-EUD与Plan-noEUD优化算法的靶区及危及器官受量,见表3。从

表中可以得出:Plan-EUD组小于95%处方剂量的靶区体积和大于105%处方剂量的靶区体积均明显小于Plan-noEUD组,靶区均匀性和适形度高。正常组织如膀胱、左右股骨头平均剂量Plan\_EUD组远小于Plan\_noEUD组,两者之间具有统计学意义( $P<0.05$ )。

表3 直肠癌病例接受EUD优化与物理约束条件优化参数比较  
Tab.3 Parameter comparison of Plan-EUD and Plan-noEUD for rectum cancer

Item	Plan-EUD	Plan-noEUD	P value
Bladder (mean/cGy)	4097	4400	0.042
Left femoral head (mean/cGy)	2090	2582	0.033
Right femoral head (mean/cGy)	2111	2683	0.046
>105% dose target volume(CC)	7.6	10.3	0.019
<95% dose target volume(CC)	5.9	8.9	0.038
Minimum target dose (cGy)	5695	5750	0.490

### 3 讨论

通过两个计划的比较,我们发现使用了EUD条件的计划比未用比条件的计划靶区均匀性及适形度更高,其小于95%处方剂量靶区体积和大于105%处方剂量的体积均比没有使用EUD生物优化的小,靶区的最小剂量有所提高,靶区的整体平均剂量有所提升,而危及器官的剂量的没有明显变化。本文结果显示,EUD的使用对头颈部及腹部肿瘤的效果较为明显,这主要是因为EUD优化描述的是结构的功能,即生物体积效应具有严格生物学背景<sup>[13-14]</sup>,可更好模拟生物效应,在一定程度上可反映出肿瘤控制率及正常组织并发症的多少<sup>[15]</sup>。在头颈部及腹部肿瘤中,靶区的位置与危及器官重叠部分较少,而且从EUD的计算公式中可以发现,EUD对于小体积器官的使用效果更为明显。尤其对腮腺的平均受量有明显减少,EUD的使用大大降低了危及器官的受量,对于腮腺的保护有重大意义。通过EUD优化设置的IMRT计划能够在保持靶区剂量不受损失、其他危及器官剂量不变的前提下,使腮腺的平均剂量和 $V_{30}$ 明显降低,对降低腮腺正常组织并发症发生概率、提高患者生存质量具有重要意义,也为靶区加量提供了空间<sup>[3]</sup>。对于胸部肿瘤来讲,危及器官如肺、心脏的体积都比较大,靶区与危及器官有重叠,而且射野角度的选择使得EUD的优化效果不是特别明显。在物理条件优化的基础上对于靶区加入EUD的优化条

件, $\alpha<0$ 时能使靶区的整体剂量提高,均匀性更好,能够减少靶区的冷点,增加对靶区的控制,但是一般调强方法优化条件都为物理约束条件,每个约束条件只能对DVH上的一个点起作用,而不能对整个靶区体积起约束作用。优化结果可能导致靶区中有一个或几个剂量冷点存在,而往往由于这几个冷点导致肿瘤的未控制或者复发。优化结果如果靶区中有高剂量点,且高剂量点又恰恰落在危及器官上也是很危险的,而EUD的使用可明显降低高剂量进一步加强对危及器官的保护。因此,我们在做计划时应在物理约束条件下配合使用EUD<sup>[16]</sup>,使靶区的均匀性<sup>[17]</sup>更好,同时加强对危及器官的保护。

### 【参考文献】

- [1] 张怀文, 邓益杰, 丁生苟, 等. 左侧乳腺癌根治术后两种常用放疗计划剂量学比较[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(12): 964-968. ZHANG H W, DENG Y J, DING S G, et al. Dosimetric comparison of two common intensity modulated radiotherapy for left breast cancer receiving post-mastectomy[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Control, 2015, 22(12): 964-968.
- [2] 戴相昆, 杨丰蔚, 杜镭, 等. 等效均匀剂量优化法在宫颈癌调强计划中的应用[J]. 中国医学物理学杂志, 2015, 32(2): 290-293. DAI X K, YANG F W, DU L, et al. Application of equivalent uniform dose in intensity-modulated therapy plan optimization for cervical cancer[J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2015, 32(2): 290-293.
- [3] 乐文友, 戴建荣, 高黎. 鼻咽癌调强放疗等效均匀剂量优化方法对腮腺的保护作用[J]. 中华放射肿瘤杂志, 2006, 15: 484-488. LE W Y, DAI J R, GAO L. Protective effect of equivalent dose optimization method for nasopharyngeal carcinoma with intensity modulated radiation therapy [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2006, 15: 484-488.
- [4] 易俊林, 高黎, 徐国镇, 等. 鼻咽癌调强放射治疗靶区勾画-中国医学科学院肿瘤医院经验总结[J]. 肿瘤防治与治疗, 2011, 24(3): 157-164. YI J L, GAO L, XU G Z, et al. The outline of the target area of nasopharyngeal carcinoma intensity modulated radiation therapy-a summary of the experience of the Chinese Academy of Medical Sciences [J]. Tumor Prevention and Treatment, 2011, 24(3): 157-164.
- [5] 杨瑞杰, 戴建荣, 胡逸民. 调强放射治疗的计划优化[J]. 中国医疗器械信息, 2005, 11: 13-16. YANG R J, DAI J R, HU Y M. Optimization of the intensity modulated radiation therapy [J]. China Medical Device Information, 2005, 11: 13-16.
- [6] NIEMIENKO A. Reporting and analyzing dose distribution: a concept of equivalent uniform dose[J]. Med Phys, 1997, 24: 103-110.
- [7] NIEMIENKO A. A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD)[J]. Med Phys, 1999, 26: 1100.
- [8] EMMA T, OLIVIER C, MARC L K. Benefit of using biologic parameters (EUD and NTCP) in IMRT optimization for treatment



- of intrahepatic tumors[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62: 571-578.
- [9] 胡逸民. 三维剂量计算模型和治疗方案优化[M]//. 肿瘤放射物理学. 北京: 原子能出版社, 1999: 487-526.
- HU Y M. Three dimensional dose calculation model and optimization of treatment plan [M]. *Tumor radiation physics*. Beijing: Atomic Energy Press, 1999: 487-526.
- [10] WU Q, MOHAN R, NIEMIERKO A, et al. Optimization of intensity modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose[J]. *Int Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52: 224-235.
- [11] THIEKS C, BORTFELD T, NIEMEIERKO A, et al. Form physical dose constraints to equivalent uniform dose constraints in inverse radiotherapy planning[J]. *Med Phys*, 2003, 30: 2332-2339.
- [12] 赵永亮, 储开岳, 吴建亭. 等效均匀剂量优化方法对肿瘤调强放疗计划中危及器官保护的研究[J]. *肿瘤研究与临床*, 2013, 25: 472-474.
- ZHAO Y L, CHU K Y, WU J T. Study on the equivalent uniform dose optimization method for the protection of the organs in the plan of tumor intensity modulated radiotherapy [J]. *Tumor Research and Clinic*, 2013, 25: 472-474.
- [13] 姚升宇, 陈旭明, 胡哲恺, 等. 等效均匀剂量优化方法对提高靶区均匀度的作用[J]. *中国医学物理学杂志*, 2011, 28: 2601-2608.
- YAO S Y, CHEN X M, HU Z K, et al. Effect of equivalent uniform dose optimization method on improving the uniformity of target region [J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2011, 28: 2601-2608.
- [14] 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: 1711-1721.
- [15] 王鑫, 何少琴. 精确放疗所面对的生物问题[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2006, 13: 10-13.
- WANG X, HE S Q. Biological problems in the face of accurate radiotherapy [J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Control*, 2006, 13: 10-13.
- [16] GRENNER- SARGISON G, ZAVOGORODNI S. EUD- based radiotherapy treatment plan equivalent: incorporating physical and Monte Carlo statistical dose uncertainties [J]. *Phys Med Biol*, 2005, 50: 4097-4109.
- [17] ALLEN L X, WANG J Z. Dose escalation in permanent brachy-therapy for prostate cancer: dosemetric and biological considerations[J]. *Phys Med Biol*, 2003, 48: 2753-2765.

(上接 161 页)

- [6] HAGIHIRA S, TAKASHINA M, MORI T, et al. Practical issues in bispectral analysis of electroencephalographic signals[J]. *Anesth Analg*, 2001, 93(4): 966-970.
- [7] JOHANSEN J W, SEBEL P S. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring[J]. *Anesthesiology*, 2000, 93(5): 1336-1344.
- [8] MORIMOTO Y, HAGIHIRA S, KOIZUMI Y, et al. The relationship between bispectral index and electroencephalographic parameters during isoflurane anesthesia[J]. *Anesth Analg*, 2004, 98(5): 1336-1340.
- [9] 于布为. 麻醉深度监测进展[J]. *中国医疗器械信息*, 2005(6): 5-10.
- YU B W. Anesthesia depth monitoring progress[J]. *China Medical Devices Information*, 2005(6): 5-10.
- [10] 官方勇, 李章勇. 麻醉深度监测技术[J]. *生物医学工程学杂志*, 2009(1): 211-215.
- GUAN F Y, LI Z Y. Depth of anesthesia monitoring technology [J]. *Journal of Biomedical Engineering*, 2009(1): 211-215.
- [11] 胡广书. 数字信号处理-理论, 算法与实现[M]. 2版. 北京: 清华大学出版社, 2003.
- HU G S. Digital signal processing theory, algorithms and implementation[M]. 2nd ed. Beijing: Tsinghua University Press, 2003.